粉末物料在充填过程中的表现与其粉末性质间的相关性

Tim Freeman, Freeman Technology，United Kingdom

在制药工业的很多种应用上都广泛地使用着各种不同类型不同设计的充填设备。无论它们的具体作用是什么，无论它们存在于流程工艺的哪一个具体部分，只有系统设备真正地适合所加工的配方物料，才能获得高效率的加工流程。而实现这一点的第一个重要步骤，就是对配方物料完成行之有效的或者由意义的表征。

多数药品都是以预设剂量的形式生产，比如药片、吸入式药粉以及用于静脉注射或者口服的需事先溶解的药剂。因此，填入压片模、胶囊以及其他容器等各种充填过程，是制药工业中非常常规的加工操作。这样一种加工流程的主要目标就是确保恒定准确的充填剂量，并维持良好的加工速度。

取决于其具体应用以及所加工物料的性质，充填机的设计和尺寸可能是完全不同的。以口服胶囊为例，其充填量通常在 50 到 500 毫克，而干粉吸入剂（DPI）则会包含高粘结性的配方成分，只需要很少的充填量，一般在 0.5 到 15 毫克间。对于这样两种不同的案例，虽然最佳的充填方案和工艺参数是完全不同的，但是，在每个具体案例中，对良好的控制和粉末能够不间断地通过工艺流程 - 高效加工的先决条件的要求都是一样的。加工是否成功要看充填重量是否准确恒定。

对指定的配方物料如果能够从基本点出发能找到合适的充填方案，会将后期加工中出现问题的可能性减至最低。完成这样计划的第一步是给配方物料进行有用或者相关的表征，即测量那些真正能够用来帮助预测物料加工表现的粉末性质。这一方法特别适用于近期的监管举措背景，比如强调对流程控制空间要完整理解的“质量源于设计”（Quality by Design - QbD）概念。如果想找到最佳的充填几何尺寸和正确地控制生产，就必须测量那些与粉末通过充填机流动相关的粉末性质。

本文研究了在两种不同充填机几何尺寸条件下，粉末性质与加工表现的对应关系。本工作找出了那些可用于实现粉末-加工设备良好匹配的粉末性质，同时也证实了确实没有一个“万能”的充填方案。

不同的几何尺寸，不同的配方物料

本文使用了一种胶囊充填机（Innovative Technology for Custom Machinery, 英国）测试了四种不同的常用药物赋形剂（S1、S2、S3 和 S4）在两种不同充填设置下的充填表现。图 1 中给出了 A、B 两种不同的充填设置。在两种不同的设置中，粉末通过通道流入转轮上的凹槽，当转轮转动时，粉末就从凹槽移入胶囊体，而转轮转回充填位置准备下一次充填。

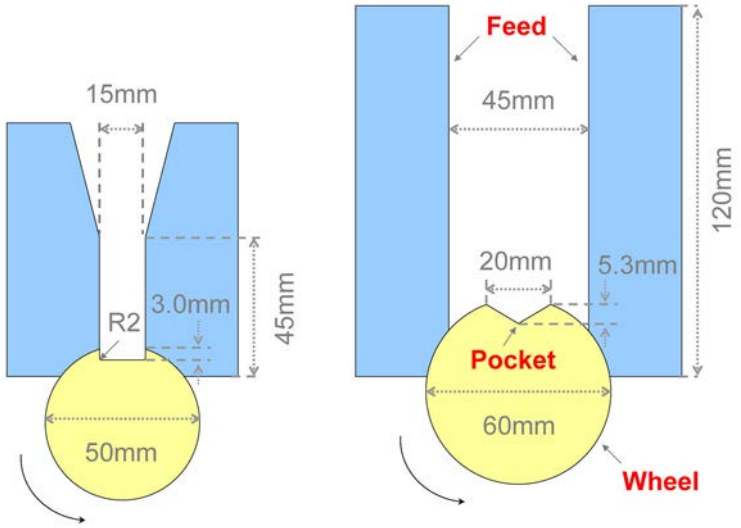


图 1: 两种不同充填几何尺寸示意图: 设置 A（左）和设置 B（右）

两种不同的充填设置对应的凹槽容量是相近的（约 410 立方毫米）。其中设置 A 的物料输送通道较窄且尺寸跟凹槽的开口尺寸接近。相反，设置 B 中通道的尺寸较宽，包覆了凹槽的入口。

在两个设置中，转送恒定的粉末质量取决于粉末能否充分填充凹槽，并且能够购在转轮转动的时候流入胶囊体。理想的目标是充填剂量恒定，所以配方物料在加工流程中的表现用加工能力指数 C_{pk} [1] 来表示，该指数从充填剂量的重量变化统计计算出来，数值越高意味着加工表现越好。

测定粉末性质

本研究使用了一种多功能粉末流动性测试仪（Powder Rheometer）实施多种不同的测试方法，来对四种配方物料进行完整的粉末表征。经过最近 10 年的发展，多功能粉末流动性测试仪已经能够实现在一台仪器上实现包括剪切测试、整体性质测试以及动力学性质测试在内的多种测试方法。此处所提到的剪切、整体和动力学性质是通过测量粉末的内聚强度（Cohesion）、流

动函数（Flow Function）、充气比率（Aeration Ratio）、基本流动能（Basic Flowability Energy）以及粉末透气性（Permeability）等性质来定量表征。

内聚强度和流动函数是从剪切数据中推导出来的。在这项测试中，通过测定在剪切平面上粉末与粉末相对剪切滑动的难易程度来确定颗粒之间的交互作用。剪切测试虽然是一种被普遍使用和认可的测量手段，但是必须认识到它存在明显的缺陷，即粉末必须在固结条件下测试。那么，粉末材料在无应力或者充气条件下的性质，都只能通过理论推导而不能直接测得。如果粉末的流动函数值高，意味着粉末的粘结性低，所以会倾向于自由流动，而低的流动函数则表示粉末粘结性高。

动力学测试作为更现代的技术，它测试螺旋桨状叶片以指定的轨迹旋转通过粉末样品时作用在叶片上的力，来确定引起粉末流动所需要的能量。因为测试是在粉末运动中进行的，所以称之为动力学。这种技术可以实现对固结的、预处理的、充气的甚至流态化的粉末进行测试。例如充气比率，是一个指示样品充气后流动能量的变化程度的参数。一般来说，高粘结性粉末的流动能在充气后变化小。这是因为颗粒间的结合强度高不容易分开，充气时气体只能从一些固定的通道逸出样品，进而对粉末流动能量影响的较小。反之，对于粘结性低的粉末，气体能够通过从每个颗粒之间的间隙，这样，气体对粉末的流动起到了明显的润滑作用，显著地减低流动能量。因为能够准确地反映在实际流程中的行为，充气测试在粉末内聚强度或者粘结性研究方面是一个有力补充。对该仪器所有测试方法的更多的完整介绍请参考文献[2]。

粉末性质与加工流程表现的关联

图 2 和图 3 给出了四种粉末物料在 AB 两种不同的设置下，不同粉末性质与充填表现的关联性。其中 S3 物料不经设置 B 加工，所以图中没有给出该物料在设置 B 中的情况。数据结果表明，较高的基本流动能、充气比率和流动函数，以及较低的内聚强度 – 这些性质意味着在所有的应力和充气环境下粉末的粘结性都较低 – 对提升粉末的充填表现是有利的。即粘结性低的粉末更适合设置 A。通过这个关联结果我们还可以进一步归纳出，对于设置 A，粉末流入通道和凹槽的能力主导了整个充填过程。窄的送料孔径使得这个充填过程较容易受到粉末搭桥和不连续流动等行为的影响 - 通常发生在粘性性较高的粉末上。这些粉末行为会对加工流程表现产生格外明显的影响。

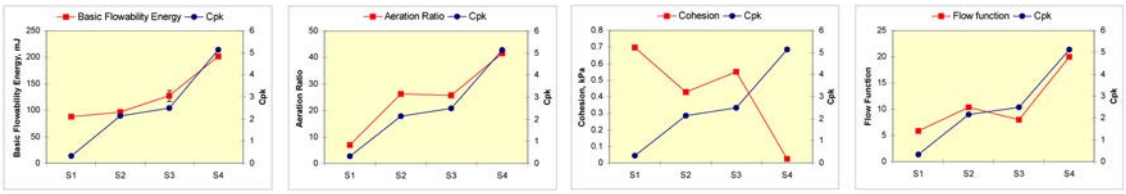


图 2: 粉末物料在设置 A 中的充填表现值 C_{pk} 与不同粉末性质的关联：从左到右分别为基本流动能， 充气比率，内聚强度和流动函数

在设置 B 上结果则完全不同。粘结性高的配方物料，即较低的基本流动能、充气比率和流动函数，以及较高的内聚强度，充填表现更优。这意味着当送料通道足够宽时，粉末在重力诱导下自由流入凹槽的能力变得相对次要。当然，要完全确定这个现象背后的机制需要做进一步的测试和研究。值得重复指出的是，充填的表现不仅仅涉及粉末对凹槽的填充，当转轮转动时能否成功地将粉末从凹槽带到胶囊体也是很重要的 。在这个案例中，可能是因为送料通道足够宽，进而所有的物料不管粘结性高低都能够完全流入凹槽，但是当转轮转动时，粘结性较低的物料不容易跟随凹槽运动，而在转送到胶囊过程中发生了重量损失。

不管机制如何，很清楚的一点是， 最适合于设置 A 的粉末类型，最不适合设置 B，反之亦然。

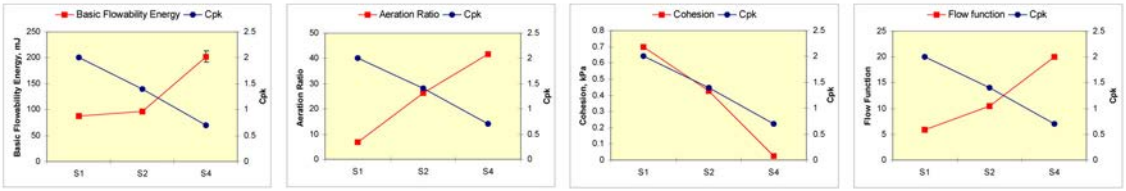


图 3: 粉末物料在设置 A 中的充填表现值 C_{pk} 与不同粉末性质建的关联：从左到右分别为基本流动能， 充气比率，内聚强度和流动函数

结论

若想实现充填机几何和给定物料完全匹配或者兼容，就必须了解粉末的特性与流程加工表现之间的相关性。本研究的结果表明，最优的粉末性质是由充填机的几何尺寸决定的。对于某些充填机几何尺寸，低粘结性的物料是适合的（这符合直观的预期），但对于另外一些，粘结性稍高的配方则充填表现会更好。

进一步地讲，某些充填机尺寸设计更适合粘结性高的物料，这样的结论突现出对于充填方案开发设计人员而言，这类研究的重要性。同样的，该数据意味着一些人们通常的判断很可能是错的，比如开发新的低粘结性的配方希望它在现有的充填机上表现优于旧的配方等。可以看出，

在每一个案例中，合适的粉末测试方法是判断粉末性质与充填机几何尺寸是否匹配的关键，而只有确定这种匹配，才能保证长久的高效率的加工作业。

参考文献

[1] S. Kotz and N. L. Johnson, Process Capability Indices, Chapman and Hall, 1993, London

[2] R. Freeman Powder Technology, 25-33, 174, 2007