

老鹳草鞣质结肠定位制剂的体外释放度

邹艳, 李洪嫚, 郭建鹏*

[长白山生物资源与功能分子教育部重点实验室(延边大学), 吉林 延吉 133002]

[摘要] 目的: 考察老鹳草鞣质结肠定位制剂的体外释放特征。方法: 以果胶钙为载体材料, 老鹳草鞣质为模型药物制备小丸, 并将其填充于肠溶胶囊; 以没食子酸为检测指标, 测定制剂在不同介质中的体外释放度。结果: 在人工胃液及人工肠液中 5 h 累积释放率 < 10%, 在含 0.5% 果胶酶的人工结肠液中 4 h 累积释放率 > 80%。结论: 该制剂初步具备结肠定位释药特征。

[关键词] 果胶钙; 结肠定位; 复合型

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)03-0004-03

Studies on Release Properties of Geranium Tannins Colon-specific Preparation *in vitro*

ZOU Yan, LI Hong-man, GUO Jian-peng*

[Key Laboratory of Natural Resources of Changbai Mountain & Functional Molecules(Yanbian University),
Ministry of Education, Yanji 133002, China]

[Abstract] **Objective:** To investigate the release properties of geranium tannins colon-specific preparation *in vitro*. **Method:** The pellets were prepared by using calcium pectinate as a carrier, Geranium tannins as the model drug to fill in the intestines dissolving capsule. The release of the preparation in different mediums *in vitro* was determined with gallic acid as the index. **Result:** The accumulated percentage of release rate of pellets in simulated gastrointestinal fluid was less than 10%, but in the simulated colonic fluid which contained 0.5% pectin enzyme, the accumulated percentage of release rate reached 80% within 4 hours. **Conclusion:** The preparation had the characteristics as a colon-specific delivery system.

[Key words] calcium pectinate; colon-specific; compound

复合型口服结肠定位释药系统(oral colon-specific drug delivery system, OCDDS)一般是结合时间依赖型和 pH 依赖型或者时间依赖型和生物降解型的特点而制得^[1]。

老鹳草鞣质(geranium tannins, GT)可广泛的用于抗溃疡性结肠炎、抗菌、抗病毒等领域。果胶钙

(calcium pectinate, CaP)是一种具有结肠定位释药作用的载体材料,它可以保护所包裹的药物顺利通过胃和小肠,在结肠内被结肠所特有的酶降解而释放药物。制备的 GT OCDDS 药物口服后,在上消化道不释放,避免了胃和小肠内容物的影响,将药物运送到人体回盲部后,在溃疡性结肠炎病灶部位定位浓集释放,从而增强疗效、降低副作用、提高患者的顺应性。

果胶钙化虽然能够避免在胃肠道溶解而控制药物释放,但是它不能阻止药物从骨架小丸表面溶解和从孔隙中扩散,不能完全达到结肠释放的目的,可以把小丸装入肠溶胶囊来减少药物在胃肠液中的溶出,同时也方便患者服用。

[收稿日期] 20100811(006)

[基金项目] 吉林省科技发展计划项目(2003-0551-8);吉林省教育厅资助项目(2005-105)

[第一作者] 邹艳,在读研究生,研究方向:药物新剂型与新技术, Tel: 13844379151, E-mail: 6969y@sian.com

[通讯作者] * 郭建鹏,副教授, Tel: 0433-2660607, E-mail: gjp807@ybu.edu.cn

本文以 Cap 为载体材料,以 GT(总鞣质含量超过 80%)为模型药物制成骨架小丸,并将其装入肠溶胶囊,制备结合 pH 依赖和生物降解型 OCDDS 制剂,考察其体外释药特征。

1 仪器与试剂

智能溶出仪(天津大学精密仪器厂);紫外分光光度计(U-1900,日本岛津公司);电子天平(FA604A,上海精天电子仪器有限公司);小丸滴制器(延边大学药学院药剂学实验室自制);老鹳草鞣质提取物(延边大学药学院药剂学实验室自制);没食子酸对照品(中国药品生物制品鉴定所,批号 110831-200803);果胶酶(厦门星隆达化学试剂有限公司,20060105);肠溶胶囊(新昌钱江胶囊有限公司,20100412);其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 GT 的制备 老鹳草粗粉 250 g,加 12 倍量 40% 乙醇超声提取 30 min(超声功率 500 W,间隔 0.6 0.5 s,室温提取),提取液过滤后浓缩,定容至 2000 mL,加 4% 明胶沉淀,离心后收集沉淀,上清液不断加明胶继续沉淀、离心。收集到的沉淀加 50% 丙酮溶液溶解,40 ℃ 水浴加热 30 ~60 min,搅拌后放冷 30 min,过滤,滤液浓缩后再过滤,旋蒸至 50 mL 以下,用 HPD100 大孔吸附树脂纯化即得 GT 提取液。取适量提取液置于蒸发皿中水浴蒸干,得到 GT。

2.2 制剂制备 取低甲氧基果胶(low methoxyl pectin)适量溶解于水中,加入适量的 GT,混合均匀,用小丸滴制器将溶液缓慢滴加至氯化钙溶液中,静置钙化后,滤过,水洗,置于 2% 戊二醛溶液中固化 30 min,滤过,水洗,60 ℃ 干燥 12 h,得 GT 果胶钙小丸^[2]。将小丸填充于肠溶胶囊,得 GT 果胶钙小丸肠溶胶囊制剂。

2.3 体外释放度考察 分别以人工胃液(介质 1)、人工肠液(介质 2)和含 0.5% 果胶酶的人工结肠液(介质 3)作为释放介质进行体外释放度测定^[3]。

2.3.1 检测波长的确定 取没食子酸对照品、小丸和空白小丸适量,分别用 3 种释放介质制成 3 种对照品溶液、供试品溶液和阴性对照品溶液,在 200 ~ 400 nm 进行扫描,结果,对照品溶液在 260 nm 左右有吸收且吸光度稳定,而阴性对照品溶液在此处无吸收,供试品溶液中其他成分对没食子酸紫外吸收光谱无影响,所以选择 260 nm 为小丸中没食子酸的

测定波长。

2.3.2 标准曲线的绘制 对照品溶液的制备:精密称取没食子酸对照品 5 mg,置 50 mL 棕色量瓶中,分别用介质 1, 2, 3 溶解并稀释至刻度,摇匀,即得(每 1 mL 中含没食子酸 0.1 mg)。

标准曲线的制备:精密量取对照品溶液 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5 mL,分别置 25 mL 棕色量瓶中,分别用介质 1, 2, 3 稀释至刻度,摇匀。以相应的试剂为空白,照紫外-可见分光光度法(附录 V A),在 260 nm 的波长处测定吸收度,以吸光度为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线。得没食子酸对照品在介质 1 中的回归方程 $A = 37.396 C - 0.000 2$ ($r = 0.999 7$),在介质 2 中的回归方程为 $A = 59.35 C + 0.009 3$ ($r = 0.999 9$),在介质 3 中的回归方程为 $A = 51.209 C + 0.008 1$ ($r = 0.999 9$)。表明没食子酸在 3 种介质中质量浓度在 0.001 ~0.014 g·L⁻¹ 线性关系良好。

2.3.3 精密度试验 精密称定没食子酸对照品 1 mg,置 25 mL 量瓶中,分别用介质 2, 3 溶解并稀释至刻度,摇匀。测定吸光度,结果在介质 2 中的 RSD 0.225%,在介质 3 中的 RSD 0.174%,结果表明精密度良好。

2.3.4 稳定性试验 精密称定 GT 供试品 5 mg,置 25 mL 量瓶中,分别用介质 2, 3 溶解并稀释至刻度,摇匀。分别在 0, 1, 2, 4, 8 h 取样测定其吸光度,结果 RSD 均小于 2%,表明供试品在 8 h 内稳定。

2.3.5 回收率试验 采用加样回收法分别取已测得含量的同一批号样品共 6 份,研碎,分别加入没食子酸对照品溶液适量,按前述方法和条件进行供试品溶液制备和含量测定,计算回收率,结果见表 1。

表 1 没食子酸回收率试验结果

样品量 /g	样品中含 量 /mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	平均值 /%	RSD /%
0.060 3	0.165	0.169	0.338	102.37		
0.060 2	0.164	0.169	0.336	101.78		
0.059 9	0.164	0.169	0.335	101.18	100.79	1.61
0.060 5	0.165	0.169	0.331	98.22		
0.060 0	0.164	0.169	0.332	99.41		
0.060 4	0.165	0.169	0.337	101.78		

2.3.6 体外释放度测定 参照 2005 年版《中国药典》溶出度测定法第一法,分别以新鲜脱气的 3 种介质为释放介质,温度 (37.5 ±0.5) ℃,转速 100

$r \cdot \text{min}^{-1}$ 。取老鹳草鞣质果胶钙小丸胶囊 1 粒置于转篮中,置于介质 1 中,每 30 min 取样 5 mL,同时补加同温同体积的释放介质,样液经微孔滤膜滤过,于 260 nm 处测定吸收度。于介质 1 中溶出 2 h 后,迅速取出,沥干后置于介质 2 中继续溶出,3 h 过后迅速取出沥干,置于介质 3 中继续溶出 4 h,于规定时间取样,同时补加同温同体积的释放介质,样液经微孔滤膜滤过,于 260 nm 处测定吸收度。计算药物在不同介质中的累积释放率。以取样时间(t)为横坐标,累积释放率为纵坐标绘制释放曲线,结果见图 1。

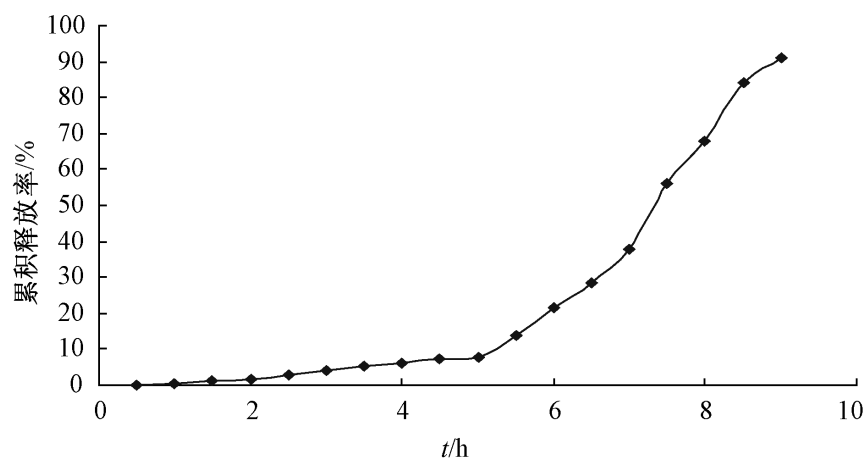


图 1 老鹳草鞣质果胶钙小丸胶囊在不同介质中体外释放度曲线

结果表明样品在介质 1, 2 中累积释放率 <

5%,而在介质 3 中 4 h 释放率达到 80%,并呈增长趋势。

3 结果与讨论

果胶钙作为结肠定位释放的载体材料虽然能够避免在胃肠道溶解而控制药物释放,但是它不能阻止药物从骨架小丸表面溶解和从孔隙中扩散,所以将果胶钙骨架型小丸装入肠溶胶囊来减少药物在胃肠液中的溶出。

GT 果胶钙小丸肠溶胶囊在人工胃液及人工肠液中 5 h 累积释放率 < 10%,在含 0.5% 果胶酶的人工结肠液中 4 h 释放率 > 80%,表明该制剂初步具备结肠定位释药特征。

[参考文献]

- [1] 崔福德. 药剂学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 453.
- [2] 郭建鹏, 宫国华, 郑玲玲, 等. 果胶钙骨架型结肠定位小丸的制备及体外释放度[J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(4): 268.
- [3] 中国药典. 二部[S]. 2005: 附录 179.

[责任编辑 仝燕]

本刊欢迎网上投稿

《中国实验方剂学杂志》2010 年正式施行网上投稿,请登录本刊网站 [www. syfjxzz. com](http://www.syfjxzz.com) 注册会员,登陆采编系统之后按照提示在线投稿。本刊对网上来稿免收稿件处理费。编辑部对来稿有修改权。经审后,如录用,请按通知要求交纳论文发表费。(见本刊稿约 7 投稿及缴费)