·综述·

包芯片制备技术介绍及药学研究探讨

潘　静,黄晓龙*

(国家药品监督管理局药品审评检查大湾区分中心,深圳 518017)

[摘要]　包芯片制备技术作为一种新型的药物制剂技术,运用特定的压制工艺,将药物活性成分或含药层包裹于中间,外层覆盖一层或多层具备不同功能(如保护、缓释/控释、隔离等)包衣层的药物制剂形式。包芯片通过特殊的制备工艺与结构设计,赋予药物独特的释药特性与功能特性,从而实现对药物释放的精准调控,提升药物的稳定性,并改善药物的其他性能,近年来受到广泛关注。本文通过相关文献调研,概述包芯片制备技术发展历程、制备技术原理、制备技术特点,结合包芯片制备技术的创新应用进行阐述,并对药学研究进行探讨,以期为该类制剂研究开发提供一定参考。

[关键词]　包芯片技术;压制包芯片;一步干法包芯片;制备技术;药学研究

[中图分类号] R943　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2026)14－1510－06

An introduction to tablet in tablet technology and discussion on pharmaceutical research

PAN Jing, HUANG Xiao-long*

(*Greater Bay Area Center for Drug Evaluation and Inspection of National Medical Products Administration*, *Shenzhen* 518017, *China*)

[**Abstract**]　Tablet in tablet technology, as a new type of drug formulation technology, uses a specific pressing process to wrap the active ingredient or drug containing layer in the middle, and the outer layer is covered with one or more coating layers with different functions such as protection, sustained and controlled release, isolation, etc.. Tablet in tablet technology endows drugs with unique drug release and functional characteristics through special preparation processes and structural design, thereby achieving precise regulation of drug release, enhancing drug stability, and improving other drug properties. In recent years, it has received widespread attention. This article summarizes the development history, principles, and characteristics of tablet in tablet technology through relevant literature research. It also elaborates on the innovative applications of tablet in tablet technology and explores pharmaceutical research, in order to provide some references for the research and development of such formulations.

[**Key words**]　tablet in tablet technology; compression-coated tablets; one-step dry-coated tablets; preparation technology; pharmaceutical research

在现代药学领域,药物递送系统的创新对于提升药物疗效、降低不良反应及实现精准治疗至关重要。包芯片制备技术作为一种新型的药物制剂技术,为药物剂型的优化带来了新的契机。包芯片,又称片中片或干压包衣片,通常运用特定的压制工艺,将药物活性成分或含药层包裹于中间,外层覆盖一层或多层具备不同功能(如保护、缓释/控释、隔离等)包衣层的药物制剂形式,这种特殊的制备工艺与结构设计使包芯片能实现对药物释放

[作者简介]　潘静,女,硕士,主要从事药品审评相关工作。联系电话:(0755)36696249,E-mail:panjing@gbacdei.org.cn。

[通讯作者]　*黄晓龙,男,硕士,主要从事药品审评相关工作。联系电话:(0755)33249888,E-mail:huangxl@nmpa.gov.cn。

[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.14.009

的精准调控,提升药物稳定性,并改善药物的其他性能,包芯片制备技术也因其特有的制剂优势备受行业关注。

本文通过相关文献调研,概述包芯片制备技术发展历程、制备技术原理、制备技术特点,结合包芯片制备技术创新应用进行阐述,并对药学研究进行探讨,以期为该类制剂研究开发提供一定参考。

1 包芯片制备技术介绍

1.1 包芯片制备技术发展历程 随着制剂技术发展,19 世纪出现了用于掩盖药物苦味的糖衣片,但存在制备时间长、步骤多且依赖熟练操作人员等问题。后续出现的薄膜包衣技术具有自动化水平高,工艺重现性好及显著降低操作时间等优势,但其采用水或有机溶剂作为包衣材料分散介质,可能存在有机溶剂残留、能耗高、防燃爆生产要求及环保压力等问题[1]。

1896 年 Noyes 在一项专利中提出包芯片制备技术概念,这是一种干法包衣或无溶剂包衣工艺,为后续发展奠定基础[2]。20 世纪 50 ~ 60 年代,包芯片技术被用于不相容的药物制备,其优势逐渐被行业认识,如包衣过程无溶剂使用和无加热操作,适用于对湿热敏感药物的包衣生产。该技术也逐渐开始应用于一些特殊性能药物制剂的研发,推动了药物剂型的创新[3]。20 世纪 70 ~ 90 年代,随着包芯片技术研究的深入和关键技术的发展完善,明确了诸多影响包芯片药物释放的因素,如证实了片芯处方、药物溶解度、外层物料性质、压片压力等因素对药物释放的影响,为包芯片设计优化提供了理论依据[4]。进入 21 世纪,出现了包芯片一步压制技术,解决了传统分步压制包芯片制备工艺中可能出现的无内芯片、双内芯心、内芯偏移等问题,可精确控制片剂各层重量,提升包芯片质量。随着技术发展,包芯片应用范围不断扩大,如在慢性病治疗领域的长效释放、肿瘤治疗领域的协同治疗、胃肠道疾病治疗领域的精准位置释放等方面展现出广阔前景[5]。

1.2 包芯片制备技术原理 包芯片核心结构一般由载药核心片和功能包衣层两部分构成。其中载药核心片通常含有活性药物成分、崩解剂和填充剂辅料等,主要作为含药层结构;功能包衣层通常由高分子材料(如羟丙甲纤维素、乙基纤维素等)、阻滞剂和功能辅料组成,通过物理屏障或溶胀/溶蚀机制控制药物释放动力学。例如:亲水性包衣材料遇水膨胀形成凝胶层,可延缓药物释放;疏水性包衣材料则作为屏障,阻碍药物扩散,从而调控药物释放速率[6]。

包芯片制备技术基于物理压制过程实现,包衣层与片芯之间借助机械压力紧密结合,而包衣层的组成与特性决定了包芯片的最终性能。包芯片通常为分步压制方法和一步压制方法。其中分步压制方法最为常见,首先制备含有药物及相关辅料的片芯,外层片制备时在压片模具中进行底部物料预填料,在物料中间放置上一步制备的片芯并完成一次预压,随后继续填充上部物料完成二次压制,见图 1。由于片芯单独进行设计和压制,其可在压制完成后进行包薄膜衣或肠溶衣等处理,使片芯具备独立的释放特性[7]。一步压制方法使用非常规的压片机,其冲模包括可活动的内冲头和外冲头两部分,生产时首先预填料到内冲头并完成包芯片底层预压,之后中心冲头向下滑动后填充片芯物料并进行二次预压制,最后外冲头向下滑动,填充外层物料使之包裹片芯和底层周围,并完成压制操作,见图 2。一步压制方法利用特殊冲模结构的压片机,可以实现在一台压片机设备上,进行连续压制片芯和外层的工序[8]。

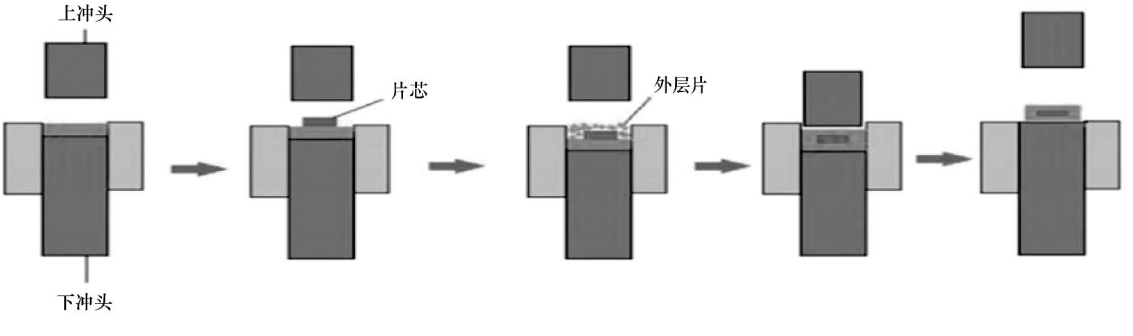


图 1 包芯片分步压制方法示意图

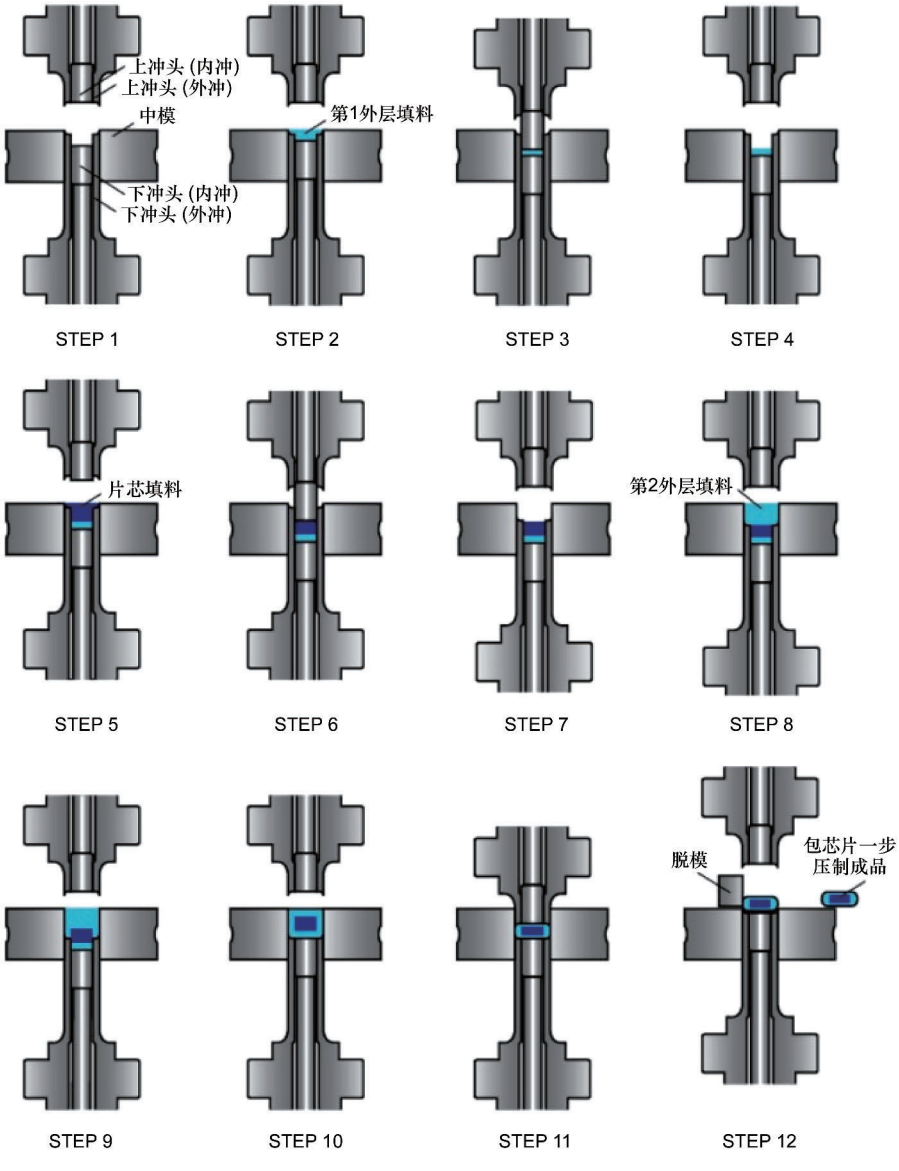


图 2　包芯片一步压制方法示意图

2　包芯片制备技术特点

2.1　调控药物释放　包芯片通过调整包衣层材料组成、厚度等，可设计为缓释、控释或脉冲释放剂型，从而实现多种药物释放模式[9]。对于慢性病治疗药物，如治疗高血压药物，采用内芯和外层包衣结构，外层包衣缓慢溶蚀，使药物持续缓慢释放，维持稳定血药浓度，减少服药次数，提高患者服药顺应性[10]。对于节律性疾病治疗药物，如哮喘在夜间发作风险高，可设计脉冲释放包芯片，在特定时间（如夜间）快速释放药物，充分发挥药物的治疗作用和疗效，最大限度地减少药品不良反应，促进合理用药，从而达到最佳疗效[11]。

2.2　提高药物稳定性　包芯片的包衣层为药物提供保护屏障。对于易氧化药物，包衣层隔绝氧气，防止药物氧化降解；对于易水解药物，包衣层减少水分接触，延长药物有效期。此外，对于光敏感药物，包衣层可阻挡光线，保证药物在储存与运输中的质量稳定性[12]。包芯片制备属于无溶剂包衣技术的一种，制备过程中不使用有机溶剂或水，且制备过程无需加热，适用于湿热敏感药物的包衣生产[13]。

2.3　改善药物口感与外观　许多药物具有苦涩味道或不良气味，极大地影响了患者的服药顺应性，儿童与老年患者对此感受更为明显。包芯片的包衣操作能够有效阻挡药物气味的散发，从而掩盖药物的

不良味道。同时,包衣操作还具备良好的灵活性,通过添加着色剂、矫味剂等辅料,可以让包芯片呈现出不同的颜色和口味。不仅使其外观更加美观,便于患者识别不同的药物产品,还能进一步改善口感,在一定程度上提高了患者的服药意愿[14]。

2.4 实现复方药物的合理配伍 复方药物中不同药物间可能存在相互作用,影响稳定性与疗效。包芯片技术将不同药物分别制成片芯或外层,通过内芯包隔离衣操作,避免药物之间直接接触,减少相互作用。采用包芯片技术还可解决药物和药物、药物和辅料及辅料和辅料之间的相容性问题,保证药物的有效性与稳定性。另外,包芯片技术还可以使不同药物达到联合用药目的,并一定程度上减少了服药次数,从而改善患者的服药顺应性[15]。

3 包芯片制备技术创新

3.1 药物剂型设计创新 包芯片技术为剂型设计提供了广阔空间。随着技术发展,包芯片应用范围不断扩大。在慢性病治疗领域,用于制备缓释/控释制剂,实现药物长时间稳定释放,提高患者服药顺应性;在肿瘤治疗方面,可将不同作用机制药物分别置于片芯和包衣层,实现协同治疗;在胃肠系统疾病治疗中,通过 pH 敏感或时间控制释放技术,使药物精准作用于胃肠道特定部位[16]。同时,人工智能在药物研发中的应用拓展到包芯片领域,可用于药物靶点识别、虚拟筛选、预测药物处方和优化生产工艺等。此外,结合智能材料,开发环境响应型包芯片,根据体内 pH、温度、酶浓度等变化自动调节药物释放速度,实现个性化精准给药,推动包芯片制备技术向智能化发展[17]。

3.2 药物释放机制研究 深入探究包芯片药物释放机制是优化其性能的关键。对于复杂结构与特殊释药模式的包芯片,其释放机制尚未完全明确。缓释/控释包衣、多层包衣或脉冲释放的包芯片,药物释放涉及包衣层溶蚀、膨胀、破裂及药物扩散等复杂过程[18]。需综合运用数学模型、体外模拟实验与体内实时监测技术,深入研究药物释放动力学过程与相关的影响因素,为精准设计包芯片提供理论支持。例如:建立数学模型预测不同条件下药物释放曲线,通过体外溶出试验验证模型准确性,并利用计算机软件预测药物在体内的释放、吸收及药动学过程等[19]。

3.3 工业化生产技术改进 推动包芯片技术广泛应用需持续进行工业化生产改进。研发先进、高效、自动化生产设备,提高生产效率,降低人工误差,保证产品质量稳定均一。开发新型连续化包芯片压制设备,实现包芯片连续稳定生产,减少批次差异。优化制备工艺,通过工艺筛选及放大研究确定最佳工艺参数[20]。建立完善质量控制体系,加强生产过程与成品质量监控,确保工业化生产包芯片符合质量标准。例如:利用 X 射线计算机断层扫描(computed tomography,CT)等技术对包芯片的内部结构进行非破坏性的观察和分析,通过断层扫描可以检测是否片芯缺失、片芯偏移及包衣层是否存在缺陷等问题,通过引入自动化控制系统,对识别的不合格样品进行剔除操作,确保产品质量的一致性和稳定性[21]。

4 药学研究探讨

4.1 原料药性质 药物的溶解度、渗透性、稳定性等性质对包芯片制剂设计影响较大。对于高溶解度的药物可能需要加入缓释辅料或采用缓释包衣材料达到缓释效果;对于低溶解性的药物,需要考虑如何促进药物的释放和吸收,如选择合适的增溶剂辅料或生产工艺(如原料药微粉化、采用固体分散体技术等增溶技术)[22],具体应根据药物特点、疾病治疗目的及临床需求等综合考量;药物的稳定性则关系到在包芯片制备和储存过程中药物是否会发生降解,影响安全性及有效性。

4.2 产品研发 包芯片制备涉及的影响因素较多,如片芯处方组成、药物溶解度;外层物料性质、调释作用辅料的种类及粒度分布、外包衣层厚度与孔隙率、内芯与外层的占比、压片参数等均可能对药物释放及特性产生影响[23],实操过程还需结合产品特性和包芯片技术特点进行充分评估研究。由于压片设备的特殊性,压片步骤可能存在多次预压操作,应关注相关参数(如主压压力、压片机转速、填料器转速等)的确定依据及压片工艺稳健性[24],批量放大时应关注设备变更带来的放大效应。包芯片制备过程中可能出现中间产品长时间暂存情况,需酌情进行评估研究。

4.3 制剂工艺 包芯片制备过程中,核心片剂在模具中的定位较为关键。若核心片剂定位不准确,会导致包衣厚度不均匀,影响药物的释放性能。生产过程中应结合压片机的工作原理,关注片芯位置的控制策略,以及防止缺芯片、双芯片及片芯偏移的控制措施等,还应关注压片过程中及后续放置时片剂内部压力释放导致的裂片现象[25]。此外,包衣材料的用量、物料流动性、压缩力等因素也会对制剂质量

产生影响。如包衣材料用量不足可能无法实现预期的药物释放控制,物料流动性影响外层包衣均匀性,而压缩力过大可能会破坏核心片剂或影响包衣与核心的结合力[26]。使用一步压制方法不需要单独制备内芯和放置内芯过程,可一定程度避免片芯缺失和片芯定位问题,提高了工艺的稳健性[27]。但一步压制也存在设备要求高、批量放大困难和工业化程度低的问题。

4.4 质量控制 包芯片质量受片芯质量、片芯位置、包衣层材料及包衣均匀性、包衣层与片芯结合力等多种因素影响[28]。通常应在片剂常规质控要求基础上,建立合理的质量标准质控项及限度,其中对于溶出度项目需结合包芯片及产品情况建立合适的、具有一定区分力的溶出方法,对于复方制剂还应关注有关物质研究时杂质归属及控制限度等。虽在开发及标准制定时拟定了质量检测指标与方法,但对一些可能影响产品质量属性的检测与评价仍应关注,如片芯位置是否准确、压制后内芯是否破裂等,通常通过工艺研究及验证保证产品质量可控。考虑有些包芯片释药机制的复杂性(如缓释、迟释、pH 诱导释放、节律释放、复方药物双相释放等)[23],建立体外试验反映相应的释药机制通常存在一定难度,药物释放的体内外相关性仍值得进一步探讨。

本文仅对包芯片药学研究中的几个方面进行探讨,并未涵盖可能出现的所有问题,在包芯片研究中还需关注不限于药物性质、制备工艺、质量控制以及体内行为等多个维度,结合治疗疾病需求和包芯片特性进行充分评估研究。

5 讨论

包芯片制备技术作为一种新型的药物制剂技术,凭借其独特的内外双层结构和精准释药特性,在提升用药安全性和改善药物性能方面展现出巨大潜力,但也可能面临制备工艺复杂、设备成本高与质量控制难等挑战。包芯片技术作为固体制剂领域的一种突破,随着多学科融合,在剂型设计创新、药物释放机制研究、工业化生产技术改进及智能化的持续发展和深度融合,未来有望推动药物递送系统向智能化、精准化方向发展,为临床应用提供“按需释药、动态调控”新的个性化治疗手段,拓宽制剂研究开发思路,为临床应用及患者提供更优质的药物制剂,推动药学事业发展。

[参 考 文 献]

[1] BOSE S, BOGNER RH. Solventless pharmaceutical coating processes: a review[J]. *Pharm Dev Technol*, 2007, 12(2): 115 – 131.

[2] GAIKWAD SS, KSHIRSAGAR SJ. Review on tablet in tablet techniques[J]. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2020, 9(1): 1.

[3] SATEESH KUMAR V. Compression coating-an approach to colon-specific drug delivery: review[J]. *Mod Appl Bioequivalence Bioavailab*, 2017, 1(3): 1 – 5.

[4] PAWAR R, JAIMINI M, CHAUHAN BS, *et al*. Compression coated tablets as drug delivery system (tablet in tablet): a review[J]. *IJPRD*, 2014, 6(1): 21 – 33.

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

[6] MARONI A, ZEMA L, CEREA M, *et al*. Erodible drug delivery systems for time-controlled release into the gastrointestinal tract[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2016, 32: 229 – 235.

[7] OZEKI Y, WATANABE Y, INOUE S, *et al*. Evaluation of the compression characteristics and physical properties of the newly invented one-step dry-coated tablets[J]. *Int J Pharm*, 2003, 267(1 – 2): 69 – 78.

[8] OZEKI Y, WATANABE Y, OKAMOTO H, *et al*. Development of dividable one-step dry-coated tablets (dividable-OSDRC) and their evaluation as a new platform for controlled drug release[J]. *Pharm Res*, 2004, 21(7): 1177 – 1183.

[9] INIGO P, RAMPRASAD R, SENTHILKUMAR SR, *et al*. A review of tablet in tablet vitamin D3 formulation techniques[J]. *Am J Pharm Health Res*, 2018, 6(5): 1 – 15.

[10] 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.

[11] THAKUR S, SINGH B, MISHRA V, *et al*. Bilayer tablet based chronotherapeutics in the management of nocturnal asthma: an overview[J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2019, 13(2): 74 – 82.

[12] CEREA M, ZEMA L, PALUGAN L, *et al*. Recent developments in dry coating[J]. *Pharm Technol Eur*, 2008, 20(2): 40 – 44.

[13] MANNAN A, RAO K. Novel chewable tablet-in-tablet dosage form of Orlistat and Venlafaxine hydrochloride: development and evaluation[J]. *J App Pharm Sci*, 2015: 91 – 97.

[14] AKHTAR NEHAL AHMED S, RAVINDRA PATIL S, SADIQUE KHAN MK, *et al*. Tablet coating techniques: concept and recent trends[J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2021, 66(1): 43 – 53.

[15] PAVAZHAVIJI P, N RA. Fixed-dose combination drugs as tablet in tablet: a review[J]. *Int J Multidiscip Adv Sci Res Innov*, 2021, 1(9): 169 – 177.

[16] 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.

[17] AGARWAL G. A review on tablet in tablet for cancer and use of artificial intelligence (AI)[J]. *J Can Res Rev Rep*, 2024: 1 – 4.

[18] 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.

[19] LUKACOVA V, WOLTOSZ WS, BOLGER MB. Prediction of modified release pharmacokinetics and pharmacodynamics from *in vitro*, immediate release, and intravenous data[J]. *AAPS J*, 2009, 11(2): 323 – 334.

[20] DAHMASH EZ, AL-KHATTAWI A, IYIRE A, *et al*. Quality by

Design (QbD) based process optimisation to develop functionalised particles with modified release properties using novel dry particle coating technique[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206651.

[21] TOKUDOME Y, OHSHIMA H, OTSUKA M. Non-invasive and rapid analysis for observation of internal structure of press-coated tablet using X-ray computed tomography[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(6): 678 - 682.

[22] YADAV K, SACHAN AK, KUMAR S, *et al*. Techniques for increasing solubility: a review of conventional and new strategies[J]. *Asian J Pharm Res Dev*, 2022, 10(2): 144 - 153.

[23] KHAN N, ZENDE S, VAIRAGE N, *et al*. Compression coating technique: A Review[J]. *IJHSSM*, 2023, 2(3): 596 - 601.

[24] LIN KH, LIN SY, LI MJ. Compression forces and amount of outer coating layer affecting the time-controlled disintegration of the compression-coated tablets prepared by direct compression with micronized ethylcellulose[J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90(12): 2005 - 2009.

[25] OZEKI Y, WATANABE Y, INOUE S, *et al*. Comparison of the compression characteristics between new one-step dry-coated tablets (OSDRC) and dry-coated tablets (DC)[J]. *Int J Pharm*, 2003, 259(1 - 2): 69 - 77.

[26] 杨茜, 李慧义. 无定型固体分散体制剂的处方、工艺与质量控制策略[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(6): 743 - 749.

[27] MAITI S. OSDrC: a revolution in drug formulation technology[J]. *J Pharma Sci Tech*, 2014, 4(1): 12 - 13.

[28] GAIKWAD SS, KSHIRSAGAR SJ. Application of Tablet in Tablet technique to design and characterize immediate and modified release tablets of Timolol maleate[J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e25820.

编辑:毕晓帆/接受日期:2025 - 07 - 22