

肝素钠肌醇烟酸酯乳膏中肌醇烟酸酯皮肤药动学研究

崔亚玲, 吴琼, 马良煜, 胡北, 姚东, 许子华

Skin pharmacokinetics of inositol nicotinate in heparin sodium inositol nicotinate cream

CUI Yaling, WU Qiong, MA Liangyu, HU Bei, YAO Dong, XU Zihua

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202404006>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

UPLC-MS/MS法测定小鼠血浆中紫杉醇脂肪酸酯前药及其药代动力学研究

Determination and pharmacokinetics investigation of prodrugs of paclitaxel fatty acid esters in mouse plasma by UPLC-MS/MS
药学实践与服务. 2024, 42(8): 341-345 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404082](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404082)

二氢吡啶类钙离子拮抗药物手性分析及其立体选择性药动学研究进展

Advances in chiral analysis and stereoselective pharmacokinetics of dihydropyridine calcium antagonists
药学实践与服务. 2024, 42(8): 319-324 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202308062](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202308062)

机器学习在肾病综合征患者他克莫司个体化用药中的应用

Application of machine learning in individualized medication of tacrolimus in patients with nephrotic syndrome
药学实践与服务. 2024, 42(6): 227-230, 243 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310007](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310007)

黄芪甲苷衍生物治疗慢性心力衰竭小鼠的药效评价及作用机制研究

Efficacy and mechanism of astragaloside IV derivatives on chronic heart failure in mice
药学实践与服务. 2024, 42(5): 190-197 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310004](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310004)

帕博利珠单抗与铂类化疗方案在晚期非小细胞肺癌一线治疗中的药物经济学评价

Pharmacoeconomic evaluation of pembrolizumab versus platinum chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer
药学实践与服务. 2024, 42(8): 334-340 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202303023](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202303023)

夜宁胶囊对小鼠镇静催眠作用及其机制的研究

Sedative and hypnotic effects and mechanism of Yening Capsules on mice
药学实践与服务. 2024, 42(8): 346-349 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202211047](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202211047)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 北部战区总医院专栏 ·

肝素钠肌醇烟酸酯乳膏中肌醇烟酸酯皮肤药动学研究

崔亚玲, 吴琼, 马良煜, 胡北, 姚东, 许子华 (中国人民解放军北部战区总医院药学部, 辽宁沈阳 110000)

[摘要] 目的 建立 HPLC 法测定大鼠皮肤中肌醇烟酸酯(IN)的浓度, 并研究肝素钠肌醇烟酸酯乳膏在大鼠经皮给药后 IN 的药动学特征。方法 采用 HPLC 法建立简便快速的测定给药后不同时间点大鼠皮肤中 IN 浓度的分析方法, 并用建立的方法开展肝素钠肌醇烟酸酯乳膏在大鼠经皮给药后 IN 的药动学研究, 采用 DAS 软件拟合药物动力学参数。结果 该分析方法在 0.25 ~ 20 $\mu\text{g/ml}$ 浓度范围内线性良好, 定量限为 0.25 $\mu\text{g/ml}$, 平均加样回收率为 96.18%。肝素钠肌醇烟酸酯乳膏皮肤给药后 IN 的药动学参数 $t_{1/2}$ 为(4.555±2.054) h、 T_{max} 为(6±0) h、 C_{max} 为(16.929±2.153) mg/L、 AUC_{0-t} 为(150.665±16.568) mg·h/L、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为(161.074±23.917) mg·h/L、 $\text{MRT}_{(0-t)}$ 为(9.044±0.618) h、 $\text{MRT}_{(0-\infty)}$ 为(10.444±1.91) h、 CLz/F 为(0.19±0.03) L/(h·kg)、 Vz/F 为(1.190±0.437) L/(h·kg)。结论 IN 能迅速渗透进入皮肤, 并能够长时间蓄积在皮肤局部, 有利于 IN 在病变部位长时间发挥药效。该方法简便、快速、专属性强、重复性好, 可应用于大鼠腹部皮肤给药后 IN 的药动学研究。

[关键词] 肝素钠肌醇烟酸酯乳膏; 皮肤药动学; 肌醇烟酸酯

[文章编号] 2097-2024(2025)01-0006-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202404006

Skin pharmacokinetics of inositol nicotinate in heparin sodium inositol nicotinate cream

CUI Yaling, WU Qiong, MA Liangyu, HU Bei, YAO Dong, XU Zihua (Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command of the PLA, Shenyang 110000, China)

[Abstract] **Objective** To establish an HPLC method to determine the concentration of inositol nicotinate(IN) in rat skin, and study the pharmacokinetic characteristics of IN after transdermal administration of heparin sodium inositol nicotinate cream in rats. **Methods** HPLC method was used to establish a simple and rapid analytical method for the determination of IN concentration in the skin of rats at different time points after administration. The established method was used to study the pharmacokinetics of IN after transdermal administration of heparin sodium inositol nicotinate cream in rats, and the pharmacokinetic parameters were fitted with DAS software. **Results** The linearity of the analytical method was good in the concentration range of 0.25-20 $\mu\text{g/ml}$, the quantitative limit was 0.25 $\mu\text{g/ml}$, and the average recovery rate was 96.18%. The pharmacokinetic parameters of IN after transdermal administration of heparin sodium inositol nicotinate cream in rats were as follows: $t_{1/2}$ was (4.555±2.054) h, T_{max} was (6±0)h, C_{max} was (16.929±2.153)mg/L, AUC_{0-t} was (150.665±16.568) mg·h /L, $\text{AUC}_{0-\infty}$ was (161.074±23.917) mg·h /L, $\text{MRT}_{(0-t)}$ was (9.044±0.618)h, $\text{MRT}_{(0-\infty)}$ was (10.444±1.91) h, CLz/F was (0.19±0.03) L/(h·kg), and Vz/F was (1.19±0.437) L/(h·kg). **Conclusion** IN could quickly penetrate the skin and accumulate in the skin for a long time, which was beneficial to the pharmacological action of drugs on the lesion site for a long time. The method is simple, rapid, specific and reproducible, which could be successfully applied to the pharmacokinetic study of IN after transdermal administration in rats.

[Key words] heparin sodium inositol nicotinate cream; skin pharmacokinetics; inositol nicotinate

冻伤是由寒冷、潮湿或大风引起的, 会导致周围组织的损伤、丧失和残疾, 尤其是手、脚、鼻子、脸颊和耳朵^[1]。冻伤可引起微血管收缩, 红细胞聚集, 小动脉口径减小, 硬度增大, 毛细血管通透性升

高, 从而增加血液黏度, 增大血流阻力, 引起局部组织血流量减少, 最终导致微循环障碍, 使组织细胞由于缺血缺氧而坏死^[2-3], 临床早期主要通过血管阻塞症状和软组织缺血边界来判断冻伤程度^[4-5]。因此, 课题组着手研发一种由肌醇烟酸酯(IN)和肝素钠组成的冻伤膏, 直接涂在易冻伤的四肢上, 用于预防和治疗冻伤, 降低冻伤程度。该冻疮膏对早期冻伤、皲裂、湿疹及软组织损伤均有很好的治疗效果^[6]。其中, IN 是一种外周血管扩张剂, 温和持久, 能选择性扩张病变部位及冷刺激敏感部位的血管,

[基金项目] 国家科技重大新药创制专项(2013ZX09J13109-03B)

[作者简介] 崔亚玲, 硕士, 副主任中药师, 研究方向: 药物分析及医院制剂的研发, Tel: 15040074676, Email: cuiyaling0605@126.com

[通信作者] 许子华, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 药效物质基础和作用机制研究, Email: xuzihua-668585@163.com

具有溶栓抗凝、缓解血管痉挛、改善小血管循环、降低毛细血管脆性的作用^[7]。此外,它还具有止痒、止痛、消肿的作用。在此处方中,肌醇烟酸酯还可缓解长期使用肝素钠引起的局部血肿血栓和皮肤过敏,有效减少全身凝血功能障碍的副作用。

分析药物在体内血药浓度随时间变化的动态过程,是传统药动学的研究方法。然而,对于经皮给药,药物入血浓度往往很低,难以定量。故本研究采用活体分时采样法,直接在大鼠皮肤上涂药,在不同时间点测定皮肤组织匀浆中的药物浓度。目前,已有研究对人大鼠血浆中肌醇烟酸酯进行药代动力学研究^[8-9],但是,没有可用于定量分析大鼠皮肤组织匀浆样品中肌醇烟酸酯的含量。因此,本研究旨在建立一种快速、灵敏、重现性好、经济简便的 HPLC 法,定量分析大鼠皮肤中肌醇烟酸酯,用于大鼠经皮给药肝素钠肌醇烟酸酯乳膏后肌醇烟酸酯的药动学研究。

1 材料

1.1 仪器

W501 型高效液相色谱仪(Waters); KQ3200 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率 150 W,频率 40 kHz); FLUKO MODE 组织匀浆器(上海弗鲁克流体机械制造有限公司); XW-80A 微型旋涡混合器(上海沪西分析仪器厂有限公司); 离心机(ABBOTT LABORATORIES Germany); 剃须刀(上海飞科电器有限公司); AUW120D 型电子分析天平(SHIMADZU 公司)。

1.2 试剂

肌醇烟酸酯(天津中瑞药业有限公司,纯度:99.5%); 甲苯咪唑对照品(中国食品药品检定研究院; 纯度:99.9%); 肝素钠肌醇烟酸酯乳膏(北部战区总医院药剂科自制,批号:20150108); 盐酸(分析纯,天津市凯信化学工业有限公司); 乙腈(色谱纯, Sigma 公司); 甲醇(色谱纯, Sigma 公司); 四氢呋喃(色谱纯, Sigma 公司); 水为纯化水; 其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

SD 清洁级雄性大鼠(体重 230 ~ 250 g): 由辽宁长生生物技术有限公司提供,许可证号: SCXK(辽)2010-0001。

2 方法

2.1 色谱条件

Kromasil ODS C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm,

5 μm); 流动相为甲醇-水-四氢呋喃(35 : 55 : 10, V/V/V); 检测波长为 262 nm; 流速 1.0 ml/min; 柱温 25 °C; 进样量 20 μl。

2.2 溶液的配制

2.2.1 对照品溶液的配制

精密称取肌醇烟酸酯对照品 12.5 mg(现用现配), 置于 10 ml 量瓶中, 加入适量 0.5 mol/L 盐酸水溶液, 超声溶解, 0.5 mol/L 盐酸水稀释至刻度, 即得浓度为 1 250 μg/ml 的对照品储备液。精密量取对照品储备液适量, 置于 10 ml 量瓶中, 分别用 0.5 mol/L 盐酸水稀释成系列溶液, 即得到浓度为 5.00、10.00、20.00、50.00、100.00、200.00 和 400.00 μg/ml 的系列对照品溶液。同法配制浓度分别为 10.00、50.00、300.00 μg/ml 的低、中、高对照品溶液。

2.2.2 质控样品的配制

精密吸取低、中、高对照品溶液各 50 μl, 分别加入到 1 ml 空白皮肤匀浆液中, 分别得到浓度为 0.50、2.50 和 15.00 μg/ml 的质控样品(QC)。

2.2.3 内标溶液的配制

取甲苯咪唑对照品适量, 精密称定, 加 2% 盐酸甲醇溶液超声溶解并定量稀释制成浓度为 12 μg/ml 的内标溶液。

2.3 方法学验证

根据非临床药动学研究技术指导原则及《中国药典》生物样品定量分析方法验证指导原则的有关要求^[10-11], 对定量研究方法进行方法学验证。

2.4 药动学研究

取 72 只健康 SD 大鼠, 雄性, 体重(230 ~ 250)g, 于实验条件下饲养 5 d(22±2) °C, 相对湿度(50±10)%。试验开始前 1 d, 用电动理发器对腹部皮肤进行脱毛(4 cm×4 cm, 不要损伤皮肤), 禁食不禁水。其中 6 只大鼠作为空白组, 涂抹空白乳膏基质。其余大鼠将临床 3 倍用量的肝素钠肌醇烟酸酯乳膏均匀涂抹于腹部脱毛处皮肤, 剂量为 0.2 g/只, 于给药后 0.25、0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24 h 各时间点分别取 6 只大鼠, 给药皮肤表面用生理盐水反复擦拭, 以棉签擦干, 剥离剪取固定面积的皮肤, 去除附着的肌肉, 备用。皮肤样品的处理: 精密称取皮肤样品 0.07 g, 加入 1 ml 甲醇-0.5mol/L 盐酸(50:50, V/V), 组织匀浆机研磨后超声处理 20 min, 离心 10 min(转速为 10 000 r/min), 取 300 μl 上清液, 加入 50 μl 内标溶液, 再加入 1 ml 乙腈, 涡旋混匀 1 min, 离心 10 min(转速为 10 000 r/min), 取上清液, 空气流吹干, 加 200 μl 流动相涡旋 1 min 复

溶,离心 5 min(转速为 10 000 r/min),取上清液,20 μ l 进样。

2.5 数据分析与统计

采用 DAS 2.0 药动学软件处理,以统计矩方法计算药动学参数。

3 结果

3.1 方法学验证

3.1.1 专属性试验

取涂抹空白乳膏基质的大鼠皮肤和给药后大鼠皮肤经处理后,分别进样 20 μ l,记录色谱图,考察是否有内源性物质干扰肌醇烟酸酯的测定。结

果见图 1。由实验结果可知,在此色谱条件下,皮肤中内源性物质和空白乳膏基质不干扰肌醇烟酸酯和内标的定量测定。

3.1.2 标准曲线

精密吸取系列对照品溶液各 50 μ l,分别加入到 1 ml 空白皮肤匀浆液中,分别得到待测物浓度为 0.25、0.50、1.00、2.50、5.00、10.00 和 20.00 μ g/ml 的系列溶液,按“2.4”项下操作后进样分析,记录峰面积,以肌醇烟酸酯的浓度(X)为横坐标,以肌醇烟酸酯(A)与内标物(B)的峰面积比值(Y)为纵坐标,进行线性回归计算,得回归方程为 $Y=0.172X+0.002(r=0.9999)$,线性范围 0.25 ~ 20.00 μ g/ml,定

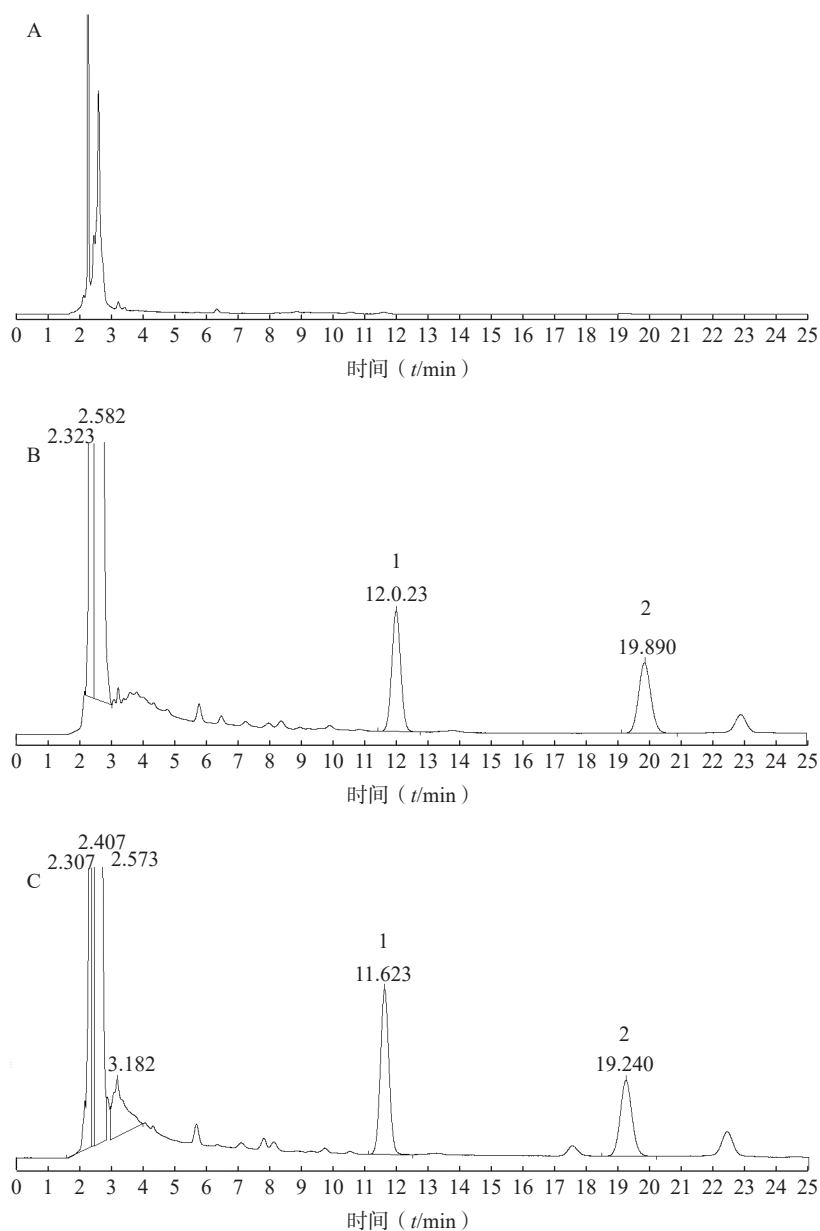


图 1 专属性 HPLC 图谱

A. 空白皮肤(涂抹空白基质乳膏)溶液; B. 空白皮肤溶液+肌醇烟酸酯+甲苯咪唑对照品溶液; C. 含药皮肤样品溶液(涂抹 6 h 后); 1. 肌醇烟酸酯; 2. 甲苯咪唑

量下限为 0.25 μg/ml (S/N ≥ 10)。

3.1.3 精密度和准确度

取低、中、高不同浓度的 QC 样品及定量下限,按“2.4”项下方法操作。每个浓度配制 6 份样品,配制 3 个分析批,连续测定 3 d。计算定量下限和 QC 样品的日间和日内的准确度 RE% 和精密度 RSD%, 见表 1, 该方法的精密度和准确度均符合生物样品分析要求。

表 1 肌醇烟酸酯在皮肤样品中的精密度和准确度 (n=6)

质量浓度 ($\rho_B/\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	日内精密度			日间精密度		
	实测浓度 ($\rho_B/\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	RSD (%)	RE (%)	实测浓度 ($\rho_B/\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	RSD (%)	RE (%)
0.25	0.24±0.020	8.20	-3.44	0.24±0.025	10.38	-3.18
0.5	0.50±0.042	8.53	-0.87	0.51±0.039	7.65	1.61
2.5	2.37±0.068	2.85	-5.25	2.33±0.12	5.15	-7.00
15	14.67±0.66	4.49	-2.22	13.99±0.85	6.07	-6.73

3.1.4 提取回收率

取低、中、高不同浓度的 QC 样品,按“2.4”项下方法操作,记录峰面积(A1)。另外,将 1 ml 空白皮肤匀浆液按“2.4”项下方法操作,提取后,加入 3 种不同浓度的 QC 样品各 50 μl,空气流吹干,加 200 μl 流动相涡旋 1 min 复溶,离心(10 000 r/min, 5 min),取上清液,20 μl 进样,记录峰面积(A2)。将两者相比,即得 QC 样品的提取回收率。结果见表 2。肌醇烟酸酯的平均提取回收率为 96.18%, 甲苯咪唑的平均提取回收率为 90.65%, RSD 均 < 15%, 表明该提取方法具有较好的稳定性和重现性。

表 2 样品提取回收率考察结果 (n=6)

成分	质量浓度 ($\rho_B/\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	回收率 (%)	
		mean±SD	RSD (%)
肌醇烟酸酯	0.5	94.26±4.11	4.36
	2.5	96.76±5.02	5.19
	15	97.52±2.20	2.26
甲苯咪唑	1.70	90.65±3.17	4.35

3.1.5 稳定性

取低、高不同浓度的 QC 样品,按照“2.4”项下皮肤样品的处理方法操作,分别考察低、高 2 个浓度的 QC 样品在室温下放置 12 h、-4 °C 放置 12 h、反复冻融 3 次(-20 °C)和冷冻贮存 2 周(-80 °C)的稳定性。数据结果见表 3。结果表明,各生物样品在上述条件下稳定性均良好。

3.2 药动学结果

采用 DAS 2.0 软件,以非房室模型分析待测物

表 3 肌醇烟酸酯在不同贮存条件下的稳定性 (n=3)

稳定性条件	质量浓度 ($\rho_B/\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	实测值 ($\rho_B/\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	RSD (%)
室温下放置 12 h	0.5	0.47±0.037	7.94
	15	14.56±0.63	4.36
-4 °C 乙腈中放置 12 h	0.5	0.46±0.034	7.40
	15	16.71±0.50	3.03
-20 °C 反复冻融 3 次	0.5	0.50±0.019	3.75
	15	16.73±0.16	0.96
-80 °C 冷冻贮存 2 周	0.5	0.47±0.038	8.24
	15	13.21±0.75	5.69

的药动学数据。皮肤中药物浓度数据以 (mean±SD) 表示,绘制了平均药物浓度时间曲线,各时间点含药浓度的计算分别伴随行标曲及 QC。将给药后不同时间血药浓度和时间数据用 DAS 2.0 药动学软件处理,以统计矩方法计算药动学参数。详见图 2 和表 4。

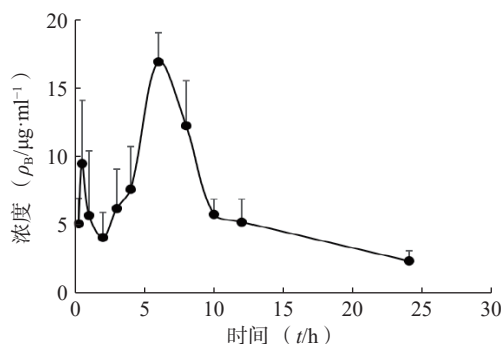


图 2 单次经皮给药后大鼠皮肤中肌醇烟酸酯药物浓度-时间曲线图 (mean±SD, n=6)

表 4 大鼠经皮给药后肌醇烟酸酯的主要药动学参数 (mean±SD, n=6)

统计矩参数	单位	肌醇烟酸酯参数值
$t_{1/2}$	h	4.555±2.054
T_{max}	h	6±0
C_{max}	mg/L	16.929±2.153
AUC_{0-t}	mg·h/L	150.665±16.568
$AUC_{0-\infty}$	mg·h/L	161.074±23.917
$MRT(0-t)$	h	9.044±0.618
$MRT(0-\infty)$	h	10.444±1.91
CL_z/F	L/(h·kg)	0.19±0.03
V_z/F	L/(h·kg)	1.19±0.437

4 讨论

本实验采用在体给药分时取样法,在不同时间 (下转第 21 页)

- 学杂志, 2007, 13(5): 43-44.
- [18] 岳枫, 靳冉, 段娟娟, 等. 金蓝颗粒解热抗炎作用实验研究 [J]. 中医学报, 2018, 33(9): 1700-1704.
- [19] 马国平, 杨晨, 王广基, 等. 9种润肺化痰中药祛痰作用的比较 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(7): 16-19.
- [20] 吴超. 复方大青颗粒解热抗炎作用的实验研究 [J]. 浙江临床医学, 2017, 19(6): 1046-1047.
- [21] 张梦麒, 郭琰, 赵春梅, 等. 接筋藤醇提物初步安全性及镇痛抗炎实验研究 [J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(3): 24-27.
- [22] 曾晶, 李子奎, 王乐. 益气化痰方抗炎镇痛作用的药理学研究 [J]. 江苏中医药, 2015, 47(3): 74-76, 79.
- [23] 彭清华, 李建超, 彭振, 等. 散血明目片小鼠口服急性毒性实验报告 [J]. 湖南中医药导报, 2002, 8(6): 363-364.
- [24] 胡瑛瑛, 黄真. 玄参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 浙江中医药大学学报, 2008, 32(2): 268-270, 25. 吴美仙, 金立群. 北豆根的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2007, 9(9): 35-38.
- [收稿日期] 2024-04-02 [修回日期] 2024-10-17
[本文编辑] 李睿旻

(上接第9页)

点取皮制备成匀浆测定皮肤中药物浓度。该方法线性关系良好、所测匀浆样品的精密度、准确度等方法学均符合生物样品定量分析要求, 其专属性强、灵敏度高、简便、快速高效, 可以用于大鼠皮肤中 IN 的含量测定, 对 IN 在体皮肤浓度测定以及相关药理研究有一定的参考价值。由上述结果可知, IN 能迅速渗透进入皮肤, 并能长时间蓄积在皮肤局部, 有利于 IN 在病变部位长时间发挥药效。HPLC 分析方法快速、准确、回收率高、重现性好, 可成功的用于测定 GJR 中 IN 在皮肤中的含量, 表明在体给药分时取样法能较好地反映药物在大鼠体内的经皮代谢过程, 适用于临床前外用药物的皮肤药理学筛选与评价, 为临床用药方案的确定提供参考。

【参考文献】

- [1] 陶冶, 顾伟杰, 晋亮, 等. 高原高寒地区官兵冻伤发生情况调查及相关因素分析 [J]. 临床军医杂志, 2023, 51(3): 243-245.
- [2] 张莉, 蔺兴遥, 尚芸, 等. 冻伤的病理机制及治疗研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(3): 347-354.
- [3] 焦明克, 楼林, 胡劼, 等. 普通冻伤与高原冻伤血液微循环恢复的差异 [J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(1): 66-69.
- [4] 毕婷, 冯晓东, 张巍, 等. 寒区军人冻伤发病现状及预测模型研究进展 [J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(2): 134-136.
- [5] 刘清宇, 刘松春, 程治铭, 等. 寒区冻伤预防及诊疗研究进展 [J]. 人民军医, 2021, 64(2): 147-150.
- [6] 马宏达, 吴琼, 崔亚玲, 等. 不同促透剂对肝素钠肌醇烟酸酯乳膏透皮吸收影响 [J]. 临床军医杂志, 2017, 45(8): 771-775.
- [7] 崔亚玲, 刘小虎, 许子华, 等. 肝素钠肌醇烟酸酯乳膏对兔皮肤冻伤的治疗作用及刺激性研究 [J]. 东南国防医药, 2021, 23(05): 449-454.
- [8] LIANG D, MA J, WEI B, et al. Determination of inositol hexanicotinate in rat plasma by high performance liquid chromatography with UV detection [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2008, 863(1): 172-176.
- [9] MILTON S G, ROBINSON K, MA J, et al. Biotransformation and pharmacokinetics of inositol hexanicotinate in rats [J]. Xenobiotica, 2013, 43(9): 817-822.
- [10] CDE. 药物非临床药代动力学研究技术指导原则. [DB/OL]. (2014-05-13). <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqt/ggtg/20140513120001448.html>.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [收稿日期] 2024-04-02 [修回日期] 2024-07-10
[本文编辑] 李睿旻