

TEHNOLOŠKE ZABILJEŠKE



Uređuje: Dušan Ražem

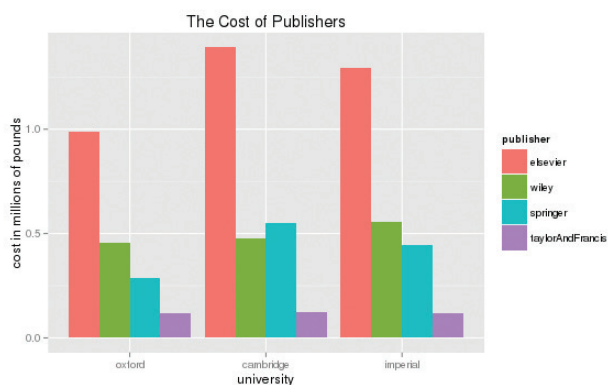
Javna potpora monopolima znanstvenih izdavača

Sve je izrazitiji osjećaj da je svjetska akademska produkcija skrenula. Richard Horton, urednik britanskog medicinskog časopisa *The Lancet*, napisao je početkom godine: Optužbe protiv znanosti su opravdane: mnogo znanstvene literature, gotovo polovina, možda jednostavno nije istinita. Bolesna od rada na malim uzorcima, sićušnih učinaka, nevaljanih istraživačkih analiza i sramotnih sukoba interesa, opsjednuta traganjem za pomodnim trendovima sumnjive važnosti, znanost je skrenula u mrak.

Problem nije sasvim nov; često se citira tvrdnja da statističke i metodološke zablude rezultiraju zastrašujućom činjenicom: većina objavljenih istraživačkih rezultata je lažna. Među istinitima preostaje otvoreno pitanje koliko ih je korisno. Posljedice zabludjele znanosti su ozbiljne. Na primjer, u biomedicinskim znanostima George Poste uočio je nerazmjernost između više od 1 500 000 članaka u kojima se obrađuju tisuće proglašanih biomarkera i manje od 100 njih koji su ovjereni za rutinsku kliničku upotrebu.

Čest odgovor na ovu zabrinutost je pojačanje napora da se znanost učini ponovljivom i da se smanje predrasude. To su vrijedna, korisna i ispravna nastojanja. Međutim, ona se često javljaju "nizvodno" od izvora problema i njihovih dubljih uzroka. Veći problemi na razini institucija i struktura povezani su s organizacijom, proizvodnjom i nagrađivanjem znanstvenog rada. Problem ima mnogo lica, ali ovdje ćemo istaknuti samo jedan od strukturnih čimbenika: poslovni vid akademskog objavljivanja.

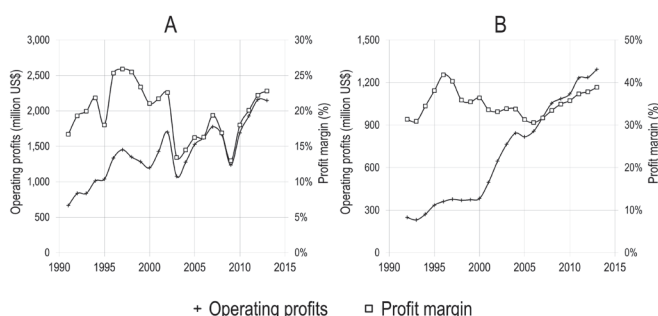
Iako se većina znanstvenih istraživanja u akademskim ustanovama plaća novcem poreznih obveznika, sveučilišta plaćaju pretplatu akademskim izdavačima da bi mogli preuzimati i čitati izvješća koja su rezultat tih istraživanja. Tako je javnost primorana, ne samo da podupire istraživanja nego i poslove oko njih. Temeljem Zakona o slobodi informiranja autor ovih redaka podnio je zahtjev nekim glavnim sveučilištima u Ujedinjenom Kraljevstvu da bi saznao koliko su potrošili na akademske izdavače u 2014. godini. Glavni izdaci sveučilišta u Oxfordu, Cambridgeu i Imperial Collegeu u Londonu prikazani su na slici 1.



Slika 1 – Troškovi izdavača (u milijunima funti)

Elsevier, na primjer, dobiva oko milijun funti godišnje po sveučilištu, i to samo od ova tri sveučilišta u UK-u. Drugi dobiveni podatci pokazuju da sveučilišta King's College London i University College London troše svake godine više od 3,3 milijuna funti na akademske izdavače. Pomnožite to s brojem glavnih europskih sveučilišta i dobit ćete predodžbu koliko europska javnost plaća izdavačima da opskrbljuju sveučilišta s proizvodima čiju je proizvodnju ta ista javnost već platila.

Posao je unosan – za nekolicinu bogatih. Istraživači na Sveučilištu u Montrealu nazvali su ga Oligopol Akademskih Izdavača. Kao dio svog opsežnijeg rada, prikupili su podatke o kretanju profita Elseviera, koji su prikazani na slici 2.



Slika 2 – Ukupni prihod i novostvorena vrijednost za: (A) Reed-Elsevier kao cjelinu; i (B) Znanstveni, tehnički i medicinski odjel

Autori opažaju da ostvareni profit stavlja akademske izdavače na razinu usporedivu s Pfizerom (42 %), Kineskom industrijskom i trgovačkom bankom (29 %) i Hyundai Motorsom (10 %), koji su najprofitabilnije tvrtke u farmaceutskoj industriji, bankarstvu i automobilskoj industriji.

Djelomičan razlog za ove profite leži u tome da proizvođači (znanstvenici) proizvoda (znanje) predaju svoj proizvod izdavačima zabadava samo da bi bio preprodan široj zajednici koja se ne može boriti protiv cijena oligopola. Štoviše, u našem sustavu proizvodnje i širenja znanja proizvođači se takmiče da izdavači prihvate njihove javno financirane proizvode, a mi smo još učinili da im od toga zavise i karijere.

Mnogi drugi strukturni čimbenici utiču na način suvremene znanstvene proizvodnje. Javna potpora privatnim tvrtkama koje izvlače korist od masovne proizvodnje studija "na malom broju uzoraka, sa sićušnim učincima, s nevaljanim istraživačkim analizama i sramotnim sukobima interesa, ... koje su opsjednute traganjem za pomodnim trendovima sumnjive važnosti" samo je jedan od njih. Poboljšanja načina na koje se izvode suvremena znanstvena istraživanja trebala bi biti nešto više od poziva na ponovljivost i prozornost. Moramo reorganizirati načine na koje se znanost proizvodi, vrednuje, raspodjeljuje i financira. Još je mnogo posla pred nama.

Izvor: *Filipe Gracio*, National Health Service i King's College London, blog od 19. 7. 2015.

Koliko znanstvenika treba da bi se napisao članak?

Francuz po imenu Georges Aad mogao bi biti najistaknutije ime u fizici čestica. U manje od deset godina, dr. Aad, koji živi u Marseillesu, pojavio se kao prvi autor 458 znanstvenih radova. Nitko ne zna koliko znanstvenika treba angažirati da bi se zamijenila sijalica, ali 5154 znanstvenika našla su se ove godine kao koautori jednog rada iz fizike, čiji je dr. Aad prvi autor. Svoju znanstvenu slavu on duguje abecednom redu. Gotovo svaki rad autora "G. Aad i dr." ima toliko koautora da su odlučili da se uvijek potpisuju abecednim redom. Njihov rad, koji je nedavno objavljen u časopisu *Physical Review Letters*, ima 24 stranice s imenima autora po abecednom redu, a predvodi ih dr. Aad. Nemoguće je utvrditi koliki je doprinos svakog pojedinog koautora.

"U osnovi, momak je dobio akademsku lutriju" kaže Vincent Larivière, profesor informacijskih znanosti na Sveučilištu u Montrealu, koji se bavi istraživanjem znanstvenih komunikacija.

Od Aada do Zoccolija, fizičari koji eksperimentiraju s Velikim sudaračem hadrona (Large Hadron Collider – LHC) u CERN-u primjer su ubrzanog trenda u znanosti – porasta broja koautora. Prema bazi podataka Web of Science, koju izdaje Thomson Reuters, od 2009. broj radova s više od 1000 koautora znatno je porastao. Neprestano proširivanje mreže koautorstva na sve koji to zaslužuju dovelo je do toga da se neki znanstvenici šale da broj svojih koautora mjere u "kiloautorima".

Rad o rijetkom raspadu čestica objavljen u časopisu *Nature* ranije ove godine imao je toliko koautora – oko 2700 – da je časopis objavio da nema mjesta za sva imena u tiskanom izdanju. I ne radi se samo o fizici. Godine 2003. prvo potpuno očitavanje ljudskog genoma objavljeno je u radu s 272 koautora. Već proteklog lipnja trebalo je 1014 koautora da bi se dokumentirala manja sekvenca gena voćne mušice nazvana *Element Muller F*. Kružila je šala da je svatko tko je ikada vidio voćnu mušicu postao koautor.

Eksplozivni porast koautora ima niz uzroka, a jedan od njih je da pokusi postaju sve složeniji. Međutim, znanstvenici kažu da masovno koautorstvo otežava utvrđivanje tko je što učinio i tko zaslužuje stvarnu zaslugu za prodor – ili sramotu za loše vladanje. U pitanju je više od taštine. Recenzirani znanstveni radovi imaju značajnu težinu kod odlučivanja o zapošljavanju, promaknuću i statusu. "Autorstvo je postalo toliko važno zato jer se vrednovanje zasniva na broju radova na kojima je netko koautor" kaže Dr. Larivière. Obično položaj prvog autora donosi najveći prestiž jer se smatra da je ta osoba najviše doprinijela istraživanju. Posljednji autor obično je stariji znanstvenik koji je nadzirao rad.

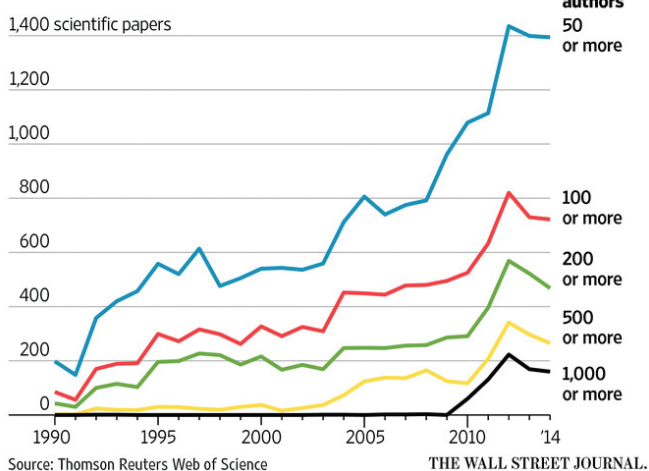
I prije nego što su dr. Aad i njegovi kolege usvojili abecedni redoslijed, bilo je neuobičajenih pristupa rangiranju koautora. Koautori rada u *Journal of Animal Ecology* iz 1974. rangirali su svoje doprinose prema rezultatima turnira u kriketu koji su odigrali, kao što su priznali u fusnoti. Autori rada u časopisu *Molecular Ecology* iz 1998. poredali su koautore prema tome koliko je koji od njih bio blizu odluci o izboru u trajno zvanje.

Sada, međutim, sami brojevi sile znanstvenike da iznalaze nove načine praćenja. Neki istraživači razvijaju softver da bi odgonetnuli znanstvene zasluge pojedinih koautora. "Izazovi su prilično veliki" kaže Marica McNutt, glavna urednica časopisa *Science*. "Prosječni broj koautora čak i na tipičnim radovima se udvostručio".

Između oko 24 000 znanstvenih časopisa koji objavljuju recenzirane radove mnogi zahtijevaju da svi koautori pročitaju i odobre rukopis i da svaki navede svoj doprinos. Što je još važnije, od njih se traži da budu "odgovorni za sve vidove rada" kako određuju standardi što ih je razvio Međunarodni odbor izdavača medicinskih časopisa (International Committee of Medical Journal Editors). Neki časopisi insistiraju na određivanju "jamca" koji preuzima formalnu odgovornost za vjerodostojnost rada.

Credit Inflation

More and more scientists are sharing credit as co-authors on research papers, with a sharp increase in reports whose author counts exceed 1,000 people.



Slika 3 – Inflacija autorstva (sve više znanstvenika dijeli zasluge za koautorstvo znanstvenih radova, s naglim porastom broja radova s više od 1000 koautora)

Neki se pak znanstvenici trude da podrivaju postupke koje nameće sustav. Matematičar Jack Hetherington s Državnog sveučilišta Michigan objavio je 1975. članak iz fizike niskih temperatura u časopisu *Physical Review Letters* s F. D. C. Willardom. Tek poslije nekoliko godina njegovi kolege shvatili su da je koautor zapravo mačak, kad je dr. Hetherington počeo slati separate rada potpisane s otiskom šape.

U istom duhu, Shalosh B. Ekhad sa Sveučilišta Rutgers objavio je 32 recenzirana rada u znanstvenim časopisima s koautorom Doronom Zeilbergerom. Pokazalo se da je Shalosh B. Ekhad zapravo prijevod na hebrejski broja i modela osobnog računala koje rabi dr. Zeilberger. "Računalo je od tako velike pomoći i tako često", kaže dr. Zeilberger.

No ne shvaća svatko te šale olako. Imunologinja Polly Matzinger s Nacionalnog instituta za alergijske i zarazne bolesti u SAD-u stavila je svog psa, Galadriela Mirkwooda, kao koautora na rad koji je poslala u *Journal of Experimental Medicine*. "Zapanjilo me da je rukopis prošao cijeli urednički postupak, a da nitko nije ništa posumnjao" rekla je dr. Matzinger. Kad je urednik saznao da je koautor objavljenog rada afganistanski pas, bio je bijesan, sjeća se ona.

Fizičari su otvoreniji. Sir Andre Geim sa Sveučilišta u Manchesteru i dobitnik Nobelove nagrade za fiziku 2010. naveo je da je njegov koautor na radu objavljenom 2001. u časopisu *Physica B* neki H. A. M. S. ter Tish. Urednici nisu ni trepnuli kad je otkriveno da je to zapravo kućni ljubimac, hrčak (engl. *hamster*). "Nedužna šala", rekao je urednik Reyer Jochemsen sa Sveučilišta u Leidenu. "Fizičari očito imaju bolji smisao za humor nego biolozi", rekao je dr. Geim.

Neki znanstvenici sumnjaju da je "Aad" stvarna osoba. Njegovo ime se nalazi na popisu od nekoliko tisuća istraživača koji upotrebljavaju detektor čestica ATLAS uz LHC. Neki nagađaju da su znanstvenici izmislili to ime da bi izbjegli rasprave o tome tko je među korisnicima ATLASA najzaslužniji da bude prvi autor na znanstvenim radovima. Pretrage na Googleu pružaju malo informacija o nekome tko tako puno objavljuje. Na području koje je poznato po potrazi za "Božjom česticom" (engl. "*God particle*"), izgovor njegovog punog imena, G. Aad, kako se obično navodi,

izaziva sumnju. "Ljudi me pitaju", kaže dr. Aad, "postojite li vi zapravo?"

Izvor: Robert Lee Hotz, sciencejournal@wsj.com
Preneseno iz Wall Street Journal

Nedostatak stručnosti je prepreka prihvaćanju kontinuirane sinteze aktivnih farmaceutskih sastojaka

Unatoč nekolicini značajnih investicija u kontinuirane proizvodne pogone od strane farmaceutskih tvrtki, kao što su Vertex Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline i Novartis (1), usvajanje protočne kemije za komercijalnu proizvodnju aktivnih farmaceutskih sastojaka (Active Pharmaceutical Ingredient – API) tek je u početnoj fazi. FDA ohrabruje uvođenje kontinuirane proizvodnje od 2004., ali još uvijek nedostaju specifični naputci te agencije, kao i drugih regulatornih tijela širom svijeta. Prijašnja povjerenica FDA Margaret Hamburg (1) i ravnateljica Centra za evaluaciju i istraživanje lijekova, Janet Woodcock (2) odlučno su se zalagale za kontinuiranu proizvodnju, osobito u svjetlu predloženog Zakona o lijekovima za 21. stoljeće. Ovaj zakon zahtijeva da FDA podrži razvoj i primjenu kontinuirane proizvodnje lijekova i bioloških preparata kao jednog od nekoliko pristupa koji bi imao ubrzati razvoj lijekova i njihovo stavljanje na tržište (3). Međutim, osim nedostatka obuhvatnih regulatornih naputaka, i oskudica industrijskog kadra s iskustvom u protočnoj kemiji predstavlja zapreku brzom usvajanju kontinuiranih tehnologija.

Rani usvojitelji i brzi sljedbenici guraju promjenu

"Dok se industrija u cjelini nalazi na ranom stupnju prihvaćanja protočne kemije za proizvodnju malih molekula aktivnih farmaceutskih sastojaka, rani usvojitelji i brzi sljedbenici ne samo da shvaćaju da je protočna kemija budućnost proizvodnje nego i vjeruju da je mogu učinkovito primijeniti", procjenjuje Tim Jamison, profesor kemije i budući rukovodilac odjela na Massachusetts Institute of Technology (MIT) i generalni direktor nove tvrtke Snapdragon Chemistry, posvećene podupiranju sinteze u kontinuiranom protoku. "Kada ove tvrtke konačno shvate mnoge prednosti protočne kemije, kao što su smanjenje radnih troškova, smanjenje potrebne površine i smanjenje kapitalnih ulaganja, zajedno s poboljšanom učinkovitošću procesa, kontrolom i kvalitetom proizvoda, investitori će modificirati svoja očekivanja i zahtijevat će ove dodatne vrijednosti od industrije u cjelini. Ostatak industrije morat će se boriti da ne zaostane, a rani usvojitelji i brzi sljedbenici požet će nagrade za svoja napredna djelovanja. Tada će se cijela industrija – da bi ostala konkurentna – usmjeriti na protočnu tehnologiju".

Prema Peteru Poechlaueru, rukovodiocu inovacija u Patheonu, u većini velikih farmaceutskih tvrtki oformljene su radne skupine sa zadaćom da demonstriraju uspješne primjene protočnih procesa. Dominique Roberge, voditeljica kemijskih tehnologija u Lonza Pharma & Biotech slaže se da je protočna kemija postala prihvaćena tehnologija za proizvodnju malih molekula, uglavnom za razvoj novih kemijskih reakcija koje se nisu mogle izvoditi u radu u šaržama, te da bi se smanjili troškovi i kapitalna ulaganja zahvaljujući intenziviranju procesa. "Ovi projekti su značajno bolje usredotočeni i omogućavaju bolje razumijevanje što se sve može postići pomoću protočne kemije. Rezultat toga je da smo odmakli od pukih studija izvodivosti i sada možemo vrednovati projekte koji su zreliji za prijenos tehnologije i prijelaz na industrijsko mjerilo".

"Odluka da se razvija neki korak kao protočni postupak je oportunistička i može biti motivirana brzinom koju pruža rani razvoj, potrebom za glatko uvećanje mjerila opasnih reakcija i/ili uštedama na investiciji za novi lijek čija je budućnost još nesigurna", kaže Poechlauer. Osim toga, ovi kriteriji odnose se na pojedinačne stupnjeve višestupanjskih farmaceutskih sinteza i zato su hibridni postupci, koji kombiniraju kontinuiranu proizvodnju i

proizvodnju u šaržama najuobičajeniji; malo je tvrtki razvilo od početka do kraja kontinuirane sinteze farmaceutika u kojima se obavljaju proizvodnja supstancije i formulacija lijeka.

"Kontinuirana protočna proizvodnja nalazi se u sličnom položaju u kojem je tehnologija sušenja raspršivanjem (spray drying) bila prije 10 – 15 godina. Mnogo obećava, ali mora još sazreti", kaže Patrick Kaiser, glavni istraživač SAFC-a. On vjeruje da će, kao u slučaju sušenja raspršivanjem, jasna komercijalna perspektiva, i još važnije, jasna regulatorna perspektiva, privući više početnika. Kaiser očekuje da će se pojaviti i ograničenja potpunom prihvaćanju jer se neki sustavi lakše prilagođavaju kontinuiranoj proizvodnji, a za druge ona ima manje smisla. "Rukovodioci moraju izići na kraj s proturječnostima proizvodnje da bi išli naprijed i osigurali konkurentnost na tržištu", zaključuje Kaiser.

Pozitivna indikacija za budućnost protočne kemije

Pozitivna indikacija za budućnost protočne kemije je njezina rastuća upotreba različitih tipova reakcija i operacija separacije i pročišćavanja. Protočni procesi omogućavaju bolji nadzor nad prinosima i selektivnošću što, prema Robergeu, izravno utječe na pročišćavanje i odjeljivanje. "Najbolji pristup je razviti novi proces koji vodi do značajnog poboljšanja sintetskog puta, ali ne bi radio u tradicionalnom šaržnom postupku", komentira on. Njegovi primjeri uključuju razne reakcije oksidacije (s molekulskim kisikom ili vodikovim peroksidom), kemiju azida i reakcije uz visoke temperature/visoke tlakove koji se mogu postići pomoću mikrovalova.

Jamison dodaje da je upotreba protočne kemije za fotokemijske i elektrokemijske reakcije također zanimljiva jer je ove vrste reakcija obično teško izvoditi i kontrolirati, a njihov prijenos iz laboratorijskog u pilotsko ili proizvodno mjerilo predstavlja pravi izazov. S druge strane, one otvaraju značajne mogućnosti da se postignu potpuno novi kemijski putovi i uvelike ubrzaju sadašnji. "Upotrebljavajući protočnu kemiju da bi se postigla bolja kontrola, predvidljivost i sposobnost prijelaza na veće mjerilo za ove vrste reakcija kemičari mogu povećati njihovu uporabljivost, što će u konačnici dovesti do značajnog napretka i šireg prihvaćanja u farmaceutskoj industriji", kaže Jamison.

Integracija reakcija kemijske sinteze u protočnom postupku s povećanjem raznolikosti operacija razrađenih u protočnom postupku, kao što su kontinuirana ekstrakcija, membranski procesi te kristalizacija i odvajanje krutina također je važno, prema Poechlaueru. On primjećuje da se paralelno s time razvija analitička instrumentacija s dovoljno kratkim vremenom odziva, što omogućava učinkovitu kontrolu ovih procesa.

Da bi se postigla široka primjena protočne kemije, prema Robergeu, potrebno je razviti protočne reaktore za sve tipove reakcijskih brzina i faza (npr. kapljevito – kapljevito, čvrsto – kapljevito, itd). U tu svrhu Lonza je već razvio impulsni spiralni reaktor za reakcije tipa kapljevito – kapljevito i učinkovit sustav protiv začepljenja koji se zasniva na ultrazvučnoj tehnologiji. Roberge ocjenjuje da će stvarne inovacije konačno napraviti nekoliko ključnih igrača na tržištu koji imaju dovoljno iskustva i infrastrukturu da bi optimizirali višestruke reakcijske mehanizme.

Nedostatak stručnosti

Prema Jamisonu, nedostatak znanstvenog talenta i stručnosti potrebnih za primjenu protočne tehnologije možda je najveća zapreka bržem prihvaćanju protočne kemije za sintezu malih molekula API-ja. "Ne možete jednostavno tražiti od sadašnjih kemičara da počnu raditi s protočnom tehnologijom. To je kao da biste tražili od saksofonista da svira obou. Iako su oba instrumenta puhačka, saksofon se koristi jednim piskom a oboa s dva. Saksofonist može postati oboist, ali to ne ide automatski; treba učiti, a to traje. Trenutačno se protočna kemija ne podučava na većini sveučilišta. Nedostatak stručnosti osjećać će se na ovom

području dok se situacija ne promijeni. Dugoročno, zahtjevi industrije ubrzo će se promijeniti, ali do njih neće doći odmah. Treba računati da će postojati kratkotrajno ili manje kratko razdoblje nedostatka stručnih ljudi”, kaže Jamison.

Rhony Aufdenblatten, voditelj razvoja malih molekula u Lonza Pharma & Biotech, slaže se da protočna kemija ostaje specijalizirana tehnologija zato jer zahtijeva specifična tehnička znanja, koja se stječu samo tijekom godina rada u proizvodnji različitih kemijskih proizvoda. “Ključni izazov bilo je za koji razvoj malih molekula je uvećanje skale iz laboratorijskog u industrijski proces. Uvećavanje skale skopčano s protočnom kemijom mogu provesti samo iskusni igrači koji su se okušali s raznim kemijama i postupcima,” smatra on.

Poechlauer nije uvjeren da je područje kontinuirane proizvodnje samo za stručnjake, ali on također vjeruje i da ovakva percepcija sigurno utječe na odluke o prihvaćanju tehnologije. Konačno, on vjeruje da će potražnja za glavnim rukovodiocima, koji su se dokazali u kontinuiranoj proizvodnji, rasti kako budu rasli zahtjevi za ovom tehnologijom.

Regulatorni i infrastrukturni problemi

Preostala dva čimbenika koji utječu na brzinu prihvaćanja protočne kemije za sintezu API-ja uključuju nedostatak jasnih regulatornih smjernica i postojeću proizvodnu infrastrukturu koja se zasniva na radu u šaržama. Iako predstavnici FDA javno podupiru kontinuiranu proizvodnju u farmaceutskoj industriji, s regulatornog gledišta tek treba razviti jasne, usklađene smjernice, koje bi prihvatila razna regulatorna tijela, a to bi olakšalo razvoj kontinuiranih proizvodnih putova na način koji jamči usklađeno praćenje/reguliranje njihovih izlaznih proizvoda, smatra Jamison. Osim toga, iako broj protočnih postupaka prijavljenih nadzornicima raste unatoč ovom nedostatku jasnoće, Poechlauer primjećuje da nadzornici imaju malo iskustva s nadzorom kontinuiranih postupaka.

Međunarodna konferencija za usklađenje (The International Conference on Harmonization – ICH) mogla bi biti korisna za donošenje međunarodnih smjernica. U stvari, kontinuirana proizvodnja bit će u žiži zanimanja ove organizacije tijekom sljedeće godine, godine i pol.

Utjecaj postojećih postrojenja za rad u šaržama manje je otvoren. Tvrtke s neiskorištenim kapacitetima za rad u šaržama morale bi naći dodatnu motivaciju za investicije u protočnu kemiju u velikom mjerilu da bi se nadvladala dodatna kapitalna ulaganja u protočnu opremu. Profit od 2 do 3 % neće biti dostatan; Aufdenblatten misli da se moraju razmotriti i niže cijene robe, sigurniji postupci i mogući prodori u tehnologiji.

Postojeća oprema nalazi se u različitim fazama svoje zrelosti i novi kapaciteti, bez obzira da li oni za rad u šaržama ili za kontinuiran rad, mogli bi se prirodno uspostavljati, gdje bi se kontinuirana postrojenja gradila umjesto postrojenja za rad u šaržama. Dodatno, kontinuirana postrojenja zauzimaju 10 do 100 puta manju površinu od postrojenja za rad u šaržama iste produktivnosti. Zato su kapitalna ulaganja manja, što bi moglo skrenuti ekonomsku analizu u korist odluke da se brojna postrojenja za rad u šaržama zatvore.

Izgled krivulje koja opisuje razvoj procesa također treba uzeti u obzir. Upotreba protočne kemije ranije u razvoju lijeka zahtijeva da izumitelj i voditelj proizvodnje budu spremni za primjenu kontinuiranih sustava u svom radu na razvoju procesa. To bi moglo značiti razvoj početnog rada u šaržama, podržavanog protočnim postupkom druge generacije, možda i oba istodobno, ako je lijek na ubrzanom postupku odobrenja, što nije mali pomak u današnjem poslu razvoja lijekova, u kojemu brzo dolazi do neuspjeha. Razvojne tvrtke općenito ne vole previše ulagati u proizvodnju dok dobri klinički podatci ne pokažu da je proizvodnja većeg obima isplativa. Nažalost, predugo čekanje na razvoj

kontinuiranog postupka komplicira regulatornu strategiju tvrtke i predstavlja dodatnu komplikaciju zbog različitih profila nečistoća koje se javljaju u različitim procesima proizvodnje. Najbolja strategija protiv ovog izazova, prema Kaiseru, je da stručnjaci s iskustvom u protočnoj kemiji rano u razvoju procijene koji kontinuirani sustavi obećavaju najbolje rezultate.

Primjena protočne kemije od početka do kraja

Jamisonova tvrtka Snapdragon Chemistry pomaže proizvođačima lijekova da primjenjuju protočnu proizvodnju od početka do kraja. Uz potporu znanstvenog savjeta, u kojemu se nalaze uvaženi profesori kemije i kemijskog inženjerstva s MIT-a Steve Buchwald i Klavs Jensen, tvrtka nudi vrednovanje cijelih skupina molekula da bi se prepoznale one s najvećim potencijalom prije uvođenja protočne kemije. Nudi se postavljanje organske sinteze na protočni put od početka do kraja, zajedno s izborom, projektiranjem i razvojem kontinuiranih reaktora od laboratorijskog do proizvodnog mjerila. Snapdragon Chemistry već je sklopio partnerstva s ponudačem usluga za otkrivanje potencijalnih lijekova Paraza Pharma i proizvođačem opreme Zaiput Flow Technologies, kako bi se najinventivnija i najučinkovitija rješenja protočne kemije približila korisnicima.

Kapacitet kontinuirane proizvodnje SAFC-a iznosi 1 do 50 kg/dan a trenutačno se proizvode monomeri, reagensi i gradivni blokovi za primjene u farmaceutskoj i visokoj tehnologiji. Tvrtka također razmatra uvođenje dobre proizvodne prakse u tehnologije kontinuirane proizvodnje.

Lonza Pharma & Biotech je proizveo mnoge međuproizvode u količinama od jednog do nekoliko stotina kilograma API-ja za klinička ispitivanja. Tvrtka je 2013. izvršila prijenos tehnologije u veliko proizvodno mjerilo u uvjetima visoke temperature i tlaka, koji se nisu mogli postići u radu u šaržama. Lonza proizvodi tone niacina u protočnom postupku pod uvjetima dobre proizvodne prakse.

Literatura

1. J. D. Rockoff, Drug Making Breaks Away From Its Old Ways, The Wall Street Journal, February 8, 2015, URL: www.wsj.com/articles/drug-making-breaks-away-from-its-old-ways-1423444049 (2. 6. 2015.).
2. J. Wechsler, Congress Encourages Modern Drug Manufacturing, Pharmaceutical Technology website, May 1, 2015, URL: <http://www.pharmtech.com/congress-encourages-modern-drug-manufacturing> (2. 6. 2015.).
3. Energy & Commerce Committee, United States House of Representatives, Full Committee Vote on the 21st Century Cures Act, May 19, 2015, URL: <http://energycommerce.house.gov/markup/full-committee-vote-21st-century-cures-act> (2. 6. 2015.).

Izvor: Cynthia A. Challener, Lack of Expertise Hinders Adoption of Continuous API Synthesis, Pharm. Techn. 39 (7) (2015) 30–33.

Neki pogledi na unaprjeđenje obrazovanja znanstvenika

Paul Nurse, ravnatelj Instituta Francis Crick, London:
Raširite se izvan specijalizacija

Doktorski studiji često vode do sužavanja interesa i specijalizacije, što rezultira time da završeni studenti nisu dovoljno izloženi širim pogledima na predmet svoga rada i s njim povezanih sadržaja. Sagledavanje izvan neposrednog zanimanja za temu projekta može dovesti do stvarnog stvaralačkog napretka.

Jedan način proširivanja razmišljanja jest da se studentima osiguraju predavači koji nadahnuto pokrivaju široko područje znanstvenih tema, od kojih će barem nekoliko njih biti udaljeno od

žarišta njihovih doktorskih radova. U Institutu Francis Crick široko područje biomedicine pokrivaju istinski nadahnuti predavači, ali gledamo i na druga područja znanosti, kao što su fizika visokih energija, tamna materija, te evolucija i ekologija, koje su udaljene od biomedicine.

Drugi prijedlog je za ono što nazivam 'majstorske radionice' po uzoru na muzičke radionice. U skupinama za magistarski, skupina studenata bila bi izložena pravim stručnjacima, izvršnim praktičarima, koji bi im pričali o tome kako se radi znanost. Ne mislim ovdje na detalje pokusa, već na raspravu o širim pitanjima: kako napraviti zadovoljavajući pokus, kako napraviti rigorozan rad, koja je priroda znanja, i tako dalje.

Konačni prijedlog je da se prošire očekivanja. Nakon što studenti prijeđu tri četvrtine puta do svog doktorata treba ih intenzivno voditi i navoditi ih na raspravu o njihovim budućim zanimanjima. Ako žele razmatrati druga zanimanja, treba im dati nešto vremena – nekoliko tjedana – koje mogu iskoristiti za kratke specijalizacije. Moramo biti poštteni i priznati da se svi naši doktorandi i poslijedoktorandi neće dugoročno baviti osnovnim istraživanjima, ali njihovo obrazovanje ipak ima smisla, jer im omogućava da steknu vještine koje će moći iskoristiti drugdje – u poduzećima koja će profitirati od zapošljavanja znanstvenika. Moramo uspostaviti kulturu među savjetnicima i istraživačima u kojoj se studenti koji napuste istraživački kolosijek neće smatrati gubitnicima. Oni samo rade razuman izbor i trebalo bi ih cijeniti zato što unose znanost u druga područja koja će imati koristi od njih.

Atsushi Sunami, profesor National Graduate Institute for Policy Studies, Tokyo: Raširite se izvan ustanova

Kao nacija, Japan treba više stručnosti u nadolazećim područjima, kao što su znanost o mozgu, stanično inženjerstvo, informatičke znanosti i zaštita podataka, ali sveučilišta se još drže konvencionalnih znanstvenih disciplina. Tražimo od sveučilišta da stvaraju programe koji bi obuhvaćali ova rastuća nova područja. Obrazovne ustanove morale bi surađivati u stvaranju mreže takvih programa, inače ćemo se morati suočiti s opadanjem populacije u dobi pogodnoj za sveučilišno obrazovanje i s ograničenjima kadrovskih resursa.

Drugi ozbiljni problem je kako ohrabriti mlade znanstvenike i inženjere da odlaze iz zemlje kako bi radili s najboljim istraživačima u svojim područjima i stjecali veze širom svijeta, što je postalo bitan vid znanosti. Sukladno promjenama u japanskom sveučilišnom sustavu, koje su uvedene tijekom proteklog decenija, mnoga nova radna mjesta plaćaju se iz vanjskih ugovora, za koje se treba natjecati. To znači da se mladi znanstvenici zapošljavaju na određeno vrijeme dok traje ugovor, što kod njih stvara nesigurnost. Svakih 3 do 5 godina oni traže novi posao na sljedećih 3 do 5 godina. Kad ih se pita zašto ne odlaze u inozemstvo da bi stjecali međunarodna iskustva, oni kažu da ne mogu riskirati da ne osiguraju svoj sljedeći projekt u Japanu. Da bi se razriješila ova situacija, sada radimo na tome da stvorimo međunarodne veze unutar naših sveučilišta, koje bi omogućile istraživačima da odlaze u druge zemlje i da se opet vraćaju u domovinu.

Također moramo forsirati uvođenje promjena i raznolikosti u karijeri pojedinaca. U japanskom privatnom sektoru još je rijetkost da tvrtke zapošljavaju doktorande i poslijedoktorande. U prošlosti je bilo gotovo uobičajeno da se zapošljavaju ljudi neposredno nakon diplomiranja i da ih se usmjerava kroz vlastite programe osposobljavanja, izbjegavajući poslijediplomsko obrazovanje u zamjenu za doživotno zaposlenje. Sveučilišta mogu pomoći da bi se sustav izmijenio: ona mogu pružiti osposobljavanje i iskustvo zaposlenicima u industriji i voditi njihove doktorande i poslijedoktorande. Da bi se to ostvarilo, uvodimo unakrsna imenovanja fakultetski obrazovanih zaposlenika na sveučilištima i u tvrtkama. Očekuje se da to pruži sudionicima u razmjeni vrijedne vještine i da ohrabri tvrtke da zapošljavaju više doktoranada i poslijedoktoranada sa sveučilišta.

Jessica Polka, poslijedoktorand, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts: Definirajte svrhu; zahtijevajte odluke

Dodiplomskom obrazovanju nedostaje jasna definicija njegove svrhe. Ako se studenti smatraju vježbenicima, potrebno je da agencije za financiranje i svi ostali koji su uključeni u proces obrazovanja osiguraju da njihovo osposobljavanje bude od koristi i društvu i njima samima. Dodiplomsko školovanje sada je intelektualno poticajno, ali nije izrazito polazište na ikakvom putu prema karijeri. Pitam se je li redosljed student – poslijedoktorand stvarno potreban za osposobljavanje, ili je to metoda za skupljanje bodova i jeftine radne snage za znanstveni rad. Trebali bismo razmotriti što studenti dobivaju u četvrtoj, petoj i šestoj godini studija u odnosu na prve tri. Trebao bi postojati način da se uravnoteže potrebe doktoranada kao studenata, a ne samo kao radne snage za istraživački rad.

Da bi ocijenili hoće li imati koristi od studija, ljudi bi trebali znati gdje bi ih to moglo odvesti, i trebali bi prestati razmišljati o zaposlenju na fakultetu kao o vjerojatnom završetku puta. Ljudi se odlučuju na različite karijere – mnogi osjećaju da im njihovo istraživačko obrazovanje koristi, ali drugi ne osjećaju tako. Ljudi bi trebali imati više mogućnosti za donošenje svjesnih odluka o svojoj karijeri. Na primjer, ja mislim da bi stupanj magistra znanosti trebao imati veću težinu. Ljude koji su se odlučili za magisterij trebalo bi promatrati kao nekoga tko donosi razumniju odluku o tome hoće li nastaviti doktorski studij, a ne kao nekoga tko nije uspio nastaviti taj studij prema očekivanjima.

Michael Teitelbaum, viši znanstveni suradnik, program Rad i radni vijek, Pravni fakultet, Sveučilište Harvard, Cambridge, Massachusetts: Slijedite doktore poslije doktorata

Ambiciozni mladi znanstvenici u doktorskim programima već decenijama ne mogu dobiti dobar uvid u mogućnosti kakve bi im se mogle otvoriti u njihovim karijerama – čak ni u iskustva svojih neposrednih prethodnika. To ih razočarava, obeshrabruje i udaljava od znanstvene karijere. Voditelji doktorskih programa morali bi se potruditi da poprave situaciju.

Većina doktorskih studija se ne trudi pratiti svoje ranije doktorande i poslijedoktorande. Možda znaju kamo njihovi doktorandi odlaze na poslijedoktorski, ali ne i na čemu rade poslije 5 do 10 godina. Pojedini profesori možda znaju što rade nekadašnji članovi njihovih timova i laboratorija, ali ovakvi podaci se uobičajeno ne prikupljaju na središnjem mjestu. Ta informacija, međutim, kad bi je fakulteti sustavno prikupljali, kao što se sustavno prikupljaju informacije o diplomiranim studentima, bila bi korisna budućim doktorandima i poslijedoktorandima koji razmišljaju o svojim karijerama.

Sveučilišta bi morala razmisliti i o skraćanju poslijedoktorskog studija. Mnoge ustanove prihvatile su formalna ograničenja – najčešće od pet godina – ali ova ograničenja nekad se zaobilaze mijenjanjem naziva radnog mjesta bez stvarne promjene uloge ili izgleda za budućnost zaposlenika. Međutim, niti vremenska ograničenja, niti novi nazivi radnih mjesta ne utječu na osnovni problem nedostatka izbora radnih mjesta: tržište rada za doktore znanosti u većini područja nije stabilno. Razumljivo, mnogi bi željeli nastaviti i šestu godinu u nadi da će već nešto iskrnuti, ili ostati i sedmu godinu očekujući da im članak bude objavljen u nekom vrhunskom časopisu.

Ako poslijedoktorand želi ostati i ako se glavni istraživač slaže, te ako ima sredstava na projektu, neki se pitaju čemu postavljati proizvoljna vremenska ograničenja. Ali dinamika ne radi na duge staze. Studenti bi trebali shvatiti da bi se dobitci u karijeri mogli smanjiti ako izaberu dodatnu godinu ili dvije kao poslijedoktorandi. Prije nego što dođe do toga, glavni istraživači bi trebali savjetovati svoje doktorande i poslijedoktorande da prošire svoje vještine izvan onih koje se tipično predaju unutar dokorskog studija. S obzirom na tešku situaciju na tržištu rada, dobro informi-

rani doktorandi i poslijedoktorandi vjerojatno će shvatiti da im trebaju i ne-znanstvene stručne i upravljačke vještine ako žele ostvariti privlačne dugoročne karijere, koje se temelje na njihovoj nadarenosti za znanost.

Robert Tjian, Predsjednik Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, Maryland: Učite ljude upravljanju

Moji studenti i poslijedoktorandi usredotočeni su na svoje puke, što je naravno prvi prioritet mladih znanstvenika koji izgrađuju svoju karijeru. Ali nešto s čime se mi u znanstvenoj zajednici nismo sasvim dobro suočili jest kako da ih usmjerimo na produktivnu interakciju s drugim ljudima. Učenje o vođenju timova i radu s drugima postaju sve važniji kako suradnja među znanstvenicima postaje sve naglašenija.

Postali smo malo bolji u podučavanju studenata kako pisati prijedloge projekata, ali to je samo mali dio u rukovođenju laboratorijem. Najvažnije u rukovođenju laboratorijem je kako postići da tehničari, studenti, pa čak i kolege, postižu najbolje što mogu. Tipični studiji i poslijedoktorski programi malo ili ništa osposobljavaju za rukovođenje ljudima. Ja sam morao učiti promatrajući svoje mentore; nije bilo nikakvog formalnog osposobljavanja za rukovođenje. Trebalo mi je neko vrijeme da naučim voditi studente bez rušenja njihovog samopouzdanja ili da ih motiviram na različite načine, zavisno od njihovih osobnosti.

Izvan magistarskog programa, u poslovnom rukovođenju malo je osposobljavanja za stvaranje timova, rukovođenje i njihov učinkoviti rad. Dok, međutim, suradnja između timova zaista utječe na uspjeh u znanosti. Bez obzira odvijao li se posao dobro ili loše, voditelj laboratorija mora ostati hladnokrvan i djelovati pozitivno. Pokazivati znakove depresije zaista ne pomaže.

Bolje osposobljavanje iz rukovođenja laboratorijima i ljudima pomoći će voditeljima laboratorija da navedu studente da izabiru dobre probleme i da izbjegavaju preveliko vezivanje uz neki pojedini model ili sustav i naučiti ih strogoći eksperimentiranja. Sveučilišta moraju prihvatiti da je osposobljavanje za vodstvo vrijedna vještina u laboratorijskom radu i morat će naučiti kako mu pristupiti.

Jari Kinaret, direktor Graphene Flagship, Chalmers University of Technology, Göteborg, Švedska: Postavljajte prodorna pitanja

Jedan od problema koje većina doktorskih studija ne pokriva adekvatno jest kako prepoznati dobru temu istraživanja. Naravno, ne postoji jedinstven način da se to uradi – to zavisi od toga što svaki pojedinac smatra dobrom temom istraživanja, a mišljenja o tome se razlikuju. Odgovor svakog pojedinca razvija se sa stjecanjem novih osobnih vještina, iskustava i poznanstava, ali neka pitanja ostaju stalna. Je li tema vrijedna truda? Kome je stalo do našeg uspjeha? Mogu li raditi sam ili s kolegama? Tko su mi takmaci? Radi li se o jednokratnom problemu ili područje ima budućnost?

Nije jasno može li se vještini izbora dobre teme nekoga podučiti, ali jasno je da se ona može naučiti: neki istraživači uspijevaju napraviti pravi izbor češće nego drugi, ali nije u pitanju njihov urođeni talent. Prvi korak za mentore i doktorande je rasprava o izboru – česta, otvorena i kritička. Mislim da se ovaj vid doktorskih studija gubi jer su mnogi istraživači vezani svojim ugovorima, koji su uglavnom već sklopljeni i prije nego što se studenti prime u posao, a unaprijed ugovoreni plan mora se izvršiti na vrijeme. Planiranje je bitno, ali osposobljavanje za izbor – i promjenu teme – jesu ili bi trebali biti sastavni dio doktorskih studija.

Jo Handelsman, Ured za politiku znanosti i tehnologije Bijele kuće, Washington, DC: Uskladite obrazovanje s trendovima u zapošljavanju

Kako su akademska radna mjesta malobrojna, neki analitičari su predložili smanjivanje broja studenata u znanosti, tehnologiji, inženjerstvu i matematici. Griješe, jer pretpostavljaju da se ti studenti obrazuju isključivo za istraživačka radna mjesta na sveučilištima. Samo mali broj onih koji se danas upisuju na doktorske studije u SAD-u pokušat će se zaposliti na fakultetima. Npr. u biologiji to će učiniti manje od 8 % novih doktora znanosti. Iako ova statistika izgleda alarmantno, ona ne odražava rastuće potrebe i mogućnosti zapošljavanja izvan tradicionalnih akademskih krugova.

Sjedinjene države danas zapravo trebaju više, a ne manje doktora znanosti iz navedenih područja. Više od 98 % doktora iz područja znanosti, tehnologije, inženjerstva i matematike zaposleno je u raznim područjima. Također, istraživačka mjesta na fakultetima nisu više vrhunski cilj u karijeri mnogih završenih studenata. Prema pregledu iz 2011. na Sveučilištu Kalifornije u San Franciscu, diplomci se sve više okreću poslovima kao što su vođenje istraživačkih laboratorija, upravljanje obrazovnim programima, pisanje, sudjelovanje u politici, osnivanje tvrtki i podučavanje na manjim sveučilištima. Malo ih, međutim, dobiva obrazovanje za vještine u nekonvencionalnim karijerama. Doktorski studiji iz znanosti, tehnologije, inženjerstva i matematike trebali se razvijati tako da zadovolje ove potrebe. Tečajevi iz pedagogije, popularizacije znanosti, poduzetništva ili upravljanja, koje bi organizirala sveučilišta ili učena društva, pripremili bi ih za suočavanje s izazovima na tržištu rada.

Uklapanje raznolikijih obrazovnih iskustava u američke doktorske studije ne bi trebalo produljiti vrijeme studiranja. Npr. na Sveučilištu Wisconsinu u Madisonu neki studenti su prošli tromjesečnu praksu u industriji ili državnoj upravi. Ova praksa nije utjecala na trajanje studija, možda i zato jer im je ovo iskustvo izoštrilo interes i pojačalo motivaciju.

Izvor: Nature 523 (371–373) (online: 15. 7. 2015.), doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nj7560-371a>.