

固体制剂不同生产工艺及技术要点研究

原创 木易洋 药事纵横 今天

我们常提到的口服固体制剂开发形式包括有颗粒剂、滴丸剂、胶囊剂或片剂等，与液体制剂相比，固体制剂的生产工艺工序还是比较复杂的，需要经过原辅料预处理、混合、制粒、干燥、总混、压片、包衣等一系列工序。经过多重工序，固体口服制剂才算基本制备完成，且正因为其复杂的工序，导致影响固体制剂质量的关键工艺参数有很多，包括原辅料的粒径控制、混合工序、不同制粒工序的工艺参数、压片及包衣工序影响等。而对于固体制剂的开发生产而言，保证物料的混合均匀性、流动性、填充性及可压性是非常重要的，几乎所有的固体制剂开发生产首先都要经历粉碎、过筛、混合操作，该步操作是保证原辅料混合均匀度的主要单元操作；其次制粒工序或助流剂如硬脂酸镁的加入是改善物料流动性及填充性的重要操作之一。

固体制剂常用的制备工艺技术主要包括：粉末直压、湿法制粒（高速剪切制粒、流化床一步制粒）、干法制粒等。在固体制剂新药工艺开发的不同阶段可以有目的性的选择不同制剂工艺，例如在最早期的处方前研究设计阶段，原则上是尽可能采用最简单的制备工艺如粉末直压技术做预稳定性或溶出的初步考察，便于能够快速进行概念性验证；而到了中试放大、临床后期或商业化生产阶段，则必须要考虑到生产工艺的稳定性及可放大性。具体选择哪种工艺技术，基于一个原则即：尽可能降低临床批及商业批放大的风险，选用工艺具有可放大性，减少后期的工艺变更。想要做到这一点，就需要对不同制备工艺的关键工艺参数做好充分研究。

1. 粉末直压工艺

粉末直压工艺即将原料与适宜辅料过筛混合后，无需经过制粒环节即可直接压成片剂，工艺过程简单，减少交叉污染机会、提高生产效率。该工艺尤其适用于遇湿、热不稳定，易发生变色、分解的药物。对于湿热敏感药物而言，如果采用一般的湿法制粒工艺，药物会与粘合剂的溶剂接触，且需经过流化床高温干燥，进一步促使药物发生分解、变质。对于粉末直压工艺，需要重点关注的几个方面包括：粒径控制对溶出及工艺的影响、混合均匀性、压片分层、硬度对溶出的影响。

√ 物料控制：需要对原料粒径进行考察，辅料粒径进行控制。粉末直压工艺与湿法制粒不同，原辅料本身的理化性质均会显著的影响粉末直压的过程，尤其是当处方中API占比较大或者原料经过微粉化处理后，粒子之间的相互作用力增强，导致物料的流动性和可压性进一步变差，会给后续混合均匀性及工艺可放大性带来风险。所以对于API占比较大的处方，可以通过改变原料药粒径及其分布或通过改变API形态等，但其实这些改变仅用于研发小试阶段的研究尚还可以，如果考虑实际生产的话会带来不少的困难，实际还是会优先考虑采用制粒工艺来解决这些不良API性质的影响。当API比例占比较小时，处方中辅料比例大，流动性、可压性和填充性主要取决于辅料的性能，这时候可以考虑从辅料身上下手，改善辅料性能，可以选择流动性和可压性更好的辅料。粉末直压工艺小规格药物优选、规格大时早期原料粒径难以控制时慎重选择。

√ 混合工序：需要考察原辅料的混合均匀性及含量均一性。粉末直压工艺中API和辅料仅仅做简单混合，容易导致其在混合或者压片过程中造成原辅料分层现象，进而导致混合均匀性差及含量均一性结果较低的问题。想要解决原辅料分层的风险，首先需要确保原料和辅料之间的粒径分布及密度尽可能接近。但想要做到这一点还是有点困难的，因为很多时候API溶解性能较差，尤其对于一些疏水性药

物，必须要通过微粉化技术减小粒径，从而改善体外溶出效果。这种时候，想要继续找到与微粉化API粒径及堆密度相接近的适宜辅料显然就是不切实际，有一个改善方法即等量递增有序混合：先将小粒径的API和具有一定粘附性、流动性较好的辅料（如MCC或者助流剂）预混合，降低颗粒之间的摩擦力，增加流动性，再取部分辅料与上一步骤混合好的粉末进行混合，最优等量递增的混合次数可根据最终混合均匀性结果进行筛选，这样子可以在一定程度上确保制剂生产可持续性、混合均匀性及避免原辅料分层的问题。

√ 压片工序：主要考察评估压片分层的风险（如不同原料粒径的影响）。原辅料的粒径分布或密度如果相差较大，又或者混合物的粘聚强度较弱、静电效应等因素，很容易在粉末直压工艺压片过程中存在原辅料分层风险。另外一方面，粉末的流动性相比较颗粒而言还是较差的，容易在饲料器内出现空洞或者流动不均匀，时快时慢，加剧了片重差异大的风险；粉末中存在较多空气，压片时容易出现顶裂风险。针对该问题，可以考虑的解决措施：尽量缩小原辅料之间的粒径或者密度性质差异，可以改变API粒径或形态、选用性质相接近且粘聚作用较强的辅料、摸索合适的压片速度、增加预压装置等来有效避免粉末分层及顶裂的风险。

例如该篇文献中研究了微晶纤维素辅料对疏风解毒配方提取物粉末直压工艺压缩性的影响，将疏风解毒配方提取物粉末SFJDE与微晶纤维素MCC分别按照一定配比均匀混合并进行单轴压片试验，用CR值描述材料在压片过程中的形变能力，其值越小表明粉末的可压缩性越强。通过CR-压力图发现在同一压力下，随着MCC含量增加CR值逐渐减小，提示MCC可以增加SFJDE的压缩性，但是当MCC质量分数 > 50%时，CR值随着压力增加急剧下降，说明其存在压力敏感现象。因此，在处方设计中MCC的用量不宜过高。

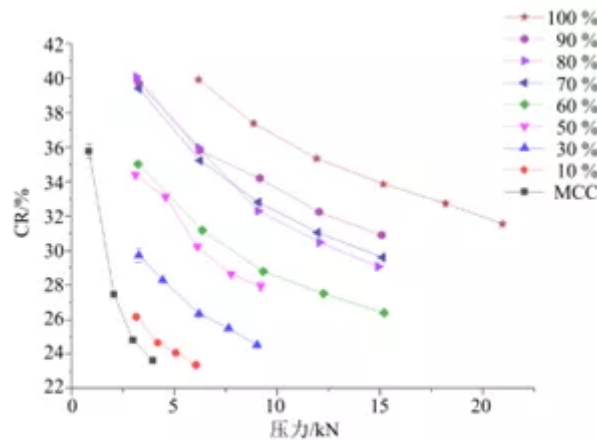
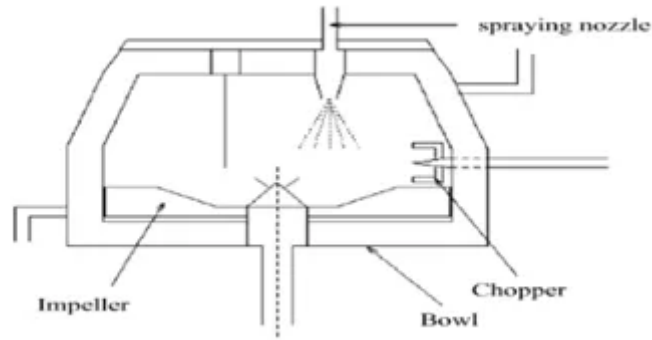


图1 CR-压力图 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 1 CR-compression profiles ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

2. 湿法制粒工艺-高速剪切制粒

制粒工艺相比粉末直压工艺而言，可以有效解决组分分离和粒径差异较大的问题，可以提高主药含量均匀度及有效改善物料的流动性及可压性、填充性。高剪切湿法制粒工艺中我们需要重点关注原料粒径对溶出影响、制粒工艺对颗粒粒径分布影响、压片硬度对溶出的影响等。在制粒工序环节：高度关注工艺参数的选择（包括搅拌桨和切割刀转速、制粒时间、干整粒筛网）对颗粒粒度、密度及溶出的影响、干燥温度对杂质的影响。



图示：高剪切湿法制粒机锅体结构

√ 搅拌桨和切割刀转速：搅拌桨和切割刀旋转速度会使得物料在锅体内产生三维运动：颗粒产生碰撞、摩擦、剪切作用最终制成稳定球状颗粒，且搅拌桨转速的选择会影响最终制成的颗粒粒径大小及粒径分布范围。具体搅拌桨和切割刀的转速选择基于一个准则：确保物料可以在锅体内产生涡流，物料充分混合，且制粒刀外交汇区域对翻腾的物料团块充分打碎成小颗粒。如果转速选择不当如转速较低，不能将粘合剂迅速分散，在制粒过程中物料中就会有较大的过湿颗粒，导致最终干燥制得的颗粒较硬，影响溶出效果。

有实验研究证明搅拌桨对粒度分布影响较大，随着搅拌桨转速增大，当冲击力大于粒子之间的粘附力后，大颗粒即被碎成小颗粒，最终导致其颗粒目数大于20目、小于100目都有明显减少。而切割刀在碰撞过程中仅起到挡板作用，可以切割大颗粒、改变物流方向，但其转速对最大冲击力影响较小，故在改变颗粒分布方面效果不明显。

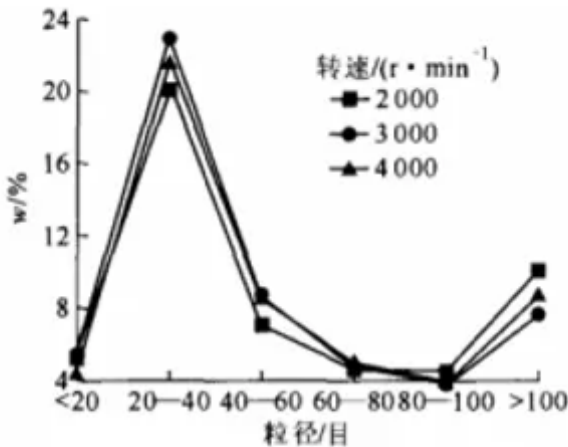


图3 剪切桨转速对粒度分布的影响

Fig. 3 Granularity distribution by changing chopper speed

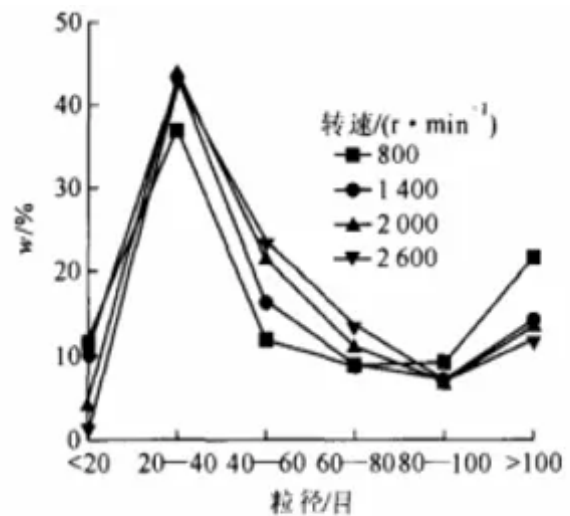


图4 搅拌桨转速对粒度分布的影响

Fig. 4 Granularity distribution by changing impeller speed

√ 另外粘合剂的用量、喷液速度及制粒时长也会影响颗粒的质量。当粘合剂加入过量或者加入速度太快、制粒时间太长会造成过度制粒的现象；若粘合剂量加入不足或制粒时间过短，部分物料还没来得及形成颗粒，造成细粉较多。为避免这些问题，就需要实时跟进制粒现场，观察制粒现象，控制粘合剂的用量、喷液速度及制粒时间，防止过度制粒或细粉过多。而且对于确定湿法制粒的处方工艺时，应充分考察其耐受范围，可根据实际放大的批量以及工艺参数对颗粒关键性质的影响特点，确定某一参数的线性放大还是根据颗粒的性质进行适当调整放大，便于后续产品的重现或放大。

√ 流化床干燥温度：湿整粒后应迅速进行干燥，防止其堆积过久容易结块或受压变形。且干燥温度根据API性质决定，一般控制在50-60℃之间，如果API对湿、热比较稳定，也可以适当提高温度；但

要注意防止温度过高导致颗粒的变色、变质影响。具体干燥的程度可以通过控制颗粒含水量来确定，一般片剂的颗粒含水量最终控制在3%左右即可。

颗粒状态	液体饱和度	颗粒性质		工艺调整策略	
制粒不充分	低	粒径大小 紧实程度	小	液体用量 搅拌浆转速 制粒时间	增加
制粒充分	中	粒径大小 紧实程度	适中	液体用量 搅拌浆转速 制粒时间	适合
过度制粒	高	粒径大小 紧实程度	大	液体用量 搅拌浆转速 制粒时间	降低



制粒不充分状态



过度制粒状态

图示：制粒不充分/过度制粒状态及调整策略

3 干法制粒工艺

√ 对于一些湿热不稳定、晶型遇水不稳定药物及原辅料流动性较差的物料，可以首选干法制粒工艺。该工艺中工艺参数的选择，如压轮压力、压轮间距、进料速度等均会对颗粒质量产生一定影响。压轮压力会影响压饼的压实程度，压轮压力的选择要综合考虑API的稳定性、颗粒粒径分布、以及体外溶出等因素，在可以满足粒径分布及流动性要求的前提下，压力还是相对维持在较低水平比较适宜，压力过大可能会影响颗粒的可压性和体外溶出行为。

√ 进料速度和压轮转速的选择依据：确保物料具有良好的均匀性及连续性，进料均匀稳定才能更有效提高干轧效果；压轮间距可显著影响压轮间物料所受压力及所通过的物料数量，

最终会影响颗粒性质。

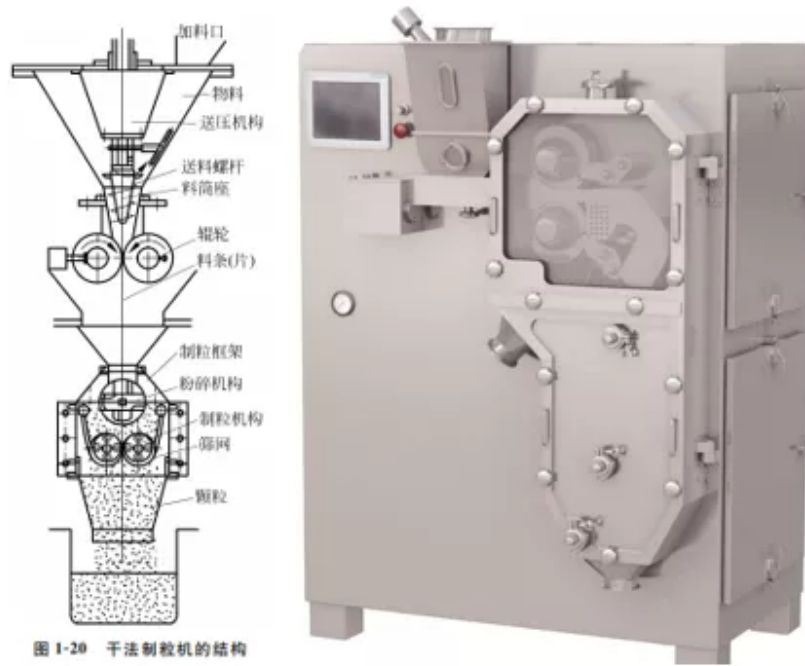


图 1-20 干法制粒机的结构

综上，不同物料特性决定其所选用的最优制剂工艺有所不同，在新药固体制剂处方工艺开发阶段还是需要做好充分的风险评估，完成关键项目的考察，如粉末直压工艺对于原辅料粒径的控制、混合均匀性及原辅料分层的风险评估及干预；湿法制粒中重点关注API粒径对体外溶出的影响、制粒时间及工艺参数（如搅拌桨转速、粘合剂用量及喷速等）对颗粒性质的影响，确保制剂工艺的稳定性及可放大性。以上内容观点如有不当之处，还请各位同仁指正。

参考文献

- [1]怎么把粉末压成片？讲解粉末直接压片法的工艺流程及常见问题
- [2]黄朝霞，粉末直接压片工艺的进展[J].现代食品与药品杂志，2007，5（17）：31-36
- [3]余雅婷，赵立杰，微晶纤维素对疏风解毒配方提取物粉末直压性影响的研究[J].中草药，2019，17（50）：4041-4050.
- [4]何明霞，李娟，高速混合制粒机制粒过程[J].化学工程，2009，4（37）：35-37
- [5]陈挺，流化床微丸包衣工艺和高剪切制粒工艺的关键因素和工艺放大PPT
- [6]查国才，湿法混合制粒的特点与高速混合制粒机的制造要求
- [7]唐燕辉,药物制剂工程与技术 [M].北京:清华大学出版社,2009:16-20
- [8]曹韩含,干法制粒技术在中药研究中的应用进展[J].中草药,19（44）：2772-2776.

CMC China | 2021
WELCOME

2021

The 3rd CMC-China 2021
(第三届)中国国际生物化学制药产业大会

主办单位
药融圈 新华日报社苏州分社
Chemenu®

论坛 A 联合主办
青松会和元生物技术（上海）股份有限公司
佰傲谷

论坛 C 联合主办
则正（上海）生物科技有限公司

论坛 F 联合主办
浙江朗华制药有限公司
浙江省药品上市许可持有人（MAH）转化平台

时间 / 08.10-11, 2021
地点 / 苏州国际博览中心C、D馆

同期会议

邀请参会

▲8.10-11 苏州国际博览中心·第三届CMC-China 万人大会 **限时免费** 报名中，点击海报即可报名

药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿

推广合作/整合营销联系：
 张经理15057280775（微信同号）
 周经理15858667450（微信同号）

药事纵横
 创办时间：2016年
 媒体定位：药品研发、
 生产和注册

药通社
 创办时间：2015年
 媒体定位：药物制剂政策、
 咨询、技术

药融圈
 创办时间：2017年
 媒体定位：综合类

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

钣金相关加工工艺总结及成本核算

机械与电气

铝材钝化原理及工艺流程

糖衣化学

关于焊接工艺的所有基础知识都在这了

机械与电气

