

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

# 中国医药工业杂志



2018-11  
第49卷·第11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

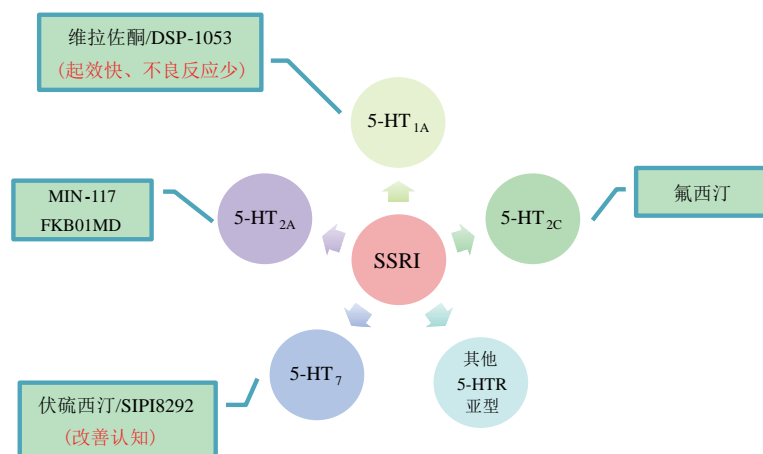
中国化学制药工业协会



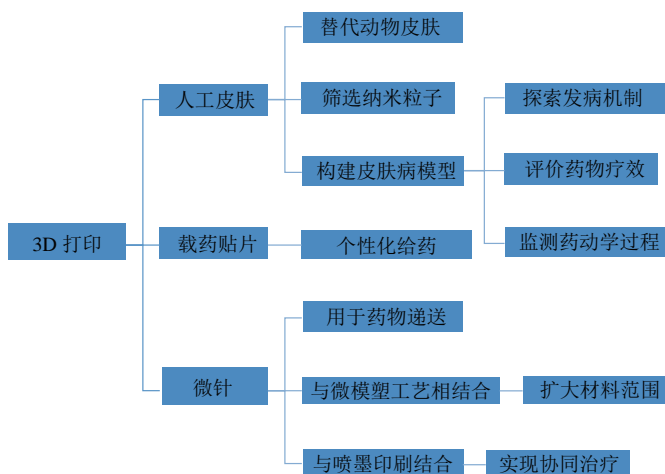
微信号: cjph-cjph

## · 专论与综述 ·

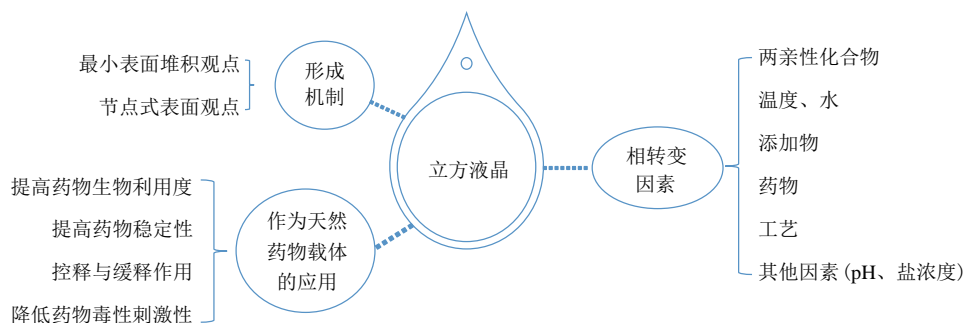
- 1481** 5-HT 再摄取抑制/5-HT 受体亚型多重作用抗抑郁药物研究进展……………谷正松, 李建其\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.001



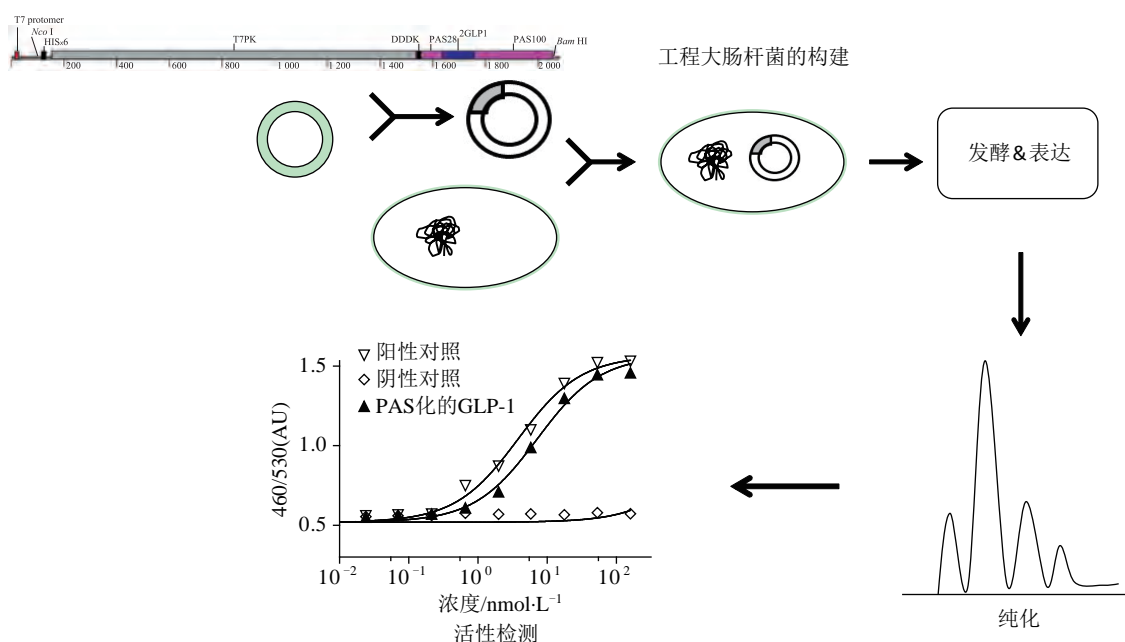
- 1492** 3D 打印技术在透皮领域的研究进展……………杨雅丽, 童想柳, 边 琼, 罗华菲\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.002



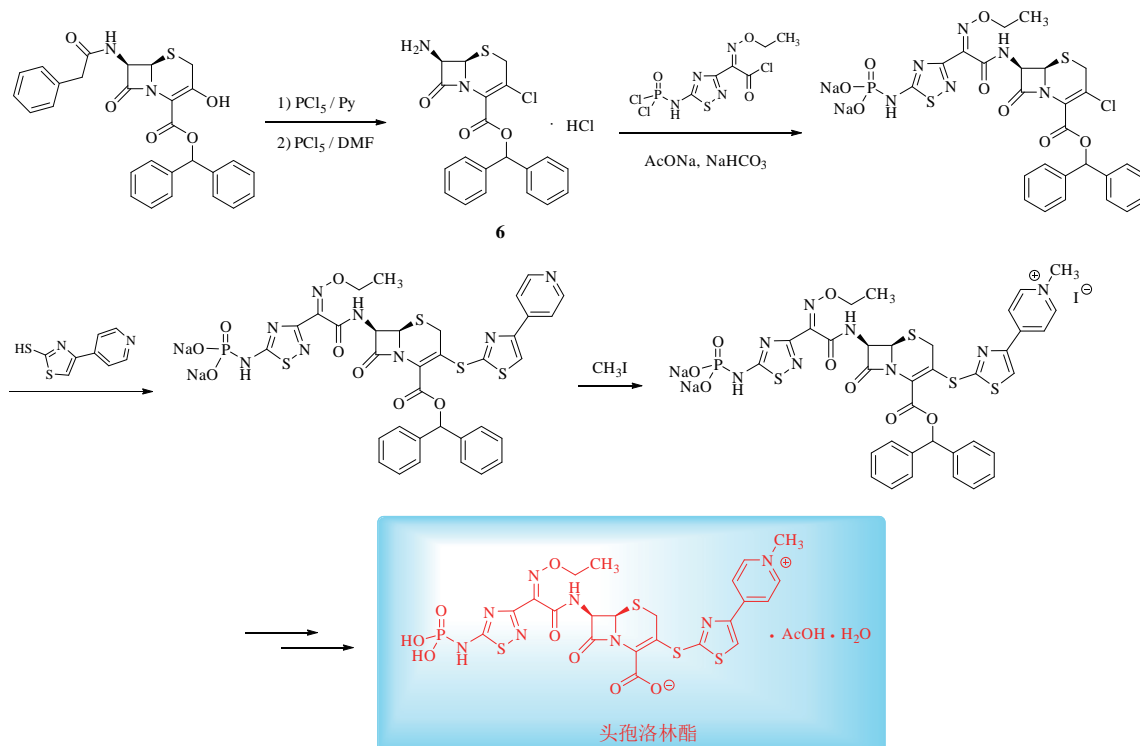
- 1500** 立方液晶作为天然药物载体的研究进展……………徐玲霞, 申宝德, 金 晨, 朱卫丰\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.003



**1508** GLP-1 融合蛋白的表达、纯化及其初步活性分析.....姜旻旻, 黄宗庆, 马 洁, 冯 军\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.004

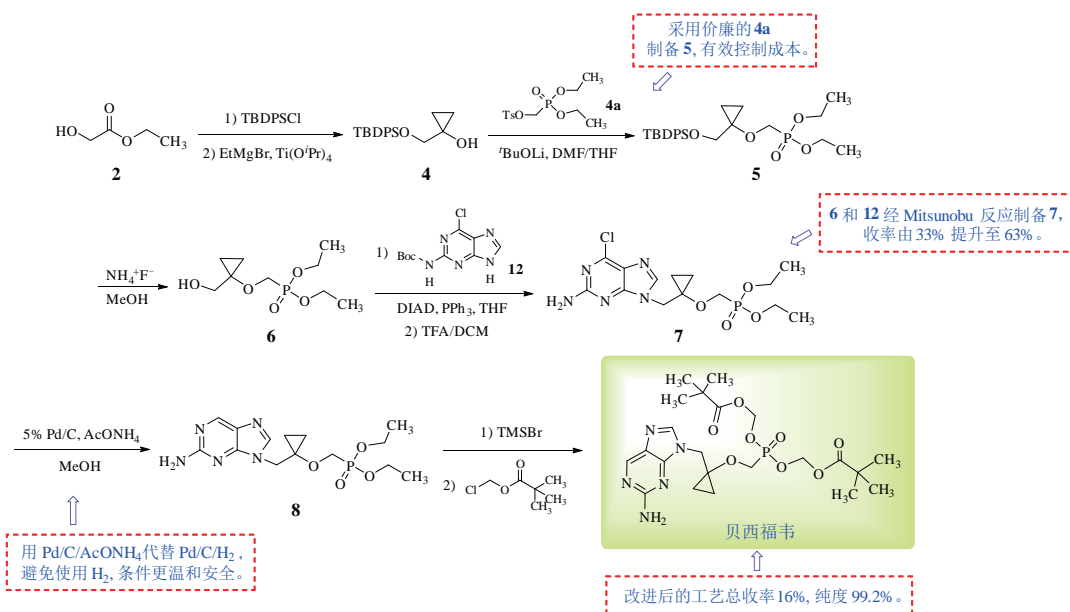


**1518** 头孢洛林酯的合成新工艺.....郭新亮, 张乃华, 鲍广龙, 张仲奎, 张贵民\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.005

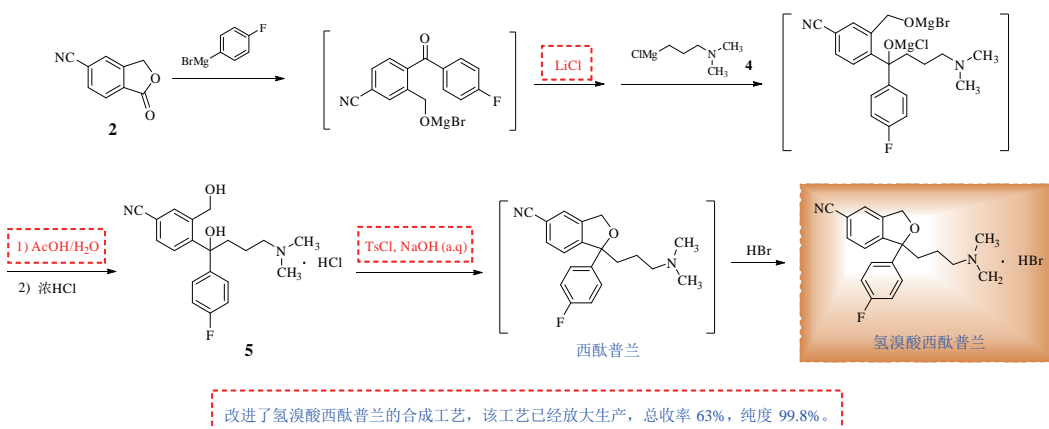


采用新工艺合成了头孢洛林酯，纯度99.56%，总收率34.8%，本工艺已经过中试验证。

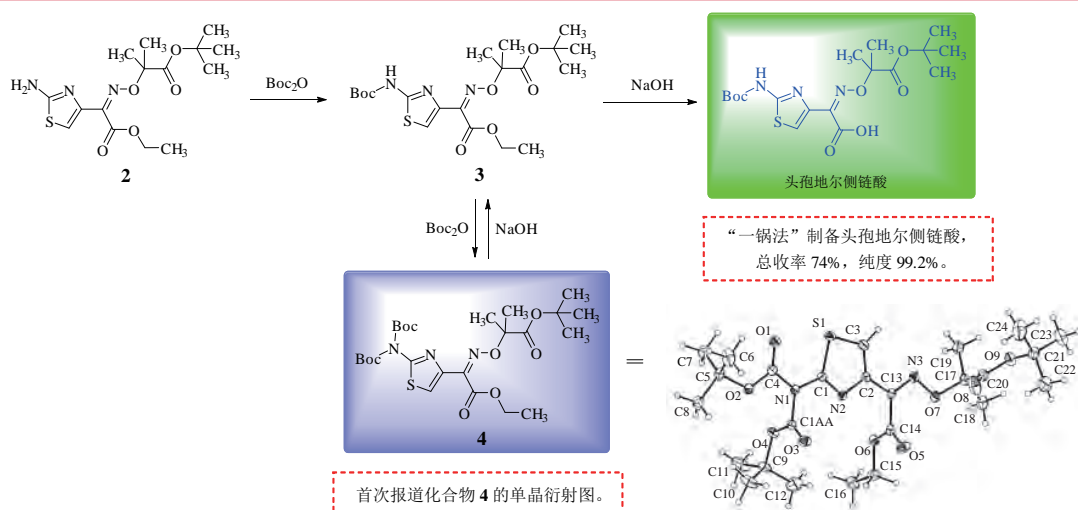
**1524 贝西福韦合成工艺改进**.....吴 阳, 廖国超, 郝玲花, 王鹏程, 孙平华\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.006



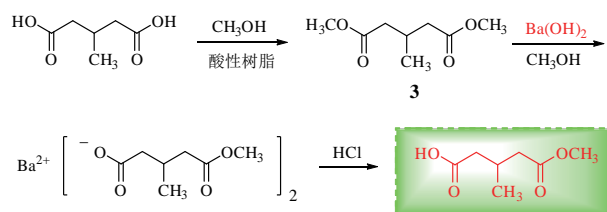
**1530 西酞普兰氢溴酸盐的工艺改进**.....黄文锋, 余文龙, 胡佳兴, 张 剑\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.007



**1534 头孢地尔侧链酸的合成**.....唐志勇, 阳学文, 卢凯恺, 毛侦军  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.008

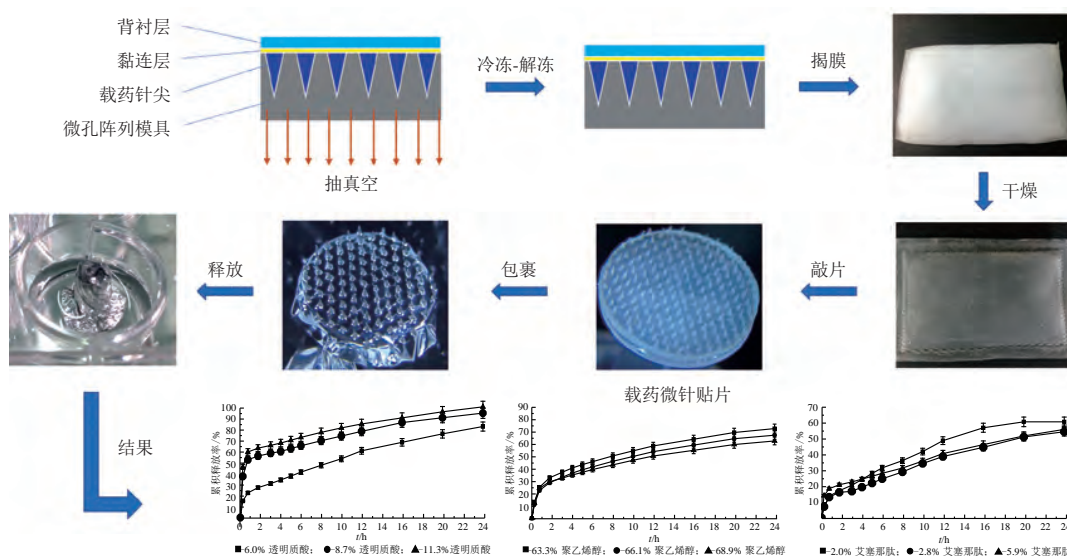


1538  $\beta$ -甲基戊二酸单甲酯的合成.....赵丽华  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.009

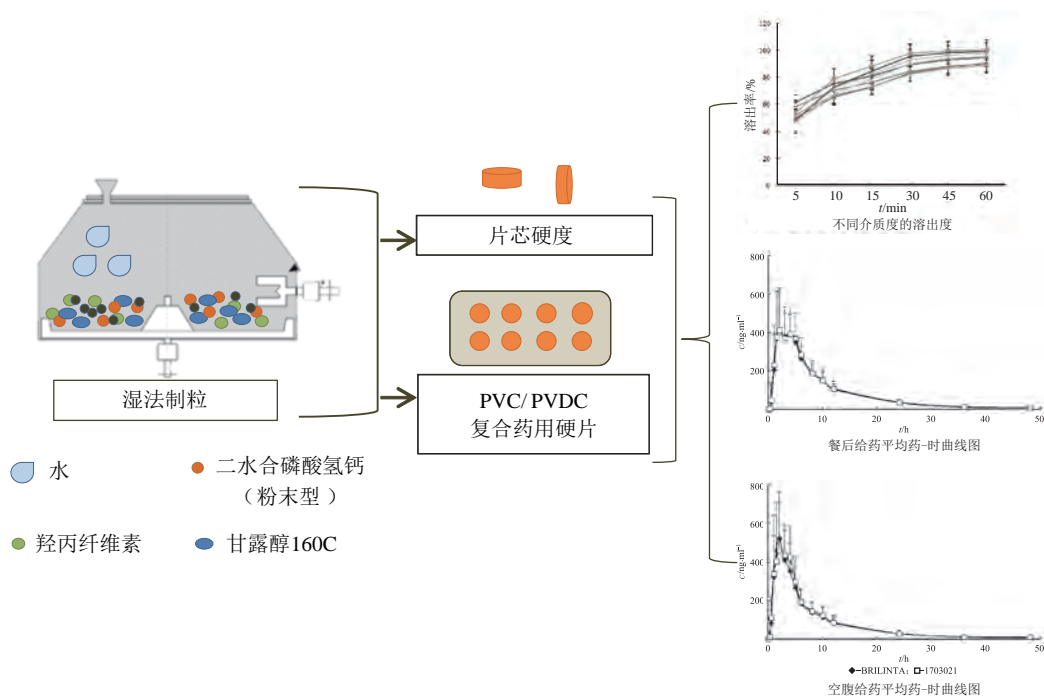


利用氢氧化钡对酯的温和碱解反应，开发了一条合成  $\beta$ -甲基戊二酸单甲酯的新路线，总收率 90.3%。此工艺已经过中试验证。

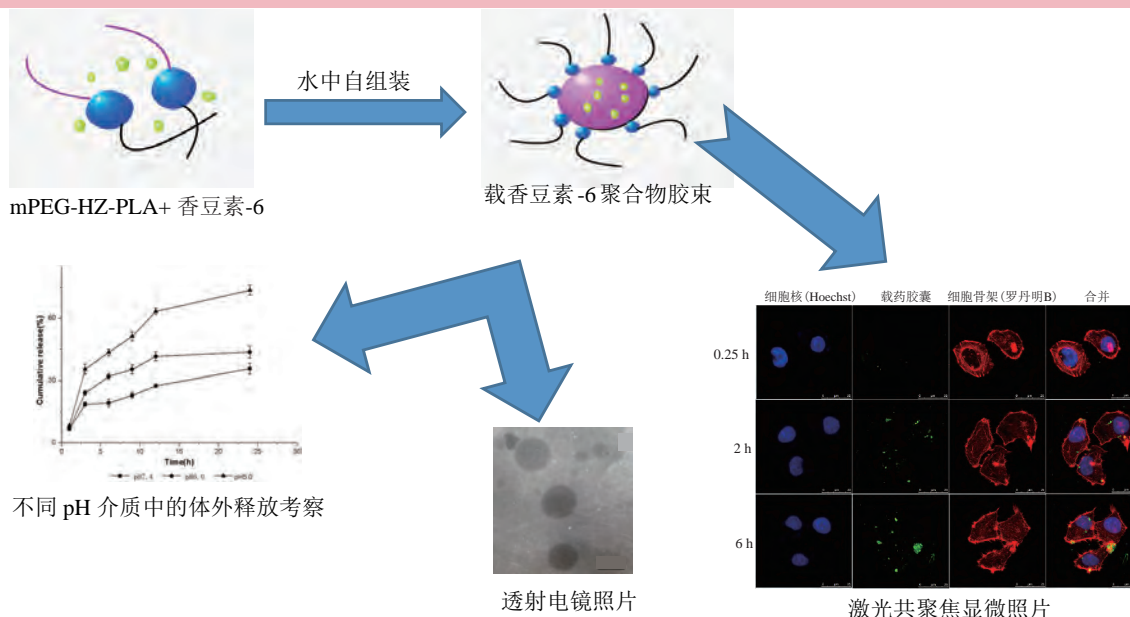
1541 艾塞那肽相转化微针的制备及处方优化.....朱嗣文, 刘 锋, 吴 飞, 金 拓\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.010



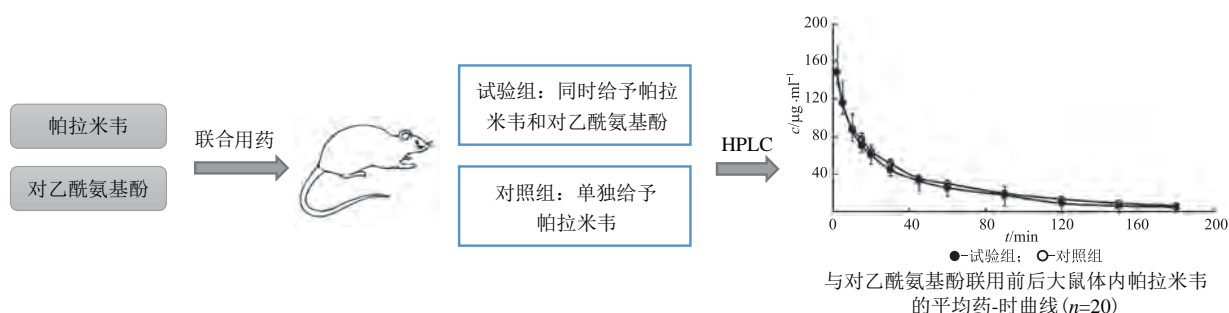
1548 替格瑞洛片处方工艺考察及其人体生物等效性.....刘 双, 屈 芮, 唐 云, 朱永强\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.011



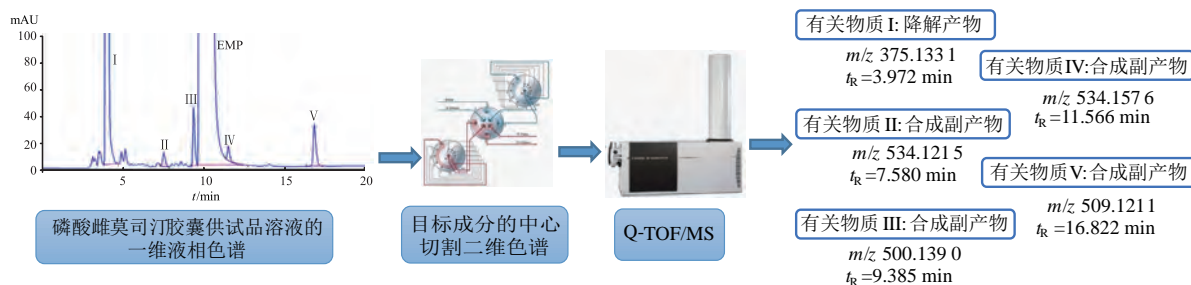
**1559** 包载荧光探针香豆素-6的pH敏感型聚合物胶束的制备与评价.....赵善科, 尹美林, 郑岩, 史淑丹, 孙玉琦\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.012



**1567** 对乙酰氨基酚对帕拉米韦在大鼠体内药动力学的影响.....赵晓娟, 黄博雅, 刘秀菊, 赵永红, 张志清\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.013



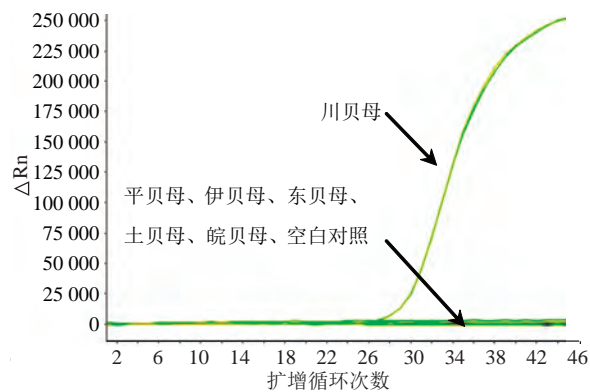
**1571** 中心切割二维高效液相色谱质谱联用法分析磷酸雌莫司汀胶囊中的有关物质.....邓云菲, 王林波, 吴晓鸾\*, 彭兴盛, 林梅  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.014



1581 川贝母物种特异性 TaqMan 探针实时荧光定量 PCR 方法的建立.....

.....王 成, 常志远, 兰青阔, 赵 新, 兰 璞\*

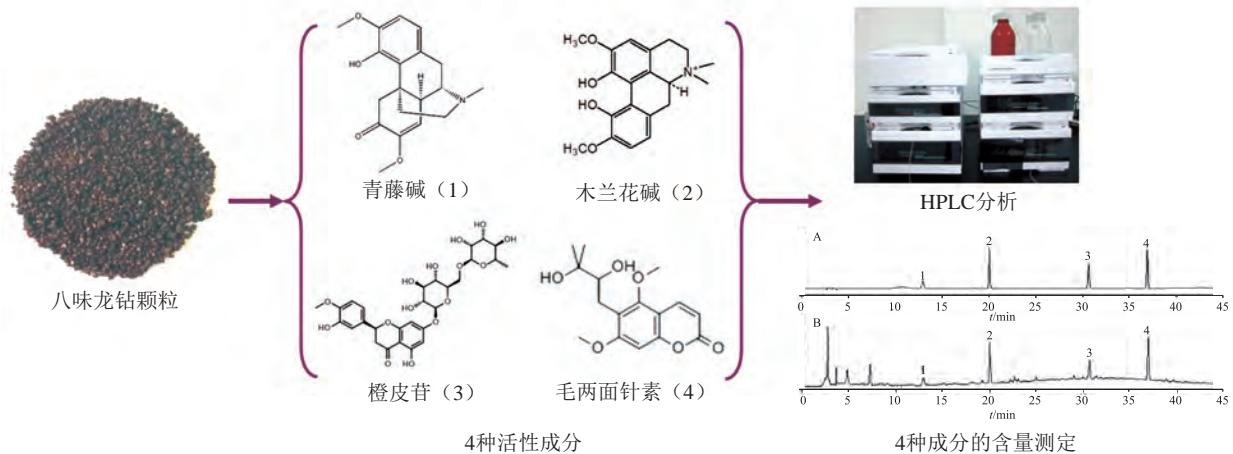
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.015



1586 壮药八味龙钻颗粒中 4 种有效成分的 HPLC 法测定.....

.....李海娇, 李 琪, 方 刚, 王 平, 范 刚\*

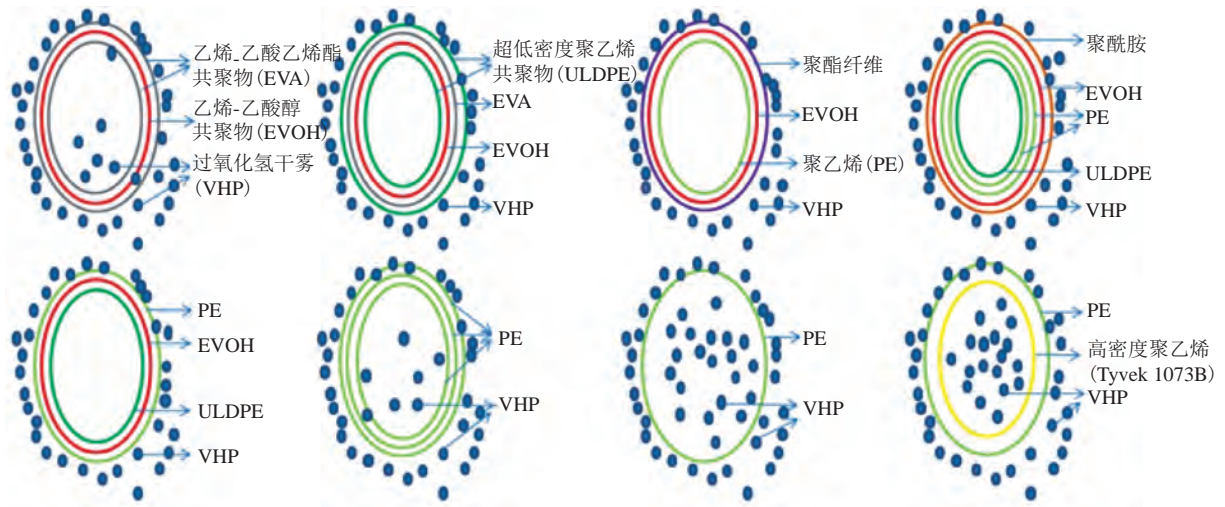
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.016

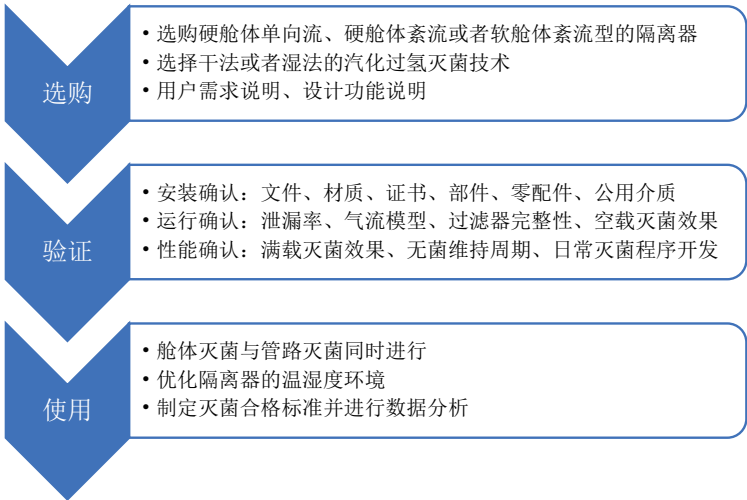
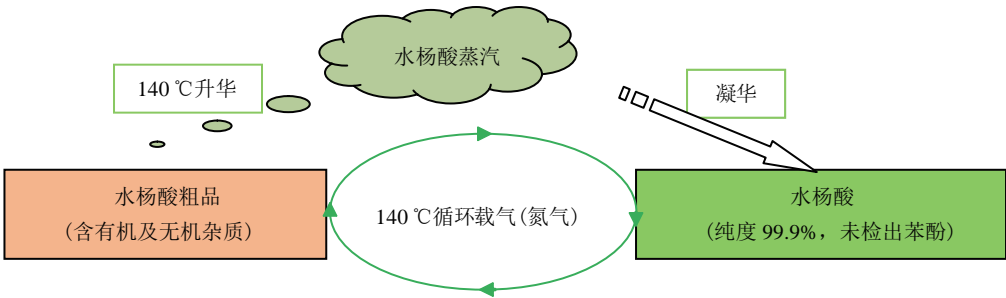


1591 隔离器 VHP 灭菌时呼吸袋及储液袋穿透性探究.....

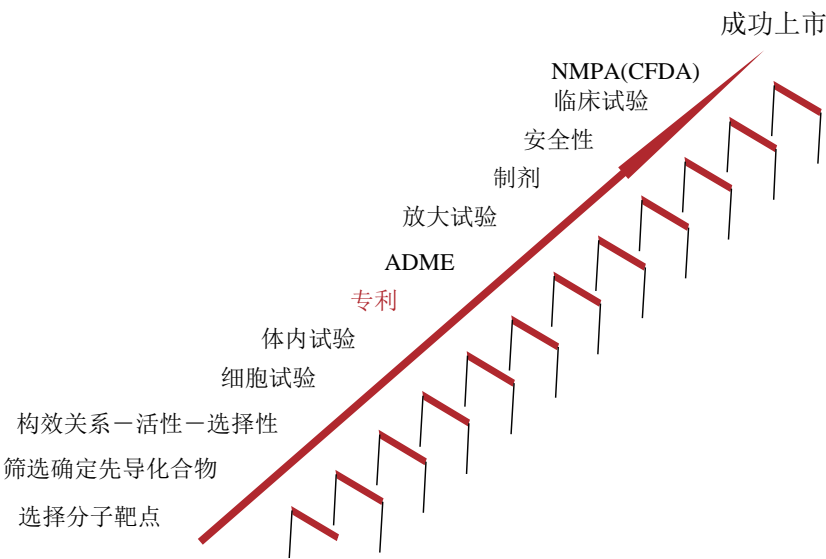
.....刘向东, 梁开宇, 邓 启, 徐 威, 王 威\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.017

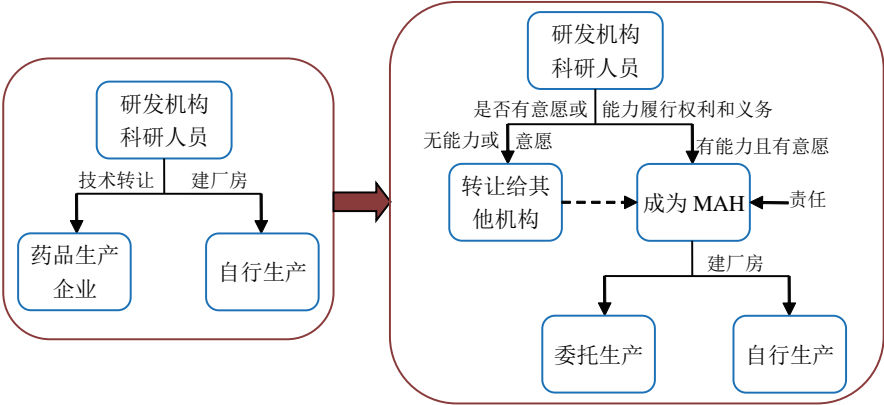




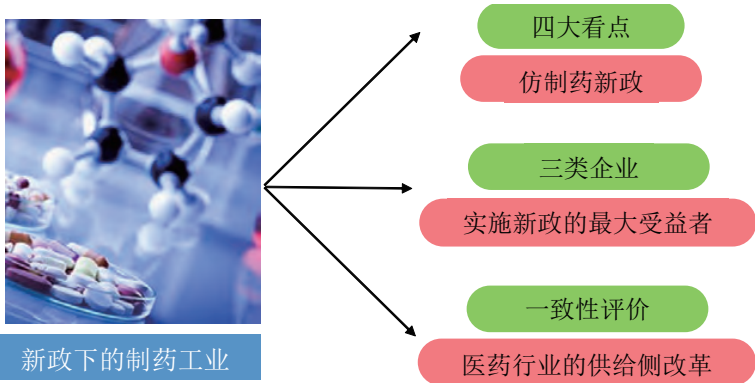
· 药学管理与信息 ·



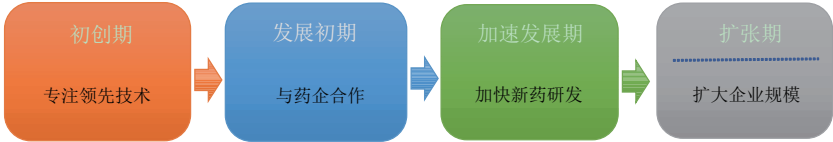
1615 药品上市许可持有人制度与现行制度的衔接问题探讨.....赵华婷，颜建周，邵 蓉\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.021



1624 医药新政下我国制药行业发展的新思路.....徐培红，刘天尧\*，干荣富  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.022



1629 创新型医药中小企业发展路径研究及启示——以约尼斯制药为例.....陆 杰，颜建周，邵 蓉\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.023



创新型医药中小企业发展路径

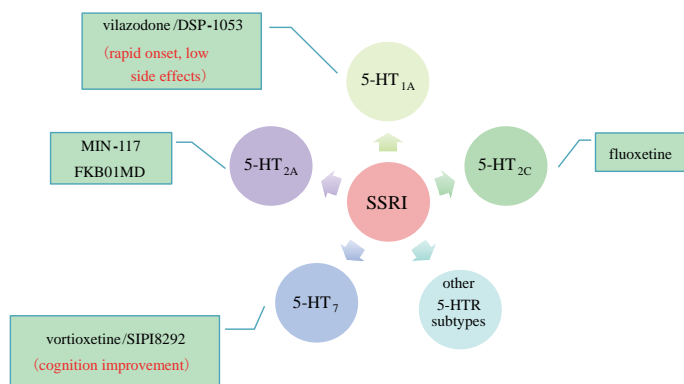
· 其他 ·

广告索引(1516)

## Perspectives & Review

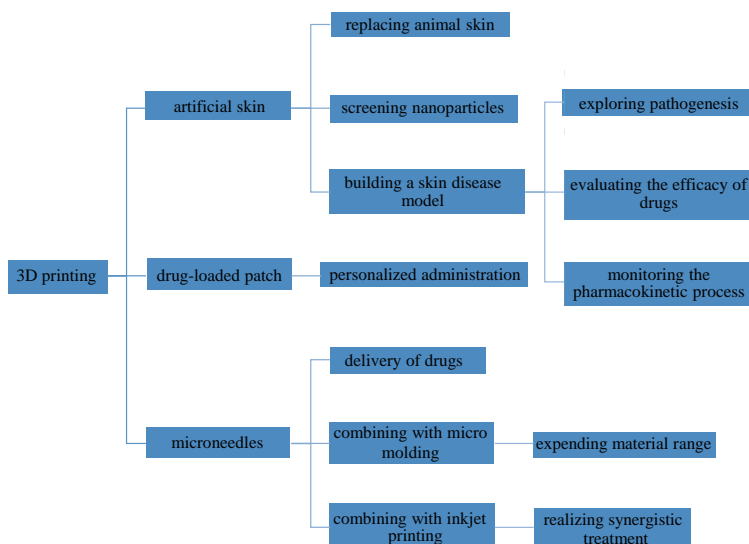
- 1481** Research Progress of Multi-target Antidepressants with SSRI and 5-HT Receptor Subtypes Activity ..... *GU Z S, LI J Q\**

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.001



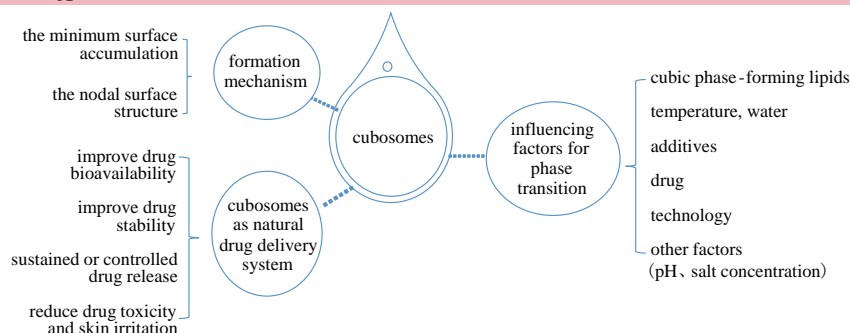
- 1492** Recent Advances of 3D Printing Technology in Transdermal Drug Delivery System ..... *YANG Y L, TONG X L, BIAN Q, LUO H F\**

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.002

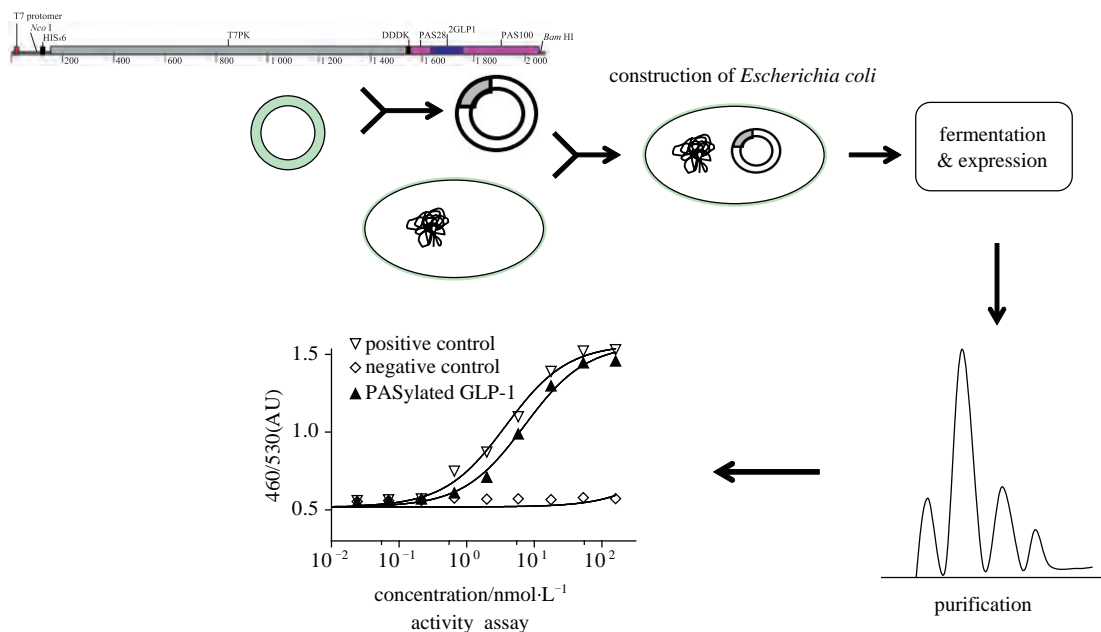


- 1500** Research Advance in Cubosomes as Carriers for Natural Medicines ..... *XU L X, SHEN B D, JIN C, ZHU W F\**

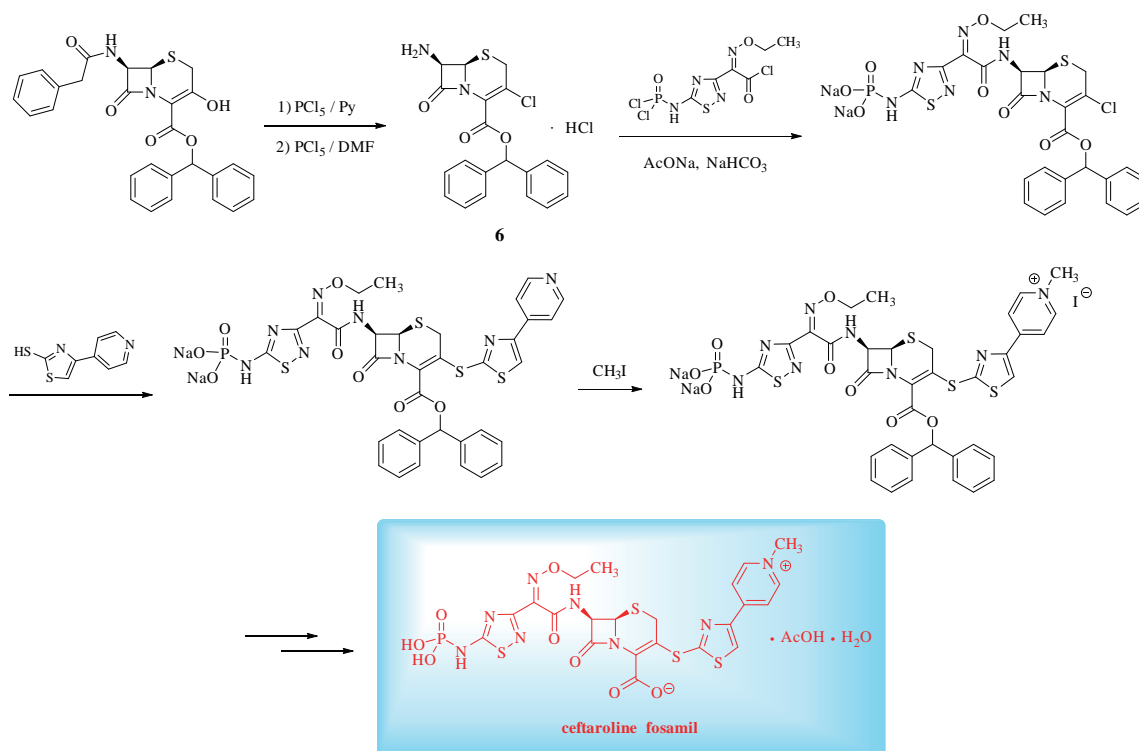
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.003



- 1508** Expression, Purification and Preliminary Activity Analysis of GLP-1 Fusion Protein.....  
 .....JIANG Y N, HUANG Z Q, MA J, FENG J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.004

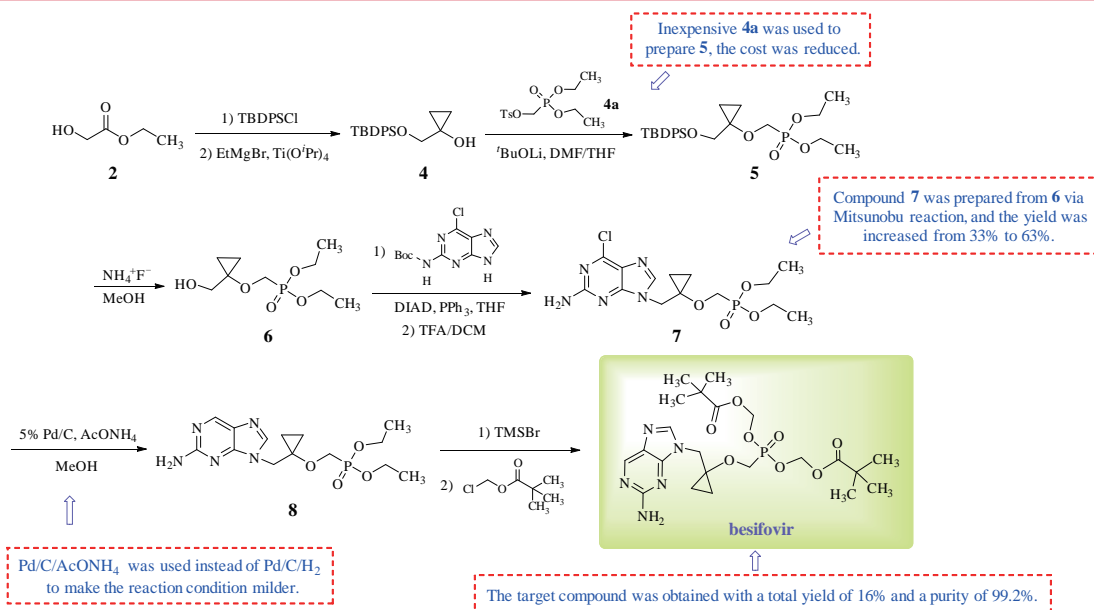


- 1518** A Novel Synthetic Process for Ceftaroline Fosamil.....  
 .....GUO X L, ZHANG N H, BAO G L, ZHANG Z K, ZHANG G M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.005

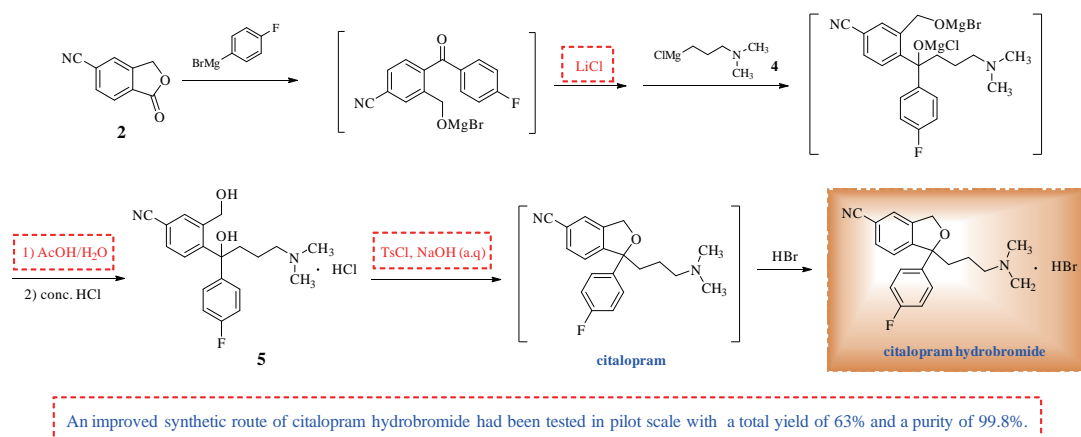


Ceftaroline fosamil was synthesized with a purity of 99.56% and a total yield of 34.8%, and this new process had been tested in pilot scale.

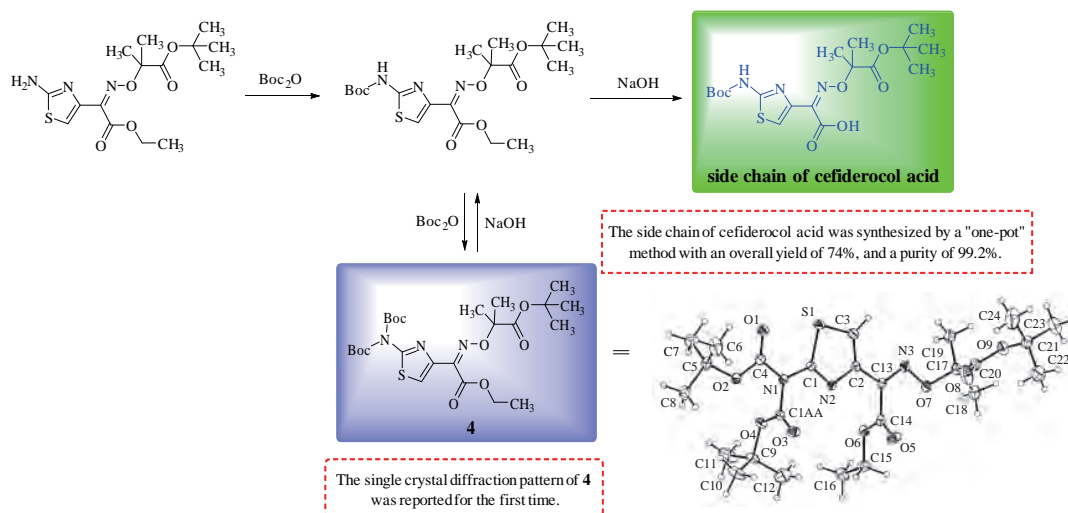
**1524** Synthesis Improvement of Besifovir.....WU Y, LIAO G C, HAO L H, WANG P C, SUN P H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.006



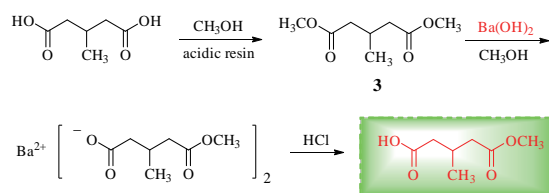
**1530** Process Improvement for Citalopram Hydrobromide.....HUANG W F, YU W L, HU J X, ZHANG J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.007



**1534** Synthesis of the Side Chain of Cefiderocol Acid.....TANG Z Y, YANG X W, LU K K, MAO Z J  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.008

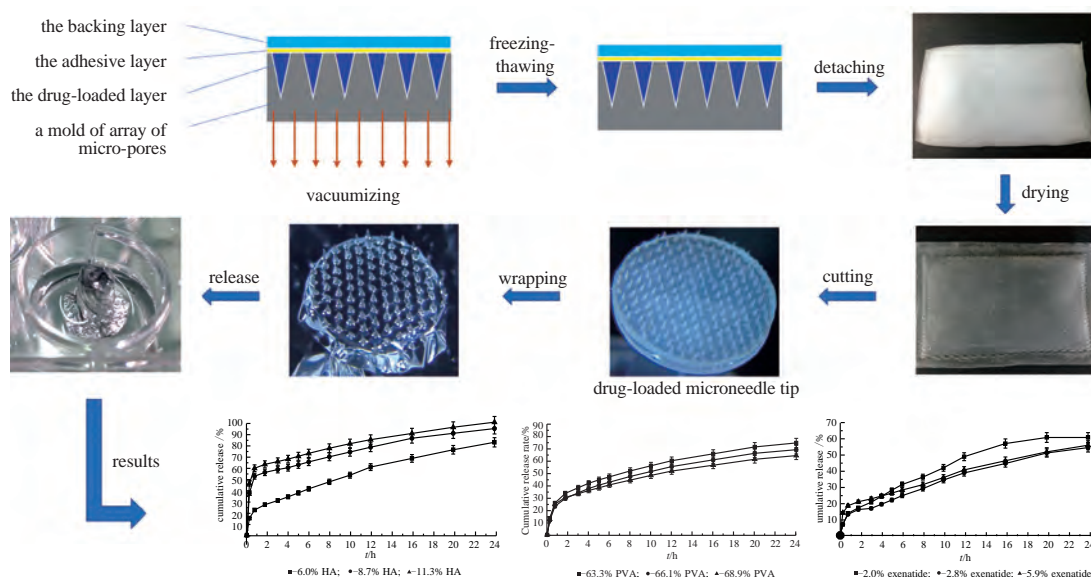


**1538** Synthesis of Monomethyl  $\beta$ -Methylglutarate.....ZHAO L H  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.009

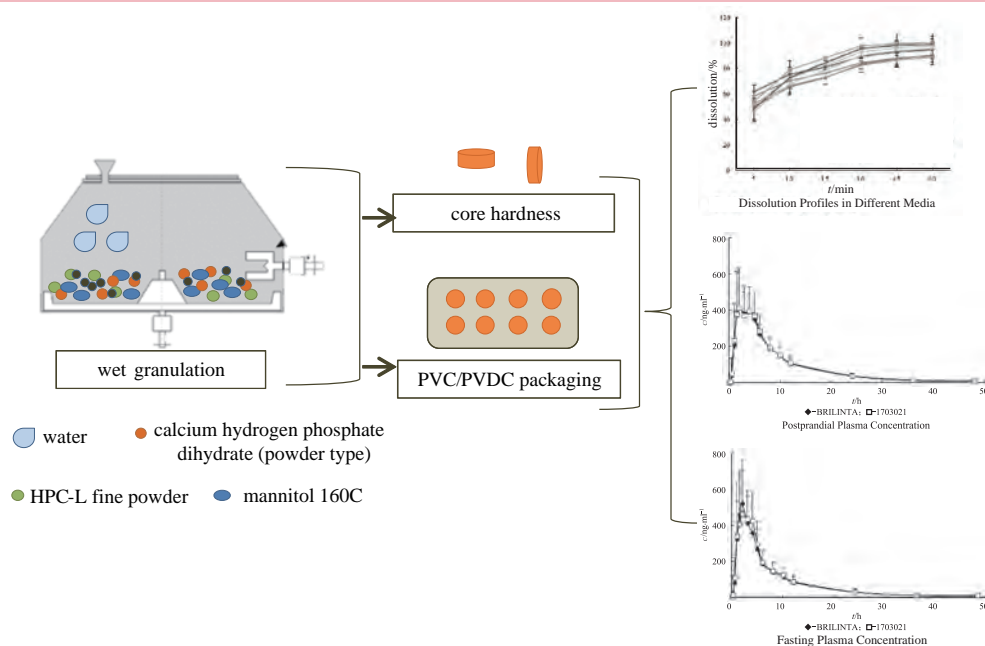


A novel synthetic process for monomethyl  $\beta$ -methylglutarate by utilizing the mild alkaline hydrolysis of barium hydroxide was developed. This new process had been validated in pilot scale with a total yield of 90.3%.

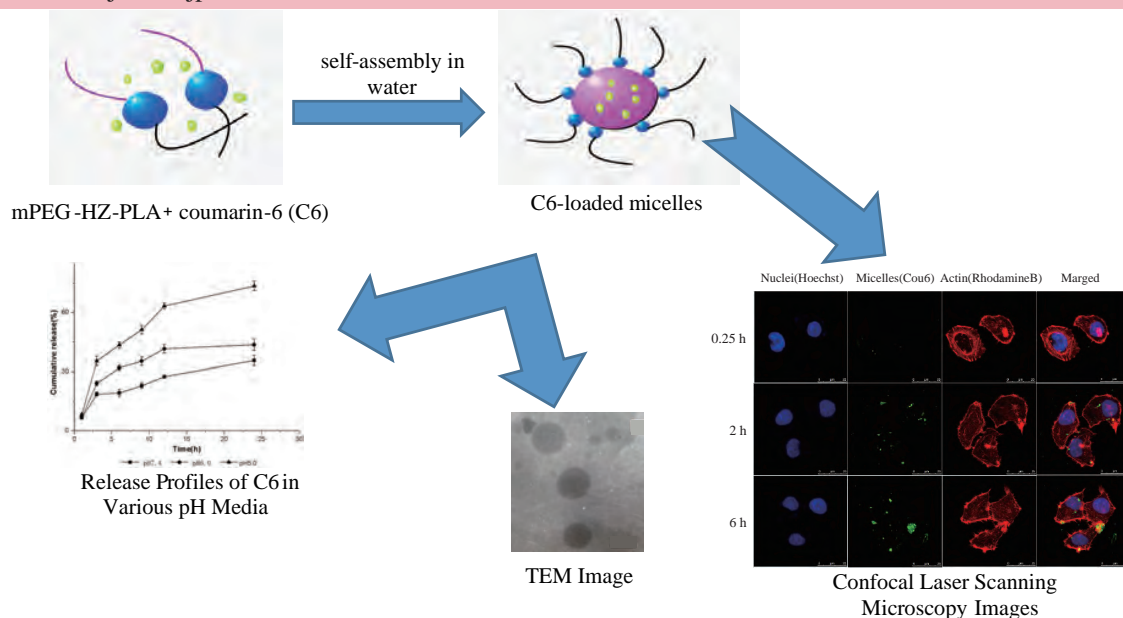
**1541** Preparation and Formulation Optimization of the Exenatide Phase-transition Microneedle Tips .....ZHU S W, LIU F, WU F, JIN T\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.010



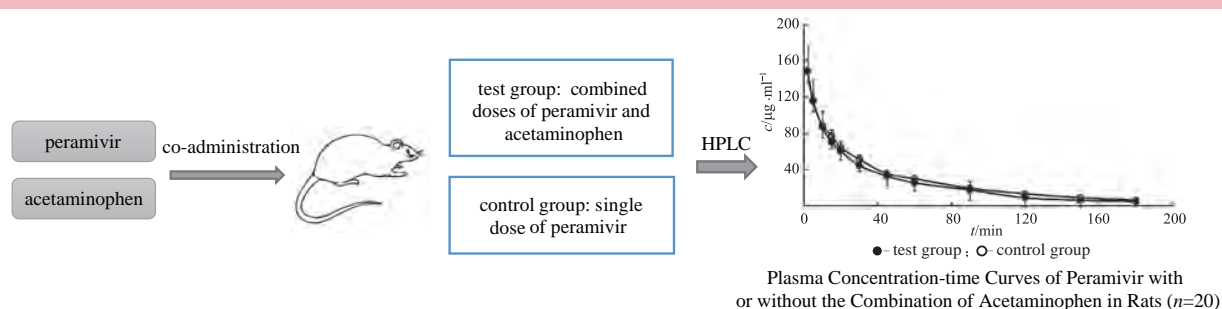
**1548** Investigation on Formulation and Process of Ticagrelor Tablets and Their Human Bioequivalence .....LIU S, QU R, TANG Y, ZHU Y Q\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.011



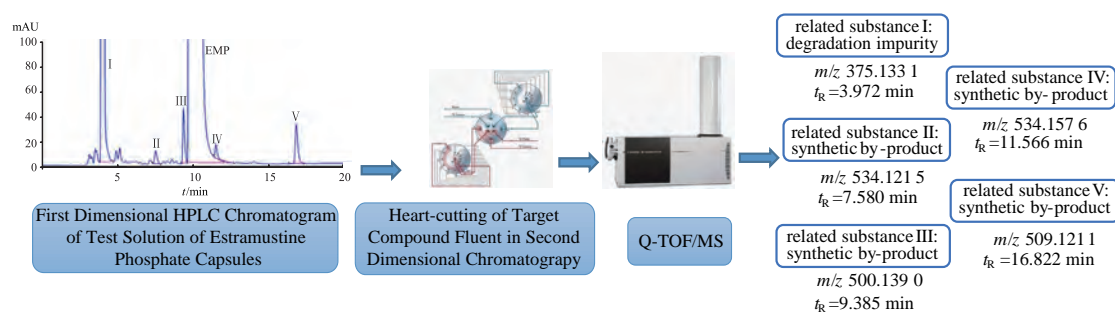
- 1559** Preparation and Evaluation of pH-Sensitive Polymer Micelles Coated with Fluorescent Probe Coumarin-6.....*ZHAO S K, YIN M L, ZHENG Y, SHI S D, SUN Y Q\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.012



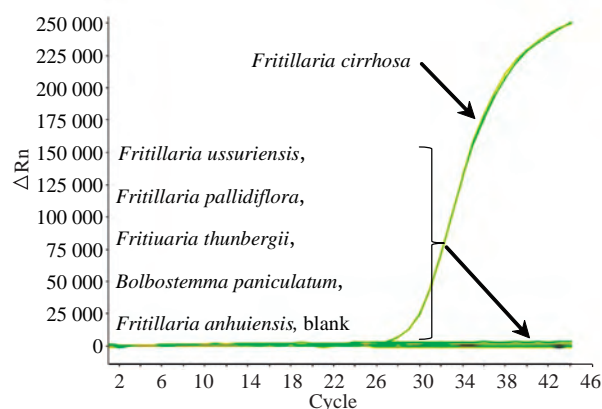
- 1567** Effect of Acetaminophen on the Pharmacokinetics of Peramivir in Rats.....*ZHAO X J, HUANG B Y, LIU X J, ZHAO Y H, ZHANG Z Q\**  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.013



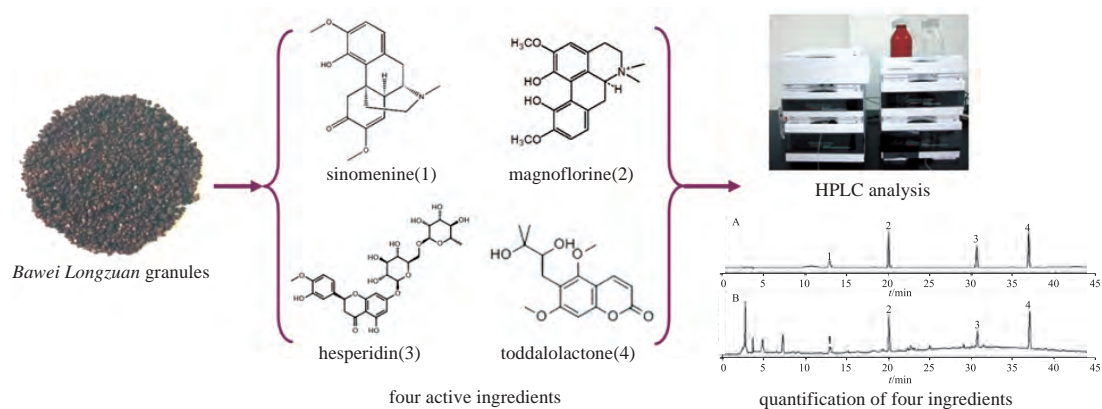
- 1571** Analysis of Related Substances in Estramustine Phosphate Capsules by Heart-cutting Two-dimensional Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry.....*DENG Y F, WANG L B, WU X L\*, PENG X S, LIN M*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.014



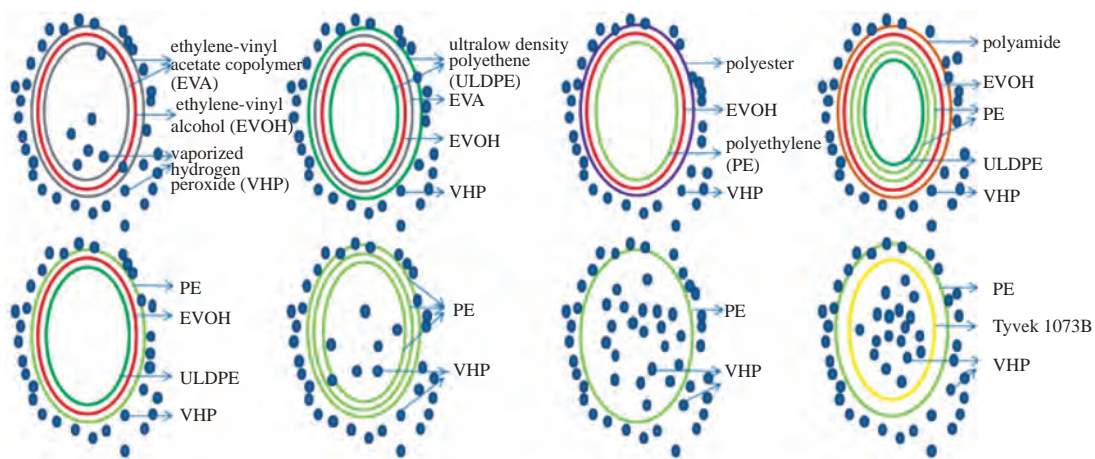
- 1581** Establishment of Real-time Quantitative PCR for TaqMan Probe Method of *Fritillaria cirrhosa* Species.....WANG C, CHANG Z Y, LAN Q K, ZHAO X, LAN P\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.015



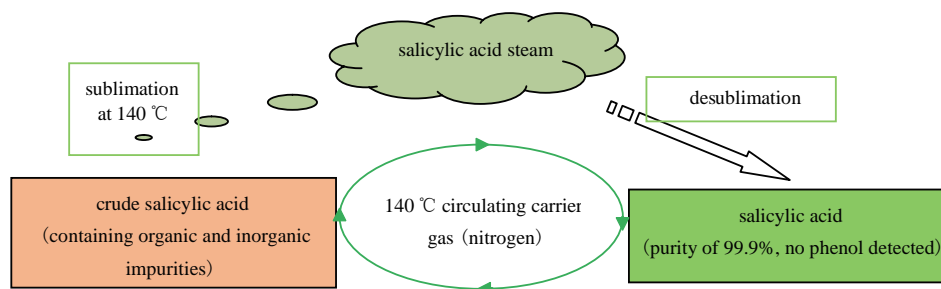
- 1586** Determination of Four Active Ingredients in *Bawei Longzuan* Granules by HPLC.....LI H J, LI Q, FANG G, WANG P, FAN G\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.016



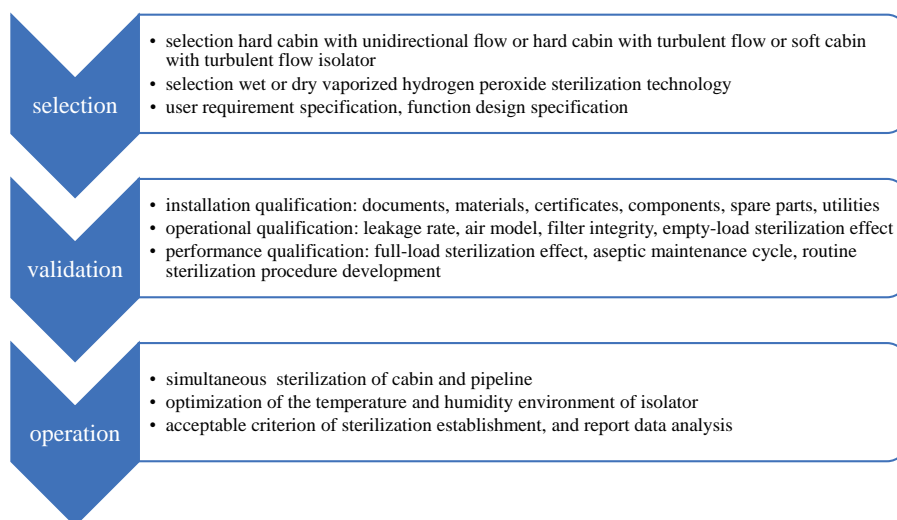
- 1591** Penetrability Tests of Breathe Bags and Bioprocess Containers during VHP Sterilization.....LIU X D, LIANG K Y, DENG Q, XU W, WANG W\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.017



- 1595** Purification of Salicylic Acid by Sublimation.....XU L, XU X, LIN B, LIU F, ZHAO G B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.018

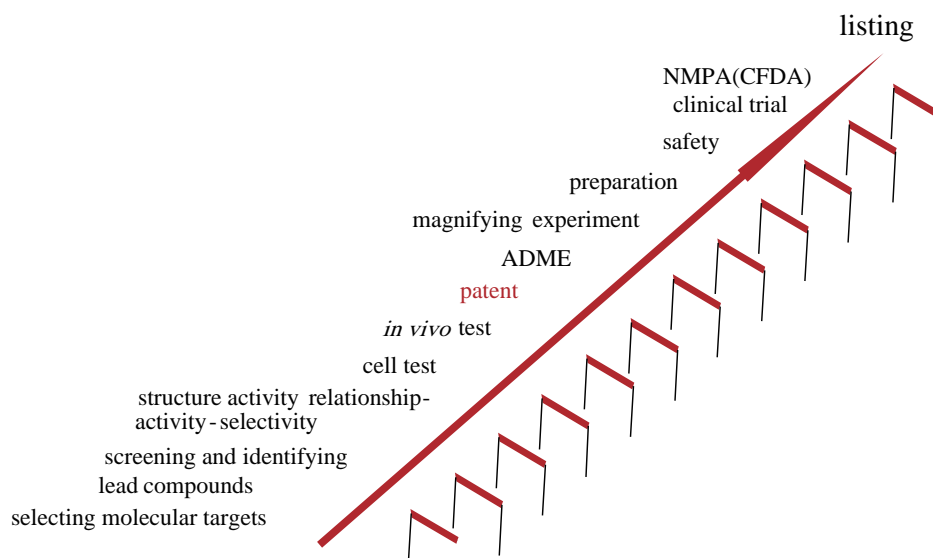


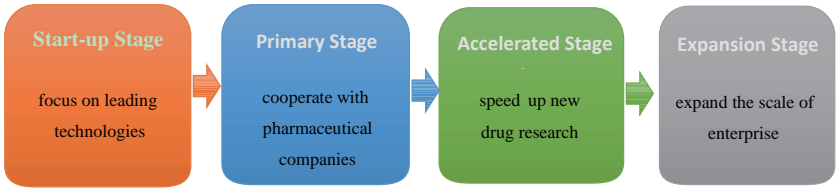
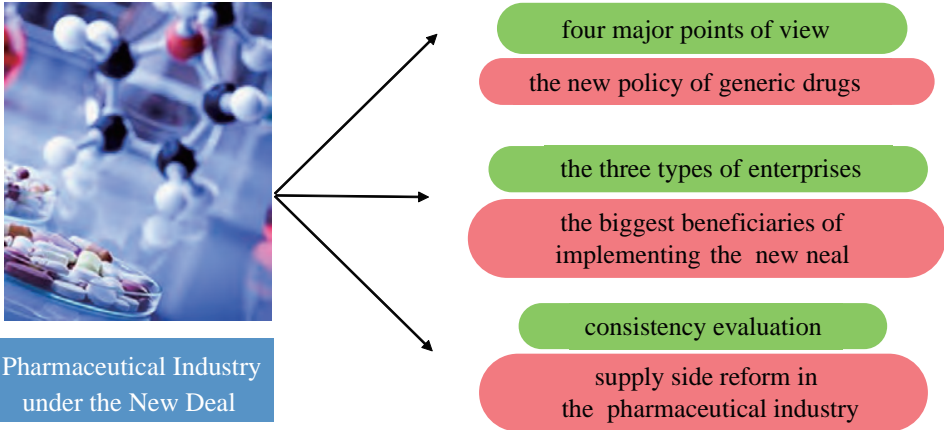
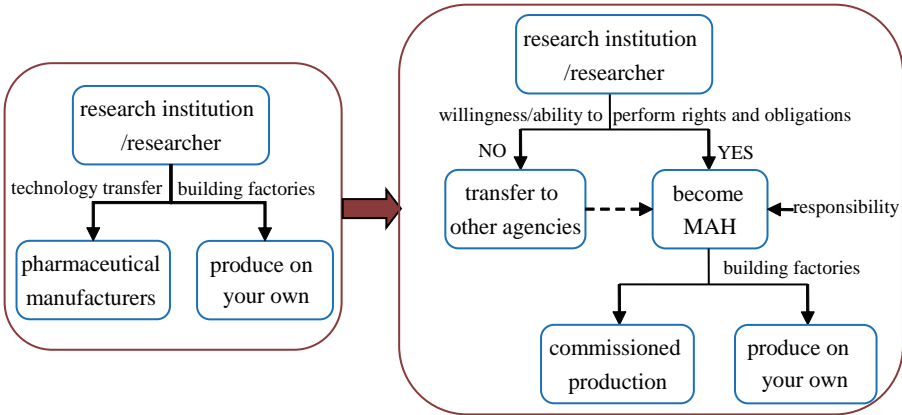
- 1602** Selection, Validation and Operation of Isolator for Sterility Test.....  
.....HUANG J L, WANG Y\*, HE R, XU X E  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.019



## Pharmaceutical Management & Information

- 1610** Patent Protection Strategies in New Drug Development.....LIU G M, HUANG C F  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.020





Development Path of Innovative Small and Medium-sized Pharmaceutical Enterprises

# 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11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.49 No.11 November 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	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
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\*154\*zh\*P\*20.00\* \*23\*2018-11

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)

沈竞康 (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 骅 (BAI Hua)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

唐 岳 (TANG Yue)

魏宝康 (WEI Baokang)

张 霁 (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 Shupe)

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 璟 (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 旻 (WANG Min)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨玉社 (YANG Yushu)

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), 郭琳琳 (GUO Linlin), 马建芳 (MA Jianfang)

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)

## 艾塞那肽相转化微针的制备及处方优化

朱嗣文, 刘 锋, 吴 飞, 金 拓\*

(上海交通大学药学院, 上海 200240)

**摘要:** 艾塞那肽作为第一个治疗 2 型糖尿病的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动药, 得到了市场的广泛认可。本研究计划将艾塞那肽开发成相转化微针透皮贴剂, 以其微创、无痛、可通过揭去而中止给药的特性, 为患者提供一个理想的制剂选择。处方设计上, 为兼顾微针强度和溶胀释药的要求, 以聚乙烯醇 (PVA) 和透明质酸 (HA) 作为微针的基质材料。试验表明, 采用相对分子质量 400 000 的 HA 时, 既可有效促进微针溶胀释药, 又可维持足够的微针强度。HA 含量为 5.0% 的微针在 15 min 时的溶胀率即达 250%, 且在 90 min 时达到 350%; HA 含量为 8.7% 的微针在体外释放试验中 24 h 时艾塞那肽的累积释放率达 90%。试验还表明, 微针浇铸制备时 PVA 的含量也与微针溶胀释药的速率相关, 且随着 PVA 含量的增加, 艾塞那肽的累积释放率逐渐减少。当 PVA 含量为 63.3% 时既能保证微针成型, 又能实现较高的药物释放速率。艾塞那肽的载药量对其体外释放的释放速度和累积释放率影响不大。

**关键词:** 艾塞那肽; 2 型糖尿病; 相转化微针; 溶胀; 体外释放

**中图分类号:** R944.9      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-8255(2018)11-1541-07

**DOI:** 10.16522/j.cnki.cjph.2018.11.010

根据国际糖尿病联盟 (IDF) 最新统计数据<sup>[1]</sup>, 2017 年糖尿病患者已达 4.25 亿, 比 2015 年的 4.15 亿增长了 2.4%, 预计到 2045 年糖尿病患者的数量将增至 6.29 亿。其中, 2 型糖尿病是最常见的糖尿病类型, 其患者约占糖尿病患者总数的 90%<sup>[2]</sup>。胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动药类药物作为治疗 2 型糖尿病的新型药物, 因能响应血糖浓度发挥药效、不引起血糖过低的优点而得到市场的热烈反馈。艾塞那肽 (exenatide, **1**) 是第一个上市的 GLP-1 受体激动药类药物, 含 39 个氨基酸, 结构上和人源 GLP-1 有 53% 序列同源性<sup>[3-4]</sup>。目前上市的 **1** 产品主要有 2 种: 1 日注射 2 次的 **1** 注射剂 Byetta<sup>[5]</sup>, 以及 1 周注射 1 次、延迟 3 周释药的缓释微球注射剂 Bydureon<sup>[6]</sup>。前者注射频率较高, 因此迅速被缓释微球 Bydureon 取代。但后者会使约

20% 的患者产生恶心、腹泻、头痛等不良反应, 需要一段时间以度过适应期<sup>[7]</sup>。因此, 开发出一种既有效、无痛, 又方便实施和能中止给药的 **1** 非注射制剂有着相当的治疗意义和市场需求。

通过对在研的多肽非注射制剂的分析, 微针透皮贴剂是较有可能实现上述目标的方案。微针阵列为长度小于 1 mm 的小针的点阵, 能够刺透药物吸收的主要障碍 (表皮), 把药物递送到具有细胞间质体液的真皮, 却不造成皮肤的撕裂和痛感<sup>[8-10]</sup>。本课题组研发了微晶域交联的相转化微针, 具有不在皮层留有聚合物沉积、不将药物暴露于化学反应、生物利用度大于 20% 等一系列优点, 并在胰岛素的高效透皮给药中得到了较好的药效学和药动力学结果。鉴于此, 本试验拟将 **1** 开发成相转化微针透皮贴片, 以其微创、无痛、可通过揭去而中止给药的特性, 为患者提供一个理想的制剂选择。处方设计上, 为兼顾微针强度和溶胀释药的要求, 以聚乙烯醇 (PVA) 和透明质酸 (HA) 作为微针的基质材料。首先, 在已有经验的基础上<sup>[11-12]</sup>, 考察了不同辅料 [低黏度羧甲基纤维素钠 (CMC-Na<sub>L</sub>)、HA (相对分子质量 4 000 和 400 000)] 对 **1** 微针溶胀的影响; 其次进行体外释放试验, 以考察不同含量的

收稿日期: 2018-04-09

作者简介: 朱嗣文 (1992—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 担载大分子蛋白药物的相转化水凝胶微针。

Tel: 18817338194

E-mail: dingxiaozhi520@163.com

通信联系人: 金 拓 (1953—), 男, 教授, 博士, 从事生物大分子给药系统及基因给药系统研究。

Tel: 021-34204695

E-mail: tomtjin@126.com

HA (400 000)、PVA 和载药量对微针中 **1** 释放的影响, 以此优化制备 **1** 相转化微针的处方。

## 1 仪器与试剂

CX-41 型光学显微镜 [奥林巴斯 (中国) 有限公司]; Sirion 200 型扫描电镜 (美国 FEI 公司); Agilent 1260 型高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司); 超纯水仪 [上海乐枫 (Rephile) 生物科技有限公司]。

**1** (成都凯捷生物医药科技发展公司, 纯度 98%, 批号 20160501); 三氟乙酸 (TFA)、乙腈和 PVA (型号 AH-26) (国药集团化学试剂有限公司); CMC- $\text{Na}_L$  和葡聚糖 (DEX,  $M_r=6\ 000$ ) (美国 Sigma-Aldrich 试剂公司); HA ( $M_r=4\ 000$ , 华熙福瑞达生物医药有限公司); HA ( $M_r=400\ 000$ , 陕西森弗生物试剂有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 1 相转化微针的制备

#### 2.1.1 针尖载药 PVA 溶液的配制

16% PVA 溶液: 称取超纯水 84 g 和 PVA 粉末 16 g, 加至茄形瓶内, 沸水浴加热并持续缓慢搅拌至 PVA 充分溶胀, 随后在室温下自然冷却, 直至 PVA 溶液呈没有气泡、澄清透明的状态。

辅料溶液: 照表 1 称取一定量的超纯水和辅料粉末, 加至烧杯内, 缓慢搅拌, 至溶液澄清透明且无气泡, 即溶胀完全。

将 **1** 粉末、上述 PVA 溶液和辅料溶液照表 1 中的处方进行混合, 离心 ( $90\times g$ ) 30 s, 再离心 ( $450\times g$ ) 40 s, 制备成无相分离且均一稳定的针尖载

药 PVA 溶液。

#### 2.1.2 黏连层溶液的制备

照 “2.1.1” 项下 PVA 溶液制备方法, 配制 18% 的 PVA 溶液, 即为黏连层溶液。

#### 2.1.3 背衬层的制备

照 “2.1.1” 项下 PVA 溶液制备方法, 配制 32% 的 PVA 溶液, 平铺于玻璃板, 并经  $-20\ ^\circ\text{C}$  冷冻、 $4\ ^\circ\text{C}$  解冻循环 2 次, 即制备得具有一定韧性和硬度的背衬层。

#### 2.1.4 1 相转化微针的制备

如图 1 所示, 取 “2.1.1” 项下的针尖载药 PVA 溶液浇铸于聚四氟乙烯微孔阵列模具 (该模具为本实验室自主设计, 并由上海沪陆精密机械设备有限公司进行加工定制) 上。模具底部抽真空使载药 PVA 溶液吸入微孔中, 即得针尖载药层。取 “2.1.2” 项下的黏连层溶液浇铸于载药层上方, 模具底部抽真空使黏连层溶液均匀平铺, 即得黏连层。保持模具底部真空操作, 取 “2.1.3” 项下的背衬层覆盖于黏连层上方, 同时除尽背衬层与黏连层之间的气泡。将微针于  $-20\ ^\circ\text{C}$  冷冻 12 h,  $4\ ^\circ\text{C}$  解冻 4 h, 重复 2 次冷冻-解冻循环。将微针从模具上剥离并于室温自然干燥, 得到具有一定强度的微针。用冲模将干燥后的微针敲成直径为 12 mm 的圆片, 待用。

### 2.2 1 相转化微针的外观

取 “2.1.4” 项下制备的 **1** 相转化微针, 分别置光学显微镜和扫描电镜下进行观察, 结果见图 2。

表 1 用于制备 **1** 相转化微针的不同处方 /%

Tab.1 Different Formulations for the Exenatide (**1**) Phase-transition Microneedle Tips/%

处方编号	PVA	HA (400 000)	HA (4 000)	CMC- $\text{Na}_L$	DEX	<b>1</b>
F1	60.0	5.0	—	—	19.0	16.0
F2	56.0	—	31.0	—	5.0	8.0
F3	56.0	—	—	7.5	13.5	23.0
F4	85.1	6.0	—	—	—	8.9
F5	82.6	8.7	—	—	—	8.7
F6	80.3	11.3	—	—	—	8.4
F7	63.3	—	—	—	30.9	5.8
F8	66.1	—	—	—	28.1	5.8
F9	68.9	—	—	—	25.3	5.8
F10	70.0	10.5	—	—	17.5	2.0
F11	70.0	10.5	—	—	16.7	2.8
F12	70.0	10.5	—	—	13.6	5.9

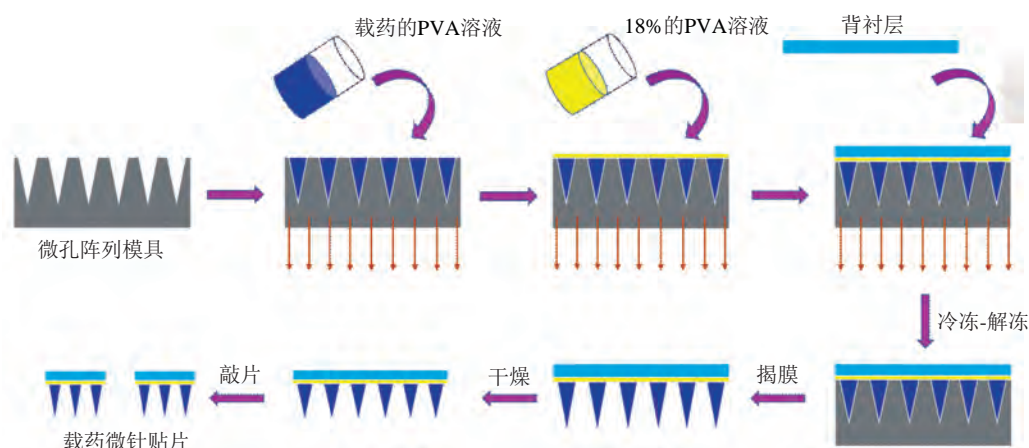
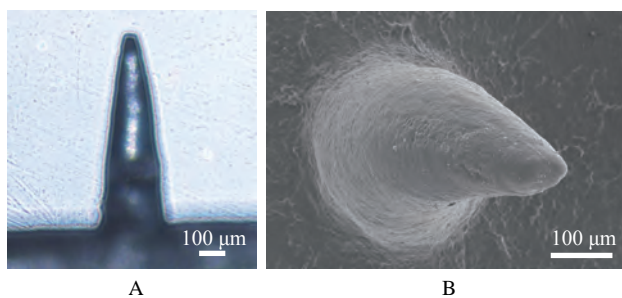


图1 1相转化微针的制备工艺流程图

Fig.1 Preparation Process of the 1 Phase-transition Microneedle Tips



A: 光学显微镜照片 (×100), B: 扫描电镜照片 (×200)

图2 1相转化微针的外观

Fig.2 Appearance of the 1 Phase-transition Microneedle

结果表明,制备的1相转化微针呈细长的针状,且表面较为光滑。通过光学显微镜和扫描电镜的观测,测得单根微针的长度约为900 μm,底座直径约为300 μm,相邻2根微针针尖的直线距离约为850 μm。干燥微针呈细长状,具有一定的硬度和机械强度,因此易于穿过人体皮肤进行1的递送。

### 2.3 1的HPLC分析

色谱条件:色谱柱  $C_{18}$  柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相 0.01%三氟乙酸的水溶液 (A), 0.01%三氟乙酸的乙腈溶液 (B), 梯度洗脱: 0—20 min, A 70%—45%, 20—25 min, A 45%—70%;检测波长 214 nm;柱温 25 °C;流速 1.0 ml/min;进样量 100 μl。

本色谱条件下,用 20 μg/ml 的1溶液测试回

收率,结果平均回收率为  $(96.75 \pm 0.64) \%$ , RSD 为 0.66% ( $n=3$ )。1在 pH 7.4 的 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液 (PBS) 中的 HPLC 色谱图见图 3。结果表明 1 峰能与溶剂峰较好地分离,并呈现完整峰形,其保留时间约为 14 min。本试验中,1 浓度  $c$  在 3.125 ~ 100 μg/ml 范围内与峰面积  $A$  线性关系较好,标准曲线方程为  $A=135.96c-366.43$ ,  $R^2=0.9997$ 。

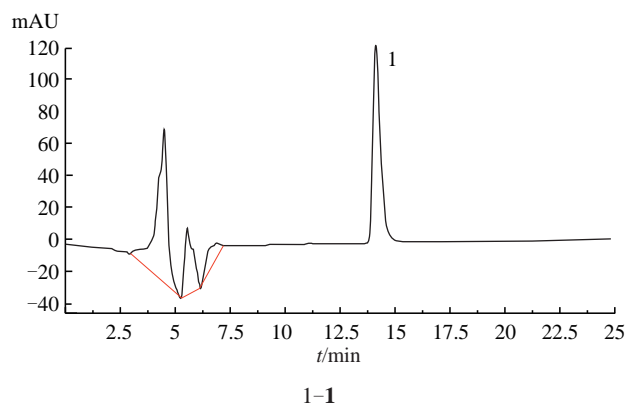


图3 1在PBS中的HPLC色谱图

Fig.3 HPLC Chromatogram of 1 in Phosphate Buffer Solution

### 2.4 不同处方微针的溶胀情况考察

取照表1中处方F1、F2、F3制备的1微针贴片,记录初始质量  $W_L$ 。依次用聚四氟乙烯膜和锡箔纸包裹不同处方的微针片,使针尖露出。在24孔板

的每个孔内加入超纯水 0.7 ml, 将包裹好的微针贴片倒置于孔内, 使露出的针尖浸没在水中。于 1、2、4、7、10、15、25、40、60 和 90 min 时将微针贴片从 24 孔板内取出, 拭去表面多余水分后称定, 将 0 时的质量记为  $W_0$ ,  $t$  时记为  $W_t$ , 以  $(W_t - W_0) / W_L$  表示微针贴片在  $t$  时的溶胀率, 上述试验每组样品重复 3 次。分别以  $t$  为横坐标、溶胀率为纵坐标作图, 考察不同辅料对 **1** 微针溶胀的影响, 结果见图 4。

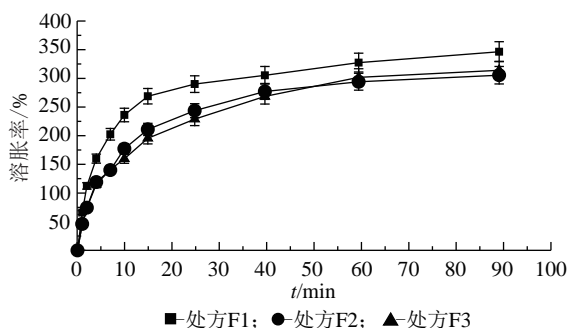


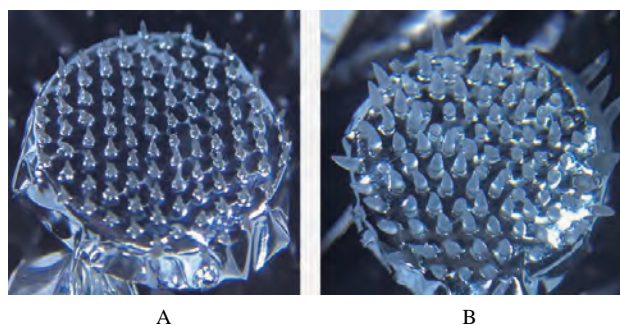
图 4 不同辅料对 **1** 微针片溶胀的影响 ( $n=3$ )

Fig.4 Effect of Excipient Type on Swelling of Microneedle Tips ( $n=3$ )

结果表明, CMC- $\text{Na}_L$  和 HA (4 000) 对微针溶胀的影响程度相似, 在 20 min 时溶胀率达 200%, 之后溶胀速度逐渐减小, 趋于平缓, 在 90 min 时溶胀率约 300%。而 HA (400 000) 对微针溶胀的影响最大, 在 15 min 时溶胀率即达 250%, 且在 90 min 时达到 350%, 其溶胀程度以及溶胀速度均优于 CMC- $\text{Na}_L$  和 HA (4 000), 由此可以推断 HA (400 000) 对药物释放的影响相对最大, 因此认为其是 **1** 相转化微针的理想辅料。

观察溶胀前后的微针外观并拍照记录, 结果见图 5。可见, 溶胀前的微针经聚四氟乙烯膜和锡箔纸包裹后, 裸露在外的针尖长度约为 500  $\mu\text{m}$ ; 溶胀后的微针, 由于其针尖吸水后发生溶胀, 体积增大, 微针由溶胀前的玻璃态转为水凝胶态, 其外观逐渐恢复至微针制备过程中刚揭膜尚未干燥时的状态。

**2.5 不同处方微针的体外释放情况考察及处方筛选**  
取表 1 中处方 F4 ~ F12 制备的 **1** 微针贴片,



A: 微针溶胀前状态, B: 微针溶胀后状态

图 5 微针溶胀前后的状态图片

Fig.5 States of the Microneedles before and after Swelling

依次用聚四氟乙烯膜和锡箔纸包裹微针贴片, 使针尖露出。在 24 孔板的每个孔内加入 pH 7.4 PBS 2 ml, 将包裹好的微针贴片倒置于孔内, 使露出的针尖浸没水中。将 24 孔板置恒温振荡培养箱内, 设置温度为 37  $^{\circ}\text{C}$ 、转速为 100 r/min, 进行体外释放试验。于 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、16、20 和 24 h 取样进行 HPLC 分析, 并绘制不同处方微针的体外释放曲线。每次取样完成, 需将 24 孔板每个孔内的液体用新的 PBS 2 ml 更换, 上述试验每组样品重复 3 次。

### 2.5.1 HA 含量对于微针释药动力学的影响及筛选

采用处方 F4 ~ F6 考察不同含量 HA 对微针中 **1** 释放的影响, 结果见图 6。

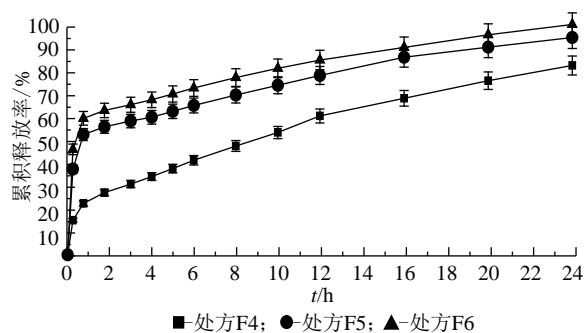


图 6 不同含量 HA 对微针中 **1** 释放的影响 ( $n=3$ )

Fig.6 Effect of HA Content on the Release of **1** from the Microneedle Tips ( $n=3$ )

结果表明, 不同含量的 HA 均能使 **1** 微针起到 24 h 的缓释作用, 且含量越高, **1** 累积释放率越

高。HA 含量为 6.0% 时, **1** 几乎无突释现象, 呈平缓释放趋势; 而当含量为 8.7% 和 11.3% 时作用相似, 在释放初期存在明显的突释现象, 且在 24 h 时累积释放率高达 90%, 显著高于 HA 含量为 6.0% 时的 80%。由此可以推断, HA 吸水溶胀后能够支撑针尖的 PVA 孔洞, 促进 **1** 的释放; 而当 HA 的含量达到一定值时, PVA 孔洞大小不再随其含量增加而增大, **1** 的释放速率也不再随之增大。因此针尖部分 HA 含量不必过高, 8.7% 即可。

**2.5.2 PVA 含量对微针释药动力学的影响及处方筛选**  
采用处方 F7 ~ F9 考察不同含量 PVA 对微针中 **1** 释放的影响, 结果见图 7。

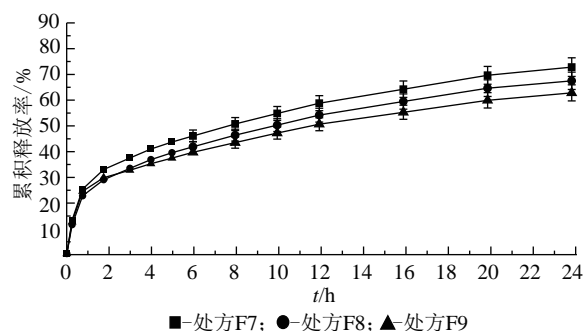


图 7 PVA 含量对微针中 **1** 释放的影响 ( $n=3$ )

Fig.7 Effect of PVA Content on the Release of **1** from the Microneedle Tips ( $n=3$ )

结果表明, 不同含量的 PVA 均能使 **1** 微针起到 24 h 的缓释作用, 且具有相似的释放曲线趋势, 但 PVA 含量越高, **1** 累积释放率越低。当 PVA 含量增加 5.6% 时 (即处方 F9 与 F7 相比), **1** 累积释放率下降约 10%。由此可以推断, PVA 含量增加, 微针在冷冻 - 解冻过程中的结晶交联程度增大, 针尖吸水溶胀时 PVA 孔洞减小, 导致 **1** 累积释放率减少。而当 PVA 含量低于 63.3% 时, 在制备过程中微针成型困难, 揭膜不易。因此针尖部分 PVA 含量控制在 63.3% 时较好。

### 2.5.3 载药量对微针释药动力学的影响

采用处方 F10 ~ F12 考察不同载药量对微针中 **1** 释放的影响, 结果见图 8。

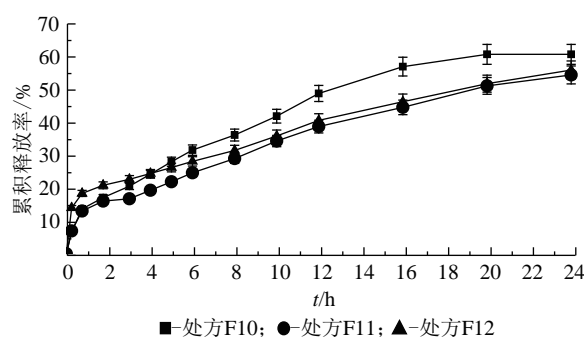


图 8 不同载药量对微针中 **1** 释放的影响 ( $n=3$ )

Fig.8 Effect of Drug Loading on the Release of **1** from the Microneedle Tips ( $n=3$ )

结果表明, 不同载药量时微针中 **1** 的体外释放趋势基本一致, 且在 24 h 时的累积释放率均接近 60%。表明 **1** 在微针中的含量对其释放趋势和累积释放率影响不大。可根据实际治疗中 **1** 的剂量需求来调整微针贴片中 **1** 的含量。

### 3 讨论

本试验中采用了依次用聚四氟乙烯膜和锡箔纸包裹微针贴片、使针尖露出的操作, 目的是为了模拟微针刺透表皮层进入真皮层吸收体液的效果。聚四氟乙烯膜和锡箔纸双层包裹之后可以防止水分渗入微针背衬层, 露出的针尖则可以吸收释放液发生溶胀和释药。

具有成药性的 **1** 微针透皮贴片须能以可接受的透皮效率递送药物, 同时确保成分惰性、结构简捷、易于制备。**1** 相转化微针贴片满足了上述要求。本研究中制备了不同处方的 **1** 相转化微针贴片, 通过比较 CMC- $\text{Na}_L$ 、HA (4 000 和 400 000) 等辅料对 **1** 微针溶胀的影响和不同含量 HA (400 000)、PVA、**1** 对微针释药动力学的影响, 筛选出 HA (400 000) 8.7%、PVA 63.3% 的聚合物组成对 **1** 微针的溶胀释药作用最佳, 被选作理想的配方。因此, 在微针制备工艺上, HA 和 PVA 聚合物组成总含量为 72% 时具有较理想的 24 h 释药曲线。这些制剂要素在未来的大生产中不难把控, 显示了本试验中优化的 **1** 相转化微针贴片具有成药性。

## 参考文献:

- [1] Diabetes Atlas, Eighth Edition Committee. IDF Diabetes Atlas: eighth edition 2017 [EB/OL]. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/134-idf-diabetes-atlas-8th-edition.html>.
- [2] BRUNTON S. GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes: is one approach more successful or preferable than the other? [J]. *Int J Clin Pract*, 2014, **68**(5): 557-567.
- [3] WANG P, ZHUO X, CHU W, *et al.* Exenatide-loaded microsphere/thermosensitive hydrogel long-acting delivery system with high drug bioactivity [J]. *Int J Pharm*, 2017, **528**(1/2): 62-75.
- [4] BULCHANDANI D, NACHNANI J S, HERNDON B, *et al.* Effect of exendin (exenatide)--GLP 1 receptor agonist on the thyroid and parathyroid gland in a rat model [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, **691**(1/3): 292-296.
- [5] FURMAN B L. The development of Byetta (exenatide) from the venom of the Gila monster as an anti-diabetic agent [J]. *Toxicon*, 2012, **59**(4): 464-471.
- [6] PAINTER N A, MORELLO C M, SINGH R F, *et al.* An evidence-based and practical approach to using Bydureon™ in patients with type 2 diabetes [J]. *J Am Board Fam Med*, 2013, **26**(2): 203-210.
- [7] ZHU Z, LUO H, LU W, *et al.* Rapidly dissolvable microneedle patches for transdermal delivery of exenatide [J]. *Pharm Res*, 2014, **31**(12): 3348-3360.
- [8] DONNELLY R F, RAJ SINGH T R, WOOLFSON A D. Microneedle-based drug delivery systems: microfabrication, drug delivery, and safety [J]. *Drug Deliv*, 2010, **17**(4): 187-207.
- [9] WU F, YANG S X, YUAN W E, *et al.* Challenges and strategies in developing microneedle patches for transdermal delivery of protein and peptide therapeutics [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, **13**(7): 1292-1298.
- [10] WANG M, HU L Z, XU C J. Recent advances in the design of polymeric microneedles for transdermal drug delivery and biosensing [J]. *Lab Chip*, 2017, **17**(8): 1373-1387.
- [11] JIN T. Fabrication process of phase-transition microneedle patch: US, 14/906857 [P]. 2016-06-09.
- [12] YANG SX, WU F, LIU JG, *et al.* Phase - transition microneedle patches for efficient and accurate transdermal delivery of insulin [J]. *Adv Funct Mater*, 2015, **25**(29): 4633-4641.

## Preparation and Formulation Optimization of the Exenatide Phase-transition Microneedle Tips

ZHU Siwen, LIU Feng, WU Fei, JIN Tuo\*

(School of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240)

**ABSTRACT:** Exenatide, the first commercialized glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist for treatment of type 2 diabetes, has received quite positive market responses due to its blood sugar responsive efficacy, the freedom of hypoglycemia concerns. This present study was aimed to formulate exenatide into phase-transition microneedle tips to meet the needs of the patients who required such tolerance training with a minimal invasive, painless, and flexible for on-and-off dosage form. Phase-transition microneedles could penetrate skin with enough high mechanical strength at dry state. Upon piercing into the skin, the microneedles would present soft hydrogel states and offer sufficient cross-skin permeability to hydrophilic agents by absorbing body fluid and swelling from the tips to the supporting plate of the entire microneedle tip, thus opening up diffusion channels for the transdermal delivery of hydrophilic macromolecules. In terms of formulation design, since both the mechanical straight and the in-skin swelling ratio of the microneedle tips should be taken into account, we decided to use polyvinyl alcohol (PVA) and hyaluronic acid (HA) to form the matrix of the microneedles of targeted properties. By adjusting the ratio of the two polymeric components, we found that the required needle straight and drug release rate were met simultaneously when HA with  $M_r$  of 400 000 was adopted. The water swelling ratio of the microneedle tips with HA amount of 5.0% reached 250% for 15 min emerging, and 350% for 90 min emerging. An *in vitro* release assay showed that 90% of the drug load was released from the tips with HA amount of 8.7% within 24 h. We also found that the content of PVA played an important role to affect the drug release rate of microneedles. Experiments confirmed that the cumulative release of exenatide decreased with the increase of PVA content and PVA content of 63.3% was optimal for achieving required mechanic straight and drug release rate. It was slightly unexpected that exenatide loading had little effects on the rate and cumulative amount of the drug release.

**Key Words:** exenatide; type 2 diabetes; phase-transition microneedle; swelling; *in vitro* release

