

# 复方头孢克洛胶囊处方的优选

何其伟<sup>1</sup>, 何其庄<sup>2</sup>, 鞠萍<sup>1</sup>, 牛莉<sup>1</sup>, 马红婷<sup>1</sup>, 刘琪<sup>1</sup>

(1. 吉林省药物研究所, 长春 130062; 2. 上海师范大学 生命与环境科学学院, 上海 200234)

**摘要:** 通过正交试验设计, 以胶囊含量均匀度为指标, 优选出复方头孢克洛胶囊的最佳处方组成。制剂含量、含量均匀度、溶出度均符合药典有关规定。

**关键词:** 处方; 正交设计; 含量均匀度; 复方头孢克洛胶囊

**中图分类号:** R94   **文献标识码:** A   **文章编号:** 1000-5137(2002)01-0074-04

## 0 引言

复方头孢克洛胶囊处方源于德国药物目录(PHARMINDEX) 收录的 MUCO Panoral—250<sup>[1]</sup>, 礼莱德国有限公司生产。马丁代尔药典(MARTINDALE) 也收录了头孢克洛的多组分制剂(Multi-ingredient Preparation), Ger(德国): MUCO Panoral<sup>[2]</sup>。本制剂用于治疗因细菌引起的呼吸道轻度以至比较严重的感染, 同时治疗流鼻涕, 以及持续的支气管炎、感染肺气肿支气管炎或副鼻窦炎, 上呼吸道感染引起的咳嗽、痰多等症。具有抗感染、止咳祛痰等功效。吉林省药物研究所于1999年5月开始研制该药, 并以含量均匀度为指标, 优选出复方头孢克洛胶囊的最佳处方组成。

德国 MUCO Panoral(复方头孢克洛胶囊) 处方为: 头孢克洛 262. 2g, 盐酸溴己新 8. 77g, 淀粉适量, 硬脂酸镁适量, 制成 1000 粒, 粒重 0. 28g。通过以上处方已知该药两种主药头孢克洛和盐酸溴己新的配比, 而只有两种辅料淀粉、硬脂酸镁的重量配比两个因素是未知的, 所以采用正交设计方法优选出该制剂每粒胶囊中淀粉、硬脂酸镁加入量的最佳处方配比。本实验考察两个因素, 每个因素选择三个水平。

## 1 仪器与试剂

头孢克洛: 购于山东淄博海雅化工有限公司, 产品由意大利艾西氏布法有限公司生产, 符合美国 23 版药典标准; 盐酸溴己新: 由浙江省温岭制药厂生产, 符合中国药典标准; 复方头孢克洛胶囊: 吉林省药物研究所制剂室自制; HP1100 高效液相色谱仪(美国惠普公司制造); 甲酸(色谱用, 美国 Tedia 生产); 其他试剂均为分析纯。

## 2 实验部分

### 2.1 标准曲线

精密称取头孢克洛对照品 20mg(实际称 20. 06mg), 盐酸溴己新(在 105℃干燥至恒重)对照品

收稿日期: 2001-11-08

作者简介: 何其伟(1956-), 男, 吉林省药物研究所副研究员。

15mg (实际称样为 15.23mg), 分别置 25mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声波浴中超声溶解, 再加流动相稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品溶液。

分别精密量取头孢克洛对照品溶液 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0mL; 盐酸溴己新对照品溶液 0.3, 0.6, 0.9, 1.2, 1.5mL; 分别置于 10mL 量瓶中, 加流动相稀释至刻度, 摇匀, 取 10 $\mu$ L 注入液相色谱仪中, 记录色谱图, 以峰面积为纵坐标, 相应浓度为横坐标, 进行线性回归, 头孢克洛标准曲线为:  $A = 93229 + 1026203C$ ;  $r = 0.9997$ ; 盐酸溴己新标准曲线为:  $A = 26450 + 1789546C$ ;  $r = 0.9995$ 。头孢克洛浓度在 0.8~2.4mg/L, 盐酸溴己新浓度在 0.18~0.91mg/L 范围内呈良好的线性关系。

## 2.2 回收率试验

精密称取盐酸溴己新对照品 20mg, 置 25mL 量瓶中, 加流动相超声波浴中超声溶解, 并加流动相稀释至刻度。

另按处方比例称取适量辅料, 精密称取头孢克洛对照品 60mg, 置 50mL 量瓶中, 加流动相适量, 超声波浴中超声溶解, 精密加入上述盐酸溴己新对照品液 2.0mL, 再加流动相稀释至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液 10 $\mu$ L, 注入液相色谱仪中, 记录色谱图, 作盐酸溴己新回收率测定, 得盐酸溴己新平均回收率  $X = 100.2\%$ ,  $RSD = 0.88\%$ 。

精密量取续滤液 1mL, 置 10mL 量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 取 10 $\mu$ L 注入液相色谱仪中, 记录色谱图, 作头孢克洛的回收率测定, 得头孢克洛平均回收率  $X = 100.3\%$ ,  $RSD = 0.77\%$ 。

## 2.3 含量均匀度

盐酸溴己新在制剂中只占每粒重量的 3% 左右, 每粒的标示量为 8.775mg, 因此, 按中国药典要求<sup>[3]</sup>, 需要作含量均匀度检查。

### 2.3.1 含量均匀度检查方法

取本品 1 粒, 将内容物置 50mL 容量瓶中, 囊壳用流动相 35 mL 分次洗涤, 洗涤液合并置容量瓶中, 超声波浴中溶解, 加流动相稀释至刻度, 摇匀; 精密量取 1 mL, 置 10mL 量瓶中, 加流动相至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液; 另精密称取盐酸溴己新对照品适量, 加流动相溶解, 并制成每 mL 含盐酸溴己新 16  $\mu$ g 的溶液作为对照品溶液, 照含量测定项下的方法测定含量。

### 2.3.2 复方头孢克洛胶囊含量均匀度的限度

我们对 12 个批次复方头孢克洛胶囊, 含量均匀度进行了检查, 11 批次含量均匀度,  $A + 1.8S < 15.0$ , 符合中国药典二部附录规定, 因此, 我们将含量均匀度限度定为  $A + 1.8S \leq 15.0$ 。

## 3 正交设计优选处方

为了考察所选择辅料用量的准确性, 提高制剂内在的质量, 我们德国药物目录中 MUCO PANORAL-250 处方为依据, 根据有关文献<sup>[4]</sup>, 通过正交设计, 以盐酸溴己新含量均匀度作为考察指标, 选择辅料的最佳配比。

### 3.1 考察因素及水平

正交设计, 选择两因素, 淀粉 (a), 硬脂酸镁 (b), 各因素选择三种水平 (见表 1), 并以含量均匀度为指标, 采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 的表头, 进行试验。

### 3.2 结果分析

#### 3.2.1 极差分析

从极差分析来看,  $R_a(29.67) > R_b(13.33)$  说明淀粉的用量对复方头孢克洛胶囊含量均匀度的影响大于硬脂酸镁的用量 (见表 2)。

表1 正交试验表

水平	因素	
	a: 淀粉(g/粒)	b: 硬脂酸镁(g/粒)
1	0.0066 (2.35%)	0.0052 (1.86%)
2	0.0076 (2.72%)	0.0042 (1.50%)
3	0.0086 (3.07%)	0.0032 (1.14%)

表2 试验方案及结果分析表

表头设计 列号	因素				A+1.8S	综合评分
	a	b				
1	1	1	1	1	12.96	34
2	1	2	2	2	11.93	45
3	1	3	3	3	13.41	32
4	2	1	2	3	7.48	60
5	2	2	3	1	6.98	78
6	2	3	1	2	7.14	62
7	3	1	3	2	12.67	36
8	3	2	1	3	9.34	46
9	3	3	2	1	12.0	38
$\Sigma I$	111	130	142	150		
$\Sigma II$	200	169	143	143	$\Sigma Y = 431$	
$\Sigma III$	120	132	146	138	$\bar{Y} = 47.89$	
$\Sigma I$	37	43.33	47.33	50		
$\Sigma II$	66.67	56.33	47.67	47.67		9
$\Sigma III$	40	44	48.67	46	$\Sigma Y^2 = 22589$	
R	29.67	13.33	1.34	4		$i = 1$

### 3.2.2 方差分析

从方差分析结果来看, a 因素水平的变化即淀粉的用量对复方头抱克洛胶囊含量均匀度有显著影响, b 因素的水平变化即硬脂酸镁的用量对复方头抱克洛胶囊含量均匀度影响不显著(见表3)<sup>[5]</sup>.

表3 方差分析表

变异来源	离均差平方和	自由度( $n'$ )	均方(MS)	F	P
(1)	(2)	(3)	(4) = (2) ÷ (3)	(5)	(6)
A	1600.22	2	800.11	59.03	0.05
B	321.56	2	160.78	11.86	0.05
C	2.89	2			
D	24.22	2			
误差	27.11	2	13.56		
总计	1948.89	8			

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

### 3 试验结果与讨论

由正交设计方案及结果表看,5号实验最好,6号次之,最佳处方组合为a2b2,即每粒胶囊加入淀粉0.0076g,加入硬脂酸镁0.0042g,胶囊装量为0.28克/粒,根据此处方制备的复方头孢克洛胶囊其制剂含量、含量均匀度、溶出度均符合药典有关规定。

#### 参考文献:

- [1] 德国药物目录 (PHARMINDEX) [Z], 1993: 1920.
- [2] JAMES E F REYNOLDS. 马丁代尔药典 (MARTINDALE) [Z], London Royal Pharmaceutical Society, 1996: 84
- [3] 国家药典委员会, 中国药典 [Z], 2000, 附录: 78.
- [4] 黄弘彦, 于富生, 等. 吉非罗齐胶囊处方的优选 [J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30 (3): 118.
- [5] 钱漪, 许树梧. 实用药理学计算 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1983: 32.

## Optimum Formula of Compound Cefaclor by Orthogonal Design

HE Qi-wei<sup>1</sup>, HE Qi-zhuang<sup>2</sup>, JU Ping<sup>1</sup>, NIU Li<sup>1</sup>, MA Hong-ting<sup>1</sup>, LIU Qi<sup>2</sup>

(1. Pharmaceuticals Institute of Jilin Province, Changchun 130062, China;

2. College of Life and Environment Sciences, Shanghai Teachers University, Shanghai 200234, China)

**Abstract:** By orthogonal design, using the uniformity of compound Cefaclor content as an index, the optimal formula of compound Cefaclor was investigated. The compound Cefaclor content, uniformity and dissolution of capsule satisfying the requirements of the pharmacopoeia.

**Key words:** HPLC; Orthogonal design; Content uniformity; Compound cefaclor capsule