

# 盐酸环丙沙星胃漂浮缓释片的设计、制备与体外评价

## 设计、制备与体外评价

王如意，刘怡（亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233）

### 摘要

#### 目的

考察聚合物，包括亲水凝胶骨架材料及膨胀剂，对盐酸环丙沙星胃漂浮缓释片漂浮性能和释放行为的影响。

#### 方法

分别以羟丙甲纤维素（HPMC），羟丙纤维素（HPC）和羟乙基纤维素（HEC）为亲水凝胶骨架材料，以交联聚维酮（PVPP XL，PVPP XL-10）和交联羧甲基纤维素钠（CCS）为膨胀剂，制备盐酸环丙沙星胃漂浮缓释片，以起漂时间，漂浮持续时间和漂浮力为指标评价漂浮性能，以盐酸环丙沙星释放度为指标评价缓释性能。

#### 结果

羟丙甲纤维素 HPMC K250 与交联聚维酮 PVPP XL 合用可以获得起漂时间较短，漂浮持续时间较长且药物体外释放较理想的盐酸环丙沙星胃漂浮缓释片。

#### 结论

聚合物的种类和用量对胃漂浮片的漂浮性能和药物释放特性具有显著影响，HPMC 和 PVPP XL 是制备盐酸环丙沙星胃漂浮缓释片的较合适聚合物。

### 关键词

亲水骨架材料；膨胀剂；胃漂浮缓释片；起漂时间；释放度

胃漂浮缓释片是根据流体动力学平衡体系（HBS）原理设计的一种口服缓释制剂，口服后能长时间在胃内保持漂浮状态缓慢释药，能有效提高药物在胃及小肠上端的吸收率<sup>[1]</sup>。盐酸环丙沙星主要在胃肠道上部吸收，口服绝对生物利用度较低，制成胃漂浮给药系统可促进其吸收<sup>[2]</sup>。较快起漂并维持较长的漂浮时间，同时保证良好的缓释过程对胃漂浮片来

说是至关重要，而聚合物的种类和用量对漂浮性能和药物释放均起着重要作用<sup>[3-7]</sup>，亲水凝胶骨架材料遇胃液后形成凝胶层控制药物释放，是制备缓释型胃漂浮片重要载体，超级崩解剂作为膨胀剂不仅利于片剂的膨胀速度和漂浮时间，对药物释放也有重要影响。本研究就以盐酸环丙沙星为模型药，考察亲水凝胶骨架材料羟丙甲纤维素（HPMC），羟丙纤维素（HPC）和羟乙基纤维素（HEC）和膨胀剂（崩解剂）交联聚维酮（PVPP XL，PVPP XL-10）和交联羧甲基纤维素钠（CCS）对胃漂浮缓释片的漂浮性能和释放度的影响，以期为该类药物提供有益参考。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

干法制粒机（TFC-LAB Micro，Vector 公司，美国），压片机（Mini Press II，Karnavati Engineering，印度），片剂硬度测定仪（TBH300MD，Erweka，德国）。

### 1.2 材料

盐酸环丙沙星（批号：101130619-2，浙江国航），羟丙甲纤维素（规格：Benecel HPMC K250，美国亚什兰公司），羟丙纤维素（规格：Klucel HPC GXF，美国亚什兰公司），羟乙基纤维素（规格：Natrosol HEC 250G，美国亚什兰公司），交联羧甲基纤维素钠（CCS）（Ac-Di-Sol，美国 FMC 公司），微晶纤维素（规格 MCC 101，台湾明台公司），交联聚维酮（规格：Polyplasdone PVPP XL 和 XL-10，美国亚什兰公司）。

## 2 方法和结果

### 2.1 起漂时间和漂浮持续时间

溶出度测定时，将片剂置于溶出杯后立即计时，在动态状态下测定起漂时间。测定起漂时间时我们发现，漂浮片刚进入溶出介质后因为碳酸氢钠与盐酸反应会在片剂表面生成大量气泡，将片剂托起浮出液面，但是由于搅拌桨的作用，气泡会破裂，如果亲水凝胶骨架材料和崩解剂没有较快的水化或膨胀，片剂就会再次沉到液面下，直到其密度降低至足够再次漂起。本研究以片剂漂起并且短时间内不再沉下去的时间计为起漂时间。

片剂维持漂浮在溶出介质液面的时间为漂浮持续时间。

制得漂浮片的起漂时间应小于 15min，漂浮持续时间不小于 8 小时。

### 2.2 漂浮力测定方法

采用 Satorious 公司的改装天平（装置如图 1）实时测定不同时间胃漂浮片产生的浮力。该装置与电脑相连，可以记录连续时间内各时间点的不同浮力。测定时，在容器内加入  $0.1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的盐酸溶液，液面需高于凸形吊篮上平面约 2cm，将片剂置于凸形吊篮下方。当片剂膨胀体积增加，浮力大于重力时，片剂起漂，接触凸形吊篮并对其产生一个向上的浮力，即天平上显示的负数，数字的绝对值计为片剂产生的浮力。

本漂浮力测定方法是在静态下测定。在起漂时间、漂浮持续时间和释放度满足要求的前提下，漂浮力越大越好。

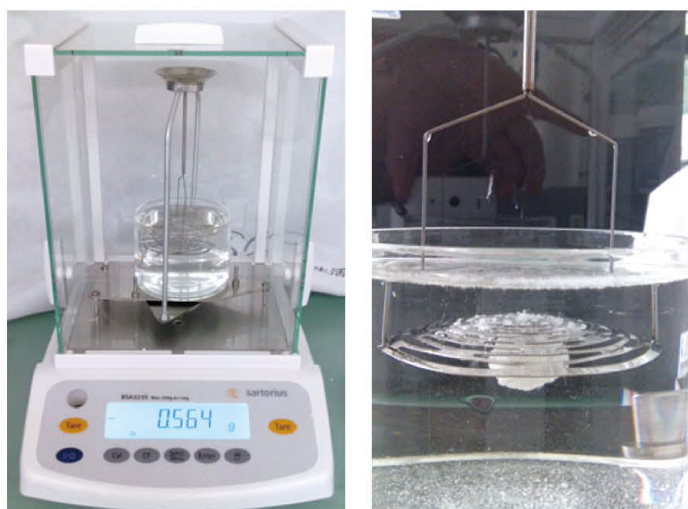


图 1. 浮力测定装置

### 2.3 释放度测定方法

参照释放度测定法（《中华人民共和国药典》2010 年版二部附录 XD 第一法），依法操作，采用溶出度测定法第二法的装置，转速为  $50\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ ，以  $0.1\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸溶液 900ml 为溶出介质，分别在 0.5h, 1h, 2h, 3h, 6h 和 10h 取样，采用紫外分光光度法在 277nm 测定吸收度，同时制备对照品溶液测定吸收度，计算释放度。释放曲线以接近零级释放为优，且 10h 的释放量应该大于标示量的 90%。

## 2.4 胃漂浮缓释片聚合物种类筛选

盐酸环丙沙星胃漂浮缓释片采用干法制粒压片法制备：将过筛后的原辅料（除 0.6% 的硬脂酸镁外）混合均匀，加入干法制粒机压滚压成大片，20 目筛整粒，加入 0.6% 硬脂酸镁，压制成 19mm\*9mm 的椭圆形片剂，即可。

以羟丙甲纤维素( HPMC K250 )，羟丙纤维素( HPC MXF )和羟乙基纤维素( HEC 250G )为亲水凝胶骨架材料，以交联聚维酮( PVPP XL 和 XL-10 )和交联羧甲基纤维素钠( CCS )为膨胀剂，采用 minitab 试验设计软件对亲水凝胶骨架材料和膨胀剂种类进行筛选，试验设计如表 1 示。将制得的片剂进行漂浮性能和药物释放度的测定，结果见表 2 和图 2。

	Ciprofloxacin /%	Polymer type	load /%	Floating aids	laod /%	MCC101 /%	NaHCO3 /%	Mg stearate /%	Total /%
T1	50	HPMC K250	15	CCS	10	14	10	1	100
T2	50	HPMC K250	15	PPVP XL	10	14	10	1	100
T3	50	HPMC K250	15	PPVP-XL-10	10	14	10	1	100
T4	50	HEC 250G	15	CCS	10	14	10	1	100
T5	50	HEC 250G	15	PPVP XL	10	14	10	1	100
T6	50	HEC 250G	15	PPVP XL-10	10	14	10	1	100
T7	50	HPC GXF	15	CCS	10	14	10	1	100
T8	50	HPC GXF	15	PPVP XL	10	14	10	1	100
T9	50	HPC GXF	15	PPVP XL-10	10	14	10	1	100

表 1. 聚合物筛选实验设计

	initial floating time	floating duration
T1	40min	6.5h
T2	13min	8h
T3	18min	8.5h
T4	2s	5h
T5	2s	6.5h
T6	2s	6.0h
T7	90min	5h
T8	15min	5.5h
T9	30min	6.5h

表 2. T1~T9 处方片剂的漂浮性质

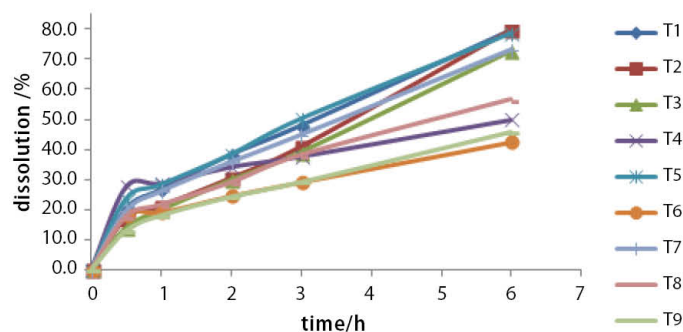


图 2. T1~T9 处方片剂的药物释放度结果

以药物释放度为评价指标，通过 minitab 软件对亲水凝胶聚合物和膨胀剂进行因素分析，结果如图 3 所示。

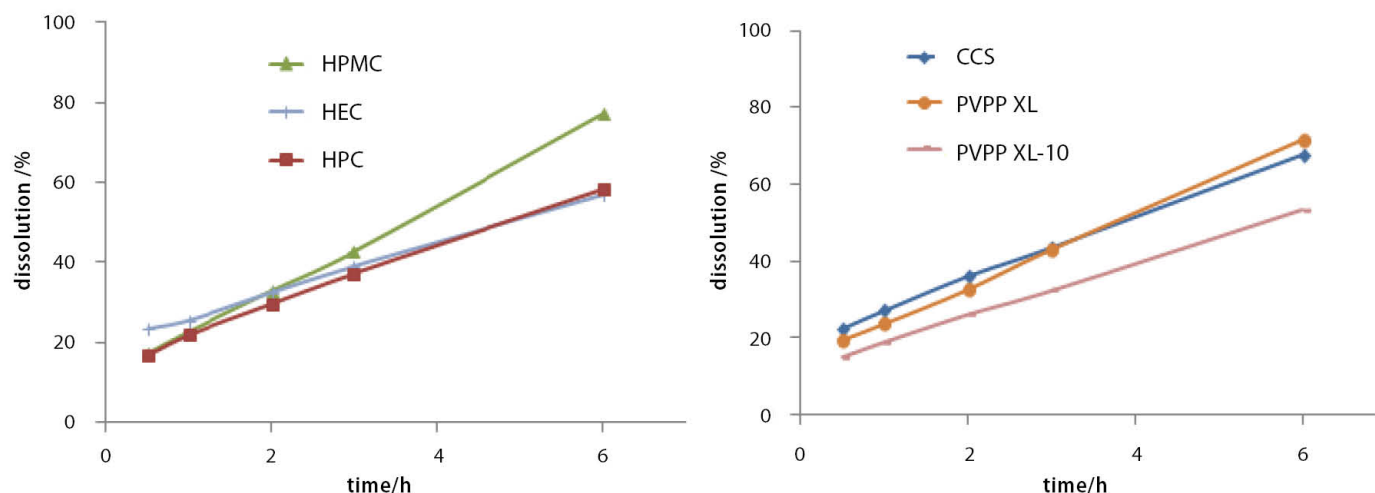


图 3. 聚合物对释放度的影响

从上述结果可以看出，以 HPC GXF 为亲水凝胶骨架时起漂时间较长且漂浮持续时间较短，故不适合该胃漂浮片。HEC 250G 为骨架材料时，起漂时间很短，漂浮持续时间也较长，但是其药物释放度易出现释放不完全。HPMC K250 为骨架材料时药物释放完全，且漂浮持续时间较长。结合漂浮性质和药物释放特性，PVPP XL 是较好的膨胀剂。

## 2.5 胃漂浮缓释片聚合物用量筛选

根据上述试验，选用 HPMC K250 和 PVPP XL 为聚合物进行用量筛选试验。采用 minitab 进行实验设计如表 3。测定片剂的起漂时间和漂浮持续时间及药物释放，结果见表 4 和图 4。

	Ciprofloxacin /%	HPMC K250 /%	PVPP XL /%	MCC101 /%	NaHCO3 /%	Mg stearate /%	Total /%
L1	50	12	10	17	10	1	100
L2	50	12	15	12	10	1	100
L3	50	12	20	7	10	1	100
L4	50	15	10	14	10	1	100
L5	50	15	15	9	10	1	100
L6	50	15	20	4	10	1	100
L7	50	18	10	11	10	1	100
L8	50	18	15	6	10	1	100
L9	50	18	20	1	10	1	100

表 3. 聚合物用量筛选



	initial floating time	floating duration
L1	2s	3h
L2	2s	3h
L3	2s	3h
L4	14min	8h
L5	15min	5.5h
L6	13min	4.5h
L7	18min	9h
L8	10min	8.5h
L9	2s	6.5h

表 4. L1~L9 处方片剂的漂浮性质

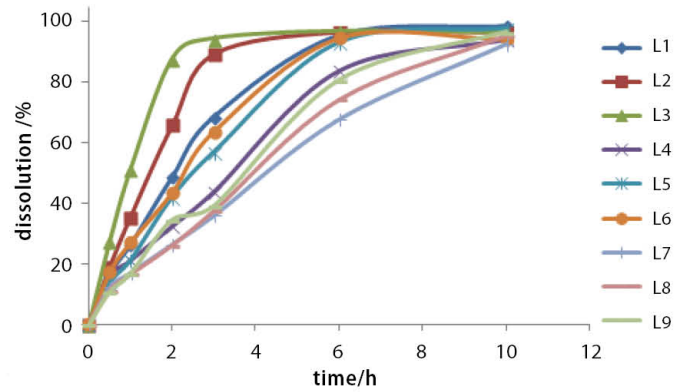


图 4. L1~L9 处方片剂的药物释放度结果

从实验结果可以看出，HPMC K250 用量的增加可以延长片剂的漂浮持续时间，同时维持药物在较长时间内的稳定释放。PVPP XL 遇水膨胀，可以使片剂密度降低，有助于减少起漂时间和促进药物释放完全。

处方 L7 和 L8，起漂时间短，漂浮持续时间长。对释药结果进行零级动力学方程拟合，处方 L7:  $Q=9.06t+6.919$ ,  $r=0.9906$ ; 处方 L8:  $Q=9.61t+6.565$ ,  $r=0.9862$ , 释药行为接近零级释放，均达到较理想的结果。故对这 2 个处方片剂，按照漂浮力测定方法测定漂浮力，结果见图 5。PVPP XL 对提高胃漂浮缓释片的漂浮力具有积极影响，但是用量太多，会对片剂结构的强度产生负面影响。在本案例中，18% 的 HPMC K250 和 10%~15% PVPP XL 合用效果较好。

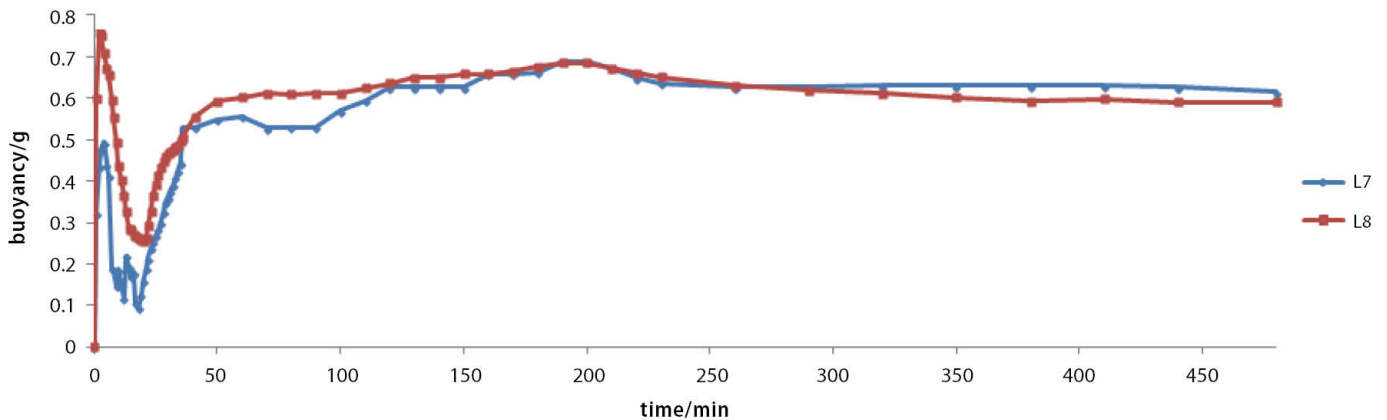


图 5. L7 和 L8 处方片剂的漂浮力曲线图

### 3 讨论

本文考察了亲水凝胶骨架材料及膨胀剂对盐酸环丙沙星胃漂浮缓释片的影响。HEC 250G 具有较快的水化速度，但是凝胶强度较弱且易溶蚀，从而维持漂浮的时间较短；HPC GXF 是细粒径规格的高取代羟丙基纤维素，其疏水相对较强，故以其为骨架材料的片剂形成连续凝胶并膨胀的速度相对较慢，起漂时间较长。HPMC K250 具有相对较强的凝胶强度，而且水化速度较快，兼顾了起漂时间和漂浮持续时间。膨胀剂选用毛细管作用较强的崩解剂，一来帮助骨架材料迅速水化，二来迅速膨胀降低片剂密度，从而减少起漂时间，并维持较大的漂浮力，而且助于药物的完全释放。CCS 的毛细管效应相对较弱，不利于骨架材料的迅速水化，且膨胀体积较大，易撑破连续凝胶层导致较短的漂浮时间。PVPP XL 和 PVPP XL-10 分别是粗粒径和细粒径的交联聚维酮，PVPP XL 相对可以更快的速度将水分引入片芯内部，减少起漂时间，而且赋予片剂较大漂浮力。体外研究结果可知，HPMC K250 与 PVPP XL 联合使用对于盐酸环丙沙星胃漂浮缓释片较适合。体内胃肠蠕动情况相对更加剧烈和复杂，片剂在体内的漂浮和释放行为有待进一步研究。

### 参考文献

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): 199-202.
2. PYANG X, HU L D. Preparation and in vitro release of ciprofloxacin hydrochloride floating sustained-release tablets[J]. Chin J Pharm( 中国医药工业杂志 ), 2007, 38(11): 776.
3. PIAO H Z, LIM W H, LI C F, et al. Effect of excipients on preparation of gastric-floating tablets and its floating abilities[J], J Shenyang Pharm Univ ( 沈阳药科大学学报 ), 2008, 25 ( 2 ) : 89-94.
4. NEI Y, LI Y X, ZHU. Effect of excipients on the floating properties of gastric floating Drug dosage form[J]. Cent South Pharm( 中南药学 ), 2008, 6(2): 208-210.
5. LI S F, LIN S S, DAGGYC B P, et al. Effect of HPMC and Carbopol on the release and floating properties of Gastric Floating Drug Delivery System using factorial design[J]. Int J Pharm, 2003, 253(1-2): 13-22.
6. Mahesh C, Paras J, Sachin C, et al. Development of sustained release gastroretentive drug delivery system for ofloxacin In vitro and in vivo evaluation [J]. Int J Pharm, 2005, 304[1-2]: 178-184.
7. Ramji A K, Chandra S R G and Prabhakar R V. Formulation and evaluation of swellable and floating gastroretentive ciprofloxacin HCL tablets [J]. AAPS pharm scitech, 2009, 10[1]: 220-226.
8. TANG Y, HE F Y, LIU Z, et al. Formulation study of huperzine A gastric-floating tablets by orthogonal experiment design [J]. Chin tradit Pat Med( 中成药 ), 2010, 32(4): 594-596.
9. BEN X R, WANG Z G, YE G H, et al. Study on ranitidine bismuth citrate intra-gastric floating sustained-release tablets[J]. Acad J Guangdong Coll Pharm ( 广东药学院学报 ), 2011, 27(1): 10-13.