对新型连续制粒和干燥系统的考察

制药行业正期望能从连续生产中获得更多收益——通过运用过程分析技术（PAT），制药企业可以对生产过程实行更为密切的监控，从而生产出质量更高的产品。除此之外，连续生产还能帮助制药企业降低生产成本，提高企业对过程的把控能力及药品的安全性。

文 / Dr. Robin Meier M.Sc.Daniel Emanuele

颗粒干燥在连续生产工艺中也是非常重要的环节。这是因为在干燥过程中可以实现一些特定工艺，如改善流动性、防止离析、减少灰尘等。然而，目前市面上还没有能够满足制药质量要求的连续式干燥器。对于连续式干燥器来说，颗粒在干燥器中停留的时间要短，停留的时间分布也要窄，如此才能确保精准地去除有缺陷的产品，而不必丢弃批次中的大部分产品。此外，狭窄的停留时间分布还提高了连续过程中材料的可追溯性，使得从成品片剂追溯到原材料或由原材料追溯到成品片剂都变得更为简单。另外，干燥的均匀性也是对干燥器的一项重要考察指标；必须确保在整个工艺过程中对于所有颗粒（尤其是大小不同的颗粒）进行的干燥都是可重复的。

本文讲述并研究了一种新型的、真正的连续式干燥器，其设计满足了上述提出的所有质量要求。该干燥器是 QbCon® 1 的一部分——QbCon® 1 是一个用于研发的系统，它实现了在一个完全集成的机械和自动化单元内，通过湿法制粒和干燥进行实验室规模的完全连续颗粒生产。

本文进行了一次耐久性试验，通过对生产颗粒的关键质量属性进行分析，研究了 QbCon® 1 的制粒和干燥性能，并证明了其在连续生产领域的适用性。

1. 实验材料和方法

1.1 实验材料

制粒粉末：由 α - 乳糖 - 水合物、微晶纤维素和聚维酮组成的粉末混合物（比例为 80 : 17 : 3）；制粒液：纯化水；除此之外，实验还采用了蓝色的水溶性染料 FD&C Blue No.1 来评估颗粒物在干燥器中的停留时间分布。

1.2 实验系统（QbCon® 1）概述

3 种粉末在实验室混粉机中以 15 rpm 的速度混合。颗粒是在一个完全连续的过程中生产的。QbCon® 1（如图 1 所示）是一个具有完全集成的软件和单元操作功能的系统，由 L. B. Bohle 和 Gericke 提供的不同组件组成：L. B. Bohle 提供了液体进料、湿法制粒、干燥以及自动化组件，Gericke 则提供了粉末进料组件。粉末和液体的进料、湿法制粒和干燥都可以在一个完全连续的过程步骤中进行，而不会出现中断。

在本试验中，使用的粉末混合物会被装入称重式送粉器，并以 1 kg/h 的速度被加入 QbCon® 1 双螺杆制粒机的第一区。而制粒液则会通过一个高压泵，由一个内径为 0.25 mm 的喷嘴送入制粒机的第二区；液体进料速度由科里奥利流量计控制在 4 g/min，系统最终会使颗粒的水分含量达到 24%。在双螺杆制粒过程中，粉末

本文作者 Dr. Robin Meier 就职于 L.B. Bohle Maschinen + Verfahren GmbH（德国）公司；M.Sc.Daniel Emanuele 系德国多特蒙德应用科学大学理学硕士。

图 1　能够连续生产颗粒的集成系统 QbCon® 1

和液体被连续送入两个协同旋转的螺杆。这两种成分会被进行连续输送、混合以及剪切，最终生成湿颗粒，然后离开制粒机。

湿颗粒离开双螺杆制粒机后，会通过直接连接通道落在连续干燥器的分配板上，然后立即受到热空气的影响，并在振动激励的作用下向出口方向输送。通过空气和振动后，颗粒物的流化程度非常低，仅是刚好可以进行水平输送的程度。实验期间的供气温度和供气量分别为 80℃和 20 Nm^3/h。

颗粒的输送和气流都是独立可调的。因此，颗粒的干燥效果可以通过调节气流、供气温度以及输送速度来控制。QbCon® 1 采用了基于新原理的清洁过程，其排风的过滤器表面可以持久地避免粘连粉末。凭借此项技术，系统实现了无中断工艺的连续制粒。最终，干燥的颗粒会通过一个气动阀离开 QbCon® 1，在这之后，实验人员便可以对颗粒进行分析和处理。系统也为 NIR 探头或任何其他类似的探头准备了机械接口，通过这些探头也可以进行在线质量测定，方便实验人员根据颗粒的质量（如水分、活性成分含量或产品温度）对工艺进行控制。

1.3 实验测量参数及方法

本研究的重点是 QbCon® 1 的干燥过程。针对下述过程数据进行了长期测试：在 2.5 h 内，每隔一定时间取样，对颗粒的质量参数进行测量。

（1）残余水分含量

颗粒的残留水分是根据收集的样品（约 3 g）的干燥损失来确定的。为此，实验人员使用了一台水分分析仪在 105℃的干燥温度下进行了测量。测量的终止标准是颗粒在 60 s 内质量损失 <1 mg。对每个样品的分析都是一式三份。

（2）颗粒尺寸分布

实验人员使用了一台光电分析仪（CPA 2-1）来研究颗粒的尺寸分布。他们通过一个自动控制的振动进料器将 10 s 内收集的干燥颗粒样品送入测量区，并用一台线扫描相机确定颗粒大小并自动将其传送到连接的软件里进行处理。为了方便评估，分析时将颗粒分为了呈 Q_3 分布的 10%、50%以及 90%这 3 个大小量级。

（3）停留时间分布

实验人员使用 ExtruVis 3 测量颗粒在连续干燥器中的停留时间分布。该设备由一个工业相机、一个用于持续照亮被记录房间的环形灯以及一个用于评估数据的特殊软件组成。

2. 实验结果与讨论

在整个实验中，连续制粒和干燥是在无中断或无干扰过程的情况下进行的，进料、制粒和干燥的关键工艺参数始终保持一致。

（1）残余水分含量

残留水分是干燥颗粒的一个关键质量参数。波动过大和数值过高的残留水分含量会导致下游工艺产生问题，如污染筛面、片剂含量发生变化以及颗粒连续进料困难等。图 2 显示了在连续干燥 2.5 h 后生产的颗粒的残留水分。原材料的初始水分含量为 1.28%。实验期间，颗粒的残留水分含量一直在 1.02% 和 1.38% 之间波动，平均值为 1.21 ± 0.11%，结果较为一致且可重复性高。本实验通过 LOD 测量残留水分含量，这种波动范围就结果来说是比较优秀的，可以被视为波动非常低。通过图 2，也可以看到干燥后的颗粒的水分含量很低，以至于一些颗粒的水分含量低于原材料的水分含量，证明系统的干燥非常有效。

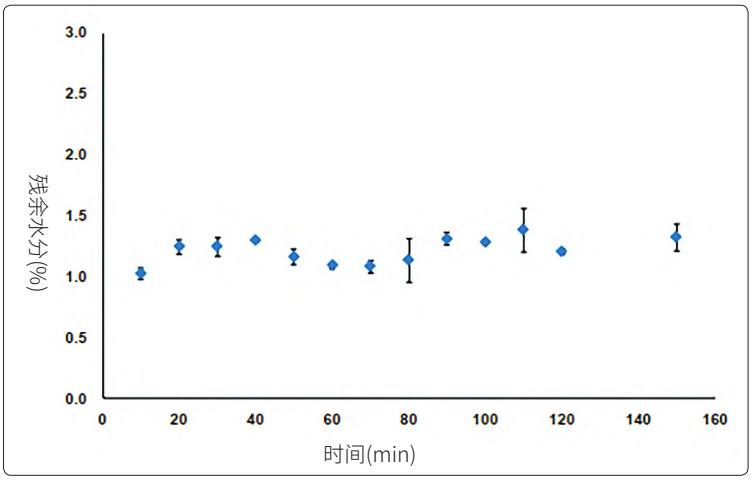

图 2　在 2.5 h 的连续干燥过程中颗粒的残余水分含量（每个时间点测量 3 次，图中显示的是平均值 ± 标准偏差）

这一结果对于生产水分敏感的产品来说可能是非常重要的。如果认为干燥后的残余水分含量太低，也可以调整工艺，通过缩短干燥时间（即停留时间），降低温度和空气流速，以得到更高的残余水分含量。

（2）颗粒尺寸分布

除了残余水分含量外，保持一致的颗粒尺寸分布对于颗粒的进一步加工来说也意义重大。图3显示了颗粒在10%、50%以及90%的量级下的尺寸分布。可以看到，经过连续的制粒和干燥过程，颗粒的尺寸分布非常一致。在10%和50%的量级下，颗粒的尺寸波动非常低（平均值分别为298 μm和726 μm）。在90%量级下，波动呈现双螺杆制粒的典型特征：虽然在这些实验结果中，其波动的绝对差值最高，但实际上的整体波动是最小的，相对标准偏差仅为6%。因此，在90%量级下的波动（平均值为1805 μm）是可以接受的。此外，为了获得更窄的尺寸分布，过大的颗粒通常会在干燥步骤后被单独分类。

（3）停留时间分布

颗粒物在干燥器中的停留时间决定了潮湿的颗粒物暴露在干燥气流中的时间。因此，恒定的停留时间分布对于保持稳定的干燥结果来说是非常重要的。尽管仅凭上述残留水分含量和颗粒尺寸分布的测量结果已经能够判断本实验中颗粒的停留时间是恒定的，但对连续干燥器中的停留时间进行更为详细的测量仍是非常必要的，因为这有助于研究工艺的放大过程，以及解决如何在完全连续的过程中对有问题的材料进行卸料的问题。图4显示了耐久实验开始、中间时段和结束时颗粒在干燥器中的停留时间分布。可以看到，这3条曲线几乎是一致的，3次试验的平均停留时间分别为57 s、61 s以及63 s，这对连续干燥来说是非常短暂的。在如此短的停留时间里，颗粒的残留水分含量仍非常低，这表明在系统中，干燥空气高效地流经了颗粒。

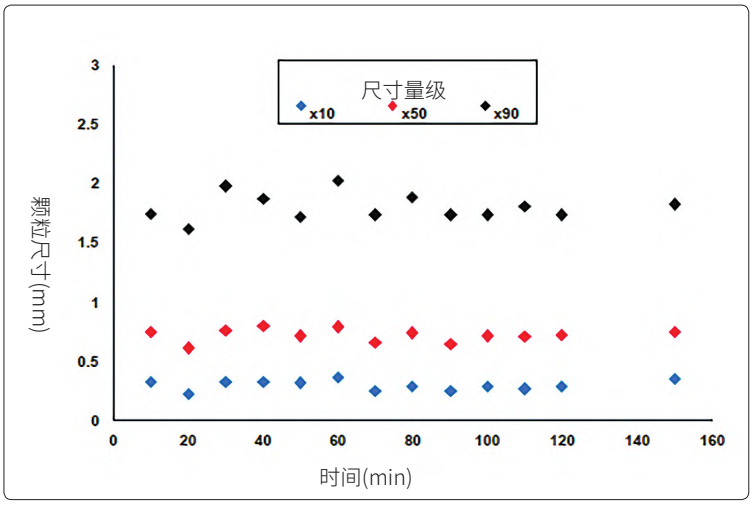

图3 在2.5 h的连续干燥过程中，不同量级的颗粒的尺寸分布

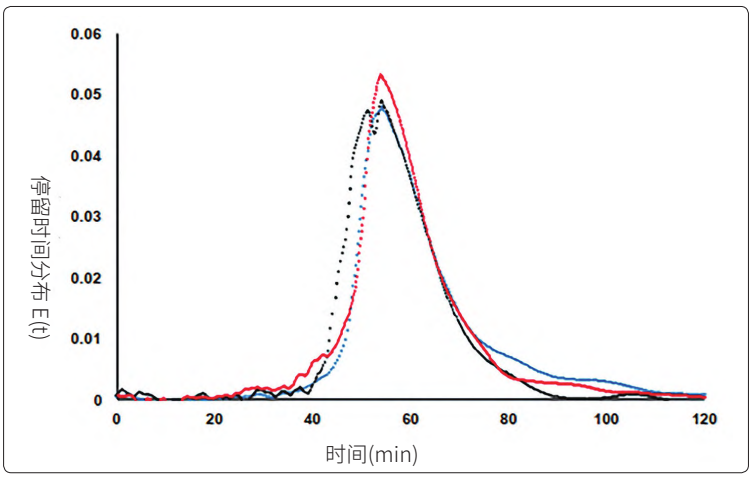

图4 当t=0 min（红色）、t=75 min（黑色）和t=150 min（蓝色）时，颗粒在连续干燥器中的停留时间分布

3. 结语

本文在实验室规模上对一个连续生产和干燥颗粒的新系统进行了实验研究。实验结果表明了这种使用流化床的新型干燥工艺有着巨大的潜力。由于颗粒在系统中的停留时间很短，并且停留时间分布较窄，所以即使是在不同的颗粒尺寸量级下，系统也能实现颗粒的持续干燥。另外，在整个工艺时间内，颗粒的尺寸分布始终保持恒定。迄今为止，这样的结果在连续湿法制粒领域是较为罕见的，充分证明了本系统的优越性。QbCon® 1采用了创新的干燥工艺，可以在线跟踪生产过程，这将使其成为制药企业引进连续湿法制粒的理想设备。