

基于正交试验优选醋氯芬酸分散片制备工艺

醋氯芬酸是一种新型、强效解热、镇痛、抗关节炎药物——为更高效地将醋氯芬酸制成分散片，本文对醋氯芬酸分散片的制备工艺进行了研究。基于正交试验 $L_9(3)^4$ 对其主要功能性辅料用量进行了选择，并以分散片的性状、鉴别、有关物质、溶出度等为考察指标，对醋氯芬酸分散片的制备工艺进行了优化。最终制得的醋氯芬酸分散片在各项检查中均符合标准要求，优化的醋氯芬酸分散片制备工艺重现性好，分散均匀、有效成分溶出快，为醋氯芬酸分散片的生产提供了参考依据。

文 / 晏业行 尚海宾 靳利利 杨双杰

分散片与普通片剂、胶囊剂等固体制剂相比，具有服用方便（可直接吞服、嚼服或在水中分散后服用）、崩解迅速、分散均匀、有效成分溶出快、吸收快和生物利用度高等优点，便于老人、幼儿和吞咽困难的患者用药，是较受欢迎的剂型，便于携带运输贮存^[1-4]。

醋氯芬酸是一种新型、强效解热、镇痛、抗关节炎药物，临床上适用于骨关节炎、类风湿性关节炎和强直性脊椎炎引起的疼痛和炎症的症状治疗，难溶于水，常见剂型为普通片剂和硬胶囊剂^[5]，为利用分散片的优点，将溶解

性差的醋氯芬酸制成分散片，对醋氯芬酸分散片的辅料用量和制备工艺进行优化，为醋氯芬酸分散片的生产提供必要的参考依据。

1. 实验材料

1.1 设备与仪器

WF-30B 型万能粉碎机、CH-200 型槽型混合机、YK-160 型摇摆式颗粒机、FL-200 型沸腾制粒干燥机、SBH-800 型三维摆动混合机、ZP37 型旋转式压片机、JC-TP 型分析天平、BJ-2 型崩解测试仪、LC-20AT 型高效液相色谱

仪以及 SDR1911 型紫外可见分光光度计。

1.2 试剂与试液

乙醇、0.6% 铁氰化钾溶液、0.9% 氯化铁溶液、1% 盐酸、磷酸、醋酸钠、乙酸、双氯芬酸钠、磷酸二氢钾、氢氧化钠以及乙腈。

2. 实验过程

2.1 醋氯芬酸分散片制备

(1) 因素水平确定

醋氯芬酸分散片规格为 0.1 g，制备处方由原料醋氯芬酸，填充剂和崩解剂羧甲基淀粉钠（CMS-

表 1 醋氯芬酸分散片功能性辅料用量正交试验因素水平

水平 / 因素	A MCC 用量 (%)	B L-HPC 用量 (%)	C PVPP 用量 (%)
1	5	5	5
2	10	10	8
3	15	15	10

本文第一作者晏业行、第三作者靳利利、通讯作者杨双杰均就职于河南诺美药业有限公司；第二作者尚海宾就职于白云山汤阴东泰药业有限责任公司。

Na)、微晶纤维素 (MCC)、低取代羟丙纤维素 (L-HPC)、交联聚维酮 (PVPP) [6-9], 甜味剂和矫味剂阿司帕坦 [10], 润滑剂硬脂酸镁等辅料组成 [11-12]。

调节羧甲基淀粉钠用量, 选择 MCC、L-HPC、PVPP 的用量为影响因素, 每个因素设 3 个水平。醋氯芬酸分散片辅料用量正交试验的因素水平详见表 1。

(2) 实验方法与结果

采用 $L_9(3)^4$ 正交表安排试验, 以分散片的分散时间为考察指标。正交试验安排及结果详见表 2, 分散均匀性方差分析结果详见表 3。

(3) 方差分析

从正交试验结果和方差分析

可以得知: 各因素、水平之间无显著差异, 影响最大的因素为 A, 即 MCC, 其次为 L-HPC, 再次为 PVPP; 影响因素的主次顺序为 $A > B > C$; 最佳辅料用量为 $A_3B_2C_3$, 即 MCC 用量为 15%, L-HPC 用量为 10%, PVPP 用量为 10%。

(4) 结果分析

根据醋氯芬酸分散片分散均匀性方差分析, 确定醋氯芬酸分散片原料用量, 综合考虑各功能性辅料用量, 进行醋氯芬酸分散片制备工艺中试验证。

2.2 醋氯芬酸分散片制备工艺中试验证

2.2.1 中试验证方法

取原料醋氯芬酸约 40%, 取

辅料: 20% 的 CMS-Na、15% 的 MCC、10% 的 L-HPC 以及 10% 的 PVPP。

制备工艺为: 将原料醋氯芬酸粉碎 100 目, 细粉与辅料 CMS-Na (内加 15% 该辅料)、MCC、L-HPC、PVPP 等置混合机混合 10 min → 加入润湿剂 (纯化水适量) → 混合 3 min → 摇摆制粒 (16 目) → 干燥 (温度为 $70 \pm 5^\circ\text{C}$, 时间约为 2.5 h) → 摇摆整粒 (16 目) → 总混 20 min (加入 5% 的 CMS-Na、2% 的硬脂酸镁) → 压片 (冲头 $\Phi 9\text{ mm}$ 浅凹、转速控制在 25 ~ 30 r/min)。每次实验 1 万片, 实验 3 次。按《中华人民共和国药典 (2020 年版)》中规定的检验方法进行检验, 以颗粒的性状、含量和分散片的性状、鉴别、有关物质、溶出度、分散均匀性、含量等作为综合考察指标, 进行醋氯芬酸分散片的中试工艺验证。

2.2.2 颗粒检查

(1) 合格标准

颗粒性状: 应为白色或类白色颗粒。

颗粒水分: $\leq 2.5\%$ 。

颗粒含量: 本品所含醋氯芬酸 ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$) 应为标示量的 39.5% ~ 42.5%。

(2) 检查结果

醋氯芬酸分散片颗粒检查结果见表 4, 颗粒含量检查见高效液相色谱图 1。

(3) 结论

按拟定的醋氯芬酸分散片制备工艺进行制粒中试验证, 物料混合、制粒、整粒、干燥、总混等工艺步骤、工艺参数均符合工艺要求, 颗粒的性状、水分、含量等各项检查均符合质量标准要求, 检验数据重现性好, 检查结

表 2 醋氯芬酸分散片功能性辅料制备工艺正交试验安排及结果

试验号	A MCC	B L-HPC	C PVPP	D 空白	分散时间 (s)
1	1	1	1	1	123
2	1	2	2	2	112
3	1	3	3	3	98
4	2	1	2	3	86
5	2	2	3	1	42
6	2	3	1	2	68
7	3	1	3	2	63
8	3	2	1	3	47
9	3	3	2	1	40
K1	111.000	90.667	79.333	68.333	
K1	65.333	67.000	79.333	81.000	
K1	50.000	68.667	67.667	77.000	
R	61.000	23.667	11.666	12.667	

表 3 醋氯芬酸分散片分散均匀性方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	6041.556	2	3020.778	24.017	0.040
B	1046.889	2	523.444	4.162	0.194
C	272.222	2	136.111	1.082	0.480
误差	251.556	2	125.778		

注: $F_{0.05}(1, 1)=161$

果符合规定。

2.2.3 分散片检查

(1) 合格标准

性状：应为白色或类白色片。

有关物质：供试品溶液的色谱图中，如有与双氯芬酸保留时间一致的色谱峰，按外标法以峰面积计算，不得超过醋氯芬酸标示量的 0.4%；其他单个杂质（除阿司帕坦辅料峰外）的峰面积不得大于对照溶液中醋氯芬酸的峰面积（0.2%），其他各杂质峰面积的和不得大于对照溶液中醋氯芬酸峰面积的 5 倍（1.0%）。

溶出度：限度为不少于标示量的 80%。

分散均匀性：应在 3 min 内全部崩解并能通过 710 μm 筛网。

含量测定：本品所含醋氯芬酸（C₁₆H₁₃C₁₂NO₄）应为标示量的 95.0% ~ 105.0%。

(2) 检查结果

醋氯芬酸分散片检查结果见表 5，含量测定见高效液相色谱图 2。

(3) 结论

按拟定的醋氯芬酸分散片制备工艺进行压片中试验验证，压片工艺步骤、工艺参数均符合工艺要求，分散片的性状、有关物质、溶出度、分散均匀性、含量测定等各项检查均符合质量标准要求，检验数据重现性好，检查结果符合规定。

3. 结语

本文基于正交试验 L₉(3)⁴ 对醋氯芬酸分散片制备工艺进行了优化，并通过中试实验验证了其可用性，为制药企业生产醋氯芬酸分散片提供了一定的参考。

但也应注意到，分散片作为一种固体剂型也有其局限性：在生

表 4 醋氯芬酸分散片颗粒检查结果

试验次数	颗粒性状	颗粒水分（%）	颗粒含量（%）
第 1 次	为白色颗粒	1.3%	41.1%
第 2 次	为白色颗粒	0.9%	40.8%
第 3 次	为白色颗粒	1.1%	41.2%

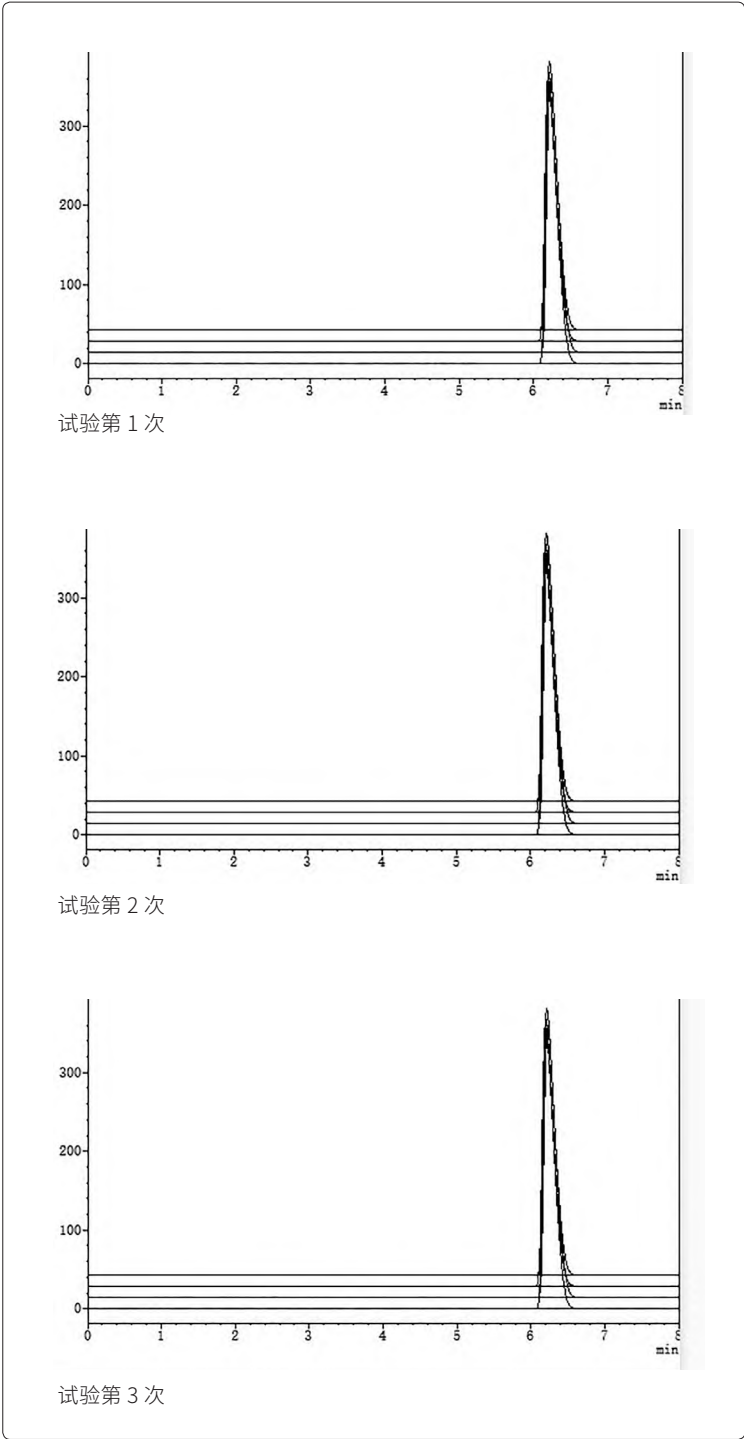


图 1 颗粒含量检查高效液相色谱图

表 5 醋氯芬酸分散片检查结果

试验次数	性状	有关物质 (%)			溶出度 (%)	分散时间 (s)	含量测定 (%)
		双氯芬酸	单杂	总杂			
第 1 次	为白色片	0.13	0.07	0.08	96.0	83	98.0
第 2 次	为白色片	0.14	0.05	0.008	99.5	75	98.7
第 3 次	为白色片	0.09	0.004	0.007	98.6	101	98.6

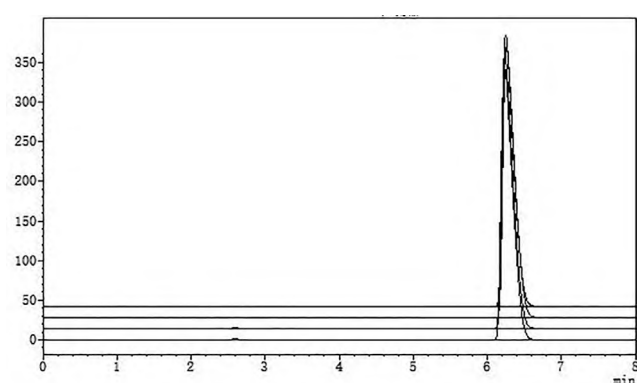
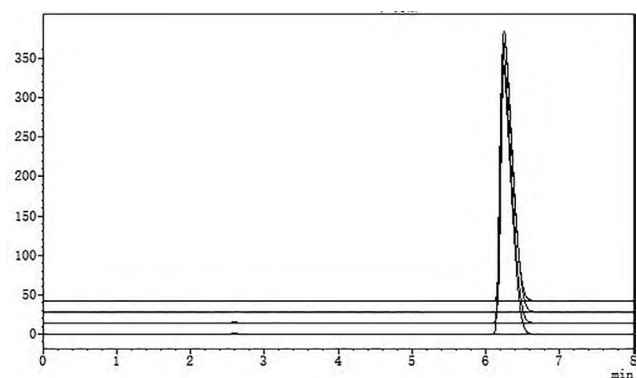
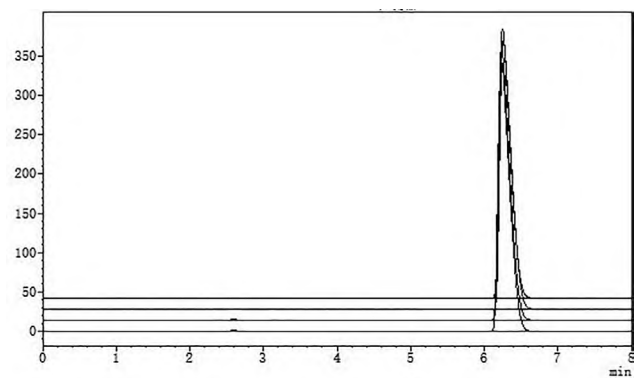


图 2 含量测定检查高效液相色谱图

产过程中，一般会要求将原料药（尤其是难溶性药物）进行微粉化处理，增加了生产工序；由于要选择良好的崩解剂，成本较高；质量要求相对较高，质量标准控制难度较大；分散片的储存条件较一般片剂要求更高，由于分散片使用的崩解剂量较大，吸湿性较强，对包装材料的防潮效果要求更高，这可能会增加包装及储存成本。因此，为充分发挥分散片的效用，还有待对其生产、储存进行全面的探索。

【参考文献】

- [1] 陈黎, 刘振香. 分散片处方研究与制备工艺 [J]. 中国药业, 2006, 15(21): 57-58.
- [2] 陈鹰, 匡长春, 宋琪, 等. 分散片的研究与应用 [J]. 中国药师, 2001, (01): 62-64.
- [3] 黄胜炎. 分散片进展 [J]. 中国药学杂志, 1992, (04): 226 - 228.
- [4] 黄大福. 分散片研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(47): 9289-9291.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2020 年版二部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1794-1796.
- [6] 黄日, 彭俊清, 陆竟, 等. 不同厂家型号羧甲基淀粉钠对氨磺必利片溶出的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(09): 1005-1010.
- [7] 蔡杰, 顾王文, 丁亚萍. 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(08): 1136-1141.
- [8] 陆志勇. 低取代-羟丙纤维素在片剂生产中的应用 [J]. 辽宁药物与临床, 2001, (04): 173.
- [9] 王晓燕, 刘韵, 潘卫三. 国内外交联聚维酮在直压工艺中的一致性研究 [J]. 中南药学, 2019, 17(04): 536-541.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2020 年版四部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 676.
- [11] 门靖, 贾玮, 王伟, 等. 药用辅料二氧化硅在医药制剂中的应用研究进展 [J]. 有机硅材料, 2018, 32(05): 416-420.
- [12] 黄淑萍, 何华, 吴青青, 等. 硬脂酸镁对盐酸特拉唑嗪胶囊溶出的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(03): 254-257.