

制药挤出

满足制药行业要求的连续式挤出设备



制药行业 双螺杆挤出

应用领域

同向旋转双螺杆挤出机在塑料行业已成功应用几十年。现在，该设备也被证明可以应用在热熔挤出、制粒、脂质挤出、透皮和植入剂等制药领域。Leistritz是制药行业挤出技术的先驱和引领者，在工艺技术、GMP设计、现场工程和验证方面拥有丰富专业知识。



热熔挤出 (HME)



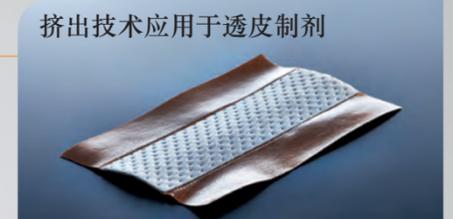
经过冷却辊加工后的产品实样

固体脂质挤出



ZSE 18 HP-PH实例

挤出技术应用于透皮制剂



制粒



湿法挤出
湿法制粒
熔融制粒

热熔挤出

热熔挤出 (HME) 是一种将API分散到聚合物中的工艺。制药领域常用的聚合物载体有PVP, 丙烯酸甲酯或纤维素基载体材料。在热熔挤出过程中, API、聚合物与赋形剂的混合物在一定的温度和压力下被加工。Leistritz ZSE HP-PH系列设备将所有的物料混合, 同时高剪切力将药物在分子水平分散在聚合物载体中, 形成固体分散状态。经过挤出模孔后的挤出物经冷却被固化。此外, HME技术还被证实可以在分子水平使 II 类和 IV 类难溶性药物分散至聚合物载体中, 来增加药物的溶出速率和生物利用度。

固体脂质挤出

在固体脂质挤出 (也称作冷挤出) 工艺中, 脂质物料用来生产塑性物料。由于大部分脂质物料熔点 (或熔程) 较低, 因此挤出工艺也很适合于此类热敏性的 APIs。另一个更具优势的地方在于, 挤出过程中不需要其他溶剂, 并且没有物料凝固的阶段。由于脂质物料将作为基质, 会最终影响药物的溶解性。

制粒

受益于双螺杆的连续式工作, 挤出机可以高效的进行制粒。在湿法挤出和湿法制粒工艺中, 粉末状的赋形剂和API, 连同液态的粘合剂一起在Leistritz ZSE HP-PH型设备中进行混合。在湿法挤出工艺中, 物料呈团块状经过模孔呈线性挤出, 进行后续的滚圆以制作微丸。对于湿法制粒工艺, 则没有模孔。另一个制粒技术为熔融制粒。在此工艺中, 粉末状API 通过加入粘合剂高效成团并热熔, 然后冷却凝固。由于在挤出机中可以改变物料混合的水平, 因此可以制备各种特性的微丸。

透皮制剂

热熔挤出不仅可应用于口服药物制剂, 比如片剂和微丸, 还可用作外用剂型比如植入剂, 透皮贴剂的生产。

双螺杆挤出机 配置

连续挤出工艺

挤出技术是一种在制药行业被认可的连续式制造工艺，相比于批次生产具有明显的优点。在挤出机中，很多工艺过程被整合，包括喂料、热熔、排气和出料。上游物料处理和下游设备与挤出机进行连接，以完成生产操作。如下是一个典型的双螺杆挤出机配置。



密闭的工艺单元来避免交叉污染

工艺处理单元和动力单元的框架为不锈钢材质，表面抛光以便清洁。护罩可以手工移除，以便在必要时对机筒进行重新装配。

可配置多个固体和液体计量单元

控制系统可在线监控并按照设定的工艺参数精确执行

双螺杆挤出相比于传统制造技术的优点：

- 数个工艺阶段集成于一台设备中
- 即便是大产能设备，体积也很紧凑
- 卓越的混合能力(分布和分散)
- 工艺过程耗时短
- 从研发到生产容易放大
- 通过灵活的螺杆结构和其他工艺参数来调节生产过程
- 工艺参数重现性好
- 质量源于设计
- PAT技术

» 我们对于技术极具热情。正是这一点使我们成为了制药行业挤出机的领导者！ «

工艺诀窍

挤出机的核心原理

工艺处理单元是挤出机的核心。机筒和螺杆的模块化设计给予了工艺高度的灵活性。

加工长度

加工长度（机筒应用的数量）通常取决于工艺路线。热熔挤出典型的工艺长度是40D。有些湿法制粒或湿法挤出的加工长度仅为20D。

机筒温度

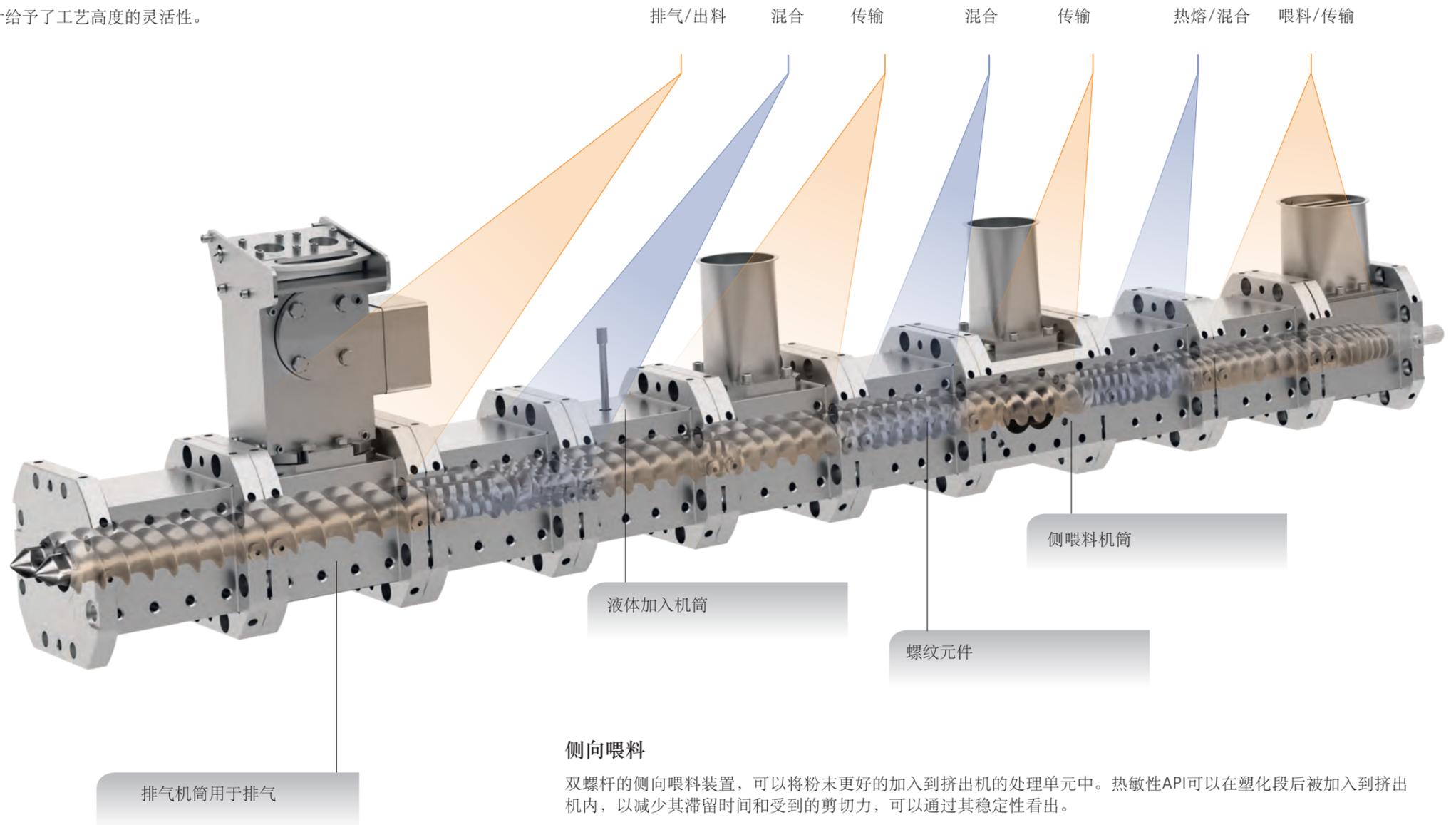
第一个机筒是不可加热的，以避免由于物料过粘在喂料部位造成的堵塞。随后的机筒都是电加热和水冷的，以维持设定的温度。使物料增塑，或将熔融物冷却到特定温度。

排气/真空

排气口或真空可以移除挥发物或水蒸气。通过调节不同的工艺参数，例如螺距、物料充实度和螺杆速度来最大限度提高脱气能力。

注射喷嘴

注射喷嘴允许通过各种泵系统密闭添加液体组分。包括水或PVP等溶液作为湿法制粒/湿法挤出的粘合剂，甚至在HME中添加增塑剂或调味剂。



侧向喂料

双螺杆的侧向喂料装置，可以将粉末更好的加入到挤出机的处理单元中。热敏性API可以在塑化段后被加入到挤出机内，以减少其滞留时间和受到的剪切力，可以通过其稳定性看出。

螺杆设计

螺杆的设计会很大程度上影响生产工艺和被加工后产品的质量与产能。螺杆分为整段的和分段的。在您工艺研发阶段，分段式的螺杆将给予工艺路线研究更多的灵活性。螺纹元件可根据物料传输、混合和分区的功能进行划分。Leistritz的工艺专家可根据设备的不同应用，设计最佳的螺杆结构。

LEISTRITZ ZSE HP-PH

双螺杆挤出机概述

我们为制药行业制造双螺杆挤出机有超过30年的经验。湿法挤出和热熔挤出生产线以我们的尖端技术而享誉全球。Leistriz为药物研发的各个阶段，包括大生产阶段，提供合适的生产线。

工艺放大

Leistriz挤出机系列涵盖了从小试到批量生产的产能范围。我们用于工艺开发的实验室配置齐全。ZSE HP-PH系列设备可高效的进行工艺放大。我们的工艺诀窍适用于项目各个阶段。

»从实验室直至24小时商业生产，
Leistriz都有相应的解决方案以及
进行产能放大的工艺技术。«

LEISTRITZ挤出机有如下技术优势：

- 符合GMP规范的产品设计
- 丰富的工程经验和工艺专有技术
- 符合21 CFR PART 11的控制单元
- 质量认证打包方案



NANO 16 实例

ZSE 12 HP-PH 实例



ZSE 18 HP-PH 实例



ZSE 27 HP-PH 实例



ZSE 40 HP-PH 实例



ZSE 50 HP-PH 实例

型号	螺杆直径 (mm)	扭矩 (Nm)	螺杆转速 (rpm)	电机功率 (kW)	L x W x H (approx. mm)
NANO 16	16	42	500	2.24	1,200 x 800 x 1,100
ZSE 12 HP-PH	12	20	1,000	2	1,500 x 700 x 1,200
ZSE 18 HP-PH	18	71	1,200	9.4	2,290 x 700 x 1,270
ZSE 27 HP-PH	27	268	500 & 1,200	15	3,650 x 1,150 x 1,800
ZSE 40 HP-PH	40	830	400	37	4,000 x 1,400 x 2,100
ZSE 50 HP-PH	50	1,570	400	70	4,630 x 1,800 x 2,120

GMP 挤出生产线

易于清洗、多功能

对于制药行业对设备的高标准要求，Leistritz可提供包括辅机在内的一系列符合GMP要求的挤出设备，并满足GMP的对于清洁、备件、材质、表面纹理及资质文件的要求。卓越的工艺稳定性，可持续确保产品质量和最佳的工艺控制。



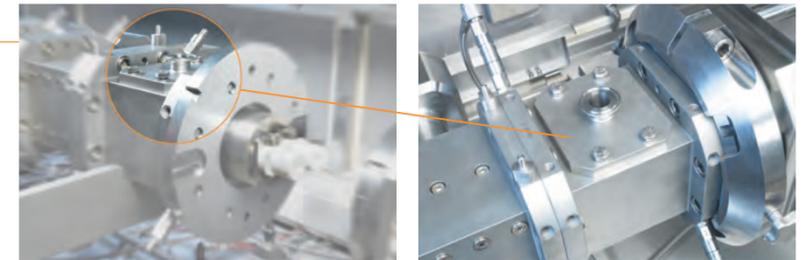
GMP标准挤出机生产线案例
(熔融制粒、粒子冷却和输送)

GMP 特性

设计亮点

在线清洗

WIP清洁套件可简化清洁工作。将清洁管插入转接口中，用水冲洗螺杆和机筒（不锈钢材质）。螺杆元件和机筒可拆卸在清洗机器中清理。



机筒操作装置

工艺单元的连接断开后，可以很容易地通过机筒专用工具拆卸。



分割壁



夹紧法兰

快装接头

IP 65加热器外壳



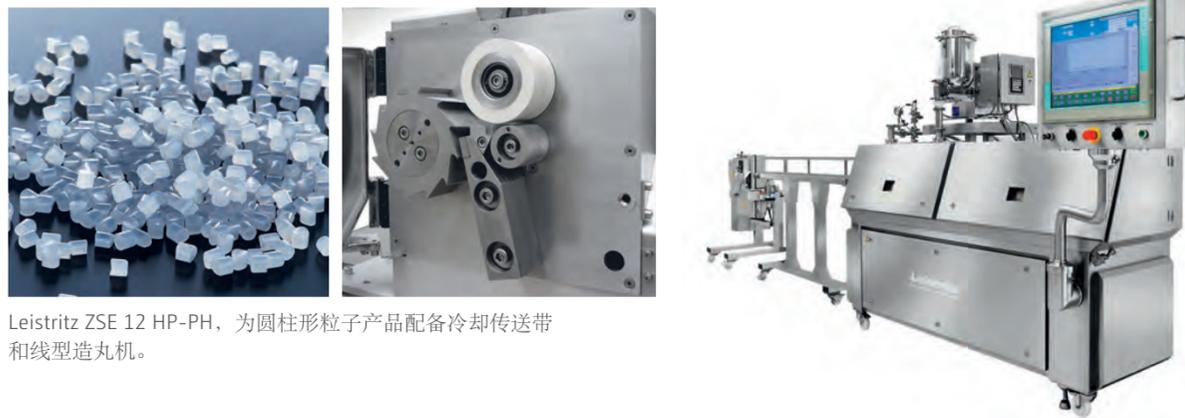
LEISTRITZ 挤出生产线

工程技术

设备的最终配置取决于用户的配方和最终的产品。这里介绍一些已有的案例。

拉条切粒

热熔挤出工艺之后，主要的步骤是物料冷却；由于产品配方的不同，对设备配置的需求也可能会有不同。最常用的方法是使用输送带，通过空气自然冷却。效率更高的卧式或立式的水浴冷却装置也是可供选择的。热熔挤出物冷却和固化后，“料条”将被拉条切粒机切成圆柱形粒子。



Leistriz ZSE 12 HP-PH, 为圆柱形粒子产品配备冷却输送带和线型造丸机。

冷却辊

冷却热熔物的另一个方式是将热熔物在冷却辊上铺开并滚出。采用这种技术，可以在短时间内实现超过100°C的冷却温差（具体取决于产品的比热容）。冷却辊的温度可以通过一个单独的冷却器来调节。快速冷却之后，粉碎机将凝固的熔融物破碎成小碎片。如有需要，可以再次添加后续的联机粉碎过程。根据不同的粒度需求，可以使用不同型号的粉碎机。

冷却辊和粉碎机



微丸造粒

在热熔阶段，也可以直接切断热熔物。例如，使用Leistriz Micro Pelletizer (LMP) 2.0可以生产直径为0.5 to 3 mm的微丸。这些微丸可以直接进行胶囊填充。在双螺杆挤出机和造粒机之间集成一个齿轮泵，以获得恒定的物料流量和窄的粒径分布。除了产品配方以外，通过改变挤出模孔的直径和切刀速度，可调节挤出物的形状。



使用 LMP 2.0 制作 KOLLIDON SR®-THEOPHYLLIN (40%)微丸样品

共挤出

共挤出，意味着两种或多种物料通过同一个模孔进行热熔挤出，产生一个多层的挤出物。这会用到两个挤出机：一个用于生产内核（主要含有API），另一个用于生产包裹层（主要由聚合物辅料组成）。由于药物从基质释放的速率主要取决于药物通过聚合物层的扩散速率，因此，对于挤出物内核和聚合物层直径的精密控制就成为关键。

多层、共挤出案例



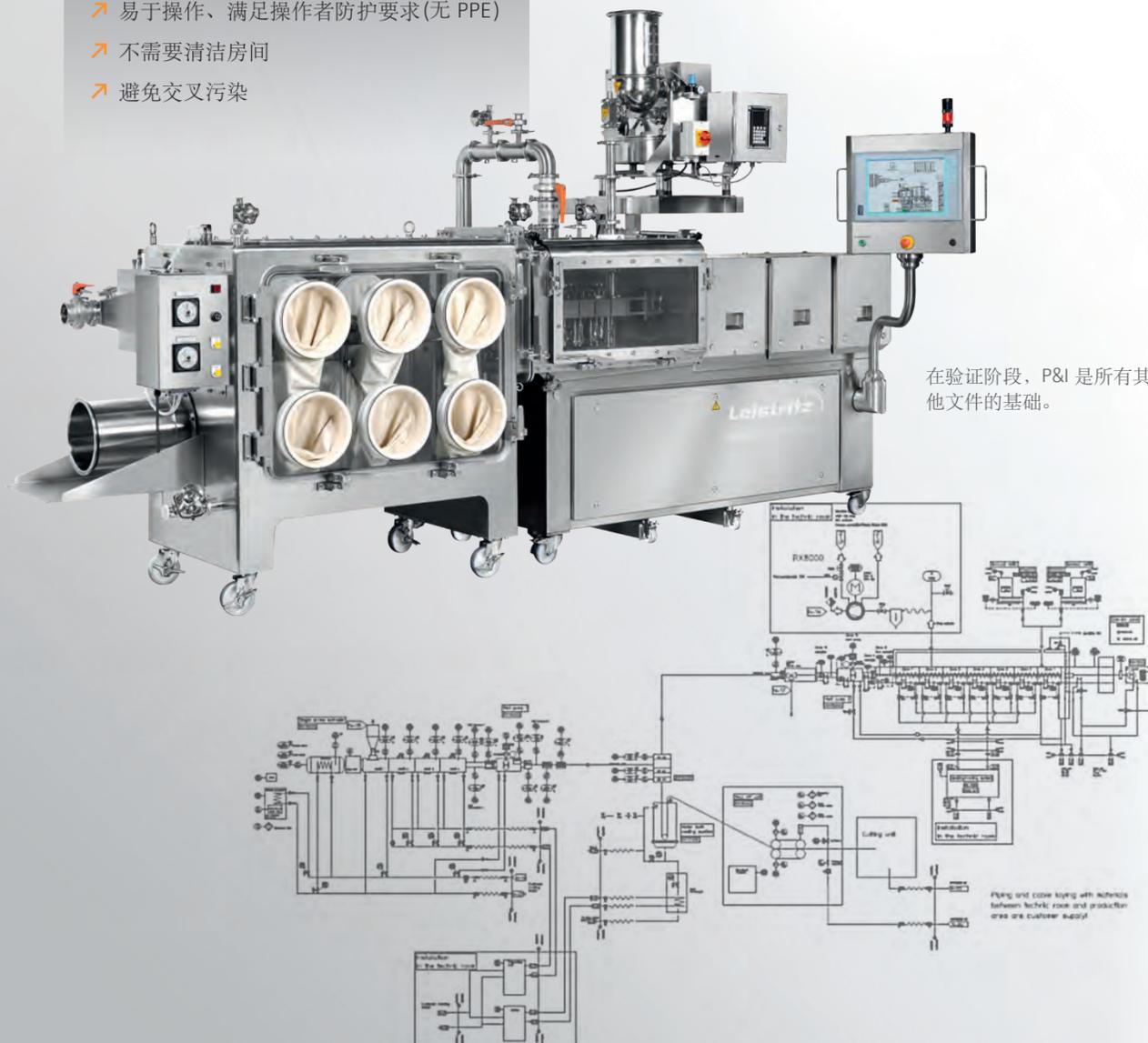
LEISTRITZ 高密闭解决方案

工程技术

随着越来越多的API被定义为高毒性物质，生产操作者的安全成为一个重要的问题。Leistritz拥有针对不同OEL水平值的高密闭挤出生产线解决方案。

为什么要使用高密闭系统？

- 易于操作、满足操作者防护要求(无 PPE)
- 不需要清洁房间
- 避免交叉污染



工程技术要求

- 在高密闭系统中至少需要三部分配置：物料称配、挤出和其他下游设备
- 在隔离室中不使用工具就能拆卸处理设备
- 必须符合操作人员的安全和人体工程学设计
- WIP 工艺

» 将一条挤出生产线置于隔离器中是一个非常复杂的工作，需要对GMP和固体制剂工艺有很好的理解。«

顶尖的 GxP 控制系统

符合GxP对于操作和监控的要求

在设计双螺杆挤出设备时，必须考虑到制药应用的所有方面。挤出机将高水平的机械标准组件和功能与各种客户定制的应用要求结合在一起。Leistritz自动控制系统的目标，是将制药用挤出机的所有上下游应用整合到一个操作单元中。

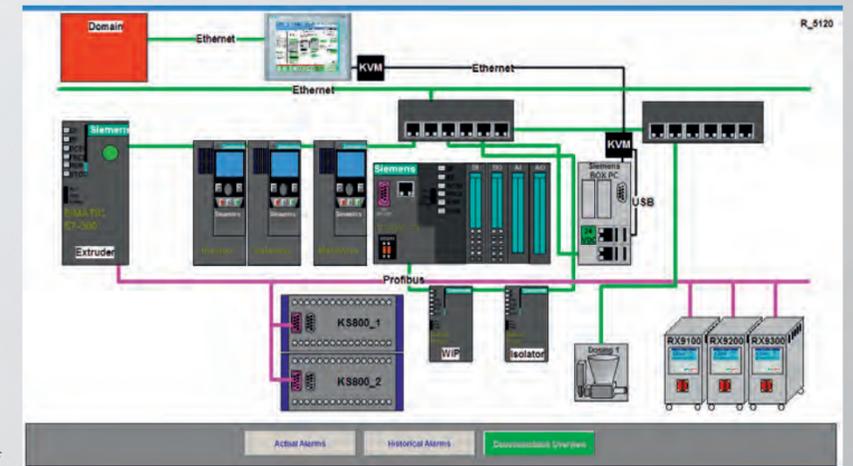
- 软硬件的工业标准： Siemens TIA control, GE SCADA system 和触摸屏
- 软件程序符合 16 CFR part 1616法规要求
- 可以与现有的ERP或MES系统和中央数据存储系统集成。
- 集中的密码和权限管理系统，可以连接到中央生产和IT网络。



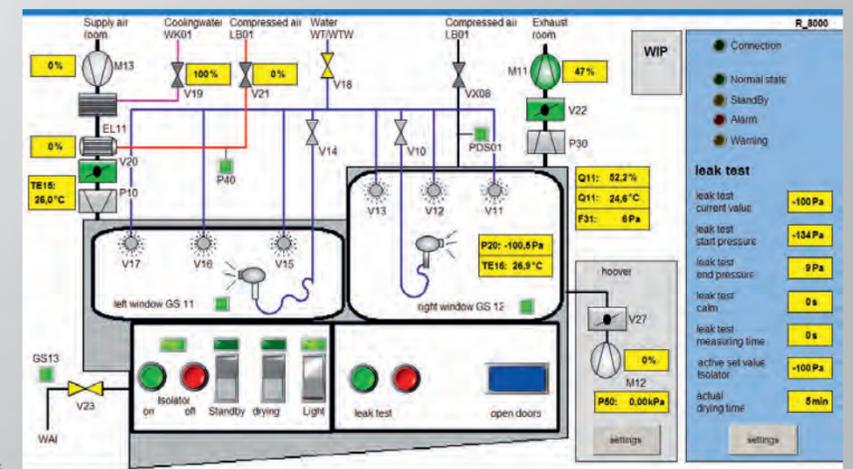
通过Leistritz软件，您可以专注于生产工艺。从控制一个独立的挤出机到集成整条挤出生产线的所有部件，您将只需要一个随其需求增长而更新的软件。

LEISTRITZ控制系统可实现：

- 开机和关机
- 配方管理
- 批次管理
- 清洁
- 数据存储
- 设置界面



设置界面



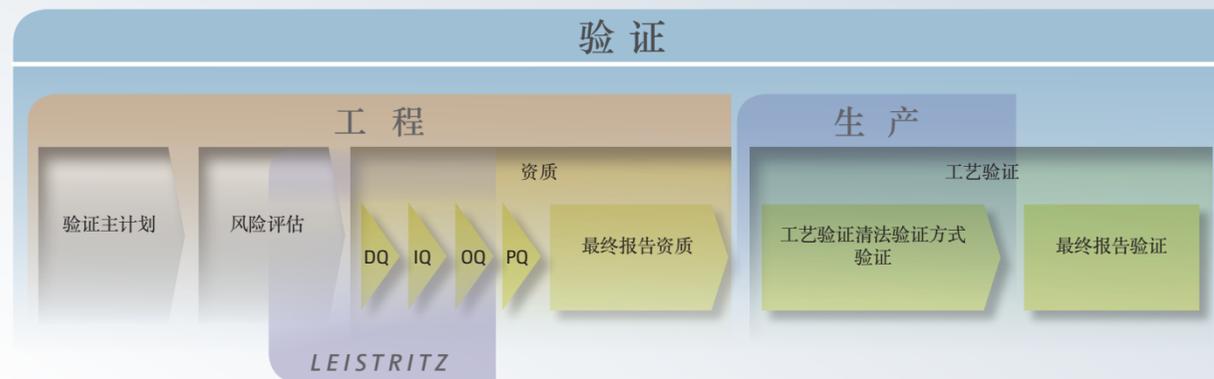
可视化的隔离器

验证 & 资质

最高的质量标准

为了持续生产高质量的产品，制药挤出生产线的验证是必不可少的。Leistriz可根据特定的项目提供：提供资格认证，包括：设计资质(DQ),安装资质(IQ)和操作资质(OQ)。IQ 和 OQ 通常在FAT和SAT期间执行。

最大的优点是：通过参考Leistriz在IQ和OQ期间所做的测试结果，可为客户简化并减少了验证工作。



工程和生产阶段概述

具有代表性的时间节点和测试	
URS	用户
验证主计划	用户
QPP	Leistriz
FDS	Leistriz
HDS	
SDS	
界面定义	
实施	Leistriz
需求可追溯矩阵	Leistriz
FAT IQ/OQ	Leistriz
SAT IQ/OQ	Leistriz
PQ	用户

» LEISTRITZ为所有的挤出生产线提供最好的验证和文件服务。«



测试 & 优化

Leistritz 挤出机在全世界广泛使用

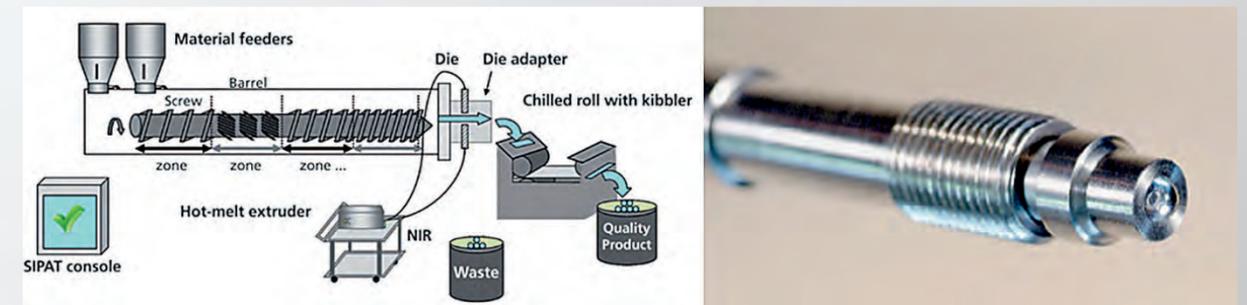
Leistritz在世界范围内与众多研究机构和大学开展合作，通过我们的研发项目，我们不断扩展我们的工艺工程和设备专有技术。我们在纽伦堡（德国）和萨默维尔（美国）设有实验室，可以帮助我们的客户测试产品。通过我们的实验室挤出机，可以对工艺进行测试，评估和优化。

Leistritz不仅为客户提供两个可行性研究实验室，而且与合作伙伴合作，还提供配备齐全的工艺开发和放大中心。这样，我们的客户可以按照GMP和FDA标准，开发、测试和生产具有最新制造技术的固体药物制剂。在我们合作伙伴的实验室，Leistritz的客户可以使用 ZSE 18 HP-PH 挤出机和其他可提供分析支持的辅助设备。

工艺分析技术(PAT)

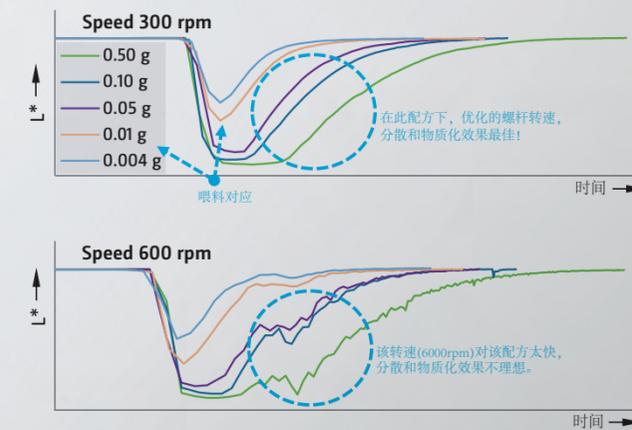
通过设计方法，运用类似于挤出这样的连续式生产方法对于高质量产品是一个理想的选择。基于风险分析，可以定义和持续监控关键质量属性。除了标准的挤出工艺参数，如熔体温度，熔体压力和比能耗外，还可以使用在线监测。

常用的PAT技术除了有拉曼光谱和红外光谱，Leistritz 还可提供UV-Vis的测定技术。这种新方法可以让您评估螺杆配置的影响以及螺杆转速对产品均匀性和稳定性，停留时间分布和热降解的影响。此外，喂料的准确性可以很容易地进行监控。



案例：计量系统中最佳螺杆转速的确定

用两种不同的转速加工五种相同基质的浓缩物。



联机工艺监测允许：

- 鉴定最佳螺杆转速
- 决定最优的分散和均化
- 检测计量水平
- 鉴别非合格品、废料及污染物

» 我们一路伴随客户整个开发过程：我们与研究机构及合作伙伴实施测试，生产临床样品或者提供租赁设备。«

Leistritz 实验室中的设备

- NANO 16
- ZSE 12 HP-PH
- ZSE 18 HP-PH
- ZSE 27 HP-PH
- Leistritz 微丸切粒机
- 糖制品切粒机
- 冷却传输带
- 拉条切粒机
- 冷却辊 (根据要求)
- PAT



LEISTRITZ 双螺杆

过去和未来

经过近百年在食品和天然橡胶/塑料行业的应用，双螺杆挤出技术现在也可以用来生产一些最先进的药物输送系统。与批量生产技术相比，双螺杆加工具有显著的优势。一个优点是溶剂和水通常不是加工所必需的，这减少了工艺步骤的数量，由此可以省去昂贵的干燥设备投资和耗时的干燥步骤。

人们对制药挤出的兴趣始于20世纪80年代。Leistritz是制药行业挤出技术的开拓者，是首批为制药行业开发双螺杆挤出机制造商之一，并致力于不断提高设备技术水平。

制药行业向连续式制造技术的转变，如挤出技术，就如同80多年前发生在塑料和食品领域的事件一样。此外，使用混合材料以定制产品性能的能力，导致有远见的制药科学家考虑通过产生无定形固体分散体来进行挤出，以使难溶性化合物的治疗成为可能。对热熔挤出的认识导致了进一步的研究动力和对如何应用该技术的进一步理解，并导致传统的塑料加工技术被转用于制造新型剂型和独特的多功能医疗器械。

Leistritz双螺杆挤出生产线在全球制药市场中处于领先地位，满足最高的生产和质量要求。我们的准则是以高效和经济的方式工作。对于挤出机和挤出生产线，我们的技术支持涵盖良好的档案记载功能，并在全球范围内适用。专业的工程师让您的设备始终保持运转。

我们可提供如下服务：

- 装配/调试
- 改进
- 德国原装配件
- 美国和德国的制药实验室试料
- 工艺领域咨询
- 培训会 and 量身定制的内部培训
- 设备出租
- 与大学和研究机构的合作
- Leistritz 服务热线: +49 911 / 4306 - 444

» 我们的团队正在为世界各地的客户服务，拥有大量的专业知识并始终以解决方案为导向。«



挤出 技术

服务全球

联系莱斯特瑞兹 Contact Leistritz



阮璐 先生

制药挤出机

Tel.: 1314 679 1015

luruan@leistritz-china.cn

www.leistritz-china.cn

Leistritz Extrusionstechnik GmbH

Markgrafenstraße 36 - 39

90459 Nürnberg

Tel.: +49 911 4306-775

extruder@leistritz.com

美国

Leistritz Advanced Technologies Corp.,
Somerville, NJ

德国

Headquarters
Leistritz Extrusionstechnik GmbH,
Nuremberg

中国

莱斯特瑞兹机械（太仓）有限公司
江苏太仓市福州路33号2幢
电话: +86-512-53206060
传真: +86-512-53206061
Email: info@leistritz-china.cn
Internet: www.leistritz-china.cn

意大利

Leistritz Italia Estrusione,
Castellanza

法国

Leistritz France Extrusion,
Ceyzeriat

新加坡

Leistritz SEA Pte Ltd,
Singapore

➤ Leistritz Extrusionstechnik GmbH | Markgrafenstraße 36-39 | 90459 Nuremberg | Germany
Tel.: +49 911 43 06 - 0 | extruder@leistritz.com

www.leistritz-china.cn | www.leistritz.com