

液固压缩技术速释茯苓皮总三萜片中松苓新酸和去氢依布里的机制探索

闫雪生^{1*}, 孙丹丹¹, 郭艳伟², 徐新刚¹, 于蓓蓓¹

(1. 山东省中医药研究院, 济南 250014; 2. 潍坊市益都中心医院, 山东 潍坊 262500)

[摘要] **目的:**探讨液固压缩技术速释茯苓皮总三萜片中松苓新酸和去氢依布里的机制。**方法:**以松苓新酸和去氢依布里的酸为指标成分,比较茯苓皮总三萜液固压缩片与原料药体外溶出度的差异,采用差示扫描量热法(DSC)对茯苓皮总三萜原料药、液固压缩片粉末和液固压缩片辅料混合粉末进行物相表征。**结果:**液固压缩技术可显著提高松苓新酸和去氢依布里的溶出速率。茯苓皮总三萜液固压缩片中松苓新酸和去氢依布里的酸在120 min时的总溶出度92%, t_{50} (溶出总浓度50%所需时间)和 t_D (溶出总浓度63.2%所需时间)分别为11.18,22.71 min;总三萜原料中松苓新酸和去氢依布里的酸的总溶出度29%, t_{50} 和 t_D 分别为231.06,359.23 min。DSC分析显示辅料对茯苓皮总三萜不存在相互作用,液固压缩片粉末的DSC曲线上,主药吸收峰完全消失,说明药物在液固粉末中是以非晶型形式存在。**结论:**液固压缩技术可改善茯苓皮总三萜的溶出度,使难溶性药物快速释药。

[关键词] 液固压缩技术; 茯苓皮; 总三萜; 体外溶出度; 差示扫描量热法

[中图分类号] R283.6;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)14-0014-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016140014

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160523.1020.010.html>

[网络出版时间] 2016-05-23 10:20

Investigation of Immediate-release Mechanism of Dehydrotrametenolic Acid and Dehydroeburicoic Acid in Poriae Cutis Total Triterpenoids Tablets Based on Liquid-solid Compacts Technique

YAN Xue-sheng^{1*}, SUN Dan-dan¹, GUO Yan-wei², XU Xin-gang¹, YU Bei-bei¹

(1. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China;

2. Yidu Central Hospital of Weifang, Weifang 262500, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the mechanism of improving dissolution of dehydrotrametenolic acid and dehydroeburicoic acid in Poriae Cutis total triterpenoids tablets by liquid-solid compacts technique. **Method:** Taking dissolution of dehydrotrametenolic acid and dehydroeburicoic acid as indexes, difference of dissolution between liquid-solid compressed tablets and crude drug of total triterpenoids in Poriae Cutis was compared, crude drug, liquid-solid compacts tablets powder and excipients were characterized by differential scanning calorimetry (DSC). **Result:** Liquid-solid compacts technique could significantly improve dissolution of dehydrotrametenolic acid and dehydroeburicoic acid. Total dissolution of these two ingredients in liquid-solid compressed tablets was 92% at 120 min, total dissolution of them in crude drug was 29% at 120 min. DSC showed that characteristic peaks of drug in liquid-solid tablets had vanished, and suggested that drugs may be present in liquid-solid compressed tablets as amorphous substance. **Conclusion:** Liquid-solid compacts technique can increase dissolution of total triterpenoids in Poriae Cutis and allow rapid release of poorly soluble drugs.

[收稿日期] 20150820(009)

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(ZR2015PH015)

[通讯作者] *闫雪生,研究员,硕士生导师,从事中药制剂及新药的研究与开发,Tel:0531-82948006,E-mail:tcmxys@126.com

[Key words] liquid-solid compacts technique; *Poriae Cutis*; total triterpenoids; *in vitro* dissolution; differential scanning calorimetry

液固压缩技术是一种制剂新技术,于 1998 年由 Spireas 等^[1-2]首次提出,主要是将难溶性药物溶解或悬浮于液体赋形剂中,与固体载体和涂层材料按一定比例混合,转化成非黏干燥、流动可压的粉末。药物在制剂中以分子状态存在,可有效增加难溶性药物的溶出速率。液固压缩技术在增加难溶药物溶出速率方面的研究有熊果酸^[3-4],水飞蓟素^[5], α -细辛脑^[6-7],罗非昔布^[8],吡哆美辛^[9],双氯芬酸钠^[10],格列吡嗪^[11],萘普生^[12]和阿托伐他汀钙^[13]等。

总三萜是茯苓皮中主要化学成分之一,该部位具有抗炎、保肝、调节免疫、利尿、抗肿瘤、抗氧化等药理活性,但水溶性差、生物利用度不佳,使其临床应用收到极大限制。为了提高茯苓皮总三萜的生物利用度,本实验拟将其制成液固压缩片,并比较茯苓皮总三萜原料药与其液固压缩片的体外溶出度,采用差示量热扫描法对茯苓皮总三萜液固压缩片进行物相表征,探究液固压缩技术对茯苓皮总三萜速释的机制。

1 材料

BP211D 型电子天平(德国赛多利斯股份有限公司),UltiMate 3000 型高效液相色谱仪和 UltiMate 3000 型紫外检测器(美国 Thermo 公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂精密仪器厂)。茯苓皮总三萜(松苓新酸和去氢依布利酸总质量分数 60.32%),松苓新酸对照品(纯度 99.99%)和去氢依布利酸(质量分数 99.61%)均由山东省中药新型制剂工程中心提供;茯苓皮总三萜液固压缩片(自制,批号 20140901),沉淀微粉硅胶(sylsya,西安悦来科技有限公司,批号 20120801),羧甲基淀粉钠(CMS-Na)和交联聚乙烯吡咯烷酮-XL10(PVPP XL10)(天津爱勒易医药材料有限公司),优化型微晶纤维素(SMCC,上海风鸿医药有限公司),1,2-丙二醇(PG,天津市广成化学试剂有限公司),*N*-甲基吡咯烷酮(NMP,天津市大茂化学试剂厂),水为蒸馏水,乙腈、甲醇、无水乙醇、甲酸、乙酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 茯苓皮总三萜液固压缩片的制备 液体载体为 NMP-PG(3:1)混合,载体材料 SMCC,涂层材料 sylsya,崩解剂为 CMS-Na 和 PVPP XL-10,工艺处方的药液比 1:1.67,载体材料-涂层材料(18.25:1),

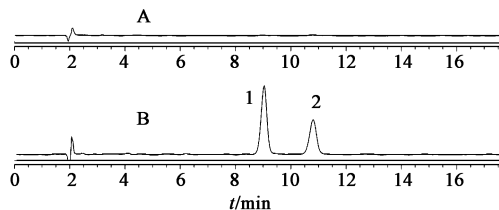
崩解剂加入量 8%,PVPP XL-10 与 CMS-Na 的比值 1:27,以硬度 40~50 N 压片。

2.2 松苓新酸、去氢依布利酸体外溶出度的测定

2.2.1 色谱条件 Lichrospher C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×200 mm,5 μ m),流动相乙腈-0.5% 甲酸水溶液(90:10),柱温 25 $^{\circ}$ C,流速 1.0 mL·min⁻¹,进样量 10 μ L,检测波长 242 nm。

2.2.2 标准曲线的制备 精密吸取定量松苓新酸、去氢依布利酸混合对照品储备液于量瓶中,加 2% 十二烷基硫酸钠溶液稀释至刻度,摇匀,得松苓新酸、去氢依布利酸质量浓度分别为 4.382,4.22 mg·L⁻¹的混合对照品储备液。分别精密吸取该储备液 0.5,1,2,4,8,10 μ L 按 2.2.1 项下色谱条件测定,以进样量为横坐标,峰面积积分为纵坐标,得回归方程分别为 $Y=0.1512X-0.0111$ ($r=1.000$), $Y=0.1475X-0.0013$ ($r=1.000$),线性范围分别为 2.191~43.820,2.11~42.20 ng。

2.2.3 专属性考察 按处方量取茯苓皮总三萜液固压缩片的空白辅料适量,加溶出介质制成空白溶液。按溶出度测定方法项下的操作进样,将 2% 十二烷基硫酸钠溶液稀释的混合对照品按照溶出度测定方法项下的操作进样,见图 1,结果表明辅料对原料的测定无干扰。



1. 松苓新酸;2. 去氢依布利酸

图 1 空白溶液(A)和混合对照品溶液(B)的 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of blank solution (A) and mixed reference substance solution (B)

2.2.4 稳定性考察 取液固压缩片于溶出杯中,加入脱气的 2% 十二烷基硫酸钠溶液 900 mL,按一定方法制备溶出度样品溶液,分别于制备后 0,2,4,8,12,24 h 按 2.2.1 项下色谱条件进样,计算松苓新酸和去氢依布利酸峰面积的 RSD 分别为 0.6%,0.8%,表明溶出度试验的样品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.5 重复性考察 取 6 份液固压缩片分别置于 6 个溶出杯中,分别加入脱气的 2% 十二烷基硫酸钠

溶液 900 mL, 于 15, 30, 45, 60, 90, 120 min 取样 5 mL, 经 0.8 μm 滤膜滤过, 精密吸取续滤液 1 mL 于 2 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 计算松苓新酸峰面积的 RSD 分别为 0.2%, 0.3%, 0.5%, 0.3%, 0.2%, 0.2%; 去氢依布利酸峰面积的 RSD 分别为 1.0%, 0.7%, 0.7%, 0.4%, 0.6%, 0.9%。表明该方法重复性良好。

2.3 原料药与液固压缩片的溶出度比较 前期研究表明茯苓皮总三萜主要有效成分为松苓新酸和去氢依布利酸, 故以二者为指标成分进行溶出度研究。根据 2010 年版《中国药典》(二部)^[14] 附录 X C 溶出度测定法中的浆法大杯法进行测定, 溶出介质为脱气的 2% 十二烷基硫酸钠溶液 900 mL, 转速 75 r·min⁻¹, 温度 (37 ± 0.5) °C, 分别于 15, 30, 45, 60, 90, 120 min 取样 5 mL, 经 0.8 μm 滤膜过滤, 精密吸取续滤液 1 mL 于 2 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 同时补充等量新鲜介质于溶出杯中。

2.3.1 溶出曲线的绘制 取自制茯苓皮总三萜液固压缩片与茯苓皮总三萜原料, 按溶出度测定方法分别于不同时间点取样, 测定溶出度, 绘制溶出曲线, 计算各时间点的累积溶出率, 见图 2。

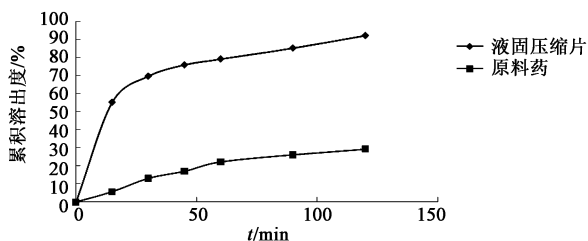


图 2 茯苓皮总三萜液固压缩片与原料药的溶出曲线
Fig. 2 Dissolution curves of liquid-solid compressed tablets and crude drug of total triterpenoids in Poriae Cutis

2.3.2 溶出度参数的计算及方差分析 按 Weibull 分布模型对累积溶出曲线图进行处理, 计算 t_{50} (溶出总浓度 50% 所需时间) 和 t_D (溶出总浓度 63.2% 所需时间), 并对茯苓皮总三萜液固压缩片和原料药进行方差分析, 比较二者的溶出行为, 见表 1, 2。结果发现茯苓皮总三萜液固压缩片和原料药的 t_{50} 和 t_D 差异较大, 二者的溶出行为具有极显著性差异, 提示液固压缩技术显著提高了茯苓皮总三萜的体外溶出度。

2.4 差示扫描量热(DSC)分析 对茯苓皮总三萜原料药、液固压缩片粉末、液固压缩片所有辅料的物理混合物进行 DSC 分析, 考察药物与辅料的相互作用。扫描速率 10 °C·min⁻¹, 扫描范围 25 ~ 400 °C, 见图 3。结果发现茯苓皮总三萜在 260.7 °C 左右存

表 1 茯苓皮总三萜液固压缩片和原料药 Weibull 模型的线性回归及溶出度参数

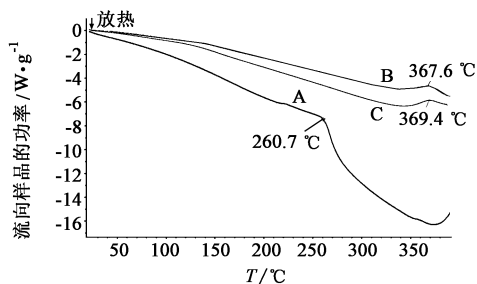
Table 1 Dissolution parameters and linear regression of liquid-solid compressed tablets and crude drug of total triterpenoids in Poriae Cutis based on Weibull model

药物	回归方程	r	t_{50} /min	t_D /min	曲线形状 参数
液固压缩片	$Y=0.521X-1.631$	0.992 4	11.31	22.84	0.516 4
	$Y=0.516X-1.613$	0.991 3	11.19	22.60	0.521 2
	$Y=0.508X-1.586$	0.989 9	11.04	22.70	0.507 9
原料药	$Y=0.842X-4.960$	0.987 2	233.46	360.61	0.842 3
	$Y=0.851X-4.991$	0.971 9	224.75	352.13	0.851 0
	$Y=0.832X-4.906$	0.977 9	234.96	364.96	0.831 5

表 2 茯苓皮总三萜液固压缩片和原料药溶出参数的方差分析
Table 2 Variance analysis of dissolution parameters of liquid-solid compressed tablets and crude drug of total triterpenoids in Poriae Cutis

参数	离差来源	SS	f	F	P
t_{50}	组间	72 518.62	1	4 769.18	<0.01
	组内	60.82	4		
t_D	组间	169 868.60	1	7 977.27	<0.01
	组内	85.18	4		

在 1 个吸收峰, 说明原料药以结晶形式存在, 液固压缩片混合辅料的 DSC 曲线上, 260.7 °C 无峰, 说明辅料对茯苓皮总三萜不存在相互作用, 液固压缩片粉末的 DSC 曲线上, 主药吸收峰完全消失, 说明药物在液固压缩片粉末中是以非晶型形式存在。



A. 原料药; B. 液固压缩片混合辅料; C. 液固粉末
图 3 茯苓皮总三萜原料药(A), 辅料(B)及液固压缩片粉末(C)的 DSC 曲线

Fig. 3 DSC curves of crude drug (A), excipients (B) and liquid-solid compressed tablets powder (C) of total triterpenoids in Poriae Cutis

3 讨论

本文建立了茯苓皮总三萜液固压缩片的溶出度测定方法, 采用 Weibull 分布模型对茯苓皮总三萜

液固压缩片和原料药的累积溶出度-时间曲线进行拟合,对其溶出参数 t_{50} 和 t_D 进行方差分析,结果表明液固压缩片与原料药的溶出行为存在极显著差异,前者的溶出速率显著高于后者,提示液固压缩技术可明显提高茯苓皮总三萜的溶出速率。

目前液固压缩技术的研究应用只见于单一成分,本文将液固压缩技术应用于中药精制提取物——茯苓皮总三萜。DSC 分析显示茯苓皮总三萜在液固压缩系统中的晶型消失,以分子或无定型状态存在,因此药物溶出时的表面积较传统制剂大的多;NMP 与 PG 作为液体载体,对茯苓皮总三萜有较高的溶解度和一定的悬浮作用,可作为助溶剂,在液固压缩片粉末颗粒和溶出介质的接触面上,扩散出的助溶剂增加了药物的溶解度;液体载体同时还可以降低药物颗粒与溶出介质间的界面张力,增加颗粒的润湿性,以上所述可能是液固压缩技术速释茯苓皮总三萜的机制。

[参考文献]

[1] Spireas S, Sadu S, Grover R. *In vitro* release evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets [J]. J Pharm Sci-US, 1998, 87(7) : 867-872.

[2] Spireas S, Sadu S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts [J]. Iran J Pharm Res, 1998, 166(2) : 177-188.

[3] 赵许杰, 闫雪生, 徐新刚, 等. 液固压缩技术在熊果酸制剂工艺中的应用探讨 [J]. 中成药, 2013, 35(10) : 2141-2143.

[4] 赵许杰, 闫雪生, 徐新刚, 等. 熊果酸液固压缩片的制

备及优势 [J]. 中国药业, 2014, 23(1) : 33-34.

[5] 赵许杰, 闫雪生, 袁敏, 等. 液固压缩技术在水飞蓟素制剂方面的应用 [J]. 药学研究, 2013, 32(11) : 641-643.

[6] 赵许杰, 闫雪生. 液固压缩技术对 α -细辛脑溶出的影响 [J]. 中国药房, 2014, 25(7) : 620-622.

[7] 赵许杰, 闫雪生, 徐新刚, 等. 液固压缩技术速释 α -细辛脑的机制探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14) : 56-58.

[8] Khalid M, Samy A M, Fetouh M I. Formulation and evaluation of Rofecoxib liquisolid tablets [J]. Iran J Pharm Res, 2010, 3(1) : 135-142.

[9] Saeedi M, Akbari J, Morteza-Semnani K, et al. Enhancement of dissolution rate of indomethacin; using liquisolid compacts [J]. Iran J Pharm Res, 2011, 10(1) : 25-34.

[10] Kulkarni A S, Gaja J B. Formulation and evaluation of liquisolid compacts of diclofenac sodium [J]. PDA J Pharm Sci Tech, 2010, 64(3) : 222-232.

[11] Patel V P, Patel N M. Dissolution enhancement of glipizide using Liquisolid tablet technology [J]. Indian Drugs, 2008, 45(4) : 318-323.

[12] Tiong N, Elkordy A A. Effects of liquisolid formulations on dissolution of naproxen [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 73(3) : 373-384.

[13] Gubbi S R, Jarag R. Formulation and characterization of atorvastatin calcium liquisolid compacts [J]. Asian J Pharm Sci, 2010, 5(2) : 50-60.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 85.

[责任编辑 刘德文]