

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 全国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 华东地区优秀期刊

本期导读：

膜控释药片剂的包衣技术研究进展

袁春平，区淑蕴，侯惠民

渗透泵片剂的新型热塑包衣技术Ⅱ.包衣膜的评价

袁春平，侯惠民，区淑蕴，陈锦霞，吴志权，梁浩明



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

2

2019年2月

第50卷

Vol.50 No.2

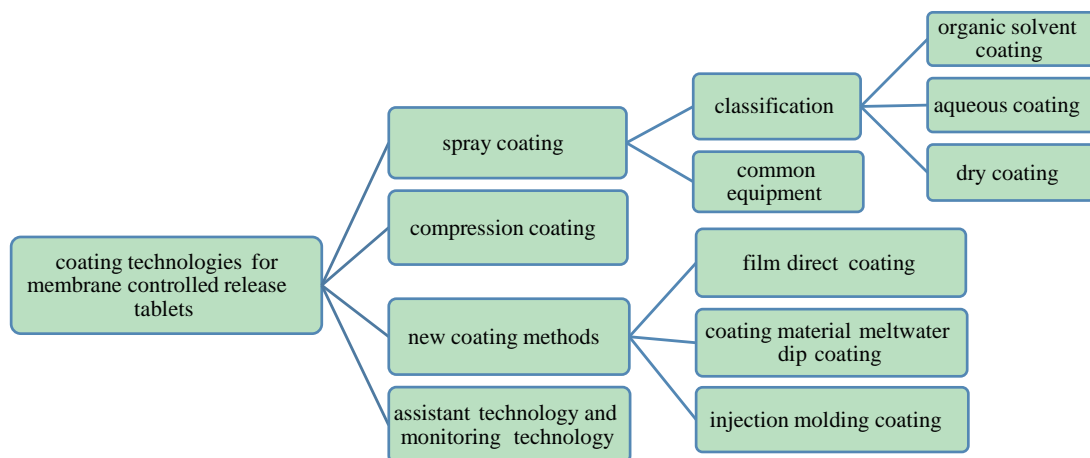
ISSN 1001-8255



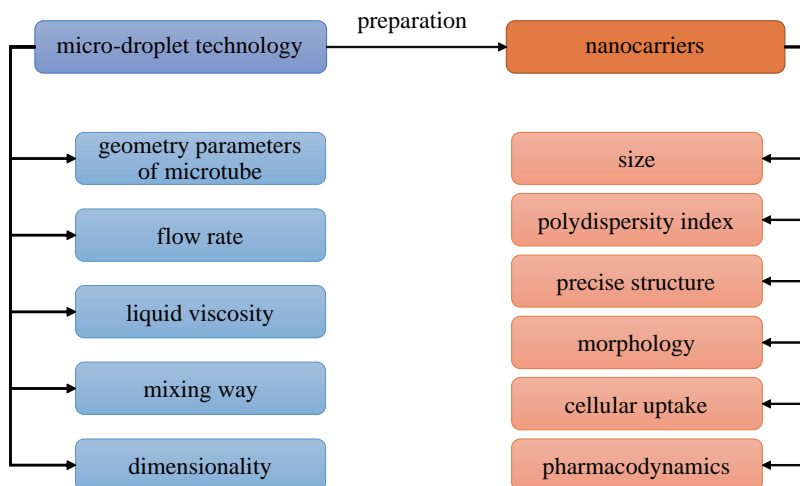
9 771001 825190

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

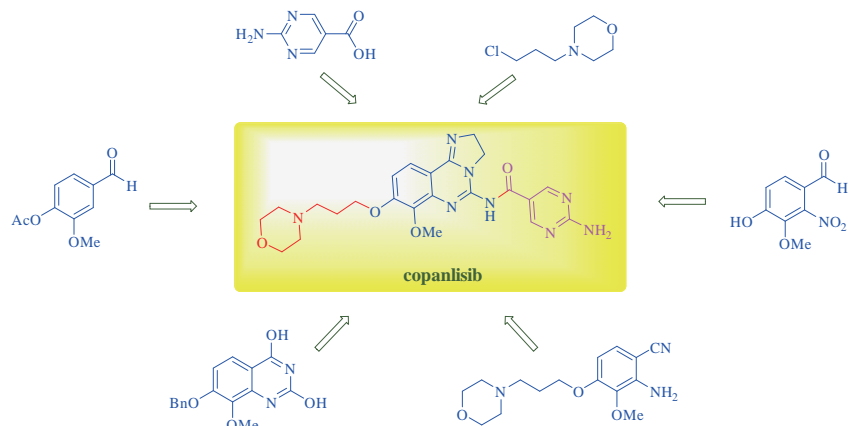
- 139 膜控释药片剂的包衣技术研究进展·····袁春平, 区淑蕴, 侯惠民*
Research Progress of Coating Technologies for Membrane Controlled Release Tablets·····
·····YUAN C P, OU S Y, HOU H M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.001



- 148 微液滴制备技术在功能化纳米载体构建中的应用·····沈小钟, 葛铭晨, 付泯宇, 王亚晶*
Application of Micro-droplet Technology in Preparation of Functionalized Nanocarriers·····
·····SHEN X Z, GE M C, FU M Y, WANG Y J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.002



Application of Micro-droplet Technology in the Preparation of Functionalized Nanocarriers

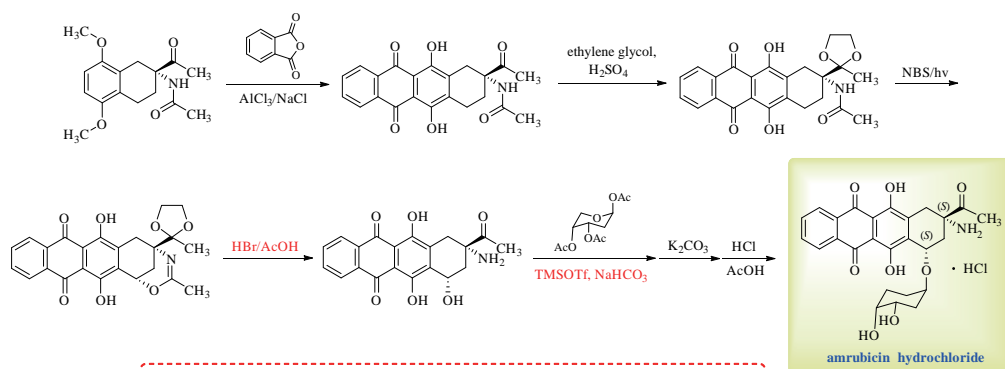


· 研究论文(Paper) ·

Comparison of H Membrane Prepared by HHL Method and Spray Coating Membrane

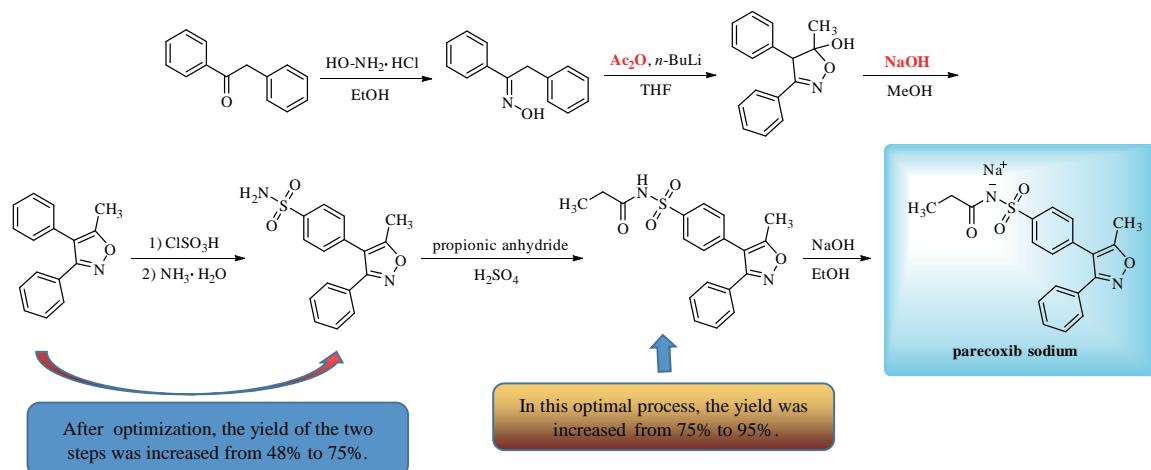
Contents	H membrane	Spray coating membrane
Properties and permeation rule of the membrane (custom-designed osmotic water permeation volume measuring device)	The permeation rule was consistent. The osmotic water permeation volume was inversely proportional to the membrane thickness, and proportional to the content of porogen.	
Chemical structure (infrared spectrum analysis)	The chemical structure was identical. There were no chemical reactions during the mechanical and physical blending preparation process.	
Microstructure (SEM)	Smooth and flat	Uneven and rough
Surface		
Cross section	Gully-shape	Sponge-like honeycomb

Notes: "HHL Method" refers to Hot melt extrusion of membrane - Heat skin coating - Laser melt cutting (abbreviated as HHL)

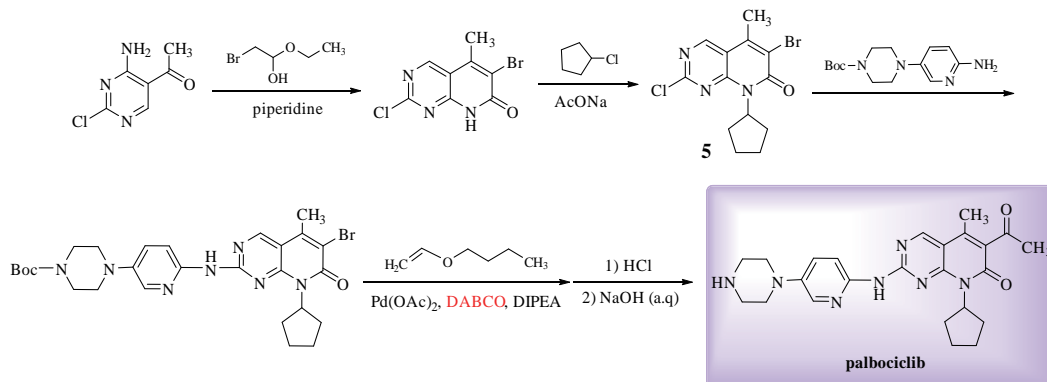


Amrubicin hydrochloride was synthesized with a purity of 99.8% and an overall yield of 39.5%. The optimized process was suitable for industrial production.

182 帕瑞昔布钠的合成工艺改进.....刘彦龙, 胡中元, 邢磊, 郭亚辉, 刘飞*
Improved Synthesis of Parecoxib Sodium.....LIU Y L, HU Z Y, XING L, GUO Y H, LIU F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.006

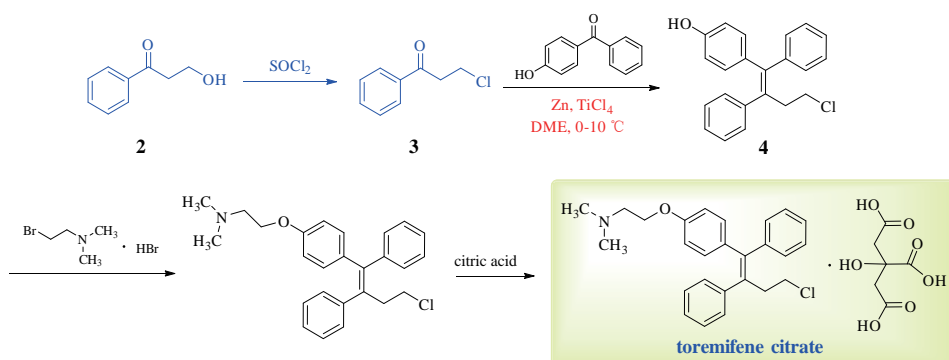


186 帕博昔布合成工艺改进.....陈经纬, 彭秀玲, 徐甜甜, 程青芳*
Improved Synthesis of Palbociclib.....CHEN J W, PENG X L, XU T T, CHENG Q F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.007



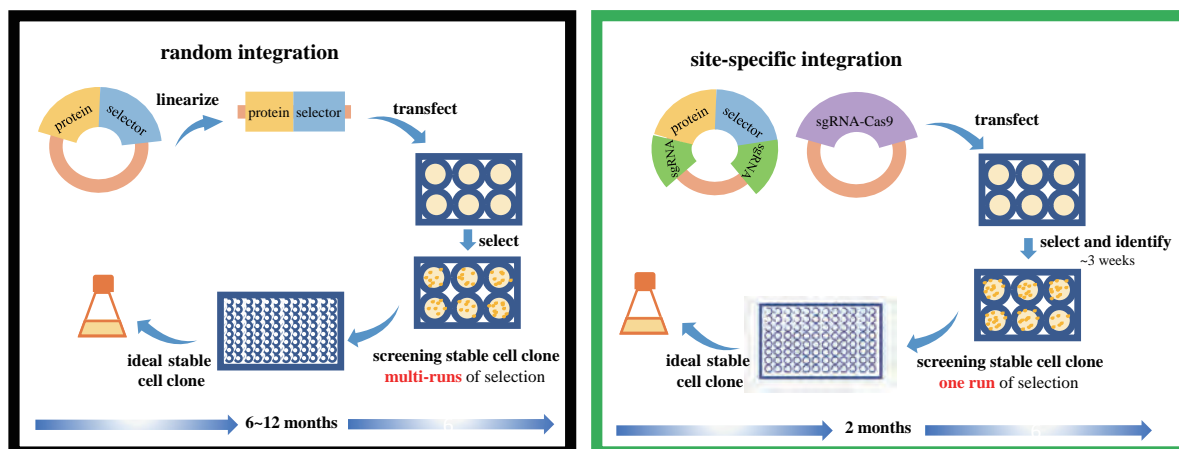
Palbociclib was prepared with a total yield of 46%, and a purity of 99.7%, and the synthetic method of **5** has not yet been reported in literature.

190 枸橼酸托瑞米芬的合成工艺改进.....邱钰, 张娟
Improved Synthesis of Toremifene Citrate.....QIU S, ZHANG J
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.008



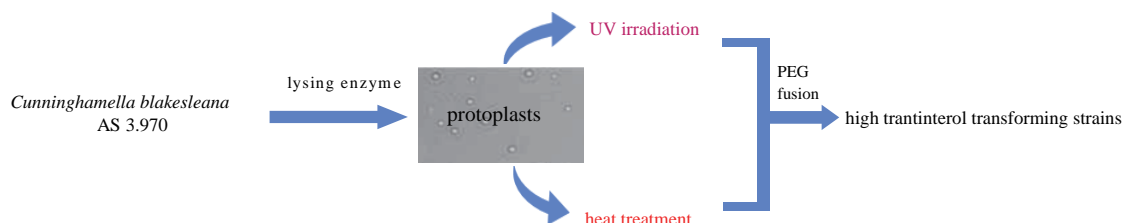
The chlorination of sulfur oxychloride was placed in the first step, which could avoid the degradation and isomerization of the product. The reaction conditions of **4** were optimized. Under the optimal conditions, the (Z)-isomer ratio of **4** was high (Z:E=8:1).

- 194 CHO-S 高产量细胞株的新型构建方法及其评价.....赵梦琳, 刘继东, 朱祥平, 路慧丽, 朱建伟*
A New Construction Method and Its Evaluation for High-expression Cell Lines of CHO-S Cells
.....ZHAO M L, LIU J D, ZHU X P, LU H L, ZHU J W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.009

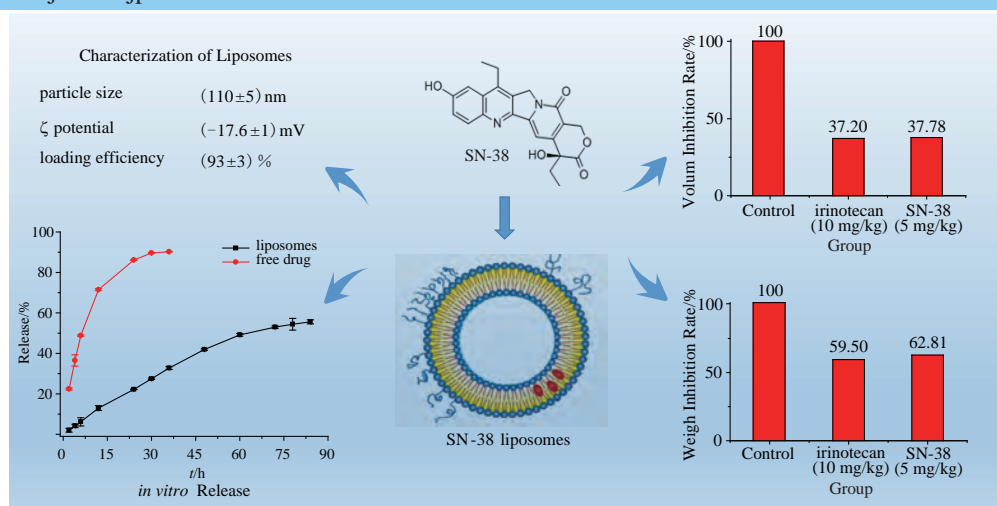


The site-specific integration method with Crispr/Cas9 technology can construct more stable and higher expression cell lines with less time than the random integration method.

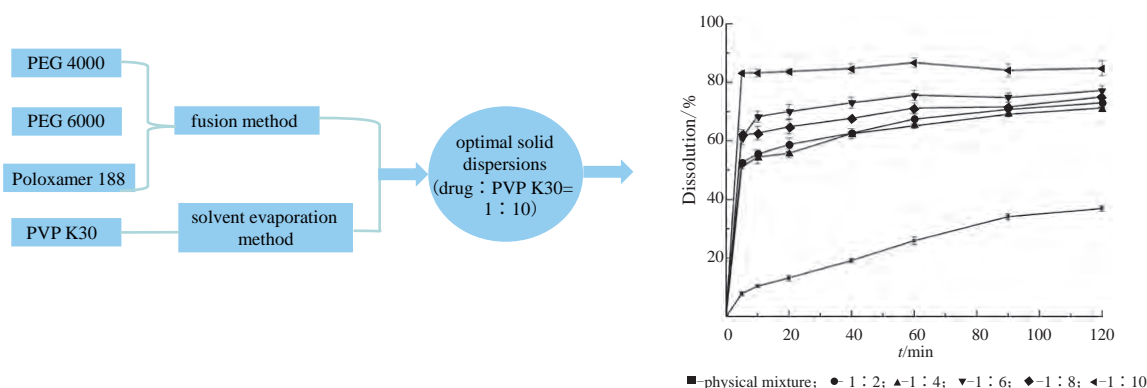
- 200 不对称灭活原生质体融合技术选育川丁特罗高效转化菌株.....王雨琪, 林 涵, 陈 羽, 巩 庚, 徐 威*
Breeding of High Trantinterol Transforming Strains by Protoplast Fusion of Asymmetric Inactivation
.....WANG Y Q, LIN H, CHEN Y, GONG G, XU W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.010



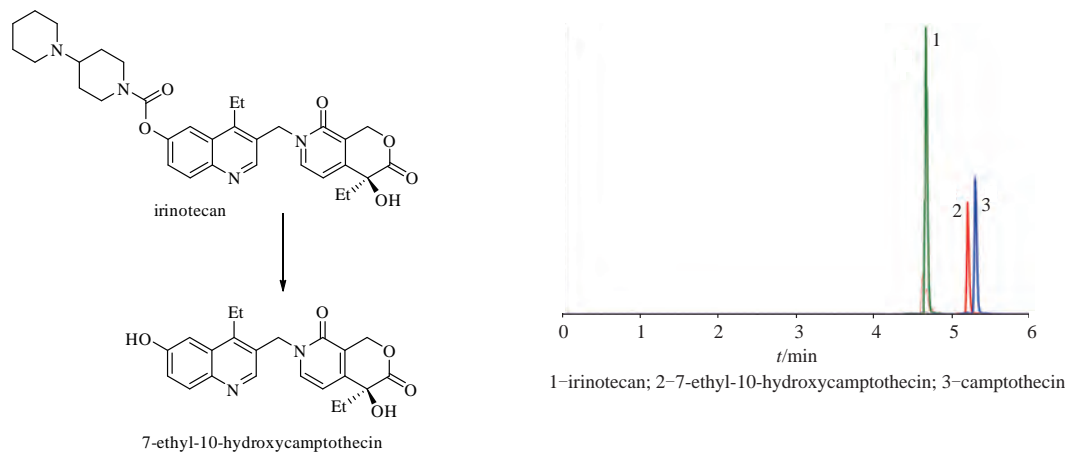
- 204 SN-38 脂质体制备、质量评价及初步药效学研究.....孙 丽, 孙考祥*, 陈伶俐
Preparation, Quality Evaluation and Preliminary Pharmacodynamics of SN-38 Liposomes.....
.....SUN L, SUN K X*, CHEN L L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.011



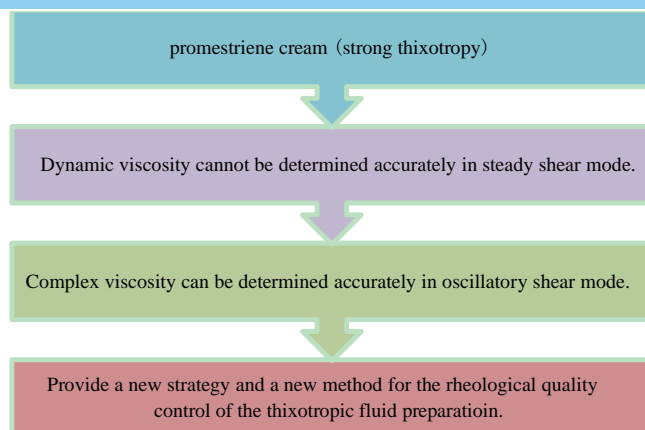
- 210** 二甲基姜黄素固体分散体的制备及表征.....徐德锋, 刘亚林, 王文杰, 周 欢*
Preparation and Characterization of Dimethylcurcumin Solid Dispersions.....
.....XU D F, LIU Y L, WANG W J, ZHOU H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.012



- 216** 人血浆中伊立替康及其活性代谢产物的HPLC-MS/MS 法测定.....汪 源, 吴丽婷, 范颖超, 林 凤, 庄文芳*
Determination of Irinotecan and Its Active Metabolite in Human Plasma by HPLC-MS/MS
.....WANG Y, WU L T, FAN Y C, LIN F, ZHUANG W F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.013



- 220** 普罗雌烯乳膏流变学性质质量控制方法的建立.....吴晓鸾, 马建芳, 任飞亮, 凌 霞, 王林波*
Establishment of Quality Control Method for Rheological Properties of Promestriene Cream.....
.....WU X L, MA J F, REN F L, LING X, WANG L B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.014



- 226 注射用粉末剂型仿制药一致性评价关键技术要点解析.....盖荣银, 赵同新, 姚劲挺, 黄涛宏, 谢沐风*
Analysis of Key Evaluation Points for Consistency Evaluation of Generic Drug Dosage Forms for Injection.....GAI R Y, ZHAO T X, YAO J T, HUANG T H, XIE M F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.015
- 229 FDA-EU 药品检查互认协议的推出对我国制药企业的影响.....范琳琳, 梁 毅*
Implementation of FDA-EU Mutual Recognition Agreement for the Impact of Pharmaceutical Enterprises in China.....FAN L L, LIANG Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.016
- 233 欧盟药品上市许可持有人制度下药品共用生产设施风险管理研究及对我国的借鉴.....汤 涵, 魏靖哲, 蒋 蓉*
Research on Europe Risk Management of Drug Shared Facility under Marketing Authorization Holder Institution and Its Enlightenment.....ANG H, WEI J Z, JIANG R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.017
- 237 药械产品存放现场温湿度动态实时监控系统设计.....田建军, 王 亮, 申月波, 焦雄飞, 韩凤田
Design of Field Storage Temperature and Humidity Dynamic Real-time Monitor and Control System for Medical Products.....TIAN J J, WANG L, SHEN Y B, JIAO X F, HAN F T
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.018

· 其他 ·

广告索引 (215)

《中国医药工业杂志》征订 (240)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第2期 2月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.2 February 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	王 盈	Executive Editor	WANG Ying
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62474272	Tel	021-62474272
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com	E-mail	taoxh@pharmadl.com ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*102*zh*P*20.00* *18*2019-02

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十五届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

丁 健* (DING Jian)

侯惠民* (HOU Huimin)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

孔德云 (KONG Deyun)

李绍顺 (LI Shaoshun)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

王广基* (WANG Guangji)

吴晓明 (WU Xiaoming)

杨胜利* (YANG Shengli)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (△常务副主任编委)

陈 兵 (CHEN Bing)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

胡文浩 (HU Wenhao)

李明华 (LI Minghua)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

潘广成 (PAN Guangcheng)

唐 岳 (TANG Yue)

王 浩△ (WANG Hao)

王军志 (WANG Junzhi)

魏宝康 (WEI Baokang)

杨 超 (YANG Chao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张 霁 (ZHANG Ji)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 斌 (ZHOU Bin)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

程卯生 (CHENG Maosheng)

邓卫平 (DENG Weiping)

丁锦希 (DING Jinxi)

董 琳 (DONG Lin)

范代娣 (FAN Daidi)

方 浩 (FANG Hao)

冯 军 (FENG Jun)

傅 磊 (FU Lei)

甘 勇 (GAN Yong)

干荣富 (GAN Rongfu)

古双喜 (GU Shuangxi)

郭 文 (GUO Wen)

何 军 (HE Jun)

何 菱 (HE Ling)

何严萍 (HE Yanping)

胡海峰 (HU Haifeng)

胡又佳 (HU Youjia)

黄则度 (HUANG Zedu)

黄志红 (HUANG Zhihong)

金 拓 (JIN Tuo)

李范珠 (LI Fanzhu)

李建其 (LI Jianqi)

李三鸣 (LI Sanming)

刘东飞 (LIU Dongfei)

刘玲玲 (LIU Lingling)

刘新泳 (LIU Xinyong)

刘 忠 (LIU Zhong)

柳 红 (LIU Hong)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

卢 懿 (LU Yi)

陆伟根 (LU Weigen)

陆伟跃 (LU Weiyue)

罗国强 (LUO Guoqiang)

罗一斌 (LUO Yibin)

吕 扬 (LÜ Yang)

马 璟 (MA Jing)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

潘卫三 (PAN Weisan)

朴虎日 (PIAO Huri)

邵 蓉 (SHAO Rong)

沈 琦 (SHEN Qi)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

苏为科 (SU Weike)

孙会敏 (SUN Huimin)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

孙 逊 (SUN Xun)

汤 磊 (TANG Lei)

陶 涛 (TAO Tao)

涂家生 (TU Jiasheng)

涂 涛 (TU Tao)

屠永锐 (TU Yongrui)

王建新 (WANG Jianxin)

王 健 (WANG Jian)

王 旻 (WANG Min)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王 彦 (WANG Yan)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴 彤 (WU Tong)

吴 伟 (WU Wei)

吴 勇 (WU Yong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨 明 (YANG Ming)

杨苏蓓 (YANG Subei)

杨玉社 (YANG Yushe)

殷 明 (YIN Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张福利 (ZHANG Fuli)

张启明 (ZHANG Qiming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张卫东 (ZHANG Weidong)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

郑起平 (ZHENG Qiping)

钟大放 (ZHONG Dafang)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

周建平 (ZHOU Jianping)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

朱建英 (ZHU Jianying)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 郭琳琳 (GUO Linlin), 马建芳 (MA Jianfang)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

专论 Perspectives

膜控释药片剂的包衣技术研究进展

袁春平^{1,2}, 区淑蕴², 侯惠民^{1*}

(1. 中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心, 上海 201203; 2. 国药集团广东环球制药有限公司, 广东佛山 528305)

摘要: 膜控释药是最常用、最有效的实现口服片剂缓控释药物的技术之一。本文根据查阅的文献和作者的工作经验, 简要介绍膜控释药片剂制造中所涉及的喷雾包衣、压制包衣、新的包衣方法、包衣膜及过程分析技术的研究进展, 分析了各种包衣技术的优势和存在问题, 特别是目前广泛应用的喷雾包衣技术所面临的挑战, 展望了用膜直接包衣技术的良好发展前景。

关键词: 膜控释药; 喷雾包衣; 压制包衣; 薄膜衣; 包衣膜

中图分类号: R944.9 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)02-0139-09

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.02.001

Research Progress of Coating Technologies for Membrane Controlled Release Tablets

YUAN Chunping^{1,2}, OU Shuyun², HOU Huimin^{1*}

(1. National Pharmaceutical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203;

2. Sinopharm Group Guangdong Medi-world Pharmaceutical Company Limited, Foshan 528305)

ABSTRACT: Membrane controlled release is one of the most common and effective techniques to achieve controlled release of oral tablets. Based on the literatures and the authors' work experience, this paper briefly introduces the research progress of spray coating, compression coating, new coating methods, coating film and process analytical technology involved in the manufacture of membrane controlled release tablets. The advantages and existing problems of various coating technologies are analyzed, especially the challenges encountered by the widely used spray coating technology at present. The good development potential of the technology of direct coating using coating film is prospected.

Key Words: membrane controlled release; spray coating; compression coating; film coating; coating film



【专家介绍】 侯惠民, 博士生导师, 中国工程院院士。现任药物制剂国家工程研究中心董事长, 上海药学会名誉理事长, 国家药品监督管理局仿制药质量和疗效一致性评价专家委员会主任委员。长期从事药物制剂研究, 是我国最早研究控释、缓释制剂的学者之一; 是我国药品包装材料研究的开拓者之一; 是我国首个日服一次的抗高血压药激光打孔渗透泵控释片的发明人, 该渗透泵控释片在 2017 年单品种销售额 6 亿余元。获得授权专利 80 余项, 十多次获国家、省部、军队各种科技进步奖。

口服缓释和控释制剂的研究和开发是当今制药工业的一个重要方向。目前有多种制备口服缓控释制剂的技术,而用包衣膜来控制药物释放是最常用、最有效的方法之一。

包衣技术大致有喷雾包衣(spray coating)、浸蘸包衣(dip coating)、干压包衣(compression coating)、静电包衣(electrostatic coating)等,其中喷雾包衣的应用最为广泛。根据包衣材料的形态可分为溶剂包衣(solvent coating)和非溶剂包衣(solventless coating);溶剂包衣又可分为有机溶剂包衣(organic solvent coating)、水性包衣(aqueous coating);非溶剂包衣包括粉末包衣(powder coating)、干法包衣(dry coating)、热熔法包衣(hot melt coating)、磁辅助压制包衣(magnetic-assisted compression coating)等。

膜控释药片剂中的控释衣是指片剂外包覆一层在胃酸和肠液中都不溶的、惰性的、水可以透过的半透膜;肠溶衣是片剂外包覆的一层耐胃酸、但在肠道中可溶的薄膜。前者是使药物按预定的速率在消化道内释放,常用于减小血药浓度波动、减轻不良反应、维持12~24 h药效;后者是使药物在肠道内释放,以减少药物对胃的刺激。

本文简要介绍膜控释药片剂制造中所涉及的喷雾包衣、压制包衣、新型包衣方法、包衣膜及过程分析技术的研究进展,并分析各种包衣技术的优势和存在问题。

1 喷雾包衣技术

膜控释药片剂的包衣通常是通过喷雾包衣技术来实现的。喷雾之前,聚合物一般要溶于有机溶剂中或者分散于水中,制成包衣溶液或分散液。包衣溶液或分散液在普通包衣锅、高效包衣机或流化床中借助压缩空气雾化后,黏附于片剂表面。溶剂蒸

发时,聚合物微粒包裹在片剂的表面上,如此反复喷雾、干燥,完成包衣过程^[1]。

1.1 喷雾包衣技术的种类

1.1.1 有机溶剂包衣

有机溶剂包衣技术是指将高分子材料溶解于有机溶剂中,再加入或不加增塑剂和致孔剂等辅料制成包衣液,借助喷雾设备在片剂外形成包衣膜的技术。在20世纪80年代,侯惠民等将乙酸纤维素溶于丙酮中,分别以聚乙二醇1500、苯二甲酸二乙酯等为增塑剂和致孔剂,制备了异烟肼控释片、盐酸氯丙嗪控释片、硫酸锂控释片、氯化钾控释片^[2-4]。

有机溶剂包衣液黏度较大,且有些溶剂易燃易爆,对环境不友好。目前该技术已渐渐被水性包衣技术所替代,但对于一些对水敏感或易水解的药物,有机溶剂包衣仍是第一选择。

1.1.2 水性包衣

水性包衣又分为水溶液、水分散体、水混悬液3种技术,其中水分散体包衣的应用最为广泛。水性包衣技术需要较高的干燥效率,流化床是常用设备。早在20世纪70年代,Lehmann等就介绍了“合成聚合物的水分散体在药物制剂包衣上的应用”,聚合物水分散体是将不溶于水的聚合物以半固态或固态的球形粒子形式分散在以水为分散介质的溶液中的一种新型水性包衣技术^[5]。

水分散体膜的形成与表面能有关,当水分散体中的球状颗粒成膜时,随着水分蒸发,分散相颗粒开始以紧密球体堆积的方式排列,随后颗粒变形,相互聚集结合。这时,剩余的水分被挤出,形成连续的水不溶性薄膜。在水分蒸发过程中,颗粒间的液体产生毛细管压,由于颗粒直径很小,这种毛细管压很大(因为毛细管压与颗粒直径成反比),所以形成的薄膜十分致密^[6]。

水分散体包衣的优势在于其固含量高、黏度低、包衣效率高,且不易产生静电现象。但是,由于包衣液中含有大量的水分,包衣膜的形成时间较长。

除乙基纤维素、丙烯酸树酯等材料外,其他如乙酸纤维素、聚乳酸、醋酸纤维素酞酸酯、羟丙甲纤维素琥珀酸酯等都可制成水分散体应用于药物

收稿日期:2018-09-10

作者简介:袁春平(1964—),男,博士研究生,主任药师,专业方向:药物研发及制剂研究。

Tel: 0757-28387053

E-mail: yuancp0639@sina.com

通信联系人:侯惠民(1940—),男,中国工程院院士,研究员,从事新型药物制剂和释药系统的开发、工程化及产业化研究。

E-mail: houhm@nperc.com

控释传递系统^[7]。Cheng 等采用 Eudragit® RL30D、Eudragit® RS30D 和 Kollicoat® SR30D 水分散体,以枸橼酸三乙酯为增塑剂,采用包衣锅喷雾包衣技术制成了盐酸普萘洛尔渗透泵片,其体外释药行为与采用乙酸纤维素有机溶剂包衣的盐酸普萘洛尔渗透泵片具有相似性^[8]。鞠承乙采用乳化-溶剂挥发法,使用以十二烷基硫酸钠为乳化剂的乙酸纤维素水分散体,制备了盐酸文拉法辛渗透泵控释片^[9]。李海杰将肠溶性聚合物水分散体 Eudragit® L30D-55 和缓控释型水分散体 Kollicoat® SR30D 混合使用,制备了一种全新的、对周围环境 pH 值具有响应性的、同时具有缓控释性能的聚合物材料^[10]。

1.1.3 干法包衣

干法包衣是直接使包衣材料在物料表面成膜的包衣技术,使包衣材料在压力、静电或干黏合剂的作用下形成衣层。与有机溶剂包衣相比,干法包衣可以避免包衣过程中有机溶剂排放引起的污染,避免火灾、爆炸等危险的发生,减少溶剂回收设备的投入;与水分散体包衣相比,可以缩短包衣时间,并适用于水不稳定药物的包衣^[11]。通过喷雾实现的干法包衣技术包括增塑剂干法包衣(plasticizer dry powder coating)、增塑剂静电干粉包衣(plasticizer electrostatic dry powder coating)等^[12-13]。

1.1.3.1 增塑剂干法包衣

增塑剂干法包衣是将粉末包衣材料与增塑剂通过不同的喷嘴喷向片剂表面,液体增塑剂能够润湿片剂表面,使粉末黏附在表面上,然后在包衣材料的玻璃化温度之上,加热塑化,经一段时间后包衣颗粒可形成连续的衣膜^[12]。过程示意图见图 1^[14]。

增塑剂干法包衣工艺中,液体增塑剂的选择尤为重要。增塑剂的加入可使包衣粉末黏附于片芯表面,包衣粉末经过塑化后成膜,膜衣层柔软。此外,加入增塑剂的另一个主要目的是降低包衣材料的玻璃化温度,从而降低干法包衣的塑化温度,有利于增加制剂的稳定性^[15]。另外,液体增塑剂中加入某些添加剂(如二乙酰单甘油酯、肉豆蔻酸异丙酯、硬脂酸异丙酯),可覆盖在聚合物包衣材料颗粒表面,增强包衣材料颗粒间的毛细管作用力,从而提

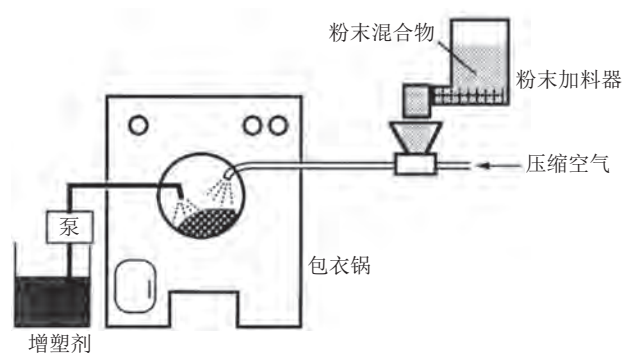


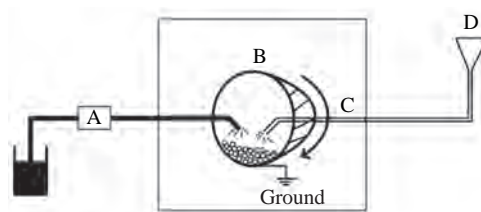
图 1 采用高效片剂包衣机进行增塑剂干法包衣的示意图^[14]

Fig.1 Schematic Illustration of Plasticizer Dry Powder Coating with a Perforated Pan Tablet Coating Machine^[14]

高包衣效率^[16-18]。采用增塑剂干法工艺进行片剂包衣时,为了增加包衣材料颗粒在固体制剂表面的黏附而获得足够厚的衣膜,包衣材料的处方中增塑剂用量通常要大于 50%^[12]。

1.1.3.2 增塑剂静电干粉包衣

增塑剂静电干粉包衣结合了静电干粉包衣(electrostatic dry powder coating)和增塑剂干法包衣的优点。固体片剂置旋转包衣锅内预热后,将粉末包衣材料和液体增塑剂分别通过静电喷枪和液体喷枪喷入包衣锅内,然后将包衣后的固体制剂进行加热塑化,包衣颗粒固化成膜^[12]。示意图见图 2^[13]。



A: 液体增塑剂喷雾系统, B: 包衣锅,
C: 静电喷枪, D: 包衣粉加料器

图 2 增塑剂静电干粉包衣系统示意图^[13]

Fig.2 Schematic Illustration of Electrostatic Dry Powder Coating System^[13]

乔明曦等采用此种包衣技术对缓释包衣材料 Eudragit® L100-55 的包衣过程及其影响因素进行了

研究, 结果表明静电有助于包衣材料在片剂表面积, 最终的包衣量比不带静电的增塑剂干粉包衣的包衣量要多^[19]。此项包衣技术已成功将几种不同型号的缓释包衣材料如乙酸纤维素、Eudragit® RS、Eudragit® RL 和 Acryl EZE 等包衣在片剂或微丸制剂上^[15,20]。

但在增塑剂静电干粉包衣系统中, 由于包衣锅也带电, 将吸附更多的静电包衣粉末, 使得包衣效率比有机溶剂包衣和水性包衣低。

1.2 喷雾包衣的常用设备

1.2.1 普通包衣锅(传统包衣锅)

目前国内外使用最普通的传统包衣锅包肠溶衣、控释衣等的情况均已很少见, 但国内中药厂尚可见用于小丸的滚圆和包衣。锅包衣法的缺点: 一是热风局限于被包物表面, 干燥效率低, 造成能源浪费; 二是生产过程中粉尘飞扬, 进出包衣锅的气流难以平衡, 粉尘积累, 存在火灾和爆炸等隐患; 三是锅包衣法不适用于平片, 因为片剂的接触面积大, 未干燥的包衣液会使得药片黏结, 干燥后不易分开, 如强行分开, 会造成包衣膜破裂, 影响包衣膜完整性^[21]。

1.2.2 高效包衣锅

高效包衣锅法是对传统糖衣锅的改革创新, 装置密闭、卫生、安全、可靠, 是目前比较常见的包衣设备。早在 20 世纪 80 年代, 国内已介绍使用这种快速片剂包衣设备^[22], 目前是生产薄膜包衣片、肠溶片、控释片的主流设备。

1.2.3 长桶带多头喷雾器的高效连续包衣机

普通包衣锅是梨状的扁圆锅, 高效包衣机也是扁平桶状。包衣药片一次性投入, 完成包衣后一次性取出, 也即按批生产。目前, 连续式包衣机型号主要有美国 Thomas 公司的 FLEX CTC 型、德国 Driam 公司的 Driaconti-T Pharma 型和加拿大 Ohara 公司的 FCC 型 3 种^[23]。德国的 Driaconti-T Pharma 型连续薄膜包衣机为长长的管状桶中放置一长排多个喷雾头(见图 3), 药片从桶的一头进到另一端完成包衣后流出, 可以实现连续包衣^[24]。连续包衣有利于减少生产中断次数和废品量, 提高包衣均

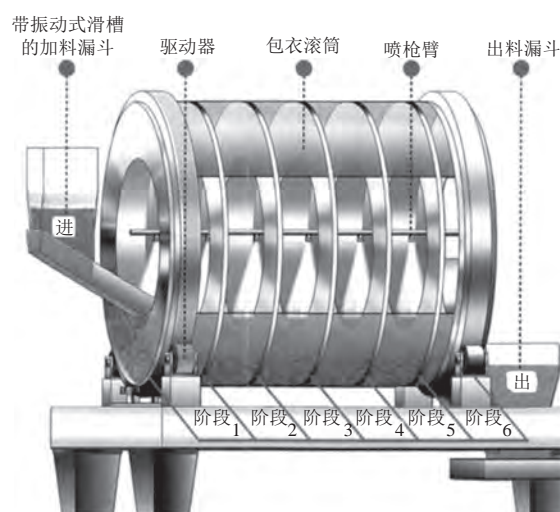


图 3 Driam Driaconti 连续包衣过程示意图^[26]

Fig.3 Schematic Illustration of Driam Driaconti Continuous Coating Process^[26]

匀性^[25]。目前, 连续包衣过程可以实现 1 000 ~ 2 000 kg/h 的生产量^[26]。

1.2.4 流化床喷雾包衣机

制药工业已普遍采用流化床进行干燥、造粒、颗粒包衣、片剂包衣。根据喷雾位置的不同, 流化床包衣有底喷式、顶喷式、侧喷式。研究表明, 底喷式包衣的流化状态稳定, 包衣膜均匀、连续、光滑, 是目前常用的一种方法。研究人员在 Wurster 流化床的基础之上又开发了几种新结构的流化床包衣法, 如离心流化床法^[27]、旋转喷雾流化床法^[28], 主要是通过改变包衣液和固体颗粒的进料方式, 优化包衣的过程^[21]。

总体来说, 喷雾包衣是经验性很强的操作。影响成膜及膜性质的因素很多, 如喷枪放置的位置、操作时的温度和湿度、包衣材料的浓度、包衣层厚度的控制等, 这些因素都会影响药物的释放行为。随着科技发展, 为了克服喷雾包衣的缺陷, 出现了多种非喷雾包衣技术。

2 压制包衣技术

压制包衣也属于一种干法包衣, 其原理是包衣材料通过压力、静电或干黏合剂的作用将片芯包裹后形成衣层, 在压片机上直接压制成型。该法适用

于对湿热敏感药物的包衣。20 世纪 50 年代末期出现了专门进行压制包衣的压片机。可压性良好的物料都可应用这种包衣方法。该法还可用于制备脉冲或缓释给药系统^[29-31]。

静电干粉包衣是指利用静电力达到包衣目的的技术。在 20 世纪 70 年代, 侯惠民等合成了一种胃酸可溶的、热塑性的苯乙烯-乙烯吡啶共聚物^[32], 继而将此共聚物粉末利用静电吸附原理压制成了塑料薄膜包衣片^[33]。其全过程大致可用以下 4 个步骤加以说明(见图 4): 首先, 很细的包衣塑料粉末经过 10~50 kV 的高压电场, 被带上了负电, 当它们通过带正电的、压片用的模圈时, 由于正负电相吸而被吸附在模圈内壁(见图 4A); 然后, 将压片用的下冲推入模圈约 1/3 深, 同时将吸附在模圈上的一部分塑料细粉吸附到下冲表面上, 另一方面, 在其上部离模圈壁较远的那部分粉末因电位较高, 也会被电位较低的下冲吸附而落下, 从而形成了下冲表面的吸附层(见图 4B); 接着把定量的药物粉末略加压力成型后加入到该模孔中, 其厚度应为模圈高度的 1/3 左右(见图 4C); 最后, 将上冲插入模圈加压, 同理, 上冲的表面也吸附了一层包衣粉末(见图 4D), 完成了压片与包衣的动作。必要时

模圈与冲头可以加热, 使塑料细粉熔融, 以达到更好的包衣效果。

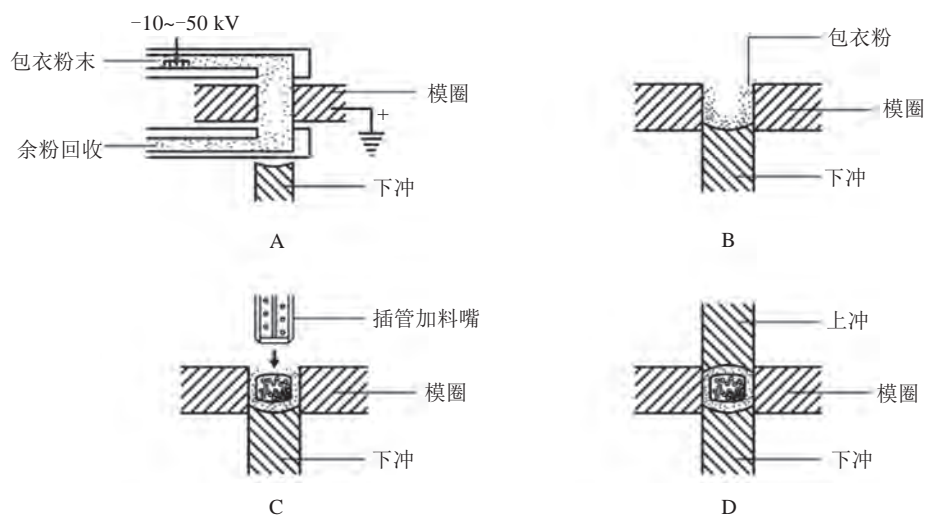
Ozeki 等将单冲压片机进行了改造, 研制出一步干法包衣压片机。与传统的压片机不同, 此机器的冲头含有双层结构: 中心冲和外周冲, 可解决传统压制包衣片存在的步骤繁琐、芯片偏离中心等诸多问题^[34]。一步干法包衣压片过程包括 3 个主要步骤: (1) 压制第一外包衣层; (2) 压制核心片; (3) 压制整个包衣片, 包括第二外包衣层。Ozeki 等运用此工艺制备了对乙酰氨基酚的羟丙甲纤维素(HPMC) 包衣缓释片和丙烯酸树脂(Eudragit L 100-55) 包衣肠溶片^[35-36]。

3 新型包衣方法

3.1 膜直接包衣法

直接采用膜包覆片芯的包衣方法, 是指包衣膜和片芯均单独制备, 包衣膜再与片芯一起成型的包衣技术。

Kessel 等公开了一种片剂包衣方法, 系将包衣薄膜真空成型到片剂表面, 完成片剂包衣^[37], 其过程和最终产品如图 5 所示。在该方法中, 薄膜围绕片剂的第一表面真空成型(见图 5A), 切割去除片剂周围多余薄膜后(见图 5B、图 5C), 将片剂

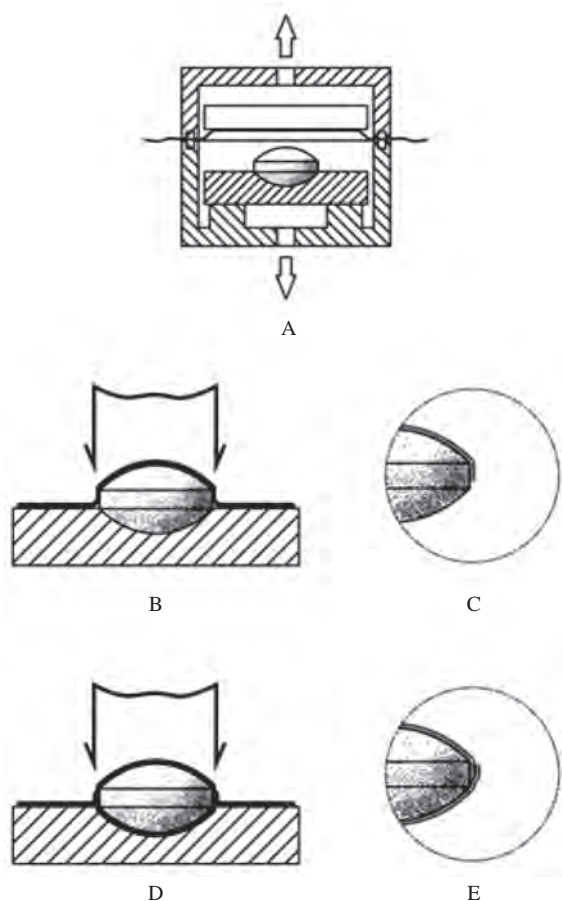


A: 包衣粉末经过电场后带负电, B: 将下冲推入模圈 1/3 处, 并吸附部分包衣粉末到下冲表面, C: 将药物粉末压制厚度为模圈高度 1/3 的片剂, 放入模圈中, D: 将上冲推入, 吸附部分包衣粉末, 加压完成压片

图 4 静电干粉压片包衣示意图^[33]

Fig.4 Schematic Illustration of Electrostatic Dry Powder Tableting and Coating System^[33]

翻转, 薄膜再围绕片剂的第二表面真空成型, 切割去除片剂周围薄膜后 (见图 5D), 片剂被完全覆盖, 完成包衣 (见图 5E)。



A: 薄膜围绕片剂第一表面真空成型, B、C: 切除多余薄膜, D、E: 片剂翻转, 薄膜在片剂第二表面真空成型, 切除多余薄膜

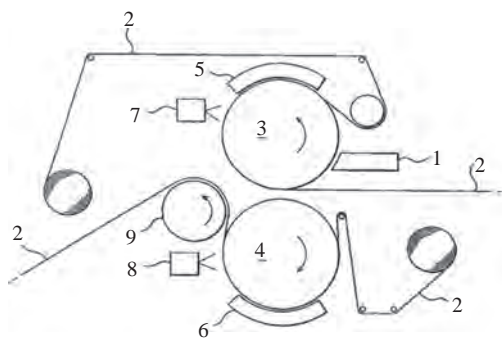
图 5 热成型膜通过真空包衣片芯的示意图^[37]

Fig.5 Schematic Illustration of Tablet Coating using Thermoforming Film under Vacuum^[37]

特克等在上述发明的基础上设计了一种用于片剂自动包衣的装置, 包衣连续过程如图 6 所示^[38]。片剂首先通过片剂供给器 (图 6-1) 传送到第一接收器 (图 6-3), 在片剂经过热成型装置 (图 6-5) 时, 热压一层薄膜 (图 6-2) 到片剂表面, 通过调节正负气压, 使片剂和薄膜之间没有气泡。片剂随后通过切割激光器 (图 6-7) 切割多余薄膜, 部分包衣的片剂被转运到第二接收器 (图 6-4), 以相同的方式再热压另外一层薄膜到部分包衣片剂的暴露表面

上, 随后通过切割激光器 (图 6-8) 切割多余薄膜, 并在密封装置 (图 6-9) 中把片剂上形成的叠置薄膜层密封在一起, 确保薄膜层之间形成良好的密封, 完成包衣过程。该方法克服了上述 Kessel 等报道的方法中需要手动翻转片剂、在薄膜和片剂之间存在气泡的缺点^[37], 并可将热成型的包衣薄膜密封在片剂上, 形成特别紧密的包衣。

上述两项专利的方法可能不适用于对热不稳定的药物, 因为该方法需要在 150 ~ 200 °C 下软化包衣膜后再热合到片芯上, 切掉多余包衣用膜后, 需要继续热封这两层叠置的包衣膜, 该过程可能影响药物的稳定性。另外, 上述两项专利也没有介绍包衣用膜的制备方法。



1- 片剂供给器; 2- 热压薄膜; 3- 第一接收器; 4- 第二接收器; 5、6- 热成型装置; 7、8- 切割激光器; 9- 密封装置

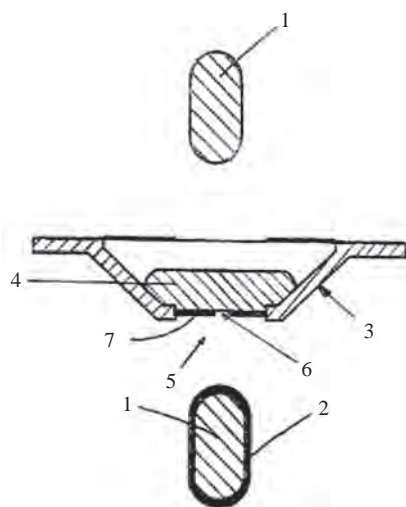
图 6 热成型膜通过真空包衣片芯的改进后装置的示意图^[38]

Fig.6 Schematic Illustration of the Improved Equipment of Tablet Coating using Thermoforming Film under Vacuum^[38]

3.2 熔融包衣液浸蘸包衣法

Lilieblad 发明了一种将包衣材料施加在片剂、胶囊上的一次性包衣成型的装置^[39], 如图 7 所示。片剂 (图 7-1) 在通过装有包衣材料熔融液 (图 7-4) 的碗状装置 (图 7-3) 时黏附上包衣材料, 再通过位于底部 (图 7-5) 的、带有可穿透开口 (图 7-6) 的弹性隔膜 (图 7-7), 形成包衣膜 (图 7-2)。由于聚合物熔融温度高, 此法不适合采用聚合物材料进行包衣。

3.3 注塑成型包衣法



1- 片剂；2- 包衣膜；3- 碗状装置；4- 包衣材料熔融液；
5- 装置底部；6- 可穿透开口；7- 弹性隔膜

图7 熔融包衣液浸蘸包衣法的示意图^[39]

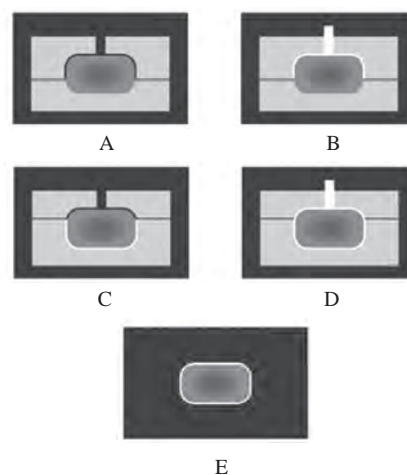
Fig.7 Schematic Illustration of Coating Material Meltwater Dip Coating^[39]

Puri 等报道的注塑成型包衣方法过程如下（图8）^[40]：在注塑模腔中定位放置片芯（见图8A），再往注塑模腔内注入热熔的包衣材料，使包衣材料在片芯上半部分形成包衣层（见图8B），然后打开模腔，翻转片芯（见图8C），同法操作，在片芯的另外一面形成注塑膜层（见图8D），完成包衣（见图8E）。该法通过使用不同的注塑模具，成功制备了两层包衣膜连接处有重叠或无重叠的包衣片剂。

注塑成型包衣技术不需要使用溶剂，适用于对水敏感药物的包衣。与其他非溶剂包衣技术相比，注塑成型包衣技术的加工时间更短（不需要固化或干燥），是一种连续的工艺，可批量生产。但方法需要为每种片型制备专用的精密注塑模具^[41]。另外，注塑成型所需温度一般都较高（200 ~ 300 °C），该方法也不适合对热不稳定药物的包衣。

4 包衣膜及过程控制的研究

采用与载药控释包衣制剂相同的处方，用铸膜法（casting method）、喷雾法（spray method）、旋涂法（spin coating）制得包衣膜，可直接研究膜的理化性质及释药机制，有利于指导并简化包衣膜的处方工艺筛选^[42]。



A：定位置片芯，B：注入熔融的包衣材料，使其在片芯上部形成包衣层，C：翻转片芯，D：重复注塑成型操作，使片芯的另一部分包覆包衣层，E：包衣完成

图8 注塑成型包衣示意图^[40]

Fig.8 Schematic Illustration of Injection Molding Coating Process^[40]

包衣过程的许多工艺参数（如风量、风速、温度、喷雾速率等）可以直接测量，但有的信息尚难以直接测量，如片剂包衣厚度、雾化形状、雾化粒度分布、与片剂表面接触点处的液滴黏度等^[26]。目前，数字化视频成像技术、离散单元方法（DEM）和计算流体动力学（CFD）等各种建模技术正在被用来获取上述难以获得的包衣信息^[26]。Perez-Ramos 等使用数字化视频分析监控和模拟片床的动力学特征，证实了长期以来观察到的情况，即包衣量在片剂的正反面比片剂的边上更多^[43]。

过程分析技术（PAT）是一种可对产品质量进行更有效监测和控制的手段，但在包衣过程中实施 PAT 策略却遇到了挑战。因为传感器放置在充满溶剂和灰尘的环境中会影响其灵敏度。此外，片剂运动也导致研究者难于获得有效的数据。近红外光谱（NIR）、拉曼光谱、太赫兹脉冲成像（TPI）技术、弦长分布（CLD）分析、光学相干断层扫描（OCT）、声发射（AE）、微波共振、激光诱导击穿光谱（LIBS）等是重要的 PAT 技术手段^[44]。

最近，NIR 技术已成功实现了在线测量功能。例如，使用 NIR 技术测定包衣量，以预测药物释

放速率^[45]。Kim 等采用在线拉曼光谱实时监测片剂在包衣过程中的包衣量^[46]。另外, TPI 技术和 OCT 技术可在线测量片剂的包衣膜厚度^[47]。

5 展望

喷雾包衣是目前片剂包衣的主要方式。该技术发展很成熟, 多种新兴科技和监控手段使其不断完善, 但仍存在很多问题需要解决: 一是需要反复研究和凭借检验才能包好膜控释衣; 二是有机溶剂包衣技术具有易燃易爆、造成污染、干燥时间较长、有时需要再增加一层遮光衣等缺点; 三是水分散体包衣技术能耗大、包衣膜的老化时间长、制剂生产周期长; 四是干法包衣(用喷雾设备)、增塑剂干法包衣需要更多的增塑剂(有时高达 50%)。

用膜直接包衣是一种创新的包衣方法: 环保惠民, 无有机溶剂, 无粉尘; 适合自动化和智能化连续生产; 包衣膜厚度可控可调, 大规模生产重现性、质量均一性较好; 可以根据不同药物特性来设计不同的膜, 更有利于药品质量控制; 适用于各种不同形状的肠溶片、渗透泵片、包衣锅不适用的平片、流化床不适用的较重片剂的包衣等。但该技术需要创新研制特殊装备。

基于包衣在控释给药系统中存在的客观问题, 出现了很多辅助技术用于包衣过程的工艺研究和质量控制。随着新工艺、新技术、新材料、新装备的不断涌现, 各种包衣技术必将日益完善, 膜控释药片剂也会大量上市。

参考文献:

- [1] 斯沃布里克·J, 博伊兰·J C. 制剂技术百科全书(第一卷) [M]. 王浩, 侯惠民, 译. 北京: 科学出版社, 2009: 762.
- [2] 侯惠民, 朱金屏, 苗积生, 等. 水溶性药物恒释片的研究 [J]. 中国药学杂志, 1981, 16(6): 14-16.
- [3] 侯惠民, 张美森, 顾卫国, 等. 控释锂盐片剂的制备及其生物利用度测定 [J]. 医药工业, 1985, 16(3): 8-12.
- [4] 侯惠民, 张美森, 朱金屏, 等. 控释氯化钾片的研究 [J]. 医药工业, 1984, 15(3): 11-18.
- [5] 王立, 刘华石, 张文君, 等. 包衣技术在口服固体缓控释制剂中的应用 [J]. 药学研究, 2017, 36(2): 108-110.
- [6] SIEPMANN J, SIEPMANN F. Stability of aqueous polymeric controlled release film coatings [J]. *In J Pharm*, 2013, 457(2): 437-445.
- [7] 朱正辉, 李娟. 水分散体包衣技术在口服脉冲释药系统中的应用 [J]. 亚太传统医药, 2014, 10(17): 48-50.
- [8] CHENG L, GAI X, WEN H, *et al.* Aqueous polymer dispersion coating used for osmotic pump tablets: membrane property investigation and IVIVC evaluation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(1): 242-250.
- [9] 鞠承乙. 渗透泵控释片醋酸纤维素水分散体包衣技术研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学硕士学位论文, 2006.
- [10] 李海杰. 肠溶缓释薄膜性能的研究及其应用 [D]. 杭州: 浙江大学硕士学位论文, 2014.
- [11] BHATTACHARJEE S, MAHANTI B, DASGUPTA K, *et al.* Solventless coating for tablet: a technical review [J]. *World J Pharm Pharm Sci*, 2016, 5(8): 485-500.
- [12] 乔明曦, 李可欣, 陈大为. 固体制剂干法包衣工艺的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(9): 742-746.
- [13] PRASAD L K, MCGINITY J W, WILLIAMS R O 3RD. Electrostatic powder coating: Principles and pharmaceutical applications [J]. *In J Pharm*, 2016, 505(1/2): 289-302.
- [14] SAUER D, CEREIA M, DINUNZIO J, *et al.* Dry powder coating of pharmaceuticals: a review [J]. *In J Pharm*, 2013, 457(2): 488-502.
- [15] YANG Q, MA Y, ZHU J. Dry powder coated osmotic drug delivery system [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 111: 383-392.
- [16] KABLITZ C D, KAPPL M, URBANETZ N A. Parameters influencing polymer particle layering of the dry coating process [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2): 760-768.
- [17] KLAR F, URBANETZ N A. Solubility parameters of hypromellose acetate succinate and plasticization in dry coating procedures [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, 42(10): 1621-1635.
- [18] 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.
- [19] QIAO M, ZHANG L, MA Y, *et al.* A novel electrostatic dry coating process for enteric coating of tablets with Eudragit® L 100-55 [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 83(2): 293-300.
- [20] YANG Q L, 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.

- [21] 高生彬, 赵 华, 康文通. 药物包衣技术进展[J]. 河北工业科技, 2006, **23**(6): 367-369.
- [22] 侯惠民. 介绍几种快速片剂包衣机及其原理[J]. 国外医药: 合成药、生化药、制剂分册, 1980, **1**(2): 51-53.
- [23] 梅庆胜. 连续式包衣机的结构分析与工艺探讨[J]. 机电信息, 2018, (20): 10-14.
- [24] 贺 聪, 梁 毅. 一种连续运行薄膜包衣机的研究与探讨[J]. 机电信息, 2010, (29): 49-51.
- [25] CUNNINGHAM C, HANSELL J, NUNEVILLER F 3RD, 等. 连续薄膜包衣工艺最新进展评估——水性包衣极大改善连续薄膜包衣的均一性并减少产品损耗[J]. 流程工业, 2014, (10): 96-102.
- [26] FELTON L A, PORTER S C. An update on pharmaceutical film coating for drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, **10**(4): 421-435.
- [27] 周 进, 黄卫星, 官益豪, 等. 离心流化床应用研究与装备开发[J]. 化工装备技术, 2005, **26**(2): 5-9.
- [28] 叶 鸣. 强制旋流喷雾流化床微粒包衣的实验研究[D]. 天津: 天津大学硕士学位论文, 2003.
- [29] 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 PharmSciTech*, 2017, **18**(4): 1213-1227.
- [30] LIU T, SHI Y, LI J, *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.
- [31] LI W, HUO M, SEN CHAUDHURIA, *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.
- [32] 侯惠民. 片剂包衣塑料的研究试制和应用[J]. 医药工业, 1973, **4**(1): 20-25.
- [33] 侯惠民, 顾卫国, 蔡龙生, 等. 片剂的静电干粉包衣法探索[J]. 医药工业, 1981, **12**(6): 11-14.
- [34] 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.
- [35] 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 Controlled Release*, 2004, **95**(1): 51-60.
- [36] 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.
- [37] KESSEL S R, POVEY I D, NOWAK E Z. Method of tablet enrobing: US, 2004161527 A1 [P]. 2004-08-19.
- [38] 特克·J, 李·S, 比尔·D. 用于片剂包衣的装置: 中国, 101346121A [P]. 2009-01-14.
- [39] LILIEBLAD F R L. Method and a device for coating a tablet, a capsule, a pill or the like: US, 6517887 B1 [P]. 2003-02-11.
- [40] PURI V, DESAI P M, JENSEN K D, *et al.* Pharmaceutical tablet coating process by injection molding process technology: US, 20170354609 A1 [P]. 2017-12-14.
- [41] PURI V, BRANCAZIO D, HARINATH E, *et al.* Demonstration of pharmaceutical tablet coating process by injection molding technology [J]. *Int J Pharm*, 2018, **535**(1/2): 106-112.
- [42] 谢 思, 常新义, 贺绍珑, 等. 游离膜技术在膜控型缓控释制剂中的应用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2014, **23**(21): 2489-2494.
- [43] PEREZ-RAMOS J D, WASSGREN C R, HOON V, *et al.* Modeling and monitoring of tablet bed dynamics in a side-vented pan coater by digital video imaging and analysis [C]// American Association of Pharmaceutical Scientists, Nashville: TN (Conference presentation), 2005.
- [44] KORASA K, VREČER F. Overview of PAT process analysers applicable in monitoring of film coating unit operations for manufacturing of solid oral dosage forms [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **111**: 278-292.
- [45] LEE M J, SEO D Y, LEE H E, *et al.* In line NIR quantification of film thickness on pharmaceutical pellets during a fluid bed coating process [J]. *Int J Pharm*, 2011, **403**(1/2): 66-72.
- [46] KIM B, WOO Y A. Coating process optimization through in-line monitoring for coating weight gain using Raman spectroscopy and design of experiments [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, **154**: 278-284.
- [47] LIN H, DONG Y, MARKL D, *et al.* Measurement of the intertablet coating uniformity of a pharmaceutical pan coating process with combined terahertz and optical coherence tomography in-line sensing [J]. *J Pharm Sci*, 2017, **106**(4): 1075-1084.