精神障碍类口服调释制剂乙醇剂量倾泻试验的研究考虑

General Considerations on Alcohol-induced Dose Dumping of Modified-release Oral Antipsychotic Drugs

司晓菲[1]，李武超[2]，姜典卓[1]*

（1. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022；2. 国家药品监督管理局食品药品审核查验中心，北京 100044）

SI Xiaofei[1], LI Wuchao[2], JIANG Dianzhuo[1]*

（*1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022;*
2. Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing 100044）

摘要：精神障碍类口服调释制剂为近年来仿制药申报的热点之一。由于调释制剂包含更多剂量的活性物质和不同的辅料，而某些情况（如食物或含酒精饮料）会导致其中的活性物质快速释放，从而导致药物系统暴露量发生变化，引起安全性和有效性风险，因而需特别关注乙醇剂量倾泻导致的安全性隐患。基于对国内外技术指南的比较分析，本研究结合具体案例，梳理了乙醇对精神障碍类口服调释制剂体外释放的影响，探讨精神障碍类口服调释制剂的乙醇剂量倾泻问题，以期对此类仿制药物的研发和注册申报提供一定借鉴。目前国内外技术指南对乙醇剂量倾泻试验有所涉及，但相关具体技术要求不甚明确，且相互之间存在一定的差异，在进行乙醇剂量倾泻研究时需结合具体品种情况进行讨论，以确保精神障碍类口服调释制剂的安全性和有效性。

关键词：精神障碍类药物；调释制剂；乙醇剂量倾泻；仿制药

中图分类号：R971+.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）03-0407-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.020

精神分裂症、抑郁障碍及焦虑症是近年来常见的精神障碍类疾病。文献显示目前我国抑郁症患病率达到2.1%，焦虑障碍患病率达4.98%[1]。精神障碍类疾病发病率的日益增长给社会和患者家庭造成了较多不良影响。随着药物技术的发展，近年来精神障碍类药物仿制药申报数量提高，且其中口服调释（modified-release，MR）制剂的开发成为药物研究热点之一，对于提高精神障碍患者用药依从性、提高疗效、减轻不良反应起到了良好的作用。

MR制剂通常包括口服、肌内注射、皮下注射和透皮等给药途径；与同给药途径的速释制剂相比，MR制剂改变了活性物质的释药速度和（或）部位，这种改变通过特殊的制剂设计和（或）制造方法来达到[2]。本研究着重分析研究口服MR制剂类产品。MR制剂一般包括缓释（extended-release，ER）和迟释（delayed-release，DR）制剂，ER制剂可降低给药频率和减小血药浓度波动[3]，通常包含更多剂量的活性物质和不同的辅料以保证药物的缓慢释放。但MR制剂的一个风险是某些情况会导致活性物质的快速释放，如食物或含酒精饮料可能会加快口服MR制剂中活性物质的释放，从而导致药物系统暴露量的变化，引起药物的安全性和有效性风险[4]。一般将含酒精饮料与药物同服引发的MR制剂剂量突释现象称为乙醇剂量倾泻（alcohol-induced dose dumping，ADD）[5]。

基于以上因素，笔者调研了国内外监管机构发布的相关指南，在此着重从药学角度分析乙醇对精神障碍类口服MR制剂体外释放的影响，提出国内ADD试验的具体操作建议。文中所述仅代表个人观点和审评体会，供参考。

收稿日期：2021-07-15

作者简介：司晓菲（1989—），女，主管药师，从事化学药品技术审评工作。

通信作者：姜典卓（1978—），男，副主任药师，从事化学药品技术审评工作。

E-mail：jiangdzh@cde.org.cn

1　各机构监管现状

对于 ADD，主要监管机构的认识逐步明确完善，但技术要求和规范考虑不尽相同。

1.1　美国 FDA

2005 年美国 FDA 曾发布提醒，药代动力学数据显示盐酸氢吗啡酮缓释胶囊（商品名 Palladone）与乙醇共同服用会造成血药浓度升高、危险性增高；即使是对阿片类药物耐受的患者，这种高浓度的药物暴露也可能是致命的。由于乙醇引起的潜在致命性危险，使该制剂风险高于获益，最终导致制药公司在美国撤回此产品。上述报道中还总结了与此药品共同服用不同浓度乙醇后受试者的药代动力学数据：健康受试者的空腹药动学研究表明，用 40%乙醇 240 ml 送服 Palladone 胶囊（规格 12 mg）与用相同体积水送服相比，前一组受试者体内氢吗啡酮的平均达峰浓度是后一组的 6 倍，且平均药 - 时曲线下面积增加 30% [6]。

上述产品的撤市事件促使监管部门逐步提高了对 ADD 现象的重视，并进一步促使制药公司分析缓释材料与乙醇作用产生的安全性影响。2011 年 FDA 生物等效性部门（Division of Bioequivalence，DBE）对仿制药提出了详细的体外 ADD 试验的设计思路，要求仿制药申请者评估仿制药制剂与 MR 制剂参比制剂的体外对比研究数据，强调关注仿制药在乙醇存在情况下的释药表现，须保证乙醇对仿制制剂与参比制剂中药物释放的作用和影响相同 [7]。

2017 年 FDA 发布的“简略新药申请（ANDA）申报 - 拒绝接收标准：问答指南”中指出 [8]：通常情况下，申请人应参考相应的个药指南进行仿制制剂的体内、体外研究。如果采用不同于个药指南推荐的研究方法，且此方法没有充分验证，则可能会被拒绝。并举例说明如果申请人进行溶出试验时没有在指南推荐的全部介质中进行研究，则应该提供研究方法的验证资料以避免重大缺陷。通常个药指南中会提供溶出度测定方法参考。

表 1 列举了 FDA 个药指南中部分需进行 ADD 试验的精神障碍类 MR 制剂品种及具体试验方法。

以盐酸度洛西汀迟释微丸胶囊为例，FDA 个药指南（2019 年 9 月草案）中 ADD 试验溶出条件为 [9]：溶出介质为 0.1 mol/L 盐酸，介质体积 1 000 ml，篮法，转速 100 r/min，每隔 15 min 取样，共考察 2 h，乙醇添加浓度分别为 0、5%、10%、20%和 40%。需测定每个时间点度洛西汀、杂质 1- 萘酚、杂质 1,4- 重排化合物的溶出量、标准偏差、变异系数（CV），以及绘制上述 3 种物质在 2 h 内的溶出曲线。指南中另外提出，患者的胃排空时间延迟可能导致度洛西汀在胃中的释放，从而造成毒性物质 1- 萘酚的形成，因此需进行体外 6 h 稳定性检测，即需进行每个规格自制制剂和参比制剂的对比研究，溶出条件为：溶出介质为 0.1 mol/L 盐酸（无乙醇），介质体积 1 000 ml，篮法，转速 100 r/min，溶出时间 6 h。具体测定指标基本与 ADD 试验相同，测定时间延长至 6 h。

2019 年 FDA 发布了“新药上市申请（NDA）或新药临床试验申请（IND）生物利用度研究一般考虑”[3]，在Ⅵ特别主题 H 部分指出含酒精饮料会影响 MR 制剂中活性物质的释放，导致药物加速释放和系统暴露量的变化，建议在开发口服固体 MR 制剂时采用体外试验来研究体内 ADD 的可能性。在体外评估中需研究在含不同浓度乙醇介质中的药物溶出行为，某些情况下也可能需要进行药物与乙醇同服的体内生物利用度（bioavailability，BA）研究。并在附录 C 体外 ADD 研究的指南（草案）中提出了体外评估乙醇对 MR 制剂影响研究的具体设计细节：在评估乙醇诱导的 MR 制剂剂量倾泻时，可采用最低和最高规格，应考虑的问题包括溶出试验装置和搅拌速度、推荐的乙醇浓度、溶出介质选择、溶出曲线评估、完整溶出数据提交等，具体要求如下。

① 溶出试验应采用最优装置和搅拌速度。应使用 12 个剂量单位（n=12）在多个时间点的溶出度数据，以获得完整的溶出曲线。

② 体外溶出试验推荐使用以下乙醇浓度：0、5%、10%、20%和 40%。

③ 选择介质的一般考虑如下。如果最佳溶出介质为 0.1 mol/L 盐酸，则提供仿制药在含有上述浓度

表 1 FDA 部分个药指南中需进行 ADD 试验的 MR 制剂品种及方法

Tab.1 MR Preparations and Experimental Methods of ADD Test in some FDA Product-specific Guidances

类别	活性成分	英文通用名	剂型	参比制剂(reference listed drug，RLD)或对照标准制剂(reference standard，RS)编码	RLD 或RS规格	溶出方法	转速/r·min^{-1}	溶出介质体积/ml	溶出介质	备注
抗精神分裂症药物	帕利哌酮	paliperidone	缓释片	021999	6 mg	桨法	50	900	0.1 mol/L 盐酸	2015 年 3 月草案
	富马酸喹硫平	quetiapine fumarate	缓释片	022047	200 mg	篮法	200[1)]	900	0.1 mol/L 盐酸	2009 年 7 月草案
抗抑郁药物以及抗焦虑药物	盐酸帕罗西汀	paroxetine hydrochloride	缓释片	020936	37.5 mg（以碱基计）	/	/	/	/	2016 年 6 月草案
	盐酸度洛西汀	duloxetine hydrochloride	迟释微丸胶囊	021427	60 mg（以碱基计）	篮法	100	1 000	0.1 mol/L 盐酸	2019 年 9 月草案，体外 6 h 稳定性检测
			迟释胶囊	212516	60 mg（以碱基计）	篮法	100	1 000	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 3 月草案，体外 6 h 稳定性检测，体外鼻胃管给药试验
	盐酸文拉法辛	venlafaxine hydrochloride	缓释片	022104	150 mg	桨法	50	900	0.1 mol/L 盐酸	2010 年 3 月草案
			缓释胶囊	020699	150 mg	篮法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2008 年 12 月草案
	去甲文拉法辛	desvenlafaxine	缓释片	204683	100 mg	篮法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
			缓释片	204150	100 mg	篮法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
	富马酸去甲文拉法辛	desvenlafaxine fumarate	缓释片	205583	100 mg（以碱基计）	篮法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
	琥珀酸去甲文拉法辛	desvenlafaxine succinate	缓释片	021992	100 mg（以碱基计）	篮法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
	氢溴酸安非他酮	bupropion hydrobromide	缓释片	022108	522 mg	篮法	75	900	0.1 mol/L 盐酸	2013 年 3 月草案
	盐酸安非他酮	bupropion hydrochloride	缓释片(24 h)	021515	300 mg	篮法	75	900	0.1 mol/L 盐酸	2013 年 3 月草案
			缓释片(12 h)	020358/020711	200 mg	桨法	50	900	0.1 mol/L 盐酸	2013 年 3 月草案
			缓释片	022497	450 mg	篮法	75	900	0.1 mol/L 盐酸	2013 年 3 月草案
	盐酸左米那普仑	levomilnacipran hydrochloride	缓释胶囊	204168	120 mg（以碱基计）	桨法	75	1 000	0.1 mol/L 盐酸	2016 年 12 月草案
	盐酸曲唑酮	trazodone hydrochloride	缓释片	022411	150 mg	桨法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2012 年 9 月草案
注意缺陷多动障碍治疗药物	盐酸哌甲酯	methylphenidate hydrochloride	缓释胶囊	209311	100 mg	篮法	75	700	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
			缓释胶囊	212038	85 mg	桨法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
			缓释胶囊	205831	60 mg	篮法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
			缓释胶囊	021284	60 mg	篮法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
			缓释胶囊	021259	60 mg	桨法	50	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
			缓释胶囊	021802	40 mg	篮法	100	900	0.1 mol/L 盐酸	2015 年 3 月草案
			缓释咀嚼片	207960	40 mg	桨法	50	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 11 月草案
			缓释片	018029	20 mg	桨法	50	900	0.1 mol/L 盐酸	2020 年 6 月草案
			缓释片	021121	54 mg	桨法	50	900	0.1 mol/L 盐酸	2018 年 7 月草案

注：[1)] 该个药指南发布时间较早，选用 200 r/min 的转速可能不适宜

乙醇的 0.1 mol/L 盐酸（pH 1.2）中的溶出曲线即可。如果最佳溶出介质不是 0.1 mol/L 盐酸，则建议提供仿制药在含有上述浓度乙醇的 0.1 mol/L 盐酸和最佳溶出介质中的溶出曲线。如果没有确定最佳溶出介质，则建议提供仿制药在含有上述浓度乙醇的 3 种生理相关 pH 介质（即 pH 1.2、4.5 和 6.8）中的溶出曲线。如果药物溶出无 pH 依赖性，则提供仿制药在含有上述浓度乙醇的 0.1 mol/L 盐酸中的溶出数据即可。对于 DR 制剂（肠溶衣）产品，提供仿制药在含有上述浓度乙醇的 0.1 mol/L 盐酸中的溶出数据即可。

④ 应比较溶出曲线的形状，特别是前 2 h 的，以确定是否保持了 MR 制剂的释放特性。

⑤ 应使用相似因子（f_2）评估溶出曲线之间相似性（或缺乏相似性）（使用不含乙醇的介质为参照）。

⑥ 报告应包括在体外评估乙醇诱导的剂量倾泻试验期间收集的完整数据（包括单个数据、平均值、标准偏差、对比图、f_2 值等）。

⑦ 根据体外试验结果，必要时进行制剂与含酒精饮料同服的体内 BA 研究。

1.2 EMA

2014 年 EMA 发布的“MR 制剂药代动力学和临床评价指南（草案）”中第 6.9 节乙醇的影响部分指出[2]：对于口服仿制 MR 制剂，应进行乙醇溶液中释药行为的体外研究。在短时间内以高或低浓度乙醇，或在较长时间以较低浓度乙醇处理，若在体外观察到活性物质释放加速，则应重新进行处方筛选。如果无法避免乙醇作用，并且在参比制剂中也存在此情况，则申请人应说明或证明其缺乏临床相关性，或与参比制剂对比讨论可能的临床相关性。

2019 年 EMA 发布的“关于‘MR 制剂药代动力学和临床评价指南（草案）’的公开磋商结果”中指出[10]：一些利益相关方评论，如果照“第 6.9 节乙醇的影响”所述在体外观察到活性物质在乙醇存在的情况下加速释放，一旦重新进行处方筛选就可能对仿制制剂造成不适用于参比制剂的额外负担。但是 EMA 坚持了草案中提出的要求，因为如果乙醇效应无法避免并且在参比制剂中也存在，申请人可以选择讨论临床相关性问题。

另外，EMA 质量工作组（Quality Working Party，QWP）在“药品质量问答：第二部分”中指出[11]：对于特殊种类的药品，需对口服 MR 制剂（含阿片类）进行乙醇存在下的体外溶出试验。该问答提出了 5 个问题并进行了解答。在缺乏临床数据的情况下，乙醇存在下的体外观察结果至少可被视为是药品与含酒精饮料可能存在的理化不相容性的证据。对于所有 MR 制剂产品，均应考虑与含酒精饮料不相容的可能性。体外溶出试验的一般方法能提供足够的乙醇不相容性证据。如果体外试验证明药物与乙醇不相容，则应根据当前指南在产品特性摘要（summary of product characteristics，SPC）中说明，包括提出适当的警告。

体外溶出试验主要涉及药品的质量控制，其限度设置应与已建立的具有令人满意的安全性和有效性的用于临床研究的批次一致。如果在溶出介质中存在乙醇的情况下，体外溶出试验产生不合规定的结果，则可认为这是药品与乙醇不相容的充分证据，即乙醇对药品的质量有不利影响。首先，申请人应考虑药品与乙醇物理化学不相容的可能性。这应该包括对控制释放的辅料在乙醇中的溶解度及其对药物体外释放性能影响的讨论。如果溶解度或其他信息显示不能排除药品与乙醇发生物理化学不相容性的可能性，则还应提供体外溶出数据以评估相互作用的程度。溶出介质应与常规试验建议的溶出介质相同，但要添加合理范围的乙醇。介质中的乙醇范围应模拟乙醇摄入后可能在胃和近胃肠道端液体中达到的水平（5%、10%和 20%）。申请人应讨论任何超限度结果（尤其是在早期时间点）的显著性，并考虑剂量倾泻和加速药物释放的风险。应在 SPC 中提出适当警告。

1.3 国家药品监督管理局（NMPA）

2016 年原国家食品药品监督管理总局发布的《以药动学参数为终点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原则》中指出了含酒精饮料对 MR 制剂的影响[12]：乙醇会改变药物释放特性，导致药物过快释放，并改变药物体内暴露

量，进而影响药物的安全性和有效性。建议研发口服固体 ER 制剂时应进行相应的体外研究，以评价制剂在体内含乙醇环境中出现药物突释的可能性。应考察制剂在不同浓度乙醇的溶媒中的释放情况。某些特定情况下可能需要进行制剂与酒同服时的生物等效性研究。但是目前国内尚无明确的 ADD 试验的具体操作要求。

2 可采用的建议

目前 FDA 已发布个药指南 1 883 个（截至 2021 年 4 月 30 日），针对部分缓控释制剂品种列出了明确的 ADD 试验方法。仿制精神障碍类口服 MR 制剂，基于选择的参比制剂，如果 FDA 已发布相应的个药指南，建议参考 FDA 发布的个药指南并结合中国现行法规技术要求进行相应的 ADD 试验研究。

2.1 样品

批量选择：通常选取进行试验的样品应为注册批样品，样品的批量生产规模应照《化学仿制药注册批生产规模的一般性要求》中的相关要求执行。

规格选择：各规格仿制制剂和相对应规格的参比制剂。

批次选择：作为质量对比研究中的重要部分，鼓励对于仿制制剂和相对应规格的参比制剂均采用多批样品进行试验。

2.2 溶出条件

溶出装置和转速的选择：可参考各国药典标准、FDA 溶出度数据库、日本 IF 文件建立或自建溶出曲线测定方法，根据药物性质选择最优的装置和转速，通常选择桨法或篮法。

溶出介质和介质体积：目前较多选择 0.1 mol/L 盐酸作溶出介质，针对不同情况可参考 FDA 发布的 5 种考量进行选择。

乙醇加入浓度：可参考 FDA 相关要求，添加浓度为 0、5%、10%、20%和 40%。

2.3 溶出曲线测定和相似性比较

时间点选择：通常为每 15 min 取样 1 次，共计 2 h。

相似性比较：多采用模型依赖法中的 f_2 法。将介质中添加乙醇时测得的样品平均溶出量与未添加乙醇时的平均溶出量进行比较。平均溶出量应为 12 片（粒）的均值。同时对溶出曲线的形状进行比较。

2.4 结果分析

提供完整的数据，包括单个数据、平均值、标准偏差、对比图和 f_2 值等，根据数据对仿制制剂和参比制剂在不同浓度乙醇介质中的剂量倾泻情况进行分析总结，若均存在乙醇剂量倾泻情况，应明确仿制制剂的安全性风险不高于参比制剂。

2.5 说明书中相应要求

乙醇与此类精神障碍类药品合用可能带来相互作用，因此应在部分药品说明书中对含酒精饮料的使用进行一定说明。

例如盐酸文拉法辛缓释胶囊国内说明书中针对乙醇在【一般注意事项】和【药物相互作用】中分别指出：“尽管文拉法辛不会增加酒精引起的精神和运动技能损害，但建议患者服用文拉法辛时应戒酒”“服用文拉法辛期间应建议患者避免饮酒”。

FDA 批准的富马酸喹硫平缓释片（商品名 Seroquel）说明书中明确：在服用本品时建议避免饮用含酒精饮料，它会使本品的一些不良反应加重。该品种的国内说明书【药物相互作用】中指出“由于喹硫平主要具有中枢神经系统作用，在与其他作用于中枢系统的药物或含酒精的饮料合用时应当谨慎”。

3 结语

体内 ADD 是复杂的多因素事件[13]，多种因素均可能产生影响，例如制剂的特性、乙醇的吸收代谢、胃液的稀释、胃排空等。体外试验的结果不一定能够预测实际体内行为，体内环境的复杂性可能使其缺少体内外相关性。目前各监管机构对 ADD 试验的要求存在差异，因此需结合具体产品情况进行相应研究。

参考文献：

[1] 健康中国行动推进委员会．健康中国行动(2019—2030年)[EB/OL]．(2019-07-09)[2021-07-13]．http://www.gov．cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694．htm．

[2] EMA. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms [EB/OL]. (2014-11-20) [2021-07-13]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf.

[3] FDA. Guideline for industry: bioavailability and bioequivalence studies submitted in NDAs or INDs – general considerations [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www.fda.gov/media/88254/download.

[4] D'SOUZA S, MAYOCK S, SALT A. A review of *in vivo* and *in vitro* aspects of alcohol-induced dose dumping [J]. *AAPS Open*, 2017, **3**: 5.

[5] 陈　洁, 刘　倩, 南　楠, 等. 乙醇对口服调释制剂中药物突释的影响及监管情况简介[J]. 药物评价研究, 2018, **41**(8): 1408-1414.

[6] FDA. Information for healthcare professionals: hydromorphone hydrochloride extended-release capsules (marketed as Palladone) [EB/OL]. (2015-07-15) [2021-07-13]. https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/information-healthcare-professionals-hydromorphone-hydrochloride-extended-release-capsules-marketed.

[7] ANAND O, YU L X, CONNER D P, *et al*. Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective [J]. *AAPS J*, 2011, **13**(3): 328-335.

[8] FDA. ANDA submissions-refuse-to-receive standards: questions and answers guidance for industry [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www.fda.gov/media/107637/download.

[9] FDA. Draft guidance on duloxetine hydrochloride [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021427.pdf.

[10] EMA. Outcome of public consultation on 'EMA DRAFT Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms' [EB/OL]. (2019-10-17) [2021-07-13]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/outcome-public-consultation-draft-guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release_en.pdf.

[11] EMA. Specific types of product – need for *in vitro* dissolution studies with alcohol for modified-release oral products including opioid drug products [EB/OL]. [2021-07-13]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/qa-quality/quality-medicines-questions-answers-part-2#specific-types-of-product----need-for-in-vitro-dissolution-studies-with-alcohol-for-modified-release-oral-products-including-opioid-drug-products-section.

[12] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号) [EB/OL]. (2016-03-18) [2021-07-13]. https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20160318210001633.html.

[13] 赵　娜, 石　靖. 口服固体仿制药体外一致性评价中的非常规研究及常见问题解析[J]. 药学学报, 2021, **56**(6): 1739-1744.