

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study盐酸度洛西汀肠溶片在中国健康受试者
体内的生物等效性研究Bioequivalence study of duloxetine hydrochloride enteric – coated tablets in healthy
Chinese subjects张 真^{1a}, 章秀锦^{1b}, 钟 平^{1b},
朱文玲^{1b}, 刘剑锋^{1b}(1. 厦门大学 附属第一医院, a. 药物临床试验
机构; b. BE/I 期临床试验研究中心, 福建 厦门
361003)ZHANG Zhen^{1a}, ZHANG Xiu – jin^{1b},
ZHONG Ping^{1b}, ZHU Wen – ling^{1b},
LIU Jian – feng^{1b}(1. a. Drug Clinical Trial Institution;
b. BE/Phase I Clinical Center, The First
Affiliated Hospital of Xiamen University,
Xiamen 361003, Fujian Province,
China)作者简介: 张真(1986 –), 女, 副主任药师, 主要
从事临床药理学的相关研究

通信作者: 刘剑锋, 副主任医师

Tel: (0592) 2139630

E – mail: 344055706@qq.com

摘要:目的 评价国产制剂盐酸度洛西汀肠溶片和原研制剂盐酸度洛西汀肠溶胶囊在中国健康受试者体内的生物等效性。**方法** 用随机、开放、两周期、两序列、双交叉设计, 空腹试验 40 例、餐后试验 48 例健康受试者, 单剂量口服盐酸度洛西汀受试制剂和参比制剂 20 mg。建立高效液相色谱串联质谱法测定血浆中盐酸度洛西汀的浓度, 用 Phoenix WinNonlin 8.0 软件计算药代动力学参数, 评价受试制剂和参比制剂的生物等效性。**结果** 空腹试验中盐酸度洛西汀受试制剂和参比制剂的主要药代动力学参数: $C_{\max}$ 分别为 (16.70 ± 5.94) 和 $(16.70 \pm 7.10) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (217.28 ± 98.82) 和 $(222.42 \pm 117.98) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (225.91 ± 100.35) 和 $(229.40 \pm 119.34) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。餐后试验中盐酸度洛西汀受试制剂和参比制剂的主要药代动力学参数: $C_{\max}$ 分别为 (20.10 ± 9.56) 和 $(21.30 \pm 10.90) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 分别为 (266.99 ± 146.66) 和 $(273.22 \pm 168.09) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 (277.83 ± 154.73) 和 $(283.51 \pm 174.63) \text{ ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。空腹和餐后试验中受试制剂和参比制剂主要药代动力学参数的 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00%。**结论** 盐酸度洛西汀受试制剂和参比制剂在空腹和餐后条件下均具有生物等效性。

关键词: 盐酸度洛西汀肠溶片; 中国健康受试者; 生物等效性; 高效液相色谱串联质谱法

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.04.017

中图分类号: R971 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)04-0533-05

Abstract: Objective To evaluate the bioequivalence of domestic duloxetine hydrochloride enteric – coated tablets and original enteric – coated capsules in Chinese healthy subjects. **Methods** In a random, open, two periods, two sequence, self – crossover study, 40 cases healthy subjects in fasting test and 48 cases healthy subjects in fed test were given single oral test preparation and reference preparation 20 mg of duloxetine hydrochloride. The concentrations of duloxetine hydrochloride in plasma were determined by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. The pharmacokinetic parameters were calculated using Phonenix WinNolin 8.0 software, and the bioequivalence of the test and the reference duloxetine hydrochloride was evaluated. **Results** The main pharmacokinetic parameters of the test and the reference duloxetine hydrochloride in fasting test were as follows: $C_{\max}$ were (16.70 ± 5.94) and $(16.70 \pm 7.10) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1}

were (217.28 ± 98.82) and (222.42 ± 117.98) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (225.91 ± 100.35) and (229.40 ± 119.34) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. The main pharmacokinetic parameters of the test and the reference duloxetine hydrochloride in fed test were as follows: $C_{\max}$ were (20.10 ± 9.56) and (21.30 ± 10.90) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; AUC_{0-1} were (266.99 ± 146.66) and (273.22 ± 168.09) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$; $\text{AUC}_{0-\infty}$ were (277.83 ± 154.73) and (283.51 ± 174.63) $\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$. The 90% confidence intervals of the main pharmacokinetic parameters of the test and reference preparations in fasting and fed tests were between 80.00% – 125.00%. **Conclusion** The test and the reference duloxetine hydrochloride were bioequivalent under fasting and fed conditions.

Key words: duloxetine hydrochloride enteric-coated tablet; Chinese healthy subject; bioequivalence; high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry

盐酸度洛西汀(duloxetine hydrochloride)是一种选择性5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制药,可用于改善抑郁症并提高机体对疼痛的耐受力^[1],但在酸性环境下不稳定^[2],为防止其在胃酸中降解,美国礼来公司率先研发盐酸度洛西汀肠溶胶囊,主要用于治疗重度抑郁症、广泛性焦虑症、纤维肌痛等^[3-4]。国内公司也仿制研发出盐酸度洛西汀肠溶片剂,避免其在胃酸中降解,并在pH值约为5.5的小肠环境中快速溶解^[5]。本研究以原研药盐酸度洛西汀肠溶胶囊为参比制剂(reference, R),以国内仿制的盐酸度洛西汀肠溶片为受试制剂(test, T),评价两者在中国健康受试者体内的生物等效性。

材料与方法

1 药品与仪器

盐酸度洛西汀肠溶片(T),商品名:奥思平,规格:每片20 mg(以度洛西汀计),批号:T190251,上海上药中西制药有限公司生产;盐酸度洛西汀肠溶胶囊(R),商品名:Cymbalta[®],规格:每粒20 mg(以度洛西汀计),批号:C714758A,美国礼来公司生产。盐酸度洛西汀对照品,纯度:99.40%,批号:1132-099A1,盐酸度洛西汀-d3(内标),纯度:99.00%,批号:1206-007A2,均购自加拿大TLC Pharmaceutical Standards公司。

1290 Infinity II 高效液相色谱仪,美国Agilent Technologies公司产品;Sciex API 4000 三重四极杆质谱系统,美国Applied Biosystem公司产品。

2 受试者选择

本试验方案经厦门大学附属第一医院药物临床试验伦理委员会批准,伦理批件号:[2018]药伦审字(062),药物临床试验登记号:CTR20190360。所有受试者均签署知情同意书。空腹试验入组40例受试者(男30例、女10例),年龄 (27.53 ± 7.36) 岁,身高

(165.33 ± 8.31) cm,体质量 (61.57 ± 7.76) kg,体质量指数 (22.55 ± 2.63) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$;餐后试验入组48例受试者(男34例、女14例),年龄 (29.21 ± 7.33) 岁,身高 (163.53 ± 7.86) cm,体质量 (59.87 ± 7.40) kg,体质量指数 (22.38 ± 2.19) $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

入选标准 ①年龄 ≥ 18 周岁;②男性 ≥ 50.0 kg,女性 ≥ 45.0 kg,体质量指数在 $18.0 \sim 27.0$ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ (含临界值)。

排除标准 ①对盐酸度洛西汀及其衍生物或其辅料有过敏史者;②在服用研究药物前14 d内服用过任何药物或保健品者;③在服用研究药物前7 d内服用过影响药物吸收、分布、代谢、排泄等因素者;④在服用研究药物前3个月内献血或大量失血(超过200 mL)者。

3 分组、给药方法与血样采集

本研究为单中心、随机、开放、两周期、两序列、双交叉、单次空腹/餐后给药试验。将入组受试者随机分为T-R或R-T组。禁食至少10 h,分别在空腹或进食高脂早餐后用温水240 mL送服受试制剂或参比制剂20 mg,服药前后1 h内禁止饮水,服药4和10 h后进食标准供应的午餐和晚餐,2周期清洗期为7 d。

空腹组于给药0 h(给药前1 h内)和1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、9.0、10.0、12.0、16.0、24.0、36.0、48.0、72.0 h共20个时间点采血。餐后组于给药0 h(给药前1 h内)和1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、9.0、10.0、12.0、14.0、16.0、24.0、36.0、48.0、72.0 h共21个时间点采血。每次采集静脉血约4 mL至含肝素钠抗凝剂的真空采血管中,血样采集后1 h在 $2 \sim 8$ °C下,以 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min,血浆样品置于 -70 °C冰箱中保存待测。

4 测定方法

色谱条件 色谱柱:00B-4454-B0(Gemini[®] 5 μm NX-C18 110Å, 50 mm $\times$ 2 mm),柱温:40 °C,自动进样器温度:5 °C,流动相A:0.6%甲酸的水溶液,

流动相 B:0.6% 甲酸的 90% 乙腈水溶液;进样量:5 μL ,总流速:0.40 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。梯度洗脱程序:0.00~0.20 min,15% B;0.20~1.20 min,15% B $\rightarrow$ 100% B;1.20~1.70 min,100% B;1.70~1.80 min,100% B $\rightarrow$ 15% B;1.80~2.50 min,15% B。

质谱条件 用正离子电喷雾离子源,多反应监测模式。喷雾电压:5 500 V;气帘气:137.90 kPa;雾化气:310.28 kPa;辅助气:310.28 kPa;源温度:450 $^{\circ}\text{C}$;定量分析的离子反应分别为: m/z 298.3 $\rightarrow$ 154.1(度洛西汀), m/z 301.3 $\rightarrow$ 157.2(内标度洛西汀-d3)。

血浆样品处理 吸取样品 100 μL 至 96 孔板中,

加入内标工作溶液 50 μL ;对于双空白样品加入 50% 甲醇 50 μL ,混匀;加入 100% 乙腈 250 μL ,混匀;在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下,以 4 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min,取上清液 100 μL 至另一新的 96 孔板中,加入 15% 乙腈溶液 100 μL ,混匀待测。

5 方法学考察与评价

专属性 取 6 份来源不同的健康人空白血浆,按“血浆样品处理”项下处理,分别对盐酸度洛西汀和内标进行测定,结果表明,盐酸度洛西汀和内标的保留时间均为 1.16 min,样品峰处无干扰,该方法专属性良好,见图 1。

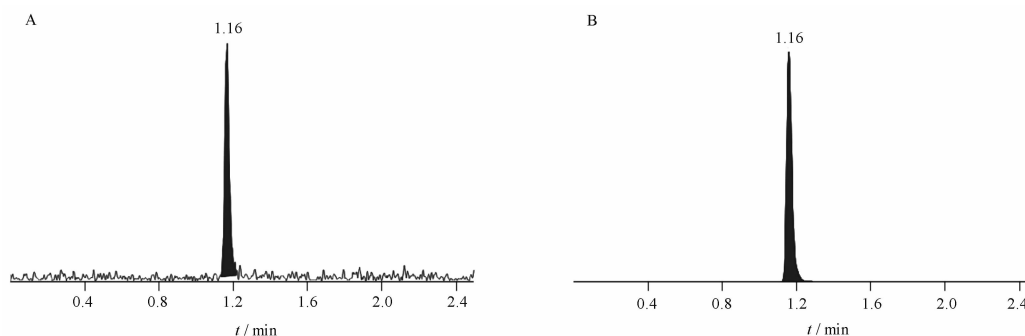


图 1 血浆中盐酸度洛西汀(A)和内标盐酸度洛西汀-d3(B)的典型色谱图

Figure 1 Typical chromatograms of duloxetine hydrochloride (A) and internal standard duloxetine hydrochloride-d3 (B) in plasma

标准曲线与定量下限 以空白血浆制备含盐酸度洛西汀 0.20、0.40、2.00、10.00、20.00、40.00、80.00 和 100.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 标准曲线样品,按“血浆样品处理”项下处理,进样分析,得到盐酸度洛西汀与内标的峰面积比值和浓度的线性回归方程: $y = 4.36 \times 10^{-2}x + 1.1 \times 10^{-3}$, $R^2 = 0.999 0$ 。线性范围为 0.20~100.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,定量下限为 0.20 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

精密度与回收率 配制质量浓度为 0.20、0.60、7.50、50.00 和 75.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的质控样品各 6 份,按“血浆样品处理”项下处理,进样分析,连续测定 4 个

批次,计算批内、批间精密度。配制质量浓度为 0.60、50.00 和 75.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的质控样品各 6 份,按“血浆样品处理”项下处理,进样分析,计算回收率。精密度与回收率结果见表 1。

基质效应 取 6 份来源不同的空白血浆,分别考察 0.60、50.00 和 75.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 3 个质量浓度的盐酸度洛西汀在血浆基质中存在与否时色谱峰的响应比值。结果显示,3 个质量浓度盐酸度洛西汀的基质效应因子均值分别为 89.50%、86.20% 和 88.00%;相应内标的基质效应因子均值分别为 87.30%、88.40%

表 1 用高效液相色谱串联质谱法检测盐酸度洛西汀在血浆中的精密度与回收率

Table 1 Precision and recovery of duloxetine hydrochloride in plasma were measured by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry

Concentration ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Intra-day ($n=6$)			Inter-day ($n=24$)			Absolute recovery (%)
	Measured	RSD (%)	RE (%)	Measured	RSD (%)	RE (%)	
	($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)			($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)			
0.20	0.18 $\pm$ 0.01	5.50	-10.50	0.18 $\pm$ 0.02	11.30	-8.00	-
0.60	0.58 $\pm$ 0.01	2.30	-2.80	0.59 $\pm$ 0.03	4.30	-2.00	100.10
7.50	7.42 $\pm$ 0.14	1.90	-1.10	7.49 $\pm$ 0.23	3.00	-0.10	-
50.00	49.40 $\pm$ 0.92	1.90	-1.20	48.70 $\pm$ 1.53	3.10	-2.60	98.00
75.00	72.00 $\pm$ 2.21	3.10	-4.00	71.40 $\pm$ 2.22	3.10	-4.80	104.90

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

和 86.00% ; 内标归一化基质效应因子分别为 103.00%、97.70% 和 103.00% , 精密度均小于 4.10% 。考察溶血血浆和高脂血浆在 0.60 和 75.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 2 个质量浓度下的基质效应, 计算得到平均偏差均在 $\pm 15\%$ 以内, 精密度均小于 15% 。上述结果表明, 不同基质均不影响盐酸度洛西汀的测定。

稳定性 配制质量浓度为 0.60 和 75.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的全血和血浆质控样品各 6 份, 分别考察全血质控样本室温放置 2 h、血浆质控样本室温放置 24 h、样本处理后自动进样 5 $^{\circ}\text{C}$ 条件下放置 145 h、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}/-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反复冻融 4 次、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}/-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 长期存放 37 d 和 120 d 的稳定性。结果表明, 全血和血浆质控样品在上述条件下均保持稳定。

6 统计学处理

用 Phoenix WinNonlin 8.0 软件进行非房室模型药代动力学参数的计算, SAS 9.4 软件进行统计分析, 将主要药代动力学参数 (C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $\text{AUC}_{0-\infty}$) 经对数转换后进行方差分析、双单侧 t 检验和 90% 置信区间分析, t_{max} 进行非参数检验法分析, 上述参数几何均值比的 90% 置信区间数值均应在《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》^[6] 中要求的等效范围内 (80.00% ~

125.00%), 以评价受试制剂与参比制剂在健康受试者中空腹和餐后状态下的生物等效性, 同时对用药前后临床指标的变化情况进行安全性评价。

结 果

1 血药浓度 - 时间曲线

空腹试验入组 40 例受试者, 其中 37 例受试者按照试验要求完成生物样本采集及临床观察, 3 例受试者未完成试验; 共 38 例受试者纳入药代动力学参数集 (pharmacokinetics parameter set, PKPS) 分析, 其中 1 例受试者仅有第 1 周期数据纳入受试制剂的 PKPS 分析。餐后试验入组 48 例受试者, 其中 43 例受试者按照试验要求完成生物样本采集及临床观察, 5 例受试者未完成试验; 共 44 例受试者纳入 PKPS 分析, 其中 1 例受试者仅第 1 周期数据纳入受试制剂的 PKPS 分析。

健康受试者空腹及餐后状态下单次口服盐酸度洛西汀受试制剂及参比制剂后的平均血药浓度 - 时间曲线, 见图 2。

2 药代动力学参数

健康受试者空腹及餐后状态下单次口服盐酸度洛西汀受试制剂及参比制剂后的药代动力学参数, 见表 2。

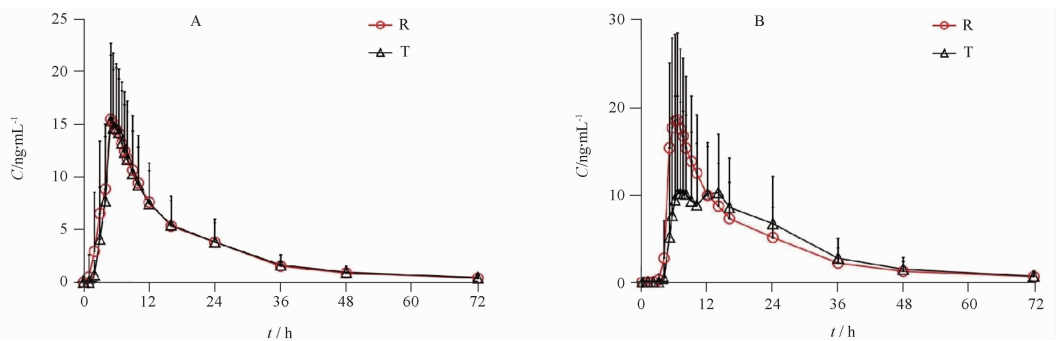


图 2 健康受试者空腹状态下 (A) 和餐后状态下 (B) 单次口服盐酸度洛西汀制剂后的平均血药浓度 - 时间曲线
Figure 2 Mean plasma concentration - time curves after a single oral dose of the preparation of duloxetine hydrochloride under the fasting condition (A) and the fed condition (B) in healthy subjects
T: Test; R: Reference.

表 2 健康受试者空腹及餐后状态下单次口服盐酸度洛西汀制剂后的药代动力学参数 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Pharmacokinetic parameters of healthy subjects after a single oral dose of the preparation of duloxetine hydrochloride under the fasting and fed condition ($\bar{x} \pm s$)

Parameter	Fasting		Fed	
	T (n = 38)	R (n = 37)	T (n = 44)	R (n = 43)
t_{max} (h) *	5.00 (4.00, 7.00)	5.00 (2.00, 7.00)	7.25 (5.00, 24.00)	6.00 (5.00, 10.00)
C_{max} ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	16.70 $\pm$ 5.94	16.70 $\pm$ 7.10	20.10 $\pm$ 9.56	21.30 $\pm$ 10.90
AUC_{0-t} ($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$)	217.28 $\pm$ 98.82	222.42 $\pm$ 117.98	266.99 $\pm$ 146.66	273.22 $\pm$ 168.09
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{mL}^{-1}$)	225.91 $\pm$ 100.35	229.40 $\pm$ 119.34	277.83 $\pm$ 154.73	283.51 $\pm$ 174.63
λ_z (h^{-1})	0.07 $\pm$ 0.01	0.07 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.02	0.07 $\pm$ 0.01
$t_{1/2}$ (h)	11.07 $\pm$ 2.51	10.74 $\pm$ 2.38	10.83 $\pm$ 2.74	10.77 $\pm$ 2.78

* : Median (min, max).

3 生物等效性评价

受试制剂和参比制剂空腹试验的 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间分别为 94.68% ~ 114.09%、96.19% ~ 109.51%、96.65% ~ 109.41%，餐后试验分别为 85.75% ~ 107.07%、95.58% ~ 108.83%、95.97% ~ 108.84%，均在 80.00% ~ 125.00%，表明受试制剂和参比制剂在空腹和餐后条件下均具有生物等效性。

4 安全性评价

空腹试验纳入安全数据集的 40 例受试者中，共发生 14 例 19 例次药物不良反应（发生率为 35.00%），其中心电图异常发生 4 例 4 例次、血胆红素升高发生 4 例 4 例次、恶心发生 3 例 4 例次。餐后试验纳入安全数据集的 46 例受试者中，共发生 19 例 26 例次药物不良反应（发生率为 41.30%），其中恶心发生 5 例 5 例次、血压升高发生 3 例 4 例次、头晕发生 3 例 3 例次。

讨 论

既往研究多用液液萃取法^[7]或固相萃取法^[8]处理血浆样品，过程复杂，成本较高。另据文献报道，健康志愿者口服盐酸度洛西汀肠溶片 20 mg 的 $C_{\max}$ 为 $(13.85 \pm 7.37) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[9]，对检测仪器及方法的灵敏度要求很高。因此，本研究用蛋白沉淀法对血浆样品进行前处理，操作简单，耗时较短，适用于大批量血浆样品的浓度检测；并将定量上限定于 100.00 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、定量下限定于 0.20 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，以使该线性范围足够覆盖盐酸度洛西汀从吸收到消除过程的血药浓度。

研究结果显示，健康受试者空腹单次口服盐酸度洛西汀肠溶片 20 mg 后，盐酸度洛西汀的吸收缓慢，在 5.00 h 才达到峰浓度，符合肠溶制剂的特征，与既往文献报道相似^[10-12]；餐后用药的达峰时间和达峰浓度均高于空腹用药，提示高脂饮食可能会延缓其吸收，并且对体内暴露量存在一定影响。此外，盐酸度洛西汀的药代动力学参数个体差异较大，也与既往文献报道相似^[13]，可能与体内参与盐酸度洛西汀代谢的药物代谢酶的个体差异有关，提示临床要注意个体化用药，必要时应对患者进行血药浓度监测。

本研究中空腹和餐后条件下受试制剂和参比制剂的药代动力学参数及特点均很接近， $C_{\max}$ 、 AUC_{0-1} 、

$AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比 90% 置信区间均在 80.00% ~ 125.00%，表明 2 种制剂具有生物等效性，为仿制药一致性评价提供依据。

参考文献：

- [1] 黄志伟,王蕊,余一旻,等. 度洛西汀在中国健康受试者中的群体药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(4): 598—602.
- [2] 王嘉平,熊晓岚,常琦,等. 盐酸度洛西汀肠溶胶囊的制备与比格犬体内动力学评价[J]. 沈阳药科大学学报,2022,39(8): 899—905.
- [3] JANG H N, OH T J. Pharmacological and nonpharmacological treatments for painful diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(6): 743—756.
- [4] ALBERTI F F, BECKER M W, BLATT C R, et al. Comparative efficacy of amitriptyline, duloxetine and pregabalin for treating fibromyalgia in adults: An overview with network meta-analysis [J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(7): 1965—1978.
- [5] 上海医药工业研究院. 一种度洛西汀肠溶包衣片剂及其制备方法:中国,CN1759830A [P]. 2006-04-19.
- [6] 国家药品监督管理局. 总局关于发布普通口服固体制剂参比制剂选择和确定等 3 个技术指导原则的通告(2016 年第 61 号) [EB/OL]. 2016-03-18 [2024-04-27]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuant/ypqxgg/ggzhecf/20160318210001633.html>.
- [7] 陈楚雄,温预关,黄文海,等. 液-质联用法快速测定人血浆中度洛西汀的浓度[J]. 中国医院药学杂志,2010,8(30): 650—653.
- [8] SHIN S S, BORG D, STRIPP R. Developing and validating a fast and accurate method to quantify 18 antidepressants in oral fluid samples using SPE and LC-MS-MS [J]. *J Anal Toxicol*, 2020, 44(6): 610—617.
- [9] 喻颜,勾忠平,秦永平,等. 盐酸度洛西汀肠溶片在健康人体内的药物代谢动力学研究[J]. 华西药理学杂志,2012,27(4): 421—424.
- [10] 张毕奎,徐萍,朱运贵,等. 盐酸度洛西汀肠溶胶囊在中国健康人体内的药代动力学研究[J]. 中国药理学杂志,2008,43(7): 527—531.
- [11] GAJULA R, MADDELA R, BABU RAVI V, et al. A rapid and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometric assay for duloxetine in human plasma: Its pharmacokinetic application [J]. *J Pharm Anal*, 2013, 3(1): 36—44.
- [12] 吴莎,王双双,杭太俊,等. 盐酸度洛西汀肠溶片在中国健康受试者体内的药代动力学研究[J]. 中国新药杂志,2016,25(21): 2489—2494.
- [13] 赵瑞柯,刘家稳,程钢,等. 液相色谱-串联质谱法测定人血浆中盐酸度洛西汀的浓度及其药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志,2010,26(2): 137—140.

(收稿日期 2024-08-15)