

## 萘普生钠片溶出度测定及体内外相关性评价

乐 健,刘 茜,石劲敏,陈桂良(上海市食品药品检验所,上海 201203)

**摘要** 目的:进行萘普生钠片体外溶出度的测定及体内外相关性评价。方法:按 USP29版萘普生钠片溶出度测定法测定萘普生钠片体外溶出度,用 HPLC法测定萘普生钠片在人体内的血药浓度,并用 BA P P 2. 0程序进行拟合。结果:以体内吸收分数( $F$ )对体外累积溶出率( $X$ )进行线性回归,得方程  $F = 0.3303X + 0.6998$  ( $r = 0.9915$ ),体内吸收分数与体外累积溶出率具有良好的相关性。结论:USP29版萘普生钠片的溶出度方法合理,可以较好反映体内吸收情况。

**关键词** 萘普生钠片;体外溶出度;体内外相关性

中图分类号:R917 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2008)03-0211-03

## Dissolution of naproxen sodium tablets and evaluation of in vitro-in vivo correlation about this drug

LE Jian, LIU Qian, SHI Jin-min, CHEN Gui-liang (Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the dissolution of naproxen sodium tablets and evaluate *in vitro* / *in vivo* correlation **Methods:** Dissolution test method in naproxen sodium tablets adopted by USP was used for determination of dissolution *in vitro*. The concentrations of naproxen sodium tablets in human plasma were determined by HPLC. **Results:** The linear equation based on the dissolution rate ( $X$ ) and absorption percentage ( $F$ ) was  $F = 0.3303X + 0.6998$  and the correlation coefficient was 0.9915. **Conclusion:** To a certain extent, the *in vitro* dissolution test in USP could reflect the *in vivo* absorption.

**KEY WORDS** naproxen sodium tablets; dissolution; *in vitro* and *in vivo* correlation

萘普生钠(naproxen sodium)为苯丙酸类非甾体抗炎药,因其能选择性抑制 COX2而具有较强的镇痛消炎作用,临床上主要用于风湿性及类风湿性关节炎、骨关节炎、强直性脊柱炎、肌腱炎及急性痛风性关节炎的治疗,不良反应发生率及程度较小。

合理的溶出度测定方法对控制萘普生钠片的产品质量具有重要意义,本实验采用 USP29版中萘普生钠片的溶出度测定方法测定体外溶出量,并结合生物利用度试验进行体内外相关性评价,以考察溶出度测定方法的合理性<sup>[1,2]</sup>。本研究内容可为相关溶出度方法的评价工作提供参考。

### 1 仪器与试剂

SH MA ZHU-10A高效液相色谱仪。天津大学无线电厂 ZRS-6型智能溶出试验仪。XW-80A型涡旋混合器,德国 Heraeus Biofuge 22R型高速冷冻离心机。

萘普生钠对照品(上海罗氏制药有限公司,含量 100%,批号 CV9902034B);萘普生钠片(上海罗氏制药有限公司,规格 0.275 g,批号 SH0003)。甲

醇为色谱纯,其它试剂为分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 萘普生钠片溶出度试验** 按照 USP29收载的萘普生钠片项下的溶出度测定法<sup>[3]</sup>,以 0.1 mol/L磷酸盐缓冲液(pH7.4,取磷酸二氢钠 2.62 g加无水磷酸氢二钠 11.5 g,加水溶解并稀释至 1000 mL)900 mL为溶出介质,采用浆法,转速为 50 r/min,分别于 5、10、20、30和 45 min时取溶出液 10 mL(同时补充同温等量介质),滤过。精密量取续滤液 4 mL,置 25 mL量瓶中,加上述缓冲液定容。于 332 nm波长处测定吸收度 A;另精密称取经 105 °C干燥 3 h的萘普生钠对照品适量,加上述缓冲液溶解并定量稀释制成每 1 mL中含 50 μg的溶液,同法测定吸收度。计算在不同时间的累积溶出率,结果见图 1。

### 2.2 体外溶出度试验测定方法的认证

**2.2.1 线性试验** 精密称取萘普生钠对照品 12.9 mg,置 50 mL量瓶中,用磷酸盐缓冲液(pH7.4)溶解并稀释至刻度,摇匀,作为萘普生钠对照品贮备液。分别精密量取 1、3、5、7和 9mL,

各置 20 mL 量瓶中,用上述缓冲液稀释至刻度,摇匀。在 332 nm 的波长处测定吸收度  $A$ ,以吸收度  $A$  对萘普生钠浓度  $C$  进行线性回归,结果线性关系良好,  $r=0.999\ 99$ ,  $n=5$ 。

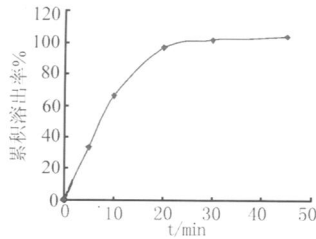


图 1 萘普生钠片累积溶出试验 ( $n=6$ )

**2.2.2 回收率试验** 精密称取萘普生钠对照品 16.8、18.2、19.5、22.3 和 24.5 mg,分别置 20 mL 量瓶中,另分别加入辅料约 10 mg,加磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 适量,振摇使溶解,并稀释至刻度,摇匀,滤过。分别精密量取续滤液 1 mL,置 20 mL 量瓶中,加上述缓冲液稀释至刻度,摇匀,在 332 nm 的波长处测定吸收度。另精密称取萘普生钠对照品 21.2 mg,置 20 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲液溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 1 mL,置 20 mL 量瓶中,加缓冲液稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液,同法测定吸收度,计算得平均回收率为 100.5%,  $RSD$  为 0.7% ( $n=5$ )。

### 2.3 人体内血药浓度的测定

**2.3.1 研究对象和方法** 20 名男性健康受试者,年龄 ( $20.2 \pm 2.0$ ) 岁;体重 ( $65.3 \pm 7.4$ ) kg;身高 ( $174.4 \pm 4.8$ ) cm。所有受试者于试验前均在知情同意书上签字,并获得医学伦理委员会通过。受试者在本次试验前两周至试验结束期间未服用任何其他药物,体检、肝、肾功能及心电、血液学实验室检查均为正常。20 名健康受试者随机分成两组,隔夜禁食 10 h (不禁水),翌日分别空腹单剂量口服萘普生钠片 0.55 g,250 mL 温开水送服。服药后 2 h 内禁水,4 h 内禁食。4 h 后给予统一低脂肪餐。分别于服药后 0.25、0.5、1、1.5、2、4、6、8、10、12、24、48 h 自肘静脉留置管中抽取静脉血,分离血浆,置  $-20^\circ\text{C}$  保存待分析。

**2.3.2 色谱条件** 采用经改进的 HPLC 荧光检测法测定血浆中萘普生钠浓度<sup>[4,5]</sup>。分析色谱柱 Diamonsil  $C_{18}$  柱 (4.6 mm  $\times$  200 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 预柱  $C_{18}$  柱 (5  $\mu\text{m}$ , Alltech 公司); 流动相为甲醇-0.05 mol/L 乙酸铵溶液 (乙酸调 pH 值至 4.5-2.5% 四丁基溴化铵溶液 (75:25:4)); 柱温 35  $^\circ\text{C}$ , 流速 1 mL/min, 检测波长  $\lambda_{\text{ex}}=320\ \text{nm}$ ,  $\lambda_{\text{em}}=359\ \text{nm}$ 。

**2.3.3 血浆样品处理** 取血浆样品 0.5 mL,加 5% 三氯乙酸溶液 1 mL 混匀。涡旋混合 30 s 并静置 5 min 后,高速离心 (15 000 r/min) 15 min,取上清液 40  $\mu\text{L}$  进样分析。萘普生钠峰保留时间约为 5.5 min。空白血浆中内源性物质不干扰测定,见图 2。

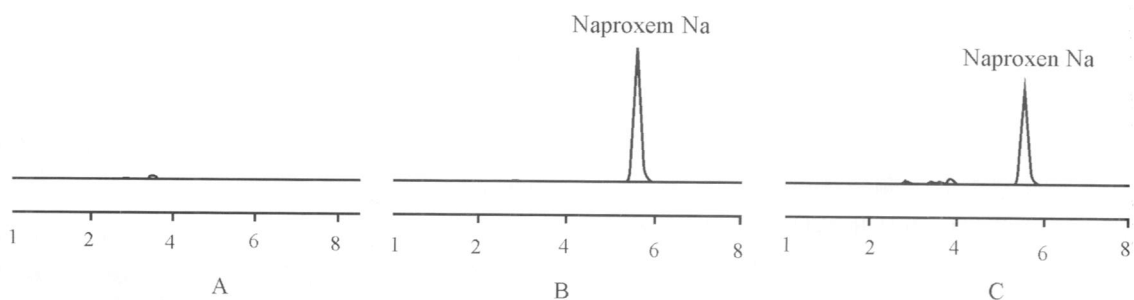


图 2 血浆中萘普生钠色谱图

A 空白血浆; B 空白血浆加萘普生钠对照品; C 受试者服药后血浆

**2.3.4 标准曲线** 精密称取萘普生钠对照品适量,用水配制成浓度为 8.36 mg/mL 的萘普生钠对照品贮备液。取空白血浆 9 份,分别精密加入萘普生钠对照品贮备液适量,使血浆中萘普生钠浓度分别为 0.25、0.5、1、2、5、10、20、50、100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,按“3.3.3 项下方法处理后测定,以萘普生钠峰面积  $A$  对浓度  $C$  作线性回归,得标准曲线方程

为  $A = 12\ 360.94C + 222\ 4.97$ ,  $r = 0.999\ 3$ 。表明萘普生钠在 0.25 ~ 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  血浆药物浓度范围内有良好的线性关系。检测限为 0.125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

**2.3.5 回收率与精密度试验** 分别制备含萘普生钠 1、20、90  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的血浆样品,各 5 份,按“3.3.3 项下方法处理后测定,并与相应浓度直接进样的萘普生钠对照品溶液比较,分别计算得方法

平均回收率和提取平均回收率,结果见表 1。

**2.3.6 稳定性试验** 制备含萘普生钠 1、20、90 $\mu$ g/mL的血浆样品 -20 保存,分别于 10、15、

20、30、40 d后按“3.3.3 项下方法处理后测定,考察样品的稳定性,结果见表 1。

**2.3.7 药时曲线**见图 3。

表 1 萘普生钠片血药浓度测定的回收率、精密度和稳定性试验结果 (n=5)

血药浓度 ( $\mu$ g/mL)	方法回收率 (%)	提取回收率 (%)	精密度试验		稳定性试验 RSD (%) <sup>1)</sup>
			日内 RSD (%)	日间 RSD (%)	
1	96.0	85.1	5.2	6.1	2.0
20	101.2	87.1	6.7	3.6	2.2
90	103.1	84.6	3.0	3.0	1.8

1): n=6

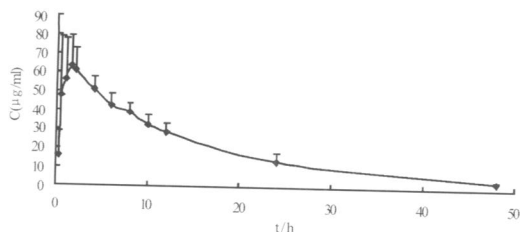


图 3 20名健康受试者单剂量口服 0.55 g 萘普生钠片后药时曲线

**2.4 模型拟合吸收分数法进行体内外相关性分析**

将萘普生钠片的血药浓度-时间数据用 BAPP2.0程序进行拟合,求出消除速率常数 (Ke),取其平均值得萘普生钠片的 Ke为 0.059 17/h。根据单室模型及体内血药浓度,采用 Wagner-Nelson法计算体内吸收分数 (F),以时间 t时体外累积溶出率 (X)为自变量, F为函数,进行线性回归,得方程  $F = 0.330 3X + 0.699 8$ ,  $r = 0.991 5$  (见表 2),临界值  $r_{(3, 0.01)} = 0.959$ 。表明萘普生钠片体内外相关性良好 ( $P < 0.01$ )。即体外溶出度试验能够反映体内药物的吸收过程。

表 2 萘普生钠片体内外相关性分析结果

	0.25	0.5	1 (h)
Cp ( $\mu$ g/mL)	14.23	47.73	56.17
Cp + AUC $\times$ Ke ( $\mu$ g/mL)	14.33	48.29	58.27
AUC $\times$ Ke ( $\mu$ g/mL)	61.29	61.29	61.29
Ke (1/h)	0.059 17	0.059 17	0.059 17
体内溶出率 (%)	23.38	78.79	95.07
体外溶出率 (%)	77.30	97.80	100.00

**3 讨论**

萘普生钠为强碱弱酸盐,其溶解度与 pH值有关, pH1.0时质子化成酸 (即萘普生),在水中不

溶;随着 pH值的增大,溶解度迅速增大, pH7.4时的溶解度为 pH6.8的 2倍<sup>[6]</sup>。因此,中国药典 2005年版二部的萘普生片、美国药典 29版的萘普生片和萘普生钠片<sup>[3]</sup>的溶出度都是以 pH7.4缓冲液为溶出介质。另外,人体的回肠、结肠等肠段的 pH值均为中性至弱碱性,实验结果表明萘普生钠在空肠、回肠处吸收良好<sup>[6]</sup>,因此本文选择 pH7.4缓冲液为溶出介质。

采用 USP29版中萘普生钠片的溶出度方法测定得到的体外溶出数据与经生物利用度试验得到的体内吸收情况具有良好的相关性。通常认为体外溶出度测定条件越是能模拟人体内的环境,则经体内外相关性试验越是能得到良好的相关性。目前对溶出度试验方法的评价标准缺乏统一性,笔者认为溶出度试验方法对不同来源样品的区分性应建立在体内吸收情况的差异上,因此溶出度测定的条件应该尽量模拟人体内的吸收过程,这样才能保证病人服药后安全有效。

**参考文献:**

- [1] 唐黎明,陈桂良. 洛索洛芬钠溶出度测定及体内外相关性 [J]. 中国医药工业杂志, 2006, 37 (8): 550
- [2] 符旭东,汤 韧,刘 宏. 双氯芬酸钾缓释片的释药特征和体内外相关性研究 [J]. 解放军药学报, 2005, 21 (2): 124
- [3] The United States Pharmacopeial Convention. U. S. Pharmacopeia [S]. Edition 29th ed, 2006: 1485.
- [4] 李 瑞,刘德林,朱 明,等. 用高效液相色谱法测定萘普生钠片和萘普生钠片的生物利用度 [J]. 上海医科大学学报, 1990, 17 (3): 217.
- [5] Sevelius H, Runke I R, Serge E, et al. Bioavailability of naproxen sodium and its relationship to clinical analgesic effects [J]. Br J Clin Pharmacol, 1980, 10 (3): 259.
- [6] 姬 静,方晓玲,崔 强. 萘普生钠在大鼠的肠吸收动力学 [J]. 复旦学报 (医学版), 2002, 29 (2): 98.

收稿日期: 2007-07-24