

· 实验研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.03.006

pH 依赖型肠可宁结肠靶向微丸的制备及体外释放研究

王明华

(辽宁省沈阳市肛肠医院, 辽宁 沈阳 110002)

摘要:目的 制备 pH 依赖型肠可宁结肠靶向微丸并考察其体外释放特征。方法 采用离心造粒法制备含药微丸, 采用流化床包衣制备结肠靶向包衣微丸; 以盐酸小檗碱为指标, 评价微丸的体外释放特性。结果 以微晶纤维素(MCC)为稀释剂, 3% 羟丙甲纤维素 E5(HPMC E5) 为黏合剂, 以肠可宁药物粉末-MCC(5:4) 的处方投药量制备丸芯, 以 HPMC 2910 包隔离衣增重 3%, Eudragit S100 包肠溶衣增重 25%, 制备包衣微丸。其在人工胃液中 2 h 和在人工小肠液中 3 h 后累积释放度低于 10.00%, 在人工结肠液中 2 h 累积释放度大于 90.00%。结论 该方法制备的 pH 依赖型肠可宁结肠靶向微丸可初步实现结肠靶向释药特征。

关键词: 肠可宁; pH 依赖型; 结肠靶向; 处方优化; 体外释放

中图分类号: R932; R283.6

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2019)03-0019-03

Preparation and *in Vitro* Release of pH-Dependent Changkening Colon Targeted Pellets

WANG Minghua

(Shenyang Anorectal Hospital, Shenyang, Liaoning, China 110002)

Abstract: Objective To prepare pH-dependent Changkening colon targeted pellets and evaluate its release performance *in vitro*.

Methods The drug containing pellets were prepared by centrifugal granulation method and the colon targeted pellets were prepared by fluidized bed coating method. *In vitro* release performance of the pellets was evaluated with berberine hydrochloride as the index.

Results The pellet cores were prepared by the prescription dosage of Changkening powder-microcrystalline cellulose(MCC)(5:4) with MCC as the diluent, and 3% hydroxypropyl methylcellulose E5(HPMCE5) as the adhesive. The colon targeted pellets were prepared with HPMC 2910 isolation coating and Eudragit S100 enteric coating with the weight increase of 3% and 25%, respectively. In artificial gastric juice after 2 h and in artificial small intestinal juice after 3 h, the cumulative release rates of the coated pellets were less than 10.00%, and more than 90.00% in artificial colon fluid after 2 h. **Conclusion** The pH-dependent Changkening colon targeted pellets prepared by this method can preliminary achieve the colon targeted drug release.

Key words: Changkening; pH-dependent; colon targeted; formulation optimization; *in vitro* release

结肠靶向释药系统(OCDDS)能避开药物首过效应,减少药物在胃和小肠中的破坏,治疗结肠局部疾病优势明显^[1-3]。慢性溃疡性结肠炎病灶主要在结肠,且病因复杂。口服结肠定位给药是治疗结肠疾病的有效方法^[2]。微丸在胃肠道分散面积大,受生理条件影响较小,血药浓度波动小,是结肠靶向给药的优良剂型^[3-4]。肠可宁为我院临床应用多年的经验复方制剂,由黄柏、黄连、白术、厚朴等组方,具有健脾益气、清热利湿、厚肠止泻的功效,对慢性结肠炎的临床疗效显著。本研究中原方基础上制备 pH 依赖型结肠靶向微丸,提高结肠局部的药物浓度和延长作用时间,以发挥长效作用,利于慢性结肠炎的治疗,并结合中药复方的特点,通过处方筛选和优化,初步获得了良好的结肠靶向释药特性。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

CG-380 型多功能离心制粒机(深圳市信宜特科技有限公司);DLB 型流化床包衣机(常州先锋干燥设备有限公司);RCZ-6C3 型智能溶出试验仪(黄海药检仪器厂);BG-140 型电热鼓风干燥箱(上海博讯实业有限

公司医疗设备厂);安捷伦 1260 型高效液相色谱仪(日本岛津公司);KQ118 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);FA1004A 型电子天平(上海精天电子仪器有限公司)。

1.2 试药

肠可宁药物粉末(以下简称药物粉末,自制);微晶纤维素(MCC,德国 JRS 公司,批号为 6610155849);羟丙基甲基纤维素 E5(HPMC E5,上海卡乐康公司,批号为 PD357850);羟丙基甲基纤维素 2910(HPMC 2910,日本 ShinEtsu,批号为 Metolose60SH 3748);Eudragit S100 型(EVONIK Rohm GmbH,批号为 B121105006);柠檬酸三乙酯(TEC,蚌埠丰源涂山制药有限公司,批号为 160809);滑石粉(广西龙胜华美滑石开发有限公司,批号为 1602076);盐酸小檗碱对照品(中国食品药品检定研究院,含量为 86.8%,批号为 110713-201613);其他试剂均为分析纯,试验用水为重蒸水。

2 方法与结果

2.1 含药微丸制备

取药物粉末与 MCC,按适当比例混合,过 80 目筛,将混合物料置造粒机的供粉器内。离心造粒机中加入适

量空白丸芯,主机转速为 150~200 r/min,喷浆速率为 20~25 r/min,供粉转速为 15~25 r/min,喷气压力为 0.5~0.6 MPa。在喷入黏合剂 HPMC E5 的同时,使混合物料均匀层积于丸芯上,40℃烘干,过 16~28 目筛,微丸备用。

2.2 含药微丸处方筛选

填充剂用量:药物粉末与 MCC 的比例分别按 3:1, 2:1, 5:4, 1:1 混合,制备含药微丸,以微丸的外观性状、目标丸的收率及休止角为评价指标,考察填充剂的用量。结果见表 1。药物粉末与 MCC 的比例为 5:4 时,粉末流动性得到良好改善,制备过程中无黏连现象,微丸圆整。提示随着 MCC 用量的增加,越易成丸。但 MCC 用量的增加会增加服用量和生产成本。综合考虑,选择药物粉末与 MCC 的比例为 5:4。

表 1 MCC 用量对含药微丸成型性的影响

药物粉末:MCC	外观性状	收率(%)	休止角(°)
3:1	微丸较均匀,易黏连	67.31	39.60
2:1	微丸均匀,轻度黏连	74.55	32.73
5:4	微丸圆整,均匀,无黏连	87.74	27.48
1:1	微丸圆整,均匀,无黏连	89.20	26.29

黏合剂用量:以水和乙醇为黏合剂,黏合性较差,粉末松散,药粉不易层积,得到的微丸圆整度差,脆碎度高;以聚维酮为黏合剂,制备过程中粒子之间易黏连,目标丸收率较低;以 HPMC E5 水溶液为黏合剂,粉末层积过程顺利。故以微丸外观、脆碎度和收率为评价指标,考察了黏合剂 HPMC E5 的用量,结果见表 2。HPMC E5 浓度过低,微丸脆碎度大,细粉多;过高,微丸之间易粘连,延缓微丸崩解,阻滞药物释放。当 HPMC E5 水溶液浓度为 3% 和 4% 时,制备的微丸外观及机械强度较好。综合考虑,选择黏合剂 HPMC E5 用量为 3%。

表 2 黏合剂用量对含药微丸的影响

HPMC E5 用量(%)	外观性状	脆碎度(%)	收率(%)
1	较粗糙、较圆整	1.12	77.17
2	光滑、圆整	0.62	83.43
3	光滑、圆整	0.49	87.39
4	光滑、圆整	0.44	86.81

2.3 结肠靶向包衣微丸制备

采用流化床包衣制备包衣微丸。取含药微丸适量,置流化床制粒机中,风机频率为 20~25 Hz,喷雾压力为 0.1 MPa,以 HPMC 2910 包隔离衣,包衣结束后,40℃条件下干燥 0.5 h;再以 Eudragit S100 为肠衣材料,柠檬酸三乙酯为增塑剂,滑石粉为抗黏剂包肠溶衣,包衣结束后,在流化床制粒机 40℃条件下干燥 1 h。

2.4 体外释放度测定

测定方法:取本品,照 2015 年版《中国药典(四部)》释放度测定法^[5]测定。依次考察微丸在人工胃液(pH

1.2 的盐酸溶液)、人工肠液(pH 6.8 的磷酸缓冲液)及人工结肠液(pH 7.6 的磷酸缓冲液)中的释放情况。观察转速为 100 r/min,介质温度为(37.0±0.5)℃,于规定时间取释放液 5 mL,并迅速补充等体积、等温度的溶出介质,滤过,自取样至滤过在 30 s 内完成,取续滤液,作为供试品溶液。在人工胃液中,经 2 h 取样,微丸均不得有崩解或软化现象;人工肠液中,分别于 60, 120, 180 min 时取样;人工结肠液中,分别于 10, 20, 30, 60, 90, 120 min 时取样。以盐酸小檗碱的含量为指标,采用高效液相色谱法测定,计算药物累积释放度。

色谱条件与系统适用性试验:色谱柱为 YMC-Pack ODS 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾(25:75);流速为 1.0 mL/min;柱温为 30℃;检测波长为 345 nm;进样量 10 μL。理论板数按盐酸小檗碱峰计算不得低于 4000。

线性关系考察:取盐酸小檗碱对照品,精密称定,加流动相制成质量浓度为 10, 20, 50, 80, 100 μg/mL 的标准溶液,精密吸取上述溶液各 10 μL,按拟订色谱条件进样分析,以测得的峰面积(A)为纵坐标、质量浓度(C)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 44\,193X - 36\,309$, $r = 0.9997$ 。结果表明,盐酸小檗碱进样溶液质量浓度在 10~100 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。

2.5 隔离衣增重考察

处方中的药物黄柏、黄连等含有碱性成分,遇水易释放,渗入酸性肠液,会加快衣膜溶解,削弱肠溶衣膜的抗酸能力。包肠衣前,包一层隔离衣,可解决上述问题。以 HPMC 2910 为薄膜衣材料,肠衣增重 25%,分别测定了隔离衣增重 2%, 3%, 4% 微丸的释放度,释放曲线见图 1。包衣增重 2%~4% 时,隔离层对释药速率无显著影响。隔离层增重为 3% 时,微丸表面均匀,故选择 3%。

2.6 肠溶包衣处方影响考察

包衣增重:以 Eudragit S100 为肠溶包衣材料,分别考察了肠溶包衣增重 15%, 20%, 25%, 30% 时对释放度的影响,释放曲线见图 2。结果显示,包衣增重 15%~30% 时,微丸均能控制在酸中 2 h 几乎不释放;增重 15% 和 20% 时,微丸在人工肠液中释放 3 h 累积释放量分别为 34.69% 和 18.38%,不能达到理想的结肠靶向释药效果;当增重达 25% 时,微丸在人工胃液中 2 h 和人工肠液中 3 h 累积释放度小于 10.00%,在人工结肠液中 2 h 累积释放度大于 90.00%。故选择肠溶包衣增重为 25%。

增塑剂和抗黏剂用量:增塑剂可提高衣膜的柔韧性,降低最低成膜温度,利于改善制剂工艺。增塑剂的合适用量为聚合物的 10%~20%。加入适量的抗黏剂,可避免包衣过程中微丸间相互粘连。选择 TEC 为增塑剂,滑石粉为抗黏剂,考察了其用量对包衣效果和释放度的

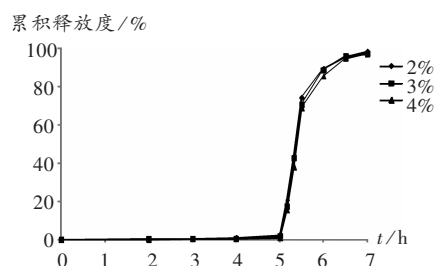


图1 隔离衣增重对微丸释放度的影响($n=3$)

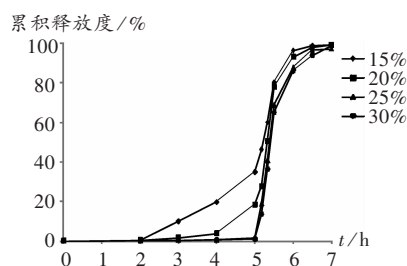


图2 包衣增重对微丸释放度的影响($n=3$)

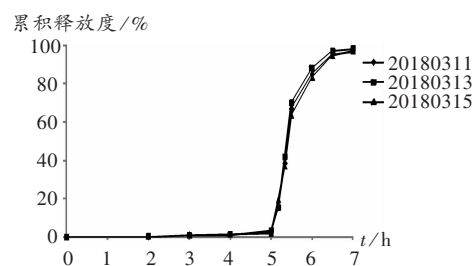


图3 3批结肠靶向微丸的释药曲线($n=3$)

影响。结果表明,TEC的用量分别为10%,15%,20%时,所得微丸衣膜光滑完整,增塑剂用量对释药行为无显著差异。滑石粉用量过小,包衣过程中微丸易黏连;过大,易造成供浆管道堵塞。滑石粉用量分别为20%,25%,30%时制备的微丸释放度无显著差异。综合考虑,选择增塑剂TEC用量为10%,抗黏剂滑石粉用量为25%。

2.7 体外释药特性考察

按优化的最佳处方制备了3批样品,测定累积释放度,结果见图3。3批制剂的释放曲线基本一致,在人工胃液中2h几乎不释放,在人工肠液中3h累积释放度小于10.00%,在人工结肠液中2h释放度大于90.00%,提示3批微丸制备工艺稳定,具有良好的体外结肠靶向释药特性。

3 讨论

慢性溃疡性结肠炎病灶主要在结肠,乙状结肠尤为常见。靶向结肠给药是非常理想的局部治疗方式。结肠部位酶活性低、种类少,利于药物充分吸收而提高全身药物利用度^[6]。本研究在肠可宁原方基础上,根据复方组成和药物的性质,采用合适的提取纯化过程,选择合适的辅料和制备工艺,制备了pH依赖型肠可宁结肠靶向微丸。中药粉末具有黏湿的特性,直接制备微丸粉末的流动性差,遇黏合剂易结团,不易层积,加入合适的填充剂可改善粉末的流动性和成型性。前期试验发现,以乳糖和甘露醇为填充剂,粉末流动性差,微丸成型性差,脆碎度高;MCC可有效改善药物粉末的流动性,微丸可塑性和成型性较理想。此外,在离心造粒过程中,注意调整喷浆速度和供粉速度,避免粒子之间发生黏连,或因细粉间相互成丸,导致目标丸产率减少。Eudragit S100为甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的阴离子聚合物,含有羧基,在胃中不溶,在pH 7.0以上遇碱中和形成可溶性盐,符合结肠释药的给药特点^[7-8]。前期试验结果显示,衣膜厚度是制剂能否达到靶位的重要影响因素,以Eudragit S100为肠衣材料,包衣增重低于10%时,衣膜不能起到有效的抗酸效果,微丸在人工胃液中肠溶层部分溶解,药物提前释放,不符合结肠释药特点。隔离衣在一定范围内对微丸的释放度无显著影响,但当隔离衣增重超过7%时,会延缓药物释放,需兼顾隔离衣增重对释放速率的影响。包衣过程中,根据投料量调整设备参

数,喷液速率不宜过快,避免小丸相互粘连。喷气压力增大可提高雾化效率,但雾滴过细,会使液滴铺展不够,影响包衣效果。如包衣过程中包衣量过大易产生静电,导致微丸黏连,可通过加入滑石粉和调整环境湿度加以改善。

离心造粒法不仅适用于一般化学药物,也适用于含糖量高、黏度较大及无法使用挤出滚圆法制备的中药浸膏微丸的规范化生产^[9-10]。采用离心造粒法和流化床包衣法制备了pH依赖型肠可宁结肠靶向微丸,以盐酸小檗碱评价了制剂的体外释药规律,可初步实现了良好的体外结肠靶向释药特性。pH依赖型肠可宁结肠靶向微丸仍处于实验室研究阶段,对于复方制剂中其他多组分释药规律和其体内释药特征有待通过药代动力学试验进一步确证。

参考文献:

- [1] CHARBE NB, MCCARRON PA, LANE ME. Application of three-dimensional printing for colon targeted drug delivery systems[J]. Int J Pharm Investig, 2017, 7(2): 47-59.
- [2] HUA S, MARKS E, SCHNEIDER JJ, et al. Advances in oral nano-delivery systems for colon targeted drug delivery in inflammatory bowel disease: selective targeting to diseased versus healthy tissue[J]. Nanomedicine, 2015, 11(5): 1117-1132.
- [3] 张丹参,梅燕飞,宋晓敏,等. 大黄结肠靶向微丸的制备及处方优化[J]. 中草药, 2016, 47(8): 1321-1326.
- [4] 李闻涛,万科,杨莹,等. 何首乌抗性淀粉促进靶向结肠微丸体外药物释放研究[J]. 中国药业, 2017, 26(17): 6-9.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 121-124.
- [6] SINGH G, KUMAR D, SINGH M, et al. Emerging Techniques and Challenges in Colon Drug Delivery Systems[J]. J Appl Pharm Sci, 2012, 2(3): 139.
- [7] BISWARANJAN SM, ANKIT J, ASHISH J, et al. Eudragit S-100 coated citrus pectin nanoparticles for Colon Targeting of 5-Fluorouracil[J]. Materials, 2015, 8: 832-849.
- [8] 翟海民,冯玲,于长安,等. 口服结肠定位给药系统中载体材料和剂型的选择[J]. 药物生物技术, 2014, 21(3): 260-263.
- [9] 王勇,岳国超,王红军,等. 挤出滚圆法在中药微丸中的应用[J]. 中国药业, 2013, 22(11): 1-3.
- [10] 戚秋鹏,王中彦,莫凤奎. 离心造粒法制备中药浸膏微丸的影响因素[J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(1): 25-27.

(收稿日期:2018-07-25)