

按需制备薄膜包衣液

Charles Cunningham¹, Chris Neely¹, Scott Patterson²

¹Colorcon Inc., ²ILC Dover LP

AAPS
海报重印 2017

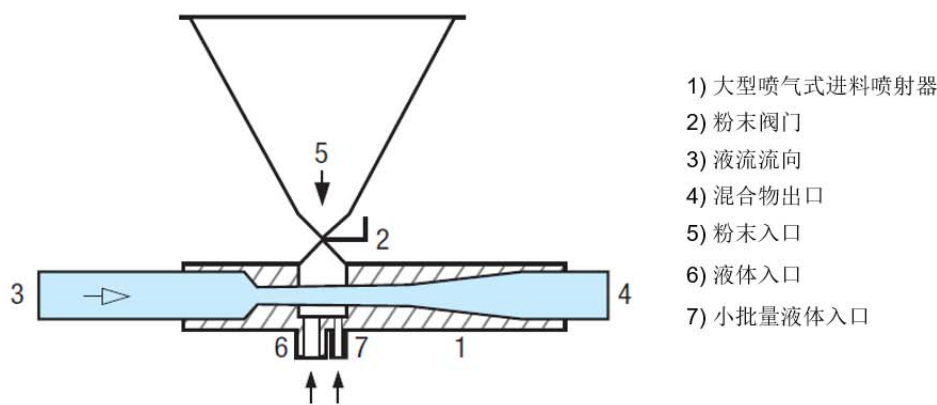
实验目的

基于生产规模的不同，配制包衣液的批量可达数百升，因此可能需要大型储液罐和搅拌区域。在目前的批量生产工艺中，包衣液搅拌时间通常建议在 30 至 60 分钟之间，以确保均匀性，避免产生结块或凝块而堵塞喷枪。储罐尺寸，搅拌器配置，搅拌器布置，搅拌罐中的液体容量和许多其他因素都会对工艺造成影响。设计不当的搅拌过程可能导致产生泡沫或块状分散体，需要额外花费时间进行脱气或分散。如果搅拌器直径和搅拌速度未达到最佳状态，随着时间的推移会发生悬浮物过度沉降。另外，预先制备可供数天使用的大批量包衣液可能会造成微生物生长的风险。本研究旨在评估使用创新的粉末喷射系统来“按需”连续制备包衣液的可行性。

试验方法

粉末喷射器系统(Model PST, Jet Solutions Inc., ILC Dover LP)通过在可控速度和压力下产生液体射流而进行喷射。液体在注入粉末喷射器之前通过加压泵传输而增加压力。这就导致较高的液体流速，通过文丘里效应产生真空。当粉末进气阀打开时，粉末逐粒注入并直接并入液流中(图 1)。液体泵的速度控制液体通过喷射器的循环速率和流速。提高液体通过喷射器的流速将会增加喷射器的真空度和随后地粉末加入液流中的速率。

图 1. 粉末喷射器系统原理图以及通过配备粉末排料斗的粉末喷射器的高流速液流



1. 大型喷气式进料喷射器 2. 粉末阀门 3. 液流流向 4. 混合物出口 5. 粉末入口 6. 液体入口 7. 小批量液体入口

为了进行此次评估，将喷射混合器系统连接上临时布置的储罐，软管和手动阀门，如图 2 所示。使用两种低粘度全配方薄膜包衣系统评估喷射混合器：基于 PVA 的欧巴代® II(Opadry® II)包衣系统和基于 PVA-PEG 共聚物的欧巴代® QX(Opadry® QX)包衣系统(Colorcon Inc.)。为了启动系统，循环水槽和粉末料斗分别装满必需的水量和欧巴代粉末，制备 15kg 所需的固含量浓度的包衣液。通过打开粉末添加阀门，利用喷射器泵送水。一旦粉末添加完成(2-3 分钟)，关闭粉末阀门，包衣液在小储料罐内通过泵和喷射器不断地循环。随着粉末添加完成的同时，开始使用独立的蠕动泵和半刚性塑料管以 1000g/min 的生产规模速率从循环储液罐中泵出包衣液来模拟包衣液传输至喷枪的过程。

图 2. 试验布置



1.再循环和初始水槽 2. 再循环泵 3. 粉末料斗 4. 喷射器 5. 返回水槽的液体回输管路 6.喷射器辅助供水 7. 可选均质器 (未用于本项研究)

在规定的间隔点，将包衣液通过独立的 60 目筛，进行 45 秒固定时间的筛分。然后将筛网在 60°C 的烘箱中烘干 60 分钟。计算出筛网上的干固体残留量。（校正包衣液流速以及%固含量）。

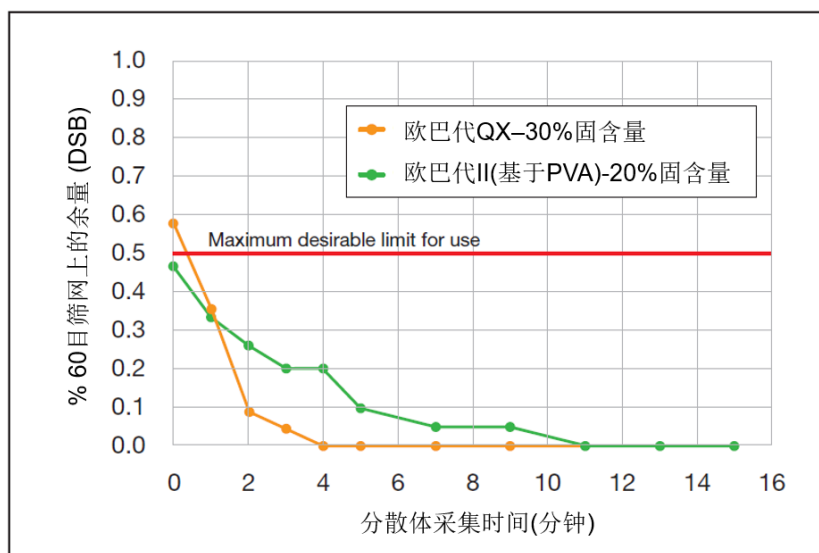
采用配制 20% 固含量的欧巴代 QX 包衣液实验来评估系统的补给(或结束)操作。随着时间的推移，循环罐中的包衣液逐渐减少，因此需要开启喷射器底部的辅助供水系统和粉末阀门，将额外的包衣粉并入再循环的混合物中。以适当的比例手动称量额外补给的水和粉末量，以保持再循环包衣液的所需固含量浓度。在整个操作过程中，制得并测试样品，确定是否可以在不改变包衣液固含量浓度前提下对系统进行补给。

使用 30% 固含量浓度欧巴代 QX 包衣液进一步进行测试，确定通过喷射混合器(泵和高速液流)的不断循环是否会随着时间的推移而导致包衣颜色或聚合物性质发生变化。从时间 0 点开始(粉末添加完成后立即开始)，每隔一段时间采集样品进行聚合物性质检查并在 350mg 圆形空白片上进行包衣(用于颜色评价)。样品采集后必须尽快进行包衣。在 300 gms 片剂上进行的每个包衣试验用时 10 分钟(包括切换到下一个样品)。然后利用分光光度计(Datacolor 600, Datacolor, Lawrenceville NJ)测量包衣片的任何的颜色变化。最后使用反相高效液相色谱仪 HPLC-5 (Waters Alliance 2695, Waters Corp., Milford, MA)和 ELSD 蒸发光散射检测器(Sedex 75 ELSD Alfortville Cedex, France)进行聚合物含量测定和分子量分布测定。

实验结果

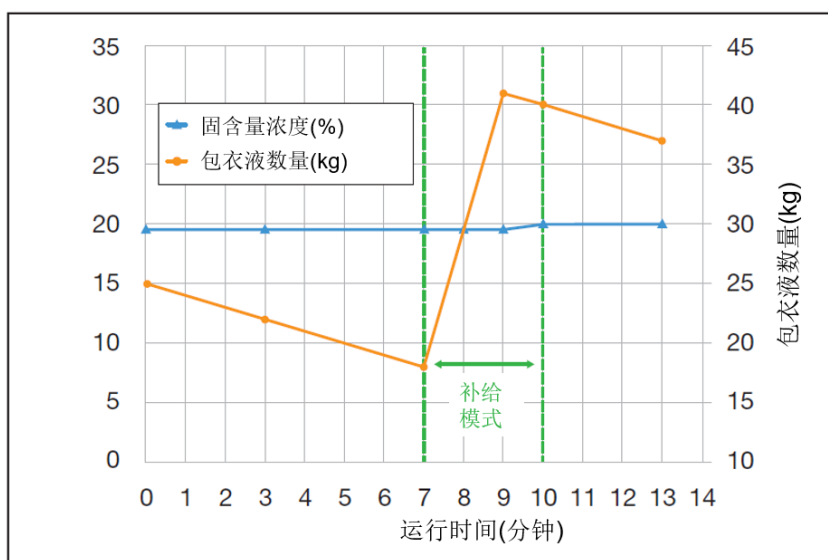
这种包衣配方能够很容易地溶入水流中，在很短的再循环周期内就不存在结块或颗粒现象。同时这两种低粘度包衣系统的包衣粉在加入 2-3 分钟内便未发现不合格颗粒(在 60 目上<0.5%余量)(图 3)。

图 3. 筛网余量 vs.循环时间



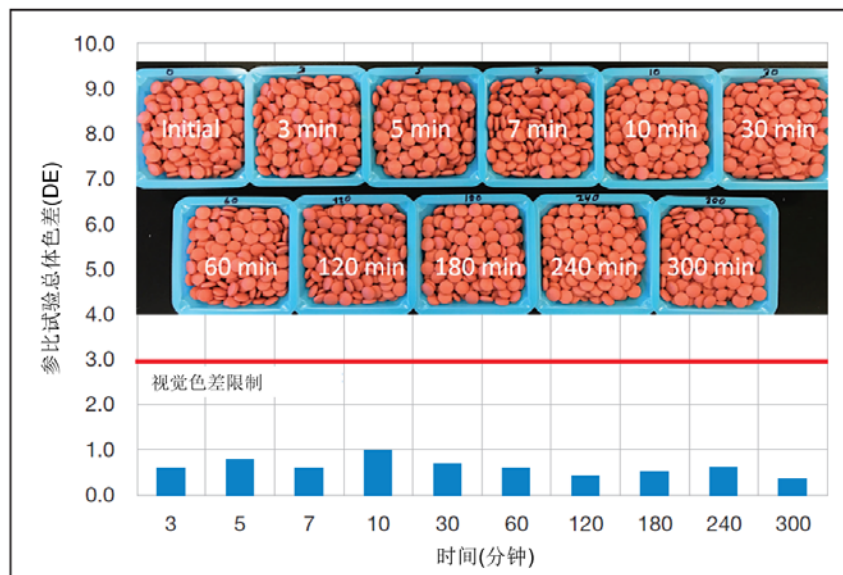
随着储液罐中包衣液的逐渐减少，通过将额外的包衣粉和水按适当比例加入喷射器，可以轻易完成“补给”操作。在整个过程中，采集的样品显示储液罐中不断再循环的包衣液的固含量浓度没有发生变化(图 4)。

图 4. 在不断使用和补给操作过程中包衣液数量 vs.固含量浓度(欧巴代 QX)



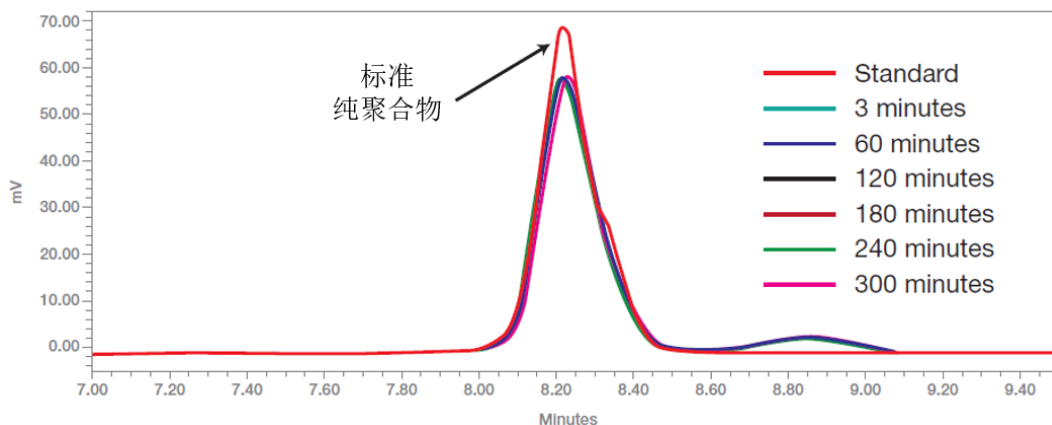
使用喷射混合器进行 5 小时不间断的制备包衣液，每隔一段时间取包衣液进行包衣，所得包衣片从视觉上或仪器上观察颜色并无差异(图 5)；包括使用初始包衣粉加入水中 3min 时的包衣液包衣的片剂。这表明包衣液中不存在足够大到堵塞喷枪的未分散颗粒，而且聚合物充分与水化合，形成了与经过更长时间与水化合的样品相一致的薄膜。这也表明，包衣液上的剪切力十分低，不会改变颜色的性质。

图 5. 5-小时循环测试——视觉上 and 仪器上观察到的颜色均匀度(欧巴代 QX30%固含量浓度)



通过喷射混合器超过 5 小时的再循环测试，欧巴代 QX 包衣液的聚合物含量测定和分子量分布测定显示没有变化(图 6)。这表明包衣液上的剪切力十分低，不会影响聚合物分子量特性。

图 6. 对照品和样品的图谱



试验结论

PST 型喷射混合器为全配方包衣液的制备提供了一种十分快速的方法。在这个测试案例中，使用小型设备进行搅拌，在任何给定时间，系统中包衣液的总量较低(15-43kg)。基于这一概念，应该按需或以连续方式制备薄膜包衣液，而不是大批量地制备包衣液，然后将其较长时间的保存在储液罐中。这一系统可以使用流量计，重量损失控制，轻易进行自动操作，并与大型包衣粉末传输系统相结合。欧巴代 II 和欧巴代 QX 这两种低粘度薄膜包衣系统能够快速与水化合，非常适合这项技术。

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡尔康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡尔康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡尔康中国联系，电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300



© BPSI Holdings LLC, 2017. 本文所包含信息归卡尔康所有，未经许可不得使用。

* 除了特别指出外，所有商标均属BPSI公司所有

欧巴代® II / 欧巴代® QX
(Opadry® II/Opadry® QX)

You can also visit our website at www.colorcon.com

pr_aaps_on_demand_disp_prep_12_2017_CHN