防滥用阿片类镇痛药研究进展及专利分析

朱胜男，彭卫娟，许向阳*
（江苏恩华药业股份有限公司，恩华药物研究院，江苏徐州 221116）

摘要：阿片类镇痛药是治疗中至重度疼痛的有效药物，但其潜在的成瘾性也使之成为常见的被滥用药物。随着阿片类药物使用的增加，滥用所导致的社会问题在全球范围内不断凸显。美国在阿片类药物防滥用制剂开发方面处于世界领先水平，为减少阿片类药物滥用，率先鼓励开发防滥用阿片类镇痛药。目前已开发了多种防滥用技术，包括形成物理/化学屏障、添加激动药/拮抗药、添加厌恶剂和制备前体药物等。虽然部分防滥用阿片类药物因各种原因撤市，但是总体对遏制阿片类药物的滥用起到了积极作用。本综述总结了近几年防滥用阿片类镇痛药的最新研究进展，并对重点品种进行了专利分析，以期为国内防滥用制剂的研发提供参考。

关键词：防滥用；阿片类药物；镇痛药；专利分析
中图分类号：R944.9；R971^{+}.2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)01-0048-08
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.01.004

Recent Advances in Abuse-deterrent Opioid Analgesics and Patent Analysis

ZHU Shengnan, PENG Weijuan, XU Xiangyang*
(*Nhwa Institute of Pharmaceutical Research, Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co., Ltd., Xuzhou 221116*)

ABSTRACT: Opioid analgesics are efficient drugs for moderate-to-severe pain treatment. However, they also become commonly abused drugs due to their potential addiction. Prescription opioids abuse has become a global health crisis with increasing clinical use. The development of prescription opioids with abuse-deterrent formulations (ADFs) has been encouraged by the U. S. government to reduce the abuse of prescription opioids, so the United States is a recognized leader in discovering the new dosage forms of opioid analgesics around the world. To deter prescription opioids abuse, a variety of anti-abuse technologies have been developed, including forming physical/chemical barriers, adding agonists/antagonists, adding aversions, and preparing prodrugs. Although several approved opioid ADFs have been withdrawn from the market for different reasons, ADFs have played a positive role in lowering overall abuse risks. This review summarizes the recent development of abuse-deterrent opioid analgesics and analyzes the patents of critical products, hoping to provide some references for the research and development of ADFs in China.

Key Words: abuse-deterrent; prescription opioids; analgesics; patent analysis

阿片类药物按来源可分为天然型、半合成型和合成型 3 类。天然型阿片类药物包括罂粟碱、吗啡、可待因等，半合成型阿片类药物包括氢吗啡酮等，合成型阿片类药物包括芬太尼、美沙酮、左啡诺等。阿片类药物可与大脑中的阿片受体相互作用，具有镇痛和镇静作用，通常用于疼痛管理。阿片类药物摄入后可引起欣快感，这是非医疗使用阿片类药物的主要原因之一。阿片类药物最严重的不良反应是呼吸抑制，过量使用会导致死亡[1]。

高达 70％的恶性肿瘤患者会长期受到疼痛的折磨，85％以上手术患者存在术后疼痛[2—3]。阿片类镇痛药能有效缓解中至重度疼痛，被 WHO 认定为三阶梯癌痛治疗的常规用药，也是治疗急性疼痛

收稿日期：2021-03-09
基金项目：江苏省中枢神经药物研究重点实验室资助项目(BM2019004)
作者简介：朱胜男(1987－)，女，硕士，工程师，从事新型镇痛药物的研究与开发。
通信作者：许向阳(1971－)，男，博士，研究员，从事药物新制剂、新剂型和新技术的研究。
Tel：0516-66668239
E-mail：xuxiangyang@nhwa-group.com

的一线药物。但是，伴随阿片类药物使用量的增加，滥用所导致的社会问题在全球范围内不断凸显。据 WHO 在 2020 年 8 月公布的数据显示，全球约有 50 万人死于吸毒，其中超过 70%的死亡与阿片类药物有关，超过 30%的死亡由药物过量引起 [4]。根据联合国毒品和犯罪问题办公室（United Nations Office on Drugs and Crimes，UNODC）2020 年发布的世界毒品问题报告，合成型阿片类药物的非医疗使用加剧了公共卫生危机。例如，仅 2018 年美国登记的 67 367 例阿片类药物所致过量死亡中就有 2/3 涉及芬太尼 [5]。

如何能够在满足疼痛管理临床需求的同时防止阿片类镇痛药的滥用，已成为世界各国密切关注的重大公共卫生和社会问题。近年来，防滥用制剂（abuse-deterrent formulations，ADF）的开发成为备受关注的研发热点 [6—10]。徐一洲等对各类防滥用技术的作用机制、工艺及相关上市产品的优缺点进行了总结和分析 [11]。本研究综述了防滥用阿片类药物制剂的研发进展，并重点分析已上市和在研的防滥用阿片类药物的核心专利，以期为国内防滥用制剂的研发提供参考。

1 阿片类药物的临床使用及相关管理

阿片类药物在不同国家的临床使用情况和管理情况差异较大，下面主要总结了美国和我国阿片类药物的临床使用及相关管理情况。

1.1 美国阿片类药物的临床使用及相关管理

在美国，强调从方便患者使用的角度出发，按照临床应用水平和医疗价值对管制阿片类药物实行分级管理，强调“用得上”。美国人口占全球的 5%，消耗的阿片类药物却占全球的 70%。2017 年 10 月，时任美国总统特朗普宣布美国阿片类药物滥用已成为国家公共卫生紧急问题。2019 年，美国因药物过量而死亡的人数达到了 72 000，创下有记录以来的最高水平，其中因阿片类药物过量使用导致死亡的人数占总死亡人数的 2/3 以上 [12]。美国疾控中心（Centers for Disease Control and Prevention，CDC）数据显示，新型冠状病毒肺炎疫情期间，美国滥用药物的危机正在加剧 [13]。

针对阿片类药物滥用问题，美国从 2011 年起出台了一系列政策和措施，鼓励支持防滥用阿片类药物制剂的开发。其中一个重要举措是 FDA 颁布了 2 项指导原则，即分别于 2015 年 5 月和 2017 年 11 月颁布的《防滥用阿片类药物的评价和说明书指导原则》《阿片类口服防滥用固体仿制药开发的评价通则》，前者鼓励开发能遏制滥用的阿片类药物制剂，并为企业提供了全面的指导信息，细化了防滥用阿片类药物说明书的撰写要求 [14]；后者要求确认仿制药与原研药具有相同的活性成分、剂型、给药途径、规格，以及仿制药与原研药是生物等效的，确保在所有可能的滥用途径下，仿制药具有不低于原研药的防滥用措施，将仿制药滥用的风险降到最低 [15]。

1.2 中国阿片类药物的临床使用及相关管理

在我国，阿片类药物被列为麻醉药品及精神药品并受到特殊管制，核心任务是在合理使用的前提下严防流弊事件的发生，因此国家制定了一系列严格的全程管制措施，强调“管得住”。我国有多个与阿片类药物管理相关的法规和指导原则：《麻醉药品和精神药品管理条例》《医疗机构麻醉药品、第一类精神药品管理规定》《麻醉药品临床应用指导原则》等，对阿片类药物的研发、生产、流通和临床使用等各方面进行严格管控，流程相对烦琐，并且执行时受到一品双规、计划制采购、医生的麻醉药品处方权、门诊开药医院等多方面因素的影响，以此限制患者滥用。

基于此，我国未出现严重的大规模滥用事件，然而却也在一定程度上影响了临床合理使用，导致我国阿片类镇痛药物的使用较不充分。国际麻醉品管制局（International Narcotics Control Board，INCB）公布的数据显示，中国的人均阿片类药物消耗量的全球排名为第 89 位，在亚洲排名第 22 位，与发达国家相差甚远。近 10 年来，我国的吗啡消耗量不断增长，但仍不足全球用量的 5%。这个份额与我国人口占世界总人口数 1/5 的比例严重失衡，疼痛管理的需求远未得到满足 [16]。

2020 年 12 月国家药品监督管理局药品审评中

心发布了《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》[17]，鼓励我国改良型新药的临床开发，其中提到在精神类药品中开发防止药物滥用的特殊处方工艺等，这是首次在官方文件中提及防滥用制剂的开发。

2　防滥用阿片类药物制剂的类别

阿片类药物有多种滥用方式，如整个单位制剂的吞服，或粉碎后吞服、鼻吸入、抽吸，或溶解后注射。防滥用制剂的开发应针对已知或预期的阿片类药物滥用途径，增加阿片类药物滥用的难度。

防滥用制剂技术一般分为以下 6 类：形成物理 / 化学屏障、添加激动药 / 拮抗药、添加厌恶剂、新型给药系统设计（包括储库型注射剂和植入剂）、制成前体药物以及以上技术的联用[14]。以下将结合具体药物对这 6 种技术类型进行描述。

3　防滥用阿片类药物制剂的全球研发进展情况

根据联合市场研究公司（Allied Market Research，AMR）的行业分析报告，2018 年全球阿片类药物市场规模为 185 亿美元，预计 2026 年将达到 224 亿美元，2019—2026 年的年均复合增长率为 3.2%[18]。其中，美国占近 70%的全球阿片类药物市场[19]。

根据艾昆纬（IQVIA）数据库 2019 年的统计数据，已上市的 7 个防滥用阿片类药物制剂在 2019 年的市场规模约为 20.6 亿美元，占全球阿片类药物市场的 11%。

全球共有 54 个防滥用阿片类药物，其中 7 个品种已上市，9 个上市后撤市，3 个处于在研状态，另有 35 个品种终止研究，如图 1 所示（数据来源：Cortellis 数据库；查询时间：2021-01-20）。

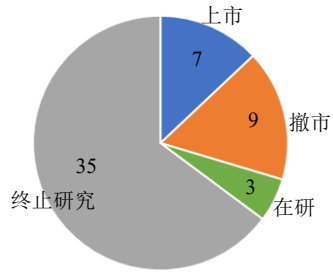


图 1　全球防滥用阿片类药物制剂研发概况

Fig.1　Overview of Global Development of Prescription Opioids with Abuse-deterrent Formulations

3.1　已上市的防滥用阿片类药物制剂

全球目前处于上市状态的防滥用阿片类药物制剂共 7 个，多采用物理 / 化学屏障和添加厌恶剂的防滥用技术，如表 1 所示。物理 / 化学屏障防滥用技术是目前上市药物的主流技术，虽然在研发过程中遇到很多困难和挑战，有部分采用该技术的药物已撤市，也有不少采用该技术的品种进入Ⅲ期后研究终止，但是该技术仍大幅降低了阿片类药物的滥用率。一项涵盖美国 357 个医疗中心、纳入 14 万人的研究表明，防滥用制剂盐酸羟考酮缓释片（OxyContin）上市后的滥用发生率降低了 41%[20]。另一个防滥用制剂羟考酮缓释胶囊（Xtampza ER）的上市后分析结果表明，研究期间 Xtampza ER 处方量增加了 50 倍，但相对于其他阿片类处方药（如 OxyContin、Embeda、Arymo ER 等），Xtampza ER

表 1　上市的防滥用阿片类药物制剂

Tab.1　Marketed Abuse-deterrent Opioid Formulations

序号	商品名	活性成分	适应证	公司	防滥用技术类别	防滥用技术名称	剂型	获批时间
1	Nucynta ER	盐酸他喷他多	糖尿病性神经痛/慢性重度疼痛	Grünenthal	物理/化学屏障	Intac	缓释片	2011-08-25
2	OxyContin	盐酸羟考酮	慢性重度疼痛	Purdue	物理/化学屏障	AcroContin	缓释片	2010-04-05
3	Hysingla ER	重酒石酸氢可酮	慢性重度疼痛	Purdue	物理/化学屏障	Resistec	控释片	2014-11-20
4	Oxaydo	盐酸羟考酮	急性/慢性重度疼痛	Acura	添加厌恶剂	Aversion	普通片	2011-06-17
5	Xtampza ER	羟考酮	慢性重度疼痛	Collegium	物理/化学屏障	DETERx	缓释胶囊	2016-04-26
6	Zohydro ER	重酒石酸氢可酮	慢性重度疼痛	Elan	物理/化学屏障	BeadTek	缓释胶囊	2013-10-25
7	Morphabond ER	硫酸吗啡	慢性重度疼痛	Inspirion Delivery Technologies	物理/化学屏障	SentryBond	缓释片	2015-10-02

的滥用、误用以及转移和篡改的发生率较低[21]。

3.1.1 盐酸他喷他多缓释片（Nucynta ER）

Nucynta ER 由 Grünenthal 公司最早开发，于 2011 年 8 月 25 日在美国获批上市，采用该公司的 Intac 专利技术来预防药物滥用，即通过在处方中增加具有高断裂强度的聚氧乙烯来阻止药品被粉碎，从而防止阿片类药物的非胃肠道途径的滥用。在中国，CN 100577150C 和 CN 1863513B 是 Intac 防滥用技术的基础专利，包含采用聚氧乙烯辅料的制剂处方（片剂硬度 >500 N），在中国的法律状态为专利权维持，将于 2024 年 8 月 5 日到期[22—23]。

3.1.2 盐酸羟考酮缓释片（OxyContin）

OxyContin 由 Purdue 公司开发，于 2010 年 4 月 5 日在美国获批上市，能防止鼻吸和注射途径的滥用。Purdue 公司获得了 Grünenthal 公司的专利许可，使用 US 8114383（其中国同族专利为 CN 100577150C 和 CN 1863513B）的防滥用技术改进了 OxyContin 的制剂处方[24]，采用 AcroContin 防滥用技术，在工艺中增加了熟化步骤。该制备方法已申请中国专利（CN 101583360B）[25]，以及多件分案专利，将于 2027 年 8 月 24 日到期。

3.1.3 重酒石酸氢可酮控释片（Hysingla ER）

Hysingla ER 也由 Purdue 公司开发，于 2014 年 11 月 20 日在美国获批上市，能防止口服、鼻吸和注射途径的滥用。在 Grünenthal 公司许可的情况下，该产品使用专利技术（中国同族 CN 100577150C 和 CN 1863513B），同时增加了控释工艺，形成新的 Resistec 防滥用技术，可持续释放 24 h，并也在中国申请了专利（CN 103370058A）[26]。

3.1.4 盐酸羟考酮片（Oxaydo）

Oxaydo 由 Acura 公司最早开发，随后授权给 Egalet Corporation，于 2011 年 6 月 17 日在美国获批上市，采用 Aversion 防滥用技术，即在处方中添加聚氧乙烯使片剂溶解后形成黏性胶状物，因而不能用于注射；处方中还添加了鼻组织刺激物十二烷基硫酸钠，能刺激鼻黏膜产生不适感，从而降低产品对吸食滥用者的吸引力。Aversion 防滥用技术包含 8 个美国制剂处方专利：US 7201920B、US 7510726B、US 7981439B、US 8409616B、US 8637540B、US 7476402B、US 8822489B 和 US 9492443B，它们均无中国同族专利，也就是说，Aversion 防滥用技术在中国没有专利保护。

3.1.5 羟考酮缓释胶囊（Xtampza ER）

Xtampza ER 由 Collegium 公司开发，于 2016 年 4 月 26 日在美国获批上市，能防止鼻吸和注射途径的滥用。该产品采用 DETERx 防滥用技术，将羟考酮以脂肪酸盐的固体形式分散于由疏水性蜡质材料构成的高熔点缓释基质内，使胶囊中的每个微球都具有抗物理破坏和缓释的性能。这些微球难溶于水，因而也可防止水溶提取药物后的滥用。Xtampza ER 的胶囊壳可移除，内容物可撒在食物中直接口服或者通过喂养管给药，且不影响其药物释放行为，为吞咽困难的患者带来方便。DETERx 防滥用技术包含 6 个美国制剂处方专利：US 7399488B、US 9044398B、US 9248195B、US 7771707B、US 8557291B 和 US 8840928B，这 6 个专利也均无中国同族专利。同样，DETERx 防滥用技术在中国也没有专利保护。

3.1.6 重酒石酸氢可酮缓释胶囊（Zohydro ER）

Zohydro ER 由 Elan 公司开发，于 2013 年 10 月 25 日在美国获批上市，采用 BeadTek 防滥用技术。该产品被碾碎或溶于液体时药用辅料会形成黏胶，但直接服用时不影响药物成分释放。BeadTek 防滥用技术包含 2 个美国制剂处方专利 US 6228398B 和 US 6902742B，这 2 个专利均无中国同族专利，在中国没有专利保护。

3.1.7 硫酸吗啡缓释片（Morphabond ER）

Morphabond ER 由 Inspirion Delivery Technologies 公司最早开发，于 2015 年 10 月 2 日在美国获批上市，采用 SentryBond 防滥用技术，即通过多层（扩展层、阻挡层、扩散层）片剂的设计防止药物滥用。其中，扩展层是最内层，不含任何药物。当制剂被物理破坏时，可形成含有扩展层的组合物碎片，一旦暴露于液体环境，扩散层中的亲水性材料如羟丙甲纤维素、黄原胶、藻酸、丙烯酸乙酯和甲基丙烯酸甲酯共聚物等，则立即吸收液体

并形成凝胶，可进一步延迟药物释放，也可堵塞针管使其无法静脉注射，所以能够减少药品被粉碎、溶解、提取而发生的滥用。该品种在中国有制剂专利 (CN 105534936B)[27]，法律状态为专利权维持，将于 2028 年 8 月 12 日到期。2020 年 3 月 31 日 Ohemo Life Sciences 公司收购 Inspirion Delivery Technologies 公司，专利权人变更为 Ohemo Life Sciences 公司[28]。

3.2 撤市的防滥用阿片类药物制剂

防滥用阿片类药物制剂上市后，作为生命周期管理的一部分，FDA 将基于上市后分析和其他信息来源继续评估防滥用阿片类药物制剂的安全性。如果未能充分证明益处超过滥用有关的风险，FDA 可强制要求相应公司撤回和（或）重新更改现有批准上市的防滥用阿片类药物的处方[10]。还有部分已上市防滥用阿片类药物因公司的商业策略原因撤市。

截至目前，获得 FDA 批准上市后再撤市的防滥用阿片类药物共 9 种，其中 6 种采用物理 / 化学屏障技术，分别为盐酸羟考酮速释片（RoxyBond，Inspirion Delivery Technologies 公司）、盐酸羟考酮和对乙酰氨基酚缓释片（Xartemis XR，Mallinckrodt 公司）、盐酸羟吗啡酮缓释片（Opana ER，Endo 公司）、盐酸氢吗啡酮缓释片（Exalgo，Mallinckrodt 公司）、硫酸吗啡缓释片（Arymo ER，Egalet 公司）、重酒石酸氢可酮缓释片（Vantrela ER，Teva 公司）；3 种采用添加激动药 / 拮抗药的技术，分别为盐酸羟考酮和盐酸纳洛酮缓释片（Targiniq ER，Purdue 公司）、盐酸羟考酮和盐酸纳曲酮缓释片（Troxyca ER，Pfizer 公司）、硫酸吗啡和盐酸纳曲酮缓释胶囊（Embeda，Pfizer 公司）。

3.3 在研的防滥用阿片类药物制剂

目前全球在研的防滥用阿片类药物制剂有 3 种，均采用前体药物防滥用技术。前体药物主要指通过在分子水平上修饰阿片类药物，使之在胃肠道中才能被转化为具有阿片活性的物质，从而阻断静脉注射或鼻吸途径的滥用。目前，Ensysce Biosciences 公司开发了采用胰蛋白酶激活的防滥用保护（trypsin-activated abuse protection，TAAP）和多丸药物防滥用（multi-pill abuse resistant，MPAR）技术平台，如表 2 所示。

利用 TAAP 技术开发的前体药物仅在口服到达小肠后才能被激活，胰蛋白酶会切除前体药物上的氨基酸成分，释放阿片类药物。由于血液或唾液中不存在该活化酶，因此通过注射、咀嚼或鼻吸途径均无法获得激活药物的条件，因而不能满足滥用者所期望的产生欣快感的需求。MPAR 平台则通过加入一种胰蛋白酶抑制剂达到防止滥用者摄入过量药物以产生欣快感的目的。如果按规定剂量服用，少量的胰蛋白酶抑制剂不会影响阿片类药物的释放；但如果未按照说明书服用或因意外过量服用，则释放出的胰蛋白酶抑制剂也相应增加，继而阻止阿片类药物的激活和释放[29]。该公司研发管线中有 3 个阿片类药物制剂品种，其中 PF614 和 PF329 处于Ⅰ期临床，PF26810 处于临床前。PF614 是盐酸羟考酮前体药物，拥有中国专利 (CN 102695545B)[30]，保护了共价结合到前体部分的含酮阿片样物质的化合物，法律状态为专利权维持，将于 2030 年 4 月 21 日到期。

值得注意的是，前体药物尚未在关键临床或上市后研究中证明其具有防滥用的功能。例如 KemPharm 公司研发的、已于 2018 年 2 月 23 日在

表 2　在研的防滥用阿片类药物制剂

Tab.2　Abuse-deterrent Opioid Formulations in Clinical Trials and Preclinical Studies

序号	药品名称	活性成分	适应证	公司	防滥用技术类别	防滥用技术名称	剂型	研发状态
1	PF614	盐酸羟考酮	中至重度慢性疼痛	Ensysce Biosciences	前体药物	TAAP/MPAR	缓释	Ⅰ期
2	PF329	氢吗啡酮	中至重度疼痛	Ensysce Biosciences	前体药物	TAAP/MPAR	缓释口服溶液	Ⅰ期
3	PF26810	美沙酮	成瘾	Ensysce Biosciences	前体药物	TAAP/MPAR	缓释	临床前

美国获批上市的苯氢可酮（前体药物）和对乙酰氨基酚片（Apadaz），虽然起初作为防滥用制剂开发并获得了 FDA 的优先审评资格，但随后的一系列研究结果均未展现出预期的防滥用效果，最终并没有被 FDA 归类为防滥用制剂 [31]。Ensysce Biosciences 公司的 3 个在研前体药物也处于早期临床阶段，尚不能充分证明其防滥用特性。

3.4 终止研发的防滥用阿片类药物制剂

防滥用阿片类药物制剂的开发难度大、失败率高，据 Cortellis 数据库统计，终止研发的防滥用阿片类药物制剂共 35 个，其中提交新药申请（NDA）后终止研发（包括未被 FDA 批准）的品种有 5 个，Ⅲ期终止的品种有 4 个，Ⅱ期终止的品种有 4 个，Ⅰ期终止的品种有 11 个，临床前终止的品种有 11 个。Ⅲ期临床阶段之后终止研发的防滥用阿片类药物制剂见表 3。

根据 Cortellis 数据库的检索结果，与添加激动药 / 拮抗药相关的在研阿片类药物制剂均已终止研究；阿片类药物新型给药系统（储库型注射剂和植入剂）的防滥用技术尚无上市品种；添加厌恶剂防滥用技术的方案近年来已无研究；前体药物的开发公司 Nektar 和 KemPharm 等终止了其研发管线中的阿片类防滥用药物制剂；物理 / 化学屏障技术发展较为迅猛，但是临床失败品种数量也相应较多。

4 我国防滥用阿片类药物制剂的研发进展

2021 年，防滥用阿片类药物制剂首次在中国进口上市。Purdue 公司和萌蒂（中国）制药有限公司都属于 Mundipharma 集团，该集团在中国登记了 3 项防滥用盐酸羟考酮缓释片的生物等效性试验（CTR20160939、CTR20170537 和 CTR20170539），已于 2018 年 2 月 5 日和 2018 年 3 月 20 日完成。该品种于 2021 年 6 月 30 日在中国获批上市，规格有 10、20 和 40 mg。

国内的防滥用药物制剂研究领域处于起步状态，尚未检索到中国制药企业进行防滥用技术的专利布局。

5 结语

我国阿片类药物受到特殊管制，尚未发生严重的大规模滥用事件，但是严格的监管却在一定程度上影响了临床合理应用。因此，开发既能满足临床疼痛管理需求又能防止药物滥用的阿片类药物制剂迫在眉睫。从全球研发现状看，添加激动药 / 拮抗药防滥用技术开发最早，但目前采用该技术的 3 个已上市产品全部撤市，相关的在研药物也纷纷终止研究；添加厌恶剂防滥用技术近年来已无研究；新型给药系统（储库型注射剂和植入剂）尚无上市品种；前体药物的实际防滥用功能尚有待关键临床或上市后研究结果证明；物理 / 化学屏障防滥用技术

表 3 终止研发的防滥用阿片类药物制剂

Tab.3 Discontinued Abuse-deterrent Opioid Formulations

序号	终止时的研发状态	药品名称	活性成分	适应证	公司	防滥用技术类别	防滥用技术名称	剂型
1	NDA	Rexista	盐酸羟考酮	慢性重度疼痛	Intellipharmaceutics	物理/化学屏障	nPODDDS	缓释片
2	NDA	Remoxy	盐酸羟考酮	慢性疼痛	Durect	物理/化学屏障	ORADUR	缓释胶囊
3	NDA	MNK-812	盐酸羟考酮	急性疼痛	Mallinckrodt	物理/化学屏障	–	普通片
4	NDA	ELI-200	盐酸羟考酮/盐酸纳曲酮	中至重度疼痛	Elite	添加激动药/拮抗药	abuse-resistant technology（ART）	缓释胶囊
5	NDA	NKTR-181	盐酸羟考酮	慢性后背痛	Nektar	前体药物	polymer conjugation technology platform	普通片
6	Ⅲ期	Egalet-002	盐酸羟考酮	中至重度疼痛	Egalet	物理/化学屏障	Guardian	缓释片
7	Ⅲ期	TV-46763	氢可酮/对乙酰氨基酚	中至重度疼痛	Teva	物理/化学屏障	OraGuard	普通片
8	Ⅲ期	COV-155	氢可酮/对乙酰氨基酚	急性疼痛	Mallinckrodt	物理/化学屏障	Acuform	缓释片
9	Ⅲ期	PTI-801	盐酸羟考酮/盐酸纳曲酮	慢性后背痛	Cassava Sciences.	添加激动剂/拮抗剂	gel-cap SABER	缓释胶囊

是目前研究的热点，虽然有部分采用物理 / 化学屏障防滥用技术的品种撤市，但仍有多个药物在售，而且上市后研究表明该技术的确能大幅降低阿片类药物滥用的风险。2021 年盐酸羟考酮缓释片防滥用剂型首次在中国进口上市，并且随着国家药品监督管理局首次在官方文件中提及防滥用制剂的开发，将来相关法规和指导原则会不断完善，国内防滥用药物制剂的研究将有所突破。本研究对防滥用技术的核心专利进行分析，期望为中国制药企业突破原研专利壁垒提供参考。

致谢：徐州市科技项目（CK18093）给予资助。

参考文献：

[1] MILER R D. 米勒麻醉学(第7版上卷)[M]. 邓小明, 曾因明, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 781-796.

[2] HAUMANN J, JOOSTEN E B A, VAN DEN BEUKEN-VAN EVERDINGEN M H J. Pain prevalence in cancer patients: status quo or opportunities for improvement? [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017, **11**(2): 99-104.

[3] HANNA M, MOON J Y. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, **35**(2): 189-202.

[4] 世界卫生组织. 阿片类药物过量[EB/OL]. (2021-08-04). https://www. who. int/zh/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose.

[5] 佚名. 新冠肺炎对毒品市场的影响[EB/OL]. [2021-04-07]. https://wdr. unodc. org/wdr2020/field/V2002973_Exum_Chinese. pdf.

[6] ADLER J A, MALLICK-SEARLE T. An overview of abuse-deterrent opioids and recommendations for practical patient care [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2018, **11**: 323-332.

[7] CARINCI A J. Abuse-deterrent opioid analgesics: a guide for clinicians [J]. *Pain manag*, 2020, **10**(1): 55-62.

[8] GADD S, COX N, SAMUELSON J, *et al*. Abuse-deterrent opioid formulations and the opioid crisis: a pharmacist's perspective [J]. *Ther Drug Monit*, 2021, **43**(1): 35-41.

[9] 孟莉萍, 王广平, 易八贤. 遏制滥用型阿片类镇痛药的研发进展[J]. 中国新药杂志, 2015, **24**(18): 2110-2121.

[10] BUTREDDY A, NYAVANANDI D, NARALA S, *et al*. Application of hot melt extrusion technology in the development of abuse-deterrent formulations: an overview [J]. *Curr Drug Deliv*, 2021, **18**(1): 4-18.

[11] 徐一洲, 柴旭煜, 王 健. 阿片类药物防滥用技术研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(6): 719-727.

[12] WEN L S, SADEGHI N B. The opioid crisis and the 2020 US election: crossroads for a national epidemic [J]. *Lancet*, 2020, **396**(10259): 1316-1318.

[13] 央视新闻客户端. 美国阿片类药物滥用危机正在恶化 专家: 政府解决问题就像“拆东墙补西墙”[EB/OL]. [2021-02-08]. https://m. news. cctv. com/2020/09/13/ARTIJLmXEgxUSsfRBxivvZbp200913. shtml.

[14] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: abuse-deterrent opioids — evaluation and labeling [EB/OL]. [2021-01-28]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/abuse-deterrent-opioids-evaluation-and-labeling.

[15] U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry: general principles for evaluating the abuse deterrence of generic solid oral opioid drug products [EB/OL]. [2021-01-28]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/general-principles-evaluating-abuse-deterrence-generic-solid-oral-opioid-drug-products-guidance.

[16] 支梦佳, 魏兴梅, 高 翔, 等. 我国阿片类镇痛药物临床使用现状分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, **27**(6): 400-405.

[17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品改良型新药临床试验技术指导原则[EB/OL]. [2021-01-28]. https://www. cde. org. cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=35d77016fdcd7dc0be456d8cf17ae238.

[18] Allied Market Research. Opioids market by product (codeine, fentanyl, methadone, oxycodone, morphine, hydrocodone and others) and application (pain management, cough treatment, and diarrhea): global opportunity analysis and industry forecast, 2019-2026 [EB/OL]. [2021-02-02]. https://www. alliedmarketresearch. com/opioids-market.

[19] GuruFocus. Companies aiming for the billion-dollar opioid addiction market: the global opioid market is expected to reach $42.16 billion by 2021 [EB/OL]. [2021-02-02]. https://www. gurufocus. com/news/493086/companies-aiming-for-the-billiondollar-opioid-addiction-market.

[20] BUTLER S F, CASSIDY T A, CHILCOAT H, *et al*. Abuse rates and routes of administration of reformulated

extended-release oxycodone: initial findings from a sentinel surveillance sample of individuals assessed for substance abuse treatment［J］. *J Pain*, 2013, **14**(4): 351-358.

［21］ GEOFFREY SEVERTSON S, KREIDER S E D, AMIOKA E C, *et al*. Postmarketing analysis of misuse, abuse, and diversion of Xtampza ER［J］. *Pain Med*, 2020, **21**(12): 3660-3668.

［22］ 格吕伦塔尔有限公司. 防止滥用的剂型: 中国, 100577150C［P］. 2010-01-06.

［23］ 格吕伦塔尔有限公司. 防止滥用的剂型: 中国, 1863513B［P］. 2013-01-16.

［24］ 广发医药研究小组. 美国麻醉镇痛药行业专题之一: “奥施康定”后时代的仿制药格局［EB/OL］. (2017-03-26)［2021-04-06］. https://www. yaozui. com/p/220472.

［25］ 普渡制药公司. 含有阿片类镇痛剂的抗篡改口服药物剂型: 中国, 101583360B［P］. 2014-02-26.

［26］ 普渡制药公司. 包覆的抗篡改控制释放剂型: 中国, 103370058A［P］. 2013-10-23.

［27］ OHEMO生命科学股份有限公司. 抗滥用药物、使用方法和制备方法: 中国, 105534936B［P］. 2020-07-31.

［28］ In the court of chancery of the state of delawar: memorandum opinion［EB/OL］.［2021-04-6］. https://www. morrisjames. com/assets/htmldocuments/Acela%20Investments%20v%20DiFalco. pdf.

［29］ 王 洁, 李 军, 苏心怡, 等. 阿片类药物的防滥用综述［J］. 中国生化药物杂志, 2015, **35**(7): 178-181.

［30］ 特色疗法股份有限公司. 包括酶可剪切的酮改性的阿片样物质药物前体以及其可任选的抑制剂的组合物: 中国, 102695545B［P］. 2016-08-17.

［31］ MUSTAFA A A, RAJAN R, SUAREZ J D, *et al*. A Review of the opioid analgesic benzhydrocodone-acetaminophen［J］. *Cureus*, 2018, **10**(6): e2844.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：苏州海顺包装材料有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司