氯雷他定口溶膜质量标准的建立

杨柳榴[1]，王 兵[1]，洪丽萍[2]，王稳奇[2]，陈 芳[1]*

（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 康芝药业股份有限公司，海南海口 570311）

摘要：为控制氯雷他定（**1**）口溶膜的产品质量，同时为同类剂型质量标准的建立提供参考，根据 ICH 和 NMPA 发布的指导原则，参考 **1** 普通口服固体制剂的药典标准，以及国外上市口溶膜的质量研究资料，结合 **1** 口溶膜的实际情况，建立了 **1** 口溶膜的质量标准。对 3 批 **1** 口溶膜进行了质量检验及稳定性考察。结果显示，自制 **1** 口溶膜的性状、鉴别、有关物质、溶出度、溶化时间、含量、含量均匀度和微生物限度均符合标准规定，提示自制产品稳定性良好，所制定的质量标准可有效控制 **1** 口溶膜的产品质量。

关键词：氯雷他定；口溶膜；质量标准；含量均匀度；溶出度；有关物质

中图分类号：R944.9；R976 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)03-0361-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.007

Establishment of Quality Standard for Loratadine Orodispersible Films

YANG Liuliu[1], WANG Bing[1], HONG Liping[2], WANG Wenqi[2], CHEN Fang[1]*

(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Honz Pharmaceutical Co., Ltd., Haikou 570311*)

ABSTRACT: In order to control the product quality of loratadine (**1**) orodispersible films and provide references for the establishment of specification for similar dosage forms, a quality standard for **1** orodispersible films had been established based on the guidance principles issued by ICH and NMPA, and referring to the pharmacopoeia standards of **1** oral solid dosage forms and the quality information on orodispersible films marketed abroad, in combination with the characteristics of **1** orodispersible films. Quality inspection and stability investigation of three batches of **1** orodispersible films were carried out. The results showed that the appearance, identification, related substances, dissolution, disintegration time, content, content uniformity and microbial limits of the self-made **1** orodispersible films were in compliance with the quality standard, indicating that the self-made product had good stability. In conclusion, the quality standard provided could adequately control the product quality of **1** orodispersible films.

Key Words: loratadine; orodispersible film; quality standard; content uniformity; dissolution; related substance

口溶膜是一种在口腔中迅速溶化，药物随唾液递送到胃肠道进行吸收的新型口服速释剂型。因使用方便、剂量准确、患者依从性好，口溶膜尤其适合儿童、老年以及吞咽困难的患者；此外，由于其溶化迅速，对于需要快速起效的疾病，例如急性疼痛、晕动病或过敏发作等的治疗具有优势[1]。氯雷他定（loratadine，**1**）是第二代抗组胺药物，被广泛用于治疗过敏性疾病[2]。**1** 口溶膜制剂于 2011 年在日本获批上市，由救急药品工业株式会社生产；2012 年，小林化工株式会社生产的 **1** 口溶膜也获准上市。目前，国内尚无 **1** 口溶膜上市。本实验室已开发了 **1** 口

收稿日期：2023-07-11

基金项目：国家药典委员会 2021 年度国家药品标准制修订研究课题项目（2021Y29）

作者简介：杨柳榴（1988—），女，助理研究员，从事速溶制剂的研究。

通信作者：陈 芳（1979—），女，研究员，博士生导师，从事速溶制剂和黏膜给药制剂的研究。

E-mail：chenfang2001@hotmail.com

溶膜，为有效控制其质量，根据 ICH Q6A 质量标准指导原则《新原料药和新药制剂的测试方法和认可标准：化学物质》，照 ChP 2020 年版四部通则 0125 膜剂项下的要求，参考各国药典收载的 **1** 口服固体制剂质量标准，选择合适的测定方法并进行方法学验证，建立了 **1** 口溶膜的质量标准，规定了合理的检查项目及限度范围。其中，针对 **1** 口溶膜的剂型特点，对有关物质和溶出度等质量检查项的制订思路和过程做了详细阐述。

1　仪器与试药

LC-20AD 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司）；RCZ-8N 型智能溶出仪（上海黄海药检仪器有限公司）。

1 原料药（浙江东亚药业有限公司，含量 99.7%，批号 DC-0201-1207007）；**1** 口溶膜（自制制剂[3]，规格 10 mg，批号 20150227、20150302-1 和 20150302-2；参比制剂，日本救急药品工业株式会社，规格 10 mg，批号 1T13L）；**1**（含量 99.8%，批号 100615-201103）和杂质 D（**4**，含量 99.7%，批号 100919-200902）的对照品（中国食品药品检定研究院）；杂质 A（**2**）对照品（英国 LGC 公司，含量 99.6%，批号 17669）；杂质 B（**3**，含量 98%，批号 4-QL-143-1）、杂质 E（**5**，含量 98%，批号 2-MGG-117-2）和杂质 G（**7**，含量 98%，批号 12-GHZ-84-1）的对照品（加拿大 TRC 公司）；杂质 F（**6**，含量 100%，批号 1.1）和杂质 H（**8**，含量 100%，批号 1.1）的对照品［欧洲药品质量管理局（EDQM）］；甲醇为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

2　方法与结果

2.1　含量及含量均匀度

2.1.1　检测方法

采用 ChP 2020 年版 **1** 片含量测定项下的色谱条件［如表 1 中方法 1 所示，具体色谱柱信息如下：十八烷基硅烷键合硅胶色谱柱，Welch Ultimate® XB-C18（4.6 mm×250 mm，5 μm）］。方法学验证结果显示，**1** 峰的保留时间为 9.5 min，空白辅料不干扰主药的检测；**1** 质量浓度 c 在 35 ～ 65 μg/mL 范围内与峰面积 A 呈良好的线性关系，线性方程为 A=45 278.608 5c+85 848.857 1，r=0.999 6；平均回收率为 99.8%，RSD 为 0.8%（n=9）；方法的精密度和重现性均良好；供试品溶液于室温放置 48 h 内稳定，表明本方法适用于 **1** 口溶膜含量的检测。

2.1.2　样品测定

取 3 批自制 **1** 口溶膜样品，各 20 片，精密称定，剪成宽约 0.5 cm 的小片，精密称取适量（约含 **1** 10 mg），加“表 1 方法 1”中的流动相溶解并稀释制成约含 **1** 0.05 mg/mL 的溶液，摇匀，静置。取上清液过滤，将续滤液作为含量供试品溶液。

取自制 **1** 口溶膜 1 片，置 200 mL 量瓶中，同上加流动相溶解并定容，摇匀，静置。取上清液过滤，取续滤液作为含量均匀度供试品溶液。

取 **1** 对照品适量，同上加流动相溶解并稀释制成约含 **1** 0.05 mg/mL 的溶液，作为对照品溶液。

取上述溶液进样测定并记录色谱图，按外标法

表 1　1 口服固体制剂中有关物质的药典检测方法

Tab.1　Test Methods of Related Substances in **1** Solid Oral Dosage Forms in Pharmacopoeias

检测方法	质量标准来源	色谱条件			限度要求
		色谱柱	流动相	检测波长 /nm	
方法 1	ChP 2020 收载的 **1** 颗粒和 **1** 片	C_{18} 柱	PBS（磷酸氢二钾 2.28 g，加水 800 mL 使溶解，用磷酸调至 pH 6.0，再加水至 1 000 mL）和甲醇（体积比 20 ∶ 80）	247	单杂含量≤ 0.5%；总杂含量≤ 1.0%
方法 2	BP 2022 收载的 **1** 片	C_{18} 柱	甲醇、0.05 mol/L PBS（用磷酸调至 pH 2.8）和乙腈（体积比 30 ∶ 35 ∶ 40）	220	单杂含量≤ 0.2%；总杂含量≤ 0.5%
方法 3	USP 44 版收载的 **1** 片和 **1** 口腔崩解片项下方法 2	C_8 柱	0.01 mol/L PBS、甲醇和乙腈（体积比 7 ∶ 6 ∶ 6，用 10%磷酸调至 pH 7.2）	254	单杂含量≤ 0.1%；总杂含量≤ 0.1% **4** 含量≤ 0.1%；未知单杂含量≤ 0.1%；总杂含量≤ 0.1%
方法 4	USP 44 版收载的 **1** 口腔崩解片项下方法 1	C_{18} 柱	PBS（2.72 g/L 磷酸二氢钾水溶液，用 5 mol/L 的氢氧化钠水溶液调至 pH 6.50±0.05）和乙腈（体积比 30 ∶ 70）	254	**3** 含量≤ 0.2%；未知杂质含量≤ 0.1%；总杂含量≤ 0.3%

计算 **1** 含量。检测结果显示，供试品溶液主峰保留时间与对照品溶液主峰保留时间一致，**1** 含量分别为标示量的 100.2％（批号 20150227）、100.7％（批号 20150302-1）、101.2％（批号 20150302-2），含量均匀度检查结果均符合药典规定（$A+2.2S \leqslant 15.0$）（$n=10$）。

2.2 杂质情况分析

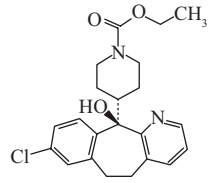
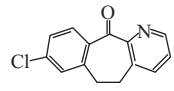
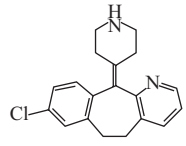
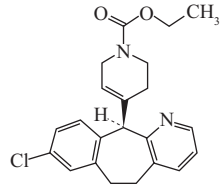
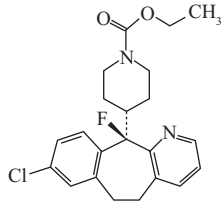
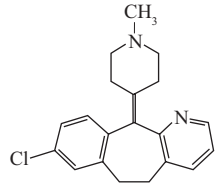
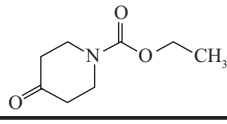
参考参比制剂的药品 IF 文件 [4] 及文献 [2] 报道的 **1** 合成工艺，进行杂质情况分析，汇总结果如表 2 所示。

2.3 杂质 **8** 的检测

参照 EP 10.0 中 **1** 原料药项下 **8** 的检测条件，采用 GC 法对 **8** 进行研究。色谱条件：色谱柱 以聚二甲基硅氧烷为固定相的毛细管柱；载气 高纯氮气；载气流量 1.0 mL/min；分流比 1 ∶ 15；进

表 2 杂质情况分析

Tab.2 Analysis of Impurities

化合物编号	化学式	化学结构	来源
2	4-[（11*RS*）-8- 氯 -11- 羟基 -6,11- 二氢 -5*H*- 苯并［5,6］环庚烷并［1,2-*b*］吡啶 -11- 基]- 哌啶 -1- 羧酸乙酯		合成副产物
3	8- 氯 -5,6- 二氢 -11*H*- 苯并［5,6］环庚烷并［1,2-*b*］吡啶 -11- 酮		合成中间体或降解产物
4	8- 氯 -11-（哌啶 -4- 亚基）-6,11- 二氢 -5*H*- 苯并［5,6］环庚烷并［1,2-*b*］吡啶（地氯雷他定）		降解产物
5	4-［（11*RS*）-8- 氯 -6,11- 二氢 -5*H*- 苯并［5,6］环庚烷并［1,2-*b*］吡啶 -11- 基]-3,6- 二氢吡啶 -1（2*H*）- 羧酸乙酯		合成副产物
6	4-［（11*RS*）-8- 氯 -11- 氟 -6,11- 二氢 -5*H*- 苯并［5,6］环庚烷并［1,2-*b*］吡啶 -11- 基］哌啶 -1- 羧酸乙酯		合成副产物
7	8- 氯 -11-（1- 甲基哌啶 -4- 亚基）-6,11- 二氢 -5*H*- 苯并［5,6］环庚烷并［1,2-*b*］吡啶		合成中间体
8	4- 哌啶酮 -1- 羧酸乙酯		起始原料

样量 1 μL，直接进样；进样口温度 270 ℃；检测器温度 300 ℃；柱温 程序升温，初温 80 ℃，保持 1 min，以 5 ℃ /min 升温至 200 ℃，保持 1 min，以 20 ℃ /min 升温至 300 ℃，保持 8 min。方法学验证结果显示，空白辅料和溶剂不影响 **8** 的检测；**8** 在 0.03％～ 0.30％范围内，其与内标的峰面积比 R 和浓度 c 呈良好的线性关系，标准曲线方程为 R=4.890 5c+0.644 8，r=0.996 8；平均回收率为 101.7％，RSD 为 6.7％（n=9）；定量限为 0.03％，检测限为 0.02％。该方法适用于 **1** 口溶膜中 **8** 的检测。取 3 批自制 **1** 口溶膜样品进样测定，结果 **1** 口溶膜中均未检出 **8**。

2.4　**5** 的检测

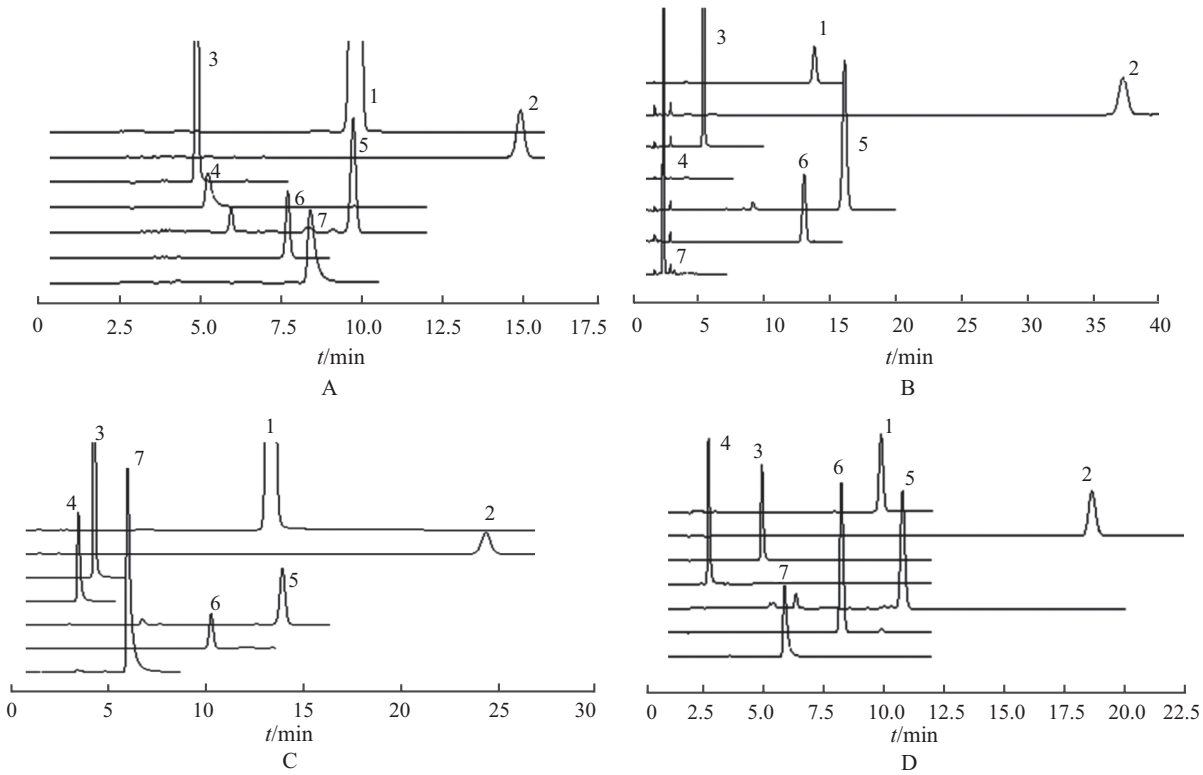
参照《英国药典》(BP)2022 年版中 **1** 片剂项下有关物质的检测条件（如表 1 中方法 2 所示），采用 HPLC 法对 **5** 进行研究。方法学验证结果显示，空白辅料和其他杂质均不干扰 **5** 测定；**5** 浓度 c 在 0.05％～ 0.5％范围内与峰面积 A 呈良好的线性关系，线性方程为 A=107 713.353 1c+21.239 6，r=1.000 0；平均回收率为 97.9％，RSD 为 3.3％（n=9）；定量限为 0.05％，检测限为 0.02％。该方法适用于 **1** 口溶膜中 **5** 的检测。测定结果表明，3 批自制 **1** 口溶膜中均未检出 **5**。

2.5　其他有关物质

2.5.1　检测方法的选择

国内外药典收载的 **1** 口服固体制剂中有关物质的检查方法如表 1 所示。本研究分别照所述方法进行检测，进行了 **1** 杂质定位（图 1）。

杂质定位的结果显示，方法 2 不能分离 **4** 和 **7**，方法 4 条件下 **4** 峰的保留时间为 3.0 min，易受溶剂峰和辅料峰的干扰。故以上 2 种方法均不适合于本品的检测。在方法 1 和方法 3 条件下，除 **5** 以外的其他杂质与主峰以及各杂质间的分离度均可满足检测要求。



A—方法 1；B—方法 2；C—方法 3；D—方法 4。

1—**1**；2—**2**；3—**3**；4—**4**；6—**5**；6—**6**；7—**7**。

图 1　不同色谱条件下的杂质定位色谱图

Fig.1　Chromatograms for Impurity Identification under Different Chromatographic Conditions

取 **1** 口溶膜（批号 20150227）1 片，置 20 mL 量瓶中，照“**2.1.2**”项下方法配制供试品溶液，共 6 份，进行以下强制降解试验。将不做处理作为未降解；加水 1 mL，置 80 ℃水浴中，加热 24 h；加 0.1 mol/L 盐酸 1 mL，混匀后，置 60 ℃水浴中，加热 24 h；加 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液 1 m L，混匀后，置 80 ℃水浴中，加热 24 h；置强光（4 500 lx）下照射 10 d；加 0.5％过氧化氢溶液 1 mL，置 80 ℃水浴中加热 2 h。测定前将酸、碱破坏性试验样品调至 pH 中性。上述 6 份强制降解样品分别加流动相定容，摇匀，过滤。**1** 口溶膜的强制降解试验结果如表 3 所示。

强制降解试验结果显示，**1** 口溶膜经降解后，在各 HPLC 条件下只检出了杂质 **7**、**3** 和 **4**，均未检出其他杂质。方法 1 和方法 3 测得的杂质数目和杂质含量均无明显区别，故选择方法 1 测定 **1** 口溶膜中的有关物质。

2.5.2 方法学验证

按表 1 中方法 1 的色谱条件，进行方法学验证。结果显示，空白辅料不干扰有关物质测定，原料药和制剂降解产生的 **7**、**3** 和 **4**，均与 **1** 分离度良好，**1** 峰的纯度检测合格，物料平衡，方法专属性良好。**1** 峰的理论塔板数大于 5 000，系统适用性良好。**7**、**3** 和 **4** 质量浓度 c 在 0.25 ～ 3.0 μg/mL 范围内与峰面积 A 线性关系均良好，标准曲线方程分别为：A=231 863.673 4c－2 064.331 2，r=0.999 9；A=119 556.529 6c－569.070 7，r=0.999 9；A=248 085.216 5c－4 185.540 2，r=0.999 7。平均回收率分别为 97.3％、103.5％和 105.5％，RSD 分别为 3.2％、3.1％和 2.3％（n=9）；供试品溶液于室温放置 7 d 内稳定；方法的耐用性良好；**1**、**7**、**3** 和 **4** 检测限均为 10 ng，定量限均为 50 ng。由此可见，该检测方法适用于 **1** 口溶膜有关物质的检测。

2.5.3 样品测定

分别取 **1** 原料药、自制 **1** 口溶膜和参比制剂，加流动相制成约含 **1** 0.5 mg/mL 的供试品溶液，按表 1 中方法 1 的色谱条件进样分析，并记录色谱图，采用自身对照法计算有关物质的含量。测定结果显

表 3 1 口溶膜强制降解试验样品经不同检测方法所得的测定结果 [1)]/％

Tab.3 Results for **1** Orodispersible Films in Stressing Tests by Different Methods/％

破坏性试验样品	检出杂质	方法 1	方法 2[2)]	方法 3	方法 4
未破坏	**7**	0.087	0.097	0.076	0.082
	其他单杂	—	—	—	—
	总杂	0.086	0.097	0.076	0.082
高温破坏	**7**	0.086	0.094	0.075	0.090
	其他单杂	—	—	—	—
	总杂	0.086	0.094	0.075	0.090
酸破坏	**3**	0.081	0.117	0.086	0.090
	4	0.093	0.218	0.105	0.169
	7	0.089		0.074	0.069
	其他单杂	—	—	—	—
	总杂	0.262	0.335	0.265	0.327
碱破坏	**4**	0.143	0.233	0.128	0.129
	7	0.090		0.082	0.074
	其他单杂	—	—	—	—
	总杂	0.233	0.233	0.210	0.203
光破坏	**7**	0.087	0.095	0.075	0.082
	其他单杂	—	—	—	—
	总杂	0.087	0.095	0.075	0.082
氧化破坏	**4**	0.031	0.120	0.027	0.038
	7	0.085		0.074	0.068
	其他单杂	—	—	—	—
	总杂	0.116	0.120	0.101	0.106

注：[1)]“—”表示未检出；[2)] 方法 2 无法区分 **4** 和 **7**。

示，**1** 原料药中 **7** 含量为 0.09%；3 批自制 **1** 口溶膜中 **7** 的含量与原料药相比均未见增长，且未检出其他单个杂质；参比制剂中则未检出杂质。

2.6 溶出度考察

2.6.1 溶出介质的选择

日本小林化工株式会社的 **1** 口溶膜（Loratadine OD Film 10mg「KN」）的药品 IF 文件[5]中，提交了基于生物等效性测试指南的溶出度测试内容，其结果显示该产品在 4 种介质（pH 1.2、pH 4.0、pH 6.8 和水）中溶出行为均与口腔速溶片（作为参比制剂）一致。**1** 主要经胃肠道吸收，其口溶膜的溶出度测试可参考普通口服固体制剂。以 0.1 mol/L 盐酸和 pH 4.0 乙酸盐缓冲液为溶出介质，可满足漏槽条件；而水和 pH 6.8 PBS 不能满足漏槽条件。结合已报道的 **1** 口服固体制剂的溶出度测定方法（表 4），选用 0.1 mol/L 盐酸为溶出介质。

2.6.2 转速的选择

照“**2.1.1**”项下色谱条件，分别考察了 **1** 口溶膜在 50、75 和 100 r/min 转速下的溶出曲线，结果显示，各转速下溶出曲线基本一致，因而转速选择为 50 r/min。

2.6.3 测定方法的选择

口溶膜薄、小、轻，易漂浮在介质表面，进行溶出度测定时需采用合适的方式固定，例如装入沉降篮内。但在预试验过程中观察到，由于参比制剂尺寸较小（长 2.0 cm、宽 1.4 cm），装入沉降篮测定时，随着膜的溶化，常漏过沉降篮、沉于溶出杯底，造成重现性不符合要求。因此，将参比制剂用两层长 3.5 cm、宽 2.5 cm、筛孔内径为 2.0 mm 的自制不锈钢筛网夹住，采用桨法进行溶出曲线测定，结果重现性较好。随后，将自制口溶膜同样用不锈钢筛网夹住或装入沉降篮内测定，无明显区别。因此，溶出度测定时统一采用不锈钢筛网固定口溶膜。

自制 **1** 口溶膜（批号 20150227）和参比制剂分别以 0.1 mol/L 盐酸 1 000 mL、pH 4.0 乙酸盐缓冲液、pH 6.8 PBS 和水为溶出介质，在转速 50 r/min 条件下试验。自供试品接触溶出介质起，立即计时，照一定的时间间隔取溶出液 5 mL，过滤，取续滤液作为供试品溶液。另取 **1** 对照品适量，精密称定，照“**2.1.2**”项下方法配制对照品溶液。按表 1 中方法 1 的色谱条件，精密量取供试品溶液和对照品溶液各 20 μL，注入液相色谱仪进行分析，记录色谱图，按外标法以峰面积计算溶出量并绘制溶出曲线。结果如图 2 所示，自制 **1** 口溶膜在 4 种介质中的溶出行为均与参比制剂相似。

由图 2 可见，口溶膜溶化迅速，质量控制时采用单点测试足以保证其完全溶出。将 **1** 参比口溶膜装入沉降篮内，采用桨法测定 3 和 5 min 时的溶出率。结果 3 min 时为 42.0%～103.5%（RSD 27.7%，n=6），重现性较差；5 min 时则为 81.7%～105.0%（RSD 9.8%，n=6）。6 份样品的溶出率均在 80% 以上。因此，制订质量标准时为了便于实现标准化操作，确定溶出试验方法为：将 **1** 口溶膜装入沉降篮内、采用桨法测定溶出度，取样时间点为 5 min。

2.6.4 方法学验证

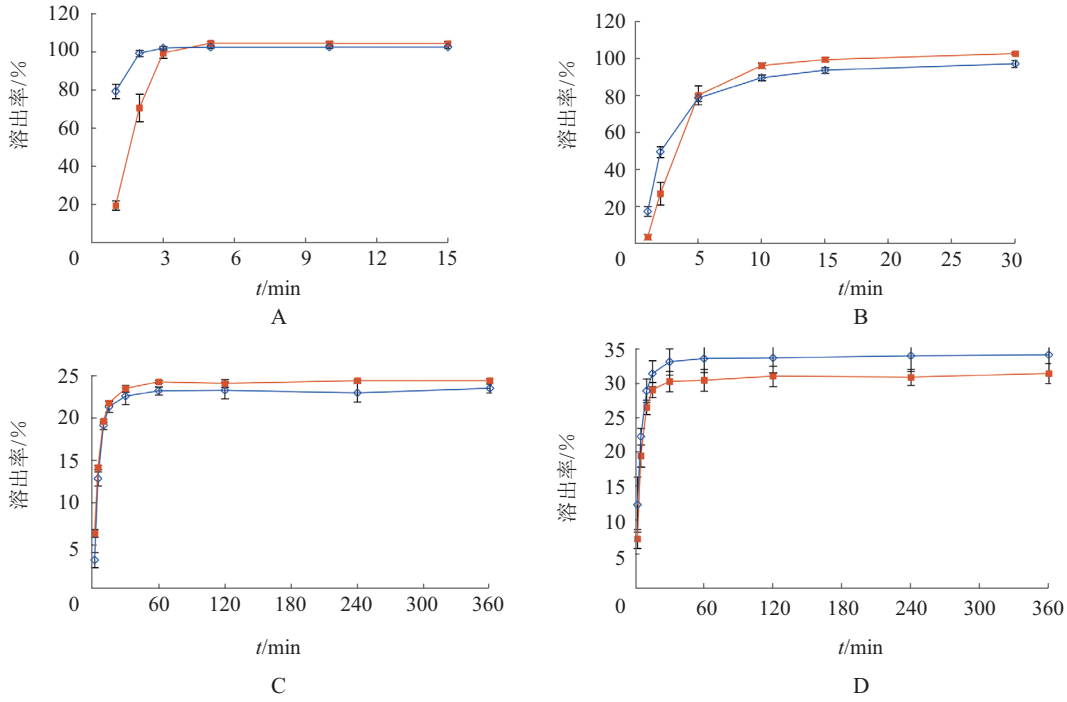
按表 1 中方法 1 的色谱条件，进行方法学验证试验。结果显示，溶出介质及空白辅料均不干扰 **1** 的测定；**1** 质量浓度 c 在 2～12 μg/mL 范围内与峰面积 A 呈良好的线性关系，标准曲线方程为

表 4　1 口服固体制剂的溶出度测定方法

Tab.4　Dissolution Methods of **1** Oral Solid Dosage Forms

方法来源	品种	测定方法	转速 /(r·min^{-1})	溶出介质	体积 /mL	溶出率限度
ChP 2020 年版	**1** 颗粒	第三法（小杯法）	50	0.1 mol/L 盐酸	100	30 min，75%
	1 片	第二法（桨法）	50		500	45 min，80%
USP 44 版	**1** 片	第二法（桨法）	50	0.1 mol/L 盐酸	900	60 min，80%
	1 口崩片	第一法（篮法）	50	人工胃液	900	6 min，80%
药品 IF 文件[4]	**1** 口溶膜	《日本药局方》（JP）桨法	50	溶出试验第 1 液[1)]	900	15 min，85%

注：[1)] 溶出试验第 1 液：取氯化钠 2.0 g 溶于盐酸 7.0 mL 中，加水至 1 000 mL；该试液无色透明，pH 值约为 1.2。



A—0.1 mol/L 盐酸；B—pH 4.0 乙酸盐缓冲液；C—pH 6.8 PBS；D—水。

■—参比制剂；◇—自制口溶膜。

图 2　1 口溶膜在不同 pH 介质中的溶出曲线（*n*=12）

Fig.2　Dissolution Profiles of **1** Orodispersible Films in Various pH Media（*n*=12）

A=47 716.567 4c－1 752.329 4，r=0.999 9；平均回收率为 99.8%，RSD 为 0.4%（n=9）；重复性和中间精密度良好，RSD 分别为 0.2%和 0.6%。3 批口溶膜溶出曲线基本一致，溶出重现性良好；供试品溶液在室温放置 48 h 期间稳定性良好；滤膜对主药无吸附作用。由此可见，该方法适用于 **1** 口溶膜溶出度的检测。

2.6.5　样品测定

取 3 批 **1** 口溶膜样品，分别照“**2.6.3**”项下方法测定 **1** 溶出度。结果显示，3 批 **1** 口溶膜的 5 min 溶出率均大于标示量的 80%。

2.7　**1** 口溶膜质量标准的制订

2.7.1　检测项目

ChP 2020 年版四部通则 0125 膜剂项下的一般质量检查项包括重量差异（或含量均匀度）和微生物限度。此外，膜剂的关键质量属性一般还包括机械强度、含量、溶出度、溶化时限、有关物质和水分等。

EP 和 USP 均要求膜剂具备适当的机械性能（包括拉伸强度和弹性模量等），但并未提供具体的测定方法和统一的限度要求。本研究暂未考察 **1** 口溶膜的机械性能，仅检查了性状。

口溶膜的水分含量除了影响膜的外观和物理性能外，还可能影响药物的稳定性。在质量研究阶段，可根据水分对稳定性的影响结果决定是否将其订入质量标准。例如，FDA 批准上市的昂丹司琼口溶膜（Zuplenz®）[6] 的质量检查项包含水分，而利鲁唑口溶膜（Exservan™）[7] 中并未将水分列为影响质量的关键属性。**1** 口溶膜处方筛选试验的结果显示，水分对稳定性未见明显影响，因此未将水分列入质量标准。

基于上述考虑，本研究制定的质量标准检查项包括：性状、鉴别、有关物质、含量、含量均匀度、溶出度、溶化时限和微生物限度。

2.7.2 限度范围

2.7.2.1 有关物质

8、**2**、**5**、**6** 是 **1** 合成过程中的起始原料或合成副产物，但在 **1** 原料药中未检出，并且在 **1** 口溶膜的强制降解试验、影响因素试验、加速试验和长期试验中也均未检出，因此不作为已知杂质订入制剂质量标准。**7** 是原料药合成的中间体；**1** 口溶膜经强制降解试验、影响因素试验、加速试验和长期试验考察，均检出 **7**，但其含量未见增长，因此也不作为已知杂质列入制剂质量标准。强制降解试验显示，**3** 在酸破坏条件下产生；**4** 在氧化破坏、酸破坏和碱破坏条件下均会产生，且二者在参比制剂中均被列为降解产物，故将 **3** 和 **4** 作为已知杂质列入 **1** 口溶膜质量标准 [4,8]，其他杂质作为未知杂质控制。**1** 最大日用剂量为 10 mg，照 ICH Q3 指导原则和 NMPA 发布的《化学药物杂质研究的技术指导原则》，鉴定限度为 0.2%，质控限度为 0.5%。为严格控制 **1** 口溶膜的产品质量，综合考虑上述指导原则及已上市的 **1** 口服固体制剂的质量标准（表 1），对其杂质限度规定如下：**3** 不得过 0.2%，**4** 不得过 0.1%，其他单杂均不得过 0.1%；所有杂质的总和不得过 0.3%。

2.7.2.2 其他

1 口溶膜为口腔速溶制剂，用于治疗过敏性疾病，起效快速。参比制剂采用 JP 崩解试验检查法，在水中崩解时间为 38 ～ 65 s[4]。本研究参考 ChP 2020 年版四部通则 0921 片剂项下方法测定 **1** 口溶膜的溶化时间 [9]，测得 3 批自制口溶膜的溶化时间为（45±5）s。因此，将溶化时限规定为 60 s。

综上所述，**1** 口溶膜的质量标准及自制 **1** 口溶膜代表批次（批号 20150227）的质量检验结果如表 5 所示。

3 讨论

近年来，口溶膜剂因独特的优势逐渐成为研究热点。不同于传统口服固体制剂，口溶膜给药后先在口腔中溶化或分散，然后药物随唾液进入胃肠道吸收。溶化时间会影响患者的可接受性，溶出度则影响药物（尤其是难溶性药物）的有效性。因而，溶化时限和溶出度是口溶膜质量研究的重点。

EP 和 JP 均要求口溶膜放入口中应迅速分散，但对溶化时间的测定方法以及体内外最大可接受时间没有做详细规定。SPEER 等 [10] 分别采用培养皿法、滑框法、滑框和球法（SFaB）以及 Pharma Test® 崩解测试仪法测试不同厚度口溶膜的溶化行为。结果显示，不同方法测得的溶化时间均随着膜厚度的增加而延长，但不同测试方法测得的绝对溶化时间是不同的。培养皿法的操作简单但终点指示不明确，结果重现性较差；滑框法的灵敏度和重

表 5　1 口溶膜质量标准

Tab.5　Specification for **1** Orodispersible Films

检验项目	试验方法	技术要求	20150227 批检测结果
性状	目测	白色或类白色片状薄膜	类白色片状薄膜
鉴别	HPLC 法	在含量测定项下记录的色谱图中，供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致	符合规定
有关物质	HPLC 法	有关物质 **3** 含量≤ 0.2%	未检出
		有关物质 **4** 含量≤ 0.1%	未检出
		其他单杂含量≤ 0.1%	0.09%
		总杂含量≤ 0.3%	0.09%
含量均匀度	HPLC 法	$A+2.2S \leqslant 15.0$	4.3
溶出度	HPLC 法	5 min 时溶出率的限度应为标示量的 80%以上	99.8%
溶化时限	崩解时限检查法	应在 60 s 内全部溶化，并通过筛网	符合规定
含量	HPLC 法	应为标示量的 90.0%～ 110.0%	100.2%
微生物限度	微生物限度检查法	需氧菌的菌落数≤ 100 cfu/（10 cm^2）	<10 cfu/（10 cm^2）
		霉菌和酵母菌的菌落数≤ 10 cfu/（10 cm^2）	<10 cfu/（10 cm^2）
		不得检出大肠埃希菌	未检出
		不得检出金黄色葡萄球菌	未检出
		不得检出铜绿假单胞菌	未检出

现性更好，用于处方研究时的区分力较好，但只适用于厚度较小的膜；SFaB 使用不锈钢球模拟舌头的作用力，适用于厚度较大的膜；Pharma Test® 是药典规定的装置，测得的溶化时间最短，但对较厚（700 ～ 1 000 μm）的膜灵敏度降低。取自制的 **1** 口溶膜照 Pharma Test® 方法测定，结果均在 3 min 以内溶化，符合 EP 对类似制剂口崩片崩解时限的规定（以水为介质的条件下，应在 3 min 内崩解）。

USP、JP 和 EP 均规定膜剂应以合适的方法测定药物的溶出度。目前，常用的口溶膜溶出度测定方法有：桨法、桨碟法和篮法。这类方法是基于搅拌或旋转使介质对流，从而使药物溶出。此外，也有流通池法以及基于流通池原理的漏槽式溶出仪法用于膜剂溶出度检测的报道[11—12]。王兵等[13]采用桨法和漏槽式溶出仪法分别测得的苯甲酸利扎曲普坦速溶膜剂的溶出曲线基本一致。流通池法基于介质的流动使药物一直暴露于新鲜介质中，保持漏槽条件使药物溶出，能较好地模拟口溶膜在口腔中的环境。

本研究比较了各国药典中 **1** 固体制剂的质量标准，参考 ChP 收载的 **1** 片剂项下的色谱条件，建立了含量、溶出度和有关物质的检测方法，并根据药典膜剂通则、相关指导原则及文献资料，结合自制 **1** 口溶膜的质量研究及与参比制剂的比对情况，制订了质量标准检查项目及限度要求。最终制定的质量标准可有效控制 **1** 口溶膜的产品质量，3 批自制样品的质量检验结果及稳定性考察结果均符合标准规定。

参考文献：

[1] LINKU A, SIJIMOL J. Formulation and evaluation of fast dissolving oral film of anti-allergic drug [J]. *Asian J Pharm Res Dev*, 2018, **6**(3): 5-16.

[2] 庄守群, 张 广, 周后元, 等. 氯雷他定合成工艺研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(12): 1292-1299.

[3] 陈 芳, 侯惠民, 洪丽萍, 等. 氯雷他定膜状制剂：中国, 103083283B [P]. 2014-08-06.

[4] PMDA. Loratadine OD Film 10 mg MOCHIDA [EB/OL]. [2023-07-03]. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4490027F2215_1_09/.

[5] Mochida Pharmaceutical Co., Ltd. Loratadine OD Film 10mg「KN」[EB/OL]. [2023-03-13]. https://file.wuxu-wang.com/jpyaopin/270161_4490027F1073_1_012_1F.pdf.

[6] Center for Drug Evaluation and Research, FDA. Zuplenz (ondansetron oral soluble film) [EB/OL]. [2023-07-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022524Orig1s000ChemR.pdf.

[7] Center for Drug Evaluation and Research, FDA. Exservan™ (riluzole oral film) [EB/OL]. [2023-07-03]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212640Orig1s000ChemR.pdf.

[8] ICH. Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances Q6A [EB/OL]. (1999-10-06) [2023-07-03]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q6A%20Guideline.pdf.

[9] 陈 立, 王 兵, 杨柳榴, 等. 奥氮平口溶膜的制备和体内外评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(7): 762-772.

[10] SPEER I, STEINER D, THABET Y, *et al*. Comparative study on disintegration methods for oral film preparations [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, **132**: 50-61.

[11] XIA Y, CHEN F, ZHANG H, *et al*. A new method for evaluating the dissolution of orodispersible films [J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, **20**(3): 375-379.

[12] SPEER I, PREIS M, BREITKREUTZ J. Novel dissolution method for oral film preparations with modified release properties [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **20**(1): 7.

[13] 王 兵, 张 桦, 陈 芳. 苯甲酸利扎曲普坦速溶膜剂的研制及体内外评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(11): 1398-1403.