

DIOSNA 的系列湿法制粒机，配有适用于实验室制粒机的混合工具，可成功实现工艺放大



制粒工艺放大的实用技巧

如何顺利地将已验证的实验室成果投入到批量化的生产中——精心设计、开发的工艺必不可少。本文对制粒工艺进行了详细分析，并介绍了一种系统的工艺放大方法，指出了制药企业只要在工艺放大的过程中遵循若干原则，那么无论是产品本身还是整个工艺流程，都可以得到进一步的优化。

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220528

文 / Michael Benjamin

许多制药工程师在制粒工艺放大的过程中，总是遵循经验主义原则——面对一些产品时，习惯性

本文作者系 DIOSNA Dierks & Söhne 技术部负责人。

地凭借以往的经验来判断其可压性或是否需要添加液体。虽然实践经验也非常重要，但由此得出的结果往往因人而异，难以验证。只有凭借系统化的工艺放大方法，才可以有效避免在检查和审批环节中出现问题，并使产品的

质量更加稳定。

那么，怎样才算是成熟的制粒工艺呢？成熟的制粒工艺应该是快速、稳定、可复制且可控的，并始终可以保证极佳的收率。这在实验室环境下相对容易做到，但在实际生产过程中，却往往会

因情况复杂而难以实现。很多制药企业并未充分重视产品和工艺参数，这会导致他们在工艺放大阶段无法实现产能的最大化。另外，在工艺放大阶段，还经常会出现精确度不足的问题，这会对产品质量产生不良的影响，但企业一般只有到后期生产阶段才能发觉这一问题。

关键的工艺参数

制粒工艺一般有以下几个步骤：

- (1) 混合起始物料；
- (2) 喷洒制粒液，使其在混合物料上均匀分布；
- (3) 制粒阶段，颗粒间会形成粒子间固体桥，随后粒子会被压缩，直至变成典型的“雪球”结构颗粒；
- (4) 放料并运输至干燥设备。

产品的最终质量取决于很多参数，包括原材料的属性，如颗粒的大小、结构、密度、溶解度及稳定性等。但是有许多参数在工艺流程中会发生变化。例如，颗粒大小会受制粒液的添加方式（手动添加或喷嘴喷洒）与喷液速率的影响；具体来说，平均粒径取决于添加剂的比表面积、含水率以及团块流体的饱和度。其中，含水率是制粒工艺中的一个关键参数，数值不当容易引发多种问题，如含水率高就会使颗粒粘附在搅拌机容器的内壁。除此之外，填充率以及搅拌桨与切刀的速度也是不容忽视的重要参数。因此，在工艺放大阶段，制药企业需要从多方面出发，进行细致、周全的考量。

工艺放大中的重要原则

工艺放大过程中有一条普遍

适用的黄金法则：无论是高剪切制粒、单罐工艺还是流化床制粒，工艺放大中生产线或工艺的放大系数始终不能超过 10。如果放大系数超过 10，便会出现不稳定的因素。以高剪切制粒为例，在实验室环境下的产品开发中，搅拌机的容量一般为 0.25 ~ 10 l。如果选择了 6 l 的容器进行开发，那么工艺放大阶段的最大容量就不应超过 60 l，生产的起始规模也不应超过 600 l。

另外，在生产过程中，不仅要使原材料的质量保持一致，还要确保生产条件（如车间湿度、室温等）的可复制性。经过数十年的实践，DIOSNA 已开发了包含众多参数的工艺放大模型，并在调查和试验中进行了反复的再测试与优化调整。这些模型可帮助制药企业更轻松地进行工艺放大。

关注工艺相似性

一般而言，如果两个工艺之间存在几何外形、运动学以及动力学方面的相似性，两者即可被视为相似。这种工艺相似性，也是工艺放大阶段需要注意的要点之一。

几何外形相似性的关键因素包括容器的高度和直径比，搅拌机圆柱形和圆锥形部分之间的比率。

运动相似性是指在两个测量点之间运动的速率的相似性。它的关键因素不是旋转速度，而是搅拌桨边缘圆周运动的速度（一般称为“桨叶尖速度”）。搅拌桨的转动速度越快，桨叶尖速度就越高（通常最大值为 7 m/s），能量输入就越大，制成的颗粒便越大。

动力相似性与两个测量点之间的力的比率相关。描述动力过程时，需要重点关注无量纲参数，如弗劳德数和雷诺数。对于工艺放大来说，弗劳德数尤其关键，它反映了离心力和向心力之间的相互作用。搅拌机壁会产生向心力（形成压缩区），离心力则将颗粒压向搅拌机壁。为在不同工艺放大步骤之间实现可类比的制粒，弗劳德数应始终保持一致。但要注意的是搅拌机的尺寸越大，可达到的弗劳德数便越小。由于实验型搅拌机有着相较于其尺寸更强大的马达，即可以获得更高的叶轮速度（即弗劳德数），因此可以获得更高的剪切载荷和团聚强度。所以实验型搅拌机的最大转速不宜过高，以保证弗劳德数的可复制性。

工艺放大的实际案例

下文列举了两个 DIOSNA 遇到过的实际案例，它们充分展示了精心设计的放大工艺是如何改



Diosna 的混合制粒机 HSG P60 适用于中试和生产应用

善产品开发并缩短上市周期的。

同类原材料的性能未必完全相同

曾经,某家制药企业的高剪切制粒机工艺突然无法按要求进行生产。该工艺已通过验证,且其工艺条件——湿度、温度、容积密度和其他参数都没有变化,唯一不同的就是其中一种原材料的供应商发生了变更。

DIOSNA 的测试中心介入调查后发现,这种原材料的吸水能力发生了变化。基于这一发现,DIOSNA 最初在实验室进行了尝试:提高弗劳德数,并对制粒液进行调整。在实验室获得成功,DIOSNA 将调整应用于生产工艺中,最终使产品质量恢复如初。这种调整对制药企业来说,变化极其微小,无需再对工艺进行新的验证,高效且节省了成本。

加快上市速度

另一家制药企业希望改善他们的产品质量,因此决定将低剪切搅拌工艺改为高剪切搅拌工艺。但这也意味着需要快速地重新验证工艺。DIOSNA 帮助他们在周内成功开发了2个工艺放大的模型。

试用结果证明,完全可以直接将前期测试的工艺放大结果转化至活性成分的生产。得益于DIOSNA 的模型,该制药企业在极短的时间内便获得了可验证的结果,不仅实现了快速上市,而且还改善了产品的质量。

模块化系统可简化工艺放大

灵活的模块化系统往往配有可更换的容器,可满足不同的工艺阶段,如搅拌、制粒、干燥及包衣的需求,进而成功实现工艺放大。DIOSNA 的实验室湿法制

粒机 P1-6 就是一种适用于工艺放大的高效起始系统。

DIOSNA 所有尺寸的容器(包括用于生产规模的容器),都具备几何外形相似性;而且在更换这些容器时,无需工具;容器的最小容量为 0.25 l,因此也可满足小规模实验需求(如 20 g 的粉末混合物)。除此之外,DIOSNA 还可提供耐用的触控屏、密封配件、自动进料/放料系统以及空气处理单元等组件,并支持使用溶剂的工艺,全方位帮助客户轻松完成从实验室规模到中试或生产规模的转化。

助力工艺放大的软件包

无论是对于工艺放大,还是后续的工艺验证来说,严谨的工艺与参数记录都至关重要。在这方面,DIOSNA 的软件包可为客户提供帮助,它符合 21 CFR Part 11,可储存历史数据,并具备审计跟踪和批次报告功能。

除此之外,DIOSNA 还可提供过程分析技术(PAT)软件包,它具备更丰富的统计数据分析工具。该软件已由 DIOSNA 依照 GAMP(良好自动化生产实践)指南进行了编程和测试。客户可为所有的测量值和计算值设置警报功能,一旦超过或低于目标值,系统便会发出警报;而且这些值可以在批次报告中以曲线图的形式呈现。

根据测量值,程序可以计算出大量的数据和关键指标,供开发人员和生产人员使用。这些资料也可以用于批次报告中,作为数据备份或提供远程协助。例如,软件包中的一个构建模块是用于测量搅拌机电动机有效功率的,测量装置已经由供应商工厂校准,并由 DIOSNA 使用校正测

量设备在无加料的工作状态下进行了再校准,确保客户借助这一模块可以精准确定制粒的终点。另外,PAT 软件包也能测量搅拌机轴的转速;根据转速和搅拌桨直径,可以进一步计算出弗劳德数。在工艺放大过程中,如果设备间的差异较大,或设备来自于不同的制造商,且需要粗略预测搅拌的时间,则可以考虑测量搅拌中的能量吸收值。软件包也可以帮助客户分析这一参数测量值的“有效功率”和“时间”。

结语

135 年来,DIOSNA 始终专注于客户的需求,与客户展开密切的合作,共同开发产品,不断优化工艺规划、项目管理、售后和附加值服务。如今,DIOSNA 的设备和技术已广泛应用于全球医药、食品和化妆品行业中。其解决方案覆盖了实验室研究、中试和工业规模生产中使用的搅拌机、干燥机、包衣系统,以及发酵系统和捏合机。

在工艺放大与验证领域,DIOSNA 已拥有数十年的经验,他们明白即便有极好的配方、理想的工艺条件和卓越的设备,生产的颗粒尺寸仍然会有一定的波动,这也意味着颗粒的含水率始终会有一定程度上的波动。然而,通过利用精心设计的放大工艺,制药企业可以奠定成功的配方和工艺开发基础,避免或至少在最大程度上减少生产过程中所发生的意外问题。