

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》溶出曲线研究的问答

2022 年 11 月

一、概述

国家药品监督管理局药品审评中心 2021 年 2 月发布了《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》，规定口服固体制剂的多种药学变更情形均需进行变更前后样品的溶出曲线对比研究，如变更制剂处方中的辅料的重大变更、中等变更及部分微小变更，变更生产工艺的重大变更、中等变更，变更生产地址，变更生产批量，变更制剂所用原料药的供应商，变更可能影响制剂关键质量属性的原料药的晶型、粒度等，增加规格等。变更前后溶出曲线不一致的，均应按照重大变更申报补充申请，监管机构根据研究资料进行综合评估。为更好地指导企业进行药学变更研究，统一技术要求，对该指导原则中溶出曲线的研究进行解读。国内已发布的个药指导原则规定了溶出曲线研究的，应参考执行，个药指导原则未明确部分可参考本问答执行。如变更前产品为基于生物药剂学分类系统等豁免生物等效性试验上市的药物，变更后仍需符合相关的豁免原则（如，ICH M9 等）。注册标准中的溶出度检查方法应在注册上市时进行了科学的研究。有些上市较早的口服固体制剂的注册标准中没有溶出度检查项，申请人在进行变更时，需进行相应的研究，拟定合理的检测方法。本问答是基于当前的认知，如有更合理的方法，可进一步完善。

二、普通口服固体制剂的溶出曲线研究

1.研究样品如何选择

建议选择变更后三批样品与变更前样品的代表性批次（如临床试验批、BE 批或其他代表性批次）进行对比研究。

2.溶出介质如何选择

建议至少在三种溶出介质（0.1mol/L 盐酸或 pH1.2 盐酸、pH4.5 缓冲液、pH6.8 缓冲液）中进行研究。如标准介质（指注册标准所用介质）与以上介质不同，需增加在标准介质中的溶出曲线研究。对于溶解度受 pH 值影响较大的药物，可能还需要在更多种 pH 值的溶出介质中进行考察。溶出介质的配制建议参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》进行。某些标准介质中可能含有少量表面活性剂，除标准介质外，其余介质通常不建议添加表面活性剂，需提供不加表面活性剂的溶出曲线研究数据，并进行相似性评估。如变更前后溶出曲线不相似，需考虑进行生物等效性研究。

3.装置及转速如何选择

建议采用篮法，转速为每分钟 100 转，或浆法，转速为每分钟 50 转。如在浆法每分钟 50 转观察到高变异或堆积效应，推荐使用篮法每分钟 100 转。如经过充分论证，也可考虑使用其他方法（例如，使用沉降篮或其他适当方法）解决堆积效应等问题，应提供全部的试验结果。某些标准介质的转速可能与以上不同，除标准介质外，其余介质通常不建议调整转速。

4.溶出介质的体积、温度、样品数量等如何选择

建议溶出介质的体积采用 900ml 或更少（建议使用注册标准所选择的体积），溶出介质的温度为 $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ，每次溶出曲线测定应使用至少 12 个制剂单位。

5.溶出曲线具有规格依赖性的药物如何进行不同规格的溶出曲线对比研究

受浓度梯度的影响，不同规格药物的体外溶出曲线可能不相似，如能够证明该结果仅与原料药的特性溶解度有关，与制剂的处方和工艺无关（如：参比制剂各规格间也存在类似的溶出行为等），则可以在相同剂量下进行溶出曲线对比（如，采用 2 片 5mg 规格与 1 片 10mg 规格进行对比）。

6.溶出曲线取样点如何选择以及溶出曲线相似性如何评价

建议参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》进行研究。

（1）取样点的选择：应在完全相同的条件下对变更前后样品的溶出曲线进行测定，两条曲线的取样点应相同。建议选择有代表性的取样点，如：在 5、10、15、20、30、45、60、90、120 分钟取样（建议可根据产品特性选择），或采用其他适宜的时间间隔取样，直到药物溶出 90%以上或达到溶出平台（溶出平台是指连续三个时间点任意两点之间溶出量相差不超过 5%，如连续三个时间点溶出量均在 30%-35%之

间)。建议 15 分钟及注册标准中的取样时间为必须的取样点，高溶解性药物首个取样点不超过 10 分钟。

(2) 计算溶出曲线的相似性：通常应采用所有的取样点数据进行计算，不得挑选数据（例如，跳过一个取样点的数据选择后面的取样点数据），同时应符合计算相似性的要求，并论证其合理性。

当采用非模型依赖的相似因子法计算相似性时，药物溶出量超过 85% 的取样点或平台期取样点不超过一个，即两个样品中任何一个样品的溶出量超过 85% 或达到平台期后，不再计算后面的取样点数据。第一个取样点的溶出量相对标准偏差不得超过 20%，其余时间点的溶出量相对标准偏差不得超过 10%；当受试制剂和参比制剂在 15 分钟溶出量均 $\geq 85\%$ 时，可认为两者溶出相似，无需进行 f_2 的比较。

当批内药物溶出量的相对标准偏差不符合非模型依赖的相似因子法的要求时，可考虑采用非模型依赖多变量置信区间法、 f_2 bootstrap 法、模型依赖法等方法计算相似性，取样点规则同上。

三、缓控释制剂及肠溶制剂的溶出曲线研究

除取样点和肠溶制剂的溶出介质外，其余建议参考上述普通口服固体制剂的研究及相似性评价方法，并结合产品特点进行研究。

肠溶制剂的溶出介质：建议先在 0.1mol/L 盐酸或 pH1.2

盐酸中考察 2 小时，然后再在 pH6.8 缓冲液中考察药物释放情况。另外，还建议考察在 pH4.5 介质中的释放情况。如标准介质与以上介质不同，需增加在标准介质中的溶出曲线研究。

取样点：对于缓控释制剂，建议选择有代表性的取样点，如在 1、2、4 小时取样（或可根据产品特性选择适宜的取样点），4 小时后每间隔 2 小时取样，或采用其他适宜的时间间隔取样，直至药物释放 80%以上或达到溶出平台。

对于肠溶制剂，建议在 0.1mol/L 盐酸或 pH1.2 盐酸中考察 2 小时，在缓冲液中 5、10、15、20、30、45、60、90、120 分钟取样（建议根据产品特性选择），或采用其他适宜的时间间隔取样，直至药物释放 80%以上或达到溶出平台。

四、参考文献

1.国家药品监督管理局药品审评中心《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》（2021 年 2 月）

2.国家食品药品监督管理局《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》（2016 年 3 月）

3.国家食品药品监督管理局《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》（2016 年 3 月）

4.国家食品药品监督管理局《人体生物等效性试验豁免指导原则》（2016 年 5 月）

5.国家食品药品监督管理局《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》(2015年2月)

6.国家食品药品监督管理局《已上市化学药品变更研究的技术指导原则(一)》(2008年1月)

7.国家食品药品监督管理局《化学药物口服缓释制剂药学研究技术指导原则》(2007年10月)

8.ICH M9 及问答

9.EMA 有关指导原则

(1) Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures

(2) Guidelines on the investigation of bioequivalence

(3) Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action

10.FDA 有关指导原则

(1) SUPAC IR.1995

(2) SUPAC MR.1997

(3) Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry. December 2017

(4) Guidance for Industry Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA.2013-12-04

(5) Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry. 2013

(6) Bioequivalence Studies With Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA Guidance for Industry. 2021

11.WHO有关指导原则

(1) Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability

(2) PQT/MED-specific Annotations for WHO Guidelines for Additional Strength Biowaiver Applications

12.其他

(1) Regulatory Perspectives on Strength-Dependent Dissolution Profiles and Biowaiver Approaches for Immediate Release (IR) Oral Tablets in New Drug Applications. Sandra Suarez-Sharp et al. , The AAPS Journal, vol.18.No.3.May

2016:578-588

(2) Implementing the additional strength biowaiver for generics: EMA recommended approaches and challenges for a US-FDA submission. J.-M. Cardot et al., *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 111 (2018) 399–408