

文章编号: 1008-1542(2023)01-0037-09

高载药量硫酸钡微丸的制备研究

谢英花¹, 何庆庆¹, 孟晗川¹, 马项项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: 为进一步提高标志物在消化道的显影清晰度, 对高载药量硫酸钡微丸处方及制备工艺进行了优化研究。首先, 以硫酸钡为模型药物, 采用挤出滚圆法制备硫酸钡微丸丸芯; 其次, 通过粉末层积法在丸芯外包裹硫酸钡药物层, 得到硫酸钡微丸; 最后, 以丸芯或微丸的圆整度、脆碎度、收率等为质量评价指标, 通过单因素试验和正交试验, 考察处方及工艺因素对丸芯和微丸性能的影响, 优化处方和工艺参数。结果表明, 所得硫酸钡微丸丸芯圆整度好, 制备工艺可靠, 载药量为 80%, 550~700 μm (24~30 目) 收率可达 85.33%; 粉末层积法供粉中硫酸钡质量分数为 90%, 830~1180 μm (14~20 目) 收率可达 90.33%; 硫酸钡微丸呈白色球形, 粒径分布均匀, 脆碎度低, 密度高, 表面光滑, 具有一定的强度, 可作为中间产品用于下一步包衣过程。所研制的硫酸钡微丸达到预期设计目的, 载药量高, 可为硫酸钡微丸的深入研究和开发提供依据, 为不透 X 线标志物的设计提供新思路。

关键词: 药剂学; 挤出滚圆法; 粉末层积法; 硫酸钡; 微丸; 载药量; 正交试验

中图分类号: R944 文献标识码: A DOI: 10.7535/hbkd.2023yx01005

Study on the preparation of high drug loading pellets of barium sulfate

XIE Yinghua¹, HE Qingqing¹, MENG Hanchuan¹, MA Xiangxiang¹, 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: In order to improve the clarity of the development of the markers in the digestive tract, the formulation and preparation process of high drug loading pellets of barium sulfate were explored and optimized. Firstly, extrusion-spheronization process was used to prepare the barium sulfate-loaded pellet cores with barium sulfate as a model drug.

收稿日期: 2022-10-22; 修回日期: 2022-11-24; 责任编辑: 张士莹

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, 何庆庆, 孟晗川, 等. 高载药量硫酸钡微丸的制备研究[J]. 河北科技大学学报, 2023, 44(1): 37-45.

XIE Yinghua, HE Qingqing, MENG Hanchuan, et al. Study on the preparation of high drug loading pellets of barium sulfate[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2023, 44(1): 37-45.

Secondly, the powder layering technique was applied to prepare the barium sulfate pellets by coating the core with barium sulfate drug layer. Finally, the influencing factors of formulation and process on the properties of the pellet cores or pellets were investigated, and the process and formulation parameters were optimized by single factor test and orthogonal test based on the index of roundness, friability, and yield. The results show that the obtained barium sulfate-loaded pellet cores have possessed high roundness, the preparation method of the pellet cores is stable, the drug-loading rate is up to 80%, and the yield of 550~700 μm (mesh of 24~30) is 85.33%. The content of barium sulfate in the powder of powder layering method is about 90%, and the yield of 830~1 180 μm (mesh of 14~20) is 90.33%. The prepared barium sulfate pellets are white spheres with uniform particle size distribution, low friability, high density, smooth surface, and better tensile strength, which can act as intermediate products to be coated in the following step. The barium sulfate pellets prepared by this method have the characteristic of high drug-loaded and achieve the desired experimental purpose, which can provide useful information for further study and utilization of barium sulfate pellets and a new choice for the design of radioopaque markers.

Keywords: pharmaceuticals; extrusion spheronization; powder layering; barium sulfate; pellets; drug loading content; orthogonal test

便秘的临床表现主要包括排便困难、粪便干硬、排便次数减少等,一般可分为功能性便秘、器质性便秘、特发性便秘、继发性便秘和顽固性便秘等。功能性便秘又有慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)、出口梗阻型便秘和混合型便秘之分,其中以 STC 最为常见^[1]。结肠传输能力减弱、传输速度减缓是 STC 特有的诊断特征^[2]。结肠传输试验是目前诊断结肠传输功能最常用的检查手段,患者口服不透 X 线标记物后,拍摄腹部平片,计算标记物的残留率及结肠传输时间^[3-7]。但是,国内目前没有厂商积极经营利润很小的不透 X 线标志物,进口商品的价格又很昂贵^[8],严重影响了医院或研究机构对该项检查的广泛开展。因此,对不透 X 线标志物进行研究具有非常重要的意义。目前使用的不透 X 线标志物多为自制产品,如颗粒剂^[9],海藻酸钙微丸^[10-11],硫酸钡混悬液^[12],以及细杆状、粗杆状及圆环状钡标志物^[13]等,存在稳定性不理想、显影边界模糊、亮度不够等问题,导致假阴性或假阳性结果的产生,影响了临床诊断的准确性。

造影剂硫酸钡为临床常用的胃肠道 X 线检查用药,具有稳定性好、抗酸耐碱、显影清晰等特性,是诊断早期胃肠病变的理想药物^[14-15]。目前,多单元制剂为口服制剂的研究热点之一,相对于传统的单一单元制剂,多单元制剂具有在胃肠道中分布均匀、胃肠道转运时间可重现、药物刺激性低等优势,而微丸又是应用最为广泛的多单元制剂的剂型之一^[16-18]。不透 X 线标志物中硫酸钡的含量与显影效果直接相关,硫酸钡含量越高,越易形成高密度,显影清晰度会越高。为实现消化道的清晰显影,本文以硫酸钡为造影剂,采用挤出滚圆法制备高载药量硫酸钡微丸丸芯,通过粉末层积法在丸芯外包裹高载药量硫酸钡药物层,制备高载药量硫酸钡微丸。

1 试验材料

1.1 主要仪器

多功能微丸包衣造粒机,JBZ-300 型,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;脆碎度测定仪,CJY-300 型,上海黄海药检仪器厂提供;蠕动泵,HL-1B 型,上海沪西分析仪器厂有限公司提供;数显恒温磁力搅拌器,85-2 型,上海精密科学仪器有限公司提供。

1.2 主要试药

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。

2 方法与结果

2.1 微丸丸芯的制备

采用挤出滚圆法制备硫酸钡微丸丸芯^[19-21]。精密称定处方量硫酸钡及各种辅料,过 150 μm (100 目)

筛,混匀后过筛,加适量黏合剂制成软材,再将制备好的软材置于多功能微丸包衣造粒机中,挤出滚圆制得丸芯。将所得丸芯于 60 °C 干燥 2 h 后筛分,收集目标粒径 830~1 180 μm (24~30 目)丸芯待用。

2.2 质量评价指标的设立

1)脆碎度 考察丸芯及微丸抗震动磨损情况。参考脆碎度检查法(2020 版《中华人民共和国药典》四部通则 0923)^[22],称取 10 g 微丸进行实验,减失重量不超过 1%为合格。

2)圆整度 通过测定平面临界角来评价圆整度^[23-24]。取适量微丸铺于平板上,抬起平板一侧,测定微丸开始滚动时水平面与倾斜平面的夹角。平面临界角越小,表明圆整度越好。

3)收率 将适量微丸依次通过一套筛孔渐小的标准筛,按微丸粒径大小不同进行机械分离,分别取出并称重。采用筛分法收集目标粒径的微丸,计算收率^[24]。

4)堆密度 参考堆密度测定法(2020 版《中华人民共和国药典》四部通则 0993)^[22],精密称定 100 g 微丸,缓慢倾入玻璃刻度量筒,小心刮平顶部,避免压紧粉末,以最接近的刻度线记录表观体积,计算质量与表观体积的比值,即得堆密度。

2.3 处方单因素的考察

2.3.1 硫酸钡含量

不透 X 线标志物中造影剂硫酸钡的含量越高,显影效果越好,故制备高载药量丸芯具有非常重要的意义。分别制备硫酸钡质量分数为 60%,75%,80%,85%和 90%的微丸丸芯,按照“2.2”项所述方法,考察不同含量硫酸钡对丸芯脆碎度、圆整度、收率的影响。结果见表 1。

由表 1 可知,随着硫酸钡含量的增加,制备的丸芯收率和圆整度降低,脆碎度增加。在含量超过 80%后,丸芯质量不适宜进行后续操作。综合考虑,选择硫酸钡含量为 80%。

2.3.2 乳糖与 MCC 比值

硫酸钡含量保持不变,按照“2.2”项所述方法,对乳糖与 MCC 质量比(0,0.5,0.64,0.8)进行考察。结果见表 2。

由表 2 可知,当乳糖与 MCC 质量比为 0.64 时,丸芯圆整度较好,收率较高;当比值为 0.8 时,脆碎度、圆整度变差,影响后续操作,且收率较低。故选择乳糖与 MCC 质量比为 0.64。

2.3.3 润湿剂/黏合剂种类及浓度

硫酸钡含量、乳糖与 MCC 质量比保持不变,分别选取蒸馏水,体积分数为 10%,50%和 95%的乙醇溶液,体积分数为 0.5%,1.0%和 1.5%的 PVP 水溶液,体积分数为 0.6%,1.0%和 1.5%的 HPMC(E5)水溶液作为润湿剂/黏合剂,按照“2.2”项所述方法,考察润湿剂/黏合剂种类及浓度对丸芯质量的影响。结果见表 3。

表 3 润湿剂/黏合剂种类及浓度对丸芯性能的影响

Tab.3 Influence of different kinds and concentrations of wetting agent/adhesive on the preparation performance of pellet cores

润湿剂/黏合剂	乙醇体积分数/%	脆碎度/%	圆整度/(°)	收率/%
蒸馏水	—	0.88	16.9	70
	10	0.99	25.6	49
	50	差	*	*
乙醇	95	差	*	*
	0.5	0.78	18.6	55
	1.0	0.72	16.8	59
PVP 水溶液	1.5	0.69	17.6	50
	0.6	0.79	17.9	66
	1.0	0.73	15.6	77
HPMC 水溶液(E5)	1.5	0.65	19.1	64

注:*表示成型性不好,无法测定或计算。

表 1 硫酸钡含量的考察

Tab.1 Content investigation of barium sulfate

硫酸钡质量分数/%	脆碎度/%	圆整度/(°)	收率/%
60	0.56	11.9	76
75	0.78	12.2	70
80	0.64	17.8	66
85	0.88	25.5	63
90	1.55	棒状	—

表 2 乳糖和 MCC 比值对丸芯性能的影响

Tab.2 Influence of different ratios of lactose/MCC on the preparation performance of pellet cores

m(乳糖):m(MCC)	圆整度/(°)	收率/%	脆碎度/%
0	25.9	61	0.32
0.50	17.8	66	0.64
0.64	16.9	70	0.88
0.80	22.8	50	1.21

乙醇为润湿剂时,挤出物表面粗糙,呈“鲨鱼皮”状,滚圆时有大量细粉存在;将转速降低,缩短滚圆时间,上述现象没有得到改善,这可能与乙醇黏性较小、不足以使物料克服滚圆转盘的剪切力有关。比较而言,以体积分数为1.0%的HPMC(E5)水溶液为黏合剂时,制得的丸芯质量较好,有利于后续操作。故选择1.0% HPMC(E5)水溶液为黏合剂。

2.3.4 滚圆时投料量

分别以100,130,160,190,210 g共5种投料量,按照“2.2”项所述方法,对所用多功能微丸包衣造粒机滚圆时的投料量进行考察。结果见表4。

由表4可知,多功能微丸包衣造粒机滚圆时的投料量会影响丸芯质量。当投料量低时,所制丸芯收率较低,小粒子较多;投料量适当增加可改善圆整度和收率,但脆碎度有升高趋势。综合考虑,选择滚圆时的投料量为160 g。

2.3.5 黏合剂用量

确定1.0% HPMC(E5)水溶液为黏合剂,按照“2.2”项所述方法,分别考察其用量为44,47,50 g时对丸芯质量的影响。结果表明,用量为44,47,50 g时收率分别为68%,77%和62%,脆碎度分别为0.77%,0.73%和0.59%,圆整度分别为17.1°,15.6°和13.2°。由此可知,1.0% HPMC(E5)水溶液用量适量增加,可提高丸芯收率,降低脆碎度,改善圆整度;但用量过多,又会引起收率降低。

2.4 丸芯工艺单因素的考察

2.4.1 挤出速度

根据预试验结果,按照“2.2”项所述方法,选取15,19,23 Hz共3种挤出速度进行单因素考察。3种的脆碎度分别为0.79%,0.71%和0.82%,圆整度分别为16.2°,15.1°和17.3°,收率分别为43%,55%和48%。结果表明,快速挤出可提高微丸生产效率,丸芯圆整度较好,收率较高;但当速度过快时,得到的挤出物表面粗糙,光洁度不好,呈“鲨鱼皮状”,且滚圆时细粉较多,出现丸芯碎裂。

2.4.2 滚圆速度

根据预试验结果,按照“2.2”项所述方法,选取3种滚圆速度(8,11,14 Hz)进行单因素考察。脆碎度分别为0.66%,0.71%和0.81%,圆整度分别为18.5°,15.1°和14.2°,收率分别为30%,55%和40%。结果表明,滚圆速度可影响制得丸芯的脆碎度、圆整度、收率及表面光洁度等。适当提高滚圆速度,可改善丸芯的圆整度及收率;但滚圆速度过快时,会出现微丸破碎,收率反而降低。

2.4.3 滚圆时间

根据预试验结果,按照“2.2”项所述方法,选取3种滚圆时间(3,5,8 min)进行单因素考察。脆碎度分别为0.88%,0.71%和0.79%,圆整度分别为21.5°,15.1°和14.3°,收率分别为55%,59%和48%。结果表明,适当延长滚圆时间,有利于改善丸芯脆碎度、圆整度及收率;但当滚圆时间过长时,丸芯出现碎渣增多,圆整度变差,收率降低。滚圆5 min,得到的丸芯性能较好。

2.5 丸芯处方工艺的优化

在上述单因素试验基础上,以挤出速度(A)、滚圆速度(B)、黏合剂用量(C)为考察因素,因素水平设计见表5。以圆整度(X_2)和收率(X_1)为评价指标,进行 $L_9(3^4)$ 正交试验设计^[25-26],综合评分= $X_2 - 2X_1$ 。正交试验结果见表6。方差分析结果见表7。

由表6可知,各因素的影响顺序为 $B > C > A$,

最佳组合为 $A_1B_2C_2$,即挤出速度为17 Hz,滚圆速度为11 Hz,黏合剂用量为47 g。由表7可知,3种因素对圆整度和收率均无显著性影响。按最优处方工艺平行制备3批硫酸钡微丸丸芯,验证3批脆碎度结果分别为0.61%,0.56%和0.53%,RSD为0.04%;堆密度分别为1.63%,1.56%和1.49%,RSD为0.07%;圆整度分别为9.1°,9.3°和8.8°,RSD为0.25%;收率分别为87%,85%和84%,RSD为1.53%。表明不同批次样品之间的差异较小,重现性良好。

表4 滚圆时投料量的考察

Tab.4 Investigation of feeding quantity

滚圆时投料量/g	收率/%	圆整度/(°)	脆碎度/%
100	56	17.2	0.66
130	59	15.1	0.71
160	66	15.6	0.68
190	60	19.6	0.73
210	50	21.3	0.78

表5 因素水平表

Tab.5 Orthogonal test factors and level tables

水平	因素 A/Hz	因素 B/Hz	因素 C/g
1	17	9	45
2	19	11	47
3	21	13	49

表 6 正交试验结果

Tab. 6 Orthogonal test results

试验号	A	B	C	D	圆整度/(°)	收率/%	综合评分
1	1	1	1	1	9.8	80.8	61.2
2	1	2	2	2	8.9	90	72.2
3	1	3	3	3	9.6	76	56.8
4	2	1	2	3	9.7	79.8	60.4
5	2	2	3	1	10.2	81.3	60.9
6	2	3	1	2	9.9	79.0	59.2
7	3	1	3	2	9.6	65.9	46.7
8	3	2	1	3	9.4	90.5	71.7
9	3	3	2	1	9.8	84.8	65.2
K_1	190.2	168.3	192.1				
K_2	180.5	204.8	197.8				
K_3	183.6	181.2	164.4				
k_1	63.4	56.1	64.0				
k_2	60.2	68.3	65.9				
k_3	61.2	60.4	54.8				
R	3.2	12.2	11.1				

表 7 方差分析结果

Tab. 7 Variance analysis results

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F	P
A	16.36	2	8.18	1.00	>0.05
B	228.40	2	114.20	13.96	>0.05
C	212.82	2	106.41	13.01	>0.05

2.6 硫酸钡微丸制备及处方参数考察

为进一步提高标志物的显影清晰度,采用粉末层积法使上述制备的硫酸钡微丸丸芯长大,制得硫酸钡微丸^[27-29]。制备过程如下:首先,投入适量硫酸钡微丸丸芯,缓慢喷入黏合剂对丸芯进行润湿;其次,边供粉边喷黏合剂,待微丸粒径达到目标大小时,停止供粉;最后,以低流速喷黏合剂一定时间,过筛,收集目标粒径 830~1 180 μm (14~20 目)丸芯,待用。

2.6.1 供粉中硫酸钡质量占比

供粉为硫酸钡、MCC 和乳糖的混合物,乳糖与 MCC 质量比为 3:5。按照“2.2”项所述方法,分别考察当供粉中硫酸钡质量分数为 75%,80%,85%,90%,95%时,制得硫酸钡微丸的脆碎度、圆整度及收率,结果如表 8 所示。

当供粉中硫酸钡质量分数较高时,所得微丸显影效果更清晰,但微丸圆整度变差,收率降低,脆碎度升高。综合考虑,选用供粉中硫酸钡的质量分数为 90%。

2.6.2 润湿剂/黏合剂种类及浓度

按照“2.2”项所述方法,分别考察蒸馏水、体积分数为 1.0%的 HPMC(E5)和 10%的 PVP 水溶液作为润湿剂/黏合剂的情况,发现在使用 HPMC 水溶液时,粉末层积过程易控制,微丸间黏连现象较少,故选用 HPMC 水溶液作为黏合剂。进一步对体积分数为 2.0%,3.0%,4.0%,5.0%的 HPMC 水溶液进行考察,结果表明,体积分数为 2.0%和 3.0%时微丸不黏连,4.0%时出现轻度黏连,5.0%时黏连情况明显;其收率分别为 75%,76%,80%和 65%,脆碎度分别为 0.71%,0.68%,0.58%和 0.5%,圆整度分别为 10.2°,9.9°,10.8°和 15.6°。

当 HPMC 溶液体积分数为 4.0%时,制得微丸的圆脆碎度较低,收率高,且圆整度好;提高到 5.0%时,微丸易发生黏连,层积过程无法顺利进行,故选择 HPMC 溶液体积分数为 4.0%。

2.6.3 丸芯投料量

按照“2.2”项所述方法,分别考察丸芯投料量为 100,200,300,400 g 时的情况。4 种投料量所得微丸的

表 8 供粉中硫酸钡质量占比对微丸质量的影响

Tab. 8 Influence of the mass ratio of barium sulfate in powder on the quality of pellets

硫酸钡质量分数/%	圆整度/(°)	收率/%	脆碎度/%
75	10.5	96	0.66
80	11.2	86	0.74
85	16.7	84	0.42
90	23.1	80	0.83
95	表面粗糙	60	0.99

脆碎度分别为 0.88%, 0.89%, 0.85% 和 0.90%, 圆整度分别为 14.6°, 10.5°, 10.1° 和 9.5°, 收率分别为 60%, 80%, 85% 和 84%。100 g 投料量时, 丸芯较少, 无法在挡板后形成扇形, 与挡板的撞击力大, 易被破坏, 微丸圆整度较低。结果表明, 投料量适当增多, 挡板后扇形情况良好, 丸芯碰撞机会增多, 利于改善圆整度, 减少破坏。综合考虑, 选择丸芯投料量为 300 g。

2.7 硫酸钡微丸工艺参数考察

2.7.1 滚圆转盘转速

按照“2.2”项所述方法, 分别考察滚圆转盘转速为 3~5, 5~7, 7~9 Hz 时的情况。转速为 3~5 Hz 和 5~7 Hz 时微丸碎粒少, 7~9 Hz 时微丸碎粒增多; 圆整度分别为 9.6°, 9.0° 和 11.5°, 收率分别为 76%, 80% 和 73%。结果表明, 转速较小时, 微丸的运动状态不理想, 不能很好地形成扇形, 导致黏合剂不能均匀喷洒到微丸表面, 微丸圆整度不好, 易黏连; 转速较大时, 撞击力较大, 易引起微丸磨损、碎裂, 甚至被甩出容器外。故选择转速为 5~7 Hz。

2.7.2 黏合剂的供液速度

按照“2.2”项所述方法, 分别考察黏合剂供液速度(蠕动泵转速)为 1~3, 3~5, 5~7 Hz 时的情况。供液速度为 1~3 Hz 和 3~5 Hz 时微丸无黏连现象, 5~7 Hz 时出现黏连; 圆整度分别为 11.6°, 10.1° 和 13.5°, 收率分别为 76%, 87% 和 60%。结果表明, 黏合剂供液速度较小时, 供粉不易黏附在微丸上, 利用率较低; 供液速度过大时, 微丸出现黏连, 收率降低。故选择黏合剂的供液速度为 3~5 Hz。

2.7.3 喷枪雾化压力

按照“2.2”项所述方法, 考察喷枪雾化压力分别为 0.50, 0.60, 0.70 MPa 时的情况。压力为 0.50 MPa 和 0.60 MPa 时微丸容器内状态好, 0.70 MPa 时出现微丸黏锅; 圆整度分别为 11.6°, 10.5° 和 12.8°, 收率分别为 85%, 90% 和 80%。结果表明, 粉末层积过程中, 喷枪和挡板的高度固定, 当雾化压力较低时, 黏合剂的喷射范围较小, 不能完全均匀润湿容器内所有微丸, 从而使药粉不能被均匀吸附, 微丸圆整度不好; 雾化压力较高时, 黏合剂易被喷洒到转盘及容器器壁上, 微丸出现黏壁、聚集现象。故选择喷枪雾化压力为 0.6 MPa。

2.8 硫酸钡微丸处方工艺验证

按照上述处方工艺筛选结果, 制备 3 批硫酸钡微丸, 验证结果如下: 3 批硫酸钡微丸的堆密度分别为 1.31%, 1.42% 和 1.39%, RSD 为 0.06%; 脆碎度分别为 0.56%, 0.48% 和 0.52%, RSD 为 0.04%; 圆整度分别为 9.9°, 9.4° 和 9.6°, RSD 为 0.25%; 收率分别为 93%, 88% 和 90%, RSD 为 2.51%。这表明不同批次的硫酸钡微丸质量无显著性差异, 说明其处方、工艺稳定可行, 重现性良好。

3 讨论

3.1 显影剂

硫酸钡(Ⅱ型)干混悬剂(硫酸钡含量在 95% 以上)在临床上广泛用于食道、胃、十二指肠、小肠、结肠的单、双对比造影检查。由于其颗粒较细且均匀, 充盈性和流动性好, 且安全性有保证, 因而常作为显影剂用于各种不透 X 线标志物的制备^[10,30-31]。故本实验以硫酸钡(Ⅱ型)干混悬剂为显影剂, 研制高载药量的硫酸钡微丸。

3.2 不透 X 线标志物

常用的肠道动力检查方法有结肠传输试验、氢呼气试验、核素扫描等。以不透 X 线标记物为基础的结肠传输试验, 因具有简便、快捷、安全、费用低廉等特点, 被广泛用于临床^[32]。患者口服 20 粒不透 X 线标记物后, 分别于 24, 48, 72 h 拍摄腹部平片, 若 72 h 时结肠内存留标志物大于 20%, 则提示结肠传输异常。故制备流动性好、体内能够清晰显影的不透 X 线标记物对于保证检查结果准确可靠非常重要。本试验研制的硫酸钡微丸用于制备不透 X 线标志物, 在胃肠道中显影。胃肠道中的内容物成分复杂, 食物、粪便等的存在会干扰检查。微丸中硫酸钡的含量越高, 显影越清晰。

3.3 微丸丸芯

由于高载药量的微丸制备工艺难度较大, 导致生产重现性差。如何通过处方工艺筛选及优化制得高载药量硫酸钡微丸丸芯是研究的重点。载药量的高低直接影响软材的黏性、塑性和压缩成型性, 从而明显影响微丸的成型及质量。载药量低, 微丸圆整度好, 收率高; 载药量高, 微丸成球性能差, 收率低。应用挤出滚圆

制丸技术,载药量 20%~50%时,微丸较易成型。故应综合考虑药物的临床使用量和微丸的成球性能,确定微丸的载药量^[24,28-29]。

挤出滚圆法是目前国际制药工业应用较为广泛的一种微丸制备技术,所得微丸圆整度和流动性好,粒度分布集中,有较高收率,且微丸硬度大、脆碎度小,具有较均一的形状及大小,工艺稳定,便于进一步包衣等操作。此外,挤出滚圆法制得的微丸载药量相对较大,密度高,有效成分分布均匀,生产效率高,工艺过程可参数化,易于控制,适于工业化大生产^[35],能很好地满足制备高载药量硫酸钡微丸丸芯的需求。

MCC 流体学性质适宜、黏合性质良好,此外其比表面积较大,内部孔隙高,具有辅助润湿、水不溶性、相容性好等特性,还可通过塑化控制水迁移、防止相分离^[36],有助于挤出和滚圆过程的顺利完成。但单独使用 MCC 时,微丸脆碎度较高。为改善微丸的成型性,选择高载药量的硫酸钡微丸丸芯赋形剂——乳糖/MCC,二者质量比为 0.64。

润湿剂或黏合剂的种类、用量与特定的物料组成有关,显著影响挤出滚圆法制备微丸的质量。润湿剂用量过少,如果物料黏性小,塑性不足,则挤出物干燥、粗糙、易碎,滚圆时易出现大量细粉或不能成球形;如果物料黏性大,则挤出物过硬甚至不能将其剪切断。润湿剂用量过多、物料过湿时,挤出滚圆过程中易聚结,制得的微丸粒径较大,形状大小不规则,甚至黏贴于滚圆筒壁^[37]。硫酸钡本身的黏性很低,本试验选择高载药量硫酸钡微丸丸芯的黏合剂为 1.0% (体积分数) HPMC(E5) 水溶液,用量为 47 g。

脆碎度、圆整度、收率及堆密度等项目均为微丸的质量评价指标^[18,38]。由于在研究过程中,微丸的堆密度无显著性差异,而脆碎度都在合格范围内,故选取的主要考察指标为收率和圆整度。

3.4 高载药量硫酸钡微丸

为进一步提高微丸在体内的显影效果,采用粉末层积法对丸芯进行长大处理得到硫酸钡微丸。粉末层积法制备微丸时,处方因素(丸芯的投料量、供粉组成、黏合剂种类及浓度)和工艺因素(滚圆转盘转速、黏合剂的供液速度、喷枪雾化压力、喷枪及挡板的位置)等均会对微丸的成型性产生影响^[28],其中丸芯表面的润湿是促进药粉黏附的主要动力。黏合剂种类及用量直接影响层积过程的均匀性、微丸收率及机械强度^[39]。研究发现,以 HPMC 水溶液为黏合剂时,操作顺利,故选择黏合剂为 HPMC 水溶液,其浓度为 4.0%。经过筛选和优化,最终供粉中硫酸钡的质量分数为 90%时,硫酸钡微丸由内而外显影密度增强,显影效果更加清晰,且粉末层积法得到的硫酸钡微丸收率高、圆整光滑,具有一定的强度,适合进行包衣^[28]。

4 结 语

1)以硫酸钡为造影剂,采用挤出滚圆法制备了高载药量硫酸钡丸芯,通过粉末层积法在丸芯外包装高载药量硫酸钡药物层,成功制备了高载药量硫酸钡微丸,可实现消化道的清晰显影,解决了慢传输型便秘临床诊断用不透 X 线标志物短缺的问题,也为其他药物高载药量微丸的制备提供了新思路。

2)所制得的硫酸钡丸芯圆整度好,制备工艺可靠,载药量为 80%,550~700 μm (24~30 目)收率可达 85.33%;粉末层积法供粉中硫酸钡质量分数为 90%,830~1 180 μm (14~20 目)收率可达 90.33%。

3)后续将进一步优化该处方工艺,为工业放大生产提供技术支持。此外,该制剂体外稳定性评价、体内稳定性评价及显影情况,以及提高其在体内消化道酸碱环境中稳定性的方法,将是今后继续深入考察的重点。

参考文献/References:

- [1] 徐思敏,戴泽琦,李苗苗,等.口服中成药治疗便秘临床研究证据的概况性综述[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(20):144-153.
XU Simin,DAI Zeqi,LI Miaomiao,et al. Clinical evidence of treatment of constipation with oral Chinese patent medicine: A scoping review [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae,2022,28(20):144-153.
- [2] 丁一宁,于飞.中药调节肠道微生态治疗慢传输型便秘的研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(10):206-209.
DING Yining,YU Fei. Research progress on traditional Chinese medicine treatment of regulating gut microbiota in slow transit constipation[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine,2022,40(10):206-209.
- [3] 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.

- [4] RAO S S C, RATTANAKOVIT K, PATCHARATRAKUL T. Diagnosis and management of chronic constipation in adults[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2016, 13(5): 295-305.
- [5] 中国医师协会肛肠医师分会. 便秘外科诊治指南(2017)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(3): 241-243.
Anorectal Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of constipation surgery(2017)[J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2017, 20(3): 241-243.
- [6] 王勇帮, 黄忠诚. 混合型便秘诊治进展[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2022, 11(1): 59-64.
WANG Yongbang, HUANG Zhongcheng. Advances in the diagnosis and treatment of mixed constipation[J]. *Chinese Journal of Colorectal Diseases (Electronic Edition)*, 2022, 11(1): 59-64.
- [7] JIANG Yongxiang, KONG Hao, CHANG Tingmin, et al. Modified colonic transit test in healthy subjects and constipated patients: A triple-phase, two-center prospective study[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 36(4): 959-967.
- [8] KIM E R, RHEE P L. How to interpret a functional or motility test-colon transit study[J]. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 2012, 18(1): 94-99.
- [9] 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.
- [10] 谢英花, 孟晗川, 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.
- [11] 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.
- [12] 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 colon transit test in chronic functional constipation[J]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2019, 3(23): 184-185.
- [13] 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.
- [14] 卢璨, 孙洁. 碘海醇与硫酸钡两种造影剂在脑卒中后吞咽障碍患者吞咽造影检查中的应用[J]. *中国医药导报*, 2021, 18(11): 129-132.
LU Can, SUN Jie. Application of iohexol and barium sulfate as contrast agents in swallowing angiography of patients with dysphagia after stroke[J]. *China Medical Herald*, 2021, 18(11): 129-132.
- [15] 左敬国, 郑磊, 崔庆平. 分别使用泛葡胺溶液及硫酸钡混悬液造影剂对视频吞咽造影检查结果的影响[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(5): 92-93.
ZUO Jingguo, ZHENG Lei, CUI Qingping. Effects of meglumine diatrizoate solution and barium sulfate suspension contrast agent on the results of video swallowing radiography[J]. *Journal of Imaging Research and Medical Applications*, 2020, 4(5): 92-93.
- [16] ABDUL S, CHANDEWAR A V, JAISWAL S B. A flexible technology for modified-release drugs; Multiple-unit pellet system (MUPS)[J]. *Journal of Controlled Release*, 2010, 147(1): 2-16.
- [17] 张琦, 程刚, 靖博宇, 等. 盐酸甲氧氯普胺缓释微丸的制备研究[J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(6): 631-638.
ZHANG Qi, CHENG Gang, JING Boyu, et al. Study on the preparation of metoclopramide hydrochloride sustained-release pellets[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2022, 39(6): 631-638.
- [18] 吕志阳, 陈璟, 顾雪梅, 等. 挤出滚圆法制备芪归微丸及其含量测定研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(1): 106-108.
LYU Zhiyang, CHEN Jing, GU Xuemei, et al. Preparation of Qigui pellet by extrusion spherulization and determination of its content[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2020, 31(1): 106-108.
- [19] 陶娟, 苏艳慧, 周圆, 等. 大蒜辣素前体微丸片的制备及其体内评价[J]. *中国药科大学学报*, 2022, 53(2): 200-206.
TAO Juan, SU Yanhui, ZHOU Yuan, et al. Preparation and in vivo evaluation of a novel allicin pro-drug tablet[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2022, 53(2): 200-206.
- [20] 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.
- [21] 鞠佳芮, 戴俊东, 朱笑颜, 等. 姜黄素自微乳结肠炎症靶向微丸的处方研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(9): 977-982.
JU Jiarui, DAI Jundong, ZHU Xiaoyan, et al. Study on the prescription of curcumin self-microemulsion colon inflammation-targeted pellets[J]. *Journal of Changchun University of Chinese Medicine*, 2022, 38(9): 977-982.
- [22] 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.
- [23] 江蕾蕾, 王秀敏, 江昌照, 等. 大黄酸结肠靶向微丸包衣处方的筛选及其释药性能评价[J]. *中成药*, 2022, 44(4): 1247-1250.
JIANG Leilei, WANG Xiumin, JIANG Changzhao, et al. Screening of coating formulation of rhein colon-targeted pellets and evaluation of drug release performance[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2022, 44(4): 1247-1250.
- [24] 卢晓艺, 许文, 叶森, 等. 盐肤木总酚酸微丸的处方优化及制备工艺研究[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(13): 2785-2791.

- LU Xiaoyi, XU Wen, YE Miao, et al. Preparation of Rhus Chinensis total phenolic acid pellets by extrusion-spheronisation method[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2019, 44(13): 2785-2791.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 爰晨, 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.
- [28] 王春亚, 李泽平, 刘志强, 等. 粉末层积法和液相层积法制备多西环素肠溶微丸的对比[J]. *沈阳药科大学学报*, 2021, 38(7): 649-655.
WANG Chunya, LI Zeping, LIU Zhiqiang, et al. Comparison of preparation of doxycycline enteric-coated pellets by powder layering method and liquid phase layering method[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2021, 38(7): 649-655.
- [29] 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.
- [30] 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. Development of opaque X-ray marker in colon transit test[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2008, 28(5): 396-397.
- [31] 尹淑慧, 赵克, 史琪荣, 等. 自制结肠传输试验用标志物的制备与应用[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2010, 19(4): 358-359.
YIN Shuhui, ZHAO Ke, SHI Qirong, et al. The preparation and clinical application of a self-made marker for colonic transit test[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 19(4): 358-359.
- [32] 任晓阳, 殷燕, 闫小妮, 等. 不同检测方法对基于罗马Ⅳ标准的排便障碍型便秘的诊断价值[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2022, 43(6): 867-871.
REN Xiaoyang, YIN Yan, YAN Xiaoni, et al. The diagnostic value of different methods for detecting constipation with defecation disorder based on Roman Ⅳ criteria[J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences)*, 2022, 43(6): 867-871.
- [33] 张婧, 李翔, 廖正根, 等. 高载药量二十五味肺病微丸的制备及其性能考察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(1): 1-5.
ZHANG Jing, LI Xiang, LIAO Zhenggen, et al. Preparation and evaluation of Ershiwuwei Feibing pellets with high drug loading[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2016, 22(1): 1-5.
- [34] 陈红霞, 贾晓斌, 陈彦, 等. 挤出滚圆法制备中药复方当归补血微丸及其性质考察[J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(8): 625-628.
CHEN Hongxia, JIA Xiaobin, CHEN Yan, et al. Preparation and characterization of pellets for nourishing blood of Angelica sp. by extrusion-spheronization[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 2007, 16(8): 625-628.
- [35] 徐涛, 涂家生, 高永良. 挤出-滚圆法制备微丸的设备和辅料研究进展[J]. *药学服务与研究*, 2013, 13(1): 16-20.
XU Tao, TU Jiasheng, GAO Yongliang. Research advances in the equipments and excipients in preparation of pellets with extrusion-spheronisation[J]. *Pharmaceutical Care and Research*, 2013, 13(1): 16-20.
- [36] 杨莹, 万科, 罗鑫, 等. 微晶纤维素联用硬脂酸制备阿司匹林缓释微丸影响研究[J]. *中国药学杂志*, 2017, 52(23): 2098-2103.
YANG Ying, WAN Ke, LUO Xin, et al. Preparation of aspirin sustained release pellets using stearic acid and microcrystalline cellulose[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2017, 52(23): 2098-2103.
- [37] 李青坡, 游剑, 杨蕾, 等. 挤出滚圆法制备葛根芩连微丸[J]. *中草药*, 2005(10): 1473-1476.
LI Qingpo, YOU Jian, YANG Lei, et al. Preparation of Gegen Qinlian pellets by extrusion-spheronization method[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2005(10): 1473-1476.
- [38] 吕志阳, 陈璟, 汪洁, 等. 山楂叶提取物微丸制备及其含量测定方法研究[J]. *现代盐化工*, 2019, 46(5): 19-21.
LYU Zhiyang, CHEN Jing, WANG Jie, et al. Preparation of hawthorn leaf extract pellets and determination of its content[J]. *Modern Salt and Chemical Industry*, 2019, 46(5): 19-21.
- [39] 王伟, 肖颖. 头孢丙烯掩味微丸的制备及其丸芯的处方工艺优化[J]. *中国药房*, 2018, 29(19): 2622-2625.
WANG Wei, XIAO Ying. Preparation of cefprozil bitter-masked pellets and optimization of formulation and technology of its pellet core [J]. *China Pharmacy*, 2018, 29(19): 2622-2625.