

## ·药剂·

## 沙丁胺醇缓释胶囊的人体内外相关性研究

沈金芳 王平全 周贤斌

(上海第二医科大学附属仁济医院药剂科 上海 200001)

**摘要** 本文就沙丁胺醇缓释胶囊人体内外试验之相关性进行了研究。结果表明:沙丁胺醇缓释胶囊体外溶出度与体内吸收量之间呈良好的相关性,相关系数  $r=0.9606$  ( $P<0.001$ )。沙丁胺醇缓释胶囊口服后,体内血药浓度波动小,作用持久,验证了该制剂的缓释作用,体外溶出度可为筛选缓释制剂处方提供依据。

沙丁胺醇系选择性的  $\beta_2$  受体激动剂,对支气管平滑肌具有强而持久的扩张作用,平喘作用与异丙肾上腺素相仿,兴奋心脏作用仅为异丙肾上腺素的 1/10,治疗剂量基本上不出现心悸,临床主要用于治疗喘息性支气管炎、支气管哮喘、肺气肿患者的支气管痉挛<sup>[1]</sup>。上海延安药厂新近研究开发了沙丁胺醇缓释胶囊,每天服药 1-2 次,每次 1 粒,每粒含沙丁胺醇 8mg。为了更好地验证该制剂在体内的缓释作用,本文针对该制剂的体外溶出速率和体内血药浓度经时变化,探讨缓释制剂的体内、外试验的相关性。

### 一、实验方法

(一)仪器与材料 ZRS-4 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);高效液相色谱仪系统,包括 510 泵, U6K 进样器, 474 荧光检测器, 10 色谱工作站(美国沃特斯公司);硅胶预处理小柱(美国科达公司)。沙丁胺醇缓释胶囊(8mg/粒,上海延安制药厂研制,批号 950401);沙丁胺醇普通片(2mg/片,江苏省盐城制药厂,批号 950301);甲醇(HPLC 专用溶剂),其余试剂均为分析纯。

(二)体外溶出度试验 依中国药典(1995 版)二部溶出度项下操作,释放介质为 900ml 蒸馏水,  $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 转速为  $100 \pm 1\text{r}/\text{min}$ 。以胶囊接触介质时记时,定时定位抽取经  $0.25\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤的溶出液 1ml,同时补充等量介质<sup>[2]</sup>。进样  $25\mu\text{l}$  溶出液,测

定色谱峰面积,代入标准曲线,计算溶出度。

标准曲线的建立 色谱条件:色谱柱  $200\text{mm} \times 3.9\text{mm}$ , 内填 YWG-C<sub>18</sub>,  $10\mu\text{m}$  (中科院科申科技服务部),柱温:  $40^\circ\text{C}$ , ex:  $230\text{nm}$ , em:  $310\text{nm}$ , gain: 10, 流动相为水相: 甲醇 = 68:32, 水相为含 5mM 硫酸庚烷钠的磷酸缓冲液 ( $5.8\text{mM}$ ,  $\text{pH} = 6.0$ ), 流速  $1.2\text{ml}/\text{min}$ <sup>[3,4]</sup>。标准曲线范围  $0.25\text{-}16\mu\text{g}/\text{ml}$ , 其间取 7 个浓度, 回归方程为  $C = 2.030A - 0.012$  ( $r = 0.9999$ )。

(三)体内血药浓度测定 健康男性志愿者 8 名, 平均年龄  $22.0 \pm 2.0\text{Y}$ , 平均体重  $61.75 \pm 3.45\text{kg}$ , 肝、肾功能、心电图检查均属正常, 受试前 2 周内不服用任何药物。禁食 12h 后, 采静脉血 3ml, 给每位志愿者沙丁胺醇缓释胶囊 1 粒, 200ml 温开水送服, 服药后定时采取静脉血 3ml。取血浆样品 1.0ml, 移入预处理小柱, 用 3ml 蒸馏水洗小柱 1min, 2ml 甲醇洗脱样品, 置甲醇洗脱液于  $40^\circ\text{C}$  水浴中, 氮气流吹干, 加入  $80\mu\text{l}$  甲醇, 混旋 1min, 进样  $25\mu\text{l}$ 。

标准曲线的建立: 色谱条件同上, 只是提高荧光检测器灵敏度, gain: 1000。血浆中标准曲线范围  $0.75 - 30\text{ng}/\text{ml}$ , 回归方程:  $C = 0.1648A - 0.0303$ ,  $r = 0.9990$ 。

### 二、实验结果

将不同时间体外溶出量累加计算累积释药百分率, 根据 Wanger - Nelson 公式以均值

计算沙丁胺醇缓释胶囊口服后不同时间的吸收百分率  $f$ :

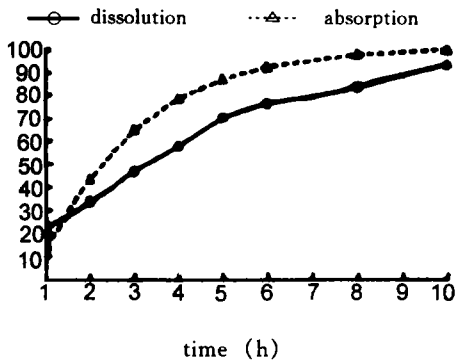
$$f = \frac{C_t + K_e \int_0^t c \cdot dt}{K_e \int_0^{12} c \cdot dt}$$

$C_t$  为  $t$  时血药浓度,  $K_e$  为消除速率常数,  $\int_0^t c \cdot dt$ 、 $\int_0^{12} c \cdot dt$  分别为  $0 \rightarrow t$  和  $0 \rightarrow 12h$  的药时曲线下面积(AUC)。计算所得的不同时间体外溶出百分率和体内吸收分数值, 结果见附表:

附表 平均体外释药分数( $n=6$ )  
与体内吸收分数( $n=8$ )

时间(h)	释药分数(%)	吸收分数(%)
1	21.97	14.36
2	33.11	43.20
3	46.70	64.91
4	57.31	78.37
5	69.68	86.74
6	75.79	91.93
8	82.89	97.13
10	92.71	99.18

分别对时间作图, 绘制体外释放和体内吸收曲线, 见附图。



沙丁胺醇的体外溶出速度与体内吸收过程呈现良好的线性关系, 回归方程为  $Y = 1.1572X + 2.5182$ ,  $r = 0.9606$  ( $P < 0.001$ )。

### 三、讨论

(一)沙丁胺醇普通片的  $t_{1/2}$  为 2.7 ~ 5<sup>[5]</sup>, 该缓释制剂口服后, 体内血药浓度平稳, 治疗作用维持时间长,  $t_{1/2}$  为 7.82h, 明显优于沙丁胺醇普通片。

(二)以待吸收百分率  $[100(1 - f)]$  对时间  $t$  进行线性回归, 回归方程  $[100(1 - f)] = 78.3120 - 7.8630t$ ,  $r = -0.9669$ , ( $P < 0.001$ ), 说明沙丁胺醇缓释胶囊的体内吸收过程可以用零级过程描述, 即药物的溶出是药物吸收的主速过程。

(三)沙丁胺醇缓释胶囊的体内吸收与体外释放之间显示出良好的相关性, 验证了该制剂的缓释作用, 体外溶出度可为筛选缓释制剂处方提供依据。

### 参考文献

[1]周自永, 王世祥主编. 新编常用药物手册. 北京: 金盾出版社, 1987:248  
 [2]中国药典. 二部. 1990:附录 66  
 [3]N. Kurosawa, S. Morishima, E. Owada, et al. Reversed-phase high-performance liquid chromatographic determination of salbutamol in rabbit plasma. J. Chromatogr., 305, 485~8(1984)  
 [4]M. J. Hutchings, J. D. Paull and D. J. Morgan. Determination of salbutamol in plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. J. Chromatogr., 277, 423~6(1983)  
 [5]竺心影主编. 药理学. 上海: 人民卫生出版社, 1986: 437

## 复方甲硝唑凝胶的研制

王增福 朱全刚 王雯佳\* 胡晋红 刘荔荔\*\* 朱臻宇\*  
(第二军医大学长海医院药学部 上海 200433)

**摘要** 复方甲硝唑凝胶是以卡波姆 940 为基质的水溶性透明凝胶, 主要成分为甲硝唑、地塞米松磷酸