

液固压缩技术速释 α -细辛脑的机制探讨

赵许杰¹, 闫雪生^{2*}, 徐新刚², 崔兵兵¹

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院, 济南 250014)

[摘要] **目的:**探讨液固压缩技术使 α -细辛脑快速溶出的机制。**方法:**以聚山梨酯-80 为液体赋形剂, 微晶纤维素 PH-101 为载体材料, 微粉硅胶[®] 200 为涂层材料, 制备药液比 1:4 的 α -细辛脑液固压缩片, 比较其与市售普通片的溶出度, 通过测定 X-射线衍射(XRD)和崩解时限, 探讨该压缩片的速释机制。**结果:**液固压缩片中 α -细辛脑在 5 min 时, 溶出度 > 80%。XRD 表明液固压缩片中无 α -细辛脑的特征峰。**结论:**采用液固压缩技术可改善药物润湿性, 增加药物溶出时有效表面积, 使难溶性药物快速溶出。

[关键词] α -细辛脑; 聚山梨酯-80; 液固压缩片; 溶出度; X-射线衍射

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)14-0056-03

[doi] 10.11653/syfy2013140056

Investigation of Immediate-Release Mechanism of α -Asarone by Liquisolid Compacts

ZHAO Xu-jie¹, YAN Xue-sheng^{2*}, XU Xin-gang², CUI Bing-bing¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;

2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate rapid dissolution mechanism of α -asarone by liquisolid compacts. **Method:** α -Asarone liquisolid tablets were prepared with solid-liquid ratio of 1:4, tween-80 as liquid excipient, microcrystalline cellulose PH-101 as carrier material, aerosil[®] 200 as coating material. Dissolution of these liquisolid tablets and common tablets was compared, rapid release mechanism of these liquisolid tablets was investigated by measuring X-ray diffraction (XRD) and disintegration time. **Result:** Dissolution of α -asarone in liquisolid tablets was more than 80% in 5 min. XRD showed that there was no characteristic peaks of α -asarone in liquisolid tablets. **Conclusion:** Liquisolid compacts could improve drugs wetting properties and increase effective surface area of drugs dissolution, then allowing rapid dissolution of poorly soluble drugs.

[Key words] α -asarone; tween-80; liquisolid tablets; dissolution; X-ray diffraction

液固压缩技术是一种能增加难溶性药物的溶出速率, 提高药物吸收的新技术。目前已确定液固压缩系统可提高难溶性药物的溶出度, 但作用机制尚不明确^[1-3]。 α -细辛脑是石菖蒲的主要有效成分之一, 在治疗呼吸道系统疾病方面有很好的疗效^[4]。

但 α -细辛脑在水中溶解度很低, 导致生物利用度较低, 极大影响该药物的临床应用。本实验拟利用液固压缩技术制备 α -细辛脑片剂, 改善 α -细辛脑的溶出, 同时探索液固压缩片快速溶出的机制。

1 材料

Empyrean 型 X-射线衍射仪(荷兰帕纳科公司), 600996 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司), BP211D 型电子天平(德国赛多利斯股份有限公司), Research plus 型单道可调移液器(20 ~ 200 μ L, 100 ~ 1 000 μ L, 德国 Eppendorf), THP-4 型花篮式压片机(上海天祥健台制药机械有限公司), 78X-

[收稿日期] 20130124(004)

[第一作者] 赵许杰, 硕士, 从事中药学研究, Tel: 0531-82949815, E-mail: zhaoxujie07@163.com

[通讯作者] * 闫雪生, 研究员, 硕士生导师, 从事中药新制剂及新技术研究, Tel: 0531-82948006, E-mail: temyx@126.com

2型片剂测定四用仪(上海黄海药检仪器有限公司),2RS-8G型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),LC-350A型超声波中药处理机(济宁市中区鲁超仪器厂)。

α -细辛脑对照品(济南海立恒医药科技有限公司,含量 $\geq 99.0\%$,批号1205017),细辛脑片(广西亿康药业股份有限公司,批号1209011),聚山梨酯-80(天津市广成化学试剂有限公司),微晶纤维素PH-101(山东聊城阿华制药有限公司),微粉硅胶 ® 200(上海风鸿医药有限公司),羧甲基淀粉钠(北京凤礼精求商贸有限责任公司),甲醇为色谱纯,水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 处方与工艺^[5-8] 依次称取 α -细辛脑、聚山梨酯-80、微晶纤维素PH-101、微粉硅胶 ® 200及羧甲基淀粉钠10,40,290.70,14.53,17.76 mg,精密称取处方量。 α -细辛脑悬浮或溶解于聚山梨酯-80中,用研钵研匀,连续加入微晶纤维素PH 101,研末搅拌均匀,得到湿混合物;加入微粉硅胶 ® 200研末,混匀;加入5%羧甲基淀粉钠,混匀,直接压片。

2.2 崩解时限的测定^[9] 按2010年版《中国药典》一部附录XII A崩解时限检查法中片剂方法进行测定。温度 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$,取药片6片分别置于吊篮的玻璃管内,启动崩解进行测定,结果 α -细辛脑市售片崩解时限7.27 min, α -细辛脑液固压缩片则为53 s。

2.3 α -细辛脑含量测定

2.3.1 色谱条件 Lichrospher C_{18} 色谱柱(4.6 mm \times 200 mm,5 μm),流动相甲醇-水(70:30),柱温 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$,流速 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,检测波长258 nm,进样量10 μL 。

2.3.2 对照品溶液的配制 精密称取 α -细辛脑对照品5.02 mg,加甲醇定容至25 mL,摇匀,即得。

2.3.3 标准曲线的绘制 分别准确吸取上述对照品溶液适量置量瓶中,用甲醇稀释并定容至刻度,制成3.137 5,6.275,12.55,25.1,50.2 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的对照品溶液,按2.3.1项下方法进样,测定峰面积,以进样量为横坐标,峰面积积分为纵坐标,得回归方程 $Y=7.54\times 10^6 X-176\ 43(r=0.999\ 9)$,表明 α -细辛脑在0.031 4~0.502 μg 呈良好线性关系。

2.4 溶出度的测定 采用2010年版《中国药典》二部附录XC溶出度测定法中浆法进行测定。转速 $100\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,以900 mL水作溶出介质,温度 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。取片剂各6片投入溶出杯内,分别于5,15,30,45,60 min取样10 mL,同时补充等体积等温度的新鲜

介质,每个取样操作在30 s内完成,经 $0.8\ \mu\text{m}$ 滤膜过滤,精密量取2.5 mL续滤液,用甲醇定容于5 mL量瓶内,得样品溶液。精密吸取溶出样品溶液10 μL ,按2.3.1项下方法测定,计算 α -细辛脑含量,绘制溶出曲线见图1。

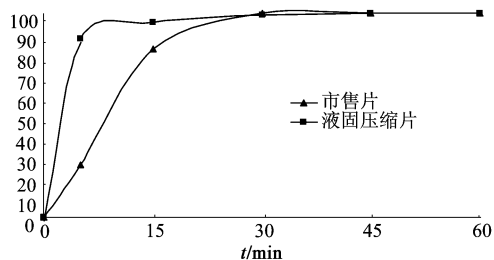
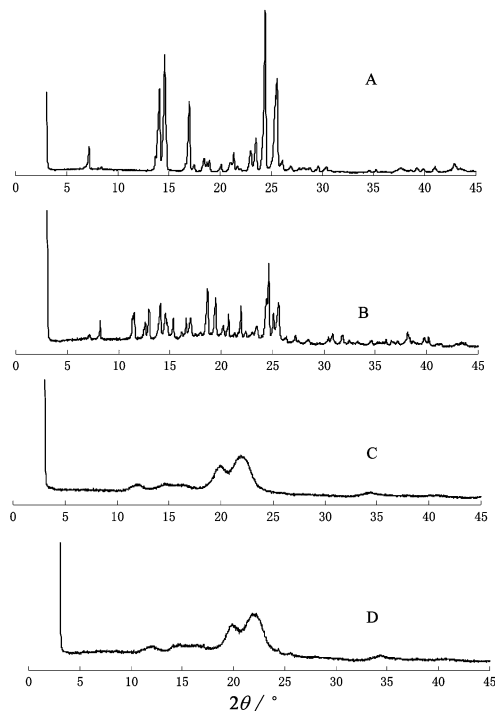


图1 不同片剂中 α -细辛脑的溶出曲线

由图1可知,液固压缩片中 α -细辛脑迅速溶出,在5 min时已达87.50%,而市售片的溶出度在5 min时仅25.63%。

2.5 X-射线衍射法分析 分别称取 α -细辛脑原料药粉末、市售片粉末、液固压缩片粉末、制备液固压缩片的混合辅料粉末。测定条件为Cu靶/石墨单色器,扫描速度 $4\text{ }^{\circ}\cdot\text{min}^{-1}$,管压40 kV,管流40 mA,衍射角 $3\sim 45\text{ }^{\circ}$,狭缝DS $1/8\text{ }^{\circ}$,SS $1/4\text{ }^{\circ}$,RS 8 mm,见图2。



A. 原料药;B. 市售片;C. 液固压缩片;D. 液固压缩片混合辅料

图2 不同样品粉末中 α -细辛脑的XRD

由图2可知, α -细辛脑原料药与 α -细辛脑市售片的基本衍射峰相似, α -细辛脑原料药及市售片在

14. 09, 14. 58, 17. 00, 24. 41, 25. 59°处均有明显的特征峰,说明在市售片中 α -细辛脑的晶型未被破坏;而 α -细辛脑液固压缩片的基本衍射峰缺少 α -细辛脑的特征峰,说明液固压缩片中 α -细辛脑已完全转化成一种非晶形的状态^[10];液固压缩片混合辅料与 α -细辛脑液固压缩片的基本衍射峰相似,在 12. 13, 14. 64, 20. 03, 21. 89, 34. 39°处均有明显峰,并且混合辅料的特征峰中无 α -细辛脑原料药的特征峰,说明液固压缩片中辅料对 α -细辛脑无干扰。

3 讨论

液固压缩片中 α -细辛脑的溶出快速,在 5 min 时 α -细辛脑的溶出度是市售片的 3 倍。其机制可能是①增加了药物的溶解度。XRD 研究结果显示, α -细辛脑原料药的特征峰在液固压缩片消失,说明 α -细辛脑完全转化为分子状态,药物在液固压缩片中以非晶体状态存在,增加了药物的溶解度。②增加了溶出时药物的比表面积。XRD 研究表明液固压缩片中 α -细辛脑溶解或混悬于液体赋形剂中,即以分子状态分散于基质中,即被吸收或吸附在载体材料和涂层材料中,因此药物溶出时的比表面积比普通片剂大得多。③缩短药片的崩解时限。在液固压缩系统内所用的有机溶剂可改善药物的润湿性。研究发现,液固压缩片的崩解时限比市售片缩短 7 倍,可能是液固压缩片中液体赋形剂聚山梨酯-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。Akinlade B 等^[11]通过对吠塞米液固压缩片溶出的考察,发现随制剂润湿性能的增加,片剂的崩解时限明显缩短,使药物的溶出显著增强。

在液固系统中液体赋形剂不仅可使药物转换为非晶体状态,还可作为助溶剂。当液固压缩片和溶出介质接触时,扩散出的助溶剂可增加药物的溶解度,试验中液体材料聚山梨酯-80 被作为 α -细辛脑

注射液中的助溶剂^[12]。

[参考文献]

- [1] Izhar A S, Pavan E. The liquisolid technique: based drug delivery system [J]. *Inter J Pharm Sci Drug Res*, 2012, 4 (2): 88.
- [2] Shashidher B, Sarala K, Gopu J R. Formulation and evaluation of Simvastatin liquisolid tablets [J]. *Der Pharmacia Lettre*, 2011, 3 (2): 419.
- [3] Rikisha B, Tejas M, Anuradha P, et al. Formulation and evaluation of Simvastatin liquisolid tablets [J]. *Asian J Pharm Sci Clin Res*, 2011, 1 (2): 16.
- [4] 王玉璘, 王少侠, 郭虹, 等. α -细辛醚药理学研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13 (12): 53.
- [5] 李云. 细辛脑与硫酸镁辅助治疗毛细支气管炎 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 (15): 284.
- [6] Spiro S, Srinivas S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts [J]. *Int J Pharm*, 1998, 166 (2): 177.
- [7] 斯皮里东·斯皮雷亚斯, 桑福德·M·博尔顿. 液固系统及其制备方法 [P]. 美国: EP 0946154 A1, 1999-10-06.
- [8] Spiro S, Srinivas S, Rakesh G. *In vitro* release evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87 (7): 867.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 XII A.
- [10] 韩立炜, 张贵英, 龚卫红, 等. 葛根素聚维酮 K30 固体分散体的制备及体外评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 (20): 1.
- [11] Akinlade B, Amal A E, Ebtessam A E, et al. Liquisolid systems to improve the dissolution of furosemide [J]. *Sci Pharm*, 2010, 78 (2): 325.
- [12] 廖娟娟. 细辛脑氯化钠注射液的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2010: 10.

[责任编辑 全燕]