

# 单硝酸异山梨酯择时释放渗透泵片在家兔体内的药动学研究

邹青<sup>1</sup>, 李平<sup>1</sup>, 吕圆<sup>1</sup>, 李翔<sup>1</sup>, 全海燕<sup>1</sup>, 彭栋梁<sup>2</sup>, 梁忠厚<sup>1</sup>, 赵绿英<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>湖南环境生物职业技术学院医药技术学院, 湖南 衡阳

<sup>2</sup>古汉中药有限公司, 湖南 衡阳

收稿日期: 2024年6月4日; 录用日期: 2024年7月12日; 发布日期: 2024年8月2日

## 摘要

目的: 考察单硝酸异山梨酯择时释放渗透泵控释片在家兔体内的药动学。方法: 采用双周期交叉试验设计对所制备的单硝酸异山梨酯择时微孔渗透泵片和市售缓释片进行了家兔体内药动学考察。结果: 两制剂 $T_{max}$ 分别为 $9.67 \pm 0.31$  h和 $2.68 \pm 0.34$  h,  $C_{max}$ 分别为 $178.23 \pm 17.22$  ng/ml和 $323.67 \pm 35.75$  ng/ml, MRT分别为 $12.25 \pm 0.66$  h和 $7.58 \pm 0.80$  h。结论: 表明所制备的单硝酸异山梨酯择时释放渗透泵控释片的血药浓度较为平稳, 时滞约4 h, 能够较好的符合心血管疾病的发病规律。

## 关键词

单硝酸异山梨酯择时微孔渗透泵片, 家兔, 药动学

# Pharmacokinetics Study of Timed- and Controlled-Release Osmotic Pump System of Isosorbide Mononitrate in Rabbits

Qing Zou<sup>1</sup>, Ping Li<sup>1</sup>, Yuan Lyu<sup>1</sup>, Xiang Li<sup>1</sup>, Haiyan Quan<sup>1</sup>, Dongliang Peng<sup>2</sup>, Zhonghou Liang<sup>1</sup>, Lvyong Zhao<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmaceutical Technology of Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang Hunan

<sup>2</sup>Guhan Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Hengyang Hunan

Received: Jun. 4<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jul. 12<sup>th</sup>, 2024; published: Aug. 2<sup>nd</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To study the pharmacokinetics of isosorbide mononitrate timing microporous osmotic

\*通讯作者。

文章引用: 邹青, 李平, 吕圆, 李翔, 全海燕, 彭栋梁, 梁忠厚, 赵绿英. 单硝酸异山梨酯择时释放渗透泵片在家兔体内的药动学研究[J]. 药物化学, 2024, 12(3): 204-212. DOI: 10.12677/hjmce.2024.123023

**pump tablets in rabbits. Methods: Pharmacokinetics of isosorbide mononitrate timing microporous osmotic pump tablets and marked sustained release tablets were evaluated in rabbits through two period cross-over design. Results: The pharmacokinetic parameters of the test and reference formulation are as below:  $T_{max}$   $9.67 \pm 0.31$  and  $2.68 \pm 0.34$  h;  $C_{max}$   $178.23 \pm 17.22$  and  $323.67 \pm 35.75$  ng/ml; MRT  $12.25 \pm 0.66$  and  $7.58 \pm 0.80$  h, respectively. Conclusion: The results showed that the prepared isosorbide mononitrate timing microporous osmotic pump tablets with a lag time of about 4 h and a steady drug concentration, and it better complied with the circadian rhythms of cardiovascular diseases.**

## Keywords

**Timed- and Controlled-Release Osmotic Pump System of Isosorbide Mononitrate, Rabbits, Pharmacokinetics**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

单硝酸异山梨酯(isosorbide 5-mononitrate, 1)是硝酸异山梨酯(isosorbide dinitrate)的主要生物活性代谢物,主要用于心绞痛的预防以及心肌梗死后持续心绞痛的治疗。其主要药理作用是释放 NO, 松弛血管平滑肌,降低心脏的前后负荷,从而使心肌耗氧量减少,供氧量增多,心绞痛得以缓解[1]。

据时辰药理学研究发现,心绞痛具有明显的昼夜节律性,其在清晨发生的机率极高,不仅使症状加重甚至可导致死亡。因此,传统的零级或一级释药系统已经无法满足临床治疗的需要[2]。一个理想的心绞痛的治疗药物应该能够根据时辰药理学来释放药物,既能使药物在作用期间恒速释放而保持平稳的血药浓度、减小副作用的产生,也能使药物在清晨醒来后体内浓度达到峰值,可有效控制清晨醒来后心绞痛的突发,从而最终达到优化疗效的目的。本文为了考察自制制剂[3] [4] (在体外释药实验中产生 4 h 时滞并在时滞后平稳释放药物)在体内是否具有与体外相似的释药特征,以自制 1 择时释放渗透泵控释片为对象,市售 1 的缓释片为参比制剂,考察了其在家兔体内的释药过程,并计算了其在体内的各种药动学参数。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 材料

LC-10AP 高效液相色谱仪(日本岛津分析仪器公司); SPD-10Avp 紫外检测器(日本岛津分析仪器公司); N-2000 双通道色谱工作站(浙江大学智能信息工程研究所); TGL-16C 高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂); HH-2 数显恒温水浴锅(常州国华电器有限公司); XW-80A 漩涡混合器(上海青浦沪西仪器厂); 台式离心机(上海医疗器械(集团)有限公司); 受试制剂: 1 择时释放渗透泵控释片(自制, 40 mg); 参比制剂: 1 缓释片(鲁南贝特制药有限公司, 40 mg, 批号 29130911); 1 原药(山东方明药业集团股份有限公司, 纯度 98%, 批号 20210929); 茶碱(2, 内标物, 北京精华耀邦医药科技有限公司); 肝素钠(中国医药集团上海试剂公司); 乙腈(德国默克, 色谱纯); 乙酸乙酯(南京化学试剂有限公司); 碳酸钾(南京化学试剂有限公司); 其他试剂均为分析纯; SPF 级家兔 6 只, 雌雄各半, 体重约为 2 kg, 实验前一周未服用其它药物, 精神状态良好, 由南京市江宁区青龙山动物繁殖场提供, 合格证号: SCXK2012-0008。

## 2.2. 实验方法

### 2.2.1. 对照品溶液的制备

精密称取 1 原料药 10 mg，置 100 ml 容量瓶中，用甲醇溶解并定容得 1 浓度为 100  $\mu\text{g/ml}$  的 1 贮备液。精密量取 1 贮备液适量，用甲醇稀释得浓度分别为 125 ng/ml、250 ng/ml、500 ng/ml、1000 ng/ml、1500 ng/ml、2500 ng/ml、5000 ng/ml 的一系列浓度的 1 标准溶液。

### 2.2.2. 内标溶液的制备

精密称取 2 内标 10 mg 置 10 ml 容量瓶中，用甲醇溶解并定容，得浓度为 1000 mg/l 的内标贮备液。精密量取内标贮备液适量，用甲醇稀释得浓度为 10 mg/l 的内标工作液。

### 2.2.3. 家兔血浆的处理

精密吸取血浆样品 500  $\mu\text{l}$ ，置于 10 ml 的离心管中，加入内标(2 溶液 2  $\mu\text{g/ml}$ ) 50  $\mu\text{l}$ ，加入饱和碳酸钾 100  $\mu\text{l}$ ，涡旋振荡 1 min，再加入 3 ml 乙酸乙酯，涡旋振荡 5 min，离心(4000 r/min) 20 min，取上层清液置另一离心管中，50 $^{\circ}\text{C}$  水浴下氮气吹干，加入流动相 100  $\mu\text{l}$  溶解，离心(15,000 r/min) 10 min 后，取上清液，备测。

### 2.2.4. 1 的血药浓度测定

色谱条件[2]: 色谱柱: BDS HYPERSIL  $\text{C}_{18}$  (250 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相: 乙腈 - 水(10:90, v/v); 检测波长: 210 nm; 流速: 1.0 ml/min。柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$ ; 检测灵敏度: 0.005 AUFS; 进样量: 20  $\mu\text{l}$ 。

### 2.2.5. 给药方案与样品采集

采用单剂量给药方法。6 只家兔随机分为 2 组，分别给予供试制剂 1 择时释放渗透泵控释片和参比制剂 1 缓释片，给药剂量均为 40 mg。给药前禁食 12 h (自由饮水)，于规定时间内在家兔耳缘静脉处采血 2 ml，置涂有肝素的离心管中，4000 r/min 离心 10 min，分离血浆后于 -20 $^{\circ}\text{C}$  冰箱保存，待用。测定时按“2.2.3”项下的方法处理后，再按“2.2.4”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。经过一周的清洗期后，分别交叉给予另一制剂，并按同样方法处理并测定。取血时间: 供试制剂于给药后 1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、24、28、32 h 取血，参比制剂于给药后 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、28、32 h 取血。

### 2.2.6. 数据处理

血药浓度数据用 Kinetica<sup>®</sup> (Ver4.4)程序处理[5]，得出相关的药动学参数。供试制剂和参比制剂的药动学过程均为单室模型，以权重系数为  $1/c^2$  计算 1 在家兔体内的药动学参数。

## 3. 结果

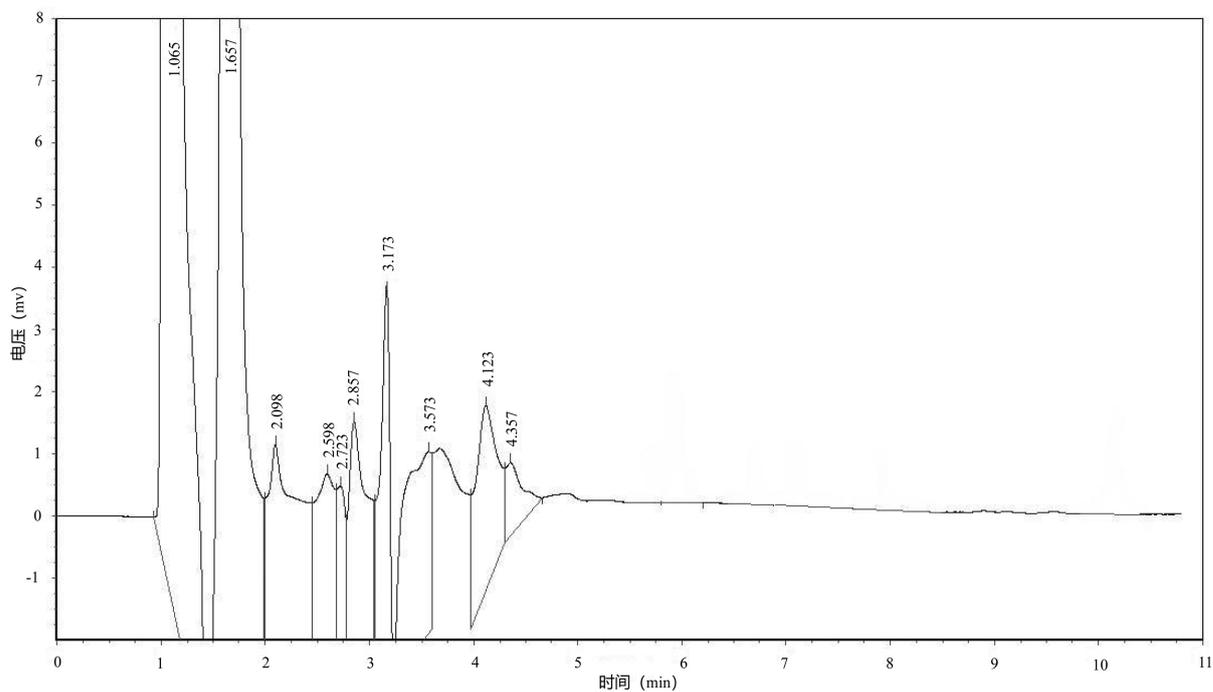
### 3.1. 专属性试验

在“2.2.4”项下色谱条件下，取兔空白血浆，在空白血浆中加入一定浓度 1 和 2 制成的模拟血浆样品以及受试家兔服药后采集的血浆样品，按照“2.2.3”项下方法处理样品。精密上清液 20  $\mu\text{l}$ ，按“2.2.4”项下色谱条件进样测定，记录色谱图，结果如图 1。结果表明，因图 1(a)空白血浆中无 1 和 2 的色谱峰，所以内源性物质及代谢产物不干扰药物和内标的测定。

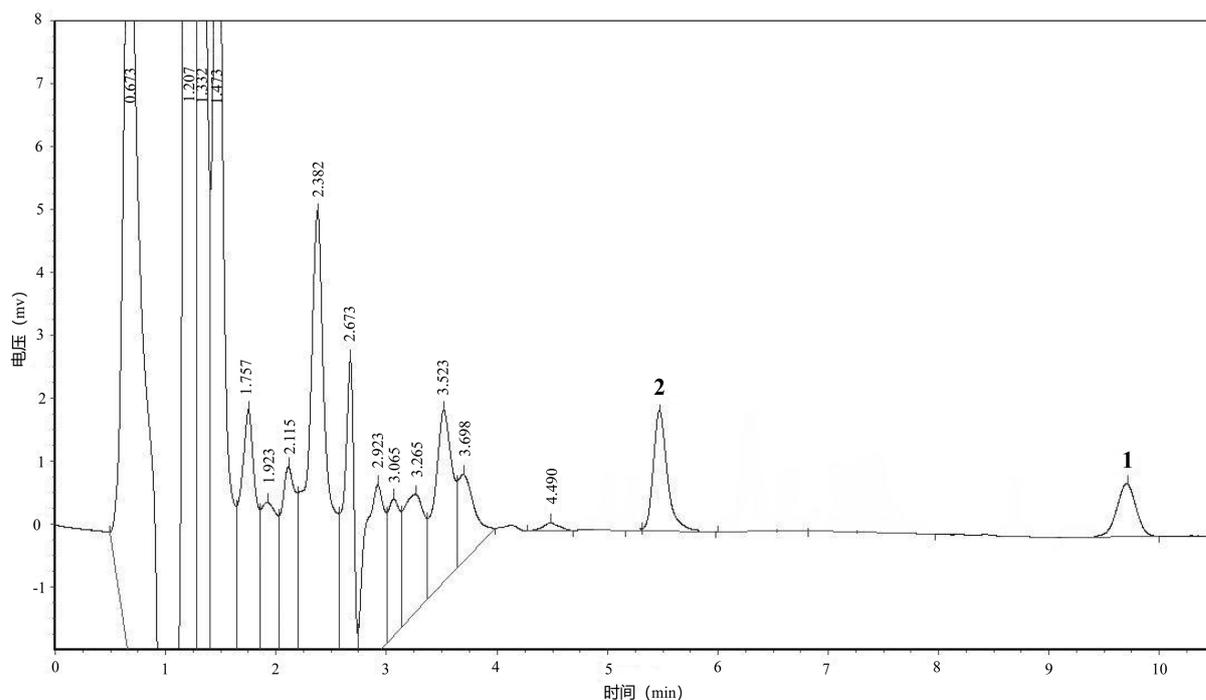
### 3.2. 线性关系与定量限考察

取兔空白血浆 500  $\mu\text{L}$ ，分别加入适量不同浓度的 1 标准溶液，配制成相当于 1 浓度为 25、50、100、

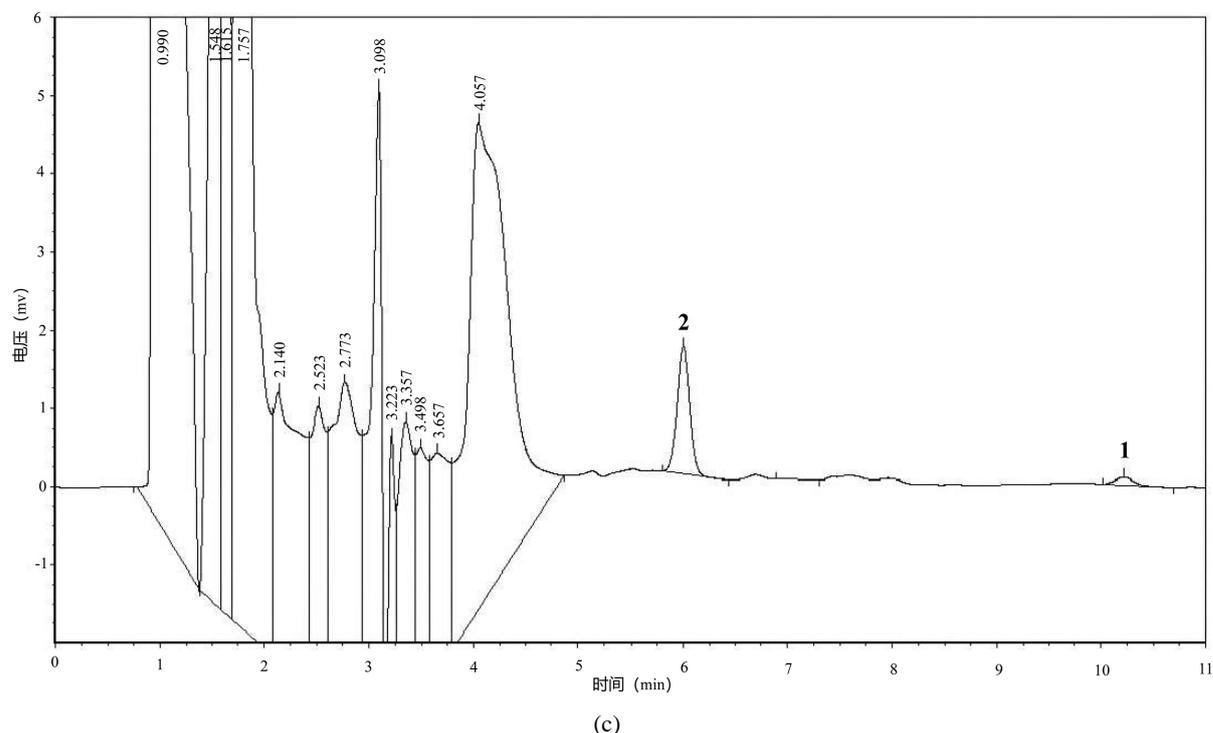
200、300、500、1000 ng/ml 的模拟血浆样品,按照“2.2.3”项下方法处理样品。精密上清液 20  $\mu$ l,按“1.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以 1 样品峰面积  $A_s$  和 2 内标峰面积  $A_i$  之比  $R$  为纵坐标,浓度  $C$  (ng/ml) 为横坐标,采用加权( $1/x^2$ )最小二乘法进行回归运算,得回归方程:  $R = 0.0013C - 0.0019$  ( $r = 0.997$ ),表明 1 在血浆中在 25~1000 ng/ml 的范围内线性良好。最低定量限为 25 ng/ml。



(a)



(b)



**Figure 1.** (a) Blank plasma, (b) Blank plasma + 1 + 2, (c) Plasma sample after taking drug  
**图 1.** (a) 空白血浆, (b) 空白血浆 + 1 + 2, (c) 服药后的血浆样品

### 3.3. 精密度试验

取空白血浆,按“2.2.1”项下方法制备低、中、高浓度(25、200和500 ng/ml)的质控样品,各6份,按“2.2.3”项下的方法处理后,再按“2.2.4”项下色谱条件进样分析,连续3 d测定。代入当日的标准曲线计算样品的浓度,求得日内、日间RSD。结果日内RSD(% ,  $n = 6$ )分别为0.87、4.05和1.42,日间RSD(% ,  $n = 3$ )分别为5.91、5.03和4.96。

### 3.4. 回收率试验

#### 3.4.1. 提取回收率

取空白血浆,除不加“2”外,均按“2.2.1”项下方法制备低、中、高浓度(25、200和500 ng/ml)的质控样品,各6份,分别按照“2.2.3”项下方法处理后,再按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积为A。取空白血浆,除不加“2”外,均按“2.2.3”项下方法处理至“50℃水浴下氮气吹干”,在所得剩余物中加入相应浓度的1标准溶液100  $\mu$ l,50℃水浴下氮气吹干,再加入流动相100  $\mu$ l溶解,离心(15,000 r/min)10 min后取上清液20  $\mu$ l,按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积B。计算得低、中、高浓度质控样品中1的提取回收率结果( $A/B \times 100\%$ ,  $n = 6$ )见表1,结果表明,低中高浓度药物的提取回收率大于80%,说明该提取方法准确可靠。

**Table 1.** Extract recovery rate results ( $n = 6$ )

**表 1.** 提取回收率结果( $n = 6$ )

| C (ng/ml) | Recovery (%)     | RSD (%) |
|-----------|------------------|---------|
| 50        | 83.21 $\pm$ 0.93 | 1.57    |

续表

|     |              |      |
|-----|--------------|------|
| 200 | 86.46 ± 0.79 | 1.63 |
| 500 | 80.18 ± 1.71 | 2.76 |

### 3.4.2. 方法回收率

取空白血浆,按“2.2.1”项下方法制备低、中、高浓度(25、200和500 ng/ml)的质控样品,各6份,分别按“2.2.3”项下方法处理后,再按“2.2.4”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算回收率。结果,低、中、高浓度质控样品中1的方法回收率( $n=6$ )结果见表2,结果表明,样品的方法回收率大于85%,低中高浓度的RSD均小于10%,表明该方法准确性良好,符合生物样品分析要求。

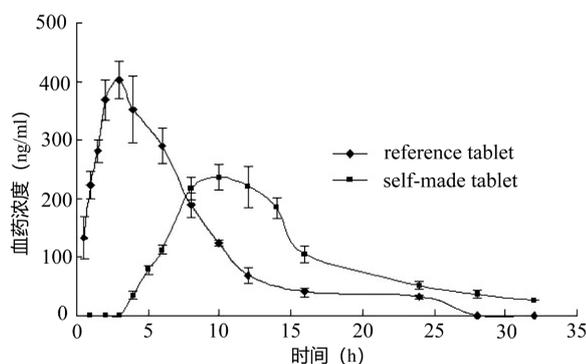
**Table 2.** Method recovery rate results

**表 2.** 方法回收率结果 ( $n=6$ )

| C (ng/ml) | Recovery (%)  | RSD (%) |
|-----------|---------------|---------|
| 50        | 95.01 ± 1.36  | 5.29    |
| 200       | 103.22 ± 1.60 | 6.42    |
| 500       | 99.67 ± 2.11  | 3.38    |

### 3.5. 血药浓度 - 时间曲线

受试家兔口服1择时释放渗透泵控释片及缓释片后,血浆中1的平均血药浓度-时间曲线见图2,各主要药动学参数结果见表3。



**Figure 2.** Profile of drug mean concentration-time after taking self-made tablets and reference tablets

**图 2.** 自制制剂和参比制剂的平均血药浓度 - 时间曲线

**Table 3.** Pharmacokinetic parameters of self-made tablets and reference tablets ( $x \pm s, n=6$ )

**表 3.** 自制制剂与参比制剂的主要药动学参数( $x \pm s, n=6$ )

| Parameters                   | Self-made tablets | Reference tablets |
|------------------------------|-------------------|-------------------|
| Ka (1/h)                     | 0.176 ± 0.011     | 0.728 ± 0.114     |
| Ke (1/h)                     | 0.144 ± 0.007     | 0.166 ± 0.017     |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)     | 178.23 ± 17.22    | 323.67 ± 35.75    |
| T <sub>max</sub> (h)         | 9.67 ± 0.31       | 2.68 ± 0.34       |
| AUC <sub>0→t</sub> (ng/ml·h) | 2864.46 ± 329.92  | 2988.41 ± 290.31  |
| AUC <sub>0→∞</sub> (ng/ml·h) | 2966.96 ± 354.36  | 3074.19 ± 317.98  |
| MRT (h)                      | 12.25 ± 0.66      | 7.58 ± 0.80       |
| T <sub>1/2</sub> (h)         | 4.81 ± 0.22       | 4.16 ± 0.44       |

由表 3 的结果可知, 自制 1 择时释放渗透泵控释片的  $C_{\max}$  较参比制剂 1 缓释片有所降低, 降低了毒副作用: 消除半衰期( $T_{1/2}$ )从 4.16 h 延长到 4.81 h, 消除速率常数( $K_e$ )从 0.166 降到了 0.144, 平均滞留时间从 7.58 h 延长到了 12.25 h, 提高了药物在体内的存留时间。由图 2 可知, 单硝酸异山梨酯经口给药后, 在前 4 h 内几乎没有吸收, 接着在体内有一定的血药浓度, 并逐渐升高,  $T_{\max}$  约为 9.67 h。因此本自制制剂在夜晚 10 点左右服药, 经历约 4 h 时滞(即服药后 4 小时内药物几乎没有释放), 以避免生理低潮期(即心绞痛发病低潮期)药物产生作用而带来的不良反应; 随后, 药物开始缓慢释放, 并在服药后约 10 h (次日 6 点到 10 点左右)达到体内药物的最大浓度, 以满足患者早晨醒后需要抵抗心绞痛疾病的治疗需求。在凌晨 6 点至 12 点之间心绞痛的发病率比其他时段高, 而自制片的血药浓度可以维持接近峰值约 6~8 h, 因此达到抗心绞痛的目的。

### 3.6. 相对生物利用度

生物利用度是衡量药物吸收速度和程度的综合参数, 是评价药物制剂质量的重要指标。相对生物利用度的计算公式为[6]:

$$F = \frac{AUC_{0 \rightarrow \infty}(T)}{AUC_{0 \rightarrow \infty}(R)} \times 100\%$$

上式中,  $AUC_{0 \rightarrow \infty}(T)$ ,  $AUC_{0 \rightarrow \infty}(R)$  分别为自制的单硝酸异山梨酯择时释放渗透泵控释片和参比制剂的血药浓度 - 时间曲线下面积。结果表明, 与市售参比制剂相比, 自制 1 择时释放渗透泵控释片的相对生物利用度为(97.64 ± 18.63)%, 在 80%~120% 的范围内, 说明自制受试制剂与参比制剂吸收程度生物等效。

### 3.7. 体内外相关性

缓控释制剂要求进行体内外相关性研究, 只有当体内外具有良好的相关性, 才有可能通过体外释放曲线预测体内情况, 即用体外释放试验结果作为制剂产品体内生物利用度特性的指标。体内实验各时间点的吸收百分数  $F_a$  用 Wagner Nelson [7]法求得:

$$F_a(\%) = \frac{C_t + kAUC_{0 \rightarrow t}}{kAUC_{0 \rightarrow \infty}} \times 100\%$$

$C_t$  为  $t$  时间的血药浓度,  $k$  为消除速率常数。根据上述公式求得 1 择时释放渗透泵控释片 4、5、6、8、10、12、14 和 16 h 的吸收百分数。具体数据如下表 4。

**Table 4.** Comparison of *in vitro* accumulative release and *in vivo* absorption fraction

**表 4.** 体外累积释放百分数与体内吸收百分数的比较

| 时间(h) | $F$ (%)   | $F_a$ (%) |
|-------|-----------|-----------|
| 4     | 9.2321465 | 9.855809  |
| 5     | 21.041496 | 17.5805   |
| 6     | 31.606977 | 25.40026  |
| 8     | 65.658718 | 38.48094  |
| 10    | 85.300308 | 60.33296  |
| 12    | 97.240561 | 73.12583  |
| 14    | 102.76665 | 81.82528  |
| 16    | 94.949362 | 91.127    |

以吸收百分数( $F_a$ )与相应时间体外释药百分数( $F$ )进行回归分析, 回归方程为  $F_a = 1.1657F + 5.5211$ ,  $r = 0.925$ 。根据相关系数与临界相关系数(自由度 =  $8 - 2 = 6$ ,  $P < 0.01$  时的临界值为 0.834)比较可以判定体内外是否相关。当  $r(0.925) > r_\alpha(\alpha = 0.01, 6) = 0.878$  时, 说明回归方程线性关系良好, 即表明 1 择时释放渗透泵控释片具有良好的体内外相关性。

## 4. 讨论

据文献报道, 在血浆中测定 1 浓度的方法有 GC-ECD [8], GC-MS, HPLC, LC-MS/MS [9], HPLC-MS [10] 法等。但其中有些方法对仪器的要求较高, 且操作比较繁琐。本实验采用了相对简便且普及的 HPLC 法测定 1 在体内的血药浓度, 血样中的内源性物质及代谢产物不干扰药物的测定, 且该方法灵敏、准确, 能满足血药浓度测定的要求。

血浆中 1 的提取方法有固相萃取[11]、乙酸乙酯[12] [13]、乙腈[14] [15]等进行液-液提取法。本实验改进了血浆样品的处理方法, 先加入饱和碳酸钾溶液沉淀蛋白, 再进行乙酸乙酯液液萃取, 结果血浆内源性成分的干扰较少, 且提取回收率较高。

根据体内药理学实验结果, 与 1 缓释片相比, 自制 1 择时释放渗透泵控释片在体内能延迟释药, 且在体内释药较平稳, 因此能良好地符合生物节律, 并达到时辰治疗的目的, 同时, 其还具有传统渗透泵制剂血药浓度比较平稳, 释药行为不受食物效应及胃肠道 pH 的影响等优点, 达到了实验预期的设计目的。

## 基金项目

湖南省自然科学基金项目(2022JJ60049), 湖南省自然科学基金(2023JJ60205), 2022 年度湖南省教育厅科学研究项目(22C0909), 2023 年度湖南省教育厅科学研究项目(23C0628), 衡阳市 2020 年指导性项目(2020jh042671)。

## 参考文献

- [1] 李琴, 何艳, 陈璐, 等. 两种单硝酸异山梨酯缓释片在中国健康人体内的生物等效性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(19): 2008-2013.
- [2] 张凝之, 赵玉红, 唐敏娜, 等. 时辰药理学在高血压治疗中的应用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(4): 418-422.
- [3] 邹青, 王柏. 单硝酸异山梨酯择时释放渗透泵控释片的研制.I.星点设计-效应面法优化处方[J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(5): 449-453.
- [4] 邹青, 全海燕, 李平. 单硝酸异山梨酯择时微孔渗透泵片的制备及含量测定[J]. 中国医药科学, 2020, 10(13): 52-54, 72.
- [5] Bushra, R., Shoaib, M.H., Ali, H. and Ghayas, S. (2020) Pharmacokinetics and Bioequivalence Assessment of Optimized Directly Compressible Aceclofenac (100 Mg) Tablet Formulation in Healthy Human Subjects. *PLOS ONE*, 15, e0238951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238951>
- [6] 陈鹏. 灯盏花素口崩片在 Beagle 犬体内的药代动力学及相对生物利用度研究[D]: [硕士学位论文]. 大理: 大理大学, 2021.
- [7] 方宇奇. 氟苯尼考纳米晶的制备及体内研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广东药科大学, 2020.
- [8] 蒋云, 杨农, 陈磊, 等. 两种单硝酸异山梨酯缓释片在人体中的生物等效性试验研究[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(5): 779-782.
- [9] 吴茂锋, 谭晓明, 刘冉冉, 等. 单硝酸异山梨酯缓释片在健康人中的药代动力学与相对生物利用度研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 990-993.
- [10] Zhou, Y., Liu, A., Jia, R., Wu, M., Wu, N., Liu, C., *et al.* (2020) Determination of Isosorbide-5-Mononitrate in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry and Its Application to a Bioequiv-

alence Study. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2020, Article ID: 1753265.

<https://doi.org/10.1155/2020/1753265>

- [11] 淳泽利, 刘文芳, 林阳, 等. 单剂量与多剂量口服单硝酸异山梨酯缓释胶囊的人体生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(17): 1727-1731.
- [12] 崔利利, 李婧瑜, 徐鹤, 等. 克班宁贴剂在大鼠体内的药动学与药效学评价[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(11): 1062-1068.
- [13] 闫玉凤, 朱小珊, 汪洋, 等. 米非司酮片在中国健康受试者空腹状态下的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(4): 547-552.
- [14] 张昆, 熊磊, 程欣, 等. 两种苍艾油凝胶的体内外经皮吸收药动学对比研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(10): 2397-2400.
- [15] 朱延焱, 冯炎林, 梅紫薇, 等. 人参总皂苷对伊立替康及其代谢产物在大鼠体内药动学的影响[J]. 医药导报, 2022, 41(7): 953-957.