# Thermo Fisher SCIENTIFIC

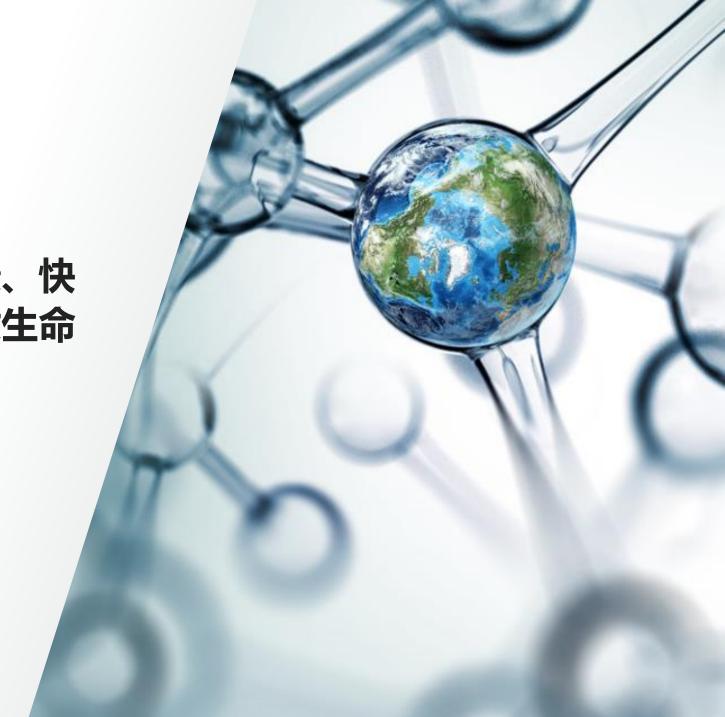
基于科学和控制风险原则,敏捷、快速的制定固定剂量复方制剂开发生命周期策略

王新峰

赛默飞Patheon™制药服务全球SME

2023年 5 月 26 日

The world leader in serving science



#### 议程

1 定义和原理

4 固定剂量复方制剂的开发和商业化生产经验

2 固定剂量复方制剂的趋势

5 固定剂量复方制剂的监管合规考虑因素

- · 不同区域情况
- 临床开发情况
- 获批数量汇总

**室** 案例分享——固定剂量复方制剂开发面临的挑战

固定剂量复方制剂的开发策略

7 结论

#### 固定剂量复方制剂的优势

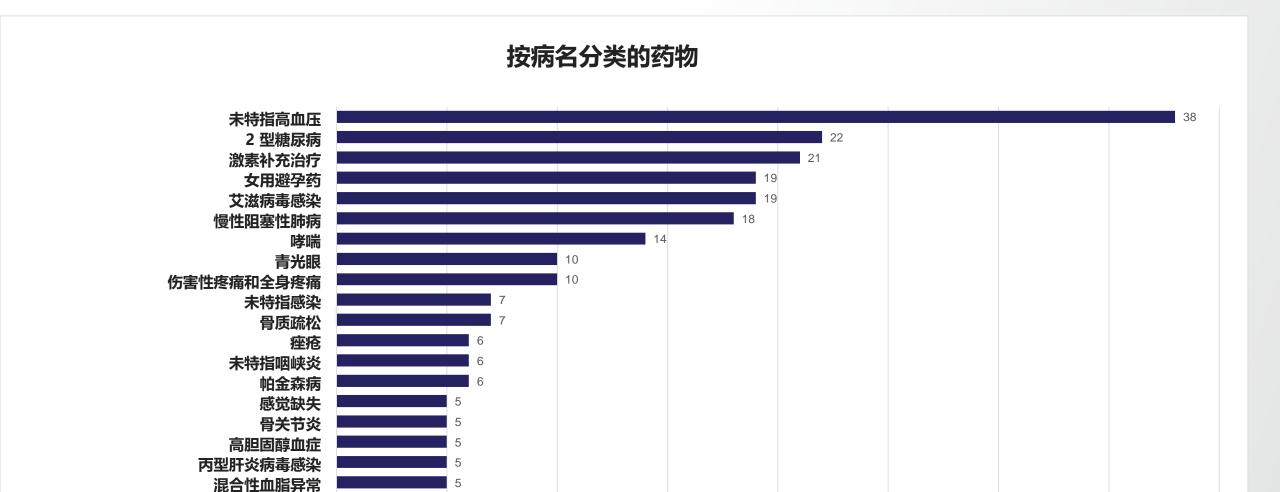
#### 临床

- 增强疗效
  - 发挥单个药物的协同作用
- 减少副作用
- 提高患者依从性
  - 减轻用药数量负担
  - 减少用药频率
  - 减轻携带多个药包的负担
  - 降低潜在成本

#### 企业

- 扩展产品线——延长专利期
- 应对仿制药竞争
- 优化定价
- 增加商业机会

#### 按适应症分类的固定剂量复方制剂——欧盟



15

25

20

30

35

Pharmaprojects ®, Apr 2021

40

类风湿性关节炎

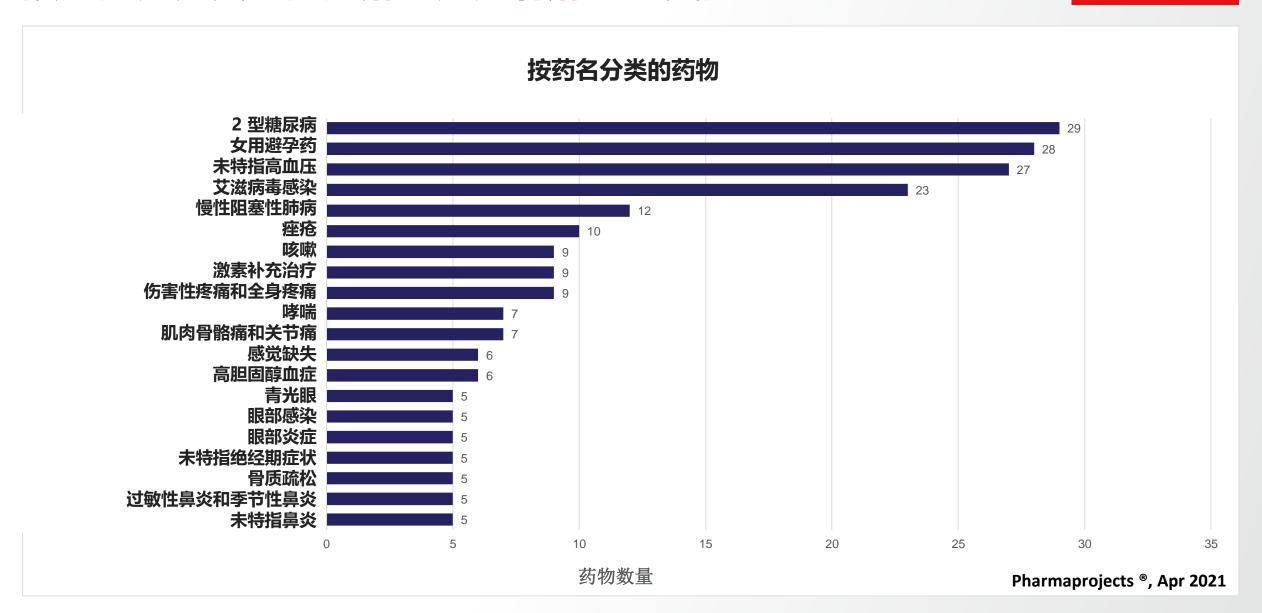
0

5

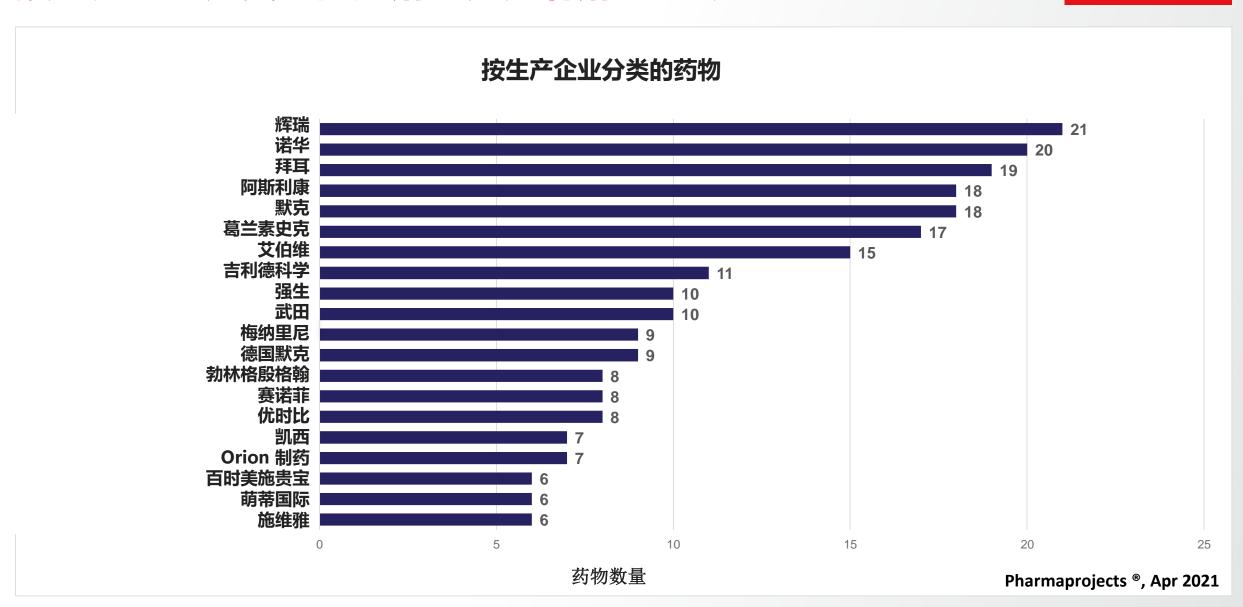
10

药物数量

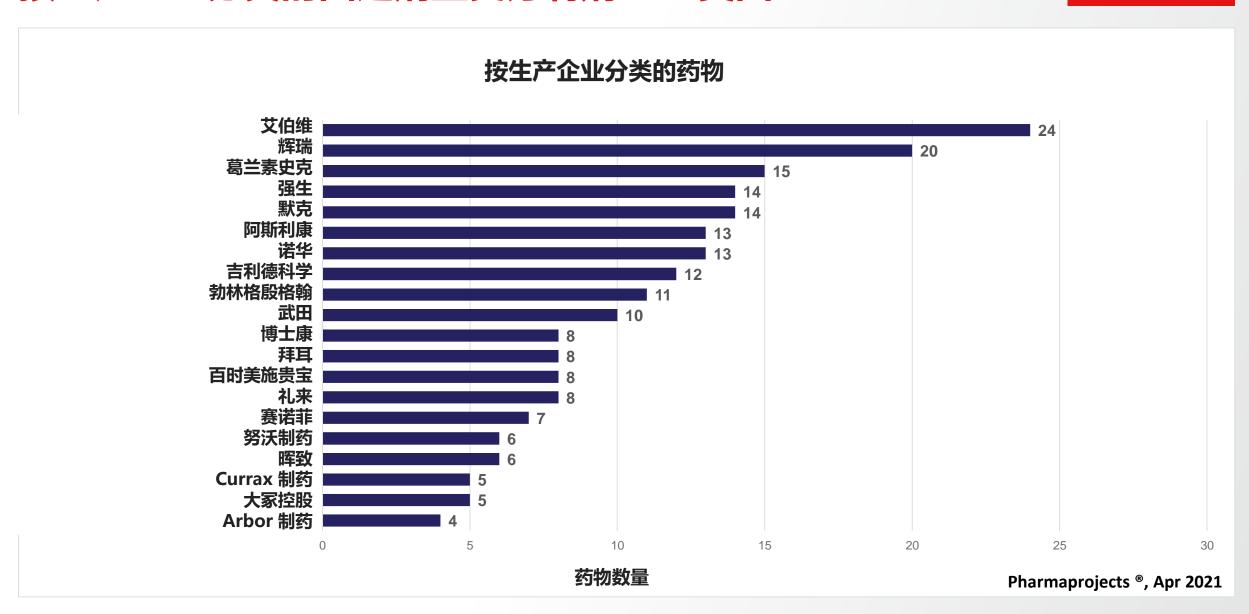
#### 按适应症分类的固定剂量复方制剂——美国



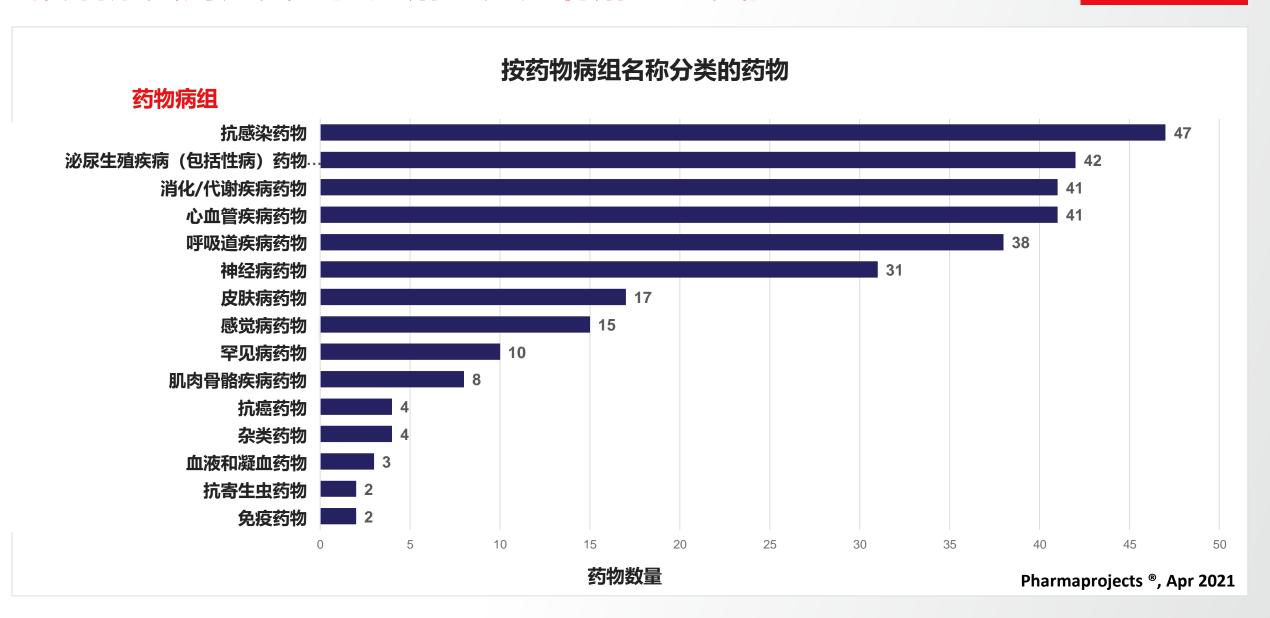
#### 按生产企业分类的固定剂量复方制剂——欧盟



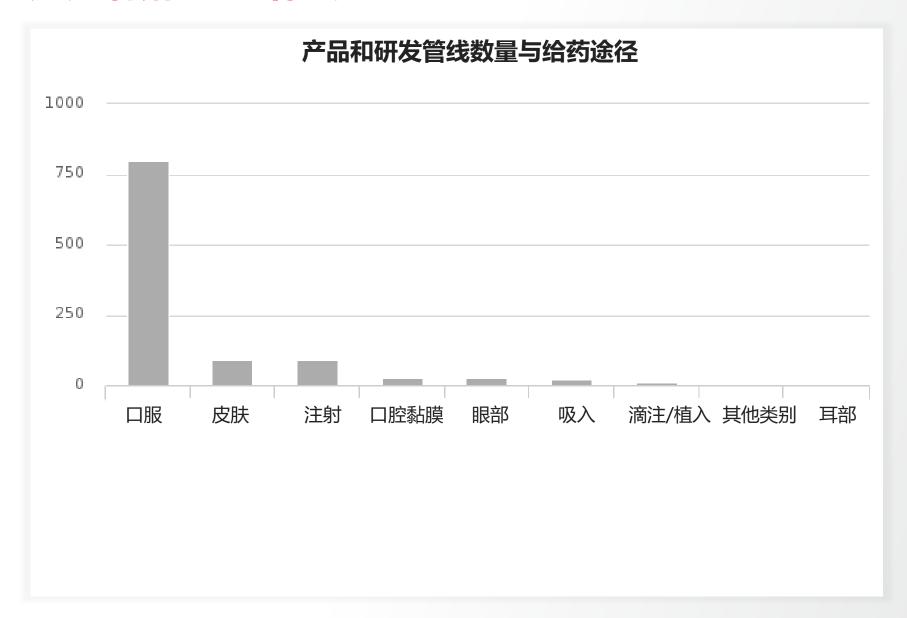
#### 按生产企业分类的固定剂量复方制剂——美国



#### 按治疗类别分类的固定剂量复方制剂——美国

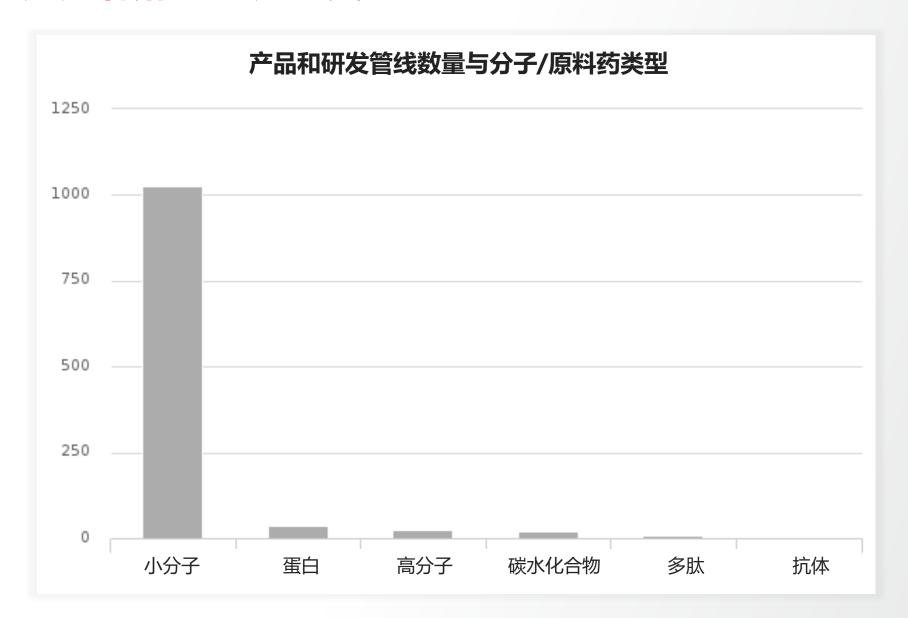


#### 固定剂量复方制剂——给药途径



来源: PharmaCircle

## 固定剂量复方制剂——分子类型



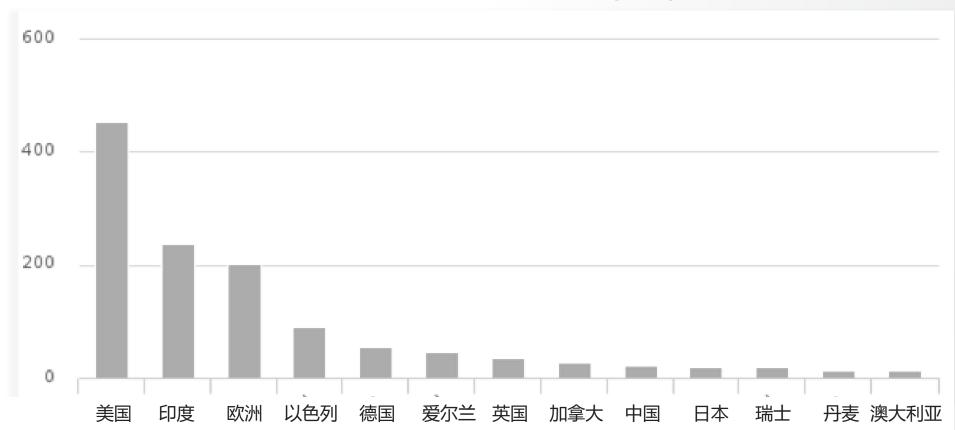
## 固定剂量复方制剂——获批数量



来源: PharmaCircle

#### 固定剂量复方制剂——按上市地区

#### 产品和研发管线数量与所属国家/地区(总部)



专有和机密信息 | 2023 年 5 月 26 日 来源: **PharmaCircle** 

#### 获批糖尿病用固定剂量复方制剂示例

- Janumet / Janumet XR (西格列汀 + **二甲双胍**或**二甲双胍**缓释制剂)
- Kombiglyze XR (沙格列汀 + **二甲双胍**缓释制剂)
- Jentadueto (利格列汀 + 二甲双胍)
- Kazano (阿格列汀 + 二甲双胍)
- Oseni (阿格列汀 + 吡格列酮)
- Metaglip (二甲双胍 + 格列吡嗪)
- Avandaryl (罗格列酮 + 格列美脲)
- ACTOplus Met (吡格列酮 + 二甲双胍)
- Glucovance (二甲双胍 + 格列本脲)
- Avandamet (罗格列酮 + 二甲双胍)
- duetact(吡格列酮 + 格列美脲)

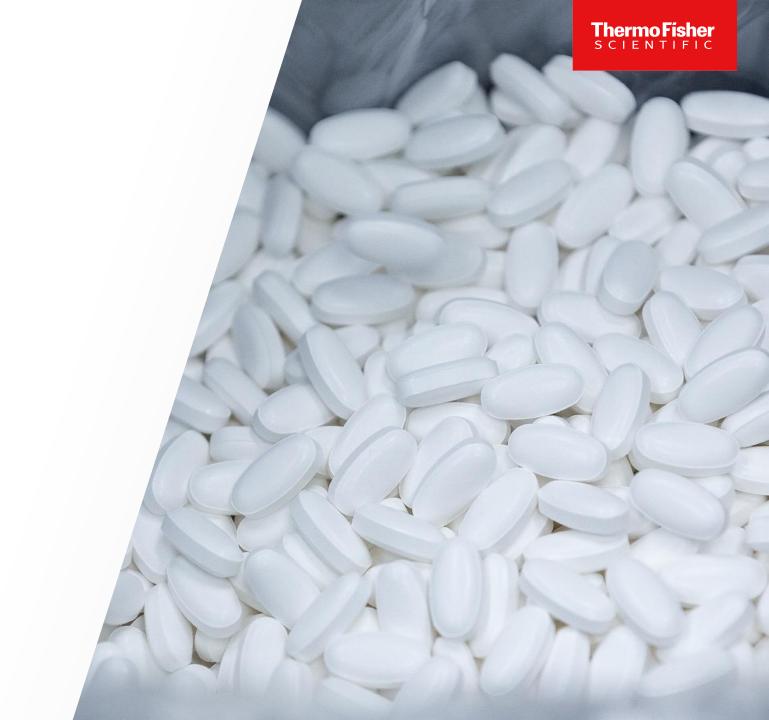
# 最畅销的固定剂量复方制剂

	产品名称	原料药	生产企业	适应症	全球销售额 (百万美元)
1	Biktarvy 固定剂量复合片剂	恩曲他滨 富马酸丙酚替诺福韦 比克替拉韦钠	吉利德	艾滋病毒感染	7259
2	Trikafta 口服片	艾伐卡托 替扎卡托 埃莱克斯卡托	福泰制药	囊性纤维化	3863
3	Genvoya 口服片	恩曲他滨 艾维雷韦 考比司他 富马酸丙酚替诺福韦	吉利德	艾滋病毒感染	3338
4	Triumeq 口服片	拉米夫定 硫酸阿巴卡韦 多替拉韦钠	盐野义	艾滋病毒感染	2973
5	Entresto 口服片	缬沙坦 沙库巴曲	诺华	心血管疾病感染 男性健康	2530
6	Prezcobix 口服片	乙醇达芦那韦 考比司他	杨森	艾滋病毒感染	2184
7	Symtuza 口服片	恩曲他滨 乙醇达芦那韦 考比司他 富马酸丙酚替诺福韦	吉利德	艾滋病毒感染	2184
8	Jentadueto 口服片	盐酸二甲双胍 利格列汀	勃林格殷格翰	糖尿病	2083
9	Janumet 口服片	盐酸二甲双胍 磷酸西格列汀	默克	糖尿病	2024
10	Descovy 口服片	恩曲他滨 富马酸丙酚替诺福韦	吉利德	艾滋病毒感染	2016

专有和机密信息 | 2023 年 5 月 26 日 来源: PharmaCircle

# 固定剂量复方制剂策略

目标产品质量概况 剂型设计



#### Thermo Fisher

#### 复方制剂开发方法

#### 药物协同作用或拮抗作用的预测

- 人工智能
- 机器学习
- 神经网络
- 基于网络的建模
- ・其他方法

https://academic.oup.com/bib/article/20/4/1434/4846893

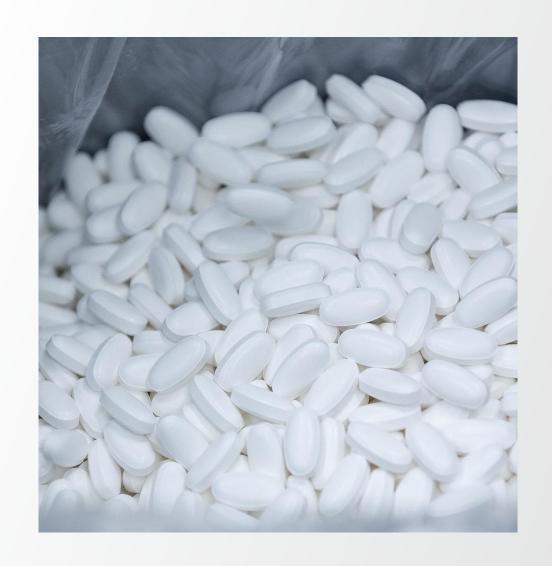
#### 固定剂量复方制剂策略

- 考虑因素
  - ・联合用药
    - · 新分子实体 + 现有专利到期分子——仿制药
    - 仿制药分子 + 仿制药分子 (新剂量、新适应症?)
    - · 新分子实体 + 新分子实体
  - · 目标释药曲线
    - 均为速释
    - •速释 +调控释
    - 调控释+调控释

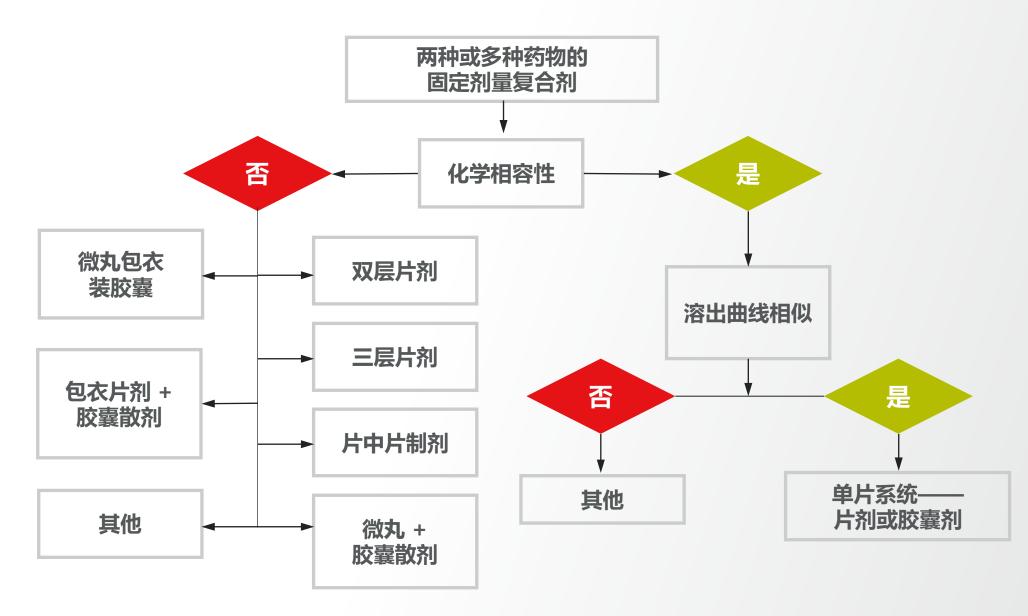


#### 剂型设计的主要驱动因素

- 药物相容性
  - ・物理相容性
  - ・化学相容性
    - · 使用 ASAP Prime 方法测定稳定性
    - 传统的加速稳定性试验



#### 固定剂量复方制剂设计决策树



#### 固定剂量复方制剂剂型

- 单层片剂
- 胶囊散剂/胶囊颗粒混合物
- 双层片剂
  - · 含有 2 种原料药的固定剂量复合片剂,或由常释层 + 控释层构成的片剂
- 三层片剂
  - 固定剂量复合片剂,或由常释层 + 中间安慰剂层 + 控释层构成的片剂。
- 多颗粒
  - 控释微丸、小丸、迷你片剂,或填装在胶囊中的固定剂量复合剂
- 片中片
  - 含有 2 种原料药 (一种为药芯插入片剂,另一种位于外层药芯)的固定剂量复合片剂







#### 固定剂量复方制剂开发中的其他考虑因素

- 复方制剂中每种药物的剂量
- 剂量差
- 复方制剂中每种药物的稳定性
  - 强制降解
  - 辅料相容性
  - · 溶解度和体外溶出曲线
- 复方制剂中每种药物的现有获批剂型
- 保持复方制剂中每种药物的溶出曲线/释药曲线,以证明等效性。
- 复方制剂的活性/杂质/溶出度分析方法



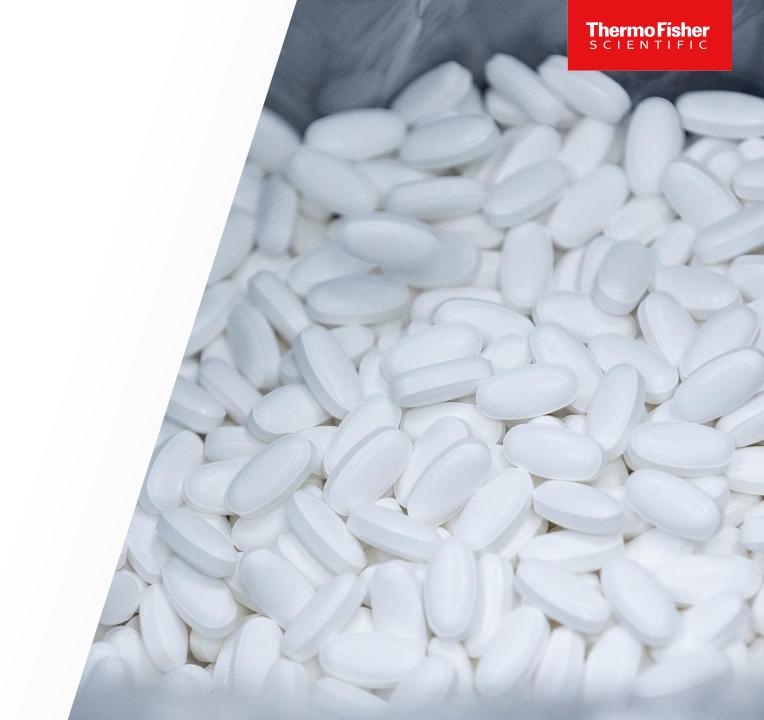
#### 固定剂量复方制剂的生产工艺

- 共同制粒 (干法/湿法/流化床)
- 单独制粒 (干法/湿法/流化床)
- 挤出-滚圆
- 给药层
- 胶囊填充
  - 单组微丸/小丸, 或微丸/小丸单一混合物
  - ・ 多组微丸/小丸/迷你片剂
- 压片
  - ・単层
  - ・多层
  - ・片中片
- 包衣
  - 保持活性
  - 改善外观





# 固定剂量复方制剂的开发和 商业化生产经验





## 赛默飞目前支持的固定剂量复方制剂

• 固定剂量复方制剂商业化药品: 50 种

• 处于各种阶段的临床候选药物: 25 种



#### 固定剂量复方制剂新药上市申请的组成部分

#### 联合用药的临床依据

- 概述或临床应用依据
  - 参考之前的新药临床试验申请/新药上市申请(创新企业)
  - 其他申办者新药临床试验申请/新药上市申请的参考权
  - 文献参考
    - 临床研究
    - 其他数据:
- 治疗指南
- 依靠 FDA 以前提交申报的数据的安全性和有效性研究结果

#### 固定剂量复方制剂新药上市申请的组成部分

临床药理学和生物药剂学部分

- 生物等效性研究(一项或多项)
- 生物分析方法验证
- 食物效应考虑因素概述
- 溶出试验
  - 多介质溶出试验

#### 固定剂量复方制剂新药上市申请的组成部分

#### 化学/生产部分

- 每种活性成分和剂型的质量标准
- 影响因素试验: 各种成分之间无相互作用
- 药物释放信息(溶出度)
- 稳定性数据: 在高温和/或高湿条件下的长期和短期稳定性数据
- 支持辅料的参考文献/数据
- 活性成分和剂型的生产工艺

#### 与固定剂量复方制剂相关的重要监管合规和科研问题

- 合适复合剂的选择
- 申请类型(新药上市申请或简化新药上市申请)
- 参比制剂 (美国参比制剂; 非美国参比制剂)
- 空腹和餐后生物等效性数据的可用性
- 生物等效性研究总体设计
- 生物等效性研究的统计相关问题
- 缩短审批时间

#### Thermo Fisher

## 儿科计划在固定剂量复方制剂开发中的应用

- 开发适合儿科患者的固定剂量复方制剂
- 有些固定剂量复方制剂的剂量、药物组成比例和适口性等可能不适合所有年龄段的患者
- 酌情考虑 具体项目具体分析
- 可能采用的剂型
  - 口服混悬剂用散剂
  - 口服液
  - 分散片
  - · 多颗粒Sprinkle易开胶囊软胶囊
  - · 其他剂型

# 案例分享—— 固定剂量复方制剂开发面临的挑战



# 120 mg 药物 A / 20 mg 药物 B 双层制片过程中的挑战

流化床制粒法制出的药物 A 颗粒 (第 1 层: 300 mg)

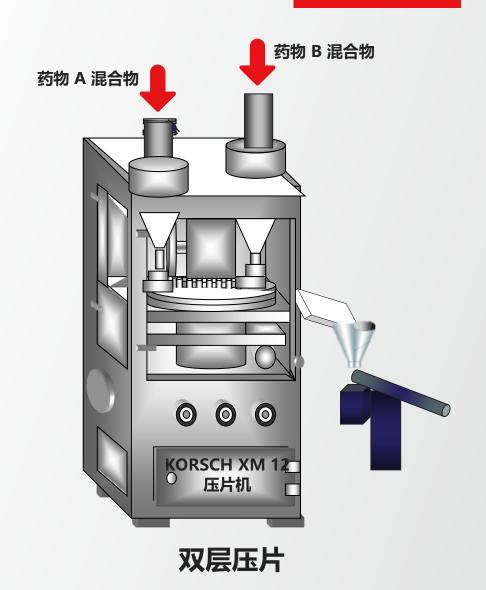
成分	% w/w	Mg/片	需要数量 (kg)
	颗粒内		
药物 A	44.0	132.02	2.200
一水乳糖	29.3	87.98	1.466
微晶纤维素 102	7.8	23.5	0.392
交联羧甲基纤维素钠	7.5	22.5	0.375
羟丙基纤维素	2.3	7.0	0.117
纯化水			1.333
	颗粒外		
交联羧甲基纤维素钠	7.5	22.5	0.375
硬脂酸镁	1.5	4.5	0.075
总计	100.0	300.0	5.000

# 直接混合制成的药物 B 颗粒(第 2 层: 200 mg)

成分	% w/w	Mg/片	需要数量 (kg)
药物 B	10.4	20.8	0.3467
Prosolv HD 90 (CoSio2 和 MCC 102)	77.6	155.2	2.587
胶体二氧化硅	0.5	1.0	0.0167
辅料 X	5.0	10.0	0.1667
交聚维酮	5.0	10.0	0.1667
硬脂酸镁	1.5	3.0	0.050
总计	100.0	200.0	3.333

# 双层压片

成分	% w/w	Mg/片	需要数量 (kg)
	压片		
200 mg 药物 A 混合物	58.3	300	5.000
10 mg 药物 B 混合物	38.8	200	3.333
	包衣		
欧巴代橙	3.0	15.0	0.25
总计	100.0	515.0	8.583



# BU混合均匀度/CU含量均匀度结果

	BU混合均匀度结果		CU含量均匀度结果				
投口位果		片剂重量					
样品位置	药物 A 药物 B 药物		药物 A	药物 A 药物 B			
TLO	99.0	95.8	96.4	94.0	520.1		
TLI	97.1	99.6	94.5	87.1	499.5		
TRO	98.2	98.1	95.4	88.8	510.7		
TRI	97.4	98.0	96.7	91.1	512.0		
MLO	97.1	94.6	94.9	79.9	491.5		
MLI	97.6	96.1	97.7	95.9	525.7		
MRO	97.4	94.2	94.5	90.7	513.8		
MRI	96.1	97.3	97.5	94.7	518.7		
BRO	95.3	97.8	97.0	97.7	523.0		
BLO	96.3	95.7	97.2	92 1	511.7		
最小值:	95.3	94.2	94.5	79.9	491.5		
最大值:	99.0	99.6	97.7	97.7	525.7		
平均值:	97.2	96.7	96.2	91.2	512.7		
%RSD:	1.1	1.8	1.29	5.62			

# 药物 A 和 药物 B 的体外溶出度结果

	溶出度										
	结果 (%)										
样品			药物 A				药物 B			片剂 重量	
	10 分钟	20 分钟	30 分钟	45 分钟	Inf.	10 分钟	20 分钟	30 分钟	45 分钟	Inf.	
1	61	95	97	97	97	22	56	71	78	83	513.4
2	50	92	96	96	97	33	67	81	90	95	519.9
3	45	84	96	96	96	34	64	73	86	92	519.6
4	62	92	97	98	98	9	18	27	32	40	513.7
5	58	86	96	96	96	26	57	73	81	86	513.3
6	53	95	97	98	98	34	74	83	87	91	516.8
最小值:	45	95	96	96	96	9	18	27	32	40	513.3
最大值:	62	84	97	98	98	34	71	83	90	95	519.9
平均值:	55	91	97	97	97	26	55	68	76	81	516.1
%RSD:	11.6	5.3	0.9	0.9	8.0	37.1	34.7	30.5	28.9	25.3	
活性		平	均值: 96.4	1%			平	均值: 93.	1%		

#### 因果要素

#### 处方设计

• 第 2 层——10% 载药量和直接混合工艺

#### 加工

- 混合: 混合时间 (9 分钟), 润滑时间 (3 分钟)
  - · BU混合均匀度结果——符合预期要求
- 压片:
  - ・ 压片速度: 10 rpm
  - 第 1 层 (药物 A) 进料速度: 6 rpm, 第 2 层 (药物 B) 进料速度: 40 rpm
  - · CU含量均匀度/含量测定/溶出度测定结果——药物 B结果 较低

#### Thermo Fisher SCIENTIFIC

#### 因果要素

- 第2层饲料速度非常快,这似乎是含量均匀度和溶出度较低的主要根本原因。
- 药物 B 层——直接混合工艺, 10% 载药量, 进料速度更快——出现离析和过度润滑现象
- 导致药物 B 的含量均匀度更加不一致,溶出度更低。

# 参数

- 为什么第 2 层的饲料速度 (40 rpm) 更快?
- 第 2 层的空间通过重载凸轮达到最大限度
- 对于第 2 层,饲料速度较低时无法达到目标重量 (500mg)
- 提高饲料速度是唯一选择

饲料速度: 第 2 层: 25 rpm 观察到的片剂重量: 490 mg



# 其他可行的压片试验

#### 评估压片速度和饲料料速度

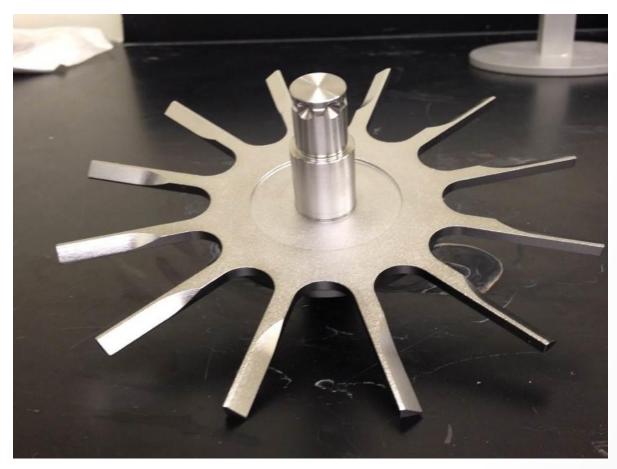
试验	转台速度 (rpm)	第•1 层和第 2 层饲料速度 (rpm)	第1层压力	层混合		
1		10 (P1)		仅第1层		
2	10	20 (P1)		仅第1层		
3	10	30 (P1)		仅第1层		
4		40 (P1)		仅第1层		
5		10 (P1)		仅第1层		
6	20	仅第1层				
7	20	30 (P1)		仅第1层		
8		40 (P1)	0.5 kN	仅第1层		
9			U.5 KIN	两层		
10		待根据第 1 层试验评估		两层		
11		付似场为 一		两层		
12	20			两层		
13	20	20 10 (F2) 20 (F2)		两层		
14				两层		
15		30 (F2)		两层		
16		40 (F2)		两层		

#### 所建议试验的结果

- 进料速度为 10 40 rpm 时,药物 A 的重量是一致的,但药物 B 的重量无法达到。
- 进料速度提高到 60 rpm 后, 重量达到了。
- 然而进料速度为 60 rpm 时,观察到含量均匀度有很大差异,因此含量测定和溶出度测定结果也有很大差异
- 还尝试了将两层互换,即:将药物 B 作为第 1 层,药物 A 作为第 2 层
- 结果并不理想。药物 B 层的重量差异较大。

# 其他可行的压片试验

使用新的饲料器搅拌桨进行最后的尝试。



新叶轮——刀刃型



新旧叶轮并排

#### 使用新搅拌桨的试验结果

• 使用新搅拌桨针对药物 B 层 (第 2 层) 进行试验

参数:

• 压片速度: 20 rpm

• 第 1 层进料速度: 20 rpm

・ 第 2 层进料速度: 20 rpm

• 使用新搅拌桨后,片剂重量在几分钟内达到,并且始终保持目标重量。

# 使用新搅拌桨的试验结果

CU含量均匀度									
		结果 (%)							
	药物 A	药物 B	片剂重量						
1	102.4	100.7	499.0						
2	106.1	100.0	511.8						
3	100.5	104.1	499.6						
4	102.1	104.8	505.1						
5	103.3	101.3	506.4						
6	103.8	99.4	503.6						
7	105.9	100.6	511.0						
8	104.8	101.0	509.5						
9	101.5	100.0	498.6						
10	102.5	101.1	502.3						
最小值:	100.5	99.4	499.0						
最大值:	106.1	104.8	511.8						
平均值:	103.3	101.3	504.5						
%RSD:	1.8	1.74							

溶出度											
	结果 (%)										
样品		3	方物 A	4			3	芍物 E	3		片剂重 量
行中自由	10 分钟	20 分钟	30 分钟	45 分钟	Inf.	<b>10</b> 分钟	20 分钟	30 分钟	45 分钟	Inf.	
最小值	102	103	103	103	103	95	96	96	96	96	501.1*
最大值	106	106	106	106	107	103	103	103	103	103	509.0*
平均值	104	105	105	105	105	99	100	100	100	100	502.2*
%RSD	1.2	1.3	1.3	1.0	1.6	2.4	2.5	2.4	2.5	2.5	501.1*

# 结论

- 在压片速度和进料速度较低时,刀刃型搅拌桨起了重要作用。
- 搅拌桨设计能够非常有效地将进料器中的混合物推入模腔
- 没有出现原料药离析和过度润滑现象。
- 含量均匀度和溶出度测定结果符合预期要求。
- 如果问题无法通过处方设计或改变工艺来解决,则需要在其他方面做出改变来解决问题。

#### 总结

- 对于药企而言,仍然可以通过固定剂量复方制剂来实现成功的对药物进行生命周期管理。
- 固定剂量复方制剂可通过提高患者依从性来改善治疗。
- 患者对单个药物使用的依从性越差,固定剂量复方制剂产品的成功几率越高,尤其是针对传染病、糖尿病以及许多其他适应症的固定剂量复方制剂。
- 新上市的药品具有专利期/市场独占期。这对获得更强大的专利提出了处方设计挑战。
- 目前处于临床阶段的固定剂量复方制剂有多种二联药、用于治疗艾滋病、糖尿病和高血压等疾病的三 联药,甚至艾滋病四联药。



关注赛默飞Patheon™公众号, 获取更多资源

扫码下载本次讲座资料



