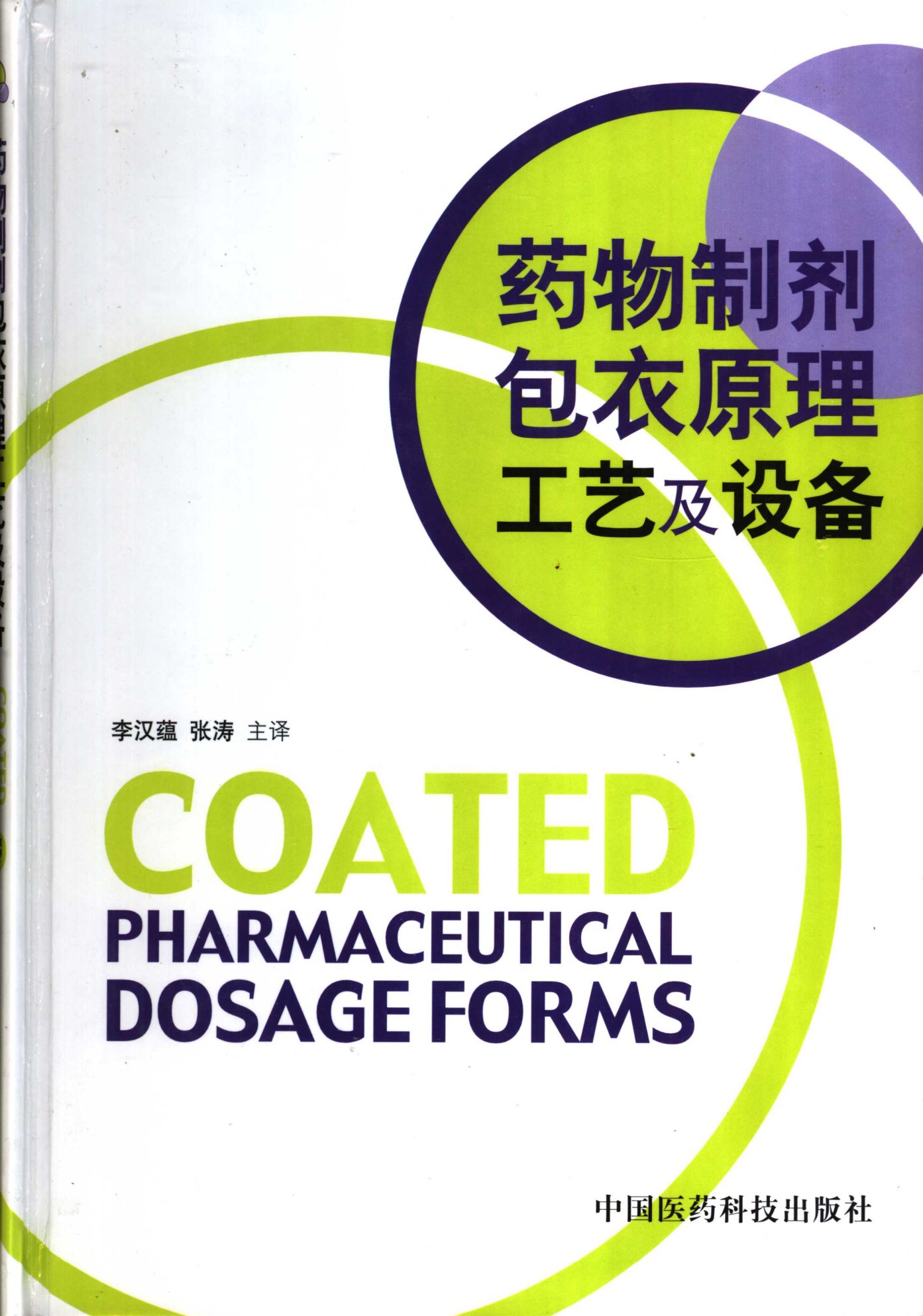




药物制剂 包衣原理 工艺及设备

李汉蕴 张涛 主译

COATED PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS

中国医药科技出版社

药物制剂包衣原理工艺及设备

主译 李汉蕴 张 涛
译者 阮建评 李汉蕴 张 涛
张晓明 周少帆

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书全面阐述了药物制剂包衣工艺的原理、应用及有关辅料和设备,简要介绍了有关生物药剂学问题、包衣稳定性和测试方法。作者集成了丰富的研究成果、实践经验和大量文献,为读者提供了一本实用性很强的包衣工艺指导用书。本书可供从事药物制剂开发和生产的科技人员、高级技术工人阅读,也可供药学院校师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂包衣原理工艺及设备/(德)鲍尔(Bauer, P. D.)主编;李汉蕴译. —北京:中国医药科技出版社, 2006.4

书名原文: Coated Pharmaceutical Dosage Forms

ISBN 7-5067-3386-2

I. 药... II. ①鲍...②李... III. ①药物-制剂-包衣法-生产工艺②药物-制剂-包衣法-化工设备 IV. TQ460

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 019185 号

美术编辑 陈君杞

责任校对 张学军

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100088

电话 010-62244206

网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn

规格 787×1092mm^{1/16}

印张 16^{1/4}

字数 359 千字

印数 1—5000

版次 2006 年 4 月第 1 版

印次 2006 年 4 月第 1 次印刷

印刷 北京兴华印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 7-5067-3386-2/R·2802

定价 34.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

序

《药物制剂包衣原理、工艺及设备》是一本很受欢迎的制剂包衣专著，是四位德国专家长期研究工作和实际经验的总结。本书收集了千余篇文献资料，阐述了包衣工艺的基本原理，介绍了国外先进的包衣工艺和设备，内容丰富，实践和原理紧密结合，相辅相成，是一本药物制剂包衣的佳作。

迄今，尚未见到我国自己编写出版的药物制剂包衣工艺专著，公开发表的有关包衣工艺和原理的论文也极少，药剂学教科书和参考书中的包衣工艺内容大多是一般性介绍，甚至学术交流也仅仅局限于具体应用，因而我国药物制剂工业难免落后于国际先进水平。

《药物制剂包衣原理、工艺及设备》英文版于1998出版，在翻译过程中，译者增补了1997~2004年发表的有关文献，使本书内容更加完整。自从我国加入世贸组织，逐渐与国际接轨，许多有识之士均认识到我国的制剂工业远远落后于发达国家，若不迅速着手解决，就会影响我国制剂工艺的发展。本书在我国的出版将有助于了解、吸收国外先进经验，促进我国制剂工业的发展，对提高制剂学整体现代化水平具有一定的实际意义。本书可供教学、研究和生产工艺人员参考。

本书由李汉蕴教授和张涛（教授级）高级工程师组织和主译。他们从事药剂教学、研究数十年，有丰富的实践经验，其他翻译人员也有多年药学研究经验。

我相信本书一定会给读者的工作提供有益的帮助。

刘国杰
2006年1月

序 (原英文版)

本书英文版是在 1988 年出版的德文版基础上编译的。在英文版编译过程中, 作者补充了 1990~1996 年间发表的文献, 使本书能反映包衣工艺的最新进展。

然而, 本书的主要目的是介绍作者从事包衣药物制剂开发研究和生产工作长期积累的实践经验。各章引用了大量文献, 但由于这类资料很多, 难以尽然。尤其值得一提的是, 本书英文版引用了许多在国际英文期刊上发表的研究成果, 大多数文献不但列出了英文题目, 而且还列出了相应的化学文摘号, 这样能使读者很快接近相关主题, 找到更多的有关文献。

作者希望, 不论对学生还是对从事专业研究、开发或生产的专业人员, 本书能成为读者在实验室和车间现场解决日常工作的一本指导手册和参考书。书中介绍的原理、设备和辅料同样也适用于食品糖果包衣, 因此本书也可供这一领域的读者参考。

作为本书主要内容的包衣工艺和包衣设备由 Kurt H. Bauer 编写; 有关水溶液薄膜包衣、水分散体包衣和生物药剂学问题的章节由 Klaus Lehmann 编写; 有关非薄膜包衣、包衣制剂检测方法和包衣制剂稳定性问题的章节由 Hermann P. Osterwald 编写; 有关糖衣片概述、着色和矫味的章节由 Gerhart Rothgang 编写。作者对一些相互交叉的关联论题进行了讨论和交流。Staniendan 女士完成了英文翻译工作, 作者特别感谢她为正确使用各专业术语所做的努力。Lee 教授审阅了全书译文, 确保专业术语正确, 表达清楚。

我们希望专业读者会感到本书易读易懂。感谢出版社工作人员的尽职以及他们为本书出版所做的繁琐组织工作。

作 者

译者的话

《药物制剂包衣原理、工艺及设备》是为数不多的包衣工艺专著之一。四位原作者都是长期从事药物制剂包衣开发研究和生产的专家。本书总结了他们几十年的实际工作经验，引用了上千篇有关包衣工艺的文献资料，是一本实用性很强的专著。在翻译过程中，我们增补了1997~2004年发表的有关文献，使读者能了解包衣工艺最新发展。

本书的重点是薄膜包衣，包括有机溶剂包衣、水溶液包衣和水分散体包衣，介绍了各种成膜剂的性质、包衣液配方设计和典型配方、包衣工艺参数、应用实例以及包衣可能存在的缺陷和解决方法。本书简要地讨论了包衣的生物药剂学问题，提出了在设计包衣制剂时应该考虑的与消化道环境有关的一些问题。本书专章讨论了各种不同类型包衣设备和辅助设备，提出了包衣设备的选择原则以及与包衣溶剂回收和处理有关的环保法规。最后一章以较大的篇幅介绍了上百种包衣辅料的性质、制备和用途。

包衣是制剂工程的重要单元操作之一，与制剂产品的质量密切相关。近年我国薄膜包衣技术已广泛应用，普通薄膜包衣制剂和膜控缓释制剂产品已达上百个，但制剂开发研究工作的科学性和生产的现代化还与发达国家有较大差距。国内很少见到有关包衣工艺的研究报告和包衣生产的经验介绍，这在一定程度影响了我国包衣制剂的规模生产和产品质量。这种现状正是我们翻译本书的初衷。我们希望本书有助于国内同行了解和掌握现代包衣工艺的已有经验和基本原理，促进制剂工业现代化发展，提高包衣制剂产品的质量。

肖先沐、王军、李小勇等同志参加本书翻译的部分工作。

感谢中国医药科技出版社的领导同志对本书翻译的积极组织，感谢德国赛（上海）公司 Peter Wolff 先生和丁宇先生的热心支持。由于译者水平所限，译文中肯定有不尽人意之处，恳请专家和读者不吝指正。

李汉蕴 张 涛

2006年2月于深圳

目 录

第1章 绪论	(1)
1.1 药物制剂包衣的历史	(1)
1.2 现代包衣技术的重点和趋势	(1)
1.3 包衣的目的	(2)
1.4 包衣类型	(2)
1.4.1 蔗糖包衣和其他糖类包衣	(3)
1.4.2 热熔包衣	(3)
1.4.3 薄膜包衣	(3)
1.4.4 压制包衣片	(4)
1.5 包衣中的药物	(4)
1.6 微生物污染	(4)
第2章 芯料或底物	(6)
2.1 包衣芯料的类型、形状和特性	(6)
2.2 各种类型芯料包衣材料用量的计算	(8)
2.3 推荐的片剂尺寸	(12)
第3章 糖衣和其他非薄膜衣	(15)
3.1 糖衣和其他非薄膜衣的包衣工艺	(15)
3.1.1 蔗糖包衣	(15)
3.1.1.1 蔗糖包衣的基本原理	(15)
3.1.1.2 包衣工艺和包衣层	(19)
3.1.1.2.1 包衣工艺	(19)
3.1.1.2.2 包衣层	(21)
3.1.2 其他糖和糖醇包衣	(26)
3.1.2.1 葡萄糖	(26)
3.1.2.2 乳糖	(26)
3.1.2.3 麦芽糖醇	(27)
3.1.2.4 甘露醇	(28)
3.1.2.5 异麦芽糖醇	(28)
3.1.2.6 山梨醇	(28)
3.1.2.7 木糖醇	(28)

3.1.2.8 糖的混合物	(28)
3.1.3 热熔包衣	(29)
3.1.3.1 巧克力包衣	(29)
3.1.3.2 聚乙二醇包衣	(29)
3.1.3.3 打蜡	(29)
3.2 包衣生产	(30)
3.2.1 计划	(30)
3.2.2 配方	(33)
3.2.2.1 蔗糖包衣配方	(33)
3.2.2.2 其他糖和糖醇的配方	(38)
3.2.2.3 可可粉包衣	(40)
3.3 常见的问题及解决方法	(40)
3.3.1 粉底层包覆过程中的粉碎和剥落	(40)
3.3.2 片子边缘包衣较薄和磨损	(40)
3.3.3 包衣片粘连锅壁	(40)
3.3.4 糖浆难以固化, 在干燥时粘连	(40)
3.3.5 糖衣上的颗粒	(41)
3.3.6 包衣外的碎片	(41)
3.3.7 包衣片侧边产生纹理	(41)
3.3.8 色斑	(41)
3.3.9 大理石花纹的边缘	(42)
3.3.10 批间色差	(42)
3.3.11 包衣片表面粗糙不匀	(42)
3.3.12 光泽不足和不匀	(42)
3.3.13 包衣片没有光泽	(42)
3.3.14 包衣片体积超大和重量分布太宽	(43)
3.3.15 包衣溶液有沉淀或“凝聚物”	(43)
3.3.16 潜在的问题	(43)
3.3.17 包衣片的洗涤	(43)
第4章 薄膜包衣	(47)
4.1 芯料与衣膜间的相互作用	(47)
4.2 包衣工艺	(47)
4.2.1 包衣的种类	(47)
4.2.2 工艺条件和技术	(52)
4.2.3 有机溶剂包衣工艺	(53)
4.2.3.1 溶剂的选择	(53)
4.2.3.2 包衣液配方	(57)

4.2.3.3 成膜	(57)
4.2.4 水性包衣工艺	(59)
4.2.4.1 概述	(59)
4.2.4.2 水溶性成膜剂	(60)
4.2.4.2.1 纤维素醚	(60)
4.2.4.2.2 其他水溶性聚合物	(62)
4.2.4.2.3 阴离子聚合物盐	(62)
4.2.4.2.4 阳离子聚合物盐	(63)
4.2.4.3 水溶性聚合物水分散体	(63)
4.2.4.3.1 概述	(63)
4.2.4.3.2 制备	(65)
4.2.4.3.3 成膜的机理	(67)
4.2.4.3.4 分散体特殊工艺	(69)
4.2.4.3.5 产品、性能和应用	(70)
4.2.4.4 热凝胶化	(77)
4.2.4.5 再分散聚合物粉末	(79)
4.2.4.6 水性包衣制剂的实例	(82)
4.3 包衣配方的研究	(84)
4.3.1 增塑剂的作用	(84)
4.3.2 配方筛选	(85)
4.3.3 明胶胶囊的包衣	(86)
4.3.4 推荐配方	(87)
4.4 薄膜包衣存在的问题	(90)
第5章 生物药剂学概念	(103)
5.1 控制药物释放的目的及原理	(103)
5.1.1 用于预防不良反应的速崩包衣	(103)
5.1.2 在消化道的定位释放	(103)
5.1.3 控制释放及其对药代动力学的影响	(104)
5.2 消化道环境条件及其对制剂的影响	(105)
5.3 消化道环境条件的变化	(108)
5.4 生物药剂学问题和包衣对制剂有效性的影响	(109)
5.4.1 胃溶型包衣	(109)
5.4.2 肠溶制剂	(110)
5.4.3 肠道延缓崩解制剂	(110)
5.4.4 长效制剂	(110)
5.5 应用实例	(111)

第6章 包衣制剂的着色和矫味	(123)
6.1 着色	(123)
6.1.1 着色技术	(123)
6.1.2 着色制剂的心理作用	(126)
6.1.3 法规	(127)
6.2 矫味	(130)
第7章 糖衣和薄膜包衣的设备	(134)
7.1 工艺参数	(134)
7.1.1 包衣设备中的混合和滚动	(135)
7.1.2 喷雾和喷雾系统	(137)
7.1.3 包衣的干燥	(139)
7.2 普通包衣锅和带式包衣锅	(143)
7.3 提高干燥效率的普通包衣锅	(144)
7.3.1 埋管工艺	(144)
7.3.2 埋管剑状导气管工艺	(144)
7.3.3 带有排气孔圆锥的深层排气包衣锅	(144)
7.4 水平旋转的有孔包衣锅	(147)
7.5 流化床或空气悬浮包衣机	(149)
7.5.1 Wurster 和 Glatt - Zeller 流化床	(150)
7.5.2 旋转式包衣系统	(150)
7.5.3 HKC Kugewl - coater	(152)
7.6 带溶剂回收和热交换器的真空包衣锅	(153)
7.7 包衣设备的选择原则	(155)
7.8 外围设备	(155)
7.8.1 辅助设备和安全措施	(155)
7.8.2 溶剂处理	(157)
第8章 包衣药物制剂的检测	(164)
8.1 包衣材料性质的测定	(164)
8.1.1 溶出性质	(164)
8.1.2 薄膜的机械性质	(165)
8.1.3 包衣液的润湿性	(166)
8.1.4 气体和水蒸汽的渗透率	(168)
8.2 包衣制剂的检测	(170)
8.2.1 药典的检测方法	(170)
8.2.1.1 欧洲药典规定的检测仪器	(170)
8.2.1.2 检测方法	(171)

8.2.2 其他检测	(174)
8.2.2.1 对消化液的耐受性	(174)
8.2.2.2 溶剂残留	(175)
8.2.2.3 粗糙度	(175)
8.2.2.4 薄膜的黏附力	(176)
8.2.2.5 颜色试验 (见第6章)	(176)
第9章 稳定性问题	(182)
9.1 糖和糖溶液的稳定性	(182)
9.2 糖衣产品的稳定性	(182)
9.3 成膜剂的稳定性	(183)
9.4 包衣处方的配伍禁忌和稳定性问题	(184)
9.5 薄膜包衣片的稳定性	(186)
第10章 辅料	(189)
10.1 糖和糖醇	(189)
10.2 成膜剂	(195)
10.2.1 纤维素醚	(195)
10.2.2 纤维素酯类	(197)
10.2.3 聚甲基丙烯酸酯	(198)
10.2.4 聚乙酸乙烯酯共聚物	(203)
10.2.5 聚乙烯吡咯烷酮	(204)
10.3 增塑剂	(205)
10.4 着色剂	(210)
10.5 其他辅料	(224)

第 1 章 绪 论

1.1 药物制剂包衣的历史

“dragée”在有些语言中是指包糖衣的芯料，尤其是指糖果类产品。这一名词来源于希腊语 *tragemata*，含义是糖果或甜点^[1]。在法语中该词是指包糖衣的杏仁。

古希腊和古阿拉伯文明时期，已有药丸包衣的记载。Al Razil (850~923) 用亚麻的粘液作为衣料，包覆药丸^[2]，Avicenna (980~1037) 报道了用银包覆药丸。这是色素包衣的首次记载。在中世纪的法国，特别在凡尔登、梅斯等城市，人们已掌握了蜂蜜包衣技术，随后开发了糖包衣技术。当时糖包衣的目的仅是为了掩盖药丸的苦味，用金或银包衣主要是为了满足某些特殊阶层人士的需要^[3]。19 世纪由于大量种植甘蔗和甜菜，从而大大推动了糖果工业的发展。

随着糖果工业的发展，包衣技术也有了很大的进步。最原始的包衣方法是：用两条链条悬挂一只平底铜锅，用明火加热进行包衣。1840 年推出了历史上记载的第一个手动包衣平底锅，1844 年 Frenchman Peysson 获得了球形包衣锅的专利^[4]，1896 年 Noyes 申请了压力包衣锅的专利^[5]。此后 50 年，虽然包衣技术得到了充分的发展，但却没有受到重视。糖衣小丸的干燥最初是用明火加热锅底进行的，随着技术的发展，明火加热的方法被气体加热器所取代。20 世纪 40 年代，制药工业和食品工业基本上采用了相同的包衣技术。50 年代中期，自动包衣的生产技术得以发展，随着通风机的发展，开始用未加热的空气作为能量载体，后来用加热空气作为能量载体进行干燥。这使生产过程的成本显著降低。有关现代包衣技术最新进展，可参考各种百科全书类手册^[2,13,14,17]。

1.2 现代包衣技术的重点和趋势

现代包衣技术最重要方面可归纳如下：

包衣技术

由于利用了风机产生的可控加热空气，大量能量可有效地用于包衣干燥。这样便可以使用容量较大的包衣锅进行更有效的包衣，以及使用水性包衣液更安全地进行薄膜包衣，使包衣时间明显缩短。

最初的糖包衣工艺中糖浆是由人工一份一份地舀取加入锅中的，而现在则将糖浆贮存在一个容器中，间隔一定时间自动定量加入，这一技术已普遍应用于各种包衣操作。

流化床和真空设备的引入更扩大了包衣工艺的应用范围（参见第 7 章）。

天然包衣材料的替代品

曾用过的天然包衣材料有虫胶、玉米朊、阿拉伯胶等。因人工合成产品具有更好的质量均一性和可控的质量及规格，目前天然包衣材料已部分或全部地被人工合成聚合物替

代。有时也用半合成产品替代糖（参见 3.1.2 节），因为半合成产品中的某些产品更适宜于糖尿病患者，而且不会导致龋齿。

薄膜包衣材料

合成聚合物作为包衣材料的主要成分，使包衣迅速而经济。聚乙二醇（PEG）^[8]是一种蜡状的包衣材料（1953 年），聚乙二醇的应用引起了许多聚合物成膜剂的开发。随着喷雾技术的不断进步和相关设备进一步完善，合成聚合物得到了广泛应用。聚合物的使用使药物缓控释制剂的制备成为现实（参见第 4 章和第 5 章）。

颗粒包衣

在 20 世纪 50~60 年代，成功地开发出了多种药物新制剂^[9,15,16]，例如：包衣微丸、包衣颗粒或包衣晶体，装入胶囊，制成硬胶囊剂。在给药时可分剂量服用，更有利于提高用药的安全性。

着色剂

提高覆盖力后的白色颜料和有色颜料替代可溶性染料被允许应用于不透明薄膜包衣。它们可部分地替代糖衣中的水溶性染料，配成高固体含量的混悬液，加快包衣过程，并可进行全自动化包衣操作（参见 6.1 节）。

环境保护

成膜剂需用大量溶剂溶解成液体后才能进行包衣。所以出于安全和环保考虑，开发出了多种可配成水溶液或水混悬液的包衣材料。水分散体可以制备成高浓度包衣液进行包衣。此外，使用现代化设备对溶剂进行处理，也减少了对环境的污染。（参见 7.8.2 节）

1.3 包衣的目的

最初药物制剂包衣均为糖衣，目的是掩盖令人不悦的味道和美化外观。因此，在很长一段时间内，使药片表面光洁、耐久作为包衣首要考虑的目的，而现在药物包衣有更为重要的目的：

- ◆ 保护药物避免受光、空气和潮湿的影响；
- ◆ 提高生产、包装和运输过程中制剂的物理稳定性；
- ◆ 保护药物免受消化液影响；
- ◆ 控制药物释放；
- ◆ 避免副作用；
- ◆ 使药品具有更好的识别性，提高用药的安全。

糖果生产的目的是将芯料制成可口的食品。糖衣层构成了最终产品的主要部分，而矫味剂使产品具有令人愉悦的清新口感。因为蛀牙和糖尿病是现时广为流行的疾病，因此包衣材料中大多选用低糖或无糖的替代品，如山梨醇和甘露醇等，既减少和避免了上述副作用，又保留了甘甜和悦目的外观。

在其他工业领域，包衣技术也有重要应用，如植物种子用化肥包衣，种子的防护包衣，小型机械部件的涂膜包衣等等。

1.4 包衣类型

包衣物料通常是由多种成分组成的混合物，包衣物料中的骨架组分决定着包衣结构的

稳定性,同时也决定了包衣工艺。根据包衣物料中所用骨架组分及粘合剂的类型,可将包衣分为三类:

1.4.1 蔗糖包衣或其他糖类包衣

这类包衣适用于芯料外包载量较大的制剂,广泛应用于药物制剂及糖果生产(参见3.1.1节及3.1.2节)。包衣设备通常是包衣锅,不使用带状包衣机。

1.4.2 热熔包衣

包衣物料加热熔解后,冷却凝固在芯料上,此法也适用于包衣量较大的芯料。热熔法主要用于糖果生产,最常用的包衣材料是脂肪类(通常是可可豆脂)、聚乙二醇(PEG)^[8]、糖、木糖醇/山梨醇混合物(参见3.1.3节)。包衣设备采用平底包衣锅或带状包衣机。

1.4.3 薄膜包衣

薄膜包衣所用包衣材料用量较少,在芯料表面形成一层薄膜,能显现芯料表面的分割线和图文。对pH依赖型和渗透型薄膜包衣,薄膜衣的性能会受到包衣液中其他组分的影响。薄膜包衣有时也用于包糖衣的中间层(参见第4章)。薄膜包衣生产设备采用包衣锅和流化床。

选择糖衣或薄膜包衣的依据,不仅取决于对包衣质量的要求,也取决于包衣的技术需要。也会从生产成本考虑,决定采用何种包衣。

薄膜衣和糖衣的包衣厚度有很大不同,所需包衣材料耗量亦相差很大(见表1-1)。总体用料的对比见表1-2^[6],从表中可以看出,包衣操作时间随溶剂蒸发能耗而增加。使用水分散体的薄膜包衣最快,糖衣最慢。然而薄膜包衣对设备有更高的要求。不过借助控制喷液速率和空气流量优化可提高包衣的经济效益。相反,如果达不到薄膜包衣的技术要求,其局限性就很容易显露出来。糖衣工艺不采用喷雾技术,而是用手工少量多次加入包衣液。撒粉工艺很难实现自动化生产。但不论怎样,目前仍有1/3的糖衣产品是人工操作生产出来的。

表1-1 薄膜衣与糖衣的比较

	糖衣片	薄膜衣睡
包衣厚度(mm)	0.2~0.5	0.05~0.03
薄膜衣用料量(mg/cm ²)		0.5~3
包衣料重量(mg/cm ²)	30~100	1~12

表1-2 包衣50kg芯料所需各型包衣材料、溶剂和能量

	糖衣		薄膜衣		
	糖浆	含固体糖浆	水分散体	溶剂 水	有机溶剂
实例	1	2	3	4	5
固体用量/50kg药片	50	50	3.0	3.0	3.0
溶剂(kg) 水	28.1	12.5	4.93	14.1	-

续表

	糖衣		薄膜衣		
	糖浆	含固体糖浆	水分散体	溶剂 水	有机溶剂
实例	1	2	3	4	5
异丙醇	-	-	-	-	29.75
溶剂蒸发所需能量 (MJ)	63.5	28.2	11.1	31.9	19.9
设备	简单-复杂	简单	复杂	复杂	复杂

1.4.4 压制包衣片

压制包衣,与本书中介绍的其它包衣技术同样重要,但本书中,将不作讨论。压制包衣是用特殊的压片机,例如 Presscoater, Dry Cota[®],将预先制成的片芯压制上包衣层,其外观无法与薄膜包衣片和糖衣相比。5~10mm 直径的片芯需 70%~150% (W/W) 的包衣材料才能保证有 1.5mm 厚度的包衣层^[7],压制包衣片的日产量大约为 80kg,相当于在很小包衣锅中薄膜包衣片的产量。

1.5 包衣中的药物

根据药物制剂的检测经验,包衣层中所含药物均比片芯中的药物较早溶出。当药物之间有配伍禁忌时,应当考虑将这些药物分别加在片芯中或包衣液中。有人认为,糖衣片含在口中,药物与唾液混合,有利于吸收。根据下面将要提到的情况,此一想法欠妥,很难实现。通常来说,与包衣液相容的任何药物均可加到薄膜包衣或糖衣中。这些药物可以是粉末也可以是溶液。在包衣过程中,不可避免的有药物损耗,其损耗的百分率与包衣材料在包衣锅壁的粘附、包衣层的磨损及随干燥气流流失的细粉等有关。只有在同一条件下,同一批次中药物含量均匀,其变化才能不超出限度。因此包衣时芯料和含药物的包衣层的比例应在 2:1 和 1:1 之间。糖衣大多是这一比例,但薄膜包衣则并非如此^[10]。

对于颗粒包衣,颗粒间药物含量允许有较大差异,只要分布在颗粒中药物总含量在规定限度内即可。药物可以加到丸芯中,也可加到包衣液中。生产批量,取决于每批包衣允许的投料量。

1.6 微生物污染

新鲜配制的糖浆无微生物污染,轻度微生物污染的糖浆可加热到 80℃ 以上进行灭菌。有机溶剂不会被微生物污染,或不利于微生物的生长。

然而,稀糖浆、容器、导管以及水性包衣液或水分散体可能受到污染。糖粉会受到嗜温性菌、酵母、真菌、嗜酸性菌、厌氧菌及 H₂S 生成菌的污染^[11,12],因此必须注意无菌处理和加入防腐剂。普通防腐剂,如苯甲酸酯、山梨酸、次氯酸钠和双氧水,都具有杀菌防腐作用。有关聚合物水分散体的详细处理方法,可参见 4.2.4 节。

参 考 文 献

- [1] Nouveau Petit Larousse (French Dictionary) Paris (1971)

-
- [2] List, P. H., Hoerhammer, L., Roth, H. J., Schmid, W. (eds): Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis für Apotheker, Arzneimittelhersteller, Ärzte und Medizinalbeamte, Bd. 7: Arzneiformen und Hilfsstoffe, Teil A: Arzneiformen (Hager's Handbook of Pharmaceutical Practice for Druggists, Pharmaceutiturers, Physicians, and Medical Officials, Vol. 7: Drug Forms and Auxiliaries, Pt. A: Drug Forms). 4th Ed. Springer, Berlin (1971) 1015pp. CA 78: 62160w
- [3] Osterwald, H. P.: Development of enteric coatings form aqueous latex systems and function of incorporated detergents, solvents and plasticizer. Dissertation University of Freiburg (1985)
- [4] Stock, W., Meiners, A.: Production of panned goods including pharmaceutical types. Silesia Confiserie Mannual No. 2. Silesia - Essenzfabrik, D - 41469 Neuss - Norf (Germany) (1973)
- [5] Brit Patent 8, 599 (1896)
- [6] Rothgang, G.: Inform. - Dienst A. P. V. (Periodical Information Service) 23 (4), 280 (1977) Mainz (Germany)
- [7] Sucker, H., Fuchs P., Speiser, P. (eds.): Pharmazeutische Technologie (Pharmaceutical Technology). Thieme, Stuttgart (1978) 894pp. CA 89: 85334x
- [8] Gans, E. H., Chavkin, L.: Am. Pharm. Ass. Sc. Ed. 43, 483 (1954)
- [9] Rothgang, G.: Inform. Dienst A. P. V. (Periodical Information Service) 20, 39 (1974) Mainz (Germany)
- [9a] Soliva, M., Speiser, P.: Perorale Depot - Arzneiformen. Pharm. Acta Helv. 41, 176 ~ 191 (1966)
- [10] Groppenbächer, G.: Incorporation of active drug substances into coatings. Oral presentation. A. P. V. Mainz (Germany) Nov. 1983
- [11] Müller, G. and Reuter, D.: Microbial contamination of sugar and syrups. Nahrung 12, 115 (1968)
- [12] Wallhäuser, K. H.: Praxis der Sterilisation - Desinfektion - Konservierung (Practice of sterilization - disinfection - preservation). Thieme, Stuttgart, New York (1984)
- [13] Swarbrick, J., Boylan, J. C. (eds.): Encyclopedia of Pharmaceutical Technology in 12 Volumes. Marcel Dekker Inc. New York, Basel (1991 ~ 1996)
- [14] Liebermann, H. A., Lachmann, L., Schwartz, J. B. (eds.): Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 3, Second Edition. Marcel Dekker Inc. New York, Basel (1990)
- [15] Scintosky, J. V.: Design of oral sustained - action dosage forms. Drug and Cosmetic Industry 87, 466 (1960)
- [16] Svintosky, J. V.: Development and design of oral sustained release dosage forms. Indian J. of Pharmacy 25 (11), 360 ~ 367 (1963)
- [17] McGinity, J. W. (ed.): Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms (Drugs and the pharmaceutical sciences Vol 36) Marcel Dekker Inc. New York, Basel (1989). Second edition in print

第 2 章 芯 料 或 底 物

2.1 包衣芯料的类型、形状和特性

可以作为药物制剂包衣芯料的有：

- ◆ 晶体
- ◆ 颗粒
- ◆ 微丸
- ◆ 片剂
- ◆ 硬胶囊和软胶囊

适宜用作糖果包衣的芯料有：

- ◆ 片剂
- ◆ 巧克力芯
- ◆ 软糖芯
- ◆ 焦糖芯
- ◆ 泡沫芯
- ◆ 咀嚼胶
- ◆ 果仁、种子和水果之类天然产品

芯料是否适合包衣取决于其硬度、形状、表面状况、体积、热敏感性以及与包衣材料的相互作用。此外，由于糖衣和薄膜衣的包衣工艺不同，对芯料的要求也不同^[11]。下面讨论芯料的一般性质和对不同包衣过程的适应性。

2.1.1 硬度

所有包衣技术都要求芯料具有一定的强度，经得住在包衣锅中的滚动和摩擦以及流化床内的碰撞。但是包衣后的芯料在消化液中必须能快速崩解，达到生物利用度的要求。包糖衣的第一步是包隔离层，使芯料能抵挡各种外界的机械作用。隔离层包衣也能黏住少量细粉，所以对于软的和易碎的芯料也可用糖包衣。

由于薄膜包衣形成完整的膜所需时间较长，为了减少包衣过程对芯料的影响，要求薄膜包衣芯料有较高硬度，较好的耐磨性。在滚动和流化过程中芯料能经受摩擦、碰撞或挤压。此外，在包衣的润湿过程中，须防止水或溶剂对芯料表面的溶胀和软化，特别在开始阶段。

2.1.2 形状

供包衣用片芯的形状必须两面凸起，以防包衣过程中片面相互粘连在一起。但片形越凸起，压成的片芯变脆，容易顶裂，片子表面的图案和分割线也越难压成。

因此理想的包糖衣片芯须有显著的凸面和较窄的侧边。片芯的形状与包衣后的片剂越