

片剂薄膜包衣生产常见问题和解决方案

毒手药王 药事纵横 今天



20世纪50年代初，用于制剂的薄膜包衣技术在美国诞生，美国雅培药厂首先推出薄膜包衣预混剂，并用“Filmtab”商标取得专利。20世纪80年代末，薄膜包衣技术引入我国，至90年代末期，薄膜包衣应用于中药片剂。防潮型薄膜包衣剂对于包制浸膏片、半浸膏片、返油性等中药片剂有很好的效果。能避免在包衣过程中出现浸膏软化，包衣凹点等情况。

薄膜衣是在制剂表面形成数微米(通常20~100 μm)厚的塑性薄膜层，用胃溶型包衣剂进行包衣，包衣增重(用量)通常为片重的2%~4%(中药片底色较重时，用量须适当增加1%~

2%)，肠溶型包衣剂进行包衣，包衣增重要求在8%--10%。

薄膜包衣工艺原理为当药片在包衣机中运转时，将包衣溶液或混悬液的极细小的液滴喷射到片芯的外表，当这些液滴到达片芯时，通过接触、铺展、液滴间的相互接合，在片芯的表面形成一层衣膜，这一过程中溶剂及片芯之间会发生两种作用，即溶剂对片芯的渗透作用和溶剂的蒸发作用。

当溶剂的蒸发量恒定，且与溶剂喷入量相等时，包衣的过程达到平衡。所以在目前包衣设备的研制开发过程中，改进的主要目的是提高蒸发效率，以加快喷液速度，缩短操作时间。包衣粉虽然是影响包衣效果的因素之一，但是片芯的机械性能，例如硬度、脆碎度、耐磨性及表面的光洁度对包衣效果有着决定性影响。现对薄膜包衣过程中产生的常见问题和解决方案作介绍。

1 片芯含水量合格，但经包衣后成品含水量不合格

原因：包衣操作时薄膜液喷枪流量过大，薄膜液来不及干燥所造成。如果流量、温度、风量三者调节好，喷雾速度与干燥速度相对平衡，成品含水量不但能保持与原片芯一样不变，而且有所降低。

解决方案：调整流量、温度与风量，使喷枪喷出的薄膜液，用合适的温度、风量及时干燥，成品含水量就不至于上升。其次是薄膜液中作为溶剂的乙醇浓度，过低的乙醇浓度不容易干燥，当薄膜液中的水分超过一定温度、风量的干燥能力时，多余的水分就停留在片芯中，随着包衣时间的增加水分同时增加，导致成品含水量不合格。因此，可适当提高薄膜液的乙醇浓度，降低薄膜液中水分含水量，在乙醇挥发干燥的同时又可带走水分。

2 原理片芯崩解合格，但经包衣后，成品崩解不合适

应观察崩解全过程，确定超标的原因是薄膜衣还是片芯。

解决方案为片芯崩解时限本身在规定的边缘，一经包衣即造成崩解不合格。应从片芯着手，调整片芯辅料与制粒工艺，使片芯有合适的、为薄膜崩解留有一定余地的崩解时限。薄膜衣崩解时限约为5分钟左右。

薄膜衣料配方不合理，使薄膜衣的崩解时限太长，影响包衣成品崩解。薄膜衣崩解时限一般应控制在5分钟以内。最长不得超过8分钟，若超过8分钟说明该薄膜衣配方中成膜剂用量过量，应调整；如因特殊需要不能减少成膜剂用量时，可适当增加崩解剂。如羧甲基淀粉钠、交链羧甲基淀粉钠、PVP等均可起到很好的崩解效果；着色剂中的钛白粉也具有崩解剂作用，在不影响色泽的情况下可适当增加用量。

包衣工艺操作不当且较易发生在全浸膏片或含浸膏较多的半浸膏片包衣过程中，一般是由于操作时温度过高或有一段持续高温，其温度超过片芯的软化点温度，使片芯内的浸膏受热软化结块，冷却后将片芯中的毛细管作用破坏，使水分无法进入造成崩解不合格。可降低温度、严格控制片芯的软化点，并应注意压片时压力不宜过高，一般都有可能得到解决。

3 露边，露底

由于操作不当或薄膜液配方不合理，在片剂的边缘露出底色，称为露边；在片剂的中央露出底色称为露底。

原因是包衣过程中，由于对片芯的吸湿率没有充分了解，在喷薄膜液时流量过大，干燥速度一时跟不上就造成露边；若露边情况很明显、甚至严重时就会出现露底。如能及时发现，降低流量或提高干燥速度即可解决。但流量过小，干燥速度过快也会产生露边，这种露边不明显而是隐约出现，同时伴随出现隐约露底，包衣锅内可见粉尘飞扬严重、片的表面有残余粉末。如不及及时发现，露底情况将随着时间延长会更加严重。若在纠正了上述操作方法后，仍出现露边或露底现象。证明产生原因不是操作问题，而是薄膜液的配方问题。如薄膜液的配方中成膜剂用量太少，造成黏度不够；或润滑剂过量，造成黏度降低。

解决方案：需增加流量或减低干燥速度即可避免。增加成膜剂用量或更换复合腹材料品种，必要时也可降低润滑剂用量来解决。

4 片面磨损、膜边缘开裂和剥离

片芯冠部表面的硬度最小,在包衣过程中易受强烈的磨擦力和应力作用,片面掉粉或掉颗粒,致使片芯表面出现麻面或毛孔,这就是片面磨损,尤其是有刻痕的片子。薄膜衣片中衣膜最脆弱的部分是边角,当衣膜的粘附力或强度不够时,易发生膜边缘开裂和剥离。这是由于溶剂的挥发使薄膜收缩,衣膜和片芯过度膨胀使薄膜内应力增加,超过衣膜的拉伸强度所致。

原因: 是片芯的质量不好,硬度和脆碎度都较小。在包衣过程中,片芯在包衣锅滚动时受到强烈的磨擦,没有足够的硬度是难以承受如此作用力的。片型不适,特别是片子冠部有标识,就更易发生片面磨损。在包衣操作上,喷雾速度太慢和进风量大或进风温度高均会导致干燥速度快,使片芯成膜慢,片芯在包衣锅中的空转时间长,磨损时间长。

其次,雾化压力大,衣液粘度低,雾化中心雾滴集中,雾滴铺展后溶剂挥发,产生一个较大的内应力;同时片面间相互磨擦也增加了膜的内应力,加快了膜边缘开裂。另外,包衣锅转速过快或挡板设置不合理,片子受到的磨擦力大,使包衣液铺展不好,成膜慢,都会出现片面磨损。从包衣液看,主要是处方中聚合物的选用和包衣液的粘度(浓度)低,致衣膜与片芯的粘附力较差。包衣膜的机械强度太低。片芯的热膨胀系数与包衣膜差别较大。片芯压片后的反弹,增塑的效果不够。雾化气压大,包衣液粘度低。

解决方案: 调整片剂的处方或生产工艺,提高片芯的硬度,片芯应坚固、耐磨,片面与衣膜层的粘附力应强。微晶纤维素分子链上的羟基数多,具有很高的粘附力,乳糖及其它糖制备的片子中有中等强度的粘附力。一般润滑剂的用量越多,粘附力减弱就越多。此外,在片型的选择上尽量选用圆的双凸面片型进行包衣,可以降低包衣缺陷的发生。

调整包衣液的处方,增加包衣液中固体含量或包衣液粘度,提高衣膜强度和粘附力。水性包衣系统中固体含量为12%,有机溶剂系统中固体含量为5%~8%。

包衣液的粘度差异影响包衣液渗透进入片芯的速度与程度,渗透很少或不能渗透时,粘附力极低。包衣液的粘度和衣膜的性质与处方中聚合物的平均分子量有关,平均分子量高,则衣膜硬度大,弹性小,耐磨损。加入增塑剂或提高滑石粉含量,可降低膜边缘开裂的发生率,但染色剂氧化铁、二氧化钛的加入亦能影响衣膜的强度,故要适量应用。

要提高喷雾速度,刚开始包衣时,喷雾速度要略快,使片芯在较短的时间内包上一层膜,起到保护片芯的作用。提高喷雾速度也可降低片床温度、蒸发速度和膜温度,降低了内应力,也降低了膜开裂的发生率。与此同时将包衣锅的转速调节到最佳状态,合理设置挡板,降低磨擦力,减少磨损。建议选用具有良好的膜弹性和机械强度的包衣材料。在片剂处方中尽量避免使用矿物类的填充剂(如:碳酸钙,硫酸钙)。提高包衣液固含量,调整雾化气压。

5 片黏连与起泡

在包衣过程中,当作用于片与片界面的内聚力大于分子分离力时,会发生多个片子(多个颗粒)短暂粘结而后又分开的现象。在包衣过程中出现片与片之间短暂粘在一起,分开后片面衣膜被撕脱。当喷雾和干燥之间的平衡不好时,片子过湿,片子会粘在锅壁或相互粘结,还会造成粘连处的衣膜破裂;在喷雾中当雾滴未充分干燥时,未破裂的雾滴会停留在局部衣膜中,存在小气泡,形成带泡衣层,使包衣片出现起泡。

原因: 喷雾和干燥之间不平衡。喷雾速度过快或雾化气体体积过量,因进风量过小或进风温度过低,片床温度低,导致干燥速度太慢,片子没有及时层层干燥而发生粘连或起泡。此外由于喷雾角度或距离不妥,喷雾形成的锥面小,包衣液集中在某一区域,造成局部过湿,导致粘连。还有包衣锅转速慢,离心力太小,片子滚动不好也会产生粘连。

包衣液粘度大,易形成较大的雾滴,它渗透进入片芯的能力就较差,片面聚集较多而产生粘连,同时衣膜的致密度差,气泡就多。但这点对短暂粘连的影响不是很大。另外片型不合适也会出现粘连。如平片在包衣锅中滚动不好,会重叠在一起,就容易造成双层或多层片。衣层与片芯粘附力差。气体雾化过程中,未破裂的泡沫使薄膜中保留小气泡,包造过程中包衣喷量小干燥速度快,导致雾滴不能均匀铺展开就已干燥。

解决方案: 调整喷雾与干燥速度,使之达到动态平衡。降低喷雾速度,提高进风量和进风温度,提高片床温度和干燥速度。使片床温度控制在(35~45℃),提高包衣机转速,使包衣过程中喷量、转速、温度三者达到动态平衡,增大雾化压力增加雾滴铺展面,减少片芯或多颗粒间的聚合力 and 粘附力。加大喷雾的覆盖面积,减小平均雾滴粒径或调整喷枪到片床的距离,使短暂的粘连发生率,随着喷枪与片床距离的调整而下降。

调整包衣液的处方,在粘度允许的范围内,增加包衣液中的固体含量,减少溶剂用量或适当提高乙醇浓度;也可适当加入抗粘剂,如滑石粉、硬脂酸镁、微粉硅胶或二氧化钛等。对于包衣液配比过程中出现的大量气泡,包衣前进行消泡处理。尚可适当提高包衣锅的转速,增加片床的离心力。选择适当的片形包衣,尽量用浅凹冲。

6 片面粗糙与皱皮

衣膜表面有皱纹，粗糙不平，外观类似橘子皮，也叫起皱和“桔皮”膜。造成片子外观色泽不好，表面不平整。皱皮是表面粗糙的一种，是过度粗糙的视觉显示。

原因：片芯初始表面粗糙度越大，包衣后产品的表面粗糙度也越大，而片芯初始表面粗糙度取决于制备过程中的压力和片型。

包衣液中聚合物的分子量、浓度、添加剂等都与薄膜衣的表面粗糙度有关，它们通过影响包衣液的粘度而产生作用，而且薄膜衣的粗糙度与包衣液的粘度几乎呈线性，随着粘度的增加而增加。包衣液中固体含量太高也易引起片面粗糙。

雾化速度过低或雾化过度(雾化效果不好)，不足以使雾滴铺展，使片面形成皱皮。而干燥空气体积过量(排风过大)或温度过高，蒸发快，尤其是空气流量过大，产生涡流，也使液滴铺展不好。是由于干燥不当引起，包衣过程中包衣液蒸发速率过大，违反了溶剂蒸发平衡原则，衣膜尚未铺展均匀，已被干燥，在片子表面不规则地沉积或粘附。包衣液粘度太高。包衣液雾化效果不佳。喷枪喷量过多且包衣温度过高。

解决方案：改善片芯质量。在保证片芯质量的前提下，调整包衣液处方，降低包衣液的粘度(浓度)或固体含量。然后调整操作条件，适当提高包衣锅的转速，使片子滚动均匀，增加片磨擦，促进包衣液的铺展。如片床温度高，就降低进风量和进风温度。若是喷雾方面的原因，应增加雾化压力，使喷雾速度加快，并提高雾化程度及喷射气量，使雾滴在片子表面强制性铺展，使之形成平均直径较小的雾滴，防止大雾滴发生，粘度较大的包衣液尤其如此。还可调整喷枪与片床之间的距离。选用喷嘴直径较小、雾化气体流速高的喷枪。调整喷雾形状为宽范围的平锥角雾流，使产生的雾滴分散于较大的中心面积。降低包衣的固含量/粘度。增加雾化压力。调整喷枪距离(距片床20-30cm)，改善包衣液蒸发速率，提高雾滴铺展性。降低进风温度(70~80℃)及进风量，控制片床温度(35~45℃)，减少雾滴传送到片床过程中液滴溶剂蒸发量。

7 标识架桥、刻痕模糊

包衣后，衣膜脱离片芯的标识或剂量分割线即刻痕部分，形成一条跨过标识的架桥，架桥形成之后，标识不能被确认(即刻字片上的衣膜造成标识和刻痕模糊)。

原因：不恰当的标识(笔画太复杂或刻痕太细)，片芯耐磨性差，片面磨损致使刻痕不清晰，过细的刻痕，容易发生“桥接”现象；粉尘多，冲痕内填充喷雾干燥的产物片，包衣膜的附

着力不佳，与包衣片芯的表面特征有关（如疏水性基质），喷枪喷量大，片床温度低，包衣膜残留高应力所致。

解决方案：在冲头设计时，注意切角宽度和设计中的细微地方。加强片芯耐磨性，片芯质量要符合薄膜包衣的基本要求：硬度： $4\text{kg}/\text{cm}^2 \leq \text{中药} \leq 5\text{kg}/\text{cm}^2$ ， $3\text{kg}/\text{cm}^2 \leq \text{西药} \leq 4\text{kg}/\text{cm}^2$ ，脆碎度： $\leq 0.01\%$ 。更改压片模具，使刻痕清晰，提升衣膜附着力，调整包衣溶剂适应片芯表面特征，调整喷枪喷量，降低喷雾速度，提升进风温度使片床温度升高，解决因膜收缩，衣膜与片芯热胀系数的差异，片芯体胀尺寸改变，包衣材料中的增塑剂、色料、溶剂，膜厚度，片芯成分，工艺条件等几方面产生的内应力残留高的问题。

8

色差与花斑

色差是指包造同一锅片芯时，由于受操作条件的影响，使片芯接受包衣液雾数量不均，导致片芯上实际包衣液的不同，片芯与片芯之间最终的颜色有一定的差别。花斑是指片剂表面的色泽不均匀，着色剂在片面分布不均匀。

原因：包衣量不足。包衣过程中片芯混合不均匀。包衣材料的遮盖力不佳。包衣液的固含量过高。包衣机喷枪数量不足。喷枪的雾化覆盖不好。包衣锅转速较低。片床温度过高，以致有色包衣液未及时铺展；片子粘连也会引起；片形状不合适，如长形片、胶囊形片等因滚动不如圆形片，也会引起色差。可溶性色素容易迁移，包衣配伍不当，着色剂在包衣液中分散不均匀或有凝结现象，由于片剂某种组分影响着色剂的稳定性使变色。

解决方案：增加包衣量。提高包衣锅的转速或改善包衣机的混合效率。选用遮盖力强的配方，或者用遮盖力强的白色包衣材料进行预包衣（对于有颜色的片芯，尤其是中药片芯）。适当降低包衣液的固含量。增加喷枪数量。确保喷枪处于正确的位置，并调整喷枪的雾化效果及喷射范围。提高包衣锅的转速。选用优质、不溶性的色淀作为着色剂，调整包衣配伍，使着色剂能够在包衣液中均匀分散，为片芯设计隔离层，阻隔片芯某种组分与着色剂发生反应而造成的不均匀变色。

9

孪生片

片芯表面包衣液没有完全固化，几个片芯黏连在一起，不能重新分开而形成孪生片。

原因：喷液速度太快。包衣锅转速太低，片面流动性小。不适当的片形，平片或表面弧度太小。配方粘性大。喷枪与片面的距离太近。

解决方案：降低喷液速度，提高雾化效率。增加包衣锅转速。选择恰当的片形，尽可能减小侧面在包衣过程中接触的机会（如：尽量不选用带有平面的胶囊型）。改进包衣处方或降低包衣液的固含量。调整喷枪与片床间的合理距离（20-30cm），增加包衣液雾滴到达片床的时间，提高雾滴干燥效率。

10 剥离

包衣后片面与衣层出现点状或片状的脱落。

原因：包衣膜的机械强度太低。薄膜与片面间的附着力太差。片剂处方中使用了过量的润滑剂。片芯出现短暂黏连。

解决方案：选用具有良好机械强度的包衣材料。选用包衣材料，以提高包衣膜的粘附性。选用具有良好润滑特性的赋形剂。掌握包衣过程中喷量、转速、温度的动态平衡，避免片芯出现短暂黏连。

11 污浊

包衣后，衣层表面暗浊，不光亮。

原因：片芯表面凹凸不平，包衣设备清理不彻底，包衣液本身存在杂质，包衣喷枪位置不合理包衣温度过高。

解决方案：提高片芯平整度及光滑度，检查包衣设备是否清洗干净，符合清场要求，包衣液进行过筛处理，将杂质筛除调整喷枪距片床距离（20 ~ 30cm），降低片床温度（35 ~ 45℃）。

12 麻点

素片或丸芯表面有麻点，薄膜衣本身无任何可见破坏。素片耐磨性差，硬度不够是衣层出现麻点的主要原因。

原因：片床温度过高，超过片芯中一种或多种组分的熔点。片芯硬度不够，开始包衣时，片芯摩擦力大。包衣材料溶解不均匀。包衣锅转速过快。

解决方案：降低包衣片床温度，使片床温度控制在片芯中各组分的熔点以下。提升素片质量，增加片芯耐磨性和硬度。调节搅拌速度、控制搅拌桨与桶底距离，增加溶解时间使包衣材料充分溶解。降低包衣锅转速，减少包衣前片面的摩擦。

13 针孔

素片自身有针孔现象或包衣过程中泡沫破裂后，薄膜衣层内形成塌陷的小孔。

原因：素片质量问题和包衣过程中在片面形成的泡沫是包衣片出现针孔的主要原因。制粒颗粒过干，颗粒不均匀，导致基片颗粒含水量不同。压片机压力不够，制粒时加入的粘合剂浓度不够。包衣液搅拌过快出现大量泡沫，包衣液喷量过大，雾化效果不佳。

解决方案：适当调整压片工艺，改善素片质量，从制粒颗粒的均匀度、含水量，加大压片机压力，提升粘合剂浓度几方面控制。降低包衣液搅拌速度，适当增消泡剂。调整包衣液喷量，提升雾化效果。

14 火山凹坑

衣膜表面产生类似火山口样地小坑。

原因：包衣液黏度（固含量）大，雾滴粒径大。喷枪距片床距离大。雾化气压小，雾流不稳定。

解决方案：调整包衣液黏度（固含量），使雾滴粒径均匀。雾滴粒径随喷枪距片床的距离加大而增大。增加雾化气压，雾化气压增加则雾滴粒径减小，减小喷液流量，喷雾流量增加则雾滴粒径增大。

15 龟裂

片剂顶部的薄膜衣破裂，裂纹本身很微小，并且龟裂现象通常比较容易观察到，有时也会不明显，则需要放大才能够看到。

原因：包衣剂配伍不合理，衣膜的机械强度较低，片芯包造过程中吸潮造成热膨胀，片芯的热膨胀系数与包衣膜差别较大，片芯压片后的反弹，雾化气压大，包衣液粘度低。

解决方案：调整包衣配伍，增加衣膜可塑性，使衣膜机械性能提高，控制薄膜衣对水的通透性，限制片芯体积的改变，减少薄膜内因力的产生，增加衣膜拉伸强度，控制片芯质量，避免压片后反弹，提高包衣液固含量，调整雾化气压。

16 白斑

薄膜包衣后片面出现云状的白色斑点或模糊不清。

原因：片芯为浸膏片或含有的溢出的成分，包衣防潮、防溢出效果不好，包衣温度过高，是片剂易挥发成分溶解，片芯中的糖分出现结晶现象。

解决方案：针对片芯特性，严格控制片芯的和包衣片的储存环境，避免在高温高湿环境下放置，完善包衣配方，增强包衣的防潮和防溢出效果。降低包衣温度，避免片剂易挥发成分溶解，掌握好包衣参数避免因片芯吸潮，温度高而引起的糖分结晶情况。

总之，要想获得良好的薄膜包衣，要记住以下四个原则：

- 1.片心硬度要够硬，否则开始包衣时，片心与锅壁反复摩擦，将会出现松片、麻面等现象；
- 2.片床温度要保持恒定；
- 3.设备中溶剂蒸发量与喷液过程中带入的溶剂量要保持平衡，即溶剂蒸发与喷液速率处于动态平衡；
- 4.薄膜包衣片面平整、细腻的关键在于整个过程中要掌握锅温、喷量、转速三者之间的关系。

一个质量过硬的片芯连同设计合理的薄膜包衣处方，称手的包衣设备，会使包衣操作变得非常简单。操作时，包衣液的雾化程度直接影响包衣所成衣膜的外观质量，而喷液的雾化效果直接由雾化压力以及雾化系统决定。喷雾开始时，掌握喷速和吹热风温度的原则是：使片面略带湿润，又要防止片面粘连，温度不宜过度过低。若温度过高，则干燥太快，成膜容易粗糙，片色不均；若温度过低，或喷速过快，则会使锅内湿度过度高，很快就会出现片粘连等现象。锅的转速与包衣操作之间的关系是：转速低，衣膜附着力强；转速高，衣膜附着力差，易剥落。包衣过程中，温度过低，喷量过大，片子流动滞留，则有可能会出现粘片现象。这时可加大转速使其改善，必要时还可适当调节温度和喷量、喷程等加以克服。

薄膜包衣过程中还会遇到很多问题，我们需要不断学习总结。必须认识到，为了得到良好的包衣结果和操作效果，要建立一个最适合的包衣条件。必须设立好可获得最佳结果的片床或出风温度，然后用平衡喷量与三个干燥参数（进风温度，进风量和出风量）的方法来保持这个条件。

参考文献

- 1.药剂学 第5版，崔福德，人民卫生出版社，2006-06。
- 2.片剂包衣的工艺和原理，【英】郑俊民_主译，中国医药科技出版社，2003-7。
- 3.薄膜包衣技术难点及解决方案，宋宇飞，Beverly Schad，森馨香精色素科技(中国)有限公司，森馨香精色素科技有限公司，中国药物经济学，2015年01期。
- 4.薄膜包衣质量的影响因素及“恒压变量供液系统”的重要性，王小伦，温州市制药设备厂，机电信息，2005年08期。
- 5.薄膜包衣技术常见问题解决方法探索，密善武等，山东齐都药业有限公司，齐鲁药事，2011年12期。

药事纵横征稿启事



药事纵横是一个开放，由自愿者组成的团体，由以下成员组成：Voyager88，雷道安，Herman，梅希，文竹，duke，子炎，ZMJ和曾文亮。欢迎有志之士加入我们团队。投稿、合作、加专业群请加微信437180999，药事纵横二千人QQ群22711855

责任编辑：文竹