盐酸曲唑酮缓释片功能性刻痕的研究及改进

郑华樟，谢　金，曾莉娟，黄　涛，朱文涛*
（江西科睿药业有限公司，赣州市 CNS 药物技术创新中心，江西赣州 341000）

摘要：该研究旨在通过分析盐酸曲唑酮缓释片原研制剂的功能性刻痕特征，为自研制剂的刻痕设计提供优化依据。首先，系统考察了原研制剂分割片的质量差异、含量均匀性、质量损失及释放曲线。结果显示，原研制剂中间 1/3 分割部分的释放曲线与完整片不相似（f_2<50）。随后，基于以上结果优化了自研制剂的刻痕参数，将 2 条刻痕线的间距从原研制剂的 4.00 mm 调整为 3.68 mm。改进后的自研制剂，中间 1/3 分割部分中的药物含量与边上 1/3 分割部分相近，释放曲线与完整片相似（f_2>50）。这种改进设计既确保了分割操作的便捷性，又能使患者沿用与原研产品相同的分割方式，为功能性刻痕的优化设计提供了有价值的实践参考。

关键词：盐酸曲唑酮；缓释片；刻痕片；功能性刻痕；含量均匀度；体外释放；改进
中图分类号：R943；TQ460.6；R944.4　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)05-0629-06
引用：郑华樟，谢　金，曾莉娟，等．盐酸曲唑酮缓释片功能性刻痕的研究及改进［J］．中国医药工业杂志，2025, 56(5): 629-634．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.05.009

Research and Improvement on Functional Scoring of Trazodone Hydrochloride Sustained-release Tablets

ZHENG Huazhang, XIE Jin, ZENG Lijuan, HUANG Tao, ZHU Wentao*
(*Ganzhou CNS Pharmaceutical Technology Innovation Center, Jiangxi Kerui Pharmaceutical Co., Ltd., Ganzhou 341000*)

ABSTRACT: This study aimed to optimize the functional scoring design of self-developed trazodone hydrochloride sustained-release tablets by analyzing the characteristics of the reference listed drug (RLD). Firstly, the weight differences, content uniformity, mass loss, and *in vitro* release profiles of the divided segments of the RLD were systematically investigated. The results showed that the release profile of the middle 1/3 segment of the RLD was dissimilar to that of the intact tablet (f_2<50). Subsequently, based on these findings, this study optimized the score line parameters of the self-developed preparation by adjusting the inter-score distance from 4.00 mm (RLD) to 3.68 mm. After this improvement, the content of the middle 1/3 segment of the self-developed tablets became similar to that of the edge 1/3 segment, and its release profile was similar to that of the intact tablet (f_2>50). This enhanced design not only ensured the convenience of the dividing operation but also allowed patients to maintain the same dividing method as with the RLD, providing valuable practical references for the optimization of functional score lines.

Key Words: trazodone hydrochloride; sustained-release tablet; scored tablet; functional score line; uniformity of dosage unit; *in vitro* release; improvement

盐酸曲唑酮（trazodone hydrochloride，**1**）缓释片原研制剂于 1990 年 6 月在意大利上市，商品名为“Trittico”，规格 75 和 150 mg，适应证为伴有或不伴有焦虑症状的抑郁症。2020 年 12 月，原研制剂在中国获批上市[1]。**1** 缓释制剂制备时是将原料

收稿日期：2024-09-22
作者简介：郑华樟（1989—），男，硕士，中级工程师，从事药物制剂研发。
通信作者：朱文涛（1986—），男，硕士，中级工程师，从事药物制剂研发。
E-mail：jxzwt1@kryy.com.cn

药分散在亲脂性的巴西棕榈蜡基质中，利用亲脂性基质形成渗透屏障，确保药物在 24 h 内的控释特性，从而维持血浆中 **1** 浓度的稳定。**1** 缓释片的达峰时间（t_{max}）约为 4 h[2]，$t_{1/2}$ 为 12.0 ～ 13.2 h[3]。相较于普通制剂，**1** 缓释片不仅能维持足够的血药浓度达到抗抑郁效果，而且可减轻 **1** 普通片服用初期高血药浓度引发的不良反应，从而提高患者的依从性[4]。

为满足临床用药需求，常采取口服片剂分剂量的剂量调配方式。口服刻痕片可分剂量使用，从而能够灵活调整药物剂量，弥补儿童或老年患者用药规格不足的问题，降低患者用药成本[5]。**1** 缓释片为刻痕片，每片上有 2 条供分割用的功能性刻痕线（图 1）。原研制剂说明书的用法用量中明确：本品为刻痕片，可分为 3 部分，以便根据患者的疾病严重程度、体质量、年龄等一般情况逐步增加剂量。刻痕线的存在与否及其形状、深度，刻痕片的形状、大小、厚薄、曲率均可能影响片剂分剂量的准确性，进而影响药品临床使用时的安全性、有效性和便利性[6]。



图 1　1 缓释片外观

Fig.1　Appearance of **1** Sustained-release Tablets

为实现准确分割刻痕片剂量的目的，本研究参考《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则》[7]，先对原研制剂进行片重差异、含量均匀度、分割质量损失、体外释放特性的研究，评估原研制剂分割片的质量情况，然后在此基础上对自研片的功能性刻痕进行改进。

1　仪器与试药

1260 型高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）；AT 7 型溶出度仪（瑞士 Sotax 公司）；XS105DU 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司，绝对精度 0.01 mg）；UV2600 型紫外分光光度计、聚四氟乙烯（polytetrafluoroethylene，PTFE）滤膜（日本 Shimadzu 公司）。

1 缓释片（原研制剂：意大利 AZ.CHIM.RIUN. ANGELINI FRANCESCO ACRAF S.P.A.，商品名为 Trittico，规格 75 mg，批号 1711；自研制剂：江西科睿药业有限公司，规格 75 mg，批号 2024022902）；**1** 对照品（美国迈兰实验室有限公司，含量 99.8%，批号 201201-8）；甲醇（北京沃凯生物科技有限公司，HPLC 级，批号 20240105）。

2　方法与结果

2.1　原研制剂分割后的片重差异检测

按《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则》[7] 中的片重差异检测方法对原研制剂分割部分进行检测。随机取原研制剂，共 30 整片，精密称定；然后采取手掰的分割方式分别沿刻痕线将完整片分割成第 1 个边上 1/3 部分和 2/3 部分，再将 2/3 部分沿刻痕线分割成中间 1/3 部分和第 2 个边上 1/3 部分。这样分割后共得到 3 种样式的分割部分（记作边上 1/3 片、2/3 片和中间 1/3 片）。分别取这 3 种分割部分，吹去碎屑后精密称定，计算分割后部分的平均质量。假如有 1 个以上分割后部分的质量不在平均质量的 85%～ 115%，或有 1 个分割后部分的质量不在平均质量的 75%～ 125%，则判定为不合格。结果如表 1 所示，原研制剂沿刻痕线分割后的各部分片重差异检查结果均为合格。

表 1　原研制剂分割后片重差异的检测数据 /mg（n=30）

Tab.1　Weight Difference Detection Data of the Divided Segments of the Reference Listed Drug/mg（n=30）

分割后部分	平均片重	最小质量	最大质量	平均质量的 85%～ 115%
边上 1/3 片	46.54	40.19	53.14	39.56 ～ 53.52
2/3 片	99.85	92.38	106.52	84.87 ～ 114.83
中间 1/3 片	52.50	46.82	59.54	44.63 ～ 60.37

2.2　原研制剂分割后的质量损失研究

按《化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原则》[7] 中的方法进行分割质量损失测定。随机取原研制剂，共 15 整片，分别记录完整单片的片重；沿刻痕以手掰成 3 个 1/3 片后记录每部分的质量。分割后部分的总质量与 15 整片的总质量相比，损失的质量应控制在 3.0%以内。掰片过程中产生的药片碎屑不应参与质量损失的计算。结果（表 2）

显示，15 整片的总质量为 2 194.71 mg，其中一侧的边上 1/3 片总质量为 698.30 mg，中间 1/3 片总质量为 774.41 mg，另一侧的边上 1/3 片总质量为 716.38 mg；分割后部分的总质量与 15 整片总质量相比，质量损失为 0.26%。以上结果表明，原研制剂沿刻痕线将整片进行分割后的质量损失能控制在 3.0%以内，质量损失项目合格。

表 2 原研制剂分割后质量损失的检测数据 /mg（n=15）

Tab.2 Mass Loss Detection Data of the Reference Listed Drug after Dividing/mg（n=15）

样品	完整片片重	一侧边上 1/3 片片重	中间 1/3 片片重	另一侧边上 1/3 片片重
1	145.87	49.48	48.63	47.50
2	146.15	49.33	47.08	48.96
3	146.48	53.14	46.82	45.44
4	146.73	40.19	58.94	47.49
5	145.97	43.21	59.54	43.05
6	146.21	42.18	53.30	50.25
7	145.51	47.26	49.91	47.90
8	145.81	45.79	53.06	46.57
9	145.70	43.36	54.13	47.79
10	145.75	45.50	53.54	46.42
11	147.20	45.89	49.79	51.21
12	146.81	50.06	48.32	48.20
13	146.94	48.56	50.40	47.83
14	147.18	47.12	49.53	50.35
15	146.40	47.23	51.42	47.42
总质量	2 194.71	698.30	774.41	716.38

2.3 原研制剂分割后的药物含量检测

分别取上述分割后的边上 1/3 片（10 片）、中间 1/3 片（10 片），按 **1** 缓释片进口药品注册标准（JX20201028）[8] 中的含量测定法检测每个分割后部分的药物含量。

供试品溶液：将单片投入 25 mL 量瓶中，加入甲醇 20 mL，超声处理 5 min 使 **1** 溶解，加甲醇定容，摇匀，使用 0.45 μm 滤膜过滤；精密量取续滤液 3 mL，置 50 mL 量瓶中，用流动相［pH 7.0 乙酸盐缓冲液和乙腈（体积比 60 ∶ 40）的混合溶液］定容，摇匀，即得。

对照品溶液：取 **1** 对照品 0.3 g，精密称定，置 100 mL 量瓶中，加入甲醇 80 mL，超声振荡使溶解，用甲醇定容，摇匀；精密量取适量，用流动相定量稀释成 0.18 mg/mL 的溶液，即得。

色谱条件：色谱柱 Suplex pKb-100 C_{18} 柱（250 mm×150 mm，3.5 μm）或效能相当的色谱柱；流动相 pH 7.0 乙酸盐缓冲液和乙腈（体积比 60 ∶ 40），等度洗脱；检测波长 254 nm；流速 2.0 mL/min；进样量 10 μL。

取 **1** 对照品溶液进样测定，并以 **1** 质量浓度（c）为横坐标、峰面积（A）为纵坐标作图。结果显示，**1** 质量浓度为 0.06 ～ 0.30 mg/mL 时，与峰面积的线性关系良好，线性回归方程为 A=24 950c+120（R^2>0.999）。方法学验证试验结果显示，该法的精密度、准确度、专属性、稳定性均符合要求。

取供试品溶液进样测定，结果如表 3 所示。可见，边上 1/3 片的药物含量偏低，中间 1/3 片的含量偏高。造成这种结果的原因可能是中间 1/3 片的质量比边上 1/3 片略高。

表 3 原研制剂分割后各部分的药物含量 /%（n=10）

Tab.3 Drug Contents of the Divided Segments of the Reference Listed Drug/%（n=10）

药物含量 [1)]	边上 1/3 片	中间 1/3 片
最小值	90.2	94.5
最大值	106.2	119.4
平均值	93.0	107.4

注：[1)] 2 种 1/3 片中的药物含量是相对于含 **1** 25 mg 计算的。

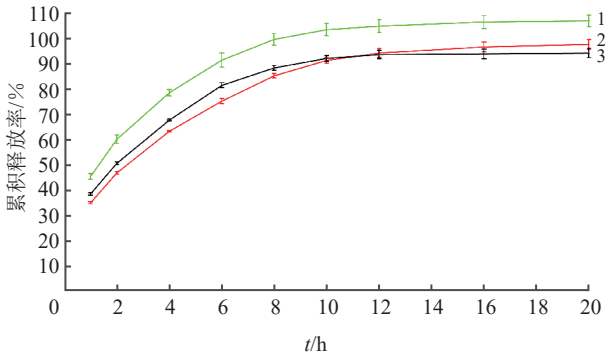
2.4 原研制剂分割后的释放曲线检测

分别取原研制剂的整片（12 片）、边上 1/3 片（12 片）、中间 1/3 片（12 片），以 pH 6.0 的 PBS 为释放介质，考察刻痕片分割前后的药物释放行为差异，计算每种分割部分与完整片释放曲线之间的相似因子（f_2）。

释放曲线测定方法：取各样品，参考进口药品注册标准（JX20201028）[8] 收载的释放度检测方法，以 pH 6.0 的 PBS 1 000 mL 为释放介质，在转速 100 r/min、温度 37 ℃的条件下试验。分别于 1、2、4、6、8、10、12、16、20 h 时取释放液 10 mL（同时补充等量、同温释放介质），过滤后取续滤液 5 mL，置 25 mL 量瓶中，加入释放介质定容，摇匀，在 246 nm 波长处测定吸光度。另取 **1** 对照品适量，精密称定，加释放介质溶解并稀释制成 15 μg/mL 的溶液，同法测定 246 nm 波长处的吸光度。分别计算整片以及各分

割后部分在不同时间点的累积释放率，绘制累积释放曲线。取 1、2、4、6、8 h 时的累积释放率数据进行比较，采用非模型依赖的相似因子法计算 f_2 值。若 f_2>50 则判定为相似。

结果（表 4、图 2）显示，原研制剂边上 1/3 片的释放速率与整片相比，f_2=71，表明二者相似；原研制剂中间 1/3 片的释放速率与整片相比，f_2=43，表明二者不相似。



1—中间 1/3 片；2—整片；3—边上 1/3 片。

图 2　原研制剂整片和分割后部分的释药曲线图（n=12）

Fig.2　Release Profiles of the Intact Tablets and the Divided Segments of the Reference Listed Drug (n=12)

2.5　自研制剂刻痕的改进

1 缓释片原研制剂中间 1/3 片的释放速率比整片快，可能是中间 1/3 片的片重较大所致。因此，制备自研制剂时拟在原研制剂刻痕基础上缩短 2 条刻痕线的间距，同时略微增大刻痕角度以增加刻痕的宽度，从而减小中间 1/3 片的片重。如图 3 所示，改进前、改进后的片形均为 12 mm×4 mm 胶囊形片；原研制剂的 2 条刻痕线间距离为 4.00 mm，自研制剂的 2 条刻痕线间距离为 3.68 mm。改进后的自研制剂保持和原研制剂一致的外形尺寸、大小、形状、厚薄，保证患者能够采用与原研制剂相同的方式进行片剂的分割。

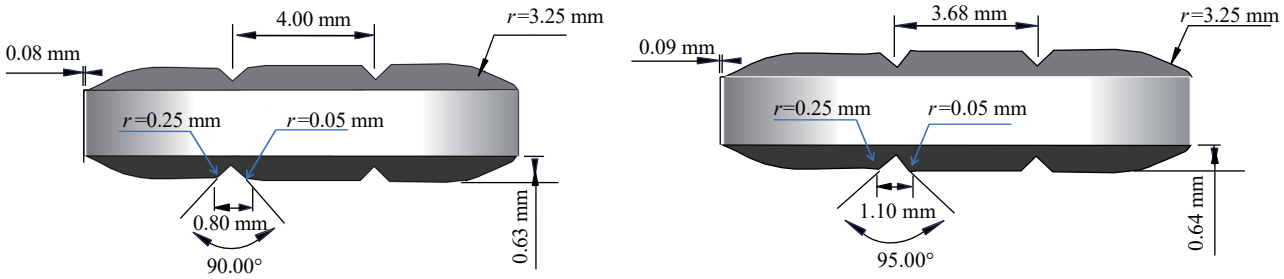
2.6　自研制剂分割后的片重

照图 3B 的刻痕线设计制备了自研制剂，并采用与原研制剂相同的研究方法，检测其分割后部分的片重差异、药物含量和体外释放特性。片重差异结果如表 5 所示，改进刻痕设计后的自研制剂边上 1/3 片的平均片重为 48.81 mg，2/3 片的平均片重为 98.34 mg，中间 1/3 片的平均片重为 48.98 mg；且

表 4　原研制剂整片和分割后部分的释放数据（n=12）

Tab.4　Release Data of the Intact Tablets and the Divided Segments of the Reference Listed Drug (n=12)

分割后部分	项目	取样时间 /h									f_2 值
		1	2	4	6	8	10	12	16	20	
完整片	累积释放率 /%	35.3	47.1	63.6	75.5	85.5	91.6	94.5	96.9	97.9	—
	RSD/%	1.2	1.1	0.5	1.3	1.1	1.2	1.8	2.0	2.0	
边上 1/3 片	累积释放率 /%	38.8	50.9	68.0	81.7	88.6	92.4	93.9	94.2	94.5	71
	RSD/%	3.8	3.5	2.7	3.0	2.0	1.1	1.3	1.4	1.4	
中间 1/3 片	累积释放率 /%	45.7	60.4	78.8	91.7	99.9	103.7	105.1	106.8	107.2	43
	RSD/%	2.3	2.8	1.7	3.1	2.3	2.3	2.4	2.4	2.2	



A　　B

图 3　原研制剂（A）和自研制剂（B）的刻痕线设计

Fig.3　Score Line Designs of the Reference Listed Drug (A) and the Self-developed Preparation (B)

表 5 自研分割片的片重差异检测数据 /mg（n=30）

Tab.5 Weight Difference Detection Data of the Self-developed Divided Tablets/mg（n=30）

分割后部分	平均片重	最小质量	最大质量	平均片重的 85%～115%
边上 1/3 片	48.81	45.89	51.21	41.49 ～ 56.13
2/3 片	98.34	96.51	101.12	83.59 ～ 113.09
中间 1/3 片	48.98	45.72	51.42	41.63 ～ 56.33

各分割后部分的质量均在平均质量的 85%～115%，符合要求。

药物含量的检测结果如表 6 所示，改进后的自研制剂分割后的边上 1/3 片中药物平均含量为 97.5%；中间 1/3 片中药物平均含量为 103.9%。边上 1/3 片和中间 1/3 片的平均含量均在分剂量（25 mg）的 95.0%～105.0%，符合要求。

表 6 自研制剂分割后部分的药物含量 /%（n=10）

Tab.6 Drug Contents of the Divided Segments of the Self-developed Tablets/%（n=10）

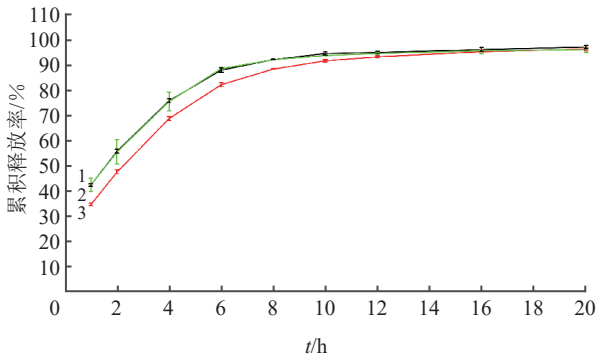
药物含量 [1)]	边上 1/3 片	中间 1/3 片
最小值	91.9	101.2
最大值	103.2	104.3
平均值	97.5	103.9

注：[1)] 2 种 1/3 片中的药物含量是相对于含 **1** 25 mg 计算的。

如表 7 和图 4 所示，自研制剂边上 1/3 片和中间 1/3 片的累积释放率与整片相比，释放曲线间的 f_2 值均为 57，表明 2 种分割后部分的释药行为都与整片相似。综上所述，通过刻痕改进，自制制剂避免了由于中间 1/3 片片重较大而引起的释放速率加快现象，增强了 **1** 缓释片的安全性。

3 讨论

功能性刻痕片（可分割的刻痕片）是一种带有一道或多道刻痕，以便于进行剂量分割的片剂 [9]，具有能灵活调整药物剂量、弥补儿童或老年用药规格不足、降低患者用药成本的特点。然而，分剂量不均匀会降低药物的疗效或引发不良反应，特别是对于治疗窗窄的药物 [10—11]。**1** 缓释片原研制剂是将 2 道刻痕线按照完整片长径 12 mm 进行三等分设计，每个分割后部分的长径均为 4 mm。由于片剂边缘部分存在一定弧度，不是标准的长方体，导致按照距离等分的刻痕片，分割后所得的中间 1/3 片的片重高于边缘 1/3 片，并使得中间 1/3 片中 **1** 的平均含量高于 105%。尽管此分割后部分的药物含量符合质量标准规定的“标示含量的 90%～110%”要求，但存在分剂量不均匀的风险 [12]。此外，中间 1/3 片的累积释放率（对应于整片标示量的 1/3 而言）比整片高，会增加发生不良反应的风险。



1—中间 1/3 片；2—边上 1/3 片；3—完整片。

图 4 自研制剂整片和分割后部分的释放曲线（n=12）

Fig.4 Release Profiles of the Intact Tablets and the Divided Segments of the Self-developed Preparation（n=12）

自研制剂参考原研制剂的刻痕设计，在保证患者能够采用与原研制剂相同的方式进行片剂分割的基础上，将 2 条刻痕线之间的距离由原研制剂 4.00 mm，改进为 3.68 mm，其他尺寸保持基本不变。

表 7 自研制剂完整片和分割后部分的释放数据（n=12）

Tab.7 Release Data of the Intact Tablets and the Divided Segments of the Self-developed Preparations（n=12）

受试物	项目	取样时间 /h									f_2 值
		1	2	4	6	8	10	12	16	20	
完整片	累积释放率 /%	34.5	47.5	68.8	82.3	88.5	91.8	93.4	95.4	96.5	/
	RSD/%	1.5	1.6	1.2	1.0	0.2	0.6	0.5	0.8	0.7	
边上 1/3 片	累积释放率 /%	42.3	55.8	75.9	88.1	92.3	94.7	95.1	96.3	97.3	57
	RSD/%	6.0	6.7	5.3	0.6	0.6	0.2	0.8	0.2	0.1	
中间 1/3 片	累积释放率 /%	42.3	55.5	75.6	88.7	92.3	93.9	94.7	95.8	96.2	57
	RSD/%	6.3	8.7	5.0	0.4	0.2	0.2	0.5	1.3	1.1	

改进后的制剂，分割后部分中的药物平均含量在95%～105%，中间1/3片与整片的释药曲线f_2>50，说明分割行为没有对缓释片骨架的基本结构产生影响[13]。

本研究改进后的自研制剂分割后含量更加精准，可提高临床使用的剂量准确度，降低发生不良反应的风险，为刻痕片的设计与开发提供了有效参考。

参考文献：

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 盐酸曲唑酮缓释片（JXHS1800029-30）申请上市技术审评报告[EB/OL]. [2024-05-20]. https://bydrug. pharmcube. com/report/detail/7b06dbbc1ea04e8d94f5e8a4ed8f897a.

[2] STAHL S M, STEPHEN M S. Depression and bipolar disorder: Stahl' s essential psychopharmacology [M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.

[3] KARHU D, GROENEWOUD G, POTGIETER M A, *et al*. Dose proportionality of once-daily trazodone extended-release caplets under fasting conditions [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, **50**(12): 1438-1449.

[4] 潘集阳, 方贻儒, 胡少华, 等. 盐酸曲唑酮缓释剂临床应用专家建议 [J]. 中国全科医学, 2022, **25**(33): 4099-4105.

[5] 罗俊永, 陈蒙蒙, 朱雪萍. 浅谈刻痕片的临床使用与技术要求 [J]. 中国药学杂志, 2020, **55**(3): 245-248.

[6] FDA. Tablet scoring: nomenclature, labeling, and data for evaluation [EB/OL]. [2024-05-20]. https://www. fda. gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM269921. pdf.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学仿制药口服片剂功能性刻痕设计和研究技术指导原（试行）[EB/OL]. [2024-05-20]. https://www. nmpa. gov. cn/directory/web/nmpa/images/1603438213166064812. pdf.

[8] 国家药品监督管理局. 盐酸曲唑酮缓释片进口药品注册标准: JX20201028 [S]. 2020.

[9] 吕蓓蓓, 杨海源, 程 华, 等. 奥卡西平刻痕片仿制药与原研药溶出行为及相关指标的一致性评价研究 [J]. 中国药房, 2020, **31**(12): 1463-1470.

[10] SHAH R B, COLLIER J S, SAYEED V A, *et al*. Tablet splitting of a narrow therapeutic index drug: a case with levothyroxine sodium [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2010, **11**(3): 1359-1367.

[11] ROSENBERG J M, NATHAN J P, PLAKOGIANNIS F. Weight variability of pharmacist-dispensed split tablets [J]. *J Am Pharm Assoc*, 2002, **42**(2): 200-205.

[12] 商国美, 赵荣伟. 我院住院处方最小规格剂量单位再分零使用情况分析 [J]. 西北药学杂志, 2005, **20**(4): 175-176.

[13] 吴婧倩, 杨颖昕, 吕志杰. 我院住院药房分劈药片使用状况调查及持续质量改进 [J]. 实用药物与临床, 2018, **21**(2): 235-237.