

## 安全监测

# 高效液相色谱法测定氟比洛芬酯注射液中 11 个有关物质的含量<sup>\*</sup>

王雪<sup>1</sup>, 张小涵<sup>2</sup>, 李铁军<sup>3</sup>, 李文馨<sup>1</sup>, 李琳<sup>1</sup>, 杨书娟<sup>1</sup>,  
张连义<sup>1</sup>, 窦艳丽<sup>1</sup>, 郭常川<sup>1\*\*</sup>, 徐玉文<sup>1,3\*\*</sup>

(1. 山东省食品药品检验研究院 国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室

山东省仿制药一致性评价工程技术研究中心 产业技术基础公共服务平台, 济南 250101;

2. 山东省医疗器械和药品包装检验研究院, 济南 250101; 3. 山东京卫制药有限公司, 泰安 271000)

**摘要 目的:** 建立 HPLC 加校正因子的主成分外标法测定氟比洛芬酯注射液中 11 个杂质的含量, 并对其检测结果及限度进行探讨。**方法:** 采用 Thermo BDS Hypersil C<sub>18</sub> (250 × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以含 0.15% 冰醋酸水溶液和含 0.15% 冰醋酸的乙腈为流动相进行梯度洗脱, 流速 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 柱温 40 °C, 检测波长 254 nm, 进样量 10 μL。**结果:** 氟比洛芬酯及 11 个杂质均能有效分离, 3- 氟 -4- 苯基苯酚 (4-OHB)、1- 乙酰氧基 -2-(2- 氟 -4- 联苯) -2- 羟基丙酸酯 (2-OHP)、4- 乙酰基 -2- 氟联苯 (4-ACB)、氟比洛芬乙酯、烯丙基 -(2- 氟 -4- 联苯) 丙酸酯 (ALE)、《中华人民共和国药典》(ChP) 杂质 I、杂质 B、杂质 C 与杂质 E 在 0.10~20 μg · mL<sup>-1</sup> 质量浓度范围内与峰面积均呈良好的线性关系, *r* 均为 1.000, 其平均回收率在 96.6%~103.7%, RSD 均不超过 1.4%。4-OHB、2-OHP、4-ACB、氟比洛芬、氟比洛芬乙酯、ALE、ChP 杂质 I、杂质 B、杂质 C、杂质 E 的校正因子分别为 0.55、1.05、1.01、0.76、0.95、0.86、0.55、0.93、0.76、0.81, 氟比洛芬酯脱氟物检出结果在规定限度 0.1% 左右。**结论:** 该方法快速、简便、准确、可靠, 可用于氟比洛芬酯注射液有关物质的测定及质量控制。

**关键词:** 氟比洛芬酯; 有关物质; 校正因子; 氟比洛芬酯脱氟物; 高效液相色谱

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793 (2025) 02-0246-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-0489

## Determination of 11 related substances in flurbiprofen axetil injection by HPLC<sup>\*</sup>

WANG Xue<sup>1</sup>, ZHANG Xiao-han<sup>2</sup>, LI Tie-jun<sup>3</sup>, LI Wen-xin<sup>1</sup>, LI Lin<sup>1</sup>, YANG Shu-juan<sup>1</sup>,  
ZHANG Lian-yi<sup>1</sup>, DOU Yan-li<sup>1</sup>, GUO Chang-chuan<sup>1\*\*</sup>, XU Yu-wen<sup>1,3\*\*</sup>

(1. Shandong Institute for Food and Drug Control, National Medical Products Administration (NMPA) Key Laboratory for Research and Evaluation of Generic Drugs, Shandong Research Center of Engineering and Technology for Consistency Evaluation of Generic Drugs, Industrial Technology Foundation Public Service Platform, Jinan 250101, China; 2. Shandong Institute of Medical Device and Pharmaceutical Packaging Inspection, Jinan 250101, China; 3. Jewim Pharmaceutical (Shandong) Co., Ltd., Taian 271000, China)

**Abstract Objective:** To establish a principal component external standard method with HPLC and calibration

\* 国家自然科学基金项目 (81973486, 82173974); 泰山产业领军人才工程专项经费资助项目 (tscx202306073)

\*\* 通信作者 郭常川 Tel:(0531)81216513; E-mail: gcc007@163.com

徐玉文 Tel:(0531)81216516; E-mail: xuyuwen250101@126.com

第一作者 Tel:(0531)81216513; E-mail: wang\_xue2013@163.com

factors for the determination of 11 impurities in flurbiprofen axetil injection, and to explore its detection results and limit values. **Methods:** The Thermo BDS Hypersil C<sub>18</sub> (250 × 4.6 mm, 5 μm) was selected for gradient elution, with water-0.15% acetic acid and acetonitrile-0.15% acetic acid as the mobile phase at a flow rate of 1.0 mL · min<sup>-1</sup>. The column temperature was 40 °C, the detection wavelength was 254 nm and the injection volume was 10 μL. **Results:** Flurbiprofen axetil and 11 impurities were well separated by the method. Good linearity was obtained with correlation coefficients of 1.000 for the 3-fluoro-4-phenylphenol (4-OHB), 1-acetoxyethyl-2-(2-fluoro-4-biphenyl)-2-hydroxypropionate (2-OHP), 4-acetyl-2-fluorobiphenyl (4-ACB), flurbiprofen ethyl ester, allyl-(2-fluoro-4-biphenyl) propionate (ALE), ChP impurity I, impurity B, impurity C and impurity E in the range of 0.10-20 μg · mL<sup>-1</sup>. The average recovery rates was from 96.6% to 103.7% and the relative standard deviations (RSDs) were lower than 1.4%. The correction factors of flurbiprofen axetil related substances 4-OHB, 2-OHP, 4-ACB, flurbiprofen, flurbiprofen ethyl ester, ALE, ChP impurity I, impurity B, impurity C and impurity E were 0.55, 1.05, 1.01, 0.76, 0.95, 0.86, 0.55, 0.93, 0.76 and 0.81, respectively. Notably, desfluoro flurbiprofen axetil of detected was around the prescribed limit 0.1%. **Conclusion:** The method above is rapid, simple, accurate, and reliable, and can be applied for the determination and quality control of related substances in flurbiprofen axetil injection.

**Keywords:** flurbiprofen axetil; related substance; correction factor; desfluoro flurbiprofen axetil; HPLC

氟比洛芬酯作为非甾体抗炎药物 (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs)<sup>[1]</sup>, 可非选择性地抑制环氧合酶, 阻断前列腺素合成, 从而发挥镇痛、抗炎、解热作用。氟比洛芬酯注射液是由卵磷脂包封的氟比洛芬酯脂微球<sup>[2-5]</sup>, 进入体内后可靶向分布于创伤和肿瘤组织, 在羧酸酯酶作用下水解生成氟比洛芬而发挥镇痛作用, 目前临床上常用于缓解术后及因癌症引起的疼痛<sup>[6-10]</sup>。近年来, 有文献报道氟比洛芬酯注射液在临床应用过程中出现不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 或镇痛效果不佳<sup>[11-12]</sup>, 而药物的安全性、有效性与原辅料的质量控制、制剂处方工艺息息相关。目前, 氟比洛芬酯注射液杂质检测的文献不多<sup>[10]</sup>, 且仅检测杂质氟比洛芬, 未见有测定其他杂质的报道; 另一方面, 氟比洛芬酯注射液国内现行质量标准<sup>[13-14]</sup>的有关物质检验方法对已知杂质的检验也仅限于氟比洛芬, 缺乏对其他已知杂质的全面监测, 存在专属性、准确度等方面的缺陷, 对杂质的监测把控严重不足。因此, 亟需建立专属性更强, 准确度更高的有关物质检测方法, 提高用药安全性。本文通过查阅文献<sup>[15-18]</sup>, 确定合成过程中引入的起始物料、中间体或副产物及降解过程中可能产生的相关杂质, 并结合当前市场可获得的杂质对照品, 对氟比洛芬酯注射液杂质进行深入研究, 建立能同时测定其 11 个有关物质的 HPLC 法, 并进行了详细的方法学验证, 旨

在提高氟比洛芬酯注射液的安全性, 对有关物质进行严格、全面和精确的质量控制研究, 实现了对该制剂中有关物质的有效分离和准确定量。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

Thermo Ultimate 3000 高效液相色谱仪 (赛默飞世尔科技公司), Mettler XS205 型十万分之一电子天平 (梅特勒-托利多集团)。

### 1.2 试药

氟比洛芬酯及其杂质对照品: 氟比洛芬酯 (含量 99.8%)、氟比洛芬 (含量 99.7%)、《中华人民共和国药典》(ChP) 杂质 I (含量 100%), 中国食品药品检定研究院; 2-氟-4-羟基联苯 (4-OHB, 含量 98.13%)、4-乙酰基-2-氟联苯 (4-ACB, 含量 97.62%)、1-乙酰氧基-2-(2-氟-4-联苯)-2-羟基丙酸酯 (2-OHP, 含量 97.73%)、烯丙基-(2-氟-4-联苯) 丙酸酯 (ALE, 含量 99.86%)、氟比洛芬乙酯 (含量 99.56%)、杂质 B (含量 96.02%)、杂质 C (含量 99.14%)、杂质 E (含量 98.14%), 深圳市恒丰万达医药科技有限公司; 色谱级乙腈、甲醇购自 Merck 公司, 冰醋酸 (纯度 > 99%) 购自 Fisher 公司; 实验用 18.2 MΩ · cm 纯化水由 Millipore Milli-Q Advantage A10 超纯水系统 (密理博公司) 制得。73 批氟比洛芬酯注射液 (规格 5 mL : 50 mg), 国内 A、B 2 家生产企业。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

采用 Thermo BDS Hypersil C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以含 0.15% 冰醋酸水溶液 (A) - 含 0.15% 冰醋酸乙腈 (B) 为流动相, 梯度洗脱 (0~20.0 min, 40%B → 47%B; 20.0~24.0 min, 47%B → 60%B; 24.0~37.5 min, 60%B; 37.5~38.0 min, 60%B → 40%B; 38.0~48.0 min, 40%B), 流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温 40 °C, 检测波长 254 nm, 进样量 10 μL。

### 2.2 溶液的配制

**2.2.1 稀释剂** 含 0.15% 冰醋酸水溶液 (A) - 含 0.15% 冰醋酸乙腈 (B) (67.5 : 32.5)。

**2.2.2 对照品溶液** 分别取氟比洛芬和氟比洛芬酯的对照品适量, 精密称定, 加无水乙醇分别制成每 1 mL 含 1 mg 的溶液, 即得。

**2.2.3 供试品溶液** 取本品适量, 用稀释剂稀释成每 1 mL 中约含氟比洛芬酯 1 mg 的溶液, 即得。

**2.2.4 杂质对照品储备液** 分别取各杂质 (4-OHB、

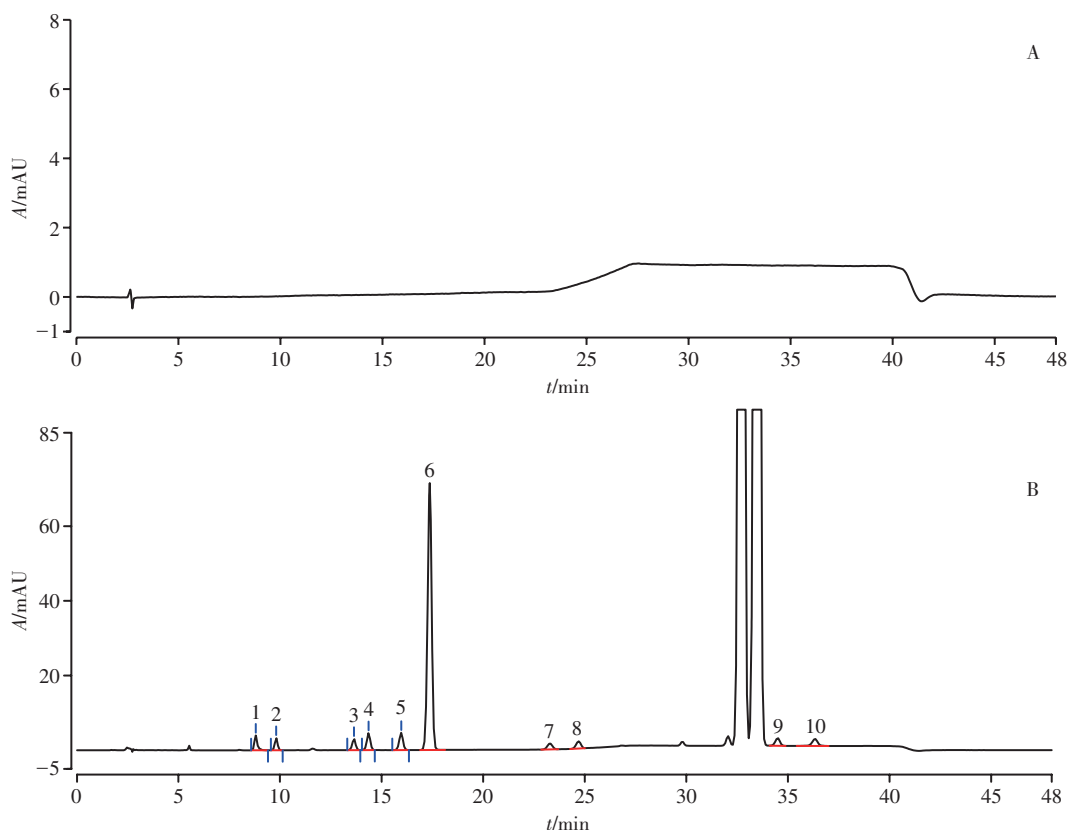
2-OHP、4-ACB、氟比洛芬乙酯、氟比洛芬、ALE、ChP 杂质 I、杂质 B、杂质 C、杂质 E) 对照品适量, 精密称定, 分别加无水乙醇溶解并制成浓度约为 1 mg·mL<sup>-1</sup> 的溶液, 即得。

**2.2.5 系统适用性溶液** 精密量取样品 1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 分别加入“2.2.4”项下氟比洛芬储备液 0.74 mL、其他各杂质储备液 10 μL, 用稀释剂溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

**2.2.6 混合线性溶液** 分别取“2.2.2”“2.2.4”项下各溶液适量, 用稀释剂稀释成质量浓度均约为 0.05、0.1、0.2、0.5、1、5、10、20、50、100 μg·mL<sup>-1</sup> 的系列对照品溶液, 即得。

### 2.3 方法专属性试验

分别取稀释剂和系统适用性溶液, 按照“2.1”项色谱条件进样测定。色谱图见图 1。如图 1 可见, 本方法的专属性良好, 各杂质与主成分间分离度均符合要求 (氟比洛芬酯存在 R、S 异构体, 在计算含量时选择 2 个异构体峰面积加和计算)。



1. 杂质 C (impurity C) 2. 杂质 B (impurity B) 3. 杂质 E (impurity E) 4. 4-OHB 5. ChP 杂质 I (ChP impurity I) 6. 氟比洛芬 (flurbiprofen)  
7. 4-ACB 8. 2-OHP 9. 氟比洛芬乙酯 (furbiprofen ethyl ester) 10. ALE

图 1 稀释剂 (A) 和系统适用性溶液 (B) 色谱图

Fig. 1 Chromatogram of diluent (A) and system suitability solution (B)

### 2.4 检测限与定量限

取“2.2.6”项下质量浓度约为  $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的 4-OHB、2-OHP、4-ACB、氟比洛芬、氟比洛芬乙酯、ALE、

ChP 杂质 I、杂质 B、杂质 C、杂质 E 的线性溶液,逐级稀释,按  $S/N \approx 10$  时的质量浓度作为定量限,  $S/N \approx 3$  时的质量浓度作为检出限,并计算浓度。结果见表 1。

表 1 氟比洛芬酯中各杂质的校正因子等信息

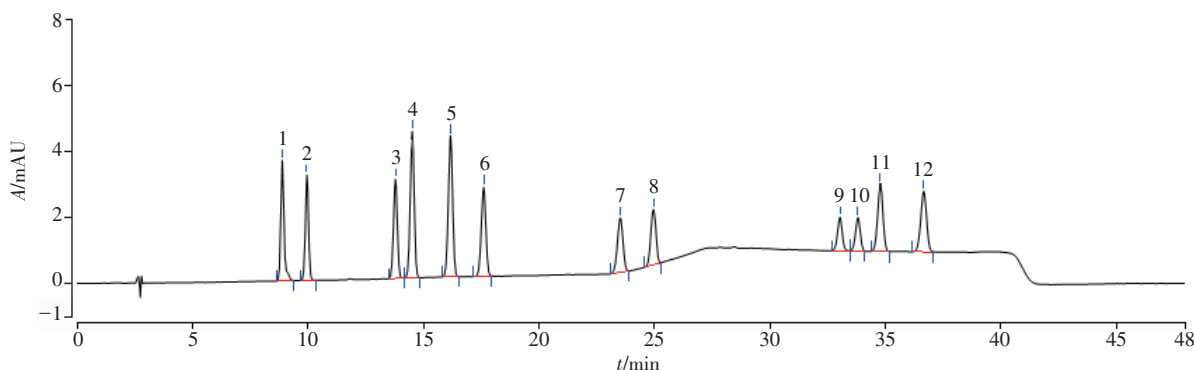
Tab. 1 Correction factor of related substances in Flurbiprofen axetil

化合物 (compound)	相对保留时间 (relative retention time)	回归方程 (regression equation)	$r$	校正因子 (correction factor)	LOQ/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	LOD/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
杂质 C (impurity C)	0.27	$Y = 0.6349X - 0.0124$	1.000	0.76	0.025	0.01
杂质 B (impurity B)	0.30	$Y = 0.5203X - 0.0166$	1.000	0.93	0.025	0.01
杂质 E (impurity E)	0.42	$Y = 0.5957X - 0.0149$	1.000	0.81	0.05	0.02
4-OHB	0.44	$Y = 0.8823X - 0.0243$	1.000	0.55	0.025	0.01
ChP 杂质 I (ChP impurity I)	0.49	$Y = 0.8710X - 0.0286$	1.000	0.55	0.025	0.01
氟比洛芬 (flurbiprofen)	0.53	$Y = 0.6380X - 0.0159$	1.000	0.76	0.05	0.02
4-ACB	0.71	$Y = 0.4785X - 0.0269$	1.000	1.01	0.10	0.04
2-OHP	0.76	$Y = 0.4605X - 0.0138$	1.000	1.05	0.05	0.02
氟比洛芬酯 (flurbiprofen axetil)	/	$Y = 0.4832X - 0.0105$	/	1.00	/	/
氟比洛芬乙酯 (flurbiprofen ethyl ester)	1.05	$Y = 0.5099X - 0.0167$	1.000	0.95	0.05	0.02
ALE	1.11	$Y = 0.5607X - 0.0127$	1.000	0.86	0.05	0.02

### 2.5 线性范围及校正因子测定

分别取“2.2.6”项下混合线性溶液,按照“2.1”项条件操作。分别将氟比洛芬酯及各杂质的浓度对应峰面积进行线性回归,以氟比洛芬酯线性斜率与各

杂质线性斜率的比值计算杂质的校正因子,并计算相对保留时间。化合物在各自浓度范围内线性关系良好,  $r$  均为 1.000,详细结果见表 1。杂质对照品溶液色谱图如图 2 所示。



1. 杂质 C (impurity C) 2. 杂质 B (impurity B) 3. 杂质 E (impurity E) 4. 4-OHB 5. ChP 杂质 I (ChP impurity I) 6. 氟比洛芬 (flurbiprofen) 7. 4-ACB 8. 2-OHP 9、10. 氟比洛芬酯 R,S 异构体 (flurbiprofen axetil R,S enantiomers) 11. 氟比洛芬乙酯 (flurbiprofen ethyl ester) 12. ALE

图 2 杂质对照品溶液色谱图

Fig. 2 Chromatogram of impurity reference solution

### 2.6 回收率与精密度

按“2.2.5”项下方法配制 6 份溶液,即得加样回收率试验用供试品溶液;按“2.2.3”项下方法配制 1 份供试品溶液。按“2.1”项下条件操作,测定各杂质峰面积,计算结果显示各杂质的回收率均在 96.6%~103.7%。取质量浓度约为  $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的对照品溶液作为 4-OHB、2-OHP、4-ACB、氟比洛芬酯、氟比洛芬乙酯、ALE、ChP 杂质 I、杂质 B、杂质 C、杂质 E 的系统精密度试

验用供试品溶液,取质量浓度约为  $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的对照品溶液作为氟比洛芬的系统精密度溶液,连续进样 6 次,记录色谱图,计算各化合物峰面积的 RSD 均在 0.14%~0.59%。表明方法的准确度与精密度良好。

### 2.7 耐用性

将液相色谱仪柱温分别调整为 35、45  $^{\circ}\text{C}$ ,流速分别调整为 0.9、1.0  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,色谱图峰形基本不变,色谱保留时间发生微小改变,理论塔板数和分离度基

本不变,各化合物之间分离度均大于 1.5。结果表明,测定条件微小变动能满足系统适用性试验要求,不影响各化合物的检测,方法可靠。

## 2.8 样品检测

取 A、B 2 家国内企业生产的样品共计 73 批次,

分别按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下条件测定,按加校正因子的主成分外标法计算,结果如表 2 所示。上述各杂质检出量均符合拟定限度规定<sup>[14]</sup>(氟比洛芬不得过  $0.74 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,其他单个杂质不得过 0.1%)。

表 2 杂质检出量测定结果

Tab. 2 Determination results of impurity amount

化合物 (compound)	A 企业 (company A)	B 企业 (company B)
氟比洛芬 (flurbiprofen)	$0.11 \sim 0.25 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$	$0.11 \sim 0.16 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$
4-OHB	未检出 (not detected)	未检出 (not detected)
2-OHP	0.02%~0.08%	0.02%~0.05%
4-ACB	0.002%	0.01%~0.04%
氟比洛芬乙酯 (flurbiprofen ethyl ester)	0.002%~0.004%	0.002%~0.004%
ALE	0.002%~0.008%	0.002%~0.003%
杂质 C (impurity C)	0.005%~0.02%	0.005%~0.01%
杂质 B (impurity B)	0.001%~0.004%	0.003%~0.006%
杂质 E (impurity E)	未检出 (not detected)	未检出 (not detected)
ChP 杂质 I (ChP impurity I)	0.001%~0.005%	0.002%~0.004%
氟比洛芬酯脱氟物 (desfluoro flurbiprofen axetil)	0.06%~0.13%	0.12%~0.14%

按照拟定方法检验,在供试品溶液色谱图中相对保留时间 0.98 处检出一新的未知杂质峰(图 3-A),但该杂质若采用 YBH00382018<sup>[14]</sup>中“其他杂质”项的方法则无法有效分离和检出(图 3-B)。在全部 73 批次样品中均检出该杂质,暂且按校正因子为 1.0 计算后检出值处于较高的水平,因此有必要对该杂质进行结构解析,推断其化学结构式。

采用 UHPLC-HRMS 高分辨质谱技术对该杂质进行结构解析。首先通过采集高分辨一级质谱图和二级质谱图,获取该杂质的准分子离子和碎片离子的高精度质谱信息,采用 Xcalibur 软件进行元素组成分析和同位素分布比对,得知分子式可能为  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ,与主成分氟比洛芬酯相比少了 1 个 F 原子,初步推测为脱氟产物(以下称氟比洛芬酯脱氟物)。将氟比洛芬酯脱氟物结构式和实测二级质谱图导入 MassFrontier 软件,进行计算、模拟、匹配、分析,进而验证其结构式推导正确,初步确认该化合物为氟比洛芬酯脱氟物[化学名:乙酰氧基乙基 2-(4-联苯基)丙酸酯;CAS 号:1685278-08-3]。

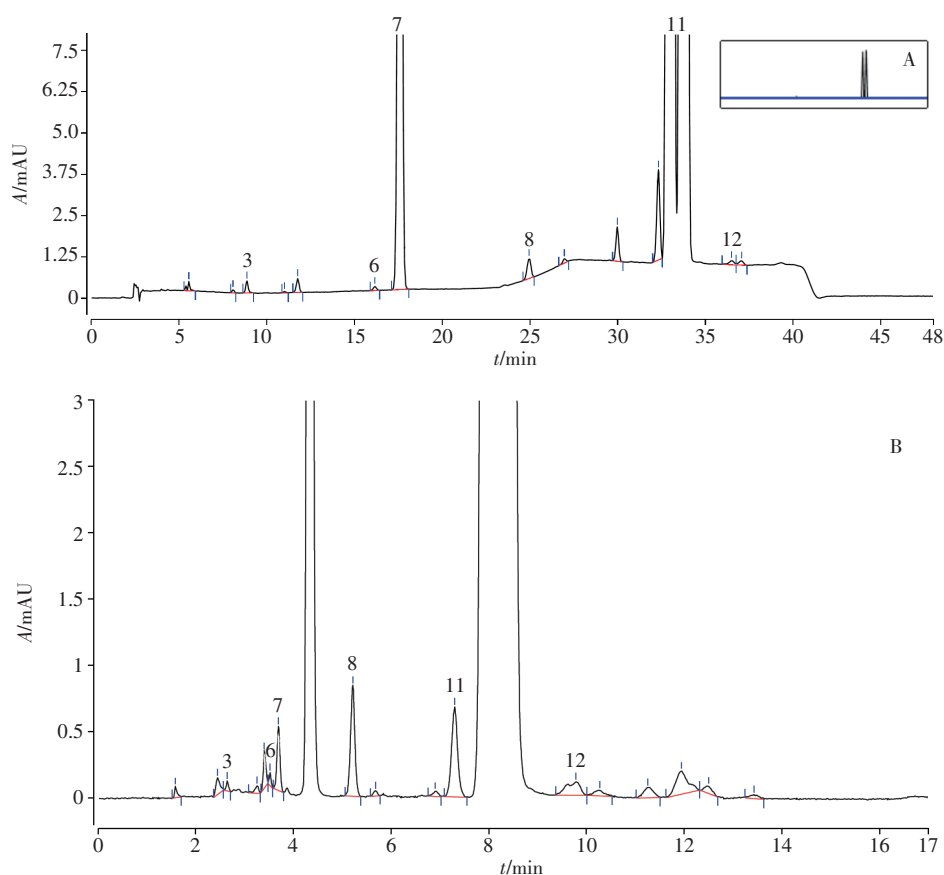
采用 UHPLC-HRMS 高分辨质谱技术对该杂质进行结构解析。首先通过采集高分辨一级质谱图和二级质谱图,获取该杂质的准分子离子和碎片离子的高精度质谱信息,采用 Xcalibur 软件进行元素组成成分

析和同位素分布比对,得知分子式可能为  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$ ,与主成分氟比洛芬酯相比少了 1 个 F 原子,初步推测为脱氟产物(以下称氟比洛芬酯脱氟物)。将氟比洛芬酯脱氟物结构式和实测二级质谱图导入 MassFrontier 软件,进行计算、模拟、匹配、分析,进而验证其结构式推导正确,初步确认该化合物为氟比洛芬酯脱氟物[化学名:乙酰氧基乙基 2-(4-联苯基)丙酸酯;CAS 号:1685278-08-3]。

## 3 结果与讨论

### 3.1 色谱条件的优化

国内 2 家主要生产单位现执行的质量标准中,仅 1 家对有关物质进行检测,即对氟比洛芬及未知单个杂质进行监控。在对有关物质相关杂质展开深度研究过程中,发现采用原色谱条件[乙腈-水-冰醋酸(675:325:1.5)]并不能实现多种杂质的良好分离,系统适用性较差。在优化色谱条件方面,考察了不同流动相体系,结果表明 0.15% 冰醋酸水溶液-0.15% 冰醋酸的乙腈系统分离效果较好。本实验测定的 11 个有关物质中,存在杂质数量多,极性分散,且部分杂质极性接近等困扰。为提高系统分离效果,缩短分析时间,通过筛选不同类型色谱柱、调整洗脱条件,最终确定选用  $\text{C}_{18}$  色谱柱(Thermo BDS Hypersil, 250 mm × 4.6 mm, 5 μm)和梯度洗脱程序。结果显



3. 杂质 C (impurity C) 6. ChP I (ChP impurity I) 7. 氟比洛芬 (flurbiprofen) 8. 2-OHP 11. 氟比洛芬脱氟物 (desfluoro flurbiprofen axetil) 12. ALE

A. 拟定方法 (proposed analytical method) B. 标准方法 (standard analysis method)

图 3 样品检测色谱图

Fig. 3 Chromatograms of sample detected

示系统适用性良好,各已知杂质与主成分之间得到良好分离,进而实现了对多种已知杂质的定性、定量分析。

### 3.2 讨论

2家企业样品中检出量最高的已知杂质均为氟比洛芬,总体上氟比洛芬检出量均值较为接近,但B企业25%~75%分位数以及1.5 IQR(内距,四分位差)明显优于A企业,表明B企业检出量集中在均值附近,数据离散度较小。因此,B企业中杂质氟比洛芬含量的批间均一性较稳定,氟比洛芬酯注射液生产工艺控制更好,批次间氟比洛芬检出量离散度显著低于A企业样品,见图4(红色为A企业,蓝色为B企业)。除氟比洛芬之外,样品中检出量最大的已知杂质为2-OHP,全部73批次样品中均检出且检出量均不低于0.02%;A企业仅有6批次样品检出4-ACB杂质且检出量很低,均为0.002%,相对而言,B企业32批次样品中均检

出4-ACB,结果介于0.01%~0.04%;此外,2家企业样品中的氟比洛芬乙酯、ALE、杂质B、杂质C、ChP杂质I、检出量都处于极低的水平( $< 0.01%$ ),A企业41批次样品中其他最大单个杂质检出量介于0.03%~0.05%,B企业32批次样品中其他最大单个杂质检出量在0.02%~0.03%范围内;A企业41批次样品中氟比洛芬酯脱氟物检出量介于0.06%~0.13%,有10批次样品超过了0.1%的拟定限度,不合格率为24.4%;B企业32批次样品检出量在0.11%~0.18%范围内,均超过了0.1%的拟定限度,不合格率为100%。氟比洛芬酯脱氟物测定结果频数分布图及箱式图详见图5。数据密集分布在0.08%~0.10%以及0.12%~0.14%2个区间内。氟比洛芬酯脱氟物检出量以0.11%为中心呈正态分布,数据在0.08%~0.10%以及0.12%~0.14%2个区间内较为集中。统计结果显示,2家企业数据的25%~75%分位数、1.5 IQR差异不大,表明2家企业

数据的离散度相当,但 B 企业的均值为 0.14%,显著高于 A 企业 0.09% 的水平。A 企业 41 批次样品中

除氟比洛芬外的各杂质总和介于 0.18%~0.31%, B 企业 32 批次样品在 0.24%~0.35% 范围内,见图 6。

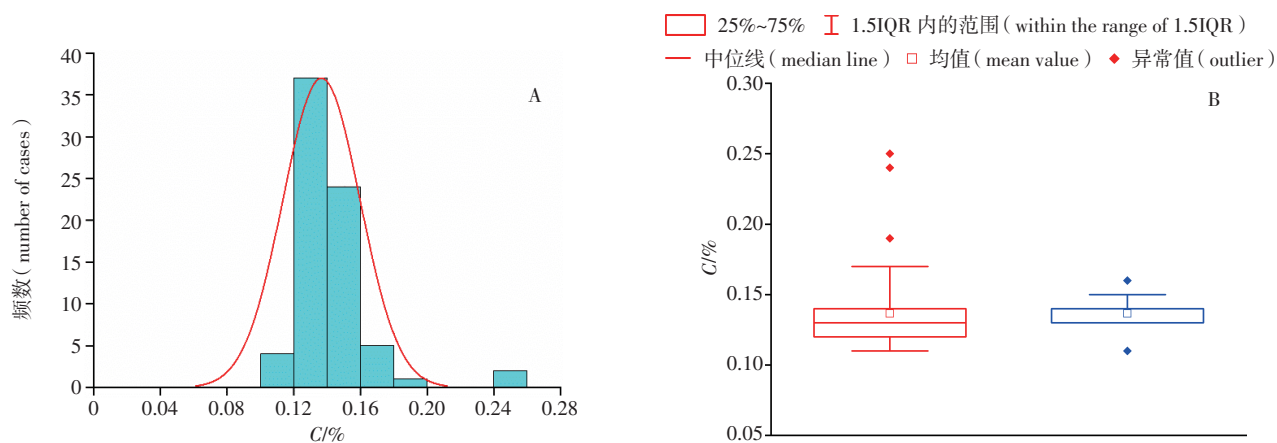


图 4 氟比洛芬测定结果频数分布图 (A) 及箱式图 (B)

Fig. 4 Frequency distribution diagram (A) and box-plot (B) of flurbiprofen determination results

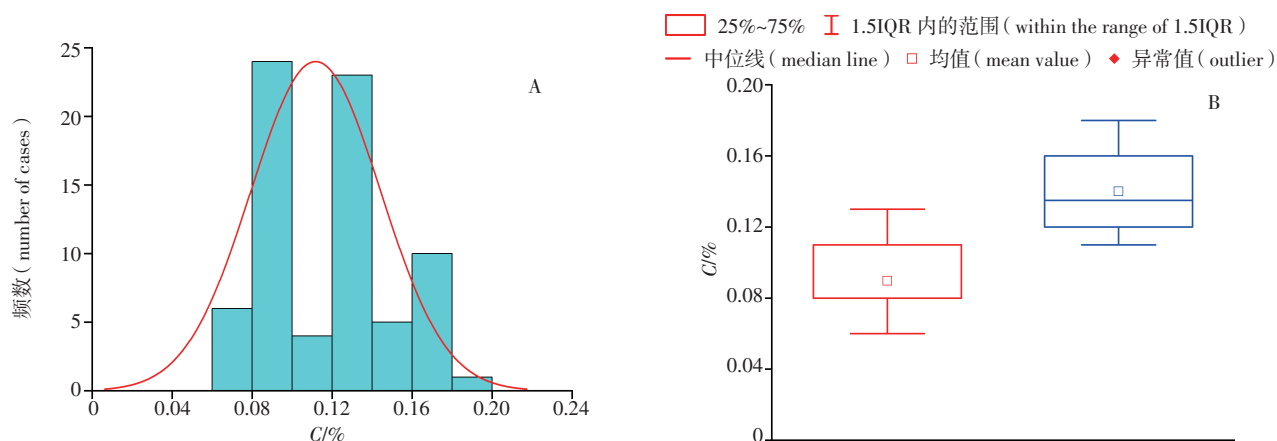


图 5 氟比洛芬酯脱氟物测定结果频数分布图 (A) 及箱式图 (B)

Fig. 5 Frequency distribution diagram (A) and box-plot (B) of desfluoro flurbiprofen axetil determination results

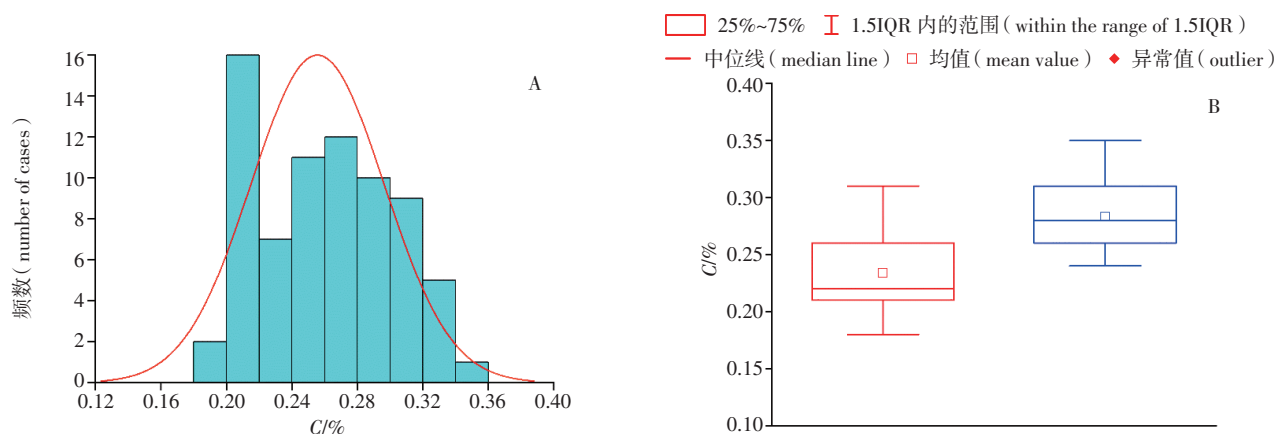


图 6 其他杂质总和测定结果频数分布图 (A) 及箱式图 (B)

Fig. 6 Frequency distribution diagram (A) and box-plot (B) of other total impurities determination results

#### 4 结论

本文通过对氟比洛芬酯注射液有关物质进行对照品定位,从而计算各杂质相对保留时间对供试品中杂质进行定性,并建立了1种加校正因子的主成分外标法对氟比洛芬酯注射液有关物质的杂质定量分析。该方法无须杂质对照品即可对供试品中多种已知杂质进行定性定量分析,快速简便、灵敏度高、专属性强、准确可靠,为氟比洛芬酯注射液生产过程控制及质量监控提供了技术支撑。与此同时,目前国内氟比洛芬酯的合成工艺大多以氟比洛芬作为起始原料<sup>[18]</sup>,氟比洛芬结构中包含氟原子,且通常C-F键合较为稳定。因此氟比洛芬脱氟物杂质极可能是在原料药合成过程中产生,即原料药氟比洛芬酯的副产物。以上结果提示2家企业均应进一步提高原料药生产工艺,尽可能减少氟比洛芬酯脱氟物杂质的产生,建议将产品中该杂质的检出量控制在合理限度之内。与此同时,未来我们将进一步通过氟比洛芬酯脱氟物杂质对照品进行定位确认及校正因子测定,从而更加完善测定方法,确保试验结果的准确性。

#### 参考文献

- [1] HAO J, WANG K, SHAO Y, *et al.* Intravenous flurbiprofen axetil to relieve cancer-related multiple breakthrough pain: a clinical study [J]. *J Palliat Med*, 2013, 16(2): 190
- [2] 王天兵, 姜保国, 杨惠林, 等. 氟比洛芬巴布膏治疗骨科急慢性疼痛的多中心临床研究[J]. *中日友好医院学报*, 2013, 27(1): 18  
WANG TB, JIANG BG, YANG HL, *et al.* Multicentre clinical research on flurbiprofen cataplasm for treating acute and chronic pain [J]. *J China Japan Friendship Hosp*, 2013, 27(1): 18
- [3] 王统杰. 氟比洛芬巴布膏治疗急性软组织损伤的临床观察[J]. *中国医学工程*, 2013, 21(6): 37  
WANG TJ. Clinical observation of flurbiprofen Babu ointment in the treatment of acute soft tissue injury [J]. *Chin Med Eng*, 2013, 21(6): 37
- [4] 章秀丽, 马月琴, 李刚. 脂微球载药系统的研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2014, 32(6): 409  
ZHANG XL, MA YQ, LI G, *et al.* Research development of lipid microsphere delivery system [J]. *J Pharm Pract*, 2014, 32(6): 409
- [5] 吴燕, 李冬梅, 徐超斗, 等. 氟比洛芬酯脂微球注射液的制备及其质量评价[J]. *中国药学杂志*, 2013, 48(21): 1847  
WU Y, LI DM, XU CD, *et al.* The preparation and evaluation of flurbiprofen axetil lipid microsphere injection [J]. *Chin Pharm J*, 2013, 48(21): 1847
- [6] YAMASHITA K, FUKUSAKI M, ANDO Y, *et al.* Preoperative administration of intravenous flurbiprofen axetil reduces postoperative pain for spinal fusion surgery [J]. *J Anesth*, 2006, 20(2): 92
- [7] 林赳杨. 氟比洛芬酯注射液的术后镇痛效果分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2012, 23(2): 2  
LIN JY. Analgesic effect and safety evaluation of flurbiprofen axetil injection in abdominal surgery [J]. *Pract J Clin Med*, 2012, 23(2): 2
- [8] WANG RD, SHENG XR, GUAN WX, *et al.* Flurbiprofen axetil for postoperative analgesia in upper abdominal surgery: a randomized, parallel controlled, double-blind, multicenter clinical study [J]. *Surg Today*, 2020. doi: 10.1007/s00595-019-01951-1
- [9] XU Y, TAN Z, CHEN J, *et al.* Intravenous flurbiprofen axetil accelerates restoration of bowel function after colorectal surgery [J]. *Can J Anesth*, 2008, 55(7): 414
- [10] 戴杰, 高云睿, 梁中卫, 等. HPLC法测定氟比洛芬酯注射液的含量和有关物质[J]. *山东化工*, 2021, 50(20): 103  
DAI J, GAO YR, LIANG ZW, *et al.* HPLC simultaneous determination of flurbiprofen axetil and related substance from flurbiprofen axetil injection [J]. *Shandong Chem*, 2021, 50(20): 103
- [11] 黄丽, 魏龙, 李何美, 等. 58例氟比洛芬不良反应文献分析[J]. *中国药物警戒*, 2022, 19(4): 436  
HUANG L, WEI L, LI HM, *et al.* Literature review of 58 cases of adverse drug reactions induced by flurbiprofen [J]. *Chin J Pharmacov*, 2022, 19(4): 436
- [12] 谢菡, 陈思煌, 陈天宇, 等. 不同厂家氟比洛芬酯注射液有效性和安全性的真实世界研究[J]. *医药导报*, 2023, 42(2): 193  
XIE H, CHEN SH, CHEN DY, *et al.* Comparison of efficacy and safety between flurbiprofen axetil injections from two manufacturers: a real world study [J]. *Her Med*, 2023, 42(2): 193
- [13] YBH15412004-2014Z 氟比洛芬酯注射液. 国家食品药品监督管理总局药品标准[S]. 2014  
YBH15412004-2014Z Flurbiprofen axetil injection. National Standards of the People's Republic of China [S]. 2014
- [14] YBH00382018 氟比洛芬酯注射液. 国家食品药品监督管理总局药品标准[S]. 2018  
YBH00382018 Flurbiprofen Axetil Injection. Standard of China Food and Drug Administration [S]. 2018
- [15] 程栋, 郑瑞峥, 周丽莹, 等. 一种氟比洛芬酯药品中有关杂质的检测方法: 中国, CN202011080757.8 [P]. 2024-07-28  
CHENG L, ZHENG RZ, ZHOU LY, *et al.* A Detection Method for Impurities in a Flurbiprofen Ester Drug; China, CN202011080757.8 [P]. 2024-07-28
- [16] 中华人民共和国药典 2020年版. 二部[S]. 2020: 913  
ChP 2020. Vol II [S]. 2020: 913
- [17] EP 11.0. Vol II [S]. 2023: 2815
- [18] 俞伟, 尹超, 颜国明. 氟比洛芬酯的合成进展[J]. *广东化工*, 2020, 47(6): 3  
XU W, YIN C, YAN GM. Progress in the synthesis of flurbiprofen [J]. *Gongdong Chem*, 2020, 47(6): 3

(本文于2024年7月29日收到)