

# 液固压缩技术对 $\alpha$ -细辛脑溶出的影响

赵许杰<sup>1,2\*</sup>, 闫雪生<sup>1#</sup>(1.山东省中医药研究院, 济南 250014; 2.山东中医药大学药学院, 济南 250355)

中图分类号 R284.2; R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)07-0620-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.07.15

**摘要** 目的:探讨液固压缩技术对 $\alpha$ -细辛脑溶出的影响。方法:采用液固压缩技术制备 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片(液体赋形剂为吐温80或聚乙二醇400,载体材料为PH-101微晶纤维素,涂层材料为微粉硅胶200),与市售细辛脑片在片剂质量和溶出度方面进行比较。结果: $\alpha$ -细辛脑液固压缩片中 $\alpha$ -细辛脑在短时间内迅速溶出,5 min时达到80%以上,是市售细辛脑片溶出度的3倍,且崩解时限均 $<100$  s。结论:液固压缩技术对难溶性药物 $\alpha$ -细辛脑的溶出有一定帮助。

**关键词**  $\alpha$ -细辛脑;吐温80;聚乙二醇400;液固压缩片;崩解时限;溶出度

## Effects of Liquisolid Compression Technology on the Dissolution of $\alpha$ -Asarone

ZHAO Xu-jie<sup>1,2</sup>, YAN Xue-sheng<sup>1</sup>(1.Shandong Academy of TCM, Jinan 250014, China; 2.College of Pharmacy, Shandong University of TCM, Jinan 250355, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of liquisolid compression technology on the preparation of  $\alpha$ -Asarone. METHODS:  $\alpha$ -Asarone liquisolid compressed tablets were prepared by liquisolid compression technology using tween80 or polyethylene glycol 400, PH 101 avicel and aerosil200 as drug-excipients, carrier and coating material, respectively. It was compared with marketed tablets in terms of the quality of tablet and the dissolution. RESULTS: In the liquisolid compressed tablet,  $\alpha$ -Asarone were rapidly dissolved; 80% tablet was released within 5 minutes, which was 3 times higher than the tablet on the market. And the disintegration time was less than 100 s. CONCLUSIONS: The liquisolid compression technology has some advantages in the dissolution of insoluble  $\alpha$ -Asarone.

**KEYWORDS**  $\alpha$ -Asarone; Tween80; Polyethylene glycol 400; Liquisolid compressed tablets; Disintegration time; Dissolution

明正交试验结果是可信的。

表4 工艺验证试验结果

Tab 4 Results of validation test

方案	总香豆素得率, %	总香豆素纯度, %
A,B,C,D,E <sub>1</sub>	0.242	10.72
A,B,C,D,E <sub>2</sub>	0.223	12.87
A,B,C,D,E <sub>3</sub>	0.236	11.69

### 3 讨论

通过对超声功率、提取时间、提取温度、占空比和液固比等参数进行正交试验,优选得到的最优工艺为超声功率800 W,提取时间20 min,提取温度50℃,占空比5:1,液固比40:1(ml/g),在此工艺条件下的总香豆素得率为0.236%,纯度为11.69%。验证试验表明,该提取工艺可靠、简便、易行、稳定性好。提示本试验可为白芷中总香豆素超声提取的工业化生产提供依据和参考。

香豆素类化合物是白芷的主要活性成分,研究其总香豆素的提取工艺,可为该药材的进一步开发提供重要参考。本试验采用超声提取工艺,大大缩短提取时间,且提取充分,能耗低,操作方便,是较为理想的提取总香豆素的方法。由于白芷中香豆素类成分较为复杂,本试验只选取欧前胡素和异欧前胡素作为总香豆素含量的指标,与总香豆素真实含量仍有差距,后续工作可选取更多成分作为指标,以期更接近总香豆

素真实含量,使工艺研究更有意义。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:97.
- [2] 吴媛媛, 蒋桂华, 马逾英, 等. 白芷的药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3):625.
- [3] 唐策, 范刚, 张艺, 等. 道地药材川白芷的质量标准提高研究[J]. 中国药房, 2013, 24(3):235.
- [4] 杨荣华, 任京东, 屈云霞. 超声波提取银杏叶中黄酮类化合物的研究[J]. 中国医药导报, 2010, 7(20):25.
- [5] Ma Y, Ye X, Hao Y, et al. Ultrasound-assisted extraction of hesperidin from Penggan (Citrus reticulata) peel[J]. *Ultrason Sonochem*, 2008, 15(3):227.
- [6] Chen QH, Fu ML, Liu J, et al. Optimization of ultrasonic-assisted extraction (UAE) of betulin from white birch bark using response surface methodology [J]. *Ultrason Sonochem*, 2009, 16(5):599.
- [7] 陈玲玲, 朱德全, 蔡月娥, 等. 正交试验优化溪黄草中咖啡酸和迷迭香酸的超声提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12):12.
- [8] 李斌, 张洪, 李华荣. 正交试验法优选苦参素缓释微球制备工艺[J]. 湖北医药学院学报, 2011, 30(1):71.
- [9] 徐静静, 艾训儒, 李琴, 等. 正交试验优选延龄草多糖提取工艺研究[J]. 中药材, 2013, 36(2):305.

(收稿日期:2013-04-26 修回日期:2013-06-16)

\* 硕士研究生。研究方向:中药制剂及其新技术。电话:0531-82949815。E-mail:zhaoxujie07@163.com

# 通信作者:研究员。研究方向:中药制剂及其新技术。电话:0531-82948006。E-mail:tcmys@126.com

$\alpha$ -细辛脑是石菖蒲的主要有效成分之一,现已能人工合成,并已制成相应的片剂和注射剂。 $\alpha$ -细辛脑在止咳、化痰、平喘、解痉、止痛、抗癫痫等方面有较好的疗效,但在水中溶解度很低,影响其生物利用度<sup>[1]</sup>。笔者通过查阅国内、外文献,发现液固压缩技术在增加难溶性药物的溶解性方面有较好应用,故采用此技术对 $\alpha$ -细辛脑的溶解性进行研究,以增加其生物利用度<sup>[2]</sup>。

采用液固压缩技术制成的片剂中各辅料用量比例是通过数学模型来计算的<sup>[3]</sup>,该模型的计算公式为 $\varphi = \text{溶剂质量}/\text{固体质量}$  (1)、 $L_c = \varphi CA + \varphi CO/R$  (2)、 $Q = W/L_c$  (3)、 $q = Q/R$  (4) [式中, $L_c$ 为负载指数,表示载体材料吸附溶剂的最大量,是影响液固压缩片载药量的重要指标; $\varphi$ 为辅料在保持合理流动性时固定非挥发性溶剂的所需的最大保留势能,可以通过测试辅料的滑动角以确定 $\varphi$ 值; $\varphi CA$ 为载体材料对非挥发性溶剂的最大保留势能; $\varphi CO$ 为涂层材料对非挥发性溶剂的最大保留势能; $W$ 为溶剂质量,表示药物和吐温80或药物和PEG400的质量之和; $Q$ 为pH-101微晶纤维素(MCC)的质量; $q$ 为微粉硅胶200的质量。本试验中, $R$ 取值为10、 $20^{[2-4]}$ ]。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BP211D赛多利斯电子天平(德国赛多利斯股份有限公司);THP-4花篮式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司);78X-2片剂测定四用仪(上海黄海药检仪器有限公司);2RS-8G智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);高效液相色谱(HPLC)仪,包括Waters 600泵、996二极管阵列检测器、Empower色谱工作站(美国Waters公司);LC-350A超声波中药处理机(济宁市中区鲁超仪器厂);Research plus单道可调移液器(20~200、100~1000  $\mu\text{l}$ ,德国Eppendorf公司)。

### 1.2 药品与试剂

$\alpha$ -细辛脑(济南海立恒医药科技有限公司,含量 $\geq 99.0\%$ );市售细辛脑片(广西某公司;批号:1209011);吐温80、1,2-丙二醇(PG),均购于天津市广成化学试剂有限公司;聚乙二醇400(PEG400,江西益普生药业有限公司);MCC(山东聊城阿华制药有限公司);微粉硅胶200(药用级,德国Degussa公司);羧甲基淀粉钠(北京凤礼精求商贸有限责任公司);甲醇(美国DNK公司);水为蒸馏水。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶解度的测定

将 $\alpha$ -细辛脑0.5 g分别添加入5 g非挥发性溶剂PG、PEG400和吐温80中,在旋转式摇床中25 $^{\circ}$ 下不断摇动48 h,48 h后用滤纸滤过,并用HPLC仪分析测定 $\alpha$ -细辛脑在不同溶剂中的饱和度。结果显示, $\alpha$ -细辛脑在PG中的饱和度为1.1658 mg/g,在PEG400中的饱和度为6.1055 mg/g,在吐温80中的饱和度为10.1525 mg/g。由于 $\alpha$ -细辛脑在PG中的溶解度过低,故PG不被选用。

### 2.2 液固压缩片的处方安排<sup>[4]</sup>

分别取MCC和微粉硅胶200各2 g,均与吐温80和PEG400分别混合均匀,再分别置于光滑金属板的一端,将金属板不断上升倾斜,直到粉末开始滑动,测定当时的角度,即滑动角。根据公式(1)~(4)计算吐温80和PEG400的 $\varphi CA$ 、 $\varphi CO$ 、 $L_c$ 、 $Q$ 、 $q$ 及羧甲基淀粉钠质量。结果显示,吐温80的 $\varphi CA = 0.074$  1,  $\varphi CO = 1.958$ ; PEG400的 $\varphi CA = 0.009$ ,  $\varphi CO =$

3.03。MCC、微粉硅胶200与吐温80或PEG400之间的滑动角关系分别见图1、图2; $\alpha$ -细辛脑液固压缩片的处方安排见表1。

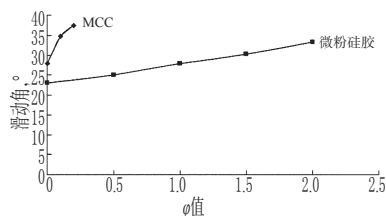


图1 MCC、微粉硅胶200与吐温80之间的滑动角关系

Fig 1 Relationship of the angle of slide of MCC and aerosil200 with tween 80

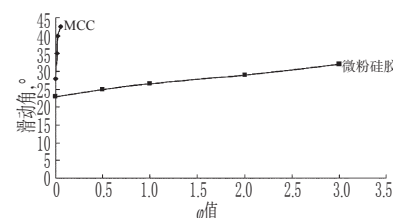


图2 MCC、微粉硅胶200与PEG400之间的滑动角关系

Fig 2 Relationship of the angle of slide of MCC and aerosil 200 with PEG400

表1  $\alpha$ -细辛脑液固压缩片的处方安排

Tab 1 Formulation table of  $\alpha$ -asarone liquisolid compressed tablet

处方号	液体辅料	固液比, m/m	W, mg	R	$L_c$	$Q$ , mg	$q$ , mg	崩解剂质量, mg	总质量, mg
1	吐温80	1:4	50	10	0.270	185.19	18.52	12.69	266.39
2	吐温80	1:4	50	20	0.172	290.70	14.53	17.76	372.99
3	PEG400	1:4	50	10	0.312	160.26	16.03	11.31	237.60
4	PEG400	1:4	50	20	0.161	310.56	15.53	18.80	394.89

### 2.3 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片的制备

$\alpha$ -细辛脑悬浮或溶解于吐温80或PEG400中,用研钵研匀,连续加入MCC,研末搅拌至均匀,得到湿混合物,然后加入微粉硅胶200,研末混合拌匀;最后加入5%的羧甲基淀粉钠,混和均匀后直接压片。其中,每片含有 $\alpha$ -细辛脑10 mg。

### 2.4 粉末流动性的比较<sup>[4-5]</sup>

粉末直接压片工艺中粉末的流动性优劣是关键。可通过卡尔指数(Carr's index)和豪斯那比(Hausner's ratio)的测定来确定粉末的流动性。结果,处方1、4的粉末流动性较好,而处方2、3的粉末流动性欠佳。 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片的粉末流动性评价见表2。

表2  $\alpha$ -细辛脑液固压缩片的粉末流动性评价

Tab 2 Evaluation of liquisolid systems flow behavior of  $\alpha$ -asarone liquisolid compressed tablet

处方号	卡尔指数	豪斯那比	流动性评价
1	16.45	1.20	不错
2	22.76	1.29	一般
3	22.71	1.29	一般
4	19.49	1.24	不错

### 2.5 质量检查<sup>[6]</sup>

取“2.3”项下制备的 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片和市售细辛脑片适量,按2010年版《中国药典》(二部)项下片剂的质量差异、脆碎度、崩解时限、硬度的测定方法进行检查。结果,除按处方3制成的 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片的脆碎度不合格外,其他片剂均符

合要求,且 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片的崩解时限均 $<100$  s,比市售细辛脑片的溶出速度快5倍以上。 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片与市售细辛脑片的质量检查结果见表3。

表3  $\alpha$ -细辛脑液固压缩片与市售细辛脑片的质量检查结果  
Tab 3 Results of the quality of  $\alpha$ -asarone liquisolid compressed tablet and marketed tablets

片剂来源	质量差异, %	硬度, kg	脆碎度, %	崩解时限, s
市售	$\pm 2.16$	5.00	0.68	436
处方1	$\pm 5.22$	3.58	0.38	35
处方2	$\pm 4.93$	8.46	0.62	52
处方3	$\pm 6.10$	4.04	1.27	17
处方4	$\pm 4.03$	8.54	0.38	87

## 2.6 溶出度的测定<sup>[6]</sup>

2.6.1 测定方法 采用2010年版《中国药典》(二部)溶出度测定法中浆法进行测定。设定转速100 r/min,以900 ml蒸馏水作为溶出介质,温度为37℃。分别取4个处方下 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片各6片,投入溶出杯内,分别于5、15、30、45、60 min取样10 ml,经0.8  $\mu$ m微孔滤膜滤过,取续滤液2.5 ml,用甲醇定容于5 ml量瓶内,得样品溶液。同时补充等量新鲜介质,每个取样操作在30 s内完成。

2.6.2 色谱条件<sup>[7]</sup> 色谱柱:Lichrospher C<sub>18</sub>(200 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m);流动相:甲醇-水(70:30, V/V);柱温:25℃;流速:1.0 ml/min;检测波长:258 nm;进样量:10  $\mu$ l。

2.6.3 标准曲线的制备 精密称取 $\alpha$ -细辛脑对照品5.02 mg,置25 ml量瓶中,加甲醇溶解后定容,制得200.8  $\mu$ g/ml的 $\alpha$ -细辛脑对照品溶液。分别准确吸取对照品溶液适量,用甲醇稀释制成3.1375、6.275、12.55、25.1、50.2  $\mu$ g/ml的 $\alpha$ -细辛脑系列对照品溶液,分别进样10  $\mu$ l,注入液相色谱仪,测定峰面积积分值。以峰面积积分值(y)为纵坐标, $\alpha$ -细辛脑检测质量浓度(x,  $\mu$ g/ml)为横坐标,绘制标准曲线,得标准曲线方程为 $y=75\ 456x-17\ 643(r=0.999\ 9, n=5)$ 。结果表明, $\alpha$ -细辛脑检测质量浓度在3.1375~50.2  $\mu$ g/ml范围内与峰面积积分值呈良好线性关系。

2.6.4 溶出度的测定 精密吸取不同溶出时间的样品溶液10  $\mu$ l,注入液相色谱仪,按上述色谱条件测定,外标法计算 $\alpha$ -细辛脑含量,计算溶出百分率。结果,5 min时, $\alpha$ -细辛脑已溶出80%以上,是市售细辛脑片溶出度的3倍。溶出曲线见图3。

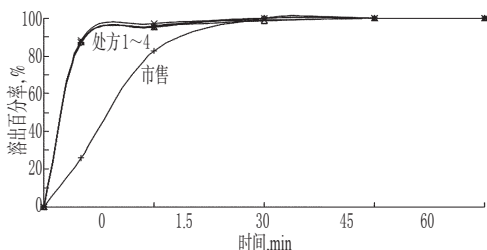


图3 溶出曲线  
Fig 3 Dissolution curves

## 3 讨论

$\alpha$ -细辛脑液固压缩片的崩解时限明显优于市售细辛脑片。这可能与 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片中各辅料的选择有关。 $\alpha$ -细辛脑液固压缩片中的液体赋形剂PEG400和吐温80可降低

药物界面的表面张力,改善药物的润湿性,从而使水分可以借助毛细血管作用迅速渗透到片剂内部,起到快速崩解的作用。Gubbi SR等<sup>[8]</sup>发现,由于润湿性能增加,片剂可以快速崩解,从而使药物的溶出显著增强。在液固压缩系统中所选的载体材料一般为具备足够吸附性能的多孔状,可提高粉末的流动性和可压性材料,本试验选用的MCC不仅具有较大的容纳量,并且还兼有助流、崩解的作用;选用的涂层材料微粉硅胶200也可作为助流剂和助崩解剂。

从溶出度来看, $\alpha$ -细辛脑液固压缩片中的 $\alpha$ -细辛脑迅速溶出,可能与药物以非晶体状态存在,增加了药物的表面积有关。在液固压缩系统内, $\alpha$ -细辛脑是溶解或混悬于液体赋形剂中的,即可能以分子状态分散于基质中。因此,药物溶出时的比表面积比普通片剂大得多。

此外,液体赋形剂及R值的选择对液固压缩片的制备也有影响,不同处方比例制备的液固压缩片质量差异显著。Akinlade B等<sup>[9]</sup>和Boghra R等<sup>[9]</sup>分别通过试验证明液体赋形剂和R值不同会影响液固压缩片质量,这可能与药物的溶解度,粉末的流动性、可压缩性等有关,但具体规律尚需进一步的研究。

总之,液固压缩技术在片剂应用上具有明显的优势。其作为一项新技术,可有效加快难溶性药物的溶出度;并且制备方法简单,具有工业大规模生产的潜力。随着该技术研究的不断深入,其在制剂方面的应用将拥有广阔的前景。

## 参考文献

- [1] 裴世成,伍善广,冯艺萍.正交试验优选 $\alpha$ -细辛脑明胶微球制备工艺[J].中国药房,2011,22(47):4 452.
- [2] Syed IA, Pavani E. The liquisolid techniquebased drug delivery system[J]. *Int J Pharmacy Pharm Sci*, 2012, 4(2): 88.
- [3] 斯皮里东·斯皮雷亚斯,桑福德·M·博尔顿.液固体系统及其制备方法:美国,97195399[P].1999-06-30.
- [4] Akinlade B, Elkordy AA, Essa EA, et al. Liquisolid systems to improve the dissolution of furosemide[J]. *Sci Pharm*, 2010, 78(2):325.
- [5] Burra S, Kudikala S, Reddy GJ. Formulation and evaluation of simvastatin liquisolid tablets[J]. *Der Pharmacia Lettre*, 2011, 3(2):419.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录5、附录83-87、附录89.
- [7] 李晓光,于彩岩,李志杰. HPLC法测定 $\alpha$ -细辛脑的含量[J].内蒙古石油化工,2009,23(20):21.
- [8] Gubbi SR, Jarag R. Formulation and characterization of atorvastatin calcium liquisolid compacts[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2010, 5(2):50.
- [9] Boghra R, Mahyavanshi T, Patel A, et al. Formulation and evaluation of simvastatin liquisolid tablets[J]. *AJP-SCR*, 2011, 1(2):16.

(收稿日期:2013-02-18 修回日期:2013-05-15)