

附件 1

《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中溶出曲线研究条件的问答（征求意见稿）

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（如中等变更、重大变更、部分微小变更及增加规格）均需进行变更前后的溶出曲线对比研究，变更前后溶出曲线不一致的微小变更和中等变更，应按照重大变更进行申报，监管机构根据研究资料进行综合评估。为更好的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条件进行解读。国内已发布的个药指导原则规定了溶出曲线研究条件的，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豁免生物等效性上市的药物，变更后仍需符合相关的豁免原则（如 ICH M9）。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条件

1. 溶出介质如何选择？

答：建议至少在三种溶出介质（pH1.2、pH4.5、pH6.8）中进行研究。如标准介质（指注册标准所用介质）与以上介

24 质不同，需增加在标准介质中的溶出曲线研究。对于溶解度
25 受 pH 值影响较大的药物，可能还需要在更多种 pH 值的溶出
26 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
27 溶出度试验技术指导原则》进行。某些标准介质中可能
28 含有少量表面活性剂，除标准介质外，其余介质不建议添加
29 表面活性剂。

30 2. 装置及转速如何选择？

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

38 3. 溶出介质的体积、温度、样品数量等如何选择？

39 答：建议溶出介质的体积采用 900ml 或更少（建议使用
40 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
41 次溶出曲线测定应使用至少 12 个制剂单位。

42 4. 溶出曲线具有规格依赖性的药物如何进行不同规格 43 的溶出曲线对比研究？

44 答：受浓度梯度的影响，不同规格药物的体外溶出曲线
45 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

46 关，与制剂的处方和工艺无关（如：参比制剂各规格间也有
47 相同的溶出行为等），则可以在相同剂量下进行溶出曲线对
48 比（如，采用 2 片 5mg 规格与 1 片 10mg 规格进行对比）。

49 5. 溶出曲线取样点如何选择以及溶出曲线相似性如何
50 评价？

51 答：建议参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导
52 原则》进行研究。

53 （1）取样点的选择：应在完全相同的条件下对变更前后
54 样品的溶出曲线进行测定，两条曲线的取样点应相同。建议
55 选择有代表性的取样点，如：在 5、10、15、20、30、45、
56 60、90、120 分钟取样（建议可根据产品特性选择），或采用
57 其他适宜的时间间隔取样，直到药物溶出 90%以上或达到溶
58 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
59 相差不超过 5%，如连续三个时间点溶出量均在 30%-35%之
60 间）。建议 15 分钟及注册标准中的取样时间为必须的取样点，
61 高溶解性药物首个取样点不超过 10 分钟。

62 （2）计算溶出曲线的相似性：通常应采用所有预先设定
63 的取样点数据（不符合《普通口服固体制剂溶出度试验技术
64 指导原则》要求的除外）进行计算，并论证其合理性。在截
65 止时间内，如变更前后的溶出量均在 10%以内，可不进行溶
66 出曲线相似性的对比，但需提供全部的试验数据。计算相似
67 性的方法和前提条件应符合《普通口服固体制剂溶出度试验

68 技术指导原则》的要求，如：当采用非模型依赖的相似因子
69 法时：应选择三至四个或更多取样点；药物溶出量超过 85%
70 或平台期的取样点不超过一个；第一个取样点的溶出量相对
71 偏差不得超过 20%，其余时间点的溶出量相对偏差不得超过
72 10%；当受试制剂和参比制剂在 15 分钟溶出量均 \geq 85%时，
73 可认为两者溶出相似，无需进行 f_2 的比较。

74 三、缓控释制剂及肠溶制剂的溶出曲线研究条件

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

78 肠溶制剂的溶出介质：建议先在 pH1.2 盐酸中考察 2 小
79 时，然后再转移至 pH6.8 缓冲液中考察药物释放情况。另外，
80 还建议考察在 pH4.5 介质中的释放情况。如标准介质与以上
81 介质不同，需增加在标准介质中的溶出曲线研究。

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

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

90 四、参考文献

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

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

95 3.国家食品药品监督管理总局《以药动学参数为终点评
96 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
97 则》（2016年3月）

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

100 5.国家食品药品监督管理总局《普通口服固体制剂溶出
101 度试验技术指导原则》（2016年2月）

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

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

106 8.ICH M9 及问答

107 9.EMA 有关指导原则

108 (1) Guidelines on the details of the various categories of
109 variations, on the operation of the procedures laid down in
110 Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No
111 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of
112 variations to the terms of marketing authorisations for medicinal

113 products for human use and veterinary medicinal products and on
114 the documentation to be submitted pursuant to those procedures.
115 EUROPEAN COMMISSION. (2013/C 223/01). 2.8.2013。

116 (2) GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF
117 BIOEQUIVALENCE。

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

121 10.FDA 有关指导原则

122 (1) SUPAC IR.1995

123 (2) SUPAC MR.1997

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

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

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

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

137 11.WHO有关指导原则

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

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

143 12.其他

144 (1) Regulatory Perspectives on Strength-Dependent
145 Dissolution Profiles and Biowaiver Approaches for Immediate
146 Release (IR) Oral Tablets in New Drug Applications. Sandra
147 Suarez-Sharp et al. , The AAPS Journal, vol.18.No.3.May
148 2016:578-588

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