

薄膜包衣配方对工艺时间和 CO₂ 排放的影响

Nils Rottmann^{1*}, Thorsten Cech², Thorstein Schmeller³

*Corresponding author

1. BASF SE, Pharma Ingredients and Services, Ludwigshafen, 67056, Germany
 2. BASF SE, European Pharma Application Lab, Ludwigshafen, 67056, Germany
 3. BASF SE, Pharma Ingredients and Services, Limburgerhof, 67117, Germany
- Kollicoat[®] IR 为 BASF SE (巴斯夫欧洲公司) 的注册商标

摘要

目前,“工艺优化”的重要性达到了前所未有的高度,这一方面应归因于制药行业日益增加的成本压力,另一方面也是该行业环保意识逐步增强的需要。为解决这一问题,我们正致力于改进工艺中最消耗能源的一环——薄膜包衣,提高以 HPMC、PVA 和 PEG-PVA 接枝共聚物为基础的速释薄膜包衣配方的效率。选择合适的包衣聚合物或配方,可将工艺时间缩短 30% 以上,从而达到既能降低成本又能保护环境的目的。

引言

自 1959 年雅培第一次在市场上推出了薄膜包衣片以来,薄膜包衣技术在制药行业中的应用已日趋成熟,并且有了巨大的发展。生产设备的改进、高效薄膜包衣配方和聚合物的发展更加速了薄膜包衣技术的推广。

羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 作为成膜剂在薄膜包衣配方中应用非常广泛,目前仍然是最常用的材料。HPMC 需要经过一系列复杂的过程才能生产出来。首先,纤维素可从棉绒或纸浆中提取,用氢氧化钠溶液增溶获得溶胀的纤维素。然后将其干燥,粉碎,去除杂质后包装。上市的 HPMC 有多种粘度规格,为获得较高的固含量,常使用低粘度的 HPMC。不过优化的配方中一般都会同时使用几种规格,综合利用其不同的物理性能。因此,如果还加入了更多的辅料(如糖醇类),优选配方的固含量常常高达 20%。

由于这些多组分组成的配方极不方便,新一代成膜剂出现了:聚乙烯醇 (PVA)。PVA 是由聚醋酸乙烯酯水解生成的。碱金属或无机酸的甲醇、乙醇或乙醇/醋酸甲酯混合溶液作为催化剂,可加速聚醋酸乙烯酯水解生成聚乙烯醇。现在,PVA 已在大量药物制剂中作为成膜剂应用。经优化的以 PVA 为成膜剂的速释薄膜包衣配方,用于片剂包衣时固含量最高可达 25%,这在提高薄膜包衣效率方面迈出了一大步。除可提高配方的固含量外,其它性质如薄膜的水蒸汽或氧渗透性也比 HPMC 更出色。

除成膜剂和色素外,HPMC 和 PVA 为基础的包衣配方还常需要加入增塑剂。加入增塑剂可提高某些物理性能,如提高膜的柔韧性,降低玻璃转变温度 (T_g) 等。然而,这些增塑剂也可能在膜中迁移,从而在最终的制剂中会使膜的稳定性出现问题。

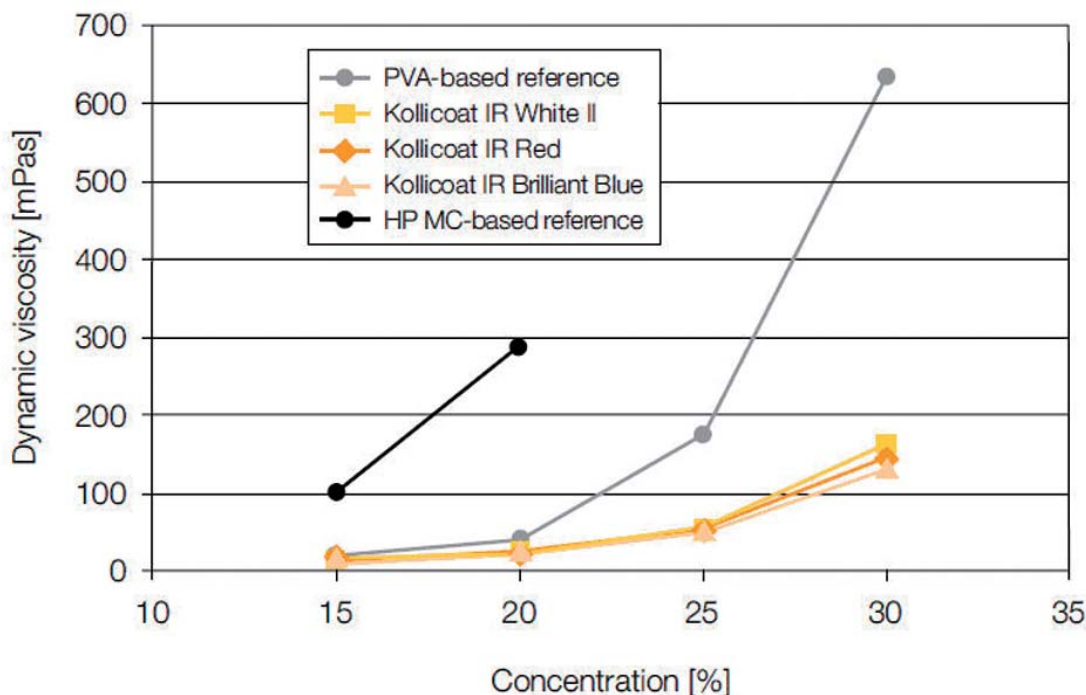


图 1 分别以 HPMC、PVA 和 PEG-PVA 枝接聚合物为成膜剂各包衣系统的粘度曲线

开发最新一代成膜聚合物的目的是提高包衣效率，Kollicoat[®] IR 就是其中之一。该产品是由聚乙烯醇和聚乙二醇主链枝接而成的，PEG 作为共价键增塑剂可防止因增塑剂在膜内迁移或与活性成分不相容而导致的不稳定。与以往的所有薄膜包衣材料相比，Kollicoat[®] IR 的粘度很低，作为成膜剂其包衣配方浓度可高达 30%（图 1）。PEG-PVA 接枝聚合物配方极易溶解，成膜性好，其对水蒸汽与氧渗透的屏障特性与 PVA 配方基本相同。

以上薄膜包衣用聚合物已被多家公司开发成为了使用更加方便、效率更高的包衣配方。这些包衣系统一般是成膜聚合物、增塑剂、着色剂等辅料的混合物，在水或有机溶剂中搅拌均匀再分散非常简单易行。目前市场上常见的产品包括：

- 1) 以 HPMC 或 PVA 为基础的包衣系统，一般是为每个制剂单独定制的粉末混合物；
- 2) 以 PEG-PVA 为基础的包衣系统，这是由 7 种基础颜色组成的系统，颗粒非常均匀，几种颜色复配可制得数百种不同的颜色。

薄膜包衣配方发展非常迅速；工艺时间和能耗的优化所带来的益处也越来越多；因此，为提高效率，我们需要对几种常用的包衣系统进行比较。

包衣过程的能通量

方程 1 的热力学模型（Equation 1）基本解释了薄膜包衣工艺模型（如图 2）的能通量，该方程将有助于理解该工艺过程。

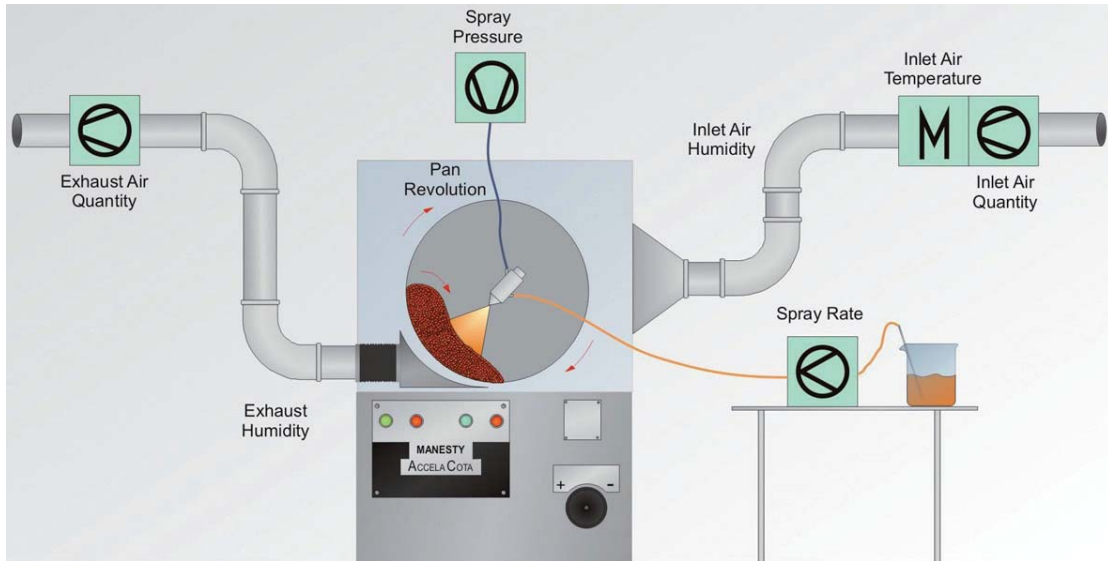


图 2 代表性薄膜包衣工艺及其影响参数示意图

薄膜包衣过程中的能通量,可采用热力学第一定律计算。由于密闭系统中能量是守恒的,其总能量可用下式表示:

$$Q_{\text{inlet air}} = Q_{\text{heat tablets}} + Q_{\text{heat coater}} + Q_{\text{heat solution}} + Q_{\text{evap. solvent}} + Q_{\text{loss}} + Q_{\text{exhaust air}} \quad (\text{Equation 1})$$

薄膜包衣工艺本身消耗的能量非常重要,但空气与包衣液喷雾所产生的热量对环境与成本的影响基本可以忽略不计,因为这些能量与加热器件的能量消耗无关。 $Q_{\text{inlet air}}$ (Equation 1) 表示包衣过程中进风加热或控温所需的能量。由于该能量对成本和环境的影响很大,因此被认为是薄膜包衣过程中的主要能量。

除了进风和雾化所需的能量外,包衣锅的旋转以及包衣混悬液传输至喷枪口也需要能量。事实上,与总能耗相比这一部分消耗的能量很少,且在所比较的所有案例中工艺设置都是相同的(能量也相同),因此在计算节能时不考虑这一部分。

应该说进风能量不仅是包衣工艺所引入的主要能量,也是包衣材料所需能量的主要来源;因为进风能使片剂表面的溶剂挥发(干燥)。因此,包衣设备在运行过程中一般都会显示进风量的大小以及进风控制条件。本研究将对这些数据进行评价。不同批量的典型工艺数据如下表:

表 1 Perfima 200 包衣锅工艺参数

Trial	Batchsize (kg)	Inletair (kg/h)	Spray rate (kg/h)	Number of Nozzles
1	35	1816	12,0	2
2	75	2725	18,0	3
3	136	3633	24,0	4

为计算所需的能量,须先根据 Perfima 包衣锅的各参数计算热流量,方程如下:

$$Q_{\text{total}} = Q_{\text{air}} + Q_{\text{Humidity}} \quad (\text{Equation 2})$$

$$Q_{\text{total}} = m_{\text{air}} \cdot c_{\text{Pair}} \cdot (T_{\text{aim}} - T_{\text{conditioner}}) + m_{\text{water}} \cdot c_{\text{Pwater}} \cdot (T_{\text{aim}} - T_{\text{conditioner}}) \quad (\text{Equation 3})$$

$$Q_{\text{total}} = (m_{\text{air}} \cdot c_{\text{Pair}} + m_{\text{water}} \cdot c_{\text{Pwater}}) \cdot (T_{\text{aim}} - T_{\text{conditioner}}) \quad (\text{Equation 4})$$

Term	Explanation
Q _{inlet air}	Amount of energy introduced to the film coating process by inlet air
Q _{heat tablets}	Amount of energy required to heat the tablets during the coating process
Q _{heat coater}	Amount of energy used to heat up the coating equipment
Q _{heat solution}	Amount of energy required to heat the solution up to process temperature
Q _{evap. solvent}	Amount of energy required to evaporate the solvent in the film coating formulation
Q _{loss}	Amount of energy lost due to heat convection, etc.
Q _{exhaust air}	Amount of energy leaving the coating process with the exhaust air
Q _{air}	Amount of energy required to heat up the process air (except the humidity)
Q _{Humidity}	Amount of energy required to heat up the water in the humid air.
m _{air}	Mass of introduced air
CP _{air}	Specific heat capacity of air
T _{air}	Coating process temperature
T _{conditioner}	Temperature of air, introduced in the coating process (coming from conditioner units)
m _{water}	Mass of water
CP _{water}	Specific heat capacity of water

表 2 方程 1、2、3 和 4 中各术语的解释

假设起始空气来自空调，温度为 10°C，水分为 7.5g/kg 空气（露点）。根据不同的包衣材料，该空气最高可加热至 65°C，这也是包衣工艺中常用的进风温度。空调控制空气的能量不予考虑，因为不同的空调系统（热除湿或电除湿）所需能量差异很大。不过因为我们在进行任何试验时都采用的进风都相同，因此这一能量并不会影响试验结果。比较不同类型包衣材料时，包衣工艺的处理时间也是一个有效的参数。本实验的包衣增重为速释包衣常见的 3.5%。

喷雾时间与包衣分散体的固含量有很大关系。HPMC 或 PVA 为基础的材料使用浓度一般为 15-20%。这些包衣材料固含量很接近，因此在下表（表 3 和表 4）中被列为“对照包衣系统”。由于以 Kollicoat® IR 为基础的材料粘度很低（如图 1），因此包衣时混悬液浓度最高可达 30%，因而包衣材料在片剂表面的沉积速度也会随之加快，处理时间缩短。

Trial	Inlet air (kg/h)	Heat flux (MJ/h)	Process time (h)		Heat quantity (MJ)	Saving due to higher solid content (%)
			Reference Coating System (20%)	Kollicoat® IR Coating System (30%)		
1	1816	118.3	0.51	0.34	60.3	33.3
2	2725	178.0	0.73	0.48	130.0	34.3
3	3633	237.3	0.99	0.66	234.9	33.2

表 3 能源和工艺时间的节约情况比较

根据计算得到的热流量（Equation 2-4）和工艺时间，可分别计算总热量和所需的能量。如果比较每个包衣工艺所需的总热量，用更高固含量的包衣系统即可节约能量，从而缩短工艺时间。结果见表 3。减少 CO₂ 的排放对于环保也越来越重要，因此薄膜包衣工艺的节约就可转化为减少每批的 CO₂ 的排放量。Carbon Trust⁽¹⁾ 已对能量节约和 CO₂ 减排换算因子进行了研究，根据目前的能源构成来计算，每 KWh 能源将排放 0.537 kg CO₂。

	Heat quantity (MJ)	Difference		CO ₂ – saving per batch (kg)
		(MJ)	(KWh)	
Reference Coating System (20%)	60.3	20.1	5.6	3.0
Kollicoat® IR Coating System (30%)	40.2			
Reference Coating System (20%)	130.0	44.6	12.4	6.7
Kollicoat® IR Coating System (30%)	85.4			
Reference Coating System (20%)	234.9	78.0	21.7	11.7
Kollicoat® IR Coating System (30%)	156.9			

表 4 各批次减少 CO₂ 排放量的比较

如果以制药生产中常见的每批 300kg 来计算，每批 CO₂ 的减排量约可达到 26kg。按照每片 350mg，年产 20 亿片计算，年减排量几乎可达 60 吨。

结论

本研究中，我们介绍了以 PVA-PEG 为代表的高固含量包衣系统，此类系统可显著缩短工艺时间，减少总能耗。即使只考虑在制药工艺中只占很小一部分的总资源消耗，其在缩短工艺时间和减少 CO₂ 排放方面的贡献也很大 (>30%)。由此可以得出结论，PEG-PVA 聚合物可显著缩短制剂的生产时间并降低能耗。

参考文献

1. Carbon Trust, 06.2009, http://www.carbontrust.co.uk/resource/conversion_factors.