

拉莫三嗪分散片的制备及质量研究

刘宝枚*,李维刚(山东日照市中医医院,山东日照 276800)

中图分类号 R971+.6;R944.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)21-1986-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.23

摘要 目的:制备拉莫三嗪分散片,并对其质量进行评价。方法:采用湿法制粒法制备拉莫三嗪分散片,以崩解时间为考察指标,以处方中碳酸钙的用量(A)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)的用量(B)、羧甲基淀粉钠的用量(C)及聚维酮K30的质量分数(D)为因素,采用正交试验优化处方;考察优化后处方所制3批片剂的崩解时间,测定45 min内的体外溶出度,并与市售药品(倍德林)体外溶出行为进行比较;进行影响因素(高温、强光、高湿)试验。结果:每片样品中A、B、C分别为25.75、8.75、3.5 mg,D为1.0%。3批样品的平均崩解时间为23.8、22.5、22.2 s,45 min内的体外溶出度超过90%,溶出行为与倍德林相似($f_2 > 50$)。高温试验第5、10天有关物质略有升高,其他各项考察指标均未见明显变化。结论:该处方工艺可靠,所制片剂质量稳定。
关键词 拉莫三嗪;分散片;正交试验;制备;质量研究

Preparation and Quality Study of Lamotrigine Dispersible Tablets

LIU Bao-mei, LI Wei-gang (Rizhao Hospital of TCM of Shandong Province, Shandong Rizhao 276800, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Lamotrigine dispersible tablets, and to evaluate the quality of it. METHODS: Lamotrigine dispersible tablets were prepared with wet granulation. The formulation was optimized by orthogonal design using disintegration time as index with the amount of calcium carbonate (A), L-HPC (B), sodium starch glycolate (C) and mass fraction of povidone K30 (D) as factors. The disintegration time of 3 batches of tablets in optimized formulation was investigated, and *in vitro* dissolution of the tablets within 45 min was determined and compared with that of medicine on the market (Beidelin). The influencing factors (high temperature, high light and high moisture) were investigated as well. RESULTS: A, B and C were 25.75, 8.75, 3.5 mg, respectively; D was 1.0%. Mean disintegration time of 3 batches of samples were 23.8, 22.5, 22.2 s. The dissolution of the tablets was over 90% within 45 min *in vitro*. The dissolution behavior of the tablets was similar to that of Beidelin ($f_2 > 50$). In high temperature test, related substance was increased slightly, but other index were stable 5 d and 10 d later. CONCLUSIONS: The technology is reliable, the tablets were stable.

KEY WORDS Lamotrigine; Dispersible tablets; Orthogonal test; Preparation; Quality study

拉莫三嗪由葛兰素-史克公司开发,于1994年2月获美国FDA批准,临床上用于治疗癫痫。拉莫三嗪多年的临床实践表明,它可替代传统药物丙戊酸和乙琥胺作为儿童癫痫的一线治疗用药。2001年美国癫痫专家委员会推荐其为治疗女性症状性部分性发作及特发性全面性发作癫痫的一线用药^[1]。分散片^[2](Dispersible tablets)是一种新型口服剂型,在水中可迅速崩解成均匀分散的片剂。相对于普通片剂、胶囊剂等固体制剂,分散片具有服用方便、崩解迅速、吸收快和生物利用度高等特点。目前国内尚未见拉莫三嗪分散片处方研究的相关报道。本试验采用湿法制粒制备了拉莫三嗪分散片,并对其体外崩解时间、溶出度及分散均匀性等制剂质量进行了初步评价。

1 材料

TDP型单冲压片机(上海天凡药机制造厂);2RS-8G智能溶出试验仪(天津海益达科技有限公司);UV-2450紫外分光光度计(日本岛津公司)。

拉莫三嗪原料药及对照品(武汉远城科技化工发展有限公司,批号:Y120303,纯度:≥99.0%);碳酸钙(湖北艺康源化工有限公司);硅酸镁铝(北京京盛国泰科技有限公司);低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、羧甲基淀粉钠、聚维酮K30(安徽山河药用辅料有限公司);硬脂酸镁(湖南尔康制药股份有限公司);拉莫三嗪分散片上市样品(冰岛阿特维斯股份有限

公司,商品名:倍德林,批号:028Q159,规格:每片50 mg)。

2 分散片的制备

2.1 处方初步筛选

称取拉莫三嗪原料药25 mg(经微粉化处理),按表1各处方辅料等量递加法混匀,批号:Y120303,以聚维酮K30水溶液为黏合剂,采用30目筛制粒,60℃干燥1 h,整粒,加入羧甲基淀粉钠及硬脂酸镁,混合均匀,压片。处方初步筛选结果见表1。

表1 处方初步筛选结果

Tab 1 Results of initial screening of the formulations

项目	处方,mg					
	1	2	3	4	5	6
碳酸钙	23.75	23.75	23.75	23.75	24.75	25.75
阿司帕坦	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
L-HPC	6.25	6.25	5.25	8.75	6.25	6.25
硅酸镁铝	3	3	3	3	2	1
1.5%聚维酮K30	0.75					
0.5%聚维酮K30		0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
羧甲基淀粉钠	2.5	2.5	3.5		2.5	2.5
硬脂酸镁	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
崩解时间,s	51	43	47	27	35	39
分散均匀性	均匀	均匀	均匀	均匀	易沉淀	不混悬

2.2 处方优化

在初步筛选结果的基础上,确定分散片考察因素为碳酸钙的用量(A)、L-HPC的用量(B)、羧甲基淀粉钠的用量(C)及聚维酮K30的质量分数(D),采用正交设计法按 $L_6(3^4)$ 正交表

* 主管药师,硕士。研究方向:药剂学。电话:0633-8290922。E-mail:pharm_2012@126.com

设计成四因素三水平的正交试验,以崩解时间为考察指标。因素与水平见表2,正交试验结果见表3。

表2 因素与水平
Tab 2 Factors and levels

水平	因素			
	A,mg	B,mg	C,mg	D,%
1	25.75	4.25	1.5	0.5
2	23.75	6.25	2.5	1.0
3	21.25	8.75	3.5	1.5

表3 正交试验结果
Tab 3 Results of orthogonal tests

试验号	A	B	C	D	崩解时间,s
1	1	1	1	1	76
2	1	2	2	2	35
3	1	3	3	3	24
4	2	1	2	3	74
5	2	2	3	1	40
6	2	3	1	2	35
7	3	1	3	2	56
8	3	2	1	3	49
9	3	3	2	1	37
$\bar{K}_1$	45.00	68.67	53.33	51.00	
$\bar{K}_2$	49.67	41.33	48.67	42.00	
$\bar{K}_3$	47.33	32.00	40.00	49.00	
R	4.67	36.67	13.33	9.00	

由表2和表3结果可知,各因素对分散片崩解时间的影响为B>C>D>A。

为了进一步判断上述4种受控因素对试验结果的影响,将正交试验结果进行方差分析,结果见表4。

表4 方差分析结果
Tab 4 Results of variance analysis

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
A	32.667	2	16.334	1.00	>0.05
B	2 178.667	2	1 089.334	66.69	<0.05
C	274.667	2	137.333 5	8.41	>0.05
D	134.000	2	67	4.10	>0.05
总和	2 620.001	8			

$F_{0.05}(2,2)=19.00, F_{0.01}(2,2)=99.00$

由表4结果可知,B因素对分散片崩解时间的影响具有显著性($P<0.05$)。通过正交试验得到较优处方为A₁B₃C₃D₂。

3 分散片质量评价

照上述制备工艺及优化的处方A₁B₃C₃D₂,重新制备3批样品,对其进行了体外崩解时间、溶出度及影响因素的考察。

3.1 体外崩解试验

分别对制备的样品进行了体外崩解试验,结果见表5。

表5 3批样品的崩解时间测定结果(s)

Tab 5 Results of disintegration time in 3 batches of samples (s)

样品	分散均匀性	1	2	3	4	5	6	均值
1	均匀	24	23	24	23	22	27	23.8
2	均匀	22	21	23	22	21	26	22.5
3	均匀	24	20	23	21	23	22	22.2

由表5结果可知,采用该处方工艺的样品崩解速度快、分散均匀性良好。

3.2 溶出度测定

3.2.1 线性关系考察。精密称取拉莫三嗪对照品10.04 mg,精密称定,置于100 ml量瓶中,用0.1 mol/L盐酸溶液溶解并稀释至刻度,摇匀,作为溶液I。精密量取2、4、5、6、7 ml溶液I,

分别置于50 ml量瓶中,用0.1 mol/L盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液,照紫外-可见分光光度法[2010年版《中国药典》(二部)附录IV A]在215 nm波长处测定吸光度。以质量浓度($c, \mu\text{g/ml}$)为横坐标、吸光度(A)为纵坐标,进行线性回归。结果表明,拉莫三嗪质量浓度在4.016~14.056 $\mu\text{g/ml}$ ($r=0.992\ 0$)的范围内与其吸光度呈良好的线性关系。

3.2.2 回收率试验。精密称取拉莫三嗪对照品10.33 mg,置于100 ml量瓶中,加0.1 mol/L盐酸溶液适量振摇溶解,并稀释至刻度,摇匀;精密量取续滤液5 ml,置于50 ml量瓶中,用0.1 mol/L盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。分别按处方量的80%、100%、120%精密称取拉莫三嗪对照品约8.0、10.0、12.0 mg,每个水平3份,共9份,分别置于100 ml量瓶中,按处方加入辅料,加0.1 mol/L盐酸溶液适量振摇溶解,并稀释至刻度,摇匀,滤过;精密量取续滤液5 ml,置于50 ml量瓶中,用0.1 mol/L盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。分别取上述对照品溶液与供试品溶液,照紫外-可见分光光度法[2010年版《中国药典》(二部)附录IV A]在215 nm波长处测定吸光度,计算回收率,平均回收率为99.4%, $\text{RSD}=1.23\%$ ($n=9$)。

3.2.3 精密度试验。取“3.2.1”项下质量浓度为10.51 $\mu\text{g/ml}$ 的溶液,作为供试品溶液,照紫外-可见分光光度法[2010年版《中国药典》(二部)附录IV A]在215 nm波长处连续测定吸光度6次并记录,结果 $\text{RSD}=0.91\%$,表明精密度良好。

3.2.4 溶液稳定性试验。取“3.2.5”项下28 $\mu\text{g/ml}$ (45 min)的溶液,分别于0、1、2、4、6 h按溶出度测定法[2010年版《中国药典》(二部)附录XC第二法]测定,结果 $\text{RSD}=1.21\%$,表明溶液在6 h内稳定。

3.2.5 溶出度测定。取本品,照溶出度测定法[2010年版《中国药典》(二部)附录XC第二法],转速50 r/min,以0.1 mol/L盐酸溶液900 ml为释放介质,温度37 $^{\circ}\text{C}$ 。依法操作,过滤,分别于5、10、15、20、30、45 min精密量取续滤液5 ml(同时补足释放介质),置于50 ml量瓶中,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液;另精密称取拉莫三嗪对照品适量,用0.1 mol/L盐酸溶液定量稀释制成每1 ml中约含10 μg 的溶液。取上述两种溶液,照紫外-可见分光光度法[2010年版《中国药典》(二部)附录IV A]在215 nm波长处分别测定吸光度,计算每片的溶出度。

照以上方法对3批自制样品以及市售样品(倍德林)进行了体外溶出度试验,结果见图1。

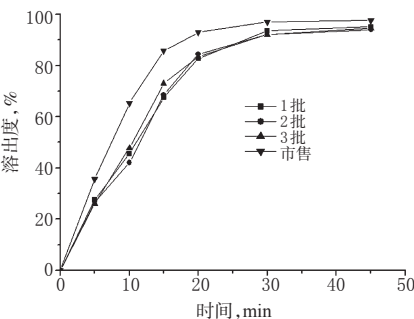


图1 样品45 min内的体外溶出曲线
Fig 1 Dissolution curve in vitro of samples within 45 min

由图1结果可以看出,自制样品与市售样品(倍德林)溶出行为相似(相似因子 f_2 均>50)。

3.3 影响因素试验

将自制样品直接放置于下述条件中:60 $^{\circ}\text{C}$ (高温)、相对湿度92.5%(高湿)、照度4 500 lx(强光),分别于0.5、10 d取样,考察崩解时间、溶出度等,结果见表6。

国内外不同厂家厄贝沙坦片在多种溶出介质中的溶出情况比较^Δ

贾孟良^{1*}, 杨红英^{1#}, 贾玉燕², 谢守霞¹, 练宏新¹, 王 玉¹(1.深圳市人民医院/暨南大学第二临床医学院, 广东 深圳 518020; 2.山东省青州荣军医院, 山东 青州 262500)

中图分类号 R927.11; R972⁺.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)21-1988-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.24

摘 要 目的: 比较3个国内厂家A、B、C厄贝沙坦片与1个国外厂家的原研产品在4种不同溶出介质中的溶出情况。方法: 选用桨法进行溶出度试验, 采用高效液相色谱法定量, 以pH 1.2的盐酸溶液、pH 4.0醋酸盐缓冲溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲溶液和水为溶出介质, 分别绘制4厂家产品在4种溶出介质中的溶出曲线, 并采用相似因子 f_2 来考察其溶出相似性。结果: 与原研产品相比, 3个国内厂家产品在pH 1.2的盐酸溶液中溶出相似, f_2 值均大于50; B厂产品在pH 6.8介质中、C厂产品在pH 4.0介质和水中、D厂产品在水中的 f_2 值均小于50。结论: 国内外不同厂家的厄贝沙坦片在多种溶出介质中溶出曲线存在差异。有必要加强同种产品多介质溶出曲线的监控, 保证不同厂家同一品种质量的均一性和稳定性。

关键词 厄贝沙坦片; 溶出曲线; 相似因子; 高效液相色谱法

Comparison of the Dissolution of Irbesartan Tablets from Different Domestic and Foreign Factories in Different Mediums

JIA Meng-liang¹, YANG Hong-ying¹, JIA Yu-yan², XIE Shou-xia¹, LIAN Hong-xin¹, WANG Yu¹(1. Shenzhen People's Hospital/The Second Clinical Medical College of Jinan University, Guangdong Shenzhen 518020, China; 2. Qingzhou Invalides Hospital of Shandong Province, Shandong Qingzhou 262500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the dissolution of Irbesartan tablets from 3 domestic factories and 1 foreign original product in 4 different mediums. METHODS: The dissolution rates of samples were determined by paddle method, and HPLC method was adopted for quantitative analysis. The dissolution profiles of Irbesartan tablets from 4 different factories in 4 different mediums (pH 1.2 hydrochloric acid solution, pH 4.0 acetate buffer, pH 6.8 phosphate buffer and water) were made, and the similarity was investigated according to the f_2 factors method. RESULTS: Compared with original products, the tablets from 3 domestic factories were dissolved similarly in pH 1.2 hydrochloric acid solution with $f_2 > 50$; the f_2 of the tablets from factory B in pH 6.8 phosphate buffer, factory C in pH 4.0 acetate buffer and water, factory D drugs in water were all lower than 50. CONCLUSIONS: There are significant differences in the dissolution profiles of Irbesartan tablets from domestic and foreign factories in different mediums. It is necessary to strengthen monitoring of drug dissolution profiles in different mediums, to ensure homogeneity and stability of the quality of the same product from different manufacturers.

KEY WORDS Irbesartan tablets; Dissolution profiles; Similarity factors; HPLC

表6 影响因素考察试验结果($n=3$)

Tab 6 Results of influential factors test($n=3$)

条件	时间, d	外观	崩解时间, s	均匀性	溶出度, %	有关物质, %
光照	0	表面光滑	24	均匀	95.6	0.12
	5	表面光滑	21	均匀	95.1	0.13
	10	表面光滑	22	均匀	94.2	0.14
高温	5	表面光滑	20	均匀	94.3	0.16
	10	表面光滑	25	均匀	95.4	0.18
高湿	5	表面光滑	24	均匀	94.1	0.11
	10	表面光滑	22	均匀	94.3	0.13

Δ 基金项目: 广东省医院药学研究基金资助(No.2012A03); 深圳市科技计划资助项目(No.201103339)

* 副主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 0755-25533018-3137。E-mail: andyjustin@126.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 0755-25533018-3890。E-mail: yanghy0119@163.com

由表6结果可知, 高温(60℃)下5、10 d样品中有关物质略有升高, 其他各考察指标均未明显变化, 表明本品基本稳定。

4 结论

本试验中湿法制粒压片, 处方中使用碳酸钙为填充剂、硅酸镁铝作为助悬剂; 以L-HPC与羧甲基淀粉钠作为崩解剂, 采用内外加法加入, 可促进片剂迅速崩解。本品通过与市售样品相比较, 具有相似的溶出行为。本试验选用了传统工艺, 成本较低, 容易实现工业化生产。

参考文献

- [1] Jefferson, JW. Lamotrigine in psychiatry: pharmacology and therapeutics[J]. *CNS Spectr*, 2005, 10(3): 224.
- [2] 陈志明, 陆伟根, 王大林. 分散片制备技术[J]. *中国医药工业杂志*, 2004, 35(6): 371.

(收稿日期: 2012-10-25 修回日期: 2012-12-18)