

异福胶囊的人体相对生物利用度研究

邓立东¹,蒋兴华²,陈钧²,贾运涛²,卢来春²,程强³(1.桂林医学院附属医院,广西 桂林 541001;2.华西医科大学药学院,四川 成都 610041;3.四川省抗菌素工业研究所,四川 成都 610051)

摘要:目的 研究异福胶囊与参比片卫非宁的药物动力学,评价两者的生物等效性。方法 采用反相高效液相色谱法测定 24 名志愿受试者单剂量口服异福胶囊供试品与卫非宁片标准参比制剂后,利福平和异烟肼血药浓度变化情况,用 3P97 药动学程序和 SAS 统计学软件包进行数据处理。结果 异福胶囊与参比片卫非宁两种制剂利福平药时曲线下面积 AUC_{0-t} 分别是 $(62.28 \pm 18.22) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 $(59.53 \pm 18.75) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, T_{\max} 分别为: $(2.02 \pm 0.38) \text{h}$ 与 $(2.02 \pm 0.35) \text{h}$, C_{\max} 分别是: $(13.20 \pm 2.77) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 $(13.23 \pm 3.55) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。两种制剂异烟肼药时曲线下面积 AUC_{0-t} 分别是: $(12.73 \pm 4.53) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 $(15.85 \pm 4.97) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, T_{\max} 分别为: $(1.71 \pm 0.25) \text{h}$ 与 $(1.85 \pm 0.35) \text{h}$, C_{\max} 分别是: $(4.39 \pm 1.47) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 $(5.36 \pm 1.55) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。结论 经剂量校正,两种制剂中两种组份的 $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , C_{\max} 及 T_{\max} 经方差分析均无显著性差异 ($P > 0.05$); 经双单侧 t 检验进行生物等效性评价,表明异福胶囊分别与参比片卫非宁为生物等效制剂 ($P < 0.05$)。异福胶囊供试品中利福平和异烟肼的相对生物利用度分别为: $(105.85 \pm 11.67) \%$ 和 $(102.81 \pm 15.42) \%$ 。

关键词: 异福胶囊; 利福平; 异烟肼; 生物等效性

中图分类号: R945.1; R978.3 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2004)02-0132-05

Study on bioequivalent evaluation of Lifu Jiaonang in healthy volunteers

DENG Li-dong¹, JIANG Xue-hua², CHEN Jun², JIA Yun-tao², LU Lai-chun², CHENG Qiang³ (1. Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China; 2. School of Pharmacy, West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The pharmacokinetics and relative bioavailability of Lifu Jiaonang were studied. **METHOD** Isoniazid and rifampicin were determined after a single oral dose of testing preparation Lifu Jiaonang and standard preparation Rifinah were given respectively to 24 volunteers in an open randomized cross-over test. Isoniazid and rifampicin concentration in plasma were assayed by RP-HPLC method. **RESULTS** The $AUC_{0-\infty}$ of rifampicin of the two formations were $(62.28 \pm 18.22) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(59.53 \pm 18.75) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; T_{\max} were $(2.02 \pm 0.38) \text{h}$ and $(2.02 \pm 0.35) \text{h}$; C_{\max} were $(13.20 \pm 2.77) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(13.23 \pm 3.55) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ respectively. The $AUC_{0-\infty}$ of isoniazid of the two formations were $(12.73 \pm 4.53) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(15.85 \pm 4.97) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; T_{\max} were $(1.71 \pm 0.25) \text{h}$ and $(1.85 \pm 0.35) \text{h}$; C_{\max} were $(4.39 \pm 1.47) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(5.36 \pm 1.55) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ respectively. The result of statistical analysis showed that there were no significant difference of the $AUC_{0-\infty}$, T_{\max} and C_{\max} of isoniazid and rifampicin between the two formations ($P > 0.05$). **CONCLUSION** Lifu Jiaonang tablet and Rifinah tablets were bioequivalent using $AUC_{0-\infty}$, T_{\max} and C_{\max} of isoniazid and rifampicin as evaluated factors, the bioequivalence of rifampicin and isoniazid of Lifu Jiaonang were $(105.85 \pm 11.67) \%$ and $(102.81 \pm 15.42) \%$ using Rifinah tablet as standard preparation.

利福平和异烟肼均为国家基本药物和中国药典 2000 年版收载品种,两者均可经口服吸收而产生药效。以利福平和异烟肼为原料,参考意大利 MARION MERRELL DOW 有限公司产卫非宁片研制的异福胶囊的新型抗结核药,适用于结核病的短程化疗后 4 个月巩固治疗^[1-4]。为了评价其生物等效性,为临床合理用药提供依据,本试验采用了双交叉试验方法对两种异福制剂进行了药动力学和生物等效性评价,以期临床合理用药提供依据。

1 材料与方 法

1.1 药品与试剂

利福平和异烟肼对照品由江苏药物研究所提供;异福胶囊供试品由江苏药物研究所提供(每粒含利福平 300 mg,异烟肼 150 mg,批号:2k0424);卫非宁由意大利 MARION MERRELL DOW 有限公司出品(每片含利福平 150 mg,异烟肼 100 mg,批号:990003);内标苯甲酸钠对照品由华西医科大学提供(含量 ≥99.5%,批号 990612);内标利福喷丁工作对照品由华西医科大学提供(含量 ≥99.5%,批号 990923);甲醇、乙腈为色谱纯试剂;水为超纯水。其余试剂均为分析纯试剂。

1.2 主要仪器

LC-6A 高效液相色谱仪,SPD-6AV 紫外检测器,C70-6A 柱温箱,CR3A 数据处理机,日本岛津;XW-80A 漩渦混合器,上海医科大学仪器厂;80-2 型高速离心机,上海手术器械厂;低温冰箱,日本 SONY;BUCHI R-124 旋转蒸发器,德国;3P97 药物动力学程序(中国药理学学会)。

1.3 研究对象

24 名健康男性,年龄(21.33 ± 1.38)岁,体重(63.58 ± 6.49)kg,身高(172 ± 6.2)cm,受试者经病史询问,并经肝、肾功能,血、尿常规和 ECG 检查证实为健康者。在 2 周内未服用任何药物并禁烟、酒,受试者对试验过程及可能发生的不良反应表示理解,并签约知情同意书。

1.4 相对生物利用度实验的设计与方法

采用随机交叉试验设计方法设计实验,将 24 名志愿受试者随机分为 2 组,禁食 12h 后,分别口服异福胶囊供试品 2 粒(含异福平 600 mg,异烟肼 300 mg)与卫非宁片标准参比制剂 4 片(含异福平 600 mg,异烟肼 400 mg),服药后在规定时间内点肘静脉采血约 4 mL,采血点均为服药前取空白血,服药后 0.33,0.66,1.0,1.5,2.0,2.5,3.0,4.0,5.5,7.5,10.0,15.0,24.0h 取血样。间隔一周后交叉服药,同样时间点肘静脉采血。血样立即分取血浆,血浆置 -20℃冰柜放置供测定。

2 血浆中利福平和异烟肼测定方法

2.1 血浆中利福平测定方法

2.1.1 色谱条件 色谱柱:大连化物所 hypersil C₁₈ 色谱柱(5μm, 200mm × 4.6mm);柱温为 30℃;流动相:0.01 mol·L⁻¹ 醋酸缓冲液:乙腈 = 62:38;流速为 1.0 mL·min⁻¹;测定波长为 254 nm。

2.1.2 血浆样品的处理与线性范围 精密量取血浆样品 0.5

mL,精密加入 0.394μg·mL⁻¹ 利福喷丁内标溶液 10μL,混匀,用 6mL 二氯甲烷提取 3 次,每次 3min,3000r·min⁻¹ 条件下离心 30min,分取有机层,置旋转蒸发器中 50℃减压快速蒸干,残渣用 100μL 流动相溶解后进样 20μL,在上述色谱条件下分离测定,按选定的色谱条件,测得的空白血浆与血浆样品色谱图,分别见图 1,2。由图 1,2 可见,血浆中物质几乎不影响利福平与利福喷丁的分离测定。血浆中利福平与利福喷丁的保留时间分别约为 3.1 min 与 4.1 min。记录色谱图,内标峰面积(A_i)与利福平峰面积(A_s),内标法计算血浆中利福平的含量。测得的不同浓度利福平系列溶液的 A_s 和 A_i,计算 Y(Y = A_s/A_i),以 Y 值为纵坐标,利福平浓度 C(μg·mL⁻¹)为横坐标,标准曲线方程为:Y = 0.0721c + 0.0004, r = 0.9998。结果表明,血浆中利福平浓度在 0.25 ~ 29.4μg·mL⁻¹ 内,浓度与峰面积比有良好的线性关系。方法的最低检测浓度,以 s/n = 3:1 计,利福平为 0.1μg·mL⁻¹。

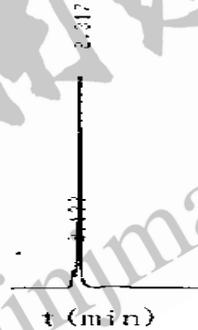


图 1 空白血浆色谱图

Fig 1 HPLC chromatogram of blank plasma



图 2 利福平血浆样品、内标色谱图

Fig 2 HPLC chromatogram of with internal standard plasma sample 利福平 t_R = 3.1 min;内标 t_R = 4.1 min

2.1.3 回收率试验 分别于 0.5 mL 的空白血浆中加入高、中、低 3 种不同浓度的利福平对照品溶液 10 μL, 混匀, 得高、中、低 3 种不同利福平浓度的血浆样品, 按血浆样品的处理与测定方法操作, 依法测定回收率。结果低、中、高回收率分别为 (93.1 ± 3.71)%, (98.0 ± 1.57)%, (96.9 ± 2.43)%. RSD 分别为 3.91, 1.60, 2.51%. 3 种浓度的平均回收率为 (96.14 ± 3.28)% (n=18)。

2.1.4 精密度试验 分别于 0.5 mL 的空白血浆中加入高、中、低 3 种不同浓度的利福平对照品溶液 10 μL, 混匀, 得高、中、低 3 种不同利福平浓度的血浆样品, 按血浆样品的处理与测定方法操作, 测定日内与日间(5d 内)精密度。结果三种浓度的日内相对标准差 ≤ 2.21%, 日间相对标准差 ≤ 2.51%。

2.2 血浆中异烟肼测定方法

2.2.1 色谱条件 色谱柱: 大连化物所 hypersil C₁₈ 色谱柱 (5 μm, 200 mm × 4.6 mm); 柱温为 30 °C; 流动相: 水-0.02 mol·L⁻¹ 磷酸缓冲液 (pH 6.0)-甲醇 = 170: 20: 10; 流速为 1.0 mL·min⁻¹; 测定波长为 254 nm。

2.2.2 血浆样品的处理与线性范围 精密量取血浆样品 0.5 mL, 精密加入 1.060 μg·mL⁻¹ 内标苯甲酸钠溶液 10 μL, 混匀, 加入 1 mL 乙腈, 漩涡混匀 1 min, 3000 r·min⁻¹ 条件下离心 30 min, 分取上清液, 过滤后进样 20 μL, 在上述色谱条件下分离测定, 空白血浆与血浆样品色谱图, 分别见图 3, 4。由图 3, 4 可见, 血浆中物质几乎不影响异烟肼与苯甲酸钠的分离测定。血浆中异烟肼与苯甲酸钠的保留时间分别约为 3.2 min 和 4.6 min。异烟肼标准曲线方程为: $Y = 0.0448x - 0.001$, $r = 0.9993$ 。结果表明, 血浆中异烟肼浓度在 0.41 ~ 10.2 mg·mL⁻¹, 浓度与峰面积比有良好线性关系。方法的最低检测浓度, 以 S/N = 3:1 计, 异烟肼为 0.1 mg·mL⁻¹。



图 3 空白血浆色谱图

Fig 3 HPLC chromatogram of blank plasma

2.2.3 回收率试验 分别于 0.5 mL 的空白血浆中加入高、中、低 3 种不同浓度的异烟肼对照品溶液 10 μL, 混匀, 得高、中、低 3 种不同异烟肼浓度的血浆样品, 按血浆样品的处理与测定方法操作, 依法测定回收率。结果低、中、高回收率分

别为 (95.60 ± 7.37), (108.0 ± 8.83), (97.6 ± 1.90)%. RSD 分别为 7.68, 8.18, 1.90%. 3 种浓度的平均回收率为 (100.40 ± 8.42)% (n=18)。

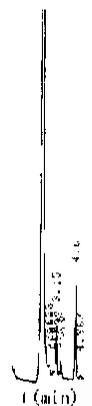


图 4 异烟肼血浆样品内标色谱图

Fig 4 HPLC chromatogram of plasma sample containing internal standard

异烟肼 $t_R = 3.2$ min; 内标 $t_R = 4.6$ min

2.2.4 精密度试验 分别于 0.5 mL 的空白血浆中加入高、中、低 3 种浓度的对照品溶液 10 μL, 混匀, 得高、中、低 3 种不同异烟肼浓度的血浆样品, 按血浆样品的处理与测定方法操作, 测定日内与日间(5d 内)精密度。结果异烟肼 3 种浓度的日内 RSD ≤ 2.49%, 日间 RSD ≤ 4.70%。

3 相对生物利用度测定结果

3.1 利福平相对生物利用度测定结果

3.1.1 24 名志愿受试者单剂量口服异福胶囊 2 粒与卫非宁 4 片后利福平的经时血药曲线见图 5。

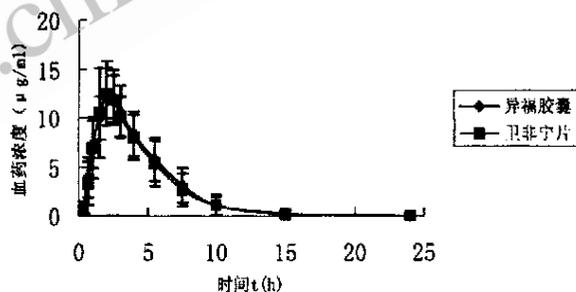


图 5 单剂量口服异福胶囊 2 粒与卫非宁 4 片后利福平的经时血药曲线

Fig 5 Mean plasma concentration-time curves of rifampicin after a single oral of Lifujiagonang and Rifinah tablets in 24 healthy volunteers

3.1.2 经 3P97 药动学程序对血药浓度数据进行处理, 采用非室模型以统计矩计算 AUC_{n-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 、 T_{max} 根据实际血药浓度经时数据读出, 结果见表 1。由表 1 可见, 单剂量口服异福胶囊供试品与卫非宁标准参比制剂后, 利福平的药时曲线下面积 AUC_{n-t} 分别是: (62.28 ± 18.22) μg·h·mL⁻¹ 与 (59.53 ± 18.75) μg·h·mL⁻¹, T_{max} 分别为: (2.02 ± 0.38) h 与 (2.02 ± 0.35) h, C_{max} 分别是: (13.20 ± 2.77) μg·mL⁻¹ 与 (13.23 ± 3.55) μg·mL⁻¹。

表 1 单剂量口服异福胶囊 2 粒与卫非宁 4 片利福平的药动学参数

Tab 1 Pharmacokinetic parameters of rifampicin after single oral of Lifujiiaonang and Rifinah tablets

参数	异福胶囊	卫非宁片
$A/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	173.55 ± 149.22	159.17 ± 138.73
K_e/h^{-1}	0.43 ± 0.16	0.42 ± 0.15
K_a/h^{-1}	0.52 ± 0.16	0.50 ± 0.15
T_{max}/h	2.02 ± 0.38	2.02 ± 0.35
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	13.20 ± 2.77	13.23 ± 3.55
$AUC_{0-15}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	62.28 ± 18.22	59.53 ± 18.75
$CL/F(s)/L\cdot h^{-1}$	21.60 ± 21.40	26.40 ± 24.70
$V/F(c)/L$	59.80 ± 74.60	71.80 ± 84.80
MRT/h	4.09 ± 0.64	4.05 ± 0.66

3.1.3 卫非宁为标准参比制剂,计算江苏药物研究所研制的异福胶囊供试品中利福平的相对生物利用度, $F = AUC_{0-\infty}\text{异福胶囊} / AUC_{0-\infty}\text{卫非宁} \times 100\%$, 结果见表 2。由表 2 可见,单剂量口服异福胶囊后,利福平的相对生物利用度为 (105.85 ± 11.67) %。

表 2 单剂量口服异福胶囊 2 粒与卫非宁 4 片异烟肼的药动学参数

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of isoniazid after single oral of Lifujiiaonang and Rifinah tablets

参数	异福胶囊	卫非宁片
$A/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	21.89 ± 16.91	20.41 ± 9.90
K_e/h^{-1}	0.42 ± 0.21	0.43 ± 0.17
K_a/h^{-1}	0.53 ± 0.24	0.62 ± 0.23
T_{max}/h	1.71 ± 0.25	1.85 ± 0.35
$C_{\text{max}}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	4.39 ± 1.47	5.36 ± 1.55
$AUC_{0-10}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$	12.73 ± 4.53	15.85 ± 4.97
$CL/F(s)/L\cdot h^{-1}$	62.50 ± 72.40	59.80 ± 106.60
$V/F(c)/L$	153.20 ± 131.20	129.40 ± 155.00
MRT/h	3.30 ± 0.35	3.45 ± 0.32

3.2 异烟肼相对生物利用度测定结果

3.2.1 24 名志愿受试者单剂量口服异福胶囊 2 粒与卫非宁 4 片后异烟肼的经时曲线见图 6。

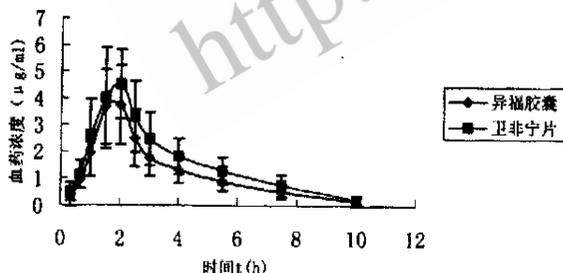


图 6 单剂量口服异福胶囊 2 粒与卫非宁 4 片后异烟肼的经时曲线

Fig 6 Mean plasma concentration-time curves of isoniazid after a single oral of Lifujiiaonang and Rifinah tablets in 24 healthy volunteers

3.2.2 经 3P97 药动学程序对血药浓度数据进行处理,采用非室模型以统计矩计算 AUC_{n-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , T_{max} 根据实际

血药浓度经时数据读出,结果见表 3。由表 3 可见,单剂量口服异福胶囊 2 粒与卫非宁 4 片后两种制剂异烟肼药时曲线下面积 AUC_{n-t} 分别是 (12.17 ± 4.07) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与 (15.85 ± 4.97) $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$, 达峰时间分别为: (1.71 ± 0.25) h 与 (1.85 ± 0.35) h, 峰浓度分别是: (4.39 ± 1.47) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与 (5.36 ± 1.55) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

表 3 单剂量口服异福胶囊和卫非宁片后利福平的等效性检验结果

Tab 3 Bioequivalence tests for rifampin of Lifujiiaonang and Rifinah tablets after a single oral

检验量	药动学参数			
	$\ln(AUC_{0-\infty})$	$\ln(AUC_{0-24})$	T_{max}	$\ln(C_{\text{max}})$
$t_{95\%}$ ($t_{1-0.05(22)} = 1.714$)	13.54	12.97	6.11	14.30
$t_{5\%}$ ($t_{1-0.05(22)} = 1.714$)	8.24	8.25	6.11	13.08
90%置信区间上限	101.93%	101.36%	94.38%	98.23%
90%置信区间下限	109.34%	108.95%	105.62%	103.86%
结论	生物等效	生物等效	生物等效	生物等效

3.2.3 以市售意大利 MARION MERRELL DOW 有限公司产卫非宁为标准参比制剂,计算江苏药物研究所研制的异福胶囊供试品中异烟肼的相对生物利用度, $F = AUC_{0-\infty}\text{异福胶囊} / AUC_{0-\infty}\text{卫非宁} \times 100\%$, 结果见表 4。由表 4 可见,单剂量口服江苏药物研究所研制的异福胶囊,异烟肼的相对生物利用度为 (102.81 ± 15.42) %。

表 4 单剂量口服异福胶囊和卫非宁片后异烟肼的等效性检验结果

Tab 4 Bioequivalence tests for isoniazid of Lifujiiaonang and Rifinah tablets after a single oral

检验量	药动学参数			
	$\ln(AUC_{0-\infty})$	$\ln(AUC_{0-10})$	T_{max}	$\ln(C_{\text{max}})$
$t_{95\%}$ ($t_{1-0.05(22)} = 1.714$)	7.90	7.75	2.93	6.21
$t_{5\%}$ ($t_{1-0.05(22)} = 1.714$)	6.93	6.65	6.73	3.12
90%置信区间上限	96.37%	96.46%	85.04%	99.18%
90%置信区间下限	106.84%	107.27%	99.23%	116.86%
结论	生物等效	生物等效	生物等效	生物等效

4 结果分析

对单剂量口服异福胶囊 2 粒与卫非宁 4 片后,利福平与异烟肼的 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{n-t} 、 C_{max} 及 T_{max} 采用 SAS 统计软件包进行方差分析 ($AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{n-t} 、 C_{max} 均经对数转换后进行,异烟肼数据经剂量校正) 与双单侧 t 检验,结果两种制剂中两种组分的 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{n-t} 、 C_{max} 及 T_{max} 经方差分析均无显著性差异 ($P > 0.05$); 两种制剂中两种组分的 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{n-t} 、 C_{max} 经双单侧 t 检验进行生物等效性评价 ($AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{n-t} 、 C_{max} 均经对数转换后进行,异烟肼数据经剂量校正), 表明二者为生物等效制剂 ($P < 0.05$)。

5 讨论

利福平样品处理过程中,尽可能除去二氯甲烷,二氯甲烷的存在会出现峰分裂现象。利福平遇光易分解,操作时宜避光、快速。

有文献认为^[5,6]紫外检测器可用于制剂中的异烟肼的测定,但不适用于生物样品的测定,建议采用电化学检测器或

气相色谱测定;也有报道^[7]生物样品加入10%醋酸,0.1%水杨醛溶液于60℃反应30min,冷却后,经醋酸乙酯提取、分离上清液,吹干,甲醇复溶后进样40μL,可用紫外检测器检测生物样品中异烟肼。经反复试验,异烟肼色谱峰与最近相邻的分离度≥1.5,用紫外检测器能达到本课题的检测要求,且应用广泛、方便,故本课题仍采用紫外检测器。

在生物等效性试验期间,24名健康受试者无因不良反应终止试验,其血液、血液生化、尿分析未见异常,表明异福胶囊在试验剂量下表现良好的安全性。

参考文献

- [1] Acocella G, Nonis A, Gialdroni-Grassi G, *et al*. Comparative bioavailability of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide administered in free combination and in a fixed triple formulation designed for daily use in antituberculosis chemotherapy [J]. I. Single-dose study. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 138: 4 882.
- [2] Zwolska Z, Niemirowska-Mikulska H, Augustynowicz-Kopec E, *et*

al. Bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide from fixed-dose combination capsules [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998, 2: 10 824.

- [3] Zent C, Smith P. Study of the effect of concomitant food on the bioavailability of rifampicin, isoniazid and pyrazinamide [J]. *Tuber Lung Dis*, 1995, 76: 2 109.
- [4] Choudhri SH, Hawken M, Gathua S, Minyiri GO, *et al*. Pharmacokinetics of antimycobacterial drugs in patients with tuberculosis, AIDS, and diarrhea [J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 25: 1 104.
- [5] 李发美. 医药高效液相色谱技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 321.
- [6] 张仁亮, 王振戊, 李瑞, 等. 利福平对大鼠异烟肼及其代谢物乙酰肼药物动力学的影响 [J]. *中国药理学报*, 1992, 13(6): 494.
- [7] 师少军, 陈汇, 顾世芬, 等. 异福片的药代动力学及相对生物利用度研究 [J]. *中国新药杂志*, 2001, 12(10): 923.

收稿日期: 2003-04-10