

基于质量源于设计理念辨识影响三叶片抗张强度的颗粒关键质量属性与范围

周浩, 王亚静*, 田倩瑜, 张哲, 石惠姝, 王亚楠, 李金玲
(天津中医药大学 现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 300193)

[摘要] **目的:**以改变流化床工艺条件制备的9批三叶片颗粒为研究对象,抗张强度为产品主要质量属性,辨识颗粒粉体学性质中影响抗张强度的关键质量属性(CQA),并确立设计空间(design space,DS)。**方法:**采用正交试验制备不同性质的三叶片颗粒,测定颗粒的粉体学性质。采用正交偏最小二乘法(OPLS)建立颗粒粉体学性质与抗张强度间关系模型。根据OPLS提取综合变量的特性,找出对抗张强度解释作用最强的自变量,再绘制抗张强度与自变量的等高线图,求得设计空间。**结果:**确定关键质量属性为中值粒径(D_{50})和颗粒孔隙率(ε)。建立 D_{50} , ε 与抗张强度间的关系模型,在抗张强度范围固定的情况下,找到合适的设计空间, $75.7\% < \varepsilon < 78.2\%$, $0.390 \text{ mm} < D_{50} < 0.582 \text{ mm}$ 。**结论:**建立的OPLS可明确各因素对抗张强度的影响程度大小,拟合效果良好。设计空间范围明确,可为确立三叶片流化床制粒的工艺参数提供实验依据。

[关键词] 质量源于设计; 流化床制粒; 设计空间; 正交偏最小二乘法; 孔隙率; 抗张强度; 中值粒径

[中图分类号] R283.6;R944.2;R284;R942 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)02-0009-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018020009

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171102.1818.010.html>

[网络出版时间] 2017-11-02 18:18

Identification of Critical Quality Attributes and Ranges of Particle Affecting Tensile Strength of Sanye Tablets Based on Quality by Design

ZHOU Hao, WANG Ya-jing*, TIAN Qian-yu, ZHANG Zhe, SHI Hui-shu, WANG Ya-nan, LI Jin-ling
(Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** Nine batches of Sanye particles, which prepared by changing fluidized bed process conditions, were taken as the research objects, and tensile strength is the main quality attribute of products to identify critical quality attributes and establish the design space (DS). **Method:** Orthogonal test was carried out to prepare different kinds of Sanye particles and their powder properties of the particles were determined. Orthogonal partial least square (OPLS) was used to establish the relational model between the powder properties and tensile strength. According to the characteristics of comprehensive variables extracted by OPLS, then independent variables were to find out, which had the strongest explanatory effect on the tensile strength, then we drew contour maps between independent variables and tensile strength to find the DS. **Result:** The median particle size (D_{50}) and the porosity (ε) were identified as critical quality attributes. Relational models between D_{50} and ε with tensile strength were established, in the case of tensile strength range being fixed, the appropriate DS was found as $75.7\% < \varepsilon < 78.2\%$, $0.390 \text{ mm} < D_{50} < 0.582 \text{ mm}$. **Conclusion:** The established OPLS can determine the influence of various factors on tensile strength, and the fitting effect is good. The established DS is

[收稿日期] 20170628(009)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09101212)

[第一作者] 周浩,在读硕士,从事药物制剂与新药开发研究,Tel:15822238910,E-mail:15822238910@163.com

[通信作者] *王亚静,副研究员,从事药物制剂与新药开发研究,Tel:022-59596169,E-mail:yajing022@163.com

clear, which can provide basis for establishing the technological parameters of fluidized bed granulation.

[Key words] quality by design; fluidized bed granulation; design space; orthogonal partial least square; porosity; tensile strength; median particle size

中药产业由于长期采用比较传统的生产方式,产品质量控制依靠终端控制远远多于过程控制,因此很难找到影响生产工艺过程和产品质量的关键可控点。质量源于设计(QbD)强调“以始为终”,即初始设计决定最终药品质量的理念已逐渐被业界接受,为解决中成药生产过程中受原料药波动、工艺变化导致终产品质量不稳定的问题提供了科学有效的方法^[1]。QbD的一个重要任务是建立反映关键原料属性、关键工艺参数和产品质量概貌之间的多维相互作用的数学模型,并在此基础上开发设计空间^[2]。

三叶片原名三叶糖脂清片,由桑叶、荷叶、山楂叶、赤芍和丹参 5 味中药组成。该方具有升清降浊、化痰效痞之功效,适用于痰浊内蕴、痞满不畅所致的脾瘕及 2 型糖尿病前期合并高脂血症患者^[3]。为达到临床预期的功效,制备三叶片应使崩解时限或溶出度、脆碎度合乎规定,而抗张强度可反映物料的结合力和可压性,且与崩解时限和脆碎度均相关,故本实验选择三叶片的抗张强度来反映目标产品的质量概貌。对于流化床制粒来说,工艺改变会导致颗粒粉体学性质的改变,颗粒性质的多样性又给压缩过程带来了一定的复杂性^[4],因此需要从众多的性质中辨识哪些属于影响抗张强度的关键质量属性。

正交偏最小二乘法采用成分提取的方式进行回归建模,不但考虑了要最好地概括自变量系统中的信息,而且注重要求所提取成分必须对因变量有最强的解释性,结论可靠、整体性强^[5]。故本实验采用偏最小二乘算法结合流化床制粒特点提取出颗粒的关键质量属性,再根据抗张强度的要求规范设计空间,为确立三叶片流化床制粒的工艺参数提供依据,也为研究片剂质量与颗粒粉体学性质之间的相关性提供参考。

1 材料

Strea-1™ 型流化床制粒机(德国 Aeromatic-Fieldler AG 公司),AL104 型电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司),MA100 型红外水分测定仪(德国 Sartorius 公司),DP30A 型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司),YPD-300C 型智能片剂硬度测定仪(上海黄石药监仪器有限公司)。

三叶片药材提取物(菏泽步长制药有限公司),

微晶纤维素、羧甲淀粉钠、硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司),二氧化硅(北京凤礼精求商贸有限公司),聚维酮(美国 ISP 公司),磷酸氢钙(连云港德邦精细化工有限公司)。

2 方法与结果

2.1 流化床制粒 选取 4 个对制粒结果影响明显的进风温度、雾化压力、黏合剂流速、黏合剂浓度为考察因素,每个因素选择 3 个水平,通过正交试验制备 9 批颗粒样品。将处方混合均匀后倒入料缸内,设置工艺参数后进行预热。待温度稳定后调节雾化压力、蠕动泵流速开始制粒,取通过 15 目筛但不能通过 80 目筛的颗粒备用。

2.2 颗粒粉体学性质的测定

2.2.1 中值粒径的测定 采用筛分法测定。将流化床制备的颗粒通过不同目数的筛网,筛下粒径表示的粒度分布为筛下分布,筛上粒径表示的粒度分布为筛上分布,绘制筛下累计分布图与筛上累计分布图,交点即为中值粒径(D_{50})。

2.2.2 真密度、松密度及孔隙率的测定 采用比重瓶法测定真密度(ρ_t),浸液要选择既满足容易润湿又不溶解颗粒的溶液,故选择氮酮作为浸液。将颗粒缓缓倒入空试管中,读取颗粒体积,总质量减去空试管质量得到颗粒质量,计算松密度(ρ_b)。孔隙率(ε)为颗粒中的孔隙与颗粒之间的孔隙所占容积与颗粒所占总体积之比。

$$\varepsilon = \frac{\rho_t - \rho_b}{\rho_t}$$

2.2.3 干燥失重与吸湿度的测定 使用红外水分测定仪,取颗粒 1 g 放入样品盘中,测定至恒重,读取结果,计算干燥失重。取干燥的称量瓶先放于干燥器中恒重,取得测颗粒平铺于称量瓶中,敞口放于装有饱和氯化钠溶液(相对湿度 75%)的干燥器中,24 h 后测定吸湿度。

2.2.4 流动性与压缩性的测定 将颗粒于漏斗上方缓缓倒下,直到锥形不再变化,测定锥体高 h 和底半径 r ,按 $\alpha = \arctg(h/r)$ 计算休止角(α)。Hausner 比值 > 1.5 时粉体为黏性粉体,流动性和填充性较差; < 1.2 时则表示粉体流动性和填充性良好^[6]。Hausner 比值 $= \rho_k / \rho_b$,式中 ρ_k 为轻敲密度, ρ_b 为松密度。压缩度(C_p)指数为 5% ~ 10% 时,粉末流动

性极好,12% ~ 16% 时粉末流动性良好,18% ~ 21% 时粉末流动性一般,23% ~ 28% 时粉末流动性较差^[7-8]。按公式 $C_p = (\rho_k - \rho_b) / \rho_k \times 100\%$ 计算。

2.3 片剂抗张强度(TS)的测定 TS 系指单位面积的破碎力,按 $TS = 2F / (\pi \times D \times L) \times 100\%$ 计算,式中 F 为片剂的径向破碎力, D 为片剂直径, L 为片

剂厚度。硬度和 TS 都可反映物料的结合力和可压性,其中 TS 可消除面积的影响,更有实际参考意义^[9]。将不同批次颗粒在相同条件下压片,称取颗粒 3.5 g,压力 18 kN,在 11 号冲模下压片,片剂厚度控制在 3.2 mm。将成型的片剂于 YPD-300C 型智能片剂硬度测定仪中测定硬度,计算 TS,见表 1。

表 1 颗粒粉体学性质与制成片剂后对应的抗张强度

Table 1 Particle powder properties and corresponding tensile strength after Sanye tablets being prepared

样品	进风温度 / $^{\circ}\text{C}$	黏合剂流速 / $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	雾化压力 / MPa	黏合剂质量分数 /%	休止角 / $^{\circ}$	含水量 /%	松密度 / $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	Hausner 比值	压缩度 /%	吸湿度 /%	真密度 / $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	孔隙率 /%	平均粒径 / mm	抗张强度 / MPa
1	50.0	0.2	1.5	2.0	23.25	1.69	0.352	1.437	30.43	0.100	1.546	77.2	0.325	2.922
2	50.0	0.5	2.0	5.0	28.30	1.75	0.294	1.574	36.46	0.104	1.526	80.7	0.235	3.072
3	50.0	0.7	2.5	8.0	27.80	2.77	0.290	1.577	36.59	0.092	1.545	81.2	0.215	3.134
4	60.0	0.2	2.0	8.0	28.10	2.31	0.300	1.586	36.94	0.094	1.544	81.2	0.400	2.862
5	60.0	0.5	2.5	2.0	27.55	3.04	0.288	1.677	40.35	0.094	1.580	81.0	0.378	2.950
6	60.0	0.7	1.5	5.0	27.60	2.46	0.357	1.341	25.42	0.084	1.586	81.9	0.250	3.036
7	70.0	0.2	2.5	5.0	28.55	3.02	0.219	2.294	56.40	0.094	1.470	75.7	0.582	2.007
8	70.0	0.5	1.5	8.0	31.25	2.61	0.230	1.849	45.92	0.107	1.473	85.1	0.198	3.488
9	70.0	0.7	2.0	2.0	30.15	3.30	0.406	1.065	60.80	0.110	1.478	84.4	0.300	3.843

2.4 辨识关键质量属性 采用 MATLAB R2014a 软件单因变量偏最小二乘回归模型对数据进行分析,9 批颗粒的粉体学性质作为自变量,TS 作为因变量,标准化处理后进行回归,各因素在偏最小二乘回归中的系数见图 1,系数最大的 2 个因素为孔隙率和平均粒径。如果因素在构造成分时贡献越大,成分在构造因变量时作用越大,则因素在最终偏最小二乘回归中的系数就会越大^[10]。说明孔隙率和平均粒径在影响抗张强度方面作用最大。一般说来,颗粒的总孔隙率越大,压片时颗粒有更大空间进行重排,即有更多的变形空间,因此颗粒之间有更多的接触点,可以压出更强的片剂;颗粒粒度越大,颗粒之间相互作用的面积越小,片剂的强度越差^[11]。从系数图可知,孔隙率与 TS 呈正相关,中值粒径与 TS 呈负相关,与实际相吻合。

利用 SIMCA-P 14 软件对上述数据运用正交偏最小二乘法(OPLS)模型进行分析。首先进行特异点检查,见图 2,如果有若干样本点落在椭圆之外,则认为这些点是特异点,所有样本点均为正常样本点。继续对各因素重要性排序,每个自变量在解释因变量时的作用大小,可以用变量投影重要性(VIP)来测度,见图 3。如果 $VIP > 1$,则在解释因变量时有更加重要的作用。结果发现 VIP 从大到小排

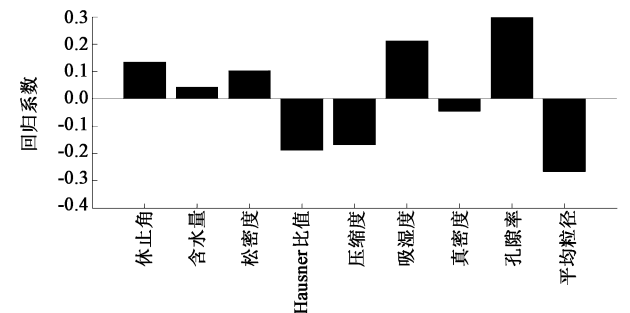


图 1 各因素在偏最小二乘回归方程中的系数

Fig. 1 Coefficients of each factor in partial least squares regression equation

序为孔隙率 > 平均粒径 > Hausner 比值 > 松密度 > 吸湿度 > 休止角 > 压缩度 > 含水量 > 真密度,其中孔隙率、平均粒径和 Hausner 比值 3 个因素的 VIP 均 > 1。SIMCA-P 14 软件还可给出回归方程拟合质量图,见图 4。 R^2 代表预测决定系数,此值越接近 1 表明模型的预测能力越强,计算 $R^2 = 0.949$,表明建立的回归模型有很好的预测能力。综上分析,得到颗粒粉体学性质在影响 TS 中的重要性排序,其中孔隙率、平均粒径、吸湿度和 Hausner 比值均为较重要因素。由于流化床制粒无法对所有因素同时进行控制,需要选取几个最为重要且有代表性的因素作为关键质量属性。其中 Hausner 比值为流动性因素,

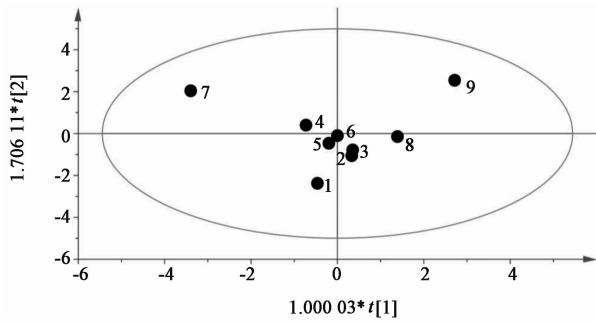


图 2 样本的特异点检查

Fig. 2 Specific point examination of samples

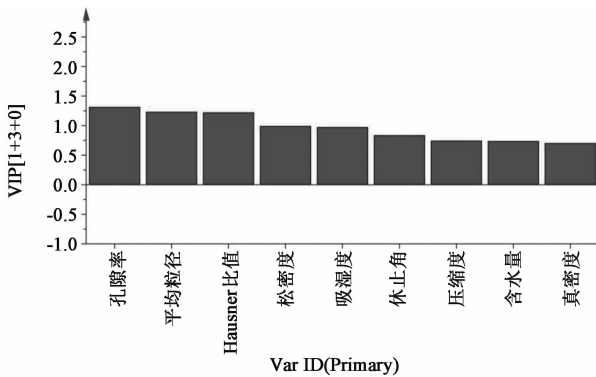


图 3 各因素在偏最小二乘模型中的 VIP 直方图

Fig. 3 VIP histograms of each factor in partial least squares model

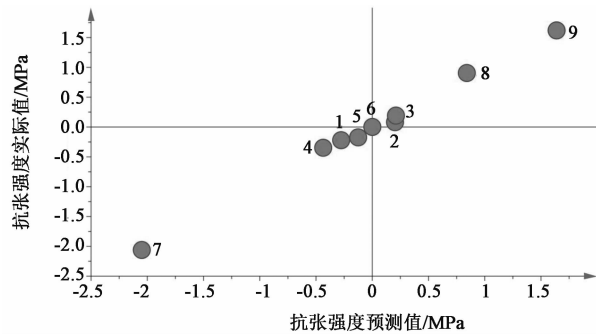


图 4 偏最小二乘模型的回归方程拟合质量

Fig. 4 Fitting quality of regression equation in partial least squares model

受到颗粒大小、孔隙率的影响；相同处方条件制备的颗粒，孔隙率越大，与空气接触面积越大，吸湿性越强。再结合流化床制粒特点——进风温度、进风量、黏合剂流速、雾化压力等工艺条件的不同均会对颗粒的粒径大小产生影响；黏合剂喷入量大，制得的颗粒牢固，孔隙率低；喷入少，制得的颗粒松散，孔隙率高。故确定关键质量属性为孔隙率和中值粒径。

2.5 设计空间的确立 QbD 的最终目的是找到合适的设计空间，即在充分理解了产品和工艺的基础上，确定输入变量与过程参数之间的多维空间组合，

用于保证工艺的品质和产品的质量^[12]。在确定关键质量属性的基础上，以 9 批颗粒的 ε 和 D_{50} 为自变量，相应的 TS 为因变量，采用 Design Expert 8.0 软件进行模型拟合，得拟合方程 $TS = 378.4 - 8.6A - 195.7B + 2.2AB + 0.05A^2 + 25B^2$ ，其中 A 为孔隙率， B 为中值粒径。仿照人用药品注册技术要求国际协调委员会 (ICH) Q8 附录 II 中 2 个例子对设计空间的表达方式^[13-14]，分别绘制 TS 的影响曲线，见图 5，6。一般认为，普通片剂的 TS 在 1.5 ~ 3.0 MPa 为好^[15]。图 6 中标出 TS = 3 MPa 的等高线，因此设计空间的范围在黑色边框之内，满足条件的自变量范围为孔隙率 75.7% ~ 78.2%， D_{50} 0.390 ~ 0.582 mm。

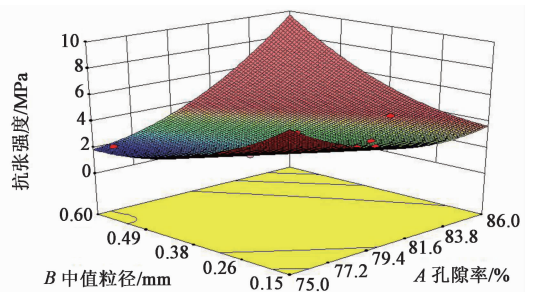


图 5 三叶片抗张强度与孔隙率、中值粒径的响应曲面

Fig. 5 Response surface diagrams of tensile strength and porosity, median particle size of Sanye tablets

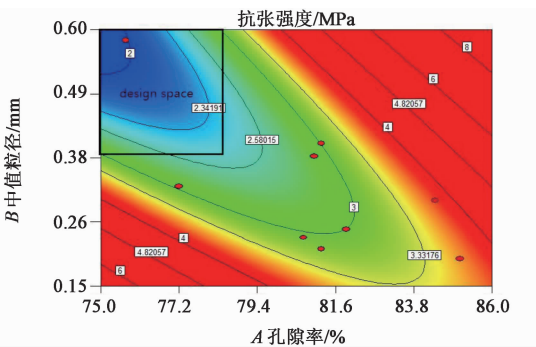


图 6 三叶片抗张强度的等高线

Fig. 6 Contour map of tensile strength of Sanye tablets

3 讨论

本实验采用 QbD 理念将产品质量的控制提前至生产过程阶段，为保证片剂 TS 达标，控制颗粒的粉体学性质分别为 $75.7\% < \text{孔隙率} < 78.2\%$ ， $0.390 \text{ mm} < D_{50} < 0.582 \text{ mm}$ ，可为进一步控制流化床的工艺条件提供依据，使生产过程更加明确、可控。

在研究粉体学性质与片剂 TS 间关系时，选择了 OPLS 进行回归，得到了粉体学性质对 TS 影响程度

的排序,其中孔隙率与 D_{50} 是主要影响因素。由于影响中药片剂成型的各个粉体学性质之间存在多重相关性,例如本实验中松密度、压缩度和 Hausner 比值之间有较高的相关度,但是为了不遗漏重要数据,使分析结果更加全面,多数分析人员会选择尽可能多地收集数据。然而运用常规的分析方法存在这样的问题——相关度高的几个因素加和起来使得主要因素的参数估计比实际值偏小。选择 OPLS 对成分提取后再进行回归,可以很好地解决这个问题,对自变量进行提取整合,筛选出对因变量解释最强的几个主成分,很好地过滤了不相关因素。

本研究通过 OPLS 探讨三叶片流化床制粒的粉体学性质与 TS 之间的关系,辨识出关键质量属性并确立了颗粒质量方面的设计空间。本文的不足之处在于仅建立了输入变量的设计空间,由于设计空间是关于输入变量和工艺参数组成的多维空间,在明确了关键质量属性范围的基础上,为后续确立流化床工艺参数的设计空间提供了实验依据。

[参考文献]

[1] 冯怡,洪燕龙,鲜洁晨,等. 基于 QbD 理念的中药新药成型工艺研发模式的探讨[J]. 中国中药杂志,2014, 39(17):3404-3408.

[2] Pallagi E, Karimi K, Ambrus R, et al. New aspects of developing a dry powder inhalation formulation applying the quality-by-design approach[J]. Int J Pharm, 2016, 511(1):151-160.

[3] 姜佳,刘虹,李雪茹,等. HPLC-MS/MS 法测定三叶片中 1-脱氧野尻霉素的含量[J]. 天津中医药大学学报,2013,32(3):161-163.

[4] 王晨光,邓丽,施春阳,等. 药物粉体可压性影响因素及改善策略[J]. 中国药学杂志,2013,48(11):

845-849.

[5] 蒋国兴. 偏最小二乘回归方法(PLS)在短期气候预测中的应用研究[D]. 南京:南京信息工程大学,2007.

[6] Otsuka T, Iwao Y, Miyagishima A, et al. Application of principal component analysis enables to effectively find important physical variables for optimization of fluid bed granulator conditions[J]. Int J Pharm, 2011, 409(1/2): 81-88.

[7] Kumar V, de la Luz Reus-Medina M, YANG D. Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based pharmaceutical aid [J]. Int J Pharm, 2002, 235(1/2):129-140.

[8] 高春生,王玮,黄健,等. 直接压片辅料-Cellactose® 80 的粉体学性能评价[J]. 中国药学杂志,2007,42(2): 128-131.

[9] 杨明. 中药药剂学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:262.

[10] 王惠文. 偏最小二乘回归方法及其应用[M]. 北京:国防工业出版社,1999:204.

[11] 王晋,张汝华,马晓光,等. 高速搅拌制粒工艺与片剂抗张强度的关系[J]. 中国医药工业杂志,1999,30(9):391-395.

[12] 王璐. 基于质量源于设计的中药质量分析方法研究[D]. 杭州:浙江大学,2015.

[13] 崔雅华,王茜,徐冰,等. 质量源于设计:基于知识组织的中药生产潜在关键工艺参数的辨识[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(15):1-8.

[14] 王明娟,胡晓茹,戴忠,等. 新型的药品质量管理理念“质量源于设计”[J]. 中国新药杂志,2014,23(8): 948-954.

[15] 崔福德. 药剂学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:265.

[责任编辑 刘德文]