

芦丁缓释骨架片释药机制影响因素考察

陈代勇, 赵 森, 臧志和, 孙西征, 朱卫东
(第三军医大学成都军医学院药学教研室, 610083)

[摘要] 目的:考察芦丁缓释骨架片释药机制的影响因素。方法:以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为骨架材料制备缓释骨架片,利用 Peppas 经验式释放指数 n 值,评价 HPMC、微晶纤维素(MCC)、可压性淀粉用量对芦丁缓释骨架片体外释药机制的影响。结果:释药速率随 HPMC 含量增高而减慢,MCC 和可压性淀粉的加入均加快芦丁释药速率。结论:HPMC、MCC、可压性淀粉的用量对释药机制均有影响,以 HPMC 用量影响较大。

[关键词] 芦丁;缓释骨架片;羟丙基甲基纤维素;释药机制

[中图分类号] R944.9 [文献标识码] A [文章编号] 1004-0781(2004)04-0215-02

A Study of the Factors Influencing the Release Mechanism of Rutin from Sustained-release Matrix Tablets

CHEN Dai-yong, ZHAO Miao, ZANG Zhi-he, SUN Xi-zheng, ZHU Wei-dong (Department of Pharmacy, Chengdu Military Medical Academy, the Third Military Medical University, Chengdu 610083, China)

ABSTRACT Objective: To study the factors influencing the release mechanism of rutin from sustained-release matrix tablets. **Methods:** The sustained-release matrix tablets of rutin were prepared by using hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC) as the matrix material. The effects of the amounts of HPMC, microcrystalline cellulose (MCC) and pregelatinized starch on the in vitro drug-release of rutin from the sustained-release matrix tablets were appraised with the release index n value of the Peppas empirical formula. **Results:** The rate of drug release was slowed down along with the increase of the content of HPMC. Addition of both MCC and pregelatinized starch speeded up the rate of rutin release from the tablets. **Conclusion:** The contents of HPMC, MCC and pregelatinized starch were shown to influence the release mechanism of rutin. Among these, the content of HPMC appeared to have the most pronounced effect.

KEY WORDS Rutin; Sustained-release matrix tablets; Hydroxypropylmethyl cellulose; Release mechanism

羟丙基甲基纤维素(hydroxypropylmethyl cellulose, HPMC)骨架片已广泛用于控释和缓释制剂的研究,笔者以 HPMC 为骨架材料,芦丁(rutin)为模型药物,微晶纤维素(MCC)、可压性淀粉等为辅料,研究芦丁缓释骨架片释药机制的影响因素。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 TU-1201 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司),RCZ-5A 型智能药物溶出仪(天津大学精密仪器厂),TDP 单冲压片机(上海第一制药机械厂)。芦丁(药用标准),HPMC(泰安瑞泰纤维素有限公司),可压性淀粉(泰安瑞泰纤维素有限公司),MCC(泰安瑞泰纤维素有限公司),十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁,均为药用规格,分析试剂均为分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 芦丁缓释骨架片的制备 芦丁与 HPMC、MCC、可压性淀粉分别过 100 目筛,按一定比例称量,加入 1% 十二烷基硫酸钠和 0.2% 硬脂酸镁,混合均匀,硬度约 490 kPa,压片即得。

1.2.2 芦丁缓释片释放度的测定 按《中华人民共和国药典》2000 年版附录中有关浆法规定进行。转速

[作者简介] 陈代勇(1970 -),男,四川宜宾人,讲师,学士,从事药剂教学科研工作。
(100 ± 1) r · min⁻¹, 温度(37 ± 0.5) °C,释放递质为新鲜蒸馏水 300 mL。每隔一定时间取液 3 mL,同时补充释放递质 3 mL,滤过。芦丁含量用紫外分光光度法测定^[1]。

2 结果

2.1 HPMC 用量的影响 按处方固定其他辅料用量不变,分别加入 10%、20%、30%、40%、50% HPMC 粉末直接压制成片,分别测定释放度,结果见图 1,通过 Peppas 经验式拟合,结果见表 1。

◆ —— 10% HPMC - —— 20% HPMC ▲ —— 30% HPMC
× —— 40% HPMC ● —— 50% HPMC

图 1 不同 HPMC 含量骨架片中芦丁累积溶出百分率

2.2 MCC 用量的影响 按处方固定 HPMC 及其他辅

料用量不变,分别加入 10%、20%、30%、40% MCC 粉末直接压制成片,分别测定释放度,结果见图 2,通过 Peppas 经验式拟合,结果见表 1。

表 1 不同 HPMC、MCC、可压性淀粉含量骨架片中芦丁溶出数据 $n = 6$

含量 /%	释放指数 / n	释放速率 常数/ K	相关系数 / r
HPMC			
10	0.431 5	39.731 6	0.974 0
20	0.751 5	15.579 2	0.989 4
30	0.798 3	11.484 7	0.986 3
40	0.834 8	8.765 5	0.994 9
50	0.932 4	6.340 2	0.999 3
MCC			
10	0.767 8	10.694 1	0.985 3
20	0.728 9	12.804 5	0.988 2
30	0.700 3	14.211 4	0.992 5
40	0.667 2	17.396 3	0.990 9
可压性淀粉			
10	0.764 4	8.969 5	0.992 2
20	0.746 7	10.064 6	0.989 1
30	0.719 0	11.230 1	0.992 9
40	0.695 3	12.839 5	0.992 9

◆ —— 10% MCC ● —— 20% MCC
▲ —— 30% MCC × —— 40% MCC

图 2 不同 MCC 含量骨架中芦丁累积溶出百分率

2.3 可压性淀粉用量的影响 按处方固定 HPMC 及其他辅料用量不变,分别加入 10%、20%、30%、40% 可压性淀粉粉末直接压制成片,分别测定释放度,结果见图 3,通过 Peppas 经验式拟合,结果见表 1。

× —— 10% 可压性淀粉 ● —— 20% 可压性淀粉
▲ —— 30% 可压性淀粉 ◆ —— 40% 可压性淀粉

图 3 不同可压性淀粉含量骨架中芦丁累积溶出百分率

3 讨论

①HPMC 的含量是影响药物释放机制的最主要因素。对于 HPMC 骨架片的药物释放过程包含几个步骤:骨架片的润湿、吸水;亲水材料的水化、膨胀及凝胶层的形成;已溶药物的扩散及凝胶层的溶蚀^[2]。药物从亲水骨架材料中释放一般通过两种机制:药物扩散和凝胶骨架的溶蚀,难溶性药物的释放机制以骨架溶蚀为主^[3]。一般情况下,药物从骨架片中的释放机制可通过 Peppas 经验式 $W = Kt^n$ 描述^[4,5], W 为药物在 t 时间的累积释放分数, K 为释放速率常数, n 是表征释放机制的特征参数,对于圆柱型制剂(如片剂)而言,当 $0.45 < n < 0.89$ 时,药物释放机制为非 Fick 扩散(即药物扩散和骨架溶蚀协同作用);当 $n < 0.45$ 时,为 Fick 扩散;当 $n > 0.89$ 时,为骨架溶蚀机制;当 $n = 0.66$ 时,可以认为两者作用相当^[6]。由图 1 可见,随着片剂中 HPMC 含量的增高,药物的释放速度变慢。表明 HPMC 含量的增加,水化速度加快,可迅速形成凝胶层,使药物释放速度趋于缓慢。但当 HPMC 含量 $> 30\%$,再进一步增大 HPMC 含量,不会明显降低药物的释放速度。随着 HPMC 含量的增加,释放指数 n 增大,表明芦丁释药机制从以 Fick 扩散为主变为骨架溶蚀为主。②MCC 和可压性淀粉均表现为增加释放量,这可能是由于二者具有吸水膨胀的特性,水分子易通过毛细孔进入片剂内部,但从表 1 可以看出,二者仍以骨架溶蚀为主要释药机制。③笔者在本研究中采用的模型药物为水难溶性药物,因此加入表面活性剂 1% 十二烷基硫酸钠以增大其溶解度。对于芦丁缓释骨架片体内释药机制的影响因素及体内生物利用度,尚需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 何卫民,陈雪云. 芦丁及芦丁片测定方法改进[J]. 中国医药工业杂志,1995,26(6):264-266.
- [2] Wan L S C, Heng P W S, Wong L F. The effect of hydroxypropyl on water penetration into a matrix system[J]. *In J Pharm*, 1991,73(2):111-116.
- [3] 柳晨,王晓黎,陈御石,等. 阿司匹林 HPMC 骨架片药物释放因素研究[J]. 中国药学杂志,1999,34(10):674-677.
- [4] Ritger P L, Peppas N A. A simple equation for description of solute release. [J]. *J Control Release*, 1987,5(1):23-26.
- [5] Ritger P L, Peppas N A. Fickian and non-fickian release

from non-swellable devices[J]. *J Control Release*, 1987, 5
(1):37-42.

制及释放度的考察[J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18
(1):5-8.

[6] 王宝庆, 陆新汉, 唐 星, 等. 乌拉地尔 HPMC 骨架片的研