

盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂在大鼠体内的药动学和牛蛙上颌黏膜的纤毛毒性研究^Δ

周静宇^{1,2*}, 吴海霞¹, 权静楠², 杨艳娜², 钟世杰², 程 艺², 李 蒙², 王增明², 刘 楠², 郑爱萍², 张 慧^{2#}(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 石家庄 050018; 2. 军事医学研究院, 北京 100850)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)10-1174-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.10.04



摘要 **目的** 研究盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂在大鼠体内的药动学和牛蛙上颌黏膜的纤毛毒性。**方法** 大鼠分别经静脉注射盐酸艾司氯胺酮溶液和鼻腔给予盐酸艾司氯胺酮后, 采用液相色谱串联质谱法测定盐酸艾司氯胺酮的血药浓度, 使用Phoenix WinNonlin 8.1.0软件计算药动学参数。以离体牛蛙上颌黏膜为模型, 考察盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂给药后上颌黏膜形态, 记录纤毛持续摆动时间及恢复摆动情况。**结果** 盐酸艾司氯胺酮经鼻给药后2 min血药浓度达到峰值, 峰浓度为 (814.58 ± 418.80) ng/mL, 药时曲线下面积为 (203.75 ± 92.76) ng·h/mL, 绝对生物利用度为60.68%。给予盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂后, 牛蛙上颌黏膜纤毛排列整齐, 边缘清晰, 纤毛结构完整且摆动活跃; 纤毛持续摆动时间为 (178.17 ± 13.30) min, 纤毛停止摆动后可恢复, 恢复摆动时间为 (24.50 ± 9.19) min, 相对运动百分率约为53.56%。**结论** 盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂起效迅速, 生物利用度较高, 纤毛毒性较小。

关键词 盐酸艾司氯胺酮; 鼻腔给药; 药动学; 绝对生物利用度; 纤毛毒性

Pharmacokinetics of Esketamine hydrochloride nasal spray in rats and ciliary toxicity to maxillary mucosa of bullfrog

ZHOU Jingyu^{1,2}, WU Haixia¹, QUAN Jingnan², YANG Yanna², ZHONG Shijie², CHENG Yi², LI Meng², WANG Zengming², LIU Nan², ZHENG Aiping², ZHANG Hui²(1. School of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China; 2. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To study the pharmacokinetics of Esketamine hydrochloride nasal spray in rats and ciliary toxicity to maxillary mucosa of bullfrog. **METHODS** The plasma concentration of esketamine hydrochloride in rats was determined by LC-MS/MS after intravenous injection of esketamine hydrochloride solution and nasal administration of esketamine hydrochloride; the pharmacokinetic parameters were calculated by using Phoenix WinNonlin 8.1.0 software. Using the maxillary mucosa of isolated bullfrog as a model, the morphological changes of maxillary mucosa were investigated, and the duration and recovery of ciliary oscillation were recorded after nasal administration of esketamine hydrochloride. **RESULTS** The peak of blood concentration occurred 2 min after nasal administration of esketamine hydrochloride; c_{max} was (814.58 ± 418.80) ng/mL, $AUC_{0-\infty}$ was (203.75 ± 92.76) ng·h/mL, and the absolute bioavailability was 60.68%. After nasal administration of esketamine hydrochloride, it was observed that the cilia of bullfrog were arranged neatly, the edges were clear, the cilia tissue structure was complete and the cilia moved actively. The cilia movement time was (178.17 ± 13.30) min for the first time, and after the cilia moved again, the ciliary movement time measured again was (24.50 ± 9.19) min with a relative movement percentage of 53.56%. **CONCLUSIONS** Esketamine hydrochloride nasal spray has a rapid onset of action, high bioavailability, and low ciliary toxicity.

KEYWORDS esketamine hydrochloride; nasal administration; pharmacokinetics; absolute bioavailability; ciliary toxicity

^Δ 基金项目 国家科技创新2030-重大项目(No.2021ZD0202003)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 药剂学。E-mail: 1134971614@qq.com

通信作者 副研究员, 硕士生导师, 博士。研究方向: 药物递送体系、黏膜给药制剂。E-mail: zhuhui58@126.com

艾司氯胺酮(氯胺酮的右旋异构体), 是一种N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂, 于1960年被合成用于麻醉和止痛, 后来发现该药还具有快速抗抑郁作用^[1-2]。研究发现, 艾司氯胺酮

对NMDA受体的亲和力比R-氯胺酮高3~4倍,并且与R-氯胺酮相比,还能够减少困倦、疲劳和认知障碍等副作用^[3-4]。艾司氯胺酮与外消旋氯胺酮疗效相似,但前者有效剂量相对较低,因此艾司氯胺酮在难治性抑郁症患者的治疗中表现出较强的抗抑郁作用^[5]。2019年3月4日,美国FDA批准了盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂(商品名SPRAVATO[®])用于治疗难治性抑郁症。

鼻腔解剖学和生理学研究表明,鼻内给药可以使药物快速穿过鼻毛细血管网并经嗅觉和三叉神经到达大脑,从而避免胃肠和首关肝代谢的吸收限制效应^[6]。在抑郁症患者中,口服艾司氯胺酮的生物利用度不到20%,而经鼻给予艾司氯胺酮的生物利用度可达45%~50%^[7]。由于目前国内尚无盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂自研制剂上市,因此本研究使用自制盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂,通过建立液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法测定盐酸艾司氯胺酮的血药浓度,考察盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂在大鼠体内的药动力学及对离体牛蛙上颌黏膜的纤毛毒性,初步评价该药在体内的生物利用度和安全性,旨在为该制剂的国内开发和临床应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括1260型液相色谱-G6460型质谱联用仪(美国Agilent公司)、BX53F型光学显微镜(日本Olympus公司)、1-14型高速冷冻离心机(美国Sigma-Aldrich公司)、XS105型十万分之一电子天平[梅特勒托利多科技(中国)有限公司]、Vortex Genie 2型涡旋振荡器(美国Scientific Industries公司)等。

1.2 主要药品与试剂

盐酸艾司氯胺酮对照品、原料药(纯度均 $\geq 98\%$,批号均为20220302)和盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂[规格14 mg(以艾司氯胺酮计),100 μL /喷,批号20230530]均由军事医学研究院实验室自制;甲氧苄啶原料药(内标,纯度99%,批号O28HS199031)购自上海源叶生物科技有限公司;乙腈(色谱级,批号F22MCK201)购自美国Thermo Fisher Scientific公司;甲酸(色谱级,批号D23251007)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;脱氧胆酸钠(批号ST2049)购自上海碧云天生物技术股份有限公司。

1.3 实验动物

Sprague-Dawley(SD)大鼠,雄性,SPF级,体重180~200 g,购自北京希诺因生物科技有限公司,动物生产许可证号为SCXK(京)2022-0006。所有大鼠于标准环境下适应性饲养1周。健康牛蛙,雌性和雄性,普通级,体重400~500 g,购自北京岳各庄农贸市场。本实

验伦理理由军事医学研究院实验动物中心实验室审批通过,审查编号为IACUC-DWZX-2023-P692。

2 方法

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件

以CAPCELL PAK-C₁₈(2.0 mm $\times$ 50 mm,5 μm)为色谱柱,以乙腈-0.1%甲酸(90:10,V/V)为流动相;流速为0.2 mL/min;柱温为28 $^{\circ}\text{C}$;进样量为10 μL ;运行时间为4.0 min。

2.1.2 质谱条件

采用电喷雾离子源,以正离子模式进行多反应监测(multiple reaction monitoring,MRM);毛细管电压为3 500 V;离子源温度为350 $^{\circ}\text{C}$;气流速度为10 L/min;雾化压力为50 psi;用于定量分析的离子对为 m/z 238 $\rightarrow$ 207,碎裂电压108 eV,碰撞能量25 V(盐酸艾司氯胺酮); m/z 291 $\rightarrow$ 230,碎裂电压140 eV,碰撞能量25 V(内标)。

2.2 溶液的制备

2.2.1 系列标准工作液和质控溶液

精密称取盐酸艾司氯胺酮对照品10.00 mg,用1 mL水溶解后,用乙腈定容至100 mL容量瓶中,制成质量浓度为100 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品储备液;取上述对照品储备液适量,用乙腈稀释得到系列标准工作液(质量浓度分别为50、25、12.5、6.25、3.125、1.25、0.625 $\mu\text{g/mL}$)及低、中、高质量浓度(1、10、40 $\mu\text{g/mL}$)的质控溶液。

2.2.2 内标溶液

精密称取甲氧苄啶原料药10.00 mg,用乙腈溶解并定容至100 mL容量瓶中,制成质量浓度为100 $\mu\text{g/mL}$ 的内标储备液;取上述内标储备液适量,用乙腈稀释得到质量浓度为100 ng/mL的内标溶液。

2.3 血浆样品处理

取血浆样品40 μL ,置于1.5 mL的EP管中,加入“2.2.2”项下内标溶液10 μL 和乙腈200 μL ,快速涡旋振荡1 min,以14 000 r/min离心10 min,取100 μL 上清液进样分析。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性

取不同来源的大鼠空白血浆(于给药前采取)、空白血浆+盐酸艾司氯胺酮和给药后5 min的血浆样品,按“2.3”项下方法处理(其中空白血浆样品不加内标)后,再按“2.1”项下条件进样分析,记录色谱图(图1)。结果显示,空白血浆样品中内源性物质对盐酸艾司氯胺酮及内标的测定均无干扰,内标对盐酸艾司氯胺酮的测定亦无干扰,表明该方法专属性良好。

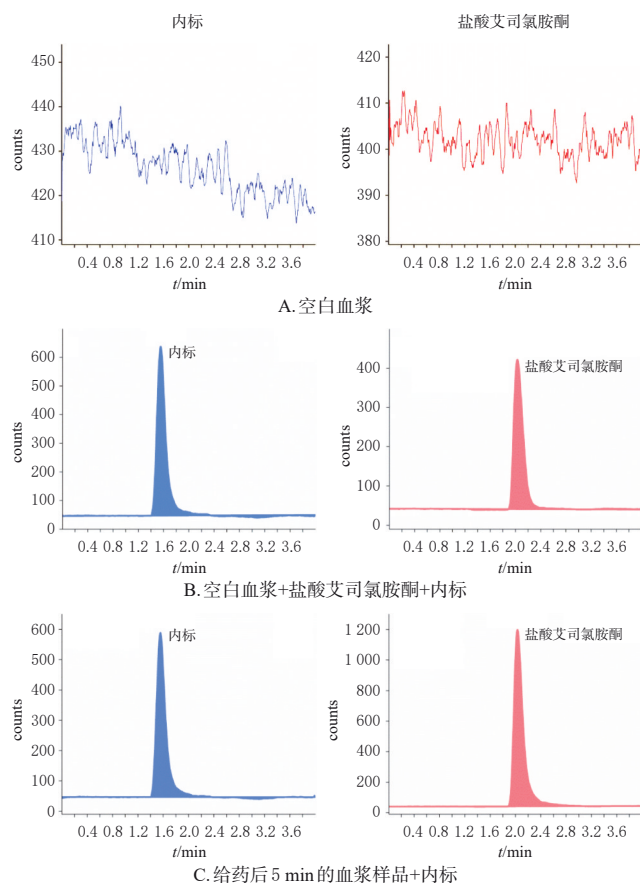


图1 盐酸艾司氯胺酮的专属性MRM色谱图

2.4.2 标准曲线与定量下限考察

精密量取“2.2.1”项下系列标准工作液10 μL,加入空白血浆40 μL、“2.2.2”项下内标溶液10 μL和乙腈190 μL,得到质量浓度分别为25、50、125、250、500、1 000、2 000 ng/mL的质控样品,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下条件进样分析,记录峰面积。以盐酸艾司氯胺酮质量浓度为横坐标(x)、盐酸艾司氯胺酮与内标峰面积比值为纵坐标(y),采用加权最小二乘法进行回归分析。结果显示,盐酸艾司氯胺酮的回归方程为 $y=0.000\ 982x+0.007\ 48(r=0.999\ 2)$,表明盐酸艾司氯胺酮检测质量浓度的线性范围为25~2 000 ng/mL,定量下限为25 ng/mL。

2.4.3 基质效应与提取回收率

取不同来源的大鼠空白血浆,按“2.4.2”项下方法制备低、中、高质量浓度(40、400、1 600 ng/mL)的质控样品,每个浓度平行6份,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下条件进样分析,记录盐酸艾司氯胺酮和内标的峰面积比值(A_1);用乙腈代替空白血浆,按“2.4.2”项下方法制备盐酸艾司氯胺酮和内标质量浓度与前者一致的样品,每个浓度平行6份,再按“2.1”项下条件进样分析,记录盐酸艾司氯胺酮和内标的峰面积比值(A_2);取空白血浆,按“2.3”项下方法处理后,加入低、中、高质量

浓度的质控溶液和内标溶液,制备与前者质量浓度一致的样品,每个浓度平行6份,再按“2.1”项下条件进样分析,记录盐酸艾司氯胺酮和内标的峰面积比值(A_3)。按如下公式计算基质因子和提取回收率:基质因子= $A_3/A_2\times 100\%$,提取回收率= $A_1/A_3\times 100\%$ 。结果见表1。

表1 盐酸艾司氯胺酮的基质因子与提取回收率结果($n=6$)

质量浓度/(ng/mL)	基质因子/%		提取回收率/%	
	$\bar{x}\pm s$	RSD	$\bar{x}\pm s$	RSD
40	72.44 $\pm$ 2.11	2.92	83.55 $\pm$ 6.67	7.98
400	79.39 $\pm$ 3.92	4.94	92.51 $\pm$ 4.17	4.28
1 600	78.28 $\pm$ 1.07	1.37	85.45 $\pm$ 3.62	4.24

2.4.4 精密度与准确度试验

按“2.4.2”项下方法制备定量下限和低、中、高质量浓度(25、40、400、1 600 ng/mL)的质控样品,每个浓度平行6份,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下条件进样分析,考察日内精密度;连续测定3 d,考察日间精密度;以实测质量浓度与理论质量浓度的比值作为准确度。结果见表2。

表2 盐酸艾司氯胺酮的准确度和精密度结果

理论质量浓度/(ng/mL)	日内精密度($n=6$)		日间精密度($n=3$)		准确度($n=6$)/%
	实测质量浓度($\bar{x}\pm s$)/(ng/mL)	RSD/%	实测质量浓度($\bar{x}\pm s$)/(ng/mL)	RSD/%	
25	24.70 $\pm$ 1.60	6.48	24.51 $\pm$ 1.89	7.70	94.38
40	40.22 $\pm$ 0.50	1.25	38.58 $\pm$ 2.64	6.85	95.18
400	399.40 $\pm$ 3.21	0.80	456.81 $\pm$ 44.41	9.72	107.92
1 600	1 585.93 $\pm$ 66.07	4.17	1 631.84 $\pm$ 67.83	4.16	98.92

2.4.5 稳定性试验

按“2.4.2”项下方法制备低、中、高质量浓度(40、400、1 600 ng/mL)的质控样品,每个浓度平行6份,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下条件进样分析,分别考察样品在室温下放置12 h、-20℃反复冻融3次、-20℃放置30 d的稳定性。结果显示,各样品在上述条件下准确度偏差均在 $\pm 13.28\%$ 以内,RSD均小于10.05%($n=6$),表明各样品在上述条件下的稳定性良好。

2.5 药动学研究

2.5.1 分组与给药

将大鼠随机分为静脉注射组和滴鼻组,每组6只。给药前,所有大鼠称重,禁食12 h,自由饮水,静脉注射组大鼠静脉注射盐酸艾司氯胺酮溶液(溶剂为生理盐水),滴鼻组大鼠通过滴鼻法给予盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂,两组给药剂量均为10 mg/kg^[5]。给药后2、5、10、15、20、30、60、120、240 min时于大鼠眼眶静脉丛取血0.4 mL,置于含有肝素钠的EP管中,4℃下以5 000 r/min离心10 min,取上层血浆,于-20℃储存,待测。

2.5.2 药动学参数计算

取血浆样品,按“2.3”项下方法处理后,再按“2.1”项下条件进样分析,根据随行标准曲线计算盐酸艾司氯胺酮浓度,结果见图2。采用Phoenix WinNonlin 8.1.0软件,按非房室模型计算盐酸艾司氯胺酮的药动学参数,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。结果见表3。

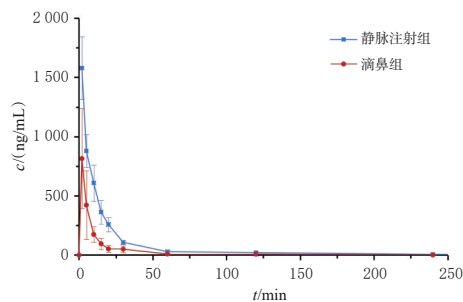


图2 两组大鼠血浆中盐酸艾司氯胺酮的药时曲线图($n=6$)

表3 两组大鼠血浆中盐酸艾司氯胺酮的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	滴鼻组	静脉注射组
t_{max}/min	2.00±0.00	
$c_{max}/(ng/mL)$	814.58±418.80	
$AUC_{0-t}/(ng \cdot h/mL)$	201.13±84.52 ^a	321.53±84.43
$AUC_{0-\infty}/(ng \cdot h/mL)$	203.75±92.76 ^a	335.78±86.62
$t_{1/2}/min$	15.00±8.40	13.80±3.00
$V_z/F/(L/kg)$	28.80±19.92	10.27±2.10
$CL/F/[L/(h \cdot kg)]$	60.52±31.58	31.63±8.88
$F/\%$	60.68	

a: 与静脉注射组比较, $P<0.05$; t_{max} : 达峰时间; c_{max} : 峰浓度; AUC : 药时曲线下面积; $t_{1/2}$: 半衰期; V_z/F : 表观分布容积; CL/F : 清除率; F : 绝对生物利用度。

由图2和表3可知,滴鼻组大鼠体内盐酸艾司氯胺酮的 AUC_{0-t} 与 $AUC_{0-\infty}$ 均显著低于静脉注射组 ($P<0.05$),两组大鼠体内盐酸艾司氯胺酮的 $t_{1/2}$ 、 V_z/F 、 CL/F 比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。鼻腔给药后,盐酸艾司氯胺酮迅速被吸收,给药后2 min 到达血药浓度峰值, c_{max} 为 $(814.58 \pm 418.80) ng/mL$, $AUC_{0-\infty}$ 为 $(203.75 \pm 92.76) ng \cdot h/mL$, F 可达60.68%。

2.6 纤毛毒性研究

将牛蛙随机分为3组,分别为实验组(盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂)、空白组(生理盐水)和阳性对照组(1%脱氧胆酸钠),每组6只。首先将牛蛙处死,剪下上颌黏膜,然后用生理盐水洗净血块及其他杂物,将黏膜剪成约 $5 mm \times 3 mm$ 的小块,随后平铺于载玻片上,并于黏膜表面滴加相应药液0.1 mL,盖上盖玻片,最后置于光学显微镜下观察上颌黏膜形态(图3),同时记录各组牛蛙的上颌纤毛持续摆动时间;用生理盐水冲洗后,再次记录是否能恢复摆动以及恢复摆动时间^[8-9]。依据公式计算相对运动百分率:相对运动百分率=给药组纤毛持续摆

动时间/空白组纤毛持续摆动时间 $\times 100\%$ 。其值越大,说明药液对纤毛毒性越小^[10]。结果见表4。

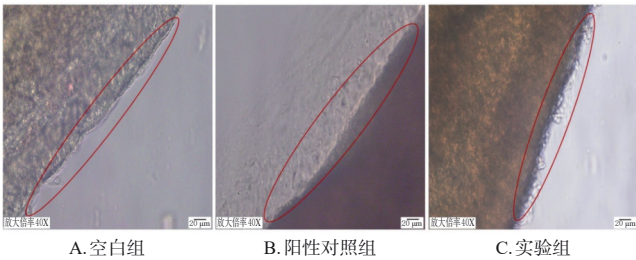


图3 各组牛蛙上颌黏膜形态显微图

表4 各组牛蛙上颌纤毛运动参数结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	纤毛持续摆动时间/min	相对运动百分率/%	是否能恢复摆动	恢复摆动时间/min
空白组	332.67±7.23	100.00		
阳性对照组	22.00±1.10	6.61±0.33	否	
实验组	178.17±13.30	53.56±4.00	是	24.50±9.19

由图3和表4可知,空白组牛蛙的上颌纤毛结构完整,边缘清晰,摆动频率快;阳性对照组牛蛙的上颌纤毛出现受损、脱落现象,且纤毛持续摆动时间极短(相对运动百分率约为6.61%),用生理盐水冲洗后不能恢复摆动;实验组牛蛙的上颌纤毛结构完整且摆动活跃,纤毛停止摆动后可恢复,相对运动百分率约为53.56%,表明盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂的纤毛毒性较小。

3 讨论

鼻腔给药可有效避免口服给药时的首过效应^[11],同时还具有给药方便、吸收起效快、生物利用度高与靶向性递药等特点^[12]。鼻腔给药作为体循环的新型给药方式,减轻了侵入型给药方式带来的痛苦,提高了患者的用药依从性,且在癫痫、脑炎、抑郁症等神经系统疾病的治疗中有广阔的应用前景^[13]。本研究建立了测定盐酸艾司氯胺酮血药浓度的LC-MS/MS法,该方法高效、灵敏;采用乙腈沉淀蛋白处理血浆样品^[5],该处理方法操作简单,可缩短处理时间,相应方法学结果均符合2020年版《中国药典》要求^[14]。本研究的药动学结果表明,盐酸艾司氯胺酮经鼻给药后吸收迅速,生物利用度较高,可快速起效。

根据2020版《中国药典》要求^[14],吸入制剂需要进行纤毛毒性评价。本研究通过考察盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂对离体牛蛙上颌黏膜纤毛的影响来评价其局部用药安全性,这种评价方法简单易行且直观。结果显示,给予盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂后,牛蛙上颌黏膜纤毛结构完整,边缘清晰,上颌黏膜纤毛停止摆动后可恢复,且纤毛的相对运动百分率约为53.56%,表明虽然该制剂对牛蛙上颌黏膜纤毛有一定的毒性,但毒性较小且可逆,提示该制剂的安全性良好。

综上所述,盐酸艾司氯胺酮鼻喷剂起效迅速,生物利用度较高,纤毛毒性较小。

参考文献

- [1] TOKI H, YAMAGUCHI J I, MIZUNO-YASUHIRA A, et al. Chiral LC-MS/MS method for the simultaneous determination of (R, S) -ketamine, (R, S) -norketamine, and (2R, 6R; 2S, 6S) -hydroxynorketamine in mouse plasma and brain[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 224: 115168.
- [2] 王丹君, 沈家豪, 王清秀. 艾司氯胺酮临床应用的研究进展[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2024, 45(1): 158-164.
- WANG D J, SHEN J H, WANG Q X. Research progress on clinical application of esketamine[J]. *J Tongji Univ Med Sci*, 2024, 45(1): 158-164.
- [3] SHOIB S, KOTRA M, JAVED S, et al. Esketamine: a quick-acting novel antidepressant without the disadvantages of ketamine[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2022, 43(4): 505-511.
- [4] HARE B D, POTHULA S, DILEONE R J, et al. Ketamine increases vmPFC activity: effects of (R) - and (S) -stereoisomers and (2R, 6R) -hydroxynorketamine metabolite[J]. *Neuropharmacology*, 2020, 166: 107947.
- [5] MATŁOKA M, JANOWSKA S, GAJOS-DRAUS A, et al. Esketamine inhaled as dry powder: pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety assessment in a preclinical study [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2022, 73/74: 102127.
- [6] LOCHHEAD J J, DAVIS T P. Perivascular and perineural pathways involved in brain delivery and distribution of drugs after intranasal administration[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(11): 598.
- [7] NGUYEN T M L, DEFAIX C, MENDEZ-DAVID I, et al. Intranasal (R, S) -ketamine delivery induces sustained antidepressant effects associated with changes in cortical balance of excitatory/inhibitory synaptic activity[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 225: 109357.
- [8] 郭卓瑶, 梅丽, 纪梁缘, 等. 妥布霉素注射剂雾化吸入对呼吸道纤毛的毒性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(12): 1679-1683.
- GUO Z Y, MEI L, JI L Y, et al. Respiratory ciliary toxicity study of tobramycin injection administrated by nebulization[J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2023, 39(12): 1679-1683.
- [9] ZHANG T, LI M, HAN X L, et al. Effect of different absorption enhancers on the nasal absorption of nalmefene hydrochloride[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 23(5): 143.
- [10] 王丹. 甲状旁腺激素鼻喷剂开发研究报告[D]. 延吉: 延边大学, 2019.
- WANG D. Report on the development of parathyroid hormone nasal spray[D]. Yanji: Yanbian University, 2019.
- [11] TAI J H, HAN M, LEE D B, et al. Different methods and formulations of drugs and vaccines for nasal administration[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1073.
- [12] TÜRKER S, ONUR E, OZER Y. Nasal route and drug delivery systems[J]. *Pharm World Sci*, 2004, 26(3): 137-142.
- [13] LOCHHEAD J J, THORNE R G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7): 614-628.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 12, 466-472.
- National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: part IV [M]. 2020 edition. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 12, 466-472.

(收稿日期: 2023-11-29 修回日期: 2024-04-11)

(编辑: 邹丽娟)