

# 氯氮平配合酒精在小鼠体内协同作用的研究

蒋欣宸, 王礞琴, 李铭扬, 王燕燕\*, 周泽杨, 郭一诺

北京警察学院刑事科学技术系, 北京

收稿日期: 2026年5月5日; 录用日期: 2026年5月29日; 发布日期: 2026年6月9日

## 摘要

目的: 建立小鼠血液中氯氮平的LC-MS/MS分析方法, 研究不同酒精饮料(啤酒、果酒、白酒)与氯氮平联合使用时在小鼠体内的药代动力学特征。方法: 30只KM小鼠随机分为无酒对照组、啤酒协同组、果酒协同组和白酒协同组。各组灌胃给予相应溶剂配制的氯氮平溶液后, 于12个时间点采集血样。血样经乙腈沉淀蛋白处理后, 采用LC-MS/MS进行分析。色谱柱为Thermo Hypersil GOLD C18 (2.1 mm × 100 mm, 1.9 μm), 以0.1%甲酸水溶液和乙腈为流动相进行梯度洗脱, 质谱采用ESI正离子MRM模式检测。结果: 所建方法线性良好( $R^2 = 0.9979$ ), 检出限(LOD)和定量限(LOQ)分别为0.02 ng/mL和0.1 ng/mL。药时曲线表明, 氯氮平达峰时间( $T_{max}$ )约为0.5~1小时。与无酒组相比, 各酒精协同组显著提高了氯氮平的血药浓度峰值( $C_{max}$ ), 且酒精浓度越高, 增效作用越明显(白酒组 > 果酒组 > 啤酒组), 酒精协同还延缓了氯氮平的代谢清除。行为学观察显示, 酒精协同使小鼠中毒症状(痉挛、昏迷)出现时间提前, 昏迷持续时间延长。结论: 酒精能通过抑制代谢酶等方式, 显著增强氯氮平的生物利用度并延长其作用时间, 这种协同效应随酒精浓度增加而增强。本研究为药物辅助犯罪(DFSA)中氯氮平与酒精协同作用的法医学鉴定提供了药理学数据和支持。

## 关键词

氯氮平, 酒精协同, 药物辅助犯罪, LC-MS/MS

# Study on the Synergistic Interaction between Clozapine and Alcohol in Mice

Xinchen Jiang, Mengchen Wang, Mingyang Li, Yanyan Wang\*, Zeyang Zhou, Yينو Guo

Department of Forensic Science, Beijing Police College, Beijing

Received: May 5, 2026; accepted: May 29, 2026; published: June 9, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 蒋欣宸, 王礞琴, 李铭扬, 王燕燕, 周泽杨, 郭一诺. 氯氮平配合酒精在小鼠体内协同作用的研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 490-498. DOI: 10.12677/acm.2026.1662243

## Abstract

**Objective:** To establish an LC-MS/MS method for the determination of clozapine in mouse blood and to investigate the pharmacokinetic interactions between clozapine and different alcoholic beverages (beer, fruit wine, liquor) in mice. **Methods:** Thirty KM mice were randomly divided into a control group (without alcohol), a beer co-administration group, a fruit wine co-administration group, and a liquor co-administration group. After intragastric administration of clozapine solutions prepared with the respective solvents, blood samples were collected at 12 time points. The samples were pretreated by protein precipitation with acetonitrile and analyzed by LC-MS/MS. Separation was achieved on a Thermo Hypersil GOLD C18 (2.1 mm × 100 mm, 1.9 μm) column with a gradient elution using 0.1% formic acid in water and acetonitrile as mobile phases. Detection was performed using ESI positive ion mode with MRM. **Results:** The established method showed good linearity ( $R^2 = 0.9979$ ), with a limit of detection (LOD) of 0.02 ng/mL and a limit of quantification (LOQ) of 0.1 ng/mL. The pharmacokinetic curves showed that the time to peak concentration ( $T_{max}$ ) of clozapine was approximately 0.5~1 hours. Compared to the control group, all alcohol co-administration groups significantly increased the peak blood concentration ( $C_{max}$ ) of clozapine, with the enhancing effect being more pronounced with higher alcohol concentrations (liquor group > fruit wine group > beer group), alcohol co-administration also delayed the metabolic clearance of clozapine. Behavioral observations showed that alcohol co-administration led to an earlier onset of intoxication symptoms (convulsions, coma) and prolonged the duration of coma. **Conclusion:** Alcohol can significantly enhance the bioavailability and prolong the duration of action of clozapine, likely through inhibition of metabolic enzymes, and this synergistic effect increases with alcohol concentration. This study provides pharmacokinetic data and support for the forensic identification of clozapine-alcohol synergistic effects in drug-facilitated sexual assault (DFSA) cases.

## Keywords

Clozapine, Alcohol Synergy, Drug-Facilitated Crime, LC-MS/MS

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近年来,随着网络的发展,一些不法药品更容易得到,药物辅助犯罪案件[1]随之增多,各类具有催眠效果的药物被用来实施性侵。苯二氮卓类药物是我国滥用最多的医疗用第二类精神药品,其中氯氮平是非典型抗精神病药(二苯二氮卓类, dibenzodiazepine),是迷奸类案件中阳性检出率相对较高的药物,其通过细胞色素 P450 (CYP)酶系统催化代谢[2],镇静作用强大,且口服吸收快,药物作用时间长,有研究表明[3],氯氮平达到血浆浓度峰值的时间为 1.1 至 3.6 小时,消除半衰期为 9.1 至 17.4 小时。氯氮平大剂量使用可能导致昏迷,受害者在案发后往往无法回忆部分过程[4]。犯罪分子常会将该药物混入酒精饮料中进行作案。研究表明,急性饮酒可抑制 CYP1A2 等代谢酶活性[5] [6],从而减缓氯氮平的代谢清除;同时酒精本身对中枢神经系统具有抑制作用,两者可能产生协同镇静效应。为更精确打击该药物辅助犯罪案件,明确氯氮平与酒精协同下的药代动力学规律。为该药物服用时间、剂量、作用强度、检材优选、结果解释等提供数据支持和理论依据,本文对氯氮平配合酒精在小鼠体内的协同作用进行探讨。目前,氯氮平的分析方法有高效液相色谱法(HPLC) [7]-[9]、液相色谱串联质谱法(LC-MS/MS) [10]-[12]、气相色谱法串联质谱法(GC-MS) [13] [14]、毛细管电泳法等[15],本文采用 LC-MS/MS 法对实验中的氯氮平进行定性、定量。

## 2. 实验部分

### 2.1. 仪器与试剂

仪器: Agilent 液相色谱(1260 Infinity II)三重四极质谱联用仪(安捷伦科技有限公司); 双频数控超声波清洗器 KQ-200VDE (昆山市, 超声仪器有限公司); GL-21M 高速冷冻离心机(上海, 卢湘仪离心机仪器有限公司); 天平(上海, 梅特勒托利多科技有限公司); 移液器(Brand, 德国)。

试剂: 氯氮平片(万邦德制药集团有限公司, 25 mg 片剂); 燕京啤酒(酒精度 3.6% vol 北京燕京啤酒股份有限公司); 黑枸杞发酵酒(酒精度 12.5% vol, 青海炫杞生物科技有限公司); 江小白纯味清香白酒(酒精度 40% vol, 重庆江记有限公司); 甲醇、乙腈、甲酸、甲酸铵(色谱纯, Fisher 公司); 水(屈臣氏蒸馏水)。

动物: KM 雄性小鼠 30 只, 重量约 30 g。

试剂配制: 取氯氮平片 4 粒, 研磨成粉, 放入 10 mL 试剂管中, 分别加入 10 mL 纯净水、啤酒、果酒和白酒, 涡旋振荡 1 min, 制成氯氮平水溶液、啤酒溶液、果酒溶液和白酒溶液, 置于 4°C 冰箱内保存、备用。

### 2.2. 样品前处理

取血液 0.1 mL 于具盖离心管中, 加入 0.3 mL 乙腈, 涡旋振荡 1 min, 超声震荡 10 min, 离心 5 min (转速 12.8 kr/min), 上清液用 0.22  $\mu\text{m}$  有机系微孔滤膜过滤后供仪器分析。

### 2.3. 仪器条件

#### 2.3.1. 液相色谱条件

色谱柱: Thermo Hypersil GOLD C18 (2.1 mm  $\times$  100 mm, 1.9  $\mu\text{m}$ ); 柱温: 30°C; 流动相 A: 0.1% 甲酸水溶液; 流动相 B: 乙腈溶液; 流速: 0.2 mL/min; 进样量: 1  $\mu\text{L}$ ; 洗脱: 梯度洗脱, 梯度洗脱条件见表 1。

Table 1. Gradient elution conditions

表 1. 梯度洗脱条件

时间/min	流动相 A	流动相 B
0.20	95.0%	5.0%
2.50	50.0%	50.0%
3.50	10.0%	90.0%
4.00	10.0%	90.0%
5.50	95.0%	5.0%
10.00	95.0%	5.0%

#### 2.3.2. 质谱条件

离子源: 电喷雾离子源(ESI); 扫描方式: 正离子扫描; 检测方式: 多反应监测(MRM); 电喷雾电压: 3500 V; 雾化器压力: 45 psi; 干燥气温度: 300°C; 干燥气流速: 5 L/min; 鞘气加热温度与鞘气流量: 250°C, 11 L/min; 氯氮平定性离子对 327/270、327/192, 定量离子对 327/270 和射频电压 140 V、碰撞能量 327/270 离子对为 20 eV、327/192 离子对为 60 eV。

## 3. 结果与讨论

### 3.1. 方法学考查结果

分别配制 0.1 ng/mL、0.5 ng/mL、1 ng/mL、2 ng/mL、5 ng/mL、10 ng/mL、20 ng/mL、50 ng/mL、100

ng/mL、200 ng/mL、500 ng/mL 的血液加标样本，以浓度为横坐标、峰面积为纵坐标，拟合线性并获得线性方程  $y = 900.53x + 348.5$  和线性相关系数  $R^2$  为 0.9979。

以目标物色谱峰信噪比(S/N) > 3 确定检出限 LOD 为 0.02 ng/mL，以目标物色谱峰信噪比(S/N) > 10 确定定量限为 0.1 ng/mL。

血液中分别加入浓度为 1、10、100 ng/mL 的混标，平行制作 5 个样本进行检测，计算相对标准偏差 RSD 分别为 11%、5.5%、3.4%。

## 3.2. 氯氮平代谢规律及其与酒精的协同作用

### 3.2.1. 样品采集与测定

KM 小鼠 30 只，随机分为空白组、药物组、酒精药物协同组，酒精药物协同组分为啤酒组、果酒组(黑枸杞酒)、白酒组，共计 5 组，每组 6 只。实验前禁食禁水 12 h，均采用灌胃的给药方式，除空白组外另 4 组分别灌入 0.2 mL、10 mg/mL 的氯氮平水溶液、啤酒溶液、果酒溶液、白酒溶液，在给药后的 10 min、30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、5 h、6 h、8 h、12 h、24 h、36 h 分别取血不少于 0.1 mL。所有血液样品均使用蛋白沉淀法进行前处理后，待测。

### 3.2.2. 动物行为表现

四组小鼠进行灌胃后，无酒组在灌胃后 9 min 时出现痉挛抽搐，持续 12 min，后大小便失禁，随后进入昏迷，灌胃 8 h 之后小鼠开始苏醒；啤酒组在灌胃 10 min 时出现痉挛抽搐，持续至灌胃 30 min 时进入昏迷，于灌胃后 12 h 开始苏醒；果酒组在灌胃后 5 min 时出现痉挛抽搐，持续至灌胃 10 min 时进入昏迷，于灌胃后 12 h 开始苏醒；白酒组在灌胃后 7 min 时出现痉挛抽搐，持续至灌胃 10 min 时大小便失禁，随后进入昏迷，于灌胃后 11.5 h 时开始苏醒。

### 3.2.3. 小鼠血液样本测定结果

按照 2.2 实验操作，对 12 个时间点采集的各浓度血液样本进行检测，氯氮平浓度随时间在小鼠体内的代谢情况见图 1。

不同浓度氯氮平灌胃小鼠后血样代谢情况

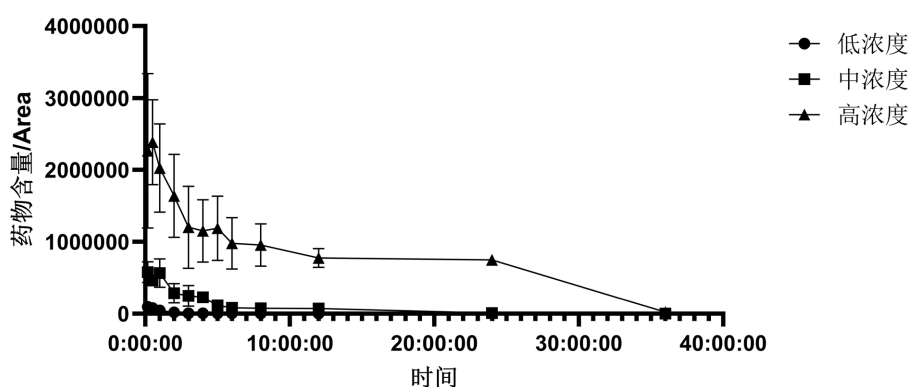


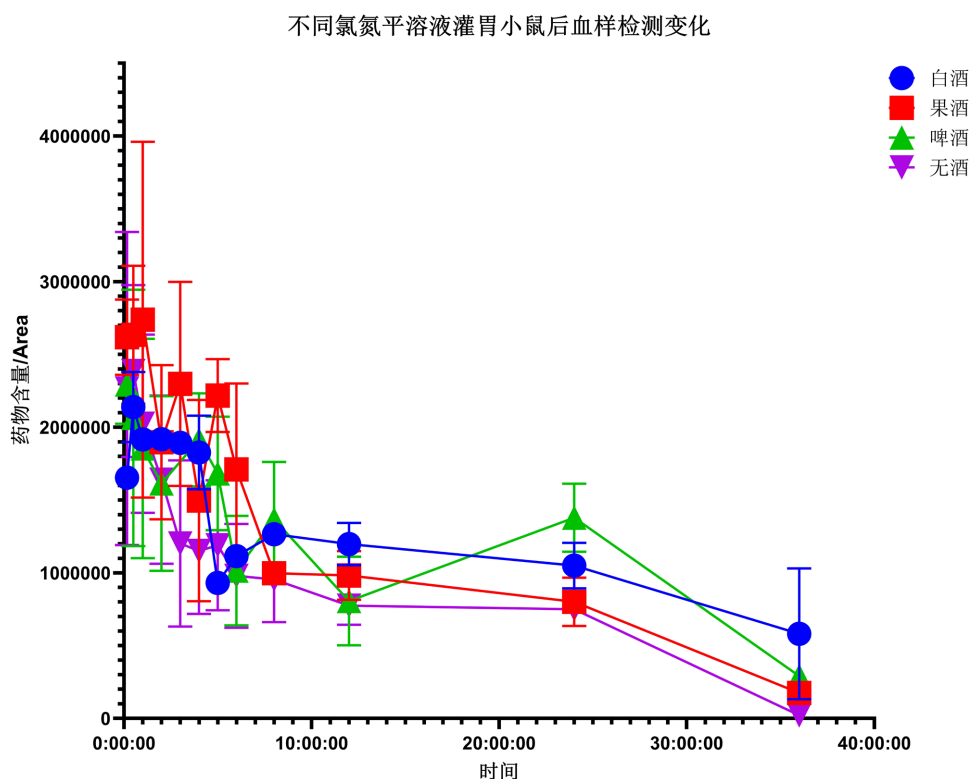
Figure 1. Metabolic profile of clozapine in mouse blood at different concentrations

图 1. 不同浓度小鼠血液中氯氮平代谢情况

由上图可以发现，所有浓度组的氯氮平血药浓度均随时间推移逐渐下降，呈现典型的药物代谢特征。代谢过程可分为快速下降期(0.17~4 h)和缓慢消除期(4~36 h)。其中高浓度组初始血药浓度最高，代谢速度

较快,尤其在 0.17~4 h 内下降显著,之后趋于平缓;中浓度组初始浓度居中,代谢趋势与高浓度组相似,但整体浓度水平较低;低浓度组初始浓度最低,代谢速度相对较慢,全程浓度变化平缓。血药浓度达峰时间为 0.17~1 h 达到峰值,比文献[3]中表述要快,可能与灌胃后吸收快速有关。高浓度组在 4 h 后浓度下降减缓,可能接近消除相半衰期;低浓度组因代谢慢,半衰期表现不明显。总之,氯氮平在小鼠体内的消除过程符合一级动力学特征,即消除速率与血药浓度成正比,高剂量组的绝对消除量大于低剂量组。在当前实验剂量范围内(5, 10, 20 mg/kg),各组消除速率常数无显著差异,未观察到明显的代谢饱和现象。更高剂量下是否出现非线性消除,尚需进一步研究[16] [17]。

按照 2.2 实验操作,将测得的无酒组、啤酒组、果酒组、白酒组的峰面积平均值与相应的采血时间点绘制药时曲线,见图 2。



**Figure 2.** Patterns of changes in blood drug concentration in mice after administration of clozapine  
**图 2.** 氯氮平给药后小鼠体内血药信号变化规律

如图 2 所示,含酒精的溶液(白酒、果酒、啤酒)灌胃后,小鼠血样中的氯氮平浓度高于无酒组,表明酒精可能通过促进吸收或抑制代谢,增加了氯氮平的生物利用度。白酒组的峰值浓度最高,其次是果酒和啤酒,说明酒精浓度越高,协同作用可能越强。氯氮平主要通过 CYP1A2(主要)、CYP3A4 和 CYP2D6 等肝酶代谢。酒精及其代谢产物乙醛可抑制 CYP1A2 等代谢酶,从而减缓氯氮平的代谢清除,导致血药浓度升高。此外,急性饮酒可竞争性抑制 CYP2E1 并影响其他 CYP 酶活性,延缓氯氮平的清除[18]。

此外,啤酒组、果酒组的达峰时间( $t_{max}$ )与无酒组均为 0.5 小时,而白酒组的达峰时间为 1 小时。这可能与乙醇浓度依赖性效应有关,白酒(40%~60% vol)的高酒精浓度会延缓胃排空(通过抑制胃肠蠕动和幽门括约肌收缩),导致氯氮平从胃部进入小肠(主要吸收部位)的速度减慢。酒精浓度 > 20%时,胃排空速率可下降 30%~50% [19]。

以上结果与动物行为表现基本一致：氯氮平与酒精共同作用会使小鼠更快进入昏迷状态，可能因为两者均可抑制中枢神经系统(CNS)，从而导致过度镇静、嗜睡、呼吸抑制等症状，并进一步降低协调能力和反应速度。

### 3.2.4. 氯氮平摄入时间推断模型构建与应用

由于代谢物浓度绝对值受仪器状态、进样条件及操作差异影响，不同批次间绝对定量值可能存在波动，而同一实验批次内峰面积的相对比值稳定性更强。故以峰面积最大值为基准，进行归一化处理。去除无效数据，根据峰面积标准化值使用 Excel 添加指数衰减曲线、多项式衰减趋势线，拟合得到指数衰减模型方程、多项式衰减模型方程，如图 3、图 4。

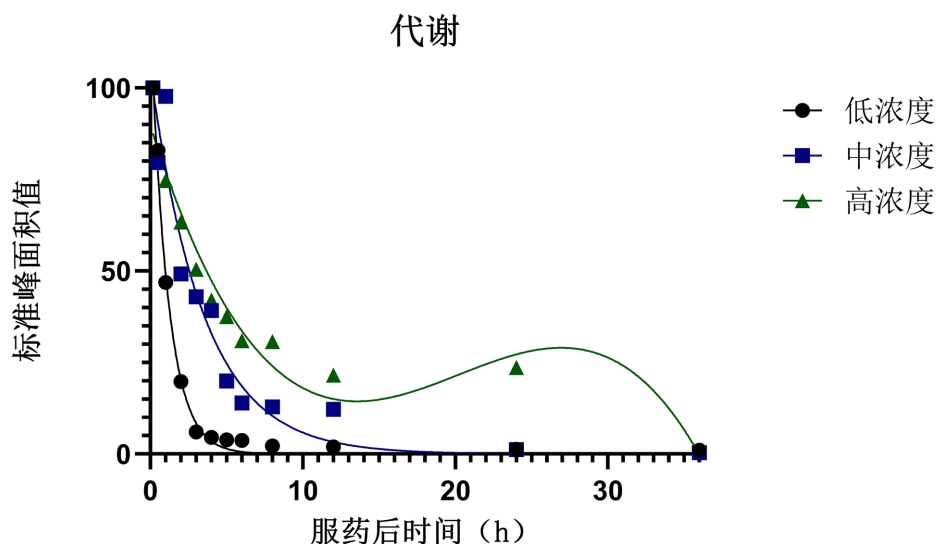


Figure 3. Metabolic curve fitting plot

图 3. 代谢曲线拟合图

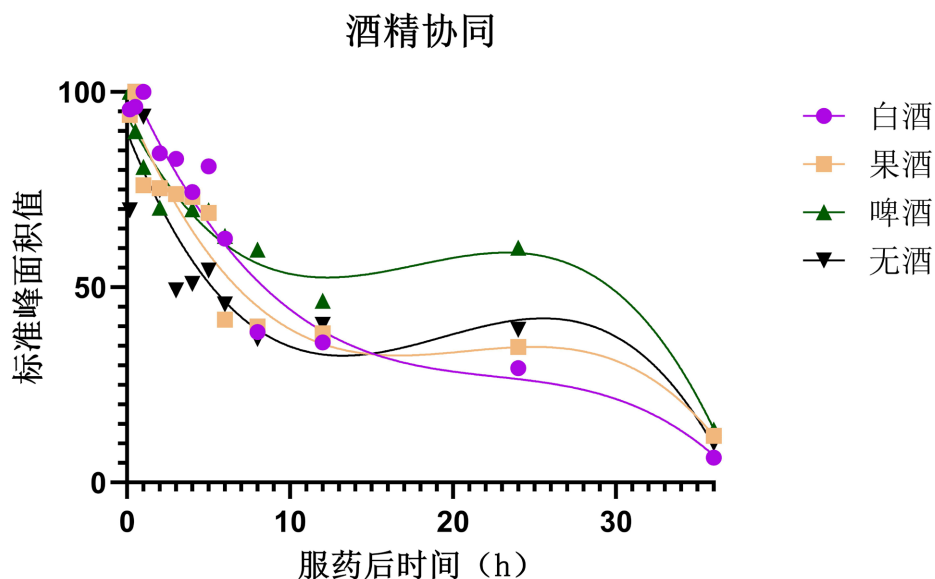


Figure 4. Alcohol synergy curve fitting

图 4. 酒精协同曲线拟合

基于药物代谢一级消除动力学特征[20],本研究优先考察指数衰减模型、多项式衰减模型。通过计算发现,指数方程对于低浓度( $R^2 = 0.9935$ )、中浓度氯氮平在小鼠血液中的代谢( $R^2 = 0.9471$ ),三次多项式方程对于高浓度氯氮平在小鼠血液中的代谢( $R^2 = 0.9935$ )以及氯氮平酒精协同代谢( $R^2 = 0.9519, R^2 = 0.9280, R^2 = 0.9518, R^2 = 0.8457$ )具有更优的拟合度,且参数具有更明确的物理意义。计算思路与结果如表2。

**Table 2.** Calculation parameters and results for different attenuation models

**表 2.** 不同衰减模型计算参数及结果

参数	计算公式	低浓度	中浓度	高浓度	白酒 (高浓度)	果酒 (高浓度)	啤酒 (高浓度)
代谢拐点	二阶导零点	/	/	19.40 h	22.58 h	20.81 h	17.78 h
半衰期	峰面积下降 50%对应时间差	0~1.00 h	2.57 h	5.99 h	8.57 h	7.082 h	6.64 h
检测窗口期	峰面积 > 5%的 时间范围	0~3.60 h	0~10.56 h	0~14.05 h	0~18.68 h	0~16.13 h	0~15.34 h

在药物代谢动力学研究中,正向模型常用于预测浓度变化[21]。本研究参考文献[22][23]逆向应用该原理,通过求解浓度-时间方程的逆函数,建立峰面积百分比与用药时长的定量关系。方程分别改写结果如表3。

**Table 3.** The inverse function calculation equation for the concentration-time relationship equation

**表 3.** 浓度-时间方程的逆函数计算方程

组别	改写方程
低浓度	$10^{(-0.3827t+2.078)} - Y = 0$
中浓度	$10^{(-0.1251t+2.020)} - Y = 0$
高浓度	$-0.01029 t^3 + 0.5988 t^2 - 10.45 t + 89.73 - Y = 0$
白酒(高浓度)	$-0.00578 t^3 + 0.3915 t^2 - 9.289 t + 103.9 - Y = 0$
果酒(高浓度)	$-0.007928 t^3 + 0.495 t^2 - 9.899 t + 96.71 - Y = 0$
啤酒(高浓度)	$-0.009548 t^3 + 0.5093 t^2 - 8.187 t + 93.92 - Y = 0$

根据上述模型构建药物检测时间窗推断表,以高浓度氯氮平组数据为例对药物摄入时间进行推断,结果见表4。

**Table 4.** Estimated timeline

**表 4.** 推断时间表

峰面积百分比范围	推断时间窗	法医学意义
>80%	0~2.75 h	近期用药
50~80%	2.75~13.17 h	活跃代谢期,提取生物检材
20~50%	13.17~32.97 h 68.31~115.67 h	代谢中期,需结合其他证据
5~20%	115.67~126.07 h	消除后期,需注意假阴性风险
<5%	>126.07 h	超出检测窗口

以上氯氮平摄入时间推断模型,与表 2 给出检测窗口相差较大,仅基于小鼠体内的药代动力学数据与峰面积归一化拟合结果,可作为药物辅助犯罪案件中初步时间窗参考,不能直接用于精准判定人体实际服药时间,后续仍需结合人体药代特征、个体差异及案件具体情况综合研判。

## 4. 结论

氯氮平是药物辅助犯罪(DFSA)案件中常见的非典型抗精神病药物,然而,关于其与酒精协同作用的药动学研究相对较少。现有文献主要报道了氯氮平在人体中的药代动力学特征[3]以及毛细管电泳等分析方法在精神类药物检测中的应用[15]。本文采用 LC/MS 法测定小鼠血液中氯氮平的浓度,并使用乙腈沉淀蛋白法作为样品前处理方法,该方法简便且高效。实验结果显示,氯氮平在小鼠体内约 30 分钟至 1 小时达到峰值浓度。无酒精组在 30 分钟后浓度迅速下降,而酒精协同组在达峰后的 3.5 至 4.5 小时内浓度快速下降。酒精浓度对药物达峰时间有所影响,尤其是高浓度酒精会增加氯氮平的血液浓度,同时延缓氯氮平的排出时间。随着酒精浓度的提高,中毒症状提前出现,且昏迷时间延长。本文旨在为药物辅助犯罪案件提供数据支持,以便据此数据反向推断受害者的服药时间。此外,该数据也可为其他氯氮平中毒案例提供参考。

## 声明

动物的使用和动物实验步骤均已通过伦理委员会审批(伦理号: IACUC-AMSS-20230201-02)。

## 基金项目

基金项目:北京市公安局技术研究项目(项目编号: 2025CX27006)。

## 参考文献

- [1] 何思阳, 龚飞君, 连茹, 等. 药物辅助性犯罪案件中替来他明和唑拉西泮及其代谢物的 GC-QTOF-MS 鉴定[J]. 法医学杂志, 2019, 35(5): 581-585.
- [2] Buur-Rasmussen, B. and Brøsen, K. (1999) Cytochrome P450 and Therapeutic Drug Monitoring with Respect to Clozapine. *European Neuropsychopharmacology*, **9**, 453-459. [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(99\)00033-4](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(99)00033-4)
- [3] Jann, M.W., Grimsley, S.R., Gray, E.C. and Chang, W.H. (1993) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clozapine. *Clinical Pharmacokinetics*, **24**, 161-176. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324020-00005>
- [4] 刘泉. 有关氯氮平中毒的司法鉴定探讨[J]. 法制博览, 2023(24): 39-41.
- [5] Guengerich, F.P., Shimada, T., Yun, C.H., Yamazaki, H., Raney, K.D., Thier, R., *et al.* (1994) Interactions of Ingested Food, Beverage, and Tobacco Components Involving Human Cytochrome P4501A2, 2A6, 2E1, and 3A4 Enzymes. *Environmental Health Perspectives*, **102**, 49-53. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s949>
- [6] Zhu, Q., Huang, C., Meng, X. and Li, J. (2019) CYP1A2 Contributes to Alcohol-Induced Abnormal Lipid Metabolism through the PTEN/AKT/SREBP-1c Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **513**, 509-514. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.034>
- [7] 屈琴, 石中琪. HPLC 法测定氯氮平片中有关物质[J]. 现代药物与临床, 2025, 40(4): 903-907.
- [8] 徐硕, 邝咏梅, 徐文峰, 等. HPLC-DAD 法检测保健品中非法添加的 10 种精神类药物[J]. 中南药学, 2025, 23(2): 519-524.
- [9] 果伟, 赵晔, 郭桂欣, 等. 高效液相色谱法同时测定中毒患者血清中 5 种精神活性物质的浓度[J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(2): 270-274.
- [10] 刘文荣, 庄绪慧, 孙合园, 等. LC-MS/MS 法测定人血浆中 4 种非典型抗精神分裂药物及 2 种代谢物[J]. 烟台大学学报(自然科学与工程版), 2019, 32(1): 31-37.
- [11] 王俊伟, 张松, 郑经, 等. LC-MS/MS 法定量测定人血浆中的氯氮平[J]. 分析试验室, 2011, 30(9): 116-119.
- [12] 王贤亲, 潘晓军, 林观祥, 等. LC-MS/MS 同时测定人血浆中氯氮平、奥氮平和米氮平[J]. 法医学杂志, 2009, 25(2): 123-126.

- [13] 郑水庆, 王威, 梁晨, 等. GC-MS 同时测定血液中苯海索、氯丙嗪和氯氮平[J]. 法医学杂志, 2011, 27(4): 271-273.
- [14] 蔡明招, 金永春, 吴惠勤, 等. GC/MS 同时检测人体液中 8 种酰胺结构的精神类药物[J]. 分析试验室, 2007(9): 46-50.
- [15] 梁婷婷. 毛细管电泳法同时分离检测苯二氮卓类、巴比妥类、吩噻嗪类 12 种药物[C]//中国化学会, 中国色谱学会. 第二十届全国色谱学术报告会及仪器展览会论文集(第三分册). 北京: 北京市华阳利民仪器有限公司, 2015: 34-39.
- [16] Albitar, O., Harun, S.N., Zainal, H., Ibrahim, B. and Sheikh Ghadzi, S.M. (2020) Population Pharmacokinetics of Clozapine: A Systematic Review. *BioMed Research International*, **2020**, 1-10. <https://doi.org/10.1155/2020/9872936>
- [17] Jann, M.W., Grimsley, S.R., Gray, E.C. and Chang, W. (1993) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clozapine. *Clinical Pharmacokinetics*, **24**, 161-176. <https://doi.org/10.2165/00003088-199324020-00005>
- [18] Chan, L. and Anderson, G.D. (2014) Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions with Ethanol (Alcohol). *Clinical Pharmacokinetics*, **53**, 1115-1136. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0190-x>
- [19] Bode, C. and Christian Bode, J. (2003) Effect of Alcohol Consumption on the Gut. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **17**, 575-592. [https://doi.org/10.1016/s1521-6918\(03\)00034-9](https://doi.org/10.1016/s1521-6918(03)00034-9)
- [20] Derendorf, H. and Schmidt, S. (2020) Rowland and Tozer's Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications. 5th Edition, Wolters Kluwer.
- [21] Molinari, C., *et al.* (2024) Beyond the Basics: A Deep Dive into Parameter Estimation for PBPK and QSP Models. *Drug Metab Pharmacokinet*, **49**, Article 100937.
- [22] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration and Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2005) Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. <https://www.fda.gov/media/72309/download>
- [23] Nair, A. and Jacob, S. (2016) A Simple Practice Guide for Dose Conversion between Animals and Human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, **7**, 27-31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>