左甲状腺素钠 3D 打印片在大鼠体内的药动学及体内外相关性

郭 彤[1]，梁家维[2]，刘 露[2]，曾少枫[2]，杨 帆[2*]

（1. 广东药科大学资产经营有限公司，广东广州 510006；2. 广东药科大学教学实验中心，广东省药物新剂型重点实验室和广东省局部精准药物递药制剂工程技术研究中心，广东广州 510006）

摘要：左旋甲状腺素钠（**1**）是治疗甲状腺功能减退症的首选药物，但治疗窗较窄。在临床使用中，**1** 往往需要使用研磨、掰分等方法来切分剂量，可能会导致用药安全性降低。因此，本研究制备了 **1** 3D 打印分剂量片，探讨其与参比制剂的生物等效性，并建立了 **1** 3D 打印片的体内吸收与体外释药之间的相关性。结果表明，**1** 3D 打印片与参比制剂具有生物等效性，且 2 种制剂的药动学过程均为一室模型。在 3 种溶出介质中，**1** 3D 打印片和参比制剂的溶出曲线相似因子（f_2）值均>50。A 级体内外相关性拟合结果表明，**1** 3D 打印片和参比制剂在 3 种溶出介质中的体外累积溶出率和体内吸收分数具有良好的相关性。该研究为 3D 打印片剂的体内外评价研究提供了参考。

关键词：左甲状腺素钠；3D 打印片；体内吸收分数；溶出度；体内外相关性

中图分类号：R944.4；TP399 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)04-0527-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.04.013

In vivo Pharmacokinetics and *in vitro-in vivo* Correlation of Levothyroxine Sodium 3D Printed Tablets in Rats

GUO Tong[1], LIANG Jiawei[2], LIU Lu[2], ZENG Shaofeng[2], YANG Fan[2*]

(*1. Capital Management Co., Ltd., Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006; 2. Guangdong Provincial Key Lab. of Advanced Drug Delivery Systems and Guangdong Provincial Engineering Center of Topical Precise Drug Delivery System, The Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006*)

ABSTRACT: Levothyroxine sodium (**1**) is the first choice for hypothyroidism treatment, but its therapeutic window is narrow. In clinical use, it is often necessary to use methods such as grinding and breaking to divide the dose, which may reduce the safety. Therefore, this study prepared **1** 3D printing tablets, explored the bioequivalence between the **1** 3D printed tablets and the reference preparations, and established the correlation between the *in vivo* absorption and *in vitro* drug dissolution of the **1** 3D printed tablets. The results showed that **1** 3D printed tablets and the reference preparations were bioequivalent, and both pharmacokinetic processes could be described by a one-compartment model. The similarity factor (f_2) values of the dissolution curves of both preparations in three dissolution media were all above 50. The fitting result of Class A *in vitro-in vivo* correlation showed that the *in vitro* cumulative dissolution rate and the *in vivo* absorption fraction of the **1** 3D printed tablets and the reference formulation measured in three dissolution media had a good correlation. This study provided a reference for the *in vitro* and *in vivo* evaluation research of 3D printed tablets.

Key Words: levothyroxine sodium; 3D printed tablet; *in vivo* absorption fraction; solubility; *in vitro-in vivo* correlation

左甲状腺素钠（levothyroxine sodium，**1**）是治疗甲状腺功能减退症的首选药；但其治疗窗较窄[1]，在服用剂量低于或高于最佳剂量的25%时，可能出现疗效不足或医源性甲状腺毒症。因此，采用**1**进行临床治疗时，须根据患者的实际情况制定个性化服药剂量。成人初始用量一般为25 μg/d，每2～4周增加25～50 μg，直至维持剂量，但最大剂量<200 μg/d[2]；小儿常用初始剂量为8 μg·(kg·d)$^{-1}$，每隔3周增加6.25～12.5 μg，以不产生甲状腺素过量临床表现的剂量为维持剂量[3]。然而，**1**片的市售规格有限，常见规格为25、50、100 μg，涉及个性化剂量需求时，药师常采用磨粉、掰分等传统分剂量法进行细分，存在剂量不准确、交叉污染、辨识度低等问题，导致临床治疗可能达不到预期效果[4]。

3D打印技术具有精准、智能、高效的优点，将其应用于临床药品分剂量，可突破传统方法的局限性，实现临床个性化精准给药。ZHENG等[5]证明3D打印的螺内酯和氢氯噻嗪分剂量药片比磨粉、掰分获得的分剂量药品更准确、更安全，并已应用于临床患者。但目前关于3D打印片体内外相关性研究的报道较少，本研究旨在探讨**1** 3D打印片的体内吸收与体外溶出的相关性，以期为3D打印药品的体内外评价研究提供参考。

1　仪器与试药

BioScaffolder 3.2型生物3D打印机（德国GeSim公司）；AT Xtend型全自动溶出测试系统（瑞士Sotax公司）；MM400型冷冻混合球磨仪（德国Retsch公司）；0.125 mm药筛（安平县赫鼎丝网制品有限公司）；Centrifuge 5424R型高速冷冻离心机（德国Eppendorf公司）；RT-6100型酶标仪（雷杜生命科学股份有限公司）；ACQUITY Arc 2489型高效液相色谱仪（美国Waters公司）。

1对照品［美国MedChemExpress公司，含量99.5%，批号97230］；**1**片［参比制剂，默克制药（江苏）有限公司，规格50 μg，批号G01J2P］；HPMC（规格E30，安徽山河药用辅料股份有限公司）；羧甲纤维素钠［carboxymethylcellulose sodium（CMC-Na），上海麦克林生化科技股份有限公司］；SDS（天津市致远化学试剂有限公司）；大鼠甲状腺素（T4）ELISA试剂盒（上海酶联生物科技有限公司）；甲醇、乙腈为色谱纯，其他试剂为分析纯。

雄性SPF级SD大鼠12只，体质量（300±20）g，购自斯贝福（北京）生物技术有限公司，动物合格证编号SCXK（京）2019-0010。本研究中的动物试验经广东药科大学实验动物伦理委员会批准，伦理号为gdpulacspf2017633。

2　方法与结果

2.1　1 3D打印片的制备

取30片**1**参比制剂，采用球磨仪，在20 Hz条件下粉碎2 min。然后过0.125 mm的药筛，加入HPMC 0.10 g与90%乙醇2.0 mL，混合均匀，即得具有一定黏度、流动性较好的半固态浆料。将浆料装入3D打印机的料管中，在设定参数下制备规格为40 μg的3D打印片，打印完成后，室温干燥，即得**1** 3D打印片。

所得3D打印片的外观呈现圆形网格状，直径为（8.30±0.05）mm，高度为（2.50±0.04）mm，质量差异不超过1.88%，硬度为（19.93±1.7）N，含量为（100.7±4.99）%，崩解时限为（5.59±1.34）min，杂质检查不超过（0.02±0.01）%，均符合2020年版ChP的规定。

2.2　大鼠体内的药动学研究

2.2.1　大鼠给药方案与血样预处理方法

取雄性SPF级SD大鼠12只，随机分为参比制剂组、3D打印片组，每组6只。试验前禁食12 h。给药前编号并称定体质量，参比制剂与3D打印片分别粉碎后分散于5% CMC-Na溶液中，配制成16 μg/mL的混悬液。将2种混悬液按0.16 μg/g的剂量对大鼠进行灌胃给药，并于给药前0.5、0.25 h及给药后0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、24、32、48 h从眼底静脉丛收集血样约500 μL，置1.5 mL离心管中，4 ℃离心（1 509.3×*g*）20 min，取上清液，

收稿日期：2023-10-21

基金项目：广东省普通高校重点领域专项（2019 KZDZX1019）、广东省科技创新战略专项资金（“攀登计划”专项资金）项目（pdih2022b0265）、广州市卫生健康科技一般引导项目（20221A010080）

作者简介：郭　彤（1967—），女，本科，高级制药工程师，从事药物新剂型与新技术的研究。

通信作者：杨　帆（1966—），女，博士，教授，从事药物新剂型的研究。E-mail：840918109@qq.com

即得血清，于 －20 ℃保存备用。

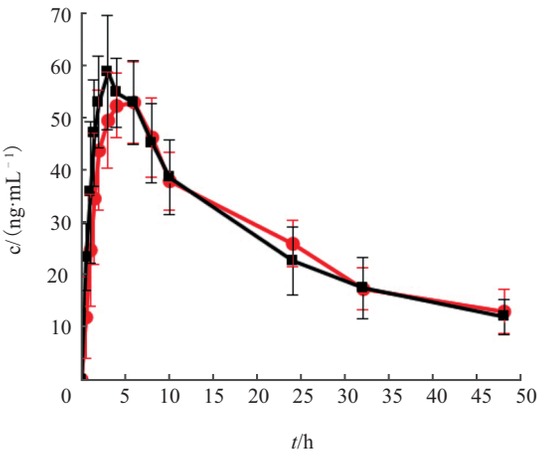
2.2.2 血药浓度测定与方法学验证

本研究采用双抗夹心 ELISA 法测定血清中甲状腺素 T4 水平。在大鼠空白血清中加入甲状腺素 T4 标准品溶液，配制含甲状腺素 T4 质量浓度分别为 240、120、60、30、15 ng/mL 的系列标准血清样品。将待测样品用样品稀释液稀释 5 倍，加至酶标板孔中，再加入辣根过氧化物酶酶标记试剂，37 ℃温育 60 min 后，用含 0.15% Tween-20 的 PBS 清洗反应孔，重复 5 次，拍干，加入 3,3’,5,5’- 四甲基联苯胺显色剂，37 ℃避光显色 15 min 后，加入终止液，在 450 nm 波长下检测，记录各孔的吸光度值。

以甲状腺素 T4 质量浓度（c）为横坐标、吸光度（D）值为纵坐标，进行线性拟合，所得标准曲线方程为 D=0.007 2c－0.037 3（R^2>0.99），表明甲状腺素 T4 质量浓度为 15 ～ 240 ng/mL 时与吸光度值具有良好的线性关系。低、中、高质量浓度（15、60、240 ng/mL）甲状腺素 T4 样品溶液的批间和批内 RSD 均小于 15%（n=18），准确度（RE）为 4.51%～12.98%（n=18），符合 2020 年版 ChP 生物样品定量分析方法验证指导原则。本法回收率均在 15%以内，RSD 均小于 10%（n=3）。在 －20 ℃贮存 15 d 的条件下，大鼠血清样品中的甲状腺素 T4 较稳定。

2.2.3 药 - 时曲线与药代动力学参数

照 FDA 的 **1** 生物等效性试验指南[6]，将给药后的血药浓度数值减去给药前 0.5 和 0.25 h 时测得的血清 T4 浓度均值，以减少内源性 T4 的影响。大鼠服用 **1** 3D 打印片与参比制剂后血清中甲状腺素 T4 水平的变化如图 1 所示，主要药动学参数如表 1 所示，其中 t_{max}、c_{max} 均为实测值。对 **1** 3D 打印片组和参比制剂组的药动学参数进行配对 t 检验，结果显示 2 组间无统计学差异，表明 2 种制剂的体内释药特征无显著差异。主要药动学参数 $AUC_{0\to48\,h}$、c_{max} 经对数转换后的 90%置信区间分别为 84.5%～107.89%和 85.42%～ 109.37%，表明 2 种片剂以混悬液的方式灌胃给药后在大鼠体内具有生物等效性，且 **1** 3D 打印片制备过程中加入的辅料不会对 **1** 的体内吸收、代谢产生显著影响。



■—参比制剂组；●—**1** 3D 打印片组。

图 1 1 的 3D 打印片与参比制剂给药后血清中甲状腺素 T4 浓度随时间变化曲线（n=6）

Fig.1 The Concentration-time Curves of Serum Thyroxine T4 after Administration of 3D Printed Tablets and Reference Formulation of **1** (n=6)

表 1 1 的 3D 打印片与参比制剂的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.1 Pharmacokinetic Parameters of 3D Printed Tablets and Reference Preparation of **1** ($\bar{x}\pm s$, n=6)

药动学参数	**1** 3D 打印片	参比制剂
c_{max}/(ng·mL^{-1})	52.93±7.75	58.62±10.96
t_{max}/h	5.66±0.75	3.33±0.47
$AUC_{0\to48\,h}$/(ng·h·mL^{-1})	1 293.80±119.30	1 360.13±183.66
$AUC_{0\to\infty}$/(ng·h·mL^{-1})	1 826.94±398.75	1 826.94±398.75

2.2.4 房室模型判别与体内吸收分数计算

用 DAS 2.0 药物动力学软件对参比制剂与 **1** 3D 打印片的血药浓度进行药代动力学房室模型拟合，根据赤池信息量准则（Akaike information criterion，AIC）法进行房室模型判别。

根据不同权重及房室模型计算的 AIC 值及方差分析结果如表 2 所示。在不同权重下，一室与二室模型的 AIC 值之间均无显著差异（P>0.05）。根据判别原则，当检验有统计学意义，最佳模型取 AIC 值最小者；当检验无统计学意义，最佳模型取房室个数最少者。因此参比制剂与 3D 打印片的最佳房室模型均为一室模型，在权重为 $1/c^2$ 时分别具有最小 AIC 值 －19.148、－6.402。采用 Wagner-Nelson

法计算体内吸收分数（F_a），结果如表 3 所示。

2.3 体外溶出度测定

参考 2020 年版 ChP **1** 片项下的溶出试验条件，选择含 0.2% SDS 的 0.01 mol/L 盐酸 500 mL 为溶出介质，采用桨法，转速为 75 r/min，作为溶出方案Ⅰ。根据 **1** 体内外相关性的文献[7]报道，参考 USP 24 版 **1** 片项下的溶出试验条件，选择 pH 7.4 的 PBS 500 mL 为溶出介质，采用桨法，转速为 100 r/min，作为溶出方案Ⅱ。考虑到 **1** 口服吸收主要发生在肠道[8]，选择 pH 6.8 的 PBS（模拟肠液）500 mL 为溶出介质，采用桨法，转速为 100 r/min，作为溶出方案Ⅲ。

色谱条件：色谱柱 十八烷基硅烷键合硅胶柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 乙腈、水、磷酸和 2% SDS 溶液（体积比 500 ∶ 400 ∶ 2 ∶ 100），等度洗脱；柱温 30 ℃；检测波长 25 nm；流速 1.0 mL/min；进样量 100 μL。

精密称取 **1** 对照品 10 mg 于 1 000 mL 量瓶中，加入相应的溶出介质溶解，定容并摇匀，即得 10 μg/mL 的对照品储备液。分别精密量取 0.2、0.6、1.2、1.8、2.4、3.6 mL 于 100 mL 量瓶中，加入相应的溶出介质稀释得到 **1** 质量浓度分别为 0.02、0.06、0.12、0.18、0.24、0.36 μg/mL 的对照品溶液。

方法学验证结果显示，在含 0.2% SDS 的 0.01 mol/L 盐酸、pH 7.4 的 PBS、pH 6.8 的 PBS 介质中，空白辅料对 **1** 的测定均无干扰；**1** 的质量浓度为 0.02 ～ 0.36 μg/mL 时，与吸光值呈良好线性；方法平均回收率均为 98.0%～102.0%，RSD 均小于 2%（n=3）；精密度与重复性 RSD 均小于 2%（n=6）；待测溶液在 12 h 内稳定，符合定量分析测定要求。

随机抽取参比制剂与 **1** 3D 打印片，按上述 3 种溶出方案进行试验，温度均设定为（37.0±0.5）℃。分别于 5、10、20、30、45 和 60 min 时取溶出液 10 mL（及时补加同温等量相应的空白溶出介质），用孔径 0.22 μm 的水系滤膜过滤，取续滤液进样检测，计算各个时间点的溶出率，结果如图 2 所示。在含 0.2% SDS 的 0.01 mol/L 盐酸中，参比制剂与 **1** 3D 打印片在 10 ～ 20 min 溶出度均达到 85%，而在 pH 7.4 与 pH 6.8 的 PBS 中，2 种制剂的溶出度在 20 ～ 30 min 才达到 85%。2 种片剂在含 0.2% SDS 的 0.01mol/L 盐酸、pH 7.4 的 PBS 和 pH 6.8 的 PBS 中的溶出曲线相似因子（f_2）值分别为 68.67、67.16 和 55.75，均大于 50，即参比制剂和 **1** 3D 打印片的体外释药行为无显著性差异。

2.4 体内外相关性建立

FDA 将体内外相关性（*in vitro-in vivo* correlation，IVIVC）分为 4 级：A 级、B 级、C 级和多重 C 级。A 级是药物制剂体外溶出与体内吸收过程之间的一

表 2　1 3D 打印片和参比制剂的 2 种房室模型 AIC 值（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.2　AIC Values of **1** 3D Printed Tablets and Reference Preparation in Two Kinds of Compartment Model（$\bar{x}\pm s$, n=6）

样品	权重	一室 AIC 值	二室 AIC 值	F 值	P 值
1 3D 打印片	1	68.716±7.924	67.924±7.493	0.032	>0.05
	1/c	30.131±9.013	－10.866±14.748	0.039	>0.05
	1/c^2	－6.402±13.606	29.030±10.249	0.297	>0.05
参比制剂	1	63.787±4.987	64.702±4.049	0.122	>0.05
	1/c	21.592±4.565	19.133±10.118	3.020	>0.05
	1/c^2	－19.148±5.661	－27.649±17.397	1.295	>0.05

表 3　1 3D 打印片与参比制剂的体内 F_a/%

Tab.3　*In vivo* F_a of **1** 3D Printed Tablets and Reference Preparation/%

时间 /h	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	24	32	48
1 3D 打印片	18.59	38.95	55.06	70.41	81.91	89.25	96.24	91.47	83.41	90.46	87.01	94.23
参比制剂	36.87	57.05	75.95	86.49	98.51	95.61	98.72	92.25	86.66	85.89	86.80	91.43

种点对点的关系，使用体外溶出数据可准确预测体内吸收过程。因此，本试验对参比制剂与 **1** 3D 打印片的血清甲状腺素 T4- 时间曲线进行去卷积处理后，与体内 F_a 进行关联来建立其 A 级体内外相关性。

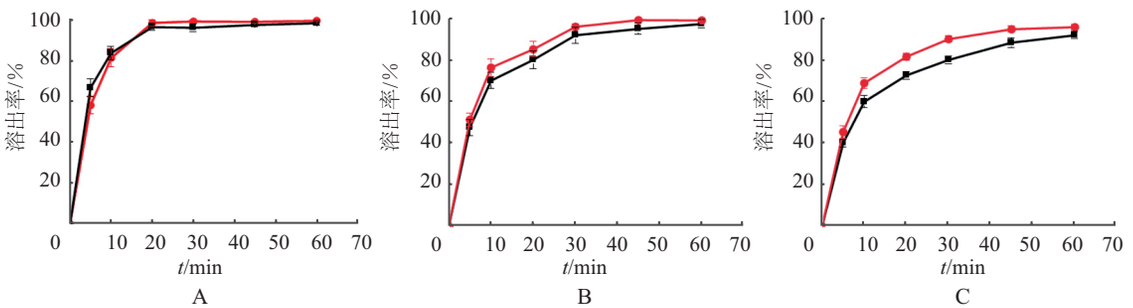
1 片的体内吸收时间超过 24 h，而体外溶出时间仅持续 2 h，显然这 2 个过程不同步。为了纠正时间差异并建立准确的相关性，参考文献[9]报道，使用 0.083 3 的时间尺度因子对体外溶出时间进行校正，即 1 h 的体外溶出过程对应于 12 h 的体内释放过程。以校正后的体外累积溶出率为自变量，体内 F_a 为因变量，进行线性回归，并利用所得直线回归方程判断体内外相关性。

1 3D 打印片与参比制剂在 3 种不同溶出介质中所测得的体外累积溶出率与体内 F_a 均拟合得到良好的 A 级体内外相关性（R^2>0.9），线性回归参数如表 4 所示。其中，**1** 3D 打印片在 pH 6.8 的 PBS 中测得最高的 A 级体内外相关性（R^2=0.987 3）；参比制剂在含 0.2% SDS 的 0.01 mol/L 盐酸中相关系数最高（R^2=0.994 9）。因此 **1** 3D 打印片和参比制剂分别适合采用 pH 6.8 的 PBS、含 0.2% SDS 的 0.01 mol/L 盐酸进行体内吸收预测。

3 总结与讨论

为满足 **1** 的个性化给药，本研究制备了 **1** 3D 打印片，以避免磨粉、掰分等传统分剂量法导致的一系列安全性问题，考察了 **1** 3D 打印片与参比制剂的生物等效性，并建立其体内吸收与体外释药之间的相关性。

1 是人工合成的甲状腺激素左旋异构体钠盐[10]，在生物化学和生理学上与内源性 T4 具有同样的作用，定量测定方法难以区分两者。在体内药动学研究中，本研究参考 FDA 发布的一份 **1** 新药申请（NDA 21-402）[11]，对大鼠进行单剂量灌胃给药，将血清的激素浓度显著提高到内源性基线水平以上，并参考 FDA **1** 生物等效性试验指南，将给药后的血药浓度减去给药前 0.5 和 0.25 h 时测得的血清 T4 浓度均值，再进行药 - 时曲线的绘制与体内吸收分数的计算以降低内源性甲状腺素 T4 的影响。结果显示，**1** 3D 打印片与参比制剂的药代动力学参



A—含 0.2% SDS 的 0.01 mol/L 盐酸；B—pH 7.4 的 PBS；C—pH 6.8 的 PBS。

■—参比制剂组；●—**1** 3D 打印片组。

图 2 1 3D 打印片与参比制剂在不同介质中的体外溶出曲线（*n*=6）

Fig.2 *In vitro* Dissolution Profiles of **1** 3D Printed Tablets and Reference Preparation in Different Media (*n*=6)

表 4 1 3D 打印片与参比制剂的 A 级 IVIVC 的线性回归参数

Tab.4 Level A IVIVCs Linear Regression Parameters of **1** 3D Printed Tablets and Reference Preparations

溶出介质	试验组别	R^2	斜率	截距
含 0.2% SDS 的 0.01 mol/L 盐酸	**1** 3D 打印片组	0.917 7	0.942 0	− 5.960 9
	参比制剂组	0.994 9	0.992 4	0.343 8
pH 7.4 的 PBS	**1** 3D 打印片组	0.974 3	1.020 1	− 4.341 7
	参比制剂组	0.986 5	1.124 0	2.138 6
pH 6.8 的 PBS	**1** 3D 打印片组	0.987 3	1.086 8	− 3.521 3
	参比制剂组	0.984 3	1.268 0	3.091 2

数 t_{max} 与平均药 - 时曲线的达峰时间不一致，造成这种现象的原因是各大鼠的内源性甲状腺素 T4 基线、药 - 时曲线达峰时间、峰值浓度有所不同。该现象与 **1** 服用后的个体差异大有关[12]，提示临床上要注意 **1** 的个体化给药。在体外溶出试验中，由于溶出方案Ⅰ中存在表面活性剂 SDS，且酸性介质下 **1** 的溶解度远大于在 PBS 中的溶解度[13]，因此在含 0.2% SDS 的 0.01 mol/L 盐酸中，观察到了较快的体外溶出速率。在体内外相关性的拟合过程中，考虑到药物在体外的溶出速率远快于体内吸收速率，为纠正时间差异、建立准确的相关性，采用时间尺度因子对体外溶出时间进行校正，再对体内外数据进行线性拟合。

结果显示，本研究制备的 **1** 3D 打印片与参比制剂生物等效，且体内吸收、体外溶出的行为无显著性差异，为 3D 打印可作为药物的细分方式用于临床提供了有力的科学依据表明。A 级 IVIVC 拟合结果表明，在 3 种溶出介质中所测得的参比制剂和 **1** 3D 打印片体外溶出率均与体内 F_a 拟合得到了良好的体内外相关性。其中，以 pH 6.8 的 PBS 为介质的 **1** 3D 打印片溶出试验结果与体内 F_a 具有较高的 A 级 IVIVC 相关性，可为 **1** 的 3D 打印制剂日后开发过程中制定基于体外溶出度的质量标准提供参考，在其后续发展和制剂评价中具有重要的应用价值。

参考文献：

[1] JONKLAAS J, BIANCO A C, BAUER A J, *et al*. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement [J]. *Thyroid*, 2014, **24**(12): 1670-1751.

[2] 倪　萍, 李　松, 张　慧. 优甲乐对甲状腺功能减退患者甲状腺功能的影响分析 [J]. 中国现代药物应用, 2022, **16**(9): 137-140.

[3] 郑美云. 不同初始剂量左甲状腺素钠片治疗先天性甲状腺功能减退症患儿的效果、安全性及对垂体 - 甲状腺轴及 IGF-1/IGFBP-3 水平的影响 [J]. 中国医学创新, 2023, **20**(5): 141-145.

[4] 刘生友, 余雄杰, 匡玉霞, 等. 住院药房片剂分劈使用情况分析 [J]. 中国药师, 2007, (3): 289-290.

[5] ZHENG Z J, LV J Q, YANG W, *et al*. Preparation and application of subdivided tablets using 3D printing for precise hospital dispensing [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **149**: 105293.

[6] FDA. Approval package for: application number NDA 21-402: clinical pharmacology and biopharmaceutics review [EB/OL]. [2023-05-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-402_Synthroid.cfm.

[7] KOCIC I, HOMSEK I, DACEVIC M, *et al*. An investigation into the influence of experimental conditions on *in vitro* drug release from immediate-release tablets of levothyroxine sodium and its relation to oral bioavailability [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, **12**(3): 938-948.

[8] VISSER W E, FRIESEMA E C, VISSER T J. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns [J]. *Mol Endocrinol*, 2011, **25**(1): 1-14.

[9] TAHA N F, EMAM M F, EMARA L H. A novel combination of Soluplus®/Poloxamer for Meloxicam solid dispersions via hot melt extrusion for rapid onset of action. Part 2: comparative bioavailability and IVIVC [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2020, **46**(8): 1362-1372.

[10] BLAKESLEY V, AWNI W, LOCKE C, *et al*. Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable? [J]. *Thyroid*, 2004, **14**(3): 191-200.

[11] Center for Drug Evaluation and Research. Levothyroxine sodium tablets - *in vivo* pharmacokinetic and bioavailability studies and *in vitro* dissolution testing [EB/OL]. [2023-05-05]. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/levothyroxine-sodium-tablets-*in-vivo*-pharmacokinetic-and-bioavailability-studies-and-*in-vitro*-dissolution.

[12] VIRILI C, BRUSCA N, CAPRIELLO S, *et al*. Levothyroxine therapy in gastric malabsorptive disorders [J]. *Front Endocrinol* (Lausanne), 2021, **11**: 621616.

[13] TANGUAY M, GIRARD J, SCARSI C, *et al*. Pharmacokinetics and comparative bioavailability of a levothyroxine sodium oral solution and soft capsule [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2019, **8**(4): 521-528.