

右旋布洛芬分散片的研制与质量控制

谢斌¹, 邹尚荣^{2*} (1. 湖北丝宝药业有限公司, 武汉 430019; 2. 广州市第八人民医院药剂科, 广州 510060)

摘要:目的 制备右旋布洛芬分散片并建立其质量控制方法。方法 以维晶纤维素 PH102 为可压性辅料, 采用粉末直接压片, 确定处方组成。实验确定了右旋布洛芬分散片的溶出度测定法, 并用高效液相色谱法测定其含量与有关物质, 建立右旋布洛芬分散片的质量控制方法。结果 处方设计合理, 制备工艺可行。右旋布洛芬分散片的最佳溶出介质为 pH 7.20 的磷酸盐缓冲液。回归方程 $A = 1\,728.9 \times 10^3 C - 971.03$, 线性范围为 $4 \times 10^{-3} \sim 100 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($r = 1.000\,0$), 含量测定的平均回收率为 99.69%, RSD 为 0.92% ($n = 9$)。结论 该品种制备工艺简单, 所得制剂质量可控。

关键词: 右旋布洛芬; 分散片; 制备; 粉末直接压片; 质量控制

中图分类号: R944.4; R971.1 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)08-0699-04

Study on Preparation and Quality Standard of Dexibuprofen Dispersible Tablets

XIE Bin¹, ZOU Shang-rong^{2*} (1. Hubei C-Bons Pharmaceutical Co. Ltd., Wuhan 430019, China; 2. Pharmacy Department, Guangzhou No. 8 People's Hospital, Guangzhou 510060, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare dexibuprofen dispersible tablets and establish a method for their quality control.

METHODS The composition of recipe and powder rolling technique were designed on the basis of Microcrystalline Cellulose PH102.

The content of dexibuprofen in preparation was determined by HPLC and its quality standard was established. **RESULTS** The designation of the recipe was reasonable, and manufacturing technique was feasible. The linear regression formula was below: $A = 1\,728.9 \times 10^3 C - 971.03$. Calibration curve was linear over the range of $4 \times 10^{-3} \sim 100 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ($r = 1.000\,0$); for potency assay the mean recovery was 99.69% with RSD as 0.92% ($n = 9$). **CONCLUSION** The preparing technique of dexibuprofen dispersible tablets is simple. Quality of the products can be easily controlled.

KEY WORDS: dexibuprofen; dispersible tablet; preparation; powder rolling directly; quality control

右旋布洛芬 (dexibuprofen), 化学名为 (S)-2-(+)-(4-异丁基苯基)丙酸, 为布洛芬的右旋体。研究发现, 布洛芬的药理活性主要来自右旋体, 与等剂量布洛芬消旋体相比具有更高的疗效, 较小剂量即可达到治疗作用^[1]。右旋布洛芬与布洛芬的作用和用途相同, 但前者剂量 150 mg 和 300 mg 分别与后者 200 mg 和 400 mg 疗效相当, 在安全性和药动学特性方面优于布洛芬^[2]。

右旋布洛芬最早于 1994 年由 Gebro Broscheck 公司在奥地利上市, 商品名为 Se reactil, 规格为 150 mg 和 300 mg。1996 年, 右旋布洛芬在奥地利开始广泛应用于治疗类风湿性关节炎, 作为一种新的非甾体抗炎药物。接着在丹麦、荷兰、韩国、德国等多个国家上市。在国内, 右旋布洛芬最早由江西汇仁药业有限公司于 2002 年开发成功, 剂型为片剂, 规格为 200 mg, 商品名为清芬, 原料药由湖北百科亨迪药业有限公司和苏州第四制药厂生产。同年, 山西泽圣堂药业有限公司成功开发了右旋布洛芬栓剂, 规格为 50 mg。2003 年, 苏州第四制药厂上市了右旋布洛芬胶囊, 规格为 150 mg。

经查询, 国内外未见有右旋布洛芬分散片的研究报道, 也未见有右旋布洛芬制剂的有关物质研究的报道。本试验采用了高效液相色谱法测定右旋布洛芬分散片的含量并检查其有关物质, 该方法专属性好、灵敏度高, 可以作为右旋布洛芬分散片的质量控制。

1 仪器与试剂

ZP-11 旋转式压片机 (上海天和制药机械有限公司), ZRS 型智能溶出度试验仪 (天津大学无线电厂), 78X22 型片剂四用测定仪 (上海黄海药检仪器厂), Waters 高效液相色谱仪 (Waters 515 HPLC Pump, Waters 717 plus Autosampler, Waters 996 Photodiode Array Detector) 及 Empower Pro 色谱工作站; ODS-C18 色谱柱 (Hypersil ODS 25 μm , 4.6 mm $\times$ 200 mm, 5 μm)。

右旋布洛芬对照品 (苏州第四制药厂有限公司, 批号 0401, 纯度 99.6%); 右旋布洛芬原料药 (苏州第四制药厂有限公司, 批号 D512003, 纯度 $\geq 99\%$); 右旋布洛芬分散片 (自制, 规格 100 mg, 批号 061105、061106、061107); 微晶纤维素

PH 102(湖州展望药业有限公司);羧甲基淀粉钠(速崩王,湖州展望药业有限公司);微粉硅胶(湖州展望药业有限公司);硬脂富马酸钠(德国 JRS公司);乙腈(色谱纯,天津市科密欧化学试剂有限公司);甲醇(色谱纯,邯郸市林峰精细化工有限公司);磷酸二氢钾(天津市恒兴化学试剂制造有限公司);三乙胺(天津市纵横兴工贸有限公司化工试剂分公司);纯净水(宜昌娃哈哈饮料有限公司)。

2 处方与制备

2.1 处方

右旋布洛芬 100 mg 微晶纤维素 PH 102 100 mg 羧甲基淀粉钠(速崩王) 8.4 mg 微粉硅胶 1.1 mg 硬脂富马酸钠 1.1 mg。

2.2 制备

按处方设计的投料量,依次称取右旋布洛芬、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、微粉硅胶和硬脂富马酸钠,过 100 目筛,混匀,压片。

3 质量控制

3.1 分散均匀性

根据中国药典 2005 年版二部附录 I A 片剂项下关于分散片的检查,取优化处方的右旋布洛芬分散片 2 片,置 $20^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ 的 100 mL 水中,振摇,均在 30 s 内崩解并通过二号筛,符合要求。

3.2 含量测定

3.2.1 检测波长的确定 用甲醇将右旋布洛芬对照品配制成 $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液,用 PDA 检测器于 200~400 nm 范围内扫描,结果在 220 和 263 nm 处有吸收。依法对与右旋布洛芬对照品浓度相当的辅料溶液扫描,未见有吸收峰。与 220 nm 相比,检测波长为 263 nm,杂质干扰较少。见图 1。

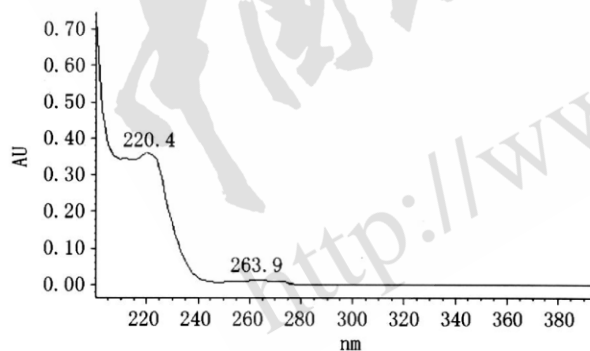


图 1 右旋布洛芬吸收图谱

Fig 1 Absorption chromatogram of dexbupropfen

3.2.2 色谱条件 色谱柱: ODS- C_{18} 色谱柱 (Hypersil ODS2, 4.6 mm $\times$ 200 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈- $0.02 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾溶液 (pH 3.50) (63:37); 检测波长: 263 nm; 柱温: 室温; 流速: $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。理论塔板数按右旋布洛芬峰计算不低于 3 000。

3.2.3 样品溶液的处理

3.2.3.1 含量测定用对照品溶液的制备 取右旋布洛芬对照品 100 mg 置 100 mL 量瓶中,加甲醇 50 mL,振摇 30 min,加水稀释至刻度,摇匀。然后,取上述溶液 1 mL,用 50% 甲

醇稀释至 10 mL,制成每 1 mL 含 0.08 mg 的溶液,作为对照品溶液。

3.2.3.2 有关物质供试品溶液的制备 取右旋布洛芬分散片 20 片,研细,精密称取细粉适量(约相当于右旋布洛芬 500 mg)置 100 mL 量瓶中,加甲醇适量,超声溶解,过滤,用甲醇稀释至刻度,作为有关物质测定用供试品溶液。

3.2.3.3 有关物质对照品溶液的制备 精密量取上述有关物质供试品溶液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,作为测定有关物质的对照品溶液。

3.2.3.4 空白辅料溶液的制备 根据右旋布洛芬分散片的处方,按主药与辅料所占的百分比,称取与 50 mg 主药相当的辅料,用 50% 甲醇的水溶液溶解,过滤,稀释,制备空白辅料的供试品溶液。

3.2.4 线性范围考察与标准曲线的绘制 精密称取右旋布洛芬对照品 20.00 mg 置 100 mL 量瓶中,加 50 mL 流动相溶解,振摇 30 min,用流动相稀释至刻度,摇匀后作为储备液。精密量取储备液 0.5, 1, 2, 4, 8, 10 mL 分别置于 5 个 25 mL 量瓶中,用 50% 甲醇溶液稀释至刻度,摇匀。另精密量取储备液 5 mL 置 10 mL 量瓶中,用 50% 甲醇溶液稀释并定容至 10 mL,共得到 6 个不同浓度的检测样品 (4×10^{-3} , 8×10^{-3} , 16×10^{-3} , 32×10^{-3} , 64×10^{-3} , $100 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$)。分别取上述溶液 200 μL 置进样盘中,设置进样体积为 20 μL ,按右旋布洛芬色谱条件检测,记录色谱图,计算峰面积,其峰面积分别为 6 362, 12 977, 26 713, 53 787, 109 284, 172 321。由溶液质量浓度 (C) 对峰面积 (A) 线性回归,得回归方程, $A = 1.7289 \times 10^3 C + 971.03$, $r = 1.0000$ 。结果表明:在 $4 \times 10^{-3} \sim 100 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内,本法的线性关系好。

3.2.5 重复进样精密度试验 吸取右旋布洛芬对照品溶液 ($50 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 200 μL ,置进样盘中,设置进样体积 20 μL ,连续进样 5 次,其峰面积分别为 85 473, 85 386, 84 937, 85 796, 86 012。考察 5 次进样的精密度, RSD 为 0.48%,表明本法进样重复性好。

3.2.6 溶液稳定性试验 吸取右旋布洛芬对照品溶液 ($50 \times 10^{-3} \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 200 μL ,置进样盘中,设置进样体积 20 μL ,设置 Empower Pro 工作站分别在 0, 6, 12, 24, 36 h 进样,记录色谱图主峰峰面积,其峰面积分别为 83 881, 83 648, 84 517, 85 042, 84 578。考察溶液的稳定性情况。结果按峰面积计算 RSD 为 0.67%。结果表明:供试品溶液在 36 h 内基本稳定。

3.2.7 回收率试验 按低、中、高三个剂量组,分别精密称取右旋布洛芬原料药 9 份,按处方量加入辅料,置 50 mL 量瓶中,分别加入 25 mL 甲醇溶解,用水稀释并定容至刻度。分别取上述溶液各 1 mL,置 10 mL 量瓶中,用 50% 甲醇溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。照含量测定项下方法测定上述 9 份供试品的右旋布洛芬含量,考察方法的回收率。结果:平均回收率为 99.69%, RSD 为 0.92% ($n = 9$),表明本法测定右旋布洛芬的含量准确性较高,见表 1。

表 1 回收率试验结果

Tab 1 The experimental results of the recoveries

分组	编号	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均 回收率 /%	RSD /%
L	1	14.61	14.55	99.59	99.69	0.92
	2	14.95	14.84	99.26		
	3	14.57	14.51	99.59		
M	1	19.86	19.62	98.79	99.69	0.92
	2	20.79	21.20	101.97		
	3	19.89	19.70	99.04		
H	1	25.09	24.95	99.44	99.69	0.92
	2	25.22	25.14	99.68		
	3	24.93	24.89	99.84		

3.2.8 样品中右旋布洛芬的含量测定 取本品 20 片,精密称定,研细,精密称取适量 (约含右旋布洛芬 0.1 g),置 100 mL 量瓶中,加甲醇 50 mL,振摇 30 min,加水稀释至刻度,摇匀,滤过。精密移取上述溶液 2 mL,置 25 mL 量瓶中,用 50% 甲醇溶液稀释至刻度,摇匀。吸收该溶液 200 μ L,放置 Waters 717 plus Autosampler,设置进样体积为 20 μ L,按右旋布洛芬色谱条件检测,记录色谱图。

表 2 相对百分含量及有关物质测定结果 ($n=3$)

Tab 2 The experimental results of the contents and related substance ($n=3$)

批号	含量 /%	最大有关物质 /%	总有关物质 /%
061105	105.4	0.61	0.97
061106	104.7	0.48	0.84
061107	103.2	0.58	0.95

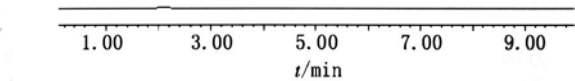


图 2 空白辅料色谱图
Fig 2 Chromatogram of excipients

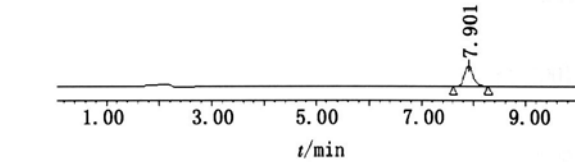


图 3 右旋布洛芬对照品色谱图
Fig 3 Chromatogram of dexibuprofen

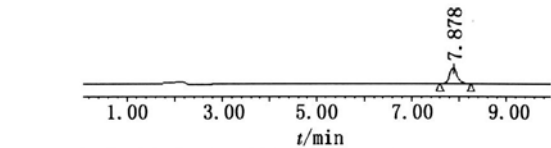


图 4 含量测定色谱图 (批号:061105)
Fig 4 Chromatogram of quantitative analysis (Batch no. 061105)

3.3 有关物质

取本品 20 片,精密称定,研细,精密称取适量 (约含右旋布洛芬 0.1 g),置 100 mL 量瓶中,加甲醇适量,超声使右旋布洛芬溶解,加甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,作为供试品溶液。精密量取上述有关物质供试品溶液 1 mL,置 100 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。吸收上述供试品和对照品溶液各 200 μ L,放置 Waters 717 plus Autosampler,设置进样体积为 20 μ L,按右旋布洛芬色谱条件检测,记录色谱图至主成份保留时间的 3 倍。依法对 3 批样品进行测定,采用高低浓度对比法计算三批样品有关物质的含量。供试品溶液的色谱图中如有杂质峰,量取各杂质峰面积的和 (溶剂峰除外),不得大于对照溶液的主峰面积 (1.0%)。经检查,本品 3 批样品的有关物质用面积归一化法计算,结果见上表。有关物质测定供试品溶液色谱图见下图。

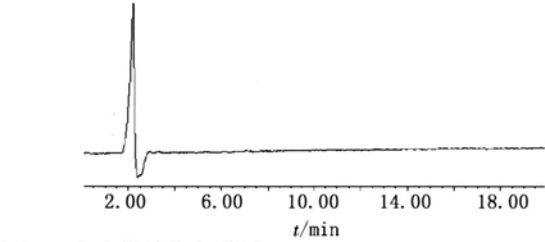


图 5 空白辅料的色谱图
Fig 5 Chromatogram of pharmaceutical excipients

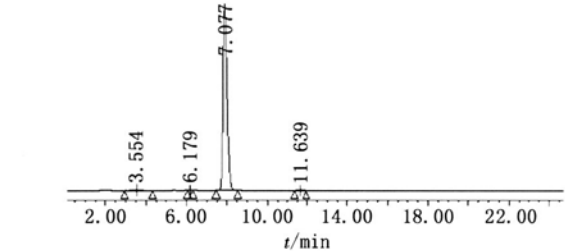


图 6 有关物质测定样品的色谱图 (批号:061105)
Fig 6 Chromatogram of related substances (Batch no. 061105)

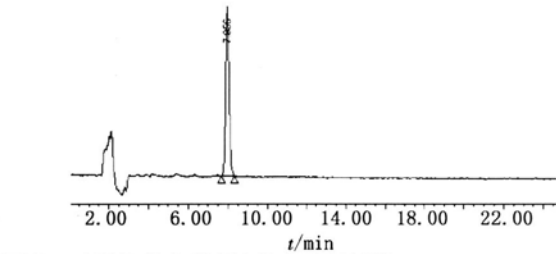


图 7 对照品的色谱图 (批号:061105)
Fig 7 Chromatogram of reference substances (Batch no. 061105)

3.4 溶出度

在右旋布洛芬分散片的溶出度研究中,我们分别考察了方法 (浆法和转篮法)、转速 (50, 75, 100 $r \cdot min^{-1}$)、溶出介质 (水, 0.1 $mol \cdot L^{-1}$ 盐酸溶液, pH 7.00、pH 7.20、pH 7.40 磷酸盐缓冲溶液) 等条件对溶出度的影响,确定的最佳溶出试验条件为:浆法, 50 $r \cdot min^{-1}$, 溶出介质为 pH 7.20 磷酸盐缓冲液。

以此试验条件,检测三批样品,积累溶出度与溶出曲线如图 8。

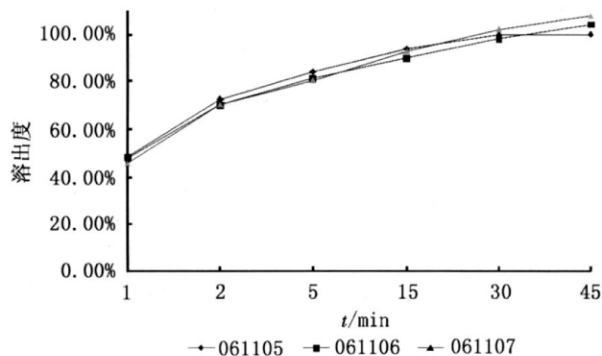


图 8 三批试制样品的溶出度

Fig 8 Dissolution rate of three batch of homemade products

4 讨论

4.1 干法压片具有省时节能、工艺简便、工序减少、适用于湿热条件下不稳定的药物等,是国际制药工业未来发展的趋势。本实验采用了粉末直接压片,与传统的湿法制粒压片制备分散片^[3-6]相比,具有明显的优势。右旋布洛芬分散片国内外均未上市,用粉末直接压片制备右旋布洛芬的方法国内外均未见报道。本实验拟定的质量标准可用于右旋布洛芬分散片相关项目的质量控制。

4.2 本实验把右旋布洛芬分散片在浆法和转篮法,在不同溶出介质,以及在不同转速条件下的溶出度进行了全面的比较,从而确定了本品的溶出度测定法。限于篇幅,有关本品溶出度方面的研究成果,将在近期发表。

4.3 以乙腈-0.02 mol·L⁻¹磷酸二氢钾溶液 (pH 3.50) (63:37)为流动相,用高效液相色谱法测定本品在 50% 甲醇溶液中的含量,记录的色谱图峰形较好。然而,用该流动相分析本品在磷酸盐缓冲液中的溶出度,记录的色谱图峰形较差,有明显的拖尾现象。其原因是供试品溶液中的磷酸盐缓冲液对流动相的离子强度有一定的影响,可在流动相的水相中加入适量的三乙胺,再调节 pH 至 3.50。研究还发现,流动相的水相的 pH 对峰形也有影响,当 pH 由 3.00 调至 3.50 时,峰形也有改善,但影响较小。

参考文献

- [1] 宫爱申,徐静华,张逸凡,等.右旋布洛芬缓释胶囊在比格犬体内的药物动力学[J].沈阳药科大学学报,2004,21(3):173-176
- [2] 肖方青,刘旭桃,李荣东,等.右布洛芬的制备[J].中国医药工业杂志,2000,31(11):486
- [3] SCHIERMEIER S, SCHMIDT P C. Fast dispersible ibuprofen tablets[J]. Eur J Pharm Sci, 2002, 15(3): 295-305
- [4] 曹纯洁,邹豪,蒋雪桃,等.布洛芬分散片的制备及其在家兔体内的生物利用度研究[J].第二军医大学学报,2000,21(10):968-970
- [5] 买尔旦·马合木提,阿不都克依木.布洛芬分散片的处方筛选[J].中国药学杂志,2003,38(1):37-39
- [6] 肖学成,卢源峰.布洛芬分散片的处方设计[J].中国医药工业杂志,1999,30(1):21

收稿日期:2008-04-29