

# 膜控微丸压片技术影响因素的研究进展<sup>Δ</sup>

刘毓婷<sup>1\*</sup>, 苏峰<sup>2</sup>, 刘为中<sup>2</sup>, 何广卫<sup>2#</sup>(1.安徽中医药大学研究生院, 合肥 230012; 2.合肥医工医药有限公司, 合肥 230088)

中图分类号 R944.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0141-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.35

**摘要** 目的:为膜控微丸压片技术用于工业化生产提供参考。方法:以“多单元给药系统”“膜控微丸压片技术”“影响因素”“Multiple unit dosage forms”“Tableting of coated pellets”等为关键词,组合查询2011年1月—2017年5月在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对丸芯种类和粒径、包衣材料、外加辅料以及工艺参数等膜控微丸压片技术的影响因素进行综述。结果与结论:共检索到相关文献78篇,其中有效文献26篇。丸芯需具有优良的弹性,才能抵抗微丸形变时的压力;包衣膜需具备足够的柔韧性,才能在压片后保持完整性;外加辅料的选择,首先需保证物料混合的均一性,其次要考虑辅料与微丸的比例,防止膜控微丸在压片过程中被压碎及衣膜破裂。此外,还需考虑工艺因素(如压片工艺、包衣工艺等)对膜控微丸压片技术的影响。今后的研究方向为可使微丸在压片后不破裂变形的新型丸芯和压片填充材料、能维持压片后包衣膜的完整性及释药特性的新型包衣材料、在压片过程中维持恒定的压力以及保证已混合好供压物料含量均一性的精密压力设备。

**关键词** 多单元给药系统;膜控微丸;压片技术;影响因素

口服缓/控释给药系统主要分为单单元型制剂(Single unit dosage forms,如片剂、胶囊剂等)和多单元型制剂(Multiple unit dosage forms,如微丸、微片和颗粒等)。与单单元型制剂比较,多单元型制剂具有以下优势<sup>[1-5]</sup>:(1)药物在胃肠道内分布面积增大,可减少刺激性,提高生物利用度。(2)不受胃排空的影响,药物在体内吸收均匀,个体差异小。(3)个别单元的包衣失败不会对整个制剂的释药行为产生影响。(4)可保持平稳的血药浓度,重现性好,不良反应发生率低。膜控微丸作为多单元型制剂有2种最终剂型:一种是将其装入空心胶囊制成胶囊剂;另一种是将其压制成片剂。与片剂比较,胶囊剂工艺较为简单,但片剂比胶囊剂产量大、生产效率高,在工业化生产中可降低成本而实现药品的可及得性。由于膜控微丸压片技术的影响因素较多,该技术形成虽然已有二十多年,但鲜有新品种上市。在理想情况下,膜控微丸在压片前后的释药行为不发生改变,这需要对方剂及工艺因素进行系统的优化。膜控微丸压片技术的关键因素在于包衣膜材料是否具备足够的韧性,是否能够承受压片时的压力。此外,还应对丸芯的种类和粒径、外加辅料以及工艺参数等因素进行全面的考虑。笔者以“多单元给药系统”“膜控微丸压片技术”“影响因素”“Multiple unit dosage forms”“Tableting of coated pellets”等为关键词,组合查询2011年1月—2017年5月在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关

文献78篇,其中有效文献26篇。现对丸芯种类和粒径、包衣材料、外加辅料以及工艺参数等膜控微丸压片技术的影响因素进行综述,以期对膜控微丸压片技术用于工业化生产提供参考。

## 1 丸芯

用于膜控微丸压片的丸芯应具备良好的拉伸强度,不仅可以承受压片过程中的压力,而且还需要保持包衣膜的完整性。因此,丸芯的种类、粒径、孔隙率是膜控微丸压片技术的重要影响因素。

### 1.1 丸芯的种类

丸芯种类的选择在膜控微丸压片技术中也起着极其重要的作用。目前国内外已有不同粒径规格的空白丸芯出售,其种类主要有微晶纤维素、蔗糖及二氧化硅。与二氧化硅比较,微晶纤维素、蔗糖较为常用,尤其是微晶纤维素因具有优良的成球性,应用最为广泛。有研究<sup>[6]</sup>用挤出滚圆法制备了微晶纤维素微丸,并以休止角、脆碎度为评价指标,研究结果表明其具有优良的流动性及圆整度。但有些药物与微晶纤维素不相容,对速释微丸而言,以微晶纤维素作为微丸材料是不合适的。而王盈<sup>[7]</sup>就采用κ-卡拉胶、壳聚糖、卡波姆974P替代微晶纤维素作为制备微丸的辅料。

### 1.2 丸芯的粒径

丸芯粒径的大小直接影响其在压片前与物料的混合均一性和压片时的可压性,从而影响药物的压缩性能和药物的释放。

谢向阳等<sup>[8]</sup>选用粒径为250~350 μm和350~450 μm的蔗糖丸芯制备缓释微丸,采用流化床底喷工艺上药和包衣后,所得到的相应微丸粒径分别为350~450 μm和450~600 μm。用PH200型号的微晶纤维素为微丸压片的填充剂,其中位粒径为200 μm。350~450 μm

Δ 基金项目:十二五国家“重大新药创制”科技重大专项项目(No.2012ZX09401006)

\* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型和制剂新技术。电话:0551-65320816。E-mail:18356087335@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:药物新剂型和制剂新技术。电话:0551-65320816。E-mail:hgwhipi@hotmail.com

和450~600 μm缓释微丸与填充辅料混合后,350~450 μm的缓释微丸在压片过程中不会出现分层现象。因此,选用250~350 μm粒径的蔗糖丸芯为初始丸芯制备缓释微丸。赵星星等<sup>[9]</sup>采用挤出滚圆法制备粒径为0.2、0.4、0.6 mm的载药丸芯,然后包衣,将包衣后的微丸与微晶纤维素、乳糖、聚维酮、硬脂酸镁混合均匀后压片,以体外释放曲线为考察指标,丸芯粒径为0.2 mm或0.4 mm,释放度变化较小,但0.2 mm的丸芯包衣易黏结,故选用0.4 mm的丸芯。研究结果表明,粒径较小的丸芯,不仅可以在压片前与辅料混合均一,并且可以在压片前后体外释放曲线一致;但粒径太小的丸芯,包衣易产生粘连。综合考虑,选择膜控微丸压片的初始丸芯粒径范围在250~400 μm较为适合。

### 1.3 丸芯的孔隙率

微丸孔隙率的大小对压片具有一定的影响,但是其主要影响微丸形变程度及密度的增加程度,对片剂的释药行为影响不明显。

有研究<sup>[10]</sup>采用挤出滚圆法制备了11%低孔隙率和32%高孔隙率的微晶纤维素微丸,并设计了不同压力(50、100、150 MPa)进行压片,用扫描电镜观察压片后微丸的形变程度和致密度。研究结果显示,与低孔隙率的微丸比较,高孔隙率的微丸受压后致密度和形变度较高,并且其致密度和形变度随着压片压力的增大而升高。因此,高孔隙率的微丸更适合用于膜控微丸压片技术。

## 2 包衣材料

包衣材料是膜控微丸压片技术关键的影响因素。常用的固体包衣材料是纤维素类和丙烯酸树脂类。其中,纤维素类包括乙基纤维素,丙烯酸树脂类包括Eudragit<sup>®</sup>和Kollicoat<sup>®</sup>。在膜控微丸压片中,包衣膜应具备良好的机械性能才可以避免破损。因此,需要对包衣膜机械性能(如抗张强度、延展系数)进行测试,从而选择合适包衣材料应用于膜控微丸压片。

### 2.1 乙基纤维素

乙基纤维素为目前常用的包衣膜材料,具有限速、防潮及避光的作用。乙基纤维素分为有机溶剂包衣及水分散体包衣2种形式,目前水分散体包衣应用较多。乙基纤维素成膜后渗透性低<sup>[11]</sup>,延展系数低(<5%)且抗压能力差<sup>[12]</sup>,在压片时衣膜极易破裂,导致药物的释放过快。为解决这一问题,王帅等<sup>[13]</sup>在乙基纤维素水分散体中加入15%的柠檬酸三乙酯制备缓释微丸,并以单硬脂酸甘油酯为稀释剂压制片剂。结果显示,片剂的体外释药行为与微丸基本一致,柠檬酸三乙酯作为增塑剂可改善乙基纤维素的抗压能力。有研究<sup>[14]</sup>以盐酸普萘洛尔为模型药,乙基纤维素为成膜材料,微晶纤维素、乳糖及山梨糖醇为填充剂,用乙基纤维素制备的缓释微丸和填充剂混合后直接压片。研究结果表明,在粉末直压工艺中除加填充剂外,还需加入硬脂酸镁、二氧化硅等润滑剂,才可保护乙基纤维素衣膜的完整性,避免压片

后药物过快的释放。

### 2.2 Eudragit<sup>®</sup>

Eudragit<sup>®</sup>主要包括甲基丙烯酸共聚物及丙烯酸酯共聚物。与乙基纤维素比较,此类聚合物衣膜的柔韧性好及延展系数高,较适合作为膜控微丸的包衣膜材料。特别是Eudragit<sup>®</sup> NE30D,为乙基丙烯酸树脂与甲基丙烯酸树脂共聚物,其分子链间作用力弱,柔韧性非常好,延展系数可高达365%,最低成膜温度仅5℃左右,包衣时无需加入增塑剂就足以承受压片时的压力。有研究<sup>[15]</sup>采用流化床底喷工艺,以微晶纤维素丸芯制备5-单硝酸异山梨酯含药丸芯,以Eudragit<sup>®</sup> NE30D为缓释包衣材料制备缓释微丸,以缓释微丸与微晶纤维素混合物以4:6混合来制备微丸型片剂。片剂横截面扫描电镜图和体外释放曲线结果显示,膜控微丸的包衣膜是完整的,既没有破裂,也没有融合。Eudragit<sup>®</sup> RS和Eudragit<sup>®</sup> RL30D,其延展性不如Eudragit<sup>®</sup> NE30D,加入增塑剂后,其延展系数超过125%,也可用于微丸压片。

肠溶型的Eudragit<sup>®</sup> L30D-55是甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯共聚物,其分子间有较强的氢键作用,使衣膜延展性变差,因此需要加入增塑剂才可用于膜控微丸压片。有研究<sup>[16]</sup>以Eudragit<sup>®</sup> L30D-55为包衣材料制备肠溶微丸,将肠溶微丸在相对湿度84%下放置15 h,压片前后其释药行为一致。研究结果表明,高湿环境也可以有效改善Eudragit<sup>®</sup> L30D-55包衣膜的柔韧性,膜材的延伸率从约3%增加至140%。膜材具有较好的柔韧性可抵抗微丸压片时的压力,进而保持压片前后包衣膜的完整性。

### 2.3 Kollicoat<sup>®</sup>

Kollicoat<sup>®</sup>是一种新型聚乙烯酸酯共聚物的胶态物质,其玻璃化温度只有5~18℃,具有良好的柔韧性和成膜性,较适合作为膜控微丸压片工艺中的衣膜材料。常见型号:肠溶包衣材料有Kollicoat<sup>®</sup> MAE30DP和Kollicoat<sup>®</sup> MAE100P;缓/控释包衣材料有Kollicoat<sup>®</sup> SR30D和Kollicoat<sup>®</sup> EMM30D;速释包衣材料有Kollicoat<sup>®</sup> IR;防潮包衣材料有Kollicoat<sup>®</sup> Protect。

李然等<sup>[17]</sup>在Kollicoat<sup>®</sup> SR30D水分散体中加入10%的增塑剂柠檬酸三乙酯制备出盐酸青藤碱缓释微丸,将硅化微晶纤维素与包衣增重为18%的缓释微丸以3:1混和,再加入0.5%的硬脂酸镁,直接压片,缓释微丸在压片前后药物释放行为无显著差异。研究结果显示,在Kollicoat<sup>®</sup> SR30D水分散体中加入增塑剂可以增加膜的韧性,使其更适用于膜控微丸压片。

## 3 外加辅料

膜控微丸压片的外加辅料选择也十分重要。首先,膜控微丸型片剂的释药行为应与膜控微丸相似,这要求外加辅料在较低的压力下可达片剂所需要的硬度及崩解时间,并且保证药物的释药行为不受影响。其次,膜控微丸主要由功能性包衣产生特定的释药行为,良好的外加辅料应避免膜控微丸在压片过程中的直接接触,充

当缓冲剂的作用。防止膜控微丸在压片过程中被压碎及衣膜破裂,这对辅料的粒径和可压性具有一定的要求。膜控微丸和外加辅料的粒径若相差过大,会造成压片过程中两者的分层,导致药物含量均一性下降。因此,应尽量选用与膜控微丸粒径相近的辅料或加入空白丸芯起缓冲作用。

微晶纤维素具有优良的塑性变形性,是较为理想微丸压片的填充剂,在膜控微丸压片时能抵抗微丸形变时的压力,保持微丸的完整性。有研究<sup>[18]</sup>以 Eudragit® L30D-55/FS30D 为包衣材料制备肠溶微丸,以不同型号的微晶纤维素 (Ceolus™ UF-711、PH-102、PH-200、KG-802) 为压片的填充剂。研究表明,不同型号的微晶纤维素均可在压片时充当缓冲剂,从而保证衣膜的完整性;微晶纤维素的种类对微丸压片的混合均一性具有显著的影响,但对微丸型片剂的硬度并没有影响。与 PH-102、PH-200、KG-802 比较,Ceolus™ UF-711 具有较高的堆密度,能有效避免压片的分层现象,可制备出含量均一性较好的微丸型片剂。有研究<sup>[19]</sup>以 Eudragit® FS 和 Eudragit® L30D-55 的混合包衣材料制备肠溶微丸,以微晶纤维素为压片的主要外加填充剂制备微丸型片剂,以体外释放曲线为考察指标,肠溶微丸和片剂的相似因子  $f_2$  值接近于 100。研究结果显示,微晶纤维素不仅可以充当膜控微丸压片时的缓冲剂,保护微丸在压片时不被压碎,还可使片剂快速崩解。

微粉化乳糖也是膜控微丸压片较好的外加辅料。有研究<sup>[20]</sup>以马来酸氯苯那敏为模型药,采用流化床底喷工艺制备含药丸芯,并以乙基纤维素为包衣材料制备缓释微丸。先将乳糖微粉化处理后,再将其喷雾干燥制备乳糖微粉粒子,然后将缓释微丸与乳糖微粉粒子混合压片。研究结果发现,乳糖的缓冲效果取决于乳糖的粒径,乳糖微粉化处理可有效提高其对缓释微丸的保护作用。

## 4 工艺因素

含药丸芯的制备工艺、膜控微丸的包衣工艺、压片工艺等也是膜控微丸压片技术的重要影响因素,这需要对各工艺参数进行系统性的调节,才能使其技术广泛应用于工业化生产。

### 4.1 含药丸芯的制备工艺

含药丸芯的制备工艺主要有挤出滚圆法、离心造粒法、流化床法。

挤出滚圆法是指先将药物和辅料混合均匀后再置于挤出滚圆机中制得圆整度较好的含药丸芯。廖恒锋等<sup>[21]</sup>采用挤出滚圆法制备雷贝拉唑肠溶微丸的含药丸芯,以收率、休止角和释放度为评价指标,用单因素和正交设计优化处方,从而制备出符合质量要求的含药丸芯。有研究<sup>[22]</sup>以挤出滚圆法制备不同粒径的格列吡嗪微丸,为了满足微丸所需要的粒径、形状和流动性,优化了挤出和滚圆工艺的各种参数。所得最优工艺为挤出速度 50 r/min、滚圆速度 3 000 r/min、滚圆时间 5 min。结

果表明,采用挤出滚圆法制备含药丸芯工艺可行,产品质量稳定、可控。

离心造粒法是指在离心造粒机中先将黏合剂喷到空白丸芯表面,再加入配好的含药物粉料,制得适宜粒径的含药丸芯。王立等<sup>[23]</sup>采用离心造粒法制备奥美拉唑微丸,以微丸圆整度和收率为评价指标,并用单因素法考察处方及工艺参数,从而制备出符合质量要求的含药丸芯。

流化床法是通过底喷工艺,先将药物配成溶液或混悬液,再均匀包覆于微丸表面,从而制备出含药丸芯,其是包衣的一种特殊情况。王明浩等<sup>[24]</sup>采用流化床法制备出阿托伐他汀钙微丸,以微丸的粒径分布、收率、含量均匀度及休止角为评价指标,结果发现用流化床法可制备出高质量的阿托伐他汀钙微丸,该法适用于工业化生产。

以上研究结果显示,采用挤出滚圆法、离心造粒法、流化床法均能制备出高质量并适用于工业化生产的含药丸芯。

### 4.2 膜控微丸的包衣工艺

膜控微丸包衣工艺一般采用流化床底喷系统。影响膜控微丸包衣工艺的参数主要为投料量、进风量、进风温度、雾化压力及喷液速率等,可以根据微丸流化状态及粘连程度、包衣膜完整性、包衣效率等为评价指标对包衣工艺进行优化。于佳<sup>[25]</sup>以乙基纤维素水分散体为包衣膜材料,采用流化床包衣。以微丸的包衣增重、包衣效率及粘连率为指标,采用 Box-Behnken 设计-响应面法优化筛选出最优包衣工艺为进风温度 55 ℃、雾化压力 0.36 MPa、供液转速 12.5 mL/min。研究结果显示,用流化床底喷系统进行微丸包衣,通过其优化工艺参数,可制备出高质量并适用于工业化生产的膜控微丸。

### 4.3 压片工艺

在压片工艺中,压力是重要的影响因素,主要影响片剂的硬度、脆碎度、崩解时间及膜控微丸的释药程度。硬度、崩解时间会随压片压力增大而增大。若压片压力过小,会造成片剂脆碎度不合格;若压片压力过大,会造成膜控微丸易被压碎。压片压力应根据膜控微丸自身的性质与处方的组成来选择。微丸型片剂的压力选择范围一般在 60~80 N 较为适宜。陆步实等<sup>[26]</sup>将琥珀酸美托洛尔缓释微丸和微晶纤维素、交联聚维酮、二氧化硅等辅料混合均匀,分别以 60、70、80 N 的压力压制片剂,以片剂的释放度和脆碎度为考察指标。研究结果显示,当压力在 80 N 以下时,缓释微丸的破损率较低,片剂的释放度与参比制剂相似;而当压力为 60 N 时,根据药典方法检查脆碎度,其质量损失超过 1%。因此,选用 70 N 的压力压制片剂。

### 4.4 其他因素

在工业生产过程中,膜控微丸因流动性好在加料和压片的过程中易产生物料分层的现象,从而造成片剂含量不均匀,产生较大的批内差异,对微丸压片的大生产

无法保证。另外,除了筛选处方因素外,还应关注压片机的喂料设计。

## 5 结语

国内虽有医药专业技术人员进行了相关研究,但膜控微丸压片技术还未广泛应用。建议今后的研发方向为可使微丸在压片后不破裂变形的新型丸芯和压片填充材料、能维持压片后包衣膜的完整性及释药特性的新型包衣材料、在压片过程中维持恒定的压力以及保证已混合好供压物料含量均一性的精密压力设备。随着工程学、材料学等领域的技术发展,膜控微丸压片技术的研究及应用势必更加广泛,实现工业化生产指日可待。

## 参考文献

- [1] PANDA SK, PARIDA KR, ROY H, et al. A current technology for modified release drug delivery system: Multiple-Unit Pellet System (MUPS)[J]. *Int J Pharm Sci Heal Care*, 2013, 6(3): 51-63.
- [2] CSOBÁN Z, KÁLLAISZABÓ B, KÁLLAISZABÓ N, et al. Improvement of mechanical properties of pellet containing tablets by thermal treatment[J]. *Int J Pharmaceut*, 2015, 496(2): 489-496.
- [3] TAN X, HU J. Investigation for the quality factors on the tablets containing medicated pellets[J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(5): 507-514.
- [4] OSEI-YEBOAH F, LAN Y, SUN CC. A top coating strategy with highly bonding polymers to enable direct tableting of multiple unit pellet system (MUPS) [J]. *Powder Technol*, 2017. DOI: 10.1016/j.powtec.2016.10.039.
- [5] HENG PWS. IL4-compaction of coated multi-particulates [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2016, 11(1): 12-13.
- [6] JADHAV N, GADE M, SALUNKHE N, et al. Extrusion-spheronization of talc using microcrystalline cellulose as a pellet aid: Part I [J]. *J Pharm Innov*, 2014, 9(4): 321-330.
- [7] 王盈.挤出滚圆工艺中κ-卡拉胶、壳聚糖和卡波姆974P在无机晶纤维素微丸中的应用[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(10): 1256.
- [8] 谢向阳,邢传峰,李银科,等.琥珀酸美托洛尔缓释微丸型片剂的制备与体外释放度考察[J]. *解放军药学报*, 2014, 30(4): 299-302.
- [9] 赵星星,郝贵周.微丸压片法制备单硝酸异山梨酯缓释片[J]. *食品与药品*, 2014, 16(4): 248-250.
- [10] NORDSTRÖM J, PERSSON AS, LAZOROVA L, et al. The degree of compression of spherical granular solids controls the evolution of microstructure and bond probability during compaction[J]. *Int J Pharmaceut*, 2013, 442(1/2): 3-12.
- [11] WANG Y, YANG J, QIAN Y, et al. Novel ethylcellulose-coated pellets for controlled release of metoprolol succinate without lag phase: characterization, optimization and in vivo evaluation[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(7): 1120-1128.
- [12] HEGYESI D, SÜVEGH K, KELEMEN A, et al. Characterization of ethylcellulose free films by positron annihilation spectroscopy and mechanical testing[J]. *Microchem J*, 2014. DOI: 10.1016/j.microc.2014.02.007.
- [13] 王帅,方瑜,安志华,等.琥珀酸美托洛尔微丸缓释片的制备及其体外释药[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(21): 1767-1771.
- [14] HOSSEINI A, KÖRBER M, BODMEIER R. Direct compression of cushion-layered ethyl cellulose-coated extended release pellets into rapidly disintegrating tablets without changes in the release profile[J]. *Int J Pharmaceut*, 2013, 457(2): 503-509.
- [15] LIU Q, GONG Y, SHI Y, et al. A novel multi-unit tablet for treating circadian rhythm diseases[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(2): 861-869.
- [16] RUJIVIPAT S, BODMEIER R. Moisture plasticization for enteric Eudragit® L30D-55-coated pellets prior to compression into tablets[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 81(1): 223-229.
- [17] 李然然,陈庆华,包泳初,等. Kollicoat® SR30D在盐酸青藤碱微丸型缓释片中的应用[J]. *中国医药工业杂志*, 2011, 42(8): 588-594.
- [18] KUCERA SU, DINUNZIO JC, KANEKO N, et al. Evaluation of Ceolus™ microcrystalline cellulose grades for the direct compression of enteric-coated pellets[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2012, 38(3): 341-350.
- [19] PENG T, ZHU C, HUANG Y, et al. Improvement of the stability of doxycycline hydrochloride pellet-containing tablets through a novel granulation technique and proper excipients[J]. *Powder Technol*, 2015. DOI: 10.1016/j.powtec.2014.10.023.
- [20] LIN X, CHYI CW, RUAN KF, et al. Development of potential novel cushioning agents for the compaction of coated multi-particulates by co-processing micronized lactose with polymers[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 79(2): 406-415.
- [21] 廖恒锋,张翰铭,李梦楚,等.挤出滚圆-流化床包衣法制备雷贝拉唑钠肠溶微丸[J]. *中国药房*, 2016, 27(4): 514-517.
- [22] SINGH C, CHITKARA D, SINGH A. Development and in vitro-in vivo evaluation of glipizide loaded multiunit pulsatile formulation for treatment of diabetic patients[J]. *Int J Pharm Pharm Sci*, 2014, 6(9): 324-327.
- [23] 王立,马维阳,张文君,等.离心造粒法制备奥美拉唑速释微丸[J]. *中国医药工业杂志*, 2016, 47(2): 183-187.
- [24] 王明浩,陈超,黄春玉,等.不同方法制备阿托伐他汀钙微丸的比较研究[J]. *药学与临床研究*, 2012, 20(6): 502-505.
- [25] 于佳.盐酸环苯扎林缓释微丸的制备及体外释放度考察[J]. *中国药房*, 2016, 27(34): 4855-4858.
- [26] 陆步实,花春剑,李春海,等.琥珀酸美托洛尔缓释微丸片的制备[J]. *南京工业大学学报(自然科学版)*, 2016, 38(1): 117-122.

(收稿日期:2017-05-13 修回日期:2017-09-13)

(编辑:余庆华)