

我国复杂制剂开发难点及应对策略探讨[△]

宋波^{1*},郑啸¹,石娟¹,操锋^{2#}(1.国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,北京 100044;2.中国药科大学药学院,南京 210009)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)13-1537-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.13.01



摘要 目的 探讨我国复杂制剂开发难点并提出解决方法,以期为复杂制剂的开发和制备提供一定参考。方法 基于医药产业复杂制剂领域的发展现状,分析复杂制剂发展面临的挑战,并提出复杂制剂开发的应对策略。结果与结论 复杂制剂的开发对人员素质要求高,且受药用辅料、给药器械及制药设备的限制,制备工艺复杂,质量控制参数多且存在专利壁垒。复杂制剂开发企业需加强对人才、药用辅料、给药器械及制药设备的重视,明确关键工艺对制剂生产及质量特性的影响;此外,还需加强自主研发,破解原研企业专利布局难题,保护自己的创新成果。国内复杂制剂开发企业可将仿制与创新结合,研发具有自主知识产权的复杂制剂产品,更好地满足患者需求。

关键词 复杂制剂;药用辅料;给药器械;制药设备;专利壁垒;仿制药;创新

Discussion on development difficulties and countermeasures of complex preparations in China

SONG Bo¹, ZHENG Xiao¹, SHI Juan¹, CAO Feng²(1. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044, China; 2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To discuss the difficulties in the development of complex preparations and puts forward solutions, in order to provide some reference for the development and preparation of complex preparations. **METHODS** Based on the development status of complex preparations, the challenges faced by the development of complex preparations were analyzed, and the countermeasures for the development of complex preparations were proposed. **RESULTS & CONCLUSIONS** The development of complex preparations required high quality of personnel, and was limited by pharmaceutical excipients, delivery devices and pharmaceutical equipment. The preparation process was complex, there were many quality control parameters and patent barriers. Complex preparation development enterprises need to pay more attention to talents, pharmaceutical excipients, delivery devices and pharmaceutical equipment, and clarify the impact of key technology on preparation production and quality characteristics; in addition, they need to strengthen independent research and development, crack the patent layout of original research enterprises and protect their own innovative achievements. Domestic complex preparation development enterprises can combine imitation and innovation to develop complex preparation products with independent brands to better meet the needs of patients.

KEYWORDS complex preparation; pharmaceutical excipients; delivery devices; pharmaceutical equipment; patent barrier; generic drug; innovation

随着国际医药产业格局的变化,新分子实体药物的探索发现越来越难,新药研发投入的成本越来越大,遇到的风险越来越多,市场竞争却越来越激烈,药物研发由此进入了高技术、高壁垒药物制剂创新时代,新型高端复杂制剂(定义见后文)的研究已成为药物创新的热点之一。复杂制剂研发周期相对较短、成本相对较低、风险可控、成功率高、回报可观,虽然目前相应产品不多,但市场较大,产生的经济效益甚至高于新分子实体药物^[1-2]。复杂制剂特殊的产品特征及缓控释需求,注

定了其开发难度远大于一般创新制剂^[3],即使是欧美日等发达国家批准的复杂制剂也十分有限,我国上市的复杂制剂则更少。

笔者通过检索相关文献,结合在复杂制剂开发中的工作实践,分析了我国复杂制剂的开发难点,并提出应对策略,以期提升我国复杂制剂的产业水平,提高复杂制剂的产品质量,更好地满足患者多元化用药需求。

1 复杂制剂简介

制剂是为适应治疗或预防需求,按照一定的剂型要求所制成的,可以最终提供给用药对象使用的药品。复杂制剂是指那些技术难度大、制备工艺较复杂的非常规制剂,一般具有释药模式可控、符合药物体内吸收或利于发挥产品药效等特点^[4-6]。复杂制剂包括复杂口服速释及缓控释等调释给药系统制剂(例如渗透泵制剂、胃

△ 基金项目 国家自然科学基金资助项目(No.81373362)

* 第一作者 中级工程师,硕士。研究方向:药物制造、药品监管。电话:010-68441669。E-mail:songbofcb@163.com

通信作者 教授,博士生导师,博士。研究方向:新型眼用纳米给药、口服缓控释及改良型新药的开发。E-mail:cpufengc@cpu.edu.cn

滞留制剂等)、复杂纳米注射剂(例如注射用脂质体、微球、纳米粒等)、原位凝胶眼用制剂、经皮和黏膜给药制剂、经口或鼻吸入制剂、复杂药械组合制剂等。复杂制剂具有如下优势。

1.1 提高生物利用度

复杂制剂的显著特点之一是可以增加药物的生物利用度,例如通过原位凝胶技术、纳米技术和渗透促进技术制备的新型眼部用药制剂,可显著延长药物在眼内有效部位的作用时间,并提高药物角膜透过效率,进而提高药物的生物利用度^[4,7]。

1.2 控制释药速度

通过对复杂制剂的载体进行科学设计,来调整药物在患者体内的药动学特征,可实现药物的速释或缓释,或者速释缓释相结合。例如含水不溶性薄膜材料或骨架型材料包衣的制剂,在包衣膜中加入致孔剂,可控制药物的释放速度^[8]。

1.3 具有靶向性

复杂制剂具有靶向性特征,通过局部给药或全身血液循环而选择性地浓集定位于靶组织、靶器官、靶细胞或细胞内结构。利用人体生物学特性[如pH梯度(口服制剂的结肠靶向)、肿瘤微环境的差异],或采用一些物理手段(如磁场),可以将药物传送到病变器官、组织或细胞,同时增加药物滞留时间,以更好发挥药效^[7-8]。

1.4 减少副反应

复杂制剂还可以显著减少药物引起的副反应,例如注射用微球可提高载药量、减少辅料用量、降低游离药物浓度;局部给药复杂制剂可降低药物入血的概率;修饰过的药物载体可与靶点特异性识别,减少与正常组织的接触。因此,复杂制剂可显著降低药物毒性,进而减少副反应^[7-8]。

1.5 改善患者用药顺应性

复杂制剂还可明显改善患者用药顺应性。例如通过在处方中加入一种小分子吸收促进剂[8-(2-羟基苯甲酰胺基)辛酸钠]制备的口服索马鲁肽片,可避免糖尿病患者遭受长期注射给药的痛苦^[7-8]。

2 复杂制剂开发难点及应对策略

2.1 对人员素质要求高

高端技术型人才是开发复杂制剂的根本人力资源保障,无论做改良型复杂制剂还是仿制复杂制剂,均需要储备足量的高素质人才。做好复杂制剂需要复合型领军人才科学地进行顶层设计,需要高端人才对基础研究和成果转化进行统筹把握,需要基础知识扎实、操作技能熟练的员工确保稳定、持续地生产出合格的产品。当前我国缺乏复杂制剂研究的产业化平台,缺乏强大技术支撑的人才团队和复合型领军人才,大多数企业不具备解决复杂制剂开发过程中技术问题的能力,这大大限制了我国复杂制剂的发展^[9]。

复杂制剂开发企业需要加快加强高水平、国际化的顶尖人才团队建设,在制剂研究领域培育专业的青年骨干和领军人才,引进高层次、有复杂制剂产业化经验的制剂人才,建立具有解决复杂制剂研发问题能力的专业化制剂团队,为复杂制剂的开发做好人才保障工作。

2.2 受限于药用辅料、给药器械及制药设备

在制剂中,辅料的用量占比较大,品质优良的辅料可增强主药的稳定性,延长药品的有效期,调控主药的释放速度,改变药物在体内的吸收,增加其生物利用度。因此,药用辅料是复杂制剂处方的根基,新型辅料的研究与应用是推动复杂制剂改良开发的加速器。例如氟维司群注射液是一种无色或黄色的澄明黏稠液体,可每月用药1次,其在较长时间内发挥药效的关键是辅料蓖麻油、苯甲酸苄酯等可起到对药物增溶及控制药物进入体内速度的作用^[10]。又如部分微球可实现每6个月1次的超长效给药,其可靠、高效的缓释效率关键是使用高分子材料作为药物载体,如聚乳酸或聚乳酸-羟基乙酸共聚物等^[11]。

辅料对于推动复杂制剂开发的意义不止于此。以因新型冠状病毒肺炎疫苗而备受关注的mRNA技术为例,其面临的最大挑战即如何将mRNA有效、安全地递送至人体细胞,而特殊高分子材料参与组成的脂质纳米颗粒,可为mRNA提供有效保护,并将其安全递送至人体细胞,从而使药物起效。然而,很多复杂制剂的辅料严重依赖进口,多由生产技术较成熟的国际大型化工企业生产,如陶氏杜邦、巴斯夫、亚什兰、阿科玛、赢创等,即便是常用的微晶纤维素和乳糖,国内企业也倾向信赖进口辅料。辅料国产化进程缓慢,在一定程度上限制了我国复杂制剂的仿制和创新。

复杂药械组合产品包括活性药物和药用器械。给药器械是高端复杂制剂临床应用中必不可少的媒介,常与药物制剂处方以组合的形式共同进入新药申报程序^[12]。通过与给药器械组合,可以提高药物制剂的稳定性和有效性,甚至可以实现一些药物制剂本身无法实现的功能。例如地塞米松玻璃体内植入剂是一种含糖皮质激素地塞米松的眼内植入物,活性成分为地塞米松,其持续缓慢释放药物主要依赖植入装置。当前,我国给药器械发展水平较低,尤其是无菌给药装置,还严重依赖进口,这也阻碍了复杂药械组合产品的开发。

复杂制剂的另一个难点是工艺参数的变化对成品的质量影响非常大,而工艺参数的精细控制跟所用设备息息相关。与普通制剂相比,复杂制剂对设备的功能和精度要求往往较高,因此在复杂制剂开发过程中,制药设备也是决定其是否成功的关键环节^[13-14]。中试转化的配套性设备更是支撑复杂制剂转化的必要条件。复杂制剂研究大多停留在实验室、论文或专利层面,缺乏精细化和系统性的深度研究,技术成熟度低,这

与缺乏中试转化及工业生产的配套设备设施直接相关。国内制药设备的滞后或缺乏也直接限制了复杂制剂的仿制和创新,如可实现无菌生产的球磨机、能实现脂质体制备过程精准控制的微流控设备,以及用于癌症免疫治疗、蛋白质替代疗法、基因编辑等 mRNA 技术递送载体技术平台的规模化生产设施等。

改良型复杂制剂上市的前提是其必须有临床优势,仿制复杂制剂也需要做到临床等效,而药用辅料、给药器械及制药设备是保障复杂制剂发挥临床药效的关键。因此,从事复杂制剂改良或仿制的制药企业均需加强对药用辅料、给药器械及制药设备的重视。我国复杂制剂工业的崛起,必须从源头上改变目前药用辅料和给药器械品种少、规格单一的局面。目前国内制药辅料、给药器械与制药设备行业认证标准逐渐与国际接轨,借着政策的助力,制药企业可与药用辅料、给药器械、制药设备等企业加强沟通交流,根据复杂制剂特点定制辅料或设备,精准满足复杂制剂的开发需求;或通过商业约定,督促药用辅料、给药器械、制药设备等企业加强自主创新及企业管理的规范化和标准化,共同推动我国药用辅料、给药器械、制药设备的快速发展,甚至在国际上形成竞争力。只有这样才能为复杂制剂的研发制造提供更多可用的药用辅料、给药器械、制药设备等。同时,近年来缓释、透皮吸收、黏膜给药和靶向给药等复杂制剂技术在我国推广发展,显著促进了我国药用辅料行业结构的调整,像硅化微晶纤维素、温敏性凝胶材料等具有高附加值新型药用辅料逐渐增多。我国已经开始布局生产新型辅料,如已建立起天津新药用辅料基地、珠海凝胶产业化基地等。

2.3 制备工艺复杂

复杂制剂的制备工艺复杂,无论是复杂制剂的改良还是仿制,关键工艺步骤均较多,若缺乏精细控制则可能会对产品的质量造成较大影响^[15-16]。例如琥珀酸美托洛尔缓释片是由缓释包衣微丸外加其他辅料混合后压片而成的,由于微丸与辅料难以混合均匀,微丸的包衣膜容易被压碎,制备过程中尤其要注意混合后的物料转移或压片过程的振动,甚至是终混物压片前放置过程中因微丸的渗滤下沉作用等因素引起的压片不均匀问题。因此,只有加强工艺控制才能保证不同批次琥珀酸美托洛尔缓释片的质量均一、可控^[17]。

对于吸入制剂,根据呼吸道生理结构,为使药物有效地分布或沉积在治疗部位,药物的粒径通常在 7 μm 以下,粒径过大(>10 μm)或过小(<0.5 μm)均可能导致药物不能有效沉积、疗效降低^[18],故对药物的粒度及粒度分布需要精准控制。例如微流控技术可用来制备微球,通过改变流速可以控制微球的粒径,在通道内通入多种不相溶的溶液使其在微通道内充分剪切并乳化,一层一层包覆可形成均匀分散的制剂;若流速控制不

好,则很难形成符合质量要求的微球^[19]。

复杂制剂工艺开发过程中要加强对生产工艺的理解。首先,在立项阶段,就要对可能的工艺进行评估,初步了解工艺对产品质量的影响程度。其次,在研发过程中,应通过实验室工艺摸索,进一步明确关键工艺对制剂可行性及稳定性的影响,制定合适的操作工艺范围。最后,在技术转移过程中,考虑到批量及设备的变化,需要对操作工艺进行适当优化,以保障最终的复杂制剂成品不会受到影响;而对于部分放大效应比较大的药物,则要结合实际情况逐渐扩大生产规模。

2.4 质量控制参数多

关键质量控制参数反映的是中间体、成品的某种物理、化学、生物学等性质或特征,为了保障复杂制剂的质量,需要对其关键质量属性(critical quality attribute, CQA)进行控制。复杂制剂由于其产品的特殊性,需关注的 CQA 一般较多,而且不同产品的 CQA 也不尽相同。尤其在复杂制剂仿制时,临床等效的挑战巨大,故进行多批次自制制剂与参比制剂的 CQA 对比研究非常必要,其一致性可提高后续临床等效的可能性。

吸入制剂 CQA 可以分为制剂内容物特性研究和特制装置相关研究两部分^[20],主要包括以下内容:(1)最低装量——在检查最低装量的同时,气雾剂的含量均匀性和喷出后的药物粒度或雾滴粒度也应该符合要求。(2)泄漏率——在相同的实验条件,以及容器和阀门系统一定的情况下,药物在有效期内的泄漏率与装量直接相关。(3)含量均一性——该指标用以评估同一容器初始和后期多揅的药物含量的一致性,以及容器之间和批次之间的均一性,可以从整体上反映制剂处方、生产工艺、给药装置等因素变化对给药剂量的影响。(4)每瓶总揅数——为保证每瓶气雾剂的给药次数不低于规定的次数,需要进行每瓶总揅数的测定。对于混悬型气雾剂,由于药物的沉积,可能在不同放置状态对气雾剂的质量产生影响。所以,应该在稳定性研究实验时考察不同放置状态,如倒立、侧放、直立等情况对气雾剂关键检查项目的影

响。脂质体 CQA 包括形状、结构完整性、表面电荷、载药量、生物学性能、药物释放、粒径等。脂质体形状改变可能会引起血液循环时间、肿瘤或器官靶向性、生物分布等的改变,影响脂质体的有效性;结构完整性可反映脂质体药物的载药能力,以及将药物保留在合适的脂质体结构中的能力;表面电荷决定脂质粒间或脂质粒与药物分子间的相互作用,会影响脂质体稳定性、靶向性及体内药动学特征;脂质体粒径大小与载药量、药物释放和生物学性能密切相关,粒径的微小差异会对药物的释放速率及脂质体在血液循环中的半衰期、清除途径及靶向积累等造成显著影响,进而影响脂质体安全性和疗效^[21]。

在复杂制剂开发过程中,要根据不同制剂特点,确定需关注的CQA,并建立适宜的分析方法对关键参数进行表征或衡量,还需对这些分析方法进行方法学验证,以评估方法的适用性及科学性。更重要的是,在复杂制剂开发过程中,需要确保中间产品或成品关键质量参数符合要求,确保复杂制剂产品质量的均一性、重现性及临床的安全性、有效性。

2.5 存在专利壁垒

复杂制剂的仿制,需要面对原研企业的专利保护。原研企业一般已从专利布局范围、药品专利撰写质量及专利申请中的合规性等方面充分保障了专利的“硬核性”及稳定性,而且从产品未上市就开始全面布局,对仿制药形成了较高难度的专利壁垒,给复杂制剂的仿制带来极大困难。

例如英国葛兰素史克公司的核心产品沙美特罗替卡松气雾剂(商品名:舒利迭)和丙酸氟替卡松吸入气雾剂(商品名:辅舒酮),2种制剂的专利布局均极为详细:在给药装置的药物包、气雾剂容器的阀、带有剂量计数器的配器及其剂量指示装置、动作装置的动作指示器(即剂量计数器)等核心产品构造上,均有详细的专利保护;在辅料方面,企业对制剂中加入表面活性剂或辅料的粒径也进行了专利保护^[22]。又如多西他赛注射液的化合物于1986年申请专利,原研企业法国赛诺菲在随后的5年里又围绕化合物进行了多角度多层次布局。在化合物专利即将到期的“5年+延长期”内,原研企业又着手对前药、制剂、新适应证等进行了专利布局:通过尝试新剂型、前药的研发等在一定程度上克服了多西他赛存在的溶解度难、生物利用度低等问题;通过新的适应证扩大了市场,延长了药物的专利保护期。

为破解可能面对的侵权诉讼及原研企业专利布局问题,复杂制剂的仿制需要通过自主研发,对原研合成工艺、中间体、晶型、制剂工艺、剂型、辅料等进行改进,发现并克服原研药物存在的一些问题或漏洞,以规避原研专利。或采用逆向思维,假设涉案专利不符合专利法授权规定,分析其可能存在的无效条件,如新颖性、创造性问题,然后积极寻找证据佐证其假设。除了确保不侵权外,在复杂制剂仿制时,复杂制剂开发企业应持续研发、优化工艺,才能赢得市场的青睐。例如恒瑞医药在仿制多西他赛注射液时,不断改进制剂技术,围绕技术创新开展专利挖掘与战略布局,保护其创新成果,该品种专利申请涵盖合成方法、结晶工艺等化合物相关专利,复杂纳米注射剂、乳剂及其制备方法等制剂相关专利,以及联合用药专利,提升了该药物的核心竞争力^[23]。

3 结语

随着药品监管越来越严,市场对药品的要求越来越高,一个企业要想在优胜劣汰的环境中生存,必须创新

转型,其中研发具有自主品牌的复杂制剂产品是比较好的一条道路。复制制剂开发企业可以利用新型制剂技术和新型药物递送技术,不断优化或开发复杂制剂仿制药、改良药及创新药,提高药物的安全性、有效性和顺应性。目前国内一些药企已经开始在复杂制剂领域布局,如丽珠集团、博恩特药业和绿叶制药等建立了微球研发平台,石药集团、金远药业建立了脂质体研发平台等。

复杂制剂的开发依旧存在大量挑战,技术壁垒、原研专利保护、关键药用辅料、制药设备、给药器械等因素,制约着复杂制剂的发展。在实验室研究中,药物制剂研究仅集中在基于辅料的制剂处方的筛选和优化;而在产业化领域,复杂制剂受影响范围更广,除制剂处方的筛选和优化外,给药装置和制药设备的设计和改良也是重要的考量因素。而且,相当大一部分复杂制剂持有人是新兴的高新技术企业,注册申报及接受注册检查次数少,缺乏全生命周期质量管理经验,因此,从药品监管角度来看,多数复杂制剂属于注册申报的中高风险品种,上市前大概率需要接受注册现场核查。而只有顺利通过注册现场核查及药品审评中心审核评定,复杂制剂产品才有可能上市销售,故复杂制剂开发企业需要多关注相关注册程序及法规程序,加强对产品的质量管理,保证复杂制剂开发过程中的科学性和规范性。

因此,为推动复杂制剂的发展,辅料企业、制药器械企业需要技术创新,创造更多新型的辅料或设备,或者与制药企业加强沟通,根据特定产品需求,高效开发、定制辅料或设备;更重要的是,制药企业需要建设高水平、国际化的顶尖人才团队,加强药物制剂领域创新技术的研究和转化,加强对产品全生命周期的质量管理,重视复杂制剂开发细节;国内复杂制剂开发企业可将仿制与创新结合,研发具有自主品牌的复杂制剂产品,更好地满足患者需求。制药企业、辅料企业、制药器械企业等共同努力,借助当前国家鼓励药物改良、创新的政策,定能推进我国复杂制剂更好地发展。

参考文献

- [1] LEE Y A L, ZHANG S Y, LIN J Q, et al. A Janus mucoadhesive and omniphobic device for gastrointestinal retention[J]. *Adv Healthc Mater*, 2016, 5(10):1141-1146.
- [2] SHAAT H, MOSTAFA A, MOUSTAFA M, et al. Modified gold nanoparticles for intracellular delivery of anti-liver cancer siRNA[J]. *Int J Pharm*, 2016, 504(1/2):125-133.
- [3] 安欣欣,周洪雷,李传厚,等.口服渗透泵控释制剂的研究进展[J]. *中国药房*, 2018, 29(22):3165-3168.
- [4] 龚前飞,张景辰,陈桂良.对我国药品监管科学研究方向的探讨[J]. *上海医药*, 2020, 41(23):91-94.
- [5] 徐晓涵,宋再伟,赵美,等.第三届临床药物治疗大会纪要[J]. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(9):88-92.

(下转第1547页)