

4 讨论

本实验建立的 HPLC-UV 法测定大鼠血浆中 DEX 含量的方法简单快速,准确度高。药物最低检测限量可达 $0.64 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 血浆药物提取回收率接近 100%, 日间和日内的 RSD 值均未超过 10%, 符合药动学研究技术要求。选用氟比洛芬为内标, 在样本处理过程中性质稳定, 保留时间及峰形良好, 与 DEX 无干扰, 为理想的内标化合物。有文献报道^[8] 采用高速离心分离蛋白法处理样本直接进样的方法, 虽简便但样本中待测物未能得到进一步纯化, 故引进杂质较多, 不利于目标峰分离。因此, 本实验采用甲醇沉淀法提取分离样本, 取得较好的实验结果。

DEX 半衰期较短, 一日需给药 2 或 3 次; 而其缓释制剂可延缓吸收, 降低达峰浓度, 从而使其血药浓度波动较小, 达到了缓释效果, 同时还可以减少给药次数, 从而提高患者的依从性。本实验结果显示, 两制剂的各项药动学参数基本接近, 经 *t* 检验均差异无统计学意义。但从具体数据来看, 自制 DEX 缓释胶囊的 t_{max} 值略小于市售制剂, 而两种制剂间 $t_{1/2z}$ 、MRT、 C_{max} 及 AUC 差异无统计学意义, 结果显示两种制剂在体内平均滞留时间和吸收程度没有影响, 表明在体内的缓释效果与市售制剂一致, 从这个意义上讲, 自制 DEX 缓释制剂还略优于市售制剂。虽然本实验只进行单剂量实验, 药物浓度尚未达稳态, 但从血药浓度数据及药动学参数仍能明显看出自制 DEX 缓释胶囊与市售制剂具有生物等效性。

参考文献

[1] KAEHLER S T, PHLEPS W, HESSE E. Dexibuprofen; phar-

macology, therapeutic uses and safety [J]. Inflammopharmacology, 2003, 11 (4): 371-383.

[2] HARDIKAR M S. Chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs-a review [J]. J Indian Med Assoc, 2008, 106 (9): 615-618.

[3] MAYRHOFER F. Efficacy and long-term safety of dexibuprofen [S (+) -ibuprofen] : a short-term efficacy study in patients with osteoarthritis of the hip and a 1-year tolerability study in patients with rheumatic disorders [J]. Clin Rheumatol, 2001, 20 (Suppl 1): 22-29.

[4] HAWEL R, KLEIN G, SINGER F, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of dexibuprofen and celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the hip [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2003, 41 (4): 153-164.

[5] GOMEZ B J, CAUNEDO A, REDONDO L, et al. Modification of pepsinogen I levels and their correlation with gastrointestinal injury after administration of dexibuprofen, ibuprofen or diclofenac: a randomized, open-label, controlled clinical trial [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2006, 44 (4): 154-162.

[6] YI H G, CHI M H, KIM Y I, et al. Formulation of a extended release tablet containing dexibuprofen [J]. Arch Pharm Res, 2008, 31 (12): 1637-1643.

[7] SANTOS H, VEIGA F, PINA M E, et al. Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent [J]. Int J Pharm, 2005, 295 (1-2): 15-27.

[8] YU C, HONG Y C, ZHANG H, et al. Determination of ibuprofen in serum by RP-HPLC [J]. Chin J Pharma Anal, 1994, 14 (4): 34-36.

DOI 10.3870/yddb.2012.10.013

拉米夫定和干扰素 $\alpha 2b$ 体外细胞毒性与抗乙型肝炎病毒作用比较

马艳, 金小宝, 黄演婷, 卢雪梅

(广东药学院广东省生物活性药物研究重点实验室, 广州 510006)

摘要 目的 体外比较拉米夫定和 α -干扰素的细胞毒性和抗乙型肝炎病毒作用。方法 体外培养 L-02 和 HepG2.2.15 细胞, 给予不同浓度的拉米夫定和干扰素 $\alpha 2b$, 作用 72 h 后, 噻唑蓝 (MTT) 法检测 L-02 和 HepG2.2.15 细胞的生存率; 收集不同浓度的拉米夫定和干扰素 $\alpha 2b$ 处理的 HepG2.2.15 细胞上清液, 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 法检测 HBsAg、HBeAg 的分泌。结果 拉米夫定对 L-02 和 HepG2.2.15 有一定的毒性作用, 而干扰素 $\alpha 2b$ 对细胞无毒性作用, 甚至能促进正常细胞的增殖; 拉米夫定对 HBsAg 和 HBeAg 的抑制作用大于干扰素 $\alpha 2b$, 拉米夫定对 HBsAg 的抑制率较高, 而干扰素 $\alpha 2b$ 对 HBeAg 的抑制率较高。结论 拉米夫定和 α 干扰素联合使用可提高抗 HBV 的作用和质量。

关键词 拉米夫定; 干扰素 $\alpha 2b$; 细胞毒性; 抗 HBV

中图分类号 R978.7; R965

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)10-1294-04

Comparison of Cytotoxicity and Anti-HBV of Lamivudine and Interferon $\alpha 2b$ *in Vitro*

MA Yan, JIN Xiao-bao, HUANG Yan-ting, LU Xue-mei (Guangdong Provincial Key Laboratory of Pharmaceutical Bioactive Substances, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT Objective To compare the cytotoxicity and anti-hepatitis B virus effect of lamivudine and α -interferon *in vitro*. **Methods** L-02 and HepG2. 2. 15 were treated with different concentrations of lamivudine and interferon $\alpha 2b$ for 72 h *in vitro*, the survival rates of L-02 and HepG2. 2. 15 were assayed by MTT. HbsAg and HBeAg secretion of HepG2. 2. 15 was detected by ELISA. **Results** Lamivudine could inhibit L-02 and HepG2. 2. 15 in a certain extent, while interferon $\alpha 2b$ promoted the proliferation of normal cells. Inhibition effect of lamivudine on HbsAg and HbeAg was greater than that of interferon $\alpha 2b$, and HbsAg inhibition rate of lamivudine was higher, while HbeAg inhibition rate of interferon $\alpha 2b$ was the higher.

Conclusion Combined use of lamivudine and α -interferon can improve the anti-HBV effect and quality.

KEY WORDS Lamivudine; Interferon $\alpha 2b$; Cytotoxicity; Anti-HBV

目前国内外公认有效的抗乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 药物主要包括干扰素类和核苷 (酸) 类似物, 干扰素有普通干扰素 (Interferon α , IFN- α)、聚乙二醇化干扰素。核苷 (酸) 类似物已经批准上市的有拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替比夫定。临床上 IFN- α 和拉米夫定已成为国内绝大部分慢性乙型肝炎患者的优选对象^[1-2], 杨永峰等^[3] 通过体外实验发现 IFN- α 及拉米夫定均可抑制 HepG 2. 2. 15 细胞内乙肝病毒基因的转录和表达。现将干扰素 $\alpha 2b$ (IFN $\alpha 2b$) 和拉米夫定对正常肝细胞 L-02 和肝癌细胞 HepG2. 2. 15 的细胞毒性以及对抗 HBV 作用进行比较, 为临床上联合使用拉米夫定和 α 干扰素提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 药物与试剂 拉米夫定 (商品名: 贺普丁, 葛兰素史克公司生产, 批号: 11080051), IFN $\alpha 2b$ (商品名: 安达芬, 安徽安科生物公司生产, 批号: 20110422), 噻唑蓝 (MTT)、二甲亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO)、胰蛋白酶 (美国 Sigma), 达尔伯克改良伊格尔培养基 (dulbecco's modified eagle's medium, DMEM)、胎牛血清 (美国 Gibco), G418 (美国 Invitrogen)。HbsAg、HBeAg ELISA 试剂盒 (上海科华生物公司)

1.2 细胞株 正常肝细胞 L-02 (中山大学细胞库提供), 转染 HBV DNA 人肝癌细胞 HepG2. 2. 15 (武汉大学细胞库提供)。

1.3 细胞培养 L-02 细胞培养基为含双抗 (100 U \cdot mL⁻¹ 青霉素, 100 μ g \cdot mL⁻¹ 链霉素) 及 10% 胎牛血清的 DMEM 细胞培养液, 0. 125% 胰酶消化; HepG2. 2. 15 细胞培养基为 G418 (380 pg \cdot mL⁻¹)、双抗 (100 U \cdot mL⁻¹ 青霉素, 100 μ g \cdot mL⁻¹ 链霉素) 及 10% 胎牛血清的 DMEM 细胞培养液, 0. 06% 胰酶加 0. 02% 乙二胺四醋酸 (ethylenediamine tetraacetic acid,

EDTA) 消化。于 37 $^{\circ}$ C、含 5% 二氧化碳 (CO₂) 的孵育培养箱中培养, 取处于指数生长期的细胞用于实验。

1.4 细胞毒性实验 收集对数期 L-02 和 HepG 2. 2. 15 细胞, 计数后调整细胞悬液浓度至 (1. 0 ~ 1. 5) \times 10⁵ \cdot mL⁻¹ 加到 96 孔板中, 每孔加入 100 μ L, 5% CO₂、37 $^{\circ}$ C 孵育, 细胞贴壁后弃上清液, 每种细胞分别加入终浓度 1 000, 500, 100. 0, 50. 0, 10. 0, 5. 0 μ g \cdot mL⁻¹ 的拉米夫定, 终浓度 500 000, 100 000, 50 000, 10 000, 5 000, 1 000, 500 U \cdot mL⁻¹ IFN $\alpha 2b$ 和空白培养基 (细胞对照) 各 200 μ L, 4 个复孔, 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养 72 h 后, 每孔加入 5 mg \cdot mL⁻¹ MTT 溶液 20 μ L, 继续孵育 4 h 后, 吸去培养液, 每孔加入 DMSO 溶液 150 μ L, 溶解振荡 10 min, 待结晶物充分溶解后, 酶标仪检测各孔 490 nm 波长处吸光度 (A) 值 (以 630 nm 波长处 A 值为参照)。细胞生存率的计算方法为: 细胞生存率 (%) = 实验组 A 值 / 对照组 A 值 \times 100%。

1.5 抗 HBV 实验 将生长良好的 HepG2. 2. 15 细胞用 0. 06% 胰酶加 0. 02% EDTA 消化打散后, 按每孔 1 \times 10⁴ 个细胞接种于 96 孔板, 细胞贴壁后换用终浓度 100. 0, 50. 0, 10. 0, 2. 5 μ g \cdot mL⁻¹ 拉米夫定培养液, 终浓度 100 000, 10 000, 1 000, 100 U \cdot mL⁻¹ IFN $\alpha 2b$ 培养液和空白培养液 (细胞对照), 4 个复孔, 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养 72 h 后, 收集相同浓度药物上清液为一个样品, 检测 HbsAg 和 HBeAg。HbsAg 和 HBeAg 的检测均采用上海科华生物公司提供的固相酶联免疫试剂盒, 严格按说明书操作步骤进行, 酶标仪检测各孔 450 nm 波长处 A 值 (以 630 nm 波长 A 值为参照)。结果以抑制率表示, 药物对抗原 HbsAg 和 HBeAg 的抑制率 (%) = (1 - 实验孔 A 值 / 对照孔 A 值) \times 100%。

1.7 统计学方法 实验数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 SPSS13. 0 软件进行 *t* 检验, 以 *P* < 0. 05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 药物毒性实验 不同稀释倍数的药物加于 L-02 和 HepG2. 2. 15 细胞上, 连续培养 72 h 后, 观察细胞

收稿日期 2012-03-19 修回日期 2012-05-16

作者简介 马艳 (1982-), 女, 安徽阜阳人, 实验师, 主要从事药用生物活性物质的结构与功能研究。电话: (0) 15813352842, E-mail: mayan820901@126. com。

生长形态,检测有无病变,并以 MTT 法测定细胞的活力。在形态上,细胞与空白对照没有明显差异(图 1)。MTT 法结果发现,拉米夫定浓度 >100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对 L-02 和 HepG2.2.15 的毒性作用差异有统计学意义($P < 0.05$),拉米夫定浓度 $\leq 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对 L-02 和 HepG2.2.15 有一定的毒性作用,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。IFN α 2b 对 L-02、HepG2.2.15 细胞无毒性作用(表 1)。

表 1 拉米夫定、干扰素 α 2b 对细胞的毒性作用

Tab. 1 The cytotoxicity of lamivudine and imcarferon α 2b

| 药物与浓度 | $\bar{x} \pm s$ | | | |
|----------------------------------------------------|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|
| | L-02 | | HepG2.2.15 | |
| | $A_{490/630}$ | 存活率/% | $A_{490/630}$ | 存活率/% |
| 拉米夫定/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ | | | | |
| 1 000 | 0.323 \pm 0.020 ^{*1} | 52.78 | 0.515 \pm 0.032 ^{*1} | 51.76 |
| 500 | 0.452 \pm 0.065 ^{*1} | 74.02 | 0.759 \pm 0.098 ^{*1} | 76.28 |
| 100 | 0.535 \pm 0.027 | 87.60 | 0.813 \pm 0.107 | 81.71 |
| 50 | 0.567 \pm 0.086 | 92.80 | 0.888 \pm 0.049 | 89.25 |
| 10 | 0.605 \pm 0.095 | 99.02 | 0.975 \pm 0.032 | 97.84 |
| 5 | 0.676 \pm 0.059 | 110.68 | 0.970 \pm 0.069 | 97.49 |
| IFN α 2b/ $(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$ | | | | |
| 500 000 | 0.756 \pm 0.008 | 123.73 | 0.868 \pm 0.058 | 87.24 |
| 100 000 | 0.802 \pm 0.062 | 131.22 | 0.948 \pm 0.128 | 95.20 |
| 50 000 | 0.899 \pm 0.040 | 147.22 | 0.867 \pm 0.148 | 87.06 |
| 10 000 | 0.972 \pm 0.041 | 159.04 | 1.005 \pm 0.140 | 101.03 |
| 5 000 | 0.834 \pm 0.157 | 136.42 | 1.028 \pm 0.131 | 103.27 |
| 1 000 | 0.930 \pm 0.086 | 152.25 | 1.031 \pm 0.026 | 103.59 |
| 500 | 0.899 \pm 0.037 | 147.18 | 1.029 \pm 0.072 | 103.34 |
| 空白对照组 | 0.611 \pm 0.021 | ... | 0.995 \pm 0.119 | ... |

与空白对照组比较, ^{*1} $P < 0.05$

Compared with blank control group, ^{*1} $P < 0.05$

2.2 抑制 HBsAg 和 HBeAg 分泌实验 拉米夫定、IFN α 2b 对 HepG2.2.15 细胞分泌 HBsAg、HBeAg 有明显抑制作用,其作用与浓度呈明显的正相关,且拉米夫定的作用大于 IFN α 2b。当拉米夫定浓度 > 10 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、IFN α 2b 浓度 > 1 000 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对细胞分泌 HBsAg 和 HBeAg 的抑制率与空白对照比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 拉米夫定、干扰素 α 2b 对 HepG2.2.15 HBV 的抑制作用

Tab. 2 The Anti-HBV of lamivudine and interferon α 2b

| 药物与浓度 | HBsAg | | HepG2.2.15 | |
|----------------------------------------------------|---------------|-------|---------------|-------|
| | $A_{490/630}$ | 存活率/% | $A_{490/630}$ | 存活率/% |
| 拉米夫定/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$ | | | | |
| 100 | 0.245 | 71.54 | 0.541 | 76.30 |
| 50 | 0.350 | 59.35 | 1.039 | 54.49 |
| 10 | 0.539 | 37.40 | 1.274 | 44.20 |
| 2.5 | 0.674 | 21.72 | 1.914 | 16.16 |
| IFN α 2b/ $(\text{U} \cdot \text{mL}^{-1})$ | | | | |
| 100 000 | 0.329 | 61.79 | 0.794 | 65.22 |
| 10 000 | 0.566 | 34.26 | 0.963 | 57.82 |
| 1 000 | 0.726 | 15.68 | 1.456 | 36.22 |
| 100 | 0.811 | 5.81 | 2.038 | 10.73 |
| 空白对照组 | 0.861 | ... | 2.283 | ... |

3 讨论

拉米夫定是世界上第一个抗 HBV 的核苷类药物,慢性乙型病毒性肝炎、肝硬化患者每天口服 0.1 g,可以明显抑制 HBV 的复制。现在临床上还用于防治肝移植时 HBV 的复发及无症状的 HBV 携带者。它具有作用强、安全、不良反应少等特点,但长期服用会产生耐药性^[4-5]。IFN- α 是在抗病毒的同时还可以提高人体自身的免疫力,作用比较持久,每天注射 500 万 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$,可以减少肝硬化和肝癌的发生率。但

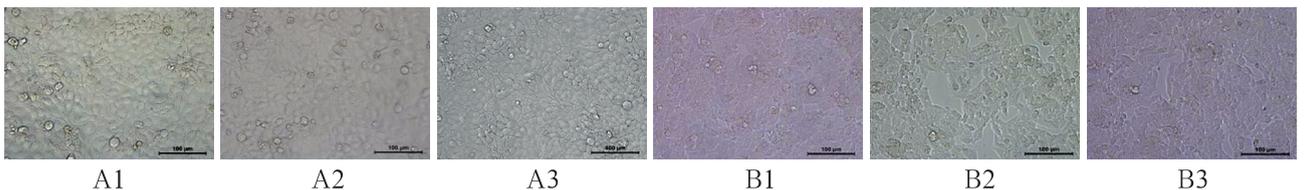


图 1 L-02、HepG2.2.15 细胞形态观察

A. L-02, A1. 空白对照; A2. 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 拉米夫定; A3. 100 000 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ IFN α 2b; B. HepG2.2.15, B1. 空白对照; B2. 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 拉米夫定; B3. 100 000 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ IFN α 2b; 与空白对照组比较, ^{*1} $P < 0.05$

Fig. 1 Morphology of L-02 and HepG2.2.15 cells

A. L-02, A1. blank control group; A2. 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ lamivudine; A3. 100 000 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ IFN α 2b; B. HepG2.2.15; B1. blank control group; B2. 100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ lamivudine; B3. 100 000 $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ IFN α 2b; Compared with blank control group, ^{*1} $P < 0.05$

是其缺点是抗病毒作用比较弱,而且不良反应较多^[6]。目前仍没有一种理想的抗 HBV 药物。临床上多采用联合疗法提高抗病毒疗效和治疗质量^[7-8]。本实验发现,拉米夫定浓度 $>100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对 L-02 和 HepG2.2.15 的毒性作用有统计学意义,拉米夫定浓度 $\leq 100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 对 L-02 和 HepG2.2.15 有一定的毒性作用。而 IFN α 2b 对细胞无毒性作用,甚至能促进 L-02 细胞的增殖。考虑主要是由于 IFN α 2b 激活细胞毒性细胞的活性,提高机体免疫力,促进正常细胞的增殖。另一方面,拉米夫定对 HBsAg 的抑制率较高,而 IFN α 2b 对 HBeAg 的抑制率较高。本实验通过体外比较拉米夫定和 IFN α 2b 的细胞毒性以及抗 HBV 作用,为临床上选择单独使用或联合使用拉米夫定、IFN- α 提供一些理论依据。

参考文献

- [1] GONZALEZ S A, KEEFFE E B. Chronic viral hepatitis: epidemiology, molecular biology, and antiviral therapy[J]. Front Biosci, 2011, 16(1): 225-250.
- [2] 胡海波,王仲书. 国内一线慢性乙型肝炎治疗药物的优选

- [J]. 中国药房, 2011, 22(10): 930-933.
- [3] 杨永峰,谭德明,谢玉桃,等. 干扰素及拉米夫定抗乙型肝炎病毒的体外实验研究[J]. 疾病控制杂志, 2004, 8(3): 209-212.
- [4] JAECKEL E, MANNS M P. Experience with lamivudine against hepatitis B virus[J]. Intervirology, 1997, 40(5-6): 322-36.
- [5] GUIMARAES N N, DE ANDRADE H H, LEHMANN M. The genetic toxicity effects of lamivudine and stavudine antiretroviral agents[J]. Expert Opin Drug Saf, 2010, 9(5): 771-781.
- [6] 王思望,严有望. 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗进展[J]. 医药导报, 2011, 30(6): 735-738.
- [7] 汪毅,缪胜菊,计春燕,等. 拉米夫定与干扰素序贯治疗慢性乙型肝炎 43 例[J]. 医药导报, 2007, 26(8): 893-894.
- [8] HUANG Y W, CHAYAMA K, TSUGE M, et al. Differential effects of interferon and lamivudine on serum HBV RNA inhibition in patients with chronic hepatitis B [J]. Antivir Ther, 2010, 15(2): 177-184.

DOI 10.3870/yydb.2012.10.014

地红霉素肠溶微丸颗粒生物等效性研究

王贵发¹, 丁玉峰², 赵红英¹, 李功华¹

(1. 浙江省人民医院药学部, 杭州 310014; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部, 武汉 430030)

摘要 目的 建立测定人血浆中红霉素胺浓度的液相色谱-质谱联用(LC-MS)方法,研究地红霉素肠溶微丸颗粒在健康志愿者中的生物利用度,评价试验制剂和对照制剂的生物等效性。方法 采用两制剂双周期自身对照交叉试验设计,20名健康志愿者,单剂量口服地红霉素试验制剂和参比制剂各500 mg,用LC-MS法测定血浆代谢物红霉素胺的浓度。用DAS软件处理血药浓度数据和计算参数,并进行统计学分析。药物浓度-时间曲线下面积(AUC)及峰浓度(C_{\max})经对数转换后作多因素方差分析和双单侧 t 检验并计算90%可信区间;达峰时间(t_{\max})进行非参数检验,对两种制剂作出生物等效性评价。结果 建立血浆红霉素胺浓度的HPLC-MS测定法。红霉素胺的浓度与吸收峰面积比值在浓度5~1 000 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内呈线性关系,线性回归方程为 $A=68.87C+1.47$ ($r=0.9997$),最低检测浓度为5 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。低、中、高浓度的方法回收率为98.32%,99.16%,97.87%,平均提取回收率为72.42%,71.63%,73.38%,日内、日间RSD均小于9%。单剂量口服500 mg的地红霉素试验制剂和参比制剂的主要药动学参数 AUC_{0-96} 分别为(3 537.39±576.32)和(3 065.47±558.63) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为(4 059.27±737.25)和(3 831.76±687.51) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}$; C_{\max} 分别为(415.84±81.24)和(420.36±63.21) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; t_{\max} 为(3.25±0.28)和(3.47±0.35) h。受试制剂的相对生物利用度为(105.72±17.83)%。结论 LC-MS测定法适用于测定人血浆中红霉素胺的浓度。统计分析结果表明,两种制剂的主要药动学参数之间无明显差异,两种制剂具有生物等效性。

关键词 地红霉素;红霉素胺;生物等效性

中图分类号 R978.16;R969.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)10-1297-04

Bioequivalence of Dirithromycin Enteric-coated Micropill Granules in Healthy Volunteers

WANG Gui-fa¹, DING Yu-feng², ZHAO Hong-ying¹, LI Gong-hua¹ (1. Department of Pharmacy, Zhejiang Provincial People's Hospital, 310014, China; 2. Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Wuhan, 430030, China)

ABSTRACT Objective To study relative bioavailability and evaluate bioequivalence following oral administration of