

# 适合挤出滚圆的物料性质与微丸成型性预测指标研究探讨

黄洋<sup>1,2</sup>, 贾晓斌<sup>1,2\*</sup>, 陈斌<sup>1</sup>, 王晋艳<sup>1,2</sup> (1.江苏省中医药研究院中药新型给药系统重点实验室, 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 南京 210028; 2.江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013)

**摘要:** 目的 探讨适合以挤出滚圆法制备微丸的物料性质以及微丸成型性预测指标的建立。方法 综合国内外文献报道, 探讨了物料中液体的饱和度和流动性、药物和辅料粉末的溶解性和保水性、处方的流变学性质参数(扭矩、储能模量和耗能模量、可恢复剪切和顺应性)与微丸成型性的相关性。结果 各性质和参数对挤出滚圆均有一定的影响, 但是都不能够单独的预测处方是否可以制备成合格的微丸, 同时各性质和参数之间存在着协同和交互作用。结论 建立一个能够预测微丸成型性的量化指标可能需要物料几个性质和参数的综合或者新的影响因素的发现。

**关键词:** 物料性质; 软材; 量化指标; 微丸; 挤出滚圆

中图分类号: R943.41 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2011)01-0035-05

## Analysis of the Property of Material in the Extrusion-Spheronization and the Predictive Index

HUANG Yang<sup>1,2</sup>, JIA Xiaobin<sup>1,2\*</sup>, CHEN Bin<sup>1</sup>, WANG Jinyan<sup>1,2</sup> (1.Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Meteria Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China; 2.School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To discuss the relativity between material properties and pelletization by the process of extrusion-spheronization. **METHODS** Make a summary of both national and overseas papers about the suitability of the wet mass used to produce pellets by extrusion-spheronization. This paper is to determine the relevance between the property of wet powder masses (such as the fluid saturation and mobility, the solubility and the ability of holding water of drugs and accessories, the rheological properties) and pelletization. **RESULTS** Although many properties are relative to the process of extrusion-spheronization, none of them can predict producing qualified pellet. **CONCLUSION** This paper gives consultation to the further research and exploitation of the material fit for the process of extrusion-spheronization.

**KEY WORDS:** material properties; wet powder masses; quantitative index; pellets; extrusion-spheronization

微丸是指直径小于 2.5 mm 的球状多单元释药体系, 其制备方法有很多, 挤出滚圆技术因其生产能力大, 设备费用低, 造粒范围广, 可以制造 0.3~30 mm 的球粒, 且粒径分布窄, 造粒后球粒内的含量均匀等优点, 成为国际上广泛应用的制丸方法之一<sup>[1]</sup>。其制备微丸主要有 5 个步骤, 即药物和辅料粉末混合、加润湿剂制备软材、挤出、滚圆、干燥成丸, 并且每个阶段都相互影响<sup>[2]</sup>。但是大多数药物本身并不具备挤出滚圆的特性, 他们都需要加入某种辅料制备成适合挤出滚圆的软材, 而挤出成型失败主要有两种情况: 一是物料挤出困难, 另一种是挤出物无法滚圆<sup>[3]</sup>。对于适合挤出滚圆的软材, 一直以来, 人们都是以传统经

验的方式“紧握成团, 轻压即散”来判断, 缺乏量化的指标。近年来, 国内外学者从不同的角度探讨了物料性质与微丸成型性的关系, 试图描述软材的挤出滚圆特性, 取得了许多成果, 但是到目前为止还没有能够建立适合于所有物料的量化指标。本文通过对大量文献的综述, 相似中找出差别, 比较中找出共性, 希望能够对研究者们有更多的启示。

### 1 润湿黏合剂与微丸成型性指标

对于挤出滚圆法制备微丸来说, 液体在处方中具有重要的意义, 它能够调整固体粉末的流变学性质使其适合挤出滚圆<sup>[4]</sup>。

#### 1.1 饱和度

**基金项目:** 江苏省中医药领军人才专项(2006); 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(06-07ZQ05); 江苏省中医药局中医药科技技术研究专项(LZ09061)

**作者简介:** 黄洋, 男, 硕士生 Tel: 15050576861  
Tel: (025)85637809 E-mail:jxiaobin2005@hotmail.com

E-mail: shoujiao.student@sina.com

\*通信作者: 贾晓斌, 男, 博士, 博导

液体在软材中起到了液桥的作用,它通过界面张力和毛细管力将固体颗粒黏结在一起。在挤出滚圆过程中,软材需要有适当的含水量,既不能太干,也不能太湿。当颗粒内的液体少量(钟摆状)存在时,颗粒松散;以毛细管状态存在时,颗粒发黏;以索带状存在时能到较好的颗粒。有研究表明液体含量较少在挤出滚圆的时候易产生柱状的微丸,过多又易黏结成块状<sup>[5]</sup>。

## 1.2 流动性

Badawy 等<sup>[6]</sup>认为软材中的水分如果易于流动则在受到挤出滚圆力时容易改变其连接性,从而影响到挤出滚圆过程。

**1.2.1 液体的运动与挤出滚圆过程** 严重的液体运动迁移会影响到挤出滚圆过程,有研究<sup>[7]</sup>表明以微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)为成球促进剂不能够制备载药量为 80% 的布洛芬微丸,失败的原因是软材在挤出滚圆过程中水分的迁移,但是对于一定程度上的水分迁移,挤出滚圆法是可以承受的。

Boutell 等<sup>[8]</sup>以 MCC 和硫酸钡的混合物作为处方研究水、25% 的甘油水溶液和含有一定量表面活性剂的水溶液 3 种不同润湿剂在挤出过程中的水分迁移情况,发现水分迁移主要受到了液体的含量和挤出速率的影响,而与组成影响不大。处方中液体量较少时更容易发生水分迁移,因为在挤出的过程中物料中的水分都趋向于表面试图减少流动的阻力,这样导致了物料在受到挤压力时,开始表面较湿润,后期因为早期的失水变得较干燥,这种现象在挤出速度较慢的时候更加明显。Tomer<sup>[9]</sup>及其小组也得出了类似的结论,其考察了 5 种模型药物在挤出滚圆过程中水分的迁移情况发现挤出的速度越快,软材含水量越高,水分迁移越小。

滚圆的离心力也会使液体产生运动,离心力过大,则水分向表面扩散的速度加快,表层水分过多造成黏连、团聚。离心力太小,水分扩散的速度减小,表面丧失的水分得不到及时的补充而形成一层坚硬的外壳,使得整个颗粒丧失变形能力,制得的微丸圆整度不好<sup>[10]</sup>。

**1.2.2 润湿剂组成与液体的流动性** 液体的黏度

和表面张力能够影响到液体的流动性,前者抑制了流动,后者使得液体更容易达到粉末空隙结构中,改变了软材的连接性,反过来又影响到了挤出滚圆。

Sriamornsak 等<sup>[11]</sup>在制备藻酸钠微丸时发现以含有亲水聚合物的黏性液体作为润湿黏合剂会产生较长的哑铃状的微丸,而水性的液体如氯化钙溶液能够减少藻酸钠的溶胀能力产生短的近似圆整的微丸。为了避免黏性也可用酒精或者乙醇溶液作为润湿剂,这是因为藻酸盐在乙醇中几乎不溶。

表面活性剂能够增强液体对固体粉末的润湿性。Podczek 等<sup>[12]</sup>研究表明表面活性剂有助于 MCC 微丸的挤出滚圆,当以低浓度的表面活性剂作为润湿剂时,其制得合格微丸的用量范围要比单纯用水要宽。Boutell 等<sup>[8]</sup>研究表明表面活性剂能够提高粉末润湿的饱和度,增强液体在软材中的流动性,使得挤出压力减小,但是在挤出过程中对水分的变化没有显著的影响。液体易于流动,则在挤出过程中更易发生迁移,但是实验结果表明表面活性剂并没有影响到挤出滚圆,由此可以看出液体的流动性对挤出滚圆过程具有复杂性,不可一概而论。

## 2 药物和辅料的性质与微丸成型性指标

Tomer 等<sup>[10]</sup>研究了一系列性质相近的物质如安息香酸酯,当以 MCC(型号为 PH101)为成球促进剂时其中一部分酯不能够制备成高载药量的微丸。由此可见在结构相似的一系列物质中,存在着某些性质的差异影响了挤出滚圆。

### 2.1 溶解性

目前研究药物和辅料对挤出滚圆的影响主要是探讨其与润湿剂的相互作用。有研究表明药物和辅料的溶解性对制备适合挤出滚圆的软材的需水量起到了重要的影响。Lustig-Gustafsson 等<sup>[13]</sup>研究了溶解度在  $14.3 \sim 1\ 000\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$  内的几种药物与 MCC 等量混合后的挤出滚圆特性,结果发现最佳需水量随着药物溶解度的下降而降低,并且与药物溶解度的自然对数成线性关系。Sousa 等<sup>[14]</sup>以 50% MCC(Avicel PH 101)作为成球促进剂,研究溶解性不同的 5 种次辅料和 5 种模型药物对挤出滚圆的影响,结果发现制备适合挤出滚圆的软材所

需要的水量随着药物溶解性的下降而下降,但是药物和辅料的溶解度对微丸的圆整度没有显著的影响。

## 2.2 保水性

MCC 是挤出滚圆法制备微丸中最为普遍的一种成球促进剂,因其内部结构能够吸收大量的水分,并且能够控制水分在软材中的运动和迁移,被称为分子海绵,在挤出过程中具有连接和润滑的作用<sup>[15-16]</sup>,但是并不是所有的药物都能够制备出高载药量的 MCC 微丸。改性 MCC 是在 MCC 制备过程中加入了一定量的羧甲基纤维素钠制备所得。Podczeck 等<sup>[17]</sup>以 3 种溶解度不同的药物布洛芬、乳糖以及维生素 C 为模型药物,研究不同类型 MCC 的成球性,结果发现改性 MCC 能够将 3 种模型药物都制备成载药量为 80% 的微丸,而 Avicel PH101 却不能够把布洛芬制备成高载药量微丸,实验进一步通过压力膜技术测定了各辅料的保水性能和挤出过程中水分迁移的情况,发现改性 MCC 具有更好的保持水分和抑制水分迁移的能力。并且有研究表明 MCC 的松密度和振实密度对保水能力具有重要的影响。但是保水性能越高并不能说明其成丸性越好,通过离心分离技术发现 Avicel 955 保持水分的能力没有 RC 591 好,但是很多报道表明 Avicel 955 具有更好的成球性<sup>[17]</sup>。

保水性能在挤出滚圆成型过程中的作用是有限的,这可能是由于其本身并不能够保证微丸的成型。

## 3 软材流变学参数与微丸成型性指标

药物和辅料的性质差异如溶解性、保水性、粉体学性质以及一些还没有关注到的与挤出滚圆相关的性质,造成了其与润湿剂混合后整体的差异从而影响到挤出滚圆。软材的流变学性质是药物和辅料与润湿剂相互作用的综合体现,受到多种性质的影响。Luukkonen 等<sup>[18]</sup>研究表明几乎不可能通过改变软材中的含水量使得不同型号的 MCC 达到相似的流变学性质。

### 3.1 扭矩

扭矩可以通过扭矩流变仪测定,反应的是软材的黏结性,其值越大说明软材抵抗形变的能力越强。扭矩可以随着物料中含水量的变化而变化,

当粒子间的液体刚刚饱和时达到最大值  $Torque_{max}$ 。有研究者<sup>[16]</sup>认为当软材含水量处在索带状态时粒子间除了液体还有空气的存在,黏结不够紧密,而当其处在毛细管状态时候,软材表面的水分起到了润滑剂的作用,促进了软材的可塑性,故当液体饱和度处于索带状和毛细管状时软材扭矩最大。

Soh 等<sup>[16]</sup>研究了含水量为 30% 和 35% 两种状态时 11 种型号的 MCC 的所制得的微丸发现,无论是单独的 MCC 还是与乳糖(3:7)的混合物,拥有较高最大扭矩( $Torque_{max}$ )的 MCC 所制得的微丸圆整度和流动性相对较差,进一步研究表明软材中含水量在其他水平时也呈现出相似的结果,因此可以通过评价 MCC 的  $Torque_{max}$  来对其挤出滚圆特性进行评价和预测,减少了处方研究的时间和成本。但是其研究的是一类相似的物质,这样就可能排除了一些其他性质的影响,到目前为止未见有报道表明适合挤出滚圆的软材扭矩具有一定的范围。

### 3.2 储能模量和耗能模量

储能模量(storage modulus)代表的是物料的弹性系数,表示其在受到剪切时所保留的能量,其值越大说明其撤除剪切力后恢复带到原来形状的能力越强;耗能模量(loss modulus)代表的是黏性系数,表示在受到剪切时所消耗的能量,其值越大,抵抗变形的能力越强。

Mac Ritchie 等<sup>[19]</sup>以水为润湿剂研究了乳糖和 MCC 不同比例的(乳糖:MCC 为 7:3 和 8:2)两种处方流变学性质,发现储能模量和耗能模量对含水量敏感性较强,并且两种处方都存在一个随水量变化较为平缓的模量范围,在这个范围内制备的微丸粒径分布窄,且圆整度较好。实验还发现对于比例为 8:2 的处方储能模量  $G' > 2.5 \times 10^7$  Pa, 耗能模量  $G'' > 6.0 \times 10^6$  Pa 时无法成丸,而对于比例为 7:2 的处方当储能模量  $G' < 1.7 \times 10^7$  Pa, 耗能模量  $G'' < 3.8 \times 10^6$  Pa 时也无法成丸。但是从实验结果也可以发现两种处方能够制备成微丸的模量范围并不相同,说明其并不具备普遍适用性。

### 3.3 可恢复剪切和顺应性

可恢复剪切(recoverable shear)和顺应性

(compliance)是通过毛细管流变仪测定计算出来的弹性参数,很多研究表明其值随着剪切力上升而下降<sup>[20]</sup>。

Chohan 等<sup>[21]</sup>研究了不同型号的 MCC 流变学性质发现相似型号的 MCC 具有相似的弹性参数——剪切压力曲线,无弹性的胶状 MCC 和弹性较强的 Emcocel 成型性都不理想,由此提出适合挤出滚圆的软材可能存在最佳弹性值,其值不能太大也不能太小。

表面活性剂有助于 MCC 微丸的挤出滚圆,Podczek<sup>[22]</sup>以等量的 MCC 和布洛芬作为处方,研究了不同浓度(5%和 25%)的非离子表面活性剂吐温-80 和司盘-80 对软材流变学性质的影响,实验结果表明含有相等浓度的表面活性剂的处方具有相似的弹性参数——剪切压力曲线,弹性参数值随着剪切力的上升而下降,但是即使剪切力最低时,其弹性参数也达不到含有 80%的布洛芬、MCC 和水所制备的软材弹性参数值,而有研究<sup>[12]</sup>表明后者不适合挤出滚圆。因此加入表面活性剂有助于物料成型可能与其降低软材的弹性参数有关。

#### 4 微丸成型性预测指标研究思路

挤出滚圆法是一种具有高效生产能力的技术,药物和辅料粉末与一定量的润湿剂混合制备软材是其关键的一步,笔者认为在能够得到合格微丸的前提下,润湿剂可用种类越多,用量范围越宽,工艺条件可变动范围越大的药物和辅料粉末即能够挤出滚圆成微丸所需条件越宽松的可认为其成型性较好,相反条件越苛刻的则成型性较差。有些固体粉末易于制备成球形性较好的软材,比如 MCC 是目前使用最广泛的成球促进剂;有些固体粉末则难以制备成合适的软材,如中药复方提取物往往需要加入合适的辅料来调节其性质使其适合挤出滚圆<sup>[23]</sup>。长期以来,人们判断软材是否适合于挤出滚圆都是按照传统的方法“紧握成团,轻压即散”,缺乏量化的标准,迫切需要能够表征其挤出滚圆特性的量化指标,但是目前能够指导微丸制备的理论较为有限,也没有一个统一的标准来说明什么样的微丸是好的微丸,并且在一些文献报道中被认为是比较满意的微丸并不能得到普遍的认同,甚至对微丸圆整的标准也不统一。

目前研究者们从不同的角度揭示了物料性质和微丸成型性的关系,取得了很多成果,对微丸处方的研究具有重要的指导意义。流变学性质是目前研究物料挤出滚圆特性关注最多的性质,其代表的是物料的流动和变形的能力,是润湿黏合剂和固体粉末综合作用的结果。润湿黏合剂的加入能够调节药物和辅料粉末的流变学性质,当其用量较大时,软材流动变形能力较好,并且液体在挤出过程中起到了润滑剂的作用,较容易挤出;当其用量较小时,软材较为干燥,挤出困难,容易发生水分的迁移,并且固体粉末受到的挤压力增大,粒子间距离减小,引力以范德华力,静电力和磁力为主,挤出条状物非常坚硬,不能够被打断和滚圆,甚至无法挤出。但是润湿剂的用量不能够无限制的增大,其受到固体粉末承载能力的限制,当液体的饱和度超过一定限制时,软材过于湿润,滚圆过程中容易黏(连)或者结块;同时润湿黏合剂的种类也很重要,其能够调整软材粉末的黏性,使其在滚圆过程中易于打断,又不会被打散;而工艺的调整也够影响液体的流动从而调整局部的流变学性质,药物和辅料的粉末与润湿黏合剂以及工艺条件综合的作用最终影响了软材的成型,但是由于研究对象多为性质相对简单的化合物,具有很大的局限性,往往对于成分复杂的中药提取物不适用,到目前为止能够预测微丸成型性的具有普遍适用性的流变学参数未见报道,可能存在以下几种情况:(1)影响物料挤出成型的是流变学性质,但是还没有能够找到一个表征挤出滚圆特性的流变学指标。(2)微丸的成型性受到软材流变学性质和固体粉末性质、液体性质共同作用。(3)微丸的成型性受到某个未知的性质与现有的性质共同作用。(4)微丸的成型性受到某个未知的性质作用,现有的性质影响了其变化。

#### 5 结语

中药物质基础具有“三个结构层次多维结构”<sup>[24]</sup>,其提取物成分复杂并且具有黏性、吸湿性,通过挤出滚圆法制备微丸难度较大,载药量低,往往需要加入几种辅料调节其性质使其适合挤出滚圆<sup>[25-27]</sup>。笔者希望能够建立一个表征微丸挤出滚圆特性的量化指标,以此指导处方的筛选。

同时建立物料性质与成型性相关性的理论平台，为药物成型工艺的处方筛选节约大量的时间和成本，具有深远的意义。

## REFERENCES

- [1] LIU Y, LIU Q S. The development of pellets prepared by extrusion-spheronization [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2008, 43(6): 401-405.
- [2] ANDREO N, PESSOLE L, ISSA M G, et al. Gastro-resistant pellets of didanosine obtained by extrusion and spheronization: Assessing the production process[J]. *Lat Am J Pharm*, 2009, 28(1): 32-40.
- [3] WLOSNEWSKI J C, KUMPUGDEE-VOLLRATHC M, PORNSAK S, et al. Effect of drying technique and disintegrant on physical properties and drug release behavior of microcrystalline cellulose-based pellets prepared by extrusion/spheronization [J]. *Chem Eng Res Des*, 2010, 88(1): 100-108.
- [4] MASCIA S, SEILER C, FITZPATRICK S, et al. Extrusion-spheronisation of microcrystalline cellulose pastes using a non-aqueous liquid binder [J]. *Int J Pharm*, 2010, 38(1/2): 1-9.
- [5] DUKIC-OTT A, REMON J P, FOREMAN P, et al. Immediate release of poorly soluble drugs from starch-based pellets prepared via extrusion/spheronisation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 67(3): 715-724.
- [6] BADAWEY S I F, GRAY D B, HUSSAIN M A. A study on the effect of wet granulation on microcrystalline cellulose particle structure and performance [J]. *Pharm Res*, 2006, 23(3): 634-640.
- [7] PODCZECK F, KNIGHT P. The evaluation of formulations for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization [J]. *Pharm Dev Technol*, 2006, 11(3): 263-274.
- [8] BOUTELL S, NEWTON J M, BLOOR J R, et al. The influence of liquid binder on the liquid mobility and preparation of spherical granules by the process of extrusion/spheronization [J]. *Int J Pharm*, 2002, 238(1/2): 61-76.
- [9] TOMER G, NEWTON J M. Water movement evaluation during extrusion of wet powder masses by collecting extrudate fraction [J]. *Int J Pharm*, 1999, 182(1): 71-77.
- [10] TOMER G, PODCZECK F, NEWTON J M. The influence of model drugs on the preparation of pellets by extrusion/spheronization. II: Spheronization parameters [J]. *Int J Pharm*, 2002, 231(1): 107-119.
- [11] SRIAMORNSAK P, NUNTHANID J, LUANGTANA-ANAN M, et al. Alginate-based pellets prepared by extrusion/spheronization: A preliminary study on the effect of additive in granulating liquid [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 67(1): 227-235.
- [12] PODCZECK F, ALESSI P, NEWTON J M. The preparation of pellet formulations containing non-ionic surfactants prepared by extrusion/spheronization [J]. *Int J Pharm*, 2008, 361(1/2): 33-40.
- [13] LUSTIG-GUSTAFSSON C, KAUR J H, PODCZECK F, et al. The influence of water content and drug solubility on the formulation of pellets by extrusion and spheronization [J]. *Eur J Pharm Sci*, 1999, 8(2): 147-152.
- [14] SOUSA J J, SOUSA A, PODCZECK F. Factors influencing the physical characteristics of pellets obtained by extrusion-spheronization [J]. *Int J Pharm*, 2002, 232(1/2): 91-106.
- [15] LIEW C V, GU L, SOH J L P, et al. Functionality of cross-linked polyvinylpyrrolidone as a spheronization aid: a promising alternative to microcrystalline cellulose [J]. *Pharm Res*, 2005, 22(8): 1387-1398.
- [16] SOH J L P, LIEW C V, HENG P W S. Torque rheological parameters to predict pellet quality in extrusion-spheronization [J]. *Int J Pharm*, 2006, 315(1/2): 99-109.
- [17] PODCZECK F, KNIGHT P E, NEWTON J M. The evaluation of modified microcrystalline cellulose for the preparation of pellets with high drug loading by extrusion/spheronization [J]. *Int J Pharm*, 2008, 350 (1/2): 145-154.
- [18] LUUKKONEN P, NEWTON J M, PODCZECK F. Use of a capillary rheometer to evaluate the rheological properties of microcrystalline cellulose and silicified microcrystalline cellulose wet masses[J]. *Int J Pharm*, 2001, 216(1/2): 147-157.
- [19] MACRITCHIEA K A, NEWTONA J M, ROWEB R C. The evaluation of the rheological properties of lactose/microcrystalline cellulose and water mixtures by controlled stress rheometry and the relationship to the production of spherical pellets by extrusion /spheronization [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2002, 17(2): 43-50.
- [20] NEWTON J M, BAZZIGIALUPPI M, PODCZECK F, et al. The rheological properties of self-emulsifying systems, water and microcrystalline cellulose [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 26(2): 176-183.
- [21] CHOCHAN R K, NEWTON J M. Analysis of extrusion of some wet powder masses used in extrusion/spheronization[J]. *Int J Pharm*, 1996, 131(2): 201-217.
- [22] PODCZECK F, MAGHETTI A, NEWTON J M. The influence of non-ionic surfactants on the rheological properties of drug/microcrystalline cellulose/water mixtures and their use in the preparation and drug release performance of pellets prepared by extrusion/spheronization [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 37(3/4): 334-340.
- [23] CHEN H X, JIA X B, CHEN Y, et al. Formula and process optimization of Dangguibuxue pellets prepared by extrusion-spheronization [J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*, 2006, 28(11): 1565-1568.
- [24] JIA X B, CHEN Y, LI X, et al. New thoughts and methods of studying material base of traditional Chinese herbal formula [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志)*, 2008, 23(5): 420-425.
- [25] FAN C Y, CAI Y, CHEN Y, et al. Effect and influence of wetting agent on powder properties and dissolution of pueraria flavones pellets [J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*, 2008, 30(6): 928-930.
- [26] CHEN X D, CHEN Y, JIA X B, et al. The properties of pueraria flavones pellets prepared by extrusion/spheronization [J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*, 2006, 28(2): 179-181.
- [27] CHEN H X, JIA X B, PAN G L, et al. Study on preparation of formula Qi-Qi pellets by extrusion-spheronization and its properties [J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2005, 40(21): 1640-1642.

收稿日期: 2010-05-07