

【 审评规范 】

FDA《根据 BCS 豁免速释固体口服制剂体内生物利用度和生物等效性研究的指导原则》介绍

萧惠来

国家食品药品监督管理总局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 美国食品药品监督管理局于 2017 年 12 月发布了《根据生物药剂学分类系统豁免速释固体口服制剂体内生物利用度和生物等效性研究指导原则》的正式版本。该指导原则指出原料药属于生物药剂学分类系统 (BCS) 1 类 (而且制剂是速溶的) 和 3 类 (而且制剂是极速溶的) 的速释 (IR) 固体口服制剂的生物利用度 (BA) 或生物等效性 (BE) 研究可获得豁免。正式版本对 2015 年草案版做了许多修订。详细介绍该指导原则的正式版本并标明约 30 处修订。该指导原则对我国 IR 固体口服制剂 BA 或 BE 研究的豁免和监管有重要参考价值。

关键词: 美国食品药品监督管理局 (FDA); 生物药剂学分类 (BCS); 生物利用度; 生物等效性; 速释固体口服制剂; 豁免; 指导原则

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 05 - 0753 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.007

Introduction of FDA Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System

XIAO Huilai

Center for Drug Evaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100022, China

Abstract: FDA was released *Guidance for Industry Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System (Final version)* in December 2017. The guidance states that BA/BE studies on IR solid oral dosage forms with BCS 1 class (the preparations are rapidly dissolving) and 3 class (the preparation is very rapidly dissolving) may be exempted. The final version made a lot of revision to the 2015 draft. This article details the final version of the guidance and indicates about 30 revisions. The guidance has important reference value for the exemption and regulation of IR solid oral Dosage Forms BA/BE studies in China.

Key words: FDA; BCS; BA; BE; IR solid oral dosage form; waiver; guidance

美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2017 年 12 月 22 日发布了根据生物药剂学分类系统 (BCS) 豁免速释 (IR) 固体口服制剂体内生物利用度 (BA) 和生物等效性 (BE) 研究指导原则正式版本^[1]。体内 BA/BE 研究豁免又称之为生物豁免 (biowaivers)。正式版本对 2015 年草案版^[2]做了许多修订。本文详细介绍该指导原则正式版本的主要内容, 较 2015 年草案版本所做的修订文字用黑体字突出显示, 以

引起注意。期待本文对国内该类制剂 BA 和 BE 研究的豁免和监管有所帮助。

1 生物药剂学分类系统

BCS 是一种根据药物的水溶性和肠渗透性对原料药分类的科学框架。当结合制剂的溶出度时, BCS 考虑了影响 IR 固体口服制剂药物吸收速率和程度的 3 个主要因素: (1) 溶出度, (2) 溶解性, (3) 肠渗透性^[3]。根据 BCS, 原料药可分为以下 4

收稿日期: 2018-02-04

第一作者: 萧惠来, 男, 教授, 主要从事药品审评工作。E-mail: penglai8051@aliyun.com

类：第1类为高溶解性-高渗透性、第2类为低溶解性-高渗透性、第3类为高溶解性-低渗透性、第4类为低溶解性-低渗透性。

此外，一些 IR 固体口服制剂被归类为具有快速或极快速^[4]的溶出度。在这一框架内，当满足某些标准时，BCS 可被用作药物开发工具，以帮助申办方或申请人证明 biowaivers 的要求是合理的。

观察到的两种药理学等效固体口服产品的吸收速率和程度的体内差异可能是体内药物溶出度差异所致。然而，当与胃排空相关的 IR 固体口服制剂的体内溶出度是快速或极快速的并且药物溶解性高时，药物吸收的速率和程度不太可能依赖于药物的溶出度和（或）胃肠道（GI）通过时间。在这种情况下，只要制剂中使用的非活性成分不明显影响活性成分的吸收，证明含有 BCS 1 类和 3 类原料药制剂的体内 BA 或 BE 可能是不必要的。

如果 IR 固体口服制剂中原料药有高可溶性和高渗透性（即属于 BCS 1 类）以及高可溶性和低渗透性（即属于 BCS 3 类）而且用推荐的试验方法可呈现快或极快的体内溶出，则该指导原则概述的 BCS 方法可用于证明其 biowaivers 是合理的。下面讨论测定溶解性、渗透性和体外溶出度的推荐方法。

1.1 溶解性

溶解度分类界值是以要求 biowaivers 的 IR 产品的最大规格为依据。如果最大规格在 pH 值范围 1~6.8，(37±1) °C 时，溶于 250 mL 或更少的水介质中，则认为该原料药是高溶解性的。估计的 250 mL 容积是来自标准的 BE 研究方案，该方案规定药品用 1 杯 8 液盎司 (fluid ounce) 水给予禁食志愿者。

1.2 渗透性

渗透性分类界值间接地依赖于原料药在人体内的吸收程度（吸收剂量的部分，而不是全身 BA），以及直接取决于测量穿过人体肠道膜的质量转运速率。另外，还可以使用能够预测药物在人体吸收程度的其他系统（如，原位动物、体外上皮细胞培养方法）。如果根据质量平衡测定结果（同时有证据表明药物在胃肠道中稳定）或与静脉注射参比剂量相比，确定全身 BA 或人体吸收程度为 85% 或更多，那么可认为原料药是高渗透性的。

1.3 溶出度^[5]

如果使用美国药典（USP）装置 1、100 r/min 或装置 2、50 r/min（或 75 r/min，如果有适当的理由）（见本文“2.3”项下内容），在下列每种 500 mL

或更少（或如合适，可为 900 mL）的介质中：（1）0.1 mol/L HCl 或 USP 不含酶的模拟胃液；（2）pH 4.5 缓冲液；（3）pH 6.8 缓冲液或 USP 不含酶的模拟肠液，30 min 内溶出平均原料药标示量的 85% 或更多，则认为 IR 药物产品是快速溶出的。

如果在上述条件下，15 min 内溶出平均原料药标示量的 85% 或更多，则认为 IR 产品极快速溶出。

2 推荐用于分类原料药和确定制剂溶出特性的方法

根据 BCS 推荐下列方法分类原料药并确定 IR 制剂的溶出特性。

2.1 确定原料药的溶解度类别

BCS 方法的目的是确定原料药在生理 pH 条件下的平衡溶解度。应在 37°C ± 1°C，pH 1~6.8 的水介质中，测定受试原料药的 pH-溶解度曲线。为准确地确定 pH 1~6.8 范围内的 pH-溶解度曲线，应评估足够数量的 pH 条件。溶解度测定 pH 条件的数量可根据受试原料药电离特性确定，包括 $\text{pH}=\text{pK}_a$ 、 $\text{pH}=\text{pK}_a+1$ 、 $\text{pH}=\text{pK}_a-1$ 以及 pH=1 和 6.8。应确定离子化和非离子化的化合物足够数量的 pH 条件。建议在每个 pH 条件下溶解度至少测定 3 次。根据研究的变异性，额外的重复可能是必要的，以便提供溶解度的可靠估计值。USP 中描述的标准缓冲液适合用于溶解度研究。如果由于物理或化学原因，这些缓冲液不合适，有正当理由可使用其他缓冲液。在将原料药加入缓冲液后，应核实溶液的 pH 值（如果需要，应测量并调整到目标 pH 值）。在平衡溶解度研究结束时，还应测量溶液的 pH 值。

除传统的摇瓶滴定法外的方法（如酸或碱滴定法），如有支持这种方法预测受试原料药平衡溶解度能力的理由，也可以使用。应使用经验证的指示稳定性的检测（这种方法可区分原料药及其降解产物），确定选择的缓冲液（或 pH 条件）中的原料药的浓度。如果观察到的原料药的降解是缓冲液成分和（或）pH 的作用，则应报告。应通过计算在 pH 值为 1~6.8 范围内，足以溶解最大规格的水介质容积，确定其溶解度类别。如果在 pH 范围 1~6.8 内，最大规格溶于水介质 ≤ 250 mL，则原料药属于高溶解性的类别。换句话说，最大规格除以 250 应小于或等于在 pH 1~6.8 范围内观察到的最低溶解度。

对于给予的最大单剂量大于最大规格的制剂，可能需要更多的信息。如果以最高单剂量为标准，溶解度分类可能发生变化，则需要覆盖治疗剂量范围的大剂量范围内的额外的 PK 比例化剂量信息。

2.2 确定原料药的渗透性类别

原料药的渗透性类别可通过优选的人体药理学研究(质量平衡或绝对 BA)或通过受试者体内肠灌流确定。另外,也可使用不涉及受试者的方法,包括合适的动物模型(如大鼠)中的体内或原位肠灌流,以及使用离体肠组织或合适的单层上皮细胞的体外渗透性方法。

在下列情况下,单一的方法可能是足够的:(1)当绝对 BA 为 85%或更多时;或(2)当给药量的 85%或更多在尿中以原型药排出时;或(3)当有证据表明在胃肠道稳定,而给药量的 85%或更多的药物以母体药和代谢物形式在尿中回收时。当单一的方法不能最终证明渗透性类别时,两种不同的方法是可取的。如果不同类型研究的信息相互矛盾,重要的是要注意用人体数据取代体外或动物数据。

2.2.1 人体药理学研究

(1) 质量平衡研究

用非标记的稳定同位素或放射性标记的原料药的药理学(PK)质量平衡研究,可用于证明药物吸收程度。应纳入足够数量的受试者,以提供可靠的吸收程度估计值。

当质量平衡研究用于证明高渗透性时,需要额外的数据证明药物在胃肠道的稳定性,除非 85%或更多的药物在尿液中以原型排出。请见“2.2.3”项下的详细方法描述。

(2) 绝对生物利用度研究

口服 BA 测定可用静脉给药作为参比。根据研究的变异性,应将足够数量的受试者纳入研究,以提供对吸收程度的可靠估计值。当药物的绝对 BA 为 85%或更高时,证明药物在胃肠液中稳定性的附加数据是不必要的。

2.2.2 肠渗透性方法

下列方法可用于测定原料药胃肠道的渗透性:

(1) 人体内肠灌流研究;(2) 用合适动物模型的体内或原位肠灌流研究;(3) 用离体人或动物肠组织的体外渗透性研究;或(4) 培养的单层上皮细胞的体外渗透性研究。

认为体内或原位动物模型和体外方法(如用培养的单层动物或人上皮细胞),适合被动转运的药物。在人体观察到的一些原料药的低渗透性可能是药物通过膜外排转运蛋白[如 P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)和(或)多药耐药相关蛋白 2(MRP2)外排所致。当这些模型中不存在外

排转运蛋白或它们的表达程度低于人体时,与被动转运的药物相比,外排药物的渗透性错误分类的可能性更大。

应描述选择的研究系统中已知转运蛋白表达的特点。外排系统(如 P-gp、BCRP、MRP2)的功能表达可用诸如双向转运研究技术证明。这种双向转运研究技术用使外排系统不饱和的选择的模型药或化合物(如地高辛、长春碱、罗丹明、甲氨蝶呤)浓度,可证明基底外侧至顶端方向的转运速率高于顶端至基底外侧方向(外排率 >2)^[6-7]。建议动物或体外渗透性试验方法仅用于被动机制转运的原料药(受试药的外排率应 <2)。剂量线性或比例化的 PK 研究,可为评价观察到的药物体外外排的相关性,提供有用的信息。例如,对低药物浓度下基底外侧至顶端方向具有较高的转运速率,而在人体内表现出线性 PK 的药物,使用体外方法相关的问题较少。

对于基于 BCS 的渗透性测定,当满足下列条件之一时,可认为是表观被动转运机制(apparent passive transport mechanism):(1)在人体证明剂量(如相关临床剂量范围)与 BA(浓度-时间曲线下面积)测定值之间的比例关系或药物 PK 呈线性。(2)证明所测量的体内或原位通透性与动物模型灌流液的初始药物浓度(如,最大规格的 0.01、0.1 和 1 倍溶于 250 mL 中)不相关。(3)证明所测量的体外通透性与初始药物浓度(如,最大规格的 0.01、0.1 和 1 倍溶于 250 mL)不相关,或与采用合适的体外细胞培养方法(可表达外排转运蛋白,如 P-gp、BCRP、MRP2)的转运方向(外排率 0.5~2)不相关。

方法适用性:为渗透性分类采用体内或原位灌流或体外渗透方法的关键步骤之一是证明该方法的适用性。为证明基于 BCS 的渗透性测定的渗透性方法的适用性,应使用足够数量的模型药物,建立实验渗透性值与受试者药物吸收数据程度之间的顺序关系。对于人体肠灌流研究,推荐 6 种模型药品。对动物体内或原位肠灌流研究,以及体外组织或单层细胞方法,推荐 20 种模型药品。根据研究变异性,应在一项研究中使用足够数量的受试者、动物、离体组织样品或单层细胞,以提供药物渗透性的可靠估计值(如,每组至少 3 个样品)。这种关系应允许准确区分低和高肠通透性的不同原料药。

为了证明方法的适用性,模型药物应呈现 0、

低 (<50%)、中 (50%~84%) 和高 (≥85%) 吸收范围。申办方或申请人可从表 1 提供的药物和 (或) 化合物选择化合物, 或者可选择有吸收机制和人体药物吸收程度可靠估计值信息的其他药物。

对于具有一定条件的给定的测试方法, 可以选择紧靠低或高渗透性类边界渗透性的高渗透性内标, 以有利于受试原料药分类。例如, 当受试原料药的渗透性值等于或大于选择的高渗透性的内标时, 可以确定其具有高渗透性。

在证明方法的适用性和保持同一研究方案之后, 没有必要为拟分类原料药的后续研究再测试所有选择的模型药物。而应该以低、高渗透性的各一模型药物作为内标 (即包含在加入受试原料药的灌注液或供体液中)。这两个内标是某些类型灌注技术 (如, 闭环技术) 中的流体体积标记物 (或零渗透化合物, 如 PEG 4000) 之外的。内标的选择应以与试验药物的相容性为基础 (即, 它们不应产生任何明显的物理化学或渗透性相互作用)。当无法遵循这种方案时, 内标的渗透性应在评价受试原料药后, 在同一受试者、动物、组织或单层细胞中测定 (如合适, 平行测定)。两个内标的渗透值在证明检测方法的适用性和受试药物的适用性之间不应有很大差别。如, 实验室可以设定高、低、零渗透性标准化合物渗透性值的合格标准。

在体外试验结束时, 应测定组织或单层细胞、顶端和基底外侧腔中的药物量, 以帮助计算质量平衡。如果从顶端和基底外侧腔回收的量 > 80%, 则不需要测量组织或细胞单层中的药物。

当使用肠通透性方法证明高渗透性时, 需要证明药物在胃肠道中稳定性的额外数据。详见本文“2.2.3”项下内容。

2.2.3 胃肠道中的不稳定性

基于使用尿中总放射性的质量平衡研究测定人体的吸收程度, 并不考虑在肠黏膜渗透之前, 胃肠液中药物的降解程度。此外, 用于测定渗透性的一些方法可能基于灌注到人和 (或) 动物体内或原位胃肠道中的液体丧失或清除了药物。证明胃肠道的药物丧失由肠黏膜渗透, 而不是降解过程所致的事实, 将有助于确定渗透性。在胃肠道中的稳定性可使用模拟胃液和肠液证明。从受试者中获得胃液需要插管并且可能是困难的。因此, 胃肠道中的稳定性可使用模拟胃液和肠液 (如, USP 胃液和肠液) 或其他生物相关介质 (如有合适的理由) 证明。

这些液体中的药物溶液应在 37 °C 下, 孵育相当于体内药物与这些液体接触的一段时间, 如, 在胃液中 1 h, 在肠液中 3 h。然后, 应使用有效的稳定性测定方法, 测定药物浓度。在这种研究中, 药物的明显降解 (>5%) 可能提示潜在的不稳定性。

2.3 确定制剂的溶出特性和溶出曲线相似性^[5]

溶出度试验应在 USP 装置 1 (一般 100 r/min) 或 USP 装置 2 [一般 50 r/min, 或 75 r/min (如有适当理由)], 用下列 500 mL [或 900 mL (如有适当理由)] 溶出介质进行。(1) 0.1 mol/L HCl 或 USP 不含酶的模拟胃液; (2) pH 4.5 的缓冲液; (3) pH 6.8 的缓冲液或 USP 不含酶模拟肠液。对于明胶胶囊和明胶包衣片剂, 可使用 USP 模拟胃液和肠液 (含酶)。

在该评价中使用的溶出试验装置应符合 USP 要求 (<711>溶出度) 和 FDA 溶出度装置的机械校准指导原则^[8]。药物开发期间选择溶出度试验装置, 应根据产品体外溶出度和体内 PK 数据的对比。USP 装置 1 (篮法) 通常是适用于胶囊和易漂浮的产品, USP 装置 2 (桨法) 通常是片剂的首选。某些片剂型, 体外 (而不是体内) 溶出可能缓慢, 因为崩解产物在溶出度容器底部沉淀。在这种情况下, USP 装置 1 优于装置 2, 或者如有理由, 可选择地修改装置 2 的转速。如果需要修改试验条件, 以便更好地反映体内的快速溶出 (如使用不同的转速), 通过体外溶出与体内吸收数据 (如使用参比产品的单一水溶液的相对 BA 研究) 对比, 可证明这种修改是合理的。

应评估每种规格受试品和参比品至少 12 个剂量, 以支持生物豁免申请。应以足够多的时间间隔 (如 5、10、15、20、30 min) 收集样品, 以描述药品完整的溶出曲线特点。

在比较受试制剂和参比制剂时, 应该用相似因子 (f_2) 比较溶出曲线。

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

相似因子是误差平方和倒数平方根的对数变换, 是两条曲线溶出百分率相似性的参数, 其中 n 是时间点数。Rt 是参比批次在时间 t 时的溶出度值, Tt 是试验批次在时间 t 时的溶出度值。

当 f_2 值 ≥ 50 时, 认为两个溶出曲线是相似的。为了便于使用平均数据, 变异系数在较早的时间点 (如 15 min) 不应超过 20%, 而在其他时间点不应超过 10%。两种制剂 85% 溶出后, 只需考虑 1 次测

量。此外,当用上述3种溶出介质,受试制剂和参比制剂在15 min内,溶出药物标示量85%或更多时,用 f_2 检验比较曲线是不必要的。

3 依据BCS的生物豁免

该指导原则适用于依据BCS的BCS 1类和3类IR固体口服剂型的BA/BE豁免(biowaivers)。

BCS 1类制剂要证明下列内容:原料药是高溶解性的;原料药是高渗透性的;制剂(受试品和参比品)是速溶的;制剂不含任何影响药物吸收速率或程度的辅料(见下文“4.1”)。

BCS 3类制剂要证明下列内容:原料药是高溶解性的;制剂(受试品和参比品)是极快速溶解的(见本文“1.3”标题下内容);受试制剂是质量上相同的和数量上极相似的(见下文“4.1”标题下内容)。

4 生物豁免申请的其他注意事项

当为IR固体口服制剂体内BA/BE研究,申请基于BCS的生物豁免时,申办方或申请人应注意下列因素可能影响其申请或其申请文件。

4.1 辅料

4.1.1 BCS 1类制剂

辅料有时可影响药物吸收的速率和程度。一般来讲,使用目前FDA批准的IR口服固体制剂的辅料,不会影响配制快速溶解的IR制剂的高溶解性和高渗透性原料药的吸收速率或程度。为支持生物等效豁免申请,IR制剂的辅料数量应该与预期功能一致(如,润滑剂)。如果新辅料或非常规的大量常用辅料包括在IR固体剂型中,FDA可能要求证明不影响药物BA的额外信息。使用单一水溶液作为参比制剂的相对BA研究可提供这种资料。过量的某些辅料,如表面活性剂(聚山梨酯-80)、甜味剂(甘露醇或山梨醇)可能存在问题,并且如果有这种情况,鼓励申办方或申请人与审评部门联系。

4.1.2 BCS 3类制剂

与BCS 1类制剂不同,为了使生物豁免具有科学依据,BCS 3类受试制剂必须含有与参比制剂相同的辅料。这是因为担心辅料可能对低渗透性药物的吸收产生较大的影响。受试制剂的组成与参比制剂在质量上必须相同(除不影响BA的不同颜色、味道或防腐剂之外),并且在数量上应非常相似。数量上非常相似包括可允许下列差异:辅料技术等级的变化;辅料的变化,以小于或等于以下百分比范围的总配方百分比(w/w)表示:填充剂($\pm 10\%$)、淀粉崩解剂($\pm 6\%$)、其他崩解剂($\pm 2\%$)、粘结

剂($\pm 1\%$)、钙或硬脂酸镁润滑剂($\pm 0.5\%$)、其他润滑剂($\pm 2\%$)、精制滑石粉($\pm 2\%$)、其他助流剂($\pm 0.2\%$)、薄膜衣($\pm 2\%$)。所有辅料变化的累加结果不应超过10%。

4.2 前体药物

前体药物的渗透性一般取决于转化为原料药的机制和(解剖)部位。当前体-药物(即活性部分)的转化主要发生在肠道膜渗透后,那么应测量前体药物的渗透性。当这种转化发生在肠道膜渗透之前,应测定药物的渗透性。前体药物和药物的溶出度和pH-溶解度数据可能是相关的。申办方把BCS方法用于含有前体药物的IR制剂之前,可要求与适当的审评人员协商。

4.3 含有BCS 1类或3类的剂量固定的复方或者BCS 1类和3类药物的复方

4.3.1 如果所有活性成分都属于BCS 1类 如果复方中所有药物都属于BCS 1类,成分之间不存在PK相互作用^[7],并且辅料符合本文“4.1.1”概述的要求,则基于BCS的生物豁免适用于IR剂量固定的复方制剂。如果存在PK相互作用,辅料应符合本文“4.1.2”概述的要求。否则,要求体内行生物等效性试验。

4.3.2 如果复方所有成分属于BCS 3类或者属于BCS 1和3类复方 在这种情况下,如果辅料符合本文“4.1.2”概述的要求,基于BCS的豁免适用于IR剂量固定的复方制剂。否则,要求体内生物等效性试验。

而BCS 1或3类与任何其他BCS类药物组成的固定药物的复方,不适用于生物豁免方法。

4.4 例外情况

基于BCS的生物豁免不适用于下列情况:

4.4.1 治疗指数狭窄的药物 本指导原则不适用于治疗指数(NTI)狭窄的药物产品,因为其生物可利用剂量与临床表现之间关系极重要。申办方应与合适的审评部门联系,以确定是否应视为其药物治疗指数狭窄。

4.4.2 设计口腔吸收的产品 要求豁免基于BCS的体内BA/BE研究,不适用于口腔吸收制剂(如,舌下片或含片)。同样,只有在排除口腔吸收的情况下,才考虑基于BCS的口腔崩解片的生物豁免。申办方或申请人可与FDA讨论排除口腔吸收所需要的资料。

5 基于BCS的生物豁免的监管申请

5.1 研究性新药申请/新药申请 (INDs/NDAs)

在 NDAs[21 CFR 320.21 (a)]中必须包含证明体内 BA 的证据或使 FDA 允许豁免这种证据的资料。这种 BA 资料的具体目的是确定提供有效性和安全性主要证据的临床研究中使用的制剂的体内行为。申办者或申请人可要求通过与口服溶液、混悬液或静脉内注射比较,测定 IR 固体口服制剂的相对 BA[21CFR320.25 (d) (2) 和 320.25 (d) (3)]。在 IND 期间,应优化临床试验制剂的 BA。

一旦在 IND 期间建立了制剂的体内 BA,在成分、组成和(或)生产方法发生变化之后,就可能使用基于 BCS 的豁免方法,豁免随后体内的 BE 研究。在临床试验制剂发生成分、组成和(或)生产方法改变时,只要制剂表现出快速或极快速溶出(如合适),具有相似的体外溶出曲线(见本文“1 生物药剂学分类系统”和“2 推荐用于分类原料药和确定制剂溶出特性的方法”),对于 BCS 3 类 IR 制剂来讲,它符合前面所述成分允许差异的标准(见本文“4 生物豁免申请的其他注意事项”),则基于 BCS 生物豁免适用于待上市制剂。只有当原料药属于 BCS 1 或 3 类,而且改变前后的制剂是药学等效的(根据 21 cfr 320.1(C)的定义),这种方法才适用。基于 BCS 的生物豁免仅用于其后的体内 BA 或 BE 研究。它们不适用于食物影响 BA 的研究或其他 PK 研究。只要有适当的理由,基于 BCS 的生物豁免可适用于**包括其他口服制剂(如粉剂)在内的**制剂替代品。在这种情况下,申办方应与适当的审评部门联系。

5.2 简化新药申请 (ANDAs)

基于 BCS 的生物豁免适用于符合本文“1 生物药剂学分类系统”和“2 推荐用于分类原料药和确定制剂溶出特性的方法”讨论的 BCS 1 或 3 类标准的 IR 仿制药产品。提出的制剂(即受试品)应显示与所列参比制剂的溶出曲线(见“1 生物药剂学分类系统”和“2 推荐用于分类原料药和确定制剂溶出特性的方法”)相似。选择的溶出装置(USP 装置 1 或 2)应与所列参比制剂相同。

5.3 补充 NDAs/ANDA (批准后的变更)

基于 BCS 生物豁免适用于符合上述 BCS 1 或 3 类标准而且改变前后的制剂有相似溶出曲线的 IR 固体口服制剂的成分、组成和生产工艺的批准后变更(见本文“1 生物药剂学分类系统”和“2 推荐用于分类原料药和确定制剂溶出特性的方法”)。这

种方法只适用于制剂改变前后是药学等效的。

6 支持生物豁免申请的数据

如上文所述,正在申请生物豁免的制剂应包括高溶解性(BCS 1 类和 BCS 3 类)和高渗透性(BCS 1 类)的原料药并且应该是快速溶出(BCS1 类)或极快速溶出(BCS 3 类)的。根据 BCS 申请生物豁免的申办方或申请人应向 FDA 提交下列供审评的资料。

6.1 支持高溶解性的数据

应提交支持受试原料药高溶解性的数据(见上文“2.1”标题下内容)。申请材料中应包括下列资料:试验方法描述,包括分析方法和缓冲溶液组成的资料;原料药化学结构、相对分子质量、性质(酸、碱、两性或中性)和解离常数(pK_a)的资料;在表中按照溶液 pH、药物溶解度(mg/mL)和溶解最大规格所需介质的容积概括试验结果(均值、标准差和变异系数);平均 pH-溶解度曲线的图示。

6.2 支持高渗透性的数据

应提供支持受试原料药的高通透性数据(见本文“2.2”标题下内容)。申请材料中应包括下列资料和数据:(1)试验方法的描述,包括分析方法和缓冲溶液组成的资料。(2)研究中使用的剂量或药物浓度的理由。(3)人体 PK 研究设计和使用方法的资料以及 PK 数据。(4)支持所选直接渗透性方法适用性的资料包括,研究方法的描述、选择受试者、动物或上皮细胞系的标准、供体液中药物的浓度、分析方法的说明。用于计算吸收或渗透程度的方法,以及酌情提供外排潜能的数据(如,双向转运数据)。(5)列出包括下列数据的表格:选定的模型药物、为确定方法适用性使用的人体吸收程度数据(均值、标准差、变异系数)、每种模型药物的渗透性数据(均值、标准差、变异系数)、每种模型药物的渗透性类别以及作为渗透性(均值±标准差或 95%置信区间)函数的吸收程度图,以识别低或高通透性界值和所选取的内标。支持受试原料药高通透的资料(均值、标准差、变异系数)应包括受试原料药的渗透性数据、内标、GI 稳定性资料、支持被动转运机制的数据(如合适)以及用于确定受试原料药高渗透性的方法。

6.3 支持快速、极快速和相似溶出度的数据

提交生物豁免的 IR 制剂应该是快速溶出(BCS 1 类)或极快速溶出的(BCS 3 类)。应提交支持受试品和参比品的快速溶出特性的数据(见本文“2.3”项下)。申请材料中应包括下列资料:(1)描述试

验方法,包括分析方法和缓冲溶液组成的资料。(2) 简要描述用于溶出度试验的 IR 制剂,包括批次或批号、有效期、尺寸、规格和质量的资料。(3) 使用本文“2.3”项下推荐的测试方法,获得提出的每种规格的 12 个制剂单位的受试品和参比品的溶出度数据。应报告每个制剂单位在每个规定的测试间隔内溶出的标示量的百分率。应将平均溶出百分率、溶出度范围(最高和最低)和变异系数(相对标准偏差)列表。还应包括 3 种介质中受试品和参比品的平均溶出曲线的图示。(4) 支持 3 种介质的每一种的受试品和参比品的溶出曲线相似性的数据(见本文“2.3”)。(5) 应呈现支持每种上市规格的快速或极快速溶出的溶出度数据。

6.4 其他资料

应简要描述用于生产受试药的生产工艺,以提供生产方法的资料(如,湿法制粒与直接压片)。

应列出受试品和参比品所用辅料及其预期作用的表格。受试品所用的辅料最好在 FDA 批准的 IR 固体口服制剂中使用过。关于新辅料的其他考虑,请参阅本文“4.2”标题下内容。另外,BCS 3 类制剂的受试品和参比品之间辅料的定量比较也是非常重要的。

7 模型药物、零渗透性标志物和外排底物

表 1 包括建议用于确定“2 推荐用于分类原料药和确定制剂溶出特性的方法”所述渗透性方法适用性的模型药物,也列出了零渗透性标志物和外排底物。

表 1 模型药物、零渗透性标志物和外排底物

Table 1 Model drugs, zero permeability markers, and efflux substrates

类别	药品	类别	药品
高渗透性 ($f_a \geq 85\%$)	安替比林 Antipyrine	低渗透性 ($f_a < 50\%$)	法莫替丁 Famotidine
	咖啡因 Caffeine		纳多洛尔 Nadolol
	酮洛芬 Ketoprofen		舒必利 Sulpiride
	萘普生 Naproxen		赖诺普利 Lisinopril
	茶碱 Theophylline		阿昔洛韦 Acyclovir
	美托洛尔 Metoprolol		膦甲酸钠 Foscarnet
	普萘洛尔 Propranolol		甘露醇 Mannitol
	卡马西平 Carbamazepine		氯噻嗪 Chlorothiazide
	苯妥英 Phenytoin		聚乙二醇 400 Polyethylene glycol 400
	丙吡胺 Disopyramide		依那普利 Enalaprilat
	米诺地尔 Minoxidil		零渗透性
	氯苯那敏 Chlorpheniramine		FITC-葡聚糖 FITC-Dextran (MW $\geq 3\ 000$)
	中度渗透性 ($f_a = 50\% \sim 84\%$)		肌酐 Creatinine
特布他林 Terbutaline		荧光黄 Lucifer yellow	
氢氯噻嗪 Hydrochlorothiazide		菊粉 Inulin	
依那普利 Enalapril		乳果糖 Lactulose	
呋塞米 Furosemide		外排底物	
二甲双胍 Metformin		地高辛 Digoxin	
阿米洛利 Amiloride		紫杉醇 Paclitaxel	
阿替洛尔 Atenolol		奎尼丁 Quinidine	
雷尼替丁 Ranitidine	长春碱 Vinblastine		

8 结语

FDA 的该指导原则适用于下列生物豁免: IND 期间 IR 口服固体制剂的体内 BA 初步建立之后,随后的体内 BA 或 BE 研究,以及在 NDA、ANDA 及

其补充申请的 IR 口服固体制剂的体内 BE 研究。原料药属于 BCS 1 类(而且制剂是速溶的)和 3 类(而且制剂是极速溶的) IR 固体口服制剂的 BA/BE 研究可获得豁免。并指出可能影响其申请的因素。该

指导原则介绍了推荐的测定溶解性、渗透性和体外溶出度的方法。还详细介绍了推荐的确定原料药溶解度和渗透性以及确定制剂溶出特性的方法。同时详细说明了申请这种生物豁免应申报的相关资料。

该正式版本与 2015 年的草案版本相比,大的框架没有明显改变;但对一些细节做了许多修订,本文标出约 30 处修订(并不是全部)。这样使修订版更加准确和完善。

FDA 该指导原则对我国 IR 固体口服制剂 BA/BE 研究的豁免和监管有重要参考价值。我国发布的“普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则”^[9]和“人体生物等效性试验豁免指导原则”^[10]与 FDA 该指导原则一些内容相关联。FDA 该指导原则对理解和修订我国这两项指导原则也有参考价值。

参考文献

- [1] FDA. Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry (Final Guidance) [EB/OL]. (2017-12-22)[2018-01-29]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070246.pdf>.
- [2] FDA. Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System Guidance for Industry Draft Guidance [EB/OL]. (2015-05-04)[2018-01-29]. <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/05-15/05-05-15-B-Estudiesguidance.pdf?1516518375>.
- [3] Amidon G L, Lennernäs H, Shah V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharm Res*, 1995, 12: 413-420.
- [4] Yu L X, Amidon G L, Polli J E, et al. Biopharmaceutics classification system: The scientific basis for biowaiver extensions [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(7): 921-925.
- [5] FDA. Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [EB/OL]. (1997-08-01)[2018-01-29]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070237.pdf>.
- [6] Giacomini K M, Huang S M, Tweedie D J, et al. March 2010, the international transporter consortium, membrane transporters in drug development [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 215-236.
- [7] FDA. Clinical Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications Guidance for Industry Draft Guidance [EB/OL]. (2017-10-25) [2018-12-29]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm292362.pdf>.
- [8] FDA. Guidance for Industry The Use of Mechanical Calibration of Dissolution Apparatus 1 and 2 – Current Good Manufacturing Practice (CGMP) [EB/OL]. (2010-01-26)[2018-01-29]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM198649.pdf>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则 [EB/OL]. (2015-02-05) [2018-01-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=314176>.
- [10] 国家食品药品监督管理总局. 人体生物等效性试验豁免指导原 [EB/OL]. (2016-05-19)[2018-01-29]. <http://www.cde.org.cn/news.do?method=viewInfoCommon&id=314192>.