

一种抗血栓、抗血小板聚集的普莱单抗注射液

背景介绍

随着生活条件的改善及人口的老齡化，血栓栓塞性疾病及其并发症成为严重危害人类健康的疾病。血小板聚集是血栓形成的必要过程，在血栓的形成中起着关键性作用。正常情况下，血栓可以防止血细胞渗漏到血管外，然而在特定的疾病条件下，血栓可以抑制或者完全阻止血液流动从而导致细胞性坏死。血小板对血栓形成在动脉血栓栓塞性疾病，包括急性心肌梗死等冠状动脉血栓形成的发病过程中起重要作用，因此抗血小板药物已成为包括冠心病在内的动脉血栓栓塞性疾病的重要治疗手段。

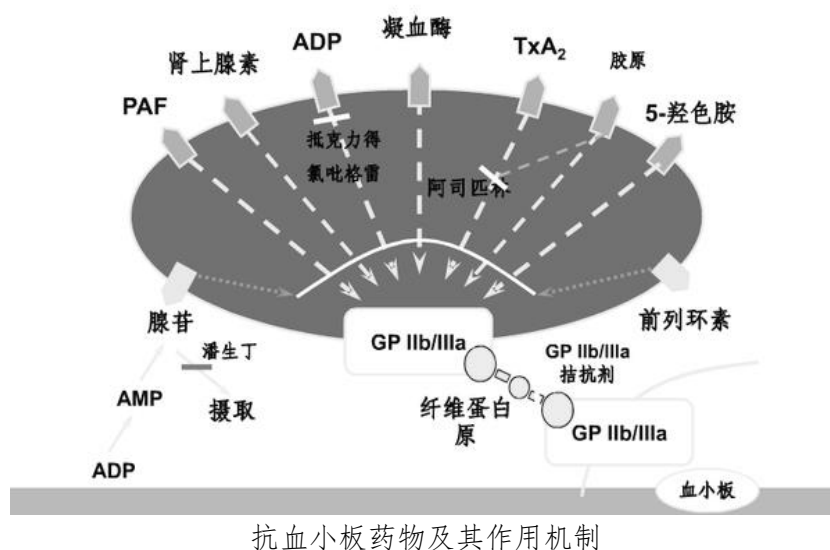
抗血栓药物可分为抗凝药物、抗血小板药物和溶栓药物。2011年，我国抗血栓药物市场已经达到 80 亿人民币，并保持 20% 的年增长率，据估算 2015 年我国抗血栓药物市场约为 160 亿人民币。目前，临床常用的抗血小板药物有多种类型，包括环氧化酶抑制剂、血栓素 A₂ (TXA₂) 受体阻断合成酶抑制剂、血小板 ADP 受体拮抗剂、血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂以及增加血小板内环腺苷酸 (cAMP) 的药物等。其中，最常用的抗血小板药物是阿司匹林，而销量最大的是氯吡格雷 (Clopidogrel) 用于抑制冠状动脉病、外周血管病、脑血管病患者血栓形成，由美国施贵宝制药公司和法国赛诺菲-安万特制药公司合作开发，居 2010 年全球最畅销药物排名第二，2009-2010 年氯吡格雷的年销售额均超过 90 亿美元。虽然各类抗血小板药物的作用靶点各不相同，抑制血小板聚集的药理作用途径也各异，但是不管通过哪个受体或代谢途径，最后都必须通过抑制 GPIIb/IIIa 受体和纤维蛋白原的结合，才能发挥抑制血小板聚集的效果。因而，GPIIb/IIIa 受体拮抗剂是最有效的也是最直接的抗血小板药物。

更多信息，请联系：

张志云
高级项目经理

zyzhang@sinoipro.com
电话: 021-60737039

上海盛知华知识产权服务有限公司
上海市徐汇区肇嘉浜路 446 弄 1 号楼 6 楼
www.sinoipro.com



目前，国际上主要有三种 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂药物上市：单克隆抗体，如阿昔单抗（abciximab），人工合成肽，如依替巴肽（Eptifibatide），以及非肽类小分子物质，如替罗非班（Tirofiban），主要用于在冠状动脉血管成形术（PCI）中预防动脉血栓再形成。临床试验结果表明阿昔单抗和依替巴肽在 PCI 中疗效一致（Mayo Clinic Proceedings Volume 82, Issue 2, February 2007, Pages 196–202），在治疗 PCI 高风险性病人中比替罗非班更加安全（Targets & Therapy 2008:2(1) 29–39）。

阿昔单抗（商品名 ReoPro）由 Centocor 开发、礼来公司销售，已在 34 个国家上市，是世界上第一批成功上市单抗类药物之一，也是美国上市的世界第一个嵌合抗体药物。作为唯一的生物类 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂，阿昔单抗在临床上被用于有血栓风险的 PCI 手术病人。阿昔单抗 1994 年上市，其销售额于 1996 年达到 1.49 亿美元，1998 年达到 3.65 亿美元，2003 年为 4 亿美元，2012 年销售额仍有约 1.4 亿美元，并且在韩国和印度均有阿昔单抗的仿制药。

国内目前只有替罗非班和依替巴肽的仿制药，还没有阿昔单抗的类似药或仿制药。

技术介绍

本项目提供一种与阿昔单抗（abciximab）同类抗体药物，适应证和阿昔单抗完全一致。该单抗药物是抗 Gp IIb/IIIa 人鼠嵌合单抗 F（ab'）₂ 片段（又称普莱单抗），是一种 Gp IIb/IIIa 的抗体抑制剂，属于全新的单克隆抗体生物制品药物。可通过阻断 Gp IIb/IIIa 与 fibrinogen 结合，抵抗血小板聚集，从而防止血栓形成。

普莱单抗是目前国内唯一的抗血小板单抗药物，也是国内唯一的阿昔单抗的类似药。同阿昔单抗相比，由于普莱单抗采用了亚洲人种血小板作为免疫抗原，而阿昔单抗采用的是欧美人种血小板作为免疫抗原，因此普莱单抗可能比阿昔单抗更适合亚洲人群。另外，普莱单抗和阿昔单抗的识别位点和特异性并不完全一致，可能具有更少的副作用。

目前普莱单抗处于 I 期临床实验阶段，已经获得 64 例正常人的 I 期临床数据。计划补充样本量，进一步明确本品药代学和药效学特征。临床前数据显示普莱单抗与阿昔单抗药效相当，临床数据显示普莱单抗在药代动力学、安全性等方面同国外已上市的阿昔单抗类似。

普莱单抗的适应证为：在冠状动脉血管成形术（PCI）中预防动脉血栓再形成。

阿昔单抗和普莱单抗比较：

	阿昔单抗	普莱单抗
免疫原	欧美人种血小板	亚洲人种血小板
免疫动物	Balb/c	Balb/c
先导抗体	7E3	R813
识别表位	GpIIb/IIIa 复合物	GpIIIa
特异性	同时结合 GpIIb/IIIa（ α IIb β 3）受体复合物以及玻连蛋白(vitronectin, α v β 3)受体	未知
嵌合方法	IgG _{1K}	IgG _{1K}

表达细胞	SP2/0 (骨髓瘤细胞)	CHO (中国仓鼠卵巢细胞)
表达方法	Continuous perfusion in mammalian cell culture	小规模悬浮培养, 最大 40L
表达载体	pSV	pI3d
降解酶	木瓜蛋白酶	胃蛋白酶
抗体片段类型	Fab	F (ab') 2
解离常数	$\sim 5 \times 10^{-9} M$	$7.36 \times 10^{-9} M$
血小板凝聚抑制率	NA	5uM ADP 下的抑制率 62.7%-》10ug/ml 普莱单抗 47.2%-》5ug/ml 37.3%-》2.5ug/ml
动物试验	犬: m7E3 F (ab') 2 可有效抑制 ADP 诱导的血小板聚集, 未见不良反应 食蟹猴: c7E3 Fab、m7E3 Fab 和 m7E3 F (ab') 2 具有同等药效; 其中 Fab 片段具有更低的免疫原性;	比格犬: R813 F (ab') 2 药效和 ReoPro 相当; 半衰期: 1/2alpha=0.06-0.2h 1/2beta=1.3-7.3h

竞争优势

1. 采用亚洲人种血小板免疫, 应比阿昔单抗更适合亚洲人群;
2. 国内唯一的抗血小板单抗药物: 由于阿昔单抗在国内并未上市, 目前国内市场对该类单抗的需求未被满足;
2. 病人充足, 临床试验周期短;
3. 生产、纯化和制剂工艺成熟。

投资价值

1. 低投入, 本项目转让金额为 1000 万;
2. 可通过股权融资获得回报, Gp IIb/IIIa 抑制剂的国内市场约为 3-5 亿人民币。
3. 预计进一步的临床和新药申报需要投入 5100 万, 分五年进行投资;
4. 上市后年销售额预计可达 1.6 亿人民币, 毛利率在 95% 以上, 净利润率在 40% 以上;
5. 上市后 2.8 年可收回所有投资, 之后年净利润可达到 6400 万元;
6. 项目内部收益率预计为 32%。