



山东新马制药装备有限公司
SHANDONG SMA PHARMATECH Co., Ltd.

片剂包衣设备与包衣关键工艺参数的识别与控制

主讲人：许东博



- **包衣技术的发展**
- **片剂包衣设备的结构**
- **片剂薄膜包衣的工艺步骤及原理**
- **片剂包衣的关键因素**
- **高活性产品包衣技术**
- **工厂的实例展示**

- 常规目的

- ✓ 颜色
- ✓ 口感或味觉屏蔽
- ✓ 表面光滑
- ✓ 包装要求
- ✓ 防潮、防湿等

- 包衣要求

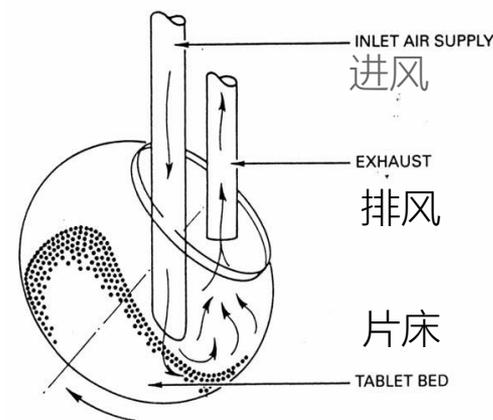
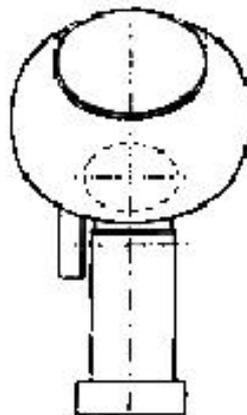
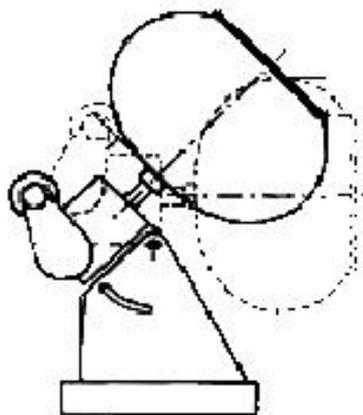
- ✓ 包衣厚度的同质性 — 通过卓越的混合效率实现
- ✓ 可靠的喷雾系统 — 结合高效的干燥系统
- ✓ 工艺的可重复性
- ✓ 符合GMP环境要求的操作
- ✓ 节约生产成本：能源，包衣材料，维护和保养，节约空间

- 治疗目的

- ✓ 缓慢释放
- ✓ 持续释放
- ✓ 胃溶

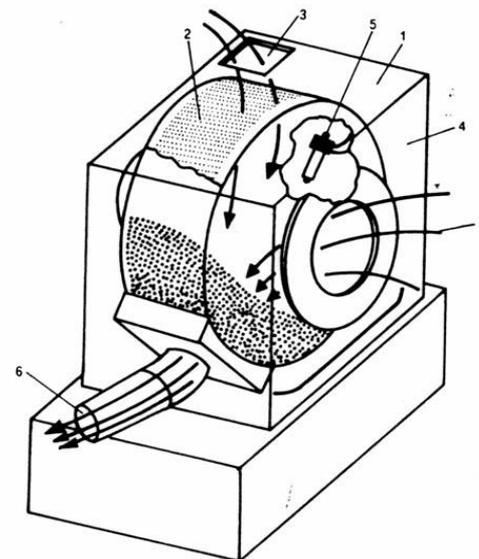
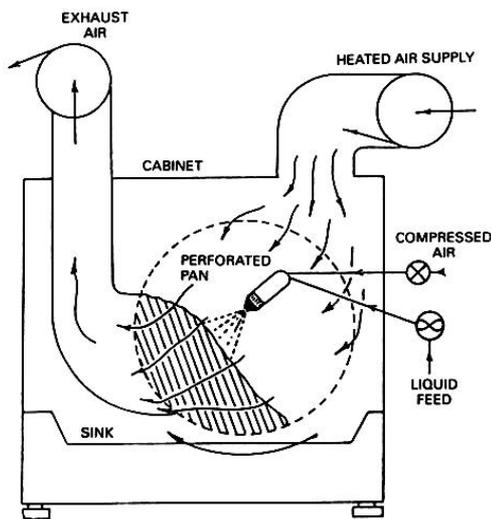
一. 包衣技术的发展

传统包衣锅

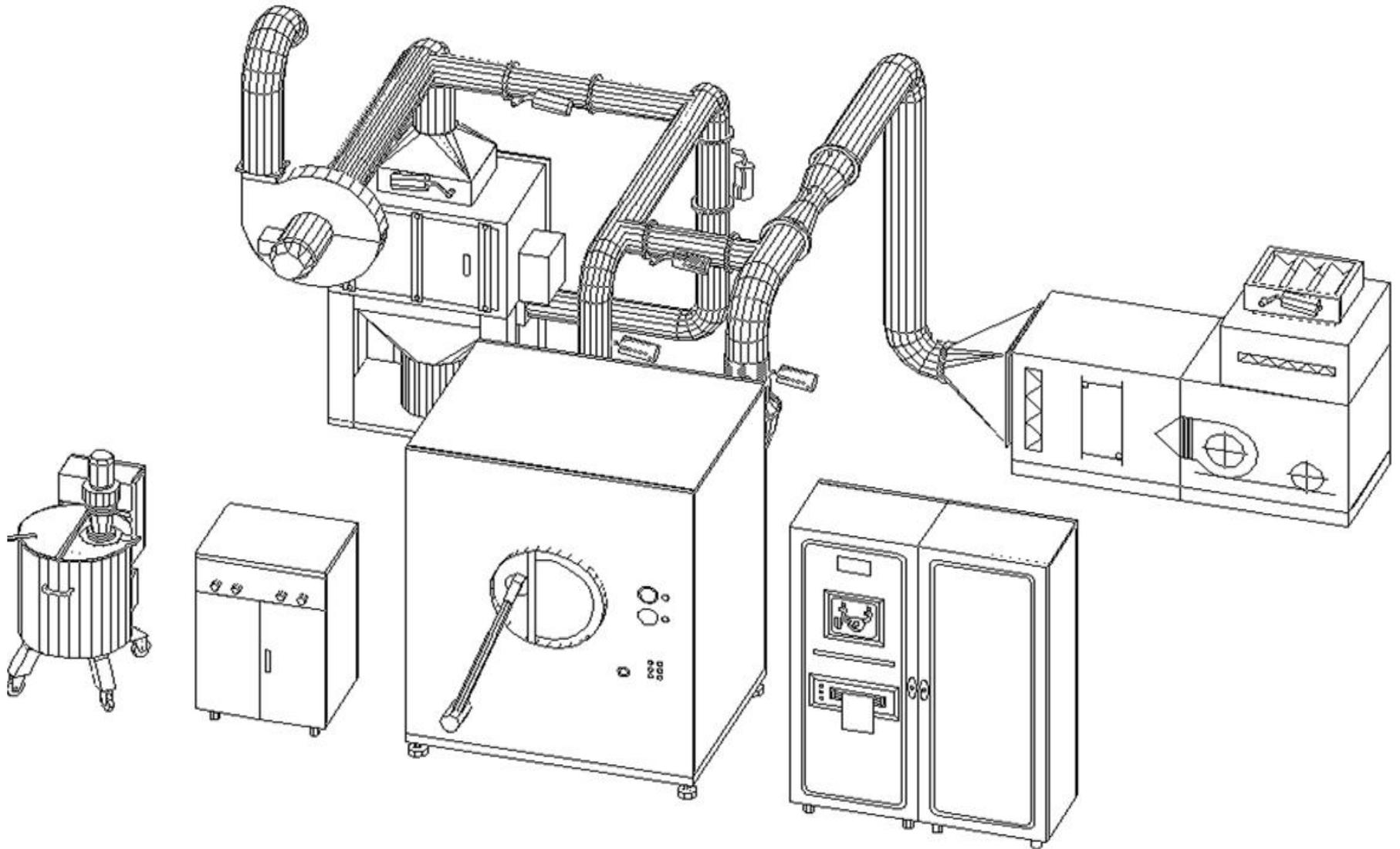


有孔包衣的基本结构

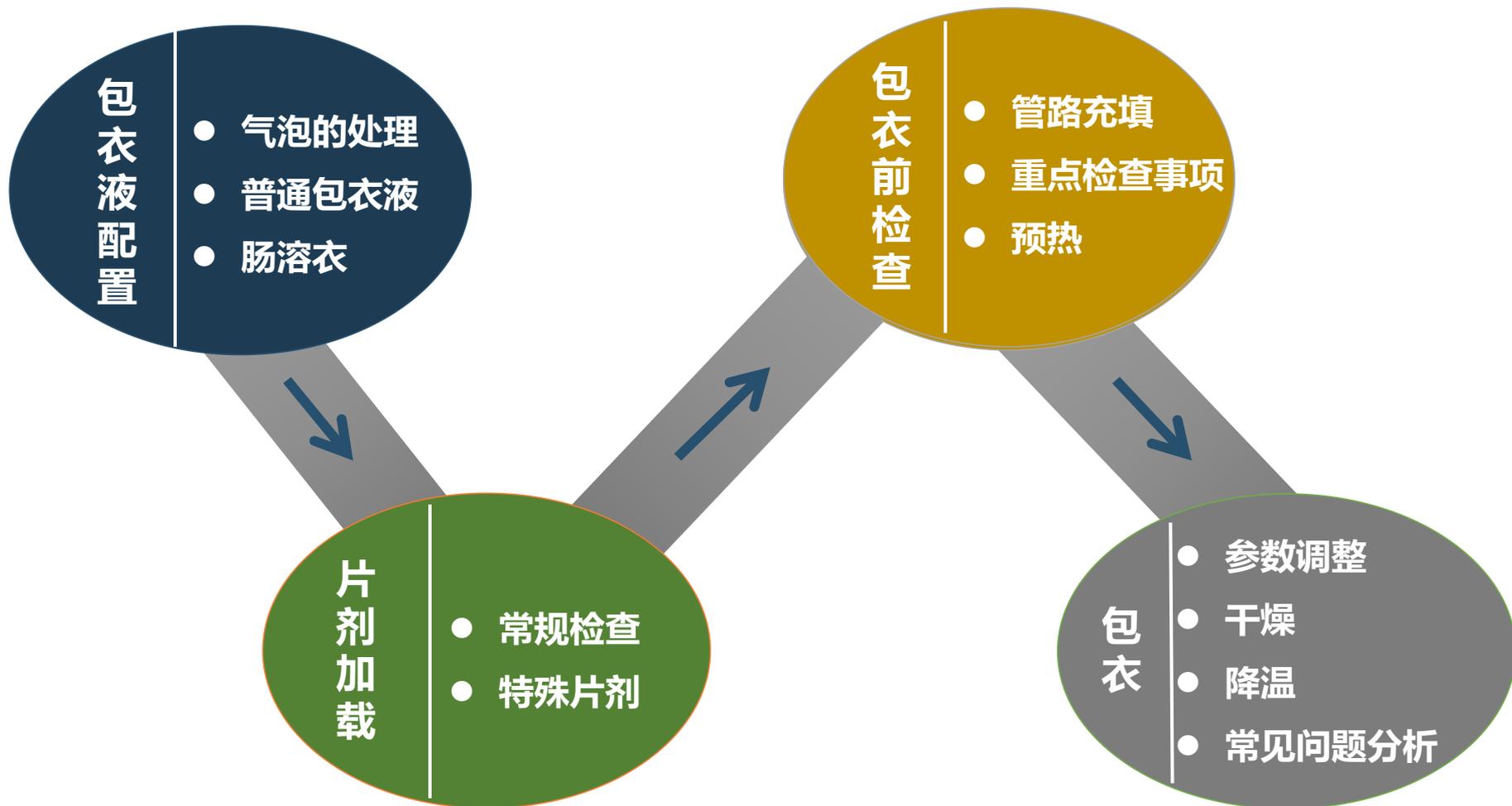
斜方向上进下出的气体通路
同体积锅需要较大的热量消耗
，干燥效率明显提高



二. 片剂包衣设备组成



三. 薄膜包衣技术-工艺步骤



防止气泡的形成



气泡如何形成的

- ✓ 包衣粉加入速度过快
- ✓ 搅拌速度过快或者搅拌桨类型不合适



气泡的影响

- ✓ 降低了包衣液的喷入量，造成物料温度上升
- ✓ 包衣液粘度产生变化
- ✓ 药片表面不光滑-桔皮
- ✓ 喷射不连续
- ✓ 因温度上升会造成喷枪堵塞



如何避免气泡产生

- ✓ 慢慢加入包衣粉，控制溶解速度包衣液粘度产生变化
- ✓ 配置好后静置一段时间

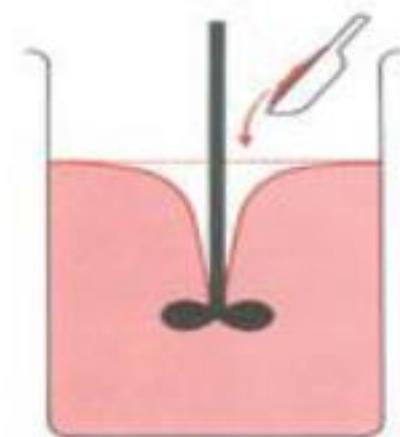


- ✓ 加入消泡剂，例如二甲基硅油



标准的屏蔽气味型的欧巴代混悬液配置

- ✓ 将纯化水加入搅拌罐中，不超过容积的2/3
- ✓ 调整搅拌桨的速度，减少气泡的产生
- ✓ 将包衣粉慢慢加入旋涡中，防止粉漂浮在液体表层
- ✓ 随着粘度的增大，调高搅拌速度
- ✓ 包衣粉全部加入后，降低搅拌速度，持续搅拌45分钟
- ✓ 包衣过程中持续慢慢搅拌



苏特丽肠溶衣的配置方法

- ✓ 将称量好的溶剂加入到配液罐中，保持温度低于**25**摄氏度
- ✓ 称重高分子材料配备的溶液（**15%**）所需的原料，消泡剂的比例是**0.334%**
- ✓ 使用合适的搅拌器将溶剂搅拌并形成漩涡
- ✓ 将消泡剂加入
- ✓ 将苏特丽的原料粉加入到搅拌的漩涡中直到所有的粉被加入。随着气泡的产生，容积开始增大，但是随后会消失
- ✓ 降低搅拌速度持续**30-45min**
- ✓ 用**250**目的过滤筛将溶液过滤，整个过程保持搅拌

肠溶衣尤特奇和苏特丽肠溶材料注意事项

- ✓ 水温不超过25摄氏度
- ✓ 配备丙烯酸树脂和滑石粉时，不要使用打碎功能的搅拌器
- ✓ 微粉化的原料先要单独配置成悬浊液（SILVERSION 搅拌器）然后与尤特奇混合
- ✓ 一定不要将带有增塑剂的原料进行微粉化处理

检查药片的特征数据

- ✓ 硬度：硬度必须大于7kg，防止工业生产批次时药片的损坏 (300-500 KG/BATCH)，但药片硬度也不必过高
- ✓ 脆碎度：必须小于0.5-1%，避免包衣材料使药片的表层在粘合的作用下和药片“剥离”
- ✓ 形状、尺寸，带有LOGO要特别小心!!!

具有下列特征的药片

- ✓ 尺寸较大的
- ✓ 带有LOGO或者棱边的
- ✓ 带有分裂线的
- ✓ 不规则形状的

注意以下参数

- ✓ 喷量
- ✓ 雾化压力
- ✓ 锅体转速



喷枪管路充填

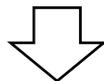
- ✓ 包衣前，必须将管路清洗干净，防止产生交叉污染，避免喷枪堵塞，并且要注意前批次的包衣材料，例如肠溶衣包衣或者渗透泵包衣后，如果用水清洁管道，会造成管道堵塞，造成肠溶材料的凝结。
- ✓ 保证喷枪与喷枪之间的喷量接近。

- ✓ 喷枪位置正确，位于锅体中间位置
- ✓ 检查喷枪与片床之间的距离，数值合适，一般200-250mm，特殊的工艺，例如丙酮包衣，**距离片床100mm**
- ✓ 测试喷枪，所有喷枪都在喷射，喷射均匀，测试喷枪的雾化效果，避免喷枪与喷枪之间雾化的重叠
- ✓ 检查喷量正确
- ✓ 预热后，检查片重
- ✓ 检查包衣液的粘度

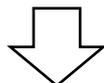
为什么预热?

- ✓ 降低药片中残留的湿度
- ✓ 将药片加热到需要的温度，以满足喷射的初始条件
(成膜材料对温度的需求)
- ✓ 脆碎度比较低的药片可以低速持续旋转锅体
- ✓ 脆碎度比较高的药片，点动旋转锅体

检查片芯温度



PT 100 温度传感器



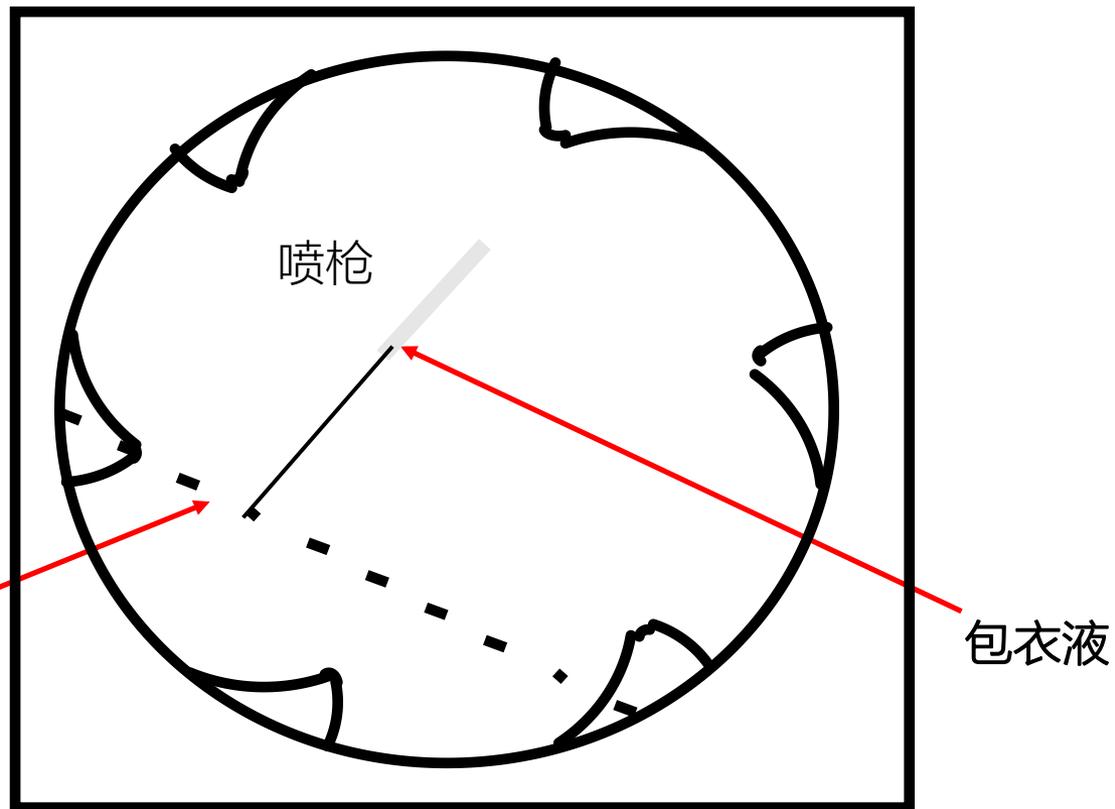
逐步的修改几个参数达到需要的数值，比如进风量、进风温度



修改时注意：片芯温度逐步达到稳定数值

三. 薄膜包衣技术-喷枪位置

角度 $> 90^\circ$ ，使药片在翻转上升的过程中包衣，注意雾化压力覆盖区域，正好能够覆盖药片的翻转，这样可以在药片翻转的过程中对药品的棱角进行包衣



单位面积的包衣液喷洒量

特别注意片床表面单位面积喷洒的液体量，以确保工艺最优化。

该参数与喷射量成比例，取决于雾化压力，雾宽压力，枪的距离和位置，以及锅体的速度，所有这些都改变了受喷雾影响的表面积。

SMA P200有孔包衣机

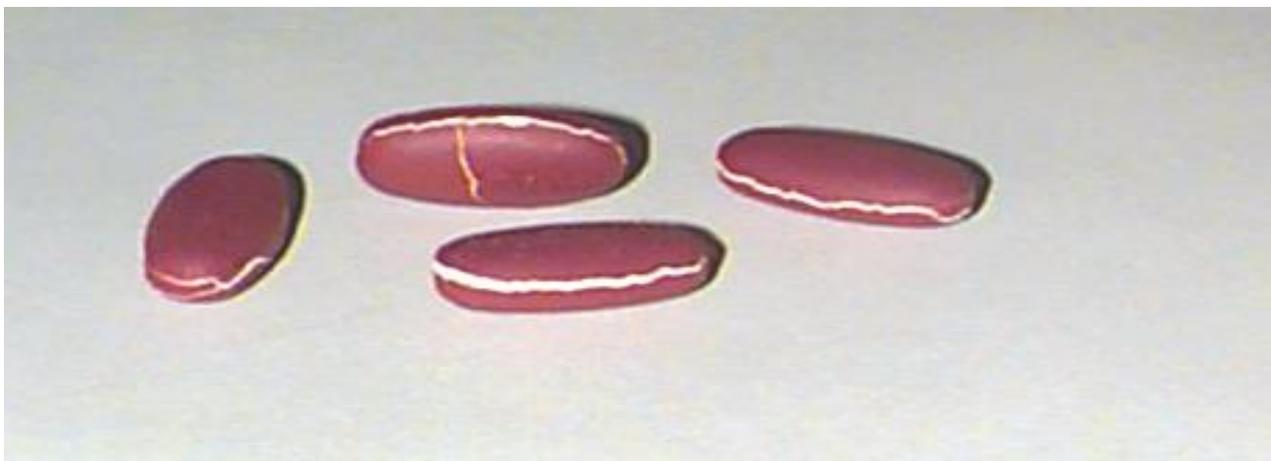
参数	SCHLIC K S45	SCLICK S35
喷枪距离(mm)	200÷250	200÷250
雾化压力 (bar)	2,5÷3	2,5÷3
雾宽压力 (bar)	NA	2-2.5
Eudragit 浓度/ 容积 (%/A-O)	20÷22/A	20÷22/A
丙酮包衣 (醋 酸纤维素) 喷 枪距离 mm	100-150	100-150
Opadry 浓度/ 容积 (%/A-O)	13÷20/A	13÷20/A

A=AQUEOUS
O=ORGANIC

最终干燥的目的：
降低药片中残留的水分至0.5-1%

此步骤是非常重要的，可以起到将包衣膜进行硬化，保证药片在运输存储过程中面对不同环境的稳定性。

- ✓ 在降温冷却后，OPADRY包衣膜会变得更硬，聚合物会更加稳定，对结构变化不敏感。
- ✓ EUDRAGIT是塑性特别好的材料，对降温或者温度的变化特别敏感



开裂：增塑剂或者崩解剂的数量不合适，片芯配方中添加碳酸镁或硫酸钙



脱皮：片芯配方不合适，降低锅体的速度，增加喷雾和润湿剂的量，在初始状态下快速的将药片包裹一层



粘片：增加锅速、提高雾化压力、提高喷枪距离、片芯温度、降低喷量。



双胞胎：提高雾化压力、加大雾宽角度、提高锅体转速、改变片型



LOGO 或者裂缝被覆盖：提高锅速、提高雾化压力、降低包衣液浓度、减少总的喷液量

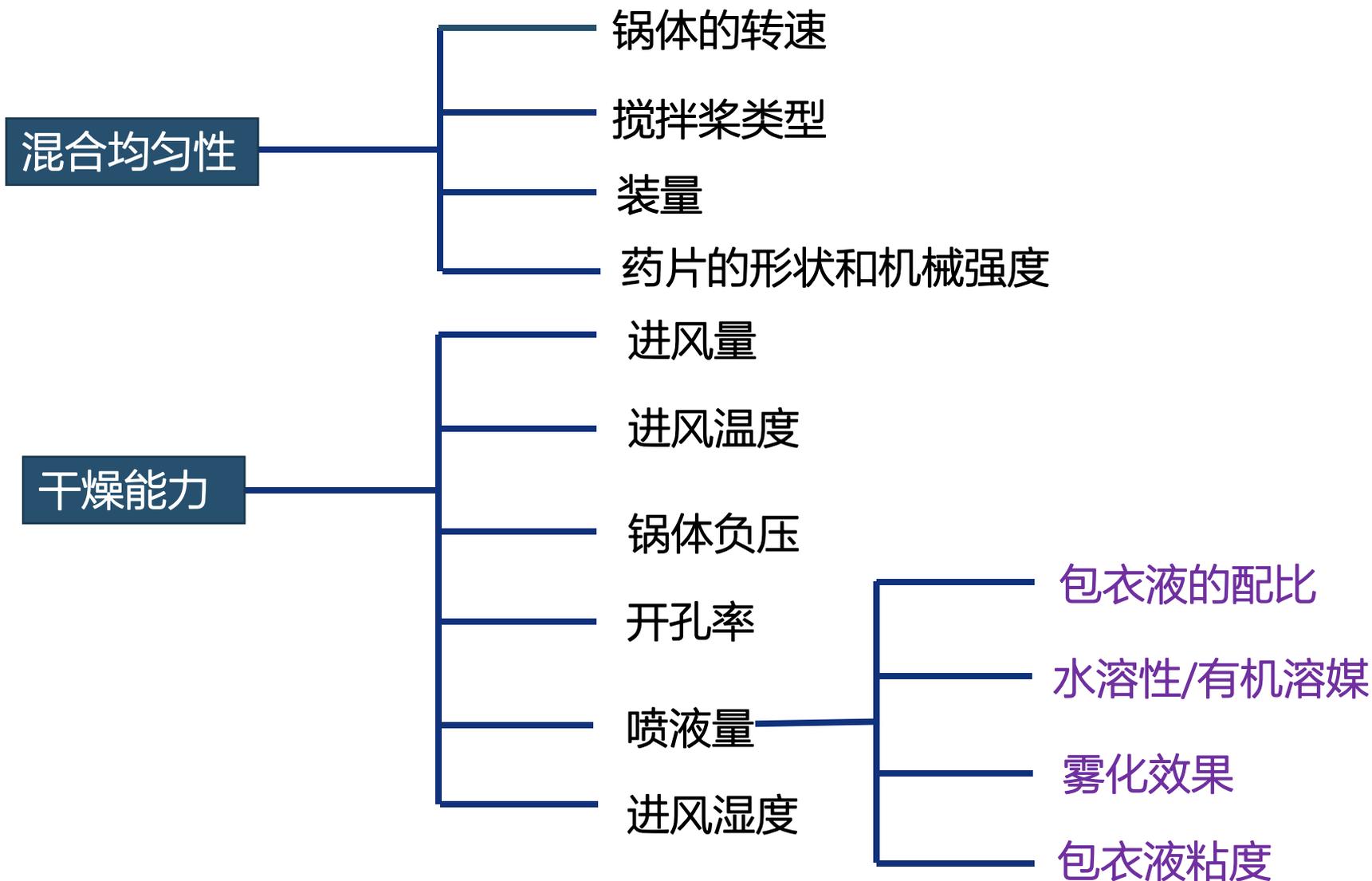


桔皮：喷雾干燥、降低喷枪距离、雾化压力、进风温度



色差：提高锅体转速、增大喷枪间距、增加喷枪数量、增加包衣膜的厚度

四. 片剂包衣关键因素



四.片剂包衣关键因素-包衣均匀性

Mod.	SECURA224-1CN	
SerNo.	0031790968	
BAC:	00-50-02	
APC:	01-70-02	

Comp1 +	12.2	mg
Comp2 +	14.0	mg
Comp3 +	11.8	mg
Comp4 +	13.7	mg
Comp5 +	13.4	mg
Comp6 +	11.9	mg
Comp7 +	11.9	mg
Comp8 +	10.9	mg
Comp9 +	11.5	mg
Comp10+	12.1	mg
Comp11+	11.6	mg
Comp12+	11.3	mg
Comp13+	12.2	mg
Comp14+	12.3	mg
Comp15+	11.1	mg
Comp16+	12.2	mg
Comp17+	12.6	mg
Comp18+	13.0	mg
Comp19+	12.2	mg
Comp20+	12.1	mg

n	20	
x +	12.20	mg
s +	0.82	mg
sRel +	6.69	%
Sum +	244.0	mg
Min +	10.9	mg
Max +	14.0	mg
Diff +	3.1	mg

四. 片剂包衣关键因素-搅拌桨





常规扁平喷嘴

雾化气帽带有2个角

容易产生包衣膜的粘接

气路堵塞



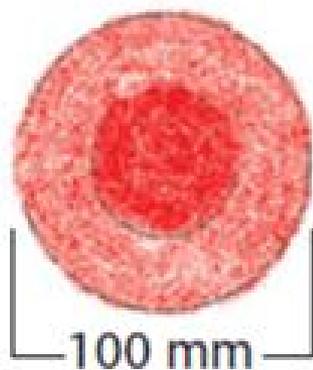
防堵喷枪

防堵气帽没有2个角

不会产生包衣膜的粘接

气路畅通

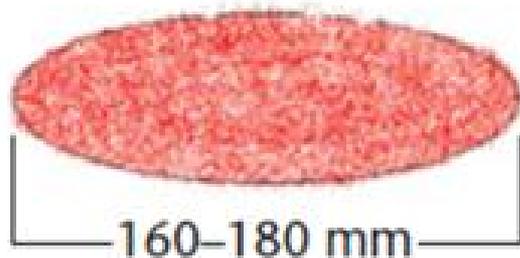
四. 片剂包衣关键因素-喷枪系统



扇面过窄，中间部分湿度过大



扇面过宽，两端湿度过大

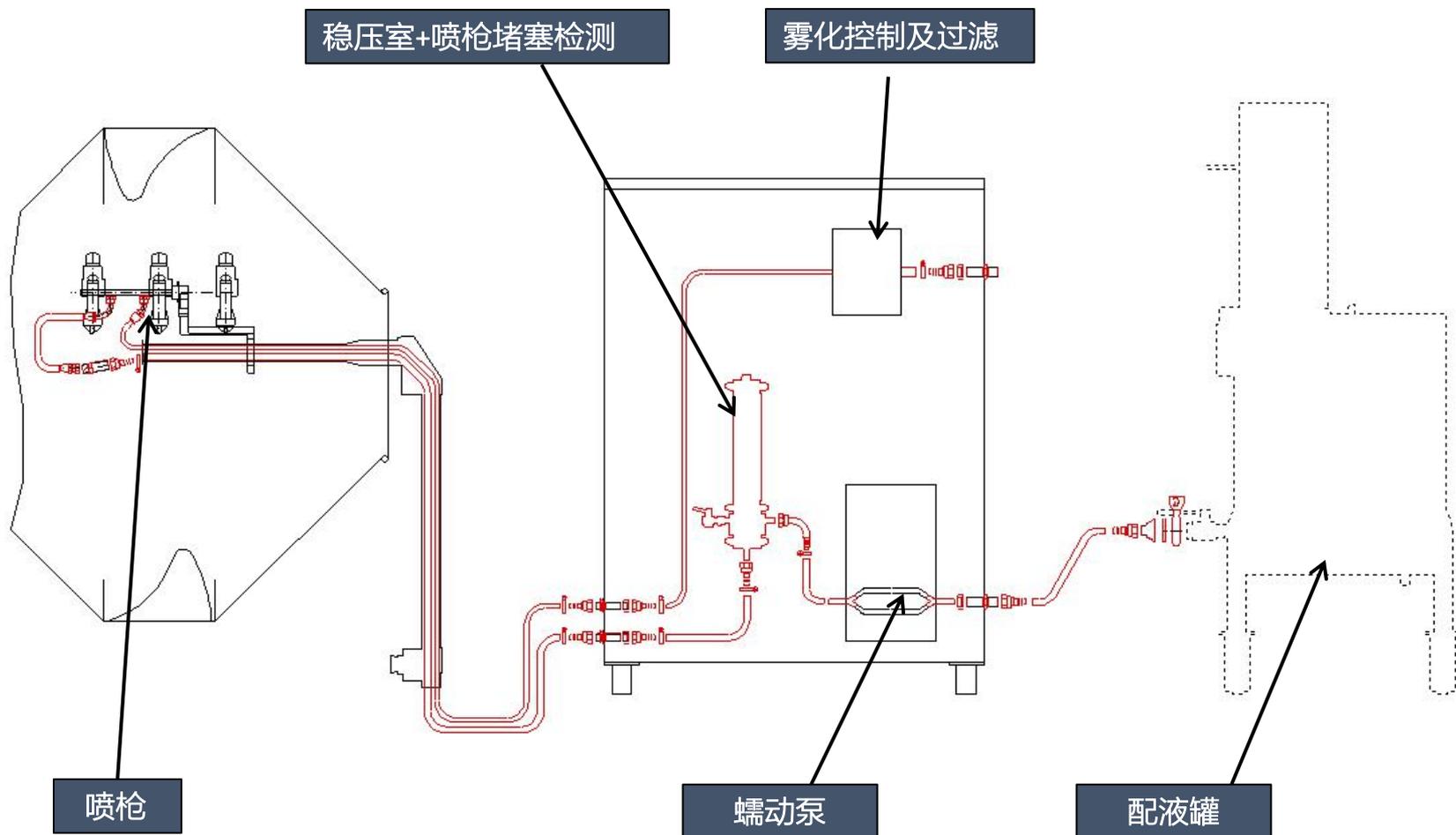


理想的雾化状态

四. 片剂包衣关键因素-喷枪系统

一枪多泵

为保证喷射的连续性，喷射系统配有相应的稳压装置



四. 片剂包衣关键因素-喷枪系统

单枪单泵

- ✓ 选用多滚轮泵头，减小脉动
- ✓ 每支喷枪配备压力检测喷枪堵塞

喷量控制方式

- 蠕动泵转速剂量
- 质量流量计剂量
- 地秤剂量

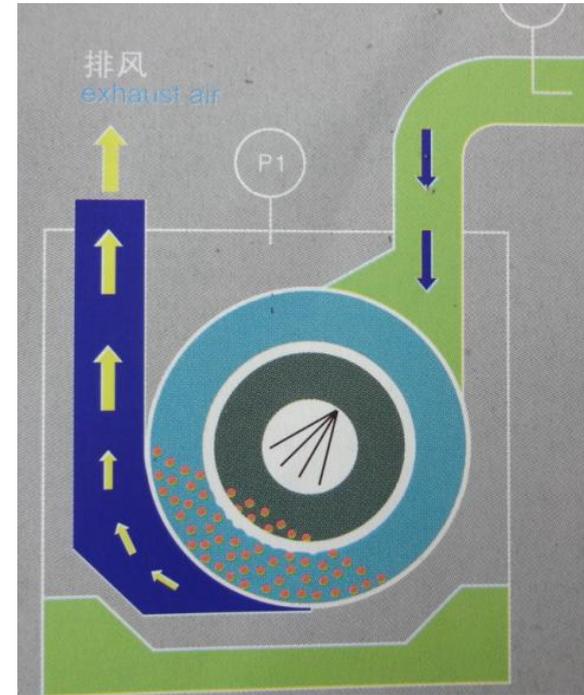
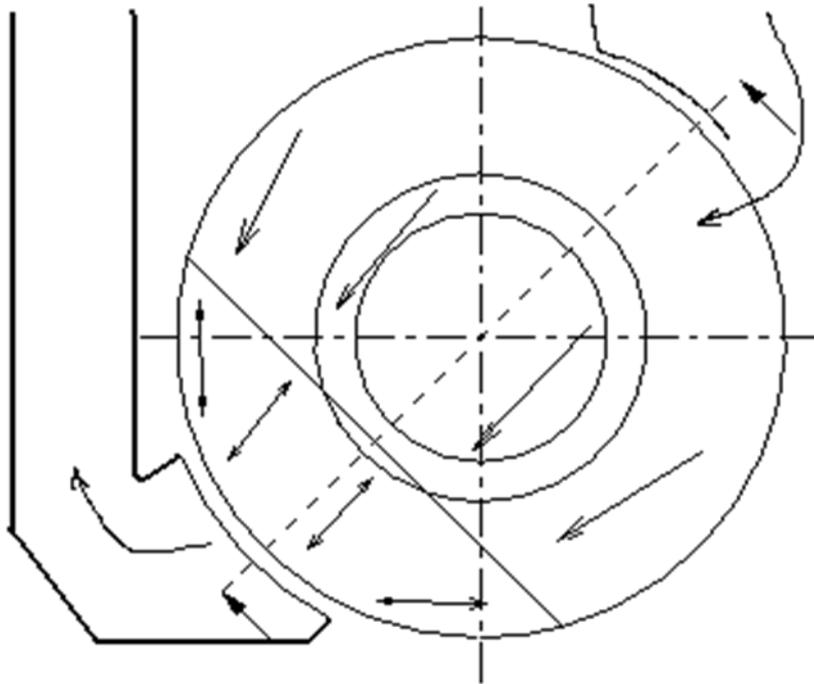
压力检测

质量流量检测

蠕动泵



四. 片剂包衣关键因素-进排风设计



引流式导风减少了进风对喷枪的冲击力，
强制性的导风结构会造成喷雾干燥

环境湿度对包衣工艺的影响

环境高湿度（夏季）的影响：

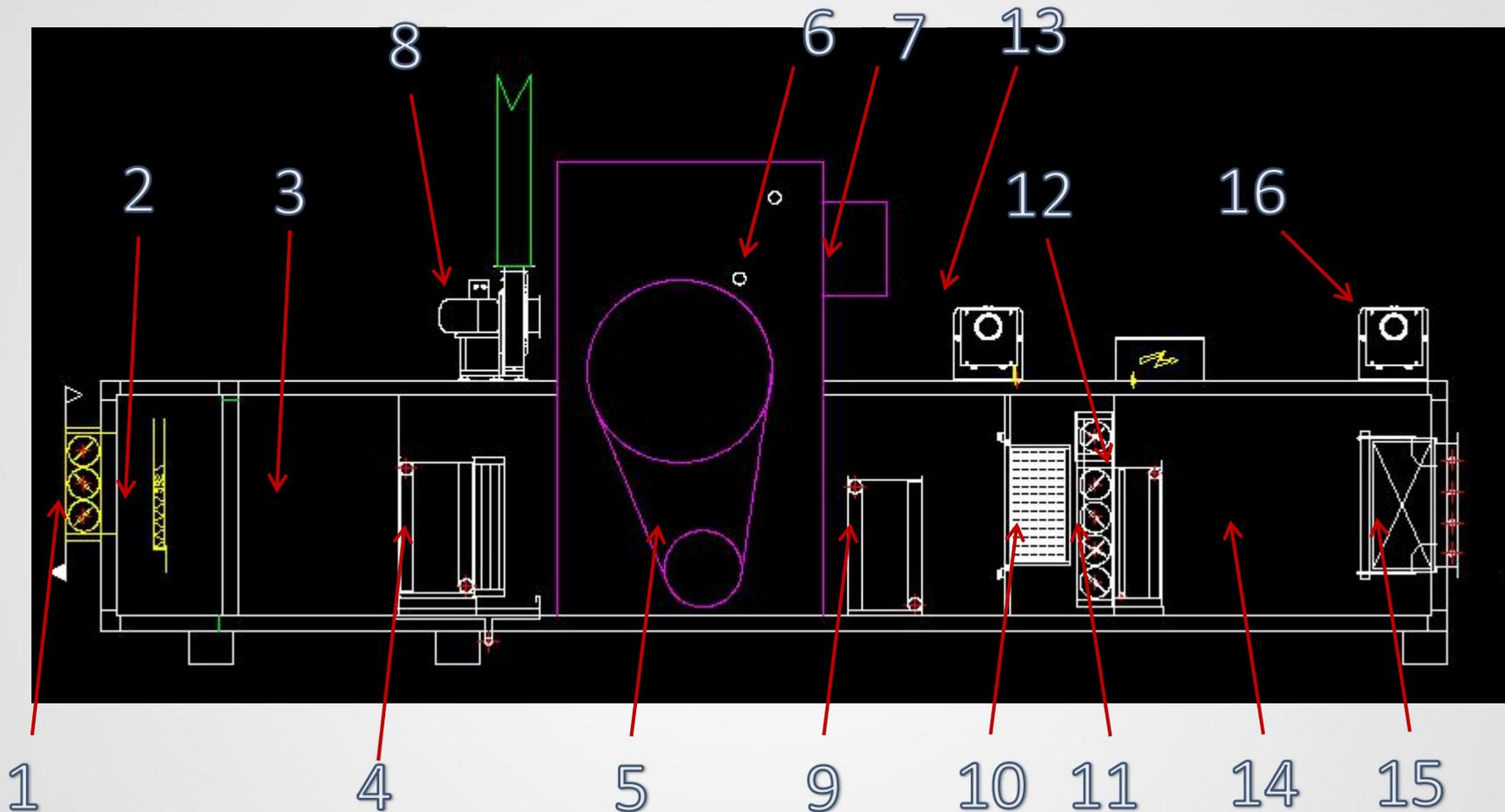
- 影响干燥效果，喷液速度降低
- 水溶性药物在功能性包衣过程中可能迁移而使释放变快
- 水分散体型的包衣膜中残留水分可能导致包衣膜老化现象

环境低湿度（冬季）的影响：

- 包衣过程的静电问题
- 衣膜致密性可能变差

环境温度影响进风温度的稳定性，温差越小，进风温度越不容易稳定

四. 片剂包衣关键因素-温湿度控制



- 1 进风截至阀门
- 2 初效过滤器G4/F6
- 3 预加热组件
- 4 前表冷
- 5 转轮除湿组件
- 6 转轮干燥加热

- 7 转轮干燥控制风阀
- 8 转轮干燥风机
- 9 后表冷
- 10中高效过滤器F9/F8
- 11冷热风栅

- 12 再热组件
- 13 中效压差检测
- 14 蒸汽加湿组件
- 15高效过滤器H13
- 16高效过滤器检测

风量测量方法

- ✓ 文丘里原理，通过压差和管道直径计算风量
- ✓ 热式质量流量计：通过温度差测量，风量越大带走的传感器热量越多、温差越大。对传感器要求高，要克服外界环境温度的影响

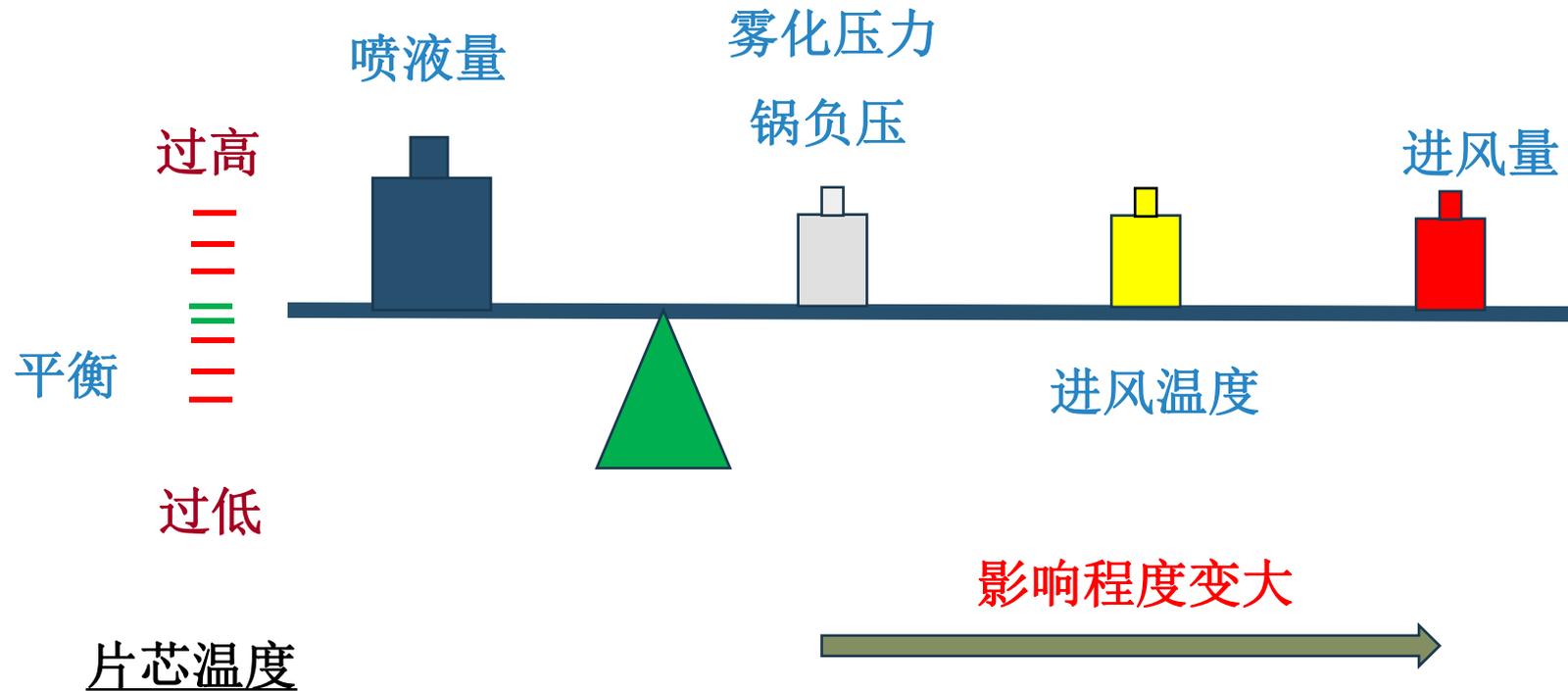
风量与腔体负压的匹配平衡

- ✓ 设定进风量数值，进风机自动调整转速满足进风量的变化
- ✓ 设定锅体负压数值（-10pa至 -50pa），在风量的变化过程中，根据负压的测量数值自动调整排风机转速

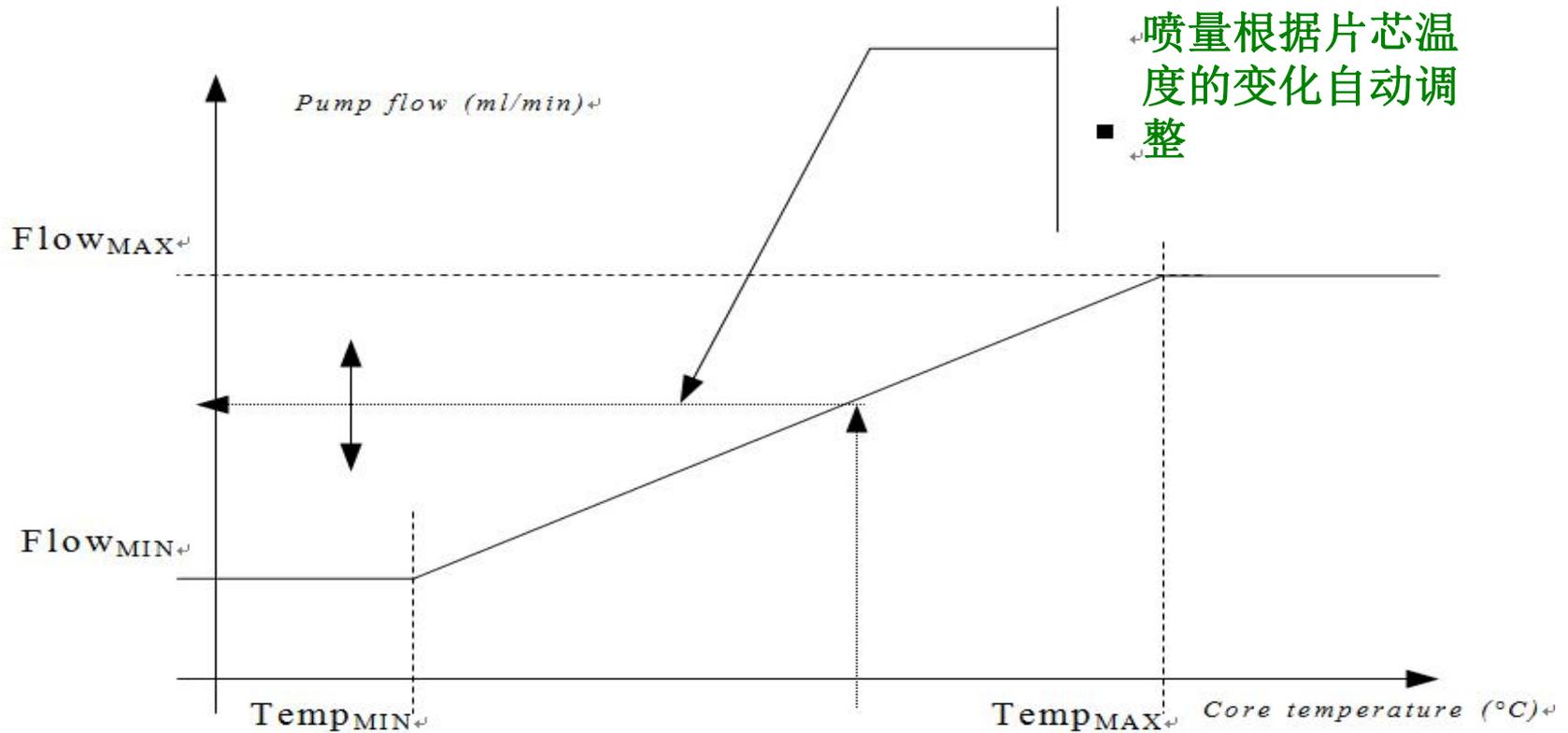
目前流行的两种进风温度控制技术

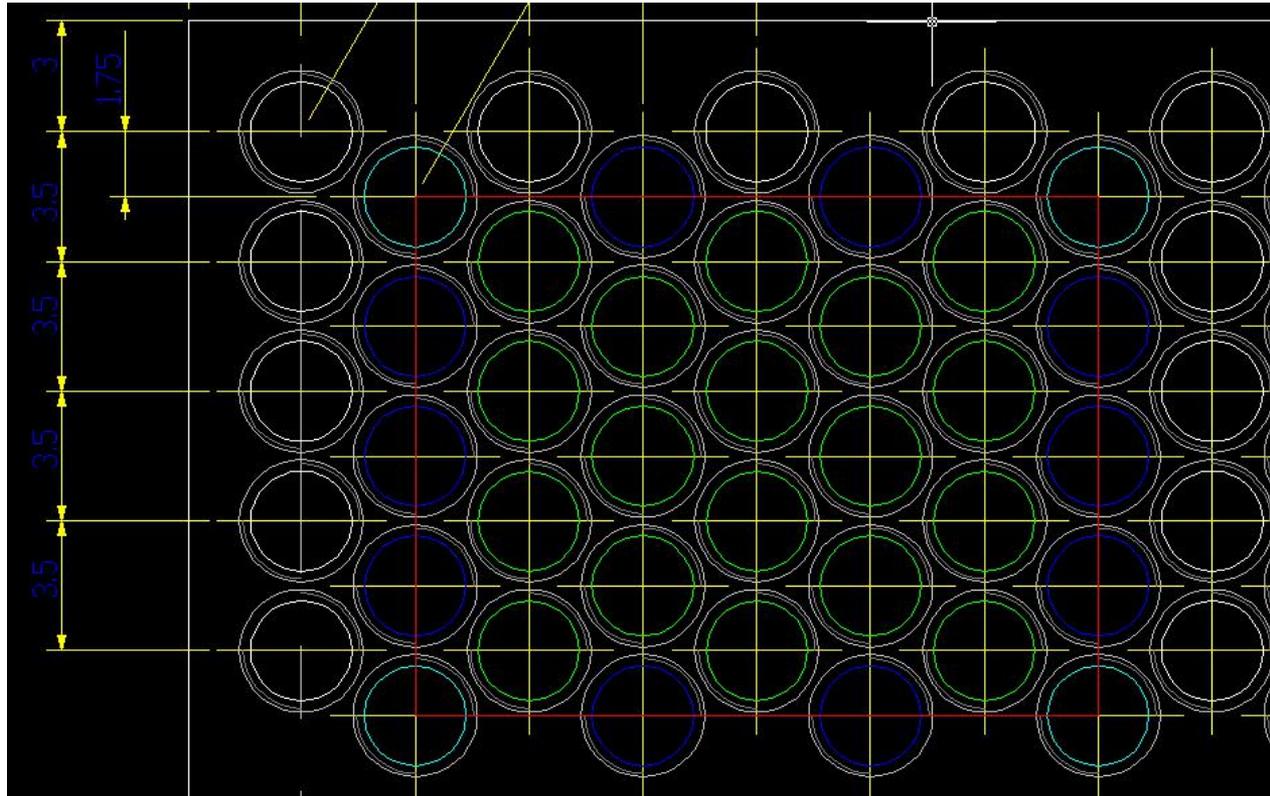
- ✓ 冷热隔栅：蒸汽控制通断、通过冷热风混合比例调节温度
- ✓ 蒸汽流量控制：模拟量调整蒸汽流量，冷热风栅用于快速降温

四.薄膜包衣技术-干燥的平衡控制



$$\text{Flow}_{\text{SET}} = \frac{(\text{Flow}_{\text{MAX}} - \text{Flow}_{\text{MIN}})}{(\text{Temp}_{\text{MAX}} - \text{Temp}_{\text{MIN}})} (\text{Temp}_{\text{ACT}} - \text{Temp}_{\text{MIN}}) + \text{Flow}_{\text{MIN}}$$





开孔率越高，干燥效率越高

关键文件

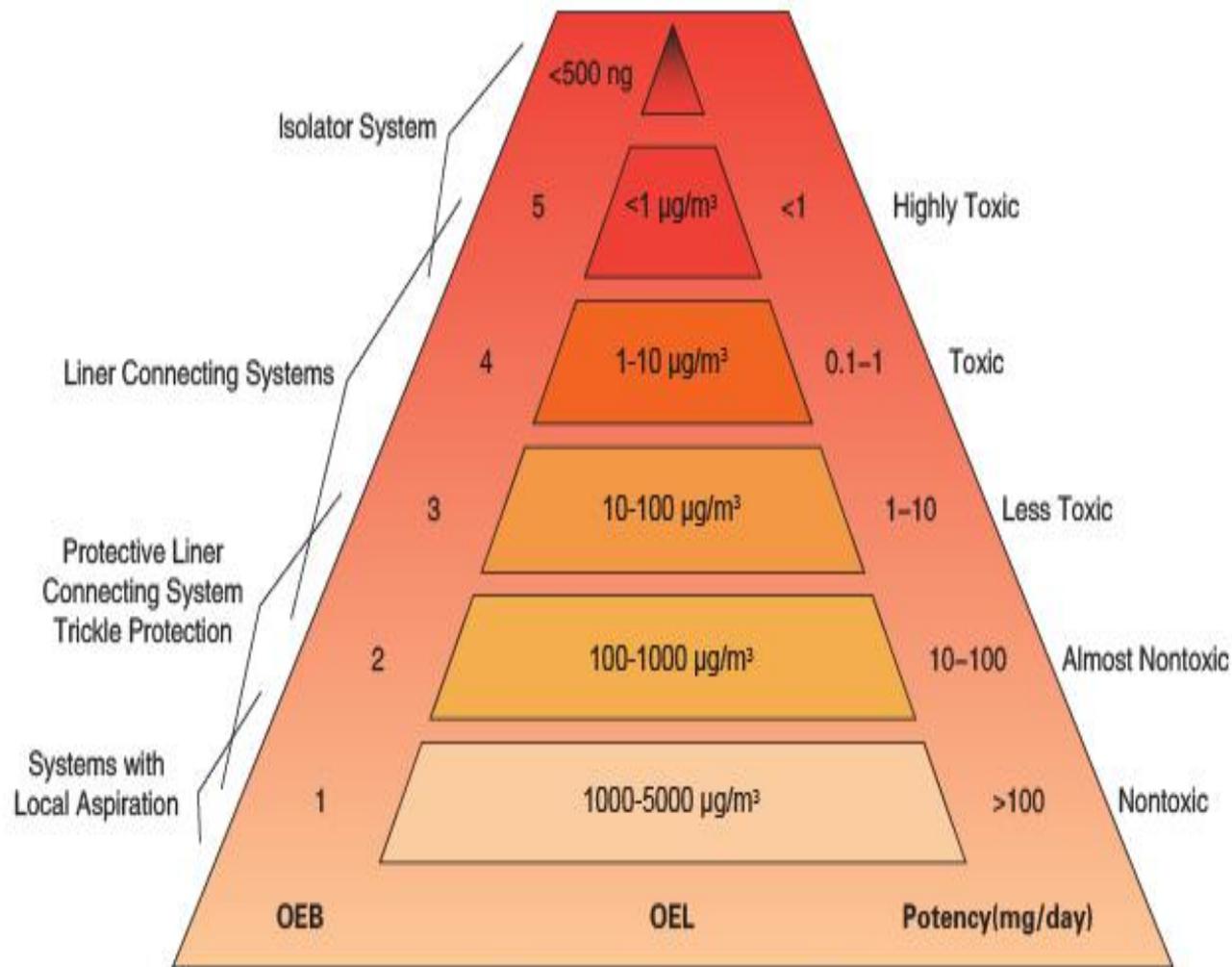
- 安装测试文件、功能测试文件
- 仪器仪表的校验文件（转速、流量、风量、负压、温度）
- 锅体的焊接报告、粗糙度检测报告
- 材质证明
- 每年要进行传感器的校验



高活性产品包衣的核心关注点

- 密闭进料、负压进料
- 密闭出料
- 密闭取样
- CIP清洗，生产过程密闭人为干预
- OEB防护等级的正确定义，设备密封严格、防止生产过程中的卸料
- 废气的过滤排放标准
- 排风过滤器的更换

五.P系列有孔包衣机技术特点-高活性应用



五.P系列有孔包衣机技术特点-高活性应用



$\alpha\beta$ 阀(分体式蝶阀)用于密
闭式取样；
主动式连接在取样器上；
被动式连接于样品瓶上



Bag-in bag-out filter



六.工厂实例展示







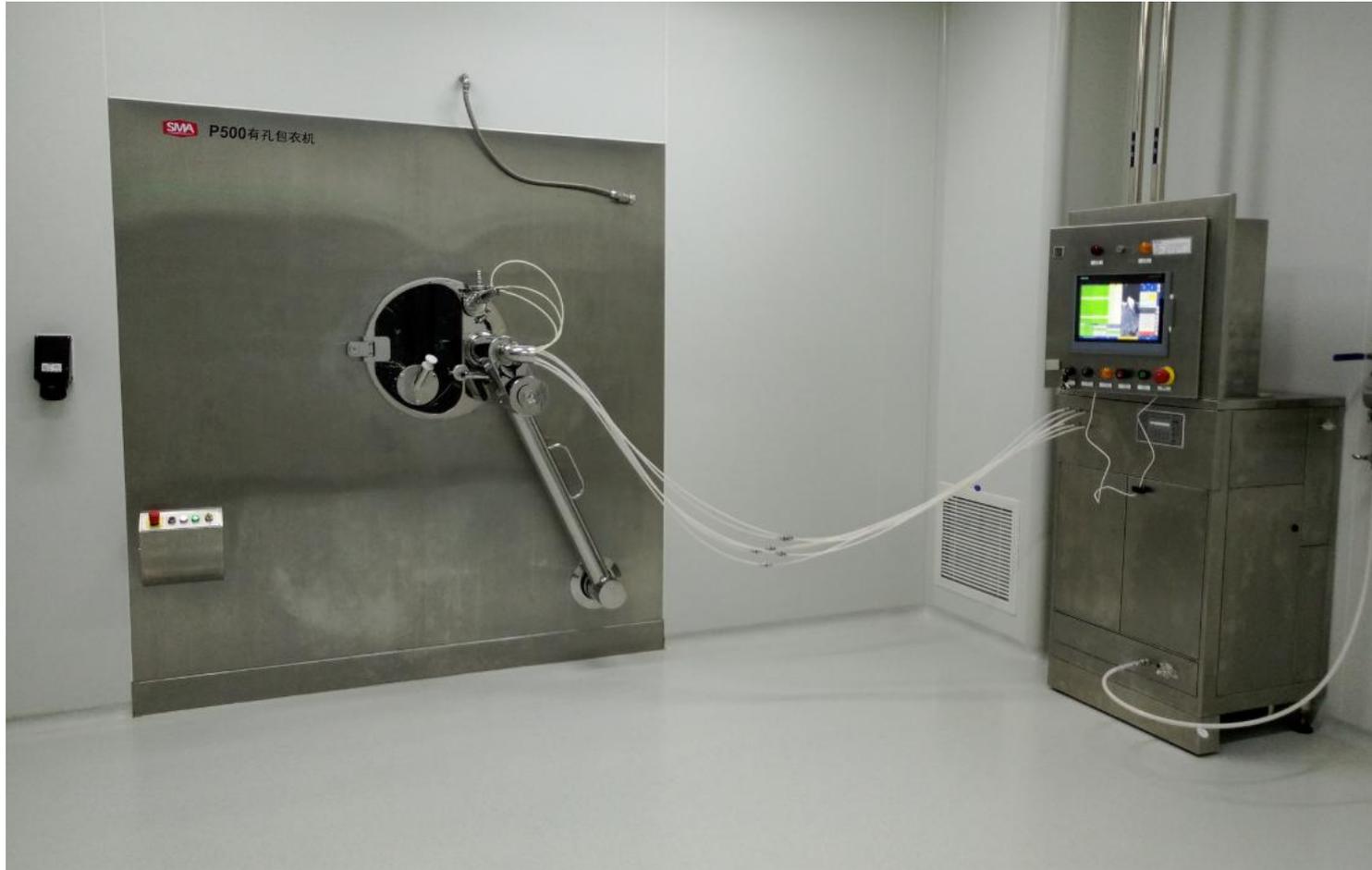
六.工厂实例展示















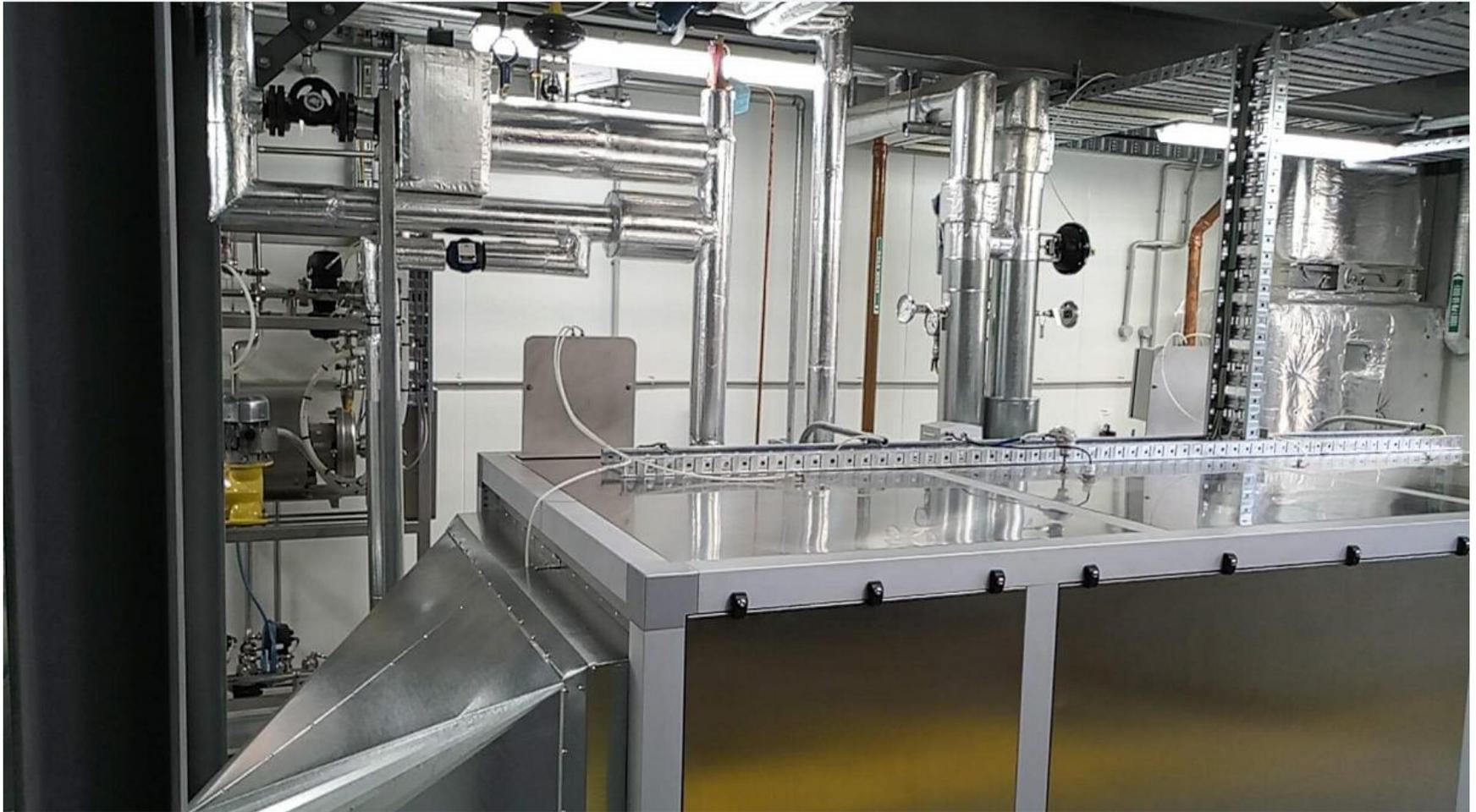




六.工厂实例展示



六.工厂实例展示



六.工厂实例展示



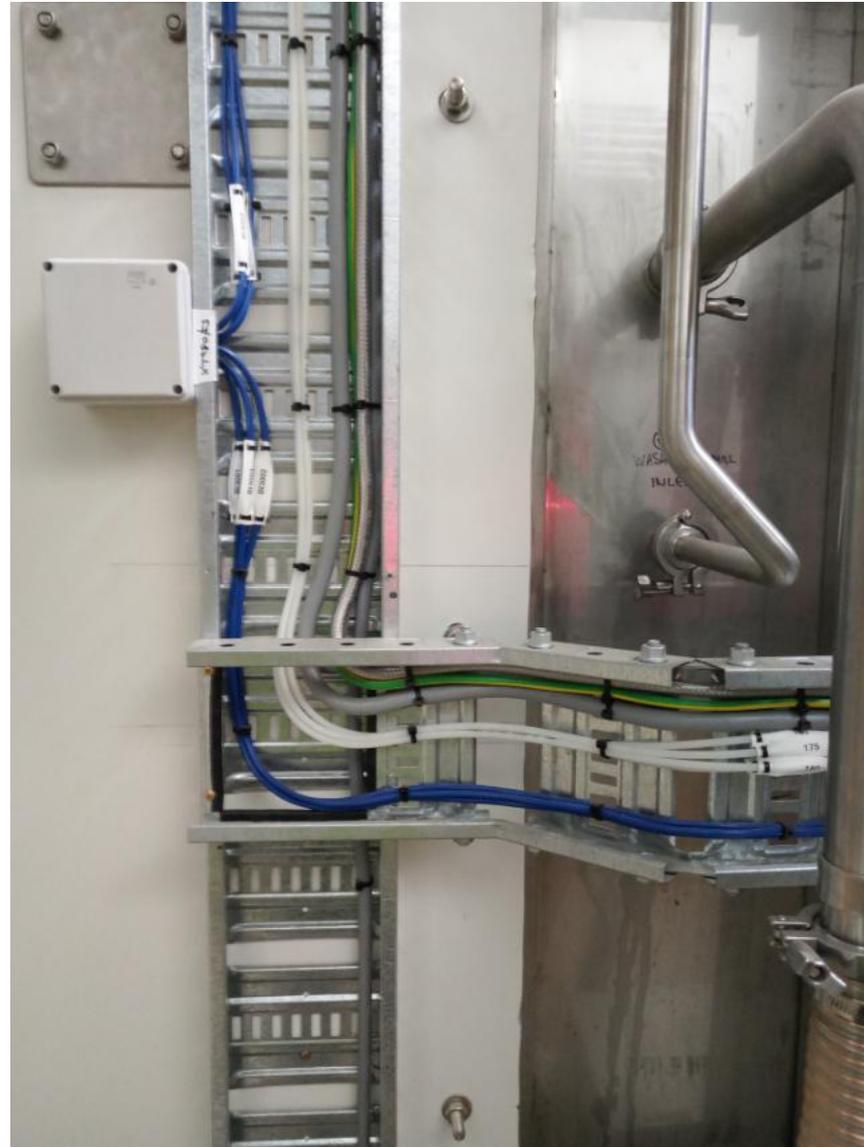
六.工厂实例展示



六.工厂实例展示



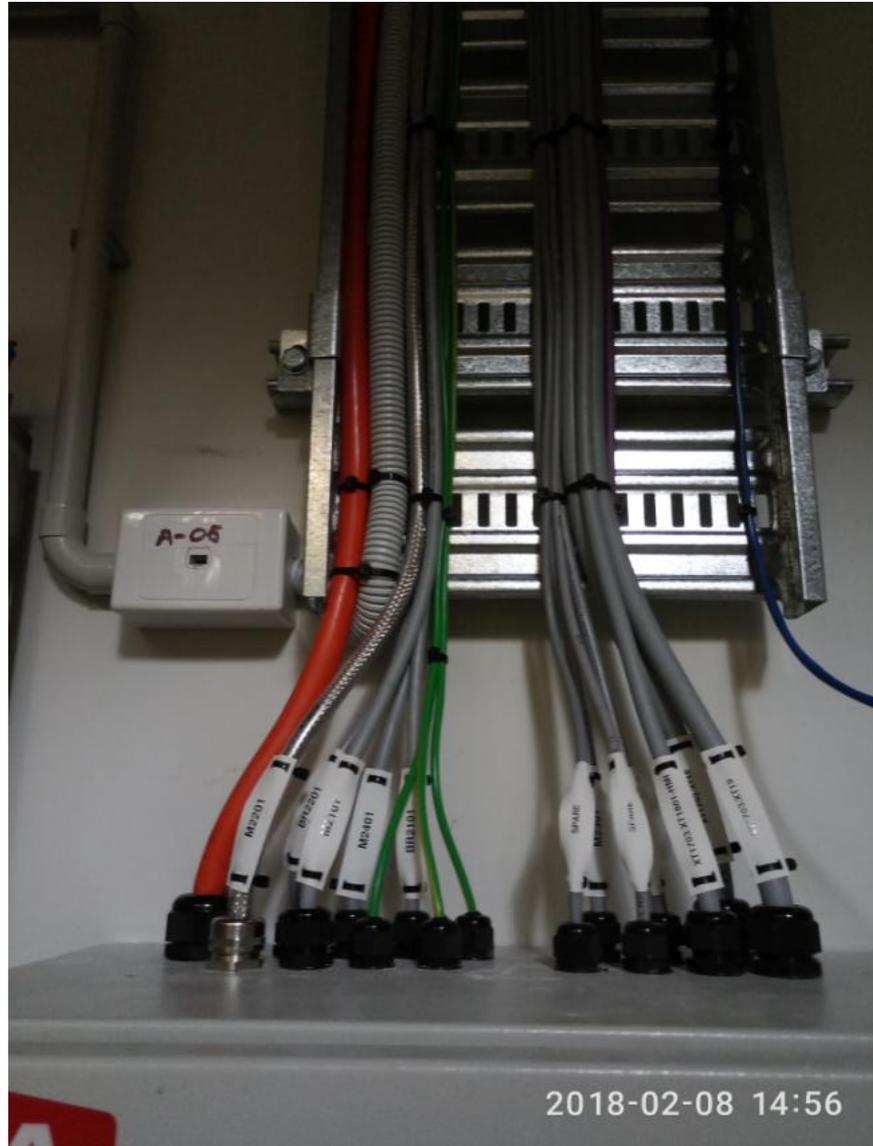
六.工厂实例展示



六.工厂实例展示

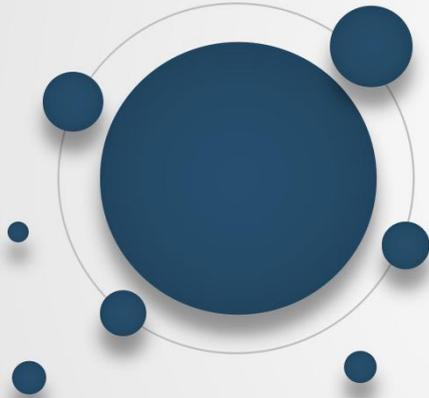


六.工厂实例展示





山东新马制药装备有限公司
SHANDONG SMA PHARMATECH Co., Ltd.



感谢聆听！
Thanks for your listening