基于 QbD 方法的精氨酸布洛芬颗粒工艺研究

姜绍波[1]，杨　蕾[2]，魏晓慧[1]*
（1. 上海交通大学药学院，上海 201109；2. 葛兰素史克惠氏制药有限公司，江苏苏州 215128）

摘要：本研究充分运用质量源于设计（QbD）的理念和方法，建立了精氨酸布洛芬颗粒的流化床顶喷制粒工艺。首先剖析精氨酸布洛芬颗粒的目标产品质量概况（QTPP）和关键质量属性（CQAs），并通过风险评估筛选出与顶喷制粒工艺相关的CQAs，确定将含量和粒度分布作为考察指标；其次通过失效模式与影响分析（FMEA）法对工艺参数进行风险评估，筛选出高风险的关键工艺参数（CPPs），确定以喷液速度和雾化压力为研究变量。进一步采用中心复合设计（CCD）进行工艺优化，应用 Design Expert 10 软件对试验结果进行响应面分析并建立工艺参数模型，制定制粒工艺参数的设计空间和优化后的操作空间。最终优化后的工艺参数操作空间为：进风量 55 ～ 70 m^3/h，产品温度 40 ～ 45 ℃，雾化压力为 80 ～ 120 kPa，喷液速度为 17.5 ～ 18.5 g/min。经过验证性试验确认，该条件下所制得的颗粒收率高，含量和粒度分布满足内控要求，且工艺稳定。

关键词：质量源于设计；设计空间；布洛芬；精氨酸布洛芬；颗粒
中图分类号：R944.2$^+$7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)10-1446-07
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.10.010

Preparation Process Study of Ibuprofen Arginine Granules Based on Quality by Design Approach

JIANG Shaobo[1], YANG Lei[2], WEI Xiaohui[1]*
(*1. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201109; 2. GSK-Wyeth Pharmaceutical Company, Suzhou 215128*)

ABSTRACT: This study aimed to establish a top spray granulation for ibuprofen arginine (Ibu-Arg) granules by fluid-bed technology based on Quality by Design (QbD) concept and approach. The quality target product profile (QTPP) and critical quality attributes (CQAs) of Ibu-Arg granules were firstly identified. The relevant CQAs for top spray granulation process were screened out by risk assessment. The percent of the labeled content and particle size distribution (PSD) were selected as the key responses. Risk assessment on critical process parameters (CPPs) was performed by failure mode and effect analysis (FMEA) methodology. By the results of FMEA, spray rate and atomization pressure were screened out as the high-risk process variables to be further studied. A center composite design (CCD) was employed for process optimization. Experimental results were analyzed by response surface methodology (RSM), process parameters model was established for exploration of design space and optimized operation conditions by Design Expert 10 software. The optimized process parameters were established as follows: inlet air volume 55 – 70 m^3/h, product temperature 40 – 45 ℃, atomization pressure 80 – 120 kPa and spray rate 17.5 – 18.5 g/min. By implementing validated experiments, the process was confirmed to be robust with high yield, the product CQAs such as the percent of the labeled content and PSD complied with quality requirements.

Key Words: Quality by Design; design space; ibuprofen; ibuprofen arginine; granule

布洛芬（ibuprofen，**1**）是一种丙酸类非甾体解热镇痛抗炎药，通过强力抑制前列腺素合成，发挥止痛和抗炎作用，中等剂量主要发挥解热作用，大剂量有抗炎作用。国内从 1979 年开始生产 **1** 原料

收稿日期：2022-04-11
作者简介：姜绍波（1990—），男，硕士，中级工程师，从事药物制剂研发工作。
通信作者：魏晓慧（1975—），女，博士，副教授，从事脂质体药物输送系统和难溶性化合物新制剂的研究。
E-mail：xhwei@sjtu.edu.cn

药和制剂，目前主要有片剂、胶囊剂、混悬剂、滴剂等[1]。1984年美国FDA首先批准200 mg的**1**为非处方药用剂量，目前国内也批准了多种**1**制剂作为非处方药使用。

由于**1**为一种水溶性较低的亲脂性化合物，属于生物药剂学分类系统（biopharmaceutics classification system，BCS）Ⅱ类药物[2]。溶解是药物通过细胞膜渗透过程的关键因素，较差的水溶性会限制其吸收，造成起效缓慢。研究表明与其他药物或辅料形成盐、共晶或共无定形物，可以在不改变原料药物化学结构和生物特性情况下，提高药物理的水溶性和溶出率，进而提高生物利用度。精氨酸布洛芬（ibuprofen arginine，**2**）是**1**与精氨酸（arginine，**3**）形成的盐，特点是易溶于水。体内研究证实，与**1**游离酸比，**2**的水溶性和溶出率显著提高、吸收更快、能更早地达到血浆浓度峰值、比传统**1**制剂更快缓解疼痛[3—4]。目前已上市的**2**剂型包括片剂、注射剂、颗粒剂和散剂，其中的颗粒剂处方简单且便于携带、服用方便、具有良好的口感、患者依从性高，开发这款药品可以满足广大患者对快速止痛的非处方药需求 。

国内已上市的**2**原料药较少，完成国家药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）登记注册的有3家，其中已批准的仅2家，采购**2**原料药进行制剂生产具有供应短缺风险。而制备**2**原料药通常需要使用有机试剂，安全环保方面存在顾虑[5]。通过文献和专利信息调研可知，将**1**和**3**制成共无定形物的主要技术有熔融法、溶液法和机械研磨法，参比制剂的专利显示其采用了熔融法先完成**1**和**3**成盐的步骤，再通过湿法制粒工艺制备**2**颗粒[6]。而本研究考虑选择溶液法制备**2**颗粒剂。喷雾干燥法是较常见的溶液制粒法，研究表明通过喷雾干燥技术可将预先形成的**2**溶液制成**2**固体粉末，但缺点是收率低、物料流动性差，不适合商业化生产[7]。另有研究表明利用流化床顶喷制粒工艺（又称“一步制粒”），将**1**和其他成分的溶液直接喷至辅料载体上，可同步完成共晶和制粒2个步骤，生产更为高效，能显著降低生产成本[8]。因此本研究旨在开发一种更为简单快捷且安全环保的新型工艺，结合上述溶液法的优势，同步完成**2**成盐、流化床顶喷制粒及干燥工序，得到**2**颗粒。

“质量源于设计”（Quality by Design，QbD）是一种科学的、基于风险分析的药物研发方法。QbD的理念是以预先设定的目标产品质量概况（quality target product profile，QTPP）作为研发的起点，在了解产品的关键质量属性（critical quality attributes，CQAs）的基础上，通过试验设计及数据分析，找出影响产品CQAs的关键物料属性和关键工艺参数（critical process parameters，CPPs），建立工艺稳定且能满足产品性能的设计空间，并根据设计空间建立质量风险管理体系，确立药品质量控制策略和质量控制体系[9—10]。相对于传统的药品研发模式，该理念更加注重对工艺过程的理解和控制，通过风险管理降低药品研发以及上市后的失败成本，也利于监管机构对药品生产企业的监管。目前这一理念已逐步应用于国内外制药行业，并得到广泛认可[11]。

为建立稳定可靠的生产工艺，本研究以QbD的理念贯穿研究过程，从产品质量出发，注重对过程的理解和风险的控制，对**2**颗粒剂的制粒工艺进行风险评估，并针对高风险的CPPs进行研究，建立稳健工艺参数的设计和操作空间，所制得的颗粒收率高，含量和粒度分布符合质量控制要求，颗粒在水中能快速分散，方便患者服用。

1 仪器与试药

VFC-LAB1型流化床（美国Freund-Vector公司）；HLS-100型料斗混合机（浙江小伦智能制造股份有限公司）；HS153型快速水分测定仪和XS105型分析天平（瑞士梅特勒-托利多公司）；AS200型分析筛分仪（德国Retsch公司）；1260型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）。

1原料药（山东新华制药股份有限公司，含量100.0%，批号2101073）；**3**原料药（上海协和氨基酸有限公司，含量99.9%，批号20053229）；**1**对照品（中国食品药品检定研究院，含量99.9%，批号100179-201707）；**2**颗粒（参比制剂，海南赞邦制药有限公司，商品名为司百得，规格400 mg，批号1002573）；蔗糖（贵州欣紫鸿药用辅料有限公司，批号20210506）；甲醇和乙腈为色谱纯，磷酸二氢钾、磷酸氢

二钾、磷酸为分析纯，水为纯化水（自制）。

2　方法与结果

2.1　基于 QbD 理念的工艺研究

2.1.1　QTPP

通过剖析 **2** 颗粒剂的临床应用、用法和用量，结合上市参比制剂的特征与《中华人民共和国药典》2020 年版（ChP 2020）的通用要求，给出 **2** 颗粒剂的 QTPP 表，如表 1 所示。

2.1.2　CQAs

CQAs 系与产品的安全性和有效性密切相关的质量属性。表 2 列出了本产品的所有质量属性并进行了评估分析。

2.1.3　制粒工艺的风险评估

2 颗粒的制粒过程：首先将处方量的 **3** 加至一定量的水中，充分溶解；再将处方量的 **1** 加入 **3** 溶液中，充分搅拌，形成澄清的 **2** 溶液；将处方量的粒径小于 180 μm（80 目）蔗糖加入流化床制粒机中预热，同时喷入上述配制的 **2** 溶液，进行顶喷制粒；喷液完成后进行干燥，颗粒达到目标水分后停止干燥，过药典 1 号筛（2 000 μm）后即可获得 **2** 颗粒。

对制粒工艺过程中各 CQAs 的影响进行风险评估，确定顶喷制粒工艺研究的重点考察 CQAs 为含量和粒度分布（如表 3 所示）。另外，工艺收率作为评价工艺能力的重要指标，主要指能够通过 1 号

表 1　2 颗粒剂的 QTPP

Tab.1　QTPP of **2** Granules

QTPP	目标	说明
剂型	颗粒剂	药效相同的要求：相同剂型
给药途径	口服（可溶性颗粒）	药效相同的要求：相同给药途径，颗粒溶于水和形成溶液
规格	400 mg（以 **1** 计）	药效相同的要求：相同规格
单位装量	每包3 g	根据配方设计确定装量，满足产品规格的需求
稳定性	至少满足 24 个月货架期	等同或优于已上市产品
药品质量属性	性状，鉴别，含量，干燥失重，粒度分布，溶化性，含量均匀度，游离 **1**，pH 值，有关物质，微生物限度	药效相同的要求：满足ChP 2020及其他质量标准的要求
容器密闭系统	合适的容器密闭系统，可保证产品贮存和运输过程的稳定性和完整性	选择复合铝箔袋作为内包装，适合颗粒剂的包装并保证足够的保护作用，外包装选用包装小盒

表 2　2 颗粒的 CQAs

Tab.2　CQAs of **2** Granules

质量属性	目标	是否关键	判定依据
性状	白色至类白色颗粒	否	外观性状不会影响产品安全性和有效性，会影响消费者的依从性
鉴别	阳性反应	是[1)]	鉴别直接影响产品的安全性和有效性，但是该属性不会受处方工艺的影响，研究过程不做相关研究讨论
含量	标示量的 95%～105%	是	含量会直接影响产品安全性和有效性；工艺过程会影响含量，需要进行相关研究
干燥失重	不超过 1.0%	是	本品有吸湿性，水分过高会影响外观和质量，且根据 ChP 2020 颗粒剂项下的通用要求，需要进行控制
粒度分布	符合 ChP 2020 颗粒剂要求	是	ChP 2020 颗粒剂项下对于颗粒剂的粒径有要求，处方工艺会影响产品粒度分布，需要进行研究
溶化性	符合 ChP 2020 颗粒剂要求	是	本品为可溶性颗粒，溶化性是确保本品形成溶液，即形成 **2** 的重要指标，需要进行研究
含量均匀度	符合 ChP 2020 颗粒剂要求	是	含量均匀度会直接影响产品安全性和有效性；处方和工艺研究过程会影响含量均匀度，需要进行相关研究
游离 **1**	不超过2.0%	是	游离 **1** 是表征该产品形成 **2** 的指标，且处方工艺过程会影响成盐的比例，需要进行相关研究。根据对参比制剂质量和稳定性考察，制定限度为不超过 2.0%
pH 值	7.4～8.4	是	pH 值会影响本品的口感，且有可能会影响体内行为，从以上两方面考虑，需要控制本品的 pH 值处于中性范围，需要在处方中进行研究，工艺研究过程则不会影响 pH 值
有关物质	单个已知杂质：不超过 0.15%；单个未知杂质：不超过 0.1%；总杂：不超过 0.5%	是	有关物质会直接影响产品的安全性，需要根据 ChP 2020 及 ICH 指导原则确定杂质限度，需要研究处方工艺对有关物质的影响
微生物限度	符合 ChP 2020 要求	是[1)]	微生物限度会影响产品的安全性，通常产品的原辅料会进行微生物控制，且生产环境符合 GMP 要求，因此处方工艺研究过程不对其进行研究

注：[1)] 表示该 CQAs 不因处方工艺而发生变化，不需要进行研究，仅进行质量控制。

筛的合格颗粒占比，也需要在制粒工艺过程中进行考察。

2.1.4 CPPs 的风险评估

本产品的工艺挑战在于 **2** 颗粒的流化床顶喷制粒工艺失败风险高，且含量或粒度分布可能达不到预期要求。根据前期研究积累的经验，采用失效模式与影响分析 (FMEA)[12]，对流化床顶喷制粒工艺中的潜在 CPPs 进行评估，照下式计算风险优先等级 (risk priority number，RPN)。RPN 值越高，则风险越高。设定的 FMEA 评分标准见表 4，流化床制粒工艺参数的 FMEA 评估结果见表 5。针对高风险因素进行试验设计，最终选择研究的 CPPs 为喷液速度和雾化压力。

$$RPN=S\times O\times D$$

式中，S 为风险的严重程度，O 为失效发生频度，D 为可检测度。

表 4 FMEA 风险评估的评分标准

Tab.4 Scoring Criteria for FMEA Risk Assessment

评分标准	S	O	D
10	非常严重	持续性发生	无法检测
7	较严重	经常性发生	较难检测
4	轻度严重	偶然性发生	可以检测
1	不严重	不太会发生	容易检测

2.2 分析方法

2.2.1 **1** 含量测定方法

磷酸盐缓冲液：取磷酸氢二钾 0.72 g 和磷酸二氢钾 0.34 g 置同一容器中，加水 3 L，并用稀磷酸调至 pH 2.5。

稀释液：按磷酸盐缓冲液与乙腈体积比为 65 ∶ 35 配制。

色谱条件：色谱柱 Waters XBridge C_{18} 柱 (4.6 mm×250 mm，5 μm)；流动相 磷酸盐缓冲液：甲醇：乙腈 (40 ∶ 55 ∶ 25)；流速 1.0 ml/min；

表 3 制粒工艺中 CQAs 的风险评估结果

Tab.3 Risk Assessment Results of CQAs in Granulation Process

CQAs	溶液配制	顶喷制粒	干燥过筛	判定依据
含量	低	高	低	顶喷制粒的喷液过程会产生喷雾干燥，造成原料损耗，其风险为高
干燥失重	低	低	中	干燥失重由最终的干燥终点确定并进行控制，风险为中
粒度分布	低	高	低	顶喷制粒的喷液过程会影响颗粒的形成过程，影响颗粒的粒度分布，其风险为高
含量均匀度	低	中	低	含量均匀度主要跟颗粒的粒度分布有关，风险为中
溶化性	中	低	低	溶化性及游离 **1** 主要表征 **3** 和 **1** 是否已充分成盐，通过是否形成澄清溶液可直观判断，颗粒测试结果已客观佐证该风险主要发生在配制阶段，风险为中。喷液制粒环节中该风险为低
游离 **1**	中	低	低	
pH 值	低	低	低	与处方直接相关，工艺过程无直接关联，风险为低
有关物质	低	低	低	产品稳定，在工艺条件下无明显降解，风险为低

表 5 顶喷制粒工艺参数的 FMEA 分析

Tab.5 FMEA Analysis of Process Parameters for Top Spray Granulation

因素	S	O	D	RPN	备注
进风/物料温度	7	4	4	112	温度过低时易发生粘连结块，工艺过程失败；温度过高则会引起喷雾干燥，含量偏低且颗粒粒径偏细。前期预试验证明物料温度为 40 ～ 45 ℃时，工艺相对稳定，含量和粒度分布基本满足预期
风量	7	4	4	112	风量过低会影响颗粒的流化状态和干燥效率，造成粘连或塌床；风量过高会造成含量的损失以及颗粒粒径偏细。前期试验结果证明，以维持流化态的最小风量 55 m^3/h 开始制粒，过程中根据物料状态逐步增加至 70 m^3/h，工艺稳定，含量和粒度分布满足预期
雾化压力	7	7	4	196	雾化压力过高易导致喷雾干燥以及颗粒粒径偏细，雾化压力偏低易造成粘连结块或塌床。预试验显示雾化压力为 100 kPa 可满足预期，进一步考察不同雾化压力 (80、100 和 120 kPa) 对含量和粒径的影响，进行参数优化
喷液速度	7	7	4	196	喷液过快易导致物料粘连结块，喷液过慢易导致喷雾干燥以及颗粒偏细。预试验显示喷液速度为 18.5 g/min 可以满足预期，进一步考察不同喷液速度 (17.5、18.5 和 19.5 g/min) 对含量和粒径的影响，进行参数优化
喷嘴孔径	4	4	4	64	前期试验均使用 1.2 mm 的喷嘴，工艺稳定
滤袋孔径	4	4	4	64	滤袋孔径会影响细粉的损耗，研究中选用 5 μm 孔径的滤袋，能有效防止细粉损失
反吹压力	4	4	4	64	过滤桶反吹压力和频次会影响细粉的损耗，可以控制含量的损失；前期研究参数反吹间隔 5 s，反吹压力 150 kPa，可以减少含量损失
反吹频次	4	4	4	64	

柱温 40 ℃；检测波长 230 nm；进样量 20 μl。

精密称取 **1** 对照品 40 mg，置 100 ml 量瓶中，加稀释液溶解并定容，摇匀，作为对照品溶液。

取本品 10 包，取出内容物，研细，精密称取细粉约 3 g（约相当于 **2** 400 mg），置 200 ml 量瓶中，加超纯水约 170 ml，超声 30 min 溶解，再定容，摇匀，经 0.45 μm 滤膜过滤。精密量取 2 ml 置 100 ml 量瓶中，用稀释液定容，摇匀，经 0.45 μm 滤膜过滤作为供试品溶液。取对照品溶液与供试品溶液各 20 μl，分别注入液相色谱仪进行检测，记录色谱图，按外标法计算，即得。

2.2.2 颗粒粒度分布的测试方法

根据 ChP 2020 粒度分布测试法第二法（筛分法）对制备的 **2** 颗粒进行粒度分析测试。照 ChP 2020 对于颗粒剂粒度的要求，保留在 1 号筛（2 000 μm）及通过 5 号筛（180 μm）的颗粒总和不超过颗粒总重的 15%。为详细分析不同批次颗粒间的粒径差异，测试所用筛网分为药典 1 号筛（2 000 μm）、2 号筛（850 μm）、3 号筛（355 μm）、4 号筛（250 μm）和 5 号筛（180 μm），测试时间为 10 min，对每层筛网测定前后的质量进行称定，计算每层筛网颗粒的保留比。将通过 5 号筛（180 μm）的细粉占总颗粒的比例定义为细粉率；将通过 2 号筛并保留在 4 号筛（即 250 ～ 850 μm）之间的颗粒作为目标颗粒，计算其占总颗粒的比例，通过严格控制此范围内颗粒比例，以期获得更均匀的颗粒分布和含量均匀度。

2.3 试验设计方法及结果分析

2.3.1 试验设计与结果[13—14]

本试验设计旨在研究 **2** 颗粒剂顶喷制粒工艺的 CPPs（雾化压力 *A* 和喷液速度 *B*）与工艺指标（收率 Y_1，指通过 1 号筛的合格颗粒占理论量的比值）及 CQAs（含量 Y_2、细粉率 Y_3 和目标颗粒收率 Y_4）的相关性，并通过试验数据分析确定最优的工艺参数组合。所有研究批次的处方组成均为 **1**、**3**、蔗糖，处方比例分别为 15.1%、13.9%及 71.0%，试验批量为 2 kg，其他工艺参数见表 6。利用 Design Expert 10 软件对雾化压力和喷液速度进行中心复合设计（CCD），CCD 的响应值见表 7。

表 6　其他工艺参数的设定值

Tab.6　Settings of Other Process Parameters

工艺参数	设定值
进风温度/℃	65
物料温度/℃	40～45
进风量/$m^3 \cdot h^{-1}$	55～70
喷嘴尺寸/mm	1.2
滤袋孔径/μm	5
反吹间隔时间/s	5
反吹间隔压力/kPa	150

表 7　CCD 的因素及结果

Tab.7　Independent Variables and Results of CCD

编号	*A*/kPa	*B*/g·min^{-1}	Y_1/%	Y_2/%	Y_3/%	Y_4/%
1	80	19.5	87.0	94.7	2.9	65.7
2	100	18.5	97.2	94.1	2.2	71.8
3	100	18.5	98.7	96.5	3.0	81.4
4	100	18.5	97.7	94.1	1.8	81.6
5	80	17.5	98.3	94.5	2.0	82.6
6	80	18.5	96.4	94.3	1.4	74.8
7	100	17.5	97.4	94.1	3.2	79.2
8	100	18.5	97.9	97.1	5.0	82.6
9	120	19.5	87.0	94.7	1.2	57.2
10	100	19.5	86.0	96.1	6.2	76.3
11	120	18.5	97.7	94.0	8.5	69.5
12	100	18.5	98.2	94.3	3.6	84.0
13	120	17.5	96.5	94.0	10.4	76.0

2.3.2 工艺收率结果分析及回归模型

利用 Design Expert 10 软件进行数据分析，所得工艺收率拟合方程为 Y_1=97.75－0.083*A*－5.37*B*+0.45*AB*－0.22A^2－5.57B^2，该模型的显著性检验结果为 *P*<0.000 1，具有统计学意义；失拟项的 *P* 值为 0.129 2，表明模型可接受，其中 r^2=0.983 9，r_{adj}^2=0.972 4，提示模型拟合度高。收率回归模型的方差分析表明，变量 *B* 及其二次项 B^2 的 *P* 值均小于 0.001，表明喷液速度对于收率的影响十分显著，而雾化压力以及其与喷液速度的交互作用影响较小。

2.3.3 **1** 含量结果分析

统计结果显示，变量 *A* 与变量 *B* 对 **1** 含量测定结果无显著影响（由表 7 可见，各试验组的含量结果为 94%～97%），可证明在设定的工艺范围中，含量结果均符合要求。

2.3.4 细粉率结果分析及回归模型

通过数据分析及模型优化，所得细粉率的拟合方程为 Y_3=3.40+3.65*A*+1.98A^2，该模型的显著性检验 *P*<0.000 1，具有统计学意义；失拟项的 *P* 值为

0.078 4，表明模型可接受，其中 r^2=0.908 1，r_{adj}^2=0.889 7，提示模型拟合度可接受。方差分析表明，变量 *A* 的 *P* 值小于 0.001，表明雾化压力单因素对于细粉率影响显著，而喷液速度对于细粉率无影响，且与雾化压力之间无交互作用。

2.3.5 目标颗粒收率结果分析及回归模型

利用 Design Expert 10 软件进行数据分析，目标颗粒收率的拟合方程为 Y_4=83.09－1.40*A*－5.80*B*－1.93*AB*－3.55A^2－9.85B^2，该模型的显著性检验 *P*<0.000 1，具有统计学意义；失拟项的 *P* 值为 0.062 0，表明模型可接受，其中 r^2=0.966 4，r_{adj}^2=0.945 2，提示模型拟合度高。方差分析表明，变量 *B* 及其二次项 B^2 的 *P* 值均小于 0.001，表明喷液速度对于目标颗粒收率的影响显著，而雾化压力以及其与喷液速度的交互作用影响较小。

2.4 操作空间的建立

为了满足颗粒剂的质量需求及商业生产的效率，将优化目标定为工艺收率不低于 95%，**1** 含量不低于 94%，细粉率不高于 10%，目标颗粒收率不低于 60%，各指标的响应面分析图见图 1 。

通过叠加图（overlay plot）分析，确定 CPPs 的设计空间（图 2 中阴影区域）和优化后的操作空间（图 2 中斜线阴影部分）为：雾化压力 80 ～ 120 kPa，喷液速度为 17.5 ～ 18.5 g/min。

2.5 优选工艺参数的验证性试验

根据设计空间及商业生产效率最大化的需求，将优选的工艺参数定为雾化压力 100 kPa，喷液速度 18.5 g/min。在此工艺参数条件下，完成 3 批（每批规模 2 kg）的验证性试验，试验结果见表 8。可见实际值与预测值结果接近，且均能满足收率、含量和粒度分布的要求。

表 8 优化工艺参数的验证性试验结果 /%

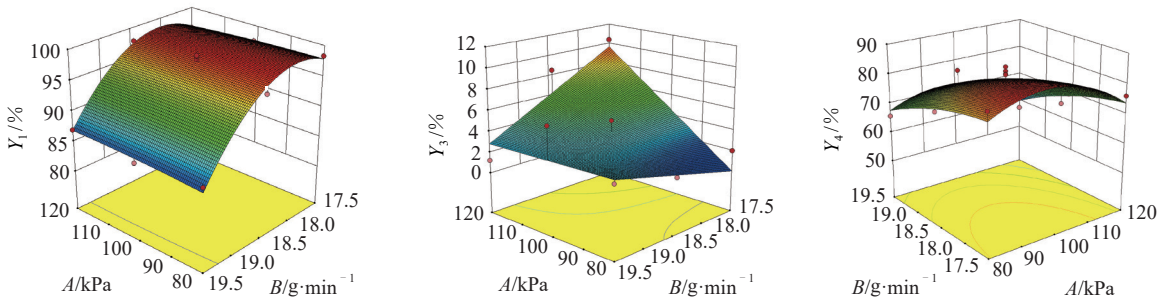
Tab.8 Results of Validation Experiments for the Optimized Process Parameters/%

编号	工艺收率	含量	细粉率	目标颗粒收率
预测值	97.7	94.8	3.4	83.1
实测值（*n*=3）	98.4±0.35	95.2±0.35	3.37±2.07	81.5±4.27
偏差	0.71	0.42	－0.88	－1.93

3 讨论

为了提高难溶性药物 **1** 的溶解度和生物利用度、达到快速止痛的目标，本研究首先将药物 **1** 与 **3** 制成 **2** 的溶液，再通过流化床顶喷至蔗糖丸芯上，最终制成具有高溶解性的 **2** 颗粒剂。该工艺将药物共晶成盐、制粒及干燥 3 个步骤合并完成，更为简单高效，同时避免了使用有机溶剂和剧烈的合成反应条件，更为绿色环保和安全。但该工艺本身具有一定的技术挑战性，易引起制粒工艺过程中的塌床或结块以及原料损失等问题，因此需要通过科学的研究手段，建立稳健的工艺参数范围，以确保产品在研发以至生产的各个阶段顺利完成。

而 QbD 理念作为制药行业领先的质量控制理念，可有效提升产品研发阶段的质量和风险控制能

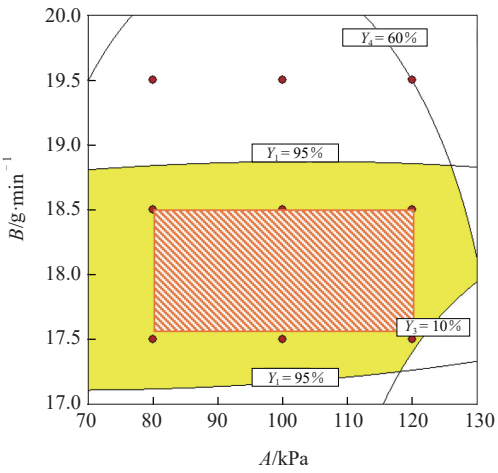


a b c

a：工艺收率的响应面分析图，b：细粉率的响应面图，c：目标颗粒收率的响应面图。

图 1 各指标的响应曲面分析图

Fig.1 Response Surface Analysis Plots



阴影部分：设计空间；斜线阴影部分：操作空间。

图 2　顶喷制粒工艺关键工艺参数的设计空间和优化的操作空间

Fig.2　Design Space and the Optimized Operation Range of CPPs of Top Spray Granulation

力，进而延展至产品商业化的质量控制。本研究前瞻性地使用 QbD 理念贯穿 **2** 颗粒的研发过程，结合风险评估，对产品质量具有高风险的工艺因素进行了试验设计，建立起工艺参数的设计空间，并选取优化的工艺参数，完成验证性试验，结果表明建立的设计空间可靠，不同批次重复性好，产品收率均大于 95%，**1** 含量大于 94%，颗粒粒度分布满足内控要求。同时在试验阶段建立的设计空间可为该产品在生产规模的放大提供良好的工艺基础。

参考文献：

[1] 李晓洁, 王崇静, 梁月琴, 等. 布洛芬剂型研究进展[J]. 中国实用医药, 2014, **9**(18): 262-263.

[2] GARCÍA-ARIETA A, GORDON J, POTTHAST H. On the biopharmaceutics classification system biowaiver of ibuprofen [J]. *J Pharm Sci*, 2015, **104**(8): 2429-2432.

[3] CATTANEO D, CLEMENTI E. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen arginine [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2010, **5**(4): 239-245.

[4] CAJARAVILLE J P. Ibuprofen arginate for rapid-onset pain relief in daily practice: a review of its use in different pain conditions [J]. *J Pain Res*, 2021, **14**: 117-126.

[5] 董雪伶, 徐砚珂, 李振志. L-精氨洛芬的制备[J]. 中国医药工业杂志, 2002, **33**(2): 58-59.

[6] GAZZANIGA A, GIANESELLO V, STROPPOLO F, *et al*. Pharmaceutical composition with analgesic activity: US, 4834966 [P]. 1989-05-30.

[7] OJARINTA R, LERMINIAUX L, LAITINEN R. Spray drying of poorly soluble drugs from aqueous arginine solution [J]. *Int J Pharm*, 2017, **532**(1): 289-298.

[8] TODARO V, HEALY A M. Development and characterization of ibuprofen co-crystals granules prepared via fluidized bed granulation in a one-step process – a design of experiment approach [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**(2): 292-301.

[9] 苏　娴, 高云佳. QbD理念在药品研发中的应用[J]. 中国医药导报, 2017, **14**(29): 178-180.

[10] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Pharmaceutical Development Q8(R2) [EB/OL]. (2009-08) [2022-04-03]. https://database. ich. org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline. pdf.

[11] YU L X, AMIDON G, KHAN M A, *et al*. Understanding pharmaceutical quality by design [J]. *AAPS J*, 2014, **16**(4): 771-783.

[12] XIAO N, HUANG H, LI Y, *et al*. Multiple failure modes analysis and weighted risk priority number evaluation in FMEA [J]. *Eng Fail Anal*, 2011, **18**(4): 1162-1170.

[13] 黄韵然, 卢克伟, 陈　玲, 等. 盐酸伪麻黄碱/盐酸非索非那定复方缓释胶囊的研究. Ⅰ. 基于QbD理念的处方优化[J]. 中国医药工业杂志, 2016, **47**(4): 419-423.

[14] 张国松, 李东勲, 胡鹏翼, 等. 基于QbD理念的替米沙坦氨氯地平双层片制备工艺研究[J]. 中国医药工业杂志, 2017, **48**(12): 1758-1765.