

创新微生物药物研发 迎来“黄金”机遇

李惠钰

我国是世界上微生物菌种资源最为丰富的国家,微生物因其所产生的近乎无穷的化合物结构多样性和良好的成药性特点,一直是新药研发的不竭源泉。

资料显示,在全球临床上所使用的药物总量中,约有30%-40%来源于微生物产生的代谢产物或其半合成化合物,而在我国则超过50%。

微生物及其代谢产物作为治疗药物、辅助药物和预防药物等对人类的身体健康作出了巨大的贡献,经过几十年的发展,包括抗生素在内的微生物药物已经占据了我国医药产业的半壁江山。11月7日,在第五届医药生物技术论坛上,多位专家从不同角度分析后认为,中国创新微生物药物研发的“黄金”机遇已经到来。

优势已经形成

微生物药物是指由微生物在其生命活动过程中产生的、具有生理活性(或药理活性)的次级代谢产物及其衍生物。这些次级代谢产物包括:具有抗微生物感染、抗肿瘤、特异性酶抑制、受体拮抗、免疫调节和抗氧化等作用的化学物质。

中国医学科学院医药生物技术研究所所长蒋建东在论坛上表示,中国的医药研究中最成功的就是微生物药物,自20世纪40年代初青霉素用于临床以来,经过几代科学家的努力,以抗生素为代表的微生物药物已经实现了从无到有、从仿制到创新、从进口到出口的历史性转变,使得细菌感染性疾病死亡率大幅下降,人口的平均寿命从刚解放时的35岁增长到现在的75岁,新生儿的死亡率也由10%降到0.13%,医院外科手术成功率大幅提高。

微生物产物是成药性最高的天然产物,结构独特多样、生物活性广泛、成药性好,来源丰富是其主要特点。据知,过去50年全球约有2万个微生物产物被发现,研发的临床微生物药物品种近200个;近10年来,共有18个新分子实体问世,其中大多是已有微生物药物的结构优化产物。

华北制药集团新药研究开发中心主任张华提供的数据显示,现有已知2万多种天然微生物次级代谢产物,有200种天然及衍生物作为药物已应用于临床或农牧渔业。

张华认为,微生物制药企业在我国已经形成优势,我国已经能够生产出世界上已有的大部分微生物药物品种,制

药业近一半的产值来自于包括抗生素在内的微生物药物。目前,微生物药物已经广泛应用于临床,在治疗细菌和真菌引起的感染性疾病、病毒性疾病、肿瘤、免疫相关性疾病及高血脂和高血糖所引发的代谢性疾病中发挥重要作用。

寻找新药研发突破口

随着微生物药物临床治疗领域的不断扩大,来源于微生物药物的“重磅炸弹”层出不穷,抗耐药菌的新微生物药物也不断涌现,在全球微生物药物研发高涨的形势下,利用微生物资源开展创新药物研究迎来难得的发展机遇。

张华谈到,在微生物来源药物研发技术体系建设上,国家近几年给予了较大的支持,从2007年建立微生物药物国家工程研究中心至今,共投入资金2亿多元。“十一五”期间,我国“重大新药创制”重大专项中专门设立了“创新微生物药物筛选与发现技术平台研究”项目。

进展

新一代覆膜支架 让胸主动脉腔内修复更安全

本报讯(记者包晓凤 通讯员李木子)近20年来,胸主动脉腔内修复技术(TEVAR)发展极为迅速,但由于胸主动脉解剖和生理学特点的复杂性,普通覆膜支架难以满足 TEVAR 治疗的要求。近日,记者在“2011 中国血管论坛”上获悉,美敦力开发研制的一款名为 Captivia 的新一代覆膜支架系统,其精确、可控和便捷操作的输送系统,成功弥补了现有产品存在的缺陷,国内上市后让更多胸主动脉疾病患者获益。

近年来,我国主动脉疾病发病趋势日益恶化,安贞医院血管外科主任陈忠指出,我国约有 40 万主动脉瘤患者,按现有病人量和每年得到治疗的病例来看,只有不足 1% 的患者得到治疗。

临床上,胸主动脉疾病的传统治疗方法多为开放性手术,风险较大,并且需要长时间的重症监护,而胸主动脉腔内修复术作为一种新型的微创的血管

值得关注的,目前微生物药物的研究热点已经从抗生素的领域扩大到包括抗癌类药物、心脑血管类药物、器官移植后抗排斥及与免疫相关药物、代谢相关疾病治疗药物等领域。

在政策和市场因素的“双核”驱动下,中国药企如何寻找新药研发的突破口备受关注。

“我们不能太多地去鼓励‘用钱买知识产权’的创新途径,知识产权能够买到,但创新能力是永远买不到的,具有重磅炸弹式的创新药物的研发任重道远。”中国医药集团医药研究院副院长陈代杰说。

陈代杰认为,创新药物研发的步伐必须加快,中国的药企还不能提供足够多的高端仿制药的生产技术,通过“me-too”药研究积累技术,以得到更加优良的“me-better”药,甚至是“me-new”创新药,才是从医药大国转变为医药强国的必然途径。他建议,微生物创新药物研发需要国家层面的整合资源,建立微生物次级代谢产物库,遴选具有成药性的“新颖结构”化合

物,积累足够的样品。同时,挖掘若干特色微生物菌种的基因组,对成药性强的化合物进行化学修饰研究。

对器官移植与免疫抑制剂药物的研发也成为当前的热点之一。器官移植患者需要终身服用具有抗排斥作用的免疫抑制剂,抑制人体与排斥有关的免疫反应,保持器官存活,这类药物主要包括环孢素、他克莫司、霉酚酸酯、西罗莫司、FK520 等。

张华表示,微生物发酵来源的免疫抑制剂类药物目前应用范围最广、发展潜力最大,这类药物除了用于器官移植病人外,还广泛应用于癌症、再生障碍性贫血、糖尿病、肾病、风湿性关节炎、病毒性疾病等与免疫有关的疾病治疗。

利用新的药物作用靶位点开展新药研究也是微生物药物研发的趋势。目前已有的药物作用的靶位点主要针对约 500 个分子靶位,人类基因组研究有可能提供 5000-10000 种分子靶靶,用于药物筛选的靶位数将超过以往的 20 倍。

性;增加了倒钩却不能降低移位的风险,或者是操作烦冗,有碍手术的顺利进行等。

而美敦力推出的新一代胸主动脉覆膜支架系统 Captivia 的革命性设计成功弥补了现有产品存在的缺陷,在保证治疗效果降低手术风险的基础上,让治疗变得更简单、更易于医生掌握。

该支架系统极富弹性的镍钛合金和近端的独特“迷你环”设计,大大增加了支架的径向支撑力,增强了支架的固定性。其新增加的超滑涂层和后释放设计,使得输送器更加便于操作和精确可控,确保手术的最佳效果。同时,金属支架的正弦结构设计增加了柔顺性的同时并且有效地避免了支架打折。目前主要用于胸主动脉瘤、主动脉夹层、主动脉粥样、主动脉破裂等疾病的 TEVAR 治疗。

目前国内现有的几种覆膜支架能基本满足 TEVAR 初期发展要求,但大多数支架都存在或多或少的缺陷,如保证了径向支撑力,却失去了柔顺

性;增加了倒钩却不能降低移位的风险,或者是操作烦冗,有碍手术的顺利进行等。而美敦力推出的新一代胸主动脉覆膜支架系统 Captivia 的革命性设计成功弥补了现有产品存在的缺陷,在保证治疗效果降低手术风险的基础上,让治疗变得更简单、更易于医生掌握。

该支架系统极富弹性的镍钛合金和近端的独特“迷你环”设计,大大增加了支架的径向支撑力,增强了支架的固定性。其新增加的超滑涂层和后释放设计,使得输送器更加便于操作和精确可控,确保手术的最佳效果。同时,金属支架的正弦结构设计增加了柔顺性的同时并且有效地避免了支架打折。目前主要用于胸主动脉瘤、主动脉夹层、主动脉粥样、主动脉破裂等疾病的 TEVAR 治疗。

目前国内现有的几种覆膜支架能基本满足 TEVAR 初期发展要求,但大多数支架都存在或多或少的缺陷,如保证了径向支撑力,却失去了柔顺

性;增加了倒钩却不能降低移位的风险,或者是操作烦冗,有碍手术的顺利进行等。而美敦力推出的新一代胸主动脉覆膜支架系统 Captivia 的革命性设计成功弥补了现有产品存在的缺陷,在保证治疗效果降低手术风险的基础上,让治疗变得更简单、更易于医生掌握。

该支架系统极富弹性的镍钛合金和近端的独特“迷你环”设计,大大增加了支架的径向支撑力,增强了支架的固定性。其新增加的超滑涂层和后释放设计,使得输送器更加便于操作和精确可控,确保手术的最佳效果。同时,金属支架的正弦结构设计增加了柔顺性的同时并且有效地避免了支架打折。目前主要用于胸主动脉瘤、主动脉夹层、主动脉粥样、主动脉破裂等疾病的 TEVAR 治疗。

目前国内现有的几种覆膜支架能基本满足 TEVAR 初期发展要求,但大多数支架都存在或多或少的缺陷,如保证了径向支撑力,却失去了柔顺

简讯

HE4 有助早期发现卵巢癌

本报讯 中国生物化学与分子生物学会临床应用分会理事长、中国抗癌协会肿瘤标志物专业委员会副主任委员田亚平教授,在日前举行的“2011 罗氏诊断肿瘤论坛”上说:“随着现代医学在肿瘤生物标志物研究和治疗领域的快速发展,许多癌症已经不再意味着死亡。肿瘤标志物不仅有助于判断患者的癌症类型,还能在癌症早诊早治方面发挥重要的作用。”

欧洲肿瘤标志物专家组成员、德国慕尼黑 Grosshadern 大学医学院附属临床化学研究所肿瘤诊断研究室主任 Petra Stieber 博士,在论坛上介绍了一种新型肿瘤生物标志物——人附睾蛋白 4 (HE4) 卵巢癌诊断中的临床应用。

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤之一,也是导致女性死亡率最高的癌症之一。大约 75% 的卵巢癌患者确诊时已处

于癌症晚期,但如果能早诊断早治疗,卵巢癌患者的生存率可达 75%~95%。Stieber 介绍说,用 HE4 诊断卵巢癌的敏感度更高、特异性更强。HE4 卵巢癌早期诊断敏感度为 82.7%,远高于癌抗原—125 (CA125) 的 45.9%;同时 HE4 更具特异性,与 CA125 仅 20% 的特异性相比,HE4 的特异性高达 99%。“实现对卵巢癌的早期诊断对于提高卵巢癌的治愈率和提高患者生存质量十分重要,88% 的卵巢癌患者都会出现 HE4 升高现象,因此 HE4 作为一个新的肿瘤标志物将有助于我们早期发现卵巢癌和监测疾病的复发。”Stieber 说。与会专家认为,HE4 与 CA125 联合检测将能为临床医生提供更为准确的检测结果,通过两个生物标志物的联合检测,敏感度可增加至 92%,结果也将更为准确和可靠。(潘锋)

河北药企加大科研开发创新投入

本报讯 近日,在“2011 医药包装新产品新技术项目发布及评价活动会”上,华北制药玻璃分公司研制的高精度一级耐水性硼硅药用玻璃管填补国内空白,填补了我国在此项技术领域的空白。据悉,这是河北省制药企业不断加大科研开发投入而取得的又一成果。今年以来,河北省制药企业大力培育自身科技创新能力,产品研发与技术创新步伐加快使产品结构逐步得到优化。

骨干制药企业在产品研发与技术创新方面取得新成果。其中,华药集团围绕现有产品的提档升级,改进技术工艺,优化生产流程,不断提升产品的生产、成本、质量等技术指标。上半年,青霉素、VC、林可霉素等 41 个产品的 53 项技术指标超去年同期水平。VC、VB12、青霉素等产品的 4 项技术指标创历史最好水平。在重大技术专项中,2 项实现产业化,3 项年内有望实现产业化,4 项已完成小试,1 项技术指标大幅提升。重点质量攻关专项中,1 项已提

前完成,其他项目按计划顺利推进。

华药集团还围绕优化产品结构,加快推进新品研发。四个国家一类新药同时处于临床试验阶段;申请专利 6 项,其中发明专利 5 项,实用新型专利 1 项,授权发明专利 11 项,完成了 3 项国家“十二五”科技计划项目和 8 项河北省科技计划项目。一系列重大技术专项的突破和新品研发的顺利进行,将为增强市场竞争力,提升可持续发展能力提供强有力的支撑。

此外,石药集团 1-9 月份共取得 9 个产品的 10 个生产批件,建立 1 个临床批件,申请临床注册品种 6 个,申请生产注册品种 19 个;列入“重大新药创制”科技重大专项的恩必普注射液 IV 期临床试验研究于 6 月 25 日正式启动。石家庄四药公司 1-9 月份通过了国家 2010 新版 GMP 认证现场模拟检查和坦桑尼亚 GMP 质量审计;完成了技术攻关项目 20 个,技术创新项目 5 个;完成了 10 项公司验证计划;共取得批准件 123 个。(高长安)

华药中性硼硅药用玻璃管填补国内空白

本报讯 近日,在京举办的“2011 医药包装新产品新技术项目发布及评价活动会”上,华北制药玻璃分公司研制的高精度一级耐水性硼硅药用玻璃管填补国内空白,填补了我国在此项技术领域的空白。

高精度一级耐水性硼硅药用玻璃管,作为国际上领先水平的新技术,是我国医药工业“十二五”发展规划中致力推广的新品种。其稳定性好、安全性高,主要运用于生物、免疫制剂等

高端领域。

据介绍,华药玻璃分公司自 2010 年 11 月份开始试生产,通过艰苦努力攻克了熔炉技术、产品配方、玻璃管控制等多项技术难点,历时半年多成功生产出高精度一级耐水性硼硅药用玻璃管,产品质量达到国际标准。

目前,国内药用玻璃管主要以进口为主,华药实现规模化生产,将对降低国内高档药品玻璃包装材料成本提供支持。(高长安 智卫真)

和记黄埔医药启动依吡替尼 I 期临床试验

本报讯 和记黄埔医药(上海)有限公司(和记黄埔医药)11月8日宣布启动依吡替尼(HMPL-813) I 期临床试验。依吡替尼是和记黄埔医药研发项目中第三个进入国内临床试验的靶向抗肿瘤候选药物。依吡替尼是作用于表皮生长因子受体(EGFR)第二代小分子口服抑制剂,可有效到达目标组织以起到抑制肿瘤的功效。2011年10月31日对第一位临床试验者进行了给药治疗。

此次 I 期临床试验主要评估依吡替尼的安全性和耐受性,以确定最大耐受剂量,同时评估其抑制各种肿瘤的初

和记黄埔医药启动依吡替尼 I 期临床试验

本报讯 和记黄埔医药(上海)有限公司(和记黄埔医药)11月8日宣布启动依吡替尼(HMPL-813) I 期临床试验。依吡替尼是和记黄埔医药研发项目中第三个进入国内临床试验的靶向抗肿瘤候选药物。依吡替尼是作用于表皮生长因子受体(EGFR)第二代小分子口服抑制剂,可有效到达目标组织以起到抑制肿瘤的功效。2011年10月31日对第一位临床试验者进行了给药治疗。

此次 I 期临床试验主要评估依吡替尼的安全性和耐受性,以确定最大耐受剂量,同时评估其抑制各种肿瘤的初

示范工程进展

抗击致病性流感 我国已做好药物储备

北京金可公司实现抗禽流感药物达菲原料-SA200吨产业化目标

李惠钰

自禽流感疫情暴发以来,全世界已经投入了 19 亿美元的资金及全球的力量来预防禽流感,“达菲”被视为预防流感的特效药,因此,世界各国纷纷开始加紧对“达菲”原料药的储备,而从八角中提取的莽草酸正是该药物的主要有效成分。

为保障我国生产“达菲”有基本的原料莽草酸,做到一旦疫情暴发,我国及世界卫生组织能够有足够的药物储备,北京绿色金可生物技术股份有限公司(以下简称“金可公司”)承担了国家“抗禽流感药物达菲原料-SA200吨扩产高技术产业化示范工程”项目,目前已成功实现年产莽草酸 200 吨的产业化目标。

金可公司总裁李春华在采访中表示,SA 是采用提取层析分离和异构体去除等核心技术生产的产品,质量已经超过了主要国际竞争对手的标准,并通过了国际客户最严格的第三方认证,目前,金可公司已发展成为第一家能够年产 200 吨 SA 的企业。

异构体去除是核心技术

近年来,国际上针对莽草酸的研究方向主要集中在莽草酸的生理活性及合成与发酵技术,但由于技术成熟度及工业化生产的成本问题,合成与发酵技术还不能实现百吨级水平的规模化生产。

现在,国内外对莽草酸的生产大多采用提取后多次重结晶纯化的传统植物化学方法,但由于莽草酸在八角



中的含量较低,经过多次重结晶后,最终产品仍然含有微量的衍生物杂质难以去除,从而影响了生产达菲后半合成结构修饰的产品收率以及最终产品的质量稳定。

莽草酸 SA 由于来源不同,其化学成分和有效成分复杂多样,因此,如何高效、经济的富集甚至高精度的分离得到有效组分,这对生产工艺的选择、优化提出了非常高的要求。据李春华介绍,金可公司利用分离、纯化、异构体去除等核心技术,已经成功解决了传统植物提取方法造成的产品收率低、物料浪费严重、生产周期长、异构体难以去除的技术缺陷。

具有显著的示范作用

“示范工程完成的 SA 生产线和相关配套设施,已经形成年产天然药物原料中间体 5000 吨,年产 98%SA 精品 200 吨的生产能力。”李春华说,由于生产 200 吨 SA 需要 8000 吨八角,因此也带动了云南、贵州、四川等省市八角主产区的农民增收收益 1 亿元,带动八角种植业扩大种植面积 10 万亩。

同时,金可公司还在标准化药材种植基地和规模化生产企业之间形成了八角原料的质量控制环节,通过采取对指标成分进行定量分析以及相关多组分成分采用指纹图谱的办法,解决了传统方法生产过程中质量稳定性及可控性的难题。

在项目实施过程中,金可公司还将示范工程资金管理方法引入到项目管理与科研管理中,实行目标管理,建立考核机制,对项目提出明确的分阶段目标,每一个目标都确立 KPI 关键研究指标,实施量化管理,同时还建立首席专家制度,邀请国际行业专家,交流研究进展,建立项目参与人员沟通的网络交流平台,及时交流项目的进展情况。

李春华表示,SA 项目实施以来,产品总计实现销售收入 20573 万元,出口创汇 2719 万美元。同时,这些先进的技术工程也为我国中药提取工业提供了一个优秀的学习范例,对推动我国中药提取工业的“自主创新”有十分显著的作用。