

# 龙血竭结肠定位片包衣处方优化

黄韵然, 梁美宜, 周毅生\*, 易荆丽, 张嘉家  
(广东药学院, 广州 510006)

**[摘要]** 目的: 制备龙血竭结肠定位片, 并评价其体外释药情况。方法: 制备龙血竭含药片芯, 采用 HPMC, EC 与丙烯酸 II 号树脂等制备龙血竭结肠定位片。单因素试验考察药物释放的影响因素, 确立处方组成, 采用正交设计对包衣液处方进行优化。结果: 最佳包衣处方为溶胀层增重 3%, 肠溶层增重 2%, 丙烯酸 II 号树脂与 EC 比值 1:10, 结肠定位片的时滞 6 h, 时滞 5 h 后累积释药达 80%。结论: 龙血竭结肠定位片在体外具有结肠定位释放的特性, 能达到治疗结肠部位疾病的目的。

**[关键词]** 龙血竭; 结肠定位片; 薄膜包衣法; 正交设计; 丙烯酸 II 号树脂

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)07-0043-05

## Optimization for Coating Formulation of Longxuejie Colon-target Tablet

HUANG Yun-ran, LIANG Mei-yi, ZHOU Yi-sheng\*, YI Jing-li, ZHANG Jia-jia  
(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** Longxuejie colon-target tablet were prepared and investigated its *in vitro* release property. **Method:** Prepared core tablet containing *Dranaena cochinchinensis*, this colon-target tablet was prepared by hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose and polyacrylic resin II. Coating formulation was established with investigating drug release by single factor test, and orthogonal design was used to optimized coating

**[收稿日期]** 20111025(008)

**[第一作者]** 黄韵然, 硕士研究生, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel:020-39352168, E-mail: lavinia923@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \*周毅生, 本科, 教授, 从事药物新剂型与新技术研究, Tel:020-39352168, E-mail: yishzhou@yahoo.com.cn

### [参考文献]

- [1] Ramelet A A. Clinical benefits of daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency [J]. *Angiology*, 2001, 52 (1): 49.
- [2] Garner R C, Garner J V, Gergory S, et al. Comparison of the absorption of micronized diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers by accelerator mass spectrometry and liquid scintillation counting [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 9 (1): 32.
- [3] Seyed J H, Amirhossein A, Asia M, et al. Radioprotective effects of daflon against genotoxicity induced by gamma irradiation in human cultured lymphocytes [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2009(50):749.
- [4] Le Devehat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, et al. Evaluation of haemorheological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency: activity of Daflon 500 mg [J]. *Int J Microcirc Clin Exp*, 1997, (17):27.
- [5] 周细红, 曾清如, 刘嫦娥, 等. 甲基化-β-环糊精的制备及其对甲基对硫磷和呋喃丹的增溶作用 [J]. *精细化工中间体*, 2003, 33(6):43.
- [6] Azza M, El-Shafae, Maher M El-Domiaty. Improved LC methods for the determination of diosminand/or hesperidin in plant extracts and pharmaceutical formulations [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2001(26): 539.
- [7] K Vijaya Sri, A Kondaiah A, J Vijaya Ratna A, et al. Preparation and characterization of quercetin and rutin cyclodextrin inclusion complexes [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33:245.
- [8] Higuchi T, Connors K A. Phase-solubility techniques [J]. *Adv Anal Chem Instr*, 1965(4):117.

[责任编辑 全燕]

formulation. **Result:** Optimal coating formulation was 3% weight gain of swelling coating layer, 2% weight gain of enteric coating layer, polyacrylic resin II -ethylcellulose 1:10, colon-target tablet had a lag time of 6 hours and cumulative release quantity reached to 80% within 5 hours. **Conclusion:** Longxuejie colon-target tablet had colon-release characteristics, and could achieve the purpose of treatment of colon site disease.

[**Key words**] *Dranaena cochinchinensis*; colon-target tablet; film coating method; orthogonal design; polyacrylic resin II

龙血竭性温、平,味甘、咸,无毒,具有活血化瘀、消肿止痛、收敛止血、软坚散结、生肌敛疮等功效。临床上广泛用于治疗各种血证<sup>[1]</sup>及溃疡性结肠炎<sup>[2-4]</sup>,但大多是通过灌肠方式予以治疗,患者依从性差,且药物只能到达直肠和乙状结肠,不能到达横结肠和升结肠。口服结肠定位给药系统(OCDDS)是经过口服途径将药物传递到结肠,再定位释放的一种药物制剂<sup>[5]</sup>,作为一种新型的口服制剂,其能够有效地提高药物在结肠病灶部位的浓度,可用于治疗结肠溃疡、克罗氏病、结肠癌等局部性肠道疾病<sup>[6-7]</sup>。为了提高龙血竭治疗溃疡性结肠炎的疗效,本课题组用薄膜包衣技术将其制成龙血竭结肠定位片,通过口服的方式,使药物定位于结肠,基本达到结肠定位治疗的目的。

## 1 材料

AY120 型电子天平(日本岛津),UV-2450 型紫外-可见分光光度计(日本岛津),BY-400 型荸荠式糖衣机(中国泰州市金泰制药机械有限公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),ZP 19 型单冲压片机(上海天凡药机制造厂),ZB-0.10/7 型空气压缩机(上海罗迪空压机有限公司),ISO9002 型喷枪(日本大阪),JB-2 型恒温磁力搅拌器(上海智光仪器仪表有限公司)。

龙血竭原料药(西双版纳版纳药业有限责任公司),乳糖(德国美剂乐集团),微晶纤维素、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、硬脂酸镁、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP K<sub>30</sub>)、丙烯酸 II 号树脂(均由安徽山河药用辅料股份有限公司提供),聚乙二醇 400(PEG 400,天津市北联精细化学品开发有限公司),1,2-丙二醇(天津市富宇精细化工有限公司),乙基纤维素(EC,天津市科密欧化学试剂有限公司),邻苯二甲酸二乙酯(DEP,天津市大茂化学试剂厂),柠檬酸三乙酯(TEC,上海阿拉丁),三乙酸甘油酯(TRI,上海阿拉丁),水为蒸馏水,试验中所用磷酸二氢钾、氢氧化钠、吐温-80、盐酸等均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 片芯的制备** 将龙血竭原料药与微晶纤维素等辅料过 100 目筛,混合均匀,用质量浓度 3% 的 HPMC 乙醇溶液做黏合剂,制软材,过 24 目筛制粒,于 40 °C 下干燥 30 min,过 30 目筛整粒,加 0.7% 硬脂酸镁,混匀,压制得片芯。

### 2.2 结肠定位片的制备

**2.2.1 溶胀层包衣液的配制** 取 5% HPMC(黏度为 50 mPa·s)作为包衣材料,加入一定比例的增塑剂,溶于蒸馏水中,水浴加热使溶解,混匀,即得。

**2.2.2 肠溶层包衣液的配制** 将 5% EC 溶于乙醇溶液中,加入一定比例的丙烯酸 II 号树脂,搅拌均匀后,再加入一定量的增塑剂,搅拌至均匀,即得。

**2.2.3 包衣条件及工艺** 包衣锅直径 16 cm,倾斜角度 45°,喷嘴内径 0.8 mm,雾化压力 3~4 bar(溶胀层)、1~2 bar(肠溶层),片温控制在(40±5)°C,转速 50 r·min<sup>-1</sup>,喷速 1.5 mL·min<sup>-1</sup>(溶胀层)、2.0 mL·min<sup>-1</sup>(肠溶层)。将片芯置于包衣锅中,持续搅拌包衣液,进行包衣。包完溶胀层的片剂置 40 °C 恒温烘箱中干燥 4 h,包完肠溶层的片剂置 40 °C 恒温干燥 4 h。

**2.3 含量测定** 取本品 10 片,精密称定,研细,精密称取粉末适量,置 100 mL 量瓶中,加入乙醇 4 mL,待溶解完全后,分别加入人工胃液(pH 1.0 盐酸溶液)、人工小肠液(pH 6.8 磷酸缓冲液)、人工结肠液(pH 7.6 磷酸缓冲液),稀释至刻度,摇匀,用 0.8 μm 微孔滤膜滤过。由于龙血竭中的主要有效成分(龙血素 B)在 280 nm 处有最大吸收,溶剂与辅料在此处无干扰。因此,将续滤液用紫外分光光度法在 280 nm 波长处测定吸光度,计算每片含药量。

**2.3.1 标准曲线的制备** 精密称取龙血素 B 适量,加乙醇 2 mL 溶解,分别加入人工胃液、人工小肠液、人工结肠液,稀释并定容至 50 mL,得 101 mg·L<sup>-1</sup> 贮备液。分别精密吸取 2.0,3.0,4.0,5.0,6.0,7.0 mL 于 50 mL 量瓶中,定容,摇匀。用紫外分光光度计在 280 nm 处测定吸光度。以质量浓度(C)对吸光度(A)进行线性回归,回归方程分别为

$A_{胃液} = 0.0203C + 0.00696$  ( $r = 0.9994$ );  $A_{小肠液} = 0.0337C + 0.0878$  ( $r = 0.9993$ );  $A_{结肠液} = 0.0518C + 0.0286$  ( $r = 0.9994$ ), 溶液质量浓度分别在  $8.154 \sim 24.461 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $4.077 \sim 16.307 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $4.064 \sim 14.224 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  线性关系良好, 加样回收率和精密性试验均符合要求。

**2.3.2 体外释放度测定** 采用《中国药典》2010年版附录溶出度测定中的桨法考察包衣片的体外释放行为。将6片包衣片分别投入1000 mL pH 1.0 盐酸溶液中, 保持转速  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 于2 h后立刻转移至1000 mL pH 6.8 人工小肠液中继续释放, 经过4 h后转移至1000 mL 人工结肠液中, 继续释放6 h, 每隔1 h 取样5 mL,  $0.8 \mu\text{m}$  微孔滤膜过滤, 同时补足相应的溶出介质, 稀释至一定质量浓度后于280 nm处测定吸光度。

## 2.4 单因素考察

**2.4.1 溶胀层增塑剂种类** 分别以PVP、丙二醇和PEG 400为溶胀层增塑剂, 固定包衣液的组成, 溶胀层理论包衣增重为3%, 肠溶层理论包衣增重为2%, 分别制备包衣片, 考察其释放度, 结果见图1。由结果可知, 以PVP或丙二醇作为增塑剂时, 时滞均较短, 结合实际情况, 选择PEG 400为溶胀层增塑剂。

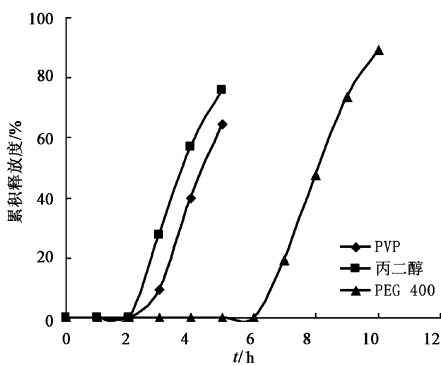


图1 溶胀层不同种类增塑剂对包衣片释放度的影响

**2.4.2 溶胀层增塑剂用量** 通过预试验得出PEG 400作为增塑剂用量在15%以内较为合适。故分别选用相当于聚合物质量的5%, 10%, 15% PEG 400加入包衣液中, 控制溶胀层理论包衣增重为3%, 肠溶层理论包衣增重为2%, 考察对包衣效果和药物释放的影响, 结果见图2。由结果可知, 随着增塑剂用量的增加, 包衣片的药物释放时滞变长, 结合实际情况, 本文选择溶胀层的增塑剂用量为10%。

**2.4.3 溶胀层包衣增重** 固定包衣液的组成, 控制肠溶层理论包衣增重为2%, 分别制备溶胀层理论包衣增重为2%, 3%, 4%的包衣片, 考察片剂的释

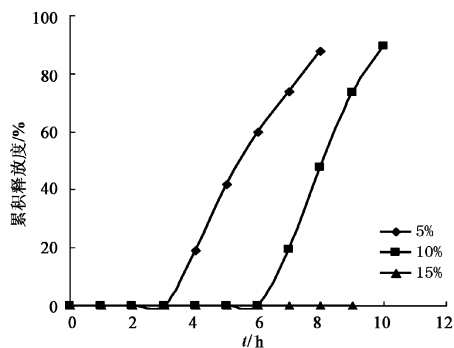


图2 不同PEG 400用量对包衣片释放度的影响  
放情况, 结果见图3。由结果可知, 溶胀层理论包衣增重对药物释放影响较为显著。

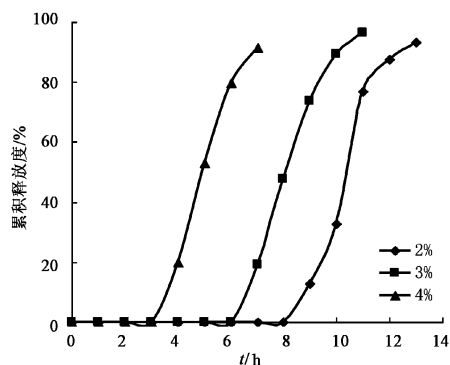


图3 溶胀层不同包衣增重对包衣片释放度的影响

**2.4.4 肠溶层增塑剂种类** 分别以TEC, TRI, DEP作为肠溶层的增塑剂, 固定包衣液的组成, 控制溶胀层理论包衣增重为3%, 肠溶层理论包衣增重为2%, 分别制备包衣片, 考察其释放度, 结果见图4。由结果可知, 3种疏水性增塑剂对包衣片的体外释放度有不同程度的影响, 结合实际情况, 本文选择DEP作为肠溶层增塑剂。

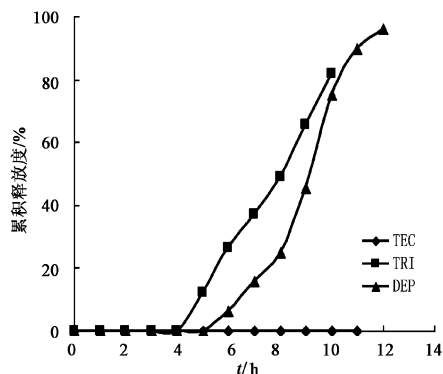


图4 肠溶层不同种类增塑剂对包衣片释放度的影响

**2.4.5 肠溶层增塑剂用量** 控制溶胀层理论包衣增重为3%, 肠溶层理论包衣增重为2%, 分别用相当于聚合物质量的5%, 10%, 15%, 20% DEP加入包衣液中, 考察对包衣效果和药物释放的影响, 结果见图5。由结果可知, 随着DEP用量的增加, 包衣片

的时滞逐渐延长,但增至 20% 时,包衣片由于衣膜过于柔韧不能撑破而导致没有药物释放,结合实际情况,本文选择肠溶层增塑剂的用量为 10%。

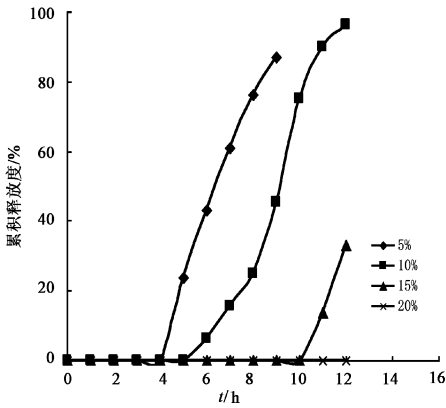


图 5 不同 DEP 用量对包衣片释放度的影响

**2.4.6 肠溶层中致孔剂的用量** 以 EC 为肠溶层的包衣材料,丙烯酸 II 号树脂为致孔剂,固定溶胀层理论包衣增重在 3%,肠溶层理论包衣增重在 2%,分别在包衣配方中加入相当于聚合物质量 10%, 20%, 30% 的丙烯酸 II 号树脂,考察包衣片的体外释放度,结果见图 6。由结果可知,致孔剂的用量对药物释放影响较为显著,随着致孔剂用量的减少,时滞不断延长。

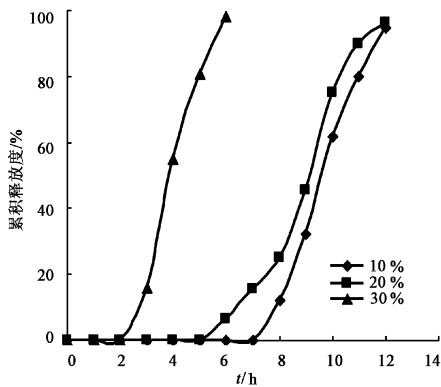


图 6 不同致孔剂用量对包衣片释放度的影响

**2.4.7 肠溶层包衣增重** 固定包衣液的组成,溶胀层理论包衣增重为 3%,分别制备肠溶层理论包衣增重为 1%, 1.5%, 2%, 2.5% 的包衣片,考察片剂的释放情况,结果见图 7。由结果可知,肠溶层理论包衣增重对药物释放影响较为显著。但当肠溶层增至 2.5% 时,包衣片没有药物释放。

**2.5 包衣液处方优化** 根据单因素考察结果,影响药物释放的主要因素分别为溶胀层理论包衣增重(A),肠溶层理论包衣增重(B),致孔剂的用量(C,即丙烯酸 II 号树脂与 EC 的比值)。每个因素设 3 个水平,将选定的因素水平按  $L_9(3^4)$  正交设计表安

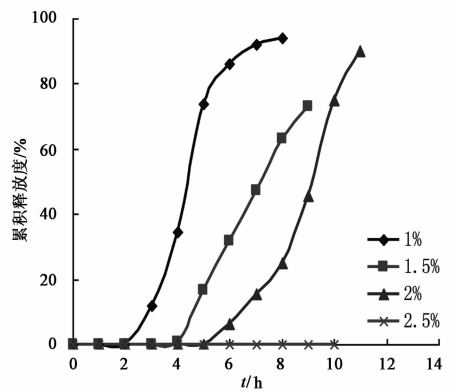


图 7 肠溶层不同包衣增重对包衣片释放度的影响

排试验,进行处方优化,因素水平见表 1。

表 1 龙血竭结肠定位片包衣液处方优化正交试验因素水平 %

水平	A 溶胀层 增重	B 肠溶层 增重	C 丙烯酸 II 号 树脂/EC
1	2	1	10
2	3	1.5	20
3	4	2	30

由于结肠定位片释药的最大目的是使药物在胃和小肠处释药量最少,到达结肠处后释药完全,故正交设计方法以  $Y(Y = 100 - X_a + X_b)^{[8]}$  为评价指标,筛选出最佳包衣处方。 $X_a$  为包衣片在 pH 6.8 人工小肠液 4 h 的累积释药量, $X_b$  为包衣片在 pH 7.6 人工结肠液 5 h 的累积释药量。正交设计结果见表 2,方差分析结果见表 3。

由表 2,3 结果可知,因素 A 和 B 对包衣片的释药影响有显著性影响 ( $P < 0.05$ );因素 C 对包衣片释药无显著性影响。各因素水平的影响主次为  $B > A > C$ ,其最佳条件为  $A_2B_3C_1$ 。即溶胀层增重为 3%,肠溶层增重为 2%,丙烯酸 II 号树脂与 EC 的比值为 10%。

**2.6 包衣液处方验证** 最终包衣液处方为溶胀层包衣液中 HPMC 的质量分数为 5% (5 g),PEG 400 为相当于聚合物质量的 10% (0.5 g),水 94.5 mL;肠溶层包衣液中 EC 的质量分数为 5% (5 g),DEP 相当于聚合物质量的 10% (0.5 g),丙烯酸 II 号树脂相当于聚合物质量的 10% (0.5 g),水 100 mL。

**2.7 批间重现性** 以优化的最终处方和工艺制备 3 批样品,进行释放度测定,考察批间重现性,结果见图 8。

### 3 讨论

通过薄膜包衣法制备结肠定位片,包括 2 个部分,肠溶层由疏水性的 EC 为主要包衣材料;溶胀层

表2 龙血竭结肠定位片包衣液处方优化正交试验安排

No.	A	B	C	D	$X_a/\%$	$X_b/\%$	Y
1	1	1	1	1	0	0	100
2	1	2	2	2	0	17.9	117.9
3	1	3	3	3	0	64.26	164.26
4	2	1	2	3	55.47	38.14	82.67
5	2	2	3	1	26.19	46.10	119.91
6	2	3	1	2	0	86.72	186.72
7	3	1	3	2	79.23	13.64	34.41
8	3	2	1	3	55.87	28.45	72.58
9	3	3	2	1	42.49	53.71	111.22
$K_1$	127.387	72.360	119.767	110.377			
$K_2$	129.767	103.463	103.930	113.010			
$K_3$	72.737	154.067	106.193	106.503			
R	57.030	81.707	15.837	6.507			

表3 包衣液处方优化方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	6 244.708	2	3 122.354	97.158	<0.05
B	10 204.094	2	5 102.047	158.759	<0.01
C	440.158	2	220.079	6.848	
误差	64.27	2	2.810		

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ ,  $F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

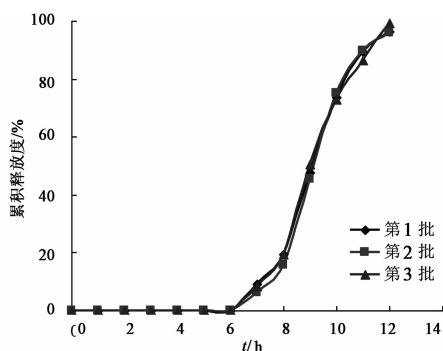


图8 不同批次龙血竭结肠定位片的释放曲线

由低黏度的羟丙基甲基纤维素组成;片芯含有高膨胀性的崩解剂。当包衣片进入胃肠道后,在胃液中不溶解,进入小肠后当肠液的  $\text{pH} > 6$  时,丙烯酸 II 号树脂开始溶解形成孔隙,肠液透过控释膜进入溶胀层,高分子材料从溶胀到无限溶胀(溶解)需要一定时间,胃肠液逐步进入片芯,片芯中的崩解剂吸水迅速膨胀,当溶胀压和膨胀体积足够大时,外层包衣被撑破,此时药物迅速释放,形成脉冲释药。

由于龙血竭不溶于水,易溶于乙醇溶液中<sup>[9]</sup>,所以溶胀层的包衣介质选用水,否则片芯在包衣过程中会由于溶于乙醇而慢慢磨蚀,导致片芯含药量减少。肠溶层则可选用乙醇溶液溶解疏水性的 EC 来进行包衣。

### [参考文献]

- [1] 钟月平. 中药龙血竭的临床应用及研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(19): 2469.
- [2] 杨辉, 李玉学. 龙血竭联合思密达灌肠治疗溃疡性结肠炎 39 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15(4): 500.
- [3] 刘畅, 罗宏莉. 甲硝唑与龙血竭保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的护理[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(21): 2311.
- [4] 李楠, 王雪明, 翟俊山, 等. 复方血竭对溃疡性结肠炎大鼠模型结肠组织细胞因子的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(1): 53.
- [5] 崔京浩, 严秩东, 郭建鹏, 等. 布地奈德结肠靶向脉冲片的制备及体外释放度研究[J]. 解放军药学学报, 2004, 10(6): 20.
- [6] 邹梅娟, 程刚. 口服结肠定位给药系统[J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(5): 376.
- [7] 刘德文, 王锦玉, 刘晓谦, 等. 结肠靶向给药系统的研究现状及展望[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 199.
- [8] 单春燕, 陈文, 王园姬, 等. 穿心莲内酯结肠靶向片的制备及体外释放性能评价[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34(1): 36.
- [9] 国家药典委员会. 新药转正标准. 第 22 册[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 651.

[责任编辑 仝燕]