

基于质量源于设计理念的仙曲片薄膜包衣工艺研究

韩天燕, 付亭亭, 费文玲, 郝俏君, 张万年, 杨建宏*

宁夏医科大学药学院, 宁夏 银川 750004

摘要:目的 结合质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念, 对仙曲片的薄膜包衣工艺进行考察, 以提高包衣效率和稳定性。方法 以“质量源于设计”理念为指导和 Design-Expert 软件为工具, 确定影响仙曲片薄膜包衣目标的关键质量属性为响应值, 影响关键质量属性的工艺参数为因素, 运用 Box-Behnken 响应面法优化工艺参数, 建立控制空间, 通过测定仙曲片的吸湿性, 对设计空间进行验证。结果 通过 95%置信区间对空间进行优化, 减小实际误差, 得到最佳工艺参数范围: 片床温度 37~43 ℃, 包衣液浓度 9%~11%, 包衣增重 4%~5%, 在既定条件下对仙曲片薄膜包衣后, 片剂色泽均匀, 片面光滑细腻, 吸湿性显著降低。结论 以 QbD 为根本, 采用合理的实验设计理念, 通过建立合理的设计空间为仙曲片薄膜包衣过程提供预测模型, 提高了包衣过程的可控性和可适用性, 保证了稳定的产品质量。

关键词: 质量源于设计; 薄膜包衣; 响应面设计; 工艺研究; 仙曲片; 包衣效率; 稳定性; 关键质量属性; 关键工艺参数
中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)11-2564-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.11.012

Film coating process of Xianqu Tablets based on concept of quality by design

HAN Tian-yan, FU Ting-ting, FEI Wen-ling, HAO Qiao-jun, ZHANG Wan-nian, YANG Jian-hong

School of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

Abstract: Objective To investigate the film coating process of Xianqu Tablets based on the concept of quality by design (QbD), and improve the coating efficiency and stability. **Methods** Using the QbD as an experimental guidance and the Design-Expert software as a tool, the critical quality attributes affecting Xianqu film coating targets were first determined as the response values, and the process parameters of influencing critical quality attributes were selected as the key factors. Then the Box-Behnken design was used to optimize the process parameters and establish a control space. Finally, the design space were verified by measuring the hygroscopicity of Xianqu Tablets. **Results** The results showed that the design space was optimized to reduce the actual error by 95% confidence interval, the best range of process parameters were obtained as follow: bed temperature 37—43 ℃, coating solution concentration 9%—11%, coating weight gain 4%—5%. After the Xianqu Tablets were coated under the given conditions, the hygroscopicity of Xianqu Tablets, which had a smooth surface and uniform color, was significantly reduced. **Conclusion** The desired effects by using a reasonable experimental design concept of QbD were efficiently achieved, it provides a predictive model for the film coating process of Xianqu Tablets through constructing reasonable design space, which not only enhances the flexibility and applicability of the coating process, but also ensures the stable product quality.

Key words: quality by design; film coating technology; response surface methodology; process research; Xianqu Tablets; film coating efficiency; stability; critical quality attributes; critical process parameters

仙曲片, 是由墨西哥米邦塔仙人掌为主的多种天然原料配方制剂, 原料药间的相互协同作用, 具有显著的促进代谢调节血脂作用, 可以防治高脂血症、心脑血管病; 其原料量大 (约占片芯质量的90%), 在制剂的运输及贮存过程中易发生吸湿、氧

化、有效成分降解等作用, 加之原料色泽发黑、口感差的问题会降低使用人群的选择性, 通过薄膜包衣隔绝外界水分和光照, 提高药物的稳定性, 阻断苦味与味蕾的直接接触掩盖药物的不良气味, 提高患者的顺应性, 才能开发优质的仙曲片产品。

收稿日期: 2017-12-05

基金项目: 自治区科技惠民项目“仙人掌健康产业关键技术集成示范”(2014KJHM16)

作者简介: 韩天燕, 硕士研究生, 研究方向为药物新技术与新剂型。Tel: 18295200816 E-mail: 1169808753@qq.com

*通信作者 杨建宏, 男, 教授, 研究方向为药物新技术与新剂型。Tel: 18809580768 E-mail: yangjianh217@163.com

优质产品不仅指产品质量稳定,更是使用人群对产品较高的认可度,控制和优化制备工艺是开发优质产品的重要方法之一^[1],21 世纪初,美国推出了质量源于设计(quality by design, QbD)理念,旨在制剂过程中对产品质量进行控制^[2-7]。本实验通过了解仙曲片物理属性,分析薄膜包衣过程中的风险因素,对仙曲片薄膜包衣工艺进行设计与控制,取各项指标均符合药典标准的仙曲片素片,选择折光系数相对较大的包衣预混剂对其进行薄膜包衣,通过单因素实验对包衣处方变量与包衣工艺参数进行筛选,利用 Box-Behnken 响应面法^[8-9]优化薄膜包衣参数,筛选出仙曲片薄膜包衣工艺参数的最优设计空间并对结果进行验证,为产品的工业化生产奠定质量基础。

1 仪器与材料

实验室自制仙曲片,味极苦,棕褐色异形片,批号 20170501; Labcoating II 实验型高效智能包衣机,深圳信宜特科技有限公司; YP202N 分析天平,上海精密科学仪器有限公司; MYP11-2A 磁力搅拌器,上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司; BT102S 蠕动泵,保定雷弗流体科技有限公司; 胃溶型薄膜包衣预混剂,药用级别,成都市泰山药业有限公司; 无水乙醇,分析纯,天津市大茂化学试剂厂。

2 方法与结果

2.1 薄膜包衣过程

启动包衣机使包衣锅内温度升高到 40 ℃,将表面光滑、机械性质良好的片芯吹去细粉放入包衣

锅中预热。用 50%乙醇溶液配制包衣液,包衣液搅拌 50 min 使包衣粉充分溶胀后过 100 目筛备用。物料温度达到设定值后,调节主机转速、进风温度、风机转速,开启蠕动泵、雾化压力、顶针压力进行雾化包衣。观察片芯在包衣锅内翻转和被薄膜衣覆盖情况调节工艺参数,控制包衣液喷量和片芯的流动,使包衣液喷雾与干燥处于动态平衡,达到预期包衣目标,停止喷包衣液,调整参数将包衣片干燥 10 min,取出,即得成品。

2.2 绘制鱼骨图^[10]

通过鱼骨图分析影响薄膜包衣仙曲片质量的因素(图 1)。薄膜包衣过程中,包衣液与片芯之间主要有两种作用,溶剂对片芯的渗透作用与溶剂的蒸发作用,当溶剂的喷入量恒定,与蒸发量相等时,包衣过程达到平衡。维持喷雾与干燥之间的平衡是薄膜包衣最理想的雾化状态,而影响雾化状态的因素是薄膜包衣效果的关键,如包衣液未及时干燥会发生粘片,温度过高会导致薄膜衣表面不光滑等。薄膜包衣液处方、薄膜包衣工艺参数,严重影响薄膜包衣喷雾与干燥平衡,片芯性质、其他因素使片剂产生不同程度的缺陷,影响薄膜包衣片的美观。

本实验采用薄膜包衣预混剂,不涉及包衣材料的处方设计,片芯由实验室自制,硬度(8.0±0.5) kg、脆碎度(<0.5%)、含水量(5.0±0.3)%均符合包衣片芯的质量要求,在此仅讨论包衣工艺参数对薄膜包衣的影响。

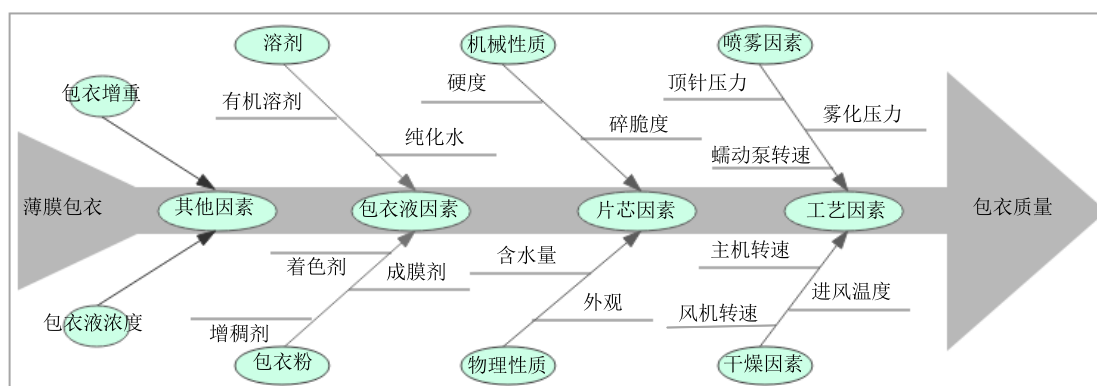


图 1 影响因素图

Fig. 1 Influencing factors graph

2.3 包衣工艺参数考察

在对仙曲片进行薄膜包衣的过程中,考察结果表明,主机转速、进风温度、风机转速、蠕动泵转速、雾化压力、顶针压力等参数,需根据片芯投入

量和包衣进程调节,使锅内温度、包衣液喷量、风流量处于动态平衡,雾化与干燥往复循环,影响因素属于动态参数,无法对其进行定量考察。本实验中,控制投料量为 250 g,各项工艺参数调节范围分

别为主机转速 5~20 r/min, 进风温度 60~65 °C, 风机转速 800~900 r/min, 顶针压力 0.02~0.30 MPa, 雾化压力 0.05~0.20 MPa, 蠕动泵转速 2.5~10 r/min。

2.4 明确产品质量目标

基于 QbD 的理念和实施步骤, 需要明确产品质量目标 (quality target product profile, QTPP), 仙曲片的原料均来自天然产物, 服用量大、味苦、吸湿性高、易氧化影响制剂稳定性, 并且色泽度差, 降低使用人群的选择性, 通过薄膜包衣, 提高片剂表面光洁度, 使仙曲片具有独特的色彩, 并且阻断毛细管与外界接触, 减少水分吸收, 降低产品的吸湿率, 提高产品稳定性, 从而增加消费者对产品的依赖性和产品的品牌美誉度。

2.5 关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs)

按照薄膜包衣片外观整洁度、片质量差异、崩解时限、含量均匀度、吸湿率、临界相对湿度等质量要求^[11], 本实验选择对薄膜包衣的仙曲片影响相对显著的吸湿率 (吸湿率参照《中国药典》2015 年版第四部制剂通则 9103 项下“药物引湿性指导原则”测定)、崩解时限及包衣合格率 3 个质量属性为响应值进行评价。素片经薄膜包衣后吸湿率显著降低, 确保了产品在后期运输及贮存中的稳定性, 对产品的质量影响较大, 权重系数定为 4; 单因素考察结果发现, 包衣增重 2%、4% 及 6% 的薄膜包衣片崩解时限分别为 (31.97±1.49)、(36.96±0.47)、(45.87±1.45) min, 表明不同包衣增重影响片剂的崩解时限, 权重系数定为 3; 包衣合格率关系到成品的外观及质量, 指标权重系数定为 3, 评分标准见表 1。

包衣片色泽均匀, 片面光滑美观即为合格, 合格率=1-(不合格片质量/总投料量)。

表 1 评分标准

Table 1 Standard of scores

吸湿率		崩解时限		包衣合格率	
数值/%	分数	数值/min	分数	数值/%	分数
≤1.5	10	≤30	10	≥98	10
≤2.0	8	≤35	8	≥95	8
≤2.5	6	≤40	6	≥90	6
≤3.0	4	≤45	4	≥85	4
≤3.5	2	≤50	2	≥80	2
>3.5	0	>50	0	<80	0

2.6 处方设计

本研究选取胃溶型薄膜包衣预混剂与 50% 的乙醇溶液配成的包衣液浓度 (X_1)、包衣增重 (X_2)、片床温度 (X_3) 等 3 个在包衣过程中定量的因素作为影响仙曲片薄膜包衣关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs), 以吸湿率、崩解时限和包衣合格率为薄膜包衣的 CQAs, 三者权重的综合得分为响应值, 进行 3 因素 3 水平的 Box-Behnken 试验设计, 并利用响应面分析法对仙曲片薄膜包衣的条件进行优化。试验因素与水平设计及研究结果见表 2。试验组 1~12 是析因试验, 其析因点为自变量构成的三维顶点; 试验组 13~17 是中心试验, 其中心点即零点, 重复试验 5 次以达到估算实验误差的目的。

2.7 响应面分析

2.7.1 分析结果 通过 Design-Expert 软件对因素与响应值进行分析, 方差分析结果见表 3, 残差分析见图 2, 表明模型拟合较好, 方程具有显著性意义, 在仙曲片薄膜包衣过程中, 通过对影响仙曲片薄膜包衣目标的因素进行分析, 给仙曲片工业生产提供参考范围。

2.7.2 模型拟合 通过对实验结果进行多元回归拟合, 得到回归方程为 $Y = -483.65 + 21.00 X_1 + 53.65 X_2 + 16.41 X_3 - 0.50 X_1 X_2 + 0.30 X_1 X_3 + 0.10 X_2 X_3 - 1.6375 X_1^2 - 6.05 X_2^2 - 0.242 X_3^2$, 模型的校正系数 $R^2 = 0.979 5$, 修正相关系数 $R_{adj}^2 = 0.953 2$, 说明方程中自变量与因变量相关程度较高, 可以用该结果来分析 CPPs 与 CQAs 之间的相关性。表 3 中模型 $F = 37.19 > F_{0.01}(9,7) = 6.71$, $P < 0.000 1$, 说明该模型显著, 实验结果分析是有意义的, 而失拟误差反映的是实验数据与模型的不相符情况, $F = 6.25 < F_{0.05}(9,3) = 8.81$, $P = 0.054 4 > 0.05$, 说明该项不显著, 未知因素对试验结果干扰很小。

2.7.3 响应曲面分析 从多元回归方程所做的响应曲面图 (图 3) 可以看出, 响应曲面的弧度越大, 该因素对响应值的影响越大。3 个 CPPs 可以看出包衣增重对仙曲片薄膜包衣综合得分的影响最明显, 包衣增重变大, 使片芯与外界水分空气的接触时间延长, 吸湿率显著降低, 同时影响了崩解时毛细管对水分的渗入, 导致崩解时限延长; 而当包衣液浓度变大时, 薄膜包衣时间缩短, 片芯的水分损失较小, 吸湿过程容易达到水分饱和, 吸湿增重会减小, 对应地与外界的水分压减小, 水分进入片芯的速度

表 2 响应面设计因素与水平
Table 2 Factors and levels of Box-Behnken design

试验号	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/^\circ\text{C}$	吸湿率/%	崩解时限/min	包衣合格率/%	得分
1	12 (1)	4.0 ± 0.2 (0)	35 ± 2 (-1)	3.102 1	39.48	93.67	44
2	10 (0)	6.0 ± 0.2 (1)	35 ± 2	1.806 1	46.16	92.18	56
3	10	6.0 ± 0.2	45 ± 2 (1)	1.912 4	48.44	97.39	62
4	12	4.0 ± 0.2	45 ± 2	2.317 5	43.26	93.05	54
5	10	2.0 ± 0.2 (-1)	45 ± 2	2.489 6	33.58	94.79	50
6	8 (-1)	4.0 ± 0.2	35 ± 2	2.793 9	39.06	97.15	58
7	12	6.0 ± 0.2	40 ± 2 (0)	2.510 4	39.79	91.86	52
8	12	2.0 ± 0.2	40 ± 2	3.500 9	28.36	90.09	48
9	8	4.0 ± 0.2	45 ± 2	1.972 3	45.44	93.69	56
10	8	6.0 ± 0.2	40 ± 2	2.100 3	44.08	97.12	60
11	10	2.0 ± 0.2	35 ± 2	2.979 1	40.22	92.81	46
12	8	2.0 ± 0.2	40 ± 2	2.991 8	36.04	90.11	52
13	10	4.0 ± 0.2	40 ± 2	2.438 7	36.20	97.89	66
14	10	4.0 ± 0.2	40 ± 2	2.390 4	37.34	97.01	66
15	10	4.0 ± 0.2	40 ± 2	2.409 8	36.64	96.75	66
16	10	4.0 ± 0.2	40 ± 2	2.457 6	37.48	97.88	66
17	10	4.0 ± 0.2	40 ± 2	2.531 4	37.12	98.95	64

表 3 结果分析

Table 3 Analysis of variance

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性	方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	870.27	9	96.70	37.19	<0.000 1	***	X_2^2	154.12	1	154.12	59.28	<0.001	***
X_1	98.00	1	98.00	37.69	<0.001	***	X_3^2	154.12	1	154.12	59.28	<0.001	***
X_2	144.50	1	144.50	55.58	<0.001	***	残差	18.20	7	2.60			
X_3	40.50	1	40.50	15.58	<0.01	**	失拟误差	15.00	3	5.00	6.25	0.054 4	
X_1X_2	4.00	1	4.00	1.54	0.254 8		纯误差	3.20	4	0.80			
X_1X_3	36.00	1	36.00	13.85	<0.01	**	总和	888.47	16				
X_2X_3	1.00	1	1.00	0.38	0.554 8		R^2				0.979 5		
X_1^2	180.64	1	180.64	69.48	<0.001	***	R_{adj}^2				0.953 2		

** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

减慢,崩解时限延长;片床温度升高时,对应包衣锅体内的片芯温度也较高,会使片芯所含水分损失过快,导致片剂的结合力降低,会影响片芯的机械性质,降低包衣合格率。当片床温度为 $(40\pm 2)^\circ\text{C}$ 时,随着包衣增重和包衣液浓度升高,综合得分呈开口向下的抛物线趋势,在中心点附近取最大值,分析原因:通过对所得结果进行数学模型预测,CQAs 按权重分配后使响应值在设计的工艺参数范围内近似对称分布,对称轴为中心点。

2.8 设计空间优化^[12]

在设定的参数范围内,寻找满足响应值 >60 的所有因素可构成设计空间,但由于模型的预测值与真实值之间存在误差,所以导致设计空间的边界不确定。为了减小误差,在确定设计空间时加入 95%的置信区间,对其进行优化,减少误差,见图 4,其中片床温度为 $(40\pm 2)^\circ\text{C}$ 。其余因素设计空间优化略。图 4(优化前)中的亮黄色部分为实验预期的设计空间,而图 4(优化后)中亮黄色部分为加

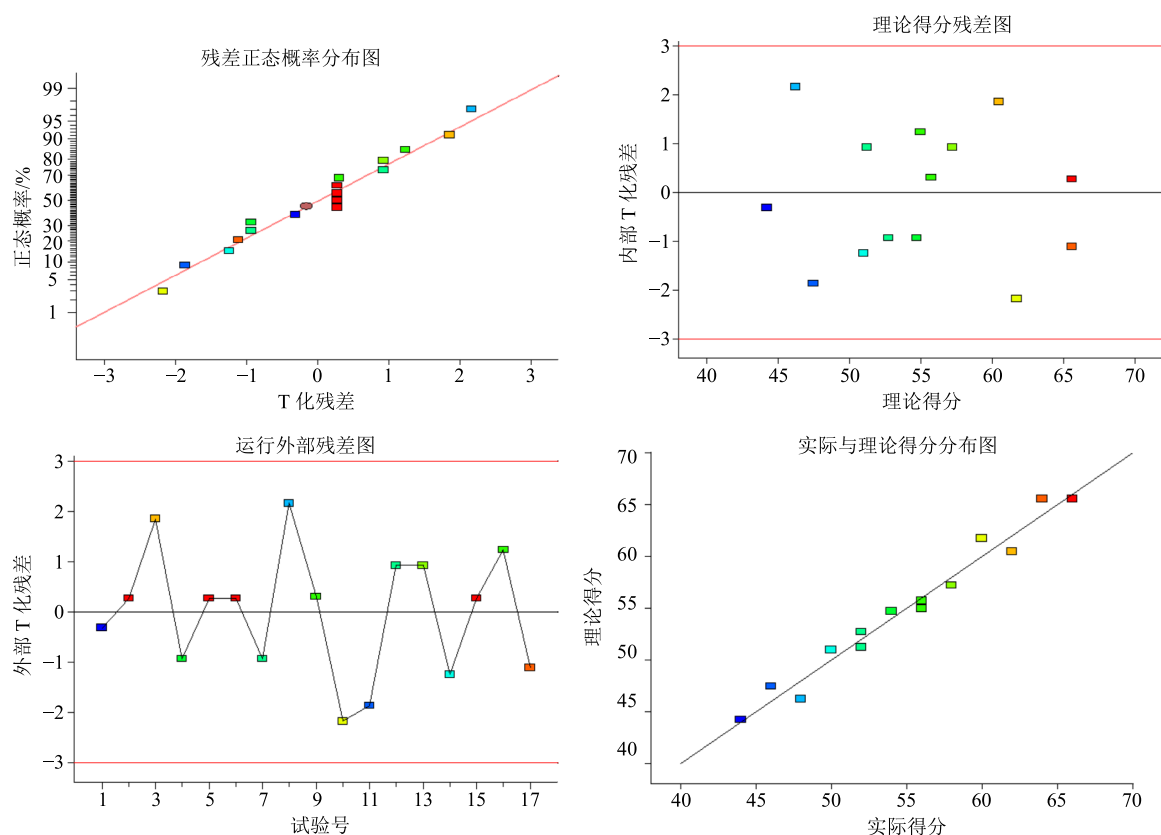


图 2 残差模型

Fig. 2 Residual error model

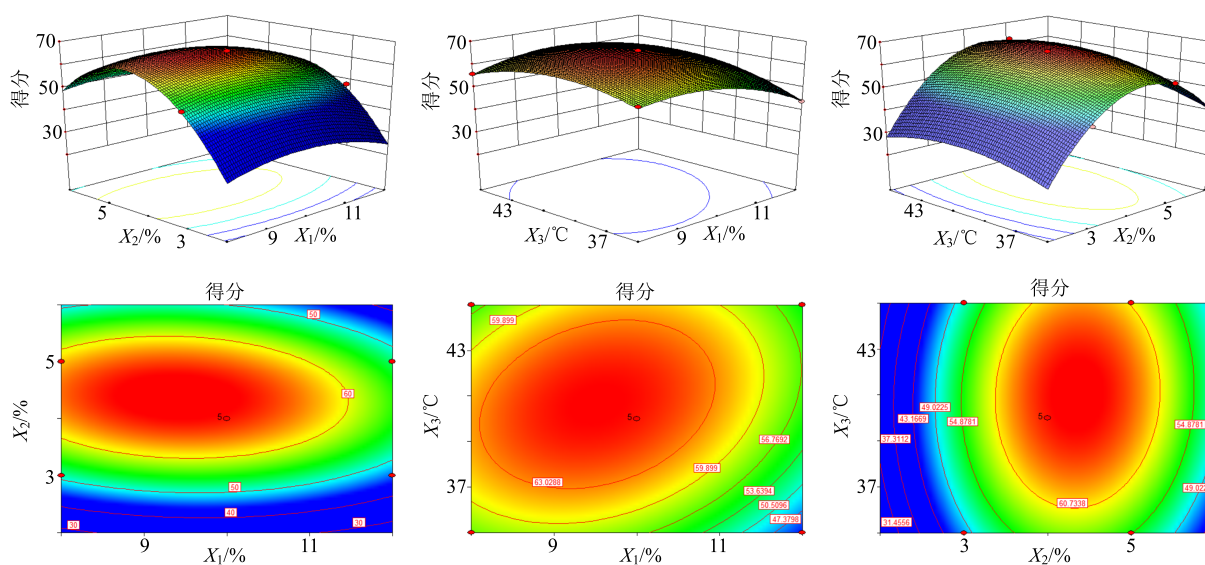


图 3 因素与水平间的曲面图

Fig. 3 Response surface of independent variables and dependent variables

入 95%置信区间后的设计空间,比预期的目标范围更小,内部所有点均符合响应值 >60 的要求。

2.9 设计空间验证

在优化后的设计空间内随机选取 3 个点进行验证,其他工艺参数按表 1 进行调节,结果见表 4,

说明该预测模型的可信度较高,对实际操作有较好指导意义。仙曲片包衣后为淡绿色,片面光滑,色泽美观,包衣合格率均在 96%以上,在 $(25\pm 1)^{\circ}\text{C}$,相对湿度 $(80\pm 2)\%$ 条件下,考察原料药、颗粒、素片及包衣片平衡吸湿度,结果表明,通过引入“质

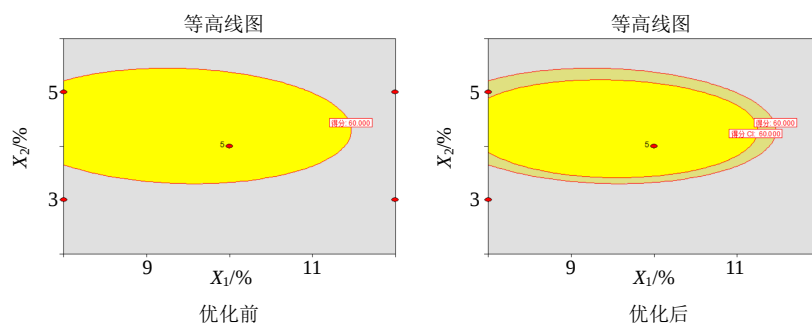


图 4 设计空间的确定

Fig. 4 Design space coupled with 95% confidence interval

表 4 设计空间参数验证结果

Table 4 Verification of parameters of design space

处方	$X_1/\%$	$X_2/\%$	$X_3/^\circ\text{C}$	吸湿率/%	崩解时限/min	包衣合格率/%	得分
1	9.5	3.5	37	2.412 0	34.56	96.08	72
2	10.0	4.0	40	1.783 2	38.89	98.63	80
3	10.5	4.5	43	2.380 2	39.02	97.28	66

量源于设计”理念，目标片剂的吸湿性显著降低，提高了产品的稳定性，确保了产品的质量。结果见图 5。

3 讨论

QbD 理念在制剂中的广泛应用，使产品的废品率和生产消耗显著降低，对控制工艺保证质量起到了决定性的作用^[13-14]。本实验以仙曲片为模型药物，研究了影响仙曲片薄膜包衣目标的因素，结合 QbD 理念^[15-17]，从使用人群的角度出发，利用响应曲面的试验设计、建模、检验模型的合适性、寻求最佳组合条件等众多试验和统计方法^[18]建立了 CPPs 与 CQAs 之间的关系，通过对 CQAs 进行权重系数评分，更好地了解包衣增重、包衣液浓度、片床温度与片剂吸湿率、崩解时限、包衣合格率的关系，对

包衣工艺参数的回归拟合和响应曲面、等高线的绘制，快速求出了各参数水平的响应值，有助于降低生产过程中的风险，结合工艺参数，得到最佳 CPPs 范围：片床温度 37~43 $^\circ\text{C}$ ，包衣液浓度 9%~11%，包衣增重 4%~5%。通过 QbD 在仙曲片薄膜包衣中的应用，使工艺参数易于控制，减小了操作误差，提高了包衣效率，及时促进整个包衣过程顺利进行。

参考文献

- [1] Iurian S, Bogdan C, Tomuța I, et al. Development of oral lyophilisates containing meloxicam nanocrystals using QbD approach [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 104: 356-365.
- [2] 张娟娟, 孙巍, 王萍, 等. 基于分析方法质量源于设计 (AQbD) 的复方丹参滴丸皂苷指纹图谱开发方法初步研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(19): 3992-3997.
- [3] Teckoe J, Mascaro T, Farrell T P, et al. Process optimization of a novel immediate release film coating system using QbD principles [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(2): 531-540.
- [4] 张俊鸿, 何雁, 许燕, 等. 基于质量源于设计理念的风咳颗粒喷雾干燥工艺研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(10): 2061-2066.
- [5] 冯怡, 洪燕龙, 杜若飞, 等. QbD 理念的中药新药成型成型工艺研发模式的探讨 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(17): 3404-3407.
- [6] Mazumder S, Pavurula N, Manda P, et al. Quality by design approach for studying the impact of formulation and process variables on product quality of oral disintegrating film [J]. *Int J Pharm*, 2017, 527: 151-160.

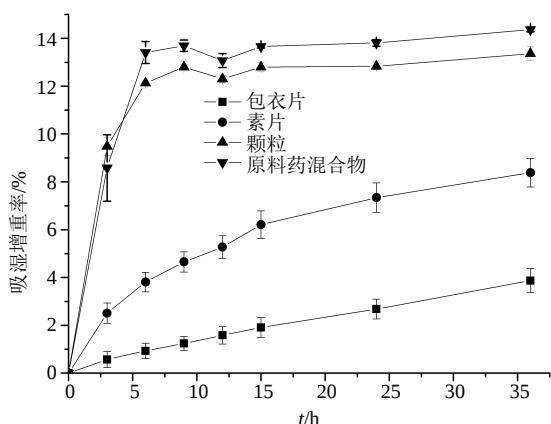


图 5 吸湿性结果

Fig. 5 Results of moisture absorption

- [7] 张小飞, 邢传峰, 果秋婷. 基于质量源于设计 (QbD) 理念优化穿心莲内酯固体脂质纳米粒 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 194-200.
- [8] 万丹, 张水寒, 肖娟, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优选酒黄连炮制工艺 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(4): 341-345.
- [9] 江敏瑜, 闫丹, 陈娇, 等. 三七跌打软膏的制备及体外透皮特性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4639-4647.
- [10] 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, 2016.
- [11] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [12] 罗赣, 徐冰, 崔向龙, 等. 基于 QbD 理念的微晶纤维素高速剪切湿法制粒过程实验研究 [J]. 药学学报, 2015, 50(3): 359-360.
- [13] Patwardhan K, Asgarzadeh F, Dassinger T, *et al.* A quality by design approach to understand formulation and process variability in pharmaceutical melt extrusion processes [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(5): 673-684.
- [14] Kovacs S, Berko E, Csanyi I, *et al.* Development of nanostructured lipid carriers containing salicylic acid for dermal use based on the quality by design method [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 99: 246-257.
- [15] 陈叶明. 以质量源于设计为基础的盐酸二甲双胍缓释片的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [16] Yu L X, Amidon G, Khan M A, *et al.* Understanding pharmaceutical quality by design [J]. *AAPS J*, 2014, 16(4): 771-784.
- [17] 徐冰, 史新元, 吴志生, 等. 论中药质量源于设计 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1016-1021.
- [18] 李敏. 可靠度分析的响应面法研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2016.