

如何提高包衣的效率和经济性？

现如今，包衣已成为片剂和微丸生产的一个重要组成部分——然而，在包衣应用中依然存在一些问题没有得到充分的解决，甚至有些问题已被人们习以为常，尽管它们几乎每一个都会对包衣过程产生不同程度的影响，并带来一定的经济损失。虽然很多人已经默认这些问题缺乏可行的解决方案，但事实上解决方案是存在的，并且开发得非常顺利。新一代的片剂包衣机正在以一种创新的方式应对这些旧有挑战。

文 / Oscar Benedi

包衣现有的挑战基本上来自三个方面：包衣结果的质量（即最终产品的质量），生产率及片剂包衣机的灵活性。

质量：如何持续确保高质量的包衣效果？

在考虑产品质量时，首先映入脑海的是预防缺陷——外观上的缺陷，如变色、片与片之间的颜色差异或片剂刻痕桥接；以及功能性缺陷，如薄膜开裂、药片破损、磕边或表面侵蚀。纯粹的外观缺陷有时尚可以容忍，不过一旦存在功能性缺陷，整个批次的产品就都会面临风险。根据产品的不同，它有可能带来高达六位数的损失。因此所有制药公司都在努力解决这一问题，并且每个公司都有自己的应对措施。尽管这

本文作者系 Romaco Tecpharm 的实验室经理。



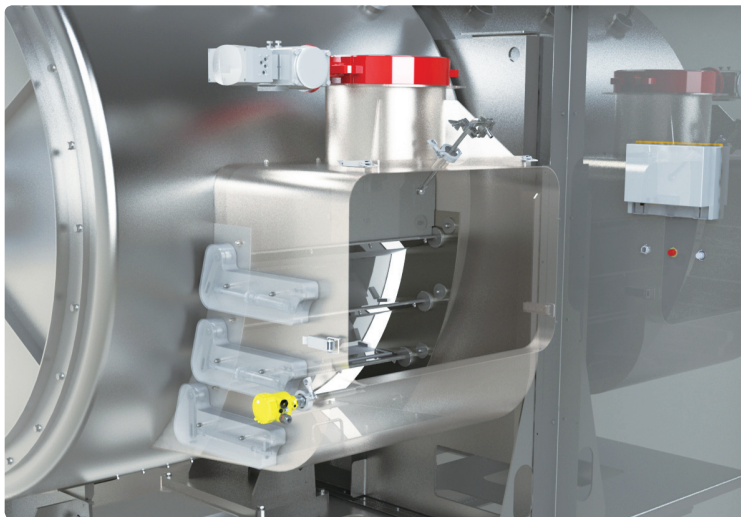
对于 TPR Optima 片剂包衣机来说，几乎所有包衣过程都是可重复的

些措施在细节上有所区别，但终归是通过定期检查参数并在必要时进行调整来稳定包衣工艺。目前，增加和简化这种过程控制的常用方法是提高技术反馈，即研究技术系统如何很好地、快速地为操作人员提供关于过程和产品质量的反馈。收到反馈后，操作员就有责任做出相应的反应。这无疑是一个有效的解决方案，但它是否足以实现真正的过程稳定呢？

事实上，这种方法存在相对大的纰漏和不确定性，因为在这种方法中，包衣过程的调节和优化完全取决于操作员的专业知识、经验和能力水平。如果劳动力市场上恰巧技术工人短缺，没有合适的技术操作员怎么办？如果专家退休或在休假，又没有合适的替代者怎么办？如果只有一个合适的操作员，无人轮班，但却需要进行 20 个小时或更长时间的包衣生产怎么办？撇开所有这些以

及更多的类似情况不谈，即便是对于最有经验的操作员来说，获得理想的包衣效果并跟踪所有的参数也绝非易事，特别是如果产品的批量大小会发生变化、包衣过程比较复杂或要求很高（如对湿度或温度非常敏感），整件事便更是难上加难。

这种不确定性的解决方法是采用自动化程度更高的实现包衣过程，优秀的自动化包衣不仅能够控制相关参数、向操作员反馈，还应该能够进行全自动的调整。来自 Romaco Tecpharm 的新型 TPR Optima 有孔包衣机便能够做到这些。它可以监测温度、湿度、流速、批量等参数，为特定产品获得预定的理想包衣条件，从而尽可能地降低损失部分或整个批次的风险。可以说，对于 TPR Optima 片剂包衣机来说，几乎所有包衣过程都是可重复的——无论其包衣过程多么复杂。当然，包衣过程仍然需要拥有专业知识的操作员，也可以进行人工干预。但是，几乎完全自动化的包衣过程确保了操作员无需成为一个专家，就能通过这项技术实现稳定的高质量产品，它有点类似于汽车上的自动驾驶程序。这种能自我调节的包衣过程究竟是什么样子



持续打开的排风挡板控制着气流和路径，因此设备能够根据不同的批量大小实现精确的包衣和干燥过程

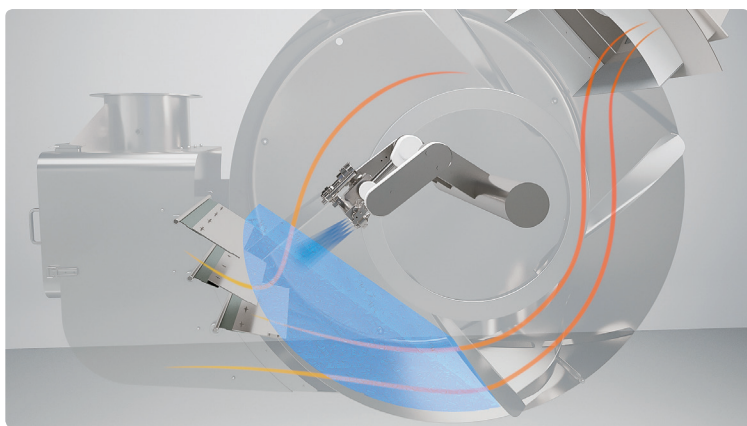
的呢？在接下来讲述第二个重要问题时，本文将进行详细描述。事实上，自动化也是优化生产率的首选手段。

生产率：如何使包衣过程变得更节省资源及成本，并具有可持续性？

长久以来，包衣过程中生产率方面存在的缺陷在某种程度上一直被视为是一种板上钉钉的事实，尤其是包衣液的浪费已经成为了一种可广泛容忍的缺陷，屡见不鲜：在包一种产品时，计划配置的包衣液量常常比理论上需要的多 50%，因为高达 40% 的损失

被认为是正常的。对于“标准”包衣，这可能并不意味着任何重大的经济损失，但对于功能性包衣，如带有活性药物成分（API）的包衣或控释包衣，情况就完全不同了（这些功能性包衣材料或 API 的单价比普通薄膜包衣材料要高很多）。但是，即使是标准的包衣，也有着清洁和处理费用的隐性成本，更不用说物流费用，因为如果需要更多的包衣液，就必须运输和储存更多的包衣液。除此之外，考虑到全球可持续发展意识的高涨和相应的法律规定，这种形式的“资源浪费”和造成的“环境影响”从长远来看已经不再是一种合适的选择。制药企业必须现在就做出反应，否则就会落伍。

解决这一问题的答案也是自动化，更准确地说，是自动包衣液喷雾和干燥的自动调整。从技术上讲，这在 TPR Optima 中是这样实现的：利用声呐技术，用声波传感器连续测量装载的批量（片床高度）和倾斜度（片床倾角），倾斜度将根据锅体的转动速度而变化。如果需要对喷雾距离或喷洒角度进行调节，使之更为



使用声呐技术连续测量批量大小（片床高度）和片床倾角



新一代的片剂包衣机：Romaco Tecpharm 的 TPR Optima



可自动伸长、带有可自动调节的活动喷嘴，可以实现从 10% ~ 100% 的可变批量

理想，智能系统会在包衣过程中通过带有三点伸展机构的喷枪臂来进行在线调节——设备无需为调节而暂停。干燥是通过锅体内产生的真空度来自动调节的，真空度会根据批量大小而变化，并通过自动排风挡板来调节，排风挡板可以独立和连续地打开；这种设计允许精确地调节气流通片床的路径，确保包衣液不会轻易地在喷向药片过程中，还未到达药片表面形成衣膜就随着工艺风排出。目前，在包衣过程中完全没有包衣液损失是不可能的，但

利用 Romaco Tecpharm 公司的新技术，只需要增加 10% ~ 15% 的包衣液，而不是 40%。这就有了很大的不同。不过，自动化解决方案的“可持续性”并不局限于减少包衣过程中的喷雾（包衣液）损失和清洗过程中的水消耗。它拥有着更高效的干燥功能，以及无需中断包衣过程即可进行调整的功能，这些能够使工艺时间缩短数个小时。在实际包衣之前，由于 TPR Optima 实际上会根据配方和相关参数进行自我调整，因此在新批次的微调 and 准备过程中

还可以进一步节省时间。不仅如此，设备还提供了在包衣过程中取样的选项。这样一来，便可以在不牺牲时间的情况下满足监管要求。所有这些功能结合起来，TPR Optima 可以大大降低能源的使用。

另外，这种技术有着很好的适应性，在一台设备内批量大小的可变性非常大，这不仅提高了生产率，还能提高灵活性——这恰好是第三个重要的问题。

灵活性：如何才能为不断变化的行业趋势、市场和客户需求做好万全准备？

几乎每一位从事包衣生产的人迟早都要因某种情况遭遇扩大和缩小规模的挑战，具体来说，主要有以下几种情况：

- (1) 当为不同的国家生产药品，必须根据不同的市场要求改变批量大小时；
- (2) 当因随后的批量只按之前批量的 10% 进行生产而需要进行验证时；
- (3) 当根据 CXO 合同生产时，必须处理非常宽范围的批量时；
- (4) 当进行从实验室到生产规模的转换时；
- (5) 当市场需求随时间发生变化时。

在购买包衣及其他制药设备时，往往会忽略掉第 5 点，尽管它非常重要。毕竟，对于高质量的生产设备来说，生命周期超过 20 年并不罕见，而在这么长的时间内市场要求几乎不可避免地会发生变化。因此，对于所有的包衣供应商来说，扩大批量的能力基本上就是面向未来的能力。

那么对于制药公司来说，扩大和缩小规模的难点在哪里？首

先，这意味着公司至少需要两台机器，一台用于生产小批量产品，另一台用于生产大批量产品，因为大多数包衣机没有足够大的批量范围。通常情况下，一台包衣机的批量最多只能降低到最大批量的40%。因此，扩大和缩小规模需要公司采购多台设备，这意味着非常高的投资成本、能源消耗和空间需求。此外，工艺参数不能简单地从一台机器转移到另一台机器上——即使它们是同一品牌、同一型号也不行。因此，还必须进行相对大量的手动调整，于是便又出现了在设备与批量大小不同的情况下如何确保所有产品的高质量和统一性的问题。同时，在手动调节时，大量的工作也意味着需要更多的时间。

对此，拥有自动适应性的TPR Optima也提供了一种改进方法。它能够监测批量大小并根据批量大小进行调节，因此仅用一个锅体（包衣滚筒），其批量大小范围便可在10%~100%装量之间进行调节。这就免除了仅仅因为有不同的批量要求而使用多台机器的必要，省却了为不同设备设置正确参数所需的时间和人力，

降低了发生错误和不精确的风险。更重要的是，这不仅适用于不同规模的验证和批次，也适用于单一包衣工艺内的体积（片床高度）变化，如多层包衣。事实上，具有这种宽批量范围的包衣机已经存在了一段时间，但这些技术解决方案的批量大小变化必须通过更换锅体和手动调整来实现，它们解决了需要购买多台机器的问题，但没有消除人工干预带来的风险。此外，锅体的更换会带来额外的劳动和清洁工作，即使是在使用相同活性成分的不同批次间也存在这一问题。在只使用一个锅体就可以达成宽范围的情况下，传统的换锅体方式也在很大程度上变得过时了。

包衣灵活性方面存在的另一个挑战是如何在没有重大技术变化的情况下改变包衣介质（包衣液）本身。一些生产公司可能会需要这样做。例如，由于配方成分即将被禁用，包衣液很可能就需要重新配制，比如二氧化钛，在欧盟的食品生产中已经被禁止。目前很多公司正在寻找一个适当的替代品，同样的情况也适用于药品生产。目前存在着在包衣液

中采用更多天然成分的趋势，如放弃酒精而采用水性溶剂，这也可能需要对配方进行修改。

自动化参数调整在这方面也展现出了优势。在寻找新配方的过程中，专家们可以集中精力研究配方，而将其他工作交给机器。除此之外，由于采用自动化后工艺时间更短，在一定时间内专家可以进行更多的配方试验，研发效率也得到了进一步的提高。如果采用水性包衣液，如何节省时间将是一大问题，因为水性包衣液的干燥阶段较长。在这种情况下，进行尽可能好的干燥是特别重要的，因为过多的湿度是造成产品缺陷的主要因素之一。而TPR Optima的“完全”自动化可以进行更有效的干燥，不会像以前传统的技术那样对过程造成影响。

结论和展望

在包衣方面，实行更高的自动化程度有着很大的优化潜力。更短的工艺时间、持续的高产品质量、节省时间和成本以及节约资源只是其中的一部分收益。像TPR Optima这样具有丰富技术可能性的片剂包衣机将是包衣的未来。事实上，它也已经在为药品创新提供支持。寻找新的活性成分是一项非常长期的任务，因此未来几年内，许多新产品将通过重组已知的API或新的药物输送形式来进行开发，而包衣将在这类应用中发挥核心作用。未来将会有更多的产品在包衣层中含有活性成分，将会有更多公司对过去通常不可被包衣的产品进行包衣。开拓这些创新发展的先决条件之一便是能稳定包衣过程的自动化技术，它将使包衣变得更加高效和可持续。



自动工艺流程节省了时间、能源和包衣液