

茯苓皮总三萜液固压缩片的处方研究

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, 山东 济南 250014

2. 潍坊市益都中心医院, 山东 潍坊 262500

摘要: **目的** 采用星点设计-效应面法优选茯苓皮总三萜液固压缩片处方, 以提高其体外溶出度。**方法** 通过预试验和单因素考察初步确定所选辅料及比例, 以溶出度为考察指标, 采用星点设计-效应面法进一步优化处方, 对最优处方的茯苓皮总三萜液固粉末、茯苓皮总三萜原料、液固压缩片辅料混合粉末进行差示扫描量热分析(DSC), 考察药物与辅料之间是否存在相互作用以及药物在液固压缩制剂中的存在形式。**结果** 茯苓皮总三萜液固压缩片的最优处方为药液比 1:1.67, 载体材料与涂层材料的比值(*R*值)为 18.25, 崩解剂加入量为 8%, PVP-XL 10 与 CMS-Na 的比值为 1.27, 压制硬度为 40~50 N。DSC 分析表明辅料与茯苓皮总三萜不存在相互作用, 药物在液固粉末中是以非晶型形式存在的。**结论** 茯苓皮总三萜液固压缩片处方合理, 可提高茯苓皮总三萜的体外溶出度, 并将药物从结晶状态转化为分子或无定形态。

关键词: 茯苓皮总三萜; 液固压缩技术; 星点设计-效应面法; 差示扫描量热法

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)03-0407-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.03.009

Study on formulation of liquid-solid compressed tablets of total triterpenoids from *Sclerotii Poriae Cortex*

YAN Xue-sheng¹, SUN Dan-dan¹, GUO Yan-wei², XU Xin-gang¹, YU Bei-bei¹

1. Shandong Research Academy of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Weifang Yidu Central Hospital, Weifang 262500, China

Abstract: Objective To improve the dissolution rate of total triterpenoids from *Sclerotii Poriae Cortex*. Central composite design response surface methodology was used to optimize formulation of liquid-solid compressed tablets. **Methods** The types and ratio of excipients were determined by preliminary test and single factor experiments. Central composite design response surface methodology was used in the optimization of formulation, with dissolution rate as the index. Liquid-solid compacts powders, crude drugs, and excipients were characterized by differential scanning calorimetry (DSC). **Results** The best prescription was as follow: Liquid ratio was 1:1.67; *R* value was 18.25; Disintegrating agent was 8%; The ratio of PVPPXL-10 and CMSNa was 1.27 and the tablets hardness was 40—50 N. DSC showed that the characteristic peaks of drug in liquid-solid tablets had vanished, and suggested that drugs might be present in liquid-solid compressed tablets as amorphous substance. **Conclusion** The formulation of liquid-solid compressed tablet is reasonable. Liquid-solid compacts can increase the dissolution rate of total triterpenoids from *Sclerotii Poriae Cortex*, and suggest that drugs may be present in liquid-solid compressed tablets as amorphous substance.

Key words: total triterpenoids from *Sclerotii Poriae Cortex*; liquid-solid compacts technique; central composite design response surface methodology; differential scanning calorimeter

液固压缩技术 (liquid-solid compacts technique) 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照一定的比例混合, 转化成非黏干燥、流动可压的粉末。药物在制剂中

以分子状态或无定型状态存在, 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性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]、吲哚美辛^[9]、双氯芬酸钠^[10]、格列吡嗪^[11]、萘普生^[12]、阿托伐他汀钙^[13]

收稿日期: 2015-08-15

基金项目: 山东省自然科学基金资助 (ZR2015PH015)

作者简介: 闫雪生 (1964—), 男, 研究员, 硕士生导师, 主要从事中药制剂及新药研究开发工作。Tel: (0531)82948006 E-mail: tcmyxs@126.com

等, 在难溶性药物的固体口服制剂方面具有广阔的发展前景。

茯苓皮总三萜是茯苓皮中主要的化学成分之一, 现代药理学研究表明其具有抗炎、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, 限制了临床应用。本实验为提高茯苓皮总三萜的生物利用度, 采用星点设计效应面法优化茯苓皮总三萜的液固压缩处方, 制备茯苓皮总三萜液固压缩片。

1 仪器与试剂

Ultimate 3000 高效液相色谱仪、Ultimate 3000 紫外检测器、Chromleon 7 工作站, 美国 Thermo 公司; BP211D 赛多利斯电子天平, 德国赛多利斯股份有限公司; LC-350A 超声波中药处理机, 济宁市中区鲁超仪器厂; THP 花篮式压片机, 中外合资上海天祥·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; LC-350A 超声波中药处理机, 济宁市中区鲁超仪器厂; NETZSCH STA 449 F3 同步热分析仪, 德国耐驰公司。

茯苓皮总三萜(松苓新酸和去氢依布里酸总量为 60.32%)、松苓新酸对照品(质量分数 99.99%)、去氢依布里酸对照品(质量分数 99.61%), 均为山东省中药新型制剂工程中心制备。甲酸, 天津市科密欧化学试剂有限公司; 乙腈、甲醇, 美国 DNK 公司; *N*-甲基吡咯烷酮(NMP, 批号 20130822), 天津市大茂化学试剂厂; 1,2-丙二醇(PG, 批号 20120816)、聚山梨酯-80、司盘-80、甘油, 天津市广成化学试剂有限公司; 聚乙二醇 400(PEG 400, 药用辅料), 江西益普生药业有限公司; 微晶纤维素 PH101(MCCPH101, 批号 20120306, 药用级)、微晶纤维素 PH102(MCCPH102, 批号 20120306, 药用级)、优化型微晶纤维素(SMCC, 批号 20130601, 药用级), 上海风鸿医药有限公司; 乳糖(批号 20120901), 上海试剂二厂; 纤维素乳糖(批号 F1203), 德国美剂乐集团公司; 气相微粉硅胶(Aerosil, 批号 20120801, 药用级); 沉淀微粉硅胶(Sylysia, 批号 20120801, 药用级)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC, 批号 20131001), 西安悦来医药科技有限公司; 交联羧甲基淀粉钠(CCMS-Na, 批号 20130901), 上海厚诚精细化工有限公司; 羧甲基淀粉钠(CMS-Na, 批号 20130601)、交联聚乙烯吡咯烷酮-XL10(PVP-XL10, 批号 20130626)、交

联聚乙烯吡咯烷酮-XL(PVP-XL, 批号 20130626), 天津爱勒易医药材料有限公司; 聚乙烯吡咯烷酮-K30(PVP-K30, 批号 F990920), 中国医药(集团)上海化学试剂公司; 十二烷基硫酸钠(SDS, 批号 20130815), 天津市广成化学试剂有限公司。

2 液固压缩片的制备

2.1 液固压缩系统的数学模型^[1]

$$\varphi = \text{溶剂质量/固体质量}$$

$$L_f = \varphi_{CA} + \varphi_{CO}/R$$

$$Q = W/L_f$$

$$q = Q/R$$

φ 值代表辅料在保持合理流动性时固定非挥发性溶剂所需的最大保留势能, φ_{CA} 代表载体材料对非挥发性溶剂的最大保留势能, φ_{CO} 代表涂层材料对非挥发性溶剂的最大保留势能, 以上二者均可通过测试辅料的滑动角确定; L_f 为负载指数, 是载体材料吸附溶剂的最大量, 与液固压缩片的载药量密切相关; Q 值为载体材料的用量, q 为涂层材料的用量; R 值为载体材料质量和涂层材料质量的比值, W 为药物溶液的质量

2.2 液固压缩片的制备过程

液固压缩片的制备过程是将药物溶解或悬浮于适宜的液体载体中, 用研钵研匀, 连续加入载体材料, 研磨搅拌至均匀得到湿混合物后, 加入涂层材料研磨混合拌匀, 加入适量崩解剂, 混合均匀, 制成液固粉末, 使用压片机进行压片。

2.3 处方前研究

液固压缩片的处方主要包括液体载体(PG、甘油、PEG 400、聚山梨酯-80、司盘-80、NMP), 载体材料(MCCPH101、MCCPH102、SMCC), 涂层材料(Sylysia、Aerosil)。本实验考察了茯苓皮总三萜在各液体载体中的饱和溶解度, 对载体材料和涂层材料进行粉体学性质研究并以崩解时限和溶出度为指标进行单因素考察。

2.3.1 液体载体的选择 通过测定松苓新酸和去氢依布里酸在不同液体载体中的溶解度以及悬浮性, 并结合茯苓皮液固压缩片的崩解时限, 表明 NMP 与 PG 以 3:1 混合时, 崩解时间最短, 故初步确定以 NMP-PG (3:1) 为液体载体。

2.3.2 载体材料、涂层材料的选择 测定不同的载体材料和涂层材料对所选的液体载体的 φ 值大小, 结果表明载体材料中 SMCC 对所选的液体载体的 φ 值较大, 涂层材料中 Sylysia 对所选的液体载体的 φ 值较大, 涂层材料为 Sylysia 时, 崩解时间较短, 载

体材料为 MCC PH101、MCC PH102 和 SMCC 时，崩解时间相差不大，结合 ϕ 值结果，本研究选择 SMCC 为载体材料，Sylsisa 为涂层材料。

2.3.3 崩解剂的选择 分别选用淀粉、CMS-Na、CCMS-Na、PVP-XL、PVP-XL 10 为崩解剂，加入量均为 5%，压制硬度为 40~50 N 的液固压缩片，测定其崩解时限和 45 min 溶出度，选择 PVP-XL 10 和 CMS-Na 作为崩解剂。

2.4 松苓新酸和去氢依布利酸溶出度测定方法

本研究选用茯苓皮总三萜中的主要成分松苓新酸和去氢依布利酸作为指标成分，根据 2010 年版《中国药典》(二部)附录 XC 溶出度测定法中的浆法测定其溶出度，以 2% 十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质，设置温度为 37 °C，取液固压缩片投入溶出杯中，分别于 45、120 min 取样 5 mL，经孔径 0.8 μ m 滤膜滤过，精密吸取续滤液 1 mL 于 2 mL 量瓶中，甲醇稀释至刻度。同时补充等量新鲜介质于溶出杯中。

色谱柱为 Lichrospher C₁₈ (200 mm×4.6 mm, 5 μ m); 以乙腈-0.5%甲酸水 (90:10) 为流动相; 设置柱温为 25 °C; 体积流量为 1.0 mL/min; 进样量为 10 μ L; 检测波长为 242 nm^[14]。

精密配制适宜质量浓度的松苓新酸、去氢依布利酸混合对照品溶液注入高效液相色谱仪，按上述色谱条件测定，以进样量为横坐标 (X)，峰面积积

分值为纵坐标 (Y)，绘制标准曲线，得回归方程：松苓新酸 $Y=0.1512X-0.0111$, $r=1.000$ ，结果表明松苓新酸在 2.191~43.810 μ g/mL 呈良好的线性关系；去氢依布利酸 $Y=0.1475X-0.0013$, $r=1.000$ ，结果表明去氢依布利酸在 2.110~42.190 μ g/mL 呈良好的线性关系。对专属性、稳定性、重复性进行考察，结果表明实验具有较好的精密度以及重现性，方法稳定可行。

2.5 星点设计效应面法优化茯苓皮总三萜液固压缩片处方

2.5.1 试验设计与安排 通过以上单因素考察结果，确定处方辅料为液体载体：NMP 与 PG 以 3:1 混合，载体材料：SMCC，涂层材料：Sylsisa，崩解剂：PVP-XL 10 和 CMS-Na 混合物。在此基础上采用星点设计-响应面法对茯苓皮总三萜液固压缩片的处方进行进一步的优化，以 45 min 溶出度 (Y₁) 和 2 h 溶出度 (Y₂) 为考察指标 (根据预试验，在 45 min 各处方溶出度接近或超过 50%，2 h 时溶出度高的处方已接近完全溶出)，根据中心组合设计原理及单因素考察的结果，以药液比 (X₁)、R 值 (X₂)、崩解剂加入量 (X₃) 及 2 种崩解剂的比例 (X₄) 为自变量，Y₁、Y₂ 为响应值，设计 4 因素 5 水平共 30 个试验点的响应面分析，试验安排及结果见表 1、2。

2.5.2 模型拟合及数据分析 本实验采用 Design-Expert 8.0.5 统计软件，以评价指标 (Y₁ 和 Y₂) 分别

表 1 效应面试验设计与结果

Table 1 Design and results of response surface method

序号	X ₁	X ₂	X ₃ /mg	X ₄	Y ₁ /%	Y ₂ /%	序号	X ₁	X ₂	X ₃ /mg	X ₄	Y ₁ /%	Y ₂ /%
1	0.4375	22.50	8	1.125	75.23	90.13	16	0.8125	22.50	4	2.375	67.44	89.42
2	0.6250	25.00	6	1.750	56.67	78.02	17	0.8125	22.50	8	1.125	79.05	94.13
3	0.6250	15.00	6	1.750	57.95	79.25	18	0.6250	20.00	6	1.750	65.96	82.21
4	0.4375	17.50	8	1.125	64.00	87.30	19	0.4375	22.50	4	1.125	71.21	79.98
5	0.6250	20.00	6	1.750	73.05	86.42	20	0.6250	20.00	6	3.000	68.01	83.11
6	0.6250	20.00	6	1.750	80.70	98.20	21	0.8125	17.50	4	1.125	56.31	78.45
7	0.4375	22.50	8	2.375	48.98	75.30	22	0.8125	22.50	4	1.125	71.09	79.91
8	0.4375	17.50	4	1.125	42.12	67.14	23	0.6250	20.00	6	1.750	65.27	79.46
9	0.4375	17.50	4	2.375	75.11	92.69	24	0.6250	20.00	6	1.750	77.39	90.32
10	0.6250	20.00	6	1.750	69.23	86.60	25	0.2500	20.00	6	1.750	53.78	75.44
11	0.8125	17.50	8	1.125	68.58	85.38	26	0.8125	22.50	8	2.375	76.41	92.19
12	0.4375	17.50	8	2.375	69.23	89.42	27	0.6250	20.00	2	1.750	69.23	89.42
13	0.8125	17.50	4	2.375	69.23	86.60	28	1.0000	20.00	6	1.750	69.23	86.60
14	0.4375	22.50	4	2.375	73.31	82.79	29	0.6250	20.00	6	0.500	57.79	76.71
15	0.6250	20.00	10	1.750	60.06	81.72	30	0.8125	17.50	8	2.375	69.23	86.60

表 2 各处方的参数值

Table 2 Parameters of each formulations

编号	药液比	W/mg	R 值	L_r 值	SMCC/mg	Sylsya/mg	PVP-XL 10/mg	CMS-Na/mg	片质量/mg
1	0.437 5	65.40	22.50	0.340 7	191.96	8.53	5.88	5.20	276.97
2	0.625 0	51.80	25.00	0.330 0	156.97	6.28	8.74	4.99	228.78
3	0.625 0	51.80	15.00	0.394 3	131.37	8.76	7.80	4.45	204.18
4	0.437 5	65.40	17.50	0.371 3	176.14	10.07	11.61	10.27	273.49
5	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	8.34	4.77	218.51
6	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	8.34	4.77	218.51
7	0.437 5	65.40	22.50	0.340 7	191.96	8.53	16.28	6.84	289.01
8	0.437 5	65.40	17.50	0.371 3	176.14	10.07	7.38	3.10	262.09
9	0.437 5	65.40	17.50	0.371 3	176.14	10.07	5.56	4.92	262.09
10	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	8.34	4.77	218.51
11	0.812 5	44.60	17.50	0.371 3	120.12	6.86	5.03	2.12	178.73
12	0.437 5	65.40	17.50	0.371 3	176.15	10.07	15.41	6.47	273.49
13	0.812 5	44.60	17.50	0.371 3	120.12	6.86	3.79	3.36	178.73
14	0.437 5	65.40	22.50	0.340 7	191.96	8.53	7.80	3.28	276.97
15	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	8.34	4.77	218.51
16	0.812 5	44.60	22.50	0.340 7	130.91	5.82	8.37	7.40	197.10
17	0.812 5	44.60	22.50	0.340 7	130.91	5.82	11.10	4.67	197.10
18	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	2.67	1.52	209.59
19	0.437 5	65.40	22.50	0.340 7	191.96	8.53	12.27	10.85	289.01
20	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	14.52	8.30	228.22
21	0.812 5	44.60	17.50	0.371 3	120.12	6.86	10.51	4.41	186.50
22	0.812 5	44.60	22.50	0.340 7	130.91	5.82	4.01	3.55	188.89
23	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	8.34	4.77	218.51
24	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	9.83	3.28	218.51
25	0.250 0	100.00	20.00	0.354 1	282.41	14.12	16.11	9.20	421.84
26	0.812 5	44.60	22.50	0.340 7	130.91	5.82	5.32	2.24	188.89
27	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	8.34	4.77	218.51
28	1.000 0	40.00	20.00	0.354 1	112.96	5.65	6.44	3.68	168.75
29	0.625 0	51.80	20.00	0.354 1	146.29	7.31	4.37	8.74	218.51
30	0.812 5	44.60	17.50	0.371 3	120.12	6.86	7.92	7.00	186.50

对各因素多元 2 次多项式回归, 通过相关系数 (R^2) 和方差分析对模型进行评价。采用二元多项式回归对模型进行拟合, 以拟合度 (R) 和置信度 (P) 作为模型判定标准。采用 Design-Expert 8.0.5 统计软件, 剔除不显著项后所得到的最终模型分别为 $Y_1 = 69.88 - 4.78 X_1 + 0.71 X_2 + 6.94 X_3 - 0.24 X_4 + 1.72 X_1 X_3 - 1.89 X_2 X_3 + 1.23 X_2 X_4 - 0.99 X_3^2 - 2.99 X_4^2$ ($R^2 = 0.901 3$, $P < 0.000 1$); $Y_2 = 86.13 - 4.08 X_1 + 0.74 X_2 + 4.58 X_3 - 1.48 X_4 + 1.35 X_1 X_2 - 0.077 X_2 X_4 - 0.17 X_3 X_4 - 0.30 X_3^2 - 2.15 X_4^2$ ($R^2 = 0.8929$, $P <$

0.000 1)。各项系数回归值、标准误及统计学检验结果见表 3、4。

2.5.3 效应面优化 经过 Design-Expert Software 8.0.5 软件统计, 效应面图见图 1。根据各效应值的二项式方程, 从增大载药量、减小片质量的角度考虑, 得到的最优处方为药液比 1 : 1.67, R 值为 18.25, 崩解剂加入量为 8% (前表中的崩解剂是 1 个具体处方中各种辅料的具体量, 所以要写出具体质量, 此处不是在具体处方里, 没有固定 1 个处方的具体量, 所以描述为质量分数, 例如, 处方 10 g, 则崩

表3 多元二次方程回归方差分析 (Y_1)

方差来源	自由度	平方和	均方差	F 值	P 值
总模型	8	2 087.03	260.88	19.46	<0.000 1
A	1	548.84	548.84	40.94	<0.000 1
B	1	12.06	12.06	0.90	0.353 7
C	1	1 156.62	1 156.62	86.28	<0.000 1
D	1	1.44	1.44	0.11	0.746 7
AC	1	47.09	47.09	3.51	0.074 9
BC	1	57.27	57.27	4.27	0.051 3
BD	1	24.13	24.13	1.80	0.194 0
D ²	1	239.58	239.58	17.87	0.000 4
残差	21	281.52	13.41		
失拟项	16	281.52	17.59		
纯误差	5	0.00	0.00		
总变异	29	2 368.54			

表4 多元二次方程回归方差分析 (Y_2)

方差来源	自由度	平方和	均方差	F 值	P 值
总模型	9	1 128.150	125.350	20.300	<0.000 1
A	1	399.270	399.270	64.640	<0.000 1
B	1	12.980	12.980	2.100	0.162 6
C	1	502.430	502.430	81.350	<0.000 1
D	1	52.840	52.840	8.550	0.008 4
AB	1	29.030	29.030	4.700	0.042 4
BD	1	0.095	0.095	0.015	0.402 8
CD	1	0.470	0.470	0.075	0.386 4
C ²	1	2.590	2.590	0.420	0.524 6
D ²	1	130.940	130.940	21.200	0.000 2
残差	20	123.530	6.180		
失拟项	15	123.530	8.240		
纯误差	5	0.000	0.000		
总变异	29	1 251.680			

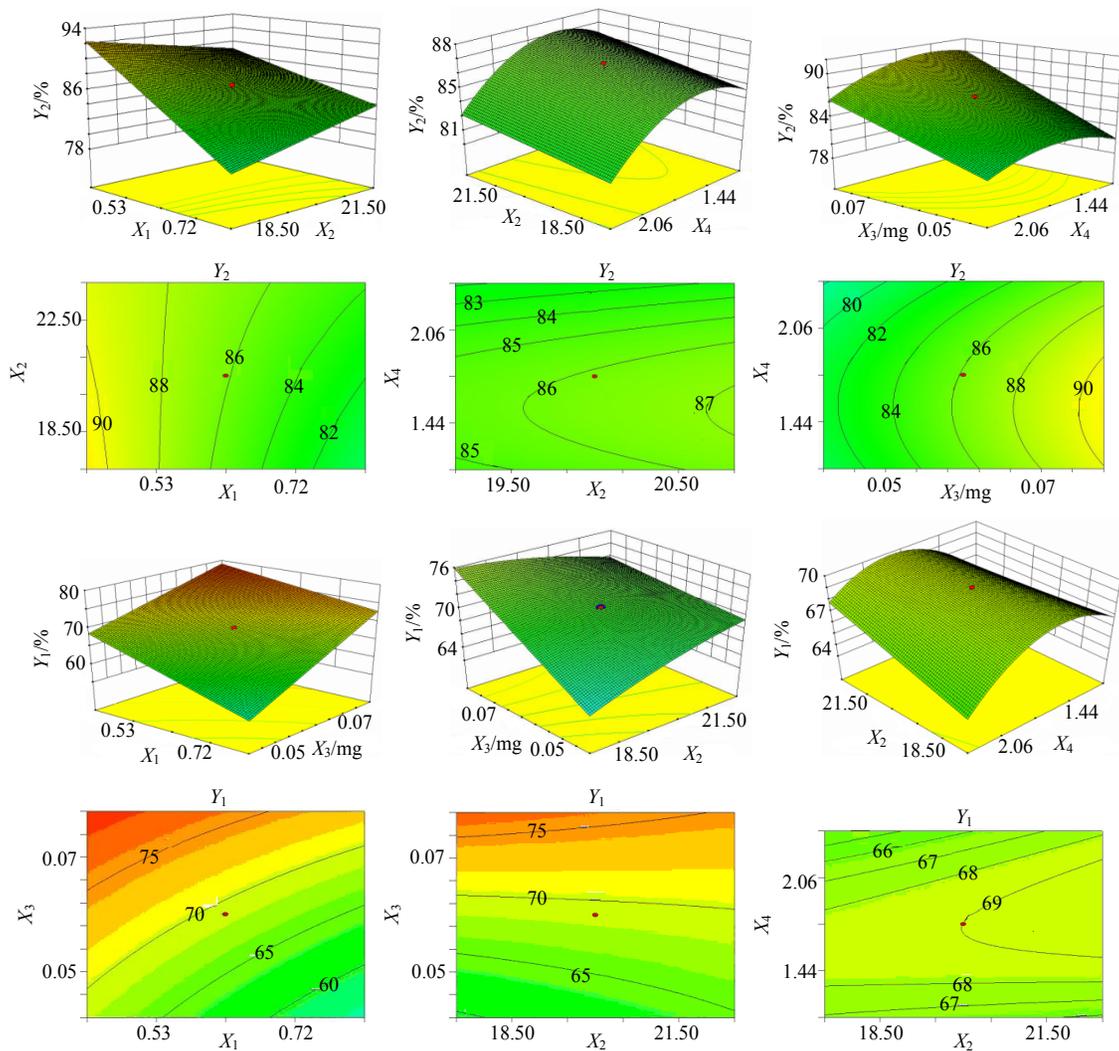
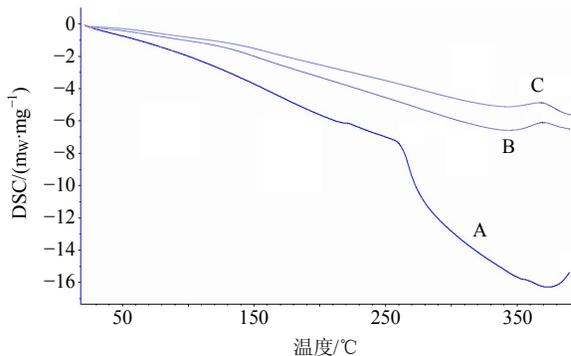


图1 三维效应面图和二维等高线图

Fig. 1 3D response surface and 2D topography

解剂为 0.8 g, 处方为 100 g, 则崩解剂为 8 g), PVP-XL 10 与 CMS-Na 的比值为 1.27, 压制硬度为 40~50 N。本研究采用直接压片法制备液固压缩片, 因此, 不仅需要原辅料具有良好的流动性与可压性, 压制片剂的液固粉末也需要具有良好的流动性。测定液固粉末的松密度、振实密度、休止角、卡尔指数和豪斯那比对其流动性与可压性进行评价, 结果分别为 0.468 g/mL、0.564 g/mL、32°、20.8%、1.21, 结果表明, 最优处方液固粉末的流动性与可压性良好。

2.5.4 差示扫描量热分析法 (DSC) 分析 对最优处方的液固粉末进行差示扫描量热分析, 考察药物与辅料之间是否存在相互作用, 样品为茯苓皮总三萜原料, 茯苓皮总三萜液固压缩片粉末, 液固压缩片辅料混合粉末。扫描速率为 10 °C/min, 扫描范围为 25~400 °C。结果见图 2。由图 2 可知, 茯苓皮总三萜在 260.7 °C 存在 1 个吸收峰, 说明原料以结晶形式存在, 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的。



A-茯苓皮总三萜原料 B-液固压缩片混合辅料 C-液固粉末
A-crude drug B-excipients C-liquisolid compacts powders

图 2 原料、辅料以及药物粉末的 DSC 曲线
Fig. 2 DSC curve of crude drug, excipients, and liquisolid compacts powders

2.5.5 验证试验 根据得到的最优工艺制备液固压缩片: 按照药液比 1 : 1.67 的比例, 将药物悬浮于液体载体 (NMP-PG 3 : 1) 中, 用研钵研匀, 连续加入载体材料 (SMCC), 研磨搅拌至均匀得到湿混合物后, 加入涂层材料 (Sylsilia) 研磨混合拌匀, 加入 8% 崩解剂 (PVP-XL 10-CMS-Na 1 : 1.27), 混合均匀, 制成液固粉末, 压制硬度 40~50 N, 使用

单冲压片机进行压片, 得到白色圆形片, 测定其片质量、45 min 与 2 h 溶出度、主药载药量, 结果见表 5。

表 5 验证试验结果 (n = 3)
Table 5 Results of verification tests (n = 3)

试验号	平均片质量/mg	溶出度/%		载药量/(mg·片 ⁻¹)	
		45 min	2 h	松苓新酸	去氢依布利酸
1	226.84	76.15	92.19	4.12	7.99
2	226.79	75.98	92.08	4.10	8.00
3	226.92	76.02	92.43	4.13	7.99

茯苓皮总三萜液固压缩片实验的实际值与 Point Prediction 预测的结果偏差较小, 二次多项式数学模型所得到的茯苓皮总三萜液固压缩片的工艺处方优化条件符合设计的目标, 实验设计和数学模型具有很高的可靠性和重现性。

3 讨论

液固压缩技术是一种适用于难溶性药物的制剂新技术, 药物在制剂中以无定型态或分子分散态存在, 液体载体的存在, 可显著增加药物的可润湿性, 加快其释放速度, 提高生物利用度^[15]。本研究采用直接压片法进行压片, 为保持液固粉末的流动性和可压性, 需加入大量的“固化”辅料, 导致片剂的载药量过小, 如何增大载药量已成为液固压缩技术面临的挑战之一。有研究^[16]采用硅酸铝镁代替传统的固化辅料微晶纤维素和微粉硅胶, 增大片剂的载药量, 减小片质量, 但在本研究中, 效果不好。本研究比较了不同级别、不同粒径的微晶纤维素以及微粉硅胶, 在吸附药物后对茯苓皮总三萜溶出度的影响, 并通过星点设计对处方进行了优选, 优化出溶出快、载药量大的处方。

参考文献

[1] Spireas S, Sadu S, Grover R. *In vitro* evaluation of hydrocortisone liquisolid tablets [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(7): 867-872.
 [2] Spireas S, Sadu S. Enhancement of prednisolone dissolution properties using liquisolid compacts [J]. *Int J Pharm*, 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] El-Say K M, Samy A M, Fetouh M I. Formulation and evaluation of Rofecoxib liquisolid tablets [J]. *Int J Pharm Sci Rev 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*, 2011, 5(2): 50-60.
- [14] 韩媛媛. 茯苓皮总三萜分散片的研制 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [15] 李丽然, 王成港, 郭红, 等. 液固压缩技术在药剂学中的应用 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(3): 283-286.
- [16] 孙磊. 基于液固压缩技术的伊曲康唑速释制剂研究 [D]. 郑州: 河南大学, 2013.