

## 尼古丁缓释片的制备及药剂学研究

顾丽红<sup>1</sup>, 陈志东<sup>2</sup>(1. 上海第二医科大学附属宝钢医院, 上海 201900; 2. 上海市第六人民医院, 上海 200233)

**摘要:**目的:制备尼古丁缓释片。方法:通过考察了尼古丁缓释片的体外溶出特性,正交设计筛选出最优处方。结果:因素考察研究表明:尼古丁缓释片的释药行为受溶出介质的 pH、压制压力影响不大,转篮转速对溶出速率有一定影响。结论:本方法制备的尼古丁缓释片有一定的缓释效果。

**关键词:**尼古丁;缓释片;制备

中图分类号:R944.9

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2001)05-0288-02

尼古丁是从烟叶中提取的有效成分,可用于戒烟,尚无片剂及缓释片问世。由此,本文研制了尼古丁缓释片,旨在方便患者用药,减少毒副作用。

### 1 材料与方

#### 1.1 仪器与材料

羟丙基甲基纤维素(HPMC, Methocel K4M; Colorcon 公司),卡泊姆(Carbopol; B. F. Goodrich 公司),微晶纤维素(Avicel. PH102),磷酸三钙(上海试剂四厂),RCD-6 型药物溶出度测定仪(上海黄海药检仪器厂),78X-2 型片剂四用测定仪(上海

黄海药检仪器厂),751G 型紫外分光光度仪(上海分析仪器厂),TDP 型单冲压片机(中国制药机械厂),pHS-2 型酸度计(上海第二分析仪器厂)。

#### 1.2 方法

将主药与各辅料均过 80 目筛,以 70% 乙醇溶解适量 pvp 作粘合剂,湿法制粒,40℃ 烘干,整粒压片。片剂硬度控制在 5kg/cm<sup>2</sup> 左右。按中国药典 2000 年版<sup>[1]</sup>规定的转篮法进行溶出度试验。

### 2 结果与讨论

#### 2.1 正交设计

甲硝唑 100g,呋喃西林 50g,蔗糖 300g,薄荷脑 5g,十二烷基硫酸钠 15g,共制成 1000 片,用于治疗咽喉炎,口腔溃疡等疾病。使用时将漱口片一片放入一杯热开水中,溶化放凉后便可漱口<sup>[10]</sup>。

#### 7 复方甲硝唑擦剂

根据面部螨虫的生活特点,宁书慧等<sup>[11]</sup>筛选最佳处方研制了复方甲硝唑擦剂。处方:甲硝唑 10g,氯霉素 5g,己烯雌酚 0.2g,丙酮 150ml,甘油 100ml,乙基纤维素及聚乙烯吡咯烷酮各 20g,月桂氮草酮 30g,乙醇加至 1000ml。临床治疗酒渣鼻、痤疮,疗效好,未见明显毒副作用。

#### 8 甲硝唑散剂<sup>[12]</sup>

复方甲硝唑脐带散处方:甲硝唑 2.5g,氧化锌 10g,硼酸 5g,滑石粉 82.5g,应用此剂敷脐带断经临床 420 例观察,24h 脐带干燥、无出血、无渗出、无脓性分泌物,疗效显著。

甲硝唑具有较强的抗厌氧菌作用,且价格低廉,制成多种剂型可克服口服引起的胃肠道反应,副作用少。如能在控释制剂、靶向给药制剂等方面获得进展,将会大大增加甲硝唑的临床应用。

**参考文献:**

- [1] 黄武松,凌 俐,刘胜利. 复方甲硝唑牙周膜的制备及质量标准[J]. 中国医院药学杂志,1999,19(2):117.
- [2] 夏运岳,邱 峰,陈幼亭. 甲硝唑牙用缓释药膜的制备及临床应用[J]. 中国医院药学杂志,1996,16(4):165.
- [3] 王增福,朱全刚,王雯信,等. 复方甲硝唑凝胶的研制[J]. 药学实践杂志,1996,14(5):279.
- [4] 杨俊何,杨小平,凌耀生,等. 甲硝唑凝胶的配制与临床观察[J]. 广东药学院学报,1996,12(1):38.
- [5] 孙淑娟,李宏建,牟 燕,等. 复方甲硝唑泡腾片的制备及质量控制[J]. 中国药房,1999,10(3):119.
- [6] 曾明辉,王尚兰. 复方甲硝唑霜的制备及临床应用[J]. 中国医院药学杂志,1996,16(3):132.
- [7] 马文玺,张文志. 复方消炎止痛软膏的制备及临床应用[J]. 中国药房,1999,10(3):117.
- [8] 颜会兰,顾一珠,陈远久. 复方灭滴灵乳膏的研制与疗效评价[J]. 山东医药工业,1998,17(6):3.
- [9] 王芳芳,刘祖雄,杜 蓉. 甲硝唑灌肠液的制备及临床应用[J]. 中国药师,1999,2(3):151.
- [10] 王海龙. 复方甲硝唑漱口片的制备与含量测定[J]. 中国医院药学杂志,1998,18(12):554.
- [11] 宁书慧,常晓村,汤 威,等. 复方甲硝唑涂膜剂的研制与疗效观察[J]. 中国药学杂志,1995,30(增):120.
- [12] 刘 萍,赵翠英,李桂英. 复方甲硝唑脐带散在临床中的应用[J]. 中国医院药学杂志,1996,16(12):572.

收稿日期:2001-02-12

本文以正交设计法<sup>[2]</sup>筛选处方分别制成尼古丁供试片,进行体外溶出试验,结果见表 1。

表 1 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交表

编号	HPMC	Carbopol	MC	Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	释放速率
1	1	1	1	1	0.9940 3.70
2	1	2	2	2	0.9968 4.18
3	1	3	3	3	0.9939 2.82
4	2	1	2	3	0.9820 7.21
5	2	2	3	1	0.9877 8.20
6	2	3	1	2	0.9992 3.13
7	3	1	3	2	0.9974 3.45
8	3	2	1	3	0.9988 9.86
9	3	3	2	1	0.9995 3.56

表 2 正交设计的方差分析

变异来源	平方和	自由度	MS	F
HPMC	11.46	2	5.73	3015.79
Carbopol	27.17	2	13.6	7152.63
MC	0.88	2	0.44	233.21
Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub>	13.90	2	6.95	3657.89
误差	0.0038	2	0.0019	
总和	53.42	10		

F<sub>0.01</sub>(2, 10) = 10.04, P < 0.01

### 2.2 溶出介质对溶出速率的影响

图 1 为不同 pH 值的溶出介质中尼古丁缓释片的释药曲线。采用 CP 转篮法,分别用人工胃液、人工肠液和蒸馏水作为溶出介质,释药曲线几乎平等重叠,说明溶出介质 pH 值对该缓释片的溶出度基本没有影响。

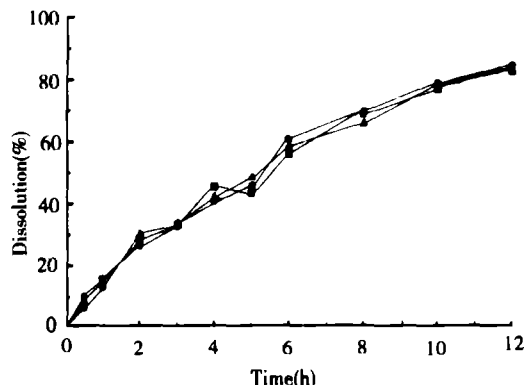


图 1 介质 pH 对溶出速率的影响

▲人工胃液 ●人工肠液 ■蒸馏水

### 2.3 转篮法速对溶出速率的影响

图 2 为不同转速下尼古丁缓释片的释药曲线。采用 CP 转篮法,分别采用 50r/min、100r/min 和 150r/min 的转速为溶出条件。结果表明转速对溶出速率有一定影响;转速加快,溶出速率略有增加。

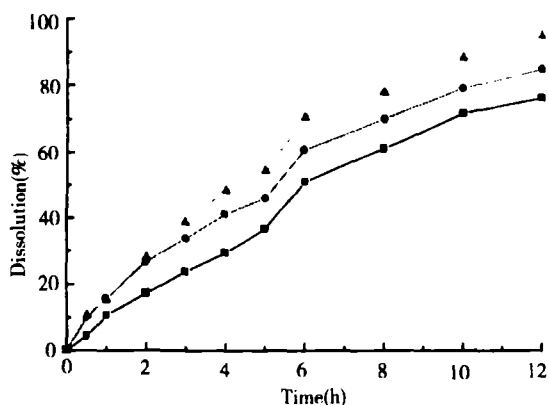


图 2 转速对溶出速率的影响

▲150r/min ●100r/min ■50r/min

### 2.4 压制压力对溶出速率的影响

由图 3 可知以 3 种压力压制的片剂(2kg/cm<sup>2</sup>、5kg/cm<sup>2</sup>、10kg/cm<sup>2</sup>)的释药曲线基本无变化。说明骨架片的释药速率仅与溶胀后的骨架性质有关,压制压力对该骨架片中药物的释放基本没有影响。

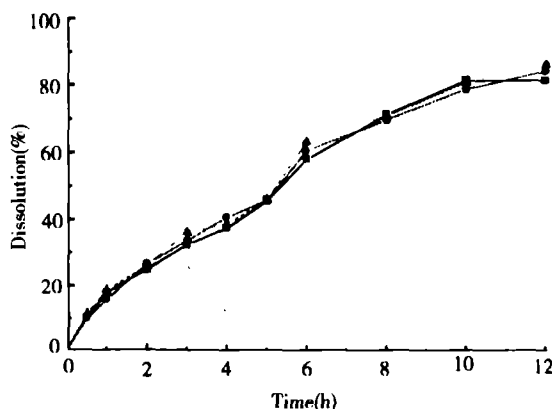


图 3 压制压力对溶出速率的影响

▲2kg/cm<sup>2</sup> ●5kg/cm<sup>2</sup> ■10kg/cm<sup>2</sup>

### 3 讨论

本实验考察了尼古丁缓释片的体外溶出特性,并筛选出最优处方(处方 7),该处方释药曲线符合 Higuchi 方程。尼古丁缓释片的释药行为受溶出介质的 pH、压制压力影响不大,转篮转速对溶出速率有一定影响。

#### 参考文献:

- [1] 中国药典[S]. 2000 版二部. 2000. 附录 77.
- [2] Douglas C. Montgomery 著,汪仁官,陈荣明译. 实验设计与分析[M]. 北京:中国统计出版社,1998:55.

收稿日期:2001-05-11