

米格列奈钙3个主要降解杂质的研究

张晓丽^{1*}, 凌益平¹, 骆雅琴¹, 徐绍静¹, 谭俊杰²(1.正大青春宝药业有限公司, 杭州 310023; 2.中国科学院上海药物研究所, 上海 201203)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0064-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.21

摘要 目的:分离纯化米格列奈钙3个主要降解杂质(杂质A、B、C),并进行结构鉴定,同时建立3个杂质的高效液相色谱含量测定方法。方法:以米格列奈钙为原料,经酸破坏后采用制备型高效液相色谱仪分离制备3个杂质单体,并采用红外光谱、质谱、¹H核磁共振谱、¹³C核磁共振谱、电子轰击质谱、液相电喷雾电离质谱联用、旋光光谱对3个杂质进行结构鉴定;对3批米格列奈钙原料药进行3个杂质的含量测定,色谱柱为Agilent Extend C₁₈,流动相为0.01 mol/L醋酸钠溶液-乙腈-三乙胺(60:40:0.1, pH 3.0),流速为1.0 ml/min,检测波长为210 nm,进样量为20 μl;另进行3个杂质及米格列奈钙的响应值试验。结果:经酸破坏后得到3个杂质A、B、C,经分离纯化后纯度分别为99.05%、98.87%、99.98%;经结构鉴定后分别确证为*S*-苄基丁二酸、*S*-苄基丁二酸-4-甲酯、米格列奈甲酯;建立的杂质含量测定方法学考察均符合相关要求,检测质量浓度线性范围分别为0.387 5~3.875、0.395~3.95、0.392 5~3.925 μg/ml(*r*均为1.000 0);3个杂质及米格列奈钙的响应值分别为2.316 1、2.636 1、2.617 8、2.620 4。结论:鉴定并确证了米格列奈钙的3个主要降解杂质,此3个杂质可以通过高效液相色谱法中的主成分自身对照法对其进行定量分析。

关键词 米格列奈钙;杂质;纯化;结构鉴定;高效液相色谱法;含量测定

Study on Three Principal Degraded Impurities of Mitiglinide Calcium

ZHANG Xiaoli¹, LING Yiping¹, LUO Yaqin¹, XU Shaojing¹, TAN Junjie²(1.Chiatay Qingchunbao Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310023, China; 2.Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To isolate and purify three principal degraded impurities of mitiglinide calcium (impurity A, B, C) and identify their structures, establish HPLC method for content determination of impurity A, B, C. METHODS: Mitiglinide calcium was used as raw material and reacted with acid; 3 impurities were then separated by HPLC and their structures were elucidated by IR, MS, ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-ESI-MS and ORD. 3 impurities of 3 batches of mitiglinide calcium were determined, and the determination was performed on Agilent Extend-C₁₈ column with mobile phase consisted of 0.01 mol/L sodium acetate solution-acetonitrile-triethylamine (60:40:0.1, pH=3.0) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 210 nm and sample size was 20 μl. The response tests of 3 impurities and mitiglinide calcium were conducted. RESULTS: After treated with acid, impurity A, B, C had been obtained, and their purity were 99.05%, 98.87%, 99.98%, respectively after isolation and purification; after identifying the structure, 3 impurities were *S*-2-benzylsuccinic acid, *S*-2-benzylsuccinic acid-4-methyl ester, methyl (2*S*)-2-benzyl-3-(*cis*-hexahydroisindolin-2-ylcarbonyl) propionate; methodological study of content determination of impurities were all up to the requirement. The linear range of impurity A, B, C were 0.387 5-3.875, 0.395-3.95 and 0.392 5-3.925 μg/ml (all *r* were 1.000 0). The response value of impurity A, B, C and mitiglinide calcium were 2.316 1, 2.636 1, 2.617 8 and 2.620 4, respectively. CONCLUSIONS: The structures of 3 principal degraded impurities of mitiglinide calcium have been identified and confirmed; the content of them can be determined by HPLC main component self-comparison method.

KEYWORDS Mitiglinide calcium; Impurity; Purification; Structure identification; HPLC; Content determination

米格列奈钙(Mitiglinide calcium)化学名为双[(2*S*)-2-苄基-3-(顺-六氢异吲哚-2-羧基)丙酸]单钙二水合物,系由日本橘生药品工业株式会社研制的一种治疗糖尿病的藥物^[1],临床可以单独用于经饮食和运动疗法不能有效控制高血糖的Ⅱ型糖尿病患者,是继瑞格列奈、那格列奈后第3个美格列奈类药物,其片剂现在已经上市。其与瑞格列奈、那格列奈以及传统磺酰脲类药物相比,具有作用机制新颖、起效更快、疗效更强、给药灵活的优势,且副作用小、患者的依从性高^[2-3]。米格列奈钙的作用机制是通过关闭胰腺β细胞膜上的三磷酸腺苷(ATP)依赖性K⁺通道致Ca²⁺内流,使细胞内Ca²⁺浓度增加而使细胞外含胰岛素的囊泡脱粒,从而刺激胰岛素的分泌,降低血糖而达

到治疗目的^[4]。米格列奈钙在合成或制剂制备及贮藏过程中可能产生降解产物,而降解产物的存在会直接影响患者用药的安全性和有效性。笔者在前期研究中发现,米格列奈钙原料药在高温、高湿、光照、强碱、氧化破坏条件下杂质的量变化不大,只有在强酸条件下杂质A、B的量明显增加,杂质C是新产生的杂质。为控制米格列奈钙原料药及其制剂的质量,笔者在本文中主要对这3个主要降解杂质进行研究。

1 材料

1.1 仪器

1100型高效液相色谱仪、1200型制备型高效液相色谱仪、1100型Bruker esquire3000+液相电喷雾电离质谱联用(LC-ESI-MS)仪(美国Agilent有限公司);750型红外光谱(IR)仪(赛默飞世尔科技有限公司);MAT-95型质谱(MS)仪(德国

* 工程师,硕士。研究方向:天然药物化学。电话:0571-58105888-2465。E-mail:xiaoli_zhang_china@126.com

Finnigan Mat公司);400-MR型核磁共振仪(美国Varian公司);Polarimeter 341型旋光仪(PerkinElmer公司)。

1.2 药品、对照品与试剂

米格列奈钙原料药(批号:070501、070502、070503,纯度:99.80%、99.73%、99.71%)、米格列奈钙对照品(批号:M100424SJ,纯度:99.5%)均来源于浙江国邦药业有限公司;纯化水为自制;甲醇、乙腈、磷酸、盐酸、醋酸钠、三乙胺均为分析纯,前2种试剂经0.22 μm滤膜过滤后使用。

2 杂质的纯化与结构鉴定

2.1 液相色谱条件

色谱柱:Agilent Extend C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.01 mol/L醋酸钠溶液-乙腈-三乙胺(60:40:0.1,磷酸调pH至3.0);流速:1.0 ml/min;检测波长:210 nm;进样量:20 μl。

2.2 杂质的分离纯化

2.2.1 降解 取米格列奈钙原料药约50 g,用400 ml 50%甲醇溶解,加入盐酸调pH至2.0(即降解前样品,其进样溶液制备方法:取1 ml至200 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液即得),于60 ℃放置48 h(即降解后样品,其进样溶液制备方法同降解前样品溶液)。取2种溶液按“2.1”项下条件进样分析。结果,通过高温破坏后,A、B、C 3个杂质的量增加,相对保留时间分别为0.21、0.39、2.58。降解前后样品的液相分析图谱见图1a、b。

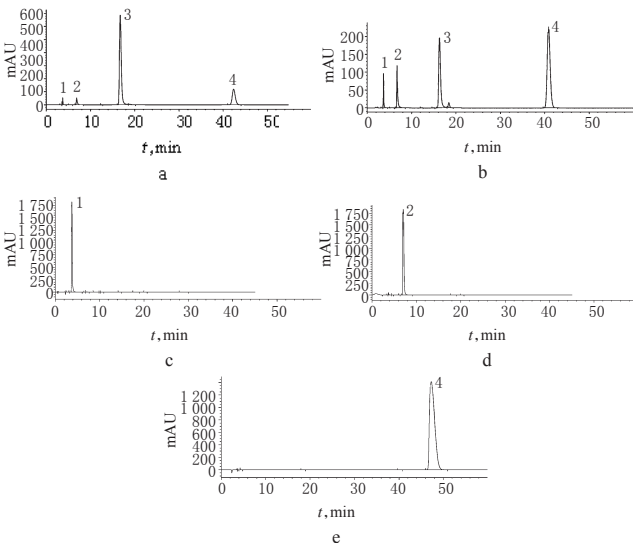


图1 高效液相色谱图

a.降解前样品;b.降解后样品;c.杂质A样品;d.杂质B样品;e.杂质C样品;1.杂质A;2.杂质B;3.米格列奈钙;4.杂质C

Fig 1 HPLC chromatograms

a. undegraded sample; b. degraded sample; c. impurity A sample; d. impurity B sample; e. impurity C sample; 1. impurity A; 2. impurity B; 3. mitiglinide calcium; 4. impurity C

2.2.2 分离 取浓缩破坏后的样品,用150 ml甲醇溶解,过滤,采用制备型高效液相色谱仪分离纯化。制备柱:ZORBAX SB-C₁₈(100 mm×9.4 mm,5 μm);流动相:水(用磷酸调pH至2.5)-乙腈(60:40);流速:10 ml/min;紫外检测器,检测波长:203 nm;进样量:约为0.9 ml。用自动馏份收集器收集各个分流液,浓缩,分别得杂质A、杂质B、杂质C粗品。

2.2.3 精制 取杂质A、杂质B、杂质C粗品分别用20 ml甲醇溶解,再分别使用制备型高效液相色谱仪进一步分离纯化。

流动相改为水-乙腈(60:40),进样量约0.2 ml。最后分离得杂质A(纯度:99.05%,峰面积归一化法)、杂质B(纯度:98.87%,峰面积归一化法)、杂质C(纯度:99.98%,峰面积归一化法)纯品。按以下方法制备各杂质的进样溶液:杂质A,取精制后的杂质A 10 mg置于25 ml量瓶中,加甲醇适量,超声处理2 min,并时时振摇使混匀,用流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液即得;杂质B,取精制后的杂质B 16 mg置于20 ml量瓶中,之后同杂质A溶液操作即得;杂质C:取精制后的杂质C 20 mg置于10 ml量瓶中,之后同杂质A溶液操作即得。3个杂质的色谱图见图1c、d、e。

2.3 结构鉴定

采用IR、MS、¹H核磁共振谱(¹H NMR)、¹³C核磁共振谱(¹³C NMR)、电子轰击MS(EI-MS)、LC-ESI-MS、旋光光谱(ORD)对3个杂质进行结构鉴定,中英文化学名、分子质量和化学结构式等情况见表1,其余情况见后。

表1 3个杂质的化学结构式等信息

Tab 1 Chemical formula and other information of 3 impurities

项目	杂质A	杂质B	杂质C
中文名称	S-苄基丁二酸	S-苄基丁二酸-4-甲酯	米格列奈甲酯
英文化学名	S-(-)-2-benzylsuccinic acid	S-(-)-2-benzylsuccinic acid 4-methyl ester	Methyl (2S)-2-benzyl-3-(cis-hexahydroisindolin-2-ylcarbonyl) propionate
分子式	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	C ₁₅ H ₁₄ O ₄	C ₂₈ H ₂₇ NO ₃
分子质量	208.21	222.24	329.43
化学结构式			

2.3.1 杂质A EI-MS(*m/z*):208[M]⁺,190[M-H₂O]⁺,IR(KBr, cm⁻¹):3 032(OH),1 713(C=O),1 603、1 497、1 433(苯环);¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz):δ 7.18~7.30(5 H, m, Ar-H), 2.99~3.08(2 H, m), 2.80(1 H, dd, *J*=12.5, 7.0 Hz), 2.57(1 H, dd, *J*=16.8, 9.0 Hz), 2.35(1 H, dd, *J*=16.8, 4.7 Hz);¹³C NMR(CD₃OD, 100 MHz):δ 178.5(s), 176.0(s), 140.4(s), 130.6(2 C, d), 130.0(2 C, d), 128.1(d), 44.9(d), 39.1(t), 36.4(t);[α]_D²⁰=-20.9 °(MeOH, *c*=0.43)。其¹H NMR数据与文献[5]中化合物S-(-)-2-benzylsuccinic acid基本一致,且其旋光方向也完全一致,均为负旋光值,表明其立体化学也一致。结合米格列奈钙的合成路线,故杂质A结构被确证为S-(-)-2-benzylsuccinic acid(S-苄基丁二酸)。

2.3.2 杂质B EI-MS(*m/z*):222[M]⁺;IR(film, cm⁻¹):3 030(OH),1 740(C=O),1 709(C=O),1 605、1 585、1 439(苯环);¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz):δ 7.32~7.15(5 H, m, Ar-H), 3.65(3 H, s, CH₃O), 3.21~3.09(2 H, m), 2.79(1 H, m), 2.65(1 H, dd, *J*=17.0, 8.9 Hz), 2.41(1 H, dd, *J*=17.0, 4.8 Hz);¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz):δ 179.9(s), 172.2(s), 137.8(s), 129.0(2 C, d), 128.6(2 C, d), 126.8(d), 51.8(q), 42.7(d), 37.3(t), 34.4(t);[α]_D²⁰=-19.8 °(CHCl₃, *c*=0.64)。其¹H NMR、¹³C NMR数据与文献[6]中化合物R-(+)-2-benzyl-4-methoxy-4-oxobutanoic acid基本一致,但其旋光方向与文献中化合物R-(+)-2-benzyl-4-methoxy-4-oxobutanoic acid相反,一个为负旋光,另一个为正旋光,表明其立体化学刚好相反。同时

结合米格列奈钙的合成路线,杂质B的结构被确证为*S*-(*-*)-2-benzyl-4-methoxy-4-oxobutanoic acid,或者命名为:*S*-(*-*)-2-benzylsuccinic acid 4-methyl ester(*S*-苄基丁二酸-4-甲酯)。

2.3.3 杂质C LC-ESI-MS(*m/z*):330.2[M+H]⁺,681.4 [2 M+Na]⁺; IR(KBr, cm⁻¹):2 928、2 858、1 736(COOCH₃),1 633(CON<); ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 7.29~7.15(5 H, m, Ar-H),3.65(3 H, CH₃O),3.43~3.10(5 H, m),2.99~3.05(1 H, m),2.83~2.76(1 H, m),2.65~2.57(1 H, m),2.31~2.12(3 H, m),1.58~1.32(8 H, m); ¹³C NMR(CDCl₃, 100 MHz): δ 175.7(s, C-19),169.9(s, C-18),138.6(s, C-17),129.0(2 C, d, C-15和C-16),128.4(2 C, d, C-13和C-14),126.5(d, C-12),51.8(q, MeO),50.3(t, C-11),49.4(t, C-10),42.7(d, C-9),37.8(t, C-8),37.4(d, C-7),35.9(d, C-6),35.2(t, C-5),25.7、25.6(t, C-3和C-4),22.7、22.6(t, C-1和C-2)。LC-ESI-MS图谱中给出了准分子离子峰 *m/z* 330.2[M+H]⁺和二倍准分子离子峰 *m/z* 681.4 [2 M+Na]⁺,表明其分子质量为329,结合其氢谱和碳谱数据,可推出其分子式为C₂₀H₂₇NO₃;并且其¹H NMR数据与文献[7]中化合物 Methyl (2*S*)-2-benzyl-3-(*cis*-hexahydroisindolin-2-yl-carbonyl) propionate基本一致。结合米格列奈钙的合成路线,故杂质C结构被确证为 Methyl (2*S*)-2-benzyl-3-(*cis*-hexahydroisindolin-2-ylcarbonyl) propionate(米格列奈甲酯)。

3 杂质的HPLC测定方法的建立及在原料药中的含量测定

3.1 色谱条件及专属性试验

色谱条件同“2.1”项。理论板数按米格列奈钙计不低于2 000,米格列奈钙峰与相邻杂质峰的分离度均不低于1.5。

3.2 线性关系试验

3.2.1 杂质A 精密称取杂质A 15.5 mg置于50 ml量瓶中,加甲醇溶解振荡使溶解,定容,摇匀;再分别精密移取125、250、500、750、1 000、1 250 μ l至100 ml量瓶中,用流动相定容至刻度。分别进样20 μ l,记录色谱图,以峰面积(*A*)与质量浓度(*c*)回归得线性方程*A*=46.371*c*-0.138 6(*r*=1.000 0),表明杂质A检测质量浓度线性范围为0.387 5~3.875 μ g/ml,定量限为0.387 5 μ g/ml。

3.2.2 杂质B 精密称取杂质B 15.8 mg,置于50 ml量瓶中,其余操作同“3.2.1”项,得杂质B的线性方程为*A*=52.948*c*-0.358 4(*r*=1.000 0),表明杂质B检测质量浓度线性范围为0.395~3.95 μ g/ml,定量限为0.395 μ g/ml。

3.2.3 杂质C 精密称取杂质C 15.7 mg,置于50 ml量瓶中,其余操作同“3.2.1”项,得杂质C的线性方程为*A*=53.299*c*-0.720 0(*r*=1.000 0),表明杂质C检测质量浓度线性范围为0.392 5~3.925 μ g/ml,定量限为0.392 5 μ g/ml。

3.3 精密度试验

取杂质A、B、C制备成质量浓度分别为3.08、3.18、3.12 μ g/ml的混合溶液,重复测定6次。结果,3个杂质的峰面积的RSD分别为0.99%、0.83%、1.12% (*n*=6),均小于2.0%,符合杂质检查的测定要求。

3.4 稳定性试验

取杂质A、B、C制备成质量浓度分别为3.10、3.14、3.12 μ g/ml的混合溶液,常温放置,分别于0、1、2、4、6、8、10 h取样分析,记录色谱图。结果,10 h内3个杂质峰面积的RSD分别为0.97%、1.04%、1.28% (*n*=7),均小于2.0%,表明3个杂质

在流动相中10 h内稳定。

3.5 响应值试验

精密称取米格列奈钙对照品16.2 mg置于50 ml量瓶中,加甲醇溶解振荡使溶解,定容,摇匀;再精密移取1 ml至100 ml量瓶中,用流动相制备成3.24 μ g/ml米格列奈钙对照品溶液,进样20 μ l。再取“3.3”项下3个杂质混合溶液,进样20 μ l。记录米格列奈钙对照品溶液与3个杂质混合溶液色谱图,以峰面积计算响应值(峰面积/进样量),结果见表2。

表2 杂质A、B、C与米格列奈钙的响应值
Tab 2 Response value of impurity A, B, C and mitiglinide calcium

化合物名称	进样量,ng	峰面积	响应值
杂质A	61.6	142.7	2.316 1
杂质B	63.6	167.7	2.636 1
杂质C	62.4	163.4	2.617 8
米格列奈钙	64.8	169.8	2.620 4

由表2可以看出,3个杂质与米格列奈钙响应值很接近,表明进行该化合物的有关物质检测时使用主成分自身对照法即可以准确得到3个杂质的含量,而不需要相应的对照品。

3.6 样品中3个杂质的含量测定

称取米格列奈钙原料药15 mg至25 ml量瓶中,加流动相适量,超声处理2 min,并时时振摇使混匀,用流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液;量取供试品溶液1 ml,置于100 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。量取对照溶液20 μ l注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分的峰高达记录仪满刻度的10%~20%;再分别量取供试品溶液和对照溶液20 μ l,注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的3倍。供试品溶液中如显杂质峰,单个杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积的1/2(0.5%),各杂质峰面积总和不得大于对照溶液主峰面积(1.0%)。3批原料药的杂质含量测定结果见表3,该批原料药中未检测出杂质C。

表3 3批米格列奈钙原料药中3个杂质的含量测定结果(%)
Tab 3 Content determination results of 3 impurities in 3 bathes of mitiglinide calcium(%)

原料药批号	杂质A	杂质B	杂质C
070501	0.013	0.009	未检测出
070502	0.011	0.007	未检测出
070503	0.010	0.010	未检测出

4 讨论

笔者对米格列奈钙可能产生的3个杂质进行了较为细致的研究,通过酸降解方法增大杂质的量,采用制备型高效液相色谱仪对杂质进行分离与纯化,得到3个杂质纯品。经对3个杂质结构进行鉴定,确定3个杂质分别为*S*-苄基丁二酸、*S*-苄基丁二酸-4-甲酯、米格列奈甲酯,明确了米格列奈钙中酸降解后3个杂质的情况。本试验可为后续控制米格列奈钙的有关物质提供相关研究基础。

参考文献

[1] 梁廷,侯杰.米格列奈钙缓释片制备工艺与体外释放度研究[J].中国执业药师,2013,10(1):21.
[2] 恽芸蕾,高守红,樊成辉,等.米格列奈钙片健康人体药动学研究[J].药学实践杂志,2014,32(1):45.
[3] 马忠英,乔逸,贾艳艳,等.米格列奈钙胶囊的人体生物等

丹参片和丹参注射液对多柔比星在大鼠体内药动学的影响

李光慧^{1*},戴 维²,李芳萍¹,张晓丹¹,袁 媛¹,赵永红¹,季 瑛¹,梁建英^{2#}(1.上海市静安区中心医院/复旦大学附属华山医院静安分院,上海 200040;2.复旦大学药学院药物分析教研室,上海 200032)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)01-0067-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.01.22

摘 要 目的:研究联用丹参片/丹参注射液对多柔比星在大鼠体内药动学的影响。方法:18只SD大鼠随机均分成A、B、C3组。A组大鼠左颈iv多柔比星8 mg/kg;B组:左颈iv丹参注射液0.5 ml,0.5 h后左颈iv多柔比星8 mg/kg;C组大鼠ig丹参片混悬液1 ml(18片溶于50 ml纯水),7 d后左颈iv多柔比星8 mg/kg。3组大鼠分别于给药后0.083、0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、12、24 h于右颈静脉取血0.6 ml制备血浆,高效液相色谱法测定其血药浓度,3p97软件计算药动学参数,比较3组药动学参数的差异。结果:与A组比较,B组CL、 V_{ss} 升高,AUC₀₋₇降低($P<0.05$);C组 V_{ss} 降低($P<0.05$), k_{10} 增加、 $t_{1/2\beta}$ 减小。结论:丹参片/丹参注射液均可提高多柔比星进入各组织的分布速度,两药联用可能会提高肿瘤部位的药物浓度。
关键词 多柔比星;丹参片;丹参注射液;药动学;高效液相色谱法;大鼠

Effects of Danshen Tablets and Danshen Injection on the Pharmacokinetics of Doxorubicin in Rats *in vivo*
LI Guanghui¹, DAI Wei², LI Fangping¹, ZHANG Xiaodan¹, YUAN Yuan¹, ZHAO Yonghong¹, JI Ying¹, LIANG Jianying²(1.Shanghai Jing'an District Central Hospital/Jing'an Branch, the Affiliated Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China; 2.Teaching and Research Room of Pharmaceutical Analysis, College of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 200032, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the effects of Danshen tablets or Danshen injection combination on the pharmacokinetics of doxorubicin in rats *in vivo*. METHODS: 18 SD rats were randomly divided into group A, B and C. Group A was given doxorubicin 8 mg/kg intravenously via left jugular trunk; group B was given Danshen injection 0.5 ml intravenously via left jugular trunk, and 0.5 h later given doxorubicin 8 mg/kg intravenously via left jugular trunk; group C was given Danshen suspension 1 ml (18 tablets dissolved in 50 ml pure water) intragastrically, and 7 d later given doxorubicin 8 mg/kg intravenously via left jugular trunk. 0.6 ml venous blood were extracted from the right jugular vein 0, 0.083, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 4, 6, 8, 12 and 24 hours after medication. The plasma concentration of doxorubicin was determined by HPLC; the pharmacokinetic parameters were calculated by using 3p97 software; the difference of pharmacokinetic parameters were compared among 3 groups. RESULTS: Compared with group A, CL and V_{ss} of group B increased while AUC₀₋₇ decreased ($P<0.05$); V_{ss} of group C decreased ($P<0.05$), k_{10} increased and $t_{1/2\beta}$ decreased. CONCLUSIONS: Danshen tablet/Danshen injection can increase the distribution speed of doxorubicin into tissues, and both can improve the concentration of drug in tumor focus.
KEYWORDS Doxorubicin; Danshen tablets; Danshen injection; Pharmacokinetics; HPLC; Rat

化疗是综合治疗恶性肿瘤必不可少的手段,但化疗药物的毒性及耐药性往往会限制化疗的持续进行。中药在疾病治疗中具有整体调控和多因素调节的优势,可起到化疗辅助作用,这也成为近年来研究的热点之一^[1-2]。多柔比星是作用

于DNA的细胞毒蒽环类抗生素,可用于恶性实体瘤的化疗。多柔比星经iv给药后,在血浆中会被迅速消除并广泛分布于体内,经肝脏代谢后随胆汁排泄出体外。但多柔比星具有骨髓抑制、心脏毒性、肿瘤细胞耐药等一系列问题,限制了其应用^[3]。

效性研究[J].中国药房,2010,21(18):1 667.
[4] 曾檀,霍丹群,周祥敏,等.高效液相色谱法测定米格列奈钙原料药的有关物质[J].中国药业,2013,22(17):28.
[5] Liu J, Yang Y, Ji R. A practical and efficient preparation of (s)-2-benzylsuccinic acid: a key acid synthon of KAD-1229[J]. *Synthetic Communications*, 2004, 34(14):2 633.
* 主管药师,硕士。研究方向:临床药理、临床药学。电话:021-61578133。E-mail:lgh_britney@hotmail.com
通信作者:副教授,硕士。研究方向:药物分析学。电话:021-51980056。E-mail:jyliang@shmu.edu.cn

[6] Hekking KF, Lefort L, de Vries AH, *et al.* Synthesis of versatile building blocks through asymmetric hydrogenation of functionalized itaconic acid mono-esters[J]. *Adv Synthesis*, 2008, 350(1):85.
[7] Yamaguchi T, Yanagi T, Hokari H, *et al.* Preparation of optically active succinic acid derivatives. II. efficient and practical synthesis of KAD-1229[J]. *Chem Pharm Bull*, 1998, 46(2):337.
(收稿日期:2015-04-16 修回日期:2015-05-22)
(编辑:刘 萍)