

·工业药学·

单硝酸异山梨酯片生产工艺初探

李冠忠 张理星 王绍法 徐斌

(山东鲁南制药股份有限公司, 临沂市 276006)

单硝酸异山梨酯(1)为新一代的长效硝酸酯类抗心绞痛药物^[1], 国外已有片剂、贴剂等剂型^[2], 有近二十年的生产历史。因其易吸潮, 且吸潮后极易水解, 故生产上有一定难度, 我们通过试验, 以3.5%的羟丙甲基纤维素为粘合剂, 精制淀粉为稀释剂, 制成空白颗粒^[3]后, 加入单硝酸异山梨酯等混匀压片, 效果较为理想。现报道如下:

1 材料与仪器

1 原料(本公司); 羟丙甲基纤维素(HPMC, 药用, 肥城瑞泰精细化工有限公司); 淀粉(药用, 河北省廊坊淀粉厂); 硬脂酸(药用, 东平瑞星化工公司); 滑石粉(药用, 平度滑石粉矿)。

CHP—Ⅲ型崩解度仪(天津第四光学仪器厂); 78X—2型片剂四用测定仪(上海黄海制药厂); 7520型分光光度计(上海分析仪器厂)。

2 制备方法

2.1 3.5% HPMC 粘合剂的制备

称取一定量的 HPMC, 加入少量 70% 的乙醇浸润, 待全部浸透后, 加入适量水, 充分搅拌均匀成含 HPMC 浓度为 3.5% 的均匀的胶体溶液。

2.2 空白颗粒的制备

将淀粉过 100 目筛, 称取 8kg, 加入已配制好的粘合剂适量, 制成软材, 过 20 目筛成颗粒, 烘干后用 20 目筛整粒, 备用。

2.3 物料混合压片

取(1)原料粉碎过 120 目筛, 称取 1020g; 硬脂酸、滑石粉粉碎过筛, 称取 180g, 与已制好的空白颗粒混合均匀后, 压片即得。

3 (1)片的质量检测

3.1 硬度

用 78X—2 型片剂四用测定仪对片子做了硬度测定, 结果见表 1。从表中可以看出, 片子的硬度在 4.0kg 左右。

3.2 崩解时限

照《中国药典》95 版二部附录检查, 结果见表 1。

表 1 单硝酸异山梨酯片硬度、崩解时限测定

批号	硬度(kg)	崩解时间(min)
961004	4.00	6
961008	3.95	6
961012	4.20	7
961015	4.15	7
961017	4.10	6

可见, 片子的崩解时间一般在 6—7min 左右。

3.3 含量均匀度测定

因每片含 1 仅为 20mg, 故需作含量均匀度的测定。照《中国药典》1995 版二部附录测定, 结果见表 2。

表 2 单硝酸异山梨酯片含量均匀度测定结果

批号	\bar{X}	S	A	A + 1.80S (测量值)	A + 1.80S (限值)
961004	97.59	1.16	2.41	4.50	
961008	101.52	1.09	1.52	3.48	
961012	99.90	1.37	0.10	2.57	A + 1.80S
961015	100.98	0.86	0.98	2.53	≤ 15.0
961017	100.05	1.57	0.05	2.88	

表中 \bar{X} 为每片以标示量为 100 的相对含量 X 的均值

$$S \text{ 为标准差 } S = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}}$$

A 为标示量与均值之差的绝对值 $A = |100 - \bar{X}|$

从表 2 可以看出, 片子的含量均匀度均符合要求。

4 结果与讨论

本工艺制得的片子为白色, 片面光洁, 硬度适当, 崩解时限符合规定, 含量均匀度检查合格, 结果令人满意。由于采用空白颗粒法制片, 从而避免了常规湿法制粒压片过程中含量下降的问题; 克服了

干法制粒压片中因片子硬度不够, 造成的碎片、裂片等现象。我们也曾试用粉末直接压片, 但由于粉末流动性差, 片重差异大, 且因粉末中空气较多, 压片时易造成裂片, 最后经实验筛选, 才采用了现行工艺。

参 考 文 献

- 1 赵克健. 中国化学药品大全. 北京: 新时代出版社, 1982: 260
- 2 张建藩, 吴瑞芳. 进口医药商品手册. 北京: 中国医药科技出版社, 1990: 238—239
- 3 於传福. 药剂学. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 187

收稿日期: 1997—03—14