

多指标综合评分法考察健胃消食片的流化制粒工艺

岳国超¹, 陈丽华^{1*}, 刘红宁¹, 黄成², 陈小荣², 罗晓健¹

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 江中药业股份有限公司, 江西 南昌 330004

摘要: **目的** 探索多指标评分法用于流化制粒工艺条件优化的可行性, 为流化制粒在类似黏性大、制粒困难的物料中的推广应用提供参考。**方法** 运用正交试验设计, 测定不同工艺参数下颗粒的物性指标和压片后的片剂质量指标, 采用多指标综合评分法评价颗粒和片剂的成型性, 优选出最佳的工艺参数。**结果** 优选的最佳流化制粒的处方为进风温度为 55 ℃, 进气压力为 8 kPa, 雾化压力为 45 kPa, 进液体积流量为 1.0~2.5 mL/min。**结论** 多指标综合评分法优化健胃消食片流化制粒工艺稳定、可行, 为提高生产效率, 改善产品质量提供了理论依据。

关键词: 流化制粒; 健胃消食片; 多指标综合评分法; 正交试验设计; 工艺优化

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)07-0949-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.07.010

Evaluation of fluidized granulation technology of Jianwei Xiaoshi Tablet by multicriteria synthesizing grading method

YUE Guo-chao¹, CHEN Li-hua¹, LIU Hong-ning¹, HUANG Cheng², CHEN Xiao-rong², LUO Xiao-jian¹

1. Key Laboratory for Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Jiangzhong Pharmaceutical Co., Ltd., Nanchang 330004, China

Abstract: Objective To explore the feasibility of multicriteria synthesizing grading method using in the optimization of the fluidized granulation technology for Jianwei Xiaoshi Tablet (JXT), and to provide a reference for fluidized granulation technology to spread and apply in the pelletization of materials with strong stickiness. **Methods** Using orthogonal design, the property parameters of granule and tablet were measured, and the best process parameters were optimized. **Results** The optimal process parameters were as follows: The inlet air temperature was 55 ℃, the inlet pressure was 8 kPa, the spray pressure was 30 kPa, and the flow rate of the liquid was 1.0—2.5 mL/min. **Conclusion** The multicriteria synthesizing grading method used in optimizing the fluidized granulation technology of JXT is stable and feasible, and provides theory evidence for improving the productivity and product quality.

Key words: fluidized granulation; Jianwei Xiaoshi Tablet; multicriteria synthesizing grading method; orthogonal design; technology optimization

健胃消食片为《中国药典》2010 年版收载品种, 主要由中药浸膏、糖粉及少量的糊精等通过流化制粒后压片制成的咀嚼片, 为保证其良好的口感, 处方中含有大量的糖等遇水黏性较大的物料, 制软材后黏性大, 制粒困难, 干燥易板结成块, 颗粒得率低, 所以, 普通的湿法制粒对健胃消食片物料制粒的适应性差。流化床喷雾造粒技术作为一种新型的制粒方法, 将混合、制粒、干燥在密闭设备内一步

完成^[1], 生产效率高, 污染小, 符合 GMP 要求, 产品质量好, 已广泛地应用于医药、食品等行业中^[2]。采用流化制粒制备健胃消食片颗粒很好的克服了健胃消食片物料黏性大, 不易制粒的难题, 且颗粒收率高、流动性好, 保证了颗粒质量满足高速压片的要求。但流化制粒颗粒质量受工艺条件和物料的性质影响较大, 通过流化制粒过程参数的考察, 调整不利于颗粒良好成型的工艺条件, 对于保证颗粒质

收稿日期: 2013-10-27

基金项目: 国家中医药管理局中药药剂学重点学科 (国中医药发[2009]30 号)

作者简介: 岳国超, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: (0791)87118614 E-mail: ygc3212@163.com

*通信作者 陈丽华 (1972—), 女, 教授, 硕士生导师, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: (0791)87118614 E-mail: Chlly98@163.com

量批次间的稳定,提高压片产品质量和生产效率有重要意义。

颗粒的质量评价指标有很多,如干颗粒的得率、堆密度、休止角、含水量、粒度分布;以及通过颗粒压片后片剂的外观、质量差异、硬度等也能反映颗粒质量。近年来对流化床一步制粒的研究较多,但大多以某1个或少数几个评价指标对工艺参数进行研究,而单项指标优越并不能反映整体制粒工艺的好坏,所以采用多指标综合评价的方法对颗粒的质量进行整体考察有助于工艺条件的全面优化和处方筛选。

1 仪器与材料

Mini Glatt5 流化床(Binzen Germany 公司), TRD—8 多功能压片机、GTB—粉体流动性测定仪(德国 Erweka 公司), YD—20 智能片剂硬度仪(天大天发科技有限公司), BET—粉体综合物性测定仪(丹东市百特仪器有限公司), 游标卡尺(台州市航宇工量刃量有限公司), APA2000 马尔文激光粒度测定仪(英国马尔文公司), VH—5 型混合机(吉首市中诚制药机械厂), FT—2000 脆碎度检查仪(天津市砂新科技有限公司), Quanta 200F 场发射环境扫描电镜(美国 FEI 公司)。

健胃消食片浸膏粉(批号 13110018)、山药粉(批号 1311008)、糖粉(批号 1311008)、糊精(批号 13110001)、柠檬酸(批号 13110001)均购于江中药业股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 颗粒的制备

健胃消食片的流化制粒采用流化床顶喷装置,以糊精浆为黏合剂,糖粉、浸膏粉、山药粉等为流化物料,根据小试流化仓的大小和物料的性质选择投料量为 100~150 g。健胃消食片中的浸膏粉为喷雾干燥所得,粉粒松散均匀,含水量低,粉末黏聚力小,加上少量吸水性差的糊精和山药粉分散其中,保证整个物料处于松散、灵活的状态,为制粒提供了良好的流化条件。具体操作是将糊精加适量的水加热溶解后加入柠檬酸,搅拌使溶解,备用。将混合粉末过 100 目筛置于流化床中通入流化空气,混合均匀后喷入糊精浆,成粒后继续流化干燥约 1 h,取出。

2.2 进气压力的考察

流化制粒中进风的大小是流化床内物料能否保持平稳流化状态的关键,保证设备内的粉粒处于较

平稳的流化状态,是实现流化制粒的必要条件^[3-4]。进风过大,粉末黏壁多,易堵塞流化床上方的空气通道,导致流化终止;进风过大还会将物料吹至喷嘴上方,物料不能得到很好地润湿。进风过小,物料不完全流化,易在流化床内堆积结块,造成踏床现象。本实验在流化床适宜装量的条件下,考察了健胃消食片物料在不同进风压力条件下的流化情况,结果当进风压力 ≤ 80 kPa 时,物料集中在流化床底部,翻滚幅度较小;进风压力在 80~140 kPa 时,物料被吹至喷嘴上下的高度翻动,翻动幅度大,流化状态好;进风压力 ≥ 140 kPa 时,物料被吹至喷嘴上方,黏壁较多,逐渐停止流化,流化效果差。所以,进风压力在 80~140 kPa 的范围内,物料在流化仓内的流化效果好,能保证制粒的顺利进行。

2.3 雾化压力的考察

健胃消食片流化制粒中黏合剂的加入采用顶喷喷入,喷嘴的高度和雾化压力的大小会影响雾化的锥角、液滴的大小,从而影响粉末润湿的程度和润湿的均匀度,是颗粒长大成型的关键因素之一。健胃消食片流化制粒中雾化压力的不同,会对最终颗粒的分布产生显著变化。如图 1,雾化压力在 ≤ 15 kPa 时,颗粒得率低,大于 24 目的大颗粒较多;雾化压力在 15~60 kPa 条件下,雾化锥角增大,在适宜的黏合剂流速下颗粒得率明显提高,且颗粒大小主要分布在 24~60 目内,是大于 0.3 g 片剂生产的理想颗粒大小;当雾化压力 > 60 kPa 时,颗粒大小主要集中在 60 目以下,细粉多,颗粒流动性差,不宜用于高速压片。实验发现,当喷嘴高度较低时,喷雾液滴过大,易造成局部润湿过度,出现“塌床”。

2.4 黏合剂温度、进液体积流量和进风温度考察

适宜的进风温度和黏合剂的进液体积流量能使流化物料在制粒过程中保持润湿和干燥的动态平衡,保证流化物料在流化仓内处于良好的流化状态^[5],

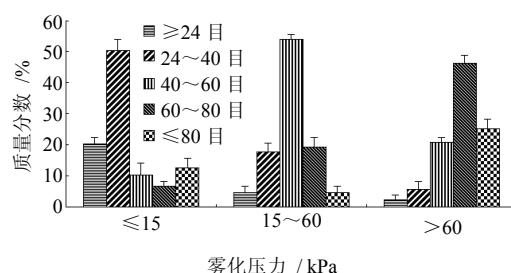


图1 不同雾化压力条件下制得颗粒的粒径分布情况

Fig. 1 Particle size distribution of granule under different atomization pressures

制备流动性好、颗粒强度高的颗粒。本实验通过对不同条件下制得颗粒的颗粒形态和颗粒强度观察发现：若流化制粒进风温度高于 80 ℃，风量较大时，黏合剂中水分蒸发快，粉粒润湿差，架桥结合力差，粉体粒子结合不牢固，颗粒强度低，制得颗粒细小，细粉较多，见图 2-a；若进风温度低于 40 ℃，黏合剂温度高，体积流量大，雾化液滴大，干燥慢，物料润湿不均匀，糊精浆迅速冷却后黏性大，润湿过

度的小颗粒迅速粘结成为极不规则的大颗粒，见图 2-b，颗粒流动相差，干燥后手捏即碎，颗粒强度低；若进风温度保持 55 ℃，黏合剂放冷后使用，体积流量大，制得颗粒见图 2-c，颗粒较为结实，手捏不易破碎，但圆整度不高，流动性差；若进风温度为 55 ℃，黏合剂温度 50 ℃，在制粒的后期，适当增大进液速度，制得颗粒圆整度高，流动性好，颗粒强度高，见图 2-d。

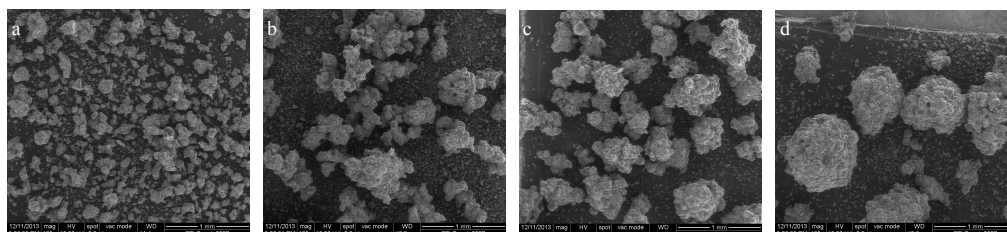


图 2 不同制粒条件制得颗粒扫描电镜图

Fig. 2 Scanograms of different kinds of granules made under different conditions

2.5 流化制粒工艺优化

2.5.1 片剂的制备 将流化制粒所得颗粒中加入 0.5%硬脂酸镁，置 V 型混合机中混合约 20 min 后，上 TRD—8 多功能压片机进行压片，调整压力在 20 kN 左右，质量为 0.45 g/片，分别按《中国药典》2010 年版一部附录 XG 中的方法测定片剂的硬度和脆碎度。

2.5.2 颗粒和片剂考察指标的确定 制粒工艺要在保证颗粒在得率合格的前提下，具有良好的流动性、可压性和适当的颗粒强度。流化制粒是在喷雾液滴的作用下，被润湿粉体粒子之间相互碰撞，形成液体交连架桥，通过表面张力和负压吸力的作用使润湿的相邻粉体结合在一起，干燥后，粉末间的液体变成固体骨架，最终形成多孔性颗粒产品，由于缺乏外力的挤压作用，流化参数的变化很容易造成颗粒表面粗糙、颗粒强度不够、细粉较多等问题^[6]。上述问题集中反映在颗粒的休止角、堆密度、粒径分布及片剂的成型性等测量指标上，因此，实际生产中采用颗粒的 D_{84}/D_{50} (D_{84} 、 D_{50} 分别代表颗粒粒子累计分布频率为 84%和 50%的粒子径)、休止角、松密度、压缩度等指标评价压片物料的流动性与可压性，以片剂的片质量差异、硬度、脆碎度反映颗粒质量优劣。

2.5.3 多指标综合评分法 颗粒和片剂质量指标都有其客观评价的经验标准：适合压片的颗粒大小应控制在 20~60 目，且粒度分布标准偏差 D_{84}/D_{50} 越

小，分布越集中，休止角小于 40°，压缩度越小越好^[7]。健胃消食片为片质量>0.3 g 的大片，《中国药典》2010 年版规定片质量差异限度为±5%，脆碎度应<1%，且越小越好，为了便于咀嚼，硬度应控制在 120 N 以下，为减少薄膜包衣中片剂的破碎程度，片剂硬度应大于 70 N，越大越好。中药浸膏吸湿性强，制得颗粒的含水量越低能减少颗粒之间的聚集、结块现象，保持颗粒良好的流动性，所以颗粒的水分越小越好。依据这些标准及各指标的控制要求权衡其对成型性的贡献，可将其转化为相当量下的数值进行综合评价，具体为越大越好者直接评分，越小越好者取倒数评分，最后各评分结果相加求和得综合评分，分值越高表示流化制粒工艺的越好。具体评分方法见表 1、2。

2.5.4 正交试验 通过上述预试验研究发现，健胃消食片流化制粒过程中的进风温度 (A)、进气压力

表 1 流化制粒和压片的指标评价

Table 1 Evaluation on indexes of granule and tablet

剂型	评价指标	评价标准	剂型	评价指标	评价标准
颗粒	颗粒得率	越大越好	片剂	片质量差异	越小越好
	水分	越小越好		硬度	70~120 N,
	D_{84}/D_{50}	越小越好			越大越好
	休止角	越小越好		脆碎度	越小越好
	松密度	越大越好			
	压缩度	越小越好			

表 2 多指标综合评分内容

Table 2 Content of multicriteria synthesizing grading

指标名称	指标单位	评分办法	指标名称	指标单位	评分办法
颗粒得率	20~80 目颗粒占投料 中的百分数	数值/最大值 $\times 100 \times 0.05$	压缩度	%	数值倒数的 100 倍
颗粒水分	%	百分数倒数的 10 倍	片质量差异	片质量变异系数 RSD	百分数倒数的 10 倍
D_{84}/D_{50}	几何标准偏差	数值倒数的 10 倍	硬度	N	[(100-最大值)+数值] 的 0.05 倍
休止角	°	数值的 0.01 倍	脆碎度	%	数值的倒数
松密度	$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	数值的 10 倍			

(B)、雾化压力 (C)、黏+合剂的进液速度 (D) 都是制粒能否顺利进行和颗粒质量好坏的关键因素, 因此, 选择上述工艺参数为考察因素, 在预试验研究的水平上设计正交试验, 对健胃消食片流化制粒工艺进行优化, 制备出粒径分布均匀、流动性和可压性好的颗粒, 提高颗粒质量各批次之间的稳定性, 保证后续压片过程的顺利进行。试验设计与结果见表 3, 综合评分结果见表 4, 直观分析结果见表 5。

2.5.5 结果分析及优化条件验证 由表 6 可知, 因素 A 对颗粒和片剂的质量影响显著 ($P<0.05$), 其极差也最大, 为主要影响因素; 各因素对健胃消食片流化制粒的影响程度大小为 $A>C>B>D$, 最优工艺条件为 $A_2B_1C_3D_2$, 即进风温度为 55 °C, 进气

压力 8 kPa, 雾化压力为 45 kPa, 进液体积流量为 1.5 mL/min。由于进液体积流量在所选的水平范围内对结果的影响不显著, 在制粒过程中发现进液体积流量在 1.0~2.5 mL/min, 根据物料的流化状态适当调节, 能很好的避免因过度润湿造成的“塌床”现象, 因此选择进液体积流量为 1.0~2.5 mL/min。

按照优选后的工艺参数制得颗粒的粉体学指标见表 7, 颗粒形态见图 3。颗粒圆整, 流动性好, 颗粒强度较大, 是高速压片较为理性的颗粒, 说明多指标综合评分法优化健胃消食片流化制粒工艺是可行的。

3 讨论

流化制粒中颗粒有 2 种长大方式: 喷涂式长

表 3 $L_{16}(4^5)$ 正交试验设计及结果Table 3 Design and results of $L_{16}(4^5)$ orthogonal test

序号	A/ °C	B/ kPa	C/ kPa	D/ (mL·min ⁻¹)	E (空白)	颗粒得 率 / %	水分 / %	D_{84}/D_{50}	休止角 / (°)	松密度 / (g·cm ⁻³)	压缩度 / %	片质量差 异 / %	硬度 / N	脆碎度 / %
1	40 (1)	8 (1)	15 (1)	1.0 (1)	(1)	75.6	3.62	2.087	43.8	0.543	15.86	3.67	134.0	0.24
2	40 (1)	10 (2)	30 (2)	1.5 (2)	(2)	73.5	3.24	1.769	41.2	0.569	14.38	4.69	118.0	0.38
3	40 (1)	12 (3)	45 (3)	2.0 (3)	(3)	70.8	3.07	1.649	37.6	0.512	13.62	4.21	108.0	0.68
4	40 (1)	14 (4)	60 (4)	2.5 (4)	(4)	69.2	2.86	1.962	42.3	0.562	15.61	3.59	92.0	0.24
5	55 (2)	8 (1)	30 (2)	2.0 (3)	(4)	89.7	3.24	1.985	37.6	0.658	11.62	1.92	127.0	0.56
6	55 (2)	10 (2)	15 (1)	2.5 (4)	(3)	75.9	3.10	2.164	40.7	0.537	14.81	2.46	120.0	0.82
7	55 (2)	12 (3)	60 (4)	1.0 (1)	(2)	72.8	3.08	1.565	42.8	0.489	15.69	3.08	117.0	0.32
8	55 (2)	14 (4)	45 (3)	1.5 (2)	(1)	81.6	2.85	1.693	37.8	0.687	10.28	2.18	95.0	0.87
9	70 (3)	8 (1)	45 (3)	2.5 (4)	(2)	84.9	3.01	1.763	39.7	0.502	14.82	1.65	107.0	0.68
10	70 (3)	10 (2)	60 (4)	2.0 (3)	(1)	78.6	3.00	1.925	40.7	0.426	16.58	4.26	114.0	0.79
11	70 (3)	12 (3)	15 (1)	1.5 (2)	(4)	79.2	3.34	1.725	38.4	0.452	16.92	3.67	127.0	0.38
12	70 (3)	14 (4)	30 (2)	1.0 (1)	(3)	64.8	3.38	1.963	35.7	0.486	14.27	3.92	128.0	0.51
13	80 (4)	8 (1)	60 (4)	1.5 (2)	(3)	70.8	2.16	1.721	42.8	0.419	21.25	5.52	71.0	0.94
14	80 (4)	10 (2)	45 (3)	1.0 (1)	(4)	70.8	2.28	1.463	41.9	0.442	19.42	5.63	87.5	0.86
15	80 (4)	12 (3)	30 (2)	2.5 (4)	(1)	82.7	2.94	1.862	40.2	0.495	18.62	5.04	76.0	1.02
16	80 (4)	14 (4)	15 (1)	2.0 (3)	(2)	68.7	2.13	1.902	38.7	0.428	17.68	5.48	80.0	0.81

表 4 综合评分结果

Table 4 Results of comprehensive scoring

序号	颗粒得率	水分	D_{84}/D_{50}	休止角	松密度	压缩度	片质量差异	硬度	脆碎度	综合评分
1	4.21	2.76	4.79	2.28	5.43	6.31	2.72	5.00	4.17	37.68
2	4.10	3.09	5.65	2.43	5.68	6.95	2.13	4.20	2.63	36.87
3	3.95	3.26	6.07	2.66	5.12	7.34	2.38	3.70	1.47	35.94
4	3.86	3.50	5.10	2.36	5.62	6.41	2.79	2.90	4.17	36.69
5	5.00	3.09	5.04	2.66	6.57	8.61	5.21	4.65	1.79	42.61
6	4.23	3.23	4.62	2.46	5.36	6.75	4.07	4.30	1.22	36.24
7	4.06	3.25	6.39	2.34	4.89	6.37	3.25	4.15	3.13	37.82
8	4.55	3.51	5.91	2.65	6.87	9.73	4.59	3.05	1.15	42.00
9	4.73	3.32	5.67	2.52	5.02	6.75	6.06	3.65	1.47	39.20
10	4.38	3.33	5.19	2.46	4.26	6.03	2.35	4.00	1.27	33.27
11	4.41	2.99	5.80	2.60	4.52	5.91	2.72	4.65	2.63	36.25
12	3.61	2.96	5.10	2.80	4.86	7.01	2.55	4.70	1.96	35.55
13	3.95	4.63	5.81	2.34	4.19	4.71	1.81	1.85	1.06	30.35
14	3.94	4.39	6.84	2.39	4.42	5.15	1.78	2.68	1.16	32.75
15	4.61	3.40	5.37	2.49	4.95	5.37	1.98	2.10	0.98	31.26
16	3.38	4.69	5.26	2.58	4.28	5.66	1.82	2.30	0.23	31.67

表 5 直观分析结果

Table 5 Results of intuitive analysis

水平	A	B	C	D	E (空白)
K_1	147.18	149.84	141.84	143.80	144.21
K_2	158.67	139.13	146.29	145.47	145.56
K_3	144.27	141.27	149.89	143.49	138.08
K_4	126.03	145.91	138.13	143.39	148.30
R	32.64	10.71	11.76	2.08	10.22

表 6 方差分析

Table 6 Analysis of variance

误差来源	偏差平方和	自由度	F 值	临界值
A	137.077	3	9.790	$F_{0.05}(3, 3)=$
B	17.229	3	1.230	9.28
C	19.763	3	1.411	$F_{0.01}(3, 3)=$
D	0.707	3	0.050	29.46
E (误差)	14.002	3		

表 7 健胃消食片流化制粒工艺验证结果 ($n=3$)

Table 7 Verification test of preparation technology of JXT fluidized granulation ($n=3$)

批号	颗粒得率 / %	20~60 目颗粒所占比例 / %	休止角 / (°)	松密度 / ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	压缩度 / %	片质量差异 / %
1	86.6	72.6	38.9	0.605	12.4	0.98
2	88.3	80.6	37.6	0.612	11.6	1.02
3	85.8	74.1	39.2	0.596	13.1	1.15

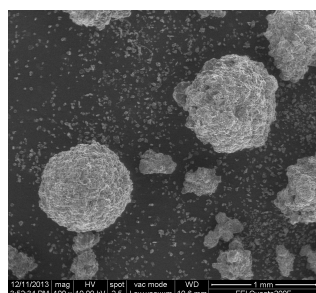


图 3 优化工艺条件后制得颗粒的颗粒形态

Fig. 3 Shape of granules made under optimal conditions

大和团聚式长大^[8]。团聚长大的颗粒不规则度高，单个颗粒孔隙率大，圆整度低，堆密度较小；喷涂式长大颗粒圆整度高，单个颗粒孔隙率小，堆密度大，流动性好。健胃消食片处方中含有大量的糖粉，浸膏粉，润湿后黏性大，易于成粒，所以黏合剂不能干燥太快，必须采用较低的进风温度；制粒初期，颗粒主要以团聚式长大，应尽量提高黏合剂的黏度促进粒子核的形成、聚集^[9]，而糊精溶于热水，放冷后黏性增大，静置过久易

析出沉淀,堵塞喷枪,因此糊精溶液应煮沸、放冷后立即使用。流化制粒过程中采用较低温度的进风和黏合剂,还能保持物料充分的润湿、长大;在制粒的后期,颗粒大多初步形成以后,可适当增大进液速度,提高黏合剂中的相对固形物的量,喷涂、填平粗糙粒子的表面,促使小粒子润湿、溶解以及增强聚集后的毛细管作用,使黏合剂渗透到颗粒的内部,液体桥作用处于毛细管态和颗粒在液滴中的状态^[10],这样制得颗粒圆整度高,流动性好,颗粒强度高。

流化制粒过程不单是粉末粒子的简单聚合,还包括粉末中晶体粒子的熔融、溶解、融合等一些列复杂的变化,基于这一复杂变化过程设计出的热熔-流化制粒技术制得颗粒粒径分布均匀,机械强度高,药物有效成分溶出快^[11]。所以,流化制粒过程中黏合剂除了起到使微小粒子聚集成粒的作用外,还发挥黏合剂溶液的润湿、溶解粒子中水溶性成分,启发物料本身的黏性的作用,使润湿的粒子产生架桥作用增强,结合更紧密,提高颗粒的机械强度和圆整度。另一方面,流化制粒也不要一味强调颗粒的瞬间干燥,黏合剂中的固形物还可以随雾化液滴喷涂到粉末粒子的表面,使颗粒喷涂式长大,提高颗粒的圆整度。所以,流化制粒应考虑黏合剂溶液在制粒过程中润湿和黏合的双重作用。

参考文献

- [1] 崔福德. 药剂学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [2] 高丹丹, 刘哲鹏, 陈 岚, 等. 流化床一步制粒法的工艺优化 [J]. 应用化工, 2011, 40(1): 176-181.
- [3] 郑建荣. 流化床喷雾制粒机若干机理的研究 [J]. 华东理工大学学报, 2003, 29(1): 104-108.
- [4] 刘 怡, 冯 怡. 流化床制粒影响因素的探讨 [J]. 中国医药工业杂志, 2004, 35(9): 566-568.
- [5] 李瑞琚, 涂家生. 基于流化床顶喷技术的异麦芽酮糖醇制粒工艺研究 [J]. 药学与临床研究, 2013, 21(2): 114-117.
- [6] 刘体锋, 宋志军. 流化床喷雾造粒颗粒强度的影响因素研究 [J]. 中国粉体技术, 2006, 12(5): 35-37.
- [7] 杨 昕, 元英进, 王春龙. 片剂生产中颗粒粉体学性质对压片质量影响的初步探讨 [J]. 天津理工大学学报, 2008, 24(3): 85-87.
- [8] Ennis B J. A micro level-based characterization of granulation phenomena [J]. *Powder Technol*, 1991, 65: 257-272.
- [9] 何晓龙, 周翠萍. 流化制粒工艺中黏合剂因素对颗粒收率及粒径的影响与利用 [J]. 中成药, 2006, 28(8): 1212-1213.
- [10] 潘永康. 现代干燥技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 1998.
- [11] Kraciuk R, Sznitowska M. Effect of different excipients on the physical characteristics of granules and tablets with Carbamazepine prepared with Polyethylene Glycol 6000 by fluidized hot-melt granulation (FHMg) [J]. *AAPS Pharm Sci Technol*, 2011, 12(4): 1241-1247.