中图分类号：R975+.2；TQ460.6　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2023)13－0037－09
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.13.010

基于质量源于设计理念的沃若拉赞片剂处方与生产工艺研究*

陈喜生[1]，杜茂波[2△]

（1. 国药控股星鲨制药<厦门>有限公司，福建 厦门　361028；　2. 中国中医科学院中药研究所，北京　100700）

摘要：目的　基于质量源于设计(QbD)理念优化沃诺拉赞片剂的处方与生产工艺参数。**方法**　以处方相关的关键质量属性(CQAs)作为响应，采用混料试验设计(MDoE)和方差分析(菱形钻石图)方法优化沃诺拉赞片剂的处方；以不同工艺步骤中对应的工艺相关CQAs作为响应，以单因素与全析因试验设计(FFDoE)相结合研究高风险工艺变量的最优值。以设计空间方法确定处方中辅料和工艺变量的控制范围。**结果**　确定最优处方(可接受范围)为*D*－甘露醇71.5%(64%～86%)，微晶纤维素20%(10%～30%)，高取代羟丙基纤维素1.3%(0.6%～2.0%)，交联羧甲基纤维素钠5.7%(1.1%～5.7%)，富马酸0.5%(0.5%～2.5%)，硬脂酸镁1.0%(0.5%～1.5%)。确定关键工艺参数最优值(可接受范围)为原辅料混合时间3 min(2～4 min)；湿法制粒时间4 min(4～6 min)；颗粒干燥温度50 ℃(40～60 ℃)，干燥时间40 min(30～50 min)和物料厚度0.85 cm(0.55～1.15 cm)；颗粒整粒筛目数24目(20～30目)；压片速度定为10 000片/小时(5 000～10 000片/小时)，压片压力8 kg，压片运行时间在80 min以内。**结论**　优化的沃诺拉赞片剂处方组成合理。确定的生产工艺参数合理可行，工艺参数稳定可控。

关键词：沃若拉赞片；质量源于设计理念；处方与生产工艺；试验设计；设计空间

Formulation and Production Process of Vonoprazan Tablets Based on Quality by Design Concept

CHEN Xisheng[1], DU Maobo[2]

(1. Sinopharm Xingsha Pharmaceuticals <Xiamen> Co., Ltd., Xiamen, Fujian, China　361028;　2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China　100700)

Abstract: Objective　To optimize the formulation and production process parameters of Vonoprazan Tablets based on the quality by design (QbD) concept. **Methods**　The critical quality attributes (CQAs) related to the formulation were set as the response, and the mixture design of experiment (MDoE) and analysis of variance (diamond plots) were used to optimize the formulation of Vonoprazan Tablets. The CQAs related to the production process in different process steps were set as the response, and the single factor and full factorial design of experiment (FFDoE) were combined to study the optimal values of high－risk process variables. The design space was used to determine the control range of pharmaceutical excipients in the formulation and the range of process variables. **Results**　The optimal formulation (acceptable range) were as follows: 71.5% (64%－86%) of *D*－Mannitol, 20% (10%－30%) of microcrystalline cellulose, 1.3% (0.6%－2.0%) of hydroxypropyl－cellulose, 5.7% (1.1%－5.7%) of croscarmellose sodium, 0.5% (0.5%－2.5%) of fumaric acid, and 1.0% (0.5%－1.5%) of magnesium stearate. The optimal key process parameters (acceptable range) were as follows: the blending time of raw materials was 3 min (2－4 min), the wet granulation time was 4 min (4－6 min); the granule desiccation was set with a desiccation temperature of 50 ℃ (40－60 ℃), desiccation time of 40 min (30－50 min) and material thickness of 0.85 cm (0.55－1.15 cm); the granulation sieves were 24 mesh (20－30 meshes); the compression speed was set at 10 000 tablets / h (5 000－10 000 tablets / h), the compression pressure was set at 8 kg, and the compression run time was set within 80 min. **Conclusion**　The optimal formulation of Vonoprazan Tablets is reasonable. The production process parameters are reasonable and feasible, and the process parameters are stable and controllable.

Key words: Vonoprazan Tablets; quality by design concept; prescription and production process; design of experiment; design space

质量源于设计(QbD)是一种基于对产品特性充分了解，应用关键质量属性(CQAs)、风险评估和实验设计(DoE)对产品从源头设计到生产制造过程进行系统的控制[1]。QbD理念的提出经历了一系列的过程[2－5]。2017年，国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)开始向国内的制药企业推广。至此，QbD理念在制药界达成可用于控制药品质量和减少产品上市后风险的共识。目前，主要应用QbD理念优化处方[6－8]，少数应用

*基金项目：中国中医科学院科技创新工程[CI2021A04313]。

第一作者：陈喜生，男，硕士，高级工程师，研究方向为药品和健康产品研究与质量控制，(电话)0592－2085680(电子信箱)773765479@qq.com。

△通信作者：杜茂波，男，博士，副研究员，研究方向为药物制剂，(电子信箱)3599282805@qq.com。

QbD理念研究某个局部参数[9-10]，极少数应用QbD理念对药品处方和生产工艺进行整体研究[11]。但关于确保不同批次间产品的质量稳定性等生产工艺参数的研究较少。沃诺拉赞是新一代钾离子竞争性酸阻滞剂，具有强劲和持久的胃酸分泌抑制作用，临床主要用于治疗胃酸相关疾病[12]。本研究中以沃诺拉赞为工具药，采用QbD理念优化沃诺拉赞片剂的处方与生产工艺，包括以下5个方面。1）确定本品目标质量概况（QTPP）和关键质量属性（CQAs）；2）在1）基础上确定处方相关CQAs，如豪斯纳比（HR）、硬度、溶出度和降解杂质ZZ29的含量；3）确定工艺相关CQAs，如硬度、水分、片重差异、含量均匀度、溶出度和ZZ29含量；4）建立工艺相关CQAs，每个生产工艺步骤中间体颗粒的关键物料属性（CMAs）和关键工艺参数（CPPs）相关性；5）通过单因素、DoE和设计空间方法确定影响处方与工艺相关的CQAs的关键辅料和工艺变量（CMAs和CPPs）最优值和可接受范围。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

BSA2202型电子天平（精度为0.01 g），CPA225D型电子天平（精度为0.01 mg），均购于德国Sartorius公司；药筛，FT-2000F型脆碎度测定仪，YD-20KZ型硬度测定仪，RC806D型溶出试验仪，均购于天津天大天发科技有限公司；ZPW-21型旋转压片机（上海天祥健台制药机械厂）；SYH-20型混合机（南京科迪信机械设备有限公司）；G10型湿法制粒机（深圳信宜特科技有限公司）；DZ-2BC型真空干燥箱（天津市泰斯特仪器有限公司）；DGN-Ⅱ型整粒机（上海优译柯机械科技有限公司）；LC-16型高效液相色谱仪，SPD-16型紫外检测器，均购于日本Shimadzu公司。

1.2 试药

沃诺拉赞原料药（批号1611020，含量99.6%），沃诺拉赞对照品（批号20150909，纯度99.5%），均购自江苏弘和药物研发有限公司；降解杂质ZZ29对照品（江苏弘和药物研发有限公司，批号761ZZ2901，纯度98.1%）；甲醇、乙腈（色谱纯，美国Fisher公司）；磷酸、磷酸钠（分析纯，北京化工厂有限责任公司）；娃哈哈纯净水（杭州娃哈哈集团有限公司）；沃诺拉赞参比制剂（武田制药，规格10 mg，批号B217）；甘露醇（Pearlital 200SD，法国罗盖特公司）；微晶纤维素（pH302，旭化成株式会社）；交联羧甲基纤维素钠（ND-2HS，日轮化学株式会社）；羟丙基纤维素（上海昌为医药辅料技术有限公司）；富马酸（药用，硬脂酸去镁（S96），均购自湖南尔康制药股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 测定方法

2.1.1 粒度

称定颗粒质量，依次过20目和80目药筛，分别收集不能通过20目药筛（大颗粒）、能通过80目药筛（细粉）和能通过20目药筛但不能通过80目（颗粒）的颗粒，称定质量。粒度（%）= 过筛后各部分颗粒质量 / 过筛前总颗粒质量 × 100%。

2.1.2 HR

将2份质量接近的颗粒分别放入干燥量筒中。一个量筒轻轻振动，读取近刻度处的体积，根据质量 / 体积比计算堆密度；另一个量筒举起3 mm，每分钟轻叩250次，持续3 min，读取近刻度处体积，根据质量 / 体积比计算振实密度。HR = 振实密度 / 堆密度，HR越小，颗粒流动性越好，一般理想范围为1.0～1.18。压缩系数（CI）=（振实密度 - 堆密度）/ 振实密度 ×100%。CI越小越好，一般低于15.0较理想[13-14]。

2.1.3 脆碎度

按《中国药典（四部）》通则0923项下方法测定，取沃诺拉赞压片剂10片，吹去脱落的粉末，精密称定，置脆碎度仪圆筒中，转动100次。取出，精密称定，计算损失质量。脆碎度（%）= 损失质量 / 原质量 ×100%。

2.1.4 吸附等温线

取沃诺拉赞压片前的混合颗粒，置干燥称量瓶中，分别置不同相对湿度（30%～90%）的密闭干燥器中，室温下放置48 h，精密称定，计算样品增加质量[13]。以吸湿率为纵坐标、相对湿度为横坐标绘制吸附等温线。

2.1.5 溶出度

取样品，以0.01 mol / L盐酸溶液900 mL为溶出介质，温度（37 ± 0.5）℃，转速为50 r / min，按《中国药典（四部）》通则0931桨法测定。15 min取溶液5 mL滤过，弃去初滤液1 mL，取续滤液作为样品溶液。

2.1.6 色谱条件

溶出度与含量测定：色谱柱为Waters Xbridge C_{18}柱（150 mm×4.6 mm，3.5 μm）；流动相为磷酸二氢钠（磷酸调pH至2.5）-乙腈（25∶75，*V*/*V*）；流速为1.0 mL/min；柱温为35 ℃，检测波长为230 nm；进样量为20 μL。分析方法经过方法学验证，可准确测定样品中沃诺拉赞的含量。

ZZ29含量测定[15]：色谱柱为菲罗门Kinetex EVO C_{18}柱（250 mm × 4.6 mm，5.0 μm）；流动相A为0.03 mol / L磷酸钠缓冲液（pH 6.5）-甲醇-乙腈（72∶25∶3，*V*/*V*/*V*），流动相B为0.03 mol / L磷酸钠缓冲液（pH 6.5）-乙腈（30∶70，*V*/*V*），梯度洗脱（0～10 min时100%A～74%A，10～24 min时74%A～0A，24～26 min时0A）；流速为1.0 mL / min；柱温为35 ℃；检测波长为230 nm；进样量

为10 μL。ZZ29出峰时间为10.5 min。

2.2 数据处理与分析

采用JMP 11.0.0统计学软件处理数据，经JMP 11.0.0平台(SAS Institute Inc.)分析，$P<0.05$为t比临界值。

2.3 QTPP与CQAs确定

沃诺拉赞片剂的QTPP见表1。从产品安全性和有效性角度分析，确定沃诺拉赞片剂的CQAs，同时需把产品CQAs分成两类。1)需在整个药物处方和生产工艺开发中持续监控CQAs，如处方和工艺相关CQAs；2)不受药物处方和工艺变量影响，只在药物放行或货架期时测定CQAs，如处方和生产工艺不相关CQAs。沃诺拉赞片剂的CQAs见表2。

表1 沃诺拉赞片剂产品质量概况

Tab. 1 Quality target product profile (QTPP) of Vonoprazan Tablets

产品属性	目标	合理性说明
剂型	片剂	药效动力学等效性要求(相同剂型)
规格	10 mg	药效动力学等效性要求(相同规格)
平均片重	115 mg	参考参比制剂片重
剂型设计	速释包衣片	按照美国食品和药物管理局(FDA)仿制药生物等效豁免指南要求，15 min药物溶出度大于85%[16]
药代动力学	与参比制剂生物等效	生物等效性限度80%~125%
稳定性	室温下至少24个月稳定	稳定性等于或优于参比制剂
药物质量属性(包括物理属性、含量、含量均匀度、溶出度、降解杂质、残留溶剂、水分等)	药效动力学等效性要求，必须符合药物质量标准特性，主要包括含量、含量均匀度、有关物质和溶出度等	

2.4 沃诺拉赞片剂处方研究

2.4.1 处方研究中CQAs确定

沃诺拉赞片剂处方中原辅料属性对片剂CQAs影响及在处方研究时相关的CQAs确定结果见表3。

表3 与处方研究相关的关键质量属性评估

Tab. 3 Assessment of COAs related to the formulation

原辅料属性	处方相关CQAs	判断依据
原料粒度	溶出度	沃诺拉赞属于极易溶解的药物，原料粒度对溶出基本无影响
稀释剂	HR，硬度，ZZ29含量	影响中间体颗粒流动性和片剂硬度，能增加产品中ZZ29
黏合剂	HR，硬度，溶出度，ZZ29含量	影响粒度分布，进而对颗粒流动性和大小产生影响。影响片剂硬度和溶出度，能促进原料中ZZ29的增加
崩解剂	溶出度	用量影响片剂崩解时间，进而对溶出速率产生影响
pH调节剂	ZZ29含量	能抑制降解杂质ZZ29的增加
润滑剂	溶出度	使用过量或过度润滑可能会导致制剂延迟溶出

2.4.2 混料试验设计(MDoE)

选取稀释剂D-甘露醇用量为因素A，微晶纤维素用量为因素B，黏合剂高取代羟丙基纤维素用量为因素C，崩解剂交联羧甲基纤维素钠用量为因素D，进行MDoE。因素A、因素B、因素C、因素D设计的水平分别为62%~88%、10%~30%、0.4%~2.0%、1.1%~5.7%。制剂CQAs选取15 min溶出度(Y_1)、片剂硬度(Y_2)和混合颗粒流动性HR(Y_3)作为响应值，可接受范围分别为95%~105%、8~14 kg、<1.18，目标值分别为100%、10 kg、<1.10。其中，片剂质量为115 mg，MDoE的试验结果见表4。

由图1可知，对片剂硬度和HR影响最显著的为因素A和因素B。JMP拟合结果表明，HR与因素A和因素

表2 沃诺拉赞片剂关键质量属性

Tab. 2 CQAs of Vonoprazan Tablets

质量属性	目标	是否为CQAs	判定依据
外观	片面光洁完整，颜色和形状均符合常规	否	颜色、形状和外观与安全性和有效性无直接关系
脆碎度	≤1.0%	是*	与药物有效性有关
硬度	8~14 kg	是*	硬度关系到药物的溶出，设定片剂硬度范围与参比制剂接近
片重差异	≤7.5%	是*	片重差异与有效成分含量相关
鉴别	符合原料属性	是	可通过质量管理体系得到有效控制，并在药物放行时进行测定
含量	95%~105%	是	含量影响安全性和有效性，但研究过程通过控制含量均匀度即可实现对含量的控制
含量均匀度	符合要求	是*	本品中原料占制剂的比例较少，工艺参数可能会影响药物含量均匀度
溶出度	15 min溶出度≥90%	是*	如不能做到极快速溶出(15 min溶出度≥85%)，会影响药物的生物等效性
降解杂质	ZZ29≤0.2%	是*	杂质可影响安全性，必须基于人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)要求和参比制剂杂质水平控制ZZ29含量
残留溶剂	符合《中国药典(四部)》附录Ⅷ P要求	是	残留溶剂可影响安全性，已在原料控制。制剂中未使用除水以外的其他溶剂
水分	1.0%~4.0%	是*	水分可影响片剂硬度，进而影响制剂溶出
微生物限度	符合药典标准	是	微生物超限度将影响用药安全性，在药物长期稳定性和产品放行中控制该指标

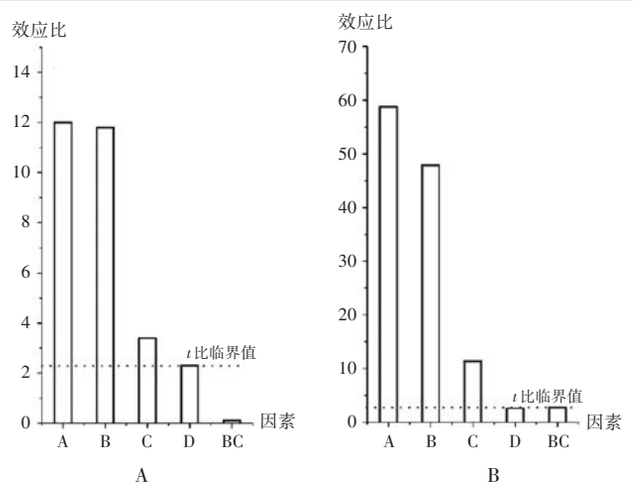
注：*为与处方和生产工艺相关的CQAs。

Note: * refers to CQAs related to prescription and production.

表4 沃诺拉赞片MDoE试验结果

Tab. 4 Experimental results of MDoE of Vonoprazan Tablets

序号	因素				响应值		
	A(mg)	B(mg)	C(mg)	D(mg)	Y_1(%)	Y_2(kg)	Y_3
1	64.76	29.040	1.940	1.06	101.50	9.80	1.21
2	65.53	29.040	1.160	1.06	102.70	10.80	1.16
3	85.18	10.160	0.390	1.06	104.50	7.30	1.20
4	61.86	29.040	0.390	5.52	101.20	8.80	1.20
5	75.75	19.600	0.390	1.06	100.60	7.70	1.26
6	60.31	29.040	1.940	5.52	102.80	13.20	1.17
7	83.20	9.680	0.390	3.53	98.50	8.70	1.16
8	64.08	29.040	0.390	3.29	101.20	8.60	1.24
9	84.65	9.680	1.400	1.06	100.60	10.70	1.08
10	84.12	9.680	1.940	1.06	103.50	10.00	1.06
11	79.67	9.680	1.940	5.52	103.10	9.60	1.06
12	72.21	19.360	1.940	3.29	104.50	10.60	1.08
13	81.22	9.680	0.390	5.52	95.40	6.70	1.20
14	66.31	29.040	0.390	1.06	104.20	10.10	1.16
15	70.76	19.360	1.160	5.52	100.80	9.60	1.16
16	63.31	29.040	1.160	3.29	100.70	10.60	1.17



A. 以硬度为响应值 B. 以HR为响应值

图1 混料试验设计的帕累托图

A. With hardness as response ralue B. With HR as response ralue

Fig. 1 Pareto charts of the MDoE

C呈负相关，但与因素B呈正相关；片剂的硬度与因素A呈负相关，与因素B和因素C呈正相关。

MDoE结果表明，因素D对本品处方相关CQAs的影响无显著性，本品目标是研制速释制剂，为确保药品快速溶出，崩解剂用量选择5.7%。固定因素D为5.7%，构建片剂设计空间（图2）。确定因素A、因素B、因素C的用量范围分别为64%～86%、10%～30%、0.6%～2.0%。因素B和因素C最优值选择设计空间范围的中间值，即微晶纤维素20%，高取代羟丙基纤维素1.3%，*D*－甘露醇根据片重扣除原料和其他辅料用量确定为71.5%。

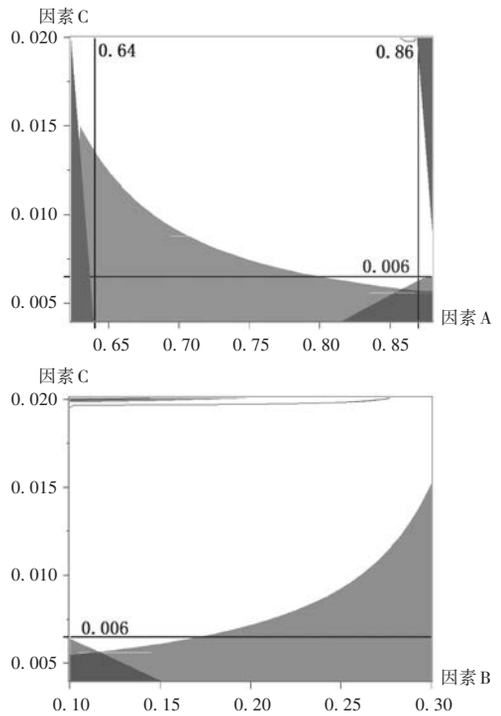


图2 沃诺拉赞片剂处方研究的设计空间

Fig. 2 Design space of formulation of Vonoprazan Tablets

2.4.3 富马酸用量

前期原辅料相容性研究中，确定沃诺拉赞片剂中降解杂质ZZ29会受多个因素影响，温度、相对湿度和稀释剂等辅料均会促进ZZ29含量增加。富马酸作为pH值调节剂有抑制ZZ29含量增加的作用。故需确定富马酸在本品中的最适用量。制备不同富马酸用量的片剂，分别放置在温度40 ℃、相对湿度40%和90%条件下，富马酸用量考察结果见图3。

处方中不加入富马酸时（图3第1列），样品40 ℃条件下放置10 d时，ZZ29的含量与0 d相比明显增加；富马酸用量为0.05%～0.20%时（图3第2－4列），均有至少1个数据点出现在菱形钻石图边界，属危险区域；富马酸用量为0.50%和2.50%时（图3第5，6列），3个数据点均出现在菱形钻石图中心区域且存在重叠部分。初步确定，富马酸用量为0.50%～2.00%时不仅可有效控制ZZ29增加且数据波动较小，但0.50%～2.00%之间浓度跨度范围较大，盲点较多，基于可有效控制ZZ29的增加且尽量减少富马酸的用量考虑，将富马酸用量设置为1.0%，1.5%，2.0%盲点再进行研究。结果表明，样品放置在温度40 ℃、相对湿度40%条件下10 d，富马酸用量在0.50%～2.50%之间时ZZ29含量基本上无差异。故本品中富马酸用量选择0.50%。

2.4.4 硬脂酸镁用量

润滑剂硬脂酸镁用量范围设定在0.5%～1.5%。选择片剂外观、制剂硬度和15 min溶出度作为评价制剂

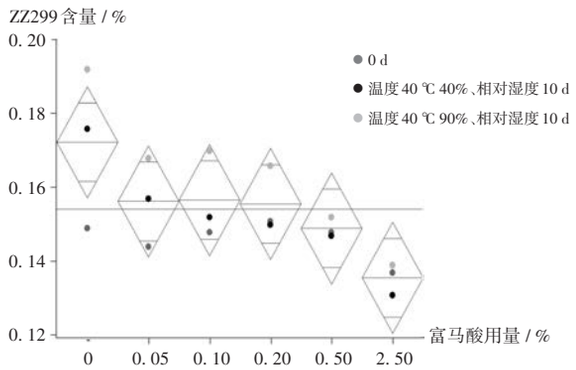


图 3　富马酸用量考察结果

Fig. 3　Inspection results of fumaric acid amount

的 CQAs。不同浓度的润滑剂均未对制剂的 CQAs 产生显著影响，故本品硬脂酸镁用量选择 1. 0%。

2. 5　沃诺拉赞片剂生产工艺研究

2. 5. 1　工艺相关 CQAs 与 PPs 确定

沃诺拉赞片剂每个工艺步骤中工艺相关的 CQAs 确定结果见表 5。研究生产工艺时，需在每个工艺步骤中重点关注上述工艺相关的 CQAs，需根据每个工艺步骤中与工艺相关 CQAs 建立与其密切相关的每个生产工艺步骤中间体产出物料的 CMAs 和高风险 CPPs。每个工艺步骤中产出物料 CMAs 和 CPPs 与产品 CQAs 关联评估结果见表 6。

表 5　与工艺相关的关键质量属性评估

Tab. 5　Assessment of CQAs related to production process of Vonoprazan Tablets

工艺步骤	工艺相关 CQAs	判断依据
原辅料混合	含量均匀度	原辅料混合不均匀会导致颗粒中药物含量波动较大，致使最终片剂含量均匀度不合格
湿法制粒	溶出度，硬度	湿法制粒会对颗粒硬度产生较大影响，进而对制剂溶出度产生影响
干燥、整粒	含量均匀度，溶出度，水分，ZZ29	粒度分布会影响颗粒的流动性，进而影响含量均匀度；颗粒过硬会降低片剂的溶出度。干燥的主要目的就是除去颗粒中的水分；干燥时间和温度可能影响 ZZ29 含量
总混与润滑	溶出度	混合时间过长可能会导致过度润滑，从而影响到制剂崩解，最终影响药物的溶出度
压片	溶出度，片重差异	压片速度影响片重差异，压力会改变片剂硬度
包衣	ZZ29	包衣温度较高，时间较长，可能导致 ZZ29 含量增加

2. 5. 2　原辅料混合工艺

原辅料混合步骤高风险工艺变量确定：影响原辅料混合均匀度的输入物料 CMAs 包括原辅料粒度分布和流动性。通过处方研究，已对原辅料的 CMAs 进行控制，输入物料 CMAs 不列入高风险工艺变量。其中，混合仪器的填充水平控制在 50% ~ 70%，混合桨转速固定为低档（300 r / min），物料加入顺序固定为稀释剂、崩解剂和原料。上述 3 个 CPPs 设置相对固定，未被列入高风险工艺变量。确定混合时间为高风险 CPPs，应分析混合时间对混合均匀度的影响与该变量的控制。

表 6　产品和产出物料关键质量属性与工艺参数关联评估

Tab. 6　Assessment of relationship among production CQAs, intermediate materials CMAs and CPPs

工艺步骤		产品 CQAs	产出物料 CMAs	CPPs
原辅料混合		含量均匀度	混合均匀度	加料顺序，填充水平，混合转速，混合时间
颗粒制备	湿法制粒	溶出度，硬度，含量均匀度，水分，ZZ29	颗粒粒度分布，颗粒流动性，颗粒水分，CI	黏合剂用量，切割转速，制粒时间
	干燥			干燥温度，干燥时间，样品厚度
	整粒			整粒筛网目数
压片		溶出度，片重差异	溶出度，硬度，脆碎度和片重差异	压片机压力，压片机转速，机器运行时间

混合时间对原辅料混合均匀度的影响：以原辅料中沃诺拉赞的含量均匀度为考察指标，单因素考察混合时间对混合均匀度的影响，设置研究水平 2，3，4 min，共 3 批次试验，在混合机 5 个不同位置取样。测定结果表明，混合时间为 2，3，4 min 时，沃诺拉赞含量均匀度的 *RSD* 均小于 3%。计算工艺性能指数（CPK）分别为 1. 06，2. 00，1. 70，混合 3 min 和 4 min 的物料混合均匀度均达 6σ 水平。故混合时间确定为 3 min。

2. 5. 3　颗粒制备工艺

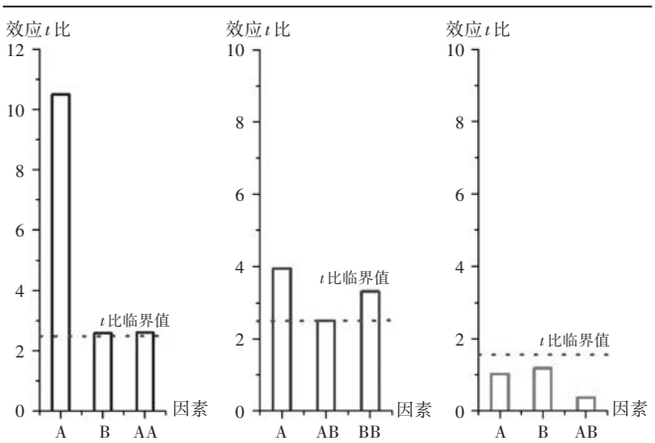
颗粒的粒度分布和颗粒水分确定：通过全析因试验设计（FFDoE）研究颗粒水分和颗粒粒度分布的合理范围。选取颗粒水分（%）为因素 A，粒度分布（以 20 ~ 80 目颗粒占总颗粒比例计，%）为因素 B，因素 A 和因素 B 设计水平分别为 1. 5%，2. 5%，4. 0% 和 40%，60%，80%。选取制剂 CQAs 中片剂硬度（Y_1）、片重差异（Y_2）和溶出度（Y_3）作为响应值，Y_1，Y_2，Y_3 的可接受范围分别为 8 ~ 14 kg，≤ 7. 5 %，95% ~ 105%，目标值分别为 10 kg，≤ 5. 0%，100%。试验设计因素与水平见表 7。由图 4 可知，因素 A 和因素 B 是片剂硬度和片重差异的显著影响因素，但因素 A 和因素 B 对片剂的溶出度均无显著影响。JMP 拟合计算颗粒的水分最佳值为 2. 6%，颗粒的粒度分布最佳值为 20 ~ 80 目颗粒占总颗粒的 67%，可使片剂的硬度达到目标值，同时制剂的片重差异远低于 7. 5%。此外，颗粒水分的可接受范围确定为 1. 0% ~ 4. 0%，颗粒的粒度分布确定为 20 ~ 80 目颗粒占总颗粒的 55% ~ 80%。

湿法制粒研究：湿法制粒步骤的输入物料 CMAs 包括原辅料混合均匀度和黏合剂用量。在原辅料混合工艺步骤中已确定原辅料混合 3 min 可确保混合均匀度的 *RSD* < 3. 0% 和达到 6σ 水平。处方研究时，已确定黏合剂用量为 1. 3%。通常湿法制粒使用仪器低档转速即

表7 完全析因试验设计因素与水平

Tab. 7 Factors and levels of the FFDoE

序号	因素		响应		
	A(%)	B(%)	Y_1(kg)	Y_2(%)	Y_3(%)
1	4.0	80	10.5	2.2	94.2
2	1.0	80	8.2	0.7	96.8
3	2.5	60	9.8	1.8	69.2
4	1.0	60	8.8	1.2	91.7
5	2.5	80	9.7	1.3	92.7
6	4.0	40	11.1	1.2	67.6
7	2.5	40	10.6	1.1	66.7
8	1.0	40	8.4	1.4	95.3
9	2.5	60	10.3	2.0	70.6
10	2.5	60	9.8	1.7	66.7
11	4.0	60	10.7	3.1	67.5



A. 以硬度为响应值 B. 以片重为响应值 C. 以溶出度为响应值

图4 颗粒水分和粒度分布的帕累托图

A. With hardness as the response value B. With sheet weight as the response value C. With dissolution as the response value

Fig. 4 Pareto charts for granular moisture and particle size distribution

300 r/min。故上述3个参数未被列入高风险的工艺变量。制粒时间为湿法制粒工艺步骤中的高风险CPPs。单因素考察制粒时间对颗粒粒度和流动性的影响，制粒时间设置研究水平2，4，6 min，取样10次。颗粒粒度分布以20～80目颗粒占总颗粒百分比表示，颗粒流动性以HR表示。试验设计与结果见表8，可知制粒时间为4～6 min时，颗粒制粒的各项指标均在理想范围内，确定制粒时间为4 min。

颗粒干燥：颗粒粒度分布、颗粒流动性和颗粒水分是干燥和整粒工艺步骤中产出物料CMAs。整粒筛网目数、干燥温度、时间和物料厚度是此工艺步骤的高风险CPPs。采用FFDoE，同时评估干燥时间（因素A）、干燥温度（因素B）和样品厚度（因素C）3个关键因素对颗粒水分的影响。设置因素A，B，C的水平分别为40，50，60 ℃，

表8 湿法制粒试验设计与结果

Tab. 8 Experimental design and results of the wet granulation

制粒时间(min)	粒度分布(%)		HR
	测定结果	*RSD*	
2	51.3	3.8	1.26
4	67.8	1.8	1.08
6	70.6	1.3	1.10

20，40，60 min，0.5，1.0，1.5 cm，制得颗粒水分可接受范围设定为1.0%～4.0%。在干燥颗粒的不同位置取样，混匀，测定平均水分，试验设计与结果见表9。由表10可知，水分模型的*P*值小于0.01，表明模型有意义；模型中因素A，B，C的*P*值均小于0.01，表明是影响颗粒水分的极显著因素，且存在交互作用。ZZ29含量模型中，因素A的P值小于0.05，但整体方差模型*P*值接近0.05，表明各个因素基本上对ZZ29含量无显著影响。干燥工艺环节中，因素A和因素B的设计空间（图5 A白色区域）显示，因素A可在40～60 ℃范围内变化，选择中间值50 ℃；因素B在30～50 min范围内变化，选择中间值40 min。因素B和因素C的设计空间图（图5 B白色区域）显示，因素C可在0.55～1.15 cm范围内变化，选择中间值0.85 cm。

表9 干燥试验设计与结果

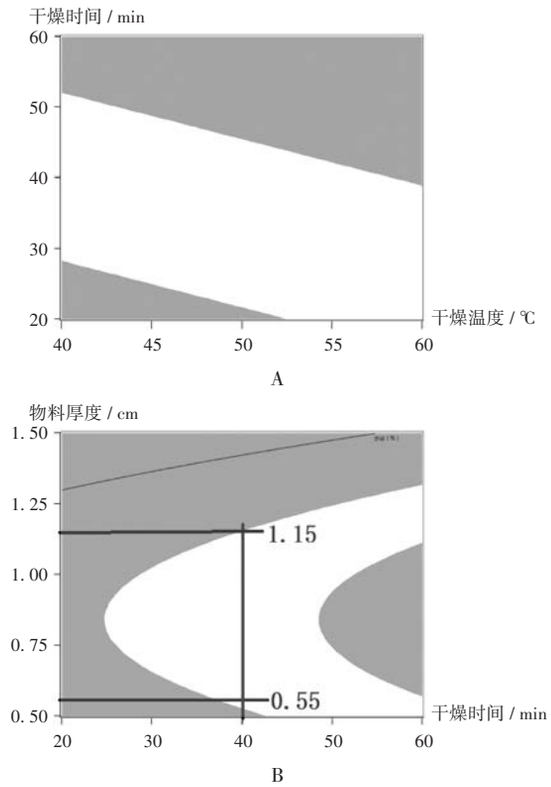
Tab. 9 Experimental design and results of the granule desiccation

序号	干燥温度(℃)	干燥时间(min)	物料厚度(cm)	平均水分(%)	ZZ29含量(%)
1	50	40	1.0	1.60	0.143
2	60	20	0.5	7.60	0.135
3	60	60	0.5	0.80	0.156
4	40	20	1.5	16.00	0.138
5	40	60	0.5	2.90	0.140
6	50	40	1.0	1.80	0.140
7	40	60	1.5	11.00	0.135
8	40	20	0.5	6.10	0.138
9	50	40	1.0	2.00	0.136
10	60	20	1.5	10.00	0.146
11	60	60	1.5	4.80	0.151

表10 模型评估与方差分析结果

Tab. 10 Results of assessment of model and analysis of variance

方差来源	平均水分模型方差分析结果			ZZ29含量模型方差分析结果		
	平方和	*F*值	*P*值	平方和	*F*值	*P*值
模型	234.30	63.58	0.000 2	0.000 39	5.578	0.04
A	19.22	26.08	0.004 0	0.000 17	12.06	0.02
B	51.01	69.21	0.000 4	0.000 080	5.508	0.08
C	78.13	106.00	0.000 1	0.000 012	0.008 8	0.40
AC	15.68	21.28	0.006 0	0.000 39	5.578	0.04



A. 干燥温度 - 干燥时间　B. 干燥时间 - 物料厚度

图 5　颗粒干燥高风险工艺参数设计空间

A. Desiccation temperature - desiccation time　B. Desiccation time - material thickness

Fig. 5　Design space for high - risk process parameters in granule desiccation

颗粒整粒：采用单因素试验评估整粒筛网目数对制得颗粒的 CMAs（颗粒流动性、颗粒粒度分布和 CI）的影响。设计 3 个水平的研究范围（20 目、24 目、30 目筛整粒），颗粒流动性目标范围为 1.0 ~ 1.18；颗粒粒度分布目标范围为 ≤ 80 目细粉不超过 45%，20 ~ 80 目颗粒 ≥ 55%，≥ 20 目颗粒为 0；CI 目标范围为 11 ~ 15。由表 11 可知，3 种不同目数筛网的整粒效果相当，对颗粒的粒度分布、颗粒流动性和 CI 影响的差异较小。故选择 24 目筛进行整粒。

表 11　整粒筛选结果

Tab. 11　Screening results of sizing

整粒目数（目）	HR	粒度分布	CI
30	1.10	不能过 20 目 0；细粉占 35%，20 ~ 80 目颗粒占 65%	13.5
24	1.06	不能过 20 目 0；细粉占 28%，20 ~ 80 目颗粒占 72%	13.1
20	1.12	不能过 20 目 0；细粉占 37%，20 ~ 80 目颗粒占 63%	13.9

2.5.4　压片工艺

压片工艺步骤中高风险工艺变量确定：此步骤中输入物料 CMAs 包括颗粒水分、粒度分布、流动性和可压性。颗粒的 CMAs 均已在制粒研究工艺步骤中进行控制。压片时工厂环境的温度、相对湿度在后续的吸附等温线步骤研究。压片过程中主要涉及 4 个 CPPs，包括压片压力、压片速度、料斗装料水平和仪器运行时间。料斗装料一般按常规设置为 70% 水平，压片速度、压片压力和仪器运行时间是此步骤的高风险 CPPs。

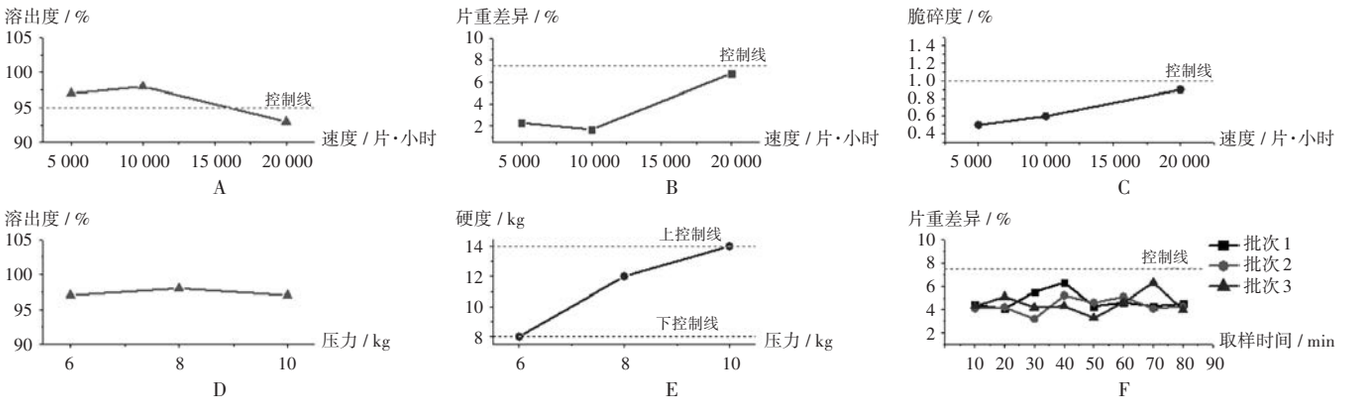
压片高风险 CPPs 对片剂 CQAs 的影响：压片速度设计 3 个水平（5 000，10 000，20 000 片 / 小时），响应值选择 15 min 溶出度、脆碎度和片重差异；压片压力设计 3 个水平（6，8，10 kg），响应值选择 15 min 溶出度和硬度；压片运行时间采用每隔 10 min 取 20 片，检测片重差异。压片速度在 5 000，10 000 片 / 小时的研究范围内，对制剂的 15 min 溶出度、片重差异和脆碎度均无显著影响，3 个参数均较理想；但压片速度为 20 000 片 / 小时的片剂的 15 min 平均溶出度、片重差异、脆碎度分别为 93%，6.8%，0.9%，超过或接近控制线（图 6 A 至图 6 C）。为了避免压片速度对制剂质量属性产生不良影响，同时兼顾生产效率，将压片速度定为 10 000 片 / 小时。压片压力对 15 min 溶出度影响较小（图 6 D），但对片剂硬度影响较大（图 6 E），压力设置为 8 kg 时的片剂硬度较理想。在压片运行开始、中间和结束（80 min）的整个压片过程中未发现片重差异有明显变化趋势，且 3 批片重差异绝对值均能控制在 7.5% 内（图 6 F）。

2.5.5　吸附等温线

由图 7 可知，临界相对湿度为 70%。故沃诺拉赞片剂制备过程中，应将环境相对湿度控制在 70% 以下，在 48 h 内混合和压片过程中环境相对湿度引起的潜在水分吸收量控制在 4.0% 以内。

2.5.6　处方与生产工艺确定及设计空间验证

10 mg 规格沃诺拉赞片剂每片处方组成为原料 13.4 mg（盐型），*D* - 甘露醇 64.2 mg，微晶纤维素 23.0 mg，高取代羟丙基纤维素 1.5 mg，交联羧甲基纤维素钠 6.6 mg，富马酸 0.58 mg，硬脂酸镁 1.15 mg。生产工艺为分别称取微晶纤维素、甘露醇、交联羧甲基纤维素钠和原料，依次加入混合机混合 3 min，在制粒机中喷洒 3% 高取代羟丙基纤维素溶液（将富马酸过 200 目筛溶解于黏合剂中）并制粒 4 min；将制得颗粒置 50 ℃鼓风干燥烘箱中，厚度 0.85 cm，干燥 40 min，用 24 目筛整粒，将硬脂酸镁与干颗粒混合 3 min 后作为压片物料。压片机速度设定为 10 000 片 / 小时，压片压力设置为 8 kg；包衣参数设置为热风温度 90 ℃，雾化压力 0.15 mPa，喷速 10 g / min，包衣增重 3% ~ 5%。可知处方和生产工艺最优值（表 12 序号 1），采用蒙特卡罗仿真模拟方法，从上述处方和工艺变量的设计空间内，随机抽样 2 个进行验证试验，结果见表 12（序号 2 和序号 3）。结果表明，设计空间范围内处方和工艺变量均可生产出符合要求的沃诺拉赞片剂，本品处方和生产工艺可行、质量稳定。



A – C. 压力速度的影响(分别对溶出度、片重差异、脆碎率) D – E. 压片压力的影响(分别对溶出度和硬度) F. 片重差异考察

图6 压片参数研究

A – C. Effect of compression speed on dissolution, weight difference, and fragility, respectively D – E. Effect of compression pressure on dissolution and hardness, respectively F. Inspection of the weight differences of tablets

Fig. 6 Study on compression parameters of tablets

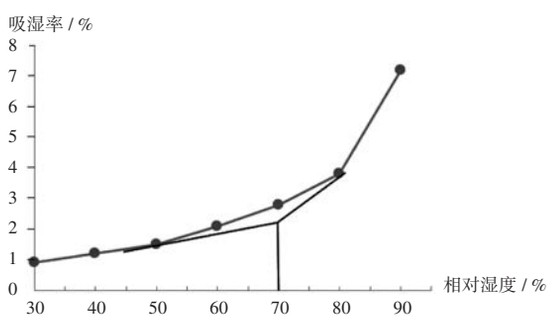


图7 吸附等温线图

Fig. 7 Plot of adsorption isotherm

表12 处方与生产工艺验证

Tab. 12 Validation of the formulation and production process

序号	产品CQAs					
	脆碎度(%)	硬度(kg)	片重差异最大绝对值(%)	含量均匀度($A+1.80S$)	15 min溶出度(%)	ZZ29含量(%)
1	0.3	10.6	2.5	2.8	98.9	0.13
2	0.5	9.3	3.9	3.2	97.3	0.14
3	0.3	11.8	2.8	3.0	101.3	0.14

3 讨论

药物制剂研究包括处方和生产工艺参数研究,目前发表的多数文献主要聚焦于应用QbD理念进行处方优化[6-8],但制剂生产工艺参数研究和控制也极其重要,尤其是在确保不同批次药品的质量稳定和重复性上。此外,部分QbD研究只聚集于某个生产工艺环节[9-10],并不能真正体现QbD理念对药品质量的整体控制思路。基于美国食品和药物管理局(FDA)的QbD研究案例[17],本研究中不仅将QbD理念中CQAs、风险评估和DoE 3种方法引入到沃诺拉赞片剂处方和生产工艺参数研究中,并提出处方与工艺相关的CQAs(表3和表5),同时建立了终产品CQAs、产出物料CMAs与CPPs的关联评估(表6)。本研究中首次提出QbD理念组合方法的使用,可实现处方优化和工艺研究时针对性分析工艺变量对CQAs的影响,避免每个工艺步骤中过度测定所有CQAs。

采用MDoE的试验设计方法优化处方,在片重(参比制剂片重115 mg)和主药沃诺拉赞占比(规格为10 mg)已确定的前提下,去优化其他辅料的比例而不是绝对量是本处方优化时要解决的,MDoE无疑是一种理想的试验设计方法[18-20]。为了应对设计空间边界的不确定性,建立设计空间时加入$\alpha=0.05$置信水平,可以确保在设计空间内的处方和工艺变量具有更好的耐用性[21-22]。测定参比制剂在4种不同pH介质中的溶出曲线,从溶出度测定结果看,10 min时4个介质中溶出度接近90%,其中15 min时溶出度接近100%。沃诺拉赞可能属于生物药剂学分类系统(BCS)Ⅰ类药(在尿和粪便中累积排泄率可达98.5%)[23],基于生物等效性要求[16],沃诺拉赞片15 min时溶出度超过85%,可达生物等效性要求。因此,开发快速释药的极速释制剂是研发的目标。一般来说,颗粒的HR小于1.35时粉体的流动性可满足最低要求[11]。但本品中沃诺拉赞占比较低(10%),将本品颗粒的HR控制在小于1.18,可以保证片剂与颗粒流动性相关3个CQAs(含量、含量均匀度、片重差异)达到理想数值。前期原辅料相容性试验中,已确定富马酸可以抑制降解杂质ZZ29的生成。处方研究时,考察富马酸用量对ZZ29含量的影响,确定加入0.5%富马酸可抑制ZZ29的增加。为避免固体加入时因富马酸粒径分布使加入量不均一而致不同片剂之间ZZ29含量差异较大。在放大研究时,采用在黏合剂溶液中加入富马酸,确保富马酸在片剂中均匀分布。本研究中,根据前期研究确定了总混工艺(加入硬脂酸

镁）、富马酸加入方式和包衣工艺参数，但未作详细论述。

综上所述，本研究中基于QbD理念探讨沃诺拉赞片剂的处方优化和生产工艺参数的控制范围，将QbD理念中CQAs进行分类，如产品CQAs、处方与工艺相关的CQAs，实现对产品不同阶段有针对性控制；将产品CQAs、产出物料CMAs与CPPs建立关联性，实现通过控制产出物料CMAs即可达到控制产品CQAs；将CQAs、风险评估与DoE结合，系统应用到沃诺拉赞片剂处方和生产工艺研究的各个环节中。为应用QbD理念优化制剂处方和生产工艺参数与控制关键工艺变量提供了可参考的代表性案例研究过程。

参考文献

[1] 皮桐昊，代英辉，王东凯. 质量源于设计在制剂设计中的应用研究进展[J]. 中国药剂学杂志，2022，20(4)：129－138.

[2] READ EK，PARK JT，SHAH RB，et al. Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products：Part Ⅰ. Concepts and applications[J]. Biotechnology and Bioengineering，2010，105(2)：276－284.

[3] READ EK，SHAH RB，RILEY BS，et al. Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products：Part Ⅱ. Concepts and applications[J]. Biotechnol Bioeng，2010，105(2)：285－295.

[4] ICH. ICH Guidelines / Quality Guidelines，Q8 Pharmaceutical development (R2)(2009). http：// www. cde. org. cn / guide. do? method = downloadAtt&codeStr = 7f33ab19dcab9538 &type2 = 1.

[5] GONG J，XU Y，LAI P，et al. Design of High－Barrier－to－Entry Oral Solid Generics and Control for the Critical Quality Attributes－A Case Study of FDA Approved Metoprolol Succinate Extended Release Tablet[J]. Prog Pharm Sci，2018，42(9)：644－654.

[6] 王　丹，孙敬蒙，矫冬梅，等. 基于QbD理念设计盐酸奈福泮双相释放双层片[J]. 中国医药工业杂志，2019，50(8)：898－904.

[7] 姜慧婷，余梅香，杨婉花，等. 基于“质量源于设计”理念的复方芎芍胶囊工艺优化[J]. 中国药师，2022，25(8)：1366－1372.

[8] 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)：4678－4686.

[9] 杨艳玲，李花花，黄嘉怡，等. 基于质量源于设计(QbD)理念的经典名方桃红四物汤的提取工艺研究[J]. 中草药，2022，53(2)：403－412.

[10] 刘向东，徐　威，张瑜豪，等. 基于QBD建立稳健的制剂灌装生产工艺[J]. 中国医药生物技术，2022，17(4)：336－343.

[11] 洪晓轩，李先福，韩晓璐，等. 基于“质量源于设计”的咖啡因常释片处方工艺研究[J]. 中国医药工业杂志，2021，52(12)：1622－1629.

[12] 陈连云，杨　铭，周　蔚，等. 沃诺拉赞治疗酸相关疾病研究进展[J]. 医药导报，2021，40(3)：356－360.

[13] 李梦薇，顾文宏，温浩然，等. 辣木叶改善睡眠复方颗粒剂成型工艺研究[J]. 中医药学报，2019，47(3)：67－70.

[14] JAN S，RAFIQ SI，SAXENA DC. Effect of physical properties on flow ability of commercial rice flour / powder for effective bulk handling[J]. International Journal of Computer Applications，2015，975：8887－8892.

[15] LUO Z，LIU AX，LIU Y，et al. Development of a stability－indicating HPLC method for simultaneous determination of ten related substances in vonoprazan fumarate drug substance[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis，2018，149：133－142.

[16] U. S. Department of Health and Human Services，Food and Drug Administration. Waiver of *in Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate－Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System[EB / OL]. (2017－12－01)[2022－05－01]. https：// www. gmp－compliance. org / files / guidemgr / UCM070246. pdf.

[17] Quality by Design for ANDAs：An Example for Immediate－Release Dosage Forms. Example QbD IR Tablet Module 3 Quality 3. 2. P. 2 Pharmaceutical Development，2012：1－64.

[18] CHATZIZAHARIA KA，HATZIAVRAMIDIS DT. Dissolution Efficiency and Design Space for an Oral Pharmaceutical Product in Tablet Form[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research，2015，54(24)：6305－6310.

[19] POLITIS SN，COLOMBO P，COLOMBO G，et al. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development[J]. Drug Dev Ind Pharm，2017，43(6)：889－901.

[20] LEE AR，KWON SY，CHOI DH，et al. Quality by Design (QbD) approach to optimize the formulation of a bilayer combination tablet (Telmiduo®) manufactured via high shear wet granulation[J]. International Journal of Pharmaceutics，2017，534(1 / 2)：144－158.

[21] 罗　赣，徐　冰，刘　倩，等. 基于QbD理念的丹参醇提工艺设计空间的建立与验证[J]. 世界中医药，2013，8(11)：1283－1286.

[22] STORM SM，HILL RR，PIGNATIELLO JJ，et al. Point－wise model validation over experimental regions using regression confidence and tolerance intervals with Bayesian relaxations[J]. SIMULATION，2020，96(1)：75－87.

[23] Pharmceuticals Medical Devices Agency(PMDA)：医薬品インタビューフォーム[EB / OL]. (2015－03)[2022－11－10]. https：// www. info. pmda. go. jp / go / interview / 1 / 400256_23290B5F1020_1_001_1F. pdf.

（收稿日期：2022－11－14；修回日期：2023－03－21）