

用动态粉末测试方法优化湿法造粒工艺

湿法造粒是口服固体制剂生产经常采用的加工工艺，目标是将通常细而粘的活性成分和辅料加工成更均匀、自由流动的颗粒，方便下游加工——本文描述了全球粉末表征技术领先企业富瑞曼科技和制药加工解决方案主要供应商 GEA Group（基伊埃集团）公司双方进行的联合实验研究。

文 / Tim Freeman

PROCESS-Tip

* 更多信息请访问：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：A160342

湿法造粒是口服固体制剂生产经常采用的加工工艺，目标是将通常细而粘的活性成分和辅料加工成更均匀、自由流动的颗粒，方便下游加工。具有理想特性的颗粒可以有效改善加工性能，包括提高生产率，赋予片剂所需的关键属性等。但是，这意味着湿法造粒制成的粒子通常只是半成品，而非最终产品，从而产生了一个问题，即如何控制造粒工艺，获得最终能生产出良好片剂的粒子？在第一种情况下，有必要确定潮湿颗粒可测定的参数，以使用来量化

——本文作者系富瑞曼科技有限公司董事总经理。

粒子属性的差异。

本文描述了全球粉末表征技术领先企业富瑞曼科技和制药加工解决方案主要供应商 GEA Group（基伊埃集团）公司双方进行的联合实验研究。本实验采用了基伊埃的 ConsiGma™ 1 连续高剪切湿法造粒及干燥系统，用于造粒，并运用富瑞曼科技的 FT4 粉末流变仪® 进行动态粉体测试。所获得的结果显示了如何根据动态测定潮湿颗粒的结果，来预测成品片剂的属性。研究结果突出表明，动态粉体测试作为一种有价值的工具，可用于加速优化湿法造粒工艺、改善对加工的认识和控制，并对连续加工方法的开发提供支持。

湿法造粒的目的和挑战

湿法造粒通常用来改善压片混合工艺的特性，使得粒子在压片过程中拥有优化的加工属性，赋予片剂所需的优点。目的是形成均匀的颗粒，提高压片产量，并使片剂拥有所需的关键品质属性，如重量、硬度以及崩解性能等。

在湿法造粒时，配混料的活性成分、辅料组份和水混合在一起，形成均匀的颗粒。然后，这些均聚体或者粒子得到干燥、研磨、润滑等进一步加工，形成压片机所需的理想喂入材料。这些喂入材料的特性可以通过调节各种加工参数，包括水的含量、粉末喂入速度、螺杆速度等有可能产生影响的造粒等环节来进行控制。通过调节一个或者更多的变量，调节粒子属性，确保粒子在压片机中处于理想的性能状态。

但是，要生产出具有规定属性的粒子，需要认识这些关键的加工参数会对粒子产生何种影响，同时还必须认识粒子属性和最终片剂之间的关系。通过以下实验，

| 条件 | 工艺参数 | | | | 颗粒属性 | | | |
|----|------------|-------------|---------------|--------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| | 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 |

表1 两组明显不同的粒子采用的4种不同加工条件

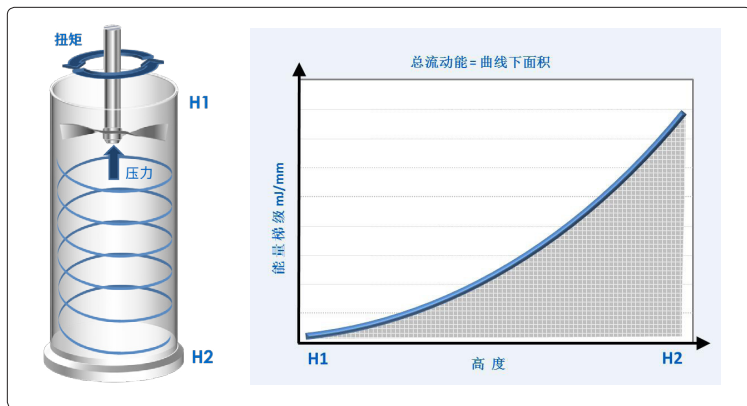
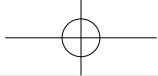


图1 FT4 粉末流变仪[®]的基本工作原理。测量刀片(或叶片)在穿过样本时遭遇的阻力, 量化所测量粒子或粉末松体的流动特性

可以看出动态粉末测试将如何帮助实现这些目标。

加工参数对湿法造粒粒子特性影响的研究

富瑞曼科技和基伊埃集团进行了一项研究, 用以确定湿法造粒粒子的动态流动特性是否与片剂的硬度的特性相关。通常情况下, 片剂硬度对片剂质量起关键作用。试验采用了基于 ConsiGma 25 连续高剪切粒子和干燥原理的实验室设备 ConsiGmal。这套系统包含具有专利的连续高剪切造粒及干燥机, 可以加工几十克至 5 kg、甚至更多的样本。在该系统上进行的研究有利于促进高效的产品和工艺开发, 系统停留时间少于 30 s。用 ConsiGmal 生产的潮湿、干燥的粒子由 FT4 粉体流变仪进行了表征。

实验项目的第一阶段, 对不同造粒条件, 如不同含水率、粉体喂入速度和造粒机螺杆速度等状态下的粒子属性进行了评估测试, 测试的是基于乙酰氨基酚 (APAP) 及磷酸氢钙 (磷酸二钙) 这两种粉体配方的模型。系统地改变了加工参数, 并测量了所得到的潮湿粒子的 BFE。图 2 显示的是以不同螺杆速率生产出来的 APAP 配方粒子的

BFE 随含水量变化的关系。

收集到的 APAP 配方数据显示, 如果螺杆速度保持不变, 则随着含水量增加, BFE 也升高。当含水率相同时, 低螺杆速度同时会产生高 BFE 的粒子。两种趋势都会出现, 因为高含水量、低螺杆速度, 造成喂料多, 可能生产出更大、密度更高、粘结性更强、对刀片运动阻力相对更高的粒子。数据同样显示, 当含水率为 11%、螺杆速度为 600 rpm 时, 所生产的粒子的 BFE 与采用螺杆速度为 450 rpm、含水率为 8% 的粒子的 BFE 相当。这项发现非常重要, 因为它表示, 具有相似特性的粒

子可以采用不同加工条件获得。

图 3 显示, 含水量和螺杆速度分别保持 15% 和 600 rpm 不变, 当干燥粉末喂入造粒机的速度降低时, DCP 配方制成的粒子的 BFE 显著增加。

其它数据表明, 可以通过降低喂入速率, 以更低的含水率得到相同 BFE 的粒子。如, 含水 15%、螺杆速度约为 18 kg/h 的粒子的特性与含水 25%、喂入速度为 25 kg/h 的粒子相近。结合 APAP 配混料的研究, 结果显示, 可以通过加工条件的不同组合来得到具有相同特性的特定粉体。

表 1 列出了, 生产具有不同属性的两组粒子所采用的不同工艺参数。条件 1 和条件 2 获得的潮湿颗粒的 BFE 值约为 2 200 mJ, 而条件 3 和条件 4 获得的 BFE 值约为 3 200 mJ。在下列加工工艺, 包括干燥、研磨、润滑等阶段的每一步都测量了粒子的 BFE, 以改善加工性能。本研究中所采用的流动助剂是硬脂酸镁。在所有这些阶段, 不同组的相对 BFE 值保持不变, 第 3、4 组的 BFE 值一直高于 1、2。

动态粉末测试概述

动态粉末测试是对运动中的粉体而非静态粉体进行测量, 并直接测定了松体的流动特性, 这有助于在非常接近真实加工环境的状态下对粉体进行表征。可以测得经混合、处于低应力状态、充气甚至呈流体状态下粉体样本的动态特性, 以精确模拟加工环境, 获得给定工艺条件下直接相关的数据。

当刀片沿着规定路径旋转通过粉体样本时, 测量作用于刀片上的扭矩及力, 以衡量动态粉末特性。当刀片向下穿过样本时, 测得基本流动能 (BFE)。它反映了粉体穿过挤出机或喂料机时, 在受力状态下的流动特性。比能 (SE) 测量的则是刀片向上运动时粉体的特性, 直接反映了低压环境下, 如粉体在重力状态下自由流经模具时的行为特征。

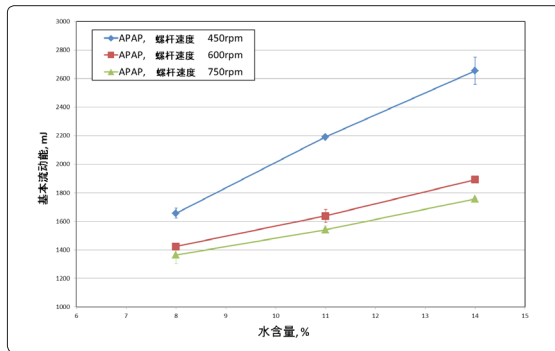


图2为APAP配方制备的粒子的BEF随着含水量的增加以及螺杆速度的下降而增加

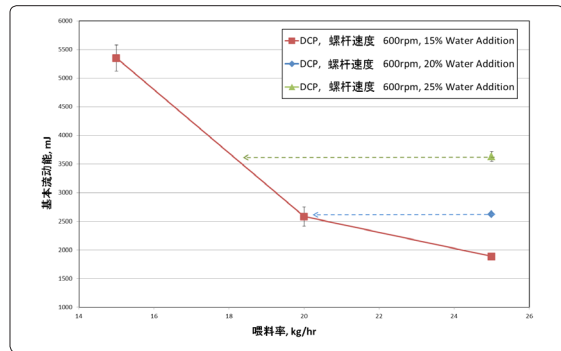


图3为DCP配方制备的粒子的BEF随着喂入速率的下降而显著上升

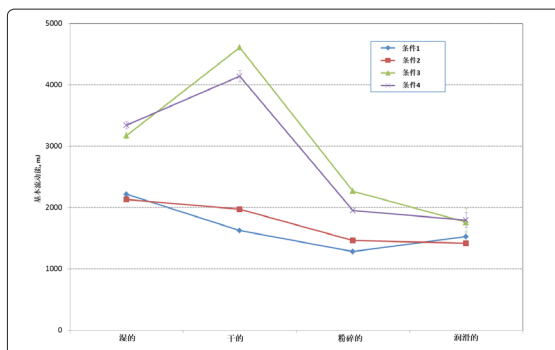


图4在造粒的不同阶段BEF变化明显,但不同组的粒子之间会存在明显差异

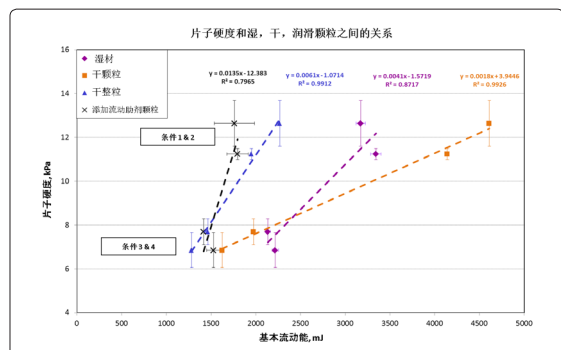


图5粒子BEF和最终片剂硬度之间存在很强的关联度

图4模拟了加工过程每一阶段的粒子流动特性。条件3和4显示,干燥后的BEF值有所上升,因为,与条件1和2状态下的粒子相比,条件3和4状态下的粒子相对尺寸大、密度高、机械强度高。研磨后,尽管粒子密度、形状和硬度差异依然存在,但尺寸更为接近。这也使得BEF的观察结果显得有理有据。这些差别在润滑后保持不变,状态1、2和3、4之间的差别明显。

这些结果清楚表明,可以在各种不同的加工条件下,加工出用BEF衡量的、具有特定流动特性的粒子。这些测试显示,BEF值可用于湿法造粒加工产品和工艺的开发,但同时也会产生问题,即BEF值是否可以进一步用以预测压片机内的粒子行为,以及,更重要的是,BEF是否可以与片剂关键品质属性直接

相关。

在粒子动态特性与片剂质量之间建立相关性

采用相同的工艺参数,在压片机中对4批潮湿粒子进行了干燥、研磨、润滑。然后测量了片剂的硬度。图5为片剂硬度与不同阶段粒子流动性的关系。

结果显示,BEF和片剂的硬度与湿态和干燥的粒子有关,而且与它们的变化极其有关。与潮湿粒子和润滑粒子有关是比较容易理解的。尽管两者的相关性不如它与干燥、研磨过的粒子来得明显。所观察到的润滑过的粒子之间差异性和相关性差应归因于硬脂酸镁的整体影响。

这个数据综合反映了粒子在不同加工阶段的流动性(用BEF进行表征)与最终粒子关键质量属性(此处指硬度)之间存在的

直接关系。这意味着,一旦特定的BEF与更理想的片剂硬度相关,就可用于推动对湿法造粒工艺进行的优化。结果表明,假如潮湿粒子能够获得目标BEF,最终以硬度衡量的片剂质量就可得到保障。这为提高产品和工艺开发效率,并且,不管是分批还是连续造粒工艺,都能获得更好的工艺控制路径,创造了机会。

面向未来

今天,采用传统的批次加工方法依然占支配地位,但业内很多人预期,未来大量的产品会采用连续加工。本文中,富瑞曼科技和基伊埃集团共同为将这一理想变成现实向前迈进了一大步。文章揭示了通过采用不同的工艺条件,有望获得特定的片剂属性,并且指出,动态粉末特性如流动性与最终产品的特性直接相关。