

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.12.010

基于 QbD 理念的盐酸吡格列酮格列美脲双层片制备工艺优化

杨鲁杰¹, 司 婕¹, 卢来春^{2△}, 李志强³

(1. 山东省滨州市优抚医院, 山东 滨州 256600; 2. 重庆大学生物工程学院, 重庆 400044; 3. 北京修正
创新药物研究院有限公司, 北京 102206)

摘要:目的 优化盐酸吡格列酮格列美脲双层片的制备工艺。方法 采用 Plackett – Burman 试验筛选关键工艺参数, 找出关键因素, 并以 Box – Behnken 响应面法优化, 进行二次多元回归拟合, 预测最佳制备工艺。结果 黏合剂体积分数是影响自制双层片与原研制剂中盐酸吡格列酮溶出曲线相似因子的关键因素; 格列美脲原料粒径与聚山梨酯 80 的用量是影响自制双层片与原研制剂中格列美脲溶出曲线相似因子的关键因素。利用响应面预测的最佳条件及最优处理效果为, 格列美脲原料粒径 d_{90} 为 5 μm , 黏合剂体积分数为 3%, 聚山梨酯 80 为每片 2 mg, 除格列美脲原料外, 其他原辅料均过 80 目筛, 流化床温度为 40 $^{\circ}\text{C}$, 压片机压力为 9 kN, 压片机转速为 35 r/min。结论 该方法用于盐酸吡格列酮格列美脲双层片的处方工艺优化, 操作简便, 预测性良好, 试验结果符合要求。

关键词:质量源于设计理念; 盐酸吡格列酮; 格列美脲; 双层片; 制备工艺; 优化

中图分类号: R977.1*5; TQ460.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)12-0033-07

Optimization of Preparation Process of Pioglitazone Hydrochloride and Glimepiride Bilayer Tablets Based on Quality by Design

YANG Lujie¹, SI Jie¹, LU Laichun², LI Zhiqiang³

(1. Shandong Binzhouyoufu Hospital, Binzhou, Shandong, China 256600; 2. Bioengineering College of Chongqing University, Chongqing, China 400044;
3. Beijing Xiuzheng Innovative Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Beijing, China 102206)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of Pioglitazone Hydrochloride and Glimepiride Bilayer Tablets. **Methods** Plackett – Burman test was used to screen the critical process parameters (CPPs) of preparation of Pioglitazone Hydrochloride and Glimepiride Bi-

第一作者: 杨鲁杰, 女, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药物新剂型, (电子信箱) yanglujie80@163.com。

△通信作者: 卢来春, 男, 博士, 教授, 研究方向为药物新剂型与缓控释给药系统, (电子信箱) lulaicq@163.com。

- [3] LEE SY. Temozolomide resistance in glioblastoma multiforme[J]. Genes Dis, 2016, 3(3): 198 – 210.
- [4] JACKSON SE. Hsp90: structure and function[J]. Top Curr Chem, 2013, 328: 155 – 240.
- [5] HOTER A, EL – SABBAN ME, NAIM HY. The HSP90 Family: Structure, Regulation, Function, and Implications in Health and Disease[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2560.
- [6] FLORIS G, SCIOT R, WOZNIAC A, et al. The Novel HSP90 inhibitor, IPI – 493, is highly effective in human gastrointestinal stromal tumor xenografts carrying heterogeneous KIT mutations[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(17): 5604 – 5614.
- [7] FLORIS G, DEBIEC – RYCHTER M, WOZNIAC A, et al. The heat shock protein 90 inhibitor IPI – 504 induces KIT degradation, tumor shrinkage, and cell proliferation arrest in xenograft models of gastrointestinal stromal tumors[J]. Mol Cancer Ther, 2011, 10(10): 1897 – 1908.
- [8] JIANG Y, YANG N, ZHANG H, et al. Enhanced in vivo antitumor efficacy of dual – functional peptide – modified docetaxel nanoparticles through tumor targeting and Hsp90 inhibition[J]. J Control Release, 2016, 221: 26 – 36.
- [9] FRIEDMAN HS, KERBY T, CALVERT H. Temozolomide and treatment of malignant glioma[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(7): 2585 – 2597.
- [10] ALIFIERIS C, TRAFALIS DT. Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment[J]. Pharmacol Ther, 2015, 152: 63 – 82.
- [11] OLDRINI B, VAQUERO – SUGUERO N, MU Q, et al. MGMT genomic rearrangements contribute to chemotherapy resistance in gliomas[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 3883.
- [12] CLOUGHESY TF, CAVENEE WK, MISCHER PS. Glioblastoma: from molecular pathology to targeted treatment[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 1 – 25.
- [13] OHBA S, HIROSE Y, YOSHIDA K, et al. Inhibition of 90 – kD heat shock protein potentiates the cytotoxicity of chemotherapeutic agents in human glioma cells[J]. J Neurosurg, 2010, 112(1): 33 – 42.
- [14] TREPEL J, MOLLAPOUR M, GIACCONE G, et al. Targeting the dynamic HSP90 complex in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2010, 10(8): 537 – 549.
- [15] TALAEI S, MELLATYAR H, ASADI A, et al. Spotlight on 17 – AAG as an Hsp90 inhibitor for molecular targeted cancer treatment[J]. Chem Biol Drug Des, 2019, 93(5): 760 – 786.
- [16] FAN TJ, HAN LH, CONG RS, et al. Caspase family proteases and apoptosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2005, 37(11): 719 – 727.

(收稿日期: 2021 – 05 – 01)

layer Tablets, and to investigate the significant influencing factors. Box – Behnken response surface method was used to optimize the CPPs, and to construct quadratic multiple regression to predict the optimal preparation process. **Results** The volume fraction of the binder was the most crucial factor affecting the similarity of the dissolution profile of pioglitazone hydrochloride between the homemade bilayer tablet and the original DUETACT. The particle size of glimepiride and the dosage of Tween 80 were the key factors that affected the similarity factors of the dissolution profile of pioglitazone hydrochloride in the homemade bilayer tablet and the original DUETACT. The optimal conditions predicted by the response surface method and their effects were as follows: the particle size(d_{90}) of glimepiride was 5 μm , the volume fraction of binder was 3%, Tween 80 was 2 mg per tablet, other raw materials and excipients except glimepiride were screened through 80 mesh sieve, the temperature of fluidized bed was 40 $^{\circ}\text{C}$, the pressure of tablet press was 9 kN, and the speed of tablet press was 35 r/min. **Conclusion** The method can be used to optimize the preparation process of Pioglitazone Hydrochloride and Glimepiride Bilayer Tablets, and it is simple and easy to operate and has a good prediction. The results of the test are in accordance with the requirements.

Key words: quality by design; pioglitazone hydrochloride; glimepiride; bilayer tablets; preparation process; optimization

复方盐酸吡格列酮格列美脲片是由噻唑烷二酮类药物盐酸吡格列酮(I)和磺酰脲类药物格列美脲(II)组成的复方制剂,临床主要用于治疗2型糖尿病。该药由日本武田药品工业株式会社研发,2006年7月美国食品和药物管理局(FDA)批准其上市^[1],商品名为DUETACT[®],上市剂型有盐酸吡格列酮(以吡格列酮计)/格列美脲分别为30 mg/2 mg和30 mg/4 mg 2个规格,另在日本批准15 mg/1 mg规格上市。该制剂原研上市品采用双层压片工艺制备^[2],国内已有多家企业进行仿制,但多为普通片剂制备工艺,由于主药间存在相容性,格列美脲杂质II {4-[2-(3-乙基-4-甲基-2-氧-3-吡咯啉-1-甲基酰胺基)乙基]苯磺酰胺}在贮存过程中会逐渐增加^[3],导致片面颜色变黄及格列美脲溶出度降低等,因此本品不适合采用普通片剂制备工艺。双层片由两层片层构成,每层含有不同的药物或辅料,可杜绝药物间的接触,避免复方制剂中不同药物间的配伍变化^[4-5],从而解决格列美脲杂质增加的问题。2006年,FDA开始推行“质量源于设计”(QbD)理念^[6],对药品研发起了重要引导作用,目前我国也开始大力推广。QbD是一种科学、全面、风险评估、主动的药物开发方法,其理念常采用试验设计(design of experiments, DOE)方法来实现,本研究中在DOE方法指导下采用双层压片法对30 mg/2 mg规格原研品盐酸吡格列酮格列美脲片进行探讨。采用人用药品注册技术要求国际协调会(ICH) Q9推荐的失效模式与影响分析法(FMEA)及预试验结果对上述因素进行风险评估^[7],并按ICH Q8推荐的鱼骨图分析法对自制双层片的关键质量属性(CQA)处方、过程、设备、环境、人员五大类因素进行风险排序,采用Plackett – Burman试验对关键工艺参数(CPP)进行筛选,找出关键因素,再用Box – Behnken响应面法对关键因素进行优化,为获得与原研药的质量、疗效一致的仿制药提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

标准药典筛(上虞市五星冲压筛具厂); PEEV-ER1.3型气流粉碎机(启东市长江机电有限公司); GA5001型电子天平(上海蒲春计量仪器有限公司); G6型高效湿法混合制粒机(深圳市信宜特科技有限公司); HD-5型三维混合机(浙江小轮制药机械有限公司); 90-D型磁力搅拌器(上海振龙科学仪器有限公司); DPL-2A型流化床(重庆精工制药机械有限公司); GZPL-620型双层压片机(北京国药龙立科技有限公司); RCZ-8Z型溶出测定仪(天津天大天发科技有限公司); Agilent 1260型高效液相色谱仪(安捷伦科技有限公司)。

1.2 试药

盐酸吡格列酮(I, 重庆科瑞制药有限公司, 批号为190301, 含量为99.7%); 格列美脲(II, 山东新华制药股份有限公司, 批号为181120, 含量为99.2%); 交联羧甲基纤维素钠(批号为32010181035)、微晶纤维素(批号为66101190302), 均购自德国JRS药用辅料公司; 一水312型乳糖(美国Foremost公司, 批号为8519010212); SY-CM型硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号为180737); 山梨醇(广西南宁化学制药有限责任公司, 批号为F219G); 聚山梨酯80(南京威尔化工有限公司, 批号为20190520); EXF型羟丙基纤维素(亚士兰医药技术服务公司, 批号为188620)。

2 方法与结果

2.1 基于QbD理念的处方工艺设计

2.1.1 目标产品质量概况(QTPP)

盐酸吡格列酮格列美脲片成分I与II的降糖作用机制不同, I属胰岛素增敏剂, II为胰岛素促分泌剂, 主要通过促进胰腺B细胞产生胰岛素起作用; 在增加胰岛素分泌的同时改善血糖水平, 临床治疗中服用方便,

耐受性和安全性好,低血糖发生率低^[8]。本研究中拟仿制的盐酸吡格列酮格列美脲片规格为每片 I(以吡格列酮计)/II 为 30 mg/2 mg。

2.1.2 CQA

CQA 是指涉及药品安全性和有效性,与物理、化学、生物学相关的质量属性,对片剂,外观、气味、鉴别、含量、含量均匀度、溶出度、有关物质、溶剂残留、水分、微生物限度等均为本品的 CQA,根据文献[3]及前期研究,已知有关物质与物料流化床温度及生产过程中水分的含量有密切关系,故本研究中不予探讨,重点以溶出度作为 CQA 进行试验。

2.1.3 关键物料属性(CMA)

II 为白色或类白色、几乎无味的粉末,几乎不溶于水^[9]。在高温条件下不稳定^[3],降解生成格列美脲杂质 II。吡格列酮溶于二甲基甲酰胺(DMF),微溶于乙醇,易溶于丙酮、乙腈,几乎不溶于水,不溶于乙醚。提示工艺开发过程时应注意物料温度不宜过高,且应控制水分含量。

2.1.4 工艺过程

日本产、美国上市的盐酸吡格列酮格列美脲片药品说明书显示,其主要辅料为交联羧甲基纤维素钠、乳糖、硬脂酸镁、羟丙基纤维素、聚山梨酯 80 和微晶纤维素^[1]。本研究在此基础上进行工艺筛选,具体如下。

I 层混合颗粒制备:1)过筛。取 I、交联羧甲基纤维素钠、乳糖分别过 80 目筛,硬脂酸镁过 100 目筛,备用。2)称量、混合。称取配方量 I、部分交联羧甲基纤维素钠(占配方量 56%)、部分乳糖(占配方量 67%),置高效湿法混合制粒机中混合至均匀。3)配液。取配方量水,配置固含量为 5% 的羟丙基纤维素水溶液,备用;配制同时含羟丙基纤维素(固含量为 3.3%)和乳糖(固含量为 17%)的水溶液,备用。4)制粒。取“称量、混合”项下混合好的物料,通过流化床底喷方式,采用“配液”项下 5% 羟丙基纤维素水溶液进行初步制粒。待颗粒成型后,继续采用“配液”项下同时含羟丙基纤维素(固含量为 3.3%)和乳糖(固含量为 17%)的水溶液继续制粒,干燥,控制水分低于 3%。5)总混。将“制粒”项下所得颗粒分别与剩余交联羧甲基纤维素钠、乳糖及配方量硬脂酸镁置三维混合机中,混合均匀,即得 I 层混合颗粒。

II 层混合颗粒制备:1)粉碎、过筛。采用气流将 II 粉碎,粒径小于 10 μm ;将乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠分别过 80 目筛,硬脂酸镁过 100 目筛,备用。2)配液。取配方量水,分别加入配方量的 II 和聚山梨酯 80,搅拌使其充分溶解,即得 II 的水溶液,备用。3)制粒。称取配方量乳糖和微晶纤维素混合均匀,通过流化床底喷方式,采用“配液”项下含 II 的水溶液进行制粒,干燥,控制水分低于 2%。4)总混。将“制粒”项下所得颗粒与交

联羧甲基纤维素钠、剩余微晶纤维素、硬脂酸镁置三维混合机中,混合均匀,即得 II 层混合颗粒。

双层压片:将 I 粉末与 II 混合粉末置双层压片机压片,得每片含 30 mg 吡格列酮及 2 mg II 的双层片剂。

2.1.5 CPP 确定

根据预试验结果,采用鱼骨图法筛选出制剂过程中的各种因素对 CPP 的影响^[10],主要包括物料、工艺、人员及设备 etc 不可知风险,详见图 1。

FMEA 是一种对工艺或结果的失败模式可能产生的潜在影响的评估方法^[7],常被用来排列风险的优先次序,监控风险控制行为的效果,本研究中设备、人员及试验环境均为试验不可控因素,故不考虑用于 DOE 设计中^[6],仅以处方、过程两因素进行评估,两因素权重因子均为 0.5,以双层片中 I、II 溶出 f_2 因子为考察指标,根据工作经验及文献报道,以单因素试验结果为基础,对筛网孔径、II 原料粒径、流化床物料温度、黏合剂体积分数、聚山梨酯 80 用量、压片压力、压片机转速 7 个因素为试验因素,进行 DOE 分析^[11]。

1)筛网孔径(80 目和 100 目)。使双层各辅料粒径尽可能一致,避免后续混合过程中因辅料粒径不同而导致含量均匀性的 RSD 值偏大。2)II 粒径要求(粒径小于 10 μm)。II 为难溶性药物,为使其在水中充分溶解,应进行微粉化处理,采用气流粉碎机使其粒径小于 10 μm 。3)流化床物料温度控制要求(40 ~ 60 $^{\circ}\text{C}$)。物料温度会影响产品有关物质;同时也会影响颗粒干燥速度,并对颗粒最终物理性状产生影响,如产生较多粉末,压片时影响流动性^[12]。4)黏合剂体积分数要求(3% ~ 5%)。黏合剂体积分数会对流化床制粒过程中颗粒大小产生较大影响。5)聚山梨酯 80 用量。II 在水中不溶,需对聚山梨酯 80 在处方中的用量进行考察。6)压片压力。预压,使物料成型;第 2 次压片保证片剂双层不易分开,并通过脆碎度检测。7)压片机转速(30 ~ 35 r/min)。双层压片机转速过快会使各层填料不稳,导致片重差异性较大。

2.2 分析方法

2.2.1 溶出度测定^[13]

色谱条件:色谱柱为 Symmetry C₁₈ 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm);流动相:磷酸盐缓冲液(取磷酸二氢钠 6.9 g,加水 1 000 mL 溶解,用磷酸调 pH 至 4.0) - 乙腈(1 : 1, V/V);流速:0.8 mL/min;检测波长:228 nm;进样量:20 μL 。

I 测定:取复方片,按 2015 年版《中国药典(四部)》溶出度测定法 0931 试验,以 pH 2.0 盐酸溶液 900 mL 为溶出介质,转速为 75 r/min,在 5, 10, 15, 30, 45 min 时,取溶液适量,滤过,即得供试品溶液。另取 I 对照品适量,精密称定,加甲醇适量使溶解,加溶出介质制成质

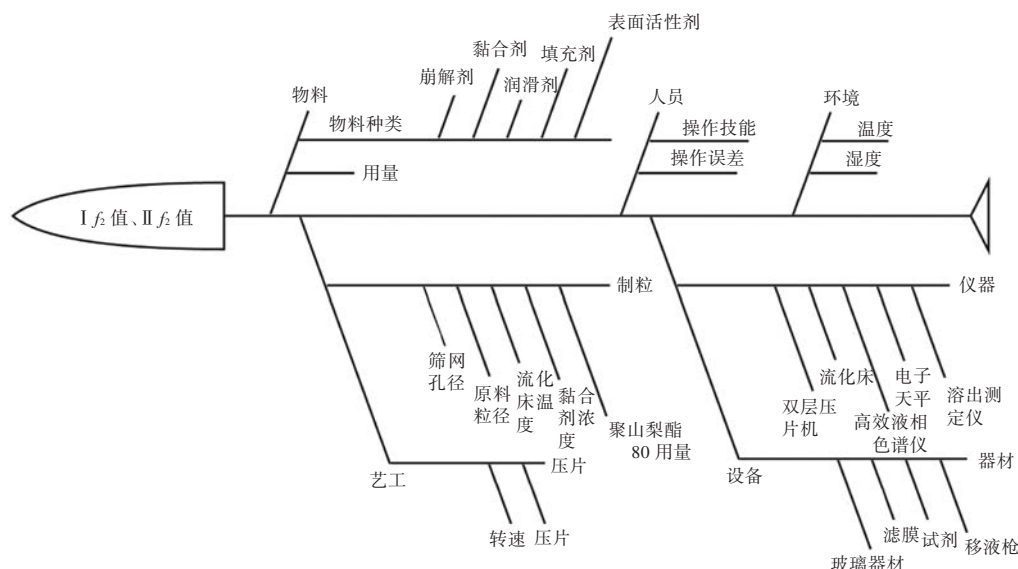


图1 I和II的双层片CQA影响因素鱼骨图

Fig. 1 The fishbone diagram of influence factors affecting critical quality attribute(CQA) of bilayer tablets I and II

量浓度为 0.37 mg/mL 的 I 对照品贮备溶液;精密量取 10 mL,置 100 mL 容量瓶中,用溶出介质定容,摇匀,即得对照品溶液。精密量取上述 2 种溶液各适量,按拟订色谱条件进样测定,并按外标法以峰面积计算每片的溶出量。

II 测定:取复方片,按 2015 年版《中国药典(四部)》溶出度测定法 0931 试验,以磷酸钠缓冲液(pH=6.8,取磷酸二氢钠 6.9 g,氢氧化钠 0.896 g,十二烷基硫酸钠 2.0 g,用 1 mol/L 氢氧化钠溶液调 pH 至 6.8,加水至 1000 mL,摇匀,即得)900 mL 为溶出介质,转速为 75 r/min,在 5,10,15,30,45 min 时,取溶液适量,滤过,即得供试品溶液。另取 II 对照品适量,精密称定,加乙腈溶解,并制成质量浓度为 0.22 mg/mL 的 II 对照品贮备液;取适量,加溶出介质制成质量浓度为含格列美脲 2.2 μg/mL 的 II 对照品溶液。精密量取上述 2 种溶液各适量,按拟订色谱条件进样测定,并按外标法以峰面积计算每片的溶出量。

2.2.2 溶出曲线相似因子计算^[14]

溶出曲线相似因子的比较多采用非模型依赖法中的相似因子(f_2)法^[15]。该法溶出曲线相似性的比较是将受试样品的平均溶出量与参比样品的平均溶出量进行比较,平均溶出量一般为 6 粒或 12 粒的平均值,本研究中以 6 粒的平均值参与计算。

2.3 CPP 筛选与优化

2.3.1 Plackett - Burman 法筛选显著性因子^[16]

根据预试验结果,利用 Design - Expert 10.0.1 软件对盐酸吡格列酮格列美脲双层片各因素进行筛选(+1 和 -1 两个水平),采用 PBD 法对筛网孔径、II 原料粒径、物料温度、黏合剂体积分数、压片机压力、压片机转速、聚山梨酯 80 用量 7 个 CPP(分别记作 A~G)进行筛选。筛网孔径生产中常用 100 目,故在此基础上将高低

因素水平分别设为 80 目和 120 目;II 原料水溶性差,需微粉化,常规微粉化粒径 d_{90} 为 10 μm,故将低、高水平设为 5 μm 和 15 μm;生产中物料温度一般在 40~60 ℃,羟丙基纤维素作为黏合剂应用时体积分数多为 3%~5%,因此将低、高水平设为 3% 和 5%;压片机压力根据既往经验将低、高水平设为 8 kN 和 10 kN;压片机转速根据设备特点将低、高水平设为 30 r/min 和 40 r/min,聚山梨酯 80 用量较少,根据既往经验将低、高水平设为 1 mg 和 2 mg。自动生成 12 次试验,以 I 和 II 与原研制剂溶出行为的相似因子(Y_1 和 Y_2)为 CQA,因素及水平见表 1。

表1 Plackett - Burman 试验设计的因素与水平

Tab. 1 Factors and levels for Plackett - Burman experimental design

因素	水平	
	- 1	+ 1
筛网孔径(A,目)	80	120
II 原料粒径 d_{90} (B,μm)	5	15
物料温度(C,℃)	40	60
黏合剂体积分数(D,%)	3	5
压片机压力(E,kN)	8	10
压片机转速(F,r/min)	30	40
聚山梨酯 80 用量(G,mg)	1	2

因素显著性结果见表 2。因变量与自变量公式如下: $Y_1 = 55.50 + 0.33 A - 0.50 B - 1.17 C - 13.17 D + 0.67 E - 0.83 F + 0.17 G$, $Y_2 = 47.92 + 1.42 A - 9.25 B + 0.75 C + 1.25 D - 1.08 E + 0.083 F + 7.92 G$ 。上述 2 个方程的 R^2 分别为 0.978 和 0.986,表明响应值 Y_1 和 Y_2 的实测值与预测值间具有较好的拟合度。

对于 Y_1 ,黏合剂体积分数的 $P < 0.05$,而其他因素的 $P > 0.05$,表明黏合剂体积分数对 Y_1 的影响显著。其

表2 Plackett – Burman 试验设计因素显著性结果(以 Y_2 为例)

Tab. 2 Statistical Results of data from Plackett – Burman experimental design(taking Y_2 for instance)

来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1 842. 58	7	263. 23	39. 98	0. 001 5
A	24. 08	1	24. 08	3. 66	0. 128 4
B	1 026. 75	1	1 026. 75	155. 96	0. 000 2
C	6. 75	1	6. 75	1. 03	0. 368 5
D	18. 75	1	18. 75	2. 85	0. 166 8
E	14. 08	1	14. 08	2. 14	0. 217 4
F	0. 083	1	0. 083	0. 013	0. 915 8
G	752. 08	1	752. 08	114. 24	0. 000 4
残差	26. 33	4	6. 58		
总离差	1 868. 92	11			
R^2	0. 985 9				
R^2_{Adj}	0. 961 3				
R^2_{Pred}	0. 873 2				
变异系数(%)	5. 35				

原因可能是黏合剂的体积分数对流化床制粒过程中颗粒的大小产生了较大影响,体积分数越大制备颗粒粒径越大。而物料颗粒粒径对溶出度会产生影响。从 Y_1 的方程式看,黏合剂体积分数与溶出度呈明显负相关。

对于Ⅱ的溶出度(Y_2),Ⅱ原料粒径与聚山梨酯 80 用量的 P 值分别为 0. 000 2 与 0. 000 4($<0. 05$),其他因素的 $P>0. 05$,表明Ⅱ原料粒径与聚山梨酯 80 的用量对Ⅱ在片剂中的溶出度有显著影响。因Ⅱ在水中不溶,必须通过增加表面活性剂或减小粒径的方式来增加其在水中的溶解度,由 Y_2 的方程看,Ⅱ溶出度与其粒径呈负相关,粒径越大,溶出度越低,与聚山梨酯 80 的用量呈正相关,与理论相一致。

2. 3. 2 CPP 优化空间研究

采用 BBD 法对 PBD 法优化的 3 个显著因素进行空间优化设计^[17],拟订的因素和水平见表 3,以自制双层片与原研制剂中Ⅰ和Ⅱ溶出曲线 f_2 值(S_1 、 S_2)为响应值,试验结果见表 4,对 BBD 法所得结果进行多元回归分析,以 S_2 为例的方差分析结果见表 5。

经过对 2 个 CQA(S_1 、 S_2)及相应的 CPP 分别进行回归拟合,所得 S_1 、 S_2 的回归方程为 $S_1=53. 80+0. 50 B-12. 63 D+1. 13 G-0. 75 BD+1. 25 BG+2. 00 DG-$

表3 Box – Behnken 试验设计的因素与水平

Tab. 3 Factors and levels of Box – Behnken experimental

因素	水平		
	- 1	0	1
Ⅱ原料粒径 d_{90} (B, μm)	5	10	15
黏合剂体积分数(D, %)	3	4	5
聚山梨酯 80 用量(G, mg)	1	1. 5	2

表4 Box – Behnken 试验设计结果

Tab. 4 Results and design of Box – Behnken experiment

编号	B	D	G	S_1	S_2	编号	B	D	G	S_1	S_2
1	- 1	1	0	41	69	10	0	1	1	45	65
2	1	- 1	0	68	50	11	0	0	0	56	54
3	- 1	- 1	0	66	66	12	0	0	0	53	52
4	0	0	0	55	54	13	1	0	- 1	52	43
5	- 1	0	- 1	53	62	14	1	1	0	40	49
6	0	- 1	1	65	64	15	0	0	0	51	55
7	- 1	0	1	53	76	16	0	- 1	- 1	67	52
8	1	0	1	57	58	17	0	0	0	54	56
9	0	1	- 1	39	52						

表5 Box – Behnken 试验方差分析结果(以 S_2 为例)

Tab. 5 ANOVA of Box – Behnken experimental(taking S_2 for instance)

来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1 117. 19	9	124. 13	78. 64	<0. 001
B	666. 13	1	666. 13	421. 98	<0. 001
D	1. 13	1	1. 13	0. 71	0. 426
G	364. 50	1	364. 50	230. 91	<0. 001
BD	4. 00	1	4. 00	2. 53	0. 155
BG	0. 25	1	0. 25	0. 16	0. 703
DG	0. 25	1	0. 25	0. 16	0. 703
B^2	35. 413	1	35. 41	22. 43	<0. 001
D^2	8. 253	1	8. 25	5. 23	0. 056
G^2	29. 57	1	29. 57	18. 73	<0. 001
残差	11. 05	7	1. 58		
失拟项	2. 25	3	0. 75	0. 34	0. 798
纯误差	8. 80	4	2. 20		
总离差	1 128. 24	16			

$0. 15 B^2+0. 10 D^2+0. 10 G^2, S_2=54. 20-9. 12 B+0. 38 D+6. 75 G-1. 00 BD+0. 25 BG+0. 25 DG+2. 90 B^2+1. 40 D^2+2. 65 G^2$ 。

方差分析表明, S_1 和 S_2 模型的 $P<0. 05$ (显著),且失拟项的 $P>0. 05$ (不显著),其中黏合剂体积分数对 S_1 的影响显著,Ⅱ原料粒径、聚山梨酯 80 用量对 S_2 影响显著。说明该方程对试验的拟合程度好,试验误差小,根据上述回归方程及回归模型方差分析结果绘制双因子效应分析图,详见图 2 和图 3。

2. 3. 3 验证试验

利用响应面预测最佳条件及最优处理效果,结果为Ⅱ原料粒径 d_{90} 为 5 μm ,黏合剂体积分数 3%,聚山梨酯 80 用量为每片 2 mg,除格列美脲原料外,其他原辅料均过 80 目筛,流化床温度为 40 $^{\circ}\text{C}$,压片机压力为 9 kN,压片机转速为 35 r/min。在此条件下制备 3 批,每批 2 000 片,批号分别为 20190901,20190902,20190903,

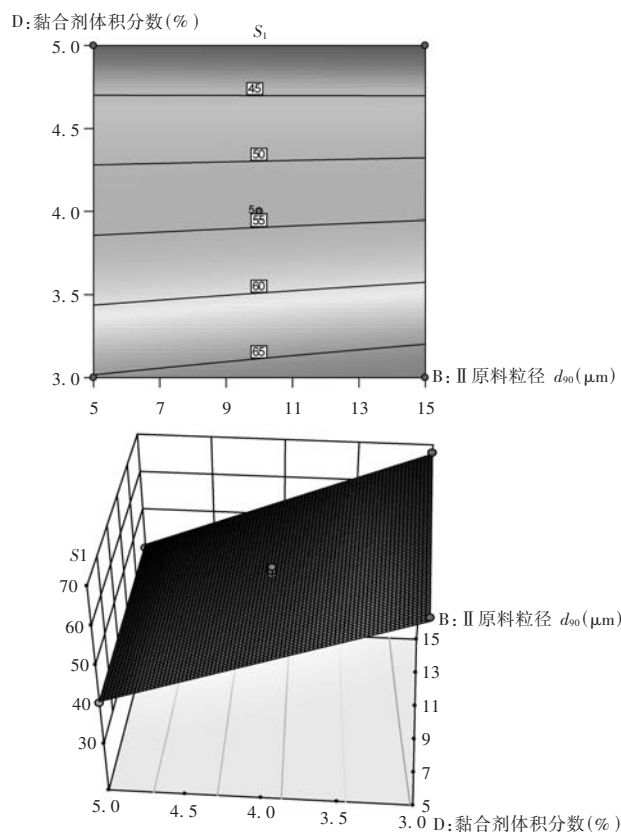


图2 因素D及因素B对综合评分 S_1 的等高线图及3D响应面图
Fig.2 Contour plot and 3D response surface plot of factors D and B to comprehensive score S_1

模拟上市包装进行1个月加速考察试验,对各项质量指标进行检测,重点关注I及II两种成分与原研的 f_2 因子。结果显示,I的 f_2 因子分别为65.4,61.8,62.2(模型理论预测值为63.07),II的 f_2 因子分别为76.3,77.1,73.4(模型理论预测值为75.15),均符合FDA的要求(f_2 因子>50),与理论值非常接近。

3 讨论

本研究中结合QbD理念,参照原研制剂相关信息,首先确定CQA,并在风险评估的基础上确定CPP,采用Plackett-Burman设计方法,从7种影响自制双层片处方工艺的因素中筛选出3个CPP,分别为格列美脲原料粒径、黏合剂体积分数、聚山梨酯80用量。结合Box-Behnken试验和统计分析能快速、有效地对较重要的影响因素进行优化,拟合的模型可得到最佳操作条件,优化结果与实际情况吻合度较好。当前QbD理念已逐渐用于药品的研究、制造过程,为产品质量提供了强有力的保障,在国际上已获得了充分认可。我国的制药行业应注重QbD理念的研究与应用,对于提高我国药品质量,提高医药行业的国际竞争力具有非常深远的意义。

参考文献

[1] U. S. Food and Drug Administration, Takeda Pharmaceuticals

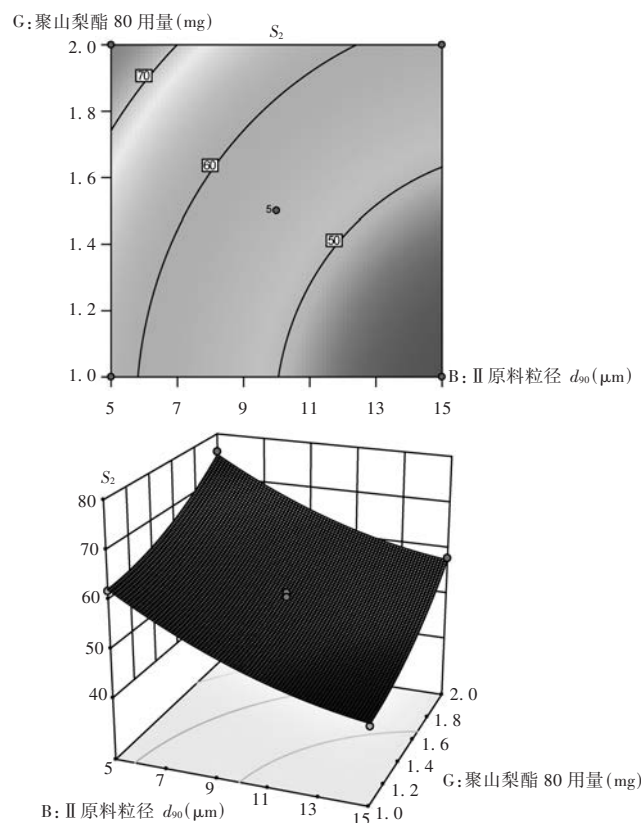


图3 因素G及因素B对综合评分 S_2 的等高线图及3D响应面图
Fig.3 Contour plot and 3D response surface plot of factors G and B to comprehensive score S_2

America, Inc. DUEFACT 说明书[EB/OL]. (2020-03-15) [2020-06-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021925s017b1.pdf.

- [2] 武田药品工业株式会社. 含胰岛素敏化剂的固体制剂: 中国, CN101384251[P]. 2014-09-03.
- [3] 张红贞. 复方盐酸吡格列酮格列美脲片质量的研究[D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [4] 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.
- [5] 金蓉, 谷福根. 双层片的研究进展[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(6): 383-386.
- [6] 陈彬华, 文彬. QbD理念在药品研发、生产、质量控制过程中的应用[J]. 上海医药, 2008, 29(10): 446-447.
- [7] XIAO NC, HUANG HZ, LI YF, et al. Multiple failure modes analysis and weighted risk priority number evaluation in FMEA[J]. Engin Fail Anal, 2011, 18(4): 1162-1170.
- [8] 蒲丹岚, 尹经霞, 谢洁, 等. 复方盐酸吡格列酮格列美脲片与格列美脲片治疗2型糖尿病的疗效与安全性对照研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(7): 915-918.
- [9] MOFFAT AC, QSELTON MD, WIDDOP B. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons[M]. Fourth edition. London: Pharmaceutical Press, 2011: 1462, 1930-1931.
- [10] SCHAEFER C, CLICP D, LECOMTE C, et al. A Process Analytical Technology (PAT) approach to control a new API