

硝酸甘油口腔速崩片的研制及其药效学的初步评价

陈岚,武新安,郭小冬(兰州医学院第一附属医院,甘肃 兰州 730000)

摘要:目的 研制及评价硝酸甘油口腔速崩片。方法 采用适宜的湿法制粒工艺制备硝酸甘油口腔速崩片,并对其性状、重量差异、崩解时限、含量、稳定性等进行检测。通过 8 例健康自愿受试者含服硝酸甘油舌下片 0.5mg,比较了硝酸甘油口腔速崩片与市售片对受试者的心率(HR)、舒张压(DBP)的影响。结果 在性状、重量差异、含量等符合规定情况下,硝酸甘油口腔速崩片与市售片的崩解时间(分别为 1.98s, 74.0s)之间有显著性差异($P < 0.01$)。服药后 3min 之内,硝酸甘油口腔速崩片的显效速度(对心率的增高和舒张压的降低)明显快于市售片,两者之间亦有显著性差异($P < 0.05$)。结论 硝酸甘油口腔速崩片的速崩特性有利于药物的快速吸收,从而对急症冠心病心绞痛患者的自救具有显著性意义。

关键词:硝酸甘油口腔速崩片;市售片;崩解时间;心率;舒张压

中图分类号:R943.4 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2005)05-0434-03

Studies on preparation and pharmaceutical evaluation of a fast-disintegrating oral nitroglycerin tablet

CHEN Lan, WU Xin-an, GUO Xiao-dong (The First Hospital of Lanzhou Medical College, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare and evaluate a fast-disintegrating oral nitroglycerin tablet. **METHODS** Fast-disintegrating oral nitroglycerin tablets could be prepared by wet process compression method. The properties of tablets, such as shape, weight divergence, disintegration time, the content of nitroglycerin, stability were investigated, and the effect of eight healthy volunteers on DBP, HR of the fast-disintegrating oral nitroglycerin tablet and commercial tablet were all examined when volunteers were given a single dose of 0.5mg nitroglycerin via sublingual way. **RESULTS** When tablets had proper shape and properties, weight divergence, the content of nitroglycerin, the disintegration time of rapid-disintegrating oral nitroglycerin tablet was few than that of commercial tablet (1.98s and 74.0s, respectively), and a significant difference between them was found ($P < 0.01$). The speed of pharmacology (on HR and DBP) of fast-disintegrating oral nitroglycerin tablet was faster than that of commercial tablet after administration for 3 minutes, and a significant difference between them was found also ($P < 0.05$). **CONCLUSION** A fast-disintegrating oral nitroglycerin tablet having rapid disintegrating characteristics will be beneficial for the drug absorption, therefore a remarkable significance will have been made to save patients with coronary heart disease or angina pectoris by themselves.

KEY WORDS: fast-disintegrating oral nitroglycerin tablet; commercial tablet; disintegration time; HR; DBP

硝酸甘油(nitroglycerin, GTN)是最早发现用来治疗心绞痛的药物,临床应用已有百余年的历史,是临床上最常用于改善冠心病患者的生存质量,减少心绞痛心脏猝死发生的一线药物^[1]。但是目前其剂型仅限于注射剂、普通舌下片、外用贴剂三种。对于注射剂患者使用很不方便;普通舌下片则因崩解时间过长而不利于药效的迅速发挥;外用贴剂透过表皮,发挥药效则更缓慢,因此都不太适合于突发性冠心病患者的急救与自救。鉴于此,我们开发了硝酸甘油口腔速崩

片。它是仅靠唾液 30s 就能在口腔内迅速崩解的新型片剂^[2],患者不需用水即可将药物顺利服下。因此非常适合于有吞咽困难的老年患者及突发性心绞痛发作的急症患者。所以,本研究旨在开发出制备工艺简单、质量稳定的硝酸甘油口腔速崩片,并与市售硝酸甘油片进行了临床药效学的比较与评价。

1 仪器与药品

ZB-LC 智能崩解仪(天津大学精密仪器厂); YPJ-200B

中国现代应用药学杂志 2005 年 10 月第 22 卷第 5 期

型片剂硬度仪(上海黄海药检仪器厂);DP-120型单冲压片机(衡阳市制药设备厂);MA110型电子分析天平(上海第二天平仪器厂);PB2002-E型电子天平(梅特勒 托利多仪器、上海有限公司);日本 8085型光电监测仪(Central monitor)。

微晶纤维素 MCC(上海药用辅料厂);低取代羟丙基纤维素 L-HPC(湖州展望化学药业有限公司);硬脂酸镁(湖北生化药厂);硝酸甘油口腔速崩片(0.5mg,批号 020206);市售硝酸甘油片(简称市售片,0.5mg,批号 020205,中国北京益民制药厂);硝酸甘油对照品(甘肃省药品检验所)。

2 方法

2.1 硝酸甘油口腔速崩片的制备

口腔速崩片的研制已有报道^[3],按其最佳的辅料配比制备出硝酸甘油口腔速崩片。具体制备工艺如下:按 9:1 的 MCC 与 L-HPC 投料,所有辅料粉末过 6 号筛,混合均匀,加入一定量的硝酸甘油。用适量蒸馏水湿法制粒,湿颗粒过 2 号筛,室温放置干燥后,整粒,加入 0.1% 硬脂酸镁,混合 5 min 后在相同的压力下压片。片机冲模 $\varnothing 6.5\text{mm}$,每片重量 0.07g,每片含硝酸甘油 0.5mg。

2.2 体外评价

2.2.1 崩解时限的测定 因硝酸甘油口腔速崩片的崩解极为迅速,故依照自行建立的方法比较准确^[3]。方法同参考文献^[3]。

2.2.2 含量测定 依据中国药典 1995 年版二部^[4],应用苯酚二磺酸比色法分别对硝酸甘油口腔速崩片和市售硝酸甘油片进行测定。

2.2.3 稳定性试验 制备 3 批硝酸甘油口腔速崩片,分别装于棕色瓶内,密塞,室温放置 1, 3, 6, 12, 24 min 后,考察其性状、重量差异、崩解时限、含量等指标。

2.3 临床药效学评价

2.3.1 受试者选择 健康男性自愿受试者 4 名,年龄 30 ~ 38 岁,体重 58 ~ 65kg。健康女性自愿受试者 4 名,年龄 32 ~ 36 岁,体重 49 ~ 55kg。血常规、肝肾功能、心动超声、BP、HR 均属正常范围。

2.3.2 给药方法及对心率、舒张压的测定 健康受试者实验前 1 周开始停用一切药品,服药前 5h 开始禁食,实验期间禁食、水,分别于用药前 1, 2, 3 min 时以及舌下含服硝酸甘油口腔速崩片 0.5mg 后 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 min 监测舒张压及心率。休息一周后,按同样方法,舌下含服市售硝酸甘油片进行测定。

3 结果

3.1 崩解时间

在外观、硬度、重量差异等均符合中国药典有关规定^[5]的条件下,硝酸甘油口腔速崩片的崩解时间仅用了 1.98s,而市售硝酸甘油片的崩解时间却用了 74.0s。结果详见表 1。经两独立样本的 *t* 检验,双侧 $P = 0.000 < 0.01$,故可认为硝酸甘油口腔速崩片的崩解时间与市售片的崩解时间之间有显著性差异。

表 1 硝酸甘油口腔速崩片与市售片的崩解时限 ($n = 20, \bar{x} \pm s$)
Tab 1 Disintegration time of fast-disintegrating nitroglycerin tablets and commercial tablets ($n = 20$)

	平均片重 (g)	硬度 (kg)	崩解时限 (s)
速崩片	0.0712 \pm 0.004	2.0 \pm 0.36	1.98 \pm 0.54
市售片	0.0729 \pm 0.001	2.0 \pm 0.33	74.00 \pm 0.60

3.2 标准曲线、回收率

精密称取 105℃ 干燥至恒重的硝酸钾,用冰醋酸配制成系列浓度为 8.0, 10.0, 12.0, 14.0, 16.0, 20.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准液,再分别精密加入苯酚二磺酸试液(新鲜配制)1 mL,摇匀,放置 30 min 并时加振摇,加水约 3 mL,放冷,缓缓加入浓氨溶液约 4 mL,使成碱性后,放冷至室温,加水至刻度,摇匀,在 405 nm 波长处测定吸收度。以吸收度 *A* 对浓度 *C* 回归,得硝酸甘油口腔速崩片的标准曲线是线性的,其线性范围为 8.0 ~ 20.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,回归方程为: $A = 0.0361C - 0.0049$, $r = 0.9999$ 。

回收率实验结果:分别配制 8.0, 10.0, 20.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液,按处方量加入辅料,测定吸收度,计算回收率。结果分别为 99.02%, 100.26%, 99.15%, RSD 分别为 0.56%, 1.34%, 1.02% ($n = 5$)。

3.3 稳定性实验

硝酸甘油口腔速崩片于室温放置 1, 3, 6, 12, 24 min 后,其性状、重量差异、崩解时限、含量等均符合规定^[4]。

3.4 心率图

服药始 1 min,健康受试者的心率迅速加快。当心率增加到最大值时(即 102 beats/min),硝酸甘油口腔速崩片和市售片分别用了 3 min 和 4 min。表明硝酸甘油口腔速崩片的迅速崩解分散成颗粒,使药物溶出较多,因而药物的吸收、显效也较快。结果见图 1。

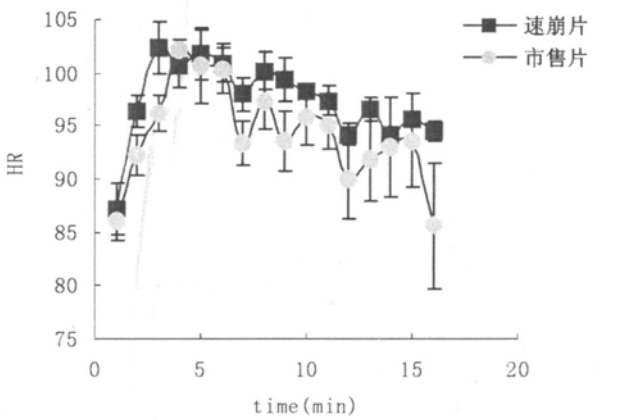


图 1 硝酸甘油口腔速崩片和市售片对心率的影响图(数据为平均值 \pm SE, $n = 8$)

Fig 1 Influence of fast-disintegrating oral nitroglycerin tablets and commercial tablets on HR (Each point and bar represent the mean \pm SE, $n = 8$)

经独立样本 *t* 检验,得 $t = 2.095$, $df = 30$,双侧 $P = 0.035 < 0.05$,故可认为硝酸甘油口腔速崩片与市售片之间有显著

性差异。

3.5 舒张压的压差图

近年来的研究表明,舒张压的压差值是验证硝酸甘油舌下片是否有效的一种比较理想的药效学指标^[5,6]。因此我们对每位健康受试者服药前、后所降低的舒张压差值进行了考察。结果见图 2。

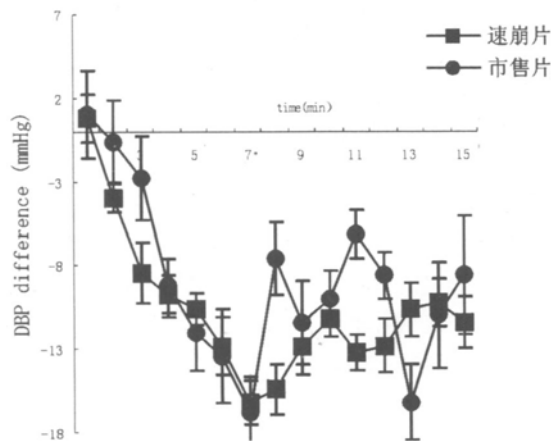


图 2 硝酸甘油口腔速崩片和市售片的舒张压压差图 (数据为平均值 \pm SE, $n=8$)

Fig 2 Influence of fast-disintegrating oral nitroglycerin tablets and commercial tablets on DBP (Each point and bar represent the mean \pm SE, $n=8$)

服药后 3 min 之内,硝酸甘油口腔速崩片对舒张压的降低 (8.4 mmHg) 明显高于市售片 (2.8 mmHg),这与对心率的影响结果相一致。经独立样本 t 检验, $P < 0.05$,两者之间有显著性差异。

4 讨论

本研究利用国产辅料、国产单冲压片机、适宜的湿法制粒工艺,在片剂的外观、硬度、重量差异、含量等均符合规定的条件下,研制出 1.98 s 内就可完全崩解的硝酸甘油口腔速崩片,且制备工艺简单,质控方法可靠、简便、快速。

硝酸甘油口腔速崩片的崩解时间 (1.98 s) 明显短于市售片的 (74 s),且服药后 3 min 之内,硝酸甘油口腔速崩片的显效速度 (即心率的显著提高和舒张压的显著降低) 明显快于市售片。经 t 检验两组间有显著性差异 ($P < 0.05$),表明硝酸甘油口腔速崩片的速崩性有利于药物的快速吸收。

从心率图和舒张压的压差图得知,硝酸甘油口腔速崩片的个体差异 (SE) 均小于市售片的,这可能与速崩片这种新剂型有关。由于其在口腔内遇少量唾液就能迅速崩解,药物溶出相对较快,因此发挥药效与受试者的唾液量关系较小;而市售片的崩解时间较长,舌下含化时因受试者唾液量的不同而使药物的溶出有快有慢,因此药物的吸收与个体差异有较大关系。

参考文献

- [1] 李家泰.临床药理学[M].北京:人民出版社,1992:657.
- [2] 刘梅,催光华.口腔速崩片的研究进展[J].国外医学·药学分册,2000,27(6):347.
- [3] 陈岚,武新安,张国荣.口腔速崩片的研制与评价[J].中国医院药学杂志,2002,22(9):515.
- [4] 中国药典(二部)[S].1995:876;附录 5.
- [5] 赵洪清,姜礼红.硝酸甘油舌下片在老年健康受试者和患者体内的药物动力学及药效学[J].中国临床药学杂志,2000,9(1):27.
- [6] 平其能.现代药剂学[M].北京:中国医药科技出版社,1998,10.

收稿日期:2004-05-10