

影响头孢克罗缓释片释药因素的研究

尹莉芳 屠锡德 李欣¹

(中国药科大学药剂学教研室,南京 210009)

摘要 以 HPMC 为缓释材料,采用湿法制粒制备缓释片,用体外释放度试验研究了缓释片的释药机理及影响因素。结果表明,缓释片的释放符合 Higuchi 方程,HPMC 的粘度、用量、丙烯酸树脂 II 号的用量、硬度对其释药速率均有明显影响。

关键词 头孢克罗; 缓释片; 释药速率; HPM C

头孢克罗 (Cefaclor) 为第二代口服头孢菌素类广谱抗生素,主要应用于呼吸道感染、泌尿道感染、淋病菌感染、中耳炎等疾病的治疗^[1],以普通胶囊剂、干混悬剂、泡腾片等剂型广泛用于临床^[2]。由于普通制剂每日服用 3~4 次,病人用药麻烦,且有效血药浓度维持时间短的缺点。本文以 HPM C、丙烯酸树脂 II 号为骨架材料,研制了头孢克罗缓释片,探讨其释药机理,并对缓释片的体外释药影响因素进行了研究。

1 仪器与试药

ZRS-4 智能型药物溶出仪(天津大学无线电厂); TDP 型单冲压片机(上海第一制药机械厂); 752G 紫外分光光度仪(上海第三分析仪器厂)

头孢克罗(山东淄博新达制药有限公司); HPM C(4000 cPa° s, 100 cPa° s, 50 cPa° s, 山东肥城瑞泰精细化工有限公司); 丙烯酸树脂 II 号(连云港制碘厂); 甘露醇(第二军医大学校办企业); 硬脂酸镁(药用)

2 实验方法

2.1 缓释片的制备

将主药与各辅料分别过 100 目筛,称取头孢克罗 375 mg、HPM C(50 cPa° s) 50 mg、丙烯酸树脂 II 号 5 mg、甘露醇 70 mg,按等量递增法将主药与辅料充分混合均匀,湿法制软材,过 30 目筛制粒,置 40~50°C 干燥 2~3 h,整粒,加硬脂酸镁 10

mg,混匀,压片。

2.2 体外分析方法的建立

2.2.1 标准曲线 精密称取头孢克罗对照品适量,以 pH 1.2 盐酸溶液作为溶剂,配制浓度分别为 8、14、20、26、32、38 μg/ml 的溶液,于 264 nm 处测定吸收度,经回归得标准曲线方程: $C = 48.42A - 0.1343, r = 0.9999$

2.2.2 回收率实验 精密称取高、中、低三种剂量的主药与处方量的辅料,配成浓度为 20 μg/ml 的溶液,测得回收率分别为 100.3% ± 0.54%, 99.99% ± 1.15%, 100.3% ± 0.38%, 表明辅料不干扰头孢克罗的测定。

2.2.3 释放度测定 按中国药典(1995 年版 II 部)规定的转篮法进行试验,释放介质 900 ml pH 1.2 人工胃液,温度 37.0°C ± 0.5°C, 转速 100 r/min, 分别在 1、2、3、4、5 h 取样,过滤,取续滤液 5 ml, 并立即补加 5 ml 释放介质, 样液于 264 nm 处测定释放度,计算累积释药百分率。

2.2.4 释放度数据处理 试验结果采用下列 Higuchi 方程^[3] 拟合药物的释放速率。

$$Q = Kt^{1/2}$$

Q t 时间累积释药百分率, 将各时间点的累积释药百分率对时间的平方根作线性回归, 所得斜率即拟合的 Higuchi 释药速率 (% · h^{-1/2})。因药物的 Higuchi 释放曲线末端易发生正性或负性偏差, 所以仅对释药百分率为 10%~90% 的数据进行拟合。

* 收稿日期 1999-05-31 † 中国药科大学 1999 届本科毕业生

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.3 释放介质的选择

头孢克罗溶液的稳定性受 pH影响,据文献报道,头孢克罗溶液在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液中极不稳定,1 h 约降解 10%,头孢克罗溶液在 pH < 4.5 的缓冲液中较为稳定^[4]。美国 Lilly 公司生产的头孢克罗缓释片 (Ceclor CD, 375 mg/片) 的释放度试验表明: Ceclor CD 在 pH 1.2 人工胃液 2 h 累积释放百分率超过 60%,3 h 累积释放百分率已超过 80%,故选择 pH 1.2 人工胃液作释放介质。

2.4 影响药物体外释药因素的考察

2.4.1 HPMC 的粘度 分别以粘度为 50 cPa[°] s、100 cPa[°] s、4000 cPa[°] s 的 HPMC 为基质,制备药物 / HPMC 比值为 6:1,考察并比较其释放度。

2.4.2 药物 / HPMC 比值 以 HPMC(50 cPa[°] s) 为基质,制备药物 / HPMC 比值分别为 4:1、6:1、8:1 的缓释片,考察并比较其释放度。

2.4.3 丙烯酸树脂 II 号的用量 当药物 / HPMC(50 cPa[°] s) 固定为 6:1,丙烯酸树脂 II 号的用量分别为 0.5 mg、1.0 mg,考察并比较其释放度。

2.4.4 硬度 以 HPMG 丙烯酸树脂 II 号为骨架基质,制备硬度分别为 5.7、10 kg/cm² 缓释片,考察并比较其释放度。

3 结果与讨论

3.1 HPMC 粘度的影响

固定其它辅料,通过改变 HPMC 的粘度,制备不同片剂在 pH 1.2 人工胃液的释放度试验,结果表明,其释药过程符合 Higuchi 方程:

$$50 \text{ cPa}^{\circ} \text{ s } Q = 78.23t^{1/2} - 35.40, r = 0.9986$$

$$100 \text{ cPa}^{\circ} \text{ s } Q = 59.56t^{1/2} - 23.14, r = 0.9996$$

$$4000 \text{ cPa}^{\circ} \text{ s } Q = 29.82t^{1/2} - 3.988, r = 0.9965$$

从数据可看出,低粘度 HPMC 分子量小,形成的凝胶骨架强度较低,药物的扩散速率和骨架溶蚀均较快,而高粘度 HPMC 形成的凝胶骨架强度较大,可有效阻滞药物的快速释放。

3.2 HPMC 用量的影响

固定其他辅料,通过改变 HPMC(50 cPa[°] s) 的用量,制备不同片剂在介质中的释放度试验。结果表明,当药物 / HPMC(50 cPa[°] s) 为 8:1 时,片剂很快崩解,而随着亲水凝胶 HPMC(50 cPa[°] s) 用量的增加,使缓释片遇水形成凝胶层的速度加快,厚度增加,释药速率减慢^[6]。其 Higuchi 方程为:

$$\text{药物 / HPM C}(50 \text{ cPa}^{\circ} \text{ s}) = 6:1$$

$$Q = 78.23t^{1/2} - 35.40, r = 0.9985$$

$$\text{药物 / HPM C}(50 \text{ cPa}^{\circ} \text{ s}) = 4:1$$

$$Q = 28.29t^{1/2} + 9.272, r = 0.9993$$

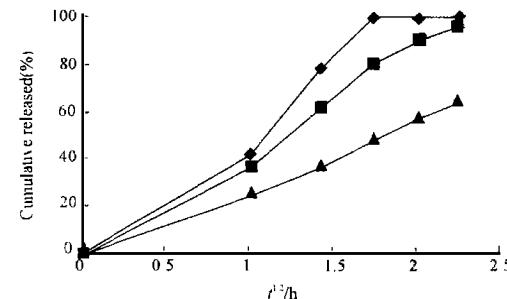


Fig 1. Effect of HPMC viscosity on the release of cefaclor from the tablets

$$\text{---} \bullet \text{---} 50 \text{ cPa}^{\circ} \text{ s} \quad \text{---} \blacksquare \text{---} 100 \text{ cPa}^{\circ} \text{ s} \quad \text{---} \blacktriangle \text{---} 4000 \text{ cPa}^{\circ} \text{ s}$$

3.3 丙烯酸树脂 II 号用量的影响

丙烯酸树脂 II 号的加入对释药速率有显著影响,当药物 / HPMC 固定为 10:1 时,若不加入丙烯酸树脂 II 号,则片剂很快崩解,当加入 > 5 mg 时,则随丙烯酸树脂 II 号用量的增加,释药速率明显降低,这可能是由于丙烯酸树脂 II 号在酸性环境中不溶,凝胶层中一定量的不溶性固体颗粒的存在会阻滞药物的释放。其 Higuchi 方程为:

$$5 \text{ mg } Q = 46.95t^{1/2} - 16.35, r = 0.9985$$

$$10 \text{ mg } Q = 34.90t^{1/2} - 6.265, r = 0.9996$$

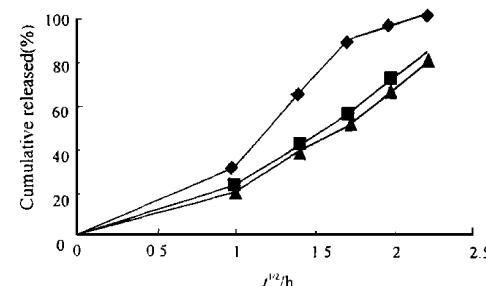


Fig 2. Effect of hardness on the release of cefaclor

$$\text{---} \bullet \text{---} 5.0 \text{ kg/cm}^2 \quad \text{---} \blacksquare \text{---} 7.0 \text{ kg/cm}^2 \quad \text{---} \blacktriangle \text{---} 10.0 \text{ kg/cm}^2$$

3.4 硬度的影响

释放度试验表明,硬度为 7~10 kg/cm² 的缓释片的释放行为无显著差异,但相对于 5 kg/cm² 的缓释片,释药速率明显降低。结果表明,其释药过程符合 Higuchi 方程:

5 kg/cm²: $Q = 78.36t^{1/2} - 47.66, r = 0.9999$

7 kg/cm²: $Q = 48.32t^{1/2} - 27.50, r = 0.9985$

10 kg/cm²: $Q = 45.83t^{1/2} - 26.95, r = 0.9968$

压力的改变可影响骨架片密度,使未水化骨架的孔隙率和孔道曲率发生变化,导致随压力的增大,释药速率明显降低。但当压力达到一定值后,影响释药的主要因素是凝胶层的形成速度和凝胶层性质,释药行为将与压力无关。

参 考 文 献

1 杨明华. 头孢克罗. 国外药学. 抗生素分册, 1988, 9(1): 31

2 *Scrip*, 1998, 2334: 8

3 Higuchi T. Mechanism of Sustained-Action Medication. *J Pharma Sci*, 1963, 52: 1145

4 陈挺, 陈子晟, 包泳初等. 国产 HPM C作为盐酸普蔡洛尔缓释骨架片基质的研究. 中国医药工业杂志, 1998, 29(1): 10

5 Aneta D, Kiro S, Kiril D. Kinetics of Degradation of Cefaclor. *Int J Pharm*, 1995, 115: 175

6 李娟, 王广基, 唐翠等. 阿莫西林骨架片的制备及其释药影响因素的研究. 中国药科大学学报, 1998, 29: 72

The Factors Influencing on Cefaclor Release From Sustained Release Tablets

Yin Lifang, Tu Xide, Li Xin¹

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract Cefaclor sustained-release tablets were prepared with wet methods, the mechanism and the influencing factors on drug release were studied through the releasing tests. The results showed that the drug releasing rate from the tablets followed Higuchi equation and the effects of HPM C viscosity, content, Eudragit L100 content, pressure on cefaclor release were significant.

Key words Cefaclor; Sustained-release tablet; Release rate; Hydroxypropyl methylcellulose