

HPLC-MS/MS法测定犬体内盐酸苯环壬酯的血药浓度及其药动学研究[△]

曾媛^{1,2*}, 郑露露^{1,2}, 熊磊¹, 刘辉^{1#}, 段婷²(1.广州军区武汉总医院药剂科, 武汉 430070; 2.湖北中医药大学药学院, 武汉 430065)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-3912-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.08

摘要 目的:测定犬体内盐酸苯环壬酯的血药浓度,计算药动学参数。方法:取Beagle犬6只,分别ig盐酸苯环壬酯片2 mg和4 mg,于给药前5 min和给药后0.17、0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、16、18、24、36 h时各取血2 ml,采用高效液相色谱-质谱联用法,以盐酸戊乙奎醚为内标,测定盐酸苯环壬酯的血药浓度;2周后交叉给药,同法测定。利用DAS2.0软件计算药动学参数。结果:盐酸苯环壬酯检测质量浓度的线性范围为0.1~15 ng/ml($r=0.999\ 6$),定量限为0.1 ng/ml,方法回收率为97.30%~103.20%,提取回收率为52.30%~60.11%,RSD均小于11%($n=5$);低、高剂量的药动学参数 $t_{1/2\alpha}$ 分别为(0.678±0.525)、(0.405±0.465) h, t_{max} 分别为(1.042±0.401)、(0.900±0.418) h, c_{max} 分别为(14.063±6.29)、(31.580±9.673) mg/L, $AUC_{0-36\ h}$ 分别为(48.186±14.776)、(79.269±34.649) mg·h/L。结论:本法操作简单、灵敏度高、专属性强,可用于盐酸苯环壬酯在犬体内的药动学研究。

关键词 盐酸苯环壬酯;盐酸戊乙奎醚;高效液相色谱-质谱联用法;Beagle犬

Plasma Concentration of Phencynonate Hydrochloride in Dogs by HPLC-MS/MS and Its Pharmacokinetic Study

ZENG Yuan^{1,2}, ZHENG Lu-lu^{1,2}, XIONG Lei¹, LIU Hui¹, DUAN Ting²(1.Dept. of Pharmacy, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Command, Wuhan 430070, China; 2.School of Pharmacy, Hubei University of TCM, Wuhan 430065, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To determine the plasma concentration of Phencynonate hydrochloride (PCH) in dogs, and to calculate pharmacokinetic parameters. METHODS: 6 Beagle dogs were given PCH tablets (2 mg and 4 mg) intragastrically. The blood samples were collected 5 min before medication and 0.17, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 24 and 36 h after medication, 2 ml each time. Using penheclidine hydrochloride as internal standard, HPLC-MS/MS method was adopted to determine the plasma concentration of PCH. The medication plans were interchanged 2 weeks later. The pharmacokinetic parameters were calculated using DAS 2.0 software. RESULTS: The linear range of PCH was 0.1-15 ng/ml ($r=0.999\ 6$); the lowest limit of quantification was 0.1 ng/ml; the methodology recovery were 97.30% -103.20%; the extraction recovery were 52.30% -60.11% (RSD<11%, $n=5$). The main pharmacokinetic parameters of low and high doses were as follows as $t_{1/2\alpha}$ of (0.678±0.525) and (0.405±0.465) h, t_{max} of (1.042±0.401) and (0.900±0.418) h, c_{max} of (14.063±6.29) and (31.580±9.673) mg/L, $AUC_{0-36\ h}$ of (48.186±14.776) and (79.269±34.649) mg·h/L. CONCLUSIONS: The method is simple, sensitive and specific, and can be used for pharmacokinetic study of PCH in dogs.

KEYWORDS Phencynonate hydrochloride; Penheclidine hydrochloride; HPLC-MS/MS; Beagle dog

盐酸苯环壬酯(PCH)是我国军事医学科学院毒物药物研究所发明的新一代高选择性中枢抗胆碱能抗晕动病I类新药^[1-2],拥有中国专利2项和英美专利各1项。其制剂盐酸苯环壬酯片用于晕动病的防治,具有疗效可靠、中枢不良反应小的优点^[3-5]。由于其给药剂量小(2 mg/d),此剂量下,盐酸苯环壬酯的血药浓度极低^[6],因此需要建立简单快速、选择性强且灵

敏度高的方法用于血药浓度检测。本研究采用高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS/MS)法建立了盐酸苯环壬酯片在Beagle犬体内的血药浓度测定方法,为盐酸苯环壬酯缓释制剂的开发与临床前研究提供了可靠保证。

1 材料

1.1 仪器

△ 基金项目:国家“十二五”科技重大专项课题(No.2013ZX09J13109-05C)

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。E-mail:1056873163@qq.com

通信作者:副主任药师,博士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:027-68879030。E-mail:pharmacyman@126.com

本栏目协办

北京安妮福克斯信息咨询公司

地址:北京市东城区宝珠寺6号C层408室
电话:4000008137 邮编:100005

1260型HPLC系统,包括二元高压泵系统、自动进样器和切换阀(美国Agilent公司);API3200型三重四极杆串联质谱仪,包括电喷雾离子化源(美国AB Sciex公司);Anke TGL-16B型台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.2 药品与试剂

盐酸苯环壬酯对照品(批号:100716-200501,纯度:100%)、盐酸戊乙奎醚对照品(批号:100931-201101,纯度:100%)购自中国食品药品检定研究院;盐酸苯环壬酯片(北京华素制药股份有限公司,批号:13082916,规格:每片2mg);乙腈、甲酸为色谱纯,水为双重蒸馏水,其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

Beagle犬6只,普通级,♀♂各半,体质量(11.0±1.0)kg,均购自安陆瑞科森实验动物有限公司,质量合格证号:42000200000032,生产许可证号:SCXK(鄂)2008-0001。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent C₁₈(50 mm×3.0 mm,2.7 μm);流动相:乙腈-0.01%甲酸水溶液(60:40,V/V),流速:0.4 ml/min;柱温:30℃;进样量:10 μl。

2.2 质谱条件

离子源为电喷雾离子源(ESI源),正离子方式检测,采用选择性多反应离子监测模式(MRM)同时测定苯环壬酯和内标戊乙奎醚,扫描时间0.2 s。气帘气(CUR):25 psi;雾化器(GS1):40.0 psi;辅助加热器(GS2):55 psi;碰撞气(CAD):5.0 psi;离子喷雾电压(IS):5 500.00 V,离子源温度(TEM):600℃。离子去簇电压(DP):61 V(苯环壬酯)、70 V(戊乙奎醚);入口电压(EP):11 V(苯环壬酯)、10 V(戊乙奎醚);碰撞能量(CE):45 eV(苯环壬酯)、55 eV(戊乙奎醚);用于定量分析的离子反应分别为 m/z 358.3→ m/z 156.1(苯环壬酯)、 m/z 316.1→ m/z 128.1(戊乙奎醚)。

2.3 溶液的制备

2.3.1 盐酸苯环壬酯标准溶液 精密称取盐酸苯环壬酯对照品10 mg,置于100 ml量瓶中,加乙腈适量,振摇使溶解,加乙腈稀释至刻度,摇匀,即得100 μg/ml的盐酸苯环壬酯贮备液。取该贮备液1 ml,置于100 ml量瓶中,加乙腈稀释至刻度,得1 μg/ml的盐酸苯环壬酯对照品溶液。取上述对照品溶液,以乙腈依次倍比稀释,制备成质量浓度分别为150、100、50、10、5、1 ng/ml的盐酸苯环壬酯标准溶液,置于4℃冰箱保存,备用。

2.3.2 内标溶液 精密称取盐酸戊乙奎醚对照品10 mg,置于100 ml量瓶中,加乙腈适量,振摇使溶解,加乙腈稀释至刻度,摇匀,即得100 μg/ml盐酸戊乙奎醚贮备液。取该贮备液适量,加乙腈倍比稀释至250 ng/ml,作为内标溶液,置于4℃冰箱保存,备用。

2.4 血浆样品处理

取血浆样品200 μl,加入20 μl内标溶液(250 ng/ml),涡旋混匀;再加入400 μl乙腈,涡旋30 s后,以离心半径3 cm(下同)、10 000 r/min离心5 min,取上清液10 μl,进行HPLC-MS/MS定量分析。

2.5 方法专属性考察

分别取盐酸苯环壬酯贮备液和盐酸戊乙奎醚贮备液,首先经Q1扫描选择母离子,然后进行二级质谱扫描。根据质谱

图分析结果,进行MRM扫描:苯环壬酯为358.3/156.1(m/z),内标戊乙奎醚为316.1/128.1(m/z)。取空白血浆、空白血浆+盐酸苯环壬酯对照品溶液+内标溶液、犬给药后15 min的血浆样品+内标溶液,按“2.4”项下方法处理后,进行HPLC-MS/MS法分析。结果,空白血浆中内源性杂质和代谢物不干扰盐酸苯环壬酯及内标的测定,盐酸苯环壬酯和内标的保留时间分别为0.692、0.634 min。MRM色谱图见图1。

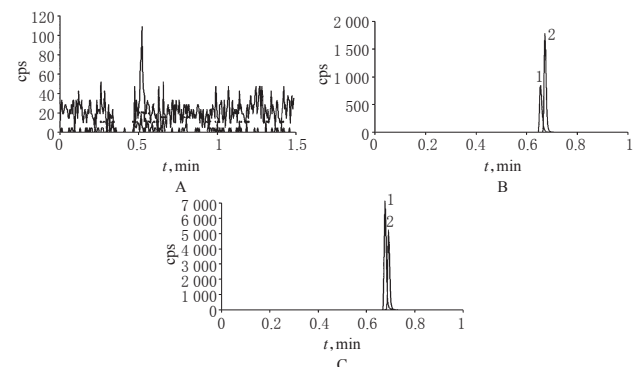


图1 MRM色谱图

A.空白血浆;B.空白血浆+盐酸苯环壬酯+内标;C.血浆样品+内标;1.内标;2.盐酸苯环壬酯

Fig 1 MRM chromatograms

A. blank plasma; B. blank plasma+PCH+internal standard; C. plasma sample+internal standard; 1. internal standard; 2. PCH

2.6 标准曲线和定量限考察

取空白血浆180 μl,共12份,加入“2.3.1”项下的盐酸苯环壬酯标准溶液20 μl,制备成盐酸苯环壬酯的质量浓度为15.0、10.0、5.0、1.0、0.5、0.1 ng/ml的质控样品,按“2.4”项下方法处理,每一浓度进行双样本分析,进样10 μl,记录色谱。以盐酸苯环壬酯和内标峰面积比值(y)为纵坐标、盐酸苯环壬酯质量浓度(x)为横坐标,用加权最小二乘法(权重系数:1/ c^2)进行线性回归,得回归方程为 $y=0.9953x+0.0661$ ($r=0.9996$)。结果,盐酸苯环壬酯检测质量浓度的线性范围为0.1~15.0 ng/ml,定量限为0.1 ng/ml(信噪比为10)。

2.7 回收率与精密度试验

取空白血浆180 μl,按“2.6”项下方法制备盐酸苯环壬酯质量浓度分别为12、7、0.3 ng/ml的质控样品,各5份,按“2.4”项下方法处理,进样获得相应色谱峰面积。以其与已知浓度比较计算方法回收率,以其与标准溶液比较计算提取回收率;同一批时间内完成血浆样品处理测定5次考察批内精密度,连续测定3批考察批间精密度。回收率与精密度试验结果见表1。

表1 回收率与精密度试验

Tab 1 Results of extraction and precision tests

加入质量 浓度,ng/ml	批内精密度(n=5)		批间精密度(n=5)		方法回收率(n=5)		提取回收率(n=5)	
	实测值,ng/ml	RSD,%	实测值,ng/ml	RSD,%	\bar{x} ,%	RSD,%	\bar{x} ,%	RSD,%
0.3	0.296±0.025	8.40	0.291±0.030	10.22	98.50	7.30	52.30	3.89
7.0	6.812±0.730	10.72	7.806±0.193	2.48	97.30	9.32	57.12	3.21
12.0	12.38±0.377	3.04	12.64±0.288	2.28	103.20	6.14	60.11	1.08

2.8 血浆样品稳定性考察

取-80℃保存0、7、14、21、28 d的血浆样品,按“2.4”项下方法处理后,测定其浓度;同法测定反复冷冻-解冻循环3次的血浆样品和处理后再室温放置0、2、4、8、12、24 h的血浆样品。结果,盐酸苯环壬酯血浆样品在-80℃条件下能稳定保

存 28 d (RSD=7.2%, n=5); 反复冻融 3 次并不影响血药浓度测定 (RSD=8.9%, n=3); 处理后的血浆样品在室温条件下能稳定保存 24 h (RSD=5.6%, n=6)。

2.9 基质效应考察

取空白血浆 180 μ l, 共 6 份, 加入 400 μ l 乙腈沉淀蛋白后, 分别加入盐酸苯环壬酯标准溶液和内标溶液, 制备成盐酸苯环壬酯质量浓度为 12、7、0.3 ng/ml, 内标质量浓度为 23 ng/ml 的对照血浆, 按“2.4”项下方法处理后, 进行 HPLC-MS/MS 法分析获得峰面积。以其与相应质量浓度的盐酸苯环壬酯标准溶液和内标溶液的混合溶液直接进样获得的峰面积之比评价基质效应, 比值均在 90%~110% 之间, 表明本试验建立的盐酸苯环壬酯测定方法不受基质效应的影响。

2.10 药动学研究

取犬 6 只, 实验前 1 d 晚 8 点开始禁食, 实验当天早上 8 点分别 ig 盐酸苯环壬酯片 2 mg 和 4 mg。给药后 2 h 内禁水, 给药 4 h 后正常进食进水。给药和实验期间尽量避免犬剧烈运动, 食物为低脂肪标准餐。于给药前 5 min 和给药后 0.17、0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、16、18、24、36 h 时用肝素化真空采血管取前肢静脉血 2 ml, 4 000 r/min 离心 10 min, 按“2.4”项下方法处理后, 采用 HPLC-MS/MS 法测定盐酸苯环壬酯的血药浓度。2 周后交叉给药同法测定血药浓度。利用 DAS2.0 软件按一级吸收二室模型计算药动学参数。犬血浆中盐酸苯环壬酯的药-时曲线见图 2; 药动学参数见表 2 (表中“*”表示高于定量上限浓度的样品采用相应的空白血浆稀释后重新测定的浓度)。

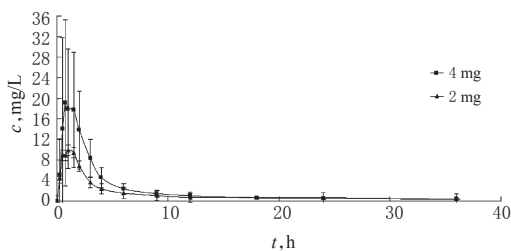


图 2 犬血浆中盐酸苯环壬酯的药-时曲线 (n=6)

Fig 2 Mean plasma concentration-time curves of PCH in the plasma of dogs (n=6)

表 2 盐酸苯环壬酯片在犬体内的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 The pharmacokinetic parameters of PCH tablets in dogs ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药动学参数	给药剂量	
	2 mg	4 mg
K_{12}, h^{-1}	4.710 \pm 4.727	4.544 \pm 3.890
$t_{1/2\alpha}, h$	0.678 \pm 0.525	0.405 \pm 0.465
$t_{1/2\beta}, h$	6.344 \pm 7.498	4.543 \pm 7.217
$t_{1/2\gamma}, h$	0.275 \pm 0.196	0.322 \pm 0.405
K_{10}, h^{-1}	2.339 \pm 2.913	6.009 \pm 11.823
K_{12}, h^{-1}	0.339 \pm 0.515	0.846 \pm 2.037
K_{21}, h^{-1}	0.704 \pm 0.713	0.984 \pm 1.161
CL/F, L/h	0.056 \pm 0.016	0.082 \pm 0.057
V/F, L	0.069 \pm 0.058	0.129 \pm 0.225
$c_{max}, mg/L$	14.063 \pm 6.29	31.580 \pm 9.673*
t_{max}, h	1.042 \pm 0.401	0.900 \pm 0.418
$AUC_{0-36h}, mg \cdot h/L$	48.186 \pm 14.776	79.269 \pm 34.649
MRT_{0-36h}, h	8.538 \pm 1.395	7.892 \pm 1.026

犬 ig 盐酸苯环壬酯片剂 2 mg 和 4 mg 后, 药动学参数 t_{max} 、 $t_{1/2\alpha}$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 MRT_{0-36h} 经 t 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明药物的吸收、分布、消除不受剂量影响; AUC_{0-36h} 、 c_{max} 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并与服药剂量的倍增一致。此结果与人口服盐酸苯环壬酯片剂 2 mg 和 4 mg 的研究^[7]相符。

3 讨论

3.1 流动相的选择

本实验中测定的盐酸苯环壬酯为外消旋体, 因 *R*-盐酸苯环壬酯、*S*-盐酸苯环壬酯在有机相比例较低的情况下易于色谱分离, 因此采用较高的有机相比例。此时分析物和内标能达到色谱分离目的, 但分析物峰形拖尾明显, 保留时间较长 (>5 min)。在水相中添加一定比例的甲酸, 有利于正离子质子化, 维持样品在流动相中的电离状态, 此时分析物和内标的峰形得到改善, 具有很好的对称性, 且分析时间缩短至 0.7 min。最终优化确定流动相为乙腈-0.01% 甲酸水溶液 (60:40)。

3.2 内标的选择

本文建立的 HPLC-MS/MS 法对于内标与盐酸苯环壬酯、与杂质的色谱分离要求更高。实验中曾筛选了硫酸阿托品、硝酸毛果芸香碱、盐酸戊乙奎醚等多个内标候选物^[8-9], 综合保留时间、杂质干扰因素, 最终选择盐酸戊乙奎醚为内标。

3.3 方法的选择

在临床前研究盐酸苯环壬酯代谢时, 曾采用过放射性同位素分析方法和放射受体分析方法, 其给药剂量分别为 1 mg/kg 和 0.5 mg/kg, 检测灵敏度仅为 5 ng/ml^[10]。笔者建立了一种灵敏度高、选择性强的 HPLC-MS/MS 法用于 Beagle 犬血浆样品中盐酸苯环壬酯的定量分析, 方法灵敏度达到了 0.1 ng/ml, 满足盐酸苯环壬酯在 Beagle 犬体内药动学研究的要求。

本方法采用盐酸戊乙奎醚为内标, 较之同位素标记的内标物更容易获得也更价廉, 具有可推广性; 采用乙腈直接沉淀蛋白, 简化了实验步骤, 缩短了测定时间, 有利于实现大批量样本的快速分析。笔者应用此方法进行了不同给药剂量的盐酸苯环壬酯片口服给药后 Beagle 犬体内药动学研究。在各分析批次样品中均匀随机放置高、中、低 3 个浓度的质控样品, 以此监控分析过程的有效性和准确性。结果显示, 质控合格率为 98%。

对于本研究结果中出现某些药动学参数 s 大于 \bar{x} 的现象, 考虑是由于试验样本量 ($n=6$) 少、实验对象存在个体差异造成的。在后期研究过程中, 将通过增加样本量来避免此类问题的出现。

参考文献

- [1] 刘传绩, 恽留红. 中枢解胆碱能抗晕动病新药盐酸苯环壬酯[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2005, 19(4): 311.
- [2] 孙建绪, 林巧博, 贾丽华, 等. 左旋盐酸苯环壬酯片的含量及溶出度测定方法[J]. 中国药物应用与监测, 2008, 5(5): 10.
- [3] 王赞, 王丽韞, 郑健全, 等. 盐酸苯环壬酯及其衍生物抗胆碱作用比较研究[J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(1): 59.
- [4] 张芸, 刘辉, 樊光辉, 等. HPLC 法测定盐酸苯环壬酯渗透泵片的含量[J]. 中国药师, 2013, 16(11): 1 621.
- [5] 李更. PCH 与 PH 光学异构体的药效及药理学研究与 pGEX-6p-2-Notch3⁴¹⁻⁶⁵⁶ 及 pGEX-6p-2-Notch3²²⁸⁻⁶⁵⁶ 载体的构建与表达及其单克隆抗体的制备[D]. 兰州: 兰州大学,

尼索地平控释贴剂在自发性高血压大鼠体内的药动学-药效学结合模型的建立^Δ

聂阳^{1,2*}, 许良葵², 李博², 朱俊访², 陈新颖^{3#} (1.广东省中药研究所, 广州 510520; 2.广东食品药品职业学院, 广州 510520; 3.中山大学工学院, 广州 510006)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-3915-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.09

摘要 目的:建立尼索地平控释贴剂(NCRP)在自发性高血压大鼠(SHR)体内的药动学-药效学(PK-PD)结合模型。方法:将SHR随机分为贴剂(NCRP)组和片剂(尼索地平片)组,每组6只,植入微透析探针,按尼索地平计每只给药5 mg。收集给药后36 h内的血浆微透析液,采用高效液相色谱法测定尼索地平血药浓度,WinNonlin 5.3软件计算药动学参数,以心率和血压为药效学指标,进行PK-PD结合模型研究。结果:与尼索地平片比较,NCRP具有控释效果;NCRP药物效应与效应室浓度以Sigmoid- E_{max} 模型拟合,心率和收缩压的PK-PD模型主要参数分别为 E_{max} :(2.65 ± 0.06)、(10.71 ± 0.87), EC_{50} :(83.65 ± 35.25)、(1.29 ± 0.26) ng/ml, γ :(0.83 ± 0.91)、(1.2 ± 0.35), K_{eo} :(0.37 ± 0.53)、(0.91 ± 0.24) h^{-1} 。结论:成功建立了NCRP在SHR体内的PK-PD结合模型。
关键词 尼索地平;控释贴剂;微透析;自发性高血压大鼠;药动学-药效学结合模型

Study on the Pharmacokinetic-pharmacodynamic Model of Nisoldipine Controlled-release Patches in Spontaneously Hypertensive Rats

NIE Yang^{1,2}, XU Liang-kui², LI Bo², ZHU Jun-fang², CHEN Xin-ying³ (1.Traditional Chinese Medical Institute of Guangdong Province, Guangzhou 510520, China; 2.Guangdong Food and Drug Vocational College, Guangzhou 510520, China; 3.School of Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model of Nisoldipine controlled-release patches (NCRP) in spontaneously hypertensive rats (SHR). METHODS: SHR were randomized into a patch (NCRP) group and a tablet (Nisoldipine tablets) group, with 6 rats in each group. The microdialysis probes were implanted in SHR. Each rat was given 5 mg nisoldipine. Plasma microdialysate was collected within 36 h after administration. HPLC was adopted to determine the plasma concentration of nisoldipine, and WinNonlin 5.3 was employed to calculate Pharmacokinetic parameters. With heart rate and blood pressure as pharmacodynamic indexes, PK-PD model study was conducted. RESULTS: Vs. nisoldipine tablets, NCRP has controlled release effect. The relationship between NCRP drug effect and effect-site concentration met the Sigmoid- E_{max} model. The main parameters of the PK-PD model for heart rate and systolic blood pressure were as follows as E_{max} of (2.65 ± 0.06) and (10.71 ± 0.87), EC_{50} of (83.65 ± 35.25) and (1.29 ± 0.26) ng/ml, γ of (0.83 ± 0.91) and (1.2 ± 0.35), K_{eo} of (0.37 ± 0.53) and (0.91 ± 0.24) h^{-1} . CONCLUSIONS: PK-PD model of NCRP in SHR has been established successfully.

KEYWORDS Nisoldipine; Controlled-release patch; Microdialysis; Spontaneously hypertensive rat; Pharmacokinetic-pharmacodynamic model

尼索地平为二氢吡啶类钙离子拮抗药,作用效果是硝苯地平的4~10倍,具有抗绞痛、抗心肌缺血和降血压等作用。我国临床应用其普通片、胶囊、软胶囊、缓释片和缓释胶囊等

剂型,美国已有尼索地平控释片上市,但均为口服消化道给药,存在肝首关效应明显、生物利用度低($\leq 5\%$)、消化道不良反应严重等问题^[1-3]。针对尼索地平口服给药的局限,笔者为

- 2007.
- [6] 张石革,孙定人.眩晕与抗眩晕药[J].中国药房,2005,16(5):400.
- [7] 袁淑兰,乔建忠,阮金秀,等.盐酸苯环壬酯人体药代动力学及生物利用度研究[J].中国临床药理学杂志,1995,11

- (2):98.
- [8] 郑露露,曾媛,刘辉,等.高效液相色谱法内标法测定盐酸苯环壬酯控释片的含量[J].中国药业,2014,23(23):47.
- [9] 于博,李敬来,王晓英,等.LC-MS/MS法研究左旋去甲基苯环壬酯在比格犬体内的生物利用度[J].军事医学,2012,36(5):365.
- [10] 刘锋,胡绪英,李前远.人血中盐酸苯环壬酯的GC-MS/SIM定量测定[J].药学学报,1994,29(10):778.

^Δ基金项目:广东省医学科研基金(No.B2012063)
* 讲师,硕士。研究方向:药物新剂型及新技术。电话:020-28854883。E-mail:drugs999@163.com
通信作者:讲师,硕士。研究方向:天然药物活性成分与新药。电话:020-39336430。E-mail:googluck2201@163.com

(收稿日期:2015-01-07 修回日期:2015-03-05)
(编辑:邹丽娟)