

高产磷酸西格列汀片车间工艺设计

何丽妃

中山康方生物医药有限公司, 广东 中山

收稿日期: 2026年4月1日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月29日

摘要

糖尿病是一类很严重的慢性代谢类疾病, 糖尿病已构成21世纪全球公共卫生的重大挑战, 我国糖尿病形势尤为严峻。而糖尿病的II型发病率占90%, 磷酸西格列汀可以降低血糖水平, 是目前治疗糖尿病的II型应用较多的药品。本文依据《药品生产质量管理规范(2010版)》(GMP)和《医药工业洁净厂房设计规范》等标准进行年产2亿片磷酸西格列汀片车间工艺设计, 设计流程是根据生产工艺流程逐步展开车间工艺设计的, 包括原辅料的选购、生产制度、工艺路线的确定、物料衡算、设备的选型、厂址选择及车间布局等。本设计车间的设计理念是减少交叉污染、提高生产效率、降低用人成本, 确定了缩短工序之间的物料运输路线、功能间与辅助间结合的模块化组合车间布局。

关键词

磷酸西格列汀片, 固体制剂车间, 工艺路线, 车间设计

Process Design of High-Yield Sitagliptin Phosphate Tablets Workshop

Lifei He

Zhongshan Kangfang Biology Medicine Co., Ltd., Zhongshan Guangdong

Received: April 1, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 29, 2026

Abstract

Diabetes is a serious chronic metabolic disease. Diabetes has become a major challenge to global public health in the 21st century, especially in China. The incidence of type II diabetes accounted for 90%. Sitagliptin phosphate can reduce the blood glucose level, which is the drug widely used in the treatment of type II diabetes. In this paper, the workshop process design of sitagliptin phosphate tablets with an annual output of 200 million tablets is carried out according to the standards such as "GMP (2010 Edition)" and the "Design Specification for Clean Workshop of Pharmaceutical Industry". The

design process is gradually carried out according to the production process, including the purchase of raw and auxiliary materials, production system, determination of process route, material balance, equipment selection, site selection and workshop layout. The design concept of the workshop is to reduce cross-pollution, improve production efficiency and reduce labor costs. It determines the modular combination workshop layout that shortens the material transportation route between processes and combines function and auxiliary rooms.

Keywords

Sitagliptin Phosphate Tablets, Solid Preparation Workshop, Process Route, Workshop Design

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 糖尿病发病率逐年提高, 糖尿病已成为继心血管类疾病、恶性肿瘤后又一严重威胁人类健康的非传染性疾病[1]-[3]。糖尿病是一类很严重的慢性代谢类疾病, 发病的主要原因是胰岛素分泌功能出现异常现象, 发病的症状是出现过高的血糖浓度, 根据相关文件显示, 出现发病症状是与基因遗传、环境因素有关[4]-[6]。

根据国际糖尿病联盟发布的数据显示, 目前全球共有 5.37 亿成年人患有糖尿病(DM), 较 2019 年预测的数量增加了 16%, 预测到 2030 年 DM 患者总数将增加至 6.43 亿, 2045 年将增加至 7.83 亿[7]-[9]。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种慢性代谢性疾病, 主要表现为多种病因导致的胰岛素分泌或作用受损而产生的血糖升高[10], 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和慢性高血糖为特征的代谢性疾病[11], 其中 90%为 T2DM 患者[12], T2DM 已成为亟需解决的重大公共卫生挑战。

磷酸西格列汀(sitagliptin phosphate)简称西他列汀(西格列汀), 有着不同于别的降血糖药的作用机制, 可增加分泌肠道中肠促胰酶素, 从而灵活地操控胰岛素的分泌[13][14]。磷酸西格列汀有能降低低血糖风险的作用, 其作用与血液中葡萄糖的浓度变化密切相关, 若出现血糖值偏低, 其降血糖作用就会自动消失[15][16]。此外, 临床研究表明, 它还具有降低糖化血红蛋白、降低餐后血糖及空腹血糖[17][18], 促进胰岛素分泌、甚至能修复损伤的胰岛细胞、控制体重等多种作用[19][20]。单独使用磷酸西格列汀降低血糖, 若与磺酰脲类、噻唑烷二酮类、二甲双胍、胰岛素这些降血糖药一起用药可增加其治疗效果, 从而减少低血糖出现的风险[21][22]。

磷酸西格列汀已经列入医保目录[23], 是中国II型糖尿病防治指南推荐的二联治疗药物[24]。随着糖尿病患者增多, 糖尿病治疗药物使用需求也显著提高, 随着人们用药意识提高, 磷酸西格列汀作为一款副作用小、依从性高, 安全性好的降糖药, 很受患者欢迎, 具有良好的市场发展前景[25][26]。

目前国家推行的 GMP [27]、仿制药一致性评价、集中采购等标准、产业政策, 对制药行业冲击比较大, 驱动着制药行业转型升级。面对现代科技快速发展的状况下, 为适应生产需求, 不少制药车间设备也逐渐更新为自动化设备。而自动化的实现, 对比传统生产使用的设备, 有工作效率高、生产稳定、降耗节能、适合大规模生产等优势, 能增加市场竞争力, 利于未来的发展。本设计是依据我国设备市场状况, 由工艺流程主导的磷酸西格列汀片车间布局进行合理性设计。

2. 磷酸西格列汀片的生产规模

根据市场情形、患者人数、国家政策以及磷酸西格列汀的优点，确定了磷酸西格列汀片的生产规模，如表 1 所示。

Table 1. Production scale of sitagliptin phosphate tablets

表 1. 磷酸西格列汀片生产规模

产品名称	设计规模	产品含量
磷酸西格列汀片	2 亿片/年	每片含磷酸西格列汀 100 mg

3. 磷酸西格列汀片的药品处方

根据专利的药品配方进行处方设计[28]，如表 2 所示。

Table 2. Drug formula

表 2. 药品配方

成分名称	剂量(mg)
磷酸西格列汀	100
甘露醇	135
微晶纤维素	135
交联羧甲基纤维素钠	10
硬脂酸镁	10
羟丙纤维素	10

4. 磷酸西格列汀片的生产原辅料的性质

药用辅料既是药物制剂的重要组成成分，也是其制剂材料。药用辅料是制剂生产和发展的物质基础，是保证药物能否发挥预期的治疗或预防作用的有效组成部分[29][30]。而原辅料的性质会影响药物制剂过程，同样会影响后续制剂设备、内包材等选择。

制备磷酸西格列汀的原辅料性质见表 3。

Table 3. Properties of raw and auxiliary materials

表 3. 原辅料性质

原辅料名称	用途	性状
磷酸西格列汀	主药	磷酸西他列汀为白色到类白色结晶性非吸湿性粉末；溶于水和 DMF，微溶于甲醇，极微溶于乙醇、丙醇和乙腈。
甘露醇	填充剂	结晶性粉末。在水中易溶乙醇中略溶、乙醚不溶
微晶纤维素	填充剂	无味白色或类白色粉末或颗粒状粉末；在水、乙醇、乙醚、稀硫酸或 5%氢氧化钠溶液中几乎不溶。
交联羧甲基纤维素钠	崩解剂	无味白色或类白色、纤维细颗粒状粉末，具有吸湿性，吸水膨胀力大，并能形成混悬液，稍具粘性。大多数有机溶剂中不溶解。
硬脂酸镁	润滑剂	白色无臭无味细软光亮粉末。微溶于水，溶于热的乙醇溶液。
羟丙纤维素	粘合剂	白色或稍带黄色或灰色的颗粒或纤维性粉末。无臭无味，可燃，具热塑性。

5. 磷酸西格列汀片的生产剂型选择

目前市场上以及医药临床使用药品最多的剂型之一，片剂是指原料药物与合适的辅料混合通过压力制成圆形和异型的片状制剂，片剂有以下优点：可以满足不同临床医疗的需求，剂量准确服用方便，易于运输和携带，生产成本低，物理和化学性质稳定，能进行工业化生产[31]。根据该药品研发情况及销售情况，即选择片剂剂型生产，同时考虑到患者的依从性，所以还需对片剂进行包衣，为了缩短工艺时间，即选择卡乐康欧巴代薄膜包衣。本设计生产所需的原辅料都是通过采购获得。

6. 磷酸西格列汀片的生产方法

先将经过微粉化处理的磷酸西格列汀原料过筛(100目)，后取甘露醇(填充剂)、羟丙基纤维素(粘合剂)、微晶纤维素(填充剂)、交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)、硬脂酸镁(润滑剂)分别过筛(80目)。称取适量的磷酸西格列汀原料与辅料(除硬脂酸镁以外)进行预混，使其充分混合。将预混物料放入干法制粒机制粒。制粒结束后，将颗粒与称量好的硬脂酸镁放入混合机内混合均匀。随后通过压片机将原辅料压制成片剂素片，将素片进行薄膜包衣，使包衣片增重至2%，即得片剂成品，将包衣好的中间产品进行双铝包装，然后装盒、裹包、装箱，送入仓库。

1) 磷酸西格列汀片的生产工艺路线

通过洁净 AGV 小车将合格的磷酸西格列汀原料药以及各辅料送入外清间，脱去外包装送入缓冲间除尘消毒，然后放置在原辅料暂存间暂存。生产时送入称量间进行称量分装到料桶中，后经过粉碎、过筛、制粒、总混、压片、包衣得到片剂，再由内包装、外包装获得磷酸西格列汀片成品[32]。

粉碎：在进行生产前，需对每批投入的原辅料进行抽检，检验合格后，方可进行生产。根据制剂处方，考虑到磷酸西格列汀性质，对已外清、称量的磷酸西格列汀原料药进行微粉化，使用超微粉碎机进行微粉化，微粉化可使物料混合均匀。其他辅料购入时已经是粉末状，不进行粉碎，可经过外清、称量后进入下一个工序。

过筛：筛是为了获取符合生产要求的粉末粒度，微粉化后的磷酸西格列汀原料药过100目筛，而甘露醇(填充剂)、微晶纤维素(填充剂)、交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)、羟丙基纤维素(粘合剂)、硬脂酸酶(润滑剂)分别过80目筛。

干法制粒：干法制粒前，需进行预混，取适量磷酸西格列汀原料药与甘露醇(填充剂)、微晶纤维素(填充剂)、交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)、羟丙基纤维素(粘合剂)进行混合均匀。将混合好的原辅料加入干法制粒机，进行制粒得到颗粒。

总混：混是为了让原辅料混合均匀，利于压片成型。将制粒完成的颗粒通过真空将物料吸入周转料斗中，并加入硬脂酸镁，再由提升混合机将周转料斗自动提升进行混合。总混结束后，暂存中间站，需抽样送检，检查合格后，方可进行压片工序。

压片：将合格的总混颗粒从中间站送入压片间，总混颗粒通过料斗提升加料机送入高速压片机，根据总混颗粒磷酸西格列汀含量，算出片重范围，调试机器压出符合要求的片剂，并通过筛片机将不合格品剔除。压片结束后，素片放于中间站暂存，抽样送检，检验合格后方可进行包衣工序。

包衣：合格的素片送入包衣间，将已外清、称量的欧巴代薄膜包衣液加入到喷枪料仓里。根据包衣要求进行包衣。包衣结束后，将包衣片放置凉片间，待包衣片表面的包衣薄膜干透后，即可进行内包。

包装：将合格的包衣片放入双铝泡罩包装机中，以每板7片的规格、每分钟600板的速度进行，通过双铝泡罩包装机与自动装盒机联动，自动装盒机以每分钟400盒进行装盒、放入说明书。当自动装盒完成后，小盒经激光打印生产日期、有效日期、生产批号，传送带将小盒送往全自动高速捆包机，以规格为每包10盒、每分钟30包的速度自动完成多盒包装，捆包完成后送至金检称重一体机进行检测和称

重, 剔除不合格品, 合格品自动送入装箱机, 装箱完毕后, 贴上合格证, 由堆垛机器人完成堆垛, 由洁净 AGV 按特定的线路送入仓。

2) 磷酸西格列汀片的生产物料衡算

每批物料衡算(按 200 万片/批, 单片片重: 300 mg/片), 理论处方量(2,000,000 片), 总片重 = $2,000,000 \times 300 \text{ mg} = 600,000,000 \text{ mg} = 600.0 \text{ kg}$, 磷酸西格列汀: $600 \times 33.33\% = 200.0 \text{ kg}$, 填充剂: $600 \times 62.17\% = 373.0 \text{ kg}$, 崩解剂: $600 \times 3.00\% = 18.0 \text{ kg}$ 。润滑剂: $600 \times 1.50\% = 9.0 \text{ kg}$ 。工序 1: 称量、过筛(收率 99.5%), 投入量 = 理论量 $\div 0.995$, 总投入: $600.0 \div 0.995 \approx 603.0 \text{ kg}$, 损耗: $603.0 - 600.0 = 3.0 \text{ kg}$ 。工序 2: 预混(收率 99.5%), 出料量 = $600.0 \times 0.995 \approx 597.0 \text{ kg}$, 损耗: 3.0 kg 。工序 3: 干法制粒(收率 96.0%), 干颗粒量 = $597.0 \times 0.960 \approx 573.1 \text{ kg}$, 损耗(细粉、粉尘、粘壁): 23.9 kg 。工序 4: 总混(收率 99.5%), 总混后颗粒 = $573.1 \times 0.995 \approx 570.2 \text{ kg}$, 损耗: 2.9 kg 。工序 5: 压片(收率 97.0%), 素片量 = $570.2 \times 0.970 \approx 553.1 \text{ kg}$, 对应片数 $\approx 553.1 \text{ kg} \div 0.3 \text{ kg/千片} \approx 1,843,700 \text{ 片}$, 损耗(飞片、裂片、重量差异): 17.1 kg 。工序 6: 包衣(收率 98.5%), 包衣片量 = $553.1 \times 0.985 \approx 544.8 \text{ kg}$, 片数 $\approx 1,816,000 \text{ 片}$, 损耗: 8.3 kg 。工序 7: 内包装(铝塑)(收率 99.0%), 内包成品量 $\approx 544.8 \times 0.990 \approx 539.3 \text{ kg}$, 片数 $\approx 1,797,700 \text{ 片/批}$, 损耗: 5.5 kg 。工序 8: 外包装(收率 99.5%), 最终入库量 = $1,797,700 \times 0.995 \approx 1,788,700 \text{ 片/批}$ 。

磷酸西格列汀原料药和原辅料批投料量, 按工艺配比进行原辅料投料, 如表 4、表 5 所示。

Table 4. Process ratio of sitagliptin phosphate API

表 4. 磷酸西格列汀原料药工艺配比

原辅料	质量分数(%)	质量比	含量
磷酸西格列汀	24.5	1	99%
甘露醇	33.1	1.35	99%
微晶纤维素	33.1	1.35	99%
交联羧甲基纤维素钠	2.4	0.1	99%
硬脂酸镁	2.4	0.1	99%
羟丙基纤维素	2.4	0.1	99%
欧巴代	2.0	0.08	99%

Table 5. Batch feeding quantity of raw and auxiliary materials

表 5. 原辅料的批投料量

原辅料	每一批投料量/kg	每一批纯品投料量/kg	每一批杂质量/kg
磷酸西格列汀原料药	82.5339	81.7085	0.8254
甘露醇	111.4208	110.3066	1.1142
微晶纤维素	111.4208	110.3066	1.1142
交联羧甲基纤维素钠	8.2534	8.1709	0.0825
硬脂酸镁	8.2534	8.1709	0.0825
羟丙基纤维素	8.2534	8.1709	0.0825
欧巴代	6.6027	6.5367	0.0660
投料总量	336.7384	333.3711	3.3673

3) 批产量及片重

在包装结束后, 每批磷酸西格列汀(纯品)含量为 81.3009 kg, 鉴于每片药中含磷酸西格列汀 100 mg, 即每批生产的片剂数量为:

$$(81.3009 \times 10^6) \div 100 = 813,009 \text{ (片)}$$

则每片磷酸西格列汀片剂的重量为:

$$(335.5014 \times 10^6) \div 813,009 = 414.666 \text{ (mg/片)}$$

磷酸西格列汀片“模块化布局”的优势进行量化分析见表 6。

Table 6. Quantitative analysis table of advantages of “modular layout” of sitagliptin phosphate tablets

表 6. 磷酸西格列汀片“模块化布局”的优势进行量化分析表

项目	传统布局	模块化布局	优化幅度	影响
物料流线总长	约 280~320 m	约 120~150 m	-55%~-60%	干法制粒粉尘、转运损耗下降, 稳定性提升
人员流线(洁净区)	约 180~220 m	约 70~90 m	-60%~-65%	行走时间下降, 效率提升交叉污染风险下降
周转次数/批	8~10 次	4~5 次	-50%	颗粒破碎下降, 细粉粒控制更稳
人物流交叉点	5~7 次	0 (物理隔离)	-100%	GMP 合规上升, 无西格列汀粉尘

4) 车间设计及车间平面布局

由于车间设计直接关系到药品生产企业的 GMP 验证和认证, 所以要根据 GMP、《医药工业洁净厂房设计规范》[33]、《建筑设计防火规范》[34]、《建筑内部装修设计防火规范》[35]等国家关于消防、环保、能源等方面的规范设计。

本设计车间设计理念是减少交叉污染、提高生产效率、降低用人成本, 确定了缩短工序之间的物流运输路线、功能间与辅助间结合的模块化组合车间布局。

本设计车间耐火等级为丙级, 楼层高度为 6 m, 车间洁净区洁净度为 D 级, 车间洁净划分图(见图 1)。为避免过于狭长不利于建设, 同时又考虑到采光, 所以设计该车间平面布置为“L”形。洁净区内设吊项, 根据全自动提升混合机高为 3.1 m, 所以混合间吊项离地为 3.5 m, 考虑到压片机需通过提升周转料斗进行加料, 所以压片间的吊项离地距离为 4.5 m, 其他吊项离地距离 2.7 m。车间宽为 24.5 m, 长为 57 m, 车间占地面积为 1396.5 m², 洁净区面积为 897.778 m²。

本设计中单开门的门宽为 900 mm, 双开门一侧门宽为 1200 mm, 为了美观以及方便物料进出, 即北面大厅、西面大厅的双开门一侧门宽为 1500 mm, 安全门宽为 2500 mm, 走廊宽为 2500 mm, 建筑柱子为 500 × 500 mm, 建筑横纵向都为 9-6-9 跨度设计。

为了达到车间人流物流路程最小原则, 避免人流物流路线交叉, 车间内都设置了专用的人流、物流入口进入到洁净区。一层车间共设四个出入口, 分设在两处大厅的出入口是人流进出口, 一处是人员更衣后进入一般洁净区, 再经过更洁净服、手消毒进入 D 级洁净区, 另一处是人员更衣进入外包间(见图 2)。考虑到原辅料和成品的仓储距离过远, 即设两处出入口, 一处为原辅料入口, 原料药通过外清进入缓冲间, 再送入洁净区内, 另一处为成品出口; 人流、物流流程详见图 2、图 3。

人员进入一般生产区的流程, 如图 1 所示。

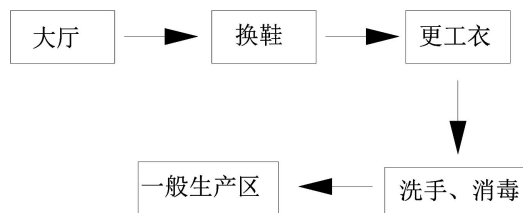


Figure 1. Process for personnel to enter the general production area
图 1. 人员进入一般生产区的流程

人员进入 D 级洁净区的流程，如下图 2 所示。

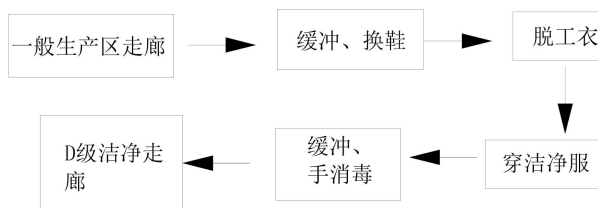


Figure 2. Process for personnel to enter the Class D clean area
图 2. 人员进入 D 级洁净区的流程

物料进入 D 级洁净区的流程，如下图 3 所示。



Figure 3. Materials enter Class D clean area
图 3. 物料进入 D 级洁净区

考虑到突发事故会影响到生产人员的生命安全，即在洁净区内设三个安全门，方便逃生。靠南侧的安全门处设传递窗，方便将生产所产生的废物送出洁净区。

5) 洁净区布置

车间根据生产磷酸西格列汀片的生产流程进行布局。车间设计使用的是模块化设计[36]，可使功能间与辅助间链接一起，减少能耗、交叉污染、生产使用面积。所以车间设有称量粉碎过筛模块、压片模块、包衣模块、内包模块以及除尘模块。

7. 干法制粒、湿法制粒详细优缺点对比

磷酸西格列汀制药的原辅料磷酸西格列汀为非吸湿性粉末；甘露醇为结晶性粉末；微晶纤维素为粉末或颗粒状粉末；交联羧甲基纤维素钠为颗粒状粉末；硬脂酸镁为粉末；羟丙基纤维素为颗粒或纤维性粉末。磷酸西格列汀为 BCS I 类高溶高渗一水合物，原辅料核心特性为原料药湿热敏感、流动性差，辅料多为可压性优良但需控疏水。干法制粒优点：完全无水、无加热，适合湿热不稳定药物；不引入水分，适合高吸湿性辅料/药物；工艺简单，无黏合剂选择问题。缺点：对可压性差、脆性大的物料适应性差；对极细粉、流动性极差物料易分层、不易压辊。湿法制粒优点：对难成型、流动性差物料适应性强；黏合剂可增强颗粒强度，改善可压性。缺点：引入水分 + 干燥热应力，可能导致药物降解、晶型转变；吸湿性物料易吸湿结块、黏壁。依据磷酸西格列汀制药的原辅料特性，我们选择干法制粒进行生产。

8. 总结

本文依据《药品生产质量管理规范(2010版)》(GMP)和《医药工业洁净厂房设计规范》等标准进行年产2亿片磷酸西格列汀片车间工艺设计,设计流程是根据生产工艺流程逐步展开车间工艺设计的,包括原辅料的选购、生产制度、工艺路线的确定、物料衡算、设备的选型、厂址选择及车间布局等,并结合化工生产实际和工程实践经验值,对年产2亿片磷酸西格列汀片车间工艺设计车间的合成生产工艺设计的平立面布置设计进行了多次的方案论证及方案调整,使整个生产车间装置的设备布置既先进、合理、安全、操作方便,又整齐美观。本设计车间的设计理念是减少交叉污染、提高生产效率、降低用人成本,确定了缩短工序之间的物料运输路线、功能间与辅助间结合的模块化组合车间布局。所设计的年产2亿片磷酸西格列汀片车间生产工艺所需原材料单位成本比老工艺有较大幅度降低,产生较好的经济效益和社会效益。年产2亿片磷酸西格列汀片车间的合成生产工艺设计中难免有不足之处,殷切希望相关企业和科技人员在本文优化工艺设计的基础上进一步创新改进工艺设计。

基金项目

国家自然科学基金,编号:32560012。

参考文献

- [1] Zhang, T., Liu, L., Zhang, Q., Jiang, W., Huang, Y., Ye, W., *et al.* (2026) Metabolomic Signatures of Prenatal Per- and Polyfluoroalkyl Substance Exposure and Subtypes of Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Journal of Hazardous Materials*, **506**, Article 141652. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2026.141652>
- [2] Fera, N., Procopio, A., Zaffino, P., Cutruzzolà, A., Irace, C. and Cosentino, C. (2026) Modeling Strategies for CGM Data: A Scoping Review of Mechanistic, Machine Learning, and Hybrid Approaches in Diabetes Management. *Computers in Biology and Medicine*, **205**, Article 111601. <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2026.111601>
- [3] 方林燕, 李雪萍. 血磷与成人2型糖尿病[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(5): 502-506.
- [4] 杨佳佳. 糖尿病肾病心血管死亡风险预测模型的构建及中医证型分布规律研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- [5] 黄建华. 盐酸二甲双胍缓释片分别联合磷酸西格列汀片和格列美脲片治疗2型糖尿病的效果[J]. 中国处方药, 2023, 21(9): 120-122.
- [6] Rosenstock, J., Brazg, R., Andryuk, P.J., Lu, K. and Stein, P. (2006) Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Pioglitazone Therapy in Patients with Type 2 Diabetes: A 24-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics*, **28**, 1556-1568. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.10.007>
- [7] Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N.C., Ruiz, P.L., Sacre, J.W., Karuranga, S., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Undiagnosed Diabetes in Adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article 109118. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>
- [8] Xiao, Y., Yu, B., Chao, C., Wang, S., Hu, D., Wu, C., *et al.* (2024) Chinese Expert Consensus on Blood Lipid Management in Patients with Diabetes (2024 Edition). *Journal of Translational Internal Medicine*, **12**, 325-343. <https://doi.org/10.2478/jtim-2024-0014>
- [9] Li, J., Wang, W., Liu, F., Qiu, L., Ren, Y., Li, M., *et al.* (2024) Genetically Predicted 1091 Blood Metabolites and 309 Metabolite Ratios in Relation to Risk of Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Genetics*, **15**, Article 1356696. <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1356696>
- [10] Charbonnel, B., Karasik, A., Liu, J., Wu, M. and Meininger, G. (2006) Efficacy and Safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Sitagliptin Added to Ongoing Metformin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin Alone. *Diabetes Care*, **29**, 2638-2643. <https://doi.org/10.2337/dc06-0706>
- [11] 赵光金. 二甲双胍联合磷酸西格列汀规范化治疗初发2型糖尿病的效果研究[J]. 中国标准化, 2025(18): 325-328.
- [12] Barnett, A. (2006) DPP-4 Inhibitors and Their Potential Role in the Management of Type 2 Diabetes. *International Journal of Clinical Practice*, **60**, 1454-1470. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01178.x>
- [13] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes

- Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
- [14] Idris, I. and Donnelly, R. (2007) Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors: A Major New Class of Oral Antidiabetic Drug. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **9**, 153-165. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00705.x>
- [15] 唐仙容, 任碧池, 罗颖, 等. 西格列汀联合达格列净对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者肝功能、糖脂代谢的影响[J]. 中国临床研究, 2026, 39(1): 52-56.
- [16] Krueger, E.S., Beales, J.L., Elison, W.S. and Tessem, J.S. (2021) Gut Metabolite Trimethylamine N-Oxide Protects B Cell Insulin Secretion by Reducing Oxidative Stress and Maintaining Insulin Granule Formation. *Current Developments in Nutrition*, **5**, S57. https://doi.org/10.1093/cdn/nzab033_057
- [17] 刘敏洁. 西格列汀治疗肥胖 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2013, 8(21): 192-193.
- [18] 马琴, 赵晓华, 张妞妞, 等. 磷酸西格列汀与氯沙坦钾联合治疗老年 2 型糖尿病合并高血压的效果及对 NO、VEGF 水平的影响[J]. 糖尿病新世界, 2025, 28(23): 25-29.
- [19] 靳淇. DPP-4 抑制剂西格列汀对 2 型糖尿病患者治疗作用的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [20] 李冬梅, 陈力. 二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗 2 型糖尿病患者的临床效果[J]. 反射疗法与康复医学, 2025, 6(6): 122-125.
- [21] 刘文龙, 高心滢. 磷酸西格列汀联合阿托伐他汀钙治疗对 2 型糖尿病患者血糖、血脂及效果的影响[J]. 中国医药指南, 2024, 22(33): 81-83.
- [22] 吴小飞, 刘丹杏, 张歆, 等. 磷酸西格列汀片仿制药药学研究的相关考虑[J]. 药学研究, 2024, 43(8): 775-780.
- [23] 国家医保局 人力资源社会保障部关于印发《国家基本医疗保险、生育保险和工伤保险药品目录》以及《商业健康保险创新药品目录》(2025 年)的通知[EB/OL]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/202512/content_7050533.htm, 2025-12-05.
- [24] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [25] 黄启钟, 陈冠成, 卢志辉. 磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗 T2DM 的效果及对糖脂代谢和胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 临床合理用药, 2024, 17(36): 13-16.
- [26] 何美玲, 傅晓虎, 罗彬. 归脾合剂联合磷酸西格列汀片对 2 型糖尿病患者血糖水平的影响[J]. 中国医学创新, 2025, 22(7): 40-44.
- [27] 药品生产质量管理规范[S]. 北京: 国家药品监督管理局, 2010.
- [28] 李翠华, 邱娟, 卢秀莲. 一种磷酸西格列汀及其制备方法[P]. 中国专利, CN1068220175A. 2017-06-13.
- [29] 张亚红. 药物制剂辅料与包装材料[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 2-122.
- [30] 何通. 目前片剂制备过程中辅料应用的概况[J]. 丝路视野, 2018(12): 176.
- [31] 方亮. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 217-218.
- [32] 李红, 徐哲. 固体制剂车间工艺布局设计分析[J]. 机电信息, 2015(14): 42-45.
- [33] 中华人民共和国住房和城乡建设部. GB 50457-2008 医药工业洁净厂房设计规范[S]. 北京: 中国计划出版社, 2008.
- [34] 中华人民共和国住房和城乡建设部. GB 50016-2014 建筑设计防火规范[S]. 北京: 中国计划出版社, 2014.
- [35] 中华人民共和国住房和城乡建设部. GB 50222-2017 建筑内部装修设计防火规范[S]. 北京: 中国计划出版社, 2017.
- [36] 张焱, 张瑞超. 医药工业厂房的模块化设计[J]. 机电信息, 2018(20): 44-45+48.