·综述·

压制包衣技术在缓控释制剂中的应用与研究进展

陈修毅[1,2,3],张　雯[1,2,3],陈　超[1,2,3],封　静[1,2,3],王金虎[1,2],李兆明[1,2],李大伟[1,2,3*]
(1 山东省药学科学院,济南 250101; 2 新型缓控释制剂与药物靶向递送系统山东省工程研究中心,济南 250101; 3 国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室,济南 250101)

[摘要] 20 多年以来,压制包衣技术飞速发展和进步,尤其是分步压制包衣技术,无论是设备生产能力还是其包芯片品质都有极大的改善,而且新辅料的应用也相应提高了处方设计水平。采用压制包衣技术可制备零级释药缓释片、择时脉冲释放片、胃漂浮缓释片和结肠定位释放片等,这对提高药物生物利用度、减少服药次数、降低不良反应、增加顺应性、提高节律性疾病或者胃肠道局部疾病的治疗水平都有非常重要的意义,值得进一步深入研究和产业化探索。

[关键词] 压制包衣;缓控释制剂;零级释放;脉冲释放;胃漂浮;结肠定位
[中图分类号] R944　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)08-0853-08

Advances in compression coating technology for sustained and controlled-release drug delivery systems

CHEN Xiu-yi[1,2,3], ZHANG Wen[1,2,3], CHEN Chao[1,2,3], FENG Jing[1,2,3], WANG Jin-hu[1,2], LI Zhao-ming[1,2], LI Da-wei[1,2,3*]
(1 *Shandong Academy of Pharmaceutical Science*, *Jinan* 250101, *China*; 2 *Shandong Engineering Research Center for the New Controlled-release Preparation and Drug Targeted Delivery System*, *Jinan* 250101, *China*; 3 *NMPA Key Laboratory for Technology Research and Evaluation of Drug Products*, *Jinan* 250101, *China*)

[**Abstract**] In the past two decades, the technology of compression-coated tablets has developed and progressed rapidly. Particularly, for the stepwise compression-coating technology, both the machine production capacity and the tablets quality have been greatly improved. And because the application of new excipients and new pharmaceutical technology, the prescription design ideas have been much optimized. Zero-order release tablets, pulsatile drug delivery tablets, floating drug delivery tablets, and colonic drug delivery tablets can be produced by compression coating technology, which can make blood drug concentrations more stable, improve the bioavailability of drugs or reduce adverse drug reactions, so the treatment of some diseases can be improved by these drug delivery tablets.

[**Key words**] compression coating; sustained and controlled-release; zero-order release; pulsatile drug delivery; floating drug delivery; colonic drug delivery

在国内,压制包衣技术也被称为包芯片技术,采用压制包衣技术制造的片剂被称为包芯片、片中片或干包衣片。总体上,包芯片是由内层芯片和外层衣组成的一种双层片结构,但与常见的双层片有所不同,其结构是内外层而非上下层形式。

1　压制包衣技术的基本原理和发展简史

通常,包芯片的内层芯片是预先压制好的成品片如速释片、缓释片、时滞片、肠溶片或者是微型电子传感器等。然后,通过 2 次物料及芯片填充,并在特制的包芯压片机上完成第二次压制,即得包芯片,其是一种分步包芯片压制技术,见图 1[1]。

[基金项目] 山东省重大科技创新工程资助项目(2018CXGC1404)
[作者简介] 陈修毅,男,副主任药师,研究方向:药物新制剂技术。E-mail:sdcxy@qq.com。
[通讯作者] *李大伟,男,主任药师,研究方向:药物新剂型与新技术。E-mail: david9999@126.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.08.009

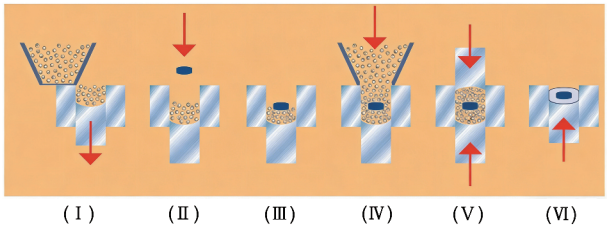


图 1　包芯片的分步法压制过程

该技术最早由 1896 年的一项专利提出。20 世纪五六十年代,包芯片技术开始工业化,用于生产相容性不好的复方药物[1],“胃仙 U”在这一时期成功开发。20 世纪 80 年代初,由于对“胃仙 U”等产品的仿制需求,德国 Kilian 公司包芯片压片机开始进入中国市场,同时代安装达到 10 余台。早期设备结构相对简单,芯片自由落体,其生产能力约 0.5 ~ 1.5 万片·h^{-1}。受制于当年的整体制造水平,早期包芯片生产的最大难点是芯片定位的精度控制,甚至可能出现缺少芯片的药片。

随后,德国 Kilian 公司陆续针对客户的使用需求以及产品特点,对设备不断进行改进,从而显著提高了压片生产能力和芯片控制精度。之后,楚天科技公司并购了德国 Romaco 集团以及旗下 Kilian 公司,目前其第四代高速包芯片压片机可实现最高 14 万片·h^{-1}的生产能力,还可通过视觉成像技术实现产品生产过程 100% 受控,芯片定位精度可被控制在 ±0.2 mm 以内,基本实现了厚度均匀的“干法包衣”。

另外,目前日本还有一种包芯片压制技术,称为一步干法包衣技术(one-step dry-coated tablets, OSDRC),其压制过程见图 2[2]。与常规的压片机有所不同,OSDRC 所使用的冲具包括可活动的内层和外衬两部分,可称其为中心冲杆。在生产过程中,芯片和外层衣的压制均在同一个中模内完成,通过冲杆内外层配合,可实现“一步压制”过程。

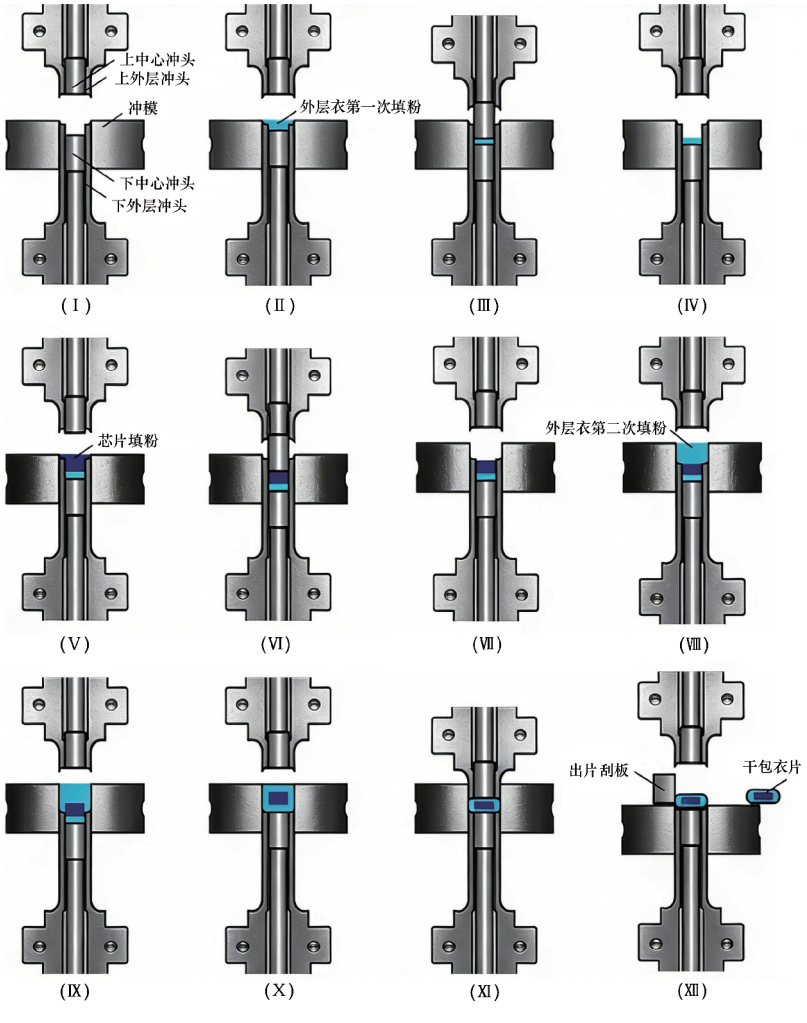


图 2　包芯片的一步法压制过程

2 理化参数与特性对包芯片质量的影响

Xiao 等[3]通过滚压造粒、高速剪切造粒和流化床造粒分别制备了模型配方颗粒。研究证实,颗粒的表观孔隙率和表面粗糙度对包芯片机械性能的影响显著大于粒径。用流化床制备的颗粒因其高孔隙率和粗糙表面,在压缩性能、片剂强度和结构稳定性方面表现最优,这些颗粒特性能够有效抵消芯片刚性带来的负面影响。

Ascani 等[4]通过动态机械分析评估了 4 种辅料(MCC、HPMC、乳糖、磷酸氢钙)芯片的刚性和黏弹性,发现黏弹性较高的芯片(如 MCC 和 HPMC)在二次压制时能更有效地吸收能量,并促使外层衣致密化,从而可制得机械强度更高、结构更均匀的包芯片。

Picart 等[5-8]对包芯片的理化特性进行了更详细的研究。首先,研究了辅料(芯片、外层衣)、几何参数(外层衣厚度)和工艺参数(压片力)对包芯片受压后破裂行为的影响,发现 4 种破裂方式(芯片同步破裂、外层衣径向断裂、芯片边缘开裂和外层衣层状剥离)与辅料特性、压片力大小及外层衣厚度均可能显著相关。其次,发现通过调节压片力、外层衣厚度和带缘宽度,可控制包芯片在溶出实验中的时滞时间(1 ~ 10 h)及释药动力学。这些参数可影响外层衣的密度分布,并决定了包芯片溶出时的开裂模式(层状剥离或带缘破裂),进而导致药物快速或缓慢释放。随后,研究考察了芯片与外层衣的尺寸比例(厚度比、直径比)对压制过程中应力分布、芯片形变及密度的影响。结果发现压制过程可导致芯片形变和密度变化,这受外层衣厚度以及芯片直径的影响。外层衣变薄或芯片直径减小会加剧应力集中,这可能会影响芯片机械强度以及药物释放行为。最后,探讨了冲头形状对包芯片结构性能的影响。实验使用了平面冲、平面斜边冲和凹面冲这 3 种冲头,分析了冲头形状对芯片理化特性以及外层衣密度分布的影响。结果表明,凹面冲头在压片过程中能产生更均匀的静水应力状态,从而可减少芯片形变并提高外层衣密度的均匀性。

3 国内外已上市的包芯片

目前,暂时还未检索到处于临床研究阶段的采用压制包衣技术制造的制剂产品,而已在临床上应用的采用这一技术制造的产品仍较少。20 多年以来,国内外上市产品主要包括缓控释制剂和复方药物制剂,主要药物有硝苯地平、泼尼松、氯吡格雷、阿司匹林和阿立哌唑等,见表 1。

表 1 国内外已上市的包芯片

商品名	活性成分	芯片类型	开发商	上市国家和时间
Adalat CR	硝苯地平	缓释片	BAYER 公司	日本,1998 年
Adalat CC	硝苯地平	速释片	BAYER 公司	美国,2005 年
Lodotra/Rayos	泼尼松	速释片	Horizon 公司	德国,2008 年 美国,2012 年
ComPlavin	氯吡格雷和阿司匹林	肠溶片	SANOFI 公司	日本,2013 年 中国,2021 年
Takelda	兰索拉唑和阿司匹林	肠溶片	TAKEDA 公司	日本,2014 年
Abilify MyCite	阿立哌唑	电子传感器	OTSUKA 公司	美国,2017 年
Cabpirin	伏诺拉生和阿司匹林	肠溶片	TAKEDA 公司	日本,2020 年

其中,Adalat CR 是零级释药缓释片,芯片和外层衣均为缓释配方[9]。Adalat CR 的体内血药浓度曲线非常平稳,个体差异也很小。2005 年,日本拜耳公司将原直径 9 mm 缓释片缩减至 7 mm。以 20 例健康成年男性为研究对象,采用空腹交叉法单次口服给药,并比较药动学参数,确定缩减片与原缓释片生物学等效[10]。Adalat CC 芯片为速释配方,以外层衣控制药物释放[11],但产品目前已撤市。Lodotra/Rayos 是择时脉冲释放片,可在服药 4 h 后迅速释放小剂量泼尼松,与即释型泼尼松比较,可显著减轻类风湿关节炎引起的早晨关节僵硬症状。ComPlavin、Takelda 和 Cabpirin 是含阿司匹林肠溶片的复方药物。Abilify MyCite 则是一种由药物与器械组合而成的产品,内含电子传感器,用于随时追踪药物服用情况。

4 压制包衣技术在缓控释制剂中的研究进展

20 多年来,压制包衣技术用于缓控释制剂的文献报道主要有零级缓释片、择时释放片、胃漂浮片和

结肠定位释放片等。其中,某些药物先被制成环糊精包合物、纳米固体分散体、固体分散体、微海绵等,以进一步改善药物的吸收或释放行为。

通常,零级缓释片的芯片和外层衣均设计为药物缓释处方,但芯片的药物释放速度往往更快。这样可改善常规缓释片后期释放减缓的缺点,使总体释药曲线近似线性,从而获得更稳定的有效血药浓度。另外,还有一种更新颖的零级缓释片,采用自组装聚电解质复合材料作为外层衣控制药物释放,并且在约 2 h 时滞后才开始缓慢释放药物。

择时释放片包括择时脉冲释放片和择时缓释片,其外层衣是由水渗透性小的溶蚀性、膨胀性材料或复合材料制成,可使制剂在获得一定的时滞后才开始释放药物。这使其在疾病发作时可维持相对较高的血药浓度,进而改善节律性疾病的疗效。

胃漂浮片包括胃漂浮缓释片和胃漂浮择时释放片。经口服进入胃后,由于漂浮片密度小于胃液及其内容物,而呈现出漂浮状态,从而延长片剂在胃内的滞留时间。这会使吸收窗主要位于胃肠道上部的药物吸收增加,进而可使血药浓度长时间维持在治疗水平,最终改善疗效。

结肠定位释放片的芯片一般设计为速释片,到达结肠后,外层衣即控制药物缓慢释放。本文主要介绍 2 种类型的外层衣:① 通过结肠细菌的酶解作用降解外层衣的多糖,可使药物在结肠释放;② 通过外层衣混合材料控制时滞时间,使片剂顺利到达结肠,然后释放药物。

4.1 零级缓释片

Liu 等[12]开发的硝苯地平缓释片,芯片含辅料 HPC-L 和乳糖,外层衣添加 HPC-L、HPC-M 和 Eudragit RS PO。当芯片与外层衣质量比为 3∶5 和 1∶1 时,均呈现零级释药,前者 24 h 释放接近完全而后者仅释放 43%。当外层衣辅料 HPC-L 与 HPC-M 以 56∶25 复配时,药物可实现理想的零级释放。

Huang 等[13]开发的格列吡嗪缓释片,芯片含 β-环糊精包合物和 HPC-L,外层衣由 HPC-L、HPC-M、MCC 和 Eudragit RL PO 组成。研究显示,HPC 黏度影响释药行为,高黏度 HPC 因水渗透性降低而使释药延缓。通过优化 HPC-L 与 HPC-M 配比,可获得理想的零级释药曲线,并与市售 Glucotrol XL 渗透泵片相似(f_2 = 66.9)。

Tang 等[14]开发的帕利哌酮缓释片,芯片含控释辅料 HPC-H 和 Eudragit RL PO,外层衣则采用 Eudragit RL PO 和 HPMC-K100M。研究发现,药物粒径、HPC 与 HPMC 的黏度等级和用量以及芯片位置均会影响药物的体外释放速率,优化处方的释放特性与市售 Invega® 渗透泵片相似(f_2 > 70)。外层药物率先释放约 4 h,片剂持续水化并膨胀到最大体积,开始逐步溶蚀,此时芯片中的药物也开始释放。

Tajiri 等[15]开发的盐酸西维美林零级释药缓释片,内外层所用辅料种类相同(只是用量不同),包括 HPC-H、硬脂酸和硬脂酸镁。在不同 pH 介质中,释药曲线相似,浆法 50 和 100 $r \cdot min^{-1}$ 也相似。与普通缓释片相比,包芯缓释片在犬体内的血药浓度更加平稳。

Cai 等[16]开发的枸橼酸托法替尼一级释药缓释片,内外层所用辅料种类相同(只是用量不同),包括山嵛酸甘油酯、MCC、乳糖、CC-Na、枸橼酸和硬脂酸镁。优化处方的芯片含山嵛酸甘油酯 15%,外层衣含 30%,内外层均含枸橼酸 3%。在 pH 6.8 的释放介质中,优化处方的释放曲线与渗透泵片 Xeljanz® XR 相似(f_2 = 80.66),可持续释药 6 h。比格犬实验显示,相对生物利用度为 89.6%,血药浓度-时间曲线也与 Xeljanz® XR 相似。

Ali 等[17]开发的盐酸普萘洛尔缓释片,芯片添加甘露醇直接压片,外层衣则添加了控释辅料 HPMC K4M 和 Carbopol 971P。随着增加芯片中的药物含量或增加外层衣 Carbopol 971P 用量,释放曲线的线性越好。HPMC K4M 用量对药物释放的线性程度和第 6 h 释放量有非常显著的影响。芯片中甘露醇的用量越大,药物释放的线性越好,可能是由于甘露醇快速溶解形成渗透压。

Li 等[18]制备了一种自组装聚电解质复合物控制药物释放的缓释片。外层衣由海藻酸钠和壳聚糖组成,膨胀后的外观如同有微细孔道的海绵,这种网状结构由药片从胃转运到肠道后逐渐膨胀形成。外层衣质量和对乙酰氨基酚含量均会影响释放曲线,当外层衣不含药物并且衣重达到一定值时,药物才会呈现良好的零级释放。兔体内药动学研究表明,本品与普通片生物等效,释药有 2 h 时滞,$MRT_{0-\tau}$ 则由 3.01 h 增加至 10.89 h。

4.2 择时释放片

有研究表明,人体的各项生理功能在一日之内处于不断的周期性节律变化状态中,机体的呼吸、代谢以及体内各种酶类、激素、血糖等含量的变化都会在生物钟的调控下进行有节律的波动变化,还会在

某个特定的时间或时间段内出现峰值。时辰药理学就是在对药物疗效进行研究的基础上,根据人体生物时间以及内源性周期变化,选择合理服药时间的药理学分支。大量的临床实践证明,同一种药物由于给药时间不同,产生的疗效也不同[19]。

4.2.1 择时脉冲释放片 Patadia 等[20-21]研制的择时脉冲释放片,外层控释处方由乙基纤维素(EC N10)和 HPMC 组成,时滞 4 ~ 6 h,模型药包括泼尼松、甲泼尼龙、双氯芬酸钠、盐酸地尔硫䓬、硝苯地平、氯诺昔康。研究表明,HPMC 相对分子质量越大,对时滞时间的影响也越大,应选择 HPMC E5、E15 和 E50,而不是 K100LV 和 K4M。Shah 等[22]研制的缬沙坦择时脉冲释放片,先将缬沙坦制成环糊精包合物,然后再压制芯片,其外层衣控释处方则混合使用了 HPMC K4M 和 EC。

Biswas 等[23]研制的多沙唑嗪择时脉冲释放片,其优选处方的时滞为 4 ~ 6 h,外层衣由 EC 和 PEG6000 组成。芯片含 HEC,无崩解剂时释药缓慢且时滞延长约 0.5 h,而加入 CC-Na 后可在 1 h 内释药完毕。Songa 等[24]报道的吲哚美辛择时脉冲释放片,芯片也含 CC-Na,外层衣以聚氧乙烯为阻滞材料,时滞 6 h,C_{max}与普通片也相差 6 h,说明体内外相关性良好。El-Malah 等[25]报道的茶碱脉冲释放片,外层衣也采用聚氧乙烯,并添加聚维酮调节时滞。

Ghimire 等[26]报道了一种茶碱择时脉冲释放片,外层衣采用山嵛酸甘油酯和 L-HPC 压制而成,2 种辅料的比值决定了时滞的长短。L-HPC 易吸水膨胀,起到加速溶蚀的作用,而山嵛酸甘油酯则会使溶蚀变缓。比格犬体内药物动力学研究表明,这种茶碱脉冲释放片体内外相关性良好。

Rujivipat 等[27]报道了一种脉冲释放片,模型药包括卡马西平、对乙酰氨基酚、盐酸普萘洛尔和马来酸氯苯那敏。以 HPMC 压制外层衣,卡马西平溶解度最小,其包芯片须经过约 16 h 后再脉冲释放药物。其他药物虽然溶解度不同,但时滞时间相似。随着 HPMC 相对分子质量增加,卡马西平的时滞也显著增加,而马来酸氯苯那敏的时滞基本不变。

Fukui 等[28]报道的盐酸地尔硫䓬择时脉冲释放片,外层衣采用 HPC 压制而成,压片力大小对时滞基本没有影响。不同 pH 的释放介质对药物释放行为也没有明显影响,均经过相似的时滞后脉冲释药。HPC 黏度会影响时滞,随着黏度级别增大,时滞显著延长。比格犬体内实验表明,3 h 时滞片生物利用度 108%,6 h 时滞片 105%,三者生物等效。

Akhter 等[29]报道了一种阿莫西林二次脉冲释放片。首先,制备用于第二次脉冲释药的速释芯片,含阿莫西林 200 mg。其次,用 EC 和 MCC 包控释衣,以获得 3 h 时滞,其中前者为阻滞材料,后者则为致孔剂。最后,将含 300 mg 阿莫西林用于第一次脉冲释药的速释配方压制到包衣芯片外,即得。

Karavas 等[30]报道了一种非洛地平择时脉冲释放微片胶囊,由 2 ~ 4 个微型包芯片组成。第一个包芯片没有释药时滞,其他包芯片可分别在 6、12 和 18 h 脉冲释放药物。先以 PVP 为载体将非洛地平制成纳米固体分散体,将其压成芯片后,再采用 PVP K30/HPMC K4M 混溶体压制外层衣,调节二者比例即可形成不同的时滞。

4.2.2 择时缓释片 Sawada 等[31-32]研制的择时缓释片,模型药包括硝苯地平和对乙酰氨基酚。以 HPMC 为载体将硝苯地平制成固体分散体,然后加入蔗糖和 PEO 压成芯片。外层衣混合使用 PEO 和 PEG,随着 PEO 用量的增加,时滞从 2.2 h 增加至 8.5 h,这是由于片剂溶蚀变慢。犬体内药物动力学研究表明,体内外的时滞时间有一定的相关性。包芯缓释片与普通缓释片的 AUC 没有显著性差异,其血药浓度在 8 ~ 12 h 时较普通缓释片高,这有利于控制清晨高血压。

除了含 PEO 外,研究还考察了对乙酰氨基酚芯片 6 种稀释剂,包括 PEG、蔗糖、PVP K30、枸橼酸、甘露醇和乳糖。体外释放度研究表明,所有处方的时滞均没有明显差异,时滞后的药物释放行为也无显著性差异,这说明芯片的稀释剂种类对药物释放行为无明显影响。体内药物动力学研究表明,有 3 个处方的时滞没有显著差异,但 AUC 和 C_{max}差异极大(甚至高达几倍),这可能与 PEG 对水的渗透性好而使片剂在体内溶蚀快有关。

4.3 胃漂浮片

胃漂浮片是通过漂浮作用使片剂滞留于胃液中,可延长药物的释放时间,改善药物吸收,并能提高药物生物利用度的口服缓控释给药体系。常混合使用不同黏度的骨架材料,以控制水化作用、漂浮能力及凝胶屏障膜的状态。目前常用的骨架材料有 HPMC、HPC、HEC、MC、EC 等。由于胃排空及食物的影响较大,胃漂浮片往往很难达到稳定、可靠的要求。进一步开发和应用性能良好、安全无毒的辅料,可以简化制备工艺,克服生理因素的影响,提高制剂

在胃内的滞留性能[33]。

4.3.1 胃漂浮缓释片 Qi 等[34]研制的氧氟沙星胃漂浮缓释片,芯片含 HPC-L 或 HPC-M,外层衣含 HPC-L、HPC-M、海藻酸钠和 $NaHCO_3$ 等。外层衣 HPC-L∶HPC-M 为9∶8时,药物释放呈线性。在胃液中,海藻酸钠可迅速水化形成凝胶,用量越大,药物释放越慢。最初 2 h,$NaHCO_3$ 用量对药物释放影响较小;后 8 h,$NaHCO_3$ 用量越大则释放越快。

Chen 等[35]研制的双嘧达莫胃漂浮缓释片,芯片含双嘧达莫、十八醇、$NaHCO_3$、PVP K30、HPMC K4M、HPMC E50 和硬脂酸镁,外层衣含 HPMC E15、十八醇、$NaHCO_3$、PVP K30、MCC 和硬脂酸镁。漂浮和溶出实验表明,优化处方具备即刻漂浮能力且无滞后现象,随着外层衣中碳酸氢钠和 PVP K30 的溶解,药物逐渐从芯片释放,且释药曲线呈线性。人服用 0.5 h 后,可观察到缓释片漂浮在胃液中,并保持漂浮状态长达 6 h。

Raza 等[36]研制的一种卡托普利胃漂浮缓释片,外层衣含辅料玉米朊、碳酸氢钠、枸橼酸,芯片稀释剂也是玉米朊,其药物释放曲线可达零级或一级,在兔胃内的滞留时间可超过 12 h。缓释片一开始的漂浮作用是由于外层衣中的泡腾剂,之后玉米朊骨架膨胀,使密度大大减少,从而促使其长时间滞留于胃内。

4.3.2 胃漂浮择时释放片 Jagdale 等[37-38]研制的胃漂浮择时释放片,模型药包括琥珀酸舒马曲坦和比索洛尔。芯片含交联聚维酮或 CC-Na、MCC、乳糖等;外层衣均含聚氧乙烯(polyox WSR205)、枸橼酸、碳酸氢钠和磷酸氢钙,琥珀酸舒马曲坦还含有黄原胶,比索洛尔含有聚氧乙烯(polyox WSR N12K)。二者优化处方在人的胃中可分别滞留 7 和 4 h,然后脉冲释放药物,有良好的体内外相关性。

Reddy 等[39]研制的乐卡地平胃漂浮择时释放片,芯片添加微晶纤维素或乳糖、羧甲淀粉钠,外层衣控释材料为 PEO,并添加乳糖和 $NaHCO_3$。最优处方可实现在兔的胃中滞留 5 h,然后药片开始崩解并释放药物。在兔体内的药物动力学研究表明,本品与其芯片的 AUC 和 C_{max} 没有显著差异,T_{max} 则相差 5 h。

4.4 结肠定位释放片

结肠不能主动吸收糖、氨基酸、小分子肽等物质,其吸收功能主要是通过内容物在结肠长时间的滞留完成,也有些药物可通过被动扩散而吸收。结肠处的消化酶大多已失活,所以结肠丰富的淋巴组织为蛋白多肽类大分子药物的吸收提供了一条有效途径。结肠糖苷酶可降解多糖,所以利用多糖可设计结肠定位药物载体系统[33]。

4.4.1 多糖控制型 Sa 等[40]制备的布洛芬甲硝唑结肠定位释放片,外层衣辅料主要为羧甲基槐豆胶。多糖的膨胀和溶蚀同时进行,起初膨胀占优势,逐渐二者相差不大,最后溶蚀占优势。羧甲基槐豆胶在 pH 7.4 的介质中较在胃液中更易膨胀,这是因为其带负电荷而具有 pH 敏感性。研究表明,外层衣的完整性取决于其形成的凝胶层黏度,羧甲基槐豆胶用量少,溶蚀快,药物释放也会加速。

Sharma 等[41]制备的甲硝唑结肠定位缓释片,外层衣辅料主要采用葫芦巴多糖。葫芦巴多糖在肠液中的膨胀率显著大于在胃液中的膨胀率,这是因为多糖链的亲水基团在肠液中更易于离子化。包芯片于 6 ~ 8 h 到达结肠,可持续释药十几个小时。

Wei 等[42]制备的吲哚美辛结肠定位缓释片,外层衣辅料主要是果胶和氯化钙。只使用果胶,可获得 4 h 时滞。添加氯化钙后,时滞延长至约 6 h,此时时滞主要与凝胶层的厚度有关。果胶用量不变,氯化钙的用量增加,时滞变化不大。药片进入体内后,果胶酶触发药物缓慢释放,而氯化钙会加速药物释放。Pachuau 等[43]制备的布地奈德结肠定位释放片,外层衣辅料主要采用黄豆树胶,其用量在 250 mg 以上时,可获得 5 h 时滞。到达结肠后,药片会出现崩解现象,药物随之释放。

4.4.2 混合材料控制型 Vemula 等[44-49]研制的结肠定位释放片,模型药包括酮咯酸氨丁三醇和氟比洛芬,外层衣采用 HPMC K100M、HPMC K4M、海藻酸钠、Eudragit S100 中的 1/2/3 种辅料压制而成,其中微型芯片处方压制了双层外衣。优选处方的人体药物动力学研究表明,与速释芯片相比,酮咯酸氨丁三醇 T_{max} 由 2 h 增至 10 h,MRT 由 4 h 增至 10 h,AUC 则增至 1.7 倍;而氟比洛芬 T_{max} 由 3 h 增至 10 h,MRT 由 3.5 h 增至 10.7 h,AUC 则增至 1.8 倍。

Rujivipat 等[50]研制的结肠定位释放片,模型药包括对乙酰氨基酚、卡马西平和马来酸氯苯那敏。用 Eudragit L 压制外层衣,在胃液中,马来酸氯苯那敏 4 h 内释放低于 10%,对乙酰氨基酚 12 h 内释放低于 10%,卡马西平则没有任何释放。添加 EC 后,胃液中的时滞时间显著延长。研究表明,外层衣 Eudragit L∶EC 为 95∶5和90∶10 时,溶出介质 pH 转换

对马来酸氯苯那敏的释放没有影响,均时滞 4 ~ 6 h 后迅速释放。

Orlu 等[51]研制了一种氟比洛芬结肠定位释放片。先制备氟比洛芬微海绵,将 Eudragit RS 100 溶于乙醇,加入氟比洛芬,超声使之溶解,倾入 PVA 溶液中,搅拌,过滤,干燥即得。微海绵尺寸为几十微米,呈球形,流动性良好,加入辅料,可直接压制成芯片。然后再采用果胶和 HPMC 压外层衣,二者比例 80∶20 时,体外溶出时滞约 8 h,可持续释药 8 h。Jain 等[52]也用类似的方法制备了对乙酰氨基酚微海绵结肠定位释放片。

5 结语

综上所述,20 多年以来,压制包衣技术取得了显著进步,该技术在设备生产能力和产品质量方面均实现了质的飞跃。该技术具有以下相对优势:① 释药特性方面,该技术能够突破传统骨架缓释片的局限,实现更理想的近零级释药动力学,从而维持更稳定的血药浓度,为临床治疗提供更优越的药效学基础;② 时控释药方面,该技术可通过比较精确的时滞时间设计,可实现在时滞时间后脉冲式给药或者缓慢释放药物,这一特性与时辰药理学原理相契合,特别适用于治疗具有显著昼夜周期性或节律性特征的疾病;③ 定位释药方面,该技术可实现胃漂浮、肠道定位等特定部位释药要求,不仅可能会提高药物的生物利用度,还能减少给药频次、降低不良反应发生率、改善患者依从性,同时对胃肠道局部病变的治疗也具有独特临床价值。基于上述优势,压制包衣技术已展现出较好的应用前景和开发价值,值得进一步深入研究和产业化探索。

[参 考 文 献]

[1] LIN SY, KAWASHIMA Y. Current status and approaches to developing press-coated chronodelivery drug systems[J]. *J Control Release*, 2012, 157(3): 331 – 353.

[2] OZEKI Y, ANDO M, WATANABE Y, *et al*. Evaluation of novel one-step dry-coated tablets as a platform for delayed-release tablets[J]. *J Control Release*, 2004, 95(1): 51 – 60.

[3] XIAO PF, GUO YB, WANG JH, *et al*. The effect of granules characters on mechanical properties of press-coated tablets: a comparative study[J]. *Int J Pharm*, 2022, 624: 121986.

[4] ASCANI S, BERARDI A, BISHARAT L, *et al*. The influence of core tablets rheology on the mechanical properties of press-coated tablets[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 135: 68 – 76.

[5] PICART L, MAZEL V, MOULIN A, *et al*. Breaking patterns of press-coated tablets during the diametral compression test: Influence of the product, geometry and process parameters[J]. *Int J Pharm*, 2022, 612: 121371.

[6] PICART L, MAZEL V, MOULIN A, *et al*. Influence of the punch shape on the core and shell structure of press-coated tablets [J]. *Int J Pharm*, 2022, 623: 121930.

[7] PICART L, MAZEL V, MOULIN A, *et al*. Controlling the lag-time and release kinetics of press-coated tablets using process parameters and tablet geometry[J]. *Int J Pharm*, 2022, 627: 122252.

[8] PICART L, MAZEL V, MOULIN A, *et al*. Effect of the compaction parameters on the final structure and properties of a press-coated tablet (Tab-in-Tab): Experimental and numerical study of the influence of core and shell dimensions[J]. *Int J Pharm*, 2021, 596: 120260.

[9] 何昀, 贾璐瑶, 周勇, 等. 硝苯地平控释包芯片的制备与体外释放度考察[J]. 海峡药学, 2018, 30(10): 13 – 17.

[10] BAYER. Adalat CR 产品药学综述资料[R]. 第 11 版. 东京: PMDA, 2025.

[11] 商红玉, 任武贤. 硝苯地平包芯片的研制[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(19): 98 – 103.

[12] LIU T, SHI YN, LI JL, *et al*. Nifedipine di-matrix depot tablets prepared by compression coating for obtaining zero-order release [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(9): 1426 – 1433.

[13] HUANG HQ, WU ZH, QI XL, *et al*. Compression-coated tablets of glipizide using hydroxypropylcellulose for zero-order release: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2013, 446(1 – 2): 211 – 218.

[14] TANG YY, TENG H, SHI YN, *et al*. Tablets of paliperidone using compression-coated technology for controlled ascending release[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2018, 13(2): 143 – 154.

[15] TAJIRI S, KANAMARU T, MAKOTO K, *et al*. Dosage form design and *in vitro/in vivo* evaluation of cevimeline extended-release tablet formulations[J]. *Int J Pharm*, 2010, 383(1 – 2): 99 – 105.

[16] CAI ZT, LIU B, ZENG H, *et al*. Sustained-release tablets prepared by compression coating technology achieve similar drug release to osmotic pump tablets: Process parameters and *in vitro-in vivo* evaluation [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2025, 111: 107178.

[17] ALI AA, ALI AM. Optimization of propranolol HCl release kinetics from press coated sustained release tablets[J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18(5): 1238 – 1246.

[18] LI WY, HUO MM, SEN CHAUDHURI A, *et al*. Self-assembled polyelectrolyte complexes films as efficient compression coating layers for controlled-releasing tablets[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2017, 28(5): 67.

[19] 翟颖, 王金萍. 药物时辰药理学研究进展[J]. 海峡药学, 2015, 27(3): 13 – 15.

[20] PATADIA R, VORA C, MITTAL K, *et al*. Quality by design empowered development and optimisation of time-controlled pulsatile release platform formulation employing compression coating technology[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(4): 1213 – 1227.

[21] PATADIA R, VORA C, MITTAL K, *et al*. Investigating effects of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight grades on lag time of press-coated ethylcellulose tablets[J]. *Pharm Dev Technol*, 2015: 1 – 9.

[22] SHAH S, PATEL R, SONIWALA M, *et al*. Development and optimization of press coated tablets of release engineered valsartan for pulsatile delivery[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(11): 1835 – 1846.

[23] BISWAS N, GUHA A, SAHOO RK, *et al*. Pulse release of doxazosin from hydroxyethylcellulose compression coated tablet: Mechanistic and *in vivo* study[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 537 – 543.

[24] SONGA AS, MEKA VS, NALI SR, *et al*. Anin vitroandin vivo-investigation into the suitability of compression coated tablets of indomethacin for the treatment of rheumatoid arthritis which follow circadian rhythms[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(3): 447 – 456.

[25] EL-MALAH Y, NAZZAL S. Preparation of delayed release tablet dosage forms by compression coating: Effect of coating material on theophylline release[J]. *Pharm Dev Technol*, 2010, 15(3): 305 – 310.

[26] GHIMIRE M, MCINNES FJ, WATSON DG, *et al*. *In-vitro /in-vivo* correlation of pulsatile drug release from press-coated tablet formulations: a pharmacoscintigraphic study in the beagle dog [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 67(2): 515 – 523.

[27] RUJIVIPAT S, BODMEIER R. Modified release from hydroxypro-

pyl methylcellulose compression-coated tablets[J]. *Int J Pharm*, 2010, 402(1-2): 72-77.
[28] FUKUI eiji, UEMURA K, KOBAYASHI M. Studies on applicability of press-coated tablets using hydroxypropylcellulose (HPC) in the outer shell for timed-release preparations[J]. *J Control Release*, 2000, 68(2): 215-223.
[29] AKHTER H, SAIGAL N, BABOOTA S, *et al*. A two pulse drug delivery system for amoxicillin: an attempt to counter the scourge of bacterial resistance against antibiotics[J]. *Acta Pharm*, 2011, 61(3): 313-322.
[30] KARAVAS E, GEORGARAKIS E, BIKIARIS D. Felodipine nanodispersions as active core for predictable pulsatile chronotherapeutics using PVP/HPMC blends as coating layer[J]. *Int J Pharm*, 2006, 313(1-2): 189-197.
[31] SAWADA T, KONDO H, NAKASHIMA H, *et al*. Time-release compression-coated core tablet containing nifedipine for chronopharmacotherapy[J]. *Int J Pharm*, 2004, 280(1-2): 103-111.
[32] SAWADA T, SAKO K, FUKUI M, *et al*. A new index, the core erosion ratio, of compression-coated timed-release tablets predicts the bioavailability of acetaminophen[J]. *Int J Pharm*, 2003, 265(1-2): 55-63.
[33] 唐星. 口服缓控释制剂[M]. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
[34] QI XL, CHEN HY, RUI Y, *et al*. Floating tablets for controlled release of ofloxacin via compression coating of hydroxypropyl cellulose combined with effervescent agent[J]. *Int J Pharm*, 2015, 489(1-2): 210-217.
[35] CHEN K, WEN HY, YANG FF, *et al*. Study of controlled-release floating tablets of dipyridamole using the dry-coated method [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(1): 116-124.
[36] RAZA A, SHEN NA, LI JH, *et al*. Formulation of zein based compression coated floating tablets for enhanced gastric retention and tunable drug release[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 132: 163-173.
[37] JAGDALE SC, PAWAR CR. Application of design of experiment for polyox and xanthan gum coated floating pulsatile delivery of sumatriptan succinate in migraine treatment[J]. *Bio Med Res Int*, 2014, 2014: 547212.
[38] JAGDALE SC, BARI NA, KUCHEKAR BS, *et al*. Optimization studies on compression coated floating-pulsatile drug delivery of bisoprolol[J]. *Bio Med Res Int*, 2013, 2013: 801769.
[39] REDDY GS, NAYAK UY, DESHPANDE PB, *et al*. Gastroretentive pulsatile release tablets of lercanidipine HCl: development, statistical optimization, and *In Vitro* and *In Vivo* Evaluation [J]. *Sci World J*, 2014, 2014: 421931.
[40] SA B, MUKHERJEE S, ROY SK. Effect of polymer concentration and solution pH on viscosity affecting integrity of a polysaccharide coat of compression coated tablets[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 922-930.
[41] SHARMA N, SHARMA A, NISHAD DK, *et al*. Development and gamma scintigraphy study of Trigonella foenum-graecum (fenugreek) polysaccharide-based colon tablet[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(6): 2564-2571.
[42] WEI XL, LU Y, QI JP, *et al*. Anin situcrosslinked compression coat comprised of pectin and calcium chloride for colon-specific delivery of indomethacin[J]. *Drug Deliv*, 2015, 22(3): 298-305.
[43] PACHUAU L, MAZUMDER B. Evaluation of Albizia procera gum as compression coating material for colonic delivery of budesonide[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 61: 333-339.
[44] VEMULA SK, VEERAREDDY PR, DEVADASU VR. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine compression-coated tablets for colon delivery[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2014, 4(4): 310-319.
[45] VEMULA SK, VEERAREDDY PR. Development, evaluation and pharmacokinetics of time-dependent ketorolac tromethamine tablets[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(1): 33-45.
[46] VEMULA SK, VEERAREDDY PR, DEVADASU VR. Pharmacokinetics of colon-specific pH and time-dependent flurbiprofen tablets[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2015, 40(3): 301-311.
[47] VEERAREDDY PR, VEMULA SK. Formulation, evaluation and pharmacokinetics of colon targeted pulsatile system of flurbiprofen [J]. *J Drug Target*, 2012, 20(8): 703-714.
[48] VEMULA SK. Formulation and pharmacokinetics of colon-specific double-compression coated mini-tablets: Chronopharmaceutical delivery of ketorolac tromethamine[J]. *Int J Pharm*, 2015, 491(1-2): 35-41.
[49] VEMULA SK. A novel approach to flurbiprofen pulsatile colonic release: formulation and pharmacokinetics of double-compression-coated mini-tablets[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015, 16(6): 1465-1473.
[50] RUJIVIPAT S, BODMEIER R. Improved drug delivery to the lower intestinal tract with tablets compression-coated with enteric/nonenteric polymer powder blends[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2010, 76(3): 486-492.
[51] ORLU M, CEVHER E, ARAMAN A. Design and evaluation of colon specific drug delivery system containing flurbiprofen microsponges[J]. *Int J Pharm*, 2006, 318(1-2): 103-117.
[52] JAIN V, SINGH R. Design and characterization of colon-specific drug delivery system containing paracetamol microsponges[J]. *Arch Pharmacal Res*, 2011, 34(5): 733-740.

编辑:蒋欣欣/接受日期:2025-06-30