

# 仿制药质量一致性评价

## —普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则（草案）

### 1 概述

根据国食药监注[2013]34号文《国家食品药品监督管理局关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知》要求，特制订了本指导原则。

本原则适用于仿制药质量一致性评价中普通口服固体制剂溶出曲线测定方法的建立和溶出曲线相似性的比较。

### 2 背景

固体制剂口服给药后，药物的吸收取决于药物从制剂中的溶出或释放、药物在生理条件下的溶解以及在胃肠道的渗透，因此，药物的体内溶出和溶解对吸收具有重要影响。

体外溶出度试验常用于指导药物制剂的研发，评价制剂批间、批内质量的一致性，以及评价药品处方工艺变更前后质量和疗效的一致性等。通常采用多条溶出曲线测定药物的溶出行为，相对体内试验具有更高的灵敏度和更强的区分能力，可更好地反映制剂质量的特点。本次普通口服固体制剂仿制药质量一致性评价主要采用比较体外多条溶出曲线相似性这一技术手段进行。

尽管仿制制剂和参比制剂的溶出曲线相似并不意味着两者一定具有生物等效，但该法可降低两者出现临床差异的风险。

### 3 溶出试验方法的建立

比较仿制制剂与参比制剂溶出曲线时，应建立能客观反映制剂特点、具有适度的灵敏度和区分力的方法。可参考有关文献，并充分考

考虑药物的 pH-溶解度曲线及 pKa 等理化特性，考察溶出装置、溶出介质、搅拌速率和取样间隔期等溶出试验条件，确定适宜的试验条件。

### 3.1 溶出仪

溶出度试验推荐使用篮法、桨法，必要时可对其进行适当改装。

一般篮法选择 50~100 转/分钟，桨法选择 50~75 转/分钟。在溶出度试验方法建立的过程中，转速的选择应由低到高。若转速超出上述规定应提供充分说明。

所使用仪器需经过校准，改装后仪器需充分评价其必要性和可行性。

### 3.2 溶出介质

溶出度试验应尽可能根据药物的性质，并充分考虑胃肠环境的特性，采用能更好地反映药物体内溶出环境的多种溶出介质进行研究，必要时可考虑加入适量表面活性剂、酶等添加物。

#### 3.2.1 溶出介质的选择

应考察药物在不同 pH 值溶出介质中的溶解度，一般应绘制 1.0~7.5 范围内的 pH 值-溶解度曲线（例如：在  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  条件下，药物 pKa 在 3~5 范围内，选取 pH 值 1.0、pKa、 $\text{pKa} \pm 1.0$ 、7.5 等多个点测定溶解度）。同时，需考察在  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  条件下药物主成分在溶出介质中的稳定性，从而满足整个溶出试验过程中测定的要求。对光敏感的药物，还应进行光稳定性考察，确定适当的避光操作条件。

在确定药物主成分稳定的前提下，至少应选择 3 种 pH 值的溶出介质进行溶出曲线考察，如选择 pH 值 1.2、4.5 和 6.8 的介质进行考

察，对于溶解度受 pH 值影响大的药物，可能需在更多种 pH 值的溶出介质中进行考察，必要时 pH 值可细分至 0.5。肠溶制剂推荐选择 pH 值 1.2、4.5、6.0 和 6.8 的介质。推荐使用的各种 pH 值溶出介质的制备方法见附件 1。

当采用 pH7.5 以上溶出介质进行试验时，应提供充分的试验依据。水可作为溶出介质，但使用时应考察其 pH 值和表面张力等因素对药物及辅料的影响。

### 3.2.3 溶出介质体积的选择

一般应选择 500ml、900ml 或 1000ml。

### 3.3 溶出曲线的测定

#### 3.3.1 溶出曲线测定时间点的选择

取样时间点可为 5 和/或 10、15 和/或 20、30、45、60、90、120 分钟，此后每隔 1 小时进行测定。

#### 3.3.2 溶出曲线试验截止时间点的选择

以下任何一个条件均可作为考察截止时间点选择的依据。

- a. 连续两点溶出量均达 85%以上，且差值在 5%以内。
- b. 一般在酸性溶出介质 (pH 值 1.0 ~ 3.0) 中考察时间不超过 2 小时。肠溶制剂也可选择 pH 值 4.5 的溶出介质替代酸性溶出介质进行考察。
- c. 在其它各 pH 值溶出介质中考察时间不超过 6 小时。

### 3.4 溶出条件的优化

在截止时间内，药物在所有溶出介质中平均溶出量均达不到 85% 时，可优化溶出条件，直至出现一种溶出介质可达 85% 以上。优化顺序为提高转速、加入适量的表面活性剂、酶等添加物。

表面活性剂浓度应从 0.01% ~ 1.0% (W/V) 依次递增。当某些特殊药品的溶出介质需要高度模拟人体生物环境时，可使用人工胃液和人工肠液。

#### 4 溶出曲线相似性的比较

仿制制剂与参比制剂溶出曲线相似性的比较方法，现在多采用非模型依赖法中的相似因子 ( $f_2$ ) 法。该法溶出曲线相似性的比较是将仿制制剂的平均溶出量与参比制剂的平均溶出量进行比较。平均溶出量应为 12 片 (粒) 的均值。

肠溶制剂在 pH 值 1.2 (或 4.5) 的溶出介质中，只需比较截止时间点的溶出量，不用进行溶出曲线相似性比较。

$$f_2 = 50 \cdot \lg \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

#### $f_2$ 计算公式

$R_t$  为 t 时间参比制剂平均溶出量；

$T_t$  为 t 时间仿制制剂平均溶出量；

$n$  为取样时间点的个数。

#### 4.1 采用相似因子 ( $f_2$ ) 法比较溶出曲线相似性的要求

采用相似因子 ( $f_2$ ) 法最适合采用 3 ~ 4 个或更多取样点且应满足下列条件：

4.1.1 应在完全相同的条件下对仿制制剂和参比制剂的溶出曲线进行测定。

4.1.2 两条溶出曲线的取样点应相同。时间点的选取应尽可能以溶出量等分为原则，并兼顾整数时间点，但溶出量在 85% 以上的时间点仅能选取 1 个。

4.1.3 选取的第一个时间点溶出结果的相对标准偏差不得过 20%，自第二个时间点至最后时间点溶出结果的相对标准偏差不得过 10%。

#### 4.2 溶出曲线相似性判定标准

对于高溶解性和高渗透性的药物制剂，当参比制剂在 15 分钟时，平均溶出量不低于 85%，如仿制制剂在 15 分钟时，平均溶出量也不低于 85%；或与参比制剂平均溶出量的差值不大于 10%，此时可认为溶出曲线相似。

采用相似因子 ( $f_2$ ) 法比较溶出曲线相似性时，除另有规定外，两条溶出曲线相似因子 ( $f_2$ ) 数值不小于 50，可认为具有相似性。

#### 5 其他

当溶出曲线比较法不能采用相似因子  $f_2$  时，可采用其他适宜的比较法，但在使用时应给予充分论证。

附件：溶出介质制备方法

附件：溶出介质制备方法

### 1 盐酸溶液

取下表规定量的盐酸，加水稀释至 1000ml，摇匀，即得，见表 1。

表 1 盐酸溶液的配制

pH 值	1.0	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.1	2.2
盐酸 (ml)	9.00	7.65	6.05	4.79	3.73	2.92	2.34	1.84	1.46	1.17	0.92	0.70

### 2 醋酸盐缓冲液

2mol/L 醋酸溶液：取 120.0g(114ml)冰醋酸用水稀释至 1000ml，即得。

取下表规定物质的取样量，加水溶解并稀释至 1000ml，摇匀，即得，见表 2。

表 2 醋酸盐缓冲溶液的配制

pH 值	3.8	4.0	4.5	5.5	5.8
醋酸钠取样量 (g)	0.67	1.22	2.99	5.98	6.23
2mol/L 醋酸溶液取样量 (ml)	22.6	20.5	14.0	3.0	2.1

### 3 磷酸盐缓冲液

0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液：取 27.22g 磷酸二氢钾，用水溶解并稀释至 1000ml。

0.2mol/L 氢氧化钠溶液：取 8.00g 氢氧化钠，用水溶解并稀释至 1000ml。

取 250ml 0.2mol/L 磷酸二氢钾溶液与下表中规定量的 0.2mol/L 氢氧化钠溶液混合后，再加水稀释至 1000ml，摇匀，即得，见表 3。

表 3 磷酸盐缓冲液

pH 值	4.5	5.5	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6
0.2mol/L 氢氧化钠 溶液 (ml)	0	9.0	18.0	28.0	40.5	58.0	82.0
pH 值	6.8	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8	8.0
0.2mol/L 氢氧化钠 溶液 (ml)	112.0	145.5	173.5	195.5	212.0	222.5	230.5

以上为推荐采用的溶出介质配制方法，如有必要时，研究者也可根据研究结果采用其他的溶出介质以及相应的配制方法。