

温放置 10d, 于第 0、1、3、5、10 天时取样测定罗红霉素含量, 结果(见表 2)表明, 在高湿的条件下罗红霉素膜剂稳定。

表 1 热对罗红霉素膜剂含量的影响($n=3$)

温度(°C)	受热时间(d)	罗红霉素含量(mg)
40	0	73.87
	1	73.76
	3	73.54
	5	72.44
	10	71.69
60	1	71.41
	3	71.23
	5	70.02
	10	68.97
80	1	72.63
	3	72.82
	5	70.02
	10	68.99

表 2 湿度对罗红霉素膜剂含量的影响($n=3$)

湿度(%)	取样时间(d)	罗红霉素含量(mg)
NaCl	0	72.96
	1	72.82
	3	71.81
	5	72.00
	10	70.99
KNO ₃	1	73.36
	3	72.99
	5	72.17
	10	71.10

4 讨论

本研究就罗红霉素膜剂制备的处方、工艺、含量测定方法及其稳定性进行了初步考察。实验结果表

明, 由于罗红霉素在水中溶解度极低, 若按传统方法将罗红霉素与甘油直接加入聚乙烯树脂 04-86M (药膜树脂-04) 浆液中搅拌, 待液体气泡挥尽后, 罗红霉素药粉亦随气泡上浮至液体表面, 造成浆液中罗红霉素含量不均, 因此, 我们采用先将聚乙烯树脂 04-86M (药膜树脂-04) 浆液充分混匀静置 3~4h 后, 待其中气泡消失后再撒入罗红霉素药粉, 并搅拌均匀直接拉膜, 避免了膜中含有大量气泡而致使其含量不足或不均匀的现象出现, 使生产出的膜剂完整光洁, 厚度一致, 无明显气泡。

罗红霉素在 210nm 检测时, 经试验试剂有干扰。我们参照李青翠等^[3]采用 235nm 作为检测波长, 通过提高进样量(20 μ l)来弥补因检测波长的提高而使吸收度下降的不足。在配制罗红霉素供试品溶液时, 经反复实验, 只有当水与甲醇的比例为 13:7 时, 所配溶液的透明度最好。由于膜剂的均匀度不是十分理想, 因此选择供试品时应随机抽样, 并对其碎屑充分混匀后称量。罗红霉素膜剂用 HPLC 方法检测含量, 灵敏度高, 专属性强, 重现性好。

实验表明罗红霉素对热稳定, 在高湿条件下稳定性良好, 易于储存。

参考文献:

- [1] 黄海华. 两种新型的红霉素衍生物 clarithromycin 和 roxithromycin[J]. 沈阳药学院学报, 1994, 11(3): 228.
- [2] 剑荣森, 周光军. 罗红霉素栓剂的研制及疗效观察[J]. 中国药师, 2000, 3(2): 112.
- [3] 李青翠, 刘玉珍, 李芙蓉. 罗红霉素及其制剂含量测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 1999, 19(5): 317.

收稿日期: 2002-08-12

奈福泮缓释胶囊体内外试验的相关性研究

杨宏图¹, 常翠¹, 宁德俄¹, 徐群英¹, 毕殿洲²(1. 深圳市人民医院, 暨南大学第二附属医院药学院, 广东 深圳 518020; 2. 沈阳药科大学药剂教研室, 辽宁 沈阳 110015)

摘要 目的: 评价奈福泮缓释胶囊的体外释放与体内吸收的相关性, 为其质量控制提供实验依据。方法: 用反相高效液相色谱法测定血浆中的奈福泮浓度, 按 Wagner-Nelson 公式计算一定时间内奈福泮缓释胶囊的体内吸收百分率。在释放介质中进行体外释放度试验, 计算相应时间内的累积释放百分率。结果: 奈福泮缓释胶囊在体外缓慢释放, 体内血药浓度维持时间长。结论: 奈福泮缓释胶囊的体内吸收百分率与体外释放百分率间存在良好的相关关系。

关键词 奈福泮; 缓释胶囊; 高效液相色谱法; 体内外试验相关性

中图分类号: R944.5

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2003)01-0020-04

Evaluation of the correlation between *in vitro* release and *in vivo* absorption characteristics of nefopam sustained release capsules

YANG Hong-tu¹, CHANG Cui¹, NING De-e¹, XU Qun-yin¹, BI Dian-zhou² (1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Shenzhen City, The Second Affiliated Hospital of Jinan University, Shenzhen 518020; 2. Department of Pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110015)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the correlativity between *in vitro* release and *in vivo* absorption of nefopam sustained release capsules. **METHODS:** The nefopam concentration in human plasma was determined by a high performance liquid chromatography method. According to the Wagner-Nelson formula, the percentage of *in vivo* absorption of two nefopam sustained release capsules were calculated. *In vitro* release of nefopam in 3 mediums of different pH was tested and the accumulated release percentage was calculated. **RESULTS:** The variation of pH of mediums were no significant affect on *in vitro* release rate of nefopam. **CONCLUSION:** A good correlativity was showed between *in vivo* absorption and *in vitro* release of nefopam sustained release capsules. **KEY WORDS** nefopam; sustained release capsules; high performance liquid chromatography; *in vitro/in vivo* correlativity

体外释放度实验的目的是为了了解制剂的生物药剂学特点,使体外释放获得的数据能与体内数据相关性更好,以预测药物在体内的释放和吸收。

本研究用 HPLC 法测定了奈福泮缓释胶囊口服给药后的人体内血药浓度,并且在释放介质中进行了体外释放度试验,评价了体内外试验的相关性,旨在奈福泮缓释胶囊的质量控制提供参考。

1 仪器与试剂

LG-6A HPLC 仪, 6A UV 检测器, G-R3A 色谱数据处理仪(岛津制作所); 80-2 型离心机(上海手术器械厂); HH-S 恒温水浴(江苏金坛县医疗仪器厂); 液体涡流混合器(江苏医疗器械厂); ZRS-4 型溶出试验仪(天津大学无线电厂); 752C 型紫外可见分光光度计(上海分析仪器厂)。盐酸奈福泮、盐酸奈福泮片(沈阳东陵制药厂); 奈福泮缓释胶囊(沈阳药科大学药剂教研究提供); 奥美拉唑(扬州制药厂); 甲醇(色谱纯); 水(超纯水); 三乙胺、氢氧化钠、环己烷、盐酸,均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 体外药物释放试验

2.1.1 标准曲线的绘制 精密称取干燥至恒重的奈福泮标准品适量,溶解后再稀释,摇匀,得到浓度为 $105\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的奈福泮标准品溶液。分别精密吸取该溶液稀释,在 $10.5\sim 378.0\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 范围内实验标准曲线为 $C = 421.05A - 0.13$ ($r = 0.9996$ $n = 8$)。

2.1.2 释放度测定^[1] 经过筛选,释放度测定选用篮法,转速为 75rpm,测定药物从缓释胶囊的释放

度,释放介质为 900ml,维持在 37℃,间隔一定时间取 5ml 样品,同时补加释放介质,体外累积释放度用下式计算:

$$Q(\%) = \frac{C \cdot V \cdot D}{W \cdot F \cdot 103} \times 100\%$$

上式中, C 为释放液的浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$); V 为释放介质的体积 (ml); D 为稀释倍数; W 为样品质量 (mg); F 为制剂百分含量 (%)。

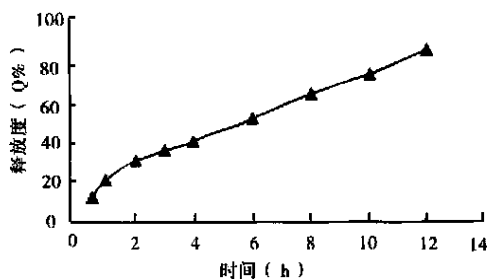


图 1 奈福泮缓释胶囊体外累积释放曲线 ($n = 6$)

2.2 体内血药浓度测定^[2]

2.2.1 给药方法及样品的采集 实验前 10 只健康杂种狗经适应性喂养 3~ 5d。受试前一天晚喂食后即禁食至受试当日晨空腹给药后 4h,全程不禁饮水。杂种狗随机分为两组,每组 5 只,一组经口灌服奈福泮普通片 $1200\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,另一组经口灌服供试品奈福泮缓释胶囊 $1200\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,分别于给药前与给药后 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24h 采用股动脉取血,血样采用肝素钠抗凝并离心分离血浆,处理后进行 HPLC 测定。

2.2.2 血样预处理及 HPLC 测定 吸取含奈福泮样品血浆 1.0ml,加入 $1\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 奥美拉唑溶液 0.1ml

及 $0.5\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液 1ml, 振摇 5s, 加入 5ml 环己烷, 旋涡振摇 2min 后, 在 3 000rpm 下离心 3min。取有机相加 $0.1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸 3ml, 旋涡振摇 2min 后, 在 3 000rpm 下离心 3min, 弃去有机相, 水层加 $0.5\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氧化钠溶液 1ml, 环己烷 5ml, 旋涡振摇 2min 后, 在 3 000rpm 下离心 3min, 取有机相于 60°C 恒温水浴中蒸干, 残渣用 0.1ml 甲醇充分溶解, 取 10 μl 进样。

测定条件: Kromasil C₁₈ 柱 ($\Phi 4.6 \times 200\text{mm}$, 5 μm); 流动相: 甲醇-水-三乙胺 (50:50:0.5); 流

表 1 狗口服奈福泮缓释胶囊及普通片的药时数据, $n=5$

	时间(h)								
	0.5	1	2	3	4	6	8	10	24
缓释胶囊	85.3	109.1	164.5	210.8	230.3	198.6	172.0	112.0	19.0
±SD	6.32	5.67	8.63	9.36	8.81	7.56	5.26	4.23	6.53
市售片	162.6	386.1	560.2	299.8	108.9	42.7	23.7		
±SD	7.85	9.56	10.23	7.65	4.32	5.23	7.56		

2.2.3 药动学有关参数的计算^[3] 经室模型选择, 奈福泮缓释胶囊在狗体内的血药数据符合一室吸收的一室模型, 在 IBM-PC/586 微机采用 3p87 药代动力学程序, 分别对参比品奈福泮普通片和供

表 2 狗口服奈福泮缓释胶囊和市售片的药动学参数

	K _a (1/h)	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng·ml ⁻¹)	AUC (ng·h·L ⁻¹)	CL/F (L·h ⁻¹)	Vd/F (L)	MRT (h)	VRT (h)
缓释胶囊	0.386	4.54	3.97	212.1	2.545	23.54	154.1	8.77	53.14
市售片	1.197	1.00	1.465	513.5	1.578	25.5	36.80	2.70	4.02

由表 2 可知奈福泮缓释胶囊血药浓度较平稳, 比普通片达峰时间延长了 170%。MRT 比普通片延长了 125%。奈福泮缓释胶囊相对于普通片的相对生物利用度为 107.5%, 虽然略高但两者仍是生物等效制剂。以上结果明奈福泮缓释胶囊确有比普通片缓效的特点。

2.3 体内吸收与体外释放的相关性研究^[4~6]

体外释放根据口服单剂量奈福泮缓释胶囊的均值血药浓度, 时间数据, 按照 Wagner-Nelson 方程用梯形法计算药物经吸收分数 $F_a\% = (C_p + K_e \int_0^t C_p dt) / K_e \int_0^\infty C_p dt \times 100\%$ 。以 t 时间内体外累积释放百分率为自变量 Q , 相应时间内的体内吸收百分率为应变变量 F_a , 用最小二乘法线性回归, 得体内相关性方程 $F_a = 0.958Q + 12.185$ ($r = 0.963$, $n = 6$), 查临界值表 $r_{5,0.01} = 0.834$, 以上 r 大于 $r_{5,0.01}$, 表明方程均有显著性意义, 可较准确预测奈福泮缓释胶囊的体内过程。因此, 用简单的体外释放试验即可预测其体内药物吸收的大致情况及临床疗效。

速: $0.7\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$; UV 检测波长: 215nm; 灵敏度: 0.04AUF; 内标物: 奥美拉唑(样品和内标的保留时间分别为 9.83min 和 12.34min)。在 $10 \sim 600\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ 的范围内线性关系良好, 回归方程为: $C = 640.37(A_s/A_i) - 14.242$ ($r = 0.9993$, $n = 8$), 最低检测限内 $1\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$; 理论塔板数为 3 210。线性范围内高中低 3 种浓度的回收率为 100.36 ± 1.1 ($n = 9$); 日内测定数据的相对标准差 RSD 小于 2.31% ($n = 15$), 日间的 RSD 小于 2.42% ($n = 15$)。空白血浆对测定没有干扰。

试品奈福泮缓释胶囊的药时数据进行处理得到药动学参数。以均值 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 、MRT 等对奈福泮普通片和缓释胶囊进行比较。数据结果见表 2。

3 讨论

自制奈福泮缓释胶囊由速释型和缓型等 3 种不同释药速率的小丸以一定比例组成, 缓释小丸采用包衣膜控。口服后小丸能均匀分散于胃肠道, 药物受包衣膜控制而逐步释放, 起到缓释效果。

奈福泮普通片和奈福泮缓释胶囊狗体内药时过程皆符合具滞后时间的一级吸收一室开放模型。以 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 、MRT 为指标比较奈福泮普通片和奈福泮缓释胶囊狗体内过程, 经方差齐性(非齐性)成组 t 检验, 普通片与缓释胶囊的 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 、 T_{max} 、MRT、 $t_{1/2}$ 都具有显著性差别 ($P < 0.01$), C_{max} 无明显差别 ($P > 0.005$)。表明奈福泮缓释胶囊具有比奈福泮普通片缓效的特征。采用 Wagner-Nelson 法计算了缓释胶囊狗体内吸收分数, 考察了体外释放分数与狗体内吸收分数的相关性, 结果表明, 体内相关性良好。

参考文献:

- [1] 陈镇生. 缓释制剂体外溶出考察方法的探讨[J]. 中国医药工业杂志, 1997, 28(1): 43.

- [2] 赵晓萌,董 淳,徐群英,等. 高效液相色谱法测定血浆中奈福泮[J]. 中国药房, 2001, (6): 350.
- [3] 张霖泽,王兰勤, Navnit HS. 口服控释制剂的质量评价[J]. 中国药学杂志, 1995, 30(6): 366.
- [4] Tandt LAGL, Stubbs C, Kanfer I. Level a in vitro/ in vivo correlations: a quality control tool or bioequivalence predictor for extended release solid oral dosage forms [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1995, 21(8): 889.
- [5] 张立超,胡晋红,李 珍,等. 盐酸氨溴索缓释胶囊的三维释特性及其体内外相关性的研究[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(4): 372.
- [6] 蒋新国,江志强,张奇志,等. 茶碱缓释片体内外试验的相关性[J]. 中国现代应用药学, 1999, 16(2): 27.

收稿日期: 2002- 09- 24

盐酸小檗碱炉甘石洗剂的制备及临床应用

温云贵¹, 李鸿滨²(1. 广西壮族自治区南溪山医院, 广西 桂林 541002; 2. 海军桂林疗养院, 广西 桂林 541003)

摘要 目的: 介绍盐酸小檗碱炉甘石洗剂的制备, 质量检验及其治疗小儿痱子的疗效。方法: 按照混悬剂配制方法制备盐酸小檗碱炉甘石洗剂和建立质量标准, 并设立炉甘石洗剂作为对照组观察疗效。治疗组(盐酸小檗碱炉甘石洗剂) 143 例; 对照组(炉甘石洗剂) 139 例, 观察两组的疗效。结果: 治疗组有效率为 99%, 平均治愈时间(3. 2±1. 2) d; 对照组有效率 96%, 平均治愈时间(4. 2±1. 3) d。结论: 经统计学检验, 两组差异显著, 本洗剂优于炉甘石洗剂。

关键词 盐酸小檗碱洗剂; 炉甘石洗剂; 痱子; 临床疗效

中图分类号: R944 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2003)01- 0023- 02

炉甘石洗剂处方除未加盐酸小檗碱外, 其它和盐酸小檗碱炉甘石处方一样; 其质量控制及方法也相同。应用自制的盐酸小檗碱炉甘石洗剂与炉甘石洗剂治疗小儿痱子, 经临床观察, 疗效良好。现报道如下:

1 处方和制备

1. 1 处方

盐酸小檗碱 10g, 炉甘石 150g, 氧化锌 50g, 甘油 50g, 羧甲基纤维素钠 2. 5g, 纯水加至 1000ml。

1. 2 制法

取炉甘石、氧化锌加甘油和适量纯水共研成糊状, 另取羧甲基纤维素钠加纯水溶胀后, 分次加入上述糊状液中, 随加随搅拌并加纯水至全量, 搅匀后(取样进行碳酸盐、锌盐、铁盐、甘油鉴别及氧化锌的含量测定), 而后继续搅拌下, 缓缓加入经 100 目过筛的小檗碱, 加完搅匀后, 再取样进行小檗碱鉴别、含测, 一切检查都合格后, 分装, 即得。

2 质量控制

2. 1 性状

本品为桔红色混悬液, 久置后分层。

2. 2 鉴别

2. 2. 1 碳酸盐 摇匀后取本品 2ml, 加稀盐酸即煮沸, 放出二氧化碳气, 此气通入氢氧化钙试液中, 即生成白色沉淀。

2. 2. 2 锌盐 取碳酸盐鉴别项下的稀酸液, 加亚铁

氰化钾试液, 即生成白色沉淀, 加稀盐酸不溶解。

2. 2. 3 铁盐 取碳酸盐鉴别项下的稀酸溶液, 加硫氰酸铵试液, 即显血红色。

2. 2. 4 甘油 取本品 1ml, 加硫酸氰钾 0. 5g 加热, 即发出丙烯醛的刺激性臭气, 并使湿润的奈氏试纸显黑色。

2. 2. 5 盐酸小檗碱 取本品上清液少许, 加氢氧化钠试液 2 滴, 呈橙红色。

2. 3 含量测定

2. 3. 1 盐酸小檗碱 取本品摇匀, 精密量取 30ml 置于烧杯中, 用水洗涤吸管内壁 3 次, 洗涤液并入烧杯中, 再加水 100ml 入烧杯内, 并将其加热至沸, 放冷, 滤入 250ml 的容量瓶中, 并用适量水将烧杯滤材滤洗并入, 精密加重铬酸钾滴定液(0. 016 67mol·L⁻¹) 50ml, 加水至刻度, 振摇 5min, 用干燥滤纸滤过, 精密量取续滤液 100ml, 置 250ml 具塞锥形瓶中, 加碘化钾 2g, 振摇使溶解, 加盐酸溶液(1~ 2) 10ml, 密塞, 摇匀, 在暗处放 10min, 用硫代硫酸钠滴定液(0. 1mol·L⁻¹) 滴定, 至近终点时加淀粉指示液 2ml, 继续滴定至蓝色消失, 溶液显亮绿色, 并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 重铬酸钾滴定液(0. 016 67mol·L⁻¹) 相当于 13. 60mg 的 C₂₀H₁₈ClNO₄·2H₂O₂, 本品含盐酸小檗碱(C₂₀H₁₈ClNO₄·2H₂O) 应为标示量的 90%~ 110%。

2. 3. 2 氧化锌 取本品摇匀, 精密量取 5ml, 置