

阿司匹林肠溶片的制备及体内外评价

段丽萍^{1,2)}, 陈晓雪^{1,2)}, 杨志^{1,2)}, 吴银双^{1,2)}, 刘峻宇^{1,2)}, 金笛^{1,2)}

(1)云南省药物研究所, 云南昆明 650100;

2)云南省中药和民族药新药创制企业重点实验室, 云南昆明 650100)

[摘要] 目的 制备阿司匹林肠溶片并考察它的体内外释药特性。方法 采用粉末直压法压片, 以肠溶材料 L30D-55 水分散体、滑石粉和枸橼酸三乙酯(1:1:0.1)制备阿司匹林肠溶片包衣液固含量为20%, 进行肠溶包衣, 阿司匹林肠溶片包衣增重范围为 15%~20%, 制得 0.1 g 阿司匹林肠溶片, 即自制制剂(T)。以 0.1 g 拜阿司匹林肠溶片(Bayaspirin[®])为参比制剂(R), 考察 2 种制剂的体外释放和体内餐后药动学行为。结果 阿司匹林肠溶片 T 与 R 的体外释放曲线 f_2 相似因子均大于 50; 检测物乙酰水杨酸的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均满足相应的 RSABE 或 ABE 生物等效性评价标准。结论 T 与 R 的体外释放和体内餐后药动学行为具有较好的一致性。

[关键词] 阿司匹林肠溶片; 体内外评价; 生物等效性; 高变异药物

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)06-0069-06

Preparation and *in Vitro-in Vivo* Evaluation of Aspirin Enteric-coated Tablets

DUAN Liping^{1,2)}, CHEN Xiaoxue^{1,2)}, YANG Zhi^{1,2)}, WU Yinshuang^{1,2)}, LIU Junyu^{1,2)}, JIN Di^{1,2)}

(1) Yunnan Institute of Medicine, Kunming Yunnan 650100; 2) Yunnan Province Company Key Laboratory for TCM and Ethnic Drug of New Drug Creation, Kunming Yunnan 650100, China)

[Abstract] Objective To prepare aspirin enteric-coated tablets and investigate its *in vitro-in vivo* release characteristics. Methods The powder was directly pressed into tablets, and a coating solution with a solid content of 20% was prepared with the aqueous dispersion of enteric-coated material L30D-55, talcum powder and triethyl citrate (1:1:0.1) for enteric coating, and the weight gain ranged from 15% to 20%, so that 0.1 g aspirin enteric-coated tablets were prepared, that is, the self-made preparation (T). Taking 0.1 g (Bayaspirin[®]) enteric-coated tablets (R) as reference preparation, the *in vitro* release and *in vivo* postprandial pharmacokinetics of the two preparations were investigated. Results The f_2 factor of the *in vitro* release curves of T and R was greater than 50; C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ of acetylsalicylic acid all meet the corresponding RSABE or ABE bioequivalence evaluation criteria. Conclusion There is a good consistency between the *in vitro* release of T and R and the postprandial pharmacokinetics *in vivo*.

[Key words] Aspirin enteric-coated tablets; Evaluation *in vitro-in vivo*; Bioequivalability; Highly variable drug

阿司匹林是 1 种水杨酸类环氧化酶抑制剂, 被广泛应用于心血管领域, 是目前临床应用最广泛的药物之一。阿司匹林肠溶片(Bayaspirin[®])于 1993 年在德国上市, 规格为 0.1 和 0.3 g, 于 1999 年获准进口, 规格为 0.1 g, 商品名 Bayaspirin[®]。

临床上主要用于预防脑缺血发作、心肌梗死等, 属于临床常用药物, 是国内外企业仿制开发的重要产品之一。但因本产品处方组成较为复杂, 包衣工艺难度较大; 阿司匹林遇水易发生酯键断裂生成水杨酸, 在高温潮湿环境下易水解, 生产过

[收稿日期] 2024-03-28

[基金项目] 云南省创新引导与科技型企业培育计划基金资助项目(202004AR040019)

[作者简介] 段丽萍(1994~), 女, 云南丽江人, 学士学位, 高级工程师, 主要从事新药研究与注册申报工作。

程需要严格控制诸多关键工艺参数；阿司匹林在人体内药动学参数的高变异性给 BE 研究带来了较大的挑战，尤其是高脂餐后条件下，由于胃肠道 pH 和胃排空情况等发生变化，原形药物和代谢物水杨酸吸收均延迟，阿司匹林在人体内释放和吸收速率呈现较大的个体间和个体内差异，达峰时间分布范围变宽；此外，由于阿司匹林易水解的特性，BE 研究的生物样本同样面临血浆稳定性和检测准确度的问题；因此，大大增加了该产品仿制难度，目前仿制成功或者通过仿制药一致性评价的数量较少^[1]。

针对以上问题，本研究以国家药品监督管理局公布的第 4 批参比制剂目录中序号 4-20、持证商 Bayer S.p.A、商品名 Bayaspirin®为 R，开展处方工艺研究，采用完全重复试验设计进行 BE 研究，以期得到与 R 体内外质量一致的产品。

1 材料与方法

1.1 实验材料

本研究所用的主要仪器设备和试剂信息见表 1 和表 2。

表 1 仪器信息表

Tab. 1 Instrument information table

名称	型号	厂家
X射线衍射仪	XPERT-3	上海思百吉仪器
全自动溶出仪	Sotax XTEND	瑞士 Sotax
pH 计	FE28	梅特勒托利多仪器(上海)
高效液相色谱仪	1260	安捷伦科技
液质联用仪	API4500	美国 Sciex
水分测定仪	MB-45	奥豪斯仪器(上海)
方锥混合机	HF-3	哈尔滨纳诺科技
高速双出料压片机	GZPS-73	北京翰林航空科技
高效流动层包衣机	LDB-350	哈尔滨纳诺科技
台秤	Defender	奥豪斯仪器(上海)
分析天平	MS205DU	梅特勒托利多仪器(上海)

表 2 试剂信息表

Tab. 2 Trial drug information table

名称	批号	厂家
阿司匹林	Y1807001	山东新华制药
玉米淀粉	F2012004	山东阿华医药
粉状纤维素	F2012004	广州市天润药业
L30D-55水分散体	F2101001	上海昌为医药
滑石粉	F2101001	广西龙胜正大
枸橼酸三乙酯	F2101001	南京威尔药业
阿司匹林对照品	100 113-201 706	中国食品药品检定研究院
水杨酸对照品	100 106-201 605	中国食品药品检定研究院
盐酸、冰醋酸、三水醋酸钠、磷酸二氢钾、氢氧化钠等其他试剂	分析纯	/

1.2 研究方法

1.2.1 阿司匹林肠溶片的制备 100 万片批量：将称量好的阿司匹林 100 kg、玉米淀粉 10 kg、粉状纤维素 10 kg 混合 5 min；按应压片重 0.12 g/片压片；用包衣液(20% 固含量)进行包衣，控制增重范围为 15%~20%(包衣锅转速 3~8 r/min、片芯温度 25℃~50℃)^[2]。

1.2.2 体外释放方法 照 chp 2020 版通则 0931 第二法^[3]，以 900 mL HCL 溶液(0.1 mol/L)为体外释放介质，转数 50 r/min，经 2 h 取样 5 mL，酸中释放量项下 2 h 取样后，取出药片，在释放杯中加入 37℃ pH 值为 6.8、6.4 和 7.2 的缓冲溶液 900 mL，继续释放，依法操作，经 10、15、30、45、60、90 和 180 min 时取样 5 mL，补以同温度的同种介质 5 mL。和以 pH4.0 的缓冲溶液 900 mL 为释放介质，转数为 50 r/min，依法操作，经 2 h 时取样 5 mL，pH4.0 中释放 2 h 取样后，取出药片，在释放杯中加入 37℃ pH 值为 6.8 的缓冲溶液 900 mL，继续释放，依法操作，经 10、15、30、45、60、90 和 180 min 时取样 5 mL，补以同温度的同种介质 5 mL。上述各释放液滤过，分别取各续滤液，即供试品溶液^[4-6]。

本研究中释放介质配制方法见表 3。

对照品溶液的配制和色谱条件参照 chp 2020 版阿司匹林肠溶片含量和溶出度测定方法^[7]。

测定法：精密量取阿司匹林肠溶片供试品溶液、对照品溶液，进样。以阿司匹林、水杨酸的峰面积，用外标法分别计算阿司匹林、水杨酸的含量。以纵坐标(释放率)、横坐标(释放时间)，绘制阿司匹林肠溶片释放曲线。

$$\text{体外释放率} = \frac{\text{阿司匹林含量} + \text{水杨酸的含量}}{\text{实测值} \times \text{校正因子} 1.304}$$

1.2.3 BE 研究方法 受试者：本试验伦理通过苏州大学附属第二医院伦理委员会审查批准(批件号为 JD-LS-2021-074-01)。本试验的所有受试者均签订了阿司匹林肠溶片 BE 试验知情同意书。

试验设计：参照相关指导原则，开展餐后状态下 BE 研究。文献报道^[8-13]本品最大个体内变异系数 $\geq 30\%$ ，故将本试验设计为单中心、两制剂、两顺序、四周期、单次口服给药。入组受试者共 12 人，随机分为 2 组，每组 6 人。

餐后给药方法：每周在餐后条件下给予 1 片试验药物阿司匹林肠溶片 T 或 R。受试者将在每周的给药前 1 d 到达研究中心，统一清淡饮食，给药前至少禁食 10 h 以上，受试者于服药当

表3 释放介质配制方法

Tab. 3 Configuration method of dissolution media

释放介质	配制方法	参考标准
pH1.0缓冲溶液	取盐酸溶液9 mL, 加水稀释至1 000 mL, 摇匀, 即得。	欧洲药典
pH4.0缓冲溶液	2 mol/L醋酸溶液: 取28.5 mL冰醋酸, 加水稀释至250 mL, 摇匀, 即得。 取三水醋酸钠1.22 g, 用2 mol/L醋酸溶液20.5 mL使其溶解, 加水稀释至1 000 mL, 摇匀, 即得。	欧洲药典
pH6.4缓冲溶液	取6.80 g磷酸二氢钾, 加58 mL 0.2 mol/L氢氧化钠液(取8.0 g氢氧化钠, 加水溶解并稀释至1 000 mL, 即得)和适量水溶解后, 再加水稀释至1 000 mL, 摇匀, 即得。	欧洲药典
pH6.8缓冲溶液	取6.80 g磷酸二氢钾, 加112 mL 0.2 mol/L氢氧化钠液(取8.0 g氢氧化钠, 加水溶解并稀释至1 000 mL, 即得)和适量水溶解后, 再加水稀释至1 000 mL, 摇匀, 即得。	欧洲药典
pH7.2缓冲溶液	取6.80 g磷酸二氢钾, 加173.5 mL 0.2 mol/L氢氧化钠液(取8.0 g氢氧化钠, 加水溶解并稀释至1 000 mL, 即得)和适量水溶解后, 再加水稀释至1 000 mL, 摇匀, 即得。	欧洲药典

日早上进食高脂、高热量(约 800 kcal ~ 1 000 kcal)早餐, 并在 30 min 内用餐完毕, 在开始进餐后 30 min 口服 100 mg 试验用药品(T 或 R), 240 mL 温开水送服。

按照方案规定的时间点, 采集全血 3 mL, 置含抗凝剂(EDTA-K₂-NaF)的采血管(常温)中, 并立即轻轻的摇匀, 使所采集的血液与相应的抗凝剂充分混合, 采血管应直立在试管架(冰浴)上, 直至离心。采血后 1 h 内将血样在 2 °C ~ 8 °C (1700 g ± 10 g)条件下离心 10 min。所有离心后血浆样本分成两份, 吸入冻存管中(A、B 2 个冻存管), 其中取约 800 μL 血浆加入到待测管 A 中, 相同的操作将剩余血浆分至备份管 B, B 管体积不得超出标示量刻度。已分离的血浆, 可以暂存在冰箱(-20 °C 及以下), 但需在采血后 12 h 内, 转移至冰箱(-80 °C)保存, 待生物样本全部采集完毕后采用冷链运输至分析测试单位。

2 结果

2.1 影响阿司匹林肠溶片质量因素的考察

2.1.1 原料药晶型 使用 XRPD 仪分别对 R 和 T 的原料药晶型进行考察, 同时考察其在制剂生产过程中的稳定性。结果表明, 阿司匹林原料药的晶型在阿司匹林肠溶片制剂生产过程中, 没有发生明显的改变, 且 T 原料药晶型与 R 原料药晶型一致, 见图 1 和图 2。

2.1.2 原料药粒径 本品为高溶解性药物, 原料药粒径对制剂释放度影响较小, 但处方中原料药占比高达 83%, 原料药粒径可能影响药物释放, 故需进行原料药粒径的影响研究。照“2.1”项下方法, 以 24 目 ~ 50 目、50 目 ~ 65 目和 65 目 ~ 80 目粒径范围的原料药分别制备片剂, 照“2.2”项下方法考察体外释放行为。结果表明, 阿司匹

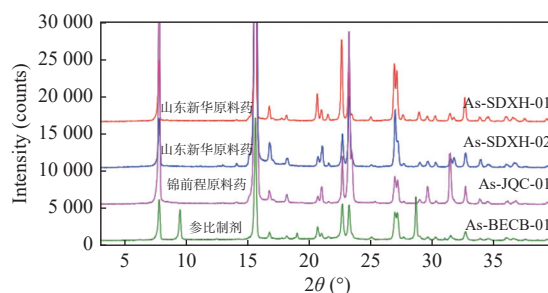


图1 R 中原料药和不同厂家原料药 X-射线粉末衍射图
Fig. 1 X-ray powder diffraction patterns of R raw materials and raw materials from different manufacturers

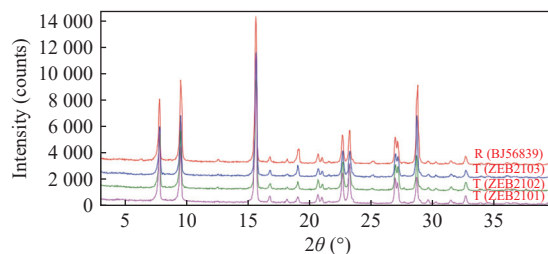


图2 R 和 T 中原料药 X-射线粉末衍射图
Fig. 2 X-ray powder diffraction patterns of raw materials in R and T

林原料药粒径对阿司匹林肠溶片制剂的体外释放没有明显的影响, 30 min 时释放率均可达到 80% 以上, 计算与 R 释放曲线的 f_2 值分别为 52、95 和 74, 原料药粒径为 50 目 ~ 65 目样品的释放曲线与 R 释放曲线几乎重叠, 见图 3。

2.1.3 包衣液配方 由 R 说明书可知, 本品肠溶包衣配方为 L30D-55 水分散体、滑石粉和枸橼酸三乙酯, 但不清楚具体用量, 因此需对肠溶包衣材料配比进行筛选^[14]。L30D-55 水分散体厂家提供的包衣配方及文献资料显示, L30D-55 水分散体与枸橼酸三乙酯的配比均为 1 : 0.1。故固定 L30D-55 水分散体与枸橼酸三乙酯比例为 1 : 0.1, 调整滑石粉用量。照“2.1”项下方法制备, 照

“2.2”项下方法考察体外释放行为。结果表明，滑石粉用量不影响制剂释放，但配方1(1:0.5:0.1)和配方3(1:1.5:0.1)在包衣过程出现粉尘较大、堵枪、粘片等情况，故优选包衣配方2(1:1:0.1)，见图4。

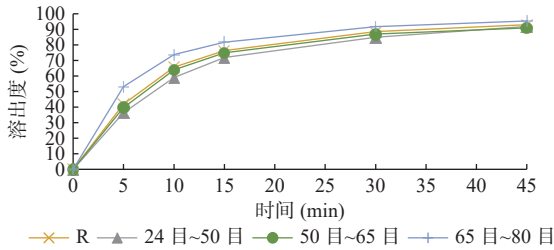


图 3 不同原料药粒径阿司匹林肠溶片与 R 的体外释放曲线图

Fig. 3 *In vitro* release curves of aspirin enteric coated tablets with different particle sizes and R

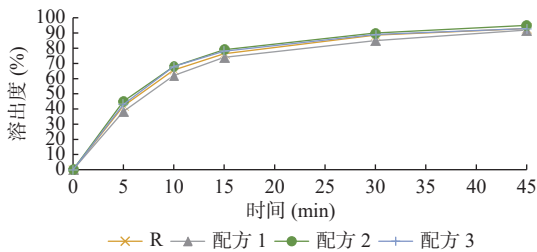


图 4 不同包衣配方阿司匹林肠溶片与 R 的体外释放曲线图

Fig. 4 *In vitro* release curves of aspirin enteric coated tablets with different coating formulations and R

2.1.4 包衣增重 配制 20% 的肠溶衣包衣液进行包衣，控制肠溶层包衣增重分别为 10%、15% 和 20%。包衣结束后考察肠溶包衣增重对阿司匹林肠溶片体外释放行为的影响。结果表明，当包衣增重在 15%~20% 时，其体外释放行为与 R 相似，见图 5。

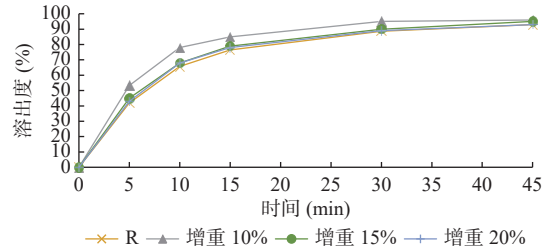


图 5 不同包衣增重阿司匹林肠溶片与 R 的体外释放曲线图

Fig. 5 *In vitro* release curves of aspirin enteric coated tablets with different coatings for weight gain and R

2.2 验证试验

2.2.1 考察 T 的体外释放行为 照“2.1”项下方法制备 3 批 100 万片样品(ZBA2101S、ZCB2101S、ZDB2101S)，照“2.2”项下方法考察体外释放行为。结果表明，本品制备工艺重现性好，质量稳定，见图 6。

2.2.2 评价 T 与 R 的体外释放行为 照“2.2”项下方法，评价 T(ZBA2101S、ZCB2101S、ZDB2101S)与 R(BJ53633)的体外释放行为，结果 f_2 相似因子均大于 72，表明阿司匹林肠溶片 T 与 R 的体外释

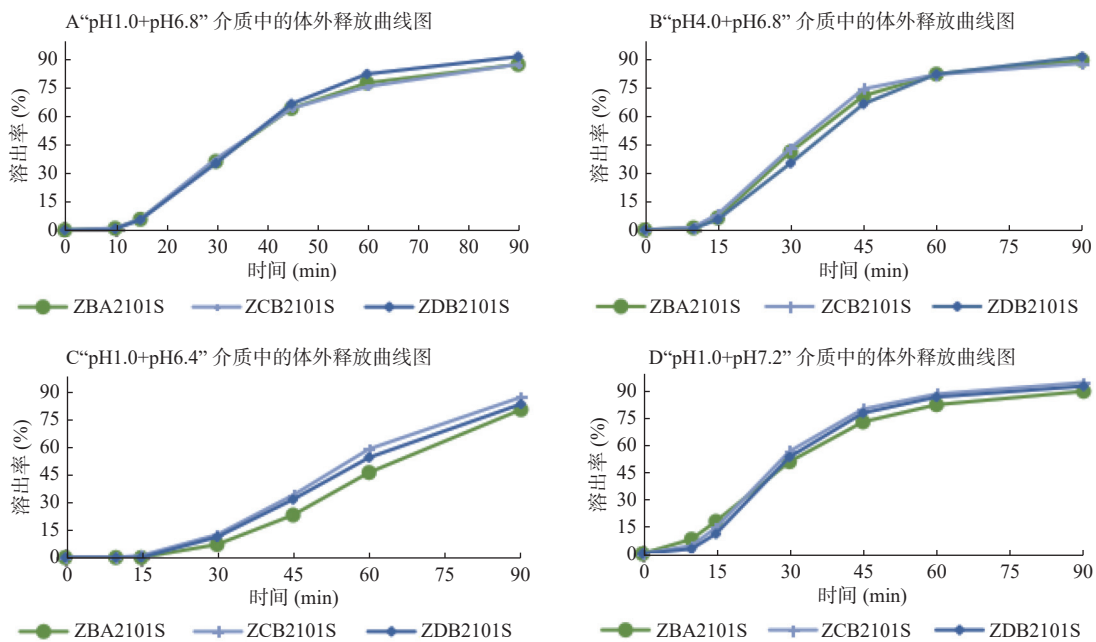


图 6 3 批 100 万片样品(ZBA2101S、ZCB2101S、ZDB2101S)体外释药行为

Fig. 6 *In vitro* drug release behavior of 3 batches of 1 million samples (ZBA2101S, ZCB2101S, ZDB2101S)

表4 T(ZBA2101S、ZCB2101S、ZDB2101S)与R(BJ53633)体外释放行为评价结果

Tab. 4 Evaluation results of *in vitro* release behavior of T (ZBA2101S, ZCB2101S, ZDB2101S) and R (BJ53633)

释放介质	ZBA2101S	ZCB2101S	ZDB2101S
pH1.0+pH6.8	94	86	88
pH4.0+pH6.8	69	75	73
pH1.0+pH6.4	73	75	72
pH1.0+pH7.2	71	76	75

放行为相似。

2.3 BE 研究结果

参考《高变异药物 BE 研究技术指导原则》^[10], 采用 SAS9.4 软件对主要药动学参数(AUC、 C_{max})进行 BE 评价。根据 R 个体内标准差(SWR)选择评价方法(评价乙酰水杨酸)。若 $SWR < 0.294$ (即 R 个体内变异系数 $CV\% < 30\%$), 采用平均生物等效性(ABE)评价方法, 等效标准为: T 和 R 药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何平均值比的 90% 置信区间在 80.00%~125.00% 范围内。若 $SWR \geq 0.294$ (即 R 个体内变异系数 $CV\% \geq 30\%$), 采用 R 标度的平均生物等效性(RSABE)评价方法, 通过 WinNonlin 软件计算的 T 和 R 药动学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的点估计值在 80.00%~125.00% 范围内, 且 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的 95% 置信区间上限小于等于 0, 则两制剂生物等效。只有 AUC 和 C_{max} 均判定等效才可申明该 T 与 R 具有生物等效性。结果餐后状态下, 检测物乙酰水杨酸的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 均满足相应的 RSABE 或 ABE 生物等效性评价标准, T 和 R 具有良好的生物等效性, 见表 5~表 6 和图 7。

3 讨论

3.1 关于体外评价的讨论

日本橙皮书^[9]中收录了 R 在 50 r/min (pH1.0、pH6.0、pH6.8), 100 r/min (pH6.0)等多种条件下的

表6 乙酰水杨酸(ASA) C_{max} 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ ABE 方法和 RSABE 方法结果(BES, $n=12$)

Tab. 6 Results of Acetylsalicylic Acid (ASA) C_{max} , AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$ ABE and RSABE methods (BES, $n=12$)

参数	平均生物等效性(ABE)					参比制剂标度的平均生物等效性(RSABE)			采用方法	是否等效
	Geo Test (ng/mL)	Geo Ref (ng/mL)	GMR (%)	90% 置信下限	90% 置信上限	S_{WR} [≥ 0.294]	GMR点估计 [0.80, 1.25]	95%置信上限 [≤ 0]		
C_{max} (ng·mL ⁻¹)	671.08	597.58	112.30	81.36	155.01	0.653	1.0887	-0.0742	RSABE	是
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	844.63	795.02	106.24	84.07	134.26	0.366	1.0209	-0.0099	RSABE	是
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	854.91	866.05	98.71	80.77	120.65	0.254	0.8873	0.1441	ABE	是

表5 T 与 R 药代动力学参数

Tab. 5 Pharmacokinetic parameters of T and R

参数	餐后	
	T	R
C_{max} (ng/mL)	671.08±127.44	597.58±225.55
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	844.63±304.08	795.02±416.46
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	854.91±354.17	866.05±212.65

体外释放行为, 经试验, 本品 T 和 R 在 pH6.0 介质中释放度均极低, 不适用。故改用 pH6.4、pH6.8 和 pH7.2 缓冲溶液考察 T 和 R 的体外释放行为, 更好的结合肠溶制剂及人体空腹、餐后胃肠道 pH 变化规律, 有较好的区分力多种 pH 值溶出介质中的溶出曲线是剖析原研固体制剂内在质量的关键手段。该手段可用于寻找仿制制剂与参比制剂之间的质量差异, 指导仿制药的研发, 降低仿制药与原研药出现临床疗效差异的风险^[6]。

3.2 关于 BE 研究的讨论

从 BE 研究数据可见, 阿司匹林肠溶片在人体内药动学参数表现为高变异药物特征。试验前应充分估计所需的样本量并考虑可能的受试者脱落等因素, 以保证足够的检验效能。血浆中乙酰水杨酸和水杨酸的达峰时间不同并且二者的半衰期均较短, 需合理设计样品采集时间点, 使药物浓度-时间曲线包含乙酰水杨酸和水杨酸的吸收、分布、消除相。需要注意的是, 高脂餐后条件下阿司匹林吸收延迟, 达峰时间分布范围变宽但生物利用度没有显著降低。此外, 阿司匹林易水解为水杨酸, 需要在血样采集和前处理等过程中格外关注, 并对检测物质的转化情况进行相应考察, 以保证生物分析结果的准确性^[1]。

3.3 关于逆向工程的讨论

逆向工程对仿制药的研究与开发至关重要, 可以大大缩短仿制药开发的时间, 在一致性评价工作中发挥着重要的作用^[15-18]。本研究采用逆向工程研究技术对 R 的外观、物理和化学性质, R 原料药粒径以及包衣配方等进行检测分析, 对阿司匹林肠溶片仿制药开发提供重要的指导意义。

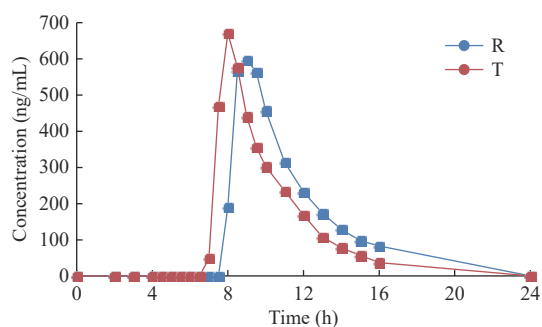


图 7 餐后药时曲线图

Fig. 7 Postprandial medication time curve

本研究所制备的阿司匹林肠溶片，其处方工艺可实现稳定生产，重现性良好。体内外评价结果表明，T 与 R 的体外释放和体内餐后药动学行为具有较好的一致性，为阿司匹林肠溶片的仿制药开发提供了有力的科学依据。

【参考文献】

- [1] 王静, 李丽, 陈思, 等. 阿司匹林肠溶片的生物等效性试验设计要点及审评考虑 [J]. *中国新药杂志*, 2022, 31(23): 2361-2364.
- [2] 黄京山, 李伟, 邵伟. 阿司匹林肠溶片的制备及其稳定性考察 [J]. *山东化工*, 2022, 51(24): 19-21.
- [3] 国家药典委员会. 中国药典(2020年版二部) [S]. 北京: 化学工业出版社, 2020: 667.
- [4] 陈承贵, 刘敏, 陈颜清, 等. 复方乙酰水杨酸片溶出度方法研究 [J]. *中国药物评价*, 2023, 40(3): 244-248.
- [5] 日本药品和医疗器械管理局. 拜耳制药有限公司 Bayer-aspirin®药品上市资料(第3版) [EB/OL], (2022-05) [2022-11-15]. <https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399007H1021-1-20/?view=frame&style=XML&lang=ja>.
- [6] 汪路楠, 马玲云, 翟晨斐, 等. 不同厂家富马酸噻硫平片在5种溶出介质中溶出曲线的比较 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(12): 1315-1324.
- [7] 国家药典委员会. 中国药典(2020年版四部) [S]. 北京: 化学工业出版社, 2020: 132.
- [8] 日本药品和医疗器械管理局. 日本通用株式会社阿司匹林肠溶片药品上市资料(第8版) [EB/OL], (2022-05) [2022-11-15]. <https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3399007H1110-1-09/?view=frame&style=SGML&lang=ja>.
- [9] 国家药品监督管理局. 高变异药物生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL], (2018-10-29) [2022-11-30]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzId=CODE=333fd2eac0928e881578082373233f8a>.
- [10] 国家药品监督管理局. 阿司匹林肠溶片生物等效性研究技术指导原则 [EB/OL], (2022-09-30) [2022-11-15]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8fb67c2a70d425073f8b8618bde38d2c>.
- [11] 孙莹, 许雅倩, 宋灵雅, 等. 生物等效性临床试验餐谱设计及分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(3): 438-441.
- [12] 巨航航, 刘鑫, 王欣桐, 等. 生物等效性研究的评价标准介绍 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(22): 2771-2775.
- [13] 郭伟一, 冯仕银, 蔡林茵, 等. 头孢克肟片在健康人体内的药动学和生物等效性研究 [J]. *中国新药杂志*, 2024, 33(2): 146-150.
- [14] 侯飞, 罗四海, 方夏琴, 等. 阿司匹林肠溶片工艺与体外质量一致性研究 [J]. *中国医学导报*, 2019, 16(3): 101-104.
- [15] 温美强, 杨俊, 陈果, 等. 双氯芬酸钠肠溶片的逆向工程及处方优化 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(11): 1303-1311.
- [16] 徐云, 孙碧芸, 姚晓敏, 等. 仿制药开发中晶型反向研究策略探讨 [J]. *山东化工*, 2022, 51(3): 25-32.
- [17] 申际丽, 龚青, 孙春萌, 等. 逆向工程法在仿制药开发中的应用及关注点 [J]. *中国医药工业杂志*, 2023, 54(12): 1774-1780, 1788.
- [18] 王俊, 温美强, 杨广雷, 等. 逆向工程在尼群地平片仿制中的应用 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(12): 1409-1419.