

应用 FT4 粉体流变仪™多功能粉末性质测试仪及 GEA ConsiGma™ 双螺杆高剪切造粒机，通过 QbD方法实现连续式片剂生产

为符合监管部门的要求，药品生产领域一直关注连续生产以提高生产效率和提升产品质量。然而，若要实现连续生产效益最大化，以及获得监管机构的批准，就必须建立起药品生产过程中的工艺参数与产品属性间的对应关系。但是，由于传统的粉末以及颗粒的测试方法敏感度不够高，很难获得这样的对应关系。

在本次研究中，Freeman Technology 公司和 GEA 公司一道合作，探讨了在连续生产环境中，制粒特性与配方以及工艺参数之间的关系。在研究中，采用了 GEA 的 ConsiGma 连续式高剪切湿法造粒和干燥系统进行连续造粒生产，配合使用 Freeman Technology 公司的 FT4 Powder Rheometer 多功能粉末性质测试仪，定量表征当配方和工艺参数发生改变时，在造粒的各个阶段制粒的性质发生的相应变化。

将本研究扩展到片剂生产后，发现制粒的性质与片剂的关键质量属性之间亦存在明显的对应关系。这种对应关系正是真正的质量源于设计（QbD）方法所需要的信息。



FT4粉体流变仪（左图）是一台通用的粉末性质测试仪，提供全自动的、可靠、完整的粉体性质表征。它所测得的数据可用于量化生产加工过程中工艺参数的变化对产品性质的影响，所以对于粉体加工和产品开发很有价值。该仪器擅长测量粉末的流动性质，除此以外 FT4 还提供了剪切盒测试（Shear Cell），以及包含堆密度、粉末压缩性和透气性等整体性质在内的综合粉末性质测试。

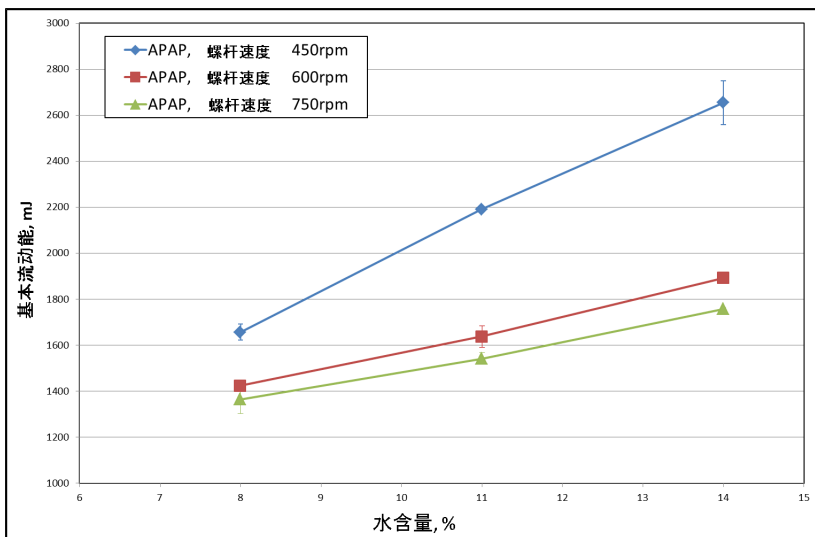


（感谢GEA制药提供图片）

ConsiGma-1（上图）是 ConsiGma 药片生产设备的小规模版本。该系统由一个专利的连续高剪切造粒机和小型干燥机组成，能够生产几百克到几公斤的物料。它能够以连续的方式实现造粒，不会因启动和停机产生浪费。它使用了一种独特的内置控制组合，获得的造粒的性质更为宽泛。这种采用双螺杆挤出方法的造粒机调控等待时间短，意味着调节挤出速度、加水量等工艺参数后，湿粒的性质几乎随之瞬时发生改变。

为评估改变加水量、进料速度和造粒机螺杆速度对造粒的影响，本研究设计了一系列的实验。实验用料采用两种简单的粉末配方，主要成分分别为对乙酰氨基酚（APAP）和磷酸氢钙（DCP）。

左下图展示了湿粒的性质如何因 ConsiGma-1加工变量的变化而发生变化。



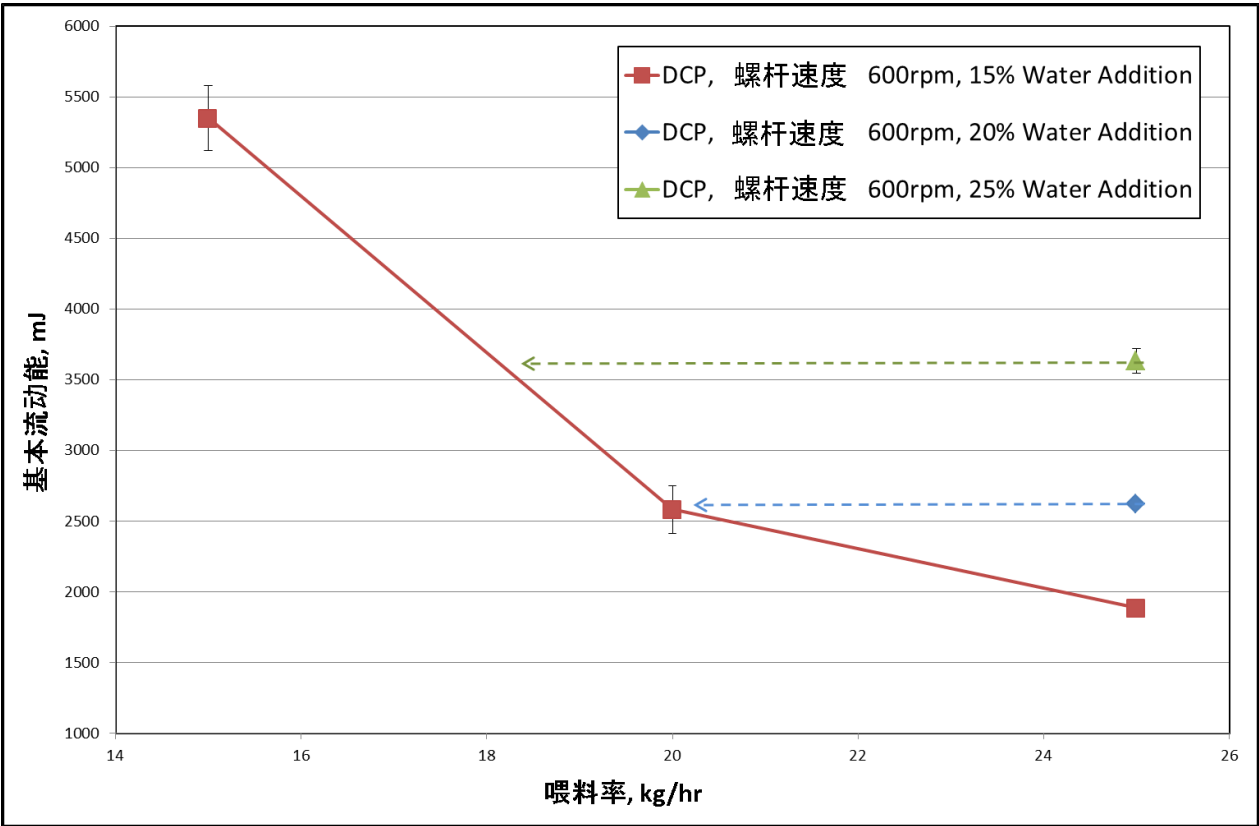
从APAP 配方的数据图（见前图）可以看出，在固定的给料速度下，对于所有的螺杆速度，基本流动能（BFE）随着水含量的升高而升高。

基本流动能（BFE）定量描述了所测粉末或者湿粒的动力学行为。它测量当特定形状的叶片通过样品时，样品对发生流动所产生的阻力。作为一种精确且敏感的测试手段，它通常被用来评估任意一种粉体的性质和质量。

此外，对于APAP，BFE随螺杆速度的降低而增加。

这两个规律都是意料之中的。高的水含量和低的螺杆速度（增加剪切），会造出更大、更重和更粘结的湿粒。这些效应导致引起流动的阻力增高（较高的BFE）。但是，之间的区别是，BFE数值随水含量线性增加，与螺杆转速没有这样的规律。

从数据中还能看到，螺杆速度 600rpm / 水含量11%，与螺杆速度 450rpm / 水含量 8% 两种不同条件下产出湿粒的BFE数值非常相近。



对于 DCP 配方（上图），在固定15% 水含量以及 600rpm 螺杆速度条件下， BFE数值随供料速度的降低而显著增加。

对比另外的数据则可以看出，如果水含量增高，加快供料速度可以得到相同性质的湿粒。对本配方，25%水含量 / 25kg/hr 供料速度， 与15% 水含量/ 18kg/hr 供料速度两种不同条件下产出的湿粒应该有相同的性质。

鉴于两种不同的基材都具备同样的规律，因此，能够认为使用不同的水含量、螺杆转速和供料速度等多个参数组合，获得指定的湿粒性质（用BFE 数值描述）。

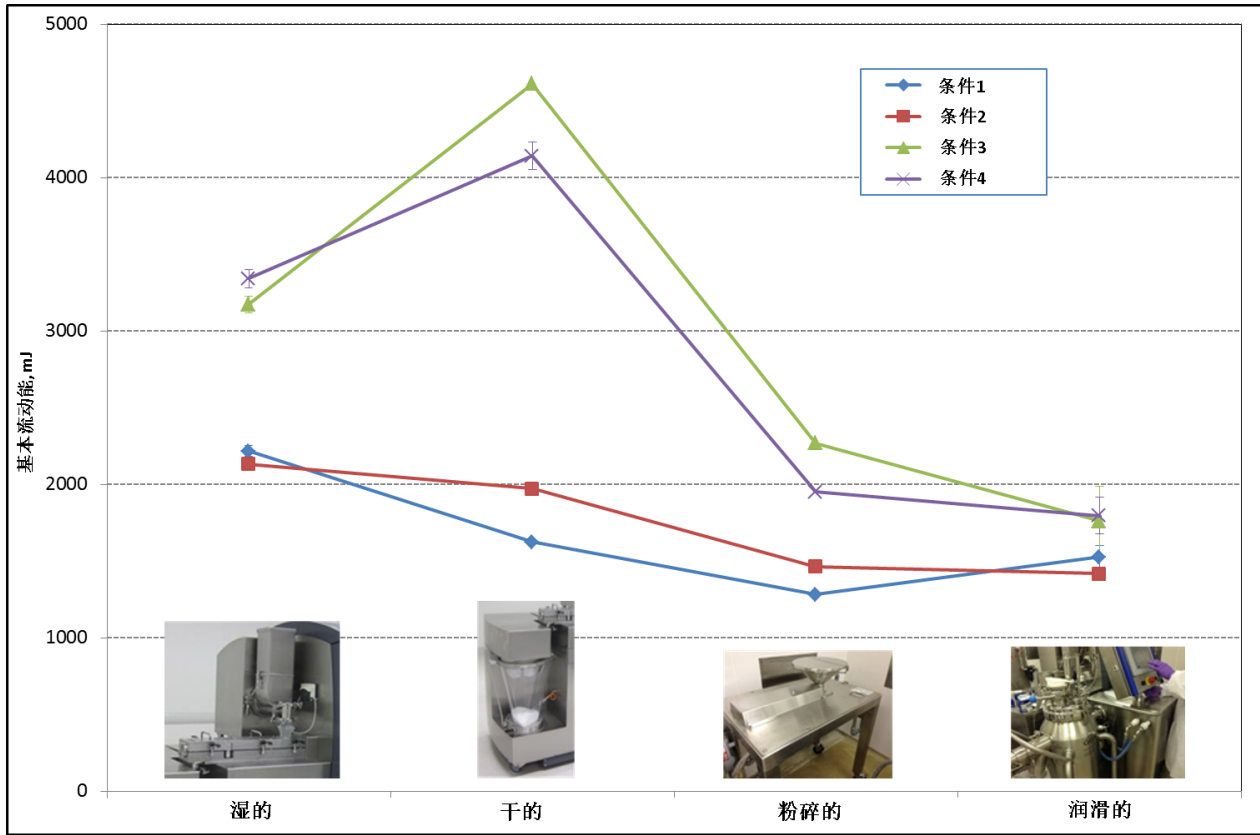
为了展示上述多种不同的参数组合能够造出指定湿粒性质这一概念，选用APAP配方进行造粒，采用设定的BFE数值作为目标值。

由下表所示，选用了几种不同的加工“条件”组合，造出两种不同性质的湿粒。经测试，在1 & 2条件下，湿粒的 BFE数值大概为 2200mJ，3 & 4 条件下为 3200mJ左右。在整个湿法造粒加工过程的后续流程中，BFE数值的这一相对分组情况保持不变 - 3 & 4条件下的BFE数值总是高于1 & 2条件。

下面的图表进一步展示出造粒的流动性质如何随着加工的进程不断发生改变。对于加工条件 3 & 4，湿粒干燥后颗粒的BFE数值增加。该条件下产出的颗粒尺寸较大，密度和硬度较高，颗粒间的机械咬合较高，导致干燥后对流动的阻力比湿粒更高。条件 1 & 2下的情况则刚好相反，湿粒干燥后颗粒的BFE数值降低。此条件下产出的颗粒结构较为疏松，密度和颗粒尺寸较小，干燥颗粒对流动的阻力反而低于湿粒。

经过磨粉工序，颗粒尺寸减小，两组工艺条件下颗粒间的BFE数值差异虽然趋向收敛，其间的差异仍然比较明显。这表明它们的物理性质存在区别。这种差异一直保留到随后的润滑工序。

工艺参数					颗粒属性			
条件	螺杆速度 (rpm)	喂料率 (kg/hr)	液体喂料率 (g/min)	湿度(%)	BFE – 湿材基本流动能(mJ)	BFE – 干颗粒基本流动能(mJ)	BFE – 干整粒基本流动能(mJ)	BFE – 添加流动助剂后的基本流动能 (mJ)
1	450	11.25	15.0	8.0	2217	1623	1283	1526
2	750	20.0	36.7	11.0	2133	1973	1463	1417
3	450	6.0	20.0	20.0	3172	4610	2268	1761
4	750	9.0	30.0	20.0	3342	4140	1951	1795



(感谢GEA制药提供图片)

这些发现证明颗粒的性质取决于加工条件，而更为重要的是，获得所需的制粒质量可以通过不止一种生产路线。为生产特定质量的产品，能够在更大的范围空间内实现配方开发和加工单元的组合，上述结果对于配方专家、工艺工程师和设备设计师们显得极为重要。

作为一个独立的结果，这样的结论本身可以说是重要的。但是，如果发现制粒的属性与最终片剂产品的性质间有对应关系，那么它能够发挥更为重要的作用。

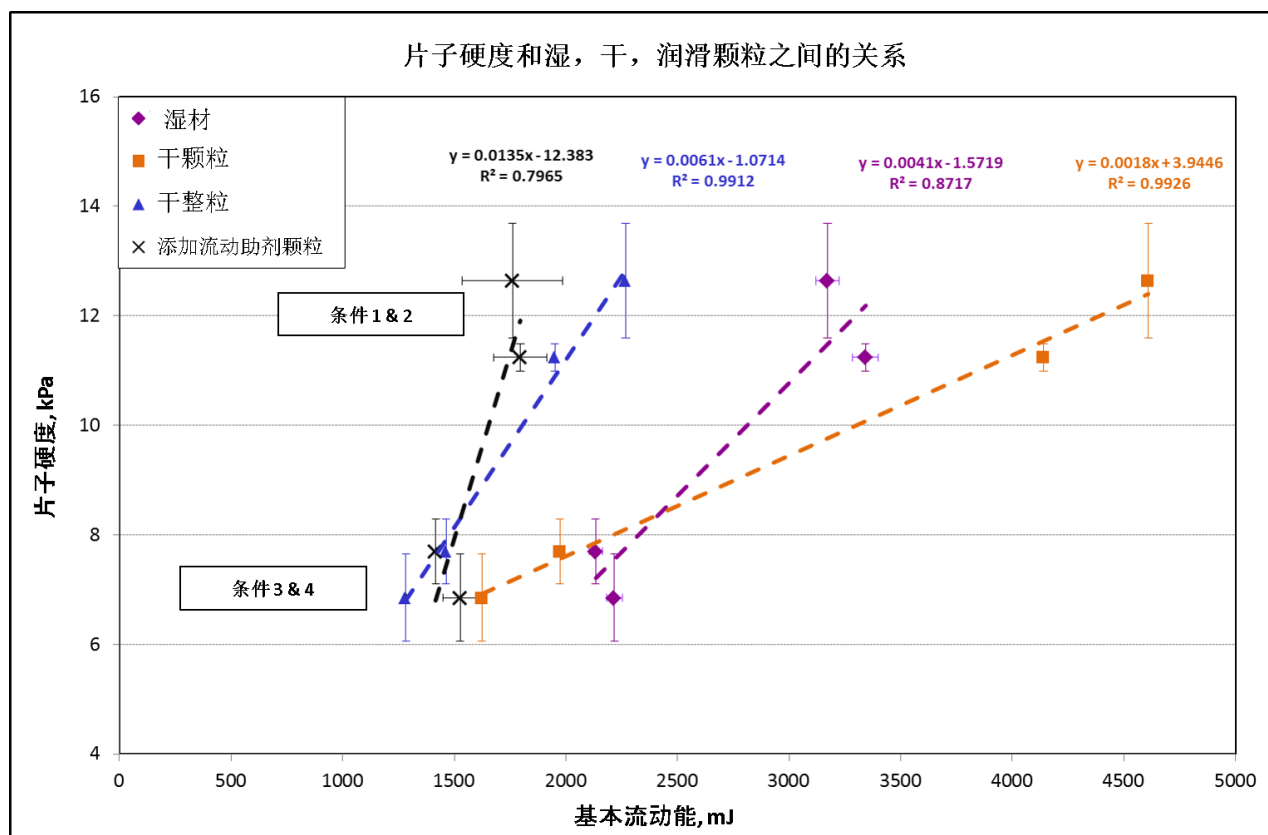
进一步地，使用GEA Modul S 旋转压片机把4种不同条件下生产出的经湿粒、干燥、磨粉以及润滑后的最终颗粒进行压片。随后使用Dr. Schleuniger Pharmatron 8M 压片硬度测试仪测试压片的强度（见下图）。



(感谢GEA制药提供图片)

冲具	7mm圆形
预压 上冲位置	2.15mm
预压 下冲位置	4.82mm
主压 上冲位置	2.29mm
主压 下冲位置	4.29mm

下图给出了片剂的硬度与造粒过程不同阶段的颗粒的性质之间的关联。



四个条件下生产的片剂的硬度与干燥颗粒以及磨粉后颗粒的BFE数值间有极好线性相关性，R² 数值高于0.99。与湿粒和润滑颗粒间的线性相关性稍差，这是由于存在水分或流动助剂（硬脂酸镁）等额外成分的影响。众所周知，这两者即便是含量很少，也会对粉体的流动性产生夸张的影响。

应该得出这样的结论，在造粒过程中的所有制备阶段，以BFE表征的颗粒的流动性与最终片剂产品的关键质量属性（CQA）间有直接的关系。

这些结果也为批量造粒设定过程放大的门槛值的提供了可能。一旦确定最佳的产品CQA所需要的BFE数值，那么制造过程的不用再过多关注特别的加工设备类型或者操作参数。只要湿粒的性质达到设定的BFE目标数值，那么片剂的质量就没肯定没有问题。

本研究表明如何有可能通过使用不同的加工条件组合，生产出指定性质的片剂。这是迈向完整质量源于设计（QbD）的重大一步。下一步的工作则是评估颗粒性质与其它片剂的 CQA 之间的相关性，比如片剂的均匀度、重量波动以及溶出度等。