

药用辅料二氧化硅生产工艺稳定性评价策略与分析

王晓锋^{1,2}, 张靖^{1,2}, 王会娟^{1,2}, 王露露^{1,2}, 张媛媛³, 杨锐^{1,2*}, 杨会英^{1,2*} (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 国家药品监督管理局药用辅料质量研究与评价重点实验室, 北京 100050; 3. 德国普优米德有限两合公司北京代表处, 北京 100027)

摘要 目的: 基于同等重要的质量标准指标和功能性相关指标, 提出生产工艺稳定性评价策略作为药用辅料质量控制的一种新方法。方法: 首先测定了A、B厂家共14批次二氧化硅的质量标准指标(干燥失重、炽灼失重、酸碱度和含量)和功能性相关指标(引湿性、比表面积、粒度和粒度分布)。然后, 通过生产工艺稳定性评价策略获得质量标准指标稳定性差值(PQ)和功能性相关指标稳定性差值(PF)。结果: A厂家和B厂家二氧化硅的PQ值分别为31.1%和58.1%, PF值分别为15.6%和50.0%。结论: 通过比较2个厂家的PQ值和PF值的大小, 可以反映特定生产厂家对产品杂质控制效果的好坏和对功能性指标控制与否以及控制要求的差异, 从而全面反映特定企业对其产品生产工艺稳定性的控制。PQ值和PF值为监测二氧化硅生产工艺稳定性提供了一种全面有效的方法, 可为其他药用辅料生产工艺稳定性监测提供参考。

关键词: 生产工艺稳定性评价策略; 二氧化硅; 质量标准指标; 功能性相关指标

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)09-1001-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.09.003

Process Stability Evaluation Strategy and Analysis of Pharmaceutical Excipients Silicon Dioxide

Wang Xiaofeng^{1,2}, Zhang Jing^{1,2}, Wang Huijuan^{1,2}, Wang Lulu^{1,2}, Zhang Yuanyuan³, Yang Rui^{1,2*}, Yang Huiying^{1,2*} (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, Beijing 100050, China; 3. Proumid GmbH & Co. KG, Beijing 100027, China)

Abstract Objective: Based on the equally important quality standard items and functionality-related characteristics, to put forward a process stability evaluation strategy as a new method for the process stability control of pharmaceutical excipients. **Methods:** Firstly, the quality standard items (loss on drying, ignition loss, pH and content) and functionality-related items (moisture absorption, specific surface area, particle size, and particle size distribution) of a total of 14 batches of silica from manufacturers A and B were determined. Subsequently, the quality standard items stability difference (PQ) and functionality-related characteristics stability difference (PF) were obtained by the process stability evaluation strategy. **Results:** The PQ values of silica of manufacturers A and B were 31.1% and 58.1%, and the PF values were 15.6% and 50.0%, respectively. **Conclusion:** By comparing PQ values and PF values of two manufacturers, it could reflect the quality of product

作者简介: 王晓锋 Tel: (010) 67095126; E-mail: wangxiaofeng@nifdc.org.cn

通信作者: 杨锐 Tel: (010) 67095720; E-mail: yangr@nifdc.org.cn

杨会英 Tel: (010) 67095271; E-mail: yanghuiying@nifdc.org.cn

impurity control effect of specific manufacturers, the control of functionality-related characteristics and the difference in control requirements, so as to fully reflect the process stability control of specific manufacturers on their products. The PQ value and PF value provide a comprehensive and effective method for monitoring the process stability evaluation of silica, which can provide a reference for the process stability evaluation monitoring of other pharmaceutical excipients.

Keywords: process stability evaluation strategy; silicon dioxide; quality standard items; functionality-related characteristics

仿制药质量和疗效一致性评价（简称仿制药一致性评价）研究的核心是药物制剂的处方和工艺^[1]，而辅料是药物制剂的重要组成部分，占总制剂质量的1%~99%^[2]，批间辅料的质量差异会直接影响制剂的质量、稳定性和疗效。因此，辅料生产工艺稳定性在仿制药一致性评价研究中具有特殊意义，不仅能保障获得质量稳定的制剂产品，而且对药物的成功开发和生产也至关重要。^[1]

药用辅料二氧化硅是一种流动性好、纯度高、生物相容性优异的白色粉末，具有粒径小，比表面积大等特点^[3]，主要用作助流剂^[4]、抗粘剂^[5]和吸附剂^[6]，可有效提高药物制剂尤其是片剂的质量和药品性能^[3,7]。此外，二氧化硅也具有可调节的表面或孔隙形态结构以及丰富的功能性，备受医学领域众多研究者的关注^[8]。《中华人民共和国药典》（简称《中国药典》）2020年版四部^[9]二氧化硅质量标准中规定通过性状、鉴别、检查（酸碱度、氯化物、硫酸盐、干燥失重、炽灼失重、铁盐、重金属和砷盐）和含量测定等项目来检测二氧化硅的质量，但是上述检测结果只能反映二氧化硅的最低合格水平，缺乏对二氧化硅功能性指标，如粒度、比表面积等的控制，无法全面反映二氧化硅的质量。重要的是，二氧化硅在口服固体仿制药使用频率高，是使用频率最高的TOP10药用辅料之一，不同批次产品质量的稳定性对仿制药一致性评价具有重要影响。因此，需要建立一种有效、可靠的检测策略和方法来反映二氧化硅的相关质量信息，以确保其质量稳定。

在文献中广泛报道的研究稳定性评价的常用策略是相似度分析^[10-12]，它是药用辅料生产工艺稳定性的主要评估工具。但是，这些研究主要是以功能性指标代表所有质量指标进行稳定性评价，实验结果不同程度地表明，大多数药用辅料质量存在差异。虽然所采用的方法从功能性角度提高了对药用

辅料的质量评价，对药用辅料分析具有重要意义，但是这些评价结果只能对某一特定药用辅料功能的提高提出一个宏观的概念，而对药用辅料的实际改进是不够的。评价方法不仅要注重对药用辅料功能的评价，而且要指导药用辅料质量的提高^[13]。因此，在进行质量稳定性评价时，应将构成药用辅料质量的所有属性分为两部分：（1）包括在《中国药典》质量标准中的属性，定义为质量标准指标；

（2）影响药用辅料功能的属性，定义为功能性相关指标，综合产品批次间的质量标准指标和功能性相关指标差异反映制造商原料投入和生产过程的差异。对于二氧化硅而言，质量标准指标包括干燥失重、炽灼失重、酸碱度和含量，其他半定量质量标准指标无法用于评价产品质量稳定性差异，不予采用；功能性相关指标包括引湿性^[3,14]、比表面积^[3,15]、粒度和粒度分布^[3,14]。

前期通过国家药品抽检了解到全国使用二氧化硅辅料的有65家药品生产企业，其中有2个二氧化硅生产厂家的产品市场占比95%，因此，本研究收集了这2个生产厂家共14批次样品，并将这些批次二氧化硅的质量标准指标差异和功能性相关指标差异进行整合，对其生产工艺稳定性进行整体评价，评价结果会对生产企业具有指导意义，以提高产品生产工艺稳定性，适应仿制药一致性评价发展的要求。

1 材料

1.1 仪器

酸度计（S40K，梅特勒-托利多集团）；马弗炉（MFLC-16/12T，天津市泰斯特仪器有限公司）；激光粒度分布仪（Bettersize2600，丹东百特仪器有限公司）；高通量动态水蒸气吸附仪（SPS11-10U，Proumid Gmb H&Co. KG）；全自动比表面积孔径分析仪（JW-BK200C，北京精微高博科学技术有限公司）；粉体综合特性测试仪

(BT1000, 丹东百特仪器有限公司)。

1.2 试剂

二氧化硅样品(生产厂家A, 编号A1~A7; 生产厂家B, 编号B1~B7), 氢氟酸(国药集团化学试剂有限公司, 分析纯), 硫酸(国药集团化学试剂有限公司, 分析纯)。

2 实验方法

参考《中国药典》2020年版^[9]以及相关文献资料对其进行测定, 实验方法具体如下:

2.1 干燥失重

取二氧化硅2.0 g, 在145 °C干燥2 h, 测定减失的重量。

2.2 炽灼失重

取干燥失重项下遗留的供试品1.0 g, 精密称定, 在1000 °C炽灼1 h, 测定减失重量。

2.3 酸碱度

取二氧化硅1 g, 加水20 mL, 振摇, 滤过, 取续滤液测定。

2.4 含量

取二氧化硅1 g, 精密称定, 置已在1000 °C下炽灼至恒重的铂坩埚中, 在1000 °C下炽灼1 h, 取出, 放冷, 精密称定, 将残渣用水润湿, 滴加氢氟酸10 mL, 置水浴上蒸干, 放冷, 继续加入氢氟酸10 mL和硫酸0.5 mL, 置水浴上蒸发至近干, 移至电炉上缓缓加热至酸蒸气除尽, 在1000 °C下炽灼至恒重, 放冷, 精密称定, 测定减失的重量。

2.5 引湿性

在环境温度为(25 ± 1) °C条件下, 采用高通量动态水蒸气吸附仪测定, 参数设置为相对湿度环境80%, 测定样品的水吸附量。

2.6 比表面积

采用全自动比表面积孔径分析仪测定。取约0.1 g样品置于内壁干燥洁净的样品管中并加入芯棒, 采用加热真空脱气法在200 °C真空脱气2 h后冷却至室温, 称重。将脱气后的样品及管样装于分析站, 放上含液氮的杜瓦瓶, 进入实验。参数设置: 投气量(kPa)第1阶段12, 第2阶段10, 第3阶段14, 第4阶段10; 绝对压力区间(kPa)第1阶段5, 第2阶段30, 第3阶段98, 第4阶段101。

2.7 粒度和粒度分布

使用激光粒度分布仪测定, 取适量待测粉末, 置于湿法进样器中, 介质为水, 循环泵速为

1600 r · min⁻¹, 运行5 min, 遮光率为10%~15%, 二氧化硅折射率为1.544, 介质折射率为1.333, 采用D₅₀代表粒度, Span即为粒度分布。

2.8 生产工艺稳定性评价策略

各国药品监管部门对质量保证的核心要求之一均是要确保药品批次之间的质量稳定性, 以实现一致的疗效。该要求同样适用于药用辅料的质量保证。对于药用辅料生产工艺稳定性评价, 目前各国还没有发布统一的方法或指南。因此, 在药用辅料生产工艺稳定性评价的初始阶段, 考虑从辅料的质量标准指标和功能性相关指标稳定性评价入手是可行的。

针对上述情况, 提出了基于产品批间的质量标准指标和功能性相关指标稳定性的药用辅料生产工艺稳定性评价策略, 即将生产工艺稳定性评价划分为稳定性的2个维度: 质量标准指标稳定性差值(P_Q)和功能性相关指标稳定性差值(P_F)。 P_Q 和 P_F 分别是指同一厂家不同批次产品的质量标准指标稳定性差异和功能性相关指标稳定性差异。

生产工艺稳定性评价定量计算^[13]中, 根据式(1)对不同指标进行均质, 得到最终的稳定性结果, 以说明质量标准指标和功能性相关指标在辅料生产工艺稳定性评价中的同等重要性。

$$P_{Q/F} = (\sum_{i=1}^n P_i + P_2 + \dots + P_i) / n \dots \dots (1)$$

式中, $P_{Q/F}$ 是质量标准指标/功能性相关指标稳定性差值; P_i 是指单个指标的稳定性差异; n 为指标的个数。

本研究采用数理统计的方法, 将“稳定性差值”的结果定义为“ P_i ”, 采用相对极差计算, 计算公式如式(2):

$$P_i = \frac{(X_{\max} - X_{\min})}{\bar{X}} \times 100\% \dots \dots (2)$$

式中, X_{\max} 是相应指标的最大测量结果; X_{\min} 是相应指标的最小测量结果; \bar{X} 是相应指标的测量结果平均值。

3 结果

3.1 质量标准指标和功能性相关指标检测结果

2个厂家共14批次二氧化硅的质量标准指标和功能性相关指标的测定结果如表1所示。根据《中国药典》2020年版^[9]中二氧化硅的质量标准, 所有测试样品的4个质量标准指标均符合要求。

表1 二氧化硅的质量标准指标和功能性相关指标检测结果

编号	质量标准指标				功能性相关指标			
	干燥失重 /%	炽灼失重 /%	酸碱度	含量 /%	引湿性 /%	比表面积 / (m ² · g ⁻¹)	D ₅₀ / μm	Span
A1	2.7	3.7	6.4	99.4	10.0	209	20.0	1.8
A2	3.3	4.4	6.4	99.3	11.0	213	18.4	1.9
A3	1.6	4.0	6.2	99.4	9.7	217	19.3	1.8
A4	1.5	3.7	6.2	99.3	9.5	213	20.5	1.8
A5	2.7	2.8	6.2	99.2	9.0	188	19.1	1.9
A6	2.5	2.8	6.2	99.3	9.0	203	20.0	1.8
A7	3.1	4.6	6.2	99.2	9.8	208	20.1	1.8
B1	3.1	5.3	6.5	99.6	16.8	332	22.6	1.9
B2	2.5	4.9	6.1	99.3	9.0	163	18.0	1.4
B3	3.2	4.7	6.0	99.2	9.5	172	18.8	1.4
B4	0.4	6.9	5.8	99.5	17.6	357	23.1	2.0
B5	0.1	6.5	5.9	99.4	15.2	316	23.5	1.9
B6	3.0	4.3	6.5	99.5	14.8	282	22.4	1.8
B7	3.6	3.8	5.4	99.5	15.2	294	18.9	2.2

3.2 基于质量标准指标和功能性相关指标的稳定性评价

根据“2.8”项的生产工艺稳定性评价策略,按照式(2)计算 P_i ,根据式(1)计算 P_Q 和 P_F 。A和B厂家的 P_Q 和 P_F 如表2和表3所示。A和B厂家二氧化硅的 P_Q 值分别为31.1%和58.1%, P_F 值分别为15.6%和50.0%。2个厂家的 P_Q 和 P_F 值均较大,说明2个厂家产品的生产工艺稳定性均有提升空间。但就2个厂家进行比较,A厂家的 P_Q 和 P_F 值均显著小于B厂家的 P_Q 和 P_F 值,说明A厂家产品的生产工艺稳定性相对较好,而且A厂家的 P_F 值最小,说明对产品批间功能性相关指标的稳定性控制较好,表明生产企业关注了产品的功能性指标并进行控制,以保障终产品功能的稳定性。同时,通过表2和表3中各指标的稳定性差异不难看出,B厂家产品的干燥失重、引湿性、比表面积和Span的稳定性差异是造成其 P_Q 值和 P_F 值显著偏大的原因。二氧化硅具有多

孔结构、比表面积大,因此,容易吸收环境中的水分。如果产品保存不当或生产过程中对比表面积不进行控制,均可能造成不同批次产品干燥失重结果差异显著的现象。

令人意外的是,2个厂家的 P_Q 值均大于 P_F 值,也就是说2个厂家产品的质量标准指标差异均大于功能性相关指标差异。 P_Q 值显示了不同厂家对原料选择 and 产品质量控制要求的差异,反映了特定企业对其产品质量标准指标的控制。自2015年国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号),其中将提高仿制药质量作为五大改革目标之一,全面开启了仿制药一致性评价工作。截至目前,仿制药一致性评价工作已如火如荼地进行了约8年时间,随着研究的不断深入,药用辅料功能性相关指标稳定性越来越受到重视,但是保障辅料质量标准指标的稳定性不应该被忽视。质量标准指标的稳定性是验证生产工艺稳

定的基础。

采用生产工艺稳定性评价方法建立了二氧化硅的质量标准指标稳定性和功能性相关指标稳定性2个评价维度,揭示了不同厂家影响产品质量的因素。根据生产工艺稳定性评价结果进行调整和优化,可以降低辅料批间差异。简而言之, P_Q 值一般能反映不同厂家对产品杂质控制效果的好坏。 P_F 值

结果显示了不同厂家对功能性指标控制与否以及控制要求的差异。二者全面反映了特定企业对其产品生产工艺稳定性的控制。 P_Q 值或 P_F 值较高的生产企业应提高生产链各环节的质量控制要求,也应关注造成样品之间质量标准指标和功能性相关指标差异的问题,特别是关键工艺参数稳定性方面。

表2 A、B厂家的 P_Q 值

生产厂家	一致性差值 /%				P_Q
	干燥失重	灼灼失重	PH	含量	
	P_1	P_2	P_3	P_4	
A	72.4	48.5	3.2	0.2	31.1
B	154.1	59.6	18.2	0.4	58.1

表3 A、B厂家的 P_F 值

生产厂家	一致性差值 /%				P_F
	引湿性	比表面积	D_{50}	Span	
	P_1	P_2	P_3	P_4	
A	20.7	13.8	21.7	6.1	15.6
B	61.2	70.9	26.1	41.8	50.0

4 讨论

本研究提出并描述了药用辅料的生产工艺稳定性评价策略,该策略可以指导辅料生产企业控制其产品的生产工艺稳定性,而不是仅仅侧重功能的稳定性。以二氧化硅为例,对其质量标准指标和功能性相关指标进行测定,再根据质量标准指标和功能性相关指标结果,得到 P_Q 值和 P_F 值。 P_Q 值与杂质残留有关, P_F 值与功能性指标的控制有关,这些结果都有助于指导生产过程,以确保辅料批间质量的稳定性。如果可收集到更多厂家的样品,可以对不同厂家的样品进行主成分分析,再以主成分的贡献率乘以主成分得分可构建综合评价函数,对不同厂家产品的批间质量稳定性进行客观排序。评价结果较好的厂家应继续实行严格的稳定性控制,以保持产品质量。评价结果较差的生产企业应在生产过程

中对原料选择、工艺参数等多个因素进行更好的控制,以提高产品质量的批间稳定性。总的来说,生产工艺稳定性评价策略的实施有助于提高整个市场中药用辅料二氧化硅质量的批间稳定性,促进二氧化硅产品质量升级,从而支持制剂高质量发展。

参考文献:

- [1] 何仲贵. 药用辅料在仿制药质量和疗效一致性评价中的作用[J]. 中国食品药品监管, 2018, 176(9): 44-46.
- [2] Dave VS, SD Saoji, NA Raut, et al. Excipient Variability and Its Impact on Dosage Form Functionality[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2015, 104(3): 906-915.
- [3] Gao Y, Y Zhang, Y Hong, et al. Multifunctional Role of Silica in Pharmaceutical Formulations[J]. AAPS Pharm Sci

- Tech, 2022, 23 (4) : 1-10.
- [4] MüllerA-K, J Ruppel, C-P Drexel, et al. Precipitated silica as Flow Regulator[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 34 (4-5) : 303-308.
- [5] Min J, S Baek, P Somasundaran, et al. Anti-Adhesive Behaviors between Solid Hydrate and Liquid Aqueous Phase Induced by Hydrophobic Silica Nanoparticles[J]. *Langmuir*, 2016, 32 (37) : 9513-9522.
- [6] Chirsty AA, P Sivarukshy. Comparison of Adsorption Properties of Commercial Silica and Rice Husk Ash (RHA) Silica: A Study by NIR Spectroscopy[J]. *Open Chemistry*, 2021, 19 (1) : 426-431.
- [7] 门靖, 贾玮, 王伟, 等. 药用辅料二氧化硅在医药制剂中的应用研究进展[J]. *有机硅材料*, 2018, 32 (5) : 416-420.
- [8] Sun WJ, A Aburub, CC Sun. A Mesoporous Silica Based Platform to Enable Tablet Formulations of Low Dose Drugs by Direct Compression[J]. *Int J Pharm*, 2018, 539 (1-2) : 184-189.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 580.
- [10] 张孝娜, 孙会敏, 王珏, 等. 羧甲基纤维素钠质量一致性评价及性能参数智能可视化研究[J]. *药学报*, 2020, 55 (8) : 1923-1931.
- [11] 刘威, 李三鸣, 杨白雪, 等. 国产羟丙基纤维素L-11批间重现性及其在一致性评价中的意义[J]. *沈阳药科大学学报*, 2020, 37 (9) : 778-788.
- [12] Wang H, M Chen, J Li, et al. Quality Consistency Evaluation of Kudiezi Injection Based on Multivariate Statistical Analysis of the Multidimensional Chromatographic Fingerprint[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2020, 177 (1) : 112868.
- [13] Zhao A, L Xiao, S Chen, et al. Comprehensive Quality Consistency Evaluation Strategy and Analysis of Compound Danshen Tablet[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 219 (13) : 114951.
- [14] Ono T, E Yonemochi. Evaluation of the Physical Properties of Dry Surface-modified Ibuprofen Using a Powder Rheometer (FT4) and Analysis of the Influence of Pharmaceutical Additives on Improvement of the Powder Flowability[J]. *Int J Pharm*, 2020, 579 (7) : 1-10.
- [15] Sharma R, G Setia. Enhancing Flowability of Fine Cohesive Active Pharmaceutical Ingredients[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47 (7) : 1140-1152.

(收稿日期 2023年4月3日 编辑 肖妍)