

# Thoughts on safety evaluation of drug preparation

Jin Wang Yanheng Song

Zhengda Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd., Lianyungang, Jiangsu, 222000, China

## Abstract

Oral or non-oral drug formulations often pose safety issues during administration, such as blood concentration, local toxicity, irritation, systemic allergic reactions, and hemolysis. To reduce the risks associated with clinical drug use, it is essential to conduct safety evaluations of drug formulations. This includes a comprehensive analysis of any non-compliance with guidelines and the optimization of these evaluations to ensure the safety of clinical trials and medication use. The article analyzes the problems in the safety evaluation of drug formulations to enhance the effectiveness of these evaluations.

## Keywords

drug preparation; safety; evaluation; problem

## 药物制剂安全性评价问题思考

王瑾 宋艳恒

正大天晴药业集团股份有限公司, 中国·江苏连云港 222000

## 摘要

口服或非口服给药的制剂, 给药过程中往往会产生由血药浓度引起的, 或者局部毒性、刺激性、全身过敏性、溶血性等安全问题。基于此, 为了减少药物临床用药风险, 需要组织开展药物制剂安全性评价工作, 尤其要对安全性评价中的不规范、不符合指导原则要求的问题进行全面性分析, 并优化安全性评价工作, 为临床试验、用药安全提供保障。文章主要对药物制剂安全性评价中的问题进行分析, 从而有效提高药物制剂安全性评价效果。

## 关键词

药物制剂; 安全性; 评价; 问题

## 1 引言

药物制剂安全性就是药物通过非口服方式给药后, 用药局部或者全身产生的毒性, 其毒性来源主要为药物活性成分、代谢物等理化性质, 进而引起过敏性、溶血性等问题。因此要做好药物制剂安全性评价工作, 对评价工作中存在的问题进行分析, 以便保障药物制剂安全性评价工作的有序进行。

## 2 药物制剂安全性评价的必要性

通常情况下, 非口服给药途径的药物需要获得充足的非临床制剂安全性信息, 但是当前部分申请人对制剂安全性研究工作不重视, 或者制剂安全性评价程序不规范, 难以以为临床试验提供安全性风险提示, 危害用药安全。药物制剂安全性评价是进行药物研发的重要步骤, 只有这样才能保障临床用药安全性。在药物制剂安全性评价工作中, 需要展开精确的药物动力学分析和药效学分析工作, 这样才能精准预测

避免出现制剂安全问题。此外由于不同患者存在一定的个体差异, 也会在一定程度上影响药物安全性, 因此要保障药物制剂安全性评价工作的标准性开展, 同时对生物标志物、人工智能等新兴技术进行优化应用, 从而保障评价准确性, 保障患者安全<sup>[1]</sup>。药物制剂安全性评价是相关法律法规的必然要求, 同时是保障患者用药安全性、有效性的重要前提。因此, 要严格按照相关评价流程, 实现药物整个生命周期的安全性监控, 遵循统一指导原则, 提升药物评价效率和一致性。其中, 非临床药物安全性评价重要性如表1所示。

表1 非临床药物安全性评价重要性

非临床药物安全性评价重要性	
重要性	描述
判断毒性的可逆性	了解药物对机体的毒性作用是否可以恢复以及恢复的程度和所需时间, 为临床用药指导提供依据。
确定毒性靶器官	为临床药物毒副作用的监测提供依据, 为后期新药优化中药物结构的修改提供思路。
确定毒性剂量	了解单次给药和多次给药的毒性剂量, 为进一步毒性研究和/或临床研究剂量设计提供依据。
确定安全剂量范围	了解单次或多次给药(剂量增大时)时药物有效且无毒副作用的剂量范围, 为进一步的毒性研究和/或临床研究提供安全支持。
确定毒性作用	收集动物对药物的毒副作用, 为临床安全观察指标设计提供依据, 并提前预防毒副作用。

【作者简介】王瑾(1988-), 女, 中国宁夏人, 硕士, 副高级工程师, 从事药物制剂研究。

### 3 药物制剂体外评价与体内评价相关性分析

在药物制剂研发和安全性评价过程中，体外与体内检测研究是药物开发的关键环节，利用药物制剂的体外与体内性能评估，能够帮助研发人员更加全方位的了解药物溶解性、稳定性、体外释放特性、体内药代动力学行为等重要参数，为药物制剂的合理设计、制定用药方案提供科学依据。体外评价可以提供药物理化性质、稳定性、释放行为等基础数据，体内药效研究能够反应药物在生物体内的实际作用效果。

体外评价研究就是在药物制剂在模拟生理环境下的性能进行测试和分析，其中体外评价包含：（1）溶解度评价，药物溶解度在特定温度环境下，单位溶媒中最大可溶解的药物量。溶解度测定方法有热力学法、电导法、高效液相色谱法等，对药物溶解度进行评估，能够预测药物溶解速率和吸收性能，为药物制剂设计提供依据。（2）离子化度评价，就是药物在溶液中以离子形式存在的程度，药物离子化度与药物溶解度、吸收速度、生物利用度息息相关。离子化度的测定方法有pH分配图法、亲水性指标法等。（3）稳定性评价，即评估药物在制剂或体外环境中的化学稳定性，主要包含药物降解动力学、降解产物的鉴定等。利用稳定性评价，能够了解药物降解途径、降解速度、影响药物稳定性的因素等，促进药物制剂研发工作的有序进行。（4）细胞实验，这是药物安全性评价的重要体外方法之一，把药物作用于特定的细胞系，然后对细胞生长、形态、代谢等变化进行观察，进而初步判断药物作用效果，同时还能够评估其潜在毒性。（5）酶学实验，就是检测药物对体内各种酶的活性影响，进而检测酶的活性变化，了解药物在体内代谢过程以及可能产生的不良反应。

体内药效研究：（1）药物动力学研究，就是测定药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程，了解药物动态变化，评估药物疗效和安全性。（2）药效学实验，可以了解药物对疾病的治疗作用，通过体内药效实验，观察药物对疾病模型的疗效，验证药物疗效和安全性。

体外评价与体内药效实验结果存在一定的相关性，对两者相关性进行分析，需要构建预测模型，以便对药物在体内的实际疗效进行精准预测。不同患者的生理状况、疾病类型和严重程度等因素会影响药物在体内作用效果，利用体外评价，并根据患者的具体情况，能够促进个体化治疗，提高药物疗效。

### 4 药物制剂安全性评价的常见问题

通常情况下，药物制剂安全性评价包含过敏性、溶血性试验等方面，对试验中给药剂量、给药体积等指标进行科学设计。其中，非临床安全性评价试验种类及内容如表2所示。

表2 非临床安全性评价试验种类及内容

非临床安全性评价试验种类及内容	
试验种类	研究内容
安全药理学	观察药物对主要生命器官功能的影响，主要观察中枢神经系统、呼吸系统、循环系统功能
单次给药毒性试验	观察单次给药后或24小时内多次给药后一定时间内的动物毒性反应及死亡情况
重复给药毒性试验	通过较高剂量较长周期的重复给药来考察动物接受药物后表现的毒性特征
毒代动力学	包括以下几个方面：1)方法学建立与验证；2)血药浓度测定并评估药物在体内的暴露量与毒性的关系
生殖毒性试验	观察供试药物对哺乳动物生殖功能和发育过程的影响，预测其可能产生的对生殖细胞、受孕、妊娠、分娩、哺乳等亲代生殖机能的不良影响，以及对子代胚胎-胎儿发育、出生后发育的不良影响
遗传毒性试验	通过系列的体外、体内试验考察受试物对生物细胞的结构和功能的变化，导致机体遗传信息的改变的有害效应
致癌试验	检测受试药物是否诱发动物发生肿瘤的风险
局部毒性试验	观察药物对给药部位如皮肤、粘膜、眼、肌肉、皮下等刺激性损伤的试验
免疫原性及免疫毒性试验	根据药物特点设计一系列免疫学试验或结合一般毒性试验，评估供试品对机体免疫系统的影响，包括但不限于主动全身过敏反应、皮肤被动过敏反应等试验研究

#### 4.1 试验动物数量不足

在药物制剂安全性评价设计中，在确定动物数量时，需要以实验动物理论“3R”原则为依据。例如，在某葡萄糖钙注射液的仿制品种开展刺激性试验过程中，选择了2雌2雄四只白兔进行实验<sup>[4]</sup>。通过实验结果可知，该实验选择的动物数量较少，与统计学要求不相符，加大了后续观察中阳性结果分析难度。因此，在该类实验过程中，需要综合性考量给药期末、恢复期末的2个解剖观察时间点。

#### 4.2 刺激性试验问题

在制剂刺激性试验过程中常见问题有：没有按照临床拟用给药方式进行规范性操作；给药频率设计实验不标准；在应用多样化临床给药方式时缺乏全面研究；在药物制剂安全性评价中，临床拟用给药方式在动物中无法模拟，或者操作困难。

#### 4.3 过敏性试验问题

过敏性又叫超敏反应，在局部给药发挥全身作用的药物，要求按照相关要求综合性考察I型过敏反应，例如注射剂需要开展主动全身过敏试验和被动皮肤过敏试验；在吸入途径实验中需要利用刺激实验进行操作<sup>[5]</sup>。但是在实际实验过程中还存在一定的问题，如在过敏性试验中，往往会出现供试品毒性、特殊药理作用较强引起动物死亡等异常现象；难以精准识别过敏反应风险等问题。针对以上问题，需要在制剂过敏性试验评价中优化设计试验方案，才能保障过敏性试验的顺利进行。

#### 4.4 溶血性试验问题

溶血性试验过程中，需要结合实际情况，采取差异化的试验方法，其中涉及体外试验、体内试验。在具体操作中，要通过体外试管法开展，即利用人血红细胞悬液体系，供试品达到临床拟用最高浓度；此外，在开展仿制药试验环节中，需要通过参比制剂对照方式开展；在试验阳性结果分析中，需要结合动物体内毒理学观察溶血反应的指标，如胆红素等，一旦发生体内溶血问题，需要深入开展制剂溶血风险研

究工作。

#### 4.5 其他安全性评价问题

(1) 创新药安全性评价问题,具体的评价方法包含两种:单独评价,或者在重复给药毒性试验数据基础上进行。在实际评价作业中,要把制剂临床最高拟用浓度纳入进来,一旦实际评价中的制剂浓度与设计需求不相符,会严重降低实验结果准确性,因此通常需要单独开展制剂安全性评估工作。(2) 改剂型产品,例如在对部分改进型产品进行申报临床试验时,把已经上市的注射剂改成小容量注射剂,但是没有对小容量制剂进行安全性评价,因此要对新报制剂进行制剂进行安全性评价和研究<sup>[6]</sup>。

### 5 药物制剂安全性评价优化策略

#### 5.1 引进新兴技术

(1) 生物标志物,可以指示生物过程、病理过程、药物反应的客观可测量指标。在安全性评价中,对特定生物标志物进行动态监测,能够及时发现药物可能引起的毒性反应,这样能够在临床试验阶段就采取针对性的预防措施。生物标志物的应用,还能够及时监测药物疗效和患者治疗的反应,减少复发风险。生物标志物在个性化医疗中发挥了重要作用,能够为患者量身定制治疗方法,保障治疗安全性,为药物制剂安全性评价提供依据。(2) 人工智能与大数据在风险预测中的应用,在大数据技术支持下,能够对海量临床试验数据、药物不良事件报告、患者医疗记录进行综合性分析,然后利用人工智能技术对可能存在的安全风险信号进行精准识别,尤其可以利用深度学习模型对非结构化数据进行优化处理,并在社交媒体、医学文献中提取有价值信息,保障药物制剂安全性的全面性评估。

#### 5.2 优化评价流程

在药物制剂安全性评价中,实现评价流程的持续性优化,能够进一步提高评价效率,控制评价成本。尤其可以对体外细胞培养和高通量筛选技术进行合理应用,遮掩可以缩

短药物制剂安全性评价时间,这样能够减少安全性评价中的动物使用量。

#### 5.3 实现跨学科合作

在药物制剂安全性评价中,还需要强化跨学科合作,尤其要对药理学、毒理学、统计学等各个领域的专业知识进行优化整合,构建精确的预测模型。在实际作业中,可以利用机器学习算法,对海量临床数据进行深度分析和挖掘,对药物潜在副作用进行精准识别,进而做好药物开发早期风险评估工作。

### 6 结语

综上所述,为了提升药物制剂安全性,需要对药物制剂安全性评价工作中存在的问题进行全面分析,并提出科学合理的优化策略,引进新兴技术,优化评价流程,实现跨学科合作,保障药物制剂安全性评价工作的有序开展,真实体现临床用药实际情况,为临床用药安全提供风险控制信息,促进临床与用药安全。

#### 参考文献

- [1] 郭文兰,陈雪君,王珊珊,等. 儿科药物制剂常见辅料的安全性评价及其应用中的挑战[J]. 儿科药学杂志, 2024, 30 (06): 45-50.
- [2] 陈美灵,王庆利,光红梅,等. 药物制剂安全性评价及常见问题分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40 (01): 139-143.
- [3] 韩运祺,肖云峰,王娜,等. 药代动力学在新药安全性评价中的应用研究[C]// 中国药理学学会安全药理学专业委员会. 第四届(2023年)中国安全药理学学术年会论文集. 内蒙古医科大学药学院;内蒙古医科大学新药安全评价研究中心, 2023: 106-107.
- [4] 尹茂山,李峥,尹华静,等. 药物制剂安全性研究评价的常见问题讨论[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (11): 1667-1672.
- [5] 高坤坤,高扬,高立芳. 磺丁基醚- $\beta$ -环糊精在药物制剂中的应用及安全性研究[J]. 广州化工, 2022, 50 (04): 20-23.
- [6] 爱尔兰提示含鞣酐药物制剂应慎用于有血栓形成倾向患者[J]. 中国医药导刊, 2020, 22 (10): 722.