

泮托拉唑钠肠溶微丸型片剂的制备

陈眉眉^{1,2}, 王成润¹, 金 一^{1*}

(1. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058; 2. 延边大学药学院, 吉林 延吉 133000)

摘要: 研究泮托拉唑钠肠溶微丸型片剂制备方法。采用流化床包衣法制备泮托拉唑钠肠溶微丸, 将肠溶微丸与适合的辅料混合采用直接压片法制备泮托拉唑钠微丸型片剂。用体外释放度法及扫描电镜法观察压片前后药物的体外累计释放量及微丸形态。结果表明, 优化处方: 衣膜增重 55%, 增塑剂含量 20%, Eudragit L30D-55/NE30D 为 8 : 2, 肠溶微丸/辅料 (MCC/PPVP/PEG 6000, 2 : 1 : 1) 为 5 : 5 时, 肠溶片在 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸中 2 h 累积释放百分数 < 10%, pH 6.8 磷酸盐缓冲液中 1 h 累积释放百分数 > 85%。制备的泮托拉唑钠肠溶微丸片的释药行为较好, 有望应用于工业生产。

关键词: 泮托拉唑钠; 肠溶微丸; 微丸压片

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 01-0096-06

Preparation of pantoprazole sodium enteric-coated pellets-type tablets

CHEN Mei-mei^{1,2}, WANG Cheng-run¹, JIN Yi^{1*}

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China;

2. College of Pharmaceutical Sciences, Yanbian University, Yanji 133000, China)

Abstract: This study is to prepare the pantoprazole sodium enteric-coated tablet which is compacted by pellets. The enteric-coated pantoprazole sodium pellets were prepared by fluid bed coating technology. The pantoprazole sodium enteric-coated tablets were prepared by direct compression of the enteric-coated pellets and suitable excipients. *In vitro* dissolution method and scanning electron microscope method were used for the observation of the drug release behavior before and after compression of the pellets. The optimized formulation is: the coating level is 55%, the plasticizer content is 20%, the ratio of Eudragit L30D-55/NE30D is 8 : 2, enteric-coated pellets/excipients (MCC/PPVP/PEG 6000=2 : 1 : 1) is 5 : 5, the enteric-coated tablets release in artificial gastric fluid in 2 h is less than 10%, while in artificial intestinal fluid in 1 h is more than 85%. The release behavior of pantoprazole sodium enteric-coated pellets-type tablet is quite well. And it may be used in industrial production.

Key words: pantoprazole sodium; enteric-coated pellet; tableting of pellet

泮托拉唑钠 (pantoprazole sodium, PAZ-Na) 是继奥美拉唑、兰索拉唑后的新一代质子泵抑制剂, 主要药理作用是通过胃壁细胞的 H⁺/K⁺-ATP 酶抑制胃酸分泌, 治疗酸紊乱及幽门螺杆菌感染^[1]。PAZ-Na 在中性及弱酸性条件下较奥美拉唑 (OMZ) 及兰索拉唑 (LAZ) 稳定, 具有较高的生物利用度。本

实验拟将 PAZ-Na 制成肠溶多单元型片剂, 即先制备载药微丸, 再将其与适合辅料混合后压片制成片剂, 使其既保留了微丸的特性——在胃肠道分布均匀、降低了因局部药物浓度过高所造成的刺激或其他不良反应、避免因个别单元破坏而造成整体失效的状况, 又兼具片剂的特性, 如可分割、服用方便等, 以期提高生物利用度及患者的依从性^[2, 3]。本实验采用 Eudragit L30D-55/NE30D 的混合物为衣膜材料, 改善了衣膜的延展性及韧性, 保证了衣膜在压片前后不

收稿日期: 2010-08-05.

*通讯作者 Tel / Fax: 86-571-88208435, E-mail: jinyizju@hotmail.com

发生破裂; 选用 MCC/PPVP/PEG 6000 的辅料组合, 既填补了微丸间的空隙, 又在压片过程中起到了良好的“缓冲”效果, 进一步保证了压片后微丸的完整性。

材料与方法

仪器 Mini-DPL 型流化床包衣设备 (重庆精工制药机械有限责任公司); Agilent1100 高效液相色谱仪, UV 检测器, Agilent1100 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); KYKY-1000B 扫描电子显微镜 (中国科学院北京科学仪器研制中心)。

材料 PAZ-Na (锦州九泰药业有限责任公司); 空白蔗糖丸芯 (德国 JRS Pharma); 羟丙甲纤维素 (HPMC, 日本信越化学株式会社); 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP K30, 上海伯奥生物科技有限公司); 丙烯酸树脂 L-30D-55 (Eudragit L30D-55), 丙烯酸树脂 NE30D (Eudragit NE30D) (德国 degussa 公司); 微晶纤维素 (Avicel PH102, 美国 FMC 公司); 乳糖 (Granulac 200, 德国 Meggle 公司); 聚乙二醇 (PEG) 6000 (德国 Merck 公司); 柠檬酸三乙酯 (TEC, 北京精求化工有限责任公司); 交联聚乙烯吡咯烷酮 (PPVP CL30, 上海伯奥生物科技有限公司); 其他试剂均为分析纯。

载药微丸制备 称取空白丸芯 50 g 置流化床内, 采用丸芯上药法, 称取处方量的 PAZ-Na, 以 1.5% HPMC 水溶液为成膜剂, 并加入适量 NaOH 调 pH 至 11.0 后与滑石粉 1.5 g 混合均匀, 控制温度 34~36 °C, 压力 0.08~0.1 MPa, 风量 20 Hz, 流速 0.5~1 mL·min⁻¹。所制药丸于 40 °C 烘箱过夜。

肠溶微丸的制备 称取滑石粉 15 g, 增塑剂 6 g 加入适量水中, 匀化, 搅拌下倒入 Eudragit L30D-55 (80 g) 和 Eudragit NE30D (20 g) 的混合液中, 配成聚合物含量为 8% 肠溶包衣液。将载药微丸 (约 50 g) 置流化床中, 先用适量 1.5% HPMC 水溶液进行隔离层包衣, 后用上述所得包衣液进行肠溶层包衣; 采用底喷式, 控制床温 35 °C, 喷气压力 0.1 MPa, 鼓风频率 20~22 Hz。待肠溶包衣结束后, 于 40 °C 烘箱中放置过夜。

微丸型片剂的制备 将肠溶微丸与适合辅料混合, 以 5% L-HPC 为崩解剂, 0.1% 滑石粉为润滑剂, 在 15 kN 下压制成平均片重为 500 mg 的异形片。

含量测定 色谱条件^[4] 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 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相: 磷酸盐缓冲液-乙腈 (65 : 35), 磷酸盐缓冲液配置方法如下: Na₂HPO₄ 1.12 g 与 NaH₂PO₄ 0.18 g, 加水溶解并稀释至 1 000 mL, 加入 0.1% 三乙胺, 用磷酸调 pH 值为 7.0; 柱温: 35 °C; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 289 nm; 进样量: 20 μL。

标准曲线绘制 精密称取 PAZ-Na 20 mg, 置 100 mL 量瓶中, 以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (人工肠液, SIF) 溶解并定容, 作为贮备液。分别精密量取 0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 和 1.4 mL 置 10 mL 量瓶中, 以 SIF 定容, 摇匀。按上述测定方法绘制标准曲线。浓度在 2~28 μg·mL⁻¹ 的回归方程为 $D = 0.032 c + 0.004$, $r = 0.999 8$, 表明在此范围内线性关系良好。

制备浓度分别为 2、16 和 28 μg·mL⁻¹ 的 PAZ-Na 溶液各 5 份, 计算日内及日间精密度。日内精密度 RSD 分别为 1.22%、0.38% 和 0.51%; 日间精密度 RSD 分别为 1.45%、0.49% 和 0.86%; 计算回收率分别为 (99.33 ± 0.91) %、(99.55 ± 1.06) % 和 (98.82 ± 1.39) %; 将空白辅料于 200~600 nm 波长处进行紫外扫描, 辅料在 289 nm 处无干扰吸收峰。

样品处理 取适量肠溶微丸 (或肠溶片) 置研钵中充分研细后, 精密称取适量 (约相当于 PAZ-Na 20 mg) 置 100 mL 量瓶中, 加入 SIF 溶解, 充分振荡, 摇匀, 用 SIF 定容, 后用 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 精密量取续滤液 5 mL, 用 SIF 定容至 50 mL, 按“含量测定”项下方法测定, 记录峰面积, 用标准曲线算得含量。

肠溶微丸型片剂体外释放度测定^[5] 转篮法: 转速为 100 r·min⁻¹, 温度为 (37 ± 0.5) °C, 释放介质为 0.1 mol·L⁻¹ 的盐酸或 PBS (pH 6.8) 1 L。精密称取微丸适量 (含药约 45 mg), 置于转篮中, 在上述释放条件下, 先以 0.1 mol·L⁻¹ HCl (人工胃液, SGF) 为释放介质, 2 h 后换成 SIF 为释放介质。在 120、125、130、135、150、165 和 180 min 时, 取溶液 10 mL 释放介质 (同时补充同温同体积的新鲜介质), 立即用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 滤液按“含量测定”项下方法测定, 计算对应药物浓度和累积释放百分率。

PAZ-Na 在不同 pH 介质中的稳定性 标准贮备液的配制: 精密称取干燥至恒重的 PAZ-Na 约 100 mg, 置 100 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 得 1 g·L⁻¹ 的溶液备用。精密吸取上述贮备液 2 mL, 分别加入人工胃液、人工肠液、水和 pH 为 2.5、5.0、5.8、7.4 的磷酸盐缓冲液稀释至 10 mL, 室温避光放置。分别于 0、1、2、4、8、12 和 24 h 取样, 进样 20 μL,

将初始浓度定为 100%，按“含量测定”项下方法测定并计算相应的 PAZ-Na 含量。

结果与讨论

1 PAZ-Na 在不同 pH 介质中的稳定性

PAZ-Na 在人工胃液、人工肠液、水和磷酸盐缓冲液 (pH 分别为 2.5、5.0、5.8 和 7.4) 中的稳定性见表 1。结果表明, 药物在酸性条件下不稳定, 提示对于体外释放实验中药液含量, 应用微丸中药物残留量法进行测定。

Table 1 Stability of pantoprazole sodium in different pH media. SGF: Simulated gastric fluid; SIF: Simulated intestine fluid; PBS: Phosphate buffered solution

Solution	Pantoprazole sodium /%						
	0	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
SGF	100	70.19	51.62	30.25	14.98	5.89	0
PBS							
pH 2.5	100	83.27	69.34	40.89	25.84	19.50	12.56
pH 5.0	100	86.72	73.09	47.18	32.23	28.65	21.68
pH 5.8	100	92.56	84.20	62.87	48.62	40.90	17.5
pH 7.4	100	100	99.89	98.37	98.20	96.12	89.66
SIF	100	99.87	99.31	96.87	90.83	82.13	68.93
Water	100	100	100.09	99.97	100.04	96.14	90.36

2 微丸型片剂制备的影响因素

2.1 隔离层对药物体外释放的影响 因药物为弱碱性且对光、热等均敏感, 而肠溶性包衣材料 Eudragit L30D 为酸性聚合物, 故为防止药物与衣膜材料发生反应及水分散体中水分对微丸的影响, 需在含药层及肠溶层中添加隔离层。结果表明, 同样包衣增重 (55%), 对载药微丸直接进行包衣, 包衣过程中微丸颜色发生变化, 且即使肠溶层增重很大, 药物在 SGF 中释放度 >10%; 而加入适量隔离层 (增重为 15%) 后, 其在 SGF 中释放度 <10%, 符合要求。

2.2 衣膜组成对药物体外释放的影响 分别配制 Eudragit L30D-55/NE30D 的质量比为 0:10、6:4、7:3、8:2、9:1 及 10:0 的包衣液, 对含药微丸进行包衣, 测定其体外释放行为, 以微丸中药物残留量法测定 SGF 2 h 后及 SIF 中 1 h 药物释放量, 曲线如图 1 所示。

Eudragit L30D-55 是由甲基丙烯酸-丙烯酸丁酯 (1:1) 组成的肠溶包衣材料, 它在酸中不溶, 在 pH > 5.5 介质中溶解。Eudragit NE30D 为非 pH 依赖性包衣材料, 其延展性较大, 韧性较强。根据药物的释放要求, 可将 Eudragit L30D-55/NE30D 以一定比例混合后

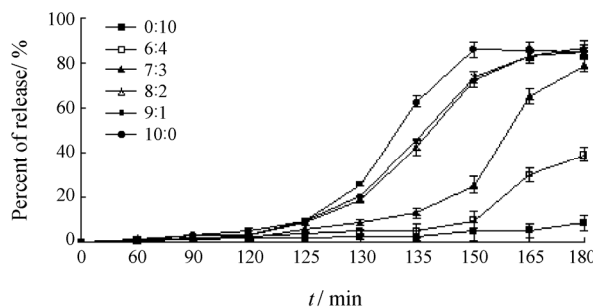


Figure 1 The effect of Eudragit L30D-55/NE30D ratio on drug release behavior. Pellets size: 0.30 – 0.45 mm. Coating level: 55%. $n = 3, \bar{x} \pm s$. Coating level = $(W_0 - W_1)/W_0$, W_0 : pellets before coating; W_1 : pellets after coating

调整衣膜韧性^[6]。由图可看出, 随着 Eudragit L30D-55/NE30D 比例的增大, 微丸片在 SGF 中的累计释放量变化不大, 而当 NE30D 比例 >20% 时, 药物在肠液中释放减缓。综合观察药物在 SGF 及 SIF 中的释放行为, 发现 Eudragit L30D-55/NE30D 为 8:2 时, 效果较佳。

2.3 衣膜厚度对药物体外释放的影响 配制 Eudragit L30D 与 NE30D 质量配比均为 8:2 的包衣液, 包衣增重分别为 30%、40%、50%、55% 和 60%, 对含药微丸进行包衣, 包衣微丸进行体外释放实验, 结果如图 2 所示。体外释药结果表明, 随着包衣增重的增加, 药物在酸性介质中的释放减少, 当包衣增重 $\geq 55\%$ 时, 微丸型片在酸性介质中的释放量 <10%, 但当包衣增重进一步增大 (60%) 时, 药物释放减慢, 肠液中 45 min 内释放量 <50%, 肠中 120 min 释放才达到 85%。这可能是当包衣增重过大 (60%), 导致衣膜厚度增加, 致使药物在肠液中释放减缓; 而当包衣增重为 55% 时, 衣膜既起到了良好的肠溶效果, 又不会因其过厚而导致迟释。

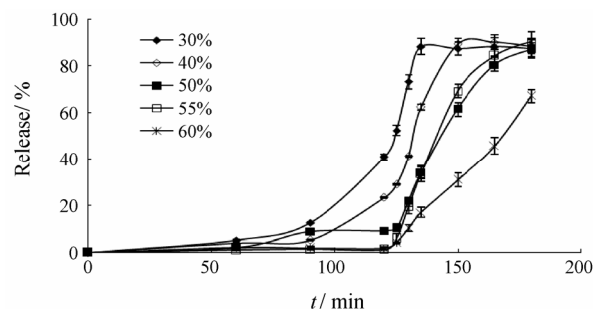


Figure 2 The effect of coating level on drug release. Pellets size: 0.30 – 0.45 mm, Eudragit L30D-55/NE30D: 8:2. $n = 3, \bar{x} \pm s$

2.4 增塑剂的用量 增塑剂的加入能起到降低包衣材料的玻璃化温度的作用, 适合的增塑剂可改善衣

膜的韧性, 使衣膜形成更加致密及完整^[7]。增塑剂过少则达不到其效果, 过多则会使衣膜松软, 包衣液黏度偏高增大工艺难度。

以 TEC 为增塑剂^[8], 考察不同增塑剂含量对肠溶微丸压片前后释放行为的影响见图 3。结果表明, 当增塑剂用量 >10% 时, 肠溶微丸即能达到理想释药效果。而将含不同增塑剂量的肠溶微丸与适合的辅料混合进行压片, 发现只有当增塑剂用量大于 20% 时, 肠溶片体外释放才能达到理想效果。这可能是在压片过程中微丸受力发生形变, 较少量的增塑剂 (<20%) 不足以使衣膜具有足够的延展性及韧性, 从而使其破裂, 未达到肠溶的效果; 当增塑剂含量进一步增加 (>20%), 包衣液黏度增大, 包衣效果下降; 当增塑剂用量为 20% 时, 结果较好。

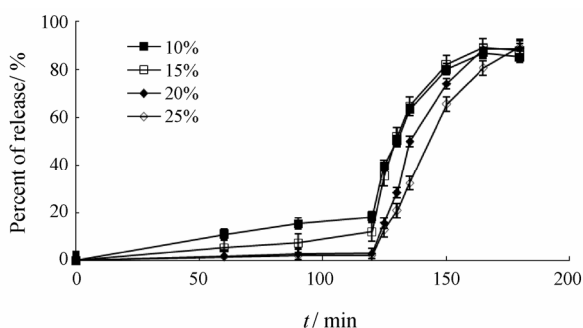


Figure 3 Influence of the ratio of plasticizer on the accumulated drug release of the pellets after compression. Pellets size: 0.30 – 0.45 mm. Eudragit L30D-55/NE30D: 8 : 2. Coating level: 55%. $n = 6$, $\bar{x} \pm s$

2.5 不同辅料对药物体外释放的影响 分别以 MCC 125 mg、乳糖、PPVP、PEG 6000 为辅料^[9], 按表 2 中处方量与 PAZ-Na 肠溶微丸 250 mg 混匀, 并加入 5% 低取代羟丙纤维素 (L-HPC) 为崩解剂, 0.1% 滑石粉为润滑剂。在相同压力下 (15 kN) 压制平均片重为 500 mg 的异形片, 按“肠溶微丸型片剂体外释放度测定”项下方法测定片剂释放度 (图 4)。结果表明, 处方 A2 及 A4 效果相近, 且在 SGF 2 h 及 SIF 1 h 的累积释放率与肠溶微丸相近, 但体外释放时发现, 处方 A4 崩解时间较长, 崩解效果不如 A2。故最终确定辅料组方为 MCC/PPVP/PEG 6000 为 2 : 1 : 1。

2.6 肠溶微丸与辅料比对药物体外释放的影响 将 PAZ-Na 肠溶微丸与 MCC/PPVP/PEG 6000 (2 : 1 : 1, 处方 A2) 混合而成的辅料分别以 3 : 7、4 : 6、5 : 5、6 : 4 和 7 : 3 (w/w) 的比例混匀, 直接压片, 测定片剂体外释放度。由图 5 可见, 当微丸比

Table 2 Formulation of the tablets. A1 – A6: Formulation of the tablets

Composition	Formulation					
	A1	A2	A3	A4	A5	A6
PAZ-Na pellets	250	250	250	250	250	250
MCC	125	125	125	125	125	125
Lac	50			62.5		100
PPVP		62.5	125	62.5		
PEG 6000	50	62.5			100	
L-HPC	25				25	25
Talcum/%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

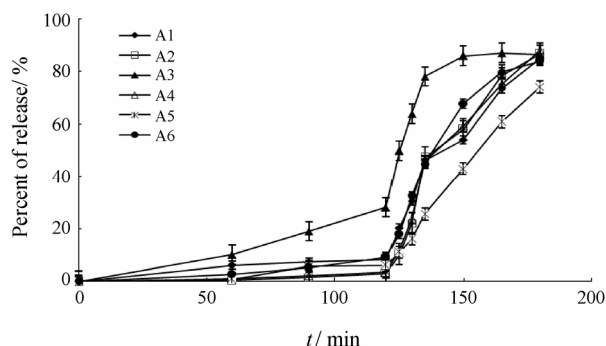


Figure 4 Influence of the composition of the excipients on the accumulated drug release from the tablets in simulated gastric fluid (pH 2.0, SGF) and simulated intestine fluid (pH 6.8, SIF). Pellets sizes: 0.3 – 0.45 mm. Eudragit L30D-55/NE30D: 8 : 2. Coating level: 55%

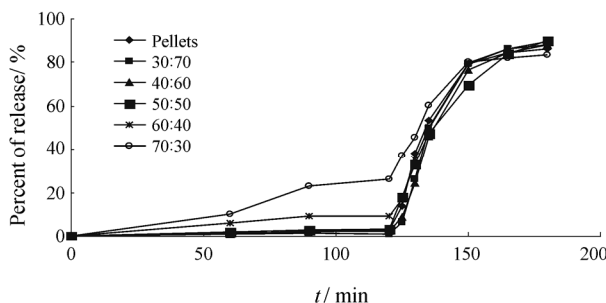


Figure 5 Influence of the ratio of the excipients (MCC/PPVP/PEG 6000) on the accumulated drug release from tablets in SGF and SIF. Pellets sizes: 0.3 – 0.45 mm. Eudragit L30D-55/NE30D: 80/20. Coating level: 55%

例 ≤ 50% 时, 微丸压片前后释药行为相近, 但药物含量均匀度较差; 当微丸比例 > 50% 时, 压成片剂后在 SGF 中的释放量比未压片时增大; 且随着微丸比例的增大, 释放度增大。原因可能是当微丸比例较小时, 辅料能将含药微丸隔开, 缓解了压片过程中压力对衣膜的直接破坏, 避免了载药微丸衣膜间的直接接触, 减少衣膜在压片过程中的破裂, 故其释药行为基本不变。但当肠溶微丸比例增加, 辅料不足以填充微丸间的空隙, 致使压片过程中微丸相互接触, 衣膜发

生融合及微丸形状改变的几率增大, 最终导致衣膜过薄甚至发生破裂, 在 SGF 中的释放率增大。考虑药物含量均匀度及体外释放行为, 最终确定辅料与肠溶微丸比值为 5:5。

2.7 肠溶微丸大小对药物释放的影响 分别用两种粒径不同的蔗糖丸芯 (分别为 0.18~0.3 mm 及 0.3~0.45 mm) 制备肠溶微丸, 所得相应微丸粒径分别为 0.3~0.45 mm 与 0.45~0.6 mm, 然后与辅料 MCC/PPVP/PEG 6000 (2:1:1) 按 1:1 (w/w) 比例混合压片, 并测定片剂的体外释放度。结果显示, 当肠溶微丸粒径较大时 (0.45~0.6 mm), 压得的片剂在 SGF 中 2 h 释放 >10%, 扫描电镜观察表明, 部分微丸衣膜发生破裂 (图 6e, f); 当肠溶微丸粒径较小时 (0.3~0.45 mm), 微丸压片前后的释放特性基本不变, SGF 中 2 h 的释放度均 <10%, SIF 中 1 h 的累积释放度均 >80%; 扫描电镜观察表明, 衣膜完整, 未发生破裂 (图 6b, c)。

3 PAZ-Na 肠溶微丸型片的基本性质

PAZ-Na 肠溶微丸型片剂基本性质考察, 硬度为 (10.7 ± 0.9) N, 脆碎度为 (0.79 ± 0.14) % 和崩解时限为 (23 ± 5) s。结果说明, PAZ-Na 肠溶微丸型片剂的硬度及脆碎度较好, 符合要求。

4 PAZ-Na 肠溶微丸型片的释药特性

按以上优化结果制备 3 批 PAZ-Na 肠溶片, 分别测定崩解时限和在 SGF 2 h、SIF 1 h 的体外累积释放量, 考察处方及工艺的重现性, 结果见图 7。由图可

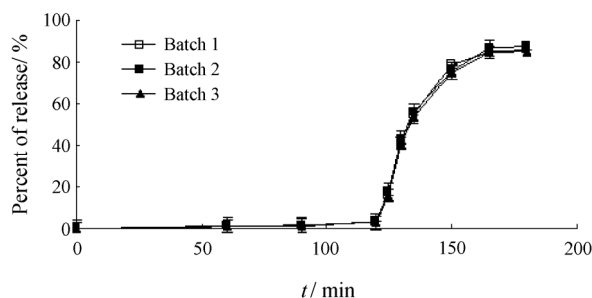


Figure 7 The release of PAZ-Na pellet-type tablets

知, 3 批样品体外释放曲线几乎重合, 没有显著性差异, 表明工艺重现性良好。

5 PAZ-Na 的表面分析

从肠溶微丸及其片剂的电镜扫描图 (图 6) 中, 可以看出圆整度好、表面完整均匀, 在外层形成均一的膜, 这是保证肠溶微丸及其片剂在 SGF 中的释放前期不突释, 这是肠溶的先决条件。而包衣膜的完整又与衣膜本身性质、微丸大小、辅料组成及用量相关, 协调好它们之间的关系, 能保证肠溶微丸在压片过程中衣膜保持完整不发生破裂, 保证肠溶微丸压片前后释药行为基本一致, 从而使其在 SGF 中完全不受酸的影响, 不影响以后在 SIF 中释放行为。

结论

本文以 Eudragit L30D/NE30D 为包衣材料, 改善了衣膜的机械性能, 提高了其延展性, 使衣膜在压片后仍保持完整; 以 MCC/PVPP/PEG 6000 辅料组合为

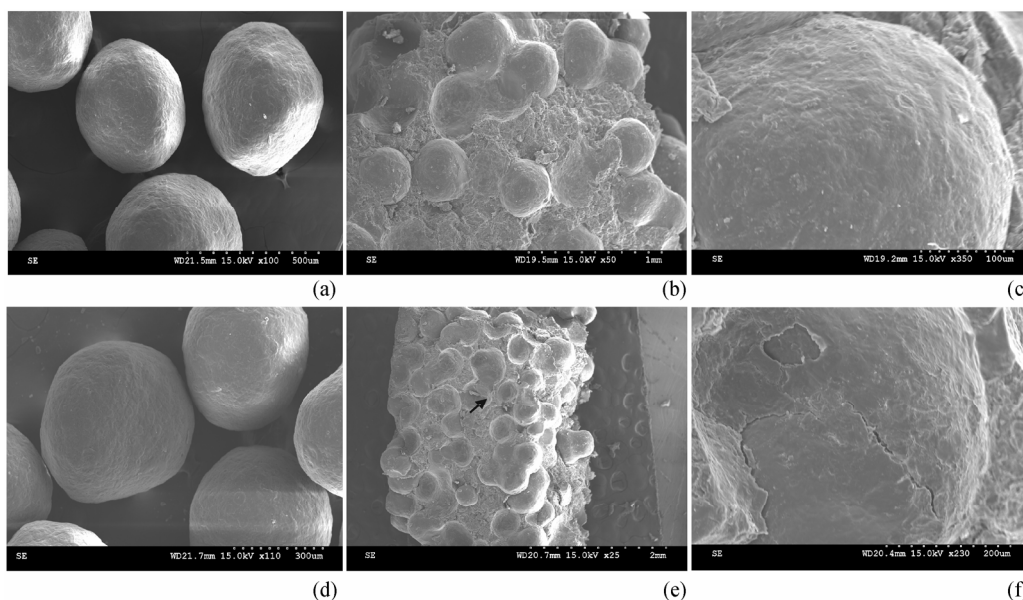


Figure 6 SEM image of pellets: (a) 0.3-0.45mm uncompressed pellets, $\times 100$; (b, c) 0.3-0.45 mm compressed pellets, b-50 \times , c-350 \times ; (d) 0.45-0.6 mm uncompressed pellets, $\times 350$; (e, f) 0.45-0.6 mm compressed pellets, e-25 \times , f- $\times 230$

压片用辅料, 尽可能在压片过程中填充于肠溶微丸间, 在压片过程中起到良好的缓冲与保护作用。该制备工艺简单、易操作、重现性好。肠溶微丸型片剂在 SGF 溶液中 2 h 的释放度 < 10%; 在 SIF 溶液中, 释放曲线具有明显的肠溶特征, 具有较好的开发应用前景。

References

- [1] Raffin RP, Jornada DS, Ré MI, et al. Sodium pantoprazole-loaded enteric microparticles prepared by spray drying: effect of the scale of production and process validation [J]. *Int J Pharm*, 2006, 324: 10–18.
- [2] Beckert TE, Lehmann K, Schmidt PC. Compression of enteric-coated pellets to disintegrating tablets [J]. *Int J Pharm*, 1996, 143: 13–23.
- [3] Debonne A, Vervaeet C, Mangelings D, et al. Compaction of enteric-coated pellets: influence of formulation and process parameters on tablet properties and *in vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2004, 22: 305–314.
- [4] Liu Z, Gao ZQ. Preparation and quality control of pantoprazole sodium orally disintegrating of tablets [J]. *China Pharm (中国药师)*, 2007, 10: 51–52.
- [5] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (中华人民共和国药典) [S]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005: Spl. 74–75.
- [6] Zhang WJ, McGinity JW. Influence of Eudragit®NE 30D blended with Eudragit®L 30D-55 on the release of phenylpropanolamine hydrochloride from coated pellets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2003, 29: 357–366.
- [7] Lecomte F, Siepmann J, Walther M, et al. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: importance of the type of plasticizer [J]. *J Control Release*, 2004, 99: 1–13.
- [8] Chen WJ, Yang T. Application of triethyl citrate in omeprazole enteric-coated pellets [J]. *Anhui Med Pharm J (安徽医药)*, 2009, 13: 1176–1177.
- [9] Aulton ME, Dyer AM, Khan KA. The strength and compaction of millispheres: the design of a controlled-release drug delivery system for ibuprofen in the form of a tablet comprising compacted polymer-coated millispheres [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1994, 20: 3069–3104.