

均匀,用4%淀粉浆制备软材,用16目尼龙筛网制粒,60~65℃干燥,18目尼龙筛网整粒,加入2.5g硬脂酸镁充分混合均匀,用 ϕ 10.5mm浅弧冲模、压力4kPa压片,包类白色薄膜衣,共制成1000片。

2.5 硬度测定

用78X-2型片剂四用测定仪测定所制备的盐酸环丙沙星素片的硬度,结果为 $6.7\text{kg}\cdot\text{mm}^{-2}$ ($n=6$)。

2.6 稳定性试验

将最佳处方和工艺制备的盐酸环丙沙星薄膜衣片于40℃,相对湿度75%条件下放置3mo,测定含量和30min时溶出度分别为99.9%、99.5%。

3 讨论

研究表明,崩解剂和制片压力对盐酸环丙沙星

片的质量有明确显作用,加入羧甲基淀粉钠,制成的薄膜衣片一旦薄膜衣溶裂后,颗粒能迅速溶解,故溶出迅速,30min溶出度为99.5%,同时对可压性和粘冲情况有改善作用,使片剂易于成型。素片硬度为 $6.7\text{kg}\cdot\text{mm}^{-2}$,适合于包衣生产。

按本处方工艺制备盐酸环丙沙星薄膜衣片,易压片,不粘冲,片剂外观美观,硬度适宜,质量稳定,溶出度高,符合质量标准要求。

参考文献:

- [1] 陈新谦,金有豫.新编药理学[M].第13版.北京:人民卫生出版社,1993:103.
- [2] 童荣生,陈素华,张研林.盐酸环丙沙星片溶出度测定[J].中国医药工业杂志,1997,28(7):308.
- [3] 中国药典[S],1995版二部.附录,1995:61.

收稿日期:2001-03-14

利巴韦林片的处方优化

危华玲¹,卢文胜²(1.广西壮族自治区人民医院药剂科,南宁 530021;2.南宁第二人民医院药剂科,南宁 530031)

摘要 目的:筛选利巴韦林片的最佳处方。方法:考察糊精、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素和低取代羟丙基纤维素对利巴韦林片的质量影响。结果:所筛选的适宜润湿剂为75%乙醇,L-HPC和微晶纤维素的最佳用量分别为10%和15%。按照最佳处方制备的利巴韦林片硬度和外观大为改善。结论:本法处方合理,工艺简单,所制备的利巴韦林片适合临床应用。

关键词 利巴韦林片;处方优化;正交试验

中图分类号:R944.4

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2002)02-0088-03

Prescription optimize of ribavirini tablets

WEI Hua-ling¹, LU Wen-sheng²(1. Department of pharmacy, People's Hospital of Guangxi Zhuangzu Autonomous Region, Nanning 530021, China; 2. The Second People's Hospital, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To obtain the optimum prescription of ribavirini tablets. **METHODS:** The effect of dextrin, CMS-Na, microcrystalline cellulose and L-HPC on the quality of ribavirini tablets were studied.

RESULTS: The optimum moistening agents is 75% alcohol, and the optimum amount of L-HPC and microcrystalline cellulose are 10% and 15% respectively. Ribavirini tablets prepared with this optimum prescription was much better in terms of hardness and surfaces. **CONCLUSION:** The method is reasonable, and the ribavirini tablets were suitable for clinical use.

KEY WORDS ribavirin; tablet; prescription optimize; orthogonal experiment design

利巴韦林片属抗病毒药。用于流行性感冒,疱疹性口腔炎,流行性腮腺炎,流行性出血热,小儿腺病毒肺炎,秋季腹泻等病毒性疾病。属于国家基本药物品种。利巴韦林片可压性差,容易出现松片和片面斑点。为了得到最佳的处方和工艺,利用预试

验找出影响片剂外观和硬度因素,根据经验和试验结果,用正交试验的方法对方剂进行优化,以合理指导生产。现将试验报道如下。

1 材料和仪器

1.1 材料

利巴韦林粉(广东肇庆星湖生物化学制药厂,批号 000131);糊精(湖洲食品化工联合公司);微晶纤维素(山东聊城阿华制药);羧甲基淀粉钠(CMS-Na)(湖洲化工食品联合公司);低取代羟丙基纤维素(L-HPC)(湖洲食品化工联合公司);

1.2 仪器

美国 Waters 液相色谱仪;EB-1A 型智能崩解仪(天津大学精密仪器厂);78X-2 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);Mettler AE-240 分析天平。

2 预试验的处方工艺及结果

2.1 处方设计

利巴韦林片难控指标主要是硬度和片面斑点,为此,根据经验并结合利巴韦林的性质,共设计了 7 个处方,见表 1。

表 1 利巴韦林片各处方配比情况

原辅料/(g)	处方(万片)						
	1	2	3	4	5	6	7
利巴韦林	500	500	500	500	500	500	500
糖粉	300	300	300	300	300	300	300
糊精	6%	-	-	-	-	-	-
CMS-Na	-	3%	-	-	-	-	-
L-HPC	-	-	6%	-	6%	-	6%
微晶纤维素(外加)	-	-	-	10%	-	10%	-
75%酒精	适量	适量	适量	适量	-	-	-
50%酒精	-	-	-	-	适量	适量	-
6%淀粉浆	-	-	-	-	-	-	适量
薄荷脑	30	30	30	30	30	30	30
硬脂酸镁	25	25	25	25	25	25	25

2.2 配制操作要点

按处方分别称取利巴韦林、糖粉、糊精(CMS-Na 或 L-HPC),混合均匀,分别加润湿剂 50%酒精、75%酒精或粘合剂 6%淀粉浆适量制软材,16 目网制粒,在 50~60℃干燥,用 14 目网整粒,处方 5、6 外加微晶纤维素混匀,加入硬脂酸镁,混匀。筛出部分细粉,薄荷脑先用少量 95%酒精溶解喷射在细粉上混匀,再与全部颗粒混匀,密闭贮放数小时后,用 11mm 冲头压片。

2.3 结果

依照中国药典 2000 版规定,利巴韦林片应为白色片;气香,味甜。以外观、含量、崩解时限、硬度四项进行结果判定。含量测定按照中国药典 2000 版高效液相色谱法(附录 VD)测定;崩解时限按照中国药典 2000 版(附录 IA)检查;硬度用 78×-2 型片剂四用测定仪进行测定。结果见表 2。

表 2 利巴韦林片预试验样品质检结果

处方号	外观	含量 (%)	崩解时限 (min)	硬度 (kg/cm ²)	结果判断
1	片酥松	98.6	15	3.2	不合规定
2	片酥松	99.8	16	3.5	不合规定
3	平整、光洁	98.5	9	4.9	符合规定
4	平整、光洁	98.7	10	5.0	符合规定
5	有斑点	99.3	12	5.1	不合规定
6	有斑点	98.6	14	5.3	不合规定
7	斑点多	99.2	17	5.5	不合规定

由表看出,处方 3、4 从外观和硬度方面都较好。

3 正交设计优化处方

3.1 处方设计

在预试验处方 3、4 的基础上,确定 3 个影响片剂硬度和外观的主要因素,即润湿剂乙醇的浓度(A)、微晶纤维素的用量(B)、L-HPC 的用量(C),ABC 三个因子各取 3 个不同水平,以硬度为考察指标,选用 L₉(3⁴) 正交表格^[1]安排试验如表 3,目的是发现因素间的相互影响,找出各因子间的最佳配比,以改善片剂外观,提高硬度。

表 3 利巴韦林片三因子水平表

因子	水平		
	1	2	3
A%	75	85	95
B%	0	10	15
C%	6	8	10

3.2 试验结果见表 4。

表 4 L₉(3⁴) 正交表及考察指标结果

试验号	因子			硬度(kg/cm ²)
	A	B	C	
1	1	1	1	4.8
2	1	2	2	5.6
3	1	3	3	6.8
4	2	1	2	4.6
5	2	2	3	5.8
6	2	3	1	6.2
7	3	1	3	5.3
8	3	2	1	4.7
9	3	3	2	5.8
K1	5.73	4.90	5.23	
K2	5.53	5.37	5.33	
K3	5.27	6.27	5.97	
R	0.46	1.37	0.74	

3.3 结果分析

9 个试验所压制的片剂外观平整光洁,根据考察指标的测定,经正交分析,由 R 值大小可知,影响硬度的因子主次关系为 B>C>A,由 K 值大小可知,利巴韦林片的最佳处方为 A₁B₃C₃,即 75%酒精,15%微晶纤维素,10%L-HPC,按照最佳处方,分别生产 3 个批次,按生产要求包装后,成品置室温下留样贮存,并在月初、3mo、6mo 观察其外观,并测定含量和硬度,结果见表 5。

表5 利巴韦林片留样结果

时间 (mo)	外观	含量 (%)	崩解时限 (min)	硬度 (kg/cm ²)
0	片面平整、光洁	98.56	13	6.7
3	平整、光洁	98.35	14	6.8
6	平整、光洁	98.36	12	6.5
12	平整、光洁	98.42	12	6.6

4 讨论

作为利巴韦林片主要辅料的糖粉所占比例大,糖粉本身粘性强遇水立即粘结成团,软材难以混合均匀,导致片面出现斑点。从表1和表2可以看出,采用粘性大的6%淀粉浆作粘合剂,软材更加难以混合均匀,片面斑点严重;采用浓度低的50%酒精作润湿剂,由于水份大而糖粉粘结也有片面斑点出现;而改用浓度高的75%乙醇后,由于水分减少,乙醇又具有挥发性,软材得充分湿润,软材易于混合均匀,片面无斑点出现,所制片子平整光洁。在正交处方中,润湿剂采用75%酒精、85%酒精、95%酒精,片子表面均无斑点出现,但从硬度方面考虑,酒精浓度越高,硬度越差,从正交处方中可以看出采用75%酒精最佳,既克服了片面斑点,又改善了硬度。

L-HPC除了具有促进崩解的作用,还具有良好的粘结性能。L-HPC的粗糙结构与药物和颗粒之间有较大的镶嵌作用,使粘结强度增加,改善片剂的可压性,从而提高片剂的硬度和光洁度^[2]。从正交试验结果可以看出,L-HPC对利巴韦林片的硬度有较大影响。

微晶纤维素是纤维素部分水解而制成的聚合度较小的结晶性纤维素,为片剂良好的填充剂和干燥粘合剂,并具有良好的流动性。微晶纤维素为高度多孔性颗粒或粉末,当受压时,因分子间引力增加,其可压性亦较好,可被压成非常坚硬的片剂^[3]。从正交试验结果可以看出,微晶纤维素对利巴韦林片的硬度有显著性影响,微晶纤维素能增大利巴韦林片的硬度并使片剂表面有光泽,具有较好的外观。

参考文献:

- [1] 黄志宏,方积乾.数理统计方法[M].北京:人民卫生出版社,1990:203
- [2] 罗明生,高天慧.药剂辅料大全[M].成都:四川科学技术出版社,1995:643.
- [3] 庄越,曹宝成,萧瑞祥.实用药物制剂技术[M].北京:人民卫生出版社,1999:72. 收稿日期:2001-02-12

• 药物不良反应与相互作用 •

对氨基水杨酸异烟肼片致系统性红斑狼疮 1 例

庞云丽, 王柏青(成都军区昆明总医院, 昆明 650032)

中图分类号: R978.3 文献标识码: D 文章编号: 1006-0111(2002)02-0090-01

1 临床资料

患者女,75a,因半月前无明显诱因出现寒战,发热伴咳嗽于2001年8月10日入院,自诉咳嗽并以夜间为重,咳白色粘痰,有时感呼吸困难。乏力伴全身肌肉酸痛,伴四肢关节疼痛,无心慌胸闷。曾用解热镇痛药无缓解。继往病史:患肺结核服抗结核药正规治疗2年,有磺胺过敏史。检查:T38.8℃,脉搏80次/分,呼吸20次/min,BP15/10kPa。发育正常,营养中等,急性面容,神志清楚,全身皮肤粘膜无黄染,无皮疹及皮下出血,咽部无充血,扁桃体无肿大,肺部结节性改变。经抗感染,祛痰、平喘,解热镇痛等治疗1wk,体温波动38~39℃之间,发热未得到很好的控制。随进行自身抗体检查,查抗核抗体强阳性(周边型)抗ds-DNA(+),抗Sm(+),抗U1RNP(+),血狼疮细胞(+);查血:血沉115mm/60min,血小板 $3.51 \times 10^9/L$;尿常规:RBC40-60/H,根据以上化验检查,患者可确诊为系统性红斑狼疮,经糖皮质激素治疗,病情好转。

2 讨论

患者入院后经抗感染,对症治疗病情不见好转,随查病人继往服药史,因抗结核治疗服用对氨基水杨酸异烟肼片(力康结核片,辽宁康博士制药有限公司)、利福喷丁胶囊(四川长江制药有限公司)联合治疗2年至入院前,确诊后即停用抗结核药,用激素治疗后,病情得到控制并好转。此例病人系由药物引起的红斑狼疮。有许多药物能引起狼疮样综合征,如胍苯哒嗪、普鲁卡因酰胺、三甲双酮、利血平、甲巯咪唑、灰黄霉素、异烟肼、苯妥英钠、氯丙嗪、青霉素、磺胺药、对氨基水杨酸等,长期应用异烟肼以后有16%的患者血清中出现抗核抗体,这种现象常常是在治疗开始后5mo出现,停药6mo后才消失。有的患者出现播散性红斑狼疮的表现,包括发热、关节炎、白细胞减少、胸膜炎、心包炎、血中能找到红斑狼疮细胞。本例系长期服用对氨基水杨酸异烟肼片所致。

收稿日期:2001-09-08