

# 头孢丙烯掩味微丸的制备及其丸芯的处方工艺优化<sup>Δ</sup>

王 玮\*,肖 颖(广州白云山医药集团股份有限公司白云山制药总厂,广州 510515)

中图分类号 R914.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2622-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.07

**摘要** 目的:制备头孢丙烯掩味微丸,优化其丸芯处方工艺。方法:采用粉末层积离心造粒法载药制备头孢丙烯丸芯,以黏合剂浓度、喷浆转速和供粉速度为因素,以粒径分布、收率、脆碎度、休止角和平面临界角的综合评分为指标,采用正交试验优化头孢丙烯丸芯的处方与工艺;所得丸芯以滑石粉、聚丙烯酸树脂和甜橙香精行掩味包衣,评价口感和累积溶出度。结果:头孢丙烯丸芯的最优处方工艺为黏合剂浓度3%、喷浆转速15 r/min、供粉速度30 r/min;所制头孢丙烯丸芯40~50目粒径分布94.0%,收率(92.1±2.9)%,脆碎度(1.1±0.1)%,休止角(23.2±0.4)°,平面临界角(6.5±0.4)°(n=3)。包衣后头孢丙烯掩味微丸无苦感,在45 min内的头孢丙烯累积溶出度超过85%。结论:成功制得头孢丙烯掩味微丸,其中头孢丙烯丸芯优化后处方合理。

**关键词** 头孢丙烯;微丸;掩味;离心造粒;综合评分;正交试验

## Preparation of Cefprozil Bitter-masked Pellets and Optimization of Formulation and Technology of Its Pellet Core

WANG Wei, XIAO Ying (Baiyunshan Pharmaceutical General Factory, Guangzhou Baiyunshan Pharmaceutical Holdings Co., Ltd., Guangzhou 510515, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Cefprozil bitter-masked pellets, and optimize its pellet core. METHODS: Pellet core of cefprozil were prepared by powder layering with centrifugal granulation, using adhesive concentration, guniting rotation speed and supplying powder speed as factors, comprehensive score of particle size distribution, yield, friability, repose angle and plane critical angle as indexes, the orthogonal test was used to optimize the formulation and technology of pellet core of cefprozil. Then the bitter of pellet core was masked by coating with talcum powder, polyacrylic acid resin and orange essence. The texture and accumulative dissolution rate was evaluated. RESULTS: The optimal formulation and technology of pellet core of cefprozil were adhesive concentration of 3%, guniting rotation speed of 15 r/min and supplying powder speed of 30 r/min. The prepared pellet core of cefprozil with 40-50 meshes were particle size of 94.0%, yield of (92.1±2.9)%, friability of (1.1±0.1)%, angle of repose of (23.2±0.4)°, plane critical angle of (6.5±0.4)° (n=3). After coating, Cefprozil bitter-masked pellets were bitterless, and accumulative dissolution rate of cefprozil was more than 85% within 45 min. CONCLUSIONS: Cefprozil bitter-masked pellets are prepared successfully, and the optimized formulation of pellet core of cefprozil are rational.

**KEYWORDS** Cefprozil; Pellet; Bitter-masked; Centrifugal granulation; Comprehensive score; Orthogonal test

头孢丙烯(Cefprozil)是第二代口服头孢类抗生素,与第一代头孢相比,其抗菌谱广、抗菌活性较高,临床主要用于常见细菌引起的呼吸道感染治疗,餐前餐后服药均不影响其吸收<sup>[1-2]</sup>,但其味较苦,尤其在儿科应用时可能会降低患儿服药依从性。微丸是直径小于1.5 mm的球形或类球形颗粒制剂,可装入胶囊、压片或制成其他制剂,具有流动性好、易填充于胶囊、装量差异小、释药稳定等特点<sup>[3]</sup>。为改善其口感,笔者拟制备头孢丙烯掩味微丸,并采用正交设计优化其丸芯的处方和工艺,为扩大其临床应用提供基础。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Δ基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项(No.2012ZX09201-101-001)

\*高级工程师,博士。研究方向:药物新剂型与新技术。电话:020-87094899。E-mail:zc-wangw@byszc.com

FA-2004型分析天平(上海天平仪器厂);DPL-15/30型多功能制粒包衣制丸机(重庆精工制药机械有限责任公司);BT00-300M型蠕动泵(保定兰格恒流泵有限公司);BT-1000型粉体综合特性测试仪(丹东百特仪器有限公司);CJY-300型脆碎度测定仪(上海黄海药检仪器厂);Model 2500型溶出仪(美国Distke公司);2695型高效液相色谱仪(美国Waters公司)。

### 1.2 药品与试剂

头孢丙烯原料药(齐鲁安替制药有限公司,批号:7168EJ81TH,纯度:94.86%);头孢丙烯对照品(中国食品药品检定研究院,批号:130567-200902,标示含量:异构体Z 85.9%、E 9.2%);微晶纤维素(MCC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、滑石粉(浙江湖洲展望药业公司,均为药用级);聚丙烯酸树脂(Eudragit EPO,德国Rohm公司,药用级);乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液 精密称取头孢丙烯对照品适量,用流动相溶解并定量稀释制成每1 mL中约含头孢丙烯0.28 mg的对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液与空白辅料溶液 取头孢丙烯丸芯,精密称取适量,用流动相溶解并定量稀释制成每mL中约含头孢丙烯0.28 mg的供试品溶液。同法制备不含头孢丙烯的空白丸芯的溶液,作为空白辅料溶液

## 2.2 头孢丙烯含量测定

2.2.1 色谱条件 采用反相高效液相色谱法测定头孢丙烯的含量。色谱柱: Gemini C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-磷酸二氢铵水溶液(取磷酸二氢铵11.5 g,加水溶解,调节pH至4.4,用水稀释至1 000 mL) (15:85, V/V); 流速: 1 mL/min; 柱温: 30 ℃; 检测波长: 280 nm; 进样量: 20 μL。

2.2.2 方法学考察 按相关要求进行操作。在“2.2.1”项下色谱条件下,头孢丙烯异构体Z、E出峰时间分别为6.4、9.2 min,二者分离度为10.28,其他辅料对二者测定均无干扰。以峰面积为纵坐标(y)、质量浓度为横坐标(x)进行线性回归分析,得头孢丙烯回归方程为 $y = (3\ 655.7x_Z + 77\ 230.2) + (282.5x_E + 993.4)$  ( $r = 0.999\ 9, 0.999\ 8, n = 6$ ),检测质量浓度的线性范围分别为60~600 μg/mL和12~120 μg/mL;定量限分别为0.559 6、1.004 8 ng;检测限分别为0.186 5、0.335 0 ng。头孢丙烯(以异构体Z、E之和计)的平均回收率为99.0% ( $n = 9$ );重复性试验平均含量的RSD为0.80% ( $n = 6$ );中间精密密度试验平均含量的RSD为1.63% ( $n = 6$ );对照品溶液、供试品溶液在室温(25 ℃)、低温(4 ℃)下放置8 h后的含量的RSD均小于2.0% ( $n = 3$ )。对照品溶液、供试品溶液和空白辅料溶液的色谱图见图1。

## 2.3 空白丸芯的制备

称取适量过120目筛的MCC为起模物料,置于离心造粒机内,以蒸馏水为黏合剂进行造粒。设置参数:主机转速为200 r/min,喷浆转速为25~35 r/min,喷气压力为0.3 MPa,微丸喷枪距为10 cm,供粉速度为10~15 r/min。在供物料前先开启喷浆,黏合剂喷雾2 min,再开始供物料,根据造粒时间调整喷浆转速,待大量空白丸芯生成时停止操作,出料,60 ℃烘干,筛分50~60目空白丸芯备用。

## 2.4 头孢丙烯丸芯的制备

采用粉末层积离心造粒法载药,称取适量50~60目空白丸芯,置于离心造粒机内,将过100目筛的头孢丙烯及MCC置于料斗中,以适宜浓度HPMC的水溶液为黏合剂层积头孢丙烯。开启离心造粒机,调节喷浆转速、供粉速度,设定主机转速为200 r/min,喷气压力为0.3 MPa,喷枪距为10 cm。至粉末全部层积后降低喷浆转速,继续抛光2 min,出料,低温真空干燥,即得。

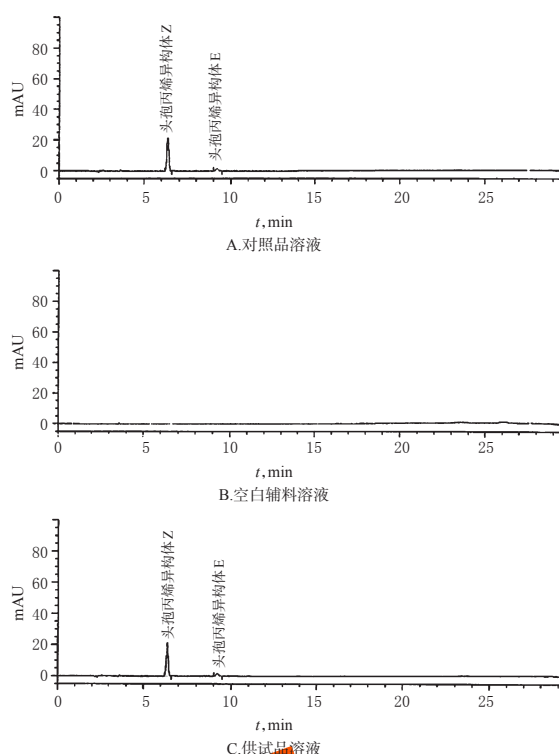


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

## 2.5 丸芯的评价指标

2.5.1 粒径分布和收率 采用筛析法测定头孢丙烯丸芯的粒径分布,选取一系列筛目(30~40、40~50、50~60目)的头孢丙烯丸芯,称质量,统计目标粒径即40~50目(40、50目对应的粒径分别为335、140 μm,因空白丸芯为50~60目,载药后丸芯达到40~50目粒径范围时可以满足载药要求)下丸芯占比;计算40~50目丸芯占物料总投入量的比例,即目标粒径下收率。

2.5.2 休止角和脆碎度 休止角是反映粉体流动性的指标,脆碎度可以衡量丸核剥落趋势,分别采用粉体综合特性测试仪和脆碎度测定仪测定头孢丙烯丸芯的休止角和脆碎度。

2.5.3 平面临界角 圆整度作为微丸的重要特征之一,可以反映微丸成型的好坏,该指标可通过平面临界角间接反映。测定方法<sup>[4]</sup>:将适量头孢丙烯丸芯置于一平板上,轻轻抬起平板的一侧,测量小丸开始滚动前倾斜平面与水平面的夹角即为平面临界角。

## 2.6 优化丸芯的处方工艺

根据头孢丙烯的理化性质及前期单因素考察结果,以黏合剂浓度(A, %)、喷浆转速(B, r/min)、供粉速度(C, r/min)为因素,采用正交试验法进行设计,优化处方工艺。因素与水平见表1。

就微丸这一剂型而言,粒径分布、收率、脆碎度、休止角和平面临界角均是影响其质量的重要参数,因此本研究拟采用多指标综合加权评分法对研究结果进行综

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A, %	B, r/min	C, r/min
1	3	10	20
2	4	15	30
3	5	20	40

合评价。本研究设计了一个综合指标(OD),将各个指标进行综合考察并规格化,以OD进行方差分析。对于拟最大化的指标,如粒径分布(40~50目占比)和收率,其规格化值 $d_i = (Y_i - Y_{min}) / (Y_{max} - Y_{min})$ ,其中, $Y_{max}$ 和 $Y_{min}$ 分别为各指标可被接受的最大值和最小值;对于拟最小化的指标,包括脆碎度、休止角和平面临界角,其 $d_i = (Y_{max} - Y_i) / (Y_{max} - Y_{min})$ <sup>[5-6]</sup>。根据研究目的和研究结果,确定了相关考察指标的极值,结果见表2。

表2 相关考察指标极值的设定

Tab 2 The extrema setting of related evaluation indicator

指标	粒径分布, %	收率, %	脆碎度, %	休止角, °	平面临界角, °
$Y_{max}$	100	100	5	40	25
$Y_{min}$	60	50	0	20	5

依据公式计算出各指标的 $d_i$ ,确定粒径分布、收率、脆碎度、休止角和平面临界角5个参数的权重系数分别为20%、30%、20%、10%、20%,计算 $OD = d_i \text{粒径分布} \times 20\% + d_i \text{收率} \times 30\% + d_i \text{脆碎度} \times 20\% + d_i \text{休止角} \times 10\% + d_i \text{平面临界角} \times 20\%$ 。正交试验设计与结果见表3,方差分析结果见表4。

表3 正交试验设计与结果( $n=3$ )Tab 3 Design and results of orthogonal tests ( $n=3$ )

序号	A	B	C	粒径分布, %	收率, %	脆碎度, %	休止角, °	平面临界角, °	OD
1	1	1	1	66.1	64.0	2.2	25.3	19.4	35.10
2	1	2	1	92.9	88.7	1.2	23.9	6.9	81.02
3	1	3	1	75.0	69.2	3.1	27.1	8.1	48.97
4	2	1	2	68.6	60.6	2.3	24.9	15.6	38.41
5	2	2	3	79.4	82.3	2.4	24.4	10.1	62.18
6	2	3	1	73.4	71.3	3.6	33.7	18.7	34.53
7	3	1	3	67.1	53.0	4.0	35.6	23.6	12.95
8	3	2	1	85.2	81.4	2.2	26.8	10.2	64.04
9	3	3	2	71.7	56.8	2.5	33.1	9.5	38.88
$K_1$	55.03	97.02	133.67						
$K_2$	45.04	207.24	158.31						
$K_3$	38.62	122.38	124.10						
$R$	16.41	110.22	34.21						

表4 方差分析结果

Tab 4 Analysis of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	410.152	2	205.076	4.519	0.181
B	2564.364	2	1282.182	28.253	0.034
C	207.671	2	103.835	2.288	0.304
误差	90.763	2	45.382		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

从表3结果可以看出,影响头孢丙烯丸芯综合质量的顺序为 $B>C>A$ ;从表4结果可以看出,B因素对OD值有显著影响( $P<0.05$ ),A、C因素对OD值无显著影响( $P>0.05$ )。参考生产实际和 $L_9(3^4)$ 正交试验直观分析结果,确定最优处方工艺为 $A_1B_2C_2$ ,即选择黏合剂浓度3%、喷浆转速15 r/min、供粉速度30 r/min。按优化后的处方工艺制备3批头孢丙烯丸芯,察其粒径分布、收率、脆碎度、休止角和平面临界角进行验证试验,结果见表5。

表5 验证试验结果

Tab 5 Results of validation experiments

序号	粒径分布, %	收率, %	脆碎度, %	休止角, °	平面临界角, °	OD
1	93.6	89.1	1.2	23.7	6.6	82.01
2	94.8	92.2	1.1	23.1	6.1	85.67
3	93.5	94.9	1.1	22.9	6.9	85.94
$\bar{x} \pm s$	94.0±0.7	92.1±2.9	1.1±0.1	23.2±0.4	6.5±0.4	84.54±2.20

## 2.7 头孢丙烯掩味微丸的制备

2.7.1 包衣液的制备 将滑石粉(0.5%, m/m)、Eudragit EPO(1.0%, m/m)和适量甜橙粉末香精加入一定量蒸馏水中,匀化机搅拌,以2500 r/min速度分散45~60 min,即得包衣液。

2.7.2 包衣 取适量头孢丙烯丸芯,置于制粒包衣制丸机内,蠕动泵速度调至0.9~1.2 mL/min,底喷式包衣,鼓风频率为25~35 Hz,机内温度控制在30℃以下。包衣液喷完后关闭蠕动泵,药丸在机内保持流化状态30 min后,出料,低温真空干燥。在包衣过程中包衣液保持持续搅拌状态。

## 2.8 头孢丙烯掩味微丸的质量评价

2.8.1 口感评价 取包衣增质量为4%的头孢丙烯掩味微丸3份,每份含头孢丙烯0.25 g,置于2 mL水中,经8名健康志愿者品尝3次(口中停留10 s)<sup>[7]</sup>,以极苦、苦、微苦、不苦来评价口感。志愿者在品尝前后均用清水漱口30 s,每次试验间隔10 min。结果显示,包衣增质量4%的头孢丙烯掩味微丸苦感不明显。

2.8.2 溶出度 参考文献[8]中的浆法进行头孢丙烯掩味微丸的溶出度试验。以900 mL水为溶出介质,转速为50 r/min,分别于5、10、15、20、30、45、60 min时取溶液10 mL,经0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液测定头孢丙烯浓度,计算累积溶出度(Q)并绘制溶出曲线,每次取液同时补加等温等体积溶出介质。结果显示,头孢丙烯掩味微丸在45 min内累积溶出度已超过85%( $n=6$ ),溶出曲线见图2。

## 3 讨论

### 3.1 微丸制备方法的选择

常用的微丸制备方法包括离心造粒、流化床制粒、挤出滚圆、喷雾干燥等,其中,离心造粒法可以在一台设备中完成制丸、干燥、包衣等全过程,相应粉尘飞扬、环境污染等显著减轻,同时能源、劳动力等也得到节省,因

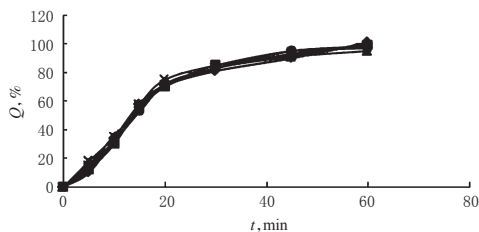


图2 头孢丙烯掩味微丸的溶出曲线( $n=6$ )

Fig 2 Dissolution curves of Cefprozil bitter-masked pellets *in vitro* ( $n=6$ )

此在微丸的制备研究中应用广泛。然而,难溶性药物润湿性相对较差,在层积过程中粉末未能充分被黏合剂润湿,难以在丸芯表面铺展,载药效率较低<sup>[9-10]</sup>。头孢丙烯微溶于水(水中溶解度 3.75 mg/mL<sup>[11]</sup>),润湿性尚可,可采用此法进行制备。

### 3.2 丸芯的处方筛选

在粉末层积离心造粒法制备头孢丙烯丸芯时,空白丸芯表面的润湿是促进药粉黏附的主要动力,因此黏合剂种类、黏合剂用量均直接影响层积过程的均匀性、微丸收率及机械强度。预试验中,笔者比较了3种黏合剂羧甲基纤维素钠水溶液(0.3%)、HPMC水溶液(3%)和水时发现,羧甲基纤维素钠水溶液黏性较大,易造成丸芯间的黏连;以水为黏合剂时,丸芯表面粗糙且有大量细粉出现(未黏附到丸芯的药粉);以HPMC水溶液为黏合剂时,操作顺利,故选择HPMC水溶液。此外,课题组通过单因素考察发现,喷浆转速和供粉速度是离心造粒过程中影响造粒质量的最显著的工艺参数;因此,确定黏合剂浓度、喷浆转速和供粉速度为正交试验的考察因素。

3.2.1 黏合剂浓度 方差分析结果显示,黏合剂浓度对头孢丙烯丸芯综合质量影响不大,从节省物料的角度考虑,黏合剂HPMC浓度为选择3%。笔者在实际生产中也注意到,使用较高浓度(4%、5%)的HPMC水溶液为黏合剂,微丸之间黏连较严重,且粒径大于40目的微丸比例增加;使用3%HPMC水溶液时则粉末层积顺利。

3.2.2 喷浆转速 喷浆转速主要影响微丸的性质。转速增加时,微丸粒径显著增大;转速偏低(10 r/min)时,单位时间喷洒到微丸表面的黏合剂量少,微丸表面无法充分湿润,药粉难以层积到微丸表面,因此<50目的微丸及细粉较多;转速偏大(20 r/min)时,短时间内喷入大量黏合剂,药物粉末与黏合剂无法充分混合,大量粉末黏附在微丸表面,导致>40目的微丸的数目明显增加,且表面粗糙不平;当调至喷浆转速为15 r/min时,黏合剂在干燥前有足够的时间将粉末聚集成微丸,40~50目范

围内微丸比例高,且微丸间无聚结,因此喷浆转速选择为15 r/min。

3.2.3 供粉速度 方差分析结果显示,供粉速度对头孢丙烯丸芯综合质量影响不大。研究发现,供粉速度较慢(20 r/min)时,微丸过湿,相互间易聚集,微丸粒径大,且操作耗时;供粉速度较快(40 r/min)时,原料药细粉增加,喷入黏合剂时易聚结,微丸粒径分布宽;30 r/min时,粒径增长均匀,微丸粒径集中;最终参考正交试验直观分析结果,选择供粉速度为30 r/min。

### 参考文献

- [1] PISTIKI A, TSAGANOS T, GALANI I, et al. In vitro activity of oral cephalosporins (cefprozil and cefixime) against ciprofloxacin-resistant enterobacteriaceae from community-acquired urinary-tract infections[J]. *Infect Dis Ther*, 2015, 4(4):425-432.
- [2] 刘远姝, 谷野. 头孢丙烯联合阿奇霉素治疗婴幼儿上呼吸道感染细菌感染的疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(15):2451-2452.
- [3] CHEN T, LI J, CHEN T, et al. Tablets of multi-unit pellet system for controlled drug delivery[J]. *J Control Release*, 2017. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.07.043.
- [4] 王立, 马维阳, 张文君, 等. 离心造粒法制备奥美拉唑速释微丸[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(2):183-187.
- [5] DALVAND MJ, MOHTASEB SS, RAFIEE S. Optimization on drying conditions of a solar electrohydrodynamic drying system based on desirability concept[J]. *Food Sci Nutr*, 2014, 2(6):758-767.
- [6] YAN L, ZHANG S, LIU H, et al. Optimization of magnetosome production by *Acidithiobacillus ferrooxidans* using desirability function approach[J]. *Mater Sci Eng C*, 2016. DOI: 10.1016/j.msec.2015.10.060.
- [7] 李潘, 韩雪, 林俊芝, 等. 志愿者感官试验在药物味觉评价的运用及发展研究[J]. *中国药理学杂志*, 2017, 52(22):1971-1975.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015:121-124.
- [9] 李海刚, 陈香, 郭绍芬, 等. 右旋布洛芬缓释微丸的制备及其释药行为分析[J]. *中国药房*, 2016, 27(1):95-97.
- [10] 施必伟, 林巧平, 李晓强, 等. 艾拉莫德缓释微丸的研制[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(6):717-722.
- [11] 孙百虎. 头孢丙烯合成工艺的研究[D]. 天津: 天津大学, 2012.

(收稿日期:2018-04-10 修回日期:2018-08-16)

(编辑:邹丽娟)