

高固含量的薄膜包衣配方对于包衣片颜色均匀度和表面光滑度的影响的研究

Daniel To, Brad Prusak, Jason Teckoe, and Ali Rajabi-Siahboomi
www.colorcon.com

根据此项研究开发的产品已于 2016 年 4 月上市：
欧巴代®QX
快速&灵活的全配方薄膜包衣系统

AAPS
海报重印 2015

目的

使用基于 Kollicoat® IR[†]的一种开发中的高效速释薄膜包衣系统，研究水性包衣固含量对颜色均匀度，外观以及片剂表面光滑度的影响。为评价这一开发中的高效速释薄膜包衣系统的性能，将其与基于 PVA 的欧巴代®II(Opadry® II)高性能薄膜包衣系统进行比较。

方法

包衣液粘度

以 20~35%w/w 的固含量配置基于 Kollicoat IR 的全配方包衣系统的水分散体，使用 DV-II + Pro 粘度计(布鲁克菲尔德工程实验室公司，美国)以 RV1 转子在 50rpm 和 25±1℃下测定粘度。

包衣性能

该开发中的薄膜包衣系统以 20~35% w/w 的固含量，4%的理论增重进行包衣，片芯为双面浅弧空白片(10mm，圆形)。使用 24"全打孔包衣锅 (Labcoat IIX, O'Hara Technologies Inc., CA)及两把 Schlick 喷枪，装量为 15kg，喷液速度为 60g/min。调节进风温度以保持 38℃的片床温度。其他包衣参数见表 1。欧巴代 II 以 20~30% w/w 的固含量，4%的理论增重进行包衣，除片床温度维持在 45℃外，其余条件相同。

表 1. 包衣工艺参数

	开发中的薄膜包衣系统	欧巴代 II
固含量%	20-35%	20-30%
片床温度	38℃	45℃
包衣锅装量(kg)	15	15
风量 (m ³ /hr)	450	450
包衣锅转速 (rpm)	14	14
喷枪至片床距离(cm)	11.4	11.4
雾化压力 (bar)	1.7	1.7
扇面气压力 (bar)	1.7	1.7

颜色均匀度评价

使用色差仪(DataColor 600, DataColor Inc., USA)分别测量 1~4%，间隔 0.5%的增重，每个增重 20 片包衣片的色差值，计算颜色均匀度。数据的分析采用国际照明委员会(CIE)的 L* a* b*系统，以亮度(L*)，红/绿 (a*)，蓝/黄 (b*) 互补色对构成的三维空间来表示颜色。任何样品和参考标准之间的总色差(DE)可以用公式 1 表示。将 4%增重的样品作为参考标准，当某个增重的所有片剂色差都低于 2.5DE 时，认为颜色是均匀的。

公式 1

$$DE = [(L^*_1 - L^*_{\text{standard}})^2 + (a^*_1 - a^*_{\text{standard}})^2 + (b^*_1 - b^*_{\text{standard}})^2]^{1/2}$$

外观评价

使用表面分析系统(Model 805A, Tricor Systems Inc., USA)测量片剂的光泽度。

从每个包衣试验取 9 片样品，使用 PS50 粗糙度测定仪(Nanovea, USA) 测定每片顶部的一片 1x1mm² 区域的表面粗糙度(Sa)。t 检验用于证实不同的粗糙度数值与包衣液配置固含量之间存在统计上的显著差异。

薄膜包衣片的崩解时间

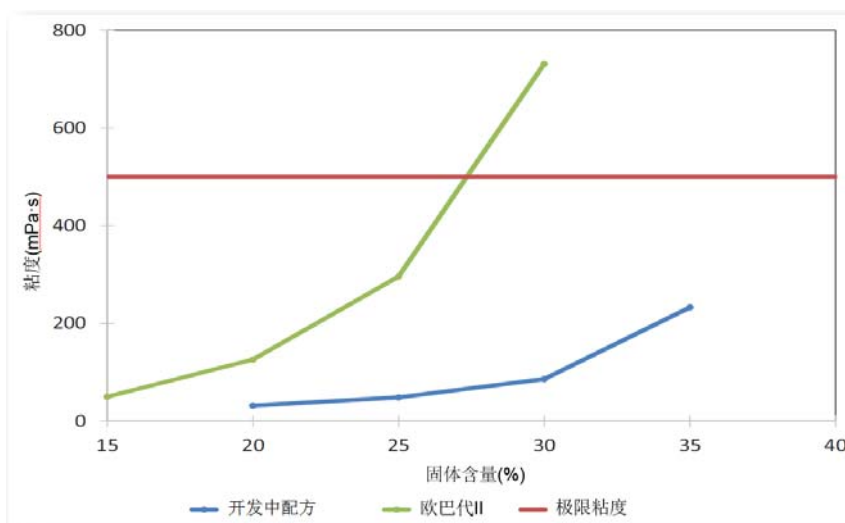
按照 USP 标准，在 0.1N HCl, pH 4.5 醋酸盐缓冲液和去离子水中测定未包衣和包衣片剂的崩解时间(ZT44, Erweka GmbH, Germany)。²

结论

包衣液粘度

开发中的速释薄膜包衣系统和欧巴代 II 薄膜包衣系统的粘度见图 1。图中所示的红线代表通常推荐的 450-500 mPa·s 的极限粘度，低于这个值能避免包衣液的泵液困难问题。

图 1. 全配方薄膜包衣系统的粘度



包衣性能和颜色均匀度

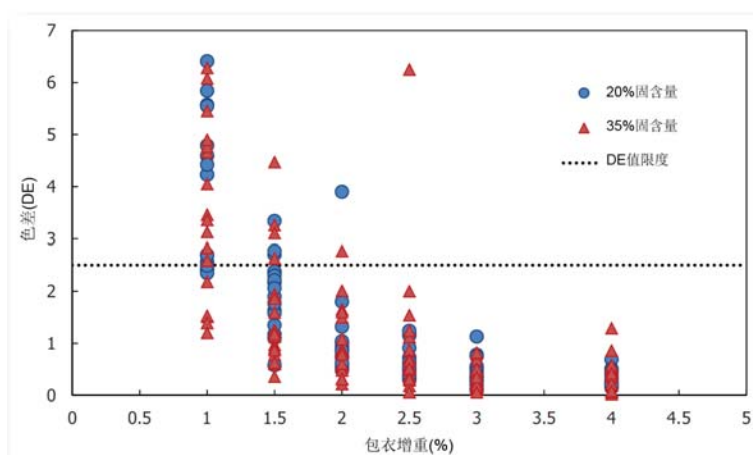
开发中的薄膜包衣系统在 20% 和 35% 的固含量下没有出现粘连问题。包衣液固含量的提高显著减少了需要使用的包衣液总量，即 4% 增重的包衣液用量从 3000g 降低到 1714g，从而使包衣时间减少了 42%，如表 2 所示。欧巴代 II 包衣增重到 4% 的时间也能通过提高固含量来缩短，然而由于包衣液的粘度高，固含量高于 30% 时就无法包衣了。

表 2. 在 20% 和 35% w/w 的固体颗粒含量中包衣效能

配方	固含量 (w/w%)	实现颜色均匀度时间 (分钟)	实现 4.0% 增重时间 (分钟)
开发中的薄膜包衣系统	20	30	48
	35	21	28
欧巴代 II	20	未测量	48
	30	未测量	32

如图 2 所示，收集 1~4% 增重的开发中的薄膜包衣系统的包衣片剂进行颜色均匀度分析。以色差值全部低于 2.5DE 为标准，20% 固含量时，2.5% 增重实现颜色均匀。35% 固含量时，3.0% 增重实现颜色均匀。35% w/w 的固含量虽然提高了包衣效率，但实现颜色均匀度的时间延长了 30%。

图 2. 开发中的薄膜包衣系统在 20 和 35% w/w 固含量的颜色均匀度检测



外观评价

开发中的薄膜包衣系统在 20%和 35%w/w 的固含量，都呈现了优异的片剂外观和标识清晰度(图 3)，并且具有高光泽度和低表面粗糙度。正如预期，较低的包衣液固含量能够得到更加光滑和有光泽的外观。出乎意料的是，开发中的薄膜包衣系统在 35%固含量包出的片剂外观(光泽度)与欧巴代 II 在 20%w/w 固含量的结果相当，而且明显比欧巴代 II 在 30%w/w 固含量的结果更好(表 3)。

图 3. (a) 20%和(b)35%w/w 固含量的包衣片标识部分图像

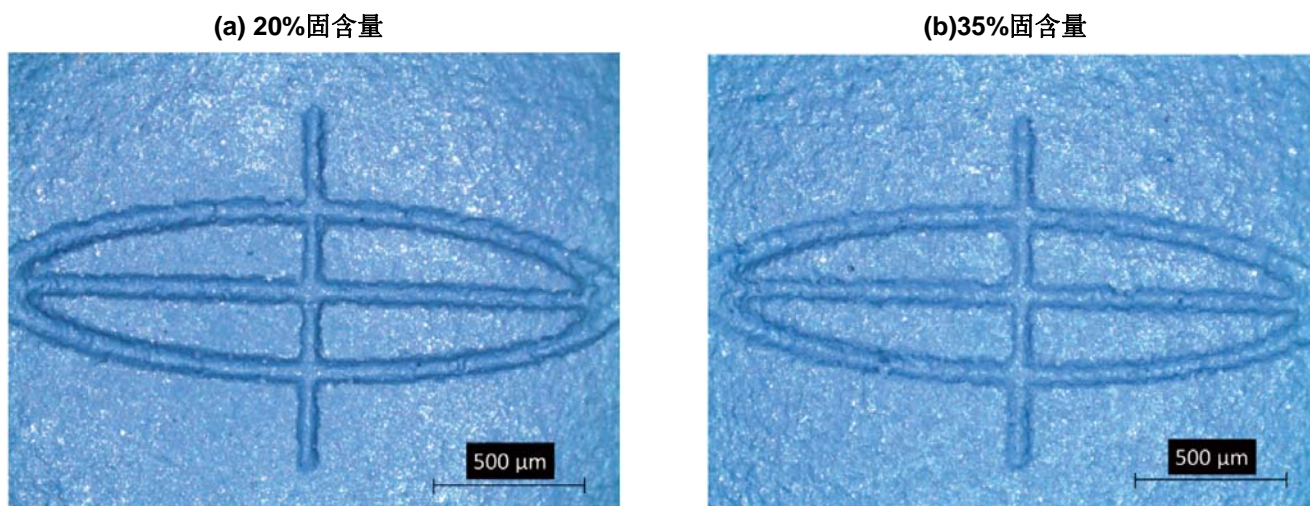


表 3. 20%和 35%w/w 固含量的包衣效率，光泽度和表面粗糙度

配方	固含量 (w/w%)	表面粗糙度 (μm)	光泽度 (GU)
开发中的薄膜包衣系统	20	3.1±0.6	114
	35	4.6±0.5	89
欧巴代 II	20	3.5±0.3	89
	30	6.8±0.6	65

包衣液的粘度和表面张力是影响片剂表面粗糙度和光泽度的关键特性。较低粘度的包衣液更易于雾化，从而提高覆盖面，使液滴铺展增强衣膜结合力。³ 而降低表面张力可以改善表面上的液滴铺展，并通过改善表面湿润增强衣膜结合力。⁴ Kollicoat IR 具有低粘度的特性，并能显著降低水的表面张力，⁵ 从而以更高的固含量应用开发中的包衣系统可以获得卓越的片剂外观。

包衣片的崩解时间

经测定，未包衣的空白片的崩解时间在 0.1N HCl, pH 4.5 醋酸盐缓冲液和去离子水中分别为 4.3, 4.6, 和 4.8 分钟。使用开发中的薄膜包衣系统分别用 20%和 35%w/w 固含量包衣到 4%增重的包衣片，在所有介质中的崩解时间延长了大约 1-2 分钟，与典型的速释包衣配方相同。

结论

基于 Kollicoat IR 的开发中的薄膜包衣系统具有低粘度的特性，实现了更高的配液固含量和高效的包衣效率。在固含量高于 20%w/w 时，该包衣系统在 3%增重即能达到颜色均匀度要求，且片剂外观优美，表面光滑。将包衣液固含量从 20%提高到 35%w/w 可使包衣时间缩短 42%，同时仍然呈现出优异的片剂外观和颜色均匀度。

参考文献

1. Chrismont A. Color and Colorimetry. Paris, FR: Editions 3C Conseil; 1998.
2. US Pharmacopeia. USP/NF General Chapter 701, Disintegration. Website: http://www.uspnf.com/uspnf/pub/index?usp=38&nf_33&s=1&officialOn=August 1, 2015. Accessed Aug 26, 2015.
3. Werner SRL, Jones JR, Paterson AHJ, Archer RH, Pearce DL. Air-suspension coating in the food industry: Part II – micro-level process approach. Powder Technology. 2007: 171(1):34-45.
4. Teunou E, Poncelet D. Batch and continuous fluid bed coating review and state of the art. *Journal of Food Engineering* 2002;53(4):325-340.
5. Kolter K, Gotsche M, Schneider T. Physicochemical Characterization of Kollicoat® IR. ExAct: Excipients and Actives for Pharma. 2002:8: 2-3.

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。

卡乐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乐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。

更多信息请与卡乐康中国联系，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

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2015. 本文所包含信息归卡乐康所有，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

* *Kollicoat IR是BASF SE的注册商标

pr_aaps_weight_transit_CHN_0916