

硝苯地平片体外溶出特性的研究

张丽珍¹, 王海峰², 赵岩枫¹ (1. 齐齐哈尔黑龙江集团鼎恒升药业有限公司, 黑龙江 齐齐哈尔 161000; 2. 中国人民解放军第203医院, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

摘要 目的: 提高硝苯地平片的体外溶出速率。方法: 分别考察药物粒度、稀释剂、崩解剂对体外溶出度的影响, 比较溶出特性曲线筛选处方。结果: 用优选处方制备的硝苯地平片溶出良好, 达到中国药典2000版规定。结论: 该片剂处方合理, 制备工艺简单易行, 适合工业化生产。

关键词 硝苯地平片; 体外溶出度; 处方

中图分类号: R944.4 文献标识码: A 文章编号: 1006-0111(2004)03-0160-02

Characteristics research on the dissolution of nifedipine tablets *in vitro*

ZHANG Li-zhen, WANG Hai-feng, ZHAO Yan-feng (1. Dinghengsheng Pharmaceutical Co, Ltd of Qiqihar Heilong Group, Qiqihar 161000, China; 2. 203th Hospital of PLA, Qiqihar 161000, China)

ABSTRACT Objective: To improve the dissolution rate of nifedipin tablets *in vitro*. **Methods:** The effects of particle size, diluents and disintegrator on dissolution of nifedipine tablets *in vitro* were studied, compare dissolution curve method was used to optimize the formulation. **Results:** The nifedipine tablets which were prepared with optimized prescription had the excellent quality of dissolution and have achieved the quality of Pharmacopœia of Peoples Republic of China (2000). **Conclusion:** The formulation is reasonable, it is suitable for manufacturing industrially.

KEY WORDS nifedipine tablets; dissolution; formulation

硝苯地平片是钙通道阻滞药, 是一类治疗高血压的重要药物, 在临床上广泛应用^[1]。临床应用要求硝苯地平片有良好的崩解和溶出性能, 以尽快发挥其药效, 为此我们对硝苯地平片制剂处方进行系统优化, 重点考察不同配方对药物体外溶出度的影响。

1 仪器与材料

1.1 仪器 高效液相色谱仪 SP8800/8810(美国), RC 药物溶出仪(天津医疗电子仪器公司), 粉碎机(30B-I型), 压片机(ZP-33型)。

1.2 材料 硝苯地平(常州第四制药厂, 批号020902), 羧甲基淀粉钠(湖州展望化学药业有限公司), 玉米淀粉(长春黄龙食品有限公司), 砂糖(依安糖厂), 糊精(沈阳东源糊精厂), 微粉硅胶(沈阳化工股份有限公司)。

2 实验方法

2.1 片剂制备 将原辅料按处方量准确称取, 按等量递增方法混合均匀, 制粒, 测定颗粒中主药含

量, 确定片重, 压片。

2.2 片剂溶出度的测定 避光操作, 取本品, 照溶出度测定法(中国药典2000版二部附录XC第二法), 以0.25%十二烷基硫酸钠溶液900mL为溶剂, 转速为120r/min, 依法操作, 经60min时, 取溶液10mL, 滤过, 滤液作为供试品溶液; 另精密量取硝苯地平对照品适量, 加同一溶剂定量稀释成每1mL中含10 μ g的溶液, 作为对照品溶液。取上述两溶液各20 μ L, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法, 以峰面积计算出每片溶出量。限度为标示量的65%, 应符合规定。

2.3 色谱条件 用十八烷基硅胶为填充剂; 以水-甲醇(2:3)为流动相; 检测波长235nm, 校温25 $^{\circ}$ C, 流速1.0mL/min。

3 实验结果

3.1 硝苯地平片工艺处方的筛选

3.1.1 根据文献调研^[2]及预试验的结果, 选用不同比例的淀粉、糖粉、糊精做片剂的填充剂; 羧甲基淀粉钠(CMS-Na)为崩解剂; 微粉硅胶为助流剂设计6个工艺处方, 并考察试验结果, 见表1、表2。

表1 工艺处方筛选表

处方组成	处方(g)					
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆
硝苯地平	10	10	10	10	10	10
淀粉	36.9	36.9	43.4	43.4	41.5	41.5
糖粉	9.2	9.2	6.2	6.2	6.9	6.9
糊精	9.2	9.2	6.2	6.2	6.9	6.9
CM S-Na	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	(内加)	(外加)	(外加) ∪ 外加= 1∪2	(内加 ∪ 外加= 1∪2)	(内加 ∪ 外加= 1∪2)	(内加 ∪ 外加= 1∪2)
微粉硅胶	0.2	0.4	0.53	0.4	0.53	0.2

表2 处方1 ~ 处方6 试验结果考察

处方	外观检查	拉模现象
R ₁	合格, 0.1% 麻面	无
R ₂	合格, 0.1% 麻面	无
R ₃	不合格, 麻面严重	有
R ₄	合格, 片面光洁平整	无
R ₅	不合格, 麻面严重	有
R ₆	合格, 片面光洁平整	无

批样品, 考察试验的稳定性见表4。

表4 5批样品的含量均匀度、溶出度结果

批号	含量均匀度		溶出度(%)					
	合格		76.82	77.52	73.52	78.26	76.41	79.53
20030301	合格		76.82	77.52	73.52	78.26	76.41	79.53
20030302	合格		81.67	83.72	80.48	83.89	77.30	79.90
20030303	合格		79.46	80.98	84.71	82.99	80.22	78.28
20030304	合格		82.71	82.11	81.43	84.07	78.07	74.88
20030305	合格		79.94	89.12	80.35	87.37	78.54	83.69

3.1.2 由表2可见处方R₁、R₂、R₄、R₆能顺利生产并能生产出外观合格产品, 对4个处方进行溶出度考察, 见图1。

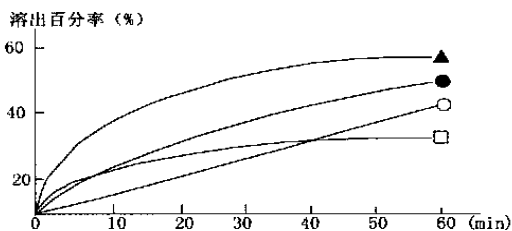


图1 4个处方累积溶出百分率曲线

□- 处方1, ○- 处方6, ●- 处方2, ▲- 处方4

由图可见最佳处方为R₄: 即 淀粉 ∪ 糖粉 ∪ 糊精 = 7∪∪, CMS-Na 内加 ∪ 外加= 1∪, 微粉硅胶的用量为处方量的0.6%。

3.2 药物粒度对体外溶出度的影响 硝苯地平为黄色结晶性粉末, 实验发现, 药物粉末粒径减小可大大提高片剂溶出度。结果比较见表3。

表3 处方4药物粒度不同溶出度试验数据

试验号	溶出度(%)		
	原粉	原粉过100筛	原粉粉碎过100目后
1	53.13	43.21	89.51
2	47.44	55.44	85.31
3	51.32	48.20	85.55
4	49.37	42.14	90.04
5	58.12	50.19	87.16
6	40.02	52.07	85.03
$\bar{x} \pm SD$	49.9 ± 6.07	48.54 ± 4.28	87.1 ± 2.21

4 讨论

影响片剂崩解的因素很多, 如原辅料的性质、崩解剂的种类、用量和加入方法, 粘合剂、润滑剂的影响及压片的压力等。本实验重点研究了药物粒度及不同崩解剂及其用量对药物溶出度的影响。

4.1 药物粒度 硝苯地平为黄色结晶性粉末, 粉碎后, 药物颗粒的表面积增大, 根据 Noyes-whitney 方程 $\frac{dc}{dt} = KSC$ 也证明硝苯地平粉碎投用可提高片剂溶出速率。

4.2 辅料间的比例 淀粉、糖粉、糊精是片剂的稀释剂和粘合剂, 根据主药的性状, 一般选择适当比例的淀粉、糊精、糖粉可作为乳糖的代用品^[2]。而乳糖是一种优良的填充剂, 可使药物有良好的溶出速率。据文献报道^[3]得出3种辅料—淀粉 ∪ 糖粉 ∪ 糊精比例为7∪∪有可能作为乳糖的代用品, 我们在试验中证明了这一点。

4.3 微粉硅胶的作用 主要用作片剂的助流剂和吸附剂, 但试验也证明它是一种优良的崩解剂, 但在使用时要慎重考察其用量。

参考文献:

[1] 钱之玉. 药理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000. 113.
 [2] 上海医药工业研究院药物制剂研究中心. 药物制剂国家工程研究中心. 药物辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001. 60~ 69.
 [3] 毕殿洲. 药剂学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000. 140.

收稿日期: 2003- 11- 11

由以上试验数据, 我们用最佳试验条件制备了5