

吸入制剂非临床评价的考量要点

General considerations on the non-clinical evaluation of inhalation preparations

于冰¹, 陈一飞², 付淑军¹,
陈桂良², 王庆利¹

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022; 2. 上海药品审评核查中心, 上海 201203)

YU Bing¹, CHEN Yi-Fei²,
FU Shu-jun¹, CHEN Gui-liang²,
WANG Qing-li¹

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201203, China)

作者简介: 于冰(1973-), 男, 副研究员, 主要从事药理毒理专业审评

陈一飞(1983-), 女, 副研究员, 主要从事药理毒理研究及药物非临床研究质量管理规范检查工作

通信作者: 王庆利, 主任药师

Tel: (010) 85243165

E-mail: wangql@cde.org.cn

摘要: 吸入制剂具有起效快、靶向性强、生物利用度高、避免首过效应的特点, 尤其适用于呼吸系统疾病的治疗, 可以同时发挥局部和全身作用。由于吸入制剂独特的理化特性、递送方式和代谢特征, 以及实验动物与人体呼吸道结构的固有差异, 吸入制剂的非临床评价尤为复杂。其中, 局部暴露和系统暴露特征不仅是吸入制剂非临床评价的重要关注内容, 也是其毒性评价的关键考量因素, 较普通制剂, 其面临药物递送剂量测定与计算等独特挑战。本文从试验设计和过程控制的角度, 分析了吸入制剂非临床评价的难点与重点, 并基于国内外发布的相关指南和建议, 探讨了吸入制剂非临床评价的基本原则与要求。

关键词: 吸入制剂; 非临床评价; 药理毒理

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.18.030

中图分类号: R97 **文献标志码:** B

文章编号: 1001-6821(2023)18-2731-06

Abstract: Objective Inhaled drugs offer certain benefits for the therapy against respiratory diseases, such as direct delivery to the target organ, rapid absorption, high bioavailability, avoiding the hepatic first-pass effect, and low systemic exposure resulting enhanced drug therapeutic index. However, the non-clinical evaluation of inhalation preparations is more complicated than common preparations, due to their physicochemical features, delivery patterns, metabolism characteristics, and the cross-species differences of physiological structures. The dose measurement and calculation is one of the most difficult issues. In this work, the challenges for non-clinical evaluation of inhaled preparations are discussed, the compliant requirements are reviewed, and the general considerations are suggested.

Key words: inhalation preparation; non-clinical evaluation; pharmacological and toxicological assessment

吸入制剂是利用特殊装置, 将溶解或分散于适宜介质中的原料药物雾化后, 通过使用主动或被动吸入气溶胶或蒸气形式的药物至肺部, 进而发挥局部或全身作用的固体或液体制剂^[1-3]。《中华人民共和国药典》(2020年版)收录的吸入制剂类型有吸入气雾剂(inhalation aerosol)、吸入粉雾剂(dry powder inhalation)、吸入喷雾剂(nebulizer)、吸入液体制剂和可转变为蒸气的制剂^[1]。其中, 吸入液体制剂(气溶胶的溶液、混悬液、乳液)是我国临床应用最多的吸入剂型^[2]。

吸入制剂具备独特的成药优势。对于生物利用度, 吸入制剂可直接到达肺部病灶等目的暴露部位, 或经鼻、黏膜等进入体循环, 避

免口服给药的首过效应,因此其制剂开发受原料药水性质的影响较小^[4];在活性分子保护方面,吸入制剂可减少生物大分子药物的化学降解和酶降解反应;对于用药依从性,吸入制剂采用非损伤性给药方式,用药顺应性更高^[3]。因此,吸入制剂是一种极具潜力的剂型,尤其适用于呼吸道疾病药物的开发。

科学合理的非临床评价是成功开发吸入制剂的重要环节。一方面,吸入制剂的治疗窗较难把控。虽然吸入给药可使药物直接到达肺泡等靶部位而降低系统暴露量,减少药物不良反应,但同时由于肺泡血气屏障较薄、代谢酶少、血流丰富,药物吸收速度快,药物毒性暴露也更为迅速和直接。因此,剂量确定是吸入制剂的开发关键,而非临床评价能为此提供有价值的信息,供临床研发阶段参考。另一方面,相较于常规给药方式(如口服给药、静脉给药),吸入制剂的非临床评价更为复杂。吸入制剂属于药械组合产品,其药效动力学(pharmacodynamics, PD)、药代动力学(pharmacokinetics, PK)等性质对制剂和装置的依赖性高,需要较高的药械配合度。

本研究根据吸入制剂的药物特性和给药特点,参考国内外监管指南和行业建议,梳理了吸入制剂的非临床评价重点和难点,强调了给药方式、剂量监测与计算等考量要点,探讨了吸入制剂理化性质和动物解剖结构对局部和全身毒性评价的影响,分析了非临床试验的挑战与现有策略,并简要讨论了吸入制剂的应用方向和评价进展。

1 吸入制剂的非临床评价概述

与其他制剂类型相同,吸入制剂的非临床评价包括药效学评价、安全药理学试验、非临床药代动力学、一般毒理试验、毒代动力学、生殖毒性和致癌性试验、遗传毒性试验、制剂安全性试验等^[5]。同时,由于吸入制剂的递送方式、递送部位特殊,其非临床评价还存在一些需要特殊关注的考量点。

合理的方案设计是非临床评价结果科学性与准确性的决定性因素。吸入制剂非临床评价的方案设计的特殊考虑要点包括动物选择、给药方式选择、受试物分析、递送剂量监测与计算等。给药是评价的起点,非临床评价首先应保证受试物、动物、给药过程的科学性设计与合理性选择。

对纳米药物、生物制品等特殊制剂,需根据原料药的药物特性增加评价内容。纳米吸入制剂的非临床评价需额外关注不溶性载体类药物的肺部蓄积和转移及其相应毒性,以及分散稳定性对剂量的影响^[6]。在吸入式生物制品的非临床评价中,可遵从

case by case 的原则,根据药物特性和试验要求开展受试物检测^[7],确保受试物实测浓度与理论浓度的误差在可接受范围内,以满足药物的评价要求。

2 动物选择

非临床评价中,吸入制剂动物种属选择的基本原则与其他制剂相同,需要额外评估动物呼吸道解剖结构对预测人体结果的影响,以及给药过程中的动物依从性。

对于系统暴露量较高的吸入制剂,代谢产物谱可提供动物种属选择的关键性依据;对于局部暴露为主的吸入制剂,动物种属的选择更加依赖于局部组织特征或细胞类型与人的相似度^[8]。动物的呼吸道解剖结构决定了受试物的沉积分布特征和给药难度。一般来说,啮齿类动物呼吸道解剖结构与人体差别较大,犬和非人灵长类动物肺部的气溶胶沉积分布特征与人体更相似,因此这类动物模型产生的实验结果对临床预测价值更高^[4,9]。此外,小型啮齿类动物仅能通过鼻呼吸,无法用嘴呼吸,微米级大颗粒的肺沉积少,鼻腔和气管支气管沉积较多^[10],可能更适用于评价拟用于新生儿的吸入制剂。

动物数量的确定方面,由于吸入制剂的实际给药剂量受动物自主呼吸的影响,而动物呼吸模式的个体差异又难以测量或消除,因此,动物数量应满足统计学分析要求,某些情况下,可较常规给药途径适当增加动物数量。

动物依从性会影响给药过程的稳定性,而动物驯化程度、试验环境、操作时间均会对动物状态产生影响。除了应进行给药前的适应性饲养和操作驯化外,还需稳定控制给药环境,设定合理的给药时间,给药过程中监测动物呼吸功能。经济合作与发展组织(Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)相关文件中建议,动物给药前应至少在笼中适应5天,在测试前短时间适应测试装置,并持续或间歇监测环境温度和湿度^[11-13]。

3 给药方式与剂量计算

3.1 给药方式

吸入制剂的动物给药方式包括吸入暴露和气管暴露。吸入暴露分为全身吸入暴露(将动物置于暴露仓)、口鼻吸入暴露(仅鼻部暴露);气管暴露分为气管吸入暴露和气管滴注,两者均为侵入性给药方式,需要麻醉和/或手术^[14]。

动物给药方式尽量与临床拟用途径一致是非临床评价的基本原则。气管暴露可用于探索性试验中的精确定量,但因无法评估上呼吸道暴露,不建议将

其用于安全性评价。系统暴露量是选择给药方式的重要考虑因素。对于重复给药毒性试验、致癌性试验等长期毒性试验,系统暴露量少、给药剂量受限的原料药,以及数据提示受试物在人体的系统暴露量高于动物时,可通过改用或增设口服、静脉注射等方法提高系统暴露量;对于人体系统暴露量高于动物的受试物,尤其需要开展额外的动物试验,进一步评估全身毒性^[15]。动物依从性是选择给药方式的另一考虑因素。给药装置设计不合理会造成动物不依从,加大操作难度,进而导致试验失败。因此,必要时需根据药物特性开发新型动物用装置,经验证后用于模拟临床给药和给药监测。此外,还应考虑临床拟用给药装置与动物给药装置之间存在的可能差异,特别建议生物制品使用同样雾化原理的装置,以防在雾化过程中产生不同聚体物质。采用吸入暴露的给药方式时,还应注意此类产品形成气溶胶的交叉污染风险,在试验实施中应采取与给药装置相匹配的控制措施。

3.2 受试物分析与给药装置验证

受试物分析是吸入制剂非临床评价中的一个重点和难点。受试物分析能反映受试物质量、受试物配制与给药剂量的准确性,为非临床安全性评价中发现的问题(如毒性与剂量关系等)提供可靠的科学参考^[7]。吸入制剂的验证与检测内容包括气溶胶颗粒的空气动力学粒径(以下简称“粒径”)、递送剂量、沉积剂量等。

气溶胶颗粒的粒径是吸入制剂的重要物理特性,直接决定受试物质量与给药剂量准确性。粒径过大的气溶胶颗粒无法吸入肺部,粒径过小的颗粒会随自主呼吸排出^[16]。OECD 急性吸入毒性试验指南要求气溶胶颗粒的空气动力学中值直径(median mass aerodynamic diameter, MMAD)为 1.0~4.0 μm ,几何标准差(geometric standard deviation, GSD)为 1.5~3.0 μm ^[11];相较于急性毒性试验,亚急性吸入毒性试验、亚慢性吸入毒性试验指南调整了 MMAD 的范围为 1.0~3.0 μm ;为适应纳米级吸入制剂的评价,除非提供合理理由,MMAD 应为 1.0~2.0 μm ,GSD 应为 1.0~3.0 μm ,以增加肺部沉积^[12-13]。

为确保同一给药批次给药过程、同一给药批次不同动物间、不同给药批次间的稳定性和均一性,需要开展给药装置中气溶胶粒径分布和浓度的验证试验。常用的气溶胶粒径分布检测有多级惯性碰撞器等方法。气溶胶浓度的稳定性验证包括批间稳定性、批内稳定性支持试验的最长持续给药时间,以及给药装置稳定产生气溶胶的能力;气溶胶浓度均一性验证包括

暴露环境(例如上、中、下层)中气溶胶浓度的差异等。OECD 对液体和固体型气溶胶浓度的允许偏差为 $\pm 20\%$,以支持多只动物同时给药^[11-13]。受试物分析中的具体取样方法、粒径分析、浓度检测方法应根据试验体系设计,必要时还需增设给药装置的清洗验证等其他验证内容。

3.3 剂量设定与剂量计算

非临床评价中,大多数制剂的剂量可准确计算和设定,但吸入制剂的呼吸道分布和沉积受多种因素影响,剂量设定是吸入制剂非临床评价的一大挑战^[17]。吸入制剂的剂量设定应符合非临床评价的一般要求^[5,18]。同时,由于吸入制剂的局部器官或组织暴露量高,血药浓度不能直接推算起效剂量,因此,应增设气管支气管、肺等呼吸道部位的药物浓度监测,根据吸入制剂的 PK 特征设定剂量。此外,吸入制剂的剂量会随动物状态、给药装置稳定性、环境参数等改变,有学者建议可适当扩大多剂量给药试验的剂量间距,避免暴露量与给药剂量倒置^[19]。

吸入制剂有多个剂量指标,包括目标剂量、递送剂量、沉积剂量、留存剂量等。其中,最重要的两个指标为递送剂量和肺沉积剂量。

虽然吸入制剂有可用的剂量指标,但在吸入制剂的开发与评价中,递送剂量的检测与计算仍然极具挑战。一方面,吸入制剂的剂量指标术语尚未完全统一,递送剂量常与吸入剂量互换使用^[17],或被称为呈现剂量、标示剂量等^[20]。另一方面,吸入制剂的剂量难以精确计算。吸入给药依赖于动物的自主呼吸,实际给药剂量与理论给药剂量会存在偏差,递送剂量、沉积剂量均为估算值。

动物试验中,递送剂量一般通过 4 个参数计算,分别是动物的单位时间通气量、给药时间、气溶胶浓度、可吸入气溶胶颗粒比例^[21]。递送/吸入的气溶胶会部分沉积于呼吸道的其他部位,例如鼻咽、气管支气管,进而被机体代谢、清除,因此还需引入更接近药物实际起效剂量的肺沉积剂量。沉积剂量通常为递送剂量与沉积因子百分数(以下简称“沉积分数”)的乘积,啮齿类动物为 10%、非啮齿类动物为 25%^[4]。沉积剂量是基于表面沉积物密度均匀假设前提下的估算,但实际情况中,沉积并非均一过程,气体对流与药物的扩散、溶解、吸收等均能影响沉积在气道中的均一性。

给药装置的变化可能破坏给药剂量的稳定性,是重点监测对象。除了给药前验证给药装置,还需在给药期间持续控制、监测剂量变化,并维持稳定的温度、相对湿度和动态气流,避免呼出气流的重复吸入,必

要时修正相应参数^[11]。

根据递送剂量的估算公式,气溶胶浓度和给药时间均可实现吸入制剂剂量的调整,其中,给药时间的调整更易于操作。需要注意的是,长时间持续给药会损伤动物肺^[22],影响动物状态,进而改变递送剂量,因此,吸入制剂的剂量调整还应充分考虑动物伦理要求,密切观察动物状态。

4 吸入制剂非临床评价的特殊考虑

吸入制剂的非临床评价应遵循药物评价的一般性原则,并考虑药物特性、给药途径、药物暴露范围特殊性产生的评价特殊性。

4.1 动力学评价

吸入制剂给药后,药物需要经过口、咽、喉的沉积,以及呼吸道黏液纤毛的清除后,才可到达肺部。事实上,即便是到达肺部的药物也会随呼吸排出,尤其是小粒径药物。截留在肺黏膜的药物只有穿过黏液层,才可到达肺泡上皮细胞层,其余药物则会被肺部黏液-纤毛清除^[23]。沉积或外排至口咽部的药物,可通过吞咽进入胃肠道,因此胃肠道吸收是吸入制剂的伴随吸收途径。药物的暴露与代谢特点是毒理研究方案设计的直接指导依据,因此,应尽早了解药物的毒代动力学/药代动力学(toxicokinetics / pharmacokinetics, TK/PK)特征,加强药物开发与探索试验中不同给药方式 TK/PK 数据的积累。

吸入制剂的 TK/PK 研究难点包括方法学验证、生物样本分析、生物分布等方面。方法学验证方面,作为药械组合产品,影响吸入制剂 TK/PK 的变量多且复杂,需从方案设计与实施两方面充分考虑潜在的影响因素。生物样本分析方面,吸入制剂的系统暴露量低,因此检测血药浓度时需采用灵敏度较高的方法,并且可以根据血药浓度的测定结果为药物局部暴露量的确定提供参考。药物的生物分布上,剂量-效应关系取决于药物在靶部位的分布特点,以肺为靶部位的吸入制剂,其有效性依赖于肺部的药物沉积量,肺沉积剂量为重点考察指标;对以黏膜为靶部位的,有效性依赖于呼吸道局部黏膜的药物沉积量,局部黏膜沉积剂量为重点考察指标。同时,吸入制剂的局部沉积剂量又会影响系统的血药浓度,因此,计算 PK 参数时,应综合考虑局部暴露量与系统暴露量,选用合适的计算模型。

4.2 安全性评价与结果解读

吸入制剂的作用过程与呼吸系统密切相关,除遵循药物安全性评价的一般要求,还应重点考察对呼吸系统的潜在毒性,包括一般观察、呼吸功能检测、组织

病理学检查等。同时,由于可能采用或增设非吸入给药方式,还应同时关注药物的局部和全身作用。

动物的笼侧观察是呼吸系统功能评价的方法之一。基本观察内容有皮肤和皮毛的变化、眼睛和黏膜的变化、呼吸和循环系统的变化、神经系统的变化,以及运动和行为模式的变化,重点观察内容包括震颤、抽搐、流涎、腹泻、嗜睡、睡眠和昏迷^[12]。但是,动物的临床观察通常不足以评估呼吸功能^[24]。

受动物呼吸道解剖结构的影响,吸入制剂的组织病理学检查应较常规给药途径更为细致,还可能涉及特殊病理染色^[19]。应检查所有肺叶,至少涵盖鼻咽组织的4个部位,例如鼻咽管,以充分评价吸入制剂对鳞状、过渡性(非纤毛呼吸)、呼吸性(纤毛呼吸性)和嗅觉上皮以及鼻相关淋巴组织(nose-associated tissue, NALT)的影响;至少涵盖喉的3个部位,例如对会厌底部的检查;至少涵盖气管的2个部位,包括穿过肺外支气管分叉隆起的一个纵向和横向截面,以及支气管淋巴结^[11-13]。

安全性评价应包括对肺泡灌洗液和肺中细胞因子、免疫细胞、活性蛋白等的测定。OECD 急性吸入毒性试验指南提供了支气管肺泡灌洗术(bronchoalveolar lavage, BAL)检查及其参数的详细建议^[11]。其中,必须进行的 BAL 分析项目包括乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、总蛋白或白蛋白、肺泡巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的细胞计数及差异。肺部灌洗可能影响组织病理学检查,可通过增加动物组、对未灌洗肺额外进行多个切面的检查以降低影响。

评价结果的解读上,需充分考虑动物呼吸系统与人的差异。呼吸系统的差异包括药理学机制、解剖结构、细胞类型、蛋白表达特征和呼吸功能上的差异。不同的呼吸系统解剖结构会影响呼吸道气流方向和沉积模式,改变药物的肺内分布^[10]。对比人体,鼻呼吸动物的鼻甲结构更为复杂,评价吸入制剂时,动物还会经历鼻甲暴露,因此需对动物鼻甲进行长期毒性病理检查以评估局部耐受性^[25]。不同的肺部细胞类型会影响药物的清除,相较于动物,人呼吸道的黏液-纤毛清除率高,肺泡巨噬细胞分布多,非吸收性清除更强,动物可能因吸入制剂产生特有毒性反应^[10]。另外,安全性评价中动物给药时间较人体给药时间更长,还可能造成动物应激,干扰对结果毒理学意义的判断。

吸入制剂的致癌性试验应考虑其呼吸道局部致癌作用,因此至少应实施一项采用吸入给药的致癌性试验。理想情况下,可至少在一个物种中同时实

施多种给药方式,便于评估局部和全身致癌性。当此种方法不可行时,可分别在2个不同物种采用不同给药方式,但需是吸入给药和高系统暴露量给药方式的组合。若吸入给药方式的致癌性试验发现肺癌增殖或癌前病变,或口服时无气管组织分布、口服给药与吸入给药的代谢产物谱有显著差异等,无需或不宜采用替代给药方式^[15]。

5 安全范围考量

吸入制剂的安全范围需同时考虑系统暴露和局部(肺部)暴露,系统暴露的安全范围同普通制剂,可根据肺质量(mg/g)计算局部暴露的安全范围^[20]。只有在缺乏充足证据确定系统暴露安全范围的情况下,才可考虑仅将局部暴露安全范围作为吸入制剂的基础安全范围。ICH M3指出,对于拟起全身性作用的吸入药物,吸入毒性试验中的高剂量产生的曲线下面积值应高于或等于临床全身暴露量的50倍,以及超过计算得到的肺部沉积量的10倍界限;对于计划作用于肺局部的吸入药物,其高剂量所达到的肺部计算沉积量应可达到计算得到的临床肺部沉积量的50倍,并且达到人体临床剂量所达到曲线下面积之上的10倍界限^[26]。

不同国家或地区对吸入制剂安全范围的考量不同,常通过比较非临床未见药物不良反应剂量(no observed adverse effect level, NOAEL)下的沉积剂量估算值与临床治疗剂量下的等效值实现。英国药品和健康产品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)分别将大鼠、犬、人的沉积分数假设为7%、20%、40%;美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)相对保守,通常情况下,分别将大鼠、犬、人的沉积分数假设为10%、25%、100%^[27]。

6 讨论

人体肺部表面积大,肺上皮细胞渗透性好,小剂量即能实现较高浓度的药物局部递送,因此吸入制剂是一种靶向肺递送的良好剂型。目前,吸入制剂主要用于呼吸系统疾病,是治疗哮喘、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等肺部疾病的重要制剂。同时,吸入制剂全身药物不良反应少、用药依从性好、原料药水溶性依赖度低等优势使其在疫苗^[28]、基因编辑产品^[29]、抗肿瘤药^[30]等领域广受关注^[31]。

吸入制剂的递送效率、局部和系统暴露量与药物特性和给药装置直接相关。处方组成和配比、流量依赖性、气溶胶粒径及其分布模式、聚合物大小和数量,以及给药装置、给药条件的稳定性等对吸入制剂的有

效性和安全性起决定性作用。因此,吸入制剂的非临床评价应以药学特性为基础,受试物、动物需尽可能接近临床应用场景。除动物模型外,离体细胞或组织也被用于表征或预测吸入制剂的体内特征。例如,可通过体外细胞系(如A549、Calu-3细胞等),在细胞水平上分析吸入制剂的肺上皮细胞转运机制和局部毒性;或通过精密切割肺部切片(precision cut lung slices, PCLS)和隔离灌注肺(isolated perfused lung, IPL)等离体组织评估吸入制剂的吸收和分布动力学机制^[16]。另外,肺切片、单层细胞培养、共培养、3D培养模型等体外模型也被研究用于替代或补充毒性评价的动物模型^[31]。

药物非临床评价对药物的开发、优化、使用具有重要的指导意义。吸入制剂既是药械组合产品,又兼具局部和全身药理毒理作用,因此非临床评价的关注考量点较常规制剂更多、更细致,需要基于产品的药学特征和药理学性质,通过科学合理的非临床评价方法和技术,更好地推动创新药物的开发。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020: 12.
- [2] 郑淇文, 陈桂良, 王健. 吸入制剂雾化技术概述[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(4): 425-438.
- [3] 万妮, 陈斌, 李合, 等. 肺部吸入给药系统的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(15): 1386-1395.
- [4] 张海飞, 余珊珊, 曹瑾, 等. 吸入药物非临床毒性评价特点与要求[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(6): 570-574, 578.
- [5] ICH. ICH M3(R2): Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [EB/OL]. 2009-06-11 [2023-02-24]. https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳米药物非临床安全性研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. 2021-08-27 [2023-02-24]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?zdyzId-CODE=942b99a3aa764c05b4d437c1de94eb7>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物非临床安全性评价供试品检测要求的Q&A [EB/OL]. 2014-05-13 [2023-02-24]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfo?zdyzId-CODE=81fa9a957a31017b12e675d119ec688f>.
- [8] 张海飞, 孙云霞. 吸入药物非临床评价的动物选择[A]. 中国毒理学会药物毒理与安全性评价专业委员会. 中国毒理学会药物毒理与安全性评价学术大会(2019年)暨粤港澳大湾区生物医药产业第一届高峰论坛论文集[C]. 2019: 2.
- [9] MOWAT V, ALEXANDER D J, PILLING A M. A comparison of rodent and nonrodent laryngeal and tracheal bifurcation sensitivities in inhalation toxicity studies and their relevance for human exposure [J]. *Toxicol Pathol* 2017, 45(1): 216-222.

- [10] GUILLON A, SÉCHER T, DAILEY L A, *et al.* Insights on animal models to investigate inhalation therapy: Relevance for biotherapeutics [J]. *Int J Pharm* 2018, 536(1): 116–126.
- [11] OECD. Guidance document on acute inhalation toxicity testing, environmental health and safety monograph series on testing and assessment No. 39 [EB/OL]. 2009–07–21 [2023–02–24]. [https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO\(2009\)28/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2009)28/en/pdf).
- [12] OECD. Test no. 412: Subacute inhalation toxicity: 28–day study [EB/OL]. 2018–06–27 [2023–02–24]. <https://doi.org/10.1787/9789264070783-en>.
- [13] OECD. Test no. 413: Subchronic inhalation toxicity: 90–day study [EB/OL]. 2018–06–27 [2023–02–24]. <https://doi.org/10.1787/9789264070806-en>.
- [14] 阎晓丹, 胡广, 靳洪涛. 可吸入颗粒物的体内暴露模型及沉积剂量学评价 [J]. *毒理学杂志* 2020, 34(1): 81–86.
- [15] DEGEORGE J J, AHN C H, ANDREWS P A, *et al.* Considerations for toxicology studies of respiratory drug products [J]. *Regul Toxicol Pharmacol* 1997, 25(2): 189–193.
- [16] MARANTE T, VIEGAS C, DUARTE I, *et al.* An overview on spray–drying of protein–loaded polymeric nanoparticles for dry powder inhalation [J]. *Pharmaceutics* 2020, 12(11): 1032.
- [17] WOLFF R K. Perspectives on Lung dose and inhaled biomolecules [J]. *Toxicol Pathol* 2021, 49(2): 378–385.
- [18] ICH. ICH S6(R1): Preclinical safety evaluation of biotechnology–derived pharmaceuticals [EB/OL]. 2011–06–12 [2023–02–24]. https://database.ich.org/sites/default/files/S6_R1_Guideline_0.pdf.
- [19] 刘学武, 陈琼芳, 唐小燕, 等. 吸入药物非临床安全性评价策略 [J]. *中南药学* 2021, 19(5): 902–908.
- [20] TEPPER J S, KUEHL P J, CRACKNELL S, *et al.* Symposium summary: "Breathe In, breathe out, its easy: What you need to know about developing inhaled drugs" [J]. *Int J Toxicol* 2016, 35(4): 376–392.
- [21] WOLFREYS A, KILGOUR J, ALLEN AD, *et al.* Review of the technical, toxicological, and PKPD considerations for conducting inhalation toxicity studies on biologic pharmaceuticals – the outcome of a cross–industry working group survey [J]. *Toxicol Pathol*, 2021, 49(2): 261–285.
- [22] 任俊明, 郭永清. 机械通气相关性肺损伤大鼠模型的建立与评价 [J]. *中国当代医药* 2016, 23(6): 11–14.
- [23] 黄凯, 张继胜, 阙琳玲, 等. 吸入制剂肺部沉积的机制和影响因素研究进展 [J]. *中国医院药学杂志* 2022, 42(2): 211–214.
- [24] ICH. ICH S7A: Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals [EB/OL]. 2000–11–08 [2023–02–24]. https://database.ich.org/sites/default/files/S7A_Guideline.pdf.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物重复给药毒性研究技术指导原则 [EB/OL]. 2014–05–13 [2023–02–24]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=eb1121e208d156f8fb0384d1e77edb8f>.
- [26] ICH. ICH M3(R2) Q&As: Questions & answers: Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals [EB/OL]. 2012–03–05 [2023–02–24]. https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Q%26As_R2_Q%26As_0.pdf.
- [27] JONES D R, BALDRICK P. Association of inhalation toxicologists' (AIT) review of regulatory aspects for inhalation toxicology studies [J]. *Inhal Toxicol* 2013, 25(2): 84–90.
- [28] EEDARA B B, ALABSI W, ENCINAS–BASURTO D, *et al.* Inhalation delivery for the treatment and prevention of COVID–19 infection [J]. *Pharmaceutics* 2021, 13(7): 1077.
- [29] CHOW M Y T, CHANG R Y K, CHAN H K. Inhalation delivery technology for genome–editing of respiratory diseases [J]. *Adv Drug Deliv Rev* 2021, 168: 217–228.
- [30] YU X Y, JIN X, SHOU Z X. Surface–engineered smart nanocarrier–based inhalation formulations for targeted lung cancer chemotherapy: A review of current practices [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1995–2010.
- [31] 胡玥, 盛云华, 唐黎明, 等. 吸入制剂体内外相关性评价模型的概述 [J]. *中国医药工业杂志* 2019, 50(1): 34–41.

(收稿日期 2023–06–17; 本文编辑 吴焕贤)

· 信息动态 ·

国家药监局关于小柴胡颗粒等 3 种药品转换为非处方药的公告(2023 年第 119 号)

引自: 国家药监局. 国家药监局关于小柴胡颗粒等 3 种药品转换为非处方药的公告(2023 年第 119 号). 2023–09–06 [2023–09–15]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20230913161325115.html>.

根据《处方药与非处方药分类管理办法(试行)》(原国家药品监督管理局令第 10 号)的规定, 经国家药品监督管理局组织论证和审核, 小柴胡颗粒等 3 种药品转换为非处方药。

请相关药品上市许可持有人在 2024 年 6 月 5 日前, 依据《药品注册管理办法》等有关规定, 就修订说明书事项向省级药品监督管理部门备案, 并将说明书修订的内容及时通知相关医疗机构、药品经营企业等单位。

(吴焕贤 摘录)