

如何更好地发挥一步制粒机在生产中的作用

杭州民生药厂(杭州市, 310011) 程 翔

提要 本文简述了一步制粒机的雾化空气压力、液体喷雾速度、流化空气温度和湿度、流化空气速度、喷头高度及喷嘴尺寸诸因素对制得颗粒大小及松紧度的影响, 并介绍了生产参数从实验室设备扩大到大生产规模的方法。

关键词: 一步制粒机; 制粒; 影响因素。

一步制粒机以其在制粒和包衣中的独特功能, 已被广泛用于固体制剂的研制和生产。它有三种制备方式^[1]: 顶喷、底喷和切线喷入; 顶喷主要用于制粒及颗粒包衣, 底喷用于颗粒及片子的包衣, 切线喷入用于旋转制粒和颗粒包衣。目前国内厂家所拥有的大多是顶喷式的一步制粒机, 主要用于制粒, 而有些厂家仅将其用来干燥, 未能充分发挥它的作用, 这主要是因为有许多因素影响一步制粒机的制粒。本文将根据作者在西德Glatt公司的技术培训及使用经验对其若干影响因素及如何将实验室数据扩大至大生产的方法作一简述, 以便通过实验室设备对这些影响因素作更深入的研究, 从而在生产中得以控制而获得满意的颗粒。

1. 几个可变因素:

在一步制粒过程中颗粒的形成通常分为三个阶段^[2], 第一阶段, 粉末在沸腾状态下围绕着粘合剂液滴成核; 第二阶段, 在热空气的干燥下, 粘合剂浓度增加, 液体桥梁的亲合力渐渐变大和增强, 使粉末结合在一起, 转变成颗粒; 第三阶段, 随着更多的粉末积聚成核, 颗粒成长结合成团块。在生产中通常仅包括成核和转变阶段, 结合成团块不是生产所需要的, 因此应控制颗粒的成长速度, 避免大团块的产生。在此三个过程中, 除产品本身的处方问题外, 还有许多可变因素影

响制粒过程, 以下对这些因素逐一加以分析。

1.1 雾化空气压力:

用于一步制粒机的喷嘴都是双元的, 即粘合剂通过蠕动泵压出并在压缩空气的作用下雾化成液滴, 颗粒大小与液滴大小成正比, 因此, 高的雾化空气压力将产生小的液滴, 从而制得细的颗粒。在生产中可根据所需的颗粒大小, 选定一定的雾化空气压力。

1.2 液体喷雾速度:

在一定的雾化空气压力下, 液体喷雾速度的改变也将影响液滴大小。喷雾速度增加, 产生的液滴较大。伴随着较大的液滴, 较高的喷雾速率还将增加床内湿度, 这也会影响颗粒大小, 喷雾速度过快和床内湿度过高会导致颗粒迅速成长并易结成大的团块。

1.3 流化空气温度和湿度:

通常在较低的流化空气温度下, 由于水的滞留时间增加, 制得的颗粒平均粒径较大, 颗粒较紧并且容积密度较高, 同时低的流化空气温度很易受气候影响, 空气的湿度在一年四季中有显著的变化, 如果在冬天选择的加工条件用于湿热的夏天生产, 则环境空气加热至50℃的干燥能力将被降低约25%或更多(见表)。对于这种影响, 一般可采取两种方案来加以避免: 一种方法是采用较高的流化空气温度, 这是将气候影响降低到最小程度的非常有效的方法, 因此使用很普遍, 但

要确保此较高温度对产品质量无影响。对于热敏性产品，就不能通过提高温度来减少空气对于干燥能力的影响，而应采取如下方法：预先将环境空气冷却使其含水量降低，即降低空气的露点，然后再加热至所需的进风温度。

表 不同进风温度在不同环境空气温度下的干燥能力^[3]：

选择的进风温度	干燥能力 (颗粒水份/英尺 ³)	外界温度/ 相对湿度	流化空气的 相对湿度
50℃	25.4	29℃/85%	29.4%
	35.58	-7℃/35%	7%
90℃	174.4	29℃/85%	5.7%
	184.58	-7℃/35%	0.2%

1.4 流化空气速度：

流化空气速度的快慢将造成流化床内湿度的不同，速度较慢则床内湿度较高。当要确立一个生产过程时，流化速度最好尽量少变化，这样易于控制颗粒的成长速度。

1.5 喷头高度：

喷头高度主要影响颗粒大小的分布。为了使颗粒尽可能的均匀，最好喷雾面积能与湿床表面积一样大，这可通过调节喷头高度来完成，但不能太高或太低，太高会使粘合剂喷到壁上，太低会使喷湿的床表面积很小，局部过湿(由于高浓度的液体在小面积内)会使在制粒过程中产生过多的粗颗粒。

1.6 喷嘴尺寸：

喷嘴孔径的大小不会影响颗粒的大小，因为液滴的大小由压缩空气控制，但在生产中孔径应加以选择，以适合于喷雾所用的粘合剂浓度。一般的生产厂家仅有一种喷嘴，也就是说喷嘴的孔径已经确定，这时就必须选择合适的粘合剂。应注意的是粘合剂的粘度对颗粒大小有影响，粘度大的液体很难雾化，因此产生的颗粒较大，如果粘合剂溶液浓度对粘度影响很小，就可通过提高其浓度

来减少加工时间。例如 PVP K30 (聚乙烯吡咯烷酮)可配制浓度高达 40% 的水溶液而不会使其粘度很大。因此粘合剂的选择对一步制粒的好坏有很大的影响，尤其是对湿、热敏感的药物更是如此。还应注意的是，虽然粘合剂溶液浓度高可缩短加工时间，但是喷雾的时间也不能太短，必须大于使粘合剂和颗粒大小达到均匀分布所需的最短周期(通常为30分钟)。

2. 从实验室设备确定大生产的生产参数：

为了在生产规模中成功地制造产品，首先必须掌握以上可变因素对产品的影响，而这只能依赖于实验室相应的设备，进行小批量试制，以获得有用的资料，并可将所有的可变因素的影响缩小到唯一的一个因素——重量的增加。以下是如何从实验室规模扩大到生产规模的方法。

2.1 重量的增加：

在实验室机器中先确定该产品的容积密度，将此密度乘以产品容器的工作体积(总容积的1/2~2/3)就可确定大生产的批重量。这里应注意，由于设备体积的增加，流化床的深度也增加，这将影响最终产品的容积密度，通常增加约10~20%。

2.2 确定生产参数：

当从实验室机器扩大到生产规模时，由于两者床的深度与底部筛网直径的比例不同，因此所需的气流量也不同，这可通过底部筛网的横面积来计算求得，同样也可求得喷雾速率。设实验室一步制粒机Gpca3型的气流量为 V_1 (m³/h)，喷雾速率为 S_1 (g/m)，大生产一步制粒机Wsa 60型的气流量为 V_2 (m³/h)，喷雾速率为 S_2 (g/m)，现已知Gpca 3型的容器底部筛网面积为0.031 m²，Wsa 60型为0.415 m²，则：

(下转第188页)

(上接第179页)

$$V_2 = 0.415 \text{ (m}^2\text{)} \\ \times V_2 \text{ (m}^3\text{/h)} / 0.031 \text{ (m}^2\text{)} \\ S_2 = V_2 \times S_1 / V_1$$

以上数据的折算是在进风温度确定的前提下进行的, 如果进风温度改变, 则气流量与喷雾速率也将改变, 应重新进行摸索。喷雾压力可根据喷雾速度、喷嘴孔径、气流速度(气流量除以容积底部筛网面积)及想要得到的颗粒大小来选择, 这在文献^[4]中有详细的图片描绘。

由此可见, 大生产所需的数据完全可从实验室相应的设备试验中获得, 这对药厂固体制剂的生产是极为有用的。

总之, 一步粒机的先进性, 在于它既提供了一个良好的生产环境, 减少了污染, 符

合GMP要求, 又省时省力, 因此它的发展必将更为广泛。那么, 如何更好地发挥它的作用, 使其充分得到利用, 就成为面临的工艺技术问题。为了能使一步制粒机生产的品种更多、质量更好, 还需在实践工作中不断摸索。

参 考 文 献

- [1] ATUL M. MEHTA, "Evaluation of fluid-bed processes for enteric coating systems" *Pharmaceutical Technology*, April 1985
- [2] Schaefer, T, and Worts, O., "Control of Fluidized Bed Granulation-V", *Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed.*, Vol.6, 1978
- [3] David Jones, "Introduction to Fluid Bed Granulating" Glatt GmbH/S 07861
- [4] Miko Ohkawara, "Developed fluid-bed problems in the Mixing and Granulating with fluidization" *Food Industry*, 1983