

使用微粉化技术改善头孢呋新酯片的溶出

柯 学 平其能* 朱 颖

(中国药科大学药剂教研室, 南京 210009)

摘 要 为改善头孢呋新酯片的溶出,采用气流粉碎、球磨、重结晶、固态分散技术等多种微粉化技术,通过差热分析和 X 衍射研究微粉化后头孢呋新酯的晶型特征。结果表明,固态分散技术可使该药由晶型转变为无定型,从而大大增加其片剂的溶出。溶解热的计算进一步证明了这一结果。

关键词 头孢呋新酯; 微粉化; 气流粉碎; 球磨; 重结晶; 固体分散

头孢呋新酯作为第二代头孢菌素,在临床上广为使用,它是具有广谱抗菌活性的头孢呋新的前药,口服后在胃肠道水解释放出头孢呋新。临床主要用于呼吸道感染、尿路感染、肾盂肾炎、脑膜炎、败血症、淋球菌感染等^[1,2]。

因其在水中溶解度极小以及强疏水性,美国药典 23 版规定头孢呋新酯片的溶出标准为: 15 min 和 45 min 的溶出分别为 60% 和 75% 以上。目前市售产品为葛兰素公司的钦钠特 (Zinnat) 片。

我们采用一系列微粉化方法,对原料进行处理以寻求改善头孢呋新酯片溶出的途径。这些方法包括: 气流粉碎、球磨^[3]、重结晶^[4]、固态分散技术^[5]。类似的技术广泛用于其它一些药物,如速尿、尼莫地平。

1 仪器与药品

低温气流超微粉碎机 (南京理工大学超微粉碎实验室), 球磨机 (南京化工大学硅酸盐教研室), METTLER2 型差式扫描分析仪 (瑞士), D/Max- γ 型 X 射线衍射仪 (日本理学制作所)。

十二烷基硫酸钠、乳糖、可压性淀粉、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、PV PK30 等均为药用辅料。甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、正丁醇、异丙醇等均为分析纯试剂。

2 实验方法

2.1 微粉化方法

2.1.1 重结晶 分别采用不同的有机溶剂对头孢呋新酯进行重结晶,这些有机溶剂包括: 甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯、正丁醇、异丙醇。所得重结晶样品研磨成粉末,供以下分析。

2.1.2 低温气流超微粉碎 将药物置于低温气流超微粉碎机中粉碎。

2.1.3 球磨 将药物分别和一些亲水性辅料混合,置于球磨机中研磨 8 h 以上。这些亲水性辅料分别是: 乳糖、可压性淀粉、低取代羟丙基纤维素、羧甲基纤维素。

2.1.4 固态分散技术 将药物与 PV PK30 溶于适宜的有机溶剂,减压蒸发除去溶剂,得到共沉淀物,过 50 目筛,所得样品供以下分析。

2.2 分析方法

2.2.1 差示扫描量热分析 参比物 Al_2O_3 , 纸速 20 mm/min, 升温速度 $10^\circ C/min$, 样品量约 3 mg。

2.2.2 X 衍射分析 $CuK\alpha$ 靶, 高压 40KV, 管流 150mA, 扫描速度 $1^\circ/min$ 。

2.2.3 溶出度试验 取上述样品分别加入适宜量相同辅料,在相同压力条件下压制成头孢呋新酯片,进行溶出度试验。采用浆法,转速 55 r/min,温度 $37 \pm 0.5^\circ C$, 溶出介质为 0.07 mol/L 盐酸溶液 900 ml,于 15、45 min 取样,同时补加取样量的溶出介质,过滤稀释后于 278 nm 处测定吸收值,代入标准曲线方程求算溶出度。

2.2.4 平衡溶解度试验 测定头孢呋新酯原料、重结晶样品、共沉淀物的平衡溶解度。于三颈瓶内

加入 0.07 mol/L 的盐酸溶液 100 ml,保持药物粉末过量,于 30℃,35℃,40℃,45℃,50℃温度及一定转速下搅拌,在 1~10 h 内定时取样,过滤稀释,在 278 nm 处测定吸收值,代入标准曲线,计算头孢呋新酯的浓度,以最后三点的平均值作为平衡溶解度。重复 6 次。

3 结 果

3.1 结晶性质

差热分析结果见图 1 头孢呋新酯原料在 117℃和 175℃呈现两个吸热峰,而气流粉碎后的样品,其 DSC 曲线上的吸热峰与原料相同,说明低温气流粉碎不能改变头孢呋新酯的晶型

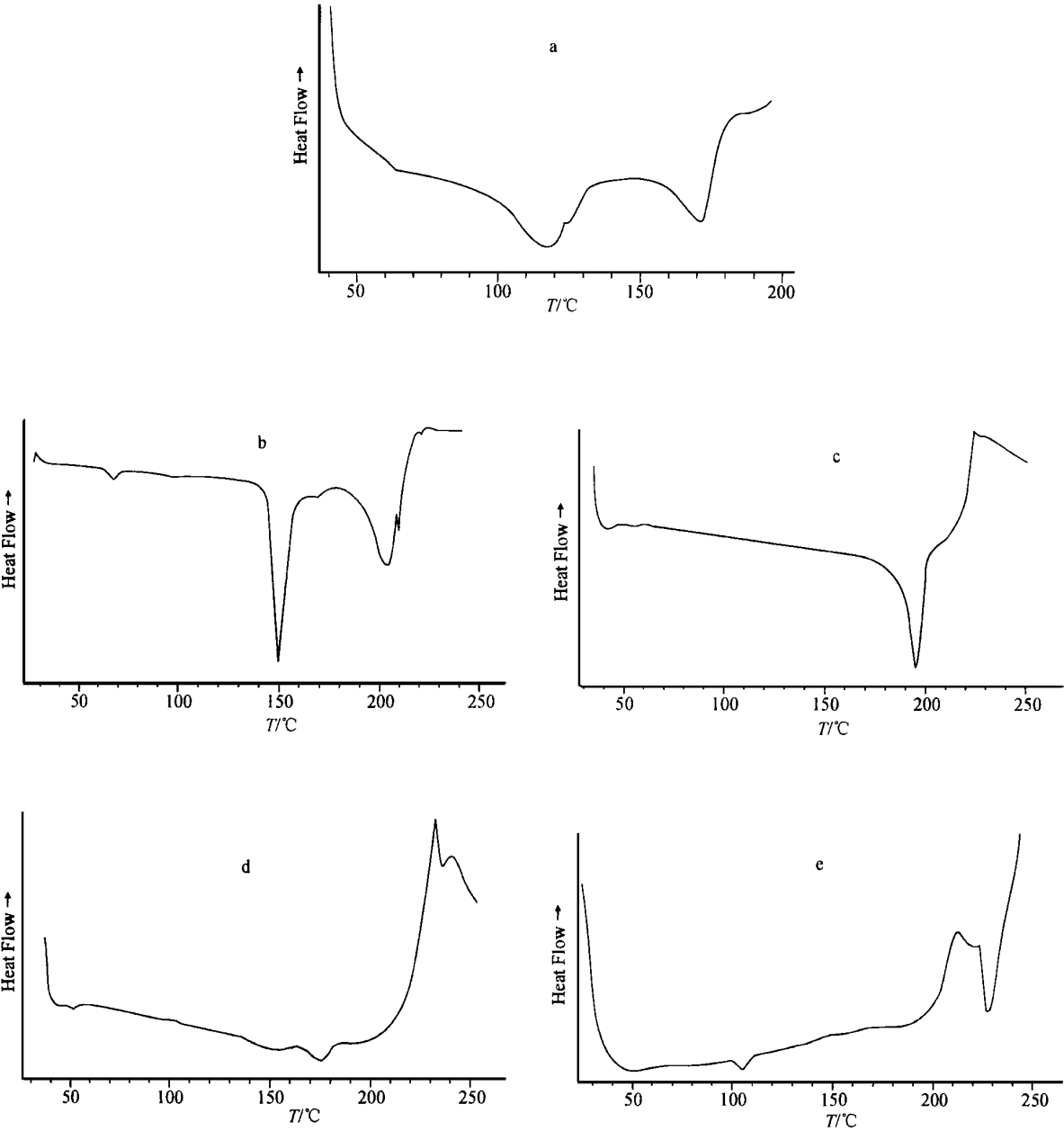


Fig 1. DSC diagram
a. raw material, b. samples ground with hydrophilic additives, c. recrystallized samples with high melting point, d. recrystallized samples with low melting point, e. coprecipitates

头孢呋新酯和一些亲水性辅料球磨后,DSC曲线上显示头孢呋新酯的一个吸热峰由175℃降至150℃左右,另一吸热峰(117℃)则消失.这个结果说明长时间混合研磨所产生的热量可能改变了头孢呋新酯的晶型,且这种转变与所用辅料无关

重结晶样品的DSC图谱显示出溶剂对头孢呋新酯的结晶有重要作用.从甲醇、乙醇、丙酮、乙酸乙酯中重结晶的样品仅在195℃出现吸热峰,而从正丁醇、异丙醇中重结晶的样品则在175℃出现吸热峰.考虑到这些有机溶剂沸点的差别,我们认为,溶剂的沸点越高,重结晶得到的头孢呋新酯的熔点越低.重结晶样品的吸热峰明显高于原料,因此我们认为重结晶方法不能改善头孢呋新酯的溶出.

共沉淀样品仅在105℃出现一个小的吸热峰,和原料不同,和物理混合物中头孢呋新酯与PV PK30吸热峰的简单叠加也明显不同,说明固态分散技术使头孢呋新酯的高熔点成分消失,因而推测在共沉淀物中头孢呋新酯的晶型改变为无定形,或头孢呋新酯以微晶形式分散于PV PK30中.

3.2 X 衍射试验

重结晶样品的X射线衍射结果显示从低沸点溶剂(如甲醇)中结晶的样品,其衍射峰强度强于从高沸点溶剂(如正丁醇)中结晶的样品.

共沉淀样品未出现头孢呋新酯的晶体衍射峰,与原料不同,与物理混合物中头孢呋新酯和PV PK30衍射峰的叠加也不同.这种现象说明在共沉淀物中存在无定型,固态分散技术可以改变头孢呋新酯的晶型.

3.3 溶出度试验结果

由未处理原料压制而成的片剂,其溶出最少,远不能达到美国药典的要求.

气流粉碎和混合研磨后的样品,其溶出都有所增加,尤以混合研磨后的样品为好,其累积溶出在15 min和45 min分别达到50%和65%.

而用共沉淀样品压制成的片剂,其溶出显著增加,15和45 min的累积溶出平均达到88%和97%左右,已超过美国药典的标准,与市售产品Zinnat片接近(图2).

试验还发现,在同样溶出条件下,共沉淀物粉末的溶出较片剂要慢,这是由于粉末易于凝聚,外部遇水形成凝胶,水分缓慢渗入内部;而片剂中高效崩解剂所导致的迅速崩解则帮助分散,有效防止

凝聚.同样,所有微粉化粉末在贮存后都表现出凝聚,流动性降低,可压性不好,因此,在压制片剂时必须加入适宜辅料以改善这些情况.

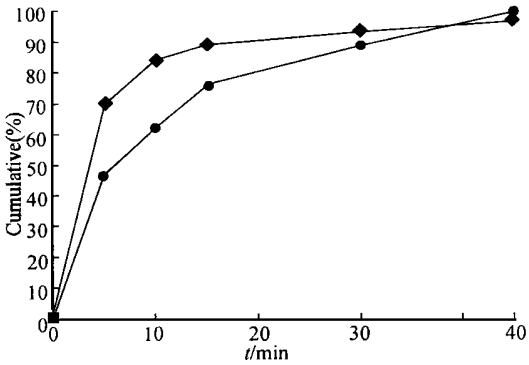


Fig 2 Dissolution of cefuroxime axetil tablets
—◆— coprecipitate; —●— Zinnat

3.4 平衡溶解度测定结果

头孢呋新酯原料,两种重结晶样品(分别为高熔点和低熔点重结晶样品),共沉淀样品的平衡溶解度测定结果如下表.

Tab 1. Solubilities(μg/ml) of cefuroxime axetil in 0.07 mol/L HCl

Cefuroxime axetil	T(K)				
	303	308	313	318	323
Raw materials	269.15	285.09	301.34	318.13	335.26
Recrystalline(H)	95.36	101.27	110.54	118.35	127.70
Recrystalline(L)	220.98	240.45	260.45	270.46	279.88
Co-precipitate	1462.38	1478.73	1491.22	1519.75	1545.43

H and L: the particals with melting point at 195℃ and 175℃ respectively

根据 Gibbs-Helmholtz 方程,假设所有溶液均为理想状态,可以得到下述公式:

$$lgm = -\Delta H_f / 2.303RT + C$$

其中,m—溶解度(μg/ml);ΔH—溶解热;R—气体常数;T—温度(K);C—常数

以溶解度对数lgm与温度倒数1/T×10³进行回归,由斜率求得头孢呋新酯原料,两种重结晶样品(高熔点和低熔点),共沉淀样品的溶解热分别为8.91,12.04,9.64,2.23 KJ/mol.可以看出,在水溶液中,样品的熔点越高,其溶解热越大,溶解度越小.

4 结 论

通过使用各种微粉化技术,考察改善头孢呋新

酯片溶出度的方法。结果表明,气流粉碎和混合研磨都不能较好地改善头孢呋新酯片的溶出;而固态分散技术由于使头孢呋新酯由晶型变为无定型,从而极大地改善了其片剂的溶出。美英两国药典都规定头孢呋新酯应为无定形粉末,而目前国内生产的头孢呋新酯多为结晶性产品,因此对于头孢呋新酯的多晶型现象以及无定形和其它晶型在抗菌活性、生物利用度方面是否相同等,有待于进一步的研究。

参 考 文 献

1 江一帆编.世界最新药物手册.北京:中国医药科技出版社.

1994 26
2 Gerald K. MCEVOL, ed. AHFS Drug Information 92
American Society of Hospital Pharmacists, Inc., 1992 148
3 Jens Thue Cartensen, ed. *Solid Pharmaceutics: Mechanical Properties and Rate Phenomena*. New York: Academic Press Inc., 1980 163
4 Florence AF and Attwood D, ed. *Physicochemical principles of pharmacy*. London: Macmillian Publishers Ltd, 1985 13
5 殷恭宽主编.物理药学.第三版.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1993 184

Dissolution Improvement of Cefuroxime Axetil Tablets by Using Micronization Technology

KE Xue, PING Qi-Neng*, ZHU Ying

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract In order to improve the dissolution of cefuroxime axetil, we used several types of micronization technology: air-jet micronization, ball-mill grinding, recrystallization, co-precipitate. Crystal properties of cefuroxime axetil after micronization were studied by using DSC and X-ray diffraction. The results indicated that co-precipitation process might changed the crystal properties and improve the dissolution of cefuroxime axetil tablets. The results were further confirmed by the solubility heat of cefuroxime axetil in various states.

Key words Cefuroxime Axetil; Micronization; Air-jet micronization; Ball-mill grinding; Recrystallization; Co-precipitate