

基于质量源于设计 (QbD) 理念的苍术挥发油内切式匀浆法包合工艺研究

彭帮贵, 余欣彤, 汪凯东, 邓桂海, 刘权震, 林荣楷, 陈江平*

广东一方制药有限公司 广东省中药配方颗粒企业重点实验室, 广东 佛山 528244

摘要: **目的** 基于质量源于设计理念优化苍术挥发油内切式匀浆法的包合工艺。**方法** 以包合物收得率、苍术素包合率为指标, 应用失效模型与效应分析法对影响综合评分的因素进行风险评估。采用 Plackett-burman design 设计法对潜在关键工艺参数做进一步优化, 中心复合设计试验考察交互作用。构建苍术挥发油内切式匀浆法包合工艺设计空间, 对设计空间进行验证。**结果** 具有潜在影响的关键工艺参数为剪切转速、剪切时间、包合温度、 β -环糊精用量、水用量。剪切转速、 β -环糊精与挥发油质量比对综合评分影响较为显著。剪切转速对包合物收得率具有显著性影响 ($P < 0.01$), 而 β -环糊精与挥发油质量比对苍术素包合率有显著性影响 ($P < 0.01$)。剪切转速和 β -环糊精与挥发油质量比的交互作用对包合物收得率、苍术素包合率的影响均不显著。操作空间为剪切转速 4 300~4 450 r/min, β -环糊精与挥发油质量比为 11:1~12:1, 验证结果实测值和预测值接近。**结论** 优选的苍术挥发油内切式匀浆法包合工艺稳定可行, 为苍术挥发油包合物的工业化生产提供参考。

关键词: 苍术挥发油; 内切式匀浆法; 包合工艺; 质量源于设计理念; Plackett-Burman 设计; 中心复合设计; 设计空间

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)06-1360-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.06.009

Inclusion process of internal homogenate method for *Atractylodis Rhizoma* volatile oil based on QbD concept

PENG Bang-gui, YU Xin-tong, WANG Kai-dong, DENG Gui-hai, LIU Quan-zhen, LIN Rong-kai, CHEN Jiang-ping

Guangdong Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Formula Granule, Guangdong Yi Fang Pharmaceutical Co., Ltd., Foshan 528244, China

Abstract: **Objective** To optimize inclusion process of *Atractylodis Rhizoma* volatile oil based on the concept of quality by design (QbD). **Methods** Yield of inclusion and the inclusion rate of atractylone were taken as indicators. Risk assessments of factors that affect the comprehensive score were conduct by FMEA. PBD test was used to further optimize the selected key process parameters, and CCD test was used to investigate the interaction. The design space for inclusion process of internal homogenate method of *Atractylodis Rhizoma* volatile oil was established, and then was verified. **Results** The key process parameters with potential impact include shear speed, shear time, inclusion temperature, β -cyclodextrin dosage, and water dosage. The shear speed had a significant effect on the yield of inclusion compound ($P < 0.01$). The mass ratio of β -cyclodextrin to volatile oil had a significant effect on the inclusion rate of atractylone ($P < 0.01$). The interaction between shear speed and the mass ratio of β -cyclodextrin and volatile oil had no significant effect on the yield of inclusion compound and the inclusion rate of atractylone. The operating space is 4 300 — 4 450 r/min for shear speed, the mass ratio of β -cyclodextrin to volatile oil was 11:1 — 12:1, and the measured value of validation results was close to the predicted value. **Conclusion** The optimized internal homogenate method for inclusion of *Atractylodis Rhizoma* volatile oil is stable and feasible, which can provide reference for the industrial production of *Atractylodis Rhizoma* volatile oil inclusion compounds.

Key words: *Atractylodis Rhizoma* volatile oil; internal homogenate method; inclusion process; concept of quality by design; Plackett-Burman design; central composite design; design space

收稿日期: 2023-02-15

基金项目: 佛山市核心技术攻关项目 (1920001000378)

作者简介: 彭帮贵, 男, 本科, 从事中药配方颗粒制剂工艺研究。E-mail: 1280194105@qq.com

*通信作者: 陈江平, 男, 本科, 从事中药制剂工艺与质量控制研究。E-mail: 952525676@qq.com

苍术为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. 或北苍术 *A. chinensis* (DC.) Koidz. 的干燥根茎^[1], 主要药效成分为挥发油类、黄酮类、有机酸类、多糖类等, 其中挥发油的主要成分为苍术素、苍术酮、茅术醇、桉叶醇等^[2-4]。曾文雪等^[5]采用饱和溶液法制备苍术挥发油包合物, 挥发油利用率均值为 85.1%, 但包合时间过长; 孙兆妹等^[6]采用超声法制备苍术挥发油包合物, 包合率较低, 不利于实现工业化; 王颖等^[7]采用研磨制备苍术挥发油包合物, 相对简便高效, 但对设备要求较高。近年来, 饱和溶液法、超声法、冷冻干燥法等方法普遍适用于实验室制备包合物, 在一定程度上会对产品的规模化生产造成阻碍, 但研磨法、内切式匀浆法恰恰适用于产业化生产模式。内切式匀浆法采用定转子结构, 其构造简单, 成本低; 能够使物料在剪切效应、离心效应、摩擦效应等协同作用下在较短时间内实现包合, 具有包合率高、节能增效、稳定可行的优点^[8]。质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念, 强调产品的质量无法通过检验赋予的, 而是产品的研发设计决定了产品的最终质量^[9]。基于此, 制药企业应将中药制剂的质量控制与制剂工艺进行必要结合, 在产品研发设计过程中从“人、机、料、法、环”5 个方面进行风险评估^[9]; 采用 Plackett-Burman Design (PBD)、中心复合设计 (CCD) 等方法构建工艺-质量关系模型^[10]; 以“空间”替代“点”, 建立设计空间, 确定适当的控制策略^[11]。将 QbD 理念推广应用于实际生产中, 能够有效提高工艺的灵活性和稳定性, 对实现中药制剂产品质量的稳定性和均一性具有较大的实际应用价值^[12]。本研究引入质量源于设计理念, 对苍术挥发油内切式匀浆法包合工艺进行设计, 以包合物收得率、苍术素包合率为关键质量属性 (CQAs), 采用失效模式与效应分析法对包合过程存在的风险进行评估, 运用 Plackett-Burman 试验筛选关键工艺参数 (CPPs), 联用 CCD 试验对工艺进一步优化, 建立苍术挥发油内切式匀浆法包合工艺的数学模型和设计空间, 为提高苍术挥发油的质量稳定性和苍术挥发油包合物的工业化生产提供参考。

1 仪器与材料

Waters Arc 型高效液相色谱仪 (美国 Waters 公司), Milli-Q Direct 型超纯水系统 (德国 Merck 公司), XP26 型百万分之一天平、ME204E 型万分之一天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司), B-290 型喷雾

干燥仪 (瑞士 Buchi 公司), JRJ300-S 型数显高速剪切乳化机 (上海平轩科学仪器有限公司), DHG-9146A 型电热恒温鼓风干燥箱 (上海精宏实验设备有限公司), JJ2000B 型百分之一天平 (常熟市双杰测试仪器厂), KQ-500DE 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司)。

苍术素 (批号 111924-201806, 质量分数 99.50%) 购自中国食品药品检定研究院, β -环糊精 (批号 FH2106006) 购自孟州市华兴生物化工有限公司, 甲醇 (色谱纯), 水为超纯水, 其他试剂为分析纯。苍术挥发油, 含苍术素 5.84%, 批号 AC2112061, 由广东一方制药有限公司制备。

2 方法与结果

2.1 苍术素的 HPLC 法测定

2.1.1 色谱条件^[13] Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μ m); 流动相为甲醇-水 (79:21); 检测波长为 340 nm; 体积流量为 1.0 mL/min; 柱温为 30 $^{\circ}$ C。

2.1.2 对照品溶液的制备 取苍术素对照品适量, 精密称定, 置 15 mL 量瓶中, 用甲醇制成 652.930 6 μ g/mL 的对照品储备液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取包合物约 0.5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 20 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 (功率 250 W、频率 40 kHz) 20 min, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.1.4 线性关系考察 取苍术素对照品溶液适量, 置 5 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 逐级稀释成系列标准浓度, 进样测定。以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 进行线性回归。苍术素在 65.293 1~652.930 6 μ g/mL 的线性范围内线性良好, 回归方程为 $Y=8.0017X-252.7200$, $r=0.9992$ 。

2.1.5 精密度试验 取苍术素对照品储备液溶液, 连续进样 6 次, 记录苍术素的峰面积, 结果苍术素峰面积的 RSD 值为 1.41%。

2.1.6 重复性试验 取 6 份工艺验证 2 样品适量平行制备供试品溶液, 进样测定, 记录苍术素的峰面积, 计算得包合物中苍术素质量分数的 RSD 值为 1.63%。

2.1.7 稳定性试验 取工艺验证 2 样品适量, 制备供试品溶液, 分别在制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样测定, 记录苍术素的峰面积, 计算得峰面积的 RSD 值为 1.37%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.1.8 回收率试验 取工艺验证 2 样品包合物适量,精密称取 9 份,每份约 0.2 g,置具塞锥形瓶中,分为 3 组,分别精密加入 0.3918、0.8227、1.0447 mg 苍术素对照品,制备供试品溶液,进样测定,记录苍术素的峰面积,计算回收率,结果苍术素的平均加样回收率为 101.87%,RSD 值为 1.90%。

2.2 挥发油包合工艺

2.2.1 包合物制备^[14-15] 采用内切式匀浆法对苍术挥发油进行包合。取一定量的 β -环糊精于烧杯中,按比例加入一定量的水。按比例吸取一定量的苍术挥发油,与挥发油量 2/3 的无水乙醇混合均匀,加入上述包合体系,并将其置于高速剪切乳化机内,在一定的包合温度下,以一定的剪切转速剪切至规定时间,经喷雾干燥技术制备成包合物。

2.2.2 包合物收得率、苍术素包合率的测定^[16] 根据试验设计,精密称取一定量的 β -环糊精和挥发油,制备包合物,记录包合物质量,计算包合物收得率。测定挥发油和包合物中苍术素的质量分数,计算苍术素包合率。

包合物收得率=包合物质量/(β -环糊精加入量+挥发油加入量)

苍术素包合率=包合物中苍术素的质量/(挥发油加入量×挥发油中苍术素质量浓度×包合物收得率)

2.2.3 数据处理 考虑到指标具有不同数量级,故首先根据标准化公式(1)对各指标进行无量纲化处理, X_{ij} 表示第 j 项指标第 i 项评价项目的指标

值, Y_{ij} 表示相应指标值对应的标准化数据。然后根据归一化公式(2)计算第 j 项指标第 i 项评价项目指标值所占比重 f_{ij} ,并根据公式(3)就各指标的信息熵 E_j ($j=1, 2, 3, \dots, m$)再计算第 j 项指标的权重系数 W_j 。对各项指标进行加权处理,计算综合评分 M ,其中 $M_i=Y_{1i} \times W_1 + Y_{2i} \times W_2 + \dots + Y_{ji} \times W_j$ 。

$$Y_{ij} = (X_{ij} - X_{\min}) / (X_{\max} - X_{\min}) \quad (1)$$

$$f_{ij} = Y_{ij} / \sum_{i=1}^n Y_{ij} \quad (2)$$

$$E_j = -\ln(1/m) \sum_{i=1}^n f_{ij} \ln f_{ij} \quad (3)$$

$$W_j = (1 - E_j) / (m - \sum_{j=1}^m E_j) \quad (4)$$

2.3 CPPs 和 CQAs 的风险评估

根据文献资料和预实验情况对苍术挥发油内切式匀浆法包合的关键工艺参数进行筛选,影响综合评分的因素类别主要有环境、设备、方法、工艺参数 4 大类,可再细化分类为 12 个影响因素。采用 ICH Q9 理念中的应用失效模型与效应分析法(FMEA)对影响综合评分的因素进行风险评估,每个分值为 1~3,计算风险优先度(RPN)=失效后果的严重度(S)×失效发生的频度(P)×失效的不可探测度(D),其中 $RPN < 6$ 的影响因素为低风险, $6 \leq RPN < 18$ 的影响因素为中风险, $RPN \geq 18$ 的影响因素为高风险^[17],结果见表 1。可知对苍术挥发油内切式匀浆法包合过程具有潜在影响的关键工艺参数为剪切转速、剪切时间、包合温度、 β -环糊精用量、水用量。

表 1 FMEA 法对包合物制备工艺参数的风险评估结果

Table 1 Risk assessment results of process parameters of inclusion compound preparation by FMEA method

类别	因素	S	P	D	RPN	评分标准
环境	温度	1	1	1	1	在同一实验环境下进行,风险为低
	湿度	1	1	1	1	
	气压	1	1	1	1	
设备	功率	1	1	1	1	均采用同一型号的仪器,风险为低
	型号	1	1	1	1	
方法	制备	1	1	2	2	制备及含量测定方法稳定可行,风险为低
	含量测定	1	1	2	2	
工艺	包合温度	2	2	2	8	包合温度会影响挥发油的稳定性,风险为中
	β -环糊精用量	3	2	3	18	β -环糊精用量过少导致挥发油包合效果不佳,风险为高
	水用量	2	2	2	8	预实验表明水用量对包合效果的影响不显著,风险为中
	剪切转速	3	3	2	18	剪切转速对挥发油的分散均匀性有一定影响,风险为高
	剪切时间	2	3	1	6	剪切时间充分有利于包合物的形成,风险为中

2.4 PBD 试验筛选关键工艺参数

为了进一步筛选表 1 中的中、高风险因素，设定各因素两水平（+1、-1）的取值，以包合物收得率、苍术素包合率的综合评分（ Y_1 ）为评价指标，采用 PB 设计法对 5 个潜在关键工艺参数剪切转速（A）、剪切时间（B）、温度（C）、 β -环糊精与水质量比（D）、 β -环糊精与挥发油质量比（E）进行考察，试验设计因素与水平见表 2。运用 Design-Expert.V8.0.6.1 软件进行数据分析，筛选出对苍术挥发油内切式匀浆法包合工艺具有显著性影响的关键因素，结果见表 3。通过对数据进行多元回归分析和显著性检验，得其回归模型为： $Y_1=0.450+0.210 X_A-0.006 X_B-0.059 X_C+0.084 X_D+0.160 X_E$ ，方差分析结果见表 4。可知模型的 P 值为 0.015 6，小于 0.05，表明模型具有显著性差异，能够准确预测出显著性因素；决定系数 R^2 值为 0.858 7，表明模型的实测值与预测值具有较好的拟合度。

结合方差分析结果和 Pareto 图（图 1）可知，剪切转速（A）、 β -环糊精与挥发油质量比（E）对综合评分影响较为显著，其 P 值分别为 0.004 2、0.014 3，而其他影响因素的 P 值均大于 0.05，表明其他影响因素对综合评分影响不显著。

表 2 PBD 试验因素与水平

Table 2 Factors and levels of PBD test					
水平	因素				
	A/(r·min ⁻¹)	B/min	温度/℃	D/倍	E/倍
-1	2 500	1	25	4	6
+1	6 500	5	55	8	10

表 3 PBD 试验设计与结果

Table 3 PBD experiment design and results						
序号	A	B	C	D	E	综合评分
1	6 500	5	25	8	10	0.970 7
2	2 500	5	55	8	6	0.230 8
3	6 500	1	25	4	10	0.905 7
4	2 500	1	25	8	6	0.127 5
5	6 500	5	55	4	6	0.366 2
6	2 500	5	55	4	10	0.293 3
7	2 500	1	25	4	6	0.247 7
8	2 500	1	55	4	10	0.061 2
9	6 500	1	55	8	10	0.943 4
10	6 500	5	25	4	6	0.320 3
11	6 500	1	55	8	6	0.445 3
12	2 500	5	25	8	10	0.480 2

表 4 PBD 试验设计回归模型的方差分析

Table 4 Analysis of variance of regression model of PBD experimental design

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	0.960 0	5	0.190 0	7.290 0	0.015 6
A	0.530 0	1	0.530 0	20.000 0	0.004 2
B	0.000 4	1	0.000 4	0.015 0	0.905 8
C	0.042 0	1	0.042 0	1.610 0	0.251 8
D	0.084 0	1	0.084 0	3.190 0	0.124 1
E	0.310 0	1	0.310 0	11.650 0	0.014 3
残差误差	0.160 0	6	0.026 0		
合计	1.120 0	11			
决定系数	0.858 7				

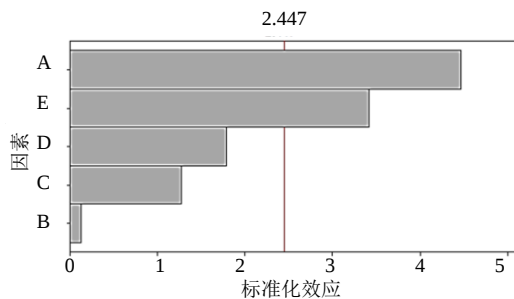


图 1 综合评分的 Pareto 图

Fig. 1 Pareto diagram of comprehensive score

2.5 CCD 试验优选最佳工艺

在 PBD 试验的基础上选择剪切转速（A）、 β -环糊精与挥发油质量比（E）作为 CCD 试验的自变量，各因素分别设置 3 个水平（ $\alpha=1.14$ ），并固定剪切时间 3 min、包合温度 25℃、 β -环糊精与水质量比 1：4，试验设计因素与水平见表 5。以包合物收得率（ Y_2 ）、苍术素包合率（ Y_3 ）为评价指标，运用 Design-Expert.V8.0.6.1 软件进行 CCD 试验设计，优选最佳包合工艺，试验设计与结果见表 6。

表 5 CCD 试验设计因素与水平

Table 5 Factors and levels of CCD test		
水平	因素	
	A/(r·min ⁻¹)	E/倍
-1.14	2 000	4
-1	3 000	6
0	4 000	8
+1	5 000	10
+1.14	6 000	12

表 6 CCD 试验设计与结果
Table 6 CCD test design and results

实验号	A	E	包合物收得率/%	苍术素包合率/%
1	-1 (3 000)	-1 (6)	77.71	27.46
2	-1.41 (2 000)	0 (8)	60.36	25.61
3	0 (4 000)	0 (8)	84.24	51.82
4	-1 (3 000)	1 (10)	72.92	66.45
5	0 (4 000)	0 (8)	82.43	58.51
6	0 (4 000)	-1.41 (4)	67.34	20.38
7	0 (4 000)	0 (8)	79.08	45.55
8	1 (5 000)	1 (10)	83.51	72.44
9	0 (4 000)	0 (8)	82.37	50.27
10	1.41 (6 000)	0 (8)	80.24	45.59
11	0 (4 000)	0 (8)	82.76	55.27
12	0 (4 000)	1.41 (12)	79.68	78.38
13	1 (5 000)	-1 (6)	76.03	24.42

通过对数据进行拟合并构建二次多元回归模型,分别得到包合物收得率(Y_2)、苍术素包合率(Y_3)的拟合方程: $Y_2=82.31+8.11 X_A+4.56 X_E+12.27 X_A X_E-11.84 X_A^2-8.63 X_E^2$ ($P<0.05$), $Y_3=52.37+7.15 X_A+33.84 X_E+9.03 X_A X_E-16.66 X_A^2-2.88 X_E^2$ ($P<0.05$),失拟项 P 值均大于 0.05,表明模型拟合度显著,失拟项并不显著,实验误差较小,预测效果较好,可用于优选最佳的包合工艺。由表 7 可以看出,剪切转速对包合物收得率具有显著性影响 ($P<0.01$),而 β -环糊精与挥发油质量比对苍术素包合率有显著性影响 ($P<0.01$)。

通过绘制二次多元回归方程等高线与响应面曲面图,反映评价指标与各因素之间的相互关系。由图 2 可知,剪切转速与 β -环糊精与挥发油质量比的交互作用对包合物收得率、苍术素包合率的影响均不显著,与方差分析结果相一致,表现为等高线趋向圆形,响应面较为平缓。当 β -环糊精与挥发油质量比一定时,包合物收得率随剪切转速增加表现为先增加后趋于平缓;当 β -环糊精与挥发油质量比一定时,苍术素包合率随剪切转速增加表现为先增加后趋于平缓。

2.6 构建设计空间及验证

为进一步提升包合工艺品质,并尽可能贴合企业实际生产情况,故根据 CCD 试验中各因素对指标的影响,应使包合工艺的设计空间同时满足包合

表 7 CCD 试验设计回归模型的方差分析

Table 7 Analysis of variance of regression model of CCD experiment design

来源	df	Y_2		Y_3	
		平方和	P	平方和	P
模型	5	541.51	0.001 3	4 011.20	0.000 5
X_A	1	197.40	0.001 2	153.44	0.093 9
X_E	1	62.43	0.021 7	3 434.42	0.000 1
$X_A X_E$	1	37.64	0.056 4	20.39	0.502 9
X_A^2	1	200.81	0.001 2	397.63	0.016 9
X_E^2	1	106.69	0.006 3	11.90	0.606 2
残差误差	7	50.56		286.16	
失拟项	3	36.27	0.134 8	188.86	0.190 4
纯误差	4	14.29	0.001 3	97.30	
总离差	12	592.07		4 297.35	
决定系数		0.91		0.93	

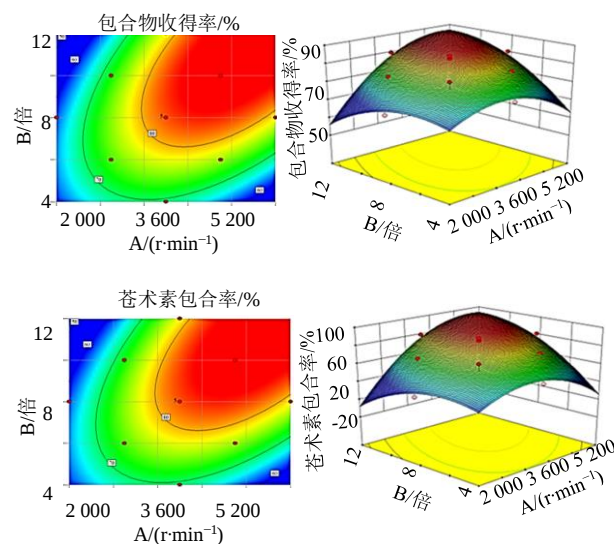


图 2 包合物收得率、苍术素包合率的等高线、响应面曲面图
Fig. 2 Contour and response surface curves of inclusion complex yield and atractylodes inclusion rate

物收得率 (Y_2) 和苍术素包合率 (Y_3) 的要求,为工业生产确定关键工艺参数范围提供参考。设定包合物收得率 $Y_2 \geq 70\%$,苍术素包合率 $Y_3 \geq 70\%$,在设定的工艺参数空间内选取符合目标的子集,构建设计空间并以 Overlay Plot 展示,结果见图 3A。为了避免因实测值与预测值的误差而使设计空间的边界具有不确定性,故加入置信水平 $\alpha=0.05$,对设计空间进行优化,结果见图 3B^[18-19]。计算得到的设计空间并不规则,为方便操作确定操作空间为剪切转速 4 300~4 450 r/min, β -环糊精与挥发油质量

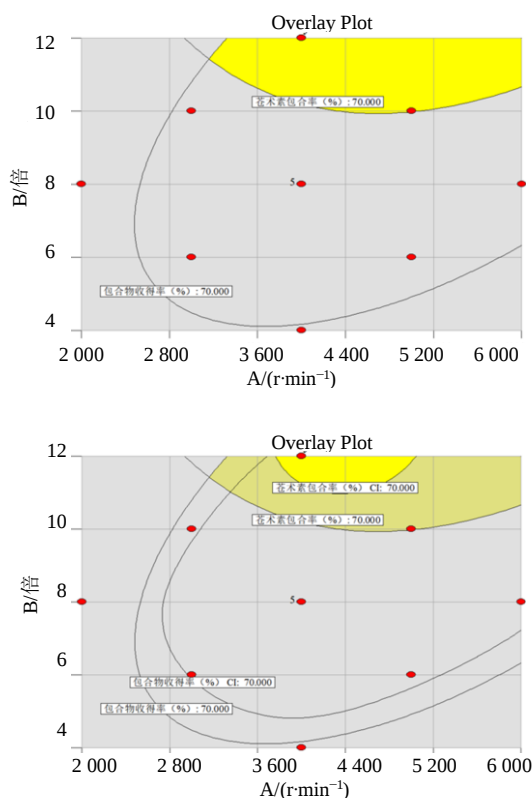


图 3 包合工艺设计空间

Fig. 3 Inclusion process design space

比为 11:1~12:1 (图 3B 中亮黄色部分)。

为验证此设计空间的可靠性,选取设计空间内 4 个不同的点进行验证,实验条件的选取和试验结果见表 8。结果显示,预测值与实测值无显著性差异,表明所建立的设计空间具有较好的预测性。同时设计空间内的点均满足设定目标,而设计空间外的点不能同时满足设定目标,表明在设计空间内操作可减少工艺条件波动对包合物质量的影响,有助于提高包合工艺的稳定性及可控性,确保包合物产品质量批次间的一致性。

3 讨论

本研究以苍术挥发油为研究对象,采用内切式匀浆法结合喷雾干燥法,与曾文雪等^[5]研究结果相比,包合时间约为其十分之一,生产效率大大提高,更适合规模化工业生产;与孙兆姝等^[6]研究结果相比,设计空间内收得率和包合率均大于 75%,明显高于超声法;与王颖等^[7]研究结果相比,研磨法易产热需加冷却装置,对设备要求较高,易残留,对清场操作不便;与俞丹等^[20]研究结果相比,转速明显增大,有助于增大 β -环糊精与挥发油的碰撞率,进一步提高生产效率。

表 8 设计空间验证试验条件和结果

Table 8 Test conditions and results of design space verification

编号	工艺条件	Y ₂ /%		Y ₃ /%	
		实测值	预测值	实测值	预测值
1 (空间内)	A 4 400 r·min ⁻¹ , B 3 min, C 25 °C, D 4 倍, E 11 倍	82.08	83.87	78.16	78.24
2 (空间内)	A 4 300 r·min ⁻¹ , B 3 min, C 25 °C, D 4 倍, E 12 倍	83.19	81.04	84.31	85.37
3 (空间外)	A 5 000 r·min ⁻¹ , B 3 min, C 25 °C, D 4 倍, E 10 倍	81.19	83.41	50.01	51.78
4 (空间外)	A 4 300 r·min ⁻¹ , B 3 min, C 25 °C, D 4 倍, E 9 倍	80.71	84.33	61.73	61.68

同时,本研究引入 QbD 理念对其工艺进行全面且深入的分析。首先,采用风险管理工具筛选出影响包合物质量的潜在关键工艺参数(剪切转速、剪切时间、包合温度、 β -环糊精与挥发油质量比、 β -环糊精与水质量比),并进一步运用 PBD 试验设计法确定剪切转速、 β -环糊精与挥发油质量比对包合物质量具有显著性影响。随后,使用 CCD 试验设计分析 CPPs 与 CQAs 之间的交互作用,并用二次多元回归模型进行表征,模型拟合度显著,且失拟项不显著。CCD 试验设计法得出了设计空间,综合考虑产品质量、生产效率、经济效益等商业化生产

情况,制定具有针对性的控制策略,确保包合物质量始终能够满足设定目标^[12],最终确定加入 95%置信水平的操作空间为剪切转速 4 300~4 450 r/min, β -环糊精与挥发油质量比为 11:1~12:1。在确定的操作空间内,验证结果实测值和预测值接近,表明确定的包合工艺得到的包合物质量稳定、均一。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 168-169.
- [2] 吴佳新. 茅苍术挥发油成分及药理活性综述 [J]. 江苏农业科学, 2016, 44(3): 28-30.

- [3] 李涵, 金香环, 赵百慧, 等. 北苍术的化学成分及药理活性的研究进展 [J]. 吉林农业, 2019(3): 72-73.
- [4] 绪扩. 茅苍术化学成分及药理活性研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [5] 曾文雪, 王晶, 何琳珍, 等. 苍术挥发油的提取及 β -环糊精包合工艺研究 [J]. 江西中医药, 2010, 41(11): 64-66.
- [6] 孙兆姝, 周凌, 康廷国. 二妙胶囊中苍术挥发油提取及包合工艺研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(4): 876-877.
- [7] 王颖, 牟丽娜. 保肾片中苍术挥发油最佳包合工艺研究 [J]. 价值工程, 2017, 36(4): 112-114.
- [8] 贺成, 魏田田, 王停, 等. 内切式匀浆法制备薄荷挥发油包合物的工艺优选及验证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 20-26.
- [9] 夏裕发, 林毅东, 吴骅楷, 等. 基于 QbD 理念的泽红胶囊中泽泻提取工艺研究 [J]. 广东化工, 2022, 49(23): 50-53.
- [10] 邓桂海, 胡懿, 余欣彤, 等. 信息熵赋权结合响应面法优化石菖蒲挥发油的高速剪切包合工艺 [J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(6): 98-105.
- [11] 管敏, 施敏. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的滋肾通关胶囊醇提工艺质量控制研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(6): 57-63.
- [12] 王逸飞, 朱振宇, 吴志生, 等. QbD 理念的中药缓控释制剂的设计与研发研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4317-4321.
- [13] 国家药典委员会. 关于中药配方颗粒国家药品标准(第二批) 的公示 [EB/OL]. <https://www.chp.org.cn/gjjyw/zy/16007.jhtml> 2022.08.08.
- [14] 贺成, 魏田田, 王停, 等. 内切式匀浆法制备薄荷挥发油包合物的工艺优选及验证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 20-26.
- [15] 方芳, 程翎, 张志兴, 等. 喷雾干燥法制备白术挥发油微胶囊 [J]. 中国粮油学报, 2019, 34(7): 73-77.
- [16] 钟霞, 余欣彤, 刘路芳, 等. 基于喷雾干燥方式的丹皮酚- β -环糊精包合工艺研究 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(1): 75-79.
- [17] 胡鹏翼, 李菁, 华杰, 等. 基于 QbD 理念的肿节风分散片制备工艺的优化 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(1): 81-87.
- [18] 蒋鑫铖, 吴样明, 刘紫璇, 等. 基于 QbD 理念优化抗骨增生片喷雾干燥工艺及其物理指纹图谱研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(6): 1062-1066.
- [19] 管敏, 施敏. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的滋肾通关胶囊醇提工艺质量控制研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(6): 57-63.
- [20] 俞丹, 胡小蒨, 尹莲. 苍术挥发油 β -环糊精包合物的制备研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(1): 130-131.

[责任编辑 解学星]