娑罗子肠溶微丸胶囊的制备及质量评价

殷文佳[1]，黄丽华[2]，熊富良[1]，张 明[2]，施 川[2,3]*

（1. 武汉理工大学化学化工与生命科学学院，湖北武汉 430070；2. 湖北李时珍药物研究有限公司，湖北鄂州 436070；
3. 武汉爱民制药股份有限公司，湖北鄂州 436070）

摘要：采用流化床底喷包衣法，对蔗糖丸芯依次包药物层、隔离层和肠溶衣层，制备娑罗子总皂苷提取物肠溶微丸。以微丸上药率、收率、工艺可行性、七叶总皂苷含量及 2 h 酸中释放量为评价指标，采用单因素试验结合多指标综合评价法优化肠溶微丸处方。照所得优化处方平行制备 3 批样品，并测得肠溶微丸的平均粒径为 665.26 μm，堆密度约为 0.92 g/mL，脆碎度低于 2.5%，总皂苷含量为（101.30±0.79）%。将所得肠溶微丸装入胶囊后进行体外释放度试验。结果显示，该肠溶微丸胶囊的 2 h 酸中释放量为（5.26±2.25）%，在磷酸盐缓冲液（pH 6.8）介质中 45 min 时基本释放完全。

关键词：娑罗子（*Semen Aesculi*）；七叶总皂苷；肠溶微丸；胶囊；底喷包衣；处方优化；质量评价

中图分类号：R944.5 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2023）08-1247-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.08.015

Preparation and Quality Evaluation of *Suoluozi* Enteric-coated Pellet-based Capsules

YIN Wenjia[1], HUANG Lihua[2], XIONG Fuliang[1], ZHANG Ming[2], SHI Chuan[2,3]*

(*1. School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070;
2. Hubei Li Shizhen Pharmaceutical Research Co., Ltd., Ezhou 436070; 3. Wuhan Aimin Pharmaceutical Co., Ltd., Ezhou 436070*)

ABSTRACT: The sucrose pill cores were sequentially coated with a drug layer, an isolation layer, and an enteric layer to prepare the enteric-coated pellets loaded with escin from *Suoluozi* (*Semen Aesculi*) by bottom spray coating in a fluidized bed. A single factor test combined with a multi-index comprehensive evaluation method was adopted to optimize the formulation of enteric-coated pellets with the drug loading rate, yield, process feasibility, total escin content, and release amount within 2 h in acidic media as the evaluation indicators. Three batches of *Suoluozi* enteric-coated pellets were prepared according to the optimal formulation. The average particle size, bulk density, friability and total escin content of the enteric-coated pellets were 665.26 μm, 0.92 g/mL, below 2.5%, and (101.30±0.79) %, respectively. After filling the obtained enteric-coated pellets into the capsules, an *in vitro* release test was carried out. The results showed that the release amount of enteric-coated pellet-based capsules within 2 h in acidic media was (5.26±2.25) %, but the drug was basically completely released in phosphate buffer (pH 6.8) in 45 min.

Key Words: *Suoluozi* (*Semen Aesculi*); escin; enteric-coated pellet; capsule; bottom spray coating; formulation optimization; quality evaluation

娑罗子（*Semen Aesculi*）[1] 为七叶树（*Aesculus chinensis* Bge.）、浙江七叶树［*Aesculus chinensis* Bge. var. Chekiangensis (Hu et Fang) Fang］或天师栗（*Aesculus wilsonii* Rehd.）的干燥成熟种子，主要活性成分是七叶皂苷，具有抗炎、消渗、增加静脉张力等作用[2—3]。慢性静脉功能不全（chronic venous insufficiency，CVI）主要表现为浅静脉曲张和下肢水肿[4]。CVI 的常用治疗药物为迈之灵，药效成分是欧洲马栗种子的提取物，不良反应是对胃会产生刺激性[5—6]。马栗种子与娑罗子的化学成分基本一致，

收稿日期：2022-11-29

基金项目：湖北省科技重大专项项目（2020DEB012）、湖北省支持企业技术创新发展项目（2021BAB119）

作者简介：殷文佳（1998—），女，硕士，从事中药制剂及其质量研究。

通信作者：施 川（1987—），男，博士，高级工程师，从事新药开发及产业化研究。

E-mail：wh_shichuan@163.com

药理作用相似[7]。

微丸作为一种多单元给药系统，在人体内分散程度高，具有局部刺激小以及单个微丸的破损不影响整体释药行为及治疗效果两大优势[8]，可保证疗效并有效降低七叶皂苷对胃的刺激性。本研究以娑罗子七叶总皂苷提取物为原料药，采用旋风流化床底喷包衣法制备肠溶微丸，以期为临床 CVI 的治疗提供一种有效的新型制剂，并为娑罗子皂苷类新药的开发提供借鉴。

1　仪器与试药

1260 型高效液相色谱仪（美国安捷伦科技有限公司）；XSE 205DU 型电子天平、FE28-Standard 型 pH 计（梅特勒 - 托利多国际贸易有限公司）；easyDISS TX8 型溶出仪（德国 RIGGTEK 溶媒制备工作站）；FLZB-1.5 型旋风流化床（江苏创志科技股份有限公司）；Mastersizer 2000 型激光粒度扫描仪（英国马尔文仪器有限公司）；JEM-2100F 型场发射高分辨率透射电镜（株式会社日立制作所）；FT-2000AE 型脆碎度检测仪（天津市天大天发科技有限公司）。

七叶总皂苷提取物（武汉爱民制药有限公司，含量 70.86%，批号 SLC-ZG-211001）；七叶皂苷钠对照品（中国食品药品检定研究院，含量 96.9%，含七叶皂苷 A 33.5%、七叶皂苷 B 31.4%、七叶皂苷 C 17.8% 和七叶皂苷 D 14.2%，批号 100346-201703）；蔗糖丸芯（安徽山河药用辅料股份有限公司，粒径 500 ～ 600 μm，批号 220205）；羟丙纤维素（HPC EF，批号 216330）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP K90，批号 0002448502）（亚什兰集团公司）；羟丙甲纤维素（HPMC E5，陶氏化学集团，批号 D011CVL01）；Eudragit 水分散体（L30D-55，赢创工业集团，批号 C200814543）；欧巴代薄膜包衣系统（卡乐康包衣技术有限公司，批号 SH637441）；丙烯酸树脂聚合物水分散体（印度 Vikram Thermo 公司，型号 DrugCoat L30D）。

2　方法与结果

2.1　娑罗子肠溶微丸胶囊的制备

2.1.1　含药微丸

取蔗糖丸芯（380.10 g）置流化床底喷装置中，将处方量黏合剂与七叶总皂苷提取物（60.50 g）溶于 60% 乙醇（510.40 g）中作包衣液，底喷包衣。包衣参数：雾化压力 180 kPa；物料温度 28 ～ 29 ℃；进风温度 35 ～ 46.5 ℃；出风温度 28.5 ～ 30 ℃；风量 25 m^3/h；旋风 60 ～ 70 kPa。出料后过 250 ～ 700 μm 筛网，称定。

2.1.2　隔离微丸

取含药微丸（440.30 g）置流化床底喷装置中，将 HPMC E5（14.30 g）溶于纯化水（265.40 g）中作包衣液，底喷包衣。除物料温度改变为 28 ～ 32 ℃外，其他包衣参数同“**2.1.1**”项。出料后将微丸过 250 ～ 700 μm 筛网，称定。

2.1.3　肠溶微丸

取隔离微丸（440.18 g）置流化床底喷装置中，选择适用的辅料配制肠溶包衣液。除物料温度改变为 27 ～ 29 ℃、进风温度改变为 36.5 ～ 50 ℃外，其他包衣参数同“**2.1.1**”项。出料后将微丸过 250 ～ 700 μm 筛网，40 ℃干燥 2 h 后称定。

2.1.4　肠溶微丸胶囊

取所得娑罗子肠溶微丸，按每粒 227 mg 的规格灌装于 2# 普通胶囊壳中，即得娑罗子肠溶微丸胶囊。

2.2　娑罗子肠溶微丸的评价指标

2.2.1　上药率（X_1）

称定过筛后的含药微丸质量，即得含药微丸良品量，按式①计算 X_1。

$$X_1=\frac{\text{含药微丸良品量}-\text{丸芯量}}{\text{含药微丸理论量}-\text{丸芯量}}\times 100\% \qquad ①$$

2.2.2　收率（X_2）

称定过筛后的干燥微丸质量，分别得含药微丸和肠溶微丸的良品量，按式②计算 X_2。

$$X_2=\frac{\text{微丸良品量}}{\text{微丸理论量}}\times 100\% \qquad ②$$

2.2.3　工艺可行性（X_3）

本研究中工艺可行性关注如下两方面情况，总计为 100 分，分值越高表明可行性越高。

包衣材料溶解情况：30 min 内溶解计 50 分，30 min 以上溶解计 30 分，静置分层计 10 分，不溶解计 0 分。

包衣过程微丸黏附情况：极少粘壁计 50 分，多数呈单粒粘壁计 40 分，多数呈多粒粘壁计 20 分，

具体状况如图 1 所示。

2.2.4 七叶总皂苷含量测定（X_4）

在《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）收载的娑罗子药材含量测定方法基础上进一步调整，确定测定娑罗子中七叶总皂苷的色谱条件。

色谱柱 Agilent ZORBAX SB C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈和 0.2%磷酸（体积比 34 ∶ 66），等度洗脱；检测波长 220 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；进样量 20 μL。以七叶皂苷 A、B、C、D 的峰面积之和作为总皂苷峰面积[9]，按外标法计算 X_4。

对照品溶液：精密称取七叶皂苷钠对照品 15 mg，加甲醇溶解并配制成 1.5 mg/mL 的溶液，摇匀，即得。

供试品溶液：称取娑罗子肠溶微丸 227 mg，置 25 mL 锥形瓶中，加甲醇 10 mL，精密称定，超声（250 W，40 kHz）处理 20 min 后，用甲醇补足损失的质量，摇匀，用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得。

空白辅料溶液：按确定的处方制备不含药的肠溶微丸，并按上述供试品溶液配制方法制备，即得。

空白辅料溶液、对照品溶液和供试品溶液的色谱图如图 2 所示。可见，空白辅料对 4 种皂苷成分的测定无干扰。线性试验结果表明，总皂苷质量浓度为 0.6 ～ 3 mg/mL 时与峰面积呈良好的线性关系（r=0.999 5）。同一对照品溶液连续 6 次进样时峰面积的 RSD 为 0.45%，表明仪器精密度良好；对照品溶液和供试品溶液在 48 h 内稳定性良好，其总皂苷质量浓度的 RSD 分别为 1.43%、0.38%；6 份供试品溶液中总皂苷质量浓度的 RSD 为 1.66%，表明该方法重复性好。低、中、高浓度供试品溶液的平均加样回收率为 102.98%、101.33%、100.01%，RSD 为 1.34%（n=9），表明该方法准确度好。综上所述，此法可用于娑罗子肠溶微丸中七叶总皂苷的含量测定。

2.2.5 酸中释放量（X_5）

照 ChP 2020 四部通则 0931 第一法方法 2 检测，将 0.1 mol/L 盐酸 900 mL 注入溶出杯中，预热至（37.0±0.5）℃，取胶囊 6 粒依法操作。2 h 后将转篮内的颗粒转移至 20 mL 量瓶中，加适量甲醇，超声 20 min 后用甲醇定容，摇匀后经 0.45 μm 滤膜过滤，取续滤液作为供试品溶液，按“**2.2.4**”项下色谱条件进样检测。本品 2 h 酸中释放量较低，直接检测释放液中药物的含量会因灵敏度低而不准确，故改为间接法照式③计算 X_5。

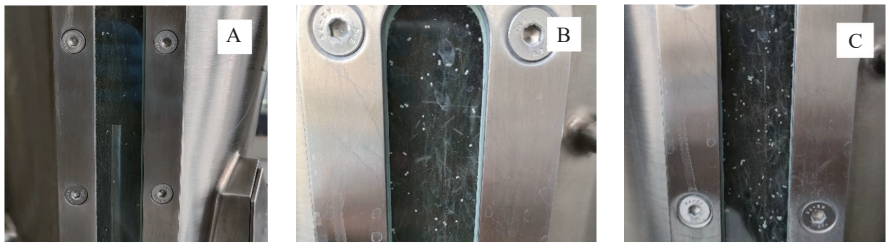
X_5=100% − 2 h 过酸剩余颗粒中的总皂苷含量 ③

2.3 娑罗子肠溶微丸的处方筛选

2.3.1 层次分析法（analytic hierarchy process，AHP）

采用 AHP 法[10] 对各评价指标进行量化，并使用 SSPS 27.0 软件计算，确定含药微丸考察中各指标的重要程度为：X_4>X_1>X_2>X_3，计算所得的权重值分别为 50.108%、26.299%、15.909%、7.684%。肠溶微丸考察中各指标的重要程度为：X_5>X_4>X_2>X_3，计算所得的权重值分别为 48.241%、27.180%、15.751%、8.829%。

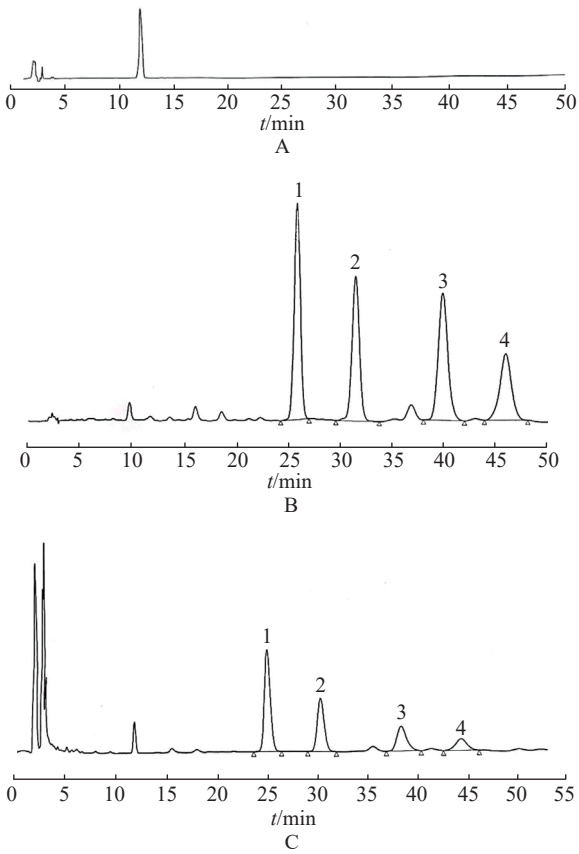
照文献[11] 方法计算量化指标的随机一致性比率（random conformance rate，CR）并进行一致性检验（CR ≤ 0.1 即符合标准）。结果显示，含药微丸和肠溶微丸的 CR 值为 0.075 和 0.005，均小于 0.1，



A—极少微丸粘壁；B—多为单粒微丸粘壁；C—多粒微丸粘壁。

图 1 包衣过程中的微丸黏附情况

Fig.1 Adhesion Statuses during Pellet Coating Process



A—空白辅料溶液；B—对照品溶液；C—供试品溶液。
1—七叶皂苷 A；2—七叶皂苷 B；
3—七叶皂苷 C；4—七叶皂苷 D。

图 2　典型 HPLC 图

Fig.2　Typical HPLC Chromatograms

故判定所得权重具有一致性，其综合评分（*Y*）计算公式如式④和式⑤所示。

$$Y_{含药微丸}=X_4\times50.108\ \%+X_1\times26.299\ \%+X_2\times15.909\ \%+X_3\times7.684\%\qquad④$$

$$Y_{肠溶微丸}=(1-X_5)\times48.241\%+X_4\times27.180\%+X_2\times15.751\%+X_3\times8.829\%\qquad⑤$$

2.3.2　含药微丸处方筛选

分别对黏合剂种类（PVP K90、HPMC E5、HPC EF）、黏合剂浓度（3%、5%、7%）、黏合剂与七叶总皂苷提取物质量比（1∶1、1∶2、1∶3，其中提取物质量保持不变）进行考察。单因素试验时，非考察因素取值同“**2.1**”项。照式④计算综合评分，结果如表 1 所示。综合考虑，确定选用 3%的 HPC EF 为黏合剂，黏合剂与提取物质量比为 1∶2。

2.3.3　肠溶微丸处方筛选

考察隔离层增重（1%、3%、5%）、肠溶材料（欧巴代、DrugCoat L30D、Eudragit L30D-55）和肠溶层增重（30%、35%、40%）的影响。单因素试验时，非考察因素取值同“**2.1**”项。照式⑤计算综合评分，结果如表 2 所示。综合考虑，确定隔离层增重为 3%，肠溶材料为 Eudragit L30D-55，增重 40%。

2.4　处方筛选结果与分析

根据上述试验结果，确定娑罗子肠溶微丸的制备方法如下。

取蔗糖丸芯（380.10 g）置流化床中；另称取七叶总皂苷提取物（60.50 g）和 HPC EF（30.05 g）溶于 60%乙醇中作包衣液，照“**2.1.1**”项下方法喷液包衣即得含药微丸。取 HPMC E5（14.30 g）溶于纯化水中，配制成 5%的溶液，对上述含药微丸喷液包衣，即得隔离微丸。将单硬脂酸甘油酯（GMS，4.512 g）溶于纯化水（90 ℃以上）中，依

表 1　含药微丸考察结果 [1] (*n*=3)

Tab.1　Investigation Results of the Drug-containing Pellets (*n*=3)

考察因素		X_4/%	X_1/%	X_2/%	X_3	$Y_{含药微丸}$
黏合剂种类	PVP K90	85.52±0.81 (42.85)	68.48±0.55 (18.01)	93.94±0.41 (14.91)	35 min溶解，多粒微丸粘壁 (3.84)	79.61
	HPMC E5	93.70±1.17 (46.95)	96.63±0.96 (25.41)	99.35±0.56 (15.81)	静置分层；单粒微丸粘壁 (3.84)	92.01
	HPC EF	95.82±0.58 (48.01)	95.08±0.37 (25.01)	99.05±0.48 (15.76)	22 min溶解，单粒微丸粘壁 (6.92)	95.70
黏合剂浓度/%	3	96.10±1.11 (48.15)	97.08±0.47 (15.44)	86.02±0.82 (22.62)	45 min溶解，多粒微丸粘壁 (5.38)	91.59
	5	93.82±0.78 (47.01)	99.05±0.39 (15.76)	95.08±0.75 (25.01)	25 min溶解，单粒微丸粘壁 (6.92)	94.70
	7	—	—	—	不溶解 (0)	0
黏合剂与提取物质量比	1∶1	94.52±1.24 (47.36)	99.07±0.66 (15.76)	96.38±0.25 (25.35)	45 min溶解，极少粘壁 (5.38)	93.85
	1∶2	96.82±0.82 (48.51)	99.35±0.57 (15.81)	96.08±0.65 (25.27)	22 min溶解，单粒微丸粘壁 (6.92)	96.51
	1∶3	—	—		不溶解 (0)	0

注：[1] 括号内为式④中各项指标的得分。

表 2 肠溶微丸的考察结果 [1] (*n*=3)

Tab.2 Investigation Results of the Enteric-coated Pellets (*n*=3)

考察因素		X_5/%	X_4/%	X_2/%	X_3	$Y_{肠溶微丸}$
隔离层增重/%	1	12.43±1.71 (42.24)	94.56±0.95 (25.70)	96.41±0.28 (15.19)	25 min溶解，单粒微丸粘壁 (6.18)	89.31
	3	6.45±1.59 (45.13)	102.33±1.27 (27.81)	99.05±0.31 (15.60)	25 min溶解，极少微丸粘壁 (7.95)	96.49
	5	10.58±1.68 (43.14)	95.40±0.88 (25.93)	98.53±0.45 (15.52)	25 min溶解，极少微丸粘壁 (7.95)	92.54
肠溶材料	欧巴代	18.8±1.61 (39.17)	94.19±0.97 (25.60)	98.90±0.37 (15.58)	40 min溶解，多粒微丸粘壁 (4.41)	84.76
	DrugCoat L30D	39.09±1.72 (29.38)	92.00±1.11 (25.01)	89.50±0.72 (14.10)	25 min溶解，多粒微丸粘壁 (6.18)	74.67
	Eudragit L30D-55	6.45±1.47 (45.13)	103.39±1.58 (28.10)	98.01±0.30 (15.44)	25 min溶解，单粒微丸粘壁 (6.18)	94.85
肠溶层增重/%	30	14.7±1.28 (41.15)	97.77±0.83 (26.57)	98.75±0.41 (15.55)	25 min溶解，单粒微丸粘壁 (6.18)	89.45
	35	9.68±1.66 (43.57)	98.00±0.91 (26.64)	99.01±0.58 (15.60)	25 min溶解，单粒微丸粘壁 (6.18)	91.99
	40	7.55±1.50 (44.60)	100.91±1.02 (27.43)	98.20±0.26 (15.47)	25 min溶解，极少微丸粘壁 (7.95)	95.45

注：[1] 括号内为式⑤中各项指标的得分。

次加入 Tween-80 (2.10 g)、枸橼酸三乙酯 (TEC，8.02 g)，使其溶解、匀化后再加纯化水搅拌至常温，得 GMS 混悬液；将其缓慢倒入 Eudragit L30D-55 (305.95 g) 中，过 300 μm 筛网，得肠溶层包衣液，照“**2.1.3**”项下方法对上述隔离微丸喷液包衣，出料后过 250 ～ 700 μm 筛网，于 40 ℃干燥 2 h，得娑罗子肠溶微丸。按每粒 227 mg 的规格灌装于 2# 普通胶囊壳中，得娑罗子肠溶微丸胶囊。

照上述处方制备 3 批验证试验样品，测得 3 批样品的收率、总皂苷含量、2 h 酸中释放量分别为 (97.97±0.57) %、(101.30±0.79) %、(5.26±2.25) %，表明该制备工艺稳定可行。

2.5 娑罗子肠溶微丸的质量研究

2.5.1 粒度分布

采用激光粒度分析仪湿法模块检测娑罗子肠溶微丸的粒径 [12]，结果呈正态分布 (图 3)。其 *d* (0.1)、*d* (0.5) 和 *d* (0.9) 分别为 541.34、665.26、920.63 μm。

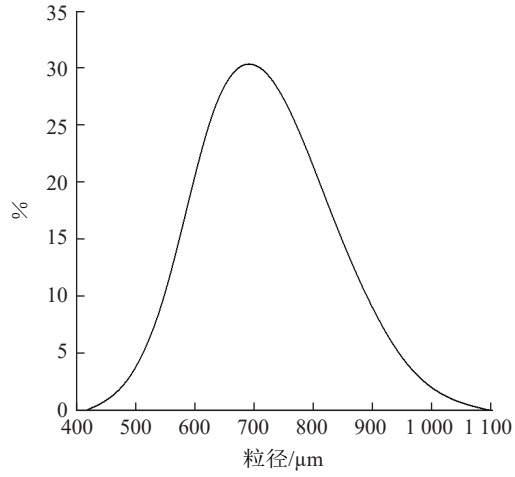
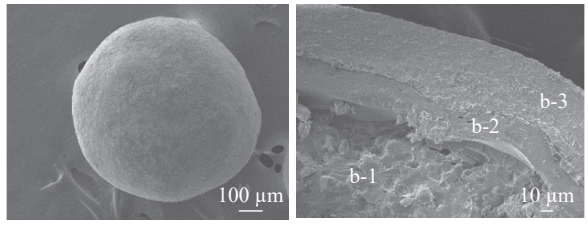


图 3 肠溶微丸的粒度分布曲线

Fig.3 Particle Size Distribution Curve of the Enteric-coated Pellets

2.5.2 扫描电镜 (SEM) 表征

采用 SEM 观察娑罗子肠溶微丸 [12]，结果如图 4 所示。所得肠溶微丸为实心球形，表面密实光滑，且断层面处可明显分辨出载药层、隔离层与肠溶层。



A—微丸整体图 (×100)；B—断层面图 (×500；其中：b-1 为载药层，b-2 为隔离层，b-3 为肠溶层)。

图 4 肠溶微丸的 SEM 照片

Fig.4 SEM Images of the Enteric-coated Pellets

2.5.3 堆密度

取一定质量 (2 g) 的娑罗子肠溶微丸，置 10 mL 量筒中，上下振动 5 次，读取体积。计算得 3 批验证试验样品的堆密度分别为 (0.93±0.09)、(0.91±0.04) 和 (0.91±0.06) g/mL (*n*=3)。

2.5.4 脆碎度

参考 ChP 2020 四部通则 0923 和文献 [13] 方法，

取一定质量（4 g）的娑罗子肠溶微丸和 10 颗 7 mm 的玻璃球放入脆碎度检测仪中，启动仪器，10 min 后取出，过 250 μm 筛网后精密称定。计算得 3 批样品的脆碎度分别为（1.64±0.11）%、（2.06±0.13）%和（1.05±0.21）%（n=3）。

2.6 娑罗子肠溶微丸胶囊的体外释放评价

2.6.1 色谱条件

因释放液样品多且所含待测物质的质量浓度低，将流动相改为乙腈和 0.2 % 磷酸（体积比 38 ∶ 62），等度洗脱，运行时间为 20 min，进样量为 100 μL；其他参数同“**2.2.4**”项。

2.6.2 释放度试验方法

照“**2.2.5**”项下方法操作至在酸中试验 120 min，弃去杯中盐酸，立即加入预热至（37.0±0.5）℃的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL，继续试验。分别于 10、20、30、45 和 60 min 时取样 100 μL（及时补充同温等量介质），直接进样检测，记录色谱图。

2.6.3 溶液配制

对照品溶液：精密称取七叶皂苷钠对照品 14 mg 于 10 mL 量瓶中，加入甲醇溶解并定容，摇匀即得对照品贮备液。精密量取 1 mL 于 100 mL 量瓶中，加入 pH 6.8 磷酸盐缓冲液定容，摇匀，即得。

空白辅料溶液：按“**2.4**”项方法制备不含药的肠溶微丸，同法灌装于 2# 普通胶囊壳中，照“**2.6.2**”项下方法操作，于 45 min 时取样 100 μL，即得。

2.6.4 方法学考察

专属性试验结果表明，空白辅料对 4 种皂苷成分的测定无干扰。线性试验表明，总皂苷的质量浓度为 5.6 ～ 28 μg/mL 时与峰面积呈良好的线性关系（r=0.998 9）。对照品溶液进样 6 次的峰面积 RSD 为 0.75%，表明仪器精密度良好；对照品溶液和供试品溶液在 48 h 内稳定性良好，总皂苷含量的 RSD 为 1.27%、1.14%。取同一溶出杯中的 6 份释放液进行检测，计算得累积释放率的 RSD 为 0.48%，表明该方法重复性良好。

取娑罗子肠溶微丸 113 mg，共 6 份，分别与七叶皂苷钠对照品 6.25 mg 混合，灌装于 2# 普通胶囊壳中，照“**2.6.2**”项下方法操作，于 45 min 时取样 100 μL，过滤，取续滤液检测，计算得峰面积的 RSD 为 1.11%，表明该方法准确度良好。综上所述，此法可用于娑罗子肠溶微丸胶囊中七叶总皂苷的体外释放度测定。

2.6.5 体外释放行为考察

取 3 批娑罗子肠溶微丸胶囊，各 6 粒，按“**2.6.2**”项下方法操作，绘制释放曲线，结果如图 5 所示。3 批样品在 45 min 时基本释放完全，累积释放率分别为 101.23 %、100.86 %、100.50 %。通过 Origin 2021 软件对体外累积释放率进行曲线拟合[14—15]，结果显示一级方程的拟合效果较好，R^2 为 0.999 1，说明该肠溶胶囊呈现出指数衰减的非恒速释药特征，以扩散释放为主。

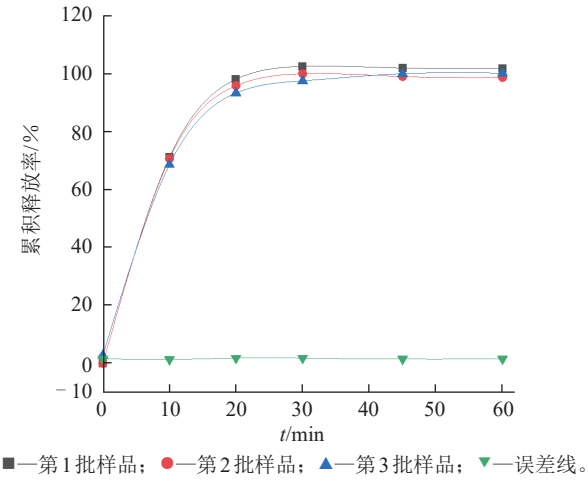


图 5　体外释放曲线图（n=18）

Fig.5　*In vitro* Release Curves（n=18）

3　讨论

目前国内尚未见娑罗子总皂苷制剂的相关质量标准。本研究中以七叶皂苷 A、B、C、D 之和表示总皂苷，而在药材中占比约 10%的其他皂苷成分的检测方法还有待开发。最终制得的肠溶微丸中总皂苷含量高，且 2 h 内的酸中释放量均小于 10%（参考 ChP 2020 四部通则 0931），说明该制剂有望在 CVI 的临床治疗中避免对胃产生刺激，发挥更好的治疗作用。今后应结合体内研究进一步优化制剂处方，以提高生物利用度。

参考文献：

[1] 杜文杰, 石召华, 叶利春, 等. 娑罗子本草考证[J]. 中成药, 2018, **40**(2): 425-428.

[2] 徐 飞, 郭东凯, 季士亮, 等. 七叶皂苷钠的药理作用及临床药物联用[J]. 中国医药科学, 2022, **12**(10): 51-55.

[3] 陈长军, 徐为华, 张梦晨, 等. 七叶皂苷药理活性及制剂临床应用研究进展[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020, **41**(1): 157-163.

[4] 亓 雪, 张 玥, 李华文, 等. 从湿论治慢性静脉功能不全刍见[J]. 天津中医药, 2020, **37**(7): 792-794.

[5] 王雅欣, 宋鎏姮, 李 萍. 迈之灵与医用弹力袜对减轻深静脉血栓形成慢性期下肢肿胀的疗效比较[J]. 山西医药杂志, 2019, **48**(14): 1722-1724.

[6] 付常庚, 邢 彤, 原 方, 等. 中医治未病理论在慢性下肢静脉功能不全防治中的应用探讨[J]. 海南医学院学报, 2020, **26**(23): 1826-1829.

[7] 赵丹萍, 张建军, 费文婷, 等. 基于中、英文文献数据库的欧洲七叶树种子和娑罗子的对比研究[J]. 世界中医药, 2019, **14**(2): 368-373.

[8] 文 丽, 刘华钢, 罗 轶, 等. 三七总皂苷肠溶微丸的含量测定及体外释放度考察[J]. 中医药导报, 2022, **28**(6): 44-48.

[9] 熊 艳, 李海池, 彭 银, 等. 娑罗子中七叶皂苷类成分的最新研究进展[J]. 中药材, 2016, **39**(5): 1195-1199.

[10] 蔡妮娜, 曹富宁, 谢 宁, 等. 基于层次分析法和正交设计法优选盆消灌肠液的提取工艺[J]. 亚太传统医药, 2021, **17**(8): 74-78.

[11] 赵梦娜, 缪怡烨, 喻 樊, 等. 绞股蓝皂苷微丸的制备工艺[J]. 现代食品科技, 2021, **37**(3): 181-186.

[12] BASHIR S, TEO Y Y, RAMESH S, *et al*. Physico-chemical characterization of pH-sensitive *N*-Succinyl chitosan-*g*-poly (acrylamide-*co*-acrylic acid) hydrogels and *in vitro* drug release studies [J]. *Polym Degrad Stab*, 2017, **139**: 38-54.

[13] 陈兴荣. 盐酸沃尼妙林肠溶微丸的研制及其药效学研究[D]. 广州: 华南农业大学硕士学位论文, 2009.

[14] 唐晓萌, 骆锦前, 汪五清, 等. 白术黄连微丸结肠靶向胶囊的制备及体外释放研究[J]. 药学实践杂志, 2021, **39**(1): 29-34.

[15] LI S, XIAO L, DENG H, *et al*. Remote controlled drug release from multi-functional Fe_3O_4/GO/Chitosan microspheres fabricated by an electrospray method [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, **151**: 354-362.