

诺氟沙星胃漂浮片处方及体外释放研究

李洪¹, 高玉梅^{2*}, 王欣¹, 王晓欣¹(1.河北化工医药职业技术学院, 石家庄 050026; 2.河北工程大学, 河北 邯郸 056002)

摘要: 目的 通过对诺氟沙星胃漂浮片的制备处方研究, 考察其漂浮性和体外释放性。方法 对处方中辅料的因素水平进行逐一考察, 并采用相似因子法比较药物释放曲线的差异。结果 HPMC 规格对胃漂浮片的释药和持漂时间有明显影响, HPMC K100M 用量为 120 mg·片⁻¹、碳酸氢钠用量为 200 mg·片⁻¹和羧甲基淀粉钠用量为 100 mg·片⁻¹时漂浮性能和释放度最佳。结论 该处方研制的诺氟沙星胃漂浮片具有良好的漂浮特性和缓释特性。

关键词: 诺氟沙星; 胃漂浮片; 处方; 体外释放

中图分类号: R943.41

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2009)10-0840-04

Formula and *in Vitro* Release Study of Norfloxacin Intra-gastric Floating Sustained Release Tablets

LI Hong¹, GAO Yumei^{2*}, WANG Xin¹, WANG Xiaoxin¹(1.Hebei Chemical and Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050026, China; 2.Hebei University of Engineering, Handan 056002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Norfloxacin intra-gastric floating sustained-release tablets were formulated and the *in vitro* release was studied. **METHODS** The *in vitro* release was determined and the effects of formulation factors were investigated. The data were analyzed by the statistical method-similar factor method. **RESULTS** The specification of HPMC affected significantly the sustained-release and continual floating property. The tablets showed a good sustained-release and continual floating property with HPMC K100M 120 mg·tablet⁻¹, sodium bicarbonate 200 mg·tablet⁻¹, CMS-Na 100 mg·tablet⁻¹. **CONCLUSION** The tablets showed a good sustained-release and continual floating property with the formula.

KEY WORDS: norfloxacin; intra-gastric floating sustained-release tablets; formula; *in vitro* release

胃漂浮滞留型缓释片是根据流体动力学(hydrodynamically balanced system, HBS)原理制备的一种特殊缓释制剂, 口服后能漂浮于胃液之上, 同时缓慢释药, 从而延长了药物在胃内的滞留时间, 使药物在胃及小肠上端的吸收率提高^[1]。目前已有许多关于此剂型的研究报道^[2-5]。诺氟沙星是氟喹诺酮类抗菌药, 适用于敏感菌所致的尿路感染、淋病、前列腺炎、肠道感染和伤寒及其他沙门菌感染, 具有尿、肠道药浓度高等特点。该药主要在胃

肠道上部吸收, 在酸性条件下稳定且易溶解吸收, 但口服绝对生物利用度较低, 制成胃漂浮给药系统可促进该药的吸收^[1]。胃漂浮片的体外释放性能可反映胃内药物漂浮释放情况。因此, 本实验室研制了诺氟沙星胃漂浮片, 并对其体外漂浮和释放性能进行了研究。

1 仪器与试药

1.1 仪器

TDP型单冲压片机(上海第一制药机械有限

作者简介: 李洪, 男, 硕士, 高级工程师 Tel: 13373517398
Tel: 13931073566 E-mail: gaoyumei40@126.com

E-mail: lihong1688@126.com *通信作者: 高玉梅, 女, 高级实验师

公司); RCZ-8A型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂); Jasco PU-980高效液相色谱仪(日本分光公司); Jasco UV-975型紫外可见检测器(日本分光公司)。

1.2 试药

诺氟沙星(浙江新昌制药有限公司, 含量: 99.5%, 批号: 20070617); 羟丙甲纤维素HPMC, 上海卡乐康包衣技术有限公司); 碳酸氢钠(天津博迪化工有限公司); 酒石酸(杭州临安金龙化工有限公司)。

2 方法和结果

2.1 片剂的制备方法

将诺氟沙星与其它辅料分别过 80 目筛, 充分混匀, 加入 90%乙醇制软材, 过 24 目筛制粒, 50 ℃干燥 6 h, 20 目筛整粒, 加入 0.8%硬脂酸镁混匀, 浅凹冲压片, 按诺氟沙星片注册标准(国药准字 H41025636)说明书用法用量, 设定每片含主药 400 mg。

处方为每片含主药 400 mg、HPMC K100M 90 mg、碳酸氢钠 160 mg、羧甲基淀粉钠 50 mg。

2.2 分析方法的建立

2.2.1 含量及相关物质测定 按照中国药典 2005 年版二部^[6]“诺氟沙星”和“诺氟沙星片”项下测定。诺氟沙星在 278 nm 处辅料无干扰。

2.2.2 测定方法的评价 标准曲线: 精密称取诺氟沙星原料药适量, 以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸为溶剂, 配制成浓度为 5, 15, 25, 35, 45 μg·mL⁻¹ 的溶液, 在 278 nm 处测定吸光度, 以浓度对吸光度作线性回归, 得标准曲线 $Y=0.1205X+0.0267$, $r=0.9991$; 线性范围: 1~50 μg·mL⁻¹; 最低检测限: 1 μg·mL⁻¹; 回收率: 高、中、低 3 个浓度的平均回收率 99.6%~100.5%之间; 精密度: 日内 RSD≤0.25%, 日间 RSD≤1.3%; 辅料及释放介质对测定无干扰。

2.3 体外漂浮性能实验

采用中国药典 2005 年版附录 XC 第二法(释放度测定法)装置, 将诺氟沙星胃漂浮片置 37 ℃的 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸 900 mL 中, 经与高转速条件比较选择转速 50 r·min⁻¹, 胃漂浮片在胃内滞留时间一般为 8 h, 选择测定时间为 8 h 可明确反映其漂浮性能, 观察缓释片起漂时间和持漂时间(Tbuoy)。

2.4 释放度试验

采用中国药典 2005 年版二部附录 XC 第二法装置, 按附录 XD 第一法(缓释制剂和控释制剂测定

法)测定, 转速 50 r·min⁻¹, 以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸 900 mL 为释放介质, 温度 37 ℃。依法操作, 定时取样(同时补充同温等量的相应介质), 用 0.45 μm 微孔滤膜过滤。滤液适当稀释后, 按中国药典 2005 年版二部附录 IVB (分光光度法), 在 277 nm 处测定吸光度, 分别计算不同时间的累积释放度。

2.5 不同因素对片剂体外释放和漂浮性能的影响

2.5.1 HPMC 规格的影响 分别采用 HPMC K4M (4 000 mPa·s)、K15M(15 000 mPa·s)、K100M(100 000 mPa·s)为骨架材料, 用量均为 120 mg·片⁻¹, 其它工艺不变, 依照“2.4”项下方法测定体外释放度, 体外释放结果见图 1。结果表明, HPMC 黏度增加, 释药速度减慢。漂浮性能研究表明, HPMC 黏度增加漂浮性能不断增强, 为提高缓释和漂浮效果, 以 HPMC K100M 为骨架材料。

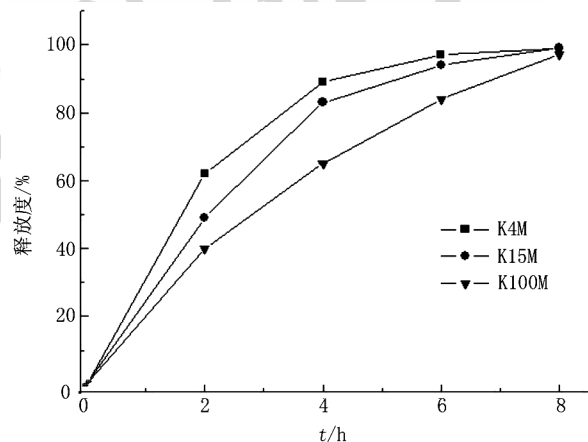


图 1 HPMC 不同粘度级别的影响(n=3)

Fig 1 Effect of different HPMC viscosities on tablets release *in vitro* (n=3)

2.5.2 HPMC K100M 用量的影响 采用 K100M 为骨架材料制备的片剂, K100M 的用量分别为 90, 120, 150 mg·片⁻¹, 其它工艺不变, 依照“2.4”项下方法测定体外释放度, 体外释放结果见图 2。结果表明, 以 HPMC K100M 用量增大会导致释药速度减慢, 所选 3 个用量间有显著性差异($P>0.05$)。漂浮性能研究表明, K100M 用量增大漂浮性能不断增强, 120 mg·片⁻¹时 Tbuoy 为 8.5h, 综合考虑选择 HPMC K100M 的用量为 120 mg·片⁻¹。

2.5.3 碳酸氢钠用量对释放的影响 碳酸氢钠可与胃液反应产生二氧化碳气体, 使片剂体积膨胀, 相对密度减小, 可促进胃漂浮片的漂浮性能。分别将处方中碳酸氢钠用量调节为 160, 200, 240 mg·片⁻¹, 其它辅料和制备方法不变, 依照“2.4”项下方法测定体外释放度, 比较片剂体外释药情况, 见图 3。

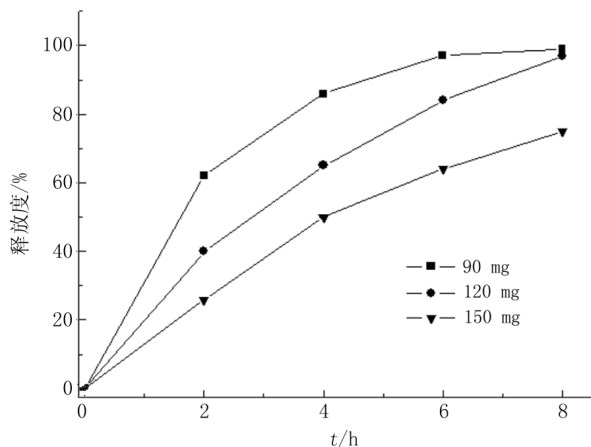


图2 HPMC K100M 用量的影响(n=3)

Fig 2 Effect of amount variety of HPMC (K100M) on tablets release *in vitro*(n=3)

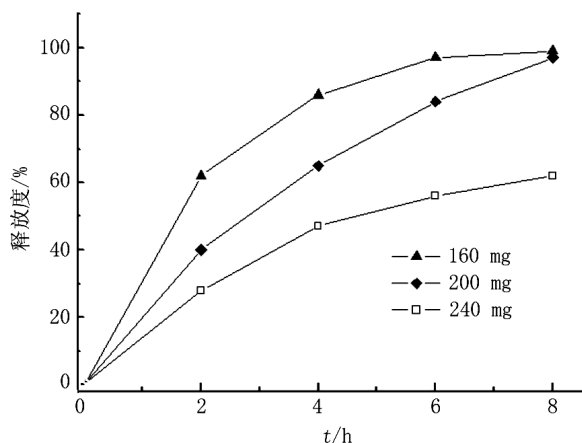


图3 碳酸氢钠用量对释放度的影响(n=3)

Fig 3 Effect of amount variety of sodium bicarbonate on tablets release *in vitro* (n=3)

结果表明, 所选 3 个用量间有显著性差异($P>0.05$)。漂浮性能研究表明, 碳酸氢钠用量增大漂浮性能不断增强, 所选 3 个用量间有显著性差异($P>0.05$), 120 mg·片⁻¹ Tbuoy 为 7.8 h, 这可能是因为碳酸氢钠用量低时易耗竭的缘故。选择碳酸氢钠用量为 200 mg·片⁻¹。

2.5.4 羧甲基淀粉钠用量对释放的影响 分别将处方中羧甲基淀粉钠用量调节为 50, 100, 150 mg·片⁻¹, 其它辅料和制备方法不变, 依照“2.4”项下方法测定体外释放度, 比较片剂体外释药情况, 见图 4。结果表明, 羧甲基淀粉钠用量增大会导致释药速度加快, 但漂浮性能逐渐下降, 选择羧甲基淀粉钠用量为 100 mg·片⁻¹。

2.6 处方的确定

根据“2.5”项试验结果确定诺氟沙星胃漂浮片处方为:

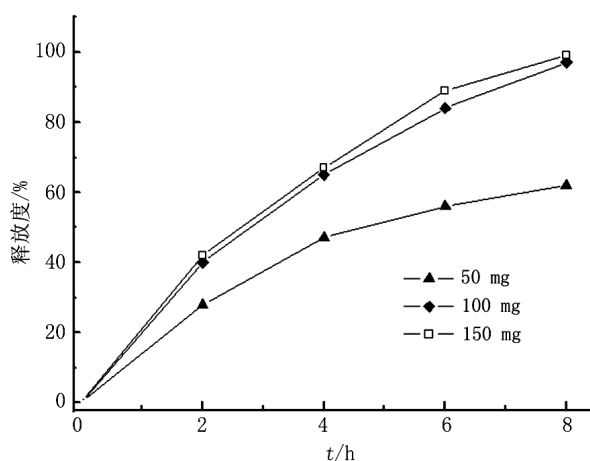


图4 羧甲基淀粉钠用量对释放度的影响(n=3)

Fig 4 Effect of amount variety of sodium carboxymethyl starch on tablets release *in vitro*(n=3)

诺氟沙星 400 g、HPMC K100M 120 g、碳酸氢钠 200 g 和羧甲基淀粉钠 100 g, 依照“2.1”项下方法操作, 制备 1 000 片, 共制备 3 批。测定体外漂浮性能。

体外漂浮性能测定表明, 优化后处方制备的片剂, 约 1.5 min 后片剂表面形成一层凝胶屏障, 并保持片剂形状, 漂浮于液面。随时间延长片剂体积逐渐增加, 但仍保持片形完整, 平均漂浮时间为(8.5 ± 0.3)h (n=3)。3 批样品释放度良好, 8.5 h 累计释放率达 90% 以上, RSD 0.56%, 见图 5。

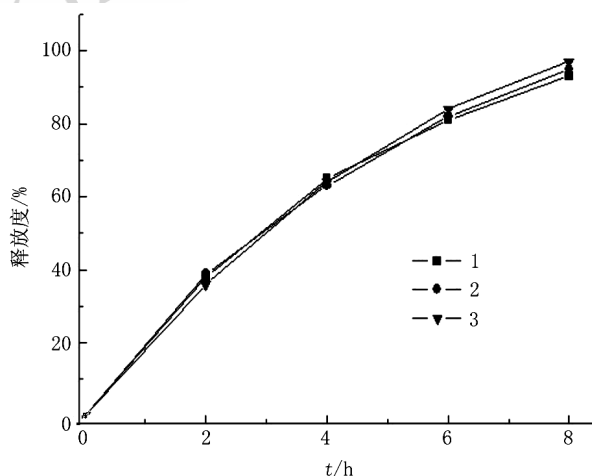


图5 3 批样品体外释放度结果(n=3)

Fig 5 Three batches of samples on tablets release *in vitro*(n=3)

2.7 工艺验证

2.7.1 检测项目与方法 将自制诺氟沙星胃漂浮片放置于 60 °C (高温); 相对湿度 75% (高湿); 照度 4 500 lx (光照) 的条件下。分别于 0, 5, 10 d 取

样,检测起漂时间、持漂时间、标示量、相关因子(f_2)和有关物质。

2.7.2 结果 实验结果见表 1,本品在高温、高湿

和光照条件下,外观、含量、起漂时间、持漂时间均无明显变化,有关物质有所增加,用相似因子考察 0 d 和 5 d, 0 d 和 10 d 的释放曲线相似。

表 1 影响因素考察实验结果($n=3$)

Tab 1 Test result of the factors influencing tablets release *in vitro*($n=3$)

试验条件	放置时间/d	起漂时间/min	持漂时间/h	标示量/%	f_2	有关物质/%
初始	0	1.1±0.1	8.5±0.45	100.2±0.31		0.47±0.02
光照	5	1.2±0.1	8.8±0.51	99.9±0.28	77.8±1.55	0.47±0.02
	10	1.2±0.1	8.4±0.53	100.2±0.32	76.3±1.66	0.48±0.03
高温	5	1.1±0.2	8.9±0.51	99.7±0.25	76.7±1.75	0.55±0.02
	10	1.3±0.2	8.4±0.46	99.8±0.26	79.1±1.27	0.56±0.03
高湿	5	1.3±0.2	8.5±0.38	99.9±0.39	76.1±1.44	0.63±0.03
	10	1.2±0.3	8.7±0.45	100.1±0.38	78.3±1.52	0.67±0.03

3 讨论

本研究发现,HPMC 规格对胃漂浮片的释药和持漂时间有明显影响。以 HPMCK100M 为骨架材料的样品释放明显慢于以 HPMCK15M、HPMCK4M 为骨架材料的样品。持漂时间较长,这种差异可能是由于不同规格的 HPMC 水化速度及所形成水凝胶骨架的致密程度的不同而造成的^[7]。

在各处方释放度研究中,采用相似因子法比较了药物释放曲线的差异^[8]。相似因子法基本要点是参比制剂(0 d)与供试制剂的累积释放度差的平方和最小,计算公式如下:

$$f_2 = 50 \times \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (Y_{Rt} - Y_{Tt})^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

f_2 为相似因子; Y_{Rt} 、 Y_{Tt} 分别表示 t 时间点参比制剂和供试制剂的释药百分率; n 为取样次数。若两条曲线完全相同, f_2 为 100; 随着两条曲线近似程度的降低, f_2 趋近于 0; f_2 在 50~100 之间, 表示两制剂的释放度相似。

4 结论

本实验以体外漂浮性能和释放度为指标研制了诺氟沙星胃漂浮片。结果表明,本制剂具有良好

的漂浮特性和缓释特性。

REFERENCES

- [1] SHI Z Q, JIANG X G. Research progress of floating drug delivery system [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2003, 34(4): 199-201.
- [2] WANG F F, DU R, LIU Z X, et al. Preparation and quality control of ondansetron hydrochloride floating sustained release tablets [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2002, 37(9): 678-680.
- [3] FENG H, WANG Z M, CHEN D W. Studies on rosiglitazone maleate Intra-gastric floating sustained release tablet [J]. J Chin Pharm Univ(中国药科大学学报), 2002, 33(3): 196-199.
- [4] LU Y R, ZHANG J S, YANG M. Preparation of domperidone sustained release floating tablets [J]. J Chin Pharm Univ(中国药科大学学报), 2003, 34(4): 327-329.
- [5] HOU H M, ZHU J P, XUONG Q M. Sustained releaze intragastric floating diltazem tablets based on PVP ans PVA [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 1991, 22(4): 156-158.
- [6] Ch.P(2005)Vol II(中国药典 2005 年版.二部) [S]. 2005: 526-257.
- [7] BAUMGARTNER S, SMID-KORBAR J, VRECER F, et al. Physical and technological parameters influencing floating properties of matrix tablets based on cellulose ethers [J]. STP Pharma Sci, 1998, 8 (5): 285-290.
- [8] JEFFRY W, MOORE, HENRY H. Flanner, Mathematical comparison of dissolution profiles [J]. Pharm Tech, 1996, 6(2): 64-74.

收稿日期: 2008-11-13