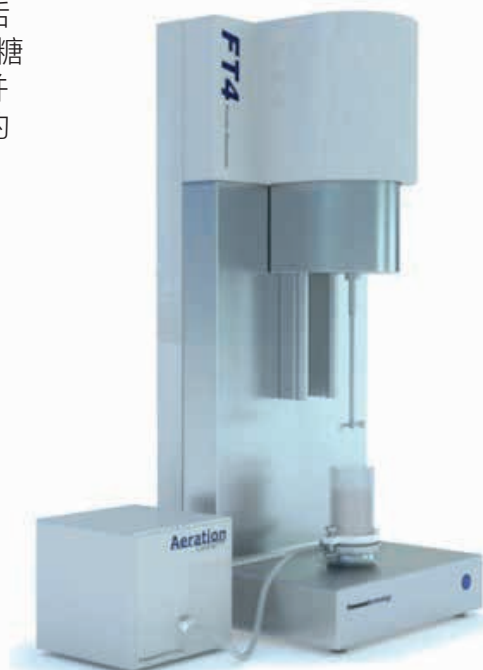
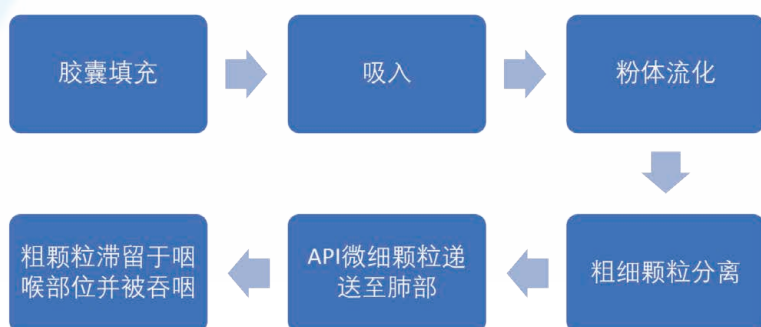


FT4粉体流变仪™用于粉雾剂

粉雾剂（DPI）通过患者吸入的方式向肺部深处递送控制剂量的药物活性成分（API）。乳糖作为赋形剂，通常加载API细颗粒制成处方，乳糖通过装置剥离后，API进入肺部深处，而粗乳糖截留在喉部后吞咽。并且填充、加药和药物释放等过程中，乳糖本身的特性将影响DPI整体的性能。

确定哪些粉体或混合物特性与性能优化相关，研发出适配的处方，避免生产运行后造成严重的财务损失和时间延长。



对于绝大多数DPI而言，药物所需的雾化能量需由患者自身提供，属于被动吸入。处方设计的一个关键目标是确保达到流化的能量较低，适合于肺功能衰退的患者。

确定微细粒子剂量（FPD）时，基于空气动力学直径的测量，通常上限值为 $5\mu\text{m}$ ，取得可能沉积在肺部的细颗粒质量。颗粒的粒径较小，颗粒间吸引力较强，粉体往往粘性也较强。这类粉体难很难自由流动，更容易发生团聚。因此，DPI处方开发者所面临的核心问题之一。是如何在特定的粒径范围内递送颗粒，而同时这类粉体本身的属性很容易致使灌装和分散发生问题。对DPI处方开发者而言，确定粉体的哪些特性决定了最终的加工表现，变得尤其重要。



现在已有大量的文件验证了现有的技术，例如休止角测试、漏斗流出、测量体积密度获得豪斯纳比和卡尔指数。然而，这些方法的开发并未利用现代技术的优势，缺乏灵敏度，难以识别工艺或应用中表现不同的粉体间细微差异。

FT4粉体流变仪™，作为通用粉体测试仪，提供全自动、可靠、全面的粉体性质表征。该信息可与加工经验关联，提高生产效率并且有助于质量控制。专注于测量粉体的动态流动特性，除此之外还提供了剪切盒，以及包含密度、可压性和透气性等整体性质的测试能力，从而全面表征与工艺相关的粉体性能。

结构——相关的填充表现

评估四种辅料（S1、S2、S3和S4）在A、B两种填充装置中的表现，装置结构如图1所示。这两种结构中，粉体都流经漏斗，然后进入转轮凹槽。

转轮转动将粉体移入容器中，然后转轮旋回填充位置。两种结构的凹槽体积相同，其中装置A的填料通道更窄，与转轮凹槽开口紧密配合，而装置B的填料通道更宽。

除去考虑结构的差异，本研究另一个目标是凹槽配合容器进行高效的填充。工艺表现采用加工性能指数（Cpk）评价，该指数通过定量时的质量变化获得。

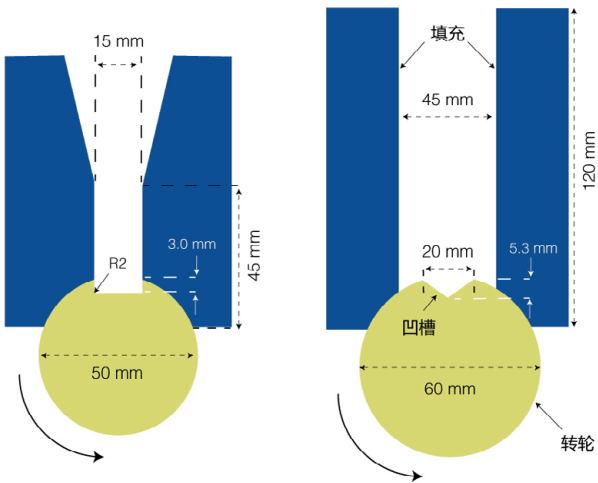


图1: 装置A（左）和B（右）的填充结构。

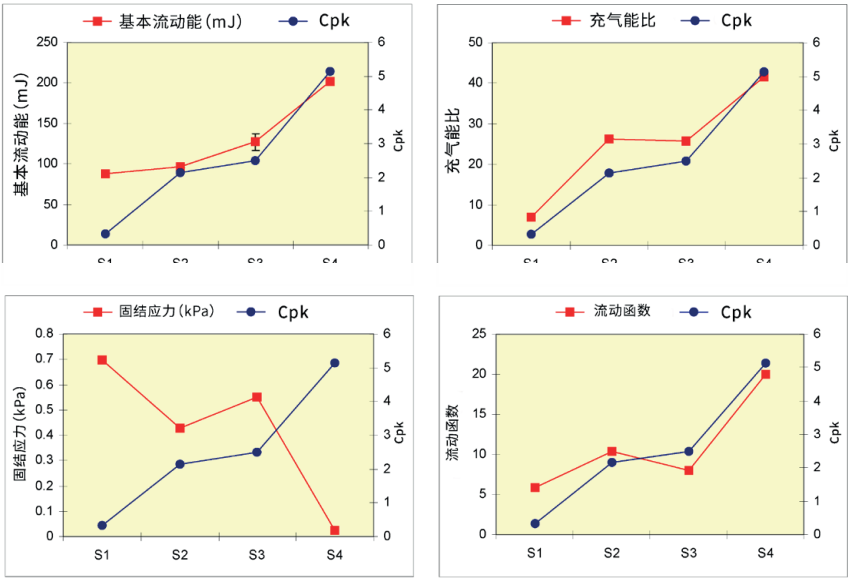


图2: 装置A中填充表现（Cpk）与粉体性能的相关性。

图2和3分别显示了装置A和B中粉体性能与填充表现的相关性。需要注意的是S3并未在装置B中运行。

装置A中粘性较弱的粉体填充表现更好。说明该装置要求粉体能够自由流动，沿着通道流入凹槽，从而取得最佳的填充效果。

装置B中，BFE、AR和流动函数较低，粘结应力较高的粘性粉体，填充表现更好。当转轮转动时，粘性较小的粉体可能无法停留在凹槽位置。

可见适合装置A的粉体可能不适合装置B（反之亦然），这也说明处方特性需要与几何结构适配，才能获得理想的性能表现。

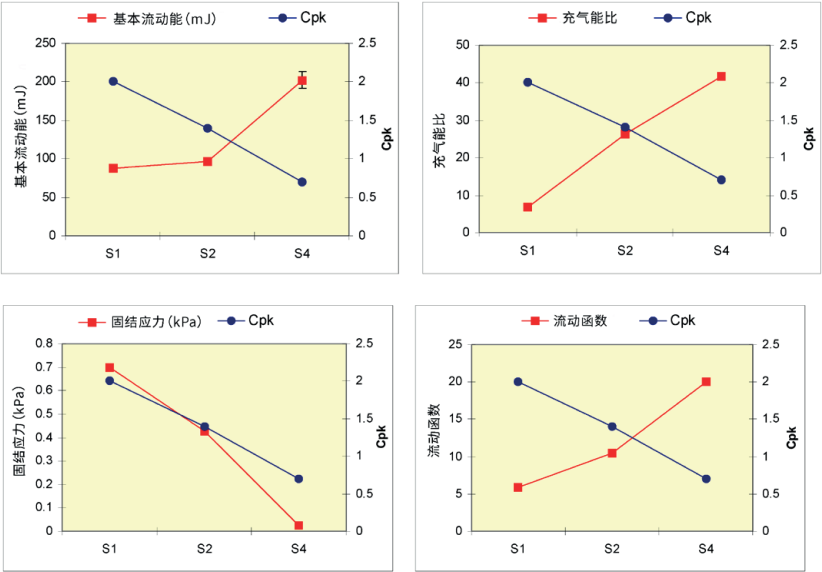


图3: 装置B中填充表现（Cpk）与粉体性能的相关性

定量性能（质量均一）

根据剂量均匀度的定义，定量器与粉体结合的表现受到一系列工艺参数的影响，包括所施加压力的大小、活塞的初始高度和粉床的深度，也受到粉体性能的影响，例如粉床流动的难易程度和定量移动后的恢复程度。

五种乳糖粉体，从乳糖1到乳糖5粒径递减，通过实验室规格的定量器（英国3P Innovation, Lab Dosator）预定量，其中定量器出口尺寸从定量器1到定量器4依次递减。其他工艺条件保持相同。定量的目标质量为50mg，理论相对标准偏差RSD<2%。每种乳糖与定量器组合的结果RSD值如图5所示。使用FT4粉体流变仪测量每种乳糖样品的动态、剪切和整体特性，确定哪些参数能够解释所观察到的现象。

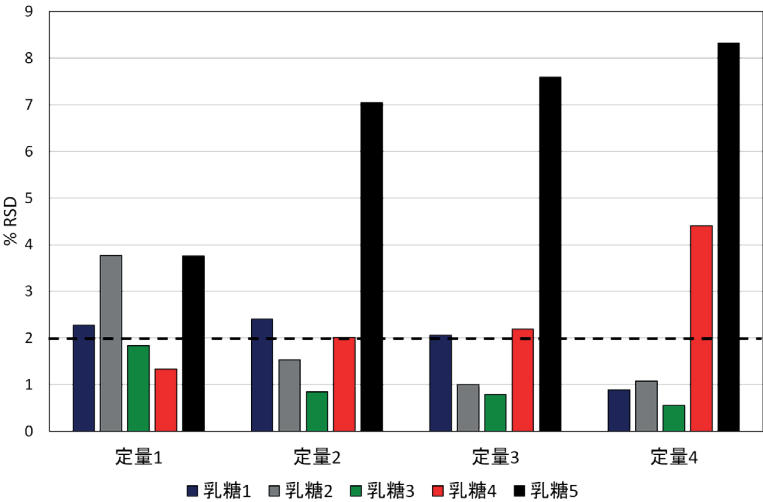


图5：乳糖1至5于定量器1至4中的相对标准偏差%RSD。

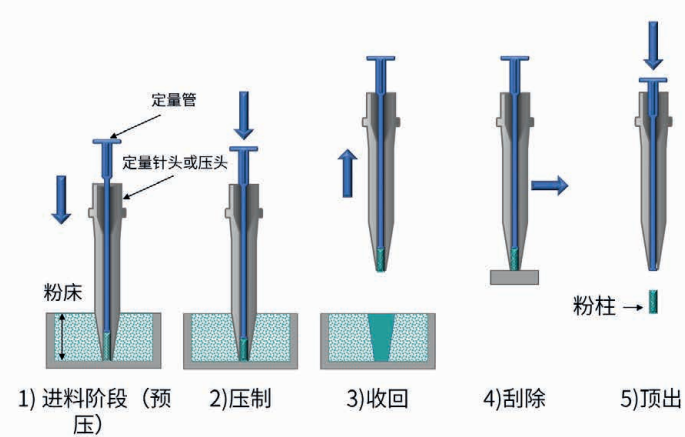


图4：DPI处方预定量的加药系统

动态流动特性，特别是充气能（AE）和比流动能（SE）与定量表现最为相关。AE是给定气流速度下，空气通过粉体时建立流动模式所需的能量。测量2mm/s气流速度下的充气能（AE2），结果如图6所示。比流动能（SE）量化了颗粒在无约束状态下相对运动的阻力。形状不规则和表面粗糙的颗粒倾向于相互锁合，形成暂时的机械桥接。较高的SE值表明机械互锁的程度较大，粉体在无约束条件下的流动能力下降。图7列出了五种乳糖粉体的SE结果。

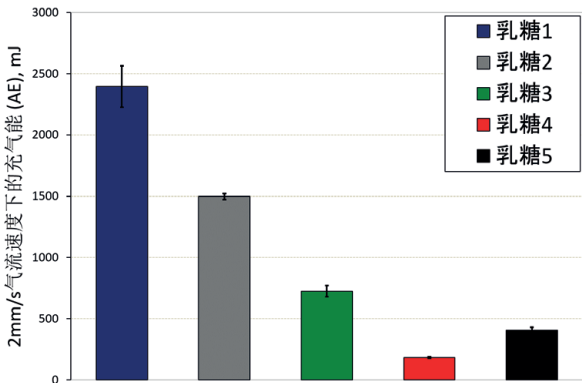


图6：乳糖1至5在2mm/s气流速度下的充气能（AE2）。

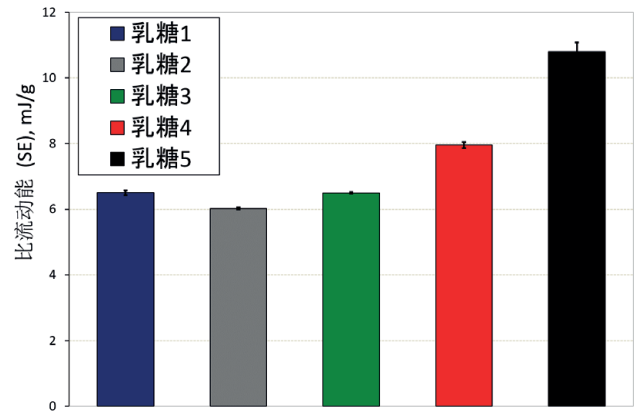


图7：乳糖1至5的比流动能。

乳糖3和乳糖4在定量器1中的性能表现可接受，具有较低的AE2值。乳糖5的AE2值较低但SE值较高。

乳糖2和乳糖3在定量器2和3中的性能最佳，具有中等的AE2值和较低的SE值。乳糖1和乳糖4的性能表现可接受，但前者具有较高的AE2，后者具有较大的SE，也可能抑制其定量效果。

乳糖1、2和3在定量器4中表现良好，并且SE值都较低。

这些结果表明SE和AE2值较低的粉体在所有定量器中的表现都较好。然而随着定量器出口的减小（从定量器1至4），AE2的影响减小，同时SE的影响增大。定量器的出口较大有助于出口处与空气最大程度地相互作用，减少颗粒间作用的影响。相反，出口最小的定量器与空气作用的机会较少，增加了物理作用，这些情况下SE成为主要影响因素。

预测细颗粒的影响

实验研究了细颗粒对表面粗乳糖粉体性能的影响。这些表面粗乳糖分别含0%、2.5%、5%和10%的细颗粒(德国美剂乐, Sorbolac 400)。测量松装密度、透气性、压缩性和充气能, 并且配合DPI装置进行性能评价。

随着细颗粒含量的增加, 预处理后的松装密度 (CBD) 和透气性都下降, 同时可压性增加 (图8)。对于粘性较强的粉体, 外加应力时, 夹带在相对松散结构内的空气被排出。对于粘性较弱的粉体, 由于堆积得更紧密, 自由体积较小, 在压力作用下体积相对变化程度不大。因此, CBD和可压性数据表明细颗粒的引入会增加处方的粘性。

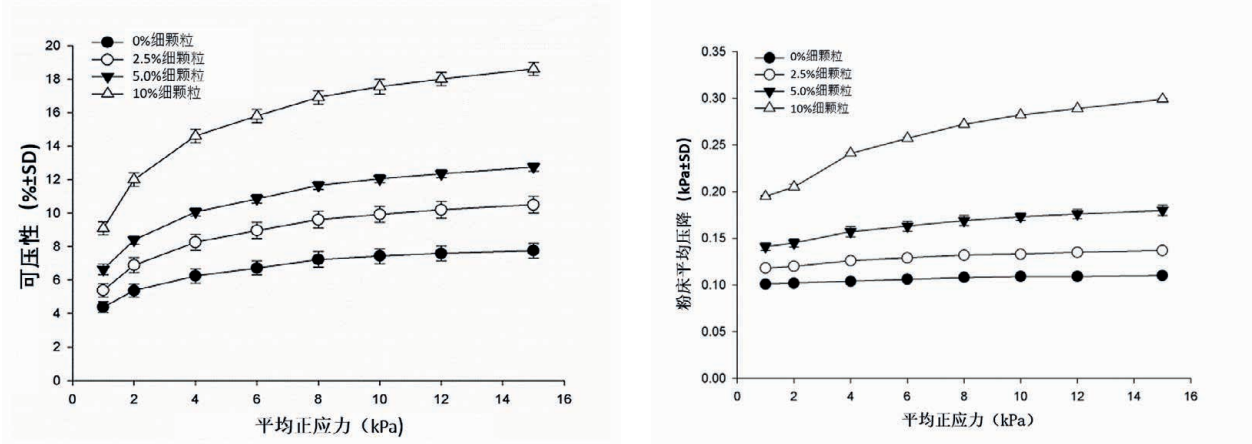


图8: 细颗粒含量对可压性 (左) 和透气性 (右) 的影响。

粘性较强的粉体通常透气性也较小, 气体流经粉体时也产生更大的阻力。较小的孔隙空间加之较强的颗粒间作用力, 使得空气很难流经单个颗粒, 从而在粉床上产生了较大的压力差。当考虑粉体的流化行为时, 透气性则直接相关。这些结果表明, 细颗粒的增加使得粉床不易流化, 这一趋势在充气能的测试中也得到了验证。

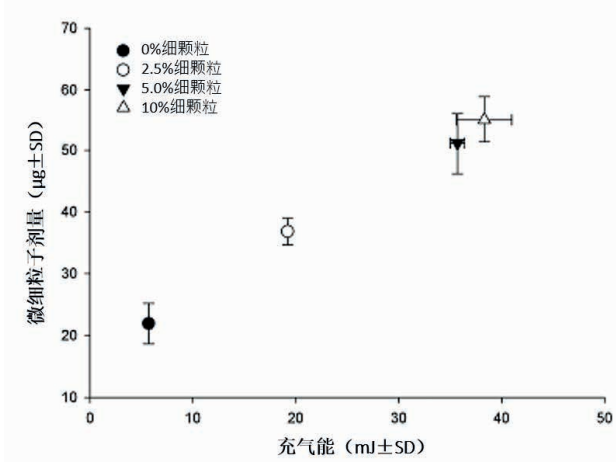


图9: 微细粒子剂量与充气能 (mJ) 的相关性。

随着细颗粒含量增加, 充气能也相应增加 (图9)。有趣的是, 细颗粒含量与微细粒子剂量 (FPD) 并非线性相关; 细颗粒含量从2.5%成倍增加到5%时, 其影响要远大于从5%到10%。然而, FPD与充气能之间具有良好的线性关系。

虽然多项参数都说明随着细颗粒含量的增加, 粉体粘性也增加。充气能的结果精准地反映了这一变化如何影响空气的响应, 这对药物递送非常关键, 也强调了动态粉体表征在DPI应用中的价值。本例中, 较多的细颗粒能够改善性能, 正如较高的FPD所示。这可能是由于较强的粘性作用和较差的透气性导致团聚物过度分散。

结论

粉体流动性不是材料的固有属性, 而是粉体在特定设备中以其所需要的方式流动的能力。成功的加工需要粉体与过程的完美匹配, 相同的粉体在一个过程中表现良好, 而在另一个过程中却不佳的情况并不罕见。也就是说, 需要多种特性表征方法, 得出的结果能够与过程评估相联系, 从而构建对应于可接受的过程行为的参数设计空间。

这些研究突显了FT4多元方法检测粉体细微差异的能力, 而这些变化与粉雾剂的生产或使用中的表现都直接相关, 因此也说明需要使用多种技术来全面描述粉体行为。FT4可以支持DPI处方的成功优化, 这也是其他测量技术难以完成的。

更多信息可以联系富瑞曼科技的应用团队。

欲知更多信息, 或预约FT4演示, 欢迎联系:

麦克默瑞提克(上海)仪器有限公司
地址: 上海市民生路600号船研大厦1505-1509室
邮编: 200135 电话: 021-51085884
全国服务热线电话: 400-630-2202

www.freemantechology.cn 电子邮件: info@freemantechology.cn