

克拉霉素肠溶掩味颗粒的制备与评价

张甜^{1,2}, 王成润², 沈松^{1,2}, 金一², 戈延茹^{1*}

(1. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 2. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058)

摘要: 采用熔融法和流化床包衣技术制备克拉霉素肠溶掩味颗粒, 将克拉霉素与药用辅料基质在一定温度下熔融后制成颗粒, 再进行流化床包衣。分别用 X-射线粉末衍射法 (X-ray) 和扫描电镜法 (SEM) 研究药物存在形式和载药颗粒的形态, 并考察其体外释放情况。结果表明, 载药颗粒的粒径范围为 0.2~0.6 mm; 颗粒中克拉霉素的晶型未发生变化; 肠溶颗粒在 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸中 2 h 累积释放百分数 <10%, pH 6.8 磷酸缓冲液中 1 h 累积释放百分数 >80%。所制备的克拉霉素颗粒不仅有较好的掩味效果, 还有较好的释放, 有望更好地应用于临床。

关键词: 克拉霉素; 肠溶颗粒; 掩味

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 12-1520-06

Preparation and evaluation of enteric-coated and taste masking clarithromycin granules

ZHANG Tian^{1,2}, WANG Cheng-run², SHEN Song^{1,2}, JIN Yi², GE Yan-ru^{1*}

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China;

2. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: The study is to prepare taste masking and enteric-coated clarithromycin granules by melting and fluid bed coating technology. Clarithromycin and matrix materials were melted at a certain temperature, and then made into particles by fluidized bed coating. X-ray powder diffraction and scanning electron microscopy were used to identify the crystal and morphology of drug loading granules. *In vitro* dissolution method was used for the observation of the drug release behavior. The results showed that the drug particles size range was 0.2 – 0.6 mm; the crystal form of clarithromycin in the granule did not change; enteric-coated granules accumulated release in 0.1 mol·L⁻¹ hydrochloric acid in 2 h was less than 10%, while in pH 6.8 phosphate buffer in 1 h was more than 80%. The taste masking and enteric-coated clarithromycin granules not only have good taste masking effect, but also have a good release behavior. It is expected to have better clinical application.

Key words: clarithromycin; enteric-coated granule; taste masking

克拉霉素 (clarithromycin, CAM) 是新一代半合成的 14 环大环内酯类抗生素^[1], 与细菌细胞核糖体 50s 亚基结合, 抑制细菌蛋白质的合成而起到广泛的抑菌杀菌作用, CAM 对组织和细胞渗透力强、半衰期长、不受 β -内酰胺酶的影响, 对革兰阳性菌、阴性菌及厌氧菌等都具有很强的抗菌作用, 对衣原体、支原体感染的抗菌活性是大环内酯类抗生素中最强的,

也是治疗幽门螺杆菌 (Hp) 感染中最有效的抗生素, 因此在临床抗感染治疗中有重要的地位。在临床应用中, CAM 的稳定性和抗菌性随着 pH 升高而增大, 溶解度随 pH 升高而降低, 但是 CAM 在低 pH 条件下容易降解^[2], 导致生物利用率较低^[3], 因此需将 CAM 制成肠溶制剂。同时, 由于 CAM 有极强的苦味, 限制了老人和儿童的应用, 降低了患者的顺应性。制成掩味制剂有利于扩大其应用范围。目前, 国内外有关掩味制剂的研究已有相关报道, 如以大环内酯类抗生素为模型药物研究海藻酸钙掩味微囊^[4]; 用 β -环糊

收稿日期: 2011-09-16.

*通讯作者 Tel: 86-511-85038170, E-mail: geyanru@tom.com

精包合 CAM, 制成脂质微囊^[5]; 用卡波普 934 吸附药物, 再对载药颗粒进行包衣^[6]等。本实验采用熔融法及包衣技术制备载药肠溶颗粒, 以提高药物的生物利用度, 掩盖药物的苦味, 增加患者的顺应性。

材料与方 法

仪器 DF-101Z 集热式恒温加热磁力搅拌器 (郑州长城科工贸有限公司); Mini-DPL 型流化床包衣设备 (重庆精工制药机械有限责任公司); Agilent 1100 高效液相色谱仪, UV 检测器; Agilent 1100 LC Sop 化学工作站 (美国惠普公司); RZS-8G 智能溶出仪 (天津大学无线电厂); S3000N 扫描电子显微镜 (日本日立公司); X'Pert PRO X-射线衍射仪 (荷兰帕纳科); FM200 型高剪切分散乳化机 (上海弗鲁克流体机械制造有限公司); 差示扫描量热仪 DSC7020 (日本精工电子纳米科技有限公司)。

材料 CAM (宜昌东阳光药业股份有限公司); 山嵛酸甘油酯 (湖北赛博化工医药有限公司); Tween 80 (上海阿拉丁化学有限公司); 柠檬酸三乙酯 (北京精求化工有限责任公司); 单硬脂酸甘油酯 (上海晶纯试剂有限公司); 丙烯酸树脂 L100 和丙烯酸树脂 L30D-55 (Eudragit L100, Eudragit L30D-55, 德国罗姆公司); 乙腈为色谱纯; 其他试剂均为分析纯。

载药颗粒制备 分别将山嵛酸甘油酯 67.5 g 在不同温度 (90 °C 和 130 °C) 下熔融后, 加入 CAM 原料药 52.5 g 和 Eudragit L100 粉末 30 g, 形成均匀熔融液, 室温下冷却成固体, 粉碎机粉碎, 取 40~70 目载药颗粒, 然后置于 40 °C 恒温箱 8~12 h, 进行热处理, 所得颗粒以备下一步包衣。

肠溶包衣颗粒的制备 称取适量单硬脂酸甘油酯和 Tween 80 加入 70 °C 水中, 高速剪切使溶液乳化, 搅拌冷却后, 持续搅拌加入 Eudragit L30D-55 (100 g) 中, 并加入柠檬酸三乙酯 3 g, 配成肠溶包衣液。将载药颗粒 100 g 置于流化床中, 进行底喷式包衣; 包衣条件: 床温 30 °C, 雾化压力 0.9 bar, 鼓风机频率 20~22 Hz。肠溶包衣结束后, 40 °C 干燥过夜。

含量测定

色谱条件 色谱仪: Agilent 1100 高效液相色谱仪, 紫外检测器; 色谱柱: Diamonsil C₁₈ 反相色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 磷酸盐缓冲液 (调节 pH 值至 5.5) - 乙腈 (600 : 400); 检测波长: 210 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温 30 °C; 进样量: 20 μL。

标准曲线绘制 精密称取 CAM 对照品约 100 mg 至 100 mL 量瓶中, 流动相溶解定容至刻度, 摇匀,

得 CAM 贮备液。分别精密量取贮备液 0.5、1.0、2.0、3.0、3.5、4.0 和 5.0 mL 置 10 mL 量瓶中, 流动相定容, 摇匀。按“含量测定”项下方法测定浓度, 以浓度 (C) 为横坐标, 以峰面积 (A) 为纵坐标绘制标准曲线。得回归方程为 $A = 1021.6C - 4.3088$, $r = 0.9999$ ($n = 7$), 表明质量浓度在 0.05~0.5 mg·mL⁻¹ 内线性关系良好。

载药量测定 取 CAM 肠溶颗粒充分研磨后, 精密量取适量 (相当于 CAM 35 mg) 于 100 mL 量瓶中, 加流动相充分振摇使溶解, 定容后滤过, 取续滤液, 按“含量测定”项下方法测定, 记录峰面积; 用标准曲线计算含量。

精密度实验 制备质量浓度分别为 0.05、0.2 和 0.5 mg·mL⁻¹ 的 CAM 溶液各 6 份, 计算日内及日间精密度。日内精密度 RSD 分别为 1.61%、1.84% 和 0.41%; 日间精密度 RSD 分别为 1.97%、1.78% 和 0.78%; 符合要求。

肠溶颗粒体外释放度测定 取载药颗粒适量, 照溶出度测定法 (《中国药典》2010 年版第二部附录 X C 第二法), 以 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸或 pH 6.8 磷酸缓冲液 900 mL 为溶出介质, 转速为 50 r·min⁻¹, 依法操作。于不同时间点取溶出介质 5 mL, 同时补充同温度同体积的新鲜介质, 立即用 0.45 μm 滤孔膜滤过, 取续滤液, 按“含量测定”项下方法测定, 计算累积释放百分率。

溶出数据分析 为评价两条溶出曲线是否有相似性, 考察不同因素对溶出是否有影响, 本研究拟采用相似因子 (f_2) 方法^[7, 8]考察处方中各因素对溶出的影响。 f_2 具体计算方法如下:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-\frac{1}{2}} \times 100 \right\}$$

上述公式中, R_t 和 T_t 分别是指两种处方制剂在同一释放条件下于 t 时累积释放度; n 是取样的个数。当两条释放曲线差异增大时, f_2 值降低; 当两条释放曲线完全相互重叠时, f_2 值为 100。当 f_2 值在 50~100 之间, 表明两条释放曲线相似^[8], 即释药无明显差别。

物理属性测定 用扫描电镜观察颗粒特征。X-射线粉末衍射, 测定条件: 阳极材料: 铜; 管电流: 40 mA; 2θ 范围: 2~60°。用差示扫描量热法 (DSC) 确定药用辅料的软化温度 (Ts), 测定条件: 温度范围: -40~300 °C; 加热速度: 10 °C·min⁻¹; 氮气流: 5 mL·min⁻¹。

结果与讨论

1 CAM 颗粒的物理属性

通过过筛, 控制粒径范围在 0.2~0.6 mm。所得 CAM 肠溶包衣颗粒为白色或类白色颗粒, 扫描电镜图 (图 1) 可知, 载药颗粒为类球形。

CAM 为难溶性药物, 且给药量较大, 通常为 $0.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 而颗粒剂每袋总重量一般为约 2 g, 在颗粒剂中, CAM 载药量需达 25% 左右, 因此采用单一方法通常难以完全掩盖 CAM 的苦味, 本实验拟采用蜡质熔融及包衣两种方法以达到掩味作用。图 1A 为粉碎过筛后的载药颗粒, 显示 CAM 以固体形式均匀分散在辅料基质中, 相似的现象也在难溶性药物无水茶碱^[9]从蜡骨架基质释放行为中被发现; 图 1A 亦表明 CAM 以混悬状态处于熔融液中, 且 DSC 法测得 CAM 的熔点为 $227.39 \text{ }^\circ\text{C}$, 进一步证明 CAM 混悬于熔融基质中; 此颗粒中 CAM 分布在颗粒的外表面, 口尝后会有明显的苦味; 图 1B 显示经过热处理后, 辅料蜡基质在颗粒表面重新分布, 掩盖了分布于颗粒表面的 CAM, 防止 CAM 暴露于溶出介质中, 减少了颗粒的苦味; 图 1C 为包衣后的颗粒, 可看出肠溶包衣膜较完整, 可实现包衣与掩味的双重效果。

X-射线粉末衍射图见图 2, 物理混合物 (e) 峰强度略低于 CAM (a), 说明物理混合物中辅料基质对药物晶型有一定影响; 而共融物 (d) 的峰强度亦略低于物理混合物 (e), 表明温度对药物亦有一定影响, 但药物的熔点较高 (约 $227.39 \text{ }^\circ\text{C}$), 在共融物 (d) 及物理混合物 (e) 图中均明显出现较强的 CAM 晶体衍射峰, 即熔融温度对药物晶型无明显影响。因此无论物理混合物还是共融物对药物的晶型无显著影响, 即大部分 CAM 还是以晶体状态存在于辅料基质中, 即共熔融操作对 CAM 的晶体状态无显著影响, 亦证明熔融基质不能抑制 CAM 结晶。

2 药物体外释放的影响因素

2.1 药物体外释放机制和数学模型 两种载药颗粒

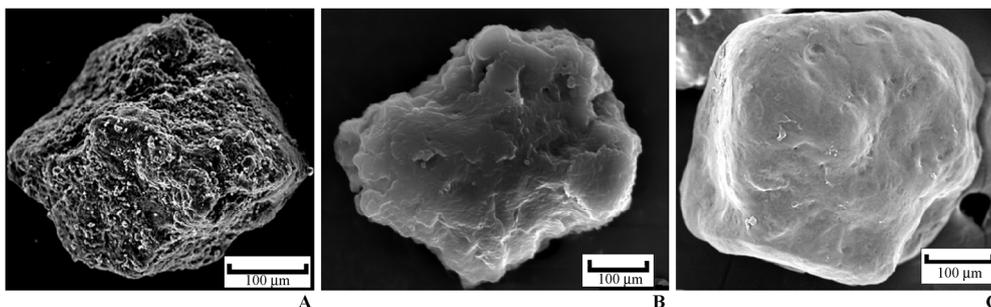


Figure 1 SEM image of granules. A: Granule without heat treatment; B: Granule after heat treatment; C: Enteric-coated granule. ($\times 150$)

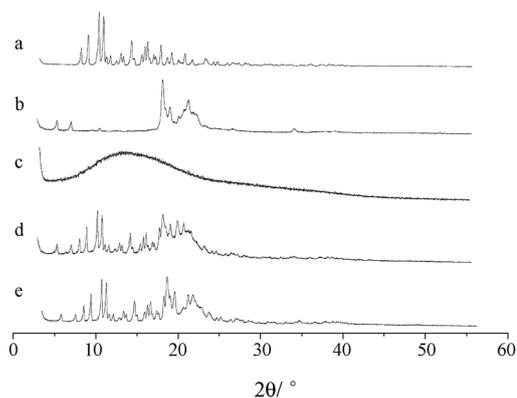


Figure 2 X-ray diffraction patterns of clarithromycin (CAM) (a), glycerin behenate (b) and Eudragit L100 (c); molten matter composed of them (d); their physical mixture (e)

在 2 种溶出介质中的药物累积释放曲线见图 3, 在 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸条件下 (图 3A), 未包衣颗粒 120 min 内累积释放达 10.81%, 而包衣颗粒仅为 2.07%, 表明在此颗粒中肠溶包衣材料对药物溶出有一定的影响; 虽然未包衣颗粒在 120 min 内释放量亦较少, 但不符合不超过 10% 的要求; 而对载药颗粒进行肠溶包衣, 不仅可以保证药物不在非肠溶条件下释放, 还可以进一步掩盖药物的苦味, 增加患者的顺应性。

图 3B 显示包衣与未包衣颗粒在 pH 6.8 磷酸缓冲液中 60 min 内累积释放均大于 80%, 符合实验要求。pH 6.8 磷酸缓冲液中包衣和未包衣颗粒溶出曲线的 f_2 值为 45, 两条曲线不相似, 未包衣颗粒的释放率略高于包衣颗粒, 可能由于溶出介质先要破坏包衣膜, 需要消耗一定时间。图 3B 说明包衣材料对药物溶出有一定影响, 但不影响药物最终释放结果。

对于体外药物释放曲线, 已有许多数学模型可对其进行拟合, 从而获得一些重要的药动学参数。常用的药物释放数学模型有一级动力学方程、零级动力学方程、Higuchi 方程及 Hixson-Crowell 模型、Weibull 模型等。本实验采用优度拟合来筛选合适的释放模型。

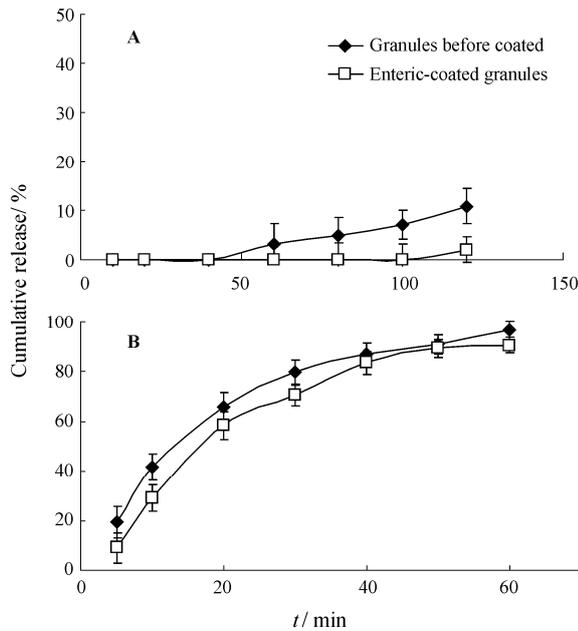


Figure 3 The cumulative release profiles of granules in $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ hydrochloric acid (A) and pH 6.8 phosphate buffer (B). $n = 6$, $\bar{x} \pm s$

本实验采用的肠溶包衣材料, 图 3A 已证明在 $0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸中基本阻止药物释放, 符合实验要求, 所以本文主要研究包衣颗粒在 pH 6.8 磷酸缓冲液中的释放情况。不同时间所获得的累计释放率数据相对于各种数学模型进行拟合, 所得拟合优度的 r 值如表 1 所示, 其中 Q_t 表示 t 时刻的累积释放率。

Table 1 The release kinetics equations of the drug and correlation coefficients

Mathematical model	Equation	r
Zero-order kinetics	$Q_t = 1.4438 t + 17.002$	0.936 3
First-order kinetics	$\lg(1-Q_t) = -0.018 7 t + 2.023 2$	0.992 1
Higuchi kinetics	$Q_t = 15.21 t^{1/2} - 17.923$	0.978 5
Weibull model	$\ln[1/(1-Q_t)] = 1.283 8 \ln t - 4.197 9$	0.989 6
Hixson-Crowell model	$Q_t^{1/3} = -0.038 4 t + 2.036 1$	0.874 9
Ritger-Peppas model	$\lg Q_t = 0.903 3 \lg t + 0.460 6$	0.960 0

由表 1 中相关系数 r 可知, 一级动力学释放拟合的相关性最好, 因此初步判断药物释放遵循一级动力学过程, 说明药物释放速度与溶出介质中剩余药量成正比。

从以上分析可知, 药物释放速度不是恒定的, 随剩余药量不同而不同。在两种药用辅料中, 山嵛酸甘油酯是蜡质疏水性材料, 但其具有可溶蚀性; Eudragit L100 在 pH 大于 6 时即可溶解, 主要是为了加快蜡基质在 pH 6.8 磷酸缓冲液中的溶蚀, 以便药物从蜡基质中溶出。如图 4 可见, 未加 Eudragit L100 时, 60 min

药物累积溶出率仅为 11.82%; 而加入 Eudragit L100 时, 药物累积溶出率可达 80% 以上。以蜡质材料为骨架制成的溶蚀性骨架颗粒遇到溶出介质时, 溶出介质先渗透到颗粒的蜡基质中, 蜡基质可能发生慢慢溶蚀, 而分散于蜡基质中的药物粒子发生自身溶解, 溶解的药物通过蜡基质溶蚀产生的通道扩散到溶出介质中。Peppas 于 20 世纪 80 年代提出了 Ritger-Peppas 模型^[10, 11], 可用于描述药物的释药机制, Ritger-Peppas 模型是将药物释放的扩散与溶出相加而提出的一个简单的半经验指数方程, 方程中 n 值与系统的几何形状有关, 对于球形制剂, 当 $n < 0.43$ 时, 为 Fick 扩散; 当 $0.43 < n < 0.89$ 时, 药物的释放机制为非 Fick 扩散, 即扩散与溶蚀并存; 当 $n > 0.89$ 时, 为骨架溶蚀。本实验制备的颗粒为类球形, 从对 Peppas 模型拟合的结果以及 $n = 0.903 3$ 可以判断 CAM 包衣颗粒的释药速度主要由蜡质骨架材料的溶蚀决定。

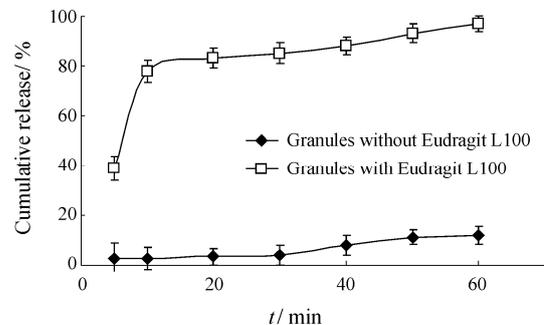


Figure 4 Effect of Eudragit L100 on the release of drug in pH 6.8 phosphate buffer. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$

在 pH 6.8 磷酸缓冲液中, 包衣颗粒的释放曲线略慢于未包衣颗粒 (图 3B), 可能是由于溶出介质先将包衣膜破坏, 然后才能进入颗粒基质中; 本实验所用的包衣材料是 Eudragit L30D-55, 在 pH 大于 5.5 的条件下即可溶解, 因此对药物的释放物无明显影响。Eudragit L30D-55 不仅有肠溶的功能, 亦可达到掩味的效果。

2.2 原料药 CAM 粒径大小对体外释放曲线的影响
克拉霉素为难溶性、热稳定的大环内酯类药物, 熔融温度远低于药物的熔点, 图 1A 和 X-射线粉末衍射图证明了克拉霉素以固体粉末状态分散在辅料基质中, 推断原料药 CAM 粒径大小可能会对其在体外的释放产生影响。

在 pH 6.8 磷酸缓冲液条件下, 不同粒径的 CAM 对包衣颗粒中药物释放曲线的影响见图 5。原料药 CAM 粒径小于 0.12 mm 和在 0.12~0.15 mm 的两条

溶出曲线的 f_2 值为31, 显示CAM粒径大小对释放曲线有显著影响, 结果说明CAM粒径越小, 药物释放越快。CAM以晶体形式分散在辅料基质中, CAM粒径越小, CAM颗粒的表面积越大, 且在辅料基质中分散的面积也越广, 因此越容易接触溶出介质, 释放速度也越快。图5亦可进一步表明药物不以熔融状态存于辅料基质中。

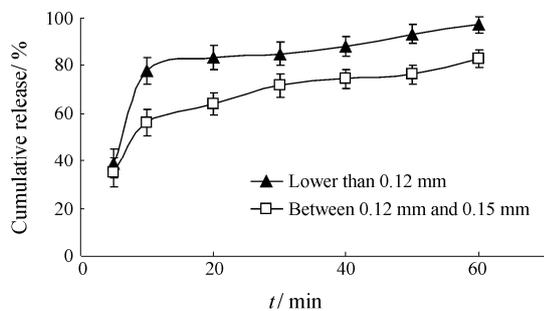


Figure 5 The effect of diameter of CAM on drug release behavior. $n = 6, \bar{x} \pm s$

2.3 载药颗粒大小对药物体外释放曲线的影响 在pH 6.8磷酸缓冲液条件下, 包衣颗粒大小对释放曲线的影响见图6。颗粒粒径范围为0.18~0.24 mm和0.25~0.45 mm的两条溶出曲线的 f_2 值为41, 表明两种颗粒的释放存在显著性差异。由图6可知, 越小粒径的颗粒在前10 min内容易形成突释, 可能是由于小的颗粒暴露于溶出介质的表面积较大, 存在于表面的药物量较多, 更容易释放; 另一方面药物从基质中扩散路径缩短^[12, 13], 也会增加药物的释放速度。随着时间的推移, 两种颗粒释放曲线逐渐接近, 可能是由于表面药物释放完全后, 进入深层药物的缓慢释放期。

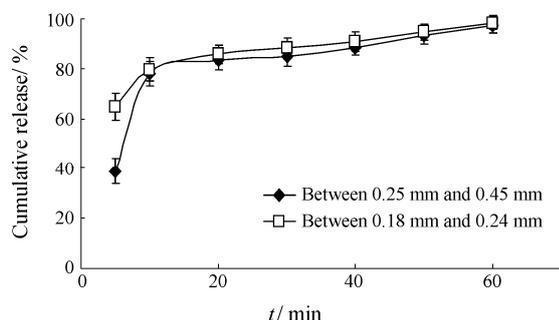


Figure 6 The effect of diameter of enteric-coated granules on drug release. $n = 6, \bar{x} \pm s$

2.4 不同温度对药物体外释放曲线的影响 DSC法测得克拉霉素的熔点约为227.39 °C, 属于热稳定药

物。其他条件相同, 在90 °C和130 °C条件下进行熔融, 制备载药颗粒。包衣后, 对所得颗粒进行含量测定, 测得的含量占投药量的98.75%, 说明两种熔融温度对药物稳定性几乎无影响。

由图7可知, 两条释放曲线的 f_2 值为5, 表明差异很大, 即不同熔融温度对包衣颗粒中药物体外释放有显著的影响。在90 °C条件下, 45 min时药物体外累计释放率仅为40.09%; 在130 °C条件下, 45 min时药物体外累计释放率为94.91%。这可能与药用辅料的软化温度(T_s)有关。通过DSC法测得山嵛酸甘油酯和Eudragit L100的 T_s 分别为70 °C和123 °C。当熔融温度为90 °C时, Eudragit L100没有达熔融状态, 仅以粉末状态分散在熔融的蜡质材料中, 有可能没有发挥其增加药物溶出功能的作用; 当温度为130 °C时, 山嵛酸甘油酯和Eudragit L100熔融成液体状态, 与药物形成均匀混悬液, 即可取得满意的溶出效果。因此合适的熔融温度对药物溶出亦有重要作用。

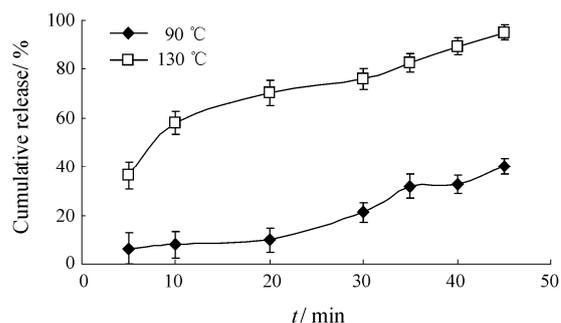


Figure 7 Influence of the different melting temperature on the drug cumulative release. $n = 6, \bar{x} \pm s$

结论

本研究采用熔融法及包衣技术制备载药肠溶颗粒, CAM是极苦的大环内酯类抗生素, 传统的掩味技术并不能同时获得好的释放及掩味效果, 采用熔融法制备载药颗粒, 不需要有机溶剂、流动性材料和干燥等操作, 且可控制药物的溶出速度, 提高药物生物利用度, 亦可达到一定掩味效果; 而包衣技术的应用可很好地掩盖药物的苦味, 提高患者的顺应性, 增强药物疗效。

致谢: 赢创药用树脂部韩海岭高级工程师的帮助和指导。

References

[1] Morimoto S, Takahashi Y, Watanabe Y. Chemical modification

- of erythromycin. Synthesis and antibacterial activity of 6-*O*-methylerythromycins [J]. *Am J Antibiot*, 1984, 37: 187-189.
- [2] Sun MH, Si LQ, Wu SL, et al. Stability of bioadhesive microspheres loading with clarithromycin [J]. *Her Med (医药导报)*, 2009, 28: 443-445.
- [3] Yu SF. The characteristics and clinical applications of clarithromycin [J]. *World Notes Antibiot (国外医药 抗生素分册)*, 2001, 22: 113-115.
- [4] Lu HX, Zhou JP, Dai YQ, et al. Preparation of alginate-based microcapsules for bitter taste masking [J]. *J China Pharm Univ (中国药科大学学报)*, 2007, 38: 125-128.
- [5] Salem II, Duzgunes N. Efficacies of cyclodextrin-completed and liposome-encapsulated clarithromycin against mycobacterium arium complex infection in human macrophages [J]. *Int J Pharm*, 2003, 250: 403-414.
- [6] Lu MY, Borodkin S, Woodward L, et al. A polymer carrier system for taste masking of macrolide antibiotics [J]. *Pharm Res*, 1991, 8: 706-712.
- [7] Moore JW, Flannern HH. Mathematical comparison of dissolution profiles [J]. *Pharm Technol*, 1996, 20: 64.
- [8] Shah VP, Tsong Y, Sathe P, et al. *In vitro* dissolution profile comparison-statistics and analysis of the similarity factor, f_2 [J]. *Pharm Res*, 1998, 15: 889-896.
- [9] Cheboyina S, Wyandt CM. Wax-based sustained release matrix pellets prepared by a novel freeze pelletization technique. I Formulation and process variables affecting pellet characteristics [J]. *Int J Pharm*, 2008, 359: 158-166.
- [10] Ritger PL, Peppas NA. A simple equation description of solute release. I Fickian and non-fickian release from non-swallowable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs [J]. *J Control Release*, 1987, 5: 23-36.
- [11] Ritger PL, Peppas NA. A simple equation for description of solute release. II. Fickian and anomalous release from swallowable devices [J]. *J Control Release*, 1987, 5: 37-42.
- [12] Voinovich D, Moneghini M, Perissutti B, et al. Preparation in high-shear mixer of sustained-release pellets by melt pelletization [J]. *Int J Pharm*, 2000, 203: 235-244.
- [13] Guo QY, Chan LW, Heng PWS. Investigation of the release of aspirin from spray-congealed micro-pellets [J]. *Microencapsul*, 2005, 22: 245-251.