

## 口服固体制剂仿制药一致性评价体内相关性研究进展

刘 湾, 涂亮星, 杨世林\*, 金 一\*

江西中医药大学 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330004

**摘要:** 目前仿制药在我国医药市场占据很大规模, 口服固体制剂一致性评价得到的关注最多。其中药品的体内相关性一直是研究者关注的重点及难点, 如何通过控制再评价品种与参比制剂体外某些特性(如溶出、制剂学因素等)的相似, 达到两者体内生物等效, 对于缩短药品的一致性评价进度, 降低研究成本具有重大的意义。就目前口服固体制剂一致性评价体内相关性相关研究进展进行综述, 以期开展口服固体制剂一致性评价研究工作提供参考。

**关键词:** 口服固体制剂; 一致性评价; 溶出; 制剂学因素

中图分类号: R944.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)12-2565-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.12.039

## Research progress of *in vitro* and *in vivo* correlation evaluation method for generic oral solid preparations

LIU Wan, TU Liangxing, YANG Shilin, JIN Yi

National Engineering Research Center for Manufacturing Technology of Traditional Chinese Medicine Solid Preparations, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

**Abstract:** At present, generic drugs occupy a large scale in Chinese pharmaceutical market, and the consistency evaluation of oral solid preparations gained the most attention. The *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) study is the hot point and difficulty on researches about evaluation of oral preparations, it is benefit for decreasing the research progress and cost of drug consistency evaluation that how to control the similarity of some *vitro* characteristics (such as dissolution and formulation factors, etc.) of the re-evaluate preparation and the reference preparation to achieve the *vivo* bioequivalence of them. This article will review the current research progress on the IVIVC of oral solid drug consistency evaluation, in order to provide reference for the study on the consistency evaluation of oral solid preparations.

**Key words:** oral solid preparations; consistency evaluation; dissolution; formulation factors

中国是仿制药生产大国, 总体仿制药市场规模达到5 000亿元, 占总药品消费市场的约40%, 然而在现有的18.9万个药品批文中, 其中95%是仿制药批文, 制药企业绝大部分以仿制药为主<sup>[1]</sup>。自2016年国家药品监督管理局发布关于开展仿制药质量一致性评价工作的通知, 正式启动化学药品一致性评价工作以来, 中国仿制药一致性评价如火如荼地开展起来, 截至2020年9月11日, 通过一致性评价的药仿制药的受理号共有567个, 据不完全统计有超过上千个品规通过一致性评价<sup>[2]</sup>。在仿制药一致性评价工作众多的研究要点(如处方、工艺、体内

外相关)中, 体内相关性研究是药品一致性评价研究的重点与难点。良好的体内相关性(*in vitro-in vivo* correlation, IVIVC)可以使研究者通过控制再评价品种与参比制剂体外的某些特性(如溶出曲线、粒径、晶型)的相似, 达到再评价药品与参比制剂生物等效的目的。

当前一致性评价受理的仿制药品种以口服固体制剂和注射制剂为主体<sup>[2]</sup>。对于口服固体制剂而言, 其溶出行为往往被作为评价其与参比制剂的质量是否一致的主要指标, 但是在现实研究中, 研究者发现对于一些品种其存在有溶出程度低、溶出过

收稿日期: 2020-06-10

基金项目: 江西中医药大学“1050青年人才工程”项目(5142001012)

第一作者: 刘 湾, 女, 1991年, 硕士研究生, 研究方向为仿制药一致性评价及新辅料。Tel: (0791)87119638 E-mail: liuwan0904@126.com

\*通信作者: 杨世林, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为药用植物有效成分和新药开发。Tel: (0791)87119660 E-mail: slyang3636@126.com

金 一, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为生物技术药物新剂型和仿制药一致性评价。Tel: (0791)87119650

E-mail: jinyizju@hotmail.com

快、参比制剂批间溶出行为差异较大等情况,导致其很难用溶出行为作为其与参比制剂体内行为相似的体外指标。本文旨在对于那些不能以溶出相似因子作体内外相关性建立为指标的药物提供新的研究思路,比如通过研究参比制剂晶型或粒径,参比制剂所用辅料,建立计算机生物模拟系统等。建立药品的体内外相关性评价体系,有助于快速发现影响药品生物等效性的关键质量属性,有助于加快药物的研发进度和节约研究成本。

## 1 基于溶出相似因子( $f_2$ )的体内外相关性研究方法

口服固体制剂经口服后,其所含活性成分必须释放并在胃肠道中溶出后方能被胃肠道吸收,从而发挥其药效<sup>[3]</sup>。对大部分药物而言,体外的溶出行为与体内的药物吸收密切相关,所以目前控制再评价品种与参比制剂溶出行为相似是目前主流的研究方法。目前,世界主流医药市场所在国家先后建立了体外溶出指导原则,通过查阅各国药典和相关文献,对各国药典溶出研究中的溶出装置和溶出曲线的总结见表1<sup>[4-9]</sup>。

在溶出曲线相似性研究方法中,溶出相似因子( $f_2$ )是目前口服固体制剂体内外相关性的首选方法。目前人们常采用的传统的药典记载的溶出度评价方法为非模型依赖法中的相似因子( $f_2$ )法。一般情况下 $f_2 \geq 50$ ,可认为两条曲线具有相似性。以该方法判断再评价品种与参比制剂的溶出行为相似性,与后续的生物等效性具有良好的体内外相关性。基于相似因子( $f_2$ )的体内外相关性研究案例见表2,其中“#”标记的药物由于数据资源匮乏其相似因子 $f_2$ 与药动学参数数据来源于不同的相关文献报道,T为自制制剂,R为参比制剂。

## 2 其他体内外一致性研究方法

基于溶出相似因子的体内外相关性研究方法仅可适用于可以计算相似因子的产品,对于无法计算相似因子的品种,如溶出度过低(溶出终点只有不到10%)或溶出速率特快(15 min甚至5 min内溶

出度可达85%以上,该研究方法并不适用。此外根据药物的生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)可将药物分为以下4类<sup>[22-23]</sup>:I类药物,高溶解度,高渗透性,如对乙酰氨基酚、美托洛尔等;II类药物,低溶解度,高渗透性,如阿托伐他汀、伊曲康唑等;III类药物,高溶解度,低渗透性,如二甲双胍、阿替洛尔等;IV类药物,低溶解度,低渗透性,如紫杉醇、黏菌素等。药物呈现的吸收限制过程亦不同,对于BCS I类和II类来说,溶出是限制其吸收的因素,BCS III类品种药物渗透性影响其吸收,而BCS IV类品种,溶出和渗透性都将限定药物的吸收。对于吸收限制过程为溶出的品种而言,可以从溶出行为的角度入手进行体内外的一致性评价;但对于吸收限制过程为膜渗透性的产品而言,显然需要更多的其他体内外研究方法。

### 2.1 控制原料药的粒径

影响药物的溶出因素有很多,有些药物便可通过控制粒径的大小使溶出行为与原研制剂一致,以达到生物等效。Henwood等<sup>[24]</sup>研究利福平原料药的溶解度和溶出性能时,发现不同厂家间原料药之间的主要差异是非晶型含量,于是增加无定形量,随着无定形量加入反而显著降低了粉体在水中的溶解速率,同一厂家利福平的溶出批间差异也大,其可能与无定型药物占比有关,但无定型多,虽溶解度会增大,但并不一定会提高溶出速率,其可能与其它因素(如粒径)有关,或许可以通过控制粒径来控制药物的体外溶出。

王燕等<sup>[25]</sup>在研究替格瑞洛原料药粒径对其片剂体外溶出行为的影响,发现原料药经粉碎后可显著提高替格瑞洛片的体外溶出度且药粒径越小,所制片剂溶出行为越接近原研片,经研究数据和结果建议制备替格瑞洛片时原料药的粒径分布应控制在 $\leq 20 \mu\text{m}$ ,以获得与原研片生物等效的制剂。

### 2.2 模拟生物介质或模拟生物系统

目前药物溶出研究所用的溶出介质大多是药

表1 各国溶出行为研究的方法

Table 1 Methods for study of dissolution behavior in various countries

| 药典名称                   | 溶出装置              | 溶出曲线                                                           |
|------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| 中国药典2020年版(CHP 2020)   | 篮法、桨法、小杯法、桨碟法、转筒法 | 不少于3种pH值的溶出介质进行的溶出曲线(如选择pH值1.2、4.5和6.8的溶出介质)                   |
| 《美国药典》第40版(USP40-NF35) | 篮法、桨法、往复筒法、流池法    | 选取1条最能反映制剂内在质量的溶出曲线                                            |
| 《日本药典》第17版(JP 17)      | 篮法、桨法、流池法         | 4种介质(pH 1.2溶液、pH 4.0醋酸盐缓冲溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲溶液、水)进行仿制制剂与参比制剂的体外溶出测定 |
| 《欧洲药典》8.0版(EP 8.0)     | 篮法、桨法、往复筒法、流池法    | 至少应选择3种pH值的溶出介质进行溶出曲线考察                                        |

表2 基于相似因子( $f_2$ )的体内相关性研究案例  
Table 2 Case study of IVIVC based on similarity factor ( $f_2$ )

| 药物                          | 溶出介质                   | $f_2$ | 药动学参数                                       | 几何均值及比值   |           |       | 体内相关性 |
|-----------------------------|------------------------|-------|---------------------------------------------|-----------|-----------|-------|-------|
|                             |                        |       |                                             | T         | R         | T/R/% |       |
| 盐酸曲美他嗪缓释片 <sup>[10]</sup>   | 0.1 mol/L 盐酸溶液         | 69.4  | $t_{\max}/h$                                | 2.2       | 2.6       | 84.6  | 是     |
|                             | pH 4.5 磷酸盐缓冲溶液         | 74.9  | $C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$               | 628.17    | 688.00    | 91.3  |       |
|                             | pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液         | 56.6  | $AUC_{0-4}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$      | 4 581.547 | 4 552.031 | 100.6 |       |
|                             | 水                      | 61.3  |                                             |           |           |       |       |
| 瑞舒伐他汀钙片 <sup>[11]</sup>     | pH 6.6 枸橼酸缓冲液          | 99.4  | $AUC_{0-4}/(\mu g \cdot h \cdot mL^{-1})$   | 43.70     | 43.12     | 101.3 | 是     |
| 厄贝沙坦氢氯噻嗪片 <sup>[12]</sup>   | pH1.0 盐酸溶液             | 65.0  | $t_{\max}/h$                                | 1.768     | 1.857     | 95.2  | 是     |
|                             | pH4.5 磷酸盐缓冲溶液          | 95.0  | $C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$               | 4.17      | 3.86      | 108.0 |       |
|                             |                        |       | $AUC_{0-4}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$      | 26.23     | 24.69     | 106.2 |       |
| 氯沙坦钾片 <sup>[13]</sup>       | pH2.0 盐酸溶液+0.5%十二烷基硫酸钠 | 71.4  | $C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$               | —         | —         | 92.3  | 是     |
|                             | pH 4.5 醋酸盐缓冲溶液         | 78.2  | $AUC_{0-4}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$      | —         | —         | 101.0 |       |
|                             | pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液         | 82.6  | $AUC_{0-\infty}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$ | —         | —         | 100.8 |       |
|                             | 水                      | 81.9  |                                             |           |           |       |       |
| 硫酸氢氯吡格雷片 <sup>[14-15]</sup> | pH 2.0 盐酸溶液            | 56.0  | $C_{\max}/(pg \cdot mL^{-1})$               | 3 149.43  | 3 108.95  | 101.3 | 是     |
|                             | pH 4.5 磷酸盐缓冲溶液         | 80.0  | $AUC_{0-4}/(pg \cdot h \cdot mL^{-1})$      | 5 693.30  | 5 661.54  | 100.6 |       |
|                             | pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液         | 78.0  | $AUC_{0-\infty}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$ | 6 451.63  | 6 611.59  | 97.6  |       |
|                             | 水                      | 75.0  |                                             |           |           |       |       |
| #头孢呋辛酯片 <sup>[16-17]</sup>  | 0.05 mol/L 盐酸溶液        | 73.6  | $C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$               | 3 590.89  | 3 925.86  | 91.5  | 是     |
|                             | 0.1 mol/L 盐酸溶液         | 79.2  | $AUC_{0-4}/(ng \cdot h \cdot mL)$           | 11 111.41 | 12 556.51 | 88.5  |       |
|                             | pH 4.5 磷酸盐缓冲液          | 66.8  | $AUC_{0-\infty}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$ | 11 181.31 | 12 626.35 | 88.6  |       |
|                             | pH 6.8 磷酸盐缓冲液          | 62.3  |                                             |           |           |       |       |
|                             | 水                      | 57.7  |                                             |           |           |       |       |
| #厄贝沙坦片 <sup>[18-19]</sup>   | pH 4.5 醋酸盐缓冲溶液         | 65.0  | $C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$               | 19 227.64 | 20 490.74 | 93.8  | 是     |
|                             | pH 6.8 磷酸盐缓冲溶液         | 67.0  | $AUC_{0-4}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$      | 3 392.51  | 3 374.68  | 94.4  |       |
|                             | 水                      | 73.0  | $AUC_{0-\infty}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$ | 18 817.07 | 19 930.35 | 100.5 |       |
| #奈韦拉平片 <sup>[20-21]</sup>   | pH 2.0 磷酸盐缓冲液          | 67.5  | $C_{\max}/(ng \cdot mL^{-1})$               | 1 880.45  | 1 815.11  | 103.6 | 是     |
|                             | pH 4.5 醋酸盐缓冲液          | 60.9  | $AUC_{0-72}/(ng \cdot h \cdot mL^{-1})$     | 72 358.8  | 71 695.6  | 100.9 |       |
|                             | pH 6.8 磷酸盐缓冲液          | 72.1  |                                             |           |           |       |       |

典指导中的常规溶解介质,有些药物在这些常规介质中溶出速率很慢,难以通过计算 $f_2$ 值来判断溶出曲线的相似性。药物吸收是胃肠道中一个复杂的过程,受到胃肠道(GI)生理学相关的诸多因素的影响<sup>[22]</sup>,当药物溶出速率很慢时,可采用模拟生物介质或模拟生物系统来研究药物的溶出行为。

吴晓雯等<sup>[26]</sup>在盐酸西那卡塞片体外溶出行为研究中,在考察盐酸西那卡塞片在不同介质(pH值分别为1.2、2.0、4.5、6.8的溶出介质和水)中的体外溶出行为,发现IVIVC均较差。为了更真实地模拟药品在胃肠道中释放的情况,采用人工胃肠液[人工胃液(SGF)、饱腹人工肠液(FeSSIF)、空腹人工肠液(FaSSIF)]进行该制剂的体外溶出行为研究,结果发现在FeSSIF中,该制剂体外溶出行为与其体内药动学过程存在良好的相关性,故可采用体外溶出

试验预测该制剂的体内药物释放和吸收情况。

Tsume等<sup>[27]</sup>创建了一种新的体外溶出系统——微型胃肠模拟器(mGIS),用于预测弱碱性药物达沙替尼的体内溶出现象,达沙替尼的最大溶出度USP溶出装置II在pH 6.5人工肠液(SIF)中小于1%,而具有mGIS(pH 1.2 SGF/pH6.5 SIF)的装置几乎达到100%,当胃pH值升高时,达沙替尼与mGIS的溶出度降至低于10%,结合计算机模拟的实验结果表明,mGIS预测了由于胃pH升高导致的体内溶出,预计该mGIS法将显著推进体内药物溶出的预测。

### 2.3 计算机模拟技术

当药物溶出条件满足不了采用非模型依赖法中 $f_2$ 法比较溶出曲线相似性的要求时,可通过模型依赖法计算机模拟软件进行药物生物等效性研究。计算机模拟技术有可操作性强、成本低、试验周期



短的优点,可节省大量的动物和人体试验<sup>[28]</sup>。近年来计算机模拟技术发展迅速,生理药动学(physiologically based pharmacokinetics, PBPK)建模已成为最可靠的药代动力学建模工具之一,目前运用的模型有 GastroPlus<sup>TM</sup> 软件建立的先进房室吸收和转运模型(advanced compartmental absorption and transit model, ACAT), K-Sim<sup>®</sup> 软件建立的高级溶解、吸收和代谢模型(advanced dissolution, absorption and metabolism model, ADAM), STELLA<sup>®</sup> 软件建模等,计算机模拟软件操作性强、成本低、试验周期短的优点,可节省大量的动物和人体试验<sup>[29]</sup>。

潘瑞雪等<sup>[30]</sup>采用 Gastro Plus<sup>TM</sup> 软件对国产阿莫西林胶囊进行单次模拟实验和群体模拟实验,结果显示无论是以  $C_{max}$  还是 AUC 为指标,当阿莫西林胶囊的释放速率为  $t_{85\%}=45$  min 时,其均值的 90% 置信区间完全在参比均值的 80%~125% 内,可认为其与参比制剂具有生物等效性。

张凤妹等<sup>[31]</sup>用了《中国药典》中常用的 4 种溶出溶出介质(水、pH 1.2、pH 4.5 和 pH 6.8 的溶出介质)研究国内 3 家企业生产的阿那曲唑的溶出行为,通过 GastroPlus<sup>TM</sup> 软件将原研阿那曲唑片体外各 pH 值介质中的溶出曲线导入 IVIVC Plus 模块,创建相关性模型。发现 4 种溶出介质中的溶出曲线与软件模拟的体内行为非常相似,吻合度较高,说明国内 3 家阿那曲唑都有良好的体内外相关性。

## 2.4 模拟生物介质与计算机模拟技术联用

在进行药物的体外溶出行为研究时,当发现用 1 种固定方法或模型无效时,应该怎么将研究继续下去? 例如格列美脲,在低 pH 值(pH 1.2 缓冲液)溶解度极小,1.5 h 后溶出度仍小于 10%,在胃内的溶出几乎可以忽略不计,在高 pH 值(如 pH 7.4、7.8 溶出介质)条件下或加入大量表面活性剂的情况下,各制剂 15 min 内格列美脲的溶出度都能达到 85%,也很难区分制剂间的差异,且这些条件与体内生理条件完全不同,不具有预测药物体内行为的参考价值,也难得出体内外是否相关的结果<sup>[32-33]</sup>。

药物释放是一个复杂的过程,用一种固定的模型或方法往往很难对所有的溶出数据进行很好的拟合或比较,基于各种模型或方法的原理、特点的不同,常需要结合具体情况进行选用,才能更好地解决药物体内外相关性的问题<sup>[34]</sup>。有人在对格列美脲片的体外溶出行为研究时,将格列美脲放入水、不同 pH 值(pH 值分别为 1.2、5.0、6.0、6.8、7.4、7.8)的磷酸盐缓冲液、FaSSIF 和 FeSSIF 溶液介质中得出对

应的溶出曲线,采用软件 Gastro Plus<sup>TM</sup> 中的 ACAT 模型进行建模,发现生理性溶出介质 FaSSIF 中的体外溶出与体内吸收之间呈现出较高相关性<sup>[35]</sup>。

## 3 影响药物体内外相关性的因素

在开展仿制药一致性评价时,找出制剂中的关键质量属性(CQAs)对药品的质量、安全、有效性起关键作用。可以通过对原研药处方进行研究推断出一些关键质量属性。原料药的盐基形式晶型、粒径和辅料都很有可能直接影响药物的溶出和生物利用度,可以通过这些关键质量属性控制药物的溶出和提高药物生物利用度。

### 3.1 盐基形式

一种药物的活性成分(API)可以以多种盐基形式存在,不同的盐基形式可能使药物有着不同生物学性质,这些对药物产生显著的安全性和毒性影响。API 成盐的共轭阳/阴离子可能导致 API 的毒性,例如马来酸盐的马来酸阴离子,马来酸普拉多林表现出肾毒性,并能引起狗的肾小管病变<sup>[35]</sup>。同离子效应对 API 成盐的影响,像双氯芬酸的锌粉剂相比钠盐制剂能够更快的被吸收并发挥疗效<sup>[36]</sup>。

多晶型常被用作确定盐基的关键因素,在药物的制备过程中,原料药的晶型差异可能影响制剂的溶解度和溶出行为,进而影响药物的生物利用度。如 Deng 等<sup>[37]</sup>通过考察体外溶出情况来区分 3 种晶体形式的卡马西平(BCS II 类药物)研究中发现辛醇相中的不同晶型的卡马西平的溶解度不同,卡马西平的溶解度由大到小依次为:晶型 III > 晶型 I > 二水合物晶型。张锦琳等<sup>[38]</sup>在研究国产利福平胶囊与参比制剂体外溶出一致性时,发现所考察的几种国产利福平与参比制剂的溶出曲线均不相似,再进一步研究中发现国产利福平制剂使用的原料与国外原研制剂使用的原料来自于不同晶型。

### 3.2 粒径

原料药的粒径不仅能影响制剂的溶出行为,还能影响制剂的生物利用度。如 Jinno 等<sup>[39]</sup>探讨粒径对西洛他唑溶出度和口服吸收的影响时,发现西洛他唑的体外溶出度随粒径的减小而显著提高,并且西洛他唑口服后的生物利用度随颗粒的减小而增加。Manda 等<sup>[40]</sup>通过微粉化技术改善扎来普隆(BCS II 类药物)的溶解度以增强其生物利用度,利用微粉化技术将 API 粒径减到约原始尺寸的 1/6,在体外溶出研究中,微粉化后的扎来普隆的溶出度显著增大,可实现更好的口服给药,从而提高药物的生物利用度。

### 3.3 辅料

口服固体制剂是由主药和辅料组成的,辅料的规格和含量均对制剂的溶出和生物利用度有一定程度的影响。如羟丙基纤维素(HPC)一般分为高取代羟丙基纤维素(H-HPC)和低取代羟丙基纤维素(L-HPC),H-HPC一般用来作黏合剂,L-HPC常用于作崩解剂,但H-HPC与L-HPC都有崩解和黏合作用,H-HPC又可以分为多个等级,像Ashland制造的H-HPC中可以分为H、M、G、J、L、E等多个等级,不同等级的H-HPC在药物处方中作崩解剂和黏合剂的程度不同,所以使用H-HPC时不能单考虑其作黏合剂的黏度还得考虑到其对制剂的崩解作用程度。

唐琬等<sup>[41]</sup>在对蔡普生片溶出曲线相似性评价研究中发现8种仿制制剂溶出速率均较慢于参比制剂,分析各家制剂处方工艺,发现参比制剂选用了聚维酮增大API的溶出度,而仿制制剂处方中大多未见增溶辅料。辅料不仅影响药物的体外溶出,有些辅料还能影响药物在体内的渗透性。Rege等<sup>[42]</sup>研究常用辅料对低渗透药物Caco-2转运的影响时,发现十二烷基硫酸钠几乎增加了所有此次试验研究药物的渗透性。Shi等<sup>[43]</sup>探索不同规格的纤维素聚合物对无定形非洛地平的溶解度的影响,发现加入不同规格的纤维素聚合物使无定形非洛地平的溶解度不同,溶解度从大到小依次为HPMC E15>HPMC E5>HPMC K100-LV>L-HPC>MC,通过改变API的溶解度可用来提高药物的生物利用度。陈思雨等<sup>[44]</sup>提出使用环糊精不但能影响硝苯地平的晶型,还会影响其代谢的强弱,这是由于硝苯地平主要是通过CYP3A4酶代谢,而环糊精可抑制CYP3A4酶的活性。

### 4 结语

对于大部分一致性再评价品种而言,采用溶出相似因子为体外评价指标,保持再评价品种与参比制剂的溶出行为相似,即可获得与参比制剂体内等效的再评价品种。但对于口服固体制剂中其他部分品种(如难溶性药物、多晶型药物等)而言,可能会存在溶出程度低、溶出过快、参比制剂批间溶出行为差异较大等情况,导致很难用溶出行为作为其与参比制剂体内行为相似的体外指标,其溶出行为就更不可作为评价其与参比制剂的质量是否一致的主要指标,需要使用其他体外评价指标,才能建立起良好的体内相关性。本文通过综述各国药典对口服固体制剂体外溶出的指导原则和目前人们常采用的传统的药典记载的溶出度评价方法为

非模型依赖法中的 $f_2$ 法评估药物体内相关性案例以及一些口服固体制剂其他体内一致性研究方法,如通过研究参比制剂晶型、模拟生物介质或生物系统及建立计算机模拟系统等,还总结了影响药物体内相关性的因素有API的盐基形式、粒径及辅料等。

体内生物等效性试验具有耗时长、费用高、试验失败风险较高等特点,仿制药的一致性评价侧重于待评价品种与参比制剂的体内一致性,建立恰当的体内相关性,寻找可靠的体外评价指标有助于降低评价品种生物等效性试验的失败率及减少研发时间和成本,除溶出行为外,其他很多体外指标,如原料药的粒径、晶型及辅料等,也与制剂的体内行为息息相关。因此,开展一致性评价工作时,应该首先充分分析并评估待评价品种的关键质量属性,找寻合适的体外指标用于评价待评价品种与参比制剂的质量一致性,是开展一致性评价工作的基础。一致性评价是国家全面提升药品质量、改革药品审评办法的先行战略性举措,使再评价品种与参比制剂达到体内生物等效是口服固体制剂仿制药一致性评价工作的终极目标。本文所提供的可用于建立良好的体内相关性的体外评价指标,将为一致性评价品种的再评价提供更多的可供选择的开发思路,加速一致性评价工作的推进速度,助力国家药品质量的全面提升及为公众提供更为优质的国产药品,推动我国制药工业的健康发展。

### 参考文献

- [1] 中国产业信息网. 2018年中国仿制药行业现状及行业发展趋势分析 [EB/OL]. (2018-08-10)[2020-09-13]. <http://www.chyxx.com/industry/201808/665907.html>.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 通过一致性评价信息 [EB/OL]. (2020-09-11)[2020-09-13]. [http://www.cde.org.cn/news.do?method=news\\_index\\_yzxpj](http://www.cde.org.cn/news.do?method=news_index_yzxpj).
- [3] 赵悦清, 柳文洁, 程泽能. 口服固体制剂的体外溶出试验及体内相关性研究进展 [J]. 中国药房, 2018, 29(12): 1718-1723.
- [4] 中国药典 [S]. 四部. 2020.
- [5] 国家药品监督管理局. 普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则 [EB/OL]. (2013-12-31)[2020-09-13]. [www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300138.html](http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/300138.html).
- [6] 美国药典 [S]. 第40版. 2017.
- [7] 日本药典 [S]. 第17版. 2017.
- [8] 欧洲药典 [S]. 8.0版. 2013.
- [9] 胡昌勤, 潘瑞雪. 溶出度试验评价/预测固体口服制剂生物等效性的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(1): 44-51.
- [10] Wang L, Feng R, Gao J, et al. Generic sustained release tablets of trimetazidine hydrochloride: Preparation and in

- vitro - in vivo correlation studies [J]. Asian J Pharm Sci, 2016, 11(3): 417-426.
- [11] 冯 中, 寻明金, 张贵民, 等. 瑞舒伐他汀钙片的研制及其体外内评价 [J]. 中国医药工业志, 2019(7): 780-785.
- [12] 胡功允, 彭俊清, 余 慧. 厄贝沙坦氢氯噻嗪片体外溶出与人体吸收相关性初步研究 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(7): 659-660, 684.
- [13] 史立川. 普通口服固体制剂氯沙坦钾片质量与疗效一致性评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [14] 丁 盛, 陈 文, 赵海涛, 等. 采用不同介质中的溶出曲线评价硫酸氢氯吡格雷片的内在质量 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(S1): 1341-1342.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 通过一致性评价信息硫酸氢氯吡格雷片 [EB/OL]. (2019-11-29)[2020-09-13]. [http://www.cde.org.cn/news.do?method=news\\_index\\_yzxpj](http://www.cde.org.cn/news.do?method=news_index_yzxpj).
- [16] 赵 昕, 王 平, 马 滔.  $f_2$ 因子法评价头孢呋辛酯片溶出曲线相似性 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(16): 2214-2215.
- [17] 国家药品监督管理局药品审评中心. 通过一致性评价信息头孢呋辛酯片 [EB/OL]. (2018-07-17)[2020-09-13]. [http://www.cde.org.cn/news.do?method=news\\_index\\_yzxpj](http://www.cde.org.cn/news.do?method=news_index_yzxpj).
- [18] 李锦清, 罗旦朝, 李 宁, 等. 厄贝沙坦片的制备工艺与溶出度一致性研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(5): 600-606.
- [19] 国家药品监督管理局药品审评中心. 通过一致性评价信息厄贝沙坦片 [EB/OL]. (2017-12-29)[2020-09-13]. [http://www.cde.org.cn/news.do?method=news\\_index\\_yzxpj](http://www.cde.org.cn/news.do?method=news_index_yzxpj).
- [20] 余 静. 奈韦拉平片的制备及溶出度评价 [J]. 中南药学, 2016, 14(12): 1331-1335.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 通过一致性评价信息奈韦拉平片 [EB/OL]. (2017-12-29)[2020-09-13]. [http://www.cde.org.cn/news.do?method=news\\_index\\_yzxpj](http://www.cde.org.cn/news.do?method=news_index_yzxpj).
- [22] Abuhelwa A Y, Williams D B, Upton R N, et al. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2017, 112: 234-248.
- [23] Okorie O, Azubuike C P, Ilomuanya M, et al. Comparative *in vitro* and *in vivo* bioequivalence analysis of some brands of film coated atorvastatin (a BCS class II compound) tablets marketed in Nigeria [J]. J Rep Pharm Sci, 2016, 5(2): 112-121.
- [24] Henwood S Q, De Villiers M M, Liebenberg W, et al. Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials [J]. Drug Develop Ind Pharm, 2000, 26(4): 403-408.
- [25] 王 燕, 牟 聪, 刘金凤, 等. 替格瑞洛原料药粒径对其片剂体外溶出行为的影响 [J]. 中国药房, 2017, 28(1): 119-121.
- [26] 吴晓雯, 庞 婕, 孙增先. 盐酸西那卡塞片的体内相关性研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(12): 1673-1677.
- [27] Tsume Y, Takeuchi S, Matsui K, et al. In vitro dissolution methodology, mini- Gastrointestinal Simulator (mGIS), predicts better *in vivo* dissolution of a weak base drug, dasatinib [J]. Eur J Pharm Sci, 2015, 76: 203-212.
- [28] 孙晓迪, 张 伟, 胡 爽, 等. 国产硝苯地平缓释片的体外溶出度和虚拟生物等效性研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(5): 791-794.
- [29] Kaur N, Narang A, Bansal A K. Use of biorelevant dissolution and PBPK modeling to predict oral drug absorption [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018, 129: 222-246.
- [30] 潘瑞雪, 高 源, 陈万里, 等. 溶出度实验结合计算机模拟技术评价国产阿莫西林胶囊的生物等效性 [J]. 药理学学报, 2014, 49(8): 1155-1161.
- [31] 张凤妹, 王 建, 李佳妮. 国内外阿那曲唑片溶出曲线相似性评价及采用 GastroPlus<sup>TM</sup>建立体内相关性模型的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(9): 1272-1276.
- [32] 贺锐锐. 浅析溶出曲线与人体生物等效性之间的关系 [J]. 中国食品药品监管, 2019(4): 24-27.
- [33] 付 晖, 朱莉娜, 洪承杰, 等. 格列美脲片的体外溶出行为研究 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(8): 646-653.
- [34] 杜 超, 王 阳, 杨 彬, 等. 六种释放曲线相似性评价方法在非洛地平缓释片中的应用比较 [J]. 中国药理学杂志: 网络版, 2013, 11(4): 78-83.
- [35] 贺锐锐, 杨进波. 浅谈同一API不同成盐药物一致性评价中可能存在的问题 [J]. 中国食品药品监管, 2019(1): 50-55.
- [36] 方 松, 廖祥茹. 不同盐基对药物临床效果和安全性影响分析 [J]. 中国药师, 2014, 17(12): 2131-2133.
- [37] Deng J, Staufenbiel S, Bodmeier R. Evaluation of a biphasic *in vitro* dissolution test for estimating the bioavailability of carbamazepine polymorphic forms [J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 105: 64-70.
- [38] 张锦琳, 袁耀佐, 张 娅, 等. 评价国产利福平胶囊与参比制剂体外溶出一致性研究 [J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(5): 603-609.
- [39] Jinno J, Kamada N, Miyake M, et al. Effect of particle size reduction on dissolution and oral absorption of a poorly water-soluble drug, cilostazol, in beagle dogs [J]. J Control Rel, 2006, 111(1/2): 56-64.
- [40] Manda P, Popescu C, Juluri A, et al. Micronized zaleplon delivery via orodispersible film and orodispersible tablets [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2018, 19(3): 1358-1366.
- [41] 唐 婉, 尹 菁, 张 圆, 等. 替普生片溶出曲线相似性评价及体内相关性研究 [J]. 医药导报, 2019, 38(7): 899-905.
- [42] Rege B D, Yu L X, Hussain A S, et al. Effect of common excipients on Caco-2 transport of low-permeability drugs [J]. J Pharm Sci, 2010, 90(11): 1776-1786.
- [43] Shi N Q, Jin Y, Zhang Y, et al. The influence of cellulosic polymer's variables on dissolution/solubility of amorphous felodipine and crystallization inhibition from a supersaturated state [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019, 20(1): 12.
- [44] 陈思雨, 陈露露, 王欣桐, 等. 药用辅料对CYP3A活性的影响及其对仿制药质量和疗效一致性评价的指导作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(4): 460-466.