

利福定片生产工艺对其生物利用度的影响

南京第二制药厂(南京市, 210029) 夏忠海 柴久芳

提要 利福定为一多晶型化合物。但各种晶型的生物利用度有差别。利福定片生产工艺可影响晶形的转化, 因而对其生物效价影响甚大, 利福定片选用全粉末直接压片法有较高的生物效价。

关键词 利福定; 晶型; 粉末直接压片。

利福定(异丁基哌嗪利复霉素)系多晶型药物。曾有人^[1]对利福定的多晶型现象进行了研究。根据X—射线衍射光谱分析, 利福定有I、II、III、IV型四种晶型, 各晶型化学性质相同, 而物理性能各异。由于晶型不同, 其溶解度与稳定性差别很大。I、IV晶型的利福定生物利用度近似, 它们在人工胃液中的溶解度明显高于II、III晶型, 血浓度和尿排泄量也明显高于II、III晶型。

据报导^[2]用某药厂生产的同一批号利福定原料制成的片剂和胶囊, 片剂的生物利用度比胶囊差得多。经X—射线衍射光谱检查, 片剂中的利福定晶型已转型, 发现有III型晶体存在。片剂的制造工艺是以湿法制粒, 必须通过干燥及压片等操作步骤。这正是影响利福定晶型转化的主要因素——温度和湿度^[3]。

为了避免利福定对湿热不稳定而致晶型转化, 本文采用了全粉末直接压片工艺, 并对处方作了筛选。

原材料与仪器设备

利福定 无锡第一制药厂生产

淀粉 建湖淀粉厂生产

微晶纤维素 上海赵屯制药厂生产

可压性淀粉 浙江菱湖食品化工厂生产

工艺操作

按处方将利福定与所有辅料过40目筛, 在适宜的容器中混匀, 取样化验含量后压片、包糖衣。

为使压片时粉末填充均匀, 片重稳定, 应对压片机装置做如下改进:

1. 物料饲料斗下口稍扩大些; 2. 饲料器格板扩大流口, 增大流量; 3. 饲料斗上安装振荡器, 利用上冲转动震动饲料斗, 迫使物料均匀流下。

质量检查

1. 粉末的流动性

测定方法(固定漏斗法) 取口径6mm的玻璃漏斗, 固定于距坐标纸上方约7cm处, 将粉末从一定高度加入漏斗中, 使其缓缓自然流出, 直到锥尖接近漏斗出口处为止。量取圆锥体半径R及圆锥体的高H, 求出休止角 α , 结果见表1。

表1 单一辅料及主辅料混合粉的休止角

物 料 名 称	休 止 角
微晶纤维素	55°20'
玉米淀粉	49°27'
可压性淀粉	34°55'
利福定+微晶纤维素	53°08'
利福定+可压性淀粉	46°58'
选定利福定混合粉	39°48'

注：各数据均为三次平均值

2. 含量

为了查验全粉末直接压片法生产利福定片的生物有效性，对湿法和全粉末直接压片法生产的利福定素片和糖衣片进行微生物测定，以利福定原料作对照，选用藤黄八叠球菌为菌种，用杯碟法测定效价，结果见表2。

表2 利福定素片及糖衣片的生物效价比较

	效 价 (u/mg)	
	全粉末直接压片	湿法制粒压片
利 福 定	950	950
利福定素片	922	521
利福定糖衣片	866	412

结果与讨论

1. 从表1可看出，利福定与微晶纤维素混合粉休止角大，流动性差，压片不能成型。

2. 利福定与可压性淀粉混合粉的休止

角降低，流动性有所改善，但有粘冲、裂片等现象。

3. 选定的利福定混合粉的休止角小，流动性好，片剂成型好。外观色泽等质量均较令人满意。

4. 选用全粉末直接压片，利福定片芯光亮、硬度好、外观色泽均匀，厚薄一致。崩解一分钟内可通过筛网并散开呈细雾状。

5. 由表2看出，湿法制利福定片的生物效价降低幅度较大，而全粉末压片法制的利福定片的生物效价与原料近似，基本未降低。而糖衣片的效价稍有下降，但在合格范围内。由此表明：用全粉末直接压制的利福定片的晶型基本未转型，仍保持较高的生物效价。

6. 由实验显示，选用全粉末直接压片是利福定片理想的生产工艺，可避免用湿法因受湿热的影响而使利福定晶型转化，疗效降低的弊端，但在包衣过程中要掌握操作温度，以保持生物效价不会有明显的降低。

致谢 本试验生物效价承杨柳春同志测定，特表谢意。

参 考 文 献

- [1] 刘舜卿等：《抗生素》1982，7(3)：150
- [2] 苗积生等：《抗生素》1983，8(6)：416
- [3] 陆润钟等：《中国抗生素杂志》1989，14(5)：301

The Effect of Production Technology of Rifandin Tablets on Bioavailability

Xia Zhonghai Chai Jufang

(Nanjing No.2 Pharmaceutical Factory, Jiang Su 210029)

Abstract

Rifandin is a polymorphic substance (Type I、II、III and IV) and the differences was in bioavailability between four crystal form of Rafandin. Because the different production technology of Rifandin tablets effects the conversion of crystal form, the different production technology of Rifandin tablets has different bioavailability. By means of powder direct compression tablet, Rifandin tablet has a higher bioavailability.

Key words Rifandin, Crystal form, Bioavailability