

阿司匹林肠溶片的生物等效性试验设计要点及审评考虑

王 静 李 丽 陈 思 翟颖奇 高恬恬 苑 如 王 骏
(国家药品监督管理局药品审评中心 北京 100022)

[摘要] 阿司匹林为水杨酸类环氧酶抑制剂,可有助于降低心肌梗死复发、预防短暂性脑缺血发作等。阿司匹林肠溶片是国内外企业仿制开发的重要产品之一,本文通过梳理国内外药品监管机构对阿司匹林肠溶片生物等效性(bioequivalence, BE)试验技术要求,结合近年来我国阿司匹林肠溶片 BE 试验研究现状,初步分析该产品 BE 试验设计和评价的关键要素,根据审评过程中遇到的实际情况提出一般考虑,以期该产品仿制药研发提供依据与参考。

[关键词] 阿司匹林肠溶片; 环氧酶抑制剂; 仿制药; 生物等效性研究

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)23-2361-04

The bioequivalence study design and review consideration of aspirin enteric-coated tablets

WANG Jing, LI Li, CHEN Si, ZHAI Ying-qi, GAO Tian-tian, YUAN Ru, WANG Jun
(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China)

[Abstract] Aspirin is classified as a salicylic acid cyclooxygenase inhibitor, which can help reduce the recurrence of myocardial infarction and prevent transient ischemic attack. The formulation of aspirin enteric coated tablets is one of the important drug imitated and developed by domestic and foreign enterprises. In this paper, by sorting out the requirements of domestic and foreign drug regulatory authorities for the bioequivalence (BE) test of aspirin enteric coated tablets, and combining the present situation of BE studies of aspirin enteric coated tablets in China in recent years, we preliminarily analyze the key elements of BE study design and evaluation of aspirin, putting forward general considerations in combination with the actual situation encountered in the review process. It is expected to provide basis and reference for the research and development of generic drugs of aspirin enteric coated tablets.

[Key words] aspirin enteric coated tablets; cyclooxygenase inhibitor; generic drug; bioequivalence study

1828年,慕尼黑大学的药剂学教授约翰·毕希纳从止痛用的植物中分离出少量的苦味黄色针状晶体,将其命名为水杨苷(salicin)。后来,德国拜耳公司的菲利克斯·霍夫曼于1897年研制了乙酰化形式的水杨酸,这种药物被命名为阿司匹林(aspirin)。阿司匹林是一种水杨酸类环氧酶抑制剂,被广泛应用于心血管领域,是目前临床应用最广泛的药物之一。

阿司匹林普通片在胃内分解后对胃黏膜会产生直接的刺激,造成胃黏膜的损害,并且阿司匹林吸收后可抑制前列腺素的功能,上述原因会导致胃部不适的症状。阿司匹林肠溶片采用肠溶包衣工艺,进入肠道后才开始溶解吸收。因此在人体内阿司匹林肠溶片与阿司匹林速释片相比吸收延迟,血浆中阿司匹林及水杨酸的达峰浓度(C_{max})降低,达峰时间(T_{max})延长^[1]。

本文将结合国内外监管机构的阿司匹林肠溶片生物等效性(BE)研究相关指导原则、仿制药相关审评案例及研究文献,就阿司匹林肠溶片 BE 研究的试验设计、样本量、检测物质、检测方法及评价指标等方面提出几点考虑,对研究过程中的若干关键问

[作者简介] 王静,女,硕士研究生,主要从事临床药理学技术审评工作。联系电话:(010)85243195, E-mail: wangjing@cde.org.cn。

[通讯作者] 王骏,男,研究员,主要从事药品生物统计和临床药理方面的技术审评工作。联系电话:(010)85243094, E-mail: wangj@cde.org.cn。

题进行探讨。

1 阿司匹林的作用机制

环氧合酶是花生四烯酸生成前列腺素的限速酶,阿司匹林能够非选择性地抑制环氧合酶(cyclooxygenase,包括COX-1和COX-2)。阿司匹林及其代谢物水杨酸都具有药理活性;但只有阿司匹林有抗血小板作用。低剂量阿司匹林通过使血小板的环氧合酶1(COX-1)乙酰化,减少血栓素A₂(TXA₂)的生成,对TXA₂诱导的血小板聚集产生不可逆的抑制作用,从而有助于减少心肌梗死复发、预防短暂性脑缺血发作和已出现早期症状后预防脑梗死等^[2]。对血小板抑制的起效时间和持续时间:速释片在1h内起效;肠溶片在3~4h内起效;咀嚼速释片或肠溶片后可在20min内产生血小板聚集抑制作用。由于阿司匹林对COX-1抑制的不可逆性,血小板抑制作用会持续约10d^[1,3]。

COX-1和COX-2的蛋白质结构有60%的同源性,阿司匹林与COX-2活性位点上的丝氨酸516残

基结合的方式与COX-1活性位点上丝氨酸530残基结合方式相同,阿司匹林对COX-1的抑制作用比其对COX-2的抑制作用强约170倍,抑制COX-2需要更高剂量的阿司匹林^[4-5]。制药公司利用COX-1和COX-2活性位点之间的微小差异开发了选择性COX-2抑制剂,如塞来昔布、美洛昔康等,它们可以在减少胃黏膜损害的情况下降低炎症。

低剂量阿司匹林,通过原形乙酰水杨酸抑制COX-1发挥抗血小板作用,阿司匹林在吸收前、吸收期间和吸收后,代谢成其主要代谢产物水杨酸(主要在肝脏),水杨酸再代谢为水杨尿酸和葡萄糖醛酸结合物,另外少部分氧化为龙胆酸,龙胆酸具有解热镇痛活性。阿司匹林在人体内半衰期较短,研究表明阿司匹林的半衰期约为15~20min,而水杨酸的消除呈剂量依赖性,低剂量(500mg)时水杨酸半衰期约为2h,剂量为1g时半衰期约为4h,单剂量5g给药时半衰期可达20h。阿司匹林在人体内的代谢路径,见图1。

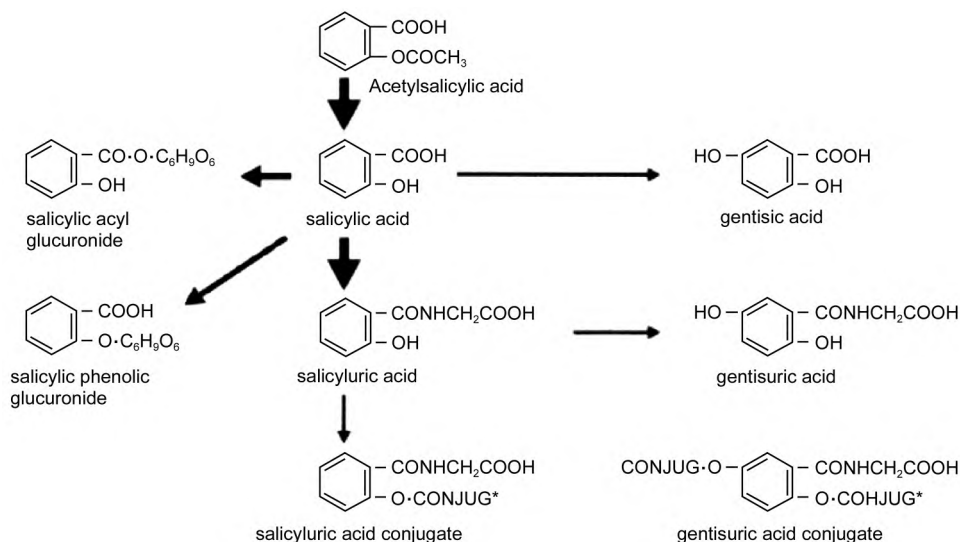


图1 阿司匹林在人体内的代谢路径

2 国内外阿司匹林肠溶制剂的上市情况

阿司匹林肠溶片(拜阿司匹灵/Bayaspirin[®])于1993年在德国上市,规格为100和300mg,之后陆续在法国、西班牙、澳大利亚、日本等多个国家上市。德国拜耳公司研发的阿司匹林肠溶片于1999年获准进口我国,规格为100mg,商品名拜阿司匹灵[®],目前国内无300mg规格阿司匹林肠溶片进口。在我国,100mg拜阿司匹灵[®]用于治疗不稳定性心绞痛和急性心肌梗死、预防心肌梗死复发、动脉血管手

术或介入手术后(如主动脉冠状动脉静脉搭桥术、经皮冠状动脉腔内血管成形术)、预防短暂性脑缺血发作和已出现早期症状后预防脑梗死,建议每日剂量为100~300mg,因其活性成份的含量不宜用作止痛剂^[6]。阿司匹林肠溶片推荐在餐前用适量水送服,最好在餐前至少30min服用,不应压碎、掰开或咀嚼肠溶片,以确保活性物质在小肠碱性环境中释放。在治疗急性心肌梗死时,第1片阿司匹林应咬碎或嚼碎服用。截至2022年11月15日,经过检

索国家药品监督管理局网站,中国已批准原研拜耳公司阿司匹林肠溶片(规格 100 mg)、290 多个阿司匹林肠溶片仿制药批准文号(涉及多个规格 25、40、50、75、100、300 mg)。

3 国内阿司匹林肠溶片 BE 试验开展情况

截至 2022 年 11 月 15 日,国家药品监督管理局药品审评中心中国上市药品目录集数据库共收录 3 条阿司匹林肠溶片信息,含原研进口产品、2 个国产仿制药批准文号^[7]。截至 2022 年 11 月 15 日,药物临床试验登记与信息公示平台共登记阿司匹林肠溶片 BE 试验 35 条,其中 14 条登记状态为已完成、17 条为进行中、4 条为主动暂停/终止^[8]。

该产品仿制药开发难度大,目前通过仿制药一致性评价的产品数量较少。原因主要涉及两方面:① 肠溶片处方组成较为复杂,包衣工艺难度较大。阿司匹林的片芯包裹着一层耐酸肠溶包衣,药物在胃酸酸性条件下不发生崩解和释放,而进入肠道后肠溶衣逐渐溶解,肠溶片崩解后释放出药物,并经肠道吸收;阿司匹林遇水易发生酯键断裂生成水杨酸,在高温潮湿环境下易水解,生产过程需要严格控制诸多关键工艺参数。② 阿司匹林在人体内药动学参数的高变异性给 BE 研究带来了较大的挑战,尤其是高脂餐后条件下,由于胃肠道 pH 和胃排空情况等发生变化,原形药物和代谢物水杨酸吸收均延迟,阿司匹林在人体内释放和吸收速率呈现较大的个体间和个体内差异,达峰时间分布范围变宽。此外,由于阿司匹林易水解的特性,BE 研究的生物样本同样面临血浆稳定性和检测准确度的问题。

4 国内外已发布的阿司匹林制剂 BE 研究指导原则

国家药品监督管理局(NMPA)于 2022 年 10 月发布了《阿司匹林肠溶片生物等效性研究技术指导原则》^[9];美国 FDA 分别于 2015 年 6 月和 2017 年 7 月发布了 2 个《阿司匹林单方制剂的生物等效性研究技术指导原则(草案)》^[10-11],分别为 325 mg 规格阿司匹林胶囊(N203697)和 162.5 mg 规格阿司匹林缓释胶囊(N200671);目前欧洲药品管理局(EMA)未就阿司匹林单方制剂 BE 研究发布指导原则。NMPA 和美国 FDA 均推荐在健康受试者中开展空腹及餐后条件下的 BE 研究,以乙酰水杨酸为 BE 评价指标,代谢物水杨酸用于进一步支持临床疗效的可比性。NMPA 对阿司匹林肠溶片 BE 研究的建议,见表 1。

表 1 NMPA 对阿司匹林肠溶片 BE 研究的建议

项目	BE 研究具体要求
研究类型	空腹和餐后(2 个研究)
试验设计	单剂量,可采用两交叉试验设计,也可采用重复交叉设计
受试者	健康受试者
待测物	血浆中的乙酰水杨酸和水杨酸
评价指标	乙酰水杨酸
其他	需控制影响血药浓度检测准确度的因素,保证乙酰水杨酸和水杨酸检测结果的可靠性;递交代谢物水杨酸数据进一步支持临床疗效的可比性

除了对乙酰氨基酚阿司匹林咖啡因片(N020802)按照非处方药管理以外,其余阿司匹林复方制剂均已在美国 FDA 撤市。美国 FDA 既往批准的阿司匹林复方制剂中,2018 年 2 月发布的《325/40 mg 规格阿司匹林奥美拉唑缓释片/YOSPRALA[®](N205103)生物等效性研究指导原则(草案)》^[12]推荐在健康受试者中开展空腹及餐后条件下的 BE 研究,由于阿司匹林的高变异性,当血药浓度-时间曲线下面积(AUC)和/或 C_{max} 个体内变异 $\geq 30\%$ 时,可采用参比制剂标度的平均生物等效性(reference-scaled average bioequivalence, RSABE)方法评价,代谢物水杨酸的数据作为支持性证据。但后续该产品无仿制产品获批,YOSPRALA[®]目前也已经撤市,美国 FDA 未再更新该指南。

5 国内外已上市阿司匹林仿制产品人体 BE 研究情况

5.1 国内通过一致性评价的仿制药案例 截至 2022 年 11 月 15 日,国内已有 2 家企业的 100 mg 阿司匹林肠溶片通过仿制药质量与疗效一致性评价。经查询临床试验登记平台,已过评阿司匹林肠溶片进行的 BE 研究如下:采用随机、开放、单剂量、重复交叉设计,在健康受试者中进行了仿制产品与原研产品拜阿司匹灵[®]的空腹/餐后 BE 研究。结果显示:乙酰水杨酸、水杨酸的部分药动学参数个体内变异系数($CV_{WR\%}$) $\geq 30\%$,采用 RSABE 方法进行 BE 评价;部分药动学参数 $CV_{WR\%} < 30\%$,采用平均生物等效性(average bioequivalence, ABE)方法进行 BE 评价,可满足相应的 BE 标准。

总的来说,原形乙酰水杨酸比代谢物水杨酸的个体内变异高,并且 C_{max} 的个体内变异比 AUC 的个体内变异高。由于阿司匹林在人体内的高变异性特征,试验前应充分估计所需的样本量并考虑可能的受试者脱落等因素,以保证足够的检验效能。血浆

中乙酰水杨酸和水杨酸的达峰时间不同并且二者的半衰期均较短,需合理设计样品采集时间点,使药物浓度-时间曲线包含乙酰水杨酸和水杨酸的吸收、分布、消除相。需要注意的是,高脂餐后条件下阿司匹林吸收延迟,达峰时间分布范围变宽但生物利用度没有显著降低^[5]。此外,阿司匹林易水解为水杨酸,需要在血样采集和前处理等过程中格外关注,并对检测物质的转化情况进行相应考察,以保证生物分析结果的准确性。

5.2 国外已上市的仿制药案例 经查询 EMA 网站, Mylan Laboratories Limited 公司的仿制产品硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片(规格 75/100 mg)于 2020 年 1 月通过集中上市许可申请^[13],用于已同时服用氯吡格雷和阿司匹林的成年患者动脉粥样硬化血栓事件的二级预防,使用参比制剂为 Sanofi-aventis 公司的 DuoPlavin[®],该复方制剂片芯为 100 mg 阿司匹林,中间为肠溶包衣层可使阿司匹林在肠道释放,外层为含硫酸氢氯吡格雷 75 mg 的速释层。BE 研究采用随机、单剂量、双交叉设计,给药剂量为单片口服硫酸氢氯吡格雷阿司匹林片(75/100 mg),纳入 76 例健康受试者,74 例受试者完成研究,采集给药前(0 h)至给药后的 24 h 之间的血浆样品,清洗期为 7~9 d,计算氯吡格雷、氯吡格雷羧酸、乙酰水杨酸和水杨酸的药动学参数并进行 BE 评价。结果显示,乙酰水杨酸、水杨酸、氯吡格雷及氯吡格雷羧酸各主要药动学参数(C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$)的 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 范围内,其中水杨酸和氯吡格雷羧酸的数据作为支持证据。复方制剂中乙酰水杨酸的主要药动学参数(C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$)个体内变异分别为 34.5%、12.2%、11.5%,提示阿司匹林在人体内的药动学参数具有高变异特征。

经查询日本医药品医疗器械局(PMDA)网站,原研拜耳制药公司 100 mg 阿司匹林肠溶片于 2001 年获批,随后陆续有多家企业的仿制阿司匹林肠溶片获批,规格均为 100 mg。仿制药 BE 研究均采用随机、单剂量、双交叉设计,给药剂量为单片口服阿司匹林肠溶片(100 mg),BE 评价指标为乙酰水杨酸;另外,申办者分别在 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (pH 1.2, pH 6.0, pH 6.8), $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (pH 6.0) 多种条件下进行了仿制产品与参比制剂的溶出比较,药学和 BE 研究总体结果符合日本仿制药生物等效性研究相关指导原则的判定标准^[14-15]。

6 结语

阿司匹林肠溶片属于临床常用药物,是国内企

业仿制开发的热点品种。从文献报道的 BE 研究数据可见,阿司匹林肠溶片在人体内药动学参数(尤其是达峰浓度)表现为高变异药物特征,NMPA 阿司匹林肠溶片 BE 研究指导原则和美国 FDA 阿司匹林单方制剂 BE 研究指导原则草案均推荐在健康受试者中开展空腹条件和餐后条件下的 BE 研究,以乙酰水杨酸为 BE 评价指标,代谢物水杨酸的数据作为支持性证据。本文通过对国内外发布的阿司匹林肠溶片相关 BE 研究指导原则及已上市仿制产品的审评情况进行概述,对阿司匹林肠溶片 BE 研究的试验设计、检测物质、评价方法等方面提出建议,以期为后续国内该产品开展 BE 研究提供一定的参考。

[参 考 文 献]

- [1] RAJU NC, EIKELBOOM JW. The aspirin controversy in primary prevention[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2012, 27(5): 499-507.
- [2] VANE JR, BOTTING RM. The mechanism of action of aspirin[J]. *THROMB RES*, 2003, 110(5-6): 255-258.
- [3] SAI Y, KUSAKA A, IMANISHI K, et al. A randomized, quadruple crossover single-blind study on immediate action of chewed and unchewed low-dose acetylsalicylic acid tablets in healthy volunteers[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(9): 3884-3891.
- [4] VANE JR, BAKHLE YS, BOTTING RM. Cyclooxygenase 1 and 2[J]. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1998, 38: 97-120.
- [5] RIMON G, SIDHU RS, LAUVER DA, et al. Coxibs interfere with the action of aspirin by binding tightly to one monomer of cyclooxygenase-1[J]. *Proc Natl Acad Sci* 2010, 107(1): 28-33.
- [6] 日本药品和医疗器械管理局. 拜耳制药有限公司 Bayaspirin? 药品上市资料(第 3 版) [EB/OL]. (2022-05) [2022-11-15]. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399007H1021_1_20/?view=frame&style=XML&lang=ja.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中国上市药品目录集数据库 [EB/OL]. [2022-11-15]. <https://www.cde.org.cn/hymj/index>.
- [8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验登记与信息公示平台 [EB/OL]. [2022-11-15]. <http://www.china-drugtrials.org.cn/index.html>.
- [9] NMPA. 《阿司匹林肠溶片生物等效性研究技术指导原则》 [EB/OL]. (2022-09-30) [2022-11-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8fb67c2a70d425073f8b8618bde38d2c>.
- [10] FDA. Draft guidance on aspirin capsule [EB/OL]. (2015-06) [2022-11-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Aspirin_oral%20capsule_203697_RC06-15.pdf.
- [11] FDA. Draft guidance on aspirin extended release capsule [EB/OL]. (2017-07) [2022-11-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Aspirin_oral%20ER%20capsule_NDA%20200671_RC05-17.pdf.
- [12] FDA. Draft guidance on aspirin omeprazole delayed release tablet [EB/OL]. (2018-02) [2022-11-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Aspirin;%20Omeprazole_oral%20DR%20tablet_NDA%20205103_RV11-17.pdf.
- [13] European Medicines Agency. Clopidogrel / acetylsalicylic acid Mylan: EPAR-public assessment report [EB/OL]. (2020-01-24) [2022-11-15]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/clopidogrel/acetylsalicylic-acid-mylan-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [14] 日本药品和医疗器械管理局. 日本通用株式会社阿司匹林肠溶片药品上市资料(第 8 版) [EB/OL]. (2022-05) [2022-11-15]. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399007H1110_1_09/?view=frame&style=SGML&lang=ja.
- [15] 日本药品和医疗器械管理局. 日本日工株式会社阿司匹林肠溶片药品上市资料(第 21 版) [EB/OL]. (2022-05) [2022-11-15]. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399100F1108_2_02/?view=frame&style=SGML&lang=ja.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2022-11-28

