·临床研究·

利伐沙班在健康人体的药动学及生物等效性评价

李　丹[1],王　婷[1],梁　莉[1],乔　华[1],常　威[1],高振月[2],吴科毅[2]
(1 兰州大学第一医院,兰州 730030;2 正大天晴药业集团股份有限公司,南京 210006)

[摘要] **目的:**研究利伐沙班片在健康人体的药动学特征,并对2种制剂的生物等效性进行评价。**方法:**60例健康受试者口服利伐沙班受试试剂和参比试剂(拜瑞妥),采用开放、单剂量、随机、完全重复、四周期交叉设计,分为单次空腹给药试验(30例)和单次餐后口服给药试验(30例)两部分,用液相色谱-质谱联用法测定服药后72 h内14个不同时间点的血药浓度,计算主要药动学参数。采用方差分析、双单侧t检验和90%置信区间分析进行生物等效性评价。**结果:**受试者空腹状态下口服受试制剂和参比制剂后,主要药动学参数C_{max},$t_{1/2}$和AUC_{0-72h}分别为(186.38±51.46) ng·mL^{-1},(8.67±2.56) h,(1 346.80±325.67) ng·h·mL^{-1}和(183.21±57.06) ng·mL^{-1},(8.42±2.67) h,(1 308.91±293.86) ng·h·mL^{-1}。受试者高脂餐后状态下口服受试制剂和参比制剂后,主要药动学参数C_{max},$t_{1/2}$和AUC_{0-72h}分别为(257.72±37.10) ng·mL^{-1},(5.04±0.71) h,(1 929.80±292.45) ng·h·mL^{-1}和(257.52±40.29) ng·mL^{-1},(5.45±0.87) h,(1 925.58±333.20) ng·h·mL^{-1}。C_{max},AUC_{0-t},$AUC_{0-\infty}$的几何均值比点估计均落在80.00%~125.00%之间,且个体内变异比率90%置信区间上限值均≤2.5,表明利伐沙班片受试制剂与参比制剂具有生物等效性。**结论:**本研究采用LC-MS/MS方法测定人血浆中利伐沙班含量,利伐沙班受试制剂与参比制剂在空腹及高脂餐后给药时具有生物等效性。

[关键词] 利伐沙班;液相色谱-质谱联用;生物等效性
[中图分类号] R969.1;R973.2　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2021)15-1401-06

Pharmacokinetics and bioequivalence of rivaroxaban in healthy volunteers

LI Dan[1], WANG Ting[1], LIANG Li[1], QIAO Hua[1], CHANG Wei[1], GAO Zhen-yue[2], WU Ke-yi[2]
(1 *The First Hospital of Lanzhou University*, *Lanzhou* 730030, *China*; 2 *Zhengda Tianqing Pharmaceutical Group Co.*, *Ltd.*, *Nanjing* 210006, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To study the pharmacokinetics of rivaroxaban tablets in healthy subjects and to evaluate the bioequivalence of the 2 preparations. **Methods**: 60 healthy subjects were administered oral rivaroxaban test agent and reference reagent (Xarelto®). An open, single-dose, random, completely repeated, four-cycle crossover design was adopted. The subjects were divided 2 groups, such as a single administration ofthe test (30 subjects) under fasting state and a single postprandial oral administration of the test (30 subjects). The liquid chromatography-mass spectrometry was applied to determine the blood drug concentration at 14 different time points within 72 h after administration of the preparations, and the main drug parameters were calculated. Bioequivalence was evaluated using analysis of variance, two-sided one-sided t test, and 90% confidence interval analysis. **Results**: After oral administration of test and reference preparation in fasting state, the main pharmacokinetic parameters C_{max}, $t_{1/2}$ and AUC_{0-72h} are (186.38±51.46) ng·mL^{-1}, (8.67±2.56) h, (1 346.80±325.67) ng·h·mL^{-1} and (183.21±57.06) ng·mL^{-1}, (8.42±2.67) h, (1 308.91±293.86) ng·h·mL^{-1}. The main pharmacokinetic parameters of

[作者简介] 李丹,副主任药师,研究方向:药物临床试验管理。联系电话:(0931)8356748,E-mail:13919270758@163.com。
[通讯作者] 王婷,主任药师,研究方向:药物临床试验管理。联系电话:(0931)8356748,E-mail:13919118866@163.com。

C_{max}, $t_{1/2}$ and AUC_{0-72h} after oral administration of test and reference preparations after high-fat diet are (257.72 ± 37.10) ng·mL^{-1}, (5.04 ± 0.71) h, (1 929.80 ± 292.45) ng·h·mL^{-1} and (257.52 ± 40.29) ng·mL^{-1}, (5.45 ± 0.87) h, (1 925.58 ± 333.20) ng·h·mL^{-1}. The geometric mean ratio points of C_{max}, AUC_{0-t}, and $AUC_{0-\infty}$ are between 80.00% and 125.00%, and the 90% confidence interval upper limit values of the intra-individual variation ratio are all ≤2.5, indicating that the test rivaroxa tablet and the reference preparation are bioequivalent. **Conclusion**: In this study, the LC-MS/MS method was used to determine the content of rivaroxaban in human plasma. The rivaroxaban test preparation and the reference preparation were bioequivalent when administered under fast state and after a high-fat diet.

[**Key words**] rivaroxaban; liquid chromatography-mass spectrometry; bioequivalence

利伐沙班是一种高度选择性和可竞争性抑制游离和结合的 Xa 因子的口服药物，通过抑制因子 Xa 可以中断凝血瀑布的内源性和外源性途径，抑制凝血酶的产生和血栓形成。利伐沙班并不抑制凝血酶（活化因子Ⅱ），也并未证明其对于血小板有影响。利伐沙班与磺达肝素钠/肝素的本质区别在于它不需要抗凝血酶Ⅲ参与，可直接拮抗游离和结合的 Xa 因子。而肝素则需要有抗凝血酶Ⅲ才能发挥作用，且对凝血酶原复合物中的 Xa 因子无效。本研究对正大天晴药业集团股份有限公司生产的利伐沙班片及 Bayer 公司生产的拜瑞妥（Xarelto®）进行空腹/餐后单剂量给药人体生物等效性评价，为其临床评价及临床用药提供参考。

材料与方法

1 药品和试剂

受试制剂（T）：利伐沙班片（正大天晴药业集团股份有限公司生产，规格：10 mg·片$^{-1}$，批号：160902302）。保存条件：密封，常温（10 ~ 30 ℃）保存。

参比制剂（R）：利伐沙班（拜瑞妥®）片（Bayer 公司生产，规格：10 mg·片$^{-1}$，批号：BXH3HX1）。保存条件：密封，常温（10 ~ 30 ℃）保存。原研进口，符合国家药品监督管理局关于发布仿制药参比制剂目录（第十批）的通告（2017 年第 161 号）要求。

2 仪器

LC－10ADVP 高压恒流输液泵（岛津公司）；SCL－10AVP 控制器（岛津公司）；DGU－14A 脱气机（岛津公司）；CTO－20A 柱温箱（岛津公司）；PAL 自动进样器（CTC 公司）；API 4000 质谱仪器（Applied Biosystems/MDS Sciex 公司）。

3 受试者选择

本试验方案经兰州大学第一医院医学伦理委员会批准。试验前受试者均签署知情同意书。

空腹研究入组 30 例健康受试者，年龄（23 ± 3）岁，身高（168.2 ± 8.6）cm，体重（61.4 ± 7.6）kg，体重指数 19 ~ 26 kg·m^{-2}。所有受试者体格检查及血尿常规、肝肾功能、心电图检查等均正常或异常无临床意义，乙肝病毒标志物阴性，受试者在试验前 14 d 及试验期间未曾用过任何其他药物。

餐后研究入组 30 例健康受试者，年龄（22 ± 3）岁，身高（167.4 ± 7.6）cm，体重（60.6 ± 6.1）kg，体重指数 19 ~ 26 kg·m^{-2}。所有受试者体格检查及血尿常规、肝肾功能、心电图检查等均正常或异常无临床意义，乙肝病毒标志物阴性，受试者在试验前 14 d 及试验期间未曾用过任何其他药物。

4 分组和给药方法

4.1 空腹给药试验 开放、单剂量、随机、完全重复、四周期交叉设计。30 例健康受试者随机分为 2 组，每组 15 例，TRTR/RTRT 顺序给药，清洗期 7 d。受试者于试验前晚上统一进清淡饮食，禁食 10 h 以上。试验当日晨采集空白血样后，空腹温开水 240 mL 送服药物 10 mg。服药前后 1 h 内不得饮水，4 h 后统一进标准餐。受试者服药后应避免剧烈运动，亦不得长时间卧床。禁服茶、咖啡及其他含咖啡和醇类饮料，并禁止吸烟。

4.2 餐后给药试验 开放、单剂量、随机、完全重复、四周期交叉设计。30 例健康受试者随机分为 2 组，每组 15 例，TRTR/RTRT 顺序给药，清洗期 7 d。受试者于试验前晚上统一进清淡饮食，禁食 10 h 以上。试验当日晨采集空白血样后，进食统一高脂餐，高脂餐必须在 0.5 h 内吃完，0.5 h 后（从开始吃饭时计时）温开水 240 mL 送服药物 10 mg。服药前后 1 h 内不得饮水，4 h 后统一进标准餐。受试者服药后应避免剧烈运动，亦不得长时间卧床。禁服茶、咖啡及其他含咖啡和醇类饮料，并禁止吸烟。

4.3 样品采集 于给药前及给药后 0.5，1，2，2.5，

3,4,6,8,10,12,24,48,72 h 分别采集受试者肘静脉血 4 mL。至预冷的含 EDTAK2 抗凝剂真空采血管中,轻柔颠倒混匀,采集后需要置入冰浴中。

在 2 ~ 8 ℃条件下离心分离血浆(3 500 r·min^{-1} 下离心 10 min),并分成 2 份转移到 2 个冻存管于 -70 ℃冰箱进行冷藏。

5 测定方法

5.1 色谱条件 色谱柱 Venusil XBP C_{18}(50 mm × 2.1 mm,3 μm,100A),流动相:流动相 A:5% 的乙腈含 0.1% 甲酸,流动相 B:95% 的乙腈含 0.1% 甲酸,0.400 mL·min^{-1},柱温:40 ℃,自动进样器温度:8 ℃,进样体积:20.0 μL。

5.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI),正离子模式(positive),多反应监测(MRM),离子源温度(TEM):550 ℃。监测离子对分别为利伐沙班:436.100/145.100,利伐沙班-d4:440.100/145.100。

5.3 标准曲线的准备 取适量的利伐沙班标准品,完全溶解于适量体积的 100% DMSO 中,制得浓度为 1.00 mg·mL^{-1}的储备溶液,存于透明玻璃瓶于 -80 ℃保存。精密量取适量储备液,采用空白人血浆稀释,得到浓度为 2.00,4.00,10.0,40.0,200,600,900,1 000 ng·mL^{-1}的标准系列血浆样本。

5.4 内标工作溶液的制备 取适量的利伐沙班-d4 标准品,完全溶解于适量体积的 100% DMSO 中,制得浓度为 1.00 mg·mL^{-1}的储备溶液,存于透明玻璃瓶于 -80 ℃保存。取储配溶液 20 μL,加入 50% 甲醇溶液至 2 mL,从此溶液中取 500 μL 再次加入 50% 甲醇溶液至 100 mL,得到 50.0 ng·mL^{-1}内标工作溶液。

5.5 预制备样本 于 2.2 mL 96-孔聚丙烯板中,室温。标准曲线样本、质控样本和测试样本等的处理:混合样本(50.0 μL) + 内标工作溶液(50.0 μL,50.0 ng·mL^{-1});空白样本(double blank)处理:混合空白基质(50.0 μL) +50% 甲醇(50.0 μL);空白质控样本(QC0)处理:混合空白基质(50.0 μL) + 内标工作溶液(50.0 μL,50.0 ng·mL^{-1});定量上限不加内标样本(ULOQ Without IS)处理:混合 ULOQ 样本(50.0 μL) +50% 甲醇(50.0 μL)。

以上样本板于室温条件下涡旋混匀约 30 s 后,向所有样本中加入 400 μL 乙腈,于室温条件下涡旋混匀 10 min。将上述样本板于 4 ℃,4 000 r·min^{-1}离心 10 min。于室温条件下转移 200 μL 上清液至另一干净的 96-孔聚丙烯板中,向所有的样本中添加 300 μL 水,于室温条件下涡旋混匀 5 min。

6 方法学考察与评价

6.1 专属性 取 6 个不同来源的空白血浆,双空白样品在待测物或内标保留时间附近,不出现显著干扰。待测物干扰峰的平均信号强度(峰面积)均不超出定量下限标准曲线样品平均信号强度的 20%,内标干扰峰均不超出定量下限标准曲线样品中内标平均信号强度的 5%。结果表明,血浆中内源性物质不干扰待测物和内标的测定,该方法专属性良好。

6.2 标准曲线与定量下限 使用人体血浆新鲜制备下列 8 个浓度水平的标准曲线样本,浓度分别为 2.00[定量下限(LLOQ)],4.00,10.0,40.0,200,600,900 和 1 000 ng·mL^{-1}(ULOQ)。对理论浓度与响应值(分析物与内标峰面积比值)进行线性回归,权重因子为 $1/x^2$,利伐沙班血药浓度在 2.00 ~ 1 000 ng·mL^{-1}内线性关系良好,标准曲线方程为 $y = 0.017x - 0.001\,02$($R = 0.999\,8$),LLOQ 为 2.00 ng·mL^{-1}。

6.3 精密度与回收率 配置定量下限、低浓度、几何均值中浓度、中浓度、高浓度的质控样本(2.00,6.00,50.0,500,800 ng·mL^{-1}),每种浓度 6 份,连续测定 3 d。按"**血浆样品处理**"项下操作,以当日测得的浓度计算测定日内、日间精密度(RSD)。用低、中、高 3 个浓度水平的样本计算人血浆提取样品加内标的峰面积比率,与空白人血浆经提取后的样品再加入待测物和内标后测得的峰面积比率进行比较,计算回收率,结果见表 1。

表 1 利伐沙班在人血浆中的精密度和回收率

C/ng·mL^{-1}	日间精密度		日内精密度		相对回收率/%
	C/ng·mL^{-1}	RSD/%	C/ng·mL^{-1}	RSD/%	
2.00	2.13 ± 0.06	2.8	2.10 ± 0.08	3.6	
6.00	5.89 ± 0.25	4.3	5.82 ± 0.22	3.8	96.5
50.0	48.6 ± 1.1	2.3	48.1 ± 1.2	2.6	
500	505 ± 9	1.9	500 ± 11	2.2	95.6
800	795 ± 12	1.5	790 ± 15	1.9	93.5

6.4 基质效应 取 6 个不同批次的人体血浆作为空白样本,然后向该空白样本提取物中添加分析物和内标制得低浓度质控样本(LQC)、中浓度质控样本(MQC)和高浓度质控样本(HQC),每个浓度每个基质 3 个重复,$n = 3$ 作为测试样本。制备与上述测试样本(LQC,MQC 及 HQC)具有相同分析物及内标浓度的纯溶液。

基质效应低、中、高 3 个浓度水平下，内标归一化的基质因子均值为 104.0%，99.10%，101.0%，精密度≤1.2。

6.5 稳定性 稳定性血样品室温放置 24 h，处理后血样品进样器 8 ℃放置 134 h，血样品 −80 ℃反复冻融 5 次，血样品 −20 ℃/−80 ℃冻存 42 和 275 d 均稳定。

7 统计学方法

药动学参数计算由 Phoenix WinNonlin 6.4 软件完成，其他使用 SAS 9.3 软件分析。

结 果

1 血药浓度-时间曲线

空腹试验：本试验共入组 30 例受试者，均未出现脱落、未服药、吐药等特殊情况。其中 K001 号受试者第 1 周期出现给药后首个采血点为 C_{max}，且 5～15 min 内无采血点，其第 1 周期不入 PKPS，不入 BES，其余所有受试者均纳入 SS，FAS，PKCS，PKPS，BES 分析；30 例受试者均纳入统计分析，见图 1。

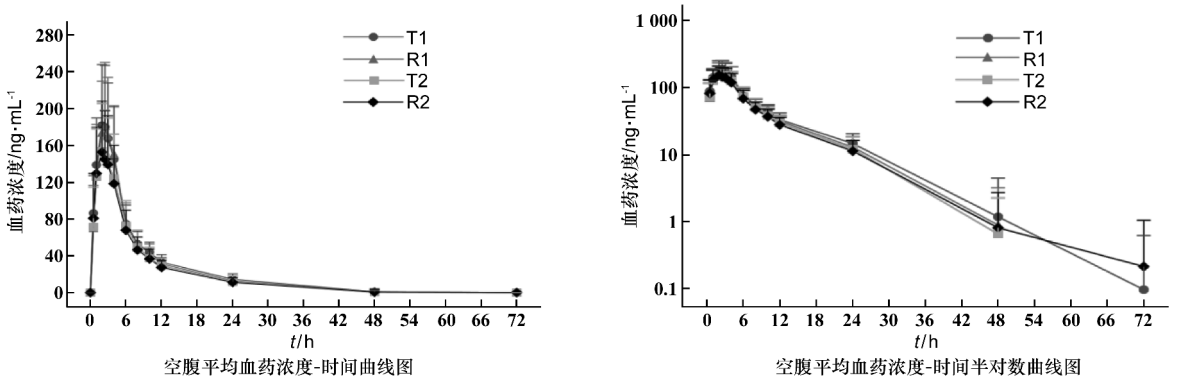


图 1 健康受试者空腹口服 10 mg 利伐沙班片平均血药浓度-时间图（n = 29）

餐后试验：本试验过程中，共有 32 例受试者参与，其中 C051，C060 受试者在服药前退出研究，分别由 C151，C160 替补；共 30 例完成试验。C051，C060 号受试者退出研究，四周期均未给药不纳入所有数据集；C045 号受试者第 4 周期出现给药后首个采血点为 C_{max}，且 5～15 min 内无采血点，其第 4 周期不入 PKPS，不入 BES。其余所有受试者均纳入 SS，FAS，PKCS，PKPS，BES 分析，见图 2。

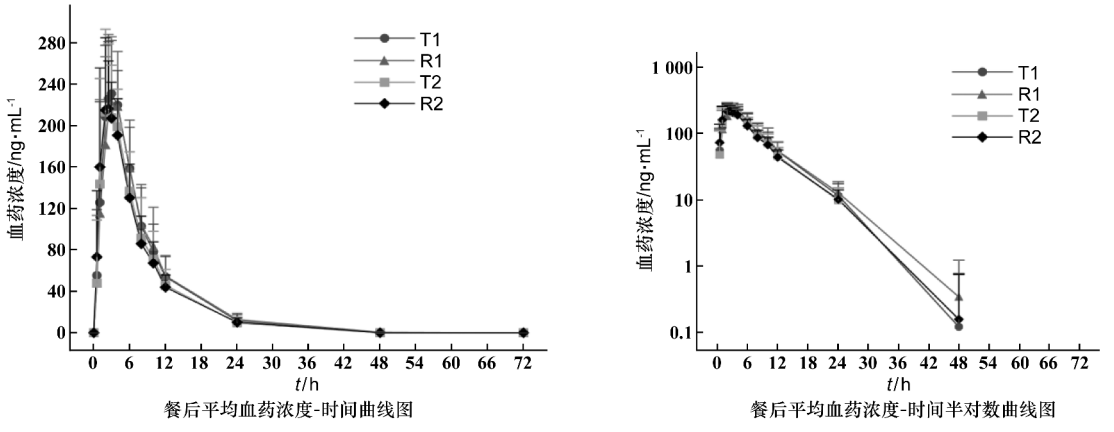


图 2 健康受试者餐后口服 10 mg 利伐沙班片平均血药浓度-时间图（n = 29）

2 药动学参数

空腹研究入组的 30 例健康受试者，20 例为男性，10 例为女性。将受试者按照 1∶1 比例随机分配到 2 个给药序列。在每周期给药前及给药后 0.5，1，2，2.5，3，4，6，8，10，12，24，48，72 h 分别采集受试者肘静脉血，每点应用含 EDTAK2 抗凝剂真空采血管采集 4 mL。试验中共得到 3 360 份血浆样品，其中 1 680 份为检测样，另 1 680 份为备份样。空腹研究主要药动学参数见表 2。

表 2 空腹状态利伐沙班的平均主要药动学参数 $\bar{x} \pm s$

参数	受试制剂(CV/%)	参比制剂(CV/%)
C_{max}/ng·mL^{-1}	186.38 ±51.46(27.6%)	183.21 ±57.06(31.1%)
T_{max}/h[a]	2.00(1.00 ~4.25)(34.7%)	2.00(1.50 ~3.50)(24.6%)
AUC_{0-t}/ng·h·mL^{-1}	1 346.80 ±325.67(24.2%)	1 308.91 ±293.86(22.5%)
AUC_{0-inf}/ng·h·mL^{-1}	1 512.92 ±387.42(25.6%)	1 463.15 ±341.43(23.3%)
$t_{1/2}$/h	8.67 ±2.56(29.6%)	8.42 ±2.67(31.7%)
λ_z/1·h^{-1}	0.90 ±0.24(26.9%)	0.93 ±0.24(26.0%)

a:表示中位数(最小值 ~最大值)(下同)

餐后研究入组的 30 例健康受试者,20 例为男性,10 例为女性。将受试者按照 1∶1比例随机分配到 2 个给药序列。在每周期给药前及给药后 0.5,1,2,2.5,3,4,6,8,10,12,24,48,72 h 分别采集受试者肘静脉血,每点应用含 EDTAK2 抗凝剂真空采血管采集 4 mL。试验中共得到 3 360 份血浆样品,其中 1 680 份为检测样,另 1 680 份为备份样。餐后研究主要药动学参数见表 3。

表 3 餐后状态利伐沙班的平均主要药动学参数 $\bar{x} \pm s$

参数	受试制剂(CV/%)	参比制剂(CV/%)
C_{max}/ng·mL^{-1}	257.72 ±37.10(14.4%)	257.52 ±40.29(15.6%)
T_{max}/h[a]	2.50(1.50 ~7.00)(44.6%)	2.50(1.00 ~5.00)(32.8%)
AUC_{0-t}/ng·h·mL^{-1}	1 929.80 ±292.45(15.2%)	1 925.58 ±333.20(17.3%)
AUC_{0-inf}/ng·h·mL^{-1}	2 010.00 ±334.08(16.6%)	2 004.48 ±353.28(17.6%)
$t_{1/2}$/h	5.04 ±0.71(14.2%)	5.45 ±0.87(15.9%)
λ_z/1·h^{-1}	1.42 ±0.19(13.7%)	1.31 ±0.20(15.2%)

3 生物等效性评价

健康受试者空腹口服 10 mg 利伐沙班片受试制剂/参比制剂 C_{max},AUC_{0-t},$AUC_{0-\infty}$ 几何均数的比值分别为 102.51%,102.82% 和 104.08%,其 90% CI 分别为 95.75% ~ 109.74%,97.68% ~ 108.23%,97.23% ~ 111.41% 均落在 80.00% ~ 125.00% 之间,且个体内变异比率 90% 置信区间上限值分别为 1.75,1.56,2.22,均≤2.5,表明空腹口服 10 mg 利伐沙班片受试制剂与参比制剂具有生物等效性,见表 4。

表 4 空腹状态受试制剂与参比制剂主要药动学参数几何均值比值评价结果

药动学参数	几何均值及比值				T 药个体内	R 药个体内	试验把
	受试制剂	参比制剂	受试/参比/%	90% CI/%	变异/%	变异/%	握度/%
C_{max}/ng·mL^{-1}	176.97	172.64	102.51	95.75 ~109.74	22.99	19.13	99.92
AUC_{0-t}/ng·h·mL^{-1}	1 303.92	1 268.16	102.82	97.68 ~108.23	15.38	13.63	>99.99
$AUC_{0-\infty}$/ng·h·mL^{-1}	1 477.75	1 419.89	104.08	97.23 ~111.41	15.54	10.43	99.77

健康受试者餐后口服 10 mg 利伐沙班片受试制剂/参比制剂 C_{max},AUC_{0-t},$AUC_{0-\infty}$ 几何均数的比值分别为 100.26%,100.55% 和 100.44%,其 90% CI 分别为 96.39% ~ 104.28%,97.66% ~ 103.53%,97.71% ~ 103.25%,均落在 80.00% ~ 125.00% 之间,且个体内变异比率 90% 置信区间上限值分别为 1.17,0.83,0.86,均≤2.5,表明餐后口服 10 mg 利伐沙班片受试制剂与参比制剂具有生物等效性,见表 5。

表 5 餐后状态受试制剂与参比制剂主要药动学参数几何均值比值评价结果

药动学参数	几何均值及比值				T 药个体内变异/%	R 药个体内变异/%	试验把握度/%
	受试制剂	参比制剂	受试/参比/%	90% CI/%			
C_{max}/ng·mL^{-1}	254.01	253.36	100.26	96.39 ~ 104.28	11.74	13.75	>99.99
AUC_{0-t}/ng·h·mL^{-1}	1 903.81	1 893.34	100.55	97.66 ~ 103.53	6.07	10.08	>99.99
$AUC_{0-\infty}$/ng·h·mL^{-1}	1 978.84	1 970.21	100.44	97.71 ~ 103.25	6.20	9.92	>99.99

讨　论

利伐沙班能选择性地阻断 Xa 因子的活性位点起到抗凝作用,其血药浓度的微小变化可能导致血栓或出血,为窄治疗窗药物[5]。本研究结果显示受试制剂与参比制剂 AUC,C_{max}的个体内标准方差比值的 90% CI 上限值均≤2.5,提示制剂间个体内变异差异较小,符合窄治疗窗药物生物等效标准。依据最新颁布的《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》[4]入组受试者性别的建议:本试验将入选男性和女性受试者,采取四周期、两序列、交叉设计,以药动学参数(AUC,C_{max})为主要分析指标,假定单侧 $\alpha = 0.05$,$\beta = 0.1$,Intra-CV = 20%,受试制剂和参比制剂均值比值 0.95 ~ 1.05,生物等效区间 80.00% ~ 125.00%,采用 PASS(version 11.0.7)软件计算,样本量 14 例。考虑脱落率和不同试验间的差异,本次试验定为空腹和餐后试验分别为 30 例受试者。

利伐沙班被证明在安全性和疗效方面有陡峭的暴露-响应,因此本试验未使用参比制剂校正平均生物等效性试验的方法来扩大利伐沙班生物等效性评价范围,选择使用平均生物等效性方法的要求范围 80% ~125%,同时比较受试制剂和参比制剂的个体内变异,个体内变异 T 和 R 的比值 90% 置信区间最高必须≤2.5。

按照国家药品监督管理局对该药的临床研究批件要求,对该药的不良反应进行了监测,空腹/餐后试验者中总共有 33 例发生 51 例次不良事件,所有不良事件严重程度均为轻度,未发生严重不良事件,研究结果表明受试制剂利伐沙班片及参比制剂利伐沙班片(拜瑞妥®)单次空腹/餐后口服给药 10 mg 剂量在中国健康受试者中具有良好的安全性。

[参 考 文 献]

[1] 崔英子,周艳楠,杨弘,等. 阿哌沙班片在健康人体中的药动学及生物等效性评价[J]. 中国新药杂志,2018,27(13):1525 - 1530.

[2] 杨雅茹,戴秀璟,郑凌,等. 替硝唑片在中国健康受试者中的生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(18):2151 - 2154.

[3] 王晶,阳国平,黄洁,等. 醋酸阿比特龙片在中国健康受试者的药代动力学和生物等效性研究[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(16):1989 - 1992.

[4] 国家食品药品监督管理总局. 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[EB/OL]. http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2093/229256.html.

[5] 杜加秋,董福霞,蔡邱华. 以氘代利伐沙班为内标物的 UHPLC-MS/MS 法测定 Beagle 犬血浆中利伐沙班及其药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15):79 - 83.

编辑:杨青/接受日期:2020 - 06 - 29