

干法制粒工艺研究思路及放大策略

艳彩 药事纵横 2022-12-19 06:00 发表于北京

干法制粒是将药物和辅料粉末混合均匀，经过一定压力挤压成具有一定硬度的块状、片状后，通过筛网制成颗粒的方法。该法靠压缩力使粒子之间产生结合力，必要时可加入干黏合剂，增加粒子间的结合力。干法制粒适用于热敏性物料、遇水易分解的药物以及易于压缩成型的物料，该工艺在固体制剂中已有广泛应用，是目前国内比较成熟的制粒技术，与湿法制粒相比较，不需要添加黏合剂，无需润湿、混合干燥等，具有工艺简单、易于操作的优点[1]。

干法制粒工艺的基本流程如图1：将物料按混合工艺进行混合后，加入到干法制粒机料斗，通过螺旋杆送料至两个压辊之间，设置压辊的转速实现连续的送料与出料，通过调节压辊的压力使薄片成型，最后将成形的薄片经剪切粉碎，过筛网整粒得干颗粒。

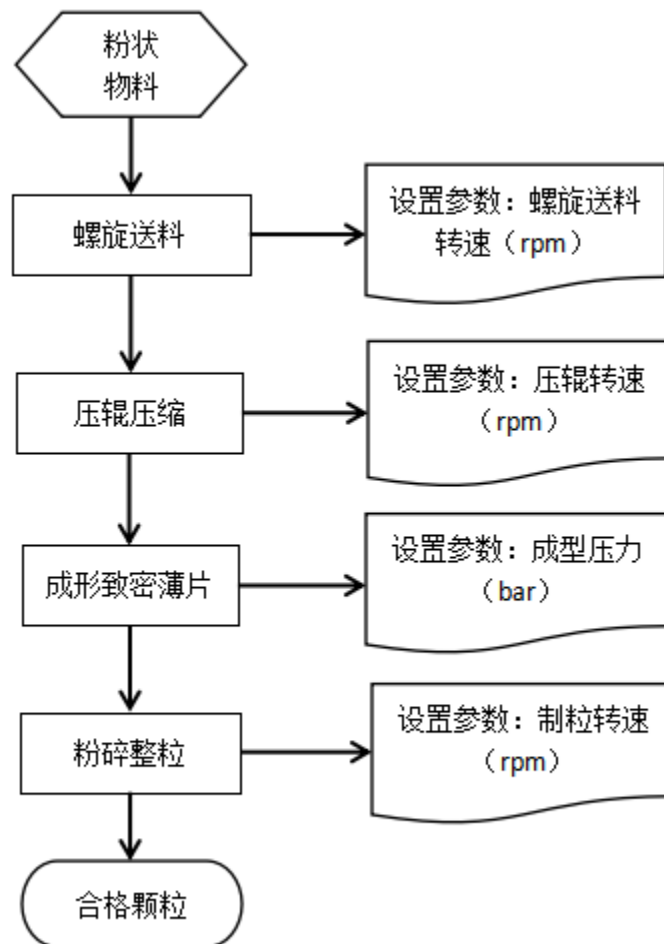


图 1：干法制粒工艺基本流程图

除上述设备自身可调节的参数外，还存在压辊间隙范围，压辊间隙范围也决定了薄片厚度，薄片厚度的调节通常与螺旋送料转速、压辊转速、成型压力之间三者形成动态变化的过程。

干法制粒工艺设备基本原理如图2所示[2]：

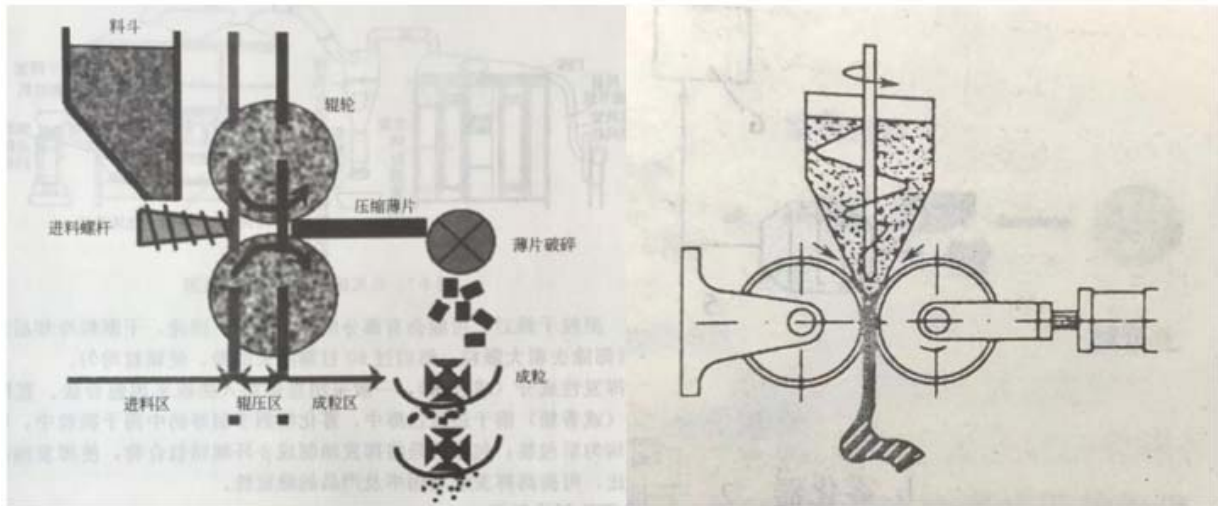


图 2：左图水平送料干法制粒，右图垂直送料干法制粒^[2]

干法制粒机的原理可分为水平送料干法制粒机和垂直送料干法制粒机，目前比较常用的是水平送料的干法制粒机，与垂直送料干法制粒机比较，水平送料干法制粒机能够减少重力作用下漏掉的未经干压细粉，提高颗粒的收率，且水平送料干压机的滚压区与颗粒下料区互相分开，可收集未干压的细粉重新加入料斗进行干压，提高干压的效率，但两种原理的干压机实现的目的是相同的。

干法制粒工艺考察思路：了解干压机的基本工艺流程与设备原理后，通过一台具体的干法制粒机来进行干法制粒参数考察。例：一台小试干法制粒机包括列表内（见表1）以下参数，其中干法制粒工艺属于连续生产模式，即随着时间延长，生产的批量越大，因此没有批量的限制，该设备具备1-40kg/h的生产能力，如果物料足够，可分批考察不同的参数。

表 1：干法制粒小试设备参数范围

性能参数	参数范围
压辊尺寸 (mm)	120*35
成品粒度 (mm)	0.2-2.0
最大成型压力 (bar)	160
螺旋送料转速 (rpm)	20-80
压辊转速 (rpm)	6-18
制粒转速 (rpm)	100-150
生产能力 (kg/h)	1-40
压制温度 (°C)	<40

各因素对干法制粒效果的影响：

(1) 物料粉体特性：物料的粉体特性由处方决定，即物料的原辅料组成是否适合进行干法制粒加工，因此在处方考察完成后，根据物料的可压缩性、流动性等判断，确定使用干压

工艺后再进行参数考察，或原研厂家同样采用干法制粒工艺为宜。

(2) 成品粒度(0.2-2.0mm)：制粒机筛网孔径直径大小可决定成品的粒度，过大的筛网制得的颗粒不规则，过小的筛网制得的颗粒可能细粉较多，对流动性不好的物料则不宜选择较小的筛网。过大或过小的筛网孔径都会对最终颗粒性质产生不良影响。

(3) 压辊压力($\leq 160\text{bar}$)：指两个压辊施加在物料上的力，直接影响物料的压实性，对薄片的硬度也有影响，是干压制粒中需要考察的关键参数。

(4) 螺旋送料转速(20-80rpm)：螺旋送料转速通常是与其他参数联动作用，在设备的自动模式下可根据压辊间隙自动调整，因此不是独立的关键工艺参数，不必进行单独的研究。

(5) 压辊转速(6-18rpm)：压辊转速决定了物料在压辊之间轧合区域的停留时间，直接影响物料中空气被排除的情况，同样会影响颗粒的压实性，同时，压辊转速也会影响干法制粒的生产效率，在工艺可接受的情况下，倾向于使用更大的压辊转速提高生产效率。

(6) 压辊间隙：是指两个压辊之间最近点的距离，与压辊间的物料所受压力及所通过的物料数量密切相关。

(7) 制粒转速(100-150rpm)：制粒转速影响整粒的效率，在生产中为提高效率，避免整粒工序成为限速步骤，可根据设备实际情况设定为100-150rpm。

通过对各因素的影响进行评估，干法制粒工序的关键工艺参数有：压辊压力(bar)、压辊间隙(mm)及压辊转速，其中压辊压力对颗粒性质有关键影响。实验设计：首先对压辊压力进行考察，根据最大压力范围内($< 160\text{bar}$)设置单因素考察实验，可分别考察压力为20bar、40bar、70bar、100bar等不同压力。不同压力参数条件下得到的薄片，通过直接观察能得到薄片的厚度和感知硬度等，但信息有限。将干压得到的颗粒通过测定粉体学性质能较直观的体现出差异，毕竟，一个稳定的处方工艺需要量化的指标控制而非经验。将所得的干压颗粒继续进行下一步工艺，可以提现出颗粒性质的差异，例如某处方颗粒性质对流动性和可压性影响如下表

表 2: 制粒压力对流动性和可压性的影响

制粒压力 (bar)	休止角 (θ)	振实密度 (g/cm ³)	粒径分布 (%) 60 目以下	可压性	流动性
20	44	0.67	36	好 压片硬度 95N	差
20	39	0.68	25	好 压片硬度 86N	较好
40	38	0.70	24	好 压片硬度 56N	较好
70	41	0.71	30	较差 压片硬度 46N	较差
100	36	0.74	24	较差 压片硬度 35N	好

同样压力条件下 (20bar)，通过对细粉进行二次干压来控制细粉的比例可改善粉体的流动性，干压制粒压力增加至70bar或120bar时，颗粒的可压性明显变差，说明颗粒做的过实、过硬，筛选出工艺可接受的压力范围为20-70bar。

在压辊压力单因素考察的基础上，设计因子试验或正交试验，各因子水平根据物料实际情况进行设定[3]。例：某处方设置三因素三水平试验如下表3。

表 3: 不同水平下工艺变量考察

因素：工艺变量		水平		
A	压辊压力 (bar)	20	40	60
B	压辊转速 (rpm)	6	10	14
C	压辊间隙 (mm)	1.0	1.5	2.0

根据压片工艺或溶出的实际情况，设定可接受的标准，筛选出工艺变量的参数范围。表4为举例，具体参数还需根据实际情况设定。

表 4: 各工艺变量下粉体响应参数

	粉体参数	可接受标准	应用
Y1	松密度 (g/cm ³)	0.4-0.55	根据物料实际情况判断, 松密度可用于总混工艺, 计算装料系数。
Y2	振实密度(g/cm ³)	0.5-0.70	体现了颗粒之间的压实情况, 能够反映粉体的可压性
Y3	休止角 (θ)	31-40	$\theta \leq 30$ 时流动性好, $\theta \leq 40$ 时可以满足生产过程中流动性的需求。
Y4	卡尔系数 (%)	15-35	卡尔系数在 15-25%时, 流动性好, 理想填充状态; 卡尔系数在 25-35%时, 可流动也可填充。
Y5	粒度分布, 60 目以下	≤ 30	体现了细粉的占比, 细粉占比可影响粉体的流动性

小试参数考察完成后, 小试基础可为中试放大提供数据支持, 若小试批和中试批都将使用同一型号的干法制粒机, 则批量的放大仅仅是延长制粒时间, 工艺参数可保持不变, 若干法制粒设备发生变换, 将基于风险评估重新对干法制粒高风险因素进行研究。例: 一台中试干压机设备参数如表5所示, 该中试设备具有更大的压辊面积, 生产能力更高, 各参数也已发生改变。

表 5：干法制粒放大设备参数及放大策略

性能参数	参数范围	放大策略
压辊尺寸 (mm)	200*75	压辊尺寸为设备固定参数, 压实物料的原理与小试一致。
成品粒度 (mm)	0.2-2.0	放大批粒度大小与小试批使用筛网保持一致
最大成型压力 (bar)	200	成型压力在小试范围的基础上适当增加考察范围, 分批取样测定粉体学性质
螺旋送料转速 (rpm)	25-120	螺旋送料转速与压辊转速二者为联动作用, 通过小试薄片的厚度进行调节, 小试批与中试批薄片厚度基本保持一致
压辊转速 (rpm)	8-28	
制粒转速 (rpm)	80-200	制粒转速与生产能力相匹配, 根据实际情况调整考察
生产能力 (kg/h)	80-300	
压制温度 (°C)	<40	系统自动控制

小试的设备参数与放大批并不具有对应的关系, 但二者之间仍然存在紧密的联系, 即制得的颗粒状态保持一致, 参考小试颗粒的量化指标逆向考察中试干法制粒各参数, 可避免因颗粒性质偏差较大影响其它工艺步骤。

参考文献

- [1] 贾晓伟, 吴丹丹, 单长智, 等. 干法制粒技术在中药制剂中的应用探究[J]. 中国设备工程 (10):2.
- [2] 崔福德, 龙晓英. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 235-239
- [3] 夏永恒, 贾可. 琥珀酸曲格列汀干法制粒工艺参数探索[J]. 海峡药学, 33(6):3.

药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿

药事纵横
 技术分享 信息传递

张经理 150-0586-2516
 周经理 158-5866-7450

1-文案撰写&发布
 2-人物专访(视频&文章)
 3-会议展位/定制沙龙
 4-定制直播

#扫码关注#

各位朋友好，觉得本文对您有帮助，请随手点一下下方的在看，以便让你的朋友也能看到哦。

喜欢此内容的人还喜欢

【新闻】15μm！这家企业助力超薄膜生产
包装前沿



如何选择一台合适的WIP或CIP筛片机？
制药工艺与装备



输送流水线的设计（收藏）
工艺制造装配技术联盟

