

应用高产率、高固含量薄膜包衣配方的薄膜包衣工艺考虑因素

目的

近年来开发了低粘度水性薄膜包衣配方，其应用中的固含量高于以往能达到的浓度。这些低粘度配方的很大优点是能够在水性分散系中按 $\geq 25\%$ 的固含量应用，从而降低总包衣工艺时间。¹低粘度包衣系统的其他优点可包括高效液滴雾化、包衣片剂表面更光滑及喷嘴阻塞等工艺相关问题较少。

传统上，水性薄膜包衣是在全开孔或部分开孔批量型包衣锅中进行。由于包衣材料的固含量增加，因此喷涂至所需的包衣量的时间缩短。因此，片剂必须均匀地分布在喷液区的总时间将缩短。必须优化包衣锅转速及喷液速度等工艺参数，以尽量降低包衣均匀度的差异。本研究的目的是使用实验设计（DOE）方法考察批量包衣工艺中固含量对色泽均匀度和包衣重量差异（CWV）的影响。

方法

使用欧巴代® II 型高性能薄膜包衣系统（PVA 基，卡乐康公司）进行了 20 次薄膜包衣试验。在配有两个喷枪（VAU, Spraying Systems Inc.）的 24" 全开孔包衣锅（Labcoat II, O'Hara Technologies）中对安慰剂片剂进行包衣。工艺变量及范围为：固含量（15% - 30%）、锅速（8-14 rpm）及喷液速度（30-70 克/分钟）。工艺常量为目标增重（3.0%）、锅装载量（14 kg）、工艺气流（265 cfm / 450 m³/hr.）和片剂床温度（44°C）。按维持目标片剂床温度所需，进气温度不同。单次试验参数列于表 1。

按 1.0%、2.0% 和 3.0% 的理论增重（WG）从每次试验中抽取片剂样本，并采用国际照明委员会（CIE）L* a* b* 系统，使用 Milton Roy Colormate（Diano Color 产品）检测着色及均匀度。通过使用以下方程计算颜色空间中两点间的距离确定与目标参照颜色的总色差（ ΔE ）：

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

比较每组样本中单片片剂的 ΔE 计算值间的色差标准差（SD），作为包衣均匀度指标。 ΔE 值 < 2 表示与目标参照颜色无可见的色泽差异。这种用于评估包衣片剂的着色度及均匀度与包衣工艺参数关系的分光光度测定法得到充分证实。²

通过将 100 片片剂逐一编号、干燥和预称重，再将这些片剂加入到每个批次中，然后在进行黄色包衣后收集、干燥及再称重，评估包衣重量差异（CWV）。淡黄色可使片剂上的编号仍然可见。还检查了样本是否有缺陷，并通过光学扫描轮廓测定法（ST400 3D 轮廓测定仪，Nanovea）评估表面粗糙度。

表 1. 实验包衣工艺条件

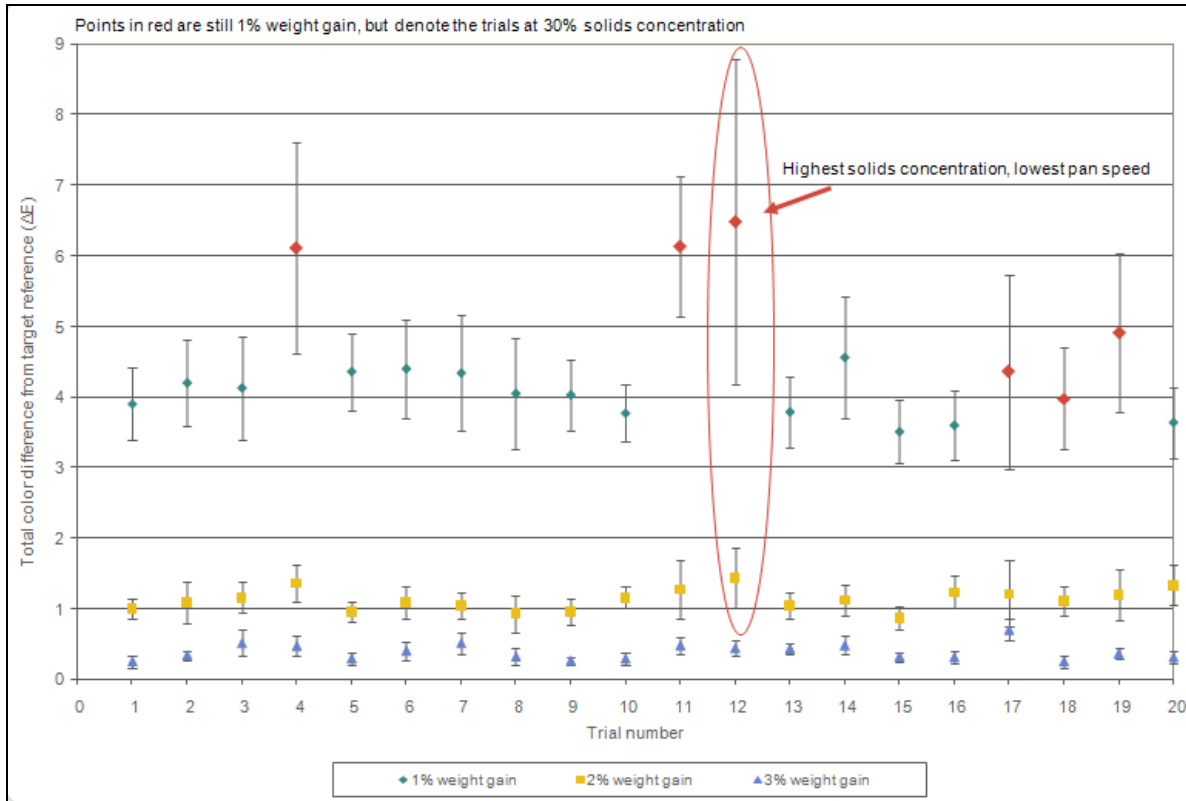
试验编号	工艺变量				
	锅速 (rpm)	喷液速度 (克/分钟)	固含量(%)	喷涂的包衣悬液 (g)	总包衣工艺时间 (分钟)
1	14.0	30	22.50	1866.7	62.2
2	9.5	60	18.75	2240.0	37.3
3	8.0	70	15.00	2800.0	40.0
4	11.0	30	30.00	1400.0	46.7
5	12.5	40	26.25	1600.0	40.0
6	11.0	50	22.50	1866.7	37.3
7	8.0	70	15.00	2800.0	40.0
8	9.5	60	26.25	1600.0	26.7
9	8.0	30	22.50	1866.7	62.2
10	12.5	60	18.75	2240.0	37.3
11	14.0	70	30.00	1400.0	20.0
12	8.0	50	30.00	1400.0	28.0
13	14.0	70	15.00	2800.0	40.0
14	11.0	50	22.50	1866.7	37.3
15	14.0	30	15.00	2800.0	93.3
16	12.5	60	26.25	1600.0	26.7
17	8.0	70	30.00	1400.0	20.0
18	11.0	30	30.00	1400.0	46.7
19	14.0	50	30.00	1400.0	28.0
20	8.0	30	15.00	2800.0	93.3

结果

着色和均匀度

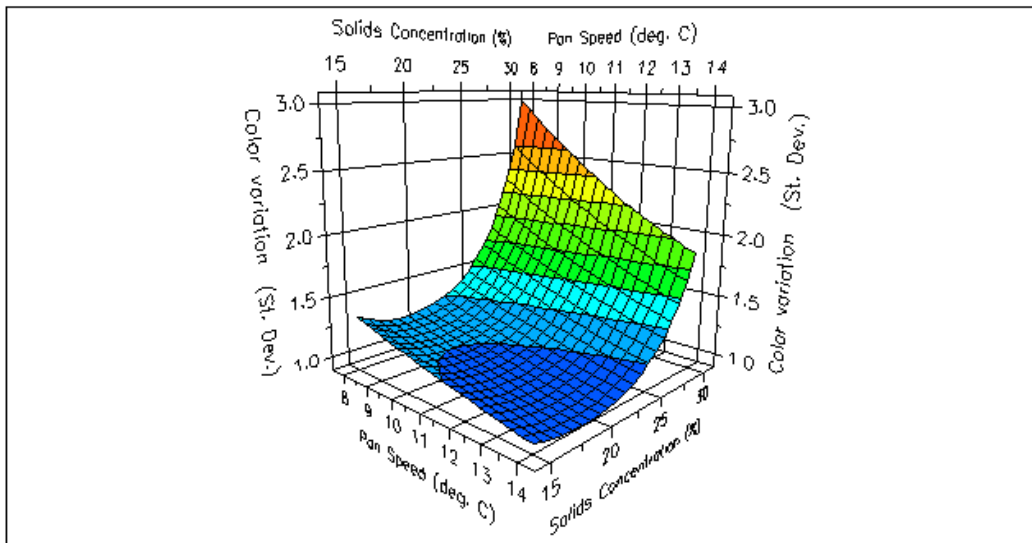
在最终 3%增重时，所有试验均达到 $<1 \Delta E$ ($<0.4 SD$) 的目标色泽。不论工艺条件如何，均达到了良好的色泽均匀度。按 2%增重抽取的样本显示出较大的色泽差异，但仍在视觉检测的 $<2 \Delta E$ 限值内。按极低的 1%增重抽取的样本观察到着色度和均匀度有显著差异。按 30%固含量和低锅速进行的试验显示出最高的色泽均匀度差异（图 1）。

图 1. 所有试验的着色和均匀度



按 $\geq 2\%$ 增重抽取的样本色泽数据的统计学分析显示，在所研究的范围内，工艺变量对着色和均匀度无显著影响，表明在达到所需色泽方面，喷涂大于 2%增重的包衣掩盖了研究变量的影响。但对于按 1%包衣增重抽取的样本，工艺变量的影响具有统计学意义。按 1%增重抽取的样本色泽差异的主要影响因素为锅速及固含量（图 2）。

图 2. 1.0%增重时锅速和固含量对包衣色泽差异的影响

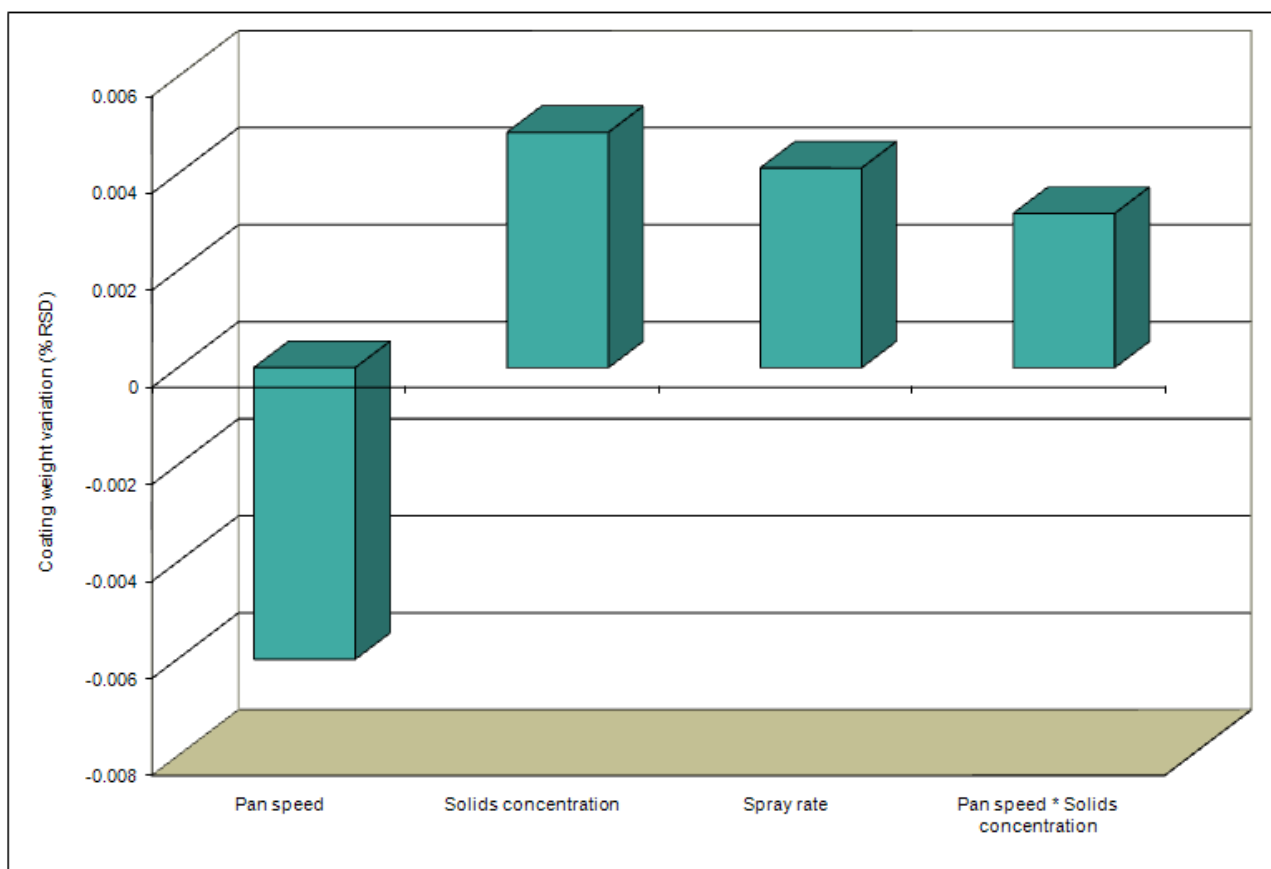


低包衣浓度时，随着包衣分散系的固含量增加，片剂的色泽均匀度下降。该影响主要是包衣时间导致的。固含量最高及喷液速度最高的批次导致工艺时间极短（喷涂至理论的 3%增重的时间短至 20 分钟），并且使得片剂均匀出现在喷液区的机会减少。增加锅速在某种程度上可减轻该影响，因为增加锅速可让片剂更经常出现在喷液区，并且可改善色泽均匀度。

包衣重量差异

3%增重时，包衣重量差异在 7.2%相对标准差（RSD）至 14.3% RSD 范围内。锅速和固含量是包衣重量差异的最大影响因素，喷液速度也有显著影响（图 3）。

图 3. 包衣重量差异变量影响排序



锅速增加使得包衣重量差异降低，而固含量及喷液速度增加使得包衣重量差异增大。20 次试验的重量均匀度数据分析支持色泽均匀度结果。较高的喷液速度结合较高的固含量使得包衣均匀度下降；然而，如果结合较高的锅速，则可限制这些影响。生成了响应面图来考察按 3.0%增重，固含量增加时锅速和喷液速度对包衣重量差异的相互影响（图 4-6）。

图 4. 15.0%固含量时锅速和喷液速度对包衣重量差异的影响 (3% 增重)

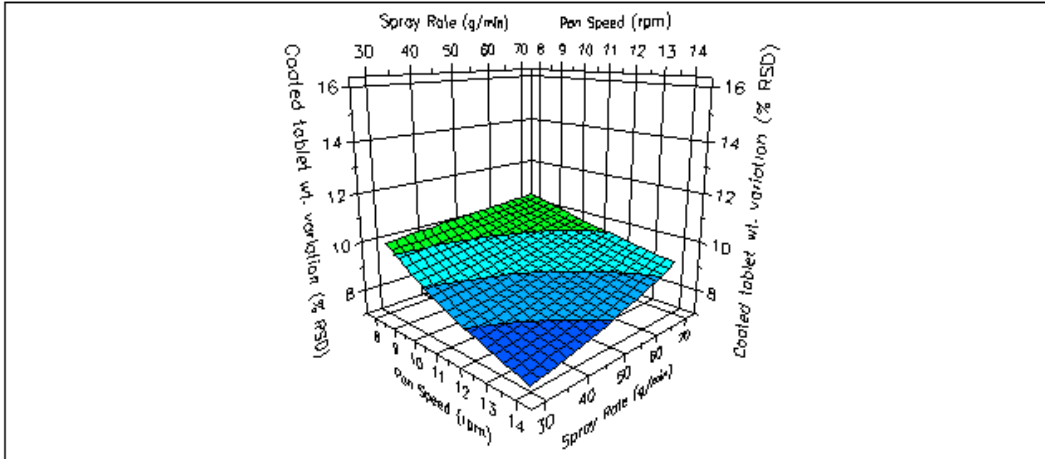


图 5. 22.5%固含量时锅速和喷液速度对包衣重量差异的影响 (3.0% 增重)

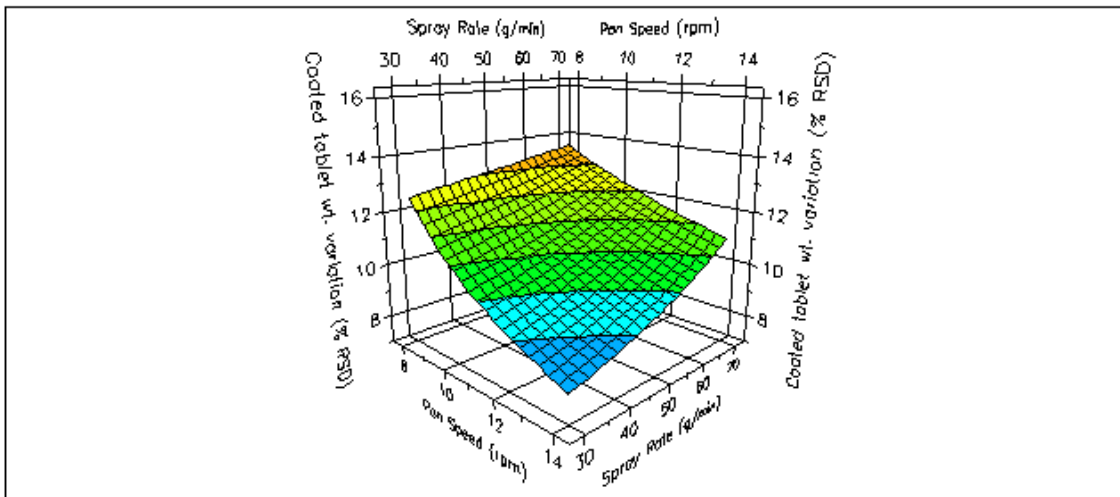
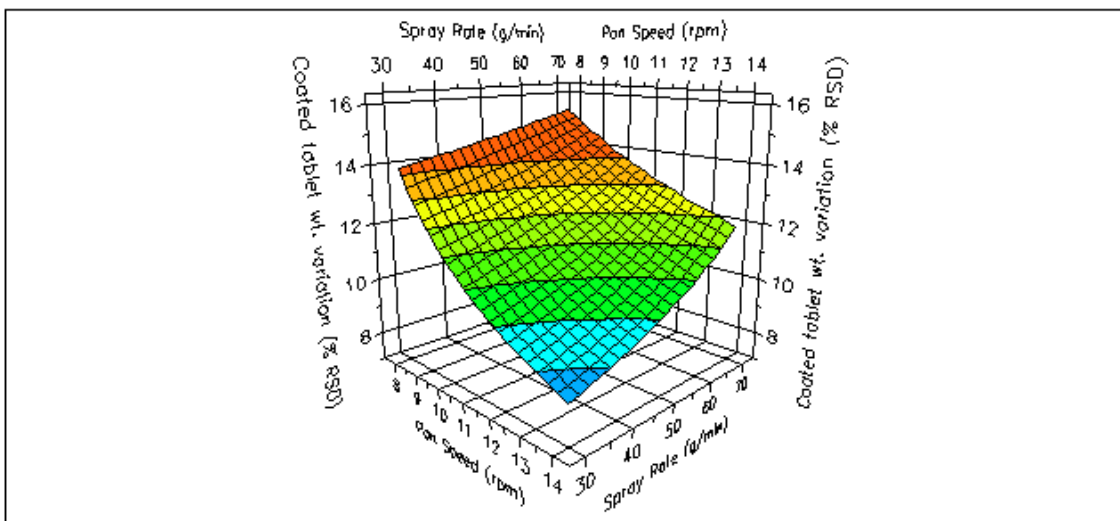


图 6. 30.0%固含量时锅速和喷液速度对包衣重量差异的影响 (3.0% 增重)



分析显示，最低的喷液速度、最低的包衣固含量结合最高的锅速可提供最佳的包衣重量均匀度。

包衣片剂的外观

不论所使用的工艺条件，来自所有试验的片剂均无可见缺陷。包衣重量差异较低的试验产生较光滑的片剂表面。所有试验中表面粗糙度的整个范围平均为 2.6 至 7.3 微米。表面粗糙度的数据分析与重量均匀度数据一致，即较高的喷液速度及固含量产生较大的表面粗糙度。锅速增加导致片剂表面更光滑（图 7-8）。

图 7. 30 克/分钟喷液速度时锅速和固含量对表面粗糙度的影响（3.0%增重）

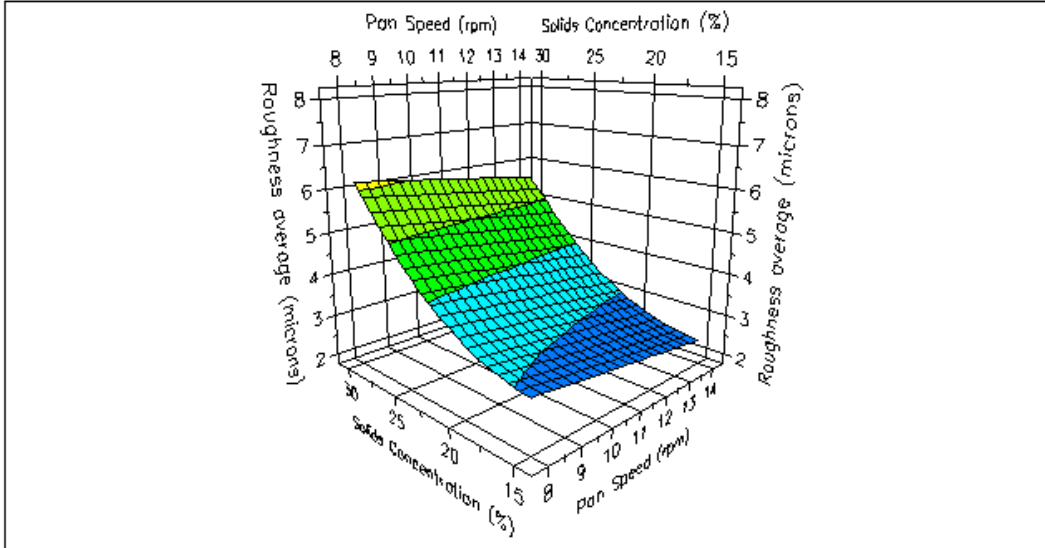
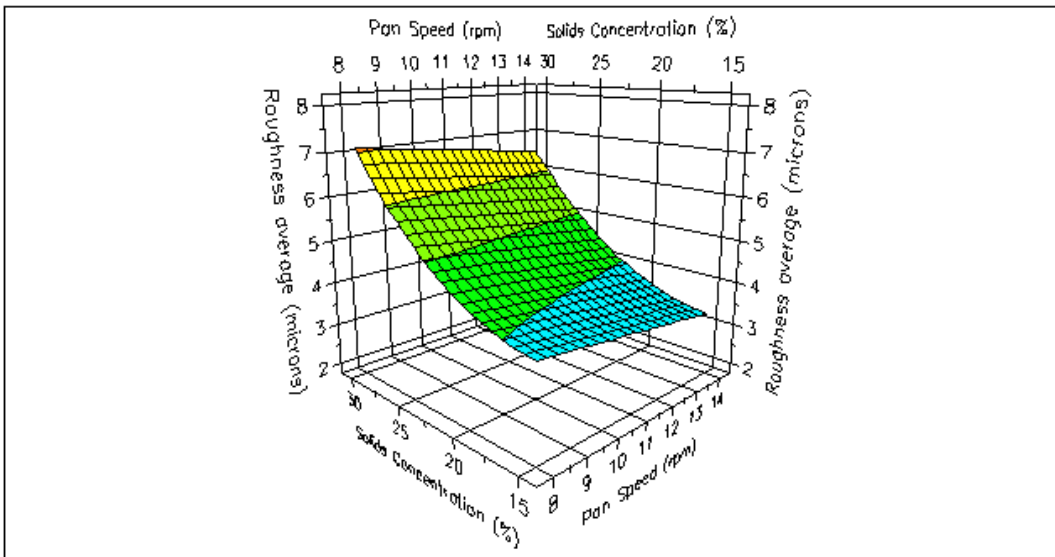


图 8. 70 克/分钟喷液速度时锅速和固含量对表面粗糙度的影响（3.0%增重）



结论

可成功应用高固含量水性包衣分散系来达到色泽均一，且与较低固含量时应用的包衣分散系相比，其包衣时间显著缩短。达到色泽均一的时间明显少于达到实际包衣重量均一的时间，考虑到这一点很重要。因此，在优化分散系固含量等包衣工艺参数时，应考虑包衣的总体目的，即美观与功能。

在 2009 年美国药学科学家协会会议上展示的海报重印版。

作者: Charles R. Cunningham、Chris R. Neely

参考文献

1. Smith GW, Macleod GS, Fell, JT, (2003) Mixing efficiency in side-vented coating equipment. AAPS PharmSciTech, 4(3) Article 372.
2. Porter, SC, (1988) Opportunities for Cost Containment in Aqueous Film Coating. Pharmaceutical Technology 12 (Sept): 62-75.

本文档所包含的信息，就卡乐康公司最大限度所知，是真实和准确的。鉴于产品商业化生产所使用的方法、条件和设备不尽相同，卡乐康公司对于其提供的与产品相关的建议或提议不作任何默示的或明示的担保，也不担保产品适合于您披露的任何应用。卡乐康公司对于收益损失或者偶然的、特别的或必然的损失或损害不承担任何责任。

卡乐康公司对下述情况不作任何明示或默示的担保，即：客户在使用卡乐康提供的产品时不会侵犯任何第三方个人或实体持有的任何商标、商品名、版权、专利或其它权利。

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@color.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

亚太地区
+65-6438-0318

拉美地区
+54-1-5556-7700

您也可以访问我们的网站: www.colorcon.com



© BPSI Holdings LLC, 2011 版权所有

本文档中的信息属卡乐康所有，不得作不当使用或传播。

除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 公司所有。

Ads_opll_fcprocess_hprod_hsolid__V1_02_2011_CH