粉末机械干法包衣研究进展

黄永清，叶 英，周良良，陈振华*
（江西科技师范大学药学院，江西省药物分子设计与评价重点实验室，江西南昌 330013）

摘要：粉末机械干法包衣是一种直接用细粉对颗粒进行包衣的技术，可形成“有序结构”的复合粒子。采用粉末机械干法包衣工艺能避免使用有机溶剂或水，减少干燥带来的成本及有机溶剂的污染，目前在制药研究中主要用于提高粉末流动性、制备缓控释微粉及掩味等目的。粉末机械干法包衣的包衣效率主要受包衣材料的杨氏模量、粒径大小等性质，以及处理过程参数如仪器的种类、转速、处理时间等的影响。本研究综述了粉末机械干法包衣技术在药剂学领域的应用及影响因素。

关键词：粉末机械干法包衣；复合粒子；应用；影响因素
中图分类号：TQ460.6^{+}1 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)06-0785-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.06.003

Research Progress of Mechanical Dry Particle Coating

HUANG Yongqing, YE Ying, ZHOU Liangliang, CHEN Zhenhua*
(*Jiangxi Provincial Key Lab. of Drug Design and Evaluation, School of Pharmacy, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013*)

ABSTRACT: Mechanical dry particle coating is a kind of technology which can directly cover the surface of larger core(host) particles with fine shell(guest) particles and form composite particles with "ordered structure". The mechanical dry particle coating can avoid the use of organic solvents or water, reduce the cost of drying process and the pollutions caused by organic solvents. In pharmaceutical research, it is mainly used to improve the powder flowability, prepare sustained- and controlled-release micropowders and achieve the purpose of taste-masking. The coating efficiency of mechanical dry particle coating is mainly affected by the properties of fine powders(such as Young's modulus, particle size) and process parameters(such as the type of instrument, rotating speed, and processing time). This paper reviews the applications of mechanical dry particle coating in pharmaceutics and its influencing factors.

Key Words: mechanical dry particle coating; composite particle; application; influence factor

粉末是制药、食品、农业等行业中最重要和应用最广泛的工业材料形式之一。制药行业中通常需要使用粒径较小的细粉，在制备过程中会出现流动性差、结块、与水分发生反应等问题，使得后续处理（如压片、封装）难以进行，从而增大了制药工艺的难度[1]。然而，粉末粒子又是颗粒剂、片剂等固体制剂的最小单位，同时粉末也可以单独作为一种制剂形式。因而，研究者试图通过包衣来改变细颗粒或粉末的表面性能和功能，以改善流动性和稳定性等问题，同时包衣还可掩盖不良口感和气味、防止交叉污染、提高药物溶出、控制药物释放等[2—5]。粒子表面改性通常采用湿法包衣方法（如盘式和流化床涂布机）或凝聚等湿化学技术[3]。但湿法包衣

收稿日期：2021-08-13
基金项目：国家自然科学基金项目(81703716)、江西省自然科学基金项目(20202BABL206151)、江西省教育厅(江西科技师范大学)研究生创新专项资金项目(YC2021-S773)
作者简介：黄永清(1998—)，男，硕士研究生，专业方向：药物新剂型及质量分析。
通信作者：陈振华(1982—)，男，校聘教授，从事药物新剂型及质量分析研究。
E-mail：zhenhuachen@jxstnu.edu.cn

存在一些缺点，如有机溶剂污染及干燥等后处理导致的成本升高，且小于 100 μm 的细粉难以用湿法技术包衣；粉末机械干法包衣工艺是相对较新的方法，它克服了传统湿涂层方法的各种缺点，还可以对细粉进行有效涂覆[2—4]。

粉末机械包衣是通过机械力的作用，将亚微米和纳米级客体粒子涂覆在较大的微米级主体粒子上，形成一种“有序混合”的“核壳结构”复合粒子；根据主体粒子和客体粒子的性质和尺寸以及使用设备的操作条件，客体粒子可包裹在主体粒子表面，形成稳定的涂层后再进行固化操作，使客体粒子软化，形成无缝隙的薄膜[2,4,6—8]，形成过程示意见图 1。本研究综述了粉末机械干法包衣在药剂学领域的应用及影响粉末机械干法包衣效率的因素。

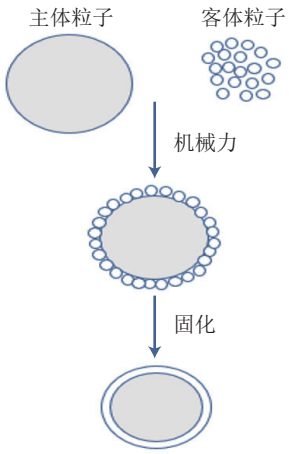


图 1　复合粒子的形成过程

Fig.1　Formation Process of Composite Particles

1　粉末干法包衣技术的包衣原理

1.1　增塑剂干粉包衣

将增塑剂与包衣粉末交替或同时喷向固体制剂表面时，液体增塑剂可润湿固体制剂与包衣粉末，基于液体增塑剂的毛细管作用力，包衣粉末黏附在固体制剂表面形成一个整体，实现包衣。增塑剂干粉包衣设备易得、工艺简单，只需对现有包衣设备（如旋转包衣机、流化床包衣机）简单改装、添加喷粉装置即得，但增塑剂用量较大，通常要达到聚合物质量的 30%以上[9—11]。

将季铵基甲基丙烯酸酯共聚物 B 型（Eudragit RS）、季铵基甲基丙烯酸酯共聚物 A 型（Eudragit RL）用作缓释包衣粉末对茶碱微丸进行包衣，所得包衣微丸在（25±2）℃、相对湿度（RH）（10±5）%下贮存 6 个月，未见发生黏结，药物释放曲线也没有显著改变[12]。将羟丙甲纤维素琥珀酸酯（HPMCAS）用作肠溶包衣粉末对茶碱（TPL）微丸进行包衣，所得包衣微丸在 25 ℃、RH 10%或 60%条件下贮存 24 个月，包衣膜仍具有恒定的胃阻力特性[9]。

1.2　静电干粉包衣

通过静电喷枪，使包衣粉末带电并喷涂到底物上，静电力能促进粉末黏附在基体表面，且由于包衣粉末带同种电荷，粉末之间的排斥作用使得粉末分散在固体制剂表面后能形成均匀的涂层。静电干粉包衣适用于电阻率较小的固体制剂，包衣设备可通过对旋转包衣机的改装得到：使锅体接地并配有静电喷枪[9—11]。

将 Eudragit RS、Eudragit RL 用作缓释包衣粉末对吡罗昔康微丸进行包衣，包衣微丸在 40 ℃、RH 75%条件下贮存 1 个月，药物释放曲线没有显著改变，包衣后的微丸稳定性较好[13]。

1.3　热黏合包衣

当温度高于包衣聚合物材料的玻璃化转变温度时，聚合物材料会软化，涂层材料的黏度可以充分降低，从而导致毛细力的形成，促进粉末黏附到固体制剂表面。包衣设备可通过改装滚圆器（添加红外加热及供粉装置）得到。热黏合包衣技术不适用于热敏性药物[9—11]。

将 Eudragit RS、Eudragit RL 用作缓释包衣粉末对茶碱片进行包衣，包衣片在 25 ℃、RH 60%和 40 ℃、RH 75%条件下贮存 3 个月，药物释放速率没有明显下降，包衣后的片剂稳定性较好[9]。

1.4　粉末机械干法包衣

不同于上述干粉包衣技术，粉末机械干法包衣主要用于细粉的包衣。通过机械处理使主体粒子与客体粒子的运动趋于同步，由于粒子之间的碰撞，主客体粒子之间的距离变小、范德华力增大。对于粒径仅数微米的干粉，范德华力是粒子间黏附的主

导力；与重力相比，黏附力很大，所以客体粒子能黏附在主体粒子周围形成稳定的“有序结构”[1,3,14]。

采用氢化菜籽油（HRSO）和氢化蓖麻油（HCO）作为客体粒子对含有 TPL 的主体粒子进行包衣以制备缓控释微粉；包衣后，未观察到 TPL 的晶型发生改变[15]。

2 粉末干法包衣的常用设备和辅料

2.1 包衣设备

如上所述，前 3 种粉末干法包衣设备可通过对普通包衣设备的改装获得；粉末机械干法包衣的常用设备及特点见表 1[1−2]，此外还有流体能量磨（fluid energy mill，FEM）、高剪切混合机等。

2.2 常用辅料

增塑剂干粉包衣、静电干粉包衣及热黏合包衣主要用于制备肠溶及缓控释制剂。常用的肠溶辅料有甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物 E 型（Eudragit E PO）及 HPMCAS，缓控释辅料有 Eudragit RS、Eudragit RL、乙基纤维素（EC）、果胶、羟丙甲纤维素（HPMC）等。这些聚合物在包衣前与抗黏剂（如滑石粉）混合用作包衣粉末，且需要微粉化［$d(0.5)$ <30 μm］，其中用于静电干粉包衣的辅料必须具有累积电荷且衰减率低。用于热黏合包衣的聚合物，需要通过热熔挤出等手段使聚合物预塑化，或者与低熔点聚合物制备成固体分散体粉末。

粉末机械干法包衣主要用于提高粉末的流动性及制备缓控释微粉。用于提高流动性的辅料有纳米二氧化硅、硬脂酸镁（MgSt）、硬脂酸钠及 L- 亮氨酸等；用于缓控释的辅料有聚乙烯蜡（PE 蜡）、巴西棕榈蜡、HCO、HRSO、Eudragit 系列分散体（RL、NE 30D、RS 30D、FS 30D、L 30D-55）、EC 水分散体、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸二乙基胺乙酯共聚物分散体（Kollicoat Smartseal 30D，Kol-SS）的喷雾冷冻干燥粉末。用于粉末机械干法包衣的辅料粒径（通常为纳米到亚微米）需比主体粒子粒径小 1 ～ 2 个数量级，且用于缓控释的辅料需杨氏模量低、可变形性能好。对于杨氏模量及玻璃化转变温度较高的合成聚合物辅料，通常要通过喷雾冷冻干燥技术将其分散体制成纳米团聚体粉末后使用。

3 粉末机械干法包衣的应用

3.1 改善溶出度

提高难溶性药物的溶出度，可提高药物的生物利用度。目前研究表明，在不使用其他介质的条件下，利用粉末机械干法包衣技术可生产球状药物复合颗粒，改善溶解特性。有研究以纳米二氧化硅（16 nm）为客体粒子，布洛芬（20 μm）为主体粒子，使用流体能量磨将纳米二氧化硅涂覆在布洛芬表面形成复合粒子，再将复合粒子与赋形剂混合后直接压制成片[16]。当片剂载药量为 60%时，未包衣的布洛芬与赋形剂直接压制的片剂，溶出度达到 80% 所需的时间为 55 min，而复合粒子与赋形剂直接压制的片剂只需 3 min，且 5 min 时溶出率能达到 92%。KUNNATH 等使用共振声混合器进行干法包衣，研究表明将纳米二氧化硅干法包衣黏结于原料药［对乙酰氨基酚（APAP）及布洛芬］可提高共混物的充填性和流动性，促进粉末高速压片，相比于纳米二氧化硅直接与原料药、赋形剂混合压制成片，经干法包衣预处理的片剂 2 min 时的溶出率可从 40%提高到 85%[17]。NIWA 等使用 Nobilta mini 将客体粒子苯妥英（Phe，9.23 μm）干法包覆在主体粒子玉米淀粉（CS，19.45 μm）表面，同时将 CS

表 1 粉末机械干法包衣的常用设备的优缺点

Tab.1 Advantages and Disadvantages of Common Equipment for Mechanical Dry Particle Coating

种类	优点	缺点
机械粉末融合器（如AMS-Mini、Nobilta mini）	主体粒子粒径无明显减小；可控制加工温度；适用于黏性粒子	需预混；要求主体粒子形状较好
共振声混合器（如LabRAM）	主体粒子粒径无明显降低；不需预混；可控制加工温度	粉末在处理过程中会受热
磁力辅助冲击涂层（magnetically assisted impaction coating，MAIC）	主体粒子粒径无明显减小；处理时间短、耗能低	需预混；有污染倾向；涂层的机械阻力较小
锥形磨机（如Co-Mill）	主体粒子粒径无明显减小；降低粉尘产生	需预混；客体粒子会在锥形磨表面损失

充当研磨介质[18]。当使用粒径为 76 和 213 μm 的 Phe 时，药物晶体可被充分粉碎，经加工后同样可形成 Phe 包覆在 CS 表面的复合粒子。该复合粒子在 pH 1.2 和 6.8 的条件下，30 min 时溶出率能达到 80%左右，而未经过处理时 Phe 溶出度只有 5%左右。以羧甲基淀粉钠为核心粒子、Phe 为客体粒子，使用 Nobilta mini 将 Phe 干法包覆在具有膨胀性能的羧甲基淀粉钠表面，制备成的复合粒子与水接触时会迅速膨胀，促使细小的药物颗粒有效脱离主体颗粒，实现药物快速释放，可进一步改善 Phe 的溶出[19]。TAY 等采用机械干法包衣，使用 AMS-Mini 将客体粒子 MgSt、硬脂酸钠包裹在主体粒子吲哚美辛表面，包衣后样品的堆密度和振实密度均显著增加、内聚力均显著降低、溶出效果均增强[20]。

3.2　提高粉末的流动性

在制药工业中，粉末的流动性与其混合、充填、灌装等各个基本操作单元有密切关系。若粉末流动性不佳会导致投料量不均，甚至堵塞设备。特别是对于一些制剂，粉末流动性的微小差异都可能影响投料及灌装剂量的稳定和均一性[21]。表 2 中列举了通过粉末机械干法包衣提高粉末流动性的实例。

3.3　制备缓控释微粉

缓控释制剂可影响药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程，延长作用时间，更好地发挥药物疗效[38]。缓控释粉剂可灵活地以多种形式、不同剂量给药，且包衣后可进行掩味，克服了传统缓控释制剂的缺陷[39]。表 3 是利用粉末机械干法包衣制备缓控释微粉的应用。

3.4　其他应用

MORE 等将超细布洛芬粉末干涂在布洛芬粉末上，提高了布洛芬的可压性和变形性[43]。CAPECE 等使用共振声混合器将巴西棕榈蜡包覆在 APAP 固

表 2　粉末机械干法包衣增加粉末流动性的研究实例

Tab.2　Examples of Mechanical Dry Particle Coating to Increase Powder Flowability

操作条件	主体粒子	客体粒子	效果
1%客体粒子，5 000 r/min，10 min，(22±2) ℃循环水[22]	α-乳糖一水合物	MgSt，气相二氧化硅	休止角从 64.9°分别降低到 46.5 和 38.4°
5 000 r/min，10 min，(22±2) ℃循环水[23]	α-乳糖一水合物	MgSt	流动函数（flow function，FFC）从 3.1 升高到 17.9
5 000 r/min，10 min，25 ℃以下循环水[24]	硫酸沙丁胺醇微粉	MgSt	FFC 升高 6.49
手工预混，特定转速，25 ℃循环水[25]	一水乳糖	MgSt	卡尔指数（Carr index，CI）从 49.7 下降到 27.4，FFC 升高了 10.84
900 r/min，5 min，(22±2) ℃循环水[26]	布洛芬	MgSt	CI 由 37 降到 17，FFC 由 4.02 升高到 10.61
500 ～ 3 000 r/min，2 ～ 10 min[27]	微晶纤维素	MgSt	CI 由 30.51 降到 19.94
900 r/min，5 min，(22±2) ℃循环水[28]	布洛芬	MgSt，疏水气相二氧化硅，硬脂酸富马酸钠，L-亮氨酸	FFC 由 4. 02 分别升高到 8.78、8.34、4.47、8.61
900 r/min，5 min，(22±2) ℃循环水[29]	布洛芬	MgSt，疏水气相二氧化硅，L-亮氨酸	FFC 由 3.52 分别升高到 4.01、18.1、5.06
5%客体粒子，500 ～ 1 500 r/min，1 ～ 30 min[30]	糖颗粒	MgSt	流速指数（flow rate index，FRI）从 0.9 降低到 0.6
5%客体粒子，500 ～ 1 500 r/min，30 ～ 600 s[31]	糖颗粒	MgSt	FRI 可从 0.87 降低到 0.56
0.1%～ 2%客体粒子，2 200 r/min，0 ～ 40 次循环混合[32]	微晶纤维素	纳米二氧化硅	流动系数（flow factor）从 10 升高到 47
1 300 r/min，457 μm 圆孔筛网，粉末流速 10 g/min[33]	APAP、布洛芬、抗坏血酸	亲水、疏水二氧化硅	对于 3 种模型药物：FFC 分别从小于 2 升高到介于 2 和 4，4 升高到 12，5 升高到 10 以上
加速度 75×*g*，60 Hz[34]	APAP 及 3 种活性药物	纳米二氧化硅	FFC 由 1 ～ 2 增加到 4 ～ 7
磁铁与主客体复合粒子质量比 3 ∶ 1，10 min[35]	黏性CS	6 种不同二氧化硅	接触角从 52°降至 27°
60 Hz，加速度 75×*g*，10 min[17]	APAP 的粗粉和微粉，布洛芬微粉化 APAP	疏水、亲水二氧化硅	FFC 可由 3 左右分别提高到 17.4、12.5、7
加速度 75×*g*，5 min[36—37]		疏水纳米二氧化硅	FFC 由 1.7 增加到 3.9

表 3 粉末机械干法包衣制备缓控释微粉的研究实例

Tab.3 Examples of Mechanical Dry Particle Coating to Prepare Sustained- and Controlled-release Micropowders

操作参数	主体粒子	客体粒子	效果
60 Hz，加速度 100×g[40]	抗坏血酸或布洛芬	PE 蜡，巴西棕榈蜡	全部溶出所需时间分别由 10 s 延后到 90 min 及由 20 min 延后到 80 min 以上
28 000 r/min，5 min[15]	包覆 TPL 的 CS	HCO，HRSO	溶出时间由 10 min 延后到 8 h
21 000 r/min，5 min，容器温度 5 ℃[41]	多孔二氧化硅负载 TPL	HCO	TPL 溶出 50%的时间由 14 min 延后到 405 min
250 ～ 300 mg 粉末混合物，在 22 ～ 23 ℃下旋转[42]	奎宁	巴西棕榈蜡	奎宁全部溶出时间由 10 min 延后到 2 h
1 000 r/min 预运行 2 min，3 000、5 000 或 7 000 r/min，10 min，处理温度 20 ℃[8]	TPL	Eudragit RL 分散体的冷冻干燥粉末	TPL全部溶出时间由10 min延后到2 h以上
300 r/min，10 min，25、60、80 ℃循环水[7]	TPL	EC水分散体的喷雾冷冻干燥粉末	TPL 全部溶出时间由 3 min 延后到 90 min 以上
3 000 r/min，10 min，25 ℃循环水[6]	TPL	Eudragit NE 30D，Eudragit RS 30D，Eudragit FS 30D，Eudragit L 30D-55，Kol-SS 的喷雾冷冻干燥粉末	TPL 全部溶出时间由 3 min 延后到 60 min 以上
振幅 0.5 mm，频率 90 Hz，10 min，然后加入氧化锆珠同条件混合[5]	双氯芬酸钠	聚（丙烯酸乙酯 / 甲基丙烯酸甲酯 / 甲基丙烯酸 2- 羟乙酯）	双氯芬酸钠全部溶出时间由 4.5 h 延后到 12 h 以上

体分散体表面，抑制了 APAP 表面的结晶，提高了稳定性[44]。SAEKI 等先用 Phe 包覆羧甲基淀粉钠形成复合粒子（作为主体粒子），再将 Kol-SS 作为客体粒子包覆主体粒子，抑制 Phe 在口腔溶解，实现了掩味作用[4]。张芳将客体粒子黄芩苷包覆在主体粒子穿心莲内酯表面以降低穿心莲内酯的苦味，提高了用药依从性[45]。CHEN 等以 Eudragit S100 超细粉为客体粒子，白头翁总皂苷为主体粒子，制备了具有结肠靶向特性的复合微粉；大鼠灌胃给予复合微粉或原料药，6 h 后，复合微粉组在结肠组织中的浓度为 4.5 μg/ml（原料药组仅接近 1 μg/ml），且白头翁总皂苷的达峰时间延后、平均驻留时间延长；该结果显示仅需原料药 1/4 剂量的复合微粉即可对小鼠溃疡性结肠炎达到与原料药相同的治疗效果[46]。

4 影响粉末机械干法包衣效率的因素

4.1 涂层材料的性质

材料的杨氏模量可影响涂层的形成，如蜡状材料的杨氏模量低、可变形性好，涂覆效率较好；对于高杨氏模量、低可变形性的材料，材料的玻璃化转变温度（T_g）则对包衣效率有重要的影响。将粗颗粒［d(0.5)=270 μm］作为主体粒子，PE 蜡、巴西棕榈蜡分别作为客体粒子［d(0.5) 约 5 μm］制备复合粒子，其中 PE 蜡的杨氏模量比巴西棕榈蜡高近 200 MPa；随着客体粒子增多，巴西棕榈蜡的涂覆效率更高[47]。KONDO 等研究表明纳米团聚体的 T_g 越高，则破碎性能越强，进一步破碎就可使低可变形性材料的粒径最小化，促进涂层形成[6]。在涂层材料中添加增塑剂等对包衣效果影响较大，如 SAEKI 等先制备羧甲基淀粉钠与 Phe 形成的有序膨胀药物颗粒，然后利用 Kol-SS 的冷冻干燥粉进行干法包衣以抑制 Phe 在口腔的溶解；若在将 Kol-SS 制成冷冻干燥粉的过程中添加增塑剂，则可在较低的处理温度下促进包衣[4]。客体粒子的大小是一个不可忽略的因素，客体粒子越小，则包覆效率越高、涂层质量越好，通常客体粒子比主体粒子小 1 个数量级。YANG 等用几种不同的设备将二氧化硅干法涂布在 CS 上，观察到涂覆效率与客体粒子的尺寸成反比[35]。ZHENG 等研究也表明客体颗粒尺寸越大时涂层质量越差[48]。同样以粗颗粒［d(0.5)=270 μm］为主体粒子，客体粒子为聚四氟乙烯（PTEE）纳米粒［d(0.5)=100 nm］、PTEE 蜡粉（13.0 ～ 20 μm），结果表明 PTEE 纳米粒的包覆效率更高[47]。

4.2 处理条件

通常来说，所使用的仪器强度较高或处理强度较高时，包衣效率越高、所获得涂层的质量也越好。YANG 等发现使用 MAIC 技术和 Hybridize（HB）混合器处理所获得的复合粒子涂层比 V 型搅拌器及简

单手工混合所得产物的涂层更均匀，包衣效率也更高，这表明涂层质量、包覆效率与设备的构造及强度有密不可分的关系；且处理时间越长，客体颗粒更松散且能更好分散，提高 CS 流动性的效果也更好[35]。VILELA 等通过简单搅拌、紊流混合器和 HB 混合器 3 种方式制备复合粒子，由于 HB 混合器产生的机械力强度更高，能使主客体粒子间的相互作用强度更强，因此形成的涂层更均匀、效率更高[49]。SATO 等使用 Cyclomix 高剪切混合器进行了干燥涂层试验，并计算了碰撞次数和碰撞频率，观察到碰撞次数随转速增加而增加[31]。ZHOU 等认为改善表面纹理与涂覆润滑剂同样重要[25]。将乳糖为主体粒子、MgSt 为客体粒子，当仪器转速从 1 000 r/min 增加到 4 000 r/min，乳糖的流动性增加，但从 4 000 r/min 增加到 5 000 r/min 时流动性变化不明显；处理时间从 5 min 增加到 20 min，乳糖的流动性增加，但处理 10 与 20 min 的流动性变化不明显。但 ZHENG 等研究表明，对于杨氏模量较高的客体粒子，当与主客体粒子大小仅相差 1 个数量级时，在混合强度大于一定值时会发生弹跳导致主客体粒子分离，因此不建议采用较高的混合强度；不过当主体粒子的粒径比客体粒子大 2 个数量级时，混合过程中的碰撞不会导致脱离，反而可降低客体粒子间的团聚，此时建议提高处理强度[48]。KOSKELA 等报道小粒径微晶纤维素［$d(0.5)<78$ μm］的流动性能在叶片转速较低、加工时间较短的情况下得到了显著改善，而大粒径的微晶纤维素［$d(0.5)>144.1$ μm］颗粒不能承受混合过程中的高剪切力，会破碎成更小的碎片[27]。处理温度对涂层效率的影响也至关重要，KONDO 等报道当处理温度高于材料的 T_g 时，由于塑性变形、涂层软化，包覆量增加、孔隙率降低，可有效防止在固化过程中出现裂缝[6—7]。客体粒子的填充比决定了形成涂层的完整性，SATO 等研究表明在较高的旋转速度下，填充比对流动性影响并较小[31]，所以要在形成有效涂层的条件下尽可能使用最少的辅料，参照理想的 100%主体粒子表面覆盖率，对于完美体系，可以由主体粒子与客体粒子的尺寸比 k_H 得到质量分数 w，计算公式如下[30—31]。

$$w=\frac{4C_{2D}(k_H+1)^2}{4C_{2D}(k_H+1)^2+\frac{\rho_H}{\rho_I}k_H^3}$$

$$k_H=\frac{r_H}{r_I}$$

式中，C_{2D} 是客体粒子在主体粒子表面的二维表面堆积率，紧凑六边形结构的 C_{2D} 为 0.906，随机排列结构的 C_{2D} 为 0.82，二次松散堆积结构的 C_{2D} 为 0.785[50]；ρ_H 和 ρ_I 主体粒子和客体粒子的密度；r_H 和 r_I 分别表示主体粒子和客体粒子的半径。还可根据客体粒子质量百分比（G_{WT}）的计算公式来确定理论所需的质量[35]。

$$G_{WT}=\frac{(Nd^3\rho_d)}{(D^3\rho_D)+(Nd^3\rho_d)}\times 100\%$$

$$N=\frac{4(D+d)^2}{d^2}$$

式中，D 和 d 分别表示主体粒子和客体粒子的半径，ρ_D 和 ρ_d 主体粒子和客体粒子的密度，N 为完全覆盖主体粒子表面所需要的客体粒子数。

5　总结

粉末机械干法包衣可以在细粉表面形成有效的涂层，成功实现多种应用。例如，将润滑剂涂覆在黏性粉末表面，可提高黏性粉末的流动性；降低苦味药物在口腔的溶解度来掩味；还可根据需要制备缓控释微粉、靶向微粉等。因此，采用粉末机械干法包衣，一方面可以减少湿法包衣带来溶剂污染及操作成本增加，另一方面还可提高药物的生物利用度及患者的顺应性。粉末机械干法包衣的包衣效率主要受客体材料性质如杨氏模量、粒径，以及处理强度如仪器的种类、加工时间、转速等的影响。在干法包衣过程中，只要颗粒不会被分解，就应选择较高的转速，这可以减少处理时间，但处理强度有一个范围，超过一定强度会引起磨损，从而降低干涂层的质量及包覆率。相对较大的客体颗粒，选择较低的强度或许更好。在处理过程中可以把处理温度提高到涂层材料的 T_g 以上，还可以在涂层材料预处理中添加增塑剂以降低其 T_g，这样有利于粉末

的包衣。

粉末机械干法包衣是一个非常有前景的能改善粉末性能的技术，可用于制药、食品等行业。粉末机械干法包衣目前的研究主要集中在改善药物溶解度、改善粉体流动性、制备缓控释微粉、掩味等。由于粉末机械干法包衣具备独特优势，其相关研究将越来越多，随着研究的不断深入与软硬件设施的发展，这项技术将应用于更多的领域，有望实现工业化。

致 谢：江西科技师范大学创新训练项目(20211504109)给予资助。

参考文献：

[1] SHARMA R, SETIA G. Mechanical dry particle coating on cohesive pharmaceutical powders for improving flowability – a review [J]. *Powder Technol*, 2019, **356**: 458-479.

[2] GERA M, SAHARAN V A, KATARIA M, *et al*. Mechanical methods for dry particle coating processes and their applications in drug delivery and development [J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2010, **4**(1): 58-81.

[3] PFEFFER R, DAVE R N, WEI D, *et al*. Synthesis of engineered particulates with tailored properties using dry particle coating [J]. *Powder Technol*, 2001, **117**(1/2): 40-67.

[4] SAEKI I, KONDO K, FURUKOSHI Y, *et al*. Design of taste-masked swellable drug particles using dry-coating technology with mechanical curing [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **160**: 9-22.

[5] YASUNAGA T, NAKAMURA K, ANDOH T, *et al*. Binder-free dry particulate coating process using a mild vibration field: effects of glass-transition temperature and powdering method of polymeric coating agents on coating performance [J]. *Int J Pharm*, 2019, **561**: 206-218.

[6] KONDO K, KATO S, NIWA T. Mechanical particle coating using polymethacrylate nanoparticle agglomerates for the preparation of controlled release fine particles: the relationship between coating performance and the characteristics of various polymethacrylates [J]. *Int J Pharm*, 2017, **532**(1): 318-327.

[7] KONDO K, ANDO C, NIWA T. Mechanical particle coating using ethylcellulose nanoparticle agglomerates for preparing controlled release fine particles; effect of coating temperature on coating performance [J]. *Int J Pharm*, 2019, **554**: 387-398.

[8] KONDO K, ITO N, NIWA T, *et al*. Design of sustained release fine particles using two-step mechanical powder processing: particle shape modification of drug crystals and dry particle coating with polymer nanoparticle agglomerate [J]. *Int J Pharm*, 2013, **453**(2): 523-532.

[9] SAUER D, CEREA M, DINUNZIO J, *et al*. Dry powder coating of pharmaceuticals: a review [J]. *Int J Pharm*, 2013, **457**(2): 488-502.

[10] FOPPOLI A A, MARONI A, CEREA M, *et al*. Dry coating of solid dosage forms: an overview of processes and applications [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, **43**(12): 1919-1931.

[11] 于盼盼, 杨秋霞, 侯 琳, 等. 干粉包衣技术的概况及应用进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(5): 471-477.

[12] KLAR F, URBANETZ N A. High efficiency dry coating of non-subcoated pellets for sustained drug release formulations using amino methacrylate copolymers [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, **23**(10): 1088-1096.

[13] YANG Q, MA Y, ZHU J. Applying a novel electrostatic dry powder coating technology to pellets [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, **97**(Pt A): 118-124.

[14] 杨 明, 韩 丽, 杨 胜, 等. 基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术研究[J]. 中草药, 2012, **43**(1): 9-14.

[15] NAKAMURA S, SAKAMOTO T, ITO T, *et al*. Preparation of controlled-release fine particles using a dry coating method [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, **17**(6): 1393-1403.

[16] HAN X, GHOROI C, DAVÉ R. Dry coating of micronized API powders for improved dissolution of directly compacted tablets with high drug loading [J]. *Int J Pharm*, 2013, **442**(1/2): 74-85.

[17] KUNNATH K, HUANG Z, CHEN L, *et al*. Improved properties of fine active pharmaceutical ingredient powder blends and tablets at high drug loading via dry particle coating [J]. *Int J Pharm*, 2018, **543**(1/2): 288-299.

[18] NIWA T, YOSHIDA M, HAYASHI N, *et al*. One step preparation of spherical drug particles by contamination-free dry milling technique with corn starch beads [J]. *Int J Pharm*, 2017, **528**(1/2): 624-636.

[19] SAEKI I, KONDO K, NAGASE R, *et al*. Design of swellable ordered-mixed spherical drug particles (Swell-OM-

spheres) using a dry powder milling and coating technique to improve dissolution behavior [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, **54**: 101281.

[20] TAY T, MORTON D A, GENGENBACH T R, *et al*. Dissolution of a poorly water-soluble drug dry coated with magnesium and sodium stearate [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, **80**(2): 443-452.

[21] 王　胜, 李宗齐, 陈　岚, 等. 基于振动微量下料技术的药物粉末流动性检测方法[J]. 上海理工大学学报, 2021, **43**(2): 163-169.

[22] ZHOU Q, ARMSTRONG B, LARSON I, *et al*. Improving powder flow properties of a cohesive lactose monohydrate powder by intensive mechanical dry coating [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(2): 969-981.

[23] ZHOU Q T, ARMSTRONG B, LARSON I, *et al*. Understanding the influence of powder flowability, fluidization and de-agglomeration characteristics on the aerosolization of pharmaceutical model powders [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, **40**(5): 412-421.

[24] ZHOU Q T, QU L, GENGENBACH T, *et al*. Effect of surface coating with magnesium stearate via mechanical dry powder coating approach on the aerosol performance of micronized drug powders from dry powder inhalers [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, **14**(1): 38-44.

[25] ZHOU Q, QU L, LARSON I, *et al*. Effect of mechanical dry particle coating on the improvement of powder flowability for lactose monohydrate: a model cohesive pharmaceutical powder [J]. *Powder Technol*, 2011, **207**(1-3): 414-421.

[26] QU L, ZHOU Q T, GENGENBACH T, *et al*. Investigation of the potential for direct compaction of a fine ibuprofen powder dry-coated with magnesium stearate [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, **41**(5): 825-837.

[27] KOSKELA J, MORTON D A V, STEWART P J, *et al*. The effect of mechanical dry coating with magnesium stearate on flowability and compactibility of plastically deforming microcrystalline cellulose powders [J]. *Int J Pharm*, 2018, **537**(1/2): 64-72.

[28] QU L, ZHOU Q T, DENMAN J A, *et al*. Influence of coating material on the flowability and dissolution of dry-coated fine ibuprofen powders [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, **78**: 264-272.

[29] QU L, STEWART P J, HAPGOOD K P, *et al*. Single-step coprocessing of cohesive powder via mechanical dry coating for direct tablet compression [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(1): 159-167.

[30] SATO A, SERRIS E, GROSSEAU P, *et al*. Experiment and simulation of dry particle coating [J]. *Che Eng Sci*, 2013, **86**: 164-172.

[31] SATO A, SERRIS E, GROSSEAU P, *et al*. Effect of operating conditions on dry particle coating in a high shear mixer [J]. *Powder Technol*, 2012, **229**: 97-103.

[32] ZHOU Q, SHI L, CHATTORAJ S, *et al*. Preparation and characterization of surface-engineered coarse microcrystalline cellulose through dry coating with silica nanoparticles [J]. *J Pharm Sci*, 2012, **101**(11): 4258-4266.

[33] HUANG Z H, SCICOLONE J V, GURUMUTHY L, *et al*. Flow and bulk density enhancements of pharmaceutical powders using a conical screen mill: a continuous dry coating device [J]. *Che Eng Sci*, 2015, **125**: 209-224.

[34] CAPECE M, BORCHARDT C, JAYARAMAN A. Improving the effectiveness of the Comil as a dry-coating process: enabling direct compaction for high drug loading formulations [J]. *Powder Technol*, 2021, **379**: 617-629.

[35] YANG J, SLIVA A, BANERJEE A, *et al*. Dry particle coating for improving the flowability of cohesive powders [J]. *Powder Technol*, 2005, **158**(1-3): 21-33.

[36] HUANG Z, XIONG W, KUNNATH K, *et al*. Improving blend content uniformity via dry particle coating of micronized drug powders [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **104**: 344-355.

[37] HUANG Z, SCICOLONE JV, HAN X, *et al*. Improved blend and tablet properties of fine pharmaceutical powders via dry particle coating [J]. *Int J Pharm*, 2015, **478**(2): 447-455.

[38] 董玉洁, 蒋沅岐, 陈金鹏, 等. 中药缓控释制剂的研究进展[J]. 中草药, 2021, **52**(8): 2465-2472.

[39] TERESK M G, BERKLAND C J, DORMER N H. Deficiencies in traditional oral dosage forms and the emergence of controlled-release powder manufacturing [J]. *KONA Powder Part J*, 2017, **34**: 91-105.

[40] CAPECE M, BARROWS J, DAVÉ R N. Controlled release from drug microparticles via solventless dry-polymer coating [J]. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(4): 1340-1351.

[41] NAKAMURA S, KONDO S, MOHRI A, *et al*. Preparation of controlled-release particles based on spherical porous silica used as the drug carrier by the dry coating method

［J］. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(3): 1493-1499.

［42］ MATSUMOTO A, ONO A, MURAO S, *et al*. Microparticles for sustained release of water-soluble drug based on a containment, dry coating technology［J］. *Drug Discov Ther*, 2018, **12**(6): 347-354.

［43］ MORE P K, KHOMANE K S, BANSAL A K. Flow and compaction behaviour of ultrafine coated ibuprofen［J］. *Int J Pharm*, 2013, **441**(1/2): 527-534.

［44］ CAPECE M, DAVÉ R. Enhanced physical stability of amorphous drug formulations via dry polymer coating［J］. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(6): 2076-2084.

［45］ 张 芳. 粉体改性技术在中药分散片中的创新研究[D]. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2015.

［46］ CHEN Z, ZHAO T, ZHOU L, *et al*. Drug release *in vivo* and efficacy evaluation of a new colon targeted powder of total saponins of *Pulsatilla*［J］. *Biomed Pharmacother*, 2020, **129**: 110376.

［47］ ZHANG Q, WANG P, TENG S L, *et al*. Simultaneous milling and coating of inorganic particulates with polymeric coating materials using a fluid energy mill［J］. *Polym Eng Sci*, 2010, **50**(12): 2366-2374.

［48］ ZHENG K, KUNNATH K, LING Z P, *et al*. Influence of guest and host particle sizes on dry coating effectiveness: when not to use high mixing intensity［J］. *Powder Technol*, 2020, **366**: 150-163.

［49］ VILELA A, CONCEPCION L, ACCART P, *et al*. Evaluation of the mechanical resistance of a powder-powder coating by modulated dry feed particle size analysis［J］. *Part Part Syst Charact*, 2006, **23**(2): 127-132.

［50］ THOMAS G, OUABBAS Y, GROSSEAU P, *et al*. Modeling the mean interaction forces between powder particles. Application to silica gel-magnesium stearate mixtures［J］. *Appl Surf Sci*, 2009, **255**(17): 7500-7507.

广告索引

封二：苏伊士水务技术（上海）有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：苏州海顺包装材料有限公司