

司坦唑醇分散片处方及制备工艺研究

蒋掬月,周明礼,韦笑,陆东,刘雪原

(广西南宁百会药业集团有限公司,广西南宁 530003)

摘要:目的 对司坦唑醇分散片的处方及制备工艺进行研究。方法 通过预试验对方剂进行初步筛选,用正交试验法对方剂进行优化,并考察粒径对药物溶出度的影响。结果 优化处方为(按1000片计):180 g乳糖作为填充剂,10 g羧甲淀粉钠作为内加崩解剂,质量分数5%羧甲淀粉钠作为黏合剂,占干颗粒质量分数2%的羧甲淀粉钠和3%的微晶纤维素作为外加崩解剂,质量分数1%硬脂酸镁作为润滑剂。结论 司坦唑醇分散片处方合理、工艺可行,适合于工业化生产。

关键词: 司坦唑醇;分散片;处方工艺

中图分类号:R944.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1006-8783.2011.01.004

文章编号:1006-8783(2011)01-0014-04

Optimization of the formula and preparation technology of stanozolol dispersible tablets

JIANG Ju-yue ZHOU Ming-li, WEI xiao, LU dong, LIU Xue-yuan

(Guangxi Nanning Bestway Pharmaceutical Co. Ltd., Nanning, Guangxi 530003, China)

Abstract: Objective To investigate the formula and preparation technology of stanozolol dispersible tablets.

Methods Preliminary experiments were designed to screen the formula, which was optimized by the orthogonal test, and the effect of particle size on drug dissolution was examined. **Results** The optimized formula for stanozolol dispersible tablets (in per 1000 tablets) were as follows: 180 g lactose as filling agent, 10 g CMS-Na as inner-disintegrant, 5% (w) CMS-Na as adhesive, 2% (w) CMS-Na and 3% (w) MCC for weight of dry particles as outer-disintegrants, and 1% magnesium stearate as lubricant.

Conclusion The prepared stanozolol dispersible tablets is reasonable in formula, feasible in technology and it is suitable for industrial production.

Key words: stanozolol; dispersible tablets; formula preparation technology

司坦唑醇是蛋白同化类固醇类药物,具有促进蛋白质合成、抑制蛋白质异生、降低胆固醇和三酰甘油、促进钙磷沉积和减轻骨髓抑制等作用。临床上,司坦唑醇用于慢性消耗性疾病、手术后体弱消瘦、年老体弱、骨质疏松症、小儿发育不良、再生障碍性贫血、白细胞减少症和高脂血症等,还可用于防治长期使用皮质激素引起的肾上腺皮质机能减退。

司坦唑醇几乎不溶于水,将其做成分散片,可提高药物的崩解时间,促进吸收,临床上可口服或溶于水中服用,方便各年龄层患者使用。与普通片剂相比,《中国药典》对分散片的要求主要是分散均匀性和溶出度两个指标,本文以这两个指标对司坦唑醇

分散片(规格:2 mg)处方工艺进行研究。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent1200 高效液相色谱仪;BS224S 型电子天平(赛多利斯公司);RC806 溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);TDP 单冲式压片机(上海第一制药器械厂);78X 片剂四用测定仪(上海黄海制药厂)。

1.2 材料

司坦唑醇原料(广西南宁百会药业集团有限公司,批号:0901002,质量分数99.2%);乳糖(常州市

收稿日期:2010-12-10

作者简介:蒋掬月,女,大学本科,药师,从事药物制剂工作,电话:0771-3159707,Email:jjy1470@163.com。

网络出版时间:2011-01-21 16:22 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1413.R.20110121.1622.014.html>

朗生生物工程有限公司);羧甲淀粉钠(湖州展望药业有限公司);微晶纤维素(湖州展望药业有限公司);硬脂酸镁(湖南尔康制药有限公司)。

2 方法与结果

2.1 片剂制备方法

将药物及乳糖过80目筛,羧甲淀粉钠过60目筛混合均匀,加浆制软材,用20目尼龙筛制粒,70℃干燥,用20目不锈钢筛整粒后外加过60目的辅

料混合均匀,压片。

2.2 处方筛选

由于湿法制粒可使药物含量准确、分散良好和色泽均匀,因此,选择生产上广泛采用的湿法制粒工艺,设计以下5种处方(见表1)以筛选最佳处方。

对以上5种处方制得的片剂的外观、分散均匀性和溶出度等进行比较,溶出度按照《中国药典》2010年版二部司坦唑醇片项下方法^[1]进行测定,结果见表2。

表1 5种预试处方

Table 1 Kinds of formulas in preliminary experiments

原辅料	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5
司坦唑醇 <i>m/g</i>	2	2	2	2	2
乳糖 <i>m/g</i>	180	180	180	180	180
羧甲淀粉钠(内加) <i>m/g</i>	10	10	10	10	10
8% (w) 淀粉浆	适量	适量	-	适量	-
8% (w) 羧甲淀粉钠浆	-	-	适量	-	适量
羧甲淀粉钠(外加) <i>w/%</i> *	-	5	5	3	3
微晶纤维素(外加) <i>w/%</i> *	-	-	-	2	2
硬脂酸镁 <i>w/%</i> *	1	1	1	1	1

*: 在干颗粒中的质量分数

表2 5种预试处方制备的司坦唑醇分散片质量考察结果

Table 2 Evaluation results of samples prepared in preliminary experiments

考察项目	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5
外观	白色片	白色片	白色片	白色片	白色片
硬度/kg	2.4	2.8	3.5	4.2	3.9
脆碎度/%	1.27	1.04	0.72	0.65	0.33
分散均匀性/s	260	245	120	135	110
溶出度/%	66.1	69.8	82.3	85.7	96.4

从表1、2可见,采用羧甲淀粉钠做黏合剂优于淀粉,分散均匀性提高;微晶纤维素外加,颗粒流动性更好,可压性佳。综合比较,处方5试制的片子外观美观,硬度适宜,分散均匀性符合规定,溶出度良好,因此以处方5为最佳处方。

2.3 正交设计优化处方

在预试验处方5的基础上进一步优化处方^[2]。选择乳糖用量(因素A)、内加崩解剂羧甲淀粉钠用

量(因素B)、黏合剂羧甲淀粉钠质量分数(因素C)和外加崩解剂羧甲淀粉钠与微晶纤维素用量比(因素D)4个因素进行考察,每个因素选取3个水平,各因素水平设计见表3,按正交设计表 $L_9(3^4)$ 安排试验,选择分散均匀性和溶出度作为评价指标,两者权重相等,各占50,进行综合评分,每次试验处方量为1000片,润滑剂用量为干颗粒重的1%,具体操作同“2.1”,结果见表4。

表3 因素水平表

Table 3 Factors and levels

水平	因素			
	A <i>m</i> (乳糖) /g	B <i>m</i> (羧甲淀粉钠) /g	C <i>w</i> (羧甲淀粉钠) /%	D 羧甲淀粉钠:微晶纤维素
1	170	5	5	4:1
2	180	10	8	3:2
3	190	15	10	2:3

表 4 正交试验结果

Table 4 Results and analysis of the orthogonal test

试验号	A	B	C	D	分散均匀性/s	溶出度/%	综合评分
1	1	1	1	1	114	66.4	73.23
2	1	2	2	2	108	84.1	82.09
3	1	3	3	3	85	77.5	83.79
4	2	1	2	3	98	98.8	89.45
5	2	2	3	1	73	99.9	95.0
6	2	3	1	2	45	86.3	93.19
7	3	1	3	2	145	64.2	67.13
8	3	2	1	3	50	75.8	87.94
9	3	3	2	1	92	81.4	80.74
K_1	239.11	229.81	254.36	248.97			
K_2	277.64	265.03	252.28	242.41			
K_3	235.81	257.72	245.92	261.18			
R	41.83	35.22	8.44	18.77			

注:分散均匀性 <60 s 得 50 分, <90 s 得 45 分, <120 s 得 40 分, <150 s 得 35 分, <180 s 得 30 分; 溶出度最大值 99.9% 为 50 分, 其余值相应比较; 两项相加得综合评分

表 5 方差分析表

Table 5 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	均方差	F 值	P 值
A	360.58	2	180.29	27.97	<0.05
B	230.32	2	115.16	17.87	
C(误差)	12.89	2	6.45		
D	60.50	2	30.25	4.69	

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

从表 4、5 可知, 因素影响顺序为 $A > B > D > C$, 其中因素 A 对片剂质量有显著影响, 确定优化处方为 $A_2B_2C_1D_3$, 即处方(按 1 000 片计): 司坦唑醇 2 g, 乳糖 180 g, 内加羧甲淀粉钠 10g 作为崩解剂, 质量分数 5% 羧甲淀粉钠浆制软材, 外加占干颗粒质量分数

2% 的羧甲淀粉钠和 3% 的微晶纤维素(MCC) 作为崩解剂, 质量分数 1% 的硬脂酸镁作润滑剂。

2.4 中试放大试验

用筛选的最佳处方、工艺中试放大生产 3 批司坦唑醇分散片, 并进行质量检验, 结果见表 6。

表 6 3 批司坦唑醇分散片的质量检测结果

Table 6 Determination results of samples

批号	性状	鉴别	分散均匀性/s	有关物质	含量均匀度	溶出度/%	质量分数/%
1001001	白色片	呈正性反应	60	符合规定	符合规定	98.2	100.5
1002002	白色片	呈正性反应	64	符合规定	符合规定	98.4	101.4
1002003	白色片	呈正性反应	70	符合规定	符合规定	97.7	100.3

3 讨论

由于羧甲淀粉钠具有良好的膨胀性、润湿性和崩解作用, 可加快药物的溶出, 因此选择羧甲淀粉钠

作崩解剂, 羧甲淀粉钠浆作黏合剂, 并采用内外加法, 使其在水中更易分散; 又因微晶纤维素可压性好, 兼具黏合、助流、崩解作用, 压制的片剂硬度好, 易崩解, 微晶纤维素在加压过程中呈塑性变形, 加上

毛细管的作用,水分极易渗入片内破坏微晶之间的结合力,促使片子崩解^[5],因此选择其与羧甲淀粉钠一起外加,使分散片的分散均匀性得到很大提高。

主药的粒径与分散片的溶出关系密切^[3-4],本文考察了主药粉碎与否对产品质量的影响:按处方比例将司坦唑醇与部分乳糖混匀,用万能粉碎机粉碎过 80 目筛,备用;按处方量分别取粉碎前后的主药与其他辅料混合,质量分数 5% 羧甲淀粉钠浆制软材,制片,对压制的片子进行分析比较,结果表明主药粉碎前后对分散均匀性的影响无统计学意义,但溶出度两者差异较大,粉碎后能增加溶出。故选择将主药司坦唑醇与亲水性辅料乳糖共磨,增加粉末粒子表面的润湿性,增加其溶出速率。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2010 年版二部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 220.
- [2] 完茂林, 孙玉亮, 张群卫. 盐酸普萘洛尔分散片的处方筛选 [J]. 安徽医药, 2009, 13(7): 742-743.
- [3] 王玉玲, 杨延昆, 王淑华. 分散片处方工艺研究 [J]. 食品与药品, 2006, 8(5): 66-67.
- [4] 高琴君. 头孢羟氨苄分散片的处方工艺研究 [J]. 中国医药前沿, 2009, 4(8): 137-138.
- [5] 上海医药工业研究院药物制剂研究中心, 药物制剂国家工程研究中心. 药用辅料应用技术 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2001: 68.

(责任编辑: 陈翔)

美国 FDA 加强对乙酰氨基酚剂量的控制以降低其肝脏毒性

美国 FDA 于 2011 年 1 月 13 日正式发文,要求生产含对乙酰氨基酚成分处方药物的厂商对单剂剂量进行严格限制,每一片剂或胶囊的对乙酰氨基酚含量不应超过 325 mg。

FDA 还要求厂商对该类药物的标签或说明书进行更新,对该产品可能造成的严重肝功能损害进行标注或说明。

对乙酰氨基酚(也称 APAP)是一种镇痛退热药物,含有此类成分的药物既有处方药也有非处方药。对乙酰氨基酚通常在处方药中与其他成分联用,最常见的是阿片类,如可待因 codeine(此类药物如 Tylenol)、氧可酮 oxycodone(此类如 Percocet)、氢可酮 hydrocodone(此类如 Vicodin)等。含对乙酰氨基酚成分的非处方药主要用于治疗感冒、咳嗽、发烧、止痛等,并不在此次限制规定范围之内。

FDA 相关主管官员指出, FDA 采取这一措施的目的是为了让患者更安全地使用含有对乙酰氨基酚成分的复合镇痛处方药,因为过量服用该类处方药物在美国造成了严重的后果,近一半与对乙酰氨基酚有关的肝功能衰竭病例都是因过量服用引发的,许多患者因此需要进行肝移植手术或者死亡。

杜绝过量使用含对乙酰氨基酚成分复合处方药的计划和目标将在 3 年内完成,但并不会导致镇痛药物短缺。患者和医疗从业人员将被告知有关限制规定等信息。FDA 相信即使单剂剂量该类药物中对乙酰氨基酚含量不超过 325 mg,亦足以达到理想的镇痛效果。患者服用这类复方镇痛药并没有即时的危险,可继续按照医生的处方服药,产生肝功能损害的风险主要是因为患者同时服用了多类含对乙酰氨基酚成分的药物且 24 h 内服用剂量超过 4 000 mg,或者在服药的同时饮酒等。

FDA 的一个咨询委员会曾在 2009 年 6 月开会讨论此问题并建议加强对含对乙酰氨基酚成分的处方药肝脏毒性的管理。

(来源: 美国 FDA 新闻稿 2011-01-13 夏训明编译)