

腸溶衣研究初報

翁帼英 郭建兰 陈思义

肠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肠衣材料，但由于它成分复杂且无恒定，故常呈现肠溶性能不稳定，包衣规格不易掌握。前人研究^{[1][2]}复方虫胶肠溶衣如薯罗、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，組成复方肠溶衣处方，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，并与目前公認為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肠溶衣处方，此外亦初步探討了虫胶肠衣的崩解机理。

實驗部分

實驗方法：

肠溶片制备及包衣：用以上各个待試驗的肠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。

肠溶衣重量測定方法：取10片肠溶片精密称重，用25ml无水醇浸泡30分钟左右，将撒粉連同肠衣洗下，再用适量无水醇洗一次，抽滤，滤液置恒重蒸发皿中烘至恒重。

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

崩解度試驗：所用人工胃肠液按U.S.P.XV处方配制，其人工肠液PH7.5，人工胃液PH1.2，在人工肠液中省略了胰酶。試驗标准以在人工胃液中三小时无变化，在人工肠液中一小时内崩解为合格，所用崩解仪是仿U.S.P.XV吊籠式，水浴溫度为37±2°C。

肠溶衣处方筛选試驗：

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%虫胶肠衣醇溶液中，以这些溶液包制成乳酸鈣肠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肠溶片（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		备注
			人工胃液 pH 1.2	人工肠液 pH 7.5	
虫 胶 20	4	0.82	3° 以内均破		
	8	1.4	3° 以上未破	1°50'	
	12	1.8	同 上	2°20'	
虫 胶 20	8	1.2	3° 以内均破		
	12	1.68	3° 以上未破	1°50'	
胆 盐 4	16	1.9	同 上	1°55'	
虫 胶 20	4	0.92	3° 以内均破		
	8	1.44	3° 以上未破	40'	
軟 肥 皂 4	12	1.9	同 上	50'	
虫 软 胶 20	8	0.55	同 上	35'	
虫 茴 麻 油 7	8	1.24	同 上	2°25'	对照组
虫 胶 20 没 食 子 酸 7	8	1.44	同 上	55'	
苯二甲酸醋酸 纤维10%丙酮液	8		同 上	35'	对照组

从表 I 得知以虫胶中加软肥皂的处方较佳，它既能缩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纤维相近。又以此复方虫胶肠溶衣溶液包制了口服锑剂肠溶片，进行狗的呕吐试验，并与曾经用于口服锑剂的肠溶衣（虫胶、胆盐）比较，结果见表 II

表 II 狗 呕 吐 試 驗

每100 ml 肠衣醇溶液中含有成分(g)	錫剂种类	实驗狗数	每日服用片剂折合量 mg/kg	观 察 天 数							
				1	2	3	4	5	6	7	8
虫 胶 20	胡 椒 号	1	8片, 日服一次 20mg/kg▲	未呕吐, 未泻, 大便中无片子发现	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	
	軟 肥 皂 4 錫 鍆 号	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	同 左但大便中发现一片子	未吐未泻大便中无片子发现	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 2 鞣 鎂	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 为氯化鎂混合物是新口服鎂剂。

从上表仍可認為虫胶中加肥皂的肠溶处方較佳。

虫胶肠溶机理之探討：

依据人肠腔內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別加胆浸膏、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 间		
			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按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標準。

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			备注
			人工胃液 pH 1.2	人工肠衣 不含胆浸膏 pH 7.5	人工肠液含胆浸膏 pH 7.5	
虫胶 20	8	1	3°以上未破	1°19'	1°26'	胆浸膏用量
虫胶 20 蓖麻油 4	8	1.1	同上	1°15'	1°18'	为每100ml 人工肠液中
虫胶 20 胆盐 4	8	1.12	同上	1°12'	1°8'	含4g
虫胆 胶 20* 盐 4	12	1.84	同上	1°23'	1°40'	

註：胆浸膏原料經按中国药典方法测定胆酸含量，結果較药典规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 软肥皂 4	8	1.1	同上	55'	1°15'	2°15'	同上	同上
虫胶 20 蓖麻油 4	8	1.12	同上	1°30'	1°50'	3°以上无变化	同上	同上
虫胶 20 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鋇，有*者仍为乳酸鈣片。

从表III、IV、V、VI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值增高而崩解时间缩短。

討論与小結

(1)通过上述实验发现20%虫胶醇溶液中加有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錠肠衣片进行动物(狗)呕吐試驗結果良好，八天中未发现呕吐，粪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)发现没食子酸亦能縮短虫胶肠衣片在人工肠液中崩解时间。并能使虫胶在pH6.9偏酸性人工肠中崩解时间縮短，也可能与没食子酸 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时间无明显影响，而不同 pH 值之人工肠液是影响虫胶肠衣崩解主要因素，其崩解时间随pH值增高而加速。

参考文献

- [1] J. Am. Pharm. Assoc. 1924, 13, 657
- [2] Frederic J. Wulling, J. Am. Pharm. Assoc. 1932, 21, 1031
- [3] J. T. Goorlye and C. O. Lee, J. Am. Pharm. Assoc. 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. Assoc. Sci. ed. 1960, 49, 133-39
- [7] Paul V. Manly, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. ed. 1941, 30, 276
- [8] 檜恒健二郎, 日本药学研究 1957, 29, 39

甘一菊同志参加实验工作