

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



· 评述 ·

改良型新药的前沿技术与开发策略

朱海健

(力品药业(厦门)股份有限公司, 福建 厦门 361027)

[中国分类号] R94

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2025) 03-0161-03

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250001

1 改良型新药的定义与发展现状

改良型新药是在已知活性成分的基础上, 对其结构、剂型、处方工艺、给药途径、适应证等进行优化, 且具有明显临床优势的新药。改良型新药作为创新药物的延伸, 通过优化剂型、提高生物利用度、延长药效等方式, 能够更好地满足未被充分满足的临床需求, 尤其是在儿童、老年人和慢性病患者的用药体验和治疗效果方面提供了显著改善^[1-2]。此外, 改良型新药的研发周期相对较短, 能够更快上市, 满足国内市场对优质药品的迫切需求, 助力医疗水平的提升。

国家政策高度支持改良型新药的发展, 特别是《“十四五”医药工业发展规划》《“十三五”生物产业发展规划》等文件明确鼓励具有高临床价值的缓控释、靶向、长效等创新制剂技术。《“十四五”医药工业发展规划》指出应重点开发微球注射剂、缓控释制剂等复杂制剂, 并加速高端制剂达到国际标准; 而《知识产权重点支持产业目录(2018年本)》将具有长效和缓控释等作用的制剂纳入重大新药创制项目, 提供专利保护支持。通过这些政策, 国家在研发、产业化及知识产权方面为改良型新药提供全面保障, 推动其快速满足临床需求并增强国际竞争力。

改良型新药在申请程序上与新药上市申请(new drug application, NDA)采用同一套流程。NDA需要开展大量临床前研究和临床研究以获得申报数据, 耗时长且资金投入巨大, 而改良型新药途径可以总结和引用外部数据, 不必重复大量临床试验, 缩短了研发时间并减少了资金投入; 与仿制药相比, 改良型新药通常具备较高的技术壁垒和更长的市场独占期, 避免了激烈竞争。表1对创新药、改良型新药及仿制药进行了药物经济学方面的对比与总结^[3]。

表1 创新药、改良型新药、仿制药的药物经济学对比分析^[3]
Table 1 Comparative pharmacoeconomic analysis of innovative drugs, modified new drugs, and generic drugs^[3]

NMPA 分类	美国 FDA 注册类型	研发 周期	研发 投入	市场 独占期
创新药	505(b)(1) (创新化合物 NDA)	约 10~20 年	5 亿~20 亿美元	5~7 年
改良型 新药	505(b)(2) (创新制剂 NDA)	约 3~10 年	5 万~1 000 多万美元	3~7 年
仿制药	505(b)(j) (ANDA)	约 3 年	5 万~75 万美元	180 天

NMPA: 国家药品监督管理局(National Medical Products Administration); FDA: 食品药品监督管理局(Food and Drug Administration); ANDA: 仿制药申请(Abbreviated New Drug Application)



[专家介绍] 朱海健: 力品药业(厦门)股份有限公司总经理, 博士。“国家重大人才计划”特聘专家, 福建省省级高层次人才(A类), 厦门大学药学院兼职教授, 中国药科大学产业教授, 国家“十三五”重大新药创制科技重大专项课题负责人。在美国明尼苏达大学获得药剂学博士学位, 曾任职于美国 GSK 和 Forest 公司, 负责 10 余个重磅级创新药的开发。在创新制剂领域成果卓著, 发表论文 20 余篇, 拥有 20 多项国际国内专利, 参与国际会议报告 60 余次。带领团队创建了多个具有知识产权保护的制剂技术平台, 公司膜剂制剂平台、缓控释制剂平台和气体微球制剂平台产出的多款产品已获批生产并在国内外上市销售。

2020年最新修订的《药品注册管理办法》的出台，在法律层面确定了改良型新药的地位，促进了国内生物医药企业对改良型新药的重视与开发。从获批产品数量来看，自2018年起我国改良型新药的获批数量呈现逐年增长趋势，2021年开始进入收获期^[4]（见图1）。目前，我国改良型新药行业发展仍处于起步阶段，相比于改良型新药发展较成熟的美国，我国改良型新药市场仍具备较大的发展潜力。

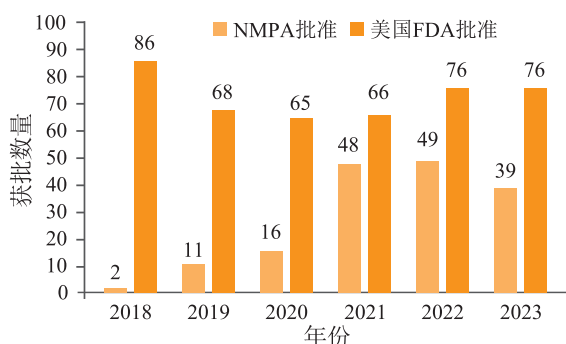


图1 2018—2023年中美两国改良型新药获批情况

Figure 1 The approval status of modified new drugs in China and the United States from 2018 to 2023

2 改良型新药面临的新挑战

2.1 研发技术

改良型新药通常涉及复杂的剂型创新和药物递送系统，需要更高的研发技术水平和科学数据支持，并积累长时间的经验，对制药企业的技术开发能力提出了较高的要求。国内在高端制剂技术上起步较晚，相关技术积累相对薄弱，特别是在先进材料、药物配方、工艺技术和递送系统方面的研发仍有提升空间。

以长效注射剂为例，这类制剂需要实现药物的稳定、缓慢释放，以延长药效，减少给药频次。然而，长效注射剂面临微球制剂技术的难点，例如如何控制微球的粒径分布、包封率和释药速率等众多质量参数，这些都将直接影响药物的安全性和有效性。

2.2 生产工艺

改良型新药尤其是剂型改良型新药的生产工艺通常相对复杂，对设备、材料、环境的要求较高。例如，长效注射剂、微片、鼻喷剂、透皮贴片、纳米制剂等对生产设备的精密性、制造工艺的稳定性以及技术人员操作水平有更高的要求。国内的制药设备以及工艺的成熟度和稳定性与国际领先水平相比仍

有一定差距，导致生产中可能面临批次差异、产品不稳定等问题。例如，微片制剂作为一种高端剂型，在国内的研究起步较晚，技术还未完全成熟固化，产业化面临着技术挑战，如微片冲模的设计、精度、耐用性及微片胶囊充填的数粒技术与数粒精度等方面，均存在亟待解决和优化的问题；再如鼻喷剂因其递送途径独特，需要稳定的促渗透技术结合精密的生产工艺来确保喷雾的均匀性和药物稳定性，给药装置在控制剂量喷射和颗粒细度的精度上若存在欠缺，将导致药物在喷洒时容易形成过大或不均匀的颗粒，从而影响药物吸收和疗效。

2.3 政策法规和评审

我国改良型新药还面临着“显著临床优势”要求的挑战。NMPA对改良型新药的审批设置了严格的临床价值门槛，要求其相较于现有药品在疗效、安全性、患者依从性方面展现显著优势。这种高标准的临床要求使得改良型新药的开发不仅仅是简单的剂型改进，还需在药物机制、有效性或耐受性等核心指标上带来显著的临床获益。

在政策法规和评审方面，改良型新药的立项需从未被满足的临床需求出发，充分考虑其预期的临床优势。这不仅有助于确保药物开发的科学性和临床价值，也能提高新药获得批准的可能性。为了降低评审过程中的不确定性和潜在风险，企业应积极利用NMPA药品审评中心（CDE）或美国FDA等监管机构提供的沟通平台，与审评专家进行前期的充分沟通，明确临床试验的设计、数据要求和评审标准，从而减少因试验设计不当或数据不充分带来的审批障碍。通过有效的沟通，企业可以确保其改良型新药在开发过程中更加符合监管要求，降低失败风险。

虽然改良型新药开发面临着一些具体的挑战，但我国在这一领域已取得了显著的突破，尤其在高端制剂的研发和产业化方面取得了长足进展。近年来，随着科研投入的增加和技术水平的提升，我国在长效微球、吸入剂、脂质体等多个复杂制剂的开发上获得了卓著成果。

3 本期文章点评

本期“改良型新药的技术挑战与创新路径”专

题通过不同视角对改良型新药的研发进行了全面剖析，涵盖了改良型新药的定义与注册分类、高端制剂立项与开发策略、微型片剂技术及其应用，以及长效注射剂的改良与创新等多个方面，为改良型新药的开发提供了重要的理论指导和实践建议，期待为从事改良型新药研发的企业和科研人员提供启发与借鉴，助力我国制药产业的高质量发展。

关于改良型新药的定义及注册分类，以及中美药品法规对改良型新药的支持与启发，中国药科大学药学院涂家生教授与孙春萌教授团队撰写的《浅析美国 505(b)(2) 与我国化药改良型新药的注册要求》一文，从美国 505(b)(2) 注册路径出发，结合我国化学药品注册分类改革的实践，系统阐述了改良型新药的定义及特点，并就相关技术要点的优化和细化进行了探讨。

在化药注册分类 2.2 类中，高端制剂是改良型新药的重要组成部分，因其具有高临床价值、高技术门槛和高市场价值的“三高”特性而成为研发热点。中国药科大学药学院杨劲教授团队撰写的《化药注册分类 2.2 类新药中高端制剂的立项与开发策略初探》一文，梳理了高端制剂的定义及临床优势内涵，提出了“五段论”开发辅助工具，并通过具体案例深入分析了高端制剂在未被满足临床需求下的立项与开发策略。

在微型片剂领域，力品药业（厦门）股份有限公司叶英博士团队撰写的《微型片剂给药系统研究进展》一文，从微型片剂的临床特点、分类及应用入手，详细分析了其制备技术及质量评价的最新进

展，尤其是微片在儿童和老年患者群体中的优势，为微型片剂的进一步开发提供了技术参考。

关于长效注射剂的改良与创新，中国药科大学药学院尹莉芳教授团队撰写的《长效注射剂的改良与创新：现状与未来》一文，从制剂技术的多样性出发，系统分析了油基长效注射液、注射用混悬液、微球及脂质体等多种技术手段的发展现状与前景，为长效注射剂的研发提供了科学依据和实践指导。

以上文章仅仅是改良型新药研究领域的一个缩影。未来，《药学进展》将围绕这一主题进行更多的分析与探讨，敬请关注。

4 展望

随着全球制药技术的不断进步，改良型新药在药物研发中的重要性日益凸显，特别是在满足特定患者群体需求、提升治疗依从性和降低毒副作用等方面，改良型新药展现出了独特的优势。未来，改良型新药的研发将继续聚焦提高药物的生物利用度、优化给药途径和延长药物的释放时间，尤其是在长效注射剂、缓控释制剂和靶向药物递送系统等领域。此外，随着生物技术的不断发展，纳米技术、基因工程和个体化医学的应用有望推动改良型新药的创新，进一步提高其治疗效果和安全性。政策法规的完善和审评流程的优化也为改良型新药的快速上市提供了有力保障。在我国，随着创新药物政策的支持和市场需求的不断增长，改良型新药将迎来更多的发展机会，成为未来药物产业发展的重要组成部分。

【参考文献】

- [1] Boateng J. Drug delivery innovations to address global health challenges for pediatric and geriatric populations (through improvements in patient compliance) [J]. *J Pharm Sci*, 2017, 106(11): 3188–3198.
- [2] Stegemann S, Ecker F, Maio M, *et al*. Geriatric drug therapy: neglecting the inevitable majority[J]. *Ageing Res Rev*, 2010, 9(4): 384–398.
- [3] Duggal E, Kashyap P, Singh R, *et al*. Fast track approaches for drug approval across the globe[J]. *Asian Pac J Health Sci*, 2014, 1(1): 2–12.
- [4] 魏利军, 雷继峰. 美国 505(b)(2) 路径对我国改良型新药设计与开发的启示 [J]. *中国食品药品监管*, 2024(7): 56–67.