噁拉戈利钠片的制备及体内外评价

贾俊伟[1,2]，朱志祥[1]，李正照[1]，庞余江[1]，张丽萍[2]，冯　中[1,2]*

（1. 中国海洋大学，山东青岛 266003；2. 鲁南制药集团股份有限公司，山东省药物国际化工程实验室，山东临沂 273400）

摘要：该研究制备了噁拉戈利钠自研片，并以溶出相似因子 f_2 为判断指标，优化了活性药物成分（API）粒径、干法制粒过筛筛网孔径以及片剂硬度等 3 个关键制剂工艺参数。结果显示，当 API 的粒径［d(0.9)］为 250 μm、干法制粒过筛筛网的孔径为 1.4 mm、片剂硬度为 80 N 时，自研片与参比制剂的体外释放行为一致。随后，该研究采用平行人工膜渗透分析（PAMPA）法中相关的渗透参数和在 Beagle 犬体内的药物动力学特征来研究自研片的生物等效性。结果表明，自研片和参比制剂的渗速率分别为 8.698 8 和 8.161 6 μg · mL^{-1} · min^{-1}，膜渗透性分别为 2.24×10^{-4} 和 2.10×10^{-4} cm/s，自研片的置信区间为 100.82%～104.54%；两者的药动学参数均无统计学差异（P>0.05），自研片的相对生物利用度为（95.4±8.69）%，与参比制剂生物等效。

关键词：噁拉戈利钠；工艺参数；平行人工膜渗透分析；生物等效性

中图分类号：R979.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2024)02-0253-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.012

Preparation and *in vitro-in vivo* Evaluation of Elagolix Sodium Tablets

JIA Junwei[1,2], ZHU Zhixiang[1], LI Zhengzhao[1], PANG Yujiang[1], ZHANG Liping[2], FENG Zhong[1,2]*

(*1. Ocean University of China, Qingdao 266003; 2. Pharmaceutical Internationalization Engineering Lab. of Shandong Province, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400*)

ABSTRACT: In this study, elagolix sodium self-developed tablets were formulated by optimizing three key formulation process parameters, namely the particle size of active pharmaceutical ingredient (API), the aperture of sieve screen in the dry granulation process, and the tablet hardness. The similarity factor (f_2) values between the dissolution curves of the self-developed and reference tablets were calculated as a criterion for evaluation. The results indicated that when the API particle size [d(0.9)] was 250 μm, the aperture of sieve screen was 1.4 mm, and the tablet hardness was 80 N, the *in vitro* dissolution behavior of the self-developed tablets was similar to that of the reference formulations. Subsequently, bioequivalence was investigated using relevant permeation parameters from the parallel artificial membrane permeation assay (PAMPA) and pharmacokinetic characteristics in Beagle dogs. The results revealed that the permeation rates of the self-developed tablets and the reference formulations were 8.698 8 and 8.161 6 μg · mL^{-1} · min^{-1} respectively, with membrane permeabilities of 2.24×10^{-4} and 2.10×10^{-4} cm/s. The confidence interval for the self-developed tablets ranged from 100.82% to 104.54%. There was no statistically significant difference in the pharmacokinetic parameters between the two groups (P>0.05). The relative bioavailability of the self-developed tablets was found to be (95.4±8.69)%, demonstrating the bioequivalence with the reference formulations.

Key Words: elagolix sodium; process parameter; parallel artificial membrane permeability assay; bioequivalence

噁拉戈利钠（elagolix sodium，**1**）片（Orilissa®）由美国艾伯维公司研制，2018 年经 FDA 批准在美国上市，是第一款促性腺激素释放激素（GnRH）受体拮抗药，用于治疗与子宫内膜异位症相关的中度

收稿日期：2023-05-24

作者简介：贾俊伟(1983—)，男，硕士，从事新药研究与开发。

通信作者：冯　中(1982—)，男，正高级工程师，硕士生导师，主要从事新药研究与开发。

E-mail：fengzhong22@163.com

至重度疼痛[1—3]。

1 属于 BCS Ⅲ类药物，易溶于水[4]，采用湿法制粒时易出现物料间结块现象，所以本研究采用干法制粒工艺。活性药物成分（API）的粒径、由不同孔径筛网整粒所得的内颗粒、片剂硬度这 3 个因素对于片剂的体外溶出和生物利用度影响较大，所以对此进行筛选考察，从而使自制片的释放贴近参比制剂。继而，采用平行人工膜渗透分析（PAMPA）法[5—6]考察自制片的肠道渗透性，并结合 Beagle 犬体内药动学试验结果，预测生物等效性。

1　仪器与试药

SYH-2-5-10 型三维物料混合机（常州市永昌制粒干燥设备有限公司）；TFC-LAB 型干法制粒机（美国 freund-Vector 公司）；筛网（600、150、200 和 250 μm）、MS8001TS 型电子天平均购自瑞士 Mettler Toledo 公司；Comil U5 SLS 型可拓展多功能实验系统（加拿大 Fitzpatrick 公司）；CPR-18 型 8 冲压片机（意大利 BONAPACE 公司）；HDT-400L 型硬度仪（美国 Logan Instrument 公司）；GC1 型包衣锅（德国 Glatt 公司）；easy DISS TX8 型溶出仪（德国 Riggtek 公司）；μFlux 型药物溶解性与渗透性处方筛选测试仪及体内外相关性评价仪（美国 Pion 公司，包括 AuPRO™ 6.1.0.325 软件）；UltiMate 3000 型高效液相色谱仪、Finnigan TSQ Quantum Ultra 型三重四极杆质谱仪［配有电喷雾离子源（ESI）和 Xcalibur 3.0 工作站］均购自美国 Thermo Fisher 公司。

1 原料药（山东新时代药业有限公司，含量 99.0%，批号 201206）；**1** 对照品（自制，含量 99.6%，批号 210801）；**1** 片（参比制剂，美国 Abbvie 公司，商品名 Orilissa®，规格 200 mg，批号 1119626）；甘露醇（默克化工技术有限公司）；预胶化淀粉（美国卡乐康公司）；无水碳酸钠（德国 Merck 公司）；聚维酮 K30（美国 International Special Products 公司）；硬脂酸镁（德国 Peter Greven 公司）；欧巴代薄膜包衣预混剂（上海卡乐康包衣技术有限公司，型号 85F94245-CN）；人工仿生膜、ASB 缓冲液（接收室缓冲液）均购于美国 Pion 公司；利血平（中国食品药品检定研究院，含量 99.0%，批号 100041-202015）；聚醚砜（PES）滤膜（0.45 μm，德国 Sartorius 公司）。

Beagle 犬 10 只，普通级，体质量（10.5±0.7）kg，购于北京玛斯生物技术有限公司，动物生产许可证编号 SCXK（京）2017-0007，动物实验伦理批号：AN-IACUC-2023-034。

2　方法与结果

2.1　处方与工艺

1 片，原研厂家为艾伯维，规格为 200 和 150 mg，外观均为粉色薄膜包衣片。经调研，其辅料组成为甘露醇、无水碳酸氢钠、预胶化淀粉、聚维酮、硬脂酸镁和包衣材料[7]。本研究参照参比制剂处方组成，开发 **1** 自研片，其工艺流程如图 1 所示。

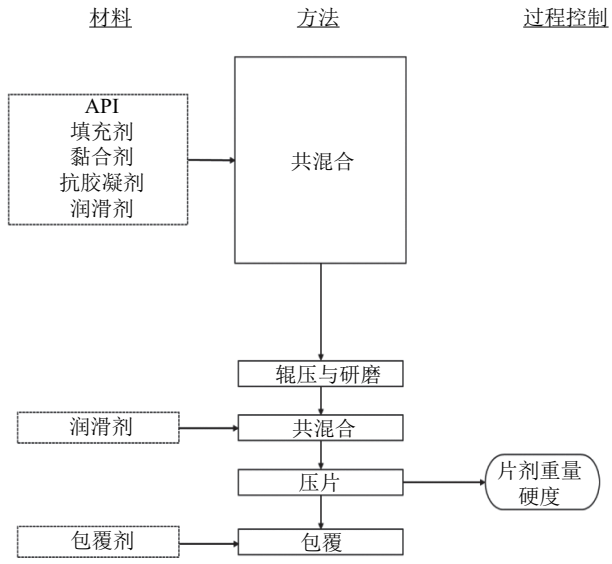


图 1　自研片的工艺流程

Fig.1　Production Process of the Self-developed Tablets

自研片的制备：称取甘露醇 213.64 g、无水碳酸氢钠 120.10 g、预胶化淀粉 69.58 g、聚维酮 22.72 g，**1** 220.89 g，经三维物料混合机混合 5 min 后，过 600 μm 筛网，再加入硬脂酸镁 5.81 g，混合 10 min；将所得混粉加至干法制粒机料斗中进行制粒。将所制的薄片粉碎后整粒，得内颗粒，再加入硬脂酸镁 6.72 g，混匀后压片，得到素片。采用固含量为 15%的欧巴代薄膜包衣液进行包衣，设置包衣参数为：进气温度 75 ～ 80 ℃，进气量 24 ～ 30 m^3/h，锅体转速 4 ～ 6 r/min，雾化压力 60 kPa。包衣至增重 10%，得规格 200 mg 的粉色包衣自研片。

2.2 含量测定

2.2.1 溶液配制

供试品溶液：精密称定样品 **1** 片（规格 200 mg），置 100 mL 量瓶中，加水，超声 10 min 溶解，放冷至室温，再用水定容，摇匀。精密量取 2 mL，置 20 mL 量瓶中，用水定容，摇匀；经 PES 滤膜过滤，弃去初滤液 1 mL 后取续滤液，即得。

对照品溶液：精密称取 **1** 对照品约 20 mg，置 100 mL 量瓶中，加入纯水溶解并定容，摇匀，即得。

空白辅料溶液：取空白辅料约 400 mg，精密称定，置 100 mL 量瓶中，加入适量水，振摇均匀，超声 10 min，放冷至室温，再用水定容。精密量取 2 mL 置 20 mL 量瓶中，用水定容，摇匀；经 PES 膜过滤，弃去初滤液 1 mL 后取续滤液，即得。

2.2.2 **1** 含量的 HPLC 测定法

色谱条件：色谱柱 Thermo Hypersil GOLD 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 pH 5.3 的三乙胺水溶液和乙腈（体积比 55 ∶ 45），等度洗脱；检测波长 274 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 5 μL。

结果显示，**1** 质量浓度（c）为 0.092 0～0.368 2 mg/mL 时与峰面积（A）线性关系良好，线性方程为 A=6 940.1c－10.055，r=0.999 8。该方法准确度、专属性、精密度、稳定性试验均符合定量分析试验要求。

2.3 溶出度测定

取自研片和参比制剂各 6 片，照《美国药典》（USP）2021 年版 <711> 溶出度测定法（桨法），以 37 ℃的 0.1 mol/L 盐酸 900 mL 为溶出介质，在转速 50 r/min 条件下试验。分别于 5、10、15、20、30、45、60 min 时取溶出液 5 mL（不补液），经 PES 滤膜过滤，弃去初滤液 1 mL，取续滤液照“**2.2.2**”项下色谱条件，外标法计算溶出率，绘制溶出曲线。采用相似因子（f_2）法比较自研片和参比制剂的溶出曲线，评价体外释放一致性。

2.4 处方工艺的筛选

2.4.1 API 粒径筛选

原料药粒径的大小对于自研片的释放行为有一定的影响。取按“**2.1**”项下方法制备的速释片（API 粒径分别为 150、200、250 μm），按“**2.3**”项下方法考察自研片及参比制剂的溶出行为，并计算 f_2 值，结果如图 2A 所示。

可见，API 粒径为 150、200、250 μm 的速释片与参比制剂溶出曲线的 f_2 值分别为 55、57、59，表明随着 API 粒径的增加，自研片的溶出行为与参比制剂的相似性有一定程度提高。根据试验结果，API 粒径选择为 250 μm。

2.4.2 整粒机筛网孔径

整粒机筛网的孔径决定了内颗粒粒径，而内颗粒的粒径会影响片剂的溶出行为。按“**2.1**”项下方法制备内颗粒粒径分别为 1.0、1.2、1.4 mm 的速释片，按“**2.3**”项下方法考察自研片及参比制剂的溶出行为，并计算 f_2 值，结果如图 2B 所示。内颗粒粒径分别为 1.0、1.2、1.4 mm 的速释片与参比制剂溶出曲线的 f_2 值分别为 59、62.5、64，说明随着整粒机筛网孔径的增大，自研片的溶出行为有所改善。根据试验结果，孔径筛网选择为 1.4 mm。

2.4.3 片剂硬度

片剂硬度对于自研片的溶出具有显著影响。按“**2.1**”项下方法制备片剂硬度分别为 60、80、100 N 的速释片，按“**2.3**”项下方法考察自研片及参比制剂的溶出行为，并计算 f_2 值，结果如图 2C 所示。计算得硬度分别为 60、80、100 N 的速释片与参比制剂溶出曲线的 f_2 值分别为 64、81 和 61。结果显示，片剂硬度增加至 80 N 时，自制片与参比制剂溶出曲线的相似度有较大改善，继续增加硬度相似度反而下降。最终片剂硬度选择为 80 N。按照上述优化条件制备 3 批自研片（每批约 2 000 片，批号分别为 202101、202102 和 202103）进行后续试验。

2.5 不同 pH 介质中溶出行为的比较

在水、pH 4.5 乙酸钠缓冲液、0.1 mol/L 盐酸、pH 6.8 磷酸盐缓冲液 4 种不同介质中分别测量自研片和参比制剂的溶出行为，并绘制溶出曲线，结果如图 3 所示。将自研片与参比制剂的溶出曲线进行对比，并计算 f_2 值，结果如表 1 所示。自研片在 4 种介质中的 f_2 值均大于 50，表明二者溶出行为相似。

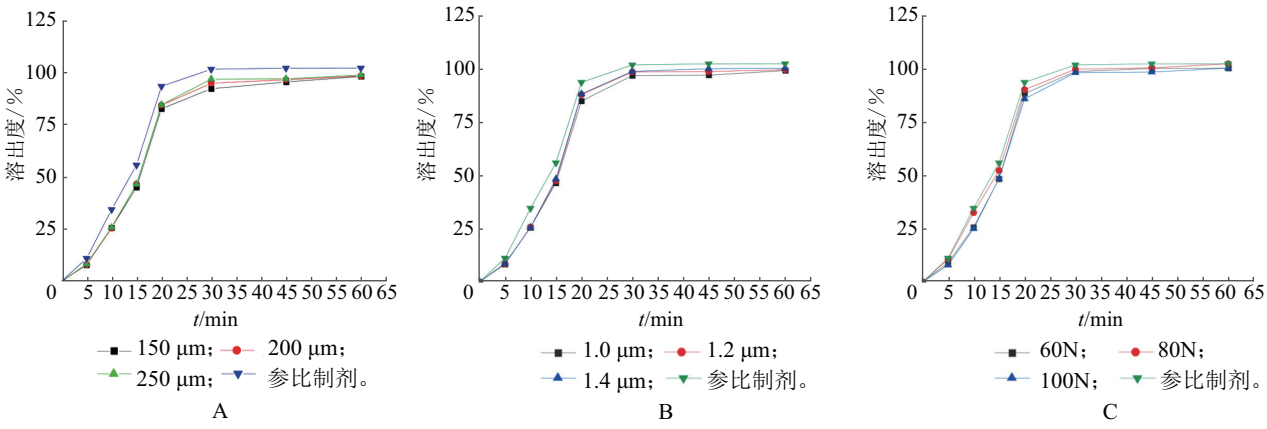


图 2　不同粒径 API（A）、孔径筛网（B）和片剂硬度（C）的自研片溶出曲线（n=6）

Fig.2　Dissolution Curves of the Self-developed Tablets with Different API Particle Size (A), Aperture Screen (B) and Tablet Hardness (C) (n=6)

表 1　自研片与参比制剂在不同 pH 介质中的 f_2 值（n=6）

Tab.1　The f_2 Values of the Self-developed and Reference Tablets in Various pH Media (n=6)

批号	f_2值			
	A	B	C	D
202101	89	95	76	88
202102	79	87	76	81
202103	80	90	68	84

表 2　制剂的 CQAs 分析

Tab.2　Analysis of Formulation CQAs

质量属性	质量要求	是否为CQAs
外观	粉色薄膜包衣片，外观完整光滑	否
硬度	60～100N	是
脆碎度	<1%	否
含药量	185～215 mg	否
含量（标示量%）	90%～110%	是
含量均匀度	>85%	是
溶出度	30 min内不小于80%	是
有关物质	总杂小于1%	是

2.6　关键质量属性分析

基于 GMP 要求，确定制剂的关键质量属性（critical quality attributes，CQAs）。结果如表 2 所示，含量与含量均匀度会影响制剂的有效性，片剂硬度和溶出度会影响生物等效性，有关物质会影响制剂安全性。对参比制剂与自研片的上述 CQAs 进行测试分析，结果如表 3 所示，二者的含量、含量均匀度、溶出度、有关物质值无明显差异，说明自研片与参比制剂的质量等同，制备工艺相似。上述结果表明自研片工艺可行且质量均一。

2.7　基于 PAMPA 原理的药物溶出度与膜渗透试验

2.7.1　标准曲线建立

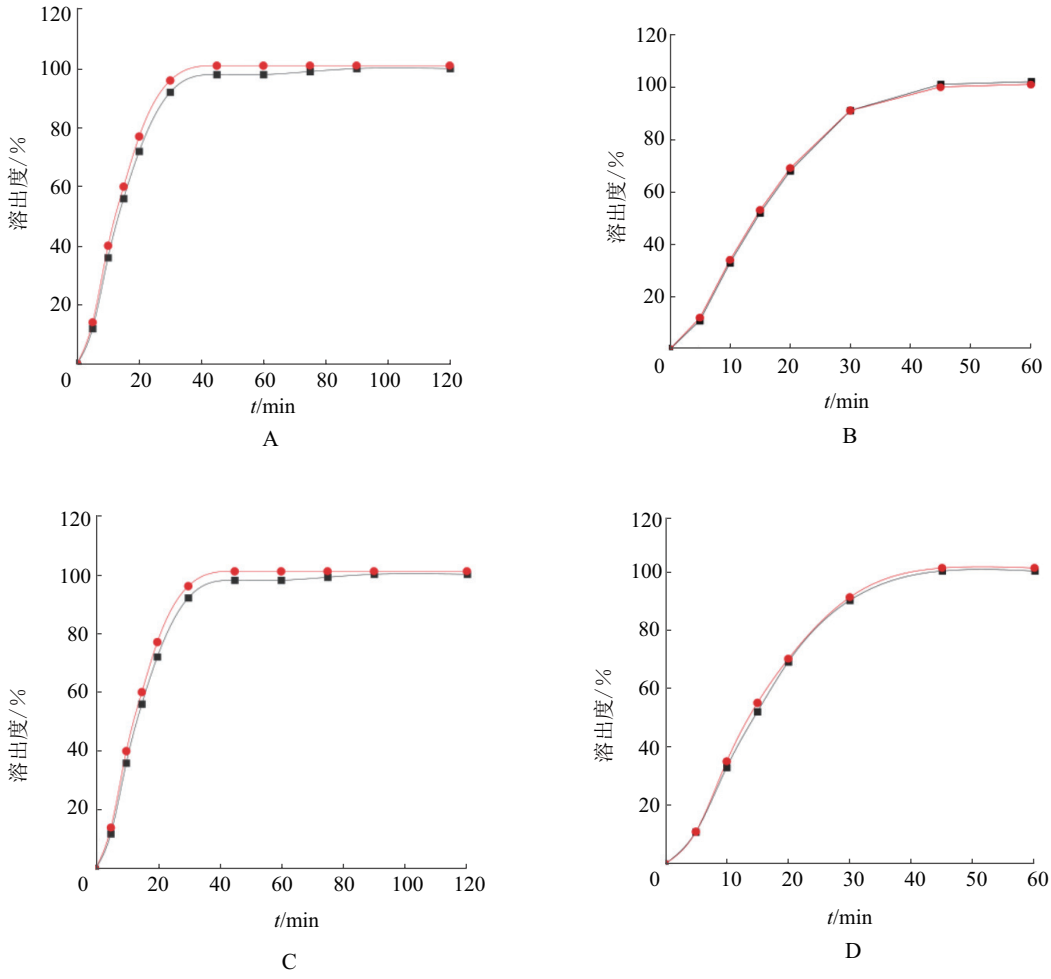
介质 A（肠模拟液）配制：称取氢氧化钠 0.420 g、氯化钠 6.186 g、无水磷酸二氢钠 3.438 g 于 1 000 mL 量瓶中，加入纯化水 900 mL，搅匀，超声溶解后测得 pH 值接近 6.5，用纯化水定容，得肠缓冲液 A。

介质 B（磷酸盐缓冲液）配制：取磷酸氢二钠 4.26 g、氯化钾 2.00g 和 1 mol/L 氢氧化钠溶

表 3　自研片（202101）与参比制剂的 CQAs 值（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.3　CQAs Values of Self-developed (202101) and Reference Tablets ($\bar{x}\pm s$, n=3)

项目	含量/%	含量均匀度/%	硬度/N	溶出度/%	有关物质/%
参比制剂	99.1±1.5	98.0±1.7	80±5	99.5±0.8	0.69±0.05
自研片	98.9±0.9	97.8±2.3	82±5	98.9±1.6	0.73±0.12



A—0.1 mol/L 盐酸；B—pH 4.5 乙酸钠缓冲液；C—水；D—pH 6.8 磷酸盐缓冲液。
—■—参比制剂；—●—自研片。

图 3 自研片（202101）与参比制剂在不同 pH 介质中的体外溶出曲线（*n*=6）

Fig.3 *In vitro* Dissolution Curves of the Self-developed (202101) and Reference Tablets in Various pH Media (*n*=6)

液 4.00 mL 于 100 mL 量瓶中，用纯化水溶解并定容，摇匀后超声。测得 pH 值为 10.2 ～ 10.6。

介质 C（pH 1.4 ～ 1.6 的胃模拟液）配制：取 1 mol/L 盐酸 30.00 mL 和氯化钠 4.50 g 于 1 000 mL 量瓶中，加纯化水溶解并定容，摇匀即得。

标准曲线的建立：精密称取 **1** 对照品 66 mg，置 5 mL 量瓶中，加入二甲基亚砜溶解并定容，制得约 13.2 mg/mL 的对照品溶液。精密量取适量，分别用 pH 1.6 缓冲液和 pH 6.5 缓冲液（介质 A、介质 B 和介质 C 体积比 1 ∶ 1 ∶ 8）和 ASB 缓冲液（pH 7.4）稀释制成每 1 mL 溶液中含 1 0 ～ 250 μg 的系列溶液，作为标准曲线溶液。照《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0401，采用紫外 - 可见分光光度法，设置波长为 190 ～ 400 nm，分别测定，采用二阶导数法校正并做线性回归。方法学验证试验结果显示该法的回收率、精密度均满足检测要求。

2.7.2 药物浓度及膜渗透性测定

参考文献[8—10]测定药物浓度和膜渗透性，试验装置如图 4 所示，将药品投入含有模拟生物介质的溶出杯中，作为供体室，将光纤探头插入介质中，以实时监测药物的溶出量；在适配的溶出杯盖上安装体积约为 30 mL 的小杯作为受体室，两隔室间以

面积为 3.88 cm^2 的仿生膜（先用磷脂溶液 50 μL 浸润）隔离，小杯中配有搅拌桨并可插入光纤，以实时监测接收室中药物的渗透量。

取自研片和参比制剂各 1 片，投入含有 pH 1.6 模拟胃液介质 C 840 mL 的供体室中，精密量取 ASB 缓冲液 12 mL，置受体室中，设置转速为 450 r/min。在供体室转速为 50 r/min、温度为 37 ℃的条件下溶出 30 min 后，向溶出杯中缓慢加入预热至 37 ℃的介质 A- 介质 B（体积比 1 ∶ 1）210 mL，调整介质 pH 值至约为 6.5；设置采集时间为 250 min，设置波长为 190 ～ 400 nm，测定药物在供体室与受体室中的药物浓度曲线，按下式计算药物的人工膜渗透性（*Pe*）。

$$Pe=\frac{J}{C_t}=\frac{d_c}{d_t}\times\frac{V}{A\times C_t\times 60}$$

式中：*J* 为渗透速率；C_t 为供体室中药物的初始浓度；$\frac{d_c}{d_t}$ 为单位时间内受体室中药物浓度的变化速率；*V* 为受体室中缓冲液体积；*A* 为人工膜面积 /cm^2。

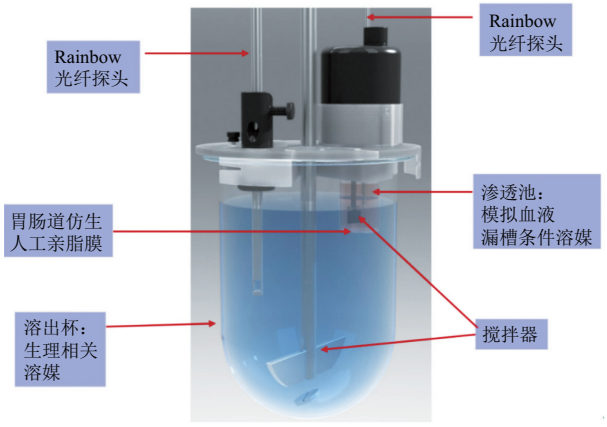


图 4　μFlux 型药物溶解性与渗透性测试仪示意图

Fig.4　Schematic Diagram of the μFlux Drug Solubility and Permeability Tester

结果显示，自研片 30 min 时溶出率为 82.5%，而参比制剂为 85.5%，自研片剂略慢于参比制剂，溶出行为较接近（图 5）。30 min 后由于模拟血液环境，介质转换为 pH 6.5，药物在 40 min 左右开始进行膜渗透（图 5），相关渗透数据如表 4 所示，可见自研片和参比制剂的渗透性和渗透速率基本一致，采用 *t* 检验法检验，预测生物等效性 90% 置信度为 100.82%～ 104.54%，自研片的 90% 置信区间为 80.00%～ 125.00%，可初步判断自研片与参比制剂生物等效。

2.8　体内药动学试验

2.8.1　LC-MS 法

标准溶液的配制：精密称取 **1** 原料药 2 mg，置 10 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，制得 **1** 质量浓度为 200 μg/mL 的贮备液。

内标溶液的配制：精密称取利血平 2 mg，置 10 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，制得利血平质量浓度为 200 μg/mL 的内标贮备液，于 4 ℃冰箱中保存。临用前用甲醇将内标贮备液稀释成 10 μg/mL 的工作液。

色谱条件：色谱柱 YMC Triart C_{18} 柱（2.1 mm×100 mm，1.9 μm）；流动相　0.1% 甲酸水溶液和甲醇（体积比 3 ∶ 7），等度洗脱；流速 0.2 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 20 μL。

质谱条件：离子源 ESI，正离子模式；离子源温度 275 ℃；碰撞电压 54 V（**1**）、37 V（利血平）；RF lens 离子聚焦透镜电压 85 V（**1**）、105 V（利血平）。监测离子对 *m/z* 632.3→177.042（**1**），*m/z* 609.3→195.1（利血平）。

血浆样品预处理：使用注射器精密吸取血浆样品 1 mL，置 5 mL 离心管中，加入内标工作液 50 μL，涡旋混合 3 min 后，加入乙腈 2 mL，4 ℃离心（2 795×*g*）10 min；取上清液，用氮气吹干，残留物再用甲醇复溶，涡旋混合 3 min，4 ℃离心（2 795×*g*）10 min，收集上清液过滤并进样测定。

方法学验证试验结果显示，空白血浆对 **1** 的测定无内源性干扰，**1** 线性范围为 10 ～ 1 500 ng/mL，相关系数大于 0.997 8；本法日间和日内 RSD 分别 0.47% 和 0.58%，回收率为 91.7%～ 101.4%；内标回收率为 93.5%（*n*=3）。该方案稳定可靠，可用于 **1** 的相关药代动力学研究。

2.8.2　动物试验

采用单剂量双周期交叉给药设计，将 10 只 Beagle 犬平均分为 2 组，每组 5 只，试验前检查

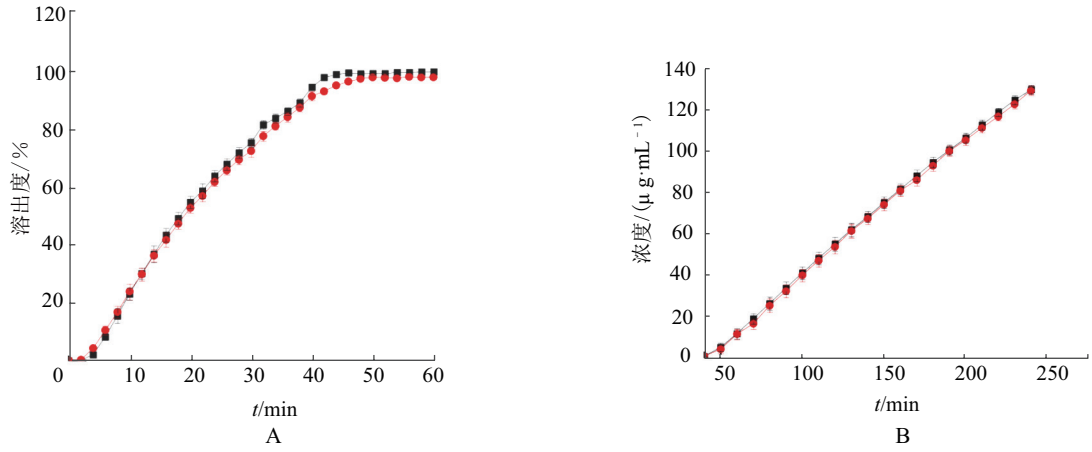


图 5 自研片与参比制剂的溶出曲线（A）、膜渗透曲线（B）（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Fig.5 Dissolution Curves (A) and Membrane Penetration Curves (B) of the Self-developed and Reference Tablets ($\bar{x}\pm s$, n=6)

表 4 自研片与参比制剂的渗透速率与渗透性数据（$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.4 Infiltration Rate and Permeability Data of Self-developed and Reference Tablets ($\bar{x}\pm s$, n=6)

样品	$\frac{d_s}{d_t}$/(μg·mL^{-1}·min^{-1})	J/(μg·mL^{-1}·min^{-1})	$Pe\times10^{-4}$/(cm·s^{-1})
自研片	0.724 9±0.010 3	8.698 8±0.171 5	2.24±0.13
参比制剂	0.679 3±0.022.0	8.161 6±0.113 9	2.10±0.08

并保证受试动物处于健康状态。试验前禁食 12 h，A 组先口服给予参比制剂，B 组先口服给予自研片，给药剂量均为 200 mg。经 7 d 洗净期后，2 组 Beagle 犬交叉给药。分别于给药后 0、0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0、3、4、5、6、8、10、12、14、16 和 24 h 时从前肢静脉取血 2 mL，置含 1% 肝素抗凝的离心管中，离心（2 795×g）10 min，收集上清液于 －20 ℃冰箱中冻存备用。

取血浆按“**2.8.1**”项下方法处理后测定，绘制平均血药 - 时间曲线（图 6）。采用 DAS 2.0 软件，利用非房室模型进行拟合，所得主要药动学参数如表 5 所示。

将自研片和参比制剂的 $AUC_{0\to t}$、$AUC_{0\to\infty}$、c_{max} 3 个参数经对数转换后进行方差分析，结果均无统计学差异（P>0.05）。t 检验结果表明，自研片 $AUC_{0\to t}$、$AUC_{0\to\infty}$、c_{max} 的 90% 置信区间分别为参比制剂的相应参数的 85.9% ～ 105.2%、89.2% ～

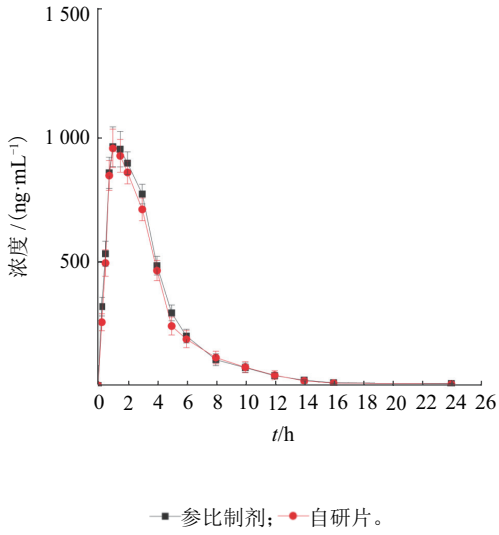


图 6 Beagle 犬分别给予自研片和参比制剂的平均血药浓度 - 时间曲线（n=10）

Fig.6 Plasma Drug Concentration-time Curves in Beagle Dogs after Oral Administration of the Self-developed and Reference Tablets (n=10)

表 5　Beagle 犬口服自研片和参比制剂后 1 的主要药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Tab.5　Main Pharmacokinetic Parameters of **1** in Beagle Dogs after Oral Administration of the Self-developed and Reference Tablets ($\bar{x}\pm s$, n=10)

药动学参数	自研片	参比制剂
$AUC_{0\to 24\,h}$/(ng·mL^{-1}·h)	4 134.82±124.79	4 359.10±347.22
$AUC_{0\to\infty}$/(ng·mL^{-1}·h)	4 200.45±101.76	4 385.87±341.03
t_{max}/h	1.02±0.13	1.10±0.22
c_{max}/(ng·mL^{-1})	959.40±7.75	971.20±73.56
$t_{1/2}$/h	3.38±2.19	3.44±2.23
$\frac{Cl_z}{F}$(/L·h·kg^{-1})	47.64±1.18	45.82±3.46
$\frac{V_z}{F}$/(L·kg^{-1})	354.99±117.56	230.09±160.57

103.0%、91.8%～106.3%，均介于 80%～125%。采用 Wilcoxon 检验比较两者的 t_{max}，结果也显示两者的差异均无统计学意义（P>0.05）。自研片的口服相对生物利用度为（95.4±8.69）%。

3　讨论

本研究通过对 **1** 原料药粒径、过筛筛网型号、片剂硬度等进行筛选，获得了与参比制剂体外溶出行为相似的自研片。当前，采用 PAMPA 法对仿制药的生物学分类及制剂的生物等效性研究，已经成为热门的研究方法。本研究采用此法对自研片和参比制剂分别进行了研究，通过测定其渗透性和渗透速率，显示自研片与参比制剂生物等效，并通过 Beagle 犬体内的药代动力学试验进一步证明了自研片与参比制剂的生物等效性。由此可见 PAMPA 法预测生物等效性方法的可行性和准确性。**1** 尚未在中国市场上市，本研究可为后续 **1** 的仿制制剂在中国上市提供参考。

参考文献：

[1]　李春杏, 刘　桦. 子宫内膜异位症治疗新药恶拉戈利的药理作用与临床评价[J]. 中国新药杂志, 2019, **28**(11): 1303-1306.

[2]　中国医师协会妇产科医师分会, 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, **56**(12): 812-824.

[3]　BECKER C M, BOKOR A, HEIKINHEIMO O, *et al*. ESHRE guideline:endometriosis [J]. *Hum Reprod Open*, 2022, **2022**(2): hoac009.

[4]　谢　俊, 黄彦博, 黄春玉, 等. 一种噁拉戈利钠片剂及其制备方法: 中国, 115177595A [P]. 2022-10-14.

[5]　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.

[6]　关皓月, 张广超, 牛剑钊, 等. 平行人工膜体外渗透技术在药物一致性评价中的应用[J]. 中国药事, 2020, **34**(8): 891-896.

[7]　艾伯维公司, 神经内分泌生物科学公司. 用于治疗子宫内膜异位症、子宫肌瘤、多囊卵巢综合症或子宫腺肌症的药物配制物: 中国, 111698992A [P]. 2020-09-22.

[8]　张丹丹, 王　松, 李玉杰, 等. 基于平行人工膜渗透性分析法初步预测盐酸吡格列酮制剂生物等效性[J]. 食品与药品, 2022, **24**(3): 227-233.

[9]　郭志渊, 谢　华, 雍子宜, 等. 计算机模拟技术与平行人工膜渗透模型在富马酸比索洛尔片生物等效性豁免研究中的应用[J]. 中国新药杂志, 2021, **30**(6): 507-513.

[10]　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.