

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study盐酸溴己新颗粒与盐酸溴己新细粒在
中国健康受试者中的生物等效性研究Bioequivalence study of bromhexine hydrochloride granules and fine granules in
healthy Chinese subjects

赵丰丽¹, 石盼盼¹, 刘晓珏¹,
杨琳¹, 张嵩², 张对良²,
徐卫国², 周文超²

(1. 山西医科大学 附属运城市中心医院 药物临
床试验中心, 山西 运城 044000; 2. 江西亿友药
业有限公司, 江西 抚州 344000)

ZHAO Feng - li¹, SHI Pan - pan¹,
LIU Xiao - jue¹, YANG Lin¹,
ZHANG Song², ZHANG Dui - liang²,
XU Wei - guo², ZHOU Wen - chao²

(1. Drug Clinical Trial Center,
Yuncheng Central Hospital Affiliated to
Shanxi Medical University, Yuncheng
044000, Shanxi Province, China;
2. Jiangxi Yiyao Pharmaceutical
Co. Ltd., Fuzhou 344000, Jiangxi
Province, China)

作者简介: 赵丰丽(1985 -), 女, 副主任医师, 主
要从事仿制药生物等效性研究和新
药 I 期临床试验

通信作者: 赵丰丽, 副主任医师
MP: 18235960066

E - mail: zhaofllh@163.com

摘要:目的 评价国产盐酸溴己新颗粒剂和进口盐酸溴己新细粒剂在中国健康受试者中空腹和餐后状态下的生物等效性。**方法** 用单中心、随机、开放、空腹和餐后单次给药、两制剂、两序列、两周期交叉研究设计, 空腹与餐后试验各纳入中国健康受试者 48 例, 随机交叉单次口服盐酸溴己新颗粒 0.4 g (含溴己新 8 mg) 或盐酸溴己新细粒 0.4 g (含溴己新 8 mg), 按时间点采血后, 用高效液相色谱 - 质谱联用 (HPLC - MS/MS) 法进行血药浓度检测, 用 Phoenix WinNonlin 8.3 进行数据分析, 评价生物等效性。**结果** 空腹组受试者服用受试制剂和参比制剂后, 血浆中溴己新主要药代动力学参数: $C_{\max}$ 分别为 (18.29 ± 7.80) 和 $(19.92 \pm 10.23) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (31.52 ± 12.23) 和 $(32.22 \pm 12.32) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (34.43 ± 13.60) 和 $(34.84 \pm 13.36) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。餐后组受试者服用受试制剂和参比制剂后, 血浆中溴己新主要药代动力学参数: $C_{\max}$ 分别为 (12.55 ± 6.27) 和 $(12.64 \pm 6.51) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (58.86 ± 24.38) 和 $(60.60 \pm 26.44) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (68.27 ± 30.76) 和 $(94.01 \pm 113.13) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。空腹组受试制剂与参比制剂 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 的几何均值比的 90% 置信区间分别为 88.79% ~ 101.49%、93.69% ~ 102.15%、94.59% ~ 102.95%; 餐后组分别为 93.08% ~ 106.82%、94.30% ~ 102.80%、92.97% ~ 103.89%。**结论** 本研究中受试制剂盐酸溴己新颗粒和参比制剂盐酸溴己新细粒在中国健康受试者中具有生物等效性。

关键词: 盐酸溴己新; 健康受试者; 药代动力学; 高效液相色谱 - 质谱联用法; 生物等效性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.018

中图分类号: R974 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)04-0538-05

Abstract: Objective To evaluate the bioequivalence of domestic bromhexine hydrochloride granules and imported bromhexine hydrochloride fine granules in Chinese healthy subjects under fasting and fed states. **Methods** A single - center, randomized, open - label, fasting and fed single - dose, two - preparation, two - sequence, and two - period crossover study design was used. Forty - eight Chinese healthy subjects were enrolled in fasting and fed trial, respectively. A random crossover, single - dose of bromhexine hydrochloride granules 0.4 g (containing 8 mg bromhexine) or bromhexine hydrochloride fine granules 0.4 g (containing 8 mg bromhexine) were orally given to subjects. Blood samples were collected at different time points, and plasma concentrations of bromhexine were measured by high performance

liquid chromatography – tandem mass spectrometry (HPLC – MS/MS). Phoenix WinNonlin 8.3 software was used for data analysis. **Results** In the fasting group, the main pharmacokinetic parameters of bromhexine in plasma after taking the test and reference preparations: $C_{\max}$ were (18.29 ± 7.80) and (19.92 ± 10.23) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} were (31.52 ± 12.23) and (32.22 ± 12.32) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (34.43 ± 13.60) and (34.84 ± 13.36) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. In the fed group, the main pharmacokinetic parameters of bromhexine in plasma after taking the test and reference preparations: $C_{\max}$ were (12.55 ± 6.27) and (12.64 ± 6.51) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-t} were (58.86 ± 24.38) and (60.60 ± 26.44) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (68.27 ± 30.76) and (94.01 ± 113.13) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. The 90% confidence intervals of the geometric mean ratio of the two preparations in fasting group: $C_{\max}$ was 88.79% – 101.49%, AUC_{0-t} was 93.69% – 102.15%, $\text{AUC}_{0-\infty}$ was 94.59% – 102.95%; in fed group: $C_{\max}$ was 93.08% – 106.82%, AUC_{0-t} was 94.30% – 102.80%, $\text{AUC}_{0-\infty}$ was 92.97% – 103.89%.

Conclusions In this study, the test preparation bromhexine hydrochloride granules and the reference preparation bromhexine hydrochloride fine granules were bioequivalent in healthy Chinese subjects.

Key words: bromhexine hydrochloride; healthy subjects; pharmacokinetic; high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry; bioequivalence

溴己新是一种通过溶解和解聚酸性糖蛋白而引起气道黏液溶解作用的祛痰药,主要用于急慢性支气管炎、肺结核、尘肺、手术后的祛痰等症的治疗^[1],国内上市品种多为注射剂、片剂等,无颗粒剂上市。江西亿友药业生产的盐酸溴己新颗粒为国内首仿制剂,稳定性良好^[2],与原研制剂日本赛诺菲株式会社生产的盐酸溴己新细粒(商品名:Bisolvon[®])有相似的溶出曲线^[3],本研究以原研制剂为参比制剂^[4],研究国内首仿制剂盐酸溴己新颗粒在中国成年健康受试者体内的药代动力学特征,评估空腹与餐后状态下口服受试制剂与参比制剂的生物等效性及安全性。

材料与方法

1 药品与仪器

受试制剂:盐酸溴己新颗粒,规格:每袋0.4 g(含盐酸溴己新8 mg),批号:2019030101,由江西亿友药业有限公司生产并提供;参比制剂:盐酸溴己新细粒(商品名:Bisolvon[®]),规格:2%,每瓶100 g,批号:889003,日本赛诺菲株式会社生产,由江西亿友药业有限公司提供。盐酸溴己新(标准品),规格:每支100 mg,纯度:99.8%,批号:100427 – 201903,中国食品药品检定研究院提供;溴己新-d₃(内标),规格:每瓶1 mg,纯度:99.5%,批号:2872 – 012A7,加拿大TLC Pharmaceutical Standards生产。

LC – 20ADXR 高效液相色谱仪,日本岛津公司产品;Triple Quad 5500 质谱检测器,美国 AB Sciex 公司产品;梅特勒 LabX 2017 系统,瑞士 Mettler Toledo 公司产品。

2 受试者选择

本试验方案经山西省运城市中心医院临床伦理委员会批准(伦理批号:2020 – YW – 015,临床试验平台登记号:CTR20201348)。所有受试者均签署知情同意书。空腹试验入组48例健康成年受试者,男性25例、女性23例,年龄 (31.25 ± 9.41) 岁,体质量 (61.65 ± 9.19) kg,体质量指数 (22.55 ± 1.99) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;餐后试验组入组48例健康成年受试者,男性20例、女性28例,年龄 (38.67 ± 8.88) 岁,体质量 (62.15 ± 7.77) kg,体质量指数 (23.49 ± 2.08) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;

入选标准 ①年龄 ≥ 18 周岁的中国健康男性或女性;②体质量指数在 $19.00 \sim 28.00$ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$,且男性受试者的体质量 ≥ 50 kg,女性受试者体质量 ≥ 45 kg;③既往史、体格检查、生命体征、实验室检查及心电图等检查均无异常或异常无临床意义。

排除标准 ①过敏体质,对盐酸溴己新或其辅料成分(乳糖水合物、D – 山梨醇等)过敏者;②有运动系统、神经系统、内分泌系统、血液循环系统、呼吸系统、泌尿系统、生殖系统等疾病或精神障碍者,或患有炎症性肠病、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃肠道/直肠出血、持久性恶心或其他具有临床意义的胃肠道异常者;③筛选体检前2周内服用过任何处方药、非处方药、中草药或保健品;④筛选前3个月内献血包括成分血或大量失血(≥ 400 mL),接受输血或使用血制品。

3 分组、给药方法与血样采集

本方案按随机、开放、空腹和餐后单次给药、两制剂、两周期交叉试验设计,空腹与餐后试验各纳入中国成年健康受试者48例。受试者每周禁食过夜至

少10 h后,次日晨在空腹/餐后状态下按照随机分配的给药顺序口服受试制剂或参比制剂0.4 g。两周期清洗期为7 d。

空腹试验采血点:0 h(给药前1 h内),给药后5、10、20、30、40、50 min和1.00、1.25、1.50、2.00、3.00、4.00、6.00、8.00、10.00 h;餐后试验采血点:0 h(高脂餐用餐完毕后),给药后5、10、20、30、40、50 min和1.00、1.25、1.50、2.00、3.00、4.00、6.00、8.00、10.00 h。每次用EDTA-K₂采血管采集静脉血约3.0 mL。血样采集后60 min内在2~8℃下,以2 500×g离心10 min,血浆样品置于-60℃~-90℃冰箱保存待测。

4 检测方法

色谱条件 色谱柱:Waters XBridge C18(2.1 mm×50.0 mm,3.5 μm);流动相A:2 mmol·L⁻¹碳酸氢铵水溶液;流动相B:2.0 mmol·L⁻¹碳酸氢铵95%乙腈水溶液;流速:0.60 mL·min⁻¹;进样体积:15.00 μL;柱温箱温度:40℃;梯度洗脱程序:0~0.30 min,75% B;0.30~1.00 min,75% B→95% B;1.00~2.50 min,95% B;2.50~2.60 min,95% B→75% B;2.60~4.00 min,75% B。

质谱条件 电喷雾离子源,正离子模式,多反应监测;电喷雾电压:5 500.00 V;涡旋离子喷雾温度:600℃。用于定量分析的离子反应:溴己新:*m/z* 377.00→114.10,内标溴己新-d₃:*m/z* 380.00→117.20。

血浆样本处理 本研究用蛋白沉淀法自血浆样本中提取溴己新后进行分析。血浆样本融化后,涡旋

混匀。用移液器依次精密移取血浆样本50.00 μL、内标工作溶液(含4.00 ng·mL⁻¹溴己新-d₃的50%甲醇水溶液)50.0 μL、纯乙腈200 μL于1.5 mL EP管中,涡旋3 min,在2~8℃(仪器设定4℃)下,以1.2×10⁴×g离心5 min。转移上清液150 μL至装有10%乙腈水溶液50 μL的96孔板中,涡旋5 min混匀,用高效液相色谱-质谱联用(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)法进行分析。

5 方法学考察与评价

专属性 该方法专属性良好,溴己新和溴己新-d₃的保留时间分别为1.86、1.85 min,典型色谱图见图1。

基质效应 考察6个不同来源的人空白常规血浆、3个不同来源的人空白溶血血浆和3个不同来源的人空白高脂血浆的基质效应,溴己新低、中、高3个质控浓度水平的经内标归一化后的基质因子分别是1.03、1.04和1.03,变异系数(coefficient of variation, % CV)分别为3.70、0.88和0.88,样品测定不受基质效应影响。

标准曲线与定量下限(lower limit of quantitation, LLOQ) 以溴己新与内标溴己新-d₃的色谱峰面积比为纵坐标,用加权($W=1/x^2$)最小二乘法以血浆中溴己新的浓度(*x*)与峰面积比(*y*)进行线性回归,所得的标准曲线方程为 $y=2.59 \times 10^{-1}x+0.1 \times 10^{-3}$, $r^2=0.995$,定量线性范围为0.04~40.00 ng·mL⁻¹,LLOQ为0.04 ng·mL⁻¹。

精密度与回收率 每批次配制5个质量浓度

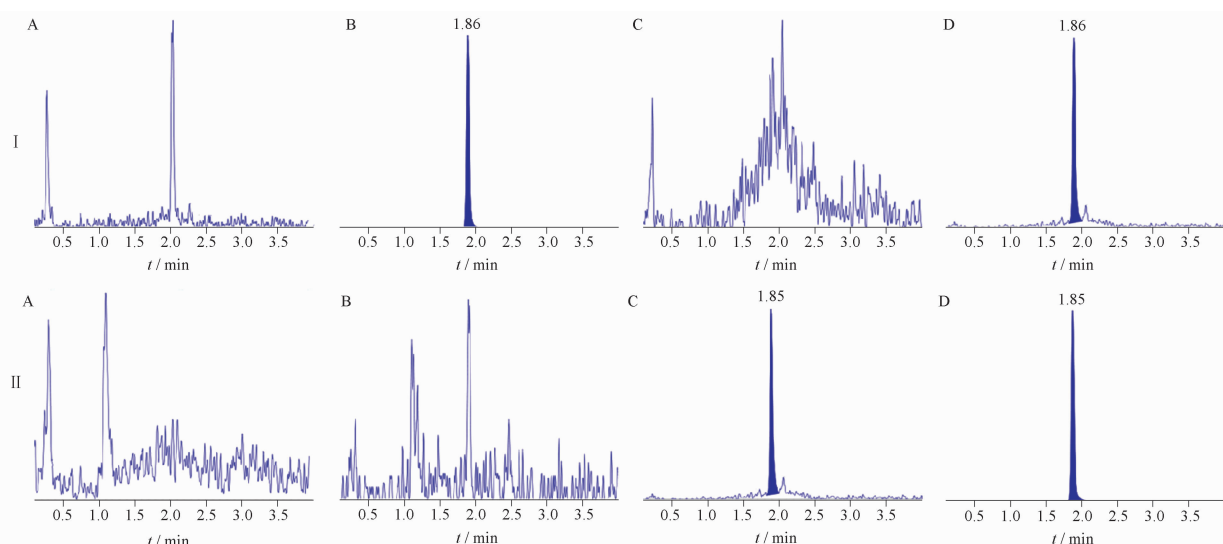


图1 溴己新和内标溴己新-d₃典型色谱图

Figure 1 Typical chromatograms of bromhexine and internal standard bromhexine-d₃

A: Blank plasma sample; B: Blank plasma spiked the analyte; C: Blank plasma spiked internal standard sample; D: Lower limit of quantitation sample; I: Bromhexine; II: Bromhexine-d₃.

表1 用液相色谱-串联质谱方法测定溴己新精密度和回收率

Table 1 Precision, accuracy and recovery of bromohexine by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra-day (n = 6)			Inter-day (n = 24)			Recovery (%)
	Concentration (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	Concentration (ng · mL ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$)	RSD (%)	RE (%)	
0.04	0.04 ± 0.00	6.51	5.88	0.04 ± 0.00	5.88	3.01	-
0.12	0.12 ± 0.01	6.49	-3.61	0.12 ± 0.01	5.58	-1.81	102.60
1.50	1.48 ± 0.05	3.25	-1.56	1.54 ± 0.06	4.11	2.78	-
12.00	11.95 ± 0.19	1.57	0.42	12.34 ± 0.36	2.93	2.85	116.19
32.00	33.58 ± 1.05	3.11	4.95	33.05 ± 1.55	4.70	3.29	105.95

RSD; Relative standard deviation; RE; Relative error.

(0.04、0.12、1.50、12.00 和 32.00 ng · mL⁻¹) 质控样品, 每个质量浓度 6 份样品, 处理后进样分析, 连续测定 4 批, 计算批内 ($n=6$)、批间 ($n=24$) 精密度的; 利用低、中、高 3 个质量浓度 (0.12、12.00 和 32.00 ng · mL⁻¹) 质控样品进行回收率评价。结果显示, 待测物溴己新质控样品的批内精密度的为 1.57% ~ 8.61%, 批间精密度的为 2.93% ~ 5.58%, LLOQ 浓度的批内精密度的为 4.39% ~ 7.34%, 批间精密度的为 5.88%, 相对标准偏差 (relative standard deviation, RSD) 均 < 15%, 3 个质控样品中溴己新回收率为 102.60% ~ 116.19%。表明该方法精密度良好, 回收率较高。结果见表 1。

稳定性 通过考察全血样品冰水浴和室温下放置 1 和 2 h、血浆样品从采集到室温和冰水浴放置 2 h、工作液室温放置 23 h、2 ~ 8 °C 条件下放置 91 d、血浆样品冷冻再融解后室温放置 20 h、处理后的血浆样品在 2 ~ 8 °C 下放置 141 h、血浆样品 -70 °C 和 -20 °C 条件下反复冻/融 5 个循环稳定性, 结果表明: 溴己新在上述条件下稳定。

6 统计学处理

用 WinNonlin® 8.3 统计分析受试者口服盐酸溴己新受试制剂和参比制剂后溴己新的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$, 对数转换后进行双向单侧 t 检验, 计算受试制剂和参比制剂血浆中溴己新 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 及 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比的 90% 置信区间。

结 果

1 血药浓度-时间曲线

本研究共筛选 134 例受试者, 空腹试验入组 48 例健康成年受试者; 餐后试验组入组 48 例健康成年受试者, 其中 47 例受试者按方案流程完成研究, 1 例受试者在第二周期入院检查因围绝经期血清人绒毛膜促性腺素异常退出。

空腹组和餐后组受试者口服受试制剂盐酸溴己新颗粒和参比制剂盐酸溴己新细粒后, 血浆中溴己新平均血药浓度-时间曲线, 见图 2。

2 药代动力学参数

用非房室模型方法计算健康受试者在空腹和餐后条件下单剂量口服受试制剂盐酸溴己新颗粒和参比制剂盐酸溴己新细粒 0.4 g 后的药代动力学参数, 结果见表 2。

3 生物等效性评价

空腹组受试制剂与参比制剂溴己新主要药代动力学参数 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间分别为 88.79% ~ 101.49%、93.69% ~ 102.15%、94.59% ~ 102.95%, 餐后组分别为 93.08% ~ 106.82%、94.30% ~ 102.80%、92.97% ~ 103.89%; 几何均值比的 90% 置信区间均在《以药动学参数为终点指标的化学药物仿制药等效性研究技术指导原则》^[5] 中生物等效性的等效范围要求 (80.00% ~ 125.00%) 之内, 即本研究中受试制剂盐酸溴己新颗粒与参比制剂盐酸溴己新细粒在空腹及餐后状态下均具有生物等效性。

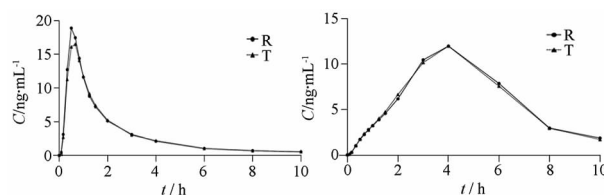


图2 健康受试者空腹(左)和餐后(右)试验口服盐酸溴己新颗粒与盐酸溴己新细粒后血浆中溴己新的平均血药浓度-时间曲线图

Figure 2 Average blood concentration-time curve of bromohexine in plasma after oral administration of bromohexine hydrochloride granules and bromohexine hydrochloride fine granules in healthy subjects (left: fast; right: fed)

T; Test; R; Reference.

表2 空腹和餐后试验口服盐酸溴己新颗粒与盐酸溴己新细粒后药代动力学参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of pharmacokinetic parameters between bromohexine hydrochloride granules and bromohexine hydrochloride fine granules after oral administration in fasting and postprandial tests($\bar{x} \pm s$)

Parameters	Fasting		Fed	
	Test($n=48$)	Reference($n=48$)	Test($n=47$)	Reference($n=48$)
$C_{\max}$ (ng·mL ⁻¹)	18.29±7.80	19.92±10.23	12.55±6.27	12.64±6.51
$t_{\max}$ (h)*	0.67(0.33-1.50)	0.50(0.33-1.25)	4.00(1.25-6.00)	4.00(1.50-10.00)
AUC ₀₋₁ (ng·h·mL ⁻¹)	31.52±12.23	32.22±12.32	58.86±24.38	60.60±26.44
AUC _{0-∞} (ng·h·mL ⁻¹)	34.43±13.60	34.84±13.36	68.27±30.76	94.01±113.13
AUC _{% Extrapolation} (%)	8.21±2.94	7.41±2.94	10.78±15.30	15.41±21.04
$t_{1/2}$ (h)	3.84±1.17	3.47±1.21	2.76±3.78	6.23±18.31
λ_z (h ⁻¹)	0.20±0.06	0.23±0.08	0.37±0.13	0.33±0.14

*:Median (min-max).

4 安全性评价

本研究中受试者单次空腹或餐后口服盐酸溴己新颗粒和盐酸溴己新细粒安全性良好,未发生药物不良反应和严重不良事件。

讨 论

本研究根据《仿制药质量与疗效一致性评价工作中改剂型药品(口服固体制剂)评价一般考虑》^[6]和《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》^[7]对于以生物等效为立题依据且不显著改变药代动力学行为的改剂型药品,应与原研剂型参比制剂进行生物等效性试验。本研究结果表明,受试制剂与参比制剂在中国成年健康受试者中具有相似的药代动力学特征,具有生物等效性,且安全性和耐受性相似。

本研究结果显示,相对于溴己新片剂,颗粒剂 $t_{\max}$ 缩短,吸收速度更快。餐后试验结果显示,食物明显延缓溴己新的吸收速度,但显著增加溴己新的吸收程度, $C_{\max}$ 降低约34.07%,AUC₀₋₁增加约87.42%。因此,在使用本制剂过程中,需根据患者病情缓急和自身状态合理选择患者用药时机。

盐酸溴己新注射剂的侵入性给药特征、较多的配伍禁忌决定了其通常并非患者用药剂型的首选^[8-9]。于2018-11-20,国家药品监督管理局发布《关于修订盐酸溴己新注射剂说明书的公告》^[10],修订盐酸溴己新注射剂说明书,儿童慎用,尤其不推荐婴幼儿使用,因此儿童用祛痰类药物更加短缺。本制剂在温水中能较快速溶解,气味芳香,可提高患者服药依从性,为我国儿童、不耐受注射给药及吞咽困难患者群体提供了一种安全有效的祛痰药物新剂型。

参考文献:

[1] 窦国朝. 氨溴索的药理作用及临床应用研究新进展[J]. 中国处方药, 2017,15(5):22-23.

[2] 张韩一兰,胡宇华,张嵩,等. 盐酸溴己新的晶型表征及其在颗粒和分散片中的晶型稳定性[J]. 中国医药工业杂志, 2023,54(7):1104-1111.

[3] 王越,吴松,薛丹,等. 激光衍射法测定盐酸溴己新粒度分布的方法学研究[J]. 药物分析杂志, 2021,41(8):1448-1453.

[4] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布仿制药参比制剂目录(第二十六批)的通告(2020年第27号)[EB/OL]. 2020-04-14 [2024-06-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20200417163201362.html>.

[5] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2016-03-18 [2024-06-27]. <https://www.cde.org.cn/zdylz/domesticinfo.aspx?zdyzldCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.

[6] 国家药品监督管理局. 总局关于发布仿制药质量和疗效一致性评价工作中改规格药品(口服固体制剂)评价一般考虑等3个技术指南的通告(2017年第27号)[EB/OL]. 2017-02-13 [2024-06-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfg/20170217105901708.html>.

[7] 国家药品监督管理局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等3个技术指导原则的通告(2016年第61号)[EB/OL]. 2016-03-18 [2024-06-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20160318210001725.html>.

[8] 赵怀碧,李秋月,赵月,等. 盐酸溴己新注射剂配伍稳定性考察[J]. 医药导报, 2024,43(5):796-801.

[9] 刘毅,耿颖,刘晓强,等. 盐酸溴己新注射剂临床配伍的应用性研究[J]. 药品评价, 2023,20(6):687-690.

[10] 国家药品监督管理局. 关于修订盐酸溴己新注射剂说明书的公告(2018年第89号)[EB/OL]. 2018-11-20 [2024-06-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypshmsxsdgg/20181120170101624.html>.

(收稿日期 2024-07-26)