

薄膜包衣预混辅料的进展

薄膜包衣是将聚合物在固体制剂外形成薄膜的技术。如在素片表面通过喷雾方法均匀喷上一层性质稳定的高分子聚合物材料，形成数微米厚的塑性薄膜层，使其达到预期效果。片剂外这一层薄膜的形成是由单个片剂通过喷雾区域后粘附聚合物包衣材料，干燥后再接受下一部分包衣材料，经过如此重复多次的粘附、干燥，直到整个制剂表面被完全覆盖，包衣完成。薄膜衣是连续薄膜，厚度大多在 8~100 微米之间，有一定的弹性和柔韧性，紧密粘附于片芯表面。

1954 年，美国雅培公司(Abbott)出产了第一批市售薄膜衣片，此后，随着生产设备和工艺的不断改进和完善、高分子薄膜材料相继问世，使薄膜包衣技术得到了迅速发展。不但彩色包衣剂的品种、数量的迅速增加，质量大幅度提高，而且包衣工艺、包衣设备和衣膜的种类、形态、特征以及中药片丸剂包衣等都有很大的发展。因此，应用薄膜包衣技术已经成为制药企业提高产品质量的需要和发展趋势。

早期使用在薄膜包衣中的成膜材料，目前仍有大量产品使用 HPMC 作为成膜材料。它是将从棉绒或木质纸浆中得到的纯化纤维素，与氢氧化钠溶液反映得到溶胀的碱纤维素，然后用氯甲烷和环氧丙烷处理得到纤维素的甲基羟丙基醚，产品去处杂质后干燥、粉碎、包装。一般采用低粘度的 HPMC 作为衣膜材料，用 2%~10% 的溶液作为包衣溶液。缺点是粘度过大及膨胀性过强。

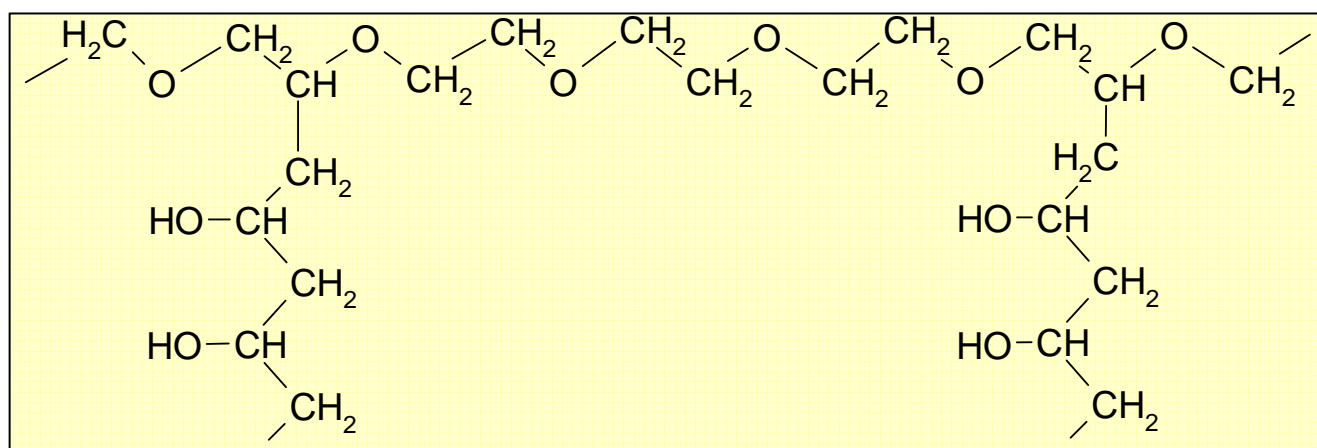
第二代成膜材料是聚乙烯醇 (PVA)。聚乙烯醇是由聚醋酸乙烯酯醇解而成。乙烯醇重复单元不能作为反应物，因为其达不到聚合所需要的数量和纯度。在甲醇、乙醇或乙醇和乙酸甲酯混合溶液中用碱金属或无机酸作催化剂，水解迅速。PVA 在薄膜包衣中被大量应用，由于其在室温下，不溶于水，一般采用 20% 左右的水分散体进行包衣。PVA 的水蒸汽和氧气通透率比 HPMC 和 EC 等都低，因此对于水蒸气和氧气的阻断能力更强，可以更好的保护片芯。

增塑剂是指能增加成膜材料可塑性的材料。一些成膜材料在温度降低以后，物理性质发生变化，其大分子的可动性 (mobility) 变小，使衣层硬而脆，缺乏必要的柔韧性，因而容易破碎。加入增塑剂的目的是降低玻璃转变温度 (T_g)，增加衣层柔韧性。常用的增塑剂多为无定形聚合物，分子量相对较大，并与成膜

材料有较强亲和力。不溶于水的增塑剂有利于降低衣层的透水性，从而能增加制剂的稳定性。

一般认为增塑剂的作用机制是增塑剂分子嵌入聚合物的链间，在很大程度上阻断了聚合物分子间的相互作用。当聚合物—增塑剂相互作用强于聚合物之间的相互作用，这种作用更为容易。这样，聚合物链段移动的机会就增多了。

第三代成膜材料就是把增塑剂通过化学的方法枝接在成膜材料聚合物的长链上。例如巴斯夫推出的创新性成膜材料Kollicoat® IR就是把PEG通过化学的方法枝接在PVA的聚合物的长链上，使用时无需再添加增塑剂，因此可避免包衣后色淀发生迁移。结构见图1。



聚乙烯醇-聚乙二醇接枝共聚物

PVA-单体: 75 % PEG-单体: 25 %

分子量: 45,000 道尔顿

图 1 Kollicoat® IR 结构式及其分子量

该产品还采用 X-Fast® 专利技术，使得溶解和再分散过程仅需 15 分钟，较第二代产品大大加快；且由于其粘度较低，配制混悬液时固含量可以更高，包衣时间缩短，可有效降低成本。Kollicoat® IR 对于不同类型的包衣设备具有广泛的适应性，可获得最佳包衣效果的工艺参数范围很宽，有助于加快工艺开发速度，节约生产时间，获得质量优异的产品。

薄膜包衣通常采用喷雾包衣方法制备，也有一些其他的无溶剂包衣技术。喷雾包衣是采用喷雾原理将衣膜材料雾化后喷出，包裹在产品表面形成连续衣膜的包衣技术，是目前最为广泛应用的薄膜包衣技术，由于其工艺简单、操作方便、工业化能力强，因此在绝大多数制药企业中得以广泛应用。

干压包衣是最早的无溶剂包衣技术之一。一般干压包衣由内层含药核和外层衣膜组成。内部含药核被衣膜完全包裹，因此衣膜材料决定药物的释放和药品的稳定性。干压包衣可以使不相容的片芯和衣膜材料共同处于同一制剂中。片芯和衣膜采用分别的压制过程，干压包衣片的可压性主要取决于衣膜材料。

热熔包衣是将物料融化后再降温固化的包衣技术。这种包衣技术需要活性成分在衣膜材料的凝结温度下稳定。喷雾装置是热熔包衣成败的关键，常采用顶喷流化床进行热熔包衣。喷液流速在包衣过程中非常关键，速度比普通的喷雾包衣小很多，但由于热熔包衣喷出的100%是衣膜材料，因此包衣过程可以短至20分钟。

光固化包衣是采用化学的方法。一般先将体系中冲入氮气，将氧气去除（氧气会吸收辐射导致衣膜融合速度降低），然后将液体的光固化预聚物喷至小丸表面，随后喷入固体致孔剂，然后潮湿状态的包衣小丸暴露于紫外/可见光源下，形成交链的衣膜。本法适合对热敏感的药物包衣，但不适合对光敏感的药物包衣。目前。该本方法仍处于基础研究阶段，未有正式产品应用。