

• 制剂与质量 •

# pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片的制备及体内外释放评价

杨 明, 谢兴亮, 马鸿雁, 邱雪兰, 许润春

(成都中医药大学, 四川 成都 610075)

**摘要:**目的 制备用于治疗溃疡性结肠炎的 pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片(pH-dependent Yuchangning Tablet for colon-specific delivery, PYTCSD), 并对其体内外释放性能进行评价, 探讨制备中药结肠靶向制剂的可行性。方法 以苦参碱和氧化苦参碱体外释放度为指标, 对制剂的包衣处方进行筛选; 采用体外释放度测定法考察该制剂的体外释放性能; 采用硫酸钡造影技术对该制剂在人体内的释放性能进行评价。结果 拟定了 PYTCSD 的制备方法: 将药物制备得片芯后, 以质量浓度 3.70% (g/mL) 丙烯酸树脂 III (Eudragit III)、0.37% (g/mL) 邻苯二甲酸二乙酯 (DEP)、0.93% (g/mL) 滑石粉的乙醇混悬溶液为包衣液, 包衣使片芯增重 8%, 即得; 体外释放度测定结果表明, 在人工胃液 2 h 时溶出液中未检测到苦参碱和氧化苦参碱, 在人工小肠液 4 h 时两指标累积溶出率均 < 10%, 而在人工结肠液 1 h 时苦参碱和氧化苦参碱分别累积溶出 86.5% 和 86.8%; 体内释放度试验结果表明, PYTCSD 在 8 名志愿者体内均能完整到达回盲部或升结肠, 并在上述部位崩解释放出药物。结论 制备得 pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片能达到较好结肠定位释药的目的。

**关键词:** pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片; 制备方法; 体内外释放度评价

中图分类号: R284.2; R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)05-0680-05

## Preparation and releasing evaluation *in vivo* and *in vitro* of pH-dependent Yuchangning Tablet for colon-specific delivery

YANG Ming, XIE Xing-liang, MA Hong-yan, QIU Xue-lan, XU Run-chun

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**Abstract: Objective** To prepare the pH-dependent Yuchangning Tablet for colon-specific delivery (PYTCSD) used in treating the ulcerative colitis and evaluating the releasing property *in vivo* and *in vitro*.

**Methods** The coating prescription was screened by the *in vitro* delivery of matrine and oxymatrine. The *in vitro* releasing property of the preparation was examined by the method of *in vitro* delivery. The *in vivo* releasing property of the preparation was evaluated by the shadowgraph technique of barium sulfate.

**Results** The preparation method of the PYTCSD was obtained. The core of the tablet was coated by the alcohol solution mixed with 3.70% (g/mL) Eudragit III, 0.37% (g/mL) DEP, and 0.93% (g/mL) talcum power. The weight of the core was increased 8%. From the *in vitro* delivery, matrine and oxymatrine were not detected in the simulated gastric fluid after 2 h. The quantities of matrine and oxymatrine were less 10% in the simulated intestinal fluid after 4 h. The quantities of matrine and oxymatrine were 86.5% and 86.8% in the simulated colon fluid after 1 h. On the basis of the *in vivo* delivery by treating eight volunteers, the PYTCSD could completely get to the ileocecum or ascending colon and disintegrate in that part. **Conclusion** The PYTCSD can be prepared and the preparation is significantly delivered in the specific colon.

**Key words:** pH-dependent Yuchangning Tablet for colon-specific delivery (PYTCSD); preparation method; releasing evaluation *in vivo* and *in vitro*

溃疡性结肠炎 (ulcerous colitis, UC) 又称慢性非特异性溃疡性结肠炎, 是一种原因不明的直肠和结肠的慢性炎症疾病和溃疡性病变。据报道, 近几年来我国 UC 的发病率呈持续上升趋势, 已引起学

界的广泛重视<sup>[1]</sup>。对于 UC 的治疗, 目前认为传统的口服及直肠给药都存在一定的不足, 而结肠靶向给药系统能将药物传递到结肠, 使药物富集于病变部位, 达到较好的治疗效果<sup>[2]</sup>, 而多种化学药结肠靶向

收稿日期: 2005-07-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30371780)

作者简介: 谢兴亮 (1979—), 四川乐山人, 药剂学硕士, 从事中药新制剂新技术的科研工作。

Tel: (028) 87825696 Fax: (028) 87825595 E-mail: xiexingliang@sina.com

制剂的应用已充分证实了这一点<sup>[3]</sup>。与化学药相比,中药治疗 UC 具有一定的优势,但制剂的落后、给药方式的局限在很大程度上影响了疗效的发挥。因此,开发用于治疗 UC 的中药结肠靶向制剂,将有利于进一步发挥中药的优势,提高 UC 的临床治疗效果。

愈肠宁是以中医治疗 UC 临床经验为基础,在现代医药理论的指导下,系统筛选拟定的处方(主要含黄芪皂苷、多糖、苦参碱、氧化苦参碱)。本实验以愈肠宁为模型药物,采用目前应用成熟的 pH 依赖型结肠靶向释药系统,对中药结肠靶向制剂的研究做一探讨。

## 1 仪器和材料

1.1 仪器: TDP 型单冲压片机(上海市第一制药机械厂东海分厂); BY300A 型小型包衣机(上海黄海药检仪器厂); ZRS-8 型智能药物溶出试验仪(天津大学无线电厂); 岛津高效液相色谱仪 (SPD-10Avp 紫外检测器, CTO-10Asvp 柱温箱, LC-10Atvp 双泵, N2000 色谱数据工作站)。

1.2 材料: 苦参碱原料药 (matrine, 批号 K030929), 氧化苦参碱原料药 (oxymatrine, 批号 0030929), 黄芪皂苷提取物 (批号 031014), 黄芪多糖提取物 (批号 030907) 均购于西安鸿生生物技术有限公司; 丙烯酸树脂 III (Eudragit III, 湖州展望药业化学有限公司); 邻苯二甲酸二乙酯 (DEP, 成都科龙化工试剂厂); 枸橼酸三乙酯 (TEC, 成都科龙化工试剂厂); 三乙酸甘油酯 (TRI, 成都科龙化工试剂厂); 苦参碱对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 110805-200306), 氧化苦参碱对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 110780-200306), 医用硫酸钡 (南通制药厂), 磷酸、三乙胺均为分析纯。

## 2 实验方法

2.1 片芯的制备: 取黄芪、苦参提取物 (含黄芪皂苷、黄芪多糖、苦参碱、氧化苦参碱) 200 mg, 淀粉 200 mg (每片的量), 混合均匀, 以 70% 乙醇为润湿剂, 湿法制粒, 60 °C 干燥, 整粒, 加入硬脂酸镁混匀, 压片即得。

2.2 包衣液的配制及包衣方法: 按包衣处方取 Eudragit III 加 95% 乙醇研磨, 使分散溶解成均匀胶体溶液, 依次分别加入增塑剂、滑石粉, 搅拌混合均匀, 再加 95% 乙醇使质量浓度为 5%, 搅拌均匀即得。将 150 g 药片置倾角为 45°、直径约 18 cm 包衣锅内, 调整转速为 20~25 r/min, 鼓入温度为 40~50 °C 的热风, 预热药片, 雾化压力 60 kPa, 流速 2.0 mL/min。

2.3 体外释放度测定方法: 取本品, 采用《中国药典》2005 年版二附录 X C 溶出度测定法中第二法, 即桨法测定。转速 (150±1) r/min, 温度 (37±0.5) °C, 释放介质参照《中国药典》2005 年版二部附录 X C 及 XIX D 规定, 选择人工胃液 (0.1 mol/L 盐酸溶液) 750 mL、人工肠液 (pH 6.8 的磷酸盐缓冲液) 1 000 mL、人工结肠液 (pH 7.8~8.0 的磷酸盐缓冲液) 1 000 mL。根据食物在人体内的转运时间, 将本品分别于人工胃液 2 h, 人工肠液 4 h, 人工结肠液 1 h 后取样 5 mL (同时补加等量的溶出介质) 过 0.46 μm 微滤膜, 得各供试品溶液。在下述色谱条件下测定溶出介质中苦参碱、氧化苦参碱, 计算累积溶出率。

参考文献报道<sup>[4]</sup>, 采用 HPLC 法进行测定。色谱条件: Chromasil C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-pH 3.0 的磷酸缓冲液 (5:95), pH 3.0 的磷酸缓冲液为水-三乙胺-磷酸 (500:1:1); 体积流量 1 mL/min; 柱温 40 °C; 检测波长 210 nm; 苦参碱在 0.052 0~0.416 0 μg、氧化苦参碱在 0.163 1~1.304 8 μg 时, 进样量与峰面积线性关系良好。用外标一点法计算溶出介质中苦参碱、氧化苦参碱, 并根据药片中总量, 分别计算溶出率。

## 2.4 体内释放度的评价方法

2.4.1 pH 依赖型硫酸钡靶向片的制备: 以医用硫酸钡代替药物, 制备相同包衣的 pH 依赖型硫酸钡靶向片。经筛选确定 1 000 片硫酸钡片芯处方为: 医用硫酸钡 395 g、淀粉 45 g、羧甲基纤维素钠 9 g、硬脂酸镁 2 g。该 pH 依赖型硫酸钡靶向片的制备方法为: 按处方取医用硫酸钡、淀粉、羧甲基纤维素钠混匀, 湿法制粒, 80 °C 干燥, 整粒, 加入硬脂酸镁, 混匀, 调节每片重为 0.45 g, 压片。取硫酸钡素片, 按 pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片包衣处方及包衣方法进行包衣, 即得 pH 依赖型医用硫酸钡片。

2.4.2 试验方法: 选择胃肠功能正常的成年志愿受试者 8 人, 试验前 12 h 服用 3 g 番泻叶煎液, 排空肠道, 空腹服硫酸钡片 10 片, 每隔 0.5~1 h, 在 X 光机上观察硫酸钡片在肠道中的位置及释药情况<sup>[5]</sup>。

## 3 实验结果

### 3.1 包衣处方的筛选

3.1.1 pH 敏感性材料的选择: 目前用于 pH 依赖型结肠包衣材料主要为丙烯酸树脂类, 国外已上市药品 Claveral, 采用 Eudragit L 为包衣材料, 当介质 pH 值 > 5.5 时, 衣层开始溶解, 药物释放大多发生小肠中远段<sup>[6]</sup>。Ascol 采用 Eudragit S 为包衣材料, 当介质 pH 值 > 7.0 时, 包衣开始溶解, 释药部位

一般在回肠末端或升结肠<sup>[7]</sup>。因此,采用 Eudragit S 为包衣材料结肠定位性更优。国内有 Eudragit III, 其溶解性能与 Eudragit S100 相似<sup>[8]</sup>,易得。因此,选择国产的 Eudragit III 为包衣材料。

3.1.2 增塑剂种类及用量的筛选:(1)增塑剂种类的筛选:选择 3 种常用的增塑剂 TEC、DEP、TRI 进行对比试验,按表 1 所列处方取包衣材料,按 2.2 项下方法配制包衣液,并进行包衣,使片芯增重 5%,按 2.3 项下方法测定各包衣片的体外释放度,结果见表 2。结果表明,3 种增塑剂的包衣片体外释放存在较大差异,其中以 TRI 为增塑剂,药物在小肠液中泄露最多,而以 DEP 为增塑剂泄露最少,且 3 种增塑剂均未对药物在结肠液中的释放产生不利影响,拟选择 DEP 为包衣处方的增塑剂。(2)增塑剂用量的筛选:拟对 DEP 的用量进行考察,按表 3 所列处方配制包衣液,包衣,使片芯增重 5%,测定各包衣片的体外释放度,结果见表 4。结果表明,DEP 用量对包衣片的体外释放影响较大,采用处方 4 包衣的药物在小肠液中产生大量泄露,4 h 后两指标累积释放度均达到 36%左右。而处方 5、6 包衣的药物在小肠液中药物泄露较少,且两者相差不大,但在结肠液中 1 h 后,处方 6 指标累积释放度小于处方 5,表明增加 DEP 用量对制剂在结肠中的释放有一定影响。因此,选择处方 5 为包衣处方。

表 1 不同增塑剂包衣处方

Table 1 Coating prescriptions of various plasticizers

Table with 4 columns: 处方号, Eudragit III, 增塑剂, 滑石粉. Rows 1, 2, 3.

表 2 不同增塑剂对苦参碱和氧化苦参碱体外累积释放度的影响

Table 2 Effects of various plasticizers on release of matrine and oxymatrine in vitro

Table with 7 columns: 处方, 人工胃液(2h), 人工小肠液(4h), 人工结肠液(1h), 苦参碱, 氧化苦参碱. Rows 1, 2, 3.

3.2 包衣增重的考察:按表 3 所列 5 号处方配比取包衣材料,按 2.2 项下方法配制包衣液,包衣,使片芯分别增重 5%、8%、12%,按 2.3 项下方法测定各包衣片的体外释放度,结果见表 5。结果表明,当增重 5%时,包衣片在小肠液 4 h 后,指标成分累积释放均大于 10%,药物泄露较明显;而增重 8%时,两

指标在小肠液 4 h 后累积释放度均低于 10%,在结肠液 1 h 后,累积释放度均达 87%左右,基本释放完全;当增重达 12%时,药物在小肠液中泄露很少,但到达结肠后,释放比增重 8%的包衣片缓慢,1 h 后仅释放约 64%。因此,选择使片芯包衣增重 8%。

表 3 不同 DEP 的用量包衣处方

Table 3 Coating prescriptions of various amounts of DEP

Table with 4 columns: 处方号, Eudragit III, DEP, 滑石粉. Rows 4, 5, 6.

表 4 DEP 的用量对苦参碱和氧化苦参碱体外累积释放度的影响

Table 4 Effects of various amounts of DEP on release of matrine and oxymatrine in vitro

Table with 7 columns: 处方, 人工胃液(2h), 人工小肠液(4h), 人工结肠液(1h), 苦参碱, 氧化苦参碱. Rows 4, 5, 6.

表 5 包衣增重对苦参碱和氧化苦参碱体外累积释放度的影响

Table 5 Effects of amounts of coating prescription on release of matrine and oxymatrine in vitro

Table with 7 columns: 包衣增重, 人工胃液(2h), 人工小肠液(4h), 人工结肠液(1h), 苦参碱, 氧化苦参碱. Rows 5%, 8%, 12%.

3.3 体外释放度的评价:取愈肠宁片芯按拟订的包衣处方和工艺,制备 3 批 pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片,按 2.3 项所列方法测定各包衣片的释放度,以进一步评价该制剂制备工艺的可行性,试验结果见表 6。结果表明,3 批样品的释放性能均达到结肠定位释放的要求,且释放性能基本稳定,筛选确定的该制剂制备工艺合理可行。

表 6 3 组愈肠宁结肠靶向片中苦参碱和氧化苦参碱累积释放度测定结果

Table 6 Release results of matrine and oxymatrine in vitro from three groups of PYTCSD

Table with 7 columns: 批号, 人工胃液(2h), 人工小肠液(4h), 人工结肠液(1h), 苦参碱, 氧化苦参碱. Rows 001, 002, 003.

3.4 体内释放性能的评价:取按 2.4.1 项下方法制备的 pH 依赖型硫酸钡靶向片,按 2.4.2 项下方法进行体内试验,药片在其中一名志愿者体内各部位的形态见图 1~6,试验相关统计结果见表 7。

表 7 pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片体内释放结果

Table 7 Release results of PYTCSD *in vivo*

志愿者序号	胃排空时间/h	小肠转运时间/h	崩解位置
1	3.0	3.0	回盲部
2	1.0	4.0	回盲部
3	1.5	4.0	回盲部
4	2.0	3.5	回盲部
5	1.0	4.0	回盲部
6	1.5	3.0	回盲部
7	2.0	3.5	回盲部
8	0.5	2.5	升结肠

从图 1~6 可以看出,该结肠靶向片在胃和小肠内片形未见明显变化,能将药物较完全地传递到结肠部位,在进入结肠 2 h 后,药片明显变小,且片形已不规则,表明已释放出大部分药物,达到了结肠定位给药的目的。

从表 7 可以看出,该结肠靶向片在各受试者的胃排空时间为 0.5~3.0 h,存在较大的个体差异,小肠转运时间大多集中在 3.0~4.0 h 较为恒定,药物的释药部位不受胃肠道转运时间差异的影响,大都集中在回盲部崩解释药,有一例达到升结肠后开始释

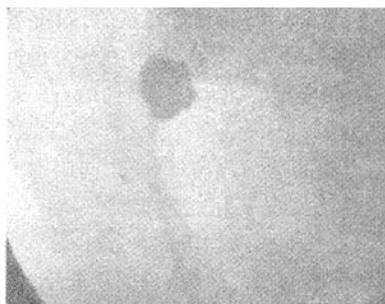


图 3 药片在回肠和盲肠间的形态照片  
Fig. 3 Photograph of BaSO<sub>4</sub> tablet in part between ileum and cecum



图 4 部分药片进入升结肠的形态照片  
Fig. 4 Photograph of part of BaSO<sub>4</sub> tablet in ascending colon



图 1 药片在回肠近端的形态照片  
Fig. 1 Photograph of BaSO<sub>4</sub> tablet in near part of ileum

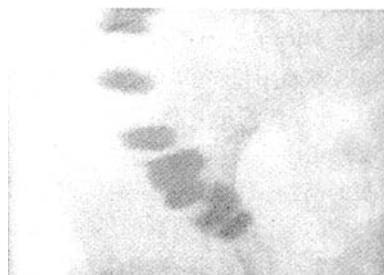


图 5 全部药片进入升结肠的形态照片  
Fig. 5 Photograph of all BaSO<sub>4</sub> tablet in ascending colon



图 2 药片在回肠中端的形态照片  
Fig. 2 Photograph of BaSO<sub>4</sub> tablet in middle part of ileum

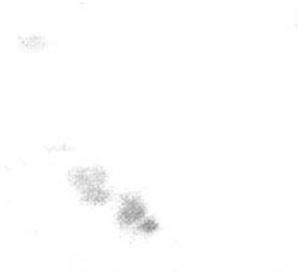


图 6 药片在升结肠约 2 h 后崩解的形态照片  
Fig. 6 Photograph of BaSO<sub>4</sub> tablet disintegrating in ascending colon after 2 h

药。可见,在正常人体内,设计筛选的 pH 依赖型包衣能将药物传递到回盲部或结肠,并在一定的时间内释放出药物,达到较好的结肠靶向给药的目的。

#### 4 讨论

4.1 成型方法的选择:口服结肠靶向制剂成型方法较多,化学药已发展了片剂包衣、制备骨架片、微丸包衣以及制备成前体药物等多种技术<sup>[9]</sup>。而对于中药口服结肠靶向制剂的研究,目前还处于探索阶段。在愈肠宁结肠靶向制剂的研究中,针对该处方剂量较大,为多成分组合物,且药物为亲水性成分,黏性大等实际情况,借鉴化学药现有的制剂技术,选择了将药物制备成片剂,再进行包衣的方法。该技术在生产上应用多年,具有简单、成熟、无须特殊设备等优点,便于生产。

4.2 增塑剂的应用:增塑剂在包衣的过程中,能降低包衣材料玻璃化温度,使包衣材料在制剂表面均匀分散,彼此紧密连接,以形成致密连续的均匀衣膜,且衣膜的韧性增加,更加牢固,从而保证制剂释放性能的稳定。

但不同的增塑剂对不同包衣材料的影响不同,增塑剂自身的溶解性能,均相应地影响包衣制剂的释放性能<sup>[10]</sup>。因此,本实验对该制剂包衣处方中增塑剂的种类及用量进行了筛选,结果表明两因素对该制剂的释放产生了较大影响,并最终选定了该包衣的增塑剂种类及用量:包衣处方量 7.4% 的 DEP。

4.3 关于体外释放度的评价:目前,缓控释制剂的体外溶出度测定法主要采用转篮法和桨法。本实验中发现该制剂药物黏性较大,采用转篮法进行测定时,易堵塞网孔,导致测定结果的不准确,因此选择了桨法进行测定,结果表明,采用此方法对该制剂体外释放度进行测定,所得结果准确、稳定、可靠。

4.4 关于体内释放度的评价:在采用硫酸钡造影技术进行制剂体内释放度评价时,采用硫酸钡靶向片代替愈肠宁靶向片进行体内释放度试验。由于愈肠

宁药物与硫酸钡溶解性存在较大差异,可能会导致两者的靶向制剂在体内释放情况不尽一致。为尽量减少二者的差异,本试验在制备硫酸钡片时,在处方中加入了约 10% 的淀粉,并调节其他相关参数,使制备的硫酸钡片崩解时间控制在 25 min 左右,保证与愈肠宁片芯的释放性能一致。同时考虑到 pH 依赖型结肠靶向制剂的释药原理是通过衣膜在特定 pH 环境的介质中溶解而释放出药物,因而药物性质对制剂释放性能影响相对较小。基于以上两点,认为本试验所得结果是较为可靠的。

致谢:郫县中西医结合医院放射科各位老师在校内评价试验方面提供了大力支持

#### References:

- [1] Deng C S, Xia B. *The Inflammatory Diseases of Intestine* (炎症性肠病) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1998.
- [2] He Y, Liu C J. The research of the delivery system for colon-specific [J]. *China Pharm* (中国药房), 2000, 11 (3): 136-137.
- [3] Fu C D, Xu H N, Zhang Y. 5-Aminosalicylic acid and its pharmaceutical for colon-specific [J]. *Shanghai Med Pharm J* (上海医药), 1999, 20 (4): 29-30.
- [4] Tong J P, Zeng L, Cheng X. Determination of matrine in matrine sodium Chloride Injection by RP-HPLC [J]. *Zhejiang Chem Ind* (浙江化工), 2003, 34 (8): 21-22.
- [5] Yan H J, Long Z X, Wang Y R. Verification of colon-targeted release of Changankang Pellets [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2003, 25 (7): 523-526.
- [6] Stolk L M L, Riebroek R, Wiltink E H, et al. Dissolution profiles of mesalazine formulations *in vitro* [J]. *Pharm Weekbl (Sci)*, 1990, 12 (5): 200.
- [7] Klotz U, Maier K E, Fischer C, et al. A new slow-release form of 5-aminosalicylic acid for the oral treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Arzneim itelforsch/Drug Res*, 1985, 35 (3): 636.
- [8] Zhang L C, Hu J H, Lian J F. The application of Eudragit in the coating by film [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2001, 21 (5): 301-302.
- [9] Chen Z. The present research conditions of the oral delivery system for colon-targets [J]. *China Pharm* (中国药业), 2002, 11 (2): 76-77.
- [10] Zhang L C, Hu J H, Lian J F. Effects of the amounts of two plasticizers on the tensile properties of the coating film for controlling release and the penetration of medicine [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2002, 23 (5): 579-580.

#### 《中草药》投稿特别注意事项

1. 实验性论文需要单位介绍信(注明:论文内容真实,作者排名无争议,无一稿两投,无泄密)。
2. 创新性论文优先发表,新化合物免收版面费。
3. 图题、表题、图注、表注需中英文双语表示。
4. 文后参考文献译成英文。
5. 本刊不收审稿费,但刊用稿件要收取版面费。
6. 投稿时请留下联系方式(电话和 E-mail)。