

分散片及其处方设计

李健和 许树梧 唐 芳*

(湖南医科大学附二院临床药学研究室 长沙 410011)

分散片以其独具性能,近年来倍受人们重视,本文综述国内外文献资料并结合我们开发该剂型某些制剂的研究情况,就其作用特点、品种开发、质量要求、处方设计等作一综述。

一、作用特点

分散片(Dispersible tablets)又称水分散片(Water dispersible tablets),系指遇水可迅速崩解形成均匀粘性混悬液的片剂。其吸收快,生物利用度高,不良反应小,服用方便,可吞服、咀嚼含吮或水中分散后可与或不与果汁、牛奶同时服用,尤其适合老、幼和吞服固体困难的患者。制备工艺可同普通片剂,对生产条件无特殊要求。

二、品种开发

英国药典 1980 年、1988 年及 1993 年版均收录了阿司匹林、复方阿司匹林和复方磺胺甲噁唑这三种分散片^[1,2,3],国外还开发上市了复方扑热息痛、复方左旋多巴、吡罗昔康、雷尼替丁、双氯芬酸、甲灭酸、羟氨苄青霉素和增效羟氨苄青霉素等分散片^[4]。国内尚未见有产品开发上市,仅见阿司匹林和扑热息痛分散片的文献报道^[5,6],但有羟氨苄青霉素分散片等品种在临床应用。

三、质量要求

英国药典 1980 年、1988 年及 1993 年版对分散片的崩解时限、分散均匀性、片重差异等作了具体规定。崩解时限按片剂和胶囊崩解时限检查法检查,除另有规定外,在 19 ~

21℃水中均应在 3min 内崩解。分散均匀性检查规定:取分散片两片,加水 100ml,搅拌使之完全分散,过筛孔内径为 710 μ m 的筛,分散粒子均应能全部通过。分散后形成的混悬液要较均一稳定,并具有良好的外观。比较混悬液的稳定性,常可通过测定沉降体积比来评价其优劣,但韩丽梅等^[7]考虑到分散片形成的混悬液常不易观察其沉降界面而致该法难以实现,提出了用透光率评价分散片混悬性的方法:取分散片 1 片,加 20℃水 50ml,搅拌使分散均匀,于 700nm 处立即测定 0 时透光率 T_0 ,并测定记录不同时刻的透光率 T_t ,以透光率相对变化值 $(T_t - T_0)/T_0$ 对时间 t 进行线性回归,采用 T_0 值以及线性方程的斜率 K 来评价分散片的混悬性。 T_0 值越小,表明混悬液越混浊; K 值越小,表明混悬液沉降越慢,越稳定。该法简便可行,评价指标较客观,有参考价值。片重差异按片剂重量差异检查法检查,应符合有关规定,并明确凡规定检查含量均匀度的分散片,可不进行重量差异的检查。其他应符合片剂项下有关的规定。

四、药物选择

宜于制成分散片的药物种类很多,一般凡适合口服的药物都可用于制成分散片。这些药物包括:治疗低钾血症的氯化钾,非甾体类抗炎药如布洛芬,补充钙或治疗钙缺乏症的钙盐,肌肉松弛药哌二苯丙醇或其盐,抗组胺药二甲茛定或其盐,支气管扩张药甲基黄嘌呤类中的丙羟茶碱、二羟丙茶碱或茶碱,镇咳药可待因、解热镇痛药扑热息痛,维生素类,抗微生物药物如红霉素或其盐、强力霉

* 湖南医学高等专科学校 97 届实习生

素,尤其适合老人及小孩疾病治疗的药物如吡琥胺酯或其盐、氨苄噻啉、潘生丁及安定等^[8]。

五、辅料选择

分散片处方组成除主药与至少一种崩解剂及遇水形成高粘度的溶胀性辅料外,还含有其它赋形剂如填充剂、润湿剂或粘合剂、润滑剂、甜味剂等。这些辅料的作用是促使固体粉末粘结成型,制备时具有良好的流动性和可压性,促进崩解和溶出,改善某些药物的苦味与异臭,从而达到其制备、质控及满足临床用药的要求。

崩解剂或溶胀性辅料:选择能控制提供快速释放崩解的适宜辅料并控制药物和辅料的粒度是保证分散片质量的关键。常用的崩解剂有羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、淀粉及其衍生物、非离子或阳离子型树脂等。分散片遇水应有良好的崩解性,平均崩解时限为 2min,最佳为 1min 或不足 1min。溶胀性辅料可采用瓜耳胶、苍耳胶、黄原胶、果胶、藻酸盐、葡聚糖、预胶化淀粉、多糖类及亲水性纤维素衍生物如羧甲基纤维素钙、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。分散片遇水分散应形成均匀稳定的混悬液,在 20℃ 条件下其表观粘度为 30 ~ 1000mpa.s,最佳为 150 ~ 500mpa.s^[8]。在处方设计时,常以分散片崩解时间、混悬性等为考察指标,运用均匀设计或正交设计的方法,对崩解剂或溶胀性辅料的选用与用量进行筛选,以优化出最佳配方。

填充剂:用以增加分散片的重量和体积,利于成型和分剂量。可采用乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇等水溶性填充剂和淀粉、微晶纤维素、硫酸钙、磷酸氢钙等水不溶性填充剂。

润湿剂或粘合剂:对某些药物本身或辅料润湿时具有粘性的,只要加入适当的润湿剂如水、乙醇就能产生足够强度的粘性,即可制成软材。对于药物本身缺乏粘性或粘性较小的,在制备软材时需加入粘合剂,可采用甲

基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮等。其中聚乙烯吡咯烷酮最为常用,用量为 3 ~ 15% (g/g),溶液浓度为 0.5 ~ 5% (g/ml),其化学性质稳定,能溶于水和乙醇,对水与热敏感的药物用乙醇液制粒,可降低颗粒干燥温度,缩短时间;用本品作粘合剂制得的分散片较稳定,能延缓氧化、分解、产气等反应的发生。润湿剂或粘合剂种类的选用以及用量的确定是否合理、恰当,关系到制剂的硬度或粒度、崩解度、溶出度等能否合乎要求,针对具体制剂还应通过实验来进行选择。

润滑剂:有水溶性和非水溶性润滑剂两种,较常见的有:硬酯酸镁、滑石粉、聚乙二醇、氢化植物油、十二烷基硫酸镁等。选用时尤应考虑其对分散片硬度、崩解度与溶出度的影响。

甜味剂:甜味剂包括天然和人造甜味剂两种,如甜菊糖、糖精钠等,一般天然甜味剂的用量不超过 5%,人造甜味剂的用量不超过 1%。

其它:为促进分散片的崩解,避免溶胀性辅料溶胀太快,控制片剂遇水分散后药物的溶出速度,常在分散片处方中加入以下附加剂;电解质类物质如氯化钠、酸类尤其是有机酸类物质如柠檬酸,碱类物质如碳酸氢钠、糖类物质如山梨醇等,以达预期设计目的。

六、处方举例

复方磺胺甲噁唑分散片处方及工艺:磺胺甲噁唑 400mg,甲氧苄氨嘧啶 80mg,聚乙烯吡咯烷酮 4.91mg,交联聚乙烯吡咯烷酮 28.37mg,硬脂酸镁 2.58mg,总量 515.86mg。将磺胺甲噁唑和甲氧苄氨嘧啶粉碎成粒径为 40 μ m 的粒子,与交联聚乙烯吡咯烷酮混匀,以聚乙烯吡咯烷酮水溶液作粘合剂制粒,干燥,整粒,加硬脂酸镁混匀后,压成直径 11mm、厚 4.22mm、重 515.9mg 的片剂^[9,10]。本品置水中不到 1min 完全崩解,在 0.1mol/L 盐酸中片内甲氧苄氨嘧啶完全溶出不超过 15min。

扑热息痛分散片处方及工艺:扑热息痛 50.0g,交联聚乙烯吡咯烷酮 4.5g,聚乙烯吡咯烷酮 K₃₀ 4.0g,预凝胶淀粉 6.0g,硬脂酸镁 0.2g,共制 100 片。将扑热息痛过 80 目筛后,与交联聚乙烯吡咯烷酮混合均匀,10%聚乙烯吡咯烷酮 K₃₀水溶液作粘合剂制粒,80℃干燥 2h,过 20 目筛整粒,加预凝胶淀粉和硬脂酸镁于干燥颗粒中,混合均匀后压片^[6]。

七、结束语

分散片由于具有服用方便、药物吸收快、生物利用度高、制备工艺及生产设备可同普通片剂等独特性能,是值得重视和有开拓前景的剂型。运用和发展现有药剂学技术,发掘已有药物资源,选用国产辅料,研制开发分

散片,将具有重大的临床意义和经济意义。

参考文献

- [1]BP.1993:755,779,849,858
- [2]BP.1988:895,902,921,925
- [3]BP.1980:734,736,753
- [4]黄胜炎.分散片进展.中国药学杂志,1992;27(4):226
- [5]王卓,韩丽梅,张晓青等.利用均匀设计筛选阿斯匹林分散片处方.沈阳药科大学学报,1996;13(4):235
- [6]罗云,马红斌,蔡鸿生.扑热息痛分散片制备及质量控制.现代应用药学,1996;13(3):34
- [7]韩丽梅,王卓,邓英杰等.用透光率评价分散片混悬性的方法.药物分析杂志,1996;16(6):396
- [8]US 4886669;1989
- [9]DE 2506099;1975
- [10]FR 2260993;1976

替硝唑葡萄糖注射液与头孢唑啉钠配伍稳定性观察

张 鉴 侯 宁 梁 炳 生
(山东省立医院 济南 250021)

摘要 本实验对替硝唑葡萄糖注射液与头孢唑啉钠于 5、25、37℃条件下配伍进行了考察。两药配伍后 6h 内外观检查溶液澄明,无沉淀产生和颜色变化,pH 值无明显变化,两组分含量降低不明显。

关键词 替硝唑;头孢唑啉;稳定性

Stabilitive observation of compatibility of tinidazole glucose injection with cefazolin sodium

Zhang Jian, Hou Ning, Liang Yansheng
(Shandong Provincial Hospital, Jina 250021)

ABSTRACT This paper observes the compatible stability of cefazolin sodium with tinidazole glucose injection under 5℃、25℃、37℃. The mixed solution was clear in the appearance, there was not a precipitate or any changing color, the pH of the solution did not change during 6 hours. The contents of tinidazole and cefazolin sodium decreased unsignificantly.

KEY WORDS tinidazole, cefazolin sodium, compatibility

替硝唑(Tinidazole)是目前常用的抗厌氧菌药物,为配合临床用药,我们模拟临床用药浓度,将头孢唑啉钠与 0.2% 替硝唑注射液

配伍,观察配伍后各项指标的变化,为临床用药提供参考。

一、仪器与试药