**试验方案**

SD大鼠灌胃给sbk002及硫酸氢氯吡格雷肠道吸收实验

**研究机构**

|  |  |
| --- | --- |
| 名称： | 苏州华测生物技术有限公司 |
| 地址： | 江苏省昆山市高新区元丰路166号 |
| 电话： | 0512-36801688 |

**委托单位**

|  |  |
| --- | --- |
| 名称： | 江苏恒瑞医药股份有限公司 |
| 地址： | 连云港经济开发区黄河路38号 |
| 电话 | 0518-82342973 |

# 试验方案签字页

专题名称：SD大鼠灌胃给sbk002及硫酸氢氯吡格雷肠道吸收实验

专题编号：B2019023-K09-01

冷明红 日期

专题负责人

牟霞 日期

委托方负责人（或代表）

# 目 录

[试验方案签字页 2](#_Toc18567649)

[目 录 3](#_Toc18567650)

[1. 基本信息 5](#_Toc18567651)

[**1.1.** **专题名称及编号** 5](#_Toc18567652)

[**1.2.** **试验目的** 5](#_Toc18567653)

[**1.3.** **研究机构** 5](#_Toc18567654)

[**1.4.** **委托单位** 5](#_Toc18567655)

[**1.5.** **试验人员组成** 5](#_Toc18567656)

[**1.6.** **遵循的法规及技术指导原则** 6](#_Toc18567657)

[**1.7.** **试验时间安排** 6](#_Toc18567658)

[2. 试验材料 7](#_Toc18567659)

[**2.1.** **供试品** 7](#_Toc18567661)

[**2.2.** **操作/安全措施** 10](#_Toc18567663)

[**2.3.** **给药制剂在实验机构内的转移** 10](#_Toc18567664)

[**2.4.** **主要仪器设备** 10](#_Toc18567665)

[3. 试验系统 10](#_Toc18567666)

[**3.1.** **品种/品系/级别** 10](#_Toc18567667)

[**3.2.** **性别和数量** 10](#_Toc18567668)

[**3.3.** **来源** 10](#_Toc18567669)

[**3.4.** **体重和年龄** 10](#_Toc18567670)

[**3.5.** **动物标识** 11](#_Toc18567671)

[**3.6.** **实验动物选择依据和数量** 11](#_Toc18567672)

[4. 动物的饲养和管理 11](#_Toc18567673)

[**4.1.** **动物管理和使用** 11](#_Toc18567674)

[**4.2.** **接收和适应** 11](#_Toc18567675)

[**4.3.** **动物饲养** 12](#_Toc18567676)

[**4.4.** **饲养环境** 12](#_Toc18567677)

[**4.5.** **环境改善** 12](#_Toc18567678)

[**4.6.** **饲料** 12](#_Toc18567679)

[**4.7.** **垫料** 12](#_Toc18567680)

[**4.8.** **饮水** 13](#_Toc18567681)

[**4.9.** **动物选择** 13](#_Toc18567682)

[5. 试验设计 13](#_Toc18567683)

[**5.1.** **给药信息** 13](#_Toc18567684)

[**5.2.** **剂量设计依据** 13](#_Toc18567685)

[6. 观察 14](#_Toc18567686)

[**6.1.** **一般状态观察** 14](#_Toc18567687)

[**6.2.** **体重** 14](#_Toc18567688)

[7. 血样采集及检测分析 14](#_Toc18567689)

[**7.1.** **血样采集** 14](#_Toc18567690)

[**7.2.** **PK血药浓度检测** 15](#_Toc18567691)

[**7.3.** **结果分析** 15](#_Toc18567692)

[8. 数据采集和分析 16](#_Toc18567693)

[9. 试验方案、变更和偏离 16](#_Toc18567694)

[10. 总结报告 16](#_Toc18567695)

[**10.1.** **报告拟记载的主要内容** 16](#_Toc18567696)

[**10.2.** **撰写流程** 17](#_Toc18567697)

[11. 资料保存 17](#_Toc18567698)

[**11.1.** **归档时间及档案保存时间** 17](#_Toc18567699)

[**11.2.** **归档内容** 17](#_Toc18567700)

[**11.3.** **保存场所与保存条件** 17](#_Toc18567701)

[12. 研究相关主要SOP 18](#_Toc18567702)

[13. 主要参考文献 18](#_Toc18567703)

# 基本信息

* 1. **专题名称及编号**

专题名称：SD大鼠灌胃给sbk002及硫酸氢氯吡格雷肠道吸收实验；

专题编号：B2019023-K09-01。

* 1. **试验目的**

以健康SD大鼠为受试动物，研究sbk002及硫酸氢氯吡格雷SD大鼠肠道吸收及代谢，评价其代谢靶点。

* 1. **研究机构**

名称：苏州华测生物技术有限公司；

地址：江苏省昆山市高新区元丰路166号；

邮编：215300；

联系人：夏玉叶；

电话：0512-36801688；

传真：0512-36802288；

电子邮件：xiayuye@cti-cert.com。

* 1. **委托单位**

名称：成都施贝康生物医药科技有限公司；

地址：成都高新区（西区）西芯大道17号；

邮编：611731；

联系人：牟霞；

电话：028-62532315；

电子邮件：779061281@qq.com。

* 1. **试验人员组成**
     1. **专题负责人**

姓名：冷明红；

地址：江苏省昆山市高新区元丰路166号；

电话：17312661834；

传真：0512-36802288；

电子邮件：lengminghong@cti-cert.com。

* + 1. **试验主要组成人员**

试验操作：沈敏、阚家麟、杨丽；

兽医：王海洋、徐堃；

动物饲养管理：李永超；

供试品管理：陈晓艳；

供试品配制：刘露露；

样品分析：王晓彤、叶爱华；

数据整理及统计分析：冷明红、叶双双、葛明玉；

注：以上人员如有变动，具体信息在原始记录和总结报告中如实体现。

* 1. **遵循的法规及技术指导原则**

本试验遵循的法规及技术指导原则，包括但不限于：

《药品注册管理办法》（原CFDA，2007年10月）；

《药物非临床研究质量管理规范》（原CFDA，2017年09月）；

Good laboratory practice for nonclinical laboratory studies (21 CFR 58, FDA)；

OECD Principles of good laboratory practice [ENV/MC/CHEM (98)17, OECD]；

《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》（原CFDA，2014年05月）；

《生物样品定量分析方法验证指导原则》（国家药典委员会，中华人民共和国药典2015年版）；

ICH M10: Bioanalytical method validation. Draft version, February 2019。

本试验的实施除方案特殊说明外，均遵循本机构标准操作规程（Standard Operating Procedures，SOPs）。

* 1. **试验****时间安排**

预定给药日期： 2019-09-16。

# 试验材料

1. 1. **供试品**
      1. **供****试品1基本信息**

名称/代号：sbk002；

性状：类白色结晶性粉末；

规格：51.8 g/袋；

含量：99.8 %；

批号：190603；

有效期至：2021-06-10（暂定）；

保存条件：15 ℃~ 25 ℃、密闭、遮光、干燥；

生产厂家：成都施贝康生物医药科技有限公司；

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司。

注：若试验中用到其它批号，具体信息在原始记录及总结报告中如实记录及体现总结报告为准。

* + 1. **供试品2基本信息**

名称/代号：硫酸氢氯吡格雷/clo；

性状：类白色粉末；

规格：2.2 g/袋；

纯度：98.8 %；

批号：196766001；

有效期至：2021-06-24（复检日期）；

保存条件：15 ℃~ 25 ℃、密闭、遮光、干燥；

生产厂家：浙江车头制药股份有限公司；

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司。

注：若试验中用到其它批号，具体信息在原始记录及总结报告中如实记录及体现总结报告为准。

* + 1. **溶媒基本信息**

名称/代号：羧甲基纤维素钠；

性状：白色至灰色粉末或晶体；

规格：500 g；

批号：C1814029；

有效期至：2022-03-14；

保存条件：室温；

生产厂家：阿拉丁 (Aladdin ）；

注：若试验中用到其它批号，具体信息在原始记录及总结报告中如实记录及体现，以原始记录和总结报告为准。

* + 1. **供试品配制**

sbk002给药制剂配制方法：根据SD大鼠最近一次体重、给药剂量计算所需供试品的量，根据供试品的量、配制浓度计算配制体积[配制体积=供试品量×含量（99.4%）/配制浓度]。在室温、避光条件下，准确称取一定量的供试品至研钵中，加入适量的溶媒充分研磨后，完全转移至一定体积的容器内，用溶媒定至刻度，即得所需浓度的供试品给药制剂。

硫酸氢氯吡格雷/clo给药制剂配制方法：根据SD大鼠最近一次体重、给药剂量计算所需供试品的量，根据供试品的量、配制浓度计算配制体积[配制体积=供试品量×含量（99.4%）/配制浓度]。在室温、避光条件下，准确称取一定量的供试品研钵中，加入适量的溶媒充分研磨后，完全转移至一定体积的容器内，用溶媒定至刻度，即得所需浓度的供试品剂量组给药制剂。

供试品配制方法举例：以配制给药制剂100 mL举例：

| **组别** | **浓度**  **（mg/mL）** | **配制方法** |
| --- | --- | --- |
| sbk002  剂量组 | 1 | 准确称取100.6 mg的sbk002至研钵中，加入适量0.5 % CMC-Na溶液充分研磨后，完全转移至标定体积的容器中，用0.5 % CMC-Na加至标定刻度，搅拌均匀后即得sbk002浓度为1 mg/mL 的sbk002剂量组给药制剂100 mL。 |
| clo剂量组 | 3 | 准确称取303.6 mg的clo至研钵中，加入适量0.5 % CMC-Na溶液充分研磨后，完全转移至标定体积的容器中，用0.5 % CMC-Na加至标定刻度，搅拌均匀后即得clo浓度为3 mg/mL 的clo剂量组给药制剂100 mL。 |

标识方法：所配制的sbk002剂量组和clo剂量组分别用绿色和红色标签标识，并注明专题编号、名称、浓度、数量、配制日期、配制者、贮存条件、有效期至、成品编号。

* + 1. **溶媒（0.5 % CMC-Na）溶液配制**

配制方法：准确称取一定量的CMC-Na粉末，用量筒量取一定体积的纯水转移至烧杯中，将CMC-Na粉末均匀分散在烧杯中，加入搅拌子，用磁力搅拌器搅拌至完全溶解，即得0.5 % CMC-Na溶液。

配制方法举例（以1000 mL举例）：准确称取5.0 g的CMC-Na粉末，用量筒量取1000 mL纯水转移至烧杯中，将CMC-Na粉末均匀分散在烧杯中，加入搅拌子，用磁力搅拌器搅拌至完全溶解，即得0.5 % CMC-Na溶液1000 mL。室温存放，8天内有效。

* + 1. **留样及剩余给药制剂/供试品的处理**

供试品留样：按非成品制剂留样；

剩余给药制剂处理：返还供试品管理部，按药物/化学废弃物进行处理；

留样供试品处理：项目结束后移交档案管理部，储存于留样档案室；

剩余供试品处理：待本项目全部专题结束后退回委托方。

注：该项目供试品总留样量以供试品管理部留样相关记录为准。

提供单位：成都施贝康生物医药科技有限公司。

注：若试验中用到其它批号，具体信息在原始记录及总结报告中如实记录及体现，总结报告为准。

* 2. **操作/安全措施**

研究机构按照《职业卫生安全与防护手册》来操作。在试验操作时，穿戴合适的个人防护设备（PPE）及护目镜。

* 1. **给药制剂在实验机构内的转移**

供试品给药制剂在室温、密闭、遮光条件下从供试品管理部转移到动物饲养间。从供试品管理部领取的给药制剂在不使用时贮存于室温、遮光条件。

* 1. **主要仪器设备**

| **设备名称** | **制造商** | **型号** |
| --- | --- | --- |
| 液质连用仪 | 沃特世（上海）有限公司 | Xevo TQ-S |

注：仪器信息若有变动以总结报告为准。

# 试验系统

* 1. **品种/品系/级别**

品系：SD大鼠；

等级：SPF级。

* 1. **性别和数量**

预定进入适应期动物数量和性别：20只，雌、雄各半；

预定使用动物数量和性别：16只，雌、雄各半；

剩余动物的处理：本试验剩余实验动物于首次给药后一周内移交毒理运行部。

* 1. **来源**

提供单位：北京维通利华实验动物技术有限公司；

生产许可证号：SCXK（京）2016-0011；

动物质量合格证号：见原始记录及总结报准。

注：具体动物信息若有变动以总结报告为准。

* 1. **体重和年龄**

体重：购入时：雄性为280 ~ 360 g，雌性为180 ~ 250 g，分组时体重：雄性为300 ~ 380 g，雌性为200 ~ 270 g，分组时个体体重应在同性别平均体重± 20 ％范围内；

年龄：购入时约8 ~ 10周，分组时约9 ~ 11周；

注：若动物年龄或体重超出上述范围，经专题负责人确认后可纳入试验。

* 1. **动物标识**

根据研究机构的SOPs制定笼卡，每只动物通过尾部标记和笼卡作为动物识别标记。

* 1. **实验动物选择依据和数量**

实验动物选择理由：参照《药物非临床药代动力学研究技术指导原则》原CFDA，2014年05月），以及前期实验数据，SD大鼠为本实验的敏感动物。因此，本试验也选用SD大鼠为受试动物，其遗传、生物学背景（包括解剖、生理、临床病理等各种数据的正常范围）比较清。

动物数量选择理由：在满足研究目的、科学标准和法规要求的前提下，使用尽可能少的动物。试验共分2组，每组8只，雌、雄各半，共使用16只SD大鼠，可满足获取足够实验数据的最低动物数目要求，为防止所购实验动物由于未知原因导致不能满足试验需求的情形发生，额外多申购2只动物/性别。

# 动物的饲养和管理

* 1. **动物管理和使用**

苏州华测生物技术有限公司是获得“国际实验动物评估和认可管理委员会（AAALAC International）”认证的机构，实验动物的使用获得了江苏省科学技术厅的批准。

本试验不是以前任何试验的简单重复，没有其他替代试验可以解决；并且经文献检索，没有其他可以引起较少疼痛和紧张的方法可以替代本试验中提到的操作方法。

本试验涉及的与动物试验相关的内容和程序都遵从实验动物使用和管理的相关法律法规和本机构实验动物使用和管理委员会（Institutional Animal Care and Use Committee，IACUC）的相关规定。动物数量、试验设计及动物的处理都已通过本机构IACUC审批(审批号：IACUC-B2019023-K09-01)，并严格按IACUC批准的内容执行。

* 1. **接收和适应**

实验动物接收后需先适应环境至少5天。

* 1. **动物饲养**

本机构实验动物使用许可证号：SYXK(苏）2018-0051；

饲养地点：苏州华测生物技术有限公司1号楼2楼屏障系统内；

饲养笼种类：聚砜大鼠笼具，规格（L×W×H）：50 cm × 36 cm ×20 cm；

饲养密度：≤4只/笼。

* 1. **饲养环境**

饲养环境条件标准：中华人民共和国国家标准GB14925-2010；

饲养环境控制系统：MSEA-MVE 6.0江森动物房环境监测系统；

温度：20 ~ 26 ℃（日温差 ≤ 4 ℃）；

相对湿度：40 % ~ 70 %；

光照：人工照明，12小时明暗交替；

换气次数：每小时空气更换不少于15次。

* 1. **环境改善**

为实验动物提供玩具，作为环境改善措施。

* 1. **饲料**

种类：SPF大小鼠维持饲料；

饲料批号：实际使用批号见原始记录及总结报告；

生产单位：北京科澳协力饲料有限公司；

生产许可证号：SCXK(京)2014-0010；

给料方法：自由摄取（试验有特殊要求时除外）；

饲料检测：供应商提供每批饲料的质量合格证明，由第三方有资质的检测单位对每批饲料进行常规营养成分、化学污染物和微生物指标检测，检测结果应符合中华人民共和国国家标准（GB/T 14924.2-2001）的要求。饲料中不应含有存在可能干扰试验结果及动物健康的已知污染物。

注：以上饲料信息若有变动以总结报告和原始记录为准。

* 1. **垫料**

垫料种类：玉米芯；

垫料批号：实际使用批号见原始记录及总结报告；

生产单位：北京科澳协力饲料有限公司；

生产许可证号：SCXK(京)2015-0013；

保存与使用：低温、干燥、卫生；将灭菌的垫料铺于大鼠笼盒底部，以铺满整个底部为宜；

垫料检测：每年由第三方有资质的专业检测单位对垫料进行1次化学污染物指标的检测；

注：垫料提供单位和生产许可证号以原始资料和总结报告为准。

* 1. **饮水**

种类：反渗透水（生活饮用水）；

供水方法：饮水瓶盛装，自由摄取；

水质常规指标的检测：按中华人民共和国国家标准GB5749-2006的相关要求，每季度委托第三方有资质单位检测至少一次。

* 1. **动物选择**

选择健康（雌性须未孕、未育）大鼠作为受试动物；

给药前对所有进入适应期的大鼠进行一般状态观察，检查不合格的动物不纳入试验。

# 试验设计

组别设计：sbk002剂量组、clo剂量组；

动物数量：8只/组；2组合计16只动物；

性别比例：雌、雄各半；

分组方法：分性别按体重随机分组。

动物分组及剂量信息见下表：

分组给药见下表：

| **组别** | **供试品** | **剂量 (mg / kg)** | **动物编号** | |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **雌** | **雄** |
| sbk002剂量组 | sbk002 | 10 | 1F001~1F004 | 1M001~1M004 |
| clo剂量组 | clo | 30 | 2F001~2F004 | 2M001~2M004 |

注：动物编号的首位数字代表组别（1和2分别代表sbk002剂量组和clo剂量组），第二位字母F表示雌性，M表示雄性。后3位数字代表动物序列号。

* 1. **给药信息**

给药剂量：sbk002剂量组单次给药剂量10 mg/kg。clo剂量组单次给药剂量30 mg/kg。

给药容积：单次给药容积为10 mL/kg。每只动物的给药量根据最近一次测量的体重进行调整；

给药途径：灌胃。

选择理由：与临床用药途径一致；

禁食给食：给药前禁食12 h以上，试验期间不禁水。

给药频率及周期：单次给药；

适应期第1天定义为P1，首次给药当天定义为给药期第1天（day 1，D1）。

* 1. **剂量设计依据**

根据客户剂量要求和试验目的，本实验为探究sbk002和clo在大鼠体内的代谢特点。给药后3小时，立即CO2麻醉，进行手术，裸露门静脉和颈静脉，门静脉和颈静脉各采血 0.4 mL。测定sbk002血药浓度，定性确定活性代谢产物的有无[进行半定量研究（即活性代谢产物与sbk002的质谱信号比值）]，另计算每只大鼠sbk002门静脉/颈静脉的血药浓度比值。

1. **观察**
   1. **一般状态观察**

观察时间：每天上午或下午观察1次；

观察内容：包括但不限于一般表现、行为状态、眼睛、口腔、鼻口部、耳、毛发及皮肤、粪便、尿、生殖器等毒性症状；

观察动物：所有存活试验动物。

* 1. **体重**

测定时间：给药前测定1次。

测定动物：所有存活的试验动物。

1. **血样采集及检测分析**
   1. **血样采集**

药代动力学试验采血时间和动物编号见下表：

| **组别** | **给药后3 h** |
| --- | --- |
| sbk002剂量组 | (♀4/♂4)  1F001 ~ 1F004  1M001 ~ 1M004 |
| clo剂量组 | (♀4/♂4)  2F001 ~ 2F004  2M001 ~ 2M004 |
| 合计 | 16只 |

所有剂量组采样时间：给药后3 h（± 15 min）。

采样方法和采样量：门静脉和颈静脉各采血约0.4 mL，收集的全血至含4 μL TCEP（100mg/mL）和EDTA-K2的抗凝管中，轻柔混匀；

血样处理：全血样品离心前冰盒中放置，冰盒中运输，于2 ~ 8 ℃，4000 r/min，离心10 min；分离血浆，分2管保存，EP管标签格式举例如下：

B2019023-K09-01

D1-1F001-3h-颈静脉

190910-PK (Plasma-1)

B2019023-K09-01

D1-1F001-3h-门静脉

190910-PK (Plasma-1)

其中“Plasma-1”为首份检测样品，分装血浆体积为100 μL，剩余血浆样品作为备份保存于“Plasma-2”管中。置于≤ -60 ℃以下保存。分析结束后剩余血浆样本于试验结束后6个月根据委托方的授权意见销毁或移交委托方。

* 1. **PK血药浓度检测**

使用通过方法学验证的LC-MS/MS法检测血浆样品中sbk002的浓度。

* 1. **结果分析**

测定sbk002血药浓度，定性确定活性代谢产物的有无[进行半定量研究（即活性代谢产物与sbk002的质谱信号比值）]，另计算每只大鼠sbk002门静脉/颈静脉的血药浓度比值。

# 数据采集和分析

设施内的所有原始数据根据试验方案和苏州华测生物技术有限公司的SOP手动收集或用数据采集系统收集。手动收集的数据可以转录到Excel表格中用来分析和报告。

收集和报告电子数据的采集系统如下：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **系统** | **版本** | **用途** |
| Johnson Control | MSEA-MVE 6.0 | 动物房的环境控制和检测 |

注：若试验中用到其它电子数据采集或分析系统，相关信息会在原始记录及总结报告中如实体现。必要时，可采用纸质记录进行数据记录（作为原始数据）。

1. **试验方案、变更和偏离**

试验方案及方案的任何变更（如果有）将以书面的形式经专题负责人签字生效；委托单位代表在签字页上签字或者发送邮件认可试验方案；方案变更（如有必要）需要委托单位代表签字或发邮件确认。偏离试验方案的情况均应记录，以书面的形式由专题负责人分析对专题研究可能产生的影响，必要时采取相应的纠错措施。

1. **总结报告**
   1. **报告拟记载的主要内容**

**包括但不限于以下内容：**

* 专题名称、编号及试验目的；
* 研究机构和委托单位的名称、地址和联系方式；
* 研究起止日期；
* 供试品和溶媒的名称/缩写名/代号、批号、含量等特性；供试品的制剂分析结果；
* 实验动物的种、系、数量、年龄、性别、体重范围、来源、动物合格证号及发证单位、接收日期和饲养条件；
* 动物饲料、垫料、饮水的种类、来源、批号等信息；
* 供试品的给药途径、剂量、方法、频率和给药期限；
* 供试品的剂量设计依据；
* 各种指标检测的频率和方法；
* 专题负责人和参加试验的人员姓名和承担的工作；
* 试验结果、讨论/结论；
* 影响研究可靠性和造成研究工作偏离试验方案的异常情况；
* 原始资料的保存地点。
  1. **撰写流程**

报告初稿将综合参与试验的重要人员的意见，形成终稿后由专题负责人签字后交付委托方。

1. **资料保存**
   1. **归档时间及档案保存时间**

（1）总结报告签字后2周内，专题负责人确保所有研究资料移交至档案室归档。

（2）本研究如用于注册申报，其档案保存期为药物上市后至少五年；本研究如不用于注册申报，其档案保存期为试验报告批准日后至少五年。

* 1. **归档内容**

**包括但不限于以下内容：**

* 专题负责人任命书
* 试验方案及方案变更（如有）
* 与试验有关的各种书面文件或报告
* 试验原始资料（包括电子资料）
* 总结报告及相关资料
* 饲料、垫料、饮用水检测报告复印件；动物房温湿度报告等
* 留样供试品
* 其它资料
  1. **保存场所与保存条件**

保存场所：苏州华测生物技术有限公司档案管理部；

保存条件：常规；

联系人：武丽；

联系电话：0512-36801688。

1. **研究相关主要SOP**

|  |  |
| --- | --- |
| 实验动物的分组 | Q/CTI MR-BTC-MAN-001 |
| 给药方法总论 | Q/CTI MR-BTC-MAN-012 |
| 实验动物健康观察总则 | Q/CTI MR-BTC-MAN-017 |
| 实验动物的体重测定 | Q/CTI WI-BTC-MAN-020 |
| 分析测试部生物样品的运输、交接、处理与处置 | Q/CTI WI-BTC-MAN-138 |
| 专题的执行流程 | Q/CTI MR-BTC-GEN-030 |
| 偏离的处理 | Q/CTI WI-BTC-GEN-037 |
| 试验记录的管理 | Q/CTI MR-BTC-GEN-054 |
| 原始数据及其保存 | Q/CTI MR-BTC-GEN-039 |
| 实验动物的采血总则 | Q/CTI MR-BTC-MAN-028 |

1. **主要参考文献**

[1] 魏敏吉, 赵明. 创新药物药代动力学研究与评价[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 269-283, 411-459

[2] 迈博姆. 生物技术药物药代动力学与药效动力学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010

[3] 魏敏吉, 李可欣. 符合法规和指南要求的生物样本分析[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(1): 12

[4] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 521-600