

# 中国医药工业杂志



2018-8  
第49卷·第8期

- 全国中文核心期刊
- 中国生物医学核心期刊
- 中国期刊方阵入选期刊
- 中国科技核心期刊
- 中国科学引文数据库来源期刊
- 华东地区优秀期刊

关注患者的顺应性

使用卡乐康包衣的片剂才是完美的

聪明的企业正通过口服固体制剂的外观设计来减少用药差错，并提高患者服药的顺应性。他们相信——片剂产品的外观会影响患者对药物的辨识和感受。监管部门同样深知这一点。

利用卡乐康薄膜包衣技术开发易于吞服的、独特的、品牌化的片剂可以为产品带来额外的价值。卡乐康为您打开了片剂设计的窗口，通过不同颜色、形状和薄膜包衣的组合，打造与众不同的片剂外观。联系我们，使您的片剂更完美。

从片芯到包衣  
您可信赖的供应商  
[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn)





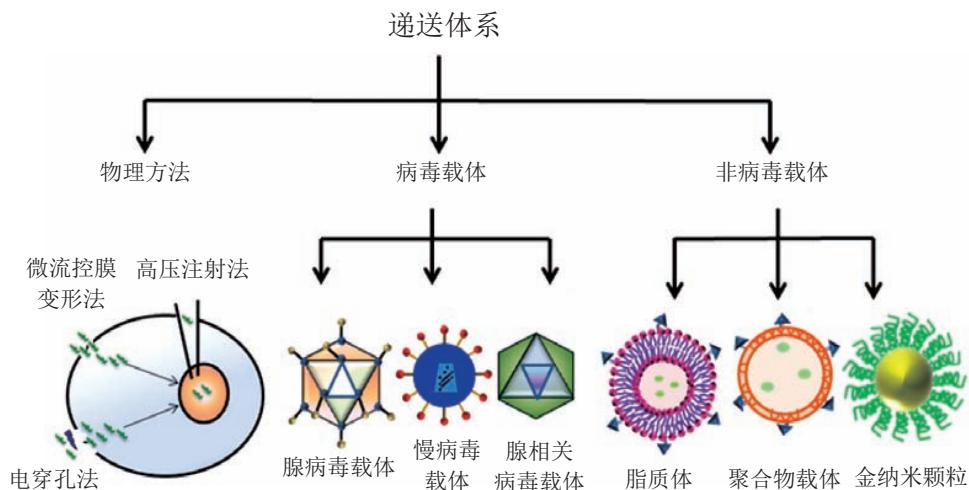
主 办  
上海医药工业研究院  
中国药学会  
中国化学制药工业协会



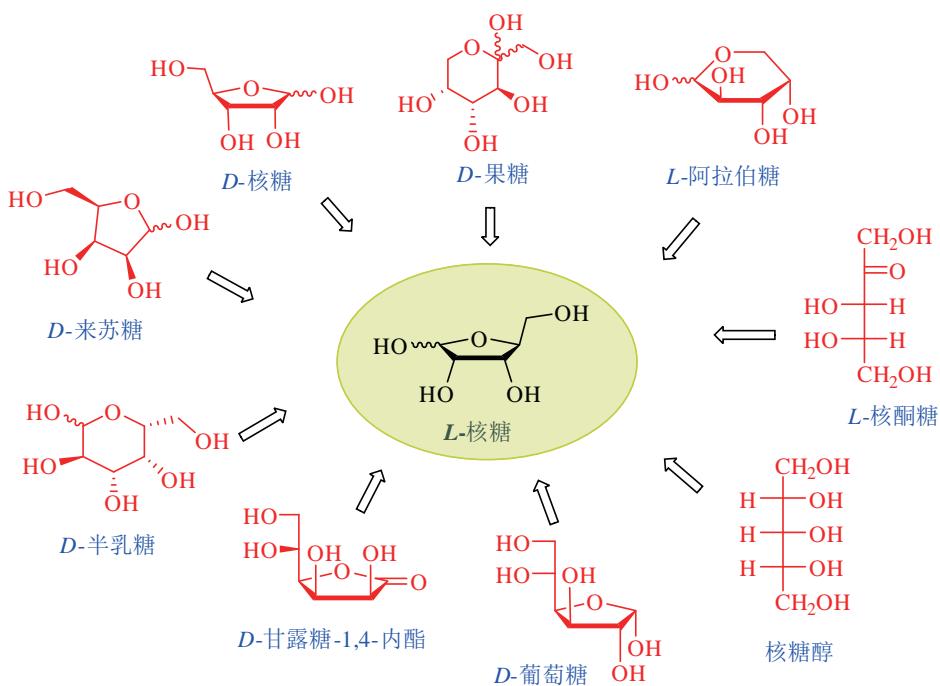
微信号 :cjph-cjph

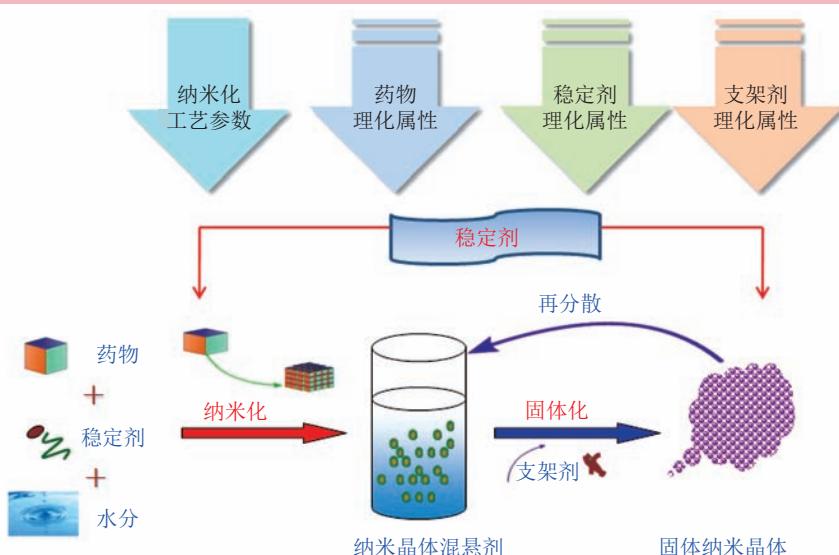
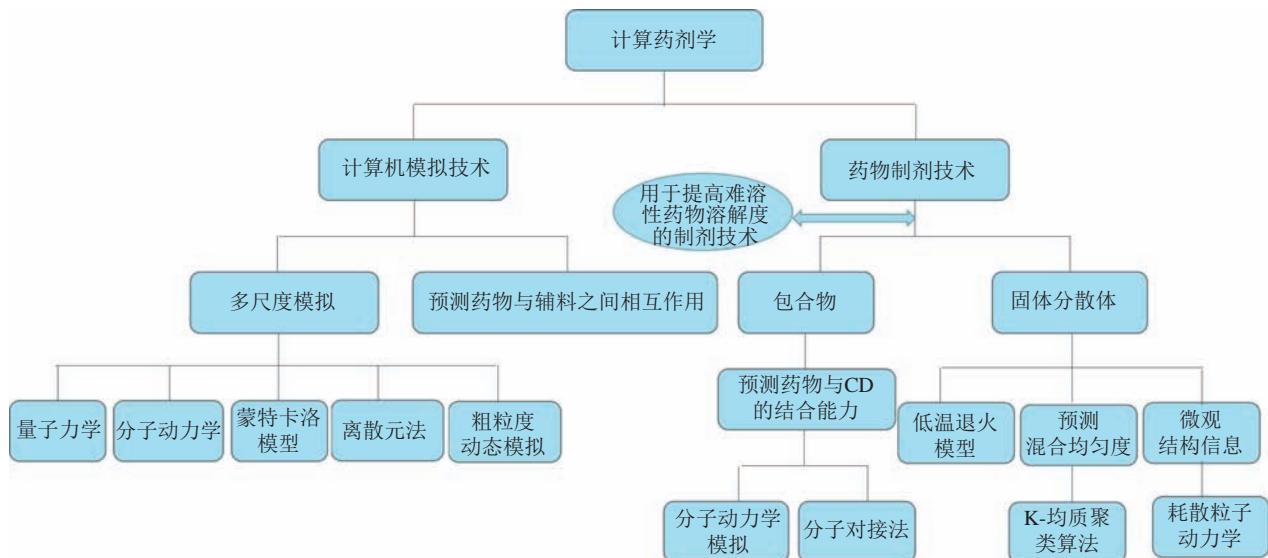
· 专论与综述 ·

- 1041 CRISPR 药物递送系统的研究现状及发展趋势.....** 沈洁, 李燕, 卢治国, 张田露, 张欣\*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



- 1053 L-核糖的合成研究进展.....** 邹晔, 苏为科\*
- DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002

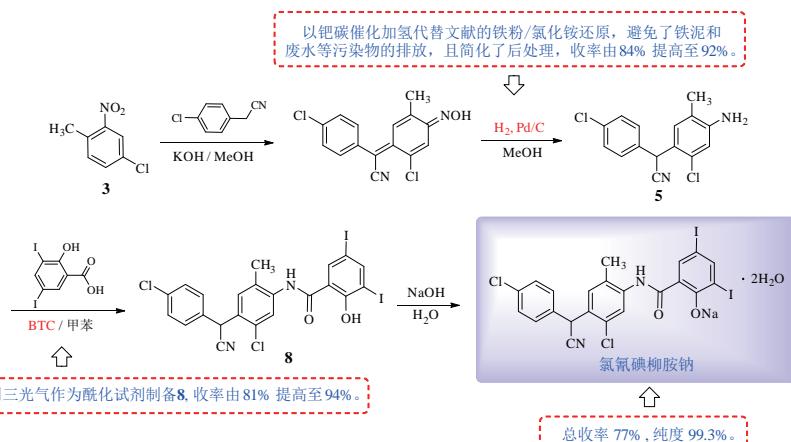




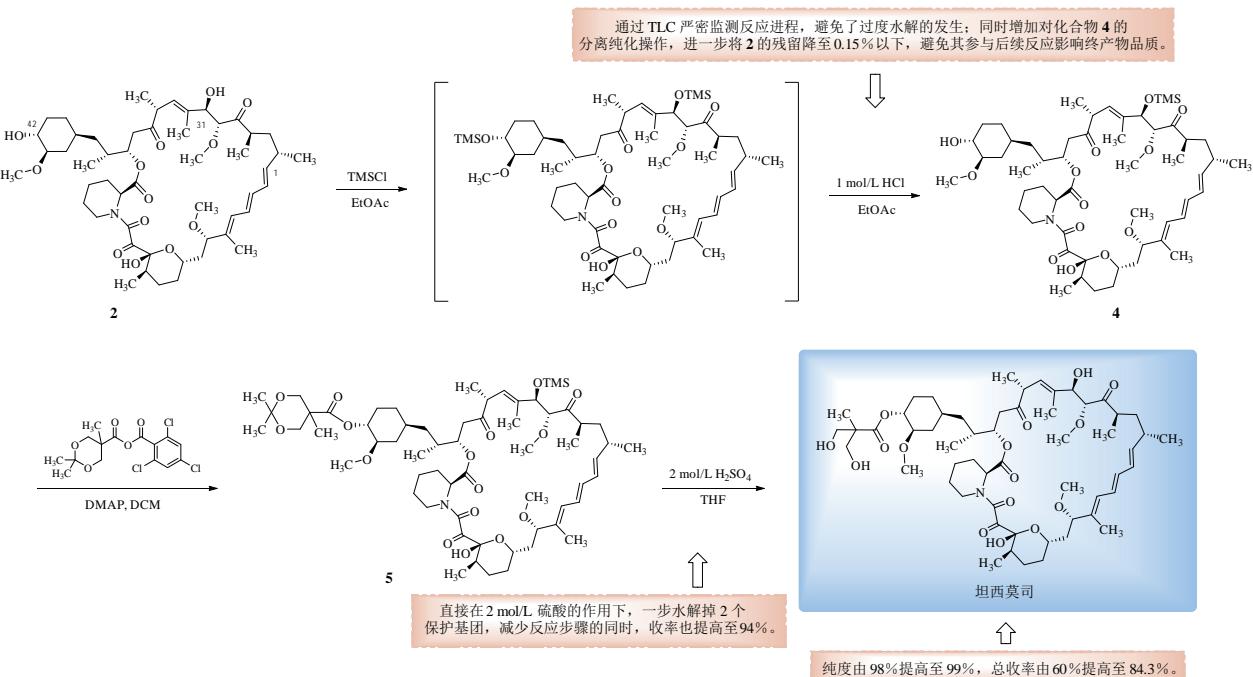
喷雾冷冻干燥(SFD)技术在吸入制剂中的应用

· 研究论文 ·

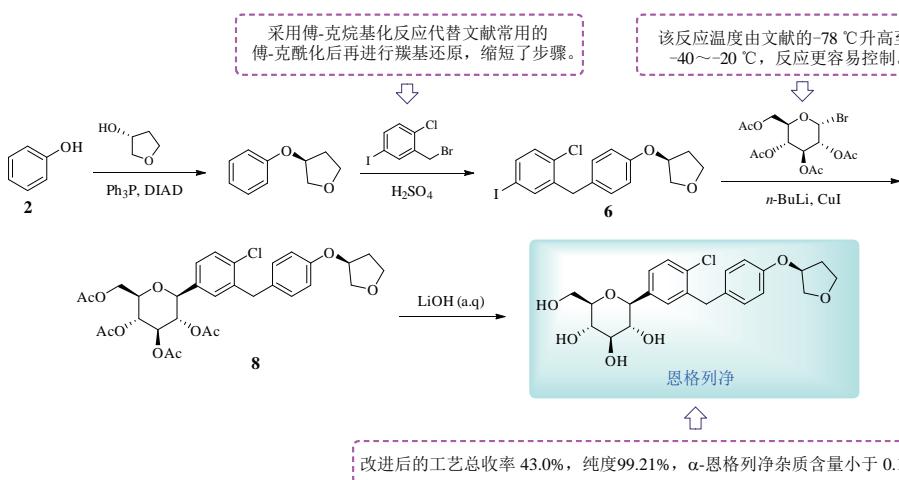
1091 氯氟碘柳胺钠的合成工艺改进.....邹晔，李林玲，陈仁尔，苏为科\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



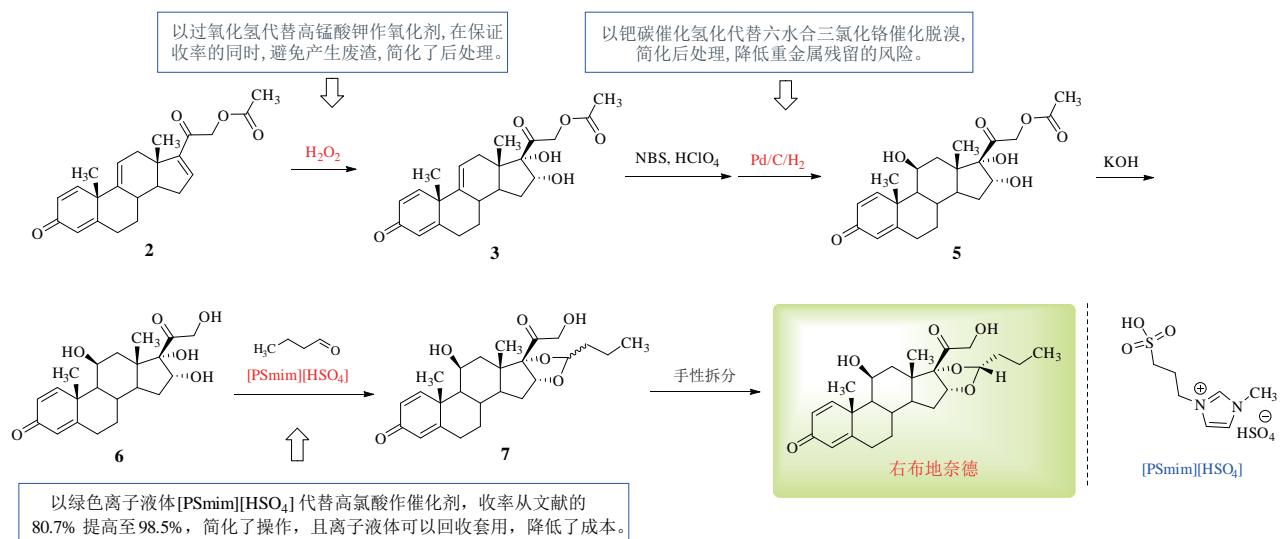
1095 坦西莫司的合成工艺优化.....白文钦，唐贞波，宋传玲，张贵民\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



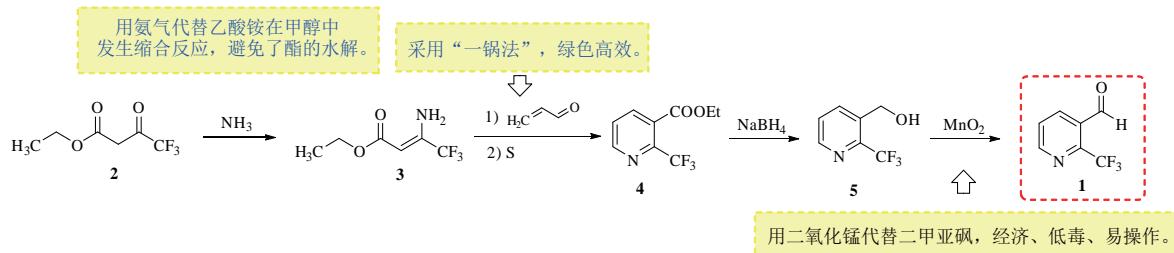
1100 恩格列净合成工艺改进.....石克金，陈林\*，李江红，任凤英，杨晨，苟小军  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



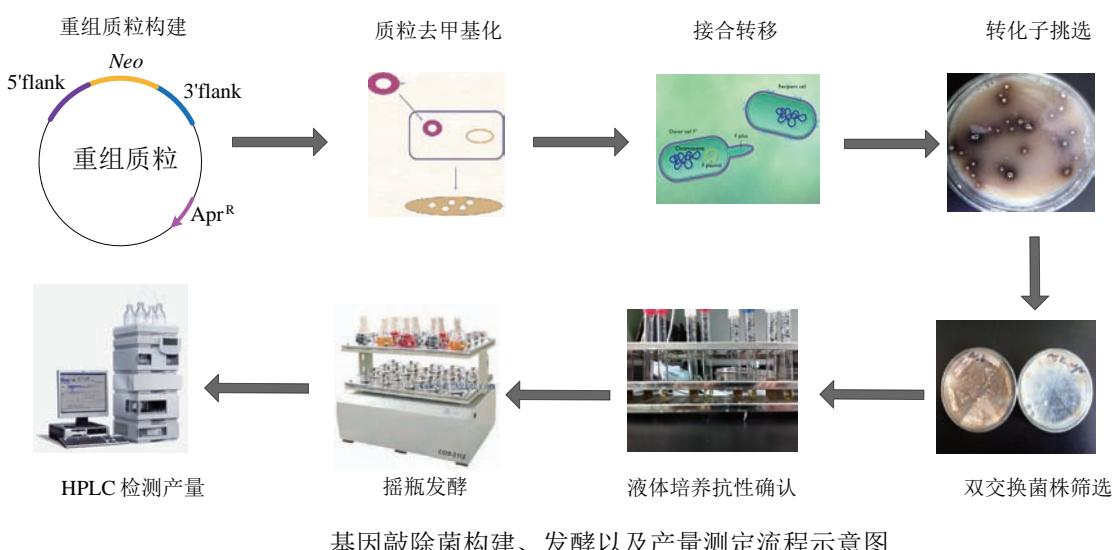
1104 右布地奈德的合成工艺改进.....邢丽华  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



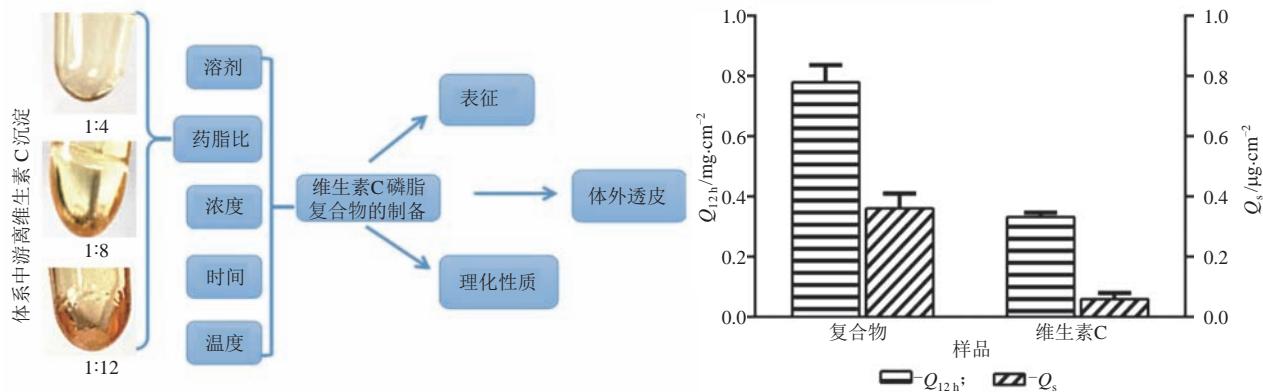
1109 2-(三氟甲基)吡啶-3-甲醛的合成.....陆杨，王萍萍，钱超\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



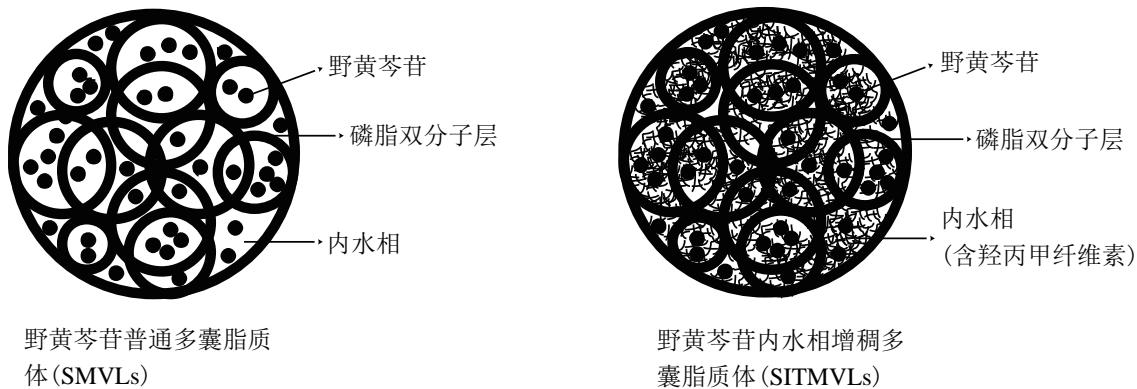
1112 阿维链霉菌转化系统的优化及其不同 PKS 敲除菌株的构建.....孟令卓，王勇，储炬\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



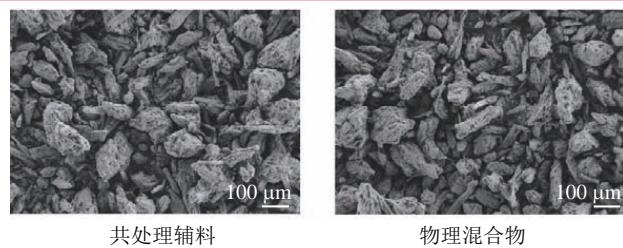
**1121 维生素 C 磷脂复合物的制备及其理化性质及透皮性能考察**.....  
.....黃 蓓, 黃传利, 张彩凤, 陆伴仪, 龙晓英\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012



**1129 野黄芩苷内水相增稠多囊脂质体的制备及其稳定性的初步考察**.....李海刚, 徐佳敏, 徐康  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013

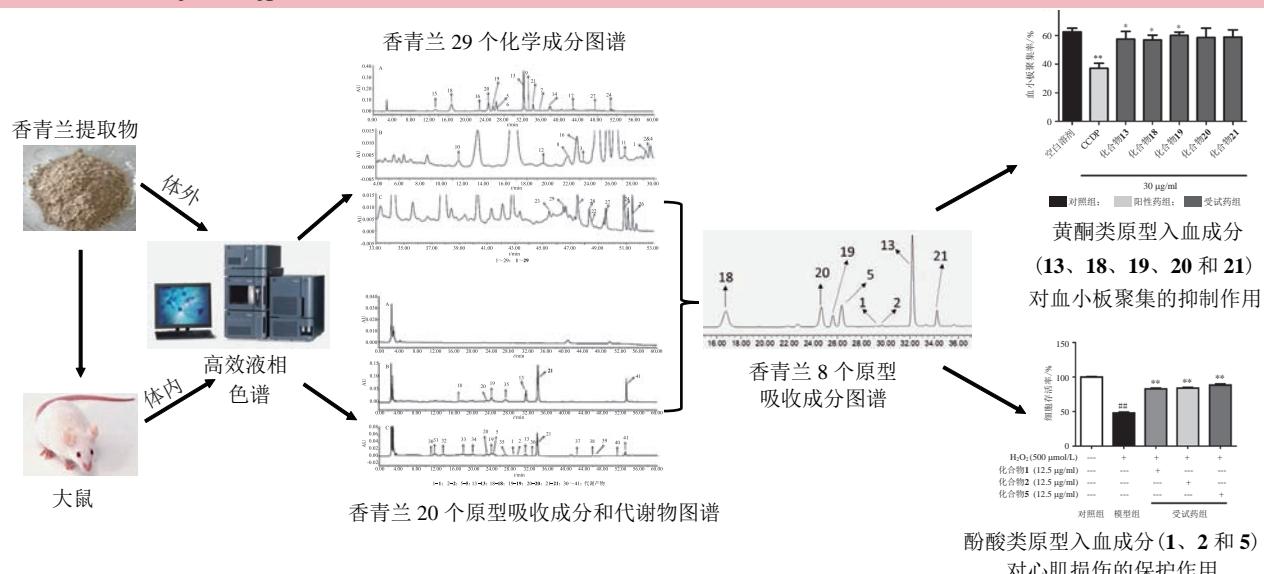


**1136 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用**.....蔡杰, 顾王文, 丁亚萍\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014



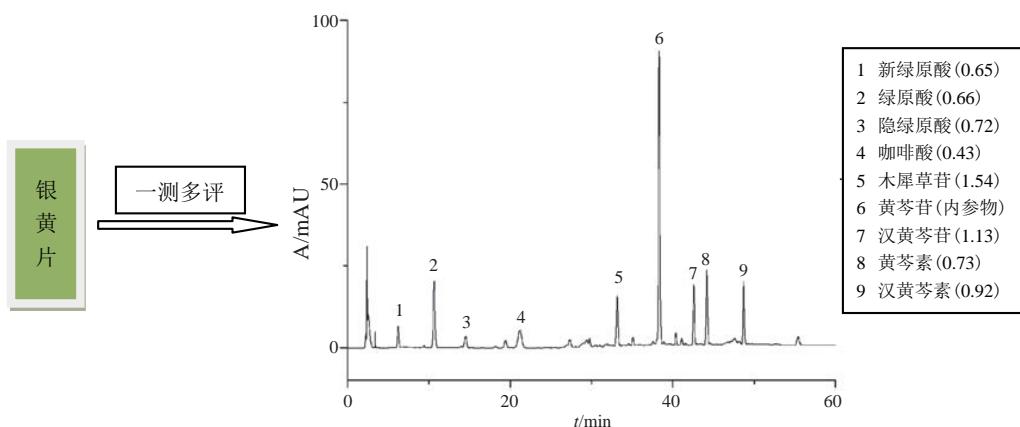
**1142 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分.....**  
.....李志红, 颜仁杰, 邢建国, 吴 形, 刘 莉\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



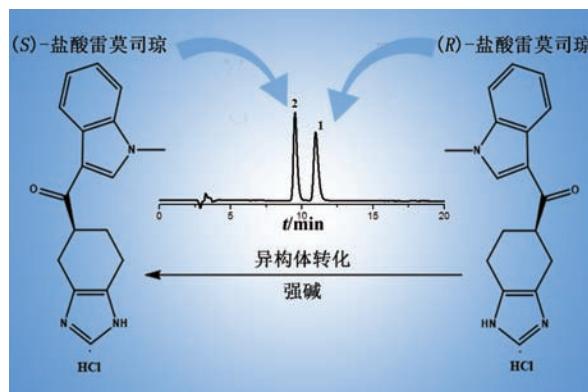
**1149 一测多评法测定银黄片中的 9 种有效成分.....**  
.....宁淑博, 王加锋, 展照双, 周明波, 辛 丹, 滕佳林\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016

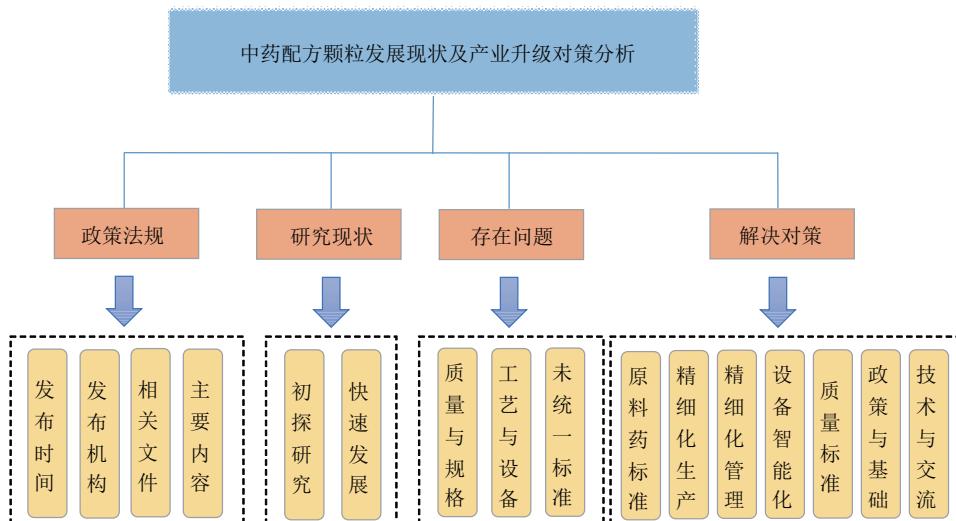


**1155 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素.....**  
.....沈 晨, 夏 旭, 高文彦, 曾珊珊, 叶金翠\*

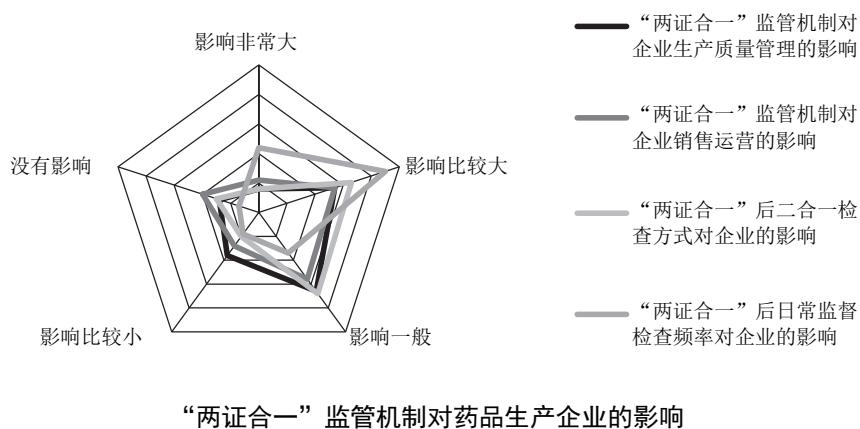
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



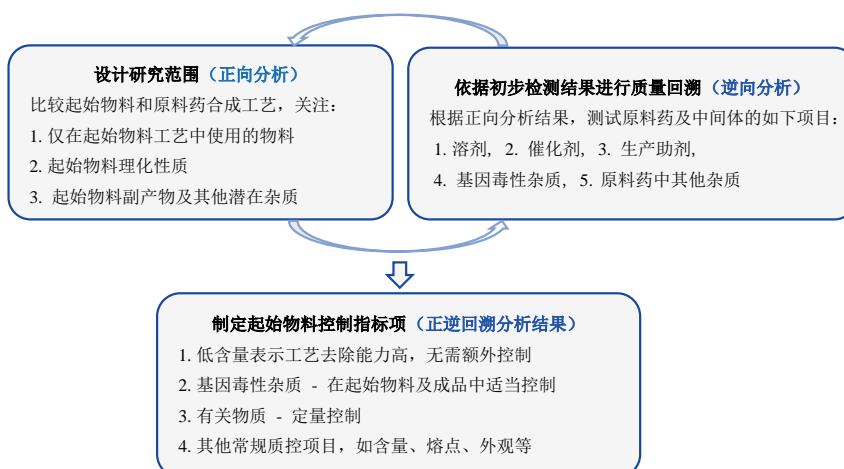
1161 中药配方颗粒发展现状及产业升级对策分析..... 林环玉, 伍振峰\*, 曾丽华, 王学成, 杨明\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

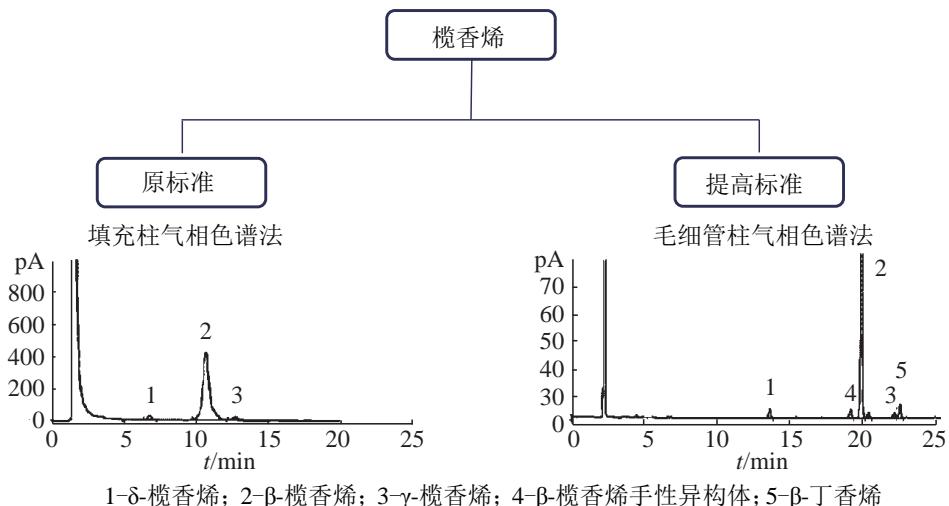
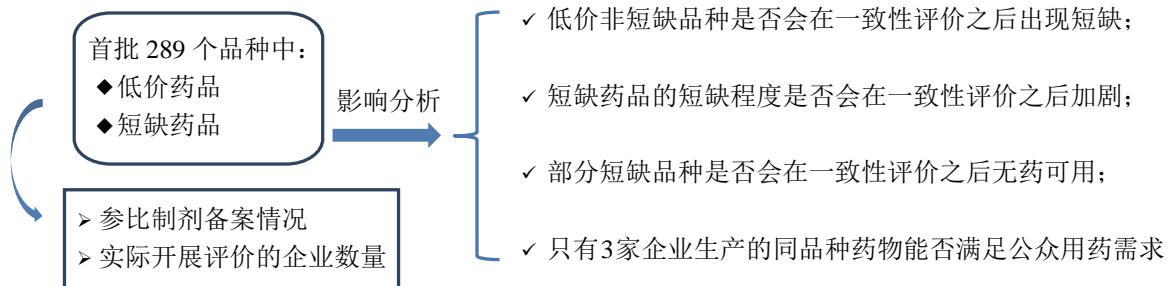


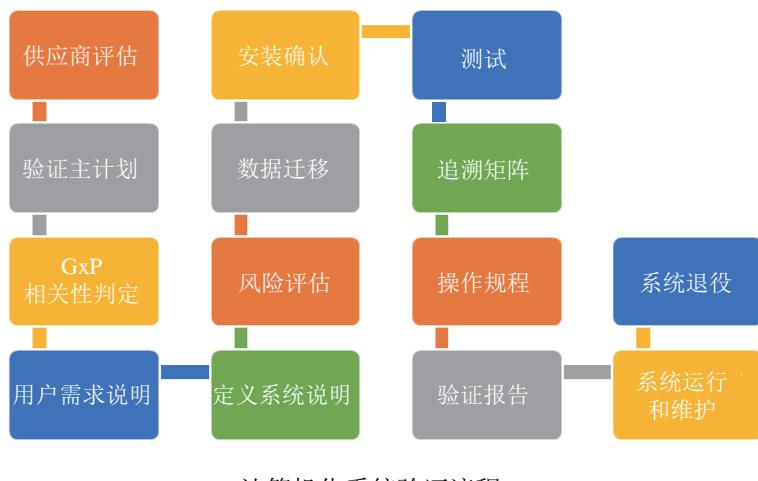
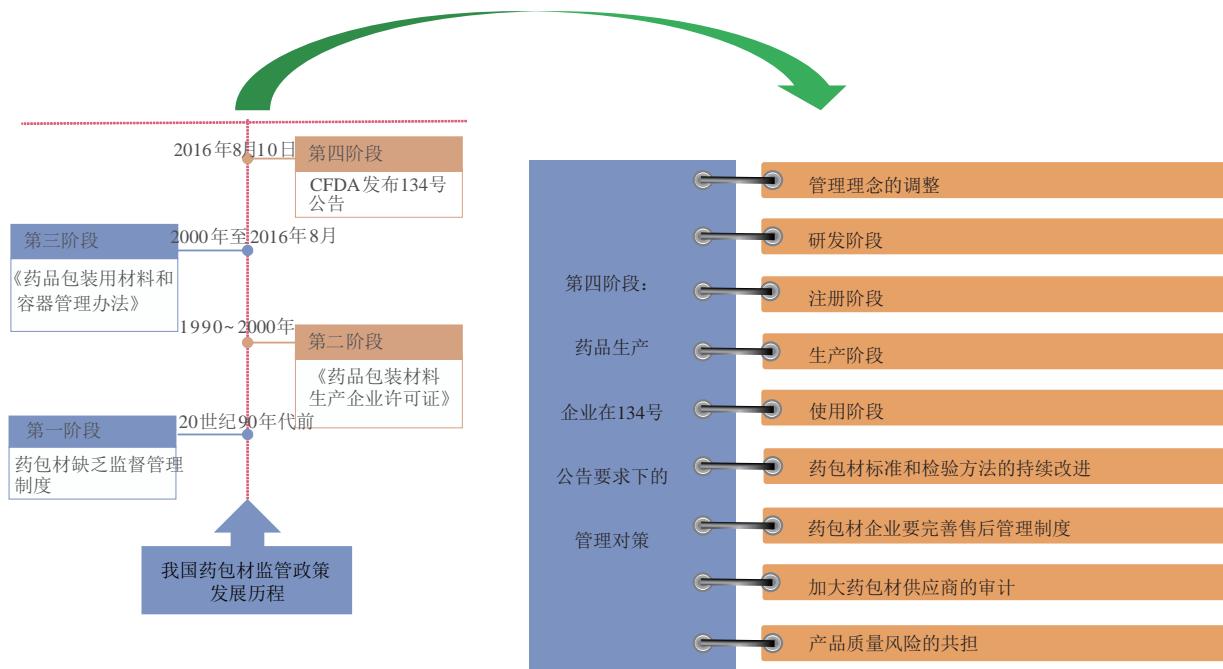
1166 浅析“两证合一”监管机制对药品生产企业的影响..... 颜孙燕, 俞佳宁, 朱佳娴\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



1172 化学合成原料药申报过程中起始物料的选择与控制..... 杜爽, 梁毅\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020







### · 其他 ·

广告索引(1071)

制剂技术文摘 P49-34~35(1107) P49-36~37(1119) P49-38~39(1134) P49-40~41(1194)

# CONTENTS

Chinese Journal of Pharmaceuticals

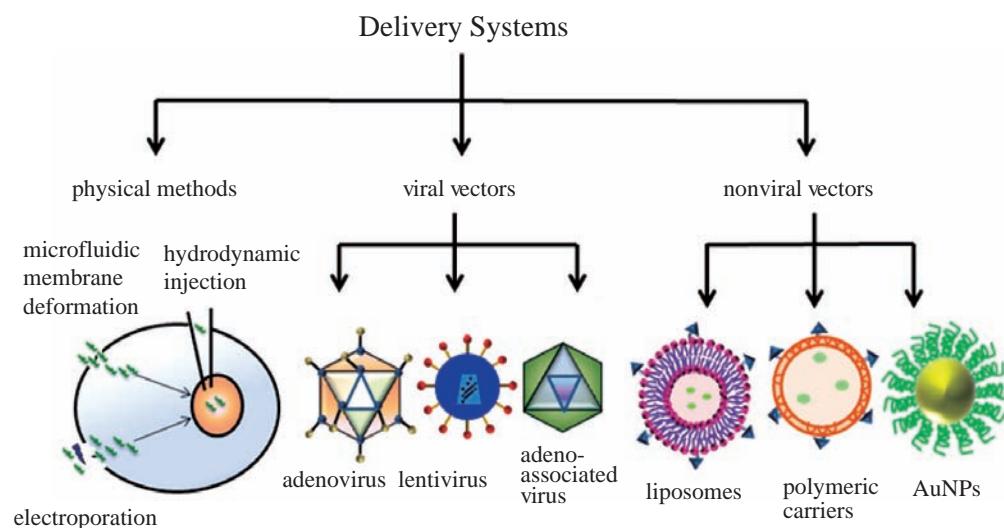
Founded in 1970, Monthly

Volume 49, Number 8

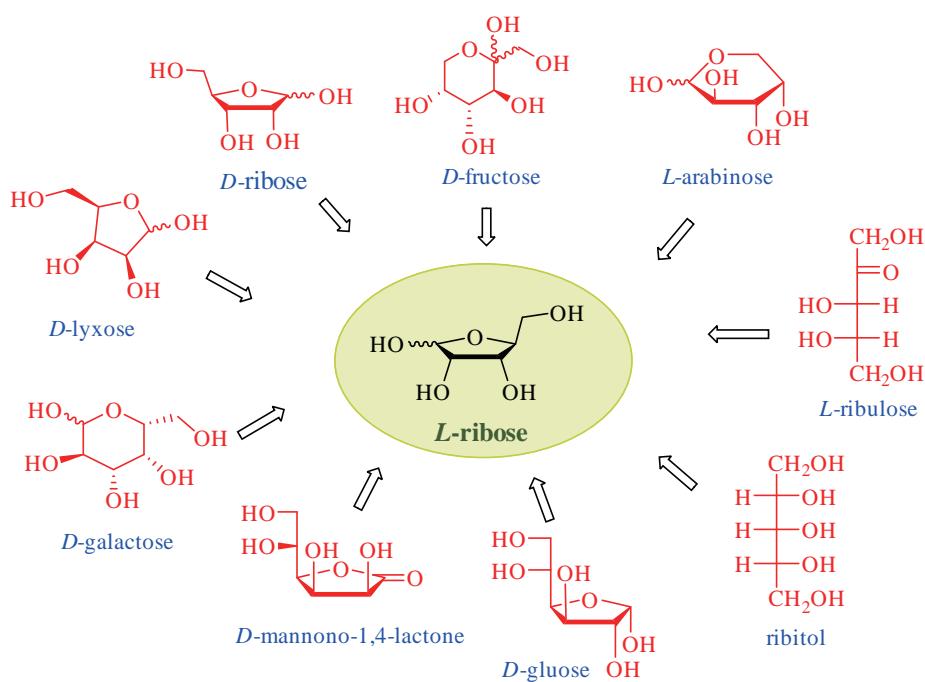
August 10, 2018

## Perspectives & Review

- 1041 Research Status and Trends of CRISPR Delivery Systems.....  
.....SHEN J, LI Y, LU Z G, ZHANG T L, ZHANG X\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.001



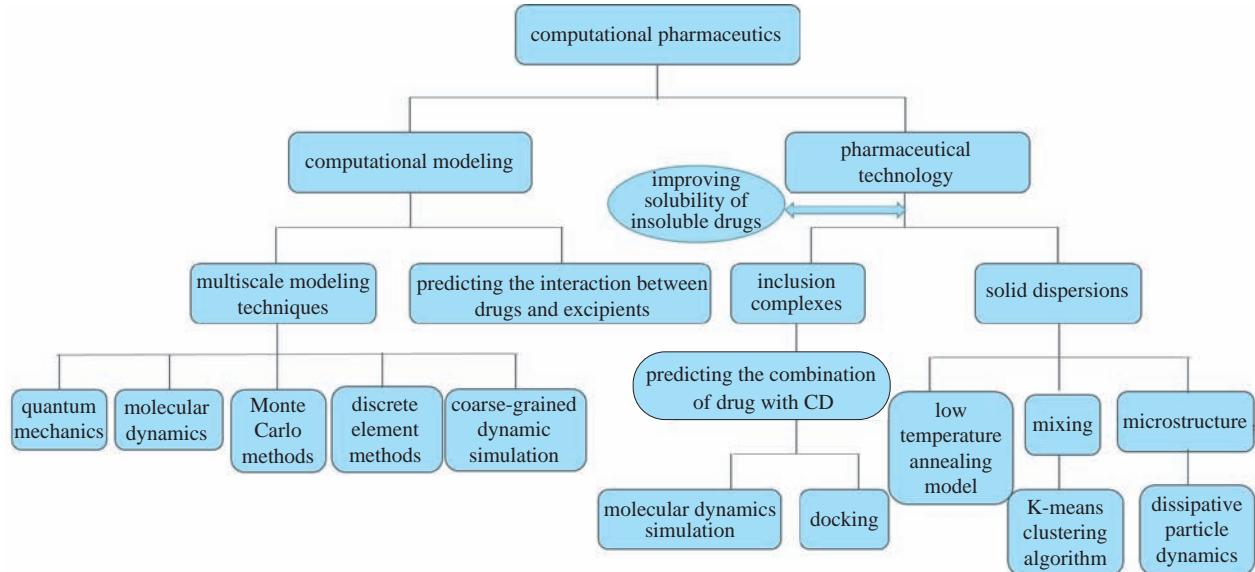
- 1053** Progress in Synthesis of *L*-Ribose.....*ZOU Y, SU W K\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.002



**1066 Application of Computational Pharmaceutics in Improving Solubility of Insoluble Drugs**

.....WANG J X, LUAN H S\*, WANG H

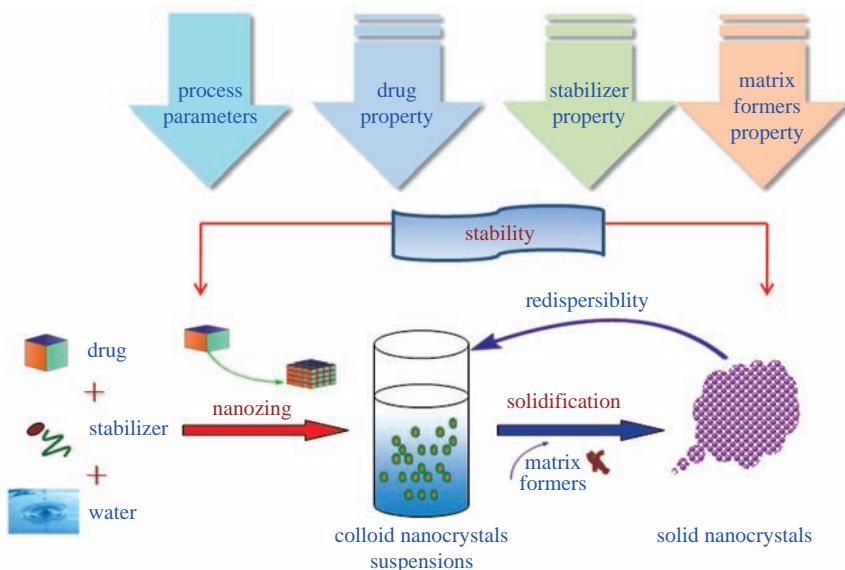
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.003



**1073 Research Progress of Key Factors Influencing Stability of Solid Nanocrystals**

.....LIU Y, XIE J, XU J N, YUE P F\*, YANG M\*

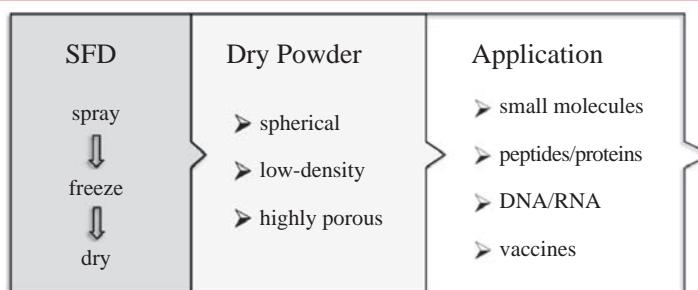
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.004



**1083 Spray Freeze Drying Technology and Its Application in Preparations for Inhalation**

.....WANG J, ZHU Z Z, ZHANG X H\*

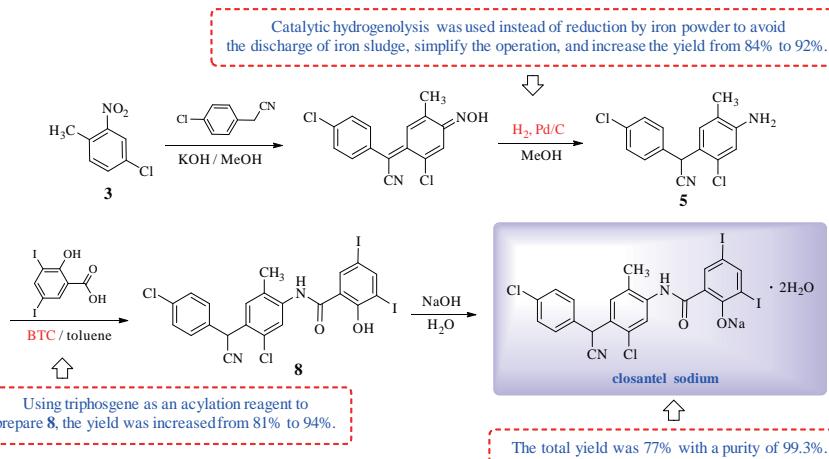
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.005



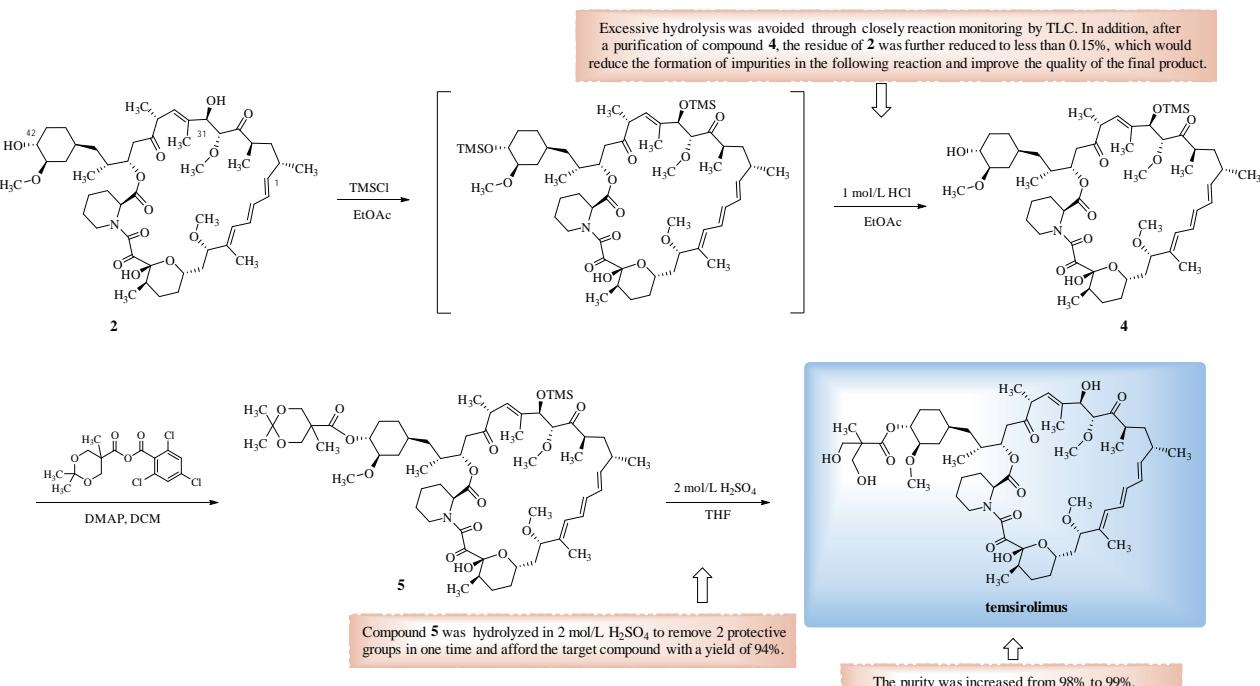
Application of Spray Freeze Drying (SFD) Technology in Inhalation Preparations

## Paper

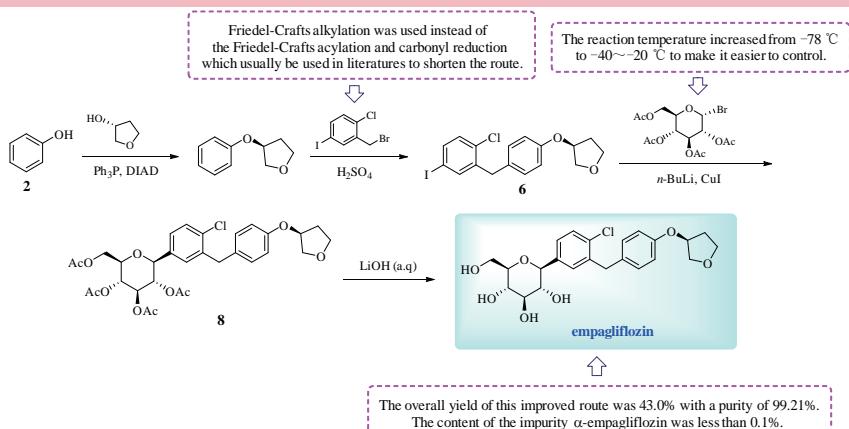
**1091 Improved Synthesis of Closantel Sodium** ..... *ZOU Y, LI L L, CHEN R E, SU W K\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.006



**1095 Improved Synthesis of Temsirolimus** ..... *BAI W Q, TANG Z B, SONG C L, ZHANG G M\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.007



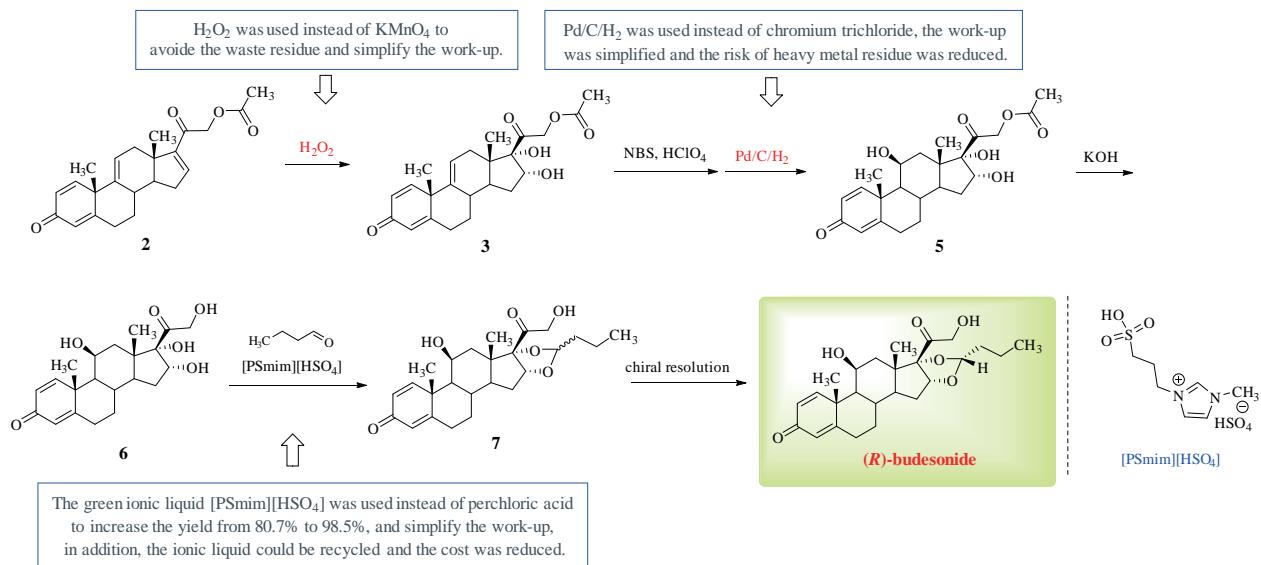
**1100 Improved Synthetic Process of Empagliflozin** ..... *SHI K J, CHEN L\*, LI J H, REN F Y, YANG C, GOU X J*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.008



**1104 Improved Synthesis of (*R*)-Budesonide**

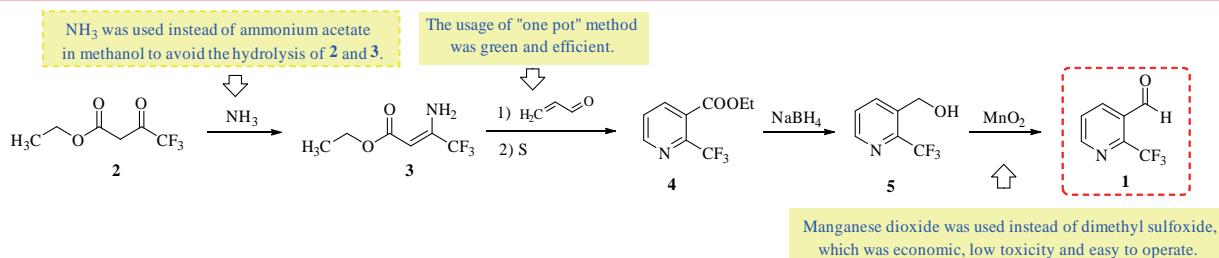
XING L H

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.009



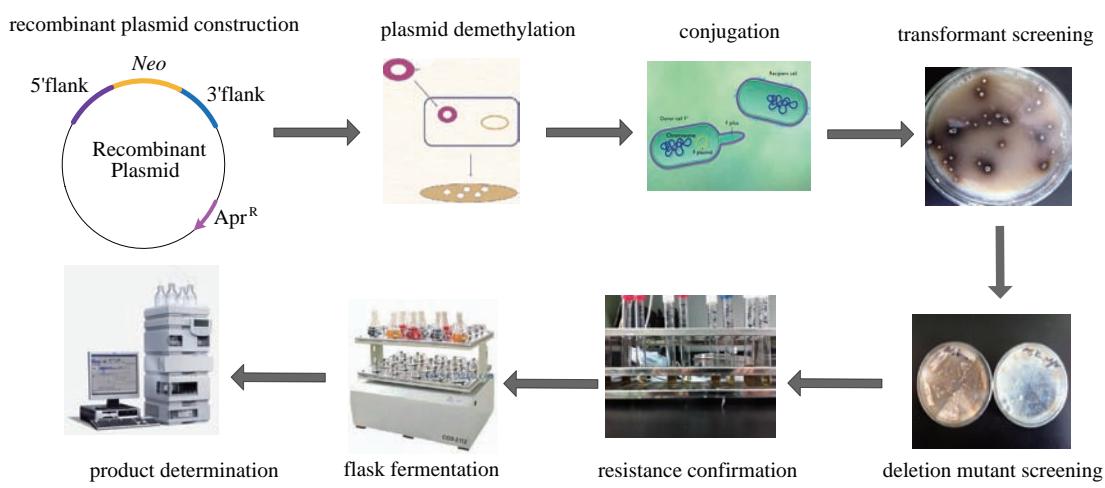
**1109 Improved Synthesis of 2-Trifluoromethylpyridine-3-carboxaldehyde** ··· LU Y, WANG P P, QIAN C\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.010



**1112 Construction of 7 PKS-deleted Mutants for *Streptomyces avermitilis* and Improvement of Conjugational Transformation System** ··· MENG L Z, WANG Y, CHU J\*

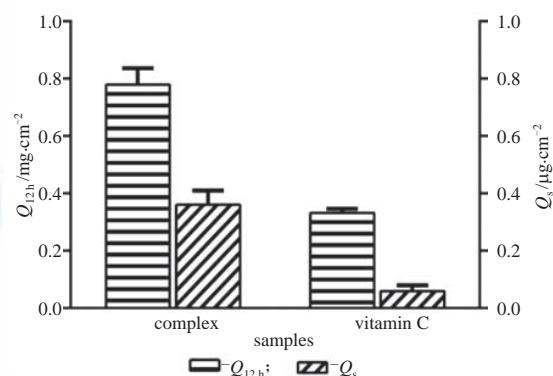
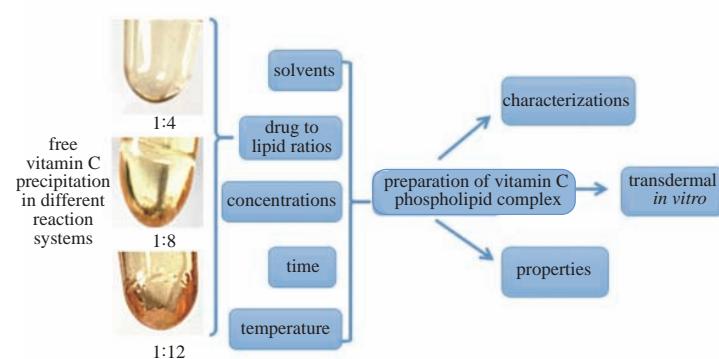
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.011



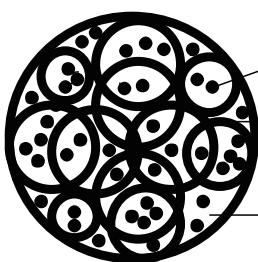
The Flow Diagram of the Deletion Mutants Construction, Fermentation and Product Determination

**1121** Preparation, Physicochemical Properties and Transdermal Performance of Vitamin C Phospholipid Complex.....*HUANG B, HUANG C L, ZHANG C F, LU B Y, LONG X Y\**

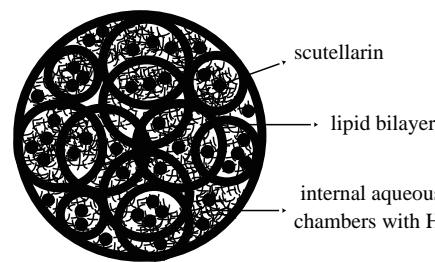
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.012

**1129** Preparation and Preliminary Stability of Scutellarin Internal Phase Thickened Multivesicular Liposomes.....*LI H G, XU J M, XU K*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.013



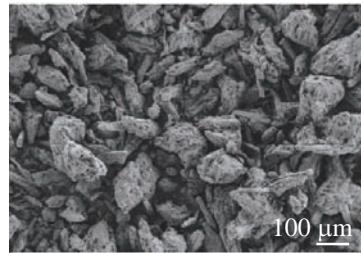
scutellarin multivesicular liposomes (SMVLs)



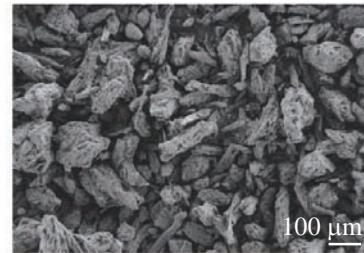
scutellarin internal phase thickened multivesicular liposomes (SITMVLs)

**1136** Properties of the Co-processed Excipient Including Microcellulose and Application in Direct Compression.....*CAI J, GU W W, DING Y P\**

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.014

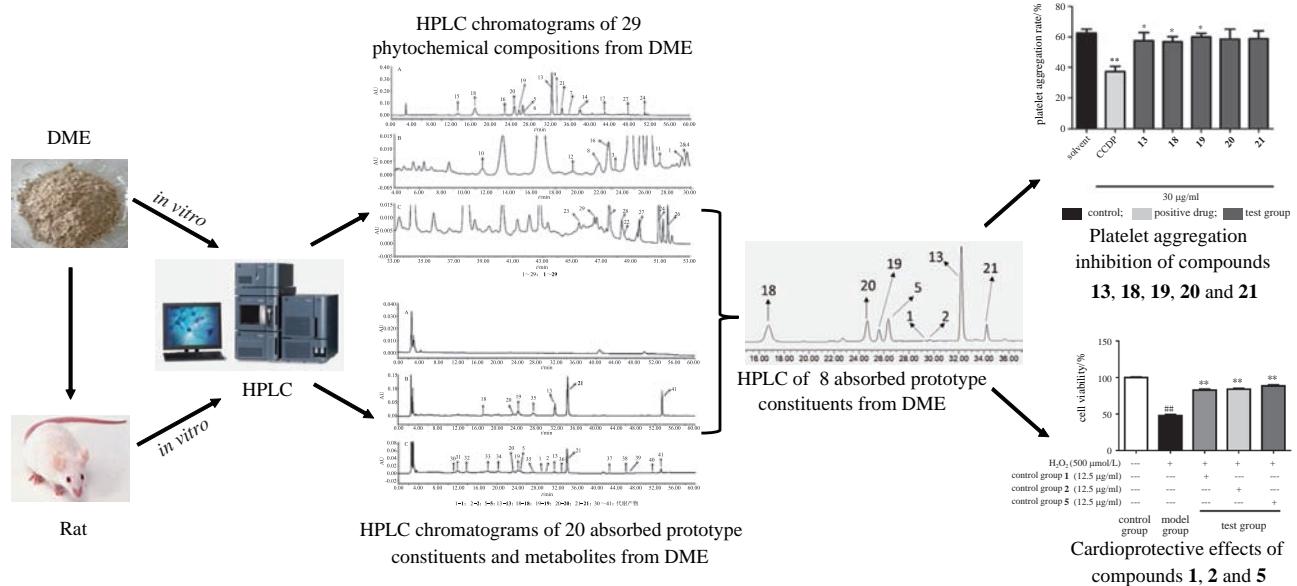


co-processed excipient

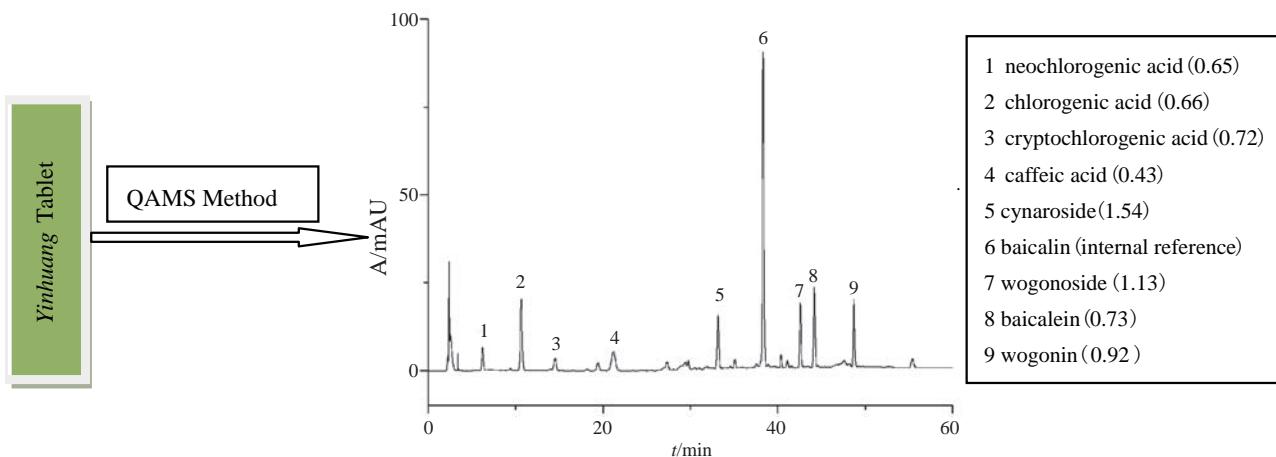


physical mixture

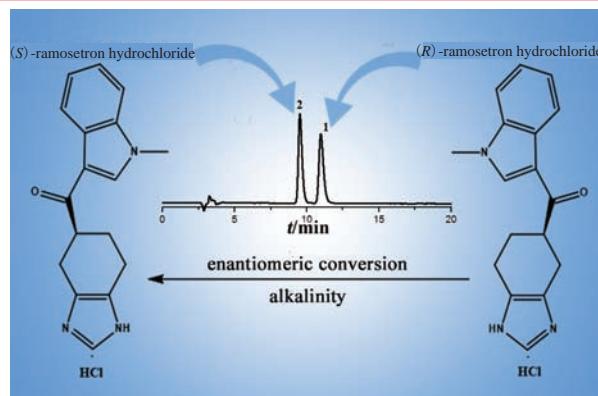
**1142** Anti-myocardial Ischemia Components from *Dracocephalum moldavica* Extraction Based on Serum Pharmacocchemistry Analysis.....*LIZH, YANRJ, XINGJG, WUT, LIUL\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.015



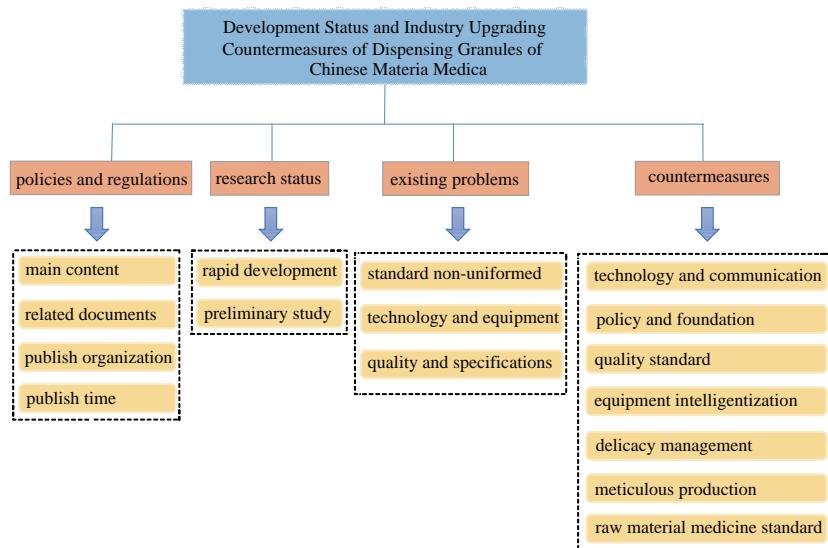
**1149** Determination of Nine Active Components in *Yinhuang* Tablets by QAMS Method.....*NINGSB, WANGJF, ZHANZS, ZHOUMB, XIND, TENGJL\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.016



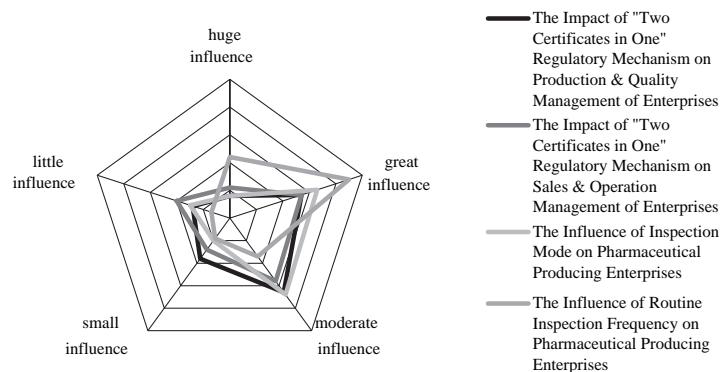
**1155** Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion.....*SHENC, XIAX, GAOWY, ZENGSS, YEJC\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017



- 1161** Development Status and Industry Upgrading Countermeasures of Dispensing Granules of Chinese Materia Medica.....*LIN H Y, WU Z F\*, ZENG L H, WANG X C, YANG M\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.018

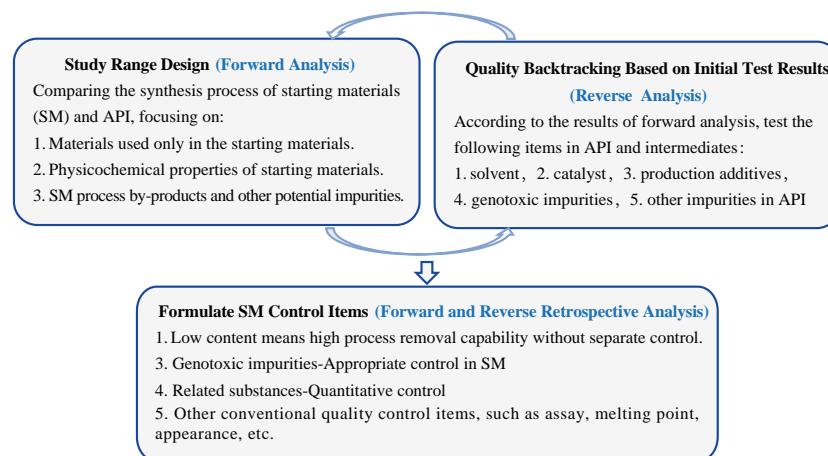


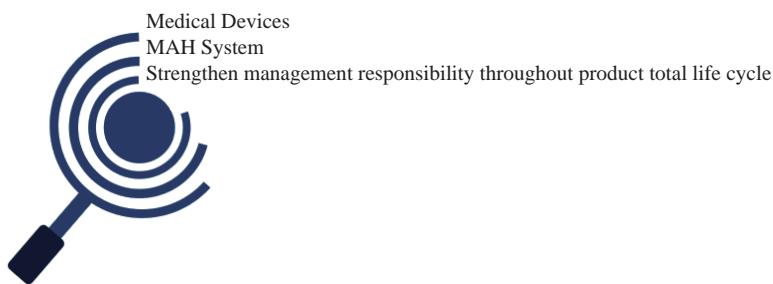
- 1166** Impact Analysis of Regulatory Strategy of Combining Manufacturing Authorization Certificate and the GMP Certificate on Pharmaceutical Producing Enterprises....*ZHUANSUN Y, YU J N, ZHU J X\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.019



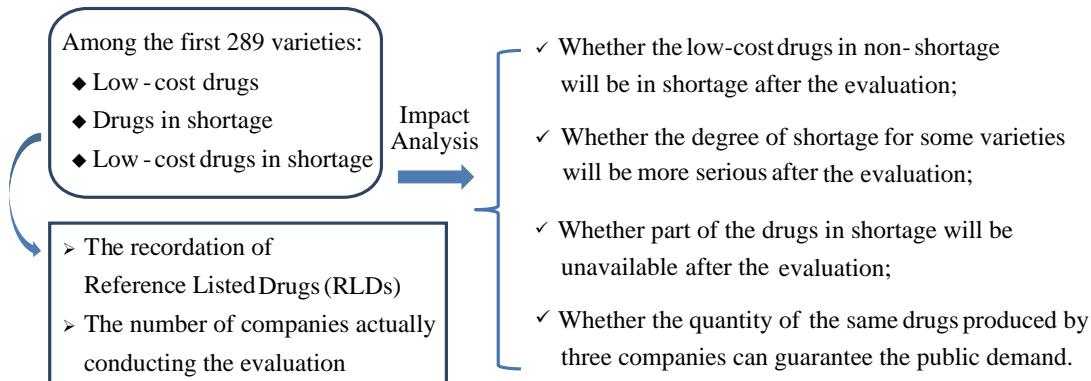
The Impact of "Two Certificates in One" Regulatory Mechanism on Pharmaceutical Producing Enterprises

- 1172** Selection and Control of Starting Materials in the Process of Chemical Synthetic APIs Submission.....*DU S, LIANG Y\**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.020

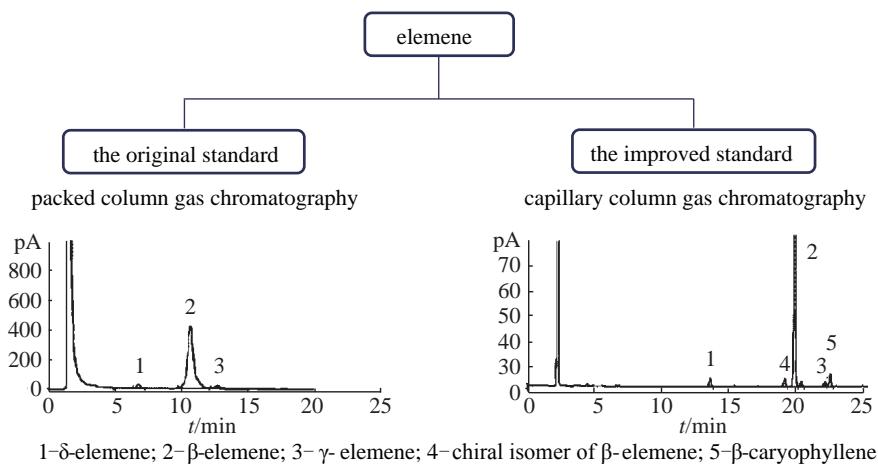




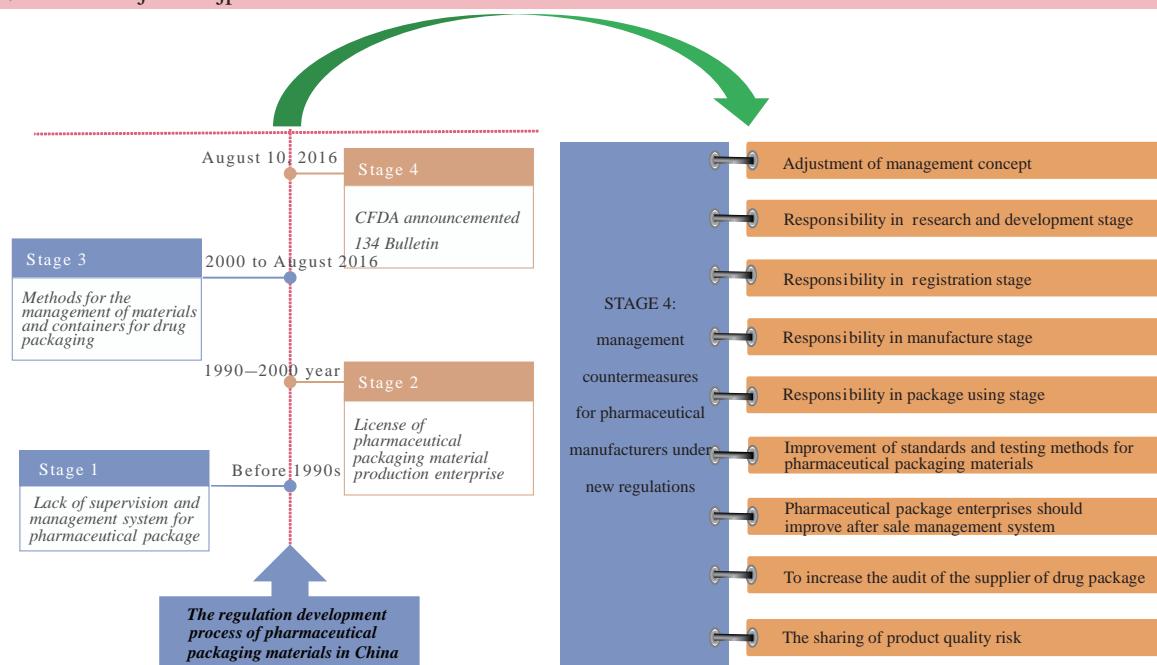
1182 Analysis and Proposal of Quality and Efficacy Consistency Evaluation for Generics on the Low-cost Drugs and Drugs in Shortage.....YU X W, DONG M, YOU C N\*



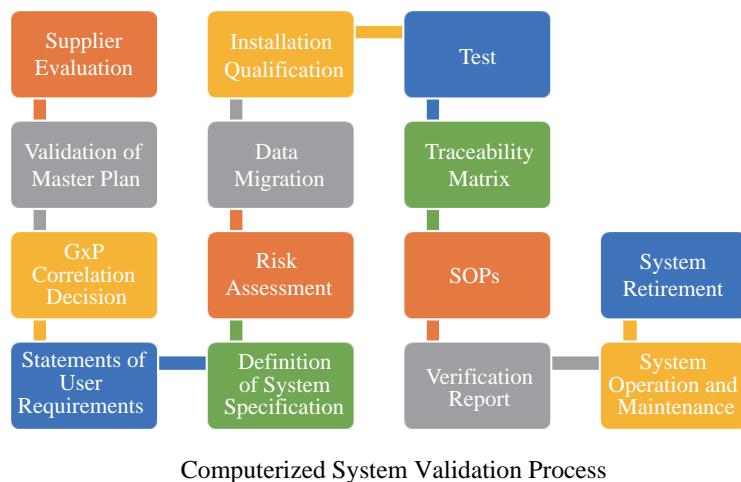
1187 Analysis of Improvement of National Standards of Elemene and Its Preparations•YUE Z H, LI H Y



**1191 Quality Control Improvement of Pharmaceutical Packaging Materials in Drug Products Enterprise under the Associated Evaluation and Approval Policy Combining Drug Products and Pharmaceutical Packaging Materials and Pharmaceutical Excipients.....LIU S**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.024



**1195 Application of Computerized System Validation Based on GAMP5.....SHEN C, LU Z Y, XU X H, XU R, LAI C C**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.025



# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2018年第49卷 第8期 8月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.8 August 10, 2018

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	吴霖萍	Executive Editor	WU Linping
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

\* 通信联系人: 如为第一作者则不加“\*”号。征稿简则刊登于当年第1期 \*To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R \*1970\*m\*A4\*162\*zh\*P\*20.00\* \*25\*2018-08

2018年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



公众微信  
微信号: cjph-cjph



公众微博  
weibo.com/cjph

# 《中国医药工业杂志》第十四届编辑委员会

EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》

(以姓名拼音为序)

## 名誉主编(HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫\*(SANG Guowei)

## 顾问(CONSULTANT)

陈凯先\*(CHEN Kaixian)

蒋建东(JIANG Jiandong)

沈克康(SHEN Jingkang)

杨胜利\*(YANG Shengli)

丁 健\*(DING Jian)

孔德云(KONG Deyun)

王广基\*(WANG Guangji)

朱宝泉(ZHU Baoquan)

侯惠民\*(HOU Huimin)

李绍顺(LI Shaoshun)

吴晓明(WU Xiaoming)

## 主任编委(EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿\*(CHEN Fener)

## 副主任编委(ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (^常务副主任编委)

白 鹏(BAI Hua)

陈桂良(CHEN Guiliang)

唐 岳(TANG Yue)

魏宝康(WEI Baokang)

张 霽(ZHANG Ji)

周 斌(ZHOU Bin)

朱建伟(ZHU Jianwei)

陈 兵(CHEN Bing)

胡文浩(HU Wenhao)

王 浩^△(WANG Hao)

杨 超(YANG Chao)

张万斌(ZHANG Wanbin)

周伟澄^△(ZHOU Weicheng)

陈代杰^△(CHEN Daijie)

李明华(LI Minghua)

王军志(WANG Junzhi)

张贵民(ZHANG Guimin)

张绪穆(ZHANG Xumu)

周 燕(ZHOU Yan)

## 编委(MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳(CAI Zhengyan)

邓卫平(DENG Weiping)

董树沛(DONG Shupei)

冯 军(FENG Jun)

干荣富(GAN Rongfu)

何严萍(HE Yanping)

黄志红(HUANG Zhihong)

刘玲玲(LIU Lingling)

龙亚秋(LONG Yaqiu)

罗国强(LUO Guoqiang)

马 璞(MA Jing)

邵 蓉(SHAO Rong)

孙飘扬(SUN Piaoyang)

孙 逊(四川大学)(SUN Xun)

屠永锐(TU Yongrui)

王 昱(WANG Min)

王 彦(WANG Yan)

吴 伟(WU Wei)

杨立荣(YANG Lirong)

杨玉社(YANG Yushe)

张福利(ZHANG Fuli)

张卫东(ZHANG Weidong)

赵临襄(ZHAO Linxiang)

钟大放(ZHONG Dafang)

周建平(ZHOU Jianping)

陈少欣(CHEN Shaoxin)

丁锦希(DING Jinxi)

范代娣(FAN Daidi)

傅 磊(FU Lei)

郭 文(GUO Wen)

胡海峰(HU Haifeng)

李范珠(LI Fanzhu)

刘新泳(LIU Xinyong)

陆伟根(LU Weigen)

罗一斌(LUO Yibin)

潘卫三(PAN Weisan)

宋秋玲(SONG Qiuling)

孙小强(SUN Xiaoqiang)

陶 涛(TAO Tao)

王建新(WANG Jianxin)

王全瑞(WANG Quanrui)

王玉成(WANG Yucheng)

吴 勇(WU Yong)

杨 明(YANG Ming)

殷 明(YIN Ming)

张启明(ZHANG Qiming)

张英俊(ZHANG Yingjun)

赵文杰(ZHAO Wenjie)

钟为慧(ZHONG Weihui)

程卯生(CHENG Maosheng)

董江萍(DONG Jiangping)

方 浩(FANG Hao)

甘 勇(GAN Yong)

何 菱(HE Ling)

胡又佳(HU Youjia)

李建其(LI Jianqi)

刘 忠(LIU Zhong)

陆伟跃(LU Weiyue)

吕 扬(LÜ Yang)

朴虎日(PIAO Huri)

苏为科(SU Weike)

孙 逊(复旦大学)(SUN Xun)

涂 涛(TU Tao)

王 健(WANG Jian)

王善春(WANG Shanchun)

吴 彤(WU Tong)

吴勇琪(WU Yongqi)

杨苏蓓(YANG Subei)

尤启冬(YOU Qidong)

张庆文(ZHANG Qingwen)

张志荣(ZHANG Zhirong)

郑起平(ZHENG Qiping)

周虎臣(ZHOU Huchen)

## \*院士

### 《中国医药工业杂志》编辑部成员(EDITORIAL STAFF)

总编辑(Managing Editor): 周伟澄(ZHOU Weicheng)

副总编辑(Associate Managing Editor): 黄志红(HUANG Zhihong), 刘玲玲(LIU Lingling)

责任编辑(Editor): 刘玲玲(LIU Lingling)(兼), 王 盈(WANG Ying), 吴霖萍(WU Linping), 郭琳琳(GUO Linlin)

美术编辑(Art Editor): 沈建成(SHEN Jiancheng), 陆燕玲(LU Yanling), 钱苗苗(QIAN Miaomiao)

编辑助理(Editorial Assistant): 韦旭华(WEI Xuhua)

广告、发行负责(Advertisement Manager): 陶旭辉(TAO Xuhui), 欧阳怡(OUYANG Yi)

# 盐酸雷莫司琼的异构体杂质检测及异构体化影响因素

沈 晨，夏 旭，高文彦，曾珊珊，叶金翠\*

(浙江省医学科学院，浙江杭州 310000)

**摘要：**建立了高效液相色谱法检测盐酸雷莫司琼及其对映异构体，并考察了高温、光照、强酸、强碱等影响因素对异构体杂质含量的影响，从而为该药物的制剂、工艺研究和贮藏条件选择提供参考。采用 YMC Chiral NEA(R) 色谱柱，以 50 mmol/L 磷酸二氢钠缓冲液(pH 5.2)：乙腈(50 : 50) 为流动相，检测波长 306 nm。盐酸雷莫司琼对映异构体间的分离度大于 1.5；(S)-型异构体杂质在 0.04 ~ 1.00 μg/ml 范围内线性关系良好，定量限为 0.032 μg/ml，平均回收率为 100.2% (RSD=0.32%)。影响因素考察结果表明，在强碱条件下，盐酸雷莫司琼会发生向(S)-型异构体转化，提示制剂处方工艺研究中须避免碱性因素的影响。本方法准确、稳定，可为本品的质量控制提供参考。

**关键字：**盐酸雷莫司琼；对映体分离；高效液相色谱

中图分类号：R917；R975<sup>+5</sup> 文献标志码：A 文章编号：1001-8255(2018)08-1155-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2018.08.017

盐酸雷莫司琼 (ramosetron hydrochloride, **1** 盐酸盐) 是日本山之内公司研发的强效 5-羟色胺 (5-HT<sub>3</sub>) 受体拮抗剂，主要用于预防和治疗抗恶性肿瘤药物治疗所引起的恶心、呕吐等消化道症状，以及术后的恶心、呕吐症状<sup>[1]</sup>。**1** 在吲哚结构和羰基连接处有一个手性中心。据报道<sup>[2]</sup>，在小鼠母神经细胞 (N1E-115) 中，(R)-型的**1** 对 5-HT<sub>3</sub> 受体的亲和性是其对映异构体 **2** [(S)-型] 的 112 倍。临床使用的**1** 为 (R)-型，由于对映体在药理学、药动学和毒理学方面可能存在差异，越来越多的药物临床以单一对映体给药。因此，在药物处方工艺研究和贮藏条件选择中，应充分考察异构体杂质产生的影响因素及其质量控制方法。

文献报道了 HPLC 手性柱分离法和毛细管电泳法检测 **2**<sup>[3-4]</sup>。在此基础上，本研究应用手性色谱柱，建立了 HPLC 法分离检测 **1** 中的 **2**，该方法样品处理更加简便，检测时间短，灵敏度高，重现性

好，适用于**1** 原料药及其制剂的异构体杂质检查。同时，本研究还考察了高温、光照、强酸、强碱等因素对**2** 的影响，以指导该药物的制剂、工艺研究和贮藏条件选择。此外，还研究了**1** 盐酸盐经大鼠皮肤渗透的对映体选择性，考察手性药物经皮渗透时是否因为皮肤的手性环境而出现对映体选择性渗透（即透过皮肤的药物对映体比例是否较透皮前发生改变）<sup>[5-6]</sup>，或在经皮转运的过程中因酶的对映体选择性作用而存在对映体转化的风险<sup>[7]</sup>，为本品经皮给药制剂的研发提供参考。

## 1 仪器与试药

1260 Infinity 型高效液相色谱仪，含 G1311B 型四元泵、G1316A 型柱温箱、G1329B 型自动进样器和 G1314F VWD 型紫外检测器（美国 Agilent 公司）；Valia-Chien 型透皮扩散仪（浙江大学玻璃仪器厂， $S=0.65 \text{ cm}^2$ ,  $V=4 \text{ ml}$ ）；SYW 型药品稳定性试验箱（宁波东南仪器有限公司）；GW-100 型高温老化试验箱（杭州仪华仪器有限公司）。

**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99.5%，批号 100662-201202）；**2** 对照品 (TLC PharmaChem., Inc., 含量 99.5%，批号 2052-031A4)；**1** 原料药（成都力思特制药股份有限公司，含量 100.1%，批号 131101）；30% 过氧化氢（成都市科龙化工试剂厂）；乙腈、甲醇和无水磷酸二氢钠均为色谱纯；氢氧化钠、浓盐酸均为分析纯。

SD 大鼠 [浙江省实验动物中心，雌性，体重 (220±20) g，动物生产许可证号 SCXK(浙)2014-0001]。

收稿日期：2017-05-08；修回日期：2018-02-26

基金项目：浙江省科技厅项目 (2014F10034、2016F50016 和 2017C33147)、浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目

作者简介：沈 晨(1991—)，男，硕士研究生，专业方向：经皮给药制剂。

Tel: 0571-88215573

E-mail: 18667018246@163.com

通信联系人：叶金翠(1974—)，女，博士，研究员，主要从事经皮给药制剂研究。

E-mail: yejincui@163.com

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱 YMC Chiral NEA(R) 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 50 mmol/L 磷酸二氢钠缓冲液 (pH 5.2); 乙腈 (50 : 50); 流速 1.0 ml/min; 进样量 20 μl; 柱温 37 °C; 检测波长 306 nm。

### 2.2 溶液配制

对照品溶液: 精密称取 **1** 对照品 10 mg, 置 100 ml 量瓶中, 用 40% 甲醇溶解并稀释, 制成浓度为 100 μg/ml 的 **1** 贮备液, 再进一步用 40% 甲醇稀释成浓度为 1 μg/ml 的 **1** 对照品溶液。同法配制 **2** 贮备液 (100 μg/ml) 和 **2** 对照品溶液 (1 μg/ml)。

混合对照品溶液: 精密量取 **1**、**2** 贮备液各 1 ml, 置 100 ml 量瓶中, 用 40% 甲醇定容, 即得 **1**、**2** 浓度均为 1 μg/ml 的混合对照品溶液。

系统适用性溶液: 精密量取 **2** 对照品贮备液 1 ml, 置 100 ml 量瓶中, 加入 **1** 对照品 10 mg, 用 40% 甲醇定容, 制成含 **1** 100 μg/ml、**2** 1 μg/ml 的系统适用性溶液<sup>[8]</sup>。

皮肤渗透供给液: 精密称取 **1**、**2** 对照品各 1 mg, 置 10 ml 量瓶中, 用生理盐水溶解并定容, 得到供给液 **1** (**1** 和 **2** 各 100 μg/ml); 精密称取 **1** 对照品 2 mg, 置 10 ml 量瓶中, 用生理盐水溶解并定容, 得到供给液 **2** (**1** 200 μg/ml); 精密称取 **2** 对照品 2 mg, 同法制备供给液 **3** (**2** 200 μg/ml)。

### 2.3 方法学验证

#### 2.3.1 系统适用性试验

取系统适用性溶液、**1** 对照品溶液、**2** 对照品溶液和混合对照品溶液, 按“2.1”项下色谱条件分别进样, 记录色谱图。**1**、**2** 的分离度 ≥ 1.5, 空白溶剂不干扰样品测定, 结果见图 1。

#### 2.3.2 线性试验

将混合对照品溶液用 40% 甲醇分别稀释成 0.8、0.4、0.2、0.1 和 0.04 μg/ml 的系列浓度溶液, 与混合对照品溶液分别进样, 以峰面积 A 对浓度 c 进行线性回归, 得回归方程。**1**:  $A=60.494c+0.012\ 5$ ,  $R^2=0.999\ 9$ ; **2**:  $A=59.349c-0.084\ 3$ ,  $R^2=0.999\ 9$ 。结果表明 **1** 和 **2** 在 0.04 ~ 1.00 μg/ml 范围内线性关系

良好。**1**、**2** 的检测限 (LOD) 为 7 和 9 ng/ml; 定量限 (LOQ) 为 34 和 32 ng/ml, RSD (n=6) 为 5.2% 和 4.3%。

#### 2.3.3 准确度和精密度试验

分别制备 **1**/**2** 浓度为 100/1、80/0.8 和 40/0.4 μg/ml 的高、中、低浓度质控溶液, 以外标法计算 **2** 的回收率。将上述各质控溶液分别稀释 100 倍得自身对照溶液, 分别进样, 同法计算 **1** 的回收率。结果 **1** 的平均回收率为 100.4% (n=3), RSD 为 0.59%; **2** 的平均回收率为 100.2% (n=3), RSD 为 0.31%。

同上制备高、中、低浓度的质控溶液, 各 6 份, 并分别稀释 100 倍得自身对照溶液, 分别进样, 测定质控溶液中 **2** 的浓度以及自身对照溶液中 **1** 的浓度, 计算日内 RSD; 连续测定 3 d, 计算日间 RSD, 结果见表 1。

表 1 精密度试验结果 /%

Tab.1 Results of Precision Test/%

组分	$c/\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$	RSD (%)	
		日内 RSD (n=6)	日间 RSD (n=3)
<b>1</b>	0.4	1.2	0.9
	0.8	0.5	0.3
	1	0.3	0.3
<b>2</b>	0.4	1.2	1.4
	0.8	1.1	0.7
	1	0.5	0.2

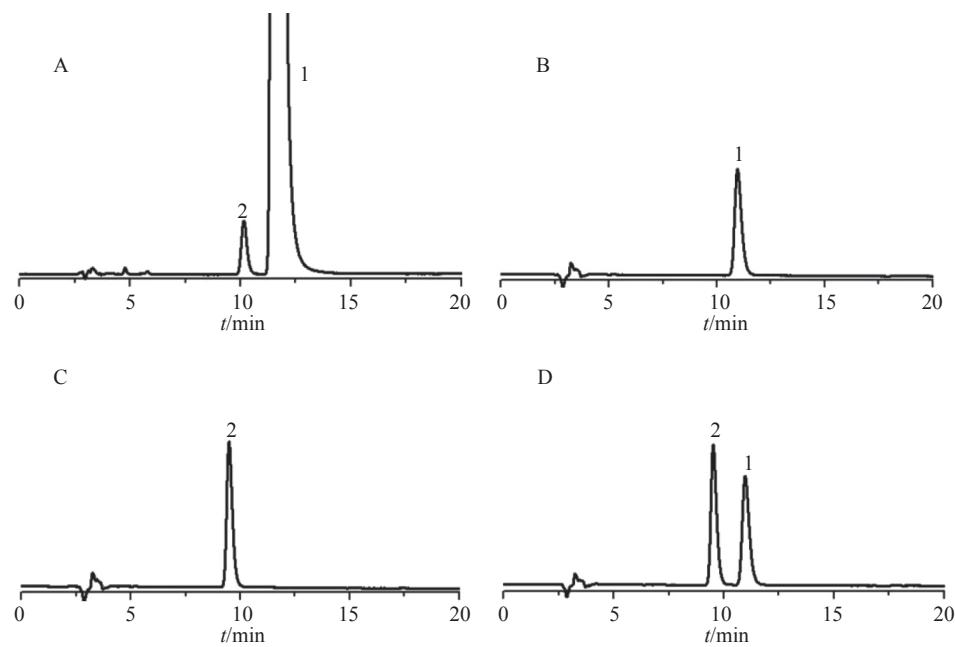
#### 2.3.4 耐用性试验

取上述中浓度水平质控溶液以及其 1% 自身对照溶液, 在其他色谱条件不变的情况下, 微调流动相流速、柱温或有机相比例, 进样分析, 按自身对照法计算 **2** 的含量, 结果 (表 2) 表明, 流速、柱温以及有机相比例在一定范围内变化, 对 **2** 的含量及对映体间的分离度无显著影响, **2** 的相对保留时间为 0.88。

### 2.4 影响因素试验

#### 2.4.1 样品制备

精密称取 **1** 原料药 8 mg, 平铺于称量瓶中, 均匀摊开 (厚度 ≤ 5 mm)。分别在高温 [60 °C, 相对湿度 (RH) 60%, 避光]、高湿 (25 °C, 92.5% RH, 避光敞口)、光照 (25 °C, 60% RH, 4 500 lx) 条



A : 系统适用性溶液, B : 1 对照品溶液, C : 2 对照品溶液, D : 混合对照品溶液

1-1 ; 2-2

图 1 典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatograms

表 2 耐用性试验结果 ( $n=3$ )Tab.2 Results of the Durability Test ( $n=3$ )

变量	水平	2/%	分离度
流速/ $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$	0.8	0.95±0.02	1.63±0.12
	1	0.92±0.02	1.67±0.06
	1.2	0.90±0.01	1.60±0.06
柱温/°C	35	0.92±0.01	1.57±0.06
	37	0.92±0.02	1.67±0.06
	39	0.93±0.02	1.60±0.00
有机相比例/%	48	0.93±0.01	1.72±0.06
	50	0.92±0.02	1.67±0.06
	52	0.93±0.01	1.50±0.00

件下放置 5 和 10 d。用 40% 甲醇适量溶解, 然后移至 100 ml 量瓶中定容。将上述供试液稀释 100 倍得自身对照溶液。另精密称取 1 原料药 8 mg, 同法配制, 作为 0 d 样品供试液和自身对照溶液, 4 °C 冷藏待测。

#### 2.4.2 影响因素试验样品检测

将上述放置 0、5、10 d 的高温、高湿、光照射样品供试液及其 1% 自身对照溶液分别进样检测, 按自身对照法计算 2 的含量, 结果见表 3。试验结果显示, 在高温 (60 °C, 60% RH, 避光)、高湿 (25 °C, 92.5% RH, 避光敞口)、光照 (25 °C, 60% RH,

4 500 lx) 条件下, 1 原料药中 2 的含量没有明显变化, 不会导致 1 的异构体转化。

表 3 不同条件下 1 原料药中 2 的含量 /% ( $n=3$ )Tab.3 2 Concentrations in 1 API under Different Conditions /% ( $n=3$ )

条件	0 d	5 d	10 d
高温		0.016±0.001	0.015±0.001
高湿	0.015±0.001	0.016±0.001	0.016±0.001
光照		0.017±0.001	0.017±0.001

#### 2.5 强制降解试验

##### 2.5.1 样品制备

精密称取 1 原料药 20 mg, 置 25 ml 量瓶中, 加入 80% 甲醇溶解、定容, 即得强制降解试验用供试品贮备液 (800  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )。精密量取该贮备液 5 ml, 置 10 ml 量瓶中, 分别加入浓盐酸 (12 mol/L)、氢氧化钠溶液 (12 mol/L)、过氧化氢溶液 (10 mol/L) 4.2 ml, 加水定容, 分别于 1、2、3 和 6 h 取样 1 ml, 得到强制破坏样品供试液。将该供试液稀释 100 倍, 即得自身对照溶液, 立即进样检测。

### 2.5.2 样品检测

将上述强制降解试验供试液及其自身对照溶液分别进样检测，按供试液中 $\mathbf{2}$ 的峰面积与 $\mathbf{1}$ 、 $\mathbf{2}$ 峰面积和之比计算 $\mathbf{2}$ 的含量，结果见表4。可见，在氧化条件下， $\mathbf{1}$ 中的 $\mathbf{2}$ 含量未见显著增加；在强酸条件下， $\mathbf{2}$ 含量随降解时间的延长有所增加，至6 h时含量为0.44%；在强碱条件下， $\mathbf{2}$ 含量增加显著，并且随着降解时间延长持续增加，至6 h时 $\mathbf{2}$ 含量为42.22%。结果表明 $\mathbf{1}$ 原料药对氧化及酸性环境较稳定，而强碱性环境会导致 $\mathbf{1}$ 的明显异构体转化。由于 $\mathbf{1}$ 在强碱条件下易发生异构体转化，不适宜用1%自身对照法计算 $\mathbf{2}$ 含量。因此，在强制降解试验条件， $\mathbf{2}$ 的含量以 $\mathbf{1}$ 的消旋化比例表示（表4）。

表4 强制性破坏试验样品中 $\mathbf{2}$ 的含量 /%

Tab.4  $\mathbf{2}$  Concentrations in Forced Degradation Test

Samples/%

强制降解条件	0 h	1 h	2 h	3 h	6 h
强酸		0.15	0.23	0.29	0.44
强碱	0.015±0.001	20.45	29.28	35.97	42.22
氧化		0.039	0.033	0.036	0.038

### 2.6 离体皮肤渗透试验

#### 2.6.1 样品制备

大鼠脱颈椎处死后立即用电推剪剃去背部皮肤毛，然后以电动剃须刀细剃去细毛。去除皮下组织后用生理盐水冲洗净滤纸吸干，用铝箔包封，-18 ℃冻存备用。

取出上述离体大鼠皮肤，恢复室温后，在生理盐水中浸泡10 min，用滤纸吸干，置Valia-Chien双室渗透池2个池口之间，皮肤角质层一侧为供给室，皮肤内侧为接收室。在供给室中分别加入按“2.2”项下方法制备的供给液1、2、3各4 ml( $n=3$ )，在接收室中加入40%聚乙二醇400/生理盐水4 ml，外循环水浴温度( $37\pm0.5$ )℃，搅拌转速500 r/min，按规定间隔时间(10、24、48、72、96、120 h)从接收池取样0.5 ml，并补充等量同温空白接收液。将样品冷冻离心，4 ℃冷藏待测。

#### 2.6.2 对映体选择性离体皮肤渗透试验结果

将离体皮肤渗透试验样品稀释100倍，分别进

样，结果见表5。结果显示，当供给室中 $\mathbf{1}$ 和 $\mathbf{2}$ 含量各为100 μg/ml时，接收液中 $\mathbf{1}$ 、 $\mathbf{2}$ 的含量比例为1:1；当供给室中分别为含 $\mathbf{1}$ 、 $\mathbf{2}$ 200 μg/ml的供给液时，接收液中均未检出相应异构体。结果提示，以消旋体或分别以单一构型异构体进行经皮渗透时，均未发生选择性渗透和异构体转化。

表5 接收液中 $\mathbf{1}$ 和 $\mathbf{2}$ 的浓度<sup>1)</sup>/μg·ml<sup>-1</sup>

Tab.5 Concentrations of  $\mathbf{1}$  and  $\mathbf{2}$  in Receiving Solution/μg·ml<sup>-1</sup>

取样时间/h	供给液1	供给液2	供给液3
10	0.023±0.001/0.022±0.002	0.042±0.003/-	-/0.045±0.002
24	0.055±0.001/0.054±0.003	0.102±0.009/-	-/0.105±0.008
48	0.104±0.007/0.110±0.004	0.200±0.008/-	-/0.214±0.014
72	0.166±0.006/0.162±0.007	0.323±0.013/-	-/0.343±0.012
96	0.205±0.008/0.210±0.009	0.399±0.022/-	-/0.440±0.020
120	0.270±0.010/0.264±0.011	0.453±0.021/-	-/0.478±0.022

注：<sup>1)</sup> “/”前后分别为 $\mathbf{1}$ 和 $\mathbf{2}$ 的浓度

### 3 讨论

本方法流动相配制简便，检测样品不需要特殊处理，方法灵敏度较高。 $\mathbf{1}$ 的UV图谱显示其最大吸收波长为210、254和306 nm，考虑到制剂制备过程中加入的辅料可能在210和254 nm处产生干扰峰，故选择306 nm作为检测波长。

在制剂开发时， $\mathbf{2}$ 作为异构体杂质，其控制限度一般为主成分的1%，故在本方法中采用1%自身对照法，即手性异构体含量不得超过主药含量的1%。与外标法相比，采用本方法进行异构体杂质检测，能够减少 $\mathbf{2}$ 对照品的用量，降低试验成本。但在强制性降解研究中，发现 $\mathbf{1}$ 在强碱条件下易发生异构体转化成 $\mathbf{2}$ ，不再适宜用1%自身对照法计算 $\mathbf{2}$ 含量。因此，在强制降解试验条件， $\mathbf{2}$ 的含量以 $\mathbf{1}$ 的消旋化比例表示。

$\mathbf{1}$ 原料药在影响因素条件下放置5、10 d， $\mathbf{2}$ 含量没有明显变化，但在高温、光照条件下放置5、10 d的样品有其他杂质峰出现，且原料药含量略有下降，提示 $\mathbf{1}$ 可能对高温、光照不稳定，需进一步研究 $\mathbf{1}$ 的有关物质。 $\mathbf{1}$ 的强制降解试验结果表明， $\mathbf{1}$ 在碱性环境下不稳定，容易发生向(S)-型异构体转化。

经皮给药具有安全、长效和使用方便等优点，是新型给药系统的研究热点之一。皮肤角质层主要组成物质角蛋白、神经酰胺及皮肤中的酶均为手性物质<sup>[9]</sup>，手性药物经皮渗透可能产生对映体选择性，即一个对映体的皮肤渗透速率显著地大于另一个对映体。如果以外消旋体给药时产生对映体选择性渗透<sup>[5]</sup>，特别是当无效、低效或产生不良反应的对映体渗透速率更大时，则可能显著地影响药物的药效和毒性。另外，即使以单一对映体给药也可能在经皮转运的过程中因酶的对映体选择性作用而存在对映体转化的风险<sup>[7]</sup>。因此，手性药物透皮制剂的研究需要考察其经皮渗透的对映体选择性，使所研制的制剂经皮给药更为安全、有效<sup>[10-12]</sup>。据此，本试验采用本方法检测皮肤渗透液中的1和2，以考察药物经皮渗透是否存在对映体选择性或对映体转化作用。本方法还可为1的制剂、工艺研究和贮藏条件选择提供指导。

#### 参考文献：

- [1] NODA K, IKEDA M, YOSHIDA O, et al. Clinical evaluation of ramosetron injections in the treatment of cisplatin-induced nausea and vomiting [J]. *J Int Med Res*, 2002, **30**(3): 211-219.
- [2] ITO H, HIDAKA K, MIYATA K, et al. Characterization of YM060, a potent and selective 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonist, in rabbit nodose ganglion and N1E-115 neuroblastoma cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, **263**(3): 1127-1132.
- [3] 杨清清, 刘文英, 狄斌, 等. 高效液相色谱法手性拆分盐酸雷莫司琼对映体[J]. 中国新药杂志, 2007, **16**(13): 1038-1040.
- [4] 杨清清, 刘文英, 狄斌, 等. 盐酸雷莫司琼的高效毛细管电泳手性分离[J]. 中国药科大学学报, 2007, **38**(2): 136-139.
- [5] MIYAZAKI K, KAIHO F, INAGAKI A, et al. Enantiomeric difference in percutaneous penetration of propranolol through rat excised skin [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1992, **40**(4): 1075-1076.
- [6] HEARD C M, BRAIN K R. Does solute stereochemistry influence percutaneous penetration? [J]. *Chirality*, 1995, **7**(4): 305-309.
- [7] 朱全刚, 胡晋红, 曾华武. 皮肤羧酸酯酶代谢的立体选择性[J]. 药学学报, 2005, **40**(4): 322-326.
- [8] 陈英. 对HPLC法有关物质系统适用性建立的体会和建议[J]. 中国药品标准, 2010, **11**(5): 323-324.
- [9] KESSNER D, RUETTINGER A, KISELEV M A, et al. Properties of ceramides and their impact on the stratum corneum structure. Part 2: stratum corneum lipid model systems [J]. *Skin Pharmacol Physiol*, 2008, **21**(2): 58-74.
- [10] 荣毅, 俞文英, 郭霞, 等. 手性促进剂芳樟醇对萘普生经皮渗透的促透效果[J]. 药学学报, 2014, **49**(8): 1175-1180.
- [11] YE J, YU W, CHEN G, et al. Enantiomeric separation of 2-arylpropionic acid nonsteroidal anti-inflammatory drugs by HPLC with hydroxypropyl-beta-cyclodextrin as chiral mobile phase additive [J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, **24**(8): 799-807.
- [12] YE J, CHEN G, ZENG S. Enantiomeric separation of norgestrel by reversed phase high-performance liquid chromatography using eluents containing hydroxypropyl-beta-cyclodextrin in stereoselective skin permeation study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, **843**(2): 289-294.

## Determination of (*S*)-Enantiomer of Ramosetron Hydrochloride by HPLC and Influencing Factors of the Enantiomeric Conversion

SHEN Chen, XIA Xu, GAO Wenyuan, ZENG Shanshan, YE Jincui\*

(Zhejiang Academy of Medical Science, Hangzhou 310000)

**ABSTRACT:** An HPLC method was established for the chiral separation and determination of ramosetron hydrochloride and its (*S*)-enantiomer. The effects of temperature, humidity, light, acid, alkali and oxidant on the enantiomeric conversion from (*R*)-configuration to (*S*)-configuration in ramosetron hydrochloride active pharmaceutical ingredients (API) were also investigated. A YMC chiral NEA (R) column was used, with the mobile phase of 50 mmol/L sodium dihydrogen phosphate buffer solution (pH 5.2) : acetonitrile (50 : 50), at the detection wavelength of 306 nm. The resolution of the enantiomers was more than 1.5. It was linear for (*S*)-ramosetron hydrochloride in the range of 0.04-1.00 µg/ml, with LOQ of 0.032 µg/ml. Its average recovery was 100.2%, with RSD of 0.32%. The results of stability test revealed that ramosetron hydrochloride would undergo an enantiomeric conversion from (*R*)-configuration to (*S*)-configuration in alkaline environment, which suggested that alkalinity should be avoided during its preparation and formulation process. The established method was accurate and stable, which provided a quality control method for ramosetron hydrochloride.

**Key Words:** ramosetron hydrochloride; chiral separation; HPLC

