

# 尼莫地平片的溶出度和生物利用度的相关性研究

卢良华 沈兴法 聂晶 严洪珍 郭平平(杭州 310023 正大青春宝药业有限公司研究所)

**摘要** 分别用部颁试标、部颁正标和以人工肠液为溶出介质的浆法测得尼莫地平片的溶出度,分别与其体内的生物利用度进行相关性研究。结果表明,按部颁试标测定的溶出度与生物利用度呈无显著性负相关,按部颁正标测定的溶出度与生物利用度呈无显著性正相关,而若采用人工肠液为溶出介质,则所得溶出度与生物利用度呈显著的正相关,即采用人工肠液为溶出介质最为合理。

**关键词** 尼莫地平片;溶出度;血药浓度;相关性

## The interrelation of the dissolution and bioavailability of nimodipine tablet

Lu Lianghua(Lu LH), Shen Xingfa(Shen XF), Nie Jin(Nie J), et al(Chiatai QingchunBao Pharmaceutical Co. LTD., Hangzhou 310023)

**ABSTRACT** The *in vitro* dissolution of nimodipine tablet was determined with the design of Chinese WS-148( $x-96$ )-91, the design of WS<sub>1</sub>-( $x-100$ )-95Z and paddle method with simulated intestinal fluid TS as dissolution medium respectively, and the results were compared with its bioavailability respectively. As a result, the former two designs were demonstrated unfit, while the latter one is relatively fit.

**KEY WORDS** nimodipine tablet, dissolution, bioavailability, interrelation

尼莫地平系二氢吡啶类钙拮抗剂,用于治疗缺血性脑血管病、偏头痛、蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛,以及老年性脑功能损伤等。目前市场上有进口片、国产片和新近出现的采用固态分散技术的新国产片。我们对上述三种片剂各选了部分样品作为代表,进行体外溶出度试验,方法分别采用部颁试行标准[WS-148( $x-96$ )-91]、部颁转正标准[WS<sub>1</sub>-( $x-100$ )-95Z]和以人工肠液为溶出介质(其它参照正式标准)的方法;同时,测定体内药-时曲线下面积(AUC)、 $C_m$ 、 $T_m$ 等生物利用度参数,所得溶出度结果与AUC进行对照,并进行相关性研究。

### 1 药品与仪器

进口德国拜耳公司尼莫通片,批号:Badxgl(EXP 12,99),规格:30mg/片;本公司固态分散技术片,批号:951201,20mg/片;国产某厂家普通片,批号:9508069,

20mg/片。ZRS-4智能溶出试验仪;天津大学无线电厂;7520型分光光度计;上海分析仪器厂;岛津LC-10AT泵;岛津SPD-10A可变波长紫外检测器。

### 2 实验方法

**2.1** 先对三批样品进行含量测定,方法采用部颁标准WS<sub>1</sub>-( $x-100$ )-95Z。结果,尼莫通片、本公司片和国产普通片分别为99.8%,101.4%和100.5%,皆符合我国部颁标准规定(90.0%~110.0%)。

#### 2.2 溶出度测定

**2.2.1** 部颁试行标准WS-148( $x-96$ )-91:转篮法,乙醇-水(3:7)1000ml,150r/min,37℃,45min,紫外237nm。

**2.2.2** 部颁转正标准WS<sub>1</sub>-( $x-100$ )-95Z:浆法,乙醇-水(15:85)900ml,100r/min,37℃,45min 紫外239nm。

2.2.3 以人工肠液为溶出介质,参照转正标准 WS<sub>1</sub> - (x-100)-95Z:浆法,人工肠液 900ml,100r/min,37℃,45min 紫外 239nm。人工肠液采用不含胰酶 pH6.8 磷酸盐缓冲液,按 95 中国药典<sup>[1]</sup>配制。

2.3 生物利用度测定

委托上海医科大学临床药理研究所测定,8 例 21~23 岁男性健康志愿受试者,采用随机开放三、三、二交叉设计试验,志愿者第一次服药间隔 1 周后,交叉给予第二种尼莫地平片剂,再间隔 1 周后,交叉给予第三种尼莫地平片。剂量 120mg。在给药前及给药后 10,20,30min、1,1.5,2.0,3.0,4.0,5.0h 于肘静脉用留置管取静脉血 2ml,经离心分离出血清,用 HPLC 分析血药浓度。

2.4 色谱条件

附表 尼莫地平片溶出度和生物利用度测定结果

| 样品    | 试标溶出度(%)                         |      | 正标溶出度(%)                         |      | 人工肠液溶出度(%)                       |      | 生物利用度参数均值        |                           |                       |
|-------|----------------------------------|------|----------------------------------|------|----------------------------------|------|------------------|---------------------------|-----------------------|
|       | 测定值                              | 均值   | 测定值                              | 均值   | 测定值                              | 均值   | AUC<br>(ng·h/ml) | C <sub>m</sub><br>(ng/ml) | T <sub>m</sub><br>(h) |
| 尼莫通片  | 90.9,90.3,89.5<br>68.3,86.3,80.8 | 84.4 | 85.6,94.2,99.8<br>90.3,88.7,92.1 | 91.8 | 60.8,58.3,63.8<br>59.7,65.8,56.4 | 60.8 | 235.95           | 101.69                    | 0.7260                |
| 本公司片  | 92.4,96.4,94.8<br>94.4,94.4,95.2 | 94.6 | 98.1,96.6,95.0<br>97.9,96.3,95.9 | 96.6 | 59.8,51.2,55.0<br>59.1,50.7,50.5 | 54.4 | 217.6            | 87.36                     | 0.5383                |
| 国产普通片 | 91.3,90.9,93.7<br>84.6,88.6,94.1 | 90.5 | 51.3,50.2,54.4<br>53.4,53.1,53.4 | 52.6 | 17.0,16.3,15.8<br>17.9,16.2,15.5 | 16.5 | 67.1             | -                         | -                     |

3.2 溶出度与生物利用度相关性研究

以溶出度均值为 X,药-时曲线下面积平均值 AUC 为 Y,按下式<sup>[2]</sup>求相关系数 r:

$$r = \frac{\sum XY - \bar{Y} \sum X}{\sqrt{(\sum X^2 - \bar{X} \sum X)(\sum Y^2 - \bar{Y} \sum Y)}}$$

3.2.1 求得试标 X-Y 的相关系数  $r = -0.2047 < 0$ ,即溶出度与 AUC 呈负相关,经 r 显著性检验,查表<sup>[3]</sup>得  $r_{1-0.1/2} = 0.98769, r < r_{1-0.1/2}$ ,表明无显著相关性。

3.2.2 求得正标 X-Y 的相关系数  $r = 0.9754 > 0$ ,即溶出度与 AUC 呈正相关,经 r 显著性检验,查表得  $r_{1-0.1/2} = 0.98769, r < r_{1-0.1/2}$ ,表明无显著相关性。

3.2.3 求得人工肠液 X-Y 的相关系数  $r = 0.9988 > 0$ ,即溶出度与 AUC 呈正相关,经 r 显著性检验,查表得  $r_{1-0.05/2} = 0.99692, r > r_{1-0.05/2}$ ,表明二者呈显著的相关性

4 讨论

4.1 由上述实验可知:尼莫地平片体外溶出度测定方法,用试行标准[乙醇-水(3:7)为溶出介质]测定所得结果,与体内生物利用度毫无相关性,十分不合理;转

分析柱:Novapak C<sub>18</sub> 柱 4μm;150mm × 3.9mm (Waters),柱温:60℃;流动相:甲醇-20mmol/L 十二烷基磺酸钠溶液-甲酸(65:35:0.25)。检测波长:354nm。流速:0.8ml/min。纸速:0.25cm/min。

3 结果及数据处理

3.1 溶出度按下式计算:

试行标准:

$$\text{溶出度}(\%) = \frac{(A_{\text{样品}} - A_{\text{空白}}) \times W_{\text{对照品}}}{(A_{\text{对照品}} - A_{\text{空白}}) \times \text{每片标示量}} \times 100\%$$

另二法:

$$\text{溶出度}(\%) = \frac{(A_{\text{样品}} - A_{\text{空白}}) \times W_{\text{对照品}} \times 900 \times 2}{(A_{\text{对照品}} - A_{\text{空白}}) \times \text{每片标示量} \times 1000} \times 100\%$$

溶出度和生物利用度参数具体结果见附表。

正后的标准[乙醇-水(15:85)为溶出介质]虽然体内外相关性有明显改善,但仍无显著相关性;而采用人工肠液为溶出介质,最为理想,体内外具显著的相关性。因此,建议尼莫地平片的溶出度测定改用人工肠液为溶出介质,这样,体外的溶出度才能较实际地反映体内的生物利用度。

4.2 若以尼莫通片为标准,本公司片的相对生物利用度 F 为 92.2%,国产普通片为 28.4%;以人工肠液为溶出介质所得溶出度,后二者相对于前者,分别为 89.5%和 27.1%。由此也可窥一斑,而若以转正部颁标准方法测定溶出度,后二者相对于前者分别为 105%和 57%,与体内情况相差甚远。

参考文献

1 中国药典,1995 年版,二部,1995:附录 176.  
2 裘雪友,孙定人,喻维新,等主编.药师手册.北京:人民军医出版社,1992:1120.  
3 周怀梧主编.数理统计.济南:山东教育出版社,1984:266.

收稿日期:1997-08-21