膜剂涂膜机的调试及涂布工艺参数验证

王 兵[1]，吴王平[2]，何军焘[3]，袁春平[1]，陈 芳[1*]

（1. 中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 上海欣峰制药有限公司，上海 201506；
3. 上海黄海药检仪器有限公司，上海 200070）

摘要：对膜剂涂膜机的关键单元进行调试，考察了加料高度对空白膜厚和重量差异的影响、刮刀高度对膜厚和溶化时间的影响、送风风速和排风风速对干燥温度的影响，以及走带速度的稳定性。使用该设备在 GMP 生产车间制备了 3 批、每批 10 万片的他达拉非口溶膜，并进行了涂布工艺参数验证，评价该设备的涂布均匀性和稳定性。结果表明，该设备可在 30 ～ 120 ℃范围内稳定地控制加热温度；走带速度在 0.1 ～ 2.0 m/min 内可调，实测值与设定值的误差在 ±1％以内；最大产量约为每 8 h 生产 48 万片。3 批他达拉非口溶膜的厚度为 60 ～ 64 μm，重量差异分别为 －2.06％～ +1.37％、－3.34％～ +2.68％和 －1.89％～ +2.05％；连续涂膜 6 h，口溶膜的厚度和宽度均未发生明显变化，涂膜前、中和后段含量均匀度较好，*A*+2.2*S* 为 2.3 ～ 7.4。因此该设备可满足膜剂产业化生产的基本要求。

关键词：涂膜机；膜剂；他达拉非；口溶膜；工艺参数

中图分类号：TQ460.5；R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)03-0397-09

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.03.012

Commissioning of the Film Coating Machine and Verification of Casting Process Parameters

WANG Bing[1], WU Wangping[2], HE Juntao[3], YUAN Chunping[1], CHEN Fang[1*]

(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Sinopeak Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201506; 3. Shanghai Huanghai Drug Control Instrument Co., Ltd., Shanghai 200070*)

ABSTRACT: This research conducted a commissioning on the critical components of the film coating machine, by investigating the impact of the feeding height of casting mixture on thickness and weight variation of the blank films, the effect of casting height on film thickness and disintegration time, the influences of air flow rates at inlet and outlet on drying temperature, and the consistency of running speed. Three batches of tadalafil orodispersible films (ODFs) with 100 000 pieces per batch were prepared with the machine in a GMP workshop, and the casting process parameters were verified to evaluate the casting uniformity and stability of the equipment. The results showed that the heating temperature could be steadily controlled within the range of 30 – 120 ℃, the running speed could be accurately set within the range of 0.1 – 2.0 m/min and the deviations between the measured and set values were within ±1％. Additionally, the equipment offered a maximum output of approximately 480 000 pieces per 8 hours. The thickness of the three batches of ODFs was 60 – 64 μm, and weight variations of three batches were －2.06％ to +1.37％, －3.34％ to +2.68％, and －1.89％ to +2.05％, respectively. There were no significant changes in the thickness and width of the films during the continuous operation of the equipment for 6 hours, and the films sampled from the front, middle and rear sections of the liner performed well on content uniformity with the values of *A*+2.2*S* ranging from 2.3 to 7.4. In conclusion, this equipment can basically meet the requirements of the industrial production for pharmaceutical films.

Key Words: film coating machine; pharmaceutical film; tadalafil; orodispersible film; process parameter

膜剂结合了固体制剂剂量准确和液体制剂剂量灵活、易于给药等特点[1]。根据给药途径不同，分为口用膜、眼用膜、阴道膜和牙周膜等。其中，口用膜剂可分为口溶膜（orodispersible films，ODFs）、口颊膜（buccal films，BFs）、舌下膜和口腔贴膜[2]。口溶膜为吞咽困难、有呕吐倾向和精神疾病的患者群体提供了一种传统口服制剂的替代品[3]，在儿童用药、精神类疾病患者用药以及特殊患者用药等方面具有潜力。近年来，国内外上市及申报的膜剂以口溶膜居多。2021 年全球口溶膜市场规模约为 3.915 亿美元，预计 2028 年将达到 7.673 亿美元[4]。

膜剂的制备方法有流延法、热熔挤出法、静电纺丝法和 3D 打印法等[2]。流延法是目前唯一应用于膜剂工业生产的技术，系将药物与辅料溶解或分散在适当的溶剂中，制备成均匀的浆液，脱泡后用涂膜机涂布，最后干燥成膜。规模化生产用涂膜机制得的薄膜通常较宽，需由分切机按照所需尺寸裁去废边，再纵切成所需宽度，经扩位器分成多条，然后按所需长度横切，制得单片膜剂，最后由包装机进行包装[5]。国产膜剂涂膜机最早由医药先进制造国家工程研究中心（原药物制剂国家工程研究中心，前身为上海医药工业研究院制剂室）于 20 世纪 70 年代研制并投入生产[6—7]。2010 年设计并研制的、具有自主知识产权的新型膜剂涂膜机[8—9]，能直接按照所需宽度涂布多条膜，再分切至所需长度，可省去裁废边及纵切的工序。为进一步满足膜剂大规模产业化生产的需要，同时符合 GMP 车间的使用要求，本中心又在原设备基础上进行改进，升级了基带纠偏模块，加强了设备的保温、隔音效果，提高了精度和稳定性。本研究中，调试了该装置的定量下料单元、刮涂单元、热风干燥单元和收放卷单元，以确定相关参数范围，并以他达拉非（tadalafil，**1**）为测试药物，制备了 3 批、每批 10 万片的 **1** 口溶膜。在制备过程中，主要考察刮刀高度、干燥条件对 **1** 口溶膜质量的影响，以及该设备的涂膜均匀性和涂膜稳定性，确定了 **1** 口溶膜的关键工艺参数，为国产涂膜机的工业应用提供帮助。

1　仪器与试药

XS205DU 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）；915KF 型水分仪（瑞士 Metrohm 公司）；LB-2D 型崩解仪（上海黄海药检仪器有限公司）；LC-20A 型高效液相色谱仪（日本 Shimadzu 公司，包括 LC-20AD 型泵、SIL-20AHT 型自动进样器和 SPD-20A 型检测器）；MJ150 型膜剂涂膜机和 MJF180 型膜剂分切包装机（医药先进制造国家工程研究中心和上海黄海药检仪器有限公司共同研制）。

1 原料药（天士力帝益药业有限公司，含量 100.0%，批号 20210401）；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99.8%，批号 510170-202102）；HPMC（美国陶氏化学公司，规格 E3、E15）；蔗糖（漳州市漳福糖业有限公司）；低取代羟丙纤维素（HPC-L，日本曹达株式会社）；二氧化钛（江苏沪申钛白科技有限公司）；枸橼酸、甘油（湖南尔康制药股份有限公司）；三氯蔗糖（江西阿尔法高科药业有限公司）。

2　方法与结果

2.1　设备构造

涂膜工艺中需要设定并精确控制的关键工艺参数包括加料高度（即浆液的液面高度）、刮刀高度、加热温度、送风风速、排风风速和走带速度等。因此，涂膜机由定量下料单元、刮涂单元、收放卷单元和热风干燥单元等组成，外观如图 1A 所示。涂布过程示意图如图 1B 所示：浆液经刮刀刮涂成湿膜，收放卷单元带动载有湿膜的聚对苯二甲酸乙二醇酯薄膜基带向前移动，经热风干燥成膜。整机通过可编程逻辑控制器（programmable logic controller, PLC）控制（图 1C）。

定量下料单元包括料桶、蠕动泵、浆液分条器和液位传感器 4 个部分。浆液通过蠕动泵从料桶输送至分条器，在涂布过程中通过液位传感器实时监测并控制浆液保持在设定的高度。刮涂单元通过固定刮刀高度将浆液经分条器刮涂成单条或多条具有

收稿日期：2023-07-19

作者简介：王　兵（1991—），男，硕士研究生，助理研究员，专业方向：速释制剂和黏膜给药制剂。

通信作者：陈　芳（1979—），女，博士生导师，研究员，从事速释制剂和黏膜给药制剂的研究与开发。

E-mail：chenfang2001@hotmail.com

相同宽度和厚度的湿膜。热风干燥单元主要由送风机、排风机、过滤器、加热器、干燥风管和温度传感器 6 个部分构成。干燥风管分为 4 个区间（如图 1B 所示），每个区间安装 1 个温度传感器。区间 1 为控温区间，该区间的温度可通过温度传感器实时反馈给 PLC；而 PLC 则通过对比结果来开启或停止加热功能，以使控制区间的温度维持在设定范围内。区间 2 ～ 4 为温度梯度区间，通过设定送风风速和排风风速可调节温度梯度。收放卷单元主要实现基带的走带和收放卷动作，使基带以稳定的轨迹和恒定的速度输送。

2.2 膜剂的制备

空白膜：称取蔗糖 100 g、枸橼酸 5 g、三氯蔗糖 5 g、二氧化钛 5 g 和甘油 10 g，加至纯化水 1 500 mL 中，搅拌至分散均匀；加入 HPC-L 175 g、HPMC E3 100 g 和 HPMC E15 100 g，高速搅拌使物料混合均匀，真空脱泡，得空白膜浆液。

1 口溶膜：称取 **1** 原料药 1 000 g，加至纯化水 15 000 mL 中，分散均匀；加入枸橼酸 50 g、三氯蔗糖 50 g、二氧化钛 50 g 和甘油 100 g，搅拌溶解；加入 HPC-L 1 750 g、HPMC E3 1 000 g 和 HPMC E15 1 000 g，高速搅拌使物料混合均匀，真空脱泡，得 **1** 口溶膜浆液。

打开涂膜机，设定干燥温度、送风风速、排风风速、走带速度和刮刀高度，安装分条器，取上述空白膜或 **1** 口溶膜的浆液，涂布、干燥成膜。

2.3 口溶膜的质量评价指标及测定方法

2.3.1 溶化时间测定[10]

取本品，用回形针夹住，照 ChP 2020 年版四部通则 0921 崩解时限检查法片剂项下的方法检查，观察并记录口溶膜全部溶化并通过筛网的时间。

2.3.2 水分测定

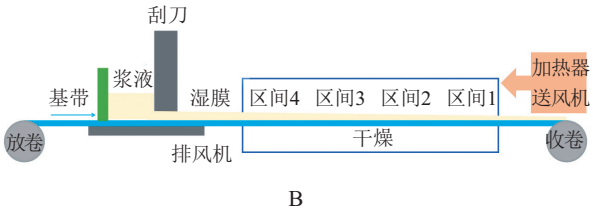
照 ChP 2020 年版四部通则 0832 水分测定法第一法，设定预混合时间 5 min 后开始滴定，记录机器自动计算的含水百分数。

2.3.3 含量和含量均匀度

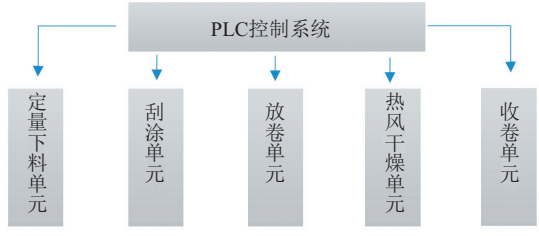
色谱条件：色谱柱 Agilent ZORBAX RX-C_8 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相 乙腈、水和三氟



A



B



C

图 1 膜剂涂膜机外观（A）、涂布过程示意图（B）和涂膜机各单元关系图（C）

Fig.1 Picture of the Film Coating Machine (A), Schematic Diagram of the Casting Process (B), and the Interconnections among Critical Components of the Film Coating Machine (C)

乙酸（体积比 35 ∶ 65 ∶ 0.1）；检测波长 285 nm；流速 1.0 mL/min；柱温 40 ℃；进样量 10 μL。本色谱条件下，**1** 质量浓度 c 在 70.31 ～ 130.58 μg/mL 范围内与峰面积 A 线性良好，标准曲线方程 A = 19 339.616 0c − 1 100.571 4，r=0.999 8。计算得日内 RSD 为 0.22%（n=6），日间 RSD 为 0.65%（n=12），平均回收率为 100.4%（n=9）。

取 **1** 口溶膜适量（约相当于含 **1** 10 mg），置 100 mL 量瓶中，加 50% 乙腈溶液溶解并定容，过滤，作为供试液。另取 **1** 对照品适量，加 50% 乙腈溶液溶解制成约 0.1 mg/mL 的溶液，作为对照品溶液。分别进样测定，按外标法计算含量和含量均匀度。

2.3.4　厚度测定

采用微米千分尺对口溶膜中心位置进行测量。

2.3.5　重量差异

取供试品 20 片，精密称定总质量，求得平均质量，再分别精密称定各片的实际质量。将每片实际质量与平均质量相比较，即得重量差异结果。

2.3.6　有关物质

取 **1** 口溶膜适量（约相当于含 **1** 5 mg），置 20 mL 量瓶中，加 50% 乙腈溶液溶解并定容，过滤，取续滤液，作为供试品溶液。精密量取供试品溶液 1 mL，置 100 mL 量瓶中，加 50% 乙腈溶液定容，作为对照溶液。精密量取供试品溶液与对照溶液，照“**2.3.3**”项下色谱条件，分别进样测定，记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍，按外标法计算杂质的含量。

2.4　涂膜机关键单元的调试

2.4.1　加料高度

设置加料高度分别为 10、15、20、25 和 30 mm，干燥温度为 100 ℃，刮刀高度 0.38 mm，走带速度 1.0 m/min，送风风速 10 m/s，排风风速 15 m/s，使用 10 mm 分条器（单道）。取“**2.2**”项下的空白膜浆液进行涂布，按 10 mm 的尺寸分切，制备空白膜，并测量空白膜的宽度、厚度和重量差异。加料高度对口溶膜性能的影响结果如表 1 所示，加料高度在 10 ～ 30 mm 范围内，所制得的空白膜宽均为 10 mm。同一加料高度下所得膜的厚度保持一致，重量差异为 − 6.47% ～ +5.89%。加料高度由 10 mm 增加到 30 mm，膜的厚度由约 69 μm 增加至约 75 μm，这可能是由于浆液自身质量增加，对刮刀处造成挤压所引起的，因此生产过程中需要固定加料高度。

表 1　**加料高度对膜性能的影响**（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Tab.1　Impact of Feeding Height of Casting Mixture on the Performance of the Films（$\bar{x}\pm s$, n=10）

加料高度 /mm	膜宽度 /mm	膜厚度 /μm	重量差异 /%
10	10±0.1	69±1.0	− 5.95 ～ +3.04
15	10±0.1	70±1.5	− 6.47 ～ +5.47
20	10±0.1	72±1.2	− 4.67 ～ +4.29
25	10±0.1	74±1.2	− 5.39 ～ +5.89
30	10±0.1	75±0.6	− 3.02 ～ +4.16

2.4.2　刮刀高度

分别设置刮刀高度为 0.30、0.35、0.38 和 0.45 mm，干燥温度为 100 ℃，走带速度 1.0 m/min，送风风速 10 m/s，排风风速 15 m/s，使用 10 mm 分条器（单道）。取“**2.2**”项下的空白膜浆液进行涂布，考察刮刀高度对膜宽度、厚度和溶化时间的影响。结果如表 2 所示，刮刀高度从 0.30 mm 增加至 0.45 mm，膜的宽度未见明显变化，厚度逐渐增加，溶化时间逐渐变慢。因此，可按照需求通过设定刮刀高度以制备不同厚度的膜，并通过评价厚度一致性验证刮刀高度的精度和稳定性。

表 2　**刮刀高度对口溶膜性能的影响**（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Tab.2　Impact of Casting Height on the Performance of the Films（$\bar{x}\pm s$, n=10）

膜性能参数	刮刀高度			
	0.45 mm	0.38 mm	0.35 mm	0.30 mm
宽度 /mm	10±0.2	10±0.1	10±0.1	10±0.1
厚度 /μm	85±1.5	72±2.1	66±2.1	58±1.5
溶化时间 /s	87±2.9	65±2.1	57±2.0	50±2.3

2.4.3　干燥条件

在刮刀高度为 0.38 mm、走带速度为 1.0 m/min 的条件下，使用 10 mm 分条器（单道），分别设置加热器温度为 30、100 和 120 ℃，送风风速为 3、5、10 和 23 m/s，排风风速为 1、3、5、10、15、20 和 28 m/s。取“**2.2**”项下空白膜浆液进行涂布，记录

各热风干燥区间的温度。

控温区（区间 1）的温度控制结果如图 2 所示。当设定加热温度为 30 和 100 ℃时，在送风风速为 3 ～ 23 m/s、排风风速为 1 ～ 28 m/s 的条件下，区间 1 的温度均能被稳定地控制在设定温度。当设定加热温度为 120 ℃时，在送风风速为 3 m/s、排风风速为 1 ～ 28 m/s 的条件下，区间 1 温度可控制在 117.2 ～ 121.7 ℃；送风风速为 5 m/s、排风风速为 1 ～ 5 m/s 时，区间 1 温度可控制在 117.2 ～ 119.7 ℃；其余风速范围，区间 1 的温度均低于 117 ℃，因此该设备的温度控制范围为 30 ～ 120 ℃，在较高温度时需合理调节风速。

区间 2 ～ 4 的温度控制结果如图 3 所示。设定加热温度为 120 ℃时，在送风风速 3 m/s、排风风速 1 ～ 28 m/s 的条件下，区间 2、区间 3 和区间 4 的温度可分别控制在 93.8 ～ 104.9、82.2 ～ 94.6 和 44.7 ～ 87.0 ℃，各区间可形成梯度温差；设定加热温度为 100 ℃时，在送风风速 3 ～ 23 m/s、排风风速 1 ～ 28 m/s 的条件下，区间 2、区间 3 和区间 4 的温度可分别控制在 78.6 ～ 93.2、68.1 ～ 89.6 和 40.0 ～ 86.0 ℃，各区间也可形成梯度温差；但当设定加热温度为 30 ℃时，各区间的温度差较小，为 25.4 ～ 28.9 ℃。

因此，可通过调节加热温度、送风风速和排风风速控制各区间的温度，将湿膜中的溶剂挥除而干燥成膜。干燥参数的设置应根据产品特性综合考虑，在保证口溶膜稳定性和干燥效果的同时，尽量提高走带速度以增大产量。针对较薄的口溶膜可加大送风风速、降低排风风速，使区间 1 至区间 4 均保持高温，提高加热效率，增加产量；对于较厚的膜，可通过降低送风风速、加大排风风速来提高区间 1 至区间 4 的梯度温差，防止区间 4 温度过高而引起的湿膜表面快速结皮、阻止内部水分挥发。

2.4.4 走带速度

在干燥温度 100 ℃、送风风速 10 m/s、排风风速 15 m/s 和刮刀高度 0.38 mm 的条件下，使用 10 mm 分条器（单道），分别设置走带速度为 0.1、0.5、1.0、1.5 和 2.0 m/min。取“**2.2**”项下的空白膜浆液制备空白膜，用秒表记录基带运行固定距离的时间，计算走带速度，考察设备的走带速度稳定性。结果如表 3 所示，实测值与设定值的相对误差在 ±1% 以内。

表 3 走带速度稳定性的试验结果（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Tab.3 Results of Stability for the Running Speed ($\bar{x}\pm s$, n=10)

设置速度 /(m·min^{-1})	实际速度 /(m·min^{-1})	相对误差 /%
0.1	0.099 9±0.000 3	－0.44 ～ +0.22
0.5	0.500 4±0.001 4	－0.22 ～ +0.33
1.0	0.999 6±0.004 5	－0.55 ～ +0.28
1.5	1.496 7±0.001 4	－0.33 ～ －0.17
2.0	2.004 6±0.003 2	+0.14 ～ +0.42

2.4.5 空白膜的生产测试

设置加热器温度为 120 ℃、送风风速为 3 m/s、排风风速为 5 m/s、刮刀高度为 0.30 mm、走带速度为 2.0 m/min，使用 10 mm 分条器（5 道）。取“**2.2**”项下空白膜浆液制备空白膜，长度分切为

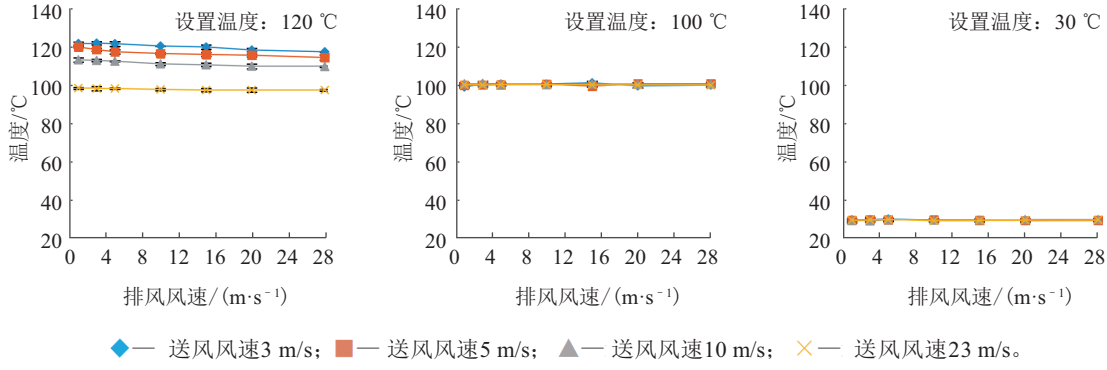


图 2 不同干燥条件下区间 1 的温度变化（n=3）

Fig.2 Temperature Changes of Section 1 under Different Drying Conditions (n=3)

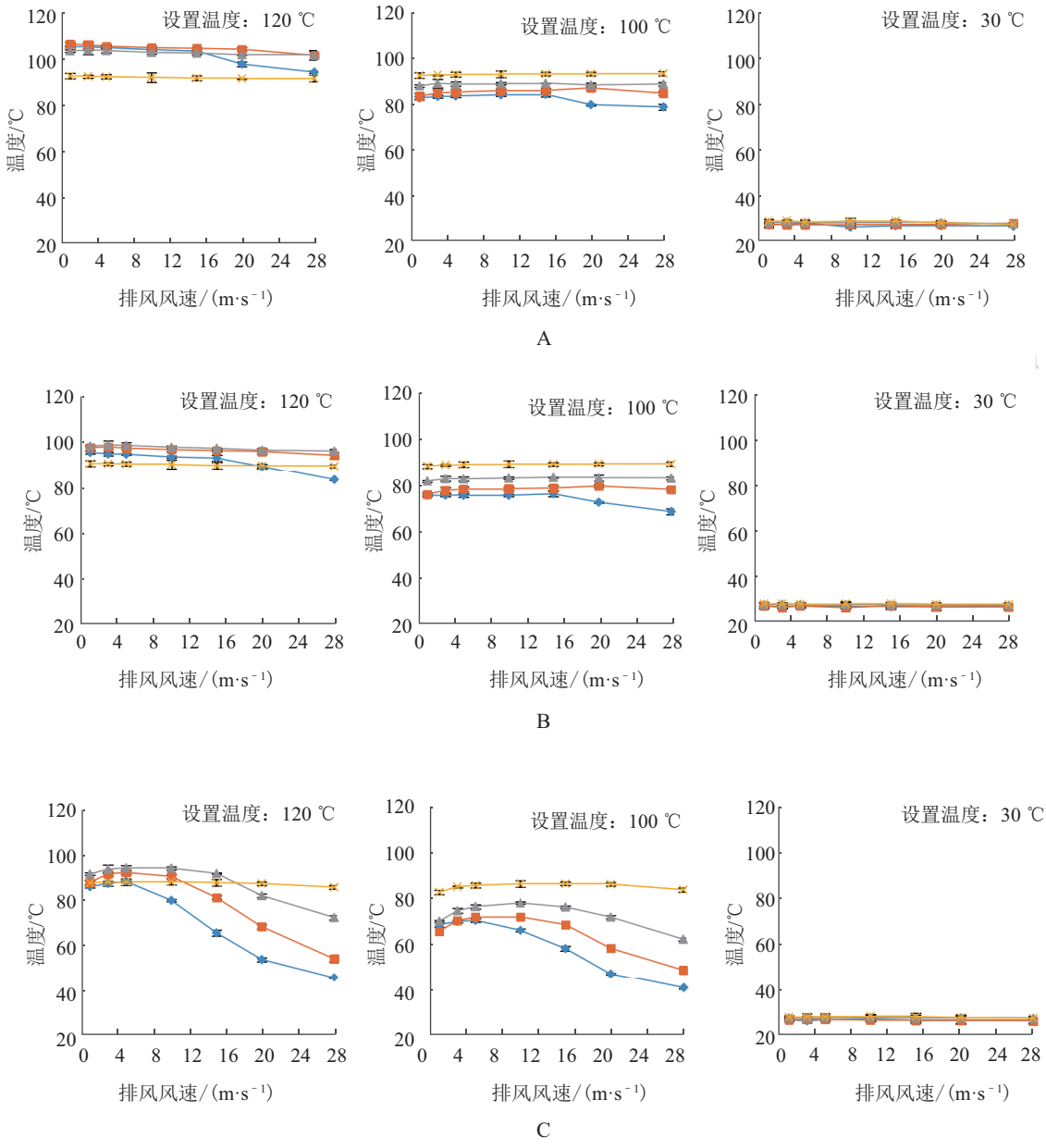


图 3　不同干燥条件下区间 2、3 和 4 的温度变化（*n*=3）

Fig.3　Temperature Changes of Sections 2, 3 and 4 under Different Drying Conditions (*n*=3)

10 mm，每道取膜 4 片，测定膜的宽度、厚度和质量差异，考察涂膜均匀性。结果表明，制备空白膜时每道宽度均为 10 mm，厚度为 57 ～ 58 μm（表 4）；每片重量差异为 －5.38%～ +4.33%，平均质量为 12.37 mg，RSD 为 2.7%（*n*=20），表明涂布均匀性良好。涂膜 8 h 最多可制备 48 万片空白膜。运行过程中涂膜机能实时、自动记录干燥区间的温度，区间 1、2、3 和 4 的温度分别为 117.2 ～ 121.4、101.2 ～ 106.3、93.8 ～ 96.2 和 85.0 ～ 88.9 ℃，均控制在 ±3 ℃以内。

表 4 空白膜的涂膜均匀性试验结果（$\bar{x}\pm s$，n=10）

Tab.4 Results of the Casting Uniformity for the Blank Films（$\bar{x}\pm s$, n=10）

评价参数	1 道	2 道	3 道	4 道	5 道
厚度 /μm	57±1.2	57±1.0	58±0.6	57±1.0	58±1.2
宽度 /mm	10±0.1	10±0.1	10±0.1	10±0.2	10±0.1

2.5 1 口溶膜制备工艺的摸索

2.5.1 刮刀高度对口溶膜性能的影响

在干燥温度 110 ℃、走带速度 1.2 m/min、送风风速 10 m/s、排风风速 15 m/s 的条件下，使用 19 mm 分条器（单道），分别设置刮刀高度为 0.28、0.32、0.36 和 0.40 mm。取“**2.2**”项下的 **1** 口溶膜浆液进行涂布，按 10 mg 的规格分切，制备 **1** 口溶膜，并测定所得膜的长度、宽度、厚度和溶化时间，结果如表 5 所示。可见，刮刀高度由 0.28 mm 增加至 0.40 mm，**1** 口溶膜的厚度由 57 μm 增加到 80 μm，长度由 27 mm 减小至 20 mm，溶化时间由 37 s 增加至 63 s。膜的厚度增加会延长其在口腔中的溶化时间，降低患者用药的依从性；但膜太薄时尺寸较大，也不利于患者服用。综合考虑，选择在刮刀高度为 0.32 mm 的条件下制备 **1** 口溶膜。

表 5 刮刀高度对 1 口溶膜性能的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.5 Impact of Casting Height on the Performance of **1** Orodispersible Films（$\bar{x}\pm s$, n=12）

膜性能参数	刮刀高度			
	0.40 mm	0.36 mm	0.32 mm	0.28 mm
长度 /mm	20±0.2	21±0.2	24±0.1	27±0.1
宽度 /mm	19±0.1	19±0.1	19±0.2	19±0.2
厚度 /μm	80±1.2	74±0.6	65±1.0	57±1.2
溶化时间 /s	63±2.5	58±3.1	43±1.5	37±1.7

2.5.2 干燥条件对口溶膜性能的影响

使用 19 mm 分条器（单道）、刮刀高度 0.32 mm、走带速度 1.2 m/min 的参数，照表 6 所示设定不同的干燥温度和风速。取“**2.2**”项下的 **1** 口溶膜浆液进行涂布，按 10 mg 的规格分切，制备 **1** 口溶膜，并测定其宽度、厚度、水分、含量、溶化时间和有关物质含量，考察不同干燥条件对口溶膜性能的影响，结果如表 6 所示。可见，在干燥温度（110±5）℃、送风风速（10±5）m/s、排风风速（15±5）m/s 的条件下，**1** 口溶膜的含量、宽度、厚度、溶化时间和有关物质含量均未见明显区别，但会引起水分在 4.6%～8.6%范围内变化。其中，干燥温度过高（编号 5）会导致膜的破碎；干燥温度过低（编号 3）会导致湿膜粘连，无法顺利收卷。

2.6 口溶膜制备工艺的验证

按“**2.2**”项下方法制备 **1** 口溶膜浆液，在干燥温度 110 ℃、走带速度 1.2 m/min、送风风速 10 m/s、排风风速 15 m/s、使用 19 mm 分条器（4 道）、刮刀高度为 0.32 mm 的条件下涂膜，按 10 mg 规格

表 6 干燥条件对 1 口溶膜性能的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.6 Impact of Drying Condition on the Performance of **1** Orodispersible Films（$\bar{x}\pm s$, n=12）

编号	干燥条件			膜性能					
	温度 /℃	送风风速 /（m·s^{-1}）	排风风速 /（m·s^{-1}）	含量 /%	宽度 /mm	厚度 /mm	溶化时间 /s	水分 /%	有关物质
1	110	10	15	99.7±0.1	19±0.1	62±0.6	43±2.1	6.4±0.3	未检出
2	105	10	15	100.3±0.1	19±0.2	61±1.2	42±1.0	8.6±0.4	未检出
3[1)]	100	10	15	—	—	—	—	—	—
4	115	10	15	100.2±0.1	19±0.2	62±1.0	43±2.9	4.6±0.5	未检出
5[1)]	120	10	15	—	—	—	—	—	—
6	110	5	15	100.2±0.4	19±0.2	62±2.1	43±2.1	6.9±0.4	未检出
7	110	15	15	100.9±0.5	19±0.1	64±0.6	43±1.7	6.1±0.3	未检出
8	110	10	10	100.0±0.6	19±0.1	63±1.5	43±1.5	6.7±0.3	未检出
9	110	10	20	101.0±0.4	19±0.1	63±1.0	41±1.2	6.2±0.8	未检出

注：[1)] 该组干燥条件下无法得到所需产品。

分切、包装。共制备 3 批 **1** 口溶膜进行工艺验证，每批 10 万片，批号分别为 17220705、17220706 和 17220801。

2.6.1 涂膜均匀性

每批、每道各取 **1** 口溶膜 5 片，测定宽度、厚度和重量差异，考察设备的涂膜均匀性和重现性。结果表明，3 批口溶膜的宽度均为 19 mm，厚度为 60 ～ 64 μm（表 7），重量差异分别为 －2.06 % ～ +1.37 %、－3.34 % ～ +2.68 % 和 －1.89 % ～ +2.05 %，平均片重为 33.38 mg，RSD 为 3.1%（n=3）。

2.6.2 涂膜稳定性

为考察设备的涂膜稳定性，在涂膜过程中，每隔 2 h 取样，测定膜厚度和宽度的变化；另对包装后的 3 批口溶膜的前、中和后段进行取样，测定含量均匀度，结果如表 8 和表 9 所示。结果表明，3 批口溶膜连续涂膜 6 h，膜厚度和宽度均未发生明显变化；膜前、中和后段的含量均匀度（A+2.2S）为 2.3 ～ 7.4，符合药典规定（A+2.2S ≤ 15.0）。

2.6.3 **1** 口溶膜检测结果

对 3 批自制膜的含量、厚度、水分、宽度、溶化时间和有关物质等进行测定，结果如表 10 所示。

3 讨论

涂膜是制备膜剂的核心环节，涂膜参数需要根据膜剂的关键质量属性进行优化和验证。加料高度和刮刀高度均会影响膜的厚度，而厚度的改变可能会影响膜剂的物理性能、溶出度和溶化时间，所以应根据开发目标进行筛选。干燥温度、走带速度和风速会影响膜的干燥程度，过高的干燥温度可能会影响膜的物理性能，还会引起一些热敏性药物的稳定性问题，也应根据药物的性质选择合适的干燥参数，兼顾产量与稳定性。

本研究以膜剂的含量均匀度作为关键质量属性及主要指标，评价涂布的均匀性和稳定性，选择膜剂中心位置的测量厚度作为涂布过程及工艺参数验证的中控指标。涂膜机调试和验证的试验结果显示：其中心位置的厚度一致时，口溶膜的重量差异及含量均匀度均较好。该方法和思路也为在线厚度监测装置的设计和验证提供依据，为实现自动测厚和连续制造打下基础。因此本研究采用微米千分尺对口溶膜中心位置进行测量，与在线测厚的方法保持一致。

本研究在原涂膜机的基础上对其合规性、安全性和稳定性等方面进行了升级，旨在满足膜剂 GMP 车间的使用要求。设备中物料接触的工作部

表 8　1 口溶膜涂膜稳定性的试验结果（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.8　Results of the Casting Stability for **1** Orodispersible Films（$\bar{x}\pm s$, n=12）

评价指标	批号	涂膜过程中的取样时间			
		0	2 h	4 h	6 h
厚度 /μm	17220705	62±1.5	61±1.2	61±1.0	61±1.5
	17220706	62±1.5	62±1.5	62±1.2	60±0.6
	17220801	61±1.7	61±1.5	61±1.0	61±1.5
宽度 /mm	17220705	19±0.2	19±0.1	19±0.1	19±0.2
	17220706	19±0.2	19±0.2	19±0.1	19±0.2
	17220801	19±0.2	19±0.2	19±0.1	19±0.2

表 9　1 口溶膜含量均匀度测定结果（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Tab.9　Results of the Content Uniformity for **1** Orodispersible Films（$\bar{x}\pm s$, n=12）

批号	取样位置	含量均值 /%	A	S	A+2.2S
17220705	前段	98.2	1.8	0.7	3.3
	中段	98.7	1.3	1.1	3.6
	后段	99.8	0.2	1.3	3.1
17220706	前段	101.5	1.5	2.7	7.4
	中段	99.2	0.8	0.8	2.5
	后段	100.4	0.4	0.8	2.3
17220801	前段	101.7	1.7	1.9	5.8
	中段	100.9	0.9	2.5	6.4
	后段	101.0	1.0	1.9	5.1

表 7　1 口溶膜涂膜均匀性试验结果（$\bar{x}\pm s$，n=20）

Tab.7　Results of the Casting Uniformity for **1** Orodispersible Films（$\bar{x}\pm s$, n=20）

评价指标	批号	1 道	2 道	3 道	4 道
厚度 /μm	17220705	62±0.6	60±0.0	61±0.6	60±0.6
	17220706	62±2.1	64±2.5	64±2.1	61±1.2
	17220801	64±1.0	62±1.2	63±1.5	62±1.0
宽度 /mm	17220705	19±0.1	19±0.1	19±0.1	19±0.2
	17220706	19±0.1	19±0.1	19±0.1	19±0.1
	17220801	19±0.2	19±0.1	19±0.1	19±0.1

表 10 1 口溶膜的质量检验结果（$\bar{x}\pm s$）

Tab.10 Quality Inspection Results of **1** Orodispersible Films ($\bar{x}\pm s$)

质量指标	批号		
	17220705	17220706	17220801
宽度 /mm（n=20）	19±0.1	19±0.2	19±0.2
长度 /mm（n=20）	24±0.1	24±0.2	24±0.1
厚度 /μm（n=20）	61±0.8	63±2.3	63±1.3
溶化时间 /s（n=6）	43±0.6	44±1.5	43±2.1
含量 /%（n=3）	100.0±0.3	99.2±0.6	102.3±0.2
水分 /%（n=3）	6.4±0.2	6.2±0.3	7.7±0.4
含量均匀度（A+2.2S）	3.3	4.1	5.8
有关物质 /%（n=2）	未检出	未检出	未检出

分和输送管路均采用符合 GMP 要求的聚合物材料或不锈钢；对设备的过滤、隔音和保温性能进行了优化；增加了人机界面操作系统，具备用户管理功能；采用蠕动泵自动上料；采用分条器简化了口溶膜的生产工艺，并减少浪费[11]；热风干燥单元可在 30 ～ 120 ℃范围内稳定地控制加热温度，通过调整风机的风速可灵活调节温度梯度，以满足多种类型膜剂的干燥需求。本设备可同时满足小试、中试和大生产的要求。

本研究制备了 **1** 口溶膜并进行工艺验证，结果表明所用设备基本满足膜剂生产的要求。目前，该设备已在药厂 GMP 车间安装并顺利完成多个品种的工艺验证，解决了膜剂规模化大生产的瓶颈问题，打破了口溶膜大规模生产设备长期被国外垄断的局面。

参考文献：

[1] MUSAZZI U M, KHALID G M, SELMIN F, *et al*. Trends in the production methods of orodispersible films [J]. *Int J Pharm*, 2020, **576**: 118963.

[2] 陈 立, 陈 芳. 膜剂的研究和应用进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(5): 557-564.

[3] GUPTA M S, KUMAR T P, GOWDA D V, *et al*. Orodispersible films: conception to quality by design [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **178**: 113983.

[4] Bussiness Research Insights. Oral dissolving film market demand 2022 industry updates, growth opportunities, size estimation, share status with manufacturers analysis, key trends [EB/OL]. [2022-05-13]. http://rivercountry.newschannelnebraska.com/story/46485701/oral-dissolving-film-market-demand-2022-industry-updates-growth-opportunities-size-estimation-share-status-with-manufacturers-analysis-key-trends.

[5] SALAWI A. An insight into preparatory methods and characterization of orodispersible film – a review [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2022, **15**(7): 844.

[6] 佚名. 薄膜剂型涂膜机的设计与试制 [J]. 中国医药工业杂志, 1977, **1**(1): 4.

[7] 侯惠民. 新型药物制剂的研究开发 [J]. 中国医药工业杂志, 1997, **28**(2): 86-89.

[8] 陈 芳, 夏怡然, 张惠平, 等. 流延法制备口溶膜剂及其质量评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2013, **44**(9): 938-942.

[9] 侯惠民, 张惠平, 傅 民, 等. 药膜涂膜干燥机：中国, 201668734U [P]. 2010-12-15.

[10] 陈 立, 王 兵, 杨柳榴, 等. 奥氮平口溶膜的制备和体内外评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(7): 762-772.

[11] 王 健, 王 浩, 侯惠民. 药物制剂国家工程研究中心近十年研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(3): 293-306.