

## 头孢克肟掩味口腔崩解片的研制与质量评价

孙钦勇, 咸鑫, 冯中, 杜丽平, 郝亚杰, 尹光, 张贵民\*

鲁南制药集团股份有限公司, 国家手性制药工程技术研究中心, 山东 临沂 273400

**摘要:** 目的 将头孢克肟包合于 $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)中掩盖其不良气味, 采取直接压片将其制成口腔崩解片加快药物的溶出, 提高生物利用度。方法 以物理混合法及研磨法, 制备头孢克肟原料药和HP- $\beta$ -CD比例为1:1、1:2、1:3的包合物, HPLC法检测包合物中头孢克肟质量分数和溶出度, 结合口味测试, 筛选包合物的制备方法及其比例; 采用Box-Behnken设计(BBD)以崩解时限和硬度为考察指标优化头孢克肟口腔崩解片(简称自制片)的处方; 通过粉末流动性评价、含量测定、体外药物溶出度验证等进行最佳处方工艺验证; 考察自制片、参比制剂(头孢克肟片)在Beagle犬中的药动学; 考察自制片在(40.0 $\pm$ 2.0) $^{\circ}$ C、(75 $\pm$ 5)%恒温恒湿箱中储存3个月的稳定性。结果 当采用研磨法、头孢克肟与 $\beta$ -环糊精比例为1:3时, 矫味作用、药物含量、体外药物溶出度结果最好。最优处方为: 含头孢克肟200 mg的包合物、交联聚维酮38.81 mg、微晶纤维素75.77 mg、甘露醇63.57 mg、乳糖15.35 mg、滑石粉2 mg、硬脂酸镁2.5 mg、微粉硅胶1.5 mg、草莓香精0.5 mg。自制片的混粉流动性良好, 崩解速度快, 硬度为(52.37 $\pm$ 0.51)N、机械强度良好; 含量 $>$ 98.93%; 不同介质中自制片与参比制剂溶出曲线具有相似性, 且自制片的累积溶出率更高。自制片生物利用度为参比制剂的110.08%; 自制片的达峰浓度( $C_{max}$ )为3.158 mg $\cdot$ L $^{-1}$ , 参比制剂 $C_{max}$ 为2.982 mg $\cdot$ L $^{-1}$ ; 自制片的达峰时间( $t_{max}$ )为2.5 h, 参比制剂 $t_{max}$ 为2.667 h; 在6.0、8.0、10.0 h, 自制片的血药浓度较参比制剂显著升高( $P<$ 0.05)。在储存过程中, 自制片外观性状、含量、体外药物溶出度无显著变化。结论 制备的头孢克肟掩味口腔崩解片工艺稳定、粉末流动性良好、机械强度良好、崩解速度快、口感好、服用方便、生物利用度高、能更快发挥药效, 同时稳定性良好。

**关键词:** 头孢克肟; 掩味; 口腔崩解片;  $\beta$ -环糊精; Box-Behnken设计; 硬度; 生物利用度

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)06-1271-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.014

## Formulation and quality evaluation of taste masked oral disintegrating tablet of cefixime

SUN Qinyong, XIAN Xin, FENG Zhong, DU Liping, HAO Yajie, YIN Guang, ZHANG Guimin

Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., National Chiral Pharmaceuticals Engineering and Technology Research Center, Linyi 273400, China

**Abstract: Objective** Cefixime was enveloped in  $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) to cover up its bad smell, and directly pressed into orally disintegrating tablets to speed up the dissolution of the drug and improve the bioavailability. **Methods** The inclusion methods were physical mixing and grinding methods to prepare inclusion compounds in different proportions (cefixime API and HP- $\beta$ -CD ratio was 1:1, 1:2, and 1:3). HPLC method was used to detect the mass fraction and dissolution of cefixime in the inclusion complex, and combined with taste testing, the preparation method and proportion of the inclusion complex are screened. Box-Behnken design (BBD) was used to optimize the prescription of cefixime orally disintegrating tablets with the disintegration time and hardness as reference indicators. Verify the optimal prescription process through powder flowability evaluation, content determination, and *in vitro* drug dissolution validation. To investigate the pharmacokinetics of self-made cefixime orally disintegrating tablets and reference formulations in Beagle dogs. To investigate the stability of self-made cefixime orally disintegrating tablets stored at (40.0 $\pm$ 2.0) $^{\circ}$ C and (75 $\pm$ 5)% constant temperature and humidity chamber for three months. **Results** When the grinding method was adopted and the ratio of cefixime to  $\beta$ -cyclodextrin was 1:3, the results of flavor correction, drug content, and drug dissolution *in vitro* were the best. The optimal prescription screened: Inclusion complex containing 200 mg of

收稿日期: 2022-11-10

第一作者: 孙钦勇(1988—),男,工程师,主要从事新药研究与开发工作。E-mail: zhiji505863@126.com

\*通信作者: 张贵民(1969—),男,研究员,主要从事新药研究与开发工作。E-mail: lunanzhangguimin@163.com

cefixime, crospovidone 38.81 mg, microcrystalline cellulose 75.77 mg, mannitol 63.57 mg, lactose 15.35 mg, talc 2 mg, magnesium stearate 2.5 mg, differential silica gel 1.5 mg, strawberry flavor 0.5 mg. The mixed powder of self-made oral disintegrating tablets had good flowability, fast disintegration speed, hardness of  $(52.37 \pm 0.51)$  N, and good mechanical strength. Content > 98.93%. The dissolution curves of self-made tablets and reference formulations in different media were similar, and the cumulative dissolution rate of self-made tablets was higher. The bioavailability of self-made tablets was 110.08% of the reference formulation. The  $C_{max}$  of self-made tablets and reference formulation were 3.158 and 2.982  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , and the  $t_{max}$  of self-made tablets and reference formulation were 2.5 and 2.667 h. At 6.0, 8.0, and 10.0 h, the blood drug concentration of the self-made preparation significantly increased compared to the reference preparation ( $P < 0.05$ ). During storage, there were no significant changes in the appearance, content, and *in vitro* drug dissolution of the tablets. **Conclusion** The prepared cefixime masking orally disintegrating tablets had stable process, good powder flowability, good mechanical strength, fast disintegration speed, good taste, easy to take, high bioavailability, and can exert efficacy faster, while maintaining good stability.

**Key words:** cefixime; taste-masking; orally disintegration tablets;  $\beta$ -cyclodextrin; Box-Behnken design; hardness; bioavailability

头孢克肟为第3代口服头孢菌素类广谱抗生素,适用于治疗敏感菌所致的呼吸、泌尿和胆道等部位的感染<sup>[1]</sup>。效果良好,但苦味强烈。

口腔崩解片在口腔中能快速崩解,随吞咽动作进入消化道,是一种新型口服制剂<sup>[2]</sup>。对于不能吞咽的昏迷患者、吞咽功能发育不全的儿童与吞咽功能减退的老人,具有独特的优势。口腔崩解片还具有服用方便、起效快、生物利用度高、对消化道黏膜刺激性小等优点<sup>[3]</sup>。药物多数具有不良气味,矫正药物的不良气味能增加药物在人群中的接受度。 $\beta$ -环糊精包合是常用的一种掩盖药物不良气味的方法<sup>[4]</sup>。本研究将头孢克肟与 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)包合,掩盖其苦味,再采取直接压片的方法制备口腔崩解片。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

6只雄性Beagle犬,体质量 $(6.5 \pm 0.5)$ kg,由北京玛斯生物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号SCXK(京)2022-0007。动物饲养于山东新时代药业有限公司药物评价中心,实验动物使用许可证号SYXK(鲁)2018-0008,饲养环境温度 $(22 \pm 4)$ °C,湿度35%~75%,12 h交替照明。动物给药前禁食过夜12 h,可自由饮水。所有动物实验符合实验室动物饲养和使用3R原则,取血在山东新时代药业有限公司药物评价中心完成。

### 1.2 主要仪器

CPR-18型8冲旋转压片机(意大利BONAPACE公司);TMG 1/6型混合制粒机(德国Glatt公司);Quadro® Comil® U5型锥式整粒机(IDEX Corporation, USA);UV分光光度计(V-630, Jasco, Japan);粉末流动性检测仪、振实密度测定仪、脆碎度仪、System 860DL型溶出仪、HDT-

400C硬度仪(美国Logan公司);游标卡尺(美国SATA公司);DT50型自动崩解仪(瑞士Sotax公司);UltiMate 3000型高效液相色谱仪(美国Thermo公司)。

### 1.3 药物与主要试剂

头孢克肟片(商品名Suprax,参比制剂, Sanofi公司, 0.2 g, 批号C121765A);头孢克肟原料药(山东新时代药业有限公司, 质量分数99.9%, 批号20191001);头孢克肟对照品(上海研生化试剂有限公司, 质量分数99.8%, 批号16121401);替硝唑内标溶液(上海特化医药科技公司, 质量分数99.9%, 批号181116-201903);羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD, 湖北银丰化工有限公司, 批号20180702);甘露醇(美国默克公司, 批号E814G);微晶纤维素(明台化工股份有限公司, 批号519080005267);交联聚维酮(美国阿施兰德化学公司, 批号0002230813);乳糖(DFE公司, 批号104BX94);硬脂酸镁(Peter Greven公司, 批号518022299);微粉硅胶(湖州展望药业有限公司);滑石粉(湖北中料化工有限公司);草莓香精(济南允诚生物科技有限公司);甲酸、甲醇、乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 头孢克肟包合物的制备及掩味效果考察

**2.1.1 制备方法** 研磨法:在室温 $(25 \pm 1)$ °C条件下,称取头孢克肟原料药和HP- $\beta$ -CD按照1:1、1:2、1:3混合,加入少量甲醇,置于研钵中研磨45 min,置于烘箱 $(40$  °C)中干燥12 h。收集干燥所得物料,将物料粉碎后过200目筛网。

物理混合法:在室温 $(25 \pm 1)$ °C条件下,称取头孢克肟原料药和HP- $\beta$ -CD按照1:1、1:2、1:3倒入玻璃研钵中,加入少量水混合10 min,然后将产品存储

在烘箱中,收集干燥所得物料,将物料粉碎后过200目筛网。

**2.1.2 包合物中头孢克肟含量检测** 精密称取包合物(相当于50 mg 头孢克肟)置于50 mL量瓶,加甲醇溶解并定容至刻度。从该溶液中精密吸取1 mL,置于10 mL量瓶,加甲醇定容至刻度。再次精密取1 mL该溶液,置于10 mL量瓶,加甲醇定容至刻度。按照“2.5.2”项方法进行样检测,计算包合物中头孢克肟质量分数、溶出度,检测结果见表1。

**表1 头孢克肟与HP-β-CD不同配比的实验结果**  
**Table 1 Experimental results of different ratios of cefixime and HP-β-CD**

| 制备方法  | 比例  | 包合物中头孢克肟质量分数/% | 包合物中头孢克肟溶出度/% |
|-------|-----|----------------|---------------|
| 物理混合法 | 1:1 | 32.35±1.02     | 92.46±0.90    |
|       | 1:2 | 24.67±0.08     | 94.75±0.89    |
|       | 1:3 | 21.93±0.06     | 95.92±0.24    |
| 研磨法   | 1:1 | 43.46±0.01     | 96.59±0.24    |
|       | 1:2 | 25.48±0.04     | 98.63±1.06    |
|       | 1:3 | 25.12±0.02     | 99.84±0.65    |

表1中结果显示,采用研磨法比例为1:3制备包合物,包合物中药物的含量较高,药物体外溶出度高。

**2.1.3 掩味效果考察** 选择22~26岁的6名健康志愿者进行口味测评。每个志愿者口含约2 mg 头孢克肟的物理混合物(1:1、1:2、1:3)、包合比为1:1、1:2、1:3的包合物30 s。测试前用水冲洗口腔2次以免产生偏差,测试不同样品的时间间隔不少于30 min。记录苦味水平,苦味程度表示为:3分=强烈苦味,2分=中等苦味,1分=轻微苦味,0分=无味。结果见表2。

结果显示,采用研磨法、包合比例为1:3时包合

**表2 苦味评估结果**  
**Table 2 Bitter evaluation results**

| 制备方法 | 比例  | 苦味程度评分 |      |      |      |      |      |
|------|-----|--------|------|------|------|------|------|
|      |     | 志愿者A   | 志愿者B | 志愿者C | 志愿者D | 志愿者E | 志愿者F |
|      |     | 物理混合   | 1:1  | 3    | 3    | 3    | 3    |
|      | 1:2 | 1      | 2    | 2    | 2    | 2    | 1    |
|      | 1:3 | 1      | 1    | 2    | 1    | 2    | 1    |
| 研磨   | 1:1 | 1      | 1    | 1    | 1    | 2    | 2    |
|      | 1:2 | 0      | 0    | 1    | 1    | 1    | 1    |
|      | 1:3 | 0      | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |

物中药物的含量高,药物体外溶出度高,同时掩味效果好。所以包合物制备选择研磨法,头孢克肟与HP-β-CD的包合比为1:3。

**2.2 头孢克肟口腔崩解片处方优化**

**2.2.1 Box Behnken-效应面法优化处方** 口腔崩解片的特点是能够迅速崩解、溶出速度快、起效快。但口腔崩解片的硬度与崩解时限往往呈负相关,所以在满足口腔崩解片崩解时限小的同时要保证口崩片的硬度尽可能大。因为片剂的硬度过小,会导致生产难度大,同时口崩片的脆碎度容易不合格<sup>[6]</sup>。因此需要根据口腔崩解片的崩解时限和硬度结果,对方进行优化。以交联聚维酮、微晶纤维素、甘露醇、乳糖、滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶、草莓香精为辅料直接压片。根据预试验结果,交联聚维酮、微晶纤维素、甘露醇对口腔崩解片的外观、片质量、厚度、脆碎度、含量等影响小,对硬度及崩解时限影响极大,其他辅料对口腔崩解片的影响小。分析处方,交联聚维酮为超级崩解剂,微晶纤维素为黏合剂,甘露醇为填充剂。采用BBD设计法优化,以交联聚维酮(A)、微晶纤维素(B)、甘露醇(C)的用量进行3因素水平优化,分别用代码-1、0、1表示3个因素的低、中、高3个水平,以口腔崩解片的硬度( $Y_1$ )和崩解时限( $Y_2$ )为主要考察指标,对口腔崩解片的处方进行优化。

**2.2.2 检测方法** 崩解时限照《中国药典》2020年版四部0921通则崩解时限测定方法,取口腔崩解片以纯化水为介质,筛孔内径710 μm,介质温度控制在(37±1)°C,检测崩解时限。硬度采用片剂硬度仪测定。

**2.2.3 结果** 3个影响因素及其水平见表3,各因素对自研片崩解时限和硬度的影响结果见表4,响应面图见图1。

**表3 BBD设计因素水平**

**Table 3 Factors and levels for BBD design**

| 水平 | A/mg | B/mg | C/mg |
|----|------|------|------|
| -1 | 17.5 | 40   | 41   |
| 0  | 35.0 | 60   | 58   |
| 1  | 52.5 | 80   | 75   |

采用多元回归分析得到的回归拟合方程为: $Y_1=49.53-2.89A+8.51B+1.69C-0.95AB-1.00AC+0.56BC-1.63A^2-5.95B^2-1.97C^2$ ;  $Y_2=35.61-14.08A+1.28B-1.33C+2.55AB+4.37AC+0.64BC+8.13A^2-2.15B^2+1.21C^2$ 。

表4 各因素对自研片硬度及崩解时限的影响

Table 4 Effects of various factors on hardness and dissolution

| 序号 | A  | B  | C  | $Y_1/N$    | $Y_2/s$    |
|----|----|----|----|------------|------------|
| 1  | 0  | -1 | +1 | 34.87±2.98 | 32.44±2.19 |
| 2  | +1 | +1 | 0  | 46.69±3.77 | 31.63±2.48 |
| 3  | 0  | 0  | 0  | 48.81±3.42 | 34.59±2.62 |
| 4  | 0  | +1 | +1 | 52.82±3.10 | 34.81±1.18 |
| 5  | -1 | +1 | 0  | 54.44±2.51 | 55.56±4.63 |
| 6  | +1 | -1 | 0  | 31.37±1.52 | 22.52±1.79 |
| 7  | 0  | +1 | -1 | 47.23±1.32 | 35.63±2.31 |
| 8  | -1 | -1 | 0  | 35.32±1.88 | 56.64±4.33 |
| 9  | 0  | -1 | -1 | 31.53±1.99 | 35.82±3.08 |
| 10 | +1 | 0  | -1 | 42.94±3.09 | 28.54±2.04 |
| 11 | 0  | 0  | 0  | 49.21±3.05 | 36.39±2.93 |
| 12 | 0  | 0  | 0  | 49.1±2.44  | 35.37±2.65 |
| 13 | 0  | 0  | 0  | 50.73±3.64 | 36.39±2.77 |
| 14 | 0  | 0  | 0  | 49.81±2.14 | 35.31±3.08 |
| 15 | -1 | 0  | -1 | 46.64±2.35 | 64.57±5.02 |
| 16 | +1 | 0  | +1 | 43.21±2.27 | 34.08±2.36 |
| 17 | -1 | 0  | +1 | 50.92±4.01 | 52.62±4.13 |

### 2.3 方差分析

方差分析结果见表5,各个模型的P值均小于0.05,表征显著;失拟项值均大于0.05,表征不显著,说明所建模型的预测结果与实际结果有较好的拟合度,能用于自制片剂的处方筛选试验。通过双侧方差分析(ANOVA)对 $Y_1$ 和 $Y_2$ 的F比率和P值进行评估。实验数据可得,A、B和C对 $Y_1$ 和 $Y_2$ 均有显著性影响,但B对 $Y_1$ 的影响最大(F值843.28),A对 $Y_2$ 的影响最大(F值1260.13)。AC的相互作用对 $Y_1$ 具有协同作用,P值为0.0462,AB、AC的相互作用对 $Y_2$ 具有协同作用,P值分别为0.0027、0.0001。

根据实验结果模拟头孢克肟口腔崩解片的最优配方,实验函数的最大期望值为0.818%。当获得最优的结果时,A为38.81 mg,B为75.77 mg,C为63.57 mg, $Y_1$ 的值为52.09 N, $Y_2$ 的值为33.21 s,这一实验模型适用于直压法制备头孢克肟口腔崩解片 $Y_1$ 最大化和 $Y_2$ 最小化的要求。所以确定最优处方为:含头孢克肟200 mg的包合物、交联聚维酮38.81 mg、微晶纤维素75.77 mg、甘露醇63.57 mg、乳糖15.35 mg、滑石粉2 mg、硬脂酸镁2.5 mg、微粉硅胶

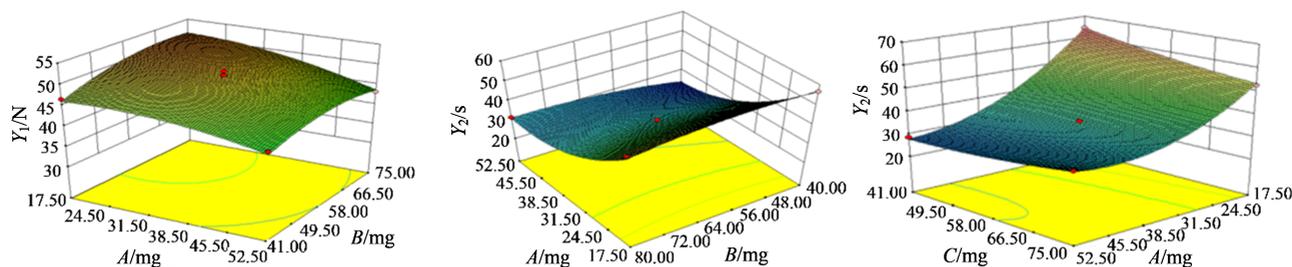


图1 硬度和崩解时限响应面图

Fig. 1 Response surface diagram of hardness and disintegration time limit

1.5 mg、草莓香精0.5 mg。

### 2.4 最佳处方工艺验证

**2.4.1 粉末流动性评价** 生产片剂时,需要确定混粉从进料斗到达模冲孔过程中是否具有连续且均匀的流动性,即需要表征粉末共混物的流动性<sup>[7]</sup>。从混粉中准确称取质量(W),并轻柔地将其转移到振实密度测试仪的100 mL校准量筒中。测量初始体积( $V_1$ ),敲击量筒,直到体积不再变化,测量体积( $V_2$ )。使用以下方程式计算堆密度( $\rho_b = W/V_1$ )和振实密度( $\rho_{bt} = W/V_2$ ),结果以 $g \cdot mL^{-1}$ 表示。

休止角反映粉粒间动态的摩擦系数大小,休止角越大,摩擦系数越大,粉末的流动性越差<sup>[8]</sup>。测量休止角时在水平桌面上放置一方格纸,将玻璃漏斗的尖端固定在方格纸上方的给定高度(H)处。将粉末倒入漏斗,直到圆锥形桩的顶点接触漏斗的尖

端。 $Tan\theta = H/R$ ,其中 $\theta$ 为休止角,R为圆锥形桩的半径。同时计算豪斯纳比和卡尔指数:豪斯纳比= $\rho_{bt}/\rho_b$ 、卡尔指数= $(\rho_{bt} - \rho_b)/\rho_b$ 。粉末流动性结果如表6所示,结果显示自制批的混粉流动性良好。

**2.4.2 含量测定** 色谱条件:色谱柱 Hypersil C<sub>18</sub>(250 mm×4.60 mm,5 μm);流动相:四丁基氢氧化铵溶液(取10%四丁基氢氧化铵溶液25 mL,加水1000 mL,摇匀,用1.5 mol·L<sup>-1</sup>磷酸溶液调节pH值至7.0)-乙腈(72:28);检测波长254 nm;体积流量1.0 mL·min<sup>-1</sup>;进样量10 μL;温度30 °C。

对照品溶液的制备:精密称定头孢克肟对照品约100 mg,用pH 7.0磷酸盐缓冲液(取磷酸6.8 mL加水300 mL,混匀,用10 mol·L<sup>-1</sup>的NaOH调节pH至7.0,加水稀释至1000 mL,混匀)溶解,置100 mL量瓶中定容至刻度,作为对照品储备液。精密吸取

表5 BBD试验所得回归模型的方差分析  
Table 5 Variance analysis in regression models using BBD test

| 来源             | 自由度 | Y <sub>1</sub> |        |        |          |     | Y <sub>2</sub> |          |          |          |     |
|----------------|-----|----------------|--------|--------|----------|-----|----------------|----------|----------|----------|-----|
|                |     | 平方和            | 均方     | F值     | P值       | 显著性 | 平方和            | 均方       | F值       | P值       | 显著性 |
| 模型             | 9   | 867.00         | 96.33  | 140.17 | <0.000 1 | 显著  | 2 017.37       | 224.15   | 178.16   | <0.000 1 | 显著  |
| A              | 1   | 66.67          | 66.76  | 97.14  | <0.000 1 | 显著  | 1 585.41       | 1 585.41 | 1 260.13 | <0.000 1 | 显著  |
| B              | 1   | 579.53         | 579.53 | 843.28 | <0.000 1 | 显著  | 13.03          | 13.03    | 10.36    | 0.014 7  | 显著  |
| C              | 1   | 22.71          | 22.71  | 33.05  | 0.000 7  | 显著  | 14.07          | 14.07    | 11.18    | 0.012 3  | 显著  |
| AB             | 1   | 3.61           | 3.61   | 5.25   | 0.055 6  | 不显著 | 25.96          | 25.96    | 20.63    | 0.002 7  | 显著  |
| AC             | 1   | 4.02           | 4.02   | 5.85   | 0.046 2  | 显著  | 76.48          | 76.48    | 60.78    | 0.000 1  | 显著  |
| BC             | 1   | 1.27           | 1.27   | 1.84   | 0.216 9  | 不显著 | 1.64           | 1.64     | 1.30     | 0.291 3  | 不显著 |
| A <sup>2</sup> | 1   | 11.20          | 11.20  | 16.3   | 0.005    | 显著  | 278.13         | 278.13   | 221.07   | <0.000 1 | 显著  |
| B <sup>2</sup> | 1   | 148.86         | 148.86 | 216.61 | <0.000 1 | 显著  | 19.46          | 19.46    | 15.47    | 0.005 7  | 显著  |
| C <sup>2</sup> | 1   | 16.40          | 16.40  | 23.86  | 0.001 8  | 显著  | 6.22           | 6.22     | 4.94     | 0.061 6  | 不显著 |
| 残差             | 7   | 4.81           | 0.69   | —      | —        | —   | 8.81           | 1.26     | —        | —        | —   |
| 失拟项            | 3   | 2.49           | 0.83   | 1.43   | 0.359 1  | 不显著 | 6.40           | 2.13     | 3.55     | 0.126 3  | 不显著 |
| 纯误差            | 4   | 2.32           | 0.58   | —      | —        | —   | 2.40           | 0.60     | —        | —        | —   |
| 总误差            | 16  | 871.81         | —      | —      | —        | —   | 2 026.18       | —        | —        | —        | —   |

表6 粉末流动性结果  
Table 6 Evaluation of physical properties of powder blends

| 自制批次 | θ/°        | 堆密度/(mg·cm <sup>-3</sup> ) | 振实密度/(mg·cm <sup>-3</sup> ) | 豪纳斯比      | 卡尔指数%      |
|------|------------|----------------------------|-----------------------------|-----------|------------|
| 1    | 24.22±1.12 | 0.40±0.02                  | 0.47±0.04                   | 1.09±0.02 | 11.06±0.92 |
| 2    | 24.90±1.45 | 0.42±0.04                  | 0.47±0.04                   | 1.10±0.02 | 11.08±0.87 |
| 3    | 25.44±1.20 | 0.42±0.06                  | 0.47±0.02                   | 1.10±0.01 | 11.96±0.69 |

对照品储备液,加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液,制成 200 μg·mL<sup>-1</sup>的头孢克肟溶液,即为对照品溶液。

供试品溶液的制备:取样品 20 片,精密称定,研细,精密称取适量(按头孢克肟计 200 mg),置 100 mL 量瓶中,加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液 60 mL,振摇使头孢克肟溶解,再加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液定容至刻度,摇匀,滤过,弃去初滤液,精密量取续滤液 10 mL,置 100 mL 量瓶中,加 pH 7.0 磷酸盐缓冲液稀释至刻度,摇匀,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

阴性对照溶液的制备:除不含头孢克肟外,其余按处方比例制备缺头孢克肟的阴性对照品,按对照品溶液的制备方法制备阴性对照溶液。

专属性考察:精密吸取对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液各 10 mL,分别注入 HPLC 仪,按照上述色谱条件进行测定。色谱图见图 2,结果显示阴性对照对头孢克肟测定无干扰。

线性关系考察:精密量取对照品储备液 1、2、3、5、10、15、20 mL,置 50 mL 量瓶中,用 pH 7.0 磷酸盐缓冲液溶解,定容至刻度。各精密吸取 10 μL,进样测定。以峰面积与头孢克肟质量浓度进行线性回

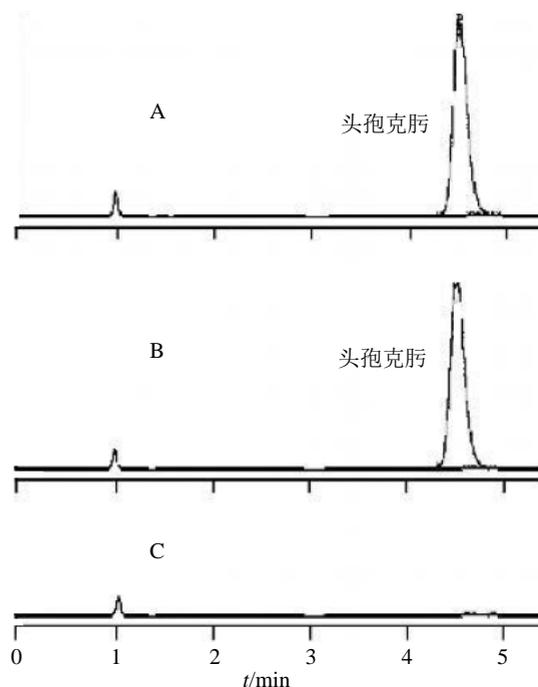


图2 供试品溶液(A)、对照品溶液(B)、阴性对照溶液(C)的高效液相色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of test solution (A), control solution (B), and negative control solution (C)

归,得回归方程为: $Y=20.6X-76.3(r=0.9992)$ ,结果表明头孢克肟在 $20\sim 400\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 线性关系良好。

重复性试验:称取5份头孢克肟口腔崩解片,制备供试品溶液,进样测定,头孢克肟峰面积的RSD为2.33%,表明本方法重复性良好。

稳定性试验:取供试品溶液,于0、2、4、6、8、12、24 h进样,测得头孢克肟峰面积的RSD为1.88%,表明供试品溶液在24 h内稳定。

绝对回收率试验:精密称取头孢克肟对照品(约45、57、68 mg共3份),按处方比例加辅料置100 mL量瓶中,制备高、中、低浓度的供试品溶液,依法测定,并计算回收率,绝对回收率( $n=3$ )为99.82%、99.62%和99.54%,RSD值分别为1.08%、1.25%和1.18%,准确度和精密度良好。

样品测定:取头孢克肟自制口腔崩解片20片,用研钵研碎后精密称取粉末适量[约相当于头孢克

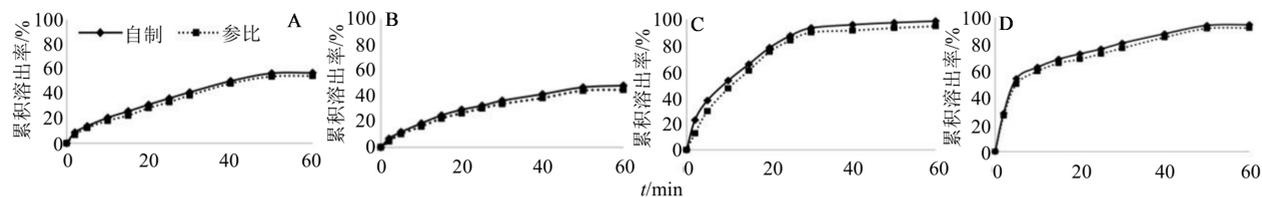
肟(按 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2$ 计)200 mg],置100 mL量瓶中,加pH 7.0磷酸盐缓冲液60 mL,溶解并定容。精密量取续滤液10 mL,置100 mL量瓶中,加pH 7.0磷酸盐缓冲液稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,进样测定,计算头孢克肟在口腔崩解片中的含量(测定量/标示量)。同时检测口腔崩解片外观性状、崩解时限、硬度、苦味。结果见表7。

2.4.3 体外药物溶出度验证 采用溶出测定第二法(浆法),以水、pH 1.2盐酸溶液、pH 6.8磷酸盐缓冲液、pH 7.5磷酸盐缓冲液作为溶出介质,转速为 $50\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ,温度 $37\ ^\circ\text{C}$ ,取样时间点分别为2、5、10、15、20、25、30、40、50、60 min,取样后及时补加相同体积的等温溶出介质。HPLC法进样检测,计算每片的溶出率。不同介质中溶出曲线见图3,自制片与参比制剂具有相似性,且自制片的累积溶出率更高。表明筛选的该处方良好,能够达到口腔崩解片的制备要求。

表7 验证实验结果

Table 7 Verification test results

| 批号       | 外观性状       | 崩解时限/s | 硬度/N  | 苦味  | 含量/%  |
|----------|------------|--------|-------|-----|-------|
| 20200806 | 平整、光滑、色泽均匀 | 33.47  | 51.87 | 无苦味 | 99.78 |
| 20200807 | 平整、光滑、色泽均匀 | 32.89  | 52.34 | 无苦味 | 98.93 |
| 20200808 | 平整、光滑、色泽均匀 | 34.01  | 52.89 | 无苦味 | 99.57 |



A-水;B-pH 1.2盐酸溶液;C-pH 7.5磷酸盐缓冲液;D-pH 6.8磷酸盐缓冲液

A-water; B-pH 1.2 hydrochloric acid solution; C-pH 7.5 phosphate buffer solution; D-pH 6.8 phosphate buffer

图3 不同介质中体外溶出曲线对比

Fig. 3 Comparison of *in vitro* dissolution profiles in different media

## 2.5 体内药动学

2.5.1 试验设计 Beagle犬适应性喂养14 d,采用随机交叉双周期试验方案。动物给药前禁食过夜12 h,给药后至少4 h内不允许摄入任何食物。除服药前后1 h,其他时间可按需饮水。将Beagle犬随机分为2组(A、B),每组6只,血样采集分2轮进行。给药前0.5 h抽取Beagle犬空白血液(空腹)约3 mL。第1轮:A组口服给予自制制剂(含头孢克肟100 mg),B组给予参比制剂(含头孢克肟100 mg);第2轮:B组给予自制制剂,A组给予参比制剂。给药时将完整的药片塞入Beagle犬舌上,闭紧Beagle犬的嘴约60 s,确保药片全部崩解。分别于给药后0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、3.5、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0、15.0、24.0 h抽

取后肢静脉血3 mL,静置30 min, $3\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,取血清1 mL于 $-20\ ^\circ\text{C}$ 冰箱中冷冻备用。

2.5.2 血药浓度测定 色谱条件:色谱柱为Phenomenex Synergi 4u Fusion-RP 80A(250 mm $\times$ 4.6 mm,5  $\mu\text{m}$ );流动相为乙腈-含0.05%三乙胺、0.1%甲酸的水溶液(20:80);体积流量 $1.0\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ;柱温 $30\ ^\circ\text{C}$ ;检测波长288 nm;灵敏度0.002 AUFS。

血清样品的处理:精密吸取血清0.1 mL置于1.5 mL具塞离心管中,精密加入替硝唑内标溶液( $20\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )10  $\mu\text{L}$ ,涡旋1 min,精密加入10%高氯酸0.1 mL,涡旋3 min, $14\ 000\ \text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 高速离心10 min,取上清液20  $\mu\text{L}$ 进样。

专属性考察:精密吸取20  $\mu\text{L}$ 空白血清、空白血

清加头孢克肟对照品、Beagle犬给药后血清样品，进行血样处理，进样测定，色谱图见图4。头孢克肟

及内标替硝唑的保留时间分别为6.7和10.2 min，结果表明，血清杂质不干扰药物及内标色谱峰。

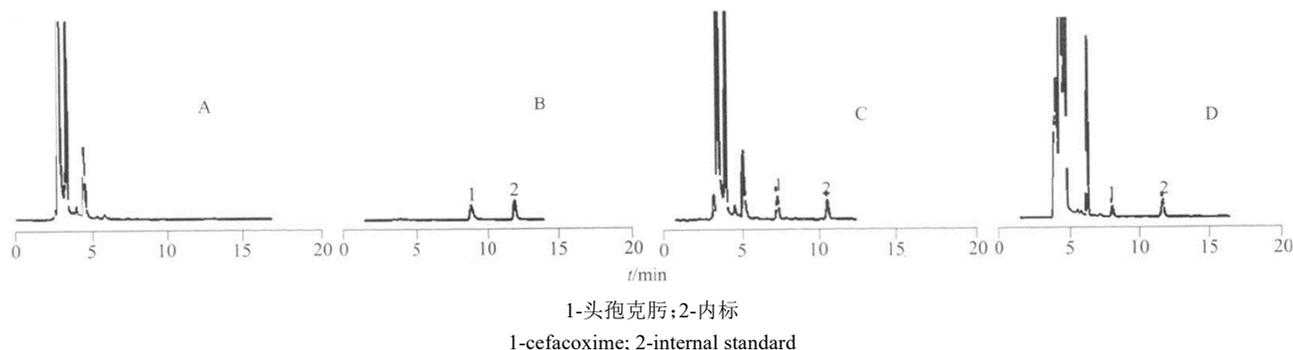


图4 空白血清(A)、头孢克肟+内标(B)、空白血清加头孢克肟对照品(C)、Beagle犬给药后血清样品(D)的高效液相色谱图  
Fig. 4 HPLC chromatography of blank serum (A), cefixime+internal standard (B), blank serum with cefixime (C), and serum sample after administration to Beagle dogs (D)

线性关系考察：精密吸取不同浓度的对照品溶液 0.1 mL 于 1.5 mL 的离心管中，氮气吹干，以空白血清配成头孢克肟质量浓度分别为 0.078、0.156、0.313、0.625、1.250、2.500、5.000 mg·L<sup>-1</sup> 的血清样本。进行血样处理，进样检测，以头孢克肟峰面积与内标物峰面积的比值为纵坐标，以所对应的各质量浓度为横坐标，用加权最小二乘法进行线性回归，得头孢克肟标准曲线回归方程  $Y=1.169 6 X+0.006 0$ ， $r=0.999$  ( $n=7$ )，结果表明在 0.078~5.000 mg·L<sup>-1</sup> 线性良好，最低定量质量浓度为 0.078 mg·L<sup>-1</sup>。

峰面积的 RSD 为 2.4%，表明本方法重复性良好。

稳定性试验：取头孢克肟 0.156、1.250、5.000 mg·L<sup>-1</sup> 的血清样品，考察样品在室温条件放置 0、24 h 的稳定性；反复冻融 3 次，考察样品在冻融条件下的稳定性；-20 °C 保存 7 d 后，考察样品在冷冻条件下的稳定性，测定样品浓度，计算 RSD。结果显示 RSD 均小于 15%，表明血清样品在室温放置和冷冻储存等情况下稳定。

回收率和精密度试验：按照“线性关系考察”中方法配制低、中、高 3 个质量浓度 (0.156、1.250、5.000 mg·L<sup>-1</sup>) 的血清样品各 3 份，进行血样处理，进样检测，计算头孢克肟与内标物峰面积比值，与未经样品预处理的对照品直接进样测得的峰面积比值进行比较，计算回收率及 RSD，结果见表 8。同法配制低、中、高 3 个质量浓度 (0.156、1.250、5.000 mg·L<sup>-1</sup>) 的血清样品，每一浓度进行 5 样本分析，连续测定 3 d，根据当日的标准曲线，计算样品的浓度，并计算日内和日间的 RSD，结果见表 8。

2.5.3 结果 头孢克肟口腔崩解片和参比制剂的血药浓度-时间曲线见图 6。头孢克肟口腔崩解片与参比制剂的  $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$ 、 $t_{1/2}$  等结果汇总见表 9。实验结果表明，头孢克肟口腔崩解片生物利用度为参比制剂的 110.08%，口腔崩解片相对于片剂提高了头孢克肟的生物利用度；优化的头孢克肟口腔崩解片的吸收相对增加， $C_{max}$  值从 2.982 mg·L<sup>-1</sup> 增加至 3.158 mg·L<sup>-1</sup>；口腔崩解片的  $t_{max}$  为 2.5 h，参比制剂  $t_{max}$  为 2.667 h，头孢克肟口腔崩解片的药物吸收快、达到有效血药浓度快。在 6.0、8.0、10.0 h，自制制剂的血药浓度较参比制剂显著升高 ( $P<0.05$ ，采用 SPSS 22.0 软件进行方差分析)，说明口腔崩解片提高了头孢克肟的吸收速率。

重复性试验：取 1.25 mg·L<sup>-1</sup> 的血清样品，精密称取 5 份，进行血样处理并进样测定，头孢克肟

### 2.6 初步稳定性研究

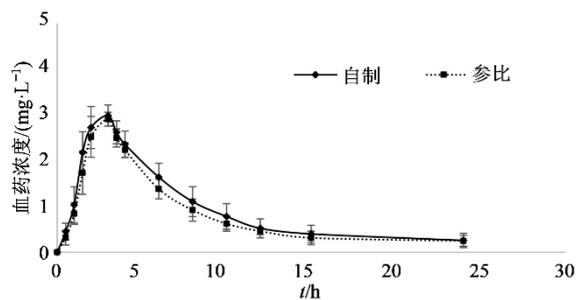
将所制片剂包装在玻璃小瓶中，在 (40±2)°C、(75±5)% 恒温恒湿箱中考察 3 个月，分别于 0、1、2、3 个月取样检测片剂外观性状、含量、溶出度等。结果如表 10 所示，在储存过程中，片剂外观性状、含量、药物体外溶出度无显著变化，该制剂稳定性良好。

表 8 血清中头孢克肟测定方法的回收率和日内、日间精密度  
Table 8 Recovery rate and intra day and inter day precision of cefixime determination method in serum

| 质量浓度/(mg·L <sup>-1</sup> ) | 回收率/%     | RSD/% | 精密度 RSD/% |      |
|----------------------------|-----------|-------|-----------|------|
|                            |           |       | 日内        | 日间   |
| 0.156                      | 102.3±3.9 | 3.8   | 4.55      | 5.38 |
| 1.250                      | 98.4±5.0  | 5.1   | 1.99      | 5.18 |
| 5.000                      | 93.0±4.7  | 5.1   | 3.69      | 8.35 |

### 3 讨论

头孢克肟适用于治疗敏感菌所致的呼吸、泌尿



与参比制剂比较: \* $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs reference formulation

图6 头孢克肟自制口腔崩解片和参比制剂在Beagle犬内的药时曲线( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Fig. 6 Beagle dogs' average serum concentration-time curve after administration of cefixime ODT and reference tablets ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

表9 头孢克肟口腔崩解片和参比制剂在Beagle犬口服给药后的主要药动学参数( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Table 9 Main pharmacokinetic parameters of self-made and reference tablets in Beagle dogs after oral administration ( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

| 参数                    | 单位                             | 头孢克肟口腔崩解片          | 参比制剂               |
|-----------------------|--------------------------------|--------------------|--------------------|
| $AUC_{0 \sim t}$      | $mg \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$ | 22.339 $\pm$ 3.894 | 19.609 $\pm$ 1.991 |
| $AUC_{0 \sim \infty}$ | $mg \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$ | 24.577 $\pm$ 5.272 | 22.325 $\pm$ 4.792 |
| $t_{max}$             | h                              | 2.500 $\pm$ 0.548  | 2.667 $\pm$ 0.516  |
| $C_{max}$             | $mg \cdot L^{-1}$              | 3.158 $\pm$ 0.086  | 2.982 $\pm$ 0.119  |
| $t_{1/2}$             | h                              | 7.156 $\pm$ 3.662  | 8.828 $\pm$ 8.065  |
| $Cl_z/F$              | $L \cdot h^{-1}$               | 2.115 $\pm$ 0.456  | 2.317 $\pm$ 0.441  |
| $V_z/F$               | L                              | 20.699 $\pm$ 7.608 | 26.226 $\pm$ 0.516 |

表10 加速条件下的稳定性结果

Table 10 Stability study results under accelerated conditions

| 时间/月 | 外观         | 含量/%  | 药物溶出度/%          |
|------|------------|-------|------------------|
| 0    | 平整、光滑、色泽均匀 | 99.93 | 98.21 $\pm$ 1.23 |
| 1    | 平整、光滑、色泽均匀 | 99.02 | 96.43 $\pm$ 1.40 |
| 2    | 平整、光滑、色泽均匀 | 98.41 | 96.78 $\pm$ 1.65 |
| 3    | 平整、光滑、色泽均匀 | 98.73 | 96.12 $\pm$ 1.87 |

和胆道等部位的感染。本研究通过物理混合法及研磨法制备头孢克肟包合物,结果表明采取头孢克肟与 $\beta$ -CD比为1:3研磨法时矫味作用、药物含量、药物体外溶出度等结果较好,包合能遮盖头孢克肟的不良味道并提高药物溶出度。硬度会影响片剂的崩解速度及溶出度,崩解速度和溶出度则会影响药物的生物利用度。药物的崩解时限通常与机械强度成正比,为加快口腔崩解片的崩解,通常将硬度设计较低。口腔崩解片崩解时限通常不大于1 min,因此需要降低片剂硬度,但硬度过小又不利于片剂生产,因此制备口腔崩解片的工艺须在机械强度和崩解时限之间达到平衡。本实验通过BBD

实验设计,选择填充剂、崩解剂和黏合剂为影响因素对口腔崩解片的硬度和崩解时限进行优化,选择最优的处方。根据最优处方自制的头孢克肟口腔崩解片的粉末流动性良好,硬度为(52.37 $\pm$ 0.51)N、机械强度良好,崩解速度快、口感好、服用方便,生物利用度高、能更快的发挥药效,同时稳定性良好,可为头孢克肟口腔崩解片制备提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Geng X J, Tian Y W, Chen Y J, et al. Preparation and light spectrum of red phosphor  $MMoO_4 : Eu^{3+}$  (M = Ca, Sr, Ba) [J]. Chin J Lumin, 2011(7): 670-674.
- [2] 张芄, 杨晓艳. 盐酸小檗碱微囊口腔崩解片的制备与质量评价 [J]. 中南药学, 2015, 13(2): 150-154. Zhang J, Yang X Y. Preparation and evaluation of orally disintegrating tablets containing taste-masked microcapsules of berberine hydrochloride [J]. Central South Pharm, 2015, 13(2): 150-154.
- [3] 翟光喜, 王海刚, 凌沛学, 等. 口腔崩解片质量评价与临床应用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(12): 926-929. Zhai G X, Wang H G, Ling P X, et al. Progress in quality evaluation and clinic application of orally disintegrating tablets [J]. Chin J New Drugs, 2007, 16(12): 926-929.
- [4] Musuc A M, Anuta V, Atkinson I, et al. Development and characterization of orally disintegrating tablets containing a captopril-cyclodextrin complex [J]. Pharmaceutics, 2020, 12(8): 744.
- [5] 国家食品药品监督管理局药品审评中心. 口腔崩解片的剂型特点和质量控制会议纪要 [EB/OL]. (2003-09-25)[2022-10-10]. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=1383>. National Food and Drug Administration Drug Evaluation Center Summary of Meeting on Formulation Characteristics and Quality Control of Oral Disintegrating Tablets [EB/OL] (2003-09-25) [2022-10-10] [Http://www.cde.org.cn/dzkw.do?Method=largePage&id=1383](http://www.cde.org.cn/dzkw.do?Method=largePage&id=1383)
- [6] 翟光喜, 王海刚, 凌沛学, 等. 口腔崩解片质量评价与临床应用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(12): 926-929. Zhai G X, Wang H G, Ling P X, et al. Progress in quality evaluation and clinic application of orally disintegrating tablets [J]. Chin J New Drugs, 2007, 16(12): 926-929.
- [7] FDA. Dissolution methods [S]. 2006.
- [8] United States Pharmacopeia 34/NF29 [S]. 2011.

[责任编辑 兰新新]