

# 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

罗 赣<sup>1</sup>, 徐 冰<sup>1\*</sup>, 孙 飞<sup>1</sup>, 崔向龙<sup>1</sup>, 史新元<sup>1,2</sup>, 乔延江<sup>1,2\*</sup>

(1. 北京中医药大学中药信息工程研究中心, 北京 100102;  
2. 教育部中药制药与新药开发关键技术工程研究中心, 北京 100029)

**摘要:** 本文应用质量源于设计 (quality by design, QbD) 方法, 建立高速剪切湿法制粒过程设计空间并验证。本研究以微晶纤维素 (microcrystalline cellulose, MCC)-去离子水体系为载体, 颗粒中值粒径和松装密度为关键质量属性, 采用 Plackett-Burmann 设计对干混时间、干混搅拌桨、切割刀转速、水用量、水加入时间、湿混时间、湿混搅拌桨、切割刀转速和干燥时间进行筛选, 中心点复合设计对筛选出的关键工艺参数进行优化, 并基于二次多项式回归模型开发过程设计空间。方差分析结果显示回归模型的  $P$  值均小于 0.05, 且失拟值均大于 0.1, 表明该模型可较好的描述关键质量属性和关键工艺参数之间的关系。设计空间以 Overlay plot 展示, 加入 95% 置信区间后, 可缩小设计空间范围并提高其可靠性, 设计空间内的颗粒粒径可控制在 250 ~ 355  $\mu\text{m}$ , 颗粒松装密度可控制在 0.4 ~ 0.6  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。结果显示, 基于 QbD 理念建立高速剪切湿法制粒过程设计空间, 可以提高工艺过程的稳健性和灵活性。

**关键词:** 质量源于设计; 高速剪切湿法制粒; 设计空间; 微晶纤维素; 过程稳健性

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2015) 03-0355-05

## Quality by design based high shear wet granulation process development for the microcrystalline cellulose

LUO Gan<sup>1</sup>, XU Bing<sup>1\*</sup>, SUN Fei<sup>1</sup>, CUI Xiang-long<sup>1</sup>, SHI Xin-yuan<sup>1,2</sup>, QIAO Yan-jiang<sup>1,2\*</sup>

(1. Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China; 2. Engineering Research Center of Key Technologies for Chinese Medicine and New Drug Development, Ministry of Education of People's Republic of China, Beijing 100029, China)

**Abstract:** The design space of the high shear wet granulation process was established and validated within the framework of quality by design (QbD). The system of microcrystalline cellulose-de-ionized water was used in this study. The median granule size and bulk density of granules were identified as critical quality attributes. Plackett-Burmann experimental design was used to screen these factors as follows: dry mixing time, the impeller and chopper speed of dry mixing, water amount, water addition time, wet massing time, the impeller and chopper speed of wet massing and drying time. And the optimization was implemented with the central composite experimental design based on screened critical process parameters. The design space of the high shear wet granulation process was established based on the quadratic polynomial regression model. Since the  $P$ -values of both models were less than 0.05 and values of lack of fit were more than 0.1, the relationship between critical quality attributes and critical process parameters could be well described by the two models. The reliability of design space, illustrated by overlay plot, was improved with the addition of 95% confidence interval. For those

收稿日期: 2014-11-13; 修回日期: 2015-01-12.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81403112); 北京市重点实验室建设项目 (中药基础与新药研究实验室, 2014); 北京市自然科学基金项目 (7154217); 北京中医药大学优秀青年教师骨干专项 (2014-QNJSZX011).

\*通讯作者 Tel: 86-10-84738621, Fax: 86-10-84738661, E-mail: yjqiao@263.net;  
Tel: 86-10-84738650, Fax: 86-10-84738661, E-mail: btcm@163.com

granules whose process parameters were in the design space, the granule size could be controlled within 250 to 355  $\mu\text{m}$ , and the bulk density could be controlled within a range of 0.4 to 0.6  $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ . The robustness and flexibility of the high shear wet granulation process have been enhanced *via* the establishment of the design space based on the QbD concept.

**Key words:** quality by design; high shear wet granulation; design space; microcrystalline cellulose; process robustness

人用药物注册技术标准国际协调会 (ICH) 于 2005 年出台的 ICH Q8<sup>[1]</sup>中提出了“质量源于设计 (quality by design, QbD)”的理念, QbD 是将科学的方法和风险管理的理念应用于药品工艺开发和生产全过程。目前 QbD 理念在固体制剂的研发和生产中应用广泛<sup>[2-4]</sup>, 且 FDA 于 2013 年正式提出, 仿制药开发必须采用 QbD 的方法。实施 QbD 的核心在于通过数学模型表征处方、关键工艺参数和关键产品质量属性之间的多维组合与相互作用, 进而开发过程设计空间 (design space) 和基于设计空间的质量控制策略<sup>[5]</sup>。设计空间内工艺参数的改变不属于工艺变更, 为生产操作提供了极大的灵活性。

高速剪切湿法制粒 (high shear wet granulation, HSWG) 因混合效果好、速度快、效率高、能耗低和全封闭等优点, 成为近年来发展较快、应用最为广泛的制粒技术<sup>[6]</sup>。然而在高速剪切湿法制粒过程中, 搅拌浆与切割刀转速、黏合剂喷入的距离、雾化速度、加液速度和加液量、混合槽装量、几何参数等众多参数均会对颗粒质量产生影响。美国 Merck 公司生产部 Michaels 等认为<sup>[7]</sup>, 高速剪切湿法制粒过程是机制最为复杂、最难控制的制药过程之一。

国内学者对干法制粒过程参数和颗粒质量的相关性进行了研究<sup>[8]</sup>, 且 QbD 理念和设计空间的方法在制粒过程的模拟研究中已有应用<sup>[9]</sup>, 但在高速剪切湿法制粒过程的实验研究中的应用较少<sup>[10]</sup>。本文以高速剪切湿法制粒过程为研究对象, 以微晶纤维素-去离子水体系为载体, 利用 Plackett-Burmann 设计筛选实验因素, 以中心点复合设计 (central-composite design, CCD) 优化, 建立高速剪切湿法制粒的过程模型, 开发设计空间并进行验证。

## 材料与方法

**材料与仪器** 微晶纤维素 (microcrystalline cellulose, MCC, 批号: 140126, 安徽山河药用辅料股份有限公司), 去离子水 (自制)。SHK-4 型实验室用高速剪切湿法制粒机 (西安润天制药机械有限公司); 蠕动泵 (保定兰格恒流泵有限公司); ZNS-300 型振荡

筛 (北京兴时利和科技发展有限公司); SAS-JMP 7.0 (SAS Institute Inc.), Design Expert 8.0 (Stat-Ease Inc.)。

**高速剪切湿法制粒过程** 将 MCC 100 g 置于制粒锅内, 开启搅拌浆和切割刀进行干混, 保持干混时搅拌浆和切割刀转速不变, 通过蠕动泵将黏合剂 (去离子水) 泵入制粒锅内。黏合剂加入后, 调节搅拌浆和切割刀的转速, 进行湿混与制粒。制得的湿颗粒以 60 鼓风干燥备用。干燥后的粗颗粒置于振荡筛上振荡 5 min, 记录每个筛网上截留的粗颗粒质量, 并将粗颗粒分为 3 级: 团块、颗粒和细粉。无法通过 1 号筛的部分称为团块; 2 号与 5 号筛之间的部分称为颗粒; 剩余部分称为细粉。

**颗粒表征** 根据振荡后每个筛网上截留的粗颗粒质量, 计算每一批粗颗粒的累计分布粒径  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$  和均齐度 (Span)。其中  $D_{10}$ 、 $D_{50}$  和  $D_{90}$  分别代表包含累计 10%、50% 和 90% 颗粒的最大粒径,  $\text{Span} = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$ , 可以用来评价颗粒的分布情况。

筛分后的颗粒密度利用粉体密度测试仪测定。将待测颗粒约 10 g 置于 100 mL 量筒中, 读取松装体积 ( $V_b$ ), 每份样品测试 3 次, 取平均值。计算松装密度:  $\text{bulk density} = m / V_b$ 。

**Plackett-Burmann 实验设计 (P-B design)** 可能会影响到高速剪切湿法制粒过程的 9 个自变量分别是干混时间、干混时搅拌浆的转速和切割刀的转速、水用量、水加入时间、湿混时间、湿混时搅拌浆转速和切割刀转速、干燥时间均被纳入到筛选实验中, 并分别定义其简称为 A ~ I。因变量为颗粒中值粒径  $D_{50}$  和松装密度。因素水平见表 1, 采用 SAS-JMP 软件设计实验, 通过多元回归分析进行相应的数据分析并作图。

P-B design 可以在较少的实验次数下, 分析多个实验因素对响应值的影响, 选取影响显著的因素为后续工艺优化提供支持, 其因变量与自变量的方程如下:

$$Y = A_0 + A_1A + A_2B + A_3C + A_4D + A_5E + A_6F + A_7G + A_8H + A_9I$$
 其中  $Y$  代表因变量,  $A_0$  是常数,  $A_1 \sim A_9$  是

**Table 1** Factors and levels of Plackett-Burmann design of high shear wet granulation (HSWG) process

Factor	Low	High
Dry mix time (A) /min	1	6
Dry mix impeller speed (B) /r·min <sup>-1</sup>	300	500
Dry mix chopper speed (C) /r·min <sup>-1</sup>	300	500
Binder amount (D) /BV	0.8	1.2
Binder addition time (E) /min	3	5
Wet massing time (F) /min	3	7
Wet mass impeller speed (G) /r·min <sup>-1</sup>	500	1 000
Wet mass chopper speed (H) /r·min <sup>-1</sup>	1 000	2 000
Drying time (I) /h	1	5

相应自变量的系数。

中心点复合实验设计 (central composite design, CCD) CCD 是最为常用的响应面设计方法, 用来进行工艺的优化, 评价实验因素及因素之间的相互作用对响应变量的影响。本实验中在 P-B design 的基础上, 筛选出水用量和湿混时间作为关键工艺参数, 采用 CCD 进行工艺的优化, 评价水用量和湿混时间对颗粒中值粒径以及颗粒松装密度的影响。每个因素有 5 个不同的水平, 中心点重复 4 次。借助 Design expert 软件设计实验, 采用多元回归分析的方法进行数据分析并作图。

**Table 2** Experiment results of Plackett-Burmann design

Run	A/min	B/r·min <sup>-1</sup>	C/r·min <sup>-1</sup>	D/BV	E/min	F/min	G/r·min <sup>-1</sup>	H/r·min <sup>-1</sup>	I/h	D <sub>50</sub> /μm	Bulk density/g·cm <sup>-3</sup>
1	1	300	500	0.8	3	7	500	2 000	5	183.1	0.52
2	1	300	300	1.2	3	3	1 000	1 000	5	365.1	0.62
3	6	300	500	1.2	5	3	500	1 000	5	363.7	0.53
4	6	500	300	0.8	3	7	500	1 000	5	195.3	0.56
5	1	500	300	1.2	5	7	500	1 000	1	552.6	0.65
6	6	500	500	1.2	5	7	1 000	2 000	5	411.4	0.70
7	1	500	300	0.8	5	3	1 000	2 000	5	181.2	0.48
8	1	500	500	1.2	3	3	500	2 000	1	480.7	0.52
9	1	300	500	0.8	5	7	1 000	1 000	1	157.4	0.55
10	6	300	300	1.2	3	7	1 000	2 000	1	415.6	0.69
11	6	300	300	0.8	5	3	500	2 000	1	161.5	0.47
12	6	500	500	0.8	3	3	1 000	1 000	1	205.9	0.49

## 结果与讨论

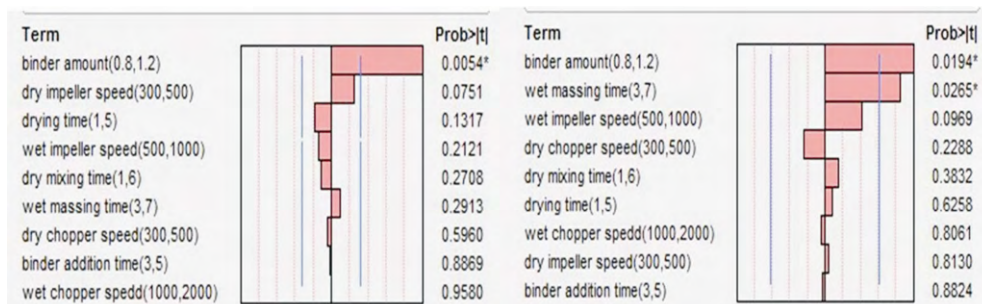
### 1 HSWG 过程因素筛选实验

P-B design 实验结果见表 2, 其中 A ~ I 分别代表干混时间、干混时搅拌桨的转速和切割刀的转速、水用量、水加入时间、湿混时间、湿混时搅拌桨转速和切割刀转速、干燥时间。D<sub>50</sub> 和松装密度的回归模型分别为:

$$D_{50} = 306.1 - 13.90A + 31.73B - 5.760C + 125.4D - 1.485E + 13.10F - 16.68G - 0.5480H - 22.82I$$

$$\text{松装密度} = 0.57 + 0.0085A + 0.0021B - 0.013C + 0.054D - 0.0013E + 0.046F - 0.023G - 0.0021H + 0.0044I$$

上述两方程的决定系数分别为 0.990 6 和 0.980 3, 表明响应值 D<sub>50</sub> 和松装密度的实际值与预测值之间具有较好的拟合度。综合方差分析结果和 pareto 图 (图 1), 对于 D<sub>50</sub> 而言, 黏合剂用水量的 P 值小于 0.05, 而其他因素的 P 值均大于 0.05, 表明水用量对其 D<sub>50</sub> 影响显著, 而其他因素对其影响不显著; 对于松装密度而言, 水用量和湿混时间的 P 值分别为 0.019 435 和 0.026 46, 均小于 0.05, 而其他因素的 P 值均大于 0.05, 表明水用量和湿混时间二因素对松装密度影响显著, 而其他因素对松装密度的影响不显著, 故选取水用量和湿混时间作为优化实验的因素。



**Figure 1** Pareto figures of factors of Plackett-Burmann design on D<sub>50</sub> and bulk density

## 2 HSWG 过程优化实验

基于 P-B design 的结果, 采用中心点复合设计对水用量和湿混时间进行工艺优化, 由于 CCD 的实验点分为以下 3 种: 两水平的全析因设计或部分析因设计点、星点和中心点, 故每个因素采取 5 个水平, 以编码值计  $-α$ ,  $-1$ ,  $0$ ,  $+1$ ,  $+α$ 。本实验采用 2 因素的中心点复合设计, 中心点重复 4 次 ( $α=1.414$ ,  $α$  表示星点到中心点的距离), 因素水平见表 3。CCD 可以用来评价水用量和湿混时间二者对颗粒  $D_{50}$  和松装密度的影响。其余 7 个因素在 CCD 实验中保持恒定如下: 干混 1 min, 干混时搅拌桨、切割刀转速均为  $500 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 水的加入时间为 5 min, 湿混时搅拌桨、切割刀转速均为  $1000 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ , 干燥 3 h。

优化目标是将  $D_{50}$  控制在  $250 \sim 355 \mu\text{m}$ , 松装密度控制在  $0.4 \sim 0.6 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。CCD 实验结果见表 4, 采用二次多项式回归模型对  $D_{50}$  和松装密度分别进行拟合, 以编码值计算的  $D_{50}$  和松装密度的二次多项式回归模型分别为:

$$D_{50} = 312.32 + 120.57X_1 - 0.97X_2 + 32.68X_1X_2 - 6.00X_1^2 - 11.16X_2^2$$

$$\text{松装密度} = 0.54 + 0.078X_1 - 0.004138X_2 + 0.061X_1X_2 - 0.008664X_1^2 - 0.007892X_2^2$$

上述两个方程的决定系数分别为 0.9090 和 0.8679, 表明响应值  $D_{50}$  和松装密度的实际值与预测值之间具有较好的拟合度, 故可使用此模型来预测  $D_{50}$  和松装密度的实际情况。

$D_{50}$  和松装密度随水用量和湿混时间变化的响应面图见图 2。对于颗粒中值粒径  $D_{50}$ , 模型的  $P$  值小于 0.05, 而模型的失拟值大于 0.05; 对于颗粒的松装密度, 模型的  $P$  值小于 0.05, 而模型的失拟值大于 0.05, 可知二者的模型均显著, 失拟值均不显著, 表明所建模型可靠, 各因素与响应值之间的关系可以用此模型函数化, 并依据模型建立设计空间。对于颗粒

**Table 3** Factors and levels of central composite design ( $α = 1.414$ )

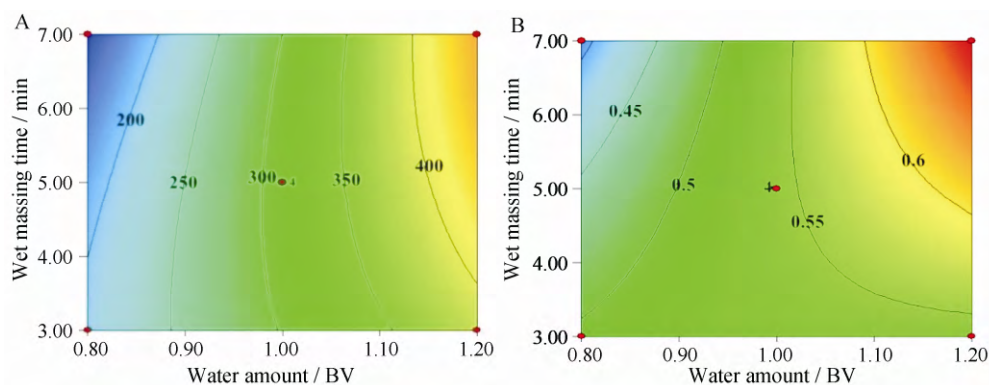
Factor	Low	High	$-α$	$+α$
Water amount ( $X_1$ )/BV	0.80	1.20	0.72	1.28
Wet massing time ( $X_2$ )/min	3.00	7.00	2.17	7.83

**Table 4** Experiment results of central composite design

Run	Water amount ( $X_1$ )/BV	Wet massing time ( $X_2$ )/min	$D_{50}/\mu\text{m}$	Bulk density / $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$
1	0.80	3.00	184.0	0.49
2	1.00	2.17	338.5	0.50
3	1.00	7.83	274.4	0.56
4	1.00	5.00	313.2	0.59
5	1.28	5.00	506.9	0.60
6	1.00	5.00	366.5	0.52
7	0.72	5.00	126.7	0.45
8	1.00	5.00	295.7	0.52
9	1.00	5.00	273.9	0.54
10	1.20	7.00	438.7	0.68
11	0.80	7.00	160.0	0.35
12	1.20	3.00	332.0	0.57

中值粒径  $D_{50}$ , 水用量 ( $X_1$ )  $P$  值小于 0.05, 湿混时间 ( $X_2$ ) 的  $P$  值大于 0.05, 且二者的交互作用项  $X_1X_2$  的  $P$  值大于 0.05, 表明  $X_1$  对  $D_{50}$  影响显著, 而  $X_2$  以及  $X_1X_2$  对  $D_{50}$  影响不显著; 对于颗粒的松装密度,  $X_1$  的  $P$  值小于 0.05,  $X_2$  的  $P$  值大于 0.05, 且  $X_1X_2$  的  $P$  值小于 0.05, 表明  $X_1$  以及二者的交互作用  $X_1X_2$  对颗粒松装密度影响显著, 而  $X_2$  对颗粒松装密度影响不显著。

在设定的参数空间内搜索同时满足两个目标 ( $250 \mu\text{m} < D_{50} < 355 \mu\text{m}$ ,  $0.4 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3} < \text{松装密度} < 0.6 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ) 的所有因素组合, 即构成设计空间, 但由于模型的预测值与真实值之间存在一定差异, 所以设计空间的边界具有不确定性。为了应对设计空间边界的不确定性, 在定义设计空间时可加入置信水平  $α=0.05$  的置信区间, 将设计空间优化, 结果应用 Overlay plot 展示, 如图 3 所示。



**Figure 2** Contour plots showing effects of water amount and wet massing time on  $D_{50}$  (A) and bulk density (B)

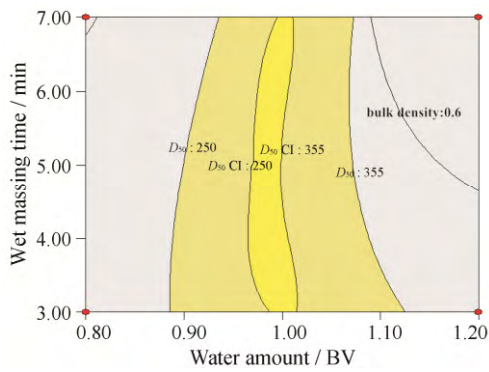


Figure 3 Design space coupled with 95% confidence interval of HSWG process

由图3可知,亮黄色部分即为加入了95%置信区间后的设计空间,优化后的设计空间所有的点都符合工艺目标的要求 ( $250\ \mu\text{m} < D_{50} < 355\ \mu\text{m}$ ,  $0.4\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3} < \text{松装密度} < 0.6\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ ),优化后的设计空间面积有所缩小,面积缩小的部分,即暗黄色区域为原设计空间内不可靠的部分,在此空间内的点的估计值有5%的概率无法满足工艺目标。

### 3 验证实验

选取3个新的实验点进行验证实验,用来检验建立的过程模型的预测能力。3个新的实验点过程参数及结果见表5。点1属于95%置信区间设计空间(图3中亮黄色)内的点,点2,3属于原设计空间内,95%置信区间外(图3中暗黄色区域)的点。由表可知,点1,2均符合工艺目标,3号不符合。可见95%置信区间的加入缩小了原有设计空间的面积,在缩小部分的点(2,3号点)有5%的可能性是不符合工艺要求的。可见置信区间的加入可提高工艺过程的稳健性。

Table 5 Process variables and experiment results of validation

Run	Water amount ( $X_1$ )/BV	Wet massing time ( $X_2$ )/min	$D_{50}/\mu\text{m}$	Bulk density/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$
1	1.0	4	331.05	0.57
2	1.0	5	327.10	0.59
3	1.1	3	569.26	0.62

### 结论

本文将质量源于设计的理念应用于高速剪切湿法制粒过程,以微晶纤维素-去离子水体系为载体,依据各变量对颗粒中值粒径和松装密度的影响,利用P-B design设计筛选了处方变量及工艺变量,利用中心点复合设计进行了工艺的优化,开发了高速剪切

湿法制粒过程的设计空间并进行了验证。加入95%置信区间后,设计空间的范围缩小,提高了设计空间的可靠性,设计空间内实验点的颗粒粒径可控制在 $250\sim 355\ \mu\text{m}$ ,颗粒松装密度可控制在 $0.4\sim 0.6\ \text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。结果表明:基于QbD理念建立高速剪切湿法制粒过程的设计空间可以提高工艺过程的稳健性和可靠性。

### References

- [1] International Conference on Harmonization, ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development [M]. Medford: GMP Publications, Inc., 2009.
- [2] Jiang XG, Apostol I, Luo QZ, et al. Quantification of protein posttranslational modifications using stable isotope and mass spectrometry I: principles and applications [J]. Anal Biochem, 2012, 421: 506-516.
- [3] Sen M, Singh R, Vanarase A, et al. Multi-dimensional population balance modeling and experimental validation of continuous powder mixing processes [J]. Chem Eng Sci, 2012, 80: 349-360.
- [4] Rathore AS, Sharma C, Persad A. Use of computational fluid dynamics as a tool for establishing process design space for mixing in a bioreactor [J]. Biotechnol Prog, 2012, 28: 382-391.
- [5] Xu B, Shi XY, Qiao YJ, et al. Establishment of design space for production process of traditional Chinese medicine preparation [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2013, 38: 924-929.
- [6] Li FZ. Pharmaceutical Granulation Technology (药物制粒技术) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2007.
- [7] Michaels JN, Farber L, Wong GS, et al. Steady states in granulation of pharmaceutical powders with application to scale-up [J]. Powder Technol, 2009, 189: 295-303.
- [8] Cao HH, Du RF, Yang J, et al. Correlation of dry granulation process parameters and granule quality based on multiple regression analysis [J]. Acta Pharm Sin (药学学报), 2014, 49: 406-410.
- [9] Chaudhury A, Wu HQ, Khan M, et al. A mechanistic population balance model for granulation processes: effect of process and formulation parameters [J]. Chem Eng Sci, 2013, 107: 76-92.
- [10] Kayrak-Talay D, Dale S, Wassgren C, et al. Quality by design for wet granulation in pharmaceutical processing: assessing models for a priori design and scaling [J]. Powder Technol, 2013, 240: 7-18.