

天舒片素片崩解时间实时放行检验研究

夏春燕^{1,3}, 徐冰^{2*}, 徐芳芳³, 张欣³, 王晴^{1,3}, 杜慧^{1,3}, 包乐伟³, 王振中³,
乔延江², 肖伟^{1,3*}

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 2. 北京中医药大学 中药信息学系, 北京 102400;
3. 江苏康缘药业股份有限公司, 中药制药过程新技术国家重点实验室, 中成药智能制造国家
地方联合工程研究中心, 中药提取精制新技术重点实验室, 江苏 连云港 222001)

[摘要] 基于药品质量源于设计(QbD)的理念,建立天舒片素片崩解时间的实时放行检验(RTRT)模型,提高生产过程质量可控性。首先收集49批次制剂生产过程原料和中间体,分别进行物性参数综合表征。以原料和中间体72个物性参数为输入,以素片崩解时间(DT)为输出,建立偏最小二乘(PLS)预测模型。结合变量投影重要性(VIP)指数进行变量筛选,确定原料细粉水分(%HR)、湿颗粒振实密度(D_c)、干燥颗粒吸湿性(%H)、整粒颗粒水分(%HR)和总混颗粒卡尔指数(IC)为潜在关键物料属性(pCMAs)。通过考察pCMAs的交互作用对崩解时间预测性能的影响,最终确定湿颗粒 D_c 和干燥颗粒%H为关键物料属性(CMAs)。基于CMAs和其交互作用建立了素片崩解时间RTRT模型: $DT = 34.09 + 2 \times D_c + 3.59 \times \%H - 5.29 \times \%H \times D_c$ ($R^2 = 0.9017$, $R^2_{adj} = 0.8933$),验证集平均相对预测误差为3.69%。在RTRT模型基础上开发了素片崩解时间的设计空间,并确定了CMAs控制范围分别为 $0.55 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3} < D_c < 0.63 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$, $4.77 < \%H < 7.59$ 。该文建立的天舒片崩解时间RTRT模型体现了对工艺系统质量传递规律的理解,为天舒片关键工序智能质量控制策略的实施奠定了基础。

[关键词] 素片; 崩解时间; 实时放行检验; 设计空间; 关键物料属性; 天舒片

Real time release testing of disintegration time of uncoated Tianshu Tablets

XIA Chun-yan^{1,3}, XU Bing^{2*}, XU Fang-fang³, ZHANG Xin³, WANG Qing^{1,3}, DU Hui^{1,3}, BAO Le-wei³, WANG Zhen-zhong³,
QIAO Yan-jiang², XIAO Wei^{1,3*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Department of Chinese Medicine Information Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China; 3. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, National & Local Joint Engineering Research Center on Intelligent Manufacturing of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of New Technology for Extraction and Refining of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China)

[Abstract] In this paper, a real time release testing (RTRT) model for predicting the disintegration time of Tianshu tablets was established on the basis of the concept of quality by design (QbD), in order to improve the quality controllability of the production process. First, 49 batches of raw materials and intermediates were collected. Afterwards, the physical quality attributes of all materials were comprehensively characterized. The partial least square (PLS) regression model was established with the 72 physical quality attributes of raw materials and intermediates as input and the disintegration time (DT) of uncoated tablets as output. Then, the variable screening was carried out based on the variable importance in the projection (VIP) indexes. Moisture content of raw materials (%HR), tapped density of wet masses (D_c), hygroscopicity of dry granules (%H), moisture content of milling granules (%HR) and

[收稿日期] 2019-09-02

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09201010); 国家工信部智能制造综合标准化与新模式应用项目(KYYY20170820)

[通信作者] * 肖伟, 博士, 研究员级高级工程师, 博士生导师, 研究方向为中药新药的研究与开发工作, Tel: (025) 87181851, E-mail: kanion-lunwen@163.com; * 徐冰, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中药质量和先进工艺控制, E-mail: xubing@bucm.edu.cn

[作者简介] 夏春燕, 硕士研究生, E-mail: xiachytz46@163.com

Carr's index of mixed granules (IC) were determined as the potential critical material attributes (pCMAs). According to the effects of interactions of pCMAs on the performance of the prediction model, it was finally determined that the wet masses' D_c and the dry granules' %H were critical material attributes (CMAs). A RTRT model of the disintegration time prediction was established as $DT = 34.09 + 2 \times D_c + 3.59 \times \%H - 5.29 \times \%H \times D_c$, with R^2 equaling to 0.9017 and the adjusted R^2 equaling to 0.8933. The average relative prediction error of validation set for the RTRT model was 3.69%. The control limits of the CMAs were determined as $0.55 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3} < D_c < 0.63 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ and $4.77 < \%H < 7.59$ according to the design space. The RTRT model of the disintegration time reflects the understanding of the process system, and lays a foundation for the implementation of intelligent control strategy of the key process of Tianshu Tablets.

[Key words] uncoated tablets; disintegration time; real time release test (RTRT); design space; critical material attributes (CMAs); Tianshu Tablets

doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20191219.303

ICH Q8(R2) 药物开发指南将实时放行检验 (real time release testing, RTRT) 定义为: 在过程数据的基础上, 评估和保证中间过程和/或最终产品质量的能力, 通常包含测量的物料属性与过程控制的有效组合^[1]。2015年12月, 欧盟委员会发布的 EU GMP 附录 17 将最终灭菌产品的参数放行修订为实时放行检验, 将 RTRT 应用范围扩展到药品制造的全阶段^[2]。2019年2月, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布连续制造指南草案, 鼓励在部分甚至全部终产品质量属性的测试中采用 RTRT, 以实现连续制造批放行^[3]。美国 FDA 的 YU L X 将 RTRT 定义为最高级别 (Level 1) 的控制策略^[4]。在药品生产过程中实施实时放行检验, 可替代终产品检验, 将质量控制点前移, 有利于预测性调控, 降低发生质量问题的风险, 并提高生产的连续性和效率。

目前实施药品 RTRT 的方法主要分为 2 类, 一类是采用过程分析技术 (process analytical technology, PAT) 实现关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs) 的间接实时分析与监控, 如 GOODWIN D J 等^[5] 基于过程模型, 通过压片机压力和片重控制系统控制片重差异, 并结合在线近红外 (near infrared, NIR) 光谱技术实现片剂含量和含量均匀度的 RTRT。PAWAR P 等^[6] 在缓释片剂连续制造过程中, 采用 NIR 技术实现片剂溶出曲线的 RTRT。另一类是在对药品生产质量传递规律透彻理解的基础上, 基于常规中间过程测量, 建立替代 CQAs 常规检验方法的预测模型, 如日本药品与医疗器械管理局 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) 发布的基于药品质量源于设计 (quality by design, QbD) 的 Sakura 片 QbD 开发模板^[7], 以原料药粒径、中间体颗粒粒径和素片硬度 3 个关键物料属

性 (critical material attributes, CMAs) 为自变量, 建立了预测片剂溶出度的二次多项式方程, 作为 RTRT 模型, 该预测模型不包含工艺参数, 以排除生产规模、场地和设备因素对 RTRT 模型的影响, 利于其由研发向中试和生产规模的转移。

天舒片收载于《中国药典》2015 年版一部, 具有活血平肝, 通络止痛之功效^[8]。天舒片素片 (以下简称天舒素片) 是天舒片成型过程关键中间体, 生产过程中对其崩解时间进行抽样控制, 但测定结果滞后于生产, 发现问题很难追溯原因, 无法实现预测性调控。本文基于 QbD 理念, 收集多批次天舒片制剂过程中粉碎、湿法制粒、沸腾干燥、整粒、总混和压片等工序的样品, 并进行物理质量属性综合表征, 通过系统建模辨识了 CMAs, 基于中间体 CMAs 建立了预测素片崩解时间的 RTRT 模型, 基于模型开发了设计空间和控制空间, 为天舒片成型过程先进控制策略的实施奠定基础。

1 材料

HLSG220B 型湿法混合颗粒机 (北京航空制造工程研究所), YK160 型摇摆式颗粒机 (江阴新安粉体设备有限公司), GFG-120 型高效沸腾干燥机 (常州苏力干燥设备有限公司), SHY-1000 型三维运动混合机 (南京科迪信机械设备有限公司), HY-100 型振实密度仪 (丹东市浩宇科技有限公司), BT-2001 型激光粒度分布仪 (丹东百特仪器有限公司), BEP2 型粉体流动性测定仪 (英国 Copley 公司), HY-100 型振实密度仪 (丹东市浩宇科技有限公司), YPD-500C 型智能片剂硬度测定仪 (上海黄海药检仪器销售有限公司), MA35 型快速水分测定仪 (德国 Sartorius 公司), 547-401 型厚度计 (日本 Mitutoyo 公司), TMS 型质构仪 (美国 Touch food technology 公司), ZB-1G 型智能崩解仪 (天津海益达科

技术有限公司)。天舒片制剂原料和中间体由江苏康缘药业股份有限公司提供。

2 方法

2.1 天舒素片生产过程

天舒素片制剂原料为原料细粉,由川芎和天麻依次经醇提和水提后制得的清膏合并后,加适量糊精,真空干燥后粉碎成细粉而得。天舒素片制剂成型过程包括湿法制粒和湿整粒、沸腾干燥、干整粒、总混和压片。首先将一定比例的原料细粉和蔗糖等辅料 70 kg 置于湿法制粒机内,开启搅拌桨,使原辅料混合均匀;静置后,再次开启搅拌桨,将乙醇溶液加入制粒锅中,混合制成湿软材;湿软材经摇摆式制粒机湿整粒后,将湿颗粒置沸腾干燥机中干燥 30~50 min;待干颗粒冷却至室温后,经摇摆式颗粒机干整粒;然后将整粒颗粒和辅料加入三维运动混合机中混合均匀。采用 $\Phi 10$ mm 的浅凹型冲模压片,压片机转速控制在 $10\sim 30\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 。制成素片密封遮光保存。天舒片制备工艺和取样流程见图 1。

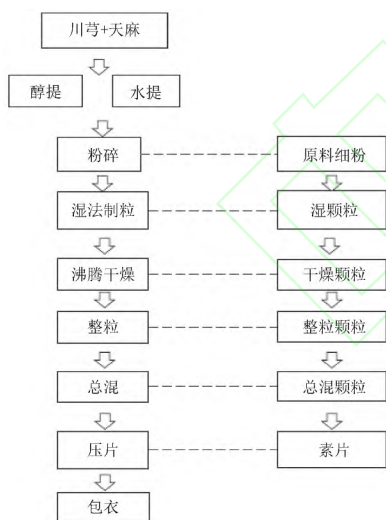


图 1 天舒片制剂工艺和取样流程

Fig. 1 Flow chart of preparation process and sampling plan of Tianshu Tablets

2.2 制剂中间体和素片取样方案

天舒片制剂过程取样方案见图 1 右侧,分别收集不同工序制备的中间体,包括:制剂原料细粉、湿法制粒工序制得的湿颗粒、沸腾干燥工序制得的干燥颗粒、干整粒工序制得的整粒颗粒、总混工序制得的总混颗粒和压片工序制得的天舒素片。随着生产过程的进行,共采集了 2018 年 8 月至 2019 年 2 月

间 49 个制剂批次的中间体样品。按照批次先后顺序,将收集到的 49 批次按照 4:1 划分校正集和验证集,即前 39 批为校正集,后 10 批作为验证集。

2.3 粉体物理性质测定

2.3.1 SeDeM 专家系统参数 根据颗粒性质,将颗粒物理质量属性分为堆积性、均一性、流动性、可压性和稳定性 5 个一级指标,其中,堆积性用松密度 (D_a) 和振实密度 (D_c) 表征,表示颗粒堆积能力。均一性用粒径 $< 50\ \mu\text{m}$ 所占百分比 (%Pf) 和相对均齐度指数 (I_0) 表征,表示颗粒粒径分布均匀程度。流动性用休止角 (α)、粉体流动时间 (t'') 和豪斯纳比 (IH) 表征。可压性用颗粒间孔隙率 (I_c)、卡尔指数 (IC) 和内聚力指数 (Icd) 表征。稳定性用水分 (%HR) 和吸湿性 (%H) 表征,影响颗粒的润滑性能和所制成制剂的稳定性。颗粒的物理质量指标分类及测定方法参考文献 [9-10]。

2.3.2 粒径和粒径分布 使用干法图像粒度粒形分析仪测定颗粒 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} ,并计算粒径分布宽度 (Span) 和范围 (Width),分别见公式 (1) 和公式 (2)。

$$\text{Span} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}} \quad (1)$$

$$\text{Width} = D_{90} - D_{10} \quad (2)$$

2.3.3 质构仪分析 采用下压试验测定物料弹性、粘附性和内聚性,并计算弹性系数。仪器参数:TPA 1 000 N 感应源,38.11 mm 圆柱形探头,起始力 1.5 N,测试速度 $30\text{ mm}\cdot\text{min}^{-1}$,形变量为 40%,2 次下压时间间隔 1 s。弹性 (springiness):感官定义为形变样品去掉挤压力时恢复原状的比率。测试中定义为第 1 次挤压结束后、第 2 次挤压开始前样品恢复的高度。粘附性 (adhesiveness):感官定义为克服样品表面同其他物质表面接触间吸引力所需的能量。测试中定义为第 1 次挤压的负峰面积,是探头脱离样品表面所做的功。内聚性 (cohesiveness):感官定义为样品内部的压缩力,数值越大,内聚性越强。测试中定义为第 2 次挤压循环的正峰面积同第 1 次挤压循环的正峰面积的比值。弹性系数 (springiness ratio):弹性与每次循环的目标位移的比值。

2.4 片剂质量评价

2.4.1 片剂抗张强度 天舒素片为双凸片,其体积由 1 个圆柱体和 2 个已知曲率半径的球面组成。抗张强度 (tensile strength, TS) 由公式 (3)、公式 (4) 和

公式(5)计算可得^[11]。

$$TS = \frac{FD}{2V_{eq}} \quad (3)$$

$$V_{eq} = \frac{\pi D^2(t-2h)}{4} + 2V_{cup} \quad (4)$$

$$V_{cup} = \frac{\pi}{8}hD^2 + \frac{\pi}{6}h^3 \quad (5)$$

上式中 F 为径向破碎力或硬度(hardness), D 为直径, t 为厚度, V_{eq} 为等效体积, h 为 1 个球面的高度, V_{cup} 为 1 个球面的体积。

2.4.2 片剂崩解时间 崩解时间(disintegration time, DT)按照《中国药典》四部通则 0921 崩解时限检查法^[12],取素片 6 份,分别置崩解仪吊篮的玻璃管中,加挡板,启动崩解仪并观察,天舒素片应在 40 min 内全部崩解。

2.5 统计建模与分析

偏最小二乘(partial least squares, PLS)建模采用 SIMCA-P 12.0 软件(瑞典 Umetrics 公司),综合采用模型校正决定系数 R_x^2 、预测决定系数 R_y^2 、交叉验证决定系数 Q^2 、交叉验证均方根误差(root mean

square error of cross validation, RMSECV)、预测均方根误差(root mean square error of prediction, RMSEP)评价模型质量,交叉验证采用留一法。 R^2 和 Q^2 越接近 1,且 RMSECV 和 RMSEP 越接近,表示模型拟合或预测效果越稳健。夹角余弦值和方差膨胀因子计算采用 MATLAB 2009a 软件(美国 MathWorks 公司);崩解时间设计空间的构建采用 Design Expert 8.0 软件(美国 Stat Ease 公司);多块偏最小二乘(multiple block partial least squares, MBPLS)建模采用 ProMV 13.08 软件(加拿大 Prosensus 公司)。

3 结果

3.1 天舒素片质量属性测定结果

按照 2.4.2 项下方法测定校正集 39 批天舒素片崩解时间,结果见表 1。天舒素片崩解时间分布在 25~38 min,均符合规定。其中 36~39 批次天舒素片的崩解时间分别为 25, 25, 30, 25 min,比其他 35 批崩解时间短,相应批次素片的抗张强度低。39 批素片抗张强度和崩解时间之间的决定系数 $R^2 = 0.3402$,表明素片抗张强度与崩解时间之间的相关度较低。

表 1 天舒素片崩解时间测定($n=6$)

Table 1 Disintegration time of Tianshu Tablets ($n=6$)

No.	TS/MPa	DT/min	No.	TS/MPa	DT/min	No.	TS/MPa	DT/min
1	0.868	34	14	0.719	36	27	0.686	35
2	0.830	34	15	0.711	35	28	0.574	36
3	0.766	37	16	0.734	36	29	0.736	35
4	0.794	35	17	0.727	35	30	0.704	35
5	0.842	35	18	0.624	35	31	0.786	36
6	0.842	35	19	0.709	33	32	0.680	35
7	0.681	36	20	0.682	35	33	0.787	35
8	0.614	36	21	0.700	36	34	0.717	34
9	0.761	35	22	0.702	35	35	0.751	35
10	0.825	36	23	0.775	36	36	0.528	25
11	0.679	38	24	0.763	35	37	0.521	25
12	0.688	37	25	0.717	35	38	0.469	30
13	0.797	36	26	0.672	34	39	0.587	25

3.2 中间体物理质量属性表征

3.2.1 粉体物理指纹谱图的构建 根据不同工序取得的样品状态,对中间体测定不同的物性参数,见表 2。其中湿颗粒含水量高,且具有黏性,颗粒成团,流动性差,无法测定一些干燥粉体的物性参数(如 t'' , α , %H 等),但可采用质构仪测定粘附性、弹性等指标。湿颗粒经沸腾干燥后制得的干燥颗粒,包含一些大颗粒和团块,无法运用激光粒度分布仪

测量粒径及粒度分布参数。原料细粉、整粒颗粒和总混颗粒所测试的物性参数接近,包括 SeDeM 参数和粒度相关参数。

SeDeM 参数主要用于评估粉体可压性和成片性。由于所测物性参数的数值和量纲不同,为方便展示,根据所选指标的性质,并参考药用辅料手册^[13]等标准,确定每个物性参数的数值范围,将所测物理性质归一化至同一尺度(0~10),见表 3。将

表 2 天舒片不同生产物料物性表征参数

Table 2 Physical quality attributes measured for raw materials and different intermediates of Tianshu Tablets

样品名称	变量数	SeDeM 参数	其他物性参数
原料细粉	16	$D_a, D_c, \%Pf, I_0, IH, \alpha, I'', I_e, IC, \%H, \%HR$	$D_{10}, D_{50}, D_{90}, Span, Width$
湿颗粒	11	$D_a, D_c, IH, I'', I_e, IC, \%HR$	springiness, adhesiveness, cohesiveness, springiness ratio
干燥颗粒	9	$D_a, D_c, IH, \alpha, I'', I_e, IC, \%H, \%HR$	
整粒颗粒	17	$D_a, D_c, \%Pf, I_0, IH, \alpha, I'', I_e, IC, Icd, \%H, \%HR$	$D_{10}, D_{50}, D_{90}, Span, Width$
总混颗粒	17	$D_a, D_c, \%Pf, I_0, IH, \alpha, I'', I_e, IC, Icd, \%H, \%HR$	$D_{10}, D_{50}, D_{90}, Span, Width$

各工序转换后的物性参数用线段连接起来形成不规则多边形 构成天舒片原料细粉和中间体颗粒物理指纹图谱, 见图 2。图中多边形区域面积越大, 表明该颗粒的可压性越好。

从局部来看, 原料细粉的 $IC, I_e, \%HR$ 和 D_c 批间差异较大。湿颗粒 D_a, D_c, IC 和 I_e 批间差异较大, 表现为湿颗粒的堆积性和流动性的变化。整粒颗粒和总混颗粒的 $\%H$ 批间差异较大。基于物理指纹谱, 运用夹角余弦方法比较 39 批次不同工序中间体物理指纹谱的相似度。相似度越接近于 1, 表示粉体物理性质越相近。结果表明, 各批次原料细粉的相似度分布在 69.5%~100%, 湿颗粒的相似度分布在 94.8%~100%, 干燥颗粒的相似度分布在 84.9%~100%, 整粒颗粒的相似度分布在 77.5%~

表 3 物性参数的数值范围及标准化变换

Table 3 Numerical range and standardized transformation of physical quality attributes

二级指标	单位	数值范围/ v	转换公式
D_a	$g \cdot cm^{-3}$	0~1	$10v$
D_c	$g \cdot cm^{-3}$	0~1	$10v$
$\%Pf$	%	50~0	$10-v/5$
I_0	-	0~0.02	$500v$
IH	-	3~1	$(30-10v)/2$
α	°	50~0	$10-v/5$
I''	s	20~0	$10-v/2$
I_e	-	0~1.2	$10v/1.2$
IC	%	0~50	$v/5$
Icd	N	0~200	$v/20$
$\%H$	%	10~0	$10-v$
$\%HR$	%	20~0	$10-v/2$

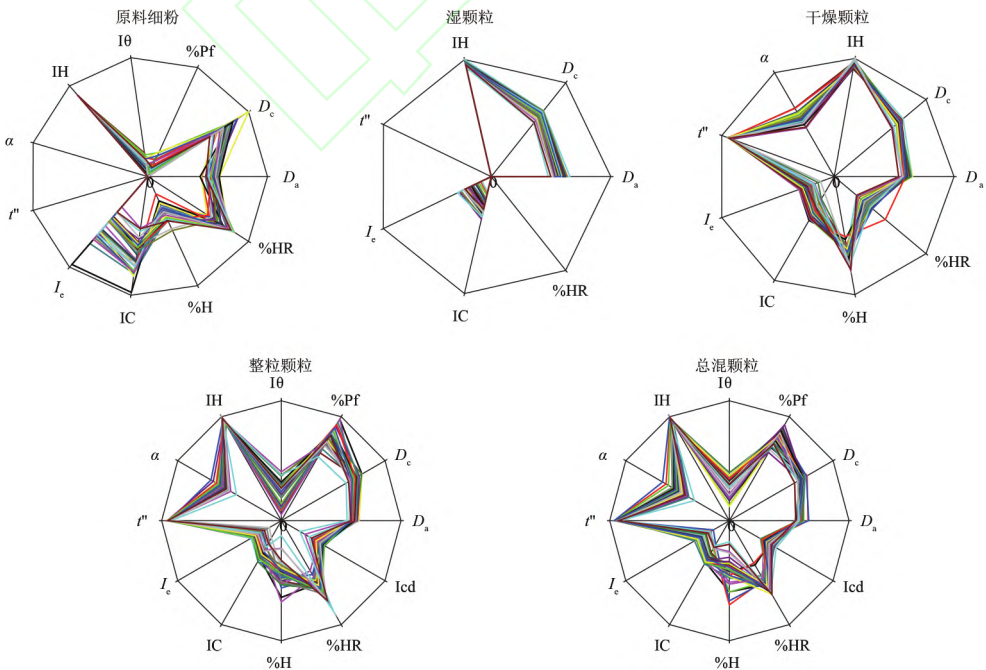


图 2 天舒原料和中间体物理指纹图谱

Fig. 2 Physical fingerprints of raw materials and intermediates of Tianshu Tablets

99.8% 总混颗粒的相似度分布在 83.3%~99.9%。湿颗粒、干燥颗粒批间相似度相对较高,与表征的物性参数较少有关。与原料细粉相比,整粒颗粒和总混颗粒的批间相似度较高且分布更集中,表明经过制粒、干燥、整粒和混合后,粉体物性的批间差异有减小趋势。

3.2.2 中间体物性参数主成分分析 将校正集 39 批原料和中间体物性参数整理成数据矩阵,包括原料细粉物性参数矩阵 Z_1 (39×16)、湿颗粒物性参数矩阵 Z_2 (39×11)、干燥颗粒物性参数矩阵 Z_3 (39×9)、整粒颗粒物性参数矩阵 Z_4 (39×17) 和总混颗粒物性参数矩阵 Z_5 (39×17)。素片硬度和抗张强度与崩解时间亦存在一定相关性,因此将素片硬度和抗张强度组成矩阵 Z_6 (39×2)。将矩阵 Z_1 至 Z_6 组合构建天舒素片原料和中间体物性参数矩阵 X (39×72),经均值标准化处理得到矩阵 X' (39×72)。

对矩阵 X' 进行主成分分析,提取第一主成分(PC1)和第二主成分(PC2),其方差贡献率分别为 29.1%和 18%。39 批颗粒主成分分析得分和载荷双标图见图 3。批次点距离越近表明样品性质更接近。2018 年 8 月和 9 月批次点(如 1~6 等)分布较为集中,说明 8、9 月份的颗粒的性质相似。若批次点和某物性参数越接近,则表明该批次中某物性参数值越大;若批次点与某物性参数位置相反,则表明该批次中某物性参数值越低。例如,2019 年 2 月批次点(36~39)的湿颗粒的粘附性、整粒颗粒 α 和 %HR 较大;而其湿颗粒的 D_c 、干燥颗粒 D_c 、整粒颗粒 D_c 和总混颗粒 D_c 较小,素片硬度小且崩解时间短。类似的影响 18 年 8 月和 9 月批次的最重要的因素为粒径及粒度分布指标。

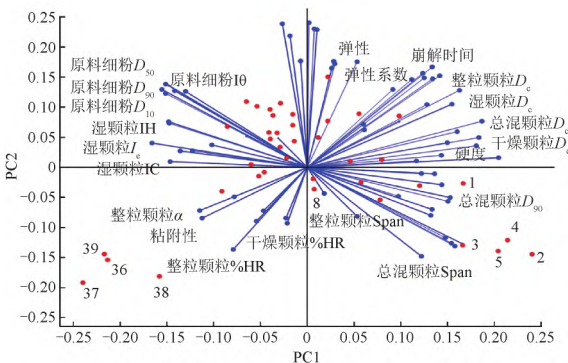


图 3 天舒素片校正集主成分得分和载荷双标图

Fig. 3 Biplot of principal component analysis of the calibration set of Tianshu Tablets. Blue dots represent physical quality attributes while red dots represent batches.

3.3 潜在关键物料属性辨识

以矩阵 Z_1 至 Z_6 为自变量,以天舒素片崩解时间 Y (39×1) 为因变量,采用 MBPLS 法进行探索性预测建模,结果在 1 个潜变量下,MBPLS 模型的 $R_x^2 = 0.278$, $R_y^2 = 0.643$, $Q^2 = 0.558$,表明所建模型具有较好的解释性和预测性。通过模块投影重要性(block importance in the projection, BIP) 指数评价不同工序中间体物性的重要程度。矩阵 Z_1 至 Z_6 的 BIP 分别为 0.995, 1.16, 1.04, 1.14, 1.05, 0.453,可见对天舒素片崩解时间影响的重要程度依次为:湿颗粒>整粒颗粒>总混颗粒>干燥颗粒>原料细粉>素片,其中湿颗粒物性参数对天舒素片崩解时间影响最大。

以矩阵 X' 为自变量,以矩阵 Y 为因变量,采用偏最小二乘 PLS 法建立预测模型(1)。在 2 个潜变量下,PLS 模型(1)的 $R_x^2 = 0.411$, $R_y^2 = 0.795$, $Q^2 = 0.64$,与 MBPLS 模型相比,PLS 模型的解释性和预测性均有明显提高,但 R_x^2 明显低于 Q^2 ,表明自变量中存在噪音或冗余信息。在实施 RTRT 时,希望能找到少数关键变量,实现产品关键质量属性的预测。因此,本研究按照各物性参数的变量投影重要性(variable importance in the projection, VIP) 指数的顺序,由大到小依次删减 1 个 VIP 最小的参数并重新建立 PLS 模型。在变量筛选时,考虑到中药生产过程的质量累计效应,在每个中间体中至少保留 1 个物性参数。模型性能评价指标随物性参数删减的变化见图 4。随着自变量的减少,模型的 R_x^2 , R_y^2 和 Q^2 呈上升趋势, RMSECV 呈下降趋势, RMSEP 呈先升高再降低的趋势,并逐渐接近 RMSECV,综合考虑各模型评价指标的大小和变化,当自变量数为 5 时,所建的模型的 R_y^2 和 Q^2 最高, RMSECV 和 RMSEP 数值靠近,模型的校正性和预测性能较高。在 2 个潜变量和 5 个自变量下,PLS 模型(2)的 $R_x^2 = 0.72$, $R_y^2 = 0.894$, $Q^2 = 0.868$,与模型(1)相比,模型(2)的解释能力有了较大提升,且交叉验证显示的预测性能亦有提升。此时将模型(2)中 5 个自变量,即原料细粉 %HR、湿颗粒 D_c 、干燥颗粒 %H、整粒颗粒 %HR 和总混颗粒 IC 定义为潜在关键物料属性(potential critical material attributes, pCMAs)。计算验证集 10 个样本的平均相对预测误差(其中,相对预测误差 = |测量值 - 预测值| × 100% / 测量值)为 5.25%。

使用方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF) 评价 pCMAs 的共线性程度,结果原料细粉 %H、湿颗

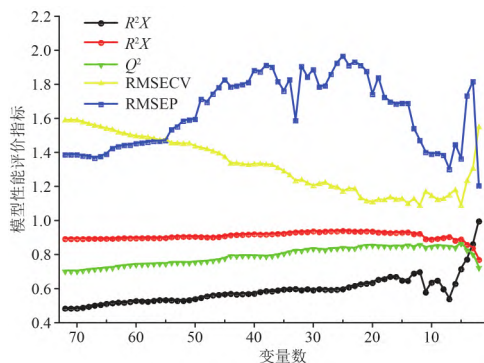


图4 潜在关键物料属性筛选过程

Fig. 4 The screening process for potential critical material attributes

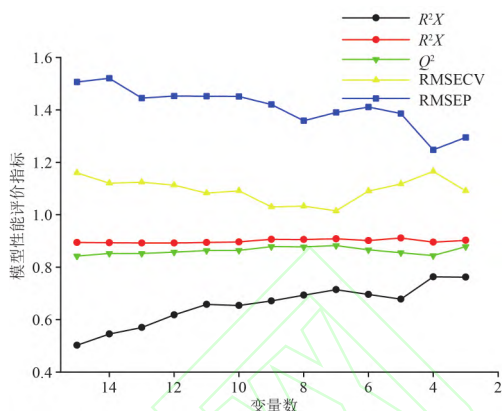


图5 关键物料属性筛选过程

Fig. 5 The screening process for critical material attributes

粒 D_c 、干燥颗粒% H 、整粒颗粒% HR 和总混颗粒 IC 的 VIF 分别为 1.24, 1.85, 1.79, 1.47, 1.47。可见各 $pCMA$ s 的 VIF 均小于 10 表明 $pCMA$ s 间共线性较弱。

3.4 素片崩解时间预测控制

3.4.1 素片崩解时间实时放行检验模型 进一步地,考察 5 个 $pCMA$ s 之间的交互作用对模型预测性能的影响。首先采用归一化法将各物性参数转化至 $[-1, 1]$ 区间内。再分别计算每 2 个变量之间的乘积,以表示变量交互作用,共获得 10 个交互作用项。以 5 个 $pCMA$ s 及 10 个交互作用项构建矩阵 Z (39×15) 为输入,以素片崩解时间 Y (39×1) 为输出,建立预测崩解时间的 PLS 模型 (3)。在 2 个潜变量下,PLS 模型 (3) 的 $R_x^2 = 0.762$, $R_y^2 = 0.902$, $Q^2 = 0.878$, 由于交互作用变量的存在,模型 (3) 比模型 (2) 的校正性能强。按照 $pCMA$ s 及交互作用项的 VIP 由大到小的顺序,依次删减 1 个 VIP 最小的参数并重新建立 PLS 模型。 $pCMA$ s 及交互作用项的变量筛选过程见图 5。当变量数从 15 减少到 3 时, R_x^2 逐渐升高, RMSECV 和 RMSEP 的差值逐渐减小,表明模型校正和预测性能逐渐升高。当自变量数为 3 时,对应变量为湿颗粒 D_c 、干燥颗粒% H 和交互作用项湿颗粒 $D_c \times$ 干燥颗粒% H , 以此建立的模型能够较好地预测素片崩解时间。将湿颗粒 D_c 和干燥颗粒% H 定义为影响天舒素片崩解时间的关键物料属性。

通过深入研究工艺系统的输入和输出关系,自变量数目得以简化。以颗粒 D_c 、干燥颗粒% H 及其交互作用湿颗粒 $D_c \times$ 干燥颗粒% H 的归一化数据为输入,素片崩解时间为输出,采用多元线性回归建立天舒素片崩解时间 (DT) 实时放行模型。

$$DT = 34.09 + 2 \times D_c + 3.59 \times \%H - 5.29 \times \%H \times D_c \quad (6)$$

模型 $R^2 = 0.9017$, 校正 $R_{adj}^2 = 0.8933$ 表明模型的解释和预测能力良好。模型的 $P < 0.01$ 表明模型所表示的线性回归关系具有统计学意义。经验证,验证集的平均相对预测误差为 3.69%。素片崩解时间随湿颗粒 D_c 和干燥颗粒% H 变化的响应面图见图 6。随着湿颗粒 D_c 和干燥颗粒% H 的增大,素片崩解时间也随之延长。湿颗粒的 D_c 与粒径分布、粒子形状^[14]、表面状态等因素有关。例如颗粒几何形状规则,颗粒间的孔隙率大,结合力弱,成片性差,崩解快^[15],崩解时间短。干燥颗粒的吸湿性与粒子表面状态和颗粒孔隙结构有关。粒子表面粗糙、表面积大,孔隙率高,则吸湿性强。颗粒压制成片后,粒子间结合力弱,片剂孔隙率高,则有利于片剂的崩解。本文辨识出的天舒片制剂工艺中湿颗粒的振实密度和干燥颗粒吸湿性对素片崩解时间影响的机制尚待进一步实验证明。

3.4.2 素片崩解时间设计空间建立和验证 根据 39 批天舒片湿颗粒 D_c 和干燥颗粒% H 数值大小可知 D_c 和% H 的操作范围分别为 $0.55 \sim 0.68 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 和 $4.77 \sim 10.24$ 。为避免边界失效效应,定义天舒素片崩解时间在 $20 \sim 35 \text{ min}$,使控制目标上限低于标准限度 40 min 。根据多元线性回归方程,在 D_c 和% H 范围内搜索满足崩解时间范围的设计空间,并向设计空间边界加入 95% 的置信区间,进一步提高设计空间的可靠性,见图 7。亮黄色部分即为素片崩解时间的设计空间,淡黄色部分为 95% 的置信区间,即此空间内的估计值有 5% 的概率无法满足要求。为了便于生产控制,在设计空间内绘制矩形

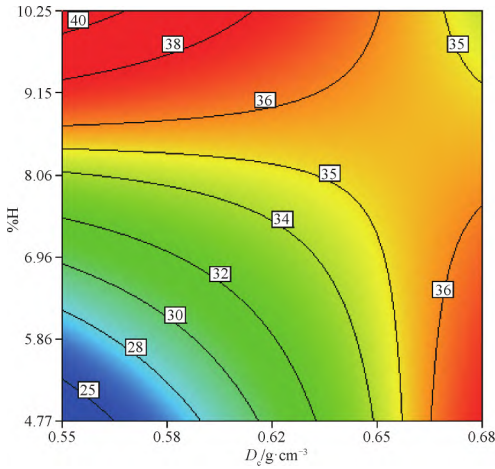


图 6 素片崩解时间随湿颗粒 D_c 和干燥颗粒 %H 变化的响应面图

Fig. 6 Response surface of the disintegration time of uncoated tablets with the variation of tapped density of wet masses and the hygroscopicity of dry granules

控制空间 对应的 D_c 和 %H 的控制范围分别为 $0.55 \sim 0.63 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$ 和 $4.77 \sim 7.59$ 。

分别在不同区域选取 3 个点进行模型验证,批次点分别为 46 A 7 44,结果见表 4。A 试验点的 D_c 和 %H 均在控制范围外, B 试验点的 D_c 在控制范围

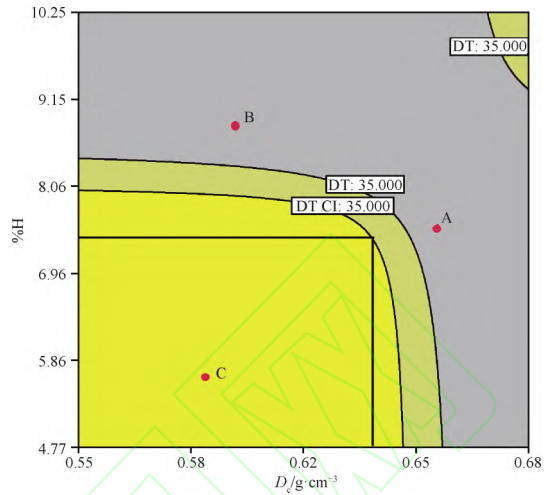


图 7 加入 95%置信区间的天舒素片崩解时间的设计空间和控制空间

Fig. 7 Design space and control constraints of disintegration time of uncoated tablets with 95% confidence interval

内, %H 在控制范围外, C 试验点的 D_c 和 %H 均在控制范围内。由验证实验结果可知, A, B, C 试验点崩解时间预测值和实测值接近,相对预测误差小于 5%,表明所建的设计空间能够用于预测天舒素片的崩解时间。

表 4 天舒素片崩解时间实时放行模型验证结果

Table 4 RTRT model validation results of disintegration time of Tianshu Tablets

验证点	批次	湿颗粒 $D_c / \text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	干燥颗粒 %H / %	DT 实验值 / min	DT 预测值 / min	相对预测误差 / %	试验点说明
A	46	0.65	7.62	36.0	35.3	1.94	设计空间之外
B	47	0.61	8.85	35.0	35.9	2.57	设计空间之外
C	44	0.59	5.69	29.0	29.7	2.41	设计空间之内

4 讨论

本文将实时放行检验用于中成药片剂生产质量的控制。采用综合性表征天舒原料和中间体物理指纹图谱。通过系统建模,发现影响天舒素片崩解时间的关键工序是湿法制粒和沸腾干燥,而关键物料属性是湿颗粒的振实密度和干燥颗粒的吸湿性。以制剂关键物料属性为基础,建立素片崩解时间 RTRT 模型,有助于在片剂成型之前实现关键质量的预测性调控,提高过程事前控制能力。

片剂崩解时间受制剂处方和工艺因素影响较大。本文研究对象为生产过程,从生产过程中取得样品进行分析,与药品开发过程中采用实验设计获

取数据的方法不同。受工艺变更法规的制约,药品处方无法实施变更。本文采集的 49 批各中间体样品,周期历经夏、秋和冬 3 个季节,样品自身具有一定的波动性和代表性。后续需要采集更多批次样品和数据,以包含更多的波动信息,并对模型的可靠性进行持续验证和更新。

RTRT 模型的建立代表着对工艺过程质量传递规律的深入认识,体现了药品质量源于设计“以终为始”的研究模式,即从产品关键质量属性出发,倒推过程关键控制点。本文 RTRT 模型的自变量指标的测试采用实验室分析工具获得,为提高检验的效率和工具,未来将尝试采用先进物性感知技术,实现

关键物料属性的在线检测,并建立关键工序的过程控制模型,实现关键物料属性的在线控制,同时将物性感知、过程控制和工艺系统的 RTRT 模型结合,以实现中药口服固体制剂的智能化生产^[16]。

【参考文献】

- [1] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use (ICH). Pharmaceutical development. Q8[EB/OL]. [2019-09-02]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_products/Guidelines/Quality/Q8/Step4/Q8_Guideline.pdf.
- [2] 张新,马义岭,徐禾丰. 实时放行测试延伸到制造工艺全阶段[N]. 中国医药报,2015-10-21(004).
- [3] Food and drug Administration. Quality Considerations for Continuous Manufacturing Guidance for Industry[EB/OL]. [2019-09-02]. https://www.fda.gov/Drugs/Guidance_Compliance_Regulatory-Information/Guidances/default.htm.
- [4] YU L X, AMIDON G, KHAN M A, et al. Understanding pharmaceutical quality by design[J]. AAPS J, 2014, 16(4).
- [5] GOODWIN D J, VAN DEN BAN S, DENHAM M, et al. Real time release testing of tablet content and content uniformity[J]. Int J Pharm, 2018, 537(1/2): 183.
- [6] PAWAR P, WANG Y, KEYVAN G, et al. Enabling real time release testing by NIR prediction of dissolution of tablets made by continuous direct compression (CDC) [J]. Int J Pharm, 2016, 512(1): 96.
- [7] MHLW sponsored QbD Drug Product Study Group. Sakura Bloom Tablets P2 Mock[EB/OL]. [2019-09-02]. http://www.nihs.go.jp/drug/section3/QbD_P2mock_Sakura_Bloom141114_E.pdf.
- [8] 中国药典. 一部[S]. 2015: 599.
- [9] 张毅,徐冰,孙飞,等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用[J]. 中国中药杂志,2016,41(12): 2221.
- [10] 崔向龙,徐冰,张毅,等. 质量源于设计在银杏叶片制粒工艺中的应用(I): 颗粒粉体学性质综合评价[J]. 中国中药杂志,2017,42(6): 1037.
- [11] MITRA B, HILDEN J, LITSTER J D. Novel use of monodisperse granules to deconvolute impacts of granule size versus granule solid fraction on tablet tensile strength [J]. Adv Powder Technol, 2015, 26(2): 553.
- [12] 中国药典. 四部[S]. 2015: 118.
- [13] RAYMOND C R, PAUL J S, MARIAN E Q. Handbook of pharmaceutical excipients[M]. Six edition. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- [14] MORKHADE D M. Comparative impact of different binder addition methods, binders and diluents on resulting granule and tablet attributes via high shear wet granulation [J]. Powder Technol, 2017, 320: 114.
- [15] SUN C C. Decoding powder tabletability: roles of particle adhesion and plasticity [J]. J Adhes Sci and Technol, 2011, 25(4/5): 483.
- [16] 徐冰,史新元,罗赣,等. 中药工业大数据关键技术与应用[J]. 中国中药杂志,2020,45(2): 221.

【责任编辑 孔晶晶】