

试论制药企业新产品立项

牛 锋¹, 李 影¹, 孟 芳²

1. 石药集团恩必普药业有限公司, 河北 石家庄 052160

2. 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050051

摘 要: 新产品开发是企业发展的战略决策, 同时也是决定自身发展最重要的环节。阐述了制药企业在选择适合自身发展的产品进行开发时, 应具备精良的信息检索工具以及专业的信息人员, 然后利用这些条件并结合实际情况慎重考虑国家政策、知识产权、药物临床评价、产品技术、终端市场格局和相关企业竞争策略、产品销售预测及竞争力分析等各个方面的问题, 从而筛选出最适宜的产品, 形成具有自身特色的产品开发链。

关键词: 新药立项; 药品研发; 知识产权; 信息分析

中图分类号: R287.7; R956

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2011)04-0256-05

Discussion on new project establishment for pharmaceutical company

NIU Feng¹, LI Ying¹, MENG Fang²

1. Shijiazhuang Pharma Group, NBP Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 052160, China

2. Shijiazhuang Pharma Group, Zhongqi Pharmaceutical Technology (SJZ) Co., Ltd., Shijiazhuang 050051, China

Abstract: New product development is the strategy of enterprise and is also the most important aspects of enterprise development. Good information retrieval tools and professional staff should be needed when the pharmaceutical companies choose the right drugs to develop, and then based on the government policy to deal with the problem of intellectual property, clinical evaluation, technology, market structure and related competitive strategy, sales forecasting and competitive analysis, and other aspects as well. By this way the proper drugs could be optimized with its own unique product development chain.

Key words: project establishment; drug research and development; intellectual property; information analysis

药品开发中涉及药品价值的分析判断、宏观政策、知识产权背景、药物临床评价、产品技术、终端市场格局和相关企业竞争策略、产品销售预测及竞争力分析等多个方面信息以及对庞杂数据的收集、分析、评价与判断。如何以最低的时间成本, 获得足够多的有价值的信息, 并加以分析整合从而发掘出一个成功的项目, 是一项技术含量高的工作。

笔者在制药企业从事新药开发过程中认识到, 对于新产品的立项工作应具备 3 个基本条件, 即精良的信息检索工具、专业的信息人员和准确的立项评估。

1 精良的检索工具

正如搭建巴别塔(Babel,《圣经》记载巴别塔是当时人类想要联合起来兴建以期通往天堂的高塔)需要多种多样的建筑材料一样, 新药研发也是

多学科协作的系统工程。为了有效地开展工作, 也相继成立了全球性的各种协调性组织, 如世界卫生组织(WHO)、人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)等。在产品立项过程中, 除了遵循这些组织提出的指导原则和规范外, 对于纷繁复杂甚至不同文字语言的信息来源进行准确的搜集、甄别、筛选与判断, 往往对一个产品的诞生起到至关重要的影响, 相当于一项“选育工程”。

药物信息来源浩如烟海, 如何撷取最有价值的信息, 以最低的投入产出比形成一个具有商业逻辑、令决策者满意的有技术含量的选题, 需要一些非常精良的搜索工具。目前, 有一些比较专业的数据库, 如 PDB、Scifinder、Pharmaproject、Thomson Pharma、IMS、Martindale 等和药品审评中心受理品种搜索软件等, 还有一些专业网站, 见表 1。

收稿日期: 2011-01-05

作者简介: 牛 锋(1977—)男, 工程师, 博士, 研究方向为制剂技术及产品国际化。Tel: (0311)83092967 E-mail: niufeng0828@yahoo.com.cn

表 1 药品开发过程中常用网站

Table 1 Commonly used websites for drug development

常用网站	网 址
Pubmed	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
斯坦福大学免费电子刊	http://highwire.stanford.edu/
orange book	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/default.cfm
FDA 非专利药办公室	http://www.fda.gov/cder/ogd
FDAPart 211 成品药 cGMP	http://www.fda.gov/cder/dmpq/cgmpregs.htm
IIG	http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm
FDA 药品说明书	http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm
美国处方药索引 Rxlist	http://www.rxlist.com
drug bank	http://www.drugbank.ca/
BCS 查询	http://www.tsrlinc.com/services/bcs/search.cfm
欧洲上市药品评价信息	http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm
英国药品信息	http://emc.medicines.org.uk/
日本厚生劳动省	http://www.mhlw.go.jp/
日本医药品及医疗器械综合机构	http://www.pmda.go.jp/english/service/regulation.html
日本药品说明书查询	http://www.info.pmda.go.jp/
日本药品审批情况	http://www.info.pmda.go.jp/info/syounin_index.html
日本特许厅	http://www.jpo.go.jp/indexj.htm

信息调研能提供包含药物理化性质、制剂、分析、临床前研究、临床研究、市场、知识产权、注册等各方面的内容。然而,在新产品立项过程中信息调研虽然是一项最基本的工作,但在纷繁复杂的信息中做出选择和判断绝非易事,还需要专业人员。

2 专业的信息人员

建造巴别塔需要各个工种的建筑人员,制药企业新产品立项对信息人员的要求也分为不同层次。很久以来,医药行业内信息调研人员未被认定为科研人员,很多制药企业也没有专职的信息人员,多数由研发部门的负责人兼任,有些时候项目的灵感来自于企业负责人的“灵光乍现”。

其实在信息调研时,身为科研人员的信息工作者也在经历“以人为本”的升级过程,即自身综合能力的不断提升。结合实际工作,笔者根据制药企业对于信息人员的工作要求以及对于信息岗位评估的判断指标,将信息人员分 6 级,并确定了各自的职责。

2.1 零级信息人员

零级信息人员是刚入门级的从业人员,要具备基本的药学基础知识,包括有机化学、药物化学、药剂学、药理学、药物分析,甚至基本的 GMP 法

规等。除了具备基本的药学专业知识外,零级信息人员还应该掌握信息查询的基本方法。

2.2 一级信息人员

当接受到一个即将开发产品的指令时,所掌握的基本药学方面的知识,将指引一级信息人员在众多的信息来源中寻找对其有用的内容。这一级的信息人员可以成为命令的執行者。

2.3 二级信息人员

随着工作周期的延伸,面对众多的信息来源,二级信息人员也会积累一些工作经验,会对经常使用的众多信息进行分门别类,甚至会思考为什么指导者会选择某个产品而让他们进行信息调研。此时的信息人员在后期会主动地对某些相似品种的优劣(包含非药学的领域,如市场表现等)进行比较,从而逐渐成为三级信息人员。

2.4 三级信息人员

凭借对药学各专业知识的掌握以及在各个领域的敏感度的提升,三级信息人员已经可以独立地选择品种,他们会从大量的备选品种中按照自己日臻成熟的信息搜集、甄别、筛选和判断,做出可供管理层或者项目执行者决定是否立项的建议。这一级的信息人员可以称为信息依靠者。

2.5 四级信息人员

如果说三级信息人员所从事的信息调研是运用信息库选择正确的内容,那么四级信息人员的工作则更具挑战性,因为他们的工作需要对某些无法预测的内容做出判断。这一级别的信息人员会主动跟踪最前沿的研发动态,因为紧密跟进将不会落后太多。对于同类产品居于领先地位的企业申报的品种,四级信息人员会根据不断得到的信息来源进行理性的分析与判断。如某些原研产品已发布临床失败或者不良反应等负面信息,他们会立刻将这些信息向自己的研发团队进行传递和翻译,企业将可能立即终止项目开发,因此其所在的公司将避免遭受原研企业产品失败的教训。更为重要的是,他们还需要对立项产品暂时无法预见的市场做出自己的判断与预测。

2.6 五级信息人员

可以把这一级别的信息人员称为无极信息人员。因为这样的信息人员是不存在的,无法找到对各个领域都非常精通的信息人员,而且全新的分子实体也不是凭空设想出来的。但他又是时时存在的,因为他有时可能是个执着的化学合成者,如紫杉醇的合成;有时他却是一个富于创新精神的药理学家,如神经药理学家冯奕璞教授将丁苯酞创新性的应用于脑卒中治疗,从而产生我国具有自主知识产权的药物丁苯酞软胶囊^[1-2];有时是个概念的倡导者,如杨森公司的胃动力药吗丁啉;有时是一个精明的市场策划者,使得市场大好的感冒日夜片被拜耳收购;有时甚至还可能是一个有远见的战略家,看准时机去进行未来几年制剂行业大规模的简略新药申请(abbreviated new drug application, ANDA)。正是有了这些编外的非正式信息人员,从而产生了一个个成功的新药开发典范。

3 准确的立项评估

在产品立项的过程中,由于语言习惯,我国的调研范围一般以英语国家为主,这也使得我们的信息蓝图缺乏了一些有用的坐标点。多渠道获取资源成为产品立项的有力依靠。仅以日本为例,日本作为 ICH 的三方之一,在世界制剂市场中占有重要地位^[3]。然而我们对其研发能力和方向、GMP 执行情况、以及市场需求等内容了解甚少。日本作为亚洲国家,人种和中国最为接近;从战后日本的发展规律来看,也基本与我国相似。但是日本很早就加入 ICH,成为主流法规的制定者和执行者,因此在医

药发展的道路上走得比我们快。由于日本医药管理机构日常的数据统计非常细致详实,因此对于日本医药发展情况的科学掌握不仅让我们加快国际化的速度,而且对日本国民的疾病谱的变化情况的掌握还有助于预测我国未来的患病趋势。

随着信息人员不断成长,面对充足的信息来源,相对准确的立项建议就成为建造信息巴别塔的蓝图。然而,通过搜集、甄别、筛选和判断大量的信息,在建议里体现信息人员的集体智慧,最终去完成准确有效的产品立项,这项思维的可视化工作在新药研发中无比重要。因为该工作需要信息人员首先说服自己去如何看待即将立项的产品,不论支持或者否定,都要与制剂、分析、生产、临床、知识产权、注册法规、销售、市场、管理层进行博弈,最终经过沟通以达成共识。需要弄清楚的是,即便是达成共识的事情,有时也未必正确,这也是产品立项的风险之一。

基于上述内容,笔者在实际工作中总结出立项评估的 7 个方面,这也是制药企业在进行选题立项时一般需要考虑的主要内容。

3.1 企业定位分析

3.1.1 企业涉足领域 一个制药企业的立项,首先要考虑自己企业的发展方向。这种恰当的定位,会决定一个企业未来的地位:它将是这个领域的领导者还是追随者。企业在这个阶段要制定出符合自身持续发展的所属治疗领域新药的产品规划。对于 ANDA 产品,还要分析美国医药市场的实际情况。

3.1.2 销售网络和销售队伍 首先要考虑企业在这个领域内是否有成熟的销售网络和销售队伍,关系到上市的产品是依托自己的销售人员还是选择商务代理,只有最合适的销售渠道才能让产品转化为最大的经济效益。对于境外药品的销售方式,在进行 ANDA 之初就同时考虑这个问题了。

3.1.3 生产范围和生产能力 产品开发的最初阶段就要考虑生产企业的生产范围(如有哪些符合 GMP 的生产车间)和生产能力。

为避免在未来生产或营销中不具有可行性的产品或技术进入研发实施阶段,在研发项目的立项时,要遵循“三衔接,两同时”的原则,即立项时要考虑与产品生产和销售的衔接;研发时要考虑工艺与实际生产条件和质量成本、检验实际的衔接;制定临床研究方案时要考虑临床方案及临床布点与销售的衔接。产品立项时,同时进行该产品生产场地、

设施改造立项,并确定生产单位和销售单位。

3.2 产品疗效及安全性分析

3.2.1 适应症 需要调研有关适应症治疗领域的全部用药情况,判断立项品种是否为该适应症的主要用药;如果不是,则考虑其作用机制是否独特等。

3.2.2 药效学、药理毒理和临床应用动态调研 调研开发品种在疗效、安全性等方面的研究内容及潜在风险,密切关注国内外最新临床试验报道以及上市品种的不良反应报道。也许一直关注的某个国际在研药品会突然宣布临床实验失败,这样的事件可能经常发生。如《纽约时报》2010年3月3日报道全球最大的制药公司辉瑞宣布该公司同 Medivation 联合研制的阿尔茨海默症候选药 Dimebon III期临床试验失败,未能达到任何主要和次要的功效目标^[4]。针对该消息,制药企业就会相应地调整自己的跟进和开发方案。

3.3 市场分析

3.3.1 市场容量 关注在研品种的适应症在其治疗领域的流行病学方面调研,了解该适应症的发病率和发病趋势,并且根据发病趋势判断在研品种未来5~10年的市场情况。此外还应了解国外与国内发病率的差别,为判断在研品种是否适合在国内上市提供依据。如世界卫生组织报道,目前全球活动性癫痫患者约占世界总人口的0.82%,约5000万。我国癫痫的发病率相对较低,总体患病率约0.7%,但在庞大人口基数影响下,我国癫痫患者约为900万,每年新发癫痫人数约40万^[5]。因此,抗癫痫药领域具有一定的市场容量,是某些企业可以考虑进入的一个领域。

3.3.2 市场现状 1) 产品价格:产品价格决定着未来上市产品的利润空间,我们不仅需要比对已上市产品的单价(甚至是每个制剂单位的价格),还需要了解中间经销商对于制剂品种的采购价格。除此之外,还要调研同品种是否有竞争的其他剂型,自研剂型是否有价格优势。综合的价格查询及判断,才能为将来上市的产品确定扣除成本及流通领域之后合适的价格。2) 竞品情况:①批产情况:了解调研产品的原研情况以及已经批准的生产厂家的上市销售的时间、厂家情况、目前进展(如是否撤市等内容)、存在的主要技术问题,有无领导品牌,及各自所占的市场份额。②申报情况:调研目前有几家企业正在申报及申报的进程,以及自研产品在申报时的难易程度。③国内外市场情况:该药物近几年

在全球医药市场的销售数量,销售金额和变化趋势;我国是否有同品种在研及上市,对于国内厂家,要了解其采用的标准(药典、国标、行业标准等)。^④其他:同类产品比较,应注意以下几个问题:原料药的杂质谱是否可能不同^[3];不良反应是否更低^[3];若为多个剂量规格,拟开发的品种剂量是不是更便于使用;包装是不是便于病人携带;价格是不是更便宜等。

3.4 政策分析

在进行申报时要对政策法规进行分析,如选择OTC还是处方药物进行开发,国内政策法规对此类药品有无特殊规定和要求,拟申报的产品是否有新药监测期、行政保护以及专利等限制。如果涉及专利技术壁垒,要找出全面的专利信息特别是核心的原始专利,分析专利的权利要求、法律状态,寻找专利漏洞、提出回避方案,选题时应充分研究有关药品注册现行的政策法规和评审动态,必要时可以直接向有关部门咨询。

3.5 技术分析

3.5.1 关键技术分析 要对原料药和制剂理化性质、产品处方、工艺、质量标准(是否有国内或国外标准、文献可以参考)、剂型的合理性进行分析,针对将来工作中可能存在的技术问题,要判断自有技术水平上是否有优势,能否解决。针对制剂工艺、质量研究方法等要进行任务分解,并制定阶段性的开发计划。相关技术文献调研及理性的技术差距分析不仅是选题立项工作的需要,也是后续开发工作得以顺利实施的前提保证。

3.5.2 原辅料相关 要查询所有将要涉及的原辅料药来源,找到可供开发及将来产业化需求的、符合法规要求的供应商及产品。要特别关注原辅料是否符合质量管理规范,辅料的用量应在规定的范围内。另外,原辅料还必须提供各自的残留溶剂声明^[3]。

3.6 效益分析

根据各研发单元计算研制成本,初步预测出该品种从研制到上市所有的费用;同时考虑生产成本,毛利,毛利率,预期利润空间、销售模式等;最终确定预期产品的投资收益。

3.7 SWOT 分析

SWOT是优势(Strengths)、劣势(Weaknesses)、机会(Opportunities)和威胁(Threats)的简称,SWOT分析是指综合以上情况进行强弱机危综合分

析,通过评价药物开发整个过程的优势、劣势、机会和威胁,从而制定在申报品种开发前深入全面的分析报告以及竞争优势的定位。

综上所述,产品立项应该是不同部门协作完成的一项综合性工作。立项建议实际上应贯穿于药物研发的整个过程中,而在研发初期,充足的信息判断有助于将研发风险程度降到最低。只有通过覆盖不同知识层面的专业条件共同发挥作用,才能确立一个较好的项目,从而出色地完成“孕育”工作,该工作在合格产品成功诞生的重要性中占 50% 以上的比例。

4 结语

制药企业如何选择适合自身情况的新药进行开发,是企业发展的战略决策,同时也是决定自身发展最重要的环节。因此制药企业在确定和选择产品时,应该具备精良的工具以及合格的人员,然后利用这些条件结合自身实际条件慎重考虑国家政策、知识产权、药物临床评价、产品技术、终端市场格

局和相关企业竞争策略、产品销售预测及竞争力分析等各个方面的问题,从而筛选出适合企业发展的新药品,最终形成具有自身特色的产品开发链。

参考文献

- [1] 中国医学科学院药物研究所. 芹菜甲素作为制备预防和治疗脑缺血引起的疾病的药物中的应用 [P]. 中国: 93117148.2, 1995-03-15.
- [2] 中奇制药技术(石家庄)有限公司, 恩必普药业有限公司. 丁苯酞软胶囊及其制备工艺 [P]. 中国: 200310119336.1, 2003-12-05.
- [3] 周海钧. ICH: 药品注册的国际技术要求 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 6-7, 102-103, 125, 129-136.
- [4] Pollack A. Hopes for Alzheimer's drug are dashed [N/OL]. 2010-03-04 [2011-02-25]. http://www.nytimes.com/2010/03/04/business/04drug.html?_r=1&scp=1&sq=Dimebon&st=cse.
- [5] 蔡德山. 丙戊酸钠在国内抗癫痫药物市场的地位. 医药观察家报 [N/OL]. 2010-06-05(F4). <http://www.51emo.com/265-f4.Asp?PPNewsID=4139>.

中草药杂志社售过刊信息

天津**中草药**杂志社编辑出版《现代药物与临床》(2009 年由《国外医药·植物药分册》改刊)、《**中草药**》、*Chinese Herbal Medicines* (CHM, 中草药英文版)、《药物评价研究》(2009 年由《中文科技资料目录·中草药》改刊)。欢迎投稿, 欢迎订阅。

《现代药物与临床》合订本: 2009—2010 年(100 元/年)。《国外医药·植物药分册》合订本: 1996—2008 年(80 元/年), 2006—2008 年(90 元/年)。

《**中草药**》杂志合订本: 1974—1975 年、1976 年、1979 年、1988—1993 年(80 元/年), 1996、1997 年(110 元/年), 1998 年(120 元/年), 1999 年(135 元/年), 2000 年(180 元/年), 2001—2003 年(200 元/年), 2004 年(220 元/年), 2005 年(260 元/年), 2006—2008 年(280 元/年), 2009—2010 年(400 元/年)。《**中草药**》增刊: 1996 年(50 元), 1997 年(45 元), 1998 年(55 元), 1999 年(70 元), 2000、2001 年(70 元), 2002—2007 年(65 元/年), 2008、2009 年(55 元/年)。凡订阅《**中草药**》杂志且提供订阅凭证者, 购买增刊 7 折优惠, 款到寄刊。

Chinese Herbal Medicines (CHM, 中草药英文版) 合订本: 2009—2010 年(300 元)

《药物评价研究》2009 年单行本, 每册 15.00 元。《中文科技资料目录·**中草药**》: 1993—2006 年合订本(全套 2040 元), 2007—2008 年单行本, 每册定价 30.00 元, 全年订价 210.00 元(6 期+十年索引)。

天津**中草药**杂志社

地 址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

(邮编 300193)

电 话: 022-27474913 23006821

传 真: 022-23006821

网 址: www.tiprpress.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

帐 号: 441140100100081504

户 名: 天津**中草药**杂志社