

KNT009 安全性药理学研究

姜 华, 陆国才, 袁伯俊, 栗志远, 余佳红(第二军医大学基础部新药评价中心, 上海 200433)

摘要 目的: 观察 KNT009 对小鼠神经系统、犬心血管系统及呼吸系统的影响。方法: 实验均分高、中、低剂量组及空白对照和阳性对照共 5 个组, 小鼠实验给药组分别单次慢速静脉注射(iv) KNT009 160、80 和 40 mg/kg, 加替沙星 80 mg/kg, 观察动物的自发活动和爬杆能力; 犬实验给药组分别单次慢速 iv KNT009 40、20 和 10 mg/kg, 加替沙星 20 mg/kg, 观察药物对犬血压、ECG、呼吸频率及节律的影响。结果: 单次慢速 iv KNT009 对小鼠自发活动和爬杆能力无明显影响。单次慢速 iv KNT009 可降低犬收缩压、舒张压、平均动脉压, 减慢心率, 延长 QT 间期, 使犬呼吸频率减慢, 呼吸幅度加大, 且均存在量效关系, 3 h 后上述指标基本恢复正常, 加替沙星也有类似变化。结论: KNT009 对心血管和呼吸系统有一定的影响, 可使血压下降, 心率减慢, QT 间期延长, 呼吸频率减慢, 呼吸幅度加大。

关键词 KNT009; 安全性药理; 心血管系统; 呼吸系统; 神经系统

中图分类号: R978.1*9 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2005)05-0266-04

Safety pharmacology study of KNT009

JIANG Hua, LU Guo-cai, YUAN Bo-jun, LI Zhi-yuan, SHE Jia-hong(Center for New Drug Evaluation, department of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of KNT009 on nervous, cardiovascular and respiratory system in animals. **Methods:** Mice were randomly divided to receive single 160, 80, 40, and 0 mg/kg dose of KNT009 and 80 mg/kg dose of gatifloxacin respectively and the spontaneous activities and pull-down ability of animals were observed. Dogs were randomly divided to receive single 40, 20, 10 and 0 mg/kg dose of KNT009 and 20 mg/kg dose of gatifloxacin respectively and the blood pressure, ECG, respiratory rate and width of dogs were measured. **Results:** No effects on spontaneous activities and pull-down ability in mice were observed. The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate and respiratory rate of dogs were decreased, the QT interval was prolonged and the respiratory width was increased in dogs, and there were dose effective relationship, however, these parameters return to normal within 3h. **Conclusion:** KNT009 has some effects on cardiovascular system in dogs such as the blood pressure and heart rate may be decreased and the QT interval may be prolonged, KNT009 also has some effects on respiratory system in dogs such as the respiratory rate may be decreased and the respiratory width may be increased.

KEY WORDS KNT009; safety pharmacology; cardiovascular system; respiratory system; nervous system

喹诺酮类药物(quinolones, QNs)由于抗菌谱广、抗菌活性强、生物利用度高、组织细胞渗透性好等优点,目前在临床上得到较多使用。然而,随着氟喹诺酮类新药的不断研发及应用,药物不良反应报道也逐渐增多,常见的有肝脏毒性、心血管毒性、软骨毒性等。替马沙星(temafloxacin)和帕格沙星(grepafloxacin)由于分别存在严重的肝脏毒性、心血管毒性已撤市^[1-4]。KNT009 作为我国自主研制的第 4 代喹诺酮类药物,本实验主要观察 KNT009 对神经系统、心血管系统及呼吸系统的影响,并与加替沙星进行了比较,为进一步的临床研究提供实验依

据。

1 材料与方法

1.1 实验药物与动物 2% KNT009 注射液和 1% 加替沙星注射液(gatifloxacin)由江苏豪森药业股份有限公司提供,批号均为 041225;室温保存,临用时用生理盐水按给药容量配制所需浓度。

昆明种小鼠 50 只,体重 18~22 g,雌雄各半,复旦医学院实验动物科学部提供(清洁级),合格证号:SCXK(沪)2002-0002。Beagle 犬 30 只,体重 7.0~9.0 kg,雌雄各半,江苏苏州西山中科实验动物有限公司提供(普通级),合格证号:SCXK(苏)2002-0007。动物在恒温实验室[(20±2)℃]适应观察 1 周后进行实验。

1.2 对小鼠神经系统的影响 小鼠按体重随机分 5 组,即高、中、低剂量组、空白对照组和阳性对照组,每组 10 只,雌雄各半。高、中、低剂量组分别单次慢速 iv KNT009 注射液 40、80 和 160 mg/kg,空白对照组 iv 10 mL/kg 生理盐水,阳性对照组慢速 iv 加替沙星注射液 80 mg/kg。

1.2.1 小鼠自发活动计数 用南京美易科技有限公司研制的 Medv-1031 小鼠自发活动计算机视频图像分析系统计数小鼠自发活动(计算 2 min 内小鼠的移动距离)。

1.2.2 小鼠爬杆试验 用一长 76.2 cm,直径为 1.27 cm 的光滑金属棒,垂直竖立,基部固定,小鼠放于棒顶,头朝下让其自然向下爬行,实验前筛选能爬下的动物做实验,评分标准如下,0 级:一步一步向下爬;1 级:向下滑行;2 级:不能抓住棒;3 级:翻正反射消失。在 0~3 级间又可设 0.5、1.5 和 2.5 级。

1.3 对犬心血管系统和呼吸系统的影响 Beagle 犬按体重随机分 5 组,即高、中、低剂量组,空白对照组和阳性对照组,每组 6 只,雌雄各半。高、中、低剂量组分别单次慢速 iv KNT009 注射液 10、20 和 40 mg/kg,空白对照组单次 iv 5 mL/kg 生理盐水,阳性对照组 iv 加替沙星 20 mg/kg。

犬用戊巴比妥钠 30 mg/kg 静脉注射麻醉,仰卧位固定,股动脉插管,通过成都泰盟科技有限公司生产的 BL-420E + 生物机能实验系统采集心血管和呼吸系统有关数据,包括收缩压、舒张压及平均动脉压的变化,犬肢体标准 II 导联心电图(ECG),动物呼吸频率、幅度及节律等。犬各项指标稳定后用上海安法电子设备有限公司生产的 AJ5803 型电脑微量

注射泵慢速 iv 给药观察。

1.4 观察指标及时间 观察记录给药前、给药后 10、20、30、60、90 及 120 min 的小鼠自发活动和小鼠爬杆活动状况。

观察记录给药前、给药后 10、20、30、60、90、120、150 及 180 min 犬收缩压、舒张压及平均动脉压、心率、ECG 之 P 波电压、T 波电压、QRS 时间、PR 间期、QT 间期、ST 段、呼吸频率、深度及节律等。

1.5 统计学处理 数据采用 SPSS 11.5 软件处理,均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。自身对照采用配对 *t* 检验,各试验组与对照组间采用 ANOVA 的 Dunnett *t* 检验。

2 结果

2.1 对小鼠神经系统的影响 KNT009 单次慢速 iv 40~160 mg/kg 给药后对小鼠自发活动和爬杆能力无明显影响,提示 KNT009 慢速 iv 对神经系统无明显影响。

2.2 对犬心血管系统的影响 与空白对照组或给药前比较,给药后高、中剂量组犬收缩压、舒张压、平均动脉压均有降低,心率减慢,QT 间期延长,且存在量效关系。作用高峰出现在给药后 10 min 左右,120 min 时血压和 QT 间期恢复正常,150 min 时心率恢复正常。加替沙星也有类似 KNT009 高剂量组的降血压和减慢心率作用,作用高峰出现在给药后 10 min,90 min 时 QT 间期恢复正常,150 min 时心率恢复正常,180 min 时血压才恢复正常。各剂量组对 ECG 之 P 波电压、T 波电压、QRS 时间、PR 间期及 ST 段无明显影响。

KNT009 对犬收缩压、舒张压、平均动脉压、心率和 QT 间期的影响结果见表 1。

表 1 KNT009 慢速 iv 对犬心血管系统指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

指标	组别	给药前	给药后时间点							
			10min	20min	30min	60min	90min	120min	150min	180min
收缩压 (kPa)	空白对照	20.01 ± 2.38	20.00 ± 2.41	19.95 ± 2.39	20.03 ± 2.41	20.02 ± 2.35	20.08 ± 2.20	19.99 ± 2.30	20.01 ± 2.29	20.03 ± 2.42
	低剂量组	20.40 ± 2.14	18.22 ± 3.06	18.64 ± 2.78	19.34 ± 2.43	20.08 ± 2.38	20.08 ± 2.33	20.38 ± 2.13	20.39 ± 2.23	20.41 ± 2.27
	中剂量组	21.06 ± 1.51	14.11 ± 2.75 ^{bd}	15.04 ± 3.05 ^{bd}	16.46 ± 2.67 ^{ac}	17.73 ± 2.50 ^c	18.68 ± 2.44 ^c	20.55 ± 1.69	20.89 ± 1.84	21.18 ± 1.52
	高剂量组	20.56 ± 2.38	10.02 ± 3.59 ^{bd}	11.26 ± 2.62 ^{bd}	12.56 ± 1.89 ^{bd}	15.94 ± 1.25 ^{bc}	17.87 ± 1.21 ^c	18.84 ± 1.95	19.26 ± 2.07	19.55 ± 2.00
	阳性对照	18.81 ± 1.38	10.18 ± 3.56 ^{bd}	10.79 ± 3.25 ^{bd}	11.35 ± 3.07 ^{bd}	13.20 ± 2.35 ^{bd}	14.30 ± 2.03 ^{bc}	15.71 ± 1.24 ^b	16.83 ± 1.16 ^{ac}	18.21 ± 1.29
舒张压 (kPa)	空白对照	12.76 ± 1.52	12.67 ± 1.47	12.74 ± 1.46	12.63 ± 1.46	12.74 ± 1.47	12.67 ± 1.45	12.72 ± 1.51	12.82 ± 1.50	12.66 ± 1.46
	低剂量组	13.48 ± 1.69	12.46 ± 2.37	12.55 ± 1.80	12.93 ± 1.89	13.45 ± 1.80	13.70 ± 1.75	13.63 ± 1.81	13.52 ± 1.67	13.93 ± 1.63
	中剂量组	14.17 ± 0.67	8.82 ± 2.01 ^{bd}	9.96 ± 1.08 ^{bd}	10.84 ± 1.44 ^d	11.57 ± 1.54 ^d	12.50 ± 1.22 ^d	13.41 ± 1.42	13.75 ± 1.65	14.02 ± 0.57
	高剂量组	12.91 ± 1.87	5.92 ± 1.40 ^{bd}	6.98 ± 1.03 ^{bd}	8.04 ± 1.32 ^{bd}	10.21 ± 1.70 ^{ac}	11.79 ± 1.54	12.26 ± 1.67	12.59 ± 1.78	13.00 ± 1.74
	阳性对照	12.97 ± 0.72	6.39 ± 1.58 ^{bd}	6.98 ± 1.57 ^{bd}	7.66 ± 1.87 ^{bd}	8.55 ± 1.82 ^{bd}	9.42 ± 1.48 ^{bd}	10.48 ± 1.35 ^{ac}	11.68 ± 1.05 ^c	12.66 ± 0.91
平均动脉压 (kPa)	空白对照	15.18 ± 1.64	15.12 ± 1.60	15.14 ± 1.61	15.09 ± 1.60	15.17 ± 1.59	15.14 ± 1.56	15.14 ± 1.61	15.22 ± 1.61	15.12 ± 1.60
	低剂量组	15.79 ± 1.71	14.38 ± 2.41	14.58 ± 1.96	15.07 ± 1.99	15.65 ± 1.87	15.83 ± 1.71	15.88 ± 1.78	15.81 ± 1.69	16.09 ± 1.54
	中剂量组	16.46 ± 0.58	10.58 ± 1.97 ^{bd}	11.65 ± 1.97 ^{bd}	12.71 ± 1.45 ^{ac}	13.62 ± 1.47 ^c	14.56 ± 1.25 ^c	15.79 ± 1.15	16.13 ± 1.38	16.41 ± 0.61
	高剂量组	15.46 ± 1.89	7.29 ± 2.07 ^{bd}	8.41 ± 1.44 ^{bd}	9.54 ± 1.28 ^{bd}	12.12 ± 1.42 ^{bc}	13.81 ± 1.35	14.45 ± 1.68	14.81 ± 1.77	15.18 ± 1.74
	阳性对照	14.92 ± 0.78	7.65 ± 2.14 ^{bd}	8.25 ± 2.02 ^{bd}	8.75 ± 1.74 ^{bd}	10.01 ± 1.73 ^{bd}	11.00 ± 1.38 ^{bd}	12.05 ± 0.87 ^{bc}	13.05 ± 0.89 ^{ac}	14.51 ± 0.86

指标	组别	给药前	给药后时间点							
			10min	20min	30min	60min	90min	120min	150min	180min
心率 (次/min)	空白对照	122.3±15.2	125.2±15.4	125.0±17.7	125.5±17.8	122.8±17.8	122.7±15.4	123.7±15.8	125.2±15.1	124.3±14.6
	低剂量组	119.8±14.6	103.5±11.6 ^a	108.3±10.9	109.8±11.1	112.0±9.6	113.3±10.6	114.7±9.3	117.7±16.8	119.2±14.3
	中剂量组	114.3±16.3	84.3±18.1 ^{bc}	86.7±20.3 ^{bc}	93.5±22.7 ^{bc}	95.8±21.3 ^{ac}	102.8±22.0	105.8±19.2	112.0±19.9	115.0±16.6
	高剂量组	138.8±21.6	89.2±21.3 ^{bd}	92.2±20.9 ^{ac}	94.5±20.8 ^{ac}	106.0±22.9 ^c	109.0±22.3 ^c	115.0±22.8 ^c	121.2±25.2	130.3±21.5
	阳性对照	120.7±20.8	71.5±11.7 ^{bd}	80.5±11.8 ^{bc}	86.2±11.4 ^{bc}	89.8±12.5 ^{bc}	98.3±9.4 ^{bc}	103.5±13.5 ^a	110.8±12.9	116.5±14.0
Q-T 间期 (ms)	空白对照	241.0±45.3	240.2±49.1	241.0±47.2	242.2±46.7	241.8±46.2	238.0±42.7	238.8±43.6	241.0±44.8	243.3±45.8
	低剂量组	251.0±18.6	279.2±29.8	272.5±24.8	268.0±24.6	262.8±23.8	257.5±20.2	254.2±19.4	250.8±18.7	251.3±20.5
	中剂量组	275.3±36.8	365.9±59.9 ^{bc}	343.3±55.4 ^d	331.0±50.8 ^c	316.2±47.4 ^c	305.2±49.7 ^c	292.8±47.4	286.0±42.2	277.5±33.8
	高剂量组	239.5±23.2	357.0±69.3 ^{bd}	348.3±64.1 ^d	334.3±60.3 ^c	316.5±56.9 ^c	297.3±47.9 ^c	282.3±37.9	265.8±28.8	252.2±23.3
	阳性对照	252.7±25.9	373.5±71.1 ^{bd}	344.5±65.5 ^d	326.3±57.6 ^c	308.8±53.9 ^a	291.8±41.6	276.3±30.8	263.5±25.1	258.2±26.7

与空白对照组比较, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$; 与给药前比较, c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$

2.3 对犬呼吸系统的影响 与空白对照组或给药前比较,高、中剂量组犬呼吸频率明显减慢;高剂量组犬呼吸幅度明显加大,且存在量效关系。上述作用在给药后 90 min 恢复正常;而加替沙星 20 mg/kg

对犬呼吸频率和呼吸幅度未见明显影响。

KNT009 对犬呼吸频率和呼吸幅度的影响结果见表 2。

表 2 KNT009 慢速 iv 对犬呼吸频率和呼吸幅度的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

指标	组别	给药前	给药后时间点							
			10min	20min	30min	60min	90min	120min	150min	180min
呼吸频率 (次/min)	空白对照	10.17±1.47	9.83±2.14	10.17±2.79	10.00±1.41	9.17±0.98	10.00±2.10	10.33±1.97	10.67±1.75	10.17±1.17
	低剂量组	10.83±2.32	9.17±2.14	9.33±2.34	9.67±2.07	10.33±1.75	10.17±2.48	10.00±2.37	10.33±2.73	10.83±2.86
	中剂量组	9.83±1.17	8.17±0.75 ^c	7.83±0.98 ^c	8.67±0.82 ^c	8.33±1.63 ^c	8.83±2.48	9.17±1.17	9.67±0.82	9.00±1.67
	高剂量组	11.33±1.51	8.17±0.98 ^d	8.33±1.37 ^c	8.50±1.38 ^c	9.17±1.60 ^c	10.50±1.64	11.33±1.86	12.17±1.17	12.50±2.35
	阳性对照	11.00±2.83	11.50±3.21	11.50±3.73	10.33±2.58	10.17±2.86	11.67±3.44	12.00±3.46	11.83±4.22	11.33±3.44
呼吸幅度 (g 张力)	空白对照	13.09±1.24	12.75±0.82	12.73±1.50	13.12±1.20	13.06±1.11	13.08±1.27	13.19±1.09	13.02±1.20	13.03±1.22
	低剂量组	11.47±1.56	12.46±1.76	12.22±2.25	11.56±1.92	11.56±1.65	11.89±1.21	11.68±1.35	11.78±1.44	11.64±1.50
	中剂量组	11.74±1.59	13.20±1.77	13.64±1.95	13.47±1.42	12.51±1.44	12.02±1.72	11.63±1.38	11.82±1.79	11.57±1.36
	高剂量组	13.84±1.03	17.12±2.51 ^{bc}	17.00±1.89 ^b	18.43±0.83 ^b	15.86±2.19 ^c	14.42±1.52	13.86±1.52	14.09±2.23	13.57±1.10
	阳性对照	13.95±1.26	15.11±1.99 ^a	15.42±1.59 ^a	14.88±2.51	14.19±1.40	14.00±2.29	14.01±1.70	13.64±1.92	13.82±2.28

与空白对照组比较, a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$; 与给药前比较, c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$

3 讨论

QNs 目前已发展到抗菌作用、药代动力学等方面各具特色的第 4 代氟喹诺酮类药物。QNs 因具有生物利用度高、抗菌谱广和抗菌活性强等优势,临床得到了较多应用。但是 QNs 引起的消化、心血管和呼吸等系统的不良反应报道也日趋增多^[1-5]。

QNs 的心血管系统和呼吸系统不良反应主要表现为心律失常、QT 间期延长等,且不同 QNs 发生率也不同。氟喹诺酮类药物临床前动物毒理学评价显示,在静脉注射 QNs 后可以诱导心血管不良反应,如低血压或心悸亢进等。某些不良反应可通过组胺释放引起(同样在饮食引起的镁离子缺乏动物中观察到)^[6,7]。另外, QNs 有潜在的直接改变心脏节律和延长 QT 间期的毒性作用,且发生频率与 QNs 本身结构和剂量等有关^[8]。

药物(包括喹诺酮类、抗精神分裂症药等)诱发

的心电图 QT 间期延长,虽然发生率不高,但潜在危险性大,可能为显著的尖端扭转型(室性)心动过速(TdP)和其他类型的室性心律失常的发生提供了生理环境,严重者可诱发室性心律失常甚至猝死^[9]。因此,作为新药安全性药理研究的部分内容之一,QT 间期的监测和系统研究尤为重要。药物所致 QT 间期延长的潜在危险性大小受诸多因素的影响,主要因素是对心脏有损伤药物的暴露,可致 QT 间期延长甚至导致 TdP 和室性心律失常等,具有潜在致死性危险;其次是个体差异(敏感性、遗传和代谢等)、药物相互作用和过高剂量的影响^[10]。需强调的是,对有可能诱发 QT 间期延长的药物,临床上一一定要合理用药,尽量做到个体化给药或进行血药浓度监测,并定期监测心电图,以防此类药物蓄积或单次剂量过高诱发 QT 间期延长而引起一系列连锁的不良反应。

QNs 中枢神经系统不良反应也有报道,轻者如:

头痛、头晕、疲劳、失眠、视觉异常、坐立不安和夜里梦多等。重者表现为精神病反应如：幻觉、抑郁和惊厥等，但发生率 < 0.5%。通常认为 QNs 的中枢神经系统不良反应与药物性质、药物剂量、机体内阳离子浓度有关。有关研究显示，诺氟沙星和其他氟喹诺酮类药物对中枢神经系统刺激作用呈剂量依赖性^[1,5]。

本实验中单次慢速 iv KNT009 40、80、160 mg/kg 后不影响小鼠爬杆能力和自发活动，提示在此剂量范围内其对小鼠神经系统无兴奋或抑制作用。

Beagle 犬安全性药理实验结果表明，KNT009 20~40 mg/kg 对 Beagle 犬的心血管系统亦有一定的毒性作用，表现为降低血压、减慢心率和延长 ECG 之 QT 间期；同时，KNT009 可减慢犬呼吸频率和加大呼吸幅度，提示对呼吸系统有一定的抑制作用。而且，KNT009 对心血管和呼吸系统的毒性作用存在一定的剂量依赖关系。加替沙星 40 mg/kg 对犬也有类似 KNT009 40 mg/kg 的心血管作用，但未观察到呼吸抑制作用。

KNT009 安全性药理实验结果提示，其对心血管系统或呼吸系统有一定的影响，但这些作用在实验剂量下均是可逆的，对 CNS 未见明显的影响。因此，KNT009 临床使用时应注意加强对血压和 ECG 的监测，慎用于低血压、心率缓慢及呼吸抑制患者。

参考文献：

- [1] Rabinstein E. History of quinolones and their side effects[J]. *Chemotherapy*, 2001, 47 (Suppl 3): 3.
- [2] Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones[J]. *Chemotherapy*, 2001, 47 (Suppl 3): 9.
- [3] Rouveix B. Antibiotic safety assessment[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 21(3): 215.
- [4] Ball P, Mandell L, Patou G, *et al.* A new respiratory fluoroquinolone, oral gemifloxacin: a safety profile in context [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, 23(5): 421.
- [5] 张霞光, 李天云. 喹诺酮类抗菌药在临床使用中的不良反应[J]. *国外医药抗生素分册*, 2003, 24(1): 30.
- [6] Rubinstein E, Camm J. Cardiotoxicity of fluoroquinolones[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2002, 49(4): 593.
- [7] von Keutz E, Schluter G. Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43(Suppl B): 91.
- [8] Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45(5): 557.
- [9] Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, *et al.* Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 58(1): 32.
- [10] Joshi A, Dimmo T, Vohra Y, *et al.* Preclinical strategies to assess QT liability and torsadogenic potential of new drugs: the role of experimental models[J]. *J Electrocardiol*, 2004, 37(Suppl): 7.

收稿日期:2005-06-16

阿立哌唑的制备工艺研究

徐建明, 吴秋业, 孙青婵, 张俊, 俞世冲(第二军医大学药学院有机教研室, 上海 200433)

摘要 目的:优化阿立哌唑的制备工艺。方法:以 7-羟基-3,4-二氢-2-(1H)-喹啉酮为起始原料,经与 1,4-二溴丁烷醚化后,再与 1-(2,3-二氯苯基)哌嗪缩合,制得阿立哌唑。结果:醚化时用丙酮替代 DMF 作溶剂,反应副产物减少;由中间体 III 制备终产物 I 原工艺采用萃取法纯化,溶剂消耗多,成本高,本文中改由直接大量多次水洗产品,操作简便,产物纯度符合要求,总收率达到 71.3%。结论:优化后的制备工艺稳定可行,适合工业化生产要求。

关键词 阿立哌唑;制备工艺

中图分类号:R971.1⁺43

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2005)05-0269-02

Research on preparation of aripiprazole

XU Jian-ming, WU Qiu-ye, SUN Qing-yan, ZHANG Jun, YU Shi-chong (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

作者简介:徐建明(1962-),男,硕士,副教授。

Tel:(021)25070382, E-mail:jmxu@citiz.net