

文章编号 1006-8147(2015)04-0351-04

论 著

市售不同厂家格列齐特缓释片的体外释放度比较

任 静,杨金荣,许煜静

(天津医科大学药学院,天津市临床药物关键技术重点实验室,天津 300070)

摘要 目的:考察市售6个不同厂家格列齐特缓释片(A、B、C、D、E、F)体外释放度并与达美康缓释片进行比较,为全面评价药品质量提供依据。**方法:**按照《中华人民共和国药典》2010版有关格列齐特缓释片释放度测定的规定,采用第一法,以pH 7.4磷酸盐缓冲盐(PBS),pH 4.5 PBS和水为释放介质,用高效液相色谱法测定释放度,计算累积释放百分率,并绘制溶出曲线,与达美康进行比较,计算出相似因子;进行释药曲线拟合,确定释药机制比较溶出参数。**结果:**6个厂家产品在pH 7.4 PBS中释放度均符合要求,除E厂家外其余厂家产品与达美康相似因子均大于50,但只有D厂家在3种不同介质中,均与达美康格列齐特缓释片相似因子大于50,溶出参数 T_{50} 、Td与达美康差异也较小。**结论:**仅有少数厂家的释放曲线在3种介质中与原研厂家相似,建议与原研厂家释放曲线不一致的相关厂家应对影响制剂释放的辅料及生产工艺进行改进,提高产品质量。

关键词 格列齐特;缓释;释放度;质量综合评价

中图分类号 R927

文献标志码 A

Comparison of release rates of gliclazide sustained-release tablets from different manufactures in different dissolution mediums

REN Jing, YANG Jin-rong, XU Yu-jing

(School of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics (Theranostics), Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To investigate the release rates of different gliclazide sustained-released tablets *in vitro* by comparing them with that of dlamiconmr to provide the basis for a comprehensive evaluation of the quality of gliclazide sustained-release tablets. **Methods:** According to China pharmacopie (2010 edition), the release rates of different gliclazide sustained-released tablets in 3 different dissolution mediums with pH 7.4, pH4.5 and 7 were determined by using intellectual diffusion meter (ZRS-8). HPLC was used to test the concentration, calculate the cumulative dissolution percentage and draw the dissolution curve. The differences in dissolution curves were compared by similarity factor. And the parameters of m , T_{50} and Td were calculated and compared with those of dlamiconmr. **Results:** The f_2 factors of six manufactures' products with dlamiconmr were greater than 50 except for E tablets in dissolution medium with pH 7.4. Only f_2 factors of D tablet were greater than 50 in 3 different dissolution mediums and the differences in the parameters of m , T_{50} and Td were smaller. The differences in batches in B tablet were greater and in A tablet smaller. **Conclusion:** Few manufacturers' drugs have similar characters with original drug in all 3 different dissolution mediums. The pharmaceutical manufacturers should improve the product quality by changing the formula and manufacturing process.

Key words gliclazide; sustained-released; release rate; comprehensive evaluation of the quality

格列齐特(gliclazide)为第二代口服磺酰脲类降血糖药,能降低血小板黏附力,降低血糖黏度,用于成年型糖尿病或伴有血管病变者。法国施维雅公司率先研制出了格列齐特缓释制剂,规格为每片30 mg,2003年在中国上市,商品名为达美康。我国有多个厂家生产格列齐特缓释片,其处方工艺差别大^[1]。在多种pH溶出介质中溶出曲线的测定是先进国家药物审评机构评价口服固体制剂内在质量的一种重要手段,该试验可用于评估不同来源的同一制剂内在质量差异^[2-3]。本试验对6个市售厂家格列齐特缓释片在3种不同释放介质中的体外释放进行研究,

并与达美康缓释片进行比较,为评价国内格列齐特缓释片的质量情况提供依据,从而为药品的安全性、有效性和稳定性提供保障。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器 ZRS-8智能溶出仪(天津大学无线电厂),安捷伦1200系列高效液相色谱仪,BSA124S万分之一电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司)。

1.1.2 试剂 格列齐特对照品(中国药品生物制品检定所,批号100269-201004);格列齐特缓释片(以下简称达美康,批号2001769);其余6个厂家的格列齐特缓释片分别为A-1(北京某药厂,批号21311020),A-2(北京某药厂,批号21312029),B-1

作者简介 任静(1989-),女,硕士在读,研究方向:药物缓控释制剂研究与质量控制;通信作者:许煜静,E-mail: xuyujing@tmu.edu.cn。

(山东某药厂,批号 131102),B-2(山东某药厂,批号 140501),C(深圳某药厂,批号 1402064),D(山东某药厂,批号 140306),E(海南某药厂,批号 20131002),F(天津某药厂,批号 20130603)。甲醇(色谱纯,天津基准化学试剂有限公司),乙腈(色谱纯,J&K SCIENTIFIC TLD),三氟乙酸(色谱纯,J&K SCIENTIFIC TLD),三乙胺(色谱纯,J&K SCIENTIFIC TLD)。

1.2 试验方法

1.2.1 外观检查 观察各厂家药片是否完整光洁,色泽均匀,有适宜的硬度。

1.2.2 色谱条件 色谱柱:Agilent C₈ 色谱柱(5 μm , 150 mm \times 4.6 mm);流动相:乙腈-水-三乙胺-三氟乙酸(48:52:0.1:0.1);检测波长:228 nm;进样量:20 μL ;柱温:35 $^{\circ}\text{C}$;流速:1.0 mL $\cdot\text{min}^{-1}$ 。

1.2.3 储备液的配制 精密称取格列齐特对照品约 30 mg,置 100 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL 溶解,加 pH 7.4 磷酸盐缓冲液(PBS)稀释至刻度(浓度为 300 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),摇匀,作为储备液。

1.2.4 标准曲线的制备方法 精密量取上述储备液 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 mL,分别置 50 mL 量瓶中,加入 pH 7.4 PBS 稀释至刻度,制成系列对照品溶液。在上述色谱条件下,分别量取上述溶液 20 μL 进样,测定峰面积。

1.2.5 对照品溶液的配制 精密称取格列齐特对照品约 33 mg,置 100 mL 量瓶中,加甲醇 5 mL 溶解,加 pH 7.4 PBS 稀释至刻度(浓度为 330 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$),摇匀,精密量取上述储备液 5.0 mL 置 50 mL 量瓶中,加入 pH 7.4 PBS 稀释至刻度,制成对照品溶液。在上述色谱条件下,分别量取上述溶液 20 μL 进样,测定峰面积。

1.2.6 释放度测定方法^[4] 取样品 6 片,采用 ChP2010 年版释放度测定法第一法装置,以脱气处理的 pH 7.4 PBS 900 mL 为释放介质,转速为 100 r/min,温度(37 \pm 0.5) $^{\circ}\text{C}$,依法操作。分别在 1、2、4、6、8、10、12、24 h 取溶液 5 mL,滤过,并及时补充同温度介质 5 mL,取续滤液 20 μL 进样,记录色谱图。以外标法计算每片在不同时间的累积释放百分率。

1.2.7 样品在不同介质中的释放度测定 照 1.2.6 的方法,分别以 pH 7.4 PBS、pH 4.5 PBS 和蒸馏水作为释放介质,分别在 1、2、4、6、8、10、12、24 h 取样,考察样品在不同介质中的释放情况。

1.2.8 结果判定方法

1.2.8.1 药品标准^[4]:格列齐特缓释片在 2、4、12 h 的格列齐特释放量应分别为标示量的 17%~31%、35%~55%、75%以上。

1.2.8.2 相似因子^[1-5]:将各厂家样品释放曲线分别与达美康释放曲线进行比较,计算相似因子。相似因子计算公式为 $f_2=50\times\lg\{100\times[1+1/n\times\sum(R_t-T_t)^2]-0.5\}$, R_t 与 T_t 分别代表参比和受试制剂第 t 时间点的平均累积释放百分率, n 为测试点数,若受试与参比制剂的溶出曲线间的 f_2 值不小于 50,则认为两者相似。

1.2.9 模型拟合 将释药曲线进行零级方程、一级方程和 Higuchi 方程的释药模型拟合^[6-8,10],比较拟合参数。

1.2.10 释放机制^[10] 将释药曲线进行 Ritger-Peppas 方程释药模型拟合,提取参数 k ,确定释药机制。根据 Ritger-Peppas 方程式: $M/M_{\infty}=ktn$,对于圆柱型制剂,时间项 t 的指数的意义为:(1)当 $n\leq 0.49$,药物释放机制为 Fickian 扩散;(2)0.49 $<n<0.84$,药物释放机制 non-Fickian 扩散,即扩散与骨架溶蚀机制相结合;(3)当 $n\geq 0.84$ 时,药物释放机制为骨架溶蚀。

1.3 参数提取与比较 将释药曲线以威布尔方程进行拟合,对所得的威布尔参数 m , T_{50} , T_d 分别与达美康进行比较(t 检验),比较 A-1、A-2 的 T_{50} , T_d (t 检验)^[9]。

2 结果

2.1 外观检查 B-1 厂家药片中有边缘不整,有明显的吸潮膨胀现象,硬度小,外观检查不合格;其余厂家样品外观均合格。

2.2 格列齐特标准曲线的线性范围 分别以峰面积作为纵坐标,以对照品溶液浓度作为横坐标进行线性回归,回归方程 $y=53.203x+25.967$,相关系数 $r=0.999\ 6$,结果表明格列齐特在 2.95~35.41 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 浓度范围内,线性关系良好。

2.3 释放度结果 不同厂家格列齐特缓释片在不同释放介质中平均累积释放百分率数据见表 1~3。

2.3 结果判定

2.3.1 药品标准 从表 1 中看出各厂家样品在 pH 7.4 PBS 中 2、4、12 h 的释放度数据均符合要求。

2.3.2 相似因子 各厂家样品释放曲线与达美康溶出曲线的相似因子见表 4。从表 4 中可以看出在 pH 7.4 PBS 中,只有 E 厂家样品与达美康的相似因子小于 50,与达美康不相似,其余厂家样品均与达美康相似;在 pH 4.5 PBS 中,只有 D 和 E 厂家样品与达美康的相似因子大于 50,其余厂家样品均不相似;在蒸馏水中只有 A-1 厂家样品与达美康的相似因子小于 50,不相似,其余均相似。综上,只有 D 厂家样品在 pH 7.4 PBS、pH 4.5 PBS 和蒸馏水中与达美康相似。

表1 不同厂家格列齐特缓释片在 pH 7.4 PBS 中的平均累积释放百分率(%)($n=6, \bar{x} \pm s$)Tab 1 Accumulate dissolution percentage of dlamiconmr and gliclazide sustained-release tablets of different manufacturers in phosphate buffered saline(pH 7.4)(%) ($n=6, \bar{x} \pm s$)

时间	达美康	A-1	A-2	B-2	C	D	E	F
1 h	8.75±0.44	9.83±0.13	9.95±0.25	16.81±2.28	12.02± 1.11	9.92±0.70	13.11±1.62	12.86±0.67
2 h	21.31±1.00	21.72±1.57	21.83±0.83	23.96±0.96	20.93± 2.38	19.43±0.92	21.29±2.12	23.91±1.09
4 h	48.62±2.20	43.60±0.41	43.68±1.84	48.85±2.58	40.80± 6.66	40.09±2.21	38.15±2.23	45.33±2.25
6 h	70.81±2.34	63.11±0.67	62.62±1.67	68.64±2.24	58.63±10.94	59.27±2.98	51.46±2.55	62.86±2.97
8 h	82.53±2.51	79.22±1.24	78.43±1.71	86.25±0.79	72.42±11.93	75.95±3.4	65.12±5.27	76.67±3.48
10 h	89.79±2.77	91.2±1.78	90.10±2.02	94.40±3.55	81.52± 9.45	89.28±1.79	76.23±4.86	84.77±3.13
12 h	95.46±3.79	96.54±1.29	95.05±1.38	93.85±4.39	85.98± 8.25	96.25±1.50	84.39±4.95	91.49±3.47
24 h	99.58±1.82	96.15±1.22	94.57±3.36	92.75±4.50	97.25± 4.60	100.77±2.64	99.58±2.21	99.46±3.74

表2 不同厂家格列齐特缓释片在 pH4.5 PBS 中的平均累积释放百分率(%)($n=6, \bar{x} \pm s$)Tab 2 Accumulate dissolution percentage of dlamiconmr and gliclazide sustained-release tablets of different manufactures in phosphate buffered saline(pH4.5) (%) ($n=6, \bar{x} \pm s$)

时间	达美康	A-1	A-2	B-2	C	D	E	F
1 h	2.39±0.11	7.04±0.92	6.45±0.48	5.42±0.57	7.3±1.27	7.07± 0.39	4.50±1.29	4.67±0.44
2 h	6.79±0.39	16.10±2.45	14.40±1.27	14.03±1.26	17.16±2.42	12.55± 0.53	10.45±2.47	11.57±1.26
4 h	18.14±0.39	34.70±4.68	31.24±3.27	30.68±1.84	35.32±2.60	23.67±11.05	23.73±5.79	27.55±4.47
6 h	28.55±1.77	51.97±5.78	46.79±5.29	47.67±4.74	50.56±3.83	36.13± 1.63	36.34±7.94	37.56±4.95
8 h	36.46±1.85	62.55±5.71	59.43±5.53	54.97±3.27	63.76±4.97	47.70± 3.25	46.88±8.45	51.38±4.67
10 h	42.08±1.88	70.88±5.54	69.59±6.46	62.05±5.89	74.09±2.36	54.78± 3.28	54.63±8.33	60.13±4.79
12 h	46.15±1.99	75.72±5.90	75.39±6.99	64.86±7.32	78.83±1.51	59.94± 2.98	60.10±7.93	66.27±5.50
24 h	60.79±3.92	83.31±3.95	83.66±6.28	70.86±6.80	84.92±1.51	77.57± 4.25	73.61±5.54	77.16±4.55

表3 不同厂家格列齐特缓释片在蒸馏水中的平均累积百分率(%)($n=6, \bar{x} \pm s$)Tab 3 Accumulate dissolution percentage of dlamiconmr and gliclazid sustained-release tablets of different manufactures in water(%) ($n=6, \bar{x} \pm s$)

时间	达美康	A-1	A-2	B-2	C	D	E	F
1 h	5.31±0.42	11.04±1.14	8.70±1.00	7.14±0.44	7.78±0.73	7.42±0.56	8.32±1.68	6.47± 0.37
2 h	14.35±1.62	24.79±2.42	20.35±2.25	18.20±1.15	18.09±1.53	16.75±1.05	18.31±3.67	15.89± 0.62
4 h	39.43±4.71	54.47±4.69	43.88±4.26	38.45±1.88	41.83±4.25	40.48±3.90	41.52±5.84	38.58±11.43
6 h	57.94±6.38	77.40±2.51	67.26±5.80	56.38±1.82	62.24±3.94	64.25±4.29	60.99±6.66	59.20± 1.99
8 h	72.26±7.92	90.61±3.11	83.71±5.72	67.09±1.58	75.64±3.65	77.64±3.92	71.97±6.56	73.70± 2.28
10 h	80.89±6.74	96.47±1.43	90.75±4.91	72.54±1.62	85.21±2.74	84.15±2.96	79.63±4.19	84.45± 2.49
12 h	87.99±3.40	97.49±1.00	92.52±4.37	74.90±2.31	88.99±2.14	86.76±1.63	82.52±3.01	90.32± 1.90
24 h	94.03±2.97	96.85±0.69	97.28±1.50	82.24±2.51	93.72±1.8	87.95±1.76	83.83±1.68	94.90± 1.05

表4 不同厂家格列齐特缓释片与达美康释放曲线的相似因子

Tab 4 f_2 factor of gliclazid sustained-release tablets of 6 manufactures

不同释放介质	A-1	A-2	B-2	C	D	E	F
pH 7.4 PBS	69	68	68	55	59	45	64
pH 4.5 PBS	33	35	40	32	51	52	45
蒸馏水	42	56	59	73	71	74	83

A 厂家两批产品 A-1 与 A-2 在 pH 7.4 PBS、pH4.5 PBS 中,相似因子差异很小,但在蒸馏水释放介质中,相似因子差异大。

2.3.3 模型拟合 根据上述释放度测定结果,对达

美康及 6 个不同厂家产品进行释药模型拟合,在 pH 7.4 PBS 中,达美康一级方程拟合度的相关系数较高,为 0.995 5,其余厂家产品 Higuchi 方程拟合的相关系数较高,均大于等于 0.984。在 pH 4.5 PBS 和蒸馏水中,所有厂家产品一级方程拟合度的相关系数较高。

2.3.4 释药机制比较 将不同释放介质中的平均累积释放百分数带入 Ritger-Peppas 方程 $M_t/M_\infty = k t^n$,提取参数 n (表 5)。

从表 5 可以看出,达美康在 3 种介质中均为骨架溶蚀机制。市售样品在 pH 7.4 PBS 中,只有 E 厂

表 5 不同厂家格列齐特缓释片在不同介质中的 Ritger-Peppas 方程参数 n Tab 5 Parameters n in Ritger-Peppas equation for gliclazid sustained-release tablets of 6 manufactures in different dissolution mediums

n	达美康	A-1	A-2	B-2	C	D	E	F
pH 7.4 PBS	1.03	0.97	0.97	0.87	0.86	0.97	0.77	0.84
pH 4.5 PBS	1.05	0.83	0.86	0.85	0.82	0.81	0.93	0.93
蒸馏水	1.15	0.91	0.98	0.96	1.00	1.03	0.95	1.08

产品的释放机制为扩散与骨架溶蚀机制相结合 ($0.49 < n < 0.84$), 其余药厂产品的 n 均大于 0.84, 释放机制为骨架溶蚀。在 pH 4.5 PBS 中, A-1、C 和 D 厂家产品的溶出机制为扩散与骨架溶蚀机制相结合 ($0.49 < n < 0.84$), 其余药厂溶出机制为骨架溶蚀。在蒸馏水中, 所有厂家溶出机制为骨架溶蚀。

2.3.5 威布尔方程拟合参数比较 不同释放介质

表 6 6 个不同厂家格列齐特缓释片在不同介质中的溶出参数 (%) ($n=6, \bar{x} \pm s$)Tab 6 Dissolution degrees parameters of gliclazid sustained-release tablets of 6 manufactures in 3 different dissolution mediums (%) ($n=6, \bar{x} \pm s$)

参数	达美康	A-1	A-2	B-2	C	D	E	F
PBS pH7.4 m	1.42±0.04	1.34±0.03	1.33±0.02	1.29±0.09	1.20±0.10	1.21±0.03	1.04±0.05	1.15±0.04
T_{50}/h	4.17±0.18	4.32±0.10	4.32±0.19	3.87±0.16***	4.87±0.98	4.68±0.26	4.98±1.06	4.32±0.27
T_d/h	5.41±0.26	5.67±0.15	5.69±0.27	5.15±0.19***	6.73±1.60	6.51±0.36	7.18±1.38	5.95±0.43
m	1.51±0.07	1.14±0.04	1.44±0.05	1.05±0.04	1.39±0.03	1.43±0.04	1.26±0.05	1.45±0.05
蒸馏水 T_{50}/h	5.36±0.62	3.56±0.30***	4.31±0.46***	6.38±0.21	4.79±0.35***	4.90±0.38***	5.17±0.67	5.09±0.18
T_d/h	6.84±0.86	4.57±0.41***	5.57±0.64***	9.05±0.32	6.24±0.47**	6.37±0.53**	6.91±0.84	6.55±0.27
PBS pH4.5 m	1.32±0.04	1.22±0.05	1.25±0.05	1.21±0.10	1.23±0.09	1.05±0.07	1.24±0.02	1.26±0.05
T_{50}/h	10.81±0.48	6.22±0.78***	6.22±0.7***	7.02±1.11***	5.95±0.38***	9.11±0.57***	9.08±1.67**	7.94±0.89***
T_d/h	14.13±0.73	8.40±1.10***	8.90±1.02***	9.47±1.73***	8.03±0.56***	12.94±1.05***	12.22±2.23***	10.61±1.25***

与达美康比较 ** $0.01 < P < 0.05$ 表明有显著性差异, *** $P < 0.01$ 表明有高度显著性差异

3 讨论

本研究的 6 个厂家产品虽均从市场流通环节获得, 但仍不能排除因生产规模和生产工艺而造成的固体制剂的内在品质存在的差异。研究结果显示在 pH 7.4 PBS 和蒸馏水中, 不同厂家的格列齐特缓释片释放曲线与达美康基本相似, 而在 pH 4.5 PBS 中, 各厂家样品的释放曲线与达美康体现出明显的差异。

释放曲线相似因子和释药机制的综合比较显示, 在 3 种不同释放介质中, 由于原研药达美康的释药机制为骨架溶蚀且 n 值大于 1, 市售产品的 n 值较小, 越接近或小于 0.84 时, 就可能表现出扩散与骨架溶蚀机制相结合的释药机制, 与达美康差异越大, 相似因子就会偏低, 甚至小于 50。综合比较, 只有 D 厂家与原研药达美康在 3 种不同释放介质中与达美康释放机制相似且相似因子均大于 50。6 个厂家产品在 pH 4.5 PBS 差异体现最为明显。释放

中的平均累积释放百分数带入威布尔 (Weibull) 概率分布函数表达式提取参数 m (形态参数)、 T_{50} (释放 50% 所需的时间)、 T_d (释放 63.2% 所需的时间), 结果见表 7。对所得参数 T_{50} 、 T_d 分别与达美康进行 t 检验。

从表 7 中可以看出, 在 pH 7.4 PBS 中, B-2 厂家产品与达美康 T_{50} 、 T_d 有显著差异 ($P < 0.01$), 其余无明显差异 ($P > 0.05$); 在 pH 4.5 PBS 中, 所有厂家产品与达美康 T_{50} 、 T_d 的 P 均小于 0.05, 有差异; 在蒸馏水中, B-2、E 和 F 厂家与达美康 T_{50} 、 T_d 无明显差异 ($P > 0.05$), 其余厂家有明显差异 ($P < 0.01$)。综上, D、E 和 F 厂家产品与达美康 T_{50} 、 T_d 差异较小。

A 厂家两批产品 A-1 与 A-2 在 pH 7.4 PBS 和 pH 4.5 PBS 中, T_{50} 、 T_d 与达美康无明显差异 ($P > 0.05$), 在蒸馏水中有显著差异 ($P < 0.01$)。

程度偏大是所有厂家产品共同的问题。威布尔函数参数的综合比较显示, D、E 和 F 厂家与原研药达美康在 3 种不同释放介质中溶出参数与达美康差异较小。

B-1 厂家药片外观检查不合格, 判断可能是由于包装材料不合格造成的。A 厂家两批产品相似因子、溶出参数、释药机制参数的比较均显示在 pH 7.4 PBS 和 pH 4.5 PBS 中无明显差异, 在蒸馏水中有显著差异, 说明 A 厂家产品批间存在差异。

溶出度是评价口服固体药物制剂内在品质优劣的核心技术所在, 由于与生物利用度密切相关, 故提高溶出度要求, 可大大提高在各种人群体内的生物利用度, 从而促进制药企业在科研、技术人员上的投入, 使得安全、有效、技术含量高的产品充分占领市场。日本、美国已先后推出日本参比制剂目录、固体制剂溶出曲线数据库来提高仿制药的内在

(下转第 366 页)

- [18] Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Immune parameters affecting the efficacy of chemotherapeutic regimens[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(3): 151
- [19] Michaud M, Martins I, Sukkurwala A Q, et al. Autophagy-Dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice[J]. *Science*, 2011, 334(662): 1573
- [20] Schlom J. Therapeutic cancer vaccines: current status and moving forward[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(8): 599
- [21] Ghansah T, Vohra N, Kinney K, et al. Dendritic cell immunotherapy combined with gemcitabine chemotherapy enhances survival in a murine model of pancreatic carcinoma [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(6): 1083
- [22] Spigel D R, Socinski M A. Rationale for chemotherapy, immunotherapy, and checkpoint blockade in SCLC: beyond traditional treatment approaches[J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(5): 587
- [23] Ramakrishnan R, Assudani D, Nagaraj S, et al. Chemotherapy enhances tumor cell susceptibility to CTL-mediated killing during cancer immunotherapy in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(4): 1111
- [24] Weigelin B, Krause M, Friedl P. Cytotoxic T lymphocyte migration and effector function in the tumor microenvironment[J]. *Immunol Lett*, 2011, 138(1): 19
- [25] Heusel J W, Wesselschmidt R L, Shresta S, et al. Cytotoxic lymphocytes require granzyme B for the rapid induction of DNA fragmentation and apoptosis in allogeneic target cells[J]. *Cell*, 1994, 76(6): 977
- [26] Dunn G P, Old L J, Schreiber R D. The three Es of cancer immunoediting[J]. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22: 329
- [27] Xu X L, Fu X Y, Plate J, et al. IFN- γ induces cell growth inhibition by Fas-mediated apoptosis: Requirement of STAT1 protein for up-regulation of Fas and FasL expression[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(13): 2832
- [28] Ossina N K, Cannas A, Powers V C, et al. Interferon- γ modulates a p53-independent apoptotic pathway and apoptosis-related gene expression[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(26): 16351
- [29] Kaufmann T, Strasser A, Jost P J. Fas death receptor signalling: roles of Bid and XIAP[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19(1): 42
- [30] Voskoboinik I, Dunstone M A, Baran K A, et al. Perforin: structure, function, and role in human immunopathology[J]. *Immunol Rev*, 2010, 235(1): 35
- [31] Afonina I S, Cullen S P, Martin S J. Cytotoxic and non-cytotoxic roles of the CTL/NK protease granzyme B[J]. *Immunol Rev*, 2010, 235(1): 105
- [32] Heibein J A, Goping I S, Barry M, et al. Granzyme B-mediated cytochrome c release is regulated by the Bcl-2 family members Bid and Bax[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(10): 1391
- [33] Sutton V R, Davis J E, Cancilla M, et al. Initiation of apoptosis by granzyme B requires direct cleavage of bid, but not direct granzyme B-mediated caspase activation[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(10): 1403
- [34] Thomas D A, Scorrano L, Putcha G V, et al. Granzyme B can cause mitochondrial depolarization and cell death in the absence of BID, BAX, and BAK[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(26): 14985
- [35] McCormack R, de Armas L, Shiratsuchi M A. Killing machines: three pore-forming proteins of the immune system[J]. *Immunol Res*, 2013, 57(1/3, SI): 268
- [36] Pinkoski M J, Hobman M, Heibein J A, et al. Entry and trafficking of granzyme B in target cells during granzyme B-perforin-mediated apoptosis[J]. *Blood*, 1998, 92(3): 1044
- [37] Motyka B, Korbitt G, Pinkoski M J, et al. Mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is a death receptor for granzyme B during cytotoxic T cell-induced apoptosis[J]. *Cell*, 2000, 103(3): 491

(2014-12-17 收稿)

+++++

(上接第 354 页)

品质,使仿制药具有与原创药相同的生物等效性。因此通过国家药品审评部门加大对溶出度试验的审评力度并逐步提高标准,与国际接轨,可促进我国药品生产工艺的提高,推动药品生产企业对制剂工艺的深入研究,带动药学高等教育的发展,同时拉动我国药用辅料行业、制药机械设备等行业的发展和进步,并对药品研发公司的整合、企业兼并的市场行为也必将具有积极的促进作用。

参考文献:

- [1] 卢骏,吴涛,胡建平,等. 格列齐特缓释片的制备及体外释放度[J]. *中国医药工业杂志*, 2004, 35(7): 410
- [2] 谢沐风. 如何科学、客观地制订溶出度试验质量标准[J]. *中国医药工业杂志*, 2012, 43(3): A23
- [3] 张启明, 谢沐风, 宁保明, 等. 采用多条溶出曲线评价口服固体

制剂的内在质量[J]. *中国医药工业杂志*, 2009, 40(2): 308

- [4] 国家食品药品监督管理局标准 YBH03642006 格列齐特缓释片[S]
- [5] Shah V P, Tsong Y, Shathe P, et al. In vitro dissolution profile comparison-statistics of the similarity factor, f_2 [J]. *Pharmaceut Res*, 1998, 15(6): 8891
- [6] 王志强, 吴继禹, 张秀华. 用 Excel 软件对溶出数据进行多种曲线拟合和处理[J]. *海峡药学*, 2006, 18(1): 47
- [7] 张莉, 夏运岳. 用电子表格 Excel 计算药物溶出度 Weibull 分布参数[J]. *药学进展*, 2002, 26(1): 8
- [8] 刘瑞新, 李学林, 王青晓. 威布尔溶出曲线的 4 种非线性拟合方法比较[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(15): 1315
- [9] 方积乾. 卫生统计学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 105-105
- [10] 陈健, 朱盛山, 蔡延渠, 等. 口服缓控释制剂数学模型研究概述[J]. *中草药*, 2011, 42(8): 1625

(2014-11-13 收稿)