

基于质量源于设计 (QbD) 理念的穿心莲内酯结肠靶向微丸研究

肖传学¹, 高展^{2*}, 苏娟², 王征¹

1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300402

摘要: **目的** 基于质量源于设计 (QbD) 理念优化穿心莲内酯结肠靶向微丸。**方法** 采用累积体外释放度为评价指标, 利用单因素考察与危害分析对穿心莲内酯结肠靶向微丸丸芯及包衣工艺进行研究, 并采用星点设计-响应面法对增塑剂用量、老化时长及包衣增重 3 个关键因素进行优化与预测。**结果** 最佳包衣工艺参数: 增塑剂用量为 3 g, 包衣增重为 20%, 老化时长为 1 h。经工艺验证, 最佳制剂工艺在酸阶段 (0.1 mol/L HCl) -缓冲盐阶段 (pH 6.0) 累积体外释放率 6.9%, 在 pH 7.2 缓冲盐阶段累积体外释放率超过 90%。**结论** 在穿心莲内酯结肠靶向微丸的研究过程中应用 QbD 理念优化是可行的。

关键词: 质量源于设计; 穿心莲内酯; 结肠靶向微丸; 危害分析法; 星点设计-响应面法

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)22-5462-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.22.012

Development of andrographolide colon-targeting release pellets based on quality by design (QbD) approach

XIAO Chuan-xue¹, GAO Zhan², SU Juan², WANG Zheng¹

1. College of Pharmacology Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. Tasly Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300402, China

Abstract: **Objective** To optimize andrographolide pellet by using a quality by design (QbD) approach. **Methods** Using the cumulative *in vitro* release as evaluation index, the single-factor investigation and hazard analysis were used to study the core and coating process of andrographolide colon-targeting pellets, and the central composite design-response surface method was used to optimize and predict the three key factors of plasticizer dosage, aging time, and coating weight gain. **Results** The optimum coating process parameters were as following: plasticizer dosage of 3 g, coating weight gain of 20%, and aging time of 1 h. The process had been verified that the optimal formulation process had a cumulative *in vitro* release of 6.9% in the acid phase (0.1 mol/L HCl)-buffered salt phase (pH 6.0) and a cumulative *in vitro* release of more than 90% in the pH 7.2 buffered salt phase. **Conclusion** It is feasible to apply the QbD concept optimization in the study of andrographolide colon-targeting pellets.

Key words: quality by design (QbD); andrographolide; colon-targeting release pellets; hazard analysis; CCD-RSM

溃疡性结肠炎和克罗恩氏病均为病因不明的慢性非特异性炎症性疾病 (inflammatory bowel disease, IBD), 多发于结肠。流行病学调查资料显示, IBD 在国内外的发病率逐年增高^[1]。由于病因不明、临床易反复发作、无特异性根治措施, IBD 被 WHO 列入难治病症^[2]。

穿心莲内酯为爵床科穿心莲属植物穿心莲 *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees 中提取得到

的二萜内酯类化合物, 是穿心莲的主要有效成分之一, 具有抗病原微生物、解热、抗炎、改善机体免疫、保肝利胆、抗肿瘤等作用, 被誉为天然抗生素药物^[3-6]。研究表明, 穿心莲内酯通过抑制核转录因子- κ B (NF- κ B) 与 DNA 连接发挥抗炎作用, 局部灌肠对溃疡性结肠炎和克罗恩氏病具有较好的治疗作用^[5]。目前市售有多种穿心莲内酯的普通口服制剂 (如穿心莲片、穿心莲胶囊等), 其治疗结肠病变

收稿日期: 2019-06-19

作者简介: 肖传学 (1974—), 男, 工程师, 从事中药材及中药制剂生产质量控制与已上市中药质量标准提高研究。

Tel: (022)26736882 E-mail: xcx@tasly.com

*通信作者 高展 (1980—), 男, 高级工程师, 从事中药材及中药制剂质量控制与标准研究。Tel: (022)26736501 E-mail: gaozhan@tasly.com

只能经胃肠道消化吸收入血，分布在结肠部位的药物浓度较低，难以发挥局部抗炎疗效，而单纯提高药物剂量又会导致毒性增加。临床上虽有采用灌肠给药方式，但灌肠给药极不方便，临床应用受到极大限制。

pH 依赖型结肠靶向多单元释药系统^[7-11]是针对人体胃肠道不同部位具有不同 pH 环境，通过包裹 pH 敏感型包衣材料，使制剂不溶于上消化道而仅在结肠部位溶解释放的制剂。相比于常规口服一单元释药系统，pH 依赖型结肠靶向多单元释药系统可使药物在结肠部位定点释放，增加局部药物浓度，多单元释药系统增加与结肠部位接触面积，进一步提高了药物的作用，制剂受个别单元释药影响小，保证了制剂的释药行为的一致性。

质量源于设计 (quality by design, QbD) 是以预先设定的目标产品质量特性为研发起点，在了解关键物质属性和关键工艺参数基础上，建立能满足产品性能且工艺稳健的设计空间，根据设计空间，建立质量风险管理，确立质量控制策略和药品质量体系^[12-16]。本实验基于 QbD 理念研究穿心莲内酯结肠靶向释药微丸的处方与工艺，为炎症性肠病的临床治疗提供新的选择。

1 仪器与材料

Waters-UPLC 超高效液相色谱系统，Waters 公司；BS210S 电子天平，北京赛多利斯仪器系统有限公司；S220pH 计，梅特勒-托利多公司；Agilent 708 DS 全自动溶出仪，安捷伦科技有限公司；YQ300-2 气流粉碎机，上海赛山粉体机械制造有限公司；Mini250 型低温挤出滚圆机，深圳信宜特公司；FBM3-15 沸腾制粒包衣机，浙江小伦制药机械有限公司。穿心莲内酯，批号 151005，质量分数 >98.0%，成都通德药业有限公司；穿心莲内酯对照品，含量

测定用，批号 110797-201108，质量分数 >99.7%，中国食品药品检定研究院；盐酸、磷酸二氢钠、氢氧化钠、磷酸二氢钾、磷酸，天津风船化学试剂有限公司；十二烷基硫酸钠 (SDS)，西格玛公司；甲醇、乙腈，色谱纯，欧姆尼科技有限公司；微晶纤维素 (MCC)，批号 1507011，旭化成株式会社；卡拉胶 GP911NF，批号 60113051，上海商贸公司；泊洛沙姆 188，批号 WPAK524B，巴斯夫公司；尤特奇 L100 (批号 B140907231)、L30D-55 (批号 B140814378)、S100 (批号 B140705004)，德国赢创工业有限公司；交联羧甲基纤维素钠 (艾迪速)，批号 TN14827344，FMC BioPolymer 公司；羧甲基纤维素钠 (CMS-Na)，批号 20150534，湖州展望药业有限公司；卡拉胶 (食品级)，批号 1510027，徐州丰瑞生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 建立穿心莲内酯结肠靶向释药微丸的目标产品质量概况 (quality target product profile, QTPP) 与关键质量属性 (critical quality attributes, CQA)

通过相关研究文献的调研，结合前期药理实验，确定本制剂的剂型设计、规格、包装形式等，建立了穿心莲内酯结肠靶向释药微丸的 QTPP，见表 1。

根据表 1 中穿心莲内酯结肠靶向释药微丸的 QTPP，结合前期预试验的经验，识别建立本制剂的 CQA，见表 2。

2.2 穿心莲内酯结肠靶向释药微丸的制备

穿心莲内酯结肠靶向释药微丸采用挤出滚圆法制备丸芯后，包衣，装胶囊。先将处方量的穿心莲内酯、泊洛沙姆与卡拉胶混合均匀，加入处方量的纯化水制软材，采用挤出滚圆机将软材以 30 r/min 的转速挤出后滚圆 (第 1 段转数为 500 r/min，滚圆 10 s；第 2 阶段转数为 900 r/min，滚圆 50 s)。滚圆

表 1 穿心莲内酯结肠靶向释放微丸 QTPP

Table 1 QTPP of andrographolide colon-targeting release pellets

要素	目标理解
适应症	炎症性肠病 (溃疡性结肠炎及克罗恩氏病)
剂型	胶囊剂
剂型设计	多单元释药胶囊 (微丸或微片胶囊)
处方组成	穿心莲内酯、功能性辅料
给药途径	口服
规格与剂量	150 mg 活性药用成分 (active pharmaceutical ingredient, API)/次
药品质量属性	参照 USP35 Official MonographHs: Mesalamine Extended-Release Capsules 相关各项检测
包装形式	待定

表 2 穿心莲内酯结肠定位释放制剂 CQA 识别

Table 2 CQA recognition of andrographolide colon-targeting release pellets

质量属性	目标	是否为 CQA	合理性说明
外观	颜色和形状	否	外观与有效性、安全性无关
气味	无难闻气味	否	胶囊剂无明显难闻气味
大小	依据药效及处方工艺设计	否	胶囊型号大小依据药效处方工艺设计, 对有效性和安全性无影响
含量	100%标示量	是	有关物质含量是产品有效性与安全性的决定性因素, 且受处方和工艺影响
体外释放度	结合食物在人体内的转运	是	释放度不符合标准影响药品的生物利用度, 处方或工艺变量会影响溶出曲线
残留溶剂	满足质量要求	否	本品除纯化水外不涉及其他溶剂, 无溶剂残留风险

后的微丸平铺在不锈钢托盘中在烘箱中 60 ℃ 条件下干燥 4 h, 过筛后流化包衣, 装 1 号胶囊。

同法制备不含穿心莲内酯的结肠靶向释药微丸胶囊, 即得空白制剂。

2.3 穿心莲内酯的定量测定

2.3.1 色谱条件 采用 Waters 超高效液相色谱仪; 色谱柱为 Waters Acquity UPLC HSS C₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm); 柱温 50 ℃; 体积流量 0.5 mL/min; 进样量 2 μL; 检测波长 225 nm; 流动相 A 为称取磷酸二氢钾 0.14 g, 加 1 000 mL 超纯水溶解, 加 0.5 mL 磷酸, 混匀, 滤过, 即得, 流动相 B 为甲醇-乙腈 (10:90); 梯度洗脱程序见表 3。

表 3 梯度洗脱程序

Table 3 Gradient elution procedure

t/min	A/%	B/%	t/min	A/%	B/%
0	80	20	6	77	23
2	80	20	7	80	20
4	77	23	10	80	20

2.3.2 对照品溶液的制备 称取穿心莲内酯对照品 15 mg, 精密称定, 至 100 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 超声 25 min, 放冷至室温, 并加甲醇定容至刻度, 摇匀, 即得。

2.3.3 供试品溶液的制备 取本品内容物 30 mg, 精密称定, 至 100 mL 量瓶中, 加甲醇适量, 超声 25 min, 放冷至室温, 并加甲醇定容至刻度, 摇匀, 即得。

2.3.4 专属性试验 取按“2.2”项下方法制备的空白溶剂、空白制剂及穿心莲内酯对照品溶液、供试品溶液, 分别照“2.3.1”项下色谱条件测定, 色谱图见图 1。结果表明, 在本色谱条件下, 辅料及溶剂对穿心莲内酯的测定无干扰。

2.3.5 线性关系考察 精密量取穿心莲内酯对照品储备液, 用甲醇稀释成 10.0、40.0、100.0、200.0、

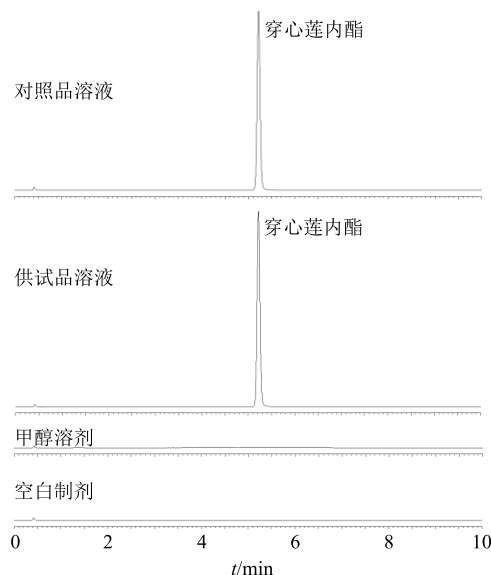


图 1 含量分析方法专属性验证色谱图

Fig. 1 Specific verification chromatogram of content analysis method

300.0、500.0 μg/mL 的对照品溶液, 摇匀, 滤过。按“2.3.1”项下色谱条件测定。以穿心莲内酯对照品溶液质量浓度 (X) 对峰面积 (Y) 进行线性回归, 得回归方程 $Y=8\,907\,294.289 X-9\,364.743$, $r=0.999\,9$; 可见穿心莲内酯在 10.0~500.0 μg/mL 线性关系良好。

2.3.6 重复性试验 取本品 9 份, 按“2.3.3”项下方法制备含量水平为 70%、100%、120% 的供试品溶液各 3 份, 按“2.3.1”项下色谱条件测定。结果本品中穿心莲内酯含量的 RSD 为 0.57%, 表明方法重复性较好。

2.3.7 中间精密度试验 取本品, 分别由 2 名不同人员于不同日期按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件测定。结果穿心莲内酯质量分数的 RSD 为 1.03%, 表明方法中间精密度良好。

2.3.8 准确度试验 为扩大本方法准确度验证的范

围,按制剂处方量的 70%、100%、130%精密称量穿心莲内酯对照品及处方量的空白制剂,按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件测定,计算回收率。结果高、中、低 3 个质量浓度的供试品中穿心莲内酯的平均回收率为 98.49%,RSD 为 1.1%,回收率良好。

2.4 释放度测定

取本品,采用《中国药典》2015 年版通则 0931 溶出度与释放度测定法第二法,即桨法测定。释放介质选择 0.1 mol/L 盐酸溶液 500 mL, pH 6.0 磷酸盐缓冲液(PBS) 900 mL, pH 7.2 PBS 950 mL。根据食物在人体内的转运时间,设置本品在 0.1 mol/L 盐酸溶液 2 h (100 r/min),在 pH 6.0 PBS 1 h (100 r/min),在 pH 7.2 PBS 4 h (50 r/min),计算累积释放率。

2.5 单因素考察

本实验以释放度或制剂成型性为评价指标,先对丸芯的处方工艺与包衣剂种类进行单因素考察。

2.5.1 助溶剂种类的选择 本实验结合挤出滚圆法应用经验,对泊洛沙姆 188、乳糖、PEG6000、L-HPC、艾迪速及 CMS-Na 作为助溶剂进行了考察,按照“2.2”项下方法制备丸芯,测定其在 pH 7.2 PBS 中

1 h 的释放率,结果见表 4。泊洛沙姆 188 对本处方的助溶效果最好,其表面活性剂作用极大促进穿心莲内酯从丸芯中的溶出。

2.5.2 赋形剂种类的选择 根据助溶剂选择实验结果及历史研究文献,本实验对卡拉胶为基础的赋形剂进行了考察。结果见表 5。在卡拉胶 GP911NF 中加入泊洛沙姆 188 后可明显改善其释放度。

2.5.3 联合赋形剂比例的选择 结合《药用辅料手册》原著第 4 版,卡拉胶、泊洛沙姆的安全性项下用量要求,对卡拉胶 GP911NF、泊洛沙姆 188 的处方比例进行筛选研究,见表 6。综合收率、堆密度、

表 4 助溶剂筛选结果

Table 4 Research results of cosolvent screening

助溶剂	加入比例/%	pH 7.2 PBS 1 h 释放率/%
无助溶剂(对照)	—	12.56
泊洛沙姆 188	10	22.25
一水乳糖	10	12.93
PEG6000	10	16.01
L-HPC	5	9.30
艾迪速	5	10.71
CMS-Na	5	10.58

表 5 赋形剂优选结果

Table 5 Research results of excipient optimization

赋形剂处方	加入比例/%	收率/%	pH 7.2 PBS 1 h 释放率/%
卡拉胶(食品级)	30	50.1	64.93
卡拉胶(食品级)、泊洛沙姆 188	25 : 5	62.2	76.88
卡拉胶 GP911NF、MCC	25 : 5	92.7	54.65
卡拉胶 GP379NF、MCC	25 : 5	不成丸	55.46
卡拉胶 GP911NF、泊洛沙姆 188	25 : 5	88.6	73.82

表 6 丸芯辅料比例筛选结果

Table 6 Selection of proportion of pellet core to adjunct

卡拉胶 GP911NF : 泊洛沙姆 188	工艺流畅情况	收率/%	堆密度/(g·mL ⁻¹)	脆碎度/%	pH 7.2 PBS 1 h 释放率/%
25 : 5	流畅	77.56	0.57	4.7	68.70
20 : 10	流畅	73.00	0.52	1.5	73.00
15 : 15	哑铃状,难以成丸	—	—	—	—

脆碎度、释放率等结果,本项目优选丸芯处方为卡拉胶 GP911NF-泊洛沙姆 188 (20 : 10)。

2.5.4 挤出转速的考察 挤出转速分别为 20、30、40、50 r/min,按照“2.2”项下方法制备制剂,评价制剂成型性,结果见表 7。挤出转速采用 30 r/min 时,出条顺畅,速度适中,不发热。

2.5.5 滚圆转速的选择 根据预试验滚圆第 1 阶段转速为 500 r/min,持续 10 s,可达到软材条均匀分布,在此基础上,对第 2 阶段滚圆转速与持续时间进行考察,结果见表 8。滚圆第 2 阶段转速为 900 r/min,持续时间为 50 s 时成丸效果最好,丸径均匀,且无细粉。

表 7 挤出转速考察

Table 7 Study on extrusion speed

挤出转速/(r·min ⁻¹)	出条效果
20	顺畅, 速度慢
30	顺畅, 速度适中
40	顺畅, 微发热
50	卷曲, 发热

表 8 滚圆转速第 2 阶段考察

Table 8 Study on second stage of rolling speed

滚圆转速/(r·min ⁻¹)	成丸时间/s	成丸效果
700	120	丸径差异大, 有细粉
800	90	丸径有差异, 无细粉
900	50	丸径均匀, 无细粉
1 000	30	略有粘连, 无细粉

表 9 不同包衣材料研究情况

Table 9 Study on formulation of coating solution with different coating materials

包衣材料	0.1 mol·L ⁻¹ 盐酸溶液 2 h 释放率/%	pH 7.2 PBS 1 h 释放率/%
S100 醇溶性包衣	0.28	78.20
S100 水分散体	3.50	70.69
S100、L100 混合包衣	0.35	73.65
L30D-55	2.69	83.77

表 10 包衣过程危害分析

Table 10 Hazard analysis of coating process

序号	因素	危害	危害发生的可能性 (L)	危害发生的严重性 (S)	风险度 (R=L×S)	措施
1	包衣剂浓度	浓度过低, 包衣时长过长	1	1	1	使用厂家推荐参数
2	抗黏剂用量	不使用或使用量少抗黏剂, 包衣过程中粘丸	1	2	2	使用厂家推荐参数
3	增塑剂用量	用量过大或过小, 导致未到结肠部分, 即发生释药行为	2	3	6	使用实验确定参数
4	包衣增重	增重过小或过大, 导致未到结肠部位即发生释药行为或到结肠不能完全释放	3	3	9	使用实验确定参数
5	老化时长	老化时间过长或过短, 包衣膜破裂或不紧实, 导致释药提前发生	3	3	9	使用实验确定参数

2.7 星点设计-效应面法优化包衣工艺

通过 HACCP 分析法筛选出对穿心莲内酯结肠定位释放微丸释药行为影响显著的 3 个包衣参数: 增塑剂用量 (X_1)、包衣增重 (X_2) 与老化时长 (X_3)。以该 3 个因素为考察对象, 以酸阶段 (0.1 mol/L HCl) -缓冲盐阶段 (pH 6.0) 累积体外释放率 (Y) 为评价指标, 根据星点设计的原理, 每因素设 5 水平, 用代码值 $-\alpha$ 、 -1 、 0 、 1 、 α 来表示 [3 因素星点设计的 $\alpha=(2^3)^{1/4}$]。代码值所代表的实际操作物

2.5.6 包衣剂型号的选择 本研究中选择可在结肠 pH 值环境下溶解的包衣材料对丸芯进行包衣, 测定其体外释放度。结果见表 9。结果显示单独使用尤特奇 S100 醇溶性包衣材料时, 本品可在胃液环境中保持极少的释放, 待制剂转移至结肠部位时快速释放。

2.6 危害分析与关键控制点法筛选包衣关键因素

本研究中采用分析法危害分析与关键控制点法 (hazard analysis and critical control point, HACCP) 进行包衣关键因素的筛选。请 5 位制剂研究员对包衣过程各影响因素进行危害分析, 选择对制剂释药行为风险最高的关键因素进行优化研究。结果见表 10。结果显示增塑剂用量、包衣增重与老化时长为关键因素。

理量见表 11。利用星点设计-效应面法对穿心莲内酯结肠定位释放微丸包衣工艺进行优化。因素水平、处方优化试验安排及结果见表 11。

本研究以酸阶段 (0.1 mol/L HCl) -缓冲盐阶段 (pH 6.0) 累积体外释放率 (Y) 为因变量对各因素进行多元线性回归和 2 项式拟合, 多元线性回归: $Y=b_0+b_1 X_1+b_2 X_2+b_3 X_3$, 2 项式拟合: $Y=b_0+b_1 X_1+b_2 X_2+b_3 X_3+b_4 X_1^2+b_5 X_2^2+b_6 X_3^2+b_7 X_1X_2+b_8 X_1X_3+b_9 X_2X_3$ 。根据结果分析多元线性回

表 11 星点实验设计的因素水平与结果

Table 11 Program and results of central composite design

实验号	X_1/g	$X_2/\%$	X_3/h	$Y/\%$	实验号	X_1/g	$X_2/\%$	X_3/h	$Y/\%$
1	1.81 (-1)	25.95 (+1)	0.70 (-1)	10.1	9	4.19	14.05	1.30	2.6
2	4.19 (+1)	25.95	0.70	4.0	10	1.81	25.95	1.30	9.1
3	1.81	14.05 (-1)	1.30 (+1)	10.0	11	5.00 (+1.682)	20.00	1.00	9.7
4	1.00 (-1.682)	20.00 (0)	1.00 (0)	12.1	12	1.81	14.05	0.70	18.0
5	3.00 (0)	10.00 (-1.682)	1.00	10.0	13	4.19	25.95	1.30	10.0
6	3.00	11.59	1.00	11.0	14	3.00	30.00 (+1.682)	1.00	11.0
7	3.00	20.00	1.50 (+1.682)	3.0	15	4.19	14.05	0.70	10.0
8	3.00	20.00	0.50 (-1.682)	2.5	16~20	3.00	20.00	1.00	6.6

16~20 号为重复实验, 结果用平均值计算

16—20 are repeated tests, and the results are calculated by the average value

归: $r=0.220\ 3$, $P=0.250\ 9$ 。但拟合度不佳, 预测性较差, 因此线性模型不适合, 故采用 2 项式拟合。2 项式拟合负相关系数 $r=0.869\ 5$, $P=0.002\ 2$, 各项方差结果见表 12。从表 12 中可见, 选择二项式拟合模型为成功模型, 实测值与预测值基本吻合, 模型具有较好的预测性。多元线性回归 $Y=-19.069\ 06-1.803\ 95 X_1-0.108\ 37 X_2-2.799\ 80 X_3$; 2 项式数学模型: $Y=85.119\ 35-17.195\ 80 X_1-4.701\ 10 X_2+2.583\ 72 X_3+0.025\ 500 X_1X_2+3.800\ 00 X_1X_3+2.400\ 0 X_2X_3+1.081\ 98 X_1^2+0.044\ 693 X_2^2-28.791\ 76 X_3^2$ 。

2.8 优化包衣工艺验证

变量曲面图是三维图, 只能表达含 2 个自变量的函数, 因此固定 3 个变量之一为中值, 以拟合的目标函数为数学模型。应用 Design-Expert 8.0 软件分析, 绘制因变量曲面图 (图 2)。

根据 Design Expert 8.0 实验设计软件综合评价后给出的最佳包衣条件为增塑剂用量为 3 g, 包衣增重为 20%, 老化时长为 1 h。以优化的最优工艺按照“2.2”项下制备 3 批穿心莲内酯结肠靶向释放微丸, 按照“2.4”项下测定制剂的释放度, 结果见表

13 和图 3。

3 批验证与模型优选的最佳工艺条件在酸阶段 (0.1 mol/L HCl)-缓冲盐阶段 (pH 6.0) 体外累积释

表 12 二次多项拟合模型的方差分析结果

Table 12 Results of ANOVA for square multiple fitting model

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	217.69	9	24.19	7.40	0.002 2
X_1	44.44	1	44.44	13.61	0.004 2
X_2	4.01	1	4.01	1.23	0.293 8
X_3	6.69	1	6.69	2.05	0.182 9
X_1X_2	13.01	1	13.01	3.98	0.074 0
X_1X_3	7.22	1	7.22	2.21	0.167 9
X_2X_3	52.02	1	52.02	15.92	0.002 6
X_1^2	16.87	1	16.87	5.16	0.046 4
X_2^2	17.99	1	17.99	5.51	0.040 9
X_3^2	46.67	1	46.67	14.29	0.003 6
残差	32.67	10	3.27		
失拟项	29.73	5	5.95	10.13	0.011 9
误差	2.94	5	0.59		
总离差	250.36	19			

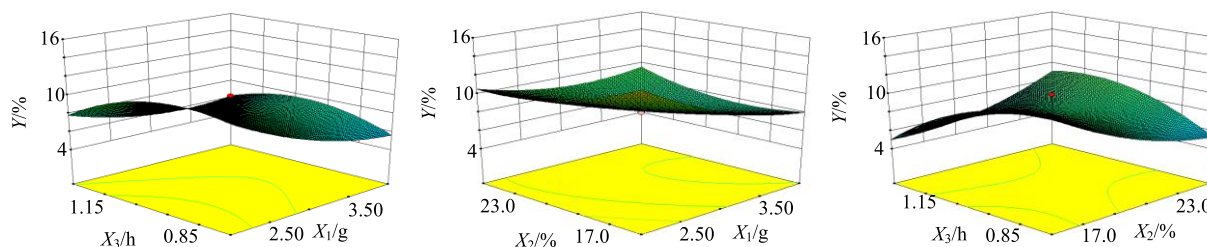
图 2 老化时长、增塑剂用量、包衣增重在酸阶段 (0.1 mol·L⁻¹ HCl)-缓冲盐阶段 (pH 6.0) 体外累积释放率响应曲面Fig. 2 Response surface curve to study effect of concentration of aging conditions, amount of plasticizer, and coating weight gain on accumulative *in vitro* release

表 13 3 批验证批释放度检测结果

Table 13 Three batches verification dissolution test results

溶出阶段	取样时间/h	累积释放率/%		
		1	2	3
酸阶段 (0.1 mol·L ⁻¹ HCl)	1.0	0.8	0.4	1.0
	2.0	1.9	1.5	1.9
缓冲盐阶段 pH 6.0	2.5	3.5	4.8	3.2
	3.0	6.4	7.3	6.9
缓冲盐阶段 pH 7.2	4.0	90.7	91.0	92.4
	5.0	93.2	92.4	95.3
	6.0	93.5	94.5	97.1
	7.0	93.8	97.4	98.2
累积释放率平均值/%		96.5		
累积释放率 RSD/%		2.4		

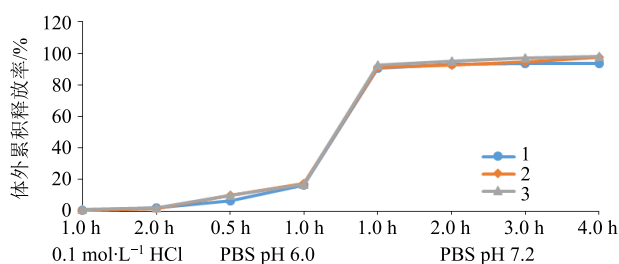


图 3 3 批验证批释放度检测结果

Fig. 3 Three batches verification dissolution test results

放率平均值依次为 6.9%、6.6%，相对平均偏差为 2.2%，差异较小，说明模型预测性良好。

3 讨论

HACCP 是一个系统的、前瞻性的和预防性的用于设计并确保产品质量、可靠性和安全性的方法。它是一个结构化的方法，应用技术和科学的原理分析、评估、预防和控制风险或与设计、开发、生产和产品有关的危害的负效应^[17]。将 HACCP 分析法应用在本研究中，可有效地筛选出本制剂的关键质量参数，并进行有针对性的试验设计，可显著提高制剂工艺设计的质量与效率。

根据《中国药典》2015 年版通则 9013《缓释、控释和迟释制剂指导原则》规定结肠定位制剂指在胃肠道上部 (pH<7) 基本不释放、在结肠内大部分或全部释放的制剂。本研究的目标为通过 pH 依赖型包衣材料保证制剂能够达到结肠部位进行释放，因此，在胃肠道上部的释放度将直接影响制剂的释药特性，故选择酸阶段 (0.1 mol/L HCl)-缓冲盐阶段 (pH 6.0) 累积体外释放率为指标，依据试验设计对增塑剂用量、包衣增重、老化时长 3 个关

键因素进行筛选，保证制剂能够顺利通过胃肠道，最终到达结肠定位释放。

本实验采用 QbD 理念，以多单元释药微丸剂型为预先设定的目标产品，设计其质量特性作为研究的基础，在系统了解关键物料属性和关键工艺参数的基础上，结合单因素考察、HACCP 分析法及星点设计-效应面法^[18-20]进行实验设计，系统研究了穿心莲内酯结肠靶向释放微丸的处方及生产工艺中的各参数，完成了从丸芯处方、制备工艺到包衣材料的筛选及包衣工艺的研究，最终获得穿心莲内酯结肠靶向制剂最优处方组成及制备工艺，并完成了 3 批制剂工艺验证。基于 QbD 理念的本研究结果将对该制剂的生产实践提供重要的参考。相信随着新的药用辅料的增多、制备技术及相关设备的改进，该剂型在择性定位、停留并作用于靶部位方面的表现将更加优秀。

参考文献

- [1] 余世界, 董卫国. 炎症性肠病发病机制的研究新进展 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(2): 124-126.
- [2] 王燕琴. 炎症性肠病发病机制研究新进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(58): 82-84.
- [3] 苏楠, 马学琴. 穿心莲内酯对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞炎症反应的抑制作用 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 978-982.
- [4] 焦姣姣, 杨园珍, 袁恩, 等. UPLC-Q-TOF-MS 筛选穿心莲中亲和 Caco-2 细胞的活性成分 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2946-2952.
- [5] 谢璇, 任莹璐, 张慧敏, 等. 穿心莲内酯的药理作用和应用研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 19(16): 2809-2812.
- [6] Peng S. Andrographolide sulfonate ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by down-regulating MAPK and NF-κB pathways [J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6(3): 205-211.
- [7] Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis: Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort [J]. Dan Med J, 2014, 61(1): B4778-B4810.
- [8] 叶晓莉, 王选深, 王彬辉, 等. pH 依赖-时滞型大黄素结肠定位微丸的制备及体外释药研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1956-1962.
- [9] 张建伟, 刘力, 王琴, 等. 夏枯草有效组分结肠靶向微丸的制备及其体外释药行为 [J]. 中成药, 2017, 39(11): 2273-2278.
- [10] 周莉, 魏文慧. 中药治疗炎症性肠病的研究进展 [J].

- 中医药信息, 2014, 31(6): 132-134.
- [11] 刘天易, 王 信, 杨田义, 等. pH 依赖型重芪结肠靶向微丸的制备及体外释放性能的评价 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3199-3203.
- [12] 李文竹, 张禄权, 李白玲, 等. 基于质量源于设计理念的丹参浓缩膏石硫工艺优化研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2302-2311.
- [13] 韩天燕, 付亭亭, 费文玲, 等. 基于质量源于设计理念的仙曲片薄膜包衣工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2564-2570.
- [14] Chen T, Gong X, Chen H, *et al.* Chromatographic elution process design space development for the purification of saponins in *Panax notoginseng* extract using a probability-based approach [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(2): 306-315.
- [15] 王永洁, 陈 桧, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4123-4130.
- [16] 王星星, 张艳军, 朱秀辉, 等. 基于质量源于设计理念优化参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(6): 1334-1340.
- [17] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心. 药品 GMP 指南——质量管理体系 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [18] 李鹏程, 刘 涛, 伍 月. 基于凝血活性和星点设计-效应面法的黄槐复方提取物工艺研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 2(42): 290-297.
- [19] 胡玉飘, 崔秀明, 张泽君, 等. 失效模式分析和星点设计-效应面法优化熟三七皂苷类成分纯化工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(13): 3009-3016.
- [20] Wu Z J, Ruan H S, Wang Y H, *et al.* Optimization of microwave-assisted extraction of puerarin from *Radix Puerariae* using response surface methodology [J]. *Sep Sci Technol*, 2013, 48: 1657-1664.