

# 碳青霉烯类抗生素的市场分析

孙笑宾 博士  
上海慧祯化工有限公司  
2011-05

1

## 内 容

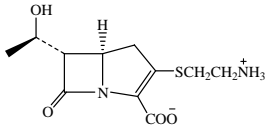
- 一. 碳青霉烯类抗生素简述
- 二. 培南类药物品种的市场分析
- 三. 培南类药物中间体的状况

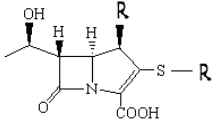
2

### 一. 碳青霉烯类抗生素简述

碳青霉烯类-----培南类抗生素是一类非典型β-内酰胺类抗生素

硫霉素结构改造而来的一类新型抗生素





3

### 培南类药物品种的特点

- 对耐甲氧西林金葡菌（MRSA）有出色的疗效
- 对G-和G+菌、需氧菌和厌氧菌等均具有超广谱强效抗菌作用
- 并在临床上广泛应用于治疗未知病原体引起的重症感染。

现有抗生素制剂，包括一些新上市的头孢类新药，对MRSA引起的感染无能为力。

**国外医学界称碳青霉烯类药物  
为21世纪对付MRSA的“最后一道防线”**

4

目前已经上市的培南类品种

名称	首次上市时间	最早上市国家	研发商	商品名
亚胺培南 (Imipenem)	1985年	德国	美国默克	Primaxin
帕尼培南 (Panipenem)	1994年3月	日本	日本三共	Carbenin
美罗培南 (Meropenem)	1995年1月	意大利	日本住友	Merrem
法罗培南 (Faropenem)	1997年9月	日本	日本第一制药	Farron
厄他培南 (Ertapenem)	2002年4月	美国	美国默克	INVANZ
比阿培南 (Biapenem)	2002年6月	日本	美国惠氏	Omegacin
多尼培南 (Doripenem)	2006年10月	日本	日本盐野义	Finibax
Tebipenem pivoxil	2009年5月	日本	辉瑞	Orapenem

5

培南类抗生素产品市场销售:

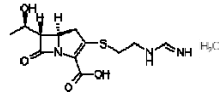
- 2008年 25亿美元
- 2009年 31亿美元

6

二.具体药物品种的市场分析

1. 亚胺培南与美罗培南

A. 亚胺培南



亚胺培南(imipenem)是1985年由美国默沙东公司研究开发的药物,抗菌谱极广,对革兰氏阴性菌、阳性菌、以及需氧菌、厌氧菌均有良好的抗菌活性。抗菌谱包括链球菌、大肠杆菌、克雷白杆菌、不动杆菌部分菌株、流杆嗜血杆菌变形杆菌、沙雷杆菌、绿脓杆菌等。

临床主要用于革兰阳性菌、阴性菌、厌氧菌所致的呼吸道感染、胆道感染、泌尿系统和腹腔感染、皮肤软组织、骨和关节、妇科感染等。

20世纪80年代临床应用评价最高的抗生素品种之一。

临床表明在体内易受肾脱氢酶(DHP-1)降解,必须与酶抑制剂西司他丁(cilastatin)合用才能阻断亚胺培南在肾脏内的代谢,发挥疗效优势。

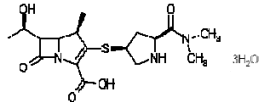
肌注或静滴,剂量以亚胺培南计,成人,1g~2g/日,分2~4次

7

- 耐药性在逐年增加 (见表格)
- 国内外主要生产企业(2011): 韩国(1家 约15吨/年); 印度(3家,最大的1家约12吨/年); 中国(3家); 台湾1家约8吨/年, Teva供应商。
- 销售特点: 市场已被大企业占据, 介入难度大, 只能卖中间体以及粗品。
- 生产工艺简单:

8

### B. 美罗培南



- 日本住友制药株式会社开发的品种，1995年1月以商品名 Meropen (美平)上市，与英国阿斯利康制药公司（商品名 Merrem）共同开发市场
- 1996年6月通过FDA审批，进入美国和欧洲市场
- 美罗培南是1位上带有甲基的碳青霉烯，对肾脱氢肽酶稳定，不需合用酶抑制剂
- 抗菌谱、抗感染作用均与亚胺培南相似，并有一定的抗生素药物后效应。静脉给药后尿中排泄为70%，人血清蛋白结合率为13%，不良反应较小

9

- 国内外主要生产企业（2011）：印度（5家，3家量大，另外两家较小。生产量为50吨/年，国内需求量7吨/年）台湾（1家，Teva的供应商）；
- 国内主要生产商：4家
- 价格情况：高端市场最高价：1.2万美元/Kg；印度国内1500美元/Kg

10

### C. 抗菌活性

- 共同点：对大多数革兰阳性、阴性需氧菌、厌氧菌及多重耐药菌均有较强的抗菌活性，但耐甲氧西林葡萄球菌、屎肠球菌、嗜麦芽寡养单胞菌等对本品耐药。
- 不同点：  
亚胺培南在浓度8mg/L时,可抑制90%以上的主要致病菌。  
美洛培南对葡萄球菌和肠球菌的作用较亚胺培南弱2-4倍，但对肠杆菌科细菌的抗菌活性是亚胺培南的2-16倍，对铜绿假单胞菌的抗菌活性是亚胺培南的2-4倍。

11

### D. 耐药性比较

我国临床分类细菌对碳青霉烯类耐药率（%）

细菌	2005年		2007年		2008年	
	亚胺培南	美罗培南	亚胺培南	美罗培南	亚胺培南	美罗培南
大肠埃希菌	0	-	0.4	-	0.5	0.3
肺炎克雷伯菌	0.7	-	0.7	-	1	0.6
铜绿假单胞菌	10.6		33.2		28.4	24.8
鲍曼不动杆菌	10.4		23.4		38.1	41.7

12

## 2. 帕尼培南

- ▶ 日本三共制药株式会社研制的品种，作用机制同于亚胺培南，对革兰阳性菌与阴性菌、需氧菌和厌氧菌都有强力抗菌作用。
- ▶ 为了进一步提高安全性，制成与有机离子运送抑制剂倍他米隆( $\beta$ -苯甲酰氨基丙酸, **betamipron**)1: 1的复合制剂
- ▶ 帕尼培南对G+菌的抗菌活性与亚胺培南相仿，对肠杆菌科细菌的抗菌活性与亚胺培南相仿，对铜绿假单胞菌的抗菌活性则逊于亚胺培南

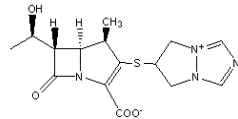
13

## 3. 法罗培南

- ▶ 口服给药的培南类抗生素，作为前药使口服生物利用度得以大幅度提高
- ▶ 由日本山之内制药株式会社首先研制，并于1997年在日本获准上市，有片剂（150mg、200mg）和小儿用干糖浆（100mg/g）两种

14

## 4. 比阿培南



- ▶ 美国惠氏制药公司开发的新型1 $\beta$ -甲基碳青霉烯类抗生素，2001年11月授权日本明治治果公司在日本上市，2002年3月获准以商品名**Omegacin**在日本上市
- ▶ 具有广谱抗菌活性，可抑制细菌细胞壁的合成，并能耐受多种 $\beta$ -内酰胺酶的水解，与主要的青霉素结合蛋白高度结合。
- ▶ 比阿培南1日0.6g，分2次静脉点滴。每日最大用量为1.2g。

15

### ▶ 药物活性:

- 抗G+菌活性与亚胺培南近似或稍差于后者，优于美罗培南，
- 抗G-菌活性不如美罗培南，与亚胺培南相似或稍强于后者，
- 抗铜绿假单胞菌活性比亚胺培南强2倍。

16

### 优点:

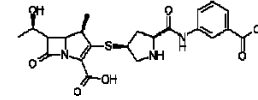
- 较少发生其他 $\beta$ -内酰胺类抗生素的细菌耐药性问题；未见铜绿假单胞菌对本品产生耐药性。

### 缺点:

- 侧链合成步骤长，成本高，不利于市场化推广。

17

### 5.厄他培南



- 厄他培南(ertapenem, 商品名INVANZ)为美国默克制药公司开发的新型广谱碳青霉烯类抗生素
- 具有良好的抗菌活性和药代动力学特性，具有对DHP-1固有的稳定性而可以单独给药，与美罗培南结构特征相似，且由于广泛的蛋白质结合作用而具有更长的半衰期，可以每日单次给药，每次1g，每日1次。用于治疗社区获得性混合感染可获满意疗效。
- 本品于2002年4月在美国上市。
- 2005年进入中国市场，目前国内尚无仿制

18

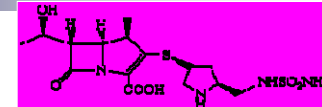
### 药物活性

- 与亚胺培南和美罗培南一样主要用于耐其他抗菌素的G-菌引起的感染及严重感染，抗肠球菌活性方面强于亚胺培南，与美罗培南近似。对G+菌的抗菌活性不及亚胺培南。
- 对多数厌氧菌也有活性。对多重耐药肠杆菌有可靠疗效，但对非发酵菌，如：绿脓杆菌和不动杆菌几乎无活性。
- 厄他培南是生态学上非常友好的药物，合理使用有利于缓解耐药越来越严重的趋势。

厄他培南是临床上非常看好的品种

19

### 6.多尼培南



- 日本盐业公司开发的碳青霉烯类新广谱抗生素。2005年首先获日本厚生省的正式批准，并推荐在世界范围内临床应用
- 该药抗菌谱广，具有对绝大多数 $\beta$ -内酰胺酶稳定的特点，注射剂主要用于治疗呼吸道及泌尿系统感染。多尼培南以较低的肾毒性及对中枢神经系统极小的副作用成为产品推广的最大卖点。
- 多尼培南能用于治疗较为棘手的医院获得性肺炎(NP)，且有效率高达81%，大大超过现有其他各种抗生素制剂的临床抗NP效果。迄今为止，其他培南类药物对于医院获得性肺炎的治疗效果都不如多尼培南那样好。
- 2005年多尼培南以其独特的临床疗效获得美国FDA的快速审批，以商品名Finibax上市。用于院内金黄色葡萄球菌感染，并已获得用于院内肺炎的快速通道审批地位。

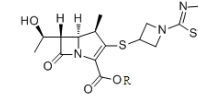
20

### 药物活性特点

- 多尼培南治疗G-菌引起的感染及严重感染，与亚胺培南相当；对G+菌的抗菌活性与美罗培南近似。
- 对头孢菌素和青霉素的耐药菌都具有很好的疗效。
- 对医院获得性肺炎（NP）有很好的治疗效果。

21

### 7. Tebipenem



- 特比培南及其前药特比培南酯（tebipenem pivoxil）的抗菌活性同亚胺培南，尤其对肺炎链球菌等革兰阳性菌有很强活性，抗青霉素敏感肺炎链球菌（PSSP）与耐青霉素肺炎链球菌（PRSP）的MIC90分别为0.002与0.063 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。
- 作为儿科专用的口服抗肺炎、中耳炎、副鼻腔炎药物。

22

### 结论：

- 亚胺培南、美罗培南——市场主流品种
- 厄他培南、多尼培南、Tebipenem
- 比阿培南
- 帕尼培南、法罗培南

23

### 三. 培南类药物中间体的状况

- 4-AA
- MAP
- 美罗培南侧链
- 亚胺母核

24

