

文章编号:1008-1542(2022)06-0634-08

不透 X 线标志物的制备及质量研究

谢英花¹, 马项项¹, 孟晗川¹, 何庆庆¹, 马燕山²

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018; 2. 石家庄市中医院放射科, 河北石家庄 050051)

摘要:为解决不透 X 线标志物供应不足的问题, 研究制备一种高载药量硫酸钡包衣微丸作为不透 X 线标志物, 探索其用于结肠传输功能检查, 为慢传输型便秘的临床诊断及治疗提供参考依据。首先, 采用挤出滚圆法制备硫酸钡微丸丸芯, 通过粉末层积法在丸芯外包裹药物层, 得到硫酸钡微丸。其次, 结合流化床包衣技术制备硫酸钡包衣微丸, 以体外稳定性、圆整度、收率等为指标, 利用单因素试验和正交试验优化包衣处方和工艺参数。最后, 通过透射电镜进行外观形态观察, 并对硫酸钡包衣微丸的显影性和影响因素进行考察。结果表明, 硫酸钡包衣微丸包衣液以 3% 乙基纤维素乙醇溶液为主要材料, 包衣增重 7.5%; 所得的优化包衣参数为包衣液流速为 6 Hz、雾化压力为 3 MPa、进风温度为 70 °C、风机频率为 30 Hz; 制备的硫酸钡包衣微丸抗腐蚀性强, 在酸碱中稳定, 由内而外显影密度增强, 显影效果清晰, 在高温、高湿和光照条件下性质稳定。所研制的高载药量硫酸钡包衣微丸性质良好、处方合理、制备工艺稳定可行, 可为临床提供一种新的成像清晰、质量稳定、价格低廉的不透 X 线标志物。

关键词:药剂学; 慢传输型便秘; 结肠传输试验; 不透 X 线标志物; 影响因素实验; 质量研究

中图分类号: R944

文献标识码: A

DOI: 10.7535/hbkd.2022yx06008

Preparation and quality research of radioopaque markers

XIE Yinghua¹, MA Xiangxiang¹, MENG Hanchuan¹, HE Qingqing¹, MA Yanshan²

(1. School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 2. Department of Radiology, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

Abstract: Aiming at the problem of inadequate supply of radioopaque markers, the preparation of high drug loading coated pellets of barium sulfate used as radioopaque markers for examining colonic transit function was explored, providing a reference for the clinical diagnosis and treatment of slow transit constipation. Firstly, extrusion-spheronization process was used to prepare the barium sulfate-loaded pellet cores, and the powder layering technique was applied to prepare the barium

收稿日期: 2022-11-01; 修回日期: 2022-11-23; 责任编辑: 王淑霞

基金项目: 河北省自然科学基金-生物医药联合基金培育项目(H2021208003)

第一作者简介: 谢英花(1977—), 女, 河北枣强人, 副教授, 博士, 主要从事药物新剂型及作用机制方面的研究。

E-mail: xieyinghua@163.com

谢英花, 马项项, 孟晗川, 等. 不透 X 线标志物的制备及质量研究[J]. 河北科技大学学报, 2022, 43(6): 634-641.

XIE Yinghua, MA Xiangxiang, MENG Hanchuan, et al. Preparation and quality research of radioopaque markers[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2022, 43(6): 634-641.

sulfate pellets. Then, the pellets were prepared by fluidized bed coating technology. The coating process and formulation parameters on the properties of the pellets were optimized by single factor test and orthogonal test based on the index of *in vitro* stability, roundness, and yield. Finally, transmission electron microscopy was used to observe the appearance, and the radiopacity and the influence factor experiment of high drug loading coated pellets of barium sulfate were investigated. The results show that the barium sulfate coated pellets are prepared with 3% EC ethanol solution as the coating solution, and coating weight increases by 7.5%. The obtained optimal coating process parameters are as follows: the flow rate of coating solution is 6 Hz, the atomization pressure is 3 MPa, the temperature of inlet air is 70 °C, and the fan frequency is 30 Hz. Coated pellets of barium sulfate have high corrosion resistant property, and are stable in simulated gastrointestinal environment. The image density is gradually strengthened from inside to outside with satisfactory imaging, and coated pellets of barium sulfate are stable in the high temperature, high moisture and strong light conditions. The prepared high drug loading coated pellets of barium sulfate have good properties, the formulation is reasonable and the preparation method is stable. It can provide a new radioopaque marker with clear imaging, stable quality and low cost for clinical diagnosis.

Keywords: pharmaceutics; slow transit constipation; colonic transit; radioopaque markers; influence factor experiment; quality research

全球人群便秘患病率为 11.4%~12%,其中,中国人群患病率为 9.5%~11.7%^[1]。慢传输型便秘患病率占便秘人群的 40%~50%,且发病率逐年增加,严重影响患者的生活质量,已成为一个公共健康问题^[2-3]。便秘可分为功能性便秘、器质性便秘、特发性便秘、继发性便秘和顽固性便秘等。其中功能性便秘是临床上常见的胃肠动力障碍性疾病,可分为正常传输型、慢传输型和排便障碍型。慢传输型便秘(slow transit constipation,STC)以结肠传输能力减弱、传输速度减慢为特有的诊断特征。相关辅助检查能协助判断便秘类型,而精确诊断是有效治疗的前提。据统计,目前慢性便秘的辅助检查尚未普及,这与检查价格昂贵和国内资源有限不无关系^[4]。结肠传输试验是借助不透 X 线标志物来研究结肠动力功能的一种方法,但存在进口标志物价格昂贵、国内标志物不足的问题。因此,迫切需要采用现代制药新技术开发不透 X 线标志物,以便提高其制剂水平,从而更好地发挥辅助诊断作用。

不透 X 线标志物(radioopaque markers,ROM)要求无毒;在消化道内不裂解、不吸收、不溶解,在食糜或粪便中容易被裹携推进,在 X 线下能清晰显影^[5]。目前已有颗粒剂^[6],海藻酸钙微丸^[7-8],硫酸钡混悬液^[9],细杆状、粗杆状及圆环状钡标志物^[10]等多种自制 ROM 的报道,但存在载药量低、稳定性差、难于产业化等问题。前期已采用易于产业化生产的挤出滚圆技术和粉末层积技术对高载药量硫酸钡微丸进行了研究,并制得了圆整光滑、具有一定强度、适合进行包衣的高载药量硫酸钡微丸。

为满足 ROM 在体内消化道完整显影 72 h 的要求,本试验采用流化床底喷包衣技术,将所得到的高载药量硫酸钡微丸包衣,以增加其稳定性。考察硫酸钡包衣微丸的性能,探究其体外稳定性。通过影响因素试验观察 ROM 质量指标的变化,以期对质量控制、包装材料选择、运输储存条件设定等后续研究提供参考。

1 试验材料

1.1 主要仪器

JBZ-300 型多功能微丸包衣造粒机,中国辽宁医联新药技术研究所提供;分析天平,梅特勒-托利多仪器上海有限公司提供;标准检验筛,浙江省上虞县纱筛厂提供;CJY-300 型脆碎度测定仪,上海黄海药检仪器厂提供;HL-1B 型蠕动泵,上海泸西分析仪器厂有限公司提供;85-2 型数显恒温磁力搅拌器,上海精密科学仪器有限公司提供;WBF-II A 型多功能流化床实验机,重庆英格造粒包衣技术有限公司提供;THZ-312 型台式恒温振荡器,上海精胜科学仪器有限公司提供;Luminos Fusion 智捷多功能 X 射线机,西门子医疗系统有限公司提供。

1.2 主要试剂

硫酸钡(Ⅱ型)干混悬剂,青岛东风化工有限公司提供;微晶纤维素(MCC),山东聊城阿华制药有限公司提供;淀粉、乳糖,天津市大茂化学试剂厂提供;羟丙甲纤维素(HPMC),安徽山河药用辅料股份有限公司提供;乙基纤维素(EC),天津市博迪化工有限公司提供;柠檬酸三乙酯(TEC),天津市永大化学试剂有限公司

提供;聚乙二醇 6000(PEG6000),国药集团化学试剂有限公司提供;邻苯二甲酸二乙酯(DEP),无锡市展望化工试剂有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 不透 X 线标志物的制备

2.1.1 高载药量硫酸钡丸芯的制备

采用挤出滚圆法制备^[11]。精密称取处方量硫酸钡(Ⅱ型)干混悬剂及各种辅料,混匀后过筛(100目筛,筛孔内径为0.150 mm),加适量黏合剂制软材,将制备好的软材置于多功能微丸包衣造粒机中挤出滚圆,挤出速度为17 Hz,滚圆速度为11 Hz,滚圆时间为5 min,制得高载药量硫酸钡丸芯,硫酸钡含量为80%。将所得丸芯于60℃干燥2 h,筛分收集目标粒径(24~30目,24目筛,筛孔内径为0.700 mm;30目筛,筛孔内径为0.550 mm)丸芯,待用。

2.1.2 包裹层的制备

采用粉末层积法^[12]在上述制备的硫酸钡微丸丸芯外加包裹层得到硫酸钡微丸,进一步提高不透 X 线标志物的显影清晰度。

投入适量硫酸钡丸芯,缓慢喷入黏合剂对丸芯进行润湿,接着边供粉边喷黏合剂,供粉中硫酸钡(Ⅱ型)干混悬剂质量占比为90%,滚圆转盘转速为5~7 Hz,黏合剂的供液速度为3~5 Hz,喷枪雾化压力为0.6 MPa。待微丸粒径达到目标大小时,停止供粉,再以低流速喷黏合剂一定时间,制得高载药量硫酸钡微丸,过筛(14~20目,14目筛孔内径为1.180 mm;20目筛孔内径为0.830 mm),收集目标粒径丸芯,待用。

2.1.3 包衣层的制备

精密称取处方量 EC、增塑剂、95%(体积分数,下同)乙醇溶液。将95%乙醇溶液置于磁力搅拌器上,调至适当转速,缓慢加入 EC,待其溶解后再加入增塑剂,得到包衣液。

称取适量硫酸钡微丸,置于多功能流化床实验机内,流化预热,恒流泵输入包衣液,设置流化床参数,以底喷方式进液包衣。达到增重要求后,继续干燥15 min。结束后置于鼓风干燥箱中60℃,固化4 h,即得硫酸钡包衣微丸。

2.1.4 ROM 的制备

采用0号明胶空心胶囊壳灌装,每粒胶囊含20粒硫酸钡包衣微丸,即得 ROM。

2.2 包衣层处方单因素考察

2.2.1 EC 溶液浓度

4% EC 溶液较黏稠,不易配制,且在包衣过程中会导致硫酸钡微丸黏连,也容易堵枪。2% EC 溶液包衣微丸外观及稳定性不好,而3% EC 溶液包衣过程顺利,所得包衣微丸表面光滑、圆整度好。

2.2.2 增塑剂种类及用量

分别以柠檬酸三乙酯(TEC)、PEG6000、邻苯二甲基二乙酯(DEP)为增塑剂,考察其对硫酸钡包衣微丸的影响。结果表明,与PEG6000和DEP相比,采用TEC所得微丸包衣材料利用率较高,稳定性更好。

考察TEC不同用量(5%,10%和15%)对成膜效果的影响。结果表明,当TEC用量为10%时,所得衣膜光滑完整,无黏结,包衣材料利用率高。故采用TEC为增塑剂,其用量为10%。

2.2.3 包衣增重

配制乙基纤维素包衣液,对同一批硫酸钡微丸进行包衣,分别制备包衣增重为5%,7.5%,10%的硫酸钡包衣微丸。考察3种硫酸钡包衣微丸的体外稳定性,结果如表1所示。

由表1可知,当包衣增重为7.5%和10%时,所得包衣微丸体外稳定性合格。综合考虑,选用包衣增重为7.5%。

2.3 包衣层工艺的优选

2.3.1 正交设计试验

通过预实验,确定影响硫酸钡包衣微丸质量的主要因素为包衣液流速(A)、雾化压力(B)、进风温度

表1 包衣增重对微丸体外稳定性的影响

Tab.1 Influence of weight increase of the coating on the *in vitro* stability of the pellets

包衣增重/%	5	7.5	10
体外稳定性	不合格	合格	合格

(C)、风机频率(D)。以圆整度(X_1)和收率(X_2)为质量评价指标,综合评分为 $X = X_2 - 2X_1$,采用 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验^[13-14],因素水平设计见表 2。

极差分析结果见表 3,方差分析结果见表 4。

表 2 正交因素水平表

Tab.2 Factors and levels of orthogonal test

水平	A/Hz	B/MPa	C/°C	D/Hz
1	3	2.5	50	30
2	6	3	60	35
3	9	3.5	70	40

表 3 极差分析表

Tab.3 Results of the range analysis for the orthogonal experiments

试验号	A	B	C	D	收率/%	圆整度/(°)	综合评分
1	1	1	1	1	79.6	9.7	60.2
2	1	2	2	2	83.3	10.4	62.5
3	1	3	3	3	81.4	9.8	61.8
4	2	1	2	3	88.2	9.9	68.4
5	2	2	3	1	91.5	9.5	72.5
6	2	3	1	2	86.3	10.2	65.9
7	3	1	3	2	87.1	9.9	67.3
8	3	2	1	3	84.2	9.7	64.8
9	3	3	2	1	83.1	9.8	63.5
K_1	184.5	195.9	190.9	196.2			
K_2	206.8	199.8	194.4	195.7			
K_3	195.6	191.2	201.6	195.0			
k_1	61.5	65.3	63.6	65.4			
k_2	68.9	66.6	64.8	65.2			
k_3	65.2	63.7	67.2	65			
R	7.4	2.9	3.6	0.4			

由表 3 可知,各因素对微丸质量影响顺序为 $A > C > B > D$ 。由表 4 可知,包衣液流速(A)、雾化压力(B)、进风温度(C)对微丸质量有显著影响。最佳工艺组合为 $A_2B_2C_3D_1$,即包衣液流速为 6 Hz,雾化压力为 3 MPa,进风温度为 70 °C,风机频率为 30 Hz。

2.3.2 验证试验

按优选的处方工艺条件制备 3 批样品,进行质量考察,结果见表 5。由表 5 可知,优选条件下样品重现性好,制备工艺稳定、可行。

2.4 质量研究

2.4.1 体外稳定性考察

ROM 将用来定量测算胃肠道通过特别是结肠通过的速度,以评估其转运或排空功能是否正常,标志物需随胃肠道内容物同步经胃→小肠→结肠→直肠→排出体外,要求体内完整清晰显影 72 h,故需保证 ROM 在消化道酸碱环境中 72 h 内的稳定性。

2.4.1.1 抗腐蚀性试验^[15]

1)酸中溶解物 取硫酸钡包衣微丸约 20 g,加 1 mol/L 盐酸和水,煮沸 60 min,应无碎裂现象。补充蒸发水分后,放冷,用盐酸溶液洗过的滤纸滤过,若初滤液浑浊,重复滤过。取澄清滤液,置水浴上蒸干,加盐酸和热水,搅拌,再经盐酸溶液洗过的滤纸滤过,滤渣用热水洗净,洗液与滤液合并,水浴蒸干,105 °C 干燥至恒重,遗留残渣不得超过 60 mg(0.3%),测得不透 X 线标志物硫酸钡包衣微丸遗留残渣为 0.25%。

2)碱中溶解物 取硫酸钡包衣微丸约 20 g,加 1 mol/L 氢氧化钠与水,煮沸 60 min,应无碎裂现象。接着按“1)”进行操作,遗留残渣不得超过 30 mg(0.15%),测得不透 X 线标志物硫酸钡包衣微丸遗留残渣为 0.12%。

2.4.1.2 体外稳定性试验

制备 3 批样品,每批各取 20 粒硫酸钡包衣微丸,分别置于 50 mL 容量瓶中,加入人工胃液 20 mL,放入

表 4 方差分析结果

Tab.4 Variance analysis results

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	82.88	2	41.44	342.17	<0.01
B	12.36	2	6.18	51.04	<0.05
C	19.84	2	9.92	81.92	<0.05
D	0.24	2	0.12	1.00	>0.05

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$

表 5 验证试验结果

Tab.5 Verification experiment results

批次	流化状态	脆碎度/%	圆整度/(°)	收率/%
1	良好,不粘连,不破碎	0.51	8.8	95
2	良好,不粘连,不破碎	0.43	9.1	89
3	良好,不粘连,不破碎	0.48	9.3	92
$\bar{x} \pm s$		0.47±0.04	9.1±0.3	92±3

台式恒温振荡器中振荡 6 h 取出,置于含 20 mL 人工小肠液的锥形瓶中,将锥形瓶放入台式恒温振荡器中振荡 18 h,取出,置于含 20 mL 人工结肠液的锥形瓶中,将锥形瓶放入台式恒温振荡器中振荡 48 h,最后取出观察硫酸钡包衣微丸外观变化。

经检验 3 个批次硫酸钡包衣微丸均包衣膜完整、无破损,说明制备的硫酸钡微丸满足在结肠传输试验中体内 72 h 稳定存在的要求。

2.4.2 外观形态观察

将微丸用刀片进行过球心切割,得到剖面。扫描电镜观察硫酸钡微丸和硫酸钡包衣微丸的外观及内部结构(见图 1)。由图 1 可知,硫酸钡微丸表面较为粗糙,而硫酸钡包衣微丸表面相对光滑完整,剖面包衣层清晰可见。

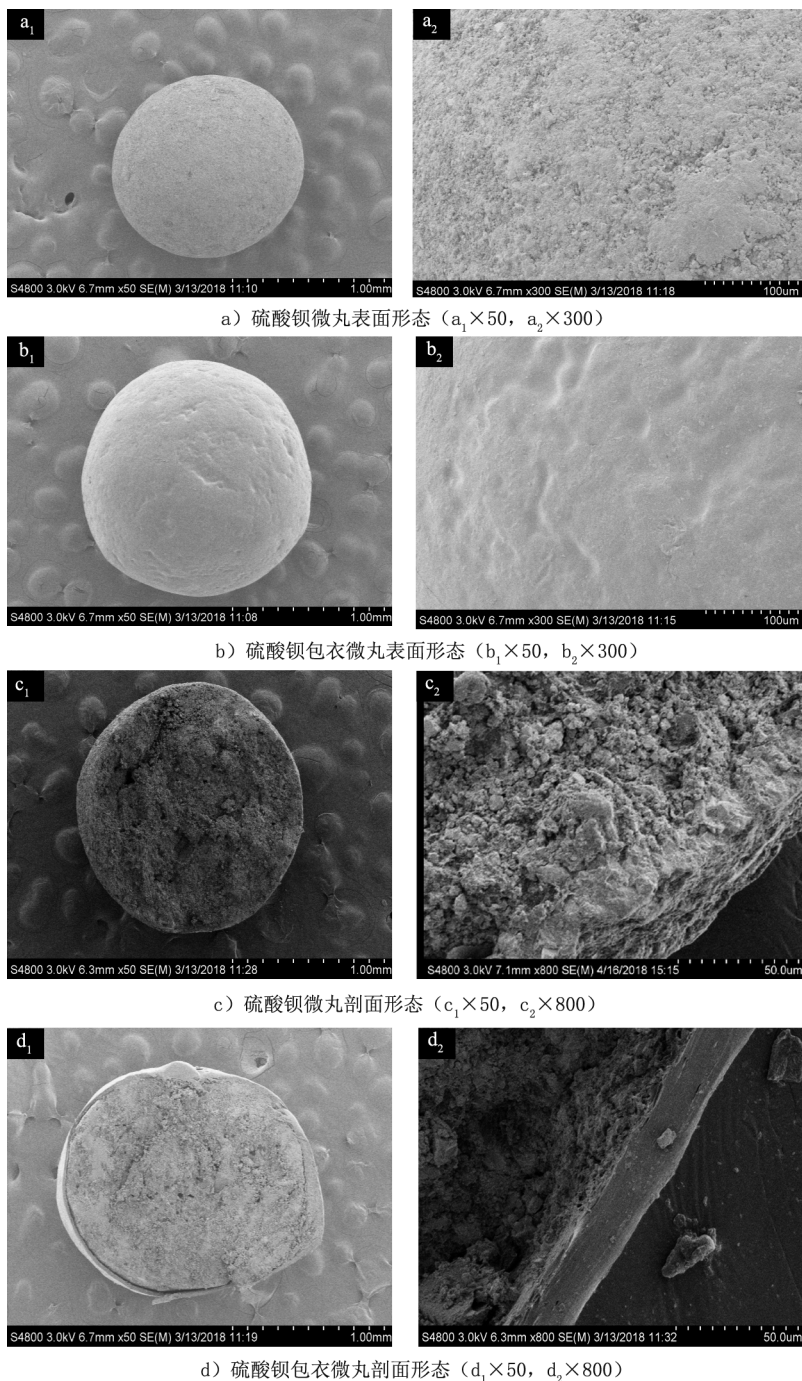


图 1 扫描电镜观察结果

Fig.1 Results of scanning electron microscope observation

2.4.3 影响因素试验

参照《中华人民共和国药典》2020 年版四部附录“9001 原料药物与制剂稳定性试验指导原则”中影响因素试验方法^[16],取自制不透 X 线标志物,除去包装后,置于适宜的开口容器中,在高温(60 ℃),高湿(25 ℃,相对湿度 92.5%),强光(5 000 lx)条件下放置 10 d,分别于第 5 d 和第 10 d 取样,考察其外观性状、抗腐蚀性 & 体外稳定性,评价影响因素下制剂的稳定性^[17],结果见表 6。

由表 6 可知,硫酸钡包衣微丸在以上条件下放置 10 d 基本稳定。

2.5 显影实验

取自制的硫酸钡包衣微丸,置于多功能 X 线机感光板上,进行 X 线摄像,观察结果如图 2 所示。由图 2 可知,硫酸钡包衣微丸形状圆整规则、边缘分明,所得图像清晰、便于分析,可满足结肠传输试验对不透 X 线标志物的要求。

3 讨 论

3.1 不透 X 线标志物

不透 X 线标志物法计算结肠传输时间安全,检查方法无痛苦,易被患者接受,设备简单,有一般 X 线设备即可开展工作,具有推广价值。目前以 72 h 结肠标志物排出率 > 80% 作为结肠传输功能正常的诊断标准^[18]。由此可知,不透 X 线标志物应具备 2 个基本条件:①标记性,即在 X 光下能清晰显影,从而准确标识食物在肠道内的运输情况;②稳定性,即在消化道(胃→小肠→结肠→直肠排出)72 h 内不被溶解破坏。硫酸钡是常用的胃肠显影剂,密度高,胃肠道缺乏天然对比度,其在 X 线下可显示较好的对比度^[6]。前期已制备出高载药量的硫酸钡微丸,满足了“标记性”的要求,为保证其在体内稳定存在,经过考察,采用薄膜包衣技术来提高硫酸钡微丸在胃肠道环境中的稳定性。

3.2 包衣液处方

考虑到不透 X 线标志物运输过程中胃肠道从酸性到弱碱性的环境变化,胃酶和胰酶的作用,胃、肠蠕动的摩擦力等因素,选择难溶于水、酸、弱碱的乙基纤维素作为包衣材料。在包衣处方中加入增塑剂,降低包衣材料玻璃化温度,使包衣材料均匀分散在制剂表面,形成致密连续的均匀衣膜,还可改善衣膜的韧性,得到更加致密完整的衣膜,从而增加衣膜抵抗外界环境破坏的能力^[19-20]。但不同的增塑剂对不同包衣材料的影响不同。本试验通过对增塑剂的种类及用量进行筛选,选定了该包衣增塑剂为处方量 10% 的 TEC。

3.3 流化床包衣

流化床包衣过程混合及传热传质性好、效率高、终态包衣产品质量可靠,被广泛应用于制药、化工等行业^[21]。在微丸制剂的研发中,流化床包衣技术经常用于改变药物释放特性、提高稳定性、掩盖不良味道、改善外观等目的^[22-25]。影响流化床包衣质量的主要因素有进风量、喷雾方式、雾化压力、恒流泵流速及进风温度等。本试验采用底喷式喷雾方式,喷雾方向与气流方向一致,进风量和雾化压力调整至最佳状态时,微丸在容器中处于一种完全流化状态,包衣液与微丸充分接触,物料损失少,且可有效避免黏连,所得制剂衣膜致密均匀完整。雾化压力一定时,随着进液速度的增加,雾化效果变差;但进液速度过慢,包衣时间则延长,且因为干燥过度,细粉增多,收率下降。通过调节恒流泵转速可达到最佳包衣效果,既提高了工作效率,又能得到较好的包衣膜^[26-27]。

表 6 硫酸钡包衣微丸在不同影响因素条件下的质量情况

Tab.6 Quality of barium sulfate coated pellets under different influencing factors

影响因素	放置天数/d	外观	抗腐蚀性/%	体外稳定性
高温	5	白色	0.18(酸) 0.09(碱)	完整无破损
	10	白色	0.23(酸) 0.12(碱)	完整无破损
高湿	5	白色	0.20(酸) 0.13(碱)	完整无破损
	10	白色	0.18(酸) 0.10(碱)	完整无破损
强光	5	白色	0.22(酸) 0.11(碱)	完整无破损
	10	白色	0.21(酸) 0.13(碱)	完整无破损

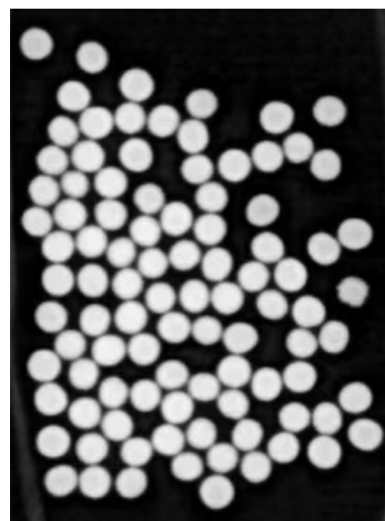


图 2 X 线摄像观察结果

Fig.2 Results of X-ray radiography observation

4 结 语

本试验采用挤出滚圆法,结合粉末层积及流化床包衣技术,制备高载药量硫酸钡包衣微丸,该微丸在高温、高湿及光照条件下性质稳定。将其灌装入胶囊壳,即得不透X线标志物,具有产业化开发的应用价值。该标志物具有清晰的标记性,且性质较为稳定,完全符合不透X线标志物的要求,可为STC临床诊治提供重要参考。

尽管试验综合考虑了可能影响体内行为的多种因素,但其通过口服进入体内的具体传输情况还有待进一步研究论证。

参考文献/References:

- [1] SPERBER A D, BANGDIWALA S I, DROSSMAN D A, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of rome foundation global study[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 99-114.
- [2] ALTOMARE D F, PICCIARIELLO A, DI CIAULA A, et al. Effects of temporary sacral nerve stimulation on gastrointestinal motility and function in patients with chronic refractory slow-transit constipation[J]. *Techniques in Coloproctology*, 2021, 25(3): 291-297.
- [3] ANNICCHIARICO A, DALMONTE G, CECCONI S, et al. Laparoscopic subtotal colectomy with antiperistaltic caecorectal anastomosis in severe slow transit constipation: A video vignette[J]. *Colorectal Disease*, 2021, 23(2): 557-559.
- [4] 李艳秋, 姚俊鹏, 鄢香芸, 等. 基于 AGREE II 对慢性便秘临床实践指南的质量评价及内容分析[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(19): 2377-2383.
LI Yanqiu, YAO Junpeng, YAN Xiangyun, et al. Quality evaluation and content analysis of clinical practice guidelines and expert consensus for chronic constipation based on AGREE II [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2022, 38(19): 2377-2383.
- [5] ALDUAIS Y, 孔浩, 谢小平, 等. 不透X线标记物法在评价结肠传输功能中的作用[J]. *胃肠病学*, 2011, 16(6): 337-340.
ALDUAIS Y, KONG H, XIE X P, et al. Role of radioopaque markers method in the evaluation of colonic transit function[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology*, 2011, 16(6): 337-340.
- [6] 叶建华. 肠道运输实验标记物的制备[J]. *医药导报*, 2011, 30(1): 105-106.
YE Jianhua. Preparation of experimental markers for intestinal transport[J]. *Herald of Medicine*, 2011, 30(1): 105-106.
- [7] 谢英花, 孟哈川, 张红叶, 等. 不透X线标志物硫酸钡海藻酸钙微丸的研制[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(15): 1237-1240.
XIE Yinghua, MENG Hanchuan, ZHANG Hongye, et al. Development of barium sulfate calcium alginate pellets used as radioopaque markers[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2016, 36(15): 1237-1240.
- [8] 林木贤, 张厚德, 张厚瑞, 等. 一种适用于胃动力检查的不透X线标志物的研制[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2003, 12(4): 383-384.
LIN Muxian, ZHANG Houde, ZHANG Hourui, et al. Making a radiopaque marker used in the gastric emptying examination[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2003, 12(4): 383-384.
- [9] 白石柱. 排粪造影联合结肠传输试验对慢性功能性便秘的诊断价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(23): 184-185.
BAI Shizhu. Diagnostic value of defecography combined with colonic transit test in chronic functional constipation[J]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2019, 3(23): 184-185.
- [10] 左兆勇, 桑轶研, 张伟. 结肠传输试验在便秘诊断中的应用价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(11): 140-141.
ZUO Zhaoyong, SANG Yiyen, ZHANG Wei. The value of colonic transit test in the diagnosis of constipation[J]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2020, 4(11): 140-141.
- [11] 谢英花, 胡易, 马燕山, 等. 盐酸二甲双胍缓释骨架微丸的研制[J]. *河北科技大学学报*, 2013, 34(3): 224-229.
XIE Yinghua, HU Yi, MA Yanshan, et al. Preparation of metformin hydrochloride sustained-release matrix pellets[J]. *Journal of Hebei University of Science and Technology*, 2013, 34(3): 224-229.
- [12] 高子彬, 陈小龙, 张丽男, 等. 离心造粒法制备醋氯芬酸微丸[J]. *河北科技大学学报*, 2015, 36(1): 30-35.
GAO Zibin, CHEN Xiaolong, ZHANG Linan, et al. Studies on preparation of aceclofenac pellets by centrifugal granulator[J]. *Journal of Hebei University of Science and Technology*, 2015, 36(1): 30-35.
- [13] 谢英花, 刘朝霞, 张梅梅, 等. 盐酸二甲双胍 pH 敏感性水凝胶微球的制备[J]. *河北科技大学学报*, 2021, 42(1): 60-66.
XIE Yinghua, LIU Zhaoxia, ZHANG Meimei, et al. Preparation of metformin hydrochloride loaded pH-sensitive hydrogel microspheres[J]. *Journal of Hebei University of Science and Technology*, 2021, 42(1): 60-66.
- [14] 谢英花, 张冬梅, 韩钰, 等. 基于增溶作用的阿苯达唑分散片研究[J]. *河北科技大学学报*, 2021, 42(6): 619-626.
XIE Yinghua, ZHANG Dongmei, HAN Yu, et al. Study on albendazole dispersible tablets based on solubilization effect[J]. *Journal of Hebei University of Science and Technology*, 2021, 42(6): 619-626.
- [15] 马燕, 高家荣, 张兰慧. 结肠传输试验中不透X线标志物的研制[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(5): 396-397.
MA Yan, GAO Jiarong, ZHANG Lanhui. The development of a radiopaque X-ray marker in colon transit test[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2008, 28(5): 396-397.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

- [17] 曹爱晨,于双雨,刘璐,等.兰索拉唑肠溶微丸的制备及质量研究[J].中国现代应用药学,2021,38(22):2807-2814.
CAO Aichen,YU Shuangyu,LIU Lu,et al.Preparation and quality research of lansoprazole enteric-coated pellets[J].Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy,2021,38(22):2807-2814.
- [18] 任晓阳,殷燕,闫小妮,等.结肠传输试验在评估不同类型便秘患者中的临床应用[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(11):1277-1281.
REN Xiaoyang,YIN Yan,YAN Xiaoni,et al.Clinical application of colonic transit test in evaluating patients with different types of constipation[J].Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology,2021,30(11):1277-1281.
- [19] 杨明,谢兴亮,马鸿雁,等.pH 依赖型愈肠宁结肠靶向片的制备及体内外释放评价[J].中草药,2006,37(5):680-684.
YANG Ming,XIE Xingliang,MA Hongyan,et al.Preparation and releasing evaluation *in vivo* and *in vitro* of pH-dependent Yuchangning tablet for colon-specific delivery[J].Chinese Traditional and Herbal Drugs,2006,37(5):680-684.
- [20] 王嘉平,熊晓岚,常琦,等.盐酸度洛西汀肠溶胶囊的制备与比格犬体内动力学评价[J].沈阳药科大学学报,2022,39(8):899-905.
WANG Jiaping,XIONG Xiaowai,CHANG Qi,et al.Duloxetine hydrochloride enteric release capsules:Preparation and pharmacokinetic evaluation in beagle dogs[J].Journal of Shenyang Pharmaceutical University,2022,39(8):899-905.
- [21] 孔松涛,兰鹰,赵丽君,等.基于颗粒特性的流化床包衣质量影响因素综述[J].中国医药工业杂志,2020,51(3):325-333.
KONG Songtao,LAN Ying,ZHAO Lijun,et al.A review of factors influencing coating quality in fluidized bed based on particle characteristics[J].Chinese Journal of Pharmaceuticals,2020,51(3):325-333.
- [22] 廖恒锋,张翰铭,李梦楚,等.挤出滚圆-流化床包衣法制备雷贝拉唑钠肠溶微丸[J].中国药房,2016,27(4):514-517.
LIAO Hengfeng,ZHANG Hanming,LI Mengchu,et al.Preparation of rabeprazole sodium enteric-coated pellets with extrusion-spheronisation and air-flow coating method[J].China Pharmacy,2016,27(4):514-517.
- [23] 万旭春,王晶,张艺蓉,等.恩格列净缓释微丸处方工艺的研究[J].华西药学杂志,2022,37(4):370-375.
WAN Xuchun,WANG Jing,ZHANG Yirong,et al.Research on the formulation and technology of empagliflozin sustained-release pellets [J].West China Journal of Pharmaceutical Sciences,2022,37(4):370-375.
- [24] 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.
DAI Honglian,JIANG Kun,WANG Siming,et al.An exploring research about preparation technology and released effect of tamsulosin hydrochloride sustained-released capsules[J].Chinese Pharmaceutical Journal,2016,51(18):1586-1591.
- [25] SALEHI H,KARIMI M,RAOFIR F.Micronization and coating of bioflavonoids extracted from *Citrus sinensis* L.peels to preparation of sustained release pellets using supercritical technique[J].Journal of the Iranian Chemical Society,2021,18(12):3235-3248.
- [26] 张晶,陈婷,宋洪涛.流化床悬浮包衣法制备吗替麦考酚酯缓释微丸[J].中国医院药学杂志,2014,34(17):1471-1476.
ZHANG Jing,CHEN Ting,SONG Hongtao.Preparation of mycophenolatemofetil sustained-release pellets by fluid bed coating[J].Chinese Journal of Hospital Pharmacy,2014,34(17):1471-1476.
- [27] 游国叶.流化床包衣法制备氢氯噻嗪缓释微丸[J].河南大学学报(医学版),2018,37(3):166-169.
YOU Guoye.Fluidized bed-coating to prepare Hydrochlorothiazide sustained release pellets[J].Journal of Henan University (Medical Science),2018,37(3):166-169.