

· 综述 ·

药物的球形结晶技术

裴小玲¹, 嵇扬^{2*}

(1. 第二军医大学, 上海 200433; 2. 总后卫生部药品仪器检验所, 北京 100071)

[摘要] 球结晶是通过控制重结晶中药物分子相互聚合过程, 可得到较大粒径球形药物颗粒的技术, 作为新型的粒子设计方法, 该技术可改善粉体性质(包括流动性、可压缩性、生物利用度等)、控制过程参数(温度、搅拌速率、溶剂种类和用量、辅料种类等)、得到理想粒径分布的球形颗粒。本文综述了国内外药剂学领域球结晶技术的相关研究, 着重介绍了经典的球结晶制备方法(球形聚集法、类乳浊液溶剂扩散法、氨扩散法和结晶共聚法), 从工业扩大生产的角度, 在制备方法、过程参数及粉体性能方面提出了一些想法, 为该技术在药物的应用与推广方面提供参考。

[关键词] 球结晶; 粉体改性; 球形聚集; 类乳浊液溶剂扩散法; 氨扩散法; 结晶共聚; 晶癖

[中图分类号] R283.6; R942 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0210-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120210

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20150428.1026.016.html>

[网络出版时间] 2015-04-28 10:26

Spherical Crystallization Technique of Drugs PEI Xiao-ling¹, JI Yang^{2*} (1. *The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China*; 2. *Institute for Drug and Instrument Control of General Logistics Department of PLA, Beijing 100071, China*)

[Abstract] Spherical crystallization is a technology to obtain spherical drugs with large particle size by controlling polymerization process of drug molecules during crystallization. As a new method of particle design, this technique can improve powder properties, including flowability, compressibility, bioavailability and so on, control process parameters and obtain spherical particles with desired particle size distribution. Process parameters during crystallization includes temperature, stirring rate, type and amount of solvents etc. This paper focuses on four classical techniques for obtaining spherical particles and give viewpoint on its industrial enlargement.

[Key words] spherical crystallization; powder modification; spherical agglomeration; quasi-emulsion solvent diffusion; ammonia diffusion method; crystalline copolymer; crystal habit

粉体性质对于固体剂型的研发、稳定性和体内活性(生物利用度、生物等效性)具有决定性影响。与辅料相比,许多药物本身的机械性能差、水溶性低、生物利用度低,限制了载药系统的研发。在主药含量高的品种中,粉体性质(粒径分布、颗粒形状等)对剂型的影响更加显著^[1]。难溶性药物的粒径一直是影响其溶出速率的重要因素,微粉化处理后,药物(粒径 < 10 μm)的比表面积增大,具有更高的溶出速率^[2]。但微粉化过程中,药物表面自由能的增大,使得颗粒间静电吸引,互相团聚严重,导致粉体流动性、松密度和可压性降低^[3],工业大生产中微粉化技术(粉末直接压片或者胶囊

灌装)的可行性降低。另外,微粉化的颗粒趋向于相互聚结,微粉化的粉体比表面积趋向于粉碎前,增溶并不明显^[4]。

不同的药物结晶形状(晶癖)具有不同的粉末填充性、可压实性、溶解度、稳定性等^[5-6]。研究显示与针状结晶相比,对称结晶形态的布洛芬具有更好的可压性和流动性^[7]。在化合物的重结晶过程中,药物分子重新组合聚集,多种物理化学性质相应发生改变,结晶的物理机械特性(熔点、溶解度、振实密度等)均可通过重结晶技术来改变。不同溶剂系统和结晶条件下,可得到多晶型和结晶形状的布洛芬粉末(立方体形、针状、薄盘状),不同晶型的布洛芬具有不同振

[收稿日期] 20141219(019)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZXJ09004-083);军队特需药品专项

[第一作者] 裴小玲, 硕士, 从事药剂学研究, Tel:18801784194, E-mail:peixl1987@aliyun.com

[通讯作者] * 嵇扬, 主任药师, 从事心血管药理及药检药理研究, Tel:010-66949079, E-mail:13621145851@163.com

实密度、流动性、颗粒成型性^[7-8]。

高剪切湿法制粒和流化床制粒技术综合了混合、雾化和喷雾制粒等步骤,再经过干燥、过筛整粒等步骤,掩盖了药物粉末机械性质,得到的药物颗粒具有更高的密度和更好的流动性、可压性,但经典的制粒工艺劣势也很明显,在大生产中,以上都是高耗能的高成本过程,而对于湿热敏感的药物,可能导致晶型转化和分解等稳定性问题^[9]。其他制粒技术,例如干法制粒、热熔制粒、热熔挤出和热熔固化技术,也提供了提高药物粉体性质的新方法,但是这些工艺相对于直接压片工艺成本更高。

无机物(碳酸钙、硫化镉、氧化锌等)^[10-13]、有机高分子^[14]和蛋白质^[15]的球结晶工艺应用比药物分子应用更常见。川岛和凯普斯提出了在结晶过程中使主药结晶微粒聚集,从而得到更大颗粒的思路^[16],并将氯化钙溶液倒入二氧化硅的四氯化碳溶液,作为实例制备了二氧化硅颗粒。关于球结晶成型机理的探讨,早期理论认为溶质分子在溶液中快速成纳米尺寸的颗粒,即晶核,之后主药以分子形式向晶核聚集,结晶生长,最终形成颗粒^[17-18]。经大量研究证实许多球形结晶产生是以颗粒介导的,早期形成的小颗粒互相聚集,颗粒逐渐长大,过程中伴随结构重组^[19-21]。球形结晶是一种在结晶时的聚结过程,直接使药物结晶转化为紧实的球形形态。采用这种方法将药物分子沉淀为 300 ~ 500 nm 类球形颗粒,可提高晶体的粉体学性质、溶解性和生物利用度^[22]。

1 制备方法

结晶是溶液或熔融物中的分子相互聚集后析出,形成固体结晶粉末的过程。溶液中结晶的产生速率和机制受多种因素影响,包括热力学方面(溶解度、固-液界面张力、溶剂组

分活度、温度等)、动力学方面(过饱和、分子动能、介稳区宽度)和分子间相互作用(氢键、非共价键、分子网络)。结晶过程的驱动力是溶液的过饱和状态^[23-26]。提高溶质浓度、除去溶剂和降低溶质的溶解度(温度改变、抗溶剂加入、盐析和 pH 改变)均可产生过饱和状态的溶液。溶液中分子聚集成纳米尺寸的晶核,是结晶的第一步,刚有可见颗粒析出时的浓度由过饱和状态的动力学稳定性决定,可由成核机制(同质成核、异质成核)解释。第二步是晶核稳定之后,主药分子继续向晶核聚集,形成肉眼可见结晶颗粒,这个过程被称为晶体成长。晶体成长受内部因素(晶体结构)和外部因素(温度、杂质、过饱和状态、溶剂类型)影响,最终决定了结晶的粒子形成。控制工艺参数,如溶剂组成、温度、过饱和状态、搅拌速率等,使析出的结晶同时聚集,可形成均匀致密的球形聚结物^[27-28]。

常用的球结晶制备方法为球形聚集法和类乳浊液溶剂扩散法。这 2 种方法中均用到了主药的某种良溶剂,配制主药的溶液;主药的某种不良溶剂,作为反溶剂促使体系达到理想的过饱和状态。氨扩散法、结晶共聚集法作为球结晶工艺的改进方法,用于经典制备方法不适用的主药品种。

1.1 球形聚集法 主药预先溶于良溶剂中,将形成的主药溶液倒入某一可以与良溶剂混溶的不良溶剂中。溶剂间的亲和力必须强于主药和良溶剂间的亲和力,导致主药结晶的产生。在球形聚集法中,还需要第 3 种溶剂——架桥剂充当析出粒子之间的桥接物,以促进颗粒聚集的持续进行。架桥剂不溶于不良溶剂并能够有效润湿析出的结晶颗粒,与颗粒固-液界面的毛细管作用和界面张力使小颗粒趋向于聚集成大颗粒,见图 1。架桥剂的强度与固-液界面张力成正比,因此体系中应避免加入表面活性剂^[29]。

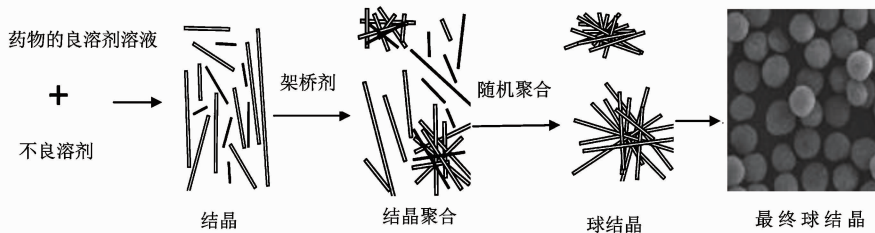


图 1 球形聚集法示意

Fig. 1 Proposed mechanism of spherical agglomeration

1.2 类乳浊液溶剂扩散法 类乳浊液溶剂扩散法(quasi-emulsion solvent diffusion, QESD)的先决条件是良溶剂与不良溶剂间的作用弱于主药与良溶剂间的作用^[30]。这种情况下,即使良溶剂和不良溶剂是可混溶的,主药良溶剂的溶液倒入不良溶剂后仍会形成类乳浊液,而非混悬液^[31],这种不稳定的乳浊液体系是由于 2 种溶剂界面张力增大诱导形成的^[32]。液滴中良溶剂和外部不良溶剂间质量交换会导致颗粒的形成,并进一步聚集,即液滴中良溶剂慢慢扩散到外部的不良溶剂中,同时外部的不良溶剂渗透入液滴中,主药溶解度降低,产生局部的过饱和和液滴,析出结晶^[33]。液滴中剩余良溶剂可以充当架桥剂,促进析出的颗粒进一步聚集成更

大的颗粒。如果过程参数设定合理,颗粒持续产生直至主药全部析出。理论上这种方法的步骤比球形聚集法简单,但需选取 1 种合适的稳定剂保持体系乳化状态并保证不良溶剂持续向分散相液滴渗透过程,见图 2^[34]。

1.3 氨扩散法 对于只溶于酸性或者碱性水溶液而不溶于中性物质和有机溶剂中的两性物质,可采用氨扩散法进行球结晶。传统的球结晶技术,例如球形聚集法或者类乳浊液溶剂扩散法不适用于两性物质的球形结晶^[36]。在氨扩散法中,氨水作为主药的良溶剂并充当架桥剂^[37],选择主药溶解度低且可以与氨水混溶的溶剂作为不良溶剂。体系中经常需要加入水不混溶的溶剂,例如烃类、卤代烃类,诱导氨的释

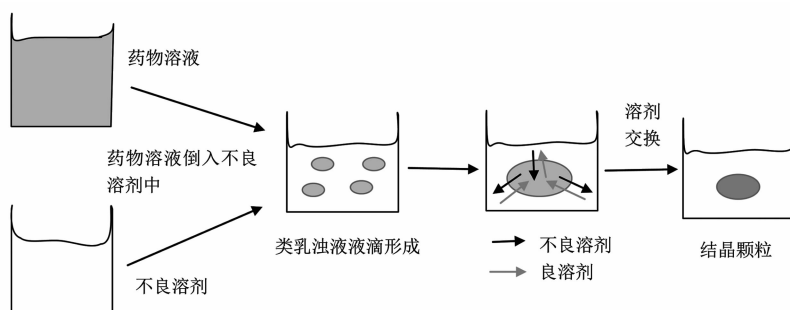


图 2 类乳油液溶剂扩散法示意^[35]

Fig. 2 Proposed mechanism of quasi-emulsion solvent diffusion

放。主药的氨水溶液倒入由不良溶剂和水不混溶溶剂组成的混合液中时,不良溶剂分子进入氨水溶液液滴中,氨分子扩散进入外相的有机溶剂中,导致结晶析出且不产生铵盐。随着氨的扩散,其作为架桥剂的作用减弱,这个过程决定了聚集颗粒的最终大小。氨扩散法关键是选择合适的溶剂组合,以达到高效结晶析出。水不溶性溶剂或者不良溶剂过多,聚集颗粒质量大,多呈黏性饼状,而以上溶剂过少,则会导致无球形聚集颗粒产生^[38]。

1.4 结晶共聚法 结晶共聚法是球结晶制备新方法,以突破球结晶技术只适用于主药剂量高的剂型和不能应用于复方制剂的局限^[39]。作为传统球结晶的改良技术,结晶共聚法中主药是与某一辅料或者另一药物共同结晶和聚集的,而非仅有主药本身^[40-42]。结晶共聚法需要主药的良溶剂、不良溶剂和架桥剂(与不良溶剂不混溶)。结晶共聚法是一个复杂的过程,处方和过程参数均会影响球形结晶的产生。大多数药物是疏水的,在有机溶剂中可溶而在水中溶解性很差,同时处方常用的填充剂、崩解剂、助流剂也是疏水的。因此,主药和辅料的物理和化学性能方面的差异成为选择溶剂体系的难点和影响产生的关键因素。Maghsoodi 等^[41]研究了萘普生与崩解剂的共聚球结晶,成功制备了淀粉的共聚物和羧甲基淀粉钠共聚物。丙酮作为良溶剂和架桥剂,分散有崩解剂和少量羟丙甲基纤维素的水溶液作为不良溶剂。结晶过程中崩解剂也会向丙酮少量分散,导致不可避免的损失,最终收率 68% ~ 70%。加入高分子辅料(聚乙二醇、乙基纤维素或羟丙甲基纤维素)可提高聚集颗粒的可压性和抗张强度。颗粒的粉体性质同时受高分子材料的性质(界面张力、黏度和溶剂蒸发速率)的影响^[43]。

2 过程参数

通过控制结晶过程中的过程参数,包括溶剂种类和用量、架桥剂种类和用量、搅拌速率、温度等,可以控制聚结颗粒的形成,得到具有理想粉体学性质(粒径分布、透气性、硬度等)的球形颗粒。大量研究证实所得颗粒粉体学性质明显改善,粉末的机械性能非常适用于直接压片。

2.1 良溶剂-不良溶剂比值 Zhang 等^[44]研究了良溶剂-不良溶剂比值对头孢噻肟钠球结晶颗粒平均粒径的影响,结果显示随着不良溶剂比例的提升,颗粒平均粒径相应增大,粒径分布变窄。其原理可能是更高的过饱和度产生了更高效

的结晶和聚合。良溶剂-不良溶剂比值对于溶剂传递有明显影响,对颗粒松密度亦有影响^[45]。

2.2 架桥剂的种类和用量 架桥剂用量对颗粒的粒径分布有影响,但缺乏确定的量效关系。研究发现增加架桥剂用量使聚集的颗粒增大;而同时另有研究指出架桥剂用量低时可产生较大的醋丁洛尔颗粒(可达 1 000 μm),相应地架桥剂用量高时产生的颗粒较小(约 600 μm)^[31]。但可达成共识的是若架桥剂用量过少则无可见聚集产生,若加入过多架桥剂则聚集颗粒会松软,变为类浆糊状^[46]。鉴于架桥剂在球形聚集过程中润湿作用的重要性,研究人员进行了关于架桥剂种类的优选的研究,Biscans 等^[47]通过沃什伯恩法研究了不同架桥剂对氯苯扎利二钠球形结晶的影响,其中正己烷是最优选择,能较好地润湿产生的颗粒。Chow 等^[48]提出了 4 条关于架桥剂的猜想:①若主药是水溶性的,不良溶剂选用与水混溶的有机溶剂,高浓度盐溶液作为架桥剂(不能与主药含有相同离子);②若主药可溶于某些有机溶剂中,不良溶剂可选用水,不与水混溶的有机溶剂作为架桥剂;③若主药只溶于能与水混溶的有机溶剂中,则不良溶剂可选用主药的饱和水溶液,有机溶剂作为架桥剂;④若主药水中或者任何有机溶剂中溶解度均过低,不良溶剂可选用水或不混溶的有机溶剂,高浓度盐溶液作为架桥剂(不能与主药含有相同离子),架桥剂中可添加其他成分,如聚乙烯吡咯烷酮(PVP,相对分子质量 40 000)或者聚乙二醇(PEG,相对分子质量 10 000),以提高架桥剂与析出颗粒之间的亲和性。

2.3 搅拌强度与时间 研究证实提高搅拌速度可以降低聚集效率,因为该方式相应地提高了剪切力和断裂力,增加了颗粒互相碰撞的几率,导致颗粒破碎增多。同时结果显示更高的搅拌速率可导致颗粒透气性和流动性降低。而 Maghsoodi 等^[49]研究显示延长搅拌时间可增加颗粒的圆整度,提高颗粒密度,见图 3。

2.4 温度 Maghsoodi 等^[50]发现温度对于卡马西平球结晶颗粒粒径和圆整度有影响。不同体系温度下所得颗粒圆整度有明显差异。更高的温度下颗粒更圆整,粒径分布窄,粒径更小。原因可能是温度高的体系中分子动能大,对于聚集有促进作用。

2.5 溶剂传递 溶剂交换通常受 2 个因素的影响:①主药的良溶剂溶液温度与不良溶剂温度的温度差可以加速溶剂

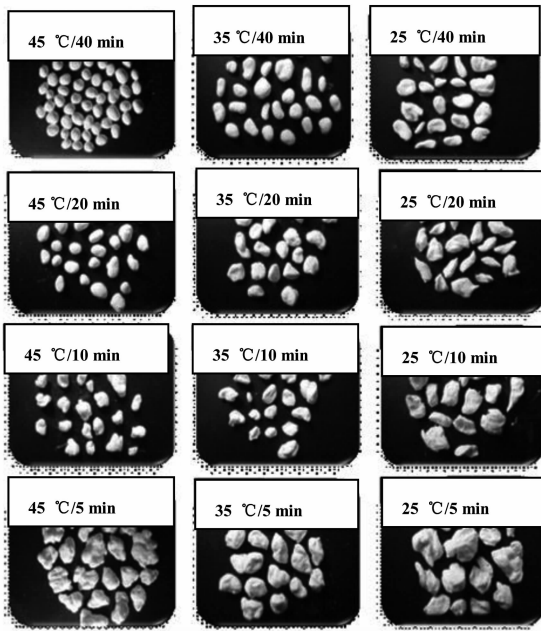


图 3 不同温度和搅拌时间下的卡马西平球结晶

Fig. 3 Photographs of carbamazepine spherical crystallization under different temperatures and stirring times

间的溶剂传递,提高结晶的速率。②两溶剂初始的质量比值。Espitalier 等^[51]研究发现良溶剂到不良溶剂的溶剂传递随良溶剂-不良溶剂比值提高而增多,同时还会导致酮洛芬颗粒松密度降低。更高的温度差和良溶剂-不良溶剂比值产生的颗粒平均直径降低。归因于溶剂间传递加快,导致乳浊液液滴过饱和更快。Zhang 等^[52]研究了分散体系温度对聚集颗粒形状和大小的影响,温度较高时,水飞蓟宾颗粒更大形状更圆整。可解释为高温下,扩散速率高,表面张力大,液滴动能更高。

2.6 表面活性剂 Nocent 等^[53]采用 QESD 制备了硫酸沙丁胺醇的球结晶,测试了几种不同亲水亲油平衡值(hydrophile lipophilic balance, HLB)的乳化剂。结果只有亲脂性最强的乳化剂(鲸蜡基聚乙二醇)可以产生球形颗粒。增加不良溶剂中乳化剂的用量导致颗粒聚结,并使颗粒表面更加粗糙、不圆整;反之,降低不良溶剂中乳化剂的用量,颗粒松密度增加。Zhang 等^[52]研究证实不添加表面活性剂时,产生的水飞蓟宾颗粒粒径(6.68 mm)相对较大,但表面更粗糙;加入表面活性剂时,可产生粒径相对更小的圆整颗粒,且粒径分布更窄(SDS 质量分数分别为 0.01%, 0.02%, 0.10%时,颗粒平均粒径 2.97, 2.49, 2.48 mm)。Xia 等^[54]认为高分子添加剂对于尼群地平球结晶颗粒形态具有影响,主药溶液中有聚乙烯醇(PVA)和 PEG 200 存在时得到了球形颗粒。在其提出的星状颗粒模型中,主药分子以无定型态形成核心,而针状的结晶穿插在核心外围,聚集成星状晶核。在颗粒成长阶段,药物分子、颗粒和针状结晶填充至星状晶核的空隙中,最终形成球状结晶。Maghsoodi 等^[55]将吡罗昔康和肠溶材料(尤特奇 S100)采用类乳浊液溶剂扩散法制备了球

形结晶,二氯甲烷作为架桥剂,主药的乙醇溶液中按吡罗昔康-尤特奇(1:2)加入尤特奇 S100,水作为反溶剂,促进结晶析出。水中加入一定比例的 PVA,可有效防止乳浊液中液滴互相黏附聚集,同时主药溶液中加入少量二氧化硅(A200)可以防止产生的颗粒之间的相互黏附。所得球结晶粉末流动性明显改善,而由于肠溶材料的加入,同时实现了结肠定位释药的目的。

3 粉体性能优势

球结晶技术已经成功应用于生产多种球形药物颗粒,粉末的粉体性能得到改善(颗粒形状规则、粒径分布窄、粉体密度低、粉体流动性高),相应地粉体的流动性和可压性也得到明显改善,得到的颗粒非常适用于粉末直接压片,见表 1。改进的球结晶技术中,主药与其他辅料(二氧化硅或其他高分子材料)共同聚集,得到主药化学性质(颗粒的润湿性、溶解度、溶出速率和生物利用度)改善的颗粒,见表 2。Maghsoodi 等^[55]制备了改善溶出特性的萘普生颗粒。制备过程中用到十二烷基硫酸钠(SDS)作为表面活性剂,并且加入了丙烯酸树脂 RS100 和滑石粉(抗黏剂)来提高粉体学性能。

表 1 采用球结晶技术改善粉体性质的药物

Table 1 Pharmaceuticals with improved micromeritics properties using spherical crystallization techniques

药物	方法	提高的性能
乙酰水杨酸 ^[28]	SA	流动性,可压实性
甲糖宁 ^[32]	SA	流动性,可压实性
布希拉宁 ^[33]	SA, QESD	流动性,可压实性
抗坏血酸 ^[34]	SA, QESD	流动性,可压实性
甲芬那酸 ^[37]	ADM	流动性,可压实性
诺氟沙星 ^[38]	ADM	颗粒形状和粒径分布
萘普生 ^[41]	CCA, QESD	流动性,可压性
头孢噻肟钠 ^[44]	SA	流动性,可压实性
酮洛芬 ^[45]	QESD	流动性,粒径分布
氯苯扎利二钠 ^[47]	SA	流动性,可压实性
硫酸沙丁胺醇 ^[53]	QESD	颗粒形状和粒径分布
天冬氨酸 ^[56]	SA	可压性

注:SA 为球形聚集法,QESD 为类乳浊液溶剂扩散法,ADM 为氨溶剂扩散法,CCA 为结晶共聚法。

4 发展趋势与展望

球形结晶技术在矿产工业领域应用广泛,在制药领域应用较少,多集中在提高药物的粉体性质,使主药适用于直接压片或者调整主药的溶出曲线,实现缓释。相对于传统的制粒工艺,球结晶工艺更简单,成本更低,适于扩大生产。但是真正应用到工厂生产仍需要深入研究结晶生长的机制,以保证工艺稳定可控,根据药物分子的个性和需要改善的粉体性质,选择合适的溶剂、辅料和工艺参数。实际上由于球结晶工艺经常涉及到有机溶剂,工艺操作和产品安全性是扩

表 2 采用球结晶技术提高粉体性质、溶出速率和体内活性的药物
Table 2 Spherically crystallized drugs with improved micromeritics properties, dissolution rates and *in vivo* activities

药物	方法	提高的性能
布洛芬	QESD ^[30]	流动性,可压性,可控释
	CCA ^[40]	可控释
布洛芬、对乙酰氨基酚	CCA ^[42]	流动性,可压性,溶出速率
水飞蓟宾	QESD ^[52]	溶出速率
吡罗昔康	SA ^[55]	流动性,可压性,溶出速率
卡马西平	SA ^[57]	流动性,可压性,溶出速率
	CCA ^[58]	流动性,可压性,溶出速率
萘普生	QESD ^[59]	流动性,可控释
	CCA ^[60]	流动性,可压性,溶出速率
乙酰氯酚酸	SA ^[61]	可压性,溶出度,溶出速率,生物利用度
甲苯咪唑	SA ^[62]	流动性,可压性,溶出速率
甲灭酸	SA ^[63]	流动性,可压性,溶出速率
塞来昔布	SA ^[64]	流动性,可压性,溶出度,溶出速率
芬布芬	SA ^[65]	流动性,溶出速率
尼群地平	QESD ^[66]	可压性,溶出度,溶出速率,生物利用度
辛伐他汀	SA ^[67]	溶出速率

大生产需要解决的问题。采用球结晶工艺后,主药的粉体学性能提高,处方中其他辅料的用量可相应降低。主药与高分子辅料(PEG,PVP等)的共结晶粉末,增溶的同时还可做成简化工艺的胶囊,甚至注射剂。理论上,应用球结晶技术可较容易地修改已上市制剂的剂型,进行仿制药研发,例如主药剂量大的药物,球结晶之后,得到性能改善的粉体,可以直接灌胶囊或者直接压片等。

[参考文献]

[1] Kovačić B, Vrečer F, Planinšek O. Spherical crystallization of drugs[J]. Acta Pharm,2012,62:1-14.

[2] Chaumeil J C. Micronization;a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol,1998,20(3):211-215.

[3] Feeley J C, York P, Sumby B S. Determination of surface properties and flow characteristics of salbutamol sulphate, before and after micronisation [J]. Int J Pharm,1998,172(1/2):89-96.

[4] De Villiers M M. Influence of cohesive properties of micronized drug powders on particle size analysis[J]. J Pharm Biom Anal,1995,13(3):191-198.

[5] Tiwary A K, Jindal M. Crystal habit changes and dosage

form performance, in encyclopedia of pharmaceutical technology[M]. 3rd ed. New York: Taylor & Francis, 2006:820-833.

[6] Kaul D, Nguyen N T, Venkataram S. Crystal habit modifications and altered tableting characteristics [J]. Int J Pharm,1992,88(1/3):345-350.

[7] Garekani H A, Sadeghi F, Badiie A. Crystal habit modifications of ibuprofen and their physicochemical characteristics[J]. Drug Dev Ind Pharm,2001,27(8):803-809.

[8] Rasenack N, Müller B W. Ibuprofen crystals with optimized properties[J]. Int J Pharm,2002,245(1/2):9-24.

[9] Morris K R, Griesser U J, Eckhardt C J. Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes[J]. Adv Drug Del Rev,2001,48(1):91-114.

[10] Andreassen J P. Formation, mechanism and morphology in precipitation of vaterite-nano-aggregation or crystal growth[J]. Cryst Growth,2005,274(1/2):256-264.

[11] Shen Q, Wei H, Wang L, et al. Crystallization and aggregation behaviors of calcium carbonate in the presence of poly(vinylpyrrolidone) and sodium dodecyl sulfate [J]. Phys Chem B, 2005, 109 (39): 18342-18347.

[12] Sugimoto T, Dirige G E, Muramatsu A. Formation mechanism of monodisperse CdS particles from concentrated solutions of Cd-EDTA complexes [J]. J Colloid Interface Sci,1996,182(2):444-456.

[13] Liu Z, Wen X D, Wu X L, et al. Intrinsic dipole-field-driven mesoscale crystallization of core-shell ZnO mesocrystal microspheres [J]. J Am Ceram Soc,2009,131(26):9405-9412.

[14] Magill J H. Review spherulites: a personal perspective [J]. J Mater Sci,2001,36(13):3143-3164.

[15] Krebs M R, MacPhee C E, Miller A F, et al. The formation of spherulites by amyloid fibrils of bovine insulin [J]. Proc Natl Acad Sci, 2004, 101 (40): 14420-14424.

[16] Kawashima Y, Capes C E. An experimental study of the kinetics of spherical agglomeration in a stirred vessel [J]. Powder Technol,1974,10(1/2):85-92.

[17] Reiss H. The growth of uniform colloidal dispersions [J]. J Chem Phys,1951,19(4):482-487.

[18] LaMer V K, Dinegar R H. Theory, production and mechanism of formation of monodispersed hydrosols[J]. J Am Chem Soc,1950,72(11):4847-4854.

[19] Privman V, Goia D V, Park J, et al. Mechanism of

- formation of monodispersed colloids by aggregation of nanosize precursors [J]. *J Colloid Interface Sci*, 1999, 213(1):36-45.
- [20] Park J, Privman V, Matijevic E. Model of formation of monodispersed colloids [J]. *J Phys Chem B*, 2001, 105(47):11630-11635.
- [21] Cölfen H, Mann S. Higher-order organization by mesoscale self-assembly and transformation of hybrid nanostructures [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42(21):2350-2365.
- [22] Kawashima Y. Development of spherical crystallization technique and its application to pharmaceutical systems [J]. *Arch Pharm Res*, 1984, 7(2):145-151.
- [23] Rodriguez-Hornedo N, Kelly R C, Sinclair B D, et al. Crystallization: general principles and significance on product development, in encyclopedia of pharmaceutical technology. [M]. 3rd ed. New York: Taylor & Francis Group, 2006:834-857.
- [24] Myerson A S, Ginde R. Crystals, crystal growth and nucleation, in handbook of industrial crystallization [M]. 2nd ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001:33-65.
- [25] Mullin J W. Crystal growth, in crystallization [M]. 4th ed. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2001:216-288.
- [26] Sekerka R F. Theory of crystal growth morphology, in crystal growth: From fundamentals to technology [M]. Amsterdam: Elsevier, 2004:55-93.
- [27] Kawashima Y, Okumura M, Takenaka H. The effects of temperature on the spherical crystallization of salicylic acid [J]. *Powder Technol*, 1984, 39(1):41-47.
- [28] Göczo H, Szabó-Révész P, Farkas B, et al. Development of spherical crystals of acetylsalicylic acid for direct tablet-making [J]. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48(12):1877-1881.
- [29] Huang A Y, Berg J C. Gelation of liquid bridges in spherical agglomeration [J]. *A Physicochem Eng Aspects*, 2003, 215(1):241-252.
- [30] Kawashima Y, Niwa T, Handa T, et al. Preparation of controlled-release microspheres of ibuprofen with acrylic polymers by a novel quasi-emulsion solvent diffusion method [J]. *J Pharm Sci*, 1989, 78(1):68-72.
- [31] Kawashima Y, Cui F, Takeuchi H, et al. Parameters determining the agglomeration behaviour and the micromeritic properties of spherically agglomerated crystals prepared by the spherical crystallization technique with miscible solvent systems [J]. *Int J Pharm*, 1995, 119(2):139-147.
- [32] Sano A, Kuriki T, Kawashima Y, et al. Particle design of tolbutamide by the spherical crystallization technique. III. Micromeritic properties and dissolution rate of tolbutamide spherical agglomerates prepared by the quasi-emulsion solvent diffusion method and the solvent change method [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(3):733-739.
- [33] Morishima K, Kawashima Y, Takeuchi H, et al. Micromeritic characteristics and agglomeration mechanisms in the spherical crystallization of buccillamine by the spherical agglomeration and the emulsion solvent diffusion methods [J]. *Powder Technol*, 1993, 76(1):57-64.
- [34] Kawashima Y, Imai M, Takeuchi H, et al. Improved flowability and compactibility of spherically agglomerated crystals of ascorbic acid for direct tableting designed by spherical crystallization process [J]. *Powder Technol*, 2003, 130(1):283-289.
- [35] Mahanty S, Sruti J, Niranjana Patra C, et al. Particle design of drugs by spherical crystallization techniques [J]. *Int J Pharm Sci Nanotech*, 2010, 3(2):912-918.
- [36] Ueda M, Nakamura Y, Makita H, et al. Particle design of enoxacin by spherical crystallization technique. I.: Principle of ammonia diffusion system (ADS) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1990, 38(9):2537-2541.
- [37] Bhadra B, Kumar M, Jain S, et al. Spherical crystallization of mefenamic acid [J]. *Pharm Technol*, 2004, 28(2):66-76.
- [38] Puechagut H G, Bianchotti J, Chiale C A. Preparation of norfloxacin spherical agglomerates using the ammonia diffusion system [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87(4):519-523.
- [39] Kadam S S, Mahadik K R, Paradkar A R, et al. A process for making agglomerates for use as or in a drug delivery system; Indian, 183036 [P]. 1997-02-14.
- [40] Pawar A, Paradkar A, Kadam S, et al. Agglomeration of ibuprofen with talc by novel crystallo-co-agglomeration technique [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2004, 5(4):e55.
- [41] Maghsoodi M, Taghizadeh O, Martin G P, et al. Particle design of naproxen-disintegrant agglomerates for direct compression by a crystallo-co-agglomeration technique [J]. *Int J Pharm*, 2008, 351(1/2):45-54.
- [42] Pawar A P, Kadam S S, Mahadik K R, et al. Crystallo-co-agglomeration: a novel technique to obtain ibuprofen-paracetamol agglomerates [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2004, 5(3):e44.
- [43] Pawar A, Paradkar A R, Kadam S S, et al. Effect of polymers on crystallo-co-agglomeration of ibuprofen-paracetamol; Factorial design [J]. *Ind J Pharm Sci*, 2007, 69(5):658-664.

- [44] Zhang H T, Chen Y, Wang J K, et al. Investigation on the spherical crystallization process of cefotaxime sodium [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2010, 49(3):1402-1411.
- [45] Espitalier F, Biscans B, Laguérie C. Particle design Part A: Nucleation kinetics of ketoprofen [J]. *Chem Eng J*, 1997, 68(2/3):95-102.
- [46] Thati J, Rasmuson A C. On the mechanisms of formation of spherical agglomerates [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 42(4):365-379.
- [47] Amaro-González D, Biscans B. Spherical agglomeration during crystallization of an active pharmaceutical ingredient [J]. *Powder Technol*, 2002, 128(2/3):188-194.
- [48] Chow A H L, Leung M W M. A study of the mechanisms of wet spherical agglomeration of pharmaceutical powders [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1996, 22(4):357-371.
- [49] Maghsoodi M, Yari Z. Effect of temperature on wet agglomeration of crystals [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2014, 17(5):344-350.
- [50] Maghsoodi M, Taghizadeh O, Martin G P, et al. Particle design of naproxen-disintegrant agglomerates for direct compression by a crystallo-co-agglomeration technique [J]. *Int J Pharm*, 2008, 351(1/2):45-54.
- [51] Espitalier F, Biscans B, Laguérie C. Particle design Part B: batch quasi-emulsion process and mechanism of grain formation of ketoprofen [J]. *Chem Eng J*, 1997, 68(2/3):103-114.
- [52] Zhang Z B, Shen Z G, Wang J X, et al. Micronization of silybin by the emulsion solvent diffusion method [J]. *Int J Pharm*, 2009, 376(1/2):116-122.
- [53] Nocent M, Bertocchi L, Espitalier F, et al. Definition of a solvent system for spherical crystallization of salbutamol sulfate by quasi-emulsion solvent diffusion (QESD) method [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90(10):1620-1627.
- [54] Xia D N, Ouyang M, Wu J X, et al. Polymer-mediated anti-solvent crystallization of nitrendipine: monodispersed spherical crystals and growth mechanism [J]. *Pharm Res*, 2012, 29(1):158-169.
- [55] Maghsoodi M, Sadeghpour F. Preparation and evaluation of solid dispersions of piroxicam and Eudragit S100 by spherical crystallization technique [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(8):917-925.
- [56] Szabó-Révész P, Göczo H, Pintye-Hodi K, et al. Development of spherical crystal agglomerates of an aspartic acid salt for direct tablet making [J]. *Powder Technol*, 2001, 114(1/3):118-124.
- [57] Maghsoodi M. Effect of process variables on physico-mechanical properties of the agglomerates obtained by spherical crystallization technique [J]. *Pharm Dev Technol*, 2011, 16(5):474-482.
- [58] Maghsoodi M, Tajalli Bakhsh A S. Evaluation of physico-mechanical properties of drug-excipients agglomerates obtained by crystallization [J]. *Pharm Dev Technol*, 2011, 16(3):243-249.
- [59] Maghsoodi M, Esfehiani M. Preparation of microparticles of naproxen with Eudragit RS and talc by spherical crystallization technique [J]. *Pharm Dev Technol*, 2009, 14(4):442-450.
- [60] Nokhodchi A, Maghsoodi M. Preparation of spherical crystal agglomerates of naproxen containing disintegrant for direct tablet making by spherical crystallization technique [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2008, 9(1):54-59.
- [61] Usha A N, Mutalik S. Preparation and, *in vitro*, preclinical and clinical studies of aceclofenac spherical agglomerates [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70(2):674-683.
- [62] Kumar S, Chawla G, Bansal A K. Spherical crystallization of mebendazole to improve processability [J]. *Pharm Dev Technol*, 2008, 13(6):559-568.
- [63] Viswanathan C L, Kulkarni S K, Kolwankar D R. Spherical agglomeration of mefenamic acid and nabumetone to improve micromeritics and solubility: A technical note [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2006, 7(2):122-125.
- [64] Gupta V R, Mutalik S, Patel M M, et al. Spherical crystals of celecoxib to improve solubility, dissolution rate and micromeritic properties [J]. *Acta Pharm*, 2007, 57(2):173-184.
- [65] Di Martino P, Barthélémy C, Piva F, et al. Improved dissolution behavior of fenbufen by spherical crystallization [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1999, 25(10):1073-1081.
- [66] Cui F, Yang M, Jiang Y, et al. Design of sustained-release nitrendipine microspheres having solid dispersion structure by quasi-emulsion solvent diffusion method [J]. *J Control Release*, 2003, 91(3):375-384.
- [67] Varshosaz J, Tavakoli N, Salamat F A. Enhanced dissolution rate of simvastatin using spherical crystallization technique [J]. *Pharm Dev Technol*, 2011, 16(5):529-535.

[责任编辑 刘德文]