枸橼酸坦度螺酮口腔速溶膜的制备与质量评价

刘圆圆[1]，杜欢欢[2]，尹 民[2]，施 斌[2]，贺敦伟[1,2]*

（1. 中国海洋大学医药学院，山东青岛 266003；2. 则正（上海）生物科技有限公司，上海 201807）

摘要：采用溶剂浇铸法制备枸橼酸坦度螺酮口腔速溶膜（ODFs）。通过单因素试验筛选了成膜材料、掩味剂和增塑剂，确定优化处方为：10.8%的枸橼酸坦度螺酮、37.5%的 HPMC E5、7.5%的羟丙纤维素、27.0%的羟丙基倍他环糊精、15%的甘油和 2.2%的三氯蔗糖。所得 ODFs 成膜性好，崩解时间约 40 s，含量均匀度和有关物质符合规定，15 min 时水中的溶出率超过 85%，与市售片剂的溶出行为相似。基于羟丙基倍他环糊精的包合作用，药物的掩味效果较好。在光照、高温和高湿条件下进行 ODFs 的稳定性试验。结果显示，除 60 ℃高温条件外，ODFs 在其他条件下稳定性良好，外观、含量和有关物质未发生显著变化。在 40 ℃、相对湿度 75%条件下放置 1 个月，ODFs 中的药物晶型保持稳定。

关键词：枸橼酸坦度螺酮；口腔速溶膜；掩味；溶剂浇铸法；体外溶出；稳定性

中图分类号：R944.9；R971 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)03-0385-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.010

Preparation and Quality Evaluation of Tandospirone Citrate Orodispersible Films

LIU Yuanyuan[1], DU Huanhuan[2], YIN Min[2], SHI Bin[2], HE Dunwei[1,2]*

(*1. School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003; 2. Zezheng (Shanghai) Biotechnology Co., Ltd., Shanghai 201807*)

ABSTRACT: The orodispersible films (ODFs) of tandospirone citrate were prepared by solvent casting method. The film-forming materials, taste masking agent and plasticizer were screened and optimized by single factor tests. The optimal formulation was as follows: 10.8% of tandospirone citrate, 37.5% of HPMC E5, 7.5% of hydroxypropyl cellulose, 27.0% of hydroxypropyl-β-cyclodextrin, 15% of glycerin, and 2.2% of sucralose. The obtained ODFs had good film properties with a disintegration time of about 40 s. The requirements for content uniformity and related substances were met. The dissolution rate in water at 15 min exceeded 85%, which was similar to that of the commercially available tablets. The bitterness of the drug was well masked on the basis of the inclusion effect of hydroxypropyl-β-cyclodextrin. The stability tests were conducted under photolysis, high temperature, and high humidity conditions. The results showed that the ODFs had good stability except for high temperature at 60 ℃. The appearance, drug content and related substances of the ODFs stored under other conditions had not significantly changed. After being stored for one month under accelerated test condition (40 ℃ and 75% of relative humidity), the API crystal form remained stable.

Key Words: tandospirone citrate; orodispersible film; taste masking; solvent casting method; *in vitro* dissolution; stability

枸橼酸坦度螺酮（tandospirone citrate，**1**）可选择性地作用于脑内 5-羟色胺$_{1A}$受体，抑制血浆肾素活性，临床用于治疗各种神经症（如广泛性焦虑症）所致的焦虑状态，以及原发性高血压、消化性溃疡等躯体疾病伴发的焦虑状态。**1** 的抗焦虑作用与劳拉西泮相当，具有起效快、不良反应少、患者依从性高等特点。**1** 片最早由住友制药研发，于

收稿日期：2023-08-14

作者简介：刘圆圆（1996—），女，硕士研究生，专业方向：药物新剂型及新制剂。

通信作者：贺敦伟（1981—），男，博士研究生，专业方向：药物递送系统。

E-mail：shibin@hqdds.com

2008 年 3 月 13 日在日本上市，商品名为希德®，上市规格为 5、10、20 mg。

目前，国内外的 **1** 制剂主要有片剂和胶囊剂，未见有口溶膜制剂的报道。相较于已有剂型，口腔速溶膜（orodispersible films，ODFs）携带方便、服用简单、无需饮水即可在唾液中快速溶解并释放药物，有利于提高吞咽困难或不配合服药患者的依从性。此外，ODFs 有助于稳定患者病情、保护患者隐私以及改善治疗效果。

本研究采用溶剂浇铸法制备 **1**-ODFs。由于 **1** 苦味浓郁，因此研究了不同掩味方法对产品口感的掩蔽效果，通过将适口性、成膜性和崩解时间等作为评价指标对处方进行筛选，考察了含量均匀度、体外释放度、不同影响因素下的稳定性及晶型变化，以评价所得 **1**-ODFs 的质量。

1　仪器与试药

KX-FC-20HP 型数字化智能涂布干燥一体机（大连科翔科技开发有限公司）；LC-2030C Plus 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；BSA224S-CW 型电子天平（德国赛多利斯公司）；860DLA 型溶出仪（美国 Logan 公司）；MS220 型热熔喷雾制粒机（山东新马制药装备有限公司）；D80 Advance 型多晶 X 射线衍射仪［布鲁克（北京）科技有限公司］；MA600 型离心机（上海丰博生物科技有限公司）；HS 153 型快速水分测定仪（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

1 原料药（四川依诺达博医药科技有限公司，含量 100.1%，批号 JTL-202012001）；市售 **1** 片［住友制药（苏州）有限公司，商品名为希德®，规格 **1** 10 mg，批号 2255C，效期 2024/03］；**1** 杂质Ⅰ（中国食品药品检定研究院，含量 99.4%，批号 171296-202001）；羟丙基倍他环糊精（HP-β-CD，淄博千汇生物科技有限公司，批号 HB220607）；HPMC（上海卡乐康包衣技术有限公司，型号 E5LV）；羟丙纤维素［hydroxypropyl cellulose（HPC），型号 EXF］和乙基纤维素［ethyl cellulose（EC），型号 N22）］（美国亚什兰公司）；三氯蔗糖（盐城捷康三氯蔗糖制造有限公司）；甘油（湖南九典宏阳制药有限公司）；硬脂酸（湖北展望药业有限公司）；聚丙烯酸树脂Ⅳ号（连云港万泰医药辅料技术有限公司）；PEG 400（湖南新绿方药业有限公司）；1,2- 丙二醇（湖南久典宏阳制药有限公司）；PVA（日本三菱化学集团株式会社，型号 EG-05P）；海藻酸钠（美国杜邦公司，型号 CR8133）；乙腈为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　1-ODFs 的评价指标及测定方法

2.1.1　成膜性

照文献 [1] 方法对制得 **1**-ODFs 的可揭性、光滑性和卷曲程度进行评价。

2.1.2　崩解时间

采用振动水浴装置，设置温度为（37±0.5）℃、振摇速度为 70 r/min，分别将 6 片 2 cm×3 cm 的样品置装有水 20 mL 的直径 90 mm 平面皿中，记录样品完全溶解的时间，即得崩解时间 [2]。

2.1.3　水分测定

采用快速水分测定仪，设置干燥温度为 105 ℃、干燥时间为 10 min，将样品 1.5 g 均匀分散在样品盘上，进行水分测定。

2.2　1-ODFs 的制备

采用溶剂浇铸法制备 **1**-ODFs。称取掩味材料 2.5 g 于烧杯中，加入水 20 mL，搅拌溶解或分散，随后加入 **1** 原料药 1.0 g，在 150 r/min、70 ℃条件下搅拌 1.5 h，制成中间体溶液或悬浮液。称取处方量的成膜材料、增塑剂、矫味剂等，加至上述所得中间体溶液或悬浮液中，制成Ⅰ膜胶液，抽真空后静置脱气。设定涂布机的涂布厚度参数，将无气泡的Ⅰ膜胶液浇铸在 17 cm×30 cm 的涂有二甲基硅油的聚酯膜上，于 65 ℃下干燥至含水量为 4%～8%，成膜，脱模，切割成 2 cm×3 cm 大小的膜片 [3]，即得。

2.3　单因素法优化处方

2.3.1　掩味材料种类和用量的筛选

1 具有苦味和喉部刺灼感，适口性差，需要掩味后再制备成 ODFs。对掩味材料，即硬脂酸 [4]、HP-β-CD [5]、EC [6]、聚丙烯酸树脂Ⅳ号，进行了筛选 [7—8]，得到样品后对膜的适口性进行评价。结果显示：硬脂酸和聚丙烯酸树脂Ⅳ号基本无效果，EC 能略减轻 **1** 的苦味和喉部刺灼感，HP-β-CD 的掩味效果最佳，所得样品基本无苦味和喉部刺灼感，因此进一步考察其不同用量的掩味效果。

考虑到 ODFs 的载药能力相对有限，因此考

察了满足适口性所需掩味材料的最低用量[9]。通过控制处方中其余成分的用量不变，即 **1** 6.4%、HPMC 59.6%、HPC 8.5%、甘油 21.3%、三氯蔗糖 4.2%，考察 HP-β-CD 不同用量［*m*(**1**) ∶ *m*(HP-β-CD)=1.0 ∶ 6.3、1.0 ∶ 5.5、1.0 ∶ 4.7、1.0 ∶ 3.9、1.0 ∶ 3.1、1.0 ∶ 2.5、1.0 ∶ 1.9 或 1.0 ∶ 1.3］时对 **1** 的掩味效果。结果显示，当 *m*(**1**) ∶ *m*(HP-β-CD) 为 1.0 ∶ 1.9 或 1.0 ∶ 1.3 时，所得掩味中间体有苦味。因此，根据掩味效果和最低用量原则，确定 *m*(**1**) ∶ *m*(HP-β-CD) 为 1.0 ∶ 2.5。

2.3.2 成膜材料的筛选

考虑到掩味中间体的处方占比，需选择载药量较高和易于崩解的成膜材料，以获得质量良好的口溶膜。但预试验中，单一膜材的性质无法达到预期的效果，因此选择 2 种高分子成膜材料组合作为复合膜材。HPMC 通常具有较好的成膜性，将其与易崩解的成膜材料如 HPC、海藻酸钠、PVA 等进行混合可得到复合膜材[10]。处方中固定 **1** 占膜重为 13.0%，HP-β-CD 占膜重为 32.0%，HPMC 占膜重为 20.0%，甘油占膜重为 15.0%。改变成膜材料种类，但维持其总量占比为 20.0%，制备 **1**-ODFs，并对其成膜性和崩解时间进行评价。结果如表 1 所示。在确保成膜性符合要求的条件下应选择崩解时间短的配方，因此选择 HPMC 和 HPC 作为成膜材料。在此基础上，考察了 HPMC 与 HPC 的质量比［*m*(HPMC) ∶ *m*(HPC)=1 ∶ 1、3 ∶ 1 或 5 ∶ 1］对 **1**-ODFs 崩解时间、成膜性的影响。结果表明，上述质量比条件下所得的 **1**-ODFs 均可揭性好、表面光滑、不易卷曲，崩解时间 (*n*=6) 分别为 (54±4)、(58±2) 和 (50±1) s。综合考虑崩解时间、成膜性结果，确定 HPMC 和 HPC 的质量比为 5 ∶ 1。

表 1 复合膜材组成的筛选结果

Tab.1 Screening Results of the Composition of Composite Membrane Materials

复合膜材	成膜性	崩解时间 /s (*n*=6)
HPMC-HPC	可揭性好，表面光滑，不易卷曲	51±5
HPMC- 海藻酸钠	可揭性好，表面光滑，不易卷曲	68±3
HPMC-PVA	可揭性一般，表面光滑，易卷曲	34±7

控制处方中其余组分用量不变 (**1** 21.3%、HP-β-CD 53.2%、甘油 25.5%)、复合成膜材料为 HPMC-HPC(质量比为 5 ∶ 1)，考察复合成膜材料用量为 35%、40%和 45%时对 **1**-ODFs 成膜性和崩解时间的影响。结果如表 2 所示，最终确定复合膜材的用量为 45%。

表 2 复合膜材用量的筛选结果

Tab.2 Screening Results of the Amount of Composite Membrane Materials

复合膜材用量 /%	成膜性	崩解时间 /s (*n*=6)
35	可揭性好，表面不光滑，不易卷曲	89±5
40	可揭性好，表面光滑，不易卷曲	67±3
45	可揭性好，表面光滑，不易卷曲	61±2

2.3.3 增塑剂种类的筛选

增塑剂可使膜具有柔韧性和延展性，防止干膜断裂，有利于膜剂的贮存和运输。常见的增塑剂有甘油、丙二醇、丙三醇、低分子 PEG 等[11]。根据 **1**-ODFs 的特性，选择甘油、1,2- 丙二醇和 PEG 400 作为增塑剂进行考察。固定处方中各成分占比：**1** 4.5%，HP-β-CD 28.8%，HPMC 42.4%，HPC 6.1% 和三氯蔗糖 3.0%；固定增塑剂占比为 15.2%，研究增塑剂种类的影响。结果表明，使用上述 3 种增塑剂得到的 **1**-ODFs 均可揭性好、表面光滑、不易卷曲，崩解时间 (*n*=6) 分别为 (30±2)、(45±4) 和 (40±6) s。可见，甘油作为增塑剂时 **1**-ODFs 的崩解时间短，最终选择甘油作为增塑剂。

2.3.4 甘油用量的筛选

固定处方中各成分占比：**1** 14.9%，HP-β-CD 37.3%，HPMC 39.9%，HPC 7.9%；分别考察甘油用量为 10%、15%和 20%对 **1**-ODFs 成膜性和崩解时间的影响。结果表明，含有不同用量甘油的 **1**-ODFs 均可揭性好、表面光滑、不易卷曲，崩解时间 (*n*=6) 分别为 (67±3)、(60±2) 和 (60±4) s。最终甘油用量选择为 15%。

2.4 处方验证

根据上述试验结果，确定 **1**-ODFs 优化处方

为：**1** 10.8 %，HPMC 37.5 %、HPC 7.5 %，甘油 15.0%，HP-β-CD 27.0%，三氯蔗糖 2.2%。照该处方制备 **1**-ODFs，规格为 10 mg，平行制备 2 批，每批 1 500 片，批号分别为 23020301 和 23021701。结果显示，该处方制备的膜剂性状良好、适口性佳、厚度均匀、耐折度高。2 批 **1** 口溶膜的水分含量分别为 4.78%、4.39%，崩解时间分别为（40±3）和（38±3）s，体外崩解效果较好。

2.5　1-ODFs 的质量评价

2.5.1　膜剂的口味评价

选择志愿者 5 名：男性 3 名，女性 2 名，年龄 18 ～ 40 岁，身体健康；参考文献[12]，对其进行培训，将苦度值分为 5 个等级：Ⅰ级，几乎没有苦味；Ⅱ级，略有苦味；Ⅲ级，可接受的苦味；Ⅳ级，很苦，但可接受；Ⅴ级，不能忍受的苦味。

选择“**2.4**”项下自研的 **1**-ODFs 为待测样品。志愿者将待测样品含入口中，从舌尖至舌根充分感受样品味道，维持 20 s，吐出后漱口 5 次，对其进行打分，结果如表 3 所示。经志愿者评价，**1**-ODFs 表现为几乎没有苦味。

2.5.2　含量及含量均匀度的测定

色谱条件参考《枸橼酸坦度螺酮片进口注册标准》。色谱柱 Kromasil 100-5 C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 0.1%庚烷磺酸钠溶液（以磷酸调至 pH 2.2）和乙腈（体积比 65 ∶ 35），等度洗脱；检测波长 243 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 5 μL。

精密称取 **1** 对照品 10 mg，置 50 mL 量瓶中，用水溶解并定容，摇匀即得对照品溶液。取 **1**-ODFs 1 片（规格 10 mg），置 50 mL 量瓶中，加水适量，超声 5 min 使溶解，放冷，用水定容，离心（11 403×*g*）5 min，取上清液；平行配制 5 份，得到供试品溶液。精密量取对照品溶液和供试品溶液，分别进样测定，记录色谱图，按外标法以峰面积计算 **1**-ODFs 的药物含量。测得“**2.4**”项下 2 批自制 **1**-ODFs 的含量（标示量%）分别为（96.1±0.8）%、（107.4±0.3）%（*n*=10），含量均匀度（*A*+2.2*S*）分别为 5.6 和 8.1，均小于 15.0（*n*=10），符合要求，表明自制 **1**-ODFs 的含量均匀度良好。

表 3　口感评价的评分标准及结果

Tab.3　Scoring Criteria and Results of Taste Evaluation

口感描述	等级	苦度值	票数
几乎没有苦味	Ⅰ	0.5 ～ 1.5	5
略有苦味	Ⅱ	1.5 ～ 2.5	0
可接受的苦味	Ⅲ	2.5 ～ 3.5	0
很苦，但可以接受	Ⅳ	3.5 ～ 4.5	0
不能忍受的苦味	Ⅴ	4.5 ～ 5.5	0

2.5.3　有关物质的测定

色谱条件：色谱柱 Kromasil 100-5 C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm），增加 Ghost-Buster 鬼峰捕集柱（4.6 mm×50 mm）；流动相 A 为 0.1%庚烷磺酸钠溶液，B 为乙腈，梯度洗脱，洗脱程序如表 4 所示；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；进样量 10 μL。

表 4　有关物质检测的梯度洗脱程序

Tab.4　Gradient Elution Program for Detection of the Related Substances

t/min	A/%	B/%
0	90	10
40	60	40
41	90	10
50	90	10

精密称取 **1** 对照品 10 mg，置 50 mL 量瓶中，用稀释剂［水和乙腈（体积比 60 ∶ 40）］溶解并定容，摇匀。精密量取 1 mL 于 50 mL 量瓶中，用稀释剂定容，摇匀，即得对照品溶液。取 **1**-ODFs 5 片，含 **1** 约 50 mg，置 25 mL 量瓶中，加稀释剂适量，超声 15 min 使溶解，离心（11 403×*g*）5 min，取上清液，作为供试品溶液。取杂质Ⅰ约 4 mg，置 100 mL 量瓶中，加稀释剂溶解并定容，摇匀，即得杂质Ⅰ贮备液。精密量取对照品溶液 2 mL，置 20 mL 量瓶中，用稀释剂定容，摇匀，即得灵敏度溶液。精密量取杂质Ⅰ贮备液 1 mL，置 100 mL 量瓶中，用供试品溶液定容，摇匀，即得系统适用性溶液。精密量取对照品溶液、供试品溶液、杂质Ⅰ贮备液、灵敏度溶液和系统适用性溶液各 10 μL，分别进样测定，记录色谱图，按外标法以峰面积计算。

测得“**2.4**”项下 2 批自制 **1**-ODFs 中杂质Ⅰ含量小于 0.2%，其他杂质含量小于 0.02%，总杂含量为 0.04%，符合小于 1.0%的要求。杂质Ⅰ和 **1** 峰的分离度大于 1.5，灵敏度溶液中 **1** 的信噪比大于 10，也符合要求。

2.5.4 溶出曲线的测定

1 属于 BCS 1 类药物，溶解性高（水中溶解度为 0.025 g/mL），空腹和餐后 t_{max} 分别为 0.8 和 1.4 h，达峰时间较快。原研制剂在不同 pH 值介质中的溶出状态均类似，故选择水作为溶出介质。照 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法），以水 900 mL 为溶出介质，在转速 50 r/min、温度（37±0.5）℃条件下进行试验。将 2 cm×3 cm 大小的 **1**-ODFs 样品（规格 10 mg）装在沉降篮中，再投放到溶出介质中，开始计时。分别于 5、10、15、30、45、60 min 时取样 1.5 mL（同时补充同温等量溶出介质），经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液进样分析，计算溶出率并绘制体外溶出曲线。平行试验 3 次，结果如图 1 所示。

将“**2.4**”项下 2 批自制 **1**-ODFs 与市售 **1** 片进行对比，可见 **1**-ODFs 与市售 **1** 片在 15 min 时溶出率均大于 85%，表明二者均能达到快速释放。ODFs 作为快速溶出的制剂，可加快药物在体内的吸收，达到与对照制剂生物等效的可能性较大。

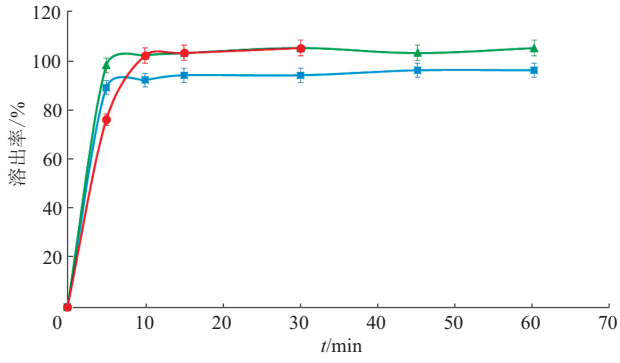
2.5.5 晶型检测

由文献[13]可知，**1** 存在多种晶型，包括无水物、一水合物、晶型Ⅰ、晶型Ⅱ和晶型Ⅲ。药物的不同晶型可能会对溶解度、稳定性、生物利用度和安全性等方面产生不同的影响，因此需要考察制备前后原料药晶型的变化。根据 ChP 2020 年版四部通则 9015《药品晶型研究及晶型质量控制指导原则》中收载的晶型检测方法，选择 PXRD 法对原料药的晶型进行研究。PXRD 试验条件：Cu 靶，K_α 辐射，电压 40 kV，电流 40 mA；发散狭缝 0.6 mm，索拉狭缝 2.5°；扫描方式 locked couple；扫描步长 0.01°；扫描范围 3° ～ 60° ；每步扫描速度 0.2 s；探测器 SSD160_2（1D mode）。

取 **1**-ODFs（室温，0 d）、**1**-ODFs（40 ℃、相对湿度 75%条件下放置 1 月）、**1** 原料药、空白膜，分别经充分研磨后装入样品架，用玻璃片压平，使样品表面平滑。检测结果（图 2）表明，制备前 **1** 原料药的晶型特征明显，制成 **1**-ODFs 后未测出晶型，推测是 HP-β-CD 对 **1** 进行了包合，或是 **1** 在溶解过程发生转晶所致。将加速试验 1 个月的 **1**-ODFs 与 0 d 的 **1**-ODFs 进行对比，可见图谱中无新的尖峰出现，说明加速试验期间未出现析晶或者转晶现象，也无析晶或者转晶的趋势。

2.5.6 影响因素试验

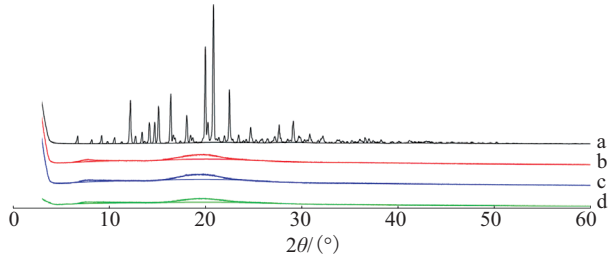
取“**2.4**”项下的 1 批样品，采用聚酯 / 铝 / 流延聚乙烯药用复合膜包装后置强光［照度为（4 500±500）lx］、高温（60 或 40 ℃）、高湿［25 ℃，相对湿度（90±5）%］条件下放置 30 d。分别于



■—23020301；▲—23021701；●—2255C。

图 1 1-ODFs 与市售 1 片的溶出曲线（*n*=3）

Fig.1 Dissolution Curves of **1**-ODFs and the Commercially Available **1** Tablets（*n*=3）



a—**1** 原料药；b—加速试验 1 个月的 **1**-ODFs；c—0 d 的 **1**-ODFs；d—空白膜。

图 2 不同样品的 PXRD 图谱

Fig.2 PXRD Patterns of Different Samples

d10、d30时取样，观察膜剂外观，照“**2.5.2**”和“**2.5.3**”项下方法检测 **1**-ODFs 的含量和有关物质。结果如表 5 所示。样品在高温 60 ℃条件下放置 10 d 时，性状发生变化，由无色透明薄膜变为黄色透明薄膜，含量与有关物质未超限。高温 60 ℃条件下放置 30 d 时，膜剂发黄且破裂，最大未知单杂超限。在其他条件下，样品的性状、含量和有关物质均符合要求，可见 **1**-ODFs 质量稳定性较好，但需要控制贮存温度。

3　讨论

综上所述，采用 HP-β-CD 进行掩味的 **1**-ODFs 具有良好的口感，表面光滑均匀，易于剥离，崩解速度快（约 40 s），含量均匀度符合要求，体外溶出行为与市售片剂相似。目前，国内外尚无 **1**-ODFs 上市，本产品市场前景良好[14]。

表 5　1-ODFs 的影响因素试验结果

Tab.5　Results of Influencing Factor Tests for **1**-ODFs

试验条件	考察项目[1)]		
	性状	有关物质 /%	含量（标示量%）/%
0 d	无色透明薄膜	杂质Ⅰ：0.036； 其他杂质：0.014； 总杂：0.063	98.0±1.0
高湿，10 d	无色透明薄膜	杂质Ⅰ：0.05； 其他杂质：未检出； 总杂：0.05	97.6±4.1
光照，10 d	无色透明薄膜	杂质Ⅰ：0.05； 其他杂质：未检出； 总杂：0.05	99.8±1.7
60 ℃，10 d	颜色发黄，其他性状不变	杂质Ⅰ：0.05； 其他杂质：0.14（RRT 1.07）； 总杂：0.22	97.6±18.7
40 ℃，30 d	无色透明薄膜	杂质Ⅰ：0.03； 其他杂质：0.01（RRT 0.16）；0.04（RRT 1.07） 总杂：0.07	99.8±1.2
60 ℃，30 d	颜色发黄，质地变脆，破裂	杂质Ⅰ：0.04 最大未知单杂：0.29，超限 总杂：0.66	未检测

注：[1)] 参考《枸橼酸坦度螺酮片进口注册标准》，本品为无色透明薄膜，含 **1**（$C_{21}H_{29}N_5O_2 \cdot C_6H_8O_7$）应为标示量的 93%～107%；杂质Ⅰ含量不得过 0.2%，其他杂质含量不得超过 0.2%，总杂含量不得过 1.0%；忽略限为 0.01%。

参考文献：

[1] 王　镜，王　宇，朱君君，等. 盐酸纳洛酮口腔速溶膜的制备及其体外释放研究 [J]. 中国医院用药评价与分析，2020, **20**(7)：808-811.

[2] 任连杰，刘　涓，马骏威，等. 口腔膜剂的研发与评价 [J]. 中国中药杂志，2017, **42**(19)：3696-3702.

[3] 刘　晨，杨魏静，王文苹. 柑橘皮提取物口腔速溶膜的制备及性能评价 [J]. 山东医药，2023, **63**(9)：12-16.

[4] MANIRUZZAMAN M, BOATENG J S, BONNEFILLE M, *et al*. Taste masking of paracetamol by hot-melt extrusion: an *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **80**(2)：433-442.

[5] SAOKHAM P, MUANKAEW C, JANSOOK P, *et al*. Solubility of cyclodextrins and drug/cyclodextrin complexes [J]. *Molecules*, 2018, **23**(5)：1161.

[6] WASILEWSKA K, SZEKALSKA M, CIOSEK-SKIBINSKA P, *et al*. Ethylcellulose in organic solution or aqueous dispersion form in designing taste-masked microparticles by the spray drying technique with a model bitter drug: rupatadine fumarate [J]. *Polymers* (Basel), 2019, **11**(3)：522.

[7] 李　冬，赵会英，马国平. 短时延迟释放的胃溶型恩诺沙星颗粒剂的制备 [J]. 北京化工大学学报（自然科学版），2013, **40**(4)：98-102.

[8] 郝　晔，王祺玥，董泽民，等. 精制的聚丙烯酸树脂Ⅳ号用于盐酸小檗碱掩味微丸的制备及评价 [J]. 中国现代应

用药学 , 2018, **35**(2) : 159-163.

[9] STOJANOV M, WIMMER R, LARSEN K L. Study of the inclusion complexes formed between cetirizine and α-, β-, and γ-cyclodextrin and evaluation on their taste-masking properties [J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(8) : 3177-3185.

[10] 刘 爽. 阿立哌唑口腔速溶膜的研制 [D]. 石家庄 : 河北医科大学硕士学位论文 , 2021.

[11] 李文娜 , 欧水平 , 王玉和. 皮肤用成膜制剂研究进展 [J]. 遵义医科大学学报 , 2021, **44**(3) : 389-395.

[12] 桂新景 , 张 璐 , 张 璞 , 等. 基于经典人群口尝评价法的中药饮片水煎液味觉评价 [J]. 医药导报 , 2021, **40**(11) : 1544-1551.

[13] 傅 霖 , 李晓莉 , 陈 刚. 一种枸橼酸坦度螺酮化合物的晶型及其制备方法和用途 : 中国 , 102344442B [P]. 2014-08-13.

[14] 何智斌. 口腔速溶膜剂的研究进展 [J]. 中国民康医学 , 2018, **30**(17) : 86-87.

[15] NISHIGAKI M, KAWAHARA K, NAWA M, *et al*. Development of fast dissolving oral film containing dexamethasone as an antiemetic medication: clinical usefulness [J]. *Int J Pharm*, 2012, **424**(1/2) : 12-17.

广告索引

封二 : 《中国医药工业杂志》征订信息

封底 : 中国医药工业信息中心

封三 : 鲁南厚普制药有限公司

334 页 : 公益广告