

甲磺酸达比加群酯 原料及胶囊 新药技术转让 - 【山东博迈康】

产品名称	甲磺酸达比加群酯 原料及胶囊 新药技术转让 - 【山东博迈康】
公司名称	山东博迈康药物研究有限公司
价格	.00/个
规格参数	
公司地址	山东省济南市高新区港兴一路592号东楼503室（注册地址）
联系电话	15554135505

产品详情

【项目名称】甲磺酸达比加群酯原料及胶囊

【注册分类】化药3.1+6类

【剂型规格】胶囊：美国上市：75mg、150mg

国内进口：110mg、150mg

【有效成分】

本品主要成分为甲磺酸达比加群酯（Dabigatran Etexilate Mesylate）。

化学结构式：

分子式：C₃₄H₄₁N₇O₅CH₄O₃S

分子量：723.84

CAS号：872728-81-9

【药理药效】

达比加群酯作为小分子前体药物，未显示有任何药理学活性。口服给药后，达比加群酯可被迅速吸收，并在血浆和肝脏经由酯酶催化水解转化为达比加群。达比加群是强效、竞争性、可逆性、直接凝血酶抑制剂，也是血浆中的主要活性成分。由于在凝血级联反应中，凝血酶（丝氨酸蛋白酶）使纤维蛋白原转化为纤维蛋白，抑制凝血酶可预防血栓形成。达比加群还可抑制游离凝血酶、与纤维蛋白结合的凝血酶和凝血酶诱导的血小板聚集。

【适应症】

预防存在以下一个或多个危险因素成人非瓣膜性房颤患者的卒中和全身性栓塞(SEE)：

先前曾有卒中、短暂性脑缺血发作或全身性栓塞

左心室射血分数 < 40%

伴有症状的心力衰竭，纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级 2级

年龄 75岁

年龄 65岁，且伴有以下任一疾病：糖尿病、冠心病或高血压

【用法用量】

用水送服，餐时或餐后服用均可。请勿打开胶囊。

成人的推荐剂量为每日口服300mg，即每次1粒150mg的胶囊，每日两次。应维持终生治疗。

特殊人群：

存在出血风险的患者：

下面列出了增加出血风险的因素：如，年龄 75岁、中度肾功能不全[肌酐清除率(CrCL) 30 ~ 50ml/min]，或接受强效P-糖蛋白(P-gp)抑制剂联合治疗（参见【药代动力学】中的特殊人群），抗血小板药物联合治疗或之前曾发生胃肠道出血（参见【注意事项】）等。对于存在上述一种或多种风险因素的患者，医生可考虑将患者的每日剂量减少为220mg，即每次1粒110mg的胶囊，每日两次。

肾功能不全患者：

在开始本品治疗前应通过计算肌酐清除率对肾功能进行评估，并以此排除重度肾功能不全的患者(即CrCL < 30mL/min)。尚无数据支持在重度肾功能不全患者(CrCL < 30mL/min)中用药；不推荐在这些人群中给予本品治疗（参见【禁忌】）。

轻、中度肾功能不全患者无需调整剂量，对于中度肾功能不全患者(肌酐清除率为30 ~ 50ml/min)，应当每年至少进行一次肾功能评估。在治疗过程中，当存在肾功能可能出现下降或恶化的临床状况时（如血容量不足、脱水，以及有一些特定的合并用药），应当对肾功能进行评估。

达比加群可经透析清除；临床试验中的该方法应用于临床的经验有限。

老年患者：

80岁及以上年龄的患者治疗剂量为每日220mg，即每次1粒110mg的胶囊，每日两次。

在老年人中开展的药代动力学研究显示，年龄相关的肾功能下降的患者中，药物暴露会增加。

由于肾功能损伤在老年患者（> 75岁）中很常见，在开始本品治疗前应通过计算肌酐清除率对肾功能进行评估，并以此排除重度肾功能不全的患者(即CrCL < 30mL/min)。

参见肾功能不全患者的用法用量。

与其他药物的转换治疗：

从本品转换为肠道外抗凝治疗：从本品转换为肠道外抗凝治疗应在本品末次给药12小时之后进行。

从肠道外抗凝治疗转换为本品治疗：应在下一次治疗时间前2小时内服用本品，如果患者正在接受维持治疗（如静脉给予普通肝素），则应在停药时服用本品。

从维生素K拮抗剂转换为本品治疗：应停用维生素K拮抗剂。当INR（凝血酶原化比值）< 2.0时，可立即给予本品治疗。

从本品转换为维生素K拮抗剂治疗：应当根据患者的肌酐清除率决定何时开始维生素K拮抗剂(VKA)治疗：

当CrCL ≥ 50ml/min时，在达比加群酯停药前3天开始给予VKA治疗；

当30ml/min ≤ CrCL < 50ml/min时，在达比加群酯停药前2天给予VKA治疗。

其他：

心脏复律：心脏复律过程中，可维持本品治疗。

遗漏服药：若距下次用药时间大于6小时，仍能服用本品漏服的剂量。如果距下次用药不足6小时，则应忽略漏服的剂量。不可为弥补漏服剂量而使用双倍剂量的药物。

【国内外上市信息】

达比加群酯Pradaxa (dabigatran)由德国勃林格殷格翰公司开发，于2008年4月在德国和英国率先上市，2010年在美国上市，2011年在日本上市，2013年3月通过CFDA进口注册认证，目前由浙江海翔药业与勃林格殷格翰签订协议，浙江海翔药业负责其在中国区域的销售。这是继华法林之后50年来上市的新类别口服抗凝血药物，具有里程碑意义。目前已在全球80个国家上市销售。

勃林格殷格翰公司于2013年7月26日宣布向欧洲药品管理局（EMA）递交了达比加群酯应用于急性深静脉血栓（DVT）和肺栓塞（PE）的治疗、以及复发性深静脉血栓和肺栓塞预防新适应症的注册申请。

【知识产权情况】

贝林格尔英格海姆国际有限公司在中国申请了甲磺酸达比加群酯的专利，之后专利权转让给勃林格殷格翰国际有限公司。化合物专利CN1248251至2018年2月届满，另有晶型专利和用途专利CN1845917和CN102167695到2024年8月23日届满。

经调研，我司对本品专利进行了全面检索和细致分析，可保证对他人专利不构成侵权。

【产品优势及市场前景】

50年以来首个被FDA批准的新型口服抗凝药

中国心血管病专家、北京大学人民医院心血管疾病研究所所长胡大一教授指出：“达比加群酯的问世是近50多年来心房颤动相关性卒中预防领域的重大飞跃，是获长期临床数据支持的新型口服抗凝药”。

抗凝治疗的经典老药华法林本身有“短板”，如治疗窗窄，在降低卒中风险的同时可能导致出血风险，需频繁监测凝血功能并调整药物剂量，可能与多种食物、药物相互作用等，这都在一定程度上限制了心

房颤患者抗凝治疗的依从性。“过去50年，科学家一直致力于寻找替代华法林的新型口服抗凝药物，达比加群酯的成功研发及上市，为临床医生和心房颤动患者带来了抗凝治疗的信心。”

美国心血管及肾脏疾病药物咨询委员会全票通过

美国FDA 心血管及肾脏疾病药物咨询委员会以9：0 投票通过，建议FDA 批准达比加群酯。咨询委员会的决议说明达比加群酯的疗效及安全性已无异议。

达比加群酯的疗效和安全性，已得到近50年来全球大型心房颤动预后临床试验——RE-LY研究的数据支持，这也是达比加群酯获得多国新药注册的重要依据。RE-LY研究是一项全球、随机、双盲、非劣效性 期临床试验，共有44个国家900多个研究中心参与，入选了18113例患者。结果显示，与华法林标准治疗方案相比，达比加群酯150mg每日2次口服可显著降低卒中风险和全身性栓塞达35%以上，且显著降低缺血性卒中风险24%，同时血管性死亡、颅内出血、致死性出血风险也显著降低。

对卒中预防效果明显优于华法林

主持我国达比加群酯临床研究项目（RE-LY）的中国医学科学院阜外心血管病医院急重症中心朱俊教授称：“RE-LY研究显示达比加群酯150mg每日2次在预防卒中方面较华法林有显著优势，在所有新抗凝药中唯一证实能减少缺血性卒中。除了更为优越的疗效外，两个达比加群剂量都明显减少出血性卒中。达比加群酯治疗过程中无需常规血液学监测及剂量调整，不受食物影响，对于合并使用多种药物的心房颤动患者来说，显然是更为理想的口服抗凝药物。”

美国心房颤动指南推荐用药，

针对影响血栓形成的因素，可以把西药抗血栓药分为抗凝血药，抗血小板药和溶血栓药物。三大类药物中，抗血小板药物占了62.49%的市场份额，是抗血栓药物领域的主导品种，抗凝血药物占29.05%，溶血栓药物仅占8.00%。血栓性疾病用药市场占有率高的是华法林，但由于价格低廉，市场份额一直不高，达比加群酯是继华法林后第二个口服抗凝药，且克服了华法林生物利用度低，用药需监测等缺点，有望取代华法林成为市场占有率高的一个产品。2011年美国心房颤动指南进行了更新，指南建议，达比加群可作为华法林的替代治疗。

市场广，重磅炸弹品种

血栓性疾病死亡率非常高。全球每年死于心脑血管疾病的人数达1200万人，接近世界总死亡人数的1/4。中国每年死于心脑血管疾病的人数达到260万人以上，存活的患者75%致残，其中40%以上重残。血栓的形成难以监测，复发率很高，致残率很高，脑血栓5年内平均复发率在40%以上，对血栓性疾病来说，预防治疗也非常重要。

心房颤动（AF）是常见的心律失常之一，在所有年龄人群中发病率达1%，在80岁以上人群中发病率达10%。它几乎见于所有的器质性心脏病，在非器质性心脏病也可发生。AF可引起严重的并发症，如心力衰竭和动脉栓塞（中风）等。对于达比加群酯和其他的口服抗凝药物来说，由房颤（AF）导致中风的预防用药才是大的市场机会。

迄今为止，达比加群酯已在全球81个国家获批，已成为具有丰富的临床应用经验的新型口服抗凝药物，目前达比加群酯在全球已累积超过一百三十万患者的使用经验，全球销量超过10亿欧元。

由于达比加群酯国内刚上市，因此尚无国内销售数据，在国外市场上，在美国和拉丁美洲，增长率为47.9%和92.6%，在欧洲市场上，增长率已经达到了200%，全球的总体增长率为81%，仅仅用了3年时间，销售收入已经达到了近15亿美元，一方面说明了市场对于达比加群酯的认可，另一方面达比加群酯替代华法林的进度也是相当快的。市场估计达比加群酯有成为重磅炸弹的潜力，预计高销售收入将达到90亿美元左右。

