

甘氨酸缓释微丸的制备工艺及其药动学研究

李佳慧¹, 田闰元¹, 王阳¹, 谢超¹, 胡恒¹, 康廷国¹, 张纯刚^{1,2,3*}

1. 辽宁中医药大学药学院, 辽宁 大连 116620

2. 长治医学院药理学系, 山西 长治 046000

3. 祈蒙股份有限公司, 内蒙古 赤峰 024330

摘要: 目的 制备甘氨酸缓释微丸 (glycocholic acid sustained-release pellets, GA-SRP), 优化包衣处方、考察体外释放度及其在大鼠体内的药动学特征。方法 采用挤出滚圆法制备甘氨酸载药微丸, 再以苏丽丝®水分散体为包衣材料通过流化床技术制得 GA-SRP; 以包衣增重、E5 LV 羟丙甲纤维素 (HPMC E5) 用量和老化温度作为处方考察因素, 以缓释微丸 2、4、8 h 的累积释放率为评价指标, 通过 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 优化 GA-SRP 包衣处方。对微丸进行表征分析并结合模型拟合初步探讨 GA-SRP 体外释药机制。健康 SD 雄性大鼠随机分为 2 组: 甘氨酸原料药组和 GA-SRP 组, 以卡马西平为内标, 测定不同时间血药浓度, 运用 Das 3.0 软件计算药动学参数。结果 最优缓释微丸包衣处方为包衣增重 9.0%, HPMC E5 用量 7.5%, 老化温度 40.0 °C, 2、4、8 h 的累积释放率分别为 23.95%、50.64%、77.94%; 其体外释药机制符合一级释药模型; GA-SRP 与原料药相比, 相对生物利用度为 178.61%。结论 GA-SRP 制备工艺重现性良好, 体内外缓释效果明显且释药平稳, 性质稳定, 生物利用度显著提高, 为甘氨酸缓释制剂的研究提供了基础。

关键词: 甘氨酸; 缓释微丸; Box-Behnken 设计-响应面法; 处方优化; 释放机制; 药动学

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)04-1202-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.04.009

Study on preparation technology and pharmacokinetics of glycocholic acid sustained-release pellets

LI Jiahui¹, TIAN Minyuan¹, WANG Yang¹, XIE Chao¹, HU Heng¹, KANG Tingguo¹, ZHANG Chungang^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116620, China

2. Department of Pharmacy, Changzhi Medical College, Changzhi 046000, China

3. Qimeng Co., Ltd., Chifeng 024330, China

Abstract: Objective To prepare glycocholic acid sustained-release pellets (GA-SRP), optimize coating formula, investigate its *in vitro* release rate and pharmacokinetic characteristics in rats. **Methods** Glycocholic acid-loaded micropellets were prepared by extrusion rounding method, and then GA-SRP were produced by fluidized bed technology using Surelease® aqueous dispersions as coating materials. The weight gain of the coating, the amount of HPMC E5, and the aging temperature were used as the factors of the prescription, and the cumulative release rate of the sustained-release micropellets at 2, 4, 8 h were used as the evaluation indexes to optimize the prescription of the coating materials of GA-SRP by Box-Behnken design-response surface method (BBD-RSM). Characterization analysis was conducted on the microspheres, and a model fitting was employed to preliminarily explore the *in vitro* drug release mechanism of GA-SRP. Healthy SD male rats were randomly divided into two groups: glycocholic acid raw material group and GA-SRP group. Carbamazepine was used as an internal standard to measure blood concentration at different time, and

收稿日期: 2024-09-27

基金项目: 内蒙古自治区科技重大专项 (2021ZD0017); 辽宁省科技计划联合计划-应用基础研究项目 (2023JH2/101700206); 辽宁中医药大学校级重点项目 (2021LZY047)

作者简介: 李佳慧 (1999—), 女 (汉族), 辽宁省鞍山市, 硕士研究生, 主要从事中药新剂型、新技术研究。

Tel: (0411)85890145 E-mail: 1355894100@qq.com

*通信作者: 张纯刚 (1985—), 男 (汉族), 副教授, 硕士研究生导师, 博士, 主要从事中药新剂型、新技术及体内药物分析研究和保健食品开发研究。Tel: (0411)85890145 E-mail: gaogaonii123@163.com

pharmacokinetic parameters were calculated using Das 3.0 software. **Results** The optimal coating formulation for the sustained-release pellets was determined to be a coating weight gain of 9.0%, an HPMC E5 amount of 7.5%, and an aging temperature of 40.0 °C, with cumulative release rates of 23.95%, 50.64%, and 77.94% at 2, 4, and 8 h, respectively; The *in vitro* drug release mechanism was found to conform to a first-order release model; The relative bioavailability of GA-SRP compared to the raw material was 178.61%. **Conclusion** The preparation process of GA-SRP has good reproducibility, with significant sustained-release effects both *in vitro* and *in vivo*, stable properties, and significantly improved bioavailability, providing a foundation for the study of glycocholic acid sustained-release preparations.

Key words: glycocholic acid; sustained-release pellets; Box-Behnken response surface method; formulation optimization; releasing mechanism; pharmacokinetics

甘氨酸广泛存在于多种动物胆汁中, 如牛胆汁等, 现代药理学研究表明, 牛胆汁具有清肝明目、利胆通肠、解毒消肿之功效。牛胆汁主要含胆汁酸、胆色素、黏蛋白等成分, 其中胆汁酸类成分主要有胆酸、去氧胆酸、甘氨酸胆酸、甘氨酸去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺去氧胆酸等。研究表明^[1], 甘氨酸胆酸是牛胆汁的主要化学成分。甘氨酸胆酸是胆酸的羧基与甘氨酸的氨基以酰胺键相连的结合型胆汁酸, 是具有甾核结构的化合物^[2], 常温下为白色结晶性粉末, 遇酸碱时分解成甘氨酸和胆酸。甘氨酸胆酸作为动物体内的一种内源性物质^[3-4], 结构中既含有亲水性的羟基和羧基, 又含有疏水性烃核和甲基, 这种特殊结构赋予其较强的界面活性, 不仅能降低油水两相间的表面张力, 促进脂类乳化, 还能扩大脂肪和脂肪酶的接触面积, 加速脂类的消化进程, 因此, 临床上可用作药物的赋形剂与吸收促进剂^[5]。近年来, 研究还发现甘氨酸胆酸具有一定的抗炎^[6]、抗氧化^[7]能力以及增强机体体液免疫和非特异性免疫的功能^[8]。目前, 对于甘氨酸胆酸的研究主要集中在药理学与药理作用方面, 暂未有将其开发成制剂的报道。现有文献表明, 甘氨酸胆酸在大鼠体内吸收速度快, 但易引发“峰谷”现象^[3], 导致其生物利用度低。鉴于此, 开发一种甘氨酸胆酸缓释制剂, 以优化其在生物体内的释放与利用迫在眉睫。

微丸 (pellets) 是一种多单元口服剂型, 尺寸通常介于 0.25~2.50 mm, 每次给药量可以由几十至几百个球状小丸组成, 既可装入胶囊亦可压制成片剂, 主要通过口服摄入, 具备良好的流动性, 释药速率相对稳定^[9], 具有不受胃肠道输送节律及胃排空的限制, 在胃肠道中分布面积大, 局部刺激小, 生物利用度高等优势^[10-11]。本实验使用挤出滚圆法制备甘氨酸胆酸载药微丸, 选择苏丽丝®水分散体作为包衣材料, 以流化床包衣法制备甘氨酸胆酸缓释微丸 (glycocholic acid sustained-release pellets, GA-

SRP), 以包衣增重、致孔剂用量和老化温度为关键考察因素, 通过 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 优化 GA-SRP 处方工艺, 并考察其在大鼠体内的药动学特征, 以期为甘氨酸胆酸的开发利用及深入研究提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Shimadzu LC-2010AHT 型岛津高效液相色谱仪, 包括四元泵, UV 紫外检测器, Lab Solution 工作站, 日本岛津公司; CP225D 型十万分之一电子天平, 赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司; SG3300H 型超声波清洗器, 上海冠特超声仪器有限公司; ZRS-8GD 型智能溶出试验仪, 天津市天大天发科技有限公司; JBZ-300 型多功能微丸包衣造粒机, 辽宁医联新药技术研究所; JHQ-100 型流化沸腾颗粒包衣机, 辽宁医联新药技术研究所; WGLL-230BE 型电热鼓风干燥箱, 天津市泰斯特仪器有限公司; SEM3300 型钨灯丝扫描电子显微镜, 国仪量子技术 (合肥) 股份有限公司; FTIR-850 型傅里叶变换红外光谱仪, 天津港东科技发展股份有限公司; XRD-6100 型 X 射线衍射仪, 日本岛津公司; TGL-16G 型高速离心机, 上海安亭科学仪器厂。

1.2 试药

甘氨酸胆酸原料药, 批号 C031-211101, 四川海思科制药有限公司; 对照品甘氨酸胆酸, 批号 N848869-250 mg, 质量分数 97%, 上海麦克林生化科技股份有限公司; 乙腈, 色谱纯, 瑞典欧森巴克化学公司; 磷酸二氢钾 (批号 20180601)、氢氧化钠 (批号 20190110JN) 均为分析纯, 购自上海润捷化学试剂有限公司; 乙酸铵, 分析纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司; 微晶纤维素, 型号 ZW-MCC-101, 批号 20210309, 湖州展望药业有限公司; 苏丽丝®乙基纤维素水分散体 B 型 (批号 E-7-19040)、

美多秀™ E5 LV 羟丙甲纤维素 (HPMC E5, 批号 PD420233), 上海卡乐康包衣技术有限公司。

1.3 动物

健康 SD 雄性大鼠 12 只, 体质量 (200±20) g, 由辽宁长生生物技术有限公司提供, 动物许可证号为 SCXK (辽) 2020-0001。所有动物实验遵循辽宁中医药大学有关实验动物管理和使用的规定, 均符合 3R 原则。

2 方法与结果

2.1 GA-SRP 的制备

2.1.1 载药微丸的制备 采用挤出滚圆法制备甘氨酸载药微丸^[12]。称取处方量的甘氨酸原料药与微晶纤维素混合均匀, 过 100 目筛, 加入水 (润湿剂) 制软材; 将制得的软材投入 JBZ-300 型多功能微丸包衣造粒机的挤出机中, 在挤出速度 (频率) 为 21.5 Hz 下通过 1.0 mm 直径的筛孔挤出; 将挤出物投入到滚圆机中, 调节滚圆速度 (频率) 为 34 Hz、滚圆时间为 10 min; 取出, 于 40 °C 干燥 4 h, 筛分 20~32 目微丸, 得 30% 载药量的载药微丸。采用筛分法测定微丸的粒度及粒度分布, 结果如表 1 所示。

表 1 载药微丸粒度分布图

Table 1 Grain size distribution of drug-loaded pellets

粒度及粒度分布	质量分布百分比/%
<18目	0
[18, 20) 目	0
[20~24) 目	2.8
[24~32) 目	96.3
≥32目	0.9

2.1.2 缓释微丸的制备 采用流化床制备 GA-SRP。将处方量的苏丽丝®乙基纤维素水分散体加水稀释成固含量为 15% 的包衣液, 置于磁力搅拌器上搅匀 30 min, 过 40 目筛即得完整的包衣液。取载药微丸适量, 置于流化床内进行包衣。包衣工艺参数: 鼓风机频率为 32 Hz (随着微丸质量的增加逐渐加大频率)、喷枪喷雾压力为 0.10 MPa、包衣温度为 38~42 °C、喷液速度为 1.5~1.7 mL/min。包衣完成后继续流化干燥 10 min, 结束后置于烘箱中 40 °C 老化 24 h。

2.2 甘氨酸定量测定方法的建立

2.2.1 检测波长的确定 称取适量甘氨酸对照品, 配置成质量浓度约为 79 μg/mL 的甘氨酸对照品溶液, 用紫外分光光度计在波长 200~400 nm 进行紫外扫描, 结果见图 1, 甘氨酸在 210 nm 处

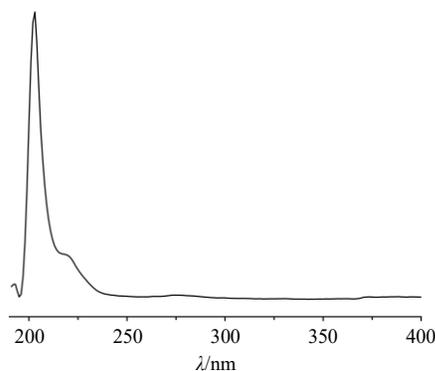


图 1 甘氨酸紫外扫描图

Fig. 1 Glycocholic acid UV scan chart

有最大吸收, 因此, 选择 210 nm 作为检测波长。

2.2.2 色谱条件 色谱柱为中谱蓝 RX-C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 10 mmol/L 乙酸铵-乙腈 (67:33), 体积流量 0.5 mL/min; 检测波长 210 nm; 柱温 30 °C; 进样量 8 μL。

2.2.3 对照品溶液的制备 精密量取甘氨酸对照品, 于 10 mL 量瓶中, 加适量甲醇溶解, 超声 10 min, 放冷至室温, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 480 μg/mL 的对照品储备液。将上述对照品储备液稀释 10 倍, 得质量浓度为 48 μg/mL 的对照品溶液。

2.2.4 供试品溶液的制备 取 GA-SRP 适量, 研细, 精密称取约 0.050 g, 置于 50 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 超声 1 h, 放冷至室温, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.2.5 阴性样品溶液的制备 称取制备 GA-SRP 的辅料适量, 以“2.2.4”项下方法制备阴性溶液样品。

2.2.6 专属性考察 取对照品溶液、阴性样品溶液和供试品溶液, 按“2.2.2”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图, 由图 2 可知, 在该色谱条件下, 空白辅料不干扰甘氨酸的测定, 分离度良好, 表明该方法专属性较强。

2.2.7 线性关系考察 精密吸取“2.2.3”项下甘氨酸对照品溶液, 采用逐级稀释的方法, 加流动相稀释成质量浓度分别为 0.75、1.50、3.00、6.00、12.00、24.00、48.00 μg/mL 的系列对照品溶液。按照“2.2.2”项下色谱条件进样测定峰面积, 以对照品的质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程 $Y=3\ 626.30 X+861.94$, $R^2=0.999\ 7$, 结果表明甘氨酸在 0.75~48.00 μg/mL 线性关系良好。

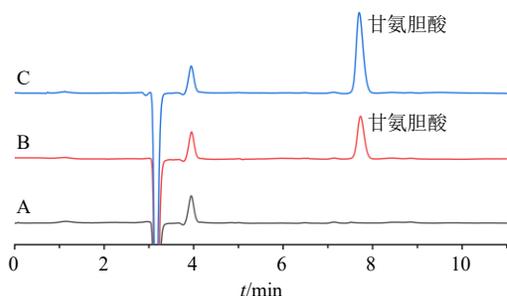


图2 空白辅料 (A)、GA-SRP 样品 (B) 和甘氨酸对照品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC of blank excipients (A), GA-SRP samples (B) and glycocholic acid reference substance (C)

2.2.8 精密度考察 精密吸取“2.2.3”项下对照品溶液，按“2.2.2”项下色谱条件连续进样6次，计算得甘氨酸峰面积的RSD为1.68%，表明该仪器精密度良好。

2.2.9 稳定性考察 精密吸取“2.2.4”项下GA-SRP供试品溶液，分别在制备后0、2、4、6、8、12h按照“2.2.2”项下色谱条件进样分析，计算得甘氨酸峰面积的RSD为1.13%，结果表明供试品溶液在12h内稳定性良好。

2.2.10 重复性考察 按照“2.2.4”项下方法平行制备6份GA-SRP供试品溶液，按“2.2.2”项下色谱条件进样分析，计算得甘氨酸质量分数的RSD为0.36%，表明该方法重复性良好。

2.2.11 加样回收率考察 精密称取已测定甘氨酸含量的6份GA-SRP，分别按照对照品加入量与样品中含量1:1原则精密加入甘氨酸对照品，按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液，按照“2.2.2”项下色谱条件进样分析，计算得甘氨酸的平均加样回收率为99.00%，RSD为1.18%，结果表明该实验准确度良好。

2.3 体外释放度测定方法的建立

2.3.1 甘氨酸在溶出介质中的稳定性考察 取甘氨酸15mg置于25mL量瓶中，加入适量的流动相超声溶解，放冷并定容至刻度。吸取上述溶液适量，用pH6.8磷酸盐缓冲液(PBS)稀释至一定浓度，放置于37℃水浴中，按“2.2.2”项下色谱条件在水浴后0、2、4、8、10、12h分别进样测定，记录甘氨酸峰面积，计算其RSD为0.10%，结果表明，甘氨酸在溶出介质中12h内稳定性良好。

2.3.2 释放度的测定 按照释放度测定法(《中国药典》2020年版四部通则0931)第二法(浆法)进行操作测定释放度^[13]。取GA-SRP适量置于溶出杯

中，释放介质为900mL pH6.8 PBS，转速为100 r/min，温度为(37.0±0.5)℃。分别在释放开始后0、1、2、4、6、8、10、12h取样5mL，并及时向溶出杯中补充新鲜恒温的溶出介质5mL。用0.22μm微孔滤膜滤过，取续滤液，按照“2.2.2”项下色谱条件进样测定，按下列公式计算不同时间累积释放率。

$$\text{累积释放率} = (C_n V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / W$$

C_n 为第 n 个取样点质量浓度， C_i 为第 i 个取样点质量浓度， V_0 为释放介质体积， V_i 为每次的取样体积， W 为标示量

2.4 单因素实验考察GA-SRP包衣处方

2.4.1 包衣增重的筛选 以苏丽丝®乙基纤维素水分散体为缓释包衣液^[14]，考察包衣增重分别为5.0%、7.0%、8.0%、9.0%、11.0%对GA-SRP中药物释放的影响。结果(图3)显示，随着包衣增重的增加，GA-SRP的释药速率逐渐减慢；当包衣增重为7.0%时，释放曲线出现前期释放快，后期释放不完全的情况，根据包衣液厂家说明书及其性质特点，选择在包衣液中添加致孔剂来调节药物的释放，以包衣增重7.0%~11.0%进行后续考察。

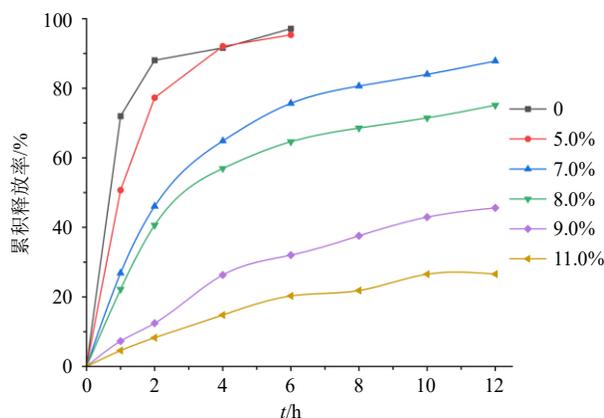


图3 不同包衣增重GA-SRP中药物释放曲线

Fig. 3 Weight gain release curve of drugs in GA-SRP with different coating

2.4.2 致孔剂用量的筛选 根据预实验和前期试验的基础上，选择HPMC E5为致孔剂，在包衣增重9%的基础上，考察致孔剂用量分别为苏丽丝®乙基纤维素水分散体干聚合物的0、5.0%、7.5%、10.0%对GA-SRP中药物释放的影响。结果见图4，当不添加致孔剂时，药物释放缓慢且12h内释放不完全，随着致孔剂用量的增加，微丸释放加快，当致孔剂用量为水分散体干聚合物的5.0%时，药物释放没有明显改善，因此，选择致孔剂用量在5.0%~10.0%

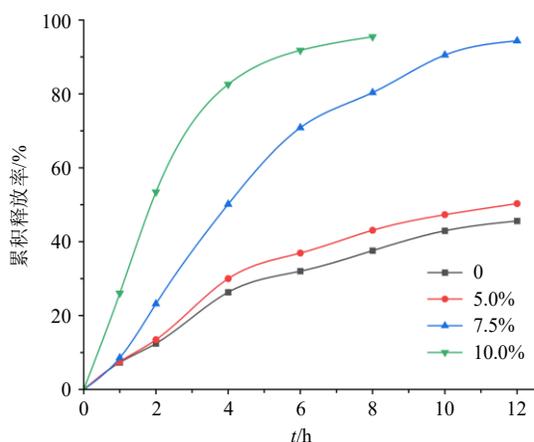


图4 不同致孔剂用量 GA-SRP 中药物释放曲线
Fig. 4 Release curve of drugs in GA-SRP with different pore-causing agent dosages

进行后续试验。

2.5 GA-SRP 处方工艺优化

2.5.1 BBD-RSM 试验设计及结果 根据单因素实验和预实验结果表明,处方中包衣增重、HPMC E5 用量和老化温度是影响微丸释放的主要因素。因此,本研究以包衣增重 (X_1)、HPMC E5 用量 (X_2) 和老化温度 (X_3) 为考察因素,因素水平设置见表 2。期望 GA-SRP 在 2 h 累积释放率 (Y_2) 在 25% 左

右,4 h 累积释放率 (Y_4) 在 50% 左右,8 h 累积释放率 (Y_8) 在 80% 左右。采用综合评分 (Y) 评价 GA-SRP 释药行为,计算公式为 $Y = |Y_2 - 0.25| \times 100 + |Y_4 - 0.50| \times 100 + |Y_8 - 0.80| \times 100$, Y 值越小代表 GA-SRP 缓释效果越好。采用 BBD-RSM 优化 GA-SRP 处方工艺,进行 3 因素 3 水平试验,试验设计及结果见表 2。

2.5.2 回归模型的建立与方差分析 以综合评分 Y 为指标,运用 Design-Expert 12 软件对表 2 中的数据进行拟合,得拟合方程为 $Y = 7.46 + 1.31 X_1 + 4.17 X_2 + 1.19 X_3 - 26.56 X_1 X_2 - 11.14 X_1 X_3 + 17.34 X_2 X_3 + 32.34 X_1^2 + 43.21 X_2^2 + 39.06 X_3^2$ 。由回归模型方差分析(表 3)可知,此模型 $F = 638.10$, $P < 0.0001$,响应面回归模型达到了极显著水平 ($P < 0.01$),失拟项 $P = 0.5494 > 0.05$ 不显著,表明该方程对试验拟合情况较好,试验误差小,模型选择合适;模型相关系数 $R^2 = 0.9988$, $R^2_{adj} = 0.9972$,说明该模型能解释响应值变化的 99.72%,因此该方程能很好地解释和预测响应值 Y 随各因素变化的规律。一次项 X_2 、交互项 $X_1 X_2$ 、 $X_1 X_3$ 、 $X_2 X_3$ 和二次项 X_1^2 、 X_2^2 、 X_3^2 对响应值 Y 影响极显著 ($P < 0.001$),各因素对响应值 Y 的影响依次为 $X_2 > X_1 > X_3$ 。

表 2 BBD-RSM 试验因素水平、试验设计与结果

Table 2 Design and results of Box-Behnken experimental factors

试验号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/^\circ\text{C}$	$Y_2/\%$	$Y_4/\%$	$Y_8/\%$	Y	试验号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/^\circ\text{C}$	$Y_2/\%$	$Y_4/\%$	$Y_8/\%$	Y
1	7 (-1)	5.0 (-1)	40 (0)	44.63	70.01	91.75	51.39	10	9	10.0	30	54.73	84.80	92.16	76.69
2	11 (+1)	5.0	40	8.36	12.69	27.36	106.59	11	9	5.0	50	50.23	75.17	97.70	68.10
3	7	10.0 (+1)	40	75.76	95.21	96.58	112.55	12	9	10.0	50	73.22	93.68	99.50	111.40
4	11	10.0	40	43.72	74.81	97.98	61.51	13	9	7.5	40	25.66	54.06	83.91	8.63
5	7	7.5 (0)	30 (-1)	51.14	76.14	91.49	63.77	14	9	7.5	40	21.13	49.55	77.99	6.33
6	11	7.5	30	10.30	20.49	35.00	89.21	15	9	7.5	40	22.05	46.31	75.93	10.71
7	7	7.5	50 (+1)	60.24	86.89	98.66	90.79	16	9	7.5	40	26.29	52.51	82.59	6.39
8	11	7.5	50	48.04	86.41	92.21	71.66	17	9	7.5	40	22.97	48.68	78.12	5.23
9	9 (0)	5.0	30	7.95	11.96	32.35	102.74								

表 3 响应值 Y 回归模型方差分析结果

Table 3 Variance analysis of response value Y regression model

误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	25 531.30	9	2 836.81	638.10	<0.000 1	X_1^2	4 403.28	1	4 403.28	990.45	<0.000 1
X_1	13.70	1	13.70	3.08	0.122 6	X_2^2	7 862.76	1	7 862.76	1 768.62	<0.000 1
X_2	138.86	1	138.86	31.23	0.000 8	X_3^2	6 424.26	1	6 424.26	1 445.05	<0.000 1
X_3	11.38	1	11.38	2.56	0.153 7	残差	31.12	7	4.45		
$X_1 X_2$	2 821.73	1	2 821.73	634.71	<0.000 1	失拟项	11.79	3	3.93	0.813 7	0.549 4
$X_1 X_3$	496.62	1	496.62	111.71	<0.000 1	纯误差	19.33	4	4.83		
$X_2 X_3$	1 202.36	1	1 202.36	270.45	<0.000 1	总和	25 562.42	16			

2.5.3 交互作用分析 结合回归模型方差分析结果(表3),进一步根据等高线图和响应面图分析3个因素对各响应值的影响,结果见图5。等高线图和响应面图能直观反映各因素交互作用对响应值的影响程度,等高线越密集,曲面越陡,说明影响越显著^[15-16]。由图5可知,固定其中1个因素,响应

值Y随另外2个因素的增加呈现先减小后增大的趋势。各因素交互作用对响应值Y的影响均极显著,但X₁与X₂的响应面较弯曲,说明X₁与X₂的交互作用对Y的影响最大,X₂与X₃的交互作用对Y的影响次之,X₁与X₃的等高线趋于圆形,表明两者交互作用对Y的影响最小。

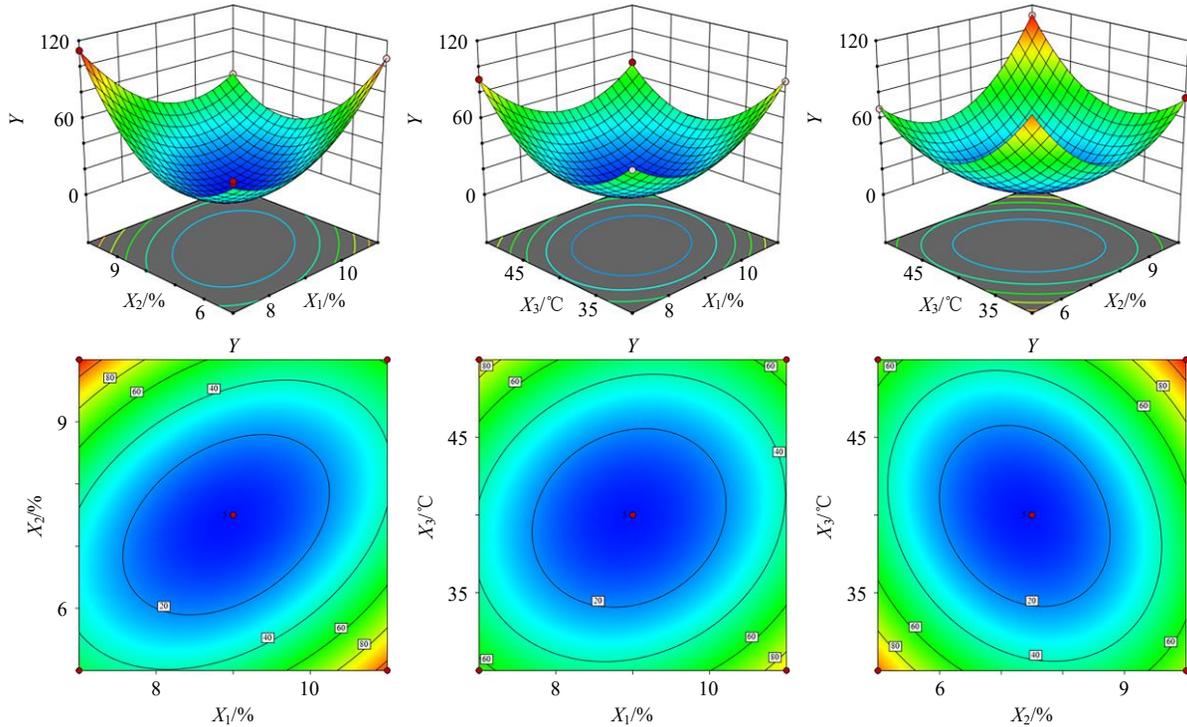


图5 各因素交互作用对Y的响应面图和等高线图

Fig. 5 Response surface plot and contour plot of interaction of various factors on Y

2.5.4 BBD-RSM 优化结果及试验验证 设置综合评分Y为最小值,由Design Expert 12软件分析得出最优处方工艺:包衣增重8.907%、HPMC E5用量7.349%、老化温度39.915℃,软件给出的预测值Y为7.296,结合试验条件及实际操作的可行性,确定最佳工艺条件为包衣增重9.0%、HPMC E5用量7.5%、老化温度40.0℃。在此条件下重复3次试验进行验证,结果如图6所示,得到Y₂、Y₄、Y₈分别为23.95%、50.64%、77.94%,Y为7.37。与预测值基本一致,说明该模型对试验结果拟合情况好,误差小(RSD<3.0%),具有实际应用价值。

2.6 GA-SRP 的表征

2.6.1 扫描电子显微镜(scanning electron microscope, SEM) 观察 应用SEM对载药微丸、包衣后微丸及其横切面进行微观扫描,结果见图7。可见,微丸圆整度较好,在未包衣前微丸表面粗糙,沟壑明显,包衣后微丸表面光滑、包衣膜致密完整。缓释

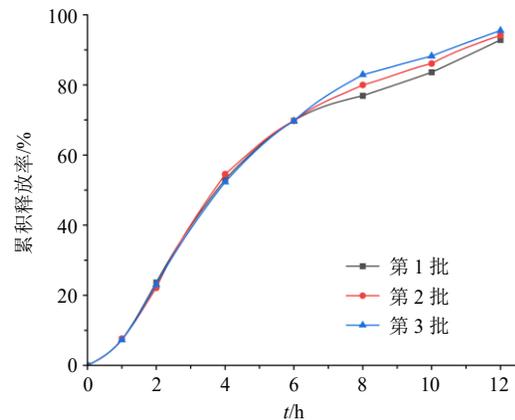
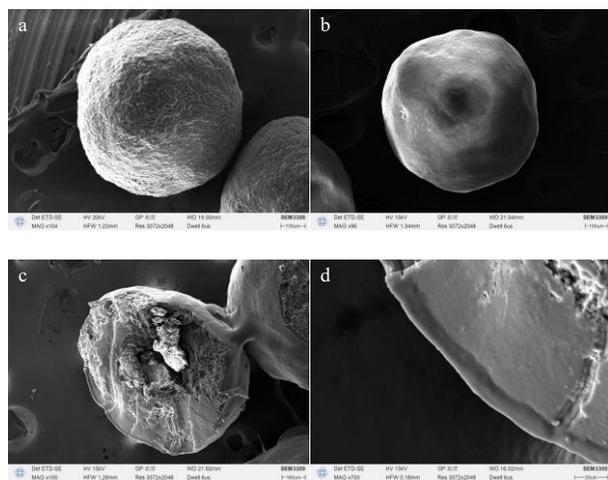


图6 最佳工艺验证实验

Fig. 6 Optimal process verification experiment

微丸横切面可以明显看到两层结构,由内到外依次为载药丸芯层和包衣层。

2.6.2 傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy infrared spectroscopy, FT-IR) 分析 分别对甘氨酸原料药、微晶纤维素辅料、



a-载药微丸; b-包衣后微丸; c、d-微丸横切面。
a-drug-loaded pellets; b-coated pellets; c, d-cross section of pellets.

图7 GA-SRP的SEM观察结果

Fig. 7 SEM observation results of GA-SRP

物理混合物（分别取甘氨酸原料药粉末与微晶纤维素粉末适量，1：1混合后，摇匀，即得）和甘氨酸载药微丸粉末进行测定。分别取干燥的4种粉末样品与KBr混合，样品与KBr的比例为1：100，在红外灯下研磨使其混合均匀后装入模具中压成片，然后在傅里叶变换红外光谱仪中进行测定。波数范围400~4000 cm⁻¹，分辨率为4 cm⁻¹，扫描次数16次，记录数据并作图。FT-IR分析结果见图8。

由于甘氨酸原料药（曲线A）中富含大量的羟基，因此其在3404 cm⁻¹处有1宽峰，为O-H的伸缩振动峰，在3105 cm⁻¹处为N-H的伸缩振动峰，2935 cm⁻¹处为C-H的伸缩振动峰，1733 cm⁻¹处为羧基的特征吸收峰，1650 cm⁻¹处为酰胺的特

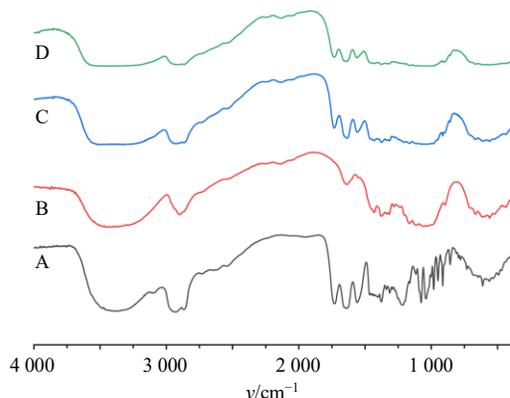


图8 甘氨酸原料药(A)、微晶纤维素辅料(B)、物理混合物(C)和甘氨酸载药微丸(D)的FT-IR

Fig. 8 FT-IR of glycocholic acid raw material (A), microcrystalline cellulose excipients (B), physical mixture (C) and glycocholic acid drug-loaded pellets (D)

征吸收峰，1565 cm⁻¹处为N-H变形振动峰，1220 cm⁻¹处为C-N伸缩振动吸收峰^[17]，1043 cm⁻¹处为C-C、C-O的伸缩振动峰。

辅料微晶纤维素（曲线B）在3330、3417 cm⁻¹处的宽吸收峰为纤维素分子中O-H基团的伸缩振动吸收峰^[18]，位于2906 cm⁻¹处为C-H伸缩振动峰，1646 cm⁻¹处为纤维素分子吸附水分子而出现的吸收峰，位于1432 cm⁻¹处为O-H弯曲振动峰，1165 cm⁻¹处为C-O不对称伸缩振动峰，1059 cm⁻¹处为C-O的对称伸缩振动峰。

物理混合物（曲线C）在3405 cm⁻¹处的宽峰为甘氨酸原料药和辅料微晶纤维素的O-H伸缩振动峰，2928 cm⁻¹处为甘氨酸和微晶纤维素的C-H伸缩振动峰，1735 cm⁻¹处为甘氨酸中羧基的特征峰，1653 cm⁻¹处为甘氨酸酰胺特征峰，1565 cm⁻¹处为甘氨酸的N-H变形振动峰，1163 cm⁻¹处为微晶纤维素的C-O不对称伸缩振动峰。

甘氨酸载药微丸（曲线D）在3407 cm⁻¹处的宽峰为甘氨酸原料药和微晶纤维素辅料的O-H伸缩振动峰，2929 cm⁻¹处为甘氨酸和微晶纤维素的C-H伸缩振动峰，1736 cm⁻¹处为甘氨酸中羧基的特征峰，1650 cm⁻¹处为甘氨酸酰胺特征峰，1564 cm⁻¹处为甘氨酸的N-H变形振动峰，1166 cm⁻¹处为微晶纤维素的C-O不对称伸缩振动峰。

物理混合物与载药微丸曲线中，在750~1000 cm⁻¹的吸收强度减弱，可能是微晶纤维素在此处的吸收强度大且宽，因此，掩盖了药物甘氨酸吸收峰^[19]，由于峰的位置没有变化，也没有出现新的峰，且仍然存在甘氨酸及微晶纤维素的特征峰，说明辅料与药物之间没有化学相互作用，对其结构没有影响。

2.6.3 X射线粉末衍射(X-ray powder diffraction, XRD)分析 对甘氨酸原料药、微晶纤维素辅料、物理混合物和载药微丸粉末进行XRD分析，测定条件：高压强度40 kV；测速2°/min；步宽：0.02°；扫描范围：5°~80°，记录数据并作图。XRD结果见图9。甘氨酸原料药（曲线A）在8.76°、15.72°、16.22°、21.08°处出现强衍射峰，其他处也出现数个衍射峰，表明甘氨酸原料药为晶体结构；辅料微晶纤维素（曲线B）也为晶体结构，在22.56°处的衍射峰尤为明显；物理混合物（曲线C）和载药微丸（曲线D）中均保留了甘氨酸和微晶纤维素的衍射峰，说明辅料的存在对甘氨酸的晶型没有影响。

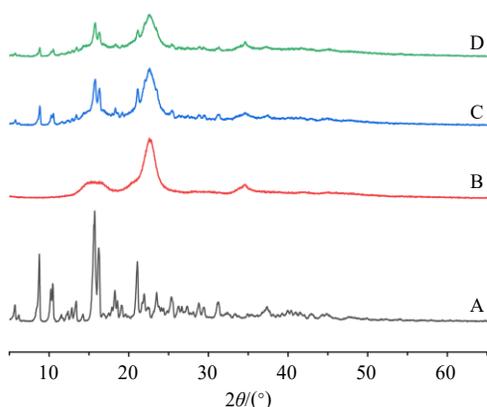


图9 甘氨酸原料药 (A)、微晶纤维素辅料 (B)、物理混合物 (C) 和甘氨酸载药微丸 (D) 的 XRD 图谱

Fig. 9 XRD pattern of glycocholic acid raw material (A), microcrystalline cellulose excipients (B), physical mixture (C) and glycocholic acid drug-loaded pellets (D)

2.7 体外释药机制研究

目前, 评价缓控释制剂药物释放机制的模型主要有^[20]: (1) 零级释放模型: $Q = a_1 + b_1 t$; (2) 一级释放模型: $Q = a_2(1 - e^{-b_2 t})$; (3) Higuchi 方程: $Q = a_3 + b_3 t^{1/2}$; (4) Ritger-Peppas 方程: $Q = kt^n$ 。式中, Q 为累积释药率, t 为取样时间, a_1 、 a_2 、 a_3 均为常数, b_1 、 b_2 、 b_3 与 k 均为释药常数。使用 Origin 2019 软件, 将药物累积释药率对时间, 按上述模型进行拟合, 结果见表 4。

GA-SRP 的体外释放模型的拟合接近程度依次为一级释放模型 > Ritger-Peppas 模型 > Higuchi 模型 > 零级释放模型。释药速率与一级释放方程拟合最好, R^2 值最大, 为 0.990 6, 可以推测包衣微丸在溶出介质中释放机制较为接近一级释放。对于 Ritger-Peppas 方程释药曲线中释药特征指数 n 值得意义: 当 $n \leq 0.45$ 时, 药物的释放机制为 Fick 扩散为主; 当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 药物释放机制为 non-Fick 扩散, 即为药物扩散和骨架溶蚀共同作用; 当 $n \geq 0.89$ 时, 药物释放机制为骨架溶蚀。拟合结果 n 值为 0.707 04, 因此, 推测包衣微丸的释放过程为药物扩散和骨架溶蚀共同作用的过程。

表 4 GA-SRP 释药方程拟合结果

Table 4 Fitting results of drug release equation of GA-SRP

模型	拟合方程	R^2
零级释放	$Q = 8.324 12 t + 7.504 12$	0.940 7
一级释放	$Q = 125.080 39 (1 - e^{-0.125 68 t})$	0.990 6
Higuchi	$Q = 31.193 74 t^{1/2} - 11.383 16$	0.958 4
Ritger-Peppas	$Q = 17.570 66 t^{0.707 04}$	0.973 0

2.8 体内药动学研究

2.8.1 色谱条件 采用 Shimadzu LC-2010AHT 型岛津高效液相色谱仪; 色谱柱为中谱蓝 RX-C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 5 μm) 柱; 流动相为 10 mmol/L 乙酸铵水溶液-乙腈 (67 : 33); 体积流量 0.5 mL/min; 检测波长 210 nm; 柱温 30 °C; 进样量 30 μL。

2.8.2 对照品溶液的配制 精密量取甘氨酸对照品, 于 10 mL 量瓶中, 加适量甲醇溶解, 超声 10 min, 放冷至室温, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 400 μg/mL 的对照品储备液。取上述对照品储备液, 采用逐级稀释的方法, 得到各质量浓度分别为 3.125、6.25、12.5、25.0、50.0、100.0、200.0 μg/mL 的对照品溶液。

2.8.3 内标溶液的配制 精密称取卡马西平对照品适量于 100 mL 量瓶中, 加适量甲醇溶解, 超声 10 min, 放冷至室温, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 50.3 μg/mL 的内标储备液。取上述内标储备液 1 mL 到 100 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 得质量浓度为 0.503 μg/mL 的内标溶液。

2.8.4 体内药动学实验方案 雄性 SD 大鼠 12 只, 体质量 (200 ± 20) g, 随机分为 2 组, 每组 6 只, 给药前每组均禁食 12 h, 不禁水。第 1 组 ig 甘氨酸原料药 (给药剂量 140 mg/kg), 设计取血点分别为 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、16.0、20.0、24.0、36.0 h; 第 2 组 ig 自制 GA-SRP (给药剂量 140 mg/kg, 以甘氨酸计), 取血点分别为 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0、16.0、20.0、24.0、36.0 h。分别眼眶取血 0.3 mL, 置肝素浸润离心管中, 5 000 r/min 离心 (离心半径 5.9 cm) 10 min, 吸取上层血浆, -20 °C 保存, 待测。

2.8.5 血浆样品处理 精密量取大鼠血浆样品 100 μL 置于 1.5 mL EP 管中, 加入内标溶液 10 μL, 涡旋震荡 1 min, 加甲醇 500 μL, 涡旋震荡 2 min, 10 000 r/min 离心 (离心半径 5.9 cm) 10 min, 取上清液 500 μL, 于 40 °C 下空气吹干溶剂, 残渣用 100 μL 甲醇复溶, 涡旋震荡 2 min, 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 30 μL, 按“2.8.1”项下色谱条件进样分析。

2.8.6 空白血浆样品处理方法 在大鼠 ig 给药前取眼眶血作为空白血浆。精密量取大鼠空白血浆 100 μL 置于 1.5 mL EP 管中, 加入甲醇溶液 10 μL, 涡旋震荡 1 min, 加甲醇 500 μL, 涡旋震荡 2 min, 10 000 r/min 离心 (离心半径 5.9 cm) 10 min, 取上清液 500 μL, 于 40 °C 下空气吹干溶剂, 残渣用 100

μL 甲醇复溶, 涡旋震荡 2 min, 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 30 μL 作为空白血浆样品。

2.8.7 专属性考察 取大鼠空白血浆样品、空白血浆+甘氨酸对照品溶液+内标溶液、含药血浆+内标溶液, 按“2.8.1”项下色谱条件进行专属性分析, 结果见图 10, 在上述色谱条件下, 甘氨酸与内标(卡马西平)的峰型及保留时间重复性好, 保留时间分别为 8.763 min 和 15.773 min, 且血浆中的杂质不干扰甘氨酸的测定。

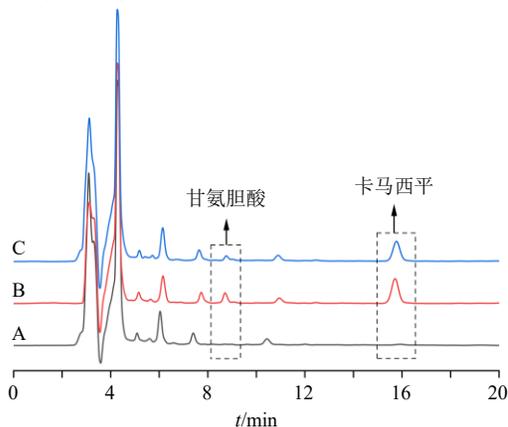


图 10 空白血浆 (A)、空白血浆+甘氨酸+内标 (卡马西平, B) 和含药血浆+内标 (卡马西平, C) 的 HPLC 图

Fig. 10 HPLC of blank plasma (A), blank plasma + glycocholic acid + internal standard (carbamazepine, B) and plasma sample + internal standard (carbamazepine, C) of rats

2.8.8 线性关系考察 精密量取大鼠空白血浆 100 μL , 加甘氨酸对照品溶液 10 μL , 配制成相当于甘氨酸质量浓度分别为 0.312 5、0.625、1.25、2.5、5.0、10.0、20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的血浆样品, 其余按照血浆样品处理方法进行处理, 以血浆样品中药物质量浓度为横坐标 (X), 甘氨酸与卡马西平的峰面积比值为纵坐标 (Y), 采用加权最小二乘法进行线性回归, 得回归方程为 $Y=0.2079X+0.0095$, $R^2=0.9995$, 结果表明, 甘氨酸在 0.312 5~20.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 线性关系良好, 定量下限为 0.312 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 可满足大鼠体内甘氨酸的测定要求。

2.8.9 精密度与准确度考察 配制低、中、高质量浓度 (0.5、2.5、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的甘氨酸血浆样品, 其余按“2.8.5”项下方法进行处理, 各样品在单日内连续进样 6 次, 连续测定 3 d, 考察日内、日间精密度与准确度。结果显示, 低、中、高 3 个质量浓度的日内 RSD 分别为 2.79%、2.87%、1.58%; 日间 RSD 分别为 2.88%、2.12%、1.88%, 准确度分别为

(93.89 \pm 2.62) %、(98.36 \pm 2.83) %、(99.29 \pm 1.57) %, 结果表明该方法精密度、准确度均良好。

2.8.10 稳定性考察 分别考察低、中、高质量浓度 (0.5、2.5、15.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的甘氨酸血浆样品, 分别在常温环境放置 2 h、处理后 4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 24 h、冻融循环 1 次、冻融循环 3 次和 -20 $^{\circ}\text{C}$ 放置 30 d 的稳定性, 结果见表 5。结果显示, 血浆样品在以上条件下的 RSD 均在 5% 以内, 表明甘氨酸血浆样品在上述条件下稳定性良好。

表 5 不同贮藏条件下稳定性考察结果

Table 5 Stability results under different storage conditions

条件	RSD/%		
	0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	2.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	15.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
常温放置 2 h	3.11	1.71	1.29
4 $^{\circ}\text{C}$ 放置 24 h	3.27	3.57	2.54
冻融循环 1 次	1.36	1.25	1.23
冻融循环 3 次	1.74	1.81	1.69
-20 $^{\circ}\text{C}$ 放置 30 d	3.12	2.61	0.54

2.8.11 提取回收率 取低、中、高质量浓度 (0.5、2.5、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的甘氨酸对照品溶液, 按“2.8.5”项下方法进行处理, 记录峰面积 (A); 另取空白血浆配制低、中、高质量浓度 (0.5、2.5、15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 的甘氨酸对照品溶液 (含内标卡马西平), 记录峰面积 (B)。结果显示, 低、中、高质控样品中甘氨酸的提取回收率分别为 98.48%、99.01%、97.82%, RSD 分别为 1.76%、2.43%、2.35% ($n=3$), 内标的提取回收率为 98.46%, RSD 为 1.17% ($n=9$)。

2.8.12 体内药动学实验结果 取“2.8.4”项下 2 组血浆样品, 按照“2.8.5”项下方法进行血浆样品处理, 按照“2.8.1”项下色谱条件进样检测, 绘制分别 ig 甘氨酸原料药与自制 GA-SRP 的 2 组 SD 大鼠的平均血药浓度-时间曲线, 结果见图 11。由图可知, 与甘氨酸原料药相比, 自制的 GA-SRP 的达峰浓度 (C_{max}) 明显降低 ($P<0.01$), 达峰时间 (t_{max}) 延长 ($P<0.01$), 具有统计学意义。结果表明, 制备成 GA-SRP 后, 甘氨酸在大鼠体内吸收和消除更平缓。

运用 DAS 3.0 软件对甘氨酸原料药与自制 GA-SRP 在大鼠体内的药动学参数进行计算, 结果见表 6。可见, 甘氨酸原料药在 (2.17 \pm 0.41) h 出现 C_{max} , 其 C_{max} 为 (9.93 \pm 0.53) mg/L , 消除半衰期 ($t_{1/2}$) 为 (5.04 \pm 1.84) h, 药-时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 为 (50.12 \pm 4.26) $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$; 而 GA-SRP 在

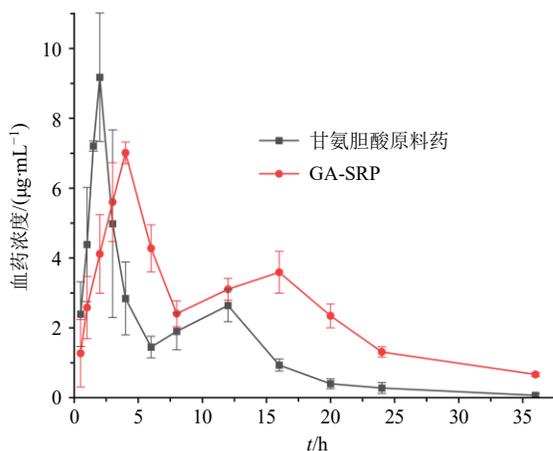


图 11 甘氨酸原料药和 GA-SRP 的平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 11 Mean blood concentration-time curve of glycocholic acid bulk drug group and GA-SRP group ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

表 6 甘氨酸原料药和 GA-SRP 的药动学参数

Table 6 Pharmacokinetic parameters of glycocholic acid bulk drug group and GA-SRP group

参数	单位	甘氨酸原料药	GA-SRP
AUC _{0~t}	mg·h·L ⁻¹	50.12 ± 4.26	89.52 ± 7.98**
AUC _{0~∞}	mg·h·L ⁻¹	50.70 ± 4.40	97.20 ± 9.68**
t _{1/2}	h	5.04 ± 1.84	8.20 ± 1.03**
t _{max}	h	2.17 ± 0.41	4.00 ± 0.00**
C _{max}	mg·L ⁻¹	9.93 ± 0.53	7.01 ± 0.31**

与甘氨酸原料药比较: **P < 0.01。

**P < 0.01 vs glycocholic acid bulk drug.

(4.00 ± 0.00) h 出现 C_{max}, 其 C_{max} 为 (7.01 ± 0.31) mg/L, t_{1/2} 为 (8.20 ± 1.03) h, AUC_{0~t} 为 (89.52 ± 7.98) mg·h/L, 结果表明, GA-SRP 在大鼠体内的血药浓度较为平稳, 体内滞留时间延长, 生物利用度提高至 178.61%, 可起到缓释效果。

3 讨论

本实验使用挤出滚圆法制备载药微丸, 依此法制备的载药微丸, 具有载药量高、粒径分布集中、圆整度良好以及收率高等优点。通过对稀释剂、润湿剂等辅料的筛选, 工艺参数的比较, 确定了最佳的制备工艺条件。再利用底喷式流化床对载药微丸进行缓释包衣, 通过考察不同的包衣增重、微丸老化条件, 成功制备出能够发挥 12 h 缓释效果的 GA-SRP。

本实验选取苏丽丝®水分散体作为包衣材料, 此材料本身含有增塑剂和稳定剂, 构成了完全配方的缓释型水分散体系统, 因此不需要额外添加增塑

剂和稳定剂^[21], 理论上, 药物的释放速率可以通过包衣增重来调节, 但实际操作过程中发现, 仅控制包衣增重, 无法达到 12 h 缓释的效果, 因此, 选择添加适量的致孔剂来进一步调节药物的释放。

本实验采用 BBD-RSM 试验设计筛选包衣处方, 通过软件拟合适宜的模型, 构建响应面。通过分析, 明确了各因素对不同时间点药物释放率的影响, 进而预测出最优处方工艺。最终制备的 GA-SRP 符合缓释制剂要求, 有望应用于工业化生产。

目前, 缓释微丸的释药机制主要包括包衣膜的溶解和扩散、衣膜孔道的扩散和微丸内外的浓度梯度来驱动微丸中药物的释放^[22]。将 GA-SRP 的累积释放率分别按照零级释放方程、一级释放方程、Higuchi 方程以及 Ritger-Peppas 方程进行拟合, 结果发现 GA-SRP 的体外释放符合一级释放方程, 表明 GA-SRP 中药物的体外释放为药物扩散和骨架溶蚀共同作用的结果。药动学实验结果发现, 甘氨酸原料药吸收快、血药浓度峰值高, 且代谢速度快等特点。从临床治疗角度来看, 就意味着需要频繁给药。相比之下, GA-SRP 血药浓度上升缓慢, 在 4.0 h 达到峰值, 且峰值较低, 代谢时间延长, 有较好的缓释效果。与甘氨酸原料药相比, GA-SRP 的相对生物利用度提高至 178.61%。根据药-时曲线可以发现, 甘氨酸原料药与缓释微丸均出现双峰现象, 猜测这可能与药物的肝肠循环有关^[23]。综上所述, 本实验自制的 GA-SRP 能有效降低甘氨酸的释放速率, 降低 C_{max}, 延长 t_{max}, 使血药浓度更加平稳, 避免了因血药浓度快速上升而引起的各种不良反应, 同时延长了药物作用时间, 实现了良好的缓释效果。

目前, 市面上未出现甘氨酸的任何剂型, 对其药动学方面的研究也鲜有报道。因此, 本实验对于甘氨酸剂型的开发具有重要意义, 不仅为后续代谢产物的药动学实验奠定了坚实基础, 还为 GA-SRP 的开发提供了有力的数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 石岩, 郑天骄, 魏锋, 等. 牛胆粉指纹图谱模式识别及多组分测定研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2487-2492.
- [2] Russell D W. Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl): S120-S125.

- [3] 李少春. 牛羊混合胆汁中有效成分的提取纯化及 GCA 在大鼠体内的药动学研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2009.
- [4] 朱相成. 牛胆汁中提取甘氨酸的中试试验及甘氨酸 LC-MS/MS 测定方法的建立 [D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2019.
- [5] Jalali A, Moghimipour E, Akhgari A. Enhancing effect of bile salts on gastrointestinal absorption of insulin [J]. *Trop J Pharm Res*, 2014, 13(11): 1797.
- [6] 关红, 李培锋, 李慧峰, 等. 甘氨酸抗炎作用机理的研究 [J]. 黑龙江畜牧兽医, 2009(19): 102-103.
- [7] 乌云夫, 石琳琳, 李培锋, 等. GCA 对小鼠腹腔巨噬细胞抗氧化作用的影响 [J]. 畜牧与饲料科学, 2020, 41(4): 77-80.
- [8] 李培锋, 赵珍, 关红, 等. 甘氨酸对小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2007, 43(10): 6-8.
- [9] 李翰铭, 尹虹, 张金伟, 等. 盐酸伊伐布雷定缓释微丸的制备工艺及其药动学研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(7): 875-882.
- [10] 苏秦, 李喜香, 包强, 等. 微丸的研究进展 [J]. 基层中医药, 2023, 2(11): 106-112.
- [11] Taghizadeh Z, Rakhshani S, Jahani V, *et al.* Preparation and *in vitro* characterization of carvacrol pellets by combination of liquisolid technique and extrusion-spheronization [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2021, 61: 102232.
- [12] 刘谦鸿. 橙皮苷缓释微丸的制备及药效研究 [D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2021.
- [13] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 132.
- [14] 于佳. 盐酸环苯扎林缓释微丸的制备及体外释放度考察 [J]. 中国药房, 2016, 27(34): 4855-4858.
- [15] 范星晨, 祁玉芳, 张科卫, 等. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法和电子眼的栀子姜炙工艺研究 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2175-2182.
- [16] 付慧敏, 乔子桐, 张纯刚, 等. 响应面法优化改性明胶软胶囊囊壳制备工艺 [J]. 中南药学, 2022, 20(4): 793-799.
- [17] Viscusi G, Gorrasi G. Facile preparation of layered double hydroxide (LDH)-alginate beads as sustainable system for the triggered release of diclofenac: Effect of pH and temperature on release rate [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 184: 271-281.
- [18] 喻樊, 蔡蓉, 蔡伶俐. 海参粉微丸制备工艺 [J]. 食品工业, 2023, 44(1): 8-12.
- [19] Li G F, Han D D, Guan T T, *et al.* Isosorbide-5-mononitrate (5-ISMN) sustained-release pellets prepared by double layer coating for reducing 5-ISMN migration and sublimation [J]. *Int J Pharm*, 2010, 400(1/2): 138-144.
- [20] 王焱, 宋小玲, 陈银芳, 等. 龙胆总苷胃漂浮微丸制备及其体外释药特性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1751-1755.
- [21] 何磊, 吉顺莉, 包瑞. 托吡酯缓释微丸的制备与体外释放研究 [J]. 华西药学杂志, 2020, 35(5): 491-495.
- [22] 卢道元, 孙萍, 杨祺. 磷酸川芎嗪缓释微丸研究 [J]. 江西中医药, 2022, 53(6): 50-53.
- [23] Durník R, Šindlerová L, Babica P, *et al.* Bile acids transporters of enterohepatic circulation for targeted drug delivery [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2961.

[责任编辑 郑礼胜]