

复方头孢克洛分散片的制备工艺

奚伟国^{*}, 贾红圣

(健雄职业技术学院, 江苏 太仓 215411)

[摘要] 目的: 对复方头孢克洛分散片进行最佳制剂处方优选。方法: 以均匀分散时间为指标, 采用正交设计试验, 对复方头孢克洛分散片处方进行筛选。结果: 最佳处方组成为头孢克洛 62%, 盐酸溴己新 2%, 预胶化淀粉 20%, 交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP) 12%, 硬脂酸镁 2%, 甜菊糖 2%, 均匀分散时间为 40 s。结论: 所选处方合理, 分散均匀性好。

[关键词] 复方头孢克洛分散片; 正交试验; 制备工艺

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)18-0041-02

复方头孢克洛制剂由抗感染药物头孢克洛和镇咳祛痰药物盐酸溴己新组成治疗呼吸道感染的复方制剂。两种药物协同作用, 能迅速缓解治愈呼吸道感染症状, 是一种疗效较好, 副作用低, 使用方便的新药^[1]。头孢克洛和盐酸溴己新均微溶于水, 普通片剂存在崩解性能较差, 起效较慢的不足, 限制和减弱了临床应用^[1]。本文将其制备成分散片, 并通过正交试验, 以均匀分散时间为指标对辅料与处方进行筛选, 为临床应用提供实验依据。

1 仪器与试剂

DP230A 型单冲压片机(北京国药龙力科技有限公司); XS105 型(1/10 万) Mettler Toledo 电子天平; ZB-1D 智能崩解仪(天津市天发科技有限公司); RCZ-5A 智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂)。交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP, 德国 BASF, 20080528), 低取代羟丙基纤维素(L-HPC, 淮南山河药用辅料有限公司, 20080602), 交联羧甲基淀粉钠(CMS-Na, 德国 BASF, 20090320), 微晶纤维素(MCC, 山东聊城制药厂), 预胶化淀粉(山东聊城制药厂, 20090803), 甘露醇(淮南山河药用辅料有限公司, 20090823), 头孢克洛(自制, 批号 20090829); 盐酸溴己新(自制, 批号 20090618)。

2 方法与结果

2.1 分散片的制备^[2] 本试验处方基本组成为(1 000 片的用量) 头孢克洛 250 g、盐酸溴己新 8 g、崩解剂待定、填充剂待定、甜味剂(甜菊糖) 8 g、润滑

剂(硬脂酸镁) 8 g, 按处方称取辅料与主药, 过 100 目筛混匀, 加水润湿, 过 24 目筛制粒, 50 干燥 2 h, 过 24 目筛整粒, 加入润滑剂(外加崩解剂) 混匀, 压片。

2.2 均匀分散时间的检测^[3] 取药片 2 片, 投入 100 mL 19~21 水中, 振摇, 记录药片完全崩解并能通过 24 目筛的时间。

2.3 分散片的处方优选 采用正交设计优选崩解剂种类(L-HPC、羧甲基淀粉钠、交联聚乙烯吡咯烷酮)及其在分散片中的用量, 填充剂种类(微晶纤维素、预胶化淀粉、甘露醇)根据预试验结果, 设置 3 因素的考察水平见表 1。

表 1 分散片处方优选因素水平

水平	A 崩解剂用量	B 崩解剂	C 填充剂
1	6	L-HPC	甘露醇
2	12	CMS-Na	预胶化淀粉
3	18	PVPP	MCC

按表 1 复方头孢克洛分散片辅料配比因素水平表安排正交试验, 根据试验结果, 选择分散片均匀分散时间为考察指标对结果进行评价。正交试验结果及方差分析见表 2~3。

由表 2, 表 3 可见, 以均匀分散时间为考察指标, 影响因素由大到小依次为 $B > A > C$, 但各水平间无显著性差异, 根据极差, 最佳工艺条件为 $B_3 A_2 C_2$, 即崩解剂用量为 12%, PVPP 为崩解剂, 预胶化淀粉为填充剂。

2.4 验证试验 优选处方为(1 000 片的用量) 头孢克洛 250 g, 盐酸溴己新 8 g, 崩解剂 32 g, 填充剂 80 g, 甜味剂 8 g, 按处方称取辅料与主药, 过 100 目筛混匀, 加适量水制软材, 过 24 目筛制粒, 60 干燥 2

[收稿日期] 2010-06-01

[通讯作者] * 奚伟国, 讲师, 主要研究应用有机合成; Tel: 0512-53940820, E-mail: ntfenger@163.com

h, 过 24 目筛整粒, 加入润滑剂 8 g, 外加崩解剂 16 g 混匀, 压片。检验外观、硬度、含量、溶出度均匀度均合格, 均匀分散时间为 40 s。

表 2 分散片处方优选正交试验安排及结果

编号	A	B	C	D(空白)	均匀分散时间/s
1	1	1	1	1	75
2	1	2	2	2	78
3	1	3	3	3	73
4	2	1	2	3	70
5	2	2	3	1	70
6	2	3	1	2	40
7	3	1	3	2	69
8	3	2	1	3	71
9	3	3	2	1	45
K_1	75	71	62	63	
K_2	60	73	64	62	
K_3	62	53	71	71	
R	15	20	9	9	

表 3 均匀分散时间方差分析

方差来源	SS	f	F	P
A崩解剂用量	425	2	2.91	>0.05
B崩解剂	765	2	5.24	>0.05
C填充剂	121	2	0.83	>0.05
D(误差)	146	2		

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.0$ 。

2.5 含量测定 含量测定参照文献方法^[4], 将流动相适当调整为: 水-甲醇-3.86% 醋酸钠溶液-醋酸 (500 500 15 40, pH 3.6), 流速 $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 检测波长 246 nm, 结果峰形、保留时间及分离度均符合要求。色谱条件与系统适应性: 同文献[5]。

测定方法: 取本品 10 片, 精密称定, 研细, 精密称取适量(约相当于头孢克洛 20 mg; 盐酸溴己新 0.7 mg), 置 50 mL 量瓶中, 加流动相超声使溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液。另精密称取头孢克洛和干燥至恒重的盐酸溴己新对照品适量, 加流动相溶解并稀释成每 1 mL 中含头孢克洛 0.4 mg、盐酸溴己新 14 μg 的溶液, 作为对照品溶液。取上述 2 种溶液各 20 μL 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图, 按外标法以峰面积计算, 即得头孢克洛质量分数为 99.56%, 盐酸溴己新质量分数为 99.36%。

2.6 溶出度测定 取本品样品 3 批各 6 片, 照溶出度测定法(《中国药典》2000 年版二部附录 XC 第一法), 以水 900 mL 为溶剂, 转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 依法操作, 经 15, 30, 45 min 取样 10 mL(同时补充同温等量溶剂), 滤过, 取续滤液作为供试品溶液; 另取头孢克洛对照品约 280 mg 和干燥至恒重的盐酸溴己新对照品约 9.8 mg, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 加水超声使溶解并稀释至刻度, 摇匀; 精密量取 5 mL, 置 50 mL 量瓶中, 用水稀释至刻度, 作为对照品溶液。照 2.3 含量测定项下方法测定溶出度, 计算其溶出量。溶出结果见表 4。

表 4 溶出度测定

时间 /min	头孢克洛		盐酸溴己新	
	释放量/%	RSD/%	释放量/%	RSD/%
15	78.32	0.72	70.65	3.0
30	98.96	1.2	98.21	1.0
45	99.12	0.5	99.00	1.3

3 讨论

本品头孢克洛和盐酸溴己新均难溶于水, 崩解剂如果单毛细管作用或膨胀作用, 崩解效果都不好, 由实验结果也证实兼有毛细管作用和膨胀作用的崩解剂交联聚乙烯吡咯烷酮取得较好的崩解效果。

当崩解剂用量增多到一定量时, 崩解速度没有增加, 甚至略有下降, 可能是药物难溶于水, 而崩解剂慢慢溶于水中后使水溶液中粘性增加, 以至于使药物的崩解速度受到影响。

微晶纤维素、甘露醇、预胶化淀粉都具有良好的可压性和流动性, 预胶化淀粉还具有润滑性, 有助于分散片的崩解。

[参考文献]

- [1] 龚倩. 以药动学的观点评价复方头孢克洛分散片的组方合理性[D]. 长沙: 中南大学, 2007.
- [2] 汤继辉, 金涌. 天麻分散片的制备研究[J]. 安徽医药, 2008, 12(12): 1138.
- [3] 中国药典[S]. 二部. 2005: 附录.
- [4] 哈永红, 康志健, 梁春华, 等. 高效液相色谱法测定复方头孢克洛胶囊中头孢克洛和盐酸溴己新的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2000, 17(6): 429.
- [5] 李眉. 分散片在新药报批药学部分存在的几个问题[J]. 中国新药杂志, 1999, 8(12): 794.

[责任编辑 仝燕]