

马来酸曲美布汀分散片的制备及质量控制

王灵杰 (浙江省嵊州市妇幼保健院, 浙江 嵊州 312400)

摘要:目的 制备马来酸曲美布汀分散片,并进行质量控制。方法 采用紫外分光光度法测定马来酸曲美布汀的含量;高效液相色谱法进行样品有关物质检查;通过改变不同因素进行马来酸曲美布汀分散片的工艺筛选,并按中国药典 2005年版二部附录进行分散均匀性检查、崩解时限检查和溶出度检查。结果 优化处方为:马来酸曲美布汀 100g, PVPP 80 g,微晶纤维素 100 g,阿司巴甜 1.0 g,硬脂酸镁 0.5 g,桔子香精适量,8%淀粉浆(含 1%十二烷基硫酸钠),共制成 1 000片。结论 优化后分散片的片重差异、溶出度和崩解时间均符合中国药典的规定,有关物质和含量亦符合本品临床用药的质量标准(草案)。

关键词:马来酸曲美布汀;分散片;制备;高效液相色谱法

中图分类号:R944.4;R975.6 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2008)02-0128-03

Preparation and quality control of trimebutine maleate dispersible tablets

WANG Ling-jie (Shengzhou Maternity and Child Care Hospital, Shengzhou 312400, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare dispersal tablets of trimebutine maleate and set up their quality controls. **METHODS** The concentration of trimebutine maleate was determined by UV spectro-photometry and the relative substances were determined by HPLC method; The optimized technique was obtained by changing various factors, and all the inspection of the tablet about dispersal uniformity, disintegration time-limit and dissolution were made according to Chinese Pharmacopoeia. **RESULTS** An optimal formula was: trimebutine maleate 100g, PVPP 80g, microcrystalline cellulose 100g, Aspartam 1.0 g, magnesium stearate 0.5 g, mandarin flavour Q. S., 8% starch slurry (1% sodium lauryl sulfate), and 1000 tablets were prepared. **CONCLUSION** The tablet weight variation, dissolution and disintegration time of the optimized tablet comply with Chinese pharmacopoeia, and the detection of relative substances and contents also follow the quality criteria of clinical drugs.

KEY WORDS: trimebutine maleate; dispersible tablets; preparation; HPLC

马来酸曲美布汀是一种治疗慢性胃炎引起的消化道症状和肠易激综合症的药物。虽然其原料、片剂、胶囊剂国内外均已上市,但马来酸曲美布汀是一种水微溶性药物,其溶出度不稳定。分散片是一种新剂型,其特点是崩解迅速,起效快。无论是慢性胃炎还是肠易激综合症,药物迅速起效对于及时缓解症状具有重要意义,因此,马来酸曲美布汀分散片将更适合于临床使用。作者采用高效崩解剂-交联聚乙烯吡咯烷酮,添加了甜味剂、芳香剂,通过一系列实验筛选处方,优化得到一种马来酸曲美布汀分散片,并进行了质量控制研究。

1 仪器与试剂

LC-10AD高效液相色谱仪(日本岛津公司);ZRS-4型智能溶出仪(天津大学无线电厂);78X-2型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);ZB-1B型崩解仪(天津大学精密仪器厂)。

马来酸曲美布汀原料(纯度 99.91%,河南省开开援生制药股份有限公司,批号:0208241);马来酸曲美布汀对照品(纯度 100.00%,中国药品生物制品检定所,批号:100580-200501);马来酸曲美布汀普通片样品(河南省开开援生制药

股份有限公司,批号:07040617,规格:每片 0.1 g);马来酸曲美布汀分散片样品(自制,规格:每片 0.1 g);交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP,德国 BASF Aktiengesellschaft);阿司巴甜(美国 NutraSweet公司);微晶纤维素(上海药用数料厂);硬脂酸镁(大连制药厂);桔子香精(2437号,上海日用香精厂出品)。

2 方法与结果

2.1 马来酸曲美布汀的含量测定

2.1.1 标准曲线 精密称取马来酸曲美布汀对照品 20 mg,置 100 mL量瓶中,加 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液溶解,并稀释至刻度,摇匀,分别精密吸取 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 mL,置 50 mL量瓶中,加 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液至刻度,摇匀,照分光光度法,并以 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液为对照溶液,在 267 nm 的波长处测定吸收度, A-C 回归即得标准曲线: A = 0.022C + 0.018, r = 0.999 9,结果显示在 40 g·mL⁻¹范围内,线性关系良好。

2.1.2 回收率试验 分别取 80 mg交联 PVP, 120 mg微晶纤维素, 10 mg的阿司巴甜, 1滴桔子香精混合作为空白辅料,称取空白辅料 40 mg置 100 mL量瓶中,加 0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液,超声振荡 15 min,并定容至刻度,作为空白辅料溶

液(1)。取空白辅料溶液(1)5 mL置50 mL量瓶中,加0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液稀释至刻度,即得空白辅料溶液(2)。取空白辅料溶液(2)5 mL于五个50 mL的量瓶中,分别加对照品溶液4.0,4.5,5.0,5.5,6.0 mL,加0.01 mol·L⁻¹盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,于267 nm处测定吸收度,计算回收率。结果见表1。五种浓度下的平均回收率为100.07%±0.25%,符合定量测定要求。

表1 回收率实验结果

Tab 1 Determination results of the recovery

Number	加入量/mg	回收率/%	RSD/%
1	0.806	100.40	0.15
2	0.907	99.76	0.13
3	1.010	100.20	0.21
4	1.110	100.10	0.19
5	1.210	99.91	0.20

2.2 制备方法

称取处方量马来酸曲美布汀、PVPP与微晶纤维素分别粉碎过80目筛,混匀,将阿司巴甜按等量递加法与上述物料混匀,加8%淀粉浆(含1%十二烷基硫酸钠,即SLS)制软材,16目制粒,于60℃下干燥90 min,放冷,整粒,加入桔子香精、硬脂酸镁混匀,压片,得外观光洁的白色片剂。

2.3 处方筛选

参考文献^[1],考察了不同因素进行处方筛选,表2为因素组成表;表3为9个实验处方。按湿法制粒,压片,测定药片硬度。分别考察片剂的崩解时间(照崩解时限检查法,在(21±1)℃的水中依法进行试验),取2片,置150 mL水中,振摇,观察分散均匀性,并记录口感,测定片剂的片重差异。考虑到马来酸曲美布汀的水溶性,溶出度较好,故未考察其溶出度;表4为本品试制过程中处方筛选的结果。

表2 马来酸曲美布汀分散片处方筛选的因素及其组成

Tab 2 Selected factors of trimebutine maleate dispersible tablet

	A	B	C	D
	PVPP/mg	甜味剂 /1.0 mg	芳香剂 /0.5 mg	黏合剂
1	40	阿司巴甜	苹果香精	8%淀粉浆(含1% SLS)
2	80	糖精钠	桔子香精	8% CMC-Na
3	120	甜菊甙	香蕉香精	5% PVP醇液

注:表中所列每片处方量,主药每片100 mg

Note: The amounts in one tablet are listed containing trimebutine maleate 100 mg

综合上述实验结果,得到的优化处方如下:马来酸曲美布汀100 g, PVPP 80 g,微晶纤维素100 g,阿司巴甜1.0 g,硬脂酸镁0.5 g,桔子香精适量,8%淀粉浆(含1%十二烷基硫酸钠,即SLS)共制成1000片。

3 质量控制^[2]

3.1 片重差异

取三批样品进行片重差异检查,平均片重均在0.3 g左右,片重差异在0.74%~1.04%之间,均小于5%。

表3 马来酸曲美布汀分散片的筛选处方

Tab 3 Formula of trimebutine maleate dispersible tablet

	A	B	C	D	微晶纤维素/mg
1	1	1	1	1	120
2	1	2	2	2	120
3	1	3	3	3	120
4	2	1	2	3	100
5	2	2	3	1	100
6	2	3	1	2	100
7	3	1	3	2	80
8	3	2	1	3	80
9	3	3	2	1	80

注:微晶纤维素是为了调整各处方的片重,使各处方片重一致

Note: Microcrystalline cellulose is for modulating the same tablet weight of different formula

表4 马来酸曲美布汀分散片的处方筛选结果

Tab 4 Selected results of trimebutine maleate dispersible tablets

处方	硬度/kg	片重差异	崩解时间/min	分散性	味道
1	3.6	-3.8~6.3%	3.2±0.5	差	微甜
2	3.7	-3.2~4.0%	3.6±0.3	差	微甜
3	3.8	-3.6~4.2%	3.6±0.3	良好	微甜
4	3.4	-3.1~4.8%	1.5±0.2	良好	微甜
5	3.5	-4.2~4.4%	1.5±0.1	良好	微甜
6	3.6	-2.6~4.3%	1.5±0.1	良好	微甜
7	2.8	-6.1~6.4%	1.5±0.3	良好	微甜
8	2.7	-6.2~6.5%	1.5±0.3	良好	微甜
9	2.7	-6.3~5.9%	1.5±0.2	良好	微甜

3.2 崩解时限

取三批本品,照崩解时限检查法,在(21±1)℃的水中依法进行试验,崩解时间在15~45 s,均小于3 min,符合分散片崩解时限的规定。

3.3 分散均匀性检查

取本品2片,置150 mL水中振摇,应完全均匀分散并通过2号筛,结果三批样品均合格。

3.4 崩解时限检查

取本品,照中国药典崩解时限检查法检查,在(21±1)℃水中试验,三批样品3 min内全部崩解。

3.5 溶出度检查

取本品,照溶出度测定法,以0.01 mol·L⁻¹的盐酸溶液900 mL为溶剂,转速为100 r·min⁻¹,依法操作。经30 min时,取溶液适量,滤过,精密量取续滤液2 mL,置10 mL量瓶中,加0.01 mol·L⁻¹盐酸稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。另取经80℃减压干燥至恒重的马来酸曲美布汀对照品适量,照含量测定项下的方法,自“加入0.01 mol·L⁻¹盐酸”起,依法测定,计算出每片的溶出量,结果三批样品的溶出量分别为97.7%、97.9%和98.1%。

3.6 与上市普通片的溶出曲线比较

各取6片分散片和普通片,测定方法同上,取样时间分别为5,15,20,30,45,60和90 min,计算各时间点的累积溶出量,作溶出曲线,见图1。其中,当市售普通片5 min时仅溶出54.33%,分散片已溶出92.52%,明显快于普通片(P<0.01)。

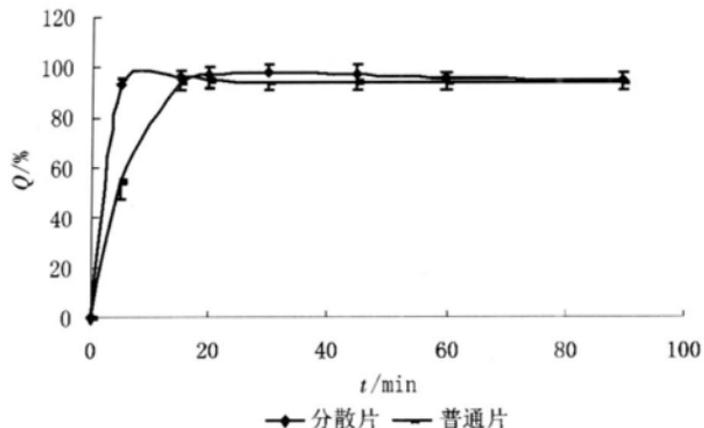


图 1 马来酸曲美布汀分散片与市售普通片的溶出曲线比较

Fig 1 Comparison of trimebutine maleate dispersible tablets with ordinary tablets on sale

3.7 含量测定

取本品 10 片,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于马来酸曲美布汀 10 mg),置 50 mL 量瓶中,加 0.01 mol·L⁻¹ 盐酸溶液适量,振摇使马来酸曲美布汀溶解,并稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 10 mL 置 100 mL 量瓶中,加 0.01 mol·L⁻¹ 盐酸溶液稀释至刻度,摇匀,照分光光度法在 267 nm 的波长处测定吸收度;另取经 80℃ 减压干燥至恒重的马来酸曲美布汀对照品同法测定,计算,得到三批含量分

别为标示量的 100.3%、99.8% 和 101.4%。

4 讨论

马来酸曲美布汀味苦,应矫味,经初步试验,单独采用甜味剂无法完全掩盖马来酸曲美布汀的苦味,而加入适量的芳香剂可以很好地掩盖苦味,故处方筛选中同时筛选甜味剂和芳香剂;运用高吸水性的辅料 PVPP 可使片剂遇液体后能充分膨胀,再添加适量的微晶纤维素以增加其可压性,当两者有一合适配比时,能制得硬度较佳的片子,且遇水能立即崩解,达到分散片的效果;黏合剂对药片的硬度、崩解时间、片重差异、分散性等指标影响无显著性差异,考虑到淀粉的来源易得、价格便宜,故选用 8% 淀粉浆(含 1% SLS)作黏合剂。

马来酸曲美布汀在高温下不稳定,操作过程中应避免温度过高,干燥时温度不宜超过 60℃。此外,压片时压力不宜过大,否则会影响外观、崩解速度及分散性。

REFERENCES

- [1] LUO M S, GAO T H. Complete Collection of Pharmaceutical Necessities (药剂辅料大全) [M]. Chengdu: Sichuan Science and Technology Press, 1993: 419-420.
- [2] Ch. P(2005) Vol11 (中国药典 2005 年版,二部) [S]. 2005: Appendix 15-6.

收稿日期: 2007-05-23