

抗艾滋病药物的现状与挑战

马奇三¹ 王正平¹ 李金亮^{1,2} 赵燕娜¹ 赵玉萍¹ 韩军¹

(1. 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2. 国家抗艾滋病病毒药物工程技术研究中心, 上海 201203)

摘要 艾滋病(AIDS)自1981年首次被发现以来,截至目前,虽然不能从根本上治愈艾滋病,科学家和临床工作者们却找到了有效控制艾滋病病毒传播途径的药物——采用“高效联合抗病毒疗法”去控制病毒的生长。但是,患者往往需要终生同时服用多种药物,导致了全球范围内抗艾滋病病毒药物需求的增长。目前,全球的抗艾滋病病毒创新药物主要集中在欧美国家,大量的仿制药产区集中在印度和中国。本文收集了近年来国内外抗艾滋病药物的生产和应用情况,以“抗艾滋病药:现状与挑战”为题进行了本领域的综述,尤其是对我国目前的生产和用药状况进行了全面的分析,旨在促进我国制药领域的国际交流和发展、造福全球病患。

关键词 艾滋病;艾滋病药物;艾滋病治疗

中图分类号 R512.91

文献标识码 A

0 引言

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征(Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS),是由人类免疫缺陷病毒(Human Immunodeficiency Virus, HIV,亦称艾滋病病毒)引起的一种致死率很高的恶性传染病^[1]。据联合国艾滋病规划署(UNAIDS)报告,截止2017年底,全球现存活HIV/AIDS患者数量高达3690万例,并且当年又有180万人被检测出是HIV感染者,被检测到的HIV感染者中,约有58%的感染者正在接受高效联合抗反转录病毒治疗(Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART,俗称“鸡尾酒疗法”)^[1,2]。为了实现UNAIDS提出的“到2030年结束艾滋病的流行”的目标,所有的HIV感染者都应该正确使用抗艾滋病病毒治疗药物,这将使全球面临药物短缺的状况。我国也根据世界卫生组织的建议,提出了“90-90-90策略”^[3],即90%的HIV/AIDS患者被检测出,90%确诊的HIV/AIDS患者接受规范的高效联合抗反转录病毒治疗,90%接受高效联合抗反转录病毒治疗的HIV/AIDS患者达到病毒被抑制、传播减少的目标。到2020年底,将年新发感染人数控制在50万人以下^[1]。据统计,目前我国现存活HIV/AIDS患者约76万人,2017年新发现感染者约13.5万人(主要是通过性途径感染),当年感染者死亡约3万人^[1,4]。另外根据统计学估算,我国目前尚有约五十万的艾滋病病毒携带者没有被发现,因此,我国约有125万HIV感染者。由此可见,艾滋病已成为严重威胁我国公众健康的重要公共卫生问题。

1 抗艾滋病药物

1.1 种类

艾滋病(AIDS)自1981年首次被发现以来,科学家们研发出了一些有效控制艾滋病病毒的药物,其中以“高效联合抗病毒疗法”的效果最佳^[2,5]。1996年华裔美籍科学家何大一提出的、俗称为“鸡尾酒”疗法的治疗方式是人类控制和治疗艾滋病进程中的一个里程碑^[6],也显现了强大的抗病毒作用^[7-9]。通过“鸡尾酒”疗法,艾滋病患者血液中的病毒载量可迅速下降,CD₄细胞和T淋巴细胞迅速增加^[10-12]。此后,全球开始以此疗法作为艾滋病常规治疗方法并得到广泛的应用。

收稿日期:2019-07-06

基金项目:“重大新药创制”科技重大专项2017年度立项课题(2017ZX09201003);山东省抗体药物协同创新中心开放项目(CIC-AD1828、1831、1839)资助

通讯作者:韩军,男,汉族,博士,教授,研究方向:药物新剂型,E-mail:junhanmail@163.com.

表 1 列出了目前已获美国食品药品监督管理局(FDA)批准的六大类抗病毒药物^[13],分别为核苷类逆转录抑制剂(NRTI)^[14]、非核苷类逆转录酶抑制剂(NNRTI)^[15]、蛋白酶抑制剂(PI)^[16-18]、整合酶抑制剂(IN-STI)^[19-21]、融合酶抑制剂(FI)^[22]、辅助受体拮抗剂(CCR5)^[23-25]。

表 1 抗艾滋病病毒药物分类

核苷类	非核苷类	蛋白酶抑制剂	融合酶抑制剂	整合酶抑制剂	CCR5 受体抑制剂
齐多夫定	依非韦伦	茚地那韦	恩夫韦肽	多替拉韦钠	马拉韦罗
拉米夫定	奈韦拉平	沙喹那韦	艾博韦肽	拉替拉韦钾	
去羟肌苷	依曲韦林	利托那韦	(南京前沿)	埃替拉韦	
替诺福韦	地拉韦啉	安普那韦		比替拉韦	
司他夫定	利匹韦林	替拉那韦			
阿巴卡韦	多利韦林	夫沙那韦			
恩曲他滨		达鲁那韦			
丙酚替诺福韦		阿扎那韦			
		奈非那韦			
		洛匹那韦			

近年来,通过对联合用药组方的进一步调整,使得其疗效更加明显,对病毒抑制的时间也大大延长^[26-28]。值得一提的是,由我国前沿生物自主研发的新一代融合酶抑制剂艾博韦泰已经上市,它是一种长效注射剂,大大降低了给药频率,提高了患者的依从性^[29]。此外,对艾滋病疫苗的研究开发从未停止,虽然完全有效、安全经济的艾滋病疫苗还未面世,但这方面的研究似乎也有了突破^[30]。20 世纪 90 年代初,邵一鸣团队筛选出 HIV 疫苗株,经改造,可使恒河猴产生免疫^[31]。2013 年,张林琦教授也报道了一种创新型艾滋病疫苗方法^[32]。最近,香港大学研制出一种新型抗体药物,可抵御和清除艾滋病病毒,并在小鼠身上成功进行了实验,此项结果发表在国际著名生物医学期刊《临床研究杂志》上^[33]。还有更多的国外科学家和药企在为艾滋病疫苗的研发不懈地努力^[30]。抗艾滋病中药的研究也有也有一定的成效^[34],主要用于提高患者免疫力、减少感染等方面。单味药如甘草、黄连、丹参、天花粉等,生命泉方,克艾克等中药复方也相继问世。2004 年,“唐草片”获批上市,丰富了治疗艾滋病的中药宝库^[30]。

虽然取得了一些成果,但是面临抗艾滋病药物的研发更多的是挑战,抗艾滋病药物的研发主要集中在发达国家的知名药企,有雄厚的资金和世界顶尖科研水平,可以深入系统的研发抗艾滋病药物并推向临床,进而上市。这对我们来说挑战较大,但也不是没有机遇。由于 HIV 病毒的高变异性,导致其容易产生耐药性,所以我们可以研究更多的鸡尾酒组合来控制其耐药性是一个可行的研究方向。对于新药研究,我们可以尝试去发现新靶点,进而研发抑制病毒的感染的药物。此外,科研工作者为研制疫苗提供了适宜毒株,又为评价疫苗找准了实验人群,依据我国基因工程的基础和疫苗生产设施的改进,艾滋病疫苗的研究可以进一步加快,寻求突破。

1.2 特点与成就

抗病毒治疗有两大特点:一是要联合用药,二是要终身用药。抗病毒治疗可以很好地抑制艾滋病病毒的发展,但还不能彻底根除^[1,13]。目前,抗病毒治疗取得的两大成就一是把艾滋病从绝症变成了慢性病,患者只要坚持用药而且不产生耐药性,就可以健康地生活;二是可以把患者体内的艾滋病病毒降低到很低的水平、变成“可制可防的慢性病”^[1,13]。此外,在发生了高危性行为之后,艾滋病阻断药用来防止 HIV 病毒扩散。阻断药是指暴露后预防病毒感染的药物(Post Exposure Prophylaxis),在 72 h 内正确服用阻断药,艾滋病阻断失败率大概为 5/1000 左右。这种艾滋病病毒阻断的方法挽救了很多人,对 HIV 病毒的控制起了很大的作用。

2 用药指南

2.1 世界卫生组织(World Health Organization,WHO)

在用药方面,WHO 基于最新的抗艾滋病药的研发和创新情况以及发展中国家的实际情况,在 2013 年的基础之上,于 2018 年提出了艾滋病抗病毒治疗指南的新版本^[35](表 2)。这个治疗指南不仅充分发挥了治

疗效好、工业化程度高的老药如拉米夫定(3TC),也将多替拉韦(DTG)等较新的品种纳入了治疗指南。

表 2. 世界卫生组织艾滋病抗病毒治疗指南 2018

阶段	前提	首选方案	次选方案
一线治疗	首次检出	TDF + 3TC(或 FTC) + DTG	TDF + 3TC(或 FTC) + EFV
	EFV 或 NVP 耐药	两种 NRTIs 类骨干药物 + DTG	两种 NRTIs 类骨干药物 + (ARV/r 或 LPV/r 或 DRV/r)
二线治疗	DTG 耐药	两种 NRTIs 类骨干药物 + (LPV/r 或 ATV/r)	两种 NRTIs 类骨干药物 + DRV/r

2.2 中国疾病预防控制中心(中国疾控中心, Chinese Center For Disease Control And Prevention, CDC)

中国政府十分重视艾滋病的防治工作,由中央疾控部门直接部署、落实和执行具体的工作。目前实施“四免一关怀”的政策^[36,37]。国家集中采购抗艾滋病药物,根据 HIV 感染者情况及我国目前可以获得的抗病毒药物制定治疗方案并免费提供给患者使用。抗病毒治疗在我国增长十分迅速,在过去的五年里每年新增治疗人数在 10 万人以上,因此,抗病毒药物的需求也在快速增长。国家采购的药物主要包括国产化的专利到期的仿制药,但也有相当一部分二线治疗进口药物。国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(第 4 版)^[38]所列的一线治疗方案如表 3 所示。

表 3 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(第 4 版)

治疗阶段	一线	二线
用药	TDF(或 AZT) + 3TC + EFV(或 NVP)	TDF + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + LPV/r AZT + TDF + 3TC + LPV/r

根据中国艾滋病诊疗指南(2018 版),成人及青少年初始抗反转录病毒治疗方案为初治患者推荐方案为选择 2 种 NRTIs 类骨干药物联合第三类药物联合治疗。第三类药物可以为 NNRTIs 或者增强型 PIs,含利托那韦或考比司它,或者 INSTIs,有条件的患者可以选用复方单片制剂^[1]。

2.3 二线抗病毒治疗 PI 类药物的选择及其面临的困难

由于不断增长的耐药性趋势,为了取得有效的流行病控制效果,二线抗病毒治疗越来越显示出重要意义。因为一线 ART 首选 NNRTI 类药物为主的方案,因此,二线治疗推荐使用 PI 类药物为主的方案^[1]。在 PI 类药物中,ATV/r 和 LPV/r 为首选药物,DRV/r 是一种备选方案^[38],但目前缺乏具有热稳定性能的固定剂量复合制剂。其他 PI 类药物(FPV/r, IDV/r 和 SQV/r)目前没有具有热稳定性能的固定剂量复合制剂,并且/或者用药量大同时副作用发生率较高^[16,17]。

在二线用药的选择过程中,专家建议药物选择次序与抗病毒治疗方案优化原则(特别是作为固定剂量复合制剂的可及性和耐受性)相一致,同时考虑耐药突变风险,根据一线方案中使用过的 NRTI 类药物再做出选择。如果治疗失败的一线方案中使用了胸腺嘧啶类似物 NRTI (AZT),二线方案中应该使用 TDF。如果一线 ART 方案中使用的是非胸腺嘧啶类 NRTI (即 TDF),则二线 ART 方案中应使用 AZT。其他 NRTI 类药物如 ABC 和 DDI 在特定情况下可作为备选药物,但不建议作为首选替代药物,因为这些药物无特殊优势而且会增加治疗的复杂性和治疗费用。对于合并感染 HIV 和 HBV 的患者,如果一线方案中包含 TDF + 3TC (或 FTC),二线方案中还要继续使用这些 NRTI 类药物,因为这些药物具有抗 HBV 活性同时可降低肝炎发生危险,因此二线方案应该选择 AZT + TDF + 3TC(或 FTC) + 一种增效 PI。从一线抗病毒治疗向二线抗病毒治疗过渡的过程中,提倡使用临床和规划性简化方案。如果包含 AZT 治疗方案失败,应采取每天一次剂量的增效 PI 和 NRTI 类药物构成的二线抗病毒治疗方案(如 TDF + 3TC(或 FTC) + ATV/r)。如果含 TDF 的治疗方案失败,应采取每天两次的增效 PI 和 NRTI 类药物构成的二线抗病毒治疗方案(如 AZT + 3TC + LPV/r)^[1,2,13]。

综上所述可以看出,目前对于艾滋病的传播、感染和发病机理的研究已经日臻成熟,迫切需要的是针对艾滋病病毒的特点设计开发安全高效的防治药物和使用方案的制定,这样才能使各类患者得到有效治疗并能够有效控制艾滋病传播。目前,国际上抗艾滋病病毒药物在合成和制剂技术上正在大力推广绿色合成技术和复

方制剂等先进的制造技术,这些合成技术主要包括合成生物学技术、不对称合成技术、酶转化技术、药物连续化反应技术;复方制剂技术主要包括药物晶型筛选及粉体控制技术、热熔挤出技术、多组分药物稳定性技术。通过这些技术的应用开发,业界已经生产出了高效低毒的抗艾滋病药物,并在世界范围内推广,给全世界艾滋病患者带来生存的希望和良好的疗效。

上述许多先进的技术是我国本领域需要突破的技术瓶颈,也是我国从原料药大国到制剂强国发展的必经之路。根据我国的国情和制药基础,我们可以大力开发并产业化清洁、环保、高效的抗艾滋病病毒药物绿色合成技术和复方制剂技术,使抗艾滋病病毒药物更加普遍易得、安全高效,从而推动并丰富国产化抗艾滋病药物的临床选择,对产业链上下游企业的发展起到极大的引领和推动作用,助推“零艾滋”时代的早日到来。

3 抗艾滋病原料药和制剂的发展历史和现状

3.1 发达国家抗艾滋病原料药和制剂的历史和现状

在过去 30 余年中,艾滋病的治疗药物在不断地发展,主要手段集中在抑制病毒复制的药物的应用上。表 4 列示了截至 2019 年经美国 FDA 批准上市的 50 多个艾滋病药物的主要信息。这些药物的原研厂家集中在欧美的知名药企,但是印度厂家在仿制药的制造和推广上起到了巨大的作用。

表 4 美国 FDA 批准上市的艾滋病药物

中文名称	原研 厂家	上市 时间	中文名称	原研 厂家	上市 时间
齐多夫定	GSK	1987	利匹韦林+替诺福韦+恩曲他滨	GILEAD	2011
拉米夫定	GSK	1995	艾维雷韦+可比司他+恩曲他滨+富马酸替诺福韦酯	GILEAD	2012
去羟肌苷	BMS	1991	齐多夫定+拉米夫定	GSK	1997
富马酸替诺福韦二吡啶酯	GILEAD	2001	阿巴卡韦+拉米夫定	GSK	2004
司他夫定	BMS	1994	阿巴卡韦+齐多夫定+拉米夫定	GSK	2000
硫酸阿巴卡韦	GSK	1998	齐多夫定+拉米夫定+奈韦拉平	AUROBINDO	2006
恩曲他滨	GILEAD	2003	替诺福韦+拉米夫定+依非韦伦	MYLAN	2018
扎西他滨	ROCHE	1992	拉米夫定+司他夫定	CIPLA	2007
利匹韦林	JANSSEN	2011	司他夫定+拉米夫定+奈韦拉平	CIPLA	2006
依曲韦林	JANSSEN	2008	司他夫定+拉米夫定+依非韦伦	STRIDES	2007
地拉韦啶	GSK	1997	替诺福韦+拉米夫定	HETERO	2009
依非韦伦	BMS	1998	阿扎那韦+利托那韦	MATRIX	2011
奈韦拉平	BI	1996	替诺福韦+恩曲他滨	GILEAD	2004
安普那韦	GSK	2003	恩夫韦肽	ROCHE	2003
替拉那韦	BI	2005	马拉韦罗	GSK	2007
硫酸茚地那韦	MSD	1996	拉替拉韦	MSD	2007
沙喹那韦	ROCHE	1997	多替拉韦	GSK	2013
甲磺酸沙奎那韦	ROCHE	1995	特罗格佐	TAIMED	2018
夫沙那韦	GSK	2003	多利韦林	MSD	2018
利托那韦	ABBVIE	1996	替诺福韦+拉米夫定+多利韦林	MSD	2018
达鲁那韦	JANSSEN	2006	艾替拉韦+可比西他+恩曲他滨+富马酸磷丙替诺福韦	GILEAD	2012
硫酸阿扎那韦	BMS	2003	富马酸磷丙替诺福韦+恩曲他滨	GILEAD	2004
奈非那韦	AGOURON	1997	比替拉韦+恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐	GILEAD	2018
依非韦伦+替诺福韦+恩曲他滨	GILEAD	2006	阿巴卡韦+拉米夫定+多替拉韦	GSK	2014
洛匹那韦+利托那韦	ABBVIE	2000	多替拉韦+拉米夫定	GSK	2019

3.2 印度抗艾滋病原料药和制剂的历史和现状

早在 20 年前,印度就成了仿制药大国.国际上公认,印度廉价的艾滋病药物救了几十万艾滋病患者.早在 2010 年发表在《国际艾滋病学会杂志》上的一篇调研报告就报道了在 2003 年到 2008 年间 115 个中低收入国家的 1.7 万多份捐助者资助的 ARV 订单的数据^[39].该研究发现,在合适的领域——诸如给儿童的抗艾滋病药物和防止艾滋病病毒复制的药物——印度的 ARV 占据了市场的约 90%.在这一时期,印度供应 ARV 的企业从 4 家增加到了 10 家,药物品种从 14 种增加到了 53 种.一线治疗方案使用的印度 ARV 一直比其他国家的品牌药物便宜很多.撒哈拉以南非洲国家和印度自己都严重依赖于印度的仿制药,这种情况可能是由于印度法律此前并不承认产品专利,而专利只授予制造过程所致.但是,印度在 2005 年签署了世界贸易组织的与贸易有关的知识产权协议(TRIPS),这意味着印度的专利优势就此会消失.这也许将会使发展中国家数十万甚至数百万人无法获得负担得起的救命药物——随着对现在使用的抗逆转录病毒药物的耐药性增加,这个问题将变得更加严重.

应该指出的是,印度药厂在制剂技术和成品药国际化的道路上先行了中国一大步.目前,在能够满足 WHO PQ(Pre-qualification)认证的艾滋病治疗药物的 290 种药物中(不同厂家,不同剂型,不同规格),有 231 种来自印度厂家,主要的印度厂家有 Aurobindo、Hetero、Mylan、Cipla、Sun Pharma、Macleods.

3.3 我国抗艾滋病原料药和制剂的发展及现状

在我国,截止 2018 年 9 月底,全国报告现存活 HIV/AIDS 849602 例,全国报告死亡 HIV/AIDS 262442 例.根据统计学预测有 125 万感染者,疫情流行趋势不容乐观.国内相关药厂均是从专利期满的仿制药原料药的工艺开发和生产开始,逐渐延伸到艾滋病药物制剂的研制生产和销售环节.国内目前能够生产齐多夫定、拉米夫定、替诺福韦、奈韦拉平、依非韦伦、去羟肌苷、司他夫定、茚地那韦、恩曲他滨、齐多夫定/拉米夫定、拉米夫定/替诺福韦、奈韦拉平/齐多夫定/拉米夫定、奈韦拉平/司他夫定/拉米夫定等原料药和部分制剂品种.主要的厂家有上海迪赛诺生物医药有限公司、东北制药总厂、浙江华海药业股份有限公司、安徽贝克制药有限公司等.在这些企业中,迪赛诺原料药的国际市场份额相对较大,占发展中国家治疗人群用药的 1/3 左右,其余厂家在全球范围内所占市场份额相对较小.

东北制药总厂创建于 1946 年,是东北制药集团股份有限公司的核心企业.经国家药监局的批准,东药成为中国国内第一个抗艾滋病药物生产企业.“克度”(齐多夫定)和“沙之”(司他夫定)、“哈特”(去羟肌苷)、硫酸茚地那韦等产品陆续按照国家要求进行投产、供给,但近几年来,东北制药总厂的此项业务大幅度萎缩.浙江华海药业股份有限公司初创于 1989 年,2003 年 3 月,公司股票在上海证券交易所成功上市.2007 年 6 月公司抗艾滋病药物奈韦拉平成功在美国上市,填补了中国制剂产品出口美国的空白.安徽贝克联合制药有限公司是一家从事手性抗病毒药物研发、生产及销售的企业,其前身为安徽贝克药业有限公司,公司拥有 6 个抗艾滋病一线药物及其它如治疗乙肝药物、治疗癌症药物以及治疗神经系统疾病药物.

上海迪赛诺公司主要以抗艾滋病药物等面向全球发展中国家公共健康危机用药为核心发展领域,提供药物原料和制剂的研发、生产、销售并提供相关技术服务.该公司是中国最早从事抗艾滋病病毒药物开发并向国家药监局申报注册的企业,也是首批获得该类药物生产批文的企业之一,也是抗艾滋病药物国家定点生产企业之一.迪赛诺公司是中国目前唯一的多个抗艾滋病药物品种通过世界卫生组织 WHO-PQ 认证和美国 FDA 现场检查的企业.2006 年通过世界卫生组织的现场审计,成为国内首家通过世卫组织认证的抗艾滋病药物原料生产企业,2009 年一次通过美国 FDA 三个抗艾滋病病毒药物产品的现场检查.同时也是目前国内抗艾滋病药物生产品种最多、种类最齐全、生产规模最大的企业,产业化优势明显,供应我国自 2003 年国家开展艾滋病免费治疗以来累计超过一半的患者的治疗用药.在国际市场上,上海迪赛诺公司是中国抗艾滋病药物原料药最大的生产和出口企业,2017 年销售艾滋病原料药超过 1800 t.同时,迪赛诺在抗艾滋病病毒药物工程技术方面也积累了宝贵经验,在合成生物学技术、不对称合成技术、酶转化技术、药物连续化反应技术等绿色合成技术、药物晶型筛选及粉体控制技术、热熔挤出技术、多组分药物稳定性技术等复方制剂技术方面达到国内领先水平,可以完全由自己生产的产品组成 2 组鸡尾酒疗法配方,在国内国际市场形成了较强的竞争优势.

此外,其他的厂家也正在取得明显的进步,如安徽贝克供应给国家采购的抗艾滋病药物的数量和品种正

在逐年上升,并在创新技术的开拓方面取得了长足的进步.值得一提的是,重庆前沿生物技术公司开发的具有全球专利的一类创新药物,艾博卫泰是全世界唯一的长效抗艾滋病药物,目前注射用艾博韦泰(艾可宁,国药准字 H20180006)已在国内上市.

3.4 其他国家和地区抗艾滋病原料药和制剂的历史和现状

3.4.1 巴西.巴西是南美洲的人口大国,巴西市场上的抗艾滋病病毒仿制药 80%来自于巴西本土,至 2014 年,巴西国内可以生产齐多夫定、拉米夫定、司他夫定、替诺福韦、去羟肌苷、奈韦拉平、依非韦伦、茚地那韦、沙奎那韦、齐多夫定与拉米夫定复方制剂^[40],尽管所用中间体大部分来源于中国和印度,也还是可以看出巴西在艾滋病的控制以及药物的研发方面的努力.作为全球较大的抗艾滋病药物消费国,现有企业的产能可以满足南美大部分的用药需求^[40].目前,巴西大约 64%的艾滋病患者正在接受治疗,一线治疗方案为多替拉韦 + 替诺福韦 + 拉米夫定.政府还批准 16 种新产品引进国外技术用于本地生产,以降低医疗花费.

3.4.2 泰国.泰国 1984 年发现首例艾滋病病人,是亚洲艾滋病出现最早、扩散最迅速的地区,也是亚洲艾滋病流行最严重的国家,是亚洲成年人感染率超过 1%的国家^[41].泰国国家药局(GPO)早在 20 多年前就开始了抗艾滋病药物制剂的研究和生产,并能满足泰国国内的治疗需求,2016 年,泰国估计共有 449309 人感染艾滋病毒,这一年,有 12863 人死于艾滋病,6471 人新感染患者,大多数新感染病例发生在与同性发生性关系的男性中.预计在未来五年内,男男性行为者将占泰国艾滋病毒新感染病例的一半.因此,泰国的国家政策和战略继续强调以加速和加强执行地区的关键易感染人口为目标的办法,正在实施 RRTTR(Reach, Recruit, Test, Treat, Retain, 覆盖, 招募, 测试, 治疗, 保留)战略,以实现“三个 90”和 2030 年“终结艾滋病”的目标.2018 年,泰国进行抗逆转录病毒治疗的病人 261930 例,比预期的高出 116.72%,高危人群阻断艾滋病 77589 例,比预期的高出 107.02%.另外,泰国的艾滋病、结核病和性传播感染局(BATS)对疫情的控制起了很大的作用,说明国家资金投入的重要性.

4 我国开发生产抗艾滋病药物制剂的意义

在欧美等西方发达国家,艾滋病治疗药物的研究和推广均由大型跨国制药企业所控制,虽然这些药物能够有效降低患者病毒载量,显著控制艾滋病疫情的传播,但其产品价格高昂,无法惠及全球众多患者.在欧美以外的国家和地区,例如非洲、拉丁美洲、南亚等艾滋病高发地区,由于患者无力获得跨国制药企业昂贵的药物进行治疗,这些国家和地区的艾滋病治疗药物市场由通用名药和仿制药生产商填补.由于专业医师的缺乏和药物品种相对老旧,艾滋病的防治效果比发达国家要差.但是目前全球艾滋病疫情最严重的地区恰恰分布在非洲、南美、南亚等欠发达地区,全球 3790 万艾滋病感染者中 90%以上分布在发展中国家和地区,这些地区迫切需要大量的疗效确切、价格适当的艾滋病防治药物.

我国抗艾滋病病毒药物具有安全有效、价格低廉、产业链完整等优势,因此,这将有利于我国抗艾滋病病毒治疗药物包括原料药和制剂的出口,并为我国抗艾事业发展跻身于世界医药行业提供了有利的基础.实现抗艾滋病病毒药物产业的稳固发展,促进药物制剂品种的优化,对实现我国抗艾滋病病毒药物制剂从国内市场打入国际市场的跨越具有重要意义.

从抗艾滋病病毒药物方面来看,美国是全球最大的抗艾滋病病毒药物创新市场,美国 FDA 总共批准了 50 个抗艾滋病药物,其中 29 个单方,21 个复方制剂.我国批准国产抗艾滋病病毒药物 14 个,其中 10 个单方,4 个复方制剂,都是比较老的产品且有一定的副作用,纳入国家采购只有 4 个单方 1 个复方,缺乏最新高效低毒的产品,因此产业化高效低毒的复方制剂迫在眉睫.国产化单方制剂包括齐多夫定、拉米夫定、替诺福韦、奈韦拉平、依非韦伦、去羟肌苷、司他夫定、茚地那韦、恩曲他滨、艾博韦泰(10 个).国产化的复方制剂仅有齐多夫定/拉米夫定、拉米夫定/替诺福韦、奈韦拉平/齐多夫定/拉米夫定、奈韦拉平/司他夫定/拉米夫定等.复方制剂与国际先进水平仍有很大差距,国际上普遍使用的复方抗艾滋病病毒药物,在国内大都没有产业化,病人依从性差,病毒耐药发生率高达 30%.由于病毒耐药,我国对二线药物的需求会越来越大,然而几个关键的二线药物我国都不具备生产能力.

在原料药上,我国抗艾滋病病毒药物的产业发展既有难得的机遇,也面临严峻的挑战.我国抗艾滋病病毒药物要实现可持续发展,应通过技术创新来提高产品质量和国际竞争能力.增强自主创新能力是提升抗艾

滋病毒药物科技水平的战略基点,是促进抗艾滋病病毒药物经济增长方式转变的中心环节,通过集中技术优势和整合技术资源,在抗艾滋病病毒药物合成的关键技术上取得突破,加大抗艾滋病病毒药物新技术成果转化,实现抗艾滋病病毒药物产业的资源节约和环境友好,为抗艾滋病病毒药物产业的可持续发展奠定坚实的技术保障.在这种情况下,如果能够继续深入研究开发并推出艾滋病防治药物新品种,必将大大改善国内艾滋病防治用品种短缺的尴尬局面,同时还可以满足其他发展中国家的用药需求,为全球艾滋病防治事业提供有力的药物保证.

目前我国抗艾滋病病毒药物主要以原料药形式出口,保证了最好的质量和最有竞争力的价格.在抗艾滋病药物国产化以前,一名患者全年的治疗费用约为3万元.目前,由于药物的国产化,使一名艾滋病患者全年的治疗费用大幅度下降到3000甚至1000元.此外,一部分抗艾滋病药物的专利已经到期或即将到期,这为仿制药制剂带来了巨大的机遇.推进制剂国际化,将带动国内抗艾滋病药物的产业升级.当前,我国抗艾滋病病毒药物的产业发展面临全面向优化药物制剂转型的关键时期,加强抗艾滋病病毒药物制剂的技术创新,实现生物医药产业的持续、健康发展是历史赋予的重任.

5 建设抗病毒药物制剂关键共性技术平台的迫切性

抗艾滋病药以及创新型药物制剂符合国家战略新兴产业中所包括的“重大传染性疾病”防治和缓控释药物制剂开发等范畴.在2017年国家新药创制科技重大专项的立项课题中包括了“口服固体高端制剂共性技术国际化研究”(难溶性药物热熔挤出关键共性技术研究-利托那韦片)的专项,表明了难溶性药物热熔挤出技术在抗艾滋病药物制剂开发中的重要作用.

利托那韦单方制剂最早1996年3月1日批准在美国上市,为口服溶液剂(80 mg/mL),1999年6月29日FDA批准其胶囊上市,规格为100 mg,2010年2月10日又批准了片剂,规格为100 mg.2000年9月15日FDA批准利托那韦/洛匹那韦复方制剂的上市,为口服溶液剂(80 mg/mL 洛匹那韦,20 mg/mL 利托那韦).2005年10月28日批准复方片剂上市,规格为200 mg 洛匹那韦,50 mg 利托那韦.2007年11月09日批准另一规格的复方片剂上市,规格为100 mg 洛匹那韦,25 mg 利托那韦.洛匹那韦和利托那韦均属于HIV-1蛋白酶抑制剂(PI),其中利托那韦属于蛋白酶增效剂.世界卫生组织发布的使用的抗逆转录病毒药物治疗和预防艾滋病感染合并指南中,经将热稳定固体剂量复方制剂洛匹那韦利托那韦纳入进行二线抗逆转录病毒治疗的首选增强型蛋白酶抑制剂,成为成人和青少年(包括孕妇和哺乳妇女)二线推荐用药.由此可见,以利托那韦为基础的单方和复方制剂在抗艾滋病二线用药中举足轻重的作用.

利托那韦口服制剂是全球第一个使用热熔挤出技术生产出的难溶性药物制剂(原研厂商为艾伯维).这款产品的成功上市,开拓了热熔挤出技术在解决难溶性药物固体分散和提高生物利用度上有着重要的意义.目前国外那韦系列的抗艾滋病药大多采用热熔挤出技术,并获得成功开发、上市,而国内该技术尚处起步阶段,不够成熟,也无采用相应技术的药品上市.因此,打造热熔挤出技术关键共性技术平台,建设规范化(国际水平)和规模化(包括中试和生产的完整体系),在开发难溶性药物仿制药和创新药物制剂方面突破技术屏障,促进进口药物包括抗艾滋病二线治疗药物国产化.以利托那韦为例,难溶性药物的共性制剂关键技术研究平台的建设可以通过热熔挤出这一关键技术的使用,并辅以筛选合适的高分子辅料,解决药物的溶解性、稳定性、流动性以及后期的缓控释等问题,达到提高生物利用率等目标.通过打造解决该类难溶性药物共性难点的技术平台,为我国今后该类药物的制剂技术难题提供解决方案,促进进口药物国产化,填补国内该类产品的空白并填补国内白,可以产生巨大的经济和社会效益.

我国是抗艾滋病原料药的最大出口国之一,占WHO市场1/3的抗艾滋病原料药产于我国.然而由于制剂技术和生产条件的限制,直至目前尚无规模化的制剂出口,大量的内需抗艾滋病药物也需要从国外进口.如果能够将抗艾滋病二线用药利托那韦单方制剂、利托那韦/洛匹那韦复方制剂成功仿制,既能解决我国的内需,又可以加强制剂出口,增加产品的附加值,改变印度药厂垄断第三世界市场的局面,同时,增加产品走进其他市场的机会.

6 结语

抗艾滋病药物的新药研发主要集中在美国等发达国家,抗艾滋病药物的仿制主要集中在印度,中国,巴

西等发展中国家. 我们应根据我国的医药基础, 利用我国具有化学原料药的优势, 着重加强药物制剂方面的研发. 通过建设抗病毒药物制剂关键共性技术平台, 突破药物制剂面临的技术难题, 缩小与发达国家的差距.

专业术语 艾滋病: 获得性免疫缺陷综合症(AIDS); 艾滋病病毒: 人类免疫缺陷病毒(HIV), 是一种逆转录病毒, 引起人类免疫缺陷, 造成艾滋病的罪魁祸首; CD4: 人体免疫细胞, HIV 攻击对象; 艾滋病传播途径: 血液、性、母婴; 鸡尾酒疗法: 高效抗逆转录病毒治疗(HARRT), 抗病毒治疗; 抗艾滋病病毒药物: 抗逆转录病毒药物(ARVs), 抗艾滋病药物, 抗病毒药物; ART: 抗逆转录病毒治疗; AZT: 齐多夫定; 3TC: 拉米夫定; ABC: 阿巴卡韦; TDF: 替诺福韦(富马酸替诺福韦二吡呋酯, tenofovir disoproxil fumarate); TAF: 丙酚替诺福韦(替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐, tenofovir alafenamide fumarate); FTC: 恩曲他滨; NVP: 奈韦拉平; EFV: 依非韦伦; RPV: 利匹韦林; LPV/r: 洛匹那韦/利托那韦; DRV/c: 达芦那韦/考比司他; RAL: 拉替拉韦; DTG: 多替拉韦; EVG: 艾维雷韦; RTV: 利托那韦; DLV: 地拉韦啉; SQV: 沙喹那韦; NFV: 奈非那韦; ATV: 阿扎那韦; DDI: 去羟肌苷; FPV: 夫沙那韦; IDV: 茚地那韦.

参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(1): 31-52.
- [2] Grinsztejn B, Hosseinipour M C, Ribaudo H J, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial[J]. The Lancet Infectious Diseases, 2014, 14(4): 281-290.
- [3] 吴尊友. 我国实现艾滋病防治策略三个 90% 的进展与挑战[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(12): 1187-1189.
- [4] 吴尊友. 我国艾滋病经性传播新特征与防治面临的挑战[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 707-709.
- [5] 罗玲, 李太生. AIDS 抗病毒治疗的历史、现状与未来[J]. 传染病信息, 2009, 22(6): 321-324.
- [6] 刘帅凤, 彭振仁, 沈智勇. 艾滋病抗病毒药物及其治疗策略的研究进展[J]. 应用预防医学, 2016, 22(3): 282-285.
- [7] Ho D D, Bieniasz P D. HIV-1 at 25[J]. Cell, 2008, 133(4): 1-6.
- [8] Yeni P. Update on HAART in HIV[J]. Journal of Hepatology, 2006, 44: 100-103.
- [9] Maartens G, Celum C, Lewin S R. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention[J]. The Lancet, 2014, 384(9939): 258-271.
- [10] 张涛, 周沛林, 石修业, 等. 111 例艾滋病抗病毒治疗近期疗效观察[J]. 公共卫生与预防医学, 2015, 26(1): 115-116.
- [11] 彭丽群. 三种抗病毒药物联用治疗妊娠合并艾滋病的效果[J]. 中国当代医药, 2017, 24(12): 81-83.
- [12] 林永年, 刘江福, 何秀华, 等. 艾滋病抗病毒药物治疗的临床疗效及其不良反应研究[J]. 中外医疗, 2017, 36(18): 120-122.
- [13] 姚成, 朱盼盼, 谢东. 艾滋病抗病毒治疗及药物研究进展[J]. 药学进展, 2018, 42(2): 84-98.
- [14] Pau A K, George J M. Antiretroviral therapy: current drugs[J]. Infectious Disease Clinics of North America, 2014, 28(3): 371-402.
- [15] Johnson V A, Calvez V, Günthard H F, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: March 2013[J]. Topics in Antiviral Medicine, 2013, 21(1): 6-11.
- [16] Stolbach A, Paziana K, Heverling H, et al. A Review of the toxicity of HIV medications II: interactions with drugs and complementary and alternative medicine products[J]. J Med Toxicol, 2015, 11(3): 326-341.
- [17] Lv Z, Chu Y, Wang Y. HIV protease inhibitors: a review of molecular selectivity and toxicity[J]. Hiv/aids Research & Palliative Care, 2015, 2015(default): 95-104.
- [18] Flexner C. HIV drug development: the next 25 years[J]. Nature reviews Drug Discovery, 2007, 6(12): 959-963.
- [19] Custodio J M, Gordi T, Zhong L, et al. Population pharmacokinetics of boosted-elvitegravir in HIV-infected patients[J]. Journal of Clinical Pharmacology, 2016, 56(6): 723-732.
- [20] Anstett K, Brenner B, Mesplede T, et al. HIV drug resistance against strand transfer integrase inhibitors[J]. Retrovirology, 2017, 14(1): 36-41.
- [21] Young S D. Inhibition of HIV-1 integrase by small molecules: the potential for a new class of AIDS chemotherapeutics[J]. Current Opinion in Drug Discovery & Development, 2001, 4(4): 402-410.
- [22] Fumakia M, Yang S, Gu J, et al. Protein/peptide-based entry/fusion inhibitors as anti-HIV therapies: challenges and future direction[J]. Reviews in Medical Virology, 2016, 26(1): 4-20.
- [23] Perry C M. Maraviroc: a review of its use in the management of CCR5-tropic HIV-1 infection[J]. Drugs, 2010, 70(9): 1189-1195.
- [24] Leonard J, Roy K. The HIV entry inhibitors revisited[J]. Current Medicinal Chemistry, 2006, 13(8): 911-934.
- [25] 左中宝, 邢辉. 抗病毒治疗患者 HIV 耐药发生的研究进展[J]. 传染病信息, 2015, 28(06): 348-351.
- [26] Reeves J D, Piefer A J. Emerging drug targets for antiretroviral therapy[J]. Drugs, 2005, 65(13): 1747-1766.

- [27] Tomkowicz B, Collman R G. HIV-1 entry inhibitors: Closing the front door[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2004, 8(2): 65-78.
- [28] Agrawal L, Lu X, Jin Q, et al. Anti-HIV therapy: current and future directions[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, 12(16): 2031-2055.
- [29] 谢东. 抗艾滋病药物研发新策略[J]. *药学进展*, 2018, 42(2): 81-83.
- [30] 孙达, 邵丽军, 王颖, 等. 艾滋病疫苗的研究进展[J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 25(04): 421-424.
- [31] Liu Q, Li Y, Luo Z, et al. HIV-1 vaccines based on replication-competent Tiantan vaccinia protected Chinese rhesus macaques from simian HIV infection[J]. *Aids*, 2015, 29(6): 649-658.
- [32] Sun C, Chen Z, Tang X, et al. Mucosal priming with a replicating-vaccinia virus-based vaccine elicits protective immunity to simian immunodeficiency virus challenge in rhesus monkeys[J]. *Journal of Virology*, 2013, 87(10): 5669-5677.
- [33] 香港大学. 香港大学成功研发预防和清除艾滋病病毒新药物[J]. *上海医药*, 2018, 39(9): 43-46.
- [34] 张淑玲, 罗端德. 艾滋病抗病毒药物的研究进展[J]. *国际流行病学传染病学杂志*, 2006(1): 45-47.
- [35] World Health Organization. Guidelines for Managing Advanced HIV Disease and Rapid Initiation of Antiretroviral Therapy[M]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [36] 黄美蓉. 艾滋病的抗病毒治疗成本与我国的免费治疗现状[J]. *当代医学*, 2016, 22(31): 160-161.
- [37] 郝阳, 孙新华, 夏刚, 等. “四免一关怀”政策实施 10 年中国艾滋病防治主要进展[J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(4): 228-232.
- [38] 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [39] Waning B, Diedrichsen E, Moon S. A lifeline to treatment: the role of Indian generic manufacturers in supplying antiretroviral medicines to developing countries[J]. *Journal of the International AIDS Society*, 2010, 13(1): 35-40.
- [40] 赵红艳, 尹爱田, 陈晔, 等. 巴西和南非艾滋病抗病毒药品保障策略及对中国的启示[J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(9): 706-708.
- [41] 陈颖. 亚洲五国艾滋病防治督导与评估系统评价及其给我国的启示[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2010.

Anti-aids Drugs Status Quo and Challenges

MA Qi-san¹ WANG Zheng-ping¹ LI Jin-liang^{1,2}
ZHAO Yan-na¹ ZHAO Yu-ping¹ HAN Jun¹

(1. Institute of Biopharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China;

2. Shanghai Desano Pharmaceutical Co., Ltd. Shanghai 201303, China)

Abstract Since AIDS was first discovered in 1981, scientists and clinicians have found effective drugs to control the spread of HIV, even though they have not been able to cure AIDS. To control the growth of the virus, However, patients often need to take multiple drugs at the same time, leading to an increase in the demand for anti-HIV drugs worldwide. At present, the world's anti-HIV innovative drugs are mainly concentrated in Europe and the United States, and a large number of generic drug production areas are concentrated in India and China. This paper collects the production and application of anti-AIDS drugs at home and abroad in recent years, and summarizes the field in the field of “anti-AIDS drugs: status quo and challenges”, especially the comprehensive analysis of current production and drug use in China. It aims to promote international exchanges and development in the pharmaceutical field in China and benefit the global patients.

Key words AIDS; AIDS drugs; AIDS treatment; status quo