

溶曲与BE | 挑战谢沐风老师的四条溶出曲线的观点

药物分析之家 今天

本文转自丁香园，仅供交流学习，如有侵权，请联系小编进行删除，谢谢！

楼主八角枫

谢老师：你好！

最近看到了您的一些新作，包括您和陈海舰博士之间的你来我往，我又重读了一遍你制作的关于溶出方面的那个非常著名的PPT，有些想法想和你交流交流。

坦率的说，四种溶出介质全部相似，BE的成功率比较大，这个观点我基本上是不认同的，但我不否认日本药政部门所倡导的四条溶出曲线的评价方法有一定的积极的意义。

1、日本药政部门倡导的四条曲线相似，按照PPT中所说的不同人群胃内PH值不一致的逻辑，应当指的是**同一个品种的在四个溶出介质中的四条曲线一致，而不是参比制剂和仿制药之间的在四个溶出介质中的溶出曲线分别一致。**

其实，从您制作的PPT中可以清晰的看到，由于不同人群的胃内的PH值不一致，对于一些PH依赖型的药物，溶解速率会不一致，这样会导致药物在不同人群中的暴露量的差别。

解决这个问题的办法就是让药物在不同PH介质中的溶出行为一致，日本人确实做到了，从我过去的研发经验上来看，日本原研的产品，确实都是这样的，有很几个真实的案例（不方便点名，都是最近几年的仿制热点，你肯定能猜出来），这几个药物在不同溶出介质中的差异比较小，比如说您曾举过的一个例子，日本住友的氨氯地平，这个品种在体外的四个介质的溶出曲线是完全一致的，但是，美国辉瑞的水和6.8的介质与酸介质的差异是比较大的。（日本住友和辉瑞的产品在至少两个介质中F2小于50，人家BE照样过，您说这是过度区分，但是没做BE之前，俺们怎么知道那条曲线时过度区分呀？还不是必须老老实实的对）

既然日本已经拿出一个比较好的解决不同人群的药物溶出差别的问题，为什么没有被欧美等发达国家所采纳呢？我仔细考虑了一下，原因其实很简单，**因为完全没必要**，首先药物的溶解速率仅仅是药代动力学方法的一个影响因素而已，对于老年人等特定人群而言，各种代谢酶系和转运体之类七七八八的这些东西的差异对药代动力学的影响远大于胃酸PH的影响；其次，欧美发达国家的新药在不同人群都做了相应的药代动力学研究，比如说老年人、肝损伤人群、肾损伤人群、吃质子泵抑制剂的人群、不同种族等等一系列的药代动力学试验，通过这些试验结果和临床人群的药代动力学结果的比对，能够科学的指导这些特定人群的正确的用药剂量和用药方法。看看人家的说明书就知道人家原研做了多少不同人群的桥接试验了，幸运的是，大多数情形下不需要调整剂量。

欧美等国家开发的新药实际上**通过系统的对不同人群的药代动力学研究实现了对特定人群的特定的给药方式**，因此，无要求四条溶出曲线均一致，我想这种做法更加的科学，更加具有针对性。日本所提倡的四条溶出曲线一致，其实从根本上来说是解决不了不同人群用药剂量差异的这个问题的（代谢酶的差异就不用考虑了吗？），这只是一个过渡性的方案而已。

2、溶出曲线不一致，体内BE却一致，这个问题，你的观点主要是二个，一个是参比制剂的批次不足，另一个是溶出曲线过度区分，我的观点完全和你相反。

据我所知，欧美仿制药企业在开发仿制药的时候都是**重点放在原研某一个特定批次的对比上**，而不是搞很多的批次，欧美的BE是备案制（谢天谢地！CDE终于学对了），欧美仿制药企业开发一个制剂产品BE前的研发的周期通常是6-8个月，基本上不用担心效期的事情，一般情形下，仿制药企业都是对一个批次进行穷追猛打，从反向研究到BE试验，基本上都会用这个批次，当然偶尔也会有BE用的样品的批次和反向研究的批次不一致的情形，这种情形下，欧美仿制药企业常见的套路是这样的，在BE试验前会买多个原研批次来进行比对，**找和自己样品最接近的批次**作为BE试验的参比制剂。

当然多个批次的研究也是必要的，目的是研究原研药产品的波动性，以免点背，在研发之初恰好买到一个比较奇葩的批次，万一以后买到的批次都和这个批次对不上就悲剧了。

3、对于“原研无罪论”和过度区分的论点，我完全是不认同的。

“原研无罪论”是研发人员经常遇到的问题，即原研药在不同批次上的溶出差异比较大，自己对自己F2都对不上。“原研无罪论”认为这种差异没有临床意义。

对于**具有体内外相关性的产品**，如果原研药在具有体内外相关性的介质上的溶出行为不一致，那么体内的行为肯定不一致，也就是说，根本不存在什么“原研无罪论”。

即使是原研药，也应当**必须保证在具有体内外相关性的介质中的溶出曲线的一致性**，这就是为什么美国FDA为什么要规定一个特定的溶出介质，并且要求**无论是否是原研企业**，在进行变更的时候，都必须要比对这条溶出曲线的相似性，在美国FDA的关于变更的SUPAC的指南中，对于大多数的变更仅仅要求进行这条溶出曲线的比对，对于少数的变更则是要求进行BE实验，而非是溶出曲线的对比，我想，美国FDA的指南，那可不是为了骗我们这些中国人的，虽然我们比较擅长山寨，但是FDA首先那是必须要对美国人民的用药安全负责，不会是什么“烟雾弹”吧。也就是说FDA根本不存在所谓的“原研无罪论”。

关于过度区分的说法，我的观点是**根本就不存在什么过度区分，而是完全不必要，对于根本就不存在有体内外相关性的溶出曲线，去对比溶出曲线有什么合理性和必要性呢？**举一个简单的例子，国内最新出的溶出指南中规定除了酸性介质外的其他介质，溶出的截止时间是6个小时，但是大多数情形下，药物在体内的Tmax都不会超过3个小时，这些品种，我们死乞白赖的用6个小时的溶出曲线来进行对比，有什么合理性呢？有什么必要性呢？这种做法，我相信只会提高BE的失败几率，原因很简单，这些品种溶出的早期的行为更加重要，如果用更长的时间来比，反而可能会提高F2。给出了一个和原研相似的误判。另外，如果用6个小时的溶出曲线和Tmax只有3个小时的产品做体内外相关性的研究，真是让人笑掉大牙。

综上所述，我的观点是：

1、日本药政部门的四条溶出曲线一致，具有一定的借鉴意义，但对于指导不同人群正确的用药基本上没有太多价值。

2、和参比制剂相比要求体外四条溶出曲线一致完全没有必要，其实只要和体内行为能建立起体内外相关性的溶出曲线对上就可以了，其他的完全是浪费人力物力的多余行为。

3、“原研无罪论”根本站不住脚，过度区分根本就不存在

期待谢老师接招！

PS：顺便回答两个研发人员最关心的问题，

1、 怎么判断那条溶出曲线有体内外相关性？

答案就在原研药的说明书里，原研药通常把药代动力学参数都列在说明书里了，找个高手把那几个微积分的方程解出来，既然把原研的溶出曲线都测出来了，再捎带手算算那条曲线相关就行了。EXCEL就能把这活干了。

2、 原研溶出曲线变异性比较大，怎么办？

这种情况下，只要从一而终就行了，不用纠结，有些人出馊主意说取平均值，这个主意确实够馊的，做BE的时候就傻眼了。

28楼的大宋

这两年拿了不少BE的临床批件，如果溶出曲线不一致，我去问老板要不要上BE，老板说，这个BE要花300万，如果失败了，你愿意承担30万的话，咱们就上。如果溶出曲线一致的前提下失败了，这300万都由公司来承担。我作为一名制剂人应该怎么做？不说30万，就是3万，我们愿意去承担这个风险吗？我是继续跟老板解释体内外相关性呢还是回去做好曲线一致先，或者跟老板说我们都Out了，人家美国欧洲都直接上BE的（老板肯定会说，我们的设备比不了美国，我们的辅料也比不了美国，我们的人员水平.....）

如果我费了九牛二虎之力还是没有希望做到溶出曲线一致，我或许会跟老板建议委托□的CRO来解决。

24楼的my992217

1 抛开随机误差的影响，理论上同一批次的原研制剂在体外任何条件的溶出曲线均相似；

2 抛开随机误差的影响，理论上同一批次的原研制剂在体内BE研究一定等效；

3 所以为了提高体内BE研究的成功率，最简单的办法就是将体外的溶出曲线与参比制剂的做到无限接近；

4 大部分药物无法建立IVIVC；

5 溶出曲线是否过渡研究，应结合该药物的BCS分类情况、原研质量标准、原研溶出曲线、生物利用度、体内药代参数、以往BE研究经验、原研药的开发历程等综合判断，最好将已经公开审评报告全部阅读（药学+临床+统计+公开的信件+说明书及更新情况等），这样会很好的指导处方工艺开发，避免过度研究。

6 例如：某原研片剂在美国和日本上市，30min时均溶出完全，但美国30min之前的点溶出RSD非常大，而且每片之间差异也较大，只有30min这1个点的溶出RSD符合要求。日本原研制剂情况较好，所有点的溶出RSD均符合要求。阅读美国和日本两个原研制剂的说明书，发现说明书基本一致，体内药代参数也基本一致。查询两国质量标准，溶出度均要求30min大于80%。查询FDA公开审评报告，美国原研上市时未进行过溶出曲线研究，可能原研企业自己都不知道其产品30min前的点溶出差异非常大。BCS分类为1类或3类。查询以往的BE研究经验，发现原研企业做过该产品口服液（溶液型）、口服液（混悬型）和片剂的BE研究，证明溶液型口服液、混悬型口服液和片剂三者是等效的。综合以上信息可以判断只要受试制剂的溶出快于参比制剂即可，无需过度研究溶出曲线。

7 以上只是举例而已，具体品种应具体分析，研究前应充分了解该产品的各方面情况，切勿盲目的研究。

25楼的wen_liu

楼主如此隆重，我也说两句：

第一：就如同楼上战友所述，楼主更多的是站在体内外相关的角度来评判谢老师的观点，不同的位置当然有不同的看法，可是这需要在深入了解对方观点的情况下进行交流，但是楼主并没有，反倒是有些盛气凌人，其实你的观点在我看来更是有些不符合我们的实际研发工作，对我们的实际工作开展并没有太多的指导意义。

第二：引用楼主的原话：“据我所知，欧美仿制药企业在开发仿制药的时候都是重点放在原研某一个特定批次的对比上，而不是搞很多的批次”，综合这句话以及楼主在原文中的语调，应该可以初步判定楼主是以一个老同志甚至前辈的姿态在交流，老同志也罢，前辈也罢。我想，既然您有丰富的研发经验，为何不提出自己相关的研发经验与思路与体系，为我们这些新人甚至是国内的药学研发提供一些指点呢？而且你所提倡的体内外相关性，在我们实际工作中无法真正实践。而谢老师提倡的日本溶出度做法至少是为我们固体制剂研发提供了一条可能走向成功的明路，改变了以往的不知头绪（虽然我承认体外溶出度有它自身的局限性，但是目前仍是最实用，可以指导研发工作）。所以你的招，我觉得谢老师可以不用接，对于两个不同体系的人怎么正常的接招？

第三：再次引用楼主的原话：“如果用更长的时间来比，反而可能会提高F2。给出了一个和原研相似的误判。”，让你进行长时间的溶出曲线，是为了尽可能的完整的还原原研制剂的溶出行为，这和提高F2误判没有必然联系，如果造成F2误判，也是楼主自己的F2使用不当所致。这里不妨在多说两句。对于常规的普通崩散型的速释制剂，正常条件下散开后，如果由于溶解度问题导致药物不能完全溶出，那么其在2h/3h后的溶出曲线基本是无变化的（不妨多看看日本溶出度数据库的溶出曲线）。但是由于原研数据有限，应当尽可能的完整还原原研制剂的溶出行为。在对原研的溶出行为明确后，在进行自制制剂溶出测定时，完全没有必要非6h不可。如果每条曲线都6h，实验室需要多少台溶出仪，如果多个项目同时开展，更是不可想象的事情。即使仅仅做选择的最具区分力的介质，试验的周期也太长了。所以，我觉得可以适当调整。

5楼的littleboy60

说的有些道理。但如果现阶段按楼主的方法论进行仿制药开发研究，有可能会进入捷径，也有可能会走入绝境。要进入捷径需要的是很深厚的内力和功底，能够很快就能把与体内相关联的那一条体外溶出曲线抽出来并实现仿制药与原研的一致性评价，这个确实很吸引人，也有一定的指导意义。楼主的方法论我称这种为追求神似，不在乎外形怎样，谢老师那种叫形神兼备，当然也会比较痛苦。仿制药从管理角度来讲我想在追求神似的同时也不能够完全忘形。仿制的艺术有一个过程，我暂时把它叫做循序渐进，我想，等到一致性评价政策在中国实施到一定程度，等到体内外的数据都已经积累到可以足够统计分析的时候，到那时来谈论这个，我想那时会更欣赏楼主的先知。

楼主八角枫

我仔细阅读了一遍我的帖子，我没有发现我那里提到了FDA推荐的溶出方法是IVIVC的方法。

如果你对美国的审查资料比较熟的话，你会发现，溶出部分是在Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s)，而不是我们想象的CMC部分，美国FDA对速释制剂的溶出的要求通常是这样的：To select a method applicable to the final formulation with ability to discriminate tablet composition and process changes, yet to ensure that 85 % of drug substance will be dissolved in 60 minutes。

对于常释剂型，美国FDA要求的是一个能够分辨出配方和工艺发生变化的溶出方法，并没有强调这个方法必须具有体内外的相关性。但是对于调释制剂是有这样的要求的，这是因为很多常释制剂没有明显的体内外的相关性，而调释制剂通常会有这个相关性。

对于常释制剂而言，如果这条能够区分出配方和工艺发生变化的曲线发生了变化，自然有可能出现体内的行为发生变化，尽管这不是一个严格的IVIVC的方法。

9楼的wumusheng

我也疑惑过谢老师说的老年人胃酸分泌少，部分患者无效这种说法，因为原研4条曲线就不一致，年轻人和老年人分别吃了原研，是按不同溶出速率在走，但能达到同样的疗效，我很早就发过帖子疑惑过。

我还是比较认同 建立体内体外关系的溶出方法为开发金标准，但这个比较难，多条溶出曲线觉得是捷径罢了，就是说因找不到建立体内体外关系的溶出方法，所以我各种都保持跟原研一样，就跟中彩票似得，多买些，说不定会碰到的感觉。

楼主八角枫

事实上，对于高溶解度的药物，BCS分类I和III类，FDA都给出了明确的BE豁免条件，这一类药物的开发是制剂研发人员的最爱，因为不用对溶出曲线。因此，也不用关心这些药物是否有IVIVC。

对于BCS分类II的低溶高渗的药物，通常是有体内外的相关性的，这一类的药建立起一个用于评估性质的体内外相关性并不是很难，因为原研药的溶出曲线我们都是要测的，原研的药代动力学参数也都是公开的，如果原研药的溶出曲线差异比较大的话，可以估算出那条原研的溶出曲线和体内的药代相关，这个工作并不难。我们的工作重点放在相关的那条就行了，其他的没有体内体外相关性的曲线是否和原研相似有什么临床意义我也不清楚，反正我觉得是没意义。

当然，如果原研是日本企业搞得也比较有福，它们的几个介质都相似，也不用纠结了。

还是谢老师举的例子，日本住友的氨氯地平在水和6.8两个介质里的溶出曲线和原研辉瑞的根本就对不上，F2小于50，人家怎么就敢做BE呢？而且还通过了！为什么日本住友的研发人员敢冒天下之大不韪，胆敢在2条溶出曲线没对上的情形下，就敢贸然地开展BE实验？日本药审部门怎么把的关？这种情况都敢放水，纪委部门的同志是不是该出来查一查了。同时，还应该派出国家级的核查组，对这个BE实验的真实性进行严肃的核查！查处一起处理一起！呵呵~~

我想，日本住友的研发人员也和我们一样，提着脑袋干活，万一BE失败了，老板的态度是恶劣滴，我们的前途是黑暗滴，但是他们真的这么干了，肯定在BE前还是有信心的。

那两条对不上的介质恐怕才是真的是烟雾弹！据说，国内的氨氯地平企业包括大连辉瑞产品的溶出曲线和美国辉瑞的都对不起，但是和住友的却都能对上，但是，国家局的参比制剂可是美国辉瑞呀，这次，看看这些企业怎么办吧。

14楼的啊你好

楼主的观点，

1、日本药政部门的四条溶出曲线一致，具有一定的借鉴意义，但对于指导不同人群正确的用药基本上没有太多价值。

关于不同人群的正确用药，原研产品是做过大临床的，仿制药只做BE，如何确保在不同人群里仿制药和原研药也一致呢？

2、和参比制剂相比要求体外四条溶出曲线一致完全没有必要，其实只要和体内行为能建立起体内外相关性的溶出曲线对上就可以了，其他的完全是浪费人力物力的多余行为。

体内外相关性的溶出曲线一致是做BE的关键，但如何能确保不同人群的BE都一致呢？四条溶出曲线一致，目前技术条件来看还是有一定意义的。

3、“原研无罪论”根本站不住脚，过度区分根本就不存在。

原研有罪，你可以完全不仿制，你可以按新药做1234期临床。

一点个人愚见，欢迎讨论

谢沐风

实在难以回答，只好找一名美女来帮忙，而且还是今日最新推送的文章.....

=====

制 剂 国 际 化（二）| 提 高 BE 成 功 率 的 正 确 姿 势

2016-11-25 Joanne Shen 医 药 魔 方 数 据

Dr. Joanne Shen

美国仿制药公司高级研究员，主要从事中国制药出口企业在美国市场的仿制药（ANDA）制剂研发、中试放大及申报工作，是从事口服纳米新剂型研发并取得成果转化的优秀科学家，对仿制药的中试放大及申报生产有较为丰富的成功工作经验，对一致性评价有较为深入的研究和理解。中国药科大学联合企业博士后，中国科学院上海药物研究所博士，北京大学医学部药学专业学士。

生物等效性试验（BE试验）是化药仿制药申报注册中最为重要的环节之一，也是一致性评价的核心内容。CFDA最近颁布的仿制药一致性评价新政，对BE试验的要求不管是技术层面还是现场核查层面，均提高到与美国药监局标准一致，被称为仿制药市场最严厉的升级改革。面对无法作假及BE试验费用数倍攀升的大环境，“**如何提高BE试验成功率**”成为时下热议话题。

美国是仿制药市场发展最为成熟的国家，也是对仿制药质量要求最高的国家，这导致仿制药BE试验的成功率仅为48%左右。标准严、难度高是BE试验成功率低的主要原因：一方面，FDA对BE试验中的关键参数限定得较为狭窄，且不可随意删减样本量，要求极为严格；另一方面，许多高难度制剂产品体内相关性差、个体差异大，造成所谓“体外溶出一致，体内生物不等效”的情况多有发生。BE试验的失败直接导致申报产品报废，研究者要探索原因，重新研发及申报生产，并再次进行BE试验，研发及时间成本均大大提高，为制药企业增加沉重负担。我们再次意识到，“如何提高BE试验成功率”是仿制药研发亟待解决的关键技术难题。

提高BE试验成功率，就是要把仿制药做的和原研产品“一模一样”。做的越“像”，一致性程度就越高。那么如何做的“像”？从哪些方面做得“像”？如何来评价做的“像不像”？哪些细节和技巧需要注意？我们分别从制剂制备角度和分析检测角度来探究研发技巧。

处方做的“像”

处方做得“像”，指的是处方中的API（原料药）和辅料均与原研产品保持一致。FDA网站仅披露处方中的辅料类别，即产品由原料药与哪些辅料组合而成，而对于原料药的晶形及颗粒度信息、每种辅料的规格以及所占的确切比例并无介绍。这需要通过相关专利或文献信息推测获取，或通过实际检测获得。在这里，影响制剂一致性最重要的细节是API的晶型和颗粒度，以及功能性辅料的规格、使用比例和使用方法。

API的晶型和颗粒度是整个制剂产品的核心，特别是API占处方的比例越大，到处方的影响越明显。多数难溶性药物在体内的生物利用度与晶型有关，X射线衍射法则可以很准确地测定原研产品中API的晶型。如果产品在制备过程中，将API溶解于有机溶剂中，再喷液制粒，所得到的API往往是无定型态；这就与API混悬于水溶液中再喷液制粒所得到的晶型完全不一致，表现出的溶出行为也会不一致。如果忽略了这个关键细节，而通过其他手段硬把溶出曲线调节至与原研产品一致，也很可能导致体内完全不同的释放及吸收行为。当然还要注意的，在仿制药研发生产过程中制备工艺是否会使API晶型发生改变，因此制剂成品的复测有时也十分必要。

API的另外一个关键参数是颗粒度分布，难溶性药物的颗粒度大小与溶解度直接相关，溶解度又进一步影响药物在体内的吸收行为。通常情况下，颗粒度越小，溶出速率越快。也有疏水性极高的产品表现出完全相反的行为，即颗粒度越小，溶出速率越慢。

如果不清楚API的理化性质而选错方向，恐怕只能南辕北辙，结果离目标越来越远。遗憾的是，颗粒度的鉴定就不那么容易了。

辅料方面，许多增溶性表面活性剂在制剂中通常仅使用极其微量的添加（1%左右），就对体内生物利用度有显著影响。有文献报道，一些难溶性口服固体制剂在制备过程中，将十二烷基硫酸钠溶解后喷液制粒所得到的制剂相比粉末直接混合制备所得到的制剂生物利用度高50%。有时，仅仅是细微改变增溶剂的比例或者使用方法，就能大幅提高BE试验成功率。目前有非常成熟的检测手段可以测定十二烷基硫酸钠、吐温等多数常用表面活性剂在原研产品中的用量，这项反向工程检测工作几乎为仿制药业内研发前期必做的工作。

工艺做的“像”

工艺做得“像”，指的是制备方法一致。如果原研产品用湿法造粒工艺，而仿制药选择了干法造粒甚至直接压片工艺，即使做到了溶出比对一致，也往往在体内表现出更低的生物利用度，通常润湿过的颗粒在体内亲水性更好，溶解及吸收均具优势。工艺大方向的准确把握是十分必要的，通常可以通过处方组成作工艺预判，再通过一些专利信息辅助判断。

当然，工艺对体内生物利用度的影响远没有处方的影响大，毕竟在产品的生产中，处方是完全固定不变的，而工艺有参数范围，是允许浮动变化的。也就是说，在允许范围内的工艺参数浮动，是不影响产品质量的。

评价“像不像”

评价手段，即业内公认的“溶出比对”实验，如何建立区分性强、与体内相关性高的溶出比对方法是BE试验获胜关键。

溶出方法从何入手？我们可以先查阅FDA网站推荐的及美国药典规定的溶出方法，特别关注在溶出介质及转速两个关键点。**降低介质浓度或者减慢转速，都可以简单快速地提高溶出方法的区分性。需要注意的是，介质浓度可降低的空间更大一些，转速则要慎重选择。当转速减慢至一定程度时可能产生过大的系统误差反而无法真实地反映产品差异。因此，误差也是需要考虑的重要信息。**

理想的溶出方法应该是产品本身平行操作差异小，而研发初期制剂与原研产品之间具明显差异性。如果不同批号的原研产品之间也有较大差异时，就要注意溶出方法是否过度区分了？或根本不具有体内相关性？因此多准备几批原研产品也是检验溶出方法可靠性的必要手段。如果在研发阶段已经有其他仿制药公司的产品在市场上销售，那么检测其他品牌仿制药产品的溶出曲线也是对溶出方法开发工作十分有帮助的。

另外，人体胃肠道不同位置会有不同的pH环境，因此pH值是必须要考虑的因素。如果API在不同pH条件下的溶解度不同，就更要关注pH因素，特别是在体内溶解及吸收位置的pH环境更要着重作溶出比对研究，也是最具体内相关性的pH溶出条件。**多个pH环境下均与原研产品匹配的制剂产品才是好的BE试验候选产品。**

在研发过程中关注到以上方方面面的细节，就是从各个角度做的与原研产品“一模一样”，也就没理由不通过BE试验。当然，许多BE试验难度高的产品，如BCS IV类药物，在体外做到“一模一样”，也存在较高的体内BE失败风险。因此，选择少量样本（n≈10）作预BE试验研究，可为溶出比对实验及未来的正式BE试验提供更多的参考价值。正因为BE试验难，才迫使仿制药公司不断创新改革，不断良性竞争，不断优胜劣汰，也为患者带来更多高品质的好药。

2016/11/25

制剂国际化（二） | 提高BE成功率的正确姿势

制剂国际化（二） | 提高BE成功率的正确姿势

2016-11-25 Joanne Shen 医药魔方数据



Dr. Joanne Shen

美国仿制药公司高级研究员，主要从事中国制药出口企业在美国市场的仿制药（ANDA）制剂研发、中试放大及申报工作，从事口服纳米新剂型研发并取得成果转化。优秀科学家，对仿制药的中试放大及申报生产有较为丰富的成功工作经验，对一致性评价有较为深入的研究和理解。中国药科大学联合企业博士后，中国科学院上海药物研究所博士，北京大学医学部药理学专业硕士。

生物等效性试验（BE试验）是化药仿制药申报注册中最为重要的环节之一，也是一致性评价的核心内容。CFDA最近颁布的仿制药一致性评价新政，对BE试验的要求不管是技术层面还是现场核查层面，均提高到与美国药监局标准一致，被称为仿制药市场最严厉的升级改革。面对无法作假及BE试验费用数倍攀升的大环境，“如何提高BE试验成功率”成为时下热议话题。

美国是仿制药市场发展最为成熟的国家，也是对仿制药质量要求最高的国家，这导致仿制药BE试验的成功率仅为48%左右。标准严、难度高是BE试验成功率低的主要原因：一方面，FDA对BE试验中的关键参数限定得较为狭窄，且不可随意删减样本量，要求极为严格；另一方面，许多高难度制剂产品体内相关性差、个体差异大，造成所谓“体外溶出一致，体内生物不等效”的情况多有发生。BE试验的失败直接导致申报产品报废，研究者要探索原因，重新研发及申报生产，并再次进行BE试验，研发及时间成本均大大提高，为制药企业增加沉重负担。我们再次意识到，“如何提高BE试验成功率”是仿制药研发亟待解决的关键技术难题。

提高BE试验成功率，就是要把仿制药做的和原研产品“一模一样”。做的越“像”，一致性程度就越高。那么如何做的“像”？从哪些方面做得“像”？如何来评价做的“像不像”？哪些细节和技巧需要注意？我们分别从制剂制备角度和分析检测角度来探究研发技巧。

处方做的“像”

处方做得“像”，指的是处方中的API（原料药）和辅料均与原研产品保持一致。FDA网站仅披露处方中的辅料类别，即产品由原料药与哪些辅料组合而成，而对于原料药的晶形及颗粒度信息、每种辅料的规格以及所占的确切比例并无介绍。这需要通过相关专利或文献信息推测获取，或通过实际检测获得。在这里，影响制剂一致性最重要的细节是API的晶型和颗粒度，以及功能性

http://mp.weixin.qq.com/s?timestamp=1490084432&src=3&ver=1&signature=cu5PUcDD2KvGx*ANzi9Mmfs8HnLhF6Z6qTGRqbDIIAAwDjJ5lyONr



2016/11/25

制剂国际化（二） | 提高BE成功率的正确姿势

辅料的规格、使用比例和使用方法。

API的晶型和颗粒度是整个制剂产品的核心，特别是API占处方的比例越大，对处方的影响越明显。多数难溶性药物在体内的生物利用度与晶型有关，X射线衍射法则可以很准确地测定原研产品中API的晶型。如果产品在制备过程中，将API溶解于有机溶剂中，再喷雾制粒，所得到的API往往是无定型态；这就与API混悬于水溶液中再喷雾制粒所得到的晶型完全不一致，表现出的溶出行为也会不一致。如果忽略了这个关键细节，而通过其他手段硬把溶出曲线调节至与原研产品一致，也很有可能导致体内完全不同的释放及吸收行为。当然还要注意的，在仿制药研发生产过程中制备工艺是否会使API晶型发生改变，因此制剂成品的复测有时也十分必要。

API的另外一个关键参数是颗粒度分布，难溶性药物的颗粒度大小与溶解度直接相关，溶解度又进一步影响药物在体内的吸收行为。通常情况下，颗粒度越小，溶出速率越快。也有疏水性极高的产品表现出完全相反的行为，即颗粒度越小，溶出速率越慢。

如果不清楚API的理化性质而选错方向，恐怕只能南辕北辙，结果离目标越来越远。遗憾的是，颗粒度的鉴定就不那么容易了。

辅料方面，许多增溶性表面活性剂在制剂中通常仅使用极其微量的添加（1%左右），就对体内生物利用度有显著影响。有文献报道，一些难溶性口服固体制剂在制备过程中，将十二烷基硫酸钠溶解后喷雾制粒所得到的制剂相比粉末直接混合制备所得到的制剂生物利用度高50%。有时，仅仅是细微改变增溶剂的比例或者使用方法，就能大幅提高BE试验成功率。目前有非常成熟的检测手段可以测定十二烷基硫酸钠、吐温等多数常用表面活性剂在原研产品中的用量，这项反向工程检测工作几乎为仿制药业内研发前期必做的工作。

工艺做的“像”

工艺做得“像”，指的是制备方法一致。如果原研产品用湿法造粒工艺，而仿制药选择了干法造粒甚至直接压片工艺，即使做到了溶出比对一致，也往往在体内表现出更低的生物利用度，通常润湿过的颗粒在体内亲水性更好，溶解及吸收均具优势。工艺大方向的准确把握是十分必要的，通常可以通过处方组成作工艺预判，再通过一些专利信息辅助判断。

当然，工艺对体内生物利用度的影响远没有处方的影响大，毕竟在产品的生产中，处方是完全固定不变的，而工艺有参数范围，是允许浮动变化的。也就是说，在允许范围内的工艺参数浮动，是不影响产品质量的。

http://mp.weixin.qq.com/s?__timeStamp=1480084432&src=3&ver=1&signature=cu5PUcDD2KwGxANzi9Mmrtfs8HnLhPBZ6qXTGRqbDILIAAwDJ5yQNr... 2/5

2016/11/25

制剂国际化（二） | 提高BE成功率的正确姿势

评价“像不像”

评价手段，即业内公认的“溶出比对”实验，如何建立区分性强、与体内相关性高的溶出比对方法是BE试验获胜关键。

溶出方法从何入手？我们可以先来查阅FDA网站推荐的及美国药典规定的溶出方法，特别关注在溶出介质及转速两个关键点。降低介质浓度或者减慢转速，都可以简单快速地提高溶出方法的区分性。需要注意的是，介质浓度可降低的空间更大一些，转速则要慎重选择。当转速减慢至一定程度时可能产生过大的系统误差反而无法真实地反映产品差异。因此，误差也是需要考虑的重要信息。

理想的溶出方法应该是产品本身平行操作差异小，而研发初期制剂与原研产品之间具明显差异性。如果不同批号的原研产品之间也有较大差异时，就需要注意溶出方法是否过度区分了？或根本不具有体内相关性？因此多准备几批原研产品也是检验溶出方法可靠性的必要手段。如果在研发阶段已经有其他仿制药公司的产品在市场销售，那么检测其他品牌仿制药产品的溶出曲线也是对溶出方法开发工作十分有帮助的。

另外，人体胃肠道不同位置会有不同的pH环境，因此pH值是必须要考虑的因素。如果API在不同pH条件下的溶解度不同，就更要关注pH因素，特别是在体内溶解及吸收位置的pH环境更要着重作溶出比对研究，也是最具体内相关性的pH溶出条件。多个pH环境下均与原研产品匹配的制剂产品才是好的BE试验候选产品。

在研发过程中关注到以上方方面面的细节，就是从各个角度做的与原研产品“一模一样”，也就没理由不通过BE试验。当然，许多BE试验难度高的产品，如BCS IV类药物，在体外做到“一模一样”，也存在较高的体内BE失败风险。因此，选择少量样本（ $n \approx 10$ ）作预BE试验研究，可为溶出比对实验及未来的正式BE试验提供更多的参考价值。正因为BE试验难，才迫使仿制药公司不断创新改革，不断良性竞争，不断优胜劣汰，也为患者带来更多高品质的好药。

声明：本文版权归作者和医药魔方所有，未经授权，严禁转载！

http://mp.weixin.qq.com/s?__timeStamp=1480084432&src=3&ver=1&signature=cu5PUcDD2KwGx*ANzi9Mmrtfs8HnLhPBZ6dpxTGRqbDILIAAwDJ5yQNr... 3/5

点击[阅读原文](#)，可了解更多详情哦

[阅读原文](#)