

国家药监局药审中心关于发布《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》的通告（2022年第38号）

发布日期：20221108

为了规范和指导化学仿制药口服调释制剂的药学研发，在国家药品监督管理局的部署下，药审中心组织制定了《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》（见附件）。

根据《国家药监局综合司关于印发药品技术指导原则发布程序的通知》（药监综药管〔2020〕9号）要求，经国家药品监督管理局审查同意，现予发布，自发布之日起施行。

特此通告。
附件：化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则

国家药监局药审中心
2022年11月7日

相关附件	
序号	附件名称
1	《化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究技术指导原则》.pdf

化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻 试验药学研究技术指导原则

2022年11月

一、概述

口服调释制剂（Oral modified-release formulations）系指与普通口服制剂相比，通过技术手段调节药物的释放速率、释放部位或释放时间的一大类制剂^[1,2]。乙醇剂量倾泻（Alcohol-induced dose-dumping, ADD）是指含酒精饮料与药物同服引发的调释制剂剂量突释现象^[1]。含酒精饮料可能导致药物加速释放和系统暴露量变化，引起药物的安全性和有效性风险^[3]，进行乙醇剂量倾泻试验研究，即采用体外试验来研究乙醇在体内导致药物剂量倾泻的可能性^[4]。在体外评估中需研究在不同乙醇浓度介质的药物释放，某些特定情况下仿制药可能需要进行药物与乙醇同服的体内生物等效性研究^[1-3]，这在调释制剂研发和评价中发挥重要作用。

本指导原则主要适用于化学仿制药口服固体调释制剂，阐述乙醇剂量倾泻试验的具体试验方法设计，为化学仿制药口服调释制剂的药学研发和使用提供技术指导参考。若申请免除乙醇剂量倾泻试验研究，应提供充分的理由和依据。

应用本指导原则时，还请同时参考国际人用药品注册技术协调会（ICH）相关指导原则。本指导原则仅代表药品监管部门当前的观点和认识，随着科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更新。

二、总体思路

在进行此项试验研究时，研究者应当按照国家局发布的

《化学仿制药参比剂遴选与确定程序》选择参比制剂，结合选定的参比制剂和具体品种情况等进行。该项研究应在处方设计时就予以考虑。

本指导原则明确了化学仿制药口服固体调释制剂乙醇剂量倾泻试验的具体试验方法设计，如试验样品选择、溶出条件选择、溶出曲线评估、结果分析等。

三、研究内容

（一）研究样品选择

1. 批量要求

通常选取进行试验的样品应为注册批样品，样品批量生产规模应照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》的相关要求执行。如果有前期研究批次数据也可一并提供。

2. 规格选择

通常可选择最高规格和最低规格进行仿制制剂和参比制剂的研究，可根据风险必要时进行全规格研究。如果存在不同规格参比制剂来源不同等情况，应选择各规格仿制制剂和相应规格参比制剂进行研究。

3. 批次选择

作为质量对比研究中的重要部分，鼓励仿制制剂和参比制剂均采用多批样品进行试验。研究批次应包括代表性批次样品（如生物等效性批次）。

（二）溶出条件选择

1. 溶出装置和转速:

推荐与注册标准中方法一致, 若为多介质通常建议与酸性介质如0.1N或pH 1.2盐酸溶液阶段所选择的方法一致。

2. 溶出介质和介质体积:

推荐优先选择 0.1N 或 pH 1.2 盐酸溶液作为溶出介质, 若 0.1N 或 pH 1.2 盐酸溶液介质经试验证明不适用 (提供研究数据), 建议采用注册标准介质。若选择其他溶出介质需提供充分依据。

建议溶出介质的体积选择注册标准中相应介质阶段所使用的体积。

3. 乙醇加入浓度:

一般建议乙醇添加浓度^[4, 5, 6]为 0%、5%、20%和 40%。

(三) 溶出曲线测定和相似性比较

1. 剂量单位和时间点选择: 应使用 12 个剂量单位 ($n=12$) 在多个时间点的溶出度数据, 以获得完整的溶出曲线。时间点通常为每 15 分钟取样 1 次, 通常共计 2 小时。

2. 相似性比较: 多采用非模型依赖法中的 f_2 法评估溶出曲线之间相似性 (或缺乏相似性), 若 f_2 法不适用, 可采用其他方法并应提供科学依据。将介质中添加乙醇时测得的样品平均溶出量与未添加乙醇时的平均溶出量进行比较。同时对溶出曲线的形状进行比较, 以确定是否保持了调释释放特性。对比对象应包括仿制制剂自身对比 (添加与未添加乙醇)、参

比制剂自身对比(添加与未添加乙醇)、仿制制剂与参比制剂的对比。

(四) 结果分析

提供完整的数据,包括单个数据、平均值、标准偏差、对比图和 f_2 值等,应对不同浓度乙醇介质中的剂量倾泻情况进行分析总结。若仿制制剂和参比制剂均存在乙醇剂量倾泻情况且无法避免,应明确仿制制剂剂量倾泻风险通常应不高于参比制剂^[5, 7]。根据体外试验结果,某些特定情况下可能需要进行药物与含酒精饮料同服的体内生物等效性研究^[1, 3]。

(五) 其他要求

乙醇与药品合用可能带来相互作用,因此在部分药品说明书中包含对含酒精饮料同服的说明。仿制制剂说明书此部分内容一般与参比制剂说明书要求相同,建议参考参比制剂在说明书【一般注意事项】【药物相互作用】等部分或其他资料中明确提示同服含酒精饮料时的风险^[5]。

四、参考文献

1.European Medicines Agency. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. 2014

2.国家药品监督管理局.《改良型新药调释制剂临床药代动力学研究技术指导原则》.2021

3.原国家食品药品监督管理总局.《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

4.FDA. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs -General Considerations .2022

5. European Medicines Agency. Specific types of product - Need for in vitro dissolution studies with alcohol for modified-release oral products including opioid drug products.

6.WHO. TRS 970 Annex 3 pharmaceutical development of multisource(generic) finished pharmaceutical products-points to consider.2012

7. European Medicines Agency. Outcome of public consultation on ‘EMA DRAFT Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms’.2019