

· 药咖论坛 ·

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

施海兵¹, 林妍², 聂汝³, 袁通⁴, 毕福林⁴, 杨劲^{4*}

(1. 中国药科大学国际医药商学院, 江苏 南京 211198; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 江苏 南京 211198; 3. 清华大学医学院, 北京 100084; 4. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 211198)

【摘要】化药注册分类 2.2 类新药是一大类介于创新药和仿制药之间的改良型新药的统称, 其部分有效性和安全性证据可借鉴已上市药物信息, 其中的高端制剂因技术壁垒高、市场潜力大, 已成为药企研发重点。该类药物需基于临床需求, 通过构建高端制剂平台、筛选适宜活性分子及优化开发路径, 实现临床优势的高效验证。然而, 如何将临床需求、技术平台与分子特性这三者进行精准匹配, 仍是行业的痛点和难点。对高端制剂进行定义, 剖析临床优势内涵, 创新性提出“五段论”临床开发辅助工具, 从临床价值定位、分子选择、制剂平台优化到临床开发路径设计, 全面阐述高端制剂的开发策略, 旨在为国内药企突破制剂技术瓶颈、实现产业升级提供思路与参考。

【关键词】改良型新药; 505(b)(2) 途径; 高端制剂; 临床优势; 临床需求

【中图分类号】R969; R94

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094 (2025) 03-0170-08

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250003

Preliminary Exploration of Project Initiation and Development Strategies for High-end Formulations in Class 2.2 New Chemical Drugs

SHI Haibing¹, LIN Yan², NIE Ru³, YUAN Tong⁴, BI Fulin⁴, YANG Jin⁴

(1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 3. Tsinghua Medicine, Beijing 100084, China; 4. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

【Abstract】 Class 2.2 is a Chinese registration classification for new chemical drugs, referring to modified new drugs that are positioned between innovative and generic drugs. Some of their efficacy and safety evidence can be referenced from already marketed drugs. High-end formulations within this classification, due to their high technical barriers and significant market potential, have become a key focus for pharmaceutical research and development. These drugs need to be developed based on clinical needs by constructing high-end formulation platforms, screening suitable active molecules and optimizing development pathways to achieve efficient validation of their clinical advantages. However, how to precisely match clinical needs, technology platforms, and molecular characteristics remains a pain point and challenge in the industry. This article defines high-end formulations, analyzes the connotations of clinical advantages, and innovatively proposes a "Five-Stage" clinical development assistance tool. It comprehensively elaborates on the development strategies of high-end formulations from clinical value positioning, molecule screening, and formulation platform optimization to clinical development pathway design. The aim is to provide insights and references for domestic pharmaceutical companies to overcome formulation technology bottlenecks and achieve industrial upgrading.

【Key words】 modified new drug; 505(b)(2) pathway; high-end formulation; clinical advantage; clinical need

2021 年, 由绿叶制药依托微球平台技术开发的用于治疗精神分裂症的注射用利培酮微球(II)(商品名: 瑞欣妥[®])在国内成功上市, 并于同年纳入

国家医保目录^[1-2]。2023 年, 该药物正式获得美国食品药品监督管理局(FDA)的批准, 这也是我国制药企业开发的首款根据美国联邦食品、药品和化妆品法案第 505(b)(2) 条款获得 FDA 批准的复杂制剂产品^[3]。

绿叶制药瑞欣妥[®]的成功案例展示了该类制剂凭借高技术壁垒和高临床价值带来的巨大市场回报, 吸引了国内众多药企的关注。然而, 早在 2002 年,

接受日期: 2024-12-17

项目资助: 中国药品监督管理局研究会研究课题 (No. 2023-Y-Y-008)

*** 通信作者:** 杨劲, 教授;

研究方向: 药代动力学, 临床药理, 药品监管科学;

E-mail: cpu_yj@163.com

美国就已上市了由强生公司开发的首个注射用利培酮微球产品(商品名:恒德[®]),我国在此类药物研发上与国际领先水平相比仍有差距^[4]。我国药企的研发人员需要深入理解如何满足监管要求、证明临床优势,并在制剂平台的工业化生产等关键环节加以突破,才能推动高端制剂在改良型新药研发中的进展。为此,本文将在介绍国内外高端制剂现状及发展的基础上,重点探讨我国化药注册分类 2.2 类药物通过高端制剂进行改良的立项及临床开发策略,以期国内药企提供切实可行的研发思路和指导。

1 中美两国关于改良型新药的定义

我国的化药注册分类 2 类新药是一大类介于创新药与仿制药之间的改良型新药的统称^[5],是指通过对现有药物的剂型、结构、处方工艺和给药途径等进行优化,展现出明显的临床优势的一类药物,改良型

新药和创新药一样拥有完整且充分的有效性和安全性证据,但部分证据可借用已上市药物信息^[6]。

2001 年修订版《药品管理法》的实施,统一了药品标准,确立了我国药品监管的基本框架,推动了医药行业的发展。然而,由于当时药品注册申报标准较低,大量低水平重复的药品申报涌入,导致药品批文积压严重,同一药品存在过多的剂型、途径、规格,使得我国药品批文数量明显超过药品研发主要发达国家^[7]。据药融云数据库统计,截至 2025 年 2 月 13 日,我国的药品批文总数超过 16 万个,是美国的 3 倍多(见表 1)。我国在《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》中明确提出改良型新药应具有“明确的临床优势”,即通过药物优化切实提高疗效、安全性、依从性或其他临床价值;而在美国 FDA 监管体系中的 505(b)(2) 途径并未对“临床优势”提出明确定义或要求。

表 1 中美两国药品批准情况

Table 1 The drug approval status between China and the United States

国家	药品批文总数	销售中的药品数量	暂未销售的药品数量	已撤市的药品数量	暂定批准的药品数量
中国	165 796	76 690	89 106	-	-
美国	48 419	25 233	-	21 593	1 593

数据来源:药融云数据库

2 我国改良型新药临床优势的定義及分类

未被满足的临床需求、临床价值和临床获益这 3 个概念和临床优势息息相关,然而目前国内对这 3 个概念暂无明确的定义,极易混淆。因此,本文在对临床优势的定義及分类进行阐述前,通过文献分析的方式尝试对未被满足的临床需求、临床价值和临床获益进行定义。

2.1 未被满足的临床需求、临床价值、临床获益的概念

未被满足的临床需求主要是指在现有的医疗体系中因缺乏有效的诊断、预防或治疗方案的疾病或健康问题而产生的对新型或改进治疗方法的需求,这种需求可能来源于没有治疗手段的病症,或现有治疗手段在有效性、安全性或依从性上存在的明显不足(见表 2)^[8]。

临床价值是指药物满足医疗和临床需求的程度,包括安全性、有效性、经济性、创新性、适宜性、可及性等^[9],是药物固有的内在特征。

表 2 未被满足的临床需求的评价标准^[8]

Table 2 The evaluation criteria for unmet clinical needs^[8]

分类	临床价值优先级
疾病严重程度	严重的或危及生命的疾病 > 轻中度疾病
拟定适应证人群大小	适应证人群多 > 适应证人群少
治疗手段带来的获益	与现有治疗手段相比在安全性、有效性和依从性等方面更有优势;治愈 > 缓解 > 姑息治疗

临床获益是指治疗对目标患者产生的任何预期的有益影响,包括感受(例如症状缓解)、功能(例如改善活动能力、预防心脑血管事件等负面后果)、提高用药便利性或依从性,或生存等方面的有利影响,这种影响需要通过临床试验的结果外化表现出来^[10]。

2.2 我国改良型新药临床优势的定義及分类

临床优势是指新药的临床获益和现有治疗手段临床获益之间的差值,需要通过明确的临床证据证

明。改良型新药的临床优势主要包括提高有效性、改善安全性、提高依从性等 4 个方面^[6]。1) 提高有效性: 如传统紫杉醇制剂中的辅料聚氧乙烷蓖麻油, 虽然能够溶解药物, 但易导致过敏反应, 且聚氧乙烷蓖麻油的毒性限制了药物剂量的提升。改良后的白蛋白紫杉醇剂型利用白蛋白替代聚氧乙烷蓖麻油, 不仅显著降低了过敏风险, 还具备一定的组织选择性, 提高肿瘤组织内药物的浓度, 从而大幅提升疗效^[11]。2) 改善安全性: 如传统多柔比星注射剂型具有较强的心脏毒性, 通过脂质体技术改良, 使药物的组织选择性得到显著提高, 从而减少药物在心脏的蓄积, 更加富集于肿瘤组织。这一改良有效减少了药物对正常组织的损害, 显著提高了安全性和有效性^[12]。3) 提高依从性: 如治疗急性癫痫发作的地西洋直肠剂, 由于该剂型使用不便, 患者往往难以接受而导致停药。改良为地西洋鼻喷剂后, 提高了使用便捷性和患者接受度, 使得患者和护理者在急性癫痫发作时能快速且简便地使用药物^[13]。4) 其他: 如在传统盐酸羟考酮缓释片的基础上, 通过引入新型功能性辅料, 对活性药物成分进行物理或化学修饰, 使其在常规口服给药条件下能够按设计释放, 而在患者试图通过有机溶剂萃取或机械破坏等方式滥用时, 活性成分的释放受到显著抑制。该方法旨在通过剂型改良降低药物被滥用的可能性, 从而减少因药物滥用导致的公共健康风险^[14]。

3 高端制剂的定义

在改良型新药中, 有通过简单的处方改良上市的, 如 FDA 批准的注射用达托霉素, 新处方用甘露醇和山梨糖醇代替蔗糖^[15]。也有通过微球等制剂平台进行药物改良上市的, 如 FDA 批准的强生公司的注射用利培酮微球。药融云数据显示, 自 2004 年至 2015 年, 注射用利培酮微球为强生带来了超过 136 亿美元的收入, 这类药物制剂平台技术门槛高, 不易被仿制, 具有高临床价值和高市场价值的潜力, 成为部分仿制药企业转型升级的重要选择方向, 因而本文提出了高端制剂的概念。

目前国内对于“高端制剂”尚无统一明确的定义, 但已有多方尝试界定这一概念。其中, 国家工

业和信息化部于 2016 年发布《医药工业发展规划指南》, 提出重点发展高端制剂领域, 列举了包括新型注射给药系统(如脂质体、微球、纳米制剂)、口服调释给药系统(如口服速释、缓控释、多颗粒系统)、经皮和黏膜给药系统, 以及专为儿童和特殊人群设计的剂型^[9]; 也有专家在公开会议中提出, 高端制剂是指能够增加疗效、安全性、提高质控水平和用药依从性的药物制剂。

本文在综合各种文献和案例后尝试对高端制剂进行定义: 高端制剂是指以满足特定临床需求为导向, 采用先进技术研制, 可在时间/空间层面、给定剂量条件下定量调控人体内药物分布和释放的一类制剂。相比于普通制剂而言, 这类制剂通常具有高临床价值和高技术门槛, 并凭借这两者可能带来的高市场价值, 形成优势。

4 国内外高端制剂的发展现状

在过去几十年中, 国外的高端制剂发展迅猛, 市场份额持续增长。例如 ALZA 公司推出的哌甲酯控释片、阿霉素脂质体、尼古丁透皮贴等具有全球引领地位的产品, 不仅推动了高端制剂的发展, 也使该公司市值最高时达到数百亿美元^[16]。相比之下, 我国的高端制剂市场仍处于发展阶段, 已上市的首创高端改良制剂数量较少, 据不完全统计, 目前上市的中国原创的高端制剂有 3 款: 绿叶制药的注射用利培酮微球(II)、善康医药的盐酸纳曲酮植入剂和石药集团的米托蒽醌脂质体, 但其相继上市为我国高端制剂的发展注入了新的活力。未来, 仍需加大技术投入和研发力度, 以推动更多高端制剂获批上市。

在美国以 505(b)(2) 途径上市的药物的历史申报大数据分析显示, 药物从 I 期临床试验到最终 FDA 批准的总体成功率也仅有 22.6%^[17], 有 70% 左右的立项最终会面临失败的结局。药物的立项和临床开发策略在很大程度上决定了最终的成功率, 因此做好改良型新药的立项和临床开发策略的制定至关重要。

5 临床价值导向下的高端改良制剂的立项和开发策略的制定

做好立项关乎临床需求的定位, 这是确保改良

型新药研发顺利推进的基础。明确的临床开发策略可以确保药物能够证明其临床优势。两者相辅相成, 好的立项会让临床开发策略的制定更简单, 而不好的立项会导致临床优势的证明更困难。以下将对如何立项和制定临床策略进行阐述, 以期帮助药企科学决策。

5.1 临床立项

立项是改良型新药研发的起点, 它决定了项目的核心方向以及所需达到的临床优势。监管机构关注药物的安全性、有效性及公众需求^[18]。而企业则评估临床优势与市场回报的平衡。本文认为可以从以下几个方面进行投入产出比的评估。

1) 现有治疗实践中的主要矛盾: 分析现有治疗手段的不足, 推动药物改良。例如前述传统紫杉醇制剂含有聚氧乙烯蓖麻油而导致的超敏反应问题, 以及传统多柔比星制剂存在的迟发性心脏毒性问题等, 需要企业紧密贴近临床实践并充分调研已上市药物临床治疗中的不足, 挖掘改良空间。

2) 数据借用和临床开发策略: 改良型新药对原研药物的数据借用程度, 可以极大地影响临床优势证明所需的投入。研发投入取决于临床开发策略的具体内容、临床试验的路径、决策时间点、研发成功率、花费的时间、操作难度等综合因素。

3) 市场可行性: 这里主要包括同类产品市场容量和主要的竞争对手、产品的变现速度和回报率等。

4) 技术平台成熟程度: 基于生产工艺简单、小试放大易行、大规模生产稳健且成本可控的特点, 建设环境友好的高端制剂平台是重点发展方向。

5) 另外还需要关注技术壁垒、专利保护强度等, 这些决定了企业能否在市场中保持竞争优势和一定程度的市场垄断。

5.2 临床开发策略

对于高端制剂的临床开发策略, 企业可以根据自有产品或制剂平台选择不同的开发策略, 将临床需求、高端制剂平台和活性分子进行有机匹配。

1) 基于自有重磅产品, 以产品为中心的二次开发策略: 企业在自有重磅产品面临专利到期及仿制药冲击时, 通过高端制剂平台对产品进行二次开发, 强化其在该产品适应证领域的市场竞争力^[19-20]。例如, 强生公司在拥有利培酮口服产品的基础上, 通

过与 Alkermes 合作, 利用其成熟的微球技术开发了注射用利培酮微球^[21]。这一策略依托强生对利培酮的深入理解, 借助外部高端制剂平台, 延长了药物的作用时间并提高了患者依从性, 成功满足了精神分裂症患者的临床需求。

2) 基于自有高端制剂平台, 以平台为中心的开发策略: 该策略是目前国内传统药企转型常见情况, 要求企业在具备成熟的高端制剂技术平台的同时, 对适应证、分子特征及现有治疗手段不足有深入理解, 并通过优化药物的药代动力学 (PK) 行为来满足临床需求, 推进高端制剂的研发。例如, 绿叶制药围绕其成熟的微球技术, 开展了多个适应证领域高端制剂产品的研发, 包括已上市的注射用利培酮微球 (II)、注射用戈舍瑞林微球和罗替戈汀缓释微球, 以及在研的用于治疗帕金森病和不宁腿综合征的微球注射剂 LY03009 等^[22-24]。这些微球产品不仅使绿叶在市场竞争中脱颖而出, 还巩固了其在高端制剂领域的技术优势与市场布局。

在高端制剂的研发过程中, 应避免一些常见的误区。例如, 治疗窗较宽的药物对乙酰氨基酚, 其血药浓度在正常剂量下的波动不会显著影响止痛和退热效果, 对于这类药物, 改善波动度不一定能提高临床优势; 提高依从性必须确保临床疗效不低于现有标准, 需要提供明确的临床非劣效证据; 生物利用度低并非总是问题, 除非个体间生物利用度差异大导致了安全性和有效性问题等等。总之, 企业应突出产品优势, 规避一些常见的研发误区, 制定合适的临床开发策略并通过明确的临床证据来证明临床优势, 以确保制剂开发和市场突破的成功。

5.3 “五段论”: 改良型新药开发的辅助工具

临床开发策略是确保临床优势能够实现的具体实施路线。对于跟踪式创新药, 我们希望能针对上一代药品临床实践中出现的问题进行改进, 因而提出了以下“五段论”:

- 1) 针对现有产品临床特征的不足是由某个原因导致的 (假说一);
- 2) 通过平台技术开发某个初始产品;
- 3) 达到中间指标的界值范围内 (假说二, 解决假说一);

4) 在拟定适应证人群(针对不同的适应证, 有的需要细分适应证人群)中进行效果评估;

5) 关键指标(终点决策指标)和标准治疗相比显著改善(假说三)。

“五段论”的改良型新药开发辅助工具包含了药物临床开发策略的完整逻辑, 可以帮助企业更好地进行高端制剂的研发。

以强生利培酮长效注射剂为例, 用“五段论”对其临床开发策略进行整理如下:

1) 在充分了解精神分裂症和利培酮的相关特征后, 发现利培酮口服制剂患者的自主停药率约在 26%~44% 之间, 甚至约有 2/3 的患者不会按照医嘱坚持服用药物^[25], 其原因是需要每天口服给药 2 次(假说一);

2) 通过长效微球注射平台技术开发该药物的缓释剂型;

3) 达到给药频率为每 2 周 1 次的情况下, 血药浓度波动范围和频率较口服制剂更稳定的目标(需要明确目标浓度范围, 假说二), 可以解决假说一;

4) 在长期给药的精神分裂症患者(本适应证无需细分人群)中进行效果评估;

5) 阳性和阴性综合征量表(PANSS)和安慰剂相比有明显的改善, 依从性提高、复发率和住院率降低^[26](假说三)。

这里涉及的 3 个假说, 假说一需要有相应的临床队列研究和基础研究数据作为支撑, 假说二需要有临床药物浓度监测数据作为支撑, 假说三需要了解药品临床评价和监管标准方面的知识, 这种知识密集型的决策需要跨专业团队的支持和帮助。

5.4 目标血药浓度或生物标志物水平的确定

给药频率减少, 制剂的释药速率不变的情况下, 血药浓度的波动程度会增加, 从而影响药物的安全性和有效性。降低给药频率, 提高患者的依从性, 需要明确目标血药浓度或生物标志物水平, 以便为后续制剂释药速度的优化提供依据。本节主要探讨强生如何初步确定目标血药浓度。早期的大量文献研究显示, 利培酮的 D2 受体占有率与其抗精神病效果密切相关, 通常在 65%~85% 能够达到良好的治疗效果^[27-28]。当 D2 受体占有率超过 80% 时, 锥

体外系症状(EPS)的风险显著增加。同时, 随着利培酮剂量的增加, D2 受体的占有率也相应提高, 例如 2 mg·d⁻¹ 的利培酮对应约 66% 的 D2 受体占有率, 6 mg·d⁻¹ 时可达 79%~83%。此外, 利培酮对 5-羟色胺 2 型受体具有较高的亲和力, 这可能在一定程度上减少 EPS 的发生, 但当 D2 受体占有率超过 80% 时, EPS 的发生率显著升高^[29]。这些研究表明, 65%~80% 的 D2 受体占有率可能是最佳的治疗区间^[30], 其相应的血药浓度可作为目标血药浓度。

5.5 优化处方工艺, 达到目标血药浓度或药代动力学水平

在明确目标血药浓度或生物标志物水平后, 通过优化处方工艺可以有效实现目标血药浓度或 PK 水平, 从而确保药物的临床优势。

一项 PET 研究结果显示, 9 例精神分裂症或分裂情感障碍患者被随机分为低、中、高剂量组(分别为 25、50、75 mg), 每 2 周注射 1 次长效利培酮注射剂。结果显示, 25 mg 剂量组在第 2 次注射前 5 天内的 D2 受体占有率虽不足 65%, 但仍能维持临床效果; 而 75 mg 剂量组与 50 mg 剂量组相比, 不仅临床获益无明显优势, 且在第 2 次注射后 3 天内其 D2 受体占有率超过 80%, 伴随更高的锥体外系反应发生率^[31]。此外, 关键有效性 III 期临床试验也表明, 25、50 和 75 mg 剂量组在改善症状方面均有效, 但 75 mg 组在改善精神分裂症患者的阳性和阴性症状上与 50 mg 组相比无显著临床优势, 因此在后续研究中排除了 75 mg 剂量^[26]。

5.6 临床优势的证明

强生公司的利培酮长效注射剂在上市前共进行了 13 项临床试验。一项有 554 例精神分裂症患者参加、安慰剂对照的关键有效性 III 期试验研究了利培酮长效注射剂的疗效。结果显示, 25、50 和 75 mg 剂量组的患者在 PANSS 评分方面相较于安慰剂组均有显著改善, 充分证明了利培酮长效制剂的有效性和安全性^[26]。一项非劣效性试验也证明了长效注射剂具有不劣于口服制剂的临床效果且安全性特征相似^[32]。基于 13 项临床试验的有效性和安全性结果以及口服利培酮制剂的部分有效性与安全性数据, 该产品最终获批上市。

5.7 绿叶制药利培酮长效注射微球(II)的立项和开发策略

强生公司在其自有利培酮产品的基础上, 通过微球技术平台进行了二次开发, 延长了利培酮产品的生命周期。绿叶公司依托自身成熟的微球技术平台, 立项开发瑞欣妥[®]。在充分了解强生公司的注射用利培酮微球的基础上, 绿叶制药制定了符合自身特点的立项和开发策略, 并借鉴强生口服产品和长效注射剂的数据, 加快药物的研发进程^[33]。以下通过“五段论”的改良型新药开发辅助工具对绿叶瑞欣妥[®]的临床开发策略进行整理:

1) 强生利培酮长效注射剂在首次给药前需要口服补充药物, 原因是 2 周左右的释药滞后期(假说一);

2) 通过长效微球注射平台技术进一步改良释药方式;

3) 使得在首次给药后的血药浓度立刻达到有效血药浓度范围, 无释药滞后期(需要明确目标浓度范围, 假说二), 解决假说一;

4) 在精神分裂症长期给药患者(本适应证无需细分人群)中进行评估;

5) 在首次给药时无需再口服补充药物, 提高依从性(假说三)。

动物实验结果显示, 绿叶制药的瑞欣妥[®]起效时间早于强生制剂, 维持时间更长, 提示临床依从性可能更优^[34]。基于强生利培酮的缓释特点, 绿叶对释药过程进行了优化, 并完成 5 项国内外临床 PK 试验^[35], 其中一项 PK 试验在 100 例病情稳定的精神分裂症患者中进行, 以强生利培酮为平行对照, 评估两者 25 mg 多次注射后的相对生物利用度。结果显示, 绿叶瑞欣妥[®]的总活性成分最高血药浓度低于 $120 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 最低血药浓度虽较低但维持时间更长, 与强生利培酮临床疗效相当, 稳态 PK 行为一致。该试验证明两者等效, 并豁免了确证性临床试验, 为绿叶瑞欣妥[®]在中美两国上市提供了关键依据^[32-36]。

从强生和绿叶对利培酮产品不同的立项和临床

策略对比来看, 强生基于已有的利培酮产品和深入研究, 结合精神分裂症的临床需求, 选择了合适的制剂, 并与 Alkermes 合作借助其成熟的微球技术推动药物上市^[37]。绿叶凭借自身成熟的微球技术平台, 通过对已上市的利培酮产品进行改良, 满足现有治疗手段无法满足的需求。同样, 公司因技术优势不同, 立项选择各异。临床开发路径也有所不同: 强生依托大量临床试验及完整的安全性和有效性数据推进开发; 绿叶合理借鉴强生数据, 制定临床策略豁免确证性试验, 减少投入与失败风险, 提高成功率。以上案例反映了高端制剂研发中, 优秀的立项和临床策略的重要性。

两个利培酮长效注射剂的案例反映出高端制剂的立项和临床开发策略是一个科学、系统的过程, 在改良型新药的研发中, 立项不仅是起点, 更是确保临床优势的关键环节。立项阶段需全面评估已上市药物数据支撑强度、生物等效性、PK 特性及潜在临床试验需求。如改良药物的 PK 行为波动较大, 则需大规模临床试验验证。合理的策略可显著提升药物上市成功率。

6 结语与展望

高端改良制剂开发的核心逻辑在于深刻理解适应证、分子、制剂这三者的关系: 首先需要深入了解临床实践、临床响应生物标志物的相关性等。这些数据可以作为疗效的早期指标, 减少对大规模临床试验的需求, 从而减少药物研发的投入并加快新药的上市过程。此外, 制剂平台批量生产的难易程度、操作简便性以及质量的可控性也是重要考量因素, 最终的目标是确保药品的质量可控, 抓住关键质量属性, 使药物的血药浓度维持在目标范围内, 从而保证临床结果的可控性。显然, 药物的研发涉及多个领域的知识, 包括化学、制造与控制(chemistry, manufacturing, and controls, CMC), 临床药理, 临床评价以及药品监管等, 这要求团队中必须具备多专业背景的复合型人才, 形成跨学科的合作与创新, 以应对药物研发过程中的复杂挑战, 从而为我国高端制剂的创新发展注入新的活力。

[参考文献]

[1] 绿叶制药. 中国首个! 瑞欣妥[®]在华重磅获批, 绿叶制药创新

微球技术展现全球领先优势 [EB/OL]. (2021-01-14)[2024-10-12].

- https://www.luye.cn/lvye/view.php?id=1286.
- [2] 绿叶制药. 绿叶制药瑞欣妥®(注射用利培酮微球(II))纳入国家医保药品目录, 中国首个自主创新微球制剂将让更多患者获益[EB/OL]. (2021-12-03)[2024-10-12]. https://www.luye.cn/lvye/view.php?id=1450.
- [3] 绿叶制药. 中国自主研发中枢神经系统新药首次获得美国 FDA 批准上市, 绿叶制药 Rykindo® 实现历史突破[EB/OL]. (2023-01-15)[2024-10-12]. https://www.luye.cn/lvye/view.php?id=1595.
- [4] Zhong H, Chan G, Hu Y, *et al.* A comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products[J]. *Pharmaceutics*, 2018, 10(4): 263. DOI:10.3390/pharmaceutics10040263.
- [5] 杨扬, 赵瑾, 郑爱萍, 等. 中国改良型新药的特点及未来发展[J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(6): 522-526.
- [6] 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《化学药品改良型新药临床试验技术指导原则》的通告(2020年第54号)[EB/OL]. (2020-12-31)[2022-03-12]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/7be5bee1f6c5d63ed5571c5049715e8a.
- [7] 宋瑞霖, 李心怡, 张帆, 等. 中国药品监管 40 年变迁与思考[J]. *中国药房*, 2024, 35(24): 2965-2971.
- [8] Vreman R A, Heikkinen I, Schuurman A, *et al.* Unmet medical need: an introduction to definitions and stakeholder perceptions[J]. *Value Health*, 2019, 22(11): 1275-1282.
- [9] 国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知[EB/OL]. (2019-04-09)[2022-03-12]. http://www.nhc.gov.cn/yaos/pqt/201904/31149bb1845e4c019a04f30c0d69c2c9.shtml.
- [10] 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《新药获益-风险评估技术指导原则》的通告(2023年第36号)[EB/OL]. (2023-06-25)[2024-10-13]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cf70af12d88f6068a9fcb11b7d8db6b.
- [11] Vishnu P, Roy V. Safety and efficacy of nab-paclitaxel in the treatment of patients with breast cancer[J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2011, 5: 53-65.
- [12] FDA. Doxil (doxorubicin hydrochloride liposome injection) [EB/OL]. (2015-12-28)[2024-06-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/050718Orig1s050.pdf.
- [13] FDA. Valtoco (diazepam nasal spray)[EB/OL]. (2020-01-10)[2024-06-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211635Orig1s000MedR.pdf.
- [14] FDA. OxyContin(xycodone hydrochloride controlled-release tablets)[EB/OL]. (2010-04-05)[2024-06-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022272s000ChemR.pdf.
- [15] FDA. Dapzura RT (daptomycin for injection) [EB/OL]. (2022-01-25)[2022-06-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213645Orig1s000SumR.pdf.
- [16] 平其能. 技术创新: 药物制剂发展的强大动力[J]. *药学进展*, 2019, 43(3): 161-163.
- [17] FDA. Overview of the 505(B)(2) regulatory pathway for new drug applications[EB/OL]. [2024-09-13]. https://www.fda.gov/media/156350/download.
- [18] Horgan D, Borisch B, Eliassen B, *et al.* Meeting the need for a discussion of unmet medical need[J]. *Healthcare (Basel)*, 2022, 10(8): 1578. DOI:10.3390/healthcare10081578.
- [19] Modi N B. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics in product life cycle management. A case study with a carbidopa-levodopa extended-release formulation[J]. *AAPS J*, 2017, 19(3): 607-618.
- [20] Fleming E, Ma P. Drug life-cycle technologies[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1(10): 751-752.
- [21] Alkermes. Alkermes announces launch of risperdal consta in the united states by its partner, Janssen Pharmaceutica Products, L.P.; first new approach to schizophrenia treatment in 14 years[EB/OL]. (2003-12-03)[2024-06-12]. https://investor.alkermes.com/news-releases/news-release-details/alkermes-announces-launch-risperdal-consta-united-states-its.
- [22] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注射用戈舍瑞林微球(CXHS2200045)申请上市技术审评报告[EB/OL]. (2024-07-17)[2024-10-12]. https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=f62b89d0303fd0a1b43271d2e47d32b8.
- [23] 绿叶制药. 全球首个治疗帕金森病长效微球制剂金悠平®在华获批上市, 绿叶制药 CNS 创新成果加速落地[EB/OL]. (2024-06-20)[2024-10-12]. https://www.luye.cn/lvye/view.php?id=1736.
- [24] 绿叶制药. III 期临床达预设终点, 绿叶制药有望推出全球唯一戈舍瑞林微球制剂[EB/OL]. (2021-09-06)[2024-10-12]. https://www.luye.cn/lvye/view.php?id=1405.
- [25] FDA. Risperdal (risperidone) [EB/OL]. (1993-12-29)[2024-10-12].

- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/020272Orig1s083,020588Orig1s071,021444Orig1s057,021346Orig1s061lbl.pdf#page=60.
- [26] Kane J M, Eerdekens M, Lindenmayer J P, *et al.* Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic[J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(6): 1125-1132.
- [27] Farde L, Nordström A L, Wiesel F A, *et al.* Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine: relation to extrapyramidal side effects[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49(7): 538-544.
- [28] Farde L, Wiesel F A, Halldin C, *et al.* Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45(1): 71-76.
- [29] Kapur S, Remington G, Zipursky R B, *et al.* The D2 dopamine receptor occupancy of risperidone and its relationship to extrapyramidal symptoms: a PET study[J]. *Life Sci*, 1995, 57(10): PL103-PL107.
- [30] Kapur S, Zipursky R B, Remington G. Clinical and theoretical implications of 5-HT₂ and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156(2): 286-293.
- [31] Keith S. Use of long-acting risperidone in psychiatric disorders: focus on efficacy, safety and cost-effectiveness[J]. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9(1): 9-31.
- [32] Chue P, Eerdekens M, Augustyns I, *et al.* Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15(1): 111-117.
- [33] FDA. Rykindo (risperidone extended-release injectable suspension) [EB/OL]. (2023-01-13)[2024-10-12]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/212849Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
- [34] Wang W, Wang X, Dong Y, *et al.* Population pharmacokinetic analysis to support and facilitate switching from risperidone formulations to Rykindo in patients with schizophrenia[J]. *Neurol Ther*, 2024, 13(2): 355-372.
- [35] 国家药品监督管理局药品审评中心. 注射用利培酮微球(II)(CXHS1900036-38)申请上市技术审评报告[EB/OL]. (2021-05-27)[2024-10-12]. <https://www.cde.org.cn/main/xxgk/postmarketpage?acceptidCODE=54cf8b30cc336348afea04f5cb9ce90c>.
- [36] Walling D P, Dong Y, Litman R, *et al.* Pharmacokinetics and safety of a novel extended-release microsphere formulation of risperidone in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder[J/OL]. *J Clin Pharmacol*, 2024 [2025-02-13]. <https://doi.org/10.1002/jcph.6143>.
- [37] Ramstack M, Grandolfi G, Mannaert E, *et al.* Long-acting risperidone: prolonged-release injectable delivery of risperidone using medisorb® microsphere technology[J]. *Schizophr Res*, 2003, 1(60): 314. DOI:10.1016/s0920-9964(03)80260-8.



【专家介绍】 杨劲：中国药科大学药物代谢研究中心教授，博士生导师。从事药代动力学研究和教学工作 20 余年，其间曾在国家药品监督管理局药品审评中心、美国 FDA 从事药品审评和药品监管研究，参与过中美 20 余项临床试验指南、仿制药等效性指南的制定。现为中国定量药理学会委员、中国抗癌协会肿瘤药物委员会委员。主要从事建模仿真的研究，核心思路是充分利用前期的有效性/安全性数据，利用建模仿真技术定量预测验证性临床的有效性和安全性，提高临床研究的效率，降低决策的不确定性。具体研究方向有：创新药物的早期临床探索研究、3 类药种族差异研究、儿童给药剂量探索研究、生物类似物评价研究、已上市药物个体化给药研究、仿制药生物不等效对策研究等。目前已评估 1 类新药 20 余项，包括抗血小板聚集药物维卡格雷、组织靶向抗乙肝药物帕拉德福韦、肿瘤治疗光敏剂 HPPH、组织靶向肝癌化疗药物 MB01733、艾滋病治疗药物艾博卫泰、他扎罗汀倍他米松乳膏等。主持和参与“重大新药创制”重大专项 3 项、国家自然科学基金多项，已发表论文 70 余篇，其中 SCI 论文 30 余篇。