

高效连续包衣过程中对包衣增重均匀性、片芯运行与片芯通过时间的评价

Chris Neely, Charles Cunningham, 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

海报重印 2015

目的

相比分批包衣工艺，连续薄膜包衣工艺由于片床深度较浅以及片剂出现在喷雾区域的频率增加，能够实现快速的包衣和优异的颜色均匀度。¹另外也已表明，高固含量(≥20%)包衣系统适合于最大化连续包衣工艺的效率。²

当前对于药剂制品连续包衣的关注与日俱增，因此有必要更充分地了解连续薄膜包衣工艺相比传统的分批包衣工艺在实际包衣增重均匀度方面，而不是仅仅是颜色均匀度方面表现如何。本研究对高通量连续包衣工艺中片剂停留时间对片剂重量均匀性的影响进行了研究。此外，对连续包衣工艺中测得的包衣均匀度值与典型生产规模的分批包衣工艺的包衣均匀度进行比较。

方法

在直径为 24 英寸、装有 22 只喷枪(ABC 型, Schlick, DE)的连续包衣锅(型号 CTC, Thomas Engineering, USA)中进行试验(图 1)。

图 1. Thomas CTC 型包衣锅内外视图



卡乐康空白片(片重 300mg, 直径 10mm, 带有刻痕的圆形片)为包衣片芯。将卡乐康创新开发的一种带着色的基于 Kollicoat® IR(聚乙烯醇-聚乙二醇共聚物)(BASF, Florham Park, NJ)包衣配方分别配制成 20%和 25%的固含量, 目标包衣增重均为 3%, 供片速度分别为 680kg/h 和 850kg/h。具体包衣参数如表 1 所示。

表 1. 包衣工艺参数

CTC 参数	试验 1	试验 2
进风温度(°C)	75	72
进风量(cfm/ m ³ /hr)	6700/11383	6600/11213
出风温度(°C)	47	47
片床温度(°C)	45	45
固含量(%)	20	25
喷液速度(g/min)	1700	1700
雾化压力(psi/bar)	30/2.4	30/2.4
扇面气压力(psi/bar)	30/2.1	30/2.1
包衣锅转速(rpm)	12	12
EEF*	3.26	3.25
供片速度(Kg/hr)	680	850
目标停留装载量(Kg) (在任何给定时间包衣锅中的片剂重量)	120	120
包衣增重(%)	3.0	3.0

*EEF(Environmental Equivalency Factor)环境等价因子(Thomas Engineering TAAC 项目)

以分别做好标记的片芯来追踪、测定片芯在包衣锅中的通过时间和包衣增重变化。每片可追踪的片芯都用唯一的字母和数字标记。这些被标记的片芯在 50℃烘箱内干燥至恒重，并记录下每片干燥后的重量。每次试验开始时，每 100 片标记片为一组，分别通过进料口添加到包衣锅中，每 30 秒添加一组，连续添加 2.5 分钟，因此每次试验共计添加 500 片标记片，并记录每组标记片的添加时间。

随着包衣过程的进行，每 30 秒收集一袋出料口的包衣片。每次包衣试验结束后，挑选出每袋里的标记片，记录每片的出料时间。这样可以在±30 秒的精确度范围内，测定标记片芯在包衣锅中的运送时间。此包衣配方中采用较低用量的 10 号黄色色淀，既能允许目视评价颜色的均匀性，又能保证包衣后片芯的标记仍清晰可见(图 2)。

图 2. 包衣前与包衣后的标记片样品



将回收后的带标记包衣片干燥至恒重并称重，测定每片的实际包衣增重和每一组标记片之间的增重差异。包衣前后均将标记片芯干燥至恒重，以确保实际包衣增重的测定不受包衣过程中水分增加或减少的影响。

对比试验在一个 48 英寸全打孔的包衣锅中，使用标记片芯进行，采用相同的目标包衣增重(3%)，包衣液固含量，以及合适的工艺放大参数，以保证相似的热动力学条件(EEF)和包衣锅线速度。用于这些试验的工艺条件如表 2 所示。

表 2. 用于 48 英寸包衣试验的工艺条件

48 英寸包衣锅包衣参数	试验 1	试验 2
进风温度(°C)	62	62
进风量(cfm/ m³/hr)	1800/3058	1800/3058
出风温度(°C)	48	47
片床温度(°C)	47	45
固含量(%)	20	25
喷液速度(g/min)	400	400
雾化压力(psi/bar)	25/1.7	25/1.7
扇面气压力(psi/bar)	25/1.7	25/1.7
包衣锅转速(rpm)	6	6
EEF	3.23	3.22
包衣锅装量(Kg)	130	130
包衣增重(%)	3.0	3.0

结果

包衣片外观 — 连续包衣过程

所有包衣片外观均匀，无明显瑕疵可见，且所有的刻痕清晰度都非常优秀(图 3)。

图 3. 包衣片外观

试验 1: 20%固含量 试验 2: 25%固含量



片剂停留和传送时间

在连续包衣锅中，供片速度为 680kg/h 时片芯的平均通过时间为 15min，供片速度为 850kg/h 时片芯的平均通过时间为 14min。对于每个试验，50%的标记片离开包衣锅的时间约在 2~3min 范围，而其余的 50%标记片在包衣锅中的包衣时间不多于 11.5 分钟。

在个别案例中，有些片剂延续了 27 分钟的包衣时间。图 4 和图 5 为标记片芯通过包衣锅的时间的统计学分布图。如图中的蓝色方框所示。蓝色方框两侧的直线描绘出其余的标记片中大多数离开包衣锅的时间差。星号表示运输时间比整体统计分布慢的个别标记片样品。

图 4. 供片速度为 680kg/h 时，片芯在连续包衣锅中的运行时间(20%固含量)

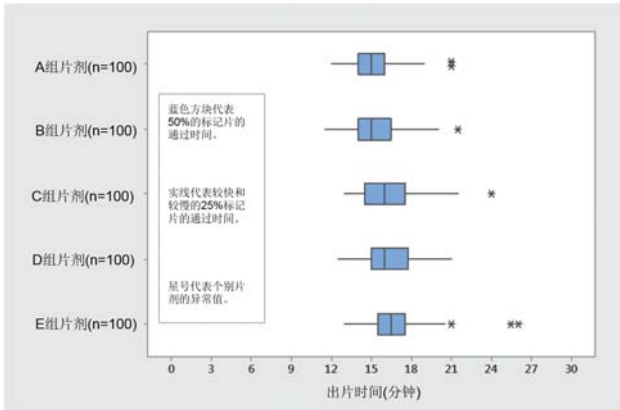
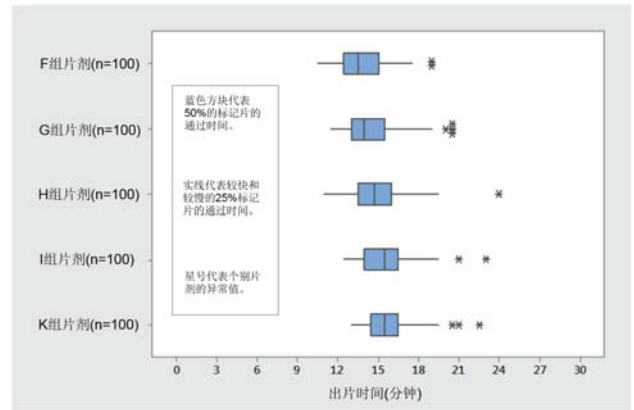


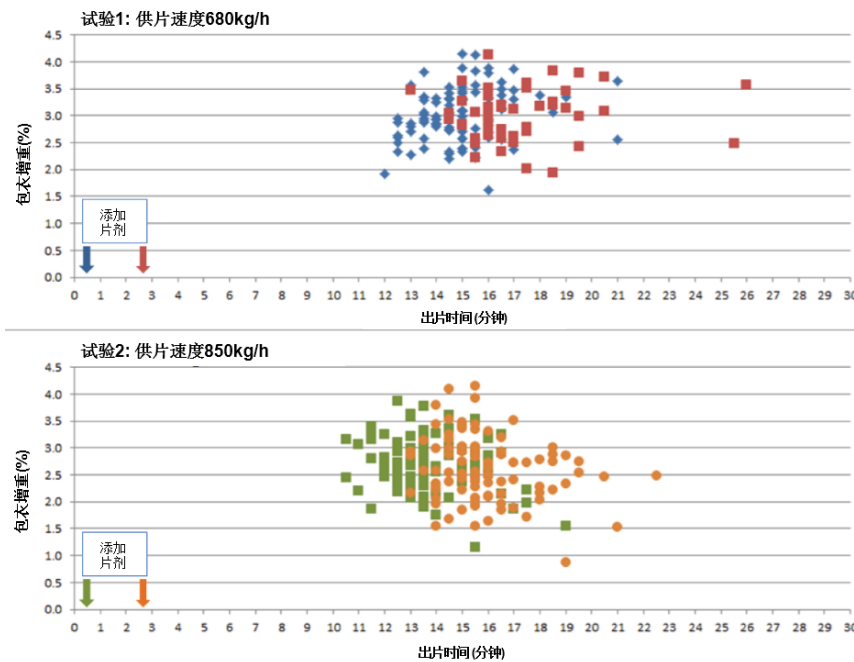
图 5. 供片速度为 850kg/h 时，片芯在连续包衣锅中的运行时间(25%固含量)



连续包衣过程中的包衣增重差异

试验 1 中，平均包衣增重达到了目标的 3.0%，而试验 2 中，平均包衣增重比目标稍低，为 2.7%。据猜想是因为供片速度高时(850kg/h)包衣锅的装载量较供片速度低时(680kg/h)略微偏高。出人意料的是，研究发现虽然一些片芯在包衣锅中的停留时间较其他的长，但包衣增重与片芯在包衣锅中的停留时间无关。很可能一些片芯在喷液区的出现几率比另一些更高，类似于传统分批包衣过程中片剂的运动方式。出片时间与包衣增重之间的关系如图 6 所示。

图 6.片芯在连续包衣锅中的停留时间对包衣增重的影响



包衣增重差异的 RSD 值在 15.25% ~ 22.37% 范围内。加快供片速度与提高包衣液固含量均会加大包衣增重差异，如表 3 所示。

~ ~

表 3. 包衣增重和差异

试验	片剂组	生产效率 (千克/小时)	固含量 %	平均增重 (毫克) (n=100)	标准偏差 (毫克)	实际增重 (%)	相对偏差 (RSD)%
1	A	680	20	10.57	1.74	3.02	16.49
	B			10.75	1.60	3.07	14.93
	C			10.70	1.62	3.06	15.25
	D			10.39	1.72	2.97	16.66
	E			10.46	1.67	2.99	16.14
2	F	850	25	9.49	1.82	2.71	19.11
	G			9.21	2.05	2.62	22.19
	H			9.49	1.99	2.71	21.22
	J			9.28	1.95	2.65	20.82
	K			9.15	2.02	2.61	22.37

连续包衣锅与传统批次包衣锅的包衣均匀性差异

使用 48 英寸批次包衣锅包衣比使用 CTC 连续包衣锅包衣的包衣增重差异大。在更长时间的包衣过程中，这种差异更加明显。CTC 连续包衣锅与传统批次包衣锅包衣均匀性的比较如表 4 所示。

表 4. 包衣时间与包衣均匀性的比较-CTC 连续包衣锅与批次包衣锅

参数	CTC	48 英寸 批包衣锅	CTC	48 英寸批 包衣锅
固含量(%)	20		25	
包衣锅装量(千克)	120(停留)	130	120(停留)	130
总包衣时间(分钟)	15 (平均停留时间)	49	14 (平均停留时间)	39
包衣增重差异(RSD%)	15.90	18.74	21.10	23.90

结论

在生产规模的连续包衣过程中，包衣差异和片芯在包衣锅内的运动是可以量化的。与采用传统批次包衣锅包衣相比，片剂在连续包衣锅中的通过时间波动相对较小，并呈现出优异的均匀性。高效包衣系统（固含量≥20%）更适用于连续包衣过程，其包衣增重差异相对于传统批次包衣过程有所降低。未来将会更进一步研究改变包衣锅转速，以及更高的固含量对连续包衣过程的影响。

致谢

作者对 Thomas Engineering 公司慷慨提供设备使用以及实验与技术上的支持表示衷心的感谢。卡乐康公司的 Joseph Quinn 精心准备实验中的标记片，并对所用的标记片进行分析，对此我们也表示感谢。

参考文献

- Cunningham C., Hansell J., Nuneviller III F., Rajabi-Siahboomi A.R. (2010). Evaluation of recent advances in continuous film coating processes. Drug Development and Industrial Pharmacy (36) 2:227-233.
- Neely C., Cunningham C., Rajabi-Siahboomi A.R. (2014). Evaluation of a high productivity developmental aqueous coating formulation in a high throughput continuous coating process. Poster presentation, AAPS Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA.

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。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不承担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

pr_aaps_cc_wtunif_progimes_CHN_0916