

- [4] 金文祥,吴玉田,宋洪杰. 褶合光谱法检测芦丁原料中槲皮素的限量[J]. 第二军医大学学报,1996,17(1):78.
- [5] Wang ZY. Additive background correction in multivariate instrument standardization[J]. Anal. Chem. 1995(67):2397.
- [6] Allanic AL. Application of neural networks theory to identify two-dimensional fluorescence spectra [J]. Anal. Chem. 1992(64):2618.

收稿日期:2006-03-09

盐酸三氟拉嗪口腔崩解片的处方筛选及体外溶出度

张北京(山东省苍山县人民医院药剂科,山东 苍山 277700)

摘要 目的:优化盐酸三氟拉嗪口腔崩解片的处方,并比较其与普通市售片的体外溶出度。方法:正交设计法优化处方,转篮法考察溶出度,紫外分光光度法测定药物含量。结果:明胶/甘露醇/阿司帕坦/盐酸三氟拉嗪的配比为0.15/1/0.05/0.16时,口感良好;交联聚乙烯吡咯烷酮、低取代羟丙基纤维素和微晶纤维素的用量分别为8%、5%和30%时,崩解时间小于15s,5min内溶出大于90%。结论:盐酸三氟拉嗪口腔崩解片能方便服药,且显著提高盐酸三氟拉嗪片的溶出速率。

关键词 盐酸三氟拉嗪;口腔崩解片;溶出度

中图分类号:R944.4 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2006)03-0154-03

Studies on the formulation and dissolution *in vitro* of trifluoperazine hydrochloride oral disintegrating tablets

ZHANG Bei-jing (Department of Pharmacy, Cangshan County People's Hospital, Cangshan 277700, China)

ABSTRACT **Objective:** To optimize the formulation of the oral disintegrating tablets of trifluoperazine hydrochloride and compare its dissolution profiles with the marketing tablets. **Methods:** Orthogonal design was used to optimize the formulation of the tablets. The basket method was used to evaluate the dissolution profiles of the tablets. The content of trifluoperazine hydrochloride in the samples was analyzed by UV. **Results:** When the ratio of gelatin/mannitol/aspartame/trifluoperazine hydrochloride was 0.15/1/0.05/0.16, the tablets has good mouth feel. When the content of crospovidone, L-HPC and microcrystalline cellulose were set at 8%, 5% and 30%, respectively, the disintegration time was within 15s. The cumulative dissolution of the tablets was more than 90% within 5 minute, respectively. **Conclusion:** The oral disintegrating tablets of trifluoperazine hydrochloride had the advantage of easy administration and its dissolution was significantly higher than that of the market tablets.

KEY WORDS trifluoperazine hydrochloride; oral disintegrating tablets; dissolution

口腔固体速释制剂近年来发展非常迅速,根据不同的给药用途,口腔崩解片、咀嚼片、分散片等新型剂型不断涌现。口腔崩解片的主要设计思路是方便服药,其特点是无需用水送服,在口腔内片剂一遇唾液即能迅速自动崩解或溶解,是吞咽困难、无法自主服药及服药不配合等患者所理想的口服给药剂型^[1]。

盐酸三氟拉嗪(trifluoperazine hydrochloride)为强效中枢神经抑制药,主要用于治疗单纯型、紧张型、幻觉妄想型的精神分裂症^[2]。该药为《中国药典》2005年版收载,其抗精神病作用较盐酸氯丙嗪强10~20倍,且镇静催眠等副作用较弱,但该药物临床使用主要为精神病患者,普遍存在服药的不配合性。目前,盐酸三氟拉嗪上市口服剂型仅为片剂,

国内外文献和专利均未见盐酸三氟拉嗪口腔崩解片的报道。笔者制备了盐酸三氟拉嗪口腔崩解片,并初步评价其体外溶出度。

1 试药与仪器

1.1 试药 盐酸三氟拉嗪对照品及原料(江苏太仓市恒益医药化工原料厂,批号0401107);盐酸三氟拉嗪片(5 mg/片,上海信谊九福药业有限公司,批号050301),交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP,巴斯夫公司),低取代羟丙基纤维素(L-HPC,山东赫达公司),微晶纤维素(MCC,台湾明台公司),甘露醇(罗盖特公司),阿司帕坦(广州何济公司),明胶、微粉硅胶、乳糖(上海浦力膜制剂辅料公司)。

1.2 仪器 755B紫外—可见分光光度计(上海分析仪器总厂),TDP-1单冲压机(上海中药仪器

设备厂),ZRS-6 型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂),78-X2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

2 方法

2.1 矫味剂配比 选用明胶、甘露醇和阿司帕坦为矫味剂,确定甘露醇、阿司帕坦、盐酸三氟拉嗪的配比为 1/0.05/0.16,调节明胶的配比,通过口感来确定明胶的配比。设计 4 种配比,明胶/甘露醇/阿司帕坦/盐酸三氟拉嗪的配比分别为 0.05/1/0.05/0.16、0.1/1/0.05/0.16、0.15/1/0.05/0.16、0.2/1/0.05/0.16。取 100 片处方剂量的明胶、甘露醇、阿司帕坦、盐酸三氟拉嗪,混匀,过 100 目筛,备用。取上述 4 个配比及单一盐酸三氟拉嗪原料粉末适量,分别置于 8 例 18~25 岁健康志愿者口腔中,以苦味、沙砾感、对口腔黏膜的刺激性等评价口感。

2.2 崩解时间测定 按照文献^[3],取两端开口玻璃管,一端包封 2 号筛网,投入药片,放入装有 2mL (37±0.5)℃ 蒸馏水的 50mL 量筒中,用秒表开始计时,直至药片完全崩解成颗粒并通过 710μm 筛网,即为崩解时间。

2.3 处方优化 处方由主药盐酸三氟拉嗪,辅料 PVPP、L-HPC、MCC、甘露醇、乳糖、硬脂酸镁、阿司帕坦、微粉硅胶等组成,其中影响口腔崩解片崩解时间的主要处方因素为崩解剂 PVPP 和 L-HPC 的用量,及兼有崩解剂和稀释剂作用的 MCC 用量。因此,根据预试结果,将片剂硬度控制在 3.2kg 左右,

分别按 100 片处方量投料,原、辅料按等量递加法混匀,过 100 目筛,采用粉末直接压片法压制成口腔崩解片。采用正交设计法按 $L_9(3^3)$ 正交表设计成三因素三水平的正交实验,以崩解时间为考察指标。

2.4 体外含量分析 取盐酸三氟拉嗪对照品适量,用 0.1mol/L 盐酸溶液溶解并稀释至 10μg/mL。另按处方比例配制辅料溶液,以 0.1mol/L 盐酸溶液为空白,在 200~400nm 波长范围内对上述 2 种溶液分别扫描,结果表明盐酸三氟拉嗪在 256nm 处有最大吸收,而辅料在此波长处无吸收,故选择 256nm 为测定波长。结果表明,盐酸三氟拉嗪的浓度(C) 2.8~28.0μg/mL 范围内与吸光度(A) 呈良好的线性关系($n=6$),线性方程为: $C = 15.92A - 0.04878$, $r = 0.9999$ 。浓度分别为 2.8, 14.0, 28.0μg/mL 的方法回收率: (99.8±1.09)%、(100.5±1.42)% 和 (98.1±1.57)%;低、中、高对照品样品的日内 RSD 分别为 1.13%、1.07%、0.32%;日间 RSD 分别为 1.88%、1.41%、0.59%。

2.5 溶出度测定 参考有关文献^[2]及《中国药典》2005 年版二部附录 XC 第三法^[4]。溶出介质 0.1mol/L 盐酸溶液 200mL,转速 75r/min,温度 (37±1)℃,每一样品重复 3 次。分别于 3、5、7、10、15、20、30、45 min 取样 3.0mL,0.45m 滤膜过滤,同时补充同温度 3.0mL 新鲜介质,取续滤液,测定其吸光度。

3 结果

3.1 矫味剂的配比 结果见表 1。

表 1 盐酸三氟拉嗪口腔崩解片矫味剂的配比评价结果 (n=8)

评价指标	盐酸三氟拉嗪	明胶/甘露醇/阿司帕坦/盐酸三氟拉嗪			
		0.05/1/0.05/0.16	0.1/1/0.05/0.16	0.15/1/0.05/0.16	0.2/1/0.05/0.16
苦味	苦	微苦	微甜	甘甜	甘甜
沙砾感	中等	中等	轻微	无	无
口腔黏膜刺激	强烈	中等	轻微	无	无

表 1 可见,盐酸三氟拉嗪原料口味较苦,并对口腔黏膜有一定刺激,而明胶/甘露醇/阿司帕坦/盐酸三氟拉嗪为 0.15/1/0.05/0.16 或 0.2/1/0.05/0.16 时,口味甘甜,对口腔黏膜无刺激性,口感较好,故选择明胶/甘露醇/阿司帕坦 0.15/1/0.05 作为盐酸三氟拉嗪口腔崩解片的矫味配比。

3.2 处方优化

3.2.1 正交实验 正交设计结果见表 2。

从表 2 可见,各因素对崩解时间的主次关系为 PVPP 的用量 > MCC 的用量 > L-HPC 的用量。正交实验条件下优化水平的组合为 PVPP、L-HPC、MCC 的用量分别为 8%、5% 和 30%。

表 2 盐酸三氟拉嗪口腔崩解片正交设计实验结果

序号	PVPP (%)	L-HPC (%)	MCC (%)	崩解时间 (s)
1	8	5	30	9±3
2	8	3	20	14±2
3	8	0	10	18±4
4	4	5	20	19±1
5	4	3	10	22±5
6	4	0	30	15±4
7	0	5	10	29±1
8	0	3	30	29±6
9	0	0	20	62±9
K ₁	41	57	53	
K ₂	56	65	95	
K ₃	120	95	69	
R	26.33	12.67	14.00	

(下转第 166 页)

的多次摸索,最终确定以乙腈:水=10:90作为葛根素测定的合适流动相条件,确定在葛根素峰附近无其他可产生干扰的异黄酮成分及其他干扰物质的杂质峰出现的色谱条件。

葛根滴丸中葛根素提取方法参考《中国药典》^[5]中丹参滴丸的提取方法和中药葛根在HPLC中含量测定时的提取方法,同时经过实验考察,前后采用不同浓度乙醇和不同超声时间,如30%乙醇与1h超声时间,45%乙醇与30min超声时间,30%乙醇与30min超声时间这3种不同提取方法,其中30%乙醇超声提取30min的提取方法使葛根滴丸中葛根素的提取更加安全稳定,所以最终选择30%乙醇超声提取30min的提取方法作为葛根滴丸中葛根素的最佳提取方法。

实验证明,本文所建立的HPLC法具有良好的

准确性、精密性,方法简便,结果可靠。

参考文献:

- [1] 郭建平,孙其荣. 葛根化学成分及临床应用研究概况[J]. 药学实践杂志,1996,14(3):146.
- [2] 李正国,王宝琴. 葛根及其制剂中异黄酮类成分测定方法的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,1999,10(5):309.
- [3] 郭建平,孙其荣,周全. 高效液相色谱法测定葛根黄酮制剂中葛根素的含量[J]. 药学实践杂志,1996,14(5):300.
- [4] 郭炎荣. HPLC测定全血中葛根素的含量[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(6):343.
- [5] 中华人民共和国药典委员会. 中国药典(一部)[S]. 2005.
- [6] 陈士林,陈四保. 葛根素高效液相指纹图谱的研究[J]. 中草药,2003,34(7):661.

收稿日期:2006-04-05

(上接第155页)

3.2.2 最佳处方的验证 以上述优化的矫味剂配比,即明胶/甘露醇/阿司帕坦/盐酸三氟拉嗪0.15/1/0.05/0.16,以及崩解时间优化的处方组合PVPP 8%、L-HPC 5%、MCC 30%,与乳糖、硬脂酸镁、微粉硅胶适量,按等量递加法混匀,100目过筛,采用直接压片法制备片重为100mg的片剂。所得口腔崩解片的硬度为 (3.2 ± 0.7) kg,口感良好,无砂砾感,脆碎度减失重量0.93%,片重差异在 $\pm 4.61\%$,崩解时间为 (10 ± 2) s。

3.3 溶出度测定 口腔崩解片与市售普通片的溶出度测定结果见图1。

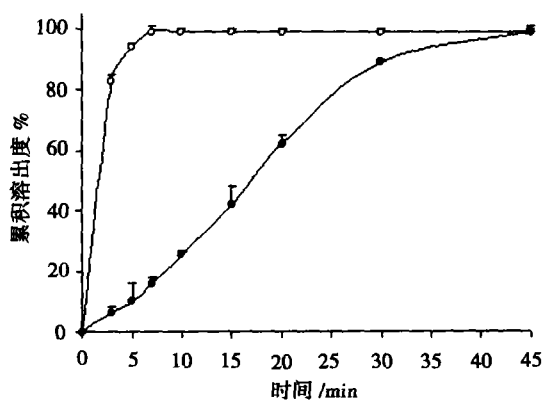


图1 盐酸三氟拉嗪口腔崩解片与市售普通片的溶出曲线
-○- 口腔崩解片 -●- 市售普通片

从图1可见,盐酸三氟拉嗪口腔崩解片在5min溶出盐酸三氟拉嗪超过90%,7min释放完全。而市售普通片溶出90%则需要30min,45min后才释放

完全。

4 讨论

口腔崩解片研制的首要技术难点就是口感问题,一般采用甜味剂或香精进行矫味。但盐酸三氟拉嗪味道较苦,对口腔黏膜刺激性较大,单纯加入大量的甜味剂难以达到满意的效果。本文采用明胶先将盐酸三氟拉嗪包裹,再加入适量的甘露醇和阿司帕坦,调节口味,当明胶/甘露醇/阿司帕坦/盐酸三氟拉嗪为0.15/1/0.05/0.16时,制得的盐酸三氟拉嗪的粉末口感良好、无沙砾感、对口腔黏膜无刺激性,适合口腔崩解片的质量要求。

盐酸三氟拉嗪制成口腔崩解片,护士只需将其塞入精神病患者口中,1min内片剂就能在口中自动崩解完毕,通过正常的生理吞咽动作,患者就能自动吸收药物,这将极大减少医院护理工作的负担。同时与普通片相比,口腔崩解片崩解速度更快,药物溶出度显著增加。

参考文献:

- [1] 史宁,吴久鸿. 口腔崩解片的研究进展[J]. 解放军药学学报,2005,21(1):56.
- [2] 薛卫萍,王旭,申兰萍. 盐酸三氟拉嗪片溶出度的测定方法[J]. 中国药业,2003,12(6):21.
- [3] 季兴梅,张德福,李勇,等. 氯雷他定口腔崩解片及其制备方法. 中国,200410027019. [P]. 2005-01-26.
- [4] 中国药典2005年版. 二部[S]. 附录,2005:74.

收稿日期:2006-01-17