

## 肠溶制剂餐后生物等效性试验中的考虑

## Considerations on postprandial bioequivalence study of enteric-coated preparations

马婧怡, 贺锐锐, 王 骏

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022)

MA Jing-yi, HE Rui-rui,  
WANG Jun(Centre for Drug Evaluation, National  
Medical Products Administration, Beijing  
100022, China)

**摘要:** 肠溶制剂的释药行为受制剂及体内环境等因素影响较大, 一直以来都是仿制药研制过程中较为困难的一类制剂。尤其在餐后生物等效性试验中, 由于进食后生理条件发生改变, 肠溶制剂释药行为及药代动力学特征变异增大, 生物等效性试验常面临不等效的风险。本文将对肠溶制剂餐后生物等效性试验中药代动力学参数变异增大、个别受试者检测不到活性成分浓度或检测活性成分浓度过低、血药浓度达峰时间较其他受试者显著延后等问题产生的原因进行分析, 并探讨解决方案。同时, 对离群数据的处理进行了探讨。本文可为肠溶制剂生物等效性试验中遇到的挑战提供参考。

**关键词:** 肠溶制剂; 餐后; 生物等效性试验; 变异; 离群数据**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.18.027**中图分类号:** R95 **文献标志码:** C**文章编号:** 1001-6821(2022)18-2244-05

**Abstract:** The release behavior of enteric-coated preparations is greatly affected by factors such as preparation products and *in vivo* environment. Enteric-coated preparations have always been a difficult class of preparations in the development of generic drugs. Especially in postprandial bioequivalence studies, the variations of release behavior and pharmacokinetic characteristics of enteric-coated preparations increase due to the changes in physiological conditions after meal, thus bioequivalence studies often face the risk of non-equivalence. In this article, the discussions on postprandial bioequivalence study of enteric-coated preparations will be focused on the increased variability of pharmacokinetic parameters, the undetectable or trace concentrations of active ingredients in individual subjects, and the significant delay in time to maximum drug concentration compared with other subjects. The reasons of these phenomena will be investigated, and solutions will be explored. At the same time, the processing of outlier data in postprandial bioequivalence studies will also be discussed. This article can provide a reference for the challenges encountered in bioequivalence studies of enteric-coated formulations.

**Key words:** enteric-coated preparation; postprandial; bioequivalence study; variation; outlier data

**收稿日期:** 2022-02-28**定稿日期:** 2022-06-08**作者简介:** 马婧怡(1987-), 女, 工程师, 主要从事药品技术审评**通信作者:** 王骏, 研究员

Tel: (010) 85243094

E-mail: wangj@cde.org.cn

肠溶制剂在胃中不崩解, 通常可避免药物对胃粘膜产生刺激, 以及胃酸对药物活性成分的降解。此外, 肠溶制剂还具有提供延迟释放、将药物以较高浓度传递至吸收部分或作用部位等优势<sup>[1]</sup>。然而,

肠溶制剂一直以来都是仿制药研制过程中较为困难的一类制剂,由于其受制剂及体内环境等因素的影响较大,造成释药行为及药代动力学(pharmacokinetics, PK)特征变异较大,尤其是与食物同服后,生物等效性(bioequivalence, BE)试验常面临不等效的风险。本文将对肠溶制剂餐后 BE 试验中几点问题进行探讨和分析。

## 1 PK 参数变异增大

肠溶制剂常用于质子泵抑制药、部分非甾体类抗炎药等,这类药物通常具有酸性条件下不稳定、生物利用度偏低、有广泛的首过代谢、吸收率和溶解度与胃肠道 pH 有关等特点<sup>[2-3]</sup>。进食后,胃内 pH 升高、胃排空时间延长、肠蠕动速度改变、肝血流量增加等<sup>[4]</sup>,都影响了肠溶制剂的释放特征,极大地提高了个体间和个体内变异。除了制剂因素,参与活性成分代谢酶基因的多态性也是造成试验结果个体变异大的原因之一,如兰索拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑镁的高变异还与 CYP2C19 基因多态性有关。埃索美拉唑镁肠溶制剂、兰索拉唑肠溶制剂、右兰索拉唑肠溶胶囊、雷贝拉唑钠肠溶制剂等均为美国食品药品监督管理局(Food And Drug Administration, FDA)特定药物的 BE 指导原则中涉及高变异性的药物<sup>[5]</sup>。

对于餐后试验呈现高变异的药物,可选择采用非重复交叉和平行试验设计,并采用平均生物等效性(average bioequivalence, ABE)方法进行评价。等效标准为受试制剂与参比制剂的主要药动学参数(AUC 和  $C_{max}$ )几何均值比的 90% 置信区间落在 80.00% ~ 125.00% 范围内。但由于变异较大,因此需纳入较多受试者以满足试验的检验效能。对于安全性较好、治疗窗较宽的高变异药物,还可采用三周期部分重复或四周期全重复交叉设计(表 1 和表 2)<sup>[6]</sup>。若参比制剂的个体内标准差  $S_{WR} \geq 0.294$ ,即个体内变异系数  $CV_w \% \geq 30\%$ ,则可用参比制剂标度的平均生物等效性(reference-scaled average bioequivalence, RSABE)方法进行评价,该方法可根据药物的个体内变异对生物等效性的判定范围进行比例化的调整。若  $S_{WR} < 0.294$ ,即  $CV_w \% < 30\%$ ,则应采用 ABE 方法评价 BE。如奥美拉唑肠溶胶囊在中国健康受试者的 BE 研究中<sup>[7]</sup>,空腹试验采用两序列、两周期、双交叉试验设计,而餐后试验为三序列、三周期半重复交叉设计。餐后试验因  $C_{max}$  的  $S_{WR}$  大于 0.294,采用 RSABE 方法评价,而  $AUC_{0-1}$  和  $AUC_{0-\infty}$  则因  $S_{WR} < 0.294$  仍采用 ABE 方法评价。

表 1 两制剂、三序列、三周期半重复交叉设计

Table 1 Two-treatment, three-sequence, three-period partially replicated crossover design

Sequence	Period		
	1	2	3
1	T	R	R
2	R	T	R
3	R	R	T

T: Test preparations; R: Reference preparations.

表 2 两制剂、两序列、四周期全重复交叉设计

Table 2 Two-treatment, two-sequence, four-period fully replicated crossover design

Sequence	Period			
	1	2	3	4
1	T	R	T	R
2	R	T	R	T

## 2 异常数据

肠溶制剂餐后 BE 试验有时会出现个别受试者检测不到活性成分浓度、检测活性成分浓度过低、以及血药浓度达峰时间( $T_{max}$ )较其他受试者显著延后的情况。出现上述异常数据的原因可能包括制剂因素、受试者生理条件改变、试验设计不合理、试验质量未严格控制等。

### 2.1 制剂因素

不同辅料、生产工艺导致的肠溶包衣破裂、含药层崩解的差异均会影响肠溶制剂的释放特征,从而导致其体内的吸收过程和生物利用度产生差异<sup>[8-9]</sup>。因此,在体外释放度测定时,需谨慎对待与参比制剂的差异以及非预期结果。

此外,单一单元的肠溶剂型(如肠溶片)可能更容易比多单元肠溶制剂产生异常的 PK 参数。如肠溶微丸等的多单元肠溶制剂口服后可在胃内迅速崩解,药物在胃肠道内分散相对均匀,且每个单元都独立释放药物,可降低药物大量突释的风险<sup>[10]</sup>。而单一单元的肠溶制剂不仅受胃肠道转运和食物类别的影响更大,而且当其进入肠道后,随着肠溶衣迅速溶解,表现为速释制剂的 PK 特征。尤其是短半衰期药物,快速吸收后形成一个较尖锐的吸收峰,增大了异常数据的可能。

### 2.2 生理条件影响

餐后试验个别受试者吸收延迟的现象,可能与其幽门的生理构造、胃肠道转运等因素有关。胃排空速度与胃内容物的理化状态有关,包括胃内容物的量、颗粒大小和密度、渗透浓度等<sup>[11-12]</sup>。增大片剂的直径,与食物一起服用后片剂的胃排空可能变得难以预

测。三种主要营养物质的排空速度:糖类>蛋白质>脂肪,当食物的热量越高、粘度越大,肠溶制剂的胃滞留时间越长。此外,由于消化道迁移性复合运动(migrating motor complex, MMC)的影响,可能导致肠溶片剂的胃排空时间延长且非常不稳定<sup>[13]</sup>。胃内滞留是肠溶制剂等效性试验中出现异常数据的原因之一,如果药物活性成分在胃排空之前发生释放,可能会发生降解,从而获得不稳定的浓度分布。

摄入食物后,胃肠道生理发生改变:胃酸分泌增多;胰腺碳酸氢盐分泌增加,十二指肠中的食糜被部分中和;胆汁也加入到食糜中,帮助消化食物中的脂肪。根据膳食成分和体积,进食后2 h内胃内pH值会升高,最高pH可达7<sup>[14-15]</sup>。目前常用的肠溶材料包括纤维素及其衍生物、丙烯酸树脂类等,当餐后胃内pH升高至大于5.5时,随着制剂与食物的摩擦和挤压,可能导致肠溶衣膜破裂,药物不同程度的释放并降解,从而生物利用度降低。与此相反,当进食后胰腺碳酸氢盐还未完全缓冲酸性食糜时,十二指肠pH降低,会因为达不到肠溶包衣的pH阈值而阻碍药物溶出。此外,胃pH升高还可能严重影响制剂在肠道的释放特性<sup>[16]</sup>。

为避免受试者的生理条件影响肠溶制剂的释放特性,临床试验入排时应关注受试者是否有胃肠道疾病史,如消化性溃疡、胃食管反流等,并在试验期间做好受试者的饮食控制,减少周期期间受试者胃肠道的生理变化。质子泵抑制剂可能还受女性生理周期的影响。根据文献报道,卵泡期的高雌激素水平可能导致奥美拉唑的吸收增加<sup>[17]</sup>。

### 2.3 采样点设置不合理

餐后试验由于胃排空延迟,少数受试者会出现 $T_{max}$ 显著延迟。部分肠溶制剂的活性成分如质子泵抑制剂、阿司匹林等半衰期较短,从吸收到消除总时长基本未超过6 h,对于部分延迟吸收的受试者,如未在相应时段设计充分密集的采血点,则极可能不能捕捉到药物的实际吸收情况<sup>[18-19]</sup>,造成PK参数异常。如在某质子泵抑制剂肠溶片餐后药物等效性试验中,少部分受试者会延迟至18 h以后才开始出现药物吸收(图1)。若临床试验设计的采血点为“16.00, 24.00和36.00 h”,对于上述吸收延迟的情况,在18~32 h之间未设计充分的采血点,则会捕捉不到药物的吸收情况,从而未获得真实的暴露量数据。同时,采样点稀疏也可能导致参数变异增大,产生假的“高变异”现象<sup>[20]</sup>。

因此,肠溶制剂餐后试验采样点的设计不仅要考虑药物的半衰期,还需充分考虑吸收延迟的可能发

生,这样才能最大限度地降低由于延迟而获得不完整药时曲线的风险。

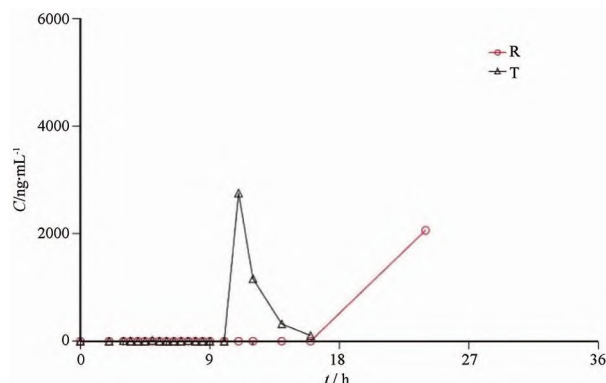


图1 肠溶制剂餐后生物等效性试验中异常药时曲线示例

Figure 1 Example of abnormal time-concentration curve in postprandial bioequivalence study of enteric-coated preparations

### 2.4 试验质量控制

肠溶制剂由于具有肠溶包衣,需整片吞服。若将药片掰开或嚼碎服用,会导致药物在胃中释放并降解,降低其生物利用度。因此,在受试者给药前应充分告知正确的服药方式,并在给药后充分检查保证完全服下试验药物。此外,试验药物存储不当或近效期等,也可能影响肠溶制剂的释药特征。

### 3 离群数据的处理

FDA在阿莫西林克拉维酸钾口服混悬液<sup>[21]</sup>、盐酸帕罗西汀缓释片<sup>[22]</sup>的BE中接受了剔除异常值的算法。对于离群值,补充的支持性证据均是将异常受试者和第一次试验中另外3例受试者重新在相同条件下进行试验,比较4例受试者两次试验PK参数,由于第二次试验均正常,认为第一次试验为离群值,可剔除进行BE分析。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)的BE指南<sup>[23]</sup>提出,从统计分析中排除一个受试者的决定必须在生物分析之前做出。不能接受基于统计分析的理由排除数据,或者单纯的PK理由。例外的情况包括:服用参比制剂的受试者AUC<参比制剂AUC几何均值的5%,但仅在特殊情况下才能被接受,并且将质疑试验的有效性。对于肠溶制剂,只有在采样时间设计合理、可充分识别非常延迟的吸收,并且在受试制剂和参比制剂中这种异常PK行为发生率相当的情况下,这些不完整的曲线才能从统计分析中排除,并且前提是已在研究方案中事先规定<sup>[13]</sup>。

我国2020版药典《9011 药物制剂人体生物利用度和生物等效性试验指导原则》<sup>[24]</sup>提出,从统计分析

中排除一个受试者的决定必须在生物分析之前做出。不能接受基于统计分析的理由排除数据,或者单纯的PK理由,因为不能从其他因素中区分影响药动学的制剂因素。《生物等效性研究的统计学指导原则》<sup>[25]</sup>指出,通常不建议剔除离群值。必要时需要针对离群值进行敏感性分析,即评价剔除和不剔除离群值对BE结果的影响。如果结论不一致,需解释说明并分析原因。

虽然EMA指南中提到离群值的剔除,但在特殊情况下才能被接受。根据我国和EMA指南要求,同时考虑FDA的两个案例时间久远,目前离群值认定还较难达成共识。在面对离群数据时,还需首先考虑制剂差异和试验设计的合理性。

#### 4 讨论

食物对药物PK的影响普遍存在。其中,药物的物理和化学特性是影响其与食物相互作用的重要因素。不同药物或同一药物的不同剂型可能具有不同的化学特性,从而产生完全不同的食物影响<sup>[4]</sup>。如对于不同的质子泵抑制药,其口服后的生物利用度和 $T_{max}$ 差别很大,但消除半衰期均在1~2 h之间<sup>[26]</sup>,餐后BE试验难度各异。例如在泮托拉唑钠肠溶片的餐后BE试验中,会面临药物达峰时间过迟或检测不到药物的风险<sup>[27]</sup>。同一药物不同剂型的餐后BE试验也挑战不同。通常而言,肠溶片比肠溶胶囊和肠溶颗粒在BE试验中面临更多挑战。研究报道,阿司匹林肠溶片吸收慢于肠溶胶囊,且个体间差异更大<sup>[28]</sup>,更易产生异常数据。

另一方面,肠溶制剂的餐后体内释放行为与受试者的生理状态密切相关。通常,肠溶制剂的活性成分不耐酸、吸收和溶解受pH影响。进食后胃肠道的pH、胃排空和肠蠕动、胰腺碳酸氢盐和胆汁的分泌等均影响了肠溶制剂的释放特征,增大BE试验的难度。

对于肠溶制剂仿制药,我国国家药品监督管理局<sup>[29]</sup>、FDA<sup>[30]</sup>和EMA<sup>[31]</sup>均要求进行餐后BE试验,餐后试验应进食高脂(提供食物中约50%的热量)高热(800~1 000 kcal)饮食。BE评价标准为 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-1}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值的90%置信区间数值均应位于80.00%~125.00%范围内。为达到BE评价标准,研究者在进行试验设计时需充分考虑药物活性成分物理化学特性、制剂特点以及食物对制剂可能的影响,合理进行试验设计,并在采样点设计时充分考虑吸收延迟的情况。此外,还需考虑受试者生理条件的影响。严格的受试者入排和试验质量控制也是保障试验结果可靠的因素之一。

注:本文仅代表个人观点,不代表药品审评中心立场。

#### 参考文献:

- [1] 杨季, 毕茹, 王征. 肠溶包衣材料的发展及其应用[J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(12): 885-889.
- [2] STRAND D S, KIM D, PEURA D A. 25 years of proton pump inhibitors: A comprehensive review [J]. *Gut Liver*, 2017, 11(1): 27-37.
- [3] BACCHI S, PALUMBO P, SPONTA A, et al. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review [J]. *Anti-inflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2012; 11(1): 52-64.
- [4] SCHMIDT L E, DALHOFF K. Food-drug interactions [J]. *Drugs*, 2002, 62(10): 1481-1502.
- [5] 朱凤昌, 王爱国, 韩凤, 等. 美国FDA《特定药物的生物等效性指导原则》高变异性药物生物等效性指导原则调研[J]. 中国药物评价, 2016, 33(5): 397-401.
- [6] 国家药品监督管理局. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局. 2018-10-29 [2022-02-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggg/ypqgtg/20181029173101911.html>.
- [7] 刘艳杰, 李斌, 谢亚静, 等. 奥美拉唑肠溶胶囊在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2123-2126.
- [8] 朱富根. 甲砒霉素肠溶片释放离散性的影响因素分析[J]. 中国药师, 2019, 22(5): 939-942.
- [9] 谢斌, 李秀梅, 黄俊鹏, 等. 雷贝拉唑钠肠溶胶囊在pH值6.0缓冲液中的释放度测定[J]. 医药导报, 2016, 35(S1): 101-103.
- [10] PATEL H, GOHEL M. A review on enteric coated pellets composed of core pellets prepared by extrusion-spheronization [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2019, 13(2): 83-90.
- [11] 罗金燕. 胃排空的生理与临床概述[J]. 中国实用儿科杂志, 2000, 15(7): 395-396.
- [12] KOZIOLEK M, GARBACZ G, NEUMANN M, et al. Simulating the postprandial stomach: Physiological considerations for dissolution and release testing [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(5): 1610-1622.
- [13] EMA. Questions & answers: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party (PKWP) [EB/OL]. London: EMA, 2015-11-19 [2022-02-22]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/questions-answers-positions-specific-questions-addressed-pharmacokinetics-working-party_en.pdf).
- [14] DRESSMAN J B, BERARDI R R, DERMENTZOGLOU L C, et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women [J]. *Pharm Res*, 1990, 7(7): 756-761.
- [15] 龚均, 张权, 张燕, 等. 24 h胃内pH的节律研究[J]. 西安医科大学学报, 1999, 20(3): 326-328.
- [16] MOHYLYUK V, YERKHOVA A, KATYNSKA M, et al. Effect of elevated pH on the commercial enteric-coated omeprazole pellets resistance: Patent review and multisource generics comparison [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22(5): 188.
- [17] NAZIR S, IQBAL Z, AHMAD L F. Pharmacokinetics of omeprazole and its metabolites in three phases of menstrual cycle [J].

- Eur J Drug Metab PH, 2015, 40(1): 13–22.
- [18] BUKHARI N I, ZAFAR A, SHAMSI W U, *et al.* Bioequivalence assessment of two enteric – coated aspirin brands, Nu – seals and lo – prin, after a single oral dose of 150 mg in healthy male adults [J]. *Therapie*, 2005, 60(2): 167–173.
- [19] LATINI R, CERLETTI C, DE G G, *et al.* Comparative bioavailability of aspirin from buffered, enteric – coated and plain preparations [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1986, 24(6): 313–318.
- [20] FILIPE A, ALMEIDA S, FRANCO SPINOLA A C, *et al.* Bioequivalence study of two enteric – coated formulations of pantoprazole in healthy volunteers under fed conditions [J]. *Arzneimittelforschung*, 2008, 58(9): 451–456.
- [21] FDA, CDER. Application number: ANDA65 – 089. Clinical pharmacology biopharmaceutics review(§ [EB/OL]. Washington DC: FDA, 2001 – 07 – 31 [2022 – 02 – 22]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/065089\\_S000\\_AMOXICIL-LIN%20AND%20CLAVULANATE\\_BIOPHARMR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/065089_S000_AMOXICIL-LIN%20AND%20CLAVULANATE_BIOPHARMR.pdf).
- [22] FDA, CDER. Application number: 077873Orig1s000. Review [EB/OL]. Washington DC: FDA, 2007 – 06 – 29 [2022 – 02 – 22]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/anda/2007/077873Orig1s000.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/anda/2007/077873Orig1s000.pdf).
- [23] EMA. Guideline on investigation of bioequivalence [EB/OL]. London: EMA, 2010 – 01 – 20 [2022 – 02 – 22]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf).
- [24] Ch. P(2020) Vol IV, 中国药典 2020 版[S]. 四部. 2020: 460–466.
- [25] 国家药品监督管理局. 生物等效性研究的统计学指导原则 [EB/OL]. 北京: 国家药品监督管理局, 2018 – 10 – 29 [2022 – 02 – 22]. <https://www.nmpa.gov.cn/yaopin/ypggtg/ypqtgg/20181029173101911.html>.
- [26] HORN J R, HOQDEN C W. Review article: Similarities and differences among delayed – release proton – pump inhibitor formulations [J/OL]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005, 22 Suppl 3: 20 – 24. 2005 – 11 – 23 [2022 – 02 – 22]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2005.02714.x>.
- [27] DE C D R, VIEIRA N R, BERNASCONI G, *et al.* Bioequivalence of two enteric coated formulations of pantoprazole in healthy volunteers under fasting and fed conditions [J]. *Arzneimittelforschung*. 2007, 57(6): 309–314.
- [28] 葛庆华, 丁存刚, 周臻等. 阿司匹林肠溶胶囊与肠溶片在健康人体内药动学比较 [J]. *世界临床药物*, 2014, 35(10): 605–610.
- [29] 国家药品监督管理局. 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: 国家药品监督管理局, 2016 – 03 – 18 [2022 – 02 – 22]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhefcg/20160318210001633.html>.
- [30] FDA. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an ANDA [EB/OL]. Washington DC: FDA, 2021 – 08 – 20 [2022 – 02 – 22]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/bioequivalence-studies-pharmacokinetic-endpoints-drugs-submitted-under-abbreviated-new-drug>.
- [31] EMA. Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms [EB/OL]. London: EMA, 2014 – 11 – 20 [2022 – 03 – 27]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmacokinetic-clinical-evaluation-modified-release-dosage-forms_en.pdf).

(本文编辑 吴焕贤)