

## 球晶造粒技术制备药用可直压微粒的研究进展

尹辉<sup>1</sup>, 胡容峰<sup>1,2</sup>, 高宇<sup>1</sup>, 徐亚静<sup>1</sup> (1. 安徽中医学院药学院, 安徽 合肥 230031; 2. 安徽省现代中药重点实验室, 安徽 合肥 230038)

**[摘要]** 球晶造粒技术使微粒晶型在结晶或反应过程中直接转变为球形聚集体, 从而改善微粒的第二性质, 如流动性和可压性, 使其可以直接用于压片。本文介绍球晶造粒技术制备药用可直压微粒的研究进展情况。

**[关键词]** 球晶造粒技术; 微粒; 粉体学性质; 直接压片

**[中图分类号]** R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)01-0003-05

当今片剂占到了所有口服给药系统的 50%、所有药用制剂产品的 70%。从工业生产角度来看, 虽然初期的费用很高, 但是片剂的产率比其他任何药物剂型都高。干燥的剂型提升了药物的稳定性, 便于携带和使用。现代商业的焦点问题是药物不仅要有更好的给药理念, 而且标准组成要简单, 以利于合理地、经济地生产。一种最节省溶剂的方法就是找到可直接压缩的成分, 这种成分必将具有巨大的市场价值。同时直接压片所需要的单元操作少, 其意味着需要更少的设备和空间、更低的劳动成本、更短的处理时间和较少的能源消耗<sup>[1]</sup>。

药物有效成分 (the active pharmaceutical ingredient, API) 的最终净化步骤通常是结晶, 产物性质 (如晶体粒径分布、晶型、聚集度、聚集体性质) 是由操作过程所决定的。溶剂成分、方法、温度、过饱和率、流体学等等都对结晶有很大的影响, 而且通常在操作过程中是可控的。为了提供更好地改善药物的第二性质以利于最终的压片或增加生物利用度, 第一步通常是研磨或造粒。为了增加溶出度和生物利用度, 微粒 (粒径小于 10  $\mu\text{m}$ ) 是必需的, 然而, 通过研磨微粒化是非常低效的, 而且能够导致物理和化学性质的不稳定性, 生产的微粒有很大的粒径分布和很差的流动性。另一种方法是在结晶过程直接制成很小的结晶, 然而如此小的微粒后续的处理相当困难、麻烦和昂贵的。在某些情况下, 产生的针状结晶相对于体积比有很高的表面积, 同样很难处理。一种很有意义的替代法是在结晶过程中通过小结晶聚集成大微粒, 从而获得良好的后续处理特性和满意的生物利用度, 而且, 这种聚集成的微粒具有可直接压片的性质。1982年日本岐阜药科大学 Kawash-

ima把这种球晶造粒技术 (spherical crystallization technique) 引入到了制剂中, 并用该方法在液相中一步完成了水杨酸的结晶析出和聚集成粒<sup>[2]</sup>, 并成功的应用于改善药物粉体学的性质<sup>[3]</sup>, 大大简化了传统制粒工艺, 所用设备简单, 费用较低; 改善了药物流动性、填充性和压缩成形性; 造粒的范围广, 且粒径分布较窄; 造粒后药物的含量均匀, 可直接用于压片等优点, 而受到国内外专家们的关注。目前国内外对药用可直压微粒的研究侧重点在改进造粒方法和选择具有更多功能的辅料上, 以求制备出比以前拥有更加卓越第二性质的微粒以适应直接压片的需要。

球晶造粒技术制备微粒, 在形成和形成后微粒的第二性质受许多因素的影响, 主要为处方及成形工艺两方面因素的影响。以评价微粒第二性质的几个重要参数: 粒度、圆整度、流动性、可压性及填充性等为指标, 通过优化处方或改善工艺因素, 综合评价后可以得到第二性质优良的微粒。根据辅料的加入与否和辅料的功能可以制备具有缓控释等目的的功能性微粒, 通过不断的调整处方工艺, 如调整良溶剂、不良溶剂、架桥剂的种类和用量; 改变搅拌速度和时间等, 以达到我们所预期获得的压片效果。本文综述了球晶造粒过程中影响药用可直压微粒第二性质的各种因素, 期望能给大家一个有益的借鉴。

### 1 处方因素对微粒第二性质的影响

**1.1 晶型的影响** 药物晶型直接影响压片工艺的好坏, 晶体形状及表面性质的不同对压缩度、流动性、填充性都有直接的影响。Venkadari<sup>[4]</sup>等对塞来考昔球晶进行了考察, 以松密度 (loose bulk density, LBD) 和紧密度 (tapped bulk density, TBD) 为指标考察了结晶的填充性。结果显示纯药物粉末松散且空隙很大, LBD 值很低 [ (0.30  $\pm$  0.01) g/ml,  $n=3$  ]、TBD 值很高 [ (0.52  $\pm$  0.02) g/ml,  $n=3$  ]。相反药

**[基金项目]** 安徽省高等学校省级自然科学基金项目 (KJ2009A112)。

**[作者简介]** 尹辉 (1982-), 男, 硕士研究生。Tel: (0551) 5169221,

E-mail: yinhui1982@yahoo.com.cn。

**[通讯作者]** 胡容峰。Tel: (0551) 5169221, E-mail: hurongfeng@163.com。

物球晶却有很高的 LBD 值  $[(0.37 \pm 0.01)$  到  $(0.42 \pm 0.01)$  g/ml,  $n=3$ ] 和很低的 TDB 值  $[(0.41 \pm 0.01)$  到  $(0.45 \pm 0.01)$  g/ml,  $n=3$ ], 这些数据表明球晶相比于纯塞来考昔药物有更好的填充性。纯药物的卡氏指数 (Carr's index) 和豪斯勒比率 (Hausner's ratio) 分别为  $(42.00 \pm 2.36)\%$  和  $1.69 \pm 0.03$  ( $n=3$ ), 说明其流动性极差, 这是因为塞来考昔晶型的不规则以及极高的纯度阻碍了其从漏斗中均匀的流出所致。而休止角实验中, 纯药物粉末不能通过漏斗。另一方面, 其球晶造粒物却得出很低的卡氏指数、豪斯勒比率和休止角值 [卡氏指数:  $(10.00 \pm 2.12)\%$  到  $(10.20 \pm 1.51)\%$ ,  $n=3$ ; 豪斯勒比率:  $1.10 \pm 0.01$  到  $1.18 \pm 0.01$ ,  $n=3$ ; 休止角:  $(22.88 \pm 1.65)$  到  $(29.31 \pm 1.23)^\circ$ ,  $n=3$ ], 表现出卓越的流动性和可压性。扫描电镜研究显示结晶拥有很好的球形, 且表面光滑、规则, 得到填充率 (% 或 mg 药物 / 100 mg 结晶) 范围为  $(93.9 \pm 2.3)\%$  和  $(97.3 \pm 1.3)\%$ ,  $n=3$ 。X 射线衍射法 (XRD) 研究显示通过球晶造粒技术制备的药物聚集体的结晶度比聚集前减小了。相对于纯药物结晶, 聚集体对药物粉体学性质有显著的提高, 这主要是由于造粒物把药物晶型修饰的更加规则和圆整。药物从结晶中溶解和溶解速率显著 ( $P < 0.05$ ) 提高 (接近 2 倍)。提示我们该技术可以改善药物的粉体学性质 (如提高微粒的流动性、可压性和填充性), 使其适用于生产口服固体制剂。

**1.2 溶剂系统的影响** 良溶剂、不良溶剂、架桥剂的种类和用量是影响球晶造粒好坏的关键因素。良溶剂是指对药物具有良好溶解性的溶剂; 不良溶剂是指对药物溶解性差的溶剂; 架桥剂是指对药物具有良好亲和力和溶解性, 而与不良溶剂不相混溶的溶剂。

目前最常用的溶剂系统为: 氯仿-乙醇-水、二氯甲烷-乙醇-水、苯-乙醇-水、四氯化碳-乙醇-水、氯仿-丙酮-水、二氯甲烷-丙酮-水等。溶剂系统选择的不同, 得到的聚集体粉体学性质也有所不同。Cui 等<sup>[5]</sup>以二氯甲烷-丙酮-水为系统, Kawashima 等<sup>[6]</sup>以二氯甲烷-乙醇-水为系统, 都以丙烯酸树脂为骨架材料, 制备的聚集体分别为实心和中空的。松密度的实验结果表明, 以丙酮为良溶剂制备的微粒松密度明显大于以乙醇为良溶剂时制备的微粒的松密度, 改善了微粒的流动性, 使其更易于直接压片。

**1.3 辅料性能的影响** 在用球晶造粒技术制粒的过程中加入不同的高分子, 可得到多种功能性颗粒。其原理是首先将药物与高分子共同溶解在良溶剂或良溶剂与架桥剂的混合溶液中, 在搅拌条件下倒入

不良溶剂中得到乳滴, 随乳滴中良溶剂迅速扩散至不良溶剂中, 药物和高分子共沉在乳滴中形成球形颗粒, 过滤后即得骨架型功能微粒。可根据需要, 将得到的球形颗粒进一步压片, 包衣或装胶囊等。

采用这种方法可制备出具有一定功能的球形颗粒, 如缓释微球<sup>[7]</sup>、微囊、中空漂浮微球<sup>[8]</sup>、体内可降解纳米球<sup>[9]</sup>, 还有学者<sup>[10]</sup>在球晶造粒过程中引入了惰性分散载体, 将难溶性药物高度分散在此载体上直接制备微球。Pinoska 等<sup>[11]</sup>利用球晶造粒技术制备了七水合硫酸亚铁缓释剂型, 既达到了缓释效果, 又增加了药物的稳定性。

对于含有水不溶性药物的片剂而言, 在溶解的开始阶段由于受片剂表面很差润湿性的影响, 液体很难渗透进入片芯内部, 从而增加崩解时间和延迟药物的释放。加入崩解剂却可以克服这些不利的因素, 2008 年 Nokhodchi 和 Maghsoodi<sup>[12]</sup>用球晶造粒技术制备了含有崩解剂的萘普生聚集体。在这个研究中, 使用的是含有羟丙基纤维素 (HPC) 和崩解剂的丙酮-水溶液作为结晶系统, 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol) 被作为崩解剂来使用。在结晶的过程中, 萘普生从丙酮-水的系统中结晶出来, 同崩解剂一同聚集成粒。结果显示聚集体中崩解剂可以显著的提高聚集体的溶解速率, 可能是由于崩解剂实际作用是增加水不溶性药物聚集体的表面积, 使其暴露在溶液里, 使溶液更容易进入片中。这将必然导致片剂的快速崩解, 进而提高药物的溶解率<sup>[13]</sup>。由于崩解剂的加入, 所形成的聚集体的粒径增大, 并且球形度好; 具有优良的流动性和填充性; 改善了聚集体的可压性, 可能与聚集体所具有的特有结构与相对体积的变化和压力作用下产生的碎片共同导致的。早在 1993 年 Morishima 等<sup>[14]</sup>就在研究中证实了这一点, 在  $0.5 \sim 5$  MPa 的压力下, 由不断变化的比表面积来表征聚集体的碎裂特性, 结果显示在压缩作用下聚集体的比表面积增加, 而传统结晶的比表面积却没有变化。

此外, 不同厂家相同浓度、型号或同一厂家不同浓度、型号的辅料对微粒的粒径和粉体学性质也有影响。Maghsoodi 等<sup>[15]</sup>研究了 4 种不同浓度的羟丙基纤维素 (hydroxypropylcellulose, HPC) 在球晶造粒过程中对微粒性质的影响。研究发现, 含有浓度为 0.25% HPC 的聚集体要比其他浓度有更优的流动性, 片剂的抗张强度随着 HPC 在结晶介质中浓度的升高而增强。

## 2 工艺因素对微粒第二性质的影响

**2.1 制备方法的影响** 根据药物的性质, 球晶造粒

技术一般被认为有两种方法:球形聚集法(spherical agglomeration method, SA)和乳化溶剂扩散法(emul-

sion solvent diffusion method, ESD)。两种方法制备球形颗粒的成形机制如图 1 所示。

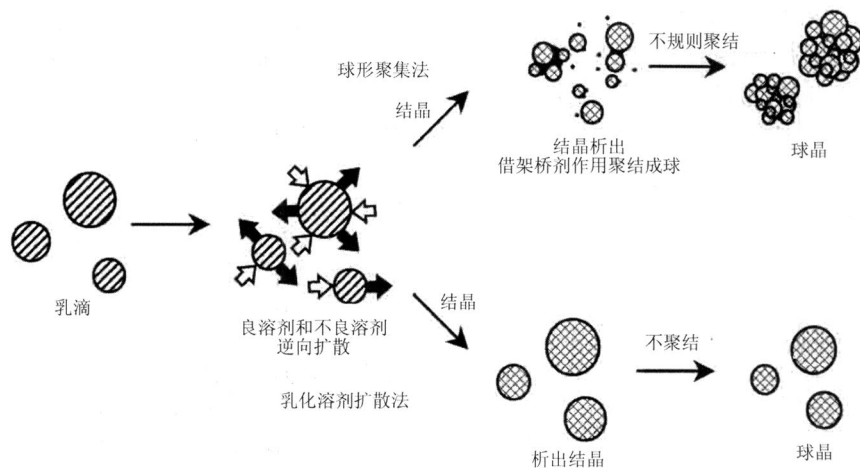


图 1 两种方法制备球形颗粒的成形机制

在 ESD 法<sup>[16]</sup>中,药物和良溶剂的亲合力大于良溶剂和不良溶剂的亲合力。药物被溶解在良溶剂中,分散均匀后加入不良溶剂中就会产生乳滴。良溶剂逐渐地从乳滴中扩散到周围的不良溶剂中,同时不良溶剂扩散进入乳滴。该方法比 SA 法简单,但是却难于找到一种合适的添加剂,用来保持系统的乳化状态和促进不良溶剂扩散进入分散相。

在 SA 法中需要加入被称为架桥剂的第三种溶剂,只需要很少的量就可以促进聚集体的形成<sup>[17]</sup>。当良溶剂中接近饱和的药物溶液倒入不良溶剂中,我们假设不良溶剂和良溶剂可以自由的混溶,那么药物在溶液中的亲合力就会大于药物和良溶剂的亲合力。在搅拌力的作用下,架桥剂(润湿剂)被加入,此时架桥剂和不良溶剂不混溶,并且优先润湿析出的结晶,这样结晶将立即沉积析出。界面张力效应和毛细管作用力的结果表明,架桥剂起到粘团结晶的作用<sup>[18]</sup>。SA 法已经应用于几个药物,并且已经发现聚集体的性质对架桥剂的量十分敏感<sup>[19]</sup>。Jyothi 等<sup>[20]</sup>2008 年的研究发现,在结晶期间加入架桥剂,可以得到粒度更大、强度更高的球形聚集体。当架桥剂的用量小于最适量,产生的微粒质量好,相反,当架桥剂的量大于最适量时,产生了非常多的粗颗粒<sup>[21]</sup>。无疑架桥剂的数量对聚集体的形成是决定性的,但是当架桥剂的量在最适的范围内,聚集体的性质对使用的架桥剂的量就不是非常敏感了。

2004 年 Kadam 等<sup>[22]</sup>开发了一种结晶结聚技术(crystal-co-agglomeration, CCA),该技术是球晶造粒技术中 ESD 法的进一步延伸,该技术可用于两种或两种以上药物或辅料的结晶结聚,即一种药物

结晶,一种辅料或另一种药物同时结聚,CCA 在一定程度上拓宽了球晶造粒技术对于药物和辅料的使用,在液相中结晶结聚同时完成,是球晶造粒技术在制药工业上的进一步应用。Pawar 等<sup>[23]</sup>将 CCA 技术应用于布洛芬、滑石粉的结晶结聚,二氯甲烷既是布洛芬的良溶剂,又作为滑石粉的架桥剂,很方便于药物与辅料的直接压片。

而制备方法的不同,对所制成的微粒性质常有不同的表现。例如卡马西平和萘普生直接压片商品的需求量很大,但由于他们很差的压缩性,其结晶并不适合直接进行压片<sup>[24]</sup>。乳糖水合物结晶是极普通的直压辅料,其结晶很好的流动性使其适合直接压片,但是可压性并不显著<sup>[25]</sup>。乳糖粉剂要想有很好的可压性,就需要很小的粒径,然而这将同时导致流动性变差,因为粒径变小其表面积就会增大,从而使其在直接压片时不能成为第一选择。所以 Ali 等<sup>[26]</sup>以萘普生、卡马西平和乳糖为模型药物,对球晶造粒技术的两种方法进行了研究,卡马西平采用 SA 法、萘普生和乳糖使用 ESD 法。研究表明通过这两种方法制备的聚集体明显改善了粉体学性质,使其可以进行压片。扫描电镜显示,3 种聚集体都是由许多的药物小结晶聚集构成,而这一特殊的结构导致了相对体积的改变,而聚集体压缩成型性的改善就归于这一结构特性。但是通过 X 射线衍射法(X-ray powder diffraction, XRPD)和差示扫描热功仪(differential scanning calorimetry, DSC)的结果显示在聚集成粒的过程中,萘普生晶型没有发生变化,而卡马西平却由结晶态转变为结晶态,一部分的乳糖水合物转变为无水的乳糖。

2.2 搅拌速度和搅拌时间的影响 搅拌速度和时间的改变对微粒的粉体学性质的影响不同。球晶造粒技术的 SA 法又可以分为溶剂置换法、反应法、盐析法和温度下降法。如采用反应法进行球晶制粒时,颗粒的平均粒径随搅拌时间的延长和搅拌速度增大而增大。如氨茶碱进行球晶造粒时,发现球晶颗粒的平均粒径随搅拌时间的延长而增大,直至达到平衡状态;同时还发现调节搅拌速度可以控制球晶的平均粒径,搅拌速度增大,粒径减小<sup>[27]</sup>。使用盐析法制备茶碱钠颗粒过程中,将茶碱的乙二醇溶液加入氯仿和乙醇的混合溶液中发生反应,再加入氯化钠溶液搅拌,此时颗粒粒径随搅拌速度的增加而减小<sup>[28]</sup>。当药物粒子集中增大时,更高的搅拌速度会导致聚集体孔隙率减小、更加紧实,从而抗压能力更强<sup>[29]</sup>。

2.3 搅拌方式和容器形状的影响 在制粒过程中,除溶剂系统对球晶造粒物的形成有较大影响外,搅拌方式和反应容器选择也不容忽视。Smith 和 Puddington<sup>[30]</sup>发现不同的搅拌或振摇方式对球晶颗粒的形成有很大的影响。水平往复的运动可产生致密的、粒度分布较窄的颗粒;滚动式得到的颗粒粒径较小;纵向震动几乎不能产生球形颗粒。Kawashima 等<sup>[2]</sup>采用推进式搅拌器得到的颗粒球形度较好,粒度分布窄而均匀。在造粒过程中,应尽量使用圆柱形或具有半圆形底的容器,可防止颗粒于某些边角沉积,增加架桥剂与微粒间及粒子间的接触,得到较均匀的球形颗粒。

### 3 展望

球晶造粒技术制备的球形微粒具有卓越的第二性质。微粒拥有极佳的流动性,使其更易被填充进冲模,这是因为微粒所拥有的球形形态、光滑的表面。此外,微粒有着优秀的填充性,是因为聚集体更加的密实和拥有优良的强度,这意味着其在压缩力作用下更易发生塑性形变,使其应用于直接压片具有出色的潜能,这也给在现代医药工业上很多流动性和可压性差的活性药物(如:扑热息痛、萘普生、苯甲酸等)应用于直接压片一个有益的借鉴。

相信通过药剂科工作者对辅料的不断深入研究,将更多功能辅料引入到球晶造粒的过程中,一定能够研制出具有各种释放特性的片剂,这为解决像布洛芬这类半衰期短的药物制备具有缓控释效果,尼群地平这种极难溶药物制备具有速释效果,又可直接用于压片的一个成功处方提供机会和可能。

### 【参考文献】

- [1] Maghsoodi M, Taghizadeh O, Martin G P, *et al* Particle design of naproxen-disintegrant agglomerates for direct compression by a crystal-coagglomeration technique [J]. *Int J Pharm*, 2008, 351 : 45.
- [2] Kawashima Y, Okumura M, Takenaka H. Spherical crystallization: direct spherical agglomeration of salicylic acid crystals during crystallization [J]. *Science*, 1982, 216 (4) : 1127.
- [3] Kawashima Y, Cui F D, Takeuchi H, *et al* Improvements in flowability and compressibility of pharmaceutical crystals for direct tableting by spherical crystallization with a two solvent system [J]. *Powder Technol*, 1994, 78 : 151.
- [4] Venkadari R G, Srinivas M, Madhobhai M P, *et al* Spherical crystals of celecoxib to improve solubility, dissolution rate and micromeritic properties [J]. *Acta Pharm*, 2007, 57 : 173.
- [5] Cui F D, Yang M S, Jiang Y Y, *et al* Design of sustained-release nitrendipine microspheres having solid dispersion structure by quasi-emulsion solvent diffusion method [J]. *Journal of Controlled Release*, 2003, 91 (3) : 375.
- [6] Kawashima Y, Niwa T, Takeuchi H, *et al* Preparation of multiple unit hollow microspheres (microballoons) with acrylic resin containing tranilast and their drug release characteristics (in vitro) and floating behavior (in vivo) [J]. *Journal of Controlled Release*, 1991, 16 (3) : 279.
- [7] Kawashima Y, Niwa T, Handa H, *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.
- [8] Lin H C, Elshoff J D, Guy Y G, *et al* Effect of meal volume on the gastric emptying [J]. *Gastrointest Mot*, 1992, 4 : 157.
- [9] Niwa T, Takeuchi T, Hino T, *et al* Preparation of biodegradable nanospheres of water-soluble and insoluble drugs with D, L-lactide/glycolide copolymer by a novel spontaneous emulsification solvent diffusion method, and the drug release behavior [J]. *Journal of Controlled Release*, 1993, 25 (1-2) : 89.
- [10] Hu R F, Zhu J B, Chen G L, *et al* Preparation of sustained-release simvastatin microspheres by the spherical crystallization technique [J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, 1 (1) : 47.
- [11] Piroška S R, Běla F, Tamá G, *et al* Development of spherical iron( ) sulfate heptahydrate-containing solid particles with sustained drug release [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2007, 66 : 193.
- [12] Nokhodchi A, Maghsoodi M. Preparation of spherical crystal agglomerates of naproxen containing disintegrant for direct tablet making by spherical crystallization technique [J]. *AAPS Pharm-SciTech*, 2008, 9 (1) : 54.
- [13] Marais A F, Song M, Villiersde M M. Effect of compression force, humidity and disintegrant concentration on the disintegration and dissolution of directly compressed furosemide tablets using croscarmellose sodium as disintegrant [J]. *Trop J Pharm Res*, 2003, 2 (1) : 125.
- [14] Morishima K, Kawashima Y, Takeuchi H, *et al* Tableting properties of buccillamine agglomerates prepared by the spherical crystallization technique [J]. *Int J Pharm*, 1994, 105 : 11.

(下转第 10 页)

具体操作如 3.3 有效期检测实验部分。将各组所得数据综合,进行有效期计算。将 pH 对稳定性影响实验得学生分成 5 组,分别进行 pH 为 1、3、5、7、9 条件下的实验,具体操作如 3.4 pH 对稳定性影响实验部分。将各组所得数据综合,绘制 pH 速率图。

#### 4 讨论

本次实验方法简便安全可行,实验时间适中,数据准确,完全可以替代维生素 C 和青霉素 G 钾盐,进行学生实验的设计。

本次实验设计在原有实验基础上,加入了 pH 对药物有效期的影响实验,更加全面的与基础知识相结合。同时运用先进的检测方法,使学生熟悉现代仪器的操作,为今后科学研究打下良好的基础。

由于实验可操作性好,可以帮助学生巩固书本上的基础知识,提高实验操作技能、动手能力,逐步形成综合、归纳、分析和解决问题的能力,以培养学生的学科探究精神和良好的专业素质。因此,本实

验可用于药剂学药物有效期预测及稳定性影响因素的学生教学实验。

#### 【参考文献】

- [1] 张传志,巩传国,赵吉兵. 维生素 C 注射液有效期的测定 [J]. 齐鲁药事, 2004, 23(8): 26.
- [2] 李翠英. 青霉素 G 在临床应用中应注意的几个问题 [J]. 中国校医. 1999, 13(2): 156.
- [3] Newlands Es, Steven MF, Wedge SR, *et al* Temozolomide: a review of discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials [J]. *Cancer Treat Rev*, 1997, 23(1): 35.
- [4] 陈华青. 替莫唑胺片的制备及含量测定 [J]. 广东药学报, 2002, 18(2): 116.
- [5] 周建军,谭贤英. 高效液相色谱法测定替莫唑胺溶解度及油水分配系数 [J]. 食品与药品, 2006, 8(6): 52.
- [6] 崔德福. 药剂学 [M]. 第 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2007: 292.

[收稿日期] 2009-09-16

[修回日期] 2009-10-14

#### (上接第 6 页)

- [15] Maghsoodi M, Hassan-Zadeh D, Barzegar-Jalali M, *et al* Improved compaction and packing properties of naproxen agglomerated crystals obtained by spherical crystallization technique. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, 33: 1216.
- [16] Sano A, Kuriki T, Kawashima Y, *et al* Particle design of tolbutamide agglomerated crystals [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40: 3030.
- [17] Kawashima Y. Part I New processes-application of spherical crystallization to particulate design of pharmaceuticals for direct tableting and coating, and new drug delivery systems. In: powder technology and pharmaceutical processes [J]. *Handbook of Powder Technology*, 1994, 9: 493.
- [18] Kawashima Y, Okumura M, Takenaka H. The effects of temperature on the spherical crystallization of Salicylic acid [J]. *Powder Technol*, 1984, 39: 41.
- [19] Kawashima Y, Inai 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: 283.
- [20] Jyothi K, Ake C R. Spherical crystallization of benzoic acid [J]. *Int J Pharm*, 2008, 348: 61.
- [21] Bausch A, Leuenberger H. Wet spherical agglomeration of proteins as a new method to prepare parenteral fast soluble dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 1994, 101: 63.
- [22] Pawar A P, Paradkar A R, Kadam S S, *et al* Crystallo-co-agglomeration: A novel technique To obtain Ibuprofen paracetamol agglomerates [J]. *AAPS Pharma Sci Tech*, 2004, 5(3): 1.
- [23] Pawar A P, Paradkar A R, Kadam S S, *et al* Agglomeration of Ibuprofen with talc novel Crystallo-Co-Agglomeration technique [J]. *AAPS Pharma Sci Tech*, 2004, 5(4): 1.
- [24] Nokhodchi A, Bobourchian N, Dinarvand R. Dissolution and mechanical behaviors of recrystallized carbamazepine from alcohol solution in the presence of additives [J]. *J Cryst Growth*, 2005, 274: 573.
- [25] Vromans H. Studies on consolidation and compaction properties of lactose [D]. The Netherlands: University of Groningen, 1987.
- [26] Ali N, Maryam M, Davood H. Preparation of agglomerated crystals for improving flowability and compactibility of poorly flowable and compactible drugs and excipients [J]. *Powder Technol*, 2007, 175: 73.
- [27] Kawashima Y, Aoki S, Takenaka H. Spherical agglomeration of aminophylline crystals during reaction in liquid by the spherical crystallization technique [J]. *Chem Pharm Bull* 1982, 30(5): 1900.
- [28] Kawashima Y, Naito M, Lin S Y, *et al* An experimental study of the kinetics of the spherical crystallization of sodium theophylline monohydrate [J]. *Powder Technol*, 1983, 34(2): 255.
- [29] Blandin A F, Mangin D, Rivoire A, *et al* Agglomeration in suspension of salicylic acid fine particles: influence of some process parameters on kinetics and agglomerate final size. *Powder Technol*, 2003, 130: 316.
- [30] Smith H M, Puddington I E. Spherical agglomeration of barium sulphate [J]. *Can J Chem*, 1960, 38(10): 1911.

[收稿日期] 2009-06-19

[修回日期] 2009-10-26