

溶出度在药品评价中的作用探讨

黄晓龙¹, 雷继峰²

(1 国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038; 2 上海安必生制药技术有限公司, 上海 200233)

[摘要] 本文通过对3个仿制药在研发中与原研药溶出曲线对比及体内生物等效性试验结果的分析, 阐述溶出度若要作为评价口服固体制剂的重要指标, 选择合适的测定方法非常关键。溶出度方法可分为无区分力、有区分力及有体内预测力的溶出方法(即临床相关的溶出方法)。只有经人体药代数据证明具有体内预测能力的溶出度测定方法, 才能用体外溶出曲线对比研究结果来预测仿制药与原研药在体内是否等效或变更前后的产品是否等效。而有区分力的溶出度方法一般仅用于监测同一企业的产品在日常生产中是否会在原辅材料质量与制剂生产工艺等方面发生不可预测的变化, 如果用于比较不同企业产品质量则应慎重。

[关键词] 溶出度; 有区分力的溶出方法; 有体内预测力的溶出方法; 仿制药; 口服固体制剂

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** C **[文章编号]** 1003-3734(2015)14-1584-06

Discussion on importance of dissolution test method in drug evaluation

HUANG Xiao-long¹, LEI Ji-feng²

(1 Center for Drug Evaluation, CFDA, Beijing 100038, China;
2 Shanghai Anbison Lab. Co., Ltd., Shanghai 200233, China)

[Abstract] Via comparison of dissolution profiles of three oral solid dosage (OSD) generic products with those of the originator's brand products as well as analysis of the results of pilot bioequivalence studies, it is illustrated that developing product specific dissolution test method is a critical approach for evaluation of OSD drug products. The dissolution test methods, in general, can be classified into three categories, i. e. non-discriminating dissolution test methods, discriminating dissolution test methods and predictive dissolution test methods (clinical relevant dissolution test methods). Only predictive dissolution test methods, which are proven by PK (BE) studies in human, can be used to predict clinical performance consistency. Discriminating dissolution test methods have the ability to differentiate drug products manufactured under different conditions when there are changes of any raw materials or process variables. It is also noted that it is highly likely that, products displaying different dissolution performance by same dissolution test methods, which are manufactured by different formulations/manufacturers, may have equivalent clinical performance.

[Key words] dissolution; discriminating dissolution test method; predictive dissolution test method; generic drug; oral solid dosage

[作者简介] 黄晓龙, 男, 主任药师, 主要从事化学药品注册资料的技术审评与管理工作。联系电话: (010) 68585566-576, E-mail: huangxl@cde.org.cn。

[通讯作者] 雷继峰, 男, 工程师, 主要从事化学药品的研发、生产和质量管理。联系电话: (021) 54973497, 15921820813, E-mail: jifeng.lei@anbison.com。

溶出度是指在规定的条件下, 药物活性成分(即原料药)从片剂、胶囊剂或颗粒剂等制剂中溶出的速率与程度, 它作为口服固体制剂质量评价的一个重要指标, 已越来越多地应用于药品的研发、生产控制与上市产品监管等方面。但是, 随着溶出度应用范围的日益广阔, 如何恰如其分地在药品研发与

监管中使用这一质量指标,值得业界同仁们不断探索。

口服固体制剂在体内发挥治疗作用是由于制剂经口服进入人体后,其中的活性成分通过胃肠道吸收进入血液,血液中的药物再分布到体内的靶器官或组织,通过引发一系列生理生化反应而起到治疗疾病的作用。这就要求含有活性成分的固体制剂在胃肠道内不仅要崩解,还要具有合适的溶出速率和程度,并在胃肠道内具有合适的稳定性,保证不降解或少降解;此外,还要具有合适的通透能力,使活性成分能较好地穿过胃肠道壁被毛细血管吸收入血。而溶出度之所以用于口服固体制剂的质量评价,主要是基于以下假设:①口服固体制剂在体外溶出的速率与程度能真实反映在体内活性成分从该制剂溶出的速率与程度。②活性成分在胃肠道内的稳定性及活性成分的通透性等不是药物吸收的制约因素。

因此,溶出度测定的结果是否能真正反映固体口服制剂在体内的溶出与吸收行为,即体外测定的溶出度结果是否与体内的血药浓度有关联性就成为溶出度指标能否反映其临床疗效的关键。本文尝试通过几个仿制口服固体制剂研发中的具体案例,来深入探讨溶出度在药品评价中的意义。

1 案例 1

某仿制速释片剂,其原料药渗透性好,但在 pH 1~7.5 水溶液中溶解度很低,且随 pH 较大变化,属于生物药剂学分类系统(BCS)中的第 II 类。采用美国药典(USP)上记载的同品种溶出测定方法[浆法 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,溶出介质为水 + 0.5% 十二烷基硫酸钠(SLS)溶液],分别在 900 mL 的 4 种不同 pH 介质中比较了仿制片剂与原研片剂的溶出曲线,结果见表 1。由表 1 可见仿制品与原研品在 4 种不同 pH 介质中的溶出曲线均一致。

表 1 4 种不同 pH 介质中仿制片剂与原研片剂的溶出曲线比较

溶出介质	类别	时间/min				f_2
		5	10	20	30	
pH 1.2 盐酸溶液 + 0.5% SLS	原研药	25.4	37.1	55.4	64.0	58
	仿制品	31.1	46.3	62.4	71.6	
pH 6.8 磷酸盐缓冲液 + 0.5% SLS	原研药	57.5	80.2	92.5	97.2	68
	仿制品	48.9	76.6	94.2	97.0	
pH 4.5 醋酸盐缓冲液 + 0.5% SLS	原研药	42.3	59.7	61.3	71.3	56
	仿制品	48.4	68.6	73.0	76.3	
0.5% SLS 水溶液	原研药	58.3	88.5	98.3	99.5	72
	仿制品	51.8	92.8	99.0	99.7	

为考察该仿制片剂是否能真正达到与原研片剂的疗效一致,进行了人体生物等效性(BE)预试验(空腹,10 例受试者),结果表明:在体内仿制药的最高血药浓度(C_{\max})和药时曲线下面积(AUC)的均值都明显低于原研药,两者生物不等效。具体数据见表 2。

表 2 仿制片剂 BE 预试验结果

药动学参数	仿制药/原研药(%)	仿制药/原研药(90% CI)
C_{\max}	72.0	58.8 ~ 88.9
AUC	75.0	64.9 ~ 87.3

上述体内 BE 预试验和体外溶出试验结果表

明:虽然采用了 USP 上记载的溶出测定方法,且仿制品在 4 种不同 pH 值介质中的溶出行为均与原研药高度一致,但 BE 预试验的结果证明两者生物不等效。即仿制片剂与原研药的 4 条体外溶出曲线比较的结果并不能真实反映两者在体内的行为,该溶出度测定方法的结果不具有体内预测能力。分析其原因可能有以下几方面:①溶出度测定方法的合理性:该原料药难溶于 pH 1~7.5 的水溶液,因此药典记载的溶出度方法中加入了过量的 SLS(0.5%)作为助溶剂,而胃肠道中液体介质与溶出度介质存在很大的不同,致使在该体外溶出条件下并不能真实反映原料药从片剂中溶出的实际情况,从而未能通过体外的溶出度对比研究及时发

现仿制片剂在体内的溶出较原研药差的问题。

② 仿制产品处方工艺的合理性: 该仿制片剂使用的原料药的粒径较粗 (D_{90} 约为 $50 \sim 70 \mu\text{m}$) ,而对于难溶性的原料药 ,其粒径大小会影响溶解速率 ,是关键的物料属性 ,须通过研究选取合适的粒径 ,并加以控制。

为此 ,本研究在后续研究中一方面将溶出介质中助溶剂 SLS 的浓度由原来的 0.5% 降低到 0.1% ,另一方面也减小了原料药的粒径 ($D_{90} <$

$10 \mu\text{m}$) 。对采用 2 种不同粒径的原料药制成的片剂 ,同时与原研药在 2 种含有不同浓度助溶剂的介质中比较了溶出曲线 ,结果表明当采用较低 SLS 的水溶液作为溶出曲线比较的介质时 ,原有的用较粗粒径原料药制成的片剂的溶出曲线与原研药存在明显的差异 ,而原料药粒径减小后制得的新的仿制品与原研药的溶出曲线是一致的。见图 1 (批号: 11032201 ,为采用粗粒径原料药制成的仿制片剂) 。

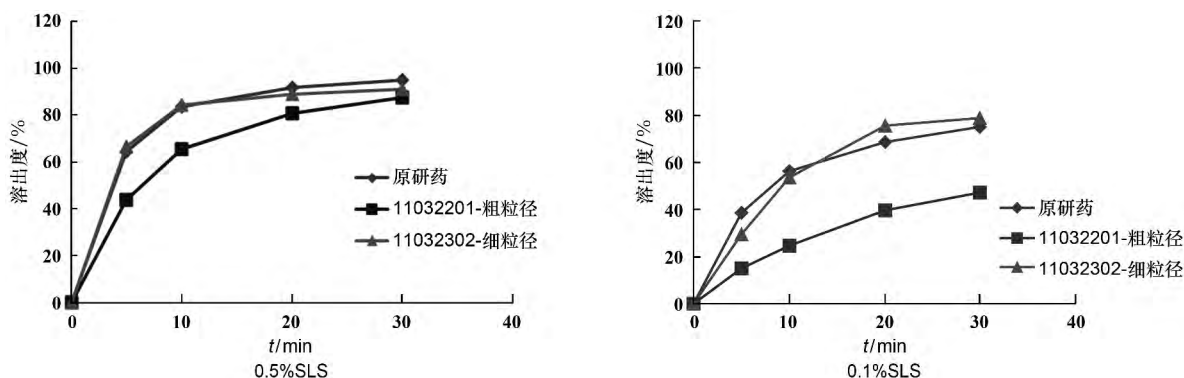


图 1 溶出曲线对比

采用粒径减小的原料药制成的仿制片剂与原研药分别在空腹与进食条件下的 BE 结果如图 2 所示。

结果显示 新开发的溶出度测定方法不但具有一定的区分能力 ,并且与体内试验所获的结论也是一致的。

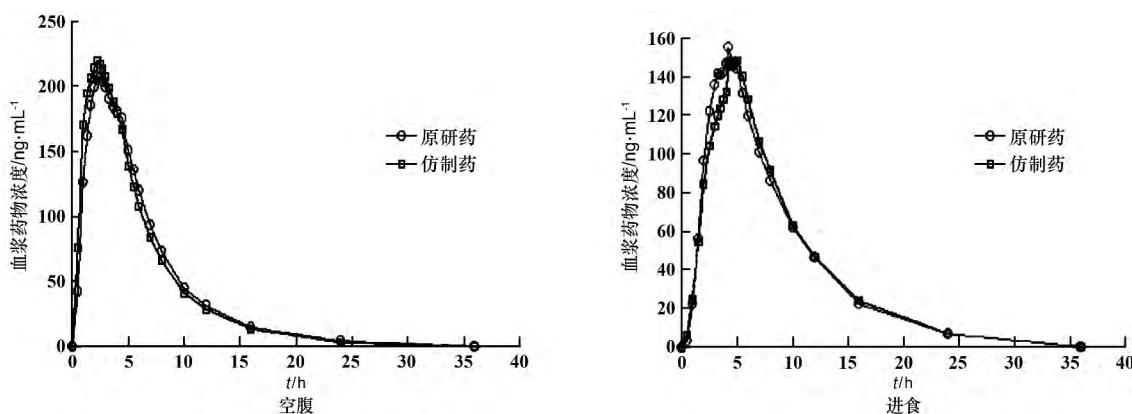


图 2 仿制药与原研药在空腹和进食条件下的人体生物等效性试验结果对比

为进一步考察新的溶出度方法是否确实能预测不同企业生产的同一片剂在体内的行为 ,研究组还选用已在美国批准上市的 2 个同品种的仿制药 A 及仿

制药 B ,同时与原研药及仿制品(采用细粒径原料药制成的仿制片剂 ,批号: 11032302) 进行了溶出曲线的对比 ,3 种溶出介质下的溶出曲线对比结果如图 3 所示。

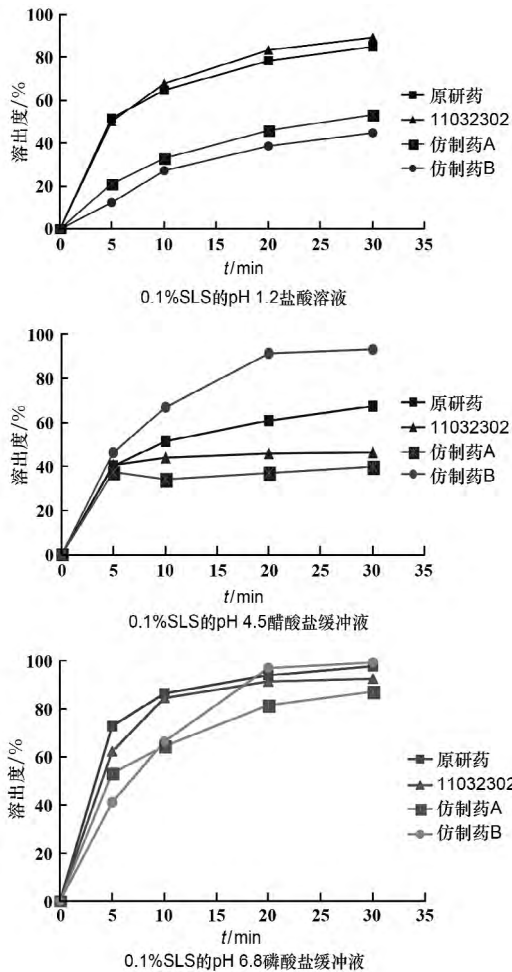


图3 3种溶出介质下的溶出曲线对比

图3表明3个已通过体内试验证明与原研药生物等效的仿制片剂,在采用体外溶出度方法比较它们与原研药的溶出曲线时,在3种不同pH介质中的溶出度也不完全相同。提示新开发的有区分力的溶出度测定方法所得的溶出曲线对比研究结果仍不能真实反映仿制片剂与原研药在体内的实际情况。

该案例表明就本品而言,USP 收载的溶出度方法对片剂中原料药粒径的变化无区分力;同时由于仿制品与原研药在4种不同pH值介质的溶出曲线均一致,但人体生物等效性试验结果显示两者仍不等效,证明该溶出度方法也不能用于预测制剂在体内的溶出行为。

降低溶出介质中助溶剂浓度后,新的溶出度方法变得更有区分力,能够区分不同粒径原料药所制得的片剂的溶出度差异。但3个已经证明生物等效的药品,在这一有区分力的溶出度方法下,其溶出行为仍不尽相同。即溶出度结果不同,但体内生物等

效,说明该溶出度方法虽有区分力,但与体内结果无相关性,缺少对体内行为的预测力。

2 案例2

某仿制的BCS II类原料药的缓释片剂A,放大后(在工业规模下)的可生产性和重现性良好,质量对比研究结果表明所有的关键质量属性包括含量、含量均匀度、杂质、残留溶剂等都符合进口注册标准和USP收载的同品种质量标准的要求,采用溶出度方法1测定,各片间的溶出度差异很小,在各种pH下的溶出度与原研药也几乎一致,在3和6个月加速稳定性考察中均符合质量标准的要求。但第一次BE预试验结果显示该仿制品A的 C_{max} 仅为原研药的50%,表明采用溶出度方法1,即使仿制品A与原研药在几种pH介质中的溶出曲线均一致,也不能保证该仿制品与原研药生物等效。

分析BE不等效的原因是仿制品A的片重仅仅是原研药的一半(最初是考虑降低药品的生产成本,因为原研药是骨架片,骨架材料较贵)尽管在溶出方法1下溶出与原研药一致,但骨架片的大小和形状显然对BE有很大影响,从而导致两者生物不等效。

为开发出有区分力的溶出度方法,以检测出仿制品A与原研药的溶出度差异,研发人员重新开发溶出度方法,建立了溶出度方法2。采用该溶出度方法,发现仿制品A的溶出比原研药低许多(约70%),这与第一次预BE结果有一定关联性,即仿制品A的溶出度和 C_{max} 都较原研药低。

调整处方后得到仿制品B,此次其片重、大小形状均与原研药相同,采用改善后的溶出方法2比较仿制品B与原研药的溶出曲线,两者的溶出完全一致。对调整处方后得到的仿制品B进行了第2次的BE预试验,结果表明仿制品B的 C_{max} 较第1次更接近原研药,约为原研药的70%,但仍偏低,仍与原研药生物不等效。

上述结果表明完善后获得的溶出度方法2是有区分力的溶出度方法,能区分出仿制品A与原研药在体外溶出的差别。但进一步研究发现即使采用该溶出度方法,证明仿制品B在体外的溶出曲线与原研药一致,并不能保证其在体内与原研药生物等效。说明改善后的有区分力的溶出度方法2仍与BE无关联,即溶出度方法1和2都不是所谓有体内预测性的溶出度方法。

3 案例3

本案例中的原料药具有高溶解性和高通透性,

属于 BCS I 类化合物。原研药是采用膜控方式的缓释片, 1 d 仅需给药 1 次。仿制时经过研发制得了批号为 12060501-2 的仿制品。分别在 0.1 mmol·L⁻¹ 盐酸溶液、pH 4.5 缓冲液和 pH 6.8 缓冲液中与原研药比较了溶出曲线, 结果除在 pH 4.5 缓冲液中的溶出曲线不一致外, 其他 2 种介质中的溶出曲线均一致, 见图 4。而该仿制品在空腹状态下第 1 次 BE 预试验结果表明两者是生物不等效的, C_{max} 基本居中, 但 AUC 偏低。见表 3。

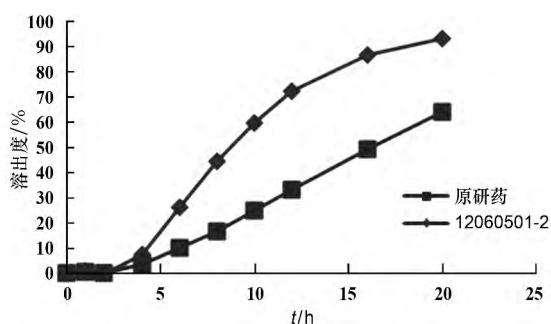


图 4 原研药与仿制品(批号: 12060501-2) 在 pH 4.5 缓冲液的溶出曲线

表 3 空腹状态下第 1 次 BE 预试验 %

药动学参数	90% CI
C _{max}	104.16 (82.90 ~ 130.88)
AUC _{0-t}	84.64 (77.81 ~ 92.08)
AUC _{0-∞}	85.60 (77.62 ~ 94.41)

根据上述体内外试验结果, 对原有处方进行了调整, 得到新的仿制品(批号: 12083001-2), 将该仿制品与原研药及已经在美国上市的仿制药 A 一起比较了 3 种介质中的溶出曲线, 结果见图 5。

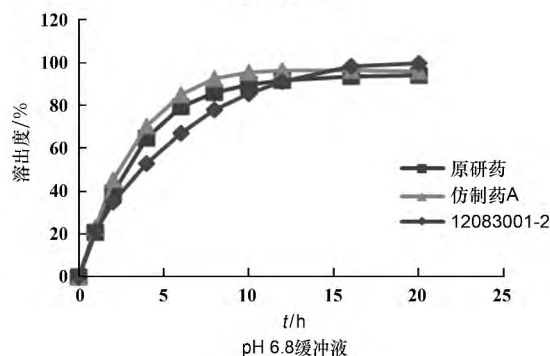
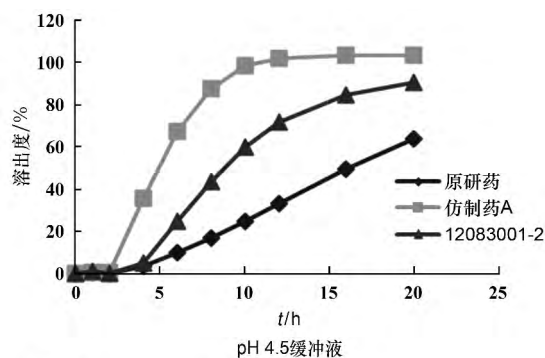
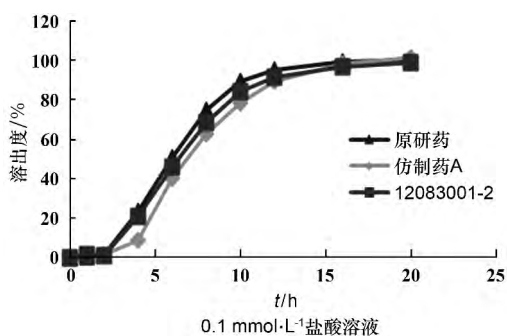


图 5 原研药与新仿制品(批号: 12083001-2) 在 3 种介质中溶出曲线比较

对新仿制品(批号: 12083001-2) 在空腹状态下与原研药进行了第 2 次 BE 预试验, 结果显示 C_{max} 和 AUC 的均值居中, 两者应该是生物等效的(随后进行的 36 例正式 BE 试验结果显示空腹和进食均生物等效)。具体数据如表 4 所示。

表 4 新仿制品(批号: 12083001-2) 空腹状态第 2 次 BE 预试验 %

药动学参数	90% CI
C _{max}	97.11 (74.35 ~ 126.84)
AUC _{0-t}	103.35 (94.79 ~ 112.69)
AUC _{0-∞}	103.56 (94.73 ~ 113.22)

上述试验结果表明, 第 1 次仿制品在 pH 1.2 和 pH 6.8 的溶出与原研药基本相同, 在 pH 4.5 下完全不同, BE 试验结果证明两者生物不等效。第 2 次仿制品在 3 种介质中所测得的溶出曲线比较结果基本不变, 即在 pH 1.2 和 pH 6.8 的溶出与原研药基本相同, 在 pH 4.5 下仍完全不同。即处方修改前后所得的溶出曲线比较结果基本不变, 但体内试

验结果却表明处方修改后的仿制品原研药是 BE 等效的。第 2 次和第 1 次仿制品的处方不同,主要是缓释层中致孔剂的用量不同,上述处方上的差异并没有完全反映在溶出度上,但体内生物等效性试验却能较好地反映出 2 个处方仿制药的体内差异。

由此可见,本案例中所采用的溶出度测定方法既不具有区分力,采用该方法所得的体外溶出曲线对比研究的结果也不能预测体内生物等效性试验的结果。

4 讨论

通过以上 3 个案例,可以将溶出度方法分为 3 个不同的层次:无区分力的溶出方法、有区分力的溶出方法及有体内预测力的溶出方法。这 3 个不同层次的溶出度方法在药品研发、评价与监管中作用与使用范围是有很大的区别的,对于无区分力的溶出度方法,在药品研发、评价与监管中的作用是有限的,一般不宜作为质量控制的指标。如果是具有合适区分能力的溶出度方法,则可以将其作为一个重要的质量指标,用于监测企业内部同一处方工艺的产品在日常生产中是否会在原辅材料的质量与制剂生产工艺等方面发生不可预测的变化。但此时如用该方法来比较不同企业的产品质量则应慎重,因为不同企业产品的处方、原辅材料的质量属性、制剂生产工艺与生产设备等都可能不同,这些因素都可能会造成制剂的溶出曲线有差异,而由于所用的溶出度方法并无体内的预测力,故即使体外溶出曲线有差异,也不一定表明两者在体内的释放行为上有差异。只有当溶出度方法具有体内预测力时,才能将该指标用于指导新处方或工艺的研发或上市后产品的变更等。要获得具有体内预测力的溶出度方法的一个必要条件是要通过人体试验获得体内的药代动力学数据,然后再与体外溶出数据进行比较,分析确定两者有无明确的相关性,在体内外相关性研究方面有大量的文献可供参考。正是由于获得有体内预测力的溶出度方法非常费时、费力,有时也不可能得到这样的方法,例如,对于 BCS 分类 II 和 IV 的药品就很难获得具有体内外相关性的溶出方

法,因此,在欧^[1]、美^[2-3]及世界卫生组织^[4-5]均未将这类原料药所制成的固体口服制剂列入可采用体外溶出对比研究结果免除体内生物等效性试验的范畴内。

综上,鉴于溶出度测定方法中,溶出介质的种类(水、不同 pH 的水溶液;有无助溶剂;助溶剂多和少;有无有机溶剂;有机溶剂的用量)、溶出介质的用量、溶出装置的类型、搅拌的速度和强度等与胃肠道液体的性质和量、胃肠道的蠕动情况等都不尽相同,以药物有效成分在体外溶出行为用于预测体内溶出行为有一定的局限性,加之药物辅料对药物有效成分在胃肠道的稳定性的作用以及药物辅料对有效成分在胃肠道的通透性的作用不能在体外溶出中反映。因此,对大多数口服固体制剂而言,单纯用体外溶出的方法预测其在体内是否生物等效是有局限的。开发有体内预测力的溶出度方法是值得探究的,但需要结合药物有效成分的物理化学及生物学性质、制剂中有效成分的释放机制、反复的生物等效试验及体内外相关性分析才可能获得。只有正确理解溶出度的意义与使用范围,才能在药品的研发、评价与监管中更好地使用这一指标。

[参 考 文 献]

- [1] EMA. Guideline: Guideline on the Investigation of Bioequivalence [S]. 2010.
- [2] FDA. Draft Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System[S]. 2015.
- [3] FDA. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System[S]. 2000.
- [4] WHO. Guidance: General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based biowaiver applications[S]. 2014.
- [5] WHO Technical Report Series. Annex 7: Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability[S]. 2006.

编辑:王宇梅/接受日期:2015-06-18