

挤出滚圆-流化床包衣法制备雷贝拉唑钠肠溶微丸^Δ

廖恒锋*,张翰铭,李梦楚,张恒,李思霖,史硕,李靖,吴琼珠*(中国药科大学药学院,南京 211198)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0514-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.26

摘要 目的:制备雷贝拉唑钠肠溶微丸。方法:采用挤出滚圆-流化床包衣法制备雷贝拉唑钠肠溶微丸。以微丸休止角、收率及释放度为指标,以微晶纤维素、甘露醇、乳糖加入量和聚乙二醇6000(PEG6000)水溶液的浓度为因素,采用正交试验筛选微丸丸芯的最优处方。以含量和释放度为指标,筛选隔离层包衣增质量;以耐酸力和释放度为指标,筛选肠溶层包衣增质量。对最优处方工艺进行验证,比较其与市售肠溶片和胶囊的耐酸力和释放度。结果:丸芯最优处方为微晶纤维素30%、甘露醇20%、乳糖15%、PEG6000水溶液的浓度15%,雷内拉唑钠10%,隔离层包衣增质量为10%,肠溶层包衣增质量为10%;所制3批样品的丸芯休止角为16.93~17.17°、收率为65.24%~67.36%、样品含量为96.7%~99.9%,耐酸力为99.66%~99.85%、30 min释放度为90.13%~93.62%;与市售肠溶片和肠溶胶囊的耐酸力相当,释放度介于二者间。结论:成功制得雷贝拉唑钠肠溶微丸,且质量稳定、可控,制备工艺简单。

关键词 雷贝拉唑钠;肠溶微丸;挤出滚圆-流化床包衣;正交试验

Preparation of Rabeprazole Sodium Enteric-coated Pellets with Extrusion-spheronisation and Air-flow Coating Method

LIAO Hengfeng, ZHANG Hanming, LI Mengchu, ZHANG Heng, LI Silin, SHI Shuo, LI Jing, WU Qiongzhu (College of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Rabeprazole sodium enteric-coated pellets. METHODS: Extrusion-spheronisation and air-flow coating method were used to prepare Rabeprazole sodium enteric-coated pellets. Using angle of repose, yield and release rate as index, the amount of microcrystalline cellulose, mannitol and lactose, the concentration of polyethylene glycol 6000 (PEG 6000) solution as factors, the formulation of pellet core was optimized by orthogonal test. The weight gain of isolated layer coating was screened using content and release rate as index; that of enteric layer was screened using acid resistance and release rate as index. The optimal formulation was validated, and prepared pellet was compared with commercial enteric-coated tablet and capsule in respects of acid resistance and release rate. RESULTS: The optimal formulation of pellet core was as follows as microcrystalline cellulose 30%, mannitol 20%, lactose 15%, PEG6000 solution 15%, rabeprazole sodium 10%, weight gain of isolated layer 10%, weight gain of enteric-coated layer 10%. The angle of repose, yield, content, acid resistance and 30 min release rate of 3 batches of samples were 16.93-17.17°, 65.24%-67.36%, 96.7%-99.9%, 99.66%-99.85% and 90.13%-93.62%, respectively. The acid resistance of sample was similar to that of commercial enteric-coated tablet and capsule, and release rate of sample was in between them. CONCLUSIONS: Rabeprazole sodium enteric-coated pellets are prepared successfully, they are stable and controllable in quality and simple in preparation technology.

KEYWORDS Rabeprazole sodium; Enteric-coated pellets; Extrusion-spheronisation and air-flow coating method; Orthogonal test

雷贝拉唑钠(Rabeprazole sodium)是继奥美拉唑、兰索拉唑后的新一代高效、速效、安全的质子泵抑制剂^[1],临床用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾(Zollinger-Ellison)综合征等^[2]。但雷贝拉唑钠耐酸性差,目前上市品种主要有肠溶片和肠溶胶囊。因普通肠溶制剂一般为单元制剂,可能存在因衣膜破裂而造成整体失效的问题。而作为多单元制剂的肠溶微丸因其具有口服后胃肠道分布均匀,可避免因药物局部浓度过大而对胃肠道造成刺激;个别含药单元的破坏不会造成整体释药行为的改变;剂量可分割,且分割后仍能保持原有的肠溶效果;服用方便,能提高患者依从性等特点而日益受到医药界的关注^[3]。目前挤出滚圆法已成为应用最广

泛的成丸技术之一^[4-5],本研究采用挤出滚圆-流化床包衣法制备雷贝拉唑钠肠溶微丸,并通过优化处方和改进制备工艺寻找提高吸湿性药物微丸质量的方法,同时进行微丸质量、耐酸力和体外释放度评价。

1 材料

1.1 仪器

JBZ-300型多功能造粒包衣机和JHQ-100型流化沸腾颗粒包衣机(辽宁医联新药研究所);ZRS-8G型智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);UV 752W型紫外-可见分光光度计(上海元析仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

雷贝拉唑钠原料药(珠海润都制药股份有限公司,批号:88814120110,纯度:99.2%);雷贝拉唑钠肠溶胶囊(济川药业集团有限公司,批号:140906,规格:每粒20 mg);雷贝拉唑钠肠溶片(卫材药业有限公司,批号:140314A,规格:每片10 mg);微晶纤维素(日本旭化成株式会社,型号:PH-101);乳糖

Δ 基金项目:江苏省高等学校大学生创新创业训练计划项目(No. J1030830)

* 本科生。研究方向:缓控释制剂。E-mail:834613631@qq.com
通信作者:副教授,博士。研究方向:药物新剂型、制剂新技术。电话:025-86185328。E-mail:wqz2008@sina.com

(德国美剂乐集团);甘露醇(上海紫一试剂厂);羧甲基淀粉钠(上海昌为医药辅料技术有限公司);羟丙基甲基纤维素(HPMC E5,美国卡乐康公司);柠檬酸三乙酯(江苏雷蒙化工科技有限公司);尤特奇L30D-55(德国赢创公司);甲醇(江苏汉邦科技有限公司,色谱纯),其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 体外分析方法的建立

2.1.1 方法学考察^[6] 称取20 mg雷贝拉唑钠原料药,置于100 ml量瓶中,加无水乙醇溶解并稀释至刻度,制成质量浓度为200 μg/ml的溶液作为标准贮备液。分别量取标准贮备液1.0、3.0、5.0、7.0、9.0、11.0 ml于100 ml量瓶中,用三羟甲基氨基甲烷缓冲液(0.1 mol/L盐酸溶液700 ml中加入0.6 mol/L三羟甲基氨基甲烷溶液300 ml,用2 mol/L的盐酸溶液或氢氧化钠溶液调节pH至8.0)稀释至刻度制成系列标准溶液,于291 nm波长处测定吸光度。以吸光度(*A*)对质量浓度(*c*)进行线性回归,得回归方程为: $A=0.0288c+0.0200$ ($r=0.9997$)。另将三羟甲基氨基甲烷缓冲液更换为0.05 mol/L氢氧化钠溶液-甲醇(2:3),同法操作,得回归方程为: $A=0.0342c+0.0446$ ($r=0.9998$)。结果表明,雷贝拉唑钠检测质量浓度的线性范围为2~22 μg/ml。分别将2种溶剂制备的10 μg/ml雷贝拉唑钠标准溶液在室温下避光放置2、4、6、8、12 h后测定吸光度,结果其RSD均小于1.20%,表明2种溶剂制备的10 μg/ml雷贝拉唑钠标准溶液在12 h内稳定性较好。另外依法考察5、10、20 μg/ml雷贝拉唑钠标准溶液的日内与日间精密度,结果其RSD均小于2.0%($n=5$),表明该方法符合体外样品测定要求。

2.1.2 释放度的测定 取雷贝拉唑钠肠溶微丸适量(相当于含雷贝拉唑钠10 mg),参考雷贝拉唑钠肠溶片质量标准[WS1-(X-117)-2006Z],采用溶出度测定法[2010年版《中国药典》(二部)附录XC]^[7]第一法装置,以0.1 mol/L盐酸溶液700 ml为释放介质,转速为75 r/min,温度(37±0.5)℃,依法操作;2 h后随即在操作器皿中加入预热至(37±0.5)℃的0.6 mol/L三羟甲基氨基甲烷溶液300 ml,混匀,用2 mol/L盐酸溶液或氢氧化钠溶液调节pH至8.0,继续依法操作;经10、15、20、30、45 min时取样10 ml,同时补充同温等量释放介质。释放液用0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液于291 nm波长处测定吸光度,计算累计释放度,以30 min时累计释放度不低于标示量的80%为衡量标准。

2.1.3 耐酸力的测定 按照“2.1.2”项下方法操作,经2 h后立即将转篮升出液面,检查每篮微丸均不得有裂缝或崩解现象。取出各篮微丸,用蒸馏水迅速洗去残余酸液后,置于100 ml量瓶中,加0.05 mol/L氢氧化钠溶液40 ml,超声溶解,放冷至室温,用甲醇稀释至刻度,摇匀,用0.45 μm微孔滤膜过滤。取1.0 ml续滤液置于10 ml量瓶中,用0.05 mol/L氢氧化钠溶液-甲醇(2:3)稀释至刻度,于291 nm波长处测定吸光度,计算上述经酸中释放后的6份微丸平均含量,以其不低于标示量的90%为衡量标准。

2.1.4 含量测定 参照2010年版《印度药典》雷贝拉唑钠肠溶片质量标准^[8],采用紫外分光光度法进行测定。取待测微丸适量,精密称定,研细,精密称取适量(相当于含雷贝拉唑钠50 mg),置于100 ml量瓶中,加0.05 mol/L氢氧化钠溶液40 ml超声溶解,放冷至室温,用甲醇稀释至刻度,摇匀,用0.45 μm微

孔滤膜过滤。取续滤液1.0 ml,置于50 ml量瓶中,用0.05 mol/L氢氧化钠溶液-甲醇(2:3)稀释至刻度,于291 nm波长下测定其吸光度,计算药物含量。

2.2 处方前研究

2.2.1 主药吸湿性 取雷贝拉唑钠原料药适量,精密称质量,敞口置于相对湿度(RH)为75%的密闭容器中放置一定时间,取出称质量并计算吸湿增质量率。结果表明,雷贝拉唑钠极易吸湿,30 min后吸湿增质量率达到10%以上,且颜色变黄、结块,说明雷贝拉唑钠对湿不稳定。

2.2.2 主药在不同pH介质中的稳定性 精密称取雷贝拉唑钠原料药,分别溶于不同pH的磷酸盐缓冲液和0.05 mol/L氢氧化钠溶液-甲醇(2:3)中,室温下避光保存,每30 min测定1次含量。结果表明,随着溶液pH的增加,雷贝拉唑钠的稳定性逐渐增强,当pH>8时满足稳定性要求。同时发现,雷贝拉唑钠在上述氢氧化钠-甲醇的混合溶液中稳定性最好,因此在含量测定和耐酸力试验中采用氢氧化钠-甲醇的混合溶液作稀释溶剂。

2.2.3 辅料相容性试验 将雷贝拉唑钠原料药分别与乳糖、微晶纤维素、甘露醇、羧甲基淀粉钠、磷酸钙以质量比1:5的比例混合后,40℃下放置24 h。结果发现,除与磷酸钙混合外,与其他4种辅料混合的混合物均稍变黄,可能是由于磷酸钙显碱性。这说明碱性环境能增加雷贝拉唑钠的稳定性^[9],提示后续处方设计时需加入适宜的碱性调节剂以增加雷贝拉唑钠的稳定性。

2.3 微丸质量评价

2.3.1 收率 采用筛析法收集20~30目微丸,并计算目标微丸与总投药量的比值作为微丸的收率。

2.3.2 圆整度 通过测定微丸的平面临界稳定性来衡量其圆整度。取适量微丸置一平板上,将平板一侧抬起,测量微丸开始滚动前倾斜平面与水平面的夹角,夹角越小,圆整度越好。

2.3.3 休止角 将定量微丸在指定高度从带有直径1.25 cm小孔的漏斗中落到硬平面后,测量堆积高度(*h*)和堆积半径(*r*),计算休止角 α ($\tan\alpha=h/r$)。休止角越小,表明流动性越好,其间接反映微丸圆整度越好。

2.3.4 脆碎度 脆碎度是衡量微丸剥落趋势的指标。取1 g微丸在流化床(流化参数:温度为30℃、进风频率为26 Hz、雾化压力为0.04 MPa)中流化15 min,收集并称定通过30目筛的细粉量,计算脆碎度。

2.4 微丸丸芯处方单因素考察

2.4.1 丸芯制备方法^[10-11] 按处方量称取微晶纤维素和碱性调节剂混合均匀,加入处方量的雷贝拉唑钠混匀,再加入其他辅料混匀后过80目筛,加黏合剂适量制备软材;然后置于挤出装置中,采用0.8 mm挤出孔板,在挤出频率25.00 Hz、滚圆频率25.00 Hz和滚圆时间10 min条件下制备微丸丸芯;于40.0℃烘箱中干燥4 h,收集20~30目微丸丸芯,即得。

2.4.2 黏合剂筛选 固定基本处方:主药10%,微晶纤维素-乳糖-甘露醇(3:1:2)60%,羧甲基淀粉钠15%,磷酸钙15%,分别以水和10%、14%、16%、18%聚乙二醇6000(PEG6000)水溶液为黏合剂制备微丸丸芯。结果发现,采用水作为黏合剂挤出条硬度大,切割后难以滚圆。改用不同浓度的PEG6000水溶液作为黏合剂可明显改善软材的黏性和可塑

性,且随着PEG6000水溶液浓度的增加,微丸成球性增加;但当浓度增加至18%时挤出条变虚,出现大量粉末而难以成球。最终选择16%PEG6000水溶液作为黏合剂。

2.4.3 稀释剂筛选 固定处方其他成分,分别以微晶纤维素-乳糖-甘露醇质量比为3:3:0、3:0:3、3:1:2制备微丸丸芯。结果发现,采用常用的微晶纤维素和乳糖作为稀释剂,因雷贝拉唑钠本身吸湿性强,且乳糖吸湿性大,二者混合后软材黏度显著增加,微丸滚圆过程中相互粘连,易形成2~3 mm大球。改用甘露醇替代乳糖,结果因甘露醇吸水性较差,对于微丸的成球促进作用较弱,挤出长条较硬、难以成球。用微晶纤维素、乳糖、甘露醇以3:1:2组合作为稀释剂,可使微丸成球性明显改善。

2.4.4 碱性调节剂筛选 固定处方其他成分,其中稀释剂为微晶纤维素-乳糖-甘露醇(质量比为3:1:2),分别以15%的磷酸氢二钠、15%碳酸钠和5%、10%、15%磷酸钙为碱性调节剂,依法制备微丸丸芯。结果发现,加入磷酸氢二钠的处方,所制微丸干燥后稍变色,可能是由于磷酸氢二钠碱性弱导致部分雷贝拉唑钠降解;加入碳酸钠的处方,所制微丸干燥后变黄,经空白对照证实是由于碳酸钠与乳糖发生反应所致;以磷酸钙作为碱性调节剂时,随着其用量增加,可明显改善雷贝拉唑钠的稳定性。最终选择10%磷酸钙作为碱性调节剂。

2.4.5 崩解剂筛选 固定处方其他成分,分别以5%、10%、15%的羧甲基淀粉钠为崩解剂,依法制备微丸丸芯并测定其释放度。结果发现,随着羧甲基淀粉钠用量增加,30 min时的累计释放度明显增加(分别为87.4%、93.7%、98.8%)。考虑到后续还需包衣,为使主药到达肠中后快速释放并释放完全,选择崩解剂用量为15%。

2.5 处方优化

在单因素考察的基础上,选择对微丸制备影响较大的4个因素即微晶纤维素用量(A)、甘露醇用量(B)、乳糖用量(C)及PEG6000水溶液浓度(D)为考察因素,固定主药雷贝拉唑钠和磷酸钙用量均为10%、羧甲基淀粉钠用量为15%,按“2.4.1”项下方法制备微丸。以微丸休止角、收率及释放度作为评价指标,每个因素设3个水平,选用 $L_9(3^4)$ 正交试验表进行试验。由于雷贝拉唑钠为水溶性药物,固定崩解剂羧甲基淀粉钠用量为15%后各处方向释放度差异并不明显,因此采用休止角得分和微丸收率的平均值进行极差和方差分析。因素与水平见表1,正交试验设计及结果见表2(表中休止角得分=100.0-休止角),方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素			
	A, %	B, %	C, %	D, %
1	25	20	5	5
2	30	25	10	10
3	35	30	15	15

由表2和表3可知,影响因素的主次顺序为D>C>B>A,A、C、D对结果有显著影响($P<0.05$)。最优处方为 $A_2B_1C_3D_3$,即处方组成为微晶纤维素30%、甘露醇20%、乳糖15%、PEG6000水溶液浓度15%、雷贝拉唑钠10%,综合单因素考察结果选取羧甲基淀粉钠15%、磷酸钙10%。按最优处方依法

表2 正交试验设计及结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test

试验号	因素				休止角,°	休止角得分	收率, %	释放度, %
	A	B	C	D				
1	1	1	1	1	38.1	61.9	41.84	95.41
2	1	2	2	2	27.6	72.4	46.37	94.12
3	1	3	3	3	21.8	78.2	59.61	92.35
4	2	1	2	3	18.2	81.8	56.27	94.51
5	2	2	3	1	34.1	68.6	43.21	95.12
6	2	3	1	2	32.2	67.8	47.13	96.11
7	3	1	3	2	26.4	73.6	53.13	95.31
8	3	2	1	3	24.5	75.5	52.07	93.61
9	3	3	2	1	35.3	64.7	45.53	94.27
I	180.17	184.28	173.13	162.90				
II	182.42	179.09	183.55	180.23				
III	182.28	181.50	188.19	201.74				
K_1	60.057	61.427	57.710	54.300				
K_2	60.807	59.697	61.183	60.077				
K_3	60.760	60.500	62.730	67.247				
R	0.750	1.730	5.020	12.947				

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	F比	F临界值	P
A	1.059	2	1.000	19.000	
B	4.497	2	4.246	19.000	
C	39.657	2	37.448	19.000	<0.05
D	252.395	2	238.333	19.000	<0.05
误差	1.06	2			

制备3批微丸,投料量为60 g,其收率分别为59.28%、62.17%、62.57%,且当投料量增加时收率会进一步上升。

2.6 包衣处方的筛选^[12]

2.6.1 隔离层包衣 用HPMC E5 3.0 g、滑石粉1.0 g、二氧化钛0.5 g、乙醇58.0 ml、水11.4 ml配制包衣液。取含药丸芯适量,采用流化床包衣,包衣参数:进风频率26 Hz,雾化压力0.04 MPa,进风温度30℃,恒流泵流速20 ml/min。依法包隔离衣,将同一批次微丸分别包衣增质量0%、2%、5%、10%、15%,并留取少量作为对照。再将上述4种微丸包肠溶衣,且固定肠溶层包衣增质量均为15%。以包肠溶衣前后主药含量变化和释放度为考察指标筛选处方。结果发现,随着隔离层包衣增质量的增加,药物含量随之增加,药物释放度却随之减慢,因此最终选定隔离层包衣增质量为10%。隔离层增质量对样品含量和释放度的影响见表4。

表4 隔离层增质量对样品含量和释放度的影响

Tab 4 Effects of weight gain of isolated layer on the content and release rate of samples

指标	隔离层包衣增质量				
	0	2%	5%	10%	15%
含量, %	100	66.2	78.1	97.6	98.4
释放度, %	99.75	99.07	97.16	95.68	85.65

2.6.2 肠溶层包衣^[13-14] 取水15.044 g、柠檬酸三乙酯0.704 g、聚山梨酯80 0.432 g、单硬脂酸甘油酯0.352 g、尤特奇L30D-55水分散体23.468 g,配制包衣液。取5.00 g已包隔离层(包衣增质量10%)的包衣微丸,采用流化床包肠溶衣,包衣参数:进风频率30.0 Hz、雾化压力0.03 MPa、进风温度30℃、恒流泵流速

18 ml/min。分别包衣增质量5%、10%、15%，依法考察耐酸力和释放度。结果表明，随着肠溶层包衣增质量的增加，微丸耐酸力增加，而释放度无明显变化。因肠溶层包衣增质量10%符合质量标准要求，最终选择10%为微丸肠溶层包衣增质量。肠溶层增质量对样品耐酸力和释放度的影响见表5。

表5 肠溶层增质量对样品耐酸力和释放度的影响

Tab 5 Effects of weight gain on acid resistance and release rate of samples

指标	肠溶层包衣增质量		
	5%	10%	15%
耐酸力,%	80.00	99.02	99.89
释放度,%	96.1	95.5	93.9

2.7 处方及工艺验证

按上述所筛选的处方工艺,实验室小试放大3批样品进行处方工艺验证,批号为20140913、20140920、20140927,并依法进行微丸质量评价。以市售雷贝拉唑钠肠溶片和雷贝拉唑钠肠溶胶囊为对照进行耐酸力及释放度研究,结果见表6和图1(表6中30 min释放度对应于图1中150 min累计释放率)。

表6 样品质量评价

Tab 6 Quality evaluation of samples

批号	收率,%	圆整度,°	休止角,°	脆碎度,%	含量,%	耐酸力,%	30 min释放度,%
20140913	65.24	12.4	17.17	0.95	98.4	99.66	92.34
20140920	67.36	11.9	16.93	0.89	96.7	99.85	93.62
20140927	65.53	12.2	17.05	0.93	99.9	99.77	90.13
市售肠溶片						99.88	101.24
市售肠溶胶囊						100	82.31

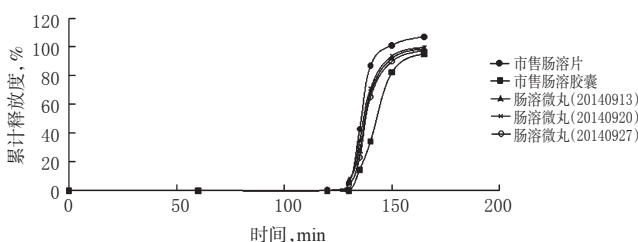


图1 市售与自制雷贝拉唑钠肠溶制剂的释放曲线

Fig 1 Release curves of commercial and homemade rabeprazole sodium enteric-coated preparations

由表6可知,3批样品圆整度高、收率高,批内均一性好,批间重现性高。由图1可知,自制肠溶微丸与2种市售产品相比,耐酸效果相当,而释放度则介于两者之间且均符合雷贝拉唑钠肠溶片质量标准。以上说明本试验所筛选的处方合理、工艺可行,产品质量稳定、可控。

3 讨论

雷贝拉唑钠吸湿性强,如采用常规的微晶纤维素和乳糖作为稀释剂,会形成大小相差数倍至数十倍的微丸,其原因可能是由于乳糖具有吸湿性,当吸湿性药物与乳糖接触后会增强软材的黏度从而形成大球。但加入吸湿性小的甘露醇替代乳糖又会使挤出长条硬度增加,不利于切断和滚圆。本研究采用微晶纤维素-甘露醇-乳糖按3:1:2混合作为稀释剂,同时加入适量15%PEG6000水溶液作为黏合剂、润滑剂,既增强了物质点之间的流动性又能改善软材的可塑性,实现

了挤出滚圆。此外,在丸芯处方中加入崩解剂,可使丸芯快速分散成较小颗粒,加快药物的释放。

由于雷贝拉唑钠对酸不稳定,制丸及包衣过程中极易降解,本试验采用双重保护法可制得稳定性好的肠溶微丸,即:一是在丸芯处方中加入碱性调节剂磷酸钙,使其在主药周围形成碱性环境,增加制丸过程中主药的稳定性;二是在丸芯与肠溶层之间先包一层隔离衣,避免了肠包衣过程中酸性肠溶包衣液的渗入,当隔离层(选用HPMC E5为隔离层包衣材料)包衣增质量达10%时,可明显增加主药的稳定性。

由于微丸体积较小,在包衣过程中静电作用较强,因而采取在流化床进风口加设加湿器的方法,可大大减小静电作用,有利于包衣过程的正常进行。最终制得的雷贝拉唑钠肠溶微丸耐酸性好,在肠液中溶出快,体外释放行为与市售的雷贝拉唑钠肠溶胶囊及片剂相似,说明雷贝拉唑钠肠溶微丸的处方及工艺稳定可靠,可用于工业化生产。

参考文献

- [1] Beral A, Mukherjee A. Approved proton pump inhibitor: a comparative study[J]. *Inter J Pharmac Res Develop*, 2013,4(12):37.
- [2] 尹辉.雷贝拉唑钠肠溶片制备及其溶出度测定[J]. *安徽医药*, 2014,18(1):45.
- [3] 刘耀,刘松青.挤出-滚圆法制备微丸的研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2008,43(6):401.
- [4] 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.
- [5] 戴银娣,谢俊,周建平.挤出滚圆微丸的成型性质量评价与其关联性因素[J]. *药学与临床研究*, 2011,19(6):523.
- [6] 张振,李美珍,卢欣,等.5个厂家雷贝拉唑钠肠溶制剂的质量评价[J]. *中南药学*, 2012,10(9):668.
- [7] 国家药典委员会. *中华人民共和国药典:二部*[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1 039-1 040.
- [8] Pharmacopoeia Commission of India. *Indian pharmacopoeia*[S]. 2010:2 037-2 038.
- [9] 金欣,王玉丽,单利,等.微环境pH调控技术改善雷贝拉唑钠稳定性研究[J]. *中国新药杂志*, 2013,22(3):279.
- [10] 李宝红,韩芸,吴君,等.奥美拉唑肠溶微丸片的制备及体外释放度考察[J]. *西北药学杂志*, 2013,28(1):63.
- [11] 宦娣,易涛,刘颖,等.挤出滚圆法制备咪喹莫德缓释微丸[J]. *中国药房*, 2011,22(17):1 583.
- [12] Surekha Y, Venugopalaiah P, Prakash KG, et al. Design and characterization of enteric coated delayed release pellets of rabeprazole sodium[J]. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 2013,6(12):422.
- [13] 赵玉娜,郑春丽,朱家壁,等.埃索美拉唑肠溶微丸的制备及其工艺评价[J]. *药学与临床研究*, 2012,20(1):40.
- [14] 刘志华,方瑜,吴晓辉,等.兰索拉唑肠溶微丸片的研制[J]. *中国医药工业杂志*, 2013,44(11):1 106.

(收稿日期:2015-04-08 修回日期:2015-09-01)

(编辑:邹丽娟)