

减少实验室规模到生产规模过程中的包衣片剂缺陷：羟丙甲纤维素或基于聚乙烯醇的水溶性薄膜包衣系统

介绍

该研究的目的是为了研究薄膜包衣处方在减少或防止柔软易碎的多种维生素片剂中的包衣缺陷的作用。有色、完全制备的薄膜包衣系统用于该研究，含有羟丙甲纤维素(HPMC)或聚乙烯醇(PVA)作为原料聚合物。也研究了包衣锅速度和扩大生产比例的影响，因为当在较差的机械强度下包衣片剂时，两者都可能产生有害影响。

方法

选择多种维生素片剂 1000 mg(7.2kp 断裂力, 1.2%脆碎度)作为片剂基础。所评估的包衣系统是以羟丙甲纤维素为基础的欧巴代®(Opadry®), 薄膜包衣系统(03B50680)和以聚乙烯醇为基础的高性能薄膜包衣系统(85F90618), 均由卡乐康提供。

使用 Instron Mini 44 原料分析仪在 10 cm (L) x 1 cm (W), 薄膜厚度为 0.2 – 0.025 cm 的流延膜上测定包衣处方的抗张强度(MPa) (n=10)。在实验前, 于 23°C/50% RH 条件下让薄膜平衡 24hr。还将两种包衣处方在平面安慰剂片剂上进行包衣(应用 3%重量增加) 随后从片剂上移开薄膜(n=10)使用 Instron Mini 44 测定包衣的粘附(kPa)性质。使用 Brookfield LV-DVII 数字粘度计对浓度为 10.0,12.5, 15.0, 17.5 和 20.0% w/w.的固体水溶液进行粘度检测。

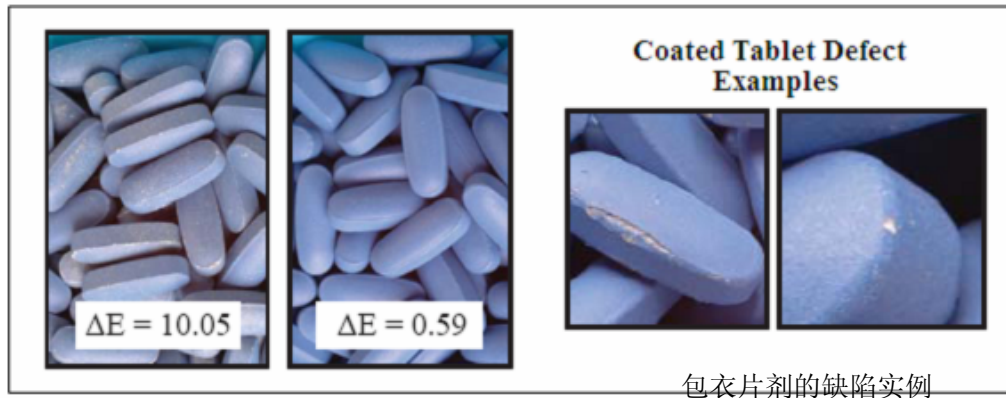
使用 Diano 有色产品 Milton Roy Colormate, 应用 Commission Internationale de l'Eclairage (CIE) L* a* b*系统进行颜色形成和均一性试验。使用下列公式计算有色空间中两点间的距离确定与目标参照的总颜色差异:

$$\Delta E^* = [(L^*1 - L^*2)^2 + (a^*1 - a^*2)^2 + (b^*1 - b^*2)^2]^{1/2}$$

比较每组样品每个片剂计算所得 ΔE 值之间的颜色差异的标准差, 作为包衣均一性的测定。

为了计算缺陷率, 在 1.5%应用 WG 后每隔 5 分钟取片剂样品(n=100)并分别对片芯暴露的包衣中的缺陷进行单独检查。

图 1 染色样品
 $\Delta E \leq 1.0$ = 没有目测差异



在 24”全孔包衣锅(O’Hara Technologies Labcoat II)中进行实验室规模包衣试验。在 48”全空包衣锅(O’Hara Technologies Fastcoat)中进行生产规模试验。两个包衣锅都装有 1.0 mm 喷雾系统 VAU 抗须状效应喷枪。全部试验的目标包衣重量增加为 3.0%。

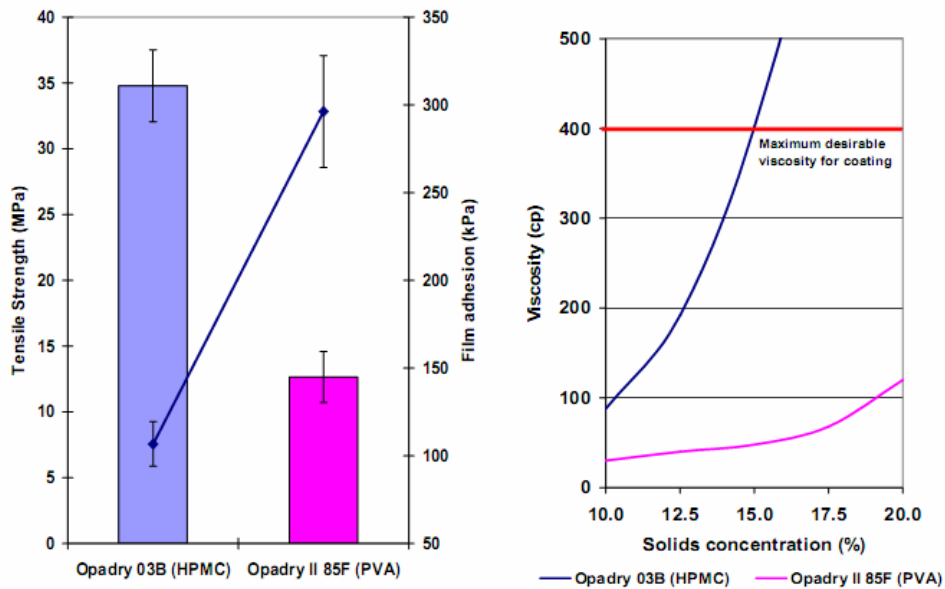
以 HPMC 为基础的欧巴代以建议的最大固体浓度 15%用于片剂。以 PVA 为基础的欧巴代 II 以建议的 20%固体浓度用于片剂。

在实验室规模，对每个包衣处方，都在高和低设定下评估包衣锅速度的影响。在生产规模，根据实验室规模包衣锅速度确定包衣锅速度目标值（经直线锅墙速度），这样可产生与缺陷相关的最全面的结果。

表格 1

包衣试验	1	2	3	4	5	6
聚合物系统	HPMC	HPMC	PVA	PVA	HPMC	PVA
锅直径 (in/cm)	24/61	24/61	24/61	24/61	48/122	48/122
锅负荷(kg)	20	20	20	20	180	180
固体浓度(%)	15	15	20	20	15	20
锅速度(rpm)	8	14	8	14	4	7
喷枪(number)	2	2	2	2	4	4
喷雾速度(g/min)	60	60	60	60	430	430
流化床温度(°C)	45	45	45	45	45	45
空气流速(f ³ min/m ³ hr)	250/425	250/425	250/425	250/425	1800/3060	1800/3060
雾化空气(psi/bar)	30/2.1	30/2.1	30/2.1	30/2.1	45/3.1	45/3.1
模式空气(psi/bar)	20/1.4	20/1.4	20/1.4	20/1.4	30/2.1	30/2.1

结果

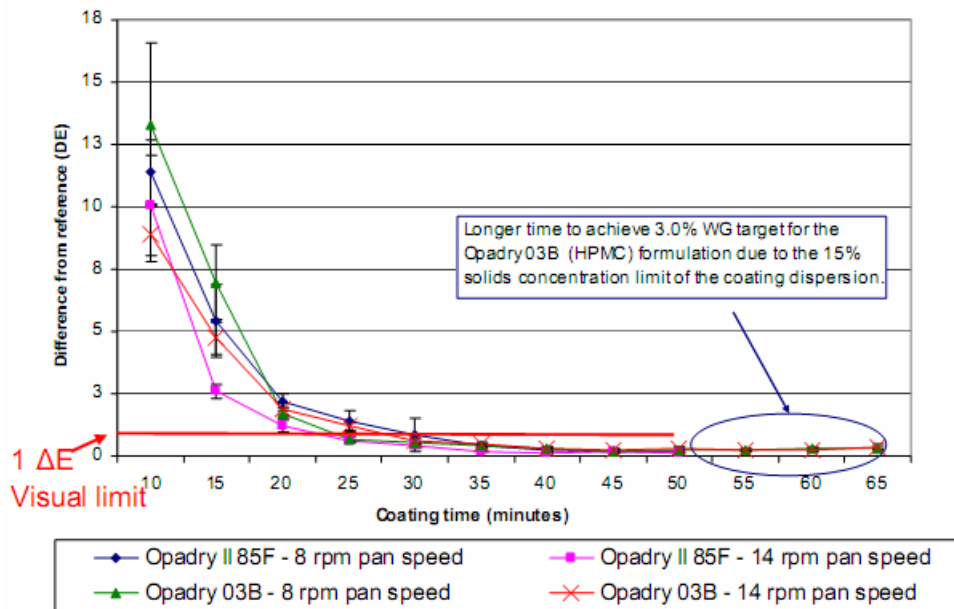


以前的研究都表明薄膜强度对降低包衣片剂边缘缺陷的发生率具有至关重要的作用。人们还认识到薄膜的粘附性发挥着同等重要的作用，稳定的包衣处方必须平衡每个因素。

薄膜试验表明以 HPMC 为基础的欧巴代包衣系统比以 PVA 为基础的欧巴代 II 的薄膜强度更高。与之相反，以 PVA 为基础的欧巴代 II 的薄膜粘附性比以 HPMC 为基础的系统高三倍。

与以 HPMC 为基础的系统相比，以 PVA 为基础的包衣系统还具有非常低的粘度。该系统的低粘度可让传送至片剂的包衣的固体含量更高。这样就可以为片剂提供更快的防护和更短的工艺时间。粘度越低的包衣处方还有利于更有效的雾化，在喷枪上的粘黏原料更少而且易于抽吸。

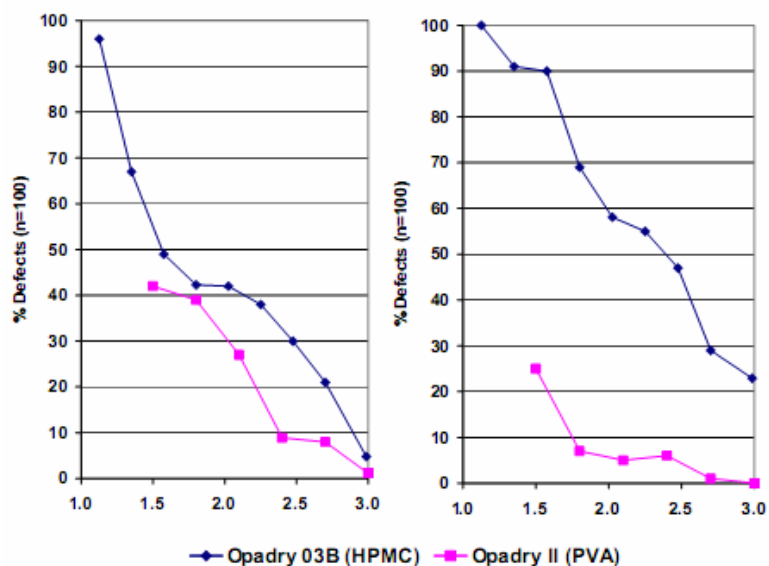
图 2 24”规模上色和均一性与参照品的差异



由于包衣分散相的 15%固体浓度限度，欧巴代 03B（HPMC）处方达到目标 3.0%WG 的时间更长

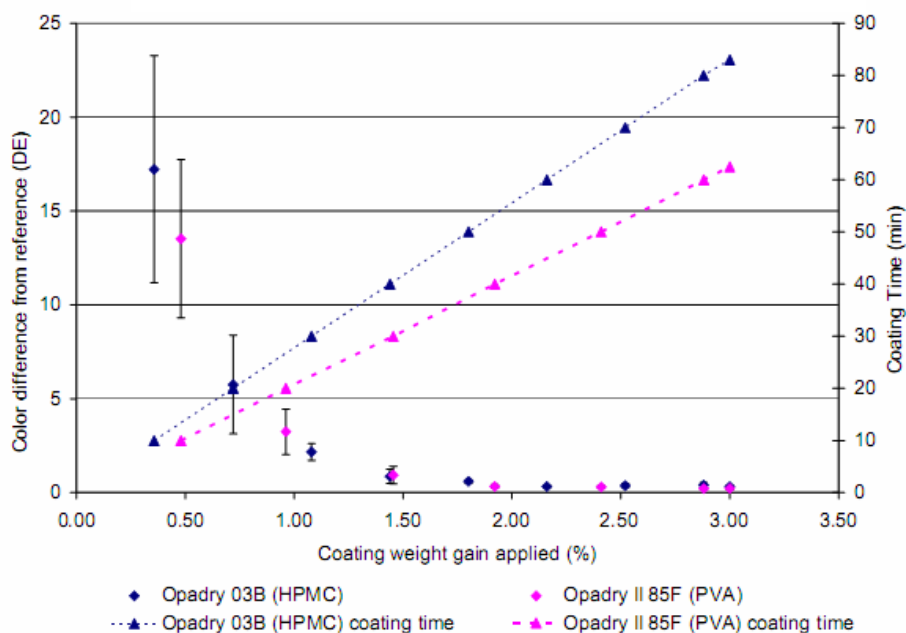
上色数据表明四项实验室规模试验都具有相似的趋势。在试验的早期(10-15 min)，观察到较高的包衣锅速度有利于改善颜色均一性。在~40 分钟，HPMC 和 PVA 基础包衣系统都达到目标颜色和均一性。由于降低包衣混悬液的固体浓度，HPMC 基础包衣又过了 15 分钟达到了目标 3.0%重量增加。

图 3 24”过莫-结果缺陷



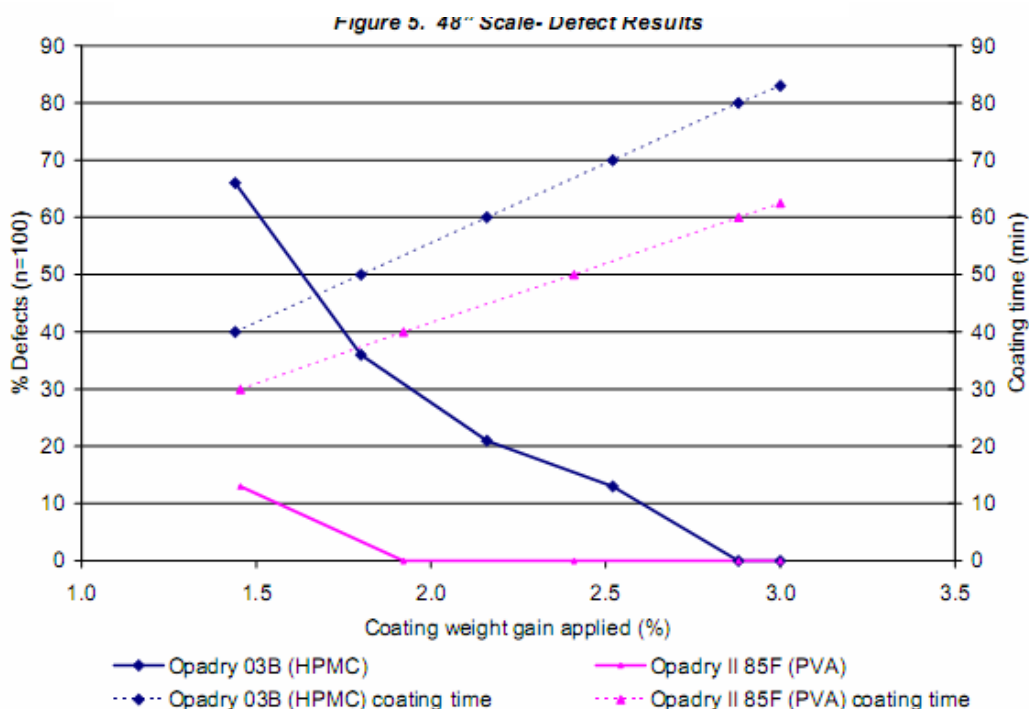
提高包衣锅速度引起使用以 HPMC 为基础的系统包衣的片剂的缺陷增加。以 PVA 为基础的薄膜包衣片剂的缺陷率整体较低，而且有意思的是，包衣锅的速度越高，使用以 PVA 为基础的包衣系统的缺陷越少。这些结果可能是由于所用薄膜的表面特性的不同。由 Hughes 等检查了不同包衣系统的摩擦属性。在他们的研究中，发现 PVA 基础包衣系统比 HPMC 系统具有更高度“润滑性”³。润滑性越高就可在片剂嵌入包衣锅内时对片剂提供更少的摩擦力，从而使隔板更有效的混合，摩擦力更小而缺陷更少。

图 4 48”规模-上色和均一性



在生产规模下，根据应用包衣重量增加，两种包衣系统的上色均一。每种包衣系统都达到了目标颜色并且在应用的重量增加下，可接受的颜色均一性为<2.0%。由于所用混悬液的固体含量较低，利用以 HPMC 为基础的包衣系统的包衣试验再次花费的更长时间达到目标颜色。

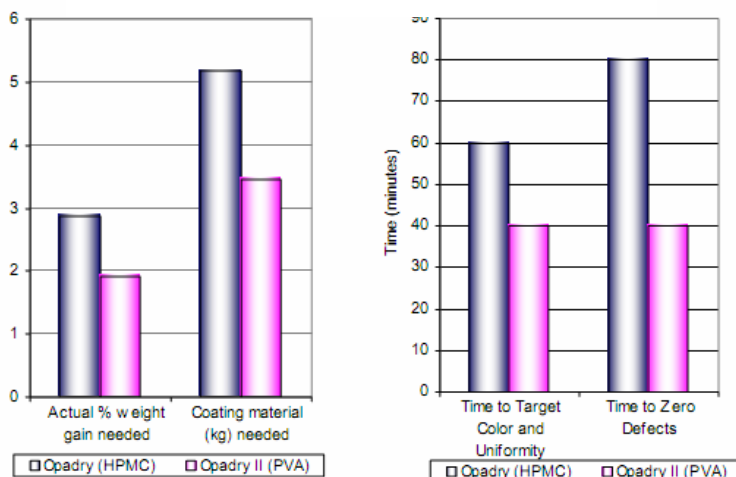
图 5 48”规模-缺陷结果



生产规模的 HPMC 和 PVA 基础包衣系统的缺陷率明显比试验规模所见缺陷率低。这与研究生产规模对片剂磨损的影响的 Mueller 等人的结果一致，他们假定更大的包衣锅负荷引起越少的片剂与锅壁和隔板的撞击 4。

在生产规模，使用以 PVA 为基础的包衣系统包衣的片剂在片剂达到其目标颜色和均一性的工艺相同时间点都没有缺陷。在 HPMC 包衣片剂的情况中，必须在通过良好颜色均一性的时间点后进行包衣从而覆盖在工艺早期产生的边缘缺陷。

图 6 时间



结论

在包衣柔软或易碎片剂的研发阶段，考虑薄膜包衣处方的成分以及包衣工艺参数非常重要。HPMC 和 PVA 基础包衣系统都提供了可接受结果，PVA 基础系统在较低的使用含量就为片芯提供了更快的保护。还发现在选择薄膜包衣处方时，更应该考虑薄膜参数而不是抗张强度。在研发过程越早正确选择薄膜包衣系统，就会在整个产品生命期中越多的节约重要材料和工艺时间。

参考文献

1. Rowe, R.C.; "Coating Defects – Causes and Cures", Manufacturing Chemist, 49-50; April 1993.
2. Barkley, A., Levine, S., Signorino, C.; "The Evolution and Evaluation of Tablet Coatings"; Tablets and Capsules; April 2006.
3. Hughes, K.W., Wan, P., "Investigation into the Flow Properties of Coated and Uncoated Tablets and its Relevance to Blister Packaging Efficiency", AAPS Annual Meeting, November, 2005.
4. Mueller, R., Kleinebudde, P.; "Influence of Scale-Up on the Abrasion of Tablets in a Pan Coater"; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 64 (2006) 388-392.

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798·+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.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
+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI, 2010. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用时。

除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有

ads_opadry_II_reduce_coat_tab_CHN_03_2010