

国内10省份不同厂家辛伐他汀片的溶出度测定及质量评价

赵冬梅*, 王晓晖, 张华俊(秦皇岛市药品不良反应监测中心, 河北 秦皇岛 066004)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)09-1275-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.09.39

摘要 目的:根据国内10省份不同厂家辛伐他汀片的溶出度测定结果评价药品质量。方法:参照《日本药品品质再评价工程》,分别以水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液和pH 6.8 磷酸盐缓冲液(均含0.5% 十二烷基硫酸钠)为溶出介质,考察原研制剂与国产仿制制剂的溶出行为,采用相似因子(f_2)法,考察10种辛伐他汀片与原研制剂溶出曲线的相似性。结果:国内10省份不同厂家生产的辛伐他汀片中大部分 f_2 均 <50 ,溶出曲线与原研制剂不相似。结论:国产辛伐他汀片仿制制剂与原研制剂质量存在显著差异,仿制制剂质量标准有待提高。

关键词 辛伐他汀;溶出度;相似因子;质量

Dissolution Determination and Quality Evaluation of the Simvastatin Tablet from Different Manufacturers of 10 Provinces in China

ZHAO Dongmei, WANG Xiaohui, ZHANG Huajun(Qinhuangdao Center for ADR Monitoring, Hebei Qinhuangdao 066004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the quality of Simvastatin tablet from different manufacturers in 10 provinces by determining their dissolution. METHODS: Referring to Japan Drug Quality Reevaluation Project, water, pH 1.2 Hydrochloric acid solution, pH 4.0 Acetate buffer solution and pH 6.8 Phosphate buffer solution (containing 0.5% sodium dodecyl sulfate) were used as dissolution media to investigate the dissolution of original and different domestic preparations, and f_2 factor method was conducted to investigate the similarity of dissolution between 10 kinds of Simvastatin tablet and original preparations. RESULTS: The f_2 of Simvastatin tablet from most of those manufacturers in 10 provinces were less than 50, and the dissolution and original preparations were dissimilar. CONCLUSIONS: The domestic Simvastatin tablet shows significant difference with original preparations, and the quality standard of generic-made need to be further improved.

KEYWORDS Simvastatin; Dissolution; Similar factor; Quality

目前,我国临床上应用的调血脂药物中,辛伐他汀(Simvastatin)销量一直居于首位。该药是唯一列入《国家基本药物目录》的调血脂药物,是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的竞争性抑制剂,系以洛伐他汀为原料半合成而成。辛伐他汀最初由美国默沙东公司开发,于1991年12月获美国食品与药品管理局(FDA)批准上市。四川抗生素工业研究所是国内首家成功仿制辛伐他汀的研究机构,截止目前,国内已有多个厂家生产辛伐他汀原料药及制剂^[1]。同时,由于各辛伐他汀生产厂家所用的原辅料不同、生产工艺差异较大,导致辛伐他汀片质量不一,释药行为有较大差异,药物起效时间、药效强弱及维持时间均有不同,最终导致各厂家生产的制剂临床疗效不同^[2]。辛伐他汀难溶于水,影响其体内生物利用度的因素较多,而体外溶出度是最主要的因素之一^[3]。

固体制剂可通过测定溶出度来评价其体内生物利用度的相关性,但若体外溶出度试验条件设计不合理,如只在某一种介质中进行研究时,虽然溶出曲线有较好的一致性,但当其应用于某些特殊体质人群,如胃酸缺乏者或年老体弱者时,其生物利用度可能会存在较大差异,就不能与体内生物利用度建立很好的相关性。只有通过设计合理的溶出度试验进行考察,才能有效地建立与体内生物利用度的相关性,进而评价其生物等效性。因此,本研究采用4种溶出介质,考察了国内10省份不同厂家生产的辛伐他汀片的溶出行为,以评价国产仿

制制剂与原研制剂的等效性。

1 材料

1.1 仪器

LC-20AT型高效液相色谱(HPLC)仪,含自动进样器、光电二极管阵列检测器(日本岛津公司);RS-8L型智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);DHG-9203A型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司);ZFA2104型电子天平(上海良平仪器仪表有限公司);JA1203N型电子天平(上海精密科学仪器有限公司);KQ5200E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

辛伐他汀对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100601-201003,纯度:99.0%);辛伐他汀片仿制制剂(10省份不同厂家市售品);辛伐他汀片原研制剂(商品名:舒降之,美国默沙东公司,批号:09473);十二烷基硫酸钠(分析纯,天津市凯通化学试剂有限公司);正丙醇、氯化钠、盐酸、氢氧化钠、无水乙酸(分析纯,天津永大化学试剂有限公司);磷酸二氢钠(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);乙腈为色谱纯,试验用水为一级水。

2 方法与结果

2.1 4种溶出介质的选择和制备

辛伐他汀片质量标准中,溶出度检查项涉及2种溶出介质:含0.5%十二烷基硫酸钠(SDS)的0.01 mol/L磷酸二氢钠缓冲液(用50%氢氧化钠溶液调pH至7.0)和pH 4.5磷酸盐缓冲

*副主任药师。研究方向:药品检验、药品不良反应监测。电话:0335-3252926

液-正丙醇(2:1, V/V),前者为原研企业采用的方法,同时也是FDA“固体制剂溶出曲线数据库”收录的辛伐他汀片的溶出介质。其余溶出参数均一致,采用桨法,转速为50 r/min,取样时间为30 min,限度为标示量的80%。为评价不同厂家生产的辛伐他汀片的内在质量差异,本试验考察了在不同溶出介质中辛伐他汀的溶解度。

方法:分别取一定量的辛伐他汀对照品,加至约30 ml的表1所列出的各溶出介质中,机械振摇15 min,制成过饱和溶液,静置,取上清液,过滤并进行一定比例的稀释后,采用HPLC法进行测定,结果见表1。

表1 辛伐他汀在不同溶出介质中的溶解度

Tab 1 Solubility of simvastatin in the different dissolution media

溶出介质	溶解度,mg/ml	是否满足漏槽条件
pH 1.2 盐酸溶液(不含SDS)	0.000 025	否
pH 4.0 醋酸盐缓冲液(不含SDS)	0.000 31	否
pH 6.8 磷酸盐缓冲液(不含SDS)	0.000 18	否
水(不含SDS)	0.000 11	否
pH 1.2 盐酸溶液(含0.5% SDS)	1.85	是
pH 4.0 醋酸盐缓冲液(含0.5% SDS)	1.54	是
pH 6.8 磷酸盐缓冲液(含0.5% SDS)	1.52	是
水(含0.5% SDS)	1.31	是
pH 6.8 磷酸盐缓冲液(含0.1% SDS)	0.34	是
pH 6.8 磷酸盐缓冲液(含0.3% SDS)	0.79	是
pH 6.8 磷酸盐缓冲液(含0.4% SDS)	1.48	是
pH 6.8 磷酸盐缓冲液(含0.8% SDS)	2.11	是
醋酸盐缓冲液-正丙醇(2:1, V/V)	5.53	是

表1中的溶解度结果表明,辛伐他汀片在现行质量标准中采用的含有正丙醇的溶出介质中的溶解度约为含0.5% SDS的溶出介质的5倍,由于该溶出介质对辛伐他汀的溶解度较高,导致区分力较差。参照《日本药品品质再评价工程》,最终确定本研究采用的溶出介质分别为:水(a)、pH 1.2 盐酸溶液(b)、pH 4.0 醋酸盐缓冲液(c)和pH 6.8 磷酸盐缓冲液(d)(均含0.5% SDS)。通过考察辛伐他汀片原研制剂与国产仿制制剂在这4种溶出介质中的溶出曲线,比较其溶出行为的差异,从而评价国产仿制制剂的质量。

缓冲液制备方法如下。(1)pH 1.2 盐酸溶液:取氯化钠2.0 g,加水,使溶解,加盐酸7 ml,加水稀释至1 000 ml,即得。(2)pH 4.0 醋酸盐缓冲液:配制0.05 mol/L 醋酸溶液和0.05 mol/L 醋酸钠溶液,两者以16.4:3.6的比例混合,即得。(3)pH 6.8 磷酸盐缓冲液:取 KH_2PO_4 1.7 g, Na_2HPO_4 1.775 g,加水,溶解后加水稀释至1 000 ml,稀释1倍,即得^[4]。

2.2 色谱条件和系统适用性试验

色谱柱:Thermo ODS-2 HYPERSIL C_{18} (250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:0.025 mol/L NaH_2PO_4 溶液(pH 4.5)-乙腈(35:65, V/V);检测波长:238 nm;进样量:20 μl ;流速:1 ml/min;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$ 。在上述色谱条件下,主峰与各杂质峰分离度 ≥ 1.5 ,理论板数按辛伐他汀峰计应不低于2 000^[5]。色谱见图1。

2.3 溶液的制备

2.3.1 系统适用性溶液 取辛伐他汀对照品适量,加水超声(功率:200 W,频率:40 kHz,下同)处理10 min使溶解,稀释制成每1 ml约含25 μg 的溶液,滤过,作为系统适用性溶液。

2.3.2 系列对照品溶液 精密称取辛伐他汀对照品约10 mg,置于100 ml量瓶中,加乙腈超声处理10 min使溶解,并稀释至刻度,摇匀,得质量浓度为0.1 mg/ml的贮备液,分别用4种溶出介质稀释成质量浓度约为2.0、4.0、8.0、12.0、20.0、24.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$

的系列对照品溶液。

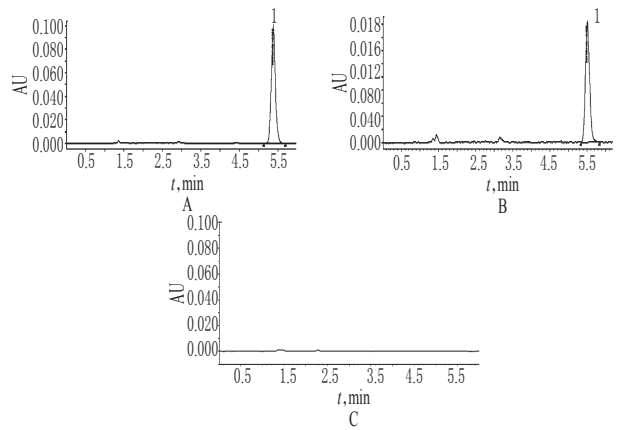


图1 高效液相色谱图

A.系统适用性溶液;B.供试品溶液;C.阴性对照溶液;1.辛伐他汀

Fig 1 HPLC chromatograms

A.system suitability solution; B.test sample solution; C.negative control solution; 1.simvastatin

2.3.3 供试品溶液 取辛伐他汀片原研制剂,并取水为溶出介质,体积为900 ml,采用《中国药典》方法进行溶出度试验,转速为50 r/min,温度为37.0 $^{\circ}\text{C}$,分别于5、10、15、30、45、60 min时取溶出液5 ml(同时补充同温度同体积溶出介质),用0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液作为供试品溶液。

2.3.4 阴性对照溶液 按辛伐他汀片处方取空白辅料适量,按“2.3.3”项下方法制成阴性对照溶液。

2.4 线性关系考察

取“2.3.2”项下系列对照品溶液各适量,按“2.2”项下色谱条件进样测定。以质量浓度(x , $\mu\text{g}/\text{ml}$)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得辛伐他汀在溶出介质a、b、c、d中的回归方程分别为 $y=70\ 336x-3\ 034.8$ ($r=0.999\ 8$)、 $y=69\ 365x-2\ 993.8$ ($r=0.999\ 9$)、 $y=70\ 680x-3\ 538.5$ ($r=0.999\ 6$)、 $y=71\ 002x-3\ 367.9$ ($r=0.999\ 9$)。结果表明,辛伐他汀检测质量浓度线性范围为2.0~24.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

2.5 精密度试验

取“2.3.2”项下以水为溶出介质的2.0、12.0、24.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 低、中、高3种质量浓度的辛伐他汀对照品溶液适量,分别按“2.2”项下色谱条件进样测定6次,记录峰面积。结果,辛伐他汀峰面积的RSD分别为0.42%、0.23%、0.33%($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.6 稳定性试验

取“2.3.3”项下溶出试验过程中30 min时的供试品溶液(原研制剂)适量,分别于室温放置0、4、8、12、24 h时按“2.2”项下色谱条件进样测定。结果,辛伐他汀峰面积的RSD=0.38%($n=5$),表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.7 重复性试验

取原研制剂样品,每次6片,按“2.3.3”项下溶出度测定方法,于30 min时取样,按“2.2”项下色谱条件进样测定并计算其溶出度,重复测定6次。结果,辛伐他汀溶出度的平均值为98.87%,RSD=0.45%($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.8 加样回收率试验

精密称取已知含量的样品(原研制剂)细粉适量(约相当于辛伐他汀10 mg)9份,置于100 ml量瓶中,分别精密加入辛伐他汀对照品5、10、20 mg,各3份,加适量水超声处理10 min,溶解、定容、摇匀、滤过,取续滤液稀释10倍作为供试品溶液;另取辛伐他汀对照品适量,精密称定,溶解并稀释制成与供试

品溶液质量浓度相近的对照品溶液。分别取上述供试品溶液和对照品溶液各 20 μl ,按“2.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以外标法计算加样回收率,结果见表 2。

表 2 加样回收率试验结果($n=9$)

Tab 2 Result of recovery test($n=9$)

样品含量,mg	加入量,mg	测得量,mg	加样回收率,%	平均加样回收率,%	RSD,%
10.01	5.11	15.12	100.00		
10.04	5.09	15.10	99.41		
10.02	5.14	15.15	99.81		
10.11	10.21	20.40	100.78		
10.02	10.05	20.05	99.80	99.80	0.52
10.01	10.13	20.02	99.82		
10.01	20.12	30.07	99.70		
10.02	20.21	30.24	100.05		
10.04	20.23	30.23	99.80		

2.9 溶出度测定方法及结果

取国内 10 省份不同厂家辛伐他汀片仿制制剂和原研制剂各适量,取“2.1”项下 4 种溶出介质适量,分别按“2.3.3”项下方法进行溶出试验,作为供试品溶液;另取辛伐他汀对照品适量,精密称定,加 4 种溶出介质溶解并定量稀释制成 24 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的溶液作为对照品溶液。分别取上述供试品溶液和对照品溶液 20 μl ,按“2.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以外标法计算各时间点的累积溶出度,绘制溶出曲线,结果见图 2。

由图 2 可知,原研制剂在 4 种介质中的溶出曲线比较一致,国内 10 省份不同厂家中,F 厂家和 J 厂家生产的制剂在 4 种介质中的溶出曲线相似性也较好,而 B、C、H 厂家生产的制剂在 4 种介质中的溶出曲线的差异比较显著。

与原研制剂相比,国内各厂家生产的制剂普遍存在溶出偏快的现象,以含 0.5% SDS 的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为例,在 5 min 时,原研制剂的累积溶出量为 17%,而国内大部分厂家生产的制剂的累积溶出量大都 >40%;另一方面,I 厂家生产的制剂 60 min 累积溶出量为 77%,而原研制剂达到了 95%,体现了较大的质量差异。

2.10 数据处理及分析

采用 FDA 推荐的相似因子(f_2)法,分别考察在 4 种溶出介质中国内 10 省份不同厂家生产的辛伐他汀片溶出曲线与原研制剂溶出曲线的相似性。 f_2 计算公式为:

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

式中, R_t 为参比制剂 t 时间平均累积溶出度; T_t 为受试制剂 t 时间平均累积溶出度; n 为取样时间点个数。 f_2 取值在 0~100 之间。FDA 规定当 f_2 值在 50~100 之间时,表明两种制剂的溶出曲线相似,且值越大相似度越高^[6]。经计算,只有 H 厂家生产的制剂在水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液介质中的 $f_2 \geq 50$,即溶出曲线与原研制剂相似;其余厂家生产的制剂在 4 种溶出介质中的 f_2 均 <50,即溶出曲线与原研制剂不相似,详见表 3。

3 讨论

已有数据表明,若仿制制剂体外多条溶出曲线与原研制剂皆一致,则两者体内生物利用度一致的概率高达 90%;若仿制制剂体外多条溶出曲线与原研制剂均相差甚远;则两者体内生物利用度不一致的概率也将高达 90%^[7]。所以,多种溶出介质中的溶出曲线的比较能较好地反映药物体内疗效,可以用于口服固体制剂质量一致性评价。本文根据《仿制药质量一致性评价——普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则(草案)》对国内 10 省份不同厂家生产的辛伐他汀片仿制

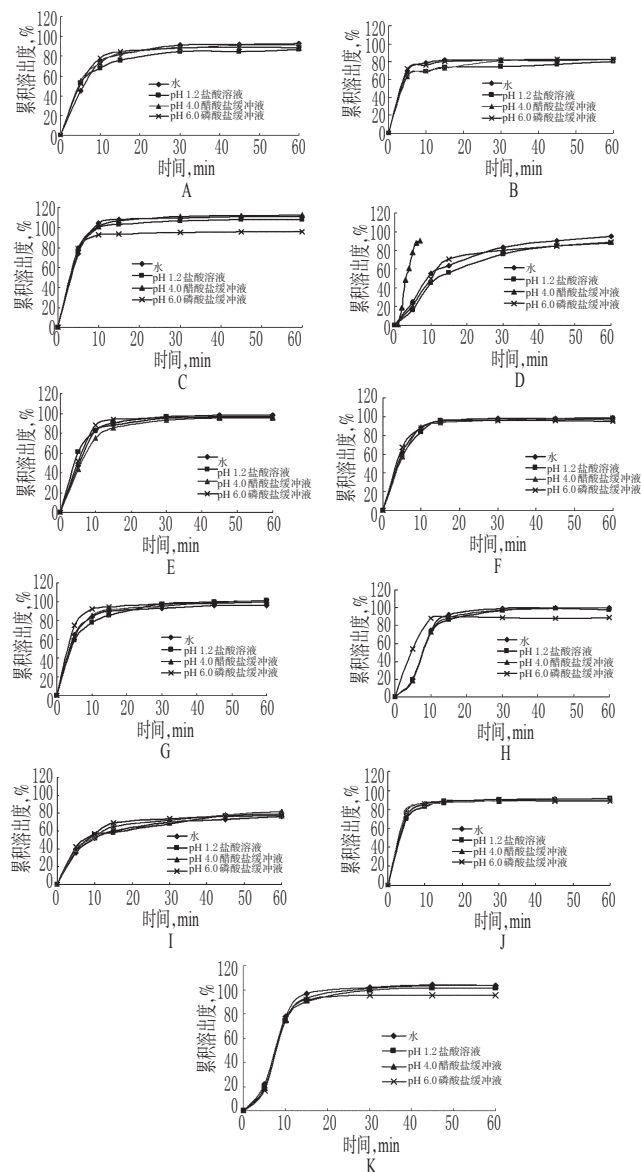


图 2 辛伐他汀片仿制制剂与原研制剂在不同溶出介质中的溶出曲线

A.A 厂家制剂;B.B 厂家制剂;C.C 厂家制剂;D.D 厂家制剂;E.E 厂家制剂;F.F 厂家制剂;G.G 厂家制剂;H.H 厂家制剂;I.I 厂家制剂;J.J 厂家制剂;K.原研制剂

Fig 2 Dissolution curves of generic and original Simvastatin tablet in the different dissolution media

A.preparation of manufacturer A; B.preparation of manufacturer B; C.preparation of manufacturer C; D.preparation of manufacturer D; E.preparation of manufacturer E; preparation of F.manufacturer F; G.preparation of manufacturer G; preparation of H.manufacturer H; I.preparation of manufacturer I; J.preparation of manufacturer J; K.original preparations

制剂进行了溶出曲线考察,以对国产仿制制剂与原研制剂之间的质量一致性进行评价。

3.1 新版标准具有更好的合理性

辛伐他汀片大部分的现行标准中,溶出介质中添加了正丙醇,对辛伐他汀溶解度较高,导致区分力较差,且与体内溶出环境相差较远。而 2015 年版《中国药典》提高了标准,溶出介质改为添加 0.5% SDS,导致溶出度不合格率提高,且也将各厂家制剂的体外溶出度区分开来,具有更高的科学性和合理性。

表3 辛伐他汀片仿制制剂与原研制剂在不同溶出介质中的累积溶出度(%)和 f_2

Tab 3 Cumulative dissolution(%) and f_2 of generic and original Simvastatin tablet in the different dissolution media

样品	溶出介质	取样时间,min						f_2
		5	10	15	30	45	60	
原研制剂	a	22	78	97	102	104	103	
	b	19	74	90	100	101	101	
	c	19	75	93	101	103	103	
	d	17	76	92	95	95	95	
A厂家制剂	a	45	74	82	91	92	93	43
	b	53	68	76	85	85	87	37
	c	55	73	83	88	91	91	38
	d	52	78	85	88	89	88	41
B厂家制剂	a	70	79	82	82	82	83	30
	b	65	69	74	75	77	80	29
	c	63	70	73	81	81	83	30
	d	72	76	80	82	83	83	30
C厂家制剂	a	74	105	108	110	111	111	30
	b	76	100	103	107	108	108	29
	c	80	101	107	111	112	113	27
	d	79	93	94	95	96	96	29
D厂家制剂	a	25	55	64	83	90	95	36
	b	16	45	56	76	85	88	32
	c	19	48	61	78	88	90	34
	d	21	50	71	80	85	89	40
E厂家制剂	a	47	83	88	95	98	98	46
	b	61	82	90	97	97	97	38
	c	44	75	85	93	95	95	46
	d	52	88	94	95	96	96	41
F厂家制剂	a	62	88	95	98	98	99	38
	b	58	84	96	96	97	98	39
	c	57	89	94	97	98	97	39
	d	67	88	95	96	96	95	34
G厂家制剂	a	65	84	90	93	96	96	36
	b	59	78	85	97	100	101	39
	c	62	85	91	95	99	101	37
	d	75	92	94	97	98	100	30
H厂家制剂	a	20	75	92	99	100	100	72
	b	19	72	87	97	99	98	79
	c	18	73	89	98	100	100	76
	d	54	88	90	89	88	89	39
I厂家制剂	a	36	52	60	70	73	76	27
	b	37	56	58	68	77	79	30
	c	40	53	65	72	78	82	30
	d	42	57	69	74	76	77	34
J厂家制剂	a	78	86	88	90	91	91	30
	b	70	83	89	90	90	92	33
	c	79	85	87	89	90	91	29
	d	73	86	89	90	89	89	31

3.2 国内10省份不同厂家生产的辛伐他汀片仿制制剂与原研制剂体外溶出度有较大差异

本研究参照《日本药品品质再评价工程》,通过对4种溶出介质中原研制剂与国产仿制制剂进行溶出曲线的考察,结果显示大部分国产仿制制剂在4种溶出介质中的溶出行为差异较大,且前5 min溶出度相对于原研制剂明显偏高,溶出曲线与原研制剂有显著差异。除H厂家3条溶出曲线与原研制剂 $f_2 > 50$ 外,其余厂家生产的制剂 $f_2 < 50$,说明国产辛伐他汀片仿制制剂与原研制剂质量存在较大差异,仿制制剂质量标准

有待提高。

3.3 国产仿制制剂与原研制剂5 min内体外溶出度差异的原因需要进一步研究

辛伐他汀作为一个前体药物,必须在肝细胞中代谢为辛伐他汀酸才能发挥疗效。辛伐他汀药动学分为口服吸收、分布、代谢(在肝中)、排泄4个步骤,稳定性研究已经证明其在胃酸中极不稳定,降解产物为辛伐他汀酸,辛伐他汀酸虽为有效成分,但其在胃中吸收很差。因此,从理论上分析,辛伐他汀在胃中停留时间越少,降解越少,其吸收越好,生物利用度越高、疗效越好。但国产仿制制剂与原研制剂5 min内体外溶出度的差异是否会导致其生物利用度的不同,需要进一步研究。

3.4 提高国产仿制制剂的质量,任重而道远

我国作为仿制药大国,如何提高仿制制剂质量,使其与原研制剂生物等效、疗效等同,是需要认真探讨的问题^[8]。仿制制剂与原研制剂具有相同的物质基础,包括相同的活性成分、剂型、剂量、给药途径、质量等,并且具有生物等效性,因此能够代替原研制剂在临床上发挥疗效^[9]。2012年1月,国务院发布的“十二五”规划中指出要提高药品标准和药品质量,包括仿制药质量,对仿制药与原研药进行质量一致性评价。

据统计,2012—2015年,将有74种药品专利到期^[10],此专利悬崖期对我国仿制药的研发与生产既是一次机遇,也是一个挑战。因此,我国仿制药研究者和评价者将共同面临一个难题,即如何提供质量可靠、疗效一致的仿制药。对此,我国可以借鉴国外仿制药一致性评价的方法和理念,来使我国仿制药评价体系更加完善与规范。例如,日本的《日本药品品质再评价工程》采用药物在4种溶出介质中的溶出曲线考察来评价口服制剂的溶出行为的相似性,从而评价药物的生物等效性,此方法比体内生物等效性试验干扰少、灵敏度高、操作简便、花费少。若检测结果中仿制制剂与原研制剂溶出曲线全面相似,则很大程度提高了二者生物等效的几率^[7]。因此,我国可以借鉴日本的方法,认真分析研究药物的体内外相关性,提高溶出度测定要求,建立我国橙皮书,促进企业对生产工艺与处方的深入研究,以提高我国仿制药质量。

参考文献

- [1] 马媛,封宇飞,陈艳娥.68例辛伐他汀不良反应回顾性分析[J].药品评价,2013,10(12):38.
- [2] 陈长水,卓开华.7厂家辛伐他汀片的溶出度考察[J].中国药房,2011,22(13):1 203.
- [3] 刘放.辛伐他汀口服制剂溶出度比较[J].海峡药学,2013,25(8):25.
- [4] 卢福强,周红梅.辛伐他汀片在4种溶出介质中溶出度的比较[J].黑龙江医药,2014,27(1):130.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:369.
- [6] 杨毅,王长江.3厂家辛伐他汀片的实时溶出度比较[J].中国现代医生,2014,52(14):82.
- [7] 林兰,牛剑钊,许明哲,等.国外仿制药一致性评价分析[J].中国新药杂志,2013,22(21):2 470.
- [8] 国务院.国家药品安全“十二五”规划[S].2012.
- [9] 张宁,平齐能.浅谈我国仿制药研发与评价面临的理念挑战[J].中国药学杂志,2010,45(11):872.
- [10] 刘立春,朱雪忠.专利悬崖期的授权仿制药发展及其对制药行业的影响[J].情报杂志,2012,31(6):8.

(收稿日期:2015-03-03 修回日期:2016-02-03)

(编辑:周 箐)