

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.002

国内制药企业高端制剂发展概况及挑战

谷友刚

(北京生物技术和新医药产业促进中心,北京 100176)

摘要:目的 为国内制药企业合理布局高端制剂提供参考。方法 基于全球医药产业高端制剂领域的发展现状,分析高端制剂发展面临的挑战,并提出发展策略。结果 现阶段,美国、欧盟成员国、日本等国家仍是全球主要的创新药物研发市场。在全球新药产出速率大幅放缓的背景下,高效药物递送系统(DDS)发展迅速,其创新制剂与仿制药规模相当;随着对具有临床使用缺陷的药物领域的渗透,改良型高端制剂具有更大的市场增长空间。高端制剂产业发展面临着巨大挑战,如缺乏创新制剂研究的产业化研究平台,缺乏强大技术支持的人才团队和复合型领军人才,中国的企业尚未成为创新主体,大多数企业不具备解决高端制剂转化过程中复杂技术问题的能力,缺乏中试转化的配套设备设施。新型高端制剂的发展是中国医药产业发展和转型的必由之路,应建立科学的评价机制及扶植政策;加强药物制剂领域创新技术的研究和转化;加强多学科交融;建立市场化、国际化的制剂研发服务平台;构建系统性创新大环境;以临床需求为依托,开发差异化产品,合理制订临床开发策略;建设高水平、国际化的顶尖人才团队。结论 大力发展高端制剂不仅符合国内新药研发趋势,同时也符合我国医药产业结构优化转型、绿色新型和引领性发展的要求。

关键词:高端制剂;医药产业;药物递送系统;发展现状

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)09-0004-04

Development and Challenges of High-End Pharmaceutical Preparations in Domestic Pharmaceutical Enterprises

GU Yougang

(Beijing Pharma and Biotech Center, Beijing, China 100176)

Abstract: **Objective** To provide a reference for the rational overall arrangement of high-end pharmaceutical preparations in domestic pharmaceutical enterprises. **Methods** Based on the development status of the global pharmaceutical industry in the field of high-end pharmaceutical preparations, the challenges of developing high-end pharmaceutical preparations were analyzed, and the development strategies were put forward. **Results** At the present stage, the United States, the European Union, Japan and other countries are still the main research and development(R & D) markets of innovative drugs in the world. With a sharp slowdown in the global output of novel drugs, the efficient drug delivery system(DDS) is developing rapidly, and the scale of innovative preparations of DDS is equivalent to that of generic drugs. With the penetration of the drug field with clinical use defects, the modified high-end pharmaceutical preparations have a large space for market growth. The development of the high-end pharmaceutical preparation industry is facing great challenges, such as lack of industrialization research platform for innovative preparation, lack of talent team and compound leading talents with strong technical support, Chinese enterprises have not yet become the main body of innovation, most enterprises can't solve complex technical problems in the process of high-end pharmaceutical preparation transformation, and lack of supporting equipment and facilities for the transformation in the intermediate test. The development of new high-end pharmaceutical preparations is the only way for the development and transformation of China's pharmaceutical industry, we should establish a scientific evaluation mechanism and supporting policies, strengthen the research and transformation of innovative technologies in the field of pharmaceutical preparations, strengthen the integration of multi-disciplines, establish a market-oriented and international service platform for the research and development of pharmaceutical preparations, establish a systematic innovation environment, develop differentiated products based on clinical needs, formulate reasonable clinical development strategies, and build a high-level and international top talent team. **Conclusion** Vigorously developing high-end pharmaceutical preparations not only conforms to the trend of global new drug research and development, but also meets the requirements of the optimization and transformation of industrial structure, environmental-friendly and leadership development for Chinese pharmaceutical enterprises.

Key words: high-end pharmaceutical preparations; pharmaceutical industry; drug delivery system; development status

现阶段,我国的制剂生产水平仍落后于国际水平,化学制剂以仿制药为主,创新制剂占比较低,国内研发的创新制剂未获得国际认可,不能进入国际市场。发达国家从我国进口中间体和原料药制备高端制剂,再利用

原研药和品牌优势进入我国,抢占市场,对我国医药产业形成了强烈冲击。在制剂研发领域,高端制剂与新分子实体相比,具有开发投资低、周期短、临床风险低等优势,不仅可以打造重磅产品,而且难以仿制,可持久地占

第一作者:谷友刚,男,硕士研究生,助理研究员,研究方向为生物医药前沿技术与政策法规,(电子信箱)gyg917@126.com。

领市场。与发达国家相比,我国医药产业长期处于“重原料药、轻制剂”的畸形发展模式,导致原料药快速发展而制剂发展滞后,产品附加值普遍较低、竞争力差,出现普通剂型的低水平仿制、面临无法通过一致性评价的困境。虽然前沿技术与探索异常活跃,但高端制剂研究领域大多停留在实验室、论文或专利水平,缺乏精细化和系统性的深度研究,技术成熟度低,适用性和配套性差,难以转化为产品,不能实现规模化、产业化和国际化,缺乏具有国际影响力的自主创新高端制剂产品。高端制剂的研发和生产水平在国内外都占有重要地位^[1-4]。提升我国的制剂产业水平,提高制剂产品的质量,研发高端制剂,是促进我国制剂工业健康发展面临的严峻问题。在此,基于全球医药产业高端制剂领域的发展现状,分析我国高端制剂发展面临的挑战,并提出了发展策略。

1 高端制剂的内涵

传统制剂是为了服用方便而解决药物“成型”的问题。高端制剂是在传统制剂基础上改良、创新,以克服治疗缺陷和实现临床优势为首要目的,通过改变药物的理化性质和体内代谢特征,提高治疗效果,降低毒副反应,改善用药依从性,满足临床需求,使患者获益更多。

自20世纪90年代以来,随着分子药理学、分子药剂学、高分子材料及相关仪器设备的快速发展,药物制剂已由过去的简单“成型”向精准化、智能化的“药物递送系统(DDS)”转变。DDS是一种可以定点或定时(即立即、延迟或持续)释放原料药的制剂或装置,不具有药物活性,但可提高其携带的原料药的有效性和安全性^[5]。

DDS在推动医药产业发展中有着举足轻重的作用,应用前景和发展空间广阔。与新分子实体研发相比,高端制剂的开发有更大的商业价值。新型DDS不仅能减少药品不良反应,增加适应证,改善疗效,提高用药安全性,提高患者用药依从性,还可延长产品生命周期,在产品附加值上更能形成核心竞争力,提高市场份额^[6-7]。

基于DDS技术支撑,高端制剂快速发展,如口服缓释制剂、速释制剂、肿瘤靶向治疗的脂质体、新型乳剂、聚合物胶束、脂质纳米粒、蛋白多肽药物的长效微球注射剂、黏膜给药制剂、儿童用药的雾化吸入、经皮给药等。这类高端制剂凭借更佳的依从性、耐受性、服用便利性等优势已逐步发展成各治疗领域的主力产品,国内外市场均呈现良好的增长态势^[8-9]。

2 高端制剂的发展概况

2.1 国外

近20年,全球每年审批的新药以新化学实体药物为主,占70%以上。美国、欧盟成员国、日本等国家为全球主要的创新药物研发市场,美国占全球上市新药总销

销售额的61%。近10年,几大跨国制药企业每年上市的新药从150种降至20种以下,全球范围内新药产出的速率大幅放缓^[10]。高效DDS发展迅速,包括难溶性药物递药系统、生物药物递药系统、靶向给药系统等,目前已有多种药物上市。美国、欧盟成员国、日本等国家将制剂创新作为调整医药产业结构、延长产品生命周期、提升产品附加值的战略性工具,打造了多个具有国际影响力的高端制剂。2008年以来,高端制剂的销售收入占全球医药市场的25%以上,并以高于每年20%的速度增长。在国际上的重磅药品中,25%来自制剂创新产品,代表性成果有拜耳的硝苯地平渗透泵控释片(拜心同),美国的阿霉素聚乙二醇化脂质体、紫杉醇白蛋白纳米粒,日本的亮丙瑞林长效注射微球等。

从全球市场来看,基于DDS的创新制剂,2015年的市场规模已达1788亿美元,占全球药品市场的17%,与仿制药规模相当。随着对具有临床使用缺陷的药物领域的渗透,改良型高端制剂将具有更大的市场增长空间。

2.2 国内

目前,我国除了批准生产的口服自微乳化给药系统^[11]、口服缓释控释药系统(包括渗透泵制剂)^[12]、口服速释片剂^[13]、黏膜给药系统^[14]和透皮给药系统^[15]外,还有已批准生产的脂质体注射剂、注射用微球制剂、注射用载药乳剂等,这标志着我国高端制剂技术取得了巨大进步。但国内还未出现具有体量优势的专注于制剂创新的企业,即使涉足高端制剂的企业,无论是国内申报还是国际申报,基本以仿制药为主。高端制剂前期漫长的开发过程和复杂的影响因素决定了仿制的难度,尤其是面临特殊制剂一致性评价的挑战,国内企业高端制剂的仿制之路充满坎坷。

从高端制剂的研发模式来看,目前涉足高端制剂的国内企业主要还是专注于某个特定细分领域,未出现单个企业跨领域同时研发多产品线的局面,多数企业选择合作的方式来提升产品技术和拓展市场渠道。

从高端制剂的市场占比来看,我国新型制剂占总体药品市场的比例不足3%,远低于国际市场的10%。在创新型药物制剂领域,我国企业所占规模仍较小。全球微球市场为55亿美元,我国微球市场预计为30亿元人民币,占10%;脂质体市场全球12.8亿美元,国内不到18亿元人民币。制剂国际化成为我国原料药向下游转移和优化出口的重要途径,发展高端制剂是未来10年中国医药产业向世界延伸的重要阶段。

高端制剂因存在技术壁垒,国内市场仍被原研厂家占据;同时,国内仿制药研发进度相对缓慢,整体竞争力小,开展技术壁垒较高的高端制剂有望帮助仿制药企业优化资源结构,立足优势产品,避开普通制剂拥挤“赛道”,

在未来市场上拥有更高的竞争力和利润空间,发展机会很大^[16]。

3 我国高端制剂产业发展面临的挑战与策略

3.1 面临的挑战

我国制剂创新的基础研究虽紧跟国际,但真正进入市场的产品屈指可数。由于高端制剂的处方组成和制备工艺复杂,其多维度的质量评价体系依赖于多种现代分析技术和基础研究水平支撑,而关键质量属性易受多种因素和环节的交叉影响,其内在逻辑关联性的梳理对研发人员提出了巨大挑战。即使相同的处方组成,因生产场地或区域、规模、设备或参数、辅料来源、操作人员的不同等,往往很难获得质量可重复的制剂产品。国内高端制剂产业发展面临巨大挑战,主要体现在以下几个方面。

1) 我国还缺乏创新制剂研究的产业化研究平台。高端制剂的发展对应用基础研究的系统性、设备设施的配套性及转化团队的专业性均有很高要求。受科技评价体系影响,我国在应用基础研究和成果转化这一环节普遍缺失,导致科学技术向产品转化的中间桥梁不畅通,严重制约了高端制剂的发展。

2) 缺乏有强大技术支撑的人才团队和复合型领军人才。受科技评价体系的影响,科研院所的科研人员不愿将更多精力用在应用基础的深化研究上,不大可能出现颠覆性创新和重大发现,且涉及产品的技术秘密,不能发表高影响因子文章,难以获得重大基金支持,进而影响科研人员晋升、评奖等一系列活动。此外,缺少复合型领军人才进行顶层设计和统筹把握^[17]。

3) 我国的企业尚未成为创新主体,除少数企业研发实力较强外,大多数企业还不具备解决高端制剂转化过程中复杂技术问题的能力。

4) 缺乏中试转化的配套设备设施。中试转化的配套性设备设施支撑是高端制剂转化的必要条件,很难靠科研院所或高校实现,要依赖企业和资本机构的介入。由于应用基础深化研究环节缺失,科技成果转化为高端制剂产品的风险难以控制,挫伤了企业及资本机构介入的积极性,企业大多不愿在配套性设备设施方面先行投入,使制剂创新进入恶性循环的“死胡同”。

3.2 发展策略

新型高端制剂的发展是我国医药产业发展和转型的必由之路,开发具有核心竞争力的高端创新制剂,需采用多种灵活的合作方式,兼顾国际和国内2个高端市场制剂产品的研发,立足国内市场,加强国际合作,充分利用国内的资源和成本优势,找准制剂创新发展方向。我国高端制剂发展的策略建议如下。

1) 建立健全扶植政策。加大和健全对高端制剂品种的审批和市场激励政策,如将制剂创新列入医药产业的工作任务并重点推动;针对高端制剂开辟临床、监管绿

色通道,加快高端制剂和品种获批上市;从市场端加大对高端制剂品种在医保支付、临床使用等方面的支持。政策扶植包括在新制剂研发领域的人才与团队;更多的优惠政策包括积分落户、审评审批、临床资源、科研立项和资金扶持、企业可享受税收优惠等。高端制剂前期投入很大,要保障企业有合理的利润,促进创新良性循环。此外,政府需要引导生产型大企业与服务型小企业联合研发高端制剂品种。围绕高端制剂的各类剂型及在制备工艺、制药设备、给药装置、药用辅料、包装材料、检测设备布局一批专业化、有特色的制剂服务型小企业,鼓励其主动对接跨国公司的重磅品种,做好品种引进与技术合作;给予企业一定的补贴奖励,引导生产型大企业主动开展制剂创新,主动承接制剂创新品种,培育多个高端制剂创新的龙头企业。

2) 加强药物制剂领域创新技术的研究和转化。国内高端制剂相较国外的差距主要体现在创新性上,创新技术是跨学科基础研究与工业应用研究的集成,没有实质性的创新技术支撑,很难形成强有力的知识产权保护,难以持续发展,大大降低了企业接受这类专利进行转化的积极性。因此,应加强对新方法、新辅料的研究,加强对创新技术和可应用成果长时间的专注、接力、修正与优化^[18]。此外,还要强调创新与转化结合。以纳米制剂为例,在取得诸多成绩的同时,仍面临多个瓶颈问题,如纳米材料的安全性、靶向递药系统的体内行为、靶向递药系统的规模化生产等^[19],利用创新制剂技术解决制剂瓶颈问题,可促进高端制剂产品产业化。而在高端制剂产业化转化中,辅料、给药器械和制药设备是高端药物制剂研发的“源头活水”,为高端药物制剂的转化研究注入源源不断的新生力量^[20-21]。

3) 加强多学科交融,建立市场化、国际化的制剂研发服务平台。学科交叉显著提升了药剂学基础研究的质量,如高分子化学为创新制剂的开发提供了新辅料,纳米科学和仿生学为高端制剂制备提供了新技术,物理学和病理学为高端制剂响应释药提供了新策略,分析化学、生物技术和动物学为高端制剂的机制探索提供了新方法和新模型等^[19]。因此,发挥学科融合优势开展克服生理屏障递送药物的机制研究,为高端创新制剂的设计研究奠定基础。在制剂平台建设方面,通过政府主导,引入市场化资金,建立一个以顶尖人才为核心的应用技术和产业化制剂创新研发服务平台。重点围绕口服缓控释制剂、速释制剂、脂质纳米载体特殊注射剂、3D打印技术^[22-24]、多肽类黏膜给药系统和长效注射微球,以及用于儿童、老年等特殊人群的雾化吸入^[25-27]、经皮给药、口服掩味液体制剂等重点领域,从制备工艺、制药设备、给药装置、药用辅料、包装材料、检测设备等多方面,形成一个给药系统设计、制剂技术水平、质量控制标准都

具有国际水准的高端制剂研发服务平台。

4) 构建系统性创新大环境。目前,国内创新的大环境亟待进一步优化。高校希望做创新制剂,但企业可能更多考虑投入和产出回报,作为源头创新的高校和作为创新主体的企业要紧密结合起来,加上国家政策的推动,加大纯基础研究经费的投入,对国家软实力的提升具有很大推动力^[28]。

5) 高端制剂的研发要以临床需求为依托。首先,需要找准市场定位,结合未被满足的临床需求,开发差异化的产品;结合产品特点和临床需求,合理制订临床开发策略。未来制剂以创新强化临床问题为导向,运用最新科技成果和智能制造技术,开展创新药用辅料,研发智能药物制剂,为患者提供安全、高效、质优的高端制剂。

6) 加快加强高水平、国际化的顶尖人才团队建设。依托现有制剂创新研发人才基础,加大对大学科研机构、企业等创新主体制剂研究人员的支撑,在制剂研究领域培育一批专业的青年骨干和领军人才;盯住一批国际、国内制剂领域的顶尖人才,重点引进一批高层次、国际化、有产业化经验的制剂人才和团队,建立具有国际影响力的专业化制剂团队。

4 结语

一致性评价开启国内仿制药新模式,随着集中采购政策的全面开展,中国仿制药市场正式进入低利润时代,国内药企面对医药产业的结构变化,只有研发具有差异化优势的产品才能谋求生存。全球药物的研发热潮正从满足临床基本需求向改善用药体验、提升患者生活质量方面发展。因此,新型高端制剂的研究已成为药物创新前沿。药物制剂作为医药工业产业链的最终产出,正被赋予越来越重要的历史使命,而高端制剂的开发将为医药企业的生存和发展提供新机遇。同时,国内新药研发政策环境日趋良好,企业自身国际化条件逐渐成熟,发展具有一定技术或专利壁垒的高端制剂,符合我国医药产业发展方向。

参考文献

[1] 张 强. 药物制剂研究开发现状与未来发展趋势[J]. 全球药讯, 2013(1): 11-15.
[2] LEE YAL, ZHANG SY, LIN JQ, et al. A janus mucoadhesive and omniphobic device for gastrointestinal retention[J]. Advanced Healthcare Materials, 2016, 5(10): 1141-1146.
[3] YOU J, WANG ZH, DU Y, et al. Specific tumor delivery of paclitaxel using glycolipid-like polymer micelles containing gold nanospheres[J]. Biomaterial, 2013, 34(18): 4510-4519.
[4] SHAAT H, MOSTAFA A, MOUSTAFA M, et al. Modified gold nanoparticles for intracellular delivery of antiliver cancer siRNA[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2016, 504(1/2): 125-133.
[5] LI C, WANG JC, WANG YG, et al. Recent progress in drug delivery[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2019, 9(6): 1145-1162.

[6] 梅兴国. 把握创新制剂推动我国药业发展新机遇[J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(2): 89-91.
[7] BAE YH, PARK K. Advanced drug delivery 2020 and beyond: Perspectives on the future[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2020, 158: 4-16.
[8] BARAR J, JAVADZADEH AR, OMIDI Y. Ocular novel drug delivery: impacts of membranes and barriers[J]. Exp Opin Drug Deliv, 2008, 5(5): 567-581.
[9] 周建平. 现代药物制剂技术研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2009, 43(10): 20-23.
[10] 贾文霞. 新药研究与开发的发展动态概述[J]. 中国药业, 2013, 22(16): 11-13.
[11] 赵佳丽, 温 许, 张 晶, 等. 口服固体自微乳给药系统的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(4): 257-260.
[12] 安欣欣, 周洪雷, 李传厚, 等. 口服渗透泵控释制剂的研究进展[J]. 中国药房, 2018, 29(22): 3165-3168.
[13] 孔维忠, 熊永辉. 口服速释固体制剂技术与进展[J]. 中国实用医药, 2009, 4(21): 247-249.
[14] 李 丁, 王 健, 侯惠民. 口腔黏膜给药系统的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(4): 303-307.
[15] 赵雪玮, 张 楠, 刘成禹, 等. 经皮给药系统中透皮促渗透的研究概况[J]. 中国社区医师, 2020, 36(10): 9.
[16] 闻晓光, 奚凤德, 陆 平, 等. 新型制剂的研发与创新[J]. 科技导报, 2016, 34(11): 65-75.
[17] 刘昌孝. 创新释药技术, 引领高端制剂发展[J]. 科技导报, 2011, 29(27): 3.
[18] 平其能. 技术创新: 药物制剂发展的强大动力[J]. 药学进展, 2019, 43(3): 161-163.
[19] 高会乐, 蒋新国. 新型药物递释系统的研究进展[J]. 药科学报, 2017, 52(2): 181-188.
[20] 吴传斌. 高端药物制剂产业化的机遇与挑战[J]. 药学进展, 2020, 44(5): 321-323.
[21] 刘 璇, 陈丽青, 孟令玮, 等. 儿童给药释药系统及给药装置研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2018, 45(7): 503-511.
[22] 王 雪, 张 灿, 平其能. 3D打印技术在药物高端制剂中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(2): 140-147.
[23] 时念秋, 张秀荣, 张宏梅, 等. 多学科交叉在药剂学发展中的应用及意义[J]. 吉林医药学院学报, 2014, 35(3): 203-206.
[24] 石 靖, 王增明, 郑爱萍. 3D打印技术在药物制剂中的应用和挑战[J]. 药学进展, 2019, 43(3): 164-173.
[25] WALLIN M, TAGAMI T, CHEN L, et al. Pulmonary drug delivery to older people[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 135: 50-61.
[26] THABET Y, WALSH J, BREITKREUTZ J. Flexible and precise dosing of enalapril maleate for all paediatric age groups utilizing orodispersible minitables[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2018, 541(1/2): 136-142.
[27] CIPOLLA D, CHAN HK. Inhaled antibiotics to treat lung infection[J]. Pharm Pat Analyst, 2013, 2(5): 647-663.
[28] 马 飞. 产业政策需合力重构制剂创新生态圈[N]. 医药经济报, 2019-10-17(封三).

(收稿日期: 2020-07-03; 修回日期: 2020-10-09)