

一致性评价中部分品种BCS分类不明确问题的解决方案

张 宁¹, 尹莉芳²

1. 国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

2. 中国药科大学 药学院, 江苏 南京 210009

摘要: 基于生物药剂学分类系统(BCS)的生物等效性豁免旨在减少对体内生物等效性研究的需求, 即可以提供一种体内生物等效性的替代方法。基于BCS分类的生物等效性豁免需提供药物的溶解性、渗透性和体外溶出数据。主要论述药物溶解性、渗透性和体外溶出度测定的方法, 希望建立药物相关特性的标准化、规范化测定流程, 以保证企业在申报生物等效性豁免时, 所提供的数据是准确、可靠的。

关键词: 生物等效性豁免; 溶解性; 渗透性; 溶出度

中图分类号: R945 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)06-1197-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.06.009

Solutions to problems of unclear BCS classification for some preparations in consistency evaluation

ZHANG Ning¹, YIN Lifang²

1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

2. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: The BCS (Biopharmaceutics Classification System)-based biowaiver approach is meant to reduce *in vivo* bioequivalence studies. It may represent a surrogate for *in vivo* bioequivalence. When combined with the dissolution of the drug product, the BCS takes into account three major factors that govern the rate and extent of drug absorption from IR solid oral dosage forms: dissolution, solubility, and intestinal permeability. In this article, the test methods of solubility, intestinal permeability and dissolution of the drugs applied for biowaiver are recommended to establish a series of standard methods for ensuring the accuracy and reliability of data.

Key words: biowaiver; solubility; permeability; dissolution

基于生物药剂学分类系统(BCS)的生物豁免旨在减少对体内生物等效性研究的需求,可以减少不必要的生物等效性研究,加速高质量药品的研发。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)、美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)等药品监管机构分别出台了基于BCS的生物等效性豁免指导原则,中国国家药品监督管理局(NPMA)2016年5月发布了《人体生物等效性试验豁免指导原则》,适用于仿制药质量和疗效一致性评价中普通口服常释制剂申请

生物等效性豁免。

根据要求,药物申报企业在申请生物等效性豁免时,需首先提供相应资料或数据证明所申报的药物属于BCS I或III类,即提供药物的溶解性和渗透性数据,此外还应提供药物快速溶出的数据支持^[1]。

按照《化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求》中所提及的BCS的文献数据查询来源,可以查询WHO发布的BCS数据库(2005年),NICHD和FDA研究归纳的BCS数据库(2011年),tsrlinc网站的BCS等^[2]。但是,在我国仿制药一致性评价研究中,存在着药物BCS分类不

收稿日期: 2021-04-20

基金项目:“重大新药创制”国家科技重大专项(2017ZX09101001);基于BCS分类及体内外相关性的生物豁免研究(2017ZX091001-004)

第一作者:张 宁(1977—),女,主任药师,主要从事药品注册申请技术审评工作。Tel:(010)68585566

明,或BCS分类文献报道不一致的情况,一方面是由于针对仅在我国上市的药物BCS研究数据缺乏,如黄连素片、复方甘草片、奋乃静片等品种在上述数据库中均无法查到,另一方面是由于不同来源的BCS分类数据所参考的药物规格、剂型及判断标准等不统一造成的^[3],如盐酸环丙沙星片,在tsrlinc网站上查询为III类,但是在WHO发布的BCS分类表中为I/III类,阿莫西林胶囊/颗粒按照WHO发布的BCS分类表为I类,tsrlinc网站上查询为IV类。

因此,对于无确定BCS分类数据的药物,企业在申请生物利用度豁免时,需根据《人体生物等效性试验豁免技术指导原则》提供测定的溶解性和渗透性数据。尽管相关指导原则中对于实验进行了相关规范,但是对于具体的实验溶液的配制、pH值是否调节的细节问题等未做明确规定,本文旨在建立统一的药物溶解性、渗透性实验方法,增加数据的可靠性和统一性。

1 药物溶解性评价方法

根据BCS对溶解性的分类,即制剂的最大剂量所对应的药物是否能在体积不大于250 mL、pH值在1.0~6.8的水溶性介质中完全溶解,能完全溶解即为高溶解性药物,反之则为低溶解性药物^[4]。因此,药物的溶解性跟最大使用剂量和溶解度有关,建立测定药物溶解度的方法有助于合理地评价药物溶解性。

测定药物在(37±1)°C温度下,pH值在1.0~6.8水溶性介质中的平衡溶解度,并绘制原料药pH-溶解性曲线。该曲线上的pH值选择应该有充足的点,如pH 1.0,4.0或4.5,6.8的介质。此外,如果药物的解离常数(pK_a)在pH 1.0~6.8,还应评估药物在pK_a、pK_a+1、pK_a-1的pH介质中的溶解度^[5-8]。

测定溶解度时每个pH值条件至少要平行测定3次,必要时还需多次重复测定。不同pH值的水性介质的配法可以参考《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》附录中不同pH值溶出介质的制备方法,如果特定的缓冲溶液会对药物的理化性质产生影响,也可以使用其他介质。

在原料药加入到介质后和溶解度实验结束时,应测定溶液的pH值,已确定溶解度的测定是在指定pH值条件下进行,必要时进行pH调节^[5-7]。

药物在不同pH介质中的溶解度测定方法应该是经过验证的,如药物在介质中不稳定,此方法应能区分药物和降解产物。如原料药的降解是缓冲液成分或者pH值引起的,则需提交胃肠道稳定性

研究部分的稳定性数据。如药物在溶解度测定过程中不稳定(降解>10%),则所测得的溶解度数据不能用于生物等效性豁免。

根据测得的在pH 1.0~6.8范围内水性介质中药物溶解的最高剂量,即最低溶解度来确定药物的溶解性分类。若药物的最高剂量在pH值1.0~6.8,均能够完全溶解在不大于250 mL的水溶性介质中,即可认为该药物是高溶解性的。

除了传统的摇瓶法,也可以使用酸碱滴定法及其他方法测定药物溶解度,但应证明所用方法的合理性,并且有方法学数据的支持。

在提供溶解性数据的同时,还应提供药物的基本信息:原料药的化学结构、相对分子质量、性质(酸、碱、两性或中性)和pK_a;以及分析方法和缓冲溶液组成的测定方法的描述;溶解性结果应提供药物在不同pH溶液中的平衡溶解度以及溶解最大规格需要的介质体积^[1]。

2 药物的渗透性分类评价

BCS I和III类药物均为高溶解性药物,但是渗透性不同,看似只要进行溶解性和溶出度研究就可以进行生物等效性豁免申请,与渗透性高低关系不大,但是根据《人体生物等效性试验豁免指导原则》,BCS I和III类药物在申请生物等效性豁免时,所提交的资料是不同,如:BCS III类药物要求仿制制剂必须与参比制剂含有相同的辅料组成,各组成用量相似,而BCS I类药物无此要求。因此对于药物的渗透性研究依然很有必要^[9]。

药物渗透性评价应该是基于人体药动学研究的吸收程度,如绝对生物利用度(absolute bioavailability)或质量平衡(mass balance)。一般认为,当绝对生物利用度不小于85%;或不小于85%的药物以原型药物或以原型药物及代谢物(吸收后产生的代谢物)总和的形式从尿液中排出,即可认为药物为高渗透性药物^[4]。由于部分药物可能在胃肠道中未被吸收,因此粪便中的原型药物一般不能归属于被吸收范围内^[1,5]。

药物渗透性数据允许使用原研说明书、审评报告等资料中的人体药动学数据证明药物渗透性。一般来说,药物的绝对生物利用度及尿液中原型药物排泄率比较容易从说明书及审评文件中获得。

在采用绝对生物利用度或质量平衡进行渗透性研究时,应注意以下问题:根据研究的可变性,评估受试者例数,保证吸收度数据的可靠性;关注药物在胃肠道中的稳定性,可以研究药物在人体内取

出的胃液和肠液中的稳定性,也可以考察药物在合适的动物模型胃肠液或者模拟液体中的稳定性。

除绝对生物利用度或质量平衡等人体吸收数据外,可以采用肠道灌注法、离体肠道灌注法或者合适的单层上皮细胞的渗透性测定等方法进行渗透性测定。但是,当上述单一的渗透性检测不足以充分说明药物的渗透性时,建议采用两种不同的分析方法。当两种不同实验类型的研究数据对于药物渗透性分类有矛盾时,应用人体数据进行准确判断。

需要注意的是,被动转运药物的渗透性研究可以使用动物或人类单层培养上皮细胞模型进行。若药物是膜转运蛋白(如p-糖蛋白)底物,容易造成渗透性分级错误。这是因为动物、离体人或动物肠道、单层人工培养上皮细胞模型中和药物外排相关的转运蛋白可能缺失,或者其表达程度和人体相比较低。判断药物是否为被动转运的依据:药物在人体内呈线性药动,剂量和浓度-时间曲线下面积表现出线性关系;采用动物模型进行体内或原位渗透性测定时,测定值与灌注液的初始药物浓度无关;使用已被证明能表达已知转运蛋白的细胞模型进行渗透性测定时,测得的渗透性数值与转运方向无关。可以采用地高辛、长春碱、罗丹明123等选定的模型药物或浓度不饱和和外排系统的化学品,表征出已知转运蛋白的表达,证明药物在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^[5-8]。

此外,在选择肠道灌注法、离体肠道灌注法或者合适的单层上皮细胞模型进行渗透性测定时,应当有明确的表征指标对模型的可用性进行判断,同时有充分的数据证明测得的渗透性数值和药物在人体内吸收的程度的顺序关系。如采用经验证的Caco-2细胞模型进行渗透性评价时,一般通过比较实验前后跨膜电阻(TEER)的测量值和/或其他合适的指标,确认细胞单层完整性(即是否形成紧密连接)。在进行实验时,应使用零、低(<50%,如法莫替丁、依那普利等)、中(50%~84%,如二甲双胍、雷尼替丁等)和高(≥85%,如茶碱、美托洛尔等)渗透性模型药物,通过建立实验渗透率与人体药物吸收程度之间的排序相关性,证明Caco-2细胞测定方法的适用性^[1,5-7]。

在提供渗透性数据时,还应提供测定方法的描述,包括分析方法和缓冲溶液的组成;人体药动学研究(PK),包括设计方案和PK数据对应的方法;对于直接渗透性研究方法,需要说明所用方法的适用

性,包括研究方案的描述,受试者、动物和上皮细胞系的选择标准,供体液里的药物浓度,分析方法描述,计算吸收程度或渗透性的方法等信息;对于采用动物模型或单层细胞模型测得的数据,还应提供选择的模型药物的清单,说明研究方法适用性的人体内的吸收度数据,每个模型药物的渗透率值,每个模型药物的渗透性分类等。

3 结语

多个药品监管机构出台了基于BCS的生物等效性豁免指导原则,BCS I和III类口服制剂,在满足快速释放,且在符合其他要求(如不含有影响药物吸收的辅料等)的前提下,可以进行生物等效性豁免,这将大大降低企业在一致性评价和仿制药研制中的资金和时间投入。在申请生物等效性豁免时,需提交药物的BCS分类依据,包括溶解性和渗透性,尽管指导原则中允许引用原研说明书及审评文件中的数据,但是部分品种,由于仅在我国上市等原因,无法获取可靠的分类数据,因此需企业完成相关研究。本文希望对在药物溶解性、渗透性评价中的方法进行合理规范,为企业进行相关研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 人体生物等效性试验豁免指导原则 [S]. 2016. National Medical Products Administration (NMPA). Guidelines for exemptions from human bioequivalence tests [S]. 2016.
- [2] 国家药品监督管理局. 化学药品仿制药口服固体制剂质量和疗效一致性评价申报资料要求 [S]. 2016. National Medical Products Administration (NMPA). Application requirements for quality and efficacy consistency evaluation of generic oral solid preparations of chemical drugs [S]. 2016.
- [3] 张逸凡, 钟大放. 欧美国家口服固体制剂生物等效性试验指导原则的要点和启示 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(13): 1501-1505. Zhang Y F, Zhong D F. Main points and inspirations of guidance for bioequivalence studies of oral solid products in European and American countries [J]. Chin New Drugs J, 2014, 23(13): 1501-1505.
- [4] Amidon G L, Lennernäs H, Shah V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. Pharm Res, 1995, 12(3):

- 413-420.
- [5] U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System [S]. 2015.
- [6] Organization U W H. Proposal to waive *in vivo* bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. Annex 8 of [J]. Tech Rep Ser, 2006(937): 391-437.
- [7] European Medicines Agency. Guideline On The Investigation Of Bioequivalence [S]. 2010.
- [8] ICH. ICH harmonised guideline. M9: Biopharmaceutics classification system — based biowaivers. Questions and Answers [S]. 2019.
- [9] 高 杨, 耿立冬. FDA, WHO 和 EMA 关于基于生物药剂学分类系统的生物等效性豁免指导原则的比较 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(24): 2861-2869.
- Gao Y, Geng L D. Comparison and discussion of FDA, WHO and EMA guidelines on BCS-based biowaiver [J]. Chin J New Drugs, 2012, 21(24): 2861-2869.

[责任编辑 兰新新]