

本文引用: 龙世玉, 刘秀, 秦杰峰, 王玲兰, 任超, 刘文龙. 利格列汀片的制备及体内外评价[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(5): 856-861.

利格列汀片的制备及体内外评价

龙世玉^{1,2}, 刘秀², 秦杰峰², 王玲兰², 任超³, 刘文龙^{1*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208; 2. 株洲千金药业股份有限公司, 湖南株洲 412000;

3. 湖南千金协力药业有限公司, 湖南株洲 412000

[摘要] **目的** 研制与原研制剂体外溶出一致、体内生物等效的利格列汀片仿制药。**方法** 制备利格列汀片, 通过建立利格列汀片体外溶出高效液相色谱法检测方法, 分别在 pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸钠盐缓冲溶液、pH 6.8 磷酸二氢钾盐缓冲溶液、水介质中, 测定利格列汀片自制制剂与原研制剂的累积溶出情况, 采用非模型依赖方法(f_2 相似因子)计算自制制剂与原研制剂的溶出相似性; 同时在健康成年受试者中进行单剂量、两制剂、两序列、两周期交叉试验设计的药代动力学研究, 检测空腹及高脂餐后两种状态下受试者的血药浓度, 计算药代动力学参数。**结果** 在 4 种溶出介质中, 自制制剂与原研制剂的累积溶出曲线相似; 药代动力学研究显示, 空腹及餐后状态下, 自制制剂与原研制剂的药代参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 的几何均值比值及其 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 范围内。**结论** 自制制剂与原研制剂体外溶出相似, 且在药代动力学上生物等效。

[关键词] 利格列汀片; 溶出曲线; 原研制剂; 生物等效; 高效液相色谱法

[中图分类号] R927

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.05.010

Preparation and in vitro/in vivo evaluation of linagliptin tablets

LONG Shiyu^{1,2}, LIU Xiu², QIN Jiefeng², WANG Linglan², REN Chao³, LIU Wenlong^{1*}

1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Zhuzhou Qianjin Pharmaceutical Co., Ltd., Zhuzhou, Hunan 412000, China; 3. Hunan Qianjin Xieli Pharmaceutical Co., Ltd., Zhuzhou, Hunan 412000, China

[Abstract] **Objective** To develop a generic linagliptin tablet with consistent in vitro dissolution and in vivo bioequivalence to the reference preparation. **Methods** Linagliptin tablets were prepared. A high performance liquid chromatography (HPLC)-based in vitro dissolution testing method was established to determine the cumulative dissolution of both the test and the reference preparations in four media: pH 1.0 hydrochloric acid solution, pH 4.5 sodium acetate buffer, pH 6.8 potassium dihydrogen phosphate buffer, and water. The dissolution similarity between the preparations was assessed using the model-independent approach (f_2 similarity factor). Concurrently, a single-dose, two-preparation, two-sequence, two-period crossover pharmacokinetic study was conducted in healthy adult subjects, with blood concentrations of linagliptin measured under fasting and high-fat post-meal conditions. Pharmacokinetic parameters were calculated. **Results** The cumulative dissolution profiles of the test and reference preparations were similar in all four dissolution media. Pharmacokinetic analysis revealed that under both fasting and fed conditions, the geometric mean ratios (GMRs) and 90% confidence intervals (CIs) for C_{max} and AUC_{0-t} of the test preparation relative to the reference preparation fell entirely within the acceptance range of 80.00%–125.00%. **Conclusion** The test preparation of linagliptin tablets exhibited similar in vitro dissolution and pharmacokinetic bioequivalence to the reference preparation.

[Keywords] linagliptin tablets; dissolution profile; reference preparation; bioequivalence; high performance liquid chromatography

[收稿日期] 2025-02-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874344); 湖南省自然科学基金项目(2022JJ80048)。

[通信作者] * 刘文龙, 男, 教授, 博士研究生导师, E-mail: dragon5240@126.com。

利格列汀作为二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂,最初由勃林格殷格翰公司开发,并于2011年首次在美国批准上市,适应证为2型糖尿病^[1]。肠促胰岛素是人体小肠和结肠的细胞分泌的一种短肽,主要包括高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)以及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)^[2],通过促使胰岛 β 细胞合成和分泌胰岛素调节血糖。然而,DPP-4作为一种丝氨酸蛋白酶,在人体内广泛分布,尤其是在肠道中^[3],它能够灭活多种生物活性肽,包括GIP和GLP-1,使其快速降解,导致半衰期显著缩短^[4]。利格列汀通过抑制DPP-4活性,使肠促胰岛素激素浓度增加,并依赖血糖水平来调控胰岛素释放,达到降低胰高血糖素水平的目的^[5]。此外,利格列汀是首个主要通过非肾脏消除的DPP-4抑制剂,在临床上,即使轻度、中度和重度肝功能不全的情况下,也无须调整剂量^[6-7],这一特性使其特别适用于治疗有肝肾功能障碍的2型糖尿病患者。开发与原研生物等效的利格列汀片仿制药,对临床需求、社会经济具有积极作用。

口服固体制剂在人体的消化道内溶出释放药物后,才能被吸收入入血液循环系统,发挥药效。因此,药物在人体消化道不同生理条件下的溶出速度及溶出程度,是影响药物生物利用度的关键指标。通过检测制剂在不同pH介质中的体外溶出行为,可以预测体内药代动力学,从而降低研发风险和成本^[8-9],是评价制剂质量十分有效的手段。本研究选择持证商为勃林格殷格翰国际公司(Boehringer Ingelheim International GmbH),商品名欧唐宁[®],规格为5 mg的利格列汀片作为参比制剂,通过体外溶出试验和健康受试者体内药代动力学研究,综合评价自制利格列汀片与原研制剂的生物等效性。

1 仪器与材料

1.1 仪器

HLSG-300P型高效混合制粒机(浙江明天机械有限公司);FL-120型沸腾制粒机(常州一步干燥设备厂);ZL450型门式整粒机(浙江迦南科技股份有限公司);HD300型三维混合机(江西宜康机械科技有限公司);GZP40型高速旋转式压片机(北京新龙立科技有限公司);BGB-150D型高效包衣机(温州市小伦制药设备厂);DPH-280CS型全伺服高速泡罩包装机(浙江明天机械有限公司);FAVD-25真空

脱气仪、FADT-1200RC智能溶出仪(上海富科思分析仪器有限公司);Hanson Research Version Elite8药物溶出仪(美国Teledyne Hanson Research公司);1260 Agilent高效液相色谱仪、6460 Triple Quadrupole LC/MS高效液相色谱-串联质谱[安捷伦科技(中国)有限公司];Waters AcQuity Arc高效液相色谱仪(沃特世公司);Centrifuge 5810R离心机[艾本德(上海)国际贸易有限公司];MS105DU电子天平、ME1002/02电子天平、S220多参数测试仪[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。

1.2 试药

利格列汀对照品(质量分数:98.9%,浙江华海药业);利格列汀片原研制剂(商品名:欧唐宁[®],规格:5 mg,批号:AB9082A,生产商勃林格殷格翰国际公司);利格列汀片(规格:5 mg,批号:LLT01、LLT02、LLT03,生产商湖南千金协力药业有限公司)。

色谱纯试剂为磷酸(天津市科密欧化学试剂有限公司)、乙腈[斯百全化学(上海)有限公司];分析纯试剂为盐酸、磷酸二氢钾、冰醋酸、无水乙酸钠和磷酸氢二铵(均为国药集团化学试剂有限公司)、氢氧化钠(西陇科学股份有限公司);水为脱气纯化水(自制)。

2 方法与结果

2.1 自制制剂制备

(1)预处理:将甘露醇100SD过60目筛。(2)预混合:依次将甘露醇、预胶化淀粉、利格列汀、玉米淀粉加入高效混合制粒机内,设置桨叶转速80 r/min,飞刀低速,混合360 s。(3)制粒:将共聚维酮水溶液加入,保持桨叶转速和飞刀转速不变继续搅切180 s后,出料;用整粒机安装5 mm×5 mm方孔筛网对软材进行湿制粒。(4)干燥:将湿颗粒加入沸腾制粒机,控制进风温度(60±10)℃,干燥至颗粒水分≤4.0%。(5)混合:依次将干颗粒、硬脂酸镁加入到三维混合机内,设置转速10 r/min,混合360 s。(6)压片:采用高速旋转式压片机8.0 mm圆形冲模,控制40~80 N硬度范围压片。(7)包衣:将素片加入包衣机,用12%固含量薄膜包衣预混剂(胃溶型)溶液进行包衣,控制薄膜衣增重2%~4%。(8)铝包:采用泡罩包装机进行包装,14片/板,得利格列汀片自制制剂(批号LLT01)。

2.2 溶出曲线测定

2.2.1 溶出方法 参照《中华人民共和国药典》(2020

年版,以下简称《中国药典》)通则 0931 溶出度与释放度测定法第一法溶:采用篮法,50 r/min 转速,900 mL 介质体积,高效液相色谱法进行溶出检测,按外标法计算利格列汀的标示溶出量。在试验 10、15、30、45 min 分别取样,取样 5 mL(不补液),采用 0.45 μm ×13 mm 尼龙材质滤膜,续滤液作为供试品溶液。

对照品溶液:取利格列汀对照品约 22 mg,精密称定,置 200 mL 量瓶中,加溶剂使利格列汀溶解并稀释至刻度,摇匀,作为对照品储备液,精密量取 5 mL,置 100 mL 量瓶中,用 0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀。

参照《中国药典》高效液相色谱法,选择用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂(4.6 mm×250 mm, 5 μm)的色谱柱;流动相为 pH 3.0 磷酸盐缓冲液-乙腈(78:22);柱温 50 $^{\circ}\text{C}$;流速 1.0 mL/min;检测波长为 295 nm;进样体积 50 μL 。

2.2.2 自制制剂与原研制剂溶出相似性评价 分别取利格列汀片自制制剂(批号:LLT01),原研制剂(批号:AB9082A)各 12 片,按照“2.1.1”项下方法,分别在 pH 1.0 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸钠盐缓冲溶液、pH 6.8 磷酸二氢钾盐缓冲溶液、水介质中进行溶出试验。在规定的溶出条件下,分别于不同时间点取样,按照“2.2.1”项下色谱条件测定各时间点的溶出度,绘制

溶出曲线,并通过非模型依赖方法(f_2 相似因子)计算自制制剂与原研制剂的溶出相似性,对累积溶出数据进行分析。依据国家药品监督管理局发布的溶出度试验技术指导原则中关于溶出相似性的判定标准:当自制制剂与原研制剂的体外溶出在 15 min 内的溶出量 $\geq 85\%$,即可判定两者溶出行为相似^[10]。结果显示,自制制剂和原研制剂在四种溶出介质中,15 min 内的平均溶出度均大于 85%,属于非常快速溶出。根据指导原则,可判定自制制剂与原研制剂的溶出行为相似。不同 pH 介质中自制制剂与原研制剂溶出曲线对比,见图 1。

2.3 生物等效性试验

本研究在河南(郑州)中汇心血管病医院开展健康成年受试者中生物等效性试验,经本临床中心医学伦理委员会批准(临床伦理批准号:CTR20242890),并在试验前与所有受试者签署书面知情同意书,研究过程对其数据进行匿名化处理。此次试验采取单中心、随机、开放、单剂量、两制剂、两序列、两周期交叉试验设计^[11],对比自制制剂(批号:LLT01)与原研制剂(批号:AB9082A)在空腹及高脂餐后两种状态下的药代动力学差异。

2.3.1 纳入标准 (1)受试者充分了解试验目的、性质、方法以及可能发生的不良反应,自愿作为受试

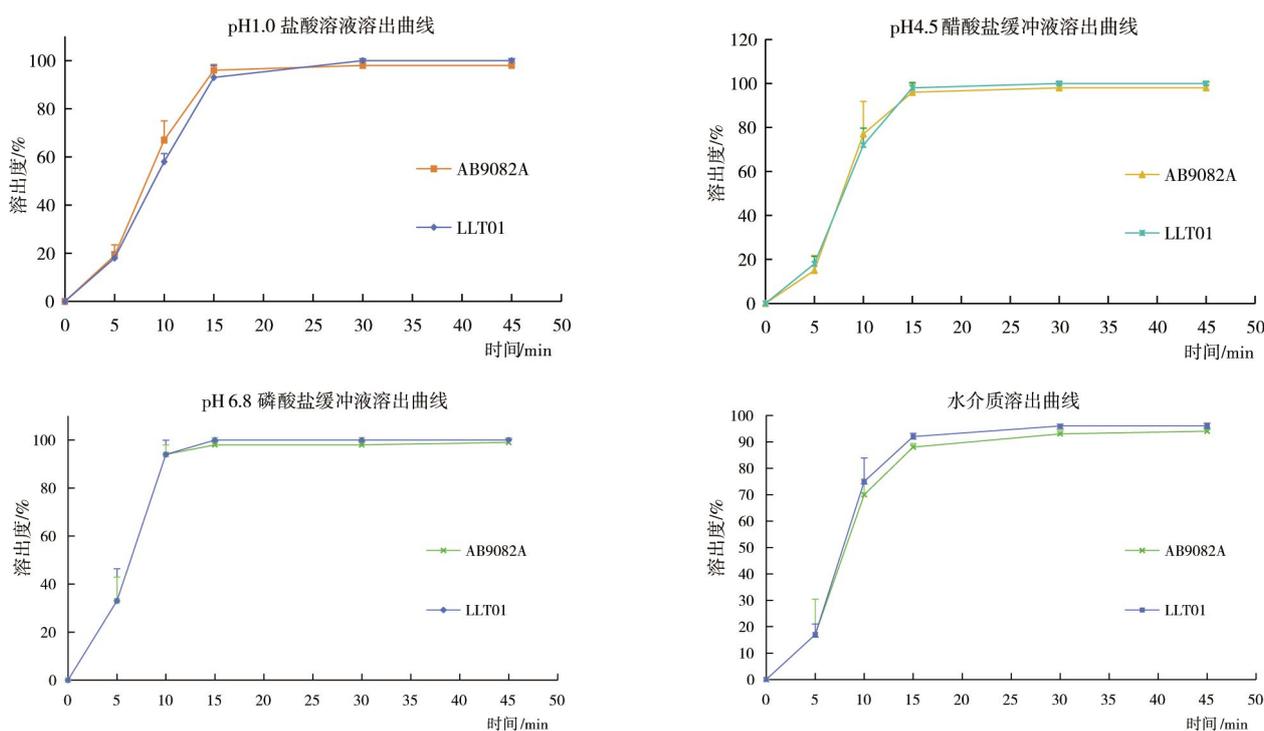


图 1 不同 pH 介质中自制制剂与原研制剂溶出曲线对比

Fig.1 Comparison of dissolution profiles of test preparation and reference preparation in different pH media

者,并在任何研究程序开始前签署知情同意书;(2)年龄为18~65周岁(包括18周岁和65周岁)的健康男性和女性受试者;(3)男性体重 ≥ 50.0 kg,女性体重 ≥ 45.0 kg;体重指数(BMI)在19.0~26.0 kg/m²范围内。

2.3.2 排除标准 (1)对利格列汀片或任意药物成分有过敏史者;(2)有胰腺炎、低血糖、晕厥、代谢性酸中毒病史者;(3)有临床表现异常需排除的疾病,包括但不限于神经系统、心血管系统、血液和淋巴系统、免疫系统、肾脏、肝脏、胃肠道、呼吸系统、代谢及骨骼等系统疾病者;(4)筛选前3个月内献过血或失血 ≥ 200 mL,或打算在试验期间或试验结束后3个月内献血(包括血液成分)者;(5)妊娠期、哺乳期或育龄期妇女筛选时妊娠检查结果为阳性者;(6)服药前1个月内接种过疫苗者;(7)存在药物滥用史、吸毒史或烟酒嗜好者。

2.3.3 给药与血样采集 根据试验方案设计共入组健康受试者84例,按空腹组和餐后组分别入组46、38例,并按1:1随机分为两个给药序列(T-R组和R-T组)之一。利格列汀终末半衰期较长(>60 h)^[2-4],确保在第二周期给药前血药浓度小于 C_{max} 的5%,洗脱期设为42 d。入组受试者于每周期给药前1天进入I期临床研究病房,禁食10 h以上。第2天早晨按照给药方案在空腹或进食高脂餐后口服受试制剂1片或参比制剂1片,约240 mL温开水送服。高脂餐要在进餐开始后30 min内吃完,试验药物要在进餐后且以开始进餐时间计的(30.0 \pm 0.5) min内服用。每周期在给药前0 h和给药后0.25、0.50、1.00、1.33、1.67、2.00、2.33、2.67、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、6.00、8.00、12.00、24.00、48.00、72.00 h,共20个点,采集上肢静脉全血,每次取血约4 mL至含EDTA-K2抗凝剂的真空采血管中,并于2 h内存放于-70℃(-60~-90℃)冰箱中,以供药代动力学分析。

2.3.4 血浆样品处理 采用蛋白沉淀法,在96孔板的孔中加入50 μ L样品和50 μ L内标工作溶液,加入400 μ L的100%甲醇,于室温下振荡混匀10 min,于4℃、3 000 r/min条件下离心10 min(离心半径9.5 cm)。转移100 μ L上清液,并加入100 μ L含5 mmol/L乙酸铵的0.1%甲酸水溶液,振荡混匀5 min,于4℃、3 000 r/min,半径9.5 cm,离心5 min,待进样分析。

2.3.5 液相及质谱条件 (1)色谱。色谱柱:XBRIDGE BEH C₁₈(2.1 mm \times 100 mm,2.5 μ m);流动相:含5 mmol/L乙酸铵的0.1%甲酸水溶液-乙腈;柱温:40℃;进样量:10.0 μ L;流速:0.40 mL/min;流动相洗脱程序:0.00~1.00 min,30%B;1.00~2.10 min,30% \rightarrow 95%B;2.10~3.00 min 95%B。

(2)质谱。离子化模式:电喷雾离子源(ESI);离子源温度:550℃;离子源喷射电压:5 000 V;正离子模式,多重反应监测(MRM)。用于检测的分析物利格列汀和内标离子对利格列汀-d4分别为m/z=473.3/420.3与m/z=477.3/424.3。

2.3.6 方法学考察 (1)专属性。取6个不同供体的空白样品,按“血浆样品处理”方法处理,进样。结果表明,利格列汀的保留时间为1.33 min,利格列汀-d4的保留时间为1.33 min,空白样本中的内源性物质未干扰检测结果。

(2)标准曲线及检测限。采用空白血浆新鲜制备8个浓度水平的标准曲线样本:0.10、0.20、0.80、2.00、4.00、8.00、12.00、15.00 ng \cdot mL⁻¹进行进样。标准曲线回归方程为 $y=0.1891x-0.001176(R^2=0.9972)$,表明在0.10~15.00 ng \cdot mL⁻¹范围内线性关系良好。

(3)精密度和回收率。配制5个浓度的待测样品:LLOQ(0.10 ng \cdot mL⁻¹)、LOC(0.25 ng \cdot mL⁻¹)、GMQC(2.00 ng \cdot mL⁻¹)、MQC(7.50 ng \cdot mL⁻¹)、HQC(10.00 ng \cdot mL⁻¹),各浓度平行配制6份,并连续进行3个分析批的测定,考察批内及批间精密密度。同时对LOC、MQC、HQC 3个浓度水平考察提取回收率。结果表明,各浓度水平质控样品的批内及批间精密密度均不超过15%,3个浓度水平的提取回收率均大于70%,利格列汀在血浆中的精密度和回收率符合要求。详见表1。

(4)基质效应。考察待测样品在普通基质、高脂基质及溶血基质中的基质效应,结果表明,各基质配制的LQC($n=3$)、HQC($n=3$)的测定浓度变异系数(%CV)均不超过15.0%,测定浓度平均值与其理论浓度的偏差(%偏差)均在 $\pm 15.0\%$ 以内,符合要求。

(5)稳定性。分别将待测物低浓度(LQC)和高浓度(HQC)血浆样品在室温黄光下放置3 h;在-20℃和-80℃至室温冻融循环,至少重复5次;8℃条件下放置86 h;-20、-80℃条件下放置76 d,考察样品稳定性,结果表明稳定性均符合要求。

2.3.7 生物等效性结果 采用Phoenix WinNonlin

表 1 利格列汀在血浆中的精密度和回收率

Table 1 Precision and recovery of linagliptin in plasma

质控浓度/(ng·mL ⁻¹)	批内样品(n=6)		批间样品(n=3)		回收率/(%, n=6)
	浓度/(ng·mL ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	精密度/%	浓度/(ng·mL ⁻¹ , $\bar{x}\pm s$)	精密度/%	
0.10	0.099±0.008	7.6	0.097±0.007	7.4	—
0.25	0.245±0.007	2.7	0.249±0.009	3.8	99.6
2.00	2.000±0.093	4.6	2.020±0.073	3.6	—
7.50	8.040±0.139	1.7	8.010±0.157	2.0	95.7
10.00	10.400±0.343	3.3	10.400±0.409	3.9	97.9

8.3.SAS 9.4 软件对数据进行处理、分析,空腹与餐后药代动力学参数统计结果,见表 2。根据以药代动力学为终点生物等效性判断标准,若 90%CI 在 80.00%~125.00% 等效区间内,则判定两种制剂在人体内生物等效^[15]。结果表明:空腹、餐后试验药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-1} 的受试制剂与参比制剂的几何均值比值及其 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 范围内,证明自制制剂(T)与参比制剂(R)在空腹及餐后均生物等效。空腹及餐后生物等效性判断结果见表 3—4,平均血药浓度-时间曲线,见图 2。

3 讨论

本研究经过处方工艺筛选,制备了符合质量标

准,能够产业化生产的利格列汀片。通过高效液相色谱法对利格列汀片的体外溶出进行系统评价,并进一步开展了健康受试者的生物等效性研究。研究结果显示,所建立的溶出检测方法能够有效应用于利格列汀片的溶出度测定,并判断自制制剂与参比制剂体外溶出的差异。在不同 pH 溶出介质中,自研制剂与原研制剂的溶出曲线相似性良好,15 min 溶出度均大于 85%,表明两者在体外溶出行为上具有高度一致性。此外,药代动力学研究作为生物等效性评价的“金标准”^[16],通过检测受试者体内的血药浓度,获得药代动力学参数(通常为 C_{max} 和 AUC)作为终点指标,以此反映药物的释放及吸收进行循环系统的速度和程度^[17]。在健康受试者的生物等效性研究进一步证实了自研制剂与原研制剂在体内的吸收

表 2 空腹与餐后药代动力学参数结果

Table 2 PK parameter results under fasting and fed conditions

药代参数	空腹(n=46)		餐后(n=38)	
	受试制剂(T)	参比制剂(R)	受试制剂(T)	参比制剂(R)
C_{max} /(ng·mL ⁻¹ , $\bar{x}\pm SD$)	9.967±4.122	8.958±3.433	4.369±1.264	4.163±1.303
AUC_{0-72h} /(ng·h·mL ⁻¹ , $\bar{x}\pm SD$)	230.923±36.221	228.304±39.281	173.857±28.110	175.633±37.523
T_{max} /h	1.67	1.69	1.77	2.00

表 3 生物等效性判定(空腹)

Table 3 Bioequivalence determination (fasting condition)

药代参数	几何均值及比值			受试者个体内变异系数/%	把握度/%
	T	R	T/R/(%)(90%置信区间)		
$\ln(C_{max})$	9.22	8.33	110.64(99.50, 123.04)	30.46	60.07
$\ln(AUC_{0-72h})$	228.14	225.10	101.35(98.17, 104.63)	8.93	100.00

注: C_{max} 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的参考等效区间均为 80.00%~125.00%,下同。

表 4 生物等效性判定(餐后)

Table 4 Bioequivalence determination (fed condition)

药代参数	几何均值及比值			受试者个体内变异系数/%	把握度/%
	T	R	T/R/(%)(90%置信区间)		
$\ln(C_{max})$	4.22	3.99	105.98(100.65,111.60)	12.72	99.99
$\ln(AUC_{0-72h})$	172.02	172.31	99.83(94.96,104.96)	12.35	100.00

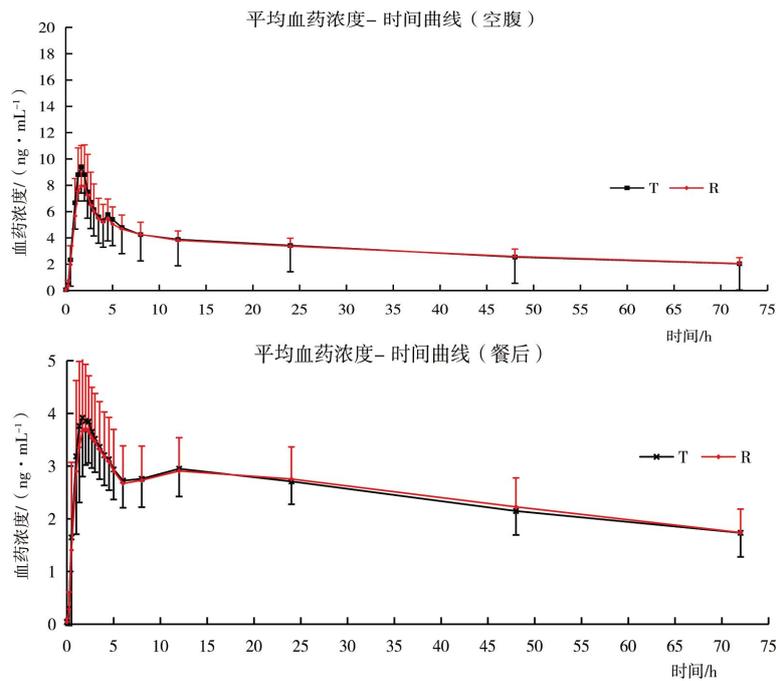


图2 平均血药浓度-时间曲线图

Fig.2 Mean plasma concentration-time curves

速率和程度无显著差异,具有良好的生物等效性。这些结果不仅为利格列汀片的质量控制提供了科学依据,也为仿制药的临床应用提供了有力支持,确保了其在治疗效果和安全性上与原研药相当。

参考文献

- [1] AGRAWAL R, JAIN P, DIKSHIT S N. Linagliptin: A novel methylxanthin based approved dipeptidyl peptidase-4 inhibitor[J]. *Current Drug Targets*, 2012, 13(7): 970-983.
- [2] NAUCK M A, MüLLER T D. Incretin hormones and type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(10): 1780-1795.
- [3] LAMBEIR A M, DURINX C, SCHARPÉ S, et al. Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: An update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV[J]. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2003, 40(3): 209-294.
- [4] SAINI K, SHARMA S, KHAN Y. DPP-4 inhibitors for treating T2DM-hype or hope? An analysis based on the current literature[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2023, 10: 1130625.
- [5] AGRAWAL R, JAIN P, DIKSHIT S N. Linagliptin: A novel methylxanthin based approved dipeptidyl peptidase-4 inhibitor[J]. *Current Drug Targets*, 2012, 13(7): 970-983.
- [6] MCKEAGE K. Linagliptin: An update of its use in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2014, 74(16): 1927-1946.
- [7] GRAEFE-MODY U, RETLICH S, FRIEDRICH C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2012, 51(7): 411-427.
- [8] 赵悦清, 柳文洁, 程泽能. 口服固体制剂的体外溶出试验及体内外相关性研究进展[J]. *中国药房*, 2018, 29(12): 1718-1723.
- [9] 臧洪梅, 程开生. 溶出度试验预测固体制剂餐后生物利用度的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(12): 1768-1773.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05)[2025-01-07]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domes ticinfopage?zdyzIdCODE=d83644566caac36d48e1a151008e3e9d>.
- [11] 国家药品监督管理局药品审评中心. 生物等效性研究的统计学指导原则[EB/OL]. (2018-10-17)[2025-01-07]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domes ticinfopage?zdyzIdCODE=333fd2eac0928e881578082373233f8a>.
- [12] LI Y, ZHANG X, QI L, et al. Pharmacokinetics and Bioequivalence of Single-Oral-Dose Linagliptin: A Randomized, 2-Period Crossover Trial in Chinese Healthy Subjects Under Fasting and Fed Conditions[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11(10): 1157-1164.
- [13] PARK J W, KIM J M, NOH J H, et al. Pharmacokinetics of a Fixed-Dose Combination Product of Dapagliflozin and Linagliptin and Its Comparison with Co-Administration of Individual Tablets in Healthy Humans[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 591.
- [14] Graefe-Mody U, Giessmann T, Ring A, et al. A randomized, open-label, crossover study evaluating the effect of food on the relative bioavailability of linagliptin in healthy subjects[J]. *Clinical therapeutics*, 2011, 33(8): 1096-1103.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 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]. (2016-03-08)[2025-01-07]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domes ticinfopage?zdyzIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [16] 施孝金. 《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》解读[J]. *上海医药*, 2016, 37(7): 16-17.
- [17] 刘清梁, 王文峰, 邹江, 等. 两周期交叉试验设计在高变异药物生物等效性预试验中的风险分析[J]. *流程工业*, 2024(10): 50-53.