

# 基于QbD理念的茶碱凝胶骨架缓释片处方工艺设计与优化<sup>Δ</sup>

姜希伟\*, 费云扬, 连桂玉, 项荣武, 翟菲, 蒋宇琨, 车鑫<sup>#</sup>(沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)18-2502-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.18.10

**摘要** 目的:基于“质量源于设计”(QbD)理念设计并优化茶碱亲水凝胶骨架缓释片(简称为“自制缓释片”)的处方工艺。方法:确定稀释剂类型、片径、黏合剂性质(即不同黏合剂种类的占比)、黏合剂用量作为关键工艺参数(CPPs),将自制缓释片与市售参比制剂溶出曲线的相似因子以及其在不同时间点的累积释放度作为关键质量属性(CQAs),采用L<sub>18</sub>(3<sup>4</sup>)正交表进行设计和试验;对试验结果建立二次多项式回归模型,利用Modde 12.0软件通过最优模型进行计算并获得设计空间及其可接受范围(PAR),以确定自制缓释片的最优处方工艺,并对所得工艺进行验证试验和蒙特卡洛模拟验证。结果:获得吻合度、精确度、有效性、重现性均较好的最优模型,能较好地拟合CQAs和CPPs之间的关系;进一步计算获得设计空间及其PAR值[稀释剂最优值为乳糖;片径为9.07~9.33 mm,最优值为9.20 mm;羟丙甲基纤维素(HPMC)K4M占HPMC总量的比例为0.50~0.83,最优值为0.80;HPMC总量为0.036 0~0.041 3g/片,最优值为0.038 7 g/片],并确定其优处方工艺为茶碱质量占比50%、HPMC K4M质量占比15.48%、HPMC K100M质量占比3.87%,其余部分使用乳糖作为稀释剂,制片后片径为9.20 mm。验证结果显示,所制备的茶碱缓释片与参比制剂具有相似的体外释放行为;模拟产生的95%以上的结果都在上、下限范围内。结论:基于QbD理念建立的茶碱缓释片处方工艺能够符合制剂设计要求,而且在PAR范围内调整CPPs所制备的产品能够符合CQAs的要求,表明QbD理念用于缓控释制剂处方工艺的设计和优化具有科学性和有效性。

**关键词** 茶碱;亲水凝胶骨架缓释片;质量源于设计;关键质量属性;关键工艺参数;正交试验;设计空间;处方;工艺;优化

- 1538-1542.
- [7] 夏媛媛,杨祖勤,朱伊婷,等. UPLC-MS/MS研究抗肿瘤化合物HK-7在不同种属肝微粒体中的代谢稳定性和代谢酶表型[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(2): 178-183.
- [8] 王海蓉,李小彬,杨楸楠,等. UPLC-MS/MS研究披针灰叶素B在不同种属肝微粒体中的代谢稳定性及代谢酶表型[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 124-128.
- [9] 潘洁,陆苑,孙佳,等. 艾迪注射液对体外人和大鼠肝微粒体中CYP<sub>450</sub>酶的抑制作用[J]. 中成药, 2016, 38(11): 2332-2337.
- [10] ZHOU S, GUO C, SHI F, et al. Application of an ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-orbitrap high-resolution mass spectrometry for the rapid screening, identification and quantification of illegal adulterated glucocorticoids in herbal medicines[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016. DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.10.010.
- [11] 陈勇,沈少林,陈怀侠. HPLC-ESI-ITMS<sup>®</sup>法鉴定麻黄碱及其大鼠体内主要代谢产物[J]. 药学学报, 2005, 40(9): 838-841.
- [12] WANG Y, HE S, CHENG X, et al. UPLC-Q-TOF-MS/MS fingerprinting of traditional Chinese formula SiJunZiTang [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.02.021.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[S]. 2015年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 363-368.
- [14] 杨洋,李静,肖涛,等. 阿德福韦混酯衍生物体外代谢及稳定性研究[J]. 中国药科大学学报, 2018, 49(6): 699-705.
- [15] 陈瑞,张丽,蔡进,等. 新型胰岛素增敏剂ZG02在大鼠肝微粒体中的代谢稳定性研究[J]. 中国药房, 2018, 29(24): 3359-3363.
- [16] QI Y, LI S, PI Z. Chemical profiling of Wu-tou decoction by UPLC-Q-TOF-MS[J]. *Talanta*, 2014. DOI: 10.1016/j.talanta.2013.09.054.
- [17] MA HY, YANG JD, HOU J, et al. Comparative metabolism of DDAO benzoate in liver microsomes from various species[J]. *Toxicol In Vitro*, 2017. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.06.020.
- [18] 刘昌孝. 发展药物代谢和药物动力学, 迎接生物技术发展新时代的挑战[J]. 药学进展, 2018, 42(8): 4-6.
- [19] 李小彬. 抗肿瘤化合物F18的肝微粒体体外代谢和大鼠体内代谢研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- (收稿日期: 2019-01-24 修回日期: 2019-07-06)  
(编辑: 张元媛)
- <sup>Δ</sup> 基金项目: 辽宁省自然科学基金指导计划(No.20170540845); 辽宁省教育厅高校基本科研课题项目(No.2017WQN03); 辽宁省教育厅科学技术研究项目(No.201610163L31); 辽宁省社会科学规划基金项目(No.L16BJY032)
- \* 讲师, 硕士。研究方向: 临床试验数据统计分析、药物实验设计。电话: 024-43520361。E-mail: jiangxiwei810616@163.com
- <sup>#</sup> 通信作者: 副教授, 硕士生导师, 博士。研究方向: 药物可持续生产技术、药物新剂型。电话: 024-43520361。E-mail: chexin98@alinyun.com

## Design and Optimization of the Formulation and Technology of Theophylline Gel Matrix Sustained-release Tablets Based on QbD Concept

JIANG Xiwei, FEI Yunyang, LIAN Guiyu, XIANG Rongwu, ZHAI Fei, JIANG Yukun, CHE Xin (College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To design and optimize the formulation and technology of Theophylline hydrophilic gel matrix sustained-release tablets (self-made sustained-release tablets for short) based on the concept of "Quality by Design" (QbD). METHODS: Diluent type, tablet diameter, the property of adhesive (ratio of different adhesive types), the amount of adhesive were regarded as critical process parameters (CPPs). Similarity factor of dissolution curves of self-made Theophylline sustained-release tablets and reference preparation and its accumulative release rate at different time points were regarded as critical quality attributes (CQAs).  $L_{18}(3^4)$  orthogonal tablet was adopted for design and trial, and secondary polynomial regression model was established. By using Modde 12.0 software, the design space and its acceptable range (PAR) were calculated through the optimal model. The optimal formulation and technology of Theophylline sustained-release tablets was determined, and validation test and Monte Carlo simulation verification were conducted. RESULTS: The optimal model with good coincidence, accuracy, validity and reproducibility was obtained, which could better fit the relationship between CQAs and CPPs. The design space and PAR value were obtained by further calculation (The optimum value of diluent was lactose; tablet diameter was 9.07-9.33 mm, and the optimal value was 9.20 mm; ratio of HPMC K4M to HPMC was 0.50-0.83, and the optimal value was 0.80; total amount of HPMC was 0.036 0-0.041 3 g per tablet, and the optimal value was 0.038 g per tablet). The optimal formulation and technology included that ratio of theophylline, HPMC K4M and HPMC K100M were 50%, 15.48% and 3.87%, respectively; the rest was filled with lactose and the diameter of the tablet was 9.20 mm. The results of validation confirmed that self-made Theophylline sustained-release tablets had similar *in vitro* release behavior compared with reference preparation. CONCLUSIONS: Based on the concept of QbD, the formulation and technology of Theophylline sustained-release tablets can meet the requirements of design, and the CPPs can be adjusted within the PAR range to meet the requirements of CQAs. This shows that the QbD concept is scientific and effective in the design and optimization of the formulation and technology of sustained and controlled release preparations.

**KEYWORDS** Theophylline; Hydrophilic gel matrix sustained-release tablets; Quality by design; Critical quality attributes; Critical process parameters; Orthogonal test; Design space; Formulation; Technology; Optimization

“质量源于设计”(Quality by Design, QbD)理念最早于2004年由美国FDA提出,其旨在通过处方工艺设计生产,从而确定影响产品关键质量属性(Critical quality attributes, CQAs)的关键工艺参数(Critical process parameters, CPPs),并通过控制CPPs的范围,使生产出来的药品达到预定的质量标准<sup>[1]</sup>。QbD强调产品质量来源于其生产前设计,而非对已有产品的检测。在传统的产品设计生产理念下,产品质量极度依赖产品的检测把控,而QbD的理念则很好地克服了上述问题<sup>[2]</sup>。目前, QbD理念在一些传统剂型的工艺筛选和处方优化中已有应用,但将其用于对释放性能要求较严格的缓控释剂生产罕见报道。

茶碱(Theophylline)是一种甲基嘌呤类药物,在治疗支气管扩张、抗炎、调节免疫等方面具有确切的效果<sup>[3]</sup>。临床常用的剂型为氨茶碱片(100 mg/片),每日需服用3次,频繁给药常导致患者体内血药浓度波动大、疗效不稳定等现象<sup>[4]</sup>;而且,当茶碱的血药浓度超过20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,还会引起如恶心、心悸、心律失常等不良反应<sup>[5]</sup>,因此有必要采用缓控释剂型给药。将传统药物设计成缓控释剂可延长有效血药浓度的持续时间,减轻药物突释

带来的不良反应,提高患者服药依从性<sup>[6]</sup>。缓控释骨架片剂是市售口服缓控释剂型的重要组成,其处方组成相对简单且易生产,常采用亲水凝胶骨架作为释放载体。为此,本研究以市售茶碱缓释片为参比制剂,运用QbD理念设计并制备其仿制制剂——茶碱凝胶骨架缓释片(以下简称“自制缓释片”),为基于QbD理念的处方工艺优化和仿制药研发提供方法学参考。本研究通过风险评估确定稀释剂类型、片径、黏合剂性质及用量为CPPs,以自制缓释片与参比制剂释放曲线的相似因子以及其不同时间点的药物释放度为CQAs,采用正交试验设计进行处方工艺筛选,并采用二项式回归分析和设计空间确定最优处方工艺,最终制备获得与参比制剂体外溶出行为相似的自制缓释片,旨在进一步探究QbD理念用于缓控释剂处方工艺设计的科学性和有效性。

### 1 材料

#### 1.1 仪器

FA2004B型电子天平[奥豪斯仪器(常州)有限公司];LSP50型单冲压片机(扬州市诺亚机械有限公司);UV-1000型紫外-可见分光光度计[翱艺仪器(上海)有限公司];RC806D型溶出试验仪(天津市天大天发科技有

限公司)。

## 1.2 药品与试剂

市售茶碱缓释片(参比制剂,白云山光华制药有限公司,批号:H44020002,规格:0.1 g/片);无水茶碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100121-201805,纯度:99%);乳糖(天津市大茂化学试剂厂);无水茶碱原料药(批号:157744,纯度:99%)、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素(HPMC)K4M、HPMC K100M(上海阿拉丁生物科技有限公司);磷酸氢钙、微粉硅胶(本溪普智医药科技有限公司);其余试剂均为分析纯,水为去离子水。

## 2 方法与结果

### 2.1 自制缓释片的制备

拟定自制缓释片的片质量为200 mg,采用湿法制粒法制备。取无水茶碱原料药,过80目筛,取20 g,按相应处方比例加入黏合剂(HPMC K4M、HPMC K100M)和相应稀释剂(乳糖/微晶纤维素/磷酸氢钙),采用等量递加法混合均匀;加入80%乙醇20 mL制备软材,过20目筛制粒;于60℃烘干,过16目筛整粒,加入1%微粉硅胶,混匀;采用单冲压片机以6 t的压力进行压片,即得。

### 2.2 茶碱的含量测定

参照2015年版《中国药典》(四部)通则0401“紫外-可见分光光度法”<sup>[7]</sup>测定茶碱含量。

2.2.1 检测波长的选择 精密称取干燥至恒质量的无水茶碱对照品7 mg,加水配制成7 μg/mL的对照品溶液,采用紫外-可见分光光度计在200~400 nm波长范围内扫描,结果在272 nm波长处有最大吸收;同法测定其余辅料,结果在272 nm波长下均无吸收。因此,本研究选择272 nm为茶碱的检测波长。

2.2.2 线性关系考察 精密称取干燥至恒质量的无水茶碱对照品16 mg,加水配制成160 μg/mL的对照品贮备液;精密吸取该贮备液,加水稀释制成质量浓度分别为1、2、4、8、10、16 μg/mL的系列线性对照品溶液,分别在272 nm波长处测定吸光度。以茶碱质量浓度( $c$ , μg/mL)为横坐标、吸光度( $A$ )为纵坐标进行线性回归,得回归方程为 $A=0.049c+0.001$ ( $R^2=0.9999$ )。结果表明,茶碱检测质量浓度的线性范围为1~16 μg/mL。

2.2.3 检测限和定量限考察 精密称取乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙各3 000 mg,HPMC K4M、HPMC K100M各500 mg,加水配制成1 000 mL溶液,再以水稀释100倍,制得空白辅料溶液,在272 nm波长处测定吸光度,记录噪音波动范围。另取无水茶碱对照品1 g,以空白辅料溶液1 000 mL溶解并梯度稀释,在272 nm波长处测定吸光度,分别以3、10倍噪音值对应的药物质量浓度作为检测限和定量限。结果显示,茶碱的检测限和定量限分别为15、50 ng/mL。

2.2.4 精密度试验 取“2.2.1”项下7 μg/mL的对照品溶液,在272 nm波长处连续测定6次吸光度。结果,吸光

度值的RSD为0.96%( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

2.2.5 重复性试验 取无水茶碱原料药适量,按“2.2.1”项下方法制备溶液(7 μg/mL),平行6份,在272 nm波长处测定吸光度,并按标准曲线法计算样品含量。结果,茶碱含量的RSD为1.82%( $n=6$ ),表明方法重复性良好。

2.2.6 稳定性试验 取无水茶碱原料药适量,按“2.2.1”项下方法制备溶液(7 μg/mL),于常温、避光的条件下分别放置0、1、2、3、4 h时,在272 nm波长处测定吸光度。结果,吸光度值的RSD为0.83%( $n=5$ ),表明对照品溶液在上述条件下4 h内稳定性良好。

### 2.3 自制缓释片的累积释放度测定及与参比制剂的相似因子计算

按照2015年版《中国药典》(四部)通则0931第二法(浆法)<sup>[7]</sup>测定自制缓释片的累积释放度。以水900 mL为溶出介质,设置转速为50 r/min、温度为37℃,分别于0.5、1、2、4、6、8、12 h时取溶出液5 mL,并及时补加等温度、等体积溶出介质。取样液经0.22 μm微孔滤膜滤过后,分别精密量取滤液4、4、2、1.5、1.5、1、1 mL置于10 mL量瓶中,加水稀释并定容。按“2.2”项下紫外-可见分光光度法,以水为空白对照,在272 nm波长处分别测定上述稀释溶液的吸光度,根据“2.2.2”项下回归方程计算其各时间点累积释放度:累积释放度= $[(\text{吸光度值}-0.01)\times\text{溶液体积}/0.049]\times 100\%$ 。

根据释放度测定结果计算自制缓释片与参比制剂释放曲线的相似因子( $f_2$ ): $f_2=50\times\lg\left\{\left[1+\frac{1}{n}\sum_{t=1}^n(R_t-T_t)^2\right]^{-0.5}\times 100\right\}$ ,其中, $n$ 为时间点个数, $t$ 为具体时间点, $R_t$ 为某个时间点时自制缓释片累积释放度, $T_t$ 为某个时间点时参比制剂累积释放度。

### 2.4 自制缓释片处方工艺筛选

2.4.1 CPPs的确定 综合考虑所有当前试验条件下可控的、可能造成影响的变量,通过查询相关文献<sup>[8-10]</sup>和预试验评估各变量风险,最终确定CPPs,详见表1。

2.4.2 自制缓释片处方工艺的筛选 保持低风险因素不变,即设置试验温度为25℃、湿度为50%,采用适量微粉硅胶作为润滑剂,按原料药占比为50%(即质量比,下同)进行制片。从表1中选择风险度高的1个定性变量(稀释剂种类)和3个定量变量[片径、黏合剂性质(即HPMC K4M和HPMC K100M不同配比)、黏合剂用量(即每片中2种HPMC总量)]为CPPs,考察其对自制缓释片体外释放行为的影响。以上述4个CPPs为自变量[稀释剂种类( $X_1$ )、片径( $X_2$ )、HPMC K4M占2种HPMC总量比例(简称为“HPMC K4M比例”, $X_3$ )、HPMC总量( $X_4$ )],以自制缓释片和参比制剂的相似因子( $Y_1$ ,本研究为仿制药研发,故优先考虑相似因子)以及自制缓释片在2、4、6、12 h时的累积释放度(分别为 $Y_2$ 、 $Y_3$ 、 $Y_4$ 、 $Y_5$ )这5

表1 风险评估表

Tab 1 Risk assessment table

评估事件	风险度	评估说明
稀释剂种类	高	不同种类的稀释剂理化性质不同,最大区别为稀释剂的疏水性不同。经预试验确定,随着稀释剂的疏水性增加,药物在各时间点累积释放量明显降低,风险度高
片径	高	片径直接影响片剂表面积,而溶质与溶剂的接触面积会直接影响药物释放速度,风险度高
黏合剂性质	高	黏合剂性质会影响药物粉末黏合的紧密程度等,风险度高
黏合剂用量	高	黏合剂用量会影响药物粉末黏合的紧密程度等,风险度高
压片情况	高	压片的压力变化会导致片剂出现裂片、松片等问题,直接影响药物释放情况,风险度高
其他辅料	低	其他辅料如微晶硅胶为便于制片而加入,在片剂中含量低,对药物释放影响较小,风险度低
制片温湿度	低	处方中各成分在常温下稳定且无极易吸水物质,温湿度影响较小,风险度低
原料药占比	低	通过预试验发现,由于释放量以百分比体现,原料药占比在一定范围内变化对药物释放行为影响很小,风险度低

个CQAs作为因变量,根据 $L_{18}(3^4)$ 正交表进行设计和试验。各变量及水平见表2,正交试验设计及结果见表3 [注:2015年版《中国药典》(二部)中该制剂项下考察的是2、6、12 h时的累积释放量<sup>[11]</sup>,故对4 h时的累积释放量未作明确要求,也未作后续建模及评价;正交试验中含3次中心点平行试验]。

表2 变量及水平

Tab 2 Variables and levels

变量	水平		
	低	中	高
自变量(CPPs)			
$X_1$	乳糖、微晶纤维素、磷酸氢钙		
$X_2, \text{mm}$	8	9	10
$X_3$	0.5	0.75	1
$X_4, \text{g/片}$	0.02	0.04	0.06
因变量(CQAs)	最小值	目标	最大值
$Y_1$	50	100	100
$Y_2, \%$	20	30*	40
$Y_3, \%$	未规定	未规定	未规定
$Y_4, \%$	40	52.5*	65
$Y_5, \%$	70	85*	100

注:“\*”目标值取上、下限值的中值

Note: “\*” target value is the medium value of upper and lower limits

对正交试验数据进行方差分析,结果见表4。由表4中显著性检验结果可知,在当前试验条件下除了 $X_2$ 对 $Y_5$ 及 $X_3$ 对 $Y_5$ 的影响不具有统计学意义( $P>0.05$ )外,其他因素的影响均有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 2.5 自制缓释片最优处方工艺的确定

建立CQAs和CPPs之间的二次多项式回归模型,以使模型预测值趋近于实测值。根据所建模型预测获得各工艺参数组合下的质量属性,并计算得到设计空间,然后根据设计空间确定最优处方工艺。

2.5.1 回归模型的建立 采用Modde 12.0软件建立因变量-自变量的二次多项式回归模型,其表现形式为 $y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + b_{23}x_2x_3 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{33}x_3^2$ 。其中, $y$ 是与每个CQA相关联的响应值, $b_0$ 是截距, $b_1 \sim b_{33}$ 等是各模型项的回归系数, $x_1 \sim x_3$ 等为线性效

应项, $x_1x_2$ 、 $x_1x_3$ 、 $x_2x_3$ 等为交互作用项, $x_1^2 \sim x_3^2$ 等为二次效应项。

表3 正交试验设计及结果

Tab 3 Design and results of orthogonal test

实验号	$X_1$	$X_2, \text{mm}$	$X_3$	$X_4, \text{g/片}$	$Y_1$	$Y_2, \%$	$Y_3, \%$	$Y_4, \%$	$Y_5, \%$
N1	乳糖	8	0.5	0.02	76.47	29.22	47.66	65.91	100.41
N2	乳糖	9	0.75	0.02	72.76	30.17	49.36	69.22	104.02
N3	乳糖	10	1	0.02	65.12	38.21	61.18	82.24	101.52
N4	磷酸氢钙	8	0.5	0.02	63.14	23.50	35.23	46.51	66.84
N5	磷酸氢钙	9	0.75	0.02	65.52	24.44	36.82	48.52	68.93
N6	磷酸氢钙	10	1	0.02	73.38	28.08	42.36	54.62	71.54
N7	微晶纤维素	8	0.75	0.02	94.80	34.20	49.68	66.51	91.45
N8	微晶纤维素	9	1	0.02	67.87	38.32	56.40	83.32	101.44
N9	微晶纤维素	10	0.5	0.02	62.50	48.84	66.55	82.11	95.66
N10	乳糖	8	1	0.06	75.53	25.83	40.40	56.06	79.94
N11	乳糖	9	0.5	0.06	57.16	18.53	30.08	40.50	63.49
N12	乳糖	10	0.75	0.06	68.11	25.29	38.51	50.56	71.56
N13	磷酸氢钙	8	0.75	0.06	56.51	20.38	30.58	40.00	59.65
N14	磷酸氢钙	9	1	0.06	59.94	21.20	32.93	43.59	65.23
N15	磷酸氢钙	10	0.5	0.06	60.30	21.71	34.32	45.81	63.77
N16	微晶纤维素	8	1	0.06	67.08	24.02	36.77	48.66	74.29
N17	微晶纤维素	9	0.5	0.06	60.84	21.48	33.37	44.49	64.67
N18	微晶纤维素	10	0.75	0.06	63.48	23.16	35.63	47.96	68.28
N19	乳糖	9	0.75	0.04	73.57	23.34	39.32	54.29	85.15
N20	乳糖	9	0.75	0.04	70.64	22.77	37.99	51.82	80.95
N21	乳糖	9	0.75	0.04	72.61	23.50	39.17	52.94	82.06

表4 方差分析结果

Tab 4 Results of ANOVA analysis

来源	I类平方和	自由度	平均值平方	F	P	
$X_1$	$Y_1$	198.735	2	99.367	44.535	0.022
	$Y_2$	220.817	2	110.409	749.888	0.001
	$Y_3$	380.392	2	190.196	358.432	0.003
	$Y_4$	811.752	2	405.876	265.342	0.004
	$Y_5$	1 469.079	2	734.540	155.074	0.006
$X_2$	$Y_1$	185.544	2	92.772	41.579	0.023
	$Y_2$	129.460	2	64.730	439.643	0.002
	$Y_3$	214.217	2	107.109	201.851	0.005
	$Y_4$	209.046	2	104.523	68.332	0.014
	$Y_5$	15.090	2	7.545	1.593	0.386
$X_3$	$Y_1$	195.419	2	97.709	43.792	0.022
	$Y_2$	37.964	2	18.982	128.923	0.008
	$Y_3$	96.054	2	48.027	90.509	0.011
	$Y_4$	265.690	2	132.845	86.848	0.011
	$Y_5$	152.740	2	76.370	16.123	0.058
$X_4$	$Y_1$	308.636	2	154.318	69.163	0.014
	$Y_2$	487.384	2	243.692	1 655.141	0.001
	$Y_3$	980.368	2	490.184	923.772	0.001
	$Y_4$	1 843.778	2	921.889	602.686	0.002
	$Y_5$	2 033.320	2	1 016.660	214.635	0.005

以 $R^2$ 、 $Q^2$ 模型有效性和重现性对二次多项式进行回归拟合效果评价以优化模型,其中 $R^2$ 表示模型结果与观测结果的吻合度, $Q^2$ 表示模型对试验结果进行预测的精确度。当 $R^2 \geq 0.8$ 、 $Q^2 \geq 0.6$ 、模型有效性指标 $>0.2$ 、模型重现性指标 $>0.85$ 时,则表明所建模型拟合效果较好<sup>[12]</sup>。通过Modde 12.0软件计算获得上述4个模型评价参数值,并按上述模拟效果评价标准筛选出了最优模

型:(1)  $Y_1$ 对应的模型为 $y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+b_3x_3+b_4x_4+b_{12}x_1x_2$ ;  
 (2)  $Y_2$ 对应的模型为 $y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+b_3x_3+b_4x_4+b_{12}x_1x_2x_1+b_{14}x_1x_4x_1+b_{23}x_2x_3+b_{24}x_2x_4+b_{22}x_2^2+b_{33}x_3^2+b_{44}x_4^2$ ;  
 (3)  $Y_3$ 对应的模型为 $y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+b_3x_3+b_4x_4+b_{12}x_1x_2x_1+b_{14}x_1x_4x_1+b_{23}x_2x_3+b_{24}x_2x_4+b_{22}x_2^2+b_{33}x_3^2+b_{44}x_4^2$ ;  
 (4)  $Y_4$ 对应的模型为 $y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+b_3x_3+b_4x_4+b_{14}x_1x_4x_1+b_{23}x_2x_3+b_{24}x_2x_4+b_{33}x_3^2+b_{44}x_4^2$ ;  
 (5)  $Y_5$ 对应的模型为 $y=b_0+b_1x_1+b_2x_2+b_3x_3+b_4x_4+b_{14}x_1x_4x_1+b_{23}x_2x_3+b_{24}x_2x_4+b_{33}x_3^2+b_{44}x_4^2$ 。最优模型对试验实际检测结果的拟合更为精确,通过该模型预测的试验结果也与实际值更接近,故通过该最优模型可以计算得到各CPPs设定值组合下的CQAs预测值。

2.5.2 最优工艺处方的确定 根据人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)技术文件Q8的定义,“设计空间”是指包含输入因子的多维组合和相互作用且已被证明能够提供质量保证的区域,在设计空间内的生产参数变化不需要重新进行审批,只有超出此空间的变化才需要获得批准后再实施生产<sup>[13]</sup>。本研究基于设计空间确定优化工艺处方。根据“2.5.1”项下建立的最优模型,采用Modde 12.0软件求得任意工艺参数组合下的产品质量属性,并通过灰度体现其符合质量要求的概率,综合计算结果汇总成图,即得设计空间,详见图1(注:剖面图中最内圈曲线覆盖的区域就是满足质量要求的设计空间;另根据Modde 12.0软件计算结果,采用乳糖作为稀释剂时设计空间面积更大且可达到最优处方工艺,因此将定性变量 $X_1$ 确定为乳糖以呈现设计空间)。

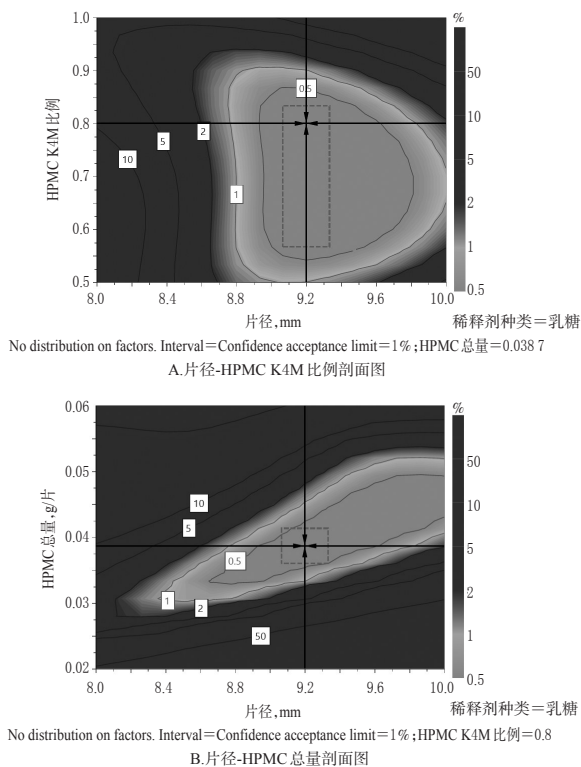


图1 设计空间剖面图

Fig 1 Design space cross sections

可接受范围(PAR)是设计空间内符合质量要求的区域内面积巨大的矩形,其具体体现为过程参数的特征范围,在PAR范围内“进行某参数的改变,同时保持其他参数不变,将生产出符合相关质量标准的材料”<sup>[14]</sup>。采用Modde 12.0软件在设计空间内生成在不损害产品的CQAs前提下所有因素组合的PAR,详见图1(注:图中灰色矩形线框所示)、表5。

表5 可接受范围

Tab 5 Proven acceptable range

因变量	最优值	下限	上限
$X_1$	乳糖		
$X_2$ ,mm	9.20	9.07	9.33
$X_3$	0.80	0.50	0.83
$X_4$ ,g/片	0.0387	0.0360	0.0413

根据表5最优值,并按片质量200 mg计算,得到自制缓释片的最优处方工艺为茶碱占比50%、HPMC K4M占比15.48%、HPMC K100M占比3.87%,其余部分使用乳糖作为填充剂,并加入适量微粉硅胶作为润滑剂,制片后片径为9.20 mm。

2.5.3 最优工艺处方验证 精密称取无水茶碱原料药20 g及辅料适量,依照“2.5.2”项下最优处方工艺制备自制缓释片(生产规模大于100片),并按“2.2”项下方法测定其累积释放度及相似因子。结果,所得缓释片在第2、4、6、12 h时累积释放度分别为27.01%、42.43%、58.34%、84.81%,符合2015年版《中国药典》(二部)对茶碱缓释片规定的“2 h时释放度在20%~40%、6 h时40%~65%、12 h时不低于70%”的释放要求<sup>[11]</sup>;其与参比制剂的相似因子为79.90(>50),表明与参比制剂具有相似的体外释放行为。

为验证模型和优选结果的稳定性,采用Modde 12.0软件对最优工艺处方进行蒙特卡洛模拟(1 000 000次),结果得到各CQAs的累计概率分布图,详见图2(注:由于 $Y_3$ 无对应优化目标,此处略去)。由图2可见,模拟产生的99.5%以上的结果都落在了上下限内,符合稳定性要求,证明了通过设计空间所得最优处方工艺的稳定性良好。

### 3 讨论

本研究将QbD的理念运用到自制缓释片的工艺处方设计过程,首先通过文献研究和风险评估确定CQAs和CPPs;其次采用4因素3水平 $L_{18}$ 正交表进行设计和试验;再次,对试验结果建立了二次多项式回归模型,综合分析了影响自制缓释片释放的CPPs;最后,通过建立设计空间,确定并验证了最优工艺处方为茶碱占比50%、HPMC K4M占比15.48%、HPMC K100M占比3.87%,其余部分使用乳糖作为稀释剂,制片后片径为9.20 mm。验证结果表明,经由该最优工艺处方生产的片剂符合

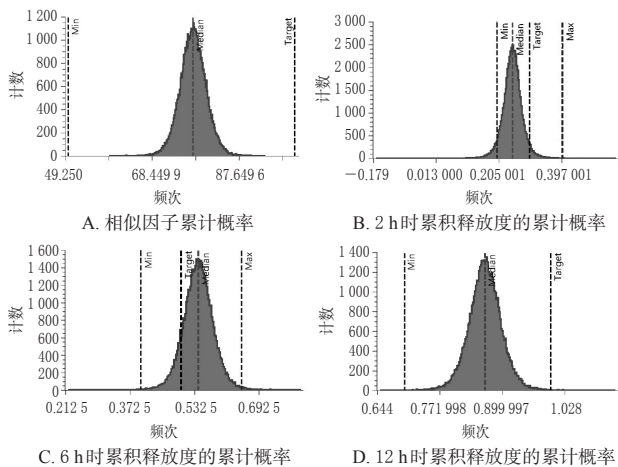


图2 蒙特卡洛模拟累计概率分布图

Fig 2 Cumulative probability distribution plots of Monte-Carlo simulation

2015年版《中国药典》(二部)对茶碱缓释片的释放性能要求<sup>[11]</sup>。而且,由于运用QbD理念进行了工艺处方研究,并通过精确的预测模型得出了设计空间及其PAR。实际生产过程中,只要在PAR范围内调整CPPs,就能保证生产出的制剂能够符合CQAs的要求,克服了传统优化工艺处方生产不够灵活的问题。

此外,本研究通过分析最优模型发现,亲水凝胶骨片的释放过程受各个CQAs的影响是随着时间的延长而逐渐趋于稳定的。其中,片径和稀释剂种类的影响仅存在于缓释片溶出过程的前段,其对水分浸入的速度以及凝胶层尚未形成前药物的释放速度有一定影响;片径和HPMC总量则会影响骨架的形成时间及厚度;稀释剂种类、HPMC总量、HPMC K4M比例之间的交互作用会影响亲水凝胶骨架的强度及药物在骨架中的扩散速度。当稀释剂类型为微晶纤维素、HPMC总量占比低于40%(即低于0.08 g/片)、稀释剂总量占比高于10%(即高于0.02 g/片)时,所制缓释片各时间点累积释放度显著提高,在2 h时出现突释现象,推测为微晶纤维素的崩解作用所导致。在其他条件下,缓释片的释放过程没有出现偏离模型的突释。结合上述现象和模型结果推测,具有理想响应值的HPMC K4M比例为0.80~0.83。

由于实验室压片机设备的条件限制,本研究中使用的单冲压片机压力固定为6 t,而在实际的工厂生产中,不同设备的不同压冲压力对缓释片的释放可能会存在一定影响,从而导致药品的质量出现偏差。在今后的研究中,将进一步考虑生产工艺参数如湿度、温度等对药物质量的影响并进行合理调整,探索建立符合实际生产要求的设计空间。

综上所述,基于QbD理念建立的茶碱缓释片处方工艺能够符合制剂设计要求,而且在PAR范围内调整

CPPs所制备的产品能够符合CQAs的要求,表明QbD理念用于缓控释制剂处方工艺的设计和优化具有科学性和有效性。

### 参考文献

- [1] COLLINS PC. Chemical engineering and the culmination of quality by design in pharmaceuticals[J]. *AICHE J*, 2018, 64(5):1502-1510.
- [2] 陈斌,魏明春,岳淑贤. QbD在药品产业化进程中的应用及有关问题的探索[J]. *上海医药*, 2010, 31(7):46-49.
- [3] KAPOOR S. Theophylline and its direct anti-neoplastic effects[J]. *Respir Med*, 2016. DOI:10.1016/j.rmed.2013.01.021.
- [4] 楼永海,胡大平,孙渊.口服单剂量茶碱缓释片的人体生物等效性评价[J]. *中国药业*, 2004, 13(6):30-31.
- [5] AGGELOPOULOU E, TZORTZIS S, TSIOURANTANI F, et al. Atrial fibrillation and shock: unmasking theophylline toxicity[J]. *Med Princ Pract*, 2018, 27(4):387-391.
- [6] ELWERFALLI AM, GHANCHI Z, RASHID F, et al. New generation of orally disintegrating tablets for sustained drug release: a propitious outlook[J]. *Curr Drug Deliv*, 2015, 12(6):652-667.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:38-40, 121.
- [8] LEE JK, YANG SW, LEE BS, et al. Formulation of sustained-release tablets of felodipine using hydrophilic polymers and non-ionic surfactants[J]. *J Kor Pharm Sci*, 2006, 36(4):271-276.
- [9] 王博,张来华,李苑新,等.亲水凝胶骨架缓释片释药机制评价方法的研究进展[J]. *中国医药工业杂志*, 2009, 40(10):782-786.
- [10] 聂淑芳,刘辉,刘艳丽,等.几种亲水凝胶骨架材料相关性质的比较[J]. *药学学报*, 2011, 46(3):338-343.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:二部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:715-716.
- [12] ERIKSSON L, JOHANSSON E, KETTANEH-WOLD N, et al. *Design of experiments, principles and applications* [M]. 3rd ed. Sweden: Umetrics Academy, 2008:73-75.
- [13] ICH. *International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: 2009. ICH harmonised tripartite guideline: pharmaceutical development Q8(R2)*[C]. ICH, 2009.
- [14] CHAROO NA, SHAMSHER AA, ZIDAN AS, et al. Quality by design approach for formulation development: a case study of dispersible tablets[J]. *Int J Pharm*, 2012, 423(2):167-178.

(收稿日期:2019-04-22 修回日期:2019-08-08)

(编辑:段思怡)