

中图分类号: R971⁺.7; TQ460.6; R917
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.03.014

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)03-0063-06



酮咯酸氨丁三醇口崩片处方优化及体外溶出度研究

曾媛¹, 张莹^{1,2}, 徐亚君³, 刘辉^{1△}, 张国伟¹

(1. 中国人民解放军中部战区总医院, 湖北 武汉 430070; 2. 湖北省麻城市人民医院, 湖北 黄冈 438300)

摘要:目的 优化酮咯酸氨丁三醇口崩片处方, 并建立体外溶出度测定方法。方法 以主观指标(口感、外观)、客观指标(硬度、崩解时间)为考察因素, 采用模糊综合评价法联合 $L_9(3^4)$ 正交试验, 对填充剂微晶纤维素(MCC)、甘露醇、崩解剂交联羧甲基纤维素钠(CCMC-Na)和硬脂酸镁用量进行优化, 并验证处方工艺; 采用高效液相色谱(HPLC)法测定酮咯酸氨丁三醇口崩片溶出度。结果 酮咯酸氨丁三醇口崩片最佳处方为 MCC 150 mg、甘露醇 90 mg、CCMC-Na 10 mg、硬脂酸镁 1.5 mg。制备的酮咯酸氨丁三醇口崩片口感良好, 片面光洁, 可压性强且硬度适中, 崩解完全, 且批间重复性良好。酮咯酸氨丁三醇质量浓度在 1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内与峰面积线性良好($r=0.9999, n=5$); 平均回收率为 98.76%, RSD 为 0.75% ($n=9$); 精密性、稳定性、重复性试验结果的 RSD 均低于 1.0% ($n=6$)。样品在 10 min 后即可溶解完全, 溶出度均超过 90%。结论 优化的处方工艺简单、重复性好, 可为酮咯酸氨丁三醇口崩片的工业化生产提供参考。

关键词: 酮咯酸氨丁三醇; 口崩片; 模糊综合评价法; $L_9(3^4)$ 正交试验; 溶出度; 处方优化

Optimization of Prescription and *in Vitro* Dissolution of Ketorolac Tromethamine Orally Disintegrating Tablets

ZENG Yuan¹, ZHANG Ying^{1,2}, XU Yajun³, LIU Hui¹, ZHANG Guowei¹

(1. The General Hospital of Central Theater Command, Wuhan, Hubei, China 430070; 2. Macheng People's Hospital, Huanggang, Hubei, China 438300)

Abstract: Objective To optimize the prescription of Ketorolac Tromethamine Orally Disintegrating Tablets, and to establish a method for the determination of the *in vitro* dissolution. **Methods** Taking subjective indexes (taste, appearance) and objective indexes (hardness, disintegration time) as the factors, the dosage of filling agent microcrystalline cellulose (MCC), mannitol, disintegrating agent cross-linked carboxymethyl cellulose sodium (CCMC-Na) and magnesium stearate was optimized by using fuzzy comprehensive evaluation method combined with $L_9(3^4)$ orthogonal test, and the prescription process was verified. The dissolution rate of Ketorolac Tromethamine Orally Disintegrating Tablets was determined by the high-performance liquid chromatography (HPLC) method. **Results** The optimal prescription of Ketorolac Tromethamine Orally Disintegrating Tablets was 150 mg of MCC, 90 mg of mannitol, 10 mg of CCMC-Na, and 1.5 mg of magnesium stearate. The prepared Ketorolac Tromethamine Orally Disintegrated Tablets had good taste, smooth surface, strong compressibility, moderate hardness, complete disintegration, and good inter-batch reproducibility. The linear range of ketorolac tromethamine was 1-100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ($r=0.9999, n=5$). The average recovery rate of ketorolac tromethamine was 98.76% with an RSD of 0.75% ($n=9$). The RSD s of precision, stability, and repeatability test results were all lower than 1.0% ($n=6$). The sample could be completely dissolved in the solvent after 10 min, with dissolution rates > 90%. **Conclusion** The optimal prescription process is simple and reproducible, which can provide a reference for the industrial production of Ketorolac Tromethamine Orally Disintegrating Tablets.

Key words: ketorolac tromethamine; orally disintegrating tablets; fuzzy comprehensive evaluation method; $L_9(3^4)$ orthogonal test; dissolution rate; prescription optimization

酮咯酸氨丁三醇为非选择性环氧合酶抑制剂, 通过抑制环氧合酶和前列腺素合成活性, 以发挥中度抗炎、强效镇痛作用^[1], 普遍用于缓解急性肾绞痛、创伤痛、癌症中晚期疼痛、牙痛、三叉神经痛等较剧烈的疼痛症状, 也可单用或复合吗啡、罗哌卡因等其他镇痛药物应用于临床的术后镇痛^[2-8]。口崩片崩解速度快, 达峰时间早, 有助于药物溶出、吸收, 快速缓解病症带来的不适感^[9-10]。将酮咯酸氨丁三醇制备成口崩片, 不需

含水在口腔中, 直接将其含在嘴里, 药物便能崩解完全, 可提高疼痛患者的用药依从性^[11-12]。本研究中使用模糊综合评价法联合 $L_9(3^4)$ 正交试验优化酮咯酸氨丁三醇口崩片处方^[13-14], 并进行溶出度考察。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

PP-120型单冲压片机(湖南省衡阳市药械设备

第一作者: 曾媛, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为药物新剂型与新技术, (电话)027-50772889(电子信箱)1056873163@qq.com。

△通信作者: 刘辉, 男, 博士, 主任药师, 研究方向为药物新剂型与新技术, (电话)027-50772781(电子信箱)Pharmacyman@163.com。

厂);BT25S型超微量电子分析天平(北京赛多利斯仪器有限公司,精度为千分之一);RCZ-8型药物溶出度仪(上海黄海药检仪器有限公司);ZB-1E型智能崩解仪(天津市天大天发科技有限公司);YDP-200C型片剂硬度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);LC-20AT型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司),配有SPD-M20A型检测器。

1.2 试药

酮咯酸氨丁三醇对照品(中国食品药品检定研究院,批号为101532-202001,含量为99.8%);酮咯酸氨丁三醇(海南卓科制药有限公司,批号为Y-20200902);酮咯酸氨丁三醇口崩片(自制制剂,批号分别为20211208,20211209,20211210,20211213,20211214,20211215);阿司帕坦(湖南九典制药有限公司,批号为TF23190601);蓝莓粉末香精(金富高生物技术有限公司,批号为20191226);甘露醇(ROQUETTE Inc.,批号为E699G);微晶纤维素UF-711(MCC,批号为7981),交联羧甲基纤维素钠ND-2HS(CCMC-Na,批号为X81373),均购自AsahiKASEI Inc.;硬脂酸镁(安徽山河药用辅料有限公司,批号为180346);甲醇(批号为20191031),冰醋酸(批号为20190121),均购自国药集团化学试剂有限公司;水为双蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 $L_9(3^4)$ 正交试验优选提取工艺

2.1.1 因素与水平

根据单因素试验结果,选取MCC用量(因素A)、甘露醇用量(因素B)、CCMC-Na用量(因素C)、硬脂酸镁用量(因素D)4个因素,每个因素选择3个水平进行 $L_9(3^4)$ 正交设计试验^[15-16],以主观指标(口感、外观)和客观指标(硬度、崩解)作为考察因素,进行模糊综合评分^[17]。因素与水平见表1。

表1 $L_9(3^4)$ 正交试验因素与水平(mg)

水平	因素A	因素B	因素C	因素D
1	120	70	7	1.5
2	150	90	10	3.0
3	180	110	13	4.5

2.1.2 权重确定

选6名专业人员,同时对口崩片的主观指标(口感、外观)和客观指标(硬度、崩解)进行评价。采用强制决定法确定口崩片各评价因素的权重,结果外观、口感、硬度、崩解的权重分别为0.167,0.278,0.222,0.333。

2.1.3 评价结果

分别对9组处方样品的考察指标进行评价,以优(5分)、较优(4分)、适中(3分)、较差(2分)、差(1分)为

评价等级进行评分。各考察因素评分标准见表2。

表2 酮咯酸氨丁三醇口崩片评分标准

Tab.2 Scoring criteria for Ketorolac Tromethamine Orally Disintegrating Tablets

评价指标	评价标准	评分(分)
口感	甘甜,口感清凉	5
	微甜,砂砾感微弱	4
	微苦,砂砾感微弱	3
	余味苦,砂砾感	2
	苦涩,砂砾感明显	1
外观	片形饱满,表面光滑无裂纹,色泽均一	5
	片形饱满,表面光滑无裂纹	4
	片形饱满,表面平整,轻微粘冲	3
	片形饱满,表面粗糙	2
	片形不饱满,易黏冲,易碎	1
硬度	35~45 N	5
	25~35 N	4
	20~25 N	3
	15~20 N	2
	<15 N	1
崩解时限	0~30 s	5
	30~40 s	4
	40~50 s	3
	50~60 s	2
	>60 s	1

2.1.4 评价数据处理

根据模糊综合评分法建立原则:因素集 $U = \{外观(u_1), 口感(u_2), 硬度(u_3), 崩解时间(u_4)\}$;评价集 $V = \{优(5分), 较优(4分), 适中(3分), 较差(2分), 差(1分)\}$;S为U到V的模糊映射;权重向量 $A = \{外观(u_1), 口感(u_2), 硬度(u_3), 崩解时间(u_4)\}$;R为综合评价结果集,计算公式为 $R = A \times S$ 。首先,根据外观(u_1)、口感(u_2)评价结果建立模糊关系矩阵,得出R值,分别与评价集中各对应分值相乘,然后分别将硬度(u_3)、崩解时间(u_4)评价结果得出的R与评价集中对应分值相乘。现以样品1建立的模糊关系矩阵 S_1 为例进行数据处理。

$$S_1 = \begin{bmatrix} 0 & 0.333 & 0.667 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$
$$R = A \times S_1 = (0.167, 0.278) \times \begin{bmatrix} 0 & 0.333 & 0.667 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} = (0, 0.056, 0.389, 0, 0)$$

将上述计算结果分别与评价集中各对应分值相乘,然后将硬度(u_3)、崩解时间(u_4)评价结果得出的R与评价集中对应分值相乘,计算总评分(YF)。样品1的总评分 $YF_1 = 0 \times 5 + 0.056 \times 4 + 0.389 \times 3 + 0 \times 2 + 0 \times$

表3 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果
Tab. 3 Design and results of the $L_9(3^4)$ orthogonal test

序号	因素				外观评分					口感评分				硬度 评分	崩解时限 评分	总评分	
	A	B	C	D	优	较优	适中	较差	差	优	较优	适中	较差				差
1	1	1	1	1	0	2	4	0	0	0	0	6	0	0	5	2	3.167
2	1	2	2	2	0	4	2	0	0	0	0	0	5	1	5	5	3.897
3	1	3	3	3	3	3	0	0	0	0	0	4	2	0	3	3	3.158
4	2	1	2	3	0	2	4	0	0	1	3	2	0	0	4	3	3.509
5	2	2	3	1	0	1	5	0	0	0	1	5	0	0	2	5	3.518
6	2	3	1	2	0	4	2	0	0	1	2	3	0	0	2	4	3.408
7	3	1	3	2	2	4	0	0	0	0	3	3	0	0	1	1	2.252
8	3	2	1	3	2	2	2	0	0	0	4	2	0	0	3	2	3.019
9	3	3	2	1	0	0	4	2	0	1	5	0	0	0	1	4	3.158
k_1	3.407	2.976	3.198	3.281													
k_2	3.478	3.478	3.521	3.185													
k_3	2.810	3.241	2.976	3.229													
R	0.669	0.502	0.545	0.052													

1 + 0.222 × 5 + 0.333 × 2 = 3.167。9组样品的模糊综合评分见表3。

2.1.5 方差分析结果

由表3和表4可知,因素影响顺序为MCC > CCMC - Na > 甘露醇 > 硬脂酸镁,且MCC、CCMC - Na、甘露醇用量均对口崩片质量有显著影响。最优水平为A₂B₂C₂D₁,即MCC 150 mg,甘露醇 90 mg,CCMC - Na 10 mg,硬脂酸镁 1.5 mg。

表4 方差分析结果

Tab. 4 Results of the analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	F 比值	F 临界值	P
因素A	0.809	2	57.786	19.000	< 0.05
因素B	0.378	2	27.000	19.000	< 0.05
因素C	0.451	2	32.214	19.000	< 0.05
因素D	0.014	2	1.000	19.000	> 0.05
误差	0.01	2			

2.1.6 验证试验

按最优处方,采用直接压片法制备3批样品,以口感、外观、硬度、崩解为考察指标进行工艺验证。结果见表5,表明优化的酮咯酸氨丁三醇口崩片制备工艺重复性良好。

表5 最优处方工艺验证试验结果(n = 6)

Tab. 5 Results of the validation test of optimal prescription process (n = 6)

序号	口感	硬度(N)	崩解(s)	外观
1	微甜	41	43	片形饱满,表面光滑无裂纹,色泽均一
2	微甜	43	43	片形饱满,表面光滑无裂纹,色泽均一
3	微甜	40	44	片形饱满,表面光滑无裂纹,色泽均一

2.2 溶出度测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱: Diamonsil C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇 - 水 - 冰醋酸(65:34:1, V/V/V); 流速: 0.9 mL/min; 检测波长: 322 nm; 柱温: 40 °C; 进样量: 20 μL。

2.2.2 溶液制备

取酮咯酸氨丁三醇对照品 25 mg, 精密称定, 置 50 mL 容量瓶中, 加水溶解并定容, 即得对照品贮备液; 精密量取 2 mL, 置 50 mL 容量瓶中, 加水稀释并定容, 摇匀, 即得质量浓度为 20 μg/mL 的对照品溶液。

取自制酮咯酸氨丁三醇口崩片, 参照《美国药典(43版)》(USP43)中酮咯酸氨丁三醇片溶出度的测定方法^[18], 溶出介质为 600 mL 水, 转速为 50 r/min, 依法操作, 待溶出规定的时间后, 取溶出溶液 4 mL, 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

按制剂处方比例制备不含酮咯酸氨丁三醇的空白片, 照供试品溶液制备方法进行溶出度试验, 待溶出规定的时间后, 取溶出溶液 4 mL, 0.45 μm 滤膜滤过, 取续滤液, 作为阴性对照品溶液。

2.2.3 方法学考察

系统适用性试验: 取对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各 20 μL, 按 2.2.1 项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果溶剂峰不干扰酮咯酸氨丁三醇主成分峰, 酮咯酸氨丁三醇口崩片的空白辅料对其样品峰无影响, 供试品溶液、对照品溶液的色谱峰一致, 表明方法专属性良好。色谱图见图 1。

线性关系考察: 取 2.2.2 项下酮咯酸氨丁三醇对照

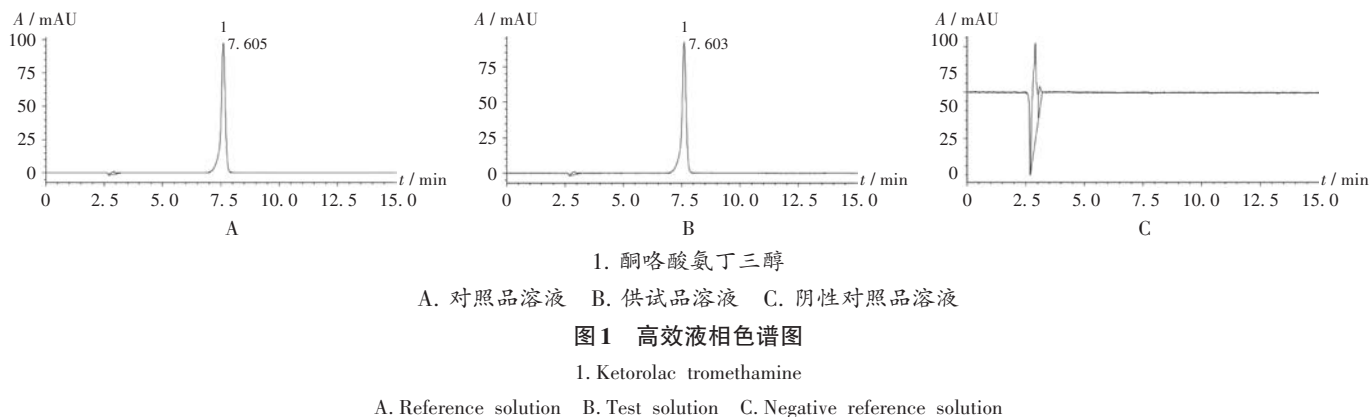


Fig. 1 HPLC chromatograms

品贮备液,稀释成质量浓度分别为1,25,50,75,100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的梯度溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定峰面积,以对照品质量浓度(C , $\mu\text{g}/\text{mL}$)为横坐标、峰面积(A)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $A = 60\,276\,C - 222.25$ ($r = 0.999\,9$, $n = 5$),表明酮咯酸氨丁三醇质量浓度在1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:取2.2.2项下酮咯酸氨丁三醇对照品溶液适量,按2.2.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果酮咯酸氨丁三醇峰面积的 RSD 为0.11% ($n = 6$),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取2.2.2项下对照品溶液和供试品溶液各适量,分别于室温下放置0,4,8,12,24 h时按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果对照品溶液和供试品溶液峰面积的 RSD 分别为0.37%和0.09% ($n = 5$),表明对照品溶液和供试品溶液在24 h内稳定性良好。

重复性试验:取样品(批号为20211208)适量,按2.2.2项下方法制备供试品溶液6份,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果含量的 RSD 为0.89% ($n = 6$),表明方法重复性良好。

回收试验:取酮咯酸氨丁三醇对照品3份,置100 mL

容量瓶中,分别加入处方辅料,用水溶解并定容,振荡,充分溶解,精密量取溶解完全后的各浓度药物2 mL,置10 mL容量瓶中,加水定容,摇匀,取20 μL 进样测定;另取2.2.2项下对照品溶液,同法测定。按外标法分别计算含量。结果平均回收率为98.76%, RSD 为0.75% ($n = 9$),表明方法准确性良好。

2.2.4 溶出度测定

分别吸取2.2.2项下供试品溶液和对照品溶液各适量,按2.2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以外标法计算每片的溶出量。结果溶出量应符合规定,限度为标示量的75%。

2.2.5 溶出度影响因素考察

溶出度测定方法:参考USP43版和2020年版《中国药典》中酮咯酸氨丁三醇片溶出度的测定方法,以水为溶出介质,介质体积600 mL,转速50 r/min,分别采用浆法和篮法进行溶出度试验,分别于5,10,20,30,45,60,90 min时取样,按2.2.1项下色谱条件进样测定。由图2 A可知,溶出方法对药物溶出度影响不大。故选择浆法作为溶出度测定方法。

溶出介质:保持其他体外溶出条件不变,以pH 1.2、pH 3.0、pH 6.8、纯化水分别为溶出介质进行溶出度测

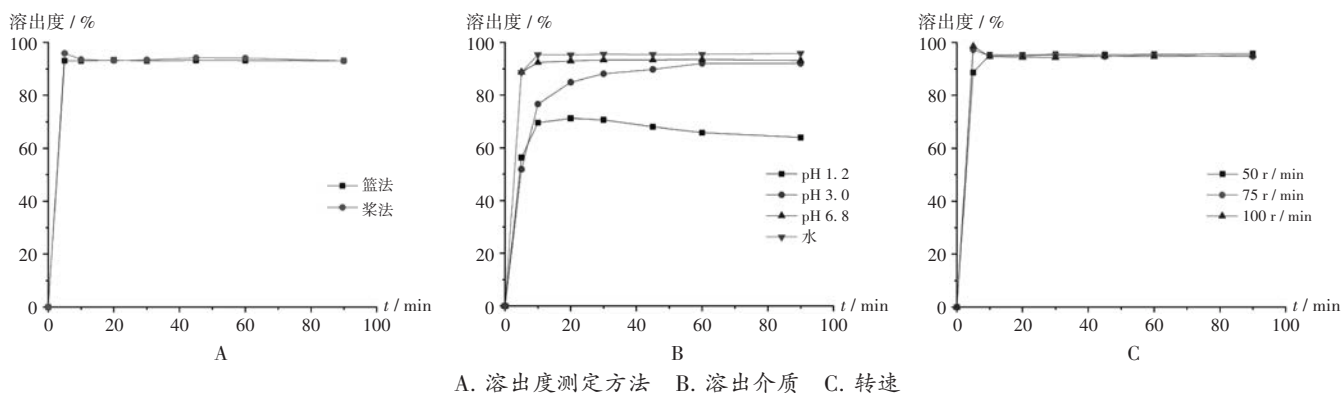


图2 不同溶出条件下的溶出度

A. Dissolution determination method B. Dissolution medium C. Rotation speed

Fig. 2 Dissolution rates under different dissolution conditions

定试验,分别于5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 min时取样,按2.2.1项下色谱条件进样测定。由图2 B可知,酮咯酸氨丁三醇口崩片在pH 1.2溶出介质中溶出度低于75%, pH 3.0、pH 6.8溶出介质中溶出度低于纯化水中的溶出度。参考USP43酮咯酸氨丁三醇片溶出介质的选择。故选择纯化水作为溶出介质。

转速:保持其他体外溶出条件不变,转速分别采用50, 75, 100 r/min,分别于5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 min时取样,按2.2.1项下色谱条件进样测定。由图2 C可知,各转速间溶出度无显著差异。药物在人体消化道的溶出速度与胃肠道蠕动强度有关。故选择与中老年人人体胃肠蠕动强度等同的50 r/min作为转速。

2.2.6 溶出曲线建立

取样品(批号分别为20211208, 20211209, 20211210, 20211213, 20211214, 20211215)以水为溶出介质,转速50 r/min,采用桨法,介质体积600 mL,分别于5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 min时取样,按2.2.2项下方法制备供试品溶液,按2.2.1项下色谱条件进样测定,溶出度测定结果见表6。

表6 溶出度测定结果(%)

Tab. 6 Results of the dissolution determination (%)

取样 时间	批号						\bar{X} (%)	RSD (%)
	20211208	20211209	20211210	20211213	20211214	20211215		
5 min	92.75	94.02	71.03	87.97	92.27	85.65	87.28	9.82
10 min	92.97	93.50	94.60	94.24	92.51	99.25	94.51	2.59
20 min	93.53	93.37	95.44	94.09	92.33	99.31	94.68	2.63
30 min	93.07	93.37	94.81	94.12	93.11	99.35	94.64	2.54
45 min	94.22	93.53	95.90	94.05	92.38	99.77	94.98	2.75
60 min	94.14	93.90	94.98	94.10	92.55	99.85	94.92	2.67
90 min	93.88	93.98	96.34	94.49	92.91	100.08	95.28	2.74

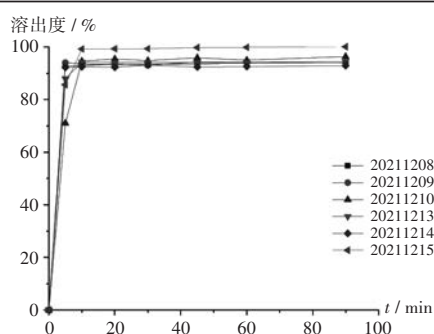


图3 6批自制口崩片的溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of six batches of self-made orally disintegrating tablets

3 讨论

由表3和表4可知,酮咯酸氨丁三醇口崩片最佳处方为MCC 150 mg、甘露醇90 mg、CCMC-Na 10 mg、硬脂酸镁1.5 mg。由图2可知,溶出度测定条件确定为桨法,以纯化水600 mL为溶出介质,转速为50 r/min。

口崩片质量要求严格,包括外观整洁、口感良好、片面光洁、崩解完全等。崩解时间和口感是制备口崩片的关键问题,口崩片遇水后,水分通过颗粒间及颗粒内部空隙进入片芯内部,吸水后崩解完全。本研究中以MCC UF-711和甘露醇为填充剂,制成的口崩片不仅保持了MCC UF-711高流动性,又具有高成形性的特点,而且还具有甘露醇口感甘甜的特点,克服了单用MCC时的砂砾带涩味的口感缺点。MCC同时兼具填充剂和崩解剂的作用,本研究中选择MCC用量为150 mg,避免MCC用量过大,导致砂砾感涩味较强、口感较差等问题^[19]。随着片剂硬度的增加,颗粒间及颗粒内部空隙被压缩,整体孔隙率降低,吸水速率减慢,崩解时间延长,口崩片崩解速度受自身硬度的影响,又由于制剂包装、运输过程中片芯的完整性也受硬度的影响。因此,在生产时对口崩片硬度和崩解时间进行评价。USP43收录的酮咯酸氨丁三醇片的溶出度取样时限为45 min,溶出度为标示量的75%。本研究中为充分考察酮咯酸氨丁三醇口崩片的体外溶出行为,取样点设置为90 min,结果10 min内样品可溶出完全,溶出度超过90%。

参考文献

- [1] ALY S, MAHMOUD MF, HASSAN SHM, et al. Evaluation of the analgesic activity and safety of ketorolac in whole body fractionated gamma irradiated animals [J]. *Fut J Pharm Sci*, 2015, 1(5):8-15.
- [2] 刘丽,田春,彭明清. 酮咯酸氨丁三醇临床镇痛应用的研究进展[J]. *儿科药学杂志*, 2015, 21(3):60-63.
- [3] 戴五英,姜丽娟,陈天喜,等. 酮咯酸氨丁三醇超前镇痛联合疼痛干预用于膝关节周围骨折术后观察[J]. *中国药师*, 2021, 24(1):84-87.
- [4] 仇智,吴湛权,陈卓堃. 酮咯酸氨丁三醇注射液急诊治疗肾绞痛的效果研究[J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(16):169-171.
- [5] 王海峰,陈肖. 右美托咪定联合酮咯酸氨丁三醇超前镇痛对老年胃癌腹腔镜手术患者镇痛效果及血流动力学的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19):4232-4235.
- [6] 董德胜,舒振云,廖金平. 酮咯酸氨丁三醇用于急诊手外伤镇痛效果观察[J]. *中国药业*, 2014, 23(15):86-87.
- [7] 戴洁群,周国霞,王芳,等. 右美托咪定联合酮咯酸氨丁三醇预辅助麻醉用于腹腔镜胆囊切除术临床评价[J]. *中国药业*, 2019, 28(12):63-66.
- [8] 张冠军. 酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用的药物相关问题分析[J]. *中国药业*, 2022, 31(7):121-124.
- [9] IBRAHIM AH, ROSQVIST E, SMÅTT JH, et al. Formulation and optimization of lyophilized nanosuspension tablets to improve the physicochemical properties and provide immediate release of silymarin[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 563:217-227.
- [10] 沈川,沈丹丹,曾令高,等. 不同包衣增重对泼尼松磷酸钠口腔崩解片关键质量属性的影响[J]. *中国药业*, 2021, 30(1):30-34.