

沙库巴曲缬沙坦钠片仿制药药学研究探讨

Discussion on the pharmaceutical research of generic drugs of sacubitril valsartan sodium tablets

韩云川, 徐晓宏, 李 飞

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)HAN Yun - chuan, XU Xiao - hong,
LI Fei(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

摘要:沙库巴曲缬沙坦钠片是一种新型超分子共晶药物,兼具血管紧张素受体阻断药和脑啡肽酶抑制双重作用,在心力衰竭、高血压、维持体内水钠平衡及保护靶器官等方面显示出广阔的应用前景,是近些年心血管治疗药物的重大突破,国内临床上用于射血分数降低的慢性心力衰竭成年患者和原发性高血压的治疗。近年来,药物共晶作为晶型药物研究热点,而沙库巴曲缬沙坦钠片作为已上市共晶药物备受行业关注。本文通过相关文献调研,概述沙库巴曲缬沙坦钠共晶药物特性、国内外制剂批准上市情况,并对制剂的药学研究进行探讨,以期为仿制药研究开发提供一定参考。

关键词:沙库巴曲缬沙坦钠;共晶药物;仿制药;药学研究**DOI:**10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.028**中图分类号:**R972 **文献标志码:**C**文章编号:**1001-6821(2025)02-0290-06

Abstract: Sacubitril valsartan sodium tablets are a novel supramolecular co-crystal drug that combines the dual effects of angiotensin receptor blockade and neprilysin inhibitor. It has shown broad application prospects in heart failure, hypertension, maintaining water sodium balance in the body, and protecting target organs, etc. It is a major breakthrough in cardiovascular treatment drugs in recent years. It is clinically used in China for chronic heart failure in adult patients with reduced ejection fraction and primary hypertension. In recent years, pharmaceutical co-crystals has become a hot topic in the research of crystalline drugs, and sacubitril valsartan sodium tablets, as a marketed co-crystal drug, have attracted industry attention. This article summarizes the characteristics of sacubitril valsartan sodium co-crystal drug, the application and approval cases through relevant literature investigation, and discusses pharmaceutical research of the formulation, in order to provide some references for the research and development of generic drugs.

Key words: sacubitril valsartan sodium; pharmaceutical co-crystals; generic drug; drug research

作者简介:韩云川(1990-),男,主管药师,主要从事化学药品技术审评工作

通信作者:李飞,副主任药师

Tel: (010)80996355

E-mail: lifei@cde.org.cn

沙库巴曲缬沙坦钠片是一种新型超分子共晶药物,兼具血管紧张素受体阻断药(angiotensin receptor blockade, ARB)和脑啡肽酶(neprilysin, NEP)抑制双重作用,加强了对神经内分泌系统的保护,从而起到扩张血管、降低血压、抑制心肌肥厚和纤维化、抑制水钠潴留、保护靶器官的作用^[1]。口服给药后,沙库巴曲缬沙坦钠片可在体

内释放出 ARB 缬沙坦和 NEP 抑制药的前体药物沙库巴曲,沙库巴曲可进一步代谢为活性 NEP 抑制药去乙酰沙库巴曲(sacubitrilat, LBQ657),国内临床上用于射血分数降低的慢性心力衰竭成年患者和原发性高血压的治疗^[2-3]。近些年,药物共晶作为晶型药物研究热点,而沙库巴曲缬沙坦钠片作为已上市共晶药物备受行业关注。本文通过相关文献调研,概述沙库巴曲缬沙坦钠共晶药物特性、国内外制剂批准上市情况,并对制剂的药学研究进行探讨,以期仿制药研究开发提供参考。

1 沙库巴曲缬沙坦钠共晶药物特性

药物共晶技术可改善药物的理化性质,如熔点、稳定性、溶解度、吸湿性、可压性、渗透性和生物利用度等,从而改善药物性能或提高治疗效果^[4]。沙库巴曲缬沙坦钠作为共晶药物,提高了药物的溶出度/溶解速率,从而提高了药物的生物利用度。有研究显示,服用沙库巴曲缬沙坦钠后缬沙坦的暴露量比单独服用缬沙坦的暴露量提高了约 40%^[5],即沙库巴曲缬沙坦钠中 26、51 和 103 mg 的缬沙坦分别相当于其他上市制剂中 40、80 和 160 mg 缬沙坦的生物利用度^[6]。另外,沙库巴曲游离酸为油状物难以分离,在高温或高湿条件下不稳定,通过药物共晶技术不但提高了原料药的成药性和稳定性,还解决了沙库巴曲游离酸成盐后吸湿性强的问题^[7],且沙库巴曲和缬沙坦为固定的摩尔比(1:1),便于制剂工艺的投料、混合及产品质控等^[8]。

沙库巴曲缬沙坦钠是由沙库巴曲阴离子、缬沙坦阴离子、钠阳离子和水分子按 1.0:1.0:3.0:2.5 的摩尔比结合形成的离子型共晶药物,每个晶胞内含有 2 个不对称单元,其中 1 个不对称单元含有 6 个沙库巴曲阴离子、6 个缬沙坦阴离子、18 个钠阳离子和 15 个水分子,该超分子复合物的分子式为 $C_{288}H_{330}N_{36}O_{48}Na_{18} \cdot 15 H_2O$ (分子质量 5 747.96)^[9],沙库巴曲缬沙坦钠片原研制剂在国内上市说明书中单分子化学式为 $C_{24}H_{28}NNaO_5 \cdot C_{24}H_{27}N_5Na_2O_3 \cdot 2_{1/2} \cdot H_2O$ (分子质量 957.99),化学名称为十八钠六(4-{[(1S,3R)-1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-4-乙氧基-3-甲基-4-氧代丁基]氨基}-4-氧代丁酸)六(N-戊酰基-N-{[2'-(1H-四氮唑-5-基)联苯-4-基]甲基}-L-缬氨酸)-水(1/15)^[3]。

沙库巴曲缬沙坦钠原料药晶胞中通过复杂的氢键相互作用维持结构稳定,在晶胞的 1 个不对称单元中,所有钠离子都与沙库巴曲和缬沙坦的 18 个羰基

和 12 个羧酸根以及 13 个水分子配位,其他 2 个水分子在晶体结构中保持非键合状态。其中,6 个缬沙坦分子基团的四氮唑环都没有直接与钠离子形成离子键,而是与沙库巴曲分子基团中的胺类基团(-NH)形成氢键,酰胺的羰基氧原子则与钠离子结合。此外,四氮唑环与水分子形成氢键,成为钠离子配位多面体的一部分。这种钠配位排列形式有助于结构中的每个羰基和羧基的氧原子都能和钠离子发生作用^[10]。

2 国内外制剂批准上市情况

目前,沙库巴曲缬沙坦钠制剂已在一百多个国家和地区批准上市,本文主要就其在美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)及中国批准上市情况为代表进行阐述。

2.1 FDA 批准上市情况

瑞士 Novartis Pharmaceuticals Corporation 公司于 2014-12-17 根据《联邦食品、药品和化妆品法案》(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FDCA)第 505(b)条向 FDA 提交了沙库巴曲缬沙坦钠片新药上市申请(NDA#207620),于 2015-02-13 获得优先审评资格(priority review)^[11],将总审查时间由 12 个月缩短至 8 个月,于 2015-07-07 在美国批准上市,适用于射血分数降低的慢性心力衰竭成年患者,商品名为 Entresto,规格为:沙库巴曲 24 mg/缬沙坦 26 mg、沙库巴曲 49 mg/缬沙坦 51 mg、沙库巴曲 97 mg/缬沙坦 103 mg。FDA 于 2019-10-01 批准新增适应证,用于 1 岁及以上儿童伴有左心室收缩功能障碍的心力衰竭,推荐将片剂制备成一定药物浓度的口服混悬液给药,并根据患者体质量折算给药剂量^[12]。

于 2024-04-12, FDA 通过了一项新药的补充申请(supplemental new drug application, sNDA),即在沙库巴曲缬沙坦钠片剂基础上增加新剂型(商品名: Entresto sprinkle, NDA#218591)。Entresto sprinkle 以胶囊内含薄膜包衣口服颗粒的形式供应,规格分别为 6 mg 沙库巴曲和 6 mg 缬沙坦、15 mg 沙库巴曲和 16 mg 缬沙坦。Entresto 最新版说明书中显示,对于无法吞咽药片的患者或片剂规格无法满足拟定给药剂量时,可以用 Entresto sprinkle 代替^[13]。服用 Entresto sprinkle 时,需打开胶囊,将全部内容物撒在 1~2 茶匙的软质食物中(如苹果酱、酸奶或布丁),加入口服颗粒后立即食用,不要咀嚼或压碎口服包衣颗粒,使用后必须丢弃空胶囊壳(不可吞食)。不要通过鼻胃管、胃造口术或其他肠管给药包衣颗粒,从而避免管

道堵塞的风险。此外,患者在接受 Entresto sprinkle 治疗时,也需按照患者体质量进行给药。

2.2 EMA 批准上市情况

瑞士 Novartis Europharm Limited 于 2014-12-16 通过第 726/2004 号欧盟委员会(European Commission, EC)条例第 3(2)(b)条规定的集中程序向 EMA 提交了沙库巴曲缬沙坦钠片上市申请,2014-11-20 经欧盟人用药品委员会(Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP)同意将其纳入加速审评程序(Accelerated Assessment),并在 80 d 内完成了审评报告(2015-01-22 至 2015-04-10),经向申请人反馈问题及对答复资料的综合评估,于 2015-11-19 获得欧盟批准上市,产品编号 EMEA/H/C/004062,适用于射血分数降低的慢性心力衰竭成年患者,商品名为 Entresto,规格分别为(沙库巴曲/缬沙坦):24 mg/26 mg、49 mg/51 mg、97 mg/103 mg^[14]。

于 2023-03-30, CHMP 通过了修改本品上市许可条款的申请,批准本品新增一种胶囊颗粒剂的新剂型,规格为(沙库巴曲/缬沙坦):6 mg/6 mg、15 mg/16 mg。在批准新剂型同时批准了一项新适应证,用于 1 岁及以上儿童和青少年伴有左心室收缩功能障碍的慢性心力衰竭^[15],胶囊颗粒剂的用法与 FDA 说明书基本一致。

2.3 中国批准上市情况

瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG 于 2016-03-02 和 2016-12-29 按化学药品注册分类 5.1 类提交沙库巴曲缬沙坦钠片进口上市注册申请,于 2016-12-02 和 2017-03-03 被纳入优先审评程序,理由为与现有治疗手段相比具有明显治疗优势^[16-17],并先后于 2017-07-26(生产企业为瑞士 Novartis Pharma Stein AG)、2017-09-20(生产企业为瑞士 Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private. Ltd.)获得批准进口中国,适用于射血分数降低的慢性心力衰竭成年患者,商品名为 Entresto(诺欣妥),规格分别为以沙库巴曲缬沙坦计:50 mg(沙库巴曲 24 mg/缬沙坦 26 mg)、100 mg(沙库巴曲 49 mg/缬沙坦 51 mg)、200 mg(沙库巴曲 97 mg/缬沙坦 103 mg)^[18-19]。

于 2020-06-05,瑞士 Novartis Pharma Schweiz AG 按化学药品注册分类 2.4 类提交沙库巴曲缬沙坦钠片新增适应证的注册申请,此次申请为增加“用于治疗原发性高血压”的新适应证,申报时该适应证尚未在任何国家或地区批准上市,中国为首个申报国家。本品也是基于肾素-血管紧张素-醛固酮系统与 NEP 的双重阻断/抑制作用,首个申请该作用机制

用于治疗高血压的药品,此前尚未有相同作用机制的药物获准用于治疗原发性高血压适应证。该申请于 2021-06-01 获得批准(生产企业为瑞士 Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private. Ltd.),新增适应证的规格为以沙库巴曲缬沙坦计:100 mg(沙库巴曲 49 mg/缬沙坦 51 mg)、200 mg(沙库巴曲 97 mg/缬沙坦 103 mg)^[3]。经查询,迄今为止仅中国和日本 2 个国家批准治疗高血压^[20],日本用于高血压适应证(日本该适应证于 2021-09-27 获得批准)的规格与中国一致^[21]。

3 药学研究探讨

3.1 原料药粒度分布控制

FDA Chemistry Review 审评报告中显示沙库巴曲缬沙坦钠具有 pH 依赖性,尚未明确其生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)的归属分类,并说明沙库巴曲为 BCS IV 类化合物^[22],与缬沙坦均为低溶解性药物。因此,原料药粒度分布可能影响药物的释放行为,进而影响药物在体内的吸收速率及生物利用度。另外,本品规格较大,原料药在制剂中占比较高,原料药的粒度分布也可能会对后续制剂生产(如流动性、混合均匀度、可压性等)产生影响^[23]。建议在研发时对原料药粒度分布进行考察,关注可能对制剂质量产生的影响(如溶出度/溶出曲线、混合均匀性等),结合不同粒度分布的药学研究,以及关键制剂批次[如生物等效性(bioequivalency, BE)试验批、工艺验证批]所用原料药的实测粒度分布数据等,制定合理的粒度分布控制范围,以保证制剂质量的批内、批间一致性。

3.2 制剂工艺选择

EMA 审评报告显示制剂生产过程主要包括内加辅料混合、干法制粒、与外加辅料混合、压片、包衣、包装^[14]。鉴于本品原料药为共晶药物,原料药遇水后沙库巴曲和缬沙坦可能发生解离^[24],从而改变共晶结构,故不适宜用湿法制粒等在制剂过程中引入水的生产工艺,进而降低共晶解离风险^[25]。EMA 审评报告显示早期临床试验用直接压片工艺,后续随着研究进展用了更加稳健的干法制粒工艺,并在压片后进行薄膜包衣,在掩盖气味的同时用不同包衣颜色对不同规格予以区分。申请人在工艺选择时需结合原料药特性及物料流动性、可压性等粉体学性质选择合适的生产工艺。

若选择干法制粒工艺,应关注制粒参数(如压辊间隙、送料速度、粉碎/整粒速度、整粒筛网孔径等)制定范围的合理性,建议结合工艺研究和工艺验证等大

生产情况确定。干法制粒后的颗粒分布可能对制剂溶出行为产生影响,建议对干法制粒后物料的粒度分布、筛分后颗粒比例等粉体学特性进行研究,并拟定合理的控制范围。另外,需关注干法制粒过程中重复挤压制粒现象,其重复多次制粒后会对物料粉体学特性,尤其是后续压片可压性及溶出行为产生潜在影响,可根据实际生产情况酌情研究和控制^[26]。在干法制粒工艺中,除了考虑原料药粒度分布,还需关注在用量较大的辅料中酌情进行粒度分布等粉体学控制,以保证制剂过程顺畅性及批间质量一致性。

3.3 晶型研究

药物晶型可能对原料药及制剂的稳定性、制剂的生产工艺、溶出度及生物利用度等产生影响,进而可能影响药物的安全性、有效性和质量可控性。沙库巴曲缬沙坦钠作为共晶药物,其晶型表征及晶型稳定性研究也较为关键。研究显示,沙库巴曲缬沙坦钠共晶与沙库巴曲钙盐、缬沙坦单个药物或物理混合物的晶型不同,通过晶型表征技术除了对晶型转变进行考察,还可一定程度反映共晶是否发生解离的情况^[27-28]。从仿制药角度而言,通常情况下应选择与参比制剂一致的晶型。若有足够的稳定性研究数据支持且其他晶型制备的仿制药与参比制剂生物等效,也可选择与参比制剂不同的晶型。原料药经干燥、粉碎、制粒和压片等制剂工艺步骤,或在温度和湿度等环境因素的作用下,均可能出现晶型转变现象,制剂过程中需关注制剂工艺对晶型的影响。在稳定性考察期间应对制剂晶型进行研究,以证明制剂在储存期间晶型稳定,晶型研究时需关注辅料干扰^[29]。

3.4 多规格 BE 豁免药学研究

沙库巴曲缬沙坦钠片原研进口制剂已上市多个规格,在仿制制剂研究时可能涉及不同规格之间 BE 豁免研究。我国发布的《沙库巴曲缬沙坦钠片生物等效性研究技术指导原则》对 BE 豁免进行了阐述^[30],若同时满足以下条件,可豁免低规格制剂的人体生物等效性研究:①申报的最高规格制剂符合生物等效性要求;②各规格制剂在不同 pH 介质中体外溶出曲线相似;③各规格制剂的处方比例相似。若申报的多个规格制剂中包含 50 mg 规格制剂,且 50 mg 规格制剂与申报的高规格制剂的处方比例不相似,还需在空腹条件下展开 50 mg 规格受试制剂与参比制剂生物等效性研究。多规格 BE 豁免药学研究还可进一步参考原国家食品药品监督管理总局 2016 年发布的《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生

物等效性研究技术指导原则》^[31]及后续 2020 年发布的对该指导原则关于“处方比例相似性”处方相似性相关问题的问答^[32],在不同介质体外溶出曲线相似性研究时,建议参考溶出度/溶出曲线相关指南或问答选择合理的溶出曲线研究方法。

3.5 其他方面

EMA 审评报告显示原料药在相对湿度大于 60% 时吸湿性较强,因此本品生产过程中需关注生产环境湿度。制剂过程中非连续生产时,应考虑对中间产品/待包装产品存放时限进行研究,研究考察时应关注物料存在的吸湿性,拟定合适的存放环境及时限。若制剂用高密度聚乙烯瓶多剂量包装形式,需结合说明书中用法用量开展包装系统开启后的使用中稳定性考察^[33]。本品含有缬沙坦成分,可能存在亚硝酸胺杂质残留风险^[34]。参考 CDE 官网已公布的沙库巴曲缬沙坦钠片(JXHS2000091~92)申请上市技术审评报告,建议结合缬沙坦合成工艺以及国内外药监机构对于亚硝酸胺杂质的监管要求,对原料药可能引入的亚硝酸胺杂质进行风险评估,根据研究结果制定合理的控制策略^[3]。

本文就沙库巴曲缬沙坦钠片药学研究过程中可能出现的几点问题进行讨论,但并未包含所有问题,具体还需结合申请人研究程度和申报资料情况进行综合审评。

4 讨论

沙库巴曲缬沙坦钠片是首个血管紧张素受体 NEP 抑制药,兼具 ARB 和 NEP 抑制双重作用,是一种新型治疗心血管疾病的药物^[35]。回顾沙库巴曲缬沙坦钠片在 FDA、EMA 及我国上市过程,均使用了加速审评或优先审评等审评程序,加快了产品上市,由此可见产品本身的临床价值受到国内外药监机构重视。近年来药物共晶作为晶型药物研究热点,而沙库巴曲缬沙坦钠片作为已上市共晶药物也备受业界关注,共晶作为一种新的药物固态形式,为新药研发或老药新用等研究提供了新的思路。另外,在已上市产品基础上对新用法/适用人群范围、新剂型等方面的挖掘(如国外在沙库巴曲缬沙坦钠片剂基础上开发的新剂型,胶囊颗粒剂 Entresto sprinkle,拓宽了原有药物的适应证及用法用量),也可进一步发挥已上市制剂新的临床价值,延长其生命周期。

沙库巴曲缬沙坦钠片用药物共晶技术提升了药品的生物利用度、成药性及稳定性等,是近年来心血管领域的重磅药物,具有较大的临床应用前景和一定的商业价值。对于仿制药而言,应结合参比制剂的选

择确定开发目标,在研发及生产过程需充分调研并剖析参比制剂相关信息,不限于本文论述的如生产环境、原料药粒度分布、生产工艺控制、晶型研究等药学研究方面,还应结合产品特性,从原料药控制、处方开发、工艺选择及质量研究等多方面进行深入研究,从而保证仿制药产品质量。本文通过相关文献调研,概述沙库巴曲缬沙坦钠共晶药物特性、国内外制剂批准上市情况,并对制剂的药学研究进行探讨,以期为仿制药研究开发提供一定参考。

参考文献:

- [1] VARDENY O, TACHENY T, SOLOMON S D. First-in-class angiotensin receptor neprilysin inhibitor in heart failure [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94(4): 445—448.
- [2] KHDER Y, SHI V, MCMURRAY J J V, et al. Sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure [J/OL]. *Heart Failure*, 2017, 243: 133—165. 2017-12-22 [2024-07-01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28004291/>.
- [3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 沙库巴曲缬沙坦钠片申请上市技术审评报告(JXHS2000091~92) [EB/OL]. 2022-04-14 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=060dbae1b86ed73552d8f0e06dd15bc1>.
- [4] JIT T, SHIL D, DASGUPTA R K, et al. Cocrystal: A review on the design and preparation of pharmaceutical cocrystals [J]. *Asian J Res Pharm Sci*, 2023, 1(4): 296—302.
- [5] GU J, NOE A, CHANDRA P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi) [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, 50(4): 401—414.
- [6] SHAH A, GANDHI D, SRIVASTAVA S, et al. Heart failure: A class review of pharmacotherapy [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(7): 464—472.
- [7] SHAIKH T R, GEORGE C P, BHUKYA P, et al. Novel crystal forms of entresto: A supramolecular complex of trisodium sacubitril/valsartan hemi-pentahydrate [J]. *CrystEngComm*, 2022, 24(42): 7387—7393.
- [8] 胡欣, 金鹏飞. 沙库巴曲缬沙坦钠共晶物药特性专家共识 [J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(19): 1931—1934.
- [9] ALETI R, MURTHY K V. Development and validation of UV spectroscopic method for estimation of sacubitril and valsartan combination (LCZ696) in bulk and pharmaceutical tablet dosage forms [J]. *Res J Pharm Technol*, 2022, 15(11): 5232—5238.
- [10] FENG L, KARPINSKI P H, SUTTON P, et al. LCZ696: A dual-acting sodium supramolecular complex [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53(3): 275—276.
- [11] SHARMA N, SHARMA D, KOHLI S, et al. A new drug for heart failure: LCZ696 [J]. *World J Pharm Res*, 2019, 4(10): 2746—2754.
- [12] FDA. Entresto 207620Orig1s013l1r [EB/OL]. 2019-10-01 [2024-07-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/207620s013l1bl.pdf.
- [13] FDA. Entresto 207620s018l1bl [EB/OL]. 2024-04-12 [2024-07-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/218591Orig1s000,207620Orig1s025l1bl.pdf.
- [14] EMA. Entresto - epar - public - assessment - report_en [EB/OL]. 2015-12-01 [2024-07-01]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto>.
- [15] EMA. CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Entresto (X-44-G) [EB/OL]. 2023-03-31 [2024-07-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-entresto-x-44-g_en.pdf.
- [16] 国家药品监督管理局药品审评中心. 拟纳入优先审评程序药品注册申请的公示(第十二批) [EB/OL]. 2016-12-02 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d29b5a919007fe7776b3c3995849df87>.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 拟纳入优先审评程序药品注册申请的公示(第十四批) [EB/OL]. 2017-03-03 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/f0569f984e1cd8060f984617dd457d64>.
- [18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 沙库巴曲缬沙坦钠片申请上市技术审评报告(JXHS1600021~23) [EB/OL]. 2018-16-20 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=ec6837c64c2a2612117b317bd35e9051>.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 沙库巴曲缬沙坦钠片申请上市技术审评报告(JXHS1600083~85) [EB/OL]. 2018-16-20 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=9ae5a980eb5a6a028d70ba95e6d43f39>.
- [20] KATZ M E, FRISHMAN W H, ARONOW W S. Sacubitril-valsartan (LCZ696) in the treatment of systemic hypertension: An updated review of neprilysin inhibition combined with angiotensin II receptor blockade [J/OL]. *Cardiol Rev*, 2024, 10: 1097. 2024-01-03 [2024-05-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38169288>.
- [21] PMDA. Entresto 300242_2190041F1027_1_08 [EB/OL]. 2024-05-22 [2024-07-01]. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/300242_2190041F1027_1_08.
- [22] FDA. Entresto chemistry review [EB/OL]. 2015-07-07 [2024-07-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207620Orig1s000ChemR.pdf.
- [23] SHEKUNOV B Y, CHATTOPADHYAY P, TONG H H Y, et al. Particle size analysis in pharmaceuticals: Principles, methods and applications [J]. *Pharm Res*, 2007, 24(2): 203—227.
- [24] EDDLESTON M D, MADUSANKA N, JONES W. Cocrystal dissociation in the presence of water: A general approach for identifying stable cocrystal forms [J]. *J Pharm Sci*, 2014, 103(9): 2865—2870.
- [25] KORANNE S, SAHOO A, KRZYZANIAK J F, et al. Challenges in transitioning cocrystals from bench to bedside: Dissociation in prototype drug product environment [J]. *Molecular Pharmaceut*, 2018, 15(8): 3297—3307.
- [26] HERTING M G, KLEINEBUDDE P. Roll compaction/dry granulation: Effect of raw material particle size on granule and tablet

- properties[J]. *Int J Pharmaceut*, 2007, 338(1—2): 110—118.
- [27] 熊婧, 徐德忠, 徐昕怡, 等. 沙库巴曲缬沙坦钠共晶表征方法的建立研究[J]. *药学报*, 2021, 56(2): 577—584.
- [28] LIU X J, ZHANG Y, WANG X Z. Study on co-crystallization of LCZ696 using in situ ATR-FTIR and imaging[J]. *Crystals*, 2020, 10(10): 922.
- [29] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学仿制药晶型研究技术指导原则(试行)》的通告(2021年第61号)[EB/OL]. 2021-12-23 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/0865981f43397249e373ee6d6e5bd66b>.
- [30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 沙库巴曲缬沙坦钠片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2021-01-26 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=19a09e8e28bade62c9c3175272a516c>.
- [31] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2016-03-28 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/downloadAtt?idCODE=c243e8396e2b86e62de37f3d3e494f2e>.
- [32] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《对我国〈以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则〉中关于多规格豁免BE药学评价标准“处方比例相似性”相关问题的问答(试行)》的通告(2022年第16号)[EB/OL]. 2022-02-10 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d4b0c931e393e5a803d77ddc31383008>.
- [33] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物(原料药和制剂)稳定性研究技术指导原则[EB/OL]. 2015-02-05 [2024-07-01]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=6b9ad2450b24b5190bdc3156c341d3f3>.
- [34] HORNE S, VERA M D, NAGAVELLI L R, et al. Regulatory experiences with root causes and risk factors for nitrosamine impurities in pharmaceuticals [J]. *J Pharm Sci*, 2023, 112(5): 1166—1182.
- [35] KHALIL P, KABBACH G, SAID S, et al. Entresto, a new panacea for heart failure? [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2018, 16(1): 5—11.

(收稿日期 2024-08-15; 本文编辑 孟海峰)

· 科学文摘 ·

膳食无机硝酸盐预防稳定型心绞痛患者支架内再狭窄的临床研究

引自: RATHOD K S, et al. The NITRATE-OCT study - inorganic nitrate reduces in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease: A double-blind, randomised controlled trial [J/OL]. *EClinicalMedicine*, 2024, 77: 102885. 2024-10-18 [2024-12-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39469537/>.

伦敦玛丽女王大学的 HAHN 团队评估了膳食无机硝酸盐预防支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的临床疗效。该研究将计划接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)和药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)植入的稳定型心绞痛患者,按 1:1 的比例随机分配至每日接受含硝酸盐的甜菜根汁 70 mL(试验组)或安慰剂(对照组),持续 6 个月。主要终点是定量冠状动脉造影(quantitative coronary angiography, QCA)量化的支架内/段内直径相对于基线测量值的减少,即支架内和段内晚期管腔丢失(late-lumen loss, LLL)。

该研究共纳入 300 例患者,其中,试验组 150 例、对照组 150 例。2 组患者的手术特征相似,有 208 例患者出现主要结局,其中,试验组 107 例、对照组 101 例。试验组和对照组的支架内 LLL 分别为 (0.09 ± 0.38) 和 (0.24 ± 0.33) mm,段内 LLL 分别为 (0.02 ± 0.52) 和 (0.26 ± 0.37) mm,试验组较对照组支架内和段内 LLL 分别减少 0.16 和 0.24 mm,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。无机硝酸盐处理与血浆硝酸盐浓度升高约 6.1 倍和血浆亚硝酸盐浓度增加约 2.0 倍相关。与基线相比,这些升高与 6 个月时收缩压的持续下降有关,试验组和对照组的收缩压变化值分别为 (-12.06 ± 15.88) 和 (2.52 ± 14.60) mmHg,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.001$)。

该研究提示:对于接受 PCI 或 DES 植入的稳定型心绞痛患者,每日口服无机硝酸盐治疗与支架内和段内 LLL 的显著减少相关。

(戴荣源 摘录)