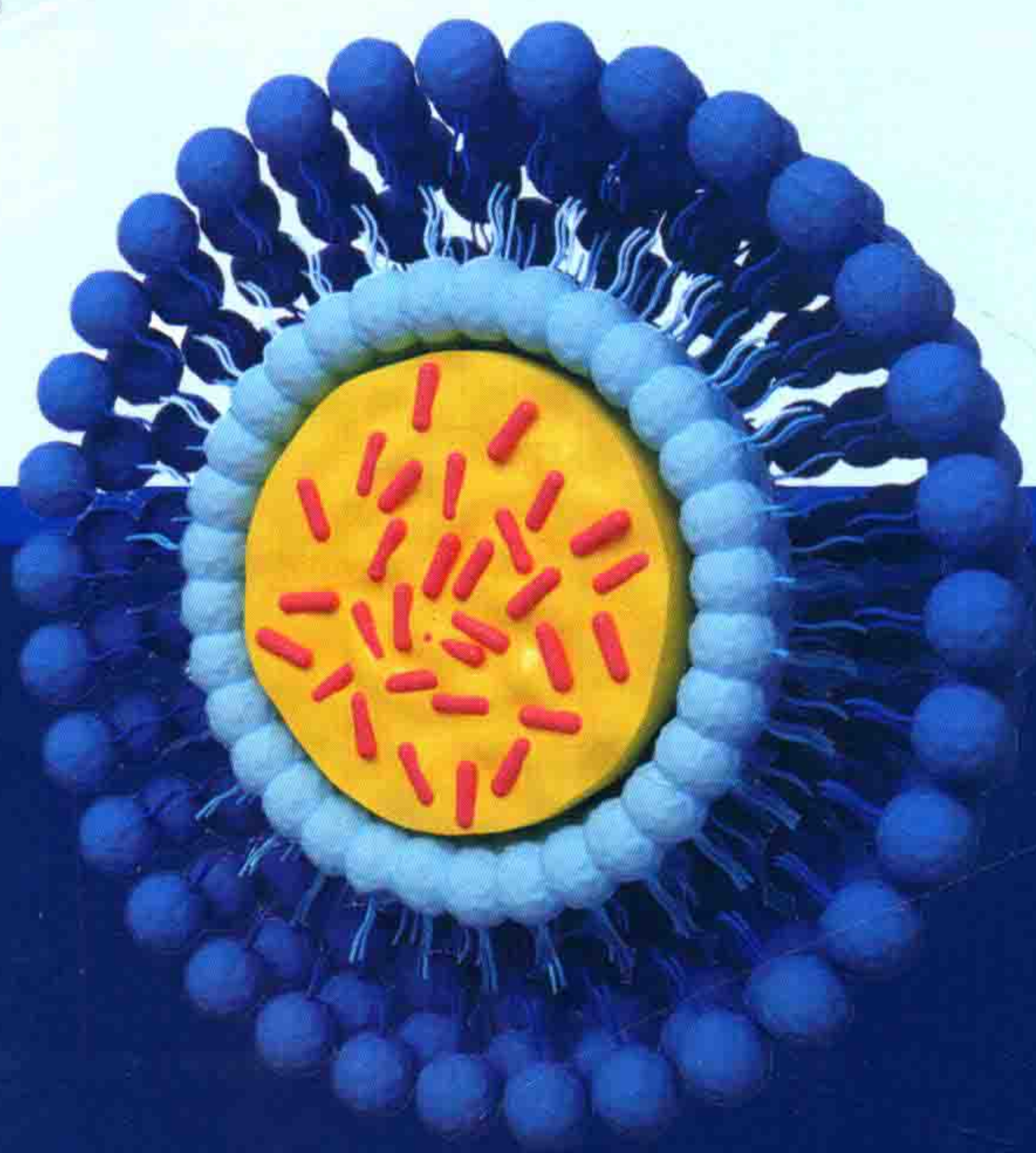


特殊释药系统的 临床药代动力学试验设计

崔一民 主 编



中国协和医科大学出版社

特殊释药系统的临床药代 动力学试验设计

主 审：张 强

主 编：崔一民

副主编：赵 侠 周 颖 王坚成

编 者：向 倩 路 敏 许俊羽 盛晓燕 王梓凝

马凌悦 赵 楠 谢秋芬 刘亚欧 贾 博

胡 琨 陈超阳 孔 妍 周 双 陈舒晴

张 卓 刘倩欣

秘 书：刘倩欣



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

特殊释药系统的临床药代动力学试验设计 / 崔一民主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2018. 7

ISBN 978 - 7 - 5679 - 0970 - 0

I. ①药… II. ①崔… III. ①临床药学 IV. ①R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 291561 号

特殊释药系统的临床药代动力学试验设计

主 编：崔一民
责任编辑：许进力 高淑英

出版发行：中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260431)

网 址：www.pumcp.com
经 销：新华书店总店北京发行所
印 刷：中煤（北京）印务有限公司

开 本：787 × 1092 1/16 开
印 张：19.5
字 数：370 千字
版 次：2018 年 7 月第 1 版
印 次：2018 年 7 月第 1 次印刷
定 价：56.00 元

ISBN 978 - 7 - 5679 - 0970 - 0

(凡购本书,如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题,由本社发行部调换)

临床试验是确定试验药物疗效与安全性的系统性研究，可证实或揭示试验药物的治疗作用和不良反应，提供其药代动力学信息，在临床合理用药方面发挥着重要作用。临床试验作为新药研发的关键阶段已成为行业共识。

近年来我国药品审评审批制度改革不断深化。随着一系列鼓励创新政策的发布实施，我国药品医疗器械审评审批体系更加科学和高效，更适应我国医药创新和产业发展的需求，并且有效激活了药物研发的创新活力，推动了我国医药研发由仿制为主向创新为主转变。2016年6月国家食品药品监督管理总局以成员身份正式加入人用药品注册技术要求国际协调会，在药品研发和注册国际化道路上迈出了历史性一步，这意味着我国在国际药品研发和注册技术要求领域具备了发言权和参与决策权。当前我国制药产业研发投入明显增加，科技型、研发型和创新型企业不断涌现，自主研发的一批创新药物逐步进入临床试验阶段，对临床试验设计和实施的管理能力提出了更高要求。

释药系统（Drug Delivery Systems, DDS）是采用现代制剂技术和辅料制备的、具有设计的释放或递送等特殊功能的药物制品。与药物制剂一样，DDS适合临床用药需求，有规定的适应症、用法和用量和给药途径，符合相应的质量标准。作为药物新制剂，DDS通常比传统制剂（普通制剂）更具有临床优势。本书讨论的释药系统主要包括缓控释制剂、脂质体、透皮给药系统、粘膜释药系统、生物大分子释药系统等。

为了提高药物研发人员开展临床试验的能力，20余名临床试验专家不辞辛劳，精心编写了《特殊释药系统的临床药代动力学试验设计》一书，在此特别感谢本书的所有主编和编委。本书的出版是一件大好事，将有助于提升药物研发人员的临床试验水平，值得庆贺！希望药物研发人员学好用好临床试验指导原则及政策法规，也希望本书对药物研发人员药物临床试验的设计与实施能力提高有所帮助。

预祝本书在当今这个创新驱动的伟大时代发挥更大作用。



2017年10月

前言

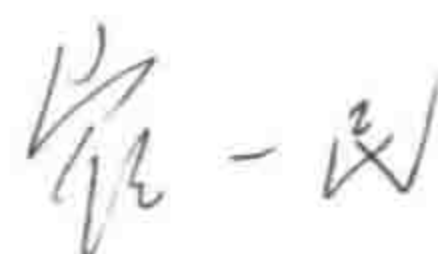
当前我们国家进入到一个创新驱动时代，药物研发正处于由仿制药向创新药转型的重要时期，临床试验越来越得到重视，同时也成为新药研发的瓶颈问题。为适应我国医学及药学需要，培养药物研发与合理应用的专业人才，我们编写了《特殊释药系统的临床药代动力学试验设计》一书。本书包括口服缓控释制剂、透皮贴剂、脂质体、单克隆抗体制品、吸入剂、眼用制剂、栓剂共七章，每章均简要介绍该剂型的发展历程及特点，结合新药注册情况、临床研究实例及笔者的工作实践，重点介绍该剂型近年来临床研究设计特点及研究热点；并通过药物研究实例，阐述该药物的药代动力学特点及研究设计思路。

本书作者均在药物研发和临床的第一线工作，根据相关法规及丰富临床实践经验，分工合作，以保证内容的实践性和可操作性。本书在编写过程中参照了国家食品药品监督管理局有关法规及指导原则，详细查阅了国内外最新药物注册情况及临床试验进展，引用了近年发表的医药学文献，以保证内容的准确性和权威性。本书内容丰富、层次清楚、重点突出，希望能为临床医师及药物研发工作者提供有益参考。

对于药物的研发与应用，各国都有许多法规和指南，这些法规和指南对药物研究的正确进行与药物合理应用十分重要，但法规与指南种类繁多且经常更新，本书的目的不是对这些法规作介绍，而是从学科出发对药物研发与临床应用进行探讨。为了做好药物的研发工作，除了掌握本书的内容外，还需要对相关指南和法规有更详尽的了解。

由于医药学不断进步和我们知识水平有限，本书虽经多次、反复修订，仍难免有不当或疏漏之处，恳请各位同仁及读者不吝指正，以期不断完善和改进。

本书的编写得到了各方同仁的大力支持，再次致以真诚的谢意！



2017年10月

第一章	口服缓控释制剂的临床药代动力学试验设计	1
第一节	概述	3
第二节	缓控释制剂的临床研究现状	9
第三节	口服缓控释制剂的临床研究示例	14
第四节	口服缓控释制剂的药物动力学	22
第五节	缓控释制剂的临床应用	24
第二章	透皮贴剂的临床药代动力学试验设计	35
第一节	概述	37
第二节	透皮贴剂的临床研究现状	48
第三节	透皮贴剂的临床研究示例	54
第四节	透皮贴剂的药代动力学和药效学	59
第五节	透皮贴剂的临床应用	85
第三章	脂质体的临床药代动力学试验设计	95
第一节	概述	97
第二节	脂质体制剂的临床研究现状	110
第三节	脂质体制剂的临床研究现状示例	120
第四节	脂质体制剂的药代动力学研究特点	139
第五节	脂质体制剂的临床应用	143
第四章	单克隆抗体制品的临床药代动力学试验设计	161
第一节	概述	163
第二节	单克隆抗体制品的临床研究现状	169
第三节	静脉注射单抗制品的研究示例	175



第四节	单克隆抗体制品的临床药代动力学	185
第五节	单克隆抗体制品的临床应用	188
第五章	吸入剂的临床药代动力学试验设计	195
第一节	概述	197
第二节	吸入剂的临床研究现状	198
第三节	吸入剂的临床研究实例	202
第四节	吸入剂的药代动力学	215
第五节	吸入剂的研究进展	218
第六节	吸入剂的临床应用	222
第六章	眼用制剂的临床药代动力学试验设计	233
第一节	概述	235
第二节	眼用制剂的临床研究现状	243
第三节	眼用制剂的临床研究示例	247
第四节	眼用制剂的药代动力学和药效学	250
第五节	眼用制剂的临床应用	257
第七章	栓剂的临床药代动力学试验设计	267
第一节	概述	269
第二节	栓剂的临床研究现状	284
第三节	栓剂的研究示例	287
第四节	栓剂的药代动力学	289
第五节	栓剂的临床应用	300



第一章

口服缓控释制剂的临床 药代动力学试验设计

第一节 概 述

一、缓控释制剂的定义及组成

缓控释制剂是指用适当方法延长或控制药物释放而实现药物作用长效化的一类药物制剂。中国药典定义的缓、控释制剂分别为：缓释制剂系指在规定释放介质中，按要求缓慢地非恒速释放药物，与相应的普通制剂比较，给药频率比普通制剂减少一半或有所减少，且能显著增加患者依从性的制剂；控释制剂系指在规定释放介质中，按要求缓慢地恒速释放药物，与相应的普通制剂比较，给药频率比普通制剂减少一半或有所减少，血药浓度比缓释制剂更加平稳，且能显著增加患者依从性的制剂。

透皮贴剂与脂质体可同样具有缓释、控释作用，因该两种剂型发展较完善，故此部分内容于第二章、第三章进行详细叙述，本章不再赘述。

一般口服制剂需要一日 2~3 次给药，且每次给药后血药浓度都会出现峰谷现象，缓释和控释制剂可以在一定程度上克服此种峰谷现象，使血药浓度比较平稳和持久地维持在有效血药浓度的范围内，因此有可能提高药物使用的有效性和安全性。缓释制剂用药后能在较长时间内持续释放药物以达到长效作用的制剂，其药物释放主要是一级速度过程。控释制剂可在预定时间内以零级或接近零级的速度释放药物。图 1-1 所示为普通制剂、缓释制剂和微球制剂的血药浓度时间曲线。

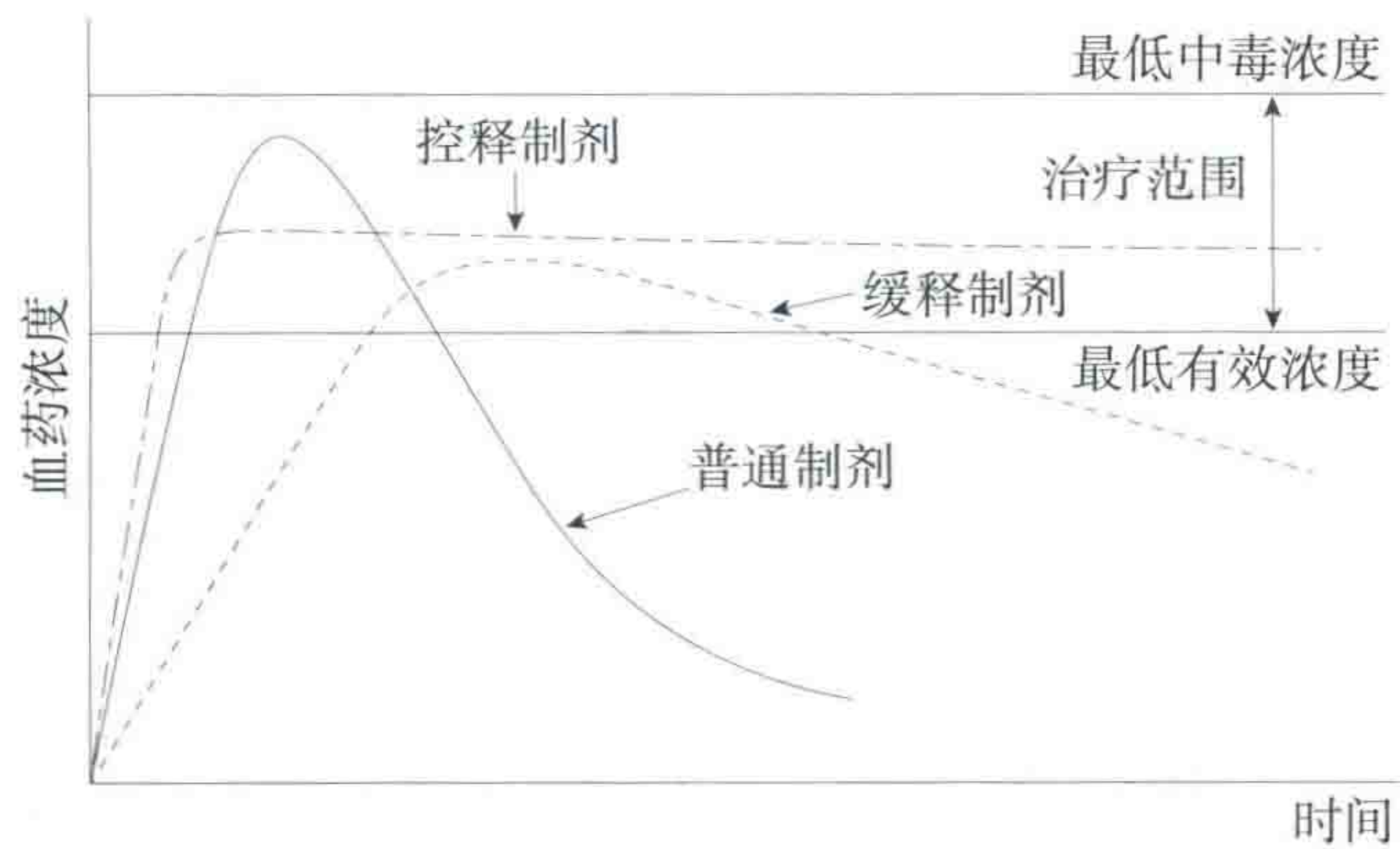


图 1-1 不同剂型的血药浓度曲线



有些缓释制剂由缓释和速释两部分药物组成，缓释部分能在体内长时间缓缓释药，维持有效的血药浓度；速释部分在体内能很快地释放、吸收，迅速达到有效血药浓度。

渗透泵型口服控释制剂的一般组成为：① 药物贮库：贮存药物的部分，药物溶解或分散与其中；② 控释部分：建立并维持设计要求的恒速释药速度；③ 能源部分：供给药物分子从贮库恒速释出的能量；④ 传递孔道：控释作用。

二、缓控释制剂的发展

缓控释制剂历史由来已久，例如传统医学认为蜡丸作用缓和而持久，蜡丸可能是最早的一种缓释制剂。国外从 20 世纪 50 年代末开始研制缓控释制剂，60 年代后期发展日益迅速，70 年代以来，国外一些大型制药公司竞相投入巨大的人力、财力，使得缓释和控释制剂的研制和生产取得了很大突破。目前，国外已上市的缓释和控释制剂达数百种。我国从 80 年代初开始研制缓释、控释制剂，但投入临床的品种较少，目前临床上应用较多的缓释和控释制剂大多为进口或合资药厂的产品。适宜于制成缓控释制剂的药物范围也在扩大：如首过作用强的药物中已有不少被研制成缓释及控释制剂；一些半衰期很短或很长的药物也有制成缓释或控释制剂；部分头孢类抗生素被制成了缓释制剂；一些成瘾性药物制成缓释制剂以适应特殊医疗应用。缓控释制剂的品种已经涉及抗生素、抗心律失常药、抗高血压药、抗组胺药、解热镇痛药和激素等方面。各种类型的缓释制剂，如缓释小丸、骨架型缓释制剂、包衣缓释制剂、微囊缓释制剂、缓释膜剂、缓释胶囊、缓释栓剂等已被应用于临床。

三、缓控释制剂的分类

（一）按释药原理分类

缓、控释制剂所涉及的主要释药原理有溶出、扩散、溶蚀、渗透压或离子交换作用。缓控释制剂按释药原理分为骨架型和贮库型两种。

1. 贮库型 药物被包裹在聚合物膜内，形成贮库型缓控释制剂。药物组成的芯即贮库，周围由聚合膜包围，膜的性质决定药物从系统中的释放速率。

2. 骨架型 药物以分子或微晶、微粒的形式均匀分散在各种载体材料中，形成骨架型缓控释制剂。随着药物在外层溶液中溶解，然后扩散出骨架，这个过程在溶液与固体药物之间的界面持续进行，固体药物不断溶出。骨架中药物释放是通过骨架中许多弯弯曲曲的孔道扩散进行的。



（二）按给药途径分类

缓释制剂按给药途径分为：①不经胃肠道给药的缓释制剂；②经胃肠道给药的缓释制剂。

控释制剂按给药途径分为：口服控释制剂、透皮控释制剂、直肠控释制剂、眼内控释制剂、子宫内和皮下植入控释制剂等。

（三）按制备工艺分类

缓释制剂按制备工艺分为：薄膜包衣缓释制剂、缓释乳剂、骨架型缓释制剂、注射用缓释制剂、缓释膜剂、缓释微囊剂等。

控释制剂按制备工艺分为：控释片剂、胶囊剂、微丸、液体制剂、栓剂、膜剂、透皮贴剂、微囊、微球以及控释植入剂等。

四、缓控释制剂的特点

缓控释制剂的主要特点包括：①对半衰期短或需频繁给药的药物，可以减少服药次数，提高患者用药的顺应性，使用方便；②使血液浓度平稳，减轻峰谷现象，有利于降低药物的毒副作用；③可减少用药的总剂量，因此可用较低剂量实现临床需要的治疗效果。

缓控释制剂也有其不足之处，主要体现在：①在临床应用中剂量调节的灵活性降低，如果遇到某种特殊情况（如出现较大副反应），往往不能立即停止治疗；②缓释制剂往往是基于健康人群的动力学参数而设计，当药物在疾病状态的体内动力学特性有所改变时，不能灵活调节给药方案；③制备缓控释制剂所涉及的设备和工艺费用较常规制剂昂贵。

五、缓控释制剂的临床前质量评价

缓控释制剂的临床前质量评价分为体外和体内评价两方面。

（一）体外释放度试验

体外释放度试验是缓控释制剂研究开发最基本的内容。释放度是指在规定释放介质与释放条件下药物释放的速度和程度，它是保证缓控释制剂质量最重要的指标。本试验是在模拟体内消化道条件下（如温度、介质的 pH 值、搅拌速率等），对制剂进行药物释放速率试验，最后制订出合理的体外药物释放度，以监测产品的生产过程并对产品进行质量控制。在进行新产品研究过程中，若为仿制国外产品，则应以国外产品为对照进行研究。若是自主研发产品，则应自行设计，最好与体内吸收同时进行，使该制剂处方能够达到理想的设计要求。释放度的研究，一般考虑以下几个问题：

1. 释放度试验和转速的选择 缓释、控释制剂试验方法可选用溶出度测定有关装置，



主要转篮法(《中国药典》第一法)、桨法(《中国药典》第二法)、小杯法(《中国药典》第三法),一般片剂选用桨法较多,胶囊剂常用转篮法,小剂量药物则选用小杯法,有些凝胶剂骨架片用桨法片子往往黏附于杯底,影响释放,此种情况则可试用转篮法。此外还有转瓶法与流室法。转瓶法是将6只圆筒状瓶固定在可旋转的支架上,瓶子浸在 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 的水浴中,筒状瓶内径25mm,长100mm,瓶口配有聚丙烯塞,此装置适用于小丸类型制剂。流室法由流室、泵、释放介质贮存器与水浴组成,药片等供试品放在流池中,由泵输入介质,使药物的释放液流出后测定浓度,泵流速4、8和16ml/min。此种装置有较好的漏槽状态,特别适用于溶解度小的药物。研发产品适用于哪种方法,要通过试验确定。

仪器的适应性试验,可用300mg水相酸标准片进行,测定5分钟、15分钟、20分钟、25分钟、30分钟的溶出量,一般要求30分钟溶出 $29\% \pm 3\%$,相对标准偏差(relative standard deviation, RSD)在5分钟不得超过10%,其他时间不得超过5%,若仪器测定结果不符合上述要求,则应对仪器进行矫正。

关于仪器的转速,转篮法100r/min与桨法和小杯法50r/min是等效的,是常规转速,若达不到释放度要求转篮法可在 $\pm 50\text{r/min}$,桨法可在 $\pm 25\text{r/min}$ 范围内变化,但不宜过高或过低。

2. 释放介质的选择 缓释、控释制剂释放介质的选择具有重要的意义,一般选用水、0.1mol/L盐酸或pH6.8磷酸盐缓冲液。对难溶性药物可以选用0.1%~0.5%十二烷基硫酸钠水溶液。有时需加入少量的异丙醇、乙醇等有机溶剂。释放介质的量应能保证释放过程中的漏槽条件。一般要求释放介质的量是溶解药物量的3倍以上。缓控释制剂长时间在体内释药,经过pH接近1的胃和pH约为7.4的小肠远端,因此在缓释、控释制剂的研究开发过程中,建议测定不同pH值介质的释放曲线,即pH1~1.5, pH4~4.5, pH6~6.8。通过体内吸收过程的研究,找出何种pH值条件下,体内外相关性最佳,作为质量标准释放度制定的依据。

3. 药物释放曲线 缓、控释制剂在研制过程中应测定3批产品的释放度曲线,以了解释放的重现性,每次测定6片,也有些国家药典规定12片,至少提供一批产品释放度均一性,以RSD%表示,并画出释放曲线。测定释放曲线,一般1、2、4小时取样,以后每2小时取样1次,直至测到释放80%~90%的药物。研究新产品时,参比制剂也要测定释放度。释放度试验药物含量测定方法多数使用紫外分光光度法,在不能使用该方法时,也可选其他方法,但无论用何种方法都应进行方法验证,提供方法的回收率、精密度。

4. 释放度标准的建立 缓控释制剂释放度标准的制定,一般考虑药物通过胃肠道的时间,药理作用特性及血药浓度水平要求。若处方中药物释放后以一级形式很好吸收,对于吸收半衰期为4小时的药物,则在9~12小时可吸收给药剂量的80%~90%。因此要获得较好的生物利用度,制剂中的药物宜在9~12小时前基本释放。除了考虑通过胃肠道的



时间外,还要考虑药物在胃肠道内的吸收部位特性与给药时间间隔。

根据以上原则及国内外有关药典收载的产品数据,缓释、控释制剂释放度标准,要求至少设计3个时间点,也可设计4个或更多个时间点。第1个时间点通常为1小时或2小时。个别有3小时的,这个时间点主要考察试剂有无突释效应。具体时间及释放量根据各品种要求而定,最后一个时间点(第3或第4),主要考察制剂是否基本上释放完全,释放量要求75%以上。

(二) 缓控释制剂临床前动物药代动力学评价

缓控释制剂上市前,在进行人体试验前应先进行动物药动学试验进行评价、考察所研究制剂单次和多次给药后动物药动学行为,并与已上市的普通制剂比较验证其释药特性。

动物试验的对象是6只体重差值不超过1.5kg的成年beagle狗或杂种狗。参比制剂为质量合格的普通制剂或者质量合格的已上市的仿制产品。

评价内容包括单次给药研究和多次给药达稳研究。

1. 单次给药研究 采用自身对照或分组对照进行试验,每组动物不应少于6只,禁食12小时以上,在清醒状态下,按每只动物等量给药,给药剂量参照人体临床用药剂量。给药时,制剂应完整,不得破坏。采样时间点的设计应兼顾药物的吸收相、平衡相(峰浓度附近)和消除相。在 $C_{\max}$ 附近需要3个时间点,尽可能保证 $C_{\max}$ 的真实性。整个采样时间应持续到3~5个半衰期,或持续到血药浓度为 $C_{\max}$ 的1/10~1/20。药代动力学参数采用非房室模型计算,至少应提供AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$, $T_{1/2}$,并与同剂量的普通制剂有关参数进行比较。AUC显示是否等效, $C_{\max}$ 与 $T_{\max}$ 显示是否具有缓释、控释的制剂特性,即 $C_{\max}$ 应比普通制剂有所下降, $T_{\max}$ 比普通制剂延长,控释制剂血药浓度-时间曲线应比普通制剂或缓释制剂平稳。

2. 多次给药研究 采用自身对照或分组对照进行试验,每组动物不应少于6只,每日一次给药的制剂应空腹给药,每日多次给药的制剂首次应该空腹给药,其余应在进食前2小时或进食后至少2小时给药。缓释制剂按规定方案给药,普通制剂按常规方法给药,试验试剂与参比制剂每日剂量相等。连续给药4~5天(7个半衰期以上),在6、7、8天给药前取血分析,观察血药浓度是否达到稳态。最后一天给药,取足够时间点的血样(一般12个点以上),得出稳态下一个给药间隔内完整的血药浓度时间曲线。计算 $AUC_{0-\tau}$, $(C_{\infty})_{\max}$ 与 $T_{\max}$,平均稳态谷浓度 C_{av} ,波动度DF%。AUC显示是否等效, $(C_{\infty})_{\max}$ 显示是否具有缓释、控释的制剂特性,即 $(C_{\infty})_{\max}$ 应比普通制剂有所下降, $T_{\max}$ 比普通制剂延长,DF/ τ 试验制剂应小于普通制剂。

六、适宜制备缓控释制剂的药物

药物品种很多,要根据药物的生物学与理化性质来选择适合制成缓控释制剂的药物。



（一）药物半衰期

半衰期很短的药物，即 $t_{1/2} < 1$ 小时的药物，一般不宜制成缓释、控释制剂，因为要维持缓释作用，每个制剂单位的药量必须很大，致使剂型本身增大。而半衰期很长的药物，即 $t_{1/2} > 24$ 小时，一般也不必制成缓释、控释制剂，因其本身具有药效持久的作用。药物半衰期在 2~8 小时，比较适合制成缓释、控释制剂。而多数药物在胃肠道的运行时间是 8~12 小时，因此，超过 8~12 小时，使吸收增加困难。故药物半衰期在 2~8 小时，比较适合制备缓释、控释制剂。

（二）药物吸收部位

药物吸收部位在胃与小肠，则缓释、控释制剂应设计在服药后 8~12 小时释放完全；药物吸收部位是在小肠某些特定部位时，则应设计大部分药物在小肠上端释放。

（三）药物溶解度

溶解度很低即药物溶解度 $< 0.01\text{mg/ml}$ 的药物，其本身就有延长药效作用，因为药物在胃肠的释放过程受药物溶出的限制。溶解度大于 0.1mg/ml 的药物才考虑设计为缓释、控释制剂。

（四）药物的剂量、药效强度及给药特性

剂量很大、药效甚剧、剂量需精确调节的药物，不宜制成口服缓释、控释制剂。临床用药需要随时根据病情调节的药物如抗凝血药与强心苷，不宜制成大剂量的缓释制剂。抗生素类药物一般不适合制成缓控释制剂。有积蓄作用且副反应大的药物，也不宜制成缓释、控释制剂。适合制成缓释、控释制剂的药物类型主要包括：抗心律失常药、抗心绞痛药、降压药、抗组胺药、支气管扩张药、抗哮喘药、解热镇痛药、抗精神失常药、抗溃疡药、铁盐、钾盐等。

七、实现药物缓控释的方法

（一）控制溶出速率

药物释放由溶出速率限制。溶出速度慢的药物显示出缓释的性质。根据 Noyes-Whitney 溶出速度公式，通过减少药物的溶解度，增大药物的粒径，以降低药物的溶出速度，达到长效作用。主要有慢溶解材料的包衣产品及慢溶解材料的骨架产品。具体方法有：①制成溶解度小的盐或酯，例如青霉素普鲁卡因的药效比青霉素钾盐显著延长；②与高分子化合物生成难溶盐，如鞣酸与生物碱类药物可形成难溶性盐，其药效比母体药物显著延长；③控制粒子大小，如超慢性胰岛素中所含胰岛素锌颗粒较大，作用时间可达 30 小时。

（二）控制扩散速度

扩散系统是药物扩散速率依赖通过惰性膜的扩散作用。以扩散为主的缓、控释制剂，

药物首先溶解成溶液后再从制剂中扩散出来进入体液，其释药受扩散速率的控制。

(三) 利用溶蚀作用

溶蚀是溶出限速和扩散限速相结合的过程。释药系统大多数取决于溶出或扩散，但某些骨架型制剂，骨架本身也处于溶蚀的过程，结果使药物扩散的路径长度改变，形成移动界面扩散系统。此类系统的优点在于材料的生物溶蚀性能不会最后形成空骨架，缺点则是由于影响因素多，其释药动力学较难控制。

(四) 利用渗透作用

利用渗透压原理制成的控释制剂，能均匀恒速地释放药物。如口服渗透泵片的片芯为水溶性药物和水溶性聚合物或其他辅料制成，外面用水不溶性的聚合物包衣，成为半透膜，水可渗透此膜，但药物不能。在片面上用激光开一细孔。当与水接触后，水即通过半透膜进入片芯，使药物溶解成为饱和溶液，由于膜内外渗透压的差别，药物饱和溶液由细孔持续以恒速流出，直到片芯内的药物溶解殆尽。只要膜内药物维持饱和溶液状态，释药速率恒定，即以零级速率释放药物。胃肠液中的离子不会渗透入半透膜，故渗透泵型片剂的释药速率与 pH 值无关，在胃中与肠中的释药速率相等。此类系统的优点在于其可传递体积较大，理论上，药物的释放与药物的性质无关，缺点是造价贵，另外对溶液状态不稳定的药物不适用。

(五) 采用离子交换法

由水不溶性交联聚合物组成的树脂，其聚合物链的单元上含有成盐集团，带电荷的药物可结合于树脂上。当带有适当电荷的离子与离子交换集团接触时，通过交换可将药物游离释放出来。

第二节 缓控释制剂的临床研究现状

一、缓控释制剂近 5 年的药品注册情况

最近 5 年（2012 ~ 2016 年）美国 FDA 共批准了 35 个控缓释制剂（表 1-1）。其中，用于治疗精神及神经系统疾病的药物最多，达 16 个。其次，是用于治疗泌尿生殖系统疾病的药物，为 4 个。排名第 3 的则是用于治疗内分泌系统疾病的药物，为 3 个。其次，是用于治疗心血管系统疾病的药物有 3 个。此外，用于治疗消化系统疾病的药物和免疫

抑制剂，均为 2 个，另有抗感染药物、治疗呼吸系统药物、治疗骨骼肌运动系统药物等（表 1-2）。

表 1-1 美国 FDA 最近 5 年批准的缓控释制剂

序号	研发商	商品名	通用名	批准时间	适应证
1	Forest Laboratories Inc	Ultresa	胰脂肪酶缓释胶囊	2012-3-1	胰腺外分泌
2	Astellas Pharma	Myrbetriq	米拉贝隆缓释片	2012-6-27	膀胱过度活动症
3	Ferring Pharmaceuticals	Qsymia	复方芬特明托吡酯缓释胶囊	2012-7-17	肥胖
4	Horizon Pharma	Rayos	泼尼松缓释片	2012-7-26	类风湿关节炎
5	Mallinckrodt Inc	Exalgo	氢吗啡酮缓释片	2012-8-27	镇痛药
6	Novartis	Exclon	重酒石酸卡巴拉汀缓释透皮铁剂	2012-9-4	阿尔茨海默病
7	NextWave	Quillivant XR	哌甲酯缓释口服悬液	2012-9-27	注意力不集中
8	NuPathe Inc	Oxytrol	奥昔布宁缓释透皮铁剂	2013-1-25	膀胱过度活动症
9	Allergan Pharmaceuticals International Ltd	Delzicol	美沙拉嗪缓释胶囊	2013-2-1	溃疡性结肠炎
10	Biogen Idec	Tecfidera	富马酸二甲酯缓释胶囊	2013-3-27	多发性硬化症
11	Tris Pharma	Karbinal ER	卡比沙明缓释口服混悬液	2013-3-23	过敏反应
12	Duchesnay Inc	Diclegis	多西拉敏和吡哆醇维生素缓释片	2013-4-3	妊娠反应
13	Raptor Pharmacrutical Corp	Procysbi	重酒石酸半胱胺缓释胶囊	2013-4-30	胱氨酸性肾病
14	Astellas Pharmaceutical	Astagraf XL	他克莫司缓释胶囊	2013-7-19	预防排斥反应
15	Supernus	Trokendi XR	托吡酯缓释胶囊	2013-8-16	癫痫
16	Purdue Pharma L.P.	Butrans	丁丙诺啡缓释透皮贴	2013-9-24	慢性疼痛
17	Zogenix	Zohydro	盐酸可待因缓释胶囊	2013-10-25	疼痛
18	Merk	Noxafil	泊沙康唑缓释片	2013-11-25	念珠菌感染
19	United Therapeutics	Orenitram	曲前列腺素缓释片	2013-12-20	肺动脉高压
20	Mallinckrodt	Xarternis XR	复方对乙酰氨基酚盐酸羟考酮缓释片	2014-3-11	疼痛
21	Upsher-Smith Laboratories	Qudexy XR	托吡酯缓释片	2014-3-11	癫痫