

· 论著 ·

## 非那雄胺包衣分散片的制备及体外溶出度测定

邱俊<sup>1</sup>, 徐燕茹<sup>1</sup>, 曾棋平<sup>2</sup>, 钟桂香<sup>2</sup>, 朱建明<sup>1</sup>, 宋洪涛<sup>2</sup> (1. 南京军区鼓浪屿疗养院药械科, 福建 厦门 361002; 2. 南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025)

**[摘要]** 目的 优化非那雄胺分散片的处方及制备工艺, 测定其溶出度。方法 采用湿法制粒压片, 正交试验优化处方工艺。结果 非那雄胺片的处方组成: 稀释剂为 40% 微晶纤维素和 50% 乳糖, 崩解剂为 5% 低取代羟丙基纤维素, 黏合剂为 5% 聚维酮 K<sub>30</sub> 25% 的乙醇溶液, 包衣液为 15% 的 85G 型欧巴代, 45 min 时溶出度可达 90% 以上。结论 自制非那雄胺片质量稳定, 工艺可靠, 适合工业化生产要求。

**[关键词]** 非那雄胺; 分散片; 薄膜包衣; 正交试验; 溶出度

**[中图分类号]** R944.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)04-0273-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.04.009

## Preparation and detection of *in vitro* dissolution of finasteride coated dispersible tablets

QIU Jun<sup>1</sup>, XU Yanru<sup>1</sup>, ZENG Qiping<sup>2</sup>, ZHONG Guixiang<sup>2</sup>, ZHU Jianming<sup>1</sup>, SONG Hongtao<sup>2</sup> (1. Department of Pharmacy, Gulangyu Island Sanatorium of Nanjing Military Region, Xiamen, 361002, China; 2. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Region, Fuzhou 350025, China)

**[Abstract]** **Objective** To optimize the prescription and preparation technology of finasteride dispersible tablets. **Methods** Wet granulation technique was applied to optimize the formulation and technology of finasteride tablets. **Results** The formulation of finasteride tablets was that microcrystalline cellulose and lactose acts as diluent, 5% of low-substituted hydroxypropyl cellulose acts as disintegrant, 5% of povidone in alcohol water mixture acts as adhesive and 15% of opadry 85 G type acts as coating solution. The percentage of dissolution was more than 90% in 45 minutes. **Conclusion** The self-made finasteride tablets had stable quality, reliable process and were suitable for industrialized mass production.

**[Key words]** finasteride; dispersible tablets; film coating; orthogonal experiment; dissolution

非那雄胺是最早合成的 5 $\alpha$ -还原酶特异性抑制剂, 可抑制血浆的 70% 双氢睾酮的合成, 能抑制前列腺组织中 85% ~ 90% 的双氢睾酮。它是目前治疗前列腺增生 (BPH) 最有效和应用最广泛的药物<sup>[1]</sup>。

据文献报道, 非那雄胺在水中的溶解度低, 仅为 8 mg/L (8  $\mu$ g/ml)<sup>[2]</sup>。有必要采取制剂学手段提高其溶出度。分散片具有服用方便、崩解迅速、吸收快和生物利用度高等特点, 市售的进口非那雄胺片 (保列治) 即为此剂型, 故考虑将非那雄胺制备成分散片。由于非那雄胺素片置于空气中易吸潮, 产生片面麻点、片重及硬度增加、崩解时限延长等问题。本研究采用防潮型辅料进行包衣, 增加片剂稳定性, 提高片

剂质量。采用高效液相色谱法测定其含量和溶出度, 方法简单专一, 为控制药品质量提供了依据。

### 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** UV-2501 型紫外分光光度计 (日本岛津公司); ZRS-6 型溶出仪 (天津大学无线电厂); CQ-500 型超声波清洗机 (上海跃进医用光学器械厂); FA1004 型电子天平 (上海天平仪器厂); DHG-9145A 电热恒温鼓风干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司); Agilent 1200 型高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); BY-300A 型小型包衣机 (上海黄海药检仪器有限公司); TDP-5 型单冲压机 (上海天凡药机制造厂); YPD-200C 型片剂硬度仪 (上海黄海药检仪器有限公司); LB-2D 型崩解时限测定仪 (上海黄海药检仪器有限公司); CJY-300B 型片剂脆碎度测定仪 (上海黄海药检仪器有限公司)。

**1.2 试剂** 非那雄胺原料药 (含量 99.5%, 批号:

**[作者简介]** 邱俊, 主管药师。Tel: (0631) 335282, E-mail: rain-bow5516@163.com.

**[通讯作者]** 宋洪涛。Tel: (0591) 22859459, E-mail: sohoto@vip.163.com.

120425 杭州默沙东制药有限公司);非那雄胺对照品(纯度99.9%,批号:111506-2010,中国药品生物制品检定所);低取代羟丙基纤维素(L-HPC,泰安瑞泰纤维素有限公司);羧甲基淀粉钠(CMS-Na,国药集团化学试剂有限公司);交联聚维酮(PVPP,国药集团化学试剂有限公司);微晶纤维素(MCC,FMC Biopolymer INC.);乳糖(DMV International);硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司);聚乙烯吡咯烷酮K<sub>30</sub>(PVP K<sub>30</sub>,国药集团化学试剂有限公司);85G型欧巴代(上海卡乐康包衣有限公司);乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 处方和制备工艺研究

**2.1.1 基本处方** 非那雄胺5g,崩解剂为CMS-Na 2%~10%,填充剂为乳糖50%和MCC 40%;黏合剂为PVP K<sub>30</sub>乙醇适量,润滑剂为微粉硅胶0.3%,共制成1000片,每片重0.15g,制得的片剂用15%防潮型欧巴代溶液包衣,增重控制在2%~3%。

**2.1.2 制备方法** 取原料药及各辅料,分别过80目筛,按处方量采用等量递加法混合均匀,加5%PVP K<sub>30</sub>乙醇溶液制成软材,过30目筛制粒,湿颗粒于60℃干燥45min,过24目筛整粒,加入处方量的硬脂酸镁,混合均匀,压片,调节片重至150mg,硬度4~5 kg/cm<sup>2</sup>,压片后得素片,用15%防潮型85G型欧巴代溶液常规包衣后得成品。

### 2.2 处方筛选单因素考察

**2.2.1 崩解剂种类的筛选** 以微晶纤维素、乳糖作为填充剂,5%PVP K<sub>30</sub>乙醇溶液为黏合剂,筛选分散片常用的3种崩解剂:CMS-Na、L-HPC、PVPP,用量为处方量的3%。以片剂的崩解时限为指标进行对比实验,结果见表1。

表1 崩解剂种类的筛选实验结果

处方(No.)	崩解剂种类	崩解时间(t/min)
1	CMS-Na	2~4
2	L-HPC	0.5~2
3	PVPP	<1

实验结果表明,PVPP的崩解效果最好,L-HPC的崩解效果虽不及PVPP,但符合分散片的要求,因L-HPC相对便宜,考虑生产成本问题,选用L-HPC作为崩解剂。

**2.2.2 崩解剂用量的筛选** 在处方2的基础上对L-HPC的用量(分别为处方量的3%、5%、10%)进行筛选,以片剂崩解时限及包衣后片剂外观光洁度为指标,作进一步的对比研究。结果见表2。

表2 崩解剂用量筛选实验结果

处方(No.)	L-HPC用量(%)	崩解时间(t/min)	包衣外观状况
4	3	<2	光洁
5	5	<2	光洁
6	10	<1	少量麻点

由表2可知,崩解剂用量3%、5%、10%3种用量所制片剂的崩解时限均符合分散片的要求,且随崩解剂用量的增加,崩解速度加快。但崩解剂的用量为10%时,在包衣过程中片剂表面出现了崩解现象,导致片剂包衣后外观不光滑,影响片剂的质量,故进一步筛选处方4和5。

**2.2.3 填充剂的筛选** 由于片剂需要包衣,而包衣要求素片具有较大的硬度,乳糖可较大幅度地提高硬度,可压性好,压成的药片光洁美观,故考虑以MCC及乳糖作为填充剂,以崩解时限、包衣情况为指标进行对比研究,结果见表3。

表3 填充剂用量筛选实验结果

处方(No.)	MCC(%)	乳糖(%)	崩解时间(t/min)	包衣情况
7	90	-	<1	不能包衣
8	50	40	<2	片面光洁
9	-	90	-	不能压片

结果表明,单用MCC为填充剂,硬度和脆碎度达不到要求,包衣过程中出现崩解现象,造成包衣后片剂麻点。单用乳糖为填充剂,片剂硬度高,调节片重为150mg左右时,硬度超出压片机范围,无法压片;处方8的可压性、崩时限均符合要求,包衣过程片剂崩解现象改善,包衣后片剂光洁度增加,故选处方8作进一步筛选。

**2.2.4 黏合剂的筛选** 分散片中常用的黏合剂有:HPMC、PVP、淀粉浆,由于分散片要求片剂在3min内崩解完全,而黏合剂对崩解时限有一定影响,因此对黏合剂进行筛选。分别采用5%HPMC水溶液、5%PVP K<sub>30</sub>水溶液、5%PVP K<sub>30</sub>乙醇溶液、10%淀粉浆作为黏合剂,以崩解时限为指标进行筛选,结果见表4。

表4 黏合剂的筛选实验结果

处方(No.)	黏合剂	用量(%)	崩解时间(t/s)
10	5% HPMC 水溶液	3	120 ± 20
11	5% PVPK <sub>30</sub> 水溶液	3	>180
12	5% PVPK <sub>30</sub> 乙醇溶液	3	70 ± 10
13	10% 淀粉浆	3	>120

结果表明,以5% HPMC水溶液为黏合剂,崩解时限符合分散片的要求,但偏高;以10%淀粉浆为黏合剂,则分散片崩解延缓;以5% PVP K<sub>30</sub>水溶液为黏合剂,崩解时限不符合分散片要求;以5% PVP K<sub>30</sub>乙醇溶液为黏合剂,崩解时间较短,符合要求。故选处方12,对乙醇溶液浓度进一步筛选。

**2.2.5 润滑剂的筛选** 以常用的润滑剂微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸镁为筛选对象,以片剂的外观和崩解时限为指标进行对比实验,结果见表5。

表5 润滑剂筛选实验结果

处方 (No.)	润滑剂	用量 (%)	崩解时间 (t/s)	外观状况
14	滑石粉	10	50 ± 10	优
15	硬脂酸镁	10	55 ± 5	优
16	微粉硅胶	10	50 ± 5	良

由表5可知,选用微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸镁作为润滑剂,其崩解时限差别不大。但以微粉硅胶为润滑剂制成的片剂不光洁,且微粉硅胶质轻,与颗粒混匀时易损失,不利于工业化生产。滑石粉与硬脂酸镁相比较,滑石粉价格较贵,考虑生产成本选用硬脂酸镁作为润滑剂。

**2.3 正交试验优选处方** 经单因素考察,初步确定处方:主药为非那雄胺,填充剂为MCC及乳糖,崩解剂为L-HPC;黏合剂为5% PVP K<sub>30</sub>乙醇溶液,润滑剂为硬脂酸镁。在此基础上使用正交设计,对方处方中乳糖比例(A)、黏合剂的乙醇浓度(B)及崩解剂用量(C)进行进一步优化,因素水平见表6。

表6 非那雄胺分散片正交试验因素水平表

水平	A因素: 乳糖的用量 (%)	B因素: 5% PVP 乙醇的 浓度 (%)	C因素: L-HPC 用量 (%)
	1	40	25
2	50	50	4
3	60	75	5

根据因素水平表,选取L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)表安排正交试验设计,选取45 min时溶出度和崩解时间为考察指标<sup>[2]</sup>,结果见表7,方差分析结果见表8。

结果表明,所考察的3个因素对非那雄胺分散片溶出度和崩解时间的影响主次关系均为C > A > B,即L-HPC用量 > 乳糖的用量 > 5% PVP乙醇的浓度,结合方差分析,试验条件下优化水平组合为A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>3</sub>。即乳糖用量为处方量的50%,5% PVPK<sub>30</sub>乙醇的浓度为25%,崩解剂用量为处方量的5%。

表7 正交设计的处方及结果

No.	A	B	C	溶出度 (%)	崩解时间 (t/s)
1	A1	B1	C1	95.6	60
2	A1	B2	C2	95.2	63
3	A1	B3	C3	98.6	50
4	A2	B1	C2	98.3	52
5	A2	B2	C3	101.9	45
6	A2	B3	C1	97.2	56
7	A3	B1	C3	100.6	47
8	A3	B2	C1	95.3	62
9	A3	B3	C2	92.9	71
溶出度					
X1	96.5	98.2	96.0		
X2	99.1	97.5	95.4		
X3	96.3	96.2	100.4		
R	2.8	2.0	5.0		
崩解时间					
X1	57.7	53.0	59.3		
X2	51.0	56.7	62.0		
X3	60.0	59.0	47.3		
R	9.0	6.0	14.7		

表8 方差分析结果

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	显著性	
溶出度	A	15.4	2	0.94	19.00	P > 0.05
	B	5.7	2	0.35	19.00	P > 0.05
	C	43.1	2	2.64	19.00	P > 0.05
	误差	65.4	2			
崩解时间	A	130.9	2	0.25	19.00	P > 0.05
	B	54.9	2	0.10	19.00	P > 0.05
	C	366.2	2	0.68	19.00	P > 0.05
	误差	533.6	2			

**2.4 片剂硬度的筛选** 对于分散片,要求控制一个较为适宜的硬度。随着片剂硬度的增加,崩解时间延长。若硬度太小,则脆碎度不合格,影响后面的包衣,结果见表9。

表9 不同硬度分散片的脆碎度及崩解时间(p/kg·cm<sup>-2</sup>)

处方 (No.)	压强 (p/kg·cm <sup>-2</sup> )	崩解时间	脆碎度 (%)
17	1.5~2.5	<20 s	>1
18	4~5	1 min左右	<1
19	6~8	>5 min	<1

结果表明,硬度太小则分散片的脆碎度不符合规定;硬度太大,崩解时限达不到规定。综合考虑确定压片时控制其硬度(压强在4~5 kg/cm<sup>2</sup>)。

**2.5 包衣工艺的确定** 本制剂采用85G型欧巴代进行包衣,加热温度80℃,转速50 r/min,增重2%~3%对其包衣工艺进行考察,以确定最理想的包衣处方,结果见表10。

结果表明,随着包衣液浓度增加、包衣时间减

表 10 包衣工艺的研究

包衣液浓度(%)	包衣时间( <i>t</i> /min)	压强( <i>p</i> /kg·cm <sup>-2</sup> )		崩解时间( <i>t</i> /s)		包衣后外观
		包衣前	包衣后	包衣前	包衣后	
10	40~60	4.5~5.5	5.5~6.0	45~70	75~115	少量麻点
15	约30	4.5~5.5	5.5~6.0	45~70	75~130	较平滑
20	约20	4.5~5.5	5.5~6.0	45~70	75~140	少量麻点

少,包衣液浓度对硬度和崩解时限没有显著影响,虽然会增大,但仍符合规定。浓度较低时,药片会因为水分过多而有少量的崩解,故会出现少量的麻点。溶液黏度增加,雾化效果变差,片面易出现麻点,且易堵枪,故选用15% 85G型欧巴代进行包衣。

**2.6 分散均匀性** 取自制样品3批,按《中华人民共和国药典(二部)》2010版附录分散片均匀性测定方法检查,3批样品的测定结果为:115、102、133 s,在3 min内均能分散成均匀的混悬液,并全部通过2号筛<sup>[3]</sup>。其余指标均符合药典有关规定。

**2.7 含量均匀度** 取本品10片,每片置50 ml量瓶中,分别加水5滴,振摇使崩散,加流动相适量,振摇10 min使非那雄胺溶解,加流动相稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液照含量测定项下的方法测定含量<sup>[4]</sup>。《中华人民共和国药典(二部)》2010版附录,结果  $A + 1.8 s = 2.7$ ,  $< 15.0$ ,符合规定。

### 3 含量测定

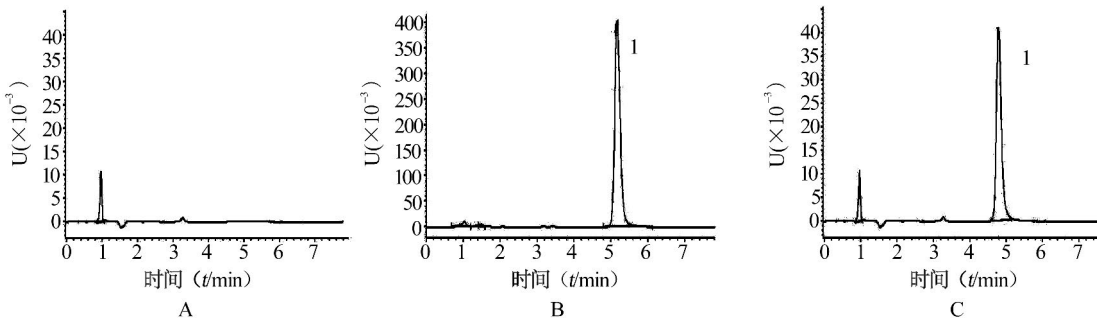


图 1 非那雄胺 HPLC 色谱图

A. 空白辅料; B. 对照品; C. 供试品; 1. 为非那雄胺

**3.5 线性关系考察** 精密称取非那雄胺对照品约50 mg,精密称定,置100 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,配成储备液。精密吸取储备液10 ml置于25 ml量瓶中,用流动相稀释至刻度,再分别吸取0.5、2.5、5.0、6.0、8.0、10.0 ml液体置10 ml量瓶中,加流动相至刻度,取20 μl进样,测定峰面积,以浓度(μg/ml)为横坐标,以峰面积(A)为纵坐标进行线性回归,得回归方程:  $Y = 43.433X + 22.467$ ,  $r = 0.9999$ 。可见,本品在10~200 μg/ml的范围内,

**3.1 色谱条件与系统适用性实验** 色谱柱: Zorbax SB-C<sub>18</sub>(150 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相: 乙腈-水(1:1);检测波长: 210 nm;柱温: 40 °C;理论塔板数: 6385。

**3.2 供试品溶液的配制** 取自制非那雄胺20片,研细,取适量(约相当于非那雄胺5 mg)精密称定,置50 ml量瓶中,加流动相适量,振摇10 min使溶解,加流动相稀释至定容刻度,即得。

**3.3 对照品溶液的配制** 取经105 °C干燥至恒重的非那雄胺对照品适量,精密称定,用流动相溶解并稀释成每1 ml中约含0.1 mg的溶液。

**3.4 专属性考察** 称取按处方比例混匀的辅料置100 ml量瓶中,加蒸馏水适量,超声15 min,用蒸馏水稀释至刻度,过0.45 μm滤膜,取1 ml续滤液稀释至10 ml,作为空白辅料溶液。取空白辅料溶液、对照品溶液、供试品溶液各20 μl进样,记录色谱图,结果表明,空白辅料对含量的测定无干扰(图1)。

浓度与峰面积具有良好的线性关系。

**3.6 回收率实验** 取非那雄胺原料药8、10、12 mg各3份,精密称定,置100 ml容量瓶中,分别按处方比例加入等量辅料(两片辅料量),加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,制成高、中、低3种浓度的供试品溶液,精密吸取20 μl注入液相色谱仪,计算回收率。结果表明,回收率均在98.0%~102.0%之间,  $RSD = 0.77\%$ ,说明本品回收率良好。

**3.7 精密度与稳定性** 取非那雄胺原料药适量,精密

称定,用流动相定量稀释制成每1 ml 中含非那雄胺0.1 mg 的溶液,精密量取20  $\mu$ l 注入液相色谱仪,记录色谱图。连续进样6次。结果表明,RSD = 0.08%,说明本方法的精密度良好。将此溶液于室温放置,并分别于0、2、4、6、8、10 h 取样分析,结果表明,RSD = 0.18%,说明样品溶液在10 h 内较稳定。

#### 4 含量测定

取3批样品,照上述含量测定的方法进行测定,结果3批样品中非那雄胺的含量分别为100.7%、102.1%和98.9%。

#### 5 溶出度测定

取本品,参考国家食品药品监督管理局质量标准(YBH05662003)非那雄胺片溶出度测定法,以500 ml 蒸馏水为溶出介质,转速为50 r/min,依法操作。经45 min 时,取溶液10 ml,滤过,取续滤液作为供试品溶液;另取经105  $^{\circ}$ C 干燥至恒重的非那雄胺对照品适量,精密称定,用流动相溶解并稀释制成每1 ml 中含约10  $\mu$ g 非那雄胺的溶液,作为对照品溶液。分别取上述两种溶液各20  $\mu$ l 注入液相色谱仪,照含量测定项下的色谱条件测定,按外标法以峰面积计算出每片的溶出量。

自制非那雄胺片(080427)与市售进口片(规格:5 mg,批号:272634;市售国产片(规格:5 mg,批号:070201)体外溶出度的比较,溶出曲线如图2,自制片的溶出曲线与进口片基本一致,优于国产片。

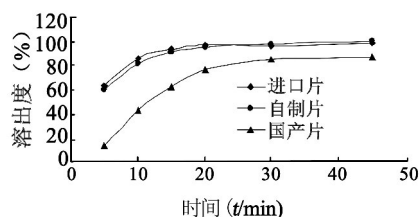


图2 自制片与市售片的体外溶出度比较

#### 6 讨论

崩解剂的性能和加入方法对分散片的质量有显著影响。通常分散片崩解剂的加入量要大于普通片。低取代羟丙基纤维素的崩解性能较好,具有较高的毛细管活性及水合能力,能迅速将水吸入片中,内加吸水使固体颗粒崩解为更细小的粉末,从而增加了主药的溶出,然后膨胀崩解,形成混悬液<sup>[5]</sup>。同时,考察崩解剂加入方法对崩解性、分散性的影响中发现,采用内、外共加的方法效果最佳,既保证了分散片的崩解,也有利于崩解后颗粒的再分散。

对于分散片,要求控制一个较为适宜的压力。随着硬度的增加,崩解时间延长,若压片压力过小,在包衣过程中会出现崩解现象,在包装、运输中易破碎。本实验主要考察压力对崩解时限的影响,最终确定压片压力为4 ~ 5 kg/cm<sup>2</sup>时,包衣较为光洁。

采用防潮型85G型欧巴代进行包衣,得到的非那雄胺片不易吸潮,解决了因素片吸潮后硬度增加,崩解时限延长等问题。

由于主药中非那雄胺为非水溶性药物,故选用水溶性赋形剂乳糖作为稀释剂,以增加主药的溶出度<sup>[6]</sup>。

#### 【参考文献】

- [1] 刘建芳,邓鸣,侯艳宁. 非那雄胺的药理及临床应用研究进展[J]. 华北国防医药, 2006, 18(4): 286.
- [2] 胡容峰,冯志英,王剑,等. 非那雄胺的研制及稳定性[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 22(5): 287-289.
- [3] 冯泽岸,廖明琪,邵婷玑,等. 南沙参多糖分散片的制备[J]. 中国医院药学杂志, 2012, 33(9): 699-703.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 版二部[S]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 33.
- [5] 崔福德. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 335-339.
- [6] 韩莎,朱云峰,曹青日,等. 三七总皂苷分散片的制备及体外评价[J]. 中成药, 2010, 32(8): 1324-1328.

[收稿日期] 2013-08-13 [修回日期] 2013-12-06

[本文编辑] 李睿旻

(上接第256页)

- [17] 胥娜,钟文英,朱丹妮. 固体脂质纳米粒在提高难溶性药物生物利用度中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(8): 1605-1607.
- [18] Mu HL, Hfy CE. The digestion of dietary triacylglycerols[J]. Prog Lipid Res, 2004, 43(2): 105-133.
- [19] Ravi D, Hywel DW, Dallas B, et al. In vitro digestion testing of lipid-based delivery systems: calcium ions combine with fatty acids liberated from triglyceride rich lipid solutions to form soaps and reduce the solubilization capacity of colloidal digestion prod-

ucts[J]. Int J Pharm, 2013, 441(1): 323-333.

- [20] Hans B, Jenneke P, Ruud J, et al. Characterization of translocation of silver nanoparticles and effects on whole-genome gene expression using an in vitro intestinal epithelium coculture model[J]. ACS Nano, 2011, 5(5): 4091-4103.
- [21] Takeuchi H, Yamamoto H, Kawashima Y, et al. Mucoadhesive nanoparticulate systems for peptide drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 47(1): 39.

[收稿日期] 2013-05-28 [修回日期] 2013-11-05

[本文编辑] 李睿旻