

新型制剂的研发与创新

闻晓光, 奚凤德, 陆平, 张晨梁, 袁菊勇

泰州越洋医药开发有限公司, 泰州 225300

摘要 中国国家食品药品监督管理总局近期宣布将境内外均未上市的新型制剂新药定义为新药(2类), 为新型制剂新药的研发产业化提供了政策支持。新型制剂新药是在化合物新药基础上开发出的新药, 与化合物新药相比, 具有副作用更小、疗效更优、患者顺应性更好等优点, 新型制剂产品上市后通常会取代第一代普通制剂产品。近年来, 中国新化合物新药的研发发展迅速、硕果累累, 产生了诸如埃克替尼、西达本胺等重磅级的化合物新药产品, 但仍无国际认可的NDA新药产品。因此, 开发研发成本低(仅为化合物新药开发成本的1%~3%)、周期短(约占化合物新药开发周期的1/2~1/3)、成功率高的新型制剂新药, 是中国医药企业创新药研发走向国门, 并取得国际认可的又一途径。以口服固体缓控释产品为例, 阐述了新型制剂新药的特点及其对患者、企业和国家的意义, 探讨了推动新型制剂新药发展的政策落地问题, 表明开发新型制剂新药既符合中国当前科技创新的既定目标, 又可以给医药行业发展带来巨大的推动作用。

关键词 新型制剂; 新药; 缓控释; 2类新药

国务院总理李克强在2016年2月14日主持召开国务院常务会议, 部署推动医药产业创新升级。会议把新型制剂研发创新, 摆到与化合物新药、首仿药、中药、高端医疗器械等研发创新同等重要的位置, 突显了国家对新型制剂创新的重视。新型制剂新药的研发与化合物新药的研发相比, 具有成本低、周期短、见效快等优势, 并且其市场监测期与化合物新药相近, 为3~4年。以口服固体缓控释制剂为例, 美国市场销售额排名前5的药物中, 缓控释制剂销售额在2013年超过了100亿美元, 占当年总销售额的39.53%, 且缓控释畅销药的销售总额基本稳定。可见缓控释制剂市场前景广阔, 具有较高

的社会和经济效益。

据《医药经济报》报道, 化合物与新型制剂新药相比, 花费的资金和时间都完全不同: 开发一个新化合物(NCE)新药平均需要耗资5~10亿美元, 历时10~12年, 而开发一个新型制剂新药只需0.5亿美元, 平均只要3~4年。由表1(数据部分引用自医药经济报“中国医药体制改革与发展”及Drugs.com的美国销售前100名数据)可以看出, 新型制剂新药与化合物新药相比, 研发的成功率更高、风险更小; 与仿制药相比拥有更多的收益、更长的市场独占期。现今, 中国食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)与国际接

表1 化合物新药、新型制剂新药及仿制药研发情况对比

Table 1 Comparison among drug Products through 505(b)(1), 505(b)(2) and 505(j) regulatory pathway

申报路径	分类	研发时间/年	费用/亿美元	成功的关键	市场监测期/年	2013年美国销售/亿美元
化合物新药 505(b)(1)	NDA	~10	5~10	新的化合物	5	Abilify-62.93(独家); Viagra-11.65(独家)
新型制剂等 505(b)(2)	NDA	~5	0.2~0.5	新的技术	3~5	OxyContinXR-24.63(独家); Seroquel XR-11.84(独家)
仿制药 505(j)	ANDA	~3	0.01~0.03	生物等效	0.5	Methylphenidate-13.84(多家); Amphetamine/Dextroamphetamine-9.98(多家)

收稿日期: 2016-05-17; 修回日期: 2016-05-30

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2010CB735062)

作者简介: 闻晓光, 博士, 国家千人计划(创业类)特聘专家, 研究方向为缓控释平台技术及新药开发, 电子邮箱: wenxiaoguang@overseaspharm.com

引用格式: 闻晓光, 奚凤德, 陆平, 等. 新型制剂的研发与创新[J]. 科技导报, 2016, 34(11): 65-75; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2016.11.011

轨,将新型制剂新药提升为二类,确认了新型制剂在医药研发中的地位。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的注册分类系统分为 505(b)(1)、505(b)(2)和 505(j),其中新型制剂新药被归入 505(b)(2)。由此可见,新型制剂新药在中美都具有不可或缺的重要地位^[1-25]。

虽然中国药物释放技术近年有较迅速的发展,但仍低于国际先进水平。中国释药技术基础理论研究比较落后,特别是理论与实际的结合和产业化研究较为欠缺,严重影响成果转化。2015年10月,山东绿叶制药集团自主研发的新型制剂,通过FDA临床阶段审核,即将进入新药申请(New Drug Application, NDA)程序,有望成为中国第一个获得美国上市批准的“新药”。这将成为新型制剂新药走出国门的一个转折点。

1 新型制剂的发展历史

早期药物开发工作的重点是,发现一种能够作用于特定靶点的化合物,用于治疗特定的疾病,或用于缓解某些病症。但要在一个化合物中,同时解决溶解性、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,难度极大。很多化合物,因溶解度低、吸收不理想、稳定性不佳、代谢过快等原因,导致药物研发的失败。另一方面,在得到具有理想的理化性质和药理作用的化合物后,出于缩短研发流程,在化合物专利期内,为了迅速回收成本,制药厂商会推出第一代普通制剂。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,在一代产品推出后,从制剂角度,药物仍有巨大的改进空间。

1952年,史克法公司(Smith Kline & French)首次推出右旋安非他命 12 h 的缓释制剂。自此之后,到 1970 年代,缓释给药机理(如溶出、扩散、渗透和离子交换)的理解逐渐建立。利用这些机理,人们开发出的 1 天 2 次,或者 1 天 1 次的缓释口服制剂。随后,这些机理用于开发 1 天 1 次或 1 周 1 次的透皮制剂,这即是第一代新型制剂。这一代产品,着重于解决给药便利性的问题,延长给药间隔,利于患者用药。新型制剂的演进历程如表 2 所示。

表 2 新型制剂的演进历程

Table 2 Evolution route of drug delivery system

1950—1980	第一代新型制剂	利用溶出、扩散、渗透、离子交换等机理开发的缓释剂,着重于解决用药便利性的问题 口服:1天2次或1天1次 透皮:1天1次或1周1次
1980—2010	第二代新型制剂	恒速(零级)释药技术,如 OROS™、Geomatrix™ 定时、按需“精准给药”口服给药制剂,如脉冲释药系统 利用环境敏感性材料,制备的如 pH 敏感(如结肠定位)、温度敏感、磁敏释药等实现的定位和脉冲释药系统 储库型超长效释药系统 肺吸入剂 靶向纳米粒 基因给药纳米粒
2010 年以后	第三代新型制剂	克服处方限制(增加难溶性药物溶解度;增加载药量;精准控制释药动力学;纳米粒粒径、形状、表面化学、功能结构的控制;表面配体修饰;刺激敏感型给药系统等) 克服生理限制(克服血脑屏障;多肽和蛋白类药物的超长效制剂;克服口腔粘膜屏障;克服表皮屏障;精准靶向给药等)

第二代新型制剂与第一代新型制剂不同,其目的不单是延长药物作用时间,减少给药间隔,而是注重按需“精准给药”。在第二代新型制剂出现的早期,更多的研究集中于恒速(零级)释药系统的开发。当时,人们的观点是,药物释放越平稳越好。口服缓控释领域典型的技术包括 Geomatrix™、OROS™ 和 Acuforn™。如图 1 所示,片剂中间为含药层,含药层上下含一层或两层阻滞层,通过调节含药层及阻滞层的组成和比例,改变片剂的释药行为。图 2 所示为渗透泵技术,通过调整各层间药物的浓度,可以实现不同的释药行为。迄今已有 9 个新型缓控释制剂使用了 Geomatrix™ 技术(表 3),并且目前基于渗透泵技术研发成功并上市的缓控释新药有 17 个

(表 4)。

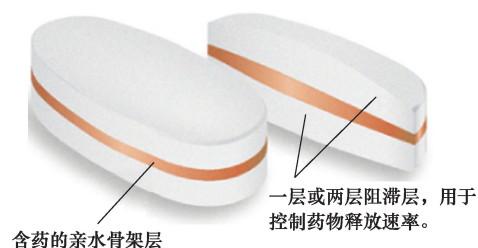


图 1 Geomatrix™ 技术产品结构
Fig. 1 Illustration of Geomatrix™ Product Structure

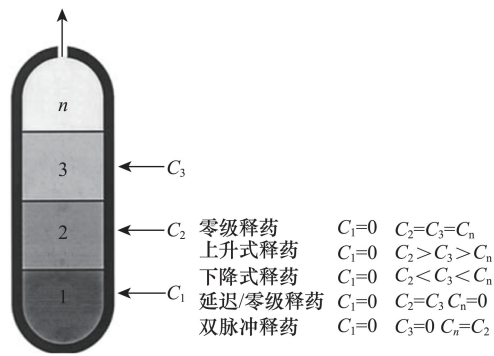


图2 OROS™渗透泵片剂结构
Fig. 2 Illustration of Structure of OROS™ Osmotic Pump Tablets

如果要制成缓释制剂,活性成份必须在小肠及结肠段均有吸收。否则缓释制剂的生物利用度将显著低于对应剂量的速释制剂。Acuform™胃滞留技术的出现,使得那些仅在小肠上段存在吸收的活性成份,也有可能制成缓释制剂。Acuform™胃滞留技术产品在进入体后,体积膨胀至12 mm以上,大于进食条件下幽门的直径。药物无法通过幽门,因而在胃内持续释药,药物经小肠上段吸收。在不降低药物生物利用度的前提下,实现药物的缓释。如表5所示,基于Acuform™胃滞留技术平台,Depomed™公司开发出多个同类产品。

第二代新型制剂的早期产品,致力于恒速释药,以达到体内平衡的血药浓度。但多年的实践和运用经验发现,由于消化道的不同肠段对药物的吸收能力并不一致,因此恒速释药并不一定能达到体内平稳的血药浓度。

表3 基于Geomatrix™新型制剂技术产品

Table 3 Marketed drug products on geomatrix™ technology

商品名	活性成份	上市厂家	适应症
Paxil CR™	帕罗西汀	GSK	抑郁
Requip® XL 24-Hour™	罗匹尼罗	GSK	帕金森氏症
Xatral® OD/ Uroxatral®	阿呋唑嗪	Sanofi-aventis	前列腺增生
Triglide®	非诺贝特酯	Sciele Pharma	脂质紊乱
Sular®	尼索地平	Sciele Pharma	高血压
Madopar DR®	左旋多巴/苄丝肼	Roche	帕金森氏症
ZYFLO™ CR	齐留通	Critical Therapeutics	哮喘
Coruno®	吗多明	Therabel	心绞痛
diclofenac-ratiopharm®uno	双氯芬酸钠	Ratiopharm	抗炎、镇痛

表4 上市的渗透泵技术产品

Table 4 Marketed drug products based on osmotic pump technology

商品名	活性成份	上市厂家	上市时间	适应症
Procardia™XL	硝苯地平	Pfizer	1989-12-06	高血压
Minipress™ XL	哌唑嗪	Pfizer	1992-01-29	高血压
Sudafed™24h	伪麻黄碱	J&J Consumer Inc	1992-12-15	过敏
Volmax™	沙丁胺醇	Muro	1992-12-23	哮喘
DynaCir™ CR	伊拉地平	GlaxoSmithKline LLC	1994-06-01	高血压
Covera-HS™	维拉帕米	GD Searle LLC	1996-02-26	高血压
Tegretol-XR™	卡马西平	Novartis	1996-03-25	高血压
Efidac™ 24	溴苯那敏, 伪麻黄碱	Alza	1996-03-29	过敏
Teczem™	地尔硫卓, 依那普利	Biovail	1996-10-04	高血压
Glucotrol XL™	格列吡嗪	Pfizer	1996-04-26	II型糖尿病
Allegra D™	非索非那定, 伪麻黄碱	Sanofi Aventis US	1997-12-24	过敏
Altoprev™	洛伐他汀	Covis Pharma Sarl	2002-06-26	高血脂
Cardura™ XL	多沙唑嗪	Pfizer	2005-12-21	良性前列腺增生
Invega™	帕潘立酮	Janssen Pharms	2006-12-19	精神分裂症
	盐酸文拉法辛	Osmotica Pharm	2008-05-20	重度抑郁
Actoplus met Xi™	二甲双胍, 吡格列酮	Takeda Pharms USA	2009-05-12	II型糖尿病
Exalgo™	盐酸氢吗啡酮	Mallinckrodt Inc	2010-03-01	镇痛
Orenitram™	曲前列环素	United Therap	2013-12-20	肺动脉高压

表5 基于Acuform™新型制剂技术产品

Table 5 Marketed products based on acuform™ technology

商品名	活性成份	上市厂家	上市时间	适应症
Nucynta® ER	他喷他多	DepomedInc	2011-08-25	疼痛
Gralise®	加巴喷丁	DepomedInc	2011-01-28	神经痛
Glumetza®	二甲双胍	SantarusInc	2005-06-03	糖尿病
Janumet® XR	西格列汀/二甲双胍	Merck Sharp Dohme	2012-02-02	糖尿病

另外,时辰生理学(chronobiology)的研究表明,胃肠道、肝脏、肾脏存在昼夜节律,影响药物在体内的吸收、代谢和排泄;内分泌系统的昼夜节律,也影响到血糖、血压、支气管、神经状态等。表6举例说明了不同疾病的时辰节律特点。制剂研究人员认识到,缓慢或恒速释药对许多疾病来说,并不科学合理。时辰药理学与药剂学的结合,促成了时辰药剂学(chronopharmaceutics)产生,促进了能精准控制释药时间

(Time-specific)的脉冲释药技术的发展^[2]。脉冲释药技术产品是由外部因素(如pH值、温度、化学、电刺激、磁刺激)或剂型自身的溶蚀、溶解,触发药物释放^[3]。脉冲释药技术产品,在不影响患者正常起居的前提下,在需要起效的时候,及时产生药物作用。同时,减少了非必要的药物暴露,降低毒副作用。表7列举了5个FDA批准的脉冲释药技术产品。

表6 不同疾病的时辰节律

Table 6 Examples of established circadian rhythms of diseases

疾病	时辰节律特点
支气管哮喘	在夜间,哮喘病人症状加剧、气道阻力增加
过敏性鼻炎	过敏性鼻炎的症状在早餐前和上午更加明显
凝血障碍	在清晨,血小板聚集减小,纤维蛋白溶解活性增加,出血风险增加
心肌梗死	心肌梗死和心脏骤停在早晨至中午时段发生频率更高
风湿性关节炎	在晨起时,患病关节容易出现僵硬
睡眠紊乱	睡眠呈现复杂的节律和时段。正常睡眠节律的打破,导致睡眠紊乱,如早醒、延迟睡眠期综合症

表7 FDA批准的脉冲释药技术产品

Table 7 Drug products of FDA approved based on oral pulsatile delivery systems

商品名	活性成份	上市时间	使用的技术	上市厂家	适应症
Covera® HS	维拉帕米	1996-02-26	OROS™	GD Searle LLC	高血压/晨起高血压
Concerta®	哌醋甲酯	2000-08-01	OROS™	Janssen Pharms	小儿多动症
Innopran® XL	普奈洛尔,维拉帕米	2003-03-12	Diffucaps™	GlaxoSmithKline LLC	高血压
Rayos®	强的松	2012-07-26	Geolock™	Horizon	抗炎/晨僵

经口服用的药物,在胃肠道的滞留时间约24 h。这决定口服给药系统有效给药时间不可能超过24 h。但对于长效储库型制剂,有效给药时间可以长达数月。长效储库型制剂适合于小剂量,但需要频繁注射给药,或口服给药顺应性较差的药物。自从长效储库型制剂技术出现以来,已有数十个以该技术开发的产品上市,例如,基于微球技术和原位凝胶技术的亮丙瑞林长效制剂Lupron™ Depot和Eligard™,高舍瑞林植入剂Zoladex™,帕利哌酮长效注射剂Risperdal Consta™,阿立哌唑长效注射剂AbilifyMaintenaKit™。

对于口服药物,存在有效给药时间不能超过24 h的难

题。Robert Langer团队开发出一种可以粘附于消化道的双层片Janus^[4],其一面为高分子聚合物,一旦遇湿即可紧贴于消化道粘膜壁;另一面通过特殊处理的醋酸纤维素,使之有效排斥与消化道中食糜和体液的接触,从而大大延长其在消化道的停留时间。

2010年以后,第三代新型制剂的轮廓逐渐清晰。第三代新型制剂在克服处方限制(增加难溶性药物溶解度;增加载药量;精准控制释药动力学;纳米粒粒径、形状、表面化学、功能结构的控制;表面配体修饰;刺激敏感型给药系统等)和生理限制(克服血脑屏障;多肽和蛋白类药物的超长效制剂;克

服口腔粘膜屏障;克服表皮屏障;精准靶向给药等)方面,超过第二代产品^[17]。

第三代新型制剂更为精密复杂,要实现上述目标,需要材料科学、生物学、机电等多个学科的协同支持。三维(3D)打印技术是一种实体自由形状制造技术(solid freeform fabrication, SFF),以层积的方式制造出各种形状。3D打印技术可以处理各种材料,包括金属、水泥等,可以制造出现有技术很难实现的组件,是一种通用性较强的制造技术^[18,19]。3D打印技术在制造行业的兴起,也影响到新型制剂的制造形态。利用3D打印技术,可以根据需要,制造出目前技术难以实现、具有复杂结构的新型制剂产品。2015年7月31日,FDA批准了首个采用ZipDose™3D打印技术平台制造的新型制剂产品Spritam™。由于该产品内部具有多孔结构以及比市售产品更迅速的溶解速率,满足了癫痫发作患者的临床需求。随着第三代新型制剂技术的发展,给药更便利、更高效满足患者多样化的临床需求,以新型制剂产品将会涌现。

2 新型制剂产品的现状

随着经济与科技的发展与人民的生活水平不断的提高,对健康问题越来越关心。在此时代背景下,药物制剂新技术的发展与药物新型制剂成为了当前居民与社会各界普遍关注的问题^[20]。药物新型制剂和新技术的引入可以有效地改善普通药物制剂中的缺点,提高普通药物制剂的安全性、有效性和稳定性^[21]。药物研发进入制剂创新时代,新型药物递送系统(drug delivery system, DDS)已成为新药研发热点。中国医药产业的持续、健康发展需要新化合物实体与新制剂产品两个支柱共同支撑^[22]。

2.1 美国新型制剂产品的现状

2.1.1 美国近年新型制剂产品的获批情况

查阅FDA数据库可以发现,在2004—2013年,共批准了912个参比药,其中新型制剂药物有352个,占总数的38.60%,在新药中所占比例最大。2004—2013年FDA批准的新药情况如图3所示。

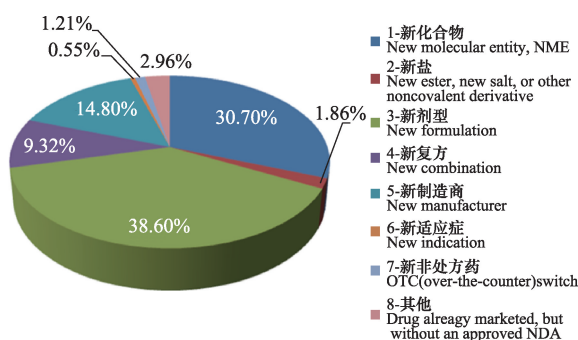


图3 2004—2013年FDA批准的新药情况
Fig. 3 Categories of FDA Approved Drug in Recently Decade

在上述分析数据的基础上,再将38.60%的新型制剂药物单独列出,进一步按给药途径进行分类,如图4所示。2004—2013年FDA批准的新型制剂药物,有口服给药、注射给药、外用给药、肺部给药、舌下给药等多个给药系统。与其他7种给药途径相比,口服给药系统所占的比例最大,为46.61%。在新型制剂药物中,口服给药途径的药物共有165个。

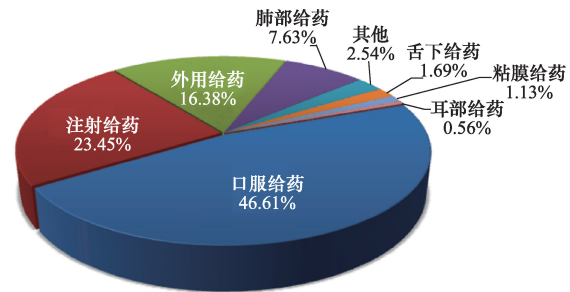


图4 2004—2013年FDA批准的新型制剂药物的给药途径
Fig. 4 Delivery Routes of FDA Approved Drug in Recently Decade

通过对165个口服给药途径的新型制剂类的药物进行深入分析,如图5所示,在所有口服给药剂型中,58个缓控释制剂占比最大,为35.15%。口服缓控释制剂是热门的剂型创新方向。

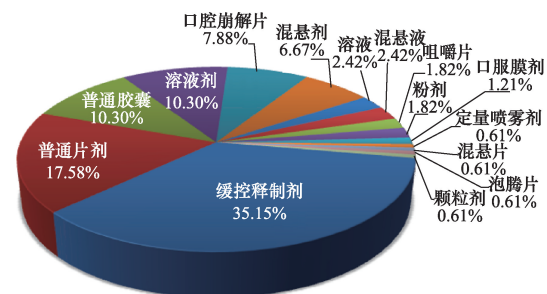


图5 165个口服给药的药物中各剂型情况
Fig. 5 Dosage Forms of 165 FDA Approved Oral Drug Products in Recently Decade

2004—2013年FDA批准的缓控释制剂的适应症情况如图6所示,58个口服缓控释制剂技术分析如图7所示,可以看出,治疗中枢神经系统疾病的药物最多,占50%;其次为治疗胃肠道疾病的药物,占16%。这些口服缓控释制剂主要采用了5种技术,其中骨架片和多颗粒技术应用最多。但现在疗效较优、市场价值较大、产品市场寿命较长的还是以那些技术含量较高、仿制困难的渗透片、多层片等小众技术为主。因此,像越洋医药这样拥有自主开发的平台技术就显得尤为重要。这些控制释放效果优良的专利技术能够满足一些还未满足的临床需求,且副作用更小,患者顺应性更好。

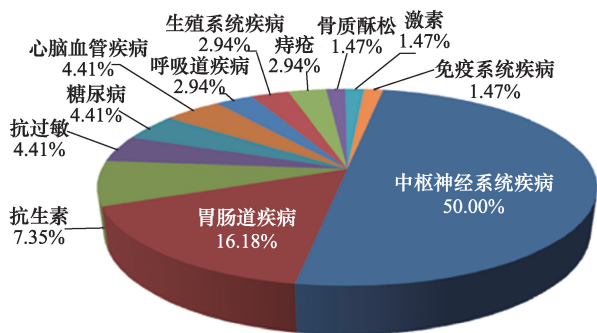


图6 2004—2013年FDA批准的缓控释制剂的适应症情况
Fig. 6 Different Indications of FDA Approved Drug in Recently Decade

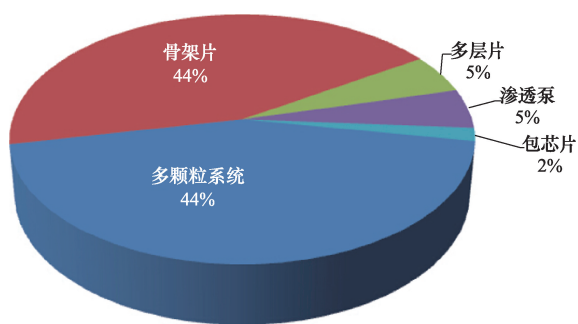


图7 58个口服缓控释制剂技术分析
Fig. 7 DDS Technologies of 58 FDA Approved Oral Drug Product

通过对FDA数据库中的审批药物的具体分析可知,口服缓控释制剂是目前较为热门的研究方向。除此之外,也可以从近几年美国市场上药品的销售情况,看出新型制剂产品正一路走高。根据Drugs.com网站(www.drugs.com)上列出的每年销售额前100名药物的数据,对这些在美国畅销的药品进行具体的分析。据Thomson Reuters Cortellis Regulatory Intelligence, IDRAC 136082数据,2002—2015年505(b)(1)和505(b)(2)获批进展及趋势见图8。

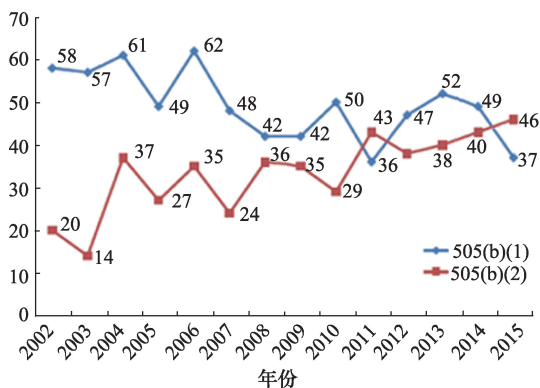


图8 2002—2015年505(b)(1)和505(b)(2)申报趋势
Fig. 8 Trend of FDA Approvals for 505(b)(1) or 505(b)(2) in 2002—2015

2.1.2 美国近年缓控释制剂产品的市场销售情况

如图9所示,2004—2013年排名前10名的药物中,缓控释制剂数量较为稳定,一般占有2~3个名额;排名前5名的药物中,缓控释制剂基本也能占2个名额。从数量上来看,缓控释制剂的销售情况相对比较理想。表8列出了在美国上市的缓控释产品2012—2013年销售排名情况。

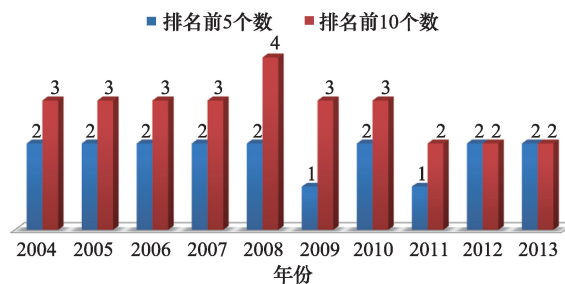


图9 2004—2013年TOP100中缓控释制剂的排名情况
Fig. 9 Number of Products using Modified-Release Technology among TOP 100 Sales

TOP100排名前5中的缓控释制剂销售额在2013年超过了100亿美元,而且缓控释重磅炸弹级药物销售总额基本稳定。另外,2004—2013年来缓控释制剂销售额整体呈上升趋势。因此,缓控释制剂具有广阔的市场前景。

综上所述,新型制剂产品,尤其是口服缓控释制剂产品,在FDA获批数量较多,同时在美国的药品销售市场也占据了较为重要的地位。

2.2 中国新型制剂产品的现状

表9所示为2009—2015年在旧的分类系统下中国新型制剂批准情况。数据以受理号计,受理号系申请人提出的一件申请事项的编号。各申请企业的原料药、制剂、制剂不同规格分别予以编号。在旧的注册管理办法中,虽然根据中国是否已上市情况,把药物改剂型分别归于3.1类和5类,且均属于改良型新药(新药2类),但在审评排队时,还是归在了仿制药的序列中。从表9的统计情况可以看出,最终的审评报告这两类药品也是全部被统计在改剂型药物中,而不能清晰地分辨出哪些属于“国内外均未上市”的新品种,哪些属于“国外已上市但国内还未上市”的仿制品种。

新的注册法规,把化学药品注册分成5类,分别是1类的“境内外均未上市的创新药”、2类的“境内外均未上市的改良型新药”、3类的“仿制境外上市但境内未上市原研药品的药品”、4类的“仿制境内已上市原研药品的药品”和5类的“境外上市的药品申请在境内上市”。2类又被细分为4个不同的注册分类,其中的2.2类“含有已知活性成份的新剂型(包括新的给药系统)、新处方工艺、新给药途径,且具有明显临床优势的制剂”中就包涵了药物改剂型的情况,已明确把国内外均未上市的改剂型药物归为改良型新药(新药2类),并且同时拥有4年的新药监测期(1类创新药拥有5年新药监测期,

仅少1年)。同时,国务院会议正式将新型制剂,提高到与原研药、首仿药、中药以及高端医疗器械研发创新同等高度。

可以预见,今后中国必将具有更多真正意义上的新型制剂产品问世。

表8 在美上市缓控释产品2012—2013年销售排名

Table 8 Rank of sale of FDA approved product based on modified-release technology in 2012-2013

产品名称	2012		2013	
	销售排名	销售额(亿美元)	销售排名	销售额(亿美元)
Nexium 埃索美拉唑肠溶胶囊	1	56.39	2	59.75
Cymbalta 盐酸度洛西汀肠溶胶囊	5	44.73	5	50.83
OxyContin 盐酸羟考酮控释片剂	14	26.95	18	24.63
methylphenidate 盐酸右哌甲酯缓释胶囊	38	14.31	34	13.84
Seroquel XR 富马酸喹硫平缓释片	48	11.20	40	11.84
Aciphex 雷贝拉唑钠肠溶片	77	8.28	43	11.14
acetaminophen/hydrocodone 对乙酰氨基酚/可待因	75	8.50	53	10.16
Niaspan 烟酸控释制剂	59	10.37	81	7.81
amphetamine/dextroamphetamine 苯丙胺/右旋安非他命缓释胶囊	50	10.91	56	9.98
budesonide MMX 布地奈德缓释片	69	9.02	57	9.97
metoprolol 酒石酸美托洛尔缓释片	65	9.73	69	9.00
Dexilant 右兰索拉唑肠溶胶囊	84	7.58	68	8.93
modafinil 莫达非尼缓释片	88	7.33	94	7.28
Adderall XR 苯丙胺/右旋安非他命缓释胶囊	74	8.55	87	7.43

表9 2009—2015年中国药品批准情况(旧的分类系统)

Table 9 Statistics of approved drug products by CFDA in 2009-2015 (categorized under old classification system)

注册年份	批准境内生产				批准进口上市	总计	
	新药/1.1类	改剂型/5类	仿制药/6类	小计			
2009	175	2	17	356	548	100	648
2010	103	0	51	640	794	95	889
2011	103	10	35	431	569	68	637
2012	103	2	13	336	452	80	532
2013	91	4	22	187	300	74	374
2014	128	10	26	256	410	68	478
2015	59	1	10	157	226	42	268

3 新型制剂的重要意义

新型制剂新药首先解决的是还未满足的临床需求,如降低药物副作用、改变药物释放方式(定时、定向、定位)、降低服药次数,使得患者的顺应性更好。同时,对于医药企业来说,新型制剂新药的开发投资少、周期短、成功率高,是投资的好方向。

目前,大型跨国制药公司在加大对NCE新药开发的同时,也开始把注意力转向对已有产品的新型制剂新药开发,

以产生二代、三代产品。药物研发进入了制剂创新的时代,新型制剂新药已成为药物创新的前沿,推动着全球医药产业的发展。对中国来说,想要将自主研发的新药打入国际市场,除了重视NCE新药的开发外,也需要顺应潮流,注重新型制剂新药的开发和产业化。

由此可见,新型制剂新药对患者、企业和国家都有着非常重要的意义。

3.1 新型制剂对患者的意义

药物需要达到病灶部位,才能发挥疗效,传统制剂只能将药物非选择地分布到全身,且不能维持有效治疗浓度,因此往往用药剂量高,副作用大,疗效差。而新型药物递送系统则能使药物直达病灶部位,可实现定时、定位、定速、靶向给药。

新型药物递送系统的优势在于:

1) 能够维持稳定有效的治疗作用。例如,缓释制剂可以通过控制药物的释放速率,大大减少血药浓度波动的情况,使人体获得平稳的有效治疗血药浓度,保证药物的治疗效果,使疗效与剂量最佳化。如图 10 所示,Procardia XL 比 Procardia 的体内血药浓度更平稳(出处:FDA 官网)。

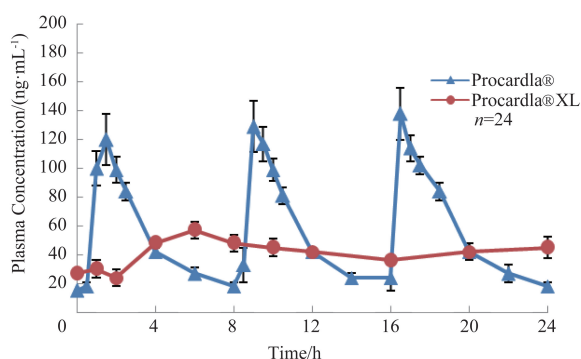


图 10 硝苯地平缓释片与普通片的体内血药浓度曲线
Fig. 10 Steady-state plasma profiles of immediate-release nifedipine (three times a day) and procardia XL on day 5

2) 降低药物对胃肠道的刺激。普通制剂口服后在胃肠道中迅速崩解溶出,对胃肠道产生较大的刺激作用,若制成缓释制剂则可降低药物溶出过快所造成的对胃肠道的刺激。阿司匹林缓释片,可很大程度缓解其对胃肠道黏膜的刺激性。

3) 吸收完全,提高药物疗效。普通药物制剂血药浓度处于“波谷”时很可能低于治疗浓度而不能发挥疗效。缓释制剂在一定程度上避免了“峰谷现象”,且与普通制剂相比,药物缓释制剂在吸收部位滞留的时间较长,吸收较为完全,因此具有较高的生物利用度,从而起到增加药物疗效的作用。

4) 适于儿童及吞咽困难的老年患者。例如,口服液体缓释给药系统将大剂量药物制成液体制剂,可根据个体对剂量的不同需求进行分剂量,其在胃肠道分布面积大,吸收快。释药系统以多单位颗粒剂型给药,体内行为很少受胃排空速率的影响。

5) 靶向药物递送载体如脂质体、微囊、微球、微乳、纳米囊、纳米球等,可将药物浓集于病灶部位,而非靶组织没有或几乎没有作用,实现靶向治疗,从而提高疗效,降低毒性,提高患者用药的顺应性。

6) 时辰药理学研究表明,对于有节律性变化的疾病,可依据生物节律调整给药剂量和频率,达到更好的治疗效果。

7) 可改善生物技术药物给药途径。生物技术药物具有性质不稳定、对酶敏感、不易穿透胃肠黏膜等缺点,故目前仍主要是注射给药。而非注射给药途径,如经口鼻黏膜、口服、经直肠、透皮和肺部给药等,不仅有利于改善药物的疗效和患者的依从性,也有利于开拓此类药物的新用途和新市场^[25]。

3.2 新型制剂对企业的意义

在当今的药物发展水平上,要发现更好的安全、有效的 NCE 新药,已经非常困难,不仅成本越来越高,周期越来越长,而且成功率越来越小,风险也越来越大。即使是世界级大型制药公司现今也不能完全依靠 NCE 新药创新支撑其发展,而是纷纷把注意力转向对已有化学药物新型制剂的开发上。这不仅是由于一个新型制剂新药的平均投资和开发周期要比 NCE 新药小和短得多,而且风险大大减少;更重要的是,很多已有的化学药或生物药由于溶解度低、稳定性差、毒性大、递送困难等缺点,在临床上不能发挥最佳疗效,而通过药剂学手段,按照不同的治疗目的,就能制备出适合临床的各种药物递送系统,满足医患双方的需要。

与 NCE 新药研发相比,新型制剂新药的开发蕴藏着巨大的商业价值,更重要的是,新型制剂新药不仅能够减少药品不良反应、增加适应证、改善药物疗效、增强用药安全性、提高患者用药的顺应性等,在其产品附加值上也更能形成核心竞争力以提高市场份额。同时,新颖的给药技术能保护产品开发商在专利即将期满时延长产品独占权,抓住市场时机。新型 DDS 可以在相当大的程度上改善药物的理化性质和体内外行为,极大地提高药物的内在品质,延长 NCE 的生命周期,重要的释药系统实际上不亚于产生一个新 NCE。

3.3 新型制剂对国家的意义

2016年5月30日全国科技创新大会上,习近平指出:“当今世界,科技创新已经成为提高综合国力的关键支撑,成为社会生产方式和生活方式变革进步的强大引领,谁牵住了科技创新这个牛鼻子,谁走好了科技创新这步先手棋,谁就能占领先机、赢得优势。”习近平强调:“创新战略竞争在综合国力竞争中的地位日益重要。科技创新,就像撬动地球的杠杆,总能创造令人意想不到的奇迹。当代科技发展历程充分证明了这个过程。”当代国际竞争实质上是一场以科技创新和技术进步为核心的竞争。在这场史无前例的国际竞争中,为了从根本上提升本国的综合国力,增强发展后劲与竞争实力,不少国家都不约而同地选择了科技创新这一最佳途径,并由此掀起了一场汹涌澎湃的国际科技创新竞赛。(来自中国网,2016-06-05)中国医药行业步入国际市场亦是需要创新。

加大对新型制剂新药的支持与投入,增强我国新药在国际上的竞争力,从而推开国际市场的大门。另外,新型制剂新药的开发具有投入少、时间短、成功率高、附加值高、更环保、可延长新药生命周期等优势,也符合中国医药产业发展

的需要。

医药产业的发展需要长远战略与阶段性目标相结合的发展模式,NCE新药的开发作为国家创新战略的重要支撑领域,必须予以高度重视和投入;新型制剂创新作为现阶段性发展计划,能够更迅速地形成产业优势,能够更快、更强地支撑我国医药行业的迅速发展,在短期内成为医药产业的重要推手,远期可成为NCE新药的应用平台,形成我国制药企业参与国际市场角逐的核心竞争力。

4 新型制剂创新的途径

各大院校、科研院所及中国最近涌现的制剂技术公司,

有许多能够造福社会,有商业化前景,但处于早期阶段的新型制剂技术。事实上,国外成熟的新型制剂技术,早期也多来自于各科研院所。如果能将这些新型制剂技术,成功应用于新型制剂产品,可以改进现有药物的用药顺应性,改善治疗方案,减毒增效,提高患者的用药质量,同时也给企业带来巨大的收益。但要实现上述目标,将一个剂型创新理念转化为一款成功的新型制剂产品,仍任重道远。中间需要经历:构想剂型创新设想、体外研究、体内概念验证、专利申请、新型制剂产品开发、临床研究和产品商业化(表10)。任何一个环节出问题,都有可能导致上市的失败。

表 10 剂型创新阶段及各阶段的任务和挑战

Table 10 Tasks and challenges in different stages of innovation of modified-release drugs

剂型创新的阶段	各阶段的任务	各阶段的挑战
寻找临床未满足需求,构想新型制剂理念	了解各适应症的主流治疗方案,寻找当前治疗方案中未被市场满足的临床需求;根据临床需求,寻找或建立适合的新型制剂技术平台	有哪些是临床急需、但未被满足的临床需求;当前新型制剂技术,能否解决这部分未被满足的临床需求
体外研究	通过体外研究,验证设想和假设	体外试验能否达到预期
概念验证	验证制剂技术在体内的效果	制剂技术在体内是否能够达到效果
专利申请	设定专利保护策略,构建专利保护网	申请专利恰当时机;专利申请后,技术是否能快速商业化
新型制剂产品的开发	寻找新型制剂产品开发的资金支持;新型制剂技术产品的工业化生产	创新技术产品是否有足够的商业化前景;产品是否可放大、可生产
临床研究	建立人体上的有效性和安全性	如何寻找到能够支持整个临床阶段费用的资金;临床对照药选择是否合适;临床终点是否合理
新型制剂产品商业化	临床推广,使患者和临床医生接受新型制剂产品	新型制剂产品的费用是否在患者的承受范围内;患者和临床医生是否认可新型制剂产品

4.1 寻找临床未满足需求及构想新型制剂理念

无论是NCE新药开发,或新型制剂新药创新,满足患者的临床需求,都是新药开发的终极目标。新型制剂新药如果仅被当作商业策略,而不考虑患者的临床需求,新型制剂产品不可能得到监管机构和市场的认可。目前的新型制剂新药研究应该以满足临床未满足的临床需求为目标,能显著增加药物疗效、降低毒副作用、改善患者用药质量。

医护人员工作在医疗一线,与患者沟通密切,有着丰富的临床经验,熟知各类疾病的用药现状,了解当前治疗方案的不足。同时,医护人员也是新型制剂新药的终端用户,新型制剂需要与现有方案配合,获得一线医护人员和患者的认可,才能实现新型制剂产品的开发目标。新型制剂新药研究单位或生产企业,应与医护人员保持密切的沟通与联系,寻找临床上未满足的需求。

如何结合现有制剂技术或自有技术平台,解决临床未被满足的临床需求,是新型制剂新药的研究重点。首先,应基

于药物理化及生物学性质,设立新型制剂需要达到的目标,选择适合的制剂技术或技术平台,构想新型制剂解决思路。之后,列出解决新型制剂新药在药物方面(溶解性、稳定性、体内吸收等)、剂型方面(技术可行性、工艺可放大、生产成本)、临床方面(试验费用、受试者招募、临床终点、临床优势)、法规方面(获批前景)的挑战,对思路进行初步的可行性评估。对其中具有初步可行性的新型制剂思路,继续推进开发。

4.2 专利技术平台开发及专利布局

新型制剂新药在完成体外研究和体内概念验证后,需要制定专利保护策略,申请相关专利。专利保护,是保护企业研发积极性,回收前期开发成本的重要保障。与NCE的专利不同,目前新型制剂新药专利对产品的保护较弱,因此需要仔细制定专利保护策略,纺织专利保护网。

拥有专利保护的新型制剂新药技术平台,是新型制剂产品开发的基础。在美国,新型制剂的创新主体是众多拥有专

利技术平台的特色技术公司。这些特色技术公司,通过严密的专利保护网,对自有技术进行保护。通过这些技术专利,限制其他厂家对新型制剂新药技术的使用,获取对新型制剂新药技术使用的收益。中国新型制剂新药企业,应紧跟新型制剂发展趋势,布局自有的专利新型制剂新药技术平台。以自有专利制剂技术,获取技术使用或产品开发收益。使中国制药企业,完成由原料药,向制剂产品,向新型制剂新药技术平台,获取收益的转变。

4.3 多专业多领域合作制剂创新

制剂是一门涉及多个学科、多个领域的应用科学。制剂创新,涉及到辅料的创新、制剂生产技术和工艺的创新、治疗方案创新,需要医学、化学、材料科学、机械电子等各个学科的协同。第三代新型制剂目标的实现,有赖于上述专业的发展。同时,新型制剂的开发,又是涉及政府药品监管部门、医保支付部门、科研院所、医院、企业、资本多个实体,需要政府的政策引导、医保支付倾斜、医院的参与、科研院所和企业

的创新,以及资本的大力支持下才能完成。与其他领域的创新类似,制剂创新是国家创新力和创新环境的体现。

5 建议

1) 基于新型制剂的临床价值,给予临床急需的新型制剂产品加速审评审批通道。新型制剂产品一般是针对已经上市速释产品的不足,利用新型制剂技术,进行药物的改良。在新型制剂申报时,药物一般已经具有多年的临床应用经验,安全性与有效性数据相比NCE全新化合物更为充分。因此,新型制剂在安全性和有效性方面的风险更低。以美国为例,以505(b)(2)路径申报的产品,获批的速度一般快于505(b)(1)路径申报产品(表11,数据来源于Thomson Reuters数据库)。因此,中国可以参考国外成熟经验,对临床急需的新型制剂产品开辟绿色通道,加快新型制剂产品的上市速度。

表11 美国以505(b)(2)路径申报的部分产品信息

Table 11 Some information of drug products filed under 505(b)(2) pathway in US

活性成份	剂型	给药途径	适应症	批准时间	获批所需时间/d
多西他赛	针剂	静脉给药	肿瘤	2011-06-29	286
阿加曲班	针剂	静脉给药	抗凝血	2011-05-09	391
盐酸托泊替康	针剂	静脉给药	肿瘤	2011-02-25	394
氨氯地平/阿利吉仑/氢氯噻嗪	片剂	口服	高血压	2010-12-21	299
氨氯地平/阿利吉仑	片剂	口服	高血压	2010-11-26	302
酮洛芬	口溶膜	口腔给药	疼痛	2009-11-25	306
氨氯地平/缬沙坦/氢氯噻嗪	片剂	口服	高血压	2009-04-30	304
促皮质素	针剂	静脉给药	诊断试剂	2008-02-21	748
双氯芬酸钠	凝胶	透皮	疼痛	2007-04-16	302
氨氯地平/缬沙坦	片剂	口服	高血压	2007-06-20	483
唑来膦酸	针剂	静脉给药	高钙血症	2007-04-16	937
促生长激素	粉针	皮下注射	激素紊乱	2006-05-30	1035
麦考酚酸	片剂	口服	免疫抑制	2004-02-27	303
富马酸氯马斯汀	片剂	口服	抗过敏	2001-03-01	511
雌二醇	贴剂	透皮	激素紊乱	2000-08-16	302

2) 鼓励中国新型制剂新药产品进入国际市场,认可新型制剂新药国外临床数据。鼓励中国新型制剂产品进入国际市场,尤其是发达国家的市场,加入国际剂型创新竞争。对于在国外已经获得的新型制剂产品的临床有效性和安全性数据,基于科学的原则,给予一定的认可。简化此类新型制剂产品在中国的申报流程,降低企业的开发和申报成本。促进中国新型制剂产品“走出去”。建议国家相关部门,制定出鼓励新型制剂产品产业化以及走向国际市场的扶持政策。

综上所述,NCE新药与新剂型新药都需要国家大力扶

持,两者应该并驾齐驱。基于目前中国医药产业的发展现状和研发投入不足的情况,在冲击国际认可的新药(NDA)方面,新型制剂新药应当担任更为重要的角色。国家应当加大支持新型制剂新药的力度,使其能够真正作为国家新药创新的新路径,早日实现中国创新药进入国际市场的突破。

参考文献(References)

- [1] 刘昌孝. 创新释药技术, 引领高端制剂发展[J]. 科技导报, 2011, 29(27): 3.

- [2] Mandal A S, Biswas N, Karim K M, et al. Drug delivery system based on chronobiology—A review[J]. *Journal of Controlled Release*, 2010, 147: 314–325.
- [3] Maroni A, Zema L, Del Curto M D, et al. Oral pulsatile delivery: Rationale and chronopharmaceutical formulations[J]. *International Journal of Pharmaceutics*. 2010, 398: 1–8.
- [4] Lee Y L, Zhang S, Lin J, et al. A janus mucoadhesive and omniphobic device for gastrointestinal retention[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2016, 5(17): 745–862.
- [5] Gonçalves L M, Maestrelli F, DiCesareManelli L, et al. Development of solid lipid nanoparticles as carriers for improving oral bioavailability of glibenclamide[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2016, 102: 41–50.
- [6] Muñoz de Escalona M, Sández-Fernández E, Prados J C, et al. Magnetic solid lipid nanoparticles in hyperthermia against colon cancer[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 506: 11–19.
- [7] You J, Wang Z, Du Y, et al. Specific tumor delivery of paclitaxel using glycolipid-like polymer micelles containing gold nanospheres[J]. *Biomaterial*, 2013, 34: 4510–4519.
- [8] Du Y Z, Wang L, Yuan H, et al. Linoleic acid-grafted chitosan oligosaccharide micelles for intracellular drug delivery and reverse drug resistance of tumor cells[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2011, 48: 215–222.
- [9] Franiak-Pietryga I, Maciejewski H, Ostrowska K, et al. Dendrimer-based nanoparticles for potential personalized therapy in chronic lymphocytic leukemia: Targeting the BCR-signaling pathway[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2016, 88: 156–161.
- [10] You J, Wang Z, Du Y, et al. Specific tumor delivery of paclitaxel using glycolipid-like polymer micelles containing gold nanospheres[J]. *Biomaterial*, 2013, 34: 4510–4519.
- [11] Mittal A, Chitkara D, Behrman S W, et al. Efficacy of gemcitabine conjugated and miRNA-205 complexed micelles for treatment of advanced pancreatic cancer[J]. *Biomaterials*, 2014, 35: 7077–7087.
- [12] Zhang L, Lu J, Jin Y, et al. Folate-conjugated beta-cyclodextrin-based polymeric micelles with enhanced doxorubicin antitumor efficacy [J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, 122: 260–269.
- [13] Chen H, Zhang T, Zhou Z, et al. Enhanced uptake and cytotoxicity of folate-conjugated mitoxantrone-loaded micelles via receptor up-regulation by dexamethasone[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 448: 142–149.
- [14] Nam K, Nam H Y, Kim P H, et al. Paclitaxel-conjugated PEG and arginine-grafted bioreducible poly (disulfide amine) micelles for co-delivery of drug and gene[J]. *Biomaterials*, 2012, 33: 8122–8130.
- [15] Shaat H, Mostafa A, Moustafa M, et al. Modified gold nanoparticles for intracellular delivery of anti-liver cancer siRNA[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 504: 125–133.
- [16] Shukla R S, Jain A, Zhao Z, et al. Intracellular trafficking and exocytosis of a multi-component siRNA nanocomplex[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2016, 12: 1323–1334.
- [17] Brambilla D, Luciani P, Leroux J C. Breakthrough discoveries in drug delivery technologies: The next 30 years[J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 190: 9–14.
- [18] Rowe C W, Katstra W E, Palazzolo R D, et al. Multimechanism oral dosage forms fabricated by three dimensional printing™[J]. *Journal of Controlled Release*, 2000, 66: 11–17.
- [19] Katstra W E, Palazzolo R D, Rowe C W, et al. Oral dosage forms fabricated by Three Dimensional Printing™[J]. *Journal of Controlled Release*, 2000, 66: 1–9.
- [20] 任瑾, 杜倩, 艾凤伟, 等. 药物新剂型与新技术在中药制剂中的应用开发[J]. *中成药*, 2015, 37(2): 392–396.
- [21] 梅兴国. 把握创新制剂推动我国药业发展新机遇[J]. *国际药学研究杂志*, 2010, 37(2): 89–91.
- [22] 张强. 药物制剂研究开发现状与未来发展趋势[J]. *全球药讯*, 2013 (1): 11–15.
- [23] 魏际刚. 中国医药体制改革与发展[N]. *医药经济报*, 2010(A08).
- [24] 刘兰茹, 刘佳明. 新药研发中的风险控制[J]. *中国卫生经济*, 2007, 26(8): 724.
- [25] 周建平. 现代药物制剂技术研究进展[J]. *中国兽药杂志*, 2009, 43 (10): 2033.

New drug products development and innovation by oral controlled release technologies

WEN Xiaoguang, XI Fengde, LU Ping, ZHANG Chenliang, YUAN Juyong

Taizhou Overseas Pharmaceuticals, Ltd., Taizhou 225300, China

Abstract CFDA has recently announced new classification guidance for drug product application. Under this new guidance, drug product with modified dosage regimen, dosage forms etc. (second generation products) are defined as new drugs. Comparing with first generation NCE based drug products, these second generation tend to have less adverse effect, longer effective time and better patient compliance. Although Chinese companies have launched quite few NCE based drug products domestically no NDA product has gained approval from FDA. Developing products with modified dosage regimen, dosage forms etc. could be an alternative way for innovative drug products to be recognized internationally because these types of product development will have less financial requirement, higher success rate and shorter development time. Using solid oral modified release products as examples, this article has reviewed a variety of modified release technologies and their application in product development. Sales data are used to show the importance of these products. It has also indicated different aspects and considerations to develop modified release products.

Keywords new formulations; new drug products; modified release technologies; new drug category 2

(责任编辑 韩星明)