

## • 专论 •

## 药物制剂生物利用度和生物等效性试验指导原则（草案）

钟大放<sup>1\*</sup>, 李 高<sup>2</sup>, 刘昌孝<sup>3</sup>

1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203
2. 华中科技大学同济药学院, 湖北 武汉 430030
3. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

**摘要:** 参考国际上的相关指导原则, 对《中国药典》2015年版药物制剂生物利用度和生物等效性指导原则提出了修改草案。包括前言, 常释制剂生物等效性试验的设计、实施和评价, 调释制剂和透皮吸收制剂的生物等效性试验, 试验报告, 与生物等效性试验相关的体外溶出度检查, 对不同剂型的生物等效性要求, 以及基于生物药剂学分类系统的生物豁免。与现行药典指导原则相比, 把生物样品定量分析方法的内容分离出去, 对试验药品的规格、参比制剂选取、测试原形药物还是代谢物、高变异性药品生物等效性等提供了新的建议, 强调溶出度实验的意义, 并引入了生物试验豁免的相关内容。

**关键词:** 生物利用度; 生物等效性; 试验指导原则; 生物豁免

中图分类号: R945 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)05-0321-14

## Guidance on the bioavailability and bioequivalence study of drug products

ZHONG Da-fang<sup>1</sup>, LI Gao<sup>2</sup>, LIU Chang-xiao<sup>3</sup>

1. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China
2. Tongji College of Pharmacy, Center China University of Science and Technology, Wuhan 430030, China
3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** This is the draft version for the Guidance on the Bioavailability and Bioequivalence Study of Drug Products in China Pharmacopoeia, 2015 Edition. It includes the introduction, design, conduct and evaluation of bioequivalence studies for immediate release formulations with systemic action, study report, bioequivalence study requirements for different dosage forms, and biowaiver based on biopharmaceutics classification system (BCS). In comparison to the current guidance, the bioanalytical method is separated as a discrete guidance, and new recommendations are provided for the selection of reference product, strength to be investigated, parent compound or metabolites, and bioequivalence of highly variable drugs. The importance of *in vitro* dissolution tests is highlighted and the BCS-based biowaiver is introduced.

**Key words:** bioavailability; bioequivalence; guidance on study; biowaiver

本指导原则是为《中国药典》2015年版附录准备的草案。其内容参考了《中国药典》2010年版指导原则<sup>[1]</sup>, 中国 SFDA 指导原则(2005)<sup>[2]</sup>, 美国 FDA 指导原则(2003)<sup>[3]</sup>, 欧洲 EMA 关于常释制剂的指导原则(2010)<sup>[4]</sup>, 以及欧洲 EMA 关于调释制剂的指导原则<sup>[5]</sup>。

## 1 前言

生物利用度是指活性物质从药物制剂中释放并被吸收后, 在作用部位可利用的速度和程度。对于

不希望吸收入血的药品, 可通过测量在作用部位可利用的活性物质的速度和程度, 来估计生物利用度。

从药动学观点看, 口服固体制剂的生物利用度数据提供了该制剂与溶液、混悬剂或静脉剂型的生物利用度比较, 以及吸收进入系统循环的相对分数的估计。此外, 生物利用度试验提供关于分布和消除、食物对药物吸收的影响、剂量比例关系、活性物质以及某些情况下非活性物质药动学的线性等其他有用的药动学信息。

收稿日期: 2010-08-25

\*通讯作者 钟大放 E-mail: dfzhong@mail.shnc.ac.cn

如果含有相同活性物质的两种药品药剂学等效或药剂学可替代,并且它们在相同摩尔剂量下给药后,生物利用度(速度和程度)落在预定的可接受限度内,则被认为生物等效。设置这些限度以保证不同制剂中药物的体内行为相当,即两种制剂具有相似的安全性和有效性。

在生物等效性试验中,通常用血浆浓度时间曲线来评估吸收的速度和程度。根据选定的药动学参数和预设的接受限,对受试药品的生物等效性做出最终决定。浓度时间曲线下面积 AUC 反映暴露的程度,最大血浆浓度或峰暴露  $C_{max}$ ,以及达到最大血浆浓度的时间  $t_{max}$ ,是受到吸收速度影响的参数。

本指导原则的主要目的是规定对生物等效性试验的设计、实施和评价的相关要求。也讨论使用体外试验代替体内试验的可能性。

## 2 常释剂型生物等效性试验的设计、实施和评价

### 2.1 范围

本节内容规定了对全身作用的常释剂型生物等效性试验的设计、实施和评价的要求。

生物等效性是仿制药品申请的基础。建立生物等效性的目的是证明仿制药品和一个参比药品生物等效,以桥接与参比药品相关的临床前试验和临床试验。仿制药品当前的定义是与参比药品具有相同定性和定量活性物质组成,以及药剂学形式相同,并且其与参比药品的生物等效性已经被适当的生物利用度试验所证明。不同的盐、酯、醚、异构体、异构体混合物、活性物质的络合物或衍生物,都被认为是相同的活性物质,除非它们在安全性或有效性方面的性质差异显著。此外,各种常释口服药物剂型应被认为药剂学形式相同。

其他类型的申请也可能需要证明生物等效性,包括变更、固定组合、扩展申请等。本指南对设计和实施生物等效性试验给出的推荐意见也可被用于比较性生物利用度试验,来评价含有新化学实体的新药品开发阶段的不同剂型,以及包括生物利用度试验的扩展申请等,它们不仅完全基于生物等效性数据。

本指导原则的范围仅限于化学药物。对于比较生物药物和参比药品的推荐方法参见关于生物药品的指导原则。

在不能用药物浓度证明生物等效性的情况下,少数例外可能需要药效动力学或临床终点试验。这种情况可参照治疗领域的专门指南。

虽然生物等效的概念可能被用于草药药品,但本指南给出的基本原则不适用于草药药品,与化学药物相比,它们的活性组分没有被明确定义。

### 2.2 试验设计

试验的数目和试验设计依赖于药物的物理化学特性、它的药动学性质和组成的比例,因此必须说明相应的理由。特别是可能需要说明线性药动学、需要进行餐后和空腹状态试验、需要进行对映体选择性分析以及对额外剂量的豁免。

设计试验的方式应该能够从其他影响因素中区分出制剂的影响。

#### 标准设计

如果比较两种制剂,则推荐随机、双周期、双顺序的单剂量交叉试验。应通过洗净期来分开给药周期,洗净期应足以确保在所有受试者第二周期开始时药物浓度低于生物分析定量下限。通常为达到这一要求至少需要5个消除半衰期。

#### 备选设计

在某些情况下,只要试验设计和统计分析足够完善,可以考虑备选的良好试验设计,例如对于半衰期非常长的物质采用平行试验,以及对药动学性质高度变异的药物采用多次给药试验。

当由于耐受性原因不能在健康受试者进行单剂量试验,并且对患者不适于进行单剂量试验时,可以接受对患者进行多剂量试验。

### 2.3 参比药品和受试药品

#### 参比药品

必须引用参比药品的资料,该药品已经在中国获得上市授权,具有全面的资料。申请者应该对参比药品的选择说明理由。

对于仿制药品申请,受试药品通常与可从市场获得的参比药品相应的剂型比较。该药品已有多个上市剂型时,如果能在市场上获得,推荐使用该药品最初批准的剂型(它被用于临床药效学 and 安全性试验)作为参比药品。

选择用于生物等效性试验的参比药品应该基于含量分析和溶出度数据,这是申请者的责任。除非另外说明理由,用于受试药品的批号的测得含量不应与使用的参比药品相差5%以上,两者都用受试药品日常检查的方法来测定。推荐在选择生物等效性试验的参比制剂时,考察多个批号的溶出度和含量。

#### 受试药品

试验用的受试药品应具有对将上市药品的代表

性, 申请者应该说明理由。

例如, 对于全身作用的口服固体制剂:

1) 受试药品应来自一个不少于生产规模 1/10 的批号, 或 100 000 单位, 两者中选更多的, 除非另外说明理由。

2) 使用的生产批号应该确实保证产品和过程在工业规模可行。在生产批号规模小于 100 000 单位时, 需要整个生产批号。

3) 对于受试批号药品, 即已经证明了生物等效性的临床批号, 应该建立其关键性质量属性的特点和说明, 如溶出度。

4) 为支持申请, 应该从额外的预备性试验和/或整个生产批号的产品取样, 与生物等效性试验的受试批号的样品比较, 并在采用合适的溶出度检验条件时, 应显示相似的体外溶出曲线。

对其他全身作用的常释药物剂型, 应该类似地论证受试药品批号的代表性。

#### 试验药品的包装

应该对每位受试者和每个周期分别包装参比药品和受试药品, 在它们被运往试验地点之前, 或在试验地点进行包装。包装(包括标签)应按照 GMP 规定进行。在必要时, 应根据当地的规定, 在授权的地点进行。

应当能够清楚地鉴别对每位受试者在每个试验周期给予的药品。因此, 应当记录包装、标签和对受试者给药的细节。这一记录应包括采取的所有预防措施, 以避免并发现可能的给药错误。

## 2.4 受试者

### 受试者数目

应该根据适当的样本量计算法, 确定包括在试验中的受试者数目。在一项生物等效性试验中, 可评价的受试者数目不应少于 18 名。

### 受试者选择

应该根据能够检测药品间差异的目标, 选择用于生物等效性试验的受试者群体。为了减少与药品间差异无关的变异, 试验通常应在健康志愿者进行, 除非药物对健康人有安全性担忧, 使试验存在伦理学问题。健康志愿者体内模型在大多数情况下足以检测制剂的差别, 并允许将结果外推到参比药品被批准治疗的群体(老年人、儿童、肾或肝功能受损患者等)。

应在试验计划中清楚列出入选和排除标准。受试者不应小于 18 岁, 最好体重指数在 18.5~30

kg/m<sup>2</sup>。

应该通过临床实验室检查、病史和体检, 筛查受试者的适当性。根据药物的治疗类别和安全模式, 可能在试验开始之前、过程中和完成后进行特殊的医学检查和预防。受试者可以是任何性别, 但应该考虑可能怀孕妇女的风险。受试者最好为非吸烟者, 无酗酒和药物滥用史。出于安全性和药理学理由, 可以考虑受试者的酶表型和/或基因型。

在平行试验设计中, 用药组之间在所有已知可能影响活性物质药动学的因素都应该具有可比性(如年龄、体重、性别、种族、吸烟、快/慢代谢类型)。这是此类试验给出有效结果的基本前提。

如果考察的活性物质已知有不良反应, 且认为药理学效应或风险对健康志愿者不可接受, 则可能必须在适当的预防和监督下用患者取代。

## 2.5 试验的实施

### 标准化

应该将检查条件标准化, 使除受试药品外涉及的其他因素的变异最小。因此, 推荐标准化的餐食、液体摄入和运动。

应该规定给药日的时间。受试者在给药前应禁食至少 8 h, 除非另外说明理由。由于摄入液体可能影响口服剂型的胃排空, 所以受试和参比药品应该用标准体积液体服用(至少 150 mL)。推荐除给药前 1 h 至给药后 1 h 外, 任意饮水, 并且给药后至少 4 h 不进食。给药后用餐在组成和时间上应该标准化, 持续足够长时间(如 12 h)。

在餐后条件下进行试验时, 推荐根据原始药品说明书的规定进餐。推荐受试者在给药前 30 min 开始进餐, 在 30 min 内进餐完毕。

由于剂型中活性物质的生物利用度可能依赖于胃肠道转运时间和区域血流, 所以可能需要标准化姿势和身体活动。

受试者在试验开始前一段适当时间以及试验期间, 应该远离可能与循环、胃肠道、肝肾功能相互作用的饮食(如酒精饮料或某些果汁, 如葡萄柚汁)。受试者在试验开始前一段适当时间以及试验期间, 不应服用其他药物, 包括草药, 但允许服用避孕药。在受试者不可避免同服其他药物或服用了其他药物的情况下, 例如治疗不良反应如头痛, 则必须报告其使用剂量和用药时间, 并且必须讨论对试验结果可能的影响。在罕见情况下, 出于安全和耐受性理由, 需要对受试者给予其他药物, 如阿片拮抗剂、

抗呕吐药。在此情况下, 必须讨论潜在的相互作用风险或生物分析干扰对结果的影响。

如果原始药品说明书明确规定与其他药品合并使用(如某些蛋白酶抑制剂), 则可以用批准的组合进行试验, 或单独用药试验。

在内源性物质的生物等效性试验中, 应尽可能控制可能影响内源性基线水平的因素, 如严格控制摄入的饮食。

#### 采样时间

应该采集数目足够多的样品, 以充分描述血浆浓度-时间曲线。采样方案应该在预计的  $t_{\max}$  附近包括密集的采样点, 以可靠地估计暴露峰值。采样方案应该特别计划, 避免  $C_{\max}$  成为浓度时间曲线上的第一个点。采样方案也应覆盖血浆浓度时间曲线足够长时间, 以可靠地估计暴露程度, 为达此目的, 需要  $AUC_{(0-t)}$  至少覆盖  $AUC_{(0-\infty)}$  的 80%。在终端对数-线性相需要至少 3~4 个样品, 以可靠地估计消除速度常数(需要用来可靠地估计  $AUC_{(0-\infty)}$ )。截止到 72 h ( $AUC_{(0-72\text{ h})}$ ) 的 AUC 可以被用来替代  $AUC_{(0-t)}$ , 以比较暴露的程度, 因为对于常释剂型, 72 h 已经覆盖了吸收相。因此对于任何常释剂型, 无论药物的半衰期多长, 采样周期长于 72 h 都被认为是必要的。

在多剂量试验中, 零时样品应该在给药前即刻采样(5 min 之内), 整个周期最后一个采样点推荐在标示时间的 10 min 之内, 以保证准确测得  $AUC_{(0-\tau)}$ 。

如果尿样被用作生物采样液体, 则正常的采尿时间应覆盖不少于 3 倍的消除半衰期。与血浆采样的情况相似, 尿样采集不必超过 72 h。如果要测定排泄速率, 则在吸收相的采样间隔需要尽可能短。

对于内源性物质, 采样方案应该能够对每个受试者在每个周期表征内源性基线。通常从 2~3 个给药前样品中测得基线。在其他情况下, 可能需要给药前 1~2 d 周期性采样, 以获得时辰节律造成的内源性基线波动。

#### 空腹或餐后条件

生物等效性试验一般应在空腹条件下进行, 这被认为是检测制剂间潜在差别最敏感的条件。如果药品说明书中推荐参比药品空腹服用或者不考虑饮食服用, 那么生物等效性试验应在禁食条件下进行。对于参比药品说明书中推荐仅在餐后服用的药品, 生物等效性试验一般应在餐后条件下进行。

但是对于特殊剂型特征的药品(如微乳、固体分散体), 生物等效性试验需要既在禁食也在餐后条件进行, 除非药品必须仅在禁食或仅在餐后服用。

在需要空腹和餐后两种条件的信息时, 可以接受进行两项单独的双交叉试验, 或者一项四交叉试验。

在餐后给药试验中, 推荐根据原药品的产品特征概述来确定食谱。如果其中没有特别推荐, 则应采用高脂餐(脂肪约占膳食总热量的 50%) 和高热量餐(约 800~1 000 kCal)。这种试验用餐中, 蛋白、糖类和脂肪的热量分别约为 150、250 和 500~600 kCal。

## 2.6 考察指标

### 药动学参数

应该使用采样的实际时间来估计药动学参数。在测定单剂量给药后的生物等效性试验中, 应当测定  $AUC_{(0-t)}$ 、 $AUC_{(0-\infty)}$ 、剩余面积、 $C_{\max}$  和  $t_{\max}$ 。在采样周期 72 h 的试验中, 并且在 72 h 浓度仍可被定量时, 不必报告  $AUC_{(0-\infty)}$  和剩余面积; 仅报告截至 72 h 的 AUC, 即  $AUC_{(0-72\text{ h})}$  就足够了。可以额外报告的参数包括终端消除速率常数  $\lambda_z$  和  $t_{1/2}$ 。

在稳态下测定常释制剂生物等效性的试验中, 应该测定  $AUC_{(0-\tau)}$ 、 $C_{\max, ss}$  和  $t_{\max, ss}$ 。

当使用尿药数据时, 应该测定  $Ae_{(0-t)}$ , 如果适用时测定  $R_{\max}$ 。

在生物等效性试验中采用非房室方法。不接受采用房室方法估计的参数。

### 母体药物或代谢物

#### 一般性原则

原则上, 评价生物等效性应该基于母体化合物的测得浓度。对此的理由是, 母体化合物的  $C_{\max}$  通常对检测剂型间吸收速率的差异比代谢物的  $C_{\max}$  更敏感。而对于生物利用度试验, 如果分析方法可行, 推荐既测定母体药物, 也测定其主要活性代谢物。

#### 非活性前药

即使是非活性前药, 也推荐证明母体化合物的生物等效性, 不必测量活性代谢物。但是某些前药可能血浆浓度很低, 并且快速清除, 导致难于证明母体化合物的生物等效性。在此情形下, 可以接受用主要活性代谢物来证明生物等效性, 而不测量母体化合物。在本指导原则中, 如果母体化合物对临床疗效没有或仅有非常低的贡献, 则被认为是一个非活性前药。

### 使用代谢物数据替代活性母体化合物

不鼓励用代谢物数据代替活性母体化合物进行生物等效性评价。仅在申请者能够充分说明理由的情况下,即测定母体化合物的分析方法不能改进,即使在生物等效性试验中采用更高剂量,也不能可靠地测定单剂量给药后的母体化合物,才考虑用代谢物数据。由于近年来生物分析方法学的进展,很少有不能精密和准确测量母体药物的情况。因此,只有在例外的情况下,才会考虑以一个代谢物代替活性母体化合物。当使用代谢物数据替代活性母体药物浓度时,申请者应提交任何可得到的数据,以支持其观点,即代谢物的暴露将反映母体药物,且该代谢物的生成在治疗剂量下不被饱和。

### 对映异构体

一般可以接受使用非手性生物分析方法评价生物等效性。但是当如下条件全部满足时,则应该测定单一一对映体:对映异构体的药动学有差异;对映异构体的药效学差异显著;对映异构体的暴露(AUC)比值在不同吸收速率下发生变化。

如果上述条件未知,则应该也测量单一一对映体。如果一个对映体是药理活性的,另一个是非活性的,或对活性的贡献很小,则用活性对映体就足以证明生物等效性。

对于生物利用度试验,一般应该测定单一一对映体。

### 尿样数据的使用

如果不可能准确测量母体化合物的血浆浓度-时间曲线,则使用尿排泄数据代替血浆浓度,可以被接受来确定暴露的程度。但是,当使用尿药数据估计暴露的峰值时,必须仔细说明理由。当使用尿药数据时,申请者应提供任何可获得的数据,来支持尿排泄将反映血浆暴露。

### 内源性物质

如果试验物质是内源性的,则应该用基线校正来计算药动学参数,以使药动学参数计算反映给药后增加的浓度。对于内源性药物的生物等效性试验,可以考虑超治疗剂量给药,只要该剂量能被很好耐受,使给药后增加的超过基线的浓度能被可靠测定。如果一个特定的内源性物质不同剂量给药后暴露的差别尚未被建立,则应该通过预备性试验或作为关键生物等效性试验的一部分,使用参比制剂的不同剂量来证明,以确保用于生物等效性比较的剂量对检测潜在的剂型间差异是敏感的。

应该在试验计划中预先规定用于基线校正的确切方法并说明理由。一般而言,最好采用标准缩减基线校正法,即减去个体的内源性物质给药前浓度的均值,或者减去个体给药前内源性AUC。在少数情况下,浓度水平远远高于内源性基线浓度,可以不需要基线校正。

在内源性物质的生物等效性试验中,不能直接估计是否发生残留,所以必须格外注意,确保清洗周期足够长。

### 2.7 试验药品的规格

如果申请的受试药品有多个规格(每一制剂单位所含有效成分的量),则可能只用一个或两个规格建立生物等效性就足够了,取决于不同规格组成的比例关系以及下述的药品相关问题。评价的规格取决于活性物质药动学的线性。

在非线性药动学情况下(即AUC的增加与剂量增加不成正比),可能不同规格对检测剂型间潜在的差异敏感度不同。评估线性将考虑剂量归一化的AUC差异是否满足 $\pm 25\%$ 。

如果已经证明在某个或某些规格下的生物等效性试验对检测潜在的药品差异最敏感,则可以豁免其他规格的生物等效性试验。

#### 生物豁免的一般标准

当主张豁免额外的规格时,必须满足如下的一般要求。

- a) 药品按照相同的制备工艺制备
- b) 不同规格的定性组成相同
- c) 不同规格的定量组成成正比,即在所有规格下,每种辅料量与活性物质质量的比值都相同(对于常释药品的包衣组分、胶囊壳、染色剂和调味剂,不需要遵从此规定)
- d) 应该用适当的体外溶出度数据,确认额外的体内生物等效性试验足以豁免

#### 线性药动学

对于满足上述从a)到d)所有条件的药品,仅用一个规格建立生物等效性就足够了。

生物等效性试验一般应在最高规格下进行。对于线性药动学药品和高度水溶性药物,选择一个较低规格而不选最高规格也可被接受。如果由于健康受试者安全性和耐受性原因,不能以最高规格给药,则选择一个较低规格也可能是合理的。此外,如果分析方法的灵敏度问题导致不能精确测定最高规格单次给药后的血浆浓度,则可以选择更高剂量(最

好使用最高规格多剂)。选择的剂量可能高于最高治疗剂量, 只要这一剂量可被健康志愿者耐受, 并且没有吸收和溶解度的限制。

### 非线性药动学

对于具有非线性药动学性质的药物, 如果在治疗剂量范围内 AUC 的增加超过剂量增加的比例, 则生物等效性试验一般应该在最高规格进行。正如线性药动学的情况, 如果由于安全性或耐受性的原因不能对健康受试者给药最高规格, 则较低的规格也是合理的。类似地, 在分析方法灵敏度有问题时, 可以使用更高剂量, 像前面对线性药动学药品推荐那样。

对于在治疗剂量范围内 AUC 的增加低于剂量增加的情况, 生物等效性多在最高规格和最低规格(或在线性范围的一个规格)进行, 即在此情形下, 需要两个生物等效性试验。

如果存在分析灵敏度问题, 使最低规格不能进行试验, 或者对健康受试者存在安全性或耐受性问题而不能使用最高规格, 选择其他规格可能是合理的。

## 2.8 生物样品分析方法

生物样品分析方法的具体要求见《生物样品定量分析方法指导原则》。

必须很好地表征、完整确证和记录采用的生物分析方法, 以产生能被满意解释的可靠结果。在试验中, 每一分析批应该采用质控样品来确证。

确保性能被接受和分析结果可靠的生物分析方法必须具备的主要特征是: 选择性、定量下限、响应函数(校正工作曲线)、准确度、精密度和稳定性。

定量下限应为  $C_{max}$  的 5% 或更低, 因为给药前浓度在  $C_{max}$  的 5% 或更低应被检测出来。

应该在试验计划和/或 SOP 中, 在实际样品分析之前即预先定义复测试验样品。通常, 由于药动学原因复测受试者样品是不被接受的。这对于生物等效性试验尤其重要, 因为这可能使试验的结果发生偏差。

## 2.9 生物等效性评价

在生物等效性试验中, 一般不应根据测得的受试和参比批的含量差异校正药动学参数。但是在例外情况下, 无法获得分析含量与受试品相差小于 5% 的参比批, 可以接受含量校正。如果将采用含量校正, 则应该在试验计划中预先规定, 并且通过受试和参比药品分析结果, 在计划中说明理由。

## 受试者的纳入

在理想情况下, 所有用药的受试者都应被纳入统计分析。但是不应该包括在交叉试验中不能对受试制剂和参比制剂都提供可评价数据, 或在平行组试验中单周期不能提供可评价数据的受试者。

应该同等处理所有用药受试者的数据。不能接受在试验计划中规定“备用”受试者, 只有当其他受试者被排除后, 作为替代进行分析。应该计划即使在脱落的情况下, 也将用药的全部受试者都纳入分析。

在多于两次给药的试验中(例如三周期试验, 包括两个参比制剂; 或者四周期试验, 包括受试和参比制剂在餐后和空腹状态), 对每个比较的分析应该在排除与该比较无关的用药数据后进行。

### 排除的理由

对随机试验结果的无偏评估需要根据同样的规则观察和对待所有受试者。这些规则应该独立于给药或结果。所以, 从统计分析中排除一个受试者的决定必须在生物分析之前做出。

原则上, 任何排除理由只有当实验计划中规定, 并且在生物分析之前做出排除决定, 才是有效的。但是应该避免排除数据, 因为试验的效力将减小, 并且需要至少 18 名可评价的受试者。

在一个特定周期中排除一名受试者结果的理由包括呕吐和腹泻, 可能使血浆浓度-时间曲线不可靠。在例外情况下, 使用其他药物可能成为排除一名受试者的理由。

必须在试验计划中预先规定允许排除的理由。如果发生这些状况之一, 应该在试验进行中的 CRF 表中注明。应该清楚描述根据这些预先规定标准而排除的受试者, 并在试验报告中列出。

不能接受基于统计分析的理由排除数据, 或者单纯的药动学理由, 因为不能从其他因素中区分影响药动学的制剂因素。

对此的例外是:

1) 一名受试者缺乏任何可测得的浓度, 或对参比药品仅有非常低的血浆浓度。如果一名受试者的 AUC 小于参比药品 AUC 几何均值的 5% (其计算应排除该受试者数据), 则被认为有非常低的血浆浓度。仅在例外情况下才会接受由于该理由而排除数据, 并且可以质疑该试验的有效性。

2) 受试者的非零基线浓度大于  $C_{max}$  的 5%。这类数据应该被排除在生物等效性计算之外(见下述

残留效应)。

在常释制剂中出现上述情况, 分别可能是由于受试者未按规定服药, 或者清洗期不够, 应该通过试验给药后检查受试者口腔, 确保受试者吞服试验药品, 以及设计足够的试验清洗期来尽可能避免。从统计分析中排除的受试者样品仍然需要测定, 并列出现果。

$AUC_{(0-t)}$ 至少应覆盖  $AUC_{(0-\infty)}$ 的 80%。若受试者的  $AUC_{(0-t)}$ 覆盖  $AUC_{(0-\infty)}$ 少于 80%, 不应该从统计分析中排除, 但如果覆盖小于 80%的受试者超过总数的 20%, 则需要讨论该试验的有效性。这不适用于采样周期为 72 h 或更长的情况, 以及用  $AUC_{(0-72 h)}$ 代替  $AUC_{(0-t)}$ 的情况。

#### 应分析的参数及其接受限度

在单剂量给药测定生物等效性的试验中, 需要分析的参数是  $AUC_{(0-t)}$  (有时为  $AUC_{(0-72 h)}$ ) 和  $C_{max}$ 。对于这些参数, 参比和受试药品比值的 90% 置信区间应该落在接受范围 80.00%~125.00%之内。为了落在接受范围内, 下限舍入后保留两位小数应  $\geq 80.00\%$ , 上限舍入后保留两位小数应  $\leq 125.00\%$ 。

为测定常释制剂在稳态下的生物等效性试验, 应该采用上述相同的接受范围分析  $AUC_{(0-\tau)}$  和  $C_{max, ss}$ 。

在使用尿药数据的少见情况下, 应采用上述  $AUC_{(0-t)}$  相同的接受范围分析  $Ae_{(0-t)}$ , 采用上述  $C_{max}$  相同的接受范围分析  $R_{max}$ 。

不需要  $t_{max}$  的统计评价。但是, 如果声称快速释放对临床很重要, 并且作用开始很重要或者与不良事件相关, 则  $t_{max}$  的中位数以及它的变异在受试和参比药品之间不应有明显差异。

在药品治疗范围窄的特殊情况, 接受范围可能需要缩小。此外, 高度变异性药品  $C_{max}$  的接受范围可能在某些情况下放宽。

#### 统计分析

生物等效性的评价是基于受试/参比制剂有关参数的群体几何均值比的 90% 置信区间。该方法相当于双向单侧检验, 其零假设是在 5% 显著性水平的生物不等效。

应采用方差分析法考察药动力学参数。在分析前应该对数据作对数转换。从方差分析模型获得对数坐标上制剂间差异的置信区间。然后将这一置信区间转换回去, 获得原来坐标上期望的置信区间。不能接受非参数分析。

应该在试验计划中预先定义用于该分析的精确

模型。统计分析应该考虑可以合理假定对响应变量有影响的方差来源。在方差分析中使用的各项通常是序列、序列内受试者、周期和制剂。应该对所有项使用固定影响而不是随机影响。

#### 残留效应

不认为检验残留效应是重要的, 不应该根据这项检验对分析做出决定 (例如仅分析第一周期)。可以通过检查第二周期给药前血浆浓度, 来直接确定残留的可能性。

如果任何受试者给药前血浆浓度大于该受试者在该周期  $C_{max}$  的 5%, 则在统计分析中排除该受试者该周期的数据。在一项双周期试验中, 这将导致从分析中排除该受试者。如果这种排除导致可评价的受试者数目少于 18, 则该试验不再可能被接受。但这一规定不适用于内源性药物。

#### 两阶段试验设计

在证明生物等效性时, 可以接受两阶段试验方法。最初一组受试者给药并分析数据, 如果不能证明生物等效, 则可以增加招募一组受试者, 在最终分析中合并两组的结果。使用二阶段方式的计划必须在试验方案中预先规定, 同时规定用于每项分析的调整后显著性水平。

当分析两个阶段合并的数据时, 阶段项应被包括在方差分析模型中。

#### 数据提交

所有个体的浓度数据和药动力学参数都应该按制剂列出, 同时附有汇总统计, 如几何均值、中位数、算术均值、标准差、变异系数、最小值和最大值。应该以线性/线性以及对数/线性坐标提供个体血浆浓度-时间曲线。应当规定从原始数据中导出药动力学参数所使用的方法。应当规定用于估计末端速率常数 (可靠地估计  $AUC_{\infty}$  所必需) 的末端对数-线性相的点数。

对于进行统计分析的药动力学参数, 应该提交对受试和参比药品比值的点估计和 90% 置信区间。

应该提交方差分析表, 包括对模型中所有因素进行的适当的统计检验。

报告应该足够详细, 使药动力学和统计分析能被重复, 例如, 应该提供给药后采血的实际数据、药物浓度、每一受试者每一周期的药动力学参数值以及随机计划。

应该完整记录受试者的脱落和撤出。如果可以获得, 应该在单独列表中提供这些受试者的浓度数

据和药动学参数,但不应该被包括在汇总统计中。

生物样品分析方法应该记录在试验前确证报告中。也应该提供生物分析报告。生物分析报告应该包括所用生物分析方法的简短描述,以及所有校正标样和质控样品的结果。应该提供代表性数目的色谱图或其他原始数据,覆盖全部浓度的标样和质控样品以及分析的样品。这应包括来自所有受试者的全部色谱图,以及这些受试者所在分析批的QC样品和校正标样的色谱图。

## 2.10 窄治疗指数药物

对于治疗指数窄的药物的特殊情况,AUC的可接受区间应该被缩窄为90.00%~111.11%。在 $C_{\max}$ 对安全性、药效或药物浓度监测特别重要的情况,该参数也应适用90.00%~111.11%的接收限。不可能定义一套标准来分类治疗指数窄的药物,而应该根据临床考虑,根据具体情况决定一种活性物质是否为治疗指数窄的药物。

## 2.11 高变异性药物或药品

高变异性药品是指药动学参数个体内变异大于30%的药品。如果申请者怀疑一个药品的吸收速度或程度可能是高变异的,则可以进行一项重复交叉设计的试验。

对于那些高变异性药品,如果认为 $C_{\max}$ 差异较大对于临床的影响不大,基于临床的充分理由,则可以放宽接受范围。在这种情况下, $C_{\max}$ 的接受范围可以最宽为69.84%~143.19%。为了放宽接受范围,生物等效性试验必须是一项重复设计,来证明对于试验的参比化合物受试者内 $C_{\max}$ 变异>30%。申请者应说明理由,计算的受试者内变异是可靠估计,而不是逸出值的结果。要求放宽区间必须在试验计划中预先规定。

根据受试者内变异放宽接受限的可能性不适用于AUC,它的接受限保持在80.00%~125.00%,不管变异如何。

在重复试验设计中,采用三周期或四周期交叉方案都是可以接受的。

## 2.12 生物等效性相关定义

### 药剂学等效

如果药品在相同的剂型中含有等量的相同活性物质,满足同样的或类似的标准,则是药剂学等效。

药剂学等效并不一定意味着生物等效,因为辅料和/或制造过程的差异可能导致溶出和/或吸收更快或更慢。

### 药剂学替代

如果药品具有不同的盐、酯、醚、异构体、异构体混合物、络合物或活性物质的衍生物,或有不同的剂型或规格,则是药剂学替代。

### 药动学参数

$Ae_{(0-t)}$ : 原形药物从给药到时间 $t$ 在尿中的累积排泄量;

$AUC_{(0-t)}$ : 从给药到最后观测浓度时间 $t$ 的血浆浓度曲线下面积;

$AUC_{(0-\infty)}$ : 外推到无穷大时间的血浆浓度曲线下面积;

$AUC_{(0-\tau)}$ : 稳态下一个剂量区间的AUC;

$AUC_{(0-72\text{ h})}$ : 从给药到72 h的血浆浓度曲线下面积;

$C_{\max}$ : 最大血浆浓度;

$C_{\max,ss}$ : 稳态下的最大血浆浓度;

残余面积: 外推的面积,即 $(AUC_{(0-\infty)} - AUC_{(0-t)})/AUC_{(0-\infty)}$ ;

$R_{\max}$ : 尿排泄最大速率;

$t_{\max}$ : 到达 $C_{\max}$ 的时间;

$t_{\max,ss}$ : 到达 $C_{\max,ss}$ 的时间;

$t_{1/2}$ : 血浆浓度半衰期;

$\lambda_z$ : 终端速度常数。

## 3 调释制剂和透皮吸收制剂的生物等效性试验

### 3.1 范围

本节仅涉及活性物质释放慢于或迟于常释制剂的口服制剂,以及透皮制剂。但是,大部分内容也适用于植入剂及皮下长效制剂。应当注意,其他类型的释放制剂,例如脉冲释放或加速释放剂型不在本部分的范围内。

开发调释剂型的理由是,药物/代谢物的药理学/毒理学响应与系统暴露之间存在相关性。因此在大多数情况下,调释制剂的目标是药物和/或代谢物达到与常释制剂相似的总暴露(AUC)。这并不必然意味着给予相同的标示剂量(调释制剂可能有不同的生物利用度)。

### 3.2 调释制剂的生物利用度试验

为了表征调释制剂的体内行为,通过生物利用度试验考察吸收的速度和程度,药物浓度的波动,药物制剂引起的药动学变异,剂量比例关系,影响调释药物制剂的因素以及释放特征的意外风险(例如剂量突释)。

这些试验主要是测定活性物质和/或代谢物的



浓度,在少数情况下,也可以同时进行一些急性药效作用的观察。参比制剂为已经上市的不同活性成份的常释制剂。上述研究既可以在健康志愿者,也可以在患者进行。在多次给药试验时,应证明已经达到稳态。

**3.2.1 吸收的速度和程度以及药物浓度的波动** 需要进行单次和多次给药的药动学试验,通过与常释制剂比较,来评价调释制剂药物吸收的速度与程度。药物波动研究,应在多次给药达稳态后进行。通过比较研究,来证实调释制剂具有符合要求的释放特性,通过与常释制剂比较,其“峰谷”浓度波动较低或与之相似,并具有相似的药物暴露量。在该研究中,主要观察的药动学参数为AUC、 $C_{max}$ 、 $C_{min}$ ,以及其他反映血药浓度波动的参数 $C_{max}/C_{min}$ 等。

**3.2.2 药动学参数的变异性** 通过个体间药动学参数分析,来比较调释制剂与常释剂间药动学参数的变异。一般地,调释制剂在个体间的药动学参数的变异,不应超过常释制剂个体间的变异。也可以通过重复测量达稳态时的浓度曲线,或再次重复单次给药,来评价个体内药动学参数的变异。

**3.2.3 剂量效应一致性** 当有多个规格时,应进行剂量效应一致性研究。应该根据药物的药动学特性,提供必要的的数据。

如果药物呈线性药动学特征,必须确定调释制剂的一个剂量水平在多次给药后的药物总暴露量与常释制剂近似。

如果药物在治疗血浆浓度范围内呈非线性药动学特征,则有必要在多次给药条件,进行调释制剂和常释制剂最高剂量和最低剂量的比较。此外,在所有情况下,调释制剂所有规格的剂量与效应一致性都应充分说明。

### 3.3 影响调释特性的因素

**3.3.1 食物** 主药不同的不同调释制剂可能与食物相互作用不同。因此,出于安全性和有效性考虑,应进行食物对口服调释制剂生物利用度影响的观察。

进行食物对药物生物利用度影响的最佳试验条件,是在食用预定的高脂饮食后立即服药。评价参数除AUC和 $C_{max}$ 外,还建议进行调释性质的比较。

如果发现食物有显著影响,则申请者应提供出进餐时的调整后的推荐剂量。

**3.3.2 胃肠道功能** 如果调释制剂与影响胃肠道生理的药物合用,应进行该状态下的调释特性研究。

如果调释制剂拟用于胃肠道功能有改变的病人,应在该人群进行调释制剂的相关研究。

**3.3.3 昼夜节律** 考虑到昼夜节律的不同,建议在稳态下获得24h的血药浓度曲线。

**3.3.4 给药部位** 如果透皮递送系统没有被限定在人体某个部位,则应该考察在不同给药部位可能对药物吸收的影响。

**3.3.5 意外释放特性** 如果调释制剂含有比常释制剂更高的剂量,意外释放(如突释)可能导致不能接受的高剂量的药物暴露,应避免这种意外释放的可能性。

**3.3.6 特殊人群** 如果调释制剂拟用于常释制剂尚未应用的人群时,应进行该人群的药动学研究。

### 3.4 调释制剂的生物等效性试验

推荐进行调释制剂的生物等效性试验,考虑如下内容。

- 比较口服药物同一剂型的两种制剂(受试与参比)

- 比较透皮递药系统相同的透皮设计类型。

如果两种药品在释放控制辅料或机制上不同,但体外溶出曲线相似,使用区分性检验并具有相同的释放行为,则可认为这些产品属于相同类别剂型。若生物等效性成立,即可认为基本相似。

如果两种药品在释放控制辅料或机制上不同,且体外溶出曲线也不同,则应考虑进行临床试验,除非在罕见的情况下能够证明生物等效性。

**3.4.1 缓释制剂** 根据单次和多次给药试验,可以认为缓释制剂生物等效,如果设计的试验证明:

- 受试制剂与参比制剂的缓释特性相同;

- 受试制剂中的活性物质没有意外突释;

- 受试制剂和参比制剂在单剂量和稳态下行均为都相同;

- 预定的高脂餐后进行单次给药,受试制剂和参比制剂受食物影响的体内行为相似。该试验应选择关键的生物等效性相同的规格进行。

在缓释制剂单剂量有多个规格时,需要对每个规格进行空腹单剂量试验。如果满足常释制剂生物等效性试验外推的相同标准(线性药动学,相同的定性组成等),稳态试验可仅在最高规格进行。

对于一种药品的多种单位制剂显示多规格线性药动学的情况,在空腹下进行最大规格单次给药试验即足够,只要小规格的组成与最大规格成比例,制剂含有相同的颗粒,且溶出曲线可以接受。

根据  $AUC_T$ 、 $C_{max}$  和  $C_{min}$ ，以及与常释制剂相似的统计分析步骤，评价生物等效性。

任何放宽接受标准都应在临床试验计划中预先确定。申请者应该从临床角度说明理由。

**3.4.2 迟释制剂** 采用与常释制剂相同的主要参数和统计方法评估生物等效性，强调迟释特点。

由于食物可能影响肠溶包衣制剂中的活性物质吸收，所以必须进行餐后生物等效性试验。

**3.4.3 透皮递药系统** 在此情况下，应考虑如下要点：

- 通常应该由单次和多次给药来评价透皮给药系统相对于原研产品的生物等效性；

- 对于受试制剂和参比制剂，生物等效性实验的用药部位都应在身体的同一区域；

- 当需要不同规格的上市授权时，应以最大规格进行生物等效性试验；

- 由于贴剂常常是高变异性药品，所以推荐评估个体内变异，并特别要通过重复试验设计，测定生物药剂学行为对这种变异性的影响；

- 如果透皮给药系统具有不同的释药机制（储库与基质），则需要使用重复设计试验进行比较，通过制剂相互作用考察受试者。

使用与缓释制剂同样的主要参数和统计方法评估生物等效性。

### 3.5 食物对药物吸收的影响试验

目前用来考察食物对调释制剂生物利用度影响的推荐方法如下。但由于食物药物相互影响的复杂性，在一些情况下也接受一些不同于常规的体内研究措施。

#### 3.5.1 以新化学实体开发的调释制剂

单剂量，二阶段交叉试验

给药 1：空腹口服调释制剂

给药 2：空腹口服溶液或常释制剂

给药 3：高脂餐后口服调释制剂

给药 4：高脂餐后口服溶液或常释制剂

#### 3.5.2 在已上市常释制剂之后开发调释制剂

单剂量，三阶段交叉试验

给药 1：空腹口服调释制剂

给药 2：高脂餐后口服调释制剂

给药 3：空腹口服常释制剂

结论：无明显的食物作用（ $AUC$ 、 $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $MRT$ ）；或证明有显著的食物效应

#### 3.5.3 与上市制剂基本相似的调释制剂

第一种情况：文献数据表明有显著的食物效应

或没有数据

单剂量，双二阶段交叉试验

给药 1：空腹口服受试制剂

给药 2：空腹口服参比制剂

给药 3：高脂餐后口服受试制剂

给药 4：高脂餐后口服参比制剂

第二种情况：文献数据表明没有显著的食物效应

单剂量，二阶段交叉试验

给药 1：高脂餐后口服受试制剂

给药 2：高脂餐后口服参比制剂

## 4 试验报告

### 4.1 生物等效性试验报告

生物等效性试验报告应该给出计划、实施和评价的完整记录，由研究者签字。

应该提供研究负责人的姓名和工作单位、试验地点和实施时间。如果适用，应该在报告中包括审计报告。

试验报告应该包括证据，表明参比制剂选择符合要求。它应包括参比药品名称、规格、剂型、批号、制造商、失效期和购买地。

应该在试验报告附录中包括用于本试验的参比和受试批号的分析报告。

应该根据数据提交要求，提供浓度、药动学数据以及统计分析数据。

### 4.2 在申请中应该包括的其他数据

申请者应该提交一份签字的声明，确认受试药品与提交审批的药品具有相同的定量组成，以及由同样的过程制造。应该提交受试药品是否已经放大的证明。应该提供比较性溶出曲线。

生物分析方法确证报告应该包括在申请资料中。

应该以适当的电子文本，提供足够详细的数据，使药动学和统计分析能被重现，例如每位受试者在每个周期的实际采血时间、药物浓度、药动学参数以及随机计划，在要求时提供。

## 5 与生物等效性试验相关的体外溶出度检查

### 5.1 检查的一般内容

在药品开发中，采用溶出度检查作为一种工具，确定可能影响生物利用度甚至对其有决定性作用的制剂因素。一旦组成和制造过程确定之后，即用溶出度检查作为药品批量放大的质量控制，既保证批间的一致性，也保证溶出曲线与关键的临床试验批

次相似。此外,在某些情况下,溶出度检查可被用于豁免一项生物等效性试验。因此,溶出度试验有几个目的。

### 5.1.1 药品质量检查

● 获得用于生物利用度/生物等效性试验以及关键的临床试验的受试批次的信息,以支持对质量控制的规定

- 用作质量控制工具,以证明制造的一致性
- 获得用于生物利用度/生物等效性试验以及关键的临床试验的参比药品的信息。

### 5.1.2 生物等效性替代

● 证明一个活性物质的不同制剂与参比制剂在某些情况下的相似性(生物豁免,例如变更、在开发中改制剂以及仿制药品)

● 考察受试和参比药品的批间一致性,用于选择适当的批次进行体内试验。

应根据药典的一般和特殊要求建立药品的溶出度检查法。当这些要求不令人满意或不反映体内溶出(即生物学相关)时,可以考虑替代方法,但需要证明这些方法能够区分产品在体内的可接受与不可接受批次。当前的最新信息包括从生物药剂学分类系统中导出性质的相互作用,并且必须总要考虑剂型。

必须有足够多的采样时间点,至少每15 min一次,以获得有意义的溶出曲线。推荐在溶出曲线变化最大期间采样更频繁。对于迅速溶解的药品,在30 min内完全溶出,可能需要以5 min或10 min的间隔采样,才能产生确切的曲线。

如果一种活性物质是高度溶解性的,而且制剂体系在生理pH范围迅速溶解,并已知辅料不影响生物利用度,即可合理期待它将不会引起任何生物利用度问题。相反,如果一活性物质溶解度低或有限,则吸收的限速步骤可能是剂型的溶出度。当辅料控制释放和其后的活性物质溶出时,也是这种情况。在这些情况下,推荐采用多种检查条件,并进行足够多点采样。

### 5.2 溶出曲线的相似性

溶出曲线的相似性检查以及从结果中导出的任何结论(例如证明生物豁免的合理性),只有当使用足够数目的时间点充分表征溶出曲线时才可能被认为成立。

对于常释制剂,在上述内容之外,在15 min比较是必要的,以了解在胃排空之前是否达到完全溶出。

当15 min内药物溶出超过85%时,可认为溶出曲线相似,而不必做进一步的数学评价。在15 min内没有但在30 min内溶出超过85%时,至少需要3个时间点:第1个点在15 min之前,第2个点在15 min,第3个点在释放接近85%处。

可以采用 $f_2$ 统计来确定溶出相似性对于参比制剂和受试制剂,都应该测定溶出百分比。

根据下列条件评价相似性因子:

- 最少3个时间点(不包括零点)
- 两个制剂的时间点应该相同
- 每个制剂每个时间点12个数据
- 任何制剂中大于85%的溶出平均值不多于1个
- 任何制剂的相对标准差(变异系数)在第1个点应小于20%,在其后各点应小于10%。

$f_2$ 值介于50~100表明两条溶出曲线相似。

当不适用 $f_2$ 统计时,可采用模型法或非模型法比较相似性。

如果统计方法可靠并说明理由,替代 $f_2$ 统计来证明溶出相似性是可以接受的。

应该预先规定相似性接受限并说明理由,且差异不应超过10%。此外,受试和参比制剂的溶出变异数据也应该相似,但受试制剂变异更低是可以接受的。

也应提供统计软件经过确证的证据。

应该采用适当的总结表,提供方法应用各步骤的清楚描述和解释。

## 6 对不同剂型的生物等效性要求

本节对常释制剂以外的其他类型制剂以及特殊类型的常释制剂的生物等效性数据要求提供一般性指南。

当受试制剂与参比制剂比较,含有活性物质不同的盐、酯、醚、异构体、混合物、络合物或衍生物,应该通过体内试验证明生物等效性。但当受试和参比制剂的活性物质相同时,或含有相似性质的盐时,在某些情况下可能不需要体内生物等效性试验。

### 6.1 全身作用的口服常释剂型

对于如片剂、胶囊和口服混悬液剂型,除非适用生物豁免,都需要进行生物等效性试验。

### 6.2 口崩片

口崩片是在口中快速分散的剂型。在活性物质也在口中溶解,并且可以通过口腔黏膜直接吸收的情况下,在口中的放置以及接触时间可能是关键性的。随剂型不同,也可能发生包衣物质被吞服,然

后在胃肠道被吸收。如果能证明活性物质不是通过口腔吸收,而必须被吞服并经胃肠道吸收,则该产品可能考虑根据BCS豁免。如果不能证明这一点,则必须进行人体试验以评价生物等效性。

如果口崩片受试制剂是其他口服剂型的延伸,则推荐进行三周期试验,以评价口崩片在有液体或无液体摄入情况下给药。但是,如果在一项双周期试验中证明了口崩片不用水送服时与参比制剂用水送服时生物等效,则可以认为用水送服口崩片是生物等效的。

如果该口崩片是已批准的口崩片参比制剂的仿制品,则适用下面推荐的试验设计。

- 如果参比药品可用水或不用水服用,则应在不用水的条件下证明生物等效性,因为这一条件最类似于该剂型预期的使用。如果物质可能溶解并部分在口腔吸收,这一点尤其重要。如果在不用水服用条件下证明了生物等效性,则可以认为用水服用时也具有生物等效性。

- 如果参比药品仅在一种条件下服用(例如仅用水服用),则应在此条件下以常规的双周期交叉设计证明生物等效性。

- 如果参比药品仅在一种条件下服用(例如仅用水服用),而受试药品计划在多种条件下服用(如不用水服用),则应该与参比制剂常规给药方式比较常规方法和新方法(3次给药,3周期,6顺序设计)。

在无水服用条件下评价口崩片的试验中,推荐在口崩片放在舌上之前,直接以20 mL水润湿口腔。推荐在服药后1 h内不允许饮用液体。

其他口服剂型如口崩膜剂、颊片或膜、舌下片及咀嚼片,可以类似于口崩片处理。应该根据产品推荐的使用方法来进行生物等效性试验。

### 6.3 口服溶液

如果受试制剂在给药时是一种口服溶液,并含有与一种已批准的口服溶液相同的活性物质浓度,则可以豁免生物等效性试验。但是,如果辅料可能影响活性物质的胃肠道停留(例如山梨醇、甘露醇等)、吸收(例如表面活性剂或可能影响转运蛋白的辅料)、体内溶解性(例如助溶剂)或体内稳定性,则应该进行生物等效性试验,除非通过引用其他数据,能够充分证明这些辅料的含量差别不产生影响。申请生物豁免对辅料相似性的要求同样适用于口服溶液。

### 6.4 固定组合剂型

要求进行生物等效性试验。

### 6.5 常释全身作用的非口服剂型

例如直肠给药剂型。一般说来,需要进行生物等效性试验。当含有相同浓度活性物质的溶液已被批准,并且辅料组成定性相同且定量相似的溶液剂,可以考虑生物豁免(口服溶液的规定条件也适用于此种情况)。

### 6.6 注射液

如果受试品是静脉注射水溶液,且与当前批准产品含同样的活性物质,则一般不需要生物等效性试验。但是,如果任何辅料与药物相互作用(例如形成络合物),或以其他方式影响药物处置,则需要进行生物等效性试验,除非两种药品含相同辅料且含量非常接近,并足以证明任何定量差别都不影响活性物质的药理学。

如果受试药品是静脉注射水溶液,且与当前批准产品含同样的活性物质,则一般不要求生物等效性试验。但是,如果任何辅料与药物相互作用(例如形成络合物),或以其他方式影响药物处置,则需要进行生物等效性试验,除非两种药品含相同辅料且含量非常接近,并足以证明任何这些定量差别都不影响活性物质的药理学。

对于其他注射给药途径,如肌内或皮下,且受试药品是相同类型的溶液(水性或油性),含有与当前批准的药品相同浓度的相同活性物质,以及相似含量的相同辅料,则不需要进行生物等效性试验。此外,如果注射水溶液具有含量相近的可比性辅料,且能证明这些辅料不影响粘度时,也不需要进行生物等效性试验。

### 6.7 静脉用脂质体、胶束和乳剂

- 脂质体制剂:与静脉给药脂质体相关的药理学问题需要特殊考虑,不包括在本指南范围内。

- 乳剂:乳剂通常不能生物豁免。

- 静脉注射营养脂可以考虑生物豁免,如果提供满意的数据,证明相似的物理化学性质。根据该剂型的本质和治疗目的,对组成的差别说明理由。

- 胶束型制剂:静脉给药的胶束溶液是一种复杂的溶液,因此一般不能生物豁免。

### 6.8 局部作用的局部用药

局部使用的药品(口服、鼻腔、肺、眼、皮肤、直肠、阴道等给药)目的是作用于用药部位。

在溶液情况,例如滴眼液、喷鼻剂或皮肤溶液,如果受试品与目前批准的药品含有相同浓度的相同活性物质,则可以接受豁免提供生物等效性数据。

如果受试品和参比品的重要药剂学性质相同或基本相似,则可以接受辅料组成的微小差异。必须对辅料的任何定性或定量差别以及它们对治疗等效的影响充分说明理由。给药的方法和方式也应该与当前批准的药品一致,除非另行说明理由。

在任何局部用药导致系统暴露的情况下,局部作用药品都有全身副反应的风险,应该测量系统暴露。应该证明受试制剂的系统暴露不高于参比制剂,即90%置信区间的上限不超过生物等效可接受限的125.00%。

## 6.9 气体

如果药品是吸入气体,则不要求生物等效性试验。

## 7 基于生物药剂学分类系统的生物豁免

基于生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)的生物豁免是减少体内生物等效性试验的手段,即它可能替代体内生物等效性试验。如果体内行为的生物等效性假设能够通过充分的体外数据证明,则可能豁免体内生物等效性试验。

基于BCS的生物豁免仅局限于人体吸收情况已知的高溶解性药物,并且不应是窄治疗指数药物。这一概念适用于具有全身作用且常释的口服固体制剂的相同剂型。但是,它不适用于舌下制剂、颊制剂和调释制剂。

生物豁免的目的是解决特殊的受试和参比药品之间的生物等效性。其原则可被用于建立仿制药品、原创药品拓展、需要生物等效性检查的变更,以及在早期临床试验产品和即将上市产品之间的生物等效性申请。

### 7.1 要求概述

基于BCS的生物豁免适用于满足下列所有条件的常释药品:(1)所含药物已被证明具有高溶解度,且吸收完全(BCS分类I);(2)考虑到特殊要求,已经证明受试和参比药品的体外溶出非常迅速(在15 min内 $>85\%$ )或比较迅速(在30 min内 $>85\%$ );(3)可能影响生物利用度的辅料定性和定量相同。

### 7.2 药物

一般而言,可以接受充分同行评议的文献中对已知化合物的描述,获得关于药物对生物豁免重要的性质。

当受试和参比药品的活性物质相同时,可能适用生物豁免。如果受试和参比制剂含有不同的盐,只要两者都属于BCS分类I(高溶解度且吸收完

全),则也可能适用生物豁免。当受试药品和参比药品含有不同的酯、醚、异构体、异构体混合物、络合物或活性物质衍生物时,不适用生物豁免,因为这些差异可能导致不同的生物利用度,而不能通过BCS生物豁免概念使用的实验手段推测。

生物豁免的药物不应属于“窄治疗指数”药物组。

**7.2.1 溶解度** 应该测定并评价药物的pH-溶出度曲线。如果常释制剂最高单剂量完全溶解于250 mL(37±1)℃的pH 1~6.8缓冲液中,则该药物被视为高溶解度。为证明这一点,需要在此pH范围(最好在pH 1.2、4.5和6.8)以及在pKa(如果在规定的范围内)考察至少3种缓冲液。可能必须在每一pH条件下重复测定,以达到无疑义的溶解度分类(例如摇瓶法或其他合理方法)。在向缓冲液中加入药物之前或之后,都应该证实pH。

**7.2.2 吸收** 对基于BCS的生物豁免申请,最好能证明在人体内的完全吸收。为此目的,如果测得的吸收程度 $\geq 85\%$ ,则被认为吸收完全。完全吸收一般与高渗透性相关。

应当根据在人体的可靠的考察,说明药物完全吸收的理由。来自如下试验的数据可用于支持这一判断:(1)绝对生物利用度;(2)质量平衡。

### 7.3 药品

**7.3.1 体外溶出** 对药品进行考察,应确保其常释性质,并证明所考察药品之间的相似性,即受试制剂和参比制剂在生理性实验pH条件下体外溶出度相似。但是,这不能建立体外/体内相关性。应在pH 1~6.8考察体外溶出度(至少pH 1.2、4.5和6.8)。可能需要在额外的pH值下考察,即在药物溶解度最低条件下。不允许使用任何表面活性剂。

比较性体外溶出度试验应该遵循当前的药典标准。因此,应该提供对实验装置和分析方法的详尽描述,包括确证数据。推荐对每个试验使用12个制剂单位,以进行统计评价。要求完整记录体外溶出实验,包括实验方案、受试和参比批号信息、详细的实验条件、实验方法确证、每个结果和平均结果以及相应的汇总统计。

如果多于标示量85%的药物在15 min内溶解,则该药品被认为“非常迅速”溶出。如果上述情况得到确认,则可以接受受试制剂和参比制剂溶出曲线的相似性,而不必进行任何数学计算。

溶出度在15~30 min之间达到几乎完全时(至

少标示量的 85%)，应该证明不存在大的差异（相似性）。应该用  $f_2$ -检验或其他适当的检验来证明受试和参比制剂溶出曲线的相似性。但是，根据临床和治疗来讨论溶出曲线的差异被认为不适当，因为该考察不反映任何体外/体内相关性。

**7.3.2 辅料** 尽管常释剂型的辅料对高溶解度和完全吸收药物（即 BCS 分类 I）的生物利用度的影响被认为相当不可能，但也不能完全排除。因此，即使在分类 I 药物的情况下，也推荐在受试制剂组成中使用与参比制剂同样的辅料，且含量相似。

作为一般规则，BCS 分类 I 药物应采用性质非常明确的辅料，含量在通常范围内，并且应当考虑和讨论影响药物生物利用度和/或溶解度性质的可能的相互作用。要求描述辅料的功能，说明是否每种辅料都在正常含量范围内。应当注明可能影响生物利用度的辅料，例如山梨醇、甘露醇、十二烷基硫酸钠或其他表面活性剂，并说明它们的下列影响：（1）胃肠道运动性；（2）与药物的可能相互作用（例如络合）；（3）药物渗透性；（4）与膜转运体的相互作用。

受试制剂和参比制剂中，可能影响生物利用度的辅料在定性和定量上都应该相同。

#### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 化学药物制剂人体生物利用度和生物等效性研究技术指导原则 [S]. 2005.
- [3] US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products-general considerations [EB/OL]. www.fda.gov/cder/guidance/index.htm. 2003.
- [4] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence [EB/OL]. www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf. 2010.
- [5] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on modified release oral and transdermal dosage forms: Section II (Pharmacokinetic and clinical evaluation) [EB/OL]. www.eudra.org/emea.html. 1999.

## “医药产业国家重点实验室创新战略联盟”成立

2011年8月13日，“医药产业国家重点实验室创新战略联盟”成立大会在吉林省吉林市隆重召开，11家医药产业国家重点实验室代表及国家科技部基础司彭以祺副司长、任家荣处长出席会议。会议由天津药物研究院释药技术与药代动力学国家重点实验室主任刘昌孝院士主持。

“十一五”期间，国家科技部大力支持企业自主创新，实施了在转制科研院所和大型企业建立国家重点实验室的重大举措，研究内容包括基础研究和应用技术研究。自2007年以来先后批准建立了96个实验室，其中批准医药产业建立11个实验室，包括中药制药过程新技术国家重点实验室、中药制药共性技术国家重点实验室、释药技术与药代动力学国家重点实验室、创新药物与制药工艺国家重点实验室、新型药物制剂与辅料国家重点实验室、药物制剂新技术国家重点实验室、长效和靶向制剂国家重点实验室、药物先导化合物研究国家重点实验室、抗体药物研制国家重点实验室、抗体药物国家重点实验室和新农药创新与开发国家重点实验室。“医药产业国家重点实验室创新战略联盟”成立标志着医药产业科研体制创新进一步深化并取得实质性的进展。

彭以祺副司长代表科技部基础研究司对“医药产业国家重点实验室创新战略联盟”的成立表示热烈祝贺。彭以祺副司长中指出，医药产业国家重点实验室创新战略联盟的创新模式，符合国家在转制科研院所和大型企业建立国家重点实验室的初衷，有利于基础研究、应用基础研究和产业开发和成果转化。

会议期间，各实验室汇报承担国家973项目的进展情况及计划完成情况的相关内容，并就“联盟发展模式，近期研究任务及长期目标”、“如何集中优势更好地开展《新药研制过程化学机理》项目”等议题进行展开讨论并达成共识。11家国家重点实验室主要负责人共同签署、《医药产业国家重点实验室创新战略联盟协议书》。会议确定，首任“医药产业国家重点实验室创新战略联盟”理事长由天津药物研究院刘昌孝院士担任。

会议达成共识，“医药产业国家重点实验室创新战略联盟”将以“引导医药产业发展、推动新药研制技术创新”为宗旨，以共同承担国家科技部“国家重点基础研究发展计划项目”为契机，整合行业技术创新资源，加强合作研发，突破新药创制过程共性的科学问题和关键技术瓶颈，搭建联合攻关研发平台，加快成果转化。本着国家重点实验室“开放、联合、竞争、流动”的原则，构筑和强化产业技术创新平台，统一协调和充分利用优势科技资源，减少重复投资和重复建设，建立互惠互利、优势互补产业技术创新协作机制，推进国家以企业为主体的创新发展，以形成产业核心竞争力为目标，坚持面向市场、平等自愿、风险共担、利益共享的原则，促进新药创制过程共性技术的研发与应用，建立多样化、多层次的自主研发与开放合作的创新模式，提升自主创新能力。

（本刊讯）