

中国医药工业杂志



2018-11
第49卷·第11期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊



关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣
您可信赖的供应商

www.colorcon.com.cn



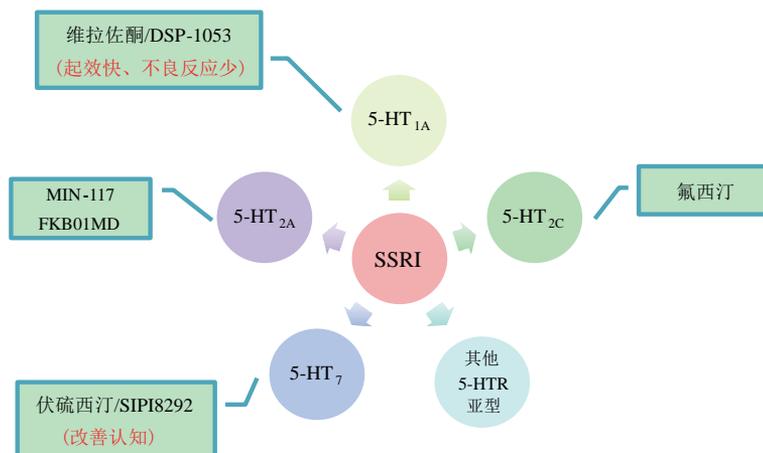
主 办
上海医药工业研究院
中国药学会
中国化学制药工业协会



微信号：cjph-cjph

· 专论与综述 ·

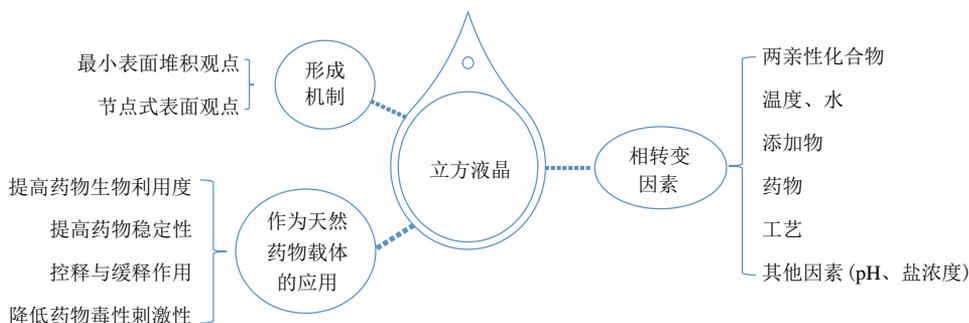
1481 5-HT 再摄取抑制/5-HT 受体亚型多重作用抗抑郁药物研究进展……………谷正松, 李建其*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.001



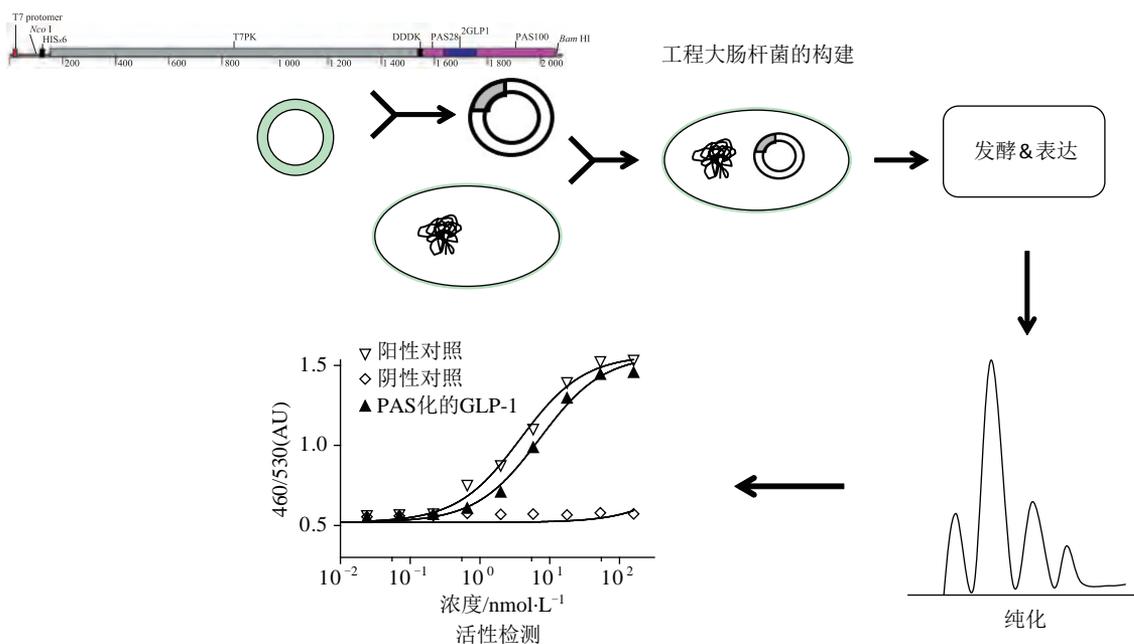
1492 3D 打印技术在透皮领域的研究进展……………杨雅丽, 童想柳, 边琼, 罗华菲*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.002



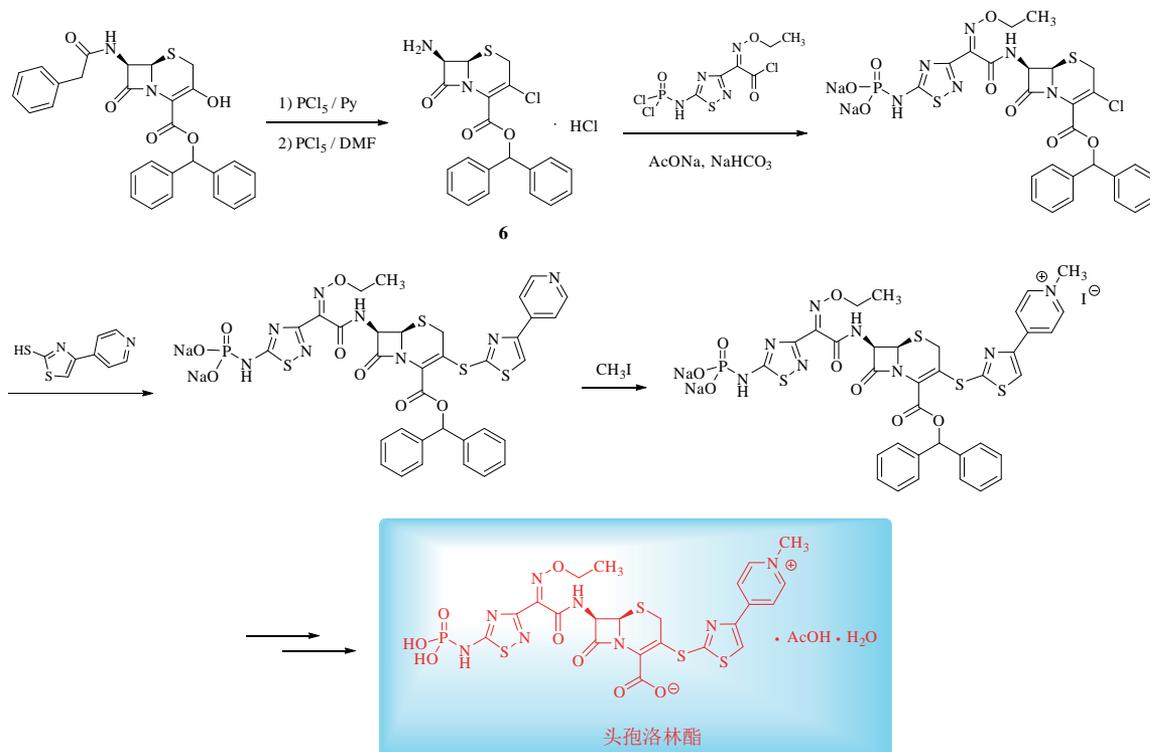
1500 立方液晶作为天然药物载体的研究进展……………徐玲霞, 申宝德, 金晨, 朱卫丰*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.003



1508 GLP-1 融合蛋白的表达、纯化及其初步活性分析.....姜旖旎, 黄宗庆, 马 洁, 冯 军*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.004

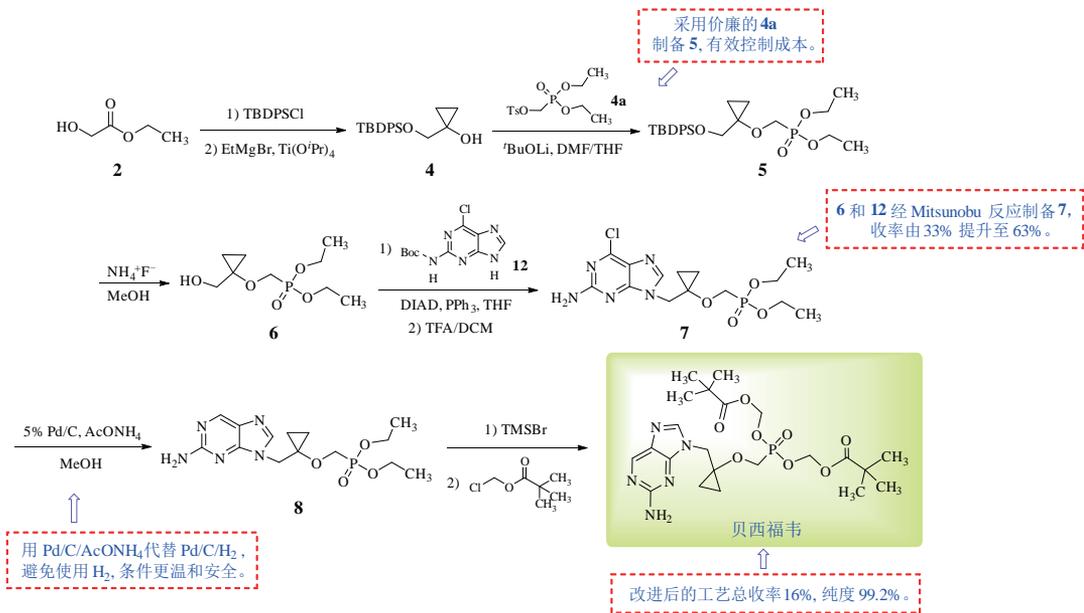


1518 头孢洛林酯的合成新工艺.....郭新亮, 张乃华, 鲍广龙, 张仲奎, 张贵民*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.005

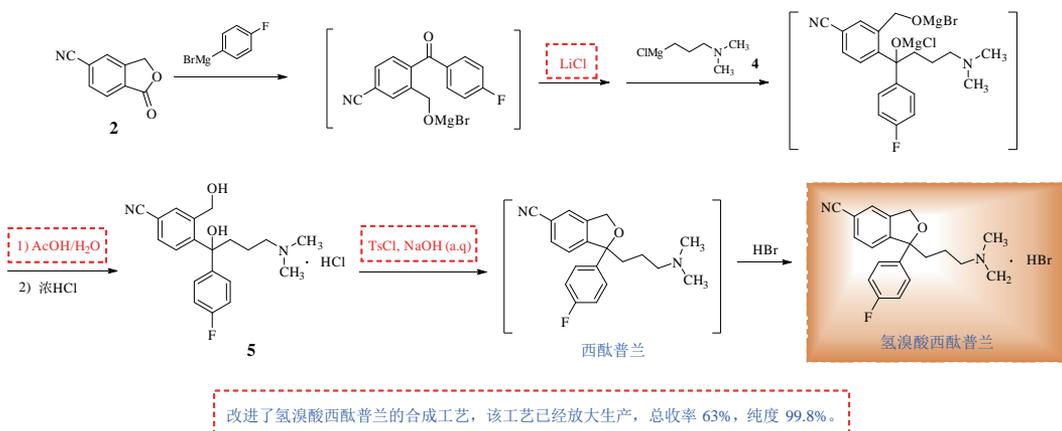


采用新工艺合成了头孢洛林酯, 纯度99.56%, 总收率34.8%, 本工艺已经过中试验证。

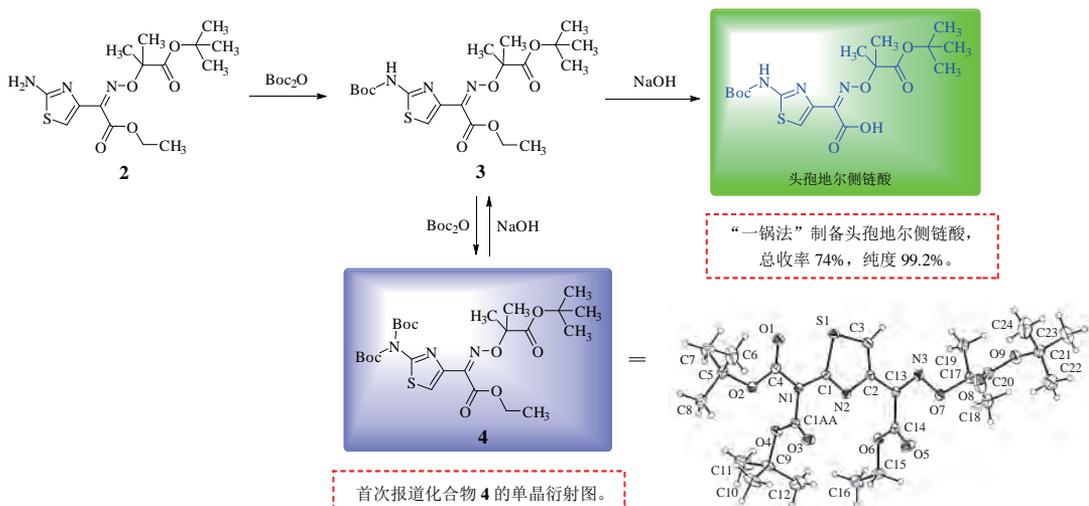
1524 贝西福韦合成工艺改进.....吴 阳, 廖国超, 郝玲花, 王鹏程, 孙平华*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.006



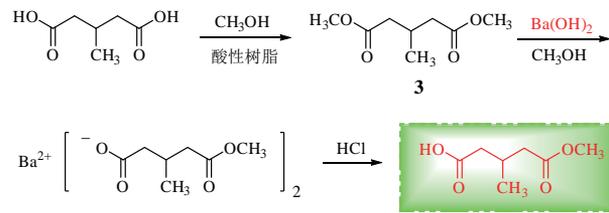
1530 西酞普兰氢溴酸盐的工艺改进.....黄文锋, 余文龙, 胡佳兴, 张 剑*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.007



1534 头孢地尔侧链酸的合成.....唐志勇, 阳学文, 卢凯恺, 毛侦军
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.008

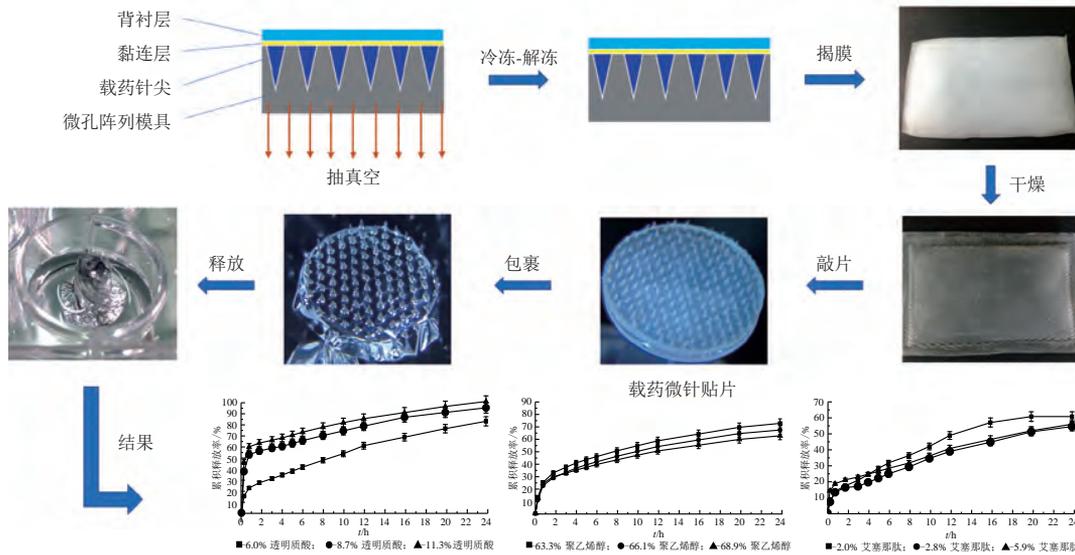


1538 β-甲基戊二酸单甲酯的合成.....赵丽华
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.009

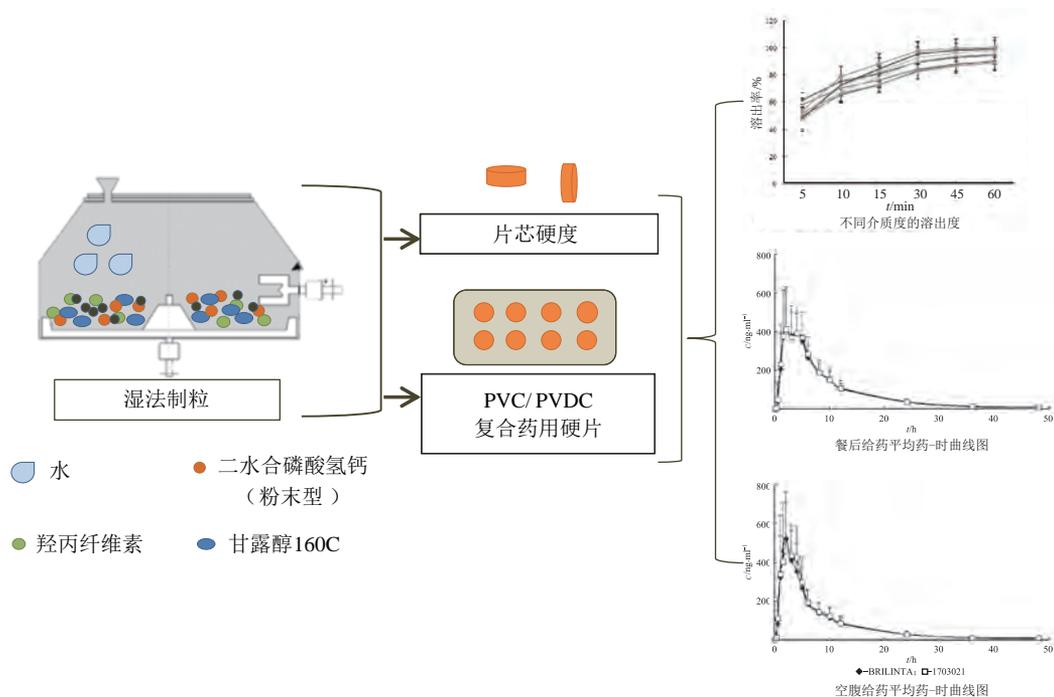


利用氢氧化钡对酯的温和碱解反应，开发了一条合成β-甲基戊二酸单甲酯的新路线，总收率90.3%。此工艺已经过中试验证。

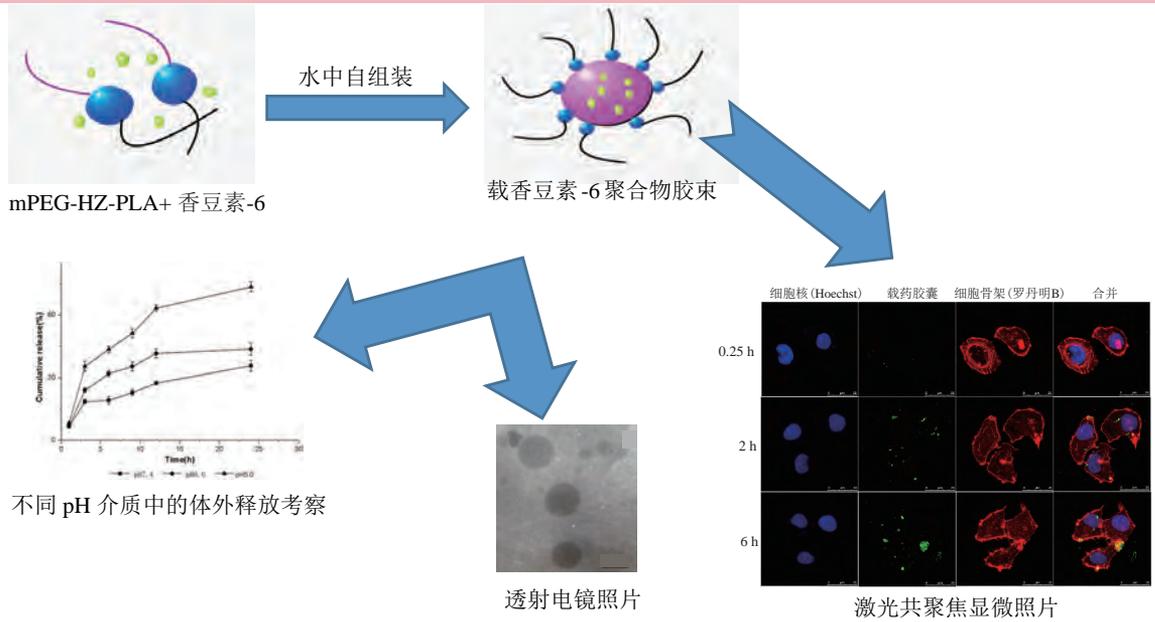
1541 艾塞那肽相转化微针的制备及处方优化.....朱嗣文, 刘 锋, 吴 飞, 金 拓*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.010



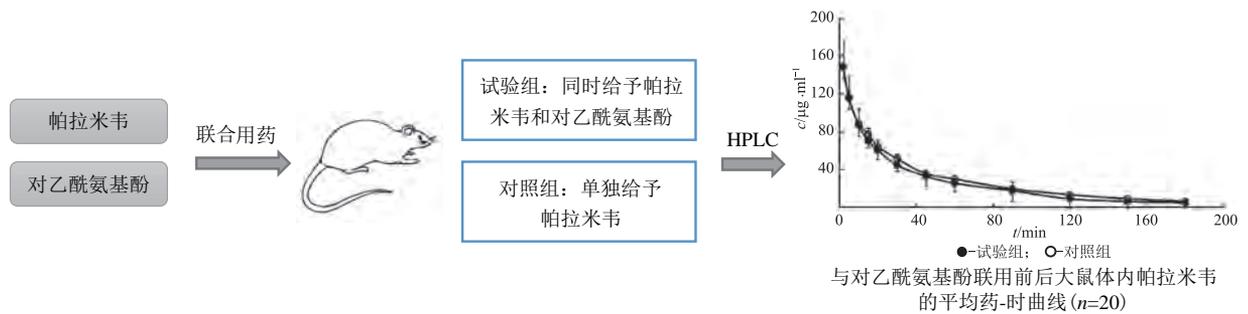
1548 替格瑞洛片处方工艺考察及其人体生物等效性.....刘 双, 屈 芮, 唐 云, 朱永强*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.011



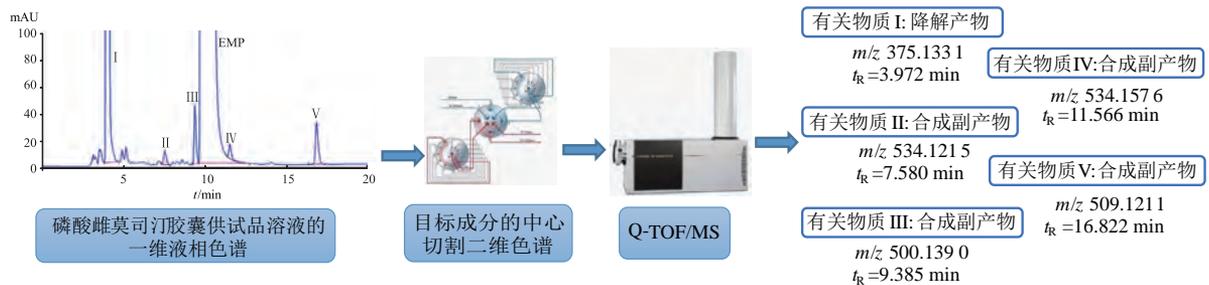
1559 包载荧光探针香豆素-6的pH敏感型聚合物胶束的制备与评价.....赵善科, 尹美林, 郑岩, 史淑丹, 孙玉琦*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.012



1567 对乙酰氨基酚对帕拉米韦在大鼠体内药动学的影响.....赵晓娟, 黄博雅, 刘秀菊, 赵永红, 张志清*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.013



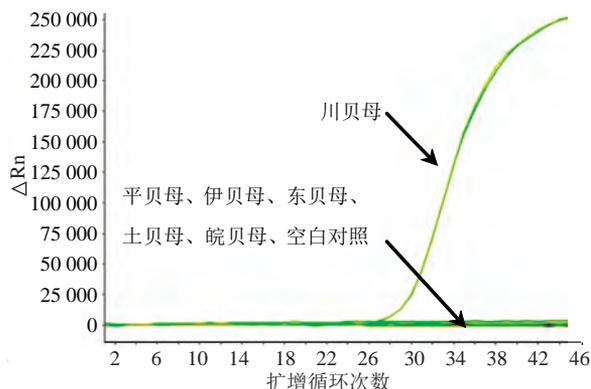
1571 中心切割二维高效液相色谱质谱联用法分析磷酸雌莫司汀胶囊中的有关物质.....邓云菲, 王林波, 吴晓鸾*, 彭兴盛, 林梅
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.014



1581 川贝母物种特异性 TaqMan 探针实时荧光定量 PCR 方法的建立.....

王成, 常志远, 兰青阔, 赵新, 兰璞*

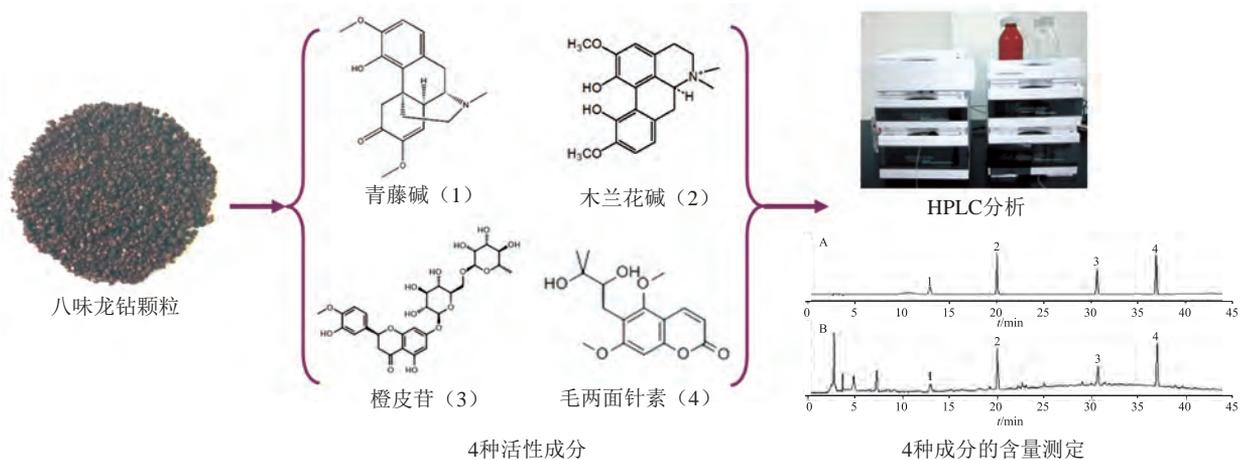
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.015



1586 壮药八味龙钻颗粒中 4 种有效成分的 HPLC 法测定.....

李海娇, 李琪, 方刚, 王平, 范刚*

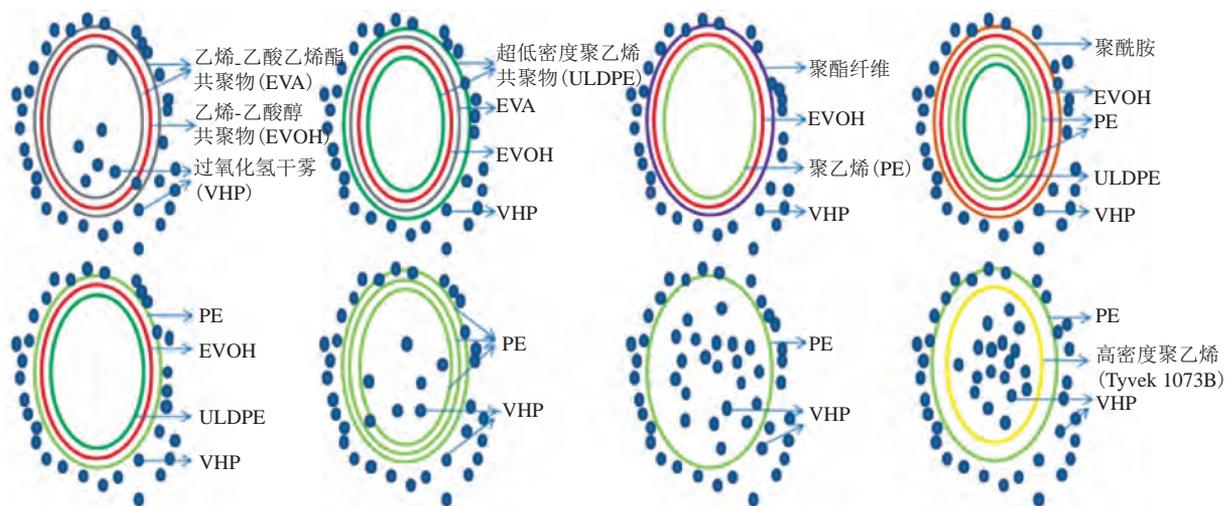
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.016



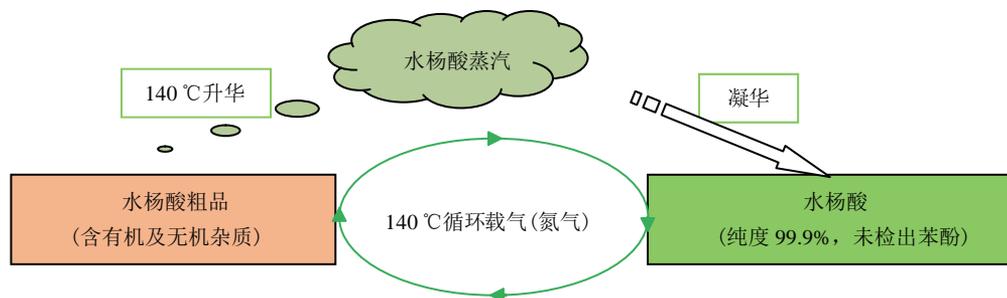
1591 隔离器 VHP 灭菌时呼吸袋及储液袋穿透性探究.....

刘向东, 梁开宇, 邓启, 徐威, 王威*

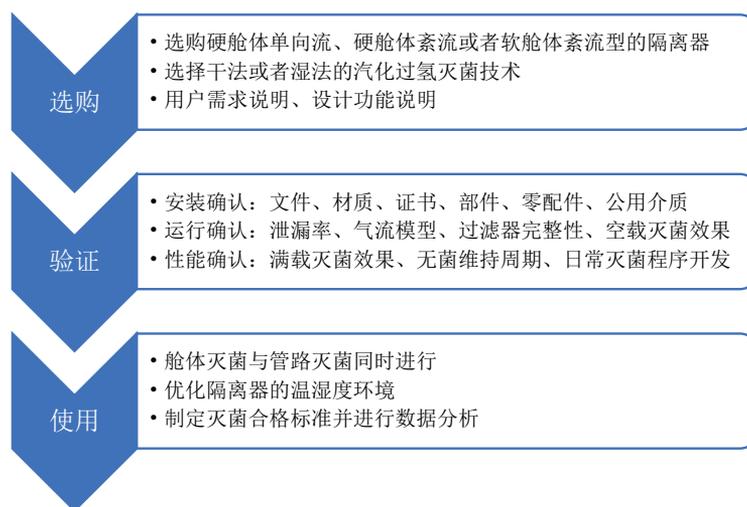
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.017



1595 升华法精制水杨酸的工艺研究.....徐 龙, 徐 旋, 林 波, 刘 芬, 赵国标*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.018

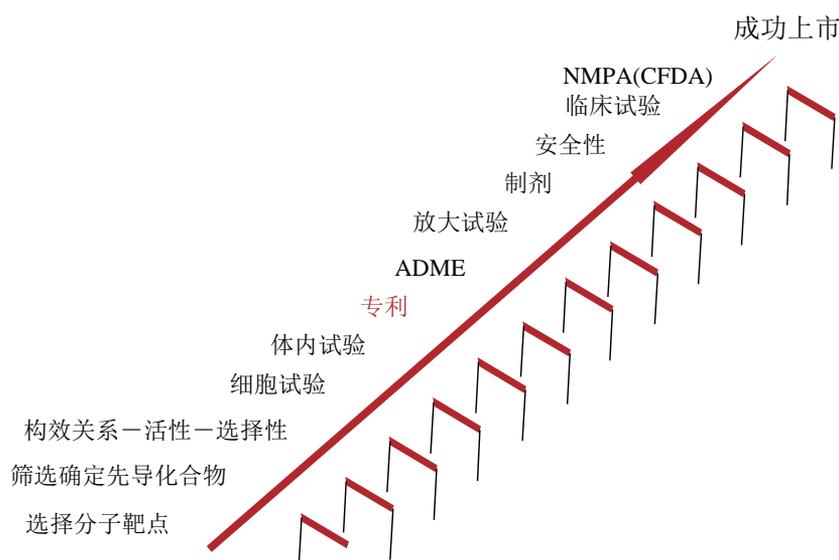


1602 无菌检查用隔离器选购、验证和使用的探讨.....黄家乐, 王 玥*, 何 睿, 徐雪娥
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.019

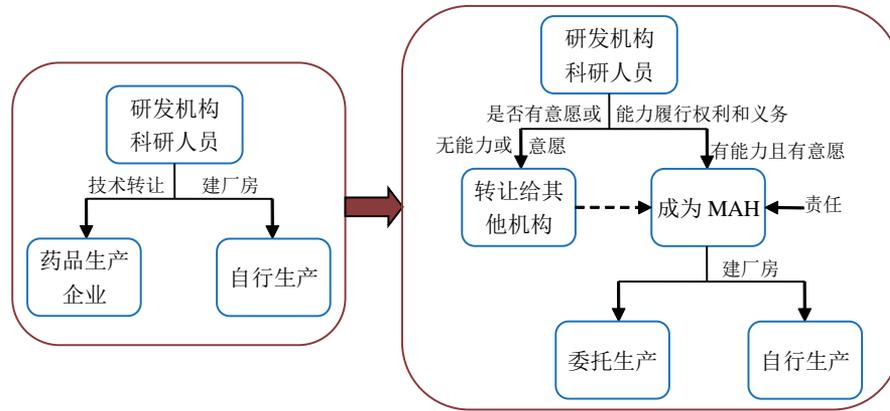


· 药学管理与信息 ·

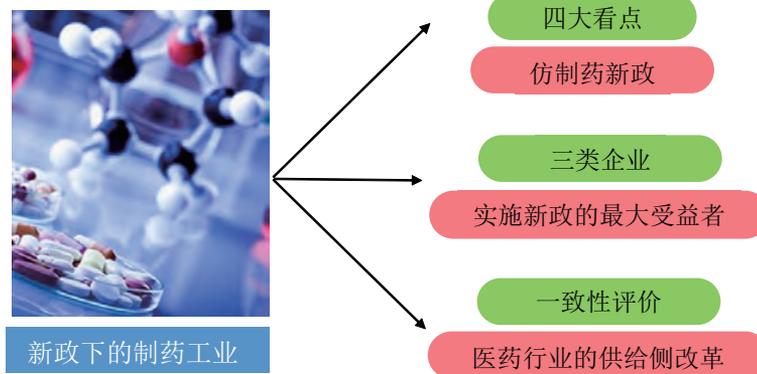
1610 新药研发专利保护策略.....刘桂明, 黄超峰
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.020



1615 药品上市许可持有人制度与现行制度的衔接问题探讨.....赵华婷, 颜建周, 邵蓉*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.021



1624 医药新政下我国制药行业发展的新思路.....徐培红, 刘天尧*, 干荣富
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.022



1629 创新型医药中小企业发展路径研究及启示——以约尼斯制药为例.....陆杰, 颜建周, 邵蓉*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.023



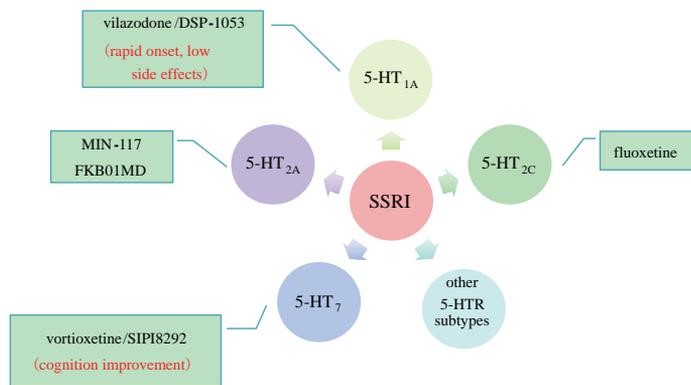
创新型医药中小企业发展路径

· 其他 ·

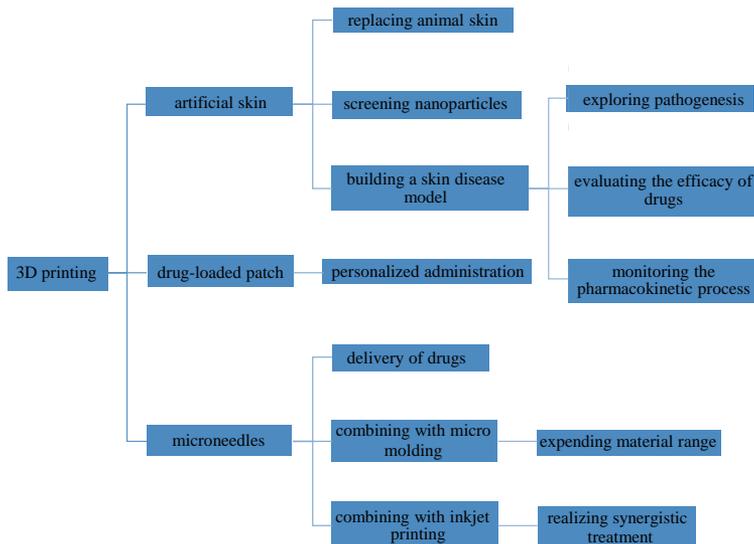
广告索引(1516)

Perspectives & Review

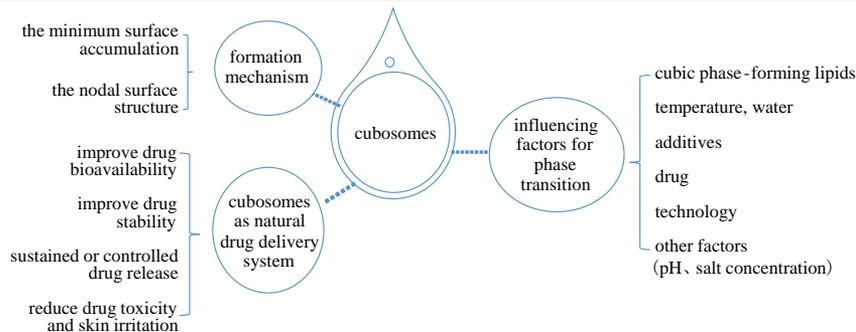
- 1481** Research Progress of Multi-target Antidepressants with SSRI and 5-HT Receptor Subtypes Activity *GU Z S, LI J Q**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.001



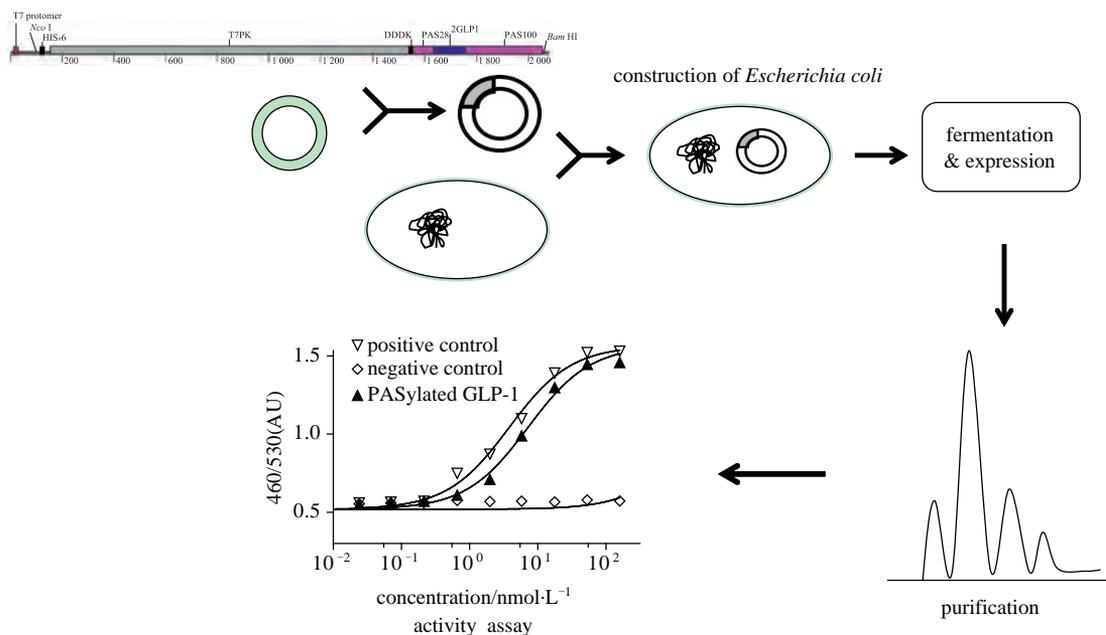
- 1492** Recent Advances of 3D Printing Technology in Transdermal Drug Delivery System
..... *YANG Y L, TONG X L, BIAN Q, LUO H F**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.002



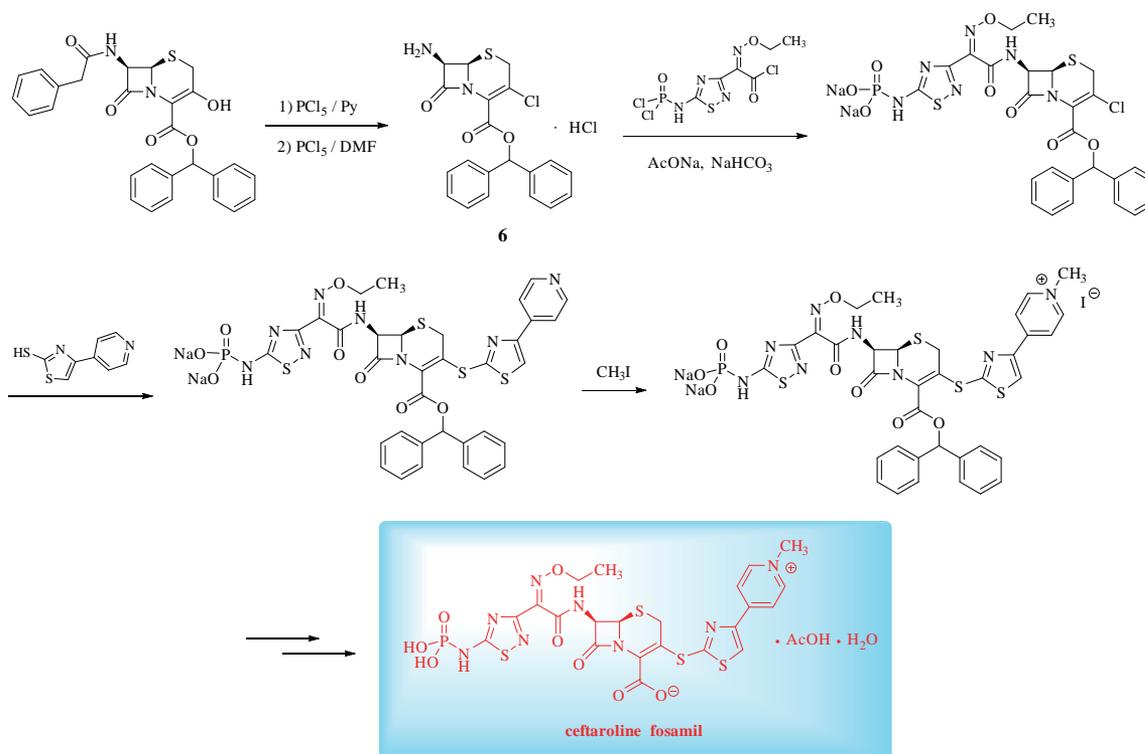
- 1500** Research Advance in Cubosomes as Carriers for Natural Medicines
..... *XU L X, SHEN B D, JIN C, ZHU W F**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.003



1508 Expression, Purification and Preliminary Activity Analysis of GLP-1 Fusion Protein.....
JIANG Y N, HUANG Z Q, MA J, FENG J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.004

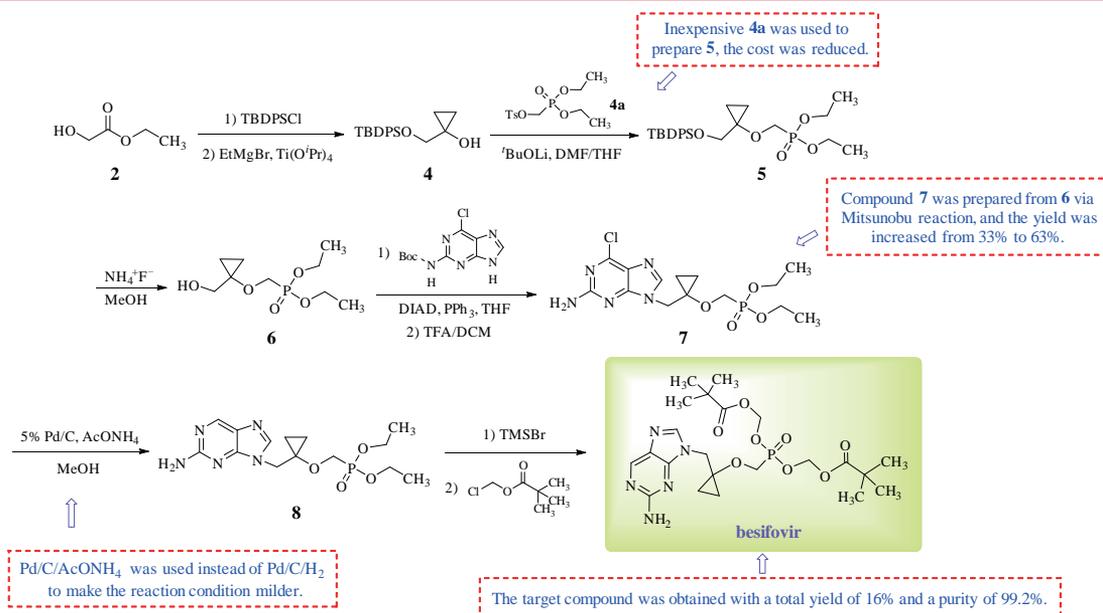


1518 A Novel Synthetic Process for Ceftaroline Fosamil.....
GUO X L, ZHANG N H, BAO G L, ZHANG Z K, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.005

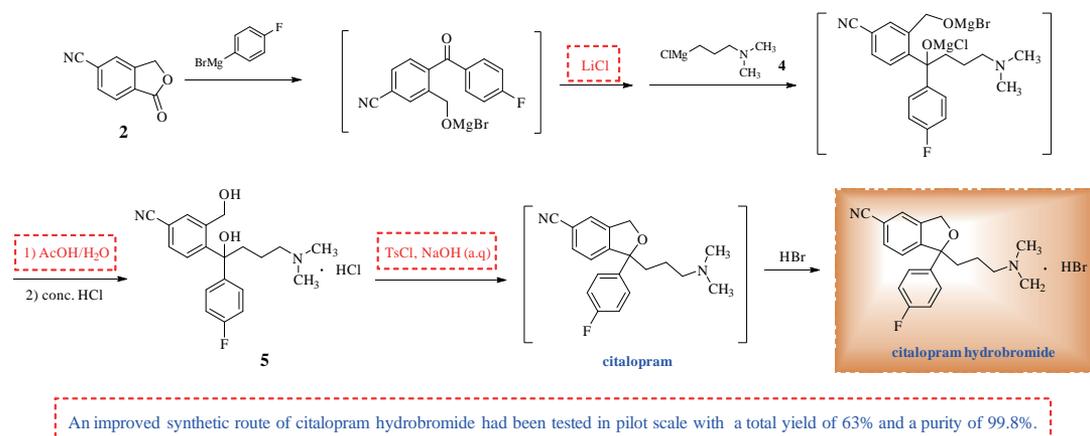


Ceftaroline fosamil was synthesized with a purity of 99.56% and a total yield of 34.8%, and this new process had been tested in pilot scale.

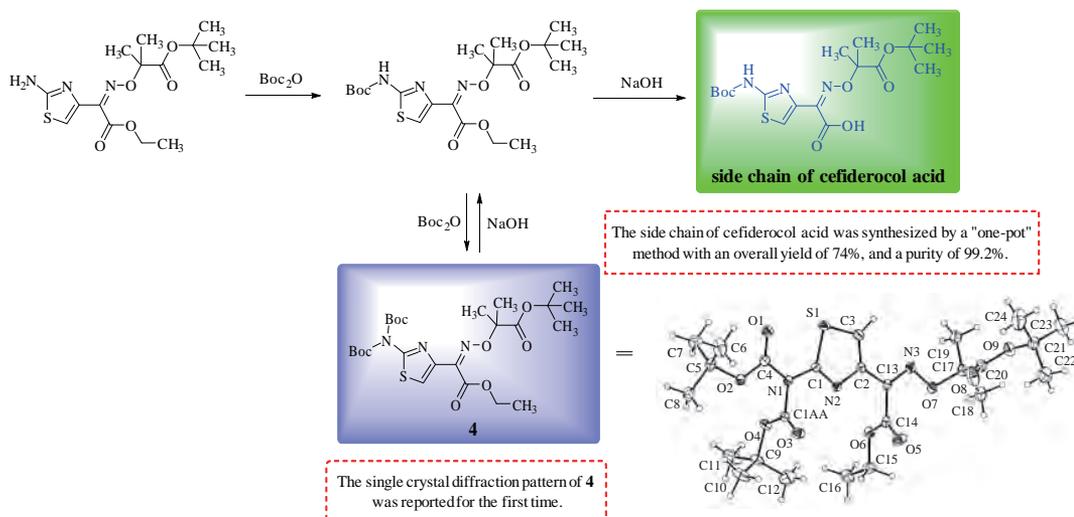
1524 Synthesis Improvement of Besifovir.....*WU Y, LIAO G C, HAO L H, WANG P C, SUN P H**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.006



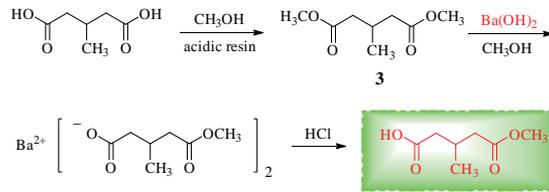
1530 Process Improvement for Citalopram Hydrobromide.....*HUANG W F, YU W L, HU J X, ZHANG J**
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.007



1534 Synthesis of the Side Chain of Cefiderocol Acid.....*TANG Z Y, YANG X W, LU K K, MAO Z J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.008

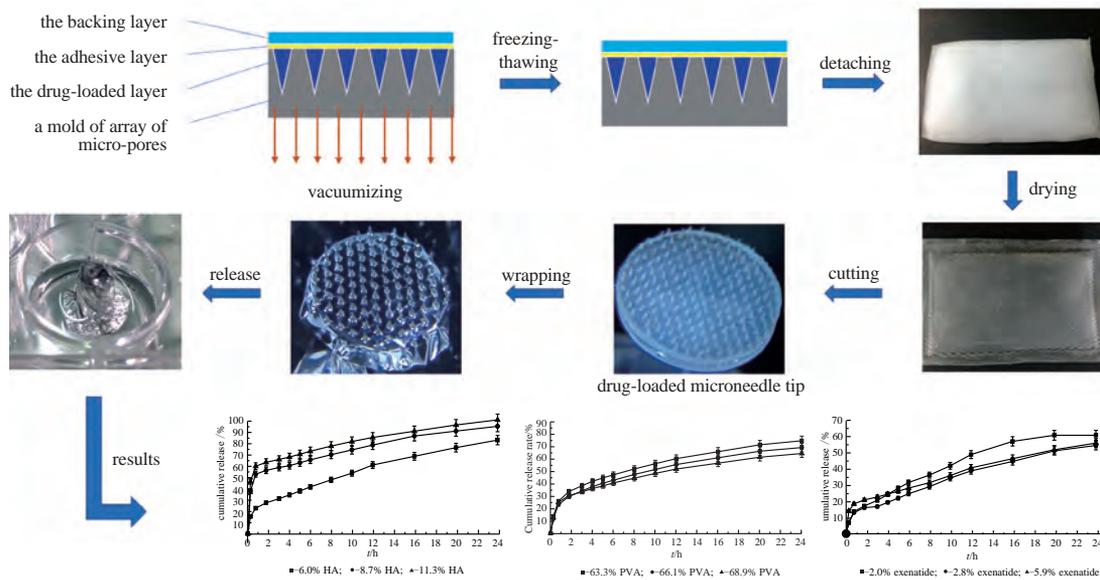


1538 Synthesis of Monomethyl β -Methylglutarate.....ZHAO L H
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.009

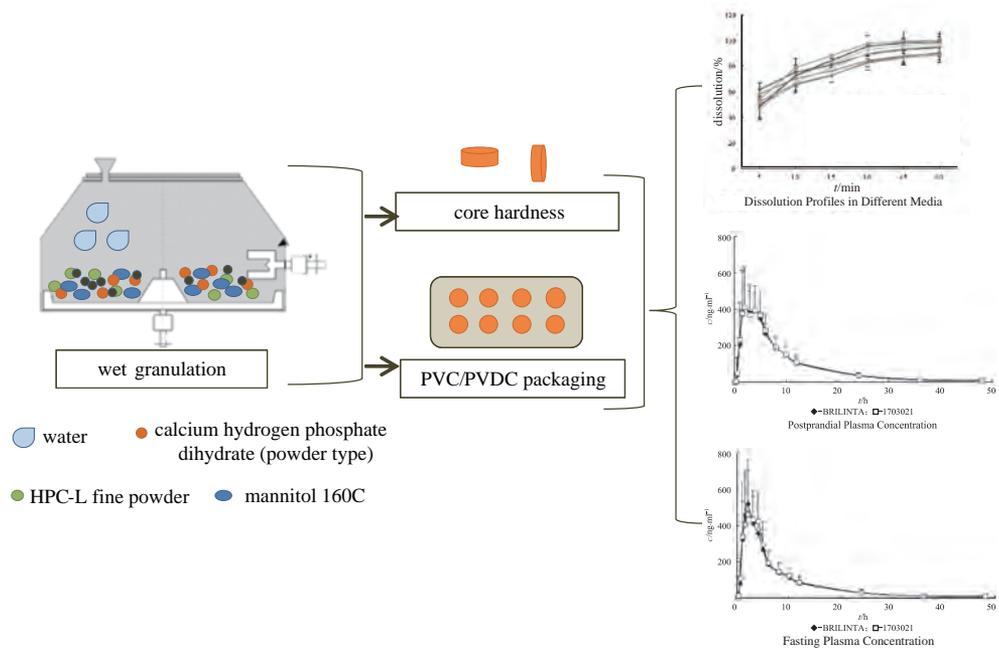


A novel synthetic process for monomethyl β -methylglutarate by utilizing the mild alkaline hydrolysis of barium hydroxide was developed. This new process had been validated in pilot scale with a total yield of 90.3%.

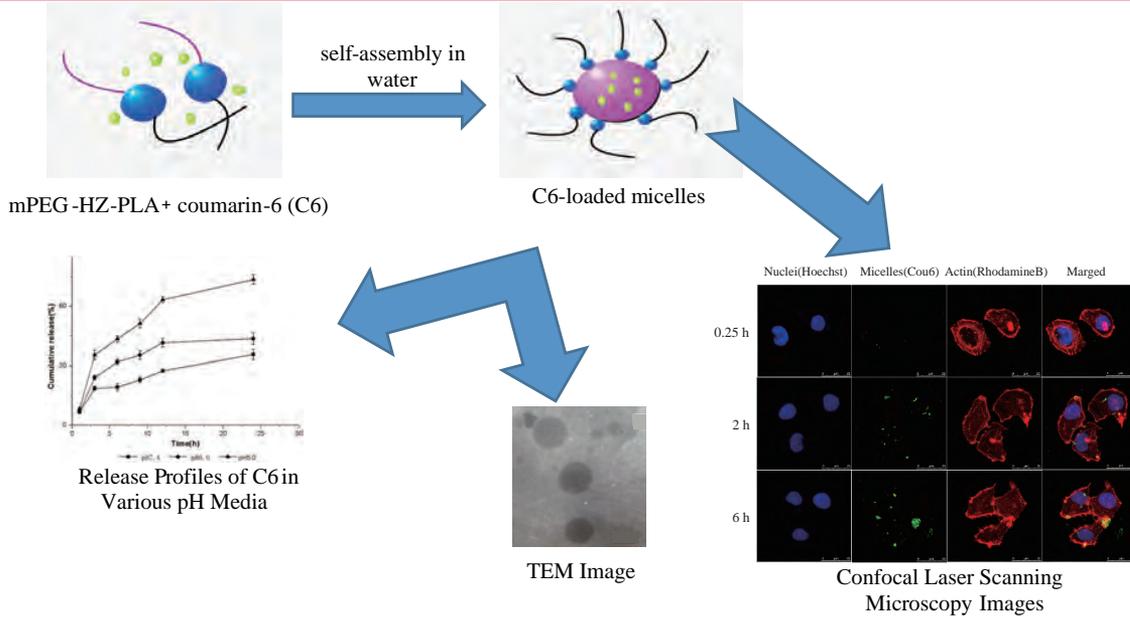
1541 Preparation and Formulation Optimization of the Exenatide Phase-transition Microneedle TipsZHU S W, LIU F, WU F, JIN T*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.010



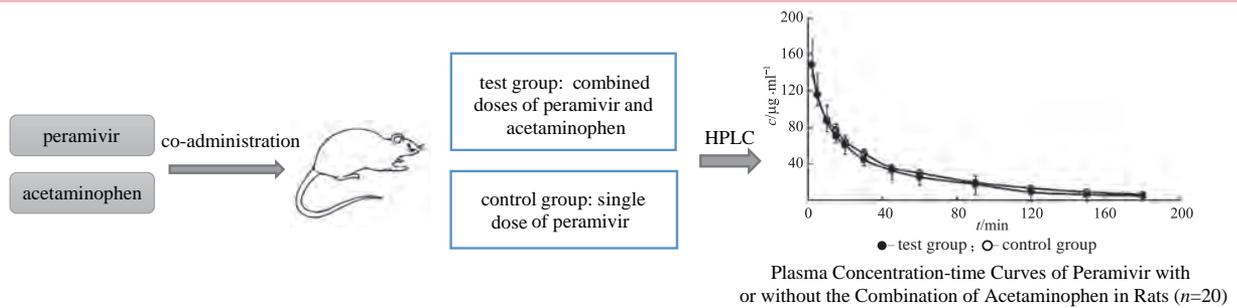
1548 Investigation on Formulation and Process of Ticagrelor Tablets and Their Human BioequivalenceLIU S, QU R, TANG Y, ZHU Y Q*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.011



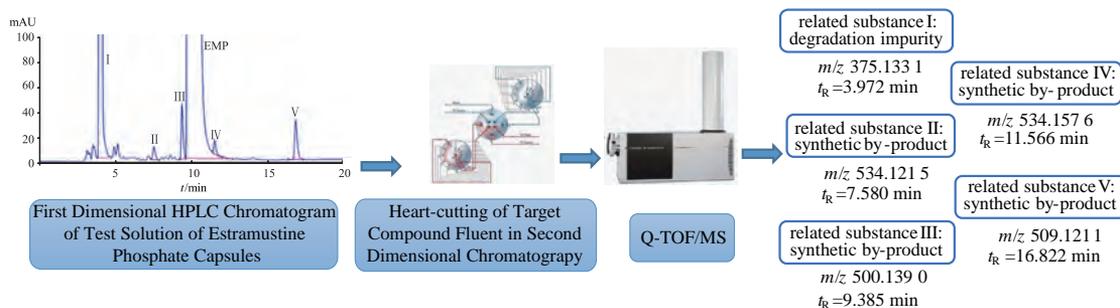
1559 Preparation and Evaluation of pH-Sensitive Polymer Micelles Coated with Fluorescent Probe Coumarin-6.....*ZHAO S K, YIN M L, ZHENG Y, SHI S D, SUN Y Q**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.012



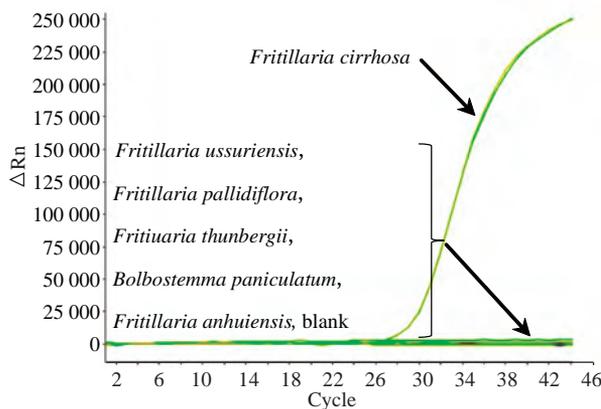
1567 Effect of Acetaminophen on the Pharmacokinetics of Peramivir in Rats.....*ZHAO X J, HUANG B Y, LIU X J, ZHAO Y H, ZHANG Z Q**
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.013



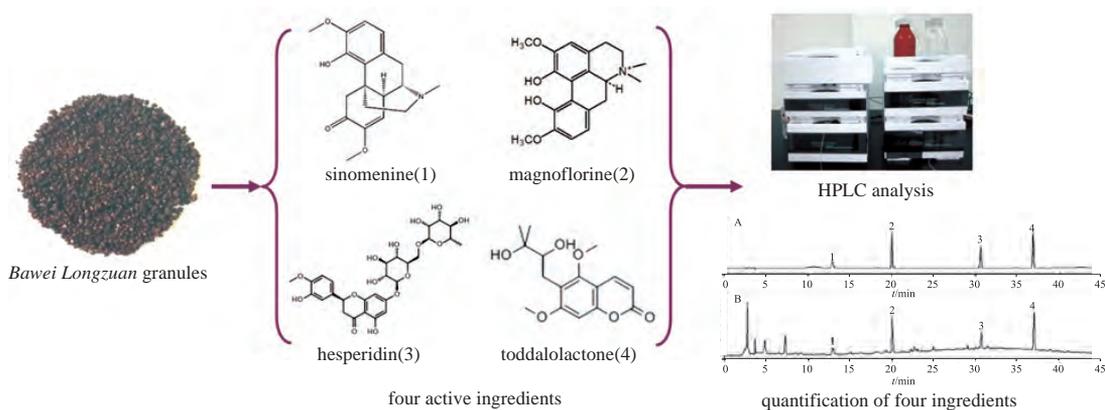
1571 Analysis of Related Substances in Estramustine Phosphate Capsules by Heart-cutting Two-dimensional Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry.....*DENG Y F, WANG L B, WU X L*, PENG X S, LIN M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.014



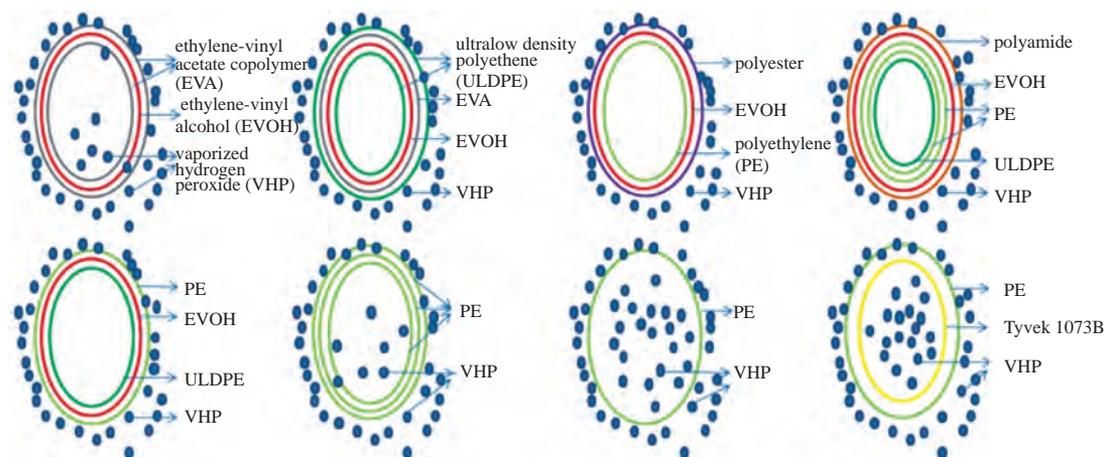
1581 Establishment of Real-time Quantitative PCR for TaqMan Probe Method of *Fritillaria cirrhosa* Species.....WANG C, CHANG Z Y, LAN Q K, ZHAO X, LAN P*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.015



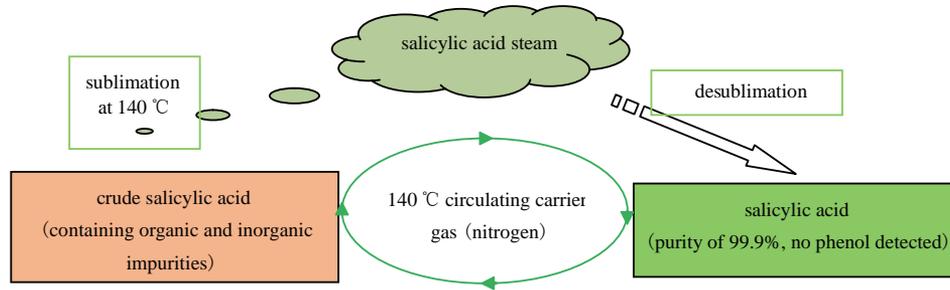
1586 Determination of Four Active Ingredients in *Bawei Longzuan* Granules by HPLC.....LI H J, LI Q, FANG G, WANG P, FAN G*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.016



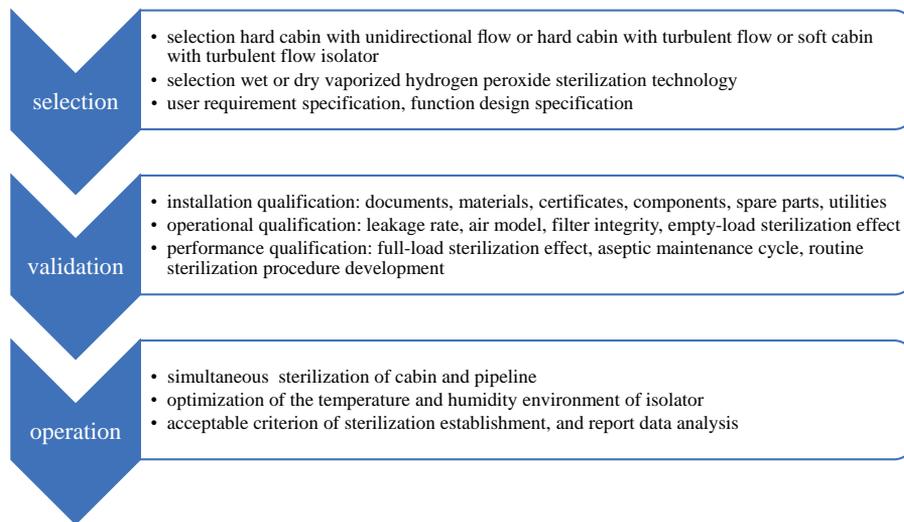
1591 Penetrability Tests of Breathe Bags and Bioprocess Containers during VHP Sterilization.....LIU X D, LIANG K Y, DENG Q, XU W, WANG W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.017



1595 Purification of Salicylic Acid by Sublimation.....XU L, XU X, LIN B, LIU F, ZHAO G B*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.018

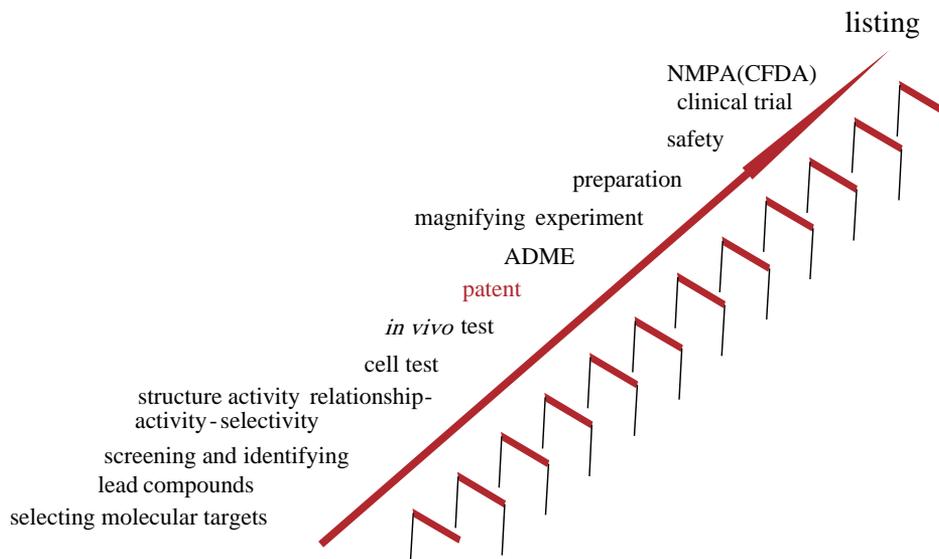


1602 Selection, Validation and Operation of Isolator for Sterility Test.....
HUANG J L, WANG Y*, HE R, XU X E
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.019

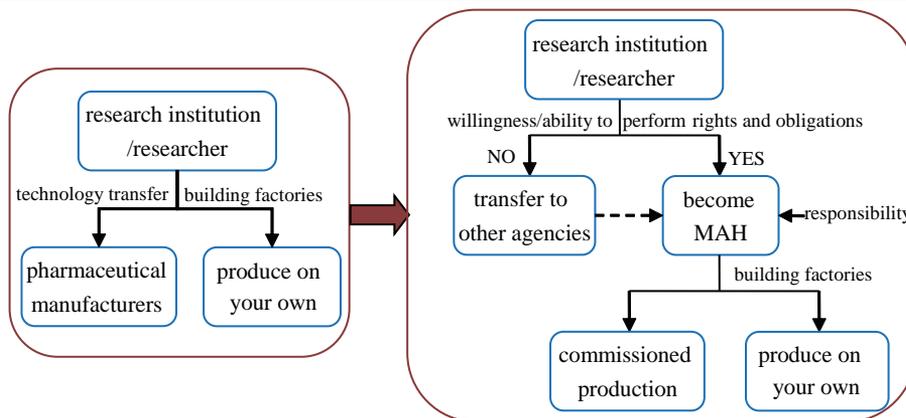


Pharmaceutical Management & Information

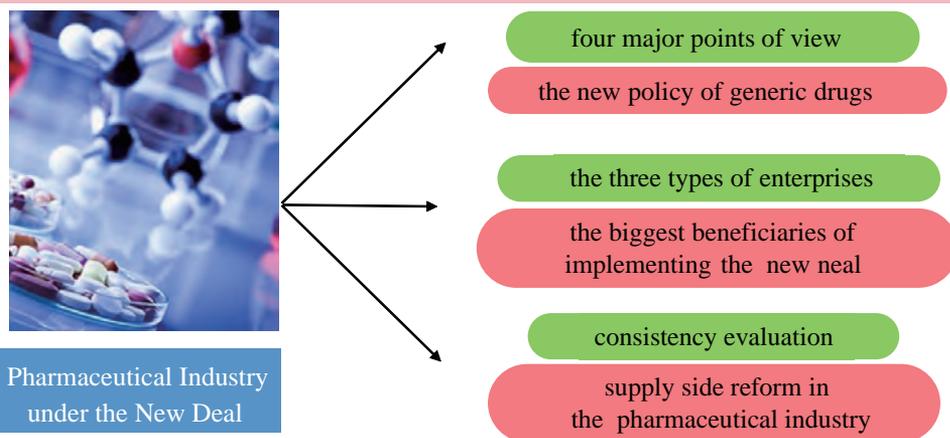
1610 Patent Protection Strategies in New Drug Development.....LIU G M, HUANG C F
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.020



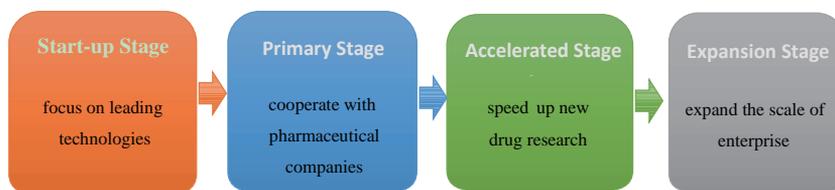
1615 Discussion of the Link between Rules of Marketing Authorization Holder and the Existing SystemZHAO H T, YAN JZ, SHAO R*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.021



1624 New Ideas for the Development of Chinese Pharmaceutical Industry under the New Policy of MedicineXU P H, LIU T Y*, GAN R F
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.022



1629 Development Path of Innovative Small and Medium-sized Pharmaceutical Enterprises: Taking Ionis Pharmaceuticals for ExampleLU J, YAN JZ, SHAO R*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.023



Development Path of Innovative Small and Medium-sized Pharmaceutical Enterprises

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.11 November 10, 2018

©All Rights Reserved

主管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truiking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总编辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副总编辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责任编辑	王盈	Executive Editor	WANG Ying
编辑出版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编辑部地址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电子邮件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电话	021-62474272	Tel	021-62474272
传真	021-62473200	Fax	021-62473200
电子邮件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发行范围	公开发行		
国内发行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国外发行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国内订阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人: 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*154*zh*P*20.00* *23*2018-11

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

国内邮发代号 4-205

CN 31-1243/R

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信
微信号: cjph-cjph



公众微博
weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

顾问 (CONSULTANT)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

孔德云 (KONG Deyun)

王广基* (WANG Guangji)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

李绍顺 (LI Shaoshun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

白 骅 (BAI Hua)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

唐 岳 (TANG Yue)

魏宝康 (WEI Baokang)

张 霁 (ZHANG Ji)

周 斌 (ZHOU Bin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈 兵 (CHEN Bing)

胡文浩 (HU Wenhao)

王 浩[△] (WANG Hao)

杨 超 (YANG Chao)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

李明华 (LI Minghua)

王军志 (WANG Junzhi)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 燕 (ZHOU Yan)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

邓卫平 (DENG Weiping)

董树沛 (DONG Shupe)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙飘扬 (SUN Piaoyang)

孙 逊 (四川大学) (SUN Xun)

屠永锐 (TU Yongrui)

王 旻 (WANG Min)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨玉社 (YANG Yushe)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周建平 (ZHOU Jianping)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘新泳 (LIU Xinyong)

陆伟根 (LU Weigen)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨 明 (YANG Ming)

殷 明 (YIN Ming)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

程卯生 (CHENG Maosheng)

董江萍 (DONG Jiangping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 菱 (HE Ling)

胡又佳 (HU Youjia)

李建其 (LI Jianqi)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

孙 逊 (复旦大学) (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 健 (WANG Jian)

王善春 (WANG Shanchun)

吴 彤 (WU Tong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨苏蓓 (YANG Subei)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 郭琳琳 (GUO Linlin), 马建芳 (MA Jianfang)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 陶旭辉 (TAO Xuhui), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

创新型医药中小企业发展路径研究及启示——以约尼斯制药为例

Development Path of Innovative Small and Medium-sized Pharmaceutical Enterprises: Taking Ionis Pharmaceuticals for Example

陆 杰, 颜建周, 邵 蓉*

(中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 江苏南京 211198)

LU Jie, YAN Jianzhou, SHAO Rong*

(The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem of China Pharmaceutical University, Nanjing 211198)

摘要: 在快速变化的市场环境下, 创新已成为医药中小企业提高竞争力和获得生存能力的关键因素, 文章以约尼斯制药公司为例, 详细分析创新型医药中小企业的发展路径, 对其特点和策略进行总结, 并为我国医药中小企业的发展提出如下建议: 以创新为先导, 选择有竞争优势的领域和技术; 加强与大型药企或研发机构的合作, 进行创新药物的共同研发; 拓展融资渠道, 为中小型医药企业的发展提供制度和政策支持。

关键词: 发展路径; 创新型医药中小企业; 发展策略

中图分类号: R95 **文献标志码:** C **文章编号:** 1001-8255(2018)11-1629-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.023

在快速变化、需求越来越高的市场环境下, 创新已经成为中小企业提高竞争力和获得生存能力的关键因素, 而创新型中小企业的涌现不但满足了市场的发展需求, 也带来了众多新产品和新专利。根据“十二五”中小企业知识产权战略试点结果, 全国中小企业集聚区专利申请量年均增长 53%, 专利授权增速超过 30%, 创新型中小企业的发展速度正不断加快。2016 年 3 月, 国务院发布了《关于促进医药产业健康发展的指导意见》, 将培育创新型中小企业, 推动企业向全过程创新转变作为一项重要任务。面对大型制药企业的挤压, 国内众多医药中小企业开始聚焦新业态、新技术, 不断进行研发创

新, 逐步成长为创新型医药企业, 并进军国际市场。然而, 在具体实践中他们也面临着融资困难、外部环境不完善、竞争加剧等问题。医药企业创新活动较为频繁, 专利数量上升速度更快^[1], 创新在某种程度上即意味着发展。“十三五”时期, 在“大众创业, 万众创新”、“一带一路”等重大战略的引领下, 中小型医药企业急需抓住机遇, 利用周围的政策环境实现创新发展。因此, 本文通过研究, 探索分析创新型医药中小企业的发展路径, 并以美国约尼斯制药 (Ionis Pharmaceuticals) 公司为例, 对创新型医药中小企业不同发展阶段的特点和策略进行总结, 以期为我国医药中小企业结构调整、创新发展提供建议和参考。

1 创新型中小企业发展影响因素分析

创新型中小企业是指技术创新能力突出, 并且在新产品、新工艺、新流程以及新商业模式方面具有开发和应用能力的中小规模企业^[2], 国外也称之为技术密集型中小企业或科技型中小企业等。这类企业通常涉及新能源、新材料、生物医药以及信息技术等行业, 能够较早关注和确定一个潜在市场, 进行技术研发, 将研发、生产和销售有效地协调在一起。但是在实际发展过程中, 创新型中小企业的

收稿日期: 2018-07-03

基金项目: 2015年度国家社科基金重大项目(第二批)“我国创新药物政策环境研究”(15ZDB167)、2017年度江苏高校哲学社会科学基金项目“供给侧改革视域下江苏省医药产业创新转型升级路径研究”(2017SJB0058)

作者简介: 陆 杰(1993—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 医药政策与法规。

Tel: 15298366695

E-mail: 1004177980@qq.com

通信联系人: 邵 蓉(1962—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事医药政策与法规的研究。

Tel: 025-86185188

E-mail: shaorong118@163.com

研发、经营等活动也深受多种因素的影响。

1.1 价值主张和市场定位

创新型中小企业要想获得长远发展，首先要理性地分析当前的市场需求、竞争环境和技术条件。传统企业大多进入那些短期发展或存在巨额利润的市场，并未考虑行业的未来走向及自身的价值定位；而创新型中小企业则希望市场竞争中走差异化路线，能够脱颖而出，占据自己的优势地位。决定优势地位的关键便是从战略上明确自身的价值主张和市场定位^[2]，因此在识别产业和市场的前提下进行价值系统定位是创新型中小企业发展的第一步。

1.2 技术积累与创新

创新型中小企业的发展与技术研发密切相关，尤其是产品的创新。对于知识密集型产业的创新型中小企业来说，技术能力积累是企业实现技术升级和产品研发的基础。因此，创新型中小企业在成长过程中，可以利用自身优势，在产品的品种、性能和质量等方面形成差别化，同时在已有工艺设备和技术基础上进行创新，以赢得市场，创造自己的顾客群体。创新型中小企业的发展要求企业能够及时识别现有技能的竞争优势和弱势。

1.3 资源整合与环境适应

虽然战略管理和资金投入对于企业来说是不可或缺的，但是对于创新型中小企业来说最核心的还是组织整合能力，这种能力与产业和制度环境的变化密切相关。在特定的社会环境中，创新型中小企业只有从客观角度出发，评价市场机会，观察市场需求，获得客观、准确的信息并进行资源整合，快速适应环境，才能进行组织机构调整和后续的发展壮大，才能更好地发挥创新性。

各因素与创新型中小企业发展过程的关系见

图 1。

2 创新型医药中小企业发展路径与战略

关于创新型中小企业的发展路径和发展战略研究，Nelson 提出创新能力以及从创新中获利能力的差异是不同企业之间成长存在差异的重要原因，比起企业拥有的特殊技术，创新能力更有助于企业的长远发展^[3]。Lazonick 结合动态能力概念提出创新型企业的发展要综合考虑产业条件、组织条件以及制度条件，特别是技术和市场条件，创新型中小企业成长的关键就是要不断改进现有的技术水平，以形成差异化产品^[4]。国内研究部分，刘立从创新型中小企业成长的角度提出了 4 个亚过程，包括环境变化使企业做出改变、企业打破惯例、企业对环境进行选择以及企业发展的保留和传衍，创新型中小企业为了更好地生存，不断在循环进行着这一过程^[5]。对于创新型中小企业来说，程艳认为其发展战略的制定应该从以下几个方面着手：明确企业总体目标——确立企业经营范围——侧重专业化发展——合理分配资源^[6]。在医药领域，郭冬梅等从竞争战略理论提出，以技术为先导的中小型医药企业必须坚持差别化战略或专一化战略，专注于有竞争优势的高技术和新药品种，进行不断创新，获得别人无法模仿的经验规模优势，才能尽量缩小与大企业的差距，进入国际市场^[7]。也有专家认为研发驱动型小型药企将在未来竞争中脱颖而出，通过某一领域药物研发上市，占据市场领先地位，之后与大型药企合作，拓宽药品销售渠道，进行国际化经营。

综上所述，可以总结出，创新型医药中小企业若想获得长远和持续发展，必须专注于某一领域，沿着技术领先——创新发展——国际化经营的路线发展壮大，才能在激烈的医药市场竞争中找到生



图 1 各因素与创新型医药中小企业发展过程的关系

Tab.1 The Role of Each Factor in the Development of Innovative Small and Medium-sized Pharmaceutical Enterprises

存空间，占据更多市场份额。案例研究作为构建和检验理论的常用方法之一，适合特定情况下的问题研究，因此本文选用案例研究方法分析创新型医药中小企业的发展路径，以使其更加具体和直观。

3 研究方法与研究对象

3.1 研究方法

本文采用典型案例研究来分析创新型医药中小企业的发展路径，通过查阅创新型医药中小企业发展的相关文献和资料，浏览药企官方网站、年报数据及权威咨询公司发布的统计资料，详细分析所研究企业的发展路径及特点，揭示了创新型医药中小企业发展不同阶段的方法和策略。

3.2 研究对象

本文案例研究的对象为美国约尼斯 (Ionis) 制药公司。约尼斯制药公司创立于 1989 年，是全球 RNA 靶向药物 (即反义核酸药物) 开发和研究的领头羊，专注于为无药可用的人群研发药物，如肿瘤患者和罕见病患者。基于其专有的反义技术，约尼斯制药公司建立了丰富的药物研发管线，目前已包括 30 多个在研品种。其研发药品如 Spinraza 已在美国获批上市，用于治疗儿童和成人的脊髓性肌萎缩；另有 4 个品种已进入注册申请阶段；2 个品种正处于临床 III 期。约尼斯制药公司对旗下所有产品均进行了全方位的专利布局，为品种和技术提供了强有力的保护。在药品销售方面，约尼斯制药公司更是建立了子公司 Akcea，由其负责产品的后期商业化事宜。

4 案例分析

约尼斯制药公司自创立至今，接连遭遇了新药临床试验失败、技术发展瓶颈等多项困难，但经过

多年发展，如今已进入稳步发展期，药物研发项目不断增加。正是沿着技术领先——创新发展——国际化经营的发展路线，约尼斯制药公司先后经历了初创期、发展初期、加速发展期和扩张期 4 个发展阶段，目前正处于扩张期阶段 (图 2)。本文将通过以下分析，介绍约尼斯制药公司不同发展阶段的特点和策略。

4.1 初创期——专注领先技术，寻找发展项目

1989 年，约尼斯制药公司成立，致力于建立反义药物发现平台。20 世纪 90 年代早期，美国国家卫生研究所 (National Institutes of Health, NIH) 发现硫代磷酸寡核苷酸可促进一种抗病毒化合物的合成；而美国 FDA 的研究人员发现了一种新的硫化方法，可促进硫代磷酸寡核苷酸的合成，有助于从抗病毒化合物中进一步合成药物。约尼斯制药公司抓住机会，从 NIH 和 FDA 相继获得授权许可，继续进行反义药物和反义技术的研究。该公司研发的第一个药物 Vitravene 于 1998 年获得美国 FDA 批准。该药物从研发到上市仅用了 7 年时间，主要用于治疗包括艾滋病患者在内的免疫缺陷患者发生的巨细胞病毒性视网膜炎；2000 年，该药因药物创新获得了荷兰 Galenus 医疗奖。

4.2 发展初期——加强与各大药企合作，获得研发支持

1997 年，约尼斯制药公司在生产反义化合物技术研发方面有了新的进展，Vitravene 的迅速上市与研发技术的发展不无关系。虽然由于患者数量减少导致 Vitravene 提前退出市场，但是作为第一个获得上市许可的反义药物，Vitravene 的成功研发标志着反义疗法的生物技术突破和发展。

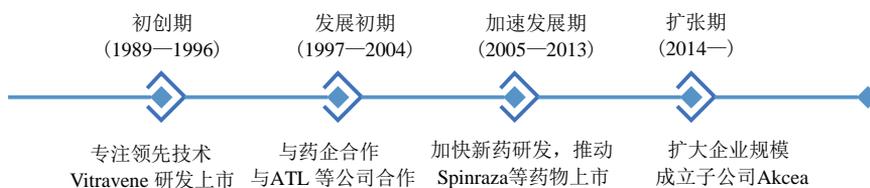


图 2 约尼斯制药公司的发展进程图

Tab.2 The Development Process of Ionis Pharmaceuticals

此后约尼斯制药公司开始加强与各大生物医药企业的合作，不断发展反义药物。新技术的发展和研发创新需要大量的资金支持。因此，约尼斯制药公司在与各大药企合作的同时，通过专利授权获得授权费及开发和规管费用（表 1），用于支持后续的研发活动。

4.3 加速发展期——加快新药研发和技术创新

21 世纪初，约尼斯制药公司由于候选的反义药物缺乏疗效以及带有免疫反应，临床试验一再受到阻碍。2005 年，该公司一度对反义技术的市场发展前景失去了信心，处于半放弃状态。然而就在此时，反义技术取得了突破性进展，由第一代寡聚物化学修饰发展到第二代烷基修饰，并且朝着第三代发展。第二代反义药物的疗效至少是第一代药物的 10 倍，而花费仅约为百分之一。反义疗法的发展使约尼斯制药公司又重新燃起希望，转而投入到第二代反义药物的研究中，其后约尼斯制药公司不断研发出新的药物，并进入更多疾病治疗的领域，具体内容见表 2。

在此期间，专利授权费用仍然是约尼斯制药公司研发活动的主要资金来源。2008 年，约尼斯制药公司与美国当时的健赞公司 (Genzyme Corporation) 签署了关于治疗纯合子家族性高胆固醇血症药物 Kynamro 的合作协议，该协议还包含了其他候选药

物的合作开发。这次合作使得约尼斯制药公司获得了约 1.75 亿美元的授权费用，以及 1.5 亿美元的股权交易费用。同时，约尼斯制药公司在 2012 年通过债务融资成功获得了约 2 亿美元的收入，这些资金均用于支持公司的后续发展。

4.4 扩张期——加大研发投入，扩大企业规模

前期开发药物的陆续上市销售为约尼斯制药公司带来了可观的利润回报，再加上反义药物的发现和修饰技术越来越成熟，自 2013 年开始，约尼斯制药公司的研发投入明显增加（图 3，数据来源：约尼斯制药公司官网）。该公司正式进入 2.5 代反义药物的研究，与第 2 代药物相比，其作用效果更强、范围更广。除了加快药物的发现进程，约尼斯制药公司还发现了 LIgand-Conjugated Antisense (LICA) 技术，专门用于改善药物向人体特定组织的传递过程，这项技术可以充分发挥反义药物的作用潜能。

约尼斯制药公司在发展早期，曾于 2007 年和专注于 RNA 干扰创新疗法的阿里拉姆制药 (Alnylam Pharmaceuticals) 各出资一半成立了 Regulus 制药公司，双方将各自专利和专有技术共同应用于 miRNA 靶向研究中。除此之外，约尼斯制药公司将大部分精力都放在研发活动上，药物销售权大多全权委托给其他公司，没有扩大企业规模。

随着越来越多的制药企业进入反义疗法领域，

表 1 约尼斯制药公司在发展初期的研发资金来源（部分）

Fig.1 The Source of Research and Development Funding in Early Development of Ionis Pharmaceuticals (Partly Listed)

时间	合作方	合作内容	相关费用获取
2001	澳大利亚 Antisense Therapeutics Ltd. 公司	将 ATL1102 药物研究授权给 ATL 公司	收取授权费用和销售权利金分成
2003	美国 OncoGenex 制药	合作研发抗肿瘤反义药物 OGX-225	获得价值 80 万美元的 OncoGenex 证券及之后的分期付款
2004	美国 Alnylam 制药	共同研究 RNAi 疗法	收取技术使用费 500 万美元
2005	美国 OncoGenex 制药	共同研发抗肿瘤反义药物 Apatorsen	收取 580 万美元的关键研发技术使用费和管理费用

表 2 约尼斯制药公司加速发展时期的研发成果（部分）

Fig.2 Innovations during the Rapid Development of Ionis Pharmaceuticals (Partly Listed)

药物名称(时间)	适应症	目前所处阶段
Alicaforsen (2007)	结肠袋炎	获准作为孤儿药在美国和欧洲使用
Kynamro (2008)	纯合子家族性高胆固醇血症	2013 年上市
Spinraza (2012)	脊髓性肌萎缩	2016 年上市
IONIS-HTTRx (2013)	亨廷顿舞蹈症	临床 II 期

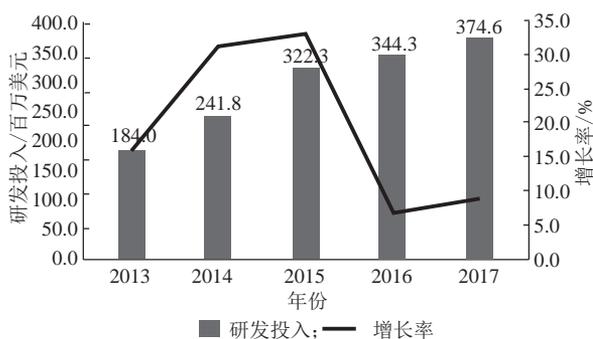


图3 约尼斯制药公司近年来研发投入

Tab.3 The Research and Development Investment of Ionis Pharmaceuticals in Recent Years

约尼斯制药公司为了奠定其在反义疗法领域的领军地位，在2014年成立了全资子公司 Akcea，专注于治疗严重疾病、罕见病和心血管疾病的脂类药物的研发和商业化，大大加快了约尼斯制药公司的国际化步伐。截至目前，Akcea 已有5个药物进入临床阶段，其中1个已处于注册申请阶段，之后 Akcea 计划将其逐步推入市场。

5 分析与启示

反义疗法作为一个新的发展领域，市场前景良好。约尼斯制药公司在经历长时间的试验和摸索之后，最终建立了反义药物发现平台，并发现系列 RNA 靶向新药，不仅极大改善了重症患者的治疗效果，而且促使约尼斯制药公司的国际化进程大大加快，使其成为反义疗法领域的领军企业。约尼斯制药公司的发展历史充分证明了在医药行业掌握领先技术和坚持药物创新的重要性，其发展路径也值得众多创新型医药中小企业借鉴和思考。

我国的药品生产企业大多属于中小型企业。新一轮《药品管理法》修订后对药企的生产环境及检查标准要求更为严格，促使中小型药企的管理水平和经营理念得到较大提升，但是其核心竞争力仍然缺乏，产品结构趋同及创新能力薄弱的本质没有改变。中小型医药企业只有走“专、精、特、新”的特色发展之路，才能真正与大型医药企业抗衡，找到自己的发展空间。因此，本文从以下几个方面提出意见和建议，希望为我国中小型医药企业的发展提供借鉴作用。

5.1 以创新为先导，选择有竞争优势的领域和技术

大型医药企业拥有多条生产线且产品众多，因此占据了大部分的市场份额。与之相比，创新型医药中小企业专注于某一领域的技术和新药研发。虽然市场需求有限，但是由于中小企业自身的专业性更强，往往比大企业更有竞争力^[7]。因此，创新型医药中小企业在进入市场时可以通过事先观察和调研，选择一些针对性较强且患者人群较少的领域例如孤儿药，利用已有的技术基础，加快新药研发和技术创新，从而培养出自身的竞争优势，在激烈的市场竞争中脱颖而出。

5.2 加强与大型药企或研发机构的合作，进行创新药物的共同研发

现阶段，国内的创新型医药中小企业与大企业或科研机构的研发合作程度普遍较低，而中小型医药企业单靠自己的力量进行小规模、单一的技术创新是远远不够的。因此，可以借鉴其他国家的一些做法，如由政府牵头，在地区内设置相关的服务协会，专门收集当地企业的信息和具体需求，小企业根据需要，可以从大企业和科研机构处获得辅导和帮助，或者双方利用自身优势相互合作，通过签订合作协议或者股权转让等形式，共同进行新药研发，以加速新药上市，为中小企业和大型企业及科研机构之间的沟通协作创造良好的氛围。

5.3 拓展融资渠道，为中小型医药企业的发展提供制度和政策支持

创新型医药中小企业在创业期和成长早期迫切需要资金来源，但是目前国内很多中小企业往往很难获得资本市场的青睐和支持。因此，建议政府机构多为资本市场和中小企业的对接创造条件，将二者的发展有机结合起来。风险投资可以有效地促进中小企业的发展，政府机构应当改进对风险投资机构的考核机制和管理方式^[8]，重视对中小企业的投资，并鼓励私人风险投资，同时制定相关法律和政策，对创新型医药中小企业的发展实行财政补贴和政策优惠。

致谢：中国药科大学国际医药商学院力凡胶囊科研基金(LFJJ-07)给予资助。

参考文献:

[1] ARUNDEL A, KABLA I. What percentage of innovations are patented? empirical estimates for European firms [J]. *Res Poli*, 1998, 27(2): 127-141.

[2] 张海波, 李纪珍, 余江, 等. 创新型企业: 概念、特征及其成长[J]. *技术经济*, 2013, 32(12): 15-20.

[3] NELSON R R. Why do firms differ, and how does it matter [J]. *Strat Mgnt J*, 1991, 12(S2): 61-74.

[4] LAZONICK W. The theory of the market economy and the social foundations of innovative enterprise [J]. *Econ Ind*

Democr, 2003, 24(1): 9-44.

[5] 刘立. 创新型企业及其成长研究[D]. 沈阳: 东北财经大学硕士学位论文, 2006.

[6] 程艳. 创业型中小企业战略管理探讨[J]. *企业经济*, 2011, (1): 22-24.

[7] 郭冬梅, 王英. 关于医药产业中中、小企业发展的思考[J]. *中国药房*, 2001, 12(4): 199-201.

[8] 徐冠华, 梅永红, 尤建新, 等. 全球化竞争下我国创新型中小企业发展的挑战和对策[J]. *科学发展*, 2010, (1): 65-80.



(上接第 1628 页)

占国内 BE 试验资源, 又快又好地完成仿制药一致性评价, 抢占市场空间。

工业基础良好、国际化能力较强的企业的品种, 在欧盟、美国、日本等发达市场上市的品种转向国内申报时, 在优先审评及国外上市转国内申报审核后视同通过一致性评价的政策鼓励下, 有望加快国内上市, 实现弯道超车。

中国创新药将进入真实的研发进展驱动阶段, 将大幅促进本土创新药加速落地。政策驱动不止是主题, 后续具备真实研发能力的公司有望站稳新台阶。

将来的药品生产企业责任非常巨大, 因为它要承担一个全产业链与药品全生命周期的责任。全生命周期管理一定要打破药品上市前后的管理界限, 一改长期以来, 我们国家的药品研发创新能力不足、新药上市慢、品种少, 仿制药的整体质量水平不高等现象。目前我国鼓励创新的政策导向已经初步取得了成效, 基本消除药品注册申请积压; 一批新药优先获准上市; 一致性评价有序开展; 临床试验研

究质量得到提高; 科学高效的药品审评审批体系初步建立; 药品上市许可持有人制度试点稳步推进; 在此基础上, 深信我国制药行业一定会得到质的飞跃。

参考文献:

[1] 徐培红, 黄维静, 韩喆, 等. 导致我国制药工业将发生质的变化主要因素分析[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(12): 143-149.

[2] 侯勇, 干荣富. 简析新政引领下的医药工业现状与发展趋势[J]. *中国医药工业杂志*, 2014, 45(4): 2401-2408.

[3] 蔡仲曦, 干荣富. 从医药产业链维度寻找医药工业发展之契机[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(1): 120-126.

[4] 孔学东, 干荣富. 中国医药产业的机遇、挑战及相应对策[J]. *中国医药工业杂志*, 2011, 42(1): 76-80.

[5] 干荣富. 药品审评正本清源方能保证药品的质量与疗效[J]. *上海医药*, 2015, 36(17): 64-66.

[6] 蔡仲曦, 干荣富. 药物一致性评价实施与药用辅料关联审评之探讨[J]. *上海医药*, 2017, 38(5): 3-5.