

· 临床研究 ·

LC-MS/MS 法测定人血浆中沙芬酰胺浓度及其
在中国健康人体内的药动学研究李 蓉¹, 杨乐婷², 彭雅茹¹, 曾 金¹, 贾 米¹, 蒋学华¹

(1 四川大学华西药学院, 成都 610041; 2 成都凡微析医药科技有限公司, 成都 610000)

摘要 目的: 建立 LC-MS/MS 法测定人血浆中沙芬酰胺的浓度, 并进行中国健康人体内的药动学研究。方法: 20 名健康中国志愿者单次口服 100 mg 甲磺酸沙芬酰胺片, 分别于服药前 1 h 内 (0 h) 和服药后 0.5, 1.0, 1.33, 1.67, 2.0, 2.33, 2.67, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 48.0, 72.0, 96.0 h 采集静脉血, 采用建立的 LC-MS/MS 方法测定血浆中沙芬酰胺的浓度; 再用 Phoenix WinNonLin 7.0 软件统计药动学参数。结果: 血浆中沙芬酰胺的线性范围为 2.000 ~ 1 200 ng·mL⁻¹ ($r=0.9986$), 日内、日间 RSD 均 < 15%。20 名健康中国志愿者口服 100 mg 甲磺酸沙芬酰胺片后, AUC_{0-t} 为 (22 266.011 ± 3 529.258) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; $AUC_{0-\infty}$ 为 (23 584.528 ± 3 978.137) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; MRT_{0-t} 为 (25.873 ± 2.238) h; $t_{1/2}$ 为 (23.048 ± 3.035) h; $T_{\max}$ 为 (1.875 ± 1.579) h; V_z/F 为 (28.731 ± 4.848) L·kg⁻¹; CL_z/F 为 (0.873 ± 0.155) L·h⁻¹·kg⁻¹; $C_{\max}$ 为 (907.185 ± 198.323) $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。结论: 建立的 LC-MS/MS 方法快速、灵敏、准确、专属性强、重复性好, 适用于血浆中沙芬酰胺浓度的测定。沙芬酰胺吸收较快, 半衰期长。

关键词 沙芬酰胺; LC-MS/MS; 血药浓度; 药动学**中图分类号** R971 **文献标志码** A **文章编号** 1003-3734(2019)19-2375-05Determination of safinamide in human plasma by LC-MS/MS and its
pharmacokinetic study in Chinese healthy volunteersLI Rong¹, YANG Le-ting², PENG Ya-ru¹, ZENG Jin¹, JIA Mi¹, JIANG Xue-hua¹

(1 West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2 Chengdu Finelyse Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Chengdu 610000, China)

[Abstract] **Objective:** To establish an LC-MS/MS method for the determination of safinamide in human plasma and apply it to the pharmacokinetic study in Chinese healthy volunteers. **Methods:** Twenty Chinese healthy volunteers received a single dose of 100 mg of safinamide mesylate tablet, and the venous plasma were obtained one hour before and 0.5, 1.0, 1.33, 1.67, 2.33, 2.67, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 12.0, 24.0, 48.0, 72.0, 96.0 hours after dosing, respectively. The established LC-MS/MS method was used to determine the concentration of safinamide in plasma and the pharmacokinetic parameters were estimated by Phoenix WinNonlin 7.0 program. **Results:** The linear calibration curve of safinamide was within the range 2.000 ~ 1 200 ng·mL⁻¹ ($r=0.9986$) with the intra- and inter-day RSDs less than 15%. After 20 healthy volunteers were administered 100 mg safinamide mesylate tablet, the pharmacokinetic parameters were calculated as follows: $AUC_{0-t} = (22\,266.011 \pm 3\,529.258) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; $AUC_{0-\infty} = (23\,584.528 \pm 3\,978.137) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$; $MRT_{0-t} = (25.873 \pm 2.238) \text{h}$; $t_{1/2} = (23.048 \pm 3.035) \text{h}$; $T_{\max} = (1.875 \pm 1.579) \text{h}$; $V_z/F = (28.731 \pm 4.848) \text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$; $CL_z/F = (0.873 \pm 0.155) \text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; $C_{\max} = (907.185 \pm 198.323) \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$. **Conclusion:** A rapid, sensitive, and validated

作者简介 李蓉, 女, 硕士研究生, 主要从事临床用药的药动学基础研究。E-mail: 190147703@qq.com。**通讯作者** 蒋学华, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事临床用药的药动学基础研究。联系电话: (028) 85503024, E-mail: jxh1013@163.com。

LC-MS/MS method was developed for the determination of safinamide in human plasma. The absorption of safinamide is fast and the half-life is long.

[Key words] safinamide; LC-MS/MS; plasma drug concentration; pharmacokinetics

沙芬酰胺(见图1)是一种口服高选择性、可逆性单胺氧化酶B(MAO-B)抑制剂,于2017年3月获美国FDA批准,作为辅助治疗手段与左旋多巴联合治疗运动症状控制不佳的帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者,是10多年来美国首个获批用于治疗PD的新化学实体药物^[1]。与传统的MAO-B抑制剂司来吉兰、雷沙吉兰不同,沙芬酰胺对MAO-B具有更高的选择性,且作用可逆,安全范围更广^[2]。多项Ⅲ期临床试验^[3-5]表明,沙芬酰胺联合左旋多巴可有效改善PD患者的运动症状,耐受性好。沙芬酰胺在高加索人^[7-8]和德国人^[9-10]中的药动学研究已有报道,但在中国人体内的研究尚未见报道。因此,本研究拟建立LC-MS/MS法测定人血浆中沙芬酰胺的浓度,以探索沙芬酰胺在中国健康人体内的药动学特征。

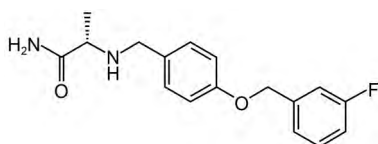


图1 沙芬酰胺化学结构式

材料和方法

1 药品与试剂

甲磺酸沙芬酰胺片(批号:20180102,含量99.7%,成都百裕制药股份有限公司);沙芬酰胺对照品(批号:1827-060A1,含量99.2%,加拿大TLC公司);沙芬酰胺-d4对照品(批号:2579-072A3,含量98.5%,Canada TLC);甲醇、乙腈(美国Sigma公司);甲酸(美国Dikma公司);水为去离子水。

2 仪器

AB SCIEX API 4000 三重四级杆质谱(Applied Biosystem 公司);SHIMADZU LC 20ADXR 高效液相色谱仪(日本岛津公司);XS3DU 百万分之一天平(上海梅特勒-托利多仪器有限公司);多管涡旋振荡器(美国VWR);D3024 台式高速微量离心机(北京大龙兴创实验仪器有限公司);-70℃超低温冰箱(MDF-382E,日本Sanyo 公司)。MPR-312DCNPC

4℃保存箱(Sanyo 公司);MDF-U548D-C -20℃超低温冰箱(日本Panasonic 公司);905-ULTS -80℃超低温冰箱(Thermo Scientific 公司);UPR-I¹0T 型超纯水机(四川优普超纯科技有限公司)。

3 色谱与质谱条件

色谱条件:使用Chr. C-046 资生堂CAPCELL PAK ADME(75 mm×2.1 mm,5 μm)色谱柱,Phenomenex C₁₈(2.0 mm ID×4.0 mm L),P/N:AJ0-7557 保护柱;流动相:溶剂A(0.1%甲酸水溶液)-溶剂B(乙腈);梯度洗脱条件:0 min,30%溶剂B(乙腈);0.01~1.70 min,90%溶剂B(乙腈);1.71~2.70 min,30%溶剂B(乙腈);流速:0.4 mL·min⁻¹;柱温:40℃;进样量:5 μL。质谱条件:多反应监测(MRM);电喷雾离子化(ESI);正离子模式检测。气路参数:雾化气(GAS1):50 psi;辅助气(GAS2):60 psi;气帘气(CUR):25 psi;碰撞气(CAD):8 psi;离子喷射电压(IS):2 000 V;温度(TEM):550℃。化合物参数:定量离子对m/z分别为303.2/108.9(沙芬酰胺)和307.0/109.1(沙芬酰胺-d4);解簇电压(DP)分别为40(沙芬酰胺)和50 V(DAP);入口电压(EP)分别为10和11 V(DAP);碰撞能量(CE)均为35 V;碰撞室出口电压(CXP)均为10 V。

4 储备液的配制

标准曲线储备液的配制:取用百万分之一天平精密称定的沙芬酰胺对照品1.982 mg,置于15 mL 螺纹口瓶中,用适量90%甲醇(HPLC级)溶解,得到浓度为200.0 μg·mL⁻¹的沙芬酰胺标准曲线储备液,用于配制标准曲线工作溶液。

质控储备液的配制:取用百万分之一天平精密称定的沙芬酰胺对照品2.037 mg,置于15 mL 螺纹口瓶中,用适量90%甲醇(HPLC级)溶解,得到浓度为200.0 μg·mL⁻¹的沙芬酰胺质控储备液,用于配制质控工作溶液。

内标储备液的配制:取用百万分之一天平精密称定的沙芬酰胺-d4对照品1.179 mg,置于15 mL 螺纹口瓶中,用90%甲醇(HPLC级)溶解并稀释,得到浓度为100.0 μg·mL⁻¹的沙芬酰胺-d4内标储备液,用于配制沙芬酰胺-d4工作溶液。

5 血浆样品处理

取含药血浆 50 μL 于 96 孔板中,加入内标工作溶液 25 μL ,涡旋 1 min;精密加入 325 μL 的乙腈,涡旋 3 min;置低温离心机中,4 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$,离心 10 min,取上清液 20 μL 转移至另一个 96 孔板中,加 75% 乙腈水 380 μL ,涡旋 1 min;进样 5 μL 。

6 方法学考察

6.1 专属性试验 按选定的色谱条件,将空白血浆、空白血浆 + 沙芬酰胺、空白血浆 + 内标、血浆样品 + 内标,按“5”项下操作,进样分析。

6.2 标准曲线和定量下限 分别配制相当于沙芬酰胺浓度为 2.000,4.000,20.00,100.0,600.0,960.0,1 200 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的模拟血浆样品,按“5”项下的方法操作,每一浓度进行双样本分析,记录色谱图。以待测物浓度 X ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标,待测物与内标面积比值 Y 为纵坐标,用加权 ($W = 1/X^2$) 最小二乘法进行回归运算,求得直线回归方程即为标准曲线方程。

6.3 精密度和准确度 分别配制含沙芬酰胺的极低定量限、低、中、高 (2.000,6.000,600.0 和 900.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 4 个浓度的质控 (QC) 血浆样本。按照“3”项下方法处理样本,每一浓度进行 6 样本分析,连续测定 3 d。根据当日标准曲线计算质控血浆样本的测定浓度,根据 QC 样品结果计算本法的精密度和准确度。

6.4 提取回收率和基质效应 分别配制含沙芬酰胺的低、中、高 (6.000,600.0 和 900.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 3 个浓度的质控血浆样本,按“5”项下操作,每个浓度平行 6 样本测定,得峰面积 A ;将空白血浆按“5”项下操作后,加入适量沙芬酰胺对照品溶液配制成浓度为 6.000,600.0 和 900.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的样品,涡旋混合后离心,进样得峰面积 B ,每个浓度平行 6 样本测定;取 EP 管 12 个,分别加入去离子水 45 μL ,再分

别加入适量沙芬酰胺对照品溶液配制成浓度为 6.000 和 900.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的样品 5 μL ,按“3”项下操作,每个浓度平行 6 样本测定,得峰面积 C 。计算公式为:沙芬酰胺提取回收率 = $A/B \times 100\%$;基质效应 = $B/C \times 100\%$;同法计算内标提取回收率和基质效应。

6.5 稳定性 分别配制含沙芬酰胺的 6.000 和 900.0 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 2 个浓度的质控血浆样本,每个浓度平行配制 6 样本,分别考察样品室温放置 10 h、处理后自动进样器 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 24 h、在 -20°C 和 -70°C 条件下分别冻融 3 次以及在 -20°C 和 -70°C 条件下分别存放 20 d 的稳定性,按“5”项下操作。计算测得浓度与 0 点的偏移 (bias)。

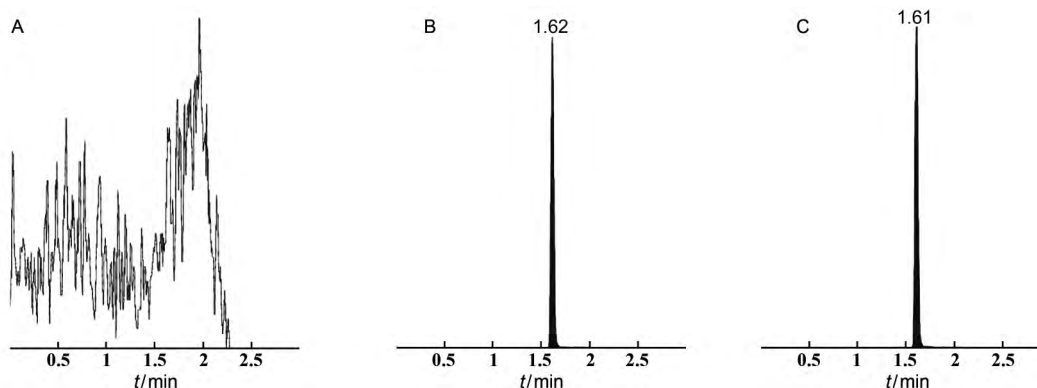
7 沙芬酰胺的药学研究

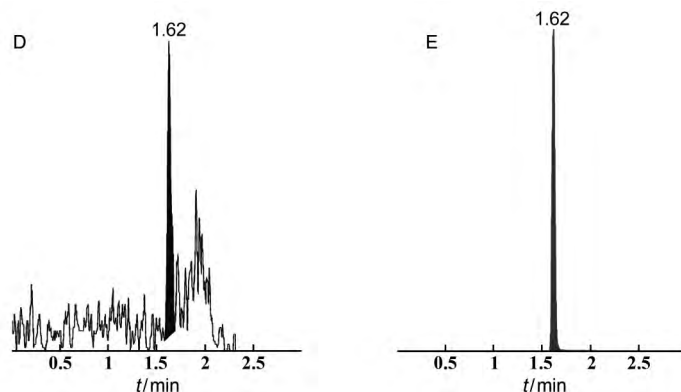
20 名健康志愿者单次口服甲磺酸沙芬酰胺片 100 mg (1 片) 的药学试验,试验方案经伦理委员会批准,志愿者签署书面知情同意书。采用开放、平行的试验设计,志愿者禁食 12 h 后,于试验日早晨空腹开始试验。志愿者口服沙芬酰胺片 100 mg,240 mL 温开水送服。分别于服药前 1 h 内 (0 h) 和服药后 0.5,1.0,1.33,1.67,2.0,2.33,2.67,3.0,3.5,4.0,5.0,6.0,8.0,12.0,24.0,48.0,72.0 和 96.0 h 采集静脉血,每次取血约 4 mL 至 $\text{K}_2\text{-EDTA}$ 真空抗凝采血管中,离心后分离血浆,储存于 -70°C 冰箱。采用建立的 LC-MS/MS 方法测定血浆中沙芬酰胺的浓度,以供药动学分析。

结 果

1 方法学考察

1.1 专属性 其典型色谱图如图 2 所示。沙芬酰胺和内标的保留时间分别为 1.62 和 1.61 min,峰形良好,血浆中内源性物质不干扰沙芬酰胺及内标的测定,表明此方法专属性好。





A: 空白血浆; B: 空白血浆加沙芬酰胺; C: 空白血浆加内标; D, E: 沙芬酰胺血浆样品

图2 血浆中沙芬酰胺色谱图

1.2 标准曲线和定量下限 直线回归方程为 $y = 0.00184x + 0.00026$, $r = 0.9986$, 沙芬酰胺的线性范围为 $2.000 \sim 1200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。定量下限为 $2.000 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 连续测定 6 份样本, 准确度为 $93.03\% \sim 99.77\%$ 。结果表明, 本试验建立的测定沙芬酰胺的标准曲线和定量下限符合生物样本测定要求。

1.3 精密度和准确度 测得沙芬酰胺日内、日间 RSD 均 $< 15\%$, 准确度均在 $85.0\% \sim 115.0\%$ 范围内, 结果见表 1。结果表明, 本试验建立的 LC-MS/MS 法重复性好, 能准确测定沙芬酰胺的浓度, 符合生物样品测定要求。

表1 沙芬酰胺准确度和精密度结果

$\%, n = 6$				
$C/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	回收率 _{日内}	RSD _{日内}	回收率 _{日间}	RSD _{日间}
2.000	93.03 ~ 99.77	11.61 ~ 13.30	95.54	12.51
6.000	95.58 ~ 108.72	4.62 ~ 5.16	99.30	8.47
600.0	97.89 ~ 104.37	1.84 ~ 3.41	100.93	3.56
900.0	97.16 ~ 102.60	1.96 ~ 5.27	99.91	4.44

1.4 提取回收率和基质效应 沙芬酰胺低、中、高 3 个浓度和内标的提取回收率分别为 $(71.67 \pm 2.332)\%$, $(64.12 \pm 0.580)\%$, $(60.70 \pm 1.745)\%$ 和 $(66.31 \pm 2.292)\%$; 沙芬酰胺低、高浓度和内标的绝对基质效应分别为 $(93.68 \pm 8.00)\%$, $(93.97 \pm 2.00)\%$ 和 $(92.87 \pm 3.00)\%$ 。结果表明, 本试验建立沙芬酰胺测定方法不受基质的影响, 灵敏度高。

1.5 稳定性考察 低、高浓度的血浆样品经处理后, 沙芬酰胺室温放置 10 h, 处理后自动进样器 4°C 放置 24 h, 在 -20°C 和 -70°C 条件下分别冻融

(FT) 3 次, 在 -20°C 和 -70°C 条件下分别存放 20 d 的测定值与 0 h 测定值的偏差均小于 15% 。表明沙芬酰胺样品在上述条件下稳定性良好。结果见表 2。

表2 沙芬酰胺稳定性结果 $\%, n = 6$

$C/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$	室温 (10 h) 偏差	4 $^\circ\text{C}$ (24 h) 偏差	FT(3t) 偏差		20 d 偏差	
			-20 $^\circ\text{C}$	-70 $^\circ\text{C}$	-20 $^\circ\text{C}$	-70 $^\circ\text{C}$
6.000	2.65	-2.48	3.95	5.69	7.80	-4.89
900.0	3.31	5.60	2.33	-2.01	-2.56	-3.78

2 沙芬酰胺的药动力学研究

沙芬酰胺平均药-时曲线见图 3。20 名健康志愿者沙芬酰胺血药浓度-时间数据经 Phoenix WinNonLin 7.0 统计, 其主要药动力学参数见表 3。沙芬酰胺的 $T_{\max}$ 为 $(1.875 \pm 1.579) \text{ h}$; $t_{1/2}$ 为 $(23.048 \pm 3.035) \text{ h}$; $C_{\max}$ 为 $(907.185 \pm 198.323) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 沙芬酰胺在中国健康人体内吸收较快, 半衰期较长。

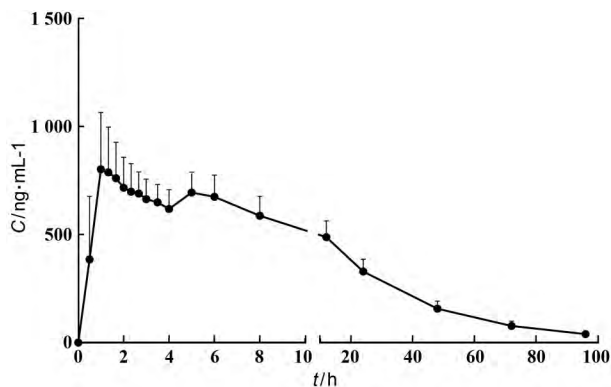
图3 健康志愿者单次口服甲磺酸沙芬酰胺片 (100 mg) 后的平均药物浓度-时间曲线 ($n = 20$)

表3 健康志愿者单次口服甲磺酸沙芬酰胺片
(100 mg) 后的主要药动学参数 $\bar{x} \pm s, n = 20$

参数	数值
$AUC_{0-1} / \mu g \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$	22 266.011 $\pm$ 3 529.258
$AUC_{0-\infty} / \mu g \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$	23 584.528 $\pm$ 3 978.137
MRT_{0-1} / h	25.873 $\pm$ 2.238
$t_{1/2} / h$	23.048 $\pm$ 3.035
T_{max} / h	1.875 $\pm$ 1.579
$V_z / F / L \cdot kg^{-1}$	28.731 $\pm$ 4.848
$CL_z / F / L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$	0.873 $\pm$ 0.155
$C_{max} / \mu g \cdot L^{-1}$	907.185 $\pm$ 198.323

讨 论

目前有6篇文献^[7-12]介绍了血浆中沙芬酰胺的LC-MS/MS检测方法和工艺改进,其中1篇^[7]定量下限较低,为 $0.5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,但样品处理采用液液萃取,过程非常繁琐,且需要血浆样品量(0.5 mL)较大。其余^[8-11]定量下限均 $\geq 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,且样品处理方法也比较复杂。而本研究建立的LC-MS/MS方法,定量下限为 $2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。采用乙腈沉淀蛋白的前处理方法,实验较为简便,且干扰沙芬酰胺和内标的出峰,可准确测定血浆中沙芬酰胺的浓度,用于药动学研究。

Marzo等^[7]和Leuratti等^[8]分别报道了沙芬酰胺在健康高加索人中的药动学研究,其 T_{max} 分别为(1.76~4.00)和(0.5~1.5)h; $t_{1/2}$ 分别为(20.22~23.39)和(22.2 $\pm$ 1.4)h; CL_z 分别为(4.72~5.95) $L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ 和(57.0 $\pm$ 8.5) $mL \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ 。Krosser等^[9]和Seithel-Keuth等^[10]分别报道了沙芬酰胺在德国人中的药动学研究,其 T_{max} 分别为(1.00~6.00)和(2.0~5.0)h; $t_{1/2}$ 分别为(18.3~29.4)和(26.6 $\pm$ 5.5)h; CL_z 分别为(4.5~7.8)和(5.0 $\pm$ 1.2) $L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ 。

本研究中,20名健康中国志愿者口服100 mg甲磺酸沙芬酰胺片后, T_{max} 为(1.875 $\pm$ 1.579)h; $t_{1/2}$ 为(23.048 $\pm$ 3.035)h; CL_z/F 为(0.873 $\pm$ 0.155) $L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$ 。3种人群的 T_{max} 和 $t_{1/2}$ 相似,而Leuratti

等^[8]的清除率结果与其他研究相差较大。文献报道^[8],沙芬酰胺主要由非微粒体酶(胞质酰胺酶/MAO-A)代谢,CYP3A4和其他CYP同工酶在代谢中仅起次要作用,所以推测沙芬酰胺在上述3种人群中的清除率可能一致,而其中1篇^[8]清除率差异较大可能是其研究的样本量($n=6$)太少所致。综上,推测沙芬酰胺在中国健康人体中的药动学过程与高加索人和德国人相似。

[参 考 文 献]

- 梁瑶,张蕾,曾灶昌. 新型抗帕金森病药物沙芬酰胺[J]. 中国新药杂志,2018,27(14):1603-1606.
- DEZSI L,VECSEI L. Monoamine oxidase B inhibitors in Parkinson's disease[J]. CNS Neurol Disord-Dr, 2017, 16(4): 425-439.
- BORGOHAIN R, SZASZ J, STANZIONE P, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations[J]. Mov Disord, 2014, 29(2): 229-237.
- BORGOHAIN R, SZASZ J, STANZIONE P, et al. Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2014, 29(10): 1273-1280.
- HILAIRE PB,HEJFT MM. Safinamide as an add-on therapy to a stable dose of a single dopamine agonist: results from a randomized, placebo-controlled, 24-week multicenter trial in early idiopathic parkinson disease (PD) patients (MOTION Study)[J]. Neurology, 2013, 80(7): 1-61.
- SCHAPIRA AH, FOX SH, HAUSER RA, et al. Assessment of safety and efficacy of safinamide as a levodopa adjunct in patients with Parkinson disease and motor fluctuations: a randomized clinical trial[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(2): 216-224.
- MARZO A, DAL BO L, MONTI NC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of safinamide, a neuroprotectant with antiparkinsonian and anticonvulsant activity[J]. Pharmacol Res, 2004, 50(1): 77-85.
- LEURATTI C, SARDINA M, VENTURA P, et al. Disposition and metabolism of safinamide, a novel drug for Parkinson's disease, in healthy male volunteers[J]. Pharmacology, 2013, 92(3-4): 207-216.
- KROSSER S, MARQUET A, GALLEMAN D, et al. Effects of ketoconazole treatment on the pharmacokinetics of safinamide and its plasma metabolites in healthy adult subjects[J]. Biopharm Drug Dispos, 2012, 33(9): 550-559.
- SEITHEL-KEUTH A, JOHNE A, FREISLEBEN A, et al. Absolute bioavailability and effect of food on the disposition of safinamide immediate release tablets in healthy adult subjects[J]. Clin Pharmacol Drug Dev, 2013, 2(1): 79-89.
- 杨可为,郝元斌,邹巧根. LC-MS/MS方法测定比格犬血浆中沙芬酰胺及其代谢物[J]. 生物加工过程, 2017, 15(4): 70-76.
- 黄建,毕光庆,谢建树,等. 甲磺酸沙芬酰胺合成工艺改进[J]. 中国医药工业杂志,2016,47(7):828-831.

编辑:罗娟/接受日期:2019-08-13