

干法包衣技术及应用

韩珂,江少平,吴传斌* (中山大学药学院,广州 510006)

摘要:目的 综述了干法包衣技术的特点、设备、常用辅料及影响因素,并对其在药剂学上的应用进行了简述。方法 查阅国内外文献,对干法包衣进行整理、归纳、总结。结果 干法包衣技术应用范围广,操作简便。结论 干法包衣技术发展迅速,为药物制剂发展提供了广阔的前景。

关键词:干法包衣;微丸;片剂;应用

中图分类号:R9-331;R9-39 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2008)06-0502-05

Progress and Application of Dry Coating

HAN Ke, JIANG Shao-ping, WU Chuan-bin* (Pharmaceutical School, Sun-Yat Sen University, Guangzhou 510080, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The equipments, processes, excipients in common use and influence factors as well as applications in pharmaceutical fields of the dry coating technology are reviewed. **METHODS** Consulting relevant literatures and making analysis and summary of the dry coating. **RESULTS** The dry coating technology is extensively used, and employed conveniently. **CONCLUSION** The dry coating technology developed fast and provided wide foreground for drug development.

KEY WORDS: dry coating; pellets; tablets; application

干法包衣技术(dry coating, compression coating)是20世纪发明并引入药物制剂领域,随着各种新型辅料和制药设备的出现,近几年来,干法包衣技术发展迅速,并广泛应用于药物制剂领域^[1]。

最初,干法包衣技术是指干压包衣,即包衣物料包裹素丸或素片,直接压片。在20世纪90年代末,日本Shin-Etsu化学有限公司的Obara率先提出另一种干法包衣技术,既不添加任何溶剂,直接将聚合物衣料粉末和增塑剂在片芯或微丸上成膜^[2]。此技术得到许多国家研究人员的重视,被应用于多个领域。在药物对水和温度敏感的情况下,干法包衣无疑是最佳的选择。

1997年用纤维素类衍生物对素丸和素片进行干法包衣,达到了肠溶效果^[2];2003年,Peamchob^[3]用Eudragit RS对盐酸普萘洛尔微丸进行干法包衣,得到了缓释效果。

干法包衣的优势在于能满足经济学和生态环境学的要求,并广泛地应用于多种药物,不断推动包衣技术的发展,笔者就其工艺特点、处方及应用进行综述。

1 干法包衣的工艺特点

在过去的二三十年里,从环境污染、安全、费用的角度出发,药剂学中的包衣技术的重心从有机包衣系统转变为水包衣系统。可是,水包衣系统并不适用于所有情况,例如,水包衣系统对水敏感药物就有其局限性。另外水包衣系统需要消耗大量能量和时间蒸发水分,提高了生产成本。为克服水

包衣系统以上缺陷而发展起了干法包衣技术^[2]。

1.1 缩短包衣时间

干法包衣只在增塑剂的配制和融合步骤中用到了少量的水,短时间内就能蒸发,从而缩短包衣时间^[4]。Bodmeier等^[5]在使用Eudragit RS和乙基纤维素为包衣材料时,干法包衣所需的包衣时间分别是传统的包衣方法的24%和27%。而干压包衣一般采用两台压片机联合起来实施压制包衣,两台压片机以特制的传动器连接配套使用,一台压制一台包衣,生产流程短,自动化程度高,劳动条件好,其只在湿法制粒压片时用到少量的水,整个过程中几乎不使用溶剂^[6]。

1.2 简化包衣过程

传统包衣系统需要将包衣聚合物溶解或分散到介质中,但是干法包衣中聚合物是以粉末或颗粒状态直接接触素丸或素片,节省了配置包衣液的时间。在干压包衣中,虽然为了达到良好的可压性和流动性,有时需要制软材、造粒、干燥、整粒,但是相对水包衣系统来说,不再需要考虑溶剂除去的相关过程参数,如蒸发参数(evaporation parameters)等^[4]。因此简化了干法包衣的过程。

1.3 减少能量损耗

此特点与缩短包衣时间的原理一样,因不需额外消耗能量来除去溶剂而减少了包衣费用^[4]。

1.4 可以大幅度的调节包衣时间

干法包衣的一个独特的优点是,在使用包衣锅或流化床

作者简介:韩珂,女,硕士研究生 Tel: (020) 87331215
(020) 39943120 E-mail: cbwu2000@yahoo.com

E-mail: cji-ke@163.com 通讯简介:吴传斌,男,博导,教授 Tel:

进行干法包衣时,可以较大幅度的调节包衣时间。而在传统包衣系统中,因为溶剂的挥发而不能延长包衣时间,也因为太快的喷液速度会导致结块而不能缩短包衣时间,这些都是由溶剂的使用而带来的。尽管如此,对干法包衣来说,太快的包衣速度势必会影响到包衣膜的均一性,所以最佳的干法包衣时间是能达到最好的包衣效果但又是最短的。在传统的包衣方法中,由于受到包衣聚合物的浓度以及包衣仪器干燥的效率的限制,包衣时间不能任意改变^[2]。

从环境污染、包衣时间以及能量损耗等包衣工艺方面看,干法包衣有传统的包衣技术无法比拟的优越性。

2 干法包衣技术的设备原理及工艺过程

在干法包衣技术初期,常用仪器设备有离心造粒机、流化床、片剂包衣仪器和普通压片机。前三种仪器由粉末混合器、粉末饲料器及喷嘴这三个基本部分组成^[1],后一种是常用的压片设备。

随着此技术的发展,现在普遍用流化床和压片机进行干法包衣。Caroline^[4]还对流化床进行了改造,得到了旋转流化床(rotary fluid bed)。旋转流化床为带有三个喷嘴的切线喷,即喷液方向与流化床的运动方向相切。包衣聚合物粉末与增塑剂通过喷嘴给予到素丸或素片中。与传统的流化床相比,旋转流化床可以避免大量的粉末流失以及素丸或素片的结块^[4]。Yuchi等^[7-8]考虑到传统的干压包衣仪器高成本、片芯传递系统易造成无芯(non-core)、双芯(double-core)、移位(off-center)等致命缺点,将其改造为一步干法包衣压片机。此仪器为双冲结构,内冲压制片芯,外冲包衣,通过调节内外冲的高低来制备一步干压包衣片(one-step dry-coated tablet manufacturing method OSDRC-system)。一步干法包衣压片机的诞生,解决了传统干压包衣机由于片芯位置不一而导致的包衣厚度不均、释放重复性不好的难题,而且还能压制1.5 mm或更薄的衣膜。

干法包衣过程较简便。包衣前,先预热仪器,然后将素丸或素片加热到所需温度,包衣时将骨架聚合物粉末和其他辅料粉末充分混合后由粉末饲料器送入,并同时喷予增塑剂,接着进行融合以利于包衣膜的形成,最后进行干燥,得到干法包衣的制剂,片剂的干法包衣见图1^[9]。而干压包衣的过程则和普通的压片过程一致,一台压片机专门压制片芯,然后由传动器将压成的片芯输送至包衣转台的模孔中(此模孔内已填入包衣材料作为底层),随着转台的转动,从片芯的上面再加入所需的包衣材料,接着加压,使片芯压入包衣材料中间而形成压制的包衣片剂^[6]。

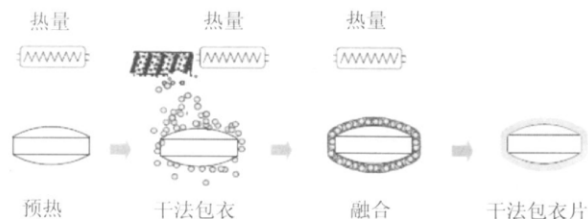


图1 片剂的干法包衣图示

Fig 1 Schematic representation of the dry coating process

3 干法包衣的辅料

本法所用的功能性辅料有包衣骨架聚合物材料、增塑剂、抗黏剂和片剂常用辅料等。

3.1 骨架聚合物材料

干法包衣所用的骨架聚合物材料需与药物有良好的相容性、一定的热塑性和可压性,加热到一定的温度时能很好的融合。常用干法包衣材料主要有两种,纤维素及其衍生物类和丙烯酸树脂类,此外还有虫胶^[1,10-14]。需根据不同的干法包衣方法,选用合适的包衣骨架聚合物材料。不同的骨架聚合物材料不仅影响干法包衣处方工艺的设计,对药物的释放亦有较大的影响,如乙基纤维素和 Eudragit 就有缓控释效果,HPM CAS 有肠溶效果^[15],且加入的量也会影响释放效果。

3.2 增塑剂

在使用流化床和包衣锅进行干法包衣时,增塑剂是必不可少的辅料。增塑剂可以降低包衣骨架聚合物的玻璃态转化温度(T_g)及融合后的黏度,增加包衣膜弹性和韧性,有利于工艺的顺利进行并提高产品的物理、机械性能。增塑剂溶液的用量一般为片芯或丸芯重量的3%~8%,将增塑剂溶于其良溶剂中,使用的浓度可高达20%^[1,4]。常用的增塑剂有柠檬酸三乙酯、低分子量聚乙二醇、脂肪酸酯、癸二酸酯、邻苯二甲酸酯类等^[15]。

3.3 抗黏剂

为防止微丸和片剂在制备和储存过程中发生粘连,还需加入抗黏剂。在使用流化床和包衣锅时,早期常用滑石粉作为抗黏剂,但是滑石粉易引起微生物污染,现在国外已经很少使用。研究发现^[4],用微粉硅胶来代替滑石粉,抗黏效果同样显著。另外,从抗黏剂的使用方法来看,滑石粉是与包衣聚合物粉末混合好后进行包衣,而微粉硅胶是在融合过程结束后作为外部粉末(top powder)加入,使用简便。

3.4 常用压片辅料

在干压包衣中,通常要用稀释剂来改善骨架聚合物材料的压缩成型性,润湿剂来诱发物料的黏性,崩解剂来促使片剂在胃肠液中迅速碎裂成细小颗粒,润滑剂来促进压片顺利进行^[5]。常用的辅料有纤维素类衍生物,聚乙二醇,淀粉,乳糖,硬脂酸镁等。

3.5 其他

干法包衣工艺中除上述辅料外,有时还需加入适量的其他辅料,如增塑剂的附加物,起润湿及抗黏的作用,常用的有油性物质,例如:乙酰单酸甘油乙酯(AMG)、矿物油、橄榄油等。Obara^[2]认为附加物是通过接触角来筛选的,接触角较低的一般有高的包衣效率,但是Caroline等^[4]认为接触角与包衣效率并没有什么必然的联系,因为在使用 HPM CAS 作为骨架包衣材料时,具有较低的接触角的 HPM CAS 滑石粉(talc)柠檬酸三乙酯(TEC)-AMG 的包衣聚合物材料其包衣效率没有较高接触角的 HPM CAS-TEC-AMG 的包衣聚合物材料高,对于此还有待进一步研究。

4 干法包衣的主要影响因素

4.1 包衣聚合物粉末的粒径

使用流化床和包衣锅进行干法包衣时,包衣聚合物粉末的粒径越小,包衣效果越好,包衣膜越光滑,而粒径大则聚合物粉末不能很好地聚集在素丸或素片上,而且加大了包衣厚度^[3]。Peamchob^[5]在研究用虫胶来做包衣骨架材料时,在融合温度为接近虫胶的 $T_g(50.4\text{ }^{\circ}\text{C})$ 时,不能形成很好的包衣膜,这是由于虫胶的粒径较大($27.1\text{ }\mu\text{m}$)导致的,减小虫胶的粒径就有所改善。在干压包衣中,聚合物粒径不同其孔隙率和可压性不同。

4.2 融合

融合步骤是干法包衣中最关键的一步,它是在一定温度下聚合物粒子进一步聚合,形成致密的衣膜,使制剂具有理想的释放特性。在融合以前,制剂的表面非常粗糙,厚且多孔,聚合物颗粒清晰可见,但是在融合之后,制剂表面形成了连续的包衣膜^[16]。融合与否的制剂,在保存时也会有很大的不同,融合后的制剂其稳定性好,未经融合的会在储存时发生黏结,从而改变了释放机制^[3]。

4.3 融合的时间和温度

融合的时间和温度也同样影响药物制剂的效果,融合温度的选择与衣膜的 T_g 有关, T_g 是聚合物由玻璃态向黏流态转变的温度,融合温度应高于 T_g 才可有效促进聚合物粒子融合。一般来说,较低温度不足以促进衣膜融合,提高融合温度和延长融合时间会形成较好的包衣膜,但是过高的温度会导致制剂之间的黏结,另外,不同的聚合物其所需要的融合时间和温度是不同的,所以选择适宜的融合温度和时间是很关键的^[16]。Peamchob^[5]等用虫胶包衣时, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下融合其释放特性与未经融合的一样, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 融合 2 h 也是如此,但是在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 融合 24 h 就有明显的缓释效果, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下融合 2 h 或 24 h 缓释效果更明显,综合考虑后,其选择在 $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下融合 24 h 。

4.4 增塑剂

增塑剂的用量决定了包衣膜的连续性、渗透性,增塑剂的类型和浓度都会影响增塑效果。一般来说,增塑剂浓度越高其增塑效果越好,但是过高的浓度导致过度软化聚合物,造成包衣或储存过程中制剂黏连等问题,从而影响制剂的性能。各增塑剂的增塑能力并非恒定的,对于不同的骨架聚合物材料,其增塑能力会有所不同,例如,对于 Eudragit RS 来说,增塑效果为 $\text{TEC} > \text{乙酰枸橼酸三丁酯}(\text{ATBC}) > \text{AMG}$ ^[3],但是对于乙基纤维素来说,增塑效果为 $\text{AMG} > \text{TEC} > \text{ATBC}$ ^[17]。除此之外,增塑剂的溶解度也会影响着制剂的释药行为,增塑剂的溶解度越大,则塑化衣膜的亲水性和渗透性越大,而且也更容易从膜中向介质流失,导致微丸吸水溶胀,包衣膜脆化断裂^[18],在 Peamchob^[5]等的研究中证明了这一点,使用相同量的 TEC、ATBC 及 AMG,盐酸普萘洛尔微丸的释放速度为 $\text{TEC} > \text{ATBC} > \text{AMG}$,这种差别就是由他们的溶解度差异造成的。因此,要根据制剂的要求多方面考虑来选择适宜的增塑剂^[19]。

4.5 压力

对于干压包衣来说,除了要考虑选用的辅料等处方因素影响其释放效果以及片剂成形外,还要考虑工艺对制剂的影

响,其中压力是个很关键的因素。在压制包衣时,压力的大小不仅影响成型性还影响着包衣的效果。Lin^[20]等用微粉化的乙基纤维素对双氯芬酸钠进行干压包衣时,发现压力不同,片剂的时滞会有区别,在压力为 $4.9 \times 10^3 \sim 19.6 \times 10^3\text{ kPa}$ 时,得到相似的释放曲线,时滞为 12.5 h ;但压力 $> 19.6 \times 10^3\text{ kPa}$ 时,时滞为 16.3 h ,明显区别于低压,随着压力越高时滞越长,释放曲线也越不一样,而且,压力和时滞成线性关系。

5 干法包衣技术在药剂学上的应用

5.1 在缓控释制剂中的应用

Bodmeier^[3,17]用乙基纤维素和 Eudragit RS 为干法包衣骨架聚合物材料,制备盐酸普萘洛尔缓释微丸,对于 Eudragit RS 来说,15%的包衣增重即能达到缓释效果,对于乙基纤维素来说,10%的包衣增重能达到缓释效果。

缪丹丹等^[21]用 HPMC 等作为包衣材料,采用干压包衣方法成功制备了盐酸地尔硫卓胃漂浮延迟缓释片,并发现片剂硬度明显影响胃漂浮缓释片的起漂时间,包衣层既控制释药时滞,又影响释药速率,且包衣层中的起泡剂和致孔剂也能显著影响药物释放。

范辉等^[22]用十八醇和 PEG6000 分别作为不溶性衣材和致孔剂,利用随着 PEG6000 量的增加其包衣层内水性通道数目增加的特性,不断改变两者的用量比例,最终制得盐酸维拉帕米脉冲释放片。

Toyohiro^[23]采用蔗糖和聚氧化乙烯直接压片,通过改变它们的比例,成功制备了硝苯地平控释片。

Wateman^[24]应用干压包衣的方法制备了西替利嗪和伪麻黄碱复合片剂,他们对含有伪麻黄碱的控释片芯用含有西替利嗪的辅料进行干压包衣,得到了速释的包衣层,以起到刚服药时速释和以后缓慢控释的效果。此法可以运用到有配伍变化的复合药当中,既方便又经济。

Yuichi^[25-26]用一步干法包衣压片法成功制备了对乙酰氨基酚双芯缓释片和对乙酰氨基酚双芯控释片。其用 HPMC 作为骨架包衣材料制备了缓释片,用 Eudragit LD55 作为骨架包衣材料制得对乙酰氨基酚控释片,并在研究中发现这种制剂可以分剂量服用,其释放效果不受影响。

Lin^[27]用乙基纤维素成功制备了双氯芬酸钠控释片,在实验过程中发现使用不同粒径的乙基纤维素粉末,都能制备时滞-脉冲双相释放行为的片剂,但是粒径越小时滞越长释放也越慢,这是由于粒径不同其孔隙率和可压性不同造成的。

陈睿妍^[28]采用干压包衣技术制备硫酸沙丁胺醇延迟释放片,选择 HPMC、EC、MCC 等物料,通过调节他们之间的比例,达到体外控制在 5 h 定时释药的要求。

李春茹等^[29]利用干压包衣技术制备了尼群地平延迟释放片,其使用 HPMC、EC、MCC 等材料湿法制粒后干压包衣,得到的片剂体外时滞长达 7 h 。

骆快燕等^[30]用干压包衣技术制备了卡托普利缓释片,它适用于临睡前服用,能间隔 $4 \sim 6\text{ h}$ 后于次日凌晨开始释放药物并持续释放一段时间,其片芯由主药、乳糖、HPMC 构成,衣层由甘露醇和 HPMC 构成,衣层的 HPMC 控制释药时

滞,从而达到延缓效果。

5.2 在肠溶制剂中的应用

Obama等^[2]用纤维素衍生物(HPMCAS)制备了胰液素肠溶干法包衣微丸和片剂,增重30%微丸在pH1.2介质中两小时只释放了1.2%,在pH6.8介质中的溶解只需6min;增重8%片剂在pH1.2介质中两小时释放了2.1%,在pH6.8介质中的崩解只要10min。

齐美玲等^[31]根据时控型结肠给药系统原理,以替硝唑为模型药物,利用干压包衣和薄膜包衣双层包衣方法制备了结肠靶向片,其中作为时控层的干压包衣层是用HPMC和EC制得的软材压制而得,有明显的时滞效应,达到肠溶的效果。

曹健等^[32]研制了结肠靶向的吡哆美辛瓜尔胶压制包衣片,正交设计得吡哆美辛片芯的最优处方,湿法制粒得到瓜尔胶包衣颗粒,将两者压片,体外释放实验显示具有结肠靶向作用。

Law等^[33]用Eudragit L100-55和HPC对纳豆激酶片芯进行压制包衣,得到的片剂保持了纳豆激酶的活性,并达到了肠溶的效果。

Wu等^[34]制备了5-氟尿嘧啶的HPMC和乳糖包衣的干压片,研究表明HPMC的黏度、乳糖的含量、包衣增重都对时滞和释放特性有影响,通过调节他们的比例可以达到不同的释放效果。

5.3 在遮味及防潮中的应用

Cerea等^[9]用微粉化的丙烯酸树脂(EPO)材料,以茶碱作为模型药物,制备了茶碱延迟释放片剂,并达到了遮味的效果。

Masaki等^[35]使用无定形的蔗糖,采用OSDRC方法干压包衣,制备了防潮效果非常理想的糖衣片,与传统的使用HPMC、MCC和晶型蔗糖的包衣片相比,具有显著的遮味防潮效果。

6 干法包衣存在的问题

干法包衣与传统的包衣方法相比,需要更高的包衣水平^[4],如用干法包衣和水包衣系统对胰液素微丸进行包衣,为达到在pH1.2溶液中前2h释放量少于5%的目的,干法包衣需要25%的包衣增重,而水包衣系统只需18%,这可能是因为包衣材料在药芯表面的分布不均匀导致的,但可以通过调节喷嘴和物料的距离、增加混合包衣材料的时间来解决^[2]。

另外,干法包衣制剂的表面比较粗糙,但还在可接受的范围内,而且可以用油性附加物来解决这个问题^[2]。

干法包衣需要更大的增塑剂比例,在使用Eudragit RS及乙基纤维素来包衣时,在相同的包衣水平下,要达到相似的释放行为,干法包衣比水包衣系统需更大量的增塑剂^[5],有些情况下要使用高达40%的增塑剂^[3,8]。

由于干压包衣对压片机械的精密度要求高,目前国内尚未广泛使用^[5]。

7 现状和展望

干法包衣是一种工艺简单又实用的技术,是包衣的重要发展方向。国外此技术日臻成熟,但由于对设备的特殊要求,

国内对此的报道还很少,迄今尚未引起国内药学工作者的足够重视。但不容置疑的是,随着研究的不断深入和发展,新辅料及新设备的推广及应用,将会巩固和推进干法包衣技术在药剂学领域的发展,对包衣工艺产业化应用具有重要意义。

REFERENCES

- [1] RICHARD J, THIES C, GAJAN V, *et al.* A novel solvent-free process to prepare drug delivery systems[C]. Proceedings of the International Symposium on Control Release Bioactive Materials 25th meeting, Las Vegas, NV, June 21-26, 1998: 140-141.
- [2] OBARA S, MARUYAMA N, NISHIYAMA Y, *et al.* Dry coating: an innovative enteric coating method using a cellulose derivative[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 1999, 47(1): 51-59.
- [3] PEARNCHOBL N, BODMEIER R. Dry powder coating of pellets with micronized Eudragit RS for extended drug release [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(12): 197-197.
- [4] CAROLINE D K, KIM H, URBANETZ N A. Dry coating in a rotary fluid bed[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 27(2-3): 212-219.
- [5] PEARNCHOBL N, BODMEIER R. Dry polymer powder coating and comparison with conventional liquid-based coatings for Eudragit RS, ethylcellulose and shellac [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2003, 56(3): 363-369.
- [6] CUI F D. *Pharmacy(药剂学)* [M], 5 ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 111-148.
- [7] YUICHI O, 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.
- [8] YUICHI O, WATANABE Y, INOUE S, *et al.* Evaluation of the compression characteristics and physical properties of the newly invented one-step dry-coated(OSDRC) [J]. *Int J Pharm*, 2003, 267(1-2): 69-78.
- [9] CEREAM, ZHENG W J, YOUNG C R, *et al.* A novel powder coating process for attaining taste masking and moisture protective films applied to tablets[J]. *Int J Pharm*, 2004, 279(1-2): 127-139.
- [10] QIAN F, JIANG X T, WANG A L. Recent advances in pellets [J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 1996, 27(1): 41-46.
- [11] GAO S B, ZHAO H, KANG W T. Development of drug coating technology[J]. *Hebei J Ind Sci Technol(河北工业科技)*, 2006, 23(6): 367-369.
- [12] SHAO Z Q, LI Z Q, FU S Y. Advances in cellulose esters and cellulose ethers application in pharmaceutical coatings[J]. *J Cellulose Sci Technol(纤维素科学与技术)*, 2006, 14(3): 52-58.
- [13] YANG J, BI R, WANG Z. Development and application of enteric coating materials[J]. *Chin Pharm J(中国药学杂志)*, 2006, 41(12): 885-889.
- [14] DENG H B, LIC M. Development of sustained/controlled release pellets[J]. *J Pharm Practice(药学实践杂志)*, 2006, 24(3): 132-155.
- [15] XIONG Q L, CHEN Q H. Application of hot-melt extrusion technology in pharmaceutical fields[J]. *Chin J Pharm(中国医药工业杂志)*, 2006, 37(5): 356-360.
- [16] CAROLINE D K, NORA A U. Characterization of the film

- formation of the dry coating process[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2007, 67(2): 449-457.
- [17] PEARNCHOBL N, BODMEIER R. Coating of pellets with micronized ethylcellulose particles by a dry powder coating technique[J]. Int J Pharm, 2003, 268(1-2): 1-11.
- [18] CHEN T, CHEN Q H. Aqueous ethylcellulose coating technology II Influence of curing process on film properties[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2000, 31(7): 298-302.
- [19] BELDER A E. G, RUTTEN A H. J. J, PERERA B D. Y. Cure characterization of powder coatings[J]. Progress in Organic Coatings, 2001, 42: 142-149.
- [20] LIN K H, LIN S Y, LI M J. 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.
- [21] MIAO D D, ZHU J B. Preparation of diltiazem hydrochloride intragastric floating delayed-onset sustained-release tablets[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2007, 38(5): 347-350.
- [22] FAN H, ZHOU H Y, LIANG W Q. Study on the in vitro and in vivo drug release of verapamil hydrochloride pulsatile release table[J]. Chin Hosp Pharm J(中国医院药学杂志), 2002, 22(5): 271-274.
- [23] TOYOHIRO S, HOROMU K, HIROSHI N, *et al.* Time-release compression-coated core tablet containing nifedipine for chronopharmacotherapy[J]. Int J Pharm, 2004, 280(1-2): 103-111.
- [24] WATERMAN K C, FERGIONE M B. Press-coating of immediate release powders onto coated controlled release tablets with adhesives[J]. J Controlled Release, 2003, 89(3): 387-395.
- [25] YUICHI O, MASAKI A, YUKINAO W, *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.
- [26] YUICHI O, MASAKI A, YUKINAO W, *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): 1173-1183.
- [27] LIN S Y, LIN K H, LI M J. Micronized ethylcellulose used for designing a directly compressed time-controlled disintegration table[J]. J Controlled Release, 2001, 70(3): 321-328.
- [28] CHEN R Y. Studies on preparation and release of delayed-release tablets of salbutamol sulfate in vitro[J]. China Pharm(中国药业), 2004, 13(9): 48-49.
- [29] LIC R, WANG P, SHEN Z H, *et al.* Studies on in vivo and in vitro dissolution of nitrendipine delayed release tablets[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2001, 32(7): 300-302.
- [30] LUO K Y, YAO T W, HUANG A Q. Preparation of captopril delayed-onset, sustained release tablets[J]. Chin J Mol Appl Pharm(中国现代应用药学), 2005, 22(3): 224-228.
- [31] QI M L, WANG P, WU D Z. Preparation of colonic delivery system for tinidazole[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2003, 34(4): 172-175.
- [32] CAO J, LU J F. Study on indomethacin compression-coated tablet for colon specific drug delivery[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2005, 40(5): 367-370.
- [33] LAW D, ZHANG Z. Stabilization and target delivery of Nattokinase using compression coating[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33(5): 495-503.
- [34] WU B, SHUN N, WEI X, *et al.* Characterization of 5-fluorouracil release from hydroxypropylmethylcellulose compression-coated tablets[J]. Pharm Dev Technol, 2007, 12(2): 203-210.
- [35] MASAKI A, RINA I, YUICHI O, *et al.* Evaluation of a novel sugar coating method for moisture protective tablets[J]. Int J Pharm, 2007, 336(2): 319-328.