

Tim Freeman, 富瑞曼科技有限公司总经理, 解释了湿法造粒过程中, 工艺相关的综合表征如何控制片剂的关键质量属性, 帮助定义口服固体制剂生产中所涉及的设计空间。

湿法造粒采用质量源于设计 (QbD) 的方法, 要求制造商充分理解工艺变量之间的关系, 如粉体性能和设备设置, 以及最终产品的关键质量属性 (CQA)。制造商通过理解过程中的变量对最终颗粒特性的影响, 以及它们对最终产品质量的影响, 从而开发出设计空间。此外, 强大的设计空间可以控制工艺变量, 来生成具有目标特性且有质量保证的片剂。

用于QBD的动态表征

材料性能的变化以及工艺设置, 为制造商提供了挑战和机会。材料本身批次之间可能存在差异, 因此理解材料在条件变化的生产过程中的行为, 使得操作者能够开发出设计空间进行运行。

如果所使用的表征技术能够提供可重复且可靠的结果, 并与具体的工艺条件相关联, 那么在处理粉体时将挑战转化为机遇的能力将大大增强。与许多其他已广泛使用的粉体流动测试技术 (如振实密度、安息角和剪切单元) 不同, 动态测试方法模拟了典型的工艺条件, 从而提供了更易于影响最终产品质量的材料性能信息。

评价湿颗粒

使用粉体流变仪进行动态测试, 测量通过样品时湿颗粒施加在桨叶上的阻力, 来评估湿颗粒的特性。该阻力表示为“流动能”, 通过直接测量桨叶穿过粉体时的旋转扭矩和轴向作用力来计算。

流动能受到许多特性的影响, 包括颗粒间摩擦和机械互锁、毛细结合的强度和颗粒间的粘结作用。在高剪切湿法造粒 (HSWG) 中, 添加水和功 (剪切作用) 得到更大、更致密、更黏附的颗粒, 通常产生更高的流动能, 因为这些更大、更密的颗粒较难使用桨叶进行置换移动, 同时也更不易压缩。

流动能通常由基本流动能或BFE代表, 也是固水比、叶轮转速和粘结剂温度的函数, 流动能与工艺设置之间的强大关系可确定关键工艺参数和设计空间。具有测试物料湿状态下的能力, 确保尽早应用于生产工艺中。

下面的案例研究展示了基于动态流动特性的成熟设计空间如何应用于湿法造粒过程, 从而确定最终目标片剂的CQA。

案例分析: 通过颗粒质量定义湿法造粒

以下研究了定义非处方药生产设计空间的两个方面[1]。

首先, 通过流变学性质定量研究了造粒机变量与所得颗粒质量之间的关系。采用中试规格HSWG工艺制备颗粒, 然后研磨、添加润滑剂, 使用流化床干燥机干燥, 最终制成片剂。HSWG步骤之后紧接着, 使用FT4粉体流变仪 (Freeman Technology, UK) 测量了湿颗粒的动态、整体和剪切特性。

研究第一阶段的结果 (图1) 表明, 通过对工艺参数的理解, 特别是固水比和叶轮转速, 可以预测湿颗粒的BFE。因此, 通过调整这些参数, 操作者可以得到期望的BFE值。

然后进行第二项研究以确定颗粒性质如何影响所得片剂的CQA。

片剂硬度将取决于模具填充深度、混合物透气性和压降，而这些反过来又受到颗粒密度、流动特性、压缩性和运行速度等因素的影响。为了分离出颗粒性能与片剂质量之间的关系，本研究采用调节片剂硬度来补偿工艺参数的差异。

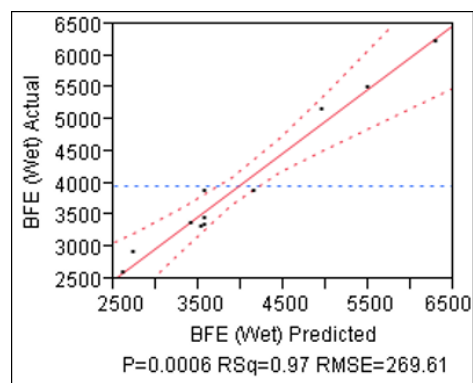


图1: 湿颗粒基本流动能 (BFE) 的实际与预测值

$$\text{调节片剂硬度} = \frac{\text{硬度}}{\text{片厚} \times \text{压力} \times \text{重量}}$$

分析压片数据 (图2) 可知，湿颗粒BFE与调节硬度之间存在较强的相关性。因此，结合两项研究可知如何控制关键工艺参数来得到片剂的CQA。

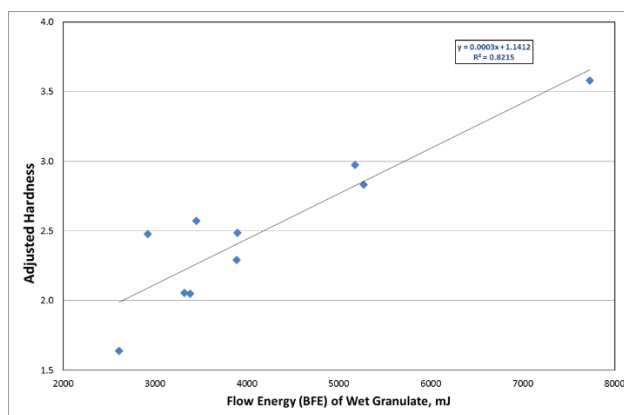


图2: 片剂硬度与湿颗粒BFE的关系

之前的研究也证明工艺变量与CQA之间的关系，以及该方法如何应用于连续湿法造粒的过程[2]。

开发设计空间用于获取CQA

从造粒到压制的每一阶段都必须有效地发挥作用，才能生产出高质量的产品。在生产过程中的任意时刻，不受控制的变量都可能导致产品缺陷和操作停机。取得强大的设计空间，为操作人员提供了调整设置、保证质量的机会。在这个例子中，已证明湿颗粒的BFE与药片的质量直接相关。在充分理解相关材料性能和关键工艺参数的基础上，可采用QbD或设计空间方法进行单批造粒和片剂生产，并将潜在的上游问题转化为工艺性能和产品质量优化的机会。

更多信息可拨打电话+86 (0) 21 5108 5884或通过电子邮箱 info@freemantechology.cn 联系应用团队。

参考文献

- 1: T. Freeman, P. Kishinevskaya, J. Huang, M. Moshgbar, John Yin, Evaluating the Design Space for the Batch Manufacture of an OTC Medicine, Freeman Technology, Pfizer Inc.
- 2: T. Freeman, A. Birkmire & B. Armstrong, A QbD Approach to Continuous Tablet Manufacture, Procedia Engineering, 102 (2015), pp443-449