

# 剂型改良药物的研发策略及案例分析

陈霞 药研 3天前



来源：中国临床药理学杂志 第36卷第16期 2020年8月

作者：陈霞，首都医科大学附属北京天坛医院/首都医科大学人脑保护高精尖创新中心。

## 摘 要

剂型改良是药企延长新药市场生命周期的常用方法。本文分析了在新剂型开发中通过剂型改良解决未满足临床需求的几种考虑，并以案例分析的方式，列举了针对剂型改良药物的不同情况制定研发策略的若干途径。就临床研发而言，剂型改良的核心原则是确认新剂型与原剂型的暴露特征差异，并以药代的差异为基础，确认进一步临床研究中的给药方案和其他关键设计要素。

剂型改良是新药研发的重要途径之一，按照我国的注册分类管理规定，这类药一般属于注册分类2类(改良型新药)。在中国国家药品监督管理局(NMPA)药品审评中心(CDE)官网上公布的1942个临床试验默示许可批号中，有203个批号的注册分类属于2类，其中大多数为剂型改良的品种，说明剂型改良在新药开发中扮演着不容忽视的角色。

### 1 有关剂型改良药物的国内外法规定义

根据国家药品监督管理局颁布的《化学药品注册分类改革工作方案》，“改良型新药是在已知活性成份的基础上，对其结构、剂型、给药途径、适应症、用法用量、规格等进行优化，且具有明显临床优势的药品”。

这类新药的研发思路和申报途径都和美国食品及药物管理局(FDA)以避免不必要重复研究为原则提出的505b(2)申报途径有很多相同点。505b(2)申报途径允许申请人借用部分已有的安全性和疗效数据或文献资料,这些研究可以不是申请人亲自分析,也不必从原数据所有者处取得相关资料参考引用权的申请。

除了我国2类申报中已经包含的可申报类型,505b(2)申报中还包括关于提高或降低效力的变更申请、将组合产品中活性成分取代为未必被批准的活性物质的申请、由处方药到非处方药(OTC)的申请、与OTC专著描述不同的药品申请等情况。本文将仅针对剂型改良药品的开发考量和临床研究策略进行讨论,并结合案例分析进行具体的说明。

## 2 剂型改良的类别及其可解决的临床问题

对疗效和安全性已经获得临床验证并注册上市的药物进行剂型改良的总原则是改进原研药品在疗效、安全性、临床使用便利性等方面的不足,同时通过申请技术专利和排他性政策等方式,延长药物的市场生命周期。剂型改良可伴随药物用法变化、给药剂量或频率变化、给药途径变化、甚至适应症变化。根据剂型改良所伴随的其他变化的数量,剂型改良可以划分为以下几类:

剂型改变简化临床应用,但不影响给药剂量/频率、给药途径或适应症常见情况是在片剂或胶囊剂的基础上开发适用于儿童、吞咽困难等特殊人群的分散片和口服溶液。

剂型改变伴随给药剂量/给药间隔变化,但不改变给药途径和适应症这种情况中常见的是缓释或控释剂型,通过特殊的制剂技术,利用与吸收相关的理化作用特征,达到延缓药物释放、使吸收时程延长的作用。在此作用下,药物的循环峰浓度会有所降低,而谷浓度则有可能因为吸收延迟而升高,这种药代动力学特征的变化有可能使与高浓度相关的药物不良反应减少,但又未必改变药物的疗效。应用缓释剂型还可以延长给药间隔,降低每日给药频次,在长期给药的情况下可增加患者的服药依从性,因此这也是慢性病治疗药物开发中常见的剂型优化方式。

剂型改变伴随给药剂量/频率变化和给药途径变化,但不改变适应症通过改剂型和给药途径使系统给药转变为局部给药,加强药物在靶组织的作用:有些药物最初上市的剂型是系统给药后分布到局部作用的,需要等待足够药物分布到病变局部后才能发挥效应。这一方面需要较高的系统给药剂量,增加发生药物不良反应的风险,另一方面也受药物理化特征的限制,有可能达不到或较长时间才能达到必要的局部暴露。

反之，开发局部给药的剂型可以使药物更快更直接地到达作用位点，相应减少全身其他器官组织的暴露，由此改善药物的临床行为。这类情况的案例包括由口服制剂改造为皮肤外用贴剂的洛索洛芬钠等。洛索洛芬钠口服给药时，首先在肝内由脱羧酶转化为有活性的 trans - OH 体，然后再通过血循环向全身的组织器官分布，只有一小部分分布到外周结缔组织发挥镇痛和消炎作用；在皮肤外敷给药的情况下，贴剂中的洛索洛芬钠经角质层被吸收，在真皮层被脱羧酶转化为活性 trans - OH 体，然后直接进入有炎症的皮下组织处发挥镇痛和消炎作用；此时，无论洛索洛芬原药还是其 trans - OH 体，都只有较少的量进入血循环。

因此，皮肤外敷给药在提高了靶组织中洛索洛芬钠活性物质暴露的同时，还减少了药物及其代谢物的全身暴露，既增进疗效，也可改善系统用药带来的胃肠不良反应等问题。

剂型改变使给药剂量/频率、给药途径和适应症均变化巴氯芬的临床适应症是脊髓或脑损伤所致的肌肉痉挛，其作用机制尚未完全阐明，有可能是通过激动 B 亚型  $\gamma$  - 氨基丁酸 (GABAB) 受体来发挥作用。口服给药后，巴氯芬经循环分布，进入脑和脊髓，在中枢神经系统的分布量相对较少，但是也有一定疗效。巴氯芬注射液通过手术植入的鞘内注射泵泵入鞘内，更直接地作用于脊髓和脑，只有少量经过循环进入其他组织器官。研究显示，鞘内泵入巴氯芬注射液比口服解痉药的疗效更好，可用于对口服药反应欠佳的难治型肌痉挛患者。

### 3 剂型改良药物的临床研发策略

与基于结构改良改变药物体内处置特征的新药不同，剂型改良药物对化合物本身没有做任何改变，与剂型改良相关的赋形剂等物质也都是没有药理学活性的。因此，理论上这类药物产生临床治疗和毒性作用的物质基础并没有变化，变化的只是这些“物质基础”在体内不同组织器官内的动态变化特征。

鉴于此，在不改变临床适应症的情况下，剂型改良药物的临床研发一般包括三步，**首先通过药代动力学研究从几种备选制剂中选择出药代特征最符合期望的一种**，考量的因素可包括相对生物利用度、血浆浓度达峰时间、浓度波动系数、表观半衰期等，一般主要根据制剂改良后新药品的目标产品特征 (TPP) 来决定符合期望的药代特征。

**第二步，以筛选出来的新产品和原产品之间的药代动力学比较研究为基础，根据剂型改良产品与原研产品在药代动力学特征上的异同**(除血浆峰浓度  $[C_{max}]$ 、血浆浓度 - 时间曲

线下面剂 [ AUC ] 等药代参数外，还要考察剂量 - 暴露关系、进食对药代动力学影响、甚至药物 - 药物相互作用等)，确定进一步需要通过临床研究补充的疗效和/或安全性证据，两个产品的药代特征越相近，可桥接的临床数据越多，需要补做的临床试验也越少。

**第三步是临床疗效和/或安全性研究，其设计和实施主要取决于药代比对研究的结果。**由上文中介绍的剂型改良类别可知，经过剂型改良的新产品，其药代动力学特征①有可能与原研药相同，如分散片相对于普通速释片；②也可能AUC 与原产品相近，但 $C_{max}$ 相对偏低；或者③ $C_{max}$ 和AUC 都超出了原产品的生物等效可接受范围( 80. 00% , 125. 00% )，且高于上限；或者④即使药代参数都达到了等效性接受范围，疗效和毒性却仍然不等效。下文中，将分别针对这几种情况列举案例说明。此外，如果剂型改良同时伴随适应症的变化，则药代动力学或临床药理学研究的结果主要是为进一步的临床研究设计提供依据。这种情况下，临床研发的关键是验证改良剂型的新产品对拟定新适应症的疗效和安全性。

### 3. 1 改良制剂的药代特征与原产品相同

这种药代比较结果常见于给药途径不变、且新剂型不改变药物体内吸收特征的药物。在药代动力学特征一致的情况下，剂型改良产品可以桥接原研产品已获得的临床疗效和安全性数据，用于已获批的适应症。比较特殊的是，有些神经系统作用药物，由于他们的溶解度和渗透性都很好，其口服剂型和静脉给药甚至可以达到生物等效。

### 3. 2 改良制剂的某些药代参数低于原产品

在基于已上市速释口服剂型开发缓释制剂时，由于缓释剂型的开发目的就是延缓药物吸收过程、降低药物在体内的浓度波幅、以及减少每日给药次数，当依据药代比对结果选择了适用剂型后，常常会看到新剂型给药后的AUC 与原剂型等效而新剂型的 $C_{max}$ 低于原剂型的情况。

对很多药来说，由于缺乏适用的药效学指标，一般难以判断药物暴露与效应的具体关系，即临床效应是依赖于各时间点的浓度，还是依赖于药物在体内的总暴露。因此，如果新剂型给药后的 $C_{max}$ 低于原剂型，有可能导致疗效降低的问题。奥卡西平是一种抗癫痫药，其原研产品曲莱( TrileptalTM) 是一种速释制剂。该化合物主要通过体内转化为活性代谢产物单羟基卡马西平( MHD) 而发挥效应。此药已知的副作用包括低钠血症，严重皮肤反应，多器官超敏，和头晕、镇静、运动障碍等中枢神经系统反应。

在奥卡西平缓释剂型的开发中，首先通过药代比对研究选择了最佳剂型，并根据该剂型的药代特征与原剂型的差异，调整了缓释剂型的给药剂量和给药间隔。进一步的相对生物利

用度研究比较了奥卡西平市售速释剂和奥卡西平缓释剂连续给药并达稳后的AUC和 $C_{max}$ 。结果研究显示，奥卡西平缓释剂给药后，MHD的AUC<sub>0-24h</sub>和 $C_{max}$ 都比速释剂降低了19%（注：在相对生物利用度随给药剂型改变的情况下，相应的药品说明书中需强调“稳定应用原剂型的患者不能直接转换为等剂量的新剂型给药”）。

此外，食物影响研究发现，进食高脂餐后的 $C_{max}$ 较空腹给药增加了62%，AUC增加了181%。因此最终在药品说明书的用法用量项中明确推荐空腹给药。申请人采用奥卡西平速释片的数据构建了MHD血浆谷浓度与癫痫发作频率降幅之间的群体药代药效模型，然后将缓释剂给药后的MHD谷浓度范围与前述模型模拟的MHD谷浓度范围进行比较，由此确认1200 mg和2400 mg是缓释剂型的潜在有效剂量，并通过一项与其他抗癫痫药联合给药治疗癫痫患者的临床研究进一步验证了缓释剂在这两个剂量下的疗效和安全性。

### 3.3 改良制剂的药代暴露高于原产品

在某些情况下，剂型改良后，活性物质的系统暴露可能会高于原产品。比如应用了纳米技术的丹曲林注射液，由于纳米制剂的表面积增加，其溶解度显著提高，制成的注射溶液最大容积不超过15 mL，远小于原产品的2 L。因此，同样的给药剂量，新的纳米制剂可在1 min左右的时间内注入静脉内，而原产品的注射时间则受到给药溶液体积的影响，纳米制剂的血浆药物峰浓度也随总给药时间的缩短而显著增加。申请人分别进行了一项单次给药剂量递增研究和一项与原产品进行比较的生物利用度研究，并在这两项研究中收集丹曲林纳米制剂的安全性数据。鉴于丹曲林的适应症恶性高热属于罕见病，临床非常少见，且多为急性起病，很难通过以适应症患者为对象的临床研究验证纳米制剂的药代变化对疗效和安全性的影响，FDA认可申请人通过上述两项健康志愿者的临床药理学研究来说明 $C_{max}$ 增加对安全性的影响。

### 3.4 改良制剂的药代参数与原产品相同，但疗效和毒性不同

在评估剂型改良对药代动力学特征的影响时，传统的做法是进行相对生物利用度研究，比较新剂型和原剂型给药后药理学活性物质的药代参数。在一些特殊的剂型改良产品中，即使通过这种方法证明了新老制剂的生物等效性，也可能带来隐患。比如普瑞巴林缓释片给药频率为每日1次，虽然AUC<sub>0-24h</sub>和日 $C_{max}$ 都和对应剂量每日2次给药的普瑞巴林速释片的AUC<sub>0-24h</sub>和 $C_{max}$ 生物等效，但是在临床验证中却发现无法重现普瑞巴林速释片对部分性癫痫和纤维肌痛症的疗效，因此FDA只批准了普瑞巴林缓释片用于糖尿病周围神经痛和带状疱疹后神经痛这两种速释片的适应症。据FDA审评者分析，导致普瑞巴林缓释

片和速释片在部分性癫痫和纤维肌痛症这两个适应症上不等效的原因可能是缓释剂每日1次给药的谷浓度比速释剂每日2次给药低30% ~ 40%。

### 3.5 改变剂型且改变适应症

有些药物在改变剂型的同时也改变了临床适应症，这意味着原有的疗效、甚至安全性数据都不再有效，需要在临床研发中重新探索。例如，巴氯芬鞘内注射液被开发用于难治性肌肉痉挛患者。在鞘内注射剂的临床开发中，不仅需要重新考察鞘内给予巴氯芬在脑脊液和血中的暴露特征，还要关注鞘内给予巴氯芬对严重肌痉挛患者的疗效和安全性，以及与鞘内给药本身相关的有创操作风险。

## 4 讨论

剂型改良是延长新药市场生命周期的常用策略。就临床研发而言，剂型改良的核心原则是确认新剂型与原剂型的暴露特征差异，并以药代的差异为基础，确认进一步临床研究中的给药方案和其他关键设计要素。

-----THE END-----

转自：凡默谷

声明：药研对本文观点保持中立，文章仅供交流学习使用，版权归原作者所有。



关注药研 一路同行

**药研公众号**：自2016年成立以来持续为业内提供药物研发、生产和注册相关信息，目前药品研发领域关注用户约6万人！制药企业和研发机构关注量2000+。**药研论坛**：三年来总计举办近20期药品研发类研讨班，包括扬子江、恒瑞、东阳光、科伦、中科院、强生、阿斯利康等在内的1000余家企事业参加过药研线下论坛，得到业界普遍认可与好评。**药研学院**：疫情至今年6月已同众多企业合作20余期直播课，观看量突破10万+，药研直播课聚焦药品研发相关主题，平均观看人数行业领先。