

## 固体制剂生产

固体制剂生产过程中,药物一般要经过粉碎与过筛处理后才能加工成各种剂型。如与其他组分均匀混合后直接分装,可获得散剂;如将混合均匀的物料进行制(造)粒、干燥后分装,即可得到颗粒剂;如将混合的粉末、颗粒压缩成形,可生产成片剂;如将混合均匀的粉末或颗粒分装入胶囊中,可生产成胶囊剂等。典型的口服片剂生产工艺流程见图 1-1。

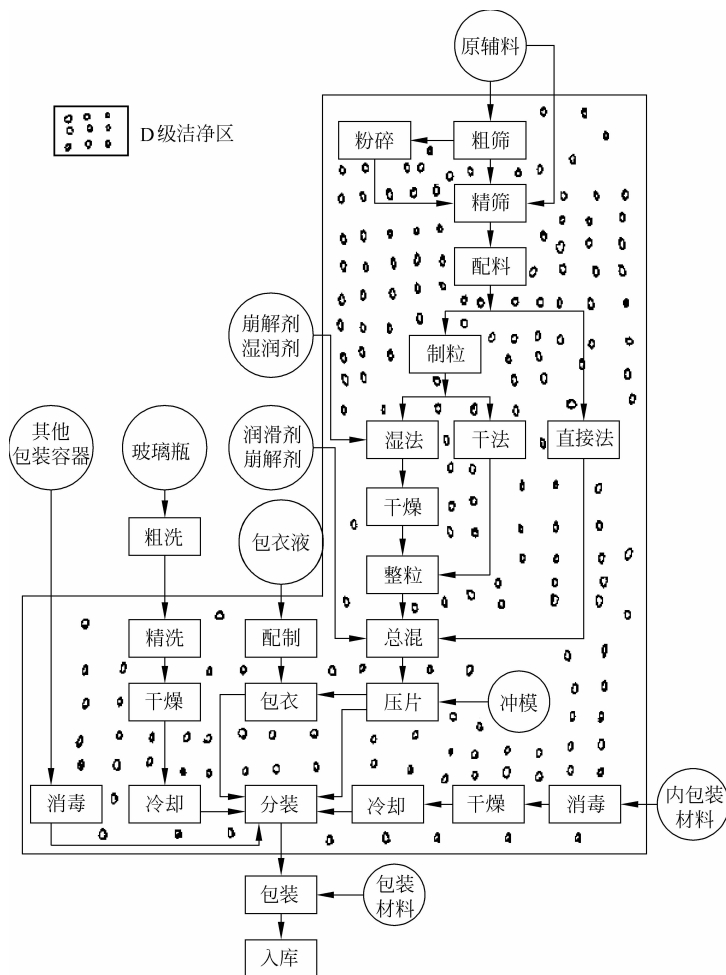


图 1-1 口服片剂生产工艺流程

本章以固体制剂生产工艺流程为主线,以单元操作为载体,阐述常用的固体制剂的生产原理及生产设备。

## 1.1 原/辅料的前处理

### 1.1.1 制剂口服给药后的体内吸收

制剂口服给药后,须经过药物的溶解过程,才能经胃肠道上皮细胞膜吸收进入血液循环中而发挥其治疗作用。片剂和胶囊剂口服后首先崩解成细颗粒状,然后药物分子从颗粒中溶出,药物通过胃肠黏膜吸收进入血液循环中。颗粒剂或散剂口服后没有崩解过程,迅速分散后具有较大的比表面积,因此药物的溶出、吸收和奏效较快。混悬剂的颗粒较小,因此药物的溶解与吸收过程更快,而溶液剂口服后没有崩解与溶解过程,药物可直接被吸收入血液循环中,从而使药物的起效时间更短。口服制剂吸收的快慢顺序一般是:溶液剂>混悬剂>散剂>颗粒剂>胶囊剂>片剂>丸剂。对一些难溶性药物来说,药物的溶出过程将成为药物吸收的限速过程。若溶出速度小,吸收慢,则血药浓度就难以达到治疗的有效浓度。

对于多数固体剂型来说,药物的溶出速度直接影响药物的吸收速度。固体剂型的溶出理论可用 Noyes-Whitney 方程描述:

$$dc/dt = kS(C_s - C)$$

式中:  $dc/dt$ ——溶出速度;

$k$ ——溶出速度常数;

$S$ ——药物表面积;

$C_s$ ——药物的溶解度;

$C$ ——溶液中药物浓度。

上式表明,药物从固体剂型中的溶出速率与  $k$ 、药物粒子的表面积、溶解度、溶出介质中的药物的浓度梯度( $C_s - C$ )成正比。对于给定的药物, $C_s$  不变。故可采取以下措施来加以改善药物的溶出速度:①增大药物的溶出面积——通过粉碎减小粒径、崩解等措施;②增大溶解速度常数——加强搅拌以减少药物扩散边界层厚度或提高药物的扩散系数;③提高药物的溶解度——提高温度、改变晶型、制成固体分散物等。

对于固体制剂在体内的吸收,提高其溶出速度的有效方法是增大药物的溶出表面积或提高药物的溶解度。粉碎技术、药物的固体分散技术、药物的包合技术等可以有效地提高药物的溶解度或溶出表面积。

### 1.1.2 粉碎技术与设备

粉碎操作常用于物料的前处理,对原、辅料进行前处理,可以达到以下目的:①减小固体药物的粒径,增大表面积。原、辅料经粉碎后,增大了与液体分散媒体的接触面,可以加快药物的溶出速度,提高药物的生物利用度。②原、辅料经粉碎后,单位质量微粒数增多,便于混合均匀,并能够提高主药在颗粒中的分散均匀性,提高着色剂或其他辅料成分的分散性。

## 1. 粉碎原理

所谓粉碎就是用机械方法克服固体物料内部的凝聚力,并将其破碎的操作。粉碎时,对物料的作用力主要有撞击、挤压、剪切、研磨等,但多数情况下,作用于物料的力是上述几种力的联合作用。一般粗碎以撞击力与挤压力为主,细碎以剪切力与研磨力为主。物料的原有的特性如硬度、强度、脆性和韧性、可碎性和可磨性等影响着粉碎过程。固体物料的粉碎效果常以粉碎细度来表示。粉碎细度定义为粉碎前后固体药物的平均直径之比,即

$$n = d/d_1$$

式中:  $d$ ——粉碎前固体药物的平均直径,  $m$ ;

$d_1$ ——粉碎后固体药物的平均直径,  $m$ 。

粒径的测定方法不同,其物理意义不同,测定值也不同,应根据实际应用选择适当的测定方法。

(1) 粒径的表示方法有几何学径、筛分径、有效径(在液体中具有相同沉降速度的球形颗粒的直径)、比表面积等径(与粒子的比表面积相同的球的直径)。

(2) 粒度分布: 不同粒径的粒子群在粉体中所分布的情况,反映粒子大小的均匀程度。粒度分布有频率分布和累积分布。

(3) 平均粒子径: 常用中位径(中值径),即在累积分布中累积值正好为 50% 时对应的粒子径。

## 2. 粉碎操作

粉碎操作大多采用机械方式,对一些药物也可能产生不良影响,如一些多晶型药物经粉碎后,晶型受到破坏,引起药效下降或出现不稳定晶型;粉碎过程产生的热效应可使热不稳定药物发生降解;因表面积增大而使表面吸附空气增加,易氧化药物发生降解。这些现象都将影响制剂质量及稳定性。此外制剂中难溶性药物的释放、吸收与药物的分散状态关系极为密切,粒径变化对其释放、吸收影响很大,以一般的粉碎方法制得的粗分散状态的粉末,往往生物利用度较低。因此实际生产中应根据药物的性质,采用合适的操作方式,以达到一定的粉碎程度。常用的粉碎操作有以下几种。

### (1) 闭塞粉碎与自由粉碎

粉碎时粉碎机内物料的滞留量对粉碎效果影响较大,已粉碎的粒子在排出设备前多次被重复粉碎,这种操作称为闭塞粉碎。与此相反,已粉碎的粒子及时被排出设备的操作称为自由粉碎。过度粉碎的能量消耗很大,因此闭塞粉碎适用于破碎少量的物料,并希望在一次操作中全部完成的粉碎。

### (2) 循环粉碎与开路粉碎

粉碎的产品中,若含有尚未被充分粉碎的物料时,一般经筛选后将大粒径物料返回粉碎机再次粉碎,称为循环粉碎。若物料只通过设备一次,则称为开路粉碎。

### (3) 干式粉碎与湿式粉碎

大多数物料的粉碎不需加入液体,称为干式粉碎。但干式粉碎时,物料粉碎至一定粒径以下,粉碎设备内壁等会粘附一层微小粒子,减弱粉碎的作用力,甚至使粉碎不能继续进行,在此情况下可加液体成浆状物使粉碎得以进行,此种操作称为湿式粉碎。

#### (4) 混合粉碎

两种以上的物料同时混合并粉碎的操作方法称混合粉碎。例如,单独粉碎时必须在低温下将粉碎的热塑性物料与非热塑性物料混合粉碎,可克服前者的粘壁及附聚现象。但由于各种物料的硬度不同,其混合比也有所不同,故混合粉碎时各种物料的粉碎程度可能有差别,所得粒径可能不一致。为减少粉碎过程物料的粘附及附聚现象,有时在物料中加入少量添加剂,这种添加剂称为粉碎助剂。

#### (5) 低温粉碎

对于软化点或熔点较低、热塑性、强韧性、热敏性、可挥发物料等的粉碎可采用低温粉碎,低温粉碎可采用冷冻原料、粉碎机夹层通入冷冻剂或物料与干冰、液态空气、液氮混合后进行粉碎。物料在低温下脆性增加,故所得产品粒径较小。

对某一种特定的粉碎设备,粉碎过程往往是上述几种操作的综合。

### 3. 粉碎设备

制剂生产中所需粉碎的物料种类较多,物性各异,粒径要求也各不相同,故应根据具体情况选择适宜的粉碎机。选择粉碎机时,须考虑以下几方面因素:①粉碎机的生产能力和粉碎能力;②被粉碎物料的性质(如密度、硬度、含水量等)和物料颗粒的大小;③成品所要求的粒径大小、粒度分布、形状等;④粉碎设备安装操作场所的情况等。

#### 1) 球磨机

球磨机是传统的研磨设备,能处理多种物料,应用范围广。特别适合于粉碎结晶性或脆性药物,目前在制药工业中仍被使用。球磨机如图 1-2 所示。

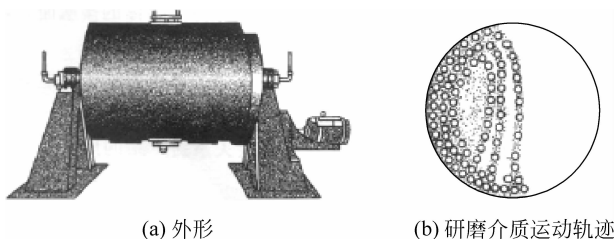


图 1-2 球磨机

球磨机具有一个回转的筒体,筒体内装有研磨介质。球磨机旋转时,筒体内的研磨介质由于受离心力的作用贴在筒体内壁上与筒体一起旋转,随之上升到一定高度时,因重力作用自由落下。此外,在球磨机筒体旋转过程中,研磨介质还有滑动和滚动作用,使研磨介质相互产生摩擦、剪切和碰撞等力。物料在上述诸力的作用下研磨成细粉。研磨介质的材料有钢球、瓷球,还有无规则形状的鹅卵石等。研磨介质的密度和大小对研磨效率有影响。材料密度越大,研磨效率越高。研磨介质的粒径越大,研磨成品粒径也越大,产量越高;反之研磨介质的粒径越小,研磨成品粒径也越小,产量越低。适宜的研磨介质粒径要视物料的性质以及对成品粒径大小的要求来决定。

球磨机工作时,筒体的转速对成品粒径的影响很大。研磨介质在不同的筒体转速下,它的运动轨迹不同。转速过低研磨介质提升高度不够,冲击力小,研磨效果差;适当提高转速,研磨介质连续不断地被提升,上升一定高度时向下滑动和滚落,两者均发生在物料内,此时

研磨效率最高,物料被研磨成细粒子;增加转速,研磨介质被进一步提高后抛落,此时研磨效果很差,且容易造成研磨介质的破碎和筒壁的磨损;当转速再进一步提高,离心力起主导作用,物料与研磨介质贴附于筒壁,与筒壁同步旋转,此时完全没有研磨作用。使研磨介质升至最高点(顶点)时而落下的转速称为临界转速。临界转速与球磨机直径存在一定的关系,可用下式表示:

$$N = \frac{42.2}{\sqrt{D}}$$

式中:  $N$ ——球磨机临界转速,  $r/min$ ;

$D$ ——球磨机筒体直径,  $m$ 。

球磨机粉碎效率最高时的转速称为最佳转速。最佳转速一般为临界转速的  $60\% \sim 85\%$ 。

球磨机按筒体的形状可以分为3种:①短筒球磨机(简称球磨机),筒体长度与直径比为  $1:1.5$ ;②管磨机,筒体长度与直径比为  $2 \sim 7$ ;③圆锥形球磨机,外形为圆锥形。

球磨机生产时筒体封闭,故能进行无菌无尘的操作。但球磨机存在粉碎时间长,单位产能量能耗大,球磨筒在使用之后清洗较为麻烦的缺点。

## 2) 锤式粉碎机

锤式粉碎机是一种以撞击作用为主的粉碎设备,几乎可用于任何类型的粉碎操作。锤式粉碎机外形结构如图1-3所示。它是由设置在高速旋转主轴上的T形锤、带有衬板的机壳、筛网、加料斗、螺旋加料器等组成。锤式粉碎机主要部件为高速转子,转子上固定着多个T形锤。由于锤子是锤式粉碎机的主要磨损件,通常采用优质钢、高锰钢或其他合金钢制作,并要求锤头的形状、大小尺寸和重量能有效地破碎物料。粉碎机工作时,小于  $10\text{ mm}$  粒径的固体物料自加料斗经加料器连续定量加入粉碎室粉碎。由于离心力的作用,物料被锤击碎或与沿圆筒形外壳装置的衬板撞击而破碎。粉碎后的微细颗粒通过筛子由出口排出,成为成品。选用不同孔径的筛网,从锤式粉碎机中能得到粒径为  $4 \sim 325$  目的粉碎物料。

锤式粉碎机结构简单,操作方便,维修和更换易损件容易。粉碎成品粒度比较均匀,且对原料要求不高。适合实验室和工厂粉碎不同规格的原料。这类粉碎机主要缺点是机器部件易磨损,产热量大。

## 3) 振动磨

振动磨是一种超细粉碎设备,它与一般常规球磨机粉碎原理的区别在于前者利用机械使振动磨筒体产生强烈转动和振动,从而将物料粉碎、磨细,同时将物料均匀混合、分散。振动磨工作时,筒体内研磨介质的运动方向和主轴旋转方向相反,筒体除了有公转外还有自转。这种运动使研磨介质之间以及研磨介质与筒体之间产生强烈的冲击、摩擦和剪切作用,在短时间内将物料研磨成细小粒子。振动磨按照振动机构的特点可分为惯性式和回转式两大类。惯性振动磨的筒体支撑在弹簧上,当筒体由电机带动旋转时,筒体本身作振动,如图1-4所示。回转式振动磨的筒体支撑在弹簧上,主轴的两端有偏心配重,主轴的轴承装在

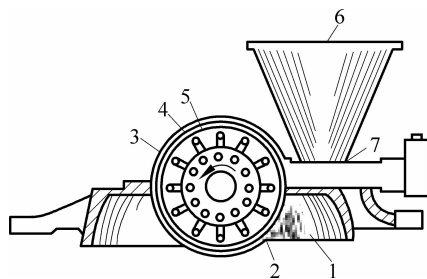


图 1-3 锤式粉碎机外形结构

1—成品出口; 2—筛; 3—T形锤; 4—机壳;  
5—衬板; 6—加料斗; 7—螺旋加料器

筒体上并通过挠性联轴器与电动机相联,如图 1-5 所示。当电动机带动主轴快速旋转时偏心配重产生的离心力使筒体产生近似椭圆轨迹的运动。这种高速回转的运动使筒体中的研磨介质及物料呈悬浮状态,介质的抛射冲击研磨作用可有效地粉碎物料。

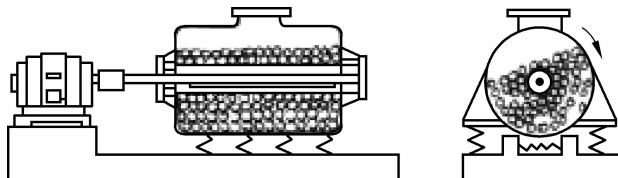


图 1-4 惯性振动磨

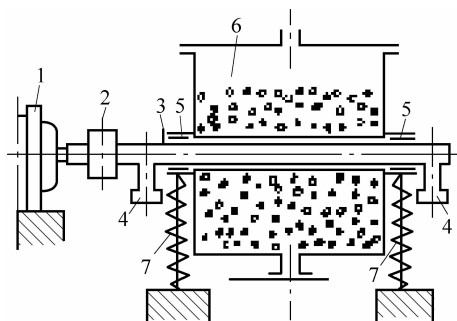


图 1-5 回转式振动磨

1—电动机; 2—挠性轴套; 3—主轴; 4—偏心重; 5—轴承; 6—筒体; 7—弹簧

振动磨的研磨介质直径较小,其表面积增大,研磨机会比旋转式球磨机增大许多倍,而且介质充填率较一般球磨机高,约为 60%~70%,所以研磨介质冲击次数比球磨机多几万倍。振动磨具有单位磨机容积产量大,占地面积小,流程简单等优点。而且改进磨机筒体使之密封,或充以惰性气体可以用于易燃、易爆、易于氧化的固体物料的粉碎。缺点是机械部件强度及加工要求高,生产时振动噪声大。

#### 4) 气流粉碎机

气流粉碎机又称为流能磨,它是利用高速弹性气流(压缩空气或惰性气体)使物料颗粒之间相互碰撞而达到粉碎目的。由于粉碎由气体完成,整个机器无活动部件,粉碎效率高,可以完成粒径在  $5\ \mu\text{m}$  以下的粉碎,且粉碎粒径分布均匀。

气流粉碎机根据其粉碎的特点可分为旋流喷嘴式、对喷式和靶式三类,如图 1-6 所示。

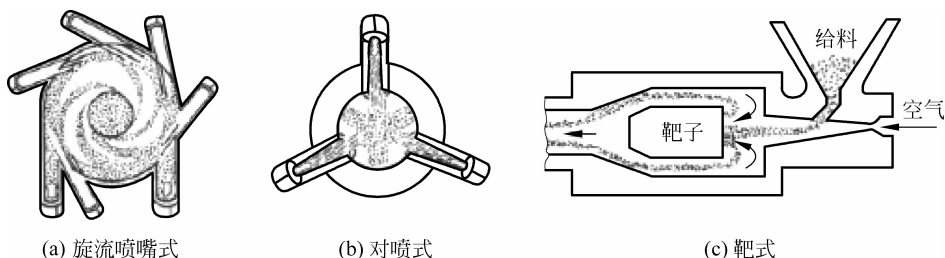


图 1-6 气流粉碎机

气流粉碎机为目前较重要的超细粉碎设备。与一般粉碎机不同的是,由于压缩气体膨胀时的吸热作用,以及粒子与气体间快速的热交换,气流粉碎机在运转时宏观上无热量产生。尤其适用于热敏物质,如抗生素、酶以及低熔点物质的粉碎处理。对于易氧化药物,改用惰性气体进行粉碎,能避免其失效。同时,由于气流粉碎机设备简单,易于对机器和气体进行无菌处理,常用于粉碎无菌粉末。气流粉碎机的进料粒度不能太大,一般控制在20~100目,且进料速度应控制均匀,以免堵塞喷嘴。缺点是气流撞击噪声大,产量低,因此仅适用于精细粉碎。

### 1.1.3 筛分技术与设备

物料的筛选分级对药物制造及提高药品质量是一个重要的操作,也是继粉碎后物料前处理的常用操作。

#### 1. 筛分原理

筛分是将松散的混合物料通过单层或多层筛面的筛孔,按照粒度分成两种或若干个不同粒级的过程。制剂生产所用的原料和辅料以及各工序的中间产品很多,需通过筛选进行分级以获得粒径较均匀的物料。筛分操作的目的主要有筛出粗粒、筛出细粒和整粒。为了方便地区分固体粒径的大小,《中华人民共和国药典》(以下简称中国药典)2010版对固体粉末分为六级,即最粗粉、粗粉、中粉、细粉、最细粉和极细粉。工业生产中,也经常用目数代表孔径。目定义为每英寸长度筛孔数。常用筛目数与筛孔孔径有一定的对应关系。

#### 2. 分离效率

物料进行筛选操作时,通过孔径为 $d$ 的筛网,将物料分为粒径大于 $d$ 的A及粒径小于 $d$ 的B两部分,理想分离情况下两部分物料中的粒径各不相同。但由于固体粒子形态不规则,表面状态、密度等各不相同,实际上粒径较大的物料中残留有小粒子,粒径较小的物料中混入有大粒子,如图1-7所示。

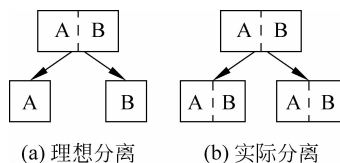


图 1-7 分离程度

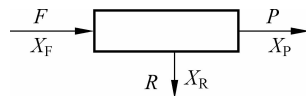


图 1-8 筛选装置的物料平衡

由物料平衡得

$$F = P + R$$

对物料中有效成分作物料平衡得

$$FX_F = PX_P + RX_R$$

式中:  $F$ ——加料量, kg;

$P$ ——成品量, kg;

$R$ ——筛余料量, kg;

$X_F$ ——加料中有效成分含量(质量百分数), %;

$X_P$ ——成品中有效成分含量(质量百分数), %;

$X_R$ ——筛余料中有效成分含量(质量百分数), %。

为反映筛选操作及设备的优劣, 根据以上两式, 进行物料衡算得出下述定义的计算式:

成品率

$$\frac{P}{F} = \frac{X_F - X_R}{X_P - X_R}$$

有效成分回收率

$$\eta_P = \frac{PX_P}{FX_F} = \frac{X_P(X_F - X_R)}{X_F(X_P - X_R)}$$

无用成分残留率

$$\eta_Q = \frac{P(1 - X_P)}{F(1 - X_F)} = \frac{(1 - X_P)(X_F - X_R)}{(1 - X_F)(X_P - X_R)}$$

无用成分去除率

$$\eta_R = \frac{R(1 - X_R)}{F(1 - X_F)} = \frac{(X_F - X_P)(1 - X_R)}{(X_R - X_P)(1 - X_F)} = 1 - \eta_Q$$

设  $\eta$  为筛分设备的分离效率, 它应满足下列条件:

- (1) 理想分离时:  $\eta=1$ ;
- (2) 物料分割( $\eta_P = \eta_Q$ )时:  $\eta=0$ ;
- (3) 筛网堵塞( $\eta_P = 1, \eta_R = 0, \eta_Q = 1$ )时:  $\eta=0$ ;
- (4) 筛网破裂漏料( $\eta_P = 0, \eta_R = 1, \eta_Q = 0$ )时:  $\eta=0$ ;
- (5) 正常操作时:  $0 \leq \eta \leq 1$ 。

表达分离效率有两种方法, 即牛顿分离效率  $\eta_N$  及有效率  $\eta_E$ , 它们各自的定义如下:

$$\eta_N = \eta_P + \eta_R - 1 = \eta_P - \eta_Q$$

$$\eta_E = \eta_P \eta_R$$

理想分离时分离效率为 1, 物料分割情况时分离效率为 0, 在一般情况下分离效率应为 0~1。分离效率愈高, 表明筛选设备效率愈高。

### 3. 筛分设备

筛分用的药筛按其组成筛网的材料不同可分两种。一种为冲眼筛, 又称模压筛, 是在金属板上冲出圆形的筛孔而成。其筛孔坚固, 孔径不易变动, 多用于高速旋转粉碎机的筛板以及药丸的筛选。另一种为编织筛, 是用一定机械强度的金属丝或其他非金属丝编织而成。尼龙丝对一般药物较稳定, 在制剂生产中应用较多, 但编织筛线易产生位移致使筛孔变形。

选择筛分设备时应考虑以下几方面因素: ①筛选设备所用的筛网规格应按物料粒径选取。②制剂工业所用筛网多用不锈钢金属丝、尼龙丝编织而成, 筛面要耐磨损、抗腐蚀, 可靠性要好。筛面的耐磨损性是设备运行可靠的保证, 要求筛分机能够长时间安全可靠运行。合适的筛面材料能耐磨损、抗腐蚀, 使用寿命长, 机器重量减轻, 噪声降低。③单位处理

能力要高,维修时间短,噪声低。这样既可减小筛子的规格尺寸和占地面积,又可降低能耗。此外要求筛面更换时间短。

工业上使用的筛分机种类较多,大致可以分为物料运动方向与筛面垂直的振动筛和进行旋回运动的旋转筛两大类。

振动筛是在激振装置的作用下使筛箱带动筛面产生振动。根据筛箱的运动轨迹不同,振动筛可以分为圆运动振动筛(单轴惯性振动筛)和直线运动振动筛(双轴惯性振动筛)。

### 1) 圆运动振动筛

这种振动筛是由单轴激振器回转时产生的惯性力迫使筛箱振动。筛箱的运动轨迹为圆形或椭圆形。图 1-9 为圆运动振动筛结构。

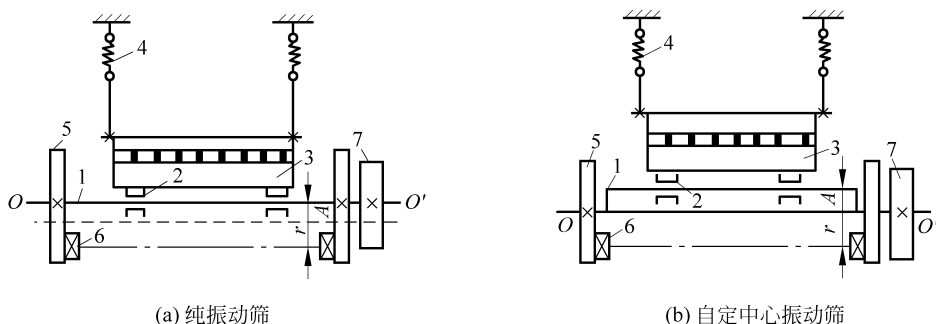


图 1-9 圆运动振动筛结构

1—主轴; 2—轴承; 3—筛箱; 4—吊杆弹簧; 5—圆盘; 6—偏心块; 7—皮带轮

纯振动筛(见图 1-9(a))的轴承中心与皮带轮中心位于同一中心线上,筛子工作时,皮带轮就随筛箱一起振动;自定中心振动筛(见图 1-9(b))的皮带轮的中心与轴承中心不在同一中心线上,而是位于轴承中心和偏心块之间,并保持下述的平衡关系:

$$MA = mr$$

式中:  $M$ ——筛箱和负荷的总重量, kg;

$A$ ——筛箱的振幅, m;

$m$ ——偏心块的重量, kg;

$r$ ——偏心块的重心至回转中心的距离, m。

当筛子工作时,筛框绕轴线  $O-O'$  作振幅为  $A$  的圆运动,而皮带轮的轴线只作回转运动,并维持在空间的位置不变。这种筛分机克服了皮带轮随筛箱一起振动的缺点。

### 2) 直线运动振动筛

直线运动振动筛筛箱的振动由激振器产生,激振器有两个装有重量相等的偏心块的主轴,以相同速度作相反方向的旋转。直线运动振动筛有悬挂式和座式两种。图 1-10 为悬挂式直线运动振动筛,筛分机采用箱式激振器,激振器结构紧凑,四个偏心块成对地布置在箱体之外,箱体内装有两个齿轮,其作用除传递运动和力外并保证两对偏心块的旋转速度相等而转向相反,使振动筛作直线振动。

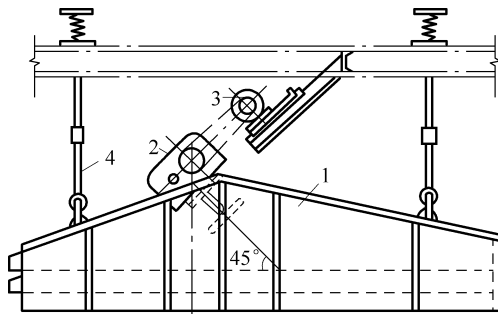


图 1-10 悬挂式双轴振动筛

1—筛箱；2—箱式双轴振动筛；3—电动机；4—悬挂装置

## 1.2 混合与制粒

对于固体制剂的生产操作来说物料的混合度、流动性、充填性显得非常重要,如粉碎、过筛、混合是保证药物的含量均匀度的主要单元过程,几乎所有的固体制剂生产都要经历。固体物料良好的流动性、充填性可以保证产品的准确剂量,制粒或助流剂的加入是改善流动性、充填性的主要措施之一。制(造)粒是口服固体制剂生产中主要工艺流程之一,分为湿法制粒和干法制粒。湿法制粒为常用且有效的制粒法,由混合、制湿粒及颗粒干燥三部分组成,其中混合和制湿粒有时在一台机器上完成。干法制粒采用大片法和滚压法,主要通过机械压力使混合均匀的处方压制成片剂或薄片,再通过制粒机整粒得到较为均匀的颗粒,适用于对湿、热敏感药物的处理。制粒前对物料要进行混合处理,以减少物料组分间的非均匀性。

### 1.2.1 混合技术与操作

混合是一个减少组分非均匀性的过程。混合过程结束,得到混合物。因此混合物是由两个或两个以上组分结合形成的状态,这些组分相互间并无固定的比例,混杂在一起的组分是以分离的形式存在的。

#### 1. 混合机理

混合涉及三种基本运动形式,即对流混合、剪切混合和扩散混合,三种运动不是独立发生,而是相互联系的。只不过所表现的程度因混合器的类型、粉体的性质、操作条件的不同而存在差异。一般来说,在混合开始阶段以对流、剪切为主导作用,随后扩散作用增加。必须注意,以剪切和扩散作用混合不同粒径的自由流动粉体时常伴随分离,影响混合。三种运动方式下物料间混合程度随混合时间的变化见图 1-11。

混合度是混合过程中物料混合均匀程度的指标。固体间的混合不能达到完全均匀的排列,只能达到宏观的均匀性,因此常常用统计的方法。以统计混合限度作为完全的混合状

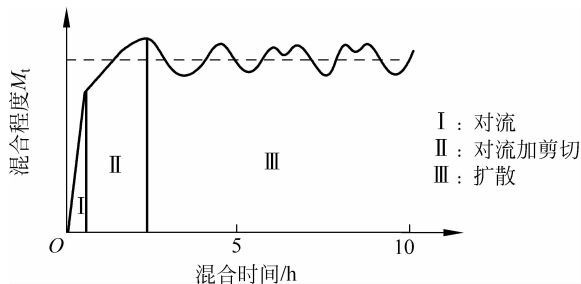


图 1-11 混合程度与混合时间的关系

态,并以此为基准表示实际的混合程度。在混合过程中,可以随时测定混合度,找出混合度随时间的变化关系,从而了解和研究各种混合操作的控制机理及混合速度。在固体和固体的混合过程中,对流混合是惟一的混合机理。所谓对流混合,是指粒子由一个空间位置向另一个空间位置的运动,两种或两种以上组分在相互占有的空间内发生运动,以期达到各组分的均布。混合设备就是利用各种混合装置的不同结构,使物料之间不断产生相对运动,不断改变其相对位置,并且不断克服由于物性差异导致物料分层的趋势。

## 2. 混合设备

在实际工业生产中,有许多类型和形式的混合装置。其中间歇式混合机易控制混合质量,对固体物料配比经常改变的操作比较适应,在制剂生产中用得最多。混合装置按构造分类有容器旋转型和容器固定型两大类。

### 1) 容器旋转型混合机

#### (1) 混合桶

混合桶是最简易的混合工具,也是典型的容器旋转型混合装置。它由安装在水平轴上不同形状的桶体组成,见图 1-12 所示。

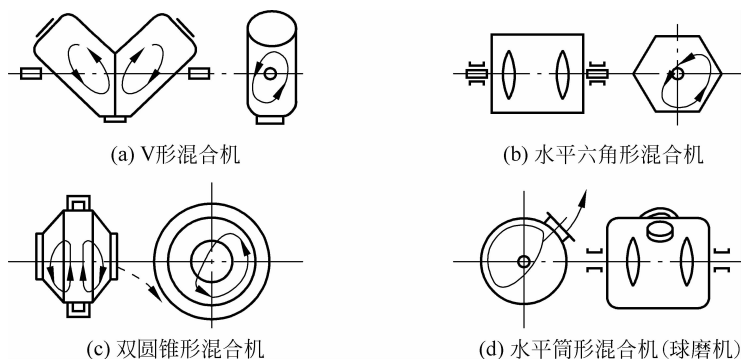


图 1-12 容器旋转型混合机及物料在其内部运动情况

混合筒能沿轴作不同角度的圆周运动,桶体运动所产生的转力对混合物料施加剪切力,达到混合的目的。目前国内工厂主要使用 V 形或双锥形混合筒混合固体药物。一般情况下混合筒装药量为总容积的 30%~60%。当投料量增大时,所需混合时间将延长。混合筒的混合效果与转速有关。当转速低时,由于筒体对物料剪切力的下降,因而所需混合时间也相应延长;若转速过大,则不同药物的细粉易发生分离,也影响混合效果。因此混合筒的动

力部分一般均装有调速器,能够根据物料粒度和密度等性质,选择最适宜的旋转速度,在此转速下,粒子在混合筒内的混合状态良好。均一粒径的最适宜转速可由下式计算:

$$N_{\text{opt}} = C/D^{0.47} X^{0.14}$$

式中:  $N_{\text{opt}}$ ——最适宜转速, r/min;

$D$ ——混合筒直径, m;

$X$ ——混合筒内物料装填率, % (体积分数);

$C$ ——常数, 约 54~70, 根据物性而定。

混合筒结构简单,装料和卸料方便,容易清洗,几乎无须特殊的保养和维修。容积也可根据实际生产规模进行设计,是一种较为经济的混合机械。由于混合筒仅依靠筒体运动达到混合目的,故主要适用于密度接近、粒径分布较窄固体间的混合。若对混合筒进行改造,在其水平轴上安装一组高速旋转的桨叶(转速 1200~3000 r/min),在筒体自身转动的同时,桨叶对混合料施加搅拌力,改造后的混合筒能用于不同密度和不同粒径物料间的均匀混合。

### (2) 三维运动混合机

三维运动混合机又称多向运动混合机,由混合筒、传动系统、电气控制系统和机座等部件组成。由于混合筒具有多方向的运动,使筒内的物料混合点多,混合效果好,避免了一般混合筒因离心力作用所产生的物料偏析和积聚现象,混合均匀度要高于一般混合机,而药物含量的均匀度差异要低于一般混合机。同时多向运动混合机的最大装料容积比一般混合筒最大装料容积要高得多,可达到筒体容积的 80%。此外,物料在全密封状态下进行混合,出料时物料在自重作用下顺利出料,不留剩余料,具有不污染、易出料、不积料、易清洗等优点。

双臂快夹容器式混合机是在多向运动混合原理的基础上发展起来的一类混合设备,适用于多品种、大产量的生产场合,如大产量的片剂、胶囊剂、冲剂等固体制剂原辅料的混合。一台混合机可以依次夹持多个容器的料斗,只需配置一台混合机及多个料斗,就能满足大批量、多品种的混合要求。不必配置许多台固定料斗式混合机,节省占地面积、节约投资,同时省去了转料工序。设备外形见图 1-13。

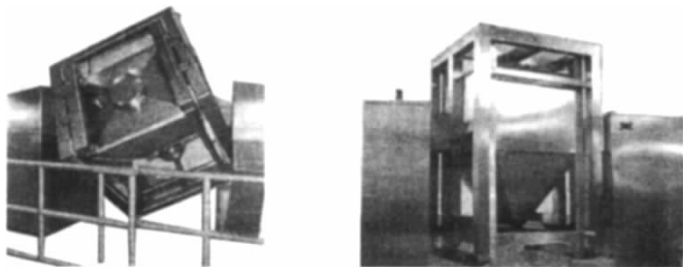


图 1-13 双臂快夹容器式混合机

此类混合机采用工业微机控制,结构合理、工作平稳、操作简便、工艺参数调整方便,实现了全自动操作。单机可配多种规格和数量的料斗,混合后的物料不出料斗而从回转臂上随斗卸下,可直接转入下道工序。机器料斗“斜夹”的独特设计,能使物料在混合过程中产生多维运动,从而大大提高了混合的均匀度,提高了料斗的转料系数,同时也可避免转料过程可能造成的二次污染。机上设有多重安全互锁机构,能保证工作及维护时的安全,维修、清洗方便。

## 2) 容器固定型混合机

### (1) 槽形混合机

槽形混合机是一种传统的混合设备,是以机械方法对混合物料产生剪切力而达到混合目的的设备。槽形混合机由混合槽、搅拌轴、驱动装置和机架组成,其结构如图 1-14 所示。混合槽由不锈钢制成,搅拌轴为螺带状或其他形状。根据螺带的个数和旋转方向可将槽形混合机分为单螺带混合机和多螺带混合机。单螺带混合机螺带的旋转方向只有一个,双螺带混合机两根螺带的旋转方向相反。

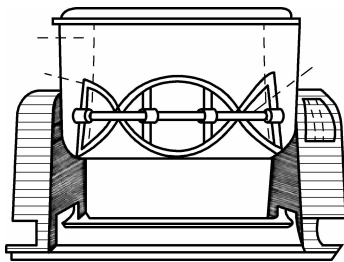


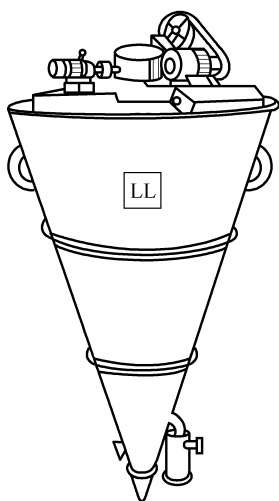
图 1-14 槽形混合机

槽形混合机工作时,螺带表面推力带动与其接触的物料沿螺旋方向移动。由于物料之间的相互摩擦作用,使得物料上下翻动,同时一部分物料也沿螺旋方向滑动,形成了螺带推力面一侧部分物料发生螺旋状的轴向移动,而螺带上部与四周的物料又补充到拖曳面,于是发生了螺带中心处物料与四周物料的位置更换,从而达到混合的目的。

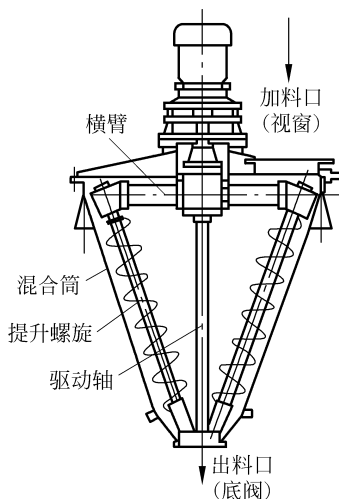
槽形混合机结构简单,操作、维修方便,适用于各种粉末的混合,也可用于制备冲剂、片剂、丸剂、软膏剂时团块的捍合和混合。但这类混合机的混合强度较小,所需混合时间较长。此外,当两种密度相差较大的物料相混时,密度大的物料易沉积于底部。因此这类混合机比较适合于密度相近物料的混合。

### (2) 锥形混合机

对于大多数粉粒状物料,锥形混合机都能满足其混合要求。锥形混合机由锥体部分和传动部分组成。锥体内部装有一个或两个与锥体壁平行的提升螺旋。混合过程主要由螺旋的自转和公转以不断改变物料的空间位置来完成。锥形混合机如图 1-15 所示,传动部分由电动机、变速装置、横臂传动件组成,使提升螺旋能平稳地调节自转和公转的转速。



(a) 外形



(b) 内部结构

图 1-15 锥形混合机

双螺旋锥形混合机工作时,由于螺旋快速自转带动物料自下而上提升,形成两股对称的沿筒体壁上升的螺旋柱物料流,同时横臂带动螺旋公转,使螺柱体外的物料混入螺柱体物料内。整个锥体内的物料不断混掺错位,由锥体中心汇合向下流动,在短时间内达到均匀混合。与单螺旋锥形混合机相比,双螺旋锥形混合机由于有两根螺旋,进一步提高了混合效率。

螺旋锥形混合机搅拌作用力中等,可用于固体间或固体与液体间的混合。由于物料自上向下在锥体内不断翻滚,不同进料容积能够得到基本一致的混合效果。这类混合机进出料口分别固定在锥体的上方和底部,操作时锥体密闭,有利于生产流程安排和改善劳动环境。

混合时装料操作可使用混合机自动上料机,该机由吸料嘴、布袋过滤器、振打清理器和真空泵组成,系统操作时不需外接真空和压缩空气,设计合理,拆装方便,粉料、颗粒料能自动进入各种混合机。混合自动上料机见图 1-16。

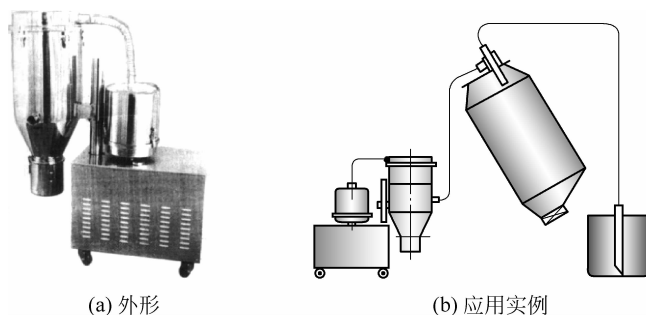


图 1-16 混合自动上料机

### 1.2.2 制粒技术与操作

原料药物及辅料通过粉碎、混合并制成软材后,一般尚需制成一定粒度的颗粒,供压片机压片或胶囊灌装机填充。制粒的目的在于:①提高药物在混合物中的分散均匀度。药物和辅料混合时,由于粒径和密度的差异,常易发生组分间的分离,通过制粒能够阻止颗粒中药物的分离,提高主药含量的均匀度。②药物粉碎后,由于粒径变小,表面积增大,易相互黏集,影响粉末流动性,而制粒后颗粒体积增大,粒径分布均匀,流动性明显提高,有利于控制压片操作。③制粒后黏合剂在颗粒中分散均匀,粉末的可压性和黏着性得到改善。

颗粒剂的分类及生产工艺和特点见表 1-1 和表 1-2。

表 1-1 颗粒剂分类

分 类	基本组分	使用特点
可溶型颗粒	原辅料均为可溶性成分	加水成溶液,易吸潮,可直接吞服
混悬型颗粒	大剂量难溶性药物+辅料	加水成混悬液,不吸潮,可直接吞服
泡腾型颗粒	药物+枸橼酸和碳酸氢钠	加水产生 CO <sub>2</sub> ,极易吸潮,不可直接吞服
肠溶颗粒	药物+肠溶性高聚物制粒(或包衣)	增加药物稳定性或降低刺激性,肠中释药
缓释颗粒	药物+难溶性高聚物制粒(或包衣)	缓慢释药,疗效平缓,给药间隔延长
控释颗粒	药物+难溶性阻滞剂制粒后包衣	恒速释药,疗效平稳,给药间隔延长

表 1-2 颗粒剂生产工艺及特点

类 型	生产工艺及设备	特 点
湿法制粒	溶液、混悬液经喷雾干燥或凝结旋转离心、切割式制粒机等	颗粒形态与一步制粒相似,但硬度大,操作简单,适用性广
挤出离心制粒	加热或一般挤出离心制粒机	原辅料加黏合剂或加热制软材,挤出湿条状物、切割、滚圆。颗粒密度大、流动性好
液中结晶	药物在非良性溶剂中慢速结晶	控制药物结晶速度可制得球晶,架桥剂种类和加入量、温度、搅拌速度是主要因素
喷雾制粒	溶液、混悬液经喷雾干燥或凝结	颗粒呈球形,流动性好,体积大,密度低
一步制粒	流化喷雾制粒、干燥	粉末在悬浮状态加黏合剂成颗粒(或球体),颗粒受热时间短,易实现程序化操作
干法制粒	压大片或滚压成薄片状后粉碎	粉未经机械压缩,颗粒密度大、不规则,但适合遇水、热不稳定的原辅料

目前较为先进的制粒工艺路线,是采用模块化设计,制粒过程实现密闭生产,可避免转序过程的二次污染,并减少设备占用空间。系统采用真空上料装置和转序提升装置,具有较高的自动化生产条件,充分考虑湿法制粒、沸腾干燥、总混、整粒等工序间的设备配套性,物料密闭输送,使制粒工艺在同一个净化室内完成。该系统也能进行中药流浸膏的制粒。

## 1. 湿法制粒设备

### 1) 摇摆式颗粒机

摇摆式颗粒机是传统的制粒设备,主要由加料斗、滚轴、筛网和机械传动系统等组成。它工作时,机械传动系统带动滚筒转动,滚筒上有 7 把截面形状为梯形的“刮刀”,滚筒下面紧贴着带有手轮的管夹夹紧的筛网。混合后成团的物料由加料斗加入,由于滚筒正反方向旋转而刮刀对湿物料产生挤压和剪切作用,将物料挤过筛网成粒。YK-160 型摇摆式颗粒机外形见图 1-17。

摇摆式颗粒机运行时,加料量的多少和筛网位置的松紧直接影响制得颗粒的质量。加料斗中加料量多而筛网夹得比较松时,由于滚筒旋转时能增加软材的黏性,制得的颗粒粒子粗且紧密,反之,则制得的颗粒粒子细且松软。增加黏合剂浓度或用量,或增加软材通过筛网的次数,均能使制得的颗粒坚硬。

摇摆式颗粒机的主要特点是:旋转滚筒的转速可以调节,筛网装拆容易,还可适当调节其松紧。机械传动系统全部密封在机体内,并附有调节系统,提高了机件的寿命。制得的颗粒粒径分布均匀,有利于湿颗粒均匀干燥,但由于成粒过程是由滚筒直接压迫筛网而成粒的,物料对筛网的挤压力和摩擦力均较大。使用金属筛网时易产生金属屑污染处方,而尼龙筛网由于容易破损需经常更换,在使用时应加以注意。

### 2) 高效混合制粒机

高效混合制粒机又称为三相制粒机,是 20 世纪 80 年代发展起来的集混合与制粒于一体的设备。设备主要由制粒筒、搅拌桨、切割刀和动力系统组成。当原辅料和黏合剂进入制

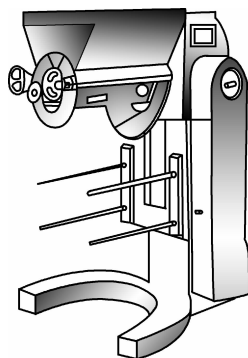


图 1-17 YK-160 型摇摆式颗粒机

粒筒并盖封后,启动电源,大搅拌桨和小切割刀就按各自的轴进行旋转运动。大搅拌桨主要使物料上下左右翻动并进行均匀混合,小切割刀则将物料切割成粒径均匀的颗粒。由于高效混合制粒机制粒迅速且准确,只需将电流表或电压表与小切割刀连接,根据电流或电压读数即能精确控制制粒终点。在高效混合制粒机上生产一批颗粒所需时间仅8~10 min,且制得颗粒粒径范围为20~80目,烘干后可以直接用于压片。高效混合制粒机如图1-18所示。

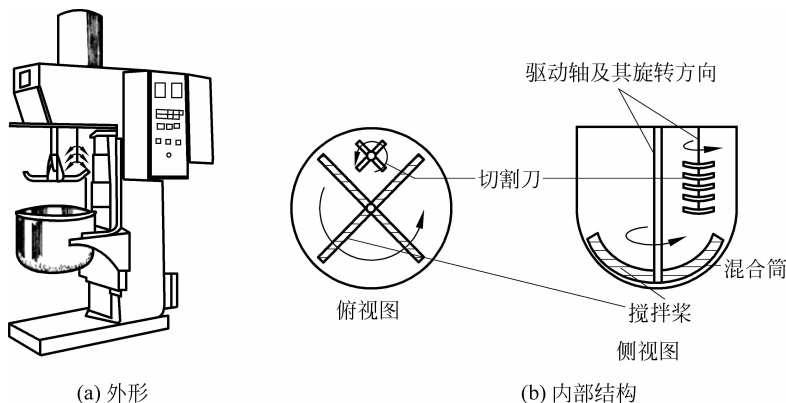


图 1-18 高效混合制粒机

高效混合制粒机采用全封闭操作,在同一容器内完成混合和制粒操作,工艺缩减,无粉尘飞扬,符合 GMP 要求。它与传统的制粒工艺相比,黏合剂用量可节约 15%~25%。

### 3) 湿法混合制粒机

HLSG 系列湿法混合制粒机是在传统的湿法混合制粒机基础上发展起来的。制粒机筒体采用锥形,物料从锥形筒上方投入,待料斗关闭后由于混合桨的搅拌作用,使物料在容器内作旋转运动,同时物料沿着锥形壁方向由外向中心翻转,形成流动的高效混合状态。锥筒体内壁做成镜面抛光,保证了物料不会粘壁。严格控制搅拌桨的平直度和筒底的平面度,从而使锅底不会积料。设备的驱动轴与筒体的密封采用气密封,防止粉尘进入,避免交叉污染。与药粉接触的部分采用优质不锈钢制成。设备安装时离地的高度控制在 0.9 m,能直接与沸腾干燥机连接,保证物料的合理周转。图 1-19 为 HLSG 系列湿法混合制粒机的结构。

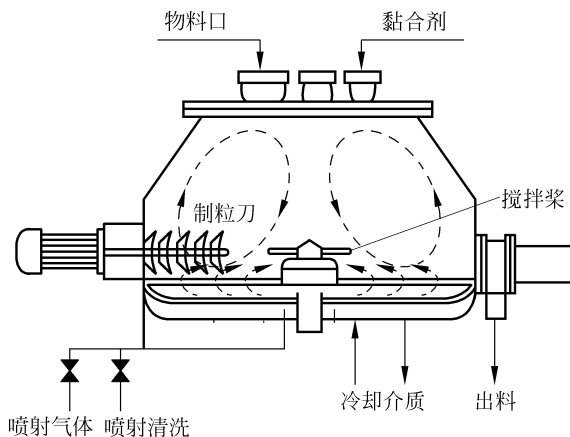


图 1-19 HLSG 系列湿法混合制粒机结构

设备采用变频电机使搅拌桨和制粒刀的速度可以任意组合,从而达到所需要的颗粒粒径。既有手动操作又有程控操作,还有记忆功能。在第一次摸索工艺的时候可选择手动操作,一旦工艺成熟时(两桨叶的不同时间、不同速度的匹配),就可以采用程控操作。该类设备实现了传统的湿法混合制粒机由于设计上的原因无法实现的在位清洗,压力清洁水可以通过气隙进入混合筒,搅拌筒内无死角,可以有效地防止粉料残留,达到完全清洗的目的。排水设置在最低点,有利于清洗完成后将清洗水排出。

## 2. 干法制粒设备

对于用常规的湿法制粒、一步制粒法无法完成的制粒,如热敏性、水和酒精不能溶解的药物、抗生素等以及中药喷雾干燥提取物密度达不到要求又不能加黏合剂和辅料的药物,适合用干法制粒。干法制粒后得到的颗粒直接用于压片或灌装胶壳。

干法制粒是根据机械挤压制粒原理,用压轮将干粉状或微细晶体状原料挤压成薄片,随后通过粉碎机粉碎、整粒、过筛,制成规定大小的均匀颗粒。干法制粒机的结构见图 1-20 所示。

压轮是干法制粒机的核心部件,压轮的材质、表面,以及压轮表面处理硬度,直接影响到物料的压片效果及压轮的使用寿命。采用特种材料定制,经过高温调质处理,使压轮具有好的塑性、韧性及强度,提高综合机械性能。在压轮的表面,应该与物料产生最大的摩擦力,这样可使物料间产生最大的黏合力,有利于提高轧合效果,最终得到理想的成形物,因此要根据不同的物料选择不同的压轮表面。干法制粒过程中影响干轧效果的因素有:

(1) 物料特性。指物料的可压缩性、流动性、热敏性(含糖黏性)以及物料本身的湿度、含水量等。这些因素将直接决定该物料是否适合进行干法制粒加工,因此在对物料进行干法制粒前必须进行试验,充分了解该物料的特性。

(2) 压轮的转速。压轮的转速决定了物料在压轮之间轧合区域内停留时间,直接影响到物料中所含空气被排出的情况。

(3) 压轮的间隙。指两个压轮之间最近点距离,这个数据与压轮间物料所受压力及所通过的物料数量密切相关,同时调节压轮的间隙,也可以改变其物料轧合时的轧合角度,通常易压缩的产品其对应的轧合角度较大(即压轮的间隙可以调小一点)。

(4) 送料系统及螺杆送料压力。螺杆送料产生的预轧力在整个过程中也是关键因素之一,不同的物料特性其所需的预轧力不等。因此合理地调节送料速度及螺杆送料压力,使物料更加稳定,更能有效提高干轧效果。

(5) 料筒座与压轮的侧间隙及密封。合理的结构设计能最大程度降低侧间隙漏粉,有

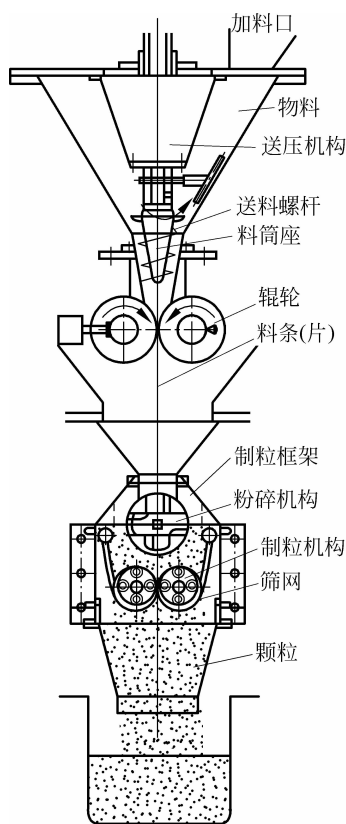


图 1-20 干法制粒机的结构

利于提高产品的成品率。

(6) 压轮表面的水冷却。为能有效地降低物料在轧合过程中产生的挤压热,采用压轮表面强制水冷却;同时根据生产需要,有水循环冷却系统的冰水机可以把压轮表面温度调节到常温以下,以更有效地冷却压轮表面,提高干轧效果。

(7) 粉碎制粒系统。粉碎系统为先粉碎后整粒,提高了产品成品率,可改变以传统摇摆式颗粒机作粉碎系统的成品率低的现象。

## 1.3 干燥

干燥是制剂生产中不可缺少的单元过程,如湿颗粒、辅料及流浸膏的干燥等。干燥不仅应用于中间产品而且还可以用于最后的产品。干燥的目的在于使物料便于加工、运输、储藏和使用,保证药品的稳定性。但并不是干燥后水分含量越低越好,如过分干燥容易产生静电,或压片时易产生裂片等,不利于后续生产过程,因此干燥操作应根据实际情况控制一定的含水量,保证后续操作的可行性。

### 1.3.1 干燥过程及计算

#### 1. 干燥过程

湿物料进行干燥时,有两个基本过程同时进行:①热量由热空气传递给湿物料,物料表面上的湿分立即汽化,并通过物料表面处的气膜向物料表面扩散;②由于湿物料表面处湿分汽化的结果,物料内部与表面之间产生浓度差,于是湿分即由物料内部向表面扩散。所以在干燥过程中同时进行着传热和传质过程,方向相反。

一个完整的干燥操作流程,由预热系统、干燥系统、原料供给系统、除尘系统、气流输送系统、控制系统组成,如图 1-21 所示。

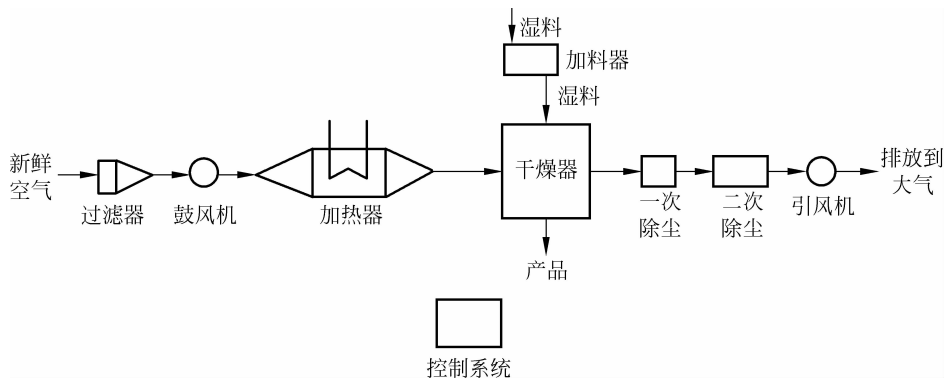


图 1-21 干燥操作的流程

干燥速率为单位时间内在单位干燥面积上被干燥物料所汽化的水分量。如用微分式表示,则为

$$u = \frac{d\omega}{A d\tau}$$

式中： $u$ ——干燥速率， $\text{kg}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$ ；  
 $\omega$ ——汽化水分量， $\text{kg}$ ；  
 $A$ ——被干燥物料的干燥面积， $\text{m}^2$ ；  
 $\tau$ ——干燥时间， $\text{s}$ 。

因为  $d\omega = -Gdx$ ，式中负号表示物料含水量随干燥时间的增加而减少。故上式可改写为

$$u = -\frac{Gdx}{A d\tau}$$

式中： $G$ ——湿物料中所含绝对干燥物料的质量， $\text{kg}$ ；  
 $x$ ——湿物料的含水量(干基)， $\text{kg}(\text{水分})/\text{kg}(\text{绝对干料})$ 。

### 1) 恒速干燥阶段

图 1-22 是某物料的干燥曲线，对应  $c$  点的干燥时间和水分含量分别为临界干燥时间和临界含水量。将物料置于干燥器内进行干燥，若物料的最初含水量大于临界含水量，虽然干燥过程中水分不断自物料表面汽化，然而水分自内部借扩散与毛细现象源源不断传至物料表面，物料表面得以保持足够的湿润状态，因此干燥速率将取决于物料表面水分的汽化速率，故恒速干燥阶段亦成为表面汽化控制阶段。此时蒸发物料表面水分需要的热量需由空气透过物料表面的气膜而达到物料的表面，而被蒸发的水分则借扩散透过气膜传至空气的主体。只要物料表面保持足够的湿润，物料表面的温度就可取为空气的湿球温度。因此，空气与物料表面间的温度差为一定值，其蒸发速率可按一般的水面汽化计算。

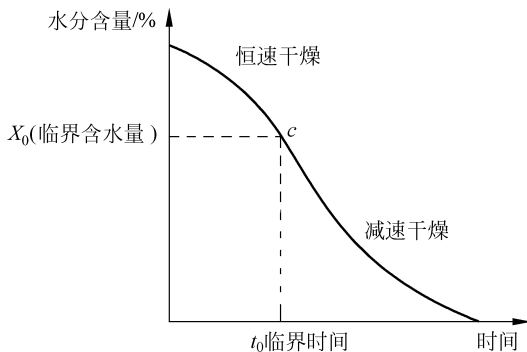


图 1-22 某物料的干燥曲线

### 2) 减速干燥阶段

当物料含水量降到临界含水量  $X_0$ ，物料内部的水分向表面迁移的速率低于物料表面的汽化速率，水分不能及时扩散到表面，因此水分的蒸发表面向物料内部移动，此时的干燥速率主要由物料内部水分扩散速率所决定，故减速干燥阶段又称为内部扩散控制阶段。在减速干燥阶段中，由空气传给物料的热量有一部分用于水分的汽化，而其余的部分使物料的温度上升。随着物料含水量的减少，干燥速率亦不断下降，直至物料的含水量达到平衡水分为止。

在减速干燥阶段，要提高干燥速率应改善内部扩散因素，如提高物料的温度、减少物料

层的厚度等。此时热空气的流速、相对湿度等已不是主要因素。

## 2. 干燥过程的基本计算

干燥过程的基本计算内容包括水分蒸发量及干燥空气用量。空气加热的干燥器基本流程如图 1-23 所示。

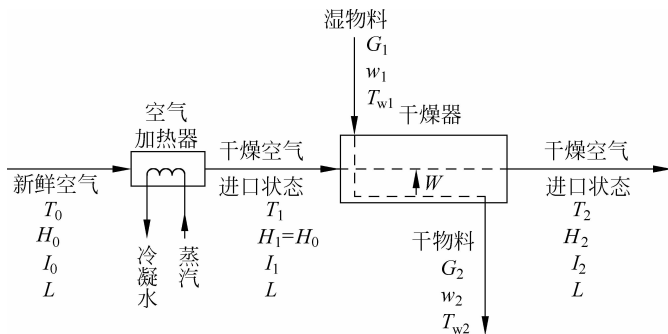


图 1-23 空气加热的干燥器基本流程

新鲜空气（其状态为环境温度  $T_0$ 、湿度  $H_0$ 、热焐  $I_0$ 、干空气流量  $L$ ）进入空气加热器，加热后（其状态为  $T_1$ 、 $H_1=H_0$ 、 $I_1$ 、 $L$ ）进入干燥器，在干燥器中与湿物料进行热、质交换，物料被干燥，由含水率  $w_1$  降至  $w_2$ ，物料温度由  $T_{w1}$  升至  $T_{w2}$  后排出干燥器，而干燥空气温度下降，湿度增加（由于空气携带物料蒸发  $W$  水分）后排出干燥器（其状态为  $T_2$ 、 $H_2$ 、 $I_2$ 、 $L$ ）。

### 1) 物料衡算

#### (1) 物料中水分含量的表示法

湿基含水率(%)定义为

$$\omega = \frac{\text{湿物料中水分的质量}}{\text{湿物料的总质量}}$$

干基含水率(%)定义为

$$x = \frac{\text{湿物料中水分的质量}}{\text{湿物料中绝干物料质量}}$$

上述两者的关系为

$$x = \omega / (1 - \omega)$$

例如：已知湿物料 100 kg，其中含水分 40 kg，此时湿基含水率  $\omega = 40/100 = 40\%$ ，干基含水率  $x = 40/(100 - 40) = 66.67\%$ 。

#### (2) 水分蒸发量的计算

通常在设计时已知干燥产品质量  $G_2$ ，湿含量  $w_1$ 、 $w_2$ ，确定水分蒸发量。

对干燥器作总物料衡算，可得

$$G_1 = G_2 + W$$

对绝干物料作物料衡算，可得

$$G_c = G_2(100 - w_2)/100 = G_1(100 - w_1)/100$$

由上面两式可得

$$W = G_2(w_1 - w_2)/(100 - w_1) = G_1(w_1 - w_2)/(100 - w_2)$$

$$G_1 = G_2(100 - w_2)/(100 - w_1)$$

式中： $W$ ——水分蒸发量，kg/h；