

· 工艺与制剂 ·

4 种辅料空白丸芯制备工艺的优选及差异性分析

门乐¹, 鲜洁晨^{1,2*}, 洪燕龙^{1,2}, 冯怡^{1,2}, 王玲¹

(1. 上海中医药大学, 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203;
2. 上海张江中药现代制剂技术工程研究中心, 上海 201203)

[摘要] 目的: 优选不同辅料空白丸芯的制备工艺, 探索微丸母核制备工艺和制剂原料之间的适宜性。方法: 采用离心造粒法分别制备微晶纤维素、淀粉、糊精和乳糖 4 种辅料空白丸芯, 以粒径分布在 0.25 ~ 0.355 mm 的丸芯得率为主要评价指标, 采用单因素试验、均匀设计试验和多元线性回归统计法优化 4 种辅料空白丸芯的制备工艺, 并分析其差异性。结果: 适宜 4 种辅料丸芯制备的工艺参数为微晶纤维素以水为黏合剂, 其他 3 种辅料均以 50% ~ 60% 蔗糖溶液为黏合剂, 喷浆速度 12 ~ 16 r·min⁻¹, 微晶纤维素、糊精和乳糖起母的主机转速 225 r·min⁻¹, 淀粉起母的主机转速 275 r·min⁻¹, 喷气压力 0.025 ~ 0.05 MPa, 温度 25 °C, 鼓风流量选小或中。结论: 制备的 4 种不同辅料空白丸芯存在普遍适宜的工艺参数范围, 研究为离心造粒法制备含药微丸的处方筛选和工艺参数优化提供参考。

[关键词] 离心造粒法; 微丸; 辅料丸芯; 制备工艺; 差异性分析

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)10-0001-06

[doi] 10.11653/syfy2013100001

Optimization and Difference Analysis of Preparation Technology for Blank Pellets Core with Four Kinds of Pharmaceutical Excipients by Centrifugal Granulation Method

MEN Le¹, XIAN Jie-chen^{1,2*}, HONG Yan-long^{1,2}, FENG Yi^{1,2}, WANG Ling¹

(1. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China;
2. Zhangjiang Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize preparation technology of blank pellets core with different pharmaceutical excipients, and explore the suitability between process conditions of pellets core and raw materials of preparation. **Method:** Blank pellets core of microcrystalline cellulose, starch, dextrin and lactose were prepared by centrifugal granulation, with yield of pellets core between 0.25-0.355 nm of particle size as main index, single factor test, uniform design test and multiple linear regression analysis method were used to optimize preparation process conditions of blank pellets core of this four kinds of pharmaceutical excipients, and comparison and difference analysis were made after optimization. **Result:** The appropriate process parameters of these four pharmaceutical excipients blank pellets core were as follows: water as adhesive of microcrystalline cellulose blank pellets core, and 50% -60% sucrose solution as that of other blank pellets core of three excipients, the jet velocity

[收稿日期] 20121108(012)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81202923);上海市教委中药药剂学重点学科项目(J50302);上海高校优秀青年教师科研专项(Szy10105);上海市科委项目(12401900402)

[第一作者] 门乐,在读硕士,从事中药制剂关键技术及应用基础研究,Tel:15000890921,E-mail:menle0107@163.com

[通讯作者] *鲜洁晨,硕士,助理研究员,从事中药丸剂制备关键技术研究,Tel:021-58950297,E-mail:xjc_1983@126.com

between 12-16 $r \cdot \min^{-1}$, the best rotating speed of blank pellets core with microcrystalline cellulose, dextrin and lactose 225 $r \cdot \min^{-1}$, and that of blank pellets core with starch 275 $r \cdot \min^{-1}$, the jet pressure between 0.025-0.05 MPa, the temperature at 25 $^{\circ}\text{C}$, the slit air flow chose minimum or medium. **Conclusion:** There was generally appropriate ranges of process parameters of these four different excipients blank pellets core prepared by centrifugal granulation, it could provide references in screening prescription and optimizing process parameters of drug pellets prepared by centrifugal granulation method.

[Key words] centrifugal granulation method; pellets; pharmaceutical excipient pellets core; preparation technology; difference analysis

微丸一般是指直径约 1 mm,同时 ≤ 2.5 mm 的小球状口服剂型^[1],目前已被广泛应用。作为药物的载体,微丸既可进一步压制成片,又可填充胶囊,不仅提高了药物稳定性,还可有效调节药物释放速率。微丸常用的制备工艺有荸荠式糖衣锅泛制法、离心造粒法、流化床侧喷法和挤出滚圆法^[2]。与糖衣锅泛制法相比,离心造粒法的工艺参数可控性较强,在一定程度上降低了对泛丸操作者经验的依赖,提高了制丸工艺的稳定性,且粉尘污染少,符合 GMP 生产要求;与挤出滚圆等塑制法相比,离心造粒法可实现分层上药、包衣,且微丸直径灵活可控。

近年来对微丸制备工艺的研究主要集中在流化床侧喷法和挤出滚圆法^[3-7],离心造粒法制丸的研究多是对某一具体含药微丸上药及包衣工艺的考察^[8],对丸芯制备工艺的研究鲜见报道^[9-10]。离心造粒法制备微丸通常以辅料空白丸芯为母核,通过粉末层积或液相层积法制成含药微丸,空白丸芯作为含药微丸的母核,其质量直接影响含药微丸的粒径分布、圆整度、脆碎度和崩解性质等。本实验旨在优选离心造粒法制备 4 种辅料空白丸芯的工艺,分析其工艺参数间的差异,以探寻普遍适宜辅料丸芯制备的工艺参数范围,探索微丸母核制备工艺与制剂原料之间的适宜性,为离心造粒法制备含药微丸的处方筛选和工艺参数优化提供参考。

1 材料

BLL-360 型包衣造粒机(北京长征天民高科技有限公司),HAVER EML200 digital plus 型数显粒度筛分仪(德国 HAVER & BOECKER 公司),Sartorius MA35 型红外快速水分测定仪(德国 Sartorius 公司),DH27-9070A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),JA5002 型电子天平(上海精天电子仪器有限公司)。

微晶纤维素(MCC WJ-101,安徽山河药用辅料股份有限公司),淀粉、糊精(安徽山河药用辅料股份有限公司),乳糖(常州市朗生生物工程有限公

司),蔗糖(嘉兴市白浪淀粉制品有限公司),水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 丸芯成型质量评价指标 将制得的丸芯干燥至含水量 $< 5\%$,采用筛分法分别收集粒径分布为 $> 0.85, 0.355 \sim 0.85, 0.25 \sim 0.355, 0.18 \sim 0.25, < 0.18$ mm 的丸芯并称量,考察粒径分布及得率。以目标丸芯得率为主要指标,兼顾丸芯总收率和小粒径丸芯得率,优化丸芯制备工艺。

2.1.1 目标丸芯得率 粒径分布在 0.25 ~ 0.355 mm 的干燥丸芯质量占收得丸芯总重的百分比。

2.1.2 小粒径丸芯得率 粒径 < 0.355 mm 的干燥丸芯质量占收得丸芯总重的百分比。

2.1.3 丸芯总收率 粒径 < 0.85 mm 的干燥丸芯质量占总投料量的百分比。

2.2 单因素试验 选取黏合剂质量分数(C)和用量(A)、喷浆速度(S)、主机转速(R)、喷气压力(P)、鼓风流量(F)、温度(T)等为考察因素,以确定主要影响因素,为均匀设计试验选择影响因素和水平提供依据。投料量 500 g,调节搅拌刀和喷枪的位置及角度,使物料在造粒机内呈涡旋状回转的流化状态,并使喷枪雾化扇面达到最大。最初 1 ~ 2 min 为大流量喷浆,维持喷浆速度在 60 ~ 80 $r \cdot \min^{-1}$,使粉末在短时间内被润湿,避免粉尘飞扬严重;随后 1 ~ 2 min 为中等流速喷浆,维持喷浆速度在 30 ~ 40 $r \cdot \min^{-1}$;最后保持一定喷浆速度,维持物料流化状态,直至黏合剂喷至规定量后停止,立即取出,于 80 $^{\circ}\text{C}$ 热风烘至丸芯含水量 $< 5\%$,筛分后计算得率。试验安排见表 1。

C 分别为 30%, 40%, 50%, 60%, 70%。 A 分别为 480^a, 510^a, 540^a, 570^a, 600^a, 630^a mL; 150^{bc}, 200^{bc}, 250^{bc}, 300^{bc} mL; 50^d, 80^d, 110^d, 140^d mL。 S 分别为 5^d, 10^{bcd}, 15^{abcd}, 20^{abcd}, 25^{abc}, 30^{bc} $r \cdot \min^{-1}$ 。 R 分别为 150, 200, 250, 300, 350 $r \cdot \min^{-1}$ 。 P 分别为 0.025, 0.05, 0.1 MPa。 F 分别为 Maximum, Medium,

表1 离心造粒法制备辅料丸芯单因素试验考察

因素	黏合剂质量 分数/%	黏合剂用量 /mL	喷浆速度 /r·min ⁻¹	主机转速 /r·min ⁻¹	喷气压力 /MPa	鼓风流量	温度 /℃
C/%	C	250 ^{bc} ,100 ^d	15	200	0.05	Mini	25
A/mL	0 ^a ,50 ^{bcd}	A	20 ^a ,15 ^{bcd}	200	0.025 ^a ,0.05 ^{bcd}	Mini	25
S/r·min ⁻¹	0 ^a ,50 ^{bcd}	550 ^a ,250 ^{bc} ,100 ^d	S	250	0.025 ^a ,0.05 ^{bcd}	Mini	25
R/r·min ⁻¹	0 ^a ,50 ^{bcd}	550 ^a ,250 ^{bc} ,100 ^d	20 ^a ,15 ^{bcd}	R	0.025 ^a ,0.05 ^{bcd}	Mini	25
P/MPa	0 ^a ,50 ^{bcd}	550 ^a ,250 ^{bc} ,100 ^d	20 ^a ,15 ^{bcd}	250	P	Mini	25
F	0 ^a ,50 ^{bcd}	550 ^a ,250 ^{bc} ,100 ^d	20 ^a ,15 ^{bcd}	250	0.025 ^a ,0.05 ^{bcd}	F	25
T/℃	0 ^a ,50 ^{bcd}	550 ^a ,250 ^{bc} ,100 ^d	20 ^a ,15 ^{bcd}	250	0.025 ^a ,0.05 ^{bcd}	Mini	T

注:a为微晶纤维素;b为淀粉;c为糊精;d为乳糖。

Minimum。T分别为25,35,45℃。结果表明,在各影响因素中,黏合剂质量分数和用量、喷浆速度和主机转速对丸芯得率的影响最大。

2.3 均匀设计优化工艺参数 在单因素试验基础上,选取影响丸芯得率的主要因素进行均匀设计试验^[11],各因素按相应拟水平处理。由于各因素量纲不同,按下述公式对数值进行标准化处理,

$$Tr = [A - (Max + Min)/2] / [(Max - Min)/2]$$

其中,Tr为转化值,A为实际值,Max和Min分

别为实际值的最大和最小值。

投料量500g,设定温度25℃,制备微晶纤维素丸芯以水为黏合剂,鼓风流量选择中,喷气压力0.025MPa;制备淀粉、糊精和乳糖丸芯均以蔗糖溶液为黏合剂,鼓风流量选择小,喷气压力0.05MPa,其余参数按均匀设计试验操作,制得丸芯于80℃热风烘至含水量<5%筛分并称量,计算得率和总收率。均匀设计试验和相应验证试验安排及结果见表2~5,粒径分布见图1~4。

表2 离心造粒法制备微晶纤维素丸芯均匀设计及验证试验安排

No.	S /r·min ⁻¹	R /r·min ⁻¹	A /mL	得率/%		总收率 /%
				0.25~0.355 mm	<0.355 mm	
1	170(-1)	20(0)	550(0.5)	27.06	43.70	84.22
2	170(-1)	24(1)	530(-0.5)	30.75	81.12	86.67
3	185(-0.5)	18(-0.5)	560(1)	33.10	65.28	85.46
4	185(-0.5)	24(1)	540(0)	14.08	20.09	85.59
5	200(0)	18(-0.5)	520(-1)	29.45	80.88	85.99
6	200(0)	22(0.5)	560(1)	28.22	51.26	87.61
7	215(0.5)	16(-1)	540(0)	33.38	61.56	87.95
8	215(0.5)	22(0.5)	520(-1)	18.31	38.05	88.40
9	230(1)	16(-1)	550(0.5)	35.39	61.26	88.49
10	230(1)	20(0)	530(-0.5)	32.58	64.14	87.96
VE ₁	230	16	550	33.85	64.40	90.29
VE ₂	230	16	550	35.62	61.12	89.02
VE ₃	230	16	550	35.20	61.60	89.68

注:“()”内为数据标准化后结果,VE为验证试验(下同)。

采用SPSS 15.0统计软件,以目标丸芯得率为因变量,均匀试验中因素的各水平为自变量,进行多元线性回归拟合,结果见表6。

由表6可知,选入均匀设计试验的各因素对丸芯得率的影响均无显著性差异,但回归方程中各项系数的差别提示了主要因素对丸芯得率的影响程度

不同。MCC起母过程中,喷浆速度影响最为显著,控制在16~20r·min⁻¹为宜,黏合剂用量影响次之,应控制在530~560mL,主机转速的适宜范围则在170~230r·min⁻¹,可使目标丸芯得率>30%;淀粉起母时黏合剂用量对丸芯得率的影响略大于喷浆速度,二者均呈负相关影响,提示参数值都不宜过大,

表 3 离心造粒法制备淀粉丸芯均匀设计及验证试验安排

No.	C /%	S /r·min ⁻¹	R /r·min ⁻¹	A /mL	得率/%		总收率 /%
					0.25 ~ 0.355 mm	<0.355 mm	
1	35(-1)	18(-0.333)	250(0.333)	280(1)	7.24	67.52	80.94
2	40(-0.667)	27(0.667)	175(-0.667)	260(0.667)	8.95	67.79	83.94
3	45(-0.333)	12(-1)	300(1)	240(0.333)	9.92	59.98	81.30
4	50(0)	21(0)	225(0)	220(0)	6.44	63.93	85.72
5	55(0.333)	30(1)	150(-1)	200(-0.333)	10.23	63.42	86.03
6	60(0.667)	15(-0.667)	275(0.667)	180(-0.667)	20.67	57.82	95.40
7	65(1)	24(0.333)	200(-0.333)	160(-1)	7.58	16.91	49.92
VE ₁	60	15	275	180	22.72	68.53	97.37
VE ₂	60	15	275	180	24.26	69.12	96.03
VE ₃	60	15	275	180	20.76	53.96	88.51

表 4 离心造粒法制备糊精丸芯均匀设计及验证试验安排

No.	C /%	R /r·min ⁻¹	S /r·min ⁻¹	A /mL	得率/%		总收率 /%
					0.25 ~ 0.355 mm	<0.355 mm	
1	40(-1)	200(-0.6)	18(-0.2)	280(1)	19.12	74.53	85.99
2	45(-0.6)	250(0.2)	27(1)	260(0.6)	11.46	79.20	84.79
3	50(-0.2)	300(1)	15(-0.6)	240(0.2)	12.57	77.34	84.34
4	55(0.2)	175(-1)	24(0.6)	220(-0.2)	25.12	84.37	92.47
5	60(0.6)	225(-0.2)	12(-1)	200(-0.6)	32.24	72.03	92.71
6	65(1)	275(0.6)	21(0.2)	180(-1)	19.78	48.48	89.92
VE ₁	60	225	12	200	29.12	66.11	88.27
VE ₂	60	225	12	200	30.74	66.26	93.56
VE ₃	60	225	12	200	28.01	63.10	84.04

表 5 离心造粒法制备乳糖丸芯均匀设计及验证试验安排

No.	C /%	A /mL	S /r·min ⁻¹	R /r·min ⁻¹	得率/%		总收率 /%
					0.25 ~ 0.355 mm	<0.355 mm	
1	40(-1)	70(-0.6)	9(-0.2)	300(1)	17.26	75.69	82.09
2	45(-0.6)	90(0.2)	15(1)	275(0.6)	37.40	72.09	83.06
3	50(-0.2)	110(1)	7(-0.6)	250(0.2)	14.78	28.84	69.14
4	55(0.2)	60(-1)	13(0.6)	225(-0.2)	37.72	62.48	85.10
5	60(0.6)	80(-0.2)	5(-1)	200(-0.6)	26.70	75.14	92.18
6	65(1)	100(0.6)	11(0.2)	175(-1)	15.68	36.44	82.17
VE ₁	45	90	15	275	30.33	58.97	79.05
VE ₂	45	90	15	275	32.64	47.70	81.03
VE ₃	45	90	15	275	34.10	58.56	80.65

蔗糖溶液质量分数在 35% ~ 55% 时,丸芯得率未见明显变化,质量分数为 60% 时,丸芯得率从 10% 提高至 20%,而将质量分数提高至 65% 时,丸芯得率又降回 <10%,因此,蔗糖溶液作为淀粉起母的黏合

剂,最适宜质量分数为 60%;糊精起母时主机转速影响最大,黏合剂用量的影响略大于喷浆速度,且三者均呈负相关影响,故参数值均不宜过大,主机转速控制在 175 ~ 225 r·min⁻¹,黏合剂用量控制在 200 ~

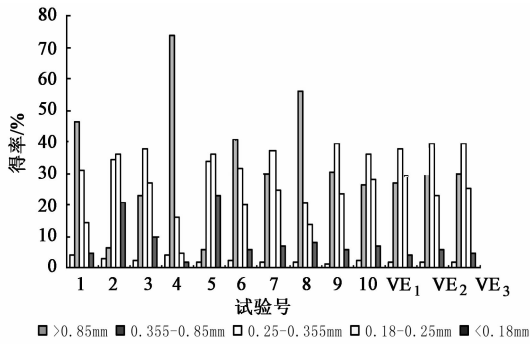


图1 离心造粒法制备微晶纤维素丸芯的粒径分布

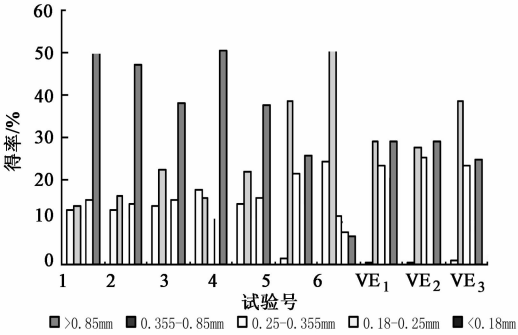


图2 离心造粒法制备淀粉丸芯的粒径分布

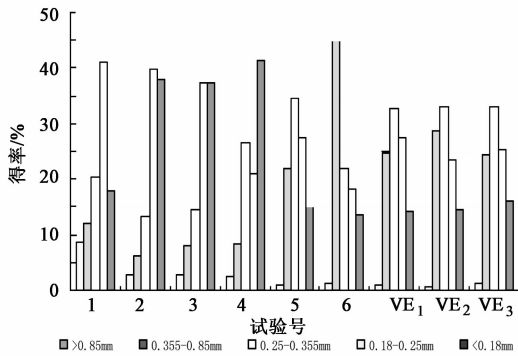


图3 离心造粒法制备糊精丸芯的粒径分布

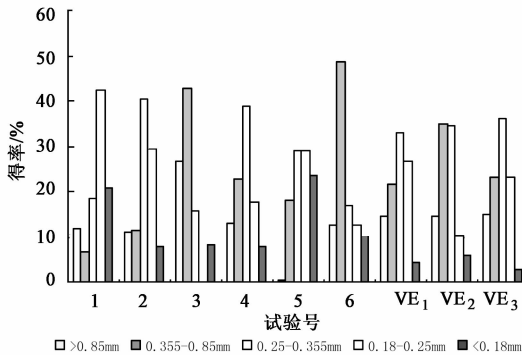


图4 离心造粒法制备乳糖丸芯的粒径分布

220 mL, 喷浆速度控制在 $12 \sim 24 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 蔗糖溶液质量分数选择 $55\% \sim 60\%$ 为宜, 可使目标丸芯得率接近 30% ; 乳糖起母过程中, 喷浆速度的正相关影响最为显著, 说明在所取水平范围内, 喷浆速度应选

择 $13 \sim 15 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的较大值为宜, 黏合剂用量的负相关影响略小于喷浆速度, 参数值不宜过大, 应控制在 $60 \sim 90 \text{ mL}$, 主机转速的适宜范围在 $225 \sim 275 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 蔗糖质量分数选择 $45\% \sim 60\%$, 可使目标丸芯得率 $> 30\%$ 。验证试验表明优选的制备工艺稳定, 粒径分布集中, 得率重复性良好, 说明最佳工艺合理可行, 达到了优化目的。

表6 多元线性回归分析

丸芯	拟合方程	R^2	P
微晶纤维素	$Y = 28.231 - 0.442R - 6.357S + 1.264A$	0.250	0.215
淀粉	$Y = 10.146 - 2.812S - 3.057A$	0.326	0.454
糊精	$Y = 19.966 - 8.161R - 5.153S - 6.008A$	0.912	0.052
乳糖	$Y = 24.922 - 1.624R + 7.635S - 6.563A$	0.565	0.576

2.4 差异性分析 将优选的工艺参数适宜范围进行比较, 结果见表7。

由以上结果可知, MCC起母时的喷气压力小于其他3种辅料, 这是由于仅MCC起母时所用黏合剂为水, 其他3种辅料起母所用黏合剂均为蔗糖溶液, 黏度较大, 喷液时不易被分散, 增大喷气压力可改善雾化效果, 增大雾化面积, 使物料润湿均匀, 有利于提高粒径分布的集中程度, 因此, 喷气压力需根据黏合剂的性质进行调整。

粉体物料在离心造粒机中受到转盘提供的离心力、自身重力和转盘与侧壁间隙中鼓风浮力的作用而形成绳索状流化状态, 流化状态决定丸芯得率。提高鼓风流量有利于增大物料翻腾运动的幅度, 使之不易聚结成大颗粒或块状, 粒径分布更为集中, 故理论上鼓风流量宜大; 但实际操作中发现, 鼓风流量过大容易造成粉末飞扬而损失严重, 显著降低丸芯得率。单因素试验表明, 仅MCC选择鼓风流量中档起母时目标丸芯得率较高, 其他3种辅料鼓风流量均选择小档为宜, 可能与辅料密度、辅料与黏合剂的相互作用有关。

离心造粒法制备4种辅料丸芯过程中, 黏合剂质量分数和用量直接影响物料之间聚集的程度, 同时不同辅料与黏合剂之间的作用程度不同, 故黏合剂用量随辅料的差异性较大; 蔗糖溶液作为起母黏合剂的适宜质量分数为 $50\% \sim 60\%$; 喷浆速度影响物料被润湿的速度及润湿与干燥速度之间的平衡是决定丸芯成型及其粒径的关键因素之一, 综合4种辅料丸芯结果, 得到喷浆速度的普遍适宜范围 $12 \sim 16 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$; 物料在主机旋转产生的离心力下

表 7 离心造粒法制备 4 种辅料丸芯工艺参数的适宜范围比较

丸芯	C/%	A/mL	S/r·min ⁻¹	R/r·min ⁻¹	P/MPa	F	T/℃
微晶纤维素	0	530 ~ 560	16 ~ 20	170 ~ 230	0.025	Medium	25
淀粉	60	180	15	275	0.05	Minimum	25
糊精	50 ~ 60	200 ~ 220	12 ~ 24	175 ~ 225	0.05	Minimum	25
乳糖	45 ~ 60	60 ~ 90	13 ~ 15	225 ~ 275	0.05	Minimum	25

相互碰撞,通过黏合剂的作用相聚结,主机转速决定离心力的大小,对丸芯的成形以及水分转移具有重要作用,普遍适宜糊精、乳糖及 MCC 起母的主机转速 225 r·min⁻¹,适宜淀粉起母的主机转速 275 r·min⁻¹。

3 讨论

在起母阶段,粒径 >0.355 mm 的 4 种辅料丸芯圆整度明显下降,因此可通过粒径 <0.355 mm 的丸芯粉末层积继续长大的方式来制备更大粒径的辅料丸芯,以有效改善其圆整度。故在起母阶段,需尽量保证粒径 <0.355 mm 的丸芯分布较多,且丸芯粒径分布窄,有利于后续长大和上药的均匀性及控制微丸粒径分布在较窄的范围内,从而减小含药微丸的质量差异。

MCC 起母以水作黏合剂,目标丸芯得率可达 35%,而淀粉起母需 50% ~ 60% 的蔗糖溶液为黏合剂,目标丸芯得率仅 20%,且制备过程中粉末飞扬现象较其他辅料起母时严重,丸芯偏干;糊精起母时流化状态明显好于淀粉和乳糖;乳糖起母时,喷浆速度的适宜范围较窄,极易过湿影响流化状态,停止喷液后又很容易干燥。说名制剂原料间性质差别较大,MCC 成球性良好,作为“分子海绵”,其内部疏松多孔,吸水后具有膨胀性,保水能力强,当水分较多时粒子间能形成液桥,随粒子表面水分增加,液桥体积和强度加大,颗粒塑性增大,在造粒机内经高速碰撞,粒子间进一步密化,随之颗粒粒径增长。表明水分能够使微晶纤维素粒子间产生足够的结合力,不必要添加其他黏合剂起母。乳糖本身具有一定水溶性,遇水后表面极易润湿,但保水能力较弱,停止喷液后表面很容易干燥,故需严格控制喷液速度不宜过快,以保证良好的流化状态。

提示离心造粒法制备不同性质制剂原料微丸母核存在普遍适宜的工艺参数范围,在此范围内根据制剂原料的不同性质进行工艺参数的微调,可获得成型质量良好的微丸;对于在此范围内如何调整工艺参数均不能获得成型质量良好的微丸的制剂原

料,则要考虑该制剂原料是否适宜选用离心造粒法制备微丸,或是否需要通过添加辅料等方法纠正其性质以适宜离心造粒法制备微丸对制剂原料的要求。

[参考文献]

- [1] 崔福德. 药剂学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:532.
- [2] 王艳姣,韩炜,李慧,等. 中药微丸在缓控释制剂中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(24):256.
- [3] Zhang K, Wu G Y, Stefano B, et al. CFD simulation of dynamic characteristics in liquid-solid fluidized beds [J]. Powder Technol,2012,227:104.
- [4] Chen M M, Wang C R, Jin Y. Preparation of pantoprazole sodium enteric-coated pellets-type tablets [J]. Acta Pharm Sin,2011,46(1):96.
- [5] Krisztina N, Peter K J, Klara P H, et al. Study of the preparation of a multiparticulate drug delivery system with a layering technique [J]. Powder Technol, 2011, 205:155.
- [6] 王锦玉,仝燕,王智民,等. 牛黄上清微丸的制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):10.
- [7] Podczeczek F, Knight P E, Newton J M, et al. The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization [J]. Int J Pharm, 2008, 350:145.
- [8] 袁亮,张建琴,林婷婷,等. 离心造粒法制备复方丹参微丸[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(5):10.
- [9] 于巧玲,唐星,孙庆,等. 离心造粒法制备微晶纤维素空白丸核的工艺研究[J]. 沈阳药科大学学报,2002, 19(6):398.
- [10] 王文刚,崔光华,傅宏义,等. 离心制粒工艺制备微晶纤维素空白微丸的研究[J]. 解放军药学报,2002, 18(5):268.
- [11] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表[M]. 北京:科学出版社,1994:18.

[责任编辑 仝燕]