

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：

治疗新型冠状病毒肺炎的国内临床试验化学药物简介

张庆伟，郭政，黄雷，张子学，张怡，李建其

混悬型滴眼剂的研究进展

易婷，赵雁，陶涛



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

2020年6月

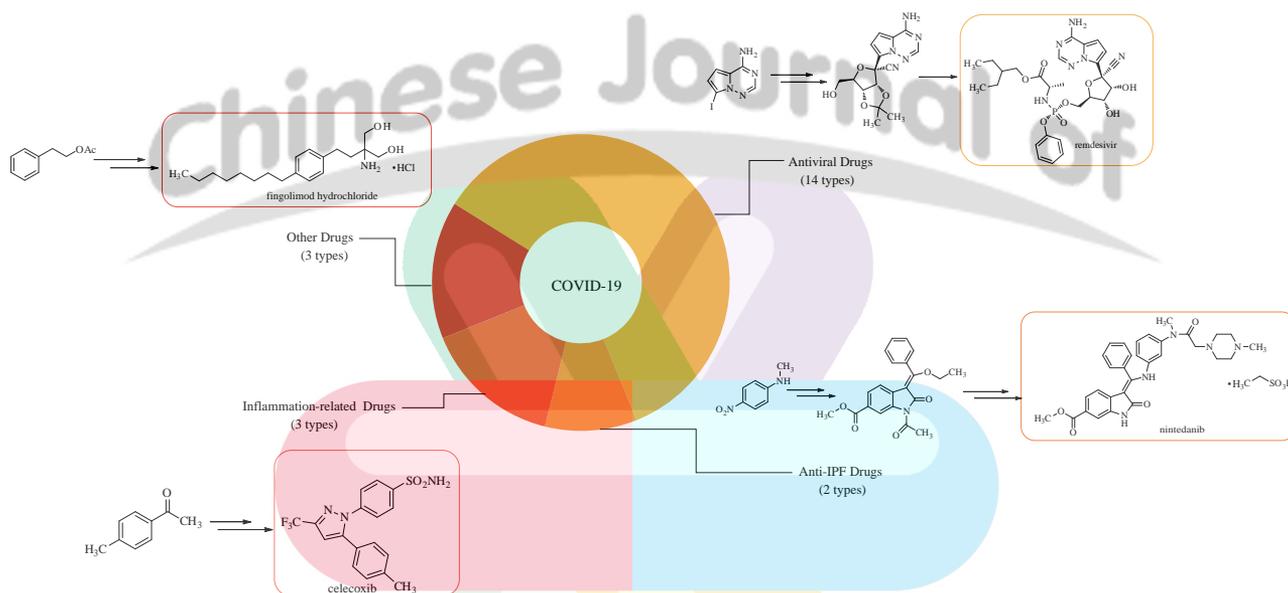
第51卷

Vol.51 No.6

中国医药工业杂志 二〇二〇年 第五十一卷 第六期 第659-800页

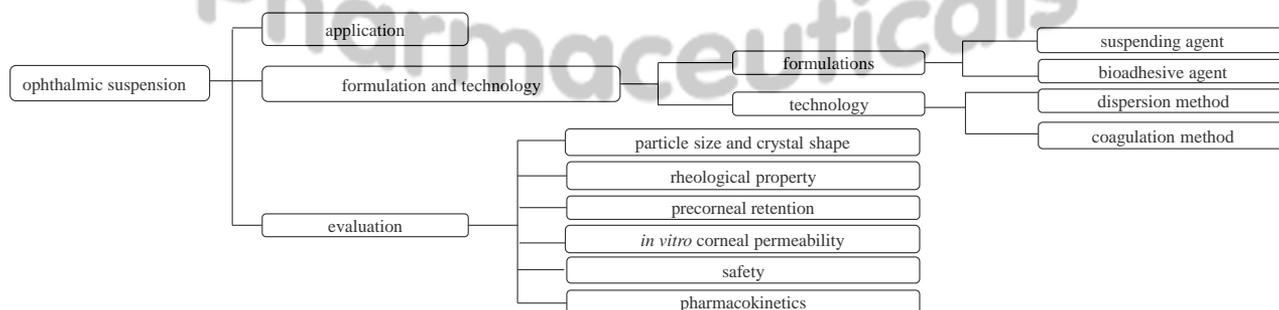
· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

659 治疗新型冠状病毒肺炎的国内临床试验化学药物简介.....张庆伟, 郭政, 黄雷, 张子学, 张怡, 李建其*
 Review of Chemical Drugs Applied for Clinical Trials for the Treatment of COVID-19 in China
ZHANG Q W, GUO Z, HUANG L, ZHANG Z X, ZHANG Y, LI J Q*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.001

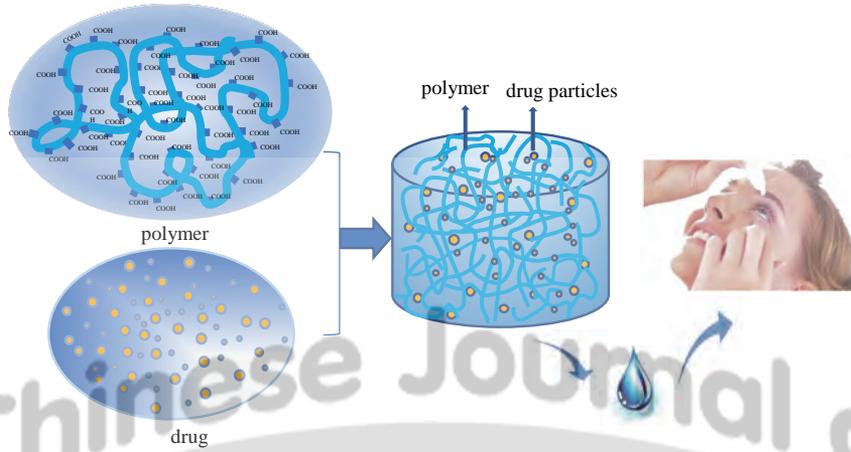


Introduction of 22 Chemical Drugs Applied for Clinical Trials for the Treatment of COVID-19 in China

679 混悬型滴眼剂的研究进展.....易婷, 赵雁*, 陶涛
 Research Progress of Ophthalmic Suspension.....YI T, ZHAO Y*, TAO T
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.002

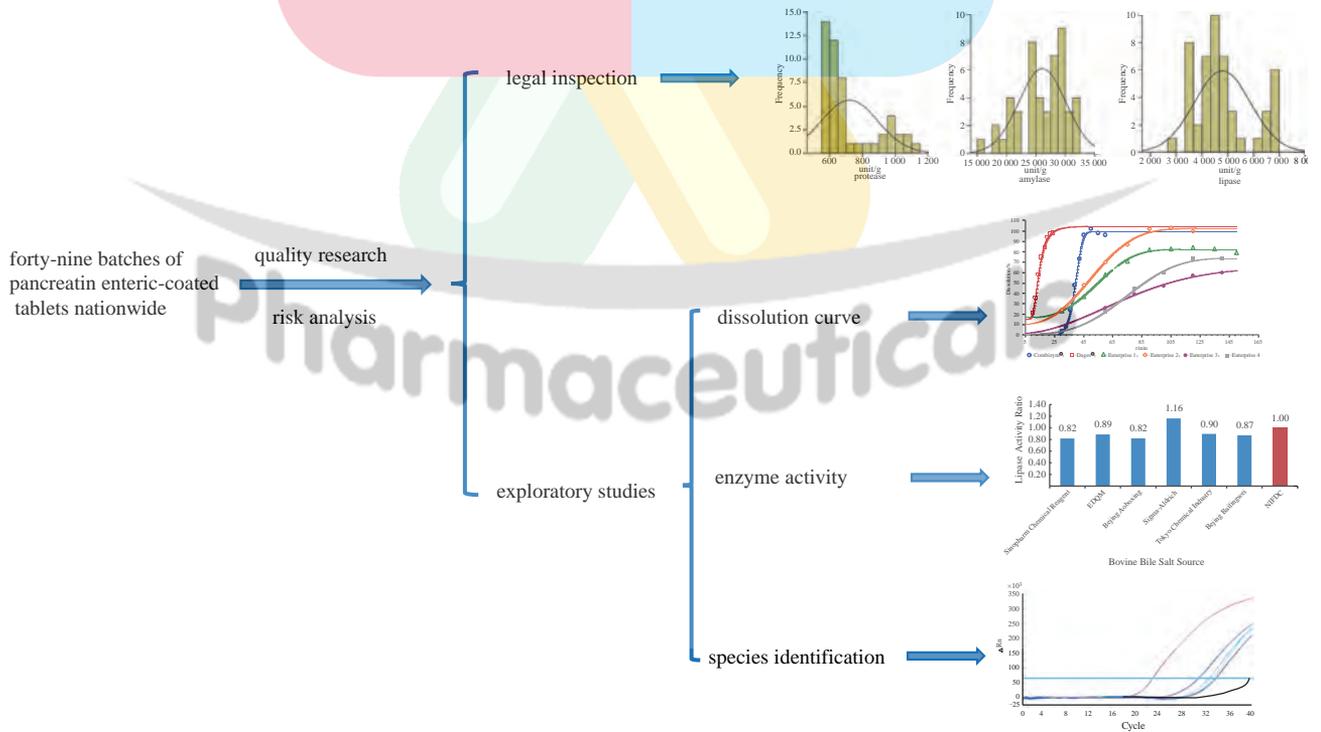


687 丙烯酸交联聚合物用于眼部给药系统的研究进展.....王淑娟, 张建华, 庄鹏飞, 葛育红, 陈再新*
 Research Progress of Acrylate Crosspolymer for Ophthalmic Drug Delivery.....
WANG S J, ZHANG J H, ZHUANG P F, GE Y H, CHEN Z X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.003

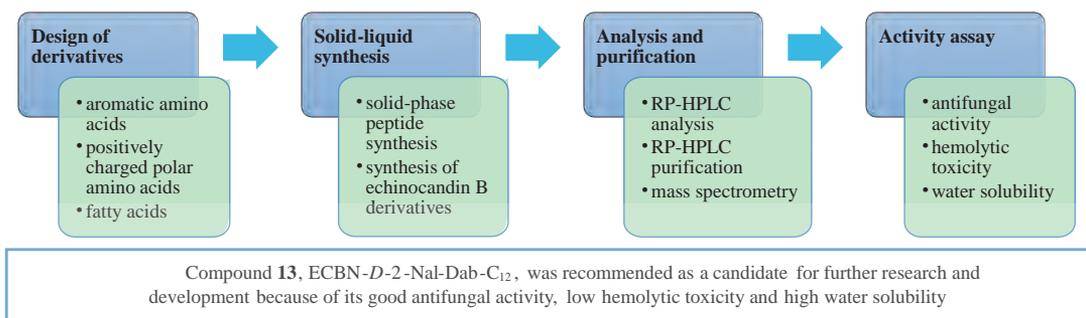


· 研究论文 (Paper) ·

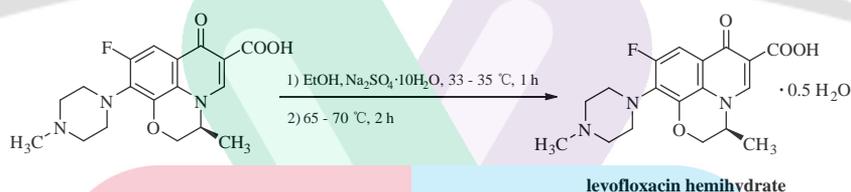
696 国产胰酶肠溶片的质量研究与风险分析.....郑璐侠, 张颖, 邵泓, 陈钢, 陈桂良*
 Quality Research and Risk Analysis of Domestic Pancreatin Enteric-coated Tablets.....
ZHENG L X, ZHANG Y, SHAO H, CHEN G, CHEN G L*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.004



704 棘白菌素 B 新型衍生物的设计合成及体外抗真菌活性……朱冰, 东园珍, 张喜全, 马洁*
 Design, Synthesis and *in vitro* Antifungal Activities of Novel Echinocandin B Derivatives……
 ……………ZHU B, DONG YZ, ZHANG XQ, MA J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.005

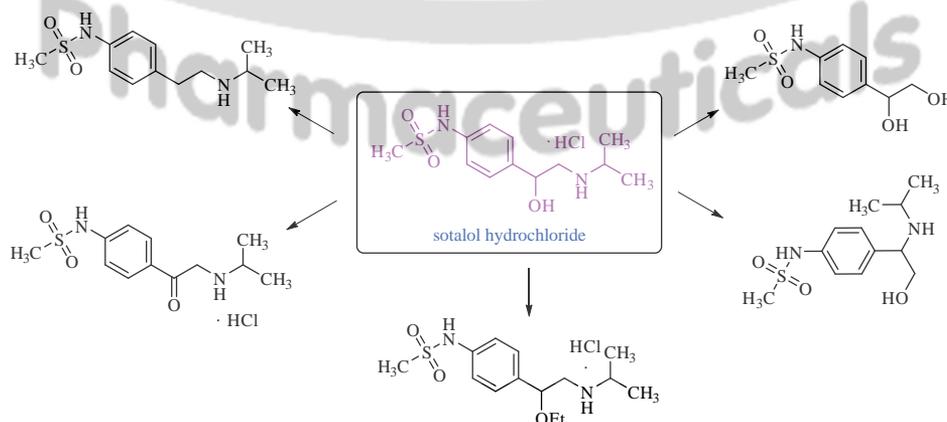


713 左氧氟沙星半水合物的制备工艺……舒理建, 沈晓峰, 杨平爱, 杜超, 王哲清
 Preparation Process of Levofloxacin Hemihydrate……
 ……………SHU LJ, SHEN XF, YANG PA, DU C, WANG ZQ
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.006



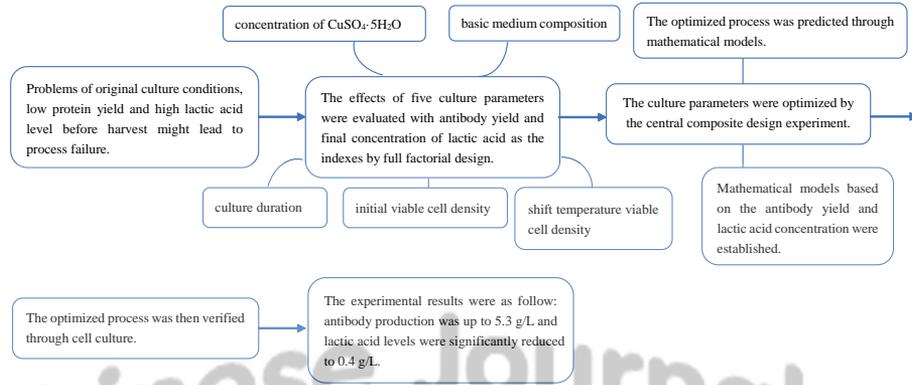
An improved synthetic process of levofloxacin hemihydrate was reported. This process solved the problems of large residual amounts of high-boiling solvents in target product and large amounts of low-boiling solvents used in levofloxacin hemihydrate preparation.

716 盐酸索他洛尔有关物质的合成……叶欣, 孙忠华, 陈益林, 胡小丽, 朱怡君*
 Synthesis of the Related Substances of Sotalol Hydrochloride……
 ……………YE X, SUN ZH, CHEN YL, HU XL, ZHU YJ*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.007

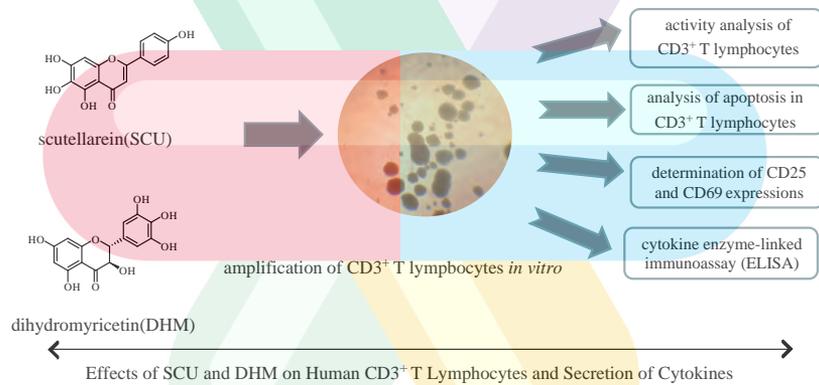


In order to control the quality of the bulk drug and preparation of sotalol hydrochloride, five related substances including one novel impurity of sotalol hydrochloride were prepared and their structures were confirmed.

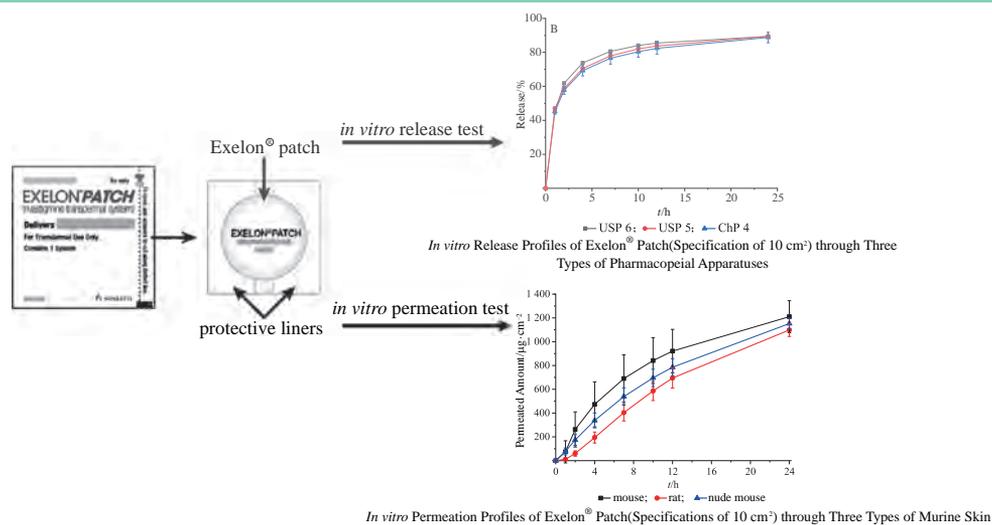
721 基于试验设计与响应面分析法的重组贝伐珠单抗细胞培养工艺优化.....
丁 钰, 杨倩倩, 沈智勇, 赵 瑾, 邱树毅*
 Cell Culture Process Optimization of Recombinant Bevacizumab Based on Experimental Design and Response Surface Analysis.....
DING Y, YANG Q Q, SHEN Z Y, ZHAO J, QIU S Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.008



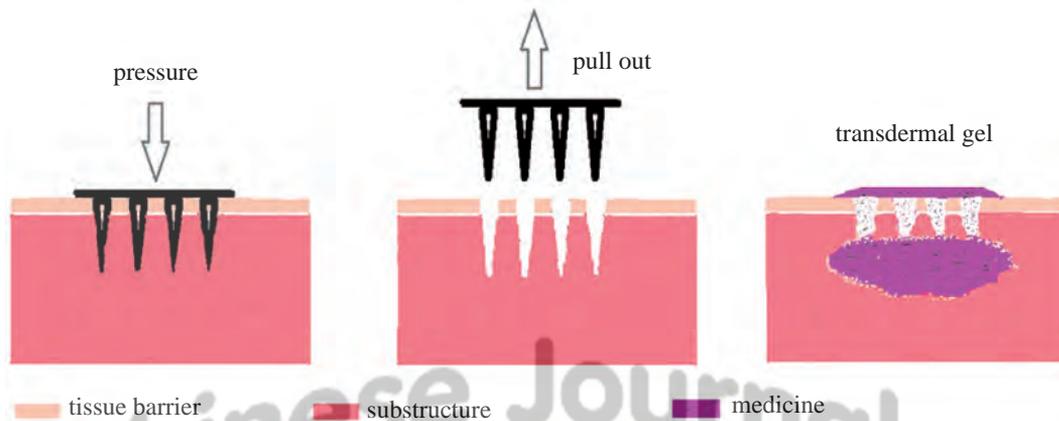
729 灯盏乙素昔元和二氢杨梅素对人 CD3⁺ T 淋巴细胞的影响.....
严伟杰, 杨兆祥, 魏晓慧, 徐宇虹*
 Effects of Scutellarein and Dihydromyricetin on Human CD3⁺ T Lymphocytes.....
YAN W J, YANG Z X, WEI X H, XU Y H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.009



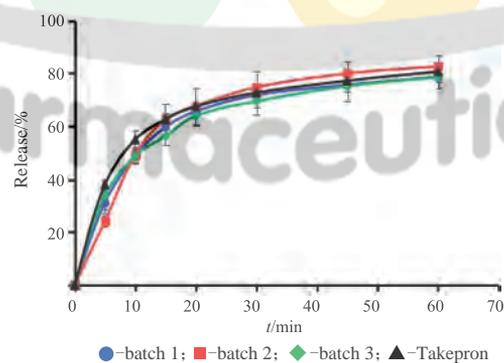
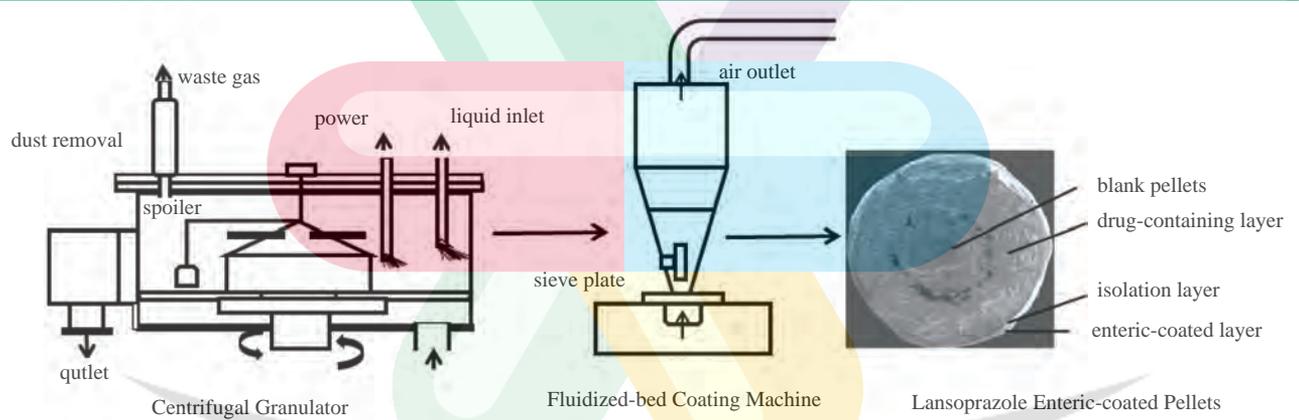
735 检测方法对利斯的明透皮贴剂体外释放的影响及体外渗透与体内相关性的评价.....
陈亚楠, 汪 晴*
 Effect of Determination Method on *in vitro* Release Profiles of Rivastigmine Transdermal Patches and Correlation between Penetration *in vitro* and Absorption *in vivo*.....
CHEN Y N, WANG Q*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.010



741 微针技术联合微乳型凝胶对黄芪多糖经皮渗透率影响的考察.....巫传玲, 邓晶晶*
 Investigation on Transdermal Permeability of *Astragalus* Polysaccharide Microemulsion-based Gel
 Combined with Microneedle Technique.....WU C L, DENG J J*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.011

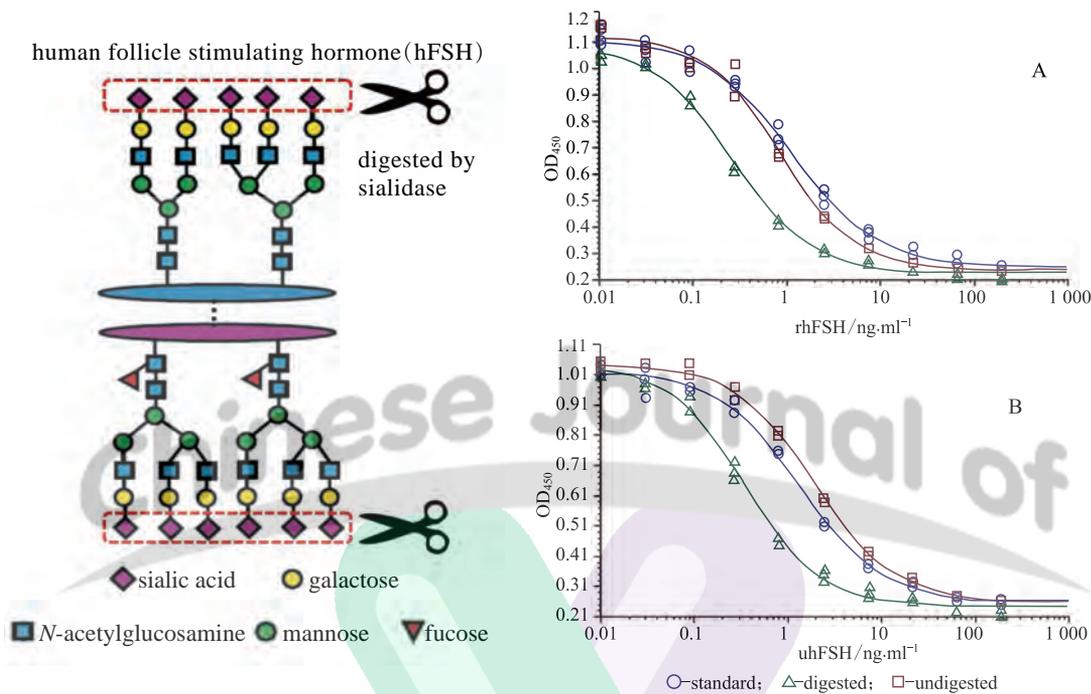


746 兰索拉唑肠溶微丸的研制和体外评价.....曹爱晨, 于双雨, 刘璐, 刘艳华*
 Preparation and *in vitro* Evaluation of Lansoprazole Enteric-coated Pellets.....
CAO A C, YU S Y, LIU L, LIU Y H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.012

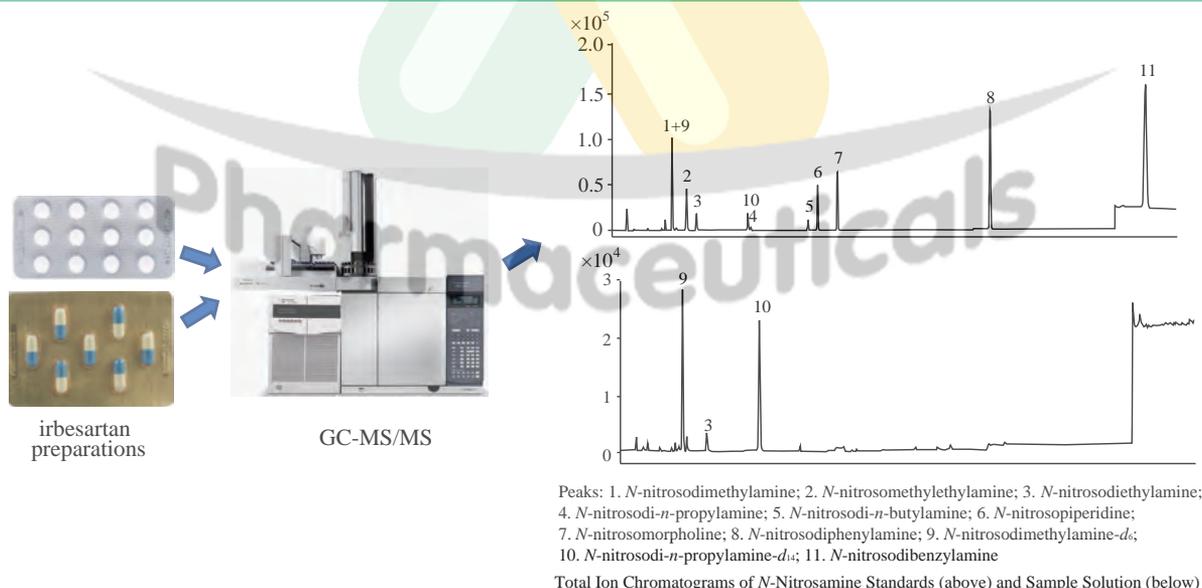


Release Curves of Three Batches of the Optimal Pellets in pH 6.8 PBS

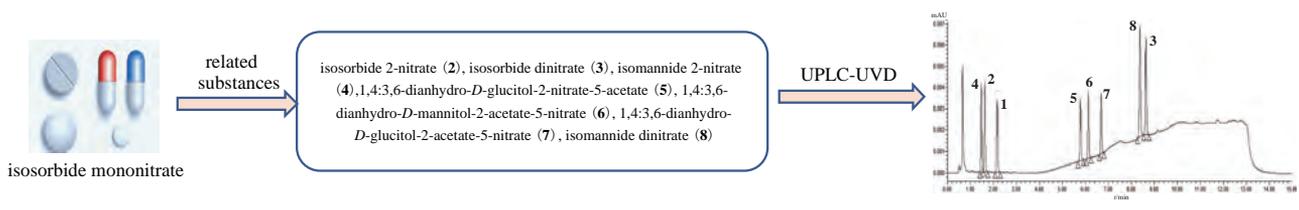
753 唾液酸对人卵泡刺激素生物活性评价的影响……汪泓, 王灿, 王自强, 陈钢, 邵泓*
 Effect of Sialic Acid on Human Follicle Stimulating Hormone Bioactivity Assessment……
 ……………WANG H, WANG C, WANG Z Q, CHEN G, SHAO H*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.013



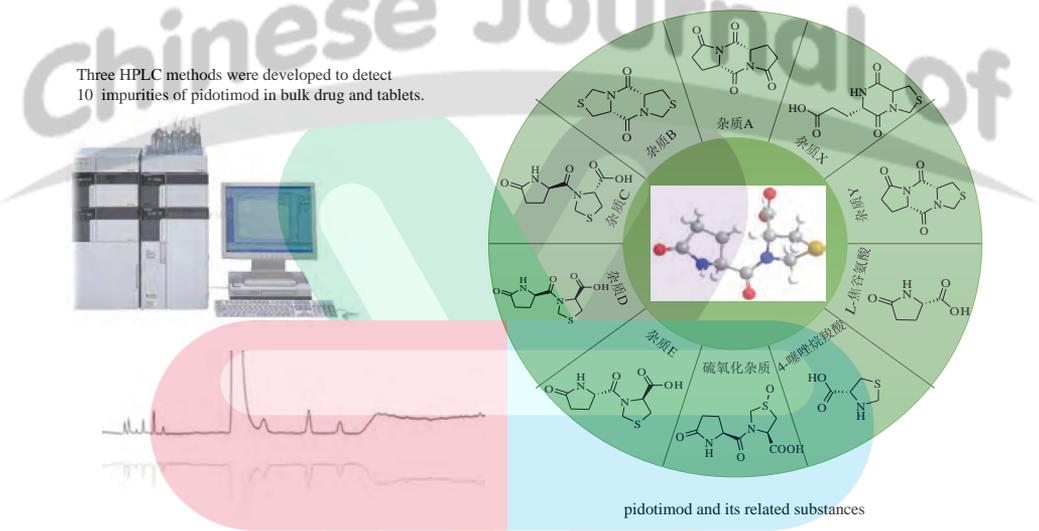
759 厄贝沙坦制剂中 *N*-亚硝胺类基因毒性杂质的 GC-MS/MS 测定……葛雨琦, 叶晓霞, 乐健, 杨永健, 王彦*
 Simultaneous Determination of Genotoxic *N*-Nitrosamine Impurities in Irbesartan Preparations by GC-MS/MS……
 ……………GE Y Q, YE X X, LE J, YANG Y J, WANG Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.014



765 UPLC 法测定单硝酸异山梨酯中的有关物质……刘彩云, 刘朝辉, 张敏敏, 刘思光, 张贵民*
 Determination of the Related Substances in Isosorbide Mononitrate by UPLC……
 ……………LIU C Y, LIU C H, ZHANG M M, LIU S G, ZHANG G M*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.015



771 HPLC 法测定匹多莫德原料及片剂的有关物质…陈 东, 吴仲夏, 扶昭发, 刘晖晖, 吴传斌*
 Determination of Related Substances in Pidotimod and Its Tablets by HPLC……
 ……………CHEN D, WU Z X, FU Z F, LIU H H, WU C B*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.016



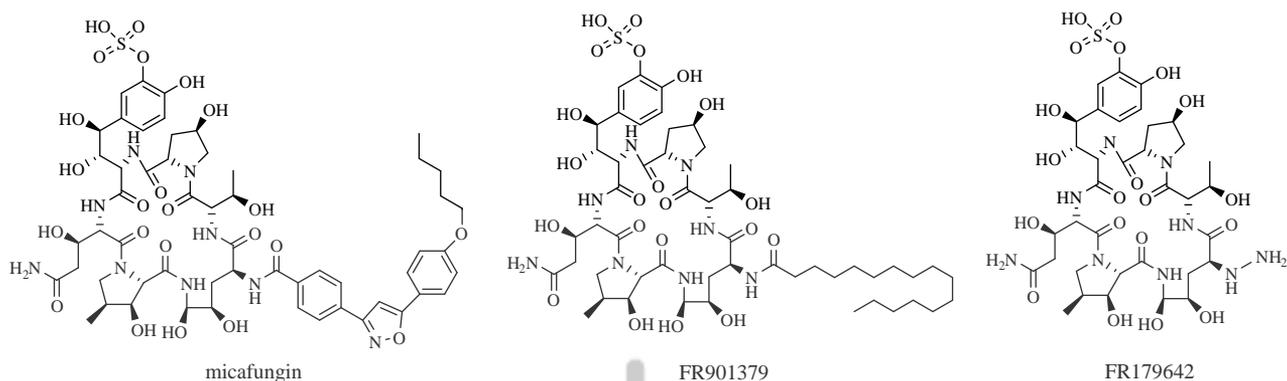
778 银杏二萜内酯葡胺注射液与一次性输液器的相容性考察……胡军华, 钱频非, 于桂芳, 王 雪, 王振中*
 Compatibility between Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection and Infusion Sets for Single Use
 ……………HU J H, QIAN P F, YU G F, WANG X, WANG Z Z*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.017

Diterpene Ginkgolides Meglumine Injection

compatibility

	PVC	TPU	TPE	ULDPE
adsorption test	pH	pH	pH	pH
	UV absorption	UV absorption	UV absorption	UV absorption
	content	content	content	content
extraction test	metal elements	2,4-TDI 1,5-naphthalene diisocyanate	metal elements epoxyethane	metal elements DBP
	epoxyethane		styrene	epoxyethane
	vinyl chloride	2,6-TDI	vinyl chloride	vinyl chloride
migration test	DEHP	HMDI	1076	octylene
	DBP	cyclohexyl isocyanate	1010	butylethylene
	DMP	phenyl isocyanate	4,4'-MDI	propylene

- 784** 米卡芬净中间体 FR901379 的分离纯化.....李 敏, 谢新宇, 王晶珂, 郑学丽, 张雪霞*
 Separation and Purification of Micafungin Intermediate FR901379.....
LI M, XIE X Y, WANG J K, ZHENG X L, ZHANG X X*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.018



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

- 789** 小容量注射剂共线生产的质量风险控制研究.....田文淼, 梁 毅*
 Quality Risk Control Study on Co-line Production of Small Volume Injections.....
TIAN W M, LIANG Y*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.019

- 795** 基于风险评估的技术转移及其管理.....李 力, 丁满生, 路慧丽, 朱建伟*
 A Risk-based Approach in Technology Transfer and Management.....
LI L, DING M S, LU H L, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.020

· 其他 ·

广告索引 (695)

Pharmaceuticals

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2020年第51卷 第6期 6月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.51 No.6 June 10, 2020

©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, 许文倩	Executive Editor	WANG Ying, XU Wenqian
编辑出版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited 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	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
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*142*zh*P*20.00* *20*2020-06

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)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

王广基* (WANG Guangji)

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

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)

魏树源 (WEI Shuyuan)

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)

李明华 (LI Minghua)

王 浩[△] (WANG Hao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

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), 刘艺楠 (LIU Yinan)

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

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

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

检测方法对利斯的明透皮贴剂体外释放的影响及 体外渗透与体内相关性的评价

陈亚楠, 汪 晴*

(大连理工大学化工学院药系, 辽宁大连 116024)

摘要: 以市售的 2 种规格利斯的明透皮贴剂为模型药物, 比较采用《中华人民共和国药典》和美国药典收载的释放度测定方法(2 种桨碟法和 1 种转筒法)对体外释放度测定结果的影响。根据利斯的明贴剂对不同种类完整鼠皮(小鼠、大鼠和裸鼠)的体外渗透试验结果, 以及文献中的人体药动学数据, 初步评价体内外相关性(IVIVC)。单变量方差分析(ANOVA)和模型拟合方法的分析结果表明, 不同方法测得的不同规格利斯的明贴剂的释放曲线均存在显著差异; 采用鼠类离体皮肤进行利斯的明贴剂的体外渗透试验与人体药动学数据之间呈现出良好的相关性, 其中大鼠皮肤的 IVIVC 关联性最好($R^2=0.9938$)。本试验表明, 转筒法较适用于利斯的明贴剂的体外释放研究; 大鼠皮肤适用于利斯的明贴剂 IVIVC 的建立。

关键词: 利斯的明; 透皮贴剂; 释放方法; 渗透; 体内外相关性(IVIVC)

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2020)06-0735-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.010

Effect of Determination Method on *in vitro* Release Profiles of Rivastigmine Transdermal Patches and Correlation between Penetration *in vitro* and Absorption *in vivo*

CHEN Yanan, WANG Qing*

(Dept. of Pharmaceutics, School of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024)

ABSTRACT: Three determination methods (two paddle over disk methods and one rotating cylinder method) in Chinese pharmacopeia and US pharmacopeia were adopted to investigate the *in vitro* release profiles of the commercial rivastigmine transdermal (Exelon[®]) patches with two specifications (5 cm² and 10 cm² patches), and the differences of the results were compared. According to the *in vitro* transdermal penetration results through murine (mouse, rat and nude mouse) skins and the reported human pharmacokinetic data in the literature, a point-to-point *in vivo-in vitro* correlation (IVIVC) was established to choose the best skin model for *in vitro* percutaneous penetration test. The results of univariate analysis of variance (ANOVA) and model-fitting method showed that the release profiles of Exelon[®] with two specifications determined by different methods had significant differences. There were good correlations between the penetration data through above excised murine skins and the calculated absorption fraction, and the correlation coefficient ($R^2=0.9938$) in the rat model group was the highest among three test groups. It was concluded that the rotating cylinder method in US pharmacopeia was more suitable for evaluating the release of Exelon[®] Patches with different specifications and rat skin was suitable for the establishment of IVIVC for Exelon[®] Patches.

Key Words: rivastigmine; transdermal patch; release method; permeation; *in vivo-in vitro* correlation (IVIVC)

收稿日期: 2019-08-07

基金项目: 国家自然科学基金(81773676)

作者简介: 陈亚楠(1994—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 经皮给药制剂。

E-mail: yncendut@163.com

通信联系人: 汪 晴(1965—), 男, 教授, 博士生导师, 从事经皮给药及经黏膜给药系统的研究与相关制剂的开发。

Tel: 0411-84986176

E-mail: qwang@dlut.edu.cn

利斯的明(rivastigmine, **1**)是一种选择性胆碱酯酶抑制剂, 能增加大脑皮质胆碱水平, 临床用于治疗阿尔茨海默病。诺华制药有限公司生产的**1**透皮贴剂(Exelon[®]), 使用方便且可较长时间维持平稳的血药浓度。体外释放度是透皮贴剂的质量控制标准之一, 中国和美国的药典收录了桨碟法和转筒

法作为贴剂的检测标准, 装置如图 1 所示。《中华人民共和国药典》2015 年版 (ChP 2015) 收录的桨碟法采用不锈钢网碟, 透皮贴剂释药面朝上固定在网碟之间; 美国药典的桨碟法采用聚四氟乙烯筛网, 与玻璃皿通过锁扣固定, 透皮贴剂释药面朝上固定在网碟之间; 美国药典的转筒法采用不锈钢筒, 将透皮贴剂释药面朝外固定在转筒外部。本试验考察了这 3 种方法在测定 1 贴剂上的差异, 分析了产生差异的原因, 为建立更合理的 1 贴剂释放度的检测方法提供理论依据。

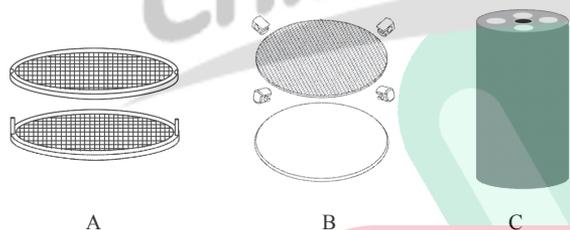


图 1 ChP 2015 桨碟法 (A)、美国药典桨碟法 (B) 与美国药典转筒法 (C) 装置

Fig.1 Paddle Over Disk in Chinese Pharmacopeia 2015 Edition (A), Paddle Over Disk (B) and Rotating Cylinder (C) in US Pharmacopeia

皮肤体外渗透研究是透皮给药系统 (TDDS) 进行处方和工艺优化的重要手段, FDA 发布的工业指南提出应建立口服缓释制剂体内相关性 (IVIVC) 的开发、评估和应用方案^[1]。TDDS 的疗效与药物经皮吸收相关, Yang 等报道了应用人尸体皮肤进行雌二醇贴剂体内相关性研究^[2], 可指导 TDDS 处方和工艺的优化, 预测贴剂的药效, 提高制剂的研发效率, 降低开发成本, 并为人体生物利用度试验和临床研究提供帮助^[1]。因此, 本试验以 1 贴剂作为模型药物, 通过动物体外经皮渗透试验与已知的人体体内药动学数据, 建立可用于 1 贴剂的体外研究与评价的 IVIVC 模型, 为 TDDS 临床前研究提供帮助。

1 仪器与试剂

System 860DL 型自动溶出系统 (美国 Logan 公司); KX-19-5HP 型水平式扩散仪 (大连科翔科技开发有限公司); LC-20AT 型高效液相色谱仪 (日本 Shimadzu 公司)。

供试品 1 贴剂为诺华制药有限公司生产, 共 2 个规格, 9 mg : 5 cm² (批号 ALT113110) 和 18 mg : 10 cm² (批号 ALT085230); 1 酒石酸盐对照品 (加拿大 TRC 公司, 含量 98%, 批号 2-JST-20-1); 乙腈为色谱纯, 磷酸、三乙胺、氯化钠均为分析纯。

雄性昆明种小鼠 [(20±2) g] 和雄性 SD 大鼠 [(200±20) g] 均来自大连医科大学实验动物中心, 生产许可证号 SCXK (辽) 2013-0004; 雄性 BALB/c-nu 裸鼠, 7 周龄, 来自辽宁长生生物技术股份有限公司, 生产许可证号 SCXK (辽) 2015-0001。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱 InertSustain C₁₈ 柱 (4.0 mm×250 mm, 5 μm); 流动相 乙腈: 水: 三乙胺 (20 : 80 : 0.35); 检测波长 210 nm; 流速 1 ml/min; 柱温 40 °C; 进样量 10 μl。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取 1 酒石酸盐对照品 24 mg (相当于 1 15 mg), 置 25 ml 量瓶中, 用 0.9% 氯化钠溶液溶解并定容, 摇匀, 作为对照品溶液 I。用 0.9% 氯化钠溶液逐级稀释得 1 浓度分别为 300、120、30、12、3 和 1.2 μg/ml 的对照品溶液 II~VII。

2.3 体外释放试验

采用溶出仪, 水浴温度为 (32±0.5) °C, 释放介质为 0.9% 氯化钠溶液 500 ml (满足漏槽条件), 转速为 50 r/min, 取样时间分别为 1、2、4、7、10、12 和 24 h, 取样体积为 4 ml (及时补充同温等量新鲜释放介质)。

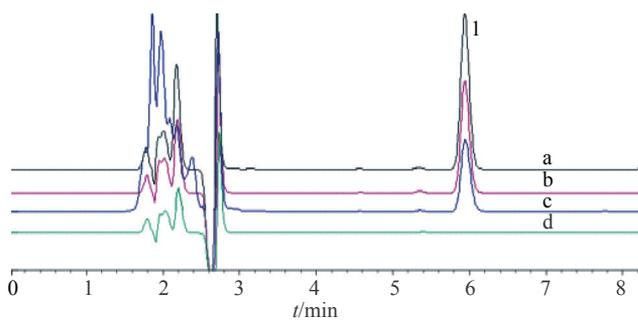
2.4 体外渗透试验

采用扩散池容积为 12 ml、扩散面积为 1.767 cm² 的水平式扩散池, 水浴温度为 (32±0.2) °C; 释放介质为 0.9% 氯化钠溶液 12 ml (满足漏槽条件), 转速为 600 r/min, 取样时间分别为 1、2、4、7、10、12 和 24 h, 取样体积为 0.2 ml (及时补充同温等量新鲜释放介质)。

2.5 方法学考察

2.5.1 专属性试验

取空白接收液、对照品溶液、释放及渗透试验的供试品溶液进样测定, HPLC 谱图见图 2。结果



a: 释放 4 h 的供试品溶液, b: 对照品溶液 (12 μg/ml);
c: 渗透 2 h 的供试品溶液, d: 空白接收液

图 2 HPLC 分析方法的专属性谱图

Fig.2 HPLC Chromatogram of 1 for Specificity Test

表明, 本色谱条件下 1 的测定无干扰。

2.5.2 线性试验

按“2.1”项下色谱条件测定, 记录色谱图。以 1 浓度 c 为横坐标, 峰面积 A 为纵坐标, 进行线性回归。结果表明, 1 浓度在 1.2 ~ 600 μg/ml 范围内线性良好, 标准曲线方程为 $A=30\ 276.2c-652.844$, $r=0.999\ 3$ 。

2.5.3 检测限和定量限

根据低浓度对照品溶液的信噪比计算, 当信噪比为 3 时, 1 的检出限约为 0.18 ng; 当信噪比为 10 时, 1 的定量限约为 0.72 ng。

2.5.4 精密度试验

取 30 μg/ml 的对照品溶液, 连续进样测定 6 次, 色谱峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均小于 0.5%, 表明仪器精密度良好。

2.5.5 稳定性试验

取渗透试验供试品溶液 1 份, 于室温放置, 分别于 0、1、2、4、7、10、12 和 24 h 取样分析, 结果峰面积的 RSD 为 0.38%, 说明样品在室温下 24 h 内稳定。

2.6 释放曲线比较

为了分析使用不同装置和方法测定 1 贴剂释放行为所得结果的差异, 分别用 ChP 2015 四部通则 0931 第四法 (浆碟法, ChP 4)、美国药典 USP 40

的浆碟法 (USP 5) 和转筒法 (USP 6) 测定 2 种不同规格 1 贴剂的体外释放行为。分别在 1、2、4、7、10、12 和 24 h 时取样测定, 绘制释放曲线, 结果见图 3。

2.6.1 单变量方差分析 (ANOVA)

采用 ANOVA 比较释放曲线每个时间点累积释放率的差异^[3-4]。运用 SPSS 18.0 软件计算 P 值, 对相同规格贴剂在不同方法下所得释放曲线的每个时间点的累积释放率进行方差分析。结果见表 1。5 cm² 规格的贴剂在 2 和 4 h 的累积释放率存在显著性差异 ($P<0.05$)。10 cm² 规格的贴剂差异缩小, 仅在 2 h 的累积释放率存在显著性差异 ($P<0.05$), 其余时间点均无差异。

表 1 单变量方差分析结果表
Tab.1 Results of Univariate ANOVA

t/h	5 cm ² 规格的累积释放率/%				10 cm ² 规格的累积释放率/%			
	ChP 4	USP 5	USP 6	P	ChP 4	USP 5	USP 6	P
1	45.06	44.47	45.97	0.596	45.17	47.03	45.06	0.118
2	57.07	56.54	62.10	0.028 ¹⁾	57.74	58.80	61.81	0.034 ¹⁾
4	68.41	67.61	73.64	0.037 ¹⁾	69.22	70.53	73.76	0.057
7	75.58	75.38	80.70	0.059	76.54	77.95	80.61	0.129
10	79.51	79.40	84.28	0.090	80.36	82.01	84.02	0.168
12	81.38	81.28	85.02	0.230	82.38	83.77	85.46	0.281
24	88.02	87.90	90.05	0.470	88.79	89.37	89.47	0.892

注: ¹⁾ 整体比较, $P<0.05$

2.6.2 模型拟合

分别采用零级、一级和 Weibull 模型^[5-8], 对释放行为进行拟合分析, 结果见图 4。

由图 4 可见, Weibull 模型的拟合效果较为理想。Weibull 模型为 $Y=1-e^{-\frac{(X-T)^b}{a}}$, Y 为累积释放率, X 为时间, T 为迟滞时间, a 为尺度参数, b 为曲线形状参数。对几种释放方法的曲线参数进行 t 检验, 结果见表 2。各参数均超过临界 t 值 [$t_{(0.05,2)}=4.303$], 说明 3 种方法得到的释放曲线存在显著性差异。

2.7 IVIVC 模型构建

2.7.1 体外渗透试验

选取不同种类鼠皮, 照“2.4”项下方法进行体外渗透试验, 在规定取样时间取样, 计算渗透率 (F_t)。所得渗透曲线见图 5。

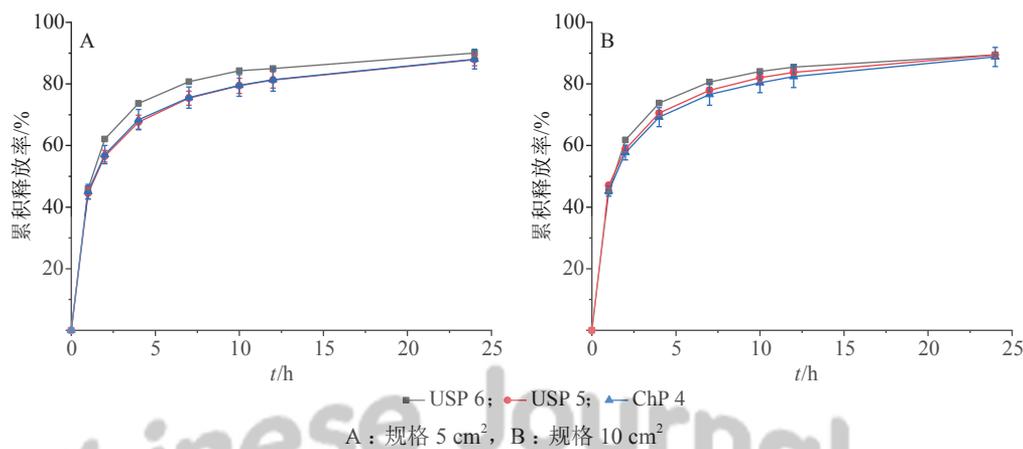


图3 不同规格1贴剂的释放曲线比较 (n=3)
Fig.3 Comparisons of Release Curves of 1 Patches with Different Specifications (n=3)

表2 Weibull 模型参数的比较结果

Tab.2 Comparison Results of Weibull Model Parameters

方法	规格5 cm ²			规格10 cm ²		
	a	T	b	a	T	b
ChP 4	2.38	0.50	0.33	2.22	0.52	0.34
USP 5	2.50	0.48	0.34	2.04	0.47	0.34
USP 6	1.30	0.74	0.30	1.28	0.77	0.30
t值	5.268	6.265	22.743	6.237	5.783	20.750

2.7.2 1贴剂的体内吸收

根据诺华制药有限公司公布的1贴剂人体药动学数据^[9], 利用Wagner-Nelson方程(公式①)反卷积血药浓度数据, 以确定体内吸收分数(F_a)^[10], 文献报道1在8 h达到 c_{max} ^[9], 因此对0~8 h内获得的数据进行分析。结果表明, 1、2、4、7、8和10 h时1贴剂(10 cm²)的体内药物吸收分数分别为2.28%、18.25%、46.39%、84.41%、100.76%和105.70%。

$$F_a = \frac{c_t + k_{el} \cdot AUC_{0 \rightarrow t}}{k_{el} \cdot AUC_{0 \rightarrow \infty}} \times 100\% \quad (1)$$

式中, c_t 为时间 t 的血药浓度; k_{el} 为消除速率常数, $AUC_{0 \rightarrow t}$ 和 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 为0~ t 和0~ ∞ 的药-时曲线下面积。

2.7.3 IVIVC 建立

根据USP、FDA指导原则及相关文献, 只有A级相关性适用于TDDS的IVIVC^[2,10], 即用体外渗透率 F_t 与人体 F_a 数据点对点地对1贴剂构建

IVIVC。不同种类鼠皮的IVIVC方程见表3。

由表3可知, 3种鼠皮都显示出较强的相关性($R^2 > 0.90$)。这表明采用鼠皮进行1贴剂体外经皮渗透研究的结果与人体体内药动学数据之间具有相关性, 建立IVIVC模型用于预测1的体内吸收是可行的。小鼠皮肤毛囊丰富, 显示出最高的渗透速率; 而裸鼠皮肤较薄, 药物渗透速率相对较高, 回归直线偏离原点; 大鼠皮肤与人皮肤的厚度和脂质含量具有相似性。综合考虑, 大鼠全皮更适合用于建立具有IVIVC的1贴剂的体外经皮渗透研究, 进行1贴剂的TDDS处方和工艺优化。

表3 不同种类皮肤IVIVC方程

Tab.3 IVIVC Models for Different Types of Skin

种类	回归方程	R^2
大鼠	$F_a = 3.74F_t + 3.31$	0.993 8
裸鼠	$F_a = 3.38F_t - 14.23$	0.993 4
小鼠	$F_a = 2.83F_t - 21.60$	0.980 9

3 讨论

本试验中, 采用浆碟法与转筒法测得的1释放曲线具有显著差异, 主要是浆碟法与转筒法的试验装置结构不同, 导致贴剂表面与释放介质的剪切力有所差异。相对来说, 转筒法测得的累积释放率相对较高。ChP 4和USP 5这2种浆碟法对5 cm²规格贴剂在2和4 h、对10 cm²规格贴剂在4 h的累

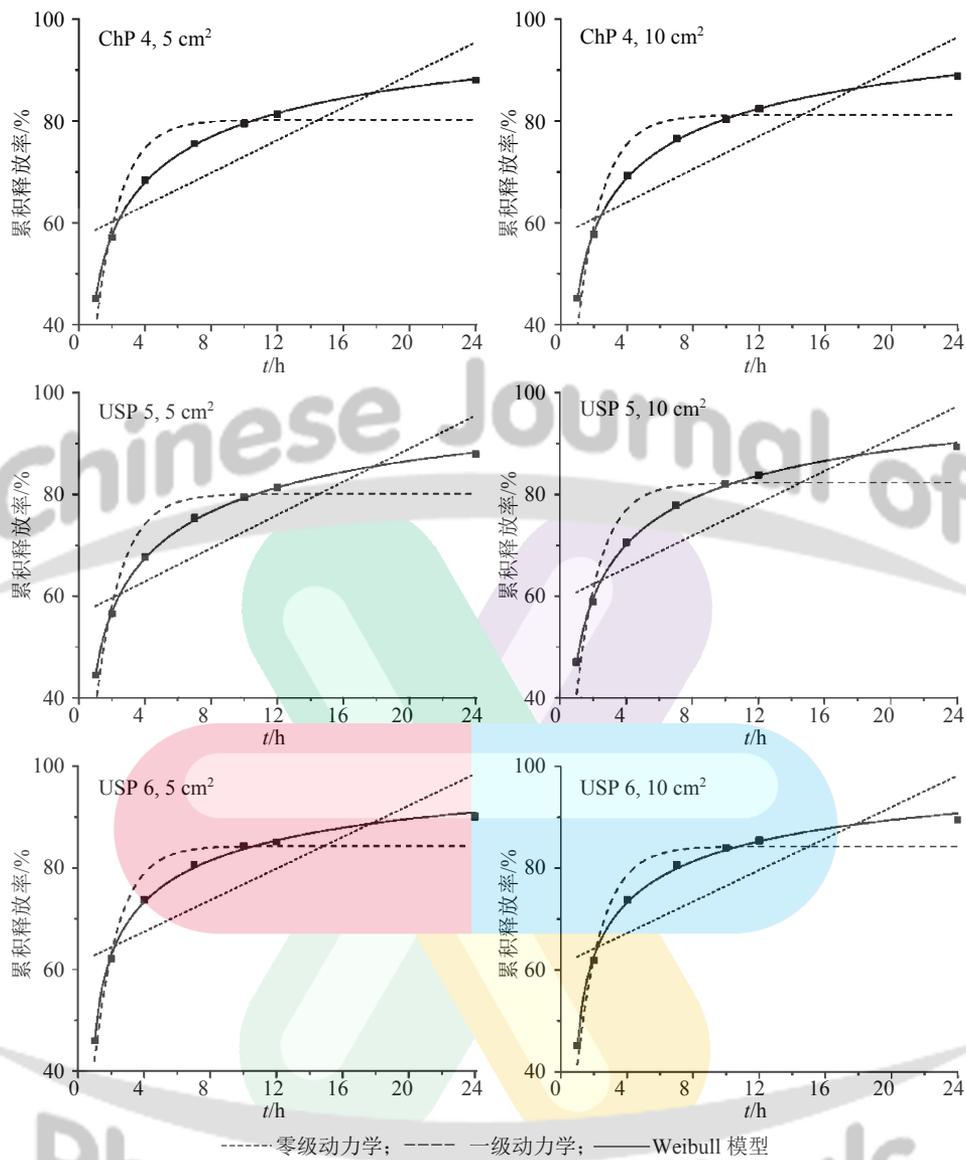


图 4 体外释放数据采用不同模型拟合所得的曲线

Fig.4 Fitted Curves of *in vitro* Release Data by Different Models

积释放率结果产生统计学上差异的主要原因推测是：碟片的结构存在差异，当贴剂面积较大时会影响碟片上下方释放介质的混合，导致碟片上方的浓度相对偏高。因此，采用转筒法测定具有不同规格且贴剂面积较大的透皮贴剂的释放度更合适。

采用鼠类的全皮进行体外经皮渗透试验的结果与人体体内药动学数据呈现出良好的相关性

($R^2 > 0.90$)，其中大鼠皮肤是较适合的动物模型。因此，1 贴剂的鼠皮体外渗透试验结果能在某种程度上反映 1 贴剂在人体体内的吸收情况，可用于 1 贴剂的 TDDS 处方和工艺优化，也可为 1 贴剂仿制药的研发及提高人体生物等效性试验的成功率提供帮助。

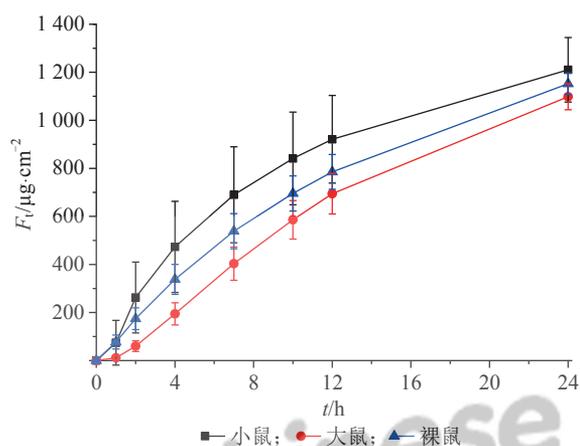


图5 1贴剂 (规格 10 cm²) 在 3 种鼠皮中的渗透曲线 (n=3)

Fig.5 *In vitro* Permeation Profiles of Exelon[®] Patches (Specification of 10 cm²) through Three Types of Murine Skin (n=3)

参考文献:

[1] FDA. FDA Guidance for industry: Extended release oral dosage forms: Development, evaluation, and application of *in vitro/in vivo* correlations [EB/OL]. [2019-07-05]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070239.pdf>.

[2] YANG Y, MANDA P, PAVURALA N, *et al.* Development and validation of *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) for estradiol transdermal drug delivery systems [J]. *J Control Release*, 2015, **210**: 58-66.

[3] YUKSEL N, KANIK A E, BAYKARA T. Comparison of *in vitro* dissolution profiles by ANOVA-based, model-dependent and -independent methods [J]. *Int J Pharm*, 2000, **209** (1/2): 57-67.

[4] 杜超, 王阳, 杨彬, 等. 六种释放曲线相似性评价方法在非洛地平缓释片中的应用比较[J]. *中国药剂学杂志*, 2013, **11** (4): 78-83.

[5] CASCONI S. Modeling and comparison of release profiles: Effect of the dissolution method [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **106**: 352-361.

[6] COSTA P, SOUSA LOBO J M. Modeling and comparison of dissolution profiles [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, **13** (2): 123-133.

[7] DASH S, MURTHY P N, NATH L, *et al.* Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems [J]. *Acta Pol Pharm*, 2010, **67** (3): 217-223.

[8] 陈华, 毛睿, 李永庆, 等. 丁丙诺啡透皮贴剂在释放度测定中浆碟法与转筒法的差异[J]. *药物分析杂志*, 2011, **31** (4): 792-795.

[9] LEFÈVRE G, SEDEK G, JHEE S S, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel daily rivastigmine transdermal patch compared with twice-daily capsules in Alzheimer's disease patients [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2008, **83** (1): 106-114.

[10] SIMON A, AMARO M I, HEALY A M, *et al.* Comparative evaluation of rivastigmine permeation from a transdermal system in the Franz cell using synthetic membranes and pig ear skin with *in vivo-in vitro* correlation [J]. *Int J Pharm*, 2016, **512** (1): 234-241.