

· 实验与研究 ·

简介日本“药品品质再评价”工程(溶出度研究系列一)

谢沐风(上海市药品检验所 上海 200233)

摘要 详细介绍了日本“药品品质再评价”工程实施细则、发展历程和所带来的影响以及日本《医疗用医药品品质情报集》【即日本参比制剂目录(orange book)】拟定全过程;全面阐述了日本是如何充分利用体外溶出度试验来严格控制产品内在质量,建立起与体内生物利用度相关性,以及如何促使生物等效性试验成功率得以大幅度提高的理论,从而最终使得日本药物制剂水平得以全面提升的结果。

关键词 溶出度 生物利用度 生物等效性 药物制剂日本 橙皮书(Orange book) 品质再评价

The Introduc about the Project of Drug Quality's Re-evaluation in Japan (Series one of the Dissolution Study)

Xie Mufeng(Shanghai Institute of Drug Control, Shanghai 200233)

Abstract: Introduce the history background, details, and infection of the project of drug quality's re-evaluation. How to establish the relationship between dissolution in vitro and bioavailability in vivo, how to advance the internal-quality of drug, how to increase the success-probability of bioequivalence-test in Japan were expatiated.

Key Words: dissolution; bioavailability; biologic-equivalent test; Pharmacy Japan-Orange book; drug quality's re-evaluation

在药品使用和质量控制等方面,常会出现以下这些问题:

1. 如何更为科学、有效地建立起体外溶出度试验与体内生物利用度的相关性?

2. 如何提高生物等效性试验的成功率?

3. 如何使市场上不同厂家生产的同一品种(或仿制药与原创药),如何使后期大批量生产的药品具有与临床试验时的药品,以及如何使大批量生产的不同批号间的药品,对于不同患者均能具有相同的生物利用度、相同的临床疗效呢?

4. 如何通过科学、合理的溶出度评价标准,来促进药品生产制剂工艺的提高与改良,从而完善药品内在品质呢?

5. “后 GMP 时代”,我们还该做些什么? 难道“GMP”是药品的终极吗?

等等。

日本厚生省药品管理部门为解决以上问题,于 1998 年起,开展了“药品品质再评价”工程^[1,2,3]。由于发生以上现象的剂型多为口服固体药物,故该工程主要是针对难溶于水药物(约 860 个品种)的片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂等剂型。

一、“药品品质再评价”工程的宗旨和技术核心

“药品品质再评价”工程的目的是保证口服固体

制剂对于不同患者均能具有较高的生物利用度;使同一制剂的不同产品均能具有相同的生物等效性。其手段是:通过全面、细致、深入的体外溶出度试验研究,对药品的内在品质、有效性及安全性进行评估。其内容是:通过“在严格的溶出度试验条件下,在各种介质中均具有较高的、一定的溶出曲线”这一要求,来提高体、内外间的相关性,从而大力推动药品生产企业对制剂工艺的充分、详尽研究。并最终延伸至:使用溶出度试验来严格控制每一批药品均能具有相同的内在品质!

人体内对药物的吸收部位主要是消化道。体内环境正常者或体质强壮者,胃肠道内存在有正常量和正常 pH 值的胃酸和肠液;体内环境非正常者或体质虚弱者,胃酸和肠液的量及 pH 值会各种各样。据文献^[4,5,6]报道,人体内消化道各器官情况见表 1。其中,随年龄的增长,胃酸缺乏人群的比例会逐渐增多,50 岁人群中约有 50%,60、70 岁人群中则有近 70%,见图 1。总之,人体内环境各异,不能一概而论。

优质药品表现为:患有该疾病的任何人群服用都会有一定的疗效和作用,即对任何人群均有较高的生物利用度;而劣质药品,可能只会对一部分人群有效(如体内环境正常者),而对另一部分病人疗效甚微(如胃酸缺乏者、年老体弱者),即生物利用度随

表 1 人体内消化道各器官情况

消化道各器官	变化范围
胃	
pH	1.2~7.6
表面张力(dyne/cm ²)	35~50
胃液体积(ml)	5~200
十二指肠	
pH	3.1~6.7
收缩压(mmHg)	<3~30
小肠	
pH	5.2~6.0
胆汁酸(μmol/L)	0~17
液体流速(ml/min)	0~2

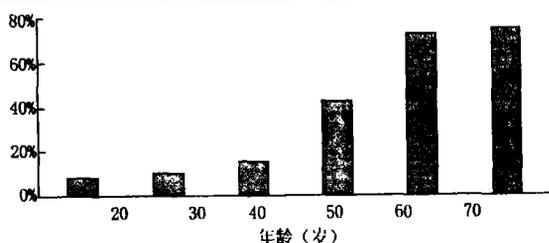


图 1 胃酸缺乏人群比例

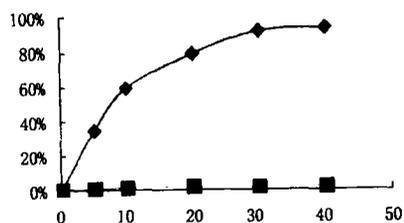
人体的差异而变化。这一点就是药品内在品质差异的核心所在。

溶出度试验与生物利用度相关性的研究,早被人们所采用;这里,关键是如何科学、有效地确定溶出度试验条件?

溶出度试验装置是模拟人体消化道器官,转篮和桨板以及转速是模拟胃部和小肠的蠕动。日本在进行“药品品质再评价”中,拟定采用以下四种基本溶出介质来涵盖消化道内的体液:

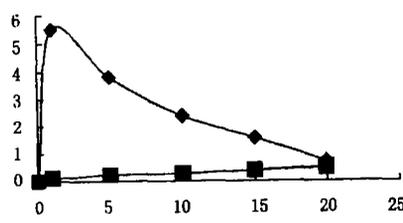
(1)pH=1.2 溶液(取氯化钠 2.0g,加水适量使溶解,加盐酸 7ml,再加水稀释至 1000ml,即得)。与我国目前通常采用的 0.1mol/L 盐酸液(盐酸 9ml→1000ml)有不同。

(2)pH=4.0 醋酸盐缓冲液(0.05mol/L 醋酸-



A: 溶出度试验
(◆pH 1.2条件下 ■pH 6.8条件下)

相关 →



B: 不同患者体内
(◆胃酸正常患者 ■胃酸缺乏患者)

图 2 同一制剂在不同患者体内,溶出度与生物利用度的相关性

上图也可表示为:不同制剂在同一患者体内,溶出度与生物利用度的相关性 此时 A:溶出度试验(在 pH6.8 条件下) B:胃酸缺乏患者体内

(◆A 厂家产品 ■B 厂家产品) (◆A 厂家产品 ■B 厂家产品)

0.05mol/L 醋酸钠=16.4:3.6。其中的离子浓度较我国药典附录中记载的低)。有关该介质条件下的溶出试验研究,目前我国研究得还较少。

(3)pH=6.8 磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钾 3.4g 和无水磷酸氢二钠 3.55g,加水适量使溶解后,定容至 1000ml,再稀释一倍,即得。其中的离子浓度较我国药典附录中记载的低)。

(4)水

优质药品应在采用一定的溶出装置和转速的条件下(这些参数也需进行详尽的研究和论证),在以上四种溶出介质中均应有“一定弧度”的溶出曲线,这样就能保证该药品用于任何患者时,均有一定的疗效。如果该制剂仅在 pH1.2 条件下溶出较好,在 pH6.8 条件下溶出较差,结果也许就只能保证胃酸正常的患者疗效良好,而胃酸缺乏患者可能就会很差了。不同厂家生产的同一制剂间的品质差异往往就表现如此。如甲硝唑片、地西洋片均曾出现过此类情况,如图 1 所示。因此,药物在进行溶出度评价时,进行多个介质中的测定和比较是十分必要的。

前面所述的“溶出试验的装置和转速”是模拟人体胃肠道蠕动,其程度随人体各异而差别较大。如药物仅能在剧烈条件下(如桨板法、100 转)溶出,那么它也许仅能保证在年轻人(即身体机能强壮者)体内释放和被吸收,而在身体机能虚弱者(如老年人)体内,释放和吸收就会较差了。吡哌美辛胶囊就曾出现过此类情况,如图 2 所示。

药物只有在严格条件下(如桨板法、50 转),在以上四种溶出介质中均能具有“较高的、一定的”溶出曲线,才能保证在各种人体内环境下均有释放和吸收,即对于任何病人,均能具有较高的生物利用度,这就是优质药品内在品质的主要体现所在^[7]。亦即:越是在“恶劣”的溶出条件下,越能具有“较高的、

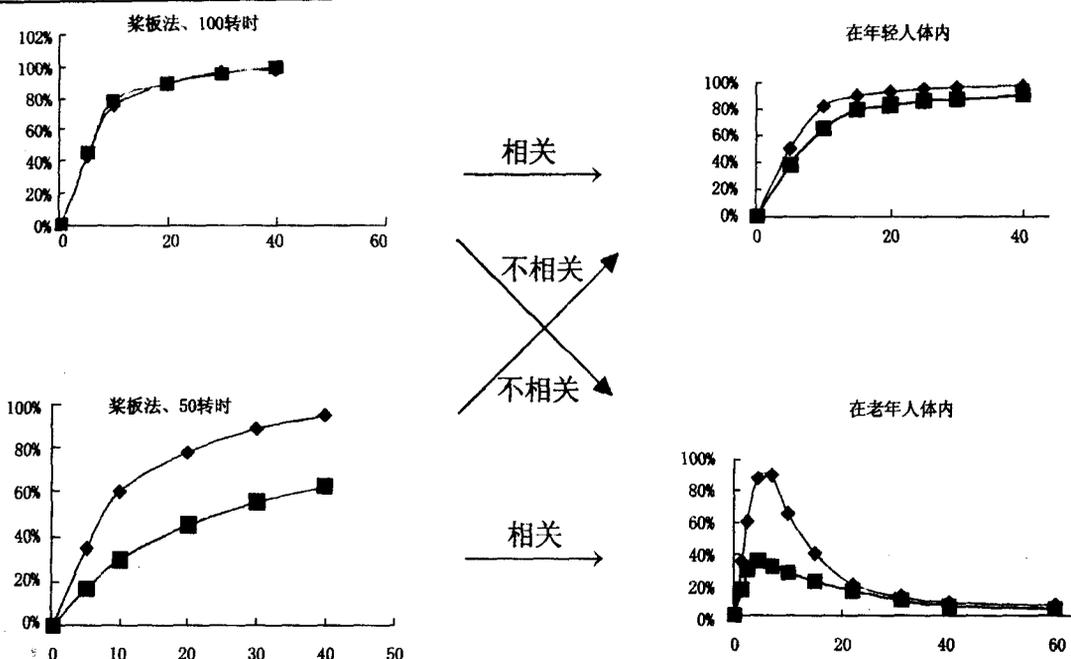


图3 两制剂在不同转速下的溶出曲线,与年轻人和老年人的体内相关性

一定的”溶出曲线,与体内的相关性就越强,越能反映药品内在品质。

由此可见,溶出度试验条件设定得当,则可有效建立起与体内的相关性,进而推断出体内是否生物等效;如设定得宽松(如桨板法、100转;或只进行一种介质的研究),则虽可得到较好的、一致的溶出曲线,但对于某些体质虚弱者、或是某些胃酸缺乏者,则可能生物利用度就很差,亦即建立不起与体内的相关性,也无法评价生物等效性。故体内外相关性的评价,一定要对溶出度和受试者进行针对性的研究。

同时,由于生物利用度绝大部分情况,均是选用身体状况良好的年轻男性,而患者则可能以年老、体质虚弱者居多。身体状况良好的年轻男性可以说是人体的最佳状态,在该类人群体内生物利用度良好,并不能说明在身体状况较差的年老、体质虚弱者体内也良好,但出于实际情况和人道主义的出发,又无法选用年老、体质虚弱者来做生物利用度试验。故可考虑:通过对体外溶出度试验的严格要求,来推断性提高在年老、体质虚弱者体内的生物利用度,从而达到提高药品内在品质的目的。

由此可以推断,当体内外不相关时,也许是因溶出度试验条件选择不当、也许是在低转速、或是在其他介质中,差异就会显示出来了!或许是生物等效性试验的受试者体内环境正常(尤其是胃酸正常),而对于体内环境非正常者(尤其是胃酸缺乏者),可能差异就会显示出来了!

在确认了溶出度试验条件的重要性后,“日本品

质再评价”专家小组针对每一固体药物制剂,均制订了参比制剂和溶出度试验条件,依次出版,制成《日本医疗用医药品品质情报集》(即日本参比制剂目录、橙皮书、Orange book),供全国药品生产企业参照执行。

对溶出度试验的深入研究,势必对制剂工艺提出更高的要求;溶出度试验条件拟定得越严格,则越能迫使制剂工艺的提高与改进;如拟定得宽松,就会导致制剂工艺的粗制滥造,而当应用于临床时,就会出现不同患者体内生物利用度的高低、疗效的差异了。

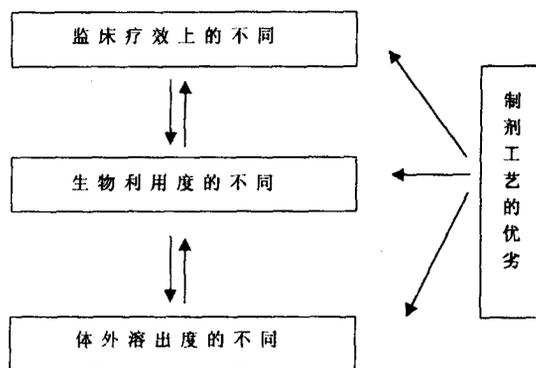


图4 制剂工艺、溶出度试验、生物利用度和临床疗效,四者之间的关系

二、“药品品质再评价”拟定流程

1. 溶出度试验条件的规定

规定在以上四种溶出介质,体积 900ml、桨法、50 转的条件下进行测定【可根据实际情况,适当改

变介质的 pH 值、转速或添加表面活性剂(不允许添加有机溶剂)。普通制剂测定时间点分别为 5、10、15、30、45、60、90、120 分钟,此后每隔 1 小时直至 6 小时止;缓释制剂测定时间点则分别为 15、30、45、60、90、120 分钟,3、4、5、6、8、10、12、24 小时,连续两点的溶出率达 95% 以上则可提前结束。

2. 确定品种并进行预试验

2.1 首先确定一批药物名单(每批 20~30 个),于《医疗用医药品质情报集》专门的网站上公布。

2.2 生产以上药品的原创厂家按照以上溶出试验条件的规定,先采用“基准溶出介质”(即在大批量生产时,最能体现各批号间样品溶出曲线波动的溶出介质或为质量标准中所规定的介质)测定三个批号的溶出曲线,选择具有中间溶出曲线的批号作“基准批号”。然后再在其他三个介质中测定“基准批号”样品的溶出曲线,报送专家小组。

2.3 仿制厂家也同时按照以上溶出试验条件的规定,测定本厂一批样品在以上四种溶出介质中的溶出曲线,报送专家小组。(以上工作均应在 3 个月内完成)

2.4 专家小组根据与原创厂家进行交流、沟通后,根据该企业申报上来的资料,确定“四条标准溶出曲线”,并予以公布。同时,将原创厂家“基准批号”样品分发给仿制厂家。

2.5 仿制厂家根据公布的“四条标准溶出曲

线”和得到的原创厂家产品,在三个月内,通过制剂工艺的改进和优化,使得本企业产品的溶出行为与标准曲线一致,相应资料报送专家小组。随后,小组将责令地方药检所进行复核。

2.6 在这三个月内,原创厂家和仿制厂家如能提出更佳、更合理溶出曲线;或如必要,增加 pH=2.0、3.0、5.0 等溶出介质中的测定,专家小组将大力提倡和鼓励。如为仿制药厂,专家小组将会根据原创厂家药品的生物利用度和临床使用效果,考虑是否替换原创厂家、或是同时作为参比制剂。但如仿制药厂无法达到要求,则可适当延长期限,如仍不能,则取消该厂生产该产品的批准文号。

2.7 同时规定,良好的产品应满足于市场上销售的、所有通过校正的溶出仪,即测定结果不受仪器误差的影响,样品耐受性应良好。如出现差异,说明该制剂工艺仍不成熟,仍需改进。

2.8 在后期进行生物等效性研究时,如有必要,可针对性地选取某类受试者,如胃酸缺乏人群。

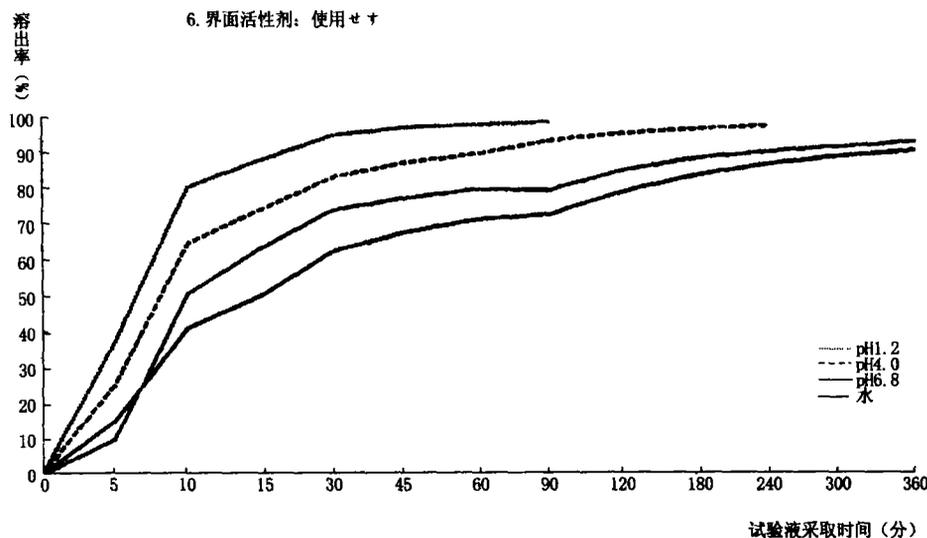
3. 《医疗用医药品质情报集》的公布

在《情报集》中,将公布有效成分、制剂类型、制剂规格、参比制剂的生产厂家、溶出试验参数、四条标准溶出曲线、该制剂的溶出度试验质量标准、该原料药的物理化学性质(主要有解离常数、在四种溶出介质中的溶解度以及在水中、不同 pH 值的液体中和光照条件下的溶液稳定性等)。举例如下:

溶出曲线测定例

ファモチジン錠 20mg

1. 有效成分名: ファモチジン
2. 剂形: 錠剂
3. 含量: 20mg
4. 试验液: pH1.2、pH4.0、pH6.8、水
5. 回転数: 50rpm
6. 界面活性剂: 使用せず



注: 采用桨板法、50转、四种介质体积均为900ml。

图 5 日本《医疗用医药品质情报集》中法莫替丁片(规格: 20mg)的 4 条溶出度曲线

法莫替丁片(规格:20mg)参比制剂为:山之内制药株式会社;标准批号为E112Y01;溶出度试验条件为:桨板法、50转,溶出介质中不加表面活性剂,质量标准中拟定采用的基准溶出介质为pH=4.0 醋酸盐缓冲液;解离常数pKa:7.06;在pH=1.2、4.0、6.8和水的四种溶出介质中的溶解度分别为:29.0mg/ml、15.7mg/ml、2.8mg/ml、1.9mg/ml,四条曲线分别用不同标记的曲线表示(由图中可知,溶解度越低的,曲线越低,对制剂工艺的要求也就越高);在水和光照条件下稳定,在pH1.2条件下,24小时降解86.5%^[8]。

其中,明确溶出曲线的意义在于:只有“一定弧度的”曲线,在人体内才有科学、合理的生物利用度,才能保证具有良好的内在品质。因此,仿制产品与原创产品的比较【通常采用 t_2 相似因子法,详见文献^[9,10]】、以及同一厂家不同批号样品间的比较【通常可考虑采用威布尔(Weibull)分布模型,计算出 T_{50} 、 T_d 、 T_{80} 、 m 等溶出参数进行方差分析,详见文献^[11]】,均应严格遵守相关规定。

同时,如有企业欲仿制已收录入《情报集》中的产品时,必须达到与已公布出的四条曲线一致,方能申报。这就建立起科学、合理的技术“门槛”,使企业不能随便地“想仿就仿”,避免了大量的低水平重复和制剂工艺的粗制滥造,大大地提高了后期生物等效性试验的成功率。

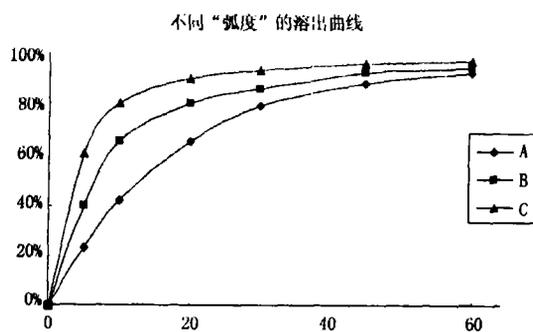


图6 不同“弧度”的溶出曲线在人体内有不同的生物利用度
(A、B、C既可表示为不同厂家生产的同一产品,也可表示为同一厂家生产的不同批号产品)

4. 该项工程带来的意义和影响^[12,13]

4.1 通过此项工程,提高了药品内在品质,极大地促进了日本制药行业对制剂工艺的全面深入研究,避免了“低水平重复”现象的发生,导致了制剂专业人才供不应求,同时也拉动了药用辅料、制药机械设备等行业的发展。

4.2 该项工程的实施对中小企业带来了很大的冲击和触动,对整合药品生产企业优胜劣汰起到了积极的推动作用。

4.3 日本由于是采用国家定价、同一制剂的价格在全国范围内销售价均一致的原则,但政府允许原创厂家或参比制剂的生产厂家,价格可高出同类厂家的10%~20%,以鼓励制剂工艺的深入研究和药物研发的原创性。

4.4 消除了日本药业内人士原有的“仿制药不如原创药”的思想,很大程度上地认同了仿制药品。在鼓励仿制、降低药价的同时,又不降低品质,为广大患者带来了福音。

4.5 由于溶出度试验工作量的大幅增加,导致自动溶出仪的市场需求非常旺盛,也间接地促进了药品检测仪器的发展和普及。

4.6 从国家的角度,大力提倡市场应以技术取胜,为日本制药企业进军国际市场起到了促进、推动作用;许多企业均以有多少个品种被列入参比制剂、收录于橙皮书而引以为豪,并作为评价企业技术实力、广告推介的主要评价指标。

5. 后期的品质保障

为确保后期大批量生产的药品具有相同的内在品质,保证药品的稳定供给,日本国家管理部门要求生产企业内控标准应严格按照四条溶出曲线的要求检验样品。一般情况下,企业仅检测最难溶出的那条曲线和最能体现因工艺波动、各批号间溶出行为差异最大的那个介质,以对药品的内在品质进行有效监控。同时,日本国家药品监部部门还责令地方药检所不定期地进行抽查,测定四条曲线是否符合《情报集》中的要求。长此以往,自然而然便形成了一个良性循环。

硫酸鱼精蛋白注射液细菌内毒素检查法标准研究

曹春然 周建平(北京市药品检验所 北京 100035)

摘要 目的:建立硫酸鱼精蛋白注射液细菌内毒素的检查方法。方法:按《中国药典》2000年版二部附录XI E、XI X F进行实验和结果判断。结果:用三个不同生产厂家,不同标示灵敏度鲎试剂进行研究,硫酸鱼精蛋白注射液最大不干扰浓度为