

胃肠道局部作用结合剂体外结合实验方法的研究进展

李 瑶, 牛剑钊, 张文婧, 庄 杰, 刘 倩*, 马玲云*

中国食品药品检定研究院, 北京 100050

摘 要: 胃肠道局部作用结合剂通过在胃肠道内干扰磷酸盐、胆盐、钾盐等特定分子的吸收, 有效调节血清中磷、胆固醇、钾等物质的生理水平。由于此类药物在体内吸收极少甚至不吸收, 不适合采用以药动学参数为终点的人体生物等效性研究, 因此监管机构推荐采用溶出、结合、崩解等体外实验对其生物等效性进行评价。磷酸盐、胆盐、钾盐的检测方法多样, 在体外结合研究的实际检测中, 需根据需求选择适宜方法并完成方法学验证, 以确保研究结果的可靠性。综述胃肠道局部作用结合剂体外结合研究的检测方法与技术, 重点探讨分光光度法、离子色谱法、毛细管电泳法、电感耦合等离子体发射光谱法及电感耦合等离子体质谱法等磷酸盐检测方法的优劣及关键检测要点。

关键词: 胃肠道局部作用结合剂; 生物等效性; 体外结合研究; 磷检测; 胆盐检测; 钾检测

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)09-2703-08

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2025.09.029

Method advances for *in vitro* binding experiment methods of locally-acting gastrointestinal binding agents

LI Yao, NIU Jianzhao, ZHANG Wenjing, ZHUANG Jie, LIU Qian, MA Lingyun

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

Abstract: Locally-acting gastrointestinal binding agents are drugs that can effectively regulate the physiological level of serum (phosphorus, cholesterol, potassium, etc.) by interfering with the absorption of specific molecules (phosphate, bile salts, potassium salts, etc.) in the gastrointestinal tract. Due to their minimal or negligible absorption *in vivo*, these drugs are inappropriate for pharmacokinetic parameter-based bioequivalence studies. Consequently, regulatory agencies recommend adopting *in vitro* studies including *in vitro* dissolution test, *in vitro* binding studies, and disintegration test to evaluate bioequivalence. The detection methods for phosphates, bile salts, and potassium salts are diverse, it is crucial to select appropriate methods based on actual needs, conduct methodological validation, and then proceed with research to obtain reliable results. This review summarizes the detection methods employed in the *in vitro* binding studies of locally-acting gastrointestinal binding agents, with a focus on the advantages, limitations, and critical considerations of phosphate detection techniques, including spectrophotometry, ion chromatography, capillary electrophoresis, ICP-MS, and ICP-OES.

Key words: locally-acting gastrointestinal binding agents; bioequivalence; *in vitro* binding study; phosphate detection; bile salt detection; potassium detection

胃肠道局部作用结合剂是一类通过在胃肠道局部与特定分子选择性结合以干扰其吸收的药物。这类药物在胃肠道内能够与磷酸盐、胆盐、钾盐等物质结合, 形成不溶性复合物并随粪便排出, 进而有效调节血清中磷、胆固醇或钾的浓度水平。由于

此类药物仅作用于胃肠道局部, 不进入血液循环, 且其临床疗效主要取决于其结合能力, 因此相较于体内评价方法, 体外研究更适合用于其生物等效性 (BE) 评价。体外结合研究作为一种创新的体外实验方法, 通过模拟胃肠道环境, 评估药物与特定成

收稿日期: 2025-03-19

基金项目: 国家药监局化学药品质量研究与评价重点实验室资助项目 (2025HYZX06)

作者简介: 李 瑶 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物质量与控制。E-mail: 290560229@qq.com

*通信作者: 刘 倩, 女, 研究员, 研究方向为药检药理。E-mail: liuqian@nifdc.org.cn

马玲云, 女, 副研究员, 主要从事药品质量研究。E-mail: mlyun@nifdc.org.cn

分结合的速率和程度，可直接量化其结合特性。目前，已有文献对胃肠道局部作用结合剂的体外结合能力展开研究，并比较了不同品种或剂型间的结合能力差异。但针对相关仪器方法的系统性介绍与比较仍较为匮乏。本文汇总现有文献中采用的主要仪器技术，结合已报道的体外结合能力检测结果，对适用于该类药物的检测方法进行比较与讨论，旨在为后续研究提供参考。

1 体外结合研究

仿制制剂上市前，必须通过严格的药学等效性 (PE) 和 BE 评估，以确保其与参比制剂的治疗等效性 (TE) [1]。一般情况下，BE 研究方法的评价效力按优先顺序依次为药动学 (PK) 研究、药效动力学 (PD) 研究、临床研究及体外研究 [2]。然而，对于仅在胃肠道局部发挥作用且不进入血液循环的药物，以 PK 参数为终点指标的传统 BE 研究方法不再适用；而 PD 研究和临床研究通常需要开展大规模临床试验，存在耗时长、成本高的问题。相比之下，体外研究通过模拟药物体内行为开展实验，具有显著的成本效益优势。

近年来，针对胃肠道局部作用结合剂，国内外

监管机构已允许并鼓励：在确认仿制制剂与参比制剂活性成分相同的基础上，采用具有变异性低、易于控制且更易识别药品间差异性的体外结合研究，开展 BE 研究的探索与评估 [3-4]。欧洲药品管理局 (EMA) 2018 年发布的《证明用于局部并在胃肠道局部起作用的产品治疗等效性的等效性研究指导原则》提出，对于局部作用于胃肠道的药物，若其体外实验或 PK 研究已充分反映目标作用部位的释放特性及生物利用度，则可考虑豁免进一步的临床试验 [5]。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 在 11 种胃肠道局部作用结合剂 (表 1) 的个药指导原则 (含草案) 中，推荐采用溶出、结合和崩解等体外实验进行 BE 评价。我国药品监督管理局药品审评中心也针对醋酸钙片及碳酸镧咀嚼片，发布了以体外溶出实验和体外结合研究为评价指标的仿制制剂 BE 研究技术指导原则 [6-7]。这种评估策略的转变，不仅体现了监管机构对药物评价科学性的深化理解，也推动了仿制制剂研发技术的进步，从而确保患者能够安全、有效地获得与参比制剂疗效相当的替代治疗选择。

表 1 FDA 推荐采用体外结合研究的胃肠道局部作用结合剂

Table 1 FDA-recommended locally-acting gastrointestinal binding agents through *in vitro* binding studies

类型	品种	国内外获批剂型
胃肠道磷酸盐结合剂	醋酸钙	片剂，胶囊剂，颗粒剂，口服溶液剂
	碳酸镧	片剂，散剂
	盐酸司维拉姆	片剂，胶囊剂
	碳酸司维拉姆	片剂，干混悬剂
	蔗糖羟基氧化铁	片剂
	枸橼酸铁	片剂
胃肠道胆盐结合剂	考来烯胺	散剂
	盐酸考来维仑	片剂，干混悬剂，胶囊剂，咀嚼棒
	盐酸考来替泊	片剂，颗粒剂
胃肠道钾盐结合剂	环硅酸锆钠	散剂，干混悬剂
胃肠道胆盐和蛋白结合剂	硫酸铝	片剂，胶囊剂，口服混悬剂，颗粒剂，凝胶剂

碳酸司维拉姆片作为一种不含金属的非吸收性交联聚合物磷酸盐结合剂，其设计目的是通过其结构中的胺根，在胃肠道中以质子化形式，通过离子键和氢键与饮食中的磷酸盐结合以减少后者的吸收，进而降低血清磷浓度，这对控制慢性肾脏病 (CKD) 患者的血磷水平、改善疾病预后至关重要。FDA 在其现行的碳酸司维拉姆片指导原则草案中

明确要求，该药物的 BE 评估推荐在活性药物成分 (API) 一致的基础上，通过开展磷酸盐平衡结合研究 (Equilibrium Binding Studies)、磷酸盐动力学结合研究 (Kinetic Binding Studies) 及崩解实验，以确保其与参比制剂的疗效的 TE [8]，见表 2。

溶出实验与崩解实验用于评估药物在胃肠道中的释放行为。针对此类药物，溶出实验常用桨法

表 2 碳酸司维拉姆片 FDA 推荐 BE 检测项目
Table 2 FDA-recommended BE testing items for sevelamer carbonate tablets

检测项目	检测标准
API 一致性	¹³ C 固态 NMR、碳酸盐含量、总可滴定胺、粒度分布、元素分析和溶胀指数等理化性质对比研究一致
磷酸盐平衡结合研究	在无酸处理与预酸处理两种条件下，于 pH 4 和 pH 7 环境中测得的体外结合常数 k ₂ 的比值（受试/参比），其 90%置信区间均处于 80%~120%范围内
磷酸盐动力学结合研究	在无酸处理与预酸处理两种条件下，于 pH 4 和 pH 7 环境中测得的结合曲线的相似因子 f ₂ >50%
崩解实验	参照美国药典 USP 35-NF <701>，采用升降式崩解仪，在（37±2）℃、0.1 mol·L ⁻¹ 盐酸介质中，于规定时限内完全崩解

或往复筒法，通过测定药物在模拟胃肠道条件下的释放速率与程度，以确保药物能够快速有效释放。对于部分特殊剂型（如碳酸司维拉姆片），若溶出实验难以表征其释放特性，则需以崩解实验作为补充。此类药物的崩解试验通常采用升降式崩解仪，通过测定药物在介质中的崩解时间评估其释放性能。

体外结合研究用于评估药物在胃肠道中的结合效能。该研究通常在模拟胃肠道条件（特定温度、转速及 pH 值）下展开，通过将药物与目标盐类（磷酸盐、胆盐或钾盐）混合反应，测定体系中游离盐浓度以间接反映药物结合能力。具体研究可分为两类：平衡结合研究（考察不同盐浓度下的结合特征）和动力学结合研究（考察不同时间点的结合规律）。基于测定结果，可采用 Langmuir-type 方程计算结合常数等参数，从而量化药物的结合特性。本文将从结合方法与检测方法两方面展开讨论。

2 结合方法

2.1 摇瓶振荡法

Swearingen 等^[9]采用体外结合实验测定盐酸司维拉姆胶囊剂/片剂的磷酸盐结合能力。实验中将待测药物与定量磷酸盐溶液混合，调节至目标 pH 后，于 37℃条件下通过摇床进行特定转速的振荡孵育，以确保药物与磷酸盐充分混合并发生特异性结合反应。该方法操作简单，在模拟胃肠道局部生理环境的同时，为药物筛选、剂型优化及作用机制研究提供了关键数据支撑，是目前磷酸盐结合能力测定中最常采用的实验方法。

2.2 溶出度测定仪法

摇瓶振荡法因依赖人工采样，其结果常受变异性影响，这种变异性直接干扰实验结果的稳定性与可靠性，对结果准确性构成显著挑战。为实现更便捷稳定的样品处理流程，Tibon 等^[10]以碳酸司维拉

姆片的仿制制剂与参比制剂为研究对象，通过两种实验方法比较其磷酸盐动力学结合特性：其一为恒温箱振荡器结合手动取样，其二为溶出度测定仪结合自动取样。结果显示，两种仪器测定中，仿制制剂的磷酸盐结合能力均与参比制剂相当；但在溶出度测定仪中测定时，药物的磷酸盐结合能力相对更强；此外，与恒温箱振荡器的手动取样相比，溶出度测定仪的自动取样可显著降低实验过程中的变异性。

3 检测方法

3.1 磷酸盐检测方法

磷酸盐的测定方法丰富，包括分光光度法、离子色谱法（IC）、毛细管电泳法（CE）、电感耦合等离子体发射光谱法（ICP-OES）及电感耦合等离子体质谱法（ICP-MS）等。表 3 对比了各常用磷酸盐检测方法的优缺点及适用场景。

3.1.1 分光光度法 分光光度法是一类应用广泛的分析技术，其原理是通过测定物质本身或经显色剂作用后形成的产物，在特定波长范围内对单色光的吸收或反射所产生的吸光度，间接表征物质的组成与含量。在酸性条件下，磷与钼酸盐反应生成磷钼酸盐复合物，加入硫酸亚铁、氯化亚锡或抗坏血酸等还原剂后，可进一步还原为有色络合物，特定反应时间后络合物的吸光度与溶液中磷浓度成正比；利用分光光度计在特定波长下测定该有色络合物的吸光度，可实现对磷含量的准确定量。

Prasaja 等^[11]开发并验证了一种基于紫外-可见分光光度法的游离磷酸盐测定方法，用于计算碳酸司维拉姆片的磷结合常数。该研究将样本溶液与钼酸铵、钼酸盐反应后，于 440 nm 处测定生成的黄色络合物吸光度，进而计算游离磷酸盐浓度，并成功应用于含 768 份样品的体外平衡结合研究。该方法

表 3 磷酸盐常用检测方法对比

Table 3 Comparison of common detection methods for phosphates

检测方法	优点	缺点	适用场景
分光光度法	操作简单，仪器成本较低	干扰较多，自动化程度较低	简单基质的小批次样品测定
IC	选择性强，灵敏度高，样品前处理简单	对非离子/弱极性化合物分析能力有限，不能使用高浓度有机溶剂	离子型化合物的检测
CE	分离效率高，样品用量少	操作复杂，重现性可能较差，受实验条件影响较大	复杂样品或样品量极少的分析
ICP-OES	多元素同时检测，灵敏度高，适用于微量分析	操作复杂，设备价格较高，但相比 ICP-MS 较低	超微量分析或需多元素联测时
ICP-MS	多元素同时检测，极高的灵敏度，适用于超微量分析	操作复杂，设备价格较高，维护成本高	超微量分析、多元素联测或同位素示踪研究

操作简便快捷，且具有较强的选择性。然而，分光光度法用于磷酸盐检测时，测量结果易受显色反应的温度和时间条件影响，这可能导致重现性和精密密度存在一定偏差^[12]。因此，在操作过程中需严格控制相关条件，以保证结果的准确性和可靠性。

3.1.2 IC IC 是一类用于分析离子型化合物的色谱技术，其核心原理基于离子交换：利用不同离子与离子交换树脂的亲合力差异实现分离。检测过程中通常采用电导检测器监测流出液的电导值，进而定量分析样品中离子浓度；同时引入抑制器技术，在降低淋洗液背景电导干扰的同时，显著增强目标离子的电导信号，从而提高分析的准确性与灵敏度。

IC 是测定磷酸盐结合剂结合常数的常用手段。Swearingen 等^[9]采用 IC 测定盐酸司维拉姆 3 种规格（403 mg 胶囊、400 mg 片剂、800 mg 片剂）在 pH 4.0、5.5、7.0 条件下的结合常数。结果显示，3 种规格在各 pH 条件下均表现出相似的结合特性，并对不同 pH 下结合常数的差异原因进行了推测分析。Yang 等^[13]则利用 IC 测定游离磷酸盐，系统评估了酸碱度、磷酸盐浓度及片剂完整性对碳酸镧咀嚼片磷酸盐结合能力的影响，同时比较了参比制剂与两种仿制制剂的体外磷结合特性。

IC 具有选择性强、干扰少、分析灵敏度高的特点，尤其适用于低浓度阴/阳离子的分离检测；同时其自动化程度较高，适用于大批量样品的磷结合常数测定。但该方法对非离子型或弱极性化合物的分析能力有限，且淋洗液中有机溶剂的比例需严格控制（不宜过高）。

3.1.3 CE CE 是一种先进的分离分析技术，其原理是通过高压直流电场驱动溶液中的带电粒子，利用不同粒子在毛细管内的迁移速度及分配行为差

异，实现高效、精准的分离。

Swearingen 等^[14]采用高效毛细管电泳法测定盐酸司维拉姆 3 种规格（403 mg 胶囊剂、400 mg 片剂、800 mg 片剂）在 pH 7.0 条件下的磷结合常数，并将结果与 IC 测定数据进行了详尽比较与验证，最终证实 2 种技术所测 3 种剂型盐酸司维拉姆的体外生物等效性一致，证实了高效毛细管电泳法用于该药物磷结合常数测定的可靠性。该技术具有选择性强、灵敏度高的特点，可在极小样品量下实现精确分析；但受限于进样量及处理速度，CE 在大规模样品处理中存在一定局限性，故通常适用于复杂样品或微量样品的高精度分析。

3.1.4 ICP-OES ICP-OES 旧称电感耦合等离子体原子发射光谱法（ICP-AES），是以电感耦合等离子体作为高强度、高效率激发光源的原子发射光谱分析技术。实际分析中需特别注意分析线的选择：既要保证所选分析线具有足够灵敏度以满足检测需求，又需谨慎规避待测元素间的光谱干扰，以最大限度提升分析结果的准确性与可靠性^[15]。

Autissier 等^[16]等采用 ICP-OES 比较了 pH 3~7 条件下及有无胆盐干扰时，碳酸镧与盐酸司维拉姆的体外磷结合能力。Yang 等^[17]参考 Vallapragada 等^[18]的方法，建立并验证了一种基于 ICP-OES 的简易高效磷酸盐测定方法，用于比较碳酸司维拉姆、盐酸司维拉姆的制剂及原料药在 pH 4.0、7.0 下的磷酸盐结合能力。该技术凭借高精度、高灵敏度及高度自动化与智能化的特点优势显著，尤其擅长多元素同步分析，是高效能、高通量的检测手段，为元素定性定量分析提供了强有力的技术支撑。但该技术在复杂样品中可能存在光谱干扰，且购置成本较高（虽低于 ICP-MS，但显著高于常规分析仪

器)，这在一定程度上限制了其普及应用。

3.1.5 ICP-MS ICP-MS 作为一种尖端分析技术，整合了电感耦合等离子体的强效高温电离能力与四级杆质量分析器的卓越分辨率及快速扫描特性，不仅提升了分析的精准度，更极大拓宽了元素与同位素检测的应用范围^[19]。

该技术具有强选择性、高灵敏度，适用于痕量元素分析，且自动化程度极高。但在检测磷这类高第一电离能的非金属元素时，ICP-MS 面临显著挑战：磷困难电离特性，在氩等离子体中仅有少量电离，电离效率较低（据报道约 6%）^[20]，这直接制约了其检测灵敏度。此外，ICP-MS 分析中 SiH^+ 、 NOH^+ 、 NO^+ 等多原子离子干扰，因与磷质量数相近，会显著增加磷定量难度^[21]。

为克服上述难题，近年来应用的碰撞池技术（CCT）结合动能歧视模式（KED）成为有效解决方案。向 ICP-MS 碰撞反应池中通入氦气作为碰撞气，与干扰离子发生有效碰撞以改变其质荷比，从而减

少氧化物及双电荷离子的产生，消除磷检测中的质谱干扰，进一步提高信噪比、降低检出限^[22]，提高检测的准确性。喻阳等^[23]建立的 ICP-MS 测定碳酸镧咀嚼片体外磷结合能力的方法，即在通入高纯氦气的基础上，以高纯氦气为碰撞气，于 pH 1.2、3.0、5.0 条件下测定，该方法稳定性好、准确度高，且显著提升了检测灵敏度（定量限达 2×10^{-7} ）。

3.2 胆盐检测方法

胆汁酸由肝脏利用胆固醇合成，经肠道菌群编码的酶代谢，并在肠肝循环中被重吸收，对维持胆固醇稳态至关重要^[24-25]。人体胆汁中的胆汁酸通常与甘氨酸结合，以胆盐形式存在。FDA 在现行胆盐结合剂个药指导原则中，采用甘氨胆酸钠（GC）、甘氨鹅脱氧胆酸钠（GCDA）及牛黄脱氧胆酸钠（TDCA）3 种胆盐（具体信息见表 4，结构见图 1），通过其与胆盐结合剂的结合实验以证明药物的 BE^[26]。目前已发表的文献也多采用这 3 种胆盐检测方法探究胆盐结合剂的结合能力。

表 4 FDA 推荐用以证明胆盐结合剂生物等效性的 3 种胆盐

Table 4 FDA-recommended 3 bile salts for bioequivalence assessment of bile acid sequestrants

中文名	英文名	CAS	分子式	相对分子质量
甘氨胆酸钠	glycocholic acid sodium salt	863-57-0	$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NNaO}_6$	487.6
甘氨鹅脱氧胆酸钠	glycochenodeoxycholic acid sodium salt	16564-43-5	$\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NNaO}_5$	471.6
牛黄脱氧胆酸钠	taurodeoxycholic acid sodium salt	1180-95-6	$\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{NNaO}_6\text{S}$	521.7

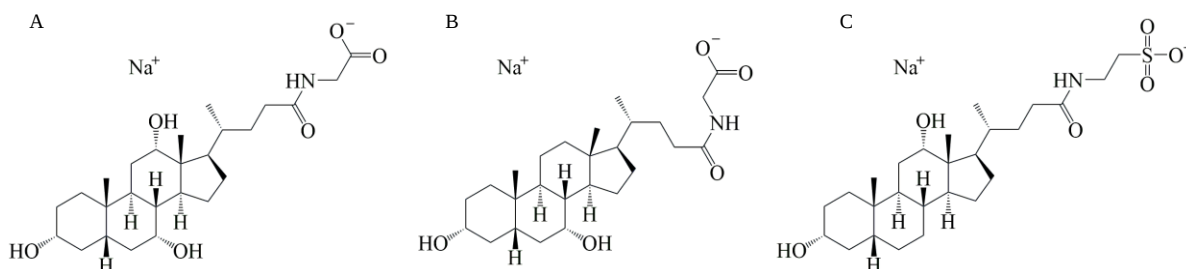


图 1 甘氨胆酸钠（A）、甘氨鹅脱氧胆酸钠（B）、牛黄脱氧胆酸钠（C）的结构式

Fig. 1 Structures of GC (A), GCDA (B), TDCA (C)

多种胆盐的分离测定主要采用高效液相色谱（HPLC），并结合紫外（UV）^[27-31]、质谱（MS）^[24]、电喷雾检测（CAD）^[24]或蒸发光散射检测（ELSD）^[32]等检测器，其 UV 检测器在胆盐结合剂的结合能力研究中应用较多。Tok 等^[27]为评估比较盐酸考来维仑片参比与仿制剂体外胆盐结合能力的等效性，采用 HPLC-UV，在 210 nm 下对 GC、GCDA、TDCA 进行定量检测，该方法的精密度（ $\text{RSD} \leq 2.0\%$ ）和

分离度（ $R \geq 1.5$ ）均满足检测要求。此外，也可根据需求选择气相色谱-质谱联用技术（GC-MS）检测胆盐，但多数胆盐挥发性较差，直接应用 GC-MS 检测存在困难，通常需先进行化学衍生化处理，这增加了前处理过程的复杂性^[33]。

3.3 钾盐检测方法

钾离子定量检测方法包括 HPLC^[34]、IC^[35]、火焰发射光谱法^[36]、火焰分光光度法^[37]、原子吸收分

光光度法^[38]、ICP-OES^[39]、ICP-MS^[39-40]、比色法^[41]、荧光光谱法^[42]、离子选择电极法^[43]等。研究表明,在血液透析伴高钾血症患者中,新型钾盐结合剂环硅酸锆钠可安全有效地降低患者血钾水平;体外实验中,即使存在钙、镁等其他阳离子,环硅酸锆钠对钾离子仍保持较高亲和力^[44]。但目前针对钾盐结合剂体外结合能力的直接研究仍较匮乏。基于现有标准与专利,推荐优先采用 IC 完成方法学验证后开展相关研究。

4 结语与展望

胃肠道局部作用结合剂在调节体内生理平衡中具有重要作用,其仿制制剂的研发与上市需通过严格的治疗等效性评估。体外结合实验作为新型评估策略,通过模拟药物在胃肠道局部的作用机制,为仿制制剂与参比制剂的治疗等效性评估提供了科学依据。

结合方法方面,相较于摇瓶振荡法,溶出度测定法凭借自动取样功能,在减少实验变异性、提高结果可靠性上更具优势。检测方法方面,分光光度法、IC、毛细管电泳法、ICP-MS、ICP-OES 及 HPLC 法等各有特性,适用于不同检测需求。针对胃肠道磷酸盐结合剂与钾盐结合剂,在研发早期方法开发及大批量样品检测中,ICP-MS 检测效率更高;纳入质量标准时,推荐采用 IC,该方法前处理简便、自动化程度高,可确保方法的稳定性与可靠性。针对胆盐结合剂(含胆盐及蛋白结合剂),推荐优先采用 HPLC 法,因其具有优异的选择性与灵敏度。

随着技术进步与监管政策完善,胃肠道局部作用结合剂的体外结合研究检测方法将更趋成熟与标准化。这一进程不仅为相关技术指导原则的制定奠定了坚实技术基础,也为仿制制剂研发企业拓宽了创新路径与选择范围,最终将为患者提供更安全有效的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
Wei H, Li X F, Li X M. FDA's equivalence evaluation for locally acting gastrointestinal complex generic drugs [J]. J Pharm Res, 2023, 42(9): 734-739, 744.
- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《创新药人体生物利用度和生物等效性

研究技术指导原则》的通告(2022 年第 4 号) [EB/OL]. (2022-01-07) [2024-07-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/34d91794def0eed2bb15c48ac496c76a>.

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Notice of the Center for Drug Evaluation of the NMPA on issuing the "technical guidelines for human bioavailability and bioequivalence studies of innovative drugs" (No. 4 of 2022) [EB/OL]. (2022-01-07) [2024-07-21]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/34d91794def0eed2bb15c48ac496c76a>.

- [3] Gorbunova E V, Goryachev D V, Gorskaya T E, et al. Current approaches to demonstration of therapeutic equivalence of locally-acting gastrointestinal drugs [J]. Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizy Sredstv Meditsinskogo Primeneniya, 2021, 11(4): 228-238.
- [4] 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.
Zhang D, Ma J Y, Li M, et al. Considerations on *in vitro* phosphate binding experiments for lanthanum carbonate chewable tablets [J]. Chin J New Drugs, 2021, 30(2): 110-113.
- [5] EMA. Equivalence studies for the demonstration of therapeutic equivalence for locally applied, locally acting products in the gastrointestinal tract-Scientific guideline [EB/OL]. (2019-04-29) [2024-07-21]. <https://www.ema.europa.eu/en/equivalence-studies-demonstration-therapeutic-equivalence-locally-applied-locally-acting-products-gastrointestinal-tract-scientific-guideline>.
- [6] 国家药品监督管理局药品审评中心. 醋酸钙片生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-01-26) [2024-07-21]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=eaec8eeaf7e673c38f85856ef14c1e>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance on bioequivalence studies for calcium acetate tablets [EB/OL]. (2021-01-26) [2024-07-21]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?ZdyzIdCODE=eaec8eeaf7e673c38f85856ef14c1e>.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 碳酸镧咀嚼片生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL]. (2021-01-26) [2024-07-21]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9edc10348b45e2084c91c4dcadc991f6>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Guidance on bioequivalence studies for lanthanum carbonate chewable tablets [EB/OL]. (2021-01-26) [2024-07-21]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=9edc10348b45e2084c91c4dcadc991f6>.

- cinforpage?zdyzIdCODE=9edc10348b45e2084c91c4dcad
c991f6.
- [8] FDA. Draft Guidance on Sevelamer Carbonate[EB/OL]. (2015-09) [2024-07-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Sevelamer%20carbonate_oral%20tablet_022127_RV09-15.pdf.
- [9] Swearingen R A, Chen X, Petersen J S, et al. Determination of the binding parameter constants of Renagel capsules and tablets utilizing the Langmuir approximation at various pH by ion chromatography [J]. J Pharm Biomed Anal, 2002, 29(1/2): 195-201.
- [10] Tibon N S, Allada R, Vakkala S, et al. Comparison of *in vitro* phosphate-binding studies of sevelamer carbonate using incubator shaker and USP dissolution apparatus II [J]. Dissolution Technol, 2022, 29(2): 78-84.
- [11] Prasaja B, Syabani M M, Sari E, et al. *In-vitro* equilibrium phosphate binding study of sevelamer carbonate by UV-vis spectrophotometry [J]. Drug Res (Stuttg), 2018, 68(11): 648-652.
- [12] 何丽, 云冠群. 钼酸铵分光光度法测定水中总磷研究进展 [J]. 西安文理学院学报: 自然科学版, 2023, 26(3): 77-80.
- He L, Yun G Q. Research progress in the determination of total phosphorus in water using ammonium molybdate spectrophotometer [J]. J Xi'an Univ Nat Sci Ed, 2023, 26(3): 77-80.
- [13] 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.
- [14] Swearingen R A, Zhorov E, Cohen A, et al. Determination of the binding parameter constants of Renagel capsules and tablets at pH 7 by high performance capillary electrophoresis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2004, 35(4): 753-760.
- [15] 姜杰, 张慧敏, 李胜浓, 等. 电感耦合等离子体发射光谱法测定深圳市母乳中钙和磷 [J]. 实用预防医学, 2015, 22(8): 915-917.
- Jiang J, Zhang H M, Li S N, et al. Determination of calcium and phosphorus in human milk in Shenzhen City by inductively coupled plasma optical emission spectrometer [J]. Pract Prev Med, 2015, 22(8): 915-917.
- [16] Autissier V, Damment S J P, Henderson R A. Relative *in vitro* efficacy of the phosphate binders lanthanum carbonate and sevelamer hydrochloride [J]. J Pharm Sci, 2007, 96(10): 2818-2827.
- [17] Yang Y S, Mohammad A, Berendt R T, et al. Evaluation of the *in vitro* efficacy of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate [J]. J Pharm Sci, 2016, 105(2): 864-875.
- [18] Vallapragada V V, Inti G, Kanyadhara A, et al. Comparison of binding parameter constants between sevelamer HCl tablets and renagel tablets by a validated inductively coupled plasma-optical emission spectrometry (ICP-OES) method [J]. Am J Anal Chem, 2012, 3(12): 820-827.
- [19] 张更宇, 崔世荣. ICP-MS 最新应用及未来发展 [J]. 科技资讯, 2016, 14(10): 1-4.
- Zhang G Y, Cui S R. Latest applications of ICP-MS and future prospects [J]. Sci Technol Inf, 2016, 14(10): 1-4.
- [20] 蒙华毅, 梁书怀, 吴祖军, 等. ICP-MS 法在茶叶非金属元素分析中的应用 [J]. 山东化工, 2023, 52(15): 127-129.
- Meng H Y, Liang S H, Wu Z J, et al. Application of ICP-MS in the analysis of nonmetallic elements in tea [J]. Shandong Chem Ind, 2023, 52(15): 127-129.
- [21] 蒙华毅. 食品中磷含量的质谱测定 [J]. 山东化工, 2020, 49(9): 115-116.
- Meng H Y. Determination of phosphorus in food by inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. Shandong Chem Ind, 2020, 49(9): 115-116.
- [22] 徐进力, 邢夏, 顾雪, 等. KED 模式/电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 法测定地球化学样品中磷、钛、钒、铬、锰 [J]. 中国无机分析化学, 2018, 8(5): 28-33.
- Xu J L, Xing X, Gu X, et al. Determination of P, Ti, V, Cr, Mn in geological samples by KED mode/ICP-MS [J]. Chin J Inorg Anal Chem, 2018, 8(5): 28-33.
- [23] 喻阳, 李佳林, 李春辉, 等. 一种碳酸镧咀嚼片体外磷结合力的测定方法: 中国, 202310246111.X [P]. 2023-10-31.
- Yu Y, Li J L, Li C H, et al. A method for determining *in vitro* phosphorus binding capacity of lanthanum carbonate chewable tablets: China, 202310246111.X [P]. 2023-10-31.
- [24] Takahashi S, Luo Y H, Ranjit S, et al. Bile acid sequestration reverses liver injury and prevents progression of nonalcoholic steatohepatitis in Western diet-fed mice [J]. J Biol Chem, 2020, 295(14): 4733-4747.
- [25] Feng Y M, Li Q, Ou G, et al. Bile acid sequestrants: A review of mechanism and design [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73(7): 855-861.
- [26] FDA. Draft Guidance on Cholestyramine [EB/OL]. (2015-06) [2024-07-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/Cholestyramine_oral%20powder_74557%20and%2074558_RV06-15.pdf.
- [27] Tok G, Yildirim E, Turkyilmaz A. *In vitro* bioequivalence studies in tablet formulation containing 625 mg of

- colesevelam hydrochlorides [J]. J Bioequiv Availab, 2017, 9(2): 346-352.
- [28] Vallapragada V V, Inti G, Vidiyala S R, et al. Validated UPLC method for determination of unbound bile acids in colesevelam HCl tablets [J]. J Chromatogr Sci, 2015, 53(1): 154-160.
- [29] Krishnaiah Y S R, Yang Y S, Bykadi S, et al. Comparative evaluation of *in vitro* efficacy of colesevelam hydrochloride tablets [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2014, 40(9): 1173-1179.
- [30] Hanus M, Zhorov E. Bile acid salt binding with colesevelam HCl is not affected by suspension in common beverages [J]. J Pharm Sci, 2006, 95(12): 2751-2759.
- [31] Raina S, Mungantiwar A, Halde S, et al. High-performance liquid chromatography method applied to investigate mechanism, kinetics, isotherm, and thermodynamics of bile acid adsorption onto bile acid sequestrants [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2019, 45(9): 1437-1443.
- [32] Chen M J, Liu C, Shen Y M, et al. A powerful HPLC-ELSD method for simultaneous determination of fecal bile acids in T2DM rats interfered by Sanhuang Xiexin Tang [J]. J Chromatogr Sci, 2021, 59(9): 871-876.
- [33] 李照乾, 孙嘉睿, 许凤国, 等. 生物样本中游离脂肪酸和胆汁酸分析方法研究进展 [J]. 药学进展, 2024, 48(3): 229-236.
- Li Z Q, Sun J R, Xu F G, et al. Research progress in analytical methods for free fatty acids and bile acids in biological samples [J]. Prog Pharm Sci, 2024, 48(3): 229-236.
- [34] 杨琴, 袁军, 刘峰, 等. HPLC-CAD 同时测定复方醋酸钠林格注射液中钠、钾、镁、钙的含量 [J]. 中国测试, 2022, 48(5): 72-76.
- Yang Q, Yuan J, Liu F, et al. Simultaneous determination of sodium, potassium, magnesium and calcium in compound sodium acetate Ringer injection by HPLC-CAD [J]. China Meas Test, 2022, 48(5): 72-76.
- [35] Yelampalli S R, Gandla K, Reddy K T K, et al. Determination of sodium, potassium, and magnesium as sulfate salts in oral preparations using ion chromatography and conductivity detection [J]. Separations, 2023, 10(2): 99.
- [36] Islam M K, Sachi S, Quadir Q F, et al. Detection and quantification of heavy metals and minerals in poultry feed collected from selected local markets in Bangladesh [J]. J Adv Vet Anim Res, 2024, 11(1): 47-54.
- [37] Zambrzycka-Szelewa E, Nalewajko-Sieliwoniuk E, Zaremba M, et al. The mineral profile of Polish beers by fast sequential multielement HR CS FAAS analysis and its correlation with total phenolic content and antioxidant activity by chemometric methods [J]. Molecules, 2020, 25(15): 3402.
- [38] Chanihoon G Q, Khalid Z, Afridi H I, et al. Determining the level of essential elements in patients with Ewing Sarcoma: A correlation [J]. Environ Res, 2022, 211: 113035.
- [39] Lee J, Park Y S, Lee D Y. Fast and green microwave-assisted digestion with diluted nitric acid and hydrogen peroxide and subsequent determination of elemental composition in brown and white rice by ICP-MS and ICP-OES [J]. LWT, 2023, 173: 114351.
- [40] Laur N, Kinscherf R, Pomytkin K, et al. ICP-MS trace element analysis in serum and whole blood [J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0233357.
- [41] Sun Y F, Wang S W, Wang F F, et al. One-step rapid colorimetric detection of K⁺ using silver nanoparticles modified by crown ether [J]. Analyst, 2023, 148(2): 344-353.
- [42] Wang R J, Du X F, Ma X Q, et al. Ionophore-based pH independent detection of ions utilizing aggregation-induced effects [J]. Analyst, 2020, 145(11): 3846-3850.
- [43] Kul S M, Chailapakul O, Sagdic O, et al. A smartphone-based sensor for detection of iron and potassium in food and beverage samples [J]. Food Chem, 2024, 456: 139971.
- [44] FDA. Labels for NDA 207078 [EB/OL]. (2018-05) [2024-07-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207078s000lbl.pdf.

[责任编辑 孙英杰]