

# 高速剪切湿法制粒工艺放大原则评价

原创：孤鹰 研如玉 昨天

编者语：我们微信公众号曾经推送过如：[口服固体制剂生产工艺及设备优化探讨](#)，大家有时间可以翻出来继续看看，我们都知道湿法制粒是在药物粉末中加入黏合剂，靠黏合剂的桥架或黏结作用使粉末聚结在一起而制备颗粒的方法。它包括挤压制粒、转动制粒、流化制粒和搅拌制粒等。湿法制成的颗粒经过表面润湿，具有颗粒质量好，外形美观、耐磨性较强、压缩成型性好等优点，在医药工业中应用最为广泛。今天我们评估使用微晶纤维素-乳糖的低药物含量处方的高速剪切湿法制粒工艺常用的放大规则。希望能给大家有所帮助。本文来源见下面截图

RESEARCH ARTICLE – *Pharmaceutics, Drug Delivery and Pharmaceutical Technology*

## Evaluating Scale-Up Rules of a High-Shear Wet Granulation Process

JING TAO, PREETANSHU PANDEY, DILBIR S. BINDRA, JULIA Z. GAO, AJIT S. NARANG

Drug Product Science and Technology, Bristol-Myers Squibb, New Brunswick, New Jersey 08901

Received 3 February 2015; revised 24 April 2015; accepted 27 April 2015

Published online 25 May 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.24504

**ABSTRACT:** This work aimed to evaluate the commonly used scale-up rules for high-shear wet granulation process using a microcrystalline cellulose–lactose-based low drug loading formulation. Granule properties such as particle size, porosity, flow, and tabletability, and tablet dissolution were compared across scales using scale-up rules based on different impeller speed calculations or extended wet massing time. Constant tip speed rule was observed to produce slightly less granulated material at the larger scales. Longer wet massing time can be used to compensate for the lower shear experienced by the granules at the larger scales. Constant Froude number and constant empirical stress rules yielded granules that were more comparable across different scales in terms of compaction performance and tablet dissolution. Granule porosity was shown to correlate well with blend tabletability and tablet dissolution, indicating the importance of monitoring granule densification (porosity) during scale-up. It was shown that different routes can be chosen during scale-up to achieve comparable granule growth and densification by altering one of the three parameters: **water amount**, **impeller speed**, and **wet massing time**. © 2015 Wiley Periodicals, Inc. and the American Pharmacists Association | *J Pharm Sci* 104:2323–2333, 2015

**Keywords:** granulation; processing; porosity; compression; dissolution rate

研如玉

## 高速剪切湿法制粒工艺放大原则评价

JING TAO, PREETANSHU PANDEY, DILBIR S. BINDRA, JULIA Z. GAO, AJIT S. NARANG  
Drug Product Science and Technology, Bristol-Myers Squibb, New Brunswick, New Jersey 08901

### 摘要

本文旨在评估使用微晶纤维素-乳糖的低药物含量处方的高速剪切湿法制粒工艺常用的放大规则。使用不同的叶轮速度计算或湿重时间延长的放大规则，在粒度，多孔性，粒度，孔隙率，流动性和可压片性以及片剂溶出等方面比较颗粒性质。在放大规模下观察到，恒定的尖端速度规则产生略微更小的颗粒材料。较长的湿重时间可用于补偿大规模下颗粒所经受的较低剪切。恒定弗劳德数和恒定的经验应力规则产生的颗粒在压实性能和片剂溶出方面，在不同规模上更具可比性。颗粒孔隙率，与混合物的可压片性和片剂溶出表现出良好的相关性，这表明了在放大过程中监测颗粒致密化（孔隙率）的重要性。结果表明，在放大过程中可以选择不同的路线，通过改变三个参数中的一个来实现相当的颗粒生长和致密化，即水量，叶轮速度和湿重时间。

**关键词：**制粒；工艺；孔隙率；压缩；溶出速度

### 1.简介

高速剪切湿法制粒（HSWG）工艺的放大与制药和食品工业密切相关。多年来，该专题一直被广泛研究，迄今为止，许多出版物介绍了不同的方法来进行该工艺的放大。<sup>1-9</sup>文献中提出的各种放大方法大致可分为两大类：其一是应用固定的数学规则来处理基于工程原理的不同规模的参数；另外一种是根据需要凭经验调整工艺参数，以使不同规模具有相同的颗粒属性。

建立放大规则的主要目标，是确保粒子在不同规模上经历类似的粒化条件。我们相信通过保持规模上的几何、动力学和运动学相似性，可以最好地实现这种相似性。<sup>9,10</sup>如果不同的规模使用相同的设备设计（锅体高/直径比，叶轮设计），则可以获得几何相似性。动力学相似性是指保持颗粒所经历的相似的力或碰撞能量，运动学相似性是指在造粒机内保持相似的颗粒速度。对于给定的设备设计，粒子所经受的力和粒子速度主要取决于叶轮速度。因此，我们已经投入了大量的工作，以建立最佳的方式来放大叶轮速度。<sup>5,10-13</sup>

与叶轮速度相关的最常用的放大规则是由公式1控制的幂律关系。（1）：

其中 $\omega$ 是以每分钟转数表示的叶轮速度， $D$ 是叶轮的直径，下标1和2表示不同规模的制粒机。公式（1）中， $n=1$ 的值对应于放大时维持恒定的叶轮尖端速度，而 $n=0.5$ 的值对应于放大时维持恒定的弗劳德数。在高速剪切制粒机中，弗劳德数基本上是角加速度与重力加速度之比。 $n=0.8$ 的值是经验导出的指数参数，其显示出在不同规模上提供相似的剪切应力，在先前的一些研究中成功地进行了放大。<sup>5,14,15</sup>

应该注意的是，文献中的大多数放大研究试图获得有限的颗粒性质的最佳匹配。例如，一些研究关注颗粒粒度分布（PSD）和溶出，而其他研究则关注颗粒PSD和流动性。在最近的研究中已经表明，单独的PSD可能不足以用于描述湿法制粒过程的敏感性，<sup>16-19</sup>并且其他重要的颗粒性质，如孔径分布和可压片性，可以在PSD没有显著变化的情况下变化。因此，有必要进行一项研究，其中对颗粒进行全面表征并综合考虑所有响应。这便是本文的动机。本文的目的是评价基于微晶纤维素（MCC）-乳糖的难溶性药物制剂常用的与叶轮速度和湿重时间相关的放大规则。评价包括相关颗粒特性（PSD，孔隙率，流动性，可压片性）和药品质量属性（片剂溶出）的综合表征。

### 2.材料和方法

该制剂由约2:1比例的微晶纤维素和无水乳糖组成。为了评估放大规则对药物溶出的影响，溶解性差的药物A（水溶性：0.040mg/mL）以2.5%（w/w）水平加入到制剂中。处方如表1所示。

微晶纤维素和交联羧甲基纤维素钠购自FMC Company（Philadelphia, Pennsylvania）。无水乳糖购自KerryBio-Sciences（Norwich, New Jersey），羟丙基纤维素购自AshlandSpecialty Ingredients（Wilmington, Delaware），硬脂酸镁购自MallinckrodtChemicals（Saint Louis, Missouri）。化合物-A在内部制造。

表1处方

成分	% (w/w)
颗粒内加	
微晶纤维素	63
无水乳糖	29
羟丙基纤维素 (Klucel EXF)	3.0
交联羧甲基纤维素钠	1.0
化合物A.	2.5
颗粒外加	
交联羧甲基纤维素钠	1.0
硬脂酸镁	0.5
合计	100.0

### 实验设计

对于该研究，选择1L规模（批量大小为200g）作为放大的起始点，以产生足够量的材料用于颗粒综合表征。在10-L和65-L规模下，批量大小分别选择为2kg和10kg，以便在不同的规模上保持相等的填充量。

该研究分两个阶段进行。在第1阶段，使用根据Pandey等人<sup>19</sup>的先前实验设计（DOE）研究选择的工艺参数制造三个1L批次的不同水量（20%，32%和40%，w/w，基于颗粒内批量），参数为：叶轮速度（628rpm）4.8m/s和湿重时间30秒。评估结果以确定在放大研究中使用的水量。所选择的参数组是在过程中具有足够的稳定性和保持对参数变化的一定程度的灵敏度之间的平衡选择。在评估不同的放大规则时，这些1-L批次也可作为小规模参考批次。

在阶段2，通过应用不同的放大规则来制造10-L和65-L规模的批次。在这项研究中，评估了叶轮速度和湿重时间的放大规则。对于叶轮速度规则，在保持湿重时间恒定为30秒的同时，通过保持恒定的叶尖速度（m/s）（方程（1）中 $n=1$ ），恒定弗劳德数（ $n=0.5$ ）或恒定经验剪切应力（ $n=0.8$ ）分别来计算叶轮速度。对于湿重时间规则，在保持叶轮叶尖速度恒定的同时，使用以下计算将湿重时间扩展到更大的比例： $t_1/t_2 = D_1/D_2$ ，其中 $t$ 是以秒为单位的湿重时间， $D$ 是叶轮的直径，下标1和2代表不同规模的制粒机。在恒定的叶轮尖端速度下， $D_1/D_2 = \omega_2/\omega_1$ 。这导致 $t_1/t_2 = \omega_2/\omega_1$ 或 $t_1 \times \omega_1 = t_2 \times \omega_2$ ，这基本上保持叶轮旋转的总数在规模上保持恒定。表2和表3显示了使用各种规则计算的工艺参数。

表 2 10-L规模下的不同叶轮尖端速度计算（1-L规模和10-L规模的参数分别与下标1和2）。湿重时间保持恒定在30秒。

叶轮直径 ( $D_1$ , m)	叶轮直径 ( $D_2$ , m)	叶轮转速 (rpm <sub>1</sub> )	叶轮转速放大原则	公式 (1) n值	叶轮转速 (rpm <sub>2</sub> )	10L时叶轮尖端速度 (m/s)
0.146	0.3	628	恒定尖端速度	1	305.6	4.80
0.146	0.3	628	恒定经验剪切应力	0.8	353.0	5.54
0.146	0.3	628	恒定弗劳德数	0.5	438.1	6.88

表 3 湿法质量时间按不同规模下叶轮直径比例按比例增加。叶轮叶尖速度保持恒定在4.8m/s。

规模	叶轮直径 (m)	湿法时间 (s)
1-10L	0.146	30
10-L	0.3	62
65L	0.5	103

### 工艺过程

使用1-L Diosna高剪切制粒机，10-LPMA高剪切制粒机和65-LPMA高剪切制粒机在三种不同规模的制粒机下进行湿法制粒实验。对于所有批次，干混期间的叶轮速度保持恒定（5.0m/s）。对于1-LDiosna造粒机，切碎机速度设定为2000rpm，在PMA造粒机上设定为“低”设定，相当于约1800rpm。叶轮速度或湿重时间基于使用不同放大规则的计算而变化。使用水作为造粒液，并通过连接到预校准泵的管滴加3分钟（对于所有三个等级的批次恒定）加入到锅中。湿重后，将材料通过8目筛。将颗粒在50℃的热空气对流烘箱中干燥至目标LOD（干燥失重）值为预混物LOD的±1%（~2.5%-3.0%）。然后将干燥的材料用于筛分（筛分筛；Quantachrome Instruments, Boynton Beach, Florida）以获得用于颗粒表征的合适样品大小。使用045R（1.1mm孔径）筛，使剩余材料通过QuadroComil（QuadroEngineering, Waterloo, Ontario）以2300rpm运行。然后将颗粒外组份与研磨的颗粒在箱混合器中以约50%-60%的填充体积混合。该最终混合物将用于制备进一步表征的样品，例如流动测试和压实分析。然后将最终混合物压制成片剂并进行溶出和硬度测试。

### 颗粒和片剂的表征

#### 粒度分布

使用盘和配备有六个筛网（#US30,40,60,80,140和270）的Allen Bradley Sonic Sifter（AllenBradley, Milwaukee, Wisconsin）通过筛分分析测量干燥颗粒的粒度分布。测试大约5g样品，脉冲设定为5，筛选设定为5，总筛分时间为5分钟。

#### 多孔性

通过MercuryIntrusion孔隙度计（MIP;Auto Pore III;Micromeritics, Norcross, Georgia）测定颗粒的孔体积分布。使用400mg的样品进行分析。在1至60,000psi的不同压力下测定增量和累积孔体积。分析数据的孔径在0.1和10 μm之间。

#### 流动性

使用Erweka®粉末流动测试仪测量流动。在搅拌水平为“2”的情况下，将约30g样品加入到200-mL料斗中。料斗的出口直径为11.3毫米。结果取三次重复的平均值。

#### 压实

使用Stylcam®压实模拟器 (Medel'Pharm, Beynost, France) 生成压实数据。使用平面圆形工具 (直径11.28mm)，直接凸轮设置。将三个400mg片剂在0.75-0.95范围内的五种不同固体部分压缩。报告的数据是三次重复的平均值。对于固体部分计算，使用MitutoyoDigimatic厚度计测量片剂厚度。对于溶出度测量，使用15 / 64' 圆形凹形模具将每批的最终混合物压制成100mg重量的片剂至目标硬度7SCU。

#### 溶出度

溶出试验在900m的0.05M磷酸钠pH6.8和0.05%SDS介质中于37℃进行，使用USP装置2 (桨叶) 方法，转速为75rpm。在测试开始后10,20,30,45和60分钟后取出样品，并通过HPLC在280nm处分析。报告的数据是n= 3个样品的平均值±标准偏差。将数据标准化为在60分钟时溶出100%。

#### 统计方法

在之前的一项研究中，使用三个工艺参数：叶轮速度 (4.0,4.75和5.5m / s)，湿重时间 (30,60和90s)，和水量 (20%，30%和40%，w/w) 以1-L的比例进行全因子DOE研究。DOE中的每个参数在两个水平上变化-低和高-在中心点有四个重复。在Pandey等人的文章中可以找到1-LDOE的其他实验细节。<sup>19</sup>在本文中，该研究的数据被用于建立统计模型，使用JMP8.0软件来预测在没有进行实验的工艺条件下1-L规模的压实的孔隙率和程度。

### 3.结果

#### 第1阶段1 -升规模的水量选择

如“实验设计”中所述，第1阶段的研究包括三批,用不同的水量(20%、32%和40%、w/w)制造,同时保持叶轮速度(4.8 m/s) 和湿重时间 (30s) 常数。描述结果如下，性质的顺序为：未研磨干颗粒(颗粒粒径和颗粒孔隙度),最终混合(流动和压实),片剂(溶出)。

#### 未碾磨颗粒的PSD

图1a显示了通过筛分分析分析的未碾磨颗粒的PSD。随着水量的增加，存在细粒减少 (颗粒尺寸 <100 μm) 和大颗粒增大的趋势。当水量从20% (w/w) 增加到40% (w/w) 时，研磨的颗粒计算的几何平均直径从123增加到194 μm。

#### 未碾磨颗粒的孔隙率

图1b显示了用1L规模的不同水量制成的未碾磨颗粒的累积孔隙率分布。在研究范围内，颗粒孔隙率随着水量的增加而降低。与低和中等水量 (20%和32%，w/w) 的批次相比，用高水量 (40%，w/w) 制粒的批次显示颗粒孔隙率更明显减少。

#### 最终混合物的流动性

对于所有批次，最终混合物的流动是可接受的 (>7.0g / min) 并且似乎对水量的变化不敏感。因此，在以下放大研究中，流动性不会被评估为响应。

#### 最终混合物的压实性能

通过片剂拉伸强度与压缩力图评估压实性能。观察到压实是对水量变化的敏感响应。该批高水量 (40%，w/w) 在给定的压缩力下具有最低的片剂拉伸强度 (图2a)，表明在水域的高端处颗粒可压片性有一些损失。用中等水量 (32%，w/w) 粒化的批料的压实曲线与用低水量 (20%，w/w) 粒化的批料的压实曲线非常相似，两者都高于用高水量造粒的批料。换句话说，颗粒的可压片性在20%-32% (w/w) 水量的宽范围内保持不变 (表示略微粒化到最佳颗粒状态)，但在32%和40% (w/w) 之间显著下降。

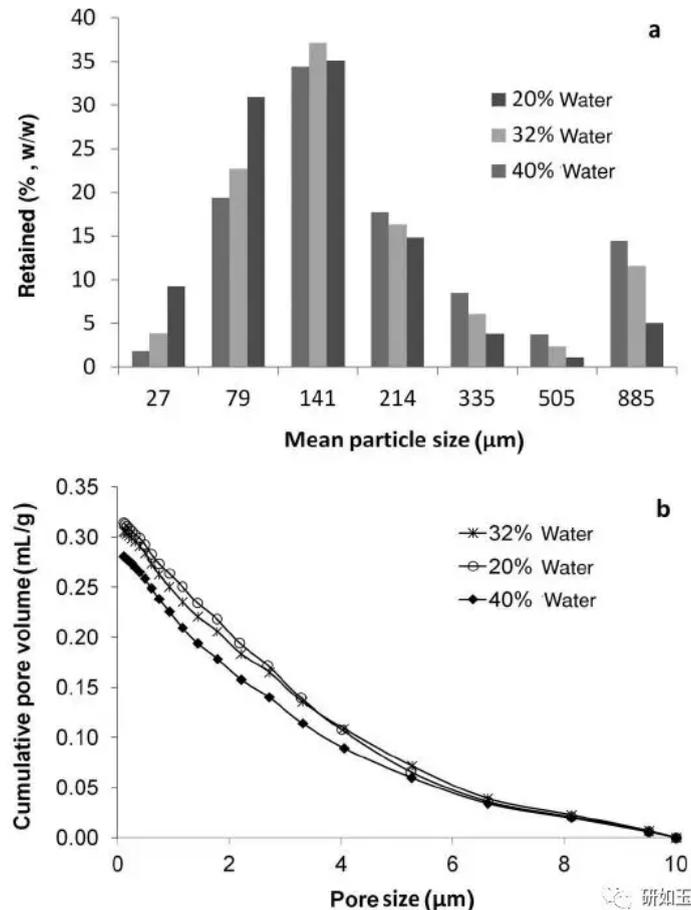


图1用不同水量粒化的1-L批次的未碾磨颗粒的粒度分布 (a) 和孔隙率 (b)。

溶出曲线

从用不同水量制造的颗粒的最终混合物压缩至相同硬度的片剂中获得溶出曲线。随着造粒过程中水量的增加，药物溶出变慢（图2b）。

在文献中，观察到水量是控制HSWG过程中颗粒生长的最重要因素。<sup>20</sup>水通过润湿干燥的粘合剂颗粒来活化制剂中的粘合剂。水本身起到粘合剂的作用，促进颗粒碰撞时的聚结，以及减少颗粒间摩擦的润滑剂。在先前的1-LDOE研究<sup>19</sup>中，我们观察到，与中等或低水量相比，较高的造粒水量下叶轮速度或湿重时间对颗粒性质的影响更为显著。

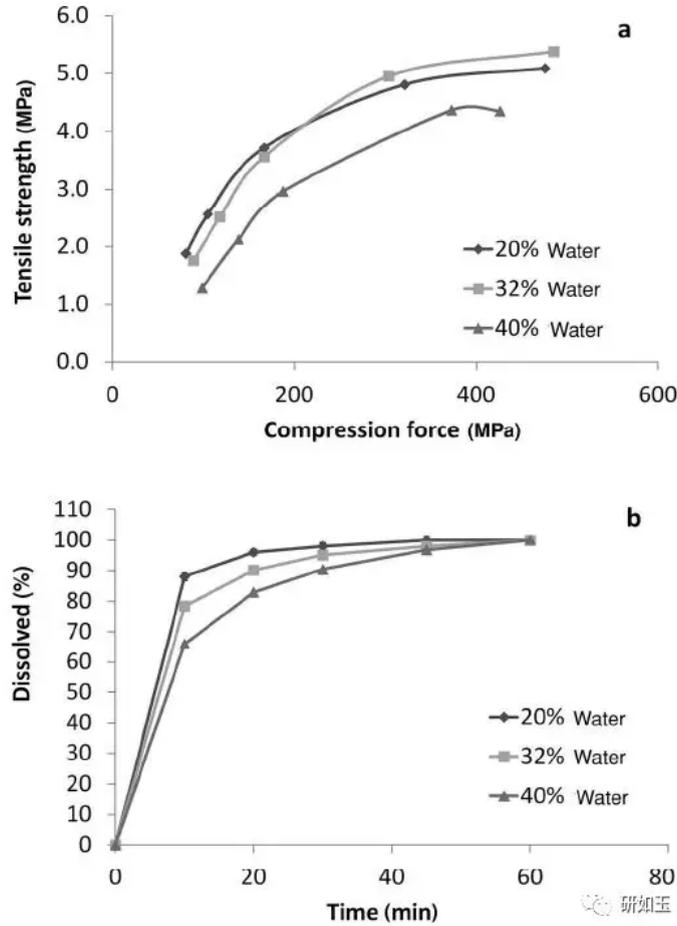


图2用不同水量粒化的1-L批次的内部混合可压性曲线（a）和片剂溶出曲线（b）。

在该研究中，通过比较1-L规模的批次可以观察到水的单独影响，其中水量变化同时保持叶轮速度和湿重时间固定。在增加的水量下，未研磨的颗粒的粒度增加和孔隙率降低（图1）表明当施加相同的剪切（相同的叶轮速度，造粒时间和湿重时间）时水量对颗粒生长和致密化程度的影响。这种影响通过下游工艺进行-以最高水量（40%， w/w）粒化的批料显示出最低的最终混合物可压片性和最慢的片剂溶出（图2）。

基于1-L规模批次的结果，选择32%和40%（w/w）水量水平作为目标水和高水平以评估放大规则。选择32%（w/w）水量来表示优化且稳健的湿法制粒工艺的放大观察，而选择40%（w/w）水量来代表对工艺变化具有相对高灵敏度的工艺参数。

第2阶段 - 放大规则的评估

在阶段2实验中，将选定的造粒过程按比例放大至10L规模。对于给定的水量，在不同的放大规则之间——恒定尖端速度规则（公式（1）中n= 1），恒定经验应力规则（n= 0.8），恒定弗劳德数规则（n= 0.5）或湿重时间规则——比较表征结果。对于32%和40%（w/w）水量，1-L和10-L规模批次的工艺参数和表征结果分别列于表4和表5中。表征结果（包括颗粒粒度和孔隙率，最终混合物压实性能和片剂溶出）在本节中详细描述。

表4用1-L和10-L规模的32%（w/w）水制成的颗粒的工艺参数和表征结果

锅体大小	1-L	10-L	10-L	10-L	10-L
叶轮速度 (m/s)	4.8	4.8	5.5	6.8	4.8
扩大功率因数	-	n=1	n=0.8	n=0.5	n=1
湿重时间 (s)	30	30	30	30	60
压实——最终混合					
压实程度, 0.8-0.9固体分数 (kPa)	327	389	391	364	376
溶出度 (%)					
10min	78	86	-	82	88
30min	95	98	-	96	99
45min	98	99	-	99	100
颗粒孔隙					
总入侵量 (ml / g)	0.30	0.33	0.32	0.30	0.30
颗粒粒度分布					
几何平均直径 (μm)	167	167	167	155	152

表5用1%L和10-L规模的40% (w/w) 水制成的颗粒的工艺参数和表征结果

锅体大小	1-L	10-L	10-L	10-L	10-L
叶轮速度 (m/s)	4.8	4.8	5.5	6.8	4.8
扩大功率因数	-	n=1	n=0.8	n=0.5	n=1
湿重时间 (s)	30	30	30	30	60
压实——最终混合					
压实程度, 0.8-0.9固体分数 (kPa)	369	402	392	332	329
溶出度 (%)					
10min	66	79	-	74	81
30min	90	95	-	94	96
45min	99	98	-	97	99
颗粒孔隙					
总入侵量 (ml/g)	0.27	0.34	0.30	0.29	0.27
颗粒粒度分布					
几何平均直径 (μm)	194	183	184	168	176

未碾磨颗粒的PSD

根据公式 (1), n的低值对应于较大规模的高叶轮速度。在40% (w/w) 水量条件下, 10-L批次显示出比1-L批次略小的粒度。细粒量 (粒径<100 μm) 随着叶轮速度的增加或n值的减小而增加 (图3b)。通过保持恒定的弗劳德数 (n= 0.5) 放大的10-L批次显示最高量的细粒 (11%, w/w, 超过1-L批次)。通过湿重时间规则放大的10-L批次显示出与通过恒定尖端速度规则 (n= 1) 按比例放大的粒度相似的粒度。

已知叶轮速度在HSWG过程中对颗粒生长具有双重影响。<sup>16</sup>高叶轮速度使颗粒在造粒机内更快地移动, 促进更多颗粒-颗粒或颗粒-壁碰撞以促进颗粒生长。相反, 增加的叶轮速度也可以促进大颗粒之间的磨损并在颗粒中产生更多的细粒。在这项研究中, 当按照常数弗劳德数进行放大时, 细粒百分比增加, 这表明当按照此规则进行放大时, 摩擦成为更主要的效应。

对于用32% (w/w) 水量制粒的批次, 放大规则之间的差异变得更小 (图3a)。批量为32% (w/w) 水量的颗粒尺寸通常被认为是可比较的。

未碾磨颗粒的孔隙率

对于用40% (w/w) 水量制粒的批次, 当通过恒定的叶轮尖端速度规则 (n=1) 从1L放大到10L时, 颗粒孔隙率增加 (图4b)。当应用恒定的弗劳德数规则 (n= 0.5, 在10L规模下增加的叶轮速度) 时, 10-L规模批次的颗粒孔隙率降低并且变得与1-L规模批次的颗粒孔隙率相当。通过恒定经验剪切规则 (n= 0.8) 的放大结果被发现位于按比例放大n= 1和n= 0.5的批次之间 (表4)。在湿重时间规则的基础上, 湿重时间在10L规模下从30秒延长至60秒 (表3)。得到的颗粒显示出与1-L规模批次和10-L规模批次的弗劳德数规则相当的孔隙率, 这表明通过增加叶轮速度, 以保持恒定的弗劳德数或更长的湿重时间, 以保持相同的叶轮旋转总数, 可以在更大规模上实现类似的颗粒致密化。

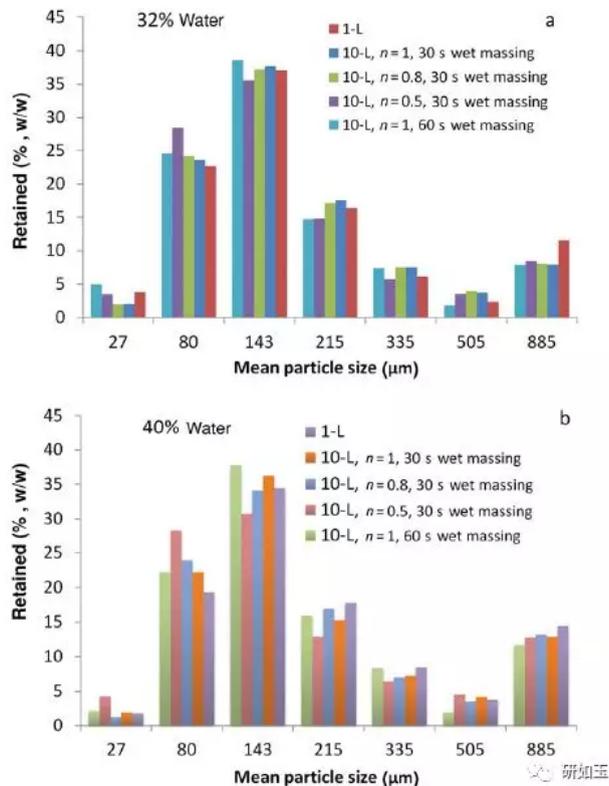


图 3 10-L批次的未碾磨颗粒的粒度分布按不同规则和相应的1-L批次按比例放大, 分别用32% (w/w) 水量 (a) 和40% (w/w) 水量造粒 (b)。

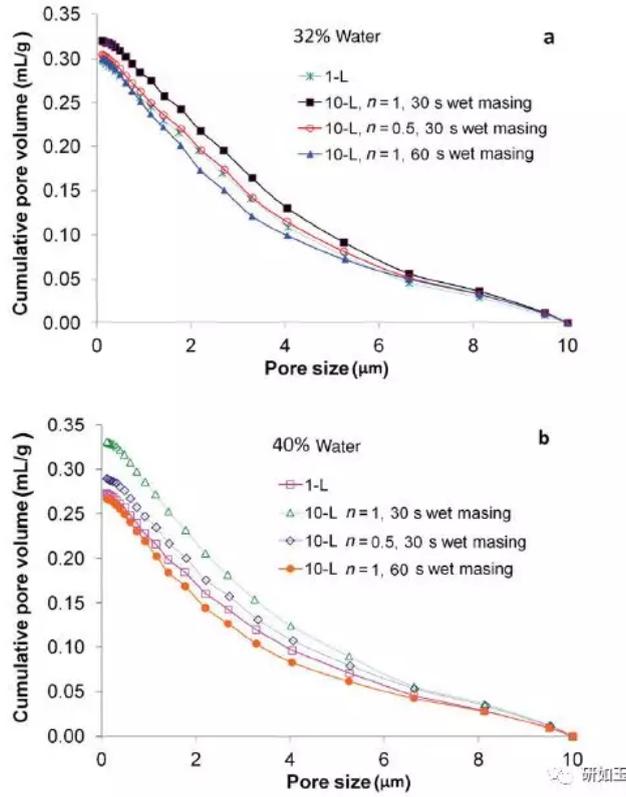


图 4 10-L批次的颗粒孔隙度按不同规则和相应的1-L批次按比例放大，分别用32% (w/w) 水量 (a) 和40% (w/w) 水量 (b) 制成颗粒。

对于所有测试的放大规则，在32% (w/w) 水量批次中观察到百分比孔隙率或总孔隙体积的更小变化 (图4a)。这与在该水量下预期的稳健性 (响应于工艺参数变化的可比较的颗粒属性) 一致。

在一个单独的实验中，使用比通常的湿重时间更长的32% (w/w) 水制造10L规模的批次，在此期间，在不同的时间点：0,30,90和270秒，取出颗粒样品 (~20g)。将样品盘式干燥并通过MIP测试。图5显示，在10-L批次的粒度数据所示的湿团块的前30s内，颗粒孔隙度保持不变，即主要颗粒生长已经发生的时期。随着湿重的持续，在30至90秒之间观察到孔隙率的明显降低，表明在此期间颗粒的孔结构有些崩溃。额外的湿重至总湿重时间长达3分钟不会导致颗粒孔隙度进一步降低，这表明在此期间颗粒致密化的平台。该实验证明了湿重时间的微小变化对颗粒微观结构的影响，并证实了通过选择适当的湿重时间，可以在不改变叶轮尖端速度的情况下实现所需的颗粒孔隙率 (和尺寸) 的假设。

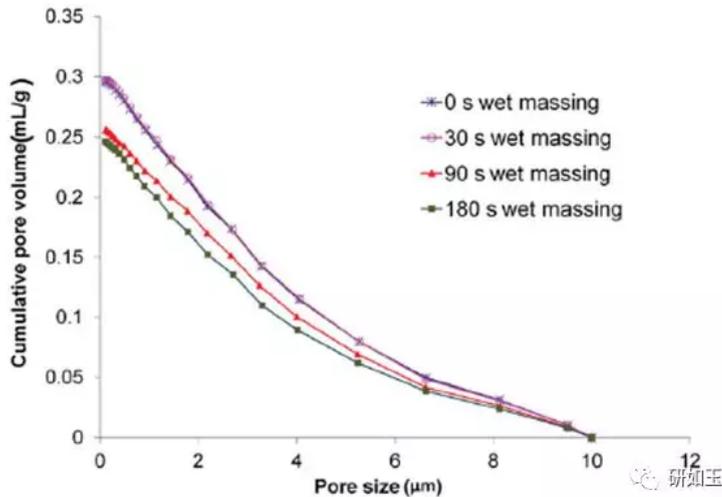


图 5 在用32% (w/w) 水量和5.5m/s叶轮尖端速度制粒的10-L批次的延长湿重期间的不同时间点的颗粒孔隙率。

最终混合物的压实性能

对于40% (w/w) 水批次，最终混合物的可压片性 (图6c) 和压实性 (图6d) 绘制为1L规模批次和通过应用不同放大规则制造的10L批次。总体而言，可压片性和紧实性图显示了非常一致的趋势。恒定叶轮尖端速度规则产生的颗粒在10-L时比在1-L时具有更高的压实性能，与该批次的更高颗粒孔隙率一致。不同规模的压实曲线在较高的压缩力下偏离得更多。这可能是由于与高孔隙率的颗粒相比，低孔隙率的颗粒达到了可达到的最高拉伸强度的平台，为此，更多孔的结构允许获得更高的拉伸强度。当10升的规模使用更高的叶轮尖端速度 (n= 0.8或0.5) 或更长的湿重时间时，按照与颗粒孔隙率观察到的相同趋势，颗粒的可压片性降低并接近1L规模批次的可压片性。

对于以32% (w/w) 水量造粒的批次，10-L比例批次的压实性能在不同的放大规则之间大致相当 (图6a和6b)，这样难以判断，在不同规模上观察到的小差异，是比40% (w/w) 水批次观察到的趋势弱得多的表现，还是它们之间基本上是相同的。

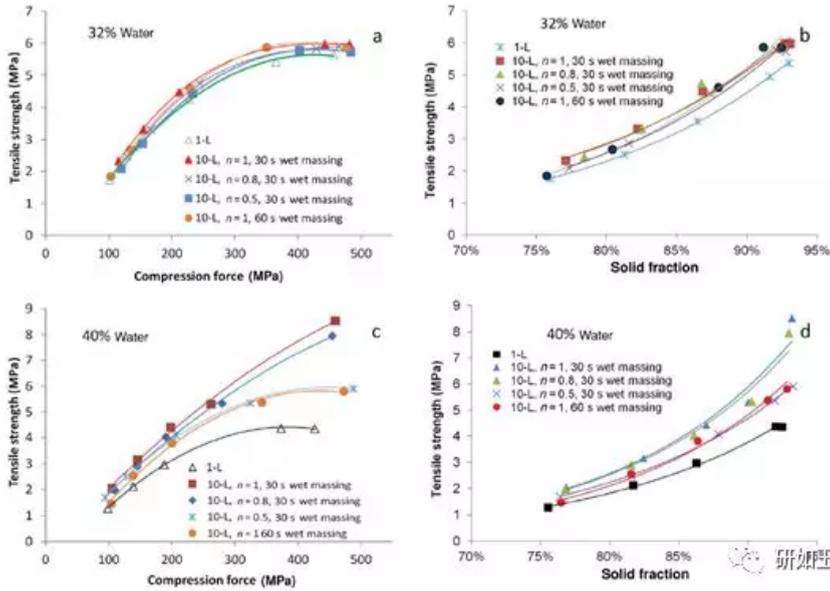


图 6 通过不同规则和相应的1-L批次按比例放大的10-L批次的最终混合可压性 (a) 和压实性 (b) 曲线, 用32% (w/w) 水量制粒。通过不同规则和相应的1-L批次按比例放大10-L批次的最终混合可压性 (c) 和可压实性 (d) 曲线, 用40% (w/w) 水量制粒。

溶出度

考虑到溶出度测量的固有可变性, 溶出结果被认为在各规模上没有显著差异。对于两种水量, 1-L规模批次的溶出曲线与10-L规模批次相比略低 (图7), 与1-L规模批次观察到的低颗粒孔隙度一致。恒定弗劳德数规则 ( $n = 0.5$ ) 显示在10-L规模下减缓溶出并且减少1-L和10-L批次之间的差异。对于40% (w/w) 水批次而言, 这种差异比32% (w/w) 水批次更明显, 类似于其他颗粒性质如PSD, 可压片性和孔隙率所观察到的。

孔隙度-可压片性-溶出度相关性

值得注意的是, 当比较不同放大规则的结果时, 批次之间颗粒粒度的差异在研磨和最终混合后变得不那么明显 (数据未显示)。尽管如此, 颗粒孔隙度的差异 (颗粒微观结构的指示) 继续影响批次在随后的下游过程中的关键性能: 该批低颗粒孔隙率显示最终混合物的较低的可压片性和片剂的较慢溶出, 反之亦然。颗粒孔隙度和关键质量属性 (CQA) (例如可压片性和溶出度) 之间的相关性值得更多关注, 因为颗粒孔隙度通常不是颗粒的标准特征之一。因此, 当单独使用粒度作为评估粒化结果的响应时, 应该非常谨慎。18,19

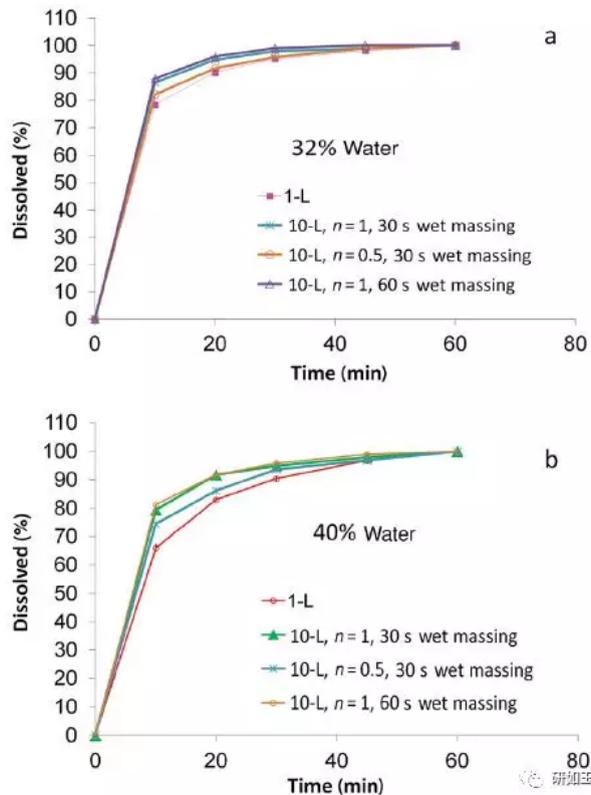


图 7 10-L批次的片剂溶出曲线按不同规则和相应的1-L批次按比例放大, 分别用32% (w/w) 水量 (a) 和40% (w/w) 水量 (b) 制成颗粒。

值得注意的是，当应用不同的放大规则时得到的10-L规模观察到的颗粒孔隙度，压实和溶出与叶轮速度或湿重时间的变化之间的相关性，类似于在1L规模下观察到的颗粒孔隙度，压实和溶出之间的相关性，但是随着水量的变化，同时要保持叶轮速度和湿重时间恒定。

规模放大至65L

为了验证以10L规模进行的观察，使用弗劳德数规则和湿重时间规则以40% (w/w) 水，65L规模制造两批。在65-L规模下，湿重时间延长至100s (表3)。在相同的叶轮尖端速度下，在65-L下的100s湿重时间与10-L的60s湿重时间相比，实现了类似的可压实性 (图8)。使用恒定弗劳德数规则，叶轮叶尖速度在65-L规模下进一步增加 (至8.9m/s)，同时保持湿重时间恒定。通过恒定弗劳德数规则放大，观察到65-L规模批次的可压片性低于10-L批次，并且更接近1-L规模批次。65-L规模的两批之间的不同的可压片性表明弗劳德数规则与匹配剪切能量的湿重时间规则之间的细微差别——前者通过在相同时间段内增加剪切力而后者通过增加施加相同剪切力 (叶轮叶尖速度增加) 的持续时间来增加剪切力。

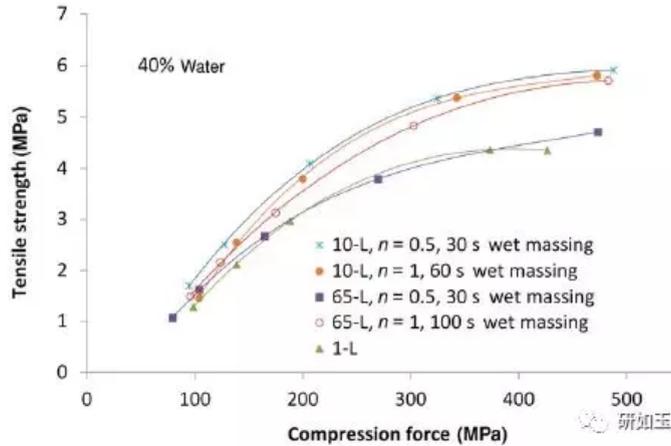


图 8以1-L, 10-L和65-L规模粒化的批次的最终混合可压片性曲线，具有40% (w/w) 水量。使用弗劳德数规则和湿重时间规则从1L放大到10L和65L

4. 讨论

尽管在大多数公司中广泛使用这些工艺，但HSWG工艺的扩大仍然是制药行业的持久挑战。这些挑战源于短暂的处理时间，通常为3-5分钟，与其他间歇工艺 (例如在行星式混合器中进行的低剪切湿法制粒) 相比，具有相对高强度的工艺条件 (就剪切，颗粒速度和颗粒碰撞频率和能量而言)。从历史上看，高强度短期工艺的开发关键挑战，旨在克服低堆积密度的活性物质致密化。该目标的关键响应变量是颗粒性质的可制造性参数，例如堆积密度，PSD，流动性和粘附倾向。

在本文中，HSWG过程的放大是在1-L, 10-L和65-L规模下研究的。这些规模表示在早期和中试规模产品开发期间HSWG中使用的常见批量大小。API的成本和可用性以及批量损失 (项目时间表和可交付成果，如临床供应或商业发布) 的影响随着人们将该过程扩展到后期临床和商业药品生产的更大规模而增加。因此，HSWG工艺的放大是一种高风险操作，其中可以以较大规模制造的批次数量越来越受材料限制的限制。与此同时，监管质量源于设计指南要求产生对该过程的科学合理解释，例如通过受控的DOE研究，<sup>21</sup>在相关规模上证明该工艺的稳健性。在这项研究中，我们观察到，如果在放大过程中工艺参数保持恒定，则颗粒孔隙率和压实性能在10L规模上比在1L规模下更高 (表明颗粒致密化程度更低) (图4和图6)。这与从中试规模到商业规模的放大的一般观察结果一致。因此，对在这些 (实验室和试验) 规模下产生的数学放大规则的理解被认为代表了从实验室到商业规模的过程的放大路径。

越来越多地认识到颗粒孔隙率是影响药物产品CQA的最重要的机制<sup>22</sup>，例如药物释放或溶出<sup>23</sup>和生物利用度<sup>24</sup>。事实上，孔隙度最近已被认为是工艺参数对HSWG中药品质量属性影响的机理基础。<sup>20</sup>因此，单独的PSD可能不是评估制粒结果的适当反应参数。<sup>18,19</sup>在这项研究中，在评估不同的放大规则时，除了PSD之外，还对颗粒特征进行了综合评估，包括颗粒致密化 (孔隙度)。在10L规模和1L规模下观察到颗粒孔隙度，压实和溶出之间的相关性。

图9中比较了最终混合物的颗粒孔隙率和可压片性的变化，以及1-L和10-L规模下叶轮速度，湿重时间和水量的相应变化。10-L规模的数据直接从第2阶段实验获得 (由蓝点表示)。在可获得的情况下，1-L规模的数据来自在阶段1中进行的实验和在先前研究<sup>19</sup>中的1-LDOE (由空心菱形符号表示)。对于未进行实验的工艺条件，使用统计模型 (参见材料和方法的细节) 来预测颗粒性质 (表6) (由实心菱形符号表示)。这使得能够在相同的工艺条件下直接比较1-L和10-L规模。

表 6颗粒孔隙度和终混物压实程度的统计模型作为叶轮尖端速度，水量和/或湿重时间的函数

项目	参数估计			
	估计	标准偏差	t比率	概率 >  t
<b>颗粒孔隙率</b>				
截距	0.2636667	0.006902	38.20	<0.0001*
尖端速度 (4,5,5)	-0.012375	0.008453	-1.46	0.1866
水量 (20,40)	-0.043125	0.008453	-5.10	0.0014*
湿重时间 (30,90)	-0.014875	0.008453	-1.76	0.1218
尖端速度, 水量*	-0.014875	0.008453	-1.76	0.1218
<b>压实程度</b>				
截距	252.83333	3.211436	78.73	<0.0001*
尖端速度 (4,5,5)	-31.6375	3.933189	-8.04	0.0005*
水量 (20,40)	-34.5375	3.933189	-8.78	0.0003*
湿重时间 (30,90)	-13.0625	3.933189	-3.32	0.0210*
尖端速度, 水量*	-25.7125	3.933189	-6.54	0.0013*
尖端速度, 湿重时间*	-11.5875	3.933189	-2.95	0.0320*
水量, 湿重时间*	-25.2375	3.933189	-6.42	0.0014*

在图9中，所有工艺参数在相同方向上影响孔隙率（颗粒致密化），由连接图9a-9c中相同比例的数据的趋势线的负斜率示出。因此，增加三个工艺参数中的任何一个——叶轮尖端速度，湿重时间或水量（w/w%）——可以导致对造粒的可比的影响。这与工艺参数对可压性的影响很好地相关（图9d-9f中的负斜率）。这些一致的趋势表明，结果部分讨论了孔隙率-压实-溶出相关性的普遍存在，因为无论如何实现致密化，颗粒的致密化（孔隙率的降低）对其下游性能具有强烈影响。这些结果进一步强调了监测和控制颗粒孔隙度作为过程中材料质量属性的重要性。另外，在这些参数中的一个或两个通过其他限制（例如，设备叶轮速度限制）限于某个值的情况下，仍然可以仔细选择其余参数以在放大期间实现类似的粒化结果。

图9还显示，对于任何给定的一组工艺参数，颗粒孔隙率和最终混合物可压性在10-L规模下均高于在1-L规模的性质。这表明如果在放大期间所有工艺参数保持恒定，则颗粒的颗粒化程度较低。这种放大路线可以在每个图中通过从1-L数据点到10-L数据点的垂直箭头示意性地表示（作为两个示例在图9a和9b中示出）。

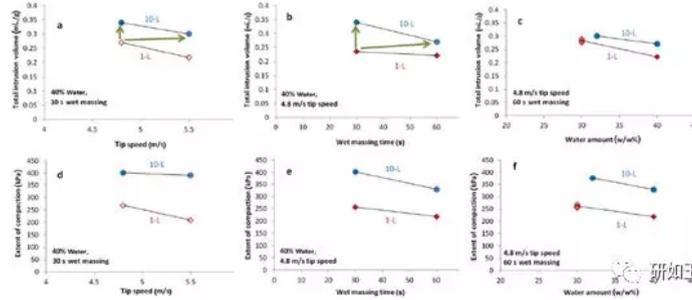


图9颗粒孔隙率（a-c）和压实程度（d-f）的变化随叶轮速度，湿重时间和1-L和10-L规模水量的变化而保持其他两个参数不变（每个图中都指定了值）。蓝色符号代表实验的10-L数据。红色符号代表来自实验的1-L数据（空心菱形）或来自JMP统计模型（实心菱形）。（a）和（b）中的绿色箭头表示两种不同的放大路线：通过垂直箭头，所有工艺参数在不同规模上保持恒定，从而导致更高的颗粒孔隙度和更大尺寸的压实程度；通过水平箭头，尖端速度（a）或湿重时间（b）以较大的比例增加，以实现相当的颗粒孔隙率和跨规模的压实性能。

在文献中已经表明，通过提供相当大的内部颗粒剪切流量，恒定叶轮尖端速度可以在不同规模上保持运动学相似性，但是不能保持动力学相似性，因为每单位时间的累积颗粒碰撞能量在增加的规模下显著减小。<sup>9</sup>在Nakamura等人最近的一项研究中<sup>9</sup>，通过离散元素建模模拟显示，通过在放大时增加湿重时间可以实现跨规模的动态相似性，以匹配规模上每单位时间的累积粒子碰撞能量。湿重时间是一个重要的过程参数，在文献报道的放大研究中通常没有给予适当的考虑。<sup>20</sup>最近的文章表明，在湿重时间内颗粒致密化的动力学最快，可能是因为系统中所有流体的可用性。Rekhi等人<sup>10</sup>建议在比例尺上保持相同的叶轮尖端速度（以m/s为单位），并根据叶轮转速与转速的比来缩放湿重时间，以保持叶轮在叶轮上的旋转总数。这基本上相当于通过在恒定尖端速度下叶轮直径的比率来缩放湿重时间。在这个研究中，采用这种放大方法，湿重时间从1L规模的30s增加到10L规模的60s，同时保持叶轮尖端速度和水量恒定，通过这种方式放大可以获得相同孔隙率的颗粒（通过水平箭头示意性地示出在图9b中的放大路线）。

一种更常用的放大方法是与尖端速度相关的规则（表2）。文献中有几个例子，其中有通过恒定尖端速度进行放大比恒定弗劳德数规则更好地工作的示例，以及显示相反趋势的示例<sup>5,7,9-13,25,26</sup>，以及恒定剪切规则导致成功扩大规模的情况。<sup>5,14,15</sup>在本研究中，我们评估了公式（1）中指数参数的不同值，包括弗劳德数规则（ $n=0.5$ ），恒定尖端速度规则（ $n=1$ ），或经验理解的恒定剪切规则（ $n=0.8$ ）。我们观察到，10L规模下在保持所有其他参数恒定的同时，恒定的叶轮尖端速度产生的颗粒具有略微更小的颗粒尺寸和的更高孔隙率，表明与1-L相比，颗粒生长和致密化程度更小。尽管通常与较少粒化的颗粒相关的压实性的增加能或高溶出速率，在放大期间可能是需要的，但有时在放大期间具有良好的再现性是重要的。当通过应用恒定的经验应力规则或恒定的弗劳德数规则大规模使用较高的叶轮速度时，在不同规模上颗粒特性变得更具可比性。该放大路线由图9a中的水平箭头示意性地示出。

图9a和9b之间的相似性表明，成功的放大需要通过使用更高的叶轮速度（例如弗劳德数规则）实现小规模下颗粒经受的剪切应力的良好匹配，或者通过使用相同的叶轮速度，但是大规模的混合时间（湿重规则）更长。或者，这两个规则可用于以1L的比例再现在大规模下进行的粒化观察，以用于工艺开发或故障排除目的。当用于按比例缩小计算时，这些规则基本上要求在1L规模下较低的叶轮速度或较短的湿重时间，以便补偿在1L混合器中颗粒经历的更强烈的致密化。在放大或缩小中使用弗劳德数规则的一个实际挑战是，根据规模之间的差异的大小，该规则可能需要在某些制粒机中无法实现的叶轮速度值。当存在这样的限制时，湿重时间规则可以是放大的良好替代途径。

5. 结论

本研究对造粒工艺参数对药品CQA相关过程颗粒属性的影响进行了全面研究。在实验室和中试制造阶段使用低载药量处方评估不同的放大规则。我们的研究结果表明，工艺参数调整为（1）固定湿重时间的恒定弗劳德数和（2）恒定叶轮尖端速度（ $n=1$ ）下延长的湿重时间产生不同规模的可比颗粒。两种方法都通过以比1-L比例更快的尖端速度混合它们或者以与1-L相同的尖端速度混合，来增加以更高规模施加到粉末的能量的量，但是持续更长的时间。

此外，发现了颗粒孔隙率与最终混合物压实和片剂溶出度良好相关性。这进一步强调了监测和控制颗粒孔隙度，以及传统上公认的颗粒属性，如PSD，流动性，密度和粘附的重要性。

参考文献略

每周都有实名的研发同行加入，第一群已经满，第二群已经满员，第三群研如玉开始接受同行申请入群。欢迎遵守群规的同行加入。加群同行请修改群名片单位+姓名，非诚勿扰。

欢迎各位同行向本公众号投稿。

微信订阅号可以置顶了！把本号置顶，想看就看，不用再向下拉了！

投稿请联系群主（邮箱：9111628@qq.com）或微信编辑（1642214@qq.com）。

请欲加入本群同行仔细阅读本群首页介绍了解本群加群要求和群规则。

查看以前的文章请关注本公众号之后查看历史消息。

——研如玉——