

# 平行人工膜渗透性模型预测泮托拉唑钠和兰索拉唑肠溶制剂的生物等效性

张文婧<sup>1</sup>, 张广超<sup>1</sup>, 张丹丹<sup>2</sup>, 庄杰<sup>1</sup>, 陈德俊<sup>2</sup>, 牛剑钊<sup>1</sup>, 刘倩<sup>1\*</sup>

1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050

2. 山东省食品药品检验研究院, 山东 济南 250000

**摘要:** 目的 预测泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊仿制制剂的生物等效性。方法 利用平行人工膜渗透性模型, 以泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊为试验对象, 先在 0.1 mol/L 盐酸溶液中溶出 2 h, 再转移至 pH 6.8 或 pH 6.0 磷酸盐缓冲液中, 监测其溶出、渗透过程, 通过比较渗透速率和总渗透量预测仿制制剂的生物等效性。结果 在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中, 泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊的两家仿制制剂的渗透速率和总渗透量几何均值比 90%置信区间均在 80.00%~125.00%。但在 pH 6.0 磷酸盐缓冲液中, 泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊的两家仿制制剂的渗透速率和总渗透量几何均值比 90%置信区间均未在 80.00%~125.00%。结论 平行人工膜渗透性模型可用于预测质子泵抑制剂类肠溶制剂仿制制剂与参比制剂的生物等效性, 为仿制药一致性评价提供参考。

**关键词:** 泮托拉唑钠肠溶片; 兰索拉唑肠溶胶囊; 平行人工膜渗透性模型; 渗透速率; 总渗透量; 生物等效性

中图分类号: R927.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)01-0077-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.01.010

## Predict bioequivalence of pantoprazole sodium and lansoprazole enteric-coated preparations with parallel artificial bionic membranes

ZHANG Wenjing<sup>1</sup>, ZHANG Guangchao<sup>1</sup>, ZHANG Dandan<sup>2</sup>, ZHUANG Jie<sup>1</sup>, CHEN Dejun<sup>2</sup>, NIU Jianzhao<sup>1</sup>, LIU Qian<sup>1</sup>

1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China

2. Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250000, China

**Abstract: Objective** To predict bioequivalence of Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets and Lansoprazole Enteric-coated Capsules generic drugs. **Methods** Using the parallel artificial membrane permeability model, Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets and Lansoprazole Enteric-coated Capsules were used, and dissolved in 0.1 mol/L hydrochloric acid solution for 2 h and then transferred to pH 6.8 or pH 6.0 phosphate buffer to monitor the dissolution and permeation processes. The bioequivalence of the generic drugs was predicted by comparing permeation rate and total permeate volume. **Results** The geometric mean ratios of permeation rate and total permeation volume of two generic formulations of Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets and Lansoprazole Enteric-coated Capsules in phosphate buffer at pH 6.8 were within the 90% confidence intervals of 80.00% to 125.00%. However, in pH 6.0 phosphate buffer, the geometric mean ratios of permeation rate and total permeation volume for two generic drugs of Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets and Lansoprazole Enteric-coated Capsules were not within the 90% confidence interval of 80.00% to 125.00%.

**Conclusion** The parallel artificial membrane permeability model can be used to predict bioequivalence of generic proton pump inhibitor enteric-coated preparations with reference preparations, providing a reference for the consistency evaluation of generic drugs.

**Key words:** Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets; Lansoprazole Enteric-coated Capsules; parallel artificial membrane permeability; permeation rate; total permeate volume; bioequivalence

体外溶出试验在一定程度上反映药物在体内  
的溶出情况。一般情况下, 制剂先溶出释放药物,

药物再被吸收入血发挥疗效。溶出只是吸收的开始  
阶段, 但药物吸收的程度会受到多种因素的影响,

收稿日期: 2025-06-06

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFE0201700); 国家药品监督管理局重点实验室学科建设课题(2023HYZX13, 2024HYZX04)

作者简介: 张文婧, 女, 硕士研究生, 从事药品检验研究。

\*通信作者: 刘倩, 女, 研究员, 从事药品检验研究。E-mail: liuqian@nifdc.org.cn

其中包括药物的溶解度、渗透性和解离特性等。部分药物品种的体外溶出试验可能无法准确反映药物在人体内的吸收情况<sup>[1]</sup>。临床体内生物等效性研究虽然更能预测药物在体内的吸收速度和程度，但无法用于药品质量控制和上市后监管。Kansy 等<sup>[2-3]</sup>提出的平行人工膜渗透性模型（Parallel Artificial Membrane Permeability Assay, PAMPA）为评估药物吸收潜力提供了一种潜在的高通量方法。该模型可以同时测定药物的溶出和渗透浓度，从而实现将药物的体外溶出行为与体内吸收行为关联。相较于传统的溶出曲线方法，PAMPA 可以在一定程度上反映药物在人体内的吸收情况，具有高通量、低费用、操作简单、灵活度高的优点<sup>[4]</sup>，缺点是只用于测定药物的被动跨膜渗透，但 80%~95% 口服固体制剂主要或部分是通过被动转运机制吸收进入血液，因此该方法仍被广泛用来模拟体内药物渗透行为<sup>[5]</sup>。

泮托拉唑钠、兰索拉唑均为质子泵抑制剂，属于抗分泌药物，用于治疗胃食道反流病、胃和十二指肠溃疡等胃肠道疾病<sup>[6-7]</sup>。由于质子泵抑制剂对酸性环境、光、温度、氧化条件和其他盐的存在都很不稳定，通常采用肠溶包衣，使药物到达小肠后再释放，因此泮托拉唑钠、兰索拉唑多被开发成肠溶制剂。目前，国内有多家已上市的泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊的仿制制剂，但因肠溶制剂辅料种类多、工艺复杂，还存在一定的技术壁垒，分别只有 10 家（泮托拉唑钠肠溶片，规格 40 mg）和 4 家（兰索拉唑肠溶胶囊，规格 30 mg）通过一致性评价。因此建立一种通过体外检验反映体内疗效的质控方法对于泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊的药品监管和药品研发有重要意义<sup>[8]</sup>。依据国家药品监督管理局公布的仿制药参比目录<sup>[9-10]</sup>，选择泮托拉唑钠肠溶片和兰索拉唑肠溶胶囊作为一致性评价研究的参比制剂，抽选的两家仿制泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊均未通过一致性评价，本研究拟通过体外溶出曲线与渗透曲线相结合，分别预测仿制泮托拉唑钠肠溶片、仿制兰索拉唑肠溶胶囊与其参比制剂的生物等效性，以期为拉唑类肠溶仿制制剂一致性评价提供参考。

## 1 仪器和主要试药

Macro Flux 光纤药物溶出度与渗透速率测定系统（Pion Inc. 公司），Mettler S400-K 酸度计、MS205DU 电子分析天平（Mettler Toledo 公司），RT-600 溶出度仪（Raytor Instruments 公司）。

泮托拉唑钠对照品（中国食品药品检定研究院，质量分数 95.4%，批号 100575-202106），兰索拉唑对照品（中国食品药品检定研究院，质量分数 99.9%，批号 100709-202106）；ASB 缓冲液（Pion Inc. 公司，批号 110139），胃肠道模拟脂质体（Pion Inc. 公司，批号 110669）；泮托拉唑钠肠溶片参比制剂（Takeda GmbH，批号 496340，规格 40 mg），泮托拉唑钠肠溶片仿制制剂（企业 A，湖北济安堂药业股份有限公司，批号 220702；企业 B，山东罗欣药业集团股份有限公司，批号 621115015，规格 40 mg）；兰索拉唑肠溶胶囊参比制剂（天津武田药品有限公司，批号 20220310，规格 30 mg）、兰索拉唑肠溶胶囊仿制制剂（企业 C，北京红林制药有限公司，批号 1220407；企业 D，上海爱的发制药有限公司，批号 BBKG03，规格 30 mg）；二甲基亚砜、磷酸二氢钾、氢氧化钠、盐酸均为分析纯；实验用水为纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 Macro Flux™ 型药物生物等效性预测系统的原理

溶出杯里加入溶出介质（如 0.1 mol/L 盐酸溶液、pH 6.8 或 pH 6.0 磷酸盐缓冲液）模拟胃肠道环境，受体室加入 ASB 缓冲液模拟血液环境。受体室底部有一层人工仿生膜。制剂释放的药物通过涂有胃肠道模拟脂质体的仿生膜进入 ASB 缓冲液中。供体室、受体室中都插有紫外光纤探头，可以实时监测药物溶出和渗透的质量浓度。通过比较仿制制剂和参比制剂渗透速率、总渗透量的 90% 置信区间预测仿制制剂是否生物等效<sup>[11-12]</sup>。

### 2.2 溶出实验

**2.2.1 标准曲线的制备** 取泮托拉唑钠、兰索拉唑对照品适量，加二甲基亚砜超声溶解并稀释成含泮托拉唑 5 mg/mL、兰索拉唑 4 mg/mL 的对照品储备液。精密量取泮托拉唑、兰索拉唑对照品储备液适量，分别用 pH 6.8、6.0 磷酸盐缓冲液制成 0~50、0~40 μg/mL 的系列标准溶液，作为溶出标准曲线。照紫外-可见分光光度法（《中国药典》2020 版四部通则 0401），在 312~322 nm（泮托拉唑）和 316~326 nm（兰索拉唑）波长分别测定，采用二阶导数法进行校正。对质量浓度和吸光度值进行线性回归，建立相应的标准曲线，线性相关系数均大于 0.99。

**2.2.2 溶出介质的制备** 0.1 mol/L 盐酸溶液、pH

6.8、pH 6.0 磷酸盐缓冲液均按照《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较的指导原则》<sup>[13]</sup>中的方法进行制备。

**2.2.3 测定方法<sup>[14-15]</sup>** 取泮托拉唑钠肠溶片，先在 900 mL 0.1 mol/L 盐酸溶液中溶出 2 h，再转移至 900 mL pH 6.8 或 pH 6.0 磷酸盐缓冲液中继续溶出 5 h，采用桨法，温度为 37 °C，转速为 100 r/min。兰索拉唑肠溶胶囊先在 500 mL 0.1 mol/L 盐酸溶液溶出 1 h，再转移至 900 mL pH 6.8 或 pH 6.0 磷酸盐缓冲液中继续溶出 5 h，采用篮法，温度为 37 °C，转速为 150 r/min。分别在 312~322 nm、316~326 nm 使用光纤探头分别测定溶出杯的吸光度值。采用非模型依赖相似因子法 ( $f_2$ ) 计算在 pH 6.8、pH 6.0 磷酸盐缓冲液中泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊仿制药制剂与其参比制剂溶出曲线的  $f_2$  值，若  $f_2 \geq 50$ ，则认为仿制药制剂与参比制剂具有一致的溶出行为。

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-\frac{1}{2}} \times 100 \right\}$$

其中  $n$  为取样点数， $R_t$  和  $T_t$  分别为参比制剂和仿制药制剂在  $t$  时的平均累积溶出度。

**2.2.4 参比制剂与仿制药制剂的溶出曲线比较** 泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊仿制药制剂与其参比制剂在 pH 6.8、6.0 条件下的溶出曲线见图 1。泮托拉唑钠肠溶片现行标准中溶出度检查法为：在酸性介质溶出 2 h 后，考察在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中 45 min 后的溶出量，规定溶出限度为标示量的 80%<sup>[14]</sup>。由图 1 结果可见，在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中，泮托拉唑钠肠溶片参比制剂和两家仿制药在 45

min 的释放量均能达到 95% 以上，符合质量标准规定；在 pH 6.0 磷酸盐缓冲液中，在 45 min 时，只有仿制 A 的释放量能达到 90% 以上，参比制剂基本未释放，仿制 B 仅释放约 4%。兰索拉唑肠溶胶囊现行标准中溶出度检查法为：在酸性介质溶出 1 h 后，考察在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中 60 min 后的溶出量，规定溶出限度为标示量的 75%<sup>[15]</sup>。由图 1 结果可见，在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中，兰索拉唑肠溶胶囊参比制剂和两家仿制药在 60 min 的释放量均能达到 80% 以上，符合质量标准规定；在 pH 6.0 磷酸盐缓冲液中，参比制剂和两家仿制药在 60 min 的释放量均不能达到 75%，且仿制 C 溶出最快，参比制剂溶出次之，仿制 D 溶出最慢。

**2.2.5 体外溶出相似性比较** 依据泮托拉唑钠肠溶片和兰索拉唑肠溶胶囊的各自现行标准，溶出度检验为：在酸性介质分别溶出 2、1 h 后，再转移至 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中分别溶出 45、60 min，因此泮托拉唑钠肠溶片选取 5、10、15、30、45 min 的溶出数据，兰索拉唑肠溶胶囊选取 10、20、30、45、60 min 的溶出数据，采用相似因子 ( $f_2$ ) 法对两种溶出介质条件下的仿制药制剂和参比制剂的溶出曲线进行对比研究，结果见表 1。

以泮托拉唑钠肠溶片参比制剂的溶出曲线为参照，在 pH 6.8、6.0 条件下，仿制 A 与参比制剂的  $f_2$  值均小于 50，提示仿制 A 的溶出行为与参比制剂有明显差异；仿制 B 与参比制剂的  $f_2$  值均大于 50，表明仿制 B 溶出行为与参比制剂一致。以兰索拉唑肠溶胶囊参比制剂的溶出曲线为参照，在 pH 6.8、6.0 条件下，仿制 C 和仿制 D 的  $f_2$  值均小于 50，表明两家仿制药制剂的溶出行为与参比制剂均有明显差异。

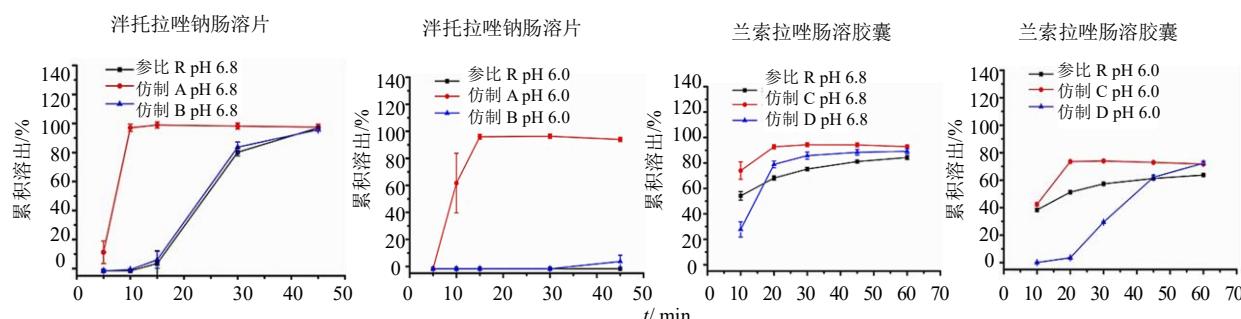


图 1 泮托拉唑钠肠溶片和兰索拉唑肠溶胶囊在 pH 6.8、pH 6.0 条件下的溶出曲线 (n=3)

Fig. 1 Dissolution profiles of Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets and Lansoprazole Enteric-coated Capsules at pH 6.8 and pH 6.0 (n=3)

表 1泮托拉唑钠肠溶片和兰索拉唑肠溶胶囊在 pH 6.8、pH 6.0 条件下的累积溶出结果 (n=3)

Table 1 Cumulative dissolution results of Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets and Lansoprazole Enteric-coated Capsules at pH 6.8 and pH 6.0 (n=3)

介质	样品	累积溶出/%					$f_2$ 值
		5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	
<b>泮托拉唑钠肠溶片</b>							
pH 6.8	参比制剂	0.00	0.00	3.50	80.17	97.04	
	仿制 A	11.24	97.06	98.96	98.20	97.50	10.51
	仿制 B	0.00	0.00	6.05	83.66	95.72	82.34
pH 6.0	参比制剂	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
	仿制 A	0.00	61.68	96.00	96.37	94.00	5.14
	仿制 B	0.00	0.00	0.00	0.00	3.72	85.60
<b>兰索拉唑肠溶胶囊</b>							
pH 6.8	参比制剂	54.17	68.14	75.26	81.11	84.30	
	仿制 C	73.98	92.71	94.37	94.19	92.83	37.30
	仿制 D	27.75	78.87	85.78	88.39	89.19	42.11
pH 6.0	参比制剂	38.40	51.27	57.34	61.26	63.71	
	仿制 C	42.41	73.56	74.01	72.94	71.75	42.51
	仿制 D	0.15	3.53	29.48	62.10	72.39	25.91

### 2.3 渗透实验

**2.3.1 标准曲线的制备** 分别精密量取泮托拉唑钠、兰索拉唑钠对照品储备液适量, 用 ASB 缓冲液制成 0~50、0~10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的系列标准溶液, 建立模拟血液环境的渗透标准曲线。在 312~322 nm (泮托拉唑)、316~326 nm (兰索拉唑) 波长分别测定, 采用二阶导数法进行校正。对质量浓度和吸光度值进行线性回归, 建立相应的标准曲线, 线性相关系数均大于 0.99。

**2.3.2 测定方法** 使用 Macro Flux<sup>TM</sup>型药物生物等效性预测系统装置, 以上述溶出介质实作为供给介质, 模拟体内肠道环境; 以 pH 7.4 ASB 缓冲液 16 mL 作为接收介质, 转速为 450 r/min, 模拟体内血浆生理环境; 用涂有 50  $\mu\text{L}$  胃肠道模拟脂质体的仿生膜 ( $3.69 \text{ cm}^2$ ) 将两种介质进行隔开。采集 5 h, 实时监测质量浓度, 每 1 min 记录 1 次, 分别在 312~322、316~326 nm 绘制溶出、渗透的药物质浓度曲线。计算泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊的渗透速率、总渗透量和 90%置信区间<sup>[11-12]</sup>。

**2.3.3 渗透速率、总渗透量的计算** 通过计算药物被动跨膜转运的渗透速率和受体室的累积量来间接评价仿制制剂和参比制剂的生物利用度和等效性。其中渗透速率模拟在单位时间单位膜面积下药物渗透到血液的速率。泮托拉唑钠肠溶片选取在 pH 6.8、6.0 条件下 180~240 min 数据, 计算泮托拉唑钠渗透速率, 并计算 5 h 的总渗透量; 兰索拉唑肠

溶胶囊选取 pH 6.8、6.0 条件下 120~180 min 数据, 计算兰索拉唑渗透速率, 并计算 5 h 的总渗透量。结果见表 2。

参照相关指导原则<sup>[13]</sup>, 仿制制剂与参比制剂的药动学参数的 90%置信区间在 80%~125%时, 判定仿制制剂与参比制剂生物等效。借助双向单侧 T 检验方法, 计算泮托拉唑钠肠溶片和兰索拉唑肠溶胶囊仿制制剂与其参比制剂渗透速率、总渗透量的 90%置信区间, 结果见表 3。

比较仿制制剂与参比制剂的渗透速率、总渗透量 90%置信区间, 同时比较渗透曲线图, 见图 2。结果表明, 泮托拉唑钠肠溶片在 pH 6.8 条件下, 两家仿制制剂与参比制剂渗透曲线基本一致, 其渗透速率和总渗透量几何均值比的 90%置信区间在 80.00%~125.00%, 在生物等效接受标准范围内, 可初步预测其与参比制剂生物等效。在 pH 6.0 条件下, 参比制剂与仿制 B 在前 80 min 均无渗透现象, 而仿制 A 迅速溶出, 导致其开始渗透时间最早, 但其渗透速率最慢, 两家仿制制剂与参比制剂渗透曲线存在差异, 仿制 A 的渗透速率和仿制 B 总渗透量几何均值比的 90%置信区间均未落在 80.00%~125.00%, 可初步预测在 pH 6.0 的条件下, 两家仿制制剂与参比制剂存在生物不等效风险。在 pH 6.8 条件下, 兰索拉唑肠溶胶囊两家仿制制剂与参比制剂渗透曲线基本一致, 其渗透速率和总渗透量几何均值比的 90%置信区间在 80.00%~125.00%, 在生

表2 洋托拉唑钠肠溶片和兰索拉唑肠溶胶囊的渗透试验结果 ( $\bar{x} \pm s$ , n=3)Table 2 Permeation test results for Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets and Lansoprazole Enteric-coated Capsules ( $\bar{x} \pm s$ , n=3)

品种	样品	pH 6.8		pH 6.0	
		渗透速率/( $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ )	总渗透量/ $\mu\text{g}$	渗透速率/( $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$ )	总渗透量/ $\mu\text{g}$
泮托拉唑 钠肠溶片	参比制剂 仿制 A 仿制 B	0.200 0±0.001 0 0.190 0±0.005 4 0.190 0±0.003 4	234.03±3.92 242.66±5.65 227.49±5.21	0.240 0±0.007 7 0.150 0±0.002 8 0.240 0±0.020 0	203.25±4.72 212.95±2.08 172.74±27.12
兰索拉唑 肠溶胶囊	参比制剂 仿制 C 仿制 D	0.620 0±0.014 0 0.690 0±0.011 0 0.650 0±0.012 0	631.97±14.76 720.28±9.86 656.62±9.84	0.420 0±0.028 0 0.600 0±0.006 2 0.560 0±0.006 3	438.15±27.70 647.95±9.26 542.45±12.72

表3 洋托拉唑钠肠溶片和兰索拉唑肠溶胶囊的渗透速率、总渗透量的90%置信区间 (n=3)

Table 3 Permeation rate and total permeation volume with 90% confidence interval for Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets and Lansoprazole Enteric-coated Capsules (n=3)

品种	样品	pH 6.8		pH 6.0	
		渗透速率置信区间	总渗透量置信区间	渗透速率置信区间	总渗透量置信区间
泮托拉唑 钠肠溶片	仿制 A 仿制 B	87.64%~96.57% 89.39%~95.01%	98.63%~108.74% 93.02%~101.39%	60.42%~64.42% 87.32%~116.09%	101.61%~107.93% 66.43%~103.55%
兰索拉唑 肠溶胶囊	仿制 C 仿制 D	107.32%~112.98% 100.52%~106.97%	111.34%~116.60% 101.27%~106.53%	140.72%~145.75% 132.80%~137.86%	144.32%~151.44% 118.91%~128.70%

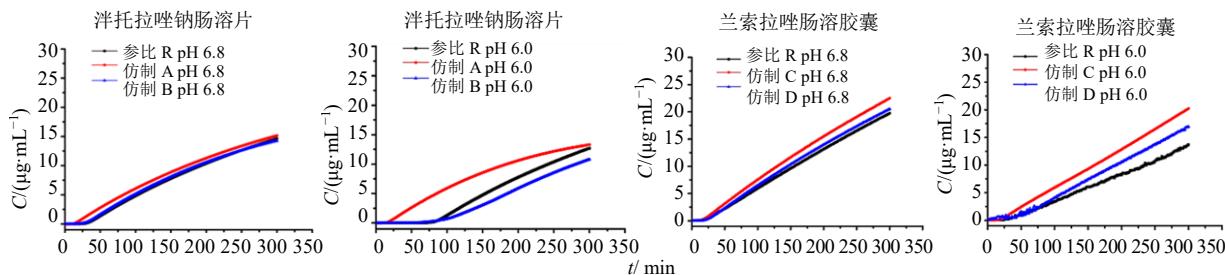


图2 洋托拉唑钠肠溶片和兰索拉唑肠溶胶囊在pH 6.8、pH 6.0条件下的渗透曲线 (n=3)

Fig. 2 Permeation curves of Pantoprazole Sodium Enteric-coated Tablets and Lansoprazole Enteric-coated Capsules at pH 6.8 and pH 6.0 (n=3)

物等效接受标准范围内，可初步预测其与参比制剂生物等效；在pH 6.0条件下，两家仿制药与参比制剂渗透曲线存在差异，两家仿制药的渗透速率和总渗透量几何均值比的90%置信区间均未落在80.00%~125.00%，可初步预测两家仿制药与参比制剂不等效，提示存在一定的不等效风险。

### 3 讨论

常规溶出、渗透试验均可用于评估药物释放行为，渗透试验是对常规溶出的补充和优化。常规溶出聚焦药物能否从制剂中释放，仅反映药物“溶解”过程，与体内吸收（跨膜）环节关联较弱；渗透试验聚焦已释放的药物能否被吸收，直接模拟药物在体内通过生物膜（如肠黏膜）的吸收机制，结果与体内生物利用度相关性更强。平行人工膜渗透模型以涂布适当人工磷脂的渗透膜作为生物膜来模拟

药物跨膜的屏障，可以高效低耗测定通过被动渗透机制吸收的药物的渗透性，已广泛应用在仿制药的生物等效性研究中，并取得了较好的结果。

评估肠溶制剂溶出行为时，一般选用0.1 mol/L盐酸溶液和pH 6.8磷酸盐缓冲液。先在0.1 mol/L盐酸溶液中模拟胃环境中的溶出行为，再转移至pH 6.8磷酸盐缓冲液中模拟肠道环境中的溶出行为。其中pH 6.8磷酸盐缓冲液模拟正常肠道环境，pH 6.0磷酸盐缓冲液模拟特殊生理状况下的肠道环境（如胃酸分泌过多、胃动力不足等）<sup>[16-17]</sup>。相关指导原则将pH 6.0磷酸盐缓冲液作为能有效评估不同肠溶制剂质量的溶出介质<sup>[18-19]</sup>，所以本实验以pH 6.8、pH 6.0磷酸盐缓冲液作为溶出介质，分别模拟正常肠道环境下、特殊生理状况下的肠道环境。

结果表明，未通过仿制药一致性评价的肠溶仿

制剂(仿制厂家 A、B、C、D)在 pH 6.8 条件下,多数肠溶仿制制剂的溶出行为与参比制剂不一致(仿制厂家 A、C、D 的  $f_2$  因子分别为 10.51、37.30、42.11),但结合渗透数据来看,仿制厂家的渗透速率和总渗透量几何均值比的 90% 置信区间在 80.00%~125.00%,与参比制剂生物不等效的风险较小。在 pH 6.0 条件下,多数肠溶仿制制剂的溶出行为与参比制剂不一致(仿制厂家 A、C、D 的  $f_2$  因子分别为 5.14、42.51、25.91),导致渗透行为与参比制剂存在较大差异,仿制厂家渗透速率或/和总渗透量几何均值比的 90% 置信区间未落在 80.00%~125.00%,说明制剂存在一定的生物不等效风险。

本研究采用平行人工膜渗透性模型对泮托拉唑钠肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊的溶出、渗透行为进行研究,预测了仿制制剂与参比制剂的生物等效性,故该模型在一定程度上能准确地预测肠溶仿制制剂的生物等效性。另外,未通过仿制药一致性评价的仿制制剂在 pH 6.0 条件下的溶出和渗透行为与参比制剂有较大差异,可能是仿制制剂所选的处方、生产工艺、辅料种类等与参比制剂不同。因此,建议仿制药厂家采用逆向工程技术深入剖析参比制剂处方工艺,同时重视仿制药一致性评价,早日解决早期部分仿制制剂存在的工艺或质量差异问题,实现仿制制剂与参比制剂生物等效的目的。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 黄引, 赖烨才, 秦飞, 等. 采用溶出-渗透分析模型预测盐酸环丙沙星片的生物等效性 [J]. 今日药学, 2022, 32(2): 128-131.
- [2] Kansy M, Senner F, Gubernator K. Physicochemical high throughput screening: Parallel artificial membrane permeation assay in the description of passive absorption processes [J]. *J Med Chem*, 1998, 41: 1007-1010.
- [3] Zhu C, Jiang L, Chen T M, et al. A comparative study of artificial membrane permeability assay for high throughput profiling of drug absorption potential [J]. *Eur J Med Chem*, 2002, 37(5): 399-407.
- [4] 刘雪婧, 李文龙, 关皓月, 等. 仿制药体外渗透性研究的应用进展 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(11): 1066-1071.
- [5] Diukendjieva A, Tsakovska I, Alov P, et al. Advances in the prediction of gastrointestinal absorption: Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) modelling of PAMPA permeability [J]. *Comp Toxicol*, 2019, 10: 51-59.
- [6] Nehra A K, Alexander J A, Loftus C G, et al. Proton pump inhibitors: Review of emerging concerns [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018, 93(2): 240-246.
- [7] Welage L S. Pharmacologic properties of proton pump inhibitors [J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(1): 74-80.
- [8] 张锦琳, 李岩, 陈涛, 等. 以兰索拉唑肠溶胶囊为例探索模型引导的仿制药等效性替代方法 [J]. 药学与临床研究, 2022, 30(1): 1-7.
- [9] 国家药品监督管理局. 总局关于发布仿制药参比制剂目录(第十批)的通告(2017年第161号) [EB/OL]. (2017) [2025-01-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggt/gypggtg/ypqttgt/20171013175801889.html>.
- [10] 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(第七十七批)的通告(2024年第10号) [EB/OL]. (2014-2-6) [2025-1-14]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggt/gypggtg/ypqttgt/20240208094740196.html>.
- [11] 宋菁景, 张丹丹, 崔景霞, 等. 利用平行人工膜比较硝苯地平缓释片的生物等效性 [J]. 中国药事, 2023, 37(2): 192-198.
- [12] 张树栋, 吴斌, 吴兆伟, 等. 平行人工膜渗透模型在枸橼酸西地那非片过评仿制药生物等效性预测中的应用 [J]. 中国医药导刊, 2025, 27(3): 314-320.
- [13] 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) [2025-03-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzcfg/20160318210001633.html>.
- [14] 邹瑜, 陈冬华, 田珩, 等. 国家评价性抽验泮托拉唑钠肠溶制剂质量分析 [J]. 中国药物评价, 2019, 36(2): 90-96.
- [15] 中国药典 [S]. 2020.
- [16] 李浩然, 张玉倩, 康宇, 等. 兰索拉唑肠溶胶囊溶出一致性研究 [J]. 食品与药品, 2020, 22(6): 437-441.
- [17] 王青宇, 杨悦. 中美日仿制药一致性评价政策比较研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(25): 3457-3460.
- [18] 李浩然, 康宇, 董勘, 等. 不同厂家泮托拉唑钠肠溶制剂的溶出一致性研究 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(6): 885-888.
- [19] Abuzarur-Aloul R, Gjellan K, Sjölund M, et al. Critical dissolution tests of oral systems based on statistically designed experiments. II *In vitro* optimization of screened variables on ER-coated spheres for the establishment of an *in vitro* / *in vivo* correlation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1998, 24(3): 203-212.

【责任编辑 解学星】