

腸溶衣研究初报

翁愷英

郭建兰

陈思义

腸溶衣的研究中寻找理想的包衣材料与处方仍为目前迫切的問題，虫胶为我国目前广泛应用之腸衣材料，但由于它成分复杂且无恒定，故常呈现腸溶性能不稳定，包衣规格不易掌握。前人研究^{[1][2]}复方虫胶腸溶衣如薩罗、硬脂酸、蓖麻油結果不满意，我們仍以虫胶为主加一些附加物如胆盐、軟肥皂、沒食子酸等，組成复方腸溶衣处方，分別用以上处方包制乳酸鈣、硫酸鋇片，进行体外崩解度試驗，并与目前公认为較理想的苯二甲酸醋酸纖維腸溶衣比較，以求获得一較理想的腸溶衣处方，此外亦初步探討了虫胶腸衣的崩解机理。

实 驗 部 分

实验方法：

腸溶片制备及包衣：用以上各个待試驗的腸溶衣处方分別以乳酸鈣、硫酸鋇为片心，（片重0.3克）按一般操作包衣，撒粉用硬脂酸鎂与滑石粉（比例2:1），以冷风或热风吹干，反复操作，包至所需之层次。

腸溶衣重量测定方法：取10片腸溶片精密称重，用25ml无水醇浸泡30分鐘左右，將撒粉連同腸衣洗下，再用适量无水醇洗一次，抽濾，濾液置恆重蒸发皿中烘至恆重。

$$\text{計算：腸溶衣占片重\%} = \frac{\text{腸衣平均重}}{10\text{片片子平均重}} \times 100$$

崩解度試驗：所用人工胃腸液按U. S. P. X V处方配制，其人工腸液PH7.5，人工胃液PH1.2，在人工腸液中省略了胰酶。試驗标准以在人工胃液中三小时无变化，在人工腸液中一小时内崩解为合格，所用崩解仪是仿U. S. P. X V吊籠式，水浴温度为 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 。

腸溶衣处方篩選試驗：

选用具有浸潤作用的胆盐、軟肥皂及pKa較低的沒食子酸为附加物，取上述附加物的一定量，分別加入20%虫胶腸衣醇溶液中，以这些溶液包制成乳酸鈣腸溶片进行体外崩解度試驗，并与前人所用蓖麻油为附加物的处方及10%苯二甲酸醋酸纖維丙酮液所包之腸溶片（片心相同）进行对照。結果见表I：

表 I 各种附加物对虫胶肠衣崩解时间之影响

每100ml 肠衣醇 溶液中含有成分 (g)	肠层 衣次	虫 占 胶片 肠重 衣 %	五片 肠 衣 片 平 均 崩 解 时 间		备 註
			人工胃液 pH 1.2	人工肠液 pH 7.5	
虫 胶 20	4	0.82	3° 以 內 均 破		
	8	1.4	3° 以 上 未 破	1°50'	
	12	1.8	同 上	2°20'	
虫 胶 20 胆 盐 4	8	1.2	3° 以 內 均 破		
	12	1.68	3° 以 上 未 破	1°50'	
	16	1.9	同 上	1°55'	
虫 胶 20 軟 肥 皂 4	4	0.92	3° 以 內 均 破		
	8	1.44	3° 以 上 未 破	40'	
	12	1.9	同 上	50'	
虫 胶 20 軟 肥 皂 10	8	0.55	同 上	35'	
虫 胶 20 蓖 麻 油 7	8	1.24	同 上	2°25'	对照組
虫 胶 20 沒 食 子 酸 7	8	1.44	同 上	55'	
苯二甲酸醋酸 纖維10%丙酮液	8		同 上	35'	对照組

从表 I 得知以虫胶中加軟肥皂的处方較佳，它既能縮短虫胶在人工肠液中崩解时间，又有增加虫胶抵制胃液作用能力。它在人工肠液中崩解时间与苯二甲酸醋酸纖維相近。又以此复方虫胶肠溶衣溶液包制了口服錦剂肠溶片，进行狗的呕吐試驗，并与曾經用于口服錦剂的肠溶衣（虫胶、胆盐）比較，結果见表 II

表 II 狗 呕 吐 試 驗

每100 ml 肠衣醇溶 液中含有成分 (g)		实 驗 狗 数	每口服用 片剂折合 量 mg/kg	观 察 天 数							
				1	2	3	4	5	6	7	8
虫 胶20 軟肥皂 4	胡 椒 碱 錦	1	8片，日服 一次 20mg/kg▲	未呕吐， 未泻，大 便中无片 子发现	未呕吐， 未泻，大 便中未发 现片子	同左	同左	同左	同左但 大便中 有一片 子发现	未呕吐 未泻大 便中无 片子	同左
		2	6片，日服 一次 20mg/kg▲	未吐，未 泻，大便 中无片子 发现	同左	同左	同左	未吐未 但大便 中发现 一片子	同左	同左	同左
		2	6片，日服 一次 20mg/kg▲	未吐，未 泻，大便 中无片子 发现	同左	同左	同左	未吐未 但大便 中发现 一片子	同左	同左	同左

虫 胶20 軟肥皂 4	Sj 66	3 号	3片,日服 一次 20 mg/kg	同 上	同 左	同左				
		4 号	4片,日服 一次 20 mg/kg	同 上	同 左	同左				
虫 胶20 胆 盐 4	胡 椒 碱 錦	5 号	6片,日服 一次 20 mg/kg	未吐,未 泻,大便 中无片子 发现	同 左	同左	同左	同左		
		6 号	9片,日服 一次 20 mg/kg	呕吐, 吐出两 粒片子	呕吐出 食 物	呕吐 吐出 粘液	同左	同左		

註: △ 表示該狗在第 6 天开始剂量增大至 30 mg/kg

* Sj₆₆ 为氧氯化錫混合物是新口服錫剂。

从上表仍可认为虫胶中加肥皂的肠溶处方較佳。

虫胶肠溶机理之探討:

依据人肠腔内含有各种分泌物及肠腔各部具有不同之酸硷度, 因此将人工肠液中分别加胆浸膏、胰酶^[6]、与不加上述各物之人工肠液进行实验比較、观察上述物质与虫胶崩解之关系, 同时观察了在不同pH值人工肠液对虫胶衣崩解时间之影响。結果见表Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ。

表Ⅲ

胰酶对虫胶肠衣片崩解时间影响

每100 ml 肠衣醇 溶液中含有成分 (g)	肠衣 层次	虫胶肠衣 重占片重 %	五 片 肠 衣 片 平 均 崩 解 时 間		
			人 工 胃 液 pH 1.2	人 工 肠 液 不 含 胰 酶 pH 7.5	人 工 肠 液 含 胰 酶 pH 7.5
虫 胶 20	8	1.4	3° 以上未破	1°45'	2°15'
虫 胶 20 軟 肥 皂 4	8	1.44	同 上	55'	1°5'
虫 胶 20 蓖 麻 油 4	8	1.8	同 上	1°40'	2°
虫 胶 20 胆 盐 4	12	1.7	同 上	1°50'	2°5'

註: 1. 人工肠液中加胰酶的量均安U. S. P. X V 肠衣处方。

2. 胰酶經按中国药典方法測定效价結果符合标准。

表Ⅳ 胆浸膏对虫胶肠衣片崩解时间之影响

每 100ml 肠衣醇溶液中含有成分(g)	肠衣层次	虫胶肠衣占片重 %	五片肠衣平均崩解时间			备 註
			人工胃液 pH 1.2	人工肠液不含胆浸膏 pH7.5	人工肠液含胆浸膏 pH7.5	
虫 胶 20	8	1	3° 以上未破	1°19'	1°26'	胆浸膏用量为每 100ml 人工肠液中含 4g
虫 胶 20	8	1.1	同 上	1°15'	1°18'	
虫 胶 20	8	1.12	同 上	1°12'	1°8'	
虫 胆 盐 4	8	1.12	同 上	1°12'	1°8'	
虫 胆 胶 20*	12	1.84	同 上	1°23'	1°40'	

註: 胆浸膏原料經按中国药典方法測定胆酸含量, 結果較药典規定略低故加大了胆浸膏的实际用量。

表Ⅴ 不同 pH 值之人工肠液对虫胶肠衣片崩解时间之影响

每 100ml 肠衣醇溶液中含有成份 (g)	肠衣层次	虫胶肠衣占片重 %	人工胃液 pH 1.2	五片肠衣片在人工肠液中平均崩解时间				
				pH 8.4	pH 7.5	pH 6.9	pH 4.8	pH 4
虫 胶 20	8	1	3° 以上未破	1°	1°50'	2°35' 五片均裂口	3° 以上无变化	3° 以上无变化
虫 胶 20	8	1.1	同 上	55'	1°15'	2°15'	同 上	同 上
虫 胆 肥 皂 4	8	1.12	同 上	1°30'	1°50'	3° 以上无变化	同 上	同 上
虫 胆 麻 油 4	8	1.12	同 上	1°30'	1°50'	3° 以上无变化	同 上	同 上
虫 胆 胶 20	8	1.4	同 上	45'	55'	2°	同 上	同 上
虫 胆 没 食 子 酸 7	8	1.4	同 上	45'	55'	2°	同 上	同 上

註: 表Ⅲ試驗用肠衣片为乳酸鈣片心
表Ⅳ, Ⅴ, Ⅵ試驗用肠衣片之片心为硫酸鋁, 有 * 者仍为乳酸鈣片。

从表Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、結果看出胰酶及胆浸膏对虫胶肠溶衣的崩解时间无明显影响, 而不同 pH 值的人工肠液对虫胶肠衣片崩解时间有明显影响, 随人工肠液 pH 值增高而崩解时间縮短。

討 論 与 小 結

- (1) 通过上述实验发现20%虫胶醇溶液中加入軟肥皂者确能改善虫胶之肠溶性能, 它縮短了虫胶肠溶衣在人工肠液中崩解时间, 用該处方包制的口服鋁肠衣片进行动物(狗) 呕吐試驗結果良好, 八天中未发现呕吐, 糞便检查八天中仅有一天有两只狗各排出一粒片子, 但肠溶衣脱落, 片心未崩解。
- (2) 虫胶与軟肥皂之比例以 2:1 較佳, 它既能縮短虫胶在人工肠液中崩解时间又有增

强虫胶抵制胃酸作用能力。

(3) 发现沒食子酸亦能縮短虫胶肠衣片在人工肠液中崩解時間。并能使虫胶在pH6.9偏酸性人工肠中崩解時間縮短, 也可能与沒食子酸 pKa 值有关^[5]。

(4) 軟肥皂, 沒食子酸并不能使虫胶肠衣在低于pH6.9以下之人工肠液中崩解, 这可能与虫胶之pKa值(6.9—7.5)^{[5][6]}有关。同时亦說明以上附加物之加入并不能改变虫胶本身性质, 而是由于各附加物本身性质而改善了虫胶肠溶性能。

(5) 胆浸膏, 胰酶对虫胶肠溶衣崩解時間无明显影响, 而不同 pH 值之人工肠液是影响虫胶肠衣崩解主要因素, 其崩解時間随pH值增高而加速。

参 考 文 献

- [1] J. Am. Pharm. Associ. 1924, 13, 657
- [2] Fredercih J. Wulling, J. Am. Pharm. Associ. 1932, 21, 1031
- [3] J. T. Goorlye and C. O. Lee. J. Am. Pharm. Associ. Sci. ed. 1938, 27, 371
- [4] C. A. 1960, 54, 25575^a
- [5] Remington's Practice of Pharmacy. 1956, 407
- [6] John. G. Wagner, J. Am. Pharm. Associ. Sci. ed. 1960, 49, 133-39
- [7] Paul V. Manly, J. Am. Pharm. Associ. Sci. ed. 1941, 30, 276
- [8] 檜恆健二郎, 日本药学研究 1957, 29, 39

甘一菊同志参加实验工作