

· 药剂学进展 ·

尼莫地平软胶囊人体相对生物利用度研究

蔡长春 李景苏 杨尊湘 谢晓婵

(白求恩国际和平医院药械科 石家庄 050082)

摘要 本文用高效液相色谱法测定了 8 名健康志愿者单剂量口服尼莫地平软胶囊剂 60mg 和等剂量进口尼莫地平薄膜包衣片剂的生物利用度, 结果表明两剂型的 T_{max} 、 C_{max} 、AUC 均无显著差异 ($P > 0.05$), 两剂型具生物等效性。

关键词 尼莫地平软胶囊; 生物利用度; 高效液相色谱法

Studies on bioavailability of nimodipine soft capsules in healthy volunteer

Cai Changchun, Li Jingsu, Yang Zunxiang, Xie Xiaochan

(The Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082)

ABSTRACT A single oral dose of tablets or soft capsules of 60mg nimodipine was given to 8 healthy volunteers in a randomized crossover study. plasma levels were determined with HPLC method. The plasma concentration - time curve fitted 1 - compartment open model, and 2 dose comparative T_{max} , C_{max} , AUC were not significantly different from that of the tablets ($P > 0.05$). Although the soft capsules could reach peak level faster, the bioavailability with same biological effect.

KEY WORDS nimodipine soft capsules, bioavailability, HPLC method

尼莫地平为二氢吡啶类钙拮抗剂, 是目前临床上广泛应用的一种治疗脑血管疾病的药物, 由于其脂溶性, 难溶于水性介质, 故临床使用的国产普通片剂在胃肠道中溶出度小, 生物利用度低, 疗效不理想。作者对神威制药有限公司研制的尼莫地平软胶囊剂和德国拜耳公司生产的薄膜包衣尼莫通片剂的人体相对生物利用度, 药代动力学进行了研究, 旨在为临床合理用药提供依据。

一、仪器与药品

日本日立公司产 638-50 型高效液相色谱仪, 254 固定波长紫外检测器, 056 型记录

仪。

样品: 尼莫地平软胶囊剂, 20mg/粒 (石家庄神威药业有限公司生产, 批号 960118)。

对照品: 尼莫通薄膜包衣片剂, 30mg/片 (德国拜耳公司, 批号 483795, 失效期 1999 年 11 月)。

尼莫地平粉剂神威药业有限公司提供, 批号 951207, 含量 99.64%。

二、色谱条件

色谱柱 YWG-C₁₈ 不锈钢柱 (10 μ m) 200 \times 4mm, 254 固定波长紫外检测器, 流动相为甲醇: 水 (73: 27), 流速 1.0ml/min, Range

0.0025, 纸速 2.5mm/min, 10mv 满量程。

三、血药浓度测定方法及结果

(一) 试验对象 8 名健康男性志愿者, 年龄为 30.5 ± 4.6 a, 体重 79.3 ± 2.9 kg, 经检查心、肝、肾、尿、血正常, 试验前 1wk 停止使用一切药物, 受试期间统一进餐, 禁忌烟酒, 将 8 名受试者随机分成 A、B 两组, 每组 4 人, 分别服用胶囊剂和片剂, 1wk 后两组交叉换服药品。试验前一天晚餐后不再进食, 次日晨 7:30 分别空腹服单剂量 60mg, 同时饮水 200ml, 给药前即刻及给药后 0.33、0.67、1.00、1.50、2.00、3.00、4.00、6.00、9.00h 分别经前臂静脉采血 3.5ml, 置暗处待部分血清析出后, 4000r/min 离心 10min, -20°C 保存, 临用前取出, 暗处放置室温后备用。

(二) 血药浓度测定 分别取血清样品 1.0ml 置 10ml 具塞试管中, 加 1.0mol/L 氢氧化钠液 0.5ml 混合, 再加入乙醚-正己烷(1:1) 提取液 5.5ml, 水平振摇 10min, 静置待分层后 2000r/min 离心 10min, 精取有机相 5.0ml, 于离心管中, 置 50°C 水浴, 氮气流下吹干, 取流动相 2.5 μl , 充分溶解残渣后, 10 μl 进样, 进行高压液相分析, 依峰高, 采用外标法定量。

(三) 标准曲线制作 精密称取尼莫地平粉剂, 用紫外光学纯甲醇溶解, 配成浓度为 0、50、100、200、400、600、800、1000ng/ml 的系列溶液, 取各浓度溶液 0.2ml, 分别加入正常人血清 1.8ml 中, 按上述血药浓度测定方法操作, 以平均峰高为纵坐标, 血药浓度为横坐标绘制标准曲线, 得回归方程

$$y = 0.8867x + 3.9820, r = 0.9988。$$

(四) 方法学评价 选取标准曲线 5、40、80ng/ml 三个血样标准品浓度, 在同一天内于不同时间或连续几天于同一时间提取并测定浓度, 计算平均回收率和日内、日间 RSD 值。

(五) 实验结果 色谱图见图 1, 8 名志愿者交叉口服 60mg 样品和对照品的血药浓度

一时间曲线见图 2。血药浓度见表 1, 将血药浓度一时间数据经 PKBP-N1 药物动力学程序按一室开放模型处理, 求得各药动力学参数见表 2。用统计矩程序计算出软胶囊剂相对生物利用度 $F = 105.39\%$, 有关生物利用度参数 T_{max} , C_{max} , AUC 经方差分析, 结果均未见显著差异 ($p > 0.05$)。

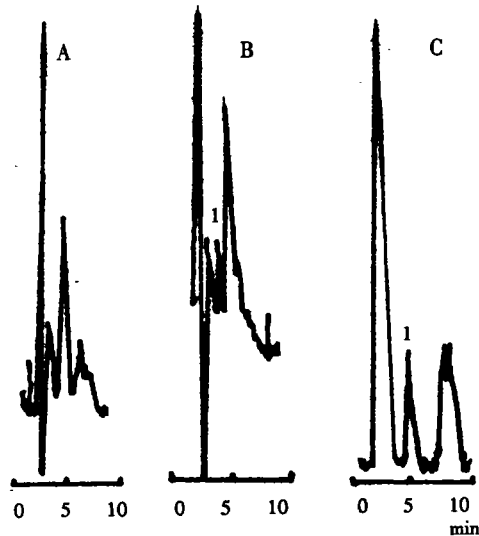


图 1 色谱图

A: 空白血清峰, B: 血清尼莫地平峰
C: 人口服尼莫地平后血清峰(1 为尼莫地平峰)

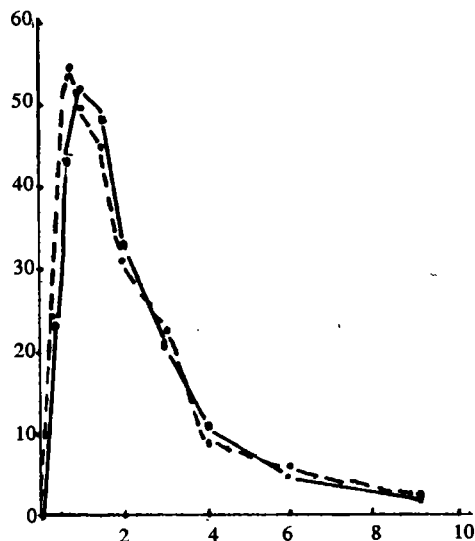


图 2 受试者口服两剂型 60mg 后的药-时曲线 (n=8)

— 德国拜耳公司片剂
- - - 神威制药公司软胶囊剂

表1 单剂量口服60mg两剂型的血药浓度(ng/ml), ($\bar{X} \pm S, n=8$)

剂型	给药前	0.33h	0.67h	1.00h	1.50h	2.00h	3.00h	4.00h	6.00h	9.00h
软胶囊剂	0	24.68	54.11	49.43	45.36	31.15	22.06	9.46	5.75	2.73
		± 3.72	± 1.76	± 2.77	± 2.60	± 3.71	± 2.79	± 2.66	± 1.97	± 1.84
薄膜包衣片剂	0	23.38	45.31	51.89	48.40	32.97	21.56	10.78	4.72	2.33
		± 1.70	± 4.07	± 2.92	± 4.57	± 1.71	± 2.02	± 2.67	± 1.25	± 0.69

表2 单剂量口服60mg两剂型的药动学参数($\bar{X} \pm S, n=8$)

参数	软胶囊剂	薄膜包衣片剂
Ka(h ⁻¹)	2.50 ± 0.01	2.50 ± 0.01
K(h ⁻¹)	0.28 ± 0.02	0.31 ± 0.02
t _{1/2} Ka(h)	0.28 ± 0.05	0.28 ± 0.004
t _{1/2} Ka(h)	2.45 ± 0.14	2.11 ± 0.45
C _{max} (ng/ml)	40.07 ± 8.71	44.30 ± 1.70
T _{max} (h)	0.99 ± 0.02	0.95 ± 0.04
AUC(ng·h/ml)	159.50 ± 10.82	164.24 ± 19.37
Vd(L/kg)	11.52 ± 0.28	11.31 ± 0.97

四、讨论

(一)本方法的平均回收率为97.2%,日内、日间RSD值分别为6.25%(n=15),6.57%(n=15);当S/N=2时,最低检出限

量为2.07ng/ml。本实验采用碱性条件下,乙醚-正己烷(1:1)混合溶媒萃取,具有杂质少,易挥发,萃取完全的优点,与文献报导一致^[1]。

(二)由于尼莫地平遇光不稳定,本实验全部操作过程均需在暗处进行,严禁光的直接照射,避免血样中的药物在体外分解。

(三)从实验结果看,软胶囊剂在体内吸收较快,口服约一小时达血药浓度高峰,AUC为159.0ng·h/ml,生物利用度F=105.39%,因此认为与德国拜耳公司生产的片剂具生物等效性。

参考文献

- [1]卢炜,王建卓,赵甘露,等.高效液相色谱法测定人血浆尼莫地平浓度.药物分析杂志,1995;15(6):3

沙棘栓原工艺的改进

张俊 郑丽杰 于仪*

(解放军第208医院 长春 130062)

摘要 本文就沙棘栓原工艺中存在的问题作了分析,并提出了解决的办法,既解决了沙棘栓的质量,又节省了原辅料,降低了成本。

关键词 沙棘油;沙棘栓;工艺改进

沙棘(Hippophae rhamnoides),属胡颓子科,沙棘属植物。沙棘功能和血调经,泻火除湿。有降脂及软化血管等作用;沙棘油具有消炎、收敛的作用,据此,我们研制出了沙棘

栓,主要用于外阴炎、阴道炎、慢性宫颈炎等症状。我国是世界上沙棘医用记载最早的国家,1977年沙棘正式列入我国药典,近十年我国医药界对沙棘的医用研究也引起了重视,并对沙棘研究、开发做了大量的工作,也取得令人瞩目的结果。

*吉林省军区第四千休所医务室 长春 130062