文章编号：1000-5404(2008)09-0837-03

论著

氟比洛芬口腔崩解片的制备及质量控制

来小丹[1]，刘松青[1]，黄　华[2]，林　彩[1]，贺红军[1]　([1]第三军医大学西南医院药学部，重庆 400038；[2]重庆医科大学药学院药剂学教研室，重庆 400016)

摘　要：目的　制备氟比洛芬口腔崩解片并建立其质量控制方法。方法　采用湿法制粒压片法制备口腔崩解片，运用高效液相色谱法(HPLC 法)测定其含量。结果　制备的氟比洛芬口腔崩解片外观完整光洁，硬度为 2 kg，崩解时间小于 30 s；含量测定线性范围为 1.0～10.0 μg/ml，r=0.999 9，平均回收率为 99.32%，RSD=1.09%。结论　本制备法与质量控制方法简便、可行。

关键词：氟比洛芬；口腔崩解片；HPLC；含量测定
中图法分类号：R927.11；R943；R971.1　　文献标识码：A

Preparation and quality control of flurbiprofen orally disintegrating tablets

LAI Xiao-dan[1], LIU Song-qing[1], HUANG Hua[2], LIN Cai[1], HE Hong-jun[1] ([1]Department of Pharmacy, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2]Department of Pharmacy, Pharmacy College, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective　To prepare the flurbiprofen orally disintegrating tablets and establish the procedures of controlling the quality. Methods　Flurbiprofen orally disintegrating tablets was prepared by wet granulation and it content was determined by HPLC. Results　The obtained tablets were fine in the shape and smooth in the surface. Their hardness was 2 kg, the disintegrating time was about 30 s. The linear correlation was in a range of 1.0－10.0 μg/ml, r=0.999 9. The average recovery was 99.32%, RSD=1.09% (n=7). Conclusion　Our methods of flurbiprofen orally disintegrating tablets are simple and feasible in preparation and quality control.

Key words: flurbiprofen; orally disintegrating table; high-phase liquid chromatography; content determination

口腔崩解片是近年来国内外研究开发的一种速释新剂型，它的服用几乎不需用水，也无需咀嚼，药物置于舌面上，遇唾液迅速崩解后，随吞咽动作入胃起效，可方便老人、儿童、吞咽困难或特殊环境下的患者用药[1]。氟比洛芬是丙酸类非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs，NSAID)，主要通过抑制前列腺素合成酶起作用，具镇痛、抗炎及解热作用。国内外有普通片剂、注射剂、颗、混悬剂等制剂上市，尚少见有关口腔崩解片的报道。本实验制备了氟比洛芬口腔崩解片，并对其质量进行检查。

1　材料与方法

1.1　材料

1.1.1　仪器　Agilent 1200 高效液相色谱仪(Agilent)，RC-3B 药物溶出仪(天津大学无线电厂)，FA2004 型电子天平(上海天平仪器厂)，赛多利斯电子天平(BP 221S)，78X 片剂四用测定仪(上海黄海制药厂)，TDP 型单冲式压片机(上海第一制药机械厂)。

1.1.2　试药　氟比洛芬口腔崩解片(自制)，氟比洛芬原料药(批号 041210，上海海曲化工有限公司)，氟比洛芬对照品(批号 100725-200401，中国药品生物制品检定所)，微晶纤维素(广州杰辅贸易有限公司)，甘露醇(广西南宁化学制药有限公司)，交联聚维酮(上海远宏化工制剂辅料技术有限公司)，甜菊甙(成都菊乐制药有限公司)，甲醇为色谱纯，无水乙醇等试剂均为分析纯。

1.2　处方与制备

1.2.1　处方　取处方量氟比洛芬、微晶纤维素、甘露醇、交联聚维酮、甜菊甙，共制成 1 000 片。每片相当于氟比洛芬 50 mg。

1.2.2　制备　取处方量氟比洛芬，等量递加法加入微晶纤维素、甘露醇等辅料研细，过 100 目筛，混合均匀，用水制粒，55 ℃烘干，过筛后，加硬脂酸镁、微粉硅胶，整粒，混匀，压片，即得。

1.3　质量控制

1.3.1　性状　本品为白色片，片面完整光洁，色泽均匀。

1.3.2　检查　按中国药典 2005 年版检查[2]。

1.3.3　口感　6 例 22～32 岁健康志愿者(男性和女性各 3 例)，用水清洁口腔，将口腔崩解片置于舌面，不用水，也不用咀嚼，允许舌适当上下运动，记录苦味、沙砾感、对口腔黏膜的刺激性等评价[3]。

作者简介：来小丹，女，河南省许昌市人，硕士研究生，药剂师，主要从事药物制剂分析方面的研究。电话：(023) 68765992，E-mail：xiaodan_lai@sina.com
通信作者：刘松青，E-mail：songqingliu@hotmail.com
收稿日期：2007-12-11；修回日期：2008-02-21

1.3.4 崩解时间测定

1.3.4.1 体外崩解时间测定 由于口腔崩解片是近年来发展起来的一种新剂型,《中华人民共和国药典》2005 年版对此类品种没有规定具体装置与技术要求。我们根据国家食品药品监督管理局(SFDA)药品审评中心审评四组发布‘口腔崩解片的剂型特点和质量控制会议纪要’的要求,选用水为介质,用量 2 ml,温度为 37 ℃,静态方法,进行崩解时限的测定[4]。

1.3.4.2 口腔内崩解时间测定 健康志愿者用水清洁口腔,将口腔崩解片置于舌面,不用水,也不用咀嚼,允许舌适当上下运动,用秒表记录药片在口腔中完全崩解所需时间,即为口腔内崩解时间[3]。

1.3.5 含量测定

1.3.5.1 色谱条件及系统适应性 色谱柱:Zorbax eclipse XPB-C18(5-Micron 4.6 mm × 150mm);分析柱;流动相:甲醇-0.1%醋酸溶液(65∶35);流速:1.0 ml/min;检测波长:247 nm;柱温:30 ℃;进样量:5 μl。

1.3.5.2 溶液的配制 对照品溶液:取氟比洛芬对照品适量,精密称定,用无水乙醇溶解,并制成每 1 毫升含 5 μg 的氟比洛芬对照品溶液。

样品溶液:取本品 20 片,研成细粉,精密称取适量(约相当于氟比洛芬 50 mg)置 100 ml 容量瓶中,加无水乙醇至刻度,摇匀,用微孔滤膜滤过,精密量取续滤液 1 ml 置 100 ml 容量瓶中,加无水乙醇稀释至刻度。

空白辅料溶液:按照制剂处方不加氟比洛芬,按供试品溶液配制方法配成空白辅料溶液。

1.3.5.3 标准曲线的制备 将氟比洛芬对照品配成 1.0、2.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10.0 μg/ml 的溶液,进样 5 μl,以浓度(y,μg/ml)对峰面积(x)进行回归,得到标准曲线方程。

1.3.5.4 专属性实验 分别取空白液、对照品液和样品液进样 5 μl,记录色谱图。

1.3.5.5 精密度实验 精密量取 1 mg/ml 氟比洛芬的储备液,分别配成浓度为 2、5 μg/ml 和 8 μg/ml 的 3 种浓度,各个浓度连续测定 3 次,以峰面积考察其精密度;且将此 3 种溶液于 0、24、48 h 分别进样,进行测定,每个浓度连续测定 3 次,记录峰面积,以峰面积考察其日间精密度。

1.3.5.6 加样回收率实验 分别精密称取 4、5、6 mg 的氟比洛芬对照品,加入已知含量的样品中,照供试液配制方法在线性范围内配制成高、中、低系列浓度的溶液,按 1.3.5.1 项色谱条件下进样 5 μl,测定氟比洛芬的含量并计算回收率和相对标准偏差(RSD)。

1.3.5.7 检测限和定量限 精密称取干燥的氟比洛芬对照品适量,配制成系列浓度的对照品溶液,测定检测限和定量限。

1.3.5.8 样品含量测定 精密量取 9 份不同批次的氟比洛芬口腔崩解片样品,按 1.3.5.2 供试品溶液的制备方法处理,注入高效液相色谱仪,记录峰面积,通过回归方程,计算其百分含量和 RSD。

1.3.5.9 样品稳定性实验 取同一批样品的供试品溶液,分别于 0、24、48、72、96 h 进样测定。记录峰面积,计算其百分含量。

1.3.6 溶出度实验 采用中华人民共和国药典 2005 年版有关溶出度项下规定[2],采用转篮法,介质为 900 ml 的磷酸盐缓冲液(pH = 7.2),转速 50 r/min,温度(37 ± 1)℃ 进行实验[5]。取本品 6 片,分别于 1、2、3、4、5、10、15、20、30、45、60 min 取样 5 ml,同时补充同温度 5 ml 新鲜缓冲液,样品经微孔滤膜过滤,取续滤液进样。

2 结果

2.1 检查

硬度 2 kg,片质量差异、脆碎度检查符合规定。

2.2 口感

本片口感较细腻,无沙砾感,无苦味,甜味适中,仅有轻微刺激感,可接受。

2.3 崩解时间测定

根据我们的实验方案,样品的崩解时间均小于 30 s。

2.4 含量测定

2.4.1 色谱条件及系统适应性 在本实验条件下,理论塔板数为 6 000,色谱峰保留时间适中,峰形对称,峰形良好,制剂辅料无干扰。

2.4.2 标准曲线的制备 以浓度(y,μg/ml)对峰面积(x)进行回归,得到标准曲线方程:$y = 23.467\,07x + 0.107\,895$,$r = 0.999\,9$,线性范围为 1.0 ~ 10.0 μg/ml,线性关系良好。

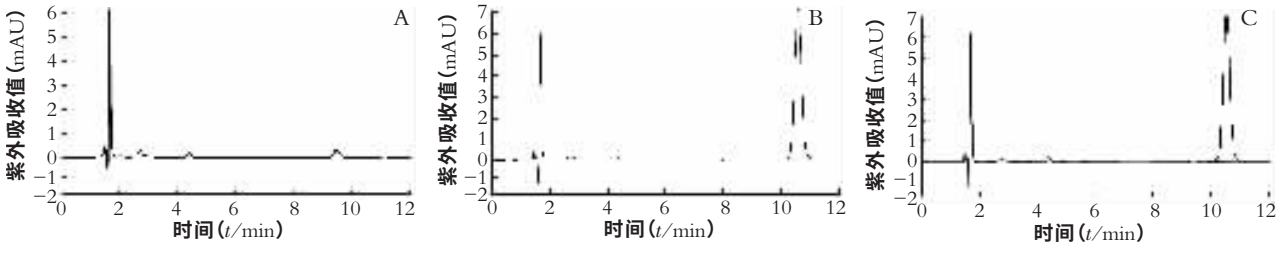
2.4.3 专属性实验 在本研究的色谱条件下,主药成分与样品中其他成分分离较好,阴性对照不干扰氟比洛芬的测定。空白液、对照品液及样品液的色谱图见图 1。

2.4.4 精密度实验 高、中、低浓度的日内差分别为 0.14%、0.20%、0.22%,均 < 2%;高、中、低浓度的日间差分别为 0.32%、0.35%、0.40%,均 < 2%。说明该方法精密度良好。

2.4.5 加样回收率实验 测得氟比洛芬的含量及回收率结果见表 1。

2.4.6 检测限和定量限 按信燥比(S/N = 3),测得检测限为 20 ng/ml,按信燥比(S/N = 10)测得定量限为 70 ng/ml。

2.4.7 样品含量测定 测得氟比洛芬口腔崩解片样品百分含量结果见表 2。



A:空白液;B:对照品液;C:样品液

图 1 氟比洛芬口腔崩解片中氟比洛芬色谱图

表 1　氟比洛芬回收率测定结果

加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	各浓度平均回收率(%)	平均回收率(%)
4	3.909	97.73	98.15 (RSD = 0.39%)	
	3.930	98.48		
	3.939	98.25		
5	4.964	99.28	99.55 (RSD = 0.27%)	99.32 (RSD = 1.09%)
	4.978	99.82		
	4.991	99.56		
6	6.016	100.27	100.27 (RSD = 0.19%)	
	6.028	100.47		
	6.005	100.08		

表 2　样品含量测定结果

批号	标示量百分含量(%)	各浓度平均百分含量(%)
071018	101.65	101.48 (RSD = 0.24%)
	101.30	
	101.61	
071019	99.95	100.18 (RSD = 0.20%)
	100.33	
	100.27	
071022	102.15	102.12 (RSD = 0.20%)
	101.91	
	102.31	

2.4.8　样品稳定性实验　　样品平均百分含量为 101.55%，RSD = 0.10%，表明样品的供试品溶液在 96 h 内稳定。

2.5　溶出度实验

口腔崩解片在 1 min 时溶出氟比洛芬超过 70%，在 2 min 时溶出超过 90%，在 4 min 时就已经达到 100%，释放完全。表明氟比洛芬口腔崩解片溶出性能良好，结果见图 2。

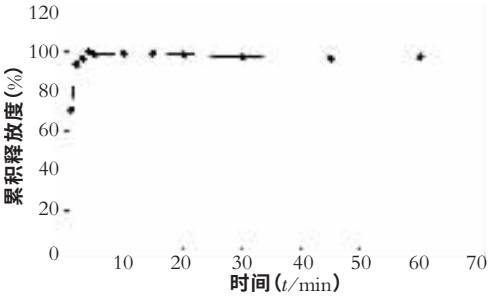


图 2　氟比洛芬口腔崩解片溶出曲线

3　讨论

处方及工艺对口腔崩解片的崩解速度影响极大，常用方法为冷冻干燥法、固态溶解法、喷雾干燥法、直接压片法等。直接压片法工艺简单、成本低、应用广，相应对辅料要求也高。本实验制备中发现主药流动性欠佳，因此采用湿法制粒压片法，改善了处方的流动性。由于口腔崩解片在口腔内崩解成细小的颗粒，不能完全溶解为分子态，使服药者产生沙砾感。因此在制备口腔崩解片时应注意口感问题，提高患者的服药依从性。本实验采用具有较强可压性及崩解性的微晶纤维素作为填充剂，同时添加适宜的助流剂和矫味剂，使该口腔崩片除溶解迅速外，还具有良好的流动性和口感。

口腔崩解片是近年来发展起来的一种新剂型，《中华人民共和国药典》2005 版对此类品种没有规定具体装置和技术要求，对其崩解时间的测定，各国药典均未有专门的测定方法。本实验制备的口腔崩解片的崩解时限检查采用 SFDA 的推荐方法，能够有效模拟口腔的环境，准确反映药物在体内的崩解。

综上所述，HPLC 法测定口腔崩解片中氟比洛芬的含量简便、准确，重现性好，回收率高，辅料对测定无干扰。

参考文献：

[1] 张　莉，李晓明，于燕莉，等. 甲氨蝶呤口腔崩解片的制备及质量标准研究[J]. 解放军药学学报，2007，23(1)：54－55，63.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2005 年版二部[S]. 北京：化学工业出版社，2005：附录 5，73，76.

[3] 张立超，胡晋红，左之谦，等. 盐酸氨溴索口腔崩解片的制备及质量评价[J]. 中国新药杂志，2006，15(9)：702－704.

[4] 奚　炜，熊长友，张书银，等. 美洛昔康口腔崩解片的制备及质量控制[J]. 中国新药杂志，2006，15(8)：610－612.

[5] USP29[S]. 2006：956.

（编辑　栾　嘉）

参考文献中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中，引用英文文献的比例很高，但有不少作者将英、美人的姓名搞错，以至用光盘核对时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是：名-名-姓；“名”可以有 1 个、2 个或 3 个，但“姓”只有 1 个。因此，从书籍或期刊中的姓名转录到文献时，要将次序调整为姓-名-名。姓是不可以简写的；“名”可以缩写，用第一个字母大写，不用缩写点。数据库在著录作者姓名时，已经调整为姓-名-名，可照录。

例如：John Quincy Public 写为 Public J Q。

本刊编辑部