

激励引领创新 共建全国科技创新中心

——“北京市科学技术奖”获奖项目巡礼(七)

编者按 生物医药产业是21世纪经济发展的重点增长点,是“中国制造2025”重点聚焦的领域之一,未来中国的经济要转型发展模式离不开生物医药产业的大力发展。据统计,我国生物医药领域2014年实现收入和利润增速13.95%和11.82%,是为数不多的

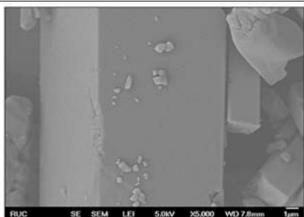
远超过GDP增速的行业之一。生物医药产业具有创新性、附加值高、从业素质高、低能耗、低水耗等特点,是典型的“高精尖”产业,与北京丰富的科技、教育、人才、临床资源紧密相符,非常符合北京作为全国科技创新中心的功能定位,目前全国生物医药

领域的科技重大专项有三分之一落在了北京。近年来,在北京市科委等相关部门的推动下,生物医药产业组织实施了一批科技攻关项目,创新成果显著,取得了良好的社会效益和经济效益。本期我们将向您推荐其中的两个获奖项目。

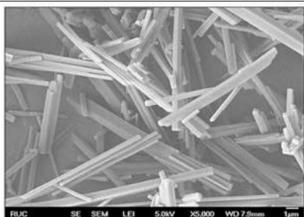
晶型药物研究:让老百姓吃上放心国产药

吡罗昔康

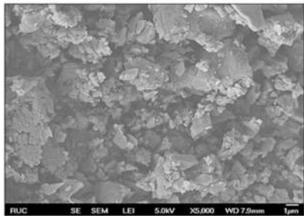
(5000倍)



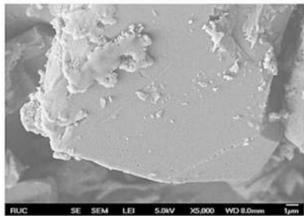
晶I型



晶II型



晶III型



晶IV型

不同晶型的超微结构

同样的药物原料成分,同样的化学纯度,为什么有的厂商的药品效果好,有的就差些?为什么很多人都认为,国产药比进口药疗效差?这其中的原因是什么造成的?其中的关键技术是什么?这成为困扰我国药学专家多年的难题。

这个难题,最终被中国医学科学院药物研究所的科研人员攻克。

“其实国产药与进口药本质上并没有差异,对于多数固体口服药物,其质量的差异主要是由于晶型不同造成的。”中国医学科学院药物研究所副院长杜冠华告诉记者,“要想让我国人民以合理的价格使用优质的药物,必须要进行药物晶型的研究。”

据了解,晶型药物属国际药学前沿热点研究领域,是继手性药物后发现可影响药物临床有效性、安全性和质量的重要环节,已成为国际药物研究领域的重要方向。晶型药物理论和研究是我国仿制药与国际接轨的关键技术因素,也是我国创新药研究的重要发展方向。

由杜冠华带领的科研团队于20世纪九十年代率先在我国开展晶型药物的理论和技术研究,在国家重大科技项目支持下,完成数百种仿制和数十种创新药的晶型研究,率先在国内建立了与国际接轨的晶型药物关键技术体系,有效提高了我国部分仿制药物的质量,产生了重要的社会效益。出版了我国至今唯一的《晶

型药物》学术专著,传播了晶型药物的理论和技术。尤其值得一提的是,在项目组的努力下,《中国药典》2015年版新增了《药品晶型研究及晶型质量控制指导原则》,该科研团队主要学科带头人吕扬作为主要技术人员参加了指导原则的撰写,该指导原则的发布,将为我国晶型药物的研发与质量控制提供科学依据与标准,将推动我国晶型药物质量标准与国际接轨。该项目荣获2014年度北京市科学技术奖一等奖。

晶型研究是制药核心技术

“晶型是物质的存在形式。”中国医学科学院药物研究所药物晶型研究中心主任吕扬告诉记者,物质都是其分子或原子以特定的排列方式存在的,相同的元素由于排列方式不同,形成了物质的不同特性。例如,金刚石和石墨,都是由碳元素组成,前者坚硬无比,而后者却松软似粉;绵白糖和冰糖的成分都是蔗糖,前者易于溶解,后者溶解缓慢,其原因都是由于晶型的差异。

“凡是存在多种晶型状态而且晶型状态又影响药物治疗效果的药物,就可以称为晶型药物。”吕扬说,“晶型药物的研究涵盖所有固体药物,包括化学药、生物药、植物药,不仅包括片剂、胶囊等口服固体药物,还包括固体注射剂以及悬浮剂等。”

同样一种药物如果存在不同的晶型,是否会改变药物的本质?对药物有什么影响呢?杜冠华告诉记者

者,药物的不同晶型依然是同一个药物,但生物学性质可以完全不同,例如无味氯霉素,不同晶型作用差别就非常大,合适的晶型可以抗菌,治疗细菌感染性疾病,晶型不合适就不会产生治疗效果,只能贻误病情。

杜冠华表示,长期以来,人们忽视了药物晶型的研究。1982年以色列科学家达尼埃尔·谢赫特曼发现准晶体,受到几乎所有同行的质疑和反对,直到近些年他的发现才被人认可,他也因为“准晶体”研究获得2011年诺贝尔奖。

找到国产仿制药疗效差的原因

然而,研究药物的晶型状态是一项复杂的高科技,既要研究晶型的形成过程,又要研究晶型的性质特点,还要研究晶型的制备工艺,更要评价对药物作用的影响,只有通过系统研究才能够保证药物的优良的质量。

杜冠华告诉记者,长期以来,发达国家所有大型制药企业对药物的晶型都进行了深入系统的研究,晶型药物研究不仅提高了制药水平,而且形成了医药产业的核心技术,在世界医药市场占据主导地位。

由于我国临床应用的绝大部分药品都是仿制药,甚至达到我国临床一线用药品种的90%。在仿制药物的研究和生产过程中,晶型的研究至关重要,选择合适的药物晶型,不仅可以提高药物疗效,而且是保证仿制药质量标准的关键技术环节。但由于技术手段缺乏和科学认识不足等原因,长期以来我国药学界对晶型的研究非常薄弱,这种研究上的不足,直接影响我国仿制药物质和制药水平。

据了解,20世纪80年代我国就仿制出药物尼莫地平,有效成分、辅料都达到国际水平,但是药效比进口原研药差得多,被戏称为“吃进去还要拉出来”。中国医学科学院药物研究所的科研人员对此进行了深入细致的研究。

他们随机从市场上购买了不同厂家和不同批号的尼莫地平片,发现有些批号的国产药物口服后进入血液后达到的药物浓度与进口原研药最大可差5倍,也就是说,进口尼莫地平吃1片就行了,而有些国产尼莫地平要吃5片。经比较,随机买来的其他药品也存在同样问题。

“这就意味着,吃5片这种国产尼莫地平,才顶得上1片进口尼莫地平的效果。”杜冠华透露,即便是同一种药物,不同厂家生产或者同一厂家生产的不同批号的药品,由于其药物晶型未控制好,临床疗效也存在显著差异。

据了解,曾经有个制药集团生产的一个药品,生物利用度非常不稳定,而其他指标完全一致,在找到中国医学科学院药物研究院分析后,发现这个药品每个批次的药物晶型不同,晶型稳定后,药品质量问题迎刃而解。“这些研究足以表明,影响我国仿制药疗效的主要

原因是药物晶型状态。”杜冠华表示,药物晶型的研究,就是要寻找稳定性最好、临床疗效最佳、安全性最高、最适合用于制备药品的晶型状态。

最终,项目团队开展了药物多晶型的理论研究,揭示了药物的晶型物质本质,出版了《晶型药物》学术理论专著。明确了晶型药物的基本物质范畴,阐明了药物多晶型的形成原因,论述了多晶型物质状态与成药性的关系,提出了优势药物晶型的概念和特征,给出了影响晶型原料与药物制剂的关键技术参数,为我国仿制和创新药物晶型研究提供了科学理论依据。

提高我国仿制药水平

进口原研药品由于其独占性,药价昂贵。提高我国仿制药品质,解决国产药与进口药品质的质量差异,降低药品价格成本,让我国人民吃上与进口药治疗作用相同但价格低廉的国产药是项目对社会效益的重要体现。

“晶型是跨国药企的核心技术。”杜冠华表示,我们研究药物晶型的目的是提高国产药疗效,掌握药学核心技术。

据了解,原研进口药物在中国一般不申请晶型专利,当他们的药物专利快过期的时候再申请晶型专利以延长保护期。一般来说,进口药申请的专利非常多,一个药物甚至会有几百个专利,其中晶型就有几十个专利。

“国外原研药品一般会通过专利技术壁垒保护,以实现其产品的市场独占权。”杜冠华说。

近十年来,国际知名制药公司为了抢占中国药品市场,在我国申请药物晶型专利近千件,但往往提供的技术资料多存在公开不充分问题。项目组利用理论和技术研究晶型专利,寻找技术瑕疵,从技术公开不充分入手,反专利无效,实现药品仿制目的,是我国制药企业的一种新策略。其中,北京嘉林药业股份有限公司仿制生产的降血脂药阿托伐他汀钙晶型药物就是一起典型的应用成果实例。

据了解,美国药厂的降脂药立普妥(通用名为阿托伐他汀)是一个销售破亿美元的“明星产品”。当阿托伐他汀的化合物专利在全球过期后,辉瑞公司仍拥有20余个阿托伐他汀衍生物晶体的专利,这些晶体中最著名的即为阿托伐他汀I型晶体。

北京嘉林药业是我国较早生产阿托伐他汀的制药企业,该产品是1999年获得国家批准的二类新药,嘉林药业近5年来阿托伐他汀钙片的销售额就达到数十亿元,而且其价格仅为进口原研药的三分之一。

2007年,美国辉瑞将嘉林药业告上法庭,诉其专利侵权。由于作为第三方检测实验室,中国医学科学院药物研究所承担了国内外晶型专利的司法鉴定和晶型一致性判定任务,为我国司法公正和国家药政审批提

Holter“题库”:中国人的心脏监控卫士护航者

在医院心内科里,常常能看到这样的画面:熙熙攘攘的人群,不少患者背着精巧的、隐约露出几条连线的“小盒子”施施然离开或进入诊室,这就是动态心电图(Holter)技术的应用。

据了解,Holter动态心电图监测俗称“背盒子”,它是一种可以长时间连续记录并分析日常生活状态下心电图的方法,是体表心电图技术家族中的一个成员。常规心电图只能记录静态短暂仅数十次心动周期的波形,而动态心电图可连续记录多达10万次左右的24小时心电图全过程,可提高对非持续性异位心律,尤其是对一过性心律失常及短暂的心肌缺血发作的检出率。

作为临床最常用诊断医疗设备之一,Holter心电类设备自动分析结果是重要临床诊断依据之一。然而,长期以来,采集自中国人的数据资源十分稀缺,况且我国各企业心电图数据格式不公开,带来研发时间和成本增加,相互不易比较等问题,制约了相关行业的发展。对此,由北京市医疗器械检验所研究承担的“中国人心电类设备”项目,成功填补了国内空白,为国内Holter心电类设备提供了符合国际惯例、规范的评价手段。同时,相比国外心电数据库,该数据库每条心电图记录均来自中国人,通过建立浏览器/服务器模式结构实现了心电数据、专家临床标注信息的结构化存储以及自动检索等功能,可为企业提供共享服务和技术支持,大幅降低研发成本,提升研发产品竞争力。该项目荣获2014年度北京市科学技术奖三等奖。

Holter入市前需要先“考试”

常规心电图一般只能记录10秒至两三分钟的心电活动,但有些患者在这么短的时间里并不一定恰好出现异常,所以如果让这些患者做常规心电图时,往往看不出什么问题。Holter动态心电图监测能发现隐藏比较深、常规心电图检查不易发现的病情。目前,Holter动态心电图已逐渐成为很常见的临床检查,但随之而来的是需要分析的心电数据呈爆炸式增长,大大驱动了Holter动态心电图自动处理和分析系统的发展。

对正常成年人来说,假设每分钟心率为70跳,24小时后就有约10万个心拍波形。更别提很多心脏不适的人心慌、心跳加快,Holter心电图上记录到的波形就更多。医生不得不要求和接受日益精确的Holter心电图自动分析系统。在实际判读中,结合了医生的实践经验和计算机两方面的优势,由医生在自动分析系统的基础上交互实现。

那么,又如何确保动态心电图系统有很好的分析能力,可以保障医生和患者获得足够准确的自动分析结果?如何比较和评判不同动态心电图系统的分析性能优劣?

实际上,在其开发阶段和投入市场之前,生产企业研发部门、医疗器械监管部门针对Holter自动分析软件的准确性进行评估“考试”,“考题”是真实的心电图,“参考答案”则是由经验丰富的临床专家按既定规则给出的最终结论。规范的评估过程正如同一个标准的考试流程。首先是“考生”——某个Holter动态心电图系统做“答卷”答题,通过分析各种心电图,给出自己的答案;然后是“判卷”——按照要求与可靠的参考答案对比打分,最终获得对该“考生”自动分析性能准确性好坏的量化评估。

建立符合中国人种的“题库”

我们知道,只有考试题目具有正确合理性、公正性、代表性,参考答案严谨、准确和审慎,判卷过程客观公正,那么按照这套考试系统,所获得的考试成绩才能作为评判考生水平的依据。对Holter自动分析软件性能评估来说,作为实现考试预期目的的关键素材,“考试题库”也一定要公正、合理、可靠。目前,国外已经有了可用于此目的的权威考试题库,并且已经列入产品的检验标准。

临床实践表明,心电设备分析参数与年龄、性别和种族都有关。国际电工委员会(IEC)提出验证心电图形态和节律自动诊断算法的心电数据,应在预期使用的特定人群中采集。欧美早已建立符合IEC标准、西方人种的权威长时Holter逐拍标注心电数据库。而我国在这

方面长期以来一直是空白,不仅使监管缺乏验证依据,影响对该类设备性能评估验证结果的有效性;还给国内心电类设备生产企业在设计研发、上市前性能测试及临床评价工作带来困难,增加研发时间和成本。

中国人这么多,每天做Holter监测的也很多,为什么很难建立中国人的“题库”?原因是国内Holter记录仪的生产厂家不同,其心电图保存的格式不统一,也不开放,存在壁垒。换言之,各企业的Holter设备记录心电图时,各有各的“保密语言”,用一种语言写就的心电图,另一种设备很可能不知所云,无法“看懂”,更不用说再来分析了。导致不加处理的Holter心电图很难普遍适用。

为了解决这一问题,北京市医疗器械检验所联合中国医学科学院基础医学研究所、中国医学科学院阜外医院血管病医院和清华大学医学院进行了工作,创建了中国人种的Holter动态心电图考试题库——中国人心电类心电数据库。通过对北京协和医院1995至2000年间816名受试者约国内816位实际临床病人的约1200份24小时动态心电图记录进行筛选分析,并由两位以上心电专家按照既定规则,对筛选出的记录独立进行逐拍标注,历时3年时间创建了中国人种心电类数据库。

中国“题库”实现众多创新

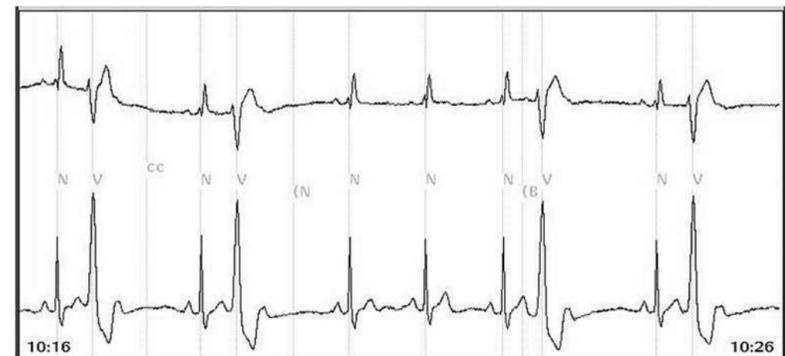
建立题库,需要攻克两个关键技术点。首先是心电图语言的壁垒。简单来说,如果要保证考试题库能为众多考生“看懂”,就必须采用一种大家都理解的公共语言。经过筛选,课题组创建的心电数据库,无论是作为考题的心电数据,还是作为参考答案的临床逐拍标注信息,均采用公开的MIT兼容格式作为工作语言。它具有开放性、存储利用率高、兼容性好的优势,而且又有很好的公认度,非常适合作为考试题库的“通用语言”。很好的跨过了心电数据格式的企业壁垒,为高效、实现共享和技术支持的公共资源提供了可靠而有效的载体。

其次是“参考答案”的形成。为保证最终结果的可靠

性,形成最终参考答案的工作分两轮进行:第一轮,每一条数据由两位经验丰富的临床心电专家独立进行逐拍标注,给出自己的答案。而后将两位医生的答案信息进行逐拍的比对。除非两位医生对同一心拍的判断意见完全相同,其余情况均被认为是两位医生意见不一致,进入第二轮标注。在第二轮,会将第一轮中所有不一致处,提交给更高级的心电专家复审并最终确定,形成最终答案。中间及最后结果的处理都需要大量严谨的确认。

同时,从应用角度上,对需要医生给出的答案(主要是确认心拍的类型分类)内容给予界定。依照国际标准,共有八类心拍:N、S、V、F、Q、U、X和O,分别对应不同类型的临床心拍定义。临床心电医生需要在认真浏览每一个心拍波形后,确认其是否异常,给出自己的类型答案。

在参考答案形成伊始,面对如此大量级、需要人工一一审阅的心电图,是否有可能利用科技手段,合理减少工作量?对此,科研团队采取了预标注的方法,



图中所示为该数据库中一条Holter心电数据的片段图,上下两个通道,中间的字母即专家按既定规则逐拍审核确定的临床标注信息。

供技术支撑。在此案中,受北京国威知识产权司法鉴定中心委托,针对核心争议进行了相关实验,吕扬作为专家证人出庭作证,庭审中与辉瑞聘请的国外专家团队就专业问题进行长达6小时的辩论。最终,嘉林药业抓住了辉瑞的技术瑕疵,从技术公开不充分入手,为嘉林药业产品提供了科学的证据,最高法院最终宣判辉瑞专利无效。

“这是国内企业与国际制药巨头的专利技术对抗并获胜的经典案例,也是我国晶型药物知识产权诉讼史上的里程碑案例。”杜冠华说。

让国产晶型药物质量与国际接轨

项目团队通过关键技术突破,建立了从药物多晶型发现、鉴别、成药性评价,到药品晶型标准与质量控制等完整的关键技术体系。主要包括:晶型发现与制备;晶型药物定性鉴别与定量检测;晶型成药性与优势药物晶型评价;原料药和制剂晶型的质量控制。

“我们建立了药物统一晶型标准,实现了国产晶型药物与国际接轨的目的。”吕扬说。

由于国际制药企业为独家生产晶型药物品种,企业内部的标准保障了药品晶型质量。而我国的每种仿制药都有数十乃至数百家生产企业,无晶型标准现状使药品晶型各异,严重影响我国患者用药安全,是制约我国仿制药发展的重要科学问题。晶型标准推动了我国晶型创新药、仿制药、已上市药品的整体质量水平的提高。

此外,项目团队还研制了国际公认的计量国家级晶型标准物质,这是我国药品的晶型标准与国际化接轨的重要标志。

在创新药物的研发上,晶型药物理论也“大展身手”。新群地平等及其片剂是中国医学科学院药物研究所重点实验室开发的我国第一个以“晶型”作为技术特征申报并批准进入临床研究的化学药,该药于2011年12月获得药物临床试验批件,2013年该品种已完成I期临床试验研究,其I期临床试验结果显示新群地平等与国产新群地平等生物等效,其生物利用度约为国产新群地平的3倍。据悉,目前也已开展了II期临床试验研究。

据介绍,北京协和药厂生产的创新保肝药双环醇,利用项目组提供的晶型药物基础理论和关键技术,从晶型层面进行创新药物开发,保证了药品具最优质量,而且利用晶型专利延长了市场独占周期,该药年销售额已近1亿人民币。

“十年来我们完成晶型药物检测报告约2400份,为我国创新与仿制晶型药物的申报、出口、专利保护和纠纷调解等提供了共享技术支撑和服务。”杜冠华告诉记者,在晶型药物理论指导下,应用关键技术体系,药物研究所面向北京辐射全国提供专业技术服务,承担了约占全国70%的1.1类创新和仿制药物晶型研究,惠及单位三百余家,为我国药政管理提供技术支持。

“目前我们已完成了300余个品种晶型药物研究,完成了2000种高纯度晶型样品的制备工艺研究并获得晶型纯品,发现了1000余种新晶型物质,促进了我国晶型药物的发展。”吕扬说。

把所有心拍的初始答案全部标上N(正常)。接下来,医生只需改变不属于N的答案,需要时增加遗漏答案、删除多余答案。经实践证明,采用这种办法确实有效,大大减少了医生逐拍标注的工作量,提高了效率,减少了可能引入的人工误差。

此外,为了以后实际的“考试”应用,题库进一步优化,提供了心拍的自动检索、波形显示等功能,提供了高效、便于共享支持的平台。

项目验收时获得权威的MIT-BIH心律失常心电数据库重要创始人之一Gorge Moody的好评。通过本项目的实施,使我国具备了符合国际规范的、可用于开发、验证和评估不同技术特征的自动分析准确性的宝贵心电资源。使心电设备自动分析性能准确性的评估验证技术逐步与国际接轨,进一步缩小与国际通用检测技术的差距。为医疗器械监管提供了客观、科学的依据,有利于增强我国对相关医疗器械的检测能力,提高对该类器械的监管力度,为患者提供安全医疗保障,为百姓的健康、安全筑起一道坚实的防线。

据了解,目前,相关企业利用项目技术成果,已针对其相关产品的自动分析性能准确性进行了设计验证和测试应用,很好的达到了验证和(或)一定程度上改进Holter动态心电图自动分析系统的预期目的。

(本版文字由本报记者申明采写)