

吡喹酮驱虫速溶片剂的研制

罗延红¹, 赵晓农², 廉秀娟³, 杨波涛¹, 黄光东¹

(1 西北农林科技大学 畜牧兽医学院, 陕西 杨陵 712100; 2 西北农林科技大学 生命科学院, 陕西 杨陵 712100

3 四川制药股份有限公司, 四川 成都 610051)

[摘要] 对吡喹酮驱虫速溶片剂的辅料进行了初步筛选, 采用正交试验法 $L_8(2^7)$ 探讨了最佳处方。结果表明, 吡喹酮驱虫速溶片剂的最佳处方由羟丙基纤维素 300 g/kg, 微晶纤维素 300 g/kg, 淀粉 400 g/kg 和适量聚乙烯吡咯烷酮(质量分数为 1%)等辅料组成。用紫外分光光度法进行含量测定, 结果表明平均回收率为 99.53%, 有效成分含量按标示量计平均值为 97.42%, 相对标准差分别为 0.96% 和 0.59%。质量检测结果表明, 吡喹酮的平均片重为 0.503 2 g, 重量差异 3.2%, 已达到《中华人民共和国药典(2000 年版)》要求。

[关键词] 驱虫兽药; 吡喹酮; 速溶片剂

[中图分类号] S859.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-2782(2001)06-095-04

速溶片剂的主要特点是药物使用时定量而方便^[1,2], 与注射剂相比, 便于包装、贮存和运输; 与散剂相比, 药物易定量; 与普通片剂相比, 可在水中速溶, 因而是特别适于拌料、饮水、药浴用途的固体兽药剂型。吡喹酮(Praziquantel PZQ)可驱杀畜禽体内绦虫和吸虫, 是当前兽医临床治疗寄生虫病的优秀药物之一, 具有广谱、高效、安全的特点^[3,4]。目前市售剂型有片剂, 但有关速溶片剂尚未见报道。本研究对吡喹酮驱虫速溶片剂的制备、含量测定、质量检测进行了分析, 以期使用方便, 提高生物利用度。

1 试验材料

吡喹酮对照品(质量分数为 99.12%), 吡喹酮原料药(天津医药公司)、羧甲基淀粉钠(CM-S-Na)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、淀粉(DF)、海藻酸钠(HZ)、苯甲酸钠(BJ)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、微晶纤维素(MCC)、乳糖(RT)、羟丙基纤维素(HPC), 以上试剂均为化学纯, 由西安化学试剂厂提供。

TDP 单冲压片机(上海第一制药机械厂), UV-2102 Z 型紫外分光光度计(上海合利仪器有限公司), DU-7 扫描仪(Beckman, made in U. S. A.)。

2 试验方法

2.1 PZQ 驱虫速溶片剂的制备

2.1.1 处方初筛 称取 PZQ 与辅料适量, 采用湿法制粒后, 整粒, 压片, 每片含 PZQ 0.2 g。

以片剂在 $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ 的常水中的崩解时间和药物溶液的目视混悬性能为指标, 对方剂中辅料进行初步筛选。

2.1.2 处方优化 采用正交试验 $L_8(2^7)$ 优化处方。选择 5 个因素分别是辅料 HPC, MCC, DF, PVP 和软材颗粒, 每个因素各选 2 个水平, 以速溶片剂在水中的崩解时间为指标进行测定。

速溶片剂崩解时间越短, 速溶效果越好。同时确定各因素重要性和最佳用量。

2.2 PZQ 驱虫速溶片剂的含量测定

2.2.1 波长选择 精密称取 PZQ 原料适量, 用无水乙醇溶解并制成含 PZQ 约 0.5 mg/mL 的溶液, 于 200~400 nm 波长扫描, 在波长 $\lambda = 264 \text{ nm}$ 处有最大吸收。另取辅料适量, 用无水乙醇溶解稀释成适当的浓度, 同法扫描。结果表明, 片剂中的辅料在 264 nm 处对测定无干扰。

2.2.2 标准曲线方程的建立 精密称取干燥至恒重的 PZQ 对照品 0.205 5 g, 用无水乙醇溶解, 并稀释至含 PZQ 为 0.822 0 mg/mL, 吸取此溶液 6.0, 9.0, 12.0, 15.0, 18.0, 21.0 mL, 并分别用无水乙醇定容至 25 mL, 以无水乙醇为空白对照, 于 264 nm 波长处, 测定吸光度, 对吸光度 A 和浓度 C 进行线性回归, 得回归方程为 $A = 0.007 + 1.153 C$, $r = 0.9998$ 。在 0.20~0.69 mg/mL 时吸光度与浓度线性关系良好。

2.2.3 回收率试验 按 PZQ 速溶片中辅料的比例

〔收稿日期〕 2001-05-18

〔作者简介〕 罗延红(1964-), 女, 山东兖州人, 讲师, 在读博士, 主要从事兽药、农药剂型研究。

精密称取辅料(相当于 1 片药中含辅料的量),放入 250 mL 容量瓶中,然后加入精密称取的 PZQ 约 200 mg,加无水乙醇溶解,并稀释至刻度,过滤,取续滤液适量,制成 0.5 mg/mL 的稀溶液,以下操作同 2.2.2,将测得的吸收度用回归方程求得相应浓度,计算出回收率。

2.2.4 样品含量测定 每批样品随机取 10 片^[5],研细,精密称取适量(约相当于含 PZQ 25.0 mg)置于 50 mL 容量瓶中,用无水乙醇定容,放置、过滤,弃去初滤液,取续滤液,于 264 nm 处测量吸光度A,代入回归方程,即得样品含量。

2.3 PZQ 驱虫速溶片剂的质量检查

2.3.1 崩解时限、分散均匀度的测定 取 PZQ 驱虫速溶片 6 片,置于(20±1)℃水中,依照《中华人民共和国药典(2000 年版)》中的方法测定^[6];取本

品 2 片,置于 100 mL (20±1)℃的水中振摇,3 min 应全部崩解并通过 2 号筛。本品崩解时间为(68.0±5.0)s,均小于 3 min,速溶后形成均匀的混悬液。

2.3.2 重量差异检查 随机抽取 PZQ 驱虫速溶片剂 20 片,精密称定总量,求得平均片重后,再分别精密称定各片的重量进行比较。

3 结果与讨论

3.1 处方筛选

3.1.1 处方初筛 用辅料 HPC、MCC、DF、CMS-Na、RT、CMC-Na、HZ 为辅料,BJ 为润滑剂,分为 7 个处方制备速溶片。由崩解时间和目视混悬性能两项指标判断速溶片速溶效果和速溶后溶液性状。从表 1 结果可知,以 HPC、MCC、DF 3 种辅料组成的速溶片剂作为速溶片的基础处方较为适宜。

表 1 处方初筛结果

Table 1 The results of fomulation primary screen									g
处方 Formu- lations	HPC	MCC	DF	CMS-N	RT	CMC-Na	HZ	BJ	结果 Results
1	6	2	2	—	—	—	—	0.1	崩解快,混悬均匀Disintegrate fastly, even suspension
2	6	—	—	—	—	4	—	0.1	崩解慢,混悬均匀Disintegrate slowly, even suspension
3	—	6	—	—	—	4	—	0.1	崩解慢,不混悬Disintegrate slowly, no suspension
4	—	—	6	—	—	4	—	0.1	崩解慢,混悬不匀Disintegrate slowly, uneven suspension
5	—	—	—	6	—	4	—	0.1	崩解快,混悬不匀Disintegrate fastly, uneven suspension
6	—	—	—	—	6	4	—	0.1	崩解快,混悬不匀Disintegrate fastly, uneven suspension
7	—	—	—	—	6	—	4	0.1	崩解快,不混悬Disintegrate fastly, no suspension

3.1.2 处方确定 L₈(2⁷) 正交试验的处方筛选结果见表 2。

表 2 L₈(2⁷) 正交试验结果

Table 2 The results of L ₈ (2 ⁷) orthogonal experiment						
试验号 Test No.	因 素 Factor					平均崩解时间/s (n= 6) Mean disintegration time
	A (HPC)	B (MCC)	C (DF)	D (PVP)	E (Mesh)	
1	A ₁ (30)	B ₁ (30)	C ₁ (40)	D ₁ (1%)	E ₁ (20)	65
2	A ₁	B ₁	C ₁	D ₂ (0.5%)	E ₂ (40)	71
3	A ₁	B ₂ (20)	C ₂ (60)	D ₁	E ₂	77
4	A ₁	B ₂	C ₂	D ₂	E ₁	66
5	A ₂ (20)	B ₁	C ₂	D ₁	E ₁	85
6	A ₂	B ₁	C ₂	D ₂	E ₂	89
7	A ₂	B ₂	C ₁	D ₁	E ₂	92
8	A ₂	B ₂	C ₁	D ₂	E ₁	83
K ₁	279	310	311	319	299	
K ₂	349	318	317	309	329	
R	70	8	6	10	30	

由表 2 可以看出, 5 个因素中, 辅料 HPC 对崩解时间影响大, 其次为软材颗粒粒径, 二者均为主要因素。辅料 MCC, DF, PV P 3 因素为次要因素。处理 1(辅料 HPC 质量数为 300 g/kg)崩解时间短, 效果优于处理 2(HPC 质量数为 200 g/kg)。软材颗粒粒径的处理 1(颗粒过 20 目筛) 优于处理 2(颗粒过 40 目筛)。理论最佳组合为 A₁B₁C₁D₂E₁。从本试验结果看, 最佳处理组合 A₁B₁C₁D₁E₁ 和理论结果基本一致。在 PV P 因素中, 虽处理 2 效果优于处理 1, 但两

者崩解速度差别不大, 因此首选试验 1 号, 即 A₁B₁C₁D₁E₁ 处方。故 HPC (质量数为 300 g/kg)、软材颗粒粒径(200 g/kg)、MCC (质量数为 300 g/kg)、DF (质量数为 400 g/kg)、PV P (质量分数为 1%) 为最佳处方。

3.2 含量测定

制备 5 份 PZQ 驱虫速溶片剂样品, 测定每份样品的回收率, 计算平均回收率为 99.53%, 相对标准差为 0.96% (表 3)。

表 3 回收率试验结果

Table 3 The results of recovery test

序号 No.	加入量/g Added amount	测得量/g Cheched amount	回收率/% Recovery rate	平均回收率/% Mean recovery rate	相对标准误/% RSD
1	0.2003	0.2009	100.30	99.53	0.96
2	0.1995	0.1989	99.70		
3	0.2008	0.1995	98.35		
4	0.2001	0.2012	100.55		
5	0.2005	0.1980	98.75		

制备 3 批 PZQ 驱虫速溶片剂, 测定各批样品有效成分含量(按标示量计), 3 批样品平均值为 97.42%, 相对标准差 RSD 为 0.59% (表 4)。

表 4 有效成分含量测定结果

Table 4 The results of content test

批号 Batch No.	有效成分 含量/% Content of active ingredient	平均含量 (标示量)/% Mean content (scalar)	相对标准差/% RSD
000508	97.50	97.42	0.59
000512	97.95		
000515	96.81		

3.3 PZQ 驱虫速溶片剂的质量检测

PZQ 驱虫速溶片剂平均片重为 0.5032 g, 重量差异为 3.2%。结果符合《中华人民共和国药典(2000 年版)》规定的±5% 的标准。

4 讨 论

兽药新剂型速溶片有潜在的市场开发前景。速溶片是近年来在药品市场中出现的一种新型口服固体剂型。它的主要特点是在水中能迅速崩解, 剂量准确, 贮存、运输、使用方便。

与普通片剂剂型相比它崩解时间短, 生物利用度高, 减少了药物对食管和胃肠道的刺激作用。普通片剂崩解时间长, 在口服过程中食道阻塞和组织损伤的危险性较大^[6]。而且刺激性药物如果吸收不好

在胃内停留时间过长, 诱发胃及胃肠道出血的可能性随之增加^[7]。速溶片由于是溶于水后饮用, 可以克服普通片剂的上述缺点。

我国畜禽养殖业比较发达, 1999 年全国牧业总产值达 7 000.7 亿元, 兽药需求量很大。目前兽药的口服剂型中粉剂占的比例较大, 对于大型养殖场而言, 这是一个物美价廉的剂型。但作为一个发展中的农业大国, 我国的生产力水平较低, 家庭养殖业占有很大比例, 而且规模一般都比较小, 少则几只, 多则数百头。对于这些家庭养殖业来说, 在有少数畜禽发病时使用粉剂, 剂量就很难确定。而速溶片可以弥补粉剂的这一缺点, 将速溶片剂剂型应用到兽药中, 可以发挥其剂量准确, 携带使用方便等诸多优点, 从而更好的满足兽医临床的需要。

[参考文献]

- [1] 黄胜炎 口服固体速释制剂及制备技术[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(2): 84- 86
- [2] 高春生, 崔光华 水渗透对速崩制剂崩解作用的研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(5): 308- 311.
- [3] 王敏儒, 陈杖榴 抗寄生虫药药动学研究进展[J]. 中国兽医寄生虫病, 1999, 7(1): 59- 61.
- [4] 潘孝彰 吡喹酮和阿苯达唑在寄生虫治疗中的应用[J]. 中国实用内科杂志, 1998, 18(3): 136- 138
- [5] 国家兽药典委员会编 中华人民共和国兽药典(2000 年版) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2000
- [6] 国家药典委员会编 中华人民共和国药典(2000 年版) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2000

Preparative studies on anthelmintic praziquantel fast dissolving tablets

LUO Yan-hong¹, ZHAO Xiao-nong², LIAN Xiu-juan³, YANG Bo-tao¹, HUANG Guang-dong¹

(1 College of Animal Sciences and Veterinary Medicine, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 College of Life Sciences, Northwest Sci-Tech University of Agriculture and Forestry, Yangling, Shaanxi 712100, China;

3 Sichuan Pharmaceutical Co Ltd. Chengdu, Sichuan 610051, China)

Abstract: Adjuvants have been screened about praziquantel fast dissolving tablets. The preferable formulation has been chosen according to orthogonal experiment design $L_8(2^7)$. The preferable formulation consists of adjuvants such as hydroxypropyl cellulose (mass number was 300 g/kg), microcrystalline cellulose (mass number was 300 g/kg), starch (mass number was 400 g/kg) and palyvidone (mass fraction was 1%). The content of praziquantel has been determined by ultraviolet spectrophotometry. Mean recovery rate is 99.53% and content of active ingredient (scalar of per tablet) is 97.42%, RSD are 0.96% and 0.59% respectively. The results of quality test are that mean weight of tablet is 0.5032 g and weight difference is 3.2%. It accords with "Pharmacopoeia of the People's Republic of China."

Key words: anthelmintic; praziquantel; fast dissolving tablets