

常见制粒方法的特点及问题

文竹 药事纵横 昨天

** 序 **

在医药生产中，几乎所有的固体制剂的制备过程都离不开制粒过程。当前药企广泛应用的制粒方法有：湿法制粒、干法制粒、喷雾制粒，熔融制粒、离心造粒等，其中湿法制粒（流化床制粒、高速剪切制粒）和干法制粒为最为常用的制粒方法。本文就这两种方法特点和常见的问题进行简单的介绍：（本文暂不考虑设备本身结构或设计问题造成的制粒问题）

湿法制粒——流化床制粒

流化床制粒过程中微粒长大的机理分为：包衣长大和团聚长大，包衣长大是指粘合剂以雾滴形式铺展在颗粒表面，层层包裹，使颗粒长大；团聚长大是指两个或两个以上的颗粒由粘合剂形成的液体桥或固体桥而团聚在一起，使颗粒长大。在制粒过程中，经常遇到的问题有：

1、 制粒结束后颗粒粒径分布较宽，且细粉太多

- a. 风机频率太高或喷枪位置较高，增加了粘合剂的溶剂挥发，造成物料不能完全润湿，颗粒间不能形成稳定的固体桥，呈现喷雾干燥现象，阻断颗粒团聚长大；
- b. 粘合剂的用量较少，增加粘合剂的用量，使较多的颗粒间形成固体桥，促进颗粒长大；
- c. 粘合剂的种类或浓度不合适，颗粒间不能形成稳定的固体桥，建议更换粘度较大的粘合剂，但同时需注意粘合剂粘度太大造成堵枪；
- d. 喷枪的喷雾范围小于物料床的面积，造成中间物料因接触较多粘合剂而形成较大颗粒，而外围物料因接触粘合剂较少而形成的颗粒较小。此时应调节喷枪的喷雾范围使其与物料床面积相同（若粘合剂喷雾范围过大，则造成湿物料贴壁）。此外也可调整物料的流化状态，若物料的流化状态好，也能使物料颗粒的粒径分布较窄；
- e. 若粘合剂的用量加大后仍出现细粉太多现象，则有可能是由于粘合剂。

2、 制得的颗粒中有较大颗粒，甚至塌床

颗粒较大的原因是粘合剂与颗粒接触后不能及时干燥，粘合剂在大量粉末颗粒间形成液体桥使物料团聚成较大颗粒。防止形成较大颗粒或塌床的方法有：

- a. 增加雾化压力或降低供液速度，使雾滴减小，粘合剂与颗粒接触后及时干燥，防止粘合剂与大量物料团聚；
- b. 增加风机频率，改善物料流化状态，防止物料粘团结块；
- c. 升高进风温度，使雾滴与颗粒接触后能及时干燥，防止物料继续长大。
- d. 注意空气湿度，当空气湿度较大时，物料的干燥效率降低，因此，应降低供液速或提高进风温度。
- e. 当物料中有低温融化的物料时，应注意控制进风温度和流化状态，防止局部温度过高，物料融化堵塞分布板，导致物料结块或塌床。

3、 在制粒过程中药粉堵枪头

- a. 风机频率太高或枪头的位置太低，造成沸腾的物料与枪头的距离太近，湿物料粘在枪头上造成堵枪。
- b. 物料的供液速度太大，造成湿物料不能及时干燥，细粉黏在枪头上，时间越长物料越多，最后造成堵枪。
- c. 粘合剂的粘度大，且粘合剂内有不溶性颗粒，易造成堵枪，因此粘合剂为混悬液时，使用前应过筛。

4、 制得颗粒的含量或收率较低

- a. 一般制粒过程中，流化床的捕集袋只能收集20 μ m以上的物料，若物料的粒径较小，细粉易被气流被吹走，或因静电作用吸附在捕集袋上，即使抖袋也无法将药物完全收集起来。因此，注意物料的粒径，减少物料损失。
- b. 制粒开始时风量要小，因此时颗粒尚未形成，风量过大会将粉末吹走，含量容易偏低；随着制粒时间增加，颗粒形成，物料密度增大，风量需要及时调大；粘合剂喷完后，逐渐进入干燥阶段，粘合剂溶媒蒸发，颗粒密度减小，风量需要逐渐调小。
- c. 对于含量较低的药物，在制粒时，一般将药物加入粘合剂中，药物与粘合剂一起均匀喷洒在物料上，但是因注意控制风机频率和供液速度，减少喷雾干燥现象，减少物料损失。

5、 制得的颗粒外干内湿

- a. 流化床的进风温度太高，颗粒表面的溶媒过快蒸发，阻挡内层溶媒向外扩散，应适当降低物料温度。
- b. 熔点低的物料融化团聚后，出料时也容易出现类似的颗粒外干内湿现象。因此若物料内有熔点较低的物质时，应注意排除物料融化的原因。

6、 制粒过程中物料静电严重

流化床制粒开始时，物料的静电最严重，可采用了提高供液速度，增加空气湿度，或加入少量的微粉湿度量微粉硅胶对于静电的消除也非常有帮助。除此之外，由于物料的粒径越小，制粒时静电越严重，物料贴壁越严重，可适度增加物料粒径。

湿法制粒——高速剪切制粒

高剪切制粒一般包含了混合(特殊情况下部分物料需预混)与制粒两个步骤，制粒时粘合剂也是从物料顶端往下喷洒。粘合剂中的液体将药物粉末表面润湿，使粉粒间产生粘着力，然后在粘合剂形成的液体架桥与外加机械力的作用下粉末团聚，形成一定形状和大小颗粒。高速剪切制粒的常见问题有：

1、物料结块严重——即过度制粒

- a. 当粘合剂加入过快，过量或是制粒时间过长时，就会造成过度制粒现象，因此在制粒时应注意制粒的情况，防止过度制粒。
- b. 控制过度制粒的方法有：控制制粒时间，检测电流，检测扭距等。但是这些方法并不适合所有物料，有时作用并不大。因此，对于确定湿法制粒的处方工艺时，应考察其耐受范围，以便于产品重现或放大。

2、颗粒松散且细粉较多

- a. 粘合剂中含有乙醇时，且乙醇的含量较高时，制得颗粒会较为松散；
- b. 粘合剂的加入量少，或制粒时间短，部分物料并未形成颗粒，则制得颗粒会细粉较多；
- c. 粘合剂种类选择不合适，粉末之间不能形成固体桥，建议更换粘度较大的粘合剂。

3、制粒过程中物料中有较大的过湿颗粒，但其他物料仍成粉状

- a. 搅拌速度和制粒刀的转速较低;不能将粘合剂迅速分散。
- b. 物料中有易溶于粘合剂溶液的物料，建议更换粘合剂溶剂。
- c. 物料中有遇水后粘度较大的物料，可选用乙醇或部分比例的乙醇溶液作为粘合剂；

干法制粒

干法制粒是指在制粒过程中，粉末通过施加外力而压紧为密实状态，产生稳定团聚的力有：絮团的桥连力、低粘度液体粘结力、表面力和互聚力。颗粒团聚成功与否，一方面取决于施加外力的有效利用和传递，另一方面也取决于颗粒物料的物理性质。在干法制粒过程中出现的问题

有：

1、制得颗粒过硬

干法制粒过程中，如果压辊压力过高，则压得的颗粒过硬，导致颗粒的可压性降低，在接下来的压片时，需要较大压力才能压制成形，或制得的片剂硬度较小；当部分颗粒过硬时，也易产生花片现象。当干颗粒过硬时，还使得颗粒难以溶于水，影响到颗粒的崩解。

2、颗粒的圆整度低

颗粒的圆整度，直接影响颗粒的流动性。对于干法制粒制得的颗粒的圆整度相对于湿法制粒要稍差，但制粒过程中可通过调节干法制粒机压片的片厚和整理器的结构来控制颗粒的圆整度。

3、制粒后颗粒的细粉仍较多

- a. 物料的可压性差，更换可压性好的物料如：微晶纤维素，预胶化淀粉
- b. 粘合剂的用量较少，增加粘合剂的用量；
- c. 压辊的压力小，压片易碎，增加压辊的压力或送料速度。

4、 物料粘压辊

- a. 物料中润滑剂的用量较少，应增加润滑剂的含量，但应注意润滑剂的总用量，在能改善或解决物料粘压辊的前提下，能少加则少加。
- b. 物料中有吸湿性物料，也会引起物料粘压辊的现象。

5、制粒过程中送料不连续导致压出的薄片不连续

- a. 原辅料混匀后流动性太差，更换流动性好的物料或物料中添加助流剂。
- b. 采用多次制粒的方式（注意有些物料如微晶纤维素不适合反复制粒），应先对物料或部分物料进行制粒，增加物料的流动性。

三种制粒方法特性对比

项目	湿法制粒		干法粒
	流化床制粒	高速剪切制粒	
适用药物	对热敏感的药物，粘度大的药物	对水、热不敏感的药物，	对湿热敏感的药物

颗粒性状	颗粒硬度小，堆密度小，流动性好	颗粒硬度较流化床高，堆密度大，流动性较好	流动性较湿法制粒差，堆密度高
是否加入粘合剂	加入	加入	可加可不加
粘合剂用量	较多	较流化床少	最少
药厂应用范围	较小	最广	较小
物料收率	较低	较高	较低
操作时间	较长	较短	较长
是否可重复制粒	否	否	是

三种制粒方法之间，尤其流化床制粒制粒遇到高速剪切制粒之间，一般是可以转换的，但在转化制粒方法时，应注意不同制粒方法，在适用物料、粘合剂用量和颗粒特性等方面的不同。

结语

制粒是为了：①改善流动性。②防止各成分的离析。③防止粉尘飞扬及器壁上的黏附。④调整堆积密度，改善溶解性能。⑤改善片剂生产中压力的均匀传递。⑥便于服用，携带方便，提高商品价值等。因此，在选择制粒方法时可根据物料的具体特性，剂量，剂型要求等因素，选择适合的制粒方法。