

5-氨基水杨酸结肠定位释药包衣片在狗体内的靶向性研究

张宣¹, 吴芳², 张志荣² (1. 深圳中联制药厂, 广东 深圳 518004; 2. 四川大学华西药学院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 考察自制的口服 5-氨基水杨酸结肠定位释药包衣片在体内的结肠靶向性。方法 用 γ 射线显影法考察结肠定位释放包衣片在狗体内的释药部位与释药时间。结果 5-氨基水杨酸结肠定位释药片剂在狗的升结肠崩解释药。结论 5-氨基水杨酸结肠定位释药片具有结肠靶向性。

关键词: 5-氨基水杨酸; 结肠定位释药包衣片; 靶向性; γ -射线显影法

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2003)04-0288-02

Study on the colon targeting property of the 5-ASA colon specific coated tablets

ZHANG Xuan¹, WU Fang², ZHANG Zhirong² (1. Shenzhen Zhonglian Pharmaceutical Factory, Shenzhen 518800, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To investigate the colon targeting property of the self-prepared 5-ASA colon-specific coated tablets.

METHOD The releasing site and time of the drug from the colon-specific coated tablet in dogs were investigated by gamma scintigraphy using Tc^{99} as the marker. **RESULTS** The coated tablets were disintegrated in dog's ascending colon. **CONCLUSION** The 5-ASA colon-specific coated tablets had the colon-targeting characteristics.

KEY WORDS: 5-aminosalicylic acid (5-ASA); colon-specific coated tablets; targeting property; gamma scintigraphy

5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)是治疗溃疡性结肠炎的常用药物,但由于口服给药 5-ASA 在小肠内被吸收,分布到结肠的药物少,可引起全身的药物不良反应。因此,考虑到 5-ASA 的弱酸性和结肠的生理特点,笔者依据延时性和 pH 值依赖性两方面控释机制^[1-3],采用多层薄膜包衣法设计并制备了 5-氨基水杨酸口服结肠定位释药包衣片。为了验证结肠定位释药包衣片的靶向性,本实验使用 γ -射线显影法^[4,5],采用放射性同位素 technetium-99m (^{99}Tc $T_{1/2} = 6h$) 作为标记物,用单光子发射计算机断层显影仪来捕捉 ^{99}Tc 衰变时产生的 γ -射线以判断包衣片在体内的释药位置。

1 仪器、药品及动物

5-氨基水杨酸(5-ASA)(意大利);聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30)(进口分装);羟丙基甲基纤维素(Colorcon 公司);丙烯酸树脂 IV 号(江苏连云港元升公司);Eudragit L100(德国 Rohm 公司);Eudragit S100(德国 Rohm 公司);聚乙烯二酸 6000(PEG6000)(上海科龙精细厂);ZRS-4 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);Orbiter 单光子发射计算机断层显影仪(德国西门子); ^{99}Tc 淋洗收集液(中国原子能同位素研究所);UV-2201 型紫外分光光度计(日本岛津);TDP 单冲压机(上海第一制药机械厂);500 mL 小型包衣锅(自制)。健康杂种狗 3 只,体重 16~20 kg(华西医大实验动物中心提供)。

2 方法与结果

2.1 5-ASA 结肠定位释药包衣片片芯的制备

称取处方量的淀粉、5-ASA 及黏合剂 PVP 混合均匀并加入 ^{99}Tc 淋洗收集液制软材,16 目筛制粒,室温放置 5 min 风干,14 目筛整粒。颗粒与 L-HPC、微粉硅胶、滑石粉等量递加混匀,最后全部混匀,用 8 mm 直径的冲模压片,即得每片含 120 mg 5-ASA 的片芯。5-ASA 在 10 min 内从片芯中的溶出量大于 90%,符合结肠定位包衣片在到达结肠部位后迅速释药的要求。

2.2 5-ASA 结肠定位释药包衣片的制备

实验动物给药前 12 h 进行动物实验用包衣片的制备,包衣时 ^{99}Tc 用量约为 1110 MBq/片, ^{99}Tc 半衰期为 6 h,至开始显影时, ^{99}Tc 含量约为 259~296 MBq/片^[6]。将素片置于包衣锅内,开动包衣锅 15 min,使素片打磨至合格片芯,称重后开始包衣。包衣顺序:片芯 $\rightarrow$ 50 mPa·s HPMC 隔离层(隔离层包衣液处方为:50 mPa·s HPMC 1.5 g, PEG4000 1.5 g,体积分数为 75%乙醇 50 mL,包衣百分总增重 1.2%) $\rightarrow$ 含致孔剂 10% PVP 的丙烯酸树脂 IV 胃溶衣层(胃溶衣层包衣液处方为:丙烯酸树脂 IV 10 g, PVP 1 g,体积分数为 95%乙醇 100 mL,包衣百分总增重 3.7%) $\rightarrow$ 以 PEG6000 作为增塑剂的 Eudragit L100/S100 肠溶衣层(肠溶衣膜包衣液处方定为 Eudragit L100 4.5 g, Eudragit S100 0.5 g, PEG6000 1.0 g,体积分数为 95%乙醇 100 mL,包衣百分总增重 3.6%)。制得的

基金项目:国家杰出青年科学基金(39925039)及卫生部科研基金资助项目

作者简介:通讯联系人:张志荣 Tel: (028)85501566, E-mail: zrzxl@mail.sc.cninfo.net

包衣片外观光洁,衣膜平整,硬度高。

2.3 体外释放度试验

释放介质(pH 值为 1.5 的人工胃液 1h, pH 值为 6.0 的人工肠前液 0.5h, pH 值为 6.8 的人工肠液) 900 mL, 桨法测定, 转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$, 在预定时间取样 3 mL, 每次取样后迅速补充等温的溶出介质 3 mL, 样品采用孔径为 $0.8 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤, 准确量取续滤液 2 mL, 溶出介质稀释至 10 mL, 测定紫外吸收度(在人工胃液中的测定波长为 302.4 nm, 在人工肠前液和人工肠液中的测定波长为 331.2 nm), 并根据标准曲线方程计算释放度。在各溶出介质中的标准曲线方程如下: 人工胃液, $y = -0.005143 + 0.02234x$ ($r = 0.9998$), 线性范围 $5.0 \sim 35.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 回收率 $100.2\% \pm 0.5\%$; 人工肠前液, $C = 0.004198 + 0.01956A$ ($r = 0.9999$), 线性范围 $5.0 \sim 35.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 回收率 $100.6\% \pm 1.5\%$; 人工肠液, $C = 0.004286 + 0.02066A$ ($r = 0.9999$), 线性范围 $5.0 \sim 35.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 回收率 $100.5\% \pm 1.0\%$ 。5-ASA 结肠定位释药包衣片($n = 3$)的累积释放度数据见表 1, 结果表明在上述试验条件下, 制备的 5-ASA 结肠定位释药包衣片(注: 释放度试验用包衣片未加标记物 ^{99}Tc) 在人工胃液中 1h, pH 值为 6.0 的人工肠前液中 0.5h 没有药物释放, 在人工肠液中 3h 左右即开始迅速释药, 由于小肠的转运时间相对稳定, 约为 3~4h, 因此从体外释放试验来看, 本包衣片应有良好的结肠定位效果。

表 1 5-ASA 包衣片累积释放度

Tab 1 Cumulative release percentage of 5-ASA from 5-ASA coated tablets

时间 (h)	1 号	2 号	3 号
1	0	0	0
1.5	0	0	0
4.2	0	0	0
4.3	16.6	0	15.0
4.4		29.0	44.4
4.5	83.5	29.0	
4.6	88.8		82.0
4.7	90.0		
4.8		50.2	93.8
5.0		86.8	
5.1		100.9	

2.4 体内靶向性试验

取健康受试狗 3 只, δ , 体重 16~20 kg, 禁食 12h 后给予放射性 5-ASA 结肠定位释药包衣片 1 片, 并开始计时, 然后每隔一段时间进行一次 γ -射线显影, 观察包衣片释药的位置。当包衣片在体内未崩解时, 显影为一个点。包衣片崩解后, 如在胃内崩解, 可显现出胃的形状; 如在小肠内崩解, 可见放射性物质被吸收, 分布于全身, 显现出受试动物的整体轮廓; 如在结肠内崩解, 由于结肠吸收功能差, 包衣片几乎不被吸收, 放射性物质散于结肠内, 可看出明显的结肠形状。24h 包衣片已在升结肠崩解释药, 可看出明显的升结肠形状。29h 包衣片已被开始排出体外。

3 讨论

通过 γ -射线显影结果, 可见包衣片可实现结肠定位目的, 效果较好。但到达结肠的时间(24h)与预计时间 4~5h (即胃排空时间和小肠转运时间之和) 相差甚远, 这可能是由于胃排空时间的个体差异大, 而且受食物的影响较为显著, 从而使释药系统的转运时间难以预测。本研究制备的包衣片外包肠溶衣, 虽然动物存在胃排空时间的变异性, 但仍可以实现较为稳定的结肠靶向性。

在本研究中, 主要是通过片芯崩解后放射性物质分散于释药部位显示出释药部位的形状来推断具体位置, 但在片芯崩解前, γ -射线显影仅为一个点, 就不能判断出具体位置了, 因此在以后的同类实验中, 可考虑将一个含少量放射性标记物的密闭装置贴在腹部前后作为定位记号, 于胃的位置相对用做 γ -射线显影的参照点, 也称为解剖学记号^[7]。

由于 5-ASA 在结肠内基本不被吸收, 在结肠内停留时间不定, 与个体差异、病理状态、剂型大小、食物有关。从理论上讲, 如想达到长效目的, 可采用生物黏附材料制成包衣片片芯, 使包衣片崩解后, 片芯黏于结肠壁, 达到长效给药目的, 此法也可保证在小肠和结肠转运时间过短的特殊情况下, 包衣片不会以整片排出^[8], 但此法存在生物黏附材料的安全性问题, 还需进一步用实验进行综合验证及评价。

参考文献

- [1] Ishibashi T, Hatano H, Kobayashi M, *et al.* *In vivo* drug release behavior in dogs from a new colon-targeted delivery system [J]. *J Controlled Release*, 1999, 57(1): 45.
- [2] Prakash A, Markham A. Oral delayed-release mesalazine: a review of its use in ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Drugs*, 1999, 57(3): 383.
- [3] Niva K, Takaya T, Morimoto T, *et al.* Preparation and evaluation of a time-controlled release capsule made of ethylcellulose for colon delivery of drugs [J]. *J Drug Target*, 1995, 3(2): 83.
- [4] Takaya T, Ikeda C, Imagawa N, *et al.* Development of a colon delivery capsule and the pharmacological activity of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) in beagle dogs [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47(6): 474.
- [5] Ishibashi T, Pitcairn GR, Yoshino H, *et al.* Scintigraphic evaluation of a new capsule-type colon specific drug delivery system in healthy volunteers [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(5): 531.
- [6] Clear NJ, Milton A, Humphrey M, *et al.* Evaluation of the intelisite capsule to deliver theophylline and frusemide tablets to the small intestine and colon [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 13(4): 375.
- [7] Hebden JM, Wilson CG, Spiller RC, *et al.* Regional differences in quinine absorption from the undisturbed human colon assessed using a timed release delivery system [J]. *Pharm Res*, 1999, 16(7): 1087.
- [8] 庄意冰, 王春龙, 石珍. 结肠靶向黏附释药系统的展望 [J]. *中国药理学杂志*, 1998, 33(8): 456.

收稿日期: 2001-08-21