

包衣锅和全自动包衣造粒机制备微丸的方法比较

陈 黎 陈梅新(浙江金华 321017 浙江亚峰药厂)

摘要 目的:比较包衣锅和全自动包衣造粒机制备微丸的方法。方法:对分别采用包衣锅和全自动包衣造粒机制备微丸的方法及微丸的各项指标进行比较。结果:全自动包衣造粒机制备的微丸堆密度大、休止角小、填充装量差异小,全自动包衣造粒机制备微丸既能保证微丸质量,又能提高效益。结论:用全自动包衣造粒机制备微丸取代包衣锅制备法具有可行性。

关键词 全自动包衣造粒机;微丸;制备;填充;复方氨酚烷胺胶囊

Comparison of Two Methods for the Preparation of Pellets

Chen Yun, Chen Meixing (Zhejiang Yafeng Pharmaceutical Factory, Jinhua 321017)

ABSTRACT **OBJECTIVE:**To comparison the methods of bed-coating and automatic bed coating granulator preparation of pellets. **METHOD:**Compound pellets were prepared by both methods of bed-coating and automatic bed coating granulator. **RESULTS:**Automatic bed coating granulator preparation of pellets has biggest bulk density, smallest caesural-corner and filling quantitative difference. The methods of automatic bed coating granulator preparation of pellets is good for both quality and advance efficiency. **CONCLUSION:**Automatic bed coating granulator preparation of pellets method can replace the bed coating preparation method.

KEY WORDS automatic bed coating granulator, pellets, preparation, filling, Compound Paracetamol and Amantadine Hydrochloride Capsules

复方氨酚烷胺胶囊是以球形微丸的形式填充于胶囊中, 与以颗粒或粉末形式填充的胶囊相比较, 有其独特的优点:

①微丸外观光洁,粒度一致;②球形微丸表面积小,贮存时受湿、热、空气的影响最小,因而贮存稳定性好,保证产品质量稳定;③微丸崩解溶化性优,疗效发挥快;④微丸在胃肠道分布面积大,生物利用度高,刺激性小;⑤受消化道输送食物节律影响小;⑥微丸流动性好,大小均匀,易于填充。随着制药行业 GMP 管理的深入,生产自动化的提高,对微丸的质量也有了新的要求,通过对全自动包衣造粒机制备微丸的各项技术参数的探索,取得了较好的结果,本文将包衣锅和全自动包衣造粒机制备微丸的操作方法、微丸的各项指标进行比较并得出结论。

1 制备微丸的原理[于少云,王洪光,刘璐,微丸的进展[J].中国新药杂志,1999,8(12):801.]:利用干粉包敷法制造微丸,将预先制好的母丸作离心运转,使母丸均匀滚动,喷入润湿剂润湿母丸,滚动母丸的内聚力和结合力使粉料包敷上母丸,丸径增大,反复多次,直至微丸粒径达到要求。

2 材料与仪器及相关理化参数

2.1 材料与仪器:包衣锅(自制)、全自动包衣造粒机(BZJ1000F,北京航天部一院十五所)、筛丸机(自制)、双锥回转真空干燥机(GH500,江苏太仓高效干燥设备厂)、粉料(自配)、纯化水(自制)、药用乙醇(95%,杭州长征化工厂)

2.2 粉料的配制:盐酸金刚烷胺 100 份、对乙酰氨基酚 250 份、咖啡因 15 份、人工牛黄 10 份、马来酸氯苯那敏 2 份、辅料若干分别过 80 目筛,经高效混合制粒机混合均匀制得。

2.3 润湿剂:30%(V/V)乙醇溶液(31.5L/95%药用乙醇加纯化水稀释至 100L)。

3 操作方法

3.1 包衣锅制备微丸:先将粉料加润湿剂制成软材,过筛制粒后加入包衣锅中滚制成小球,再喷润湿剂润湿母丸,然后加粉料滚动包敷,反复操作,直至大部分微丸粒径达 16~20 目,出锅,用标准筛筛分出 16~20 目微丸,大于 16 目的微丸研碎过 24 目筛后与小于 20 目的微丸混合,作下一锅次制备

微丸的母丸。

3.2 全自动包衣造粒机制备微丸:开鼓风及排风,将粉料直接加入包衣锅内,盖上锅盖,开主机运转,喷入润湿剂,直接起模,制好的母丸,在筛丸机上筛分成不同粒径范围(20~24 目、24~30 目、30 目下)的母丸,分别加入包衣锅内,加盖,边喷加润湿剂,边供粉,直至微丸粒径达到要求,抛光 5 min 后出锅。用筛丸机筛分出 16~20 目微丸及不同粒径范围的母丸,少量大于 16 目的微丸研碎过 30 目筛后混入粒径 30 目下的母丸中。

4 干微丸指标测试方法

4.1 干燥失重的测定:按 2000 年版《中国药典》二部附录 VIII L【干燥失重的测定法】测定。

4.2 堆密度的测定:称微丸 60g(G)于 100 ml 量筒中,振拍至体积不再减少为止,读出实际体积 V,计算堆密度,堆密度 = G/V(g/cm³)

4.3 休止角的测定:采用固定漏斗法。即将漏斗固定在适宜高度 H,微丸置漏斗中,使自然流下成堆,至圆锥体的顶端刚好接触到漏斗出口时为止,测定圆锥底面的半径 r,计算休止角,休止角 = arctg(H/r)。

4.4 装量差异的测定:按 2000 年版《中国药典》二部附录 I E 之胶囊剂项下【装量差异】检查法检测。

5 全自动包衣造粒机制备微丸各项参数的确定:对润湿剂喷加速度和供粉速度与电机转速之间的关系进行测定,建立对应关系;采用淀粉制备空白丸对微丸制备工艺进行探索,确定了锅内微丸数量与主机转速、鼓风量、润湿剂喷加速度、供粉速度的关系,其结果见表 1。

6 各项指标比较

6.1 根据设备的运行确认和性能确认统计设备及湿微丸的技术指标:

6.2 两种制备方法随机各抽取连续生产的三批复方氨酚烷胺胶囊生产操作记录进行统计,各项指标情况见表 3、4、5:

表 1 全自动包衣造粒机制备微丸各项参数

制丸时间 (min)	锅内微丸		主机转速 (r/min)	鼓风 (Mpa)	加润湿剂		加粉料	
	粒径	数量 kg			电机转速 (r/min)	喷加速度 (g/min)	电机转速 (r/min)	供粉速度 (g/min)
0	30 目下	7	80	0.02	110	200	20	890
15	24~30 目	20~25	100	0.04	160	320	25	1230
25	20~24 目	25~35	120	0.05	240	460	30	1380
45	16~20 目	35~65	120	0.05	0	0	0	0

表 2 设备和湿微丸的技术指标

制备设备	生产能力 (kg/锅)	主机转速 (r/min)	制备时间(h)	制备方法	设备数量 (台)	锅次 (次)	粒径 16~20 目湿微丸 外观	收得率 %	水分 %
包衣锅	20±5	30	10~11	敞口操作	6	12~16	圆整、均匀	56	14.6
全自动包衣造粒机	60±5	80~120	10~12	先润湿后加粉 密封环境下 边润湿边加粉	1	10~12	微丸外层粘有细粉 圆整、均匀、光洁	85	9.5

表 3 湿微丸指标

批 号	制备设备	数量(kg)	润湿剂(kg)	干燥失重(%)	外 观	湿余母丸(kg)
9902161	包衣锅	409.80	62.7	14.2	微丸圆整 均匀 略带细粉	164.94
9902171	包衣锅	434.81	67.1	15.3	微丸圆整 均匀 略带细粉	160.25
9902181	包衣锅	448.76	70.8	14.6	微丸圆整 均匀 略带细粉	139.22
020307	全自动包衣造粒机	537.52	92.3	9.3	微丸圆整 光洁 均匀	33.60
020308	全自动包衣造粒机	543.54	93.8	9.7	微丸圆整 光洁 均匀	30.06
020309	全自动包衣造粒机	536.26	92.5	9.5	微丸圆整 光洁 均匀	31.88

注 :9902161 ,9902171 ,9902181 批投料量均为 396kg ,020307 ,020308 ,020309 批投料量均为 492kg 。

表 4 湿微丸真空干燥后各项指标

批 号	干燥时间(h)	干燥温度(℃)		真空度(Mpa)	干丸数量(kg)	细粉(kg)	结块(kg)
		控温	料温				
9902161	14	38 ~ 98	22 ~ 80	-0.077 ~ -0.088	347.55	3.77	1.68
9902171	14	38 ~ 98	23 ~ 80	-0.072 ~ -0.089	369.22	3.35	2.3
9902181	14	38 ~ 98	22 ~ 80	-0.076 ~ -0.088	393.37	3.38	0.8
020307	10	46 ~ 98	23 ~ 80	-0.079 ~ -0.090	500.96	0.76	0
020308	10	46 ~ 98	24 ~ 80	-0.078 ~ -0.088	503.34	0.56	0
020309	10	46 ~ 98	24 ~ 80	-0.075 ~ -0.088	500.24	0.70	0

注 :因干微丸的干燥失重一般为 2.0 ~ 2.6 % ,而粉料的干燥失重仅为 0.4 ~ 0.6 % ,故干微丸数量较投料量大。

表 5 干微丸指标及全自动填充机填充装量差异

批 号	干燥失重(%)	堆密度 g/ cm ³	休止角(°)	填充装量差异(%)
9902161	2.3	0.69	30.1	-7.2 ~ 1.7
9902171	2.2	0.67	29.8	-4.6 ~ 3.9
9902181	2.6	0.67	30.5	-4.8 ~ 4.2
020307	2.1	0.75	27.2	-2.2 ~ 1.8
020308	2.1	0.76	27.4	-1.5 ~ 1.9
020309	2.3	0.76	27.6	-1.0 ~ 1.5

注 :六批干微丸外观描述均为圆整 ,色泽一致 ,大小均匀 ,光洁的淡黄色微丸。

7 讨论

鉴于以上比较结果 ,采用全自动包衣造粒机制备微丸 ,其制备全过程在密闭环境中进行 ,边润湿母丸边供粉 ,产尘少 ,利于劳动保护 ;整个操作过程中供粉、喷润湿剂和筛丸均由自动和半自动设备完成 ,避免了人对药品的污染 ,同时也降低了操作人员的劳动强度 ;各锅次出丸率高(每锅次粒径 16 ~ 20 目湿微丸的收得率达 85 %) ,母丸量易控制 ,每批操作剩余的母丸量不到包衣锅制备微丸的 1/5 ,能保证批数量的相对稳定 ;全自动包衣造粒机转速快 ,转子离心力大 ,制得的微丸结实、圆整度好、光洁 ,操作过程中不断有洁净风鼓

入 ,使湿微丸得到预干燥 ,湿微丸的干燥失重比包衣锅制备法低 5 % ,既缩短了真空干燥的时间 ,又大大减少了干燥过程中产生的细粉量 ,还消灭了结块现象 ;全自动包衣造粒机制备的干微丸堆密度大 ,保存稳定性好 ;休止角小 ,流动性好 ;填充装量差异小 ,剂量更准确。经过二年的生产实践 ,证明全自动包衣造粒机制备微丸在保证微丸质量的同时 ,既降低成本 ,缩短生产周期 ,又提高效率。因此 ,采用全自动包衣造粒机取代包衣锅制备微丸应予推广。