

粉末直压工艺优势与选择依据

原创 木下土 药事纵横 前天

更早时期，对于工艺的选择可能因为填充剂（老三样：淀粉，蔗糖，糊精）等辅料流动性及可压性比较差，混和物料难以混合均匀，辅料性质差难以满足粉末直压的工艺要求。在固体制剂研发过程中制剂的工艺选择上，大多数国内制剂研发人员依旧倾向于湿法制粒。而近些年，优质的国外辅料公司带着自己的产品纷纷进入各大药品研发公司，比如美剂乐的乳糖系列，旭化成的微晶纤维素系列，可谓：旧时王谢堂前燕，飞入寻常百姓家。但是，据相关报道以及工作的接触，大家仍旧是把粉末直压作为最后的考虑。

根据生产工艺分类系统MCS，湿法制粒比粉末直压以及干法制粒更加复杂，但是对于原料药的性质的容忍程度更大，通过加入粘合剂制软材，干燥，整粒等工序，基本上改变的API的粉体学性质，最终制剂产品的性质更加依赖于湿法制粒以后得到的干颗粒的性质。当我们直接选择湿法制粒时，影响片子质量的API的粉体学性质变得微不足道。

不假思索或者对于工艺选择的倾向性都是带有主观意识的，都是不科学的。为了所谓的保险（API粉体学性质对于制剂产品性质的影响降到了最低）以及对于工艺使用的相对成熟，可是往往忽略了对于在国际上应用十分成熟的工艺的学习与尝试，这样浪费了大量的人力物力，也同样对于产品的稳定性以及安全性带来不利隐患。

粉末直压工艺从操作层面来说，只需要选择流动性及可压性比较好的辅料与API混和，添加其余所需辅料，就算制备完成了混和物料，节省工序，省工省时，也正说明了粉末直压的其最明显的优质在于其经济性；与湿法制粒相比，粉末直压工艺避免了API与湿热的接触，提高了药物的稳定性；粉末直压工艺在一定程度上，可以提高片剂的崩解与溶出，特别是对于难溶性药物，药物只有快速的溶出，提高体内暴露量才能发挥作用。

大道至简。繁琐的步骤往往会引入不必要的麻烦，比如稳定性。但是，也不能为了简单而简单，我们需要从科学的角度去剖析处方与工艺，从经济与可操作性上选择合适的工艺。

例子：奥氮平是美国礼来公司研发的非典型抗精神病药，属于生物药剂学分类系统BCS II类药物。其溶解度小、在制剂中占比低，原研片剂采用湿法制粒工艺。奥氮平规格较小，其制剂混合均匀性是开发过程中的第一拦路虎。

对于规格较小药物要想混和均匀度达到质量要求，通常API需要进行微粉化处理。而微粉化处理后的API粒度较小，活性较高，其趋向于稳定状态，则会发生聚集，进而引发制剂混合均匀性以及溶出问题。以往对于规格小的制剂多选用湿法制粒工艺。但是随着辅料产业的发展，针对制剂开发中的难题，许多粉体学性质良好的辅料，应运而生，比如喷雾干燥乳糖，其疏松且多孔，与粒度较小的API混和，API可以寄居于乳糖的孔隙中，避免了API的聚集，提高其混合均匀性，而且新型乳糖具有良好的流动性和可压性，满足粉末直压工艺的要求。

上面的例子也给了我们启示，在仿制药的开发中，在充分评估API粉体学性质的基础上，是不是可以考虑使用粉末直压的工艺去取代以往由于辅料性质较差而被迫使用湿法制粒的工艺。

那么，什么样的API粉体学性质决定了采用粉末直压工艺呢？MCS分类系统汇总了理想状态下粉末直压工材料应所具备的性质。

性质	测定项目	目标
粒子尺寸与形态	D _{4,3}	>80 μm
	D ₁₀	>30 μm
	D ₉₀	小于等于 1000 μm
混和均匀性	混合能力	RSD<2%
粉末流动性	内摩擦有效角	<41°
粉末密度	真实密度	1.0-2.5g/ml
	堆密度	大于 0.5g/ml
压片性能	保压时间敏感性	低
	预压力	低
	压片压力（固相分数~0.85）	20~125Mpa
片的机械性能（固相分数~0.85）	强度	>1Mpa
	碎脆指数	<0.2
	刻痕硬度	75~250Mpa

粒子的尺寸与形态：通常情况下粒子的形态是不圆整的，呈现各种形态结构，比如针状，块状，柱状，碟状等，一般情况下，球形流动性最好。下面简单解析一下这个表格：

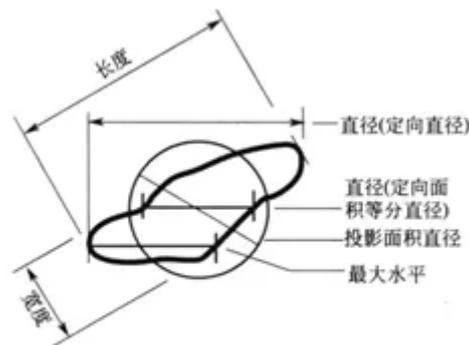


图 8.1 粒子形状参数

激光衍射粒度分析仪可以根据物料的性质选择合适分散方法，比如API固体粉末粘性比较大，在仪器压力条件下，难以使其分散，选择湿法或许是个不错的选择；通常还会遇到一些比较棘手的情况，比如，在干法条件下，物料难以分散，在湿法条件下，物料在分散介质中（通常为水）容易发生水解，选用有机溶剂或者尝试降低分散的温度以及加快测定的速度，或许可以得到比较可靠的数据。

通常制备的颗粒粒度是不均匀存在的，很难通过一个数值去表示。对于激光衍射法，D₁₀、D₅₀和D₉₀的限度常被作为可接受标准。D₁₀、D₅₀或D₉₀指的是累积粒度分布为10%、50%和90%的对

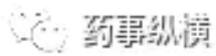
应值，其代表了粒径小于它的比例占10%、50%和90%。通常情况下，D50在50~500微米的范围内适合于压片。更低粒径下，可能会发现静电、流动性差和粘附问题。粒径更大，控制胶囊和片剂的重置将面临挑战。表中分别给出了粒子粒度的上限与下限（30~1000 μm ）。

D(4,3)全称为“质量矩体积平均粒径”简称为体积平均径，经常与D(3,2)，即表面积平均粒径，在一起比较。对于激光粒度仪来说，越近似圆球型的颗粒，测量的结果就越准确。那么，当D(3,2)和D(4,3)的值越接近，说明样品颗粒的形状越规则，粒度分布越集中。它们差值越大，粒度分布越宽。表中也给出了可以参考的数据。

总之，粒子的形态越是圆整越有助于物料的混和均匀性，粒度大小范围建立不仅与工艺有关也与制剂规格及最终药物的质量密切相关，应该综合考量。

混和均匀性：表格中对于混合均匀性提出了RSD<2%。混和均匀性除了与上文提高粒子的粒径与形态相关，还会受粒子间的内聚力，静电及粒子与仪器间的作用力影响。

粒子粉体学性质：

● 颗粒尺寸及分布	● 密度	● 塑性	● 粘结性
● 形状	● 硬度/脆性	● 孔隙度	● 非晶含量
● 表面结构	● 吸湿性	● 产生静电可能性	 药事纵横
● 比表面积	● 弹性	● 内聚性	

粉末流动性：对于粉末的流动性通常使用休止角、压缩系数或Hausner比、孔隙流速及剪切池法。一般情况下，休止角与剪切池法测定的内摩擦角在数据上是一致的，但是其含义是不同的，剪切池法测定的数据是物料在料斗中的实际的流动情况。

物料堆密度：《中国药典》2020版<0993>章节中，新增了粉末样品堆密度和振实密度测试的方法、装置和要求。通过对堆密度以及振实密度的测算，可以通过下面的式子(1)和(2)分别计算压缩系数和Hausner比，通过式子(3)川北方程推算物料的流动性及填充性。

$$C = \frac{\rho_t - \rho_0}{\rho_0} \times 100\% \quad \text{式子(1)}$$

$$HR = \frac{\rho_t}{\rho_0} \quad \text{式子(2)}$$

$$\frac{n}{c} = \frac{n}{a} + \frac{1}{ab} \quad \text{式子(3)}$$

 药事纵横

C为粉体的相对体积减小分数；n为轻敲次数；a、b为常数。根据设定，a为最终的体积减少度，a值越小则粉体流动性越好；1/b越小，即达到所能填充最小体积的轻敲次数越少，说明粉体的充填性越好。

粉末真密度与固相分数：有研究表明，当片剂的固相分数相同，片剂的强度和崩解时限也是相同的。可以通过片子的真密度以及片重计算片子的固相分数,见式子（4）真密度是粉体材料最基本物理参数，是粉体质量与其真体积之比值，其真体积不包括存在于粉体颗粒内部的封闭空洞。

$$SF = \frac{W_t}{\rho_{true}} \quad \text{式子(4)}$$



压片性能：保压时间即片子处于压轮压下的时间，其余冲头顶部平面以及压片速度息息相关。保压时间敏感性低，片子性质对于压片速度敏感性低，即在比较宽泛的压片速度范围内，皆可以保证片子质量一致性。

预压力系统的作用是排除冲模填充的空气，因此可以缩短主挤压过程，这样可以提高压片机的工作效率，但预压力不宜过大，过大会产生很大的噪音和磨损设备、冲模，甚至无主压显示。表格中也对压片压力提出了宽泛的要求。

片子的机械性能：许多年来，我们都是通过径向破坏力来表征片剂的强度，一般情况下，片剂的硬度越大其压缩成性越好，可以通过式子（5）去计算抗张强度，其表示单位面积的破碎力。

$$T_s = \frac{2F}{\pi DL} \quad \text{式子(5)}$$



脆碎指数BFI (brittle fracture index) 可以表征材料的脆性，而压痕硬度用来表征材料的局部塑性。表格中通过片剂的强度，脆碎指数及刻痕硬度三个参数对粉末直压工艺后的片剂的“硬度”进行了限定。

随着更多更优质辅料涌现，同样催促着固体制剂开发向更加科学与多样性发展。湿法制粒工艺的“心法”或许已经“深入骨髓”，可是限制整个国内的制剂发展的“怠慢意识”何尝不需要“刮骨疗伤”去治愈。随着国内研发人员知识的积累（深入学习国外先进的科学的理论知识）以及“升级打怪”（做项目）的历练，相信我们不仅仅会接触MCS系统，BCS系统，后面还会有BDACS系统等等比较成熟且陌生的知识与理论。最后一句小诗结尾：雄关漫道真如铁，而今漫步从头越。

参考文献：

- 1 FDA审评专家对粒度控制的看法和建议
- 2 USP 通则 1174：粉体流动性的启示
- 3 基于原料药性质的口服固体制剂生产工艺路线选择
- 4 英国reeman technology粉末流动性测试仪样本
- 5 固体口服制剂的研发-药学理论与实践
- 6.利用乳糖载体吸附性改善粉末直压奥氮平片的混合均匀度
- 7片剂生产中的压片机工艺放大
- 8 药物粉体压缩技术

9 Manufacturing Classification System in the real world: factors influencing manufacturing process choices for filed commercial oral solid dosage formulations, case studies from industry and considerations for continuous processing.

药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿

Pharmaguiders

药事纵横

药事纵横

技术分享，信息传递

药海书香

医药前沿，行业洞见

药事纵横

喜欢此内容的人还喜欢

干货 | 桩基础基本知识点图文全解析

北京峰源结构设计

五种先进的热处理技术

阿斯米

工艺验证：我们有必要洗洗脑吗？

制药质量、研发、注册交流