

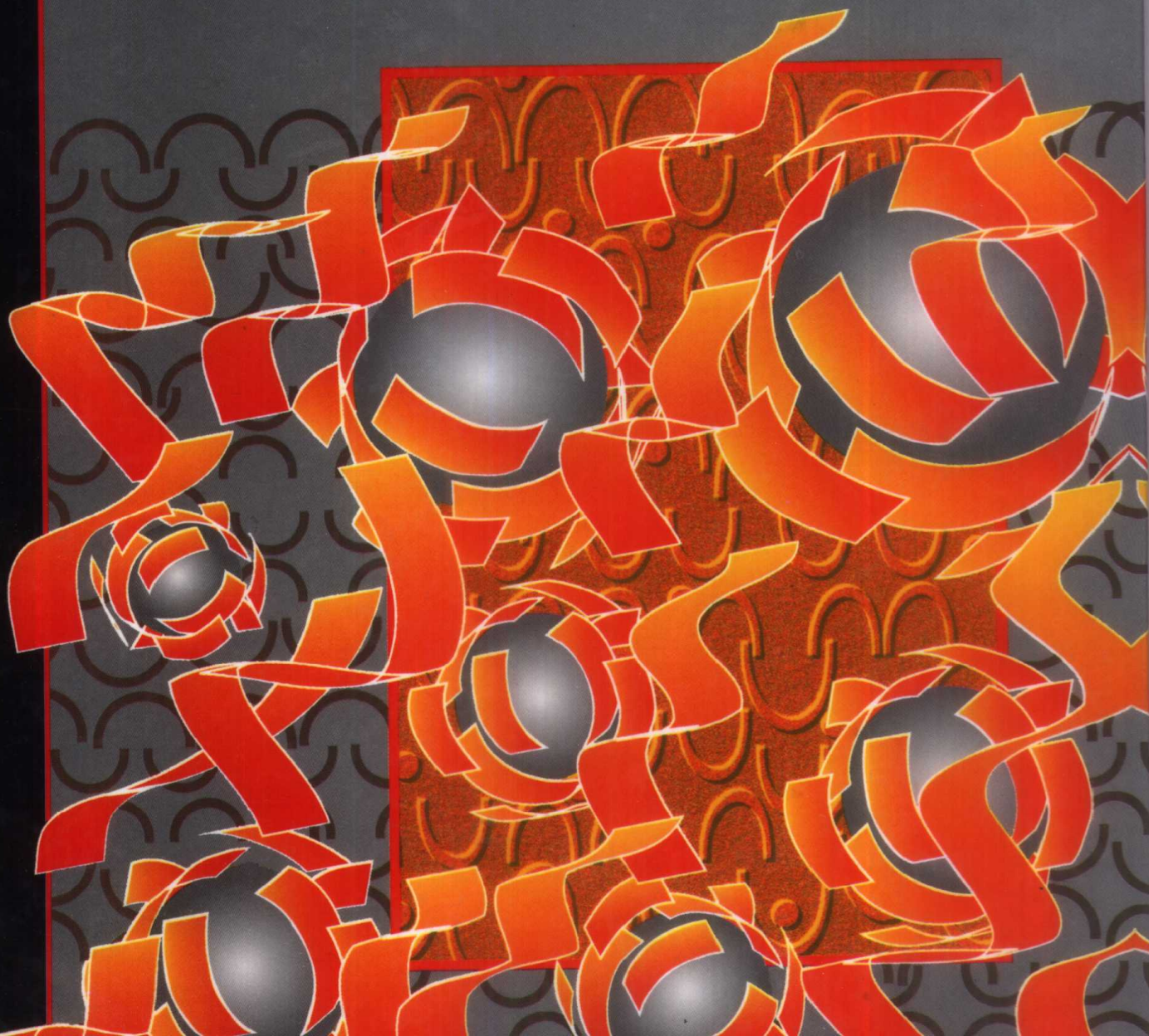
中国医药科技出版社

片剂包衣的工艺和原理

PHARMACEUTICAL COATING TECHNOLOGY

原著 Graham Cole, John Hogan and Michael Aulton

郑俊民 译



中国医药科技出版社

112767

片剂包衣的工艺和原理

PHARMACEUTICAL COATING TECHNOLOGY

原著 Graham Cole, John Hogan and Michael Aulton

主译 郑俊民

译者 丁平田 刘 方 任福正

陈 多 陈 森 陈四保

杨 丽 杨天志 郑俊民

郝劲松 袁恒杰

登记证号：(京) 075 号

原书 PHARMACEUTICAL COATING TECHNOLOGY 版权由
Taylor & Francis Ltd 所拥有，经 Taylor & Francis Ltd 同意，授权
中国医药科技出版社出版中文版。

此书的中文版权归中国医药科技出版社拥有

图字：01-1999-3385 号

图书在版编目 (CIP) 数据

片剂包衣的工艺和原理 / (英) 科尔 (Cole, G.),
(英) 霍根 (Hogan, H.), (英) 奥尔顿 (Aulton,
M.) 著; 郑俊民译. —北京: 中国医药科技出版社,
2000. 10

书名原文: Pharmaceutical Coating Technology
ISBN 7-5067-2365-4

I. 片… II. ①科…②霍…③奥…④郑…
III. 薄膜包衣片—包衣法 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2000) 第 53078 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

*
开本 787×1092 $\frac{1}{16}$ 印张 30 $\frac{3}{4}$

字数 694 千字 印数 1—4000

2001 年 3 月第 1 版 2001 年 3 月第 1 次印刷

定价：72.00

内 容 提 要

片剂的薄膜包衣是近几年来制剂高尖技术发展的重大成果之一。薄膜包衣中喷雾包衣、水分散体包衣、自动化包衣技术是提高片剂内在及外表质量和生产效率，使生产工艺适于 GMP 管理的重大进展。本书为英国泰勒和佛郎西斯出版社 1995~1996 年推出的药学先导性前沿技术丛书之一，作者有丰富的生产经验，本书内容包括了有关薄膜包衣的理论、材料、实用技术，如薄膜衣的表面效应，喷雾包衣的机理，新型包衣机械及其评价，片剂包衣工艺的认证，实验室工艺、放大实验和大批量生产系统自动化和认证，薄膜衣的质量和改变片剂释放速度的包衣技术等。对于传统片剂包衣和新型控释制剂的包衣等都具有参考价值，内容丰富、全面，大部分内容都未见于国内参考文献，对我国制剂工业的发展、迎接高新技术挑战和在国内外制剂市场竞争提供了丰富的技术资料，可作片剂和多颗粒生产厂商、研究实验室及高等医药院校的有关研究、开发及生产技术人员和高年级学生的参考书。

译 者 的 话

《片剂包衣的工艺和原理》一书是英国泰勒和弗朗西斯出版社于20世纪90年代中期出版的新书，列为该出版社有关药学科学领域先导性的前沿书（Leading edge book）之一。本书写作班子极具实力，主编 Graham Cole 是实际工程技术人员，现已退休，曾是默沙东药厂的工程技术人员，有35年的丰富制剂生产经验；编者 John Hogan 是英国药典第三技术委员会成员及欧洲国际药用辅料委员会初创时的主席，现任卡乐康公司科学技术部主任；第三位作者 Michael Aulton 是英国 De Montfort 大学药剂学教授。本书内容新颖，反映了英美工业发达国家片剂包衣（包括多颗粒、缓释、控释片剂）的经验和技能。内容中实践经验占有一半以上比重，理论与实践结合密切，在片剂生产特别是口服缓、控释制剂生产中是非常可贵而实用的参考资料。

片剂和多颗粒的包衣是近年来制剂高尖技术发展的重大成果之一，一直被认为是技术性强、难度大、对产品质量关系重大的技术，一般教科书和参考书，除了一些原理的简单介绍外，大多侧重于外观和保护性的衣层的介绍，而对于影响控释、缓释的片剂或多颗粒的包衣质量的资料和经验的介绍非常贫乏，而恰巧是这些技术和资料是作为缓、控释制剂中高新技术的必须掌握的难点，了解和掌握这些技术对提高片剂特别是缓、控释的多颗粒的内在质量是至关重要的内容。能生产出薄膜衣是一回事，能否生产出高质量的产品又是另一回事，这种高质量技术必须有可靠的现代物理化学检测手段、数据作为依据，并经得起实践和时间的考验。

近几年来，水性材料薄膜包衣在我国已经逐渐推广，给一些药片、药物小丸的包衣提高产品外观、提高产品稳定性保护方面提供了易于推广的生产技术。据报道，目前我国已有200多家药厂采用薄膜包衣技术，产品质量上了一个档次，但薄膜包衣技术的另一个

很重要的方面，就是它在缓、控释制剂（片剂和多颗粒）中存在的潜力，以及从现代的制剂生产管理技术在薄膜工艺的 GMP 实施等方面的考虑，还没有被一般制药部门所认识、发掘和采用，而精确地掌握这些技术，正是优质生产缓、控释制剂的基础和保证。目前国内的技术先进企业很少有公开发表过这类实际生产的经验，因此读过有关内容，我们自然会感到本书实用材料的可贵和价值。

在我国进入 WTO 的严重时刻，我国制剂行业的当务之急，特别是口服制剂产品要在国内外市场上经得起竞争和挑战，技术人员和工人必须掌握基本理论、熟练的技术和对技术的底蕴有深刻的了解，才能在产品的技术创新和市场竞争中站稳脚跟，立于不败之地。

本书的翻译和联系翻译中文版权转让等事宜应该感谢中国医药科技出版社的领导和负责编辑的于海平同志的热心组织和支持，泰勒出版社和卡乐康上海公司总经理王学东的热情帮助。由于译者水平所限，时间仓促，译文中肯定有不尽人意之处，希望专家及读者不吝指正。译者希望本书中译本的出版对促进我国制剂工业赶上世界先进水平有所帮助。

译者对顾学裘和张汝华教授的热情鼓励，张绪桥、毕殿洲、崔福德、赵威伯、董红业等教授对文中的科技新词反复观摩切磋，徐卿同学及本教研室中徐晖、赵会英、邓嵘、魏刚、贾士聪、吴翠栓、卞生杰等研究生同学在校对、打印中的鼎力相助，表示由衷的感谢！

主译 郑俊民

2000 年 6 月

目录

第 1 章 绪言	(1)
参考文献	(5)
第 2 章 薄膜包衣材料及其性质	(6)
提要	(6)
2.1 概述	(6)
2.2 聚合物	(7)
2.2.1 真胶乳	(7)
2.2.2 假胶乳	(8)
2.2.3 薄膜形成机理	(8)
2.3 普通的薄膜包衣材料	(10)
2.3.1 纤维素醚类	(10)
2.3.2 丙烯酸聚合物	(12)
2.4 缓释用的聚合物	(12)
2.4.1 甲基丙烯酸酯共聚物	(12)
2.4.2 乙基纤维素 (EC)	(13)
2.5 肠溶性聚合物	(13)
2.5.1 醋酸纤维素酞酸酯 (CAP)	(13)
2.5.2 聚乙烯醇酞酸酯 (PVAP)	(14)
2.5.3 虫胶	(15)
2.5.4 甲基丙烯酸共聚物	(15)
2.5.5 醋酸纤维素苯三酸酯 (CAT)	(17)
2.5.6 羟丙甲纤维素酞酸酯 (HPMCP)	(18)
2.6 聚合物的性质	(18)
2.6.1 溶解性	(18)
2.6.2 粘度	(19)
2.6.3 通透性	(19)
2.6.4 机械性质	(21)

2 片剂包衣的工艺和原理

2.6.5 粘性	(25)
2.7 增塑剂	(25)
2.7.1 分类	(25)
2.7.2 相容性和稳定性	(26)
2.7.3 增塑剂对膜机械性能的影响	(27)
2.7.4 增塑剂对薄膜衣通透性的作用	(29)
2.7.5 增塑剂活性的测量和表征	(29)
2.8 色料/遮光剂	(32)
2.8.1 分类	(32)
2.8.2 规章方面和说明	(34)
2.8.3 不溶性色料优于染料	(34)
2.8.4 色素对包膜衣系统的作用	(35)
2.9 溶剂/介质	(42)
2.10 包膜衣处方中的辅助物质	(43)
2.11 水性和有机溶剂包衣的选择	(43)
2.12 包膜衣处方实例	(44)
参考文献	(47)

第3章 包糖衣

提要	(51)
3.1 概述	(51)
3.2 基本工艺过程回顾	(51)
3.3 包糖衣的优点	(52)
3.4 包糖衣的工序	(52)
3.4.1 包隔离衣	(52)
3.4.2 包粉衣	(53)
3.4.3 包白糖衣(拉平)	(56)
3.4.4 包色衣	(56)
3.4.5 打光	(58)
3.4.6 印字	(59)
3.5 包糖衣常见的缺陷	(59)
3.6 溶出和稳定性	(59)
3.7 糖衣中药物的混合	(59)
参考文献	(59)

第 4 章 薄膜包衣液的溶液性质和雾化	(62)
提要	(62)
4.1 概述	(62)
4.2 溶液性质	(63)
4.2.1 引言	(63)
4.2.2 密度	(65)
4.2.3 表面张力	(65)
4.2.4 粘度	(69)
4.2.5 溶液性质小结	(81)
4.3 雾滴大小的测定	(81)
4.3.1 雾滴大小测定的方法	(81)
4.3.2 雾滴粒径分布及平均粒径	(83)
4.4 包衣液处方及雾化条件对雾滴粒径及粒度分布的影响	(87)
4.4.1 概述	(87)
4.4.2 聚合物溶液浓度的影响 (粘度效应)	(90)
4.4.3 雾化气压	(94)
4.4.4 包衣液流量 (喷雾速率)	(97)
4.4.5 与喷枪的距离	(100)
4.4.6 喷枪的设计	(103)
4.4.7 液雾的形状	(106)
4.4.8 液体喷嘴直径	(107)
4.4.9 雾化空气流速和质量流速	(108)
4.5 小结	(108)
参考文献	(109)
第 5 章 薄膜包衣中的表面效应	(111)
提要	(111)
5.1 概述	(111)
5.2 润湿作用	(112)
5.2.1 润湿原理	(112)
5.2.2 表面张力	(112)
5.2.3 接触角	(117)
5.2.4 润湿的类型	(123)

4 片剂包衣的工艺和原理

5.3 穿透	(129)
5.4 铺展	(131)
5.5 粘附	(133)
5.5.1 概述	(133)
5.5.2 影响粘附的因素	(135)
5.5.3 不良粘附力的后果	(138)
5.6 小结	(138)
参考文献	(138)

第6章 薄膜包衣工艺的实施

(141)

提要	(141)
6.1 概述	(141)
6.2 实验装备的实施	(143)
6.2.1 包衣锅	(143)
6.2.2 仪表设施	(147)
6.3 包衣变量	(150)
6.3.1 自变量	(150)
6.3.2 因变量	(152)
6.4 能量的考虑	(152)
6.5 能量回收	(154)
6.5.1 空气的再循环	(155)
6.5.2 在空气入口和空气出口间安装一个热交换器	(155)

第7章 包衣过程

(158)

提要	(158)
7.1 水性薄膜包衣工艺的开发	(158)
7.2 薄膜包衣中的理论问题	(162)
7.3 片剂包衣的机理	(162)
7.4 雾化	(163)
7.5 雾滴在空气中转移时的干燥	(167)
7.5.1 基本原理	(167)
7.5.2 单雾滴的蒸发	(169)
7.6 侧边通风包衣锅中流经片床的空气流量	(174)
7.7 使用有机溶剂的薄膜包衣	(179)

7.8 可供选择的薄膜包衣材料	(180)
7.8.1 CAP 的典型包衣条件	(180)
7.8.2 包糖衣	(181)
7.9 水性薄膜包衣	(182)
7.9.1 喷雾系统的实施	(183)
7.9.2 操作方法	(184)
7.9.3 水性包衣的操作条件	(185)
7.10 开发前景	(185)
参考文献	(187)
 第 8 章 包衣锅与包衣筒	(189)
提要	(189)
8.1 传统包衣锅	(189)
8.2 Manesty Accelacota 快速包衣锅	(191)
8.2.1 清洗	(194)
8.2.2 气流系统	(195)
8.3 Glatt 多孔包衣机	(198)
8.4 Driam 包衣机	(204)
8.4.1 清洗	(208)
8.4.2 装料和卸料	(209)
8.5 相似类型的包衣锅	(209)
8.6 Pellegrini 包衣锅	(210)
8.7 蝶形 (Butterfly) 包衣锅	(210)
8.8 包衣筒: 流化床	(213)
8.9 片剂包衣设备的评价	(216)
8.9.1 药学评定	(218)
8.9.2 设备评定	(219)
8.9.3 cGMP 及其认证	(220)
8.10 实验方案	(221)
 第 9 章 环境的考虑: 薄膜包衣过程中废气的处理	(223)
提要	(223)
9.1 概述	(223)
9.2 旋风离析器	(224)

6 片剂包衣的工艺和原理

9.3 织物滤袋	(224)
9.4 湿洗涤器	(226)
9.5 旋风离析式除尘洗涤器	(227)
9.6 静电沉淀器	(227)
9.7 有机溶剂的去除	(227)
9.8 气体吸收塔	(227)
9.9 活性炭吸收系统	(228)
9.10 冷凝系统	(229)
第 10 章 包衣过程的自动化	(231)
提要	(231)
10.1 概述	(231)
10.2 系统	(233)
10.2.1 数据采集系统	(234)
10.2.2 分布式控制系统	(234)
10.2.3 集中式控制系统	(236)
10.3 设备	(238)
10.4 作业厂房设计和设备要求	(239)
10.5 工艺概念	(240)
10.5.1 库存	(240)
10.5.2 配料区	(242)
10.5.3 工艺过程	(242)
10.5.4 设施的布局和设计	(243)
参考文献	(247)
第 11 章 片剂包衣过程的认证	(248)
提要	(248)
11.1 概述	(248)
11.2 范围	(249)
11.3 总认证计划书	(249)
11.4 工艺过程说明	(258)
11.4.1 片芯的生产	(258)
11.4.2 片剂包衣过程	(258)
11.5 设备档案	(263)

11.6	物理机械认证	(263)
11.7	标准岗位操作法 (SOP) 的拟订	(264)
11.8	分析支持	(264)
11.9	校正	(264)
11.10	人员培训	(265)
11.11	任意一个认证计划书的主要组成部分总汇	(265)
第 12 章	薄膜衣的机械性质	(269)
	提要	(269)
12.1	概述	(269)
12.1.1	聚合物薄膜衣应具有机械性质	(269)
12.1.2	材料的形变	(271)
12.1.3	聚合物的热机械性质	(276)
12.2	薄膜机械性质的评价实验	(283)
12.2.1	薄膜试样的制备	(283)
12.2.2	拉伸和压痕实验	(286)
12.3	拉伸试验	(286)
12.3.1	薄膜衣理想的拉伸性质	(286)
12.3.2	拉伸试验	(287)
12.3.3	应力-应变曲线数据的解释	(289)
12.3.4	薄膜包衣材料的拉伸试验	(293)
12.3.5	拉伸试验小结	(300)
12.4	压痕试验	(301)
12.4.1	准静态硬度	(301)
12.4.2	硬度的量化	(302)
12.4.3	压痕的时间依赖性	(305)
12.4.4	薄膜衣材料的压痕性质	(313)
12.5	薄膜衣的内应力	(316)
12.5.1	内应力的起因和结果	(316)
12.5.2	拉伸强度/弹性模量比 (σ/E)	(319)
12.5.3	处方对内应力的影响	(319)
12.5.4	体积变化对内应力的作用	(321)
12.5.5	有关内应力的小结	(328)
12.6	有关机械性质的总结论	(329)

参考文献	(329)
第 13 章 薄膜包衣的质量	(335)
提要	(335)
13.1 薄膜包衣的理想性质及不良性质	(335)
13.2 评价薄膜衣质量的方法	(337)
13.2.1 目测	(337)
13.2.2 光切显微镜	(338)
13.2.3 表面轮廓测定法	(341)
13.2.4 扫描电子显微镜	(342)
13.2.5 溶出试验	(342)
13.2.6 粘附力测定	(342)
13.2.7 通透性测定	(343)
13.3 处方、雾化及其他操作条件对薄膜包衣质量的影响	(344)
13.3.1 简介	(344)
13.3.2 基片性质	(344)
13.3.3 包衣溶液/混悬液处方的影响	(346)
13.3.4 操作条件对包衣质量的影响	(351)
13.3.5 平滑薄膜衣的生产小结	(363)
13.4 包衣缺陷	(363)
13.5 雾化和膜形成过程对薄膜衣性质及质量的影响	(367)
13.5.1 薄膜包衣过程	(367)
13.5.2 包衣过程变量的作用	(369)
13.6 小结	(370)
参考文献	(370)
第 14 章 调节药物释放的包衣	(374)
提要	(374)
14.1 概述	(374)
14.1.1 缓、控释剂型的可能类型	(374)
14.1.2 多颗粒系统的特性	(375)
14.1.3 多颗粒存在的可能性	(375)
14.1.4 多颗粒性能的一些特征	(375)
14.1.5 缓、控释包衣剂型的作用机理	(376)

14.2 缓、控释包衣的组分	(377)
14.2.1 聚合物	(377)
14.2.2 增塑剂	(377)
14.2.3 溶出速度调节剂	(379)
14.2.4 不溶性颗粒材料	(380)
14.2.5 色料	(381)
14.2.6 稳定剂	(381)
14.2.7 其他添加剂	(381)
14.3 缓、控释膜的结构和形成以及药物的释放机制	(382)
14.3.1 渗透作用	(385)
14.3.2 包衣材料的性质和用量的影响	(385)
14.4 溶出速度的经时变化	(387)
14.4.1 溶出速度降低	(388)
14.4.2 溶出速度增加	(389)
14.5 肠溶衣	(389)
14.5.1 概述	(389)
14.5.2 胃肠道 pH 和聚合物性能	(390)
14.5.3 实际用的肠溶剂型	(390)
14.5.4 肠溶衣膜的性能	(391)
14.5.5 理想肠溶衣	(391)
14.5.6 聚合物对肠溶性的作用	(392)
14.5.7 肠溶衣液处方对肠溶性的影响	(394)
14.5.8 肠溶衣的量/厚度对肠溶性的影响	(395)
14.5.9 薄膜衣稳定性对肠溶性的影响	(396)
14.5.10 肠溶试验标准	(397)
14.5.11 包衣过程	(398)
参考文献	(398)
 第 15 章 常见的实际问题及解决方法	 (401)
第 16 章 药剂的薄膜包衣参考书目	(407)
16.1 总论	(407)
16.2 薄膜衣材料(聚合物、添加剂、包衣液处方——包括溶液和 混悬液的性质)	(409)
16.3 包衣系统的物理化学性质(包括聚合物与添加剂的相互作用	

10 片剂包衣的工艺和原理

及热机械性质)	(412)
16.4 包衣工艺过程	(416)
16.5 润湿和粘附	(425)
16.6 机械性质	(427)
16.7 衣膜的质量(包括缺陷、光泽、表面粗糙度及色泽)	(433)
16.8 渗透性(透气性及水蒸气透气性)	(437)
16.9 药物释放性质	(441)
16.10 稳定性	(452)
16.11 其他	(454)
16.11.1 生物粘附	(454)
16.11.2 硬胶囊的包衣	(455)
索引	(456)

第 1 章

绪 言

Graham C. Cole

“你能告诉我为什么你们给这些玫瑰上色吗?”爱丽斯小心翼翼地问道。园丁老五和老七没说什么,只是一起看着老二,老二小声说:“小姐,你知道,这里应当有一株红玫瑰,而我们却大意地放了一株白玫瑰,如果让王后知道了,我们都要被砍头的。你懂了吗?”

——Lewis Carroll 《爱丽斯梦游仙境》

这看起来似乎是给任何东西上色(薄膜包衣是一种上色的过程)的一个好理由。因片剂包衣上错了颜色而导致的处罚,虽不会这么严厉,但王后(FDA, MCA 等)也会使你付出高昂的代价,这无疑也是意味着“人滚马翻”。片剂为什么要包衣呢?总之,这是一个艰难、复杂、成本很高的过程。

“注意,老五!别把染料溅在我身上!”

“没有办法,”老五不高兴地说,“老七碰到了我的胳膊肘。”

包衣增加了产品不合格的可能性,空间、人员、设备、质量控制及认证等方面的费用也是很可观的。

现代包衣技术是由包糖衣技术经多年的发展而来的,包糖衣的目的是为了克服苦味片剂不易吞服的缺点,它可提供一个良好的味道及优美的外观。当然,包衣有许多种类,具有不同的功能(例如,肠溶衣可使药物到达小肠后才开始释放)。现在只讨论较简单的一种,让我们先回到这一话题,即“片剂为什么要包衣?”其原因可能有下列一些:

- 片芯中某一物质具有苦味或气味不佳。
- 片芯中某一物质见光不稳定或在空气中易氧化,包衣是为了提高稳定性。
- 片芯不美观。
- 活性成分有色,且易迁移污染患者的衣物及手。
- 片剂包衣可在高速包装设备中进行,包衣可减少片子破碎,提高产率。