

## 附件 2

# 《〈已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）〉中溶出曲线研究条件的问答（征求意见稿）》起草说明

## 一、起草目的

国家药品监督管理局药品审评中心 2021 年 2 月发布了《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》，规定口服固体制剂的多种药学变更情形（如重大变更、中等变更、部分微小变更及增加规格等）均需进行变更前后的溶出曲线对比研究，变更前后溶出曲线不一致的微小变更和中等变更，应按照重大变更进行申报。溶出曲线的对比研究结果关系到变更分类的界定以及是否能够豁免生物等效性研究，故对该指导原则中溶出曲线的研究条件进行解读，以更好的指导企业进行变更研究以及统一监管要求。

## 二、起草过程

### （一）起草前期调研论证情况

本问答在起草初期，调研了 ICH、EMA、FDA、WHO 及国内相关的指导原则和文献，包括溶出度及溶出曲线研究的指导原则、生物等效性研究的指导原则、基于 BCS 分类豁免生物等效性研究的指导原则、变更相关的指导原则、国外监管机构人员发表的文章。参考上述指导原则和文献，在充分

考虑了我国变更研究现状的基础上制定本问答。

## （二）指导原则制定或修订情况

本问答于2021年下半年拟定初稿，已列入药审中心2022年度指导原则制修订计划，分别于2021年11月4日和2021年12月16日进行了部门技委会审核。2022年2月25日召开了专家咨询会，会后按照专家意见进行了修订。2022年3月4日至11日，在中心内容征求了意见，根据反馈意见进行了修订。

## 三、起草思路

国内外既往的指导原则对溶出曲线研究条件的要求略有不同，主要体现在溶出条件不明确（如未明确具体采用几种溶出介质、表面活性剂的使用、规格依赖性药物如何研究）、不固定（如规定浆法转速50-75转）、不统一（如取样点的选择有差异）等，采用不一样的研究条件，可能得出不一样的相似性评价结果。

本问答起草的主要思路是制定溶出曲线研究条件统一的技术要求，尽可能对各研究条件进行明确，以避免得出有争议的研究结果，满足企业变更研究需求和监管部门监管需求。

本问答起草时充分借鉴了EMA、FDA、WHO、ICH的相关的指导原则。ICH目前尚未发布关于溶出曲线研究条件的指导原则，此次参考了ICH M9的部分内容。

#### 四、主要内容

本问答的主要内容是对《已上市化学药品药学变更研究技术指导原则（试行）》中溶出曲线的研究条件进行解读，内容包括溶出装置与转速、溶出介质、溶出介质的体积、温度、样品数量、规格依赖性药物的研究、取样点的选择及相似性的计算等，涵盖了普通口服固体制剂和缓控释及肠溶制剂。本问答适用于已上市化学药品进行药学变更（重大变更、中等变更、部分微小变更及增加规格等）时的溶出曲线对比研究。

以下为本问答主要内容的起草依据：

溶出装置及转速：参考国内外大多数指导原则，拟定采用浆法 50 转或蓝法 100 转。参考 ICHM9，对高变异或堆积效应提出了解决方案。规定除标准介质外，不建议调整转速，主要的考虑是采用不同的转速可能得出不一样的研究结果，从而引起相似性判断结果的歧义。

溶出介质：参考国内外大多数指导原则，拟定至少在三种溶出介质（pH1.2、pH4.5、pH6.8）中进行研究，如标准介质与以上介质不同，还需在标准介质中进行研究。参考 EMA、WHO 的要求，规定除标准介质外，其余介质不建议添加表面活性剂，主要的考虑是进行溶出曲线对比仅需达到溶出平台即可，并不要求药物完全溶出，加入表面活性剂会改变药物原本的溶出行为，可能掩盖变更前后溶出曲线的差异，而

且加入浓度不同，可能得到不一样的研究结果，从而引起相似性判断结果的歧义。

溶出曲线具有规格依赖性的药物：EMA、WHO、FDA 均允许对因浓度梯度差异而非制剂处方工艺原因导致溶出速率差异的大小规格进行剂量校正后测定溶出曲线，本问答参考以上拟定。

普通口服固体制剂取样点的选择：总体上建议参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》执行，在此基础上，首次明确了溶出平台的定义，并参考国内外指导原则，进一步明确了以下内容，便于申请人操作，并避免出现取样不合理的现象，具体包括：①应在完全相同的条件下对变更前后样品的溶出曲线进行测定，两者溶出曲线的取样点应相同。②提供了更多的代表性取样点，并提示可根据产品特性选择。③15 分钟及注册标准中的取样时间为必须的取样点，高溶解性药物首个取样点不超过 10 分钟。

相似性的计算：既往有企业在计算相似性的时候，出现挑选取样点数据的情况，可能造成相似性结果的误判。为避免此类情况发生，本问答参考 ICH M9，规定了应采用所有预先设定的取样点数据(不符合《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》要求的除外)进行计算，并论证其合理性。另外，为避免采纳重复数据造成结果误差，本问答首次规定了计算相似性时，平台期的取样点不超过一个。

肠溶制剂的溶出介质：参考中国及 FDA 的生物等效性研究指导原则，拟定肠溶制剂主要在 pH1.2、pH4.5、pH6.8 三种介质中考察释放情况，如标准介质与以上不同，还需在标准介质中考察释放情况。