

# 米拉贝隆缓释片的体内外相关性溶出方法研究

刘芳伶<sup>1</sup>, 范诗雨<sup>1</sup>, 周群<sup>2,3</sup>, 欧阳罗<sup>2</sup>, 程泽能<sup>1</sup>

1. 中南大学湘雅药学院 (长沙 410013)
2. 湖南慧泽生物医药科技有限公司 (长沙 410000)
3. 自乳化技术创新制剂湖南省工程研究中心 (长沙 410000)

**【摘要】目的** 利用流通池模拟难溶性药物米拉贝隆缓释制剂的溶出, 建立米拉贝隆体内和体外的相关性 (IVIVC) 模型, 开发具有预测能力的体外溶出方法。**方法** 经 Loo-Riegelman 法对三种不同释放速率制剂的体内血药浓度进行反卷积积分获得相应的累积吸收百分数 ( $F_{abs}\%$ ), 建立体外溶出目标曲线。以纯水为试验介质, 流速  $4.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  的试验条件下进行制剂 R (贝坦利<sup>®</sup>, 50 mg) 和制剂 T1、T2 (50 mg) 的溶出试验, 通过高效液相色谱法测定溶出度, 梯形面积法获得制剂的累积溶出百分数 ( $F_{diss}\%$ )。结果建立了米拉贝隆缓释制剂体内累积吸收与体外溶出度之间的 A 级 IVIVC (回归系数大于 0.9), 制剂的外部预测误差在规定范围内。**结论** 本研究建立的米拉贝隆缓释制剂 IVIVC 模型经验证具有较好的预测能力, 该方法拥有的良好区分力及线性模型也可以为质量控制提供参考。

**【关键词】** 米拉贝隆缓释片; 体内外相关性; 溶出度; 流通池

## Study of *in vivo-in vitro* correlation of mirabegron sustained-release tablets

Fang-Ling LIU<sup>1</sup>, Shi-Yu FAN<sup>1</sup>, Qun ZHOU<sup>2,3</sup>, Luo OUYANG<sup>2</sup>, Ze-Neng CHENG<sup>1</sup>

1. Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410013, China

2. Hunan Huize Bio-pharmaceutical Co., Ltd, Changsha 410000, China

3. Hunan Engineering Research Center for Self-Emulsifying Technology Innovative Formulations, Changsha 410000, China

Corresponding author: Ze-Neng CHENG, Email: chengzn@csu.edu.cn

**【Abstract】Objective** To use a flow-through cell to simulate the dissolution of mirabegron sustained-release formulations to establish an *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC), and to develop an *in vitro* dissolution method with predictive ability. **Methods** The corresponding cumulative absorption fractions ( $F_{abs}\%$ ) were obtained by deconvolution of the *in vivo* plasma concentrations of the three different release rate formulations by the Loo-Riegelman method, and the *in vitro* dissolution target curve was established. The concentration of reference R (Betmiga<sup>®</sup>, 50 mg) and test T1, T2, (50 mg) formulations in the dissolution test was determined by HPLC under the test conditions of pure water as the test medium and the flow rate of  $4.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ . The accumulated release fractions ( $F_{diss}\%$ ) of the formulation was

obtained by the trapezoidal area method. **Results** A level A IVIVC (the coefficient > 0.9) of mirabegron sustained-release formulation between the absorption *in vivo* and dissolution *in vitro* was established. The external prediction error of the formulation was within the specified range. **Conclusions** The IVIVC model established in this study has been verified to have good predictive ability, and the good discrimination and linearity of this method can also provide a reference for quality control.

**【Keywords】** Mirabegron sustained-release tablets; In vivo-in vitro correlation; Dissolution; Flow-through cell

膀胱过度活动症 (OAB) 是一种以夜尿、尿失禁、尿急、尿频为主要症状的泌尿系统疾病<sup>[1]</sup>。OAB 不仅会严重影响患者的生活质量, 而且也会给患者带来巨大经济负担。一项来自欧洲 4 国的调查<sup>[2]</sup>结果显示, 过去 40 年 OAB 男女发病率分别为 13.4% 和 14.6%。在美国, 每年用于 OAB 的治疗花费接近十亿美元<sup>[3]</sup>。米拉贝隆是由日本安斯泰来 (Astellas) 公司研发的首个用于治疗 OAB 的选择性  $\beta_3$  肾上腺素受体激动剂<sup>[4]</sup>。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 指南推荐将体内相关性 (*in vivo-in vitro* correlation, IVIVC) 作为预测性数学模型, 用于描述剂型的体外特性 (通常是药物溶解或释放的速率或程度) 与相关的体内反应 (如血浆药物浓度或药物吸收量) 之间的关系<sup>[5]</sup>。20 世纪 80 至 90 年代, 美国药典 (USP) /FDA 的研讨会报告确定了 IVIVC 的发展目标为“使用溶出度试验替代生物等效性试验, 并帮助制定溶出度规范”。米拉贝隆缓释片于 2017 年在中国批准上市, 近 5 年间, 国内仅一家企业研发的米拉贝隆缓释片通过一致性评价, 且国内关于其溶出度 / 释放度及 IVIVC 方面的报道较少, 已有的相关研究<sup>[6]</sup>主要考察自研制剂与参比制剂在四条曲线下释放行为一致性。由于米拉贝隆属于生物药剂学分类系统 (biopharmaceutical classification, BCS) II 类药, 低溶解度是药物在体内吸收的限制因素, 因此该制剂适合开展制剂 IVIVC 研究, 建立具有预测能力的体外溶出方法。

本研究旨在利用流通池法对米拉贝隆缓释片进行 IVIVC 研究, 用以区分空腹状态下制剂间的溶出行为, 建立米拉贝隆的 A 级 IVIVC, 并评估模型对于药动学参数的预测误差是否在标准范围之内, 这可能对监管机构的监管审查、评价制剂间的差异提供帮助。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

HS-R660 型全自动流通池溶出仪 (长沙湘仪宏盛电子科技有限公司); 1260 型高效液相色谱仪 (Agilent); BSA224S-CW 型万分之一电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; Vortex-5 型可调式微型涡旋混合器 (上海嘉鹏科技有限公司); TGL16M 型高速冷冻离心机 (长沙英泰仪器有限公司); Eso-S15HUVF 型超纯水仪 (湖南启沁环保科技有限公司); FE28 型 pH 计 [梅特勒-托利多国际贸易 (上海) 有限公司]; KS-600VDE/3 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司)。

### 1.2 试药

米拉贝隆缓释片 (原研制剂, 商品名: 贝坦利<sup>®</sup>, 制剂 R), 生产厂家: Avara Pharmaceutical Technologies Inc., 规格: 50 mg, 批号: 20K2349; 米拉贝隆缓释片 (制剂 T1), 批号: 210906, 规格: 50 mg, 由国内某药企提供; 米拉贝隆缓释片 (制剂 T2), 批号: 20211011, 规格: 50 mg, 由国内某药企提供; 乙腈 (色谱纯, MREDA); 甲醇 (色谱纯, MREDA); 乙酸铵 (国药集团化学试剂有限公司); 乙酸 (国药集团化学试剂有限公司); 水为纯化水。

### 1.3 溶出仪试验装置

全自动流通池溶出仪主要包含溶出主机、计算机精密测控系统、自动取样系统、恒温水浴等组成。溶出主机主要包含 6 个流通池, 其直径约 2 cm, 高约 10 cm, 流通池内搭载内循环, 以控制介质的涡旋流动, 两端均配备由二氧化硅过滤垫片组成的过滤系统, 模拟药物的吸收。试验过程中, 恒温溶出介质通过操作控制系统集成的精密泵以精确稳定的流速从流通池底部进入, 样品溶出液经过滤系统进入自动取样装置, 待至取样

时间点可自动取样。将药物投入流通池，计算机精密测控系统设置相应参数，即可开始试验。

## 2 方法与结果

### 2.1 体内研究

#### 2.1.1 制剂R与制剂T1的生物等效性试验

采用单中心、随机、开放、两制剂、三周期、三序列、部分重复交叉试验设计。委托海口市人民医院开展试验，并经其生物医学伦理委员会批准[审批准编号：2018-(伦审)-144]，志愿者对研究知情同意，并自愿签署知情同意书，30例体检状况良好的健康志愿者入组该试验。每周期志愿者分别服用米拉贝隆缓释制剂T1或制剂R 1片。分别在给药前0 h和给药后0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96 h采集血样4 mL，并保存在含氟化钠的肝素钠抗凝真空管中。离心(4℃、1 700 × g、10 min)分离血浆后保存至-80℃超低温冰箱。采用经验证的LC-MS/MS法<sup>[7]</sup>测定血浆样本中米拉贝隆的浓度。

#### 2.1.2 制剂R与制剂T2的生物等效性试验

采用单中心、随机、开放、两制剂、两周期的自身交叉试验设计。委托长沙泰和医院开展试验，并经其伦理委员会批准[审批准编号：(2021)第(53)号]，志愿者确定为体检状况良好的健康男性和女性，对研究知情同意，并自愿签署知情同意书。16例志愿者每周期按随机表单次空腹口服米拉贝隆缓释制剂T2或制剂R 1片。分别于给药前0 h及给药后0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, 96 h分别采集静脉血约4 mL并保存在提前预冷30 min的EDTA-K2+氟化钠抗凝管中。离心(4℃、1 700 × g、10 min)分离血浆后保存至-80℃超低温冰箱。采用经验证的LC-MS/MS法测定血浆样本中米拉贝隆的浓度。

#### 2.1.3 药动学数据分析

人体单剂量口服米拉贝隆缓释制剂R、制剂T1、制剂T2后的平均血药浓度-时间曲线见图1，各项参数比值(ratio)的90%CI见表1、表2。在R与T1对比研究中，R与T1的 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 和 $AUC_{0-\infty}$  3个参数几何均值比(geometric mean ratio, GMR)的90%CI均在80%~125%范围内，相较制剂R，制剂T1的吸收速度稍慢、吸收程度稍低。在R与T2对比研究中，所有药

动学参数GMR的90%CI均超出了80%~125%范围，提示制剂T2与制剂R未实现生物等效，制剂T2较制剂R的吸收速度更快、吸收程度更高。

#### 2.1.4 目标曲线的确立

采用WinNonlin 8.2软件中的PK模块对米拉贝隆制剂R的人体血浆药物浓度-时间数据进行房室模型拟合，根据其AIC值评估为二室模型。利用Loo-Riegelman法<sup>[8]</sup>对米拉贝隆的两项生物等效性(BE)研究中制剂R、制剂T1和制剂T2的血浆药物浓度进行反卷积，解析体内各时间点的累积吸收百分数( $F_{abs}\%$ )，即吸收曲线：

$$F_{abs}\% = \frac{C_t + K_{10} \int_0^t C d_t + \frac{(X_p)_t}{V_c}}{K_{10} \int_0^{\infty} C d_t} \times 100\% \quad (1)$$

式中， $C_t$ 为t时间点的血浆药物浓度， $(X_p)_t$ 为t时间周边室的药物量， $V_c$ 为中央室的表观分布容积， $K_{10}$ 为药物从中央室消除的一级速率常数(由文献<sup>[9]</sup>报告的静脉数据中求算获得)。

如图1-C所示，三制剂在6~8 h间吸收完全，制剂T2累积吸收高于制剂R，与体内BE结果相吻合；制剂T1与制剂R的累积吸收接近，说明经L-R计算出的三条累积吸收曲线可作为体外溶出的目标曲线。

## 2.2 体外研究

### 2.2.1 制剂R与制剂T1和T2溶出试验

在选择纯水为溶出介质、流速为4 mL·min<sup>-1</sup>、1.5 h自然溶胀后以100 mL·min<sup>-1</sup>循环6.5 h的溶出条件下，分别于30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 480 min时间点采集样本。利用HPLC法<sup>[10]</sup>在柱温30℃，Agilent TC-C<sub>18</sub>柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm, Agilent, USA)，以乙腈-50 mmol·L<sup>-1</sup>的醋酸铵(3:7, v/v)为流动相，流速为1 mL·min<sup>-1</sup>，检测波长为248 nm的条件下测定样品各个时间点的浓度。

### 2.2.2 溶出数据处理及分析

本研究采用的流通池法属于开环系统，经开环系统溶出所得到米拉贝隆的浓度-时间曲线为浓度-时间曲线，经数值积分转换为累积溶出百分数-时间曲线，其公式<sup>[11]</sup>如下：

$$F_{diss}\% = \sum_{i=1}^n \frac{(C_i + C_{i-1})(t_i - t_{i-1}) * Flowrate}{2 * dosage} \quad (2)$$

式中， $F_{diss}\%$ 为累积溶出百分数，n为体外溶

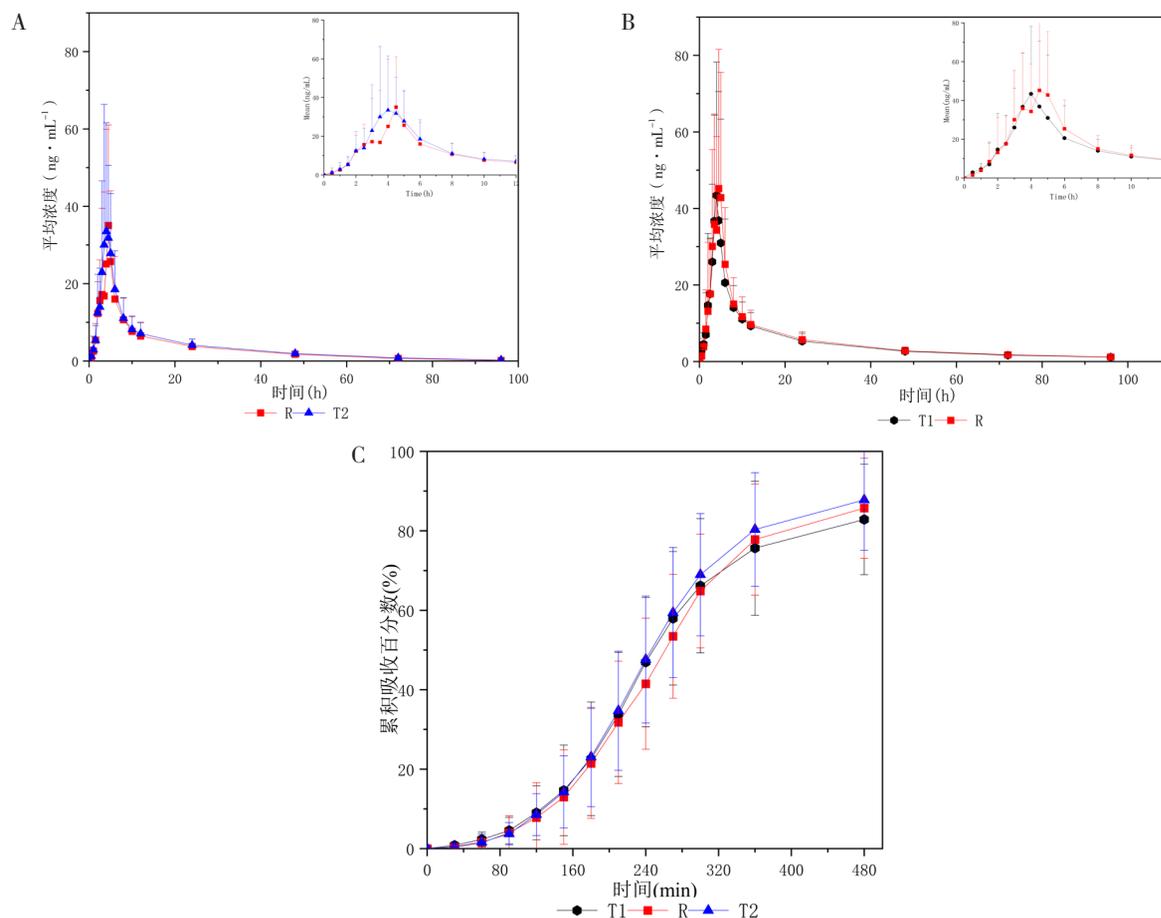


图1 米拉贝隆缓释制剂R、制剂T1和制剂T2的体内血药浓度-时间曲线及体内吸收分数-时间曲线  
Figure 1. Mean plasma concentration versus time and oral fraction absorbed versus time profiles *in vivo* of formulations R, T1 and T2

注：A.口服制剂R与制剂T1后的平均血药浓度-时间曲线 ( $n=30$ , Mean  $\pm$  SD)；B.口服制剂R与制剂T2后的平均血药浓度-时间曲线 ( $n=16$ , Mean  $\pm$  SD)；C.三制剂 (R、T1和T2) 的体外溶出目标曲线

表1 空腹条件下米拉贝隆缓释制剂R与制剂T1几何均值比的90%可信区间 ( $n=30$ )

Table 1. 90%CI of GMR after oral administration of miraberon reference and T1 formulations in the fasting condition ( $n=30$ )

药理学参数	GMR		ratio (90%CI)
	R	T1	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	52.79	46.50	86.57 (80.00, 125.00)
$AUC_{0-1}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	471.75	449.73	94.98 (84.89, 106.27)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	541.32	513.92	94.63 (85.07, 105.27)

表2 空腹条件下米拉贝隆缓释制剂R与制剂T2几何均值比的90%可信区间 ( $n=16$ )

Table 2. 90%CI of GMR after oral administration of miraberon reference and T2 formulations in the fasting condition ( $n=16$ )

药理学参数	GMR		ratio (90%CI)
	R	T2	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	31.62	38.07	120.39 (79.16, 183.12)
$AUC_{0-1}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	261.38	300.20	114.85 (87.54, 150.69)
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	313.23	359.40	114.74 (93.28, 141.40)

出试验取样点数量,  $t_i$  为 0~n 中的第  $i$  个整数时间点,  $t_{i-1}$  为 0~n 中的第  $i-1$  个整数时间点,  $C_i$  为  $t_i$  时间点浓度,  $C_{i-1}$  为  $t_{i-1}$  时间点浓度, Flowrate 为溶出介质流速, dosage 为制剂规格。

以制剂 R 溶出曲线作为对照, 微分溶出曲线 (图 2-A) 表明, 制剂 R 与制剂 T1 在整个试验过程中溶出速度变化趋势基本相似, 2 h 后溶出过程较为平稳, 实现了药物从制剂中的缓慢释放, 展现出缓释制剂的缓释特性, 而制剂 T2 在 3 h 浓度达最大值时高出制剂 R 最大浓度的 29%, 溶出行为较制剂 R 差异大。同时, 累积溶出分数-时间曲线 (图 2-B) 表现出制剂间良好的区分力, 制剂 T2 在 180 min 后累积溶出分数高出制剂 R 约 5%~10%, 溶出速度快。三制剂在此溶出方法下所表现出的快慢趋势与目标曲线趋势一致。

## 2.3 体内外相关性研究

### 2.3.1 IVIVC模型的建立

将任意两种不同速率制剂的体外累积溶出分数 ( $F_{diss}\%$ , mean) 作为自变量, 经解析获得的体内累积吸收分数 ( $F_{abs}\%$ , mean) 作为因变量, 利用最小二乘法<sup>[12]</sup>进行线性回归建立 A 级 IVIVC (见图 3-A、图 3-B、图 3-C)。制剂 R 与制剂 T2 建立的 IVIVC 方程为:  $F_{abs}\% = 0.9463F_{diss}\% + 0.2451$ ,  $R^2 = 0.9906$  ( $P = 0.940 > 0.05$ )。制剂 T1 与制剂 T2 建立的 IVIVC 方程

为  $F_{abs}\% = 0.9381F_{diss}\% + 1.5570$ ,  $R^2 = 0.9879$  ( $P = 0.931 > 0.05$ )。制剂 R 与制剂 T1 建立的 IVIVC 方程为:  $F_{abs}\% = 0.9681F_{diss}\% + 0.4491$ ,  $R^2 = 0.9842$  ( $P = 0.991 > 0.05$ )。采用 SPSS 21 软件进行独立样本  $t$  检验, 计算 95%CI。结果表明: 单个制剂由两两制剂建立的 IVIVC 模型方程所获得的  $F_{abs}\%$  与目标  $F_{abs}\%$  间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。为了验证已经建立的 A 级 IVIVC, 将比较三种制剂  $F_{abs}\%$  实测值与预测值之间的差异, 结果见图 3-D、图 3-E、图 3-F。所有模型的回归系数均大于 0.9, 拟合优度接近于 1, 满足点对点的 A 级水平相关。制剂 R 与制剂 T1 和 T2 间的预测吸收曲线与实测吸收曲线几乎相吻合, 表明建立的 A 级 IVIVC 具有良好的预测能力。

### 2.3.2 IVIVC模型预测能力评价

BCS II 类药物体内药物的吸收主要受限于药物的溶出, 认为药物进入胃肠道内的溶出过程等价于吸收过程<sup>[13]</sup>。根据 FDA 指南<sup>[5]</sup>, 单个制剂的药动学参数预测误差小于 10% 时, 表明模型的预测能力较好。依据制剂 R 与制剂 T2 所建立的 IVIVC 模型获得制剂 T1 相应时间点预测的  $F_{abs}\%$ , 再利用如下卷积公式<sup>[14]</sup>获得制剂 T1 各时间点药动学参数:

$$C_T = \frac{(X_A)_T}{V_c} - \frac{(X_P)_{T-1}}{V_c} e^{-k_2 t \Delta t} + C_{T-1} k_{12} \frac{\Delta t}{2} - C_{T-1} \frac{k_{12}}{k_{21}} (1 - e^{-k_2 t \Delta t}) - C_{T-1} k_{el} \frac{\Delta t}{2} - \frac{AUC_{T-1} k_{el}}{1 + (k_{12} + k_{el}) \Delta t / 2} \quad (3)$$

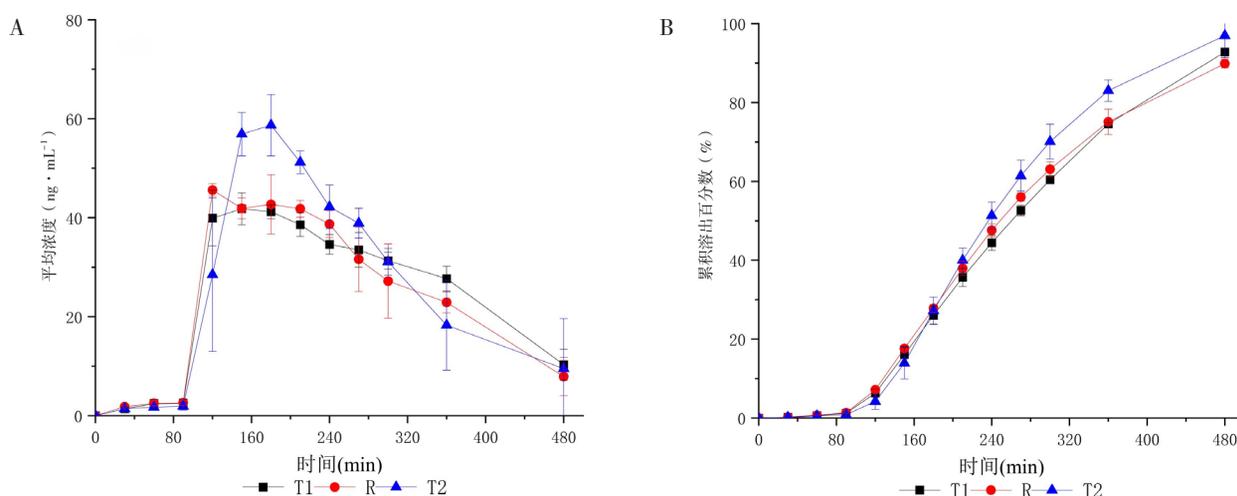


图2 米拉贝隆缓释制剂R、制剂T1和制剂T2的浓度-时间曲线 (A) 及体外累积溶出百分数-时间曲线 (B) ( $n=4$ , Mean  $\pm$  SD)

Figure 2. Differential(A) and cumulative dissolution profiles (B) of mirabegron formulations R, T1 and T2 ( $n=4$ , Mean  $\pm$  SD)

注: A.微分溶出曲线; B.累积溶出分数-时间曲线

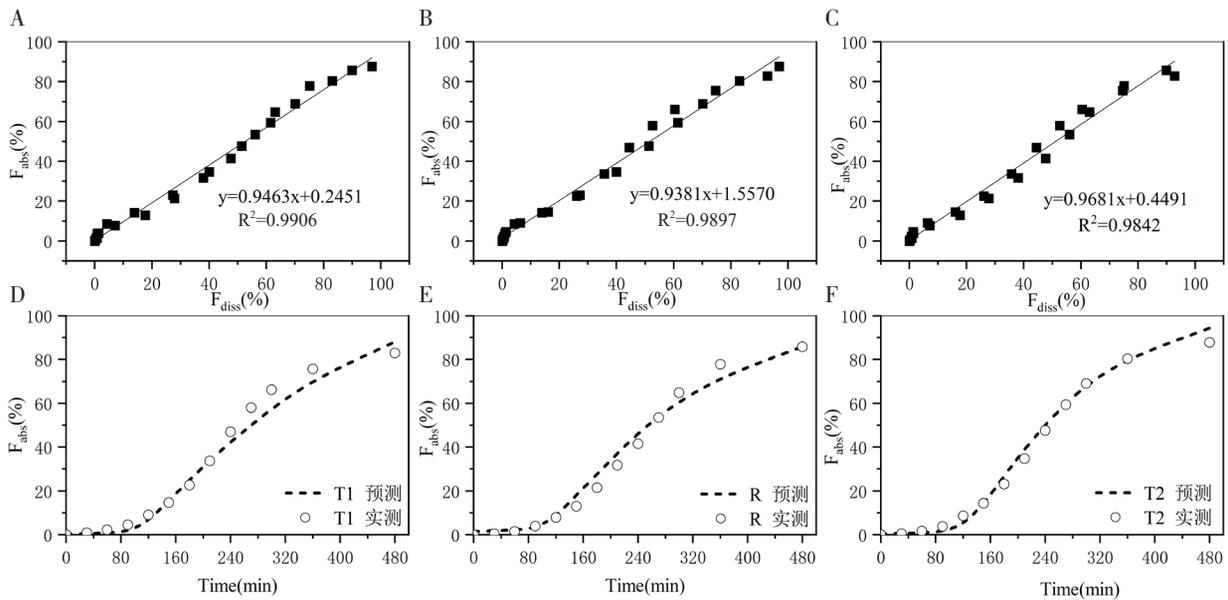


图3 制剂R(制剂T1和制剂T2)预测吸收曲线与目标曲线对IVIVC模型验证

Figure 3. Validation of IVIVC of target and predicted absorbed profiles of formulation R (T1 and T2)

注: A.B.C.分别为R与T2、T1与T2、R与T1建立的IVIVC模型; D.E.F.分别为制剂T1(制剂R和制剂T2)的预测吸收曲线和目标曲线

式中,  $C_T$  为 T 时间点预测血药浓度,  $C_{T-1}$  为 T-1 时间点浓度,  $(X_A)_T$  为 T 时间药物吸收的总量,  $(X_P)_{T-1}$  为 T-1 时间周边室的药量,  $V_c$  为中央室表现分布容积,  $K_{12}$  与  $K_{21}$  为药物在中央室与周边室间转运的一级速率常数(由静脉数据<sup>[9]</sup>求算获得),  $K_{el}$  为药物从中央室消除的一级速率常数;  $\Delta t$  为 t 时间与 t-1 时间的差值。如表 3 所示, 制剂 T1 的  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-48h}$  的预测误差 (PE) 分别为 0.46%, 4.05%, 预测误差小于 10%<sup>[5]</sup>, IVIVC 模型符合要求。

表3 制剂T1的药动学参数-预测误差

Table 3. Prediction errors of PK parameters for the test 1

参数	ratio(T1/R)		
	实测值	预测值	PE (%)
$C_{max}$	86.57	86.88	0.46
$AUC_{0-48h}$	92.68	96.43	4.05

### 3 讨论

在米拉贝隆缓释制剂的溶出行为研究中, 倪冬胜<sup>[15]</sup>的溶解度实验表明米拉贝隆的溶解度呈 pH 依赖, 随 pH 增加而减小,  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的盐酸条件下, 原研制剂可在 2 h 内溶出约 40%, 与目标曲线中前 120 min 的累积吸收百分率未超过 10% 的结果有一定差距, 由此推测米拉贝隆可能

主要不在胃部释放。此外, 欧洲公开审评资料也显示米拉贝隆主要释放部位在肠道<sup>[16]</sup>, 于是本研究选择了 pH 较高的介质。并在进行一系列条件摸索实验后发现在纯水条件下, 制剂 R 显示出良好的相关性, 这一结果也与文献<sup>[17]</sup>一致。故本研究选择纯水作为释放介质。

米拉贝隆缓释制剂是一种亲水凝胶骨架型缓释制剂, 主要由亲水性聚合物控制药物的释放。文献<sup>[18]</sup>表明, 基质吸水后会在基体表面形成凝胶层, 折叠的聚合物逐渐打开, 凝胶层逐步溶蚀, 一般情况下, 药物主要通过聚合物溶胀和侵蚀的方式实现药物的缓慢释放。据此估计该制剂前期可能存在吸水溶胀的过程, 所以本研究在经时 8 h 试验过程中先进行了 1.5 h 无循环的自然溶胀过程。试验结果显示在此条件下, 制剂 R 的累积溶出曲线整体呈现先慢后快的趋势, 可与解析出的目标曲线相吻合, 表明该方法下体外溶出曲线可良好地反映出药物在体内的药动学过程。

米拉贝隆属于 BCS II 类药物, 以流通池为溶出装置, 难溶性药物的漏槽问题可在持续更新新鲜介质的过程中得到解决。开环式流通池序贯性模拟胃肠道的液体流动状态, 可真实客观反映药物在体内的溶出行为。

生物等效评价是以 R 与 T1 的药动学参数的几何均值比的 90%CI 落在 80%~125% 范围内为

标准。本研究因客观条件限制，两项研究分别在不同的临床试验机构进行，所获得的药动学参数有一定的差异。在模型能力评价时采用比值比较，一定程度上可减小误差，故本研究选择对制剂 T1 的  $AUC$  与  $C_{max}$  的预测 ratio 值与实测 ratio 值进行比较。

本研究中，建立的米拉贝隆缓释片溶出方法可以实现 A 级相关性，可以显著区分米拉贝隆缓释片不同制剂间的溶出能力差异。该方法可以为米拉贝隆缓释片的制剂开发、处方优化提供有力支持。

### 参考文献

- Krhut J, Skugarevská B, Míka D, et al. Clinical utility of  $\beta_3$ -adrenoreceptor agonists for the treatment of overactive bladder: a review of the evidence and current recommendations[J]. Res Rep Urol, 2022, 14: 167–175. DOI: 10.2147/RRU.S309144.
- Irwin DE, Milsom I, Hunskaar S, et al. Population-based survey of urinary incontinence, overactive bladder, and other lower urinary tract symptoms in five countries: results of the EPIC study[J]. Eur Uro, 2006, 50(6): 1306–1315. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.09.019.
- Ganz ML, Smalarz AM, Krupski TL, et al. Economic costs of overactive bladder in the United States[J]. Urology, 2010, 75(3): 526–532. DOI: 10.1016/j.urology.2009.06.096.
- 陈炯, 黄璐, 古双喜. 米拉贝隆合成路线图解 [J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(5): 403–407. [Chen J, Huang L, Gu SX. Graphical synthetic route of Miraperon[J]. Chinese Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 31(5): 403–407.] DOI: 10.14142/j.cnki.cn21-1313/r.2021.05.011.
- FDA. Guidance for industry: extended release oral dosage forms development evaluation and application of in vitro in vivo correlations[S]. 1997.
- An JH, Lim C, Kiyonga AN, et al. Co-amorphous screening for the solubility enhancement of poorly water-soluble mirabegron and investigation of their intermolecular interactions and dissolution behaviors[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(3): 149. DOI: 10.3390/pharmaceutics10030149.
- 乔晓芳, 杨利娟, 杨艳丽, 等. LC-MS/MS 法测定 Beagle 犬血浆中米拉贝隆缓释片的药动学特性 [J]. 临床医学, 2016, 36(5): 104–107. [Qiao XF, Yang LJ, Yang YL, et al. Determination of pharmacokinetics of mirabegron sustained-release tablets in beagle dog plasma by LC-MS/MS[J]. Clinical Medicine, 2016, 36(5): 104–107.] DOI: CNKI:SUN:EBED.0.2016-05-059.
- Wagner JG. Application of the Loo-Riegelman absorption method[J]. J Pharmacokinet Biopharm, 1975, 3(1): 51–67. DOI: 10.1007/BF01066595.
- Eltink C, Lee J, Schaddelee M, et al. Single dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist for treatment of overactive bladder[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2012, 50(11): 838–850. DOI: 10.5414/CP201782.
- 梁胜群, 邹梅娟. 米拉贝隆缓释片自制制剂与参比制剂体外溶出一致性评价 [J]. 中国处方药, 2017, 15(8): 32–34. [Liang SQ, Zou MJ. Study on *in-vitro* release consistency between self-prepared mirabegron sustained-release tablets and the reference preparation[J]. Journal of China Prescription Drug, 2017, 15(8): 32–34.] DOI: 10.ssss/j.issn.1671-945X.2017.8.019.
- Zhang G, Sun M, Jiang S, et al. Investigating a modified apparatus to discriminate the dissolution capacity *in vitro* and establish an IVIVC of mycophenolate mofetil tablets in the Fed State[J]. J Pharm Sci, 2021, 110(3): 1240–1247. DOI: 10.1016/j.xphs.2020.10.028.
- Shen J, Choi S, Qu W, et al. *In vitro-in vivo* correlation of parenteral risperidone polymeric microspheres[J]. J Controlled Release, 2015, 218: 2–12. DOI: 10.1016/j.jconrel.2015.09.05.
- 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. [Zhao YQ, Liu WJ, Chen ZN. Advances in *in vitro* dissolution tests of oral solid preparations and their correlation *in vivo* and *in vitro*[J]. China Pharmacy, 2018, 29(12): 1718–1723.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.12.31.
- Humbert H, Cabiac M, Bosshardt H. *In vitro-in vivo* correlation of a modified-release oral form of ketotifen: in vitro dissolution rate specification[J]. J Pharm Sci, 1994, 83(2): 131–136. DOI: 10.1002/jps.2600830205.
- 倪冬胜. 米拉贝隆缓释片自研品与参比制剂体外释放一致性评价研究 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(6): 1058–1068. [Ni DS. Study on *in-vitro* release consistency between self-prepared mirabegron sustained-release tablets and the reference preparation[J]. Chinese Journal of

- Pharmaceutical Analysis, 2020, 40(6): 1058–1068.] DOI: 10.16155/j.0254–1793.2020.06.15.
- 16 EMA. Assessment report of mirabegron[EB/OL]. (2022–07–08) [2012–10–18]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop\\_initial/chmp\\_summary\\_positive\\_opinion\\_betmiga\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop_initial/chmp_summary_positive_opinion_betmiga_en.pdf).
- 17 Kambayashi A, Dressman JB. A novel *in vivo* predictive dissolution testing coupled with a modeling and simulation for hydrogel matrix monolithic extended release oral dosage forms[J]. Eur J Pharm Sci, 2019, 138: 105044. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.105044.
- 18 Wang L, Chen K, Wen H, et al. Design and evaluation of hydrophilic matrix system containing polyethylene oxides for the zero-order controlled delivery of water-insoluble drugs[J]. AAPS PharmSciTech, 2016, 18(1): 82–92. DOI: 10.1208/s12249–016–0498–y.

收稿日期: 2022年08月25日 修回日期: 2023年02月22日  
本文编辑: 周璐敏 杨燕