DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.17.033
第26卷第17期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 17
2004年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2004

文章编号:1000-5404(2004)17-1593-03

论著

复方褪黑素分散片处方筛选的研究

葛 勤,曹 健,黄林清,张恩娟 (第三军医大学新桥医院药剂科,重庆 400037)

提 要:目的 制备快速起效、服用方便的褪黑素分散片。方法 采用正交设计试验,考察处方中各组分的影响因素,以崩解时间为指标,对该片处方进行筛选。结果 按该方法制备的分散片,可在50 s内完全崩解,分散均匀性试验表明混悬液能过710 nm筛网,达到分散片的要求,溶出度5 min达到92.9%。结论 此分散片崩解迅速,溶出度高,制备工艺简单。

关键词:褪黑素;分散片;崩解;溶出度;处方筛选
中图法分类号:R944.4;R965.1;R977.1 文献标识码:A

Prescription screening of dispersible compound melatonin tablets

GE Qin, CAO Jian, HUANG Lin-qing, ZHANG En-juan (Department of Pharmacy, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To prepare dispersible compound melatonin tablets which can be quickly effective and used conveniently. Methods The effective factors in the ingredients of the dispersible compound melatonin tablets were observed by orthogonal experiment design and the prescription was screened by disintegrating time limit. Results The dispersible tablets could disintegrate completely in 50 seconds and the suspension could pass through 710 nm sifter in the dispersing test. The dissolution rate could reach 92.9% in 5 minutes. Conclusion The dispersible compound melatonin tablets can be prepared conveniently and easily disintegrate and dissolve.

Key words: melatonin; dispersible; disintegration; dissolution; prescription screening

复方褪黑素分散片是由褪黑素(melatonin, MT)与钙组成的复方制剂,其中褪黑素是人脑松果体分泌的一种具有多种生物活性的吲哚类激素,分子式为$C_{13}H_{16}N_2O_2$,化学名称为N-乙酰基-5-甲氧基色胺。它对人的生长发育、生殖、代谢起着重要的调节作用。该复方制剂具有显著的促睡眠功能及调控人体生物钟时效的作用,能提高机体免疫能力,并补充人体所需钙量[1]。分散片(dispersible tablets)是一种遇水可迅速崩解形成均匀的粘性混悬液的非包衣型片剂,综合了片剂和液体制剂的优点,成品既可分散后服用,也可吞服、咀嚼或含吮服用,尤其适用于吞咽困难的患者及中老年患者。MT作为一种具有保健作用的促睡眠药,已有普通片剂、胶囊剂、溶液剂等剂型,但少见有关分散片的报道。本研究以高分子辅料为崩解剂和溶胀剂,通过正交设计试验,对其处方进行筛选,并对优化处方进行了考察,现将结果报告如下。

作者简介:葛 勤(1964-),女,贵州省遵义市人,副主任药师,主要从事药物制剂方面的研究。电话:(023)68774716
通信作者:张恩娟,电话:(023)68755401
收稿日期:2003-09-25;修回日期:2004-03-17

1 材料与方法

1.1 药品与试剂

复方褪黑素分散片(自制)、褪黑素(西安天诚医药生物工程公司)、磷酸氢钙(药用)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC,上海第十一制药厂)、微晶纤维素(MCC,上海药用辅料厂)、可压性淀粉(药用)、微粉硅胶、硬脂酸镁等均为国产药用原、辅料,符合中国药典规定,其它试剂均为国产分析纯。

1.2 仪器

TDP单冲压片机(上海第一制药机械厂)、崩解仪(北京医疗设备厂)、岛津LC-2010A(高效液相色谱仪)、ZRS-4智能溶出试验仪(天津大学无线电厂)。

1.3 方法

1.3.1 分散片的制备 按处方量称取褪黑素、磷酸氢钙过100目筛,可压性淀粉、微晶纤维素、半量L-HPC过80目筛,用PVP水溶液作粘合剂,制成适宜软材,18目筛制粒,50~60 ℃左右干燥约2 h,18目筛整粒,外加另一半的L-HPC、微粉硅胶、硬脂酸镁等,混合均匀,用直径为10 mm浅凹压片,每片含褪黑素3 mg。

1.3.2 正交设计筛选处方工艺 根据预试结果,影响复方褪黑素分散片的主要因素是崩解剂L-HPC(A)、助悬剂MCC(B)用量及粘合剂PVP浓度(C),崩解剂L-HPC采用内、外半量

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

加入法。选用 L9(34) 正交表安排试验，对分散片处方进行考察，因素水平见表 1，考察指标为崩解时限。各方案制成的 MT 分散片控制硬度在 4.0～5.0 kg/cm^2，以筛选最佳处方。

表 1 因素水平表

Tab 1 Table of factors and levels

Level	L-HPC(A)(%)	Factor MCC(B)(%)	PVP(C)(%)
1	3	10	2
2	5	15	5
3	8	25	8

1.3.3 崩解时限测定[2] 按英国药典(1993)规定的方法进行测定，取药片 6 片，分别置于吊篮的玻璃管中，每管各加 1 片，然后开动崩解仪，使吊篮浸入 1 000 ml 烧杯中，烧杯内盛有温度为 19～21 ℃的水，在规定的水位和上下移动距离内，往返速度 30～32 次/min，记录颗粒全部通过筛孔的时间，规定分散片的崩解时限在 3 min 以内。

1.3.4 分散均匀性的测定 参照英国药典(1993 年版)分散片通则规定，取分散片 2 片，分别置于 100 ml 水中振摇，在(20±1) ℃水中，3 min 内应全部崩解并通过 710 nm 筛网。

1.3.5 含量测定

1.3.5.1 色谱条件 流动相：甲醇-水(60∶40)；流速 0.6 ml/min；检测波长：223nm；灵敏度：0.02AUFS；柱温：室温；进样体积：20 μl；外标法。

1.3.5.2 标准曲线的制备 精密取 MT 对照品 5 mg，置 50 ml 量瓶中，用流动相溶解并稀释至刻度，制成浓度为 0.1 mg/ml 的对照品贮备液。精密量取该贮备液 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 ml 置 25 ml 量瓶中，再用流动相稀释至刻度，分别取 20 μl 注入液相色谱仪，测定。以峰面积为纵坐标，以溶液的浓度为横坐标，作标准曲线，直线回归方程为：Y= 1 890 10X+0.169 35，r=0.999 9。线性范围为：2～12 μg/ml。

1.3.5.3 方法精密度测定 取上述不同浓度的标准液，分别于日内和日间重复测定、计算，结果测得该方法的日内 RSD 为 1.17%，日间 RSD 为 1.66%(n=5)。

1.3.5.4 回收率的测定 按分散片处方组成，精密称取褪黑素及其他原、辅料，共 5 份，精确配制模拟样品，精密称取 25 mg 置 25 ml 量瓶中加流动相溶解并稀释至刻度，充分振摇 5 min，0.8 μm 的微孔滤膜滤过，弃去初滤液，精密取续滤液，分别进样 20 μl，根据标准曲线方程，计算回收率。测定结果表明：该测定方法的平均回收率为 98.25%，RSD 为 0.85%(n=5)。

1.3.5.5 含量测定 取分散片 20 片，精密称定，研细混匀。精密称取细粉 25 mg，置 25 ml 量瓶中，按回收率测定项下从“加流动相溶解并稀释至刻度，……至进样 20 μl”同法操作，测定结果表明：所制分散片的含量为其标示量的 98.67%(n=5)。

1.3.6 溶出度实验

1.3.6.1 方法 取褪黑素分散片 6 片，参照文献[3] 溶出度测定法进行试验。溶出介质为 900 ml 的 2%十二烷基硫酸钠溶液，温度(37±0.5)℃，转速 75 r/min 于 1、5、10、30、45 min 各取样 3 ml，同时补充溶出介质 3 ml，取出的样液经 0.8 μm 的微孔滤膜滤过，取续滤液按含量测定项下用高效液相色谱法测定，并计算溶出度。

1.3.6.2 溶出度回收率的测定 按处方比例量，精密称取褪黑素等原辅料 250 mg，置 250 ml 量瓶中，先加入 2/3 溶出介质，振摇 5 min，然后加溶出介质至刻度，摇匀。取约 10 ml 溶液离心 10 min(3 000 r/min)，精密吸取上清液 3 ml，以下步骤与溶出度测定项下相同，测定溶出度回收率，分别测定了主药含量为 50%、80%、100%的回收率，回收率分别为(96.3±1.1)%、(97.2±1.9)%、(97.6±0.6)%，表明其他辅料对药物溶出度测定无干扰。

2 结果

2.1 正交试验结果

按正交表 L9(34) 得到 9 种试验用的分散片，结果见表 2。

表 2 正交试验结果分析

Tab 2 Results of orthogonal test

Factor test	1 A	2 B	3 C	Disperse time(s)
1	1	1	1	80
2	1	2	2	70
3	1	3	3	83
4	2	1	2	60
5	2	2	3	50
6	2	3	1	63
7	3	1	3	66
8	3	2	1	62
9	3	3	2	74
K1	233	206	205	
K2	173	182	204	
K3	202	220	199	
k1	77.67	68.67	68.33	
k2	57.67	60.67	68	
k3	67.33	73.33	66.33	
R	20	12.66	2	
Best plan	A_2	B_2	C_3	

由表 2 可知，且通过极差及方差分析，因素主次关系为 A、B、C(主→次)，较好的方案为以试验中崩解时间短为宜，因素 A 的影响显著，且 $k_1 > k_3 > k_2$，故取 A_2，B 因素次之，且 $k_3 > k_1 > k_2$，故取 B_2，C 为次要因素，对片剂影响不显著，故以 PVP 对片剂光洁度、外观影响进行考察，综合分析，C 因素取 C_2，故最佳方案为 $A_2B_2C_2$。

2.2 优选方案崩解时限及分散均匀性考察

取处方 $A_2B_2C_2$ 制得的分散片，按 1.3.3 及 1.3.4 所述方法操作，分散片在 50 s 内全部崩解，并通过 710 nm 筛网，具体数据见表 3。

表 3 褪黑素分散片崩解时限表

Tab 3 Disintegrating time limit of the dispersible melatonin tablets

Test	1	2	3	4	5	6
Disperse time(s)	45	46	48	46	49	45

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.3　优选方案溶出度

取处方 $A_2B_2C_2$ 制得的分散片, 按 1.3.6.1 节所述方法操作, 计算溶出度。结果见表 4。

表 4　褪黑素分散片溶出度(%)

Tab 4　Dissolution rate of the dispersible melatonin tablets (%)

Time (min)	Test						Average
	1	2	3	4	5	6	
1	75.3	82.0	78.4	83.5	76.2	86.4	80.3
5	93.3	92.9	91.4	94.6	90.8	94.2	92.9
10	94.8	95.4	93.0	96.7	95.5	94.9	95.1
30	97.9	96.8	98.4	99.0	96.7	98.3	97.9
45	99.2	98.5	98.4	97.5	98.0	99.7	98.6

从表 3、4 可以看出, 该分散片的崩解及溶出度均较好。

3　讨论

该制剂在处方设计中, 考虑到崩解时限、溶出度、片剂外观等, 选用可压性淀粉作为填充剂, 具有可压性、流动性好, 而又不影响片剂的崩解的特点[4], 且有促进溶出的效果; 崩解剂低取代羟丙基纤维素(LS-HPC)有较强的吸水性, 膨胀度大于 5 ml/g, 同时本分散片崩解剂采用部分内加, 部分外加, 取得较好的崩解作用, 原因是采用内外共加的方法, 既保证了分散片的崩解, 也有利于崩解后颗粒的进一步分散[5]; 处方中微晶纤维素具有良好的流动性和崩解作用, 其吸水溶胀但不溶解, 使片剂崩解而成为均匀的水混悬液, 因此兼具有崩解和混悬剂的作用[6]; 选用亲水性的 PVP 为粘合剂, 因其水溶液制成颗粒后, 颗粒表面变为亲水性, 压片后, 水分易湿润、透入, 使片剂崩解速度加快, 也有利于药物的溶出[7], 且试验采用 5%PVP 不同浓度乙醇溶液、水溶液作粘合剂, 结果表明, 其水溶液崩解时间较短。同时处方选用微粉硅胶作为助流剂, 可在制粒、压片中有效改善颗粒的流动性, 同时硅胶表面的硅醇基吸附药物后能显著改善、提高难溶性药物的崩解与溶出速率。

本处方中原料药过 100 目筛, 辅料过 80 目筛, 其目的是在制粒工艺中对原、辅料进行微粉化处理, 控制粒度, 使得到的分散体更细腻、更均匀, 使其颗粒、片剂含量均匀度符合要求。

本试验结果表明: 该处方制备的复方褪黑素分散片崩解迅速, 溶出度高, 制备工艺简单, 且均采用普通药用辅料即可制备优良的分散片, 是值得开发的一种剂型。

参考文献:

[1] 葛　勤, 肖正文. RP-HPLC 测定美速静胶囊中褪黑素的含量[J]. 华西药学杂志, 2001, 16(1): 48—49.

[2] British Pharmacopoeia Commission BP[M]. London: the United Kingdon for H MSO, 1993. 755.

[3] 中华人民共和国国家药典委员会. 中国药典(2000 版二部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 附录 XC: 75.

[4] 方晓玲, 杨　敏, 穆尼拉, 等. 几种新型辅料在速释片剂中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(6): 257—259.

[5] 郭晓林, 翁小春, 施　震. 酮洛芬分散片的研制及质量控制[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(1): 30—32.

[6] 雷同康. 分散片的处方和工艺[J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(2): 87—90.

[7] 李　眉. 分散片在新药报批药学部分存在的几个问题[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(12): 794—796.

(编辑　汪勤俭)

欢迎订阅《药学服务与研究》

《药学服务与研究》是第二军医大学主管和主办的我国第 1 本有关药学服务方面的全国性专业学术期刊。主要报道药学尤其是药学服务的研究进展和实践, 介绍国内外药学领域的新知识、新技术、新方法和新成就, 为安全、有效、经济用药提供理论和实践信息。

本刊学术性强, 图文并茂, 印刷装帧精美。读者对象为从事医药卫生工作的中高级科研、医疗、教学、管理、生产、营销机构的人员和高等医药院校的师生。本刊创刊于 2001 年 12 月, 现在已经成为中国科技核心期刊、中国科技论文统计源期刊、中国生物学数据库核心期刊, 中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 并已被国际著名检索期刊和数据库, 如化学文摘(Chemical Abstracts, 美国)、文摘杂志(《VINITI》, 俄罗斯)、国际药学文摘(International Pharmaceutical Abstracts, 美国)和 Elsevier 文献数据库[Elsevier Bibliographic Databases, 荷兰, 该数据库包括著名的荷兰《医学文摘》(EM)]收录和利用, 也被国内很多大型数据库和文摘类期刊收录和利用。

本刊国内外公开发行, 邮发代号 4—706。季刊, 每季末月 30 日出版。大 16 开本, 100 页, 国内每期(册)定价 10.00 元, 全年 40.00 元。敬请及时到当地邮局订阅, 也可直接汇款至本杂志社订阅, 免邮寄费。

地　址: 上海市长海路 174 号《药学服务与研究》杂志社　　邮　编: 200433

电　话: (021)65519829, 25074639　　传　真: (021)65519829　　E-mail: PharmCR@yaoxue.net

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net