

# 丹皮酚自乳化片的制备和溶出度考察

卫世杰<sup>1</sup>, 霍务贞<sup>2\*</sup>, 陈庆堂<sup>1</sup>

(1. 广东药学院药药科学院, 广州 510006; 2. 广东药学院中药开发研究所, 广州 510006)

**[摘要]** **目的:** 研制丹皮酚高效快速的自乳化给药系统, 提高起效时间和生物利用度。**方法:** 选择适宜油相、乳化剂、助乳化剂, 并在此基础上绘制伪三元相图。通过对各处方比例的筛选, 结合各处方载药量以及所形成微乳的稳定性, 确定最佳处方并制备片剂, 考察其乳化后微乳的粒径、形态和体外溶出情况。**结果:** 以油相为三辛酸/癸酸甘油酯, 乳化剂为 Cremophor EL, 助乳化剂为丙二醇, 丹皮酚在助乳化剂中的质量百分数为 30% 的处方为最佳处方; 自乳化片在 20 min 之内溶出达到 80% 左右。**结论:** 所研制的自乳片具有粒径小、载药量高、性质稳定的优势, 并能显著提高其体外溶出。

**[关键词]** 丹皮酚; 自乳化; 伪三元相图; 载药量

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)24-0029-03

## Preparation and Dissolution Investigation of Paeonol Self-Emulsifying Tablets

WEI Shi-jie<sup>1</sup>, HUO Wu-zhen<sup>2\*</sup>, CHEN Qing-tang<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmaceutics, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

2. Research & Development Institute of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To develop efficient and rapid of paeonol self-emulsifying drug delivery system, improve onset time and bioavailability. **Method:** Selected appropriate oil phase, emulsifier, cosurfactants, drew pseudoternary phase diagram on this basis. Determined optimum formulation and prepared tablets by screening proportion of formulations, combining drug loading of prescription and stability of microemulsion. Investigated size, shape and *in vitro* dissolution condition of emulsified microemulsion. **Result:** Optimum prescription was as follows: octyl decyl acid triglycerate, cremophor EL and propylene glycol were screened as oil phase, emulsifier and co-emulsifier respectively. The percentage of paeonol was 30% in co-emulsifier. Dissolution of self-emulsifying tablets reached 80% in 20 min. **Conclusion:** Advantages of developed self-emulsifying tablets were small size, high drug loading, stable, and could significantly improve *in vitro* dissolution.

**[Key words]** paeonol; self-emulsifying; pseudoternary phase diagram; drug loading

丹皮酚是中药牡丹皮和徐长卿的主要药效成分, 具有抗炎抗菌、抗变态反应、免疫调节和镇痛作

用。目前临床应用制剂有注射剂、片剂以及软膏等, 用于治疗风湿痛、胃痛和其他疼痛等, 具有较好疗效<sup>[1]</sup>。但本品存在水溶性差、易挥发、稳定性差, 生物利用度低等缺点<sup>[2]</sup>。据文献[3]报道丹皮酚肠道内的吸收半衰期为 1~2 h, 对于痛症的治疗来说, 吸收时间较长。为快速镇痛并提高药物稳定性和生物利用度, 本项目组采用自微乳化技术, 制备了具有快速释药特点的自乳化片<sup>[4]</sup>, 并对其体外溶出度进行了考察。

**[收稿日期]** 20110810(010)

**[基金项目]** 广东省医学科研基金项目(B2011149); 广东省中医药管理局课题(20112149)

**[第一作者]** 卫世杰, 博士, 讲师, 从事药物新剂型研究, Tel: 020-39352117, E-mail: vshijie@163.com

**[通讯作者]** \* 霍务贞, 硕士, 助理研究员, 从事药物质量标准研究, Tel: 020-39352540, E-mail: ahuor@163.com

## 1 仪器与试药

ZP19 型冲旋转式压片机(上海第一制药机械厂),HJ-3 型数显恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限责任公司),RCZ-1A 型溶出试验仪(上海黄海药检仪器有限公司),Zetasizer Nano ZS90 型纳米粒度及 Zeta 电位分析仪(英国马尔文仪器有限公司),TDL80-2B 型台式离心机(上海安亭科学仪器厂),ShimadzuLC-10AT 高效液相色谱仪(日本岛津,SPD-10A 紫外检测器,hy VP-ODS 柱)。

丹皮酚样品(实验室自提),丹皮酚对照品(中国药品生物制品检定所,批号 110708-200505),聚山梨醇酯(Tween-80,中国医药集团上海化学试剂公司),橄榄油(法国帕天尼公司),聚氧乙烯化蓖麻油(Cremophor® RH40,EL,德国 BASF 公司),三辛酸/癸酸甘油酯(GTCC,英国禾大公司),其余均为药用辅料。

## 2 方法与结果

### 2.1 自乳化片的制备

取适量丹皮酚,加入处方量的助乳化剂中,溶解后加入油相和乳化剂中,配制成均一自乳液,将处方量微粉硅胶与之混匀。吸收完毕后,再与处方量的微晶纤维素研磨,混合均匀,过筛后旋转压片机上压片。

### 2.2 丹皮酚 HPLC 方法

#### 2.2.1 色谱条件

Hypersil ODS  $C_{18}$  色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5  $\mu$ m),流动相甲醇-水-乙酸(58:40:2),检测波长 273 nm,柱温室温,流速 1 mL·min<sup>-1</sup>。

#### 2.2.2 专属性考察

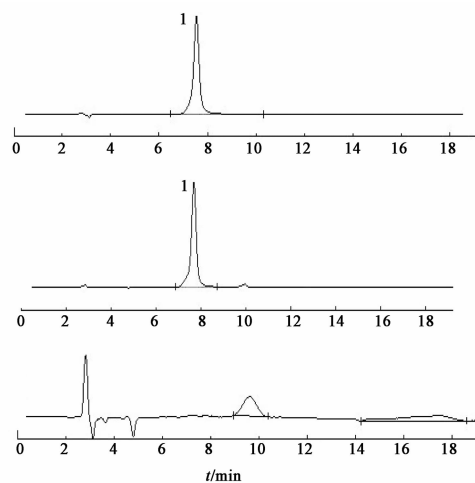
分别称取三辛酸癸酸甘油酯、丙二醇与 Cremophor EL 各 100 mg,置于 100 mL 的量瓶中,用流动相定容后,吸取 1 mL 于 100 mL 的量瓶中,流动相定容。微孔滤膜过滤后,进样测定分析,并取丹皮酚对照品和样品溶液,分别进样测定分析。结果见图 1。

#### 2.2.3 线性范围的确定

精密称取丹皮酚对照品 10 mg,置于 100 mL 的量瓶中,甲醇定容,精密量取 1,2,4,8 mL 分别于 100 mL 量瓶中,精密量取 4,8 mL 置于 25 mL 量瓶中,甲醇定容,摇匀进样,以峰面积对药物浓度回归,得线性方程  $A = 88175C - 5913.8$  ( $r = 0.9999$ ),丹皮酚在 1 ~ 32 mg·L<sup>-1</sup> 线性关系良好。

### 2.3 处方筛选与优化

判断体系形成微乳的方法<sup>[5]</sup>油相与混合乳化剂混合液逐滴加入水后,体系可形成澄清透明的水溶液,略带淡蓝色乳光,表明能



A. 对照品;B. 样品;C. 阴性对照;1. 丹皮酚

图 1 自乳化片丹皮酚 HPLC

形成微乳,反之浑浊的只能形成乳剂,而不能形成微乳。水量加至油相质量的 500 倍为终点,记录可形成微乳的比例处方。

伪三元相图的绘制<sup>[6]</sup>分别以油酸乙酯、橄榄油和 GTCC 为油相,Cremophor EL,Cremophor RH40,OP,Tween80 为乳化剂,丙二醇、异丙醇、聚乙二醇 400 和 Transcutol 为助乳化剂,绘制伪三元相图,见图 2。结果表明以 GTCC 为油相,Cremophor EL 和 Cremophor RH40 为乳化剂的处方形成微乳的能力比较强。分别以油相,乳化剂与助乳化剂为相图的 3 个顶点,绘制伪三元相图。当助乳化剂为异丙醇,乳化剂为 Cremophor RH40 时以及乳化剂为 Cremophor EL,助乳化剂为 1,2-丙二醇时所形成的自乳化区域较大。选择自乳化区域较大的体系制备丹皮酚自乳化液,进行后续研究。其中油相 GTCC 的质量分数从 30% ~ 70%,乳化剂 EL 的质量分数从 15% ~ 45%,辅助乳化剂丙二醇质量分数从 15% ~ 40%。

### 2.4 最佳处方比例的确定

由于自乳化给药系统载药量不高,处方的筛选结合了载药量进行考察,并以乳化剂和助乳化剂用量最少为原则,结合微乳的稳定性和粒径筛选最佳处方。

#### 2.4.1 温度稳定性考察

按处方配制丹皮酚 SEDDS 溶液分别置于低温(4  $^{\circ}$ C)、室温(25  $^{\circ}$ C)和冷热循环(4  $^{\circ}$ C, 37  $^{\circ}$ C 各放置 12 h) 3 种条件下进行温度稳定性考察,观察其外观、稳定性。

#### 2.4.2 微乳粒径测定

将丹皮酚自微乳化溶液,用稀盐酸稀释 100 倍后,用激光粒度分析仪进行粒径

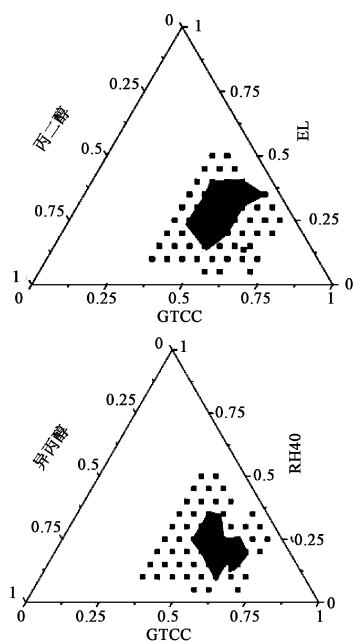


图2 丹皮酚伪三元相图

测定。结果见表1。

表1 丹皮酚自乳化片处方筛选

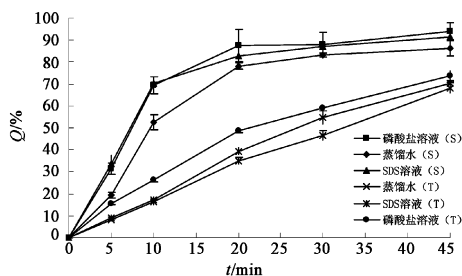
药物质量 分数/%	加水量 /mL	自乳化 时间/s	乳剂外观	稳定性	粒径 /nm
20	<15	<10	乳光明显,澄清	稳定	76.2 ± 2.5
30	<15	<20	略有乳光,澄清	稳定	158.7 ± 3.9
40	<15	<10	无乳光,浑浊	不稳定	-
50	<15	<10	无乳光,浑浊	不稳定	-

由表1中数据,综合考虑各因素,确定当油相三辛酸/癸酸甘油酯,乳化剂 Cremophor EL,药物在丙二醇中质量数为30%时为最佳处方。

**2.5 体外溶出度考察<sup>[7]</sup>** 取丹皮酚自乳化片和市售丹皮酚片各6片,照《中国药典》(2010年版)二部附录X C溶出度测定法(第一法)测定溶出度,溶出介质为900 mL的蒸馏水、pH 7.2的磷酸盐缓冲溶液和0.5%的十二烷基硫酸钠溶液,转速为100 r·min<sup>-1</sup>,溶出温度(37 ± 0.5) °C,于5, 10, 20, 30, 45 min取样。以HPLC方法测定丹皮酚的含量,并绘制释放度曲线。

从图3结果可见,自制的自乳化片在3种溶出介质中的溶出度均明显高于参比制剂,且在20 min之内自乳化片溶出达到80%左右,这对于一些痛症的治疗将有明显优势。说明将丹皮酚制成自乳化片后,能明显提高其溶出度,从而进一步提高其起效时间和生物利用度。

### 3 讨论



S. 自制丹皮酚自乳化片;T. 市售的丹皮酚糖衣片

图3 丹皮酚自乳化片及市售片溶出度

丹皮酚可用于发热、头痛、神经痛、肌肉痛、风湿性关节炎和类风湿性关节炎等,对于临床上饱受争议的非甾体止痛药来说是个很好的补充。但目前临床口服剂型为糖衣片,往往会存在溶出度不合格现象<sup>[8]</sup>,导致起效时间延后和生物利用度下降,因此提高制剂的起效时间和生物利用度是本制剂研究的目的。从实验结果来看,自乳化片的溶出明显优于市售片,达到了预期目的。

自微乳给药系统中含有较多的油相及乳化剂,往往造成载药量不高。本实验所用药物在乳化剂及助乳化剂中均具有较高的溶解度,在多次实验的基础上将药物加入到助乳化剂丙二醇中,其载药量可达到30%以上。

### [参考文献]

- [1] 唐海燕,杨石,王见宾.丹皮酚制备工艺、剂型改革及临床应用概述[J].江苏中医药,2004,25(2):58.
- [2] 邢国胜,房德敏,周咏梅,等.丹皮酚的制备及药理作用研究进展[J].中草药,2006,37(11):附2.
- [3] 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.
- [4] Nazzal S, Nutan M, Palamakula A, et al. Optimization of a self-nanoemulsified tablet dosage form of Ubiquinone using response surface methodology: effect of formulation ingredients[J]. Int J Pharm, 2002,240(1/2):103.
- [5] 韩盈,刘继勇,王玫,等.丹皮酚微乳的制备及经皮吸收研究[J].中国医药工业杂志,2009,40(9)671.
- [6] 卫世杰,霍务贞,李晓芳,等.水飞蓟宾磷脂复合物自乳化片的制备及体外溶出度考察[J].中成药,2010,32(10):41.
- [7] 崔升森,赵春顺,何仲贵.葛根黄酮自微乳软胶囊的制备和溶出度的考察[J].中成药,2007,29(7):993.
- [8] 韦宾,周吴萍,何群,等.丹皮酚片溶出度影响因素考察[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(10):191.

[责任编辑 全燕]