

表2 单剂量口服 1000 mg 盐酸二甲双胍片参比制剂的血药浓度($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)

Table 2 Data of plasma concentration after single oral 1000 mg Metformin Hydrochloride tablets($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)

No.	0.5 h	1 h	1.5 h	2 h	2.5 h	3 h	4 h	5 h	6 h	8 h	10 h
1	1.20	1.40	1.73	1.41	1.88	2.73	1.42	1.29	1.04	0.67	0.22
2	0.81	0.85	1.96	2.34	1.93	1.78	1.60	1.48	0.65	0.43	0.23
3	0.79	2.56	2.15	1.98	1.52	1.22	0.99	0.73	0.55	0.32	0.24
4	0.65	0.86	1.00	1.79	2.08	2.25	2.02	1.69	1.14	0.71	0.20
5	0.99	1.40	1.95	1.63	1.40	1.32	1.30	1.16	0.85	0.64	0.12
6	1.20	2.43	1.88	1.55	1.35	1.10	0.95	0.81	0.68	0.40	0.20
7	0.55	1.32	1.67	1.96	1.71	1.43	1.27	1.03	0.86	0.66	0.16
8	0.92	1.66	2.37	2.05	1.60	1.43	1.14	0.98	0.75	0.52	0.18
9	0.80	1.23	1.64	2.25	1.63	1.25	1.05	0.85	0.60	0.42	0.17
10	0.88	1.29	1.82	1.46	2.12	2.01	1.62	1.55	1.10	0.48	0.22
11	0.23	0.80	1.23	1.83	2.25	1.68	1.13	0.93	0.87	0.52	0.20
12	1.25	1.47	1.70	1.84	2.03	1.74	1.37	0.91	0.64	0.33	0.20
13	1.78	2.22	2.24	2.62	1.91	1.65	1.36	1.18	0.77	0.40	0.18
14	0.29	0.88	1.88	2.43	2.26	1.74	1.34	1.09	0.79	0.49	0.14
15	0.42	0.68	1.55	2.23	1.89	1.55	1.14	1.13	0.99	0.40	0.21
16	0.84	1.24	1.76	2.00	1.87	1.45	1.10	0.88	0.63	0.45	0.15
17	1.04	1.36	1.88	2.10	2.28	1.87	1.60	1.22	0.74	0.35	0.20
18	0.80	1.28	1.96	1.74	1.61	1.20	1.08	0.88	0.73	0.41	0.14
\bar{x}	0.86	1.39	1.78	1.98	1.85	1.63	1.30	1.10	0.80	0.48	0.19
s	0.37	0.54	0.34	0.32	0.29	0.41	0.27	0.27	0.17	0.12	0.03

2 讨论

文中采用相同的测定方法,受试者服用相同剂量,并采用随机分组自身对照的交叉试验方法,可基本排除由试验方法或方案设计引起的误差。MFH 肠溶片与普通片采用相同的取血时间点,便于比较二者的吸收。

根据实际血药浓度经时数据读出 C_{\max} 、 T_{\max} ,得到单剂量口服 1000 mg MFH 肠溶片与普通片的 C_{\max} 分别是 $0.80 \pm 0.49 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 与 $2.26 \pm 0.23 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, T_{\max} 分别为 $4.1 \pm 1.5 \text{ h}$ 与 $2.0 \pm 0.6 \text{ h}$ 。

MFH 的吸收主要集中在小肠,当药物随着胃肠蠕动进入大肠后其吸收将降低甚至停止。对于 MFH 肠溶片而言,只有当药物进入小肠后才开始崩解,被吸收,进入大肠后吸收又大大减少;而普通片则从进入胃开始就有崩解、释放、吸收的过程,其吸收部位及时间均多于 MFH 肠溶片。

从表 1、表 2 数据可看出, MFH 片在 0.5 h 有可检测的数据,说明在 0.5 h 即开始有较好的吸收。

而 MFH 肠溶片在 2 h 仍有 55.6% 的数据不能检出,有 1/3 (6/18) 的数据在 3 h 仍不能检出,说明 MFH 肠溶片在 $T_{\max} = 4.1 \pm 1.5 \text{ h}$ 前的吸收是极不完全的,从而导致其生物利用度大大低于普通片。同时,肠溶片的血药浓度数据个体差异较大,说明有限的吸收部位对 MFH 吸收的影响显著。

文中结果表明, MFH 肠溶片在胃肠道的吸收是不完全的,与文献^[3]一致,国内未见到相应的试验报道。

参考文献:

[1] 刘京,申竹芳,谢明智. HPLC 法测定盐酸二甲双胍肠溶胶囊及片剂的人体药代动力学及生物利用度[J]. 中国临床药理学杂志,1994,10(3):165
 [2] 余继英,何林,孙世明,等. RP-HPLC 法测定盐酸二甲双胍血药浓度[J]. 华西药学期刊,2002,17(5):343
 [3] Marathe pH, Wen Y, Norton J, et al. Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption[J]. Br J Clin Pharmacol, 2000, 50(4):325

收稿日期:2003-02

枸橼酸莫沙必利分散片溶出度的考察

刘 戟¹,袁晓佳²,何 勤²

(1. 四川大学基础与法医学院,四川 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院,四川 成都 610041)

作者简介:刘戟(1979-),男,博士,从事基础医学的教学与研究工作。

摘要: 目的 考察枸橼酸莫沙必利分散片的溶出度。方法 采用小杯法,以 0.1 mol L^{-1} 的盐酸为溶剂,测定分散片同一批号不同组次的溶出度,并与两种普通片比较。结果 分散片的溶出度均一性好,累积溶出百分率在 10 min 可达 90%。结论 枸橼酸莫沙必利分散片的溶出速度比普通片快。

关键词: 枸橼酸莫沙必利分散片;枸橼酸莫沙必利普通片;溶出度

中图分类号:R927.1

文献标识码:A

文章编号:1006-0103(2004)03-0181-03

Investigation on the dissolution of Dispersible Mosapride citrate tablets

LIU Ji¹, YUAN Xiao-jia², HE Qin²

(1. School of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To investigate the quality of Dispersible Mosapride Citrate tablets. **METHODS** Investigation on the dissolution of the tablets was investigated using 0.1 mol L^{-1} hydrochloric acid as solvent. The concentration of Mosapride citrate was determined by UV with the detective wavelength of 272 nm. The dissolution of 2 kinds of ordinary tablets was compared with the Dispersible Mosapride Citrate tablets. **RESULTS** The dissolved amount of the Dispersible Mosapride Citrate tablets was more than 90% within 10 min than that of the ordinary Mosapride Citrate tablets. **CONCLUSION** It is suggested that the dissolution of Dispersible Mosapride citrate tablets is better than that of ordinary Mosapride citrate tablets.

Key words: Dispersible Mosapride Citrate tablet; Ordinary Mosapride citrate tablet; Dissolution

CLC number: R927.1

Document code: A

Article ID: 1006-0103(2004)03-0181-03

枸橼酸莫沙必利是一种新型的消化道促动力药,为选择性 5-HT₄ 受体激动剂。动物实验证实其不影响心脏乳头肌动作电位幅度,无延长 QTC 间期作用,主要用于治疗 FD 及胃食管反流病。该药能明显改善 FD 患者的反酸、烧心等症状,并能加快胃排空,促进胃及十二指肠运动^[1]。分散片是一种能在水中迅速崩解成含有药物的分散液,口服片剂,具有服用方便、溶出吸收快、便于临床使用的优点。现考察枸橼酸莫沙必利分散片的溶出度,并与市售的普通片进行比较,为评定和控制药品质量提供依据。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

TU-1800 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);ZRS-4 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);Sartorius BP211D 型电子天平(德国赛多利斯);SB 3200 超声波清洗机(上海新芝生物技术研究所)。A 片为枸橼酸莫沙必利分散片(成都大西南制药有限公司,批号:030603,每片 5 mg);B 片为贝络纳(枸橼酸莫沙必利包衣片,成都大西南制药有限公司,批号:030809);C 片为枸橼酸莫沙必利片(鲁南制药有限公司,批号:030118,每片 5 mg);其余试剂均为分析纯。

1.2 方法与结果

1.2.1 测定波长的选择 取枸橼酸莫沙必利原料药和分散片辅料各适量,以 0.1 mol L^{-1} 的盐酸为溶

剂,分散片辅料溶液过滤后,分别在 200~400 nm 的范围内扫描,枸橼酸莫沙必利在 272 nm 处有最大吸收,辅料无干扰,故选择 272 nm 为测定波长。

1.2.2 标准曲线的绘制 精密称取减压干燥至恒重的枸橼酸莫沙必利对照品(按无水物计)于 250 ml 的量瓶中,用 0.1 mol L^{-1} 盐酸适量充分振荡,溶解后稀释至刻度。分别精密量取 0.5、1.0、2.0、5.0、7.0 ml 于 10 ml 量瓶中, 0.1 mol L^{-1} 盐酸定容,制成浓度为 1.948、3.896、7.792、19.480、27.272、38.960 $\mu\text{g ml}^{-1}$ 的系列溶液,以 0.1 mol L^{-1} 盐酸为空白,在 272 nm 处分别测定其吸光度。标准曲线方程为 $A = 0.0165 C (r = 0.9999)$,溶液在 1.948 $\mu\text{g ml}^{-1}$ ~ 38.96 $\mu\text{g ml}^{-1}$ 浓度范围内线性关系良好。

1.2.3 回收率实验 精密称取同一批样品 5 份,分别加入一定量枸橼酸莫沙必利对照品适量,用 0.1 mol L^{-1} 盐酸定容于 250 ml 量瓶,0.8 μm 的微孔滤膜过滤,取续滤液照“1.2.2”项下方法测定,平均回收率为 100.33% ($n = 5$), $RSD = 1.34\%$ 。

1.2.4 精密度的试验 取同一对照液和供试液,在 272 nm 处分别测定其吸光度,重复 6 次,以考察其精密密度,标准溶液的测定值分别为 0.6443、0.6419、0.6451、0.6454、0.6426、0.6446, $RSD = 0.22\%$,供试液的测定值分别为 0.6403、0.6406、0.6405、0.6423、0.6422、0.6419, $RSD = 0.14\%$ 。

1.2.5 含量的测定 取各厂的枸橼酸莫沙必利片 10 片,准确称量,计算平均片重,研磨成细粉。精密

称取相当于一片量的细粉,加入 0.1 mol L⁻¹盐酸适量,充分振摇使溶解并定容至 250 ml,用孔径 0.8 μm 的微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品溶液。按以上方法测定吸光度。由标准曲线求出样品中枸橼酸莫沙必利的含量并换算成标示量的百分含量。结果 A 片为 100.13%, B 片为 99.87%, C 片为 98.33%。

1.2.6 溶出度的测定^[2] 取 4 种枸橼酸莫沙必利片各 6 片,按照溶出度测定法,以脱气的 0.1 mol · L⁻¹的盐酸 250 ml 为溶剂,温度 37℃,转速 50 r · min⁻¹,分别于 5、10、15、20、25、30 min 取样 5 ml,随时补加等体积等温脱气溶出介质,样品用 0.8 μm 的微孔滤膜过滤,取续滤液适量作供试品溶液。分别取供试品溶液和对照品溶液,在 272 nm 处测吸光度^[3],计算累积溶出百分率,结果见表 1。

表 1 各厂枸橼酸莫沙必利片不同时间累积溶出百分率和溶出参数 (%, $\bar{x} \pm s$, n = 5)

Table 1 Dissolution parameters of Mosapride citrate tablets from A B and factories (%, $\bar{x} \pm s$, n = 5)

Time and parameters/ min	A	B	C
5.00	73.57 ± 4.00	28.97 ± 2.05	31.36 ± 4.41
10.00	92.08 ± 2.37	53.9 ± 2.67	57.65 ± 4.25
15.00	95.28 ± 1.71	75.63 ± 2.81	74.47 ± 3.11
20.00	96.85 ± 1.37	91.38 ± 2.80	86.15 ± 2.89
25.00	96.86 ± 1.34	95.29 ± 1.96	91.36 ± 1.80
30.00	96.87 ± 1.19	97.42 ± 2.42	94.05 ± 1.52
T ₅₀	1.3951 ± 0.71	8.618 ± 0.85	8.666 ± 0.82
T _d	2.7071 ± 1.18	11.579 ± 0.87	11.658 ± 1.06
T ₈₀	5.8242 ± 0.74	15.954 ± 1.01	17.838 ± 1.15
m	0.5816 ± 0.25	1.373 ± 0.16	1.1283 ± 0.11

1.2.7 结果 3 个品种的平均累积溶出百分率 - 时间曲线和运用威布尔公式拟合所测数据^[3],计算出体外溶出参数 T₅₀、T_d、T₈₀、m(表 1)。将各厂片剂溶

出参数进行方差分析,结果见表 2。溶出参数 T₅₀、T_d、T₈₀、m 之间差异有极显著性 (P < 0.01)

表 2 各厂枸橼酸莫沙必利片溶出度参数的方差分析

Table 2 Analysis of variance of dissolution parameters of Mosapride citrate tablets from A B and factories

Parameters	Variance	SS	f	MS	F	P
	(1)	(2)	(3)	(4) = (2) ÷ (3)	(5)	
m	inter group	3.941	2	1.97	57.959	< 0.001
	intra group	1.122	33	0.034		
T ₅₀ / min	inter group	420.111	2	210.056	331.975	< 0.001
	intra group	20.881	33	0.663		
T _d / min	inter group	635.32	2	317.66	290.092	< 0.001
	intra group	36.136	33	1.095		
T ₈₀ / min	inter group	943.557	2	471.877	726.165	< 0.001
	intra group	20.593	33	0.624		

(5) = (4) intra group ÷ (4) inter group

2 讨论

枸橼酸莫沙必利分散片的溶出度参数与普通片相比,具有显著性差异,明显优于普通片。分散片在前 5 min 时溶出明显较快,但 20 min 后总的溶出量基本一致。提示分散片的吸收可能比普通片快。

枸橼酸莫沙必利原料药几乎不溶于水,将其制成分散片,可加速其溶出,提高其生物利用度。

枸橼酸莫沙必利分散片和普通片中含药量均较低,用小杯法能够较为灵敏准确地测定出其溶出量。

参考文献:

- [1] 李兆申,邹多武. 枸橼酸莫沙必利片治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(4) : 378
- [2] 中华人民共和国国家药典委员会. 中国药典[S]. 二部. 北京: 化学工业出版社, 2000. 373
- [3] 陈幼亭. 威布尔分布函数处理数据应注意的问题[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(9) : 419

收稿日期: 2003 - 10

反相离子对 HPLC 法测定人血浆中苯溴马龙的浓度

余勤¹, 梁茂植¹, 秦永平¹, 黄英¹, 邹远高¹, 陈明颖²

(1. 四川大学华西医院临床药理研究室, 四川 成都 610041; 2. 兴宜人民医院药剂科, 贵州 兴宜 562400)

摘要: 目的 采用反相离子对 HPLC 法测定人血浆中苯溴马龙的浓度。方法 血浆样品中苯溴马龙及内标美洛昔康经氯仿提取, 在 Symmetry C₁₈ 柱上, 以乙腈 - 0.01 mol L⁻¹ NH₄H₂PO₄ (含 0.5 mmol L⁻¹ 四辛基溴化铵) (73 : 27) 为流动相, 于 350 nm 检测。结果 标准曲线线性范围 0.03125 ~ 4.0 mg L⁻¹, 萃取回收率 81.9% ~ 89.5%, 加样回收率 99.7% ~ 100.3%, 日内测定 RSD 为 1.41% ~ 2.09% (n = 7), 日间测定 RSD 为 2.59% ~ 5.16% (n = 7)。结论 所用方法简便、准确, 重复性好, 用于苯溴马龙在人体药动学研究中的血药浓度测定结果良好。

关键词: 反相离子对 HPLC; 苯溴马龙; 血浆浓度

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1006 - 0103(2004)03 - 0183 - 03

作者简介: 余勤, 女, 讲师, 从事临床药理学, 生物药物分析工作。