

# 中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

- 中国中文核心期刊
- 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
- 中国药学会系列期刊

## 本期导读：

**磺丁基醚- $\beta$ -环糊精在药物制剂中的应用及安全性研究进展**

王若男，钱仪敏，李华，马璐

**白及多糖作为纳米药物递送系统的分子设计及其应用进展**

郭婷婷，朱峻霄，杨野，崔秀明，王承潇



微信号 : cjph-cjph



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

9

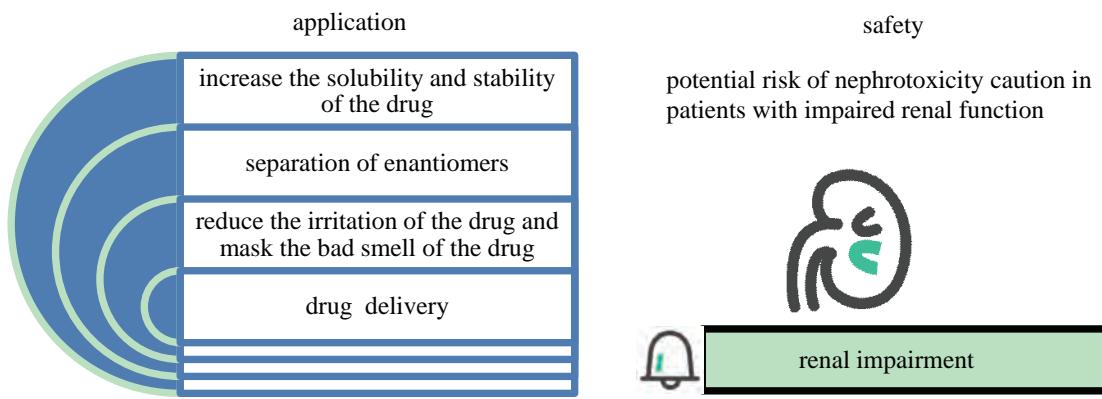
2019年9月

第50卷  
Vol.50 No.9

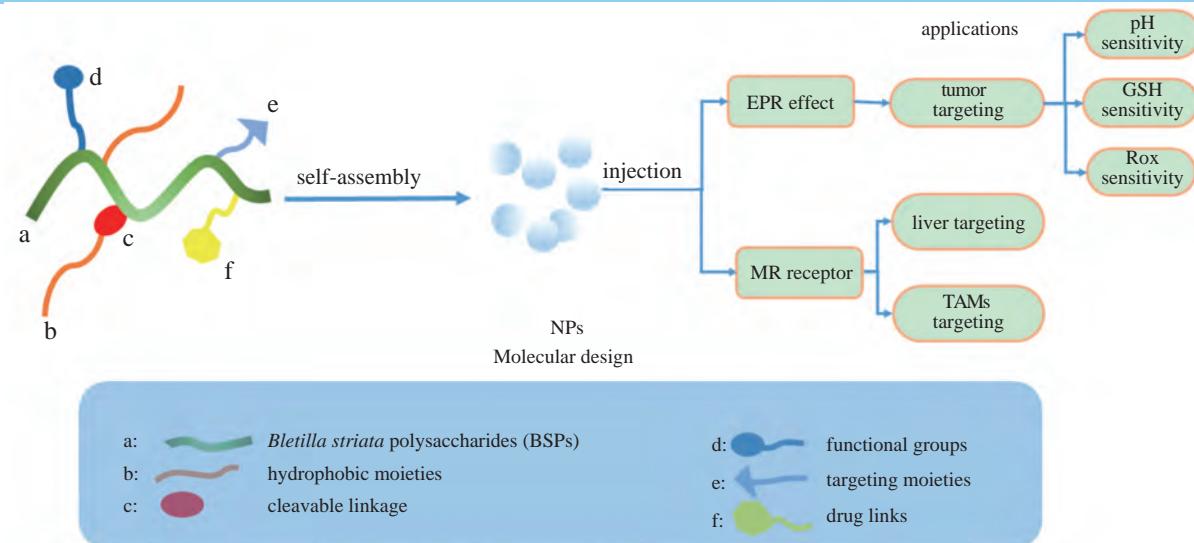
## · 专论与综述 (Perspectives &amp; Review) ·

- 949 磺丁基醚- $\beta$ -环糊精在药物制剂中的应用及安全性研究进展..... 王若男, 钱仪敏, 李华\*, 马璟  
 Application and Safety Study of Sulfobutyl Ether- $\beta$ -cyclodextrin in Pharmaceutical Preparations ..... WANG R N, QIAN Y M, LI H\*, MA J  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.001

Sulfobutyl ether- $\beta$ -cyclodextrin is an anionic high water-soluble cyclodextrin derivative.

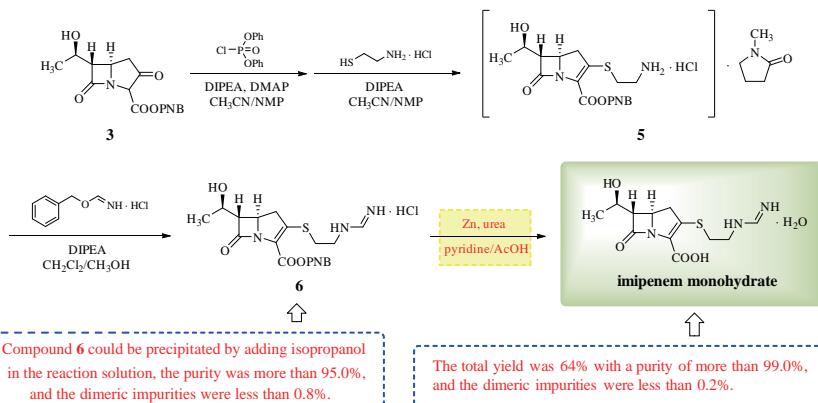


- 958 白及多糖作为纳米药物递送系统的分子设计及其应用进展..... 郭婷婷, 朱峻霄, 杨野, 崔秀明, 王承潇\*  
 Progress in the Construction and Application of Nano Drug Delivery Systems Based on *Bletilla striata* Polysaccharides ..... GUO T T, ZHU J X, YANG Y, CUI X M, WANG C X\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.002



· 研究论文(Paper) ·

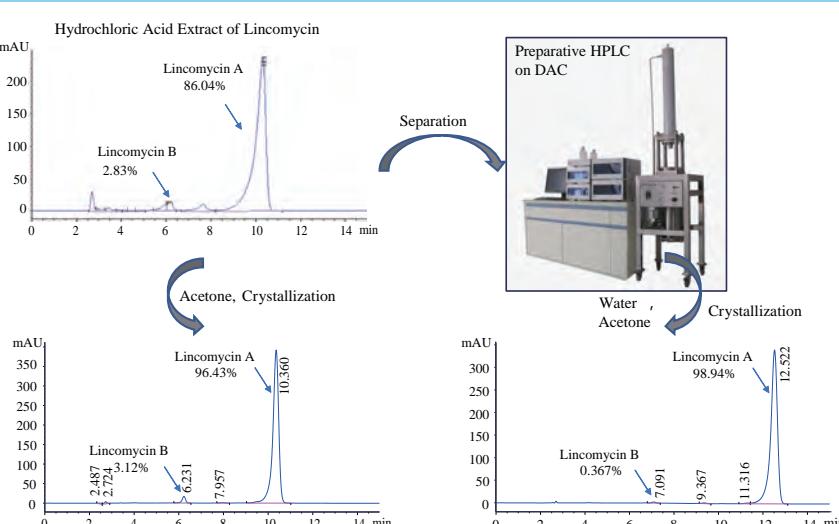
**968 亚胺培南一水合物生产工艺改进.....于成彬, 段良兴, 张乃华, 王秀娟, 张贵民\***  
**Synthetic Process Improvement of Imipenem Monohydrate.....YU C B, DUAN L X, ZHANG N H, WANG X J, ZHANG G M\***  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.003



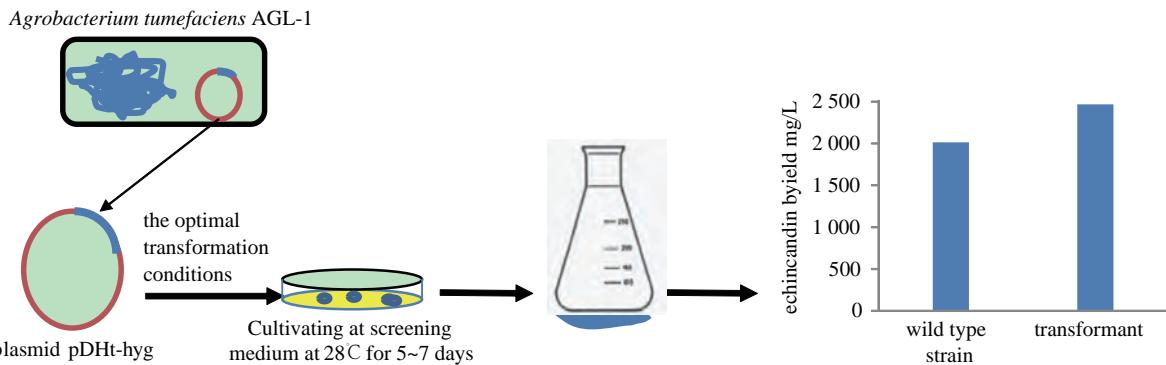
**972 地西他滨合成工艺优化.....赵桂芳, 白文钦, 郑艺, 孙秀玲, 张贵民\***  
**Optimized Synthetic Process of Decitabine.....ZHAO G F, BAI W Q, ZHENG Y, SUN X L, ZHANG G M\***  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.004



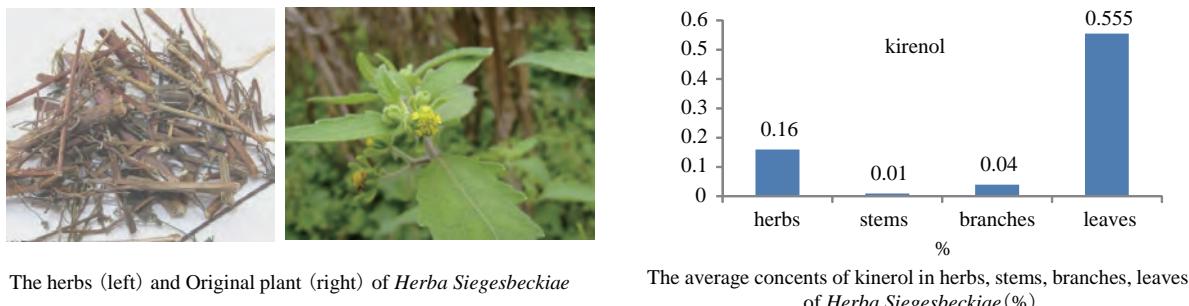
**976 高效液相制备色谱降低 B 组分含量的林可霉素纯化工艺.....吴海波, 薛兴亚, 李奎永, 周永正**  
**Lincomycin Purification Process for Reducing Component B Content by Preparative High Performance Liquid Chromatography.....WU H B, XUE X Y, LI K Y, ZHOU Y Z**  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.005



981 棘白菌素 B 高产菌株 *Aspergillus delacroxii* 转化体系的构建与优化.....  
 .....闵涛玲, 高 苑, 熊 磊, 陈昌发, 胡海峰\*  
 Establishment and Optimization of Transformation System for an Echinocandin B Overproduction  
 Strain of *Aspergillus delacroxii*.....MIN T L, GAO P, XIONG L, CHEN C F, HU H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.006



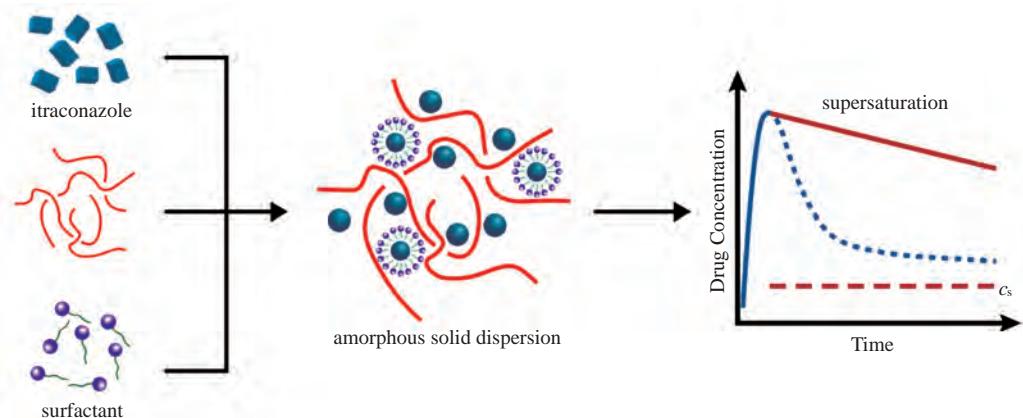
987 猪莶草茎、枝、叶的化学成分比较分析.....郝五四, 范自全, 奚健强, 程志红\*  
 A Comparative Analysis of the Chemical Composition of the Stem, Branch and Leaf from *Herba Siegesbeckiae*.....HAO W S, FAN Z Q, XI J Q, CHENG Z H\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.007



The herbs (left) and Original plant (right) of *Herba Siegesbeckiae*

The average concents of kirenel in herbs, stems, branches, leaves of *Herba Siegesbeckiae* (%)

993 聚合物-表面活性剂二元体系抑制难溶性药物固体分散体的胃肠道析晶.....  
 .....杨蓓蓓, 冯地桑, 潘 昕, 权桂兰\*, 吴传斌  
 Polymer-surfactant Binary System Inhibits the Crystallization of Amorphous Solid Dispersions of  
 Insoluble Drug in Gastrointestinal.....YANG B B, FENG D S, PAN X, QUAN G L\*, WU C B  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.008



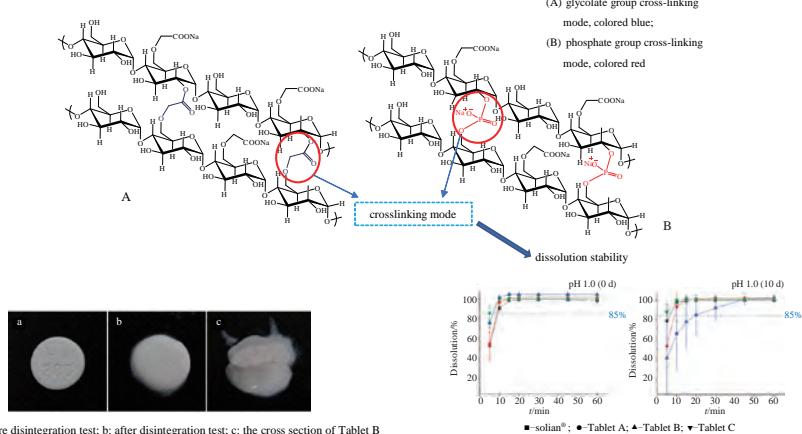
## 1005 不同厂家型号羧甲基淀粉钠对氨磺必利片溶出的影响

..... 黄日, 彭俊清\*, 陆竟, 沈广青, 聂倩兰

Effects of Different Types of Sodium Starch Glycolate from Different Manufacturers on Dissolution of Amisulpride Tablets ..... HUANG R, PENG J Q\*, LU J, SHEN G Q, NIE Q L

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.009

Molecular Structure of Sodium Starch Glycolate (SSG) in Two Different Cross-linking Modes



a: before disintegration test; b: after disintegration test; c: the cross section of Tablet B (which Using SSG Crosslinked by Glycolate Group) Stored at 60 °C for 10 d pre and post disintegration Test

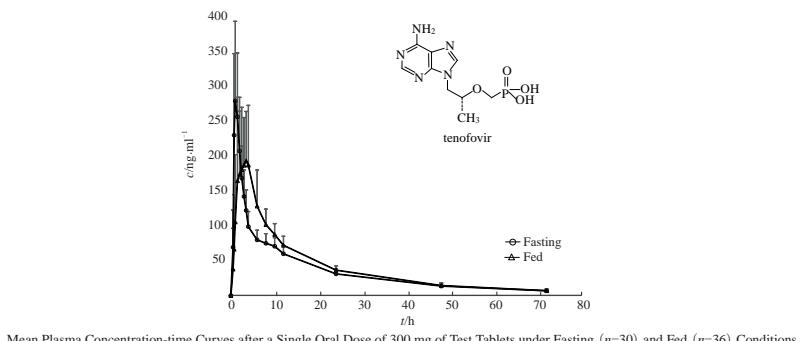
Dissolution Profile Changes of Different Tablets Stored at 60 °C for 10 d in pH 1.0 Hydrochloric Acid  
(Tablet A and C were prepared by SSG crosslinked by phosphate group; Tablet B was prepared by SSG crosslinked by glycolate group)

## 1011 人血浆中替诺福韦的 LC-MS/MS 测定法及其药动学应用

..... 马欢, 周臻, 方百欢, 李周, 葛庆华\*

Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC-MS/MS and Pharmacokinetic Study ..... MA H, ZHOU Z, FANG B H, LI Z, GE Q H\*

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.010



Mean Plasma Concentration-time Curves after a Single Oral Dose of 300 mg of Test Tablets under Fasting (n=30) and Fed (n=36) Conditions

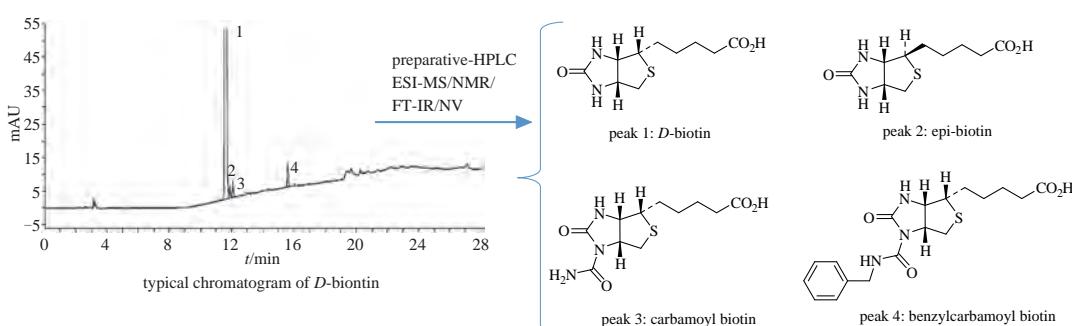
## 1017 生物素中有关物质的分离与结构鉴定

..... 顾立新, 徐旭巍, 吴旭峰\*

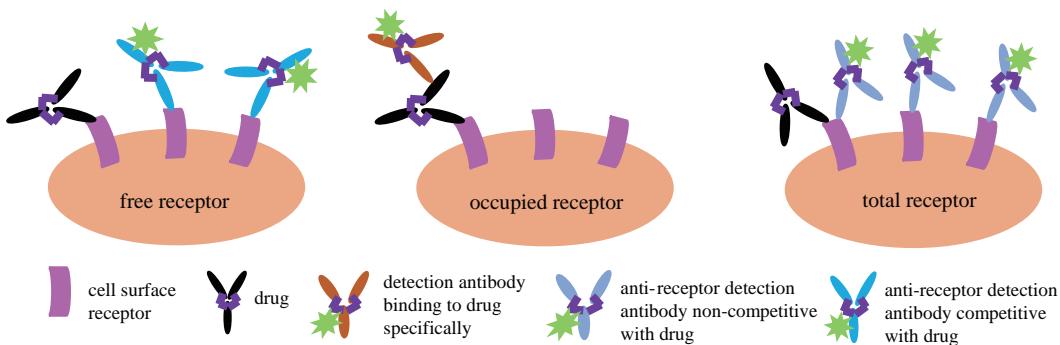
Isolation and Structure Identification of Related Substances from D-Biotin.....

GU L X, XU X W, WU X F\*

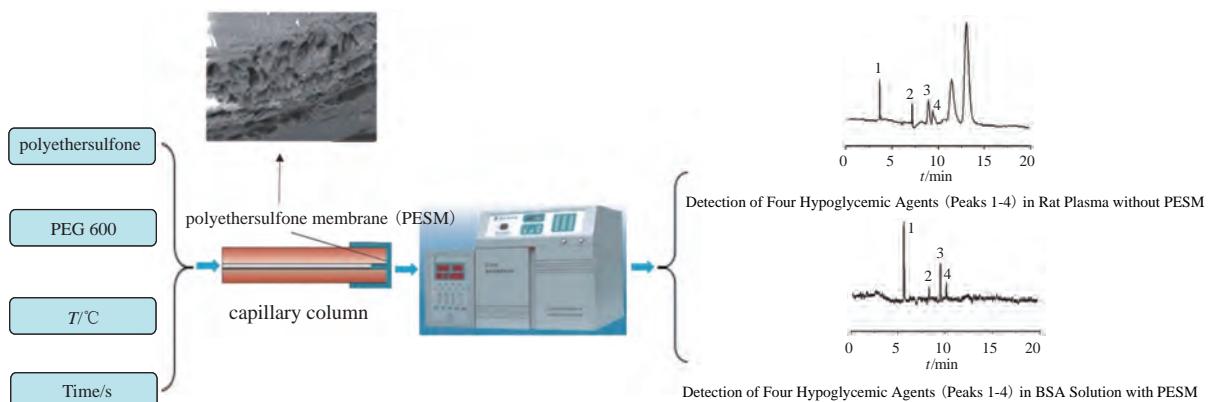
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.011



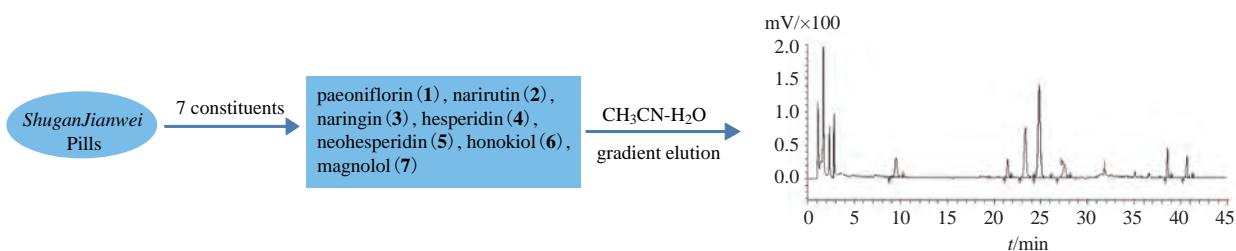
**1024** 基于流式细胞技术的受体占有率检测方法的建立及验证内容探讨.....孙晓卉, 陈亚会, 陈巨冰, 朱晰, 马璟\*  
 Discussion of Assay Development and Method Validation for Receptor Occupancy Study Based on Flow Cytometry.....SUN X H, CHEN Y H, CHEN J B, ZHU X, MA J\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.012



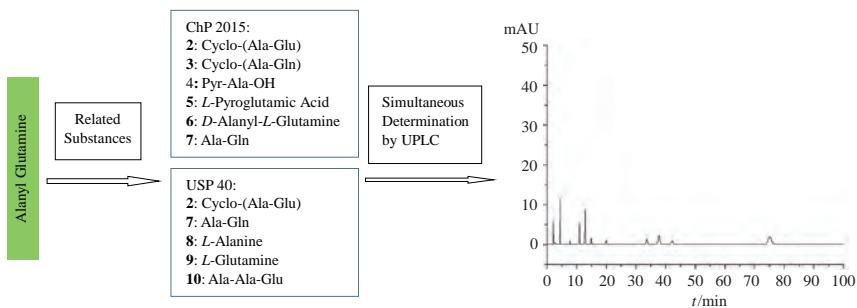
**1029** 毛细管柱内聚醚砜膜的制备及其对生物样品中4种降糖药的初步分离.....李海鹰, 陈彭月, 薛玉菡, 崔颖, 杨文智\*  
 Preparation of Polyethersulfone Membrane in Capillary Column and the Preliminary Separation of Hypoglycemic Agents in Biological Samples.....LI H Y, CHEN P Y, XUE Y H, CUI Y, YANG W Z\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.013



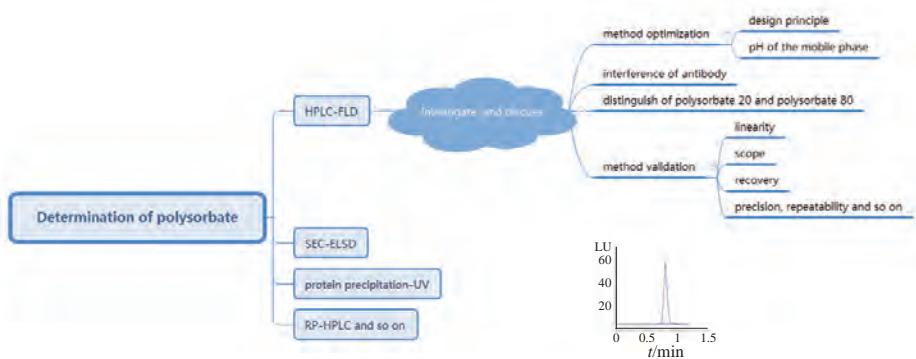
**1038** HPLC 法同时测定舒肝健胃丸 7 种成分的含量.....崔庆德, 李海燕, 业艳芬  
 Simultaneous Determination of Seven Constituents in *ShuganJianwei* Pills by HPLC.....CUI Q D, LI H Y, YE Y F  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.014



- 1042** 丙氨酰谷氨酰胺 9 个有关物质的 UPLC 法测定.....吴 琼, 宋丽丽  
Simultaneous Determination of Nine Related Substances in Alanyl Glutamine by UPLC.....WU Q, SONG L L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.015



- 1047** HPLC-荧光法测定单抗药物中聚山梨酯的含量.....徐明明, 程 菁, 吴利红, 邵 泓, 陈 钢\*  
Determination of the Content of Polysorbate in Monoclonal Antibody Formulation by HPLC-Fluorescence.....XU M M, CHENG J, WU L H, SHAO H, CHEN G\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.016



### · 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 1052** 我国公立医院推行 DRGs-PPS 支付方式改革的评价与思考—基于北京市 2011—2018 年试点推行数据的实证分析.....丁锦希, 张 静, 陈 烨, 李佳明, 李 伟  
Evaluation and Thinking of the Reform of DRGs-PPS in Public Hospitals in China—Based on Empirical Analysis of Beijing 2011-2018 Pilot Implementation Data.....DING J X, ZHANG J, CHEN Y, LI J M, LI W  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.017

- 1059** 国际药品检查组织 (PIC/S) 申请加入程序及对我国的启示.....郑永侠, 杜 婧, 杨 悅, 董江萍  
Procedures for Accession to PIC/S and Its Enlightenment to China.....ZHENG Y X, DU J, YANG Y, DONG J P  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.018

- 1065** 关于体外溶出实验在仿制药一致性评价中的应用与思考.....  
.....程晓昆, 仇俊新, 王娅莉, 马苗锐, 刘月, 王会娟\*  
Application and Thinking of *in vitro* Dissolution in Consistency Evaluation for Generics.....  
.....CHENG X K, QIU J X, WANG Y L, MA M R LIU Y, WANG H J\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.019

- 1072** 发达国家药品质量管理特点研究和启示.....胡骏, 薛礼浚, 邵蓉\*  
Research and Enlightenment of Drug Quality Management Characteristics in Developed Countries.....  
.....HU J, XUE L J, SHAO R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.020

- 1079** 欧盟药品条件上市许可政策及效果分析.....李轩, 杨婷婷, 周斌\*  
An Analysis on the Policies of Conditional Marketing Authorisation for Medicine and Its  
Implementation Effects in EU.....LI X, YANG T T, ZHOU B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.021

· 其他 ·

广告索引(1058)

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第9期 9月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.9 September 10, 2019

©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	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
出 版 单 位	《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	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	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\*136\*zh\*P\*20.00\* \*21\*2019-09

2019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



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

## 不同厂家型号羧甲基淀粉钠对氨磺必利片溶出的影响

黄日，彭俊清<sup>\*</sup>，陆竟，沈广青，聂倩兰  
(浙江华海药业股份有限公司，浙江临海 317024)

**摘要：**本研究比较了不同厂家型号羧甲基淀粉钠(sodium starch glycolate, SSG)对氨磺必利片溶出的影响。采用不同厂家、不同型号的SSG制备氨磺必利片，并以原研制剂索里昂<sup>®</sup>为参比，分别于温度( $60\pm2$ )℃、相对湿度( $75\pm5$ )%的恒温恒湿箱中放样10 d；温度( $40\pm2$ )℃、相对湿度( $75\pm5$ )%的恒温恒湿箱中放样3个月。通过崩解时限检查及体外溶出试验，观察到以磷酸盐基团交联的SSG，相对于以羟乙酸盐基团交联的SSG具有改善崩解和溶出、提高溶出稳定性的作用，用其制得的氨磺必利片与原研制剂的溶出稳定性情况一致。本试验提示，采用磷酸盐基团交联的SSG可改善由于使用羟乙酸盐基团交联的SSG造成的氨磺必利片溶出稳定性差的问题。

**关键词：**氨磺必利；片剂；羧甲基淀粉钠；交联方式；溶出；稳定性

中图分类号：R944.4 文献标志码：A 文章编号：1001-8255(2019)09-1005-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2019.09.009

## Effects of Different Types of Sodium Starch Glycolate from Different Manufacturers on Dissolution of Amisulpride Tablets

HUANG Ri, PENG Junqing\*, LU Jing, SHEN Guangqing, NIE Qianlan  
(Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai 317024)

**ABSTRACT:** The aim of this study is to evaluate the influence of sodium starch glycolate (SSG) from different manufacturers with different crosslink modes on dissolution of amisulpride tablets. Several self-made amisulpride tablets prepared by different SSG products and the original amisulpride tablets (Solian<sup>®</sup>) were stored at ( $60\pm2$ )℃/relative humidity (RH) ( $75\pm5$ )% for 10 d or ( $40\pm2$ )℃/RH ( $75\pm5$ )% for 3 months. By testing the disintegration time and *in vitro* dissolution behaviors of above samples, it was found that SSG crosslinked by phosphate group (PG) could improve disintegration and dissolution behaviors of the generics, and increase dissolution stability, compared with SSG crosslinked by glycolate group (GG). The dissolution stability of amisulpride tablets that prepared by SSG crosslinked by PG was in accordance with that of Solian<sup>®</sup>. The PG crosslinking mode of SSG can improve the slow dissolution rate caused by using SSG crosslinked by GG and the dissolution stability of amisulpride tablets.

**Key Words:** amisulpride; tablet; sodium starch glycolate; crosslink mode; dissolution; stability

氨磺必利(amisulpride, 1)是一种苯甲酰胺类衍生物，为生物药剂学分类系统(BCS)2类化合物<sup>[1]</sup>。1属于第二代抗精神病药物，可选择性拮抗

多巴胺D<sub>2</sub>和D<sub>3</sub>受体，对于精神分裂症的阳性及阴性症状均有较好的改善控制作用。由法国Sanofi-Aventis公司原研的1片于2014年在我国被批准进口，商品名为索里昂，规格0.2 g。

由原研制剂的说明书可知，1片处方中采用了常见的超级崩解剂——羧甲基淀粉钠(sodium starch glycolate, SSG)。SSG被广泛运用于片剂的制备中，能起到促进水分渗透及制剂在溶出介质中分散的作用<sup>[2]</sup>。在SSG的生产制备中，采用

收稿日期：2019-01-20

作者简介：黄日(1992—)，男，硕士，从事药物制剂研究。

E-mail: sunlight2019@126.com

通信联系人：彭俊清(1980—)，男，硕士，副主任药师，从事药物制剂研究。

Tel: 0576-85016589

E-mail: pengjunqing@huahaipharm.com

Williamson 酰合成法实现羧甲基化，采用三偏磷酸钠或磷酸三氯氧化物的化学反应进行交联，或经过物理方法处理来完成<sup>[3-4]</sup>。不同厂家、不同型号的SSG，由于生产制备工艺的不同，其交联方式常有所差异。其中DMV-Fonterra Excipients (DFE) Pharma公司生产Primojel型的SSG与JRS公司生产的Explotab型SSG，都采用先交联后羧甲基化的生产工艺，因而得到的都是以磷酸盐基团方式交联的SSG；而JRS公司生产的Vivastar P型SSG，采用的则是先羧甲基化后交联的生产工艺，得到的是羟乙酸盐基团方式交联的SSG。2种不同交联方式的SSG分子结构见图1<sup>[5-8]</sup>。

在仿制药开发过程中，辅料的厂家和型号变化往往会影响产品的质量<sup>[9]</sup>。固体制剂产品内在品质的差异，可以通过体外溶出曲线反映出来<sup>[10]</sup>。为了更好地指导固体仿制药开发过程中超级崩解剂SSG的使用，本研究以进口原研药索里昂<sup>®</sup>(1片)作为参比制剂，进行仿制药开发，以不同厂家和型号的SSG作为崩解剂，通过考察其对1片溶出稳定性的影响，比较不同交联方式SSG在维持1片溶出稳定性中的作用，为后期仿制药开发过程中SSG的使用提供借鉴。

## 1 仪器与试药

e2695型高效液相色谱仪(美国Waters公司)；708-

DS型自动智能溶出度仪(美国Agilent公司)。

**1** 原料药(苏州诚和医药化学有限公司，含量99.04%，批号CH-A02-20180301)；参比制剂(原研**1**片，法国Sanofi-Aventis公司，商品名索里昂<sup>®</sup>，规格0.2 g，批号D2340)；羟丙甲纤维素(HPMC，美国DOW公司，Methocel E15 Premium LV，批号D011EC4L01)；微晶纤维素(MCC，美国FMC公司，Avicel PH101，批号P117831197)；SSG(DFE Pharm公司，Primojel<sup>®</sup>，批号101N38Z；德国JRS公司，Vivastar<sup>®</sup> P、批号2111023104，Explotab<sup>®</sup>、批号41110174058)；乳糖(德国Meggle公司，Flowlac 100，批号101512216A535)；硬脂酸镁(美国Mallinckrodt公司，批号0000010641)；甲醇和磷酸二氢钾为色谱纯，乙酸钠、冰乙酸、氢氧化钠、盐酸和氨水为分析纯。

## 2 方法与结果

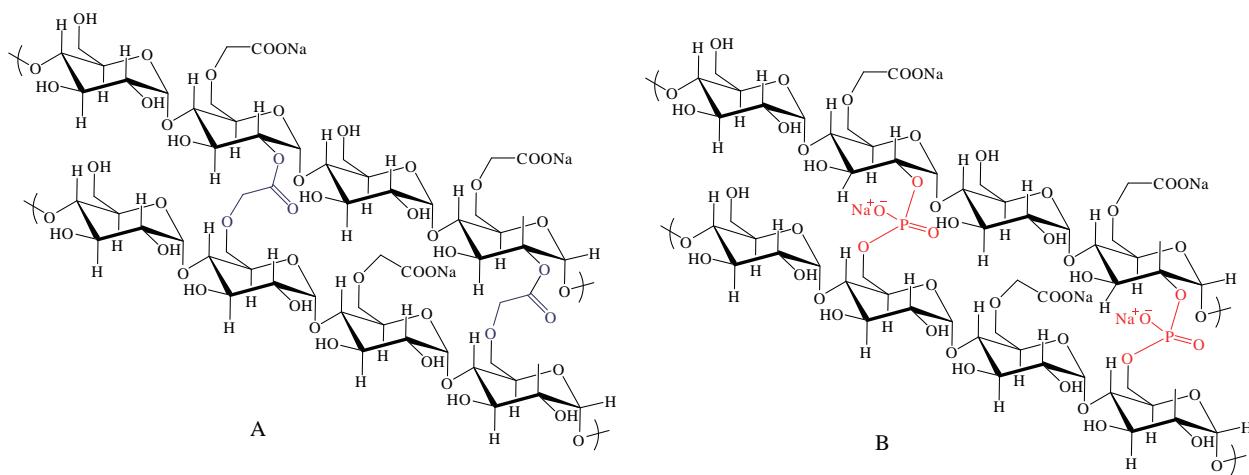
### 2.1 1片的制备

根据原研**1**片在俄罗斯上市的产品说明书中的公开定量处方：**1** 200 g，HPMC 13.6 g，MCC 72 g，SSG 48 g(10%)，乳糖 139.2 g 及硬脂酸镁 7.2 g，采用湿法制粒、混合压片，制得**1**片，批量1 000片。

使用DFE Pharm公司Primojel型SSG制得的**1**片，记为A片；使用JRS公司Vivastar P型和Explotab型SSG制得的**1**片，记为B片和C片。

### 2.2 稳定性试验样品的制备

取适量A片、B片、C片和参比制剂，于温度



A：羟乙酸盐基团交联方式，B：磷酸盐基团交联方式

图1 2种不同交联方式的羧甲基淀粉钠(SSG)分子结构

Fig.1 Molecular Structures of Sodium Starch Glycolate (SSG) with Different Cross-linking Modes

( $60\pm2$ ) °C、相对湿度 ( $75\pm5$ ) % 的恒温恒湿箱中放置 10 d, 或温度 ( $40\pm2$ ) °C、相对湿度 ( $75\pm5$ ) % 条件 3 个月 (分别于 1、2 和 3 个月时取样), 即得稳定性试验样品。

### 2.3 崩解时间检查

取 A 片、B 片、C 片和参比制剂及其相应的稳定性试验样品, 参照《中华人民共和国药典》(ChP) 2015 年版四部 0921 崩解时限检查法, 进行崩解时间考察。结果见表 1。A 片、C 片与参比制剂在稳定性放样前后的崩解时间变化相似, 崩解均符合规定, 而 B 片放置 10 d 的样品则崩解时间显著延长, 超过 15 min, 崩解性能不符合 ChP 规定, B 片放置 3 个月的样品崩解时间虽符合规定, 但崩解时间也较 0 d 明显延长。

### 2.4 体外溶出试验

#### 2.4.1 溶出介质的配制

取浓盐酸 9 ml, 加纯化水至 1 L, 混合均匀即得 pH 1.0 溶出介质。

取乙酸钠 2.99 g, 加冰乙酸 1.6 ml, 再加水稀释至 1 L, 混匀, 必要时用冰乙酸调节 pH 值, 即得 pH 4.5 溶出介质。

称取磷酸二氢钾 6.8 g、氢氧化钠 0.9 g, 加水稀释至 1 L, 混匀, 必要时用磷酸或 1 mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值, 即得 pH 6.8 溶出介质。

#### 2.4.2 色谱条件

色谱柱 Waters Xterra RP-8 柱 (4.6 mm×150 mm, 5  $\mu$ m); 流动相 磷酸缓冲盐 (取磷酸二氢钾 6.8 g, 加水至 1 L, 用 6 mol/L 氨水调至 pH 8.0) : 甲醇 (50 : 50); 流速 1 ml/min; 柱温 30 °C; 检测波长 240 nm; 进样量 20  $\mu$ l。本色谱条件下, 1 浓度 ( $c$ ) 在 70 ~ 275  $\mu$ g/ml 范围内与峰面积 ( $A$ ) 线性关系良

好, 标准曲线方程为  $A=44.156c+1.165 \times 10^5$ ,  $R^2=0.9999$ 。且经过方法学验证, 精密度 ( $RS=0.2\%$ ,  $n=6$ ) 及回收率 (97.8%~99.3%,  $n=6$ ) 等试验结果均能满足检测要求。

#### 2.4.3 溶出曲线

取 A 片、B 片、C 片、参比制剂及其稳定性试验样品 (60 °C 放置 10 d, 其中 B 片崩解时间不符合规定, 未检测其在纯化水中的溶出行为), 采用 ChP 2015 年版四部通则 0931 第二法 (桨法), 转速 50 r/min, 分别在上述 “2.4.1” 项下溶出介质及纯化水 900 ml 中, 进行溶出试验。另取各片剂在 40 °C 放置 1 和 3 个月的样品, 同上在 pH 1.0 介质及纯化水中进行溶出试验。

分别在 5、10、15、20、30、45 及 60 min 点时取溶出液 10 ml (及时补充同温等量相应的溶出介质), 过滤后, 取续滤液为供试品溶液。另精密称取 1 适量置 100 ml 量瓶中, 加入甲醇适量溶解后, 用相应溶出介质定容, 摆匀得 220  $\mu$ g/ml 的对照品溶液。分别精密量取供试品溶液与对照品溶液 20  $\mu$ l, 注入高效液相色谱仪, 记录色谱图。以外标法计算各点的 1 浓度, 并绘制溶出曲线, 见图 2 和图 3。

由图 2 和图 3 可知, 在上述溶出介质中, A 片、C 片的稳定性试验样品的 15 min 溶出率均大于 85%, 与参比制剂的溶出行为相似 (根据《普通口服固体制剂溶出曲线测定与比较指导原则》, 当受试样品和参比样品在 15 min 的平均溶出量均不低于 85% 时, 可认为溶出曲线相似)。但 B 片在 60 °C 放置 10 d 后在 pH 1.0 盐酸、pH 4.5 乙酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出速度均显著减慢, 与参比制剂溶出曲线的相似因子 ( $f_2$ ) 分别为 27.90、20.04 和 15.49; B 片在 40 °C 放置 3 个月后, 在水

表 1 稳定性试验中各片剂的崩解时间测定结果 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

Tab.1 Determination Results of Disintegration Time of Each Preparation during the Stability Testing ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=6$ )

样品	崩解时间/min				
	0 d	60 °C, 10 d	40 °C, 1 个月	40 °C, 2 个月	40 °C, 3 个月
A 片	4.33±0.52	3.00±0.63	3.83±0.75	3.50±0.55	3.17±0.41
B 片	3.50±0.55	>15	4.00±0.89	4.83±0.75	7.33±0.82
C 片	4.50±0.55	3.17±0.75	3.83±0.41	3.67±0.52	3.50±0.55
参比制剂	4.17±0.41	3.33±0.52	4.00±0.63	3.83±0.75	3.67±0.52

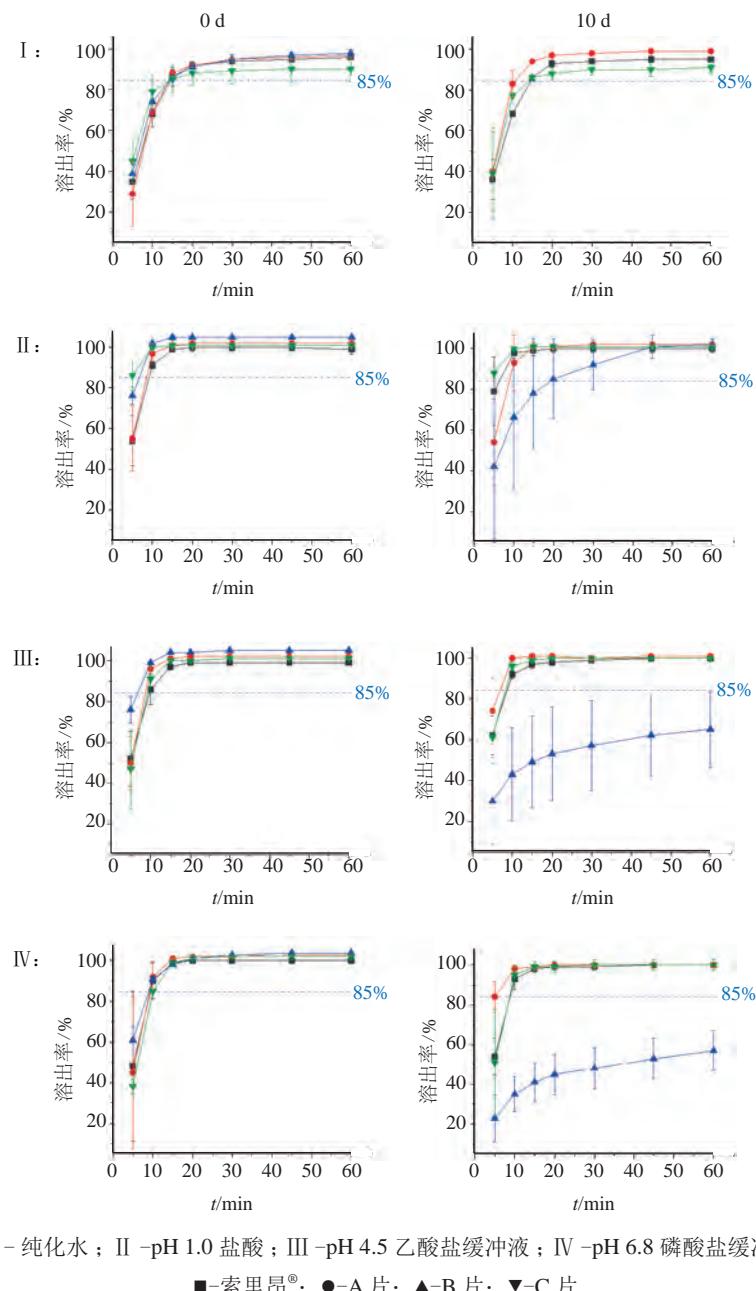


图 2 不同 pH 介质中不同片剂在 60 °C 放置 10 d 的溶出曲线变化 ( $n=6$ )

Fig.2 Dissolution Profile Changes of Different Tablets Stored at 60 °C for 10 d in Various pH Media ( $n=6$ )

介质中的溶出速度也明显减慢，与参比制剂溶出曲线的  $f_2$  值为 35.17。

### 3 讨论

对于淀粉衍生物而言，淀粉分子链上取代基的种类和数目以及交联方式，能显著影响其物理化学性质。淀粉分子由于具有众多羟基而亲水性很强，

但由于分子内羟基极易结合形成分子内氢键，使得淀粉颗粒水溶性降低，通过对淀粉分子链进行羧甲基化，可以显著增加其水溶性<sup>[11]</sup>。

SSG 通过交联可以明显减少其膨胀度<sup>[12]</sup>，而其不同交联方式对水中分散性也有明显影响。上述试验表明，采用通过羟乙酸盐基团方式交联得到的

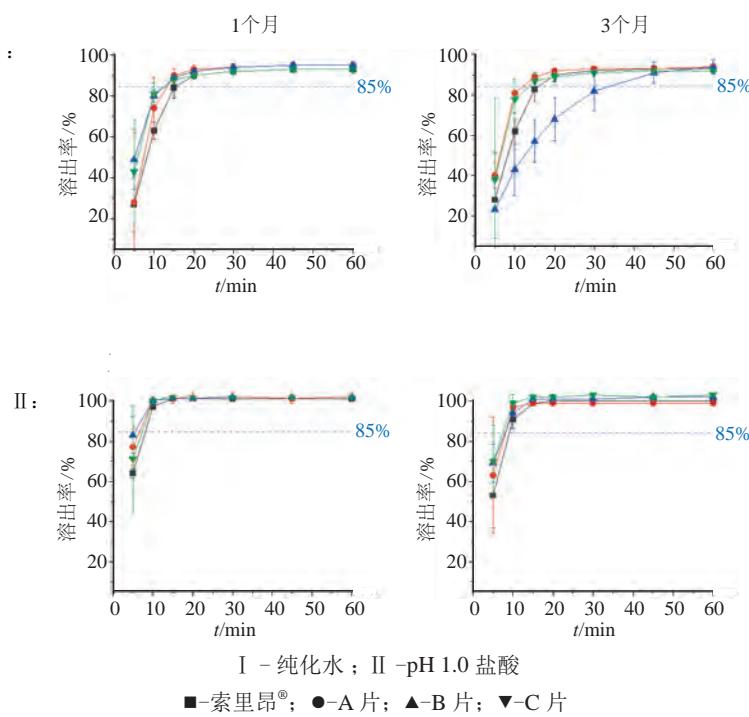
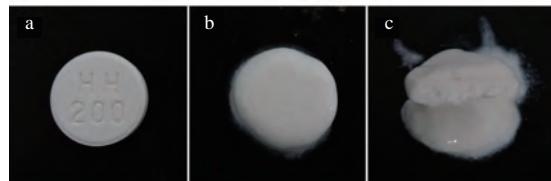


图 3 不同 pH 介质中不同片剂在 40 °C 放置 3 个月的溶出曲线变化 (n=6)

Fig.3 Dissolution Profile Changes of Different Tablets Stored at 40 °C for 3 Months in Various pH Media (n=6)

SSG 制备的 B 片在 60 °C 放置 10 d 后, 水中崩解不符合规定, 在不同 pH 溶出介质中溶出也相对偏慢。通过观察崩解前后 B 片的外观 (图 4), 可见崩解试验后的片子表面形成了一层光滑凝胶薄膜, 切开片子, 片芯中部干燥, 表明光滑凝胶薄膜层阻滞了水的进入, 从而使得崩解延迟。B 片溶出曲线偏慢也可能是因为片子表面的光滑凝胶薄膜层阻滞了溶出介质的进入。而采用通过磷酸盐基团方式交联的 SSG 制备的 A 片、C 片及参比制剂, 在 60 °C 放置 10 d 后, 在不同溶出介质中溶出行为均与 0 d 相似, 表明片子溶出稳定性良好。从 SSG 的分子结构看, 磷酸盐基团交联方式相对于羟乙酸盐基团交联方式, 更能提高片剂的溶出稳定性, 可能是因为通过磷酸盐基团交联时分子具有电负性, 能通过静电斥力降低 SSG 的溶解度<sup>[13]</sup>, 使得 SSG 分子分散性更好, 在较多 SSG 存在的情况下, 亦使其不至于在水中形成凝胶层阻滞释放, 从而提高片剂溶出稳定性。



a : 崩解试验前, b : 崩解试验后的外观,

c : 崩解试验后的外观横截面

图 4 B 片 60 °C 放置 10 d 崩解前后外观

Fig.4 Appearances of Tablet B Stored at 60 °C for 10 d pre and post Disintegration Test

在固体仿制药开发过程中, SSG 作为常用的崩解剂, 运用广泛, 其常规用量为 2%~8%, 当其用量较大时, 由于局部浓度大, 会在遇水后形成凝胶层, 对介质的透入和药物分子的扩散造成阻碍<sup>[14]</sup>。本试验中, 1 片 SSG 用量为 10%, 用量较大, 稳定性考察条件下易形成阻滞层, 从而影响片剂溶出稳定性。SSG 具有不同型号, 适用于不同处方工艺, 作为超级崩解剂少量即可达到较好的崩解效果, 但

对于用量较大或使用 SSG 会造成溶出偏慢的制剂而言, 选择磷酸盐基团交联方式的 SSG 可以较好地改善这种情况, 促进我国固体仿制药的开发。

## 参考文献:

- [1] SATHALI A H A, PRAKASH J. Formulation and evaluation of amisulpride nanocrystal tablets [J]. *Res J Pharm Technol*, 2015, **8**(9): 1294.
- [2] 孙精通, 韩真真, 刘志东, 等. 星点设计-效应面法分析pH值对羧甲基淀粉钠崩解性能影响[J]. 中南药学, 2012, **10**(12): 893-895.
- [3] SWARBRICK J, BOYLAN J C. 制剂技术百科全书[M]. 王 浩, 侯惠民, 译. 北京: 科学出版社, 2009: 38-50.
- [4] BHANDARI P N, JONES D D, HANNA M A. Characterization of sodium starch glycolate prepared using reactive extrusion and its comparisons with a commercial brand VIVASTAR®P [J]. *Ind Crop Prod*, 2013, **41**: 324-330.
- [5] EDGE S, STEELE D F, STANIFORTH J N, et al. Powder compaction properties of sodium starch glycolate disintegrants [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, **28**(8): 989-999.
- [6] DFE Pharma. Process flow sheet (PFS) Primojel [EB/OL]. [2018-12-16]. <https://www.dfe-pharma.com/exipients/oral-solid-dose/superdisintegrants/primojel>.
- [7] DFE Pharma. Superdisintegrants Introduction chemistry performance [EB/OL]. [2018-12-16]. <https://www.dfe-pharma.com/exipients/oral-solid-dose/superdisintegrants/primojel>.
- [8] EDGE S, BELU A M, POTTER U J, et al. Chemical characterisation of sodium starch glycolate particles [J]. *Int J Pharm*, 2002, **240**(1/2): 67-78.
- [9] 刘 双, 屈 芮, 唐 云, 等. 替格瑞洛片处方工艺考察及其人体生物等效性[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(11): 1548-1558.
- [10] 谢沐风. 具有区分力的溶出曲线[J]. 中国医药工业杂志, 2014, **45**(7): 687-689.
- [11] 张东方. 阴离子淀粉的合成与分散性能研究[D]. 大连: 大连理工大学博士学位论文, 2007.
- [12] CHAHEEN M, SOULAIROL I, BATAILLE B, et al. Chitin's functionality as a novel disintegrant: Benchmarking against commonly used disintegrants in different physicochemical environments [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(7): 1839-1848.
- [13] WREN S A C, ALHUSBAN F, BARRY A R, et al. Mechanistic understanding of the link between Sodium Starch Glycolate properties and the performance of tablets made by wet granulation [J]. *Int J Pharm*, 2017, **529**(1/2): 319-328.
- [14] DESAI P M, LIEW C V, HENG P W S. Review of disintegrants and the disintegration phenomena [J]. *Int J Pharm*, 2016, **105**(9): 2545-2555.