



【新型制剂系列专题】ALZA：载药技术先驱的崛起与启示

2018.08.01

赵巧敏(分析师)

胡家嘉(研究助理)

电话：020-88836110

邮箱：zhaoqm@gzgzhs.com.cn hu.jiajia@gzgzhs.com.cn

执业编号：A1310514080001 A1310117100002

报告摘要：

- **本篇报告亮点：**为市场首篇新型制剂先驱 ALZA 深度研究报告。
- **作为全球载药技术的先驱，从成立到被收购，ALZA 引领了一个时代的发展。**公司全面布局新型制剂平台，产品大放异彩。
- **创始人 Zaffaroni 被广泛认为是药物输送和生物技术领域的先行者。**他富有远见、敢于冒险，看到了新型药物制剂的巨大市场潜力，为公司注入鲜活的生命力。
- **丰富的技术平台，引领新型制剂的发展潮流**
 - 1、**以透皮贴为跳板，打开新型制剂的大门：**公司于 1969 年获得了全球第一个透皮贴专利，在 1979 年推出了第一个控释透皮贴，由此开启了现代化 TDDS 的篇章，让老药重放光彩。公司深耕数十年，拥有三大经皮给药系统技术平台，开发出全球唯一销售额峰值超 20 亿美元的透皮贴 Duragesic。
 - 2、**渗透泵技术的鼻祖，开启控释给药新篇章：**ALZA 不仅是渗透泵技术的创始人，也是将渗透泵技术发挥得淋漓尽致的企业。经过三代技术升级，渗透泵控释给药系统实现零级释药、双时释药。美国获批的渗透泵产品，一半以上是由 ALZA 开发的。
 - 3、**布局高端制剂，把握发展良机：**公司还通过收购和自主研发布局了隐形脂质体技术和植入式渗透技术等多个高壁垒的载药技术平台，进军了抗癌药物领域。
- **时代创造机遇，技术成就辉煌**
 - 1、**时代背景：**上世纪 70 年代以来制剂水平的进步为新型制剂的产业化提供了可能；疾病谱逐渐向慢性病转移，新型制剂顺应性提高备受欢迎；当时温和的竞争环境，政策对新型制剂价值的肯定都为公司的快速成长提高了有利条件。
 - 2、**公司自身：**公司拥有超群的研发能力，多项核心技术成就了其在新型制剂领域的领先地位，同时公司另辟蹊径发掘了 DDS 的市场潜力，高屋建瓴地看到了当前药物的不足，改造出多个重磅产品。通过与大型药企合作开发产品，公司实现快速发展。
- **他山之石，发展之鉴—ALZA 对国内企业的启示**

我们可以借鉴 ALZA 成功的经验，给成长中的新型制剂研发企业以启示：

 - 1、加强释药技术的研究，打造核心技术平台；
 - 2、积极与规模型药企合作，实现共赢。

相关报告

- 1.中海康 (839836.OC)：深耕十年，注射用前列地尔乳剂蓄势待发-20180716
- 2.2 类新药初露尖角，千亿市场静待花开-20180629
- 3.多领域“零”突破，技术引领创新药迈入新征程-20180615
- 4.圣兆药物 (832586)：微球技术国内领先，后劲十足蓄势爆发

广证恒生

做中国新三板研究极客





目录

目录	2
图表目录	3
1. ALZA：载药技术的先驱，引领一个时代的发展	4
2. 思想超前的创始人赋予 ALZA 创新的灵魂	5
3. 丰富的技术平台，引领新型制剂的发展潮流	5
3.1 以透皮贴为跳板，打开新型制剂的大门	5
3.1.1 开启现代化 TDDS 篇章，让老药重放光彩	5
3.1.2 深耕数十年，三大 TDDS 平台终成大器	5
3.1.3 全球唯一销售额峰值超 20 亿，Duragesic 刷新透皮贴记录	6
3.2 渗透泵技术的鼻祖，开启控释给药新篇章	7
3.2.1 渗透泵技术的先驱，为制剂改良提供新思路	7
3.2.2 三代技术升级，渗透泵控释给药系统实现零级释药、双时释药	7
3.2.3 依托渗透泵平台优势，产品数量占据大半江山	9
3.3 布局高端制剂，把握发展良机	10
3.3.1 收购+自主研发，突破高壁垒技术难题	10
3.3.2 丰富的高端制剂产品，进军抗癌药物领域	10
4. 时代创造机遇，技术成就辉煌	11
4.1 抓住时代机遇，实现飞速发展	11
4.1.1 制剂水平的进步为新型制剂的产业化提供了可能	11
4.1.2 新型制剂开发空间大，顺应性提高备受欢迎	11
4.1.3 温和的竞争环境，为企业成长创造有利条件	12
4.1.4 鼓励创新，新型制剂申请途径受关注	13
4.2 发展战略指引成功方向，创新技术成就企业辉煌	13
4.2.1 研发能力超群，核心技术成就领先地位	13
4.2.2 另辟蹊径发掘 DDS 市场潜力，高屋建瓴改造出重磅产品	14
4.2.3 与大型药企合作开发产品，助力公司快速成长	14
5. 他山之石，发展之鉴—ALZA 对国内企业的启示	15
5.1 特征明显，成功或有迹可循	15
5.2 他山之石，可以攻玉	15



图表目录

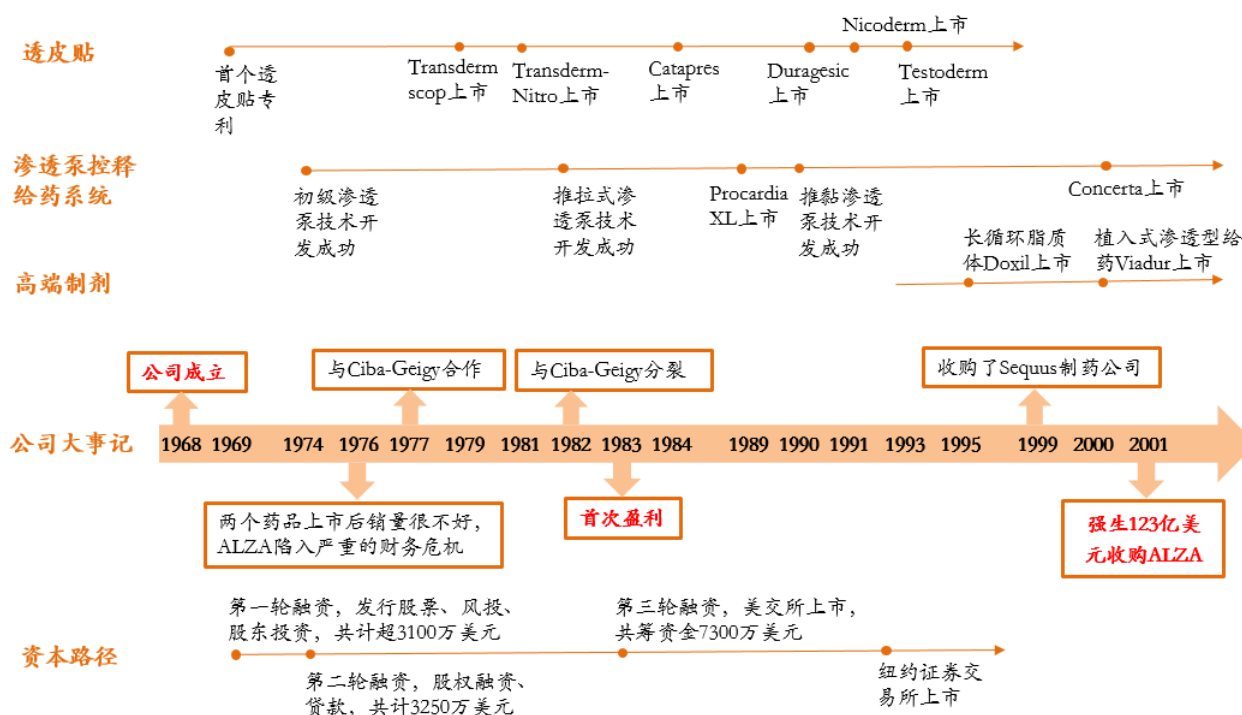
图表 1.	公司从成立到被收购的发展历程	4
图表 2.	透皮制剂使用方便，产业化技术待突破.....	6
图表 4.	公司主要的透皮贴产品	7
图表 5.	渗透泵控释制剂的组成	7
图表 6.	渗透泵控释制剂的特点	7
图表 7.	公司的渗透泵技术升级之路	8
图表 8.	公司利用渗透泵技术开发的重磅产品.....	9
图表 9.	公司利用渗透泵技术开发的产品	9
图表 10.	公司高端制剂的技术平台	10
图表 11.	药物制剂水平不断进步	11
图表 12.	上世纪中叶以来疾病谱的变化	12
图表 13.	新型制剂上世纪上市数量极少，本世纪迅速增长.....	12
图表 14.	ALZA 与各大型药企合作开发的新型制剂	14
图表 15.	DDS 平台型企业与大型药企合作开发的成功先例.....	15

1. ALZA：载药技术的先驱，引领一个时代的发展

从成立到被收购，ALZA 引领了一个时代的发展。ALZA 是全球载药技术的先驱，也是最优秀的新型制剂企业代表，公司成立于 1968 年，1978 年推出首个产品，1982 年 ALZA 首次开发出年销售额突破一亿美元的产品，ALZA 开始在美国崭露头角。后续几年 ALZA 持续发力，年平均营收增长率达 48%，利润增长率达 220%，1987 年营收达 7100 万美元。1990 年 ALZA 员工总数达 650 名，研发管线超过 50 个产品。90 年代以后，ALZA 进入成果收获期，营利收入保持高速增长，1990 年 ALZA 营收为 1.1 亿美元，而 1999 年这一数字变成 7.6 亿美元，2001 年强生开价 123 亿美元收购了 ALZA。

全面布局新型制剂平台，产品大放异彩。公司早在 1969 年就获得了首个透皮贴专利，1978 年推出首个东莨菪碱透皮贴，1990 年首次开发出年销售额超过 20 亿美元的透皮贴产品 Duragesic，开启了现代 TDDS（透皮给药系统，Transdermal Drug Delivery System）的大门。从 1974 年成功开发初级渗透泵到 1989 年首次开发出年销售额超过 10 亿美元的渗透泵产品 Procardia XL，ALZA 引领着渗透泵控释给药技术（Oral Osmotic）的发展。到 90 年代，公司旗下的多种技术都开始大放光彩，从透皮贴到渗透泵再到脂质体和植入剂，ALZA 几乎都走在最前沿。

图表1. 公司从成立到被收购的发展历程



资料来源：公司公开信息、广证恒生

历经波折，终于找对投资伙伴，取得资本有力支持。1969 年，ALZA 在太平洋证券交易所上市，得到了超过 1000 万的资本，同时公司还通过股权融资和风投，融资总额超 3100 万美元。1974 年，公司为了进一步开发产品，采取了股权融资和贷款等方式的第二轮融资，筹集资金 3250 万元。但 1976 年产品上市后销量不好，公司财政陷入危机，于是 ALZA 寻求与 Ciba-Geigy 的合作，因为两家公司风格迥异，最终以分裂告终。经历了 6 年的困难时期，ALZA 在 1983 年首次实现盈利，并在美国证券交易所上市，随着大量重磅产品的陆续上市，公司逐渐进入良性循环，于 1992 年在纽约证券交易所上市。1999 年 6 月，阿尔扎同意被雅培公司以 73 亿美元的股票收购，然而美国联邦贸易委员会对合并提出反垄断异议，交易不得不取消。最终 2001 年强生以 123 亿美元收购成功。



2. 思想超前的创始人赋予 ALZA 创新的灵魂

Zaffaroni 被广泛认为是药物输送和生物技术领域的先行者，他富有远见、敢于冒险，看到了新型药物制剂的巨大市场潜力，为公司注入鲜活的生命力。Alejandro Zaffaroni 于 1923 年出生于乌拉圭，1945 年获得学士学位，1945 年到美国纽约，1949 年获得罗切斯特大学的生物化学博士学位。毕业后就职于墨西哥一家名为 Syntex、从事避孕药物开发的小公司，60 年代初，该公司的业务拓展到美国，而 Alejandro Zaffaroni 成为了该公司在加州总部的负责人。随着 Syntex 在美国业务的快速成长，他卖掉 Syntex 的股份换得 300 万美元，走上了自己的创业之路。他在内分泌学中得到启发发现了新的输送系统——在内分泌学中，腺体分泌的激素非常少，但却产生了巨大的影响。在当时，服用药物的唯一方法是每天服用三次药，在医院注射或静脉注射，Zaffaroni 的想法是让药物能缓慢的释放。通过他所建立的许多公司以及他所指导的许多人，对物输送和生物技术的发展产生了重大影响。在销售人员认为透皮贴的产品难以商业化时，Alejandro Zaffaroni 看到了透皮贴的市场潜力，认为这是一个跳板。同时他还能他能够巧妙地利用技术将基础发现转化为商业应用，高屋建瓴地看清楚当前药物的所存在的不足，找到最有潜力进行制剂改造的产品。在团队的管理上也非常先进，他注重如何设计公司建筑以保障跨学科交流的畅通，通过各种方式激发员工的创造力，超过 40 名 ALZA 员工都继续担任了其他公司的首席执行官。

3. 丰富的技术平台，引领新型制剂的发展潮流

ALZA 拥有丰富的技术平台，从透皮贴剂到渗透泵，再到脂质体和植入剂，开拓了新型制剂的一片新天地。1969 年 ALZA 申请了第一个透皮贴剂的专利，由此打开了新型制剂的大门。1974 年开发成功初级渗透泵技术，1982 年，推出首个推拉式渗透泵，紧接着又推出推黏渗透泵。公司通过 30 多年的发展，已拥有 7 个创新释药技术平台，引领着新型制剂的发展潮流。

3.1 以透皮贴为跳板，打开新型制剂的大门

3.1.1 开启现代化 TDDS 篇章，让老药重放光彩

公司于 1969 年申请全球第一个透皮贴专利，同时在 1979 年推出了第一个控释透皮贴，由此开启了现代化 TDDS 的篇章，开拓了制剂改良的新思路。在销售人员认为这样的产品难以商业化时，Alejandro Zaffaroni 认为透皮贴是一个跳板，通过透皮贴能打开与大型药企的合作之门，同时创始人还能高屋建瓴地看清楚当前药物的所存在的不足，找到最有潜力进行制剂改造的产品，一次次让老药们重放光彩。在众多上市的透皮贴里，销售额峰值超过 1 亿美元的产品只有 12 个，其中 5 个是 ALZA 开发的产品，而且都为该药物治疗领域的首个产品。唯一一个销售额峰值超过 20 亿美元的透皮贴产品也来自于 ALZA。

3.1.2 深耕数十年，三大 TDDS 平台终成大器

透皮贴使用方便，产业化技术待突破。TDDS 是指在皮肤表面给药，使药物以恒定速率（或接近恒定速率）通过皮肤，进入体循环产生全身或局部治疗作用的新方法。透皮制剂具有使用方便，可避免首过效应和胃肠道的灭活的优点，但同时载药量低，工艺复杂，产业化较困难。



图表2. 透皮制剂使用方便，产业化技术待突破



资料来源：《药剂学》、广证恒生

公司经过数十年的艰苦研发，开发出三大经皮给药系统技术平台。其中仅 D-Trans 透皮给药技术就开发出了 7 个新透皮制剂，而且每个产品都是所在药物治疗领域的首个透皮制剂。Macroflux 微针经皮给药技术利用精密的微针发射，能精确控制药物剂量，同时减少皮肤刺激。E-Trans 离子导入技术更是实现了患者自控止痛疗法。

图表3. 公司经皮给药系统主要的技术平台

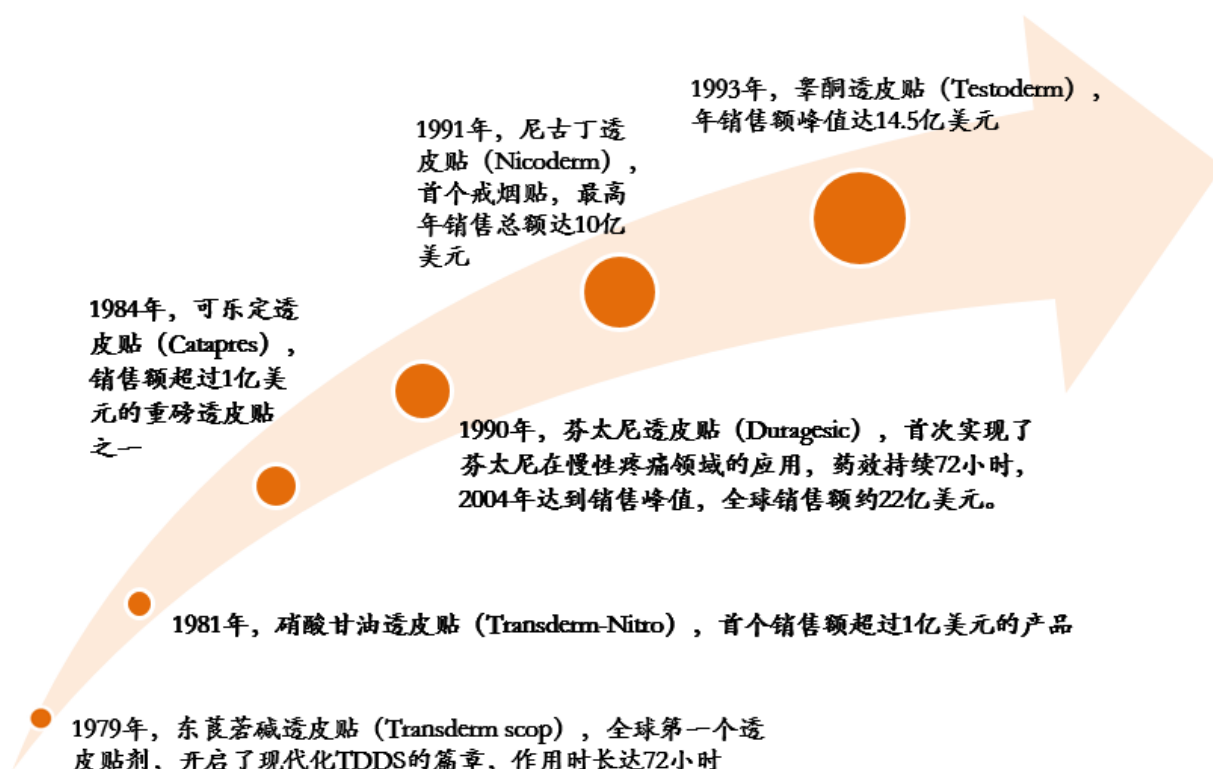
技术平台	特点	代表药物
D-Trans 透皮给药技术	药效长达一周，该平台技术开发了 7 个新透皮制剂，而且每个产品都是所在药物治疗领域的首个透皮制剂。	东莨菪碱 (Transderm scop) 透皮贴、烟碱贴片 (NicoDerm CQ)、硝酸甘油贴片 (Transderm-Nitro)、男性激素贴片 (Testoderm)
Macroflux 微针经皮给药技术	采用钛膜结合精密的微针发射，可增加皮肤的通透性，较好地控制给药量，减少皮肤刺激。	生长激素释放因子 GRF、甲状旁腺激素 PHT1 等透皮贴
E-Trans 离子导入技术	利用微小的电流来控制药物释放，使药物(如一些大分子药物)透过皮肤吸收，而无须添加促渗透剂。	芬太尼透皮贴-患者自控止痛疗法 (PCA)

资料来源：《透皮制剂行业现状及发展前景》、广证恒生

3.1.3 全球唯一销售额峰值超 20 亿，Duragesic 刷新透皮贴记录

依托透皮贴技术平台，公司透皮贴产品硕果累累。在公司申请透皮贴技术专利的 10 年后，全球首个东莨菪碱 (Transderm scop) 透皮贴终于在 1979 年上市，从此开启了现代化 TDDS 的篇章。自此开始，公司捷报连连，几乎每两年都有一个新透皮贴上市。1990 年，公司成功推出的芬太尼透皮 (Duragesic)，首次实现了芬太尼在慢性疼痛领域的应用，药效持续 72 小时，全球销售额峰值达 22 亿美元，成为全球唯一销售额峰值超 20 亿的透皮贴产品。接后两年，公司不断创新，推出了首个戒烟贴，尼古丁透皮贴 (Nicoderm) 和睾酮透皮贴 (Testoderm)，刷新了人们对于睾酮的认识。

图表4. 公司主要的透皮贴产品



资料来源：《International Directory of Company Histories》、广证恒生

3.2 渗透泵技术的鼻祖，开启控释给药新篇章

3.2.1 渗透泵技术的先驱，为制剂改良提供新思路

ALZA 不仅是渗透泵技术的创始人，也是将渗透泵技术发挥得淋漓尽致的企业，美国获批的渗透泵产品，一半以上是由 ALZA 开发的。早在 1974 年，ALZA 就已经开始初级渗透泵（Elementary Osmotic Pump）技术的研究。1982 年，又设计成功了全球首个推拉式渗透泵（Push-Pull Osmotic Pump），实现了药物的零级释放。进入 90 年代以后，ALZA 开始着手使用推黏式渗透泵（Push-Stick Osmotic Pump）技术改良哌甲酯，2000 年，Concerta 的获批将渗透泵技术发挥到极致，首次实现了哌甲酯的双时时相控制释放，为后世的哌甲酯缓释制剂的改良提供了思路。

3.2.2 三代技术升级，渗透泵控释给药系统实现零级释药、双时释药

口服渗透泵控释给药系统（osmotically controlled oral drug delivery systems, OCODDSs）是以渗透压为主要推动力、以零级释药为基本特征的一类口服控释制剂。其具有释药均匀恒速、几乎不受胃肠道可变因素影响、体内外相关性良好、可同时控释多种药物等优点。

图表5. 渗透泵控释制剂的组成

图表6. 渗透泵控释制剂的特点



释药行为不受介质环境
PH值、酶、胃肠蠕动、
食物等因素影响

独特的释药方式能最大
限度避免或减少血药浓
度的波动，降低毒副作
用

渗透泵控释 制剂的特点

明显减少给药次数，提
高患者的顺应性和有效
性

技术含量高，研制成功
率较高，开发周期较短，
易于实现工业化生产

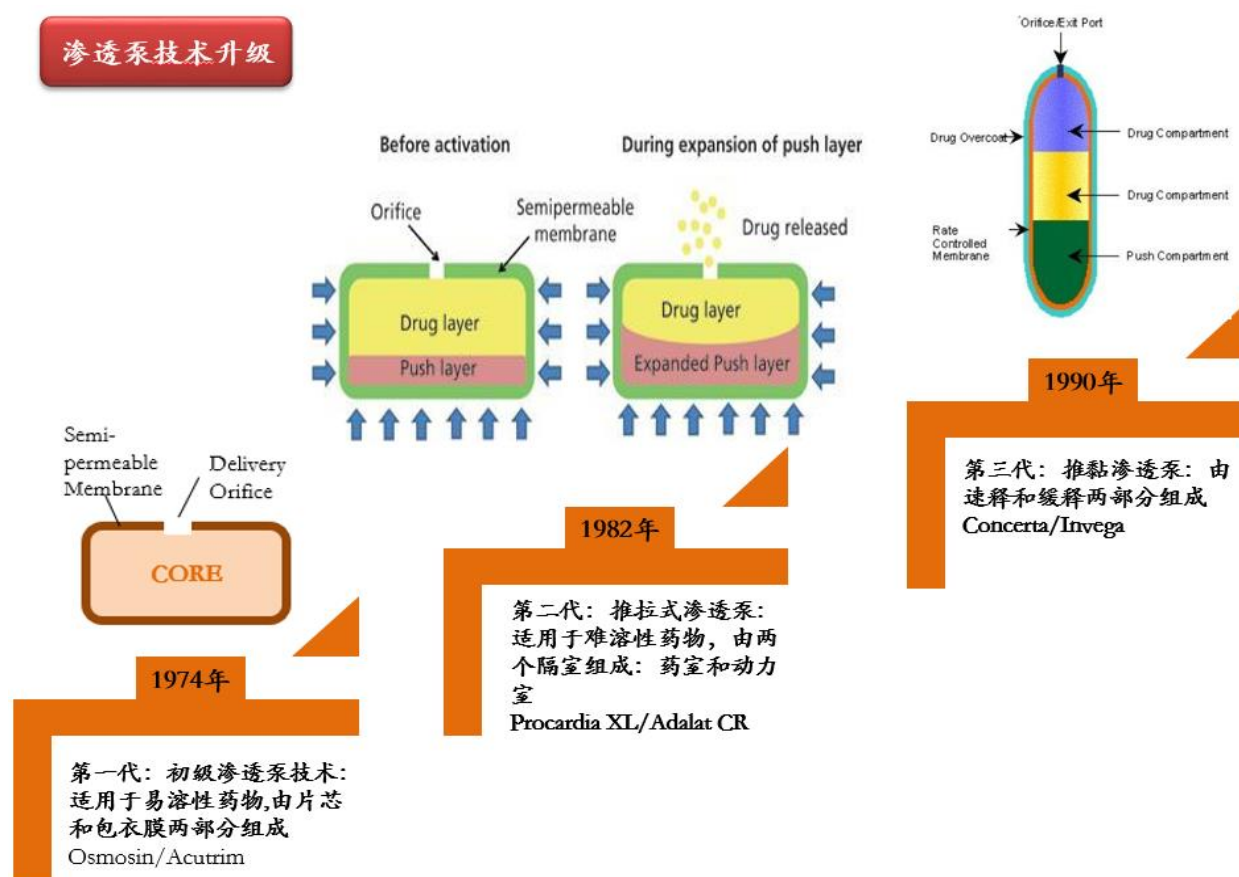
资料来源：《药剂学》、广证恒生

资料来源：《药剂学》、广证恒生

第一代：公司早在 1974 年就获得初级渗透泵技术专利。初级渗透泵构造简单，对难溶药物的改造效果不理想，ALZA 在此基础上又开始了新一代渗透泵技术的研究。**第二代：**1982 年，ALZA 成功设计出首个推拉式渗透泵，相比初级渗透泵，推拉式渗透泵由两个隔室组成，可以实现药物的零级释放。**第三代：**进入 90 年代以后，ALZA 开始着手改良哌甲酯，再次对推拉式渗透泵进行升级，设计了推黏式渗透泵，这种渗透泵可由速释和缓释两部分组成，患者服药后，速释层迅速释放迅速提高患者体内的血药浓度到治疗范围，然后在后续的十个小时里零级动力学释放药物维持患者的血药浓度在同一水平。

图表7. 公司的渗透泵技术升级之路

渗透泵技术升级

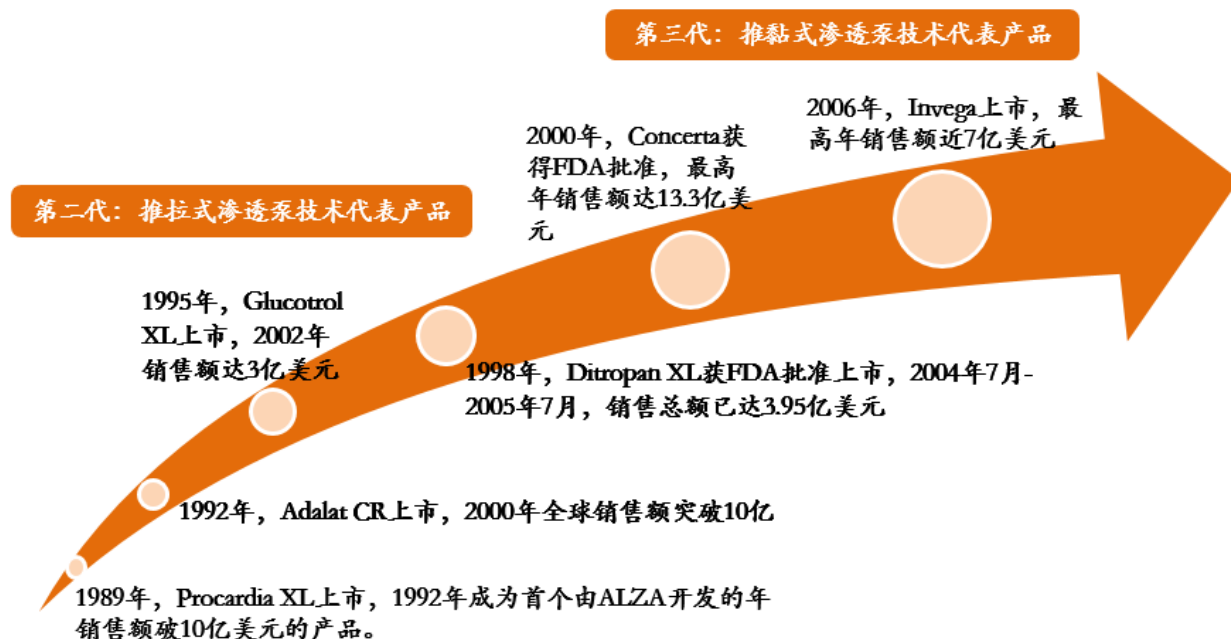


资料来源：维基百科、广证恒生

3.2.3 依托渗透泵平台优势，产品数量占据大半江山

美国获批的渗透泵产品，一半以上是由 ALZA 开发的。首个应用推拉式渗透泵的产品 Procardia XL 在 1989 年获得 FDA 批准，成为首个 ALZA 开发的年销售额破 10 亿美元的产品。1992 年上市的 Adalat CR 至今还是拜耳的看家品种。首个使用推黏式渗透泵技术开发的产品 Concerta 在 2000 年获得 FDA 批准，成为强生的重磅产品之一，最高年销售额达 13.3 亿美元。2006 年上市的 Invega，可缓慢而持续地释放帕潘立酮，达到 24 小时内稳定的血液水平，最高年销售额近 7 亿美元。

图表8. 公司利用渗透泵技术开发的重磅产品



资料来源：FDA、IMS 数据、药渡网、广证恒生

图表9. 公司利用渗透泵技术开发的产品

商品名	通用名	适应症	合作企业	技术	上市年份	亮点及市场表现
Acutrim	苯丙醇胺控释片	鼻塞	Novartis	初级渗透泵技术	1983	-
Volmax	沙丁胺醇缓释片	支气管扩张药	Glaxo Wellcome		1987	-
Efidac 24	扑尔敏缓释片	过敏	Novartis		1995	-
Covera HS	维拉帕米控释片	原发性高血压	Searle		1996	渗透泵定时释药，符合该病节律变化的需要
Alpress TM LP	哌唑嗪缓释片	高血压、充血性心力衰竭	-	推拉式渗透泵技术	1989	-
Procardia	硝苯地平控	高血压	Pfizer		1989	首个由 ALZA 开发的年销售额突破

XL	释片	心绞痛				10 亿美元的产品。
Sudafed 24	伪麻黄碱	鼻窦炎	-		1992	-
Adalat CR	硝苯地平控释片	高血压 心绞痛	Bayer		1992	2015 年全球销售额达 9.16 亿美元，至今仍为拜耳的看家产品。
Glucotrol XL	格列吡嗪缓释片	II 型糖尿病	Pfizer		1995	2002 年销售额达 3 亿美元。
Ditropan XL	奥昔布宁控释片	膀胱过度活动症	Ortho-McNeil		1998	2004 年 7 月-2005 年 7 月，销售总额已达 3.95 亿美元。
Concerta	哌甲酯缓释片	儿童多动症	J&J	推黏式渗透泵技术	2000	最高年销售额达 13.3 亿美元，是强生的重磅产品之一。
Invega	帕利哌酮控释片	精神分裂	Janssen		2006	最高年销售额近 7 亿美元。

数据来源：FDA、IMS 数据、药渡网、广证恒生

3.3 布局高端制剂，把握发展良机

3.3.1 收购+自主研发，突破高壁垒技术难题

收购获隐形药物输送系统技术，明显减少副作用。1999 年 3 月，公司以 5.80 亿美元收购了总部位于加州的塞洛帕克制药公司，从而获得了该公司隐形药物输送系统技术，隐形药物输送系统技术是将药物封装在脂肪球中，通过静脉注射到体内，这个过程中药物一直被封装，直到它到达身体内部的疾病区域，从而将更高浓度的药物输送到这些区域，同时绕过健康的组织，从而提高了抗癌药物的效力，减少了副作用。

Duros 植入式渗透技术，缓释长达一年。这是一种由钛合金制成的火柴棍大小的泵，可保护和固定内部的药物，具有非生物降解性，被植入皮下，持续提供药物，时间长达一年之久。

图表10. 公司高端制剂的技术平台

技术平台	特点	代表药物
Stealth 隐型脂质体技术	表面覆盖着一层 PEG 凝胶，可成功逃脱免疫系统的吞噬和破坏，粒径小于 150 nm，可有效穿透肿瘤区的血管，在肿瘤区富集，降低全身毒性。	阿霉素脂质体注射液(Doxil/Caelyx)
Duros 植入式渗透技术	一种小型的钛圆筒，可保护和固定内部的药物，具有非生物降解性，渗透给药。	亮丙瑞林植入剂 (Viadur)

资料来源：《药物控释与缓释制剂研究与开发》、广证恒生

3.3.2 丰富的高端制剂产品，进军抗癌药物领域

Doxil/Caelyx 治疗卡巴氏瘤，为脂质体领域销售额最高的产品之一。隐性脂质体技术代表产品是 Doxil（阿霉素脂质体注射液），1995 年获得批准，用于卡巴氏瘤的治疗，1999 年，Doxil 还被批准用于某些卵巢癌患者的辅助治疗。而此后 PEG 修饰的 Caelyx 也获得了批准。脂质体的最大优势是降低了阿霉素的心血管毒性，Doxil/Caelyx 成为脂质体领域销售额最高的产品之一，年销售额峰值近 6 亿美元。

植入剂技术的代表产品是 Viadur，为首个亮丙瑞林植入药物传递系统。主要适应症为晚期前列腺癌和泌尿系统疾病，植入以后可以在 12 个月里控制释放药物。

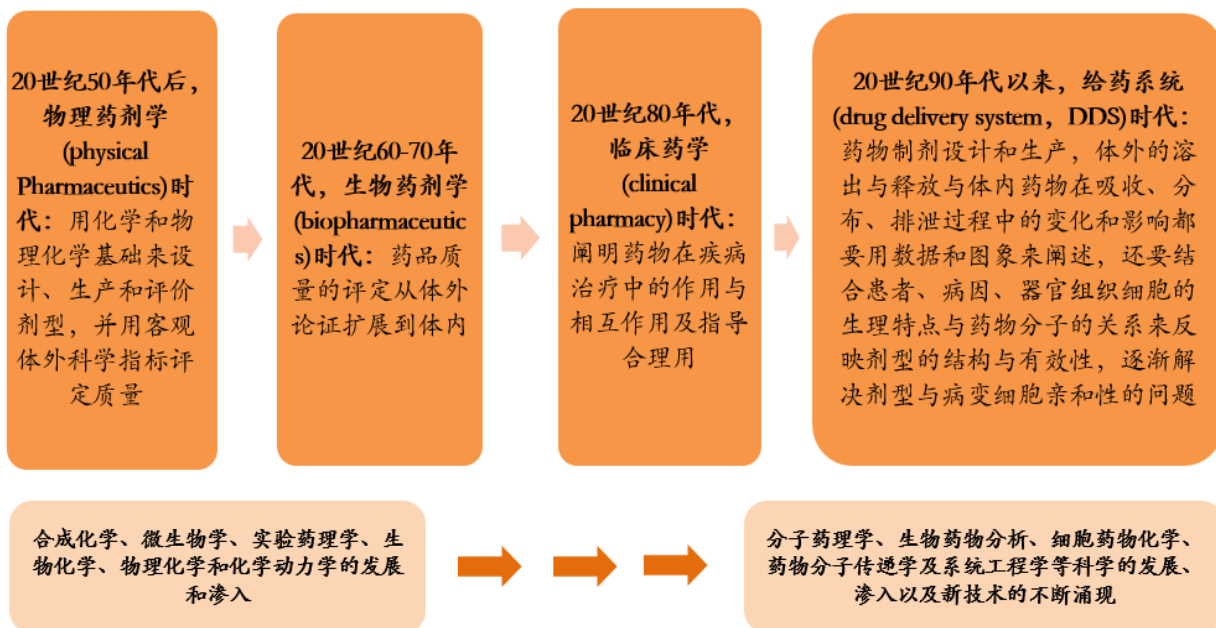
4.时代创造机遇，技术成就辉煌

4.1 抓住时代机遇，实现飞速发展

4.1.1 制剂水平的进步为新型制剂的产业化提供了可能

二十世纪中叶以来，多个学科的快速发展和渗入使药物制剂也迅速发展，制剂水平的不断进步为新型制剂的产业化提供了可能。20 世纪 60~70 年代，仪器分析（光谱、色谱）学科的逐渐形成，加快了药物分析的速度，使化学药物质量可控性达到相当完美的程度。20 世纪 80 年代，细胞药物化学、药物分子传递学及系统工程学等科学的发展、渗入以及新技术的不断涌现，药物剂型和制剂研究进入了临床药学时代。20 世纪 90 年代以来，根据体内药物在吸收、分布、排泄过程中的变化以及患者、病因、器官组织细胞的生理特点与药物分子的关系来设计药物剂型，药物制剂已进入给药系统时代。其中促渗材料和促渗技术的不断突破促进了透皮贴的开发及商业化，OROS 的技术突破使缓控释口服制剂的开发成为可能。

图表11. 药物制剂水平不断进步



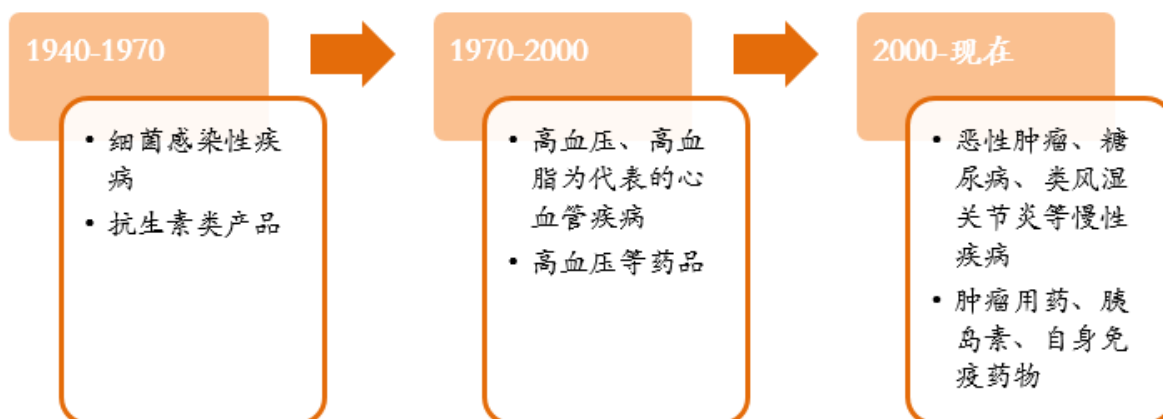
资料来源：《药剂学进展》、广证恒生

4.1.2 新型制剂开发空间大，顺应性提高备受欢迎

自上世纪 70 年代以来，全球的疾病谱开始向高血压，肿瘤，糖尿病、类风湿关节炎等慢性病发展，降低药物的副作用，提高药物的顺应性的新型制剂受欢迎。慢性病通常起病隐匿，病程长且病情迁延不愈，

慢性病患者通常需要长时间甚至终身服药，因此药物的副作用更加明显，同时服药依从性也是一个难题，因此降低药物的副作用，提高药物的顺应性的新型制剂对慢性病患者具有强大的吸引力，其价值也逐渐受到肯定，患者需求量越来越大。

图表12. 上世纪中叶以来疾病谱的变化



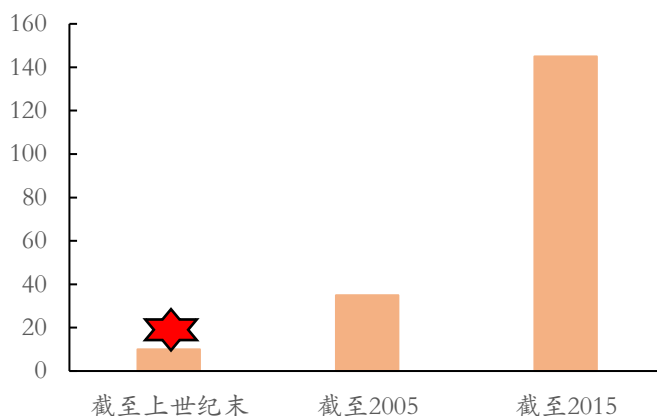
资料来源：Pharma Database、广证恒生

第一代普通制剂上市后，仍有巨大的改进空间，美国的新药的专利期限为自申请之日起 20 年。药企在完成新药单体筛选后即申请专利保护，但后续仍需经过临床前研究、临床试验和上市审批等过程，平均总时长约 14 年，企业为了缩短研发流程，迅速回收成本，会快速推出第一代普通制剂。由于时间有限，企业不可能同时解决药物溶解性、稳定性、吸收/分布/代谢/排泄（Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination, ADME）和药理作用等多方面的问题。第一代普通制剂产品，可能存在给药不便、吸收较差、毒副作用过大等问题。因此，在第一代产品上市后，仍然有巨大的改进空间。20 世纪 80 年代全球医药市场中有一批老产品专利到期，ALZA 有机会以这些分子结构作为基础，对它们进行新制剂的二次开发。

4.1.3 温和的竞争环境，为企业成长创造有利条件

在上世纪 70 年代初，给药技术和药剂学的发展还处于十分初步的阶段，专业从事新型制剂研究的企业寥寥无几，所以竞争环境比较宽松。据英国《药物研制信息》的报道，上世纪末，全球新型给药系统上市产品仅有数个，到了 2005 年，已有 35 种以上的新释药系统上市，包括缓释给药系统、控释给药系统、靶向给药系统，如口服缓释小丸、口服渗透泵片、口腔和鼻腔吸入剂、透皮贴片和储库型长效注射剂等。到 2015 年这个数据已经攀升到 143，包括 58 个口服混悬液，8 个注射混悬液，4 个注射乳剂，8 个注射脂质体，18 个植入剂，32 个透皮制剂，50 个眼用制剂，67 个吸入剂，11 个注射微球。

图表13. 新型制剂上世纪上市数量极少，本世纪迅速增长



资料来源：《中国医药报》、广证恒生

注：红色标注为 ALZA 所处的年代

4.1.4 鼓励创新，新型制剂申请途径受关注

1984 年美国国会通过《Hatch-Waxman 法案》，规定 505(b)(2)类药物申请途径，从政策上肯定了新型制剂的价值。法案规定对于增加新的适应症和同一适应症的改良（给药途径；给药频率；剂型或配方；剂量）的药物，申请需包含完整得安全性和有效性研究资料，但有部分信息来源于非申请者开展的或无权引用的研究，这大大节省了新药申请的费用和时间，加速了改良型新药的审批上市。同时还规定了（新剂型、新适应症、处方药转化为非处方药申请）市场独占期为 3 年，从政策上肯定了新型制剂的价值，区别于仿制药。在政策的推动下，新型制剂逐渐受到关注，20 世纪末成为研发热点。而提前布局的企业占据首发优势，能迅速占领市场。

4.2 发展战略指引成功方向，创新技术成就企业辉煌

4.2.1 研发能力超群，核心技术成就领先地位

研发人才使公司研发能力超群。公司创立两年后，Jane Shaw 博士作为一名研究科学家加入了该公司。她之前曾在马萨诸塞州的伍斯特基金会工作，并英国伯明翰大学获得了生理学博士学位和生理学博士学位。1981 年，它任公司副总裁、经皮制剂产品研发经理。公司的经皮给药系统是由 Alejandro Zaffaroni 构思，Jane Shaw 研发。截止 1986 年，她已经获得 5 项专利，其中 4 项是关于东莨菪碱透皮制剂，发表论文共计 108 篇。在 Jane Shaw 的带领下，一大批专业的研发人员投入到新型制剂的研发，不断取得突破性进展。

透皮贴、渗透泵、脂质体、植入剂等丰富的核心技术，成就了 ALZA 在新型制剂开发领域的龙头地位。公司早在 1969 年就申请了第一个透皮贴剂的专利，拥有 D-TRANS 透皮技术、Macroflux 透皮给药技术和 E-TRANS 电子转运技术，可实现对皮肤穿透性差的药物、小剂量药物的定量控制释放；脉冲释药；病人自控释药。公司的渗透泵技术经过三代升级，能适用于水溶性药物，难溶性药物和极易溶药物，实现药物的零级释放、双时时相控制释放。同时公司还布局了脂质体和植入剂等高端制剂，隐形脂质体技术可使药物绕过健康的组织，从而提高抗癌药物的效力，减少了副作用。DUROS 植入式渗透型给药系统可保护和固定内部的药物，药效长达 12 个月。



4.2.2 另辟蹊径发掘 DDS 市场潜力，高屋建瓴改造出重磅产品

公司另辟蹊径，发现新型制剂的市场潜力。Zaffaroni 在内分泌学中受到启发发现了药物释放系统强大作用——在内分泌学中，腺体分泌的激素非常少，但却产生了巨大的影响。在那时，服用药物的唯一方法是每天服用三次药，在医院注射或静脉注射，Zaffaroni 的想法是通过载药系统让药物缓慢的释放。这在当时来说是非常先进的，各大药企都专注于研发新药，但要开发一种新药需要很长的周期，耗费大量的资金，而新型制剂的研发是基于已上市的药物的剂型改良，研发成本和时间都大大缩减，同时制剂可以延长药品的周期，解决药品副作用大，患者顺应性差等问题，市场潜力巨大。

ALZA 高屋建瓴地看清楚当前药物的所存在的不足，找到最有潜力进行制剂改造的产品，成功开发出了多个重磅产品。

1) 芬太尼是一种人工合成的阿片类镇痛药，镇痛强度是吗啡的 100 倍，首过效应强而不宜口服，肌注起效快、消除快只适于术后镇痛和急性剧烈疼痛，公司成功开发出 Duragesic 改变了人们对芬太尼的认识，该药用于慢性疼痛，用药后 14 小时血药浓度达稳态，且作用可持续 72 小时，移除后仍然可持续数小时，同时还解决了生物利用度低的问题，肌注芬太尼生物利用度仅 67%，粘膜给药只有 30%-60% 不等，而透皮贴剂可达 90%，因此创下了销售额 22 亿的峰值，时至今日，Duragesic 仍是透皮贴领域争相仿制的产品之一。2) 公司慧眼识珠，看到了戒烟产品的巨大市场空间，却没有相应的产品，于是运用尼古丁替代疗法，开发出了首个尼古丁戒烟贴。其使用方便，帮助人们在生理和心理上克服对香烟的依赖，使戒烟的成功机会增加近 1 倍以上，一经推出立即风靡全球，最高年销售总额达 10 亿美元，被美国《时代》杂志评为 1992 最受欢迎的 10 大产品之一。3) 睾酮透皮贴的开发更是别出心裁，贴剂可模拟睾酮分泌的昼夜节律来释放药物，提供更符合生理剂量与节律的睾酮水平，患者依从性大大提高，年销售额峰值达 14.5 亿美元。4) 普萘洛尔非地平、硝苯地平片剂药效短，病人需多次服药，血药浓度不稳定，药物疗效受到限制。在此背景下，公司将药物装于渗透泵中，通过渗透泵的压力控制药物释放，达到了零级释药，使患者得血药浓度一直稳定维持在治疗窗内，开发出了 Procardia XL、Adalat CR 等重磅缓控释制剂，开创了降压药物“一日一次”的全新模式。

4.2.3 与大型药企合作开发产品，助力公司快速成长

公司利用专利技术与其他大型制药企业合作开发产品，不仅可以缩短产品开发的时间和费用，还有助于产品的市场推广。在公司发展初期，采用的是研发、生产、销售一条龙的模式，但由于没有重视营销，产品推出后销量不好，一度使企业陷入了财务危机。后来公司改用与大型药企合作开发的模式，能缩短产品开发的时间和费用，产品上市后能迅速打开市场，成就了多个重磅产品。以硝苯地平缓释制剂为例，美国辉瑞公司开发的重磅抗高血压新药硝苯地平（Procardia），专利在 1991 年到期，公司早在 1987 年就和 ALZA 公司合作，成功开发硝苯地平缓释制剂（Procardia XL），申请新型制剂专利，并在硝苯地平专利临近到期前进行大量学术推广，1990 年至 1998 年共实现销售额 82.4 亿美元。

图表14. ALZA 与各大药企合作开发的新型制剂

产品	通用名	适应症	合作企业
Estraderm	雌二醇透皮贴剂	避孕药	诺华
Procardia XL	硝苯地平缓释制剂	高血压	GD Searle LLC（辉瑞）
Covera HS	盐酸维拉帕米渗透泵片	高血压	GD Searle LLC（辉瑞）
Adalat CR	硝苯地平控释片	高血压	拜耳
Glucotrol XL	格列吡嗪缓释片	II 型糖尿病	辉瑞
Volmax	沙丁胺醇缓释片	哮喘	葛兰素-史克



Viadur	亮丙瑞林植入剂	前列腺癌	拜耳
Caclyx	盐酸多柔比星脂质体注射液	卡波氏肉瘤	Ben Venue Laboratories, Inc

资料来源：各公司公开资料、医药纵横数据库、广证恒生

5. 他山之石，发展之鉴—ALZA 对国内企业的启示

5.1 特征明显，成功或有迹可循

ALZA 具有如下特点：

1、拥有多项专利技术，并形成较成熟的多样化的技术平台，如透皮给药技术平台、口服给药技术平台、长效注射给药技术平台、植入给药技术平台等。同时根据全球患者的疾病谱，研究领域集中在抗高血压、哮喘、关节炎神经系统疾病及自身免疫疾病等慢性疾病的药物。

2、采用与大型药企合作开发产品的模式，帮助公司快速成长。国际上也不乏采用这种模式取得巨大成功的先例，如：Biovail、Alkermes、Nektar 和 Noven 等 DDS 平台公司，通过与各大药企合作，开发出了多个重磅产品。

图表15. DDS 平台型企业与大型药企合作开发的成功先例

企业名称	开发产品	通用名	适应症	合作企业
Biovail	Cardizem LA	地尔硫卓	高血压	Abbott 雅培
Biovail	Wellbutrin	安非他酮	抑郁症	GSK 葛兰素史克
Biovail	Venlafaxine	文拉法辛	抑郁症	Wyeth 惠氏
Alkermes	Risperdal Consta	利培酮	精神分裂症	J&J 强生
Nektar	Tobramycin	妥布霉素	囊性纤维化	Novartis 诺华
Noven	Estalis	雌激素-孕激素透皮贴剂	避孕药	Novartis 诺华

资料来源：各公司公开资料、医药纵横数据库、广证恒生

5.2 他山之石，可以攻玉

我们可以借鉴 ALZA 成功的经验，给我国正在成长的新型制剂研发企业以启示：

1、**加强释药技术的研究，打造核心技术平台**：2010 年以来，全球新型制剂已经发展到第三代，致力于克服处方限制、生理限制、口服粘膜屏障的靶向技术、纳米技术、智能给药和新型功能材料广泛应用于新型给药系统，近些年我国奋起追赶，加强了国际先进剂型及相关辅料研究，各大企业也在纷纷布局布局。但目前国内新型制剂仍处于起步阶段，市场竞争格局较为分散，掌握核心技术的企业有望在竞争中强占先机，拔得头筹。

2、**积极与规模型药企合作，实现共赢**：DDS 平台型企业可以凭借领先的新型制剂开发技术取得与规模型药企的合作，既可以缩短产品开发的时间和费用，还有助于产品的上市销售。

数据支持：宋丹



新三板团队介绍：

在财富管理和创新创业的两大时代背景下，广证恒生新三板构建“研究极客+BANKER”双重属性的投研团队，以研究力为基础，为企业量身打造资本运营计划，对接资本市场，提供跨行业、跨地域、上下游延伸等一系列的金融全产业链研究服务，发挥桥梁和杠杆作用，为中小微、成长企业及金融机构提供闭环式持续金融服务。

团队成员：

袁季（广证恒生总经理兼首席研究官）：长期从事证券研究，曾获“世界金融实验室年度大奖——最具声望的 100 位证券分析师”称号、2015 及 2016 年度广州市高层次金融人才、中国证券业协会课题研究奖项一等奖和广州市金融业重要研究成果奖，携研究团队获得 2013 年中国证券报“金牛分析师”六项大奖。2014 年组建业内首个新三板研究团队，创建知名研究品牌“新三板研究极客”。

赵巧敏（新三板研究总监、副首席分析师）：英国南安普顿大学国际金融市场硕士，8 年证券研究经验。具有跨行业及海外研究复合背景，曾获 08 及 09 年证券业协会课题二等奖。具有多年 A 股及新三板研究经验，熟悉一二级市场运作，专注机器人、无人机等领域研究，担任广州市开发区服务机器人政策咨询顾问。

温朝会（新三板副团队长）：南京大学硕士，理工科和经管类复合专业背景，七年运营商工作经验，四年市场分析经验，擅长通信、互联网、信息化等相关方面研究。

黄莞（新三板副团队长）：英国杜伦大学金融硕士，具有跨行业及海外研究复合背景，负责教育领域研究，擅长数据挖掘和案例分析。

陆彬彬（新三板主题策略分析师）：美国约翰霍普金斯大学金融硕士，负责新三板市场政策、私募机构、投后管理等领域研究，擅长数据挖掘和政策分析。

魏也娜（新三板 TMT 行业高级研究员）：金融硕士，中山大学遥感与地理信息系统学士，3 年软件行业从业经验，擅长云计算、信息安全等领域的研究。

刘锐（新三板医药行业高级研究员）：中国科学技术大学有机化学硕士，具有丰富的国内医疗器械龙头企业产品开发与管理经验，对医疗器械行业的现状与发展方向有深刻的认识，重点关注新三板医疗器械、医药的流通及服务行业。

胡家嘉（新三板医药行业研究员）：香港中文大学生物医学工程硕士，华中科技大学生物信息技术学士，拥有海外知名实业工作经历，对产业发展有独到理解。重点研究中药、生物药、化药等细分领域。

田鹏（新三板教育行业研究员）：新加坡国立大学应用经济学硕士，曾于国家级重点经济期刊发表多篇论文，具备海外投资机构及国内券商新财富团队丰富研究经历，目前重点关注教育领域。

联系我们：

邮箱：lubinbin@gzgzhs.com.cn

电话：020-88832292



廣證恒生
GUANGZHENG HANG SENG

广证恒生：

地址：广州市天河区珠江西路5号广州国际金融中心4楼

电话：020-88836132, 020-88836133

邮编：510623

股票评级标准：

强烈推荐：6个月内相对强于市场表现15%以上；

谨慎推荐：6个月内相对强于市场表现5%—15%；

中性：6个月内相对市场表现在-5%—5%之间波动；

回避：6个月内相对弱于市场表现5%以上。

分析师承诺：

本报告作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰、准确地反映了作者的研究观点。在作者所知情的范围内，公司与所评价或推荐的证券不存在利害关系。

重要声明及风险提示：

我公司具备证券投资咨询业务资格。本报告仅供广州广证恒生证券研究所有限公司的客户使用。本报告中的信息均来源于已公开的资料，我公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证，不保证该信息未经任何更新，也不保证我公司做出的任何建议不会发生任何变更。在任何情况下，报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或询价。在任何情况下，我公司不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的担保。我公司已根据法律法规要求与控股股东（广州证券股份有限公司）各部门及分支机构之间建立合理必要的信息隔离墙制度，有效隔离内幕信息和敏感信息。在此前提下，投资者阅读本报告时，我公司及其关联机构可能已经持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，或者可能正在为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。法律法规政策许可的情况下，我公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。我公司的关联机构或个人可能在本报告公开前已经通过其他渠道独立使用或了解其中的信息。本报告版权归广州广证恒生证券研究所有限公司所有。未获得广州广证恒生证券研究所有限公司事先书面授权，任何人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。如引用、刊发，需注明出处为“广州广证恒生证券研究所有限公司”，且不得对本报告进行有悖原意的删节和修改。

市场有风险，投资需谨慎。