

· 论著 ·

## 白术黄连微丸结肠靶向胶囊的制备及体外释放研究

唐晓萌<sup>1</sup>, 骆锦前<sup>1</sup>, 汪五清<sup>2</sup>, 顾永卫<sup>3</sup>, 刘继勇<sup>1,3</sup> (1. 海军军医大学附属长海医院药学部, 上海 200433; 2. 复旦大学附属闵行中心医院皮肤科, 上海 201199; 3. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科, 上海 200032)

**[摘要]** 目的 将中药“白术黄连方”制备成以胃溶微丸和肠溶微丸为基础的结肠靶向胶囊, 优化其处方组成和制备工艺, 考察其体外释放特性。方法 采用单因素实验和正交实验法优化微丸的处方组成和工艺参数。用挤出-滚圆技术制备素丸, 流化床底喷方式进行包衣, 考察隔离衣增重、肠溶衣中聚合物比例、增塑剂用量和包衣增重对肠溶微丸释放行为的影响, 并对其释药行为进行模型拟合。结果 最终确定胃溶微丸的处方为: 载药量 50%, 交联聚维酮 (PVPP) 5%, 微晶纤维 (MCC): 乳糖=2:1, 润湿剂 40%; 工艺参数为: 挤出速度 20 Hz, 滚圆速度 500 r/min, 滚圆时间 5 min。肠溶微丸的处方为: 载药量 27%, PVPP 5%, MCC: 乳糖=5:2, 润湿剂 30%, 粘合剂 20%; 工艺参数为: 挤出速度 20 Hz, 滚圆速度 700 r/min, 滚圆时间 7 min; 肠溶衣处方为: EUDRAGIT® L30D-55; EUDRAGIT® FS30D=1:2, 增塑剂用量 10%, 包衣增重 15%。肠溶微丸的体外释放时间达 24 h, 其释放行为符合 Higuchi 模型。结论 成功制备了白术黄连微丸结肠靶向胶囊, 肠溶微丸表现出缓释和结肠靶向的特性。

**[关键词]** 结肠靶向; 挤出-滚圆技术; 流化床包衣; 体外释放

**[中图分类号]** R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2021)01-0029-06

**[DOI]** 10.12206/j.issn.1006-0111.202008109

## Preparation and in-vitro drug release of Baizhu Huanglian pellets containing colon-targeting capsules

TANG Xiaomeng<sup>1</sup>, LUO Jinqian<sup>1</sup>, WANG Wuqing<sup>2</sup>, GU Yongwei<sup>3</sup>, LIU Jiyong<sup>1,3</sup> (1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Dermatology, Central Hospital of Minhang District, Shanghai 201199, China; 3. Department of Pharmacy, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China)

**[Abstract]** **Objective** Colon-targeting capsules based on gastric pellets and enteric pellets were prepared from Baizhu Huanglian prescription. The formulation composition and preparation process were optimized and the in-vitro release characteristics were investigated. **Methods** Optimum formulation composition and process parameters of Baizhu Huanglian pellets were screened out by single factor experiment and orthogonal design. The pellets core were prepared by extrusion-spheronization technique and coated in the fluid bed using bottom spray coating technique. To investigate the effect of coating level of the isolation layer, the proportion of polymer, the amount of plasticizer and weight gain of enteric coating on the release behavior of the enteric pellets. The pellets release behavior was fitted by model as well. **Results** The prescription of gastric pellets was drug loading 50%, PVPP 5%, MCC to lactose 1:2 and wetting agent 40%. The process parameters were extrusion frequency 20 Hz, rounding speed 500 r/min and rounding time 5 min. The prescription of enteric pellets was drug loading 27%, PVPP 5%, MCC to lactose 5:2, wetting agent 30% and adhesive 20%. The process parameters were extrusion frequency 20 Hz, rounding speed 700 r/min and rounding time 7 min. For enteric coating layer, the coating mixture of EUDRAGIT®L30D-55 to EUDRAGIT® FS30D was 1:2. The amount of plasticizer was 10%. The increased weight of coating layer was 15%. The release time of enteric pellets in-vitro was up to 24 hours. The release behavior of the pellets conforms to the Higuchi model. **Conclusion** The colon targeting capsule of Baizhu Huanglian pellets were successfully prepared and showed the characteristics of sustained release and colon targeting.

**[Key words]** colon-targeting; extrusion-spheronization technique; fluid bed coating; in-vitro drug release

微丸是指直径小于 2.5 mm(或 0.5 ~ 1.5 mm)

**[基金项目]** 上海市科委生物医药领域科技支撑项目(18401931500), 上海市卫生局中医药科研基金项目(2012L073A)

**[作者简介]** 唐晓萌, 硕士研究生, 研究方向: 药物新制剂新技术研究, Email: tangxiaomeng308@126.com

**[通信作者]** 刘继勇, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 药物新制剂新技术研究, Email: liujiyong@fudan.edu.cn

的球形或类球形固体剂型<sup>[1]</sup>。相比传统的中药水煎剂和化学药片剂, 微丸具有能够提高药物与胃肠道的接触面积, 增加药物的生物利用度; 载药范围宽, 流动性好, 体积小等特点; 且单个微丸的缺陷不影响制剂的整体释放效果, 尤其适用于复方制剂的配伍, 同时能够提高药物的稳定性<sup>[2-4]</sup>。

溃疡性结肠炎(UC)是一种常见的自身免疫性

疾病<sup>[5]</sup>。传统的 UC 治疗药物包括肾上腺皮质激素类(如泼尼松)、氨基水杨酸类(如美沙拉嗪)和免疫抑制剂类(如硫唑嘌呤)等,上述药物针对轻中度患者均有较好的治疗效果,但只能缓解症状,且长期应用副作用较大<sup>[6-7]</sup>。中医药在治疗溃疡性结肠炎方面独具优势,但剂型的落后、给药方式的局限在很大程度上影响了中药疗效的发挥<sup>[8-9]</sup>。本研究选择中药临床验方“白术黄连方<sup>[10]</sup>”为模型方剂,根据其组方特点和药物成分特性,以膜控型包衣微丸为给药载体,将其处方中的药物分别制备成“胃溶微丸”和“肠溶微丸”,进一步组合成结肠靶向给药胶囊,以期为临床溃疡性结肠炎的治疗提供一种新的有效制剂,同时为复方中药新药开发提供方法学借鉴。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

101A-2 型干燥箱(上海实验仪器总厂); AG285 十万分之一电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司); SB100D 超声波清洗器(宁波新芝生物科技股份有限公司); Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司); 5804R 高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 公司); FlexStream™ MP1 流化床、NICA™ E140 挤出机、NICA™ S450 滚圆机(德国基伊埃技术设备有限公司); RCZ-6C3 型药物溶出仪(上海黄海药检仪器厂)。

### 1.2 试剂

白术挥发油(批号: XC20170225)、黄连提取物(批号: XC20170113)、防风提取物(批号: XC20170216)购自西安小草植物科技有限公司; 盐酸小檗碱对照品(按含  $C_{20}H_{18}ClNO_4$  计为 86.7%, 批号: 5UVU-ZFW7)购自中国食品药品检定研究院;  $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD, 曲阜市天利药用辅料有限公司, 批号: 161202); 微晶纤维素(MCC, 湖州市菱湖新望化学有限公司, 批号: P101D0516N09); 无水乳

糖(DMV-Fonterra Excipients GmbH & Co.KG, Germany, 批号: 10147P9); 交联聚维酮(PVPP XL-10, 上海源叶生物科技有限公司, 批号: B22A7S19749); 丙烯酸树脂 EUDRAGIT® L30D-55(以下简称 L30, 批号: B170314162)、丙烯酸树脂 EUDRAGIT® FS30D(以下简称 FS30, 批号: C170265001)购自 Evonic Rolm GmbH 公司; 羟丙甲基纤维素(HPMC, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号: K1717099); 柠檬酸三乙酯(TEC, 上海昌为医药辅料技术有限公司, 批号: 170712); 水为重蒸水, 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 盐酸小檗碱 HPLC 含量测定方法的建立

#### 2.1.1 色谱条件

色谱柱: 依利特 Hypersil BDS  $C_{18}$  柱(4.6 mm×250 mm, 5  $\mu$ m), 流动相: 乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾(0.5% 三乙胺, 磷酸调至 pH=3)等度洗脱, 比例: 30 : 70, 流速 1.0 ml/min, 紫外检测波长 345 nm, 柱温 25  $^{\circ}$ C, 进样量 20  $\mu$ l。

#### 2.1.2 方法学考察

精密称取盐酸小檗碱对照品 1.0 mg, 用甲醇溶解定容于 10 ml 容量瓶中作为储备液, 将此储备液用甲醇逐级稀释成系列对照品溶液, 进样测定。取少量肠溶微丸研碎, 称取一定量粉末, 加入甲醇, 超声提取 30 min, 3 000 r/min 离心后取上清, 定容后过 0.45  $\mu$ m 滤膜得到供试品溶液。同法制备空白辅料溶液。方法学考察表明, 盐酸小檗碱在(0.05 ~ 50.00)  $\mu$ g/ml 浓度范围内线性关系良好, 回归方程为:  $Y=100\ 513X-5\ 262.7(r=0.999\ 9)$ 。甲醇、空白辅料对肠溶微丸中盐酸小檗碱的含量测定没有干扰, 专属性良好(图 1)。取浓度为 10.0、20.0 和 50.0  $\mu$ g/ml 的盐酸小檗碱对照品溶液连续进样 6 次, 连续测定 3 d, 记录色谱图峰面积, 得到 3 个浓度的盐酸小檗碱的日内精密度结果分别为

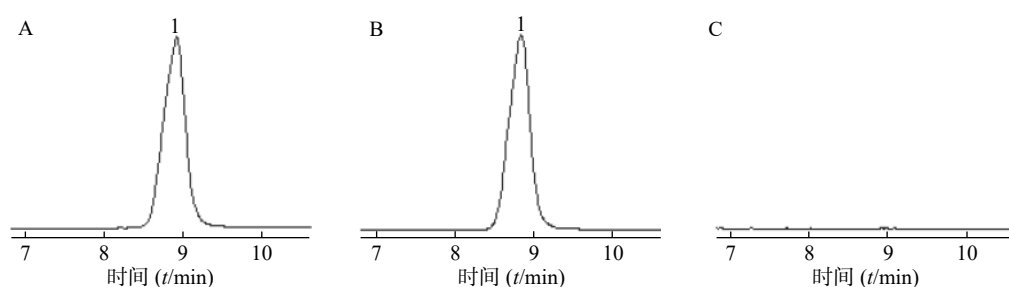


图 1 盐酸小檗碱的 HPLC 图

A. 盐酸小檗碱对照品; B. 肠溶微丸供试品; C. 空白辅料; 1. 盐酸小檗碱

0.19%、0.42%、1.52%，日间精密度分别为 0.58%、1.43%、1.28%。称取适量黄连提取物，分别加入浓度为 10.0、20.0、50.0 μg/ml 的盐酸小檗碱对照品溶液，超声提取 30 min，3000 r/min 离心后取上清液，定容后过 0.45 μm 滤膜，进样测定，记录色谱图峰面积，加样回收率 RSD 分别为 0.85%、1.90%、0.60%，表明该方法可用于肠溶微丸中盐酸小檗碱的含量测定。

## 2.2 肠溶微丸的制备

### 2.2.1 丸芯处方单因素筛选

载药量、填充剂比例、润湿剂和黏合剂的用量对微丸的成型起到至关重要的作用。因此，我们采用单因素筛选的方法对上述 4 个因素进行了考察，评价的指标分别为微丸的圆整度、目标微丸的收率和物料黏性。

根据处方，黄连提取物与防风提取物的比例为 15 : 12。固定 MCC: 乳糖=5 : 2, PVPP 用量 5%，水为润湿剂，6% HPMC 为黏合剂。考察载药量对微丸圆整度、收率及物料黏性的影响，结果见表 1。

表 1 载药量对微丸特性的影响

载药量(%)	圆整度(θ°)	收率(%)	物料黏性
27	21.2	95.76	黏性适中, 手握成团, 轻压即散
40.5	23.7	89.64	黏性略大, 易捏合成团
54	24.1	74.38	黏性极大, 易黏附于器壁

同样采用单因素筛选的方法分别对填充剂比例、润湿剂用量和黏合剂用量进行了考察。固定载药量为 27%，以水为润湿剂，PVPP 用量为 5%，6% HPMC 为黏合剂，考察 MCC 与乳糖之比对微丸圆整度、收率及物料黏性的影响；固定载药量为 27%，PVPP 用量 5%，6% HPMC 为黏合剂，考察润湿剂的用量对微丸圆整度、收率及物料黏性的影响；固定载药量为 27%，PVPP 用量 5%，水为润湿剂，考察黏合剂 6% HPMC 的用量对微丸圆整度、收率及物料黏性的影响。

根据单因素实验的结果，综合考虑微丸圆整度、收率和物料黏性等因素，最终确定优化后的丸芯处方为：载药量 27%，PVPP 5%，MCC 与乳糖之比 5 : 2，润湿剂占干物料比重 30%，黏合剂占干物料比重 20%，并以此条件制备 3 批丸芯进行验证试验，结果表明处方配比合理。

### 2.2.2 工艺参数的优化

选取挤出速度、滚圆速度和滚圆时间进行三因素三水平正交实验，对工艺参数进行优化。按照

表 2 分组进行微丸的制备，每组按投入干物料 100 g 进行实验。计算目标微丸收率 Y(%，18 ~ 30 目)和微丸圆整度(θ)，并以微丸的成球性(Y-2θ)作为评价指标。

表 2 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交试验设计与结果

实验编号	因素			收率 (Y/%)	圆整度 (θ/°)	Y-2θ
	A挤出速度 (Hz)	B滚圆速度 (r/min)	C滚圆时间 (t/min)			
1	20	500	3	96.24	23.0	50.24
2	20	700	5	93.33	21.5	50.33
3	20	900	7	82.68	22.0	38.68
4	30	500	5	95.41	24.0	47.41
5	30	700	7	92.70	21.0	50.70
6	30	900	3	81.02	24.0	33.02
7	40	500	7	93.82	22.5	48.82
8	40	700	3	93.24	23.0	47.24
9	40	900	5	83.54	25.0	33.54
均值1	46.417	48.823	43.500			
均值2	43.710	49.423	43.760			
均值3	43.200	35.080	46.067			
极差	3.217	14.343	2.567			

结果表明，3 个因素对综合评分的影响顺序为 B>A>C，表 3 方差分析结果表明，3 个因素对综合评分并无显著影响 (P>0.05)。考虑到实际实验过程中较大的滚圆速度有利于减少微丸细粉的产生并提高生产效率，最终确定优化后的工艺参数为 A<sub>1</sub>B<sub>2</sub>C<sub>3</sub>，即挤出速度 20 Hz，滚圆速度 700 r/min，滚圆时间 7 min。

表 3 方差分析结果

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	显著性
A挤出速度(Hz)	17.933	2	0.127	5.140	P>0.05
B滚圆速度(r/min)	394.970	2	2.789	5.140	P>0.05
C滚圆时间(t/min)	11.976	2	0.085	5.140	P>0.05
误差	424.88	6			

### 2.2.3 隔离衣的包制

药物在溶出时，完整的包衣膜决定了微丸内部和介质之间存在一定的渗透压差。丸芯内外压差对药物的释放影响作用较大，因此，在处方筛选过程中，必须考察丸芯的隔离情况<sup>[11]</sup>。包制隔离衣后，也使后续包制的肠溶衣膜厚度更加均匀，保证了包衣过程的连续性。固定丸芯原辅料比例不变，分别考察了隔离衣增重为 2%、4%、6% 和 8% 时



肠溶微丸中盐酸小檗碱的释放情况, 累积释放曲线如图 2A。结果表明隔离衣增重对累积释放度的影

响不显著, 最终采用 4% 的 HPMC 溶液进行隔离衣的包制, 包衣增重为丸芯重量的 2%。

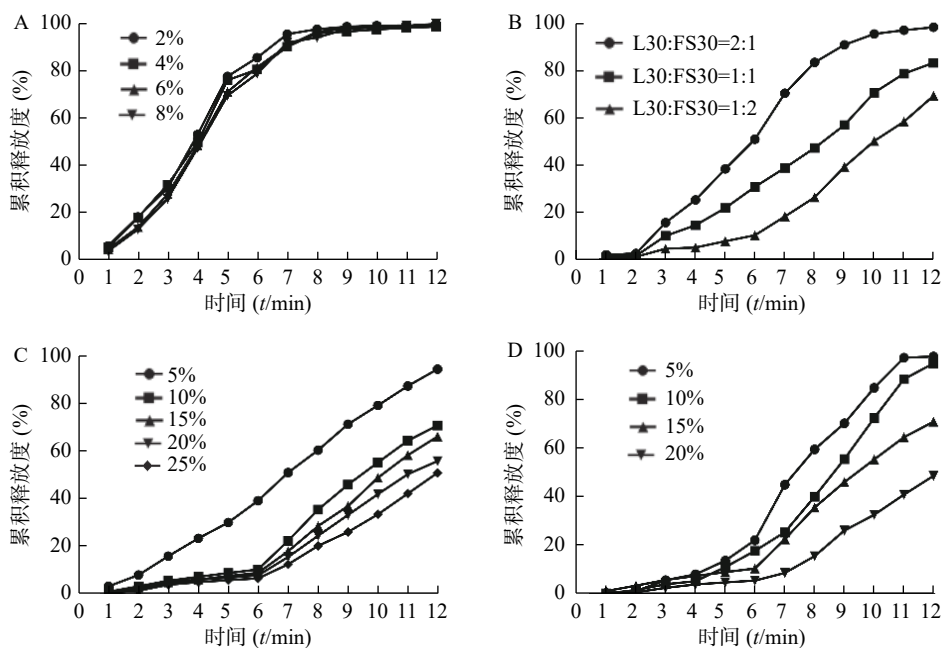


图 2 对肠溶微丸累积释放度产生影响的几种因素  
A. 隔离衣增重; B. 聚合物比例; C. 增塑剂用量; D. 包衣增重

### 2.2.4 肠溶衣的包制

聚合物比例、增塑剂用量和包衣增重是调节膜控型微丸释药速率的 3 个关键因素。因此, 同样采用单因素筛选的方法对上述 3 个因素进行考察, 并绘制不同参数下的累积释放曲线。

固定微丸的隔离衣增重为 2%, 肠溶衣增重为 15%, 考察聚合物不同比例对盐酸小檗碱累积释放度的影响, 累积释放曲线如图 2B 所示, 结果表明, 当 L30 与 FS30 之比为 1 : 2, 符合对累积释放度设定的标准。

固定 L30 与 FS30 之比为 1 : 2, 包衣增重为 15%, 考察增塑剂用量占干聚物比例为 5%、10%、15%、20% 和 25% 时对微丸中盐酸小檗碱累积释放度的影响。图 2C 结果表明, 当增塑剂用量为 10% ~ 25% 时, 药物释放基本满足给定的标准, 但实际操作中发现增塑剂用量变大时, 微丸包衣难度加大, 易产生粘连现象。最终将增塑剂用量定为 10%, 既能满足释放要求, 又能保证较高的生产效率。

最后对包衣增重进行筛选, 固定 L30 与 FS30 之比为 1 : 2, 考察包衣增重为 5%、10%、15% 和 20% 时对微丸中盐酸小檗碱累积释放度的影响, 结果如图 2D 所示, 当包衣增重为 15% 时, 满足对累积释放度设定的标准。

根据单因素筛选的结果, 最终确定包衣处方

为: 隔离衣增重 2%, L30 与 FS30 之比为 1 : 2, 增塑剂用量 10%, 包衣增重为 15%。按此处方制备 3 批微丸进行验证试验, 工艺参数如下: 喷嘴直径 1 mm, 输液管直径 3 mm, 雾化压力 1.8 bar, 蠕动泵转速 2.5 r/min, 进风温度 32 °C, 进风量 50 cm<sup>2</sup>, 干燥温度 28 °C, 干燥时间 30 min。结果表明, 据此条件制备的肠溶微丸满足对累积释放度设定的标准。

### 2.3 胃溶微丸的制备

#### 2.3.1 白术挥发油 $\beta$ -CD 包合物的制备

采用饱和水溶液法制备包合物。称取规定量的  $\beta$ -CD 加入 10 倍蒸馏水, 置于 70 °C 的恒温水浴锅中, 搅拌使成饱和溶液。在 30 °C 下边搅拌边缓慢滴加一定量(挥发油与  $\beta$ -CD 之比为 1 : 6)白术挥发油(用无水乙醇预先配置成 1 : 1 的溶液), 恒温搅拌 1.5 h, 冷却至室温, 在 4 °C 冰箱中冷藏 24 h, 抽滤后用无水乙醇冲洗 3 次(每次 10 ml), 40 °C 干燥 4 ~ 5 h 即得白术挥发油  $\beta$ -CD 包合物<sup>[12]</sup>。

#### 2.3.2 丸芯处方的单因素考察

参照肠溶微丸的处方筛选过程, 对胃溶微丸的处方同样进行单因素筛选。实验过程中发现, 包合物由于粉末较为细腻, 在与微晶纤维素和乳糖混合后, 仅需加入少量水作为润湿剂就可以得到塑性良好的湿物料, 且易于挤出-滚圆成丸, 因此, 胃溶微丸的处方中不再添加黏合剂。仅对载药量、填充剂

比例和润湿剂用量进行考察。经单因素实验筛选后最终确定优化后胃溶微丸的丸芯处方为:载药量 50%, PVPP5%, 微晶纤维素与乳糖之比 2 : 1, 润湿剂占干物料比重 40%, 并以此条件制备 3 批丸芯进行验证试验, 结果表明处方可行。

### 2.3.3 挤出滚圆工艺参数的优化

同样选取挤出速度、滚圆速度和滚圆时间进行三因素三水平正交试验对工艺参数进行优化。按照表 4 分组进行微丸的制备, 每组按投入干物料 100 g 进行实验。计算目标微丸收率  $Y(\%)$ ,  $16 \sim 24$  目)和微丸圆整度( $\theta$ ), 并以微丸的成球性( $Y-2\theta$ )为评价指标。

表 4  $L_9(3^4)$  正交试验设计与结果

实验编号	因素			收率 (Y%)	圆整度 ( $\theta$ )	Y-2 $\theta$
	A挤出速度 (Hz)	B滚圆速度 (r/min)	C滚圆时间 (t/min)			
1	20	500	3	87.31	24.5	38.31
2	20	700	5	90.12	24.0	42.12
3	20	900	7	82.88	24.5	33.88
4	30	500	5	93.90	27.0	39.90
5	30	700	7	90.68	25.5	39.68
6	30	900	3	81.01	23.0	35.01
7	40	500	7	96.08	25.5	45.08
8	40	700	3	90.20	27.0	36.20
9	40	900	5	80.36	26.5	27.36
均值1	38.103	41.097	36.507			
均值2	38.197	39.333	36.460			
均值3	36.213	32.083	39.547			
极差	1.984	9.014	3.087			

实验结果表明, 3 个因素对综合评分的影响顺序为  $B > C > A$ , 方差分析结果(表 5)表明, 3 个因素对综合评分并无显著性影响 ( $P > 0.05$ )。考虑到简化制备过程以降低成本, 最终确定优化后的工艺参数为  $A_1B_1C_2$ , 即挤出速度 20 Hz, 滚圆速度 500 r/min, 滚圆时间 5 min。

表 5 方差分析结果

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	显著性
A挤出速度(Hz)	7.514	2	0.138	5.140	$P > 0.05$
B滚圆速度(r/min)	136.912	2	2.517	5.140	$P > 0.05$
C滚圆时间(t/min)	18.771	2	0.345	5.140	$P > 0.05$
误差	163.20	6			

### 2.3.4 胃溶衣的包制

配制浓度为 4% 的 HPMC 溶液, 流化床底喷包

衣进行胃溶衣的包制, 包衣增重为 2%。包衣参数如下: 喷嘴直径 1 mm, 输液管内径 3 mm, 雾化压力 1.5 bar, 蠕动泵转速 2.5 r/min, 进风口温度 45 °C, 进风量 50 m<sup>3</sup>/h, 干燥温度 40 °C, 干燥时间 30 min。

将胃溶微丸与肠溶微丸按照质量比 1 : 1 的比例装入 0 号硬质胶囊, 得到白术黄连微丸口服结肠靶向胶囊。

### 2.4 体外释放度的测定

按照《中国药典》2015 版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第二法: 浆法, 评价肠溶微丸的释药特性。溶出介质体积为 750 ml, 转速 100 r/min, 温度  $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。分别在 pH 1.2 的人工胃液中释放 2 h, pH 6.8 的人工小肠液中释放 4 h, pH 7.6 的人工结肠液中释放 18 h, 溶出介质体积均满足漏槽条件。分别于 1 ~ 14 h 之间每 1 h 一次, 14 ~ 24 h 之间每 2 h 一次, 定时取样 1 ml, 随后立即补加同温同体积介质 1 ml, 将收集的样品过 0.45  $\mu\text{m}$  滤膜后按照“2.1.1”项下方法进样测定, 计算体外累积释放度, 释放曲线如图 3 所示。结果表明, 按照最优处方制备出的肠溶微丸在人工胃液中 2 h 基本不释放, 人工小肠液中 4 h 累积释放量小于 10%, 人工结肠液中缓慢释放, 24 h 基本释放完全, 兼具缓释和结肠靶向的特性。

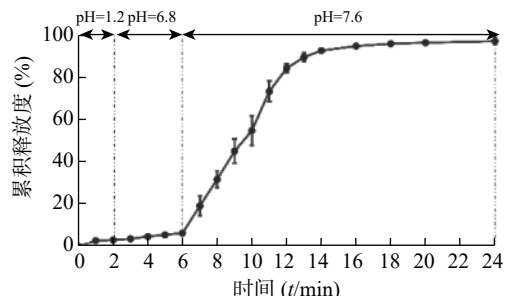


图 3 盐酸小檗碱的体外累积释放度 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

### 2.5 肠溶微丸释药行为考察

将肠溶微丸的释药曲线分别按零级、一级和 Higuchi 方程进行拟合<sup>[13]</sup>, 得到的结果如表 6 所示。结果表明, 其释放行为符合 Higuchi 方程释药模型( $r=0.9054$ )。

表 6 肠溶微丸不同释药行为的拟合方程

模型	拟合方程	r
零级	$Q=3.298t+4.231$	0.8303
一级	$\ln(1-Q)=144.633t+0.037$	0.8966
Higuchi	$Q=25.075t_{1/2}^{1/2}-36.962$	0.9054

## 3 讨论

本研究首先将处方中黄连的有效成分黄连生

物碱和防风的有效成分色原酮、多糖等采用 L30 与 FS30 混合包衣,制备肠溶微丸;再将白术的有效部位——挥发油类成分通过环糊精包合挥发油  $\beta$ -CD 包合物,制备成胃溶微丸;然后将两种微丸按比例混合装入胶囊,得到口服结肠靶向胶囊。药物口服后,能够发挥“两步释放”的效果,白术的有效成分首先在胃内释放;黄连生物碱和防风色原酮等成分在结肠部位缓慢释放,二者合一,体现了中药整体与局部相结合的治法治则<sup>[14]</sup>。

肠溶微丸的制备采用挤出-滚圆工艺和流化床包衣技术,工艺稳定性和重现性好,适用于工业化大生产。肠溶微丸中药物的释放主要通过膜控来实现,而高分子材料丙烯酸树脂 L30 和 FS30 分别在  $\text{pH}>5.5$  和  $\text{pH}>7.0$  环境中溶解。因此,可通过混合并调节两者的用量,获得在小肠末端开始释放,到达结肠后大量释放的混合材料,起到缓释和结肠定位的双重作用。同时,本研究使用混合材料进行单层衣膜的包制,简化了包衣步骤,降低了多层包衣造成的成本损耗。依据本实验处方工艺连续制备 3 批肠溶微丸,释放度结果显示该 3 批微丸均具有良好的缓释效果,且批间差异小,表明本处方工艺合理,简单易行,重现性良好,适用于工业化生产。

经口服进入胃内的药物在 2~4 h 后基本会全部通过,随后进入小肠继续吸收,这一过程需要 5~6 h,最后进入结肠被进一步重吸收,12~24 h 后才会排出体外<sup>[15]</sup>。因此,将微丸中盐酸小檗碱的释放度标准定为,在  $\text{pH}1.2$  的人工胃液中 2 h 基本无释放( $<5\%$ ), $\text{pH}6.8$  的人工小肠液中 4 h 累积释放度 $<10\%$ , $\text{pH}7.8$  的人工结肠液中 6 h 累积释放度 $>60\%$ 。聚合物比例决定了肠溶衣膜溶解的速率,进而影响药物的释放度。适量增塑剂的加入可降低玻璃化温度和最低成膜温度,有助于提高包衣膜的完整性,柠檬酸三乙酯类的增塑剂还能够增加包衣膜的柔性。通过对包衣增重的调整,也可以使药物的释放度符合预期的设计。

将白术挥发油包合后,能够有效掩盖药物的不良气味,同时增加有效成分的稳定性,实现了液体药物向固体制剂的转化。胃溶微丸在口服后,表面

衣膜与介质接触后不断溶胀,由于溶胀层较薄,丸芯中的 MCC 和乳糖吸水后大幅膨胀导致微丸迅速崩解成细颗粒,溶出介质将包合物溶解后形成浓度差,促进了药物的扩散释放,有利于药物迅速吸收入血,发挥全身作用。

### 【参考文献】

- [1] 王彬辉,章文红,张晓芬,等.离心造粒法制备姜黄素微丸的影响因素研究[J].中华中医药学刊,2014,32(6):1430-1432.
- [2] 张丹参,梅艳飞,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.
- [3] 原丽慧,卞俊.盐酸尼卡地平缓释微丸的制备[J].药学实践杂志,2013,31(4):258-261.
- [4] LIANG L P, CHEN H L, ZHAO S M, et al. Preparation of colon-specific and synchronous release pellet containing total alkaloids of *Sophora alopecuroides* [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(1): 44-52.
- [5] 李明明,王启之.溃疡性结肠炎药物治疗的研究进展[J].胃肠病学和肝病学杂志,2017,26(4):458-461.
- [6] 卞莹莹,王洁,李安,等.炎症性肠病的药物治疗现状[J].药学实践杂志,2017,35(3):197-200,228.
- [7] 洪振宇.西医治疗溃疡性结肠炎的现状和进展[J].中国医药指南,2013,11(3):43-44.
- [8] 汪悦,查安生.中医药对溃疡性结肠炎作用机制的干预研究[J].中华中医药学刊,2015,33(2):394-396.
- [9] 申睿,刘苗,朱向东,等.中医药治疗溃疡性结肠炎实验研究进展[J].中草药,2018,49(7):1721-1725.
- [10] 田代华.实用中医对药方[M].北京:人民卫生出版社,2000:223-224.
- [11] 戴红连,江坤,王思明,等.盐酸坦洛新缓释胶囊制备工艺及其体外释放度的考察研究[J].中国药学杂志,2016,51(18):1586-1591.
- [12] 相聪坤,张静宜,李娃娃,等.白术、桂枝挥发油 $\beta$ -环糊精包合工艺研究及其包合物评价[J].天然产物研究与开发,2017,29(1):46-51.
- [13] 刘天易,王信,杨田义,等.pH依赖型重芪结肠靶向微丸的制备及体外释放性能的评价[J].中草药,2016,47(18):3199-3203.
- [14] 徐洋洋,蔡皓,段煜,等.白术芍药散治疗溃疡性结肠炎研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(5):856-862.
- [15] 陈艳君,刘梅,靳倩,等.食物影响口服药物吸收的研究进展[J].中国新药杂志,2018,27(10):1137-1143.

【收稿日期】 2020-08-13 【修回日期】 2021-01-13

【本文编辑】 陈盛新