

1 化学仿制药口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验药学研究 2 技术指导原则（征求意见稿）

3 4 一、概述

5 口服调释制剂（oral modified-release formulations）系指
6 与普通口服制剂相比，通过技术手段调节药物的释放速率、
7 释放部位或释放时间的一大类制剂^[1,2]。乙醇剂量倾泻
8 （alcohol-induced dose-dumping, ADD）是指含酒精饮料与药
9 物同服引发的调释制剂剂量突释现象^[1]。含酒精饮料可能导
10 致药物加速释放和系统暴露量变化，引起药物的安全性和有
11 效性风险^[3]，进行乙醇剂量倾泻试验研究，即采用体外试验
12 来研究乙醇在体内导致药物剂量倾泻的可能性^[4]。在体外评
13 估中需研究在不同乙醇浓度介质的药物释放，某些特定情况
14 下仿制药可能需要进行药物与乙醇同服的体内生物等效性
15 （bioequivalence, BE）研究^[1, 3]，这在调释制剂研发和评价
16 中发挥重要作用。

17 本指导原则主要适用于化学仿制药口服固体调释制剂，
18 阐述乙醇剂量倾泻试验的具体试验方法设计，为化学仿制药
19 口服调释制剂的药学研发和使用提供技术指导参考。若申请
20 免除乙醇剂量倾泻试验研究，应提供充分的理由和依据。

21 应用本指导原则时，还请同时参考国际人用药品注册技
22 术协调会（ICH）相关指导原则。本指导原则仅代表药品监管

23 部门当前的观点和认识，不具有强制性的法律约束力。随着
24 科学研究的进展，本指导原则中的相关内容将不断完善与更
25 新。

26 二、总体思路

27 在进行此项试验研究时，研究者应当按照国家局发布的
28 《化学仿制药参比剂遴选与确定程序》选择参比制剂，结合
29 选定的参比制剂和具体品种情况等进行。该项研究应在处方
30 设计时就予以考虑。

31 本指导原则明确了化学仿制药口服固体调释制剂乙醇
32 剂量倾泻试验的具体试验方法设计，如试验样品选择、溶出
33 条件选择、溶出曲线评估、结果分析等。

34 三、研究内容

35 （一）研究样品选择

36 1. 批量要求

37 通常选取进行试验的样品应为注册批样品，样品批量生
38 产规模应照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》的
39 相关要求执行。如果有前期研究批次数据也可一并提供。

40 2. 规格选择

41 通常可选择最高规格和最低规格进行仿制制剂和参比
42 制剂的研究。如果存在不同规格参比制剂来源不同等情况，
43 建议选择各规格仿制制剂和相应规格参比制剂进行研究。

44 3. 批次选择

45 作为质量对比研究中的重要部分，鼓励仿制制剂和参比
46 制剂均采用多批样品进行试验。研究批次应包括代表性批次
47 样品（如生物等效性批次）。

48 (二) 溶出条件选择

49 1. 溶出装置和转速:

50 推荐与注册标准中方法一致，若为多介质通常建议与酸
51 性介质如0.1N或pH 1.2盐酸溶液阶段所选择的方法一致。

52 2. 溶出介质和介质体积:

53 推荐优先选择 0.1N 或 pH 1.2 盐酸溶液作为溶出介质，
54 若 0.1N 或 pH 1.2 盐酸溶液介质经试验证明不适用（提供研
55 究数据），建议采用注册标准介质。若选择其他溶出介质需提
56 供充分依据。

57 建议溶出介质的体积选择注册标准中相应介质阶段所
58 使用的体积。

59 3. 乙醇加入浓度:

60 一般建议乙醇添加浓度^[4, 5, 6]为 0%、5%、20%和 40%。

61 (三) 溶出曲线测定和相似性比较

62 1. 剂量单位和时间点选择: 应使用 12 个剂量单位(n=12)
63 在多个时间点的溶出度数据，以获得完整的溶出曲线。时间
64 点通常为每 15 分钟取样 1 次，通常共计 2 小时。

65 2. 相似性比较: 多采用非模型依赖法中的 f2 法评估溶出
66 曲线之间相似性(或缺乏相似性)，若采用其他方法应提供科

67 学依据。将介质中添加乙醇时测得的样品平均溶出量与未添
68 加乙醇时的平均溶出量进行比较。同时对溶出曲线的形状进
69 行比较，以确定是否保持了调释释放特性。对比对象应包括
70 仿制制剂自身对比（添加与未添加乙醇）、参比制剂自身对比
71 （添加与未添加乙醇）、仿制制剂与参比制剂的对比。

72 （四）结果分析

73 提供完整的数据，包括单个数据、平均值、标准偏差、
74 对比图和 f_2 值等，应对不同浓度乙醇介质中的剂量倾泻情况
75 进行分析总结。若仿制制剂和参比制剂若均存在乙醇剂量倾
76 泻情况且无法避免，应明确仿制制剂剂量倾泻风险通常应不
77 高于参比制剂^[5, 7]。根据体外试验结果，某些特定情况下可能
78 需要进行药物与含酒精饮料同服的体内生物等效性
79 （bioequivalence, BE）研究^[1, 3]。

80 （五）其他要求

81 乙醇与药品合用可能带来相互作用，因此在部分药品说
82 明书中包含对含酒精饮料同服的说明。仿制制剂说明书此部
83 分内容一般与参比制剂说明书要求相同，建议参考参比制剂
84 在说明书【一般注意事项】【药物相互作用】等部分或其他资
85 料中明确提示同服含酒精饮料时的风险^[5]。

86 四、参考文献

87 1. European Medicines Agency. Guideline on the
88 pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release

89 dosage forms. 2014

90 2.国家药品监督管理局.《改良型新药调释制剂临床药代
91 动力学研究技术指导原则》.2021

92 3.原国家食品药品监督管理总局.《以药动学参数为终点
93 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
94 原则》.2016

95 4. FDA. Bioavailability Studies Submitted in NDAs or INDs
96 -General Considerations .2022

97 5. European Medicines Agency. Specific types of product -
98 Need for in vitro dissolution studies with alcohol for modified-
99 release oral products including opioid drug products.

100 6.WHO. TRS 970 Annex 3 pharmaceutical development of
101 multisource(generic) finished pharmaceutical products-points to
102 consider.2012

103 7. European Medicines Agency. Outcome of public
104 consultation on ‘EMA DRAFT Guideline on the pharmacokinetic
105 and clinical evaluation of modified release dosage forms’.2019