

干法制粒工艺及其在研发中QBD思维的运用

原创 师月 药事纵横 4天前

前言

干法制粒在制药领域应用广泛，有将近70年的使用历史，本文从干法制粒仪器结构、物料可压性损失、影响干法制粒工艺的因素、干法制粒注意事项等方面对干法制粒工艺过程进行简单剖析，最后通过FDA于2012年发布的有关仿制药开发QBD运用实例，对QBD思维在干法制粒工艺中运用的思路进行梳理，加深大家对干法制粒工艺过程的理解。

一、干法制粒介绍

干法制粒是将松散的粉末压缩团聚，然后将压实的粉末粉碎制粒使粉末的流动性得到改善的过程，适用于工艺生产如压片胶囊灌装等。与湿法制粒相比，干法制粒的优点是在整个工艺过程中无需水或其它机溶剂的参与，对湿、热敏感的药物尤为合适。另外，辊压干法制粒从技术方面来看更容易实现自动化控制，效率高、工艺简单且更加环保。粉末压缩方式有辊压与非辊压方式，辊压是制药行业的主流，其主要优势是工艺过程连续具有更大的生产能力、粉末对润滑剂的依赖性小等。一般干法制粒辊压工艺主要变量有三个：压力大小、进料螺杆的转速及辊筒转速。混合粉末中对辊压影响较大的辅料主要有两种：粘合剂与润滑剂。

辊压结构如下图1，物料辊压过程分三个区域：1进料区，物料所受压力较小；2压缩区，物料所受压力高且物料颗粒产生塑性形变；3出料区，压实的物料呈条带状薄片排出。辊压过程需要充足的粉末进入辊轮间隙以保证工艺的连续进行，在整个压制过程中为保证不漏粉辊轮区需要一定的密封措施，为保证制备颗粒的均匀性辊压力要尽可能稳定。

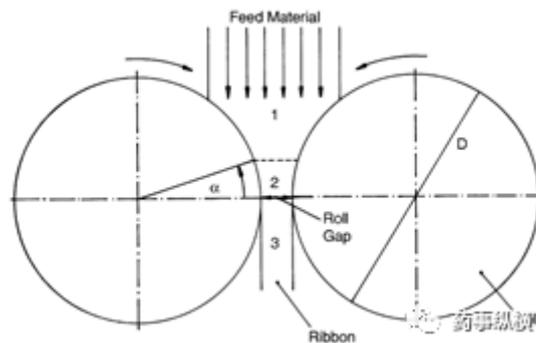


图1，辊压结构图，及物料压制不同区域

不同厂家设计的仪器设备会有一定差异，如物料进入辊筒方向（如下图2所示），辊筒表面的设计有光滑、凹槽或口袋等形式，另外密封系统、辊筒大小、辊筒宽度及进料系统（重力进料或强制进料）等也会有一定差异。

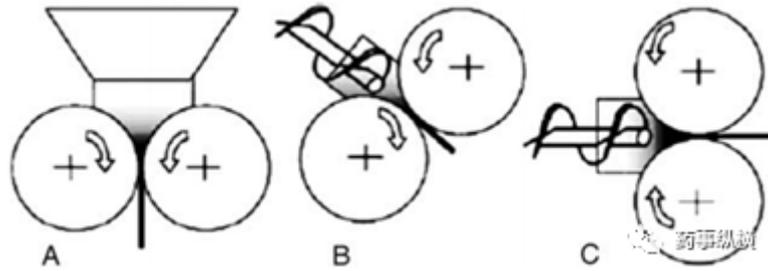


图2，辊进料的三种方式

二、影响干法制粒工艺的因素

物料含水量的影响。物料的含水量影响物料的形变与拉伸强度，从而影响片剂的可压性。因此在干法制粒工艺过程中，即使是相同的物料也要严格控制水分含量。

润滑剂的影响。润滑剂的加入会影响一些物料的可压性，润滑剂的加入量及加入方式是影响片剂可压性最重要的两个方面，另外，相同润滑剂的晶型与比表面积同样会影响混合物料的可压性。

粘合剂的影响。粘合剂可以补偿颗粒硬度损失、减少干法制粒过程中细粉的量及确保片剂的拉伸强度。Mangal等人对比了八种不同粘合剂在干法制粒过程中的影响，其中六种粘合剂结构与纤维素相关，两种与聚维酮相关，结果表明不同的粘合剂对颗粒粒度分布与片剂拉伸强度的影响不同，正确的选择粘合剂对干法制粒工艺较为重要，特别是对于脆性的API物料，粒度分布是粘合剂的一个关键物料属性，另外研究还表明片剂的掉盖现象与粘合剂的用量紧密相关。

辊筒压力的影响。当辊筒压力较低时，对于相同的物料损失的可压性差别很小，但是当滚筒压力较大时，相同物料的可压性损失就会很大。在较低压力下制备得到的颗粒孔隙较多，在压片时颗粒更容易破裂，因此可压性高。结合辊压结构（图1），相同属性的物料在不同区域所受压力也不同，压力单位很难准确反应挤压过程中物料实际所受压力情况，因此，通常以输出物料的属性来反应压力的大小，如薄片或颗粒的孔隙率、密度等。

物理属性的影响。很多API和辅料具有不同的物理形态，包括多晶型、溶剂化物和无定型等。即使是相同的物质也有批间的差异，如粒度分布、形态学（晶型、晶癖、结块）、表面粗糙度等，在干法制粒过程中同样会影响物料的可压性。

三、使用干法制粒工艺的四条准则

1、控制薄片相对密度（孔隙率）。对薄片质量的控制与放大而言，薄片相对密度是一个关键质量属性。在一个给定处方中，薄片相对密度受辊压力、辊间隙和进料速率等三个因素影响，为了保证薄片相对密度的一致，这些工艺参数会随着不同的仪器与不同的物料而改变。薄片相对密度与孔隙率关系见下公式：

$$\gamma = 1 - P = \frac{\rho_e}{\rho_{true}}$$

其中 γ 为相对密度， P 为孔隙率、 ρ_e 为包封密度、 ρ_{true} 为真实密度。

2、避免压力过大。在所制备颗粒能到达粒度分布与流动性要求的前提下，使用的辊压力尽可能控制在较低的水平。薄片压的过实会使颗粒的可压性降低，这些颗粒在压片时的形变范围很窄，影响片剂质量。另外，制粒过程的参数同样需要优化，主要是制粒转速与制粒筛网孔径，确保所制备颗粒粒度分布的均一性，提升颗粒的流动性与可压性。

3、起始物料使用粒度较小的颗粒。在干法制粒工艺过程中，起始物料的粒度能影响最终片剂的拉伸强度，通常较小粒度的物料可压性较高，但是颗粒的粒径也不能太小，以至于对物料的流动性产生不良影响，保持一定的流动性是干法制粒工艺能连续稳定生产的前提。

4、平衡起始物料的机械性能，如控制脆性辅料与塑性辅料的比列。通常塑性辅料对工艺参数的变化更为敏感，如辊压力的变化，润滑剂的加入量、加入方式与混合时间等的变化；脆性物料所制得的颗粒对润滑剂的变化敏感度较低，同时压片时所需的冲模压力更高。

四、干法制粒过程中容易出现的问题及其解决方式

制得的颗粒细粉比例较高，或出现漏粉的情况。一种解决方式是使用有凹槽的辊筒，没有经过压实的物料一般是从辊筒侧面泄露出来；第二种是把细粉重新进行压缩，这种做法有一个风险，如细粉中API的比例与整体粉末物料比例发生改变，就会影响终产品的含量均度，另外，物料经过多次压实可能会使其丧失可压性而影响片剂的质量；第三种解决方式是安装真空除气设备。

可压性损失。当辊筒压力过大时容易导致所得颗粒损失可压性，可压性降低主要发生在可塑性形变的物料中，也有少量的脆性物料及无机物会出现这种情况。辊筒压力需要尽可能大以获得想要的颗粒特性，同时也要尽可能小避免物料损失可压性。过大的压力可能会导致压出的薄片破裂，或使物料色不一片剂表面出现斑点，也可能会局部过热影响物料稳定性。输入物料属性与工艺参数共同影响输出物料的可压性，所有对物料可压性的影响因素最终可以归纳为对物料粘合面积（BA）或粘合强度（BS）两方面的影响。对塑性物料，影响可压性的因素包括润滑剂、颗粒尺寸及颗粒硬度等，增加润滑剂的量会降低粘合强度，从而减少可压性。与外加润滑剂相比，内加润滑剂对物料可压性影响更大。高度孔隙率的颗粒有更大的粘合面积，容易产生形变可压性好。脆性（brittle）物料对润滑剂敏感度低，但是颗粒的硬度仍然很重要。干法制粒工艺中影响片剂可压性的不同因素见下图3。

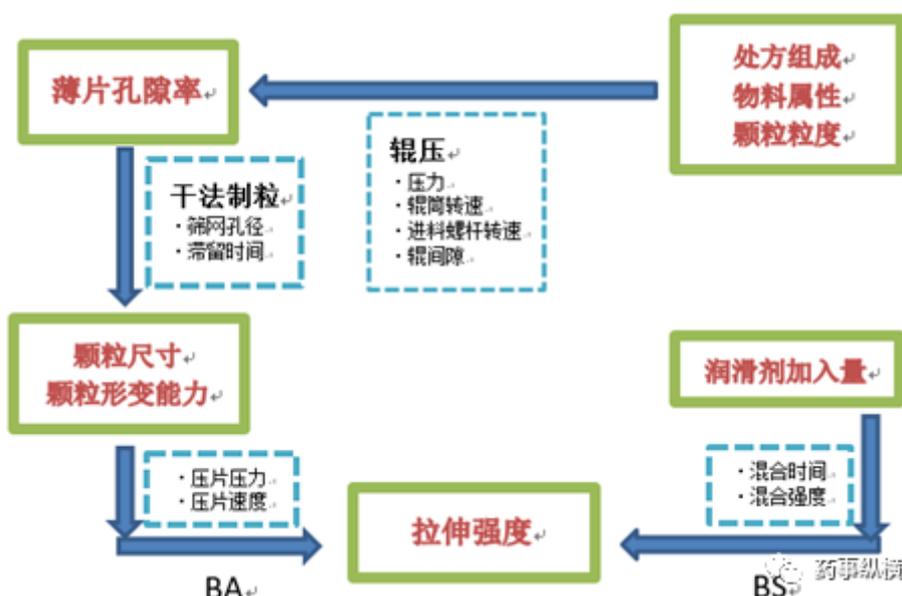


图3，干法制粒工艺中影响片剂可压性的不同因素

压缩的均匀性。辊筒表面的压力并不均匀，即使是相同区域的物料所受压力也会随着时间的改变而变化，压力的波动主要受螺杆进料器的影响。具有侧边封闭系统的传统干法制粒仪，保证薄片强度的恒定一直是一个难题，Yoshiro Funakoshi等人设计使用边缘有窄轮的辊筒（DP-roller）可以在一定程度上提升物料压缩的均匀性，如下图4所示。

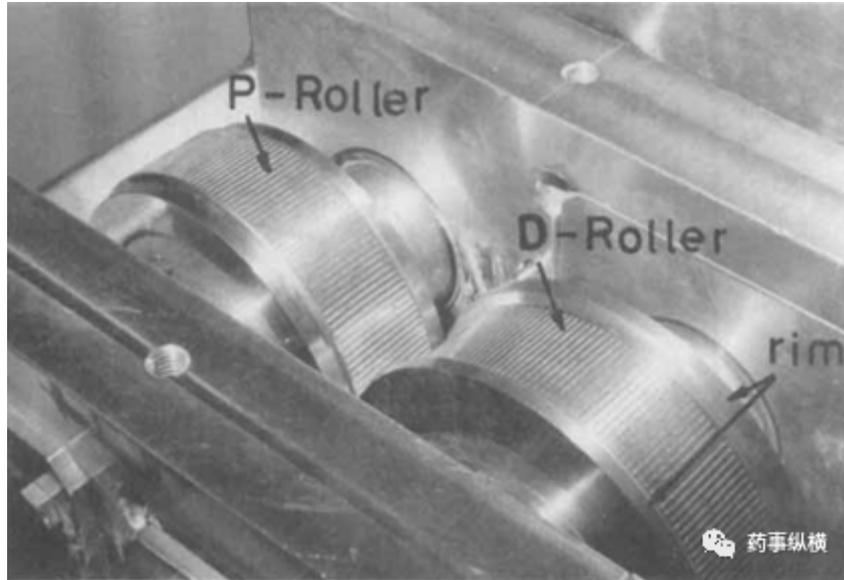


图4，“DP-roller”

薄片（条带）色泽不一。此种情况一般是辊压力过大所致，可能会影响最终片剂质量，不仅影响片剂美观（表面有“花斑”）同时也可能影响溶出度，因为色泽较深的地方制得的颗粒紧实较硬，一方面颗粒可压性降低片硬度不好控制，另一方面API的释放速度也受影响。遇到这种问题可降低辊筒压力，或改变辊筒、进料螺杆的相对转速，如果最后证明色泽不一不影响产品质量，那么片剂外观问题可通过包薄膜衣或降低制粒筛网孔径等方式来解决。

物料粘辊。物料粘辊的问题相对来说比较简单，可以通过加入润滑剂或重复挤压等方法进行解决。

五、FDA在干法制粒工艺过程中的QBD思维运用

FDA在2012年发布的《Quality by Design for NADAs: A Example for Immediate-Release DosageForms》一文中对药物研发中的QBD思维的运用以示例的形式进行了详述，其中所使用的制粒工艺就是干法制粒。我们以文章中的例子为借鉴，对干法制粒的辊压与制粒过程的QBD思路运用进行梳理，使我们能更加详细的理解干法制粒工艺过程。对过程变量的研究是为了更好理解工艺过程，中间体的CQAs会影响终产品的CQAs，开发控制策略以降低放大生产失败的风险是QBD的最终目的。下图5为确定工艺过程变量的一般步骤。

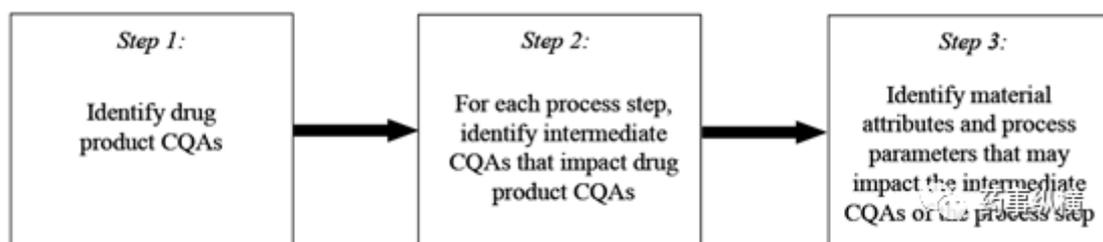


图5，确定工艺过程变量步骤

以Acetripitan为例，其为BCS分类为低溶高渗II类药物，作为速释口服固体制剂，溶出速率为药物吸收的限速步骤。首先确定药物产品的CQAs：含量、含量均匀度、溶出速率、降解产物。然后对干法制粒工艺过程进行拆分，将片剂的干法制粒工艺过程分为五个步骤，干粉混合、辊压、制粒、总混、压片等，对每个工艺步骤进行初始风险评估，确定影响药物终产品CQAs的高风险变量，以辊压与制粒工艺为例初始风险评估如下：

表1，辊压与制粒工艺对产品CQAs影响的初始风险评估

压片	含量	低	压片是为了改善流动性，减少堵塞（使API的高析最小化）、提升含均，为低风险。
	含量均匀度	高	不同密度的薄片可能会影响所制颗粒的粒度分布，从而影响流动性，进一步影响含均，为高风险。
	溶出	高	薄片的密度会影响颗粒的硬度与可压性，从而影响颗粒的可压性、片剂的硬度，影响溶出，为高风险。
	降解杂质	低	从过往的经验来看，辊压压制时温度不会超过45℃，而且持续时间很短，因此不影响降解产物，为低风险。
粉碎制粒	含量	中	粉碎制粒过程控制着颗粒大小的分布，较差的分布可能影响流动性，导致在压片过程中片剂的重量与含均发生波动，为中等风险。
	含量均匀度	高	如果在粉碎制粒过程中产生了过多的细粉，混合物的堆密度与流动性都会受到影响，从而影响含均，为高风险。
	溶出	中	大量的细粉会影响片剂的硬度与溶出，为中等风险。
	降解杂质	低	尽管在粉碎制粒过程中筛网可能会升温，但是持续时间很短，对有关影响不大，为低风险。

然后对工艺中的输入物料的关键物料属性（CMA）、关键工艺参数（CPP）、输出物料属性等进行总结分析，如下图6。

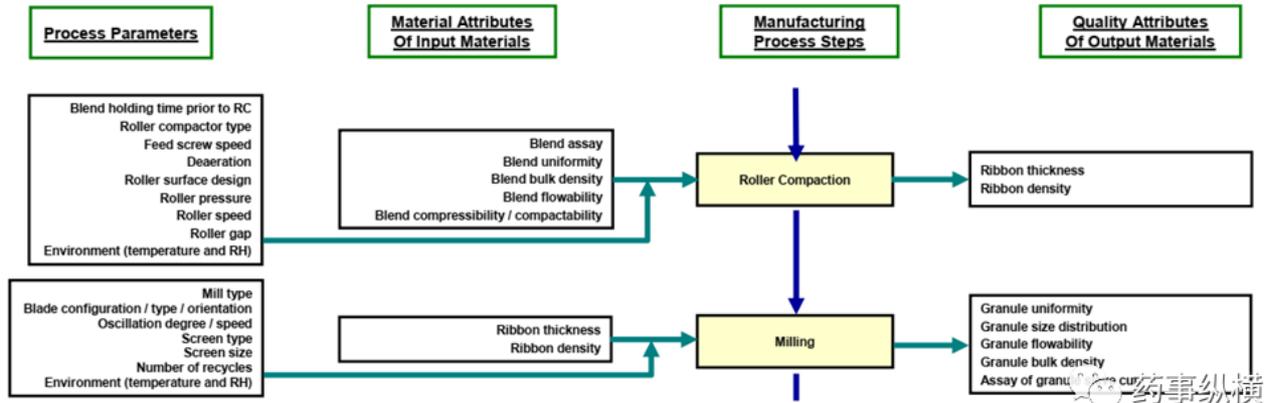


图6，辊压与制粒工艺过程分析

对工艺进行初始风险评估，找出影响输出物料CMA的工艺参数与输入物料CMA。一般在制剂生产过程中辊压与制粒步骤是连续的在同一台仪器上进行，因此进行风险评估时两步同时进行，以辊压与制粒步骤为例，薄片、颗粒为该工艺步骤的输出物料，由上文介绍可知，薄片的关键物料属性为其相对密度（或孔隙率），颗粒的关键物料属性为粒度分布、流动性及混合均匀性等。分析影响输出物料CMA的输入物料属性与工艺参数，如混粉为输入物料，混粉的混合均匀性是我们工艺过程中重点考虑的，会影响最终片剂的含量与含均，因此混粉均匀性在辊压步骤为输入物料的关键物料属性，另外混粉的流动性在一定程度上也会影薄片的相对密度，也需要考虑。工艺参数方面，进料螺杆转速、辊转速、辊间隙及辊压力等都会影响输出物料的CMA，因此也需要进行初始风险评估，如下表2。

表2，辊压及粉碎制粒工艺输入物料属性及工艺过程初始风险评估

工艺过程：压薄片、粉碎制粒			
输出物CQAs：薄片密度、颗粒粒度分布、颗粒均一性、颗粒流动性			
变量	输出物料CQAs	风险评估	合理性说明及初始策略
输入物料属性			
混合物堆密度	薄片密度	低	经过处方优化，混合物堆密度范围确定且比较恒定，较低的变化对这四个中间体CQAs影响很小，为低风险。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
混合物含量	薄片密度	低	最终混合粉末的含量一直在95.0-105.0%w/w之间，符合要求，为低风险。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
混合物均一性	薄片密度	低	动态近红外监测，使得混合终点很好的被监控，(RSD<5%)，为低风险。 (通过干粉混合步骤的试验设计，控制API粒度分布及混合圈数/时间，使得混合终点很好的被控制，为低风险)
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
混合物可压性	薄片密度	低	在处方开发过程中优化了物料的可压性，最终片剂的脆碎度(<1.0%)符合要求，达到符合要求的溶出时片硬度控制较高，为低风险。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
混合物流动性	薄片密度	低	混粉的流动性在可接受范围内，为低风险。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	

 药事纵横

压薄片和粉碎制粒工艺的变量			
压薄片前混合持续时间	薄片密度	低	由于API的粘着性，混合转速增加到300时也没有观察到分筛现象，因此压薄片前混合持续时间而导致分筛/分离风险为低。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
压薄片仪器型号	薄片密度	低	由于压薄片、薄片属性及粉碎颗粒粒度分布之间的操作原则的不同，基于实用性，选择压薄片与制粒一体化仪器进行后续研发工作，为低风险，但是，如果在放大或商业化生产过程中改变仪器型号，其风险评估需要重新评估。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
除/脱气	薄片密度	低	除气是为了增加混合料进入压薄片设备中时的流动性，单一使用并且是一个固定因素，为低风险。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
进料速度	薄片密度	中等	进料速度是一个动态参数，根据滚筒的压力与滚筒的间隙变化而变化，为中等风险。
	颗粒粒度分布	中等	
	颗粒均一性	中等	
	颗粒流动性	中等	
滚筒设计	薄片密度	低	滚筒的表面设计，会影响物料从滚筒光滑区进入滚筒区的能力，我们的产品，滚筒是带前凸槽的表面，增加物料与滚筒表面的摩擦力，从而提高物料进入效率，是一个固定因素，为低风险。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
辊压力	薄片密度	高	薄片密度与辊压力直接相关，进而影响颗粒的粒度分布、流动性、均一性及可压性，为高风险。
	颗粒粒度分布	高	
	颗粒均一性	高	
	颗粒流动性	高	
辊速度	薄片密度	中等	滚筒的速度决定了工艺过程的生产量（吞吐量），为了避免物料的堆积，随进料速度的变化而改变，颗粒压实的驻留时间，与滚筒速度呈反比，这可能影响薄片密度，根据经验，辊速度固定为8rpm较为合适，配合调节进料速度，以满足生产要求，为中等风险。
	颗粒粒度分布	中等	
	颗粒均一性	中等	
	颗粒流动性	中等	
辊间隙	薄片密度	高	根据Johanson model, 薄片密度与辊筒间隙呈反比，可能会影响颗粒的粒度分布、流动性、均一性及可压性，为高风险。
	颗粒粒度分布	高	
	颗粒均一性	高	
	颗粒流动性	高	
制粒机型号	薄片密度	N/A	薄片在压薄片步骤制备 制粒机的类型（型号）决定了摩擦的类型，从而影响所制颗粒的粒度分布，因为压薄片与制粒是一体的，因此制粒为一个固定因素，为低风险，如果放大过程中制粒型号发生变化，则风险需要重新评估
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
制粒筛型号	薄片密度	N/A	薄片在压薄片步骤制备 制粒筛的型号会影响颗粒的粒度分布、均一性及流动性，筛网数目根据实用性进行选择，为低风险，如果筛网型号发生变化，则需要重新评估风险。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
制粒速度	薄片密度	N/A	薄片在压薄片步骤制备 制粒速度会影响颗粒的粒度分布，从而有可能影响到颗粒均一性与流动性，为高风险。
	颗粒粒度分布	高	
	颗粒均一性	高	
	颗粒流动性	高	
刀片结构	薄片密度	N/A	薄片在压薄片步骤制备 制粒刀片（桨）可以根据物料形态是设计而改变，低的剪切速度能够获得粗糙的但均一性好的颗粒，高的剪切速度可以得到各种粒度分布且不均匀的颗粒，粒度分布会影响流动性与均一性，但因为刀片（桨）是随着仪器而固定不变的，因此为低风险。
	颗粒粒度分布	低	
	颗粒均一性	低	
	颗粒流动性	低	
制粒筛孔径	薄片密度	N/A	薄片在压薄片步骤制备 制粒筛孔径直接影响颗粒粒度分布，从而影响颗粒的均一性与流动性，为高风险。
	颗粒粒度分布	高	
	颗粒均一性	高	
	颗粒流动性	高	
循环次数	薄片密度	中等	如果压薄片过程中有较多的粉末泄露，或者在制粒过程中较多的细颗粒（< 80目）产生，那么这些细颗粒或粉末需要考虑再次制粒，然而，重复制粒的次数影响着颗粒的同质性（均匀性）质量属性，我们的目标是物料不进行重复制粒，为中等风险。
	颗粒粒度分布	中等	
	颗粒均一性	中等	
	颗粒流动性	中等	

通过初始风险评估找出高风险变量：辊压力、辊间隙、制粒速度、制粒筛网孔径等。确定高风险变量后针对高风险变量进行实验设计（DOE），FDA的示例中采用了 2^{4-1} 的部分析因设计，如下表3。DOE具体的实施过程及结果分析较为复杂在这里不展开讨论，推荐使用JMP与Minitab软件。

表3，辊压与粉碎制粒工艺变量的 2^{4-1} 部分析因设计

Factors: Process Variables		Levels		
		-1	0	+1
A	Roller pressure (bar)	20	50	80
B	Roller gap (mm)	1.2	1.8	2.4
C	Mill speed (rpm)	20	60	100
D	Mill screen orifice size (mm)	0.6	1.0	1.4
Responses		Goal	Acceptable Ranges	
Y ₁	Ribbon density (g/cc)	Target at 1.1	1.0-1.2	
Y ₂	d ₁₀ of milled granules (µm)	Target at 100 µm	50-150 µm	
Y ₃	d ₅₀ of milled granules (µm)	Target at 600 µm	400-800 µm	
Y ₄	d ₉₀ of milled granules (µm)	Target at 1000 µm	800-1200 µm	
Y ₅	Granule uniformity (% RSD)	Minimize % RSD	< 5%	
Y ₆	Granule flowability (ffc)	Maximize	> 6	
Y ₇	Assay of granule sieve cut (% w/w)	Target at 100% w/w	95.0-105.0% w/w	
Y ₈	Tablet hardness@ 5 kN (kP)	Maximize	> 5.0 kP	
Y ₉	Tablet hardness @ 10 kN (kP)	Maximize	> 9.0 kP	
Y ₁₀	Tablet hardness @ 15 kN (kP)	Maximize	> 12.0 kP	
Y ₁₁	Friability @ 5 kN (%)	Minimize	< 1.0%	
Y ₁₂	Friability @ 10 kN (%)	Minimize	< 1.0%	
Y ₁₃	Friability @ 15 kN (%)	Minimize	< 1.0%	
Y ₁₄	Tablet assay (% w/w)	Target at 100% w/w	95.0-105.0% w/w	
Y ₁₅	Tablet content uniformity (% RSD)	Minimize % RSD	< 5%	
Y ₁₆	Tablet disintegration time (min)	Minimize	> 5 药事纵横	
Y ₁₇	Dissolution at 30 min (%)	Maximize	> 80%	

通过实验设计找到高风险变量的控制范围，降低生产过程中的高风险因素更新风险评估（如下表4），通过DOE建立一个基本的控制策略，然后结合放大工艺确定的最终的控制策略。以上为干法制粒工艺QBD思维应用的大致思路，希望对大家理解干法制粒工艺有所启发。

表4，辊压与粉碎制粒工艺风险评估更新

工艺过程：压薄片、粉碎制粒				
输出物料CQAs：薄片密度，颗粒粒度分布，颗粒均一性及颗粒流动性				
变量	输出物料CQAs	初始评估	更新评估	风险降低合理性说明
压薄片和粉碎制粒工艺变量				
辊压力	薄片密度	高	低	通过DOE实验，确定了辊压力可接受范围（3-4MPa），在这个范围内，调整合适的辊间隙，使得所有输出物料的CQAs都到达可接受标准，风险等级从高降低。
	颗粒粒度分布	高	低	
	颗粒均一性	高	低	
	颗粒流动性	高	低	
辊间隙	薄片密度	高	低	通过DOE实验，确定了辊间隙的可接受范围，在（1.2-2.4mm），在这个范围内，调节合适的辊压力，使得所有输出物料的CQAs都在可接受范围内，风险等级从高降低。
	颗粒粒度分布	高	低	
	颗粒均一性	高	低	
	颗粒流动性	高	低	
制粒速度	薄片密度	N/A	N/A	实验结果表明，制粒速度在20-100rpm范围内对颗粒的粒度分布、均一性及流动性无影响，风险从高降低。
	颗粒粒度分布	高	低	
	颗粒均一性	高	低	
	颗粒流动性	高	低	
制粒筛网孔径	薄片密度	N/A	N/A	制粒筛网孔径选择0.1mm，在0.6-1.4mm范围内，0.1mm的孔径可以保证辊压力与辊间隙的可操作范围最大化，增加工艺的可行性，且所有输出物料CQAs在可接受范围，风险从高降低。
	颗粒粒度分布	高	低	
	颗粒均一性	高	低	
	颗粒流动性	高	低	

引用文献

- 1.The use of anovel roller compactor with a concavo-convex roller pair to obtain uniform compacting pressure Yoshiro Funakoshi(1977)
- 2.Rollcompaction /dry granulation: Suitability of different binders. Haers Mangal(2016)
- 3.Quality byDesign for ANDAs An Example for Immediate-Release Dosage Forms. FDA(2012)
- 4.Roll compaction process modeling- Transfer between equipment and impact of process parameters.Nabil Souihi(2015)

5.Roll compaction/dry granulation: pharmaceutical applications.Peter Kleinebudde(2004)

6.Mini review: Mechanisms to the loss of tableability by dry granulation. Changquan CalvinSun(2016)

药事纵横征稿启事



药事纵横是一个开放，由自愿者组成的团体，由以下成员组成：Voyager88，雷道安，Herman，梅希，文竹，duke，子炎，ZMJ，润儿，贝壳里的乾坤，曾文亮和雷阵雨。欢迎有志之士加入我们团队。投稿、合作、加专业群请加微信437180999，药事纵横二千人QQ群22711679

责任编辑：梅希