

# 丹皮酚亲水凝胶骨架片的制备及体外释放

崔红娜 赵会英\*

(北京化工大学 生命科学与技术学院, 北京 100029)

**摘要:** 以羟丙甲基纤维素(HPMC)为主要载体制备了丹皮酚(PN)的缓释骨架片。在载体中添加不同的释放调节剂,比较了对药物释放的影响;考察了不同黏度的 HPMC 及其用量对释放的影响;通过对体外释放数据进行零级方程、Higuchi 和 Peppas 方程拟合,探讨了药物的释放机制。结果表明,以微晶纤维素为释放调节剂所制备的骨架片呈现良好的缓释特征,2h 释放 31%,6h 释放 66%,12h 释放 99%。药物释放数据可以用 Peppas 方程( $Q = Kt^n$ )进行很好拟合,并且有  $0.45 < n < 0.89$  ( $n = 0.6685$ ),提示药物的释放机制为非 Fickian 扩散,即药物是通过凝胶层扩散和骨架溶蚀控制的释放。

**关键词:** 丹皮酚; 亲水凝胶骨架片; 体外释药

**中图分类号:** R944.4

## 引言

丹皮酚(PN)为牡丹皮、徐长卿、芍药等的主要有效成分之一,具有抑菌抗炎、解热镇痛、降压利尿、抗凝血、抗过敏、增强免疫功能等作用。丹皮酚普通的固体制剂服用次数多,生物利用度低。有研究表明丹皮酚在肠道各部位均有吸收,吸收机制为被动扩散,吸收半衰期为  $1 \sim 2 \text{ h}^{[1]}$ ,所以比较适宜设计成缓释制剂。高宇等<sup>[2]</sup>以不同型号羟丙甲基纤维素(HPMC)的组合使用制备了丹皮酚的缓释片,但前期释放较慢,不符合缓释制剂的设计要求。

本文以单种 HPMC 为载体,添加不同的释放速度调节剂,用直接压片法制备了释放时间为 12 h 的丹皮酚缓释骨架片,释放效果符合缓释制剂的设计要求,且工艺简单,重现性良好。

## 1 实验部分

### 1.1 药品与仪器

丹皮酚对照品,中国药品生物制品检定所;丹皮酚,广西亿康药业股份有限公司;HPMC(型号 K4, K15, K100)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30、聚乙二醇(PEG6000)、滑石粉,北京凤礼精求商贸有限责任公司;微晶纤维素(MCC)、乳糖,山东聊城阿华制药有

限公司。单冲压片机,上海冠联制药装备有限公司;UV-2000 紫外分光光度计,尤尼柯上海仪器有限公司;RCZ-8A 智能药物溶出仪,天津大学精密仪器厂。

### 1.2 丹皮酚片处方及制备

按表 1 中的处方比例,分别称取丹皮酚、HPMC、释放调节剂(乳糖、PEG6000、PVPK30、MCC)、润滑剂(均过 80 目),充分混合均匀,进行粉末直接压片,即得产品。

表 1 丹皮酚片的处方

Table 1 Different formulations of paeonol

处方	m/mg								
	PN	HPMC			乳糖	PEG	PVP	MCC	滑石粉
		K15	K4	K100					
1	120	78	—	—	—	—	—	—	2
2	120	30	—	—	48	—	—	—	2
3	120	30	—	—	—	48	—	—	2
4	120	30	—	—	—	—	48	—	2
5	120	30	—	—	—	—	—	48	2
6	120	40	—	—	—	—	—	38	2
7	120	50	—	—	—	—	—	28	2
8	120	—	30	—	—	—	—	48	2
9	120	—	—	30	—	—	—	48	2

### 1.3 测试方法

#### 1.3.1 丹皮酚标准曲线的建立

配制适当质量浓度梯度的标准品溶液,分别测

收稿日期: 2009-11-16

第一作者: 女,1986 年生,硕士生

\* 通讯联系人

E-mail: hyzhao@mail.buct.edu.cn

定 274 nm 处的吸光度,以质量浓度为横坐标,吸光度为纵坐标,绘制标准曲线。

### 1.3.2 回收率和精密度试验

精密称取丹皮酚对照品及处方量的辅料,配制成高、中、低 3 种质量浓度的水溶液各 3 份,充分溶解,经 0.8 μm 微孔滤膜滤过,测定吸光度,计算回收率。精密吸取丹皮酚对照品溶液,1 d 内连续测量 6 次,及每天测量 1 次,连续测定 6 d,计算日内精密度和日间精密度。

### 1.3.3 丹皮酚在释放介质中稳定性实验

为排除在长时间释放过程中药物的化学稳定性对实验结果的影响,取丹皮酚对照品溶液置于 37 ℃ 的水浴中恒温,分别在 0、1、6、12 h 取样,测定吸光度。

### 1.3.4 体外释放度测定

取本品 6 片,按照《中国药典》2005 版<sup>[3]</sup>二部附录 XD 处释放度测定第二法,释放介质为 900 mL 脱气的去离子水,转速为 100 r/min,温度为 37 ℃。于 1、2、3、4、6、8、10、12 h 取样 8 mL 经 0.8 μm 微孔滤膜滤过,并及时补加等量的释放介质。取续滤液 1 mL 到 10 mL 容量瓶稀释定容,测定 274 nm 下的吸光度,按照标准曲线计算质量浓度。

## 2 结果与讨论

### 2.1 丹皮酚测定方法可行性及稳定性考察

对照品溶液浓度在 0.4 ~ 10.0 μg/mL 范围内,与吸光度呈良好的线性关系,回归方程为

$$A_{274} = 0.0783\rho + 0.0175 \quad (r = 0.9995)$$

其中,  $A_{274}$  为 274 nm 下的吸光度;  $\rho$  为标准溶液的质量浓度, μg/mL。

高、中、低 3 个浓度的回收率结果见表 2,求得日内精密度和日间精密度的相对标准偏差分别为 0.6%、1.1%。丹皮酚在样品溶液中的回收率高,测定方法精密度良好,表明该方法测定丹皮酚缓释片的释放度准确可靠。

丹皮酚在释放介质中放置 12 h 之内,吸光度没有明显的变化,表明在 12 h 内稳定,对实验结果没有影响,结果见表 3。

### 2.2 不同种类释放调节剂对丹皮酚释放的影响

分别按照处方 1、2、3、4、5 称取丹皮酚与辅料,制备片剂,测定丹皮酚的释放度,以时间为横坐标,累计释放分率为纵坐标绘图,结果见图 1。

表 2 丹皮酚回收率结果

Table 2 The results of paeonol recovery

浓度水平	$m_{\text{丹皮酚}}/\mu\text{g}$		回收率/%	平均值/%	相对标准偏差/%
	标品量	加样量			
低			151.1	102.2	
	50	100	150.3	100.6	101.3
			150.6	101.2	
中			249.3	98.6	
	50	200	251.4	102.8	101.1
			250.9	101.8	
高			349.5	99.0	
	50	300	349.9	99.8	100.1
			350.8	101.6	

表 3 丹皮酚稳定性考察结果

Table 3 The results of paeonol stability

$t/h$	$A_{274}$	相对标准偏差/%
0	0.359	
1	0.359	
6	0.358	0.16
12	0.358	

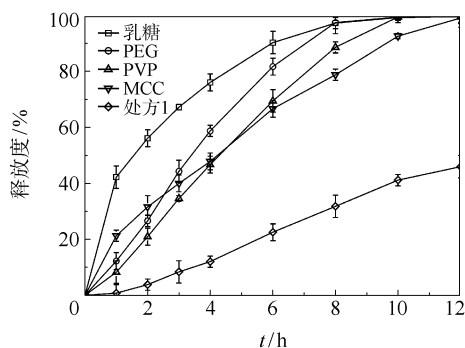


图 1 不同调节剂对丹皮酚释放的影响

Fig. 1 Effect of various modulators on paeonol release

从处方 1 释放曲线可以看出,单独使用 HPMC 时,12 h 释放仅达到 45%,这是由于大量的 HPMC 水化形成了很厚的凝胶层,阻滞了药物的扩散,同时凝胶强度大,溶蚀速度减慢,使药物释放变慢,因此,在保持片重不变的前提下,需要加入适量释放调节剂来替换 HPMC,用以促进药物的释放。比较处方 2、3、4、5 的释放曲线可以看出,将部分 HPMC 替换为调节剂时,4 种调节剂(乳糖、PEG6000、PVPK30、MCC)均起到促进药物的释放的作用。其中处方 2 的药物释放速度最快,这是由于处方中乳糖的水溶

性好,遇水快速溶解,起到致孔剂的作用,使得凝胶的孔隙率增大,从而减小药物扩散阻力增加药物的扩散。但由于初期释放太快,不能有效控制药物的释放。处方3和处方4中的PEG6000和PVPK30均为亲水性凝胶材料,遇水迅速形成凝胶层,在药物释放初期比处方2和处方5都要慢,但到释放后期,与MCC相比,PVPK30和PEG6000有较快的溶蚀,加快了药物释放。比较处方3和处方4,PEG6000与PVPK30同为亲水性凝胶材料,但是PVPK30黏度更大一些,从二者的释放曲线可以看出处方3和4的释放曲线趋势完全一致,但后者相对较慢。处方5中MCC的加入,由于其吸水膨胀作用,可促进药物通过凝胶层的扩散和加速凝胶骨架的溶蚀,药物的释放达到在2h释放31%,6h释放66%,12h释放99%,符合缓释制剂的设计要求。

另外在压片过程中发现,相对PEG6000与PVPK30,用MCC作为释放速度调节剂时,混合粉末的流动性、压制出来的缓释片释放的重现性,都比较好,因此选用MCC作为释放速度调节剂。

### 2.3 HPMC 的不同用量对骨架片药物释放的影响

分别按照处方5、6、7制备片剂,以丹皮酚的释放分率绘制曲线,结果见图2。

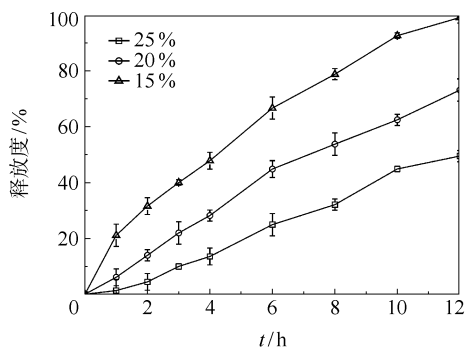


图2 不同用量 HPMC 对丹皮酚释放的影响  
Fig.2 Effect of amount of HPMC on paeonol release

从图2中的释放曲线可以看出,骨架片中HPMC的用量对药物释放速率有明显影响,当HPMC的质量分数为15%时,可以达到很好的缓释效果。随着HPMC用量的增加,药物释放速度减慢。这是由于随着片剂中HPMC用量的增加,水化后形成的凝胶层厚度相应提高,使得药物透过凝胶层扩散速率减慢,从而药物的释放速率降低。Cheong等<sup>[4]</sup>对盐酸普萘洛尔亲水凝胶骨架片的研究结果显示,当HPMC的质量分数达到10%以上时,对药物具有明显缓释作用,且随HPMC质量分

数的增加,药物释放速度降低。Shah等<sup>[5]</sup>研究表明,药物从HPMC骨架释放速率与HPMC的浓度平方根的倒数呈良好的线性关系,提示HPMC的用量是控制药物释放的重要因素。

### 2.4 不同黏度的 HPMC 对药物释放的影响

分别按照处方5、8、9制备片剂,以丹皮酚的释放分率绘制曲线,结果见图3。

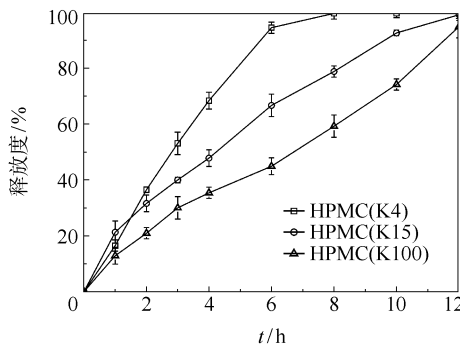


图3 不同黏度 HPMC 对丹皮酚释放的影响  
Fig.3 Effect of HPMC viscosity on paeonol release

比较图3中处方5与8的释放曲线,可以看出药物从HPMC骨架片中释放速率随骨架材料黏度的增加而降低。Cheong等<sup>[4]</sup>的研究结果显示,当HPMC的含量为25%时,盐酸普萘洛尔释放50%所需要的时间 $t_{50\%}$ 随HPMC黏度的增大而增加;Mitchell等<sup>[6]</sup>提出,难溶性药物从HPMC骨架的释放主要受到骨架溶蚀过程的影响,并且药物释放速率与HPMC的黏度呈现明显负相关关系,提示HPMC的黏度是控制难溶性药物释放的重要因素。本文中的丹皮酚为难溶性药物,因而其释放容易受到HPMC黏度的影响。另外,高黏度HPMC吸水能力强,膨胀率高<sup>[7]</sup>,形成的凝胶层黏度大,因而药物通过凝胶层的扩散速度慢,药物释放的速率减慢。

### 2.5 丹皮酚缓释片释药模型的拟合

将丹皮酚的释放数据,分别以下列方程拟合。零级方程:  $Q = Kt + b$ ; Higuchi 方程:  $Q = nt^{1/2} + k$ ; Peppas 方程:  $Q = Kt^n$ 。其中 $Q$ 为累计释放分率, $t$ 为时间。

根据处方5的释放结果,对其进行释药模型拟合,结果见表4。表4中 $\ln Q = n \ln t + \ln k$ 为 $Q = Kt^n$ 的变形,从表4数据可得用零级动力学方程和Peppas方程均拟合良好。按Peppas方程判断其释药机理, $n = 0.6685$ ,在0.45与0.89之间,由此判断药物释放机制为非Fickian扩散,即药物是通过凝胶层扩散和骨架溶蚀的共同作用控制的释放。

表 4 丹皮酚释药机制的模型

Table 4 Models for the release of paeonol from tablets

拟合方法	拟合曲线	相关系数
零级释放	$Q = 0.0824t + 0.1436$	0.9966
Higuchi 方程	$Q = 0.3477t^{1/2} - 0.1805$	0.9854
Peppas 方程	$\ln Q = 0.6685 \ln t - 1.6199$	0.9968

### 3 结论

采用 HPMC(K4) 作为缓释骨架材料,以 MCC 作为释放调节剂,制备了丹皮酚的亲水凝胶骨架片,2 h 释放 31%,6 h 释放 66%,12 h 释放 99%。药物释放动力学过程符合 Peppas 非 Fickian 扩散,是药物通过凝胶层扩散与骨架溶蚀的双重作用共同控制的释放。

#### 参考文献:

- [1] 汤继辉,胡容峰,常宫. 丹皮酚在体小肠吸收动力学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(7): 35 - 37.  
Tang J H, Hu R F, Chang G. Studies on the absorption kinetics of paeonol in rat's intestines[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2006, 12(7): 35 - 37. (in Chinese)

- [2] 高宇,胡容峰,彭代银,等. 丹皮酚缓释片的研究[J]. 安徽中医学院学报, 2009, 28(5): 77 - 79.  
Gao Y, Hu R F, Peng D Y, et al. Study on paeonol sustained release tablets [J]. Journal of Anhui TCM College, 2009, 28(5): 77 - 79. (in Chinese)
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[M]. 2005 版. 北京: 化学工业出版社, 2005; 附录 XD. National Pharmacopoeia Committee. Chinese Pharmacopoeia[M]. 2005 ed. Beijing: Chemical Industry Press, 2005; Appendix XD. (in Chinese)
- [4] Cheong L W S, Heng P W S, Wong L F. Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system[J]. Pharm Res, 1992, 9(11): 1510 - 1514.
- [5] Shah N, Zhang G H, Apelian V, et al. Prediction of drug release from hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) matrices: Effect of polymer concentration [J]. Pharm Res, 1993, 10(11): 1693 - 1695.
- [6] Mitchell S A, Balwinski K M. A framework to investigate drug release variability arising from hypromellose viscosity specifications in controlled release matrix tablets [J]. J Pharm Sci, 2008, 97(6): 2277 - 2285.
- [7] Chen B, Joshi S C, Lam Y C. Bio-fluid uptake and release of Indomethacin of direct-compressed HPMC tablets [J]. Carbohydrate Polymers, 2009, 75: 282 - 286.

## Preparation and in vitro release properties of paeonol hydrogel matrix tablets

CUI HongNa ZHAO HuiYing

(College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

**Abstract:** Paeonol hydrogel matrix tablets have been prepared using hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as the main carrier. Several hydrophilic excipients were used to modify the release of paeonol. The effects of viscosity and amount of HPMC on the release properties were investigated. The release mechanism was also analyzed by fitting the release data to a zero-order equation and the Higuchi and Peppas equations. The results showed that tablets based on an HPMC matrix with microcrystalline cellulose (MCC) as the modulator had good sustained-release characteristics. The amounts of drug released in 2 h, 6 h, and 12 h were 31%, 66% and 99%, respectively. The release data were fitted to a Peppas equation ( $Q = Kt^n$ ), with  $0.45 < n < 0.89$  ( $n = 0.6685$ ), indicating that mechanism of drug release involves a combination of diffusion and erosion effects.

**Key words:** paeonol; hydrogel matrix tablet; in vitro release