

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

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：

铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展

孙飘，丁 杨，周建平

罗米地辛潜在杂质的分离与鉴定

熊磊，闵涛玲，陈昌发，胡海峰



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

12

2019年12月

第50卷

Vol.50 No.12

ISSN 1001-8255

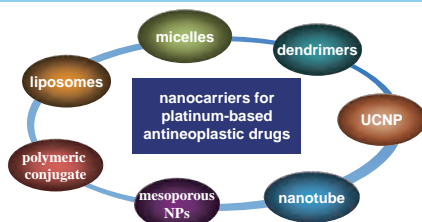


9 771001 825190

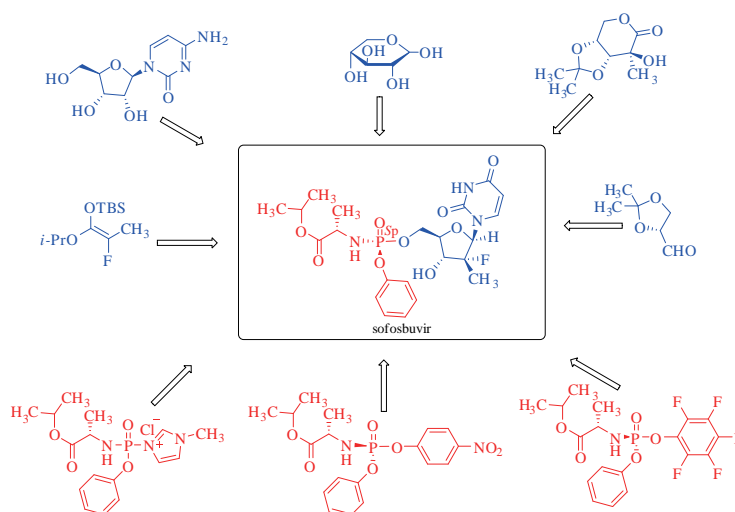
1 2>

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

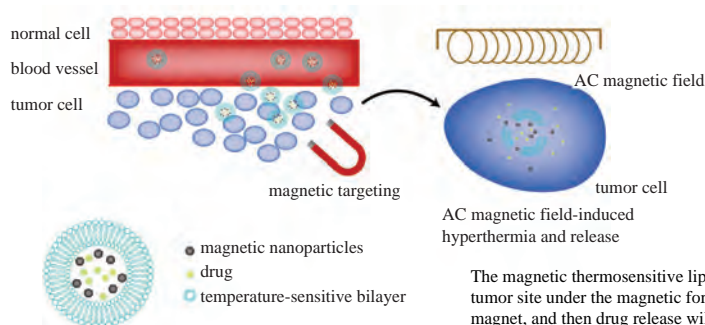
- 1383** 铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展·····孙 飘, 丁 杨, 周建平*
Recent Progress in Drug Delivery Systems for Platinum Antineoplastic Agents·····
·····SUN P, DING Y, ZHOU J P*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.001



- 1393** 索非布韦合成研究进展·····韩美振, 秦晋晶, 谭志勇, 李振华*
Progress in the Synthesis of Sofosbuvir·····HAN M Z, QIN J J, TAN Z Y, LI Z H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.002

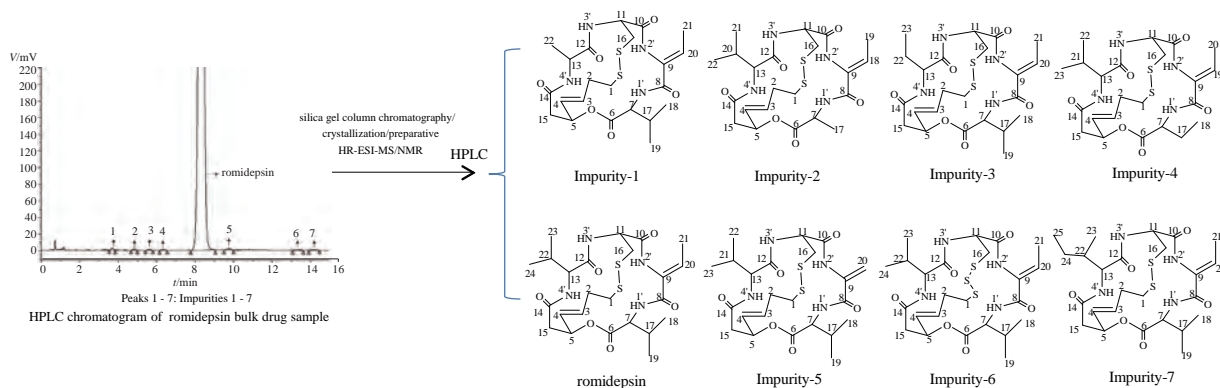


- 1405** 磁靶向热敏脂质体在抗肿瘤靶向治疗中的新进展·····
·····马秋燕, 林华庆*, 张 静, 蒋 鸿, 鲁泊宏
New Research Progress of Magnetic Thermosensitive Liposomes in Tumor Targeting Therapy·····
·····MA Q Y, LIN H Q*, ZHANG J, JIANG H, LU B H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.003

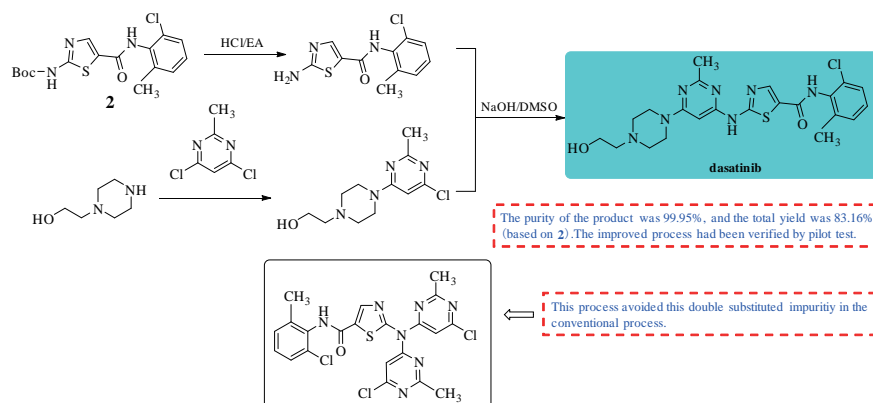


The magnetic thermosensitive liposomes can be targeted to the tumor site under the magnetic force generated by the horseshoe magnet, and then drug release will be triggered by hyperthermia upon local application of an AC magnetic field on the tumor tissue.

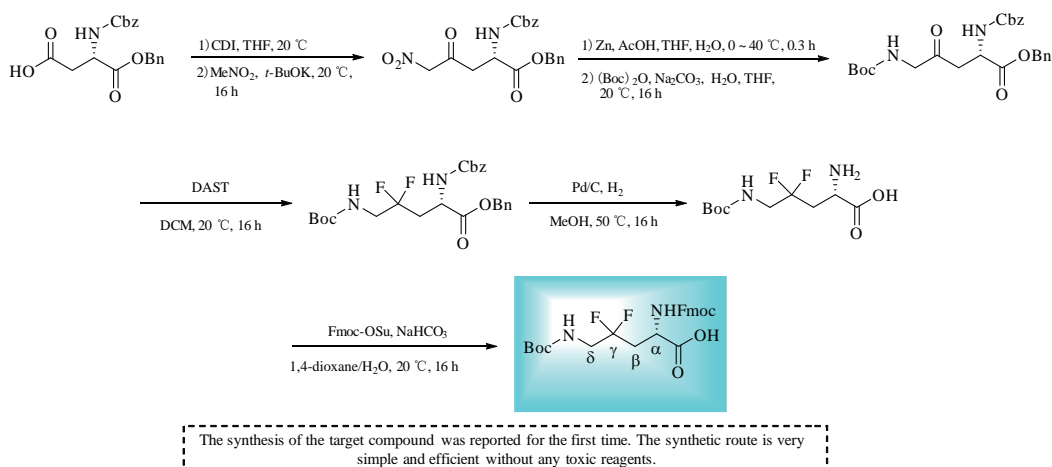
- 1413** 罗米地辛潜在杂质的分离与鉴定.....熊 磊, 闵涛玲, 陈昌发, 胡海峰*
Isolation and Identification of Potential Impurities of Romidepsin.....
.....XIONG L, MIN T L, CHEN C F, HU H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.004



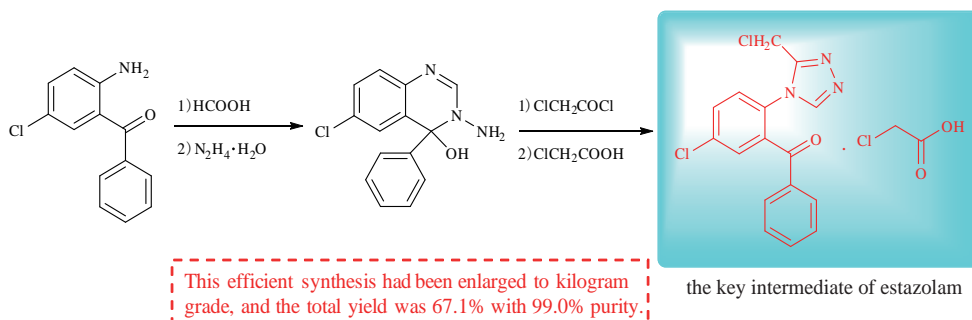
- 1423** 达沙替尼的合成工艺优化.....王洪刚, 费 凡, 张乃华, 潘高峰, 张贵民*
Improved Synthetic Process of Dasatinib.....
.....WANG H G, FEI F, ZHANG N H, PAN G F, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.005



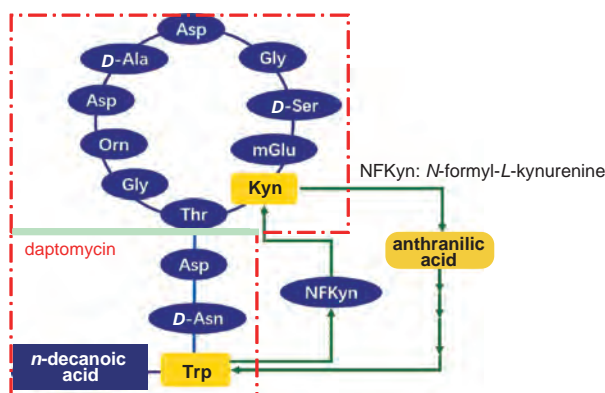
- 1427** (S)-2-[(苄氧羰基)氨基]-5-[(叔丁氧羰基)氨基]-4,4-二氟戊酸的合成.....王 迪, 刘海侠, 傅 磊*
Synthesis of (S)-2-[(Fluorenylmethoxycarbonyl) amino]-5-[(tert-butoxycarbonyl) amino]-4,4-difluoropentanoic acid.....
.....WANG D, LIU H X, FU L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.006



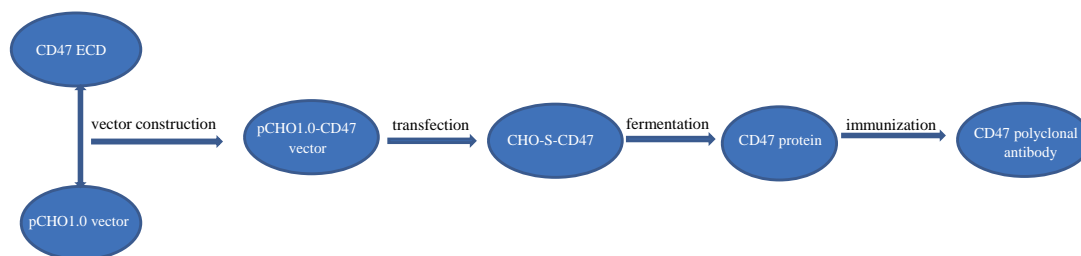
- 1431** 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮氯乙酸盐的合成.....范 钢, 仲 慧, 高浩凌, 卢时湧, 钱秀萍*
 Synthesis of 5-Chloro-2-(3-chloromethyl-1,2,4-triazol-4-yl) dibenzophenone Chloroacetate.....
FAN G, ZHONG H, GAO H L, LU S Y, QIAN X P*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.007



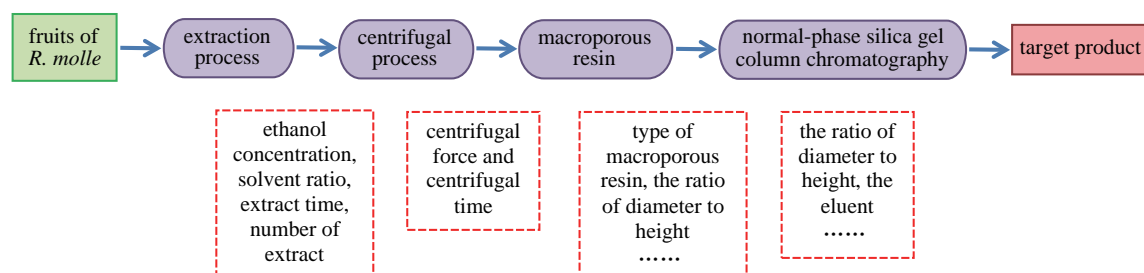
- 1434** 邻氨基苯甲酸对达托霉素发酵的影响.....徐 鲁, 卢雪欢, 张建斌, 李继安, 林惠敏*
 Effect of Anthranilic Acid on Fermentation of Daptomycin.....
XU L, LU X H, ZHANG J B, LI J A, LIN H M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.008



- 1439** CD47 胞外区蛋白的真核表达与多克隆抗体的制备.....朱中松, 赵丽丽, 王玲玲, 张贵民, 刘 忠*
 Eukaryotic Expression of CD47 Extracellular Domain Protein and Preparation of Polyclonal Antibody
ZHU Z S, ZHAO L L, WANG L L, ZHANG G M, LIU Z*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.009

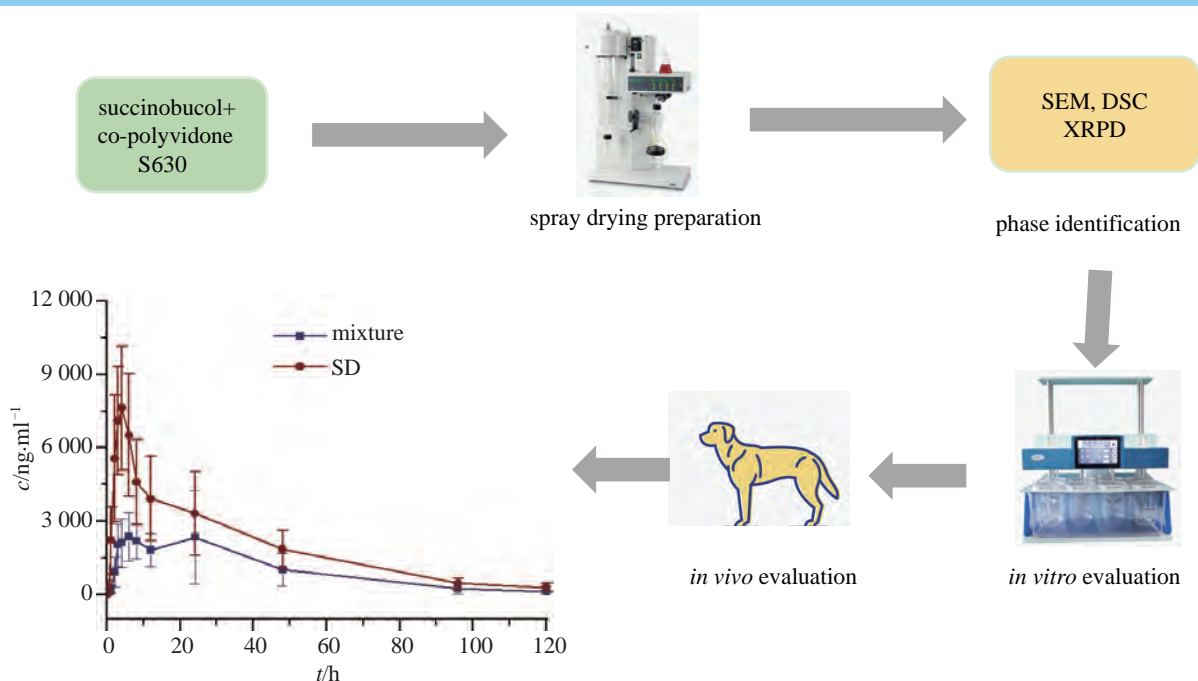


- 1444** 大孔树脂-正相硅胶柱色谱法制备闹羊花二萜有效部位.....姚禹民, 房 鑫, 张继全, 阮克锋, 梁 爽*
 Preparation of Diterpenoid Fraction from Fruits of *Rhododendron molle* G. Don by Macroporous Resin Combined with Normal-phase Silica Gel Column Chromatography.....YAO Y M, FANG X, ZHANG J Q, RUAN K F, LIANG S*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.010

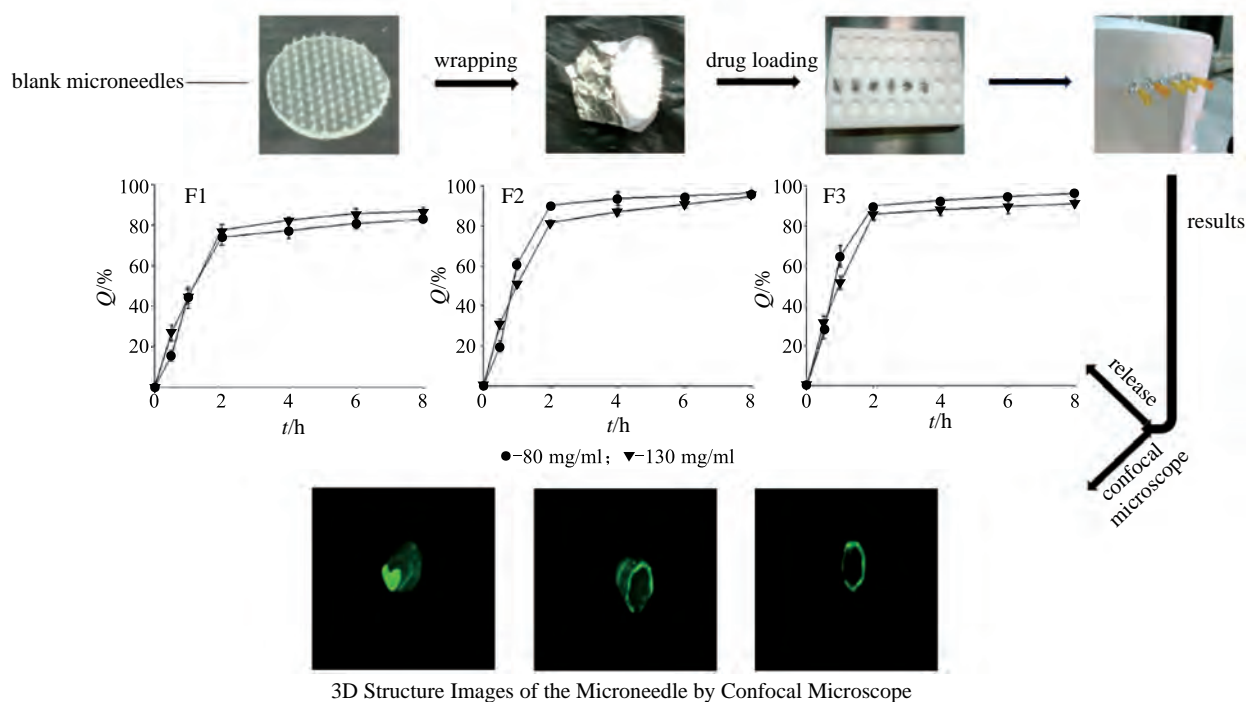


It is the first time to report the preparation process of diterpenoid fraction from fruits of *Rhododendron molle* G. Don which takes rhodojaponin III & IV as the indexes with purity no less than 50%.

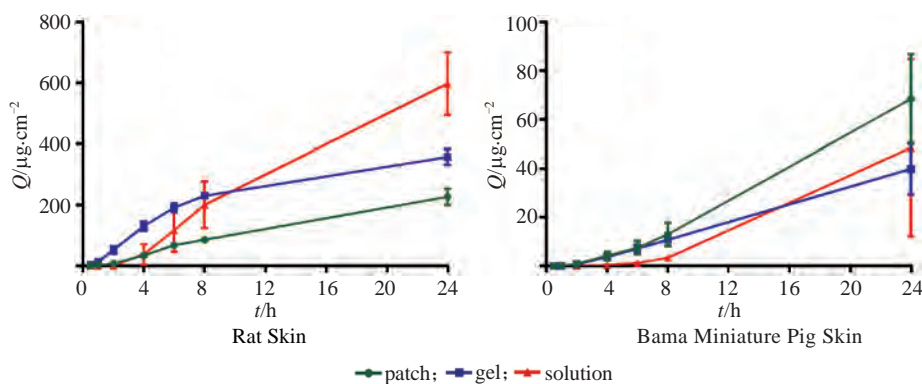
- 1450** 琥珀布考固体分散体的制备及其Beagle犬体内药物动力学研究.....王 菁, 王 瑶, 张 磊, 张志文, 李又欣*
 Preparation of Succinobucol Solid Dispersion and Its Pharmacokinetics in Beagle Dogs.....WANG J, WANG Y, ZHANG L, ZHANG Z W, LI Y X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.011



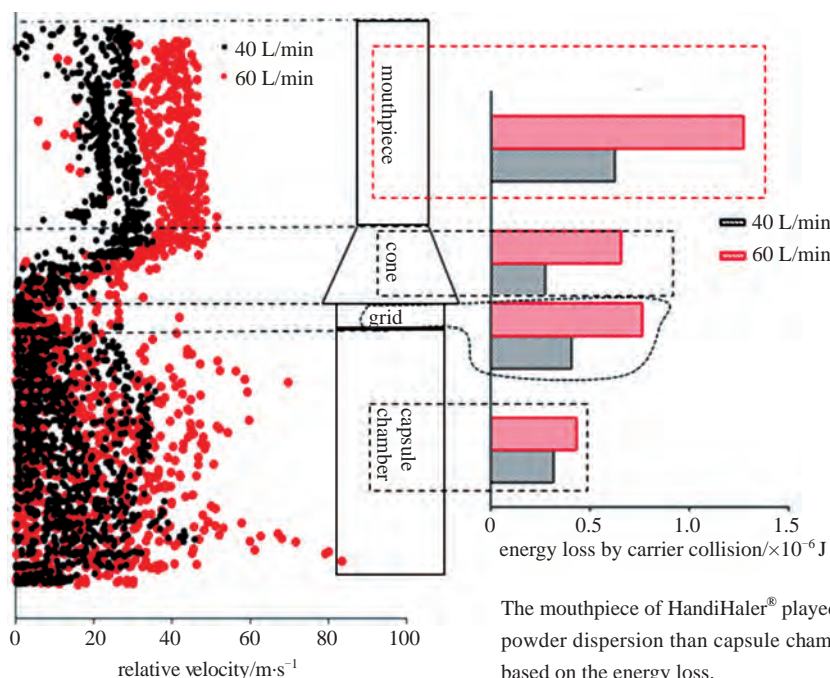
- 1457** 蛋白药物相转化微针的浸泡吸附制备法.....董晓陶, 吴 飞, 尹 芹, 金 拓*
Phase-transition Microneedle Patches Loaded with Protein Drugs via Impregnation.....
.....DONG X T, WU F, YIN Q, JIN T*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.012



- 1463** 地佐辛外用制剂的体外透皮特性比较.....杨雅丽, 童想柳, 林国钊, 罗华菲*
Comparison of *in vitro* Transdermal Properties of Dezocine External Preparations.....
.....YANG Y L, TONG X T, LIN G B, LUO H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.013

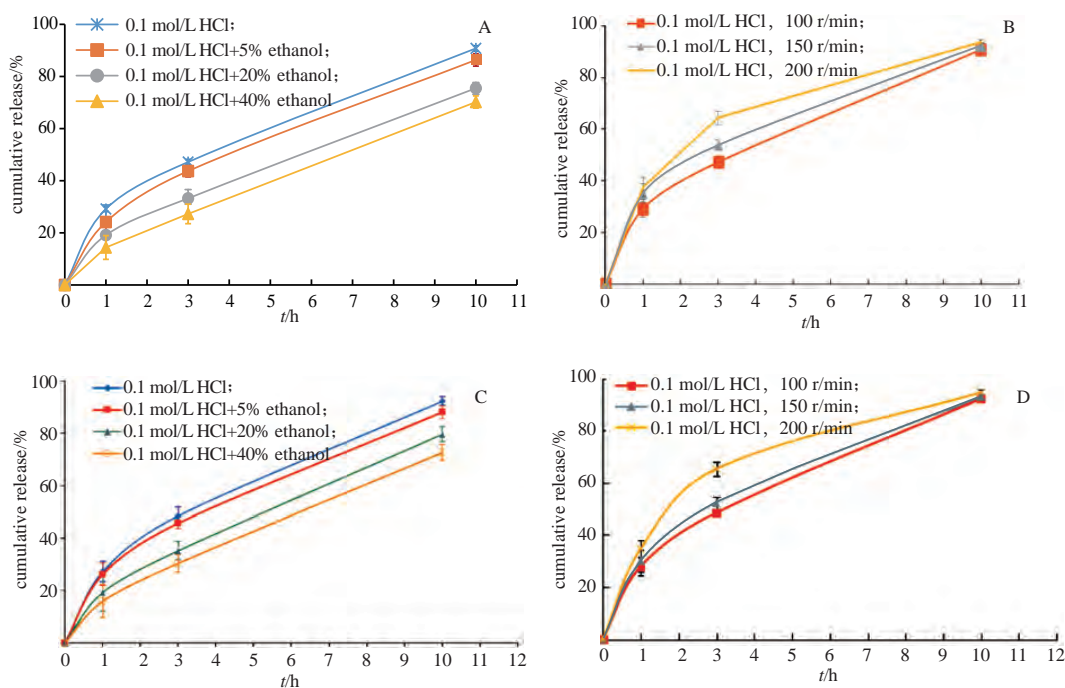


- 1468** 一种胶囊型粉雾剂装置分散机制的考察.....孟胡齐, 薛俊, 陈岚*, 陈东浩
Investigation on the Dispersion Mechanism of a Capsule-based Dry Powder Inhaler.....
.....MENG H Q, XUE J, CHEN L*, CHEN D H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.014



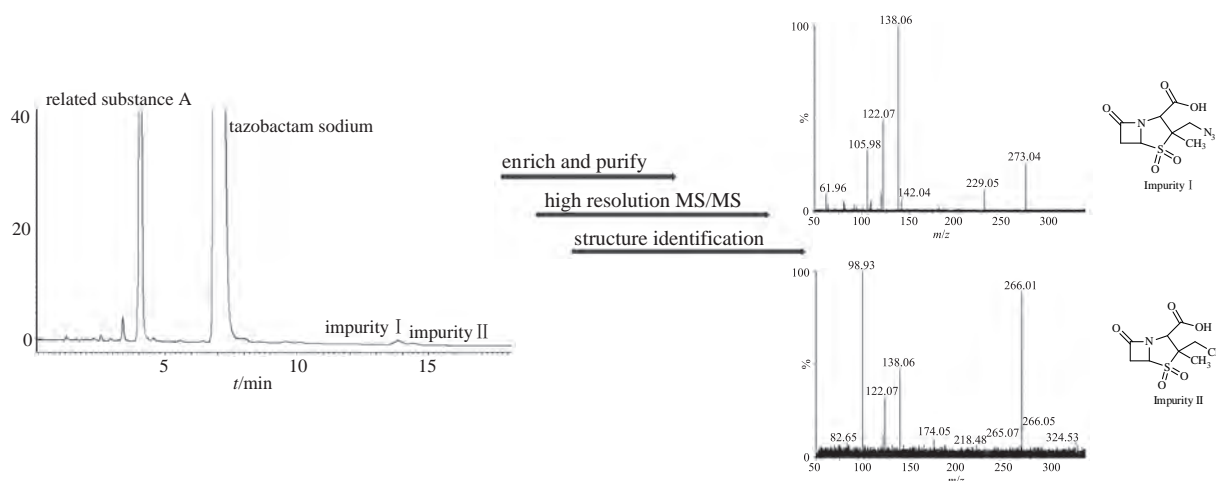
The mouthpiece of HandiHaler® played more impacts on powder dispersion than capsule chamber, cone and grid based on the energy loss.

- 1476** 沙格列汀二甲双胍缓释片的剂量倾泻风险评估.....杜加秋, 易芬芬, 董福霞, 蔡邱华
Assessing Risk of Alcohol-induced Dose Dumping for Saxagliptin and Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets.....
.....DU J Q, YI F F, DONG F X, CAI Q H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.015

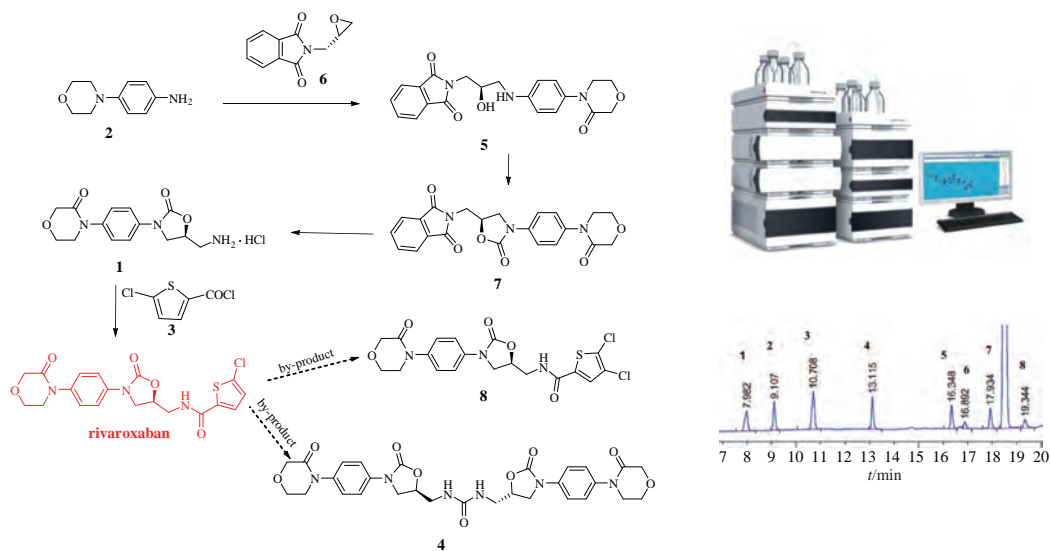


Release Profiles of Metformin Hydrochloride from the Commercial Tablets (A, B) and the Self-made Tablets (C, D)

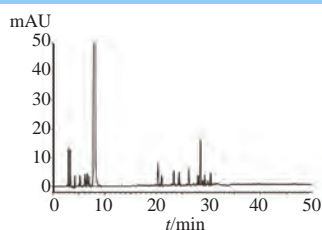
- 1482** 他唑巴坦钠原料药中未知杂质的质谱结构研究.....陆 静, 蔡鹏俊, 李 悦*, 刘秀兰
Structure Study of Unknown Impurities by Mass Spectrometry in Tazobactam Sodium Bulk Drug
.....LU J, CAI P J, LI Y*, LIU X L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.016



- 1487** 利伐沙班有关物质的HPLC 测定.....尹秀娥, 胡小燕, 侯德粉, 张嘉月, 董 乔
Determination of the Related Substances in Rivaroxaban by HPLC.....
.....YIN X E, HU X Y, HOU D F, ZHANG J Y, DONG Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.017



- 1492** 阿莫西林胶囊有关物质的HPLC 法测定.....王 玮, 邓淑渊, 李翠芬, 邢 盛, 王健松
Determination of Related Substances of Amoxicillin Capsules by HPLC.....
.....WANG W, DENG S Y, LI C F, XING S S, WANG J S
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.018



A new HPLC method was established for simultaneous determination of amoxicillin and its 14 related substances.

- 1498** ERP+CSV在制药企业中的实施应用.....陆振宇, 徐秀卉, 徐 蓉, 沈 忱*, 章欢明
Implementation and Application of ERP&CSV in Pharmaceutical Manufacturers.....
.....LU Z Y, XU X H, XU R, SHEN C*, ZHANG H M
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.019



Application pharmaceutical industry of ERP-SAP

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

- 1509** 我国医药产业供给侧结构性改革的对策分析.....丁一磊
Countermeasure Analysis of Supply-side Structural Reform of Chinese Pharmaceutical Industry
.....DING Y L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.020

- 1514** 典型发达国家药品上市价值评估的分析及应用.....颜建周, 雷璐倩, 邵 蓉*
Analysis and Application of Drug Market Value Assessment in Typical Developed Countries.....
.....YAN J Z, LEI L Q, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.021

- 1519** 分析国家药品集中采购和使用试点政策对我国仿制药企业的影响.....王 成
Analysis of the Impact of National Pilot Policies on Centralized Drug Procurement and Use on
Generic Pharmaceutical Enterprises in China.....WANG C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.022

- 1524** CAR-T疗法的研究现状与展望.....杜 璇
Development Status and Prospects of Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy...DU X
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.023

- 1530** 2019 年前三季度我国医药工业经济运行情况分析.....郭 文, 钟一鸣, 周 斌*
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to September 2019.....
.....GUO W, ZHONG Y M, ZHOU B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.024

· 其他 ·

《中国医药工业杂志》2018 年度索引 (1537)

广告索引 (1426)

《中国医药工业杂志》向审稿专家致谢 (1404)

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12期 12月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.12 December 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	王 盈, 刘玲玲	Executive Editor	WANG Ying, LIU Lingling
出 版 单 位	《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	021-62126987, 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*170*zh*P*20.00* *24*2019-12

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

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会
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)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

王广基* (WANG Guangji)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

丁 健* (DING Jian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

侯惠民* (HOU Huimin)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

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

陈 兵 (CHEN Bing)

李明华 (LI Minghua)

王 浩△ (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

魏宝康 (WEI Baokang)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

*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), 许文倩 (XU Wenqian)

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): 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

沙格列汀二甲双胍缓释片的剂量倾泻风险评估

杜加秋, 易芬芬, 董福霞, 蔡邱华
(瀚晖制药股份有限公司, 浙江杭州 310000)

摘要: 为探讨沙格列汀二甲双胍缓释片与含乙醇饮料同服而引起的剂量倾泻风险, 本试验采用在 0.1 mol/L 盐酸介质中添加不同浓度乙醇(5%、20%和40%)的方法模拟药物与含乙醇饮料同服的情况, 考察了自制和市售沙格列汀二甲双胍缓释片(Kombiglyze® XR)中盐酸二甲双胍的释放行为; 同时考察了释放过程中不同转速(100、150和200 r/min)影响。结果表明, 自制制剂中盐酸二甲双胍的释放略高于市售制剂; 乙醇浓度升高时, 盐酸二甲双胍的释放呈下降趋势; 转速对盐酸二甲双胍体外的释放度影响不大, 该自制处方发生剂量倾泻的风险可控。

关键词: 乙醇诱导的剂量倾泻; 沙格列汀; 盐酸二甲双胍; 缓释片; 体外释放

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)12-1476-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.015

Assessing Risk of Alcohol-induced Dose Dumping for Saxagliptin and Metformin Hydrochloride Sustained-release Tablets

DU Jiaqiu, YI Fenfen, DONG Fuxia, CAI Qiuhua
(Hanhui Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310000)

ABSTRACT: The risk of dose dumping for saxagliptin and metformin hydrochloride sustained-release tablets induced by drinks containing ethanol was assessed. In this paper, 0.1 mol/L hydrochloric acid containing different concentrations of ethanol (5%, 20%, 40%) was adopted to simulate the situation of co-administration of drugs and ethanolic drinks, and the release behaviors of metformin hydrochloride from the self-made tablets and commercial tablets (Kombiglyze® XR) were investigated. In addition, the effect of rotation speed (100, 150 and 200 r/min) during the release test was tested. The results showed that the release behavior of metformin hydrochloride from the self-made tablets were slightly higher than that of commercial tablets. With the increasing of ethanol concentration in release medium, the cumulative release of metformin hydrochloride showed a downward trend. And rotation speed had no significant effects on the release of metformin *in vitro*. It was concluded that the risk of alcohol-induced dose dumping in self-made formulation could be controlled.

Key Words: alcohol-induced dose dumping; saxagliptin; metformin hydrochloride; sustained-release tablet; *in vitro* release

“剂量倾泻”是指缓控释制剂中的药物在短时间内全部或绝大部分快速释放^[1]。基于活性药物成分(API)的治疗指数、药代动力学特性和适应证, 剂量倾泻可能会导致严重的不良反应, 甚至致命。

药物与含乙醇饮料同服而引起的剂量倾泻, 称为“乙醇诱导的剂量倾泻”(alcohol-induced dose dumping, ADD)。

缓释制剂的发展和应用给患者带来很多便利, 但其通常剂量规格较大, 一旦发生剂量倾泻产生药物突释, 尤其是对于降血压、降糖、溶栓、抗过敏的药物, 会带来一定的安全性问题。因此, 需通过适当的体外试验研究制剂的药物释放行为, 评估其

收稿日期: 2019-04-22

作者简介: 杜加秋(1974—), 男, 硕士, 高级工程师, 从事药物研发和注册工作。

Tel: 0571-81689188; Fax: 0571-81689100

E-mail: Jiaqiu.Du@hanhui-pharma.com

在乙醇诱导下发生剂量倾泻的风险^[2],指导缓释制剂产品的开发,降低体内试验的风险。Palladone 是 1 种缓释止痛胶囊,活性成分为氢吗啡酮(1 种纯阿片类受体激动药),2004 年 9 月获得 FDA 批准上市,但 2005 年 7 月 14 日退市,因为该产品采用可溶于乙醇的甲基丙烯酸共聚物 B 型和乙基纤维素作为控制药物释放的材料^[3],在与乙醇相互作用时易产生药物突释,可能引起使用者死亡。经过 Palladone 事件后,乙醇诱导的剂量倾泻引起了医药研究者和各国药监局部门的注意^[4]。这一事件随后催生了新的指南,要求企业在进行制剂处方开发过程中必须要考虑 ADD。

欧盟、美国、中国和其他国家的监管机构已经提出了关于 ADD 的指南^[5-9],其中对某些特殊的缓释产品要求进行体外的乙醇诱导的剂量倾泻试验。美国 FDA 要求从不含乙醇的 0.1 mol/L 盐酸介质开始,然后将乙醇含量依次增加至 5%、20% 和 40%;之所以选择 0.1 mol/L 盐酸是因为, FDA 认为乙醇大部分是在胃黏膜中被吸收的。5% 乙醇代表啤酒,20% 乙醇代表混合饮料或鸡尾酒,40% 乙醇代表白酒。日本厚生省(PMDA)提出以搅拌强度来验证缓释制剂发生剂量倾泻的可能性^[10]。

沙格列汀二甲双胍复方缓释片是 1 种单药速/缓释双层片,由速释沙格列汀和缓释盐酸二甲双胍(1) 2 种颗粒压制而成,用于治疗成人 2 型糖尿病。该剂型中的沙格列汀为二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂,1 为降糖药,二者复方可在 2 型糖尿病的 3 个关键缺陷上起协同作用,通过葡萄糖依赖方式增加胰岛素分泌、降低肝葡萄糖的再生和增加外周葡萄糖的摄取与利用,改善患者对胰岛素的敏感性。

本试验主要从乙醇浓度以及转速 2 个方面研究以羟丙甲纤维素(HPMC, K100M 和 K15M, CR 级)和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)为亲水凝胶骨架的沙格列汀二甲双胍缓释片自制制剂以及市售制剂(Kombiglyze® XR, 英国阿斯利康制药有限公司)中 1 的体外释放情况,考察沙格列汀二甲双胍缓释片中 1 发生剂量倾泻风险的可能性,为处方的后续开发以及体内试验提供参考依据。其中,沙格列汀

为速释成分,故不进行剂量倾泻研究。

1 仪器与试剂

RC806D 型溶出仪(瑞士 Sotax 公司);戴安 U3000 型高效液相色谱仪(美国赛默飞世尔公司);LGS120 型干法制粒机(北京新龙立科技有限公司);LHSZ-100B 型高剪切湿法制粒机(浙江迦南科技股份有限公司);DPL-60 型流化床(重庆精工制药机械有限责任公司);P2020 型高速旋转压片机(Fette GmbH);BGB-100D 型包衣机(浙江小轮机械制药有限公司)。

沙格列汀二甲双胍缓释片(自制制剂:规格 5 mg/1 000 mg,批号 H1702731;参比制剂:Kombiglyze® XR, 英国阿斯利康制药有限公司,规格 5 mg/1 000 mg,批号 2J6051A);1(山东科源制药有限公司,含量 100%,批号 WSP51001801);沙格列汀一水合物(江苏恒润制药有限公司);CMC-Na、微粉硅胶(安徽山河药用辅料股份有限公司);HPMC(E5, CR 级的 K100M 和 K15M, 陶氏化学公司);微晶纤维素 101(台湾明台化工股份有限公司);乳糖(DMV-Fonterra Excipients GmbH);硬脂酸镁(湖州展望药业股份有限公司);欧巴代(85F64734-CN, 卡乐康包衣技术有限公司);庚烷磺酸钠和乙腈为色谱纯,氯化钠、磷酸、盐酸和无水乙醇为分析纯,水为纯净水。

2 方法与结果

2.1 自制制剂的制备^[11]

2.1.1 1 颗粒的制备

取 1 1 000 g、CMC-Na 50 g(崩解剂)、HPMC K100M 260 g 和 HPMC K15M 130 g(骨架形成剂)分别过 40 目筛,硬脂酸镁 10 g(润滑剂)和微粉硅胶 7 g(助流剂)过 60 目手工筛。取过筛后的原辅料混合 40 min,加入硬脂酸镁(内加)5 g 混合 6 min。将混合后的物料干法制粒,整粒转速 200 r/min,整粒筛网孔径 0.9 mm,最后加入剩余的硬脂酸镁(外加)5 g 混合 4 min。

2.1.2 沙格列汀颗粒制备

取微晶纤维素 101(填充剂)138 g 和乳糖(填充剂)60 g 过 40 目筛,硬脂酸镁 0.5 g 过 60 目手工筛。将沙格列汀一水合物 2.5 g 均匀加入到 0.05 mol/L 盐酸中溶解,加入 HPMC E5(骨架形成剂)6 g,搅拌至完全溶解,用 3 mol/L 的氢氧化

钠溶液调至 pH 1.0 ~ 5.0, 作为黏合剂。将微晶纤维素 101 和乳糖加入高剪切湿法制粒机中, 混合 8 min, 加入上述黏合剂进行制粒, 所得湿颗粒采用流化床干燥至水分 2.0% 以下, 外加硬脂酸镁继续混合 4 min。

2.1.3 压片

将所得到的 1 颗粒加入料斗 1, 作为内层片, 沙格列汀颗粒加入料斗 2, 作为外层片, 启动压片机, 调整参数至目标片重和硬度进行压片。

2.1.4 包衣

将欧巴代配成固含量 12.5% 的包衣液, 采用包衣机进行包衣, 包衣增重 2.0% ~ 4.0%。

2.2 剂量倾泻试验的释放条件

取本品, 投入溶出杯内, 照《中华人民共和国药典》(ChP) 2015 年版四部通则 0931 第一法, 分别以 0.1 mol/L 盐酸及含 5%、20% 和 40% 乙醇的 0.1 mol/L 盐酸为释放介质, 温度为 $(37.0 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 转速为 100、150 或 200 r/min, 释放介质体积为 900 ml, 依法操作, 分别于 1、3 和 10 h 取释放液 10 ml (及时补充同温等量相同介质), 离心 ($11\ 800 \times g$) 10 min, 取上清液, 用相应释放介质稀释 5 倍, 摇匀, 作为供试品溶液。

2.3 HPLC 法测定 1 的含量

2.3.1 色谱条件

色谱柱 Waters-uBondapak C₁₈ 柱 (3.9 mm × 300 mm, 10 μm); 流动相 水相 (取庚烷磺酸钠与氯化钠各 0.5 g, 加水 1 L 使溶解, 用磷酸调至 pH 3.85): 乙腈 (90 : 10); 检测波长 218 nm; 柱温 30 °C; 流速 1.0 ml/min; 进样量 5 μl。

2.3.2 专属性试验

专属性试验所需的溶液: 空白溶液 (0.1 mol/L 盐酸、0.1 mol/L 盐酸 + 5% 乙醇溶液、0.1 mol/L 盐酸 + 20% 乙醇溶液和 0.1 mol/L 盐酸 + 40% 乙醇溶液); 对照品溶液 (0.2 mg/ml, 精密称取 1 约 20 mg, 置 100 ml 量瓶中, 用相应释放介质溶解并定容, 摇匀, 即得); 供试品溶液 (照 “2.2” 项下条件, 转速为 100 r/min, 于 3 h 时取释放液 10 ml, 离心, 取上清液, 用相应释放介质稀释 5 倍, 摇匀); 空白辅料溶液 (取空白片 1 片分别与处方量的包衣

粉混合, 投入溶出杯内, 其他同供试品溶液制备)。

取上述空白溶液、对照品溶液、供试品溶液和空白辅料溶液, 照 “2.3.1” 项下色谱条件进样分析, 记录色谱图, 见图 1。结果表明, 各介质条件下, 空白溶剂、空白辅料均对主峰的测定无干扰, 并且供试品溶液主峰位置与对照品溶液中的主峰位置一致, 理论板数 > 5 000。因沙格列汀和 1 极性相差较大, 2 种主成分宜分别采用不同的色谱条件, 在本色谱系统下沙格列汀因其保留较强, 未流出洗脱峰。另外, 沙格列汀浓度较低, 本法专属性不受其影响。以 0.1 mol/L 盐酸介质为例, 所得专属性图谱见图 1。

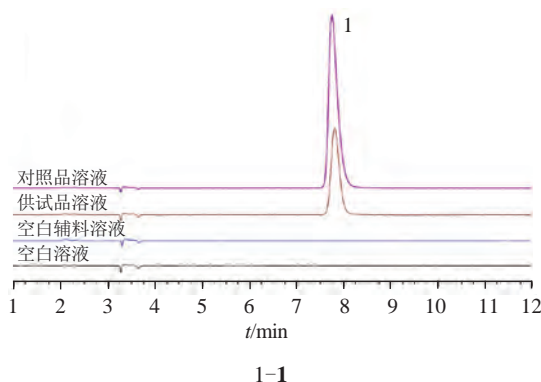


图 1 专属性图谱

Fig.1 Chromatograms for Specificity Test

2.3.3 线性试验

精密称取 1 约 100 mg, 置 100 ml 量瓶中, 用 0.1 mol/L 盐酸溶解并定容, 摇匀, 作为对照品贮备液。取对照品贮备液, 分别用含 0、5%、20% 和 40% 乙醇的 0.1 mol/L 盐酸稀释成系列浓度 (5、10、30、50、100、160 和 200 μg/ml) 的对照品溶液。分别进样测定, 记录 1 的峰面积 (A), 以 A 为纵坐标, 浓度 c 为横坐标线性回归, 绘制标准曲线。结果 (表 1) 表明, 不同介质中, 1 浓度在 4 ~ 200 μg/ml 范围内均与峰面积呈现良好的线性关系, 符合定量分析试验要求。

2.3.4 精密度试验

用 0.1 mol/L 盐酸配制 2 种浓度 (100 及 200 μg/ml) 的对照品溶液, 分别连续测定 6 次, 计算主峰保留时间及峰面积的 RSD。结果表明, 2 种浓度对照品溶液的主峰保留时间的 RSD 为 0.05%

表 1 不同介质中的线性方程
Tab.1 Linear Equations in Different Media

介质	线性方程	相关系数 r
0.1 mol/L 盐酸	$A=0.1826c-0.0351$	0.999 9
5% 乙醇+0.1 mol/L 盐酸	$A=0.1790c+0.1128$	0.999 7
20% 乙醇+0.1 mol/L 盐酸	$A=0.1785c+0.0592$	0.999 8
40% 乙醇+0.1 mol/L 盐酸	$A=0.1765c+0.1308$	0.999 5

和 0.07% ($n=6$), 峰面积的 RSD 为 0.12% 和 0.10% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.3.5 回收率试验

取 10 片空白片芯碾磨成细粉, 然后加入空白包衣粉 2 140 mg 混合均匀, 即得空白辅料。分别取 1 处方量 5%、25%、50%、100% 的原料药, 各 3 份, 置 100 ml 量瓶中, 加入空白辅料 73 mg, 分别加 0.1 mol/L 盐酸、0.1 mol/L 盐酸 +5% 乙醇溶液、0.1 mol/L 盐酸 +20% 乙醇及 0.1 mol/L 盐酸 +40% 乙醇溶液, 超声溶解后定容, 离心 (11 800× g) 10 min, 移取上清液稀释 10 倍作为回收率供试品溶液。分别进样分析, 计算得在含 0%、5%、20% 和 40% 乙醇的 0.1 mol/L 盐酸介质中 1 的回收率分别为 97.2%~101.4%、98.9%~103.1%、97.8%~104.8% 和 97.5%~105.0%, RSD 分别为 1.2%、1.4%、1.9% 和 2.3%。

2.3.6 稳定性试验

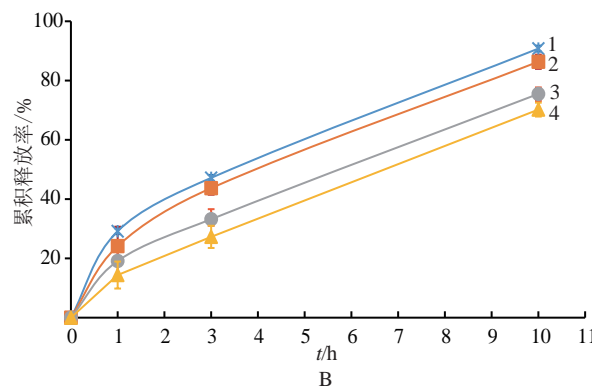
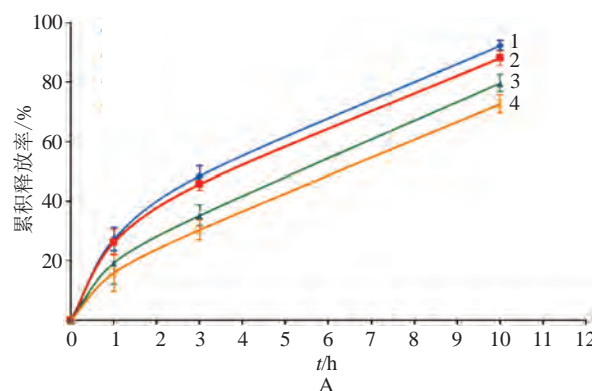
分别取以 0.1 mol/L 盐酸、0.1 mol/L 盐酸 +5% 乙醇溶液、0.1 mol/L 盐酸 +20% 乙醇及 0.1 mol/L 盐酸 +40% 乙醇溶液为释放介质的供试品溶液, 在室温下放置 0、2、4、8、12 和 24 h, 照“2.3.1”项下色谱条件测定, 结果各介质中 1 峰面积的 RSD 分别为 0.30%、0.21%、0.22% 和 0.23% ($n=6$)。

2.4 剂量倾泻试验

2.4.1 乙醇诱导剂量倾泻试验的释放条件

取本品, 照“2.2”项下条件, 分别以 0.1 mol/L 盐酸, 含 5%、20%、40% 乙醇的盐酸为释放介质, 转速为 100 r/min, 在 1、3 和 10 h 分别取释放液 10 ml, 离心, 取上清液, 用相应释放介质稀释 5 倍, 摇匀, 作为供试品溶液。计算 10 h 内 1 的累积释放率, 绘制累积释放曲线图, 结果见图 2。在相同乙醇浓度 (5%、20% 和 40%) 下, 自制制剂的 10 h 累积释放率分别比市售制剂高 1.7%、4.1% 和 2.4%;

在不同的乙醇浓度下, 自制制剂的 10 h 累积释放率依次为含 5% 乙醇介质 > 含 20% 乙醇介质 > 含 40% 乙醇介质, 且均小于在不含乙醇的 0.1 mol/L 盐酸介质中的释放。



1-0.1 mol/L 盐酸; 2-0.1 mol/L+5% 乙醇;
3-0.1 mol/L+20% 乙醇; 4-0.1 mol/L+40% 乙醇

图 2 自制制剂 (A) 和市售制剂 (B) 在含不同浓度乙醇的 0.1 mol/L 盐酸介质中的释放曲线 ($n=12$)

Fig.2 Release Profiles of Test Formulation (A) and Commercial Tablets (B) in 0.1 mol/L HCl with Different Concentrations of Ethanol ($n=12$)

2.4.2 机械诱导剂量倾泻试验的释放条件

取本品, 照“2.2”项下条件, 以 0.1 mol/L 盐酸为释放介质, 转速分别为 100、150 和 200 r/min, 在 1、3 和 10 h 时分别取释放液 10 ml, 离心, 取上清液, 用相应释放介质稀释 5 倍, 摇匀, 作为供试品溶液。测定 10 h 内自制制剂中 1 的累积释放率, 绘制累积释放曲线图, 结果见图 3。在 100、150 和 200 r/min 的条件下, 0.1 mol/L 盐酸中自制制剂与参比制剂的释放行为较类似。

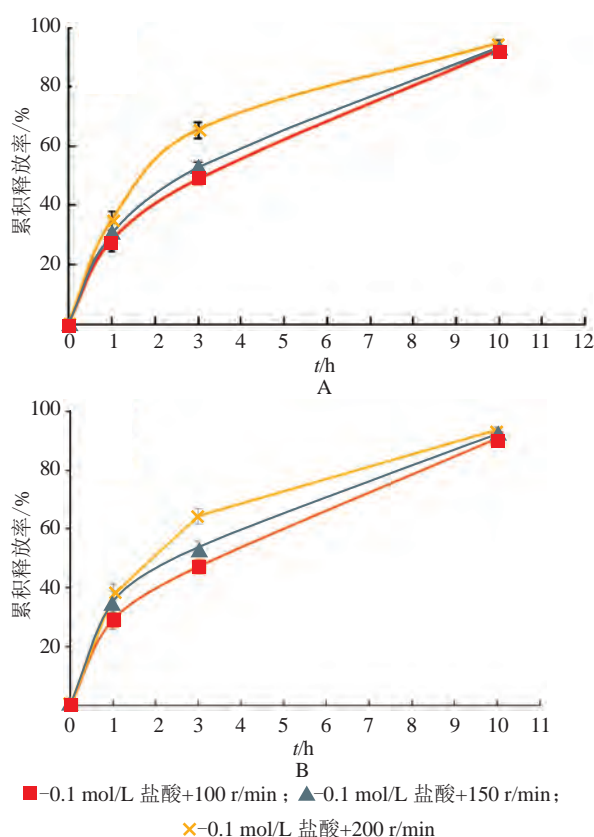


图3 不同转速条件下自制制剂(A)和市售制剂(B)的释放曲线($n=12$)

Fig.3 Release Profiles of Test Formulation (A) and Commercial Tablets (B) under Different Rotation Speeds ($n=12$)

3 讨论

对沙格列汀二甲双胍缓释片中1释放曲线的研究表明,自制和市售制剂10 h 累积释放率相近;随着乙醇浓度的增加,1的释放呈下降趋势;随着转速的增加,自制和市售制剂10 h 的释放行为也相当。沙格列汀二甲双胍缓释片中隔离层中的聚合物HPMC 和CMC-Na 的水合程度,以及凝胶层形成的速度决定了溶胀程度,从而影响1的释放行为。由于水醇介质对HPMC 和CMC-Na 凝胶层形成的影响相对较小^[12-13],故在此亲水凝胶骨架片中,药物的溶解性影响了其在水醇介质中的释药行为^[14],而1作为高溶解性药物,在乙醇中微溶,药物扩散则受到抑制,表现为药物的释放量降低,因此,自制和市售缓释制剂发生剂量倾泻的风险可控。

参考文献:

- [1] FDA's ACPD Meeting 2005. Awareness topic: Mitigating the risks of ethanol induced dose dumping from oral sustained/controlled release dosage forms [EB/OL]. https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4187B1_01_08-Alcohol-Induced.pdf.
- [2] ANAND O, YU L X, CONNER D P, *et al.* Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective [J]. *AAPS J*, 2011, 13(3): 328-335.
- [3] FDA. Information for healthcare professionals: Hydromorphone hydrochloride extended-release capsules (marketed as Palladone). [EB/OL]. [2015-07-15]. https://www.fda.gov/drugs/postmarket_drug_safety_information_patients_and_providers/information_healthcare_professionals_hydromorphone_hydrochloride_extended_release_capsules_marketed.
- [4] LENNERNÄS H. Ethanol-drug absorption interaction: potential for a significant effect on the plasma pharmacokinetics of ethanol vulnerable formulations [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(5): 1429-1440.
- [5] EMA. Revised European Guideline on Pharmacokinetic and Clinical Evaluation of Modified Release Dosage Forms [EB/OL]. [2013-12-02]. <http://www.eufeps.org/203>.
- [6] EMA. Quality of medicines questions and answers: Part 2, Subchapter: Specific types of product—Need for *in-vitro* dissolution studies with alcohol for modified release oral products including opioid drug products [EB/OL]. [2015-08-06]. https://www.ema.europa.eu/en/human_regulatory/research_development/scientific_guidelines/quality/quality_medicines_questions_answers_part_2.
- [7] FDA. Example QbD MR Tablet Module 3 Quality 3. 2. P. 2 Pharmaceutical Development. Quality by Design for ANDAs: An example for modified release dosage forms [EB/OL]. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/UCM286595.pdf>.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则(2016年第61号) [EB/OL]. [2015-11-27]. <http://www.cde.org.cn/zdyz.do?method=largePage&id=227>.
- [9] Health Canada. Draft guidance document: Quality

- (chemistry and manufacturing) guidance: New drug submissions (NDSs) and abbreviated new drug submissions (ANDSs) [EB/OL]. [2016-08-31]. https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/pdf/consultation/drug-medic/qual-ndsands-draft-ebauche-pdnpadn-eng.pdf.
- [10] Pharmaceutical and Food Safety Bureau. Regarding concepts on bioequivalence test of production change of oral solid preparation [EB/OL]. [2012-02-29]. [http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide\(e\)/form/GL-E_120229_shohou.pdf](http://www.nihs.go.jp/drug/be-guide(e)/form/GL-E_120229_shohou.pdf).
- [11] 蔡邱华, 董福霞, 杜加秋, 等. 一种沙格列汀二甲双胍双层片及其制备方法: 中国, 109432030A [P]. 2019-03-08.
- [12] LEVINA M, VUONG H, RAJABI-SIAHBOOMI A R. The influence of hydro-alcoholic media on hypromellose matrix systems [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, **33**(10): 1125-1134.
- [13] ASARE-ADDO K, CONWAY B R, HAJAMOHAI DEEN M J, *et al.* Aqueous and hydro-alcoholic media effects on polyols [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2013, **111**: 24-29.
- [14] JEDINGER N, KHINAST J, ROBLEGG E. The design of controlled-release formulations resistant to alcohol-induced dose dumping--a review [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **87**(2): 217-226.