

胃肠道局部作用口服固体制剂生物等效性研究方法的一般考虑

General considerations for bioequivalence approaches for solid oral drug products acting locally within gastrointestinal tract

闫方, 姚翀, 王克栈,
宋晓, 王骏

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100076)

YAN Fang, YAO Chong,
WANG Ke-zhan, SONG Xiao,
WANG Jun

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

作者简介: 闫方(1985-), 男, 副研究员, 主要从事药品注册申请的临床药理学和生物等效性研究技术审评工作

通信作者: 王骏, 研究员

Tel: (010) 68585566

E-mail: wangj@cde.org.cn

摘要: 建立适合胃肠道局部作用药物的生物等效性(BE)研究方法一直存在诸多挑战。本文基于我国技术要求和仿制药研究情况, 同时参考国际先进监管机构经验, 介绍 BE 研究的常用方法, 并进一步结合典型药物, 探讨胃肠道局部作用口服固体制剂仿制药 BE 研究方法的一般考虑。

关键词: 仿制药; 胃肠道局部作用药物; 口服固体制剂; 生物等效性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.06.020

中图分类号: R969 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2026)06-0879-06

Abstract: The establishment of appropriate bioequivalence (BE) approaches for locally acting gastrointestinal drugs has been a challenging issue. This article introduces available approaches for BE studies, and further, taking specific drugs as examples, discusses general considerations for BE approaches for generic solid oral drug products acting locally within gastrointestinal tract, based on technical requirements and studies carried out for generic drugs in China, as well as referring to experiences of advanced regulatory agencies.

Key words: generic drugs; locally acting gastrointestinal drugs; solid oral drug products; bioequivalence

仿制药是仿制原研药品的药品, 通常具有与参比制剂相同的活性成份、剂型、规格、适应证、给药途径和用法用量, 并应当与参比制剂的质量和疗效一致^[1-2]。仿制药与参比制剂的生物等效性(bioequivalence, BE)对于确保上述一致性至关重要。BE 通常是指在相似条件下以相同摩尔剂量给药时, 不同药物制剂中活性成份(或活性部分)到达作用部位的速度和程度没有显著差异^[3]。对于全身作用药物, 吸收后通过血液循环输送至作用部位, 通常是采用测定生物液体(主要是血浆)中的药物浓度来评价 BE。但是对于不以吸收入血为目的, 作用部位在胃肠道(以下简称胃肠道局部作用)的药物, 由于全身暴露量与胃肠道内局部药物浓度没有直接相关性, 因此 BE 评价更为复杂。本文基于我国技术要求和仿制药研究情况, 同时参考国际先进监管机构经验, 探讨胃肠道局部作用口服固体制剂仿制药 BE 研究方法的一般考虑, 以期对我国相关研究工作有所帮助。

1 BE 研究方法

胃肠道局部作用药物的 BE 研究方法应能准确且灵敏地测定并

比较药物制剂中活性成份(或活性部分)到达胃肠道作用部位的速度和程度,且具有可重复性,一般包括药代动力学(PK)方法、药理学方法、药效学(PD)方法和临床终点方法等^[4]。

1.1 PK 方法

胃肠道局部作用口服固体制剂在胃肠道局部释放的药物可能吸收入血。虽然吸收入血的药物水平与治疗效果无关,但对于下消化道局部作用的药物,因为药物释放部位正好是药物全身吸收的主要部位,所以 PK 特征(如 $C_{\max}$ 和 AUC)可以一定程度上反映仿制药与参比制剂在胃肠道不同区域药物释放的差异,因此 PK 研究仍可作为检测制剂间潜在差异的一种方法^[5-6]。对于调释制剂,若部分暴露量与特定吸收部位具有相关性,则部分 AUC 可以区分作用部位与其他部位的药物释放。例如,美沙拉秦口服调释制剂在作用部位结肠存在吸收,因此以 $C_{\max}$ 、AUC 和部分 AUC 作为评价指标的 PK 研究可用于评价此类药物的 BE(详见 2.1 节)。但是对于上消化道局部作用的药物,大多数情况下,血浆药物水平无法可靠反映作用部位的药物浓度,因此不能直接用于评价 BE^[6]。

需要注意的是,若胃肠道局部作用药物的全身暴露量导致安全性风险,则除了证明 BE 之外,还需要额外开展一项 PK 研究,以证明仿制药的全身暴露量不高于参比制剂^[5-6]。例如,枸橼酸铋钾口服制剂虽然是一种胃黏膜局部保护药物,但在治疗期间会吸收少量的次枸橼酸铋。当血铋浓度超过 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,有可能导致铋性脑病^[7]。因此枸橼酸铋钾颗粒、胶囊、片剂均需进行 PK 比较研究,以证明仿制药人体铋吸收不高于参比制剂^[8]。

1.2 药理学方法

1.2.1 体外溶出研究

对于在下消化道局部作用的口服常释制剂,若活性成份溶解度高,并且辅料种类(Q1)和用量(Q2)与参比制剂相同,则单独的体外溶出研究可能足以评价 BE。因为在胃肠道 pH 范围内均具有高溶解度,可以确保药物在进入下消化道的作用部位时大部分处于溶液状态,所以制剂的体外溶出度可以较好地预测体内溶出度。不同 pH 下的体外溶出对比研究可以证明仿制药与参比制剂在胃肠道的各区域均具有相似的体内溶出度。并且若两制剂 Q1 和 Q2 相同,则辅料对药物胃肠道转运的影响应该也是相同的^[5]。例如,降糖药阿卡波糖在水中极易溶解,但口服几乎不吸收,生物利用度仅为 1% 至 2%^[9]。若阿卡波糖片仿制药与参比制剂 Q1 和 Q2 相同,则可以考虑仅采用胃肠道

相关 pH 范围的多种介质的体外溶出研究来评价 BE^[10]。

对于复杂剂型(如调释制剂),由于胃肠道转运和环境的复杂性,体外溶出条件对体内溶出行为的模拟程度存在局限性,因此不建议仅采用体外溶出研究来评价 BE,还需要进行 PK 或 PD 研究^[5]。若调释制剂的活性成份能溶解于水性介质,体外溶出度可以预测体内表现,且可测得全身暴露量,则可以联合采用代表胃肠道条件且符合制剂特点的多种介质的体外溶出研究和 PK 研究来证明 BE,例如美沙拉秦口服调释制剂(详见 2.1 节)。选择能够代表目标胃肠道条件的溶出条件是体外溶出方法开发的重点^[5]。

对于溶解度低^[5]或口咽部作用^[6]的胃肠道局部作用药物,常规的体外溶出研究无法可靠预测体内表现,因此不建议作为 BE 评价方法。

1.2.2 体外结合研究

对于某些胃肠道局部作用口服固体制剂(如结合剂类药物),可以采用能够反映药物作用机制,并且具有明确的临床相关性和灵敏性的体外结合研究来评估 BE,因为该方法变异相对较小且更易控制,所以更有可能检测出制剂间差异^[5]。

磷酸盐结合药物,例如碳酸镧咀嚼片(详见 2.2 节)、醋酸钙片^[11-12]和碳酸司维拉姆片^[13-14],通过在上消化道结合磷酸盐形成不溶性复合物并随粪便排出而发挥治疗效果。体外磷酸盐结合研究与药物作用机制直接相关,可以反映仿制药与参比制剂在作用部位的生物利用度。因此建议此类药物采用体外结合研究评价 BE,其中动力学结合研究比较两制剂结合速度和达到结合平衡的时间,平衡结合研究比较两制剂结合亲和力和结合能力^[6,15]。类似地,钾盐或胆酸结合药物也可采用体外结合研究作为 BE 评价方法^[16]。

1.3 PD 方法

通常相对于 PK 终点和药理学方法,PD 终点变异程度较大。在 PK 和药理学方法均不适用的情况下,可采用 PD 研究评价 BE^[5]。通常 PD 效应与剂量的对数呈 S 型曲线。PD 研究剂量在剂量-效应(D-R)曲线的线性范围内时,PD 效应的变化对剂量的微小变化最为敏感。因此建议开展预试验,为关键性研究确定 D-R 曲线线性范围内合适的研究剂量,以及能提供足够统计学效能的受试者样本量^[5]。

例如奥利司他胶囊全身吸收很少,且水溶性低,不适宜采用 PK 或药理学方法,因此建议采用相对于每日脂肪摄入量的粪便脂肪排泄百分比(% FFE)作为

终点评价指标开展 PD 研究评价 BE (详见 2.3 节)。此外,对于与参比制剂 Q1 和 Q2 不同的阿卡波糖片仿制药,可采用以血糖浓度变化为评价指标的 PD 研究进行 BE 评价^[9-10],目前国内通过一致性评价的阿卡波糖仿制药均采用此方法。

1.4 临床终点方法

相对前文所述方法,通常不推荐采用临床终点研究评价 BE。临床终点研究的剂量通常在 D-R 曲线的平台部分,此时即使较大的剂量差异也仅能产生较小的效应差异,所以一般认为临床终点研究是评价制剂差异最不敏感的方法^[15]。并且临床终点研究通常需要大量受试者,患者招募可能也会存在问题^[5]。因此仅在确无其他可行方法的特殊情况下才考虑采用该研究。目前国内胃肠道局部作用药物临床终点 BE 研究的应用经验相对较少。

2 典型药物案例

对于具体药物的 BE 研究方法,需结合药物的作用机制、作用部位、适应证、给药方式、是否具有全身吸收、理化性质、制剂设计,以及安全性和有效性特征等综合考虑。某些药物采用单一评价方法即可足够,而某些药物(如调释制剂)因其复杂性而需联合采用多种方法进行评价,以克服单个终点的局限性。此外某些药物的评价方法存在多种选择,可根据实际情况选择其中一种方法评价 BE。以下选择研发经验较多且评价方法较明确的典型药物进行说明。

2.1 美沙拉秦口服调释制剂

美沙拉秦是一种用于轻度至中度溃疡性结肠炎诱导缓解和维持治疗的药物,其作用机制尚不完全明确,可能是通过阻断环氧合酶和抑制前列腺素生成,在结肠上皮细胞发挥局部抗炎作用^[17]。为防止口服给药后美沙拉秦在近端小肠吸收,从而使药物到达结肠炎症部位,已研发出多种美沙拉秦口服调释制剂^[18]。以美国为例,目前已批准上市 3 种迟释片剂、1 种迟释胶囊剂和 2 种缓释胶囊剂,见表 1。

美沙拉秦口服调释制剂的血药浓度虽然变异程度较高,但可以准确测定。鉴于美沙拉秦的 $t_{1/2}$ 较短(约 42 min)^[17],所以其全身暴露量应该主要来自于作用部位的吸收,因此美沙拉秦的 PK 特征可以一定程度上反映仿制药与参比制剂在作用部位的局部药物浓度^[15]。鉴于反映总体吸收的 AUC 和 C_{max} 不足以区分两制剂在不同胃肠道区域释放美沙拉秦的情况,因此还需要使用部分 AUC 指标评价 PK 特征相似性,以反映仅在结肠部分的药物释放,从而证明 BE^[30]。

同时,利用参比制剂标度的平均生物等效性方法,可以克服血药浓度变异较高的问题^[5],从而采用相对较少的受试者完成 BE 研究。除了 PK 研究,美沙拉秦口服调释制剂还需开展体外溶出研究。在胃肠道相关 pH 范围的多种介质中,使用相似因子(f_2)比较溶出曲线,可以作为评价药物在胃肠道不同部位释放的替代指标,从而比较两制剂的局部生物利用度^[30]。虽然单独的 PK 研究或体外溶出研究只能部分反映药物到达作用部位的速度和程度,但联合采用这两种研究方法可足以证明制剂间的 BE。若两制剂具有相同的 PK 特征和体外释放,则可以认为二者在作用部位生物等效^[5]。

需要注意的是,不同美沙拉秦口服调释制剂的处方设计不同,所以可能产生不同的释药行为,进而表现出不同的溶出曲线和 PK 特征^[5,18]。因此不同制剂 PK 研究和体外溶出研究的具体评价指标可能有所不同。例如,对于美国上市的 6 种制剂,美国食品药品监督管理局(FDA)建议的 BE 评价指标就不完全相同(见表 1)。

2.2 碳酸镧咀嚼片

碳酸镧是一种磷酸盐结合药物,用于血液透析或持续非卧床腹膜透析的慢性肾功能衰竭患者高磷血症的治疗。口服给药后,碳酸镧在胃内酸性环境中解离并释放镧离子,后者与摄入的磷酸盐形成不溶性镧-磷酸盐复合物,最终经粪便排出,从而降低胃肠道对磷的吸收^[31]。碳酸镧咀嚼片口服吸收极低,不适合采用 PK 终点评价 BE,建议通过体外溶出研究和磷酸盐结合研究(平衡结合研究和动力学结合研究)联合进行 BE 评价^[32-33]。

体外溶出度与碳酸镧到达局部作用部位的速度和程度相关^[34],使用 f_2 在胃肠道相关 pH 条件下比较溶出曲线,能够证明仿制药与参比制剂的溶出行为没有显著差异^[32]。体外结合研究用以比较两制剂的磷酸盐结合程度和速度。其中平衡结合研究采用两制剂亲和力常数(k_1)的比值和结合能力常数(k_2)比值的 90% 置信区间比较磷酸盐结合程度^[35]。在胃肠道相关 pH 条件下,两制剂 k_2 比值的 90% 置信区间均应在 80.00% 至 120.00% 范围内。动力学结合研究采用 f_2 比较胃肠道相关 pH 范围内的动力学结合曲线,以比较两制剂结合速度和结合曲线的相似性,进一步支持 BE 评价^[32]。虽然碳酸镧咀嚼片也可采用以尿磷排泄变化为评价指标的 PD 研究作为 BE 评价的另一种方法^[32-33],但国内尚未见相应案例。

表 1 美国批准上市的美沙拉秦口服调释制剂及 FDA 对 BE 评价指标的建议

Table 1 Mesalamine modified-release oral products approved for marketing in the United States and BE criteria recommended for these products by FDA

药物名称	制剂特点	体外溶出研究	PK 研究
Asacol 迟释片剂 ^[19-20]	丙烯酸树脂 Eudragit S 包衣, pH ≥ 7 时溶解 释放部位: 回肠末端和结肠	浆法 预处理阶段: 2 h, 0.1 N 盐酸, 100 r · min ⁻¹ , 500 mL 评价阶段: pH 4.5、6.0、6.5、6.8、7.2、7.5 缓冲液, 50 r · min ⁻¹ , 900 mL 取样时间: 至少 150 min	空腹和餐后研究 评价指标: AUC ₈₋₄₈ 、AUC ₀₋₁ 和 C _{max} , 其他部分 AUC 可作为支持性证据
Asacol HD 迟释片剂 ^[21-22]	外层包衣为丙烯酸树脂 Eudragit S 和 Eudragit L, 内层包衣为 Eudragit S, pH ≥ 7 时溶解 释放部位: 回肠末端和结肠	浆法 预处理阶段: 2 h, 0.1 N 盐酸, 100 r · min ⁻¹ , 500 mL 评价阶段: pH 4.5、6.0、6.5、6.8、7.2、7.5 缓冲液, 50 r · min ⁻¹ , 900 mL 取样时间: 0、10、20、30、45、60、75、90、120、150、180、240、300 和 360 min	空腹和餐后研究 评价指标: AUC ₈₋₄₈ 、AUC ₀₋₁ 和 C _{max} , 其他部分 AUC 可作为支持性证据
Lialda 迟释片剂 ^[23-24]	片芯包含亲水性和亲脂性辅料起缓释作用, pH 依赖型聚合物薄膜包衣, pH ≥ 6.8 时溶解 释放部位: 回肠末端和结肠	浆法 预处理阶段 1: 2 h, 0.1 N 盐酸, 100 r · min ⁻¹ , 750 mL 预处理阶段 2: 1 h, pH 6.4 缓冲液, 100 r · min ⁻¹ , 950 mL 评价阶段: pH 6.5、6.8、7.2、7.5 缓冲液, 100 r · min ⁻¹ , 960 mL 取样时间: 1、2、3、4、5、6 和 8 h	空腹和餐后研究 评价指标: AUC ₈₋₄₈ 、AUC ₀₋₁ 和 C _{max} , 其他部分 AUC 可作为支持性证据
Delzicol 迟释胶囊剂 ^[25-26]	丙烯酸树脂 Eudragit S 包衣, pH ≥ 7 时溶解 释放部位: 回肠末端和结肠	浆法 阶段 1: 2 h, 0.1 N 盐酸, 100 r · min ⁻¹ , 500 mL 阶段 2: pH 4.5、6.0、6.5、6.8、7.2、7.5 缓冲液, 50 r · min ⁻¹ , 900 mL 取样时间: 至少 150 min	空腹和餐后研究 评价指标: AUC ₈₋₄₈ 、AUC ₀₋₁ 和 C _{max} , 其他部分 AUC 可作为支持性证据
Pentasa 缓释胶囊剂 ^[17,27]	缓释制剂 释放部位: 十二指肠、空肠、回肠、结肠	浆法 0.1 N 盐酸, pH 4.5、6.0、6.5、6.8、7.2 和 7.5 缓冲液, 100 r · min ⁻¹ , 900 mL 取样时间: 1、2、4、6、8 和 12 h	空腹、餐后和空腹撒拌研究 空腹和空腹撒拌研究评价指标: AUC ₀₋₃ 、AUC ₃₋₁ 、AUC ₀₋₁ 和 C _{max} 餐后评价指标: AUC ₀₋₁ 和 C _{max} , 提交 AUC ₀₋₃ 和 AUC ₃₋₁ 作为支持性证据
Apriso 缓释胶囊剂 ^[28-29]	聚合物基质, 肠溶包衣, pH ≥ 6 时溶解 释放部位: 空肠、回肠、结肠	篮法 预处理阶段: 2 h, 0.1 N 盐酸, 100 r · min ⁻¹ , 750 mL 评价阶段: pH 4.5、6.0、6.5、6.8、7.2 和 7.5 缓冲液, 100 r · min ⁻¹ , 1 000 mL 取样时间: 0.5、1、2、4、7 和 9 h	空腹和餐后研究 空腹研究评价指标: AUC ₃₋₁ 、AUC ₀₋₁ 、C _{max} , 提交 AUC ₀₋₃ 餐后研究评价指标: AUC ₀₋₁ 和 C _{max} , 提交 AUC ₀₋₃ 和 AUC ₃₋₁ 作为支持性证据

2.3 奥利司他胶囊

奥利司他为特异性胃肠道脂肪酶抑制剂, 可使胃脂肪酶和胰脂肪酶失活。未被酶水解的甘油三酯不能被吸收, 从而减少热量摄入, 控制体重^[36]。奥利司他胶囊的全身吸收很少(< 2% 的剂量), 血浆浓度较低(< 10 ng · mL⁻¹) 且不规律^[36], 不足以进行 PK 分析。并且奥利司他几乎不溶于水^[36], 因此体外溶出研究也无法预测其在胃肠道内的释放行为。奥利司他胶囊的每日剂量与% FFE(反映胃肠道脂肪酶抑制作用)之间存在 D-R 关系, 最大效应(E_{max})模型可以表征该 D-R 曲线^[5]。因此% FFE 可以作为定量测

定奥利司他胶囊在其作用部位生物利用度的 PD 指标, 并以此进行 BE 评价^[37]。

对于奥利司他胶囊, 说明书最低给药剂量 60 mg, *tid*(即 180 mg 每日剂量) 已处于 D-R 曲线的非线性范围^[36]。在此剂量下, 即使仿制药与参比制剂到达作用部位的剂量差异相当大, 反映在 PD 效应上的差异仍然较小, 即效应维度的评估无法准确反映两制剂在剂量维度上的相对生物利用度差异^[5], 因此需要采用剂量标度方法来评价 BE^[37]。该方法基于参比制剂在不同剂量(基线、60 mg 和 120 mg) 下的% FFE 数据拟合 D-R 曲线(假设为 E_{max} 模型), 然后基于该曲线

来确定仿制药(60 mg,*tid*)平均效应所对应的参比制剂剂量。以仿制药所对应的参比制剂剂量与仿制药实际给药剂量的比值(*F*)来评价 *BE*,从而将不敏感的效应维度差异转换到相对敏感的剂量维度上。*F* 的 90% 置信区间应在 80. 00% 至 125. 00% 之间^[37]。

3 讨论

胃肠道局部作用口服固体制剂的 *BE* 研究应紧扣研究目的,建立可靠且灵敏的研究方法,比较仿制药与参比制剂中活性成份(或活性部分)到达胃肠道局部作用部位的速度和程度。通常优先选择 *PK* 和药学方法,其次是 *PD* 方法。在上述方法均

不可行的特殊情况下,可考虑临床终点研究。对于具体药物,需要药学、生物药剂学、临床药理学、临床医学等专业人员共同参与,结合药物活性成份和制剂的特性,以及药物的作用机制等综合考虑,从而建立与药物相适应的 *BE* 研究方法。需要指出的是,对于此类药物,全身暴露量极少或没有并不是豁免 *BE* 研究的充分依据。当药物不存在全身吸收而无法开展 *PK* 研究时,可以考虑采用药学、*PD* 乃至临床终点方法评价 *BE*。表 2 总结了本文涉及的代表性胃肠道局部作用口服固体制剂的 *BE* 研究方法,以及选择这些方法的考虑因素。

表 2 代表性胃肠道局部作用药物的 BE 研究方法和选择相应方法的考虑因素

Table 2 BE approaches for representative locally acting gastrointestinal drugs and factors considered for selection of respective approaches

代表性药物	考虑因素	BE 研究方法
美沙拉秦口服缓释制剂和迟释制剂	调释制剂,可测得血药浓度,可溶于水性介质且体外溶出度可以预测体内释放	PK 研究和体外溶出研究
枸橼酸铋钾口服制剂	全身暴露量导致安全性风险	PK 研究(证明全身暴露量不高于参比制剂)
阿卡波糖片(Q1 和 Q2 与参比制剂相同)	常释制剂,极少或没有全身吸收,高溶解性且 Q1 和 Q2 与参比制剂相同,体外溶出度可以预测体内释放	体外溶出研究
碳酸镧咀嚼片、醋酸钙片、碳酸司维拉姆片	结合剂类药物,极少或没有全身吸收,药学方法可以定量测定结合速度和程度	体外溶出和结合研究
奥利司他胶囊、阿卡波糖片(Q1 和 Q2 与参比制剂不同)	常释制剂,极少或没有全身吸收,低溶解性或高溶解性但 Q1 和 Q2 与参比制剂不同,PD 终点易于测定且灵敏	PD 研究

BE 研究是证明仿制药与参比制剂质量和疗效一致性的主要内容。由于胃肠道局部作用药物的全身暴露量与作用部位的局部药物浓度没有直接相关性,其 *BE* 评价无法简单依靠 *PK* 研究,因此长期以来为此类药物建立合适的 *BE* 研究方法一直是一项具有挑战性的工作。只有深入理解此类药物 *BE* 评价的内在逻辑,才能有目的地选择合适的研究方法,更科学高效地开展 *BE* 研究,从而推进仿制药质量和疗效一致性评价。

本文仅代表作者个人观点,不代表作者所在单位意见。

参考文献:

[1] 国家市场监督管理总局. 药品注册管理办法 [EB/OL]. 北京: 国家市场监督管理总局, 2020 - 01 - 22 [2025 - 01 - 04]. https://www.samr.gov.cn/zw/zfxgk/fdzdgnr/fgs/art/2023/art_3275cb2a929d4c34ac8c0421b2a9c257.html.

[2] 国家药品监督管理局 (NMPA). 化学药品注册分类及申报资料要求 [EB/OL]. 北京: NMPA, 2020 - 06 - 29 [2025 - 01 - 04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20200630180301525.html>.

[3] THE UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

(FDA). Code of Federal Regulations Title 21 Chapter I Subchapter D Part 314 Subpart A § 314.3 [EB/OL]. Silver Spring: FDA, 2017 - 01 - 03 [2025 - 01 - 04]. <https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-314/subpart-A/section-314.3>.

[4] 原食品药品监督管理总局. 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[EB/OL]. 北京: 原食品药品监督管理总局, 2016 - 03 - 18 [2025 - 01 - 04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20160318210001725.html>.

[5] YU L X, LI B V. FDA bioequivalence standards [M]. New York: Springer, 2014: 297—334.

[6] European Medicines Agency (EMA). Guideline on equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract [EB/OL]. Amsterdam: EMA, 2018 - 11 - 07 [2025 - 01 - 04]. <https://www.ema.europa.eu/en/equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting-products-gastrointestinal-tract-scientific-guideline>.

[7] LUO H Y, XU S G, GAO L C, et al. Pharmacokinetic and Safety Study of Bismuth Potassium Citrate Formulations in Healthy Subjects [J]. *Drugs R D*, 2024, 24(1): 81—87.

[8] NMPA. 可豁免或简化人体生物等效性 (BE) 试验品种[EB/OL]. 北京: NMPA, 2018 - 05 - 25 [2025 - 01 - 04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20180531185701285.html>.

- [9] 李敏, 李芳, 王玉珠, 等. 阿卡波糖生物等效性研究介绍[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(23): 2668—2671.
- [10] FDA. Draft guidance on acarbose [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2022-05-19 [2025-01-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020482.pdf.
- [11] CDE. 醋酸钙片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 北京: CDE, 2021-01-26 [2025-01-04]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=eaecc8eae7e673c38f85856ef14c1e>.
- [12] FDA. Draft guidance on calcium acetate [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2017-05-16 [2025-01-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Calcium%20acetate%20tablet_ANDA%20078502_RV03-17.pdf.
- [13] 刘淑洁, 张丹, 马婧怡, 等. 碳酸司维拉姆片体外磷结合生物等效性研究技术要点[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(11): 877—880.
- [14] FDA. Draft guidance on sevelamer carbonate [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2015-09-18 [2025-01-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Sevelamer%20carbonate%20tablet_022127_RV09-15.pdf.
- [15] ZHANG X, ZHENG N, LIONBERGER RA, *et al*. Innovative approaches for demonstration of bioequivalence: The US FDA perspective[J]. *Ther Deliv*, 2013, 4(6): 725—740.
- [16] 魏赫, 李晓峰, 李雪梅. FDA 胃肠道局部作用复杂仿制药的等效性评价[J]. 药学研究, 2023, 42(9): 734—739, 744.
- [17] FDA. Pentasa (mesalamine) extended-release capsules label [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2024-07-30 [2025-01-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/020049s041lbl.pdf.
- [18] YU A, BAKER J R, FIORITTO A F, *et al*. Measurement of *in vivo* gastrointestinal release and dissolution of three locally acting mesalamine formulations in regions of the human gastrointestinal tract[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(2): 345—358.
- [19] FDA. Asacol (mesalamine) delayed-release tablets label [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2020-10-01 [2025-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/019651s028lbl.pdf.
- [20] FDA. Draft guidance on mesalamine [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2016-10-04 [2025-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20tab%20DR_RLD%2019651_RC10-16.pdf.
- [21] FDA. Asacol HD (mesalamine) delayed-release tablets label [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2022-11-16 [2024-12-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/021830s020lbl.pdf.
- [22] FDA. Draft Guidance on Mesalamine [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2016-06-16 [2024-12-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20tab%20DR_RLD%2021830_RC06-16.pdf.
- [23] FDA. Lialda (mesalamine) delayed-release tablets label [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2023-10-24 [2025-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022000s027lbl.pdf.
- [24] FDA. Draft guidance on mesalamine [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2016-06-16 [2025-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20tab%20DR_RLD%2022000_RC06-16.pdf.
- [25] FDA. Delzicol (mesalamine) delayed-release capsules label [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2023-10-24 [2024-12-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/204412s017lbl.pdf.
- [26] FDA. Draft guidance on mesalamine [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2016-06-16 [2024-12-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20cap%20DR_RLD%20204412_RC06-16.pdf.
- [27] FDA. Draft guidance on mesalamine [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2017-10-19 [2024-12-24]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Mesalamine_draft_Oral%20cap%20ER_RLD%2020049_RC10-17.pdf.
- [28] FDA. Apriso (mesalamine) extended-release capsules label [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2023-10-24 [2025-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022301s022lbl.pdf.
- [29] FDA. Draft guidance on mesalamine [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2019-09-16 [2025-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_022301.pdf.
- [30] SFERRAZZA G, SIVIERO PD, NICOTERA G, *et al*. Regulatory framework on bioequivalence criteria for locally acting gastrointestinal drugs: the case for oral modified release mesalamine formulations[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(9): 1007—1019.
- [31] 张丹, 马婧怡, 李敏, 等. 碳酸镧咀嚼片体外磷结合试验的一般考虑[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(2): 110—113.
- [32] CDE. 碳酸镧咀嚼片生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 北京: CDE, 2021-01-26 [2025-01-05]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=9edc10348b45c2084c91c4dcade991f6>.
- [33] FDA. Draft guidance on lanthanum carbonate [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2022-08-02 [2025-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_021468.pdf.
- [34] YANG Y S, SHAH R B, YU L X, *et al*. *In vitro* bioequivalence approach for a locally acting gastrointestinal drug: Lanthanum carbonate[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(2): 544—550.
- [35] YANG Y S, BYKADI S, CARLIN A S, *et al*. Comparative evaluation of the *in vitro* efficacy of lanthanum carbonate chewable tablets[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(4): 1370—1381.
- [36] FDA. Xenical (orlistat) capsules label [EB/OL]. *Silver Spring: FDA*, 2022-11-17 [2025-01-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/020766s038lbl.pdf.
- [37] FDA. Draft guidance on orlistat [EB/OL]. 2021-08-20 [2025-01-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_020766.pdf.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025-03-20)