

【 审评规范 】

乙醇对口服调释制剂中药物突释的影响及监管情况简介

陈洁¹, 刘倩^{1*}, 南楠¹, 许鸣镝¹, 陈德俊²

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

2. 山东省食品药品检验研究院, 山东 济南 250101

摘要:在某些特殊情况下,口服调释制剂中控制释放的高分子辅料或膜控材料被酒精提前溶解,或部分溶解及变性,导致活性成分的释放方式、速率或程度发生变化,使其血液浓度短时间内升高,产生突释效应。综述了乙醇对调释制剂药物生物利用度和生物等效性的影响,对美国食品药品监督管理局、欧洲药物管理局等药品监管机构对剂量突释试验的要求以及减少酒精引起的调释制剂药物突释风险的方法进行介绍,以指导调释制剂的研发及一致性评价,为我国仿制药质量和疗效的一致性评价提供借鉴。

关键词: 突释效应; 乙醇; 溶出试验; 调释制剂; 仿制药质量和疗效一致性评价

中图分类号: R954 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 08-1408-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.009

Effect of alcohol on dose dumping of oral modified-release preparations and regulatory considerations

CHEN Jie¹, LIU Qian¹, NAN nan¹, XU Mingdi¹, CHEN Dejun²

1. National Institute for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

2. Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250101, China

Abstract: In some special cases, high polymer materials or membrane materials of oral controlled release formulation dissolved or partly dissolved and degenerated in advance by alcohol lead to changes of the release mode, rate, and degree of active ingredients, which may result in an uncontrolled and immediate drug release. The effect of alcohol on dose dumping of modified-release preparations and regulatory considerations of US Food and Drug Administration and European Medicines Agency were studied and analyzed. Moreover, the design of modified-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping was discussed. To guide the development and consistency evaluation of release preparations and to provide reference for the agreement evaluation of the quality and efficacy of generic drug products in China.

Key words: dose dumping; alcohol; dissolution test; modified-release preparation; consistency evaluation of quality and efficacy of generic drug products

调释制剂(modified-release preparations)包括延迟释放制剂和缓释制剂,是指在规定的介质中,减缓药物释放,通过控制释放来控制药物在人体内的吸收,使其保持相对平稳的血药浓度,给药频率比普通制剂减少一半或有所减少的长效制剂^[1]。此类药物可大大提高患者的依从性,减少不良反应发

生率,增加疗效。但在某些特殊情况下,如饮酒、食用含酒精饮料、高脂饮食等,控制释放的高分子辅料或膜控材料被乙醇或脂溶性成分提前溶解,或部分溶解及变性,导致活性成分释放的方式、速率或程度都发生变化,使其血液浓度短时间内升高,产生突释效应(dose dumping)^[2],将会引发药物的

收稿日期: 2018-03-19

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2017ZX09101001)

第一作者: 陈洁,女,研究方向为药品检验。Tel: (010)67095651 E-mail: chenjie@nifdc.org.cn

*通信作者: 刘倩,女,副研究员,研究方向为化学药品检验。Tel: (010) 67095626 E-mail: liuqian@nifdc.org.cn

安全性隐患。药物与含酒精饮料同服而引起的剂量突释,称为“乙醇诱导的剂量突释”(alcohol-induced dose dumping, ADD)。

随着生活水平提高,红酒、啤酒等含酒精饮品已经成为大众饮食的组成部分;而治疗高血压、糖尿病的缓释制剂也越来越多地走入百姓生活。本文将重点就乙醇对调释制剂药物突释的影响以及药品监管机构对剂量突释试验的要求进行介绍,以指导调释制剂的研发及一致性评价,为我国仿制药质量和疗效的一致性评价提供借鉴。

1 乙醇对调释制剂生物利用度和生物等效性的影响

正常情况下,液体在胃部的平均半排空时间为12 min,95%的液体在1 h内被胃部排空。Levitt等^[3]发现在禁食状态下给予健康受试者0.15 g/kg的乙醇后,90%的乙醇在20~30 min后从胃里排出,其余的从胃中吸收。在饱腹状态下,液体半排空时间是50 min,其中70%的乙醇在2 h后进入十二指肠,30%从胃中吸收。Franke等^[4]报道,食用含酒精饮料会抑制胃排空。4%、10%和40%乙醇溶液的平均半排空时间分别为22.6、22.7、27.8 min,明显长于饮水的平均半排空时间(14.6 min)。此外,与浓度相当的乙醇相比,啤酒(半排空时间39.3 min)和红酒(半排空时间为72.6 min)对胃排空的抑制作用较为明显,威士忌(半排空时间26.4 min)对胃排空的影响较少,这表明酒精饮料中由发酵而非蒸馏产生的酒精成分和非酒精成分也有部分抑制胃排空的作用。酒精在消化道各部位的吸收与黏膜的表面积和通透性有关,小肠最快,其次为胃(约25%),再次为大肠,口腔和食管黏膜最慢。饮酒后消化道内酒精存留的多少与饮酒量、饮酒速度以及酒的种类和身体排泄的能力等多种因素密切相关,饮酒后酒精一般在1~2 h内全部吸收。

食用含酒精饮料会对药物生物利用度和生物等效性产生影响^[5],主要包括3个方面:(1)酒精能增强中枢神经系统抑制剂的作用,如催眠药、抗组胺药、阿片类镇痛药、抗癫痫药、抗抑郁药、抗精神病药和镇静药;(2)酒精会使服用磺脲类降糖药和胰岛素的糖尿病患者出现低血糖反应,服用血管扩张药的患者出现体位性低血压,增强抗高血压药的低血压反应;(3)服用氯磺丙脲、灰黄霉素、米帕林、甲硝唑和硝基咪唑类、硝基呋喃衍生物(呋喃唑酮和硝呋太尔)、丙卡巴肼以及一些头孢菌素类的患者饮酒,会出现胸闷、气短、喉头水肿、口唇

发绀、呼吸困难等类似于双硫仑样反应的不适症状。

帕利亚酮(Palladone)为一种氢可酮缓释胶囊,采用甲基丙烯酸共聚物和乙基纤维素作为控制药物释放的材料,二者都溶于乙醇。溶出试验显示,在模拟胃液的溶出介质中添加不同浓度的乙醇,随着乙醇浓度的增加,其缓释的机制被破坏,帕利亚酮溶出显著加快;在健康受试者中进行的药动学研究表明,以40%的乙醇240 mL服用12 mg的帕利亚酮胶囊后,与用水服用相同的帕利亚酮胶囊相比,会导致氢吗啡酮的药动学参数药峰浓度(C_{max})提高5倍,药时曲线下面积(AUC)增加30%^[6]。帕利亚酮产品随后由申请者主动提出撤市,该事件也使监管部门提高了对乙醇诱导剂量突释的认识^[6]。

2 各国药品监管机构对剂量突释试验的要求

各国药品监管机构均建议研发调释固体口服制剂的申请人进行含乙醇介质的体外溶出研究,用以评价药物在体内酒精环境中出现药物突释的可能性^[7]。欧美日药品监管机构对某些制剂,如高剂量缓释制剂、迟释制剂、难溶性和窄治疗窗的药物口服固体制剂在仿制药申请(abbreviated new drug application, ANDA)中已提出此项要求。主要考虑是基于酒精会改变药物释放特性,导致药物过快释放,并可能改变药物体内暴露量,进而影响药物的安全性和有效性。

我国于2016年发布的《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》中提到含酒精饮料对调释制剂的影响^[8]。饮用含酒精的饮料可能会影响药物自调释制剂中释放。酒精会改变药物释放特性,导致药物过快释放,并改变药物体内暴露量,进而影响药物的安全性和有效性。建议研发缓释口服固体制剂时进行相应的体外研究,以评价制剂在体内酒精环境中出现药物突释的可能性。应考察制剂在不同浓度的酒精溶媒中的释放情况。某些特定情况下可能需要进行制剂与酒同服时的生物等效性研究。目前,剂量突释试验在我国普通常释制剂体外溶出的有关技术指导原则如《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》中尚无明确要求^[9]。

欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)在调释制剂开发指南^[10]和EMA质量工作组(QWP)^[11]的问答(Q&A)部分要求所有调释固体口服制剂都进行剂量突释试验^[12],以日常溶出度检查的常规介质中分别添加5%、10%、20%的乙醇为

释放介质, 取样时间未规定。如果体外研究证明制剂发生剂量突释情况, 应重新进行处方开发; 如果酒精引发的剂量突释风险不可避免, 且与参比制剂也一致, 申请人应给予合理论证或证明这种剂量突释的风险与临床使用没有相关性。

美国食品药品监督管理局(FDA)建议研发调释固体口服制剂的申请者进行体外研究, 考察药物在不同乙醇浓度的溶媒中的释放情况, 用以评价药物在体内酒精环境中出现药物突释的可能性。FDA要求所有阿片类药物的调释制剂和所有易于发生酒精诱导剂量突释风险的调释制剂都要进行此项试验^[13-18]。

具体方法如下: 在 0.1 mol/L 的盐酸中分别添加 0%、5%、20%、40% 的乙醇为释放介质, 每 15 min 取样测定, 直至 2 h。采用 12 个单位受试制剂进行分析, 受试制剂和参比制剂(RLD)产品均需进行相应的试验, 提供两种制剂单个剂量单位的释放度测定结果、均值、各时间点的释放度范围和变异系数(%) CV 的数据。根据品种的特性、溶出方法、实验体积、缓冲液、转速均有所不同。FDA 特定药物生物等效性指导原则(Bioequivalence Recommendations for Specific Products)中要求进行剂量突释试验的品种及具体实验方法见表 1。

表 1 FDA 特定药物生物等效性指导原则中要求进行剂量突释试验的品种及具体实验方法

Table 1 Variety and specific experimental methods of dose dumping test in bioequivalence recommendations for specific products of FDA

药品名称	剂型	剂量/mg	溶出方法	溶出体积/mL	溶出介质	转速/(r·min ⁻¹)
对乙酰氨基酚/盐酸羟考酮	缓释片	325/7.5	桨法	900	0.1 mol/L HCl	100
安非他明	缓释混悬液	EQ 2.5 (以碱基计)/mL	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
安非他明	缓释口崩片	EQ 18.8	桨法	900	0.1 mol/L HCl	100
阿司匹林	缓释胶囊	162.5	桨法	900	0.01 mol/L HCl	100
布地奈德	缓释片	9	桨法	900	0.1 mol/L HCl	100
氢溴酸安非他酮	缓释片	522	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
盐酸安非他酮	缓释片	300	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
盐酸安非他酮	缓释片	200	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
盐酸安非他酮	缓释片	450	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
卡比多巴/左旋多巴	缓释胶囊	61.25/245	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
磷酸卡维地洛	缓释胶囊	40	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
氯苯那敏/可待因	缓释混悬液	2.8 mg, 14.7 mg/5 mL	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
可乐定	缓释片	0.26	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
盐酸可乐定	缓释片	0.1	桨法	500	0.01 mol/L HCl	50
盐酸环苯扎林	缓释胶囊	30	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
重酒石酸巯基乙胺	迟释胶囊	75	篮法	1 000	0.1 mol/L HCl	75
达伐吡啶	缓释片	10	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
丙二醇达格列净/盐酸二甲双胍	缓释片	10/1	篮法 (20 网孔)	1 000	pH 6.8 磷酸液	100
达萨布韦钠/翁比他韦帕利瑞韦/利托那韦	缓释片	200/8.33/50/33.33	往复筒法	250	0.1 mol/L HCl	25
去甲文拉法辛	缓释片	100, 50	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
富马酸去甲文拉法辛	缓释片	100, 50	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
琥珀酸去甲文拉法辛	缓释片	100, 50	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
右旋兰索拉唑	迟释口崩片	30	篮法	500	0.1 mol/L HCl	100
盐酸右哌甲酯	缓释片	40	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
盐酸多奈哌齐/盐酸金刚胺	缓释片	10/28	篮法	900	pH 1.2 缓冲液	100

续表 1

药品名称	剂型	剂量/mg	溶出方法	溶出体积/mL	溶出介质	转速/(r·min ⁻¹)
盐酸多奈哌齐/盐酸美金刚	缓释胶囊	10/28	篮法	900	pH 1.2 缓冲液	100
盐酸度洛西汀	迟释微丸胶囊	60	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
富马酸非索罗定	缓释片	8	桨法	900	0.1 mol/L HCl	75
加巴喷丁酯	缓释片	600	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
氢氯噻嗪/琥珀酸美托洛尔	缓释片	12.5/100	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
酒石酸氢可酮	缓释胶囊	10	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
酒石酸氢可酮	缓释片	20	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
左乙拉西坦	缓释片	750	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
盐酸左旋米那普仑	缓释胶囊	120	桨法	900	0.1 mol/L HCl	75
利拉利汀/盐酸二甲双胍	缓释片	5/1 000	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
盐酸美金刚	缓释胶囊	28	篮法	900	pH 1.2 缓冲液(不含酶模拟胃液)	100
美沙拉嗪	迟释胶囊	400	桨法	900	0.1 mol/L HCl	100
盐酸二甲双胍/沙格列汀	缓释片	1 000/5	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
盐酸二甲双胍/磷酸西格列汀	缓释片	1 000/100	桨法	900	0.1 mol/L HCl	75
盐酸哌甲酯	缓释胶囊	60	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
盐酸哌甲酯	缓释胶囊	60	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
盐酸哌甲酯	缓释片	54	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
琥珀酸美托洛尔	缓释片	50、200	桨法	500	0.1 mol/L HCl	50
硫酸吗啡	缓释胶囊	100、200、10	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
硫酸吗啡	缓释胶囊	120	篮法	1 000	0.1 mol/L HCl	100
硫酸吗啡	缓释片	100	篮法	900	0.1 mol/L HCl	50
硫酸吗啡	缓释片	100	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
硫酸吗啡/盐酸纳曲酮	缓释胶囊	60/2.4	桨法	500	0.1 mol/L HCl	50
盐酸纳曲酮/盐酸安非他酮	缓释片	8/90	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
奈韦拉平	缓释片	400	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
奥卡西平	缓释片	600	桨法	900	0.1 mol/L HCl	75
羟考酮	缓释胶囊	36	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
盐酸羟考酮	缓释片	40	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
盐酸羟吗啡酮	缓释片	40	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
盐酸羟吗啡酮	缓释片	40	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
帕潘立酮	缓释片	6	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
盐酸芬特明/托吡酯	缓释胶囊	15/92	篮法	750	脱气去离子水	100
泊沙康唑	迟释片	100	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
盐酸普拉克索	缓释片	0.375	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
富马酸喹硫平	缓释片	200	篮法	900	0.1 mol/L HCl	200
雷贝拉唑钠	迟释胶囊	10	桨法	900	0.1 mol/L HCl	75

续表 1

药品名称	剂型	剂量/mg	溶出方法	溶出体积/mL	溶出介质	转速/(r·min ⁻¹)
盐酸罗匹尼罗	缓释片	2	桨法	500	0.1 mol/L HCl	100
他克莫司	缓释胶囊	5	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
他克莫司	缓释片	4	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
盐酸他喷他多	缓释片	250	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
枸橼酸托法替尼	缓释片	11	桨法(日本投射器)	900	0.1 mol/L HCl	50
托吡酯	缓释胶囊	200	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
托吡酯	缓释胶囊	200	桨法	750	0.1 mol/L HCl	50
盐酸曲马多	缓释片	100	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
盐酸曲马多	缓释胶囊	200/300	篮法	900	0.1 mol/L HCl	75
盐酸曲唑酮	缓释片	150	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
曲前列环素二乙醇胺	缓释片	2.5	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
曲司氯铵	缓释胶囊	60	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50
盐酸文拉法辛	缓释胶囊	150	篮法	900	0.1 mol/L HCl	100
盐酸文拉法辛	缓释片	150	桨法	900	0.1 mol/L HCl	50

由上表可以看出,所有阿片类及其复方的调释制剂均要求进行剂量突释试验,还有包括琥珀酸美托洛尔缓释片在内的心血管系统用药及富马酸喹硫平缓释片、盐酸文拉法辛缓释片等精神疾病用药也要求进行剂量突释试验,以避免血液浓度短时间内升高而引发药物的安全性隐患。与水介质接触时,作为凝胶(性)骨架的亲水性聚合物从玻璃态过渡到水化橡胶态,快速形成强而稳定的凝胶层,可有效地控制乙醇对基质的侵蚀。通过酒精环境下的剂量突释试验,可考察处方中亲水性聚合物和药物的结合状态,是否能在溶解过程中形成均匀的凝胶层,从而达到缓慢(可)控释放的作用。故而以羟丙基甲基纤维素(hypromellose, HPMC)作为凝胶(性)骨架的缓释片,如阿司匹林缓释片^[19]和以卡波姆(Carbopol)作为凝胶(性)骨架的缓释片,如盐酸二甲双胍/沙格列汀缓释片、盐酸二甲双胍、磷酸西格列汀缓释片^[20]等也要求进行剂量突释试验。

3 减少乙醇引起的突释风险的方法

Jedinger 等^[21]综述了影响酒精诱导剂量突释的

理化因素,包括溶解度、润湿性、可膨胀性和硬度等。亲水聚合物作为辅料被广泛应用于具有控释性的亲水性基质系统中。该类辅料不溶于乙醇,与其一起食用时,不会受到影响(表2)。由于它们的亲水性质,聚合物在与水接触后开始膨胀,形成一层凝胶层。通过基质的侵蚀和药物水凝胶层的扩散来达到控制药物释放的目的。凝胶(性)骨架缓释片关键辅料如 HPMC 系列、羟丙纤维素系列、卡波姆系列、壳聚糖、渗透泵关键辅料聚氧乙烯醚等的使用以及缓控释包衣材料 HPMC 的使用,可有效降低酒精引起的药物突释现象^[22]。

良好的药物释放技术可以降低乙醇诱发的剂量突释,包括渗透泵制剂(渗透性药物传递装置)、骨架和包衣的控释系统(控释基质系统和控释包衣系统)等。Sathyan 等^[23]建立的口服渗透性药物传递装置(OROS)便是基于渗透作用的原理而建立的。OROS 系统包括具有渗透作用的双层芯片和周围有控制速率的半透膜。双层芯片由两层组成:一层是含有药物的拉层,另一层是包含亲水膨胀性辅料的

表 2 可用于制备抗乙醇引起剂量突释的聚合物及其性能

Table 2 Polymers for preparation of alcohol-resistant dosage forms and their properties

聚合物名称	相对分子质量/(kg·kmol ⁻¹)	溶解性
聚氧乙烯(polyethylene oxide)	(0.1~7) × 10 ⁶	溶于水,不溶于大多数醇(包括乙醇)
交联高直链淀粉(cross linked high amylose starch)	无相关数据	溶于水,不溶于乙醇
卡波姆(Carbomer)	(1.0~4.0) × 10 ⁶	不溶,在水和乙醇中膨胀

推层。吞服药片后,半透膜可使消化道中的液体进入芯片。推动层体积扩大推动药物通过膜上的输送孔从片剂中释放出来。渗透性药物传递装置使药物释放受环境因素(如胃肠蠕动、周围 pH 值变化或食物和酒精)的影响较小。

有人研究乙醇对以醋酸纤维素为基础的半渗透纤维素膜的影响,结果表明乙醇增加了以醋酸纤维素膜为半渗透膜的渗透性、弹性和膨胀性;虽然乙醇浓度上升到 60% 导致 OROS 系统的药物释放量略有增加,但是药物传递系统仍然保持控释性,并且没有发生剂量突释现象^[23]。渗透泵制剂的制备方法(渗透性药物传递装置的方法制备药物)有热熔挤压制粒、湿法制粒(湿粒化)、直接压片等工艺。其中热熔挤压系统(hot-melt extruded systems)是现在研究的热点,其采用热塑性聚合物,依靠螺杆在机筒中进行旋转摩擦,将机筒进行加热,然后通过联合作用将热量传输到物料中,热熔挤出机可以分为加料区、过渡区、计量区 3 个不同的阶段,这 3 个不同阶段螺纹的深度和间距是不同的,呈现出依次缩小的过程,使得物料受到压力而持续性的升高,全面的保证物料持续性的压力升高,满足物料的加料、混合、熔融、匀化、挤出,最终得到均一的产品。Roth 等^[24]开发的 Meltrex 技术,将难溶性药物维拉帕米嵌入羟丙甲纤维素和羟丙基纤维素中制成缓释片剂,使药物的物理性质改变的可能性降到最低。体外研究显示,在 8 h 以上 40% 乙醇的介质中,对药物的溶出情况没有影响。这表明,在体外环境中,热熔挤压制片是稳健的,该工艺可减低酒精引起的药品突释。

FMC BioPolymer 公司开发了一种由瓜尔胶(guar gum)与乙基纤维素混合而成的 Aquacoat ARC 包衣体系,用其生产的制剂可以抵抗酒精引起的剂量突释^[21]。这两个组分具有相反的溶解性质,在乙醇介质中,不能溶解的瓜尔胶可以作为乙醇可溶性乙基纤维素的保护层,从而形成完整的控释膜。茶碱控释微球的体外溶出试验表明,在乙醇浓度分别为 10%、20% 和 40% 的溶出介质中,未发生药物突释现象,该试验证明了 Aquacoat ARC 包衣体系的稳定性。

4 结语

乙醇会延长胃排空速率,诱导胃酸分泌,增加肠黏膜的通透性,影响胃肠运动和体液成分。美国、欧盟等药品监管机构均建议研发调释固体口服制剂

的申请人进行含乙醇介质的体外溶出研究,用以评价药物在体内酒精环境中出现药物突释的可能性。仿制药研发企业可以在工艺处方调整过程中通过改变制剂的理化性质、采用适当的辅料等策略来降低乙醇引起药物突释的风险。

值得注意的是,乙醇影响药物体内吸收行为和药物生物利用度的精确机制还没有得到充分的解释,这就使得在体外溶出研究中对药物的体内性能的预测很困难。因此,体外试验方法必须适应生理条件,才能在体内的相关性上进行合理的体外实验。迄今为止,尚未有监管机构将所有乙醇对口服调释制剂突释的相关要求汇总在同一份文件中。建议我国应建立乙醇对口服调释制剂突释影响的相关指导原则,以期对调释制剂仿制药研发、注册申报、一致性评价起到重要的指导作用。

参考文献

- [1] 刘树林,叶 华,翟永松,等.缓释/控释制剂的风险管理[J].中国医药导报,2014,11(30):120-124.
- [2] Walden M, Nicholls F A, Smith K J, et al. The effect of ethanol on the release of opioids from oral prolonged-release preparations[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33(10): 1101-1111.
- [3] Levitt M D, Li R, Demaster E G, et al. Use of measurements of ethanol absorption from stomach and intestine to assess human ethanol metabolism[J]. Am J Physiol, 1997, 273(1): 951-957.
- [4] Franke A, Teyssen S, Harder H, et al. Effect of ethanol and some ethanolic beverages on gastric emptying in humans[J]. Scand J Gastroenterol, 2004, 39(7): 638-644.
- [5] Fadda H M, Mohamed M A, Basit A W. Impairment of the in vitro drug release behaviour of oral modified release preparations in the presence of alcohol[J]. Int J Pharm, 2008, 360(1/2): 171-176.
- [6] FDA. Information for healthcare professionals: hydro-morphone hydrochloride extended-release capsules (marketed as Palladone) [EB/OL]. (2015-07-15)[2017-05-26]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm129288.htm>.
- [7] D'Souza S, Mayock S, Salt A. A review of in vivo and in vitro aspects of alcohol-induced dose dumping[J]. Aaps Open, 2017, 3(1): 5-10.
- [8] CFDA. 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 [EB/OL]. (2016-06-25)[2017-06-25]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/>

- CL1751/147583.html.
- [9] CFDA. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则 [EB/OL]. (2016-6-25)[2017-06-25]. <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1751/147583.html>.
- [10] EMA. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96Corr1) [EB/OL]. (2013-02-01)[2017-06-25]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_001274.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec5.
- [11] EMA. Quality of medicines questions and answers: Part 2, Subchapter: Specific types of product—Need for *in vitro* dissolution studies with alcohol for modified release oral products including opioid drug products [EB/OL]. (2015-08-06)[2017-06-25]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/quality_qa_part2.jsp.
- [12] EMA. Assessment report for authorized modified-release oral medicinal products of the WHO level III scale for the management of pain (intense sustained pain resistant to previous medications) (containing morphine, oxycodone, and hydromorphone) (EMA/355008/2011) [EB/OL]. (2011-04-01)[2017-06-25]. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000433.jsp.
- [13] FDA. Quality by Design for ANDAs: An Example for Modified Release Dosage Forms [EB/OL]. (2011-12-01)[2017-06-25]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/howdrugsaredevelopedandapproved/approvalapplications/abbreviatednewdrugapplicationandagenerics/ucm286595.pdf>.
- [14] FDA. Guidance for industry ANDA submissions — refuse-to-accept standards [EB/OL]. (2015-05-01)[2017-06-25]. <https://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/GenericDrugUserFees/ucm414635.htm>.
- [15] FDA. Bioequivalence recommendations for specific products [EB/OL]. (2011-06-10)[2017-05-26]. <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.htm>.
- [16] Malinowski H, Marroum P, Upoor VR, et al. Draft guidance for industry extended-release solid oral dosage forms. Development, evaluation and application of *in vitro-in vivo* correlations [J]. Adv Exp Med Biol, 1997, 423: 269-288.
- [17] FDA, CDER. Guidance for industry-dissolution testing of immediate release solid oral dosage forms [EB/OL]. (1997-08-01)[2017-05-26]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070237.pdf>.
- [18] FDA, CDER. Guidance for Industry — SUPAC-MR: Modified Release Solid /Oral Dosage Forms [EB/OL]. (1997-09-01)[2017-05-26]. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070640.pdf>.
- [19] Roberts M, Cespi M, Ford J L, et al. Influence of ethanol on aspirin release from hypromellose matrices [J]. Int J Pharm, 2007, 332(1/2): 31-37.
- [20] Palmer D, Levina M, Farrell T P, et al. The influence of hydro-alcoholic media on drug release from polyethylene oxide extended release matrix tablets [J]. Pharm Technol Eur, 2011, 35(7): 16-25.
- [21] Jedinger N, Khinast J, Roblegg E, et al. The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping—a review [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2014, 87(2): 217-226.
- [22] Varma M V S, Kaushal A M, Garg A, et al. Factors affecting mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems [J]. Am J Drug Deliv, 2004, 2(1): 43-57.
- [23] Sathyan G, Sivakumar K, Thippawong J. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled-release OROS formulation of hydromorphone in the presence of alcohol [J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1): 297-305.
- [24] Roth W, Setnik B, Zietsch M, et al. Ethanol effects on drug release from Verapamil Meltrex, an innovative melt extruded formulation [J]. Int J Pharm, 2009, 368(1/2): 72-75.