

氟氯西林钠掩味颗粒的制备与评价

易建勇, 何燕华(浙江普洛得邦家园药物研究院, 杭州 310000)

摘要: 目的 制备氟氯西林钠掩味颗粒并对其质量进行评价。方法 以释放曲线、颗粒粒径为指标, 采用单因素法优化其处方工艺。结果 最佳处方工艺为: 主药、山嵛酸甘油酯、羧甲基淀粉钠比例为 10:15:0.5; 柠檬酸、三氯蔗糖比例为 1:3, 用量为 1%; 物料温度 67℃; 雾化压力 0.2~0.25 MPa; 喷雾速度 10~15 r·min⁻¹。制品的粒径在 100 目左右, 相对原研制剂有 5 min 的滞后效应, 但到 15 min 时其释放均达到 85%。结论 优化后的制品解决了原研产品中药物本身苦味难以掩盖的问题, 同时满足体外释放要求。

关键词: 颗粒包衣; 氟氯西林钠; 掩味

中图分类号: R944.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)06-0709-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.06.016

Preparation and Evaluation of Taste Masked Flucloxacillin Sodium Granules

YI Jianyong, HE Yanhua(Institute of Pharmaceutical Research, Zhejiang Apelo Jia Yuan Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the taste masked flucloxacillin sodium granules and evaluate the quality. **METHODS** The formulation and preparation process were optimized by single factor test by using release profile and particle size as index. **RESULTS** The optimum formulation and process were as follows: the proportion of remedium cardinal, behenic acid glycerol ester and sodium carboxymethyl starch was 10:15:0.5; the proportion of citric acid and sucralose was 1:3, and the usage was 1%; the temperature of the material was 67℃; the atomization pressure was 0.2~0.25 MPa; the spray velocity was 10~15 r·min⁻¹. The particle size of the optimal product was about 100 mesh. Compared with the brand-name drug, it had 5 min of hysteresis effect, but the level of its release was 85% at the 15 min. **CONCLUSION** The optimal product can meet the requirement of bitterness covering, and *in vitro* release.

KEY WORDS: particle coating; flucloxacillin sodium; taste masking

氟氯西林钠为青霉素类药物, 对酸、碱、湿、热均敏感, 其极易溶于水, 味苦, 市面剂型多为胶囊剂或注射剂。为满足儿童及吞咽困难的患者用药需求, 拟开发氟氯西林钠掩味颗粒剂。

目前针对水溶性差的药物掩味基本能通过矫味、包衣、调 pH 值等手段达到预期目的^[1-2], 而对于水溶性良好、服用量大且难以矫味的药物目前无特别有效的手段, 因此需要组合多种掩味手段, 加以先进技术实现。本课题组采用熔融喷雾制粒、包衣、调控 pH、矫味多种手段组合, 最终达到掩味效果。

1 仪器与试剂

GSL-101BI 型激光颗粒测量仪(辽宁仪表研究有限责任公司); ADFC8MC 自动溶出取样系统(天津天大天发有限责任公司); DPL-2 型多功能流化床制粒包衣机(重庆精工制药机械有限责任公司)。氟氯西林钠原料(山东睿鹰制药有限公司, 批号: 1310201012, 含量: 95.3%)。氟氯西林钠颗粒

原研制剂(阿特维斯制药公司, 批号: 2130125, 规格: 0.125 g)。

2 方法与结果

2.1 氟氯西林钠掩味颗粒的制备

取氟氯西林钠原料、山嵛酸甘油酯、羧甲基淀粉钠按处方比例混合, 预热成糊状, 搅拌 30 min, 喷入设定物料温度的流化床中, 冷却得超细微粒。继续喷入已经预热成溶液状态的山嵛酸甘油酯包衣至设定厚度, 喷入含柠檬酸、甜蜜素、滑石粉的羟丙基纤维素溶液, 干燥即得。

2.2 粒径测定

取本品适量, 稀释至 20 μg·mL⁻¹, 置激光粒度仪样品池中, 25℃下测定样品粒径。

2.3 单因素试验优化处方

2.3.1 颗粒处方 分别取主药、山嵛酸甘油酯、羧甲基淀粉钠按设计比例(10:20:0.5, 10:15:0.5, 10:10:0.5)混合, 流化底喷制粒, 结果表明山嵛酸甘油酯用量达到主药的 1.5 倍时, 所得颗粒

作者简介: 易建勇, 男, 硕士, 工程师

Tel: 15381275190

E-mail: 110451764@qq.com

粒度均匀, 细粉少, 颗粒粒径约为 $(159.1 \pm 20.5) \mu\text{m}$ ($n=5$)。

2.3.2 包衣增重 取“2.3.1”项下 $147 \sim 177 \mu\text{m}$ (即 $80 \sim 100$ 目)之间的颗粒, 继续流化底喷包衣, 包衣液为山嵛酸甘油酯熔融液, 结果表明当喷至包衣厚度 $>5\%$ 时, 颗粒置于口中 2 min 无苦味。当包衣增重达到 10% 左右时, 释放曲线检验, 30 min 溶出约 75% 左右不符合规定。因此选择包衣增重为 $5\% \sim 6\%$ 。

2.3.3 矫味处方 取“2.3.2”项下包衣增重为 $5\% \sim 6\%$ 的包衣颗粒, 继续流化底喷入不同矫味处方的 70% 乙醇溶液, 结果表明柠檬酸、三氯蔗糖按 $1:3$ 混合, 用量达到 1% 时, 颗粒口感最佳。

2.4 单因素试验优化制粒工艺

按“2.3”项下优化结果制备氟氯西林钠掩味颗粒, 考察物料温度、喷雾速度及喷嘴直径等工艺参数对颗粒成型、粒径的影响。包衣工艺、矫味工艺基本与制粒工艺参数一致。

2.4.1 物料温度 按“2.3”项下优化处方流化底喷制粒, 从 50°C 开始逐渐提高物料温度, 结果表明物料温度在 $65 \sim 70^\circ\text{C}$ 时, 颗粒制备均匀。当物料温度 $>72^\circ\text{C}$, 物料全部粘壁糊底, 风机无法将物料吹起, 当物料温度 $<62^\circ\text{C}$ 时, 物料无法黏结成粒。因此设置物料温度为 67°C 。

2.4.2 雾化压力 按“2.3”项下优化处方流化底喷制粒, 分别选择雾化压力为 $0.15, 0.2, 0.25, 0.3 \text{ MPa}$, 所得颗粒粒径由大到小, 其中 $0.2 \sim 0.25 \text{ MPa}$ 时, 所得颗粒粒径最均匀, 为 $(162.0 \pm 17.3) \mu\text{m}$, $n=5$, 而达到 0.3 MPa 时容易黏壁。

2.4.3 喷雾速度 当雾化压力、物料温度一定时, 分别设置喷雾速度从 $5 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 逐渐升至 $30 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 同时适当调节风量, 使物料腔中保持一定湿度, 结果表明当喷雾速度控制在 $10 \sim 15 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 时, 所得颗粒粒径最为均匀, 为 $(160.8 \pm 18.2) \mu\text{m}$ ($n=5$)。原因是喷雾速度与物料温度决定着制粒机内的湿度, 物料温度不变的情况下, 增大喷雾速度, 所喷的雾滴粒径和制粒机内的湿度均增大, 湿颗粒不能及时干燥聚结成团, 易造成塌床。同样的条件下, 喷雾速度过低时, 颗粒粒径较小, 细粉较多, 不但操作时间延长, 而且容易阻塞喷嘴。

2.5 处方工艺重现性研究

按“2.3”和“2.4”项下优化结果制备3批氟氯西林钠掩味颗粒, 结果表明3批样品的粒径均

匀, 分别为 $(178.8 \pm 15.2), (174.3 \pm 14.7), (173.2 \pm 12.9) \mu\text{m}$ ($n=5$), 均在 100 目左右, 释放曲线均符合规定。3批样品分别征集 10 人进行口感测试, 均微酸、甜, 无异常苦味及异味。表明采用该处方工艺制备的氟氯西林钠掩味颗粒重现性良好。

2.6 体外释放试验

取本品 1 袋, 按溶出度测定法(中国药典 2010 年版二部附录 XC 第 2 法), 以水 900 mL 为溶出介质, 转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 于 $5, 30 \text{ min}$ 时, 取溶液适量, 滤过, 取续滤液作为供试品溶液, 照紫外-可见分光光度法(中国药典 2010 年版二部附录 IV A), 在 273 nm 处测定吸光度; 另取氟氯西林对照品适量, 精密称定, 加溶出介质溶解并定量稀释制成 $140 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 同法测定, 计算每袋的溶出量。限度为 5 min 时, 溶出量应不高于标示量的 5% , 30 min 时溶出量应不少于标示量的 80% 。

结果显示, 自制样品相对原研制剂有 5 min 的滞后效应, 但到 15 min 时释放均达到 85% , 表明自制样品不但能满足掩味要求, 还能满足体外释放要求, 结果见图 1 。

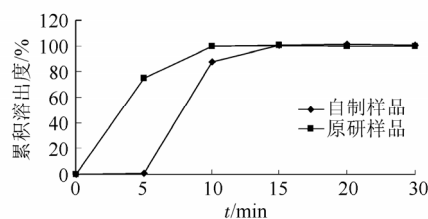


图1 体外释放曲线图

Fig. 1 The release curve *in vitro*

3 讨论

制备超细颗粒时主要取决于雾化压力。雾化空气的作用是使溶液形成雾滴, 雾滴的粒径和制得颗粒的粒径有直接关系, Rambali等^[3]认为雾化空气压力越大, 所得雾滴的粒径越小、越均匀, 制得颗粒的粒径就越小。喷雾压力过低时, 一方面, 雾化液滴增大, 另一方面, 雾化液滴喷雾锥角减小, 润湿粉粒的范围缩小, 造成雾化液滴分布不均, 容易在局部范围内产生大的湿块^[4]。同时因物料的流化状态会受到流化空气和雾化空气的双重作用, 所以雾化空气的压力大小对物料的流化状态亦有较大影响, 当增大雾化空气压力时, 物料的流化状态会减弱, 应增大流化风量。

山嵛酸甘油酯作为颗粒的赋形剂及包衣材料, 其熔点为 $65 \sim 77^\circ\text{C}$, 这一性质决定流化床内

物料温度。物料温度过低,山嵛酸甘油酯未能达到湿润状态,无黏性,无法成粒;物料温度过高,则完全熔化,黏壁塌床。柠檬酸作为颗粒的矫味剂,一方面提供酸味,改善口味,同时由于主药在酸中溶解度低,从而能阻滞苦味的释放。

优化后的3批氟氯西林钠掩味颗粒,批间差异小,重现性良好,按人用药品注册技术要求国际协调会稳定性指导原则进行考察,除有关物质略有增加外,外观、含量、水分、释放曲线等指标均未发生改变,表明该方法稳定性好。

REFERENCES

- [1] 陆伟根,陈亭亭. 药物制剂掩味技术研究进展[J]. 中成药, 2008, 30(1): 113-116.
- [2] CHEN M, CAO F, PING Q N. The progress of taste masking techniques in oral solid dosage forms [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2009, 33(5): 212-217.
- [3] RAMBALI B, BAERT L, MASSART D L. Scaling up of the fluidized bed granulation process [J]. Int J Pharm, 2003, 252(1/2): 197-206.
- [4] ZHENG J R. Some mechanisms in a fluidized-bed spray granulator [J]. J East China Univ Sci Technol(Nat Sci)(华东理工大学学报: 自然科学版), 2003, 29(1): 106-110.

收稿日期: 2014-12-23

HPLC-ELSD 测定银杏叶多糖组成及单糖含量

任红¹, 乔洪翔^{2,3}, 方玲³, 王如伟^{1,4*} (1.浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; 2.云南康恩贝植物研究院, 昆明 650217; 3.浙江省中药制药技术重点实验室, 杭州 310051; 4.浙江现代中药与天然药物研究院有限公司, 杭州 310051)

摘要: 目的 建立高效液相色谱法测定银杏叶多糖组成及单糖含量。方法 采用 Agilent Zorbax Carbohydrate 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 乙腈-水(80:20)为流动相, 流速: 1.0 mL·min⁻¹, 柱温: 30 ℃。结果 色谱峰分离良好, 鼠李糖在 4.160~20.80 μg、阿拉伯糖在 8.040~40.20 μg、果糖在 4.096~20.48 μg、甘露糖在 4.000~20.00 μg、葡萄糖在 8.152~40.76 μg、半乳糖在 3.960~19.80 μg 内呈良好的线性关系。平均加样回收率鼠李糖为 99.6%、阿拉伯糖为 100.9%、果糖为 99.7%、甘露糖为 99.1%、葡萄糖为 98.8%、半乳糖为 100.1%。结论 该方法简单快速、稳定可行, 可用于银杏叶中多糖成分质量控制。

关键词: 银杏叶; 多糖; 单糖; 含量测定; 质量控制

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)06-0711-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.06.017

Determination of Polysaccharides Composition and Monosaccharide Content in Ginkgo Folium by HPLC-ELSD

REN Hong¹, QIAO Hongxiang^{2,3}, FANG Ling³, WANG Ruwei^{1,4*} (1. Pharmacy College, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310053, China; 2. Yunnan Institute of Botany of Conba Group, Kunming 650217, China; 3. The key Laboratory of Chinese Medicine Pharmaceutical Technology in Zhejiang Province, Hangzhou 310051, China; 4. Zhejiang Modern Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine Research Institute Co., Ltd., 310051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an HPLC method for determination of polysaccharides composition and the monosaccharide content from Ginkgo Folium. **METHODS** The analysis was performed on Agilent Zorbax Carbohydrate (250 mm×4.6 mm, 5 μm) chromatographic column, and the mobile phase was acetonitrile-water(80:20), the flow rate was 1.0 mL·min⁻¹ and the column temperature was maintained at 30 ℃. **RESULTS** The calibration curves were linear within the range of 4.160~20.80 μg for rhamnose, 8.040~40.20 μg for arabian sugar, 4.096~20.48 μg for fructose, 4.000~20.00 μg for mannose, 8.152~40.76 μg for glucose and 3.96~19.8 μg for galactose respectively. The recoveries of rhamnose, arabian sugar, fructose, mannose, glucose, galactose were 99.6%, 100.9%, 99.7%, 99.1%, 98.8%, 100.1%, respectively. **CONCLUSION** This method is simple and rapid, stability and feasible, it can be used for the quality control of polysaccharide compositions in *Ginkgo*

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09203-001-18); 浙江省科技计划项目(2009E10009)

作者简介: 任红, 女, 硕士生 Tel: 13575711633 E-mail: Renhong@conbagroup.com *通信作者: 王如伟, 男, 博导, 教授级高工 Tel: (0571)87774766 E-mail: wangrw@conbagroup.com