

第十四章 熔融制粒技术

第一节 概 述

熔融法制颗粒最早出现于 20 世纪 50 年代，此后又相继出现了各种熔融制粒方法，如沸腾床制粒、喷射冷凝制粒、电烘箱制粒、包衣锅制粒、挤出滚圆制粒、离心转动混合器制粒及高速搅拌混合制粒等。20 世纪 80 年代以来，人们逐步对熔融制粒技术的优点有了认识，工艺上也有了新进展，较多地用于制备功能性颗粒，也用于制备速释、肠溶、遮味、挥发性成分的颗粒等。

熔融制粒技术主要以低熔点辅料（如各种蜡类、硬脂酸、十八醇、聚乙二醇等）为黏合剂，制备时将药物与其他辅料一同加热、搅拌。黏合剂熔融时粉末黏结成粒状或团块，趁热制粒冷却即得颗粒。与湿法制粒相比，熔融制粒的优点是：无需烘干工艺，对抗生素类等易变质和固体分散等易变晶型的药物也适用；制法简单，重现性好。其中的高速熔融搅拌混合制粒法和流化熔融制粒法以其特有的工艺特点，近年来越来越多地受到人们的关注。

一、含义与特点

熔融制粒（melt granulation）是通过熔融的黏合剂将药物、辅料粉末黏合在一起经过一定步骤制成颗粒的过程。它又称热塑性制粒，与普通制粒相似，但是所用的黏合剂性质不同。熔融制粒法制得的颗粒是熔融的黏合剂与药物和辅料粉末充分混合后冷却而得到粒径为 0.5~2.0mm 的球形颗粒。此法尤适于对水、热不稳定的药物和易变晶型的固体分散物。

熔融制粒法主要包括高速熔融搅拌混合制粒法（melt pelletization in a high shear mixer）和流化熔融制粒法（fluidized melt-granulation）两种。

高速熔融搅拌混合制粒法是指在一个高速搅拌器中，在操作温度高于黏合剂熔点的条件下，将熔融的黏合剂与固体药物粉末进行高速搅拌、黏合制得颗粒。而流化熔融制粒法是指在流化床中从底部通入热空气加热使黏合剂加热至熔点以

上而得到母核，再加入药物、辅料，保持混合物颗粒处于悬浮状态，熔融的母核与粉末之间产生黏合力，将粉末不断加入，粒子逐渐增大至一定粒度后冷却得到颗粒。

熔融制粒法中要求黏合剂高温时（50~90℃）熔融，室温时呈固态。通常熔点较低，常用的黏合剂有聚乙二醇、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯和各种蜡等。根据制剂的需要可选择不同的黏合剂，如聚乙二醇可用于速释制剂，改善某些难溶性药物的溶出量；若用于缓释制剂，既可用亲水性黏合剂熔融制成母核，再将母核与疏水性黏合剂进一步熔融制粒，或利用包衣技术制成速释小球来控制药物释放，还可直接用疏水性蜡类来制粒，如蜂蜡、麻蜡、石蜡、微晶蜡等。

熔融制粒技术的主要特点如下。

(1) 黏合剂为低极性物质不引发其他辅料黏合性。湿法制粒除润湿剂含有黏合性物料外，所用的润湿剂如水等有较高极性，它可引发所含高分子辅料（淀粉、纤维素及其衍生物和黏合物等）的黏合性。黏合性的大小随下列条件而异：如揉混强度、混合时间、润湿剂加入方式、温度、用量及湿度等，而黏合性的强弱影响释放度、硬度、崩解度、外观、可压性等。熔融制粒法的结合力是由黏合剂在粉末间的附着力与熔接强度形成的。黏合剂的极性低不会引发原辅料的黏合性。在混合均匀的条件下，除需掌握制粒温度外，其他因素影响较小。

(2) 适合对水、热不稳定的药物和易变晶型的固体分散物的制粒。湿法制得的颗粒在烘干前是混合均匀的，但在烘干时颗粒表面的溶剂先蒸发，随后含有黏合剂及其他可溶性成分的溶液从颗粒的毛细管通道转移至表面经蒸发析出，析出的晶型因温度及蒸发速度而异。但在熔融制粒法制粒时不会发生可溶性成分的迁移及晶型的改变。

(3) 有利于药物的崩解与溶出。传统制法的颗粒在压片时需加润滑剂（如硬脂酸镁等），但是由于润滑剂是疏水性物质，分布不均会影响药物的崩解度与溶出速率。压片时，颗粒的流动及机器的振动，易使润滑剂与颗粒分离，造成片间的润滑剂含量不同。而熔融制粒法时所用的黏合剂为蜡质，本身具有润滑作用，在压片时不必另加润滑剂，避免了分布不均造成对片剂的崩解与溶出的影响。

(4) 可制备固体分散、缓释和控释等功能性颗粒。

(5) 工艺简单，无加液和干燥过程，劳动工时和设备消耗少。

但是，熔融制粒技术也存在一些不足之处。

(1) 不适合于低热敏性物料和热动力物质制粒，如热动力物质易失去结晶水或晶型的改变。

(2) 在进一步处理之前，颗粒需冷却。

230 | 药物制粒技术

(3) 供选择辅料少，如用于熔融制粒的水溶性黏合剂仅有聚乙二醇类 (PEG)。

二、原理

熔融制粒的成粒机制与湿法制粒类似，都是通过黏合剂的架桥作用使物料聚结在一起。开始时，粒子小且不规则，聚结在一起成疏松结构。随后，黏合剂不断熔融挤压到粒子表面，粒子成中间松外周实的结构，黏合剂不断挤入聚结体中间的孔隙，最后填满成实体。整个过程液相饱和程度不断加大，且饱和程度越大，粒子越圆。

颗粒的结构因制法而异：揉合颗粒，是在混合机的搅拌、揉合下，黏合剂均匀分布于粉末表面，与相邻的粉末接触时起架桥作用使之联结。黏合剂的用量与粉末的粗细、形状及表面粗糙度有关。缓释颗粒使用了较多的黏合剂以控制释药，当黏合剂用量占粉末间空隙的 25% 以上时，粉末间空隙内的表面被全部覆盖；当黏合剂用量达 80% 以上时，空隙全被充满，粉末间都是黏合剂的毛细管道，药物通过毛细管道缓慢释放。流化床颗粒以黏合剂为核心形成，因未经揉合，核心仍存在。遮味颗粒，经包衣而成，颗粒有明显的分层结构。喷射颗粒，液滴在冷凝前因界面张力而收缩为小珠状，冷凝后形状不变，药物呈均匀分布。

一般熔融制粒的药物释放机制与湿法制得的颗粒相同。熔融制粒法缓释片改用重压法制片时，则失去了缓释作用，说明黏合剂经熔融后聚集成颗粒才有缓释作用。缓释片在水中先溶出其表面的药物，接着颗粒间与颗粒内空隙内的药物继续溶出，在释药完全后不溶性黏合剂与不溶性物料仍保持蜂窝状或骨架状结构而不溶散。此蜂窝层构成控制释药的屏障，此情况与药物经不溶性高分子膜屏障从药库中扩散溶出的情况相似，应符合由 Fick 定律衍化出的溶出速率公式。

$$\text{溶出速率} = \frac{D \cdot \epsilon \cdot A \cdot C_{in}}{\tau \cdot L} \quad (14-1)$$

式中 D ——溶质在膜内的扩散系数；

ϵ ——膜的孔隙大小；

A ——固体体积；

C_{in} ——膜内药物的饱和溶解度；

τ ——孔隙率相关的弯曲通道；

L ——膜层厚度。

一些研究的结果表明，用熔融制粒法制得的片剂，所测得的数据符合此定律。即蜡质中致孔的可溶物粉末粗的，在蜡膜形成的孔隙大，溶出快；致孔粉末

细的可增加弯曲通道，溶出慢。药物饱和溶解度大的，黏度小，膜扩散系数大，溶出快。因而释药的快慢不仅取决于蜡质的厚度即蜡量的多少，也有赖于药物、辅料的性状。处方中有较多的可溶性辅料时，除骨架扩散释药外，还可经溶解而产生释药。

第二节 设备与原理

用于熔融制粒的常用设备为高速剪切混合制粒机和流化床制粒机。20世纪80年代以来，人们开始将熔融制粒法应用于高速搅拌设备中，并从设备、工艺、辅料等方面对高速熔融搅拌法制备颗粒的基本原理进行了探索，但迄今未见大规模生产应用。高速熔融混合制粒法是在一密闭系统中进行制粒，工艺简单，一般制粒周期仅0.5~1.5h，收率达85%以上，所得颗粒致密度高，球形圆整，粒径分布窄，药物在不同大小的颗粒中逐一释放，使药物近似零级释放。高速熔融搅拌混合制粒法中混合、制粒步骤一次完成，可防止物料转移带来的交叉污染，且无须使用外加黏合剂溶液，无须干燥，并可避免有机溶剂带来的易燃易爆、毒性危险和水分散体包衣可能产生衣膜粘连等问题。设备原理如图14-1所示。

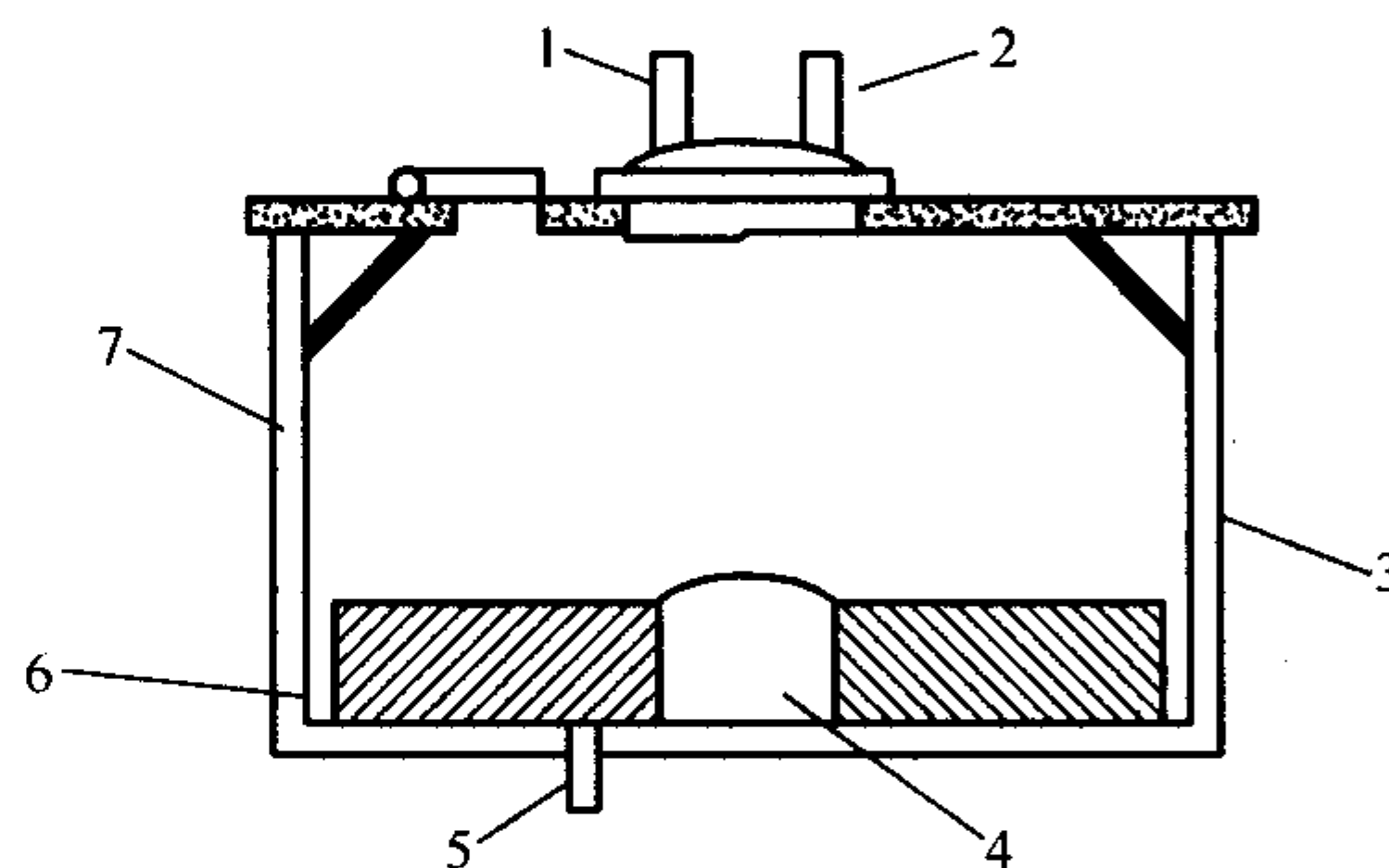
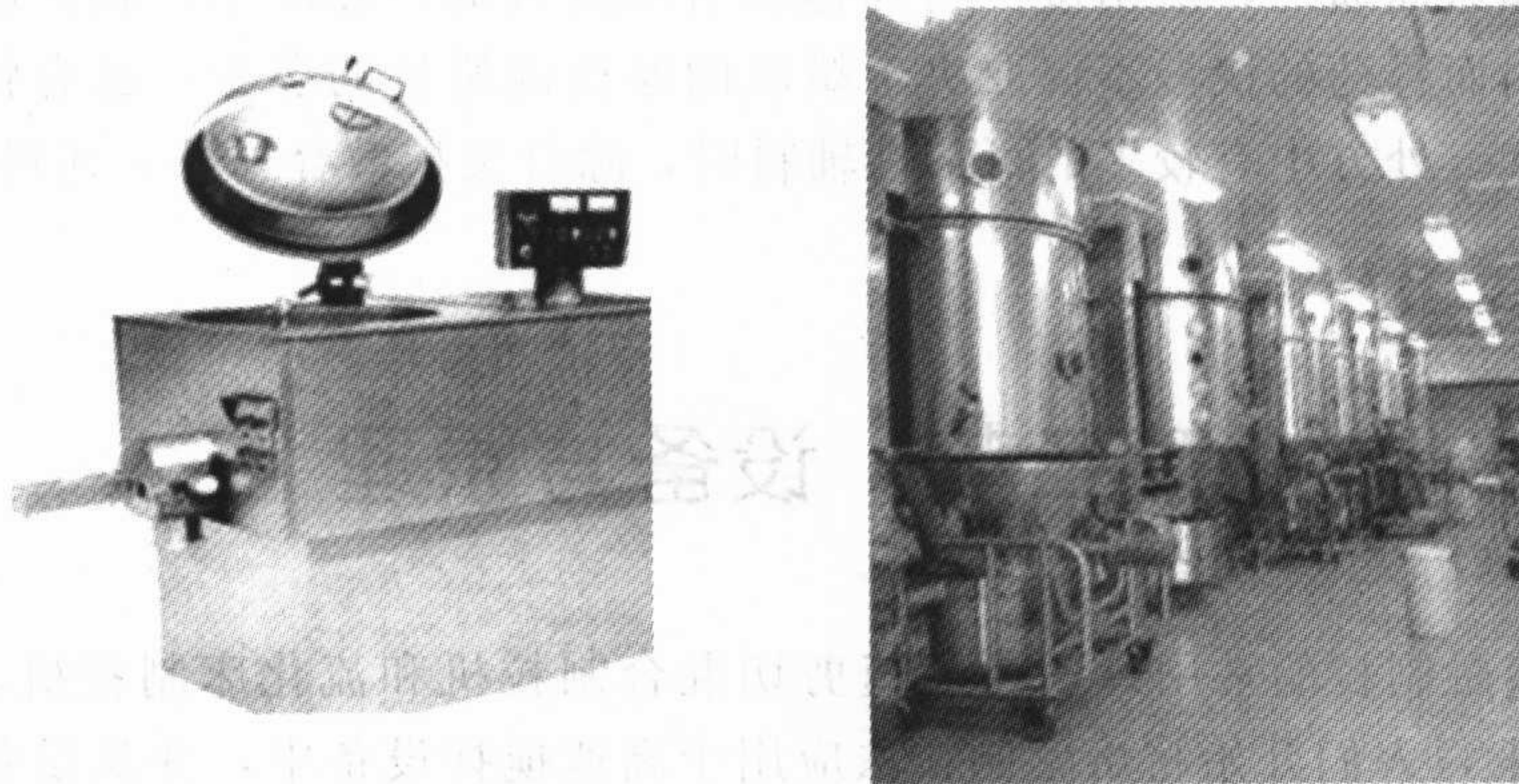


图 14-1 高速剪切混合制粒机示意图

1—出风口；2—加液管；3—加热冷却套；4—搅拌叶片；5—进风口（干燥）；6—不锈钢容器；7—涂层

高速熔融搅拌制粒过程中物料在不锈钢容器中搅拌，充分混合，黏合剂可预先加入或熔融后由加液管加入，并通过加热冷却套来控制容器中物料的温度，在搅拌一定时间后，通入空气，冷却后即得到颗粒。不锈钢容器上的涂层可减少颗粒粘壁，提高制粒的产率。工业生产中的设备〔图14-2(a)〕与一般湿法制粒有所不同，该机器槽底带有夹套，可以利用循环水进行加热或冷却，这种式样的设备不但可用于湿法制粒，还可用于熔融制粒。用于熔融制粒时，通过搅拌桨高速搅动，粉末之间产生摩擦或靠加热套中循环水加热，使黏合剂熔融黏合，再冷却成颗粒。这种工序有利于缩短制粒时间，且混合到制粒一道工序完成，不需干燥。

流化床熔融制粒机〔图14-2(b)〕是在密闭容器内一次完成混合、制粒、干燥的设备（即一步制粒机）。由流化床制粒机底部鼓入温度约高于黏合剂熔点



(a) GHL 高速混合制粒机

(b) FL 流化床制粒机

图 14-2 高速熔融混合制粒机和流化床熔融制粒机实物图

30℃的热空气，使物料粉末粒子在原料容器（流化床）中呈环形流化状态，但这种状态不规则，没有受严格控制，经净化热空气预热和混合后，将熔融的黏合剂液体通过安装在扩展室的气动喷嘴（其高度分几档可调）加入到系统中，接触的粉末即被黏附，随后熔融液渗出表面，又黏附粉末增大，至形成所需大小后，换热空气为冷空气，颗粒冷却得到理想、均匀的多微孔球状颗粒。制粒时，需注意雾化的液体应尽可能覆盖物料流化时的最大范围，以使颗粒粒径分布集中。用于熔融制粒的常用设备见表 14-1。

表 14-1 熔融制粒的常用的设备

名 称	厂家或代理	特 性
HENSCHEL MIXER	Rheinstahl Henshel AG	高速剪切混合制粒机
Pharma MATRIX	T. K. Fielder	高速剪切混合制粒机
Pharma-MIXER(P)	DIOSNA	高速剪切混合制粒机
NIRO	GEA	沸腾床制粒机

第三节 工艺与影响因素

熔融制粒时将黏合剂与其他物料混合，边搅拌边加热，在一定温度下（50~90℃）黏合剂熔融或软化，附着于粉末上，黏结成粒状或团块，然后再边搅拌边冷却，待黏合剂冷却凝固后将物料黏合，制得颗粒。在制粒过程中黏合剂也可先熔化或融化后加入。

一、工艺流程

高速熔融搅拌混合制粒法主要步骤为：在一个高速搅拌器中，在操作温度高于黏合剂熔点的条件下，将熔融的黏合剂与固体药物粉末进行搅拌、黏合而成颗粒。

- (1) 物料和黏合剂置于混合槽中，开动搅拌桨，在短时间内混合数分钟。
- (2) 利用加热套加热，边加热边搅动并剪切。
- (3) 黏合剂熔融，并有颗粒产生时，混合的物料在高速下搅动 1~5min。
- (4) 并继续搅拌剪切。
- (5) 到室温。
- (6) 过筛。

高速熔融搅拌混合制粒工艺流程如下。

原辅料 $\xrightarrow{\text{加入}}$ 混合 $\xrightarrow{\text{升温至熔点}}$ 高速剪切搅拌 $\xrightarrow{\text{冷却}}$ 低速搅拌剪切 \rightarrow 过筛

流化熔融制粒法 (fluidized melt-granulation) 步骤为：向母核 (nucleus)、药物、辅料粉末混合物中通入热空气，加热至母核熔点以上，同时保持混合物颗粒处于悬浮状态，此时在熔融的母核与粉末之间产生黏合力，随着粉末的不断加入，粒子越来越大至一定粒度，然后再通入室温空气冷却即可。

流化熔融制粒法工艺流程如下。

原料和辅料 $\xrightarrow{\text{加入}}$ 混合 $\xrightarrow{\text{升温至熔点}}$ 流化床制粒 $\xrightarrow{\text{冷却}}$ 过筛

二、影响因素

与其他湿法制粒因素类似，原辅料性质、工艺、设备参数对制粒都有较大影响。但黏合剂对熔融制粒的影响更大，黏合剂的选用也最直接反映颗粒的性质。

由于流化熔融制粒法的影响因素与第十一章第三节流化床制粒的影响因素相似，此处不做重复阐述。总的来说，流化熔融制粒法中黏合剂熔融液黏度小的，颗粒生长速度快；黏合剂粉末形状、大小会影响颗粒的外观；黏合剂用量同物料粉末的表面积有关。而影响高速熔融搅拌混合制粒的因素较多，下面主要对工艺、处方、设备因素参数三方面进行说明。

1. 工艺因素

(1) 投料量 投料量多时所得粒子的粒径较小，均匀度好，团块较少。可能是由于物料多时，能量输入相对减小，粒径减小；投料量太少时，难以搅动，达不到螺旋运动，使粒子增长难控制而形成团块。另外，投料量大时，所得颗粒光滑圆整。但投料量也不能太大，否则物料运动不能呈螺旋运动，使制粒结果不理想。

234 | 药物制粒技术

(2) 加热温度 温度太高或太低所得粒子均不理想, 而应根据不同黏合剂确定最佳加热温度。有研究表明, 制粒时以熔程 50~65℃ 的 PEG3000 为黏合剂, 加热温度分别为 50℃、65℃、80℃, 结果 65℃ 条件下粘壁严重, 40℃ 时产生许多大团块, 温度为 50℃ 较理想, 所得粒子均匀度好, 无团块生成和粘壁现象。温度升高, 黏合剂黏度降低, 同时塑性和变形性增大, 聚结加快。但温度过高易导致液相过饱和, 使聚结增长难以控制。若温度远低于黏合剂熔点时, 只有部分黏合剂由于摩擦生热熔融, 导致部分物料聚结成团, 其余部分依然是粉末, 最终导致制粒失败。

(3) 混合时间 混合时间的影响与其他因素的影响相结合。一般情况下, 当黏合剂用量足以使粒子聚结增长时, 随着混合时间延长, 平均粒径增大, 粒子流动性增强, 均匀度增加, 球形度增大。在其他条件一致的情况下, 黏合剂所占的质量分数分别为 20%、22%、24%、26% 时, 在一定范围内粒径随时间呈线性增长, 26% 时斜率最大, 20% 时斜率最小。但混合时间太长会导致聚结速度不易控制而产生团块。制粒初期, 黏合剂刚熔融时易产生疏松的团块, 这些团块在不断搅拌中被打碎, 所以团块的形成是处于一个打碎和长大的平衡中。当混合时间足够长时, 团块经搅拌压实后变得既圆又实, 不易打碎而使团块量慢慢增多。

2. 处方因素

(1) 黏合剂的种类和黏度 黏合剂的种类对制粒工艺也有影响。疏水性黏合剂比亲水性黏合剂对槽壁的黏性大, 制粒时不得不从壁上适时刮下黏附的物料。黏度对于制粒过程的影响复杂, 一般情况下黏度越小, 塑性和变形性越大, 粒子就越易聚结而增长, 而且所得粒子圆整。如 PEG 3000 的黏度小于 PEG 6000, 同样条件下制粒, 前者所得的粒子大于后者, 但往往黏度的影响与搅拌浆速度、物料是否含结晶水、物料粉末的粒度等多种因素相结合, 因此在不同条件下, 黏度的影响不同。

(2) 黏合剂加入方式及所占比例 黏合剂的加入方式有两种: 一种是向物料中滴加熔融黏合剂; 另一种是将固体黏合剂与药物辅料直接混合加热。相比之下, 后者所得粒子的均匀度大, 而前一种方式导致黏合剂不易分散, 这易导致缓释制剂致释放不均。

黏合剂所占比例变多, 能增加液相饱和程度而导致聚结过程加快, 当所占比例增加到一定程度后, 聚结体增长速度就难以控制而常导致过湿, 使物料成泥、成团。所以, 需选择适当比例的黏合剂, 而这又依赖于处方和工艺中物料的性质。但是当物料的内聚力较大时, 对黏合剂比例的变化不敏感。如单纯甘露醇、单纯乳糖以及乳糖和甘露醇的混合物三种物料相比, 因甘露醇内聚力大, 聚结时粒子成疏松结构, 黏合剂增多时, 部分填充了聚结体表面的空隙, 使表面塑性只稍稍增加, 此时黏合剂增多时对颗粒聚结影响不明显。

(3) 物料粉末粒度 粒度不同的物料制粒时所需黏合剂的量也不同。往往粒度越小, 要达到相同大小的颗粒或小球, 需加更多的黏合剂才能达较高的液相饱和程度(黏合剂液体所填充的孔隙占聚结体全部孔隙的百分数)而制粒。研究中发现200目、300目、450目乳糖需黏合剂质量分数分别为18.5%、21%、23%。

粒度大的物料所制得的小球或颗粒均匀度小, 且团块多, 但粘槽壁的粉末量少。这可能是因为粒度小的物料之间内聚力强, 足以抵制高能输入产生的切割力。当粒径增大到一定程度时, 粒子的流动性变好, 内聚力变小, 此时的粒子不能抵制切割力而被切割, 这样细粉末不断聚结增大, 而大粒子又不断被切割, 从而使整批粒子大小限定在一定范围内, 团块少, 粒子均匀度大。另外粒度小的物料粉末有利于形成光滑的小球。

3. 设备因素

搅拌桨叶片可为平面或带有角度的叶片, 角度有 $29^{\circ}\sim 54^{\circ}$ 。带角度的桨与物料接触面积大, 能有效利用能量, 还能使物料成螺旋状运动, 因而所得的粒子光滑且圆整, 粒径小, 均匀度大, 团块少。平面桨因能量输入低, 因而制得粒子棱角多, 形状不规则, 均匀度小团块量多。

第四节 常见问题与解决方法

原辅料性质、工艺、设备参数对高速熔融搅拌制粒都有较大影响, 但与高速剪切混合制粒相似。在高速熔融搅拌制粒中, 除制粒终点的确定对颗粒性质有较大影响外, 黏合剂的用量和种类对制粒的影响也较大。

一、加热时间或终点难控制的解决方法是什么?

与湿法制粒类似, 可通过测量搅拌阻力掌握并控制制粒过程。目前在高速熔融搅拌混合制粒法中, 粒子增长的过程可通过能量消耗曲线来反映。开始制粒时, 由于熔融的黏合剂有润滑作用, 能量不消耗, 曲线为负值; 当黏合剂全熔后, 物料间聚结加大, 能量消耗突然增多, 表现为曲线突然变陡, 并在以后几分钟内保持同一水平; 当混合时间足够长时, 液相饱和程度突然增大而导致过湿, 能量消耗也进一步增大。所以, 能量消耗曲线可用来控制制粒过程的终点。

二、黏合剂添加量或种类不合适的解决方法是什么?

在加热或在冷却过程中时, 出现大的颗粒团块。解决方法与湿法制粒类似, 主要可通过调整黏合剂用量, 选择合适的制粒温度, 选择合适的黏合剂和改变搅

拌过程中的参数等方法来解决。

第五节 实 例

实例 1 高速熔融搅拌混合法制备卡托普利颗粒

【处方】

卡托普利颗粒的处方见表 14-2。

表 14-2 卡托普利颗粒的处方

原辅料/(1000 片)	用量/g	成 分
卡托普利	100	主药
单硬脂酸甘油酯	50	熔融黏合剂/阻滞剂
蜂蜡	170	熔融黏合剂/阻滞剂
磷酸氢钙	300	填充剂、载体

【设备】

KJZ-10 型高速搅拌制粒机, BPIB-252 交流电机变频调速器。

【制法】

将原料、辅料以及 40 目以下固体熔融物按处方比例, 置于制粒槽中, 物料占混合槽体积的 50%。开动搅拌桨, 搅拌速度为 400r/min, 不启动剪切桨, 混合 3min。升高混合槽外的水浴温度, 水浴温度为 55℃。增大搅拌速度到 800r/min, 并同时开动剪切桨慢挡, 持续 5min。至颗粒成型, 冷却水浴到室温, 取出, 过筛即得。

【注解】

卡托普利水溶性极大, 但遇高热、遇湿不稳定。传统的湿法制粒, 黏合剂为溶液, 制粒后还需长时间烘干, 不利于该药的稳定性; 而采用熔融法制粒, 整个过程不接触水溶液, 且制粒时温度较低, 时间短, 无需干燥, 所以适用于这种不稳定的药。本例中采用蜂蜡和单硬脂酸甘油酯, 既作熔融黏合剂, 又作为阻滞剂, 可调节蜂蜡与单硬脂酸甘油酯的比例, 来控制药物释放。不同比例, 所采用的温度、时间等工艺参数也不同。

实例 2 高速熔融搅拌混合法制备对乙酰氨基酚缓释微丸

【处方】

对乙酰氨基酚 60mg, 单硬脂酸甘油酯 16mg, 硫酸钙 120mg, 固体石蜡

84mg, 预胶化淀粉 32mg, 磷酸氢钙 88mg。

【制法】

固体石蜡、单硬脂酸甘油酯置于万能粉碎机内粉碎, 过 20 目筛, 取筛下细粉备用。称取处方量的主药及各辅料 (过 20 目筛) 置于已预热的高速搅拌制粒机内, 启动切桨、搅桨。切桨桨速设置在低挡, 搅桨桨速开始为 300r/min, 待有部分黏合剂熔融后, 升至 800r/min; 水浴初始温度为 55℃, 每 4min 升 1℃ 至制丸终点温度 (与所用黏合剂的熔点有关)。然后停止加热、搅动, 取出后冷却、筛分, 取 16~40 目的微丸。

【注解】

采用固体石蜡作黏合剂, 以对乙酰氨基酚为模型药物, 制得蜡质骨架小丸, 可有效地延缓药物的释放。制备微丸时应注意使制粒机内物料不粘壁, 运动状态良好; 温度需合适, 既保证物料最终聚集成微丸, 又不致使物料过“湿” (物料过“湿”导致无法成丸)。

参 考 文 献

- 1 Vervaet C, et al. The influence of the extrusion screen on pellet quality using an instrumented basket extruder. *Int J Pharm*, 1994, 107: 29
- 2 Watanabe Y, et al. Preparation and evaluation of enteric granules aspirin prepared by acylglycerols. *Int J Pharm*, 1990, 64: 147
- 3 毕殿洲. 药剂学. 第四版. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 151
- 4 Schaefer T, et al. Melt pelletization in a high shear mixer. II. Power consumption and granule growth. *Acta Pharm Nord*, 1992, 4 (3): 141
- 5 于少云等. 微丸的进展. *中国新药杂志*, 1999, 8 (12): 802
- 6 Thomsen L J, et al. Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization. I. Process variables. *Drug Dev Ind Pharm*, 1993, 19: 1876
- 7 Schaefer T, et al. Melt pelletization in a high shear mixer. I. Effects of process variables and binder. *Acta Pharm Nord*, 1992, 4: 133
- 8 Kinget R, et al. Preparation and properties of granulates containing solid dispersions. *Acta Pharm Technol*, 1985, 31: 57
- 9 Schaefer T, et al. Melt pelletization in a high shear mixer. VII. Effects of product temperature. *Int J Pharm*, 1996, 134: 105
- 10 Schaefer T, et al. Melt pelletization in a high shear mixer. IV. Effects of lactose quality. *Acta Pharm Nord*, 1992, 4 (4): 245
- 11 唐翠等. 熔融法制备对乙酰氨基酚缓释微丸. *中国医药工业杂志*, 2000, 31 (1): 12