

硫辛酸片生物等效性研究的一般设计要求及相关考虑

General considerations for the design of bioequivalence studies of thioctic acid tablet

李 芳, 哈莉莉, 刘力力,
李 栋, 任曼茹, 周 誉

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京
100076)

LI Fang, HA Li - li, LIU Li - li,
LI Dong, REN Man - ru, ZHOU Yu

(Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

作者简介: 李芳(1984 -), 女, 中级工程师, 主要
从事临床药理学技术审评工作

通信作者: 周誉, 副主任药师

Tel: (010) 80995812

E - mail: zhoyu@cde.org.cn

摘要: 硫辛酸在临床上被广泛用于治疗糖尿病并发的周围神经病变。硫辛酸片的人体生物等效性 (BE) 研究应遵循相关法规和技术指导原则, 同时充分考虑其临床使用方式的特殊性, 建议采用单次给药、两制剂、两序列、部分或完全重复交叉设计, 选择已发布的参比制剂进行空腹试验。另外, 研究者仍需关注国际人用药品注册技术协调会 (ICH)《M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》及其问答文件的中文版征求意见稿, 以及类似药物 BE 研究思路。本文以硫辛酸片为例, 旨在为我国口服固体制剂特殊给药方法的仿制药研发工作提供深入指导。

关键词: 硫辛酸片; 仿制药; 生物等效性研究; 给药方式

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.24.020

中图分类号: R969 **文献标志码:** C

文章编号: 1001-6821(2025)24-3575-05

Abstract: Thioctic acid is widely used in clinical treatment of diabetic peripheral neuropathy. The human bioequivalence (BE) study of thioctic acid tablet should follow the relevant regulations and guidelines, and fully consider the particularity of the clinical use of this product. It is recommended to adopt a single dose, two preparations, two sequences, partial or complete repeated crossover study design, and select the reference preparations that have been publicly released for the fasting test. In addition, researchers should pay attention to the Chinese version of The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) M13A and its Q&A document, as well as the BE study ideas of similar drugs. This article takes the BE study of thioctic acid tablet as an example to provide in - depth guidance for the research.

Key words: thioctic acid tablet; generic drugs; bioequivalence studies; administration

硫辛酸为 B 族维生素, 是丙酮酸脱氢酶系和 α - 酮戊二酸脱氢酶系的辅酶。硫辛酸片由德国 Meda Pharma GmbH & Co. Kg 研发, 于 1999 年在德国上市, 商品名为 Thioctacid[®] 600 HR、Thioctacid[®] 200 HR。目前, 该公司生产的硫辛酸片主要在欧洲市场销售, 包括德国、奥地利、保加利亚等, 其他上市销售的国家有韩国、土耳其、俄罗斯、乌克兰等, 规格为 200 和 600 mg。

我国上市的硫辛酸制剂包含注射液、片剂、胶囊, 暂无原研进口和地产化药品。经检索国家药品监督管理局 (National Medical Products

Administration, NMPA) 境内生产药品信息, 截至 2025 年 4 月底, 我国共批准硫辛酸片有 6 个批准文号, 生产企业分别为山德士(中国)制药有限公司、山东齐都药业有限公司、亚宝药业集团股份有限公司和浙江赛默制药有限公司。国内所批准适应症和用法用量与原研一致, 采用每日 1 次、每次 0.6 g; 或每日 3 次、每次 0.2 g, 餐前 0.5 h 服用的给药方式, 治疗糖尿病周围神经病变引起的感觉异常。另外, 文献提示本品也有与甲钴胺片或依帕司他胶囊等联合治疗的情况^[1-2]。

近年来, 全球范围内对 BE 研究的重视和规范程度逐渐提升, 今年有望落地国际人用药品注册技术协调会(The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH)《M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》, 以期明确仿制药国际化监管标准, 持续鼓励研发动力。BE 研究和审评是在遵循相关法规和指导原则的基础上, 结合药物作用机制、制剂特点、生理过程、统计学方法等综合评价的一门学科, BE 试验过程中需关注药物给药方式^[3]。按照现行的化学药品注册分类要求, 仿制药的开发应与参比制剂质量和疗效一致, 硫辛酸片的参比制剂已分别于《化学仿制药参比制剂目录(第十二批)》^[4]和《化学仿制药参比制剂目录(第二十六批)》^[5]中正式发布, 本文将结合硫辛酸片的药代动力学(pharmacokinetics, PK)特征和给药特点, 进一步探讨 BE 研究设计并进行总结, 同时对类似给药方式的 BE 研究考虑进行讨论。

1 硫辛酸片给药方式与 BE 研究相关考虑

1.1 原研产品说明书信息

硫辛酸片在德国患者说明书的用法用量提示: 在空腹时, 用足量液体送服未经咀嚼的硫辛酸 600 mg 薄膜衣片。如与食物同服, 可能导致硫辛酸难以进入血液循环。胃排空时间较长的患者须在每天第一次用餐前约 30 min 服用本品。另外, 硫辛酸能与金属离子复合物(如: 顺铂)发生反应, 能与糖分子形成难溶的复合物。硫辛酸是一种金属螯合物, 所以原则上不应将它与金属化合物合用, 如: 铁制剂、镁制剂、奶制品(含钙), 如确有必要服用, 也应考虑在中午或晚上服用, 以满足在吃早餐前的 30 min 按每日剂量服用硫辛酸片。

1.2 食物对硫辛酸生物利用度的影响

GLEITER 等^[6]通过采用随机、开放、空腹餐后两周期交叉设计评价了食物对硫辛酸片生物利用度的影响, 结果显示: 食物对外消旋体硫辛酸的药代动力学均有影响, R(+)-硫辛酸、S(-)-硫辛酸的 AUC_{0-12}

餐后/空腹几何均值比分别为 76.5%、83.3%; R(+)-硫辛酸、S(-)-硫辛酸的 C_{max} 餐后/空腹几何均值比分别为 65.4%、70.9%。

1.3 欧盟审评案例分析及法规要求

欧盟成员国人类用药互认和非集中审评程序协调小组(Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, CMDh)关于硫辛酸片的一份科学讨论的公开评估报告显示^[7], 为支持一款硫辛酸片仿制药上市申请, 捷克 ARDEZ Pharma, spol. s r. o., Czech Republic 提交了一份研究报告, 其采用随机、四周期、全重复、单次口服给药的交叉试验设计, 在健康受试者中比较了 EVAPHARMA 生产的硫辛酸片(600 mg 硫辛酸薄膜衣片)与原研德国 MEDA Pharma GmbH & Co. KG 生产的硫辛酸 600 HR 片(600 mg 硫辛酸薄膜衣片)的空腹 BE 研究。测定血浆中硫辛酸外消旋体浓度, 计算药代动力学参数, 结果显示硫辛酸片参比制剂的 C_{max} 变异系数(CV%)为 63.88%, 2 者空腹生物等效, 因此获批上市。

1.4 美国关于早餐前 0.5 h 服用药品的法规要求及 BE 研究情况

美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration, FDA)关于空腹描述的变化, 2013 年 8 月发布的版本显示, 对于速释制剂除需进行空腹试验外, 还需进行餐后试验, 除非参比制剂说明书中需要空腹服用(如说明书说明药物需在餐前 1 h 或餐后 2 h 服用); 2021 年 8 月发布的版本显示, 对于速释制剂除了需要进行空腹试验外, 还需进行餐后试验, 除非参比制剂说明书中需要空腹服用, 2021 年版本的描述删除了 2013 年版本关于空腹服用的举例说明, 未具体明确餐前半小时给药的情况^[8]。

由荷兰 Merck Sharp & Dohme B. V. 生产的阿仑膦酸钠片(原研产品)说明书中规定, 本品须在服药当天第 1 次进食、喝饮料或应用其他药物治疗之前的至少 0.5 h 用水送服, 因为其他饮料(包括矿泉水)、食物和一些药物有可能会降低本品的吸收。结合 FDA 发布《Draft guidance on alendronate sodium》, 仅需开展一项研究, 即空腹试验, 试验设计为单剂量、双周期交叉、体内 BE 研究^[9]。

由法国 Merck Sante S. A. S. 生产的左甲状腺素钠片(原研产品)说明书中规定, 本品应于早餐前 0.5 h, 空腹将 1 日剂量一次性用适当液体(如半杯水)送服。结合 FDA 发布《Draft guidance on levothyroxine sodium》, 仅需开展一项研究, 即空腹试验, 试验设计为单剂量、四周期、全重复、交叉体内 BE 研究^[10]。

1.5 中国关于仅开展空腹 BE 研究的案例

在积累了大量生物等效性研究数据的基础上,2020 年 8 月开始,国家药监局陆续发布药物生物等效性研究技术指导原则,截至目前,已累计发布 48 项^[11-12],以下基于给药方式的特殊性仅开展空腹 BE 研究的产品指南进行梳理,详见表 1。

1.6 小结

综合分析,说明书信息中明确了餐前空腹服用的用法,用量为 1 日 1 次,特别是对胃排空时间较长的患者,必须在每天第 1 次用餐前的约 0.5 h 服用。硫辛酸能与铁、镁,以及食物中含钙产品等金属离子螯合产生复合物,因此在与餐同服时,可能会阻碍吸收,从而降低硫辛酸的吸收,降低生物利用度。欧盟审评案例中仅开展了空腹 BE 研究。美国上市的类似餐前半小时给药用法的药品(如阿仑膦酸钠片、左甲状腺

素钠片)在 FDA 相关个药生物等效性指导原则中也均已明确仅采用空腹 BE 研究即可满足仿制药上市的体内要求。中国上市药品中,如明确饮食有影响的药物,均仅开展了空腹 BE 研究。

2 硫辛酸片人体生物等效性研究设计

2.1 研究类型

在中国开发高质量的硫辛酸片仿制药,应根据 NMPA 于 2016 年 03 月 18 日公布的《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》(2016 年第 61 号)^[17]、《高变异药物生物等效性研究技术指导原则》和《生物等效性研究的统计学指导原则》^[18]等要求开展试验设计,充分考虑硫辛酸的 PK 特征以及相关数据结果,对 BE 研究中的研究类型予以明确。

截至 2025 年 4 月底,经检索药物临床试验登记

表 1 因给药用法仅开展空腹试验的特定药物生物等效性研究指导原则汇总

Table 1 Summary of guiding principles for bioequivalence studies of specific drugs with fasting test as the drug administration method

序号	指导原则名称	给药用法描述	研究类型
1	醋酸阿比特龙片 ^[13] 生物等效性研究技术指导原则	本品与食物同时服用时,阿比特龙全身暴露量升高,本品需在餐前至少 1 h 和餐后至少 2 h 空腹服用	建议采用两制剂、单次给药、交叉试验设计,进行空腹人体生物等效性研究
2	恩替卡韦片 ^[13] 生物等效性研究技术指导原则	本品迅速吸收,0.5~1.5 h 达到峰浓度(C_{max}),进食标准高脂餐或低脂餐的同时口服 0.5 mg 本品会导致药物吸收的轻微延迟(从原来的 0.75 h 变为 1.0~1.5 h), C_{max} 降低 44%~46%,药时曲线下面积降低 18%~20%。因此,本品应空腹服用(餐前或餐后至少 2 h)。在达到血浆峰浓度后,血药浓度以双指数方式下降,达到终末消除半衰期约需 128~149 h,半衰期较长	建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,进行空腹人体生物等效性研究。也可以采用平行设计
3	盐酸厄洛替尼片 ^[14] 生物等效性研究技术指导原则	根据原研说明书,本品应空腹服用(至少在饭前 1 h 或饭后 2 h 服用)	建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究
4	马来酸阿法替尼片 ^[14] 生物等效性研究技术指导原则	根据原研说明书,本品不应与食物同服,在进食后至少 3 h 或进食前至少 1 h 服用本品	建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究
5	盐酸乐卡地平片 ^[14] 生物等效性研究技术指导原则	高脂餐后 2 h 内口服乐卡地平,其生物利用度将增加约 4 倍	建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,开展空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究
6	甲苯磺酸索拉非尼片 ^[14] 生物等效性研究技术指导原则	根据原研说明书,本品用法为空腹或伴低脂、中脂饮食服用	建议进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究。可以采用两制剂、两周期、两序列交叉试验设计,亦可采用部分重复(如两制剂、三周期、三序列)或者完全重复(如两制剂、四周期、两序列)试验设计
7	枸橼酸西地那非口崩片 ^[14-15] 生物等效性研究技术指导原则	本品吸收迅速。与空腹状态下服用相比,口腔崩解片与高脂饮食同服会引起显著的吸收延迟。推荐空腹服用本品	建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究
8	依帕司他片 ^[16] 生物等效性研究技术指导原则	根据原研说明书,本品于饭前口服	建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究
9	硫辛酸片 ^[16] 生物等效性研究技术指导原则	根据原研说明书,本品需于早餐前 0.5 h 服用	建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,也可采用部分重复或完全重复交叉设计,进行空腹条件下单次给药的人体生物等效性研究
10	奥美拉唑碳酸氢钠干混悬剂 ^[16] 生物等效性研究技术指导原则	口服给药时,本品至少在餐前 1 h 空腹给药	建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,进行单次给药的空腹生物等效性研究
11	奥美拉唑碳酸氢钠胶囊 ^[16] 生物等效性研究技术指导原则	本品至少在餐前 1 h 空腹给药	建议采用两制剂、两周期、两序列交叉设计,进行单次给药的空腹生物等效性研究

与信息公示平台登记信息,该品种正在进行临床试验阶段的十余家机构均备案了四周期(TRTR、RTRT)完全重复交叉设计。MIGNINI等^[19]公布的硫辛酸胶囊(3 * 200 mg)和片剂(1 * 600 mg)在健康人体内的药代动力学研究结果表明,硫辛酸片新制剂的 $C_{\max}$ 比健康志愿者单次口服硫辛酸胶囊600 mg高,但达峰时间晚约15 min,硫辛酸片的药代动力学参数的个体变异系数(CV%)为55.5% ~ 80.0%,提示硫辛酸片为高变异药物,建议采用单剂量、两制剂、两序列、部分重复或完全重复交叉设计,进行空腹条件下单次给药的人体BE研究。

2.2 参比制剂选择

在开展化学仿制药或一致性评价时,应按照《化学仿制药参比制剂遴选与确定程序》(2019年第25号公告)首先明确参比制剂^[20]。硫辛酸片原研药品未在中国上市,NMPA已公布硫辛酸片的参比制剂,分别为德国MEDA Pharma GmbH & Co. KG或Viatrix Healthcare GmbH 持证的0.6 g硫辛酸片(商品名:Thioctacid 600HR,参比制剂序号12-27)和德国MEDA Pharma GmbH & Co. KG持证的0.2 g硫辛酸片(参比制剂序号26-101)。仿制药研发企业应选择已发布的参比制剂开展BE研究。

2.3 给药剂量和BE豁免

考虑到受试制剂和参比制剂的适应症和用法用量相同,且在治疗剂量范围内,单次给药在评价药物释放速度和程度方面比多次给药稳态药代研究的方法更敏感,更易发现制剂释药行为的差异。因此,本品的受试制剂与参比制剂应采用相同剂量给药,即拟申报的最高规格单片服用,并在健康受试者中完成BE研究。如小规格满足以下条件:①申报的最高规格制剂符合生物等效性要求;②各规格制剂在不同pH介质中体外溶出曲线相似;③各规格制剂的处方比例相似,则可豁免低规格制剂的人体生物等效性研究。

2.4 血样采集和清洗期

根据《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》的要求,为消除制剂之间的互相干扰,避免上个周期内的处理影响到随后一个周期的处理,清洗期一般不应短于7个消除半衰期。根据硫辛酸片参比制剂说明书,“一般人群平均血浆半衰期为0.41 h”,清洗期至少为7个半衰期,即至少需要1 d。建议合理设计样品采集时间,通常情况下应采集不短于3个末端消除半衰期的样品以充分表征本品药代动力学特征。

2.5 检测物质和生物等效性评价

BE研究中,检测物质和评价方法的选择对于BE试验结果非常重要,硫辛酸片的检测物质为血浆中的硫辛酸,并以硫辛酸的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 作为BE评价指标,对参比制剂和受试制剂的主要药动学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 进行对数转换后,进行方差分析,方差分析模型中以给药序列、周期、制剂为固定效应,以不同受试者的制剂因素为随机效应。鉴于本品存在高变异的风险,当BE研究为完全重复交叉设计时,若参比制剂某项药动学参数个体内变异系数大于或等于30%(即 $S_{WR} \geq 0.294$)时,采用RSABE方法进行BE评价,需同时满足的单侧95%置信区间上限小于等于零,制剂间该项药代动力学参数的几何均值比(geometric mean ratio, GMR)的点估计值在80.00% ~ 125.00%范围内,则可判定受试制剂与参比制剂的该项药代动力学参数生物等效;若参比制剂某项药动学参数个体内变异值小于30%(即 $S_{WR} < 0.294$)时,则采用平均生物等效性(average bioequivalence, ABE)方法进行BE评价,计算受试制剂与参比制剂的该项药代动力学参数几何均数比值的90%置信区间,置信区间落在80.00% ~ 125.00%范围内,则判定受试制剂和参比制剂的该项药代动力学参数生物等效。同时建议列出双向单侧 t 检验的结果,受试制剂及参比制剂的 $T_{\max}$ 采用非参数检验法进行差异性检验,若 $P < 0.05$,表明2组间有统计学差异。

3 结语

2024年9月,国家药品监督管理局药审中心发布了ICH《M13A:口服固体速释制剂的生物等效性》和问答文件的中文版^[21],对于非高风险制剂在安全性允许的情况下建议:一是对于说明书标明只在空腹条件下服用或可在空腹或进餐条件下(即不考虑食物)服用的制剂,建议在空腹条件下进行单个BE研究以证明生物等效性;二是对于说明书标明因PK原因(即增加吸收或降低变异性)而只能与食物同服的制剂,建议在餐后条件下进行单个BE研究以证明生物等效性;三是对于说明书标明因耐受性原因(如胃部刺激或其他非PK原因)而只能与食物同服的制剂,在空腹或餐后条件下进行单个BE研究以证明生物等效性均可接受。然而,对于高风险制剂,如果安全性允许,BE研究应在空腹和餐后条件下进行,无须考虑说明书中对饮食方面的要求。但在BE研究中依据制剂风险为基础进行类型判定,是更为具有统一仿制药BE研究国

际标准的通行做法,不仅有助于仿制药的高质量发展,而且体现了对仿制药标准的持续优化。当然,对于低风险仿制药而言,原研和仿制药的说明书用法用量为空腹给药,可仅开展空腹试验进行BE评价。关于BE研究中豁免餐后BE的情况,文中提到了多个药物生物等效性研究技术指导原则,并逐项予以列明,供研究者在讨论硫辛酸片等类似药物BE研究设计时予以充分考虑。本文基于背景调研和科学认知情况进行的讨论,不代表监管机构的正式要求,随着学科领域的不断发展和进步,具体内容仍在不断更新和完善。

参考文献:

- [1] 晋艳. 硫辛酸胶囊联合甲钴胺片治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效[J]. 中国实用医药, 2024, 19(5): 114—116.
- [2] 彭琦,李秋民,宁博文. 依帕司他胶囊联合硫辛酸注射液治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对神经功能的影响[J]. 临床合理用药, 2023, 16(27): 77—79.
- [3] 李敏,李芳,杨进波. 生物等效性研究的审评考虑[J/OL]. 中国食品药品监管, 2020, 10: 18—21. 2020-11-25 [2024-12-02]. https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=OFzXlXxsvDb_2EETFGuGaXCgA_wJEUbtj3JHQMEEQIFGv4Rg1AI2Mtyx4Bv1nhzV2VyG12AFUrTTvvp5D1pKXhlzA4TWhYKrmofYHPdSMaSTKsm3KoWw3C8PLiLb8dTZ5zSeYGIn2Pog3uv1uv7c0s-JEteB8JuiVqQyNtXArob2-0b_Ttaaw=&uniplatform=NZKPT&language=CHS.
- [4] 国家食品药品监督管理总局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第十二批)的通告(2018年第31号)[EB/OL]. 2018-02-09 [2024-12-02]. <https://www.samr.gov.cn/ws01/c11278/224668.html>.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十六批)的通告(2020年第27号)[EB/OL]. 2020-04-17 [2024-12-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypgg/ypqtgg/20200417170801136.html>.
- [6] GLEITER C H, SCHUG B S, HERMANN R, *et al.* Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers [J]. *Eur J Clin Pharmacol* 1996, 50(6): 513—514.
- [7] HMA Public Assessment Report Scientific discussion Aladez 600 mg film-coated tablets thioctic acid [EB/OL]. 2021-08-21 [2024-12-02]. <https://mri.cts-mrp.eu/portal/fulltext-search?term=thioctic%20acid>.
- [8] FDA. Guidance for industry: Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA [EB/OL]. 2021-08-20 [2024-12-02]. <https://www.fda.gov/media/87219/download>.
- [9] FDA. Draft Guidance on Alendronate Sodium [EB/OL]. 2011-10-27 [2024-12-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Alendronate_Sodium_tab_20560_RC1-08.pdf.
- [10] FDA. Draft Guidance on Levothyroxine Sodium [EB/OL]. 2014-12-29 [2024-12-02]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Levothyroxine%20sodium_draft_Oral%20tab_RLD%20021116%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20021210%20%20%20%20%20%20021301%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20021342%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20%20021402_RC12-14.pdf.
- [11] 刘冬,哈莉莉,刘美霞,等. 我国特定药物生物等效性研究技术指导原则汇总及思考[J]. 药物评价研究, 2024, 47(3): 470—476.
- [12] 刘霏霏,闫方,宋晓,等. 循环系统药物口服固体制剂仿制药生物等效性研究考虑要点[J]. 中国临床药理学杂志. 2024, 40(5): 778—784.
- [13] 国家药监局药审中心. 关于发布《奥氮平口崩片生物等效性研究技术指导原则》等11个技术指导原则的通告(2021年第5号)[EB/OL]. 2021-01-25 [2024-12-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/cb141a3ae9b08464c9d5cbb0f2c575b4.html>.
- [14] 国家药监局药审中心. 关于发布《依巴斯汀片生物等效性研究技术指导原则》等16项技术指导原则的通告(2021年第40号)[EB/OL]. 2021-09-16 [2024-12-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/2cc7c37128cba032f1dd24552b7b444b.html>.
- [15] 康静粉,陆紫薇,宋浩静,等. 枸橼酸西地那非口崩片在中国健康男性受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(21): 3164—3168.
- [16] 国家药监局药审中心. 关于发布《乙酰半胱氨酸颗粒生物等效性研究技术指导原则》等14项技术指导原则的通告(2024年第23号)[EB/OL]. 2024-05-14 [2024-12-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/ddf0b25f6871c44061c5922a67c3be4d.html>.
- [17] 国家药品监督管理局. 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 [2024-12-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypgg/ypqtgg/20160318210001725.html>.
- [18] 国家药品监督管理局. 总局关于发布生物等效性研究的统计学指导原则和高变异药物生物等效性研究技术指导原则的通告(2018年103号)[EB/OL]. 2018-10-29 [2024-12-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypgg/ypqtgg/20181029173101911.html>.
- [19] MIGNINI F, NASUTI C, GIOVENTU G, *et al.* Human bioavailability and pharmacokinetic profile of different formulations delivering alpha lipoic acid [J]. *J Clin Cell Immunol*, 2012, 1(8): 418.
- [20] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告[EB/OL]. 2018-03-25 [2024-12-02]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypgg/ypqtgg/20190328162401710.html>.
- [21] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求ICH《M13A: 口服固体速释制剂的生物等效性》(含问答文件)实施建议和中文版意见的通知[EB/OL]. 2024-09-12 [2024-12-02]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/be91c769a8252e4ffa1b495162634134.html>.

(收稿日期 2025-03-25)