

## 缓释褪黑素膳食补充剂的制备

### 膳食补充剂的制备

由于活性成分的浓度或高或低，以及较差的理化特性，直接压片方式制备膳食补充剂可能存在一定的挑战性。比较常见的挑战包括：

- 流动性和可压性差
- 含量均匀度不佳
- 对湿、热以及光线等环境敏感
- 有强烈气味或苦涩的味道

因此，制剂研究人员必须了解活性成分的特性，同时选择合适的既能满足成功生产又可以提供成品剂型稳定性所需的制剂性能的辅料。

### 挑战

褪黑素通过诱导睡眠和恢复固有睡眠节律来发挥作用，这与血液中褪黑素浓度的上升和下降息息相关。褪黑素治疗有助于恢复这些人体昼夜节律，从而改善认知能力并减少日间疲劳<sup>1</sup>。作为一种膳食补充剂，合成的褪黑素作为非处方药(OTC)可制备成多种剂型，通常包括片剂、液体剂、贴剂、胶凝剂和喷剂等<sup>2</sup>。作为一种片剂，褪黑素有速释(IR)、缓释(ER)和混合释放等制剂可供使用。

外源性褪黑素半衰期短(< 1小时)<sup>3</sup>，因此缓释形式的褪黑素能够改善睡眠持续时间，并且可以帮助间歇性或过早觉醒的患者。

本项研究证明，使用羟丙甲纤维素(美多秀™药用级纤维素醚)制备褪黑素片剂，能够快速产生睡意，并通过缓释改善睡眠持续时间，避免早晨困倦。

### 材料和方法

在本项研究中，通过配制速释和缓释褪黑素片剂(5mg剂量)，评估羟丙甲纤维素聚合物对溶出性能的影响。微晶纤维素(Avicel 102，杜邦公司)和部分预胶化玉米淀粉善达®1500(卡乐康公司)用作为稀释剂，帮助改善混合物的可压性和流动性(表1)。

表 1. 褪黑素片配方

片芯成分	类别	速释		缓释	
		% w/w	mg /片	% w/w	mg /片
褪黑素	活性成分	1.67	5.00	1.67	5.00
MCC (90-micron)	稀释剂	61.50	184.50	56.50	169.50
善达(Starch 1500®)	稀释剂	35.83	107.49	30.83	92.49
美多秀™ K100 LV	缓释聚合物	-	-	5.00	15.00
美多秀™ E50 LV	缓释聚合物	-	-	5.00	15.00
胶态二氧化硅	助流剂	0.50	1.50	0.50	1.50
硬脂酸镁	润滑剂	0.50	1.50	0.50	1.50
	总计	100.00	300.00	100.00	300.00

将部分善达与胶态二氧化硅(10:1)进行混合，并通过40目(425µm)的筛网来打碎结块。然后将活性成分和其它成分混合10分钟，加入润滑剂(用60目筛预筛)再混合3分钟，制备批量为50克。

利用13/32"(10.3mm)的标准圆形凹面B型冲模，以1500psi的压缩力压片。

片剂物理测试包括重量、厚度和硬度(n=10片)。利用分析天平测量每片的重量，精确到0.1mg。利用数字测径器测量每片的厚度，记录精确到0.1mm。利用硬度测定仪测量片剂的硬度。对于脆碎度试验，对10颗片剂进行100次坠落试验。记录10颗片剂的初始重量和100次坠落试验后10颗片剂的重量，计算脆碎度结果。在500mL的水中，37.0°C±0.5°C的温度下，使用USP装置II(桨法)，50rpm的转速，进行12小时的缓释溶出度测试(n=3)，然后在0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0和12.0小时的间隔点取样。所有读数均使用紫外吸收光谱于222nm波长和5.0mm比色皿条件下测定。

在乙腈:缓冲液(pH 3.5)稀释剂比率为25:75的50mL 的溶液中进行含量均匀度测试(n=10)；波长为222nm，空白校正波长为400nm，比色皿大小为5.0mm。将片剂置于50mL稀释剂中，以5000rpm的转速均质5分钟。然后将溶液转移到50mL的离心管中并以3000rpm的转速离心分离大约10min。用稀释剂做为空白，取上清液进行分析。

使用不含二氧化钛的蓝色薄膜包衣系统纽特斐®，在有孔包衣锅 (Labcoat™ Benchtop Tablet Coating System, O' Hara Technologies) 中对片剂进行包衣，至3%增重(w/w) (表2)。

**表 2: 薄膜包衣工艺参数**

薄膜包衣系统	不含二氧化钛的薄膜包衣系统纽特斐®
固含量 (%)	20
包衣锅转速(rpm)	25
空气量 (cfm)	80
雾化气压 (psi)	10
扇面气压 (psi)	10
喷液速率 (g/min)	6
进气温度 (°C)	60
排气温度 (°C)	43-44

## 结论

速释和缓释制剂压片后均未出现任何问题，压缩而成的片剂毫无缺陷且物理性质良好(表3)。含量均匀度显示接受值为5.7，表明该制剂适用于直接压片。片剂成功使用不含二氧化钛的薄膜包衣系统纽特斐进行包衣(图1)，为光敏的褪黑素提供更深一层的保护。正如所料，速释制剂在不到30min内释放出超过90%的活性物质。而缓释制剂在最初30分钟内释放出超过30%的活性物质，随后则缓慢释放。这一释放模式证明，片剂配方能够快速起效，同时缓释配方具有改善睡眠持续时间和避免早晨困倦的能力。

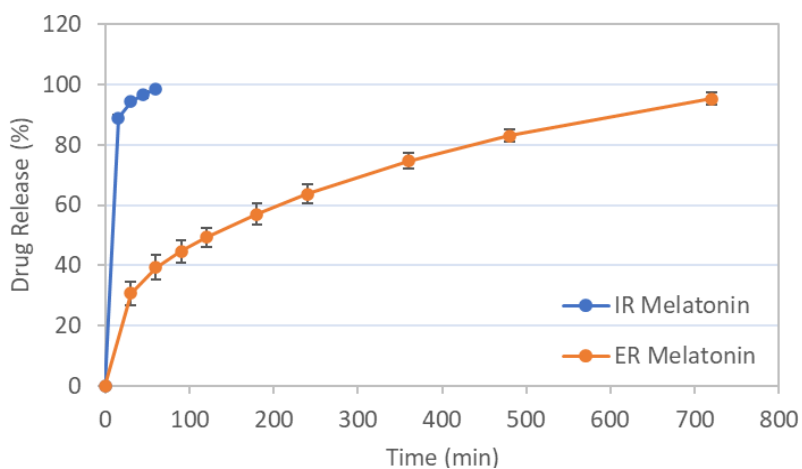
**表 3: 速释和缓释褪黑素片的片剂特性**

特性	速释片	缓释片
重量 (mg)	300.1 ±0.00	300.9 ±0.00
厚度 (mm)	4.127 ±0.03	4.222 ±0.03
硬度 (kP)	16.9 ±0.8	16.1 ±0.7
脆碎度 (%)	0.02	0.01
接受值 (CU)	5.7 (PASS)	

图 1: 包衣片



图 2: 速释和缓释褪黑素片的溶出曲线



### 总结

利用羟丙甲纤维素作为控速聚合物，结合善达和微晶纤维素作为稀释剂，成功制备出低剂量缓释褪黑素片。这一配方能够制造出具有良好含量均匀度的坚固片剂，证明该配方适合直接压片。所制得的褪黑素活性物质的释放模式展现出快速起效和通过缓释帮助改善睡眠持续时间和避免早晨困倦的能力。

## 参考文献

1. Savage RA, Zafar N, Yohannan S, Miller JMM. Melatonin. 2021 Aug 15. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30521244.
2. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. Lancet 2011; 378: 621–31.
3. Auld F, Maschauer E, Morrison I, Skene D, Riha R, Evidence for the efficacy of melatonin in the treatment of primary adult sleep disorders, Sleep Medicine Reviews (2016), doi:10.1016/j.smrv.2016.06.005.
4. USP Monographs, Dietary Supplement Monographs, Melatonin Tablets. USP-NF. Rockville, MD

METHOCEL™ is a trademark of International Flavors and Fragrances Inc. or its affiliates.

© 2021 IFF. All rights reserved.

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权更多信息请与卡乐康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

[www.colorcon.com.cn](http://www.colorcon.com.cn) · [marketing\\_cn@colorcon.com](mailto:marketing_cn@colorcon.com)

北美  
**+1-215-699-7733**

欧洲/中东/非洲  
**+44-(0)-1322-293000**

拉丁美洲  
**+54-11-5556-7700**

印度  
**+91-832-6727373**

中国  
**+86-21-61982300**

[www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)

You can also visit our website at [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)



© BPSI, 2023. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有

美多秀/METHOCEL™ 是 IFF 公司商标。© 2021 IFF. 版权所有

Melatonin\_St1500\_V1\_CHN\_022023