

头孢克肟颗粒溶出度测定方法建立和体外溶出曲线一致性评价

叶伟文^{1,2}, 高琳^{1,2}, 赖焯才^{1,2}, 胡海容^{1,2}

1. 广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂 (广州 510515)

2. 广东省化学药原料与制剂关键技术研究重点实验室 (广州 510515)

【摘要】目的 建立快速测定头孢克肟颗粒溶出度的 HPLC 法, 评价自研制剂和参比制剂的体外溶出曲线的相似性。**方法** 采用 HPLC 法, 色谱柱: Thermo Accucore C₁₈ 柱 (50 mm × 4.6 mm, 2.6 μm); 流动相: 0.8% 三氟乙酸水溶液 - 乙腈 (80:20); 流速: 1.2 mL · min⁻¹; 检测波长: 254 nm; 柱温: 45 °C; 进样量: 5 μL。分别测定头孢克肟颗粒自研制剂和参比制剂在 4 种溶出介质 (水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液和 pH 7.5 磷酸盐缓冲液) 中的溶出曲线。**结果** 方法学验证结果均符合检测要求。头孢克肟在 10.05~251.30 μg · mL⁻¹ 范围内线性关系良好, 在 4 种介质中的平均回收率分别为 99.3%, 99.1%, 100.2% 和 99.8%, RSD 分别为 0.79%, 0.74%, 0.48% 和 0.45% (n=9)。自研制剂和参比制剂在水和 pH 1.2 盐酸溶液中的溶出度相似因子分别为 57 和 55, 在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液和 pH 7.5 磷酸盐缓冲液中 15 min 的溶出度均大于 85%。**结论** 本方法快速、准确, 可用于头孢克肟颗粒溶出度的测定, 为头孢克肟颗粒的体外溶出曲线一致性评价提供参考。

【关键词】 头孢克肟颗粒; 高效液相色谱法; 溶出度; 体外溶出曲线

Establishment of a dissolution method for cefixime granules and consistency evaluation of dissolution curves *in vitro*

Wei-Wen YE^{1,2}, Lin GAO^{1,2}, Ye-Cai LAI^{1,2}, Hai-Rong HU^{1,2}

1. Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical Group Co.,Ltd., Baiyunshan Pharmaceutical General Factory, Guangzhou 510515, China

2. Key Laboratory of Key Technology Research on Chemical Raw Materials and Preparations of Guangdong Province, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Hai-Rong HU, Email: 100366@byszc.com

【Abstract】Objective To establish an HPLC method for the rapid determination of the dissolution of cefixime granules, and to evaluate the similarity of the *in vitro* dissolution curves of the self-developed preparation and the reference listed drug. **Methods** The HPLC method was used, the chromatographic column was Thermo Accucore C₁₈ (50 mm × 4.6 mm, 2.6 μm) column, the mobile phase was 0.8% trifluoroacetic acid aqueous solution and acetonitrile (80:20), the flow rate was 1.2 mL · min⁻¹, the detection wavelength was 254 nm, the

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202309010

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2020A1515111195); 广东省科技计划项目 (2017B020234005)

通信作者: 胡海容, 硕士, 高级工程师, Email: 100366@byszc.com

column temperature was 45°C, and the injection volume was 5 μL . The dissolution curves of cefixime granules from the self-developed preparation and the reference listed drug in four dissolution media (water, pH 1.2 hydrochloric acid solution, pH 6.8 phosphate buffer and pH 7.5 phosphate buffer) were determined. **Results** The methodological results were consistent with the detection requirements. Cefixime revealed a good linear relationship within the range of 10.05-251.30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, and the mean recoveries in the four dissolution media were 99.3%, 99.1%, 100.2% and 99.8% with *RSDs* of 0.79%, 0.74%, 0.48% and 0.45% ($n=9$), respectively. The similarity factors of the self-developed preparation and the reference listed drug in water and pH 1.2 hydrochloric acid solution were 57 and 55, respectively, and the dissolution in pH 6.8 phosphate buffer and pH 7.5 phosphate buffer at 15 min were both greater than 85%. **Conclusion** The method is rapid and accurate, and can be used for the determination of dissolution of cefixime granules to provide a reference for consistency evaluation of *in vitro* dissolution curves of cefixime granules.

【Keywords】 Cefixime granules; HPLC; Dissolution; *In vitro* dissolution curves

头孢克肟为日本藤泽制药株式会社研发的原研品种, 为全球首个口服第三代头孢菌素, 临床上广泛用于治疗敏感菌所致的呼吸系统、尿道、胆道等感染, 剂型包括颗粒剂、胶囊剂、片剂^[1-2]。头孢克肟属于生物药剂学药物分布分类系统的 4 类药物(低溶解性、低渗透性)^[3]。对于口服固体制剂, 药物起效需要经过崩解、溶出和吸收的过程, 通过研究药物体外溶出曲线, 可了解制剂的关键溶出属性, 一方面可以提高临床生物等效的成功率, 另一方面可以为药物上市后变更处方工艺的质量评估提供依据。

2016 年 2 月 6 日, 国务院明确指出, 凡是未按照与原研药品质量和疗效一致原则获批上市的仿制药, 均需开展一致性评价^[4], 其中对多个介质的溶出曲线研究是一致性评价的关键评价指标之一。随着一致性评价工作的开展, 溶出曲线的测定任务较以往相比增加了数百倍甚至上千倍。中国药典 2020 年版二部^[5] 收录了头孢克肟系列制剂的溶出度测定方法, 均为紫外-可见分光光度法, 需要对溶出液进行稀释操作, 且准确度和专属性较差。日本橙皮书^[6] 收录了头孢克肟颗粒多个溶出介质的溶出曲线测定方法, 采用常规液相色谱柱, 单个样品检测耗时 15~20 min, 检测效率较低。近年来, 随着新型核壳型色谱填料的发现^[7-8], 多个色谱柱品牌厂家已陆续推出新型核壳型色谱柱产品, 该类型色谱柱使用核壳型填料, 具有低背压、高柱效、兼容 HPLC 与 UPLC 平台等特点, 与普通微粒多孔硅胶色谱柱相比,

核壳型填料通过熔融核技术将多孔硅胶壳熔融到实心硅胶颗粒表面, 减小液体流经时的扩散路径, 在同样的流速下能获得比普通型色谱柱更好的分离度, 亦可承受高流速带来的压力, 缩短分析时间、提高检测效率, 是近年来色谱柱的发展潮流。目前核壳型色谱柱主要应用于食品、中药等复杂多组分的分析研究^[9-15]。本试验采用核壳型色谱柱, 建立了 HPLC 法快速测定头孢克肟颗粒溶出度的分析方法, 并比较自研制剂和参比制剂在多个介质中的溶出行为, 为头孢克肟颗粒的一致性评价研究提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Thermo UltiMate 3000 型 HPLC 仪, 配备 DAD 检测器、四元泵、自动进样器、柱温箱(美国 Thermo 公司); CPA225D 电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司); FAVD-25 智能真空脱气仪(上海富科思分析仪器有限公司); FADT-1202RC 自动溶出仪(上海富科思分析仪器有限公司); SHZ-B 水浴恒温振荡器(广州科晓科学仪器有限公司)。

1.2 试剂

头孢克肟细粒(参比制剂, 长生堂制药株式会社, 规格: 50 mg, 批号: BL151); 头孢克肟颗粒(自研制剂, 规格: 50 mg, 批号: G1802001); 头孢克肟颗粒空白辅料(自制, 广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总

厂,批号:F171022); 头孢克肟(原料药,浙江普洛得邦制药有限公司,批号:AP004-1903-2074); 头孢克肟对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130503-201706,含量89.2%); 磷酸二氢钾、无水磷酸氢二钠、氢氧化钠、枸橼酸、氯化钠、盐酸为分析纯; 三氟乙酸、乙腈、甲醇为色谱纯; 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 溶出方法的选择

参考中国药典2020年版二部^[5]和日本橙皮书^[6]记载的头孢克肟颗粒溶出度试验方法,采用桨法、50 r·min⁻¹、介质900 mL的条件进行溶出试验,并采用水、pH 1.2盐酸溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲液和pH 7.5磷酸盐缓冲液为溶出介质。

2.2 平衡溶解度的测定

测定头孢克肟在水、pH 1.2盐酸溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲液和pH 7.5磷酸盐缓冲液介质中的平衡溶解度。精密称取1 g头孢克肟原料,置于具塞锥形瓶中,分别加入上述介质25 mL,将锥形瓶置于37℃恒温水浴振荡器中振荡24 h后取样,过滤,取续滤液稀释,采用HPLC法进行测定,计算得头孢克肟在各溶出介质中的平衡溶解度分别为0.623 0, 1.283 0, 7.457 0, 11.623 0 mg·mL⁻¹ (n=3)。

2.3 分析方法的建立

2.3.1 色谱条件

色谱柱: Thermo Accucore C₁₈ (50 mm × 4.6 mm, 2.6 μm); 流动相: 0.8%三氟乙酸水溶液-乙腈(80:20); 流速: 1.2 mL·min⁻¹; 检测波长: 254 nm; 柱温: 45℃; 进样量: 5 μL。

2.3.2 系统适用性试验

空白辅料溶液的配制: 取头孢克肟颗粒空白辅料适量,置100 mL量瓶中,分别加入不同溶出介质溶解并稀释定容,即得。

对照品溶液的配制: 精密称取头孢克肟对照品适量(以C₁₆H₁₅N₅O₇S₂计约100 mg),置100 mL量瓶中,加适量甲醇溶解,加水稀释定容,摇匀,作为头孢克肟对照品贮备液。取贮备液适量,分别加入相应溶出介质稀释制成每1 mL中约含有头孢克肟(以C₁₆H₁₅N₅O₇S₂计)56 μg的对照品溶液。

供试品溶液的配制: 取头孢克肟颗粒50 mg,

按“2.1”项下溶出条件进行溶出试验,于不同时间点取溶出液适量。

分别取空白溶出介质、空白辅料溶液、对照品溶液和供试品溶液,过0.45 μm滤膜后取续滤液,按“2.3.1”项下色谱条件进行测定,色谱图见图1。结果表明,4种溶出介质及空白辅料均无相关色谱峰,对照品溶液中主峰与供试品中主峰一致,该法专属性良好,符合系统适用性要求。

采用日本橙皮书^[6]记载的头孢克肟颗粒溶出度试验方法和本文方法的典型色谱图见图2。

2.3.3 线性关系考察

取“2.3.2”项下贮备液适量,用4种溶出介质分别稀释成10.05, 50.26, 100.52, 150.78, 201.04, 251.30 μg·mL⁻¹浓度的线性溶液。按“2.3.1”项下色谱条件测定。以峰面积(A)对头孢克肟的浓度(C, μg·mL⁻¹)进行回归计算,计算得线性回归方程见表1。结果显示,头孢克肟在10.05~251.30 μg·mL⁻¹浓度范围内,与峰面积呈良好线性关系。

2.3.4 精密度试验

取“2.3.3”项下4种介质的对照品溶液(50.26 μg·mL⁻¹)连续进样测定6次,得到主峰峰面积的RSD分别为0.30%, 0.11%, 0.08%和0.21% (n=6),结果表明仪器精密度良好。

2.3.5 滤膜吸附试验

取“2.3.2”项下4种介质于30 min取样的供试品溶液两份,一份离心(2 639 × g) 10 min后取上清液,另一份经0.45 μm聚醚砜滤膜过滤,弃去约0.5 mL滤液,取续滤液,分别进样测定,计算得头孢克肟的回收率(%, 滤液峰面积/离心液峰面积 × 100%)分别为99.7%, 99.7%, 99.8%和99.6% (n=3)。结果表明0.45 μm聚醚砜滤膜对头孢克肟无明显吸附作用。

2.3.6 重复性试验

取样品,按“2.3.2”项下制备4种介质的供试品,水和pH 1.2介质于120 min取样,pH 6.8介质和pH 7.5介质于30 min取样,每个介质平行取样6份,过0.45 μm滤膜后进样测定,计算得4个介质的平均溶出度分别为100.8%, 99.1%, 101.2%和101.8%, RSD分别为0.28%, 0.33%, 0.51%和0.39% (n=6),结果表明该方法重复性良好。

2.3.7 回收率试验

取空白辅料适量,加入“2.3.2”项下头孢

克肟对照品贮备液，并用相应的介质稀释制备成相当于标示量溶液的 50%，75% 和 100% 的梯度溶液，每个浓度平行制备 3 份，进样测定。计算得头孢克肟在水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 6.8

磷酸盐缓冲液和 pH 7.5 磷酸盐缓冲液介质中的平均回收率分别为 99.3%，99.1%，100.2% 和 99.8%，RSD 分别为 0.79%，0.74%，0.48% 和 0.45% ($n=9$)。

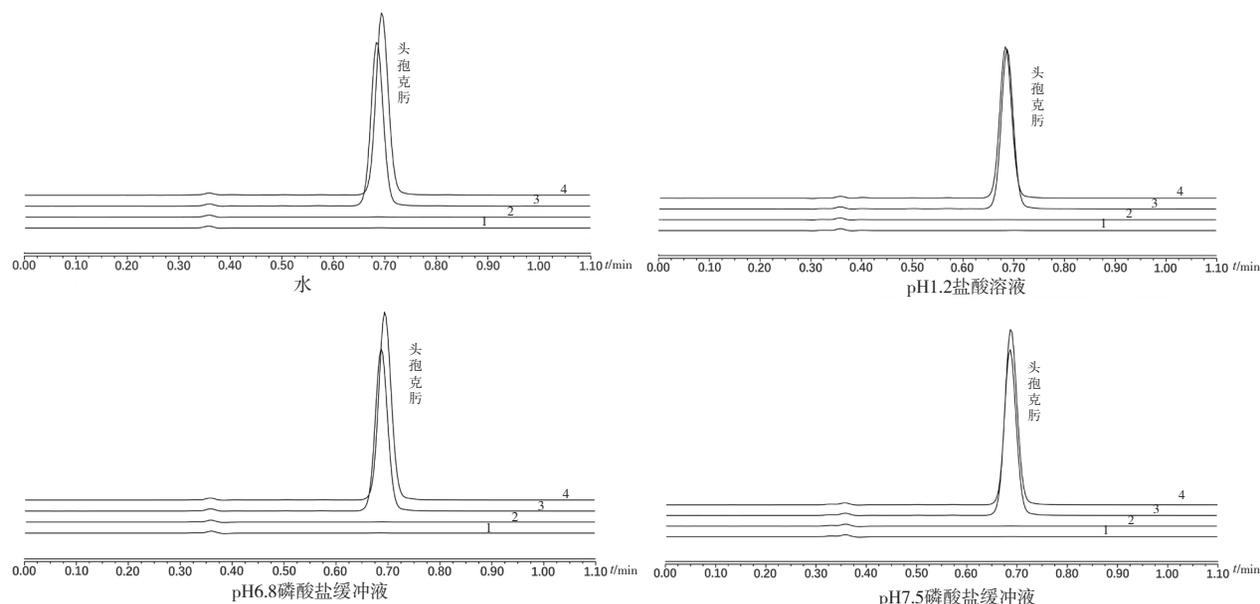


图1 系统适用性试验HPLC色谱图

Figure 1. HPLC chromatograms of the system suitability test

注：1为空白介质；2为空白辅料；3为对照品；4为供试品

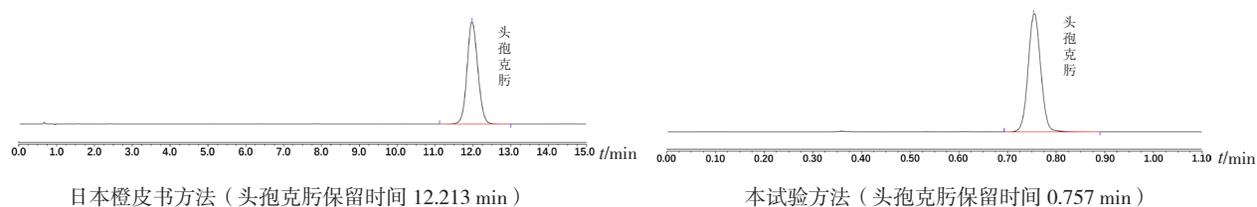


图2 供试品溶液采用不同分析方法的HPLC色谱图

Figure 2. HPLC chromatograms of test solution detected by different analytical methods

表1 头孢克肟在4种介质的线性回归结果

Table 1. Linear regression results of cefixime in four different dissolution media

溶出介质	线性方程	r
水	$A=0.0988C+0.0458$	1.0000
pH1.2盐酸溶液	$A=0.0978C+0.0642$	0.9999
pH6.8磷酸盐缓冲液	$A=0.0995C+0.0678$	0.9999
pH7.5磷酸盐缓冲液	$A=0.0993C+0.0097$	0.9998

2.3.8 溶液稳定性试验

取样品，按“2.3.2”项下制备 4 种介质的供试品，水和 pH 1.2 介质于 120 min 取样，pH 6.8 介质和 pH 7.5 介质于 30 min 取样，过滤后于

25℃ 条件下避光放置，于 0，2，4，6，8 h 进样测定，计算各时间点峰面积与 0 时峰面积的比值，结果见表 2。结果表明各介质供试品溶液在 25℃ 避光条件下 8 h 内稳定。

2.4 自研制剂和参比制剂的溶出曲线测定与评价

取头孢克肟颗粒自研制剂和参比制剂各12袋,参照中国药典2020版四部通则0931第二法^[16],分别以水、pH 1.2盐酸溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲液和pH 7.5磷酸盐缓冲液900 mL为溶出介质,在转速 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、温度 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 条件下试验。于不同时间点分别取样1.5 mL,经 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜过滤,取续滤液测定,按外标法计算头孢克肟颗粒的累积溶出度,溶出曲线见图3。根据溶出结果对自研制剂和

参比制剂的溶出曲线进行相似性评价^[17],结果显示,在pH 6.8磷酸盐缓冲液和pH 7.5磷酸盐缓冲液中,自研制剂和参比制剂在15 min溶出度均大于85%,可判断两制剂的溶出行为相似;在水和pH 1.2盐酸溶液中,自研制剂和参比制剂的溶出度相似因子(f_2)分别为57和55,也表明两制剂的溶出行为相似。 f_2 计算公式如下:

$$f_2 = 50 \times \lg\{[1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \times 100\}$$

式中 R_t 为 t 时间参比制剂平均溶出量, T_t 为 t 时间受试制剂平均溶出量, n 为取样点个数。

表2 4种介质头孢克肟供试品溶液稳定性结果 ($n=5$, %)

Table 2. Stability results of cefixime test solutions in four media ($n=5$, %)

时间(h)	水	pH 1.2盐酸溶液	pH 6.8磷酸盐缓冲液	pH 7.5磷酸盐缓冲液
0	100.0	100.0	100.0	100.0
2	99.3	99.7	100.2	100.4
4	100.5	99.1	99.6	100.1
6	100.2	99.3	100.0	100.3
8	99.7	99.0	99.7	99.9
平均值	99.9	99.4	99.9	100.2
RSD	0.46	0.41	0.25	0.21

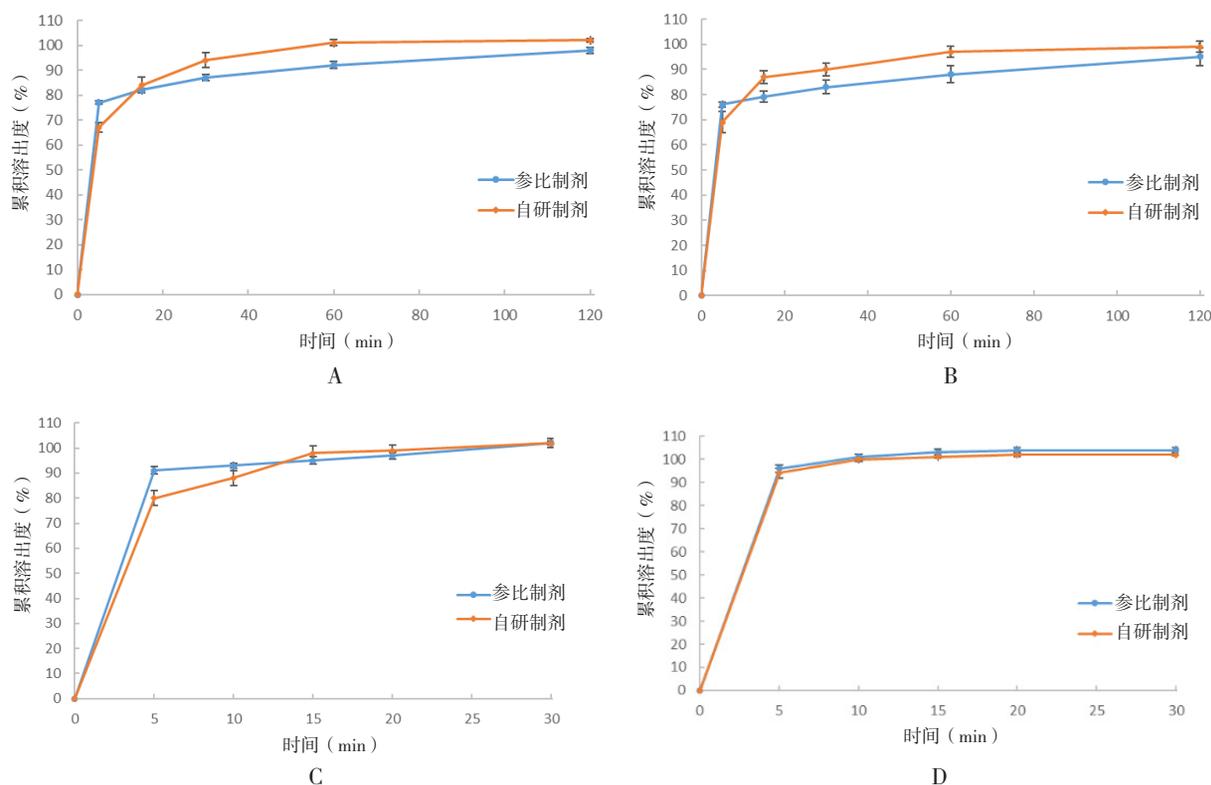


图3 头孢克肟颗粒自研制剂和参比制剂在4种介质中的溶出曲线 ($n=12$)

Figure 3. Dissolution curves of cefixime granules from self-developed and RLD in four media ($n=12$)

注: A为水; B为pH 1.2盐酸溶液; C为pH 6.8磷酸盐缓冲液; D为pH 7.5磷酸盐缓冲液

3 讨论

核壳型色谱填料是将多孔硅胶壳熔融到实心硅胶颗粒的材料, 粒径分布极窄, 具有轴向和纵向扩散小的优点, 该类型色谱柱反压低, 在常规 HPLC 仪即可实现 UPLC 仪的分离效果。日本橙皮书中收录的头孢克肟颗粒溶出度检测方法以 1.92% 四丁基氢氧化铵溶液 (用 10% 磷酸调 pH 至 6.5) - 乙腈 (3:1) 为流动相, 采用常规 C₁₈ 色谱柱的检测时间较长, 本试验尝试在该色谱条件下改用核壳柱进行试验, 头孢克肟的出峰时间约 1.9 min, 但经过几个批次样品检测后, 峰形出现前倾, 柱效显著降低, 提示该流动相体系对该类型色谱柱损耗较大, 不适合高通量样品的检测。本研究采用核壳型色谱柱, 对色谱条件进行了开发和优化, 实现了目标检测化合物可在 1 min 内完成出峰, 大幅度地缩短了样品的检测时间, 有效提高了检测效率, 且色谱柱损耗低, 溶剂耗费较少, 较好地解决了一致性评价过程中高通量样品的检测问题。

头孢克肟为难溶性药物, 体外的溶出行为差异在一定程度上反映了产品的内在质量, 通过比较产品在多个介质的溶出曲线, 可提高生物等效性试验的成功率, 本试验结果表明, 自研制剂和参比制剂在多个介质的体外溶出行为一致。通过生物等效性研究^[18], 受试者在空腹和餐后状态下分别服用头孢克肟颗粒自研制剂和参比制剂, 其关键药动学参数 [药物峰浓度 (C_{max})、药物浓度-时间曲线下面积 (AUC_{0-1} 和 $AUC_{0-\infty}$)] 的几何均值比的 90% 置信区间均落在了生物等效的判断标准范围 (80%~125%) 内, 表明自研制剂和参比制剂具有生物等效性。结合头孢克肟颗粒的体外和体内研究结果, 表明本研究的溶出条件下的溶出曲线与体内吸收具有一定相关性, 可为头孢克肟产品的研发、生产和上市后变更提供参考。

参考文献

- 1 张明发, 季珉. 国内对头孢克肟的临床研究与评价 [J]. 抗感染药学, 2010, 7(1): 1-9. [Zhang MF, Ji M. Evaluation and clinical application of cefixime in china[J]. Anti-Infection Pharmacy, 2010, 7(1): 1-9.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-7878.2010.01.001.
- 2 陈新谦, 金有豫, 汤光, 主编. 新编药理学, 第 18 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 60-61.
- 3 Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. BDDCS applied to over 900 drugs[J]. AAPS J, 2011, 13(4): 519-547. DOI: 10.1208/s12248-011-9290-9.
- 4 国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见 [J]. 中国药物评价, 2016, 33(2): 68-69.
- 5 中国药典 2020 年版. 二部 [S]. 2020: 311-313.
- 6 日本厚生省医药安全局. 医疗用医药品品质情报集 2010 年版 [S]. 2010: 121-122.
- 7 Kirkland JJ, Truszkowski FA, Ricker RD. Atypical silica-based column packings for high-performance liquid chromatography[J]. J Chromatogr A, 2002, 965(1-2): 25-34. DOI: 10.1016/S0021-9673(01)01339-5.
- 8 Gritti F, Guiochon G. Unusual behavior of the height equivalent to a theoretical plate of a new poroshell stationary phase at high temperatures[J]. J Chromatogr A, 2007, 1169(1): 125-138. DOI: 10.1016/j.chroma.2007.08.078.
- 9 刘敏敏, 胡碧波, 陈俏, 等. 亚 3 μm 填料核壳技术结合 UPLC 法快速测定降血脂类中成药及保健食品中 12 种非法添加物 [J]. 中国药师, 2021, 24(2): 379-383. [Liu MM, Hu BB, Chen Q, et al. Rapid determination of twelve lipid-lowering illegal additives in traditional chinese medicine and health food by UPLC coupled with sub-3 μm particle fused-core column[J]. China Pharmacist, 2021, 24(2): 379-383.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2021.02.038.
- 10 王向锋, 黄小为, 田朋鑫. 高效液相色谱法测定阿昔莫司中 3 种有关物质的含量 [J]. 中南药学, 2021, 19(5): 970-973. [Wang XF, Huang XW, Tian PX. Determination of 3 related substances in acipimox by HPLC[J]. Central South Pharmacy, 2021, 19(5): 970-973.] DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2021.05.033.
- 11 许霞, 李婷, 贾金茹, 等. 非手性-手性色谱-预测多反应监测法分析中药毛前胡的化学成分 [J]. 色谱, 2021, 39(6): 642-651. [Xu X, Li T, Jia JR, et al. Analysis of chemical components of Chinese medicine Ligustici Radix by achiral-chiral liquid chromatography-predictive multiple reaction monitoring[J]. Chinese Journal of Chromatography, 2021, 39(6): 642-651.] DOI: 10.3724/SP.J.1123.2020.08024.

- 12 钱正明,周妙霞,方琼迷,等.基于核壳型亲水作用色谱技术同时测定冬虫夏草中核苷和糖醇类成分的含量[J].环境昆虫学报,2022,44(2):491-498.[Qian ZM, Zhou MX, Fang QM, et al. Simultaneous determination of nucleosides and sugar alcohols in *Ophiocordyceps sinensis* by core-shell hydrophilic interaction liquid chromatography[J]. Journal of Environmental Entomology, 2022, 44(2): 491-498.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-0858.2022.02.28.
- 13 李振华,金李玲,李皓翔,等.基于核壳色谱技术快速测定厚朴药典指标成分和厚朴酚及厚朴酮的含量[J].今日药学,2022,32(6):418-422.[Li ZH, Jin LL, Li HX, et al. Rapid determination of the contents of honokiol and magnolol in *magnolia officinalis* based on core-shell chromatography[J]. Pharmacy Today, 2022, 32(6): 418-422.] DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.06.004.
- 14 林灵超,黄燕.高效液相色谱法快速测定参芪降糖胶囊中人参皂苷的含量[J].分析测试技术与仪器,2022,28(1):45-50.[Lin LC, Huang Y. Fast determination of ginsenosides in shengqi jiangtang capsule by high performance liquid chromatography[J]. Analysis and Testing Technology and Instruments, 2022, 28(1): 45-50.] DOI: 10.16495/j.1006-3757.2022.01.007.
- 15 林可盛,胡星园,杨学慧,等.基于核壳色谱技术的葛根快速液相分析[J].今日药学,2022,32(6):412-417.[Lin KS, Hu XY, Yang XH, et al. Rapid analysis of *puerariae lobatae radix* by core-shell column HPLC[J]. Pharmacy Today, 2022, 32(6): 412-417.] DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2022.06.003.
- 16 中国药典2020年版.四部[S].2020:132-137.
- 17 谢沐风.溶出曲线相似性的评价方法[J].中国医药工业杂志,2009,40(4):308-311.[Xie MF. Evaluation methods of comparability of dissolution curve[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2009, 40(4): 308-311.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-8255.2009.04.024.
- 18 王干迷,王健松,赵桂荣,等.头孢克肟颗粒在中国健康人体内的生物等效性研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(21):2941-2945.[Wang GM, Wang JS, Zhao GR, et al. Bioequivalence study of cefixime granules in chinese healthy volunteers[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(21): 2941-2945.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.21.019.

收稿日期:2022年08月05日 修回日期:2023年04月25日
本文编辑:钟巧妮 周璐敏