

DOI:CNKI;11-3495/R. 20110321. 1130. 001

pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸的体内外释药性能评价

谢兴亮^{1*}, 杨明², 韩丽³, 陈诚¹, 刘金秀¹, 胡文娟¹

(1. 成都医学院药学院, 成都 610083; 2. 江西中医学院中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;
3. 成都中医药大学药学院, 成都 611137)

[摘要] 目的: 评价 pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸的体内外结肠靶向性能。方法: 采用浆法对微丸的体外释药性能进行评价, 采用多层螺旋 CT 扫描技术, 实时监测微丸在人体消化道内的运转情况。结果: 该微丸在人工胃液 2 h、小肠液 4 h 共累积释药 26.18%, 而在人工结肠液中 2 h 后, 累积释药达 99.52%, 基本释放完全。微丸口服后 1 h, 完全自胃部排空, 5 h 后所有微丸均到达结肠。在胃、小肠各部均未检测到微丸的崩解, 进入结肠后开始检测到崩解溶解现象, 10 h 后检测到明显崩解, 24 h 后微丸在结肠完全崩解溶解。结论: 该微丸在体内外均具有良好的结肠靶向释药性能。

[关键词] 苦参; pH 敏感双层型结肠靶向微丸; 多层螺旋 CT; 释药性能

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0007-04

Evaluation *In vivo* / *in vitro* of pH-triggered Double Layer Colon Target Pellets of *Sophora flavescens*

XIE Xing-liang^{1*}, YANG Ming², HAN Li³, CHEN Cheng¹, LIU Jin-xiu¹, HU Wen-juan¹

(1. Pharmaceutical College, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, China;

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Key Lab. of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Nanchang 330004, China;

3. Pharmaceutical College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611173, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the drug release in colon targeting of pH-triggered double layer colon target pellets of *Sophora flavescens* *in vivo* and *in vitro*. **Method:** Evaluate the drug release of the pellets *in vitro* with

[收稿日期] 20101222(014)

[基金项目] 重大新药创制项目(2009ZX09103-307); 成都医学院创新性实验项目(CX2010001)

[通讯作者] * 谢兴亮, 博士, 讲师, 研究方向: 中药学及中药新制剂, Tel: 028-68289192, E-mail: xiexingliang1@sina.com

[网络出版时间] 2011-03-21 11:30

[参考文献]

[1] 张明, 涂家生. 脉冲给药制剂的研究与开发[J]. 药学进展, 2002, 26(6): 36.

[2] 中国药典. 一部[S]. 2010: 904.

[3] 张立超, 胡晋红, 朱全刚, 等. 疾病的昼夜节律及脉冲给药系统[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(12): 738.

[4] 罗明生, 高天惠, 宋民宪. 中国药用辅料[M]. 北京: 化

学工业出版社, 2001: 779.

[5] 郑俊民. 药用辅料手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 312.

[6] 张光杰. 药用辅料应用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1991: 119.

[7] 高春生, 崔光华, 速释固体制剂的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 1998, 25(5): 293.

[责任编辑 全燕]

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110321.1133.007.html>

paddle method. Multi-slice spiral CT scanning was applied to detect the conveying of pellets in the digestive canal of human body in real time. **Result:** The pellets altogether released 26.18% of the drug in artificial gastric juice for two hours and in artificial intestinal juice for four hours, and accumulate to release 99.52% of the drug in artificial colon juice for two hours. The pellets were all emptied from stomach one hour after taking orally and all reached to colon after five hours. The disintegration of the pellets was not detected in stomach and small intestine, which started to disintegration after entering colon, disaggregated obviously after ten hours and completely disaggregated in colon after twenty-four hours. **Conclusion:** The pellets possess well drug release of colon targeting in vivo and *in vitro*.

[**Key words**] *Sophora flavescens*; pH-triggered double layer colon target pellets; multi-slice spiral CT; drug release

pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸为笔者前期研究制备而得,该制剂是以苦参中治疗结肠炎的主要药效成分苦参碱、氧化苦参碱为原料,制备微丸,再先后分别以 Eudragit E100 和 Eudragit L100 2 种材料包衣制备而得^[1]。本研究针对其结肠靶向释药特点,采用桨法分别对其进行了体外释放度测试,并采用多层螺旋 CT 扫描技术对制剂在人体消化道内的运转情况进行了实时观察,以全面评价其结肠靶向性能。

1 材料

1.1 药品与试剂 pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸(实验室自制),苦参碱对照品(含量测定用,中国药品生物制品检定所,批号 110805-200804),氧化苦参碱对照品(含量测定用,中国药品生物制品检定所,批号 110780-200806),复方泛影葡胺注射液(湖南汉森制药有效公司,批号 080101),微晶纤维素(101 型,coLoLcon),乙基纤维素水分散体(Surelease MG, E-7-19050 clear,批号:IN511835,Cololcon)。志愿者 1 名,男性,年龄 22 岁。

1.2 仪器 ZRS-8C 型智能溶出仪(天津大学无线电厂),高效液相色谱仪(DIONEX, P680 HPLC Pump, UVD170U),Nx/i 型多层螺旋 CT 机(美国 GE 公司)。

2 方法

2.1 体外释放度评价

2.1.1 体外释放度测定条件^[1] 采用 2005 年版《中国药典》附录 XC 溶出度测定法中第二法,即桨法。取 3 批 pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸,每杯投药量约 1 g,精密称定,投入 37.5 °C 的各溶出介质:人工胃液(0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液)900 mL,人工小肠液(pH 6.8 的磷酸盐缓冲液)1 000 mL,人工结

肠液(pH 4.6 的醋酸-醋酸钠缓冲液)1 000 mL,搅拌浆转速为 100 r·min⁻¹,分别于人工胃液 2 h,人工小肠液 4 h,人工结肠液 2,4 h 取样 5 mL(同时补加等量的溶出介质),过 0.45 μm 微滤膜,得溶出液。

2.1.2 体外释放度含量测定方法^[1] 采用 HPLC 测定溶出液中苦参碱、氧化苦参碱含量。测定条件为 Chromasil C₁₈ 色谱柱(0.46 mm × 250 mm),流动相乙腈-pH 3.0 磷酸缓冲液(水-三乙胺-磷酸 500:1:1)5:95,流速 1 mL·min⁻¹,柱温 40 °C,检测波长 205 nm。在该条件下,吸取苦参碱、氧化苦参碱对照品溶液、溶出液 10~20 μL 进行测定峰面积,以外标一点法计算含量,并根据微丸中 2 个成分含量计算其累积释放度。

2.2 体内释药性能评价

2.2.1 检测用 pH 敏感型结肠靶向微丸的制备 ①造影剂上药药液配制:乙基纤维素水分散体(25%)25 mL,加水稀释至 15%,与复方泛影葡胺注射液 50 mL 混匀,搅拌过夜。②丸芯制备:称取 50 g 微晶纤维素空白丸心(0.4 mm),采用流化床,在进风温度 40 °C,物料温度 28 °C,流化压 0.27~0.35 bar,雾化压 1.22~1.27 bar,排气温度 82 °C,供气压力 0.68 MPa 条件下将上述药液包裹于空白丸心,60 °C 干燥过夜后,即得。③丸芯包衣:取 10 g Eudragit E100 溶于约 70 mL 80% 乙醇,柠檬酸三乙酯以适量 80% 乙醇溶解,将其加入 Eudragit E100 溶液中,搅拌过夜后,过 200 目筛滤过得内层包衣液,另取 Eudragit L100、柠檬酸三乙酯,以 95% 乙醇为溶剂,同法配制得外层包衣溶液。取丸芯,采用流化床,在进风温度 35 °C,物化压力 1.3~1.45 bar,流化压力 0.29~0.5 bar,进液速度 19~59,物料温度 28 °C,排气温度 80 °C,供气压力 0.68 MPa 条件下,分别以内层包衣液

包衣,使微丸增重 17%,再包外层包衣液,使微丸增重 15%,即得。

2.2.2 检测方法 志愿者早晨空腹服用体内试验用包衣微丸约 2 g,同时服用 500~600 mL 水,分别于服用后约 1,5,10,24 h,上多层螺旋 CT 机对消化道各段进行断层扫描(其中 24 h 点,应在第 2 天早晨志愿者排便前进行),扫描层厚 2 mm,观察微丸在肠道的分布及崩解情况。

3 结果

3.1 体外释放度测定 3 批 pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸的体外释放度测定结果见表 1,溶出曲线见图 1。

表 1 微丸体外累积释放度 (n=12) %

批号	释放介质			
	胃液 2 h	小肠液 4 h	结肠液 2 h	结肠液 4 h
1	0.56	25.97	98.94	99.87
2	0.24	26.42	99.88	100.24
3	0.59	26.15	99.75	99.95
平均值	0.46	26.18	99.52	100.02

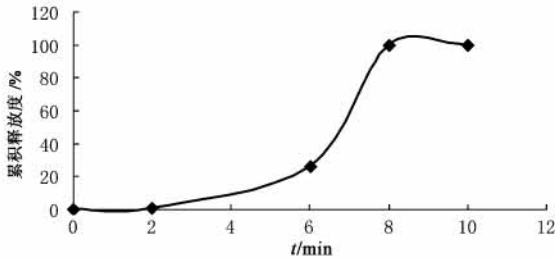


图 1 pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸的体外释药曲线



图 3 服用 5 h 后扫描照片

A. 结肠部 1; B. 结肠部 2; C. 结肠部 3

结果表明,服用 1 h 后,在志愿者胃部未检测到微丸,已从胃部完全排空,而在小肠近端、中段、远端等各段均检测到大量呈高密度显影的微丸,丸形完整,未见明显崩解分散现象。服用 5 h 后,未在小肠部检测到微丸,而在结肠部检测到大量由微丸形成的高密度聚集区域,其中兼有部分亮度偏低的次高

测定结果表明,pH 敏感双层型苦参微丸在人工胃液中 2 h 后,仅有微量药物泄露,在人工小肠液中 4 h 药物仅泄漏 26.18%,而在人工结肠液中 2 h 即能快速完全地释放出药物,该微丸在体外显示出较好的结肠靶向释药性能。

3.2 体内释药性能测定结果 口服后不同时间,微丸在志愿者消化道内的分布及崩解情况见表 2,微丸在螺旋 CT 扫描机典型断层的情况见图 2~5。

表 2 pH 敏感双层型苦参微丸在人体内的分布及崩解情况

t/h	胃	小肠	结肠	崩解情况
1	-	+	-	未崩解
5	-	-	+	结肠部有崩解
10	-	-	+	大部分已崩解
24	-	-	-	完全崩解

注: + 表示检测到微丸; - 表示未检测到微丸

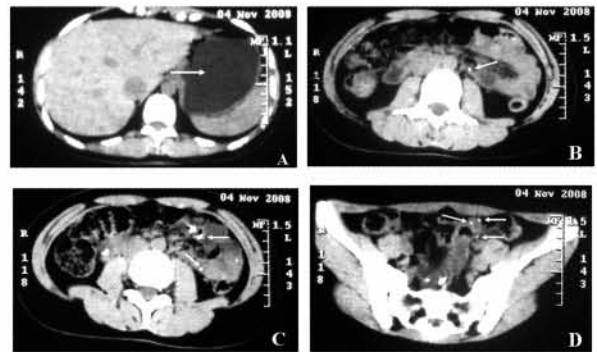


图 2 服用 1 h 后扫描照片

A. 胃部; B. 小肠近端; C. 小肠中段; D. 小肠远端

密度区域,表明微丸已进入结肠,且已部分崩解、分散。服用 10 h 后,对结肠部进行扫描,各断层显影

亮度明显降低,未见大片高密度区域,表明微丸已充分崩解、溶散,并与结肠内容物混合,为其稀释。服用 24 h 后,扫描整个结肠分布区域,未发现明显的高密度聚集区域,表明微丸已完全崩解,并充分分散于结肠内容物中,为内容物所稀释。上述体内试验检测结果表明,该微丸在人体内具有良好的结肠靶



图 4 服用 10 h 后扫描照片

A. 结肠部 1; B. 结肠部 2; C. 结肠部 3



图 5 服用 24 h 后结肠部扫描照片

靶向释药性能。

3 讨论

据文献报道^[2],在溃疡性结肠炎病理状况下,结肠液为弱酸性,pH 最小可低至 2.3~3.4,这可能是导致已有靶向制剂应用于结肠炎患者存在排片现象的原因^[3]。针对这一特点,本文设计、制备了 pH 敏感双层型苦参结肠靶向微丸,在进行该制剂的体外评价时,以 pH 4.6 醋酸盐缓冲液为人工结肠液进行释药性能考察,结果表明,该微丸体外具有良好的结肠靶向释药性能。

目前,口服结肠靶向给药制剂的体内释药评价主要采用硫酸钡造影 X 射线检测^[4]、同位素造影 γ 闪烁扫描技术^[5],前者适宜于片剂等体积较大制剂,而对于微丸则难以清晰显影,后者由于制剂中加入的同位素用量很少,对其整体性能影响较小,但试剂及检测费用昂贵。多层螺旋 CT 扫描技术原理与 X 显影相似,但其扫描层厚可达 0.5 mm,对体内组织及物质的分辨率大大提高^[6]。本研究首次引入螺旋 CT 技术,用于苦参结肠靶向微丸的体内释药评价,扫描结果提示,制备的微丸在体内具备良好的结肠

靶向释药性能,达到了预期设计目标。

研究发现,以螺旋 CT 技术进行检测,直径约 1 mm 微丸在消化道内可获得较为清晰的显影,为准确判断微丸的释药情况提供了较为可靠的依据,同时,扫描图上不同组织器官的清晰显影,也为通过解剖位置判断微丸在消化道中的分布提供了更为可靠的信息,相比于现有检测技术,具有一定的优势,预计在其他口服缓控释制剂的体内释药评价方面有良好应用前景。

[致谢] 成都市第五人民医院 CT 室提供实验技术及设备支持。

[参考文献]

- [1] 谢兴亮. 愈肠宁复方释药制剂的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2009:57,82.
- [2] FaLLipborg, Christensen, Lisbet Ambrosius, et al. Very low intraluminal colonic pH in patients with active uLcerative colitis[J]. Digestive Diseases and Sciences, 1993,38(11):1989.
- [3] 傅崇东,徐惠南,张瑜. 5-氨基水杨酸与其结肠靶向制剂[J]. 上海医药,1999,20(4):29.
- [4] 杨明,谢兴亮,马鸿雁,等. pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片的制备及体内外释放评价[J]. 中草药,2006,37(5):680.
- [5] 李小芳,黄毅. 康复新结肠定位滴丸在犬体内结肠定位释药的研究[J]. 华西药理学杂志,2007,22(6):661.
- [6] 吴恩惠. 医学影像学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2003:13.

[责任编辑 全燕]