

· 药剂学 ·

青霉素 V 钾分散片的研制

彭毓芳¹, 贺林¹, 张志荣², 吴苏澄³, 蒋红艳² (1. 成都市儿童医院, 成都 610017; 2. 华西医科大学, 成都 610041; 3. 成都军区总医院, 成都 610083)

摘要:目的:筛选青霉素 V 钾分散片的处方,建立青霉素 V 钾分散片的含量测定方法。方法:采用均匀设计法筛选处方;紫外分析法测定含量。结果:青霉素 V 钾分散片崩解时限 45~90s, T_{50} 1.09min, T_d 2.07min;紫外测定回收率 97.54%。结论:按本文处方生产的青霉素 V 钾分散片质量符合英国药典对分散片的要求;紫外方法快速、简便,准确度较高。

关键词:青霉素 V 钾;分散片;均匀设计

中图分类号:R944.4 文献标识码:A 文章编号:1006-0111(2001)05-0275-02

Research of phenoxymethylpenicillin potassium dispersible tablets

PENG Yu-fang¹, HE Lin¹, ZHANG Zhi-rong², WU Su-cheng³, JIANG Hong-yan² (1. Children's Hospital of Chengdu, Chengdu 610017, China; 2. West China University of Medical Sciences, Chengdu 610041, China; 3. General Hospital of Chengdu Command PLA, Chengdu 610083, China)

ABSTRACT; OBJECTIVE: To optimize prescriptions of phenoxymethylpenicillin potassium (VK) dispersible tablets and establish content measuring method. **METHODS:** Uniform design method and UV method were used. **RESULTS:** The results were as follows: breaking time 45~90s, T_{50} 1.09min, T_d 2.07min, recovery ratio 97.54%. **CONCLUSION:** The quality of phenoxymethylpenicillin potassium dispersible tablets is conform to Britain Pharmacopoeia and UV method is simple and rapid.

KEY WORDS: phenoxymethylpenicillin potassium; dispersible tablets; uniform design

青霉素 V 钾 (phenoxymethylpenicillin potassium, VK) 为国际上使用极其广泛的一种口服青霉素。本文完全采用国产辅料,并运用均匀设计优化出青霉素 V 钾分散片处方,具有实用性。

1 仪器和材料

1.1 仪器

日本岛津 Shim-UV-250 型紫外分光光度计; 751-G 型紫外分光光度计 (上海医用分析仪器厂); 2RS-4 型智能溶出试验仪 (天津大学无限电厂); CHB-3 型崩解仪 (天津第四光学仪器厂); TDP 型单冲式压片机 (上海第一制药机械厂); HA-202M 型电子天平 (A&D Company, Limited)。

1.2 材料

青霉素 V 钾原料 (江西东风制药厂, 批号 990312, 按干燥品计, 含量为 99.5%);

2 方法与结果

2.1 处方筛选

通过对几种辅料的初筛,选取微晶纤维素和羧甲基淀粉钠作为青霉素 V 钾分散片的崩解剂或溶

胀性辅料,利用均匀设计法,对该两种辅料在处方中的比例进行筛选,选取相应的试验设计表,见表 1

2.2 分散片的制备

称取处方量的青霉素 V 钾、崩解剂或溶胀性辅料,甘露醇、滑石粉适量,处方中原辅料分别过 100 目筛,甘露醇为稀释剂调节片重,湿法制粒,压片,依照英国药典方法^[1],在 $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ 下测定片剂崩解时间,并以该崩解时间为测量指标 (单位: s),利用均匀程序得回归方程: $Y = 388.00 - 22.00A + 0.40B$,复相关系数 $r = 0.9842$

F 检验值 = 30.8667 > $F_{0.05,2,2}$ (= 19.00), 检验通过。

表 1 试验设计及结果

No	A	B	崩解时间 (s)	计算值
1	1(7)	2(15)	240	240
2	2(9)	4(25)	200	200
3	3(11)	1(10)	160	150
4	4(13)	3(20)	90	110
5	5(15)	5(30)	80	70

从以上方程可以看出:①因素 A 对崩解时间的

影响远大于因素 B; ②4 号及 5 号处方崩解时间较为接近, 考虑到辅料在处方中的比例越小越好, 因此 4 号处方为优选处方。

2.3 优选处方的试验考察

2.3.1 崩解时间 以优选处方的辅料比例经上述方法制粒压片, 依法测定崩解时间为 $(50 \pm 4.5) s$ (n

$= 6$), 小于 3min, 符合要求。

2.3.2 混悬液稳定性测定 按照韩丽梅^[2]等提出的方法, 选择处方中主药和辅料均没有吸收的可见光波长范围(340~760nm)中的任一点(本文选择 $\lambda = 700nm$)来测定混悬液的透光率 T 随时间的变化, 结果记录于表 2。

表 2 青霉素 V 钾分散片混悬液透光率

时间(min)	透光率(%)						均值(%)	$(T_t - T_0)/T_0$
	1	2	3	4	5	6		
0	5.0	5.4	5.2	5.5	5.2	5.2	5.25	
3	7.1	7.1	7.1	7.0	7.1	7.2	7.10	0.35
6	7.8	8.0	7.8	7.8	8.0	8.0	7.90	0.50
9	8.2	8.7	8.5	8.8	8.6	8.6	8.57	0.63
12	8.8	9.1	9.1	9.2	9.1	9.1	9.07	0.73
15	9.2	9.9	9.4	10.0	9.9	9.7	9.68	0.84

以 $(T_t - T_0)/T_0$ 对 t 进行线性回归, 得方程如下:

$$Y = 0.247 + 0.0403X, r = 0.9966$$

T_0 值越小, 表明混悬液越浑浊; 斜率 k 越小, 表明混悬液颗粒沉降越慢。

以上方程说明, 该分散片在水中分散后形成的混悬液较稳定。

2.3.3 分散片体外溶出试验按中国药典 1995 年版二部附录对溶出度的要求, 测定自制青霉素 V 钾分散片(批号 990724)与进口青霉素 V 钾普通片(奥地利, 批号 98523)的体外溶出度, 结果见表 3。

表 3 青霉素 V 钾分散片和普通片
累积溶出百分率比较(%)

样品	取样时间(min)				
	2	5	10	15	20
分散片	62.5	80.6	91.3	100.5	100.4
普通片	8.5	39.6	63.4	91.0	97.1

$t = 5.438 > t_{0.05, 2} (= 4.303)$

经计算得 Weibull 回归方程:

$$\text{分散片: } Y = -0.4135 + 0.5664X, r = 0.9999, T_{50} = 1.5121, T_d = 2.07, m = 0.5665$$

$$\text{普通片: } Y = -3.4253 + 1.5685X, r = 0.9947, T_{50} = 7.03, T_d = 8.88, m = 1.5685$$

2.4 青霉素 V 钾分散片的含量测定

2.4.1 吸收波长的确定 以水为溶媒, 在 200~400nm 波长范围内进行紫外扫描, VK 分别在 269nm 和 275nm 处有吸收峰, 而辅料几乎没有吸收。

2.4.2 标准曲线的制备 配制浓度依次为 50, 100, 150, 200, 250, 300 $\mu g/ml$ 的青霉素 V 钾标准系列溶液, 测定其在 269nm 及 275nm 波长处的紫外吸收值, 得标准曲线:

$$275nm: Y = 0.00293 + 0.00250X, r = 0.99997$$

$$269nm: Y = 0.00280 + 0.00301X, r = 0.99999$$

2.4.3 回收率测定 精密称取青霉素 V 钾及相应处方量的辅料, 用蒸馏水搅拌溶解, 并定容; 精密量取续滤液配制成高中低 3 种浓度, 每一浓度 3 份, 在 275nm 处测定, 结果见表 4。

表 4 紫外测定回收率

浓度($\mu g/ml$)	均值(%)	日内 RSD(%)	日间 RSD(%)
低(100 $\mu g/ml$)	97.88 \pm 0.31	0.39	0.45
中(200 $\mu g/ml$)	97.40 \pm 0.47	0.59	0.57
高(300 $\mu g/ml$)	97.33 \pm 0.16	0.20	0.58

3 讨论

本文所述的青霉素 V 钾分散片处方工艺简单, 辅料均为国产, 价廉易得; 本文所建立的青霉素 V 钾含量测定方法简便, 快速, 准确度也较高, 适合于青霉素 V 钾含量的快速测定。进行含量测定时, 最好将操作控制在 30min~1h 完成, 有利于保证测定的重现性。测定值容易波动的原因, 可能是青霉素 V 钾的水溶液存在互变异构的动态平衡, 37 $^{\circ}C$ 保温有利于达到平衡。青霉素 V 钾在体内 60% 由肠道吸收, 这就说明它有影响肠道正常菌群分布的可能, 将青霉素 V 钾研制成分散片, 可利用分散片吸收快和吸收完全的特点, 使青霉素 V 钾在肠道上部就吸收完全, 使其在肠道下部(主要是结肠部分)残留很少或几乎没有残留, 从而消除使用口服抗生素常导致的“二重感染”的隐患。

参考文献:

- [1] British Pharmacopoeia[S]. 1993 edition. 1993. 985.
- [2] 韩丽梅, 王卓, 邓英杰, 等. 用透光率评价分散片混悬性的方法[J]. 药物分析杂志, 1996, 16(6): 396.

收稿日期: 2001-03-05