

苦参素结肠定位片的制备及其体外释放评价

卢晓慧, 周毅生*, 吕洁, 梁美宜, 黄韵然
(广东药学院, 广州 510006)

[摘要] 目的: 制备 pH 依赖、酶触和时间三重控制的苦参素结肠定位片释药系统, 并考察其体外释放度。方法: 从内到外分别以羟丙甲纤维素和聚乙二醇作为隔离层, 以渗透型丙烯酸树脂 Eudaragit RS 30D 和 Eudaragit RL 30D 混合溶液作为时滞层, 以渗透型丙烯酸树脂 Eudaragit RS 30D, Eudaragit RL 30D 和壳聚糖的混合溶液作为酶触层, 以 pH 依赖型丙烯酸树脂 Eudaragit L100-55 的水分散体雅克宜作为外层肠溶层。考察了包衣片在体外模拟人体胃肠道环境中的释药情况。结果: 制备的苦参素结肠定位片在 pH 1.2 模拟胃液中 2 h 不释药, 在 pH 6.8 模拟小肠液中 6 h 释药量小于 10%, 在模拟结肠液中 8 h 部分释放或大部分释放。结论: 所制备的苦参素结肠定位片具有良好的结肠定位效果。

[关键词] 苦参素; 结肠定位; 体外释放

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0033-04

Preparation and Evaluation of Releasing Properties *in vitro* of Oxymatrine Colonic Localization Tablets

LU Xiao-hui, ZHOU Yi-sheng*, LV Jie, LIANG Mei-yi, HUANG Yun-ran
(Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare oxymatrine colonic localization tablets controlled by pH-dependent, colonic microflora-activated and time-dependent effects, and evaluated its release characteristics *in vitro*. **Method:** The oxymatrine colonic localization tablets were coated from inside to outside with isolated layer of HPMC and PEG6000, time-dependent layer of the mixed solution with Eudargit RS 30D and Eudargit RL 30D, enzyme-triggering layer of chitosan and Eudargit RS 30D/RL 30D, outermost enteric coating layer of Acryi-EZE. And investigated conditions of the coated tablets released in artificial gastrointestinal fluid *in vitro*. **Result:** The oxymatrine colonic localization tablets didn't release in simulated gastric fluid (pH 1.2) within 2 hours, the accumulative release was less than 10% in the simulated intestinal fluid within 6 hours, whereas it released mostly in the simulated colon fluid (pH 6.0) within 8 hours. **Conclusion:** This study reveals that oxymatrine colon targeting tablets can delivery effectively in the specific location of colon.

[Key words] oxymatrine; colon targeting; release *in vitro*

结肠定位给药系统可有效避免口服药物在上消化道被破坏和释放, 将药物直接输送到结肠, 治疗结肠部位病变或发挥全身作用。目前结肠定位给药系

统主要有 pH 依赖型、时滞型、酶触型和前体药物。研究表明^[1], 与以往认为结肠部位 pH 呈弱碱性所不同的是, 结肠部位的 pH 小于小肠, 且变化幅度较大, 加上胃排空时间的差异, 如果采用单一释药系统效果不理想。壳聚糖可被结肠部位活性酶特异性降解, 是酶触型结肠定位释药系统的良好载体材料^[2], 而丙烯酸树脂是常用 pH 依赖型和时滞型结肠定位给药系统常用载体材料, 本研究将壳聚糖与丙烯酸树脂联合使用, 制备出一种新型的结肠定位给药

[收稿日期] 20101223(013)

[第一作者] 卢晓慧, 硕士, 从事中药新剂型研究, Tel: 15902042769, E-mail: azyluxiaohui@163.com

[通讯作者] * 周毅生, 教授, 从事中药新技术与新剂型研究 Tel: 020-39352168, E-mail: yishzhou@yahoo.com.cn

系统。

苦参素为传统中药苦参的主要有效成分,对于结肠炎具有良好的治疗效果^[3]。本研究以苦参素为模型药,制备 pH 依赖、酶触和时滞三重控制的苦参素结肠定位片,并进行体外释放度研究。

1 仪器与试剂

BY-40.0 型荸荠式糖衣机(泰州市金泰制药机械有限公司),ISO9002 型喷枪(日本大阪),ZB-0.10/7 型空气压缩机(上海罗迪空压机有限公司),ZRS-8G 型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂),UV-2201 型紫外-可见光光度计(日本岛津)。

苦参素(含氧化苦参碱 98% 以上,郑州荔诺生物科技有限公司,批号 091012),氧化苦参碱对照品(中国药品生物制品检验所,批号 110780-200506),壳聚糖(脱乙酰度 95%,山东奥康生物科技有限公司,批号 100330A),雅克宜(上海卡乐康有限公司),丙烯酸树脂 Eudragit RS 30D 和 Eudragit RL 30D 水分散体(固含量 30%,德国 Rohm 公司),羟丙甲纤维素(HPMC,山东瑞泰化工有限公司),聚乙二醇 6000(PEG6000,广东光华化学厂有限公司),聚乙烯吡咯烷酮(PVD K30),所用试剂均为分析纯,辅料均符合 2010 年版《中国药典》标准。

2 方法与结果

2.1 含量测定 建立溴甲酚绿比色法测定苦参素含量。苦参素中主要成分(氧化苦参碱)与溴甲酚绿结合物在 418 nm 处有最大吸收,溶剂与辅料在此处无干扰。精密称取氧化苦参碱对照品适量,配成对照品溶液(200 mg·L⁻¹),与溴甲酚绿混合振摇,三氯甲烷萃取,分离三氯甲烷层,再分别配成 10,20,40,60,80,100 mg·L⁻¹ 的系列对照品溶液,以未加氧化苦参碱对照品的三氯甲烷萃取液为空白,于 418 nm 处测定吸收度 A,将质量浓度 C(mg·L⁻¹)对 A 值作线性回归,得线性方程为 $A = 0.0059C + 0.0856$ ($r = 0.9991$),线性范围 10 ~ 100 mg·L⁻¹。加样回收率和精密度试验均符合要求。

2.2 体外累积释放度测定 采用转篮法考察包衣片的体外释放行为^[4]。先将 6 片包衣片分别投入 900 mL pH 1.2 盐酸溶液中,保持转速 100 r·min⁻¹,于 2 h 时取样 5 mL,立刻转移至 900 mL pH 6.8 小肠模拟液中继续释放,6 h 后取样 5 mL;最后转移至 900 mL 结肠模拟液中,继续释放 8 h,分别于 2,4,6,8 h 时各取 5 mL,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤到取

样瓶中,同时补充相应的溶出介质,按 2.1 法测定其吸光度,从而计算出不同时间的释放度。

2.3 制备工艺

2.3.1 片芯的制备 将处方量的苦参素原料药和辅料干燥,过筛,混匀。加入适量 3% PVPk30 乙醇液,24 目筛挤压制粒,40 °C 干燥 30 min,40 目筛整粒,与润滑剂混匀,压片。通过考察,选择片芯直径为 10 mm,硬度为 55 N,所制备片芯符合包衣要求。按 2.1 法测定平均每片片芯含氧化苦参碱 97.40 mg。

2.3.2 包衣工艺与包衣液处方的筛选

2.3.2.1 包衣工艺 苦参素片芯置于包衣锅内,开动包衣锅 5 min,打磨片芯。选出合格的片芯作为包衣使用。包衣前先将片芯在 40 °C 条件下预热 20 min。后将片芯置于包衣锅内,从内到外依次包裹隔离层-时滞层-酶触层-肠溶层。包衣过程中需使用磁力搅拌器不断搅拌包衣液,保持包衣液的均匀,防止固态物下沉,堵塞喷枪。投料量(批)300 g,包衣锅直径 16 cm,包衣锅转速 50 r·min⁻¹,喷枪相对片床高度 15 ~ 20 cm,喷嘴直径 0.8 mm,雾化压力 4 bar,包衣工艺参数见表 1。

表 1 苦参素包衣工艺主要参数

包衣阶段	进风温度 /°C	片床温度 /°C	固化时间 /h	固化温度 /°C
隔离层	45 ~ 50	40 ~ 45	1	40
时滞层	50 ~ 60	40 ~ 50	12	45
酶触层	50 ~ 60	40 ~ 50	12	45
肠溶层	50 ~ 60	40 ~ 50	12	45

2.3.2.2 隔离层的筛选 经筛选隔离层包衣液处方为 HPMC 3.0 g,PEG6000 2.0 g,70% 乙醇 100 mL。包衣后衣膜颜色均匀,光滑,不影响药物的释放。

2.3.2.3 酶触层和时滞层的筛选 将壳聚糖与 Eudragit RS 30D 和 Eudragit RL 30D 混合使用,且在酶触层里面包衣时滞层,防止药物的提前释放。参考文献[5],尼泊金甲酯作为增塑剂时可显著降低 Eudragit RS 30D 和 Eudragit RL 30D 的玻璃化温度,故选择尼泊金甲酯作为增塑剂,且用量为 Eudragit RS 30D 和 Eudragit RL 30D 水分散体固含量的 20%。

在单因素考察的基础上,选择因素 Eudargit RS 30D 与 Eudargit RL 30D 质量比,酶触层增重%,时滞

层增重和壳聚糖与 Eudargit 固含量质量比值,按 $L_9(3^4)$ 正交试验设计,由于结肠定位释药的最大目的是使药物在小肠处释药最少,到达结肠处部分或大部分释药,国外研究显示,结肠部位 pH 呈酸性^[1],因此本研究以 $Y(Y = 100 - Fa + Fb)$ ^[6] 为评价指标,筛选出最佳处方。 Fa 为包衣片在 pH 6.8 人工小肠液 6 h 的累积释药量, Fb 为包衣片在 pH 6.0 加 β -葡萄糖苷酶^[7] 模拟结肠液 8 h 的累积释药量。各因素水平取值见表 2,正交设计结果见表 3,正交试验方差分析结果见表 4。

表 2 苦参素结肠定位片包衣工艺正交试验因素水平

水平	A Eudargit RS 30D: RL 30D /g·g ⁻¹	B 酶触层增重/%	C 时滞层增重/%	D 壳聚糖与 Eudargit 固含量比值/%
1	3:1	5	6	10
2	4:1	7	7	12
3	5:1	9	9	14

表 3 苦参素结肠定位片包衣工艺正交设计及结果

No.	A	B	C	D	Fa /%	Fb /%	Y /%
1	1	1	1	1	7.8	88.7	180.9
2	1	2	2	2	7.6	73.4	165.8
3	1	3	3	3	6.0	48.0	142.0
4	2	1	2	3	4.3	79.4	175.1
5	2	2	3	1	5.4	27.0	121.6
6	2	3	1	2	10.4	79.3	168.9
7	3	1	3	2	5.9	43.5	137.6
8	3	2	1	3	7.1	67.2	160.1
9	3	3	2	1	6.9	77.3	170.4
K_1	162.9	164.5	170.0	157.6			
K_2	155.2	149.2	170.4	157.4			
K_3	156.0	160.4	133.7	159.1			
R	7.7	15.4	36.7	1.6			

表 4 正交试验方差分析

方差来源	SS	df	MS	F	P
A	107.14	2	53.57	22.51	< 0.05
B	379.88	2	189.94	79.81	< 0.05
C	2 659.96	2	1 329.98	558.82	< 0.01
D (误差)	4.76	2	2.38	1.0	

注: $F_{0.05(2,2)} = 19.0, F_{0.01(2,2)} = 99.0$ 。

以极差最小的因素 D 为误差项进行方差分析,结果表明,因素 A (Eudragit RS 30D/RL 30D),因素 B (酶触层增重)和因素 C (时滞层增重)均有显著影响。试验中,随着壳聚糖量的增加,包衣黏片越明

显,包衣时间越长,为提高包衣效率,选择壳聚糖与 Eudargit 固含量比值为 0.1。综合分析,筛选出最佳处方为 $A_1B_1C_2D_1$,即 Eudragit RS 30D/RL 30D 为 3:1,酶触层增重为 5%,时滞层增重为 7%,壳聚糖与 Eudargit 固含量比值为 0.1。处方见表 5。

表 5 包衣液处方

酶触层	用量	时滞层	用量
Eudragit RS30D	37.5 g	Eudragit RS30D	37.5 g
Eudragit RL30D	12.5 g	Eudragit RL30D	12.5 g
尼泊金甲酯	3.0 g	尼泊金甲酯	3.0 g
水	135 mL	1.5% 壳聚糖溶液	100 mL
滑石粉	10 g	水	60 mL
		滑石粉	10 g

2.3.2.4 肠溶层的筛选 由于壳聚糖在强酸性条件下易溶解,因此有必要在酶触层外层包裹一层肠溶层,用以保护包衣片顺利通过胃到达小肠。丙烯酸树脂 Eudragit L100-55 在 pH 5.5 以上溶解,因此选用 Eudragit L100-55 的水分散体雅克宜作为包衣材料。实验结果表明,当肠溶层包衣增重达到 3% 时,包衣片在模拟胃液 (pH 1.2 盐酸溶液) 2~4 h 衣膜依然完整,无药物的释放。将包衣片转移至模拟小肠液时,肠溶层迅速溶解,逐渐暴露出酶触层。结果不影响药物在结肠模拟液中的释放。

2.3.2.5 体外累积释放度验证 对于酶触型结肠定位释药系统,体外模拟其在结肠部位释药所用模拟介质尚无统一标准,本试验以 pH 5.0,6.0,7.6,溶液加 β -葡萄糖苷酶和加 β -葡萄糖苷酶来模拟包衣层在结肠处的降解过程,按 2.2 法测定包衣片在体外累积释放度。药物在模拟胃肠液中 16 h 释放量均达到预期效果。综合分析,所筛选出的处方能够使得药物达到结肠定位释放。结果见图 1。

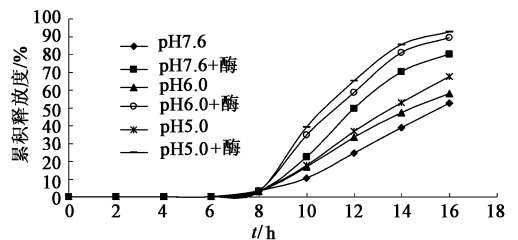


图 1 苦参素结肠定位片体外释放

3 讨论

人体结肠部位菌群,酶种类和 pH 变化复杂,因此酶触材料在结肠部位的降解过程比较复杂。目前体外模拟酶触型结肠定位制剂在结肠处释药行为仍

肠胃散片挥发油提取及 β -环糊精包合工艺

张海英, 陈良, 薛洁*

(新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 目的: 考察肠胃散片中佛手、高良姜、肉桂、荜拔、木香等药材挥发油的最佳提取工艺和 β -环糊精最佳包合工艺。方法: 采用单因素及 $L_9(3^4)$ 正交试验设计, 以挥发油得率作为评价指标优选肠胃散片挥发油提取工艺; 以包合物收得率和挥发油包合率的综合评分作为评价指标优选 β -环糊精包合工艺。结果: 挥发油最佳提取工艺为加水 12 倍量, 浸泡 1.0 h, 提取 2.5 h; 挥发油的最佳包合工艺为采用饱和水溶液法, 挥发油与 β -环糊精的配比为 1:8, 包合温度 40 $^{\circ}\text{C}$, 包合时间 60 min。结论: 所选提取工艺提取率高, 包合工艺合理, 节约成本。

[关键词] 肠胃散片; 挥发油提取; β -环糊精包合物; 单因素试验; 正交试验

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)17-0036-05

Extraction process of Volatile Oils and β -cyclodextrin Inclusion of Changweisan Tablets

ZHANG Hai-ying, CHEN Liang, XUE Jie*

(Traditional Chinese Medical Hospital affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China)

[收稿日期] 20101206(004)

[第一作者] 张海英, 硕士, 副主任中药师, 从事中药新药研发, Tel: 0991-5814127, E-mail: zhy200707@163.com

[通讯作者] * 薛洁, 教授, 博士生导师, 从事中药复方新制剂研发, Tel: 0991-5801584, E-mail: kjkxuejie@163.com

无统一标准。本研究采用 33% 大鼠盲肠内容物降解壳聚糖, 效果不佳。人体结肠部位存在大量 β -葡萄糖苷酶^[7], 本研究利用 β -葡萄糖苷酶降解壳聚糖原理模拟包衣层在体内结肠部位的降解释药原理。由于酶降解壳聚糖的作用, 包衣片在各加酶的模拟结肠液中释药速率要大于不加酶组, 此外, 壳聚糖在酸性溶液中易溶解, 且酸性越强, 溶解越快^[8], 使得在酸性介质中药物释药量大于在弱碱性介质中的释药量。

试验所用的丙烯酸树脂类包衣材料均为水分散体, 制备过程中不需要加入有机溶剂, 且配制方便, 包衣过程中污染小, 具有环保意义, 无需安装防爆设备, 在生产中可显著降低危险性。

[参考文献]

- [1] Watts P J, Illum L. Colonic drug delivery [J]. Drug Dev. Ind Pharm, 1997, 23: 893.
- [2] Jae H P, Gurusamy S, Kwangmeyung K, et al. Targeted delivery of low molecular drugs using chitosan and its

derivatives [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2010, 62: 28.

- [3] 郑萍, 牛凤丽, 刘文忠, 等. 氧化苦参碱对葡聚糖硫酸钠诱导大鼠结肠炎的抗炎作用机制研究 [J]. 中华消化杂志, 2003, 23(4): 207.
- [4] 中国药典. 二部 [S], 2010.
- [5] Wu C, McGinity. Non-traditional plasticization of polymeric films [J]. Int J Pharm, 1999, 177: 15.
- [6] Orienti I, Cerchiara T, Luppi B, et al. Influence of different chitosan salts on the release of sodium diclofenac in colon-specific delivery [J]. Int J Pharm, 2002, 238(1/2): 51.
- [7] Zhang Hua, Steven H Neau. *In vitro* degradation of chitosan by bacterial enzymes from rat cecal and colonic contents [J]. Biomaterials, 2002, 23: 2761.
- [8] Norihito Shimono, Toshihito Takatori, Masumi Ueda, et al. Chitosan dispersed system for colon-specific drug delivery [J]. Int J Pharm, 2002, 245: 45.

[责任编辑 全燕]