

不同型号甘露醇对吡达帕胺直接压片的影响研究

白璐¹, 王博², 吴疆², 任晓文^{2*}

1. 河南大学药学院, 河南 开封 475001

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

摘要: 目的 对比 Parateck[®] M200、M100 直压甘露醇和直压甘露醇 C、D 4 种不同型号甘露醇对吡达帕胺直接压片的影响, 为直接压片选择辅料提供参考。方法 以吡达帕胺为模型药物考察粉体学, 采用直压工艺与 4 种甘露醇压片后, 进行片剂质量分析比较。结果 4 种型号甘露醇对模型药物均有很好的容纳性, Parateck[®] M200、M100 直压甘露醇与吡达帕胺的相容性及混合压片后的溶出度较好。结论 甘露醇是良好的直压工艺的填充剂, 不同型号的甘露醇与模型药物混合有一定的差异。

关键词: 甘露醇; 直接压片; 粉体学性质; 溶出度

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)04-0338-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.04.002

Impacts of different types of mannitol on indapamide by direct compression tableting

BAI Lu¹, WANG Bo², WU Jiang², REN Xiao-wen²

1. Pharmaceutical College of Henan University, Kaifeng 457001, China

2. Key Laboratory of Drug Design and Discovery, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To compare the effects of four different types of mannitol, such as Parateck[®] M200, M100, and mannitol C and D on indapamide for direct compression tableting and to provide the reference for the selection of production excipients for direct compression tableting. **Methods** The powder properties of four kinds of mannitol were compared. Using four kinds of mannitol to trial-produce Indapamide Tablets, the differences of the four kinds of mannitol were compared through analysis on the quality of tablets. **Results** All the four types of mannitol had a good containment on model drugs; Parateck[®] M200 and M100 had a better compatibility of indapamide and a higher dissolution of its tablets. **Conclusion** Mannitol is a good filler for direct pressure process, and different types of mannitol have the certain influence on the content uniformity of model drugs.

Key words: mannitol; direct compression tableting; micromeritic characteristics; dissolution

随着制药工艺设备的不断发展以及新型辅料的生产, 直接压片工艺日趋成熟。直接压片能大大的简化工艺流程, 避免药物与黏合剂中的溶剂接触, 从而提高其稳定性^[1-3]。直接压片的辅料选择至关重要, 必须要有良好的流动性和可压性^[4]。直压甘露醇不但具有卓越的黏合性、可压性和良好的流动性^[5-6], 还能明显改善低剂量药物的溶出度, 与直压乳糖相比, 极低的还原糖含量也能有效地避免美拉德反应^[7-8]。本实验对 4 种不同型号甘露醇的粉体学性质进行考察, 并以吡达帕胺为模型药物的混合粉

末直接压片的性能进行考察。

1 材料与仪器

Parateck[®] M200、M100 直压甘露醇 (批号分别为 M765019、M776494, 德国默克公司), 直压甘露醇 C、D (批号分别为 E941G、E086D, 天津爱勒易医药材料有限公司), 吡达帕胺原料药 (天津药物研究院药业有限责任公司, 批号 100912)。

BT—1000 粉体综合特性测定仪 (丹东百特科技有限公司); DP—30A 单冲压片机 (北京国药龙立科技有限公司); CS—A 脆碎度测定仪 (天津药

收稿日期: 2013-11-12

作者简介: 白璐 (1988—), 女, 河南省许昌人, 河南大学药学院在读硕士研究生, 研究方向为药物制剂。Tel: 15822692991

*通信作者 任晓文 Tel/Fax: (022)23006953 E-mail: renxw@tjipr.com

典标准仪器厂); YD—35 片剂硬度仪、ZRS—8G 智能溶出试验仪(天大天发科技有限公司); Evolution 220 紫外分光光度仪(Thermo Scientific)。

2 方法与结果

2.1 粉体学性质

2.1.1 混粉的制备 将 4 种不同型号甘露醇分别与模型药物吲达帕胺按照处方量混合均匀,即吲达帕胺 2.5 g、甘露醇 75 g、硬脂酸镁 2 g 以及适量微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠(压片 1 000 片),混粉备用。

2.1.2 休止角的测定 休止角是粉体自由落下堆积的可以反映物料间相互作用摩擦力大小的一个重要参数,休止角越小,粉体的流动性就越好。一般情况下, $\alpha \leq 30^\circ$ 时粉体流动性好, $\alpha \leq 40^\circ$ 时可以满足生产过程中粉体流动性的要求。按仪器装置,在 250 次/min 的振动频率下使粉体均匀流落,待粉体于圆盘处呈现锥状体,转动圆盘分别于 0° 、 120° 、 240° 测定休止角,结果见表 1。可以看出 4 种不同型号甘露醇及其与模型药物混合后测定的休止角均不大于 40° 。

表 1 粉体学测定结果
Table 1 Determination of micromeritics

粉 体	休止角/ $^\circ$	松密度/($\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	振实密度/($\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	卡式指数/%
Pardeck [®] M200	33.33	0.516	0.619	16.57
直压甘露醇 C	36.67	0.503	0.606	17.00
Pardeck [®] M100	38.33	0.613	0.793	22.70
直压甘露醇 D	37.33	0.468	0.558	16.18
Pardeck [®] M200+吲达帕胺	36.33	0.504	0.623	19.05
直压甘露醇 C+吲达帕胺	38.67	0.502	0.616	18.50
Pardeck [®] M100+吲达帕胺	39.33	0.603	0.789	23.57
直压甘露醇 D+吲达帕胺	37.67	0.470	0.558	15.71

2.1.3 松密度、振实密度、卡式指数的测定^[9] 松密度、振实密度、卡式指数的粉体学测定对方剂筛选有一定的指导意义,它们反映了物料的填充性和可压性。一般来说,卡式指数在 25% 以下时流动性较好,卡式指数越小,粉体的填充性越好,相反卡氏指数较大,可压性好。通过振动频率为 250 次/min 的振动筛,使粉末均匀流入一个固定体积(100 mL)的杯子中,用刮片刮掉杯子上面多余的粉末,称定质量,计算松密度(ρ_0)。对上述装有粉体的杯子给予一定强度(振动幅度为 3 mm)的撞击(3 min),用刮片刮掉杯子上面多余的粉末,称定质量,计算振实密度(ρ_f)。通过公式卡式指数 $C = (\rho_f - \rho_0) / \rho_f$ 计算卡式指数。结果见表 1。可以看出除 Pardeck[®] M100 直压甘露醇外的 3 种型号甘露醇及其混合模型药物后测得的卡式指数均小于 20%,而 Pardeck[®] M100 直压甘露醇及其混药粉体的卡式指数也不大于 25%,在填充性和可压性方面各有所长。

2.2 片剂的制备工艺

采用粉末直接压片工艺制备。分别将模型药物吲达帕胺与辅料过筛预处理,按处方量比例称取辅

料与模型药物过筛混合均匀,调节片质量和压力,用直径为 6.5 mm 圆型冲模按照标示量进行压片,压片机转速为 25 r/min。

2.3 片剂的性质

随机取 10 片表面光滑,色泽均一,片质量接近的圆形片,测定硬度,并记录结果,计算平均值。参照《中国药典》2010 年版二部附录 XG 片剂脆碎度检查法,片质量为 0.65 g 或以下者取若干片,使其总质量约为 6.5 g。用吹风机吹去脱落的粉末,精密称定质量,置圆筒中,转动 100 次。取出,同法除去粉末,精密称定质量,减失质量不得过 1%,且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。对已制得的模型药物吲达帕胺片进行硬度和脆碎度测定,结果见表 1。硬度适宜,脆碎度均小于 1%,符合《中国药典》2010 年版标准,显示了良好的直接压片成型特性。

2.4 片剂的溶出度考察

2.4.1 线性关系考察 精密称取吲达帕胺对照品约 10.0 mg,置 100 mL 量瓶中,用适量甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为母液。精密量取母液 2.5、3.75、

表 2 硬度、脆碎度测定结果

Table 2 Determination of hardness and friability

样 品	平均硬度	脆碎度/%
M200+吲达帕胺	4.24	0.22
C+吲达帕胺	3.85	0.33
M100+吲达帕胺	5.43	0.24
D+吲达帕胺	4.68	0.16

5.0、7.5、10 mL 分置 100 mL 量瓶中，加蒸馏水稀释至刻度，摇匀。照紫外分光光度法（《中国药典》2010 版二部附录 IVA）在 240 nm 波长处测定吸光度（ A ）值，计算得线性方程 $A=0.0585C-0.0215$ ， $R^2=0.9998$ ，结果表明吲达帕胺在 2.5~10.0 μg 线性关系良好。

2.4.2 稳定性试验 精密称取吲达帕胺原料药约 10.0 mg，2 份，分置 100 mL 量瓶中，用适量甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀。精密量取 5 mL 置 100 mL 量瓶中，加蒸馏水稀释至刻度，摇匀。分别于 0、1、2、4、6 h 照紫外分光光度法（《中国药典》2010 版二部附录 IVA）在 240 nm 波长处测定 A 值，计算吸 RSD 值，结果吲达帕胺吸光度值的 RSD 值为 0.28%，表明溶液在 6 h 内保持稳定。

2.4.3 回收率试验 精密称取吲达帕胺原料药约 5.0、8.0、10.0 mg 各 3 份，分置于 100 mL 量瓶中，另精密称取处方量的空白混合辅料分置于同一 100 mL 量瓶中，用适量甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀。取部分溶液置于离心机离心 10 min，转速为 3 500 r/min。精密量取上清液 5 mL 置 50 mL 量瓶中，加

蒸馏水稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液。另精密称取吲达帕胺对照品约 10.0 mg，置于 100 mL 量瓶中，用适量甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀。精密量取 5 mL 置 50 mL 量瓶中，加蒸馏水稀释至刻度，摇匀，作为对照溶液。精密量取 5 mL 甲醇置 50 mL 量瓶中，加蒸馏水稀释至刻度，摇匀，作为空白溶剂。取供试品溶液和对照品溶液照紫外分光光度法（《中国药典》2010 版二部附录 IVA）测定 A 值，按外标法计算回收率，结果平均回收率为 100.4%，RSD 值为 0.56%。

2.4.4 溶出试验 对压制成型的模型药物吲达帕胺片，采用《中国药典》2010 年版二部溶出度测定法（附录 XC 第二法），分别以水、0.1 mol/L 盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液 500 mL 为溶出介质，转速为 50 r/min，溶出介质温度为（37±0.5）℃进行溶出试验。依法操作，于 5、10、15、20、30、45、60 min 取样，取溶液滤过，取续滤液作为供试品溶液，同时补液 2 mL。另精密称取吲达帕胺对照品 12.5 mg 置 25 mL 量瓶中，用适量甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 1 mL 置 100 mL 量瓶中，用溶媒稀释至刻度，即得对照品溶液。取供试品溶液和对照品溶液照紫外分光光度法（《中国药典》2010 版二部附录 IVA）在 240 nm 的波长处测定 A 值，计算每片溶出量。结果见图 1。可以看出，在 0.1 mol/L 盐酸中，含 Parateck® M200、M100 直压甘露醇的模型药物吲达帕胺的溶出结果优于直压甘露醇 C、D，而在其他 3 种溶媒中的 4 条溶出曲线趋势一致。

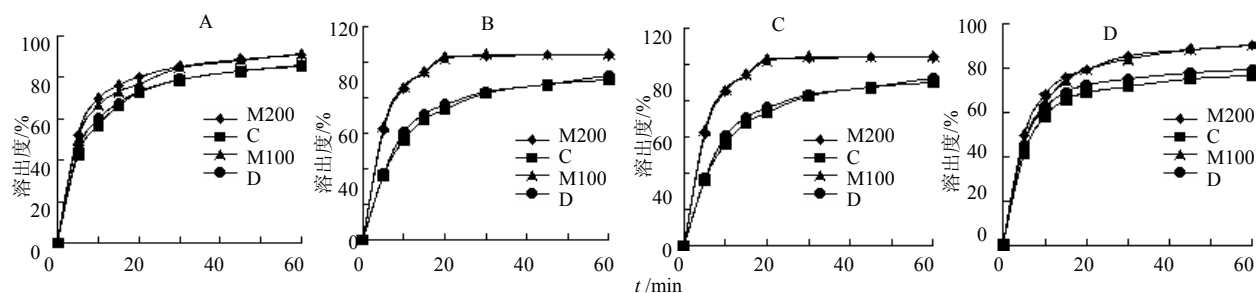


图 1 吲达帕胺直压片在水 (A)、0.1 mol/L 盐酸 (B)、pH 4.5 醋酸缓冲液 (C) 和 pH 6.8 磷酸缓冲液 (D) 中的溶出曲线
Fig. 1 Dissolution curve of indapamide from Indapamide Tablets in water (A), 0.1 mol/L hydrochloric acid (B), acetate buffer with pH 4.5 (C), and phosphate buffer with pH 6.8 (D)

3 讨论

粉体学是药剂学的基础理论，对制剂的处方设计、制剂的制备、质量控制、包装等都有重要指导

意义。本实验通过对 4 种不同型号空白甘露醇及其与模型药物吲达帕胺的混粉进行粉体学性质测定，发现 4 种甘露醇均具有较好的流动性和可压性，且

4 种甘露醇与模型药物混粉较空白辅料的休止角、卡氏指数差异不大,说明此 4 种甘露醇均具有较大的药品容纳量,即与药物混合后的流动性和可压性没有显著差别。另外在不同溶媒中,模型药物吲达帕胺与 Pardeck[®] M200、M100 直压甘露醇混合压片后的溶出度具有一定优势。

甘露醇是一种良好的直压工艺的填充剂,具有高稳定性、快速溶解性、不易碎、高度可压性等特点,特别适合作为直压片剂如维生素及咀嚼片等的辅料应用,具有很好的市场前景。

参考文献

- [1] 李亚正,臧恒昌,张娜,等. 直接压片复合辅料及其应用前景 [J]. 药物生物技术, 2012, 19(2): 177-180.
- [2] Opota D, Prinderre P, Kaloustian J, *et al.* Comparative tablet and rheological properties of new microcrystalline cellulose: direct compression and wet granulation methods [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1999, 25(6): 795-799.
- [3] Gryczke A, Schminke S, Maniruzzaman M, *et al.* Development and evaluation of orally disintegrating tablets (ODTs) containing Ibuprofen granules prepared by hot melt extrusion [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 86(2): 275-284.
- [4] 高春生. 粉末直接压片工艺: 制药工业整体发展的助推剂 [J]. 国际药学研究杂志, 2009, 36(1): 1-5.
- [5] 岳鹏飞,郑琴,胡鹏翼,等. 浅析全粉末直接压片技术及其在中药应用中的关键问题 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 2099-2101.
- [6] 谢向阳,廖祥茹,陈晨,等. 粉末直接压片法制备阿卡波糖片 [J]. 中国药师, 2011, 14(9): 1276-1278.
- [7] 吴惠玲,王志强,韩春,等. 影响美拉德反应的几种因素研究 [J]. 现代食品科技, 2010, 26(5): 441-444.
- [8] 李媚,应伟丽,蓝丽红,等. 电化学法制备甘露醇阴极液中还原糖的测定 [J]. 分析试验室, 2006, 25(7): 99-102.
- [9] 任晓文,王维,丁一,等. 预混辅料直接压片的性质考察 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 107-110.