

比卡鲁胺片在中国健康志愿者中的生物等效性研究

杜春风^{1,2,4},冯仕银^{1,2,4},余勤^{1,2,4},蔡林芮^{1,2,4},陈卓^{1,2,4},苏旭^{1,2,4},邹琴^{1,2,4},
郭伟一^{1,2,4},胡凤^{1,2,4},杜丹^{1,2,4},刘小红^{1,2,4},李丰杉^{2,3,4}

(四川大学华西第二医院 1 国家药物临床试验机构; 2 药物制剂体内外相关性技术研究重点实验室;
3 临床试验伦理专业委员会办公室; 4 出生缺陷与相关妇科疾病教育部重点实验室, 成都 610041)

[摘要] **目的:**评价比卡鲁胺片(50 mg)在中国健康成年男性志愿者体内药动学特征及国产受试制剂与参比制剂(康士得®)的生物等效性。**方法:**空腹与餐后试验各入组 40 例健康志愿者,采用随机开放两周期两序列交叉试验设计,志愿者两周期分别服用 50 mg 比卡鲁胺片受试制剂或参比制剂,清洗期为 56 d,采集给药后 576 h 内的血样,采用液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)测定 EDTA-K2 人血浆中比卡鲁胺浓度,采用非房室模型计算药动学参数,根据 C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比值(GMR) 90% 置信区间(CI)是否在 80.00% ~ 125.00% 范围内判断两制剂生物等效性。**结果:**空腹状态下比卡鲁胺片受试制剂与参比制剂药动学参数 C_{max} 分别为(1 030 ± 196)和(898 ± 167) ng·mL⁻¹, AUC_{0-1} 分别为(224 000 ± 42 900)和(196 000 ± 48 400) h·ng·mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(243 000 ± 56 900)和(212 000 ± 60 100) h·ng·mL⁻¹,餐后状态下比卡鲁胺片受试制剂与参比制剂药动学参数 C_{max} 分别为(1 260 ± 164)和(1 210 ± 153) ng·mL⁻¹, AUC_{0-1} 分别为(245 000 ± 40 700)和(241 000 ± 44 700) h·ng·mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(266 000 ± 55 700)和(259 000 ± 57 000) h·ng·mL⁻¹。空腹及餐后条件下 C_{max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值 90% CI 均在 80.00% ~ 125.00% 等效范围内。试验过程无严重不良事件发生。**结论:**在空腹及餐后状态下,比卡鲁胺片受试制剂与参比制剂生物等效,安全性良好。

[关键词] 比卡鲁胺片;生物等效性;前列腺癌;雄激素

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)14-1452-06

Bioequivalence of bicalutamide tablets in healthy Chinese volunteers

DU Chun-feng^{1,2,4}, FENG Shi-yin^{1,2,4}, YU Qin^{1,2,4}, CAI Lin-rui^{1,2,4}, CHEN Zhuo^{1,2,4}, SU Xu^{1,2,4},
ZOU Qing^{1,2,4}, GUO Wei-yi^{1,2,4}, HU Feng^{1,2,4}, DU Dan^{1,2,4}, LIU Xiao-hong^{1,2,4}, LI Feng-shan^{2,3,4}

(1 National Institute for Drug Clinical Trials, 2 Key Laboratory of Drug Preparation In Vitro and In Vivo Correlation Technology, 3 Office of Clinical Trial Ethics Committee, 4 Key Laboratory of Birth Defects and Related Gynecological Diseases, Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the pharmacokinetics of bicalutamide (50 mg) in healthy Chinese male volunteers and to evaluate the bioequivalence of domestic generic and reference bicalutamide (CASODEX®) in healthy Chinese male volunteers. **Methods:** A randomized, open, two-cycle, two-sequence, and cross-over study with a 56-day washout period was conducted under fasting and postprandial conditions in healthy Chinese male volunteers (40 subjects/condition). Eligible subjects randomly received a single 50 mg dose of either the test or the

[作者简介] 杜春风,女,护师,主要从事 I 期临床试验工作。联系电话:(028)85503056,E-mail:360278036@qq.com。

[通讯作者] 余勤,女,主任技师,主要从事临床药理学研究。联系电话:(028)85501952,E-mail:908929936@qq.com。

reference formulation. A serial blood samples were collected over a 576-hour interval following drug administration. The concentrations of bicalutamide in EDTA-K2 human plasma were determined by the liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method, with non-compartmental model used for pharmacokinetic analysis. The bioequivalence of the two preparations was determined according to whether the 90% confidence interval (CI) of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ geometric mean ratio was within the range of 80.00% ~ 125.00%. **Results:** The pharmacokinetic parameters of the test and reference capsules under fasting condition are as follows: C_{max} (1 030 ± 196) and (898 ± 167) ng·mL⁻¹; AUC_{0-t} (224 000 ± 42 900) and (196 000 ± 48 400) h·ng·mL⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ (243 000 ± 56 900) and (212 000 ± 60 100) h·ng·mL⁻¹. The pharmacokinetic parameters of the test and reference capsules under fed condition are as follows: C_{max} (1 260 ± 164) and (1 210 ± 153) ng·mL⁻¹; AUC_{0-t} (245 000 ± 40 700) and (241 000 ± 44 700) h·ng·mL⁻¹; $AUC_{0-\infty}$ (266 000 ± 55 700) and (259 000 ± 57 000) h·ng·mL⁻¹. The 90% confidential intervals of the GMRs of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ fall within bioequivalence criteria (80.00% ~ 125.00%). No serious adverse event was observed. **Conclusion:** The domestic bicalutamide formulation is bioequivalent to the reference formulation CASODEX®. Both formulations are generally well tolerated.

[**Key words**] bicalutamide; bioequivalence; prostatic cancer; androgen

前列腺癌为男性常见恶性肿瘤疾病之一,有文献报道在美国癌症发病率中,前列腺癌居首位,且占男性新发癌症的 25%。在中国,前列腺癌发病率呈上升趋势且增长明显(增长 12.6%),死亡率也呈显著上升趋势(增长 5.5%)^[1-2]。前列腺癌的发病机制和病程进展与雄激素相关,雄激素在机体内可以转换为双氢睾酮,刺激前列腺细胞的增殖,进而促进癌细胞不规则、浸润性生殖和扩散。人体内雄激素 90% 由睾丸分泌,10% 由肾上腺分泌,通过手术去势治疗可阻断睾丸分泌雄激素,降低对癌细胞的增殖作用,但无法完全阻断体内雄激素的产生,因此内分泌治疗方法应运而生。通过内分泌治疗,最大限度降低体内雄激素,阻止癌细胞的持续增殖进程,从而达到良好的治疗效果。比卡鲁胺是目前内分泌治疗前列腺癌的首选药物之一,作为第 2 代非甾体类雄激素受体抑制剂,它通过与靶组织中的雄激素受体结合而竞争性地抑制雄激素作用,导致前列腺肿瘤的萎缩,适用于前列腺癌的单一治疗或与其他药物、放疗等进行联合治疗,具有疗效好、不良反应小、耐受性好的特点^[3]。

比卡鲁胺由 AstraZeneca 公司研究开发,于 1995 年首先在英国上市,1999 年获美国 FDA 批准后,在美国上市,1999 年在我国获准进口,商品名为康士得®(CASODEX®),是目前临床上内分泌治疗前列腺癌的一线药物。国内比卡鲁胺仿制药生物等效性研究主要以单周期平行试验设计多见,样本数量大

多为 18 ~ 48 例之间,且仅进行空腹试验研究。本试验采用两周期两序列交叉试验设计评价空腹及餐后状态下 2 种制剂生物等效性,试验设计更合理,试验结果更具科学性和参考价值,可为该药临床评价及临床合理用药提供参考。

材料与方法

1 试验设计方法

采用随机开放两周期两序列交叉试验设计,评价国产受试制剂(T)与参比制剂(R)康士得®的生物等效性,空腹与餐后试验各纳入 40 例健康男性志愿者,采用区组随机方法,志愿者按 1:1 比例随机分配到 T-R, R-T 2 个序列组,两周期之间清洗期为 56 d。

2 试验对象选择

本研究共纳入 80 例健康男性志愿者(空腹及餐后各 40 例),要求年龄 18 ~ 55 周岁(包括临界值),体重 ≥ 50 kg,体重指数 18 ~ 28 kg·m⁻²(包含临界值)。所有志愿者试验前均签署知情同意书,体格检查、生命体征测量、心电图及影像学检查、实验室检查(包括血常规、血生化、尿常规、催乳素、睾酮、血清病毒学)等均正常或异常无临床意义,经询问既往无严重病史、无药物滥用史、无过敏史、无乳糖不耐受史,试验期间或试验结束后 6 个月内无生育计划,给药前 14 d 内未服用任何药物,3 个月内未参加任何临床试验,3 个月内未献血或大量出血

(≥ 400 mL),同意在试验期间禁烟酒,酒精呼气检测及药物滥用筛查均阴性。本试验方案获四川大学华西第二医院临床伦理专业委员会同意,批件号为 Y2020010。

3 试验用药品

T:比卡鲁胺片(规格:50 mg,批号:200413128,正大天晴药业集团股份有限公司);R:比卡鲁胺片(商品名:康士得[®]/CASODEX[®],规格:50 mg,批号:C61067,正大天晴药业集团股份有限公司)。

4 给药方案及样本采集

试验志愿者于给药前 1 d 入住试验病房,隔夜空腹 10 h 以上。空腹组试验志愿者给药当日用 240 mL 温水送服受试制剂或参比制剂比卡鲁胺片 50 mg;餐后组试验志愿者给药当日,在服药前 30 min 开始进食高脂餐(800 ~ 1 000 kcal),30 min 内进食完毕,用 240 mL 温水送服受试制剂或参比制剂比卡鲁胺片 50 mg。给药前 1 h 至给药后 1 h 禁止饮水,服药 4 和 10 h 后进食标准餐。

空腹及餐后组每周期给药前 0 h(90 min 内)及给药后 0.5,1,2,4,6,8,10,12,15,24,26,28,30,32,36,48,72,144,240,408,576 h,共 22 个时间点采集前臂静脉血 3 mL,冰浴白光条件下,应用 EDTA-K2 真空抗凝采血管采集,在 2 °C ~ 8 °C,2 000 g 条件下离心 7 min,在冰浴白光条件下分离血浆样品以供药动学分析。所有样本在采血后 60 min 内进离心机,120 min 内进 -20 °C 以下冰箱暂存,24 h 内转运至 -60 °C 以下冰箱储存。

5 检测与分析方法

本实验采用液相色谱-串联质谱法测定人血浆中比卡鲁胺浓度。标准品采用纯度为 98% 的比卡鲁胺,内标采用化学纯度为 97%、同位素纯度为 98.2% 的比卡鲁胺-d4,用量为 50.0 μ L,用蛋白沉淀法进行样品前处理。

本研究对比卡鲁胺血药浓度检测方法进行了全面方法学验证。标准曲线样品采用空白基质新鲜制备 5.00(定量下限,LLOQ),10.0,25.0,100,500,1 200,1 800 和 2 000 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ (定量上限,ULOQ) 8 个浓度水平,每个浓度水平 2 个重复,对理论浓度与响应值(待测物与内标峰面积比值)进行线性回归,采用最小二乘法对标准曲线所有浓度点进行拟合,权重因子为 $1/\chi^2$ 。基质样品与标准曲线样品采用不同的储备溶液制备(2 份储备溶

液浓度偏差不超过 $\pm 5.0\%$,变异系数 CV% 不超过 10.0%),5.00 ~ 1 600 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 共 5 个浓度质控样品各进行 6 个重复,以评估批内精密度和准确度。通过至少 3 个连续独立的验证分析批(批内精密度和准确度分析批,至少 2 d 完成,采用空白基质新鲜制备)的质控样品进行批间精密度和准确度评估。

采用 Analyst 1.6.3 软件进行数据采集与积分,采用 Watson LIMS 7.4.1 进行回归及浓度计算,采用 SAS[®] 9.4 版本进行生物等效性分析。

6 药动学参数计算及生物等效性分析

本研究药动学参数采用 WinNonlin 8.3.1 版本的非房室模型(non-compartmental analysis,NCA),按照实际采样时间点进行计算,包括 C_{\max} , AUC_{0-1} , $AUC_{0-\infty}$, T_{\max} , λ_z , $t_{1/2}$, CL/F , V_d/F 和 % AUC_{Extrap} 。采用 SAS[®] 9.4 版本计算 F 值,进行统计分析。基于生物等效性分析集,分为 T 和 R,对主要药动学参数(C_{\max} , AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$)进行描述性统计,将药动学参数(C_{\max} , AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$)经自然对数转换后,采用线性混合效应模型以给药序列(TR,RT)、给药周期(I,II)和给药组(T,R)作为固定效应,受试者编号作为随机效应,估计自然对数相应药动学参数最小二乘均值(least squares mean,LSM)差值(T-R)及其 90% 置信区间(CI),以上结果取反对数,即得到相应药动学参数的几何均值比值和 90% CI。药动学参数的个体内变异由生物等效性统计分析模型的均方误差衍生而来。若 T 与 R 的药动学参数几何均值比值的 90% CI 在 80.00% ~ 125.00% 范围内(包括边界值),则可认为该 T 与 R 生物等效。

7 安全性评价

整个试验期间,观察与记录所有志愿者发生的任何不良事件(AE),包括临床自觉症状及生命体征、实验室检查、体格检查、心电图检查中出现的异常,记录其临床表现特征、严重程度、发生时间、结束时间、持续时间、处理措施及转归,并判定其与研究药物之间的相关性,采用 NCI-CTC AE 5.0 标准对 AE 严重程度进行安全性评价。

结 果

1 入组及完成情况

空腹组共 60 例男性志愿者自愿签署知情同意

书并参加筛选,筛选合格入组 40 例,平均年龄 25.3 岁,平均体重 65.0 kg,平均身高 170.7 cm,平均体重指数 $21.9 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。完成试验 37 例,脱落 3 例,1 例第二周期入住前主动退出,1 例第一周期完成 8 h 采血后主动退出,1 例因 AE“皮疹”于第一周期完成 144 h 采血后退出试验。空腹组纳入全分析集、安全性数据分析集、药动学浓度分析集 40 例,纳入药动学参数分析集和生物等效性分析集 39 例。

餐后组共 67 例男性志愿者自愿签署知情同意书并参加筛选,筛选合格入组 40 例,受试者平均年龄 25.8 岁,平均体重 63.5 kg,平均身高 171.6 cm,

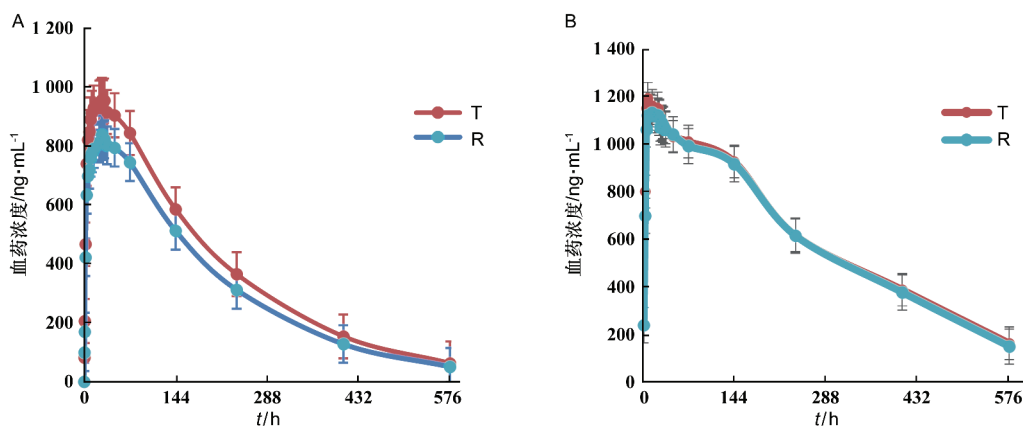
平均体重指数 $21.6 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。完成试验 35 例,脱落 5 例,2 例第一周期完成 144 h 采血后主动退出,1 例第一周期完成 408 h 采血后主动退出,2 例第二周期入住前主动退出。餐后组纳入全分析集、安全性数据分析集、药动学浓度分析集、药动学参数分析集和生物等效性分析集 40 例。

2 药动学参数

空腹组与餐后组口服 T 和 R 主要药动学参数见表 1。两组血药浓度-时间曲线变化趋势基本一致,平均血药浓度-时间曲线见图 1。

表 1 中国健康志愿者口服比卡鲁胺片 T 与 R(50 mg)后药动学参数

参数	$\bar{x} \pm s (\text{CV} \%)$							
	空腹组				餐后组			
	n	T(n=38)	n	R(n=38)	n	T(n=37)	n	R(n=37)
$C_{\max}/\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	38	1 030 ± 196 (18.93%)	38	898 ± 167 (18.63%)	37	1 260 ± 164 (13.03%)	37	1 210 ± 153 (12.70%)
$\text{AUC}_{0-1}/\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	37	224 000 ± 42 900 (19.13%)	38	196 000 ± 48 400 (24.64%)	35	245 000 ± 40 700 (16.57%)	36	241 000 ± 44 700 (18.54%)
$\text{AUC}_{0-\infty}/\text{h}\cdot\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	37	243 000 ± 56 900 (23.47%)	38	212 000 ± 60 100 (28.35%)	35	266 000 ± 55 700 (20.99%)	36	259 000 ± 57 000 (22.04%)
T_{\max}/h	38	27.000(4.03, 72.00)	38	28.000 (2.00, 72.00)	37	6.000 (2.00,24.03)	37	10.000 (2.00,36.02)
$\lambda_z/1\cdot\text{h}^{-1}$	37	0.005 17 ± 0.001 25 (24.22%)	38	0.005 31 ± 0.001 46 (27.41%)	35	0.005 18 ± 0.001 32 (25.50%)	36	0.005 49 ± 0.001 56 (28.39%)
$t_{1/2}/\text{h}$	37	143.348 ± 40.927 6 (28.55%)	38	140.152 ± 38.491 0 (27.46%)	35	143.580 ± 41.046 9 (28.59%)	36	136.199 ± 38.947 3 (28.60%)



A:空腹组; B:餐后组

图 1 中国健康志愿者口服比卡鲁胺片 T 与 R(50 mg)平均血药浓度-时间曲线图

3 生物等效性统计分析

空腹组和餐后组志愿者口服两制剂比卡鲁胺片,

将药动学参数 C_{\max} , AUC_{0-1} 和 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 经自然对数转换后,进行方差分析,90% CI 及药动学参数的个体内

变异见表2。本研究中空腹组和餐后组2种给药条件下,国产受试制剂 C_{max} , AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$ 的 90% CI

均落在参比制剂 80.00% ~ 125.00% 范围内,结果显示两制剂生物等效。

表2 中国健康志愿者空腹及餐后口服比卡鲁胺片 T 及 R (50 mg) 的生物等效性

给药条件	参数	T	R	T/R/%	90% CI/%	个体内变异/%
空腹组	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	1 010	882	114.68	109.43 ~ 120.18	12.02
	$AUC_{0-1}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	218 000	191 000	114.23	108.75 ~ 119.97	12.56
	$AUC_{0-\infty}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	234 000	204 000	114.55	108.79 ~ 120.62	13.21
餐后组	$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	1 240	1 200	103.39	101.03 ~ 105.81	5.67
	$AUC_{0-1}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	236 000	237 000	99.44	97.05 ~ 101.89	5.93
	$AUC_{0-\infty}/h \cdot ng \cdot mL^{-1}$	252 000	252 000	100.16	97.34 ~ 103.05	6.96

4 安全性评价

试验期间志愿者一般状况良好,仅1例因AE“皮疹”退出试验。空腹组发生AE 19例次(共8人),与试验药物相关的AE有5例次(共4人),其中与肝功能相关有2例次。餐后组发生AE 20例次(共9人),与药物相关的AE有11例次(共4人),均与肝功能相关。本次试验过程中所发生的AE均观察至症状消失/恢复,实验室值恢复正常,无严重不良事件发生,未发生死亡。试验结果显示,空腹及餐后条件下比卡鲁胺片受试制剂与参比制剂安全性均较好。

讨 论

前列腺癌发病率逐年上升,成为威胁中老年男性健康的主要病因之一^[4-5],近年来早预防、早诊断、早治疗已使患者生存率大幅提高。2015年数据显示,近20年时间里,美国前列腺癌死亡率下降了50%^[6]。有研究表明,内分泌治疗前列腺癌的方法从原来的3.7%增加到了现在的31.0%^[7],足见内分泌治疗法在前列腺癌治疗方法中越来越被重视和广泛使用,亦是提高前列腺癌患者生存率的重要因素之一^[8]。比卡鲁胺作为临床应用广泛的新型非甾体类抗雄激素药物,其用于治疗前列腺癌已有多年临床经验,是目前内分泌治疗前列腺癌的首选药物之一,可有效降低体内雄激素释放,缓解临床症状,控制病情,降低患者不良反应,提高生活质量^[9-10],同时比卡鲁胺因其半衰期长、服药方便,大大降低停药概率,易于患者接受。

经查阅文献资料,国内关于比卡鲁胺生物等效性研究多采用空腹平行设计或空腹交叉设计,未见

餐后试验相关报道^[11-13],主要原因为比卡鲁胺个体间变异大, $t_{1/2}$ 长,试验周期长,受试者管理难度大。本研究样本量的确定基于文献报道原研药物试验结果显示^[14],比卡鲁胺个体间变异度约为18%~26%,未查阅到本品个体内变异度相关文献,故本试验按照个体间CV为25%,受试制剂和参比制剂几何均值比值为0.95,检验效能 $1-\beta$ 为80%,检验水准 α 为0.05(双单侧),采用平均生物等效性(ABE)方法进行生物等效性分析,等效性界值为80%~125%,经查表法获知受试者例数约为28例可满足试验要求^[15],考虑受试者脱落(试验周期长、回访次数多等)及统计要求,本试验空腹入组40例志愿者,高脂餐后入组40例志愿者,最终空腹组脱落3例、餐后组脱落5例,进入统计分析的受试者例数满足生物等效性样本量分析。

本研究过程中发生与比卡鲁胺相关的不良事件中肝功能异常(转氨酶升高、胆红素升高)所占比例相对较高,这与以往的报道^[13]结论有所差异,提示在临床应用中应注意肝功能的变化。餐后组结果显示,食物对比卡鲁胺影响较小,安全性、耐受性均较好,值得推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JAMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] 刘鹏, 杜秀婷, 李柳林, 等. 中国与美国恶性肿瘤的现状比较及差异分析[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2017, 30(4): 299-304.
- [3] 郭宗儒. 三个抗前列腺癌药物的研制[J]. *药学报*, 2022, 57(6): 1918-1924.
- [4] 唐剑峰, 张涛, 吴磊, 等. 辣椒素对前列腺癌细胞增殖及自噬的影响研究[J]. *今日药学*, 2022, 32(10): 739-742.
- [5] 王傲, 王雅琬, 杨玉社. 雄激素受体降解剂的研究进展[J].

- 中国医药工业杂志, 2023, 54(2): 165-174.
- [6] SIEGEL RL, JACOBS EJ, NEWTON CC, *et al.* Deaths due to cigarette smoking for 12 smoking-related cancers in the United States[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(9): 1574-1576.
- [7] HELLERSTEDT BA, PIENTA KJ. The truth is out there: an overall perspective on androgen deprivation[J]. *Urol Oncol*, 2003, 21(4): 272-281.
- [8] 阮聪, 李焕, 翟青, 等. 肿瘤内分泌治疗药物的研究进展[J]. *世界临床药物*, 2022, 43(1): 80-86.
- [9] 王艳军, 赵蕾, 董洪超, 等. 比卡鲁胺胶囊对前列腺癌术后患者恢复效果的影响[J]. *临床合理用药*, 2021, 14(3): 13-15.
- [10] 贾君鸿. 比卡鲁胺胶囊治疗前列腺癌的临床效果与安全性[J]. *临床合理用药*, 2021, 14(7): 27-29.
- [11] 王天明, 马越鸣, 严东明, 等. 进口与国产比卡鲁胺片在健康人体的生物等效性[J]. *中国临床药理学杂志*, 2007, 23(5): 358-361.
- [12] 何艳艳, 朱鹤云, 胡艳玲, 等. 比卡鲁胺片在健康人体内的药物动力学及生物等效性评价[J]. *实用药物与临床*, 2009, 12(1): 23-26.
- [13] 王冰, 王本杰, 魏春敏, 等. 比卡鲁胺胶囊与片剂健康人体生物等效性研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(5): 371-374.
- [14] LEE SH, CHUNG YJ, KIM BH, *et al.* Comparative pharmacokinetic evaluation of two formulations of bicalutamide 50-mg tablets: An open-label, randomized-sequence, single-dose, two-period crossover study in healthy Korea male volunteers[J]. *Clin Ther*, 2009, 31(12): 3000-30008.
- [15] 梅和坤, 王瑾, 柴栋, 等. 仿制药生物等效性试验样本量估算探究[J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(24): 22-26.

编辑: 杨青/接受日期: 2022-11-14