

微球制剂的临床前药理毒理研究和评价

闫莉萍, 王海学*, 彭 健

国家食品药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100038

摘 要 总结国内外批准上市和研发中微球剂型的药理毒理研究和评价情况。根据已上市微球制剂研发中所进行的药理毒理研究信息, 总结微球制剂非临床药理毒理研究中需关注的研究内容和试验要求。希望微球制剂研究者能够根据微球制剂的开发目的和特点, 开展完善合理的临床前药理毒理研究, 以阐明开发微球制剂的药理毒理特点, 将微球制剂开发成为临床需要且特点明显的新药。

关键词 微球制剂; 临床前; 药理毒理

中图分类号: R944.9 R96 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 6376(2010)05 - 0332 - 03

Preclinical studies and evaluation on pharmaco-toxicology of microsphere products

YAN Li-ping, WANG Hai-xue, PENG Jian

Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100038, China

Abstract Preclinical studies and evaluation on pharmaco-toxicology of microsphere products approved to the market both domestic and abroad were outlined. According to the pharmaco-toxicologic information on preclinical studies of microsphere drugs in market, the research and experimental requirements were concerned. Adequate preclinical studies should be designed to clarify the potential clinical benefit and/or develop the new drugs with the characteristics of microsphere products.

Key words microsphere products; preclinical study; pharmaco-toxicology

微球 (microsphere) 制剂是近年来发展的新剂型^[1], 是药物和其他活性成分溶解或分散在如明胶、蛋白等高分子材料基质中经固化而形成的微小球状实体的固体骨架物, 其直径大小不一, 不同粒径范围的微球针对性地作用于不同的靶组织^[2-3]。微球作为药物控释载体, 具有生物可降解性和较低毒性。与脂质体相比, 微球更稳定, 体内代谢更慢, 有利于延长药效, 被广泛用于药物的控释和靶向载体, 特别是用于多肽类和蛋白质类药物。肽和多肽类微球制剂以促黄体激素 (LHRH) 研究最为深入, 也最成功^[1]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已批准了 8 种微球剂型药品^[1], 除利培酮为小分子化学药物外, 其余均为多肽类药物 (表 1)。1986 年由法国 Ipsen 生物技术公司生产的曲普瑞林-PLGA 微球, 可缓慢释放达 1 个月之久。亮丙瑞林、布舍瑞林的

PLGA 控释微球制剂也已上市。醋酸亮丙瑞林 (leuprorelin auctate) 是一种强效促性腺激素释放激动剂 (Gn-Rha), 1989 年每月注射一次的微球制剂 (商品名为 Lupron Deport) 在美国、日本等国上市, 1995 年 3 个月注射一次的微球制剂在美国批准用于临床。由于动物及人体 sc 或 im 可恒速释药 1 个月或 3 个月, 给药剂量减少到每日注射给药剂量的 1/4~1/3, 而无严重副作用产生, 从而消除了普通注射液每日重复给药的麻烦, 可显著提高病人的生活质量, 提高病人依从性。

微球制剂应用于临床可能具有以下潜在优势: 控制药物的释放速度以达到长效缓释目的。药物封装在微球内后, 具有明显的控制释放及延长药物疗效的作用。微球注射剂可消除常释注射剂多次给药产生的体内药物浓度峰谷现象, 获得平稳长时间的

收稿日期: 2010-07-11

作者简介: 闫莉萍 (1977—), 女, 药理学博士后, 主要从事化学药品技术审评工作。联系电话: 010-68585566 E-mail: yanlp@cde.org.cn

* 通讯作者 王海学 (1971—) 男, 药理学博士, 分子与药理学博士后, 主要从事新药非临床技术审评工作。联系电话: 010-68585566-530 E-mail: wanghx@cde.org.cn

表1 美国FDA批准上市的微球剂型药品

Table 1 Microsphere products outlined by FDA in USA

商品名	药物	类型	厂商	上市时间
Vivitrol	纳曲酮	小分子	Cephclon	2006
Plenaxis	Abarelix	多肽	Praecis	2004
Risperdal Consta	利培酮	小分子	强生	2002
Nutropin	生长激素	蛋白	基因泰克	1998
Sandostatin	奥曲肽	多肽	诺华	1998
Lupron/Enantone	亮丙瑞林	多肽	武田	1995
Profact	布舍瑞林	多肽	安万特	1986
Decapeptyl/Trelstar	曲普瑞林	多肽	德彪	1986

有效浓度；增强药物的靶向性；在缓释长效的同时不会明显增加毒性，或由于靶向性而降低全身毒副作用。以下将围绕微球制剂的上述特点来讨论如何开展临床前药理毒理研究。

1 药动学研究

微球的释药速率由微球所载药物在释放介质中的溶解度、药物在微球中所处的物理状态、药物与微球的亲和力决定。由于体内外释药存在不相关性，故需要进行动物体内药动学研究。通过系列药动学参数可以初步判断微球制剂的缓释性。一般来说，对于首次将常释制剂开发为缓控释制剂的药物，应以已上市常释制剂为对照进行血药浓度测定，通过比较两者的药时曲线和主要的药代动力学参数，判断受试制剂是否具有预期的缓释特征。微球制剂与相应的常释制剂相比，达峰时间 (t_{max})、平均保留时间 (MRT)、消除半衰期 ($t_{1/2}$) 均增加，峰浓度降低。例如，Abarelix 微球制剂 (6 mg / kg, im) 与其普通制剂 (4.39 mg / kg, im) 相比，其药动学参数发生了如下变化： t_{max} 由 3 h 增加到 8 h； $t_{1/2}$ 由 6.73 h 增加到 4.91 d； C_{max} (ng / mL) 由 1 712 降低到 156。据此，可认为此微球制剂基本具备了缓释的特点。

初始释放度是另外一个用来考查微球制剂缓释的参数。通常，微球制剂体内释放度试验比体外试验对临床应用更具有参考价值，目前有研究者用 AUC_{1d} 与 $AUC_{0-\infty}$ 的比值来计算体内释放度。例如，研究者用此方法计算出奥曲肽在家兔体内的初始释放度为 6%^[1]。

在微球制剂进行常规药效学研究时，应将 PK 和 PD 结合起来考察药物的缓释长效性。如研究者

在开发 Abarelix 微球制剂时，将微球制剂的 PK / PD 与常释制剂的 PK / PD 进行了比较，发现微球制剂 (6 mg / kg, im) 和常释制剂 (4.39 mg / kg, im) 的 $t_{1/2}$ 分别为 8.86 d 和 2.98 h，药效指标睾酮持续减少的时间分别为 81 d 和 24 h^[1]。

对于临床需长期应用的药物；半衰期长，在体内可能有累积的药物；治疗窗窄，药效强和毒副作用强的药物一般需进行动物重复给药的药动学研究来了解血药浓度的波动程度，并进一步考察其稳态时血药浓度。通常，微球制剂在给药剂量相同的情况下，在同样的给药间隔内，峰 / 谷浓度应该没有明显波动。纳曲酮一个月微球制剂每 4 周 sc 给予猴 20 mg / kg，重复 3 次，定时测定血清中的药物浓度。结果显示血清中药物的浓度在各次给药后 2 h 和之后的 2~3 d 达到峰值，之后下降，第 1、2、3 次给药后的血清中药物谷浓度均约为 1 ng / mL，该有效、平稳的血药浓度可维持一个月以上。通过以上药动学数据分析认为该药可以保持平稳、长时间的有效浓度，多次给药峰 / 谷浓度波动小。

2 毒性研究

目前上市的微球剂型药品的特点均为缓释长效，与常释制剂相比，并没有明显减少毒副作用^[1]。对于微球制剂的毒性研究与评价，通常，若已有的毒性信息不足以支持微球制剂的暴露情况，或者微球制剂与常释制剂相比产生了有显著差异的暴露模式，则可以添加毒性试验，来充分判断暴露安全窗 (exposure margin)^[4]。FDA 在审评纳曲酮^[1]的过程中，发现微球注射制剂比常释口服制剂的 AUC 增大了 4 倍，无法用口服制剂的毒性研究信息来判断微球制剂的暴露安全窗。FDA 要求申报单位补充提供了包括生殖试验、致癌试验在内的全面毒理试验，并同时进行了毒代动力学研究。

微球制剂一个月以上的缓释特点可能会带来局部刺激性。上市的纳曲酮^[1]曾进行了为期 8 个月的肌内、皮下耐受试验，发现 6~8 个月后残药才可以除去，组织损伤才得以完全恢复。因此，对微球制剂除了进行急性局部耐受试验外，还需观察其慢性局部耐受性，后者可单独进行，也可在重复给药毒性研究中同时进行。

3 组织靶向性研究

根据临床用途，微球制剂可分为非靶向性和靶向性。微球是靶向制剂中常用的载体，20 世纪 80

年代瑞典学者首先采用变性淀粉微球用于暂时阻断肝动脉血流,此后研究较多的是肝动脉化疗微球。将抗肿瘤药物包封入微球,经血管注入并栓塞于动脉末梢,对某些中晚期癌症的治疗具有一定的临床意义^[3]。微球的被动靶向作用主要体现在粒径上。静脉注射微球,粒径小于 1.4 μm 的全部通过肺循环,7~14 μm 的停留在肺部,而 3 μm 以下的大部分被肝、脾中的巨噬细胞摄取^[2]。微球可能具有靶向分布于肿瘤组织,加强药物的通透性和滞留性,提高药物的稳定性及生物利用度,降低全身血药浓度,提高临床治疗效果,减少全身毒副反应(也可能增加某些器官的毒性)发生的潜在特点。但这些潜在特点都应得到相关药动学和毒理学研究结果的支持。若申办者认为新的微球制剂具有特定组织靶向性,应进行相关组织分布的对比研究,并需得到药效和毒性试验研究结果的支持,最终通过规范的临床试验来证实。事实上,目前为止还没有靶向性微球制剂上市^[1]。

4 结语

我国还没有微球制剂被批准上市,目前申报的微球制剂一般都是在已上市的常释制剂的基础上的改剂型品种^[5-7]。这类制剂在临床前研究中未对药理毒理试验给予足够重视,存在试验设计不合理、不规范、针对性不强等问题,使得对新微球制剂的缓释长效、毒副作用小或靶向性等特点难以做出全面评价。建议微球制剂研究者能够根据微球制剂的开发目的和特点,开展完善合理的临床前药理毒理研

究,以阐明开发微球制剂的药理毒理特点,初步提示微球制剂开发的临床价值,将微球制剂开发为临床需要且特点明显的新药。

申明:本文为作者对微球制剂临床前药理毒理评价的当前学术认识,并不代表管理部门的技术要求,欢迎大家交流讨论。

参考文献

- [1] FDA. Drug approvals list [EB/OL]. <http://www.fda.gov/cder/da/da.htm>
- [2] Sugibayashi K, Morimoto Y, Nadai T. Drug_carrier property of albumin microspheres in chemotherapy. II. Preparation and tissue distribution in mice of microsphere entrapped 5-fluorouracil [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1979, 27 (1): 204.
- [3] 许海玉,张铁军,赵平,等. 中药缓释制剂的研究现状及研发思路[J]. *药物评价研究*, 2010, 33 (1): 30-35.
- [4] Okusaki T, Odada S, Ueno H. Evaluation of therapeutic effect of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma [J]. *Oncology*, 2000, 58 (4): 293.
- [5] FDA, Nonclinical Safety Evaluation of Reformulated Drug Products and Products Intended for Administration by an Alternate Route [EB/OL]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs>
- [6] 蔡鑫君,程巧鸳,赵宁,等. 喷雾干燥法制备川芎嗪壳聚糖微球的研究[J]. *中草药*, 2008, 39 (5): 679-682.
- [7] 沈岚,冯怡,徐德生,等. 喷雾干燥技术制备麦冬皂苷肠溶微球的处方设计研究[J]. *中草药*, 2006, 37 (3): 358-361.

版权合作声明

中国药学会于 2009 年与中国学术期刊(光盘版)电子杂志社签订数字出版独家合作协议,在协议期间,中国药学会主办的 19 本科技期刊(包括天津 *中草药* 杂志社出版的 3 本期刊《*中草药*》、《*现代药物与临床*》、《*药物评价研究*》杂志)的网络版由中国学术期刊(光盘版)电子杂志社(其出版和信息服务网站为“中国知网”)独家出版发行,读者可登陆“中国知网”(www.cnki.net)查阅浏览全文。

天津 *中草药* 杂志社