生理药动学模型在生物等效性研究中的应用

王立夫，王子诺，郭鑫磊，周　旭，党云洁*，潘振华*
（河北医科大学，河北石家庄 050017）

摘要：生理药动学（physiologically based pharmacokinetics，PBPK）建模综合了药物理化性质、处方因素和生理因素，是研究药物动力学行为的重要工具，能模拟和预测药物的体内命运，分析众多参数对药物生物利用度和生物等效性的影响。在药品的开发、工艺变更和质量控制方面有广泛应用，可减少研发费用、缩短研发周期。本研究简要介绍了 PBPK 模型的研究进展及建模思路，并从处方筛选、食物效应、药物性质、生物等效豁免等方面讨论了 PBPK 模型在生物等效性研究中的应用，为仿制药开发提供思路。

关键词：生理药动学模型；生物利用度；生物等效性；仿制药；模型模拟
中图分类号：R965.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)08-1112-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.08.004

Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models in Bioequivalence Study

WANG Lifu, WANG Zinuo, GUO Xinlei, ZHOU Xu, DANG Yunjie*, PAN Zhenhua*
(*Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017*)

ABSTRACT: Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling is an essential instrument for studying pharmacokinetic behaviors by integrating the physicochemical properties of drugs, formulation factors, and physiological factors. It can simulate and predict the fates of drugs *in vivo* and explore the effects of various parameters on drug bioavailability and bioequivalence. It is commonly used in developing drugs, process variation, and quality control, which can reduce expenses and cycle of research and development. This paper briefly introduces the research progress and modeling ideas of the PBPK models. Moreover, the applications of PBPK model in bioequivalence researches on prescription screening, food effects, drug properties, and biowaiver are discussed to provide novel ideas for developing corresponding models for generic drugs.

Key Words: physiologically based pharmacokinetic model; bioavailability; bioequivalence; generic drug; model simulation

生物等效性（bioequivalence，BE）是评价仿制药产品质量的重要标准。但昂贵的临床试验和难以预测的临床结果一直是横亘在制药企业面前的难关。企业亟须一种可以指导制剂开发、缩减研发时间的新方法，既能预测 BE 结果，又能整合药物的体内外研究成果来提升药品质量。

计算机建模模拟在解决该问题方面极具潜力，其中，生理药动学（physiologically based pharmacokinetics，PBPK）模型就得到了监管机构的推荐[1]。PBPK 模型是建立在机体的生理活动和药物与机体相互作用规律上的机械模型。由 20 世纪发展至今，建模理论不断完善，新的建模工具也不断出现。PBPK 模型具有以下的优点：①整合了多种因素（包括生理因素、制剂工艺参数、药物理化性质等），评估它们对药物生物利用度和 BE 的影响，

收稿日期：2021-12-29
基金项目：河北省自然科学基金(H2020206610)
作者简介：王立夫(1995—)，男，硕士研究生，专业方向：药物新技术与新剂型。
通信作者：党云洁(1984—)，女，博士，讲师，从事药物新技术与新剂型的研究。
E-mail：dangyunjie@yeah.net
潘振华(1977—)，男，博士，副教授，从事药物新技术与新剂型的研究。
E-mail：1416027198@qq.com

随着研发试验的进展，模型可不断进行迭代和修正；②能从机制上解释试验结果差异的来源，加深研发人员对药物体内过程和制剂工艺的理解，提高研发效率；③能进行物种间及不同人群间的外推，进行虚拟 BE 试验来指导临床试验设计，甚至有可能代替 BE 试验，成为药物一致性评价的新模式[2]。表 1 总结了采用 PBPK 模型进行 BE 研究并得到监管部门认可的成功案例[3—5]。

不过 PBPK 模型相比于传统药动学模型，其结构和数学方程更复杂，一定程度上影响了它的广泛应用。本研究以 PBPK 模型在 BE 研究中的应用为主线，总结了近年来的应用领域和进展，以期为仿制药 BE 研究提供新的研发角度。

1 PBPK 模型的研究进展及建模思路

PBPK 模型的概念是由瑞典生理学教授 TEORELL 于 1937 年提出的[6]。近年来，随着计算机多元操作及运算能力的快速提升，PBPK 模型也快速发展，出现了一些开放的 PBPK 建模平台和软件，如 Berkeley Madonna™（University of California at Berkeley，CA，United States）、acslX™（AEgis Technologies Group，Huntsville，AL，United States）、R 语言和 MATLAB®（The MathWorks，Inc.，Natick，MA，United States）等[7]。这些软件能让有一定编程基础的用户构建设想中的模型。商业化软件有 Simcyp Simulator（Certara，Princeton，NJ，United States）、GastroPlus™（Simulation Plus，Inc.，Lancaster，CA，United States）和 PK-Sim（Bayer，Leverkusen，Germany）等。其中，Simcyp Simulator、GastroPlus™ 内部的一些模型模块进行了多次实践和测试，结果稳定可靠，得到了监管部门的认可。

PBPK 模型建模的一般思路见图 1。以口服吸收为例，根据药物理化性质（如 log*P*、溶解性、渗透性等）、配方特性（如药物颗粒大小、剂型等）、生理变量（如 pH 值、胃肠的传输时间和容积等）和药动学参数（如清除、分布体积等），筛选出可反映制剂质量的关键参数，将溶出度用适宜的数学方程拟合并输入到吸收模型中，构建吸收模型和处置模型。对于口服给药的 BE 研究，处置模型可以是全身 PBPK 模型，也可是简单的二室或三室模型。模型构建完成后，以未用于模型构建的独立临床数据集进行模型验证。计算预测值与实际观测值及药动学参数的折合误差，若折合误差小于 2，则说明模型的预测性能是可靠[8]。当模型需要进行调整或优化时，建议对模型的结构和参数进行不确定度分析，如参数敏感性分析。模型构建完成后，在考虑生理参数变异性的条件下，进行虚拟 BE 试验。进一步采集特殊人群的生理参数和临床数据，就可探究药物在特殊人群中的药动学特征，为提高仿制药的产品质量提供指导。

由于建模工具逐渐丰富，不断有新的模型问世。例如口服药物的胃肠道吸收模型，由只考虑药物溶出速率和肠道运输时间的混合单室模型发展到能进一步考虑胃排空时间的房室吸收与转运模型（compartmental absorption and transit model，CAT），再到现在普遍应用的高级隔室吸收与转运模型（advanced compartmental absorption and transit model，ACAT）和高级溶出吸收和代谢模型（advanced dissolution，absorption and metabolism，ADAM）。

ACAT 模型是在 CAT 的基础上，将药物分为

表 1 监管部门认可的采用 PBPK 模型进行 BE 试验的成功案例

Tab.1 Regulatory Authority Approved Successful Cases of Adopting the PBPK Models for BE Studies

药物	研究内容	意义	参考文献
卡格列净	用 PBPK 模型考察粒径变化后的 BE；用 PBPK 模型考察含少量新晶型药品的 BE	减少了 BE 试验	[3]
雷西纳德	用虚拟 BE 研究拟定生物等效的溶出度及粒度标准	建立质量控制策略	[3]
碳酸锂	通过建模预测 BE 来更改溶出标准	降低库存成本	[3]
阿帕他胺	考察临床相关的阿帕他胺溶出标准	制定临床相关的溶出标准	[4]
双氯芬酸钠水凝胶	用 PBPK 模型模拟仿制制剂和参比制剂在作用部位的药动学	减少了 BE 试验	[5]

未释放、未溶解和溶解等状态[9]，并将每段胃肠道的特异性参数如 pH 值、有效表面积、转运体的表达等加入到模型中的相应隔室，还考虑了药物在胃肠道的代谢过程。ACAT 模型与代表主要脏器的 PBPK 模型相结合（图 2），能分析身体局部部位的药物浓度。GastroPlus™ 就是基于 ACAT 模型而开发的。

ADAM 模型是在 ACAT 模型基础上进一步开发得到的，主要区别在于采用 Wang-Flanagan 方程代替了 ACAT 模型的 Noyes-Whitney 方程来计算溶出度[10]。相对而言，Wang-Flanagan 方程进一步考虑了药物溶解过程中的粒径变化以及粒径与扩散层厚度的比例对溶出速率的影响[11—13]。此外，ADAM 模型能更好地反映胃肠道生理学特征，并考虑了肝胆循环途径和胆汁对药物在各个肠段溶解度的影响[14]，该模型已被整合到 Simcyp Simulator 软件中。

随着建模工具的完善，PBPK 模型也受到监管机构的青睐[15]。美国和欧洲制定了 PBPK 模型的使用指南，规范和鼓励制药企业应用模型[16—18]。这些指南详细介绍了模型的开发策略、数据要求、验证方法。美国的指南支持企业在溶出方法的开发、临床相关的溶出度规范的建立、质量风险评估和生物豁免等方面使用 PBPK 模型。欧洲的指南主要针对药物相互作用和人体初始剂量的选择，但也有扩大应用范围的计划。日本起草了 PBPK 模型分析和分析报告的指导方针[19]。中国也开始重视模型在新药开发中的应用，发布了《模型引导的药物研发技术指导原则》[20]。预计在不久的将来，PBPK 建模将会成为引导药物研发的重要手段。

2　PBPK 模型评估原料药性质对 BE 的影响

原料药的理化性质直接影响药物的体内性能。

晶型是原料药的关键参数之一，可能影响药物的体内溶解与吸收。基于不同晶型的溶解性差异，选用合适且具有区分力的溶出方法，联合 PBPK 模型可模拟出药物晶型的转变对生物利用度和 BE 的影响程度。PUROHIT 等以 ACAT 模型为吸收模型，用临床数据优化了药物的消除和渗透性参数，以二室模型作为他克莫司的处置模型[21]。依据溶出介质溶解能力的差异，筛选出具有区分度的溶出条件。

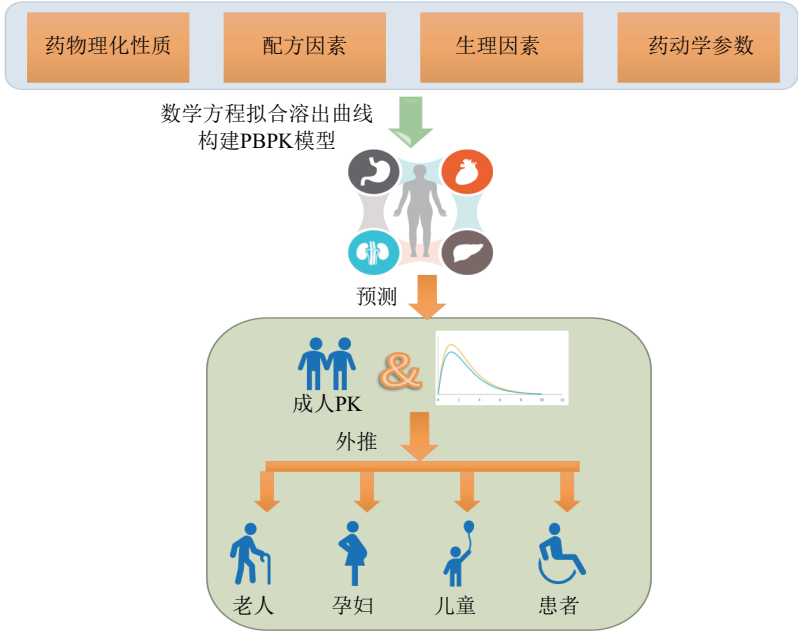


图 1　PBPK 模型的建模思路

Fig.1　Modeling Strategy of PBPK Models

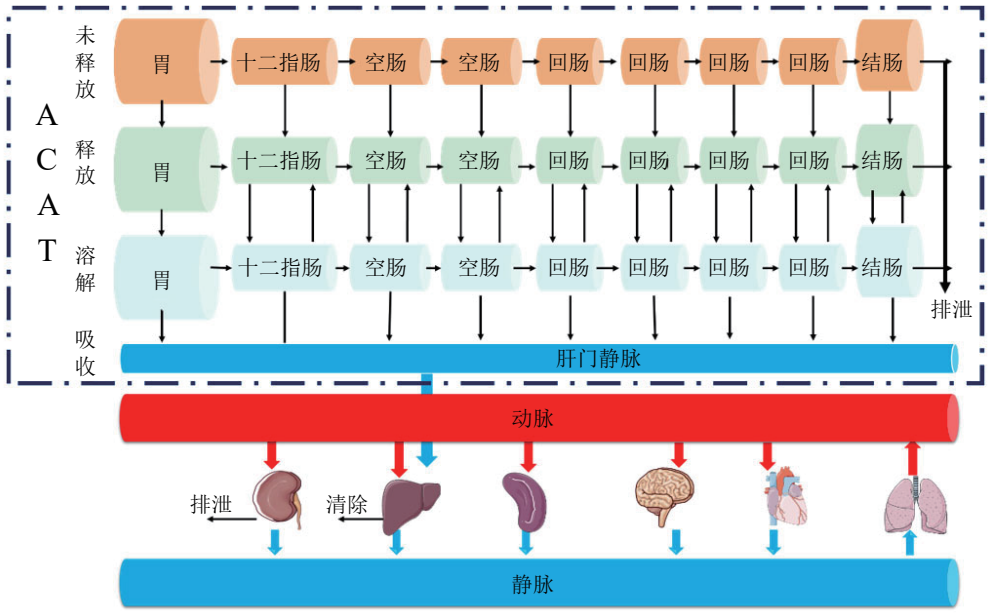


图 2 ACAT 模型与代表主要脏器的 PBPK 模型

Fig.2 ACAT Model and PBPK Model with Representation of the Main Organs

将溶出度数据作为输入变量，进行虚拟 BE 试验。该研究使用 PBPK 模型在药物结晶程度、BE 和溶出条件之间建立了联系，为制定临床相关的溶出方法提供了依据，并在考察具有区分力的溶出条件等方面提供了参考。

盐型变化也会影响药物在体内的溶解度，并可能对生物利用度和 BE 产生不利影响。普拉格雷盐酸盐在制造或贮存过程中有转化为普拉格雷游离碱的趋势[22]，会影响药效。FAN 等在此基础上考察了药物与质子泵抑制剂联用所带来的 BE 风险[23]。选择 ADAM 作为吸收模型，以不同 pH 值下普拉格雷盐酸盐和游离碱的反褶积固有溶解度作为模型的关键输入参数，用最小 PBPK 模型（图 3）作为处置模型，通过虚拟 BE 试验表明，即使是在与质子泵抑制剂联用的情况下，只要游离碱少于 20%就能保证仿制制剂与参比制剂生物等效。

选择适宜的药物盐型可改善药物的溶解度，避免因为体内环境变化而导致的 BE 风险。BLOOMER 等使用 PBPK 模型来筛选 danirixin（DNX，GSK1325756，一种选择性的、可逆的趋化因子受体 CXCR2 拮抗药）的盐型[24]。通过试验数据和临床数据建立并验证了 PBPK 模型，将 DNX 溴酸盐的溶解度随 pH 值变化的数据纳入到模型中，考察食物和质子泵抑制剂对溴酸盐化物的影响。该 PBPK 模型的模拟结果显示 DNX 溴酸盐较稳定，并得到了临床试验支持。但是该模型没有预测食物效应，这可能归因于其无法准确预测过饱和药物的沉淀过程。

3 PBPK 模型评估辅料等处方参数对 BE 的影响

药用辅料可增加药物的溶解度，改善药物的释放，还可与胃肠道中的转运体和酶相互作用，甚至会影响细胞膜功能，如细胞旁路途径，进而对药物吸收产生显著影响[25—26]。制药企业在仿制药的研发和生产时，常需要改变辅料的种类或生产厂家，这些都可能影响药物的吸收，而 PBPK 模型可用于了解辅料对药物体内处置过程和 BE 的影响。

BASU 等利用美托洛尔为模型药物、ACAT 吸收模型，利用静脉给药和口服速释制剂的数据构建了控释制剂的 PBPK 模型[27]，重点优化了下消化道的吸收比例因子，对溶出曲线进行参数敏感性分析，再将该曲线输入模型中进行了虚拟 BE 试验。结果表明聚合物的相对分子质量等参数对 BE 影响

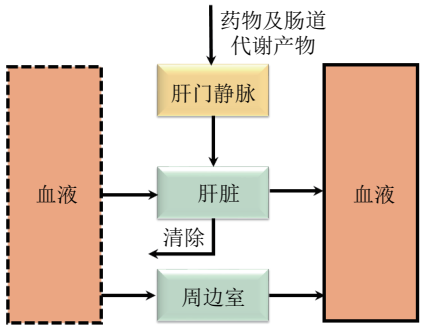


图 3　包含四隔室的最小 PBPK 模型示意图

Fig.3　Schematic Diagram of Minimum PBPK Model with Four Compartments

显著。该研究排除了药物对虚拟 BE 试验的干扰，为辅料种类和规格的选择及工艺研究提供了指导。

CHEN 等采用 ADAM 吸收模型，通过 Beagle 犬的体内药动学试验构建了利培酮口腔速溶膜的 PBPK 模型[28]。对处方参数进行敏感性分析，并考察其对溶出度的影响，用模型推断了这些变化对 Beagle 犬的影响；通过更改表观分布容积和清除率，外推得到成人的 PBPK 模型，并用其模拟了 2 种处方的 BE 试验，证明这 2 种处方虽然溶出速率不同，但生物等效。该研究充分利用了动物数据，通过 PBPK 模型来认识处方参数对药动学的影响，可指导处方的开发，预见人类的 BE 试验结果。综上所述，以 PBPK 模型作为整合试验数据的工具，为 BE 研究提供了更多的数据支持。

4　PBPK 模型评估不同剂型对 BE 的影响

剂型改良是仿制药研发中一种有效的开发策略，可发挥剂型优势，提高患者依从性。但剂型是影响吸收的重要因素，改变会增加难溶性药物 BE 试验失败的风险。PBPK 模型能模拟胃肠道的吸收过程，结合药物在生物相关性溶出介质的溶出曲线作为输入数据，可较准确地预测 BE 变化。

VAIDHYANATHAN 等采用 ADAM 吸收模型，利用文献资料和临床数据建立并验证了成人的 PBPK 模型，探讨了不同剂型达沙替尼的 BE[29]。通过将混悬剂与片剂在生物相关性溶出介质中的溶出度用 Johnson 公式拟合到模型中，进行了虚拟 BE 试验。模型拟合结果与临床结果一致，均表明 2 种剂型不等效。通过调整 2 种剂型的胃部通过时间，可解释临床结果。该案例表明 PBPK 模型能将体内外和模拟的情况综合起来，有助于研究者预测和理解剂型差异对达沙替尼 BE 的影响。

DENNISON 等将氨氯地平和阿托伐他汀制备成固定剂量组合的口腔崩解片，并对比其与单一制剂的 BE[30]。即先通过测定生物相关性溶出介质中单一制剂和组合制剂的溶出度，再使用差异因子（f_1）和相似因子（f_2）（系用于比较 2 种处方溶出度的差异和相似性的参数）评估 2 种制剂溶出曲线之间的差异，以预测组合制剂的 BE。同时将溶出度数据输入到 ADAM 模型中，结合最小 PBPK 模型来预测 BE。虚拟 BE 研究表明组合制剂与单一制剂生物等效，与临床试验结果相同。而 f_1 和 f_2 的计算结果显示，2 种制剂在模拟进食状态下的模拟肠液中溶出曲线存在差异，但在其他介质中没有差异，这与临床研究结果不符。从该研究结果可见，相比于 f_1 和 f_2 比较法，PBPK 模型通过纳入生理条件避免了简单苛刻的溶出条件下试验的不准确性以及所带来的资源浪费，加强了开展正式 BE 试验的信心。

5　PBPK 模型评估食物效应对 BE 的影响

食物对于胃肠道的影响十分复杂。就胃部而言，食物会对药物在胃内的分布产生影响，加剧药物在胃内的不均匀分布[31]。胃内食物热量的升高，会加快胃排空速度、减小药物粒径[32]。此外，食物可改变胃肠道的 pH 值、消化液的组成等，还可能会与药物发生相互作用，因此考察食物效应对 BE 的影响十分必要。PBPK 模型能根据禁食状态的试验数据预测进食状态的试验数据，反之亦然。因此，建模可减少临床试验，评估食物效应对 BE 的影响。

TISTAERT 等通过归纳 5 个关于生物药剂学分类系统（BCS）Ⅰ类和Ⅱ类化合物食物效应的案例，总结了用进食或禁食状态下的临床数据构建 PBPK 模型并推断食物效应的工作流程（见图 4）[33]。使用此流程建立的 PBPK 模型可替代有关 BE 研究和食物效应的临床试验。但必须遵循以下条件：①药物属于 BCS Ⅰ类或 BCS Ⅱ类化合物，并且药物的

吸收符合线性动力学，没有转运蛋白参与吸收过程；②主要考察的食物效应包括胆汁增溶、过度饱和与胃排空等方面；③需要临床数据优化模型。

KUSHWAH 等以禁食条件和低剂量配方开发了利伐沙班的 PBPK 模型，并预测了高剂量下的药动学曲线[34]。用生物相关性溶出介质测定体外溶解度、溶出度，模拟进食和禁食状态数据，再结合文献数据共同作为 PBPK 模型的输入量，最后预测了体内食物对药物口服吸收和 BE 的影响。该研究也指出由于药物过饱和而导致的模型预测能力不足，可以通过提高小肠的渗透率和降低结肠的液体量来弥补。

由于受试者的随机变化和研究场合之间的变化，虚拟 BE 试验比单一的模拟更能反映食物效应对于 BE 的影响。JEREB 等分析、构建了 4 个 BCS Ⅱ类、1 个 BCS Ⅰ类和 1 个 BCS Ⅲ类药物的 PBPK 模型，用以预测进食和禁食状态下的 BE 结果[35]。利用 GastroPlus™ 的内部模型参数与药物理化性质构建模型，主要通过优化小肠和结肠的液体体积以及胆盐量来区分食物的影响，再通过临床数据进行模型验证，最后进行虚拟 BE 试验成功预测了 6 个案例的 BE 结果和食物效应。这项研究分析了不同 BCS 分类的药物，涵盖进食和禁食状态下的 BE 失败和成功案例，为实际的 BE 试验提供了指导，避免了多试点研究，为虚拟 BE 由学术推向监管做出了贡献。

6 PBPK 模型在 BE 豁免中的应用

在仿制药的开发过程中，BE 试验的花费在整个研发费用中占比巨大，并受到医学伦理学的制约，因此申请 BE 豁免成为制药企业的目标，同时也受到了药物监管部门的重点关注。BE 豁免的标准能否保证仿制制剂和参比制剂的生物等效是业界十分关心的问题，其中的风险需要科研人员仔细评估。PBPK 模型在风险评估方面有重要作用，利用 PBPK 模型可建立药物的体内外相关关系，制定出一套能反映药物体内过程的体外标准。

LI 等采用 ACAT 吸收模型，以文献中的药物参数和软件的估计值建立了吡罗昔康在 Beagle 犬和人体内的 PBPK 模型[36]。用 Beagle 犬的 PBPK 模型，筛选出适宜的溶出方法后，再外推出人的 PBPK 模型来预测 BE。利用 Z 因子模型将溶出曲线的变化输入到人的 PBPK 模型中，结果表明溶出曲线在较大范围内都可保证其等效性。这可能归因于吡罗昔康（归属为 BCS Ⅱ类）在体内的溶解度接近于 BCS Ⅰ类药物而且易吸收，因此能符合 BE 豁免的标准。据此，作者推断其他性质类似于吡罗昔康的

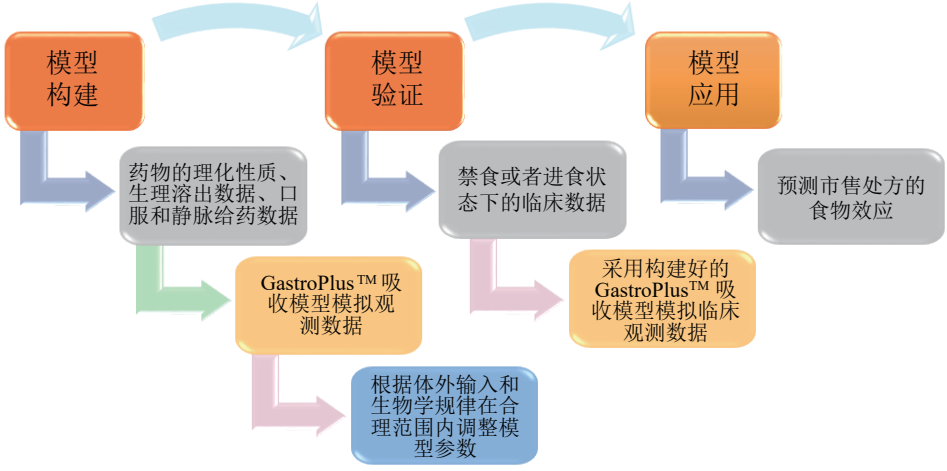


图 4 预测 BCS Ⅰ和Ⅱ类药物速释制剂食物效应的工作流程图

Fig.4 Workflow Diagram for Predicting the Food Effects on Immediate-release Formulations of BCS Class Ⅰ and Class Ⅱ Drugs

药物同样有 BE 豁免的潜力。

溶出度一直是评价制剂工艺的关键标准。此外，颗粒大小和粒度分布（PSD）也是许多药物剂型的关键质量属性。因此美国 FDA 提出通过比较参比制剂和仿制制剂 PSD 的相似性来获得 BE 豁免资格。

NGEACHARERNKUL 等考察了是否能通过比较 PSD 来预测 BE，以及哪些参数更具有代表性 [37]。他们开发了乳剂的释放模型（由不同的 PSD 决定，作为吸收模型的输入量）和皮下注射模型（作为吸收模型），利用药物的理化性质和生理参数构建了一个包含 14 个隔室的 PBPK 模型，用 17 个微分方程描述每个隔室中药物浓度变化的速率和程度。通过 PBPK 模型进行 BE 试验并与 PSD 和 f_2 的预测结果相比较。结果表明 f_2 与 PSD 联合应用能将 BE 的预测结果提高至 90%。综上所述，利用 PBPK 模型来模拟 BE 试验，可节约大量时间和资源。但该模型的构建仅考虑了小部分生理参数，需要进一步优化吸收模型和处置模型。

BE 试验一直被认为是证明 2 种制剂生物等效的标准方法。但对于局部给药制剂，以临床研究为终点的 BE 试验并不能敏锐地分辨出制剂间的区别。美国 FDA 推荐利用计算机建模进行替代，而双氯芬酸钠外用凝胶就是被 FDA 批准的典型案例 [5]。爱尔兰百利高制药公司建立了一个可定量描述药物在皮肤中吸收的模型，包括了角质层、表皮、真皮、皮下组织等隔室，用 Fick's 定律来描述药物在隔室间的扩散。吸收模型考虑了原料药的性质（如亲脂性等）、配方属性（包括黏度和药物释放速率）以及皮肤附件的吸收等生理参数。选择最小 PBPK 模型为体内的处置模型。对该模型的验证分为 2 部分，一部分要证明模型性能，另一部分用除双氯芬酸钠外其他产品的数据来验证模拟平台的性能。通过虚拟 BE 试验分析血浆、真皮和滑液中的药物浓度，来证明试验产品和参比制剂［扶他林外用凝胶，Voltaren（diclofenac sodium）topical gel，1%］在假定作用部位生物等效。尽管百利高公司对该模型进行了验证，但双氯芬酸钠的局部变异性高，FDA 只认可了部分验证。FDA 还展示了另一个 BSC Ⅰ类药物的失败案例，主要是因为临床数据不足以正确验证模型。模型验证是要建立人们对模型预测结果的信心，是进行后续操作的保证，因此备受监管机构的重视。仿制药开发商应重视模型验证，尽早与监管机构进行沟通可大大增加模型构建的成功率。此外 FDA 一直在积极参与不同药品的 PBPK 建模，如苯丙胺盐、美沙拉嗪、哌甲酯等，并基于模型评估了药物（如华法林钠、盐酸文拉法辛等）的生物不等效性风险以应对审评中的问题咨询 [38]。

7　总结和展望

PBPK 模型能显著减少药物研发的时间和成本，最大限度减少健康志愿者的药物暴露，且可在物种内部或物种之间进行外推，提前建立质量控制策略，提高临床试验的效率和产品质量。因此，PBPK 模型应用于 BE 研究可减少药物开发过程中临床研究与监管机构的负担，增加 BE 研究成功的信心，支持监管应用。

PBPK 模型构建成功的关键在于输入数据的质量，因此建模时要注意数据的质量筛选。对于体外试验，应选择生物相关性溶出介质来测定溶出度，并选用能模拟人体环境的溶出仪器，这样可提高数据质量；对于体内试验，静脉给药研究的结果可保证房室模型参数预测的准确性，有助于充分了解体内过程。在开发模型时，也可从其他临床研究中收集所需数据。此外，参数敏感性分析是理解模型可靠性和识别潜在问题的有效方法。

PBPK 模型在评估药物相互作用的研究中已得到了监管部门的认可，在 BE 研究方面也得到了监管部门的鼓励。虽然 PBPK 模型还不能准确反映过饱和药物的体外释放与沉淀情况，且在涉及酶或转运体的生理过程时建模成功率低，但 PBPK 模型已显示出了替代 BE 试验的潜力。随着制药研究者和监管机构的关注增加，有希望建立更加便利、稳定的建模平台，使 PBPK 模型在药物制剂的设计与开发中发挥更重要的作用。

致谢：河北医科大学大学生创新性实验计划项目（USIP2020275）给予资助。

参考文献：

[1] FDA. Physiologically based pharmacokinetic analyses—format and content guidance for industry [EB/OL]. (2020-09-29) [2021-08-24]. https://www. fda. gov/regulatory-inform ation/search-fda-guidance-documents/use-physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-biopharmaceutics-applications-oral-drug-product.

[2] FDA. Impact story: modeling tools could modernize generic drug development [EB/OL]. (2020-02-06) [2021-08-24]. https://www. fda. gov/drugs/regulatory-science-action/impact-story-modeling-tools-could-modernize-generic-drug-development.

[3] HEIMBACH T, SUAREZ-SHARP S, KAKHI M, *et al*. Dissolution and translational modeling strategies toward establishing an *in vitro-in viv*o link—a workshop summary report [J]. *AAPS J*, 2019, **21**(2): 29.

[4] FDA. NDA/BLA multi-disciplinary review and evaluation NDA 210951 Erleada (apalutamide) [EB/OL]. (2018-11-02) [2021-02-25]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR. pdf.

[5] TSAKALOZOU E, BABISKIN A, ZHAO L. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to support bioequivalence and approval of generic products: a case for diclofenac sodium topical gel, 1 [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2021, **10**(5): 399-411.

[6] TEORELL T. Kinetics of distribution of substances administered to the body. Ⅰ: the extravascular modes of administration [J]. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 1937, **57**: 205-225.

[7] PAINI A, LEONARD J A, KLIMENT T, *et al*. Investigating the state of physiologically based kinetic modelling practices and challenges associated with gaining regulatory acceptance of model applications [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2017, **90**: 104-115.

[8] CHEN F, LIU H R, WANG B, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic modeling to understand the absorption of risperidone orodispersible film [J]. *Front Pharmacol*, 2020, **2**(10): 1692-1701.

[9] LIN L, WONG H. Predicting oral drug absorption: mini review on physiologically-based pharmacokinetic models [J]. *Pharmaceutics*, 2017, **9**(4): 41.

[10] CHENG L, WONG H. Food effects on oral drug absorption: application of physiologically-based pharmacokinetic modeling as a predictive tool [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(7): 672.

[11] WANG J, FLANAGAN D R. General solution for diffusion-controlled dissolution of spherical particles. 1. Theory [J]. *J Pharm Sci*, 1999, **88**(7): 731-738.

[12] WANG J, FLANAGAN D R. General solution for diffusion-controlled dissolution of spherical particles. 2. Evaluation of experimental data [J]. *J Pharm Sci*, 2002, **91**(2): 534-542.

[13] NOYES A A, WHITNEY W R. The rate of solution of solid substances in their own solutions [J]. *J Am Chem Soc*, 1897, **19**(12): 930-934.

[14] DARWICH A S, PADE D, AMMORI B J. A mechanistic pharmacokinetic model to assess modified oral drug bioavailability post bariatric surgery in morbidly obese patients: interplay between CYP3A gut wall metabolism, permeability, and dissolution [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, **64**(7): 1008-1024.

[15] YUVANESHWARI K, KOLLIPARA S, AHMED T, *et al*. Applications of PBPK/PBBM modeling in generic product development: an industry perspective [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2022, **69**: 103152.

[16] EMA. Guideline on the reporting of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modelling and simulation [EB/OL]. (2018-12-13) [2022-02-25]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific -guideline/guideline-reporting-physiologically-based-pharmacokinetic-pbpk-modelling-simulation_en. pdf.

[17] FDA. Physiologically based pharmacokinetic analyses — format and content [EB/OL]. (2019-10-18) [2020-02-25]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-format-and-content-guidance-industry.

[18] FDA. The use of physiologically based pharmacokinetic analyses — biopharmaceutics applications for oral drug product development, manufacturing changes and controls [EB/OL]. (2020-09-29) [2020-02-25]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-physiologically-based-pharmacokinetic-analyses-biopharmaceutics-applications-oral-drug-product.

[19] KIJIMA S, OCHIAI Y, ISHIGURO A. Meeting report: PMDA public workshop on pharmacometrics at Japan [J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2020, **9**(10): 550-

552.

[20] 周　舟, 刘　波. 模型引导的药物研发: 发展历程和应用思考[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, **37**(6): 772-776.

[21] PUROHIT H S, TRASI N S, SUN D D, *et al*. Investigating the impact of drug crystallinity in amorphous tacrolimus capsules on pharmacokinetics and bioequivalence using discriminatory *in vitro* dissolution testing and physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation [J]. *J Pharm Sci*, 2018, **107**(5): 1330-1341.

[22] EMA. Assessment report for efficient [EB/OL]. [2021-08-27]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/assessment-report/efient-epar-public-assessment-report_en.pdf.

[23] FAN J, ZHANG X, ZHAO L. Utility of physiologically based pharmacokinetic absorption modeling to predict the impact of salt-to-base conversion on prasugrel HCl product bioequivalence in the presence of proton pump inhibitors [J]. *AAPS J*, 2017, **19**(5): 1479-1486.

[24] BLOOMER J C, AMBERY C, MILLER B E, *et al*. Identification and characterisation of a salt form of danirixin with reduced pharmacokinetic variability in patient populations [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **117**: 224-231.

[25] CHOW E C Y, TALATTOF A, TSAKALOZOU E, *et al*. Using physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling to evaluate the impact of pharmaceutical excipients on oral drug absorption: sensitivity analyses [J]. *AAPS J*, 2016, **18**(6): 1500-1511.

[26] YAMANE M, MATSUI K, SUGIHARA M, *et al*. The provisional no-effect threshold of sugar alcohols on oral drug absorption estimated by physiologically based biopharmaceutics model [J]. *J Pharm Sci*, 2021, **110**(1): 467-477.

[27] BASU S, YANG H T, FANG L Y, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic modeling to evaluate formulation factors influencing bioequivalence of metoprolol extended-release products [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, **59**(9): 1252-1263.

[28] CHEN F, LIU H, WANG B, *et al*. Evaluation of the impacts of formulation parameters on the pharmacokinetics and bioequivalence of risperidone orodispersible film: a physiologically based pharmacokinetic modeling approach [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(7): 245.

[29] VAIDHYANATHAN S, WANG X N, CRISON J, *et al*. Bioequivalence comparison of pediatric dasatinib formulations and elucidation of absorption mechanisms through integrated PBPK modeling [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(1): 741-749.

[30] DENNISON T J, SMITH J C, BADHAN R K, *et al*. Fixed-dose combination orally disintegrating tablets to treat cardiovascular disease: formulation, *in vitro* characterization and physiologically based pharmacokinetic modeling to assess bioavailability [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, **11**: 811-826.

[31] VAN DEN ABEELE J, BROUWERS J, TACK J, *et al*. Exploring the link between gastric motility and intragastric drug distribution in man [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **112**: 75-84.

[32] PAIXÃO P, BERMEJO M, HENS B, *et al*. Gastric emptying and intestinal appearance of nonabsorbable drugs phenol red and paromomycin in human subjects: a multi-compartment stomach approach [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, **129**: 162-174.

[33] TISTAERT C, HEIMBACH T, XIA B F, *et al*. Food effect projections via physiologically based pharmacokinetic modeling: predictive case studies [J]. *J Pharm Sci*, 2019, **108**(1): 592-602.

[34] KUSHWAH V, ARORA S, TAMÁS KATONA M, *et al*. On absorption modeling and food effect prediction of rivaroxaban, a BCS Ⅱ drug orally administered as an immediate-release tablet [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(2): 283.

[35] JEREB R, KRISTL A, MITRA A. Prediction of fasted and fed bioequivalence for immediate release drug products using physiologically based biopharmaceutics modeling (PBBM) [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **155**: 105554.

[36] LI X T, YANG Y H, ZHANG Y, *et al*. Justification of biowaiver and dissolution rate specifications for piroxicam immediate release products based on physiologically based pharmacokinetic modeling: an in-depth analysis [J]. *Mol Pharm*, 2019, **16**(9): 3780-3790.

[37] NGEACHARERNKUL P, STAMATIS S D, KIRSCH L E. Particle size distribution equivalency as novel predictors for bioequivalence [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(7): 2787-2800.

[38] ZHAO L, KIM M J, ZHANG L, *et al*. Generating model integrated evidence for generic drug development and assessment [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, **105**(2): 338-349.