

[制 剂]

夏枯草有效组分结肠靶向微丸的制备及其体外释药行为

张建伟, 刘 力*, 王 琴, 徐德生
(上海中医药大学附属曙光医院, 上海 200021)

摘要: **目的** 制备夏枯草有效组分结肠靶向微丸, 并评价其体外释药行为。**方法** 流化床包衣法制备微丸。以体外累积释放率为评价指标, 羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、聚丙烯酸树脂 (Eudragit S100)、枸橼酸三乙酯 (TEC) 用量为影响因素, 正交试验优化处方。以迷迭香酸含量为指标, 评价体外释药行为。**结果** 最佳处方为 HPMC 用量 5%, Eudragit S100 用量 70%, TEC 用量 20%, 所得微丸在 pH 7.6 PBS (转运 2 h) 中累积释放率达 90% 以上, 而在 pH 1.0 HCl (转运 2 h)、pH 6.8 PBS (转运 3 h) 中未溶出药物。**结论** 夏枯草有效组分结肠靶向微丸可达到体外结肠靶向效果。

关键词: 夏枯草; 有效组分; 结肠靶向微丸; 体外释药行为; 流化床包衣法; 正交试验

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2017)11-2273-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.11.010

Preparation of colon-targeted pellets of *Prunellae Spica* effective components and the *in vitro* drug-release behaviors

ZHANG Jian-wei, LIU Li*, WANG Qin, XU De-sheng
(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare colon-targeted pellets of *Prunellae Spica* effective components and to evaluate the *in vitro* drug-release behaviors. **METHODS** Fluidized bed coating method was adopted in the preparation of pellets. With *in vitro* accumulative release rate as an evaluation index, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), polyacrylic resin (Eudragit S100) and triethyl citrate (TEC) amounts as influencing factors, orthogonal test was applied to optimizing the formulation. The *in vitro* drug-release behaviors were evaluated with rosmarinic acid content as an index. **RESULTS** The optimal formulation was determined to be 5% for HPMC amount, 70% for Eudragit S100 amount, and 20% for TEC amount. The obtained pellets attained an accumulative release rate of more than 90% in pH 7.6 PBS (transportation for 2 h), while no drug dissolution was found in pH 1.0 HCl (transportation for 2 h) or pH 6.8 PBS (transportation for 3 h). **CONCLUSION** Colon-targeted pellets of *Prunellae Spica* effective components can achieve *in vitro* colon-targeted effect.

KEY WORDS: *Prunellae Spica*; effective components; colon-targeted pellets; *in vitro* drug-release behaviors; fluidized bed coating method; orthogonal test

夏枯草有效组分有较好的抗结肠癌肿瘤、抑制结肠癌 Ls174-T 细胞粘附、移动和浸润能力, 其中迷迭香酸为防治结肠癌术后转移的有效成分^[1], 为提高其在结肠部位的药物浓度, 增强临床疗效, 故将其开发成口服结肠靶向制剂, 目前根据设计原理主要分为酶降解型^[2]、pH 依赖型^[3]、时间依赖型^[4]、压力控制型^[5]、联合应用型^[6-9]等。由于小肠末端 pH 值和结肠的差异较小, 病理情况下后者

收稿日期: 2017-02-07

基金项目: 上海市科委“科技创新行动计划”生物医药领域科技支撑项目 (13401900302); 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 (ZY3-JSFC-2-3004)

作者简介: 张建伟 (1984—), 女, 硕士, 药师, 从事中药新药研究。Tel: (021) 53827661, E-mail: Greenjianwei@163.com

* 通信作者: 刘 力 (1961—), 女, 硕士, 教授, 从事中药新药研究。Tel: (021) 53827660, E-mail: liuli2750@163.com

可能比前者还低,而且胃排空时间、结肠压力受各种因素的影响较大,故为了解决单一释药机制的不足,本实验联合 pH 依赖、时间依赖 2 种释药机制,以羟丙基甲基纤维素(HPMC)为时滞层包衣材料,聚丙烯酸树脂 S100(Eudragit S100)为 pH 依赖层包衣材料^[10-11],制备多元定位释药的夏枯草有效组分结肠靶向微丸,并以迷迭香酸含量为指标,评价其体外释药行为。

1 材料

1.1 仪器 FA2004B、TG332A 电子天平(上海精密科学仪器有限公司);DHG-9140A 电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);HDI-IB 数显恒温磁力搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表有限公司);ACS-3A 电子计价秤(上海大和衡器有限公司);WBF-3G 多功能流化床(重庆英格造粒包衣技术有限公司);DT800 智能溶出仪(德国艾维卡公司);HP1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司)。

1.2 试药 夏枯草有效组分(夏枯草经水提、浓缩、乙醇抽提、萃取、冷冻干燥等步骤制得)。迷迭香酸对照品(批号 11871-201102,中国食品药品检定研究院,含量 99.8%)。空白淀粉丸芯(20~25 目,重庆小丸科贸有限公司);羟丙基甲基纤维素 zw-4000(HPMC 4M)、zw-15000(HPMC 15M)(浙江中维药业有限公司);羟丙基甲基纤维素 K100M(上海卡乐康包衣技术有限公司);Eudragit S100(德国罗姆公司);邻苯二甲酸二乙酯(DEP)、聚乙二醇 6000(PEG 6000)(国药集团化学试剂有限公司);枸橼酸三乙酯(TEC,美国 Alfa Aesar 公司);滑石粉(南昌白云药业有限公司)。甲醇为色谱纯(德国 CNW 公司);其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 载药包衣

2.1.1 药物溶液配制 将处方量夏枯草有效组分缓慢加到适量水中,超声溶解,配成 10% 水溶液。

2.1.2 时滞层包衣液配制 将处方量 HPMC 分散于 20%~30% 热水中,搅拌至充分水合,加入剩余乙醇溶液,搅拌至澄清,再依次加入处方量增塑剂、滑石粉,持续搅拌均匀,即得 0.7% HPMC 水溶液。

2.1.3 pH 依赖层包衣液配制 将处方量 Eudragit S100 缓慢加到适量乙醇中,搅拌至完全溶解,再依次缓慢加入处方量增塑剂、滑石粉,各搅拌 1 h,持续搅拌,即得 6% Eudragit S100 包衣液。

2.1.4 载药包衣工艺 200 g 微丸在流化床中预热至 38~40℃,持续搅拌药物溶液或包衣液,依次包裹药物层、时滞层、pH 依赖层。工艺参数为进风量 90~110 m³/h,进风温度 50~60℃,雾化压力 100~120 kPa,喷液体积流量 2~6 mL/min。包衣完毕后,流化床中流化干燥 30 min,置于烘箱中作热处理。

2.2 体外释放度测定

2.2.1 色谱条件及方法学考察 Diamonsil C₁₈ 色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm);pH 1.0 HCl、pH 6.8 PBS、pH 7.6 PBS 中迷迭香酸的检测波长分别为 327、325、326 nm;柱温 25.0℃;流动相甲醇-0.1% 甲酸(45:55);体积流量 1.0 mL/min;进样量 20 μL。经方法学考察,符合含量分析测定要求。

2.2.2 时滞层包衣微丸释放度测定 参照 2015 年版《中国药典》四部溶出度与释放度测定法第 1 法测定,温度(37.0±0.5)℃,转速 100 r/min,溶出液体积 900 mL。精密称取 1 g 微丸于转篮中,释放介质为 pH7.6 PBS,于 10、20、40、60、90 min 各取样 5 mL,同时补充同温同体积 pH 7.6 PBS,0.45 μm 水性滤头过滤,续滤液在“2.2.1”项条件下测定峰面积,计算累积溶出率,绘制溶出曲线。计算公式如下(n 为取样点个数, C_{∞} 为药物完全溶出时的浓度, m 为药物完全溶出时的前一次取样点数)。

$$Q_n = \frac{900C_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times 5}{900C_{\infty} + \sum_{i=1}^m C_i \times 5} \times 100\%$$

2.2.3 结肠靶向微丸释放度测定 参照 2015 年版《中国药典》四部溶出度与释放度测定法肠溶制剂方法 2,温度(37.0±0.5)℃,转速 100 r/min,溶出液体积 900 mL。精密称取 1 g 结肠靶向微丸于转篮中,依次在 pH 1.0 HCl 中转运 2 h、pH 6.8 PBS 中转运 3 h、pH 7.6 PBS 中转运 5 h,并依次在 pH 1.0 HCl 中第 2 个小时,pH 6.8 PBS 中第 1、3 个小时及 pH 7.6 PBS 中第 1、2、3、5 个小时各取样 5 mL,同时补充同温同体积相应释放介质,0.45 μm 水性滤头过滤,续滤液在“2.2.1”项条件下测定峰面积,计算累积溶出率(公式同“2.2.2”项),绘制溶出曲线。

3 结果

3.1 时滞层包衣材料 HPMC 型号筛选 固定包衣

材料 HPMC 为载药微丸重的 3%，以包衣难易及体外累积释放率为评价指标，考察 HPMC 4M、15M、100M 对包衣微丸体外释药行为的影响，结果见图 1。由图可知，微丸体外累积溶出率与时滞层包衣材料 HPMC 黏度成反比，即 HPMC 15M 包衣微丸药物释放时滞效果优于 HPMC 4M。当黏度大于 15 000 mPa·s 时，药物释放速率随黏度增加而变化不明显，而且黏度增大时微丸表面易粘连，包衣工艺难度有所增加。因此，选择 HPMC 15M 作为时滞层包衣材料。

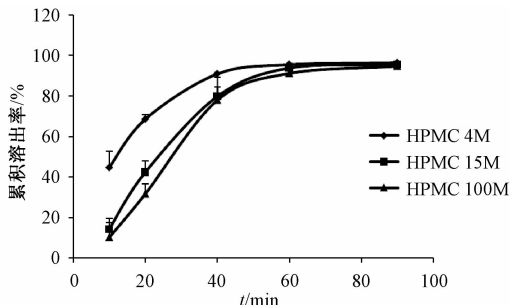


图 1 HPMC 型号对微丸体外释药行为的影响
Fig.1 Effect of HPMC type on pellets' *in vitro* drug-release behaviors

3.2 时滞层增塑剂 PEG 6000 用量筛选 固定包衣材料 HPMC 15M 为载药微丸重的 9%，考察 PEG 6000 用量 0、4%、6%、8%、10% 对微丸体外释药行为的影响，结果见图 2。由图可知，PEG 6000 用量为 0~10% 时，主要起增塑作用；随着用量增加，药物溶出速率减慢；当用量不少于 10% 时，主要起亲水作用，药物溶出速率大于不加 PEG 6000 时。因此，选择 PEG 6000 用量为 8%。

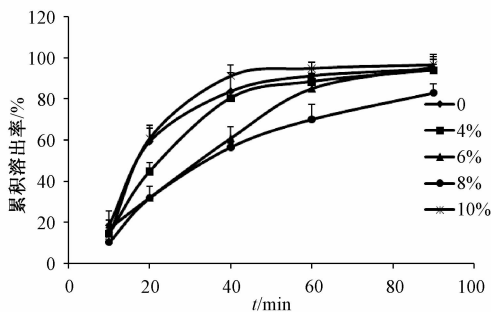


图 2 PEG 6000 用量对微丸体外释药行为的影响
Fig.2 Effect of PEG 6000 amount on pellets' *in vitro* drug-release behaviors

3.3 时滞层包衣材料 HPMC 15M 用量筛选 固定时滞层包衣液处方，对载药微丸包时滞层衣，考察 HPMC 15M 用量 3%、5%、7%、9%、13% 对微

丸体外释药行为的影响，结果见图 3。由图可知，随着 HPMC 15M 用量增加，药物溶出速率逐渐减慢；当用量大于 9% 时，药物释放速率减慢程度不明显；当用量小于 3% 时，衣膜不能完全覆盖载药微丸，导致厚度不均匀，药物溶出速率差异大。因此，选择 HPMC 15M 用量为 9%。

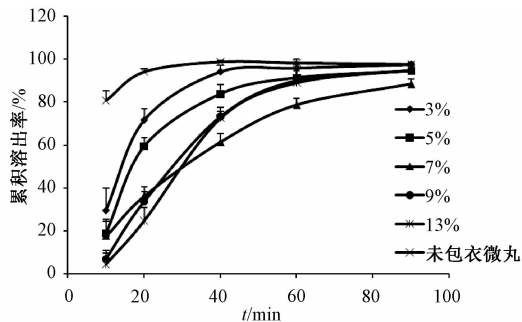


图 3 HPMC 15M 用量对微丸体外释药行为的影响
Fig.3 Effect of HPMC 15M amount on pellets' *in vitro* drug-release behaviors

3.4 pH 依赖层增塑剂种类筛选 固定时滞层和 pH 依赖层包衣材料 (Eudragit S100) 用量 15%，考察增塑剂 PEG 6000、TEC、DEP 对微丸体外释药行为的影响，结果见图 4。在包衣液中，增塑剂是非常重要的组分之一，可降低包衣材料的玻璃化温度，改善聚合物的成膜性、可塑性及对基底的粘附状态，并可调节衣膜的柔韧性、通透性，增加其致密性、完整性^[12]。由图可知，3 种增塑剂对衣膜增塑作用的影响程度依次为 PEG 6000 > TEC > DEP，其中 PEG 6000 为水溶性物质，虽能溶于乙醇，但溶解缓慢，在 pH 依赖层包衣液中不易迅速溶解、均匀分布。因此，选择 TEC 作为 pH 依赖层增塑剂。

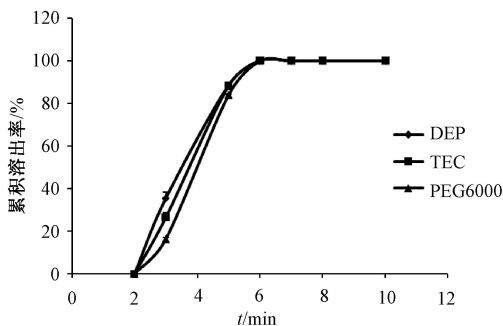


图 4 增塑剂种类对微丸体外释药行为的影响
Fig.4 Effect of plasticizer kind on pellets' *in vitro* drug-release behaviors

3.5 pH 依赖层 TEC 用量筛选 固定时滞层和 pH 依赖层包衣材料用量，考察 TEC 用量 10%、15%、

20% 对微丸体外释药行为的影响, 结果见图 5。由图可知, TEC 用量在 10% ~ 20% 范围内时, 药物溶出速率随着用量增加明显减缓; 用量低于 10% 时, 聚合物可塑性差, 形成衣膜脆性、药物溶出速率大; 用量高于 20% 时, 包衣过程中喷枪易堵塞, 形成衣膜较软, 微丸之间易粘连成团, 降低了包衣微丸收率, 增加了包衣工艺难度。因此, 选择 TEC 用量为 20%。

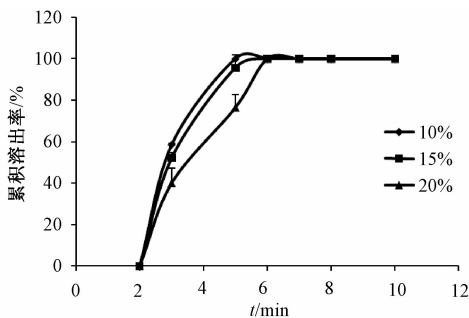


图 5 TEC 用量对微丸体外释药行为的影响
Fig. 5 Effect of TEC amount on pellets' *in vitro* drug-release behaviors

3.6 pH 依赖层滑石粉用量筛选 固定时滞层和 pH 依赖层包衣材料用量, 考察滑石粉用量 10%、20%、40% 对微丸体外释药行为的影响, 结果见图 6。由图可知, 滑石粉用量在 10% ~ 40% 范围内时, 对微丸体外释药行为的影响不大; 但用量较低时, 微丸易粘连, 导致衣膜不均匀或破损, 药物释放加快; 用量超过 40% 时, 滑石粉易在管道中沉积, 堵塞喷枪, 并且影响喷液体积流量, 不利于包衣过程顺利进行。因此, 选择滑石粉用量为 20%。

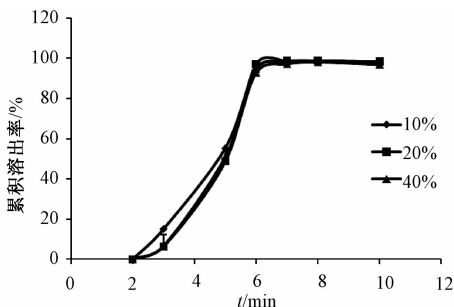


图 6 滑石粉用量对微丸体外释药行为的影响
Fig. 6 Effect of talc amount on pellets' *in vitro* drug-release behaviors

3.7 热处理时间筛选^[13] 固定时滞层和 pH 依赖层包衣处方用量, 微丸包衣完毕后置于烘箱 (40 ℃) 中热处理, 考察热处理 0、8、12、24 h 对微丸体外释药行为的影响, 结果见图 7。由图可

知, 在 40 ℃ 下热处理时间对体外释药行为的影响较小; 超过 24 h 后, 微丸体外溶出速率略有增加。因此, 选择热处理时间为 8 h。

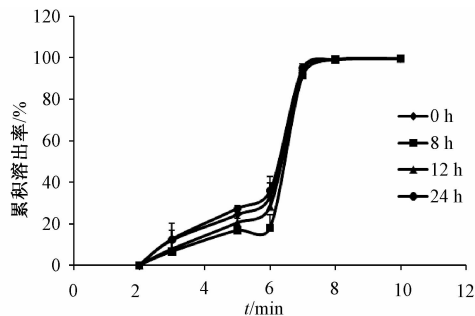


图 7 热处理时间对微丸体外释药行为的影响
Fig. 7 Effect of heat treatment time on pellets' *in vitro* drug-release behaviors

3.8 pH 依赖层包衣材料 Eudragit S100 用量筛选 固定时滞层包衣处方及用量, 以及 pH 依赖层包衣处方, 考察 Eudragit S100 用量 30%、34%、38%、42%、61.5%、74% 对微丸体外释药行为的影响, 结果见图 8。由图可知, 随着 Eudragit S100 用量增加, 药物在胃肠道上段的释放速率显著降低, 用量低于 38% 时, 累积释放度达 80%; 用量为 61.5% 时, 累积释放度仅为 20%; 用量为 74% 时, 药物在胃肠道上段不释放, 在结肠 pH 7.6 PBS 中转运 1 h 时, 释放 5% 左右, 而转运 2 h 时释放 90% 以上, 达到结肠靶向目的。因此, 选择 Eudragit S100 用量在 66% ~ 74% 范围内。

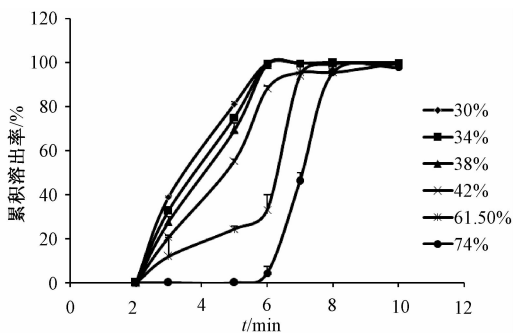


图 8 Eudragit S100 用量对微丸体外释药行为的影响
Fig. 8 Effect of Eudragit S100 amount on pellets' *in vitro* drug-release behaviors

3.9 处方优化 根据单因素试验结果, 选择对释药行为影响较大的 HPMC 用量 (A)、Eudragit S100 用量 (B)、TEC 用量 (C) 3 个因素进行正交试验, 并测定体外累积释放率。以 Q_{5h} 表示微丸在 pH 6.8 PBS 中转运 3 h 后的累积释放率, Q_{7h} 表示微丸在 pH 7.6 PBS 中转运 2 h 后的累积释放率,

以 $|Q_{7h}-Q_{5h}|$ 为评价指标, 结合 Q_{5h} 小于 10%、 Q_{7h} 不小于 80% 的要求及包衣工艺等优化处方。试验设计与结果见表 1, 方差分析见表 2。

表 1 试验设计与结果
Tab. 1 Design and results of tests

编号	A HPMC/%	B Eudragit S100/%	C TEC/%	D 误差	$Q_{5h}/\%$	$Q_{7h}/\%$	$ Q_{7h}-Q_{5h} /\%$
1	5(1)	66(1)	10(1)	(1)	91.31	99.86	8.55
2	5(1)	70(2)	15(2)	(2)	3.83	71.29	67.46
3	5(1)	74(3)	20(3)	(3)	0	67.55	67.55
4	7(2)	66(1)	15(2)	(3)	30.05	92.48	62.38
5	7(2)	70(2)	20(3)	(1)	0	57.97	57.97
6	7(2)	74(3)	10(1)	(2)	92.99	99.89	6.90
7	9(3)	66(1)	20(3)	(2)	0	81.16	81.16
8	9(3)	70(2)	10(1)	(3)	90.64	99.85	9.21
9	9(3)	74(3)	15(2)	(1)	1.87	75.35	75.35
K_1	143.56	152.09	24.66	141.87			
K_2	127.25	134.64	205.19	155.52			
K_3	165.72	149.80	206.68	139.14			
R	38.47	17.45	182.02	16.38			

注： $|Q_{7h}-Q_{5h}|$ 越大，药物在胃肠道上段的累积释放越少，在结肠部位的累积释放越多

表 2 方差分析
Tab. 2 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	248.558	2	124.279	4.841	0.171
B	59.952	2	29.976	1.168	0.461
C	7302.731	2	3651.366	142.236	0.007
误差	51.342	2	25.671	—	—

由表 2 可知, HPMC、Eudragit S100 用量对微丸释药行为无显著影响 ($P>0.05$), 而 TEC 用量影响显著 ($P<0.01$), 程度依次为 TEC 用量 $>$ HPMC 用量 $>$ Eudragit S100 用量。由表 1 可知, 最佳处方为 $A_3B_1C_3$, 但 HPMC 用量越大, 包衣耗时越长, 成本越高, 而且其用量对释药行为无显著影响。因此, 最终确定为 $A_1B_1C_3$, 即 HPMC 用量 5%, Eudragit S100 用量 70%, TEC 用量 20%。

3.10 验证试验 按最佳处方制备 3 批微丸, 比较溶出曲线 f_2 相似因子^[14] (当 f_2 值在 50~100 范围内时, 可认为制剂释药行为无显著性差异, f_2 值越接近 100, 释药曲线越相似), 计算公式为 $f_2 = 50\log\{[1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \times 100\}$, 其中 R_i 为参比制剂第 t 时间点的平均累积释放率, T_i 为受试制剂第 t 时间点的平均累积释放率, n 为测试点数。

3 批样品在 pH 1.0 HCl 中转运 2 h、pH 6.8 PBS 中转运 3 h 时均未释放药物, 而在 pH 7.6 PBS 中转运 2 h 时累积溶出率均达 90% 以上, 而且 3 批夏枯草有效组分结肠靶向微丸溶出曲线两两比较的 f_2 相似因子分别为 71.82、76.88、94.30, 表明该

方法稳定可行, 微丸释药行为稳定, 达到了结肠靶向目的。

4 讨论

目前常用的时滞层包衣辅料有 HPMC、EC、AC、HEC、Eudragit NE30D 等, 其中高黏度 HPMC 遇水形成凝胶, 具有较强的抗敏性和代谢惰性, 一般作为内层时滞性材料, 防止药物在小肠释放^[15]。本实验选择其作为时滞层包衣材料, 一方面, HPMC 遇水形成凝胶, 药物全部透过凝胶层需要 1 h 左右, 当结肠靶向微丸 pH 依赖外层在小肠末端溶解后, HPMC 凝胶层可防止药物突释; 另一方面, 高黏度 HPMC 遇水膨胀, 体积变大, 当结肠靶向微丸 pH 依赖外层在结肠部位仅有少量溶解而释药缓慢或不释药时, HPMC 层有利于 Eudragit S100 衣膜涨破, 保障药物顺利释放。同时, HPMC 包衣层还起到隔离作用, 防止微丸在包衣和贮存过程中药物迁移至 Eudragit S100 层, 将其与 Eudragit S100 层相结合时, 所得微丸在体外胃和小肠模拟溶出液中基本不释放药物, 而在 pH 7.6 PBS 中开始释药, 达到结肠靶向效果。

在包衣过程中发现, 影响夏枯草有效组分结肠靶向微丸释药行为的因素除了包衣处方外, 还包括包衣工艺条件, 如进风温度、雾化压力、进风量、喷液速度等, 它们主要影响了包衣微丸是否粘连、皱皮, 衣膜是否均匀等包衣效果。当进风温度低于 50℃ 时, 包衣液附着于微丸表面, 溶剂不能及时挥干, 易导致微丸粘连; 高于 60℃ 时, 包衣液未达到微丸表面时溶剂已部分挥干, 造成包衣材料损

失和衣膜干燥过快,微丸表面衣膜易皱缩、不光滑,因此控制进风温度为 50 ~ 60 ℃。雾化压力与包衣液体积流量成反比,在 2 ~ 6 mL/min 时,雾化压力小于 100 kPa,雾滴较大,仅到达流化筒底部;雾化压力大于 120 kPa 时,雾滴较小,可到达出风口过滤袋,造成包衣材料损失,因此控制雾化压力 100 ~ 120 kPa,以保证雾滴大小均匀,有利于包衣过程顺利进行;进风量大于 110 m³/h 时,微丸流化虽理想,但碰撞流化床内壁力量较大,易破损,而且易被过滤袋吸附;小于 90 m³/h 时,微丸流化欠佳,导致流化筒内外微丸替换不及时,包衣不均匀,因此控制进风量 90 ~ 110 m³/h,使微丸流化顶端距桶底 2/3 处为佳。

另外,因微丸表面积较大,在包衣过程中会相互碰撞而摩擦起电,易吸附聚结,影响包衣效果。因此,在包衣过程中应加入适量滑石粉,同时调整喷液速度,维持流化筒内一定湿度环境,可消除或减少静电,有利于包衣均匀。

参考文献:

[1] Xu Y C, Xu G L, Li L, *et al.* Anti-invasion effect of rosmarinic acid via the extracellular signal-regulated kinase and oxidation-reduction pathway in Ls174-T cells[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(2): 370-379.

[2] Mura C, Nácher A, Merino V, *et al.* N-succinyl-chitosan systems for 5-aminosalicylic acid colon delivery: *In vivo* study with TNBS-induced colitis model in rats[J]. *Int J Pharm*, 2011, 416(1): 145-154.

[3] Kshirsagar S J, Bhalekar M R, Patel J N, *et al.* Preparation and characterization of nanocapsules for colon-targeted drug delivery system [J]. *Pharm Dev Technol*, 2012, 17 (5): 607-613.

[4] 徐树明, 杨 明, 梁雪丹, 等. 苦参碱时控型结肠定位给

药微丸的制备和体外释药研究[J]. *中国药学杂志*, 2009, 44(22): 1713-1718.

[5] 崔京浩, 唐丽华, 岩田雅树, 等. 肠溶包衣压力控制结肠定位给药胶囊的体内外评价[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(22): 1928-1933.

[6] Essku F, Adeyeye M C. Bacteria and pH-sensitive polysaccharide-polymer films for colon targeted delivery[J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2011, 28(5): 395-445.

[7] 李小芳, 王 娇, 李 珂, 等. pH-时滞型苦参结肠靶向微丸包衣工艺研究及体外评价[J]. *中成药*, 2009, 31 (12): 1841-1844.

[8] 刘 群, 李晓华, 杨金荣, 等. 5-氨基水杨酸 pH 依赖-时间控制型结肠定位微丸的制备与体外释放研究[J]. *天津医科大学学报*, 2008, 14(1): 34-37.

[9] Vaidya A, Jain A, Khare P, *et al.* Metronidazole loaded pectin microspheres for colon targeting[J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98 (11): 4229-4236.

[10] 张亚军, 李江英, 郑杭生. 溃结康结肠靶向微丸控释衣膜处方优化[J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(5): 388-391.

[11] Cheng G, An F, Zou M J, *et al.* Time- and pH-dependent colon-specific drug delivery for orally administered diclofenac sodium and 5-aminosalicylic acid[J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(12): 1769-1774.

[12] 陈眉眉, 王成润, 金 一. 泮托拉唑钠肠溶微丸型片剂的制备[J]. *药学报*, 2011, 46(1): 96-101.

[13] 王通艳, 崔启华, 曹青日, 等. 丹皮酚-β-环糊精包合物结肠定位释药片剂的制备[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36 (21): 2956-2959.

[14] 胡 晓, 吴 瑞, 宗 莉. 双氯芬酸钾延缓释微丸的制备及体外释放[J]. *中国药科大学学报*, 2010, 41 (2): 135-140.

[15] Sangalli M E, Maroni A, Foppoli A, *et al.* Different HPMC viscosity grades as coating agents for an oral time and/or site-controlled delivery system: a study on process parameters and *in vitro* performances [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 22 (5): 469-476.