

## · 工业药学 ·

## 氧氟沙星薄膜包衣片的制备及其相对生物利用度测定

南京军区药品检验所(南京, 210002) 刁勇\* 李亮 程颖

中国药科大学药化研究室(南京, 210009) 王尔华

**摘要** 本文采用国产原料试制氧氟沙星薄膜包衣片, 并与日本第一制药株式会社生产的片剂进行了体外溶出度、体内相对生物利用度比较。体内血清药物浓度采用 HPLC 法测定。自制片剂与进口片剂生物等效。

**关键词** 氧氟沙星; 片剂; HPLC; 生物利用度

氧氟沙星(Ofloxacin)是新一代喹诺酮类抗菌药物, 1985年已在联邦德国上市。该药抗菌谱广, 对包括厌氧菌在内的革兰氏阳性和阴性菌均有很强的抗菌活性<sup>[1]</sup>。本文以国产原料制备了氧氟沙星薄膜包衣片, 并以日本第一制药株式会社片剂为对照, 进行了体外溶出度和体内相对生物利用度研究。

## 实验部分

## 一、仪器与药品

RCDN-6型溶出度仪(上海); Waters 高效液相色谱仪(美国); Super-III型电子计算机(美国)

氧氟沙星原料(中国药科大学药化研究室合成); 氧氟沙星片剂A(日本第一制药株式会社, 批号AN549); 氧氟沙星片剂B(自制, 批号900315)

## 二、片剂制备

将氧氟沙星与辅料粉碎混合, 制粒, 干燥, 整粒, 加崩解剂(低取代羟丙基纤维素, 用量2%)及润滑剂(硬脂酸镁, 用量为0.5%), 混匀压片(100 mg/片)。以2.5%的HPMC溶液包衣, 按中国药典1990年版检验合格。

## 三、体外测定方法

## 1. 测定波长选择

根据氧氟沙星和辅料的紫外吸收曲线, 氧氟沙星在0.1 mol/L 盐酸溶液中最大吸收波长为294nm, 而辅料在此波长几乎无吸收。

## 2. 标准曲线

以0.1 mol/L 盐酸溶液分别配制浓度为1, 2, 3, 4, 6, 8, 10  $\mu\text{g/ml}$  的氧氟沙星溶液, 在294 nm的波长处测定吸收度, 绘制标准曲线, 标准曲线方程为  $A = -0.00149 + 0.08814C$ ,  $r = 0.9999$  ( $n = 3$ )

## 3. 回收率

精密称取一片处方量的主药及辅料, 混匀, 以0.1 mol/L 的盐酸溶液配成氧氟沙星浓度为6  $\mu\text{g/ml}$  的溶液, 在294 nm的波长处测定吸收度, 计算主药含量, 平均回收率为  $100.29 \pm 0.28\%$  ( $n = 5$ )

## 4. 体外溶出速率

以0.1 mol/L 盐酸溶液900 ml 为溶出介质, 预热至  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , 转篮转速为100 r/min, 样品投入后于不同时间取样1.5 ml, 以0.1 mol/L 盐酸溶液稀释至25 ml, 在294 nm的波长处测定吸收度, 计算释药量。溶出曲线见图1, 可见自制片剂B体外溶出较进口片剂略快。

\*刁勇, 硕士研究生毕业, 现任南京军区后勤部药品检验所药师。曾发表“口腔溃疡用双层单向缓释膜的研制”、“美欧卡霉素胃内滞留漂浮型缓释片的制备及人体药代动力学研究”等论文。

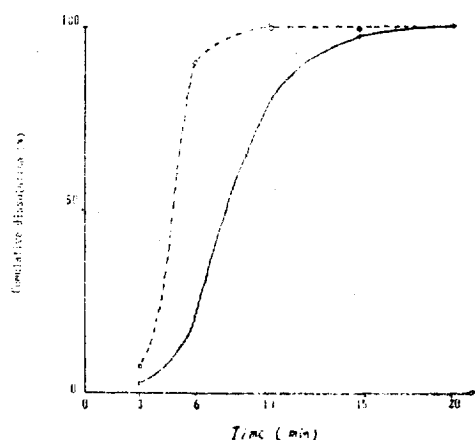


Fig 1. Dissolution profiles of Ofloxacin tablets.

— A ..... B

Tab 1 Dissolution rates of tablet B before and after storage for three months. mean  $\pm$  SD (n = 6)

| Time (min) | Cumulative dissolved (%) |                  |                   |                   |                   |
|------------|--------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|            | 3                        | 6                | 10                | 15                | 20                |
| before     | 7.47 $\pm$ 5.79          | 90.27 $\pm$ 7.46 | 100.16 $\pm$ 2.75 | 101.16 $\pm$ 2.60 | 101.33 $\pm$ 2.42 |
| after      | 8.08 $\pm$ 3.32          | 86.01 $\pm$ 4.87 | 98.29 $\pm$ 3.41  | 99.16 $\pm$ 0.96  | 100.46 $\pm$ 0.52 |

0.9999, n = 6), 线性范围为 0.05–4.00  $\mu$ g/ml, 平均回收率为 98.9  $\pm$  2.7%, CV < 5%。

## 2. 体内试验

### (1) 血清中药物浓度的测定

十二名健康受试者禁食 12 h 后, 单剂量 (300 mg) 交叉服用 A、B 两种片剂, 于服药前及服药后 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24 h 分别取血 2 ml。取血清 0.2 ml, 提取分离, 以 HPLC 法测定药物浓度。结果见图 2。

### (2) 相对生物利用度

B 制剂相对于 A 制剂的生物利用度 (F) 以下式计算:

$$F = \frac{AUC_{(B)}^{0-\infty}}{AUC_{(A)}^{0-\infty}} \times 100\%$$

## 四、稳定性试验

根据美国 FDA 规定方法 (37°C 和相对湿度 75%), 自制片剂 B 在此条件下放置三个月后, 含量由原来的 100.08  $\pm$  0.23% 下降为 99.39  $\pm$  0.14%, 基本不变。体外溶出数据见表 1, 也无明显变化。

## 五、体内测定

### 1. 分析方法

血清药物浓度采用 HPLC 法测定<sup>[2]</sup>。色谱柱为 Spherisorb C18 柱, 流动相为甲醇–0.01 mol/L 磷酸二氢钾–0.5 mol/L 四丁基溴化铵 (35:65:4) 三元溶剂, 其最终 pH 值为 2.5。样品以甲醇提取, 以诺氧沙星为内标物, 以氧氟沙星与内标的峰高比定量。标准曲线方程为  $C = 2.3191s - 0.1190$  ( $r =$

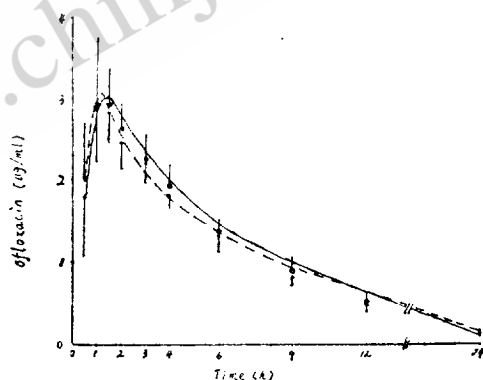


Fig 2. Mean serum concentration-time curves after single doses (300mg) of Ofloxacin Tablets. (n = 12)

— A ..... B

经计算 B 制剂的相对生物利用度为 101  $\pm$  18%。

(3) AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> 三参数评价生物等效性

将A、B两制剂体内参数 AUC、C<sub>max</sub>、T<sub>max</sub> 进行方差分析, 并计算供试制剂B的各

参数以95%的可信限水平, 相当于标准制剂A的置信区间(以相对A的百分数来表示)。一般认为, 如果该区间在80~120%以内, 则可认为两制剂生物等效。结果见表2。

Tab 2 Estimating of AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> and statistical results

|                                           | AUC (h·µg/ml)  | C <sub>max</sub> (µg/ml) | T <sub>max</sub> (h) |
|-------------------------------------------|----------------|--------------------------|----------------------|
| Tablet A                                  | 20.55±5.14     | 3.10±0.55                | 1.25±0.26            |
| Tablet B                                  | 20.55±5.45     | 3.11±0.60                | 1.25±0.34            |
| Analysis of variance                      | P>0.05         | P>0.05                   | P>0.05               |
| 95% Confidence interval (as% of Tablet A) | (-18.79~18.79) | (-15.71~15.71)           | (-19.32~19.32)       |

统计结果表明, A、B 两 制剂吸收速度和程度均无显著性差异, 两者生物等效。

mother 1982; 22:548

[ 2 ] LJ Notarianni: J Chromatogr 1988; 431: 461

[ 3 ] WJ Westlake, etal: J Pharm Sci 1972; 61:1340

参 考 文 献

[ 1 ] K Sato, et al: Antimicrob Agents Che

Preparation of Ofloxacin Coated Tablet and Determination of Its Relative Bioavailability

Diao Yong, Liang Liang, Cheng Yi

(Nanjing comand institute for drug control, Nanjing, 210002)

Wang Erhua

(China Pharmaceutical University, Nanjing, 210009)

Abstract

A new Ofloxacin coated tablet B Was developed by utilizing the raw drug material synthesized in China. Its dissolution rate and relative bioavailability were studied, and compared with Ofloxacin tablet A imported from Japan. The determination of Ofloxacin concentration in serum was carried out by HPLC.

The relative bioavailability of tablet B was 101±18% as compared with tablet A, and the two tablet formulations were bioequivalent.

**Key words** Ofloxacin, Tablet, HPLC, Bioavailability