

国产与进口头孢地尼颗粒在健康人体的生物等效性研究

赵红娜, 刘曼, 王晓琳, 马婧怡, 张丽娜, 刘敏, 张丹, 佟阳, 刘会臣*

航天中心医院 临床药理室, 北京 100049

摘要: **目的** 建立测定人血浆中头孢地尼的液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法,并用于评价头孢地尼颗粒在人体的生物等效性。**方法** 24名健康男性受试者随机交叉单剂量口服头孢地尼颗粒受试制剂和参比制剂100 mg,采用LC-MS/MS法测定人血浆样本中头孢地尼,WinNonlin 6.3软件计算其药动力学参数,并评价两种制剂的生物等效性。**结果** 血浆中头孢地尼的线性范围为10.0~2 000 ng/mL ($r=0.9997$),定量下限为10.0 ng/mL;批内、批间精密度的(RSD)均小于6.0%,准确度(RE)在 $\pm 4.0\%$ 以内;随着放置时间的延长,血浆中头孢地尼在室温条件下降解程度增加。受试制剂和参比制剂的 AUC_{0-t} 分别为(6 238.22 \pm 1 993.74)、(6 331.35 \pm 1 850.42) ng·h/mL, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(6 343.68 \pm 2 070.73)、(6 429.76 \pm 1 901.33) ng·h/mL, C_{max} 分别为(1 290 \pm 391)、(1 330 \pm 384) ng/mL, t_{max} 分别为2.50(2.00~4.50)、2.50(2.00~3.50) h, $t_{1/2}$ 分别为(1.61 \pm 0.17)、(1.61 \pm 0.17) h。 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 C_{max} 的几何平均数比值(GMR)分别为97.88%、97.95%、96.75%,其90%置信区间分别为91.75%~104.42%、91.76%~104.56%、90.43%~103.52%。**结论** 该方法快速、灵敏、准确、专属性强、重现性好,适用于人血浆头孢地尼的测定。头孢地尼颗粒受试制剂和参比制剂具有生物等效性。

关键词: 头孢地尼颗粒; 头孢地尼; LC-MS/MS; 生物等效性

中图分类号: R969.1; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2015)10-1192-06

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.10.003

Bioequivalence of domestic and imported Cefdinir Granule in healthy volunteers

ZHAO Hong-na, LIU Man, WANG Xiao-lin, MA Jing-yi, ZHANG Li-na, LIU Min, ZHANG Dan, TONG Yang, LIU Hui-chen

Department of Clinical Pharmacology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Abstract: Objective To develop a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method for the determination of cefdinir in human plasma and evaluate the bioequivalence of its two granules. **Methods** A single oral dose of 100 mg cefdinir test and reference granules were given to 24 healthy male volunteers in a randomized, two-way crossway study. The concentrations of cefdinir in plasma were determined by LC-MS/MS, and the pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin 6.3 Software, and the bioequivalence of the two preparations was evaluated. **Results** The linear range for determining cefdinir in plasma samples was 10.0 — 2000 ng/mL ($r = 0.9997$), with the lower limit of quantification (LLOQ) of 10.0 ng/mL. The intra- and inter-batch relative standard deviation (RSD) was lower than 6.0%, and relative error (RE) was within $\pm 4.0\%$. Degradation degree of cefdinir in human plasma was increased under the room temperature storage with the extension of storage time. The main pharmacokinetic parameters of test and reference preparations were as follows: AUC_{0-t} were (6238.22 \pm 1993.74) and (6331.35 \pm 1850.42) ng·h/mL; $AUC_{0-\infty}$ were (6343.68 \pm 2070.73) and (6429.76 \pm 1901.33) ng·h/mL; C_{max} were (1290 \pm 391) and (1330 \pm 384) ng/mL; t_{max} were 2.50 (2.00 — 4.50) h and 2.50 (2.00 — 3.50) h; $t_{1/2}$ were (1.61 \pm 0.17) and (1.61 \pm 0.17) h, respectively. The geometric mean ratios (GMRs) for AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, and C_{max} were 97.88% (90% CI, 91.75% — 104.42%), 97.95% (90% CI, 91.76% — 104.56%) and 96.75% (90% CI, 90.43% — 103.52%), respectively. **Conclusion** The established method is rapid, sensitive, accurate, selective, reliable, and sufficient for the determination of cefdinir in human plasma, and the two preparations are bioequivalent.

Key words: Cefdinir Granules; cefdinir; LC-MS/MS; bioequivalence

收稿日期: 2015-05-18

作者简介: 赵红娜(1987—),女,河北省定州市人,药师,2011年毕业于河北北方学院药学院,研究方向为临床药理学及药动学。

Tel: (010)59971773 E-mail: zhaohongna610@163.com

*通信作者 刘会臣(1963—),男,北京人,主任药师,2005年毕业于河北医科大学,获博士学位,研究方向为临床药理学及药动学。

Tel: (010)59971772 E-mail: huichenliu@163.com

头孢地尼为第3代头孢菌素类抗生素,由日本藤泽药品工业公司研发,1991年首次在日本上市,1997年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准临床使用^[1],其作用机制为阻止细菌细胞壁的合成,通过与青霉素结合蛋白结合,使细胞壁肿胀、溶解,甚至死亡^[2]。头孢地尼对革兰阳性菌和革兰阴性菌有广范围的抗菌谱,特别是对革兰阳性菌中的葡萄菌属、链球菌属等,比以往的口服抗菌药物有更强的抗菌活性^[3],对各种细菌产生的 β -内酰胺酶稳定,对 β -内酰胺酶的产生菌也具有优异的抗菌活性,临床上广泛应用于内科、外科、皮肤科、妇产科、泌尿科等敏感细菌导致的感染^[4-5]。对血浆或血清样本中头孢地尼的常见测定方法主要有高效液相色谱-紫外检测(HPLC-UV)法和微生物法^[6-10]。HPLC-UV法具有灵敏度较低、流动相配制复杂、色谱溶剂用量较大、检测时间较长等缺点;微生物法则缺乏选择性。由于头孢地尼给药剂量较低,其血浆药物浓度相对其他头孢菌素低,所以对试验方法的灵敏度要求较高。本实验建立了快速、灵敏、准确、专属性强、重现性好的LC-MS/MS法,应用于24名健康受试者单次口服100 mg头孢地尼颗粒受试制剂和参比制剂后血浆头孢地尼的测定,并评价了两种制剂的生物等效性。

1 仪器与试药

1.1 仪器

API3200型三重四极杆串联质谱仪:美国Applied Biosystems公司产品,配有电喷雾离子化源(ESI)以及Analyst 1.4.2数据处理软件;Prominence 20A液相色谱仪:日本Shimadzu公司产品,包括CBM-20A系统控制器,LC-20AD型二元泵, DGU-20A3型脱气机, SIL-20A型自动进样器, CTO-20A型柱温箱; SORVALL LEGEND MICRO 17台式高速离心机,美国Thermo Fisher Scientific Inc.; Sigma 3-18K台式高速离心机,德国Sartorius Stedim Biotech GmbH。

1.2 药品与试剂

头孢地尼颗粒(受试制剂,规格50 mg/袋,石家庄市华新药业有限责任公司,批号311130108);头孢地尼颗粒(参比制剂,商品名:全泽复,规格50 mg/袋,日本藤泽药品工业公司,批号025310)。头孢地尼对照品(质量分数95.6%,中国食品药品检定研究院提供,批号130502-201002);头孢克洛对照品(内标,质量分数93.2%,中国食品药品检

定研究院提供,批号130481-200503)。甲醇为色谱纯,美国Thermo Fisher Scientific Inc.,批号127848;水为超纯水,由去离子水经KLZ-UV纯水仪纯化得;甲酸为色谱纯,美国Dima Technology Inc.,批号14111;其他试剂均为分析纯。空白人血浆来自健康志愿者,由航天中心医院临床药理室提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

美国Phenomenex Inc. Security Guard Cartridges C₁₈保护柱(4.0 mm×2.0 mm, 5 μ m);日本GL Sciences Inertsil ODS-SP色谱柱(75 mm×2.1 mm, 3 μ m);流动相:甲醇-0.5%甲酸水溶液(30:70);体积流量:0.3 mL/min;柱温:35 $^{\circ}$ C;进样量:10 μ L。

2.2 质谱条件

离子源:电喷雾离子源;离子喷射电压:5.5 kV;温度:500 $^{\circ}$ C;源内气体1(N₂)压力:310 kPa;气体2(N₂)压力:310 kPa;气帘气体(N₂)压力:138 kPa;正离子方式检测;扫描方式为多重反应监测(MRM);用于定量分析的离子反应分别为 m/z 396.0 \rightarrow m/z 227.1(头孢地尼)和 m/z 367.9 \rightarrow m/z 106.2(头孢克洛),解簇电压(DP)分别为36、32 V,碰撞能量(CE)分别为19、37 eV;碰撞气(N₂)压力:34.5 kPa;Q1、Q3分辨率均为UNIT。

2.3 溶液和血浆样本的配制

2.3.1 头孢地尼储备液的配制 精确称取头孢地尼对照品适量,用10 mmol/L乙酸铵溶液溶解并稀释,即得0.200 mg/mL头孢地尼储备液。

2.3.2 对照品血浆的配制 分别取头孢地尼储备液适量,用空白血浆稀释,配制成含头孢地尼10.0、30.0、100、300、1 000、1 500、2 000 ng/mL的对照品血浆。

2.3.3 质控样本的配制 分别取储备液适量,用空白血浆稀释,配制成含头孢地尼25.0、300、1 600 ng/mL质控样本。

2.3.4 质控溶液的配制 分别取储备液适量,用10 mmol/L甲酸铵溶液(pH 3.0)稀释,配制成含头孢地尼0.250、3.00、16.0 μ g/mL的质控溶液。

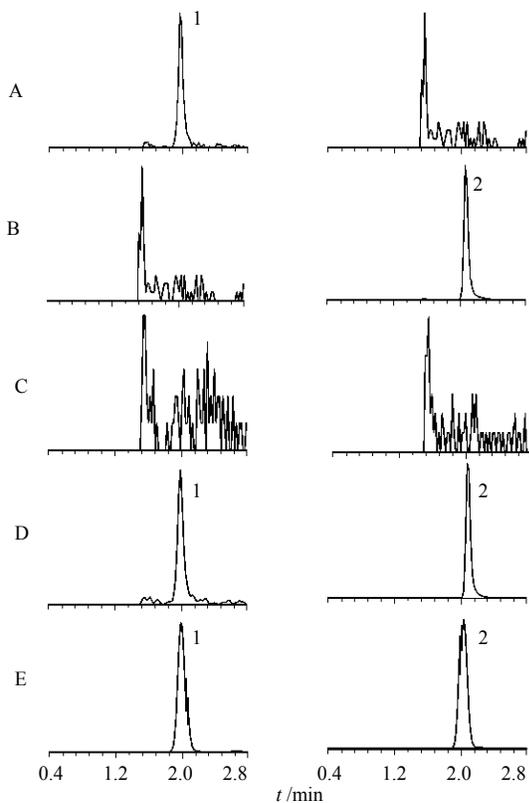
2.3.5 头孢克洛内标溶液的配制 精确称取头孢克洛对照品适量,用10 mmol/L乙酸铵溶液(pH 4.25)溶解并稀释,配制成1.00 mg/mL头孢克洛溶液。精确量取该溶液适量,用10 mmol/L甲酸铵溶液(pH 3.0)稀释,即得10.0 μ g/mL头孢克洛内标溶液。

2.4 血浆样本的处理

取血浆样本 100 μL ，依次加头孢克洛内标溶液 10 μL 、10 mmol/L 甲酸铵溶液 (pH 3.0) 200 μL ，涡流 1 min，加入 10% 三氯乙酸溶液 80 μL ，涡流 1 min，12 000 $\times g$ 离心 10 min。取样液 150 μL 置进样瓶中，进行 LC-MS/MS 分析。

2.5 分析方法确证

2.5.1 专属性试验 在空白样本中加入头孢地尼对照品溶液后进行处理；在空白样本中加入头孢克洛溶液后进行处理；取空白血浆进行处理；取 LLOQ 质量浓度的样本进行处理；取 1 名受试者用药后采集的血浆样本进行处理。取以上样品测定，得色谱图，见图 1。可见头孢地尼和内标头孢克洛的保留时间分别约为 1.97、2.10 min。空白血浆中的内源性物质均不干扰头孢地尼和内标头孢克洛的测定。



A-0.250 $\mu\text{g/mL}$ 头孢地尼 B-10.0 $\mu\text{g/mL}$ 头孢克洛 C-空白血浆
D-10.0 ng/mL LLOQ 样本加入 10.0 $\mu\text{g/mL}$ 内标 E-血浆样本加入
10.0 $\mu\text{g/mL}$ 内标 1-头孢地尼 2-头孢克洛
A-0.250 $\mu\text{g/mL}$ cefdinir B-10.0 $\mu\text{g/mL}$ cefaclor C-blank serum
D-10.0 ng/mL LLOQ sample added 10.0 $\mu\text{g/mL}$ internal standard
E-sample added 10.0 $\mu\text{g/mL}$ internal standard 1-cefdinir 2-cefaclor

图 1 头孢地尼和内标头孢克洛的典型 MRM 色谱图

Fig. 1 Representative MRM chromatograms of cefdinir and internal standard cefaclor

2.5.2 线性范围考察 分别取 10.0、30.0、100、300、1 000、1 500、2 000 ng/mL 头孢地尼对照品血浆 100 μL ，依次加内标溶液 10 μL 、10 mmol/L 甲酸铵溶液 (pH 3.0) 200 μL ，涡流 1 min，加入 10% 三氯乙酸溶液 80 μL ，涡流 1 min，12 000 $\times g$ 离心 10 min。取样液 150 μL 置进样瓶中进行 LC-MS/MS 分析。以血浆中分析物的理论质量浓度为横坐标，分析物与内标峰面积的比值为纵坐标，用加权 ($W=1/X^2$) 最小二乘法进行回归运算，求得的直线回归方程，即为标准曲线。每个分析批次建立一条标准曲线，每个质量浓度 2 个样本，连续测定 3 个分析批次，结果标准曲线各质量浓度点的测定质量浓度与理论质量浓度之间的相对误差 (RE) 均不超过 $\pm 15\%$ ，直线回归方程的相关系数 (r) 均大于 0.99。典型回归方程为 $Y=1.42 \times 10^{-3} X-3.87 \times 10^{-3}$ ， $r=0.9997$ 。结果表明，血浆中头孢地尼的线性范围为 10.0~2 000 ng/mL。

2.5.3 LLOQ 测定 按“血浆样本的处理”项操作，处理 LLOQ 样本，每批选择 6 个样本，连续测定 3 批，以同一批的使用标准曲线计算 LLOQ 样本的质量浓度，根据测定结果计算其 RE 值、批内 RSD 值、批间 RSD 值。所有 LLOQ 样本测定质量浓度与理论质量浓度的 RE 值均不超过 $\pm 20\%$ ，平均测定质量浓度与理论质量浓度的 RE 值不超过 $\pm 20\%$ ，且批内、批间 RSD 值均小于 15%。因此定量下限为 10.0 ng/mL，定量限为 3.50 ng/mL，检测限为 1.06 ng/mL。

2.5.4 基质效应试验 分别取 6 个不同来源的空白血浆，按“血浆样本的处理”项下操作，得到空白血浆基质后，再加入 25.0、300、1 600 ng/mL 头孢地尼对照品溶液及内标溶液，以其进样得到的峰面积除以相应质量浓度的头孢地尼对照品溶液及内标溶液直接进样得到的峰面积 (每个来源血浆的峰面积分别与全部溶液样本的平均峰面积求比值)，计算血浆中内源性物质对头孢地尼和内标头孢克洛的基质效应因子。结果血浆中内源性物质对 25.0、300.0、1 600.0 ng/mL 头孢地尼血浆样本中头孢地尼的基质效应因子见表 1。血浆中内源性物质对内标头孢克洛的基质效应因子为 $(105.5 \pm 2.3)\%$ 。

2.5.5 准确度、精密度试验 按“血浆样本的处理”项操作，处理 25.0、300、1 600 ng/mL 头孢地尼的 QC 样本，每个质量浓度选取 6 个样本，连续测定 3 批，以同一批的标准曲线计算 QC 样本的质量浓度，

根据测定结果计算方法的准确度和精密度, 结果见表2。所有QC样本测定质量浓度、理论质量浓度的RE值均不超过±15%, 各个质量浓度的QC样本的平均测定质量浓度与理论质量浓度的RE值均不超过±15%, 且批内、批间RSD值均不大于15%。

2.5.6 稳定性试验 取含25.0、300、1 600 ng/mL头孢地尼的QC样本, 每个质量浓度选取3个样本, 分别考察人血浆室温放置2 h、血浆样本处理后于自动进样器中放置22 h、-80 °C反复冻融3次和-80 °C冰冻放置28 d的稳定性, 结果见表3。所有测定

的质量浓度与理论质量浓度的RE值均在±15%以内。

2.5.7 提取回收率试验 按“血浆样本的处理”项操作, 处理25.0、300、1 600 ng/mL头孢地尼对照品溶液血浆, 每个质量浓度选取6个样本, 以其进样得到的峰面积除以混合空白血浆经处理后再加入25.0、300、1 600 ng/mL头孢地尼对照品溶液及内标溶液后进样得到的峰面积, 计算血浆中头孢地尼和头孢克洛的提取回收率。头孢地尼的提取回收率见表4, 血浆样本中内标头孢克洛的提取回收率为(78.1±1.0)%。

表1 基质效应试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 18$)

Table 1 Results of matrix factor test ($\bar{x} \pm s, n = 18$)

质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	血浆样本分析物峰面积	溶液样本分析物峰面积	基质效应因子/%
25.0	4.71×10 ³ ±1.34×10 ²	4.86×10 ³ ±4.26×10 ²	96.9±2.7
300.0	6.41×10 ⁴ ±1.53×10 ³	6.10×10 ⁴ ±9.54×10 ²	105.2±2.5
1 600.0	3.50×10 ⁵ ±1.23×10 ⁴	3.49×10 ⁵ ±1.67×10 ³	100.3±3.5

表2 准确度和精密度试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 18$)

Table 2 Results of precision and accuracy tests ($\bar{x} \pm s, n = 18$)

理论质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	日间精密度		日内精密度		准确度/%
	测定值/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	测定值/(ng·mL ⁻¹)	RSD/%	
25.0	24.20±1.31	5.4	24.80±1.22	4.9	-3.2
300.0	300.00±7.83	2.6	298.00±4.32	1.4	0.0
1 600.0	1 638.00±34.6	2.1	1 617.00±37.2	2.3	2.5

表3 稳定性试验结果 (n = 3)

Table 3 Results of stability test (n = 3)

理论质量浓度/(μg·mL ⁻¹)	室温放置2 h		处理后放置22 h		-80 °C冻融3次		-80 °C冰冻放置28 d	
	实测质量浓度/(μg·mL ⁻¹)	RE/%						
25.0	24.9±1.0	-0.4	23.7±0.8	-5.3	24.5±0.3	-1.9	24.8±1.1	-0.8
300.0	295.0±12.0	-1.6	303.0±7.0	0.9	301.0±4.0	0.3	293.0±9.0	-2.2
1 600.0	1 627.0±15.0	1.7	1 650.0±35.0	3.1	1 597.0±12.0	-0.2	1 610.0±10.0	0.6

表4 提取回收率试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 18$)

Table 4 Results of recovery ($\bar{x} \pm s, n = 18$)

质量浓度/(ng·mL ⁻¹)	提取后分析物峰面积	未提取分析物峰面积	提取回收率/%
25.0	3.22×10 ³ ±2.23×10 ²	4.71×10 ³ ±1.99×10 ²	68.4±4.6
300.0	4.24×10 ⁴ ±1.19×10 ³	6.05×10 ⁴ ±1.17×10 ³	70.1±2.8
1 600.0	2.38×10 ⁵ ±4.96×10 ³	3.37×10 ⁵ ±1.08×10 ⁴	70.7±2.1

2.6 生物等效性评价

2.6.1 受试者及实验设计 试验由航天中心医院国家药物临床试验机构 I 期临床试验研究室实施，试验方案经航天中心医院伦理委员会批准。24 名健康受试者均为男性，年龄 (24±2) 岁，身高 (1.71±0.06) m，体质量 (63.1±7.1) kg，体质量指数 (22±2) kg/m²，试验前签署知情同意书。采用随机、双周期、自身交叉实验设计，依据受试者入组顺序将其随机分为 2 组，交叉服用受试制剂或参比制剂 (给药剂量 100 mg)，清洗期为 7 d。受试者于试验前 1 d 进食清淡晚餐后禁食，试验当日早晨空腹口服受试制剂或参比制剂。于用药前和用药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、7、8、10、12 h 于上肢静脉取血 4 mL，置肝素化试管中，4 ℃下 3 500 r/min 离心 5 min，取血浆 (血样分离过程中 EP 管置于冰水浴中) 置 -80 ℃冰箱中保存备测。

2.6.2 药动学参数 采用 LC-MS/MS 法测定 24 名受试者口服受试制剂和参比制剂后血浆中头孢地尼的质量浓度，若所测质量浓度超出 ULOQ，则采用二倍稀释法，取血浆 50 μL，依次加相应的空白血浆 50 μL，按“血浆样本的处理”项下操作处理。平均血药浓度 - 时间曲线见图 2。采用 WinNonlin 6.3 软件、非房室模型方法计算各主要药动学参数，结果见表 5。

2.6.3 生物等效性评价 将受试制剂和参比制剂的主要药动学参数 AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}和 C_{max} 对数转换后进行方差分析，采用双向单侧 t 检验与 90% 置信区间法评价和判断制剂间是否具有生物等效性。结果表明，AUC_{0-t}、AUC_{0-∞}的几何平均数比值 (GMR) 分别为 97.88%、97.95%，其 90% 置

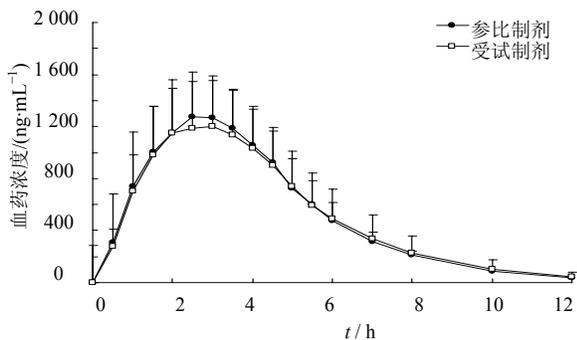


图 2 血浆中头孢地尼的平均浓度-时间曲线

Fig. 2 Mean plasma concentration - time curves of cefdinir in serum

表 5 主要药动学参数

Table 5 Main pharmacokinetic parameters

参数	单位	受试制剂	参比制剂
AUC _{0-t}	ng·h·mL ⁻¹	6 238.22±1 993.74	6 331.35±1 850.42
AUC _{0-∞}	ng·h·mL ⁻¹	6 343.68±2 070.73	6 429.76±1 901.33
C _{max}	ng·mL ⁻¹	1 290±391	1 330±384
t _{max}	h	2.50 (2.00~4.50)	2.50 (2.00~3.50)
t _{1/2}	h	1.61±0.17	1.61±0.17

信区间分别为 91.75%~104.42%、91.76%~104.56%，在 80.00%~125.00%；C_{max} 的 GMR 为 96.75%，其 90% 置信区间为 90.43%~103.52%，在 75.00%~133.00%。因此认为受试制剂与参比制剂具有生物等效性。

3 讨论

本研究建立了测定人血浆中头孢地尼质量浓度的 LC-MS/MS 法。在血浆样本处理方面，对沉淀剂的种类 (甲醇、乙腈和 10%三氯乙酸溶液) 进行了选择，结果表明甲醇作为沉淀剂时，色谱峰展宽，头孢地尼响应降低；乙腈作为沉淀剂时，生物基质的干扰严重，影响头孢地尼的准确测定，因此，最终选择 10%三氯乙酸溶液作为沉淀剂处理样本，处理方法简便、快速，血浆用量仅 100 μL，且色谱峰峰形和响应良好，生物基质不干扰头孢地尼的测定。通过优化色谱条件和质谱条件，缩短了分析时间，头孢地尼和内标头孢克洛的保留时间分别约为 1.97、2.10 min。

另外，在分析测定方法建立的过程中发现，血浆中头孢地尼在室温放置条件下不稳定，降解曲线见图 3。室温条件下血浆中头孢地尼在 2 h 内稳定，

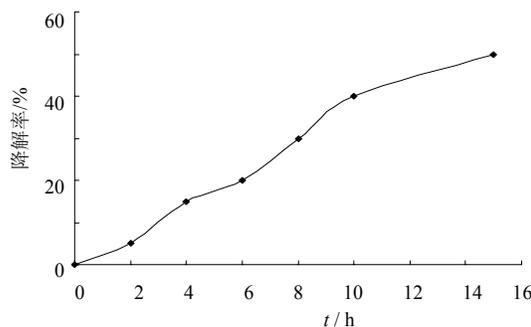


图 3 血浆中头孢地尼在室温放置条件下的降解曲线

Fig. 3 Degradation efficiency of cefdinir in human plasma at room temperature storage

室温放置 4 h 后头孢地尼降解约 15%，15 h 后降解约 50%。因此，放置温度对头孢地尼血浆样本的稳定性影响较大。实验中同时考察头孢地尼血浆样本于冰水浴中放置 6 h 情况下仍稳定。因此，本实验血浆样本分离过程在低温操作（置于冰水浴中），血浆样本处理在 2 h 内完成，以保证血浆样本中头孢地尼测定的准确性。

本实验完整的方法学考察确证表明，LC-MS/MS 法快速、灵敏、准确、专属性强、重现性好，适用于人血浆中头孢地尼质量浓度的测定，可应用于头孢地尼口服制剂人体药动学和生物等效性的研究。

参考文献

- [1] 张明发, 辛海涛. 头孢地尼的抗菌活性和药动学概述 [J]. 上海医药, 2006, 26(6): 266-270.
- [2] Hatano K, Nishino T. Morphological alterations of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* exposed to cefdinir, a new oral broad-spectrum cephalosporin [J]. *Chemotherapy*, 1994, 40(2): 73-79.
- [3] 裴 斐, 梁蓓蓓, 周晓兵, 等. 头孢地尼等 5 种抗菌药物对肺炎链球菌的体外抗菌活性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(1): 73-75.
- [4] 顾学章, 茆亦一. 头孢地尼的临床应用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(12): 754-756.
- [5] 林 燕. 头孢地尼的国内外临床应用进展 [J]. 中国药房, 2003, 21(4): 382-384.
- [6] Li J, Wang L, Chen Z, et al. Development and validation of a rapid HPLC method for the determination of cefdinir in beagle dog plasma integrated with an automatic on-line solid-phase extraction following protein precipitation in the 96-well plate format [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 895-896: 83-88.
- [7] Khan A, Iqbal Z, Khan M I, et al. Simultaneous determination of cefdinir and cefixime in human plasma by RP-HPLC/UV detection method: Method development, optimization, validation, and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(24): 2423-2429.
- [8] 马瑞蓉, 张慧琳, 侯 杰. 头孢地尼颗粒剂与胶囊的人体生物等效性 [J]. 中国抗生素杂志, 2002, 27(11): 677-680.
- [9] 张 伟, 秦玉花, 赵红卫, 等. 头孢地尼口腔崩解片生物等效性研究 [J]. 实用诊断与治疗杂志, 2008, 22(6): 404-406.
- [10] 张新萍, 赵利萍, 雷光明. 头孢地尼分散片的人体生物等效性研究 [J]. 中国药房, 2007, 18(32): 2514-2516.