

10 厂家替米沙坦片的体外溶出度考察

朱宏明^{1*}, 李继彬², 邢正英², 李 晗², 房志仲^{2#} (1. 天津医科大学第二医院药剂科, 天津 300211; 2. 天津医科大学药学院药剂学教研室, 天津市临床药物关键技术重点实验室, 天津 300070)

中图分类号 R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0541-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.35

摘要 目的: 考察国产替米沙坦片与原研样品在 2 种溶出介质中的体外溶出度, 为全面评价药品质量提供依据。方法: 分别以 0.1 mol/L 盐酸和磷酸盐缓冲溶液 (PBS, pH 7.5) 为溶出介质, 用紫外分光光度法测定药物含量, 桨法对 10 个厂家替米沙坦片进行体外溶出度试验, 并与原研样品比较溶出度参数和相似因子 (f_2) 值。结果: 各样品含量均在 90%~110%; 在 2 种溶出介质中, 国内产品溶出参数与原研样品比较均存在差异 ($P < 0.05$), 与原研样品比较溶出曲线的 f_2 值均小于 50。结论: 虽然国内各厂家产品含量均合格, 但与原研样品比较, 溶出行为不相似且不稳定。建议国内厂家应不断优化处方与工艺, 并严格控制原辅料质量。

关键词 替米沙坦片; 国产样品; 原研样品; 体外溶出度; 含量测定; f_2 值

Study on the *in vitro* Dissolution Rate of Telmisartan Tablets From Ten Manufacturers

ZHU Hong-ming¹, LI Ji-bin², XING Zheng-ying², LI Han², FANG Zhi-zhong² (1. Dept. of Pharmacy, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; 2. Dept. of Pharmacy, College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics, Tianjin 300070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the *in vitro* dissolution of domestic Telmisartan tablets and original sample in two dissolution mediums, and provide the basis for a comprehensive evaluation of the quality of Telmisartan tablets. METHODS: The drug content was tested by ultraviolet (UV) spectrophotometric method and the *in vitro* dissolution rates of Telmisartan tablets from ten manufacturers was tested by paddle dissolving method, with the dissolution medium of hydrochloric acid 0.1 mol/L and PBS (pH 7.5). Dissolution parameters and similarity factor f_2 were compared with that of original sample. RESULTS: Contents of all samples were 90% to 110%. Domestic dissolution parameters of the sample and the original products were different ($P < 0.05$), and dissolution curve f_2 values were less than 50 when compared with original sample. CONCLUSIONS: The dissolution behavior of domestic sample is not similar and unstable when it compared with original sample, though the content is qualified in domestic manufacturers. The domestic manufacturers should constantly optimize the formulation and technology and control materials' quality strictly.

KEYWORDS Telmisartan tablets; Domestic sample; Original sample; *in vitro* dissolution rate; Content determination; f_2 value

替米沙坦可高效、特异地阻滞血管紧张素 II 1 型受体 (AT_1), 同时却不影响肾素-血管紧张素-醛固酮 (RAA) 系统的其他作用^[1], 是一种新型的 AT_1 受体拮抗药。其抗高血压作用显著, 具有良好的利尿作用, 可以改善心肌狭窄障碍, 且副作用少、依从性好、临床应用价值高, 近年来已成为心血管领域研究的热点, 备受临床关注。替米沙坦片于 2002 年 9 月进入中国市场, 目前国内有多家药厂对该药进行了仿制^[2]。

由于替米沙坦在水中溶解度很小, 故其制剂处方与工艺将会影响其体外溶出度和生物利用度^[3], 而溶出曲线可以直观反映体外释放的速度与程度。因此, 笔者搜集到国内 9 个厂家生产的替米沙坦片, 通过测定其溶出度考察各厂家产品溶出曲线的相似性, 并与国外原研样品比较体外溶出行为上的异同, 以为临床合理选用药品提供试验依据。

1 材料

1.1 仪器

U3310 紫外-可见分光光度计 (日本 Hitachi 公司); T6 紫

* 主管药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。E-mail: hqc@163.cn

通信作者: 教授。研究方向: 药物制剂。E-mail: fangzhizhong@tjmu.edu.cn

外-可见分光光度计 (北京普析通用仪器有限公司); RCZ-8A 智能药物溶出仪 (天津海益达科技有限公司); pHs-25 (数显) pH 计 (上海精密科学仪器有限公司); KQ-200B 型高功率数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); ALC-210.4 型电子分析天平 (北京赛利多斯系统仪器有限公司); 80-2B 台式离心机 (上海安亭科学仪器厂)。

1.2 药品与试剂

替米沙坦对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 100629-200401, 供含量测定用); 替米沙坦片 (A 厂, 原研厂, 批号: 101924、302225、302690; B 厂, 批号: 130605、120705、130901; C 厂, 批号: 131012、130706、121158; D 厂, 批号: 130101、130102、130901; E 厂, 批号: 131102、130601、121201; F 厂, 批号: 52113001、52113009、52113017; G 厂, 批号: 3L6781T、2M6747T、2G6787T; H 厂, 批号: 131212010、131112009、140112002; I 厂, 批号: 130702、131101、131103; J 厂, 批号: 130801、130904、120803), 上述各厂产品规格 A 厂为每片 80 mg、B~H 厂为每片 40 mg、I、J 厂为每片 20 mg; 其他试剂均为市售分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 替米沙坦的盐酸对照品溶液 精密称取替米沙坦对照品0.010 1 g,用0.1 mol/L盐酸溶解并定容至100 ml,即得盐酸为溶出介质的对照品溶液(101 μg/ml),备用。

2.1.2 替米沙坦的磷酸盐缓冲溶液(PBS)对照品溶液 精密称取替米沙坦对照品0.009 6 g,用甲醇溶解并定容至50 ml,即得PBS为溶出介质(pH 7.5)的对照品溶液(192 μg/ml),备用。

2.1.3 供试品溶液 取替米沙坦4片,研磨后,精密称取细粉(含主药约10 mg),置于100 ml量瓶中,加0.1 mol/L盐酸溶液适量超声溶解10 min,用盐酸溶液稀释定容至刻度;倒出部分溶液,离心(2 000 r/min,离心半径12 cm)10 min;移取上清液1 ml,置于10 ml量瓶中,用0.1 mol/L盐酸稀释定容至刻度,摇匀,即得。

2.2 溶出度测定条件

本试验选择0.1 mol/L盐酸和PBS(pH 7.5)作为溶出介质,转速为75 r/min,温度为(37 ± 0.3) °C。

在200~400 nm波长范围内对替米沙坦的盐酸对照品溶液进行紫外扫描,发现其在228和291 nm波长处均有最大紫外吸收;在对替米沙坦的PBS对照品溶液进行扫描时,发现其在296 nm波长处有最大吸收。因此,确定替米沙坦在盐酸和PBS中的测定波长分别为291、296 nm。

2.3 标准曲线的制备

2.3.1 盐酸介质标准曲线的制备 精密量取“2.1.1”项下溶液0.2、0.8、1.2、1.6、2.4、3.2、5.0 ml,分别置于10 ml的量瓶中,加0.1 mol/L盐酸溶液稀释定容至刻度,摇匀,在291 nm波长处分别测定上述各稀释液的吸光度。以吸光度(A)对质量浓度(c)进行线性回归,得到回归方程为 $A=0.053 4c+0.035 3$ ($r=0.999 9, n=7$)。结果表明,盐酸介质中替米沙坦检测质量浓度线性范围为2.02~50.5 μg/ml。

2.3.2 PBS介质标准曲线的制备 分别精密量取“2.1.2”项下溶液0.05、0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 ml,置于10 ml量瓶中,加PBS稀释至刻度,摇匀,在296 nm波长处分别测定上述各稀释液的吸光度。同“2.3.1”项进行线性回归,得到回归方程为 $A=0.051 5c+0.015 2$ ($r=0.999 8, n=7$)。结果表明,PBS介质中替米沙坦检测质量浓度线性范围为0.96~48 μg/ml。

2.4 精密度试验

2.4.1 日内精密度 精密量取“2.1.1”及“2.1.2”项下溶液各1 ml至10 ml量瓶中,分别用0.1 mol/L盐酸和PBS稀释定容至刻度,在24 h内连续6次测定吸光度。结果,RSD分别为0.77%、0.27%($n=6$),表明该方法日内精密度良好。

2.4.2 日间精密度 取“2.4.1”项下2种稀释溶液连续测定6 d,结果RSD分别为1.42%、1.14%($n=6$),表明该方法日间精密度良好。

2.5 稳定性试验

分别精密量取“2.4.1”项下2种稀释溶液,分别于第0、3、6、9、12、24 h测定吸光度。结果,2种溶液吸光度的RSD分别为0.75%、0.99%($n=6$),表明溶液在24 h内稳定性良好。

2.6 重复性试验

取E厂产品(批号为131102)配制成供试品溶液6份,依法测定6次。结果含量的RSD为1.13%($n=6$),符合要求。

2.7 回收率试验

随机抽取B厂已知含量的产品(批号为130901)10片,研细,称取适量(约含主药10 mg)置于100 ml量瓶中,共9份。分别精密量取“2.1.1”项下溶液0.8、1.0和1.2 ml加至量瓶中配制成供试品溶液,分别测定吸光度,计算回收率。结果,低、

中、高质量浓度平均回收率分别为101.20%(RSD=0.52%, $n=3$)、99.78%(RSD=0.30%, $n=3$)、98.92%(RSD=0.53%, $n=3$),RSD均小于2%,符合要求。

2.8 样品含量测定^[4]

取各厂家样品制备成供试品溶液,在291 nm波长处测定吸光度。结果表明各厂家产品含量均合格(90%~110%),详见表1。

表1 10厂家替米沙坦片含量测定结果($n=3$)

Tab 1 Results of Telmisartan tablets content from 10 manufacturers($n=3$)

厂家	批号	平均含量,%	RSD,%	厂家	批号	平均含量,%	RSD,%
A	101924	96.07	1.50	F	52113001	91.38	0.94
	302225	94.21	0.73		52113009	104.29	1.21
	302690	96.17	0.79		52113017	94.25	1.36
B	130605	96.08	0.90	G	2G6787T	100.41	0.60
	120705	99.68	0.68		2M6747T	96.61	1.04
	130901	94.93	0.99		3L6781T	94.13	1.56
C	131012	100.23	1.13	H	131212010	94.72	0.25
	130706	97.63	1.43		131112009	91.63	0.08
	121158	95.33	1.79		140112002	91.51	0.91
D	130101	92.71	1.29	I	130702	95.98	0.37
	130102	93.93	0.13		131101	98.47	0.90
	130901	99.06	0.53		131103	93.62	0.86
E	131102	93.77	1.85	J	130801	92.86	0.38
	130601	98.12	1.09		130904	95.98	1.41
	121201	92.48	0.98		120803	99.79	0.67

2.9 替米沙坦的溶出度试验^[5-6]

取样品6片,以脱气0.1 mol/L盐酸溶液(或PBS)为介质,体积为900 ml,转速为75 r/min,按2010年版《中国药典》(二部)附录XC溶出度测定方法,采用浆法^[7]进行操作。分别于5、10、15、20、30、45、60 min取样10 ml,即刻补充同温度0.1 mol/L盐酸溶液(或PBS)10 ml,用0.45 μm微孔滤膜滤过,弃去初滤液,续取滤液进行测定。

对10个厂家的产品(国内各厂家产品均每批取样3份,然后以均值计算)按上述方法进行溶出度试验,根据公式计算平均累积溶出度。按威布尔分布处理,计算溶出度参数 m 、 T_{50} 、 T_0 。各厂家产品在2种介质中的溶出度参数结果见表2(表中“0”表示因数过小、没有计算意义的数据)、表3(“-”表明该产品的溶出数据不满足威布尔分布),溶出曲线见图1、图2。

表2 10厂家产品在盐酸中的溶出度参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 Dissolution parameters of samples in hydrochloric acid from 10 manufacturers($\bar{x} \pm s, n=6$)

厂家	m	T_{50}, min	T_0, min
A厂	0.67 ± 0.035	30.81 ± 0.15	54.45 ± 0.98
B厂	1.18 ± 0.000 5	32.91 ± 0.39	44.89 ± 0.54
C厂	0.088 ± 0.013	0	0.001 8 ± 0.000 41
D厂	0.12 ± 0.008 8	0	0.017 ± 0.005 5
E厂	0.88 ± 0.071	7.79 ± 0.62	11.81 ± 0.54
F厂	1.27 ± 0.088	15.79 ± 0.125	21.10 ± 0.60
G厂	0.065 ± 0.001 1	0	0
H厂	1.21 ± 0.009 5	26.77 ± 0.74	36.24 ± 1.08
I厂	1.35 ± 0.27	5.76 ± 0.29	7.66 ± 0.052
J厂	1.41 ± 0.43	5.01 ± 1.13	6.59 ± 1.32
P	<0.05	<0.05	<0.05

由表2、表3可见,国内各厂家产品在2种介质中的各溶出度参数与原研产品比较均差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 10厂家产品在PBS中的溶出度参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 3 Dissolution parameters of samples in PBS from 10 manufacturers ($\bar{x} \pm s, n=6$)

厂家	m	T_{50}, min	T_d, min
A厂	0.47±0.0017	26.72±0.85	58.34±0.98
B厂	0.86±0.05	15.92±1.32	24.35±1.38
C厂	0.26±0.0073	11 328±418.87	45 471±152.50
D厂	0.46±0.0026	10 054.71±332.32	22 483.02±844.29
E厂	-	-	-
F厂	0.78±0.045	7.53±0.27	11.99±0.72
G厂	0.20±0.00060	79 439.62±4 798.26	518 213.6±34 281.60
H厂	0.77±0.031	5.66±0.66	12.60±0.52
I厂	0.67±0.021	4.52±0.41	7.58±0.92
J厂	0.53±0.031	193.19±19.02	387.72±53.92
P	<0.05	<0.05	<0.05

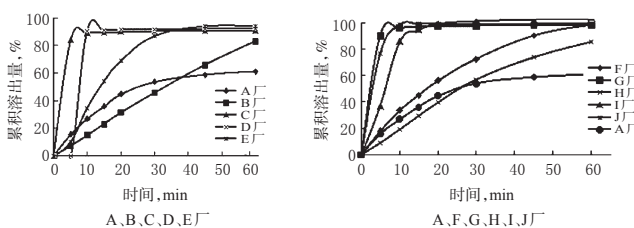


图1 各样品在盐酸中的溶出曲线

Fig 1 Cumulative dissolution curve of samples in hydrochloric acid

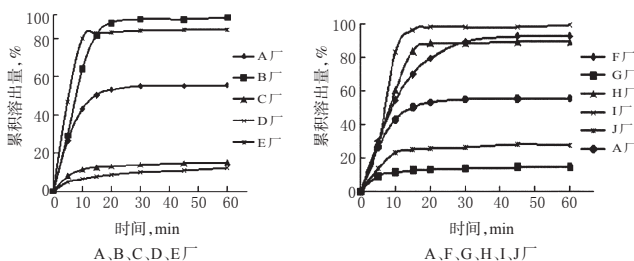


图2 各样品在PBS中的溶出曲线

Fig 2 Cumulative dissolution curve of samples in PBS

由图1可见,国内各厂家的样品在盐酸介质中60 min内的累积溶出量均高于原研产品,其中C、D、G、F、I、J厂均较A厂溶出快。由图2可见,B、E、I、F、H厂家样品在PBS中60 min内累积溶出量均高于原研产品。

2.10 溶出行为相似性比较

溶出曲线相似性的评价方法有多种,其中相似因子 f_2 比较法已被普遍采用,计算公式如下^[6]:

$$f_2 = 50 \times \lg \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^n (T_i - R_i)^2}{n}}} \right]$$

式中, T_i 和 R_i 分别为各取样时间点仿制制剂与参比制剂的平均溶出率, n 为取样时间点个数。计算各厂家产品(仿制制剂)与原研产品(参比制剂)之比的 f_2 值,结果见表4。

表4 各厂家产品在2种溶出介质中的 f_2 值

Tab 4 f_2 results in two dissolution mediums from different manufacturers

溶出介质	B厂	C厂	D厂	E厂	F厂	G厂	H厂	I厂	J厂
盐酸	45	13	11	17	32	13	44	14	14
PBS	27	21	18	26	28	22	27	20	30

f_2 值大于50,则认为两者溶出相似^[8-9]。由表4可见,所有国内厂家产品在2种介质中均与原研产品(A厂)的产品溶出并不相似。

3 讨论

3.1 溶出介质和溶出条件的选择

替米沙坦在水和PBS(pH 7.5)中不溶,在0.1 mol/L 盐酸溶液中微溶。本制剂处方中含有氢氧化钠,替米沙坦可与其形成钠盐,增加了替米沙坦溶解度。替米沙坦钠盐在0.1 mol/L 盐酸溶液、PBS(pH 7.5)中均可溶解。按照2010年版《中国药典》(二部)附录XC第二法,分别以0.1 mol/L 盐酸溶液和PBS(pH 7.5)进行溶出行为考察。美国FDA在溶出曲线评价时关于溶出介质pH选取点指出:应选择“该药在体内消化道吸收部位的pH值”。据文献报道,替米沙坦在pH=7.29时,油水分配系数 $\lg P=2.22(>1)$,表明该药在碱性的肠道环境中更容易吸收^[10],因此规定替米沙坦制剂溶出度检查的介质为PBS(pH 7.5)。为此,本文中选用此2种推荐的溶出介质进行试验。

笔者经查阅文献^[3-8],确定转速为75 r/min、温度为(37±0.3)℃。另根据文献资料,替米沙坦片在服用后1 h内血药浓度达峰^[11],故分别在5、10、15、20、30、45、60 min 7个时间点取样以测定溶出度。

3.2 溶出行为分析

由溶出曲线可知,原研产品在2种介质中的溶出行为相近,并且后期释放较为平稳、迟缓。与原研产品比较,虽然国内产品有时溶出时间更短或累积溶出量更高,但其在2种介质中的溶出情况不稳定,有明显差异。例如C、D、G、J厂产品可能在PBS中60 min累积溶出量低于30%,提示该产品溶出可能有一定的pH依赖性,从而导致这几个厂的替米沙坦片可能只对一部分人群有效(如体内环境正常者),对另一部分患者可能疗效甚微(如胃酸缺乏者、年老体弱者)。即服用某些厂家的产品后,生物利用度可能随人体的差异而变化,这正是体现药品内在品质差异的核心所在^[12]。

在多种pH的溶出介质中评价溶出曲线,是先进国家药物审评机构评价口服固体制剂内在质量的一种重要手段。该试验可用于评估不同来源的同一制剂内在质量的差异。本试验中,国内所有厂家产品在2种介质中与原研产品的溶出曲线的 f_2 值均小于50,故不满足溶出曲线相似性原则;同时,各个厂家产品的3种溶出参数 T_{50} 、 T_d 、 m 均与原研产品比较差异有统计学意义($P<0.05$)。虽然各厂家产品含量均合格,但溶出度试验结果却表明,各厂家的制剂工艺或原辅料质量可能均有不同,导致其产品质量不一,从而也可能是导致临床疗效不相似的重要因素。

综上所述,本文采用紫外分光光度法对制剂中的替米沙坦进行含量测定并考察其溶出曲线,结果表明建立的方法可靠、简单易行、结果准确,具有实用性和可操作性。该法可以作为替米沙坦制剂含量测定和溶出行为检测的方法。基于本次溶出度试验结果,建议国内各厂家不断优化处方与工艺,并严格控制原辅料质量。

参考文献

- [1] 柏瑾, 诸骏仁, 蔡绳. 替米沙坦治疗轻中度高血压的临床疗效和安全性[J]. 中华心血管病杂志, 2002, 30(12): 738.
- [2] 吴定伟, 陈洁. 不同厂家替米沙坦制剂的体外溶出度比较[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(12): 1116.
- [3] 郑艳彬, 印杰, 陆威. 不同厂家替米沙坦片的溶出度比较[J]. 药学服务与研究, 2008, 8(5): 386.

自制与原研头孢呋辛酯片在4种介质中的体外溶出度比较分析

张晓伟*, 李小莉, 周园, 解斌*(成都倍特药业有限公司, 成都 610041)

中图分类号 R917;R927.11 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)04-0544-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.04.36

摘要 目的:评价自制与原研头孢呋辛酯片体外溶出行为的相似性。方法:依据2010年版《中国药典》(二部)和日本《医疗用医药品质情报集》(橙皮书)中的溶出度试验条件,采用紫外分光光度法,分别以水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质,桨法,以转速为 50 r/min 进行溶出度测定。通过相似因子 f_2 法评价自制与原研头孢呋辛酯片溶出曲线的相似性。结果:自制片在4种溶出介质中 30 min 溶出度均大于 85%,与原研片比较的 f_2 值大于 65。结论:自制与原研头孢呋辛酯片溶出曲线相似,提示自制制剂处方合理、质量稳定可靠。

关键词 头孢呋辛酯片;体外溶出度;自制;原研;紫外分光光度法;相似因子 f_2 法

Comparative Analysis of *in vitro* Dissolubility Between Self-made and Original Cefuroxime Axetil Tablets in Four Kinds of Mediums

ZHANG Xiao-wei, LI Xiao-li, ZHOU Yuan, XIE Bin (Chengdu Beite Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the similarity of *in vitro* dissolubility between self-made and original Cefuroxime axetil tablets. METHODS: According to the criteria of the *Chinese Pharmacopoeia* (edition 2010, II) and *Japanese Medical Drugs Quality Information Set* (Orange book), the ultraviolet (UV) spectrophotometric method was adopted to study the dissolubility with the dissolution medium of water, hydrochloric acid (pH 1.2), acetate buffer solution (pH 4.0) and phosphate buffer solution (pH 6.8), and the paddle dissolving method was adopted with the rotational speed of 50 r/min. The similarity of dissolubility curve between self-made and original Cefuroxime axetil tablets was evaluated by similarity factor f_2 method. RESULTS: The dissolution rate of self-made tablets in four kinds of mediums was more than 85% in 30 min. The f_2 to the original tablets was more than 65. CONCLUSIONS: The dissolution curves of self-made and original Cefuroxime axetil tablets are similar, which prompt that the test preparation has rational formula and the quality is stable and reliable.

KEYWORDS Cefuroxime axetil tablets; *in vitro* dissolution rate; Self-made; Original; UV spectrophotometric method; Similarity factor f_2 method

头孢呋辛酯是头孢呋辛的前体药,属于第二代广谱头孢菌素类药物,吸收后迅速在体内被非特异性酯酶水解为头孢呋辛,分布至全身细胞外液^[1]。头孢呋辛酯片最初由英国葛兰素史克公司研制成功,具有稳定性好、溶解度大、吸收率高等特点,在临床主要用于治疗呼吸道感染、生殖泌尿道感染、皮肤及软组织感染等^[2-3]。

溶出度是评价普通口服固体制剂质量的重要指标之一^[4]。

科学、有效的体外溶出度试验是保证体内生物利用度的前提,其中溶出曲线的测定可全面和准确地反映制剂的内在质量,因此药品生产企业常以溶出度评价指标作为药品制剂工艺及质量控制的重要依据^[5-6]。本试验选用自制与原研头孢呋辛酯片进行不同介质中的溶出曲线比较,采用相似因子 f_2 法对其进行相似性评价,为临床用药提供依据。

1 材料

- [4] 冉兰,祝小元,张榕.替米沙坦片的含量测定[J].华西药学杂志,2003,18(1):63.
[5] 邓行文.不同厂家替米沙坦片体外溶出度的考察[J].西北药学杂志,2009,24(4):290.
[6] 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.
[7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录 85.
[8] 李丽,张玉琥.FDA 新药生物利用度和生物等效性试验指导原则更新要点介绍[J].中国新药杂志,2014,23(8):

932.

- [9] 张启明,谢沐风,宁保明.采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J].中国医药工业杂志,2009,40(12):946.
[10] 宋桂军,柳菡,冯芳,等.替米沙坦油水分配系数的测定及其意义[J].药物分析杂志,2007,27(11):1704.
[11] 高玲,刘茜,于治国,等.替米沙坦片人体相对生物利用度研究[J].中国新药杂志,2005,14(4):464.
[12] 张志华,丁劲松,郭欣.替米沙坦3种制剂人体相对生物利用度研究[J].中国药房,2005,16(6):447.

(收稿日期:2014-08-07 修回日期:2014-11-19)

(编辑:刘萍)

* 硕士。研究方向:新药质量标准。E-mail: s5zhangxw@163.com
通信作者:高级工程师。研究方向:新药研究。电话: 028-85910822。E-mail: 1146426977@qq.com