

醋氯芬酸分散片制备工艺技术改进

为缩短醋氯芬酸分散片的分散时间,本文对醋氯芬酸分散片制备工艺进行了技术改进,并对新工艺进行了验证——以醋氯芬酸颗粒的性状、水分、含量,分散片的性状、鉴别、有关物质等为考察指标,对原制备工艺和新制备工艺进行对比研究。实验结果证明,新工艺制得的分散片的各项参数均符合标准要求,且该工艺重现性好,产品分散均匀、有效成分溶出快,这为醋氯芬酸分散片的生产提供了有效的参考依据。

文 / 赵延武 李丽 赵姗姗 宴业行 杨双杰

分散片是指在水中能够迅速崩解,并均匀分散的片剂。分散片具有服用方便、崩解迅速、吸收快、生物利用度高等特点。较普通片剂或胶囊剂而言,分散片可缩短口服给药的达峰时间,并提高峰浓度,具有临床上的治疗优势。而且其便于年老体弱者、吞咽功能障碍者、婴幼儿等特殊患者用药,是很受欢迎的剂型^[1-3]。醋氯芬酸常见的剂型为普通片剂和硬胶囊剂^[4],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治疗。为充分利用分散片的优点,快速减轻患者病痛,增强醋氯芬酸强效解热、镇痛的效果,现将溶解性差的醋氯芬酸制成分散片,对醋氯芬酸分散片的制备工艺进行研究,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 万能粉碎机、CH-200 槽型混合机、YK160 摇摆式颗粒机、FL-200 沸腾制粒干燥机、SBH-800 三维摆动混合机、ZP37 旋转式压片机、JC-TP 分析天平、BJ-2 崩解测试仪、LC20AT 高效液相色谱仪、SDR1911 紫外可见分光光度计。

1.2 物料

醋氯芬酸、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、十二烷基硫酸钠、阿司帕坦等物料经检验均符合中国药典2020年版规定的质量标准。

1.3 检验试剂

乙醇、0.6% 铁氰化钾、0.9% 氯化铁、1% 盐酸、磷酸、醋酸钠、冰醋酸、双氯芬酸钠、磷酸二氢钾、氢氧化钠、乙腈。

2. 制备工艺对比

2.1 原制备工艺

醋氯芬酸分散片规格为0.1 g,取原料醋氯芬酸约40%,辅料:羧甲基淀粉钠30%、微晶纤维素15%、低取代羟丙基纤维素10%,按制备工艺:将原料醋氯芬酸粉碎100目,细粉与辅料羧甲基淀粉钠(内加25%)、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素等置混合机混合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70±5℃、时间约2.5 h)→摇摆整粒(16目)→总混20 min(加入羧甲基淀粉钠5%、硬脂酸镁2%)→压片(冲头Φ9 mm 浅凹、转速控制在25-30 r/min),进行压片即得。

2.2 新制备工艺

醋氯芬酸分散片规格为0.1 g,取原料醋氯芬酸约40%,辅料:羧甲基淀粉钠20%、微晶纤维素15%、低取代羟丙基纤维素10%、交联聚维酮10%、十二烷基硫酸

本文第一作者赵延武就职于河南医药健康技师学院,李丽、宴业行、杨双杰及通讯作者赵姗姗均就职于河南诺美药业有限公司。

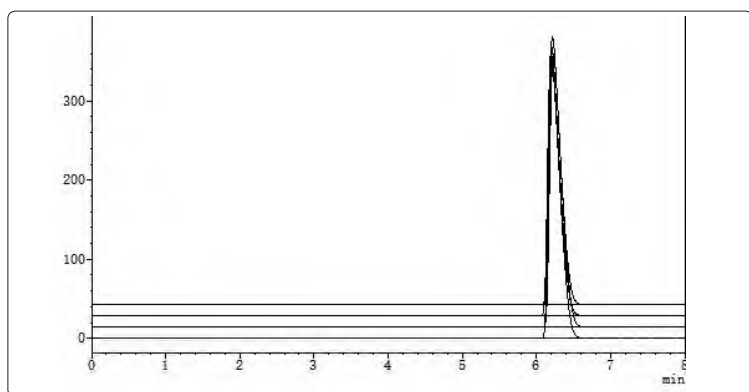


图1 原制备工艺颗粒含量高效液相色谱检查 (3次实验叠加图)

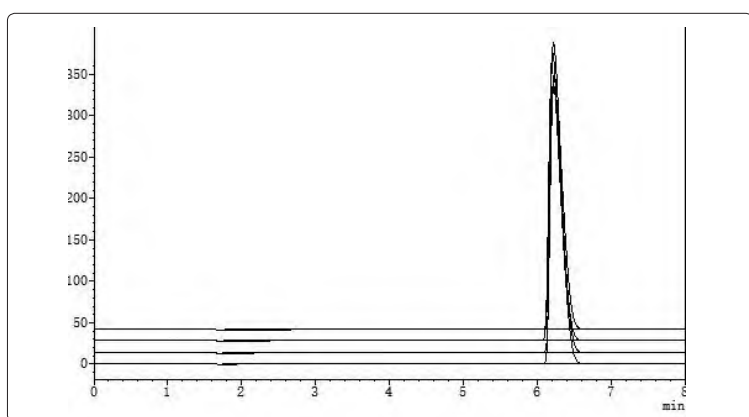


图2 新制备工艺颗粒含量高效液相色谱检查 (3次实验叠加图)

钠 0.2%^[5-6], 甜味剂和矫味剂阿司帕坦^[7], 按制备工艺: 将原料醋氯芬酸粉碎 100 目, 细粉与辅料羧甲基淀粉钠 (内加 15%)、微晶纤维素、低取代羟丙基纤维素、交联聚维酮、十二烷基硫酸钠等置混合机混合 10 min → 加入亲水性粘合剂 (3% 低取代羟丙基纤维素水溶液适量) → 混合 3 min → 摇摆制粒 (16 目) → 干燥 (温度 $65 \pm 5^\circ\text{C}$ 、时间约 3 h) → 摇摆整粒 (16 目) → 总混 20 min (加入羧甲基淀粉钠 5%、微粉硅胶 2%、硬脂酸镁 2%) → 压片 (冲头 $\Phi 9\text{ mm}$

浅凹、转速控制在 25 r/min), 进行压片即得^[8-10]。

2.3 颗粒检查对比

按醋氯芬酸分散片原制备工艺和新制备工艺分别进行实验 3 次, 对其颗粒性状、颗粒水分、颗粒含量进行检查。

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

表1 原制备工艺和新制备工艺颗粒性状、颗粒水分、颗粒含量检查结果

原制备工艺颗粒检查				新制备工艺颗粒检查			
实验次数	性状	水分	含量	实验次数	性状	水分	含量
1	白色颗粒	1.6%	41.0%	1	白色颗粒	1.4%	41.2%
2	白色颗粒	1.6%	41.1%	2	白色颗粒	1.6%	40.1%
3	白色颗粒	1.5%	9.9%	3	白色颗粒	1.7%	41.0%

(2) 检查结果对比

结果对比见表 1。颗粒含量高效液相色谱检查对比结果见图 1、图 2。

(3) 颗粒对比结论

经过对比得出: 新制备工艺从处方设计上增加了优质崩解剂交联聚维酮、表面活性剂十二烷基硫酸钠, 采用亲水性粘合剂替代了原制备工艺润湿剂纯化水制粒, 使得制粒更容易、操作更方便, 原制备工艺和新制备工艺颗粒的性状、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, 检查结果符合规定。

2.4 分散片检查对比

按醋氯芬酸分散片原制备工艺和新制备工艺分别进行实验 3 次, 对分散片的性状、有关物质、溶出度、分散均匀性、含量测定进行检查。

(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, 如有与醋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的醋氯芬酸峰面积 (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: 3 min 内应全部崩解并通过 710 μm 筛网。

含量测定: 本品所含的醋氯芬酸 ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_4$) 应为标示量的 95.0% ~ 105.0%。

(2) 检查结果对比

结果对比见表 2。含量测定高效液相色谱检查对比见图 3、图 4。

表 2 原制备工艺和新制备工艺性状、有关物质、溶出度、分散均匀性、含量检查结果

原制备工艺分散片检查							新制备工艺分散片检查								
实验次数	性状	有关物质			溶出度	分散时间	含量测定	实验次数	性状	有关物质			溶出度	分散时间	含量测定
		双氯芬酸	单杂	总杂						双氯芬酸	单杂	总杂			
1	白色片	0.13%	0.07%	0.08%	86.0%	143 s	99.6%	1	白色片	0.07%	0.01%	0.04%	99.0%	93 s	101.1.0%
2	白色片	0.16%	0.11%	0.07%	92.0%	135 s	100.0%	2	白色片	0.08%	0.01%	0.04%	101.0%	73 s	100.8%
3	白色片	0.17%	0.09%	0.09%	90.0%	123 s	99.7.0%	3	白色片	0.10%	0.01%	0.05%	98.0%	88 s	100.9%

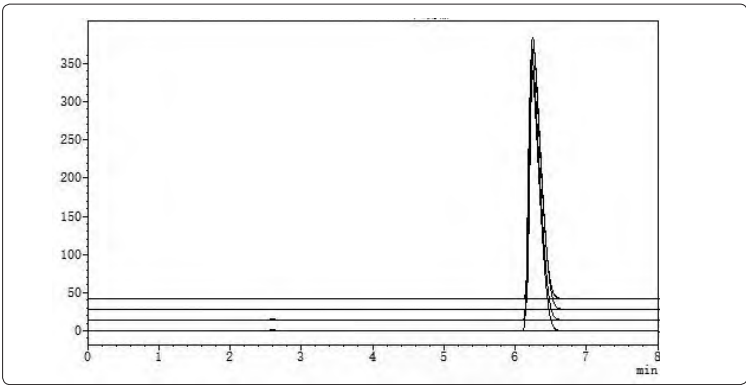


图 3 原制备工艺分散片含量测定高效液相色谱检查（3 次实验叠加图）

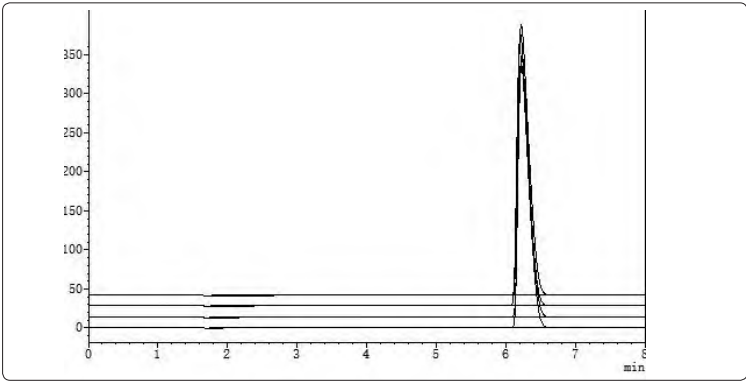


图 4 新制备工艺分散片含量测定高效液相色谱检查（3 次实验叠加图）

(3) 分散片对比结论

通过对比得出：新制备工艺从处方设计上增加了助流剂微粉硅胶与润滑剂硬脂酸镁，颗粒流动性更好，有利于压片生产。新制备工艺分散片的有关物质醋氯芬酸、单杂、总杂，分散时间均优于原制备工艺。新工艺分散片的性状、有关物质、溶出度、分散均匀性、含量等各项检查均符合质量标准要求，检验数据重现性好，检查结果符合规定。

3. 结果与讨论

新制备工艺从处方设计上增加了优质崩解剂交联聚维酮、表面活性剂十二烷基硫酸钠，增加了助流剂微粉硅胶与润滑剂硬脂酸镁，采用亲水性粘合剂 3% 低取代羟丙基纤维素水溶液替代了原制备工艺中的润湿剂纯化水。新工艺通过以上这些措施加速了片剂的崩解，促进药物的溶出。而且采用新工艺制得的半成品颗粒的性状、水分、含量，分散片有

关物质、溶出度、分散均匀性、含量等各项检查均符合质量标准要求。

在实验过程中，发现分散片的制备应根据原料特性（如难溶性药物）考虑是否进行微粉化处理，由于崩解剂处方用量大，生产过程应注意防潮，产品包装应选用合适的防潮包装材料。

【参考文献】

[1] 黄大福. 分散片研究进展 [J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(47): 9289-9291.
[2] 康艳萍. 丹参分散片制备工艺研究 [J]. 海峡药学, 2018, 30(05): 8-10.
[3] 蓝美英, 徐凯, 曾华哲, 郑晓斌. 克拉霉素分散片制备工艺研究 [J]. 中国处方药, 2021, 19(08): 33-35.
[4] 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.
[5] 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.
[6] 谢英花, 张冬梅, 韩钰, 等. 基于增溶作用的阿苯达唑分散片研究 [J]. 河北科技大学学报, 2021, 42(06): 619-626.
[7] 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: 676.
[8] 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.
[9] 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.
[10] 张振梁, 赵明. 扑热息痛分散片的制备工艺及稳定性研究 [J]. 当代化工, 2021, 50(06): 1362-1365.