盐酸右哌甲酯树脂复合物及其缓释微囊的制备、表征及体外评价

杨传基[1]，朱春媚[2]，于彩霞[2]，张福利[2*]，吴浩翔[2*]

（1. 浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心，浙江杭州 310014；2. 中国医药工业研究总院有限公司，上海医药工业研究院有限公司，上海 201203）

摘要：该研究利用离子交换树脂和浸渍包衣技术制备盐酸右哌甲酯树脂复合物（dMPH-DRC）及其缓释微囊（dMPH-CM）。通过单因素试验优化了 dMPH-DRC 和 dMPH-CM 的制备工艺。结果显示，Amberlite® IRP69 树脂（药物与树脂的质量比 1 ∶ 1.5）具有较佳载药性能，制备的 dMPH-DRC 载药量为（37.1±0.4）%，药物利用率可达（87.1±0.2）%。X 射线粉末衍射、偏光显微镜和差示扫描量热分析结果表明，药物与树脂之间的结合并非简单的物理吸附。缓释微囊的缓释效果主要受包衣材料种类和浓度、药物树脂复合物的载药量及制备温度的影响。优化后的缓释微囊药物含量为（36.75±0.34）%，平均粒径为（105±5）μm，包衣膜连续且致密，缓释时长可达 12 h。该法制备缓释微囊的操作简单，可为盐酸右哌甲酯缓释制剂的开发提供新思路。

关键词：盐酸右哌甲酯；中枢兴奋药；离子交换树脂；药物树脂复合物；缓释微囊

中图分类号：R944.9；R971^{+}.7　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255（2025）11-1412-08

引用：杨传基，朱春媚，于彩霞，等. 盐酸右哌甲酯树脂复合物及其缓释微囊的制备、表征及体外评价［J］. 中国医药工业杂志，2025, **56**（11）：1412-1419. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.007

Preparation, Characterization and *in vitro* Evaluation of Dexmethylphenidate Hydrochloride Resin Complex and Its Sustained-Release Microcapsules

YANG Chuanji[1], ZHU Chunmei[2], YU Caixia[2], ZHANG Fuli[2*], WU Haoxiang[2*]

(*1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Dexmethylphenidate hydrochloride resin complexes（dMPH-DRC）and their sustained-release microcapsules（dMPH-CM）were prepared using ion exchange resin and immersion coating technology. The preparation processes of dMPH-DRC and dMPH-CM were optimized by single factor tests. The results showed that Amberlite® IRP69（drug-to-resin mass ratio of 1 ∶ 1.5）exhibited the good drug loading performance. The prepared dMPH-DRC could achieve a drug loading capacity of（37.1±0.4）% and a drug utilization rate of（87.1±0.2）% . X-ray powder diffraction, polarizing light microscopy and differential scanning calorimetry analyses revealed that the drug-resin interaction was not merely physical adsorption. The sustained-release effect of dMPH-CM was primarily influenced by the coating material type and concentration, drug loading of the drug resin complex and preparation temperature. The optimized sustained-release microcapsules had a drug content of（36.75±0.34） % , an average particle size of（105±5）μm, a continuous and dense coating membrane, and a sustained-release duration of 12 hours. This simple preparation method provides a new approach for developing dexmethylphenidate sustained-release formulations.

Key Words: dexmethylphenidate hydrochloride; central nervous system stimulant; ion exchange resin; drug resin complex; sustained-release microcapsules

盐酸右哌甲酯（dexmethylphenidate hydrochloride，**1**）是美国 Celgene 公司开发的用于治疗 6 岁以上儿童注意力缺陷与多动障碍（attention deficit hyperactivity disorder，ADHD）的中枢兴奋药。**1** 通过抑制突触间转运蛋白的活性，减少多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取，从而阻断神经递质的传递，达到治疗效果[1]。哌甲酯类中枢兴奋药上市后，凭借较高的安全性迅速抢占了安非他命类中枢兴奋药的市场份额。**1** 是盐酸哌甲酯的单一右旋异构体，具有较高的治疗活性[2]。

美国 FDA 分别于 2001 年 11 月和 2005 年 5 月批准 **1** 的片剂和缓释胶囊上市，商品名为 Focalin 和 Focalin XR。由于 **1** 的半衰期仅为 2 ～ 3 h[2]，普通片剂需日服多次，易使儿童患者产生抵触心理。而缓释剂型仅需日服 1 次，且体内血药浓度波动平缓，不良反应小，能大幅提高患者的依从性。

离子交换树脂（ion exchange resin，IER）作为具有水不溶性、多孔道空间结构的高分子聚合物，可通过静电相互作用或弱离子键与药物结合形成药物树脂复合物（drug resin complex，DRC）[3—4]。IER 独特的空间结构可使 DRC 中的药物在体内稳定释放，有效防止药物突释；且 IER 相对分子质量较大，不会被人体消化吸收，会以原型排出体外，因而被视作无毒、无刺激性的药物载体材料[5]。因此，DRC 被广泛用于口服药物递送系统。

然而，由于 DRC 不能满足 ADHD 患者日服 1 次的预期，常需利用丙烯酸树脂等材料进一步包衣修饰成微囊。常见的微囊包衣方式有乳化溶剂挥发法、流化床包衣法和浸渍包衣法。相较于乳化溶剂挥发法，浸渍包衣法制备的包衣微囊无粘连，且操作简单；而相较于流化床包衣法，该法所得包衣微囊粒径较小，无需大型设备和仪器，具有方便快捷、成本低和重现性良好等特点[6—7]。

本研究首先将药物负载在 IER 上，再进行浸渍包衣处理，使丙烯酸树脂的长链分子包覆在 DRC 外，以减缓反荷离子进入并置换出药物离子的速度，从而达到缓释效果[8]。随后，该研究评估了自制 **1** 包衣微囊的溶出特性，旨在为其缓释制剂的研发提供新思路。

收稿日期：2025-03-25

作者简介：杨传基，硕士研究生，专业方向：口服固体制剂。

通信作者：张福利，研究员，博士生导师，从事药物合成工艺的研究与开发。

吴浩翔，研究员，从事改良型制剂的研究。

1 仪器与试药

SQP-1CN 型电子分析天平（德国赛多利斯有限公司）；Cary 60 UV-Vis 型分光光度计、708+850DS 型溶出仪均购于美国安捷伦公司；XPN-900E 型偏光显微镜（上海长方光学仪器有限公司）；D8-ADVANCE 型 X 射线衍射仪（德国布鲁克公司）；STA-449F5 型同步热分析仪（德国耐驰公司）；VWP-2 型真空泵（上海泰坦科技股份有限公司）；UltiMate 3000 型液相色谱仪（美国赛默飞世尔公司）；Milli-Q Integral 3 型超纯水仪（德国默克公司）；Sigma 300 型扫描电镜（德国卡尔蔡司公司）；TopSizer 型激光粒度分析仪（珠海欧美克仪器有限公司）。

1 原料药（中国医药工业研究总院有限公司，含量＞99.2％，批号 221103-2）；离子交换树脂（弱酸性氢型阳离子树脂 Amberlite® IRP64、强酸性钠型阳离子树脂 Amberlite® IRP69、弱酸性钾性阳离子数值 Amberlite® IRP88，以下简称“IRP64”“IRP69”“IRP88”，上海卡乐康包衣技术有限公司）；丙烯酸树脂（Eudragit® RL100、Eudragit® RS100，以下简称“RL100”“RS100”，上海昌为医药辅料技术有限公司）；氯化钠、氯化钾、磷酸二氢钾、氢氧化钠（国药集团化学试剂有限公司）；95％乙醇、色谱级甲醇（上海泰坦科技股份有限公司）；聚丙烯针式滤器（上海安谱实验科技股份有限公司，规格为 25 mm，0.45 μm）。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法的建立

2.1.1 紫外 - 可见分光光度法

照 ChP 2020 年版四部通则 0401 要求操作。用纯净水精密配制 0.1 mg/mL 的 **1** 母液，并将其稀释成 5、10、25、50、70 μg/mL 的 **1** 溶液，在 209 nm 波长下测定吸光度（*D*）。线性回归分析结果显示，**1** 质量浓度（*c*）在 5 ～ 70 μg/mL 与吸光度线性关系良好，标准曲线方程为 A=0.027c+0.010 4（R^2=0.997 6）。

2.1.2 高效液相色谱法

照 ChP 2020 年版四部通则 0512 要求操作。

色谱条件：色谱柱 Waters Symmetry® C_{18} 柱（4.6 mm×

250 mm，5 μm)；流动相 20 mmol/L 磷酸二氢钾溶液；流速 0.8 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长 209 nm；进样体积 100 μL。

用纯净水精密配制 1、5、10、25、50 μg/mL 的 **1** 溶液，按上述色谱条件测定，记录 **1** 的峰面积（*Y*）。线性回归分析结果显示，**1** 质量浓度（*c*）在 1～50 μg/mL 与峰面积线性关系良好，标准曲线方程为 *Y*=3.278 7*c*+0.480 1（R^2=0.999 7）。

2.2　静态载药法制备 **1** 树脂复合物（dMPH-DRC）

按 **1** 原料药和 IER 质量比为 1∶1.5，将 IER 加至质量浓度为 1 mg/mL 的 **1** 溶液中，室温搅拌反应 1.5 h 后取样，过滤、稀释后按“**2.1.1**”项下方法测定并计算反应液中 **1** 的质量浓度。反应液经抽滤、洗涤并干燥后得 dMPH-DRC。根据式①和②计算 dMPH-DRC 的药物利用率（A_e）和载药量（D_e）。

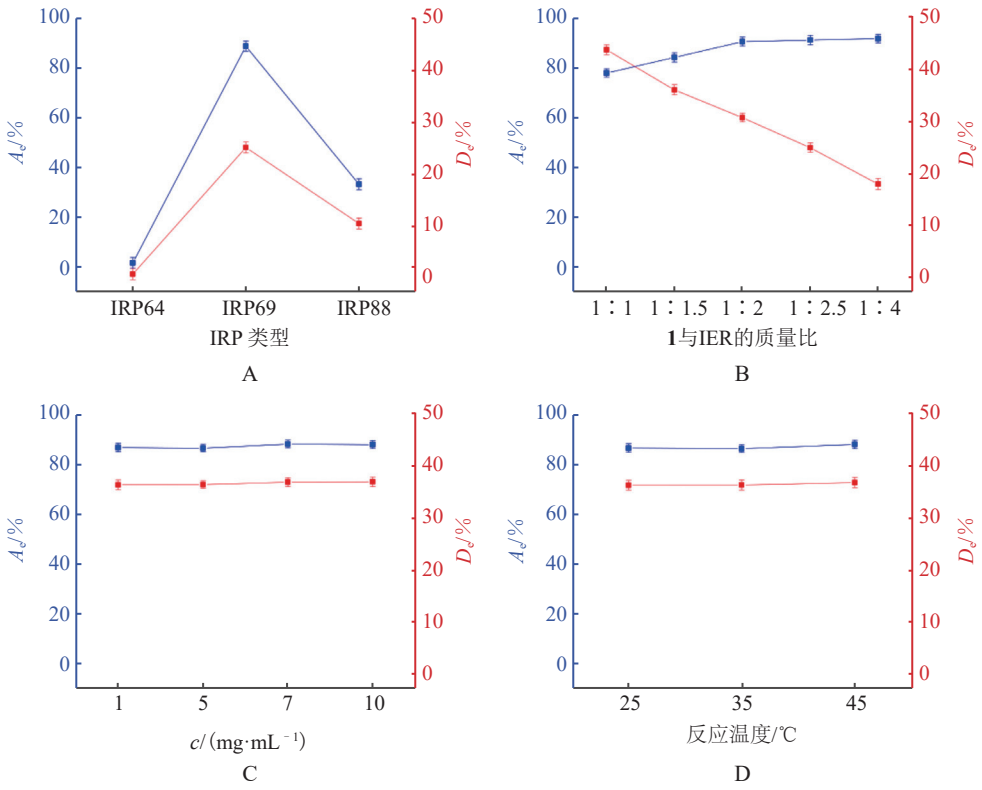
$$A_e=\frac{m_0-m_t}{m_0}\times 100\,\% \quad ①$$

$$D_e=\frac{m_0-m_t}{m_0-m_t+m_{IER}}\times 100\% \quad ②$$

式中：m_0 反应前投入的 **1** 质量；m_t 为洗涤后溶液剩余的 **1** 质量；m_{IER} 为反应液中加入的 IER 质量。

参照“**2.2**”项下的制备方法，在保持其他条件不变的前提下，采用单因素试验研究相关因素对静态载药法制备 dMPH-DRC 的影响。本研究中的考察因素包括 IER 类型（IRP64、IRP69、IRP88）、药物和树脂的质量比（1∶1、1∶1.5、1∶2、1∶2.5、1∶4）、不同的 **1** 质量浓度（1、5、7、10 mg/mL）和反应温度（25、37、45 ℃）。各因素试验重复 3 次，以考察因素为横坐标，A_e 和 D_e 为纵坐标作图，结果如图 1 所示。

由图 1A 可见，IRP69 的药物利用率和载药量要明显优于 IRP64 和 IRP88，因此后续试验选用 IRP69



A—树脂类型；B—药物树脂质量比；C—药液质量浓度；D—反应温度。

■—A_e；■—D_e。

图 1　相关因素的药物利用率和载药量（*n*=3）

Fig.1　Drug Utilization and Drug Loading of Related Factors (*n*=3)

进行考察。在药物用量固定的情况下，随着 IER 用量的增加，药物与树脂进行离子交换反应的程度同步增加，即药物利用率上升；但同时，反应体系中单位树脂的结合率随之降低，即载药量下降（图 1B）。而改变药物质量浓度和反应温度，对药物利用率和载药量几乎没有影响（图 1C 和 1D）。

综上所述，静态法制备 dMPH-DRC 的优化处方工艺为：将 1.5 倍药物质量的 IRP69 加至 10 mg/mL **1** 溶液中，室温搅拌 1.5 h，抽滤、洗涤后烘干。所得 dMPH-DRC 的药物利用率约为（87.1±0.2）%，载药量约为（37.1±0.4）%（n=3）。

2.3 dMPH-DRC 的表征

2.3.1 X 射线粉末衍射（PXRD）

将 **1** 原料药、IRP69 及其物理混合物，以及 dMPH-DRC 的粉末分别置 X 射线粉末衍射仪中，进行晶型比对分析。在电压 40 kV、电流 40 mA 条件下，采用 Cu K_α 射线源，以 0.02 (°)/min 的速度进行扫描，扫描范围设置为 3° ～ 45°。结果如图 2 所示，**1** 原料药在衍射角 2θ 为 8.4°、10.7°、14.7°、20.5°、21.5°、25.4° 等处有强衍射峰，表明它以晶体形式存在；IRP69 图谱中无明显的特征衍射峰，表明其处于无定型状态；物理混合物的衍射图几乎是 **1** 原料药和 IRP69 图谱的叠加；而 dMPH-DRC 的图谱中未检测到 **1** 原料药的特征衍射峰，表明 dMPH-DRC 同样处于无定型态。

2.3.2 偏光显微镜（polarizing microscopy，PLM）

将 **1** 原料药、IRP69 及其物理混合物，以及 dMPH-DRC 的粉末分别置于载玻片上，在偏光显微镜下放大 100 倍后观察其微观形态。结果如图 3 所示，**1** 原料药呈现表面平滑、棱角分明的多色棒状晶体结构，IRP69 则表现为无色、形态不规则的块状非晶体；在物理混合物中，可清晰地观察到 **1** 原料药晶体和 IRP69 非晶体共存；而在 dMPH-DRC 中，未发现 **1** 原料药晶体的存在。上述结果表明 dMPH-DRC 的形成过程改变了 **1** 原有的结晶状态。

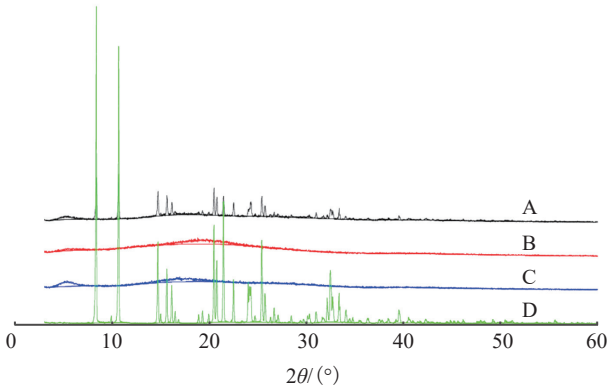


图 2 物理混合物（A）、IRP69（B）、dMPH-DRC（C）和 1 原料药（D）的 PXRD 图谱

Fig.2 PXRD Patterns of Physical Mixture (A), IRP69 (B), dMPH-DRC (C) and **1** Bulk Drug (D)

2.3.3 差示扫描量热（DSC）分析

取 **1** 原料药、IRP69 及其物理混合物，以及 dMPH-DRC 的粉末，进行 DSC 分析。以空白铝皿为空白对照，温度扫描范围为 30 ～ 300 ℃，升温速度 10.0 ℃ /min。结果如图 4 所示，**1** 原料药在 229.64 ℃处有 1 个尖锐的吸热峰；IRP69 则在 60.08 ～ 150.10 ℃处有 1 个宽而平缓的吸热峰；在物理混合物中，可清晰地观察到存在 IRP69 和 **1** 原料药各自

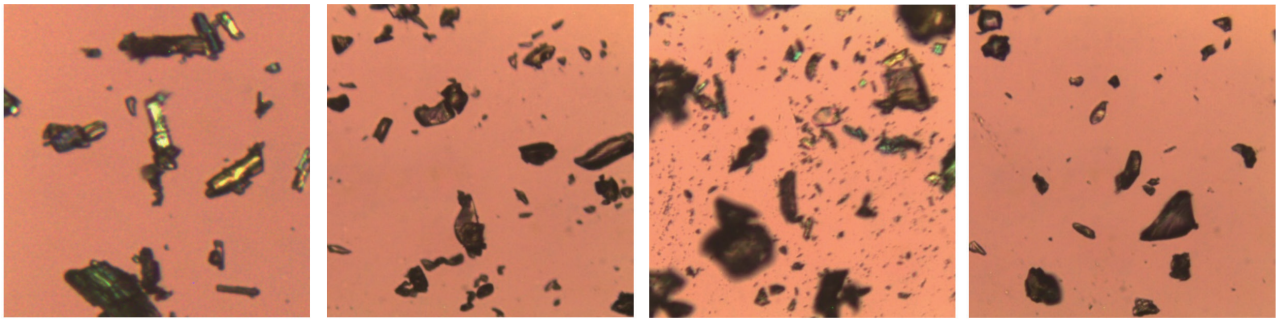


图 3 1 原料药（A）、IRP69（B）、物理混合物（C）和 dMPH-DRC（D）的 PLM 照片（×100）

Fig.3 PLM Images of **1** Bulk Drug (A), IRP69 (B), Physical Mixture (C) and dMPH-DRC (D) (×100)

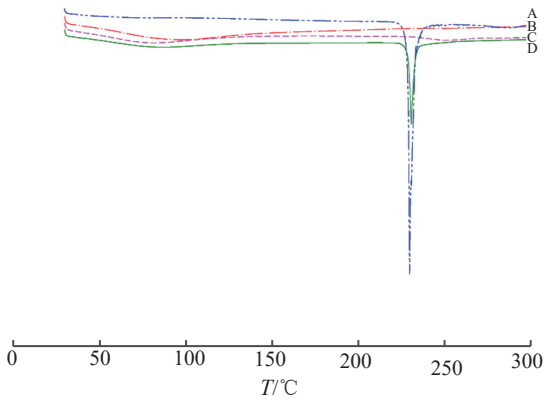


图 4　1 原料药（A）、IRP69（B）、dMPH-DRC（C）和物理混合物（D）的 DSC 图谱

Fig.4　DSC Curves of **1** Bulk Drug (A), IRP69 (B), dMPH-DRC (C) and Physical Mixture (D)

的特征吸热峰；而 dMPH-DRC 中，未发现 **1** 原料药的吸热峰，说明 dMPH-DRC 的形成改变了药物原有的结晶状态。

2.4　dMPH-DRC 的释药特性

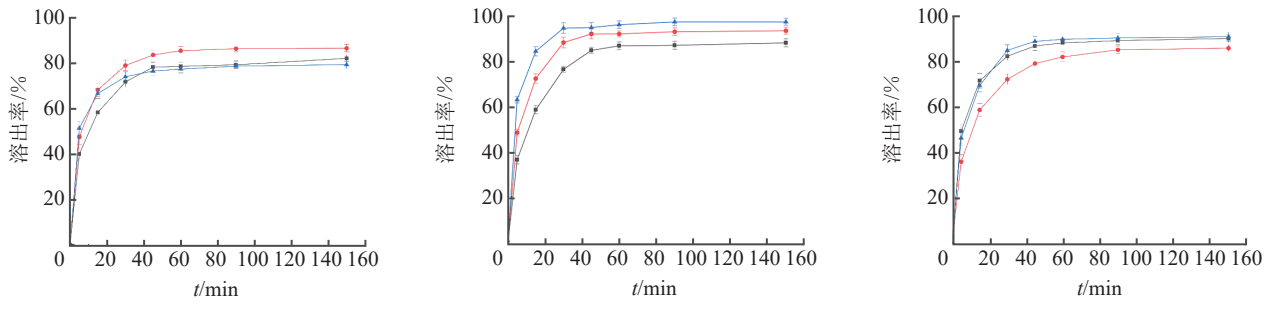
2.4.1　溶出度测定方法

取适量 dMPH-DRC，照 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法），转速为 75 r/min，溶出温度为 37 ℃，在溶出介质 900 mL 中进行溶出度试验。在预定时间点抽取样品溶液 5 mL（同时补充同温、等量溶出介质），经 0.45 μm 的聚丙烯针式滤器过滤，按“**2.1.2**”项测定溶出液中 **1** 的含量，据此计算 dMPH-DRC 的溶出率，并绘制溶出曲线图。

2.4.2　溶出介质对 dMPH-DRC 溶出特性的影响

分别以 0.05 mol/L 的氯化钠溶液、氯化钾溶液和盐酸为溶出介质，考察离子类型对 dMPH-DRC 溶出行为的影响。以 ChP 2020 年版规定的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液为 100%阳离子浓度的溶出介质（含有 0.050 mol/L 的 K^+ 和 0.022 mol/L 的 Na^+），另配制 50%阳离子浓度的溶出介质（含有 0.025 mol/L 的 K^+ 和 0.011 mol/L 的 Na^+）及 200%阳离子浓度的溶出介质（含有 0.100 mol/L 的 K^+ 和 0.044 mol/L 的 Na^+），考察离子强度对 dMPH-DRC 溶出行为的影响。此外，以 pH 4.5 乙酸盐缓冲液和 pH 1.2 盐酸为溶出介质，考察 pH 值对 dMPH-DRC 溶出行为的影响。

结果如图 5 所示，3 种阳离子的交换能力区别不大，其中 K^+ 交换能力稍强。这表明 dMPH-DRC 的溶出行为对离子种类的选择性并不显著；随着溶液中阳离子浓度的增加，离子交换平衡更倾向于向溶出方向移动，同时溶出速率也随之增加，即浓度差越大，离子交换速率越快。这可能是由于反荷离子与药物离子的浓度差产生了促进二者交换的驱动力。值得注意的是，dMPH-DRC 在 pH 值为 1.2、4.5、6.8 的溶液中均能稳定溶出，表明 dMPH-DRC 能在胃肠道正常地溶出药物，达到治疗效果。然而，在各种介质中，dMPH-DRC 均在溶出 60 min 后达到平台期，



A—离子类型（■—0.05 mol/L 氯化钠溶液；●—0.05 mol/L 氯化钾溶液；▲—0.05 mol/L 盐酸）；B—离子强度（■—50%阳离子浓度；●—100%阳离子浓度；▲—200%阳离子浓度）；C—pH 值（■—pH 1.2；●—pH 4.5；▲—pH 6.8）。

图 5　不同溶出介质中 dMPH-DRC 的溶出曲线（*n*=6）

Fig.5　Dissolution Curves of dMPH-DRC in Various Dissolution Media (*n*=6)

无法达到预期的缓释效果。因此，拟进一步制备包衣微囊以优化释药性能。

2.5 1 缓释微囊（dMPH-CM）的制备

将阻滞材料（Eudragit® RL100 或 Eudragit® RS100）5 g 完全溶解于 95%乙醇 100 mL 中，随后加入载药量为 37%的 dMPH-DRC 500 mg，于 40 ℃机械搅拌反应 4 h。待反应结束后，经抽滤、洗涤、干燥后得到 dMPH-CM。

2.5.1 含量和溶出度测定方法

精密称取 dMPH-CM 适量（相当于 **1** 10 mg）置 100 mL 量瓶中，加入 95%乙醇 30 mL 和 0.5 mol/L 氯化钾溶液 60 mL，超声 30 min 后振荡 4 h，再用 0.5 mol/L 氯化钾溶液定容，按“**2.1.2**”项下方法测定样品中 **1** 的含量。

照 ChP 2020 年版四部通则 0931 第二法（桨法），以 0.4 mol/L 磷酸二氢钾溶液（pH 4.68）900 mL 为释放介质，设置温度为 37 ℃，转速为 75 r/min，分别于 0.5、1、2、3、6、8、12 h 时取样 5 mL[9]（同时补充同温、等量释放介质），按“**2.1.2**”项下方法测定释放液中 **1** 的含量，计算累积释放率并绘制释放曲线图。

2.5.2 单因素试验筛选 dMPH-CM 的工艺参数

按“**2.5**”项下方法，在其他条件不变的前提下，依次改变阻滞材料的种类（RL100、RS100 及其质量比为 1 ∶ 1 的混合物）、dMPH-DRC 的载药量（D_e 分别为 44%、37%、25%）、阻滞材料的质量浓度（1、3、5、10、15 mg/mL）、dMPH-DRC 与阻滞材料质量比（1 ∶ 5、1 ∶ 10、1 ∶ 20）、制备温度（25、40、55 ℃）和搅拌时间（2、4、6 h），考察各组 dMPH-CM 的体外释放情况。

结果如图 6 所示，由 RS100 制备的微囊表现出更慢的释放速度，推测是 RS100 形成的衣膜渗透性较小，能更有效地减缓药物从树脂内部释放的速度。dMPH-DRC 的载药量越低，药物释放越慢。推测原因是载药量越低时，dMPH-DRC 中可与包衣材料结合的磺酸基相对更多，导致形成的衣膜更“厚”，减缓了药物释放。包衣材料浓度越高、用量越大，药物释放速度越慢，可能是由于更多包衣材料结合到 dMPH-DRC 上，形成更“厚”的衣膜。制备温度也是影响包衣微囊溶出特性的一个重要因素。随着制备温度升高，包衣微囊释药得越慢。这可能是由于阻滞材料与 dMPH-DRC 的结合反应是一个吸热过程，温度升高有利于阻滞材料与树脂复合物的结合，形成更“厚”的衣膜。但不同搅拌反应时间制得的包衣微囊在释放行为上无明显差异。

2.5.3 小结

综合考虑，dMPH-CM 的处方工艺确定为：选用 D_e 为 37%的 dMPH-DRC，阻滞材料为 Eudragit® RS100，阻滞材料浓度为 10 mg/mL，复合物与阻滞材料质量比为 1 ∶ 10，反应温度为 55 ℃，反应时间为 4 h。

2.6 质量评价

2.6.1 表面形貌

取微量 dMPH-CM 样品粘在导电胶上，在 10 mA 条件下喷金处理 45 s，采用 SEM 仪，选择探测器为 SE2 二次电子探测器，设置加速电压为 3 kV，拍摄样品形貌，结果如图 7 所示，包衣衣膜致密且完整，未观察到粘连成团等现象。

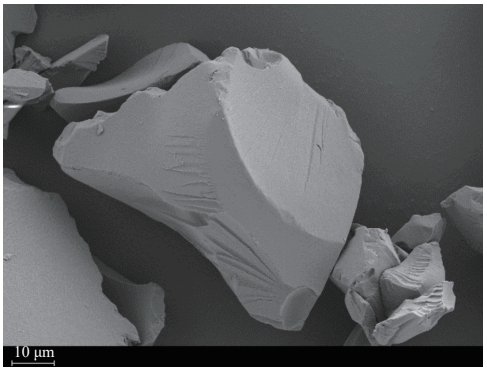


图 7 dMPH-CM 的 SEM 照片（×1 000）

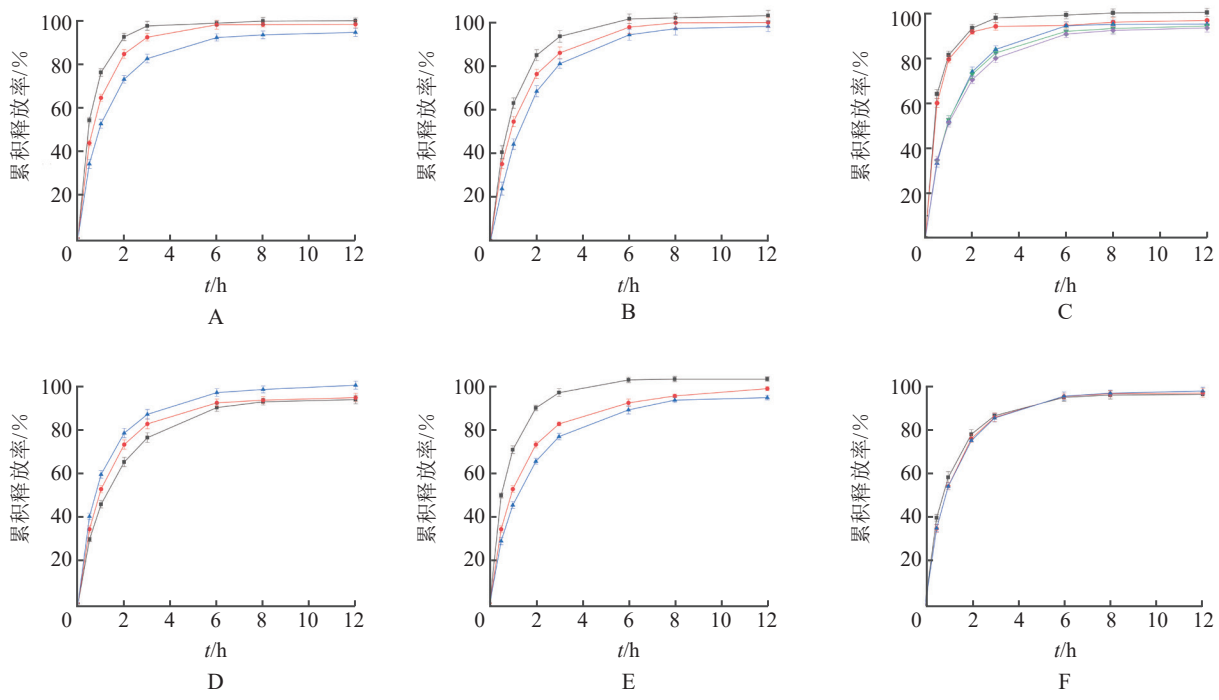
Fig.7 SEM Image of dMPH-CM（×1 000）

2.6.2 粒径分析

使用激光粒度仪测量 dMPH-CM 的粒度，结果显示 dMPH-CM 的粒径分布接近正态分布，平均粒径为（105±5）μm（n=3）。

2.6.3 含量和释放度测定

按“**2.5.3**”项下处方工艺制备缓释微囊，并按



A—阻滞材料种类［■—RL100；●—*m*(RL100)∶*m*(RS100)=1∶1；▲—RS100］；B—dMPH-DRC 载药量（■—44%；●—37%；▲—25%）；C—阻滞材料质量浓度（■—1 mg/mL；●—3 mg/mL；▲—5 mg/mL；▼—10 mg/mL；●—15 mg/mL）；D—复合物与阻滞材料质量比（■—1∶20；●—1∶10；▲—1∶5）；E—制备温度（■—25 ℃；●—40 ℃；▲—55 ℃）；F—反应时间（■—2 h；●—4 h；▲—6 h）。

图 6　不同条件下制备 dMPH-CM 的释放曲线（*n*=3）

Fig.6　Release Curves of dMPH-CM Prepared under Different Conditions (*n*=3)

“**2.5.1**”项下方法测定其含量和释放度。结果显示，dMPH-CM 的平均药物含量为 (36.75±0.34) %（*n*=6），表明药物含量均一度良好。体外释放结果如图 8 所示，dMPH-CM 在 12 h 时累积释放率约为 80%。

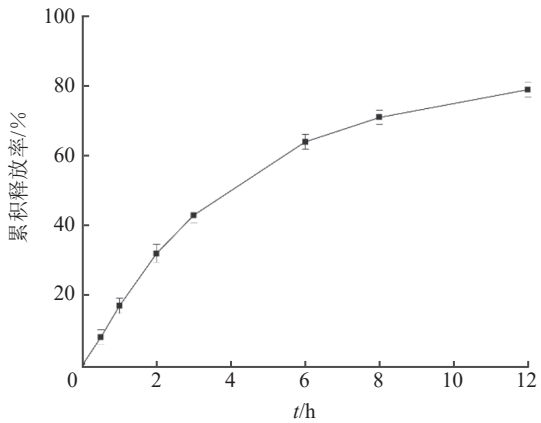


图 8　dMPH-CM 的释放曲线（*n*=6）

Fig.8　Release Curves of dMPH-CM (*n*=6)

2.6.4　dMPH-CM 的释放机制考察

对 dMPH-CM 的释放曲线进行动力学方程拟合[10]。比较各拟合动力学方程的 R^2，结果显示其释药过程用一级动力学模型的拟合效果较好，拟合方程为 $y=-0.284\ 1x-0.188\ 9$（R^2=0.998 5），表明 dMPH-CM 主要通过包衣膜来控制微囊中药物的释放行为[6]。

3　讨论

药物树脂复合物的制备一般是利用离子交换树脂结构中的可交换离子与带同种电荷的药物离子进行离子交换反应，使药物离子吸附在树脂上形成 DRC。进入消化道后，体液中大量的生理性离子可以把药物从复合物中置换出来，从而发挥药物的疗效[11]。本研究成功制备了 dMPH-DRC，并利用 PXRD、PLM 和 DSC 对 **1** 原料药、IRP69 空白树脂、物理混合物、dMPH-DRC 进行了系统表征与分析。结果显示，**1** 原料药与 IRP69 并非通过简单的物理

吸附结合形成 dMPH-DRC。由于 dMPH-DRC 的释药效果未能满足患者日服 1 次的诉求，因此进一步采用浸渍包衣法制备了 dMPH-CM。相较于 dMPH-DRC，dMPH-CM 的缓释效果得到了显著提升。该制备方法不仅操作简便、重现性良好，而且所用的有机溶剂（95%乙醇）易去除，适合大批量生产。并且，该缓释微囊可减少给药次数，实现药物在体内的稳定释放，从而有效降低因反复给药引发的不良反应，并显著提高患者的依从性。该缓释微囊还可进一步制成咀嚼片、液体混悬剂等利于儿童患者服用的剂型，为 **1** 缓释制剂的研发提供参考与借鉴。

参考文献：

[1] JAESCHKE R R, SUJKOWSKA E, SOWA-KUĆMA M. Methylphenidate for attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: a narrative review [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2021, **238**(10): 2667-2691.

[2] NAZAROVA V A, SOKOLOV A V, CHUBAREV V N, *et al*. Treatment of ADHD: drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials [J]. *Front Pharmacol*, 2022, **13**: 1066988.

[3] LI C H, HAN X L, HONG X X, *et al*. Study on the complexation and release mechanism of methylphenidate hydrochloride ion exchange resin complex [J]. *Polymers* (Basel), 2021, **13**(24): 4394.

[4] 苏 峰, 严家丽, 李 颖, 等. 离子交换树脂作为载体在缓控释及掩味等药物制剂中的应用研究进展 [J]. 中南药学, 2020, **18**(11): 1852-1857.

[5] 王 蔚, 王春红, 袁 直. 吸附树脂在生物医药领域的应用 [J]. 化学教育（中英文）, 2021, **42**(18): 18-23.

[6] 杨泉竹, 韩美苹, 陈天祥, 等. 新型缓释盐酸安非他酮包衣微囊的制备、表征与体外评价 [J]. 中南药学, 2024, **22**(6): 1462-1469.

[7] 韩美苹. 口服安非他酮缓释 / 右美沙芬常释复方混悬液的制备及体内外评价 [D]. 江门: 五邑大学硕士学位论文, 2023.

[8] 黄 艳, 陈振阳, 曾环想, 等. 药物树脂复合物的表面包衣法微囊化工艺 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(3): 381-386.

[9] TU Y, PERUMAL A, KATHALA K. Methylphenidate extended release chewable tablet: US, 11633389B2 [P]. 2023-04-25.

[10] ZHU C M, CHEN J M, SHI L M, *et al*. Development of child-friendly lisdexamfetamine chewable tablets using ion exchange resin as a taste-masking carrier based on the concept of quality by design (QbD) [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(5): 132.

[11] 胡雪芳, 徐江康, 何淑旺, 等. 基于离子交换树脂的口服液体缓释制剂的研究进展 [J]. 药物生物技术, 2017, **24**(1): 53-57.

广告索引

封二：《中国医药工业杂志》征订信息

封底：中国医药工业信息中心

封三：鲁南厚普制药有限公司

1378、1470 页：公益广告