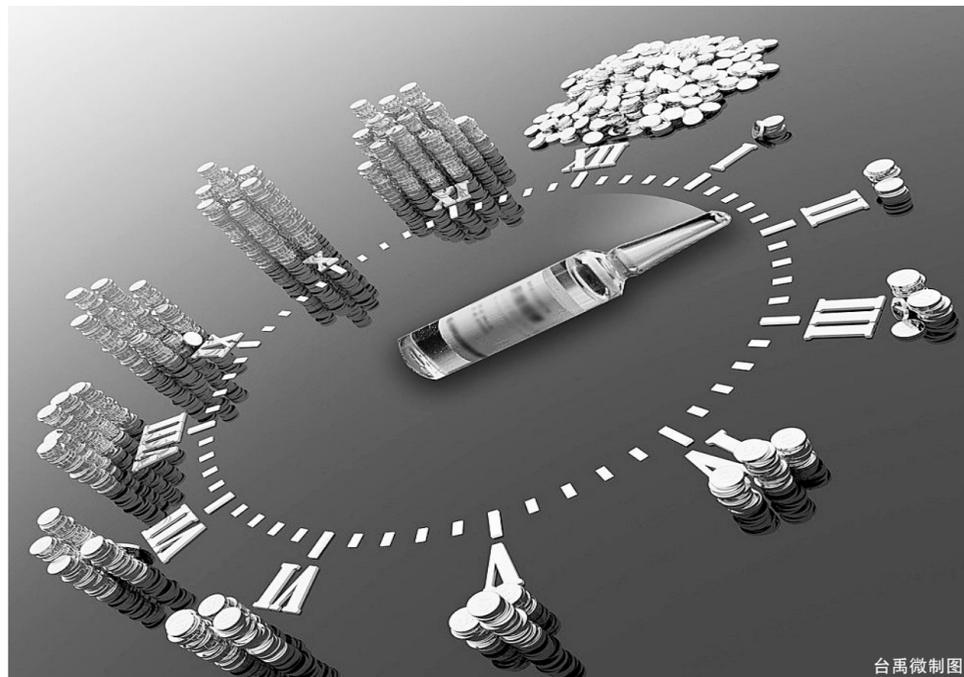


很长一段时间,是“重磅炸弹”产品点燃了制药业高速、持续增长的引擎。过去数年,“重磅炸弹”药物占据了重要的医药市场。

尽管各大跨国公司依然掌握年销售额在10亿美元以上的“重磅炸弹”药物,但由于他们过分依赖重磅药来推动业绩成长,日子越发“吃紧”,特别是近年来数例“重磅炸弹”药物的专利期临近。



台禹微制图

# “重磅炸弹”药物：好日子渐行渐远

■本报见习记者 贡晓丽

“重磅炸弹”药物的一举一动都直接牵动着跨国药企的神经。特别是近两年,随着一批“重磅炸弹”药物面临专利到期,依靠“重磅炸弹”药物获得市场效益的企业如何维持增长,怎样开发现有资源,保持其市场地位?或许,未来正如中国科学院上海药物研究所研究员沈竟康预测的那样:药企依赖“重磅炸弹”药物保持高利润收入的时代正逐渐远去。

## “重磅”有因

上世纪70年代开始,各类针对常见病、多发性的药物成功研发,并广泛使用,催生出一批又一批重量级药物。沈竟康分析“重磅炸弹”药物为何能够畅销时介绍,其首要条件是这类药物针对某一疾病具有良好的治疗作用且副作用小,是治疗某一疾病的标准治疗药物。

其次,研发实力雄厚的制药企业,每年都会投入大量资金进行新药研发,聚集了一大批有实力的新药研究与开发人才,不断满足临床尚未满足的需求,寻找医药市场的契机。“药物开发的专业人才是开展新药创新研究的重要保障。”辉瑞制药企业沟通部门负责人席庆介绍说。

此外,“重磅炸弹”药物的成功还在于其上市后不断进行的后续研究,进行临床对比试验、新适应症的开发、联合用药的研究等,进一步拓展其市场容量和规避风险的能力。“立普妥曾经赢得市场的高度认可,因为

它做了相当多的FDA要求的临床比较研究,而竞争对手没有这样的数据。”席庆解释立普妥在专利到期前“重磅炸弹”地位时说。

具有良好的创新性也是“重磅炸弹”药物称雄的原因。“药物一开始上市时,广大处方医生和患者并不认可,这就需要制定正确的市场营销策略迅速打开市场。利用专业的营销团队及网络,针对不同国家制定本土化营销策略,才能确保产品在全球的市场占有率。”席庆表示。

在想方设法占领市场的同时,制药企业其实早就做好了市场垄断的布局。比如,欧美等发达国家具有比较完善的知识产权保护制度,激励企业进行创新研发,利用知识产权获得市场竞争优势和垄断,确保获得高额利润。因此,所有“重磅炸弹”药物都会在上市之前申请专利,以确保其获得市场垄断。

此外,为了延长知识产权的保护,维护创新产品的生命周期,制药企业还会派出出诸如工艺、制剂、晶型等专利。

“这是制药企业延长专利保护期的一种策略,以阻碍潜在的仿制药竞争者进入市场。”席庆坦言,立普妥就曾因此获得欧盟大多数国家延长的专利保护期。

## 应对“专利悬崖”

不过,自2011年开始,专利陆续到期几乎成为所有跨国药企巨头的最大心病。

报告统计:在2010~2015年间,国际上将有近400种、价值770亿美元的专利到期,

其中包括80多个可能影响细分市场格局的“重磅炸弹”。

这一现象在业内被称为“专利悬崖”,以辉瑞为例,2012年一季度,由于立普妥在美国失去专利保护权,辉瑞制药业务的销售额下降了25%。

专利到期后,药企产品不再享受专利保护,其他企业的低价仿制药大量出现,导致专利药物的利润大幅缩水。为了缓解因专利到期而导致的销售收入下滑,诺华、辉瑞等各大药企也不甘示弱,纷纷采取行动:或业务拆分重组或与竞争对手整合。

席庆表示,产品专利到期、新产品上市,这对于制药行业来说是一条再正常不过的自然规律,“只不过是专利到期问题在过去两年比较集中而已”。

“现在我们已经有新产品上市,包括治疗类风湿性关节炎和强直性脊柱炎的托法替尼、肺癌靶向药物赛可瑞、肾癌靶向药物英利达等等。”席庆认为,辉瑞“大的危机时代”已经过去了。

加强新药研发之外,拓宽一款药品的治疗范围,“老药新用”也逐渐成为药企新的增长点——如同万艾可开发之初期望被用来治疗心脏疾病,后成为治疗勃起功能障碍的“重磅炸弹”药物。

“已有药物被验证是安全的,所以,如果它们也适用于其他疾病,就会大大降低药物开发成本和风险。全世界有3万种药物,其中2.5万种是专利到期药物,可谓取之不尽。”葛兰素史克公司的前任主管弗瑞·汉曾表示。

## 何以继

发现“重磅炸弹”药物旧有策略虽然已不可持续,但仍是可以立即实现赢利的一条途径,不过投资者却不愿意耐心等待。

比如2009年,诺华开发的Ilaris获批,该药被用来治疗冷球蛋白相关的周期性综合征(CAPS),这是一种罕见、具有潜在致命性的自身炎症性疾病,会引起发烧和发冷、骨痛畸形和视力丧失。

Ilaris是针对世界上只有6000名患者的疾病而设计的一种药物,诺华的设计是,通过破解治疗CAPS的密码,将有助于开发出用来治疗相同机理引起的其他疾病的药物。

“通过采取这种策略,诺华不会在寻找下一个‘重磅炸弹’药物上孤注一掷,但如果生产出来治疗罕见病的药物,最终可能会发展成为‘重磅炸弹’药物,通过它们应用于多种疾病。”诺华CEO江慕忠在思考“重磅炸弹”药物何去何从时说。

“孤儿药或许会因定价高、使用人群固定而成为各大药企竞相开发的药物领域。”沈竟康分析说,除了临床需求与科学发展的需求,想成为“重磅炸弹”药物还应考虑相应的科学和技术手段,以及产业推进的可能性。

沈竟康表示,随着疾病治疗手段的愈发精细化、个性化,过去被广泛使用的常见疾病药物没有重大科学突破;各国医保更多倾向于优质价廉的非专利药物。“新的‘重磅炸弹’药物或许在短期内难以填补‘专利悬崖’的缺口,但获取创新产品的合理利润,反哺健康事业良性发展,依然是医药产业不懈的追求。”沈竟康说道。

## 药学视野

# 乳腺癌可经皮肤给药治疗

如果一种药物能够预防和治疗乳腺癌,而它却存在严重的副作用,那么采用一种新的局部药物传递系统经皮肤给药,就可能使药物有效地吸收。

他莫昔芬活性代谢产物——羟基他莫昔芬(Endoxifen)是最常用于治疗乳腺癌的激素之一,它也被证明能够预防乳腺癌。

美国芝加哥伊利诺伊大学的研究人员与西北大学的临床医生展开合作,研发出一种Endoxifen的化学囊球。研究显示,这种化学囊球技术要比其他帮助药物穿过皮肤屏障的技术更好。这项研究发表在近期出版的《前瞻功能材料》杂志上。

“Endoxifen直接经由乳房给药可能会减少乳房切除术的病例数量,同时减少口服Endoxifen所产生的不良反应。”芝加哥伊利诺伊大学医药和生物工程副教授Seungpyo Hong说道。

他莫昔芬能干扰雌激素的某些活动,模拟其他雌激素作用,用于治疗某些乳腺癌和卵巢癌。据介绍,Endoxifen是他莫昔芬的活化形式,它必须穿过多层皮肤屏障才能到达能起到预防乳腺癌作用的靶点部位。如果没有渗透促进剂,Endoxifen不能穿越皮肤屏障。

研究人员发明的囊球是一种树枝状的聚合物胶束,其实是一种特殊的气泡,它能够包裹Endoxifen。他们使用无毛小鼠和人类皮肤测试这种囊球穿越皮肤屏障的能力,并将其与未经球囊包裹的羟基他莫昔芬进行比较。

结果显示,树枝状的胶束能承载足够的药物,增强皮肤渗透性,控制羟基他莫昔芬的释放。而且,与游离的羟基他莫昔芬相比,药效并没有降低。

Hong介绍,化学渗透剂(例如酒精或者洗涤剂)是一些能使皮肤渗透性更强的小分子,可能会引起皮肤刺激性。

树枝状的胶束尽管比阳离子脂质体传递药物的速度要慢些,但能以更可控的方式传递药物。

“考虑到目标受众是那些有可能发展成为乳腺癌的患者,药物缓慢释放系统可能会减少给药频率,显著增加患者的用药依从性。”Hong说。(单一)

## 安全药箱

# 止咳用药须小心

■成洁

许多人认为咳嗽是小病,随便用些止咳药就可以了,其实咳嗽用药有很多讲究。

剧烈而频繁的咳嗽,不仅使人痛苦,影响休息、工作、学习和睡眠,损伤呼吸道黏膜,还增加体力消耗,时间久了甚至会引起肺气肿及其他并发症,需要及时治疗。

那么,治疗咳嗽的时候,用药有哪些需要注意的呢?

## 别急于用镇咳药

咳嗽是呼吸系统疾病常见的症状之一,很多人认为只要出现咳嗽,就应该使用止咳药,以为只要服用了止咳药,咳嗽就会戛然而止。

实际上,咳嗽也是机体的一种自我保护:阻止异物进入下呼吸道,排除呼吸道中的痰液或异物,保持呼吸道的清洁和通畅。逢咳就止,滥用镇咳药并不可取。

对于轻度而不频繁的咳嗽,只要将痰液或异物排除就可缓解,不必应用镇咳药。但如果咳嗽剧烈而且持续存在,此时应当适当应用镇咳药,如果伴有咳嗽,应使用祛痰药。

青年人如咳嗽日久,咳嗽声短而无力,并伴有虚汗、午后潮热低烧、颜颊红艳、疲乏无力等症状,很可能是肺结核。

如果干咳无痰,或有咯血,应速到医院通过X线透视、胸片或进行支气管造影等检查。

对于慢性支气管炎所致的咳嗽,首先要清除环境中的刺激因素。吸烟是导致慢性支气管炎的重要因素,戒烟后94%的咳嗽患者症状可完全消失或明显减轻。假如症状依然存在,可使用抗生素、支气管扩张剂等药物进行治疗。

哮喘所致轻型咳嗽,使用 $\beta_2$ 受体激动剂和糖皮质激素吸入剂即可,如因吸入治疗刺激气道而使咳嗽加剧,可使用口服 $\beta_2$ 受体激动剂治疗。若上述药物效果不佳,应考虑存在其他治病因素,并对症治疗。

服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)降血压,也可导致不良反应——干咳。如患者咳嗽不能忍受,最好的办法是停止服用ACEI,咳嗽即可消除。

## 谨慎用药防成瘾

目前市场上的镇咳药分为中枢性镇咳药和周围性镇咳药两种。中枢性镇咳药可降低大脑咳嗽中枢的敏感性,进而抑制咳嗽,多用于反射性干咳。由于该药对其他中枢可产生一定影响,因而连续使用可能有成瘾性及抑制呼吸等副作用。

许多止咳药含有麻醉成分,如可待因、麻黄素。可待因是吗啡的衍生物,有较好的镇咳作用;麻黄素除有止咳作用外尚有兴奋心脏、收缩血管、升高血压及明显的中枢兴奋作用。严格按照说明书中的剂量服用药物是不会上瘾的,但是有人止咳心切,大量连续服用或滥用药物,尤其是中枢类镇咳药,如可待因类、阿片类,均有耐受性和成瘾问题。

主要是这类药物对中枢神经的镇静作用能使人产生欣快感,在止咳的同时消除了人们对疾病的焦虑、紧张与不安的情绪,对那些意志薄弱的人来说这类药物的应用就存在隐患,某种止咳露成瘾中毒现象屡有发生,应引以为戒。

咳嗽尤其是刺激性干咳,令人难以入睡,自己难受不说还影响他人。有的人把止咳药放在床头,咳嗽时就喝上两口,感觉很舒服,

但是中枢性镇咳药在适应症和应用剂量及时间上不加注意,很有可能一口之差而上瘾难耐。

人们在止咳的同时要有清醒的认识,不要一味追求止咳效果,是药三分毒,中枢性镇咳药更是如此。

因此,在选用镇咳祛痰复方制剂进行治疗时,最好只选一种药物,避免药物过量。在服用含有可待因、阿片的镇咳药时,如联邦止咳露、可愈糖浆、复方甘草片等,不宜超过3天。

## 注意用药禁忌症

对一般咳嗽的治疗应以祛痰为主,不宜单纯使用镇咳药。痰多而不易咳出者,不要轻易使用镇咳祛痰药,应及时到医院就诊,以免耽误病情。

高血压病人,尤其是血压难以控制者,不宜使用含麻黄碱和阿片成分的复方制剂,如麻杏黄甘片、复方甘草片。

青光眼、前列腺肥大、高空作业、驾驶及操作机器者不宜选择含有氯苯那敏、喷托维林的镇咳祛痰药。

胃溃疡、肝功能不全者,不宜选用含有氯化铵、愈创木酚甘油醚、羧甲司坦的镇咳祛痰药。

许多镇咳祛痰药含有氯化铵、愈创木酚甘油醚,它们的刺激性较大,为了减少胃部不

## 医师论道

近日,国内多家媒体报道:“7月1日,全球最大制药公司美国辉瑞的蓝色小药丸‘伟哥’(商品名‘万艾可’,通用名枸橼酸西地那非片)在中国的ED(勃起功能障碍)用途专利保护正式到期,国内抢仿大战一触即发。”这一利好消息大大刺激了以仿制为主的我国药品生产企业的神经,许多药品生产企业都在为融入仿制大战跃跃欲试。

但药品生产企业如何使自己在仿制大潮中不立于不败之地,须有冷静的研判。

在笔者看来,专利到期与实施仿制还有距离。首先,要弄清楚药品专利的属性,很多药品专利都不是孤立存在的,发达国家制药企业拥有丰富的专利战略或专利策略,对一个药品总会提出系列专利申请。

譬如:药物基本化合物专利、药物组合物专利、药物制剂专利、药物用途专利、制备方法专利、制剂专利、数料专利等,构建起强大的专利壁垒。因此,得知某一个药品专利期满,并不意味着马上就可以仿制。所谓“伟哥”专利到期就是指的“药物用途专利”。

其次,近些年来,虽然我国制药企业在制药工艺技术、制药设备、产品质控方法、制剂辅料等方面有了长足发展,但在许多方面仍旧落后于发达国家。仿制药品不是“照葫芦画瓢”那么简单,有些药品仿制并不一定比研制药品容易,因为仿制药必须与原研药的质量控制、安全性、等效性等项目做对比实验。

再者,抢仿“伟哥”的国内药企已有近十家企业,且在2006年就已经开始仿。如果国内药企现在才开始动仿制应保持冷静。

此外,仿制与竞争不是一码事。药品仿制容易,但拥有市场竞争力,则不那么简单。

目前国内的化学药基本上都是仿制药,但是大部分只做到了仿制的第一步。至于药品的内在质量(生物利用度、疗效、安全性、稳定性等)能否达到原研药的要求,还需要临床验证。实际上,很多仿制药与原研药的内在质量还是有区别的。

另外,国外药企在原研药专利到期时,会使用技术优势抵消仿制药的价格优势来争夺市场。例如,“阿奇霉素”有严重的胃肠道不良反应,辉瑞公司在其专利即将过期时,又开发出了新的口服控释微球混悬剂专利,该产品单次口服2~6g则不会出现明显的胃肠道不良反应。其价格优势和市场占有率仍然存在。如果仿制药在药效、不良反应等方面,不能替代原研药,价格再便宜,在市场占有率的竞争中也不会有优势。

再者,“伟哥”属处方药,患者在已有心血管危险因素存在时,服用该药对心脏有潜在的危险,使用时必须凭医师处方购买和使用。由于目前国内处方药监管不严,“伟哥”基本是在社会药店销售,如果仿制药上市,价格便宜,销量会有上升,用药安全性是一个问题。笔者并不认可国内对药品仿制的热情。药品仿制只能作为带动我国医药工业发展的权宜之计,千万不要只顾眼前利益,停滞具有中国自己知识产权的科研步伐。有仿制无创新只会永远落后,到头来只会走汽车工业的老路,成为汽车消费大国,而没有自己的汽车品牌。



图片来源:百度图片