

# 在气流磨上结合在线粒度检测系统来实现 PAT 控制

Holger Luley, Ole Zumblick, Ole Charzinski and Michael Walz

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 55218 Ingelheim Germany



德国新帕泰克有限公司苏州代表处（译）

FDA 于 2002 年书面倡议，对于医药的质量控制，应从设计开始和生产过程中就进行控制，即 QbD 和 PAT<sup>[1-4]</sup>。

对微粉化的颗粒，主要的质量控制因素是微粉的粒度分布，过去一般是等生产结束后，取样，对最终的产品进行检测。合适的 PAT 粒度检测系统应该可以在微粉化生产进行的过程中直接监控粒度的变化情况，这样就可以对生产过程中的关键参数，如粉碎压力和投料量进行实时调节。德国新帕泰克公司的 MYTOS/TWISTER<sup>®</sup> 系统，就是适用于该要求的在线粒度检测系统。

本文主要介绍将德国新帕泰克公司的 MYTOS/TWISTER<sup>®</sup> 在线粒度检测系统结合到螺旋气流粉碎机上，对在线的粒度检测结果和实验室的标准检测手段得到结果一致性比较。

## 实验设计和检测方法

### 实验设计：

- 物料：水合乳糖 200M
- 实验综合考察：实验设计（Design of Experiment, DoE）分 3 个系列，从 8 个角度和 6 个纵横比较来进行。
- 实验变量
  - 粉碎压力（3 / 5 / 7bar）
  - 投料量（1 / 3 / 5 公斤/小时）
  - 喷嘴直径（1.3 / 1.4 / 1.7mm）

这些实验拟以两组平行实验进行

#### 1) 在线检测

- 进行三个系列（每系列对应于不同的喷嘴直径）
- 微粉系统中变化不同的参数
- 实时在线检测粒度分布结果（取样频率：1 次/分钟）
- 经过 5 次连续的取样和检测周期后，再次变化参数

#### 2) 实验室检测

- 每个不同的变量组合，各取 17 个样品
- 每次变化变量后，从得到的产品中取样，在实验室中进行粒度检测

### 实验建立：

气流粉碎系统包括：

- 中试 AS100 型螺旋气流粉碎机（研磨腔直径 100mm，4 个喷嘴成 50° 度角分布）
- 两个连接了自动重力称重系统的 BA1496/5D 螺杆式物料输送机
- 过滤单元（以上设备为 Hosokawa Alpine AG, Augsburg, Germany）
- TWISTER RC50 取样系统（管径 50mm，取样原理参考图 1 和 2）

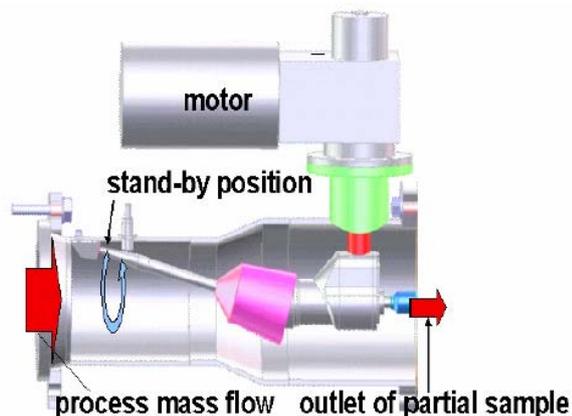


图 1: TWISTER 剖面图

生产管道中的样品流动方向，螺旋取样头位于停止位置<sup>[5]</sup>

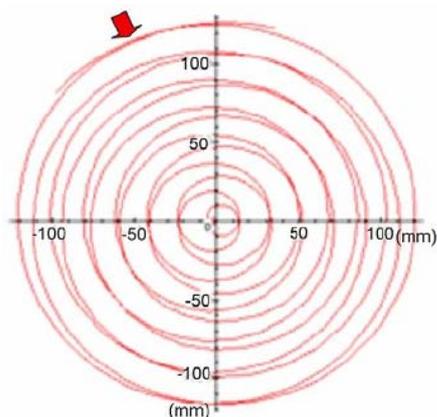


图 2: 取样头在生产管道截面上的运动轨迹

取样头以螺旋轨迹在生产管道的横截面上匀速运动，在每个点的停留时间相同，保证在管道的每个点上的取样量一致，箭头标志处为取样头停止位置<sup>[5]</sup>。

取到的样品通过负压输送到 MYTOS 分散和检测系统中。

该图为 TWISTER250 的运动轨迹示意图

表 1: 在线和实验室粒度检测仪器

	在线系统	实验室参考系统
取样单元	TWISTER RC50	无
检测系统	MYTOS® (0.25µm -3500µm)	RODOS/M® (0.1µm -3500µm)
分散原理	RODOS®干法分散（颗粒—颗粒的碰撞、颗粒—管壁的碰撞、颗粒流速度梯度间的摩擦剪切力）	
光学系统	HELOS®激光衍射系统，λ = 632.8 nm	
数据收集	31 个多元探测器，数据收集频率 2000 次/秒	
数据处理	Fraunhofer 数据处理模式，WINDOX 操作软件（版本号 5.2.2.0）	
镜头	R2（焦距 50mm）	

## 结果和讨论

### X50（中位径）结果比较

- 在线结果：1.3-8.8µm
- 实验室结果：1.7-9.7µm

### 图形比较

在线和实验室检测得到的结果，包括  $X_{10}$ 、 $X_{50}$  和  $X_{90}$  的数值（ $X_{10}/X_{90}$  是百分比值，表示的是小于该粒度大小的颗粒占全部的被检测样品的 10% 或 90%<sup>[6]</sup>），采用 DoE 中的 数据处理软件包

MODDE® (版本 7.0.0.1, Umetric, Kinnelon, NJ, USA), 进行统计优化后, 来建立投料速率、喷嘴大小、粉碎压力、粒度大小之间的响应面图, 并进行比较, 参考图 3。

=> 图形比较: 在线检测结果和实验室结果有极高的一致性

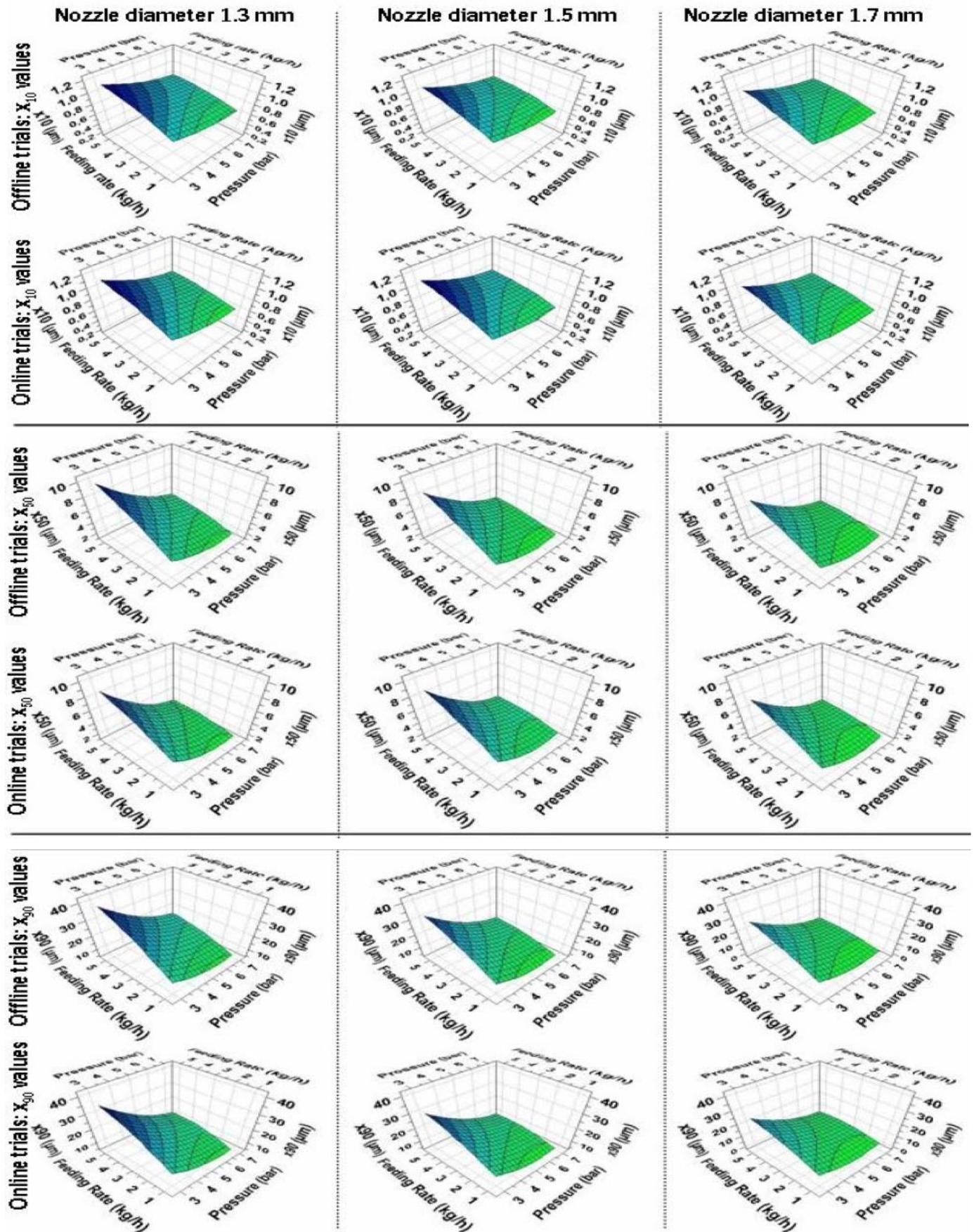


图 3: 响应面图 X 轴: 投料速率(kg/h) Y 轴: 粉碎压力 (Bar) Z 轴: 粒度大小 X<sub>10</sub>/X<sub>50</sub>/X<sub>90</sub> (µm)

## 数学比较

### 检验标准的设定:

表 2 的检验标准, 是从之前的大量检测结果中归纳出来的, 采用软件包 nQuery Advisor® (版本 6.0.1, Statcon, Witzenhausen, Germany) 来从 DoE 模式中计算出概率, 当可信度达到 90% 时, 则确定下来。

### 统计计算

在线检测和实验室检测结果得到的  $X_{10}/X_{50}/X_{90}$  等的平均值之间的差异和标准偏差, 对各个组合的每个检测结果都进行了计算。采用 Schuirman 的<sup>[7]</sup> TOST 方法来计算在 90% 的可信度下, 实际值对平均值的偏离程度去同检验标准进行比较, 结果请参考表 2。

=>  $X_{10}/X_{50}/X_{90}$  的数值在检验标准的可信度范围之内

表 2: 可信度 90% 范围内的结果

	在线和实验室检测结果 的平均值差异	90%可信度下 下限/上限值	下限/上限 检验标准值
$X_{10} [\mu\text{m}]$	0.01	0.00/0.02	$\pm 0.3$
$X_{50} [\mu\text{m}]$	0.12	-0.10/0.34	$\pm 1.0$
$X_{90} [\mu\text{m}]$	0.84	0.01/1.67	$\pm 2.0$

## 结论

结合了在线粒度检测系统 MYTOS/TWISTER 的中试螺旋气流粉碎机 AS100 型, 是非常成功的, 通过采用水合乳糖来进行实验对比, 分别采用两种粒度检测方法, 得到的粒度结果是相同的。

## 参考文献

- [1] Crawford, L.M., FDA Announcement(2002), “Pharmaceutical cGMP’s Initiative”
- [2] FDA Report (2004), “Pharmaceutical cGMP’s for the 21<sup>st</sup> century-A Risk based approach, Final report”
- [3] FDA Guidance (2004), “PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance”
- [4] FDA Guidance (2006), “Quality Systems Approach to Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practice Regulations”
- [5] [www.sympatec.com](http://www.sympatec.com) (visited November 27, 2007)
- [6] USP30-NF25 S2 (2008), General chapters <429> Light diffraction measurement of particle size
- [7] Schuirman, D.J.(1987), „“ A comparison of the Two One-Sided Tests Procedure and the Power Approach for Assessing the Equivalence of Average Bioavailability”, J Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, Vol. 15, No. 6