

基于分析方法质量源于设计 (AQbD) 的复方丹参滴丸皂苷指纹图谱开发方法初步研究

张娟娟¹, 孙巍², 王萍², 张磊², 刘彦莉², 叶正良^{3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300402

3. 天士力控股集团有限公司, 天津 300402

摘要: 目的 基于分析方法质量源于设计 (AQbD) 对复方丹参滴丸 (CDDP) 皂苷类成分指纹图谱的 UPLC-UV 方法开发进行初步研究。方法 以峰个数 (N) 及各指标成分 (三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_g 、人参皂苷 R_e 和人参皂苷 R_b) 量为评价指标, 采用 Plackett-Burman 设计在风险评估的基础上筛选出关键质量属性 (CMAs) 及关键质量参数 (CMPs), 然后对筛选出的显著项采用 Box-Behnken 设计得到 CMAs 及 CMPs 之间的响应模型。通过多变量回归分析得到最佳优化条件, 并对最佳优化条件进行验证。结果 在风险评估的 7 个因子中筛选出了 3 个 CMPs, 分别为流动相体积流量 (A)、称样量 (B) 及 C_{18} 预柱质量 (C), 而筛选出统计学显著的 CMAs 为 N 、三七皂苷 R_1 量 (C_{R_1}) 及人参皂苷 R_e 量 (C_{R_e})。通过响应面分析各因素与模型的变化趋势, 得出其最佳优化条件为流动相体积流量为 0.28 mL/min, 称样量为 0.30 g, C_{18} 预柱质量为 1.10 g。在此条件下, N 为 12 个, C_{R_1} 为 1.676 5 mg/g, C_{R_e} 为 0.669 6 mg/g。与模型预测值相近, 相对误差 (RE) 分别为 1.34%、1.33%、2.94%。最终确立的定量方法为采用 Acquity UPLC BEH C_{18} 色谱柱 (50 mm×2.1 mm, 1.7 μ m), 流动相为乙腈-水梯度洗脱, 检测波长 203 nm, 柱温为 30 $^{\circ}$ C, 体积流量为 0.28 mL/min, 进样量为 2 μ L。结论 所建立的方法可靠, 为 AQbD 在中药分析领域的应用提供参考。

关键词: 分析方法质量源于设计; 复方丹参滴丸; 指纹图谱; 三七皂苷 R_1 ; 人参皂苷 R_g ; 人参皂苷 R_e ; 人参皂苷 R_b ; Plackett-Burman 实验设计; 响应曲面法

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)19-3992-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.014

Development method of fingerprint of Compound Danshen Dripping Pills based on analytical quality by design (AQbD)

ZHANG Juan-juan¹, SUN Wei², WANG Ping², ZHANG Lei², LIU Yan-li², YE Zheng-liang³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tasly Pharmaceutical Group Company Limited, Tianjin 300402, China

3. Tasly Holding Group Company Limited, Tianjin 300402, China

Abstract: Objective To study the development of analytical quality by design (AQbD) method for the identification of Compound Danshen Dripping Pills (CDDP) by UPLC-UV. **Methods** The number of peaks and the target peak content (notoginsenoside R_1 , ginsenoside R_g , ginsenoside R_e and ginsenoside R_b) were taken as the analytical target profile (ATP), Plackett-Burman design (PBD) method was used to select critical method parameters (CMPs) and critical method attributes (CMAs) on the basis of risk assessment, and then the response model between CMAs and CMPs was established by Box-Behnken design (BBD). The optimal conditions were obtained via multivariable regression analysis and verified. **Results** From the seven factors of risk assessment, the flow rate (A), sample weight (B), and C_{18} column weight (C) were selected as CMPs. And CMAs were the number of peaks (N), notoginsenoside R_1 (C_{R_1}) and ginsenoside R_e (C_{R_e}). The variation trends of each factor and model were analyzed by response surface analysis. The optimal conditions were as follows: flow rate of 0.28 mL/min, sample weight of 0.30 g, and C_{18} column weight of 1.10 g. Under the conditions,

收稿日期: 2017-05-03

基金项目: 国家中药标准化项目 (ZYBZH-C-TJ-55)

作者简介: 张娟娟 (1992—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为药物质量分析。E-mail: zhangjuanlm@163.com

*通信作者 叶正良, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为现代中药研发。Tel: (022)86342066 E-mail: yezl@tasly.com

N was 12, C_{R_1} was 1.676 5 mg/g, and C_{R_e} was 0.669 6 mg/g, with differences of 1.34%, 1.33%, and 2.94% respectively from the predictive values. The final method was as follows: chromatographic column was Acquity UPLC BEH C_{18} chromatographic column (50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m), mobile phase was acetonitrile-water gradient elution, detection wavelength was 203 nm, column temperature was 30 $^{\circ}$ C, flow rate was 0.28 mL/min, and injection volume was 2 μ L. **Conclusion** The results prove that the method is reliable.

Key words: analytical quality by design; Compound Danshen Dripping Pills; fingerprint; notoginsenoside R_1 ; ginsenoside R_{g_1} ; ginsenoside Re; ginsenoside R_{b_1} ; Plackett-Burman design; response surface

复方丹参滴丸 (Compound Danshen Dripping Pills, CDDP) 具有活血化瘀、理气止痛之功效^[1], 是治疗心绞痛、冠心病、糖尿病肾病的常用药^[2-4], 其活性成分主要来自于丹参、三七中的酚酸类及皂苷类成分^[5]。其所含成分种类繁多, 药理活性不同, 难以仅用几种成分来全面反映其整体质量状况。故采用指纹图谱来表征其整体质量情况, 其指纹图谱方法也收载于《中国药典》2010年版^[6]中并沿用至今。但仅要求呈现8个与丹参对照指纹图谱相对应的特征指纹峰, 未对皂苷类成分的特征指纹峰进行控制。ICH Q8 (人用药品注册技术规定国际协调会议) 指南中明确定义了质量源于设计 (quality by design, QbD) 的含义^[7], 其核心思想是以预先设定的目标 (analytical target profile, ATP) 作为起点, 根据风险评估 (risk evaluation) 筛选出关键质量属性 (critical method attributes, CMAs) 及关键质量参数 (critical method parameters, CMPs), 通过合理的实验设计 (design of experiments, DOE) 进一步研究关键质量属性及关键质量参数的关系, 最终确立合理的设计空间 (design space, DS)^[8]。分析方法质量源于设计 (analytical quality by design, AQbD) 是在 QbD 发展的基础上应运而生的一种对整个分析方法进行开发优化的指导理念^[9]。目前, QbD 的理念多用于制药工艺优化研究中^[10-12], 而 AQbD 作为一种较新的分析方法开发理念, 已逐步应用于中药分析开发领域^[13-15]。本实验基于 AQbD 的指导理念, 对 CDDP 皂苷类指纹图谱的 UPLC-UV 方法开发进行研究, 使建立的方法更加可靠, 开发效率更高, 为 AQbD 在中药分析领域的发展提供参考。

1 材料

Waters Acquity UPLC TM 液相色谱仪, 包括二元溶剂管理系统、进样管理系统、柱管理系统、可调谐紫外检测器和 Empower 3.0 色谱工作站, 美国 Waters 公司; AS3120A 型超声波清洗器, 天津奥特赛恩斯仪器有限公司; BSA224S 型电子天平,

Sartorius 公司; Xp6 型分析天平, Mettler Toledo 公司; MilliQ 型纯水仪, 美国 Millipore 公司; YWG 预柱, 80~100 目, 天津博瑞键合色谱技术有限公司; Design-Expert v.8.0.6, Stat-Ease 公司。

CDDP, 批号 20151202, 由天津天士力制药股份有限公司提供; 三七皂苷 R_1 (批号 20130910, 质量分数 92.78%)、人参皂苷 R_{g_1} (批号 20130911, 质量分数 94.63%)、人参皂苷 Re (批号 20130911, 质量分数 93.64%)、人参皂苷 R_{b_1} (批号 20131107, 质量分数 95.87%) 由天津天士力研究院中药所自制; 甲醇, 分析纯, 天津康科德科技有限公司; 乙腈, 色谱纯, OMNI 公司; 水为实验室自制纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用 Acquity UPLC BEH C_{18} 色谱柱 (50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m); 流动相为乙腈-水, 梯度洗脱: 0~3 min, 18%~19%乙腈; 3~7 min, 19%~29%乙腈; 7~8.5 min, 29%~30%乙腈; 8.5~9 min, 30%乙腈; 9~12.5 min, 30%~40%乙腈; 12.5~13 min, 40%~90%乙腈; 13~14 min, 90%乙腈; 14~15 min, 90%~18%乙腈; 15~16 min, 18%乙腈; 检测波长 203 nm, 进样量 2 μ L, 体积流量、柱温由实验设计确定。理论板数按人参皂苷 R_{g_1} 峰计算应不低于 8 000。

2.2 供试品溶液的制备

精密称定 CDDP 0.3 g, 置于 15 mL 具塞试管中, 加入 4%氨水 5 mL, 超声 15 min 溶解, 过 YWG C_{18} 预柱 (1.1 g, 甲醇 20 mL, 水 20 mL 活化) 用 50 mL 水淋洗, 甲醇洗脱至 10 mL 量瓶中, 定容, 过 0.22 μ m 有机滤膜, 即得供试品溶液。

2.3 对照品溶液的制备

分别取三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 、人参皂苷 R_{b_1} 、人参皂苷 Re 对照品适量, 加甲醇溶液, 制成质量浓度分别为 240.0、47.4、32.8、234.0 μ g/mL 的混合对照品溶液。

2.4 Plackett-Burman 筛选实验设计

本方法以峰个数 (N) 及各指标成分量为评价

指标, 故以 N 、三七皂苷 R_1 量 (C_{R_1})、人参皂苷 R_{g1} 量 ($C_{R_{g1}}$)、人参皂苷 R_e 量 (C_{R_e}) 和人参皂苷 R_{b1} 量 ($C_{R_{b1}}$) 为响应值。采用 Plackett-Burman 实验设计评估风险较大 (表 1 加粗部分) 的 7 个因子称样量 (A)、提取溶剂 (B)、超声时间 (C)、 C_{18} 预柱质量 (D)、水洗液体积 (E)、体积流量 (F)、柱温 (G) 对响应值的影响, 其中风险的大小则依据前期研究基础初步评估确定。根据预试验结果, 7 个因素水平设置及响应值结果如表 2 所示。分别对所有测量的响应值进行多变量回归分析, 筛选出显著的回归模型作为关键质量属性及关键质量参数。

经过多变量回归分析结果表明: N 、 C_{R_1} 和 C_{R_e} 的回归模型显著, 模型参数符合因子分析的要求;

表 1 UPLC-UV 方法开发过程中涉及的因子及其风险
Table 1 Potential factors examined in method development and risk assessment of UPLC-UV procedures

过程	因子	风险	过程	因子	风险
前处理	称样量	++	洗脱体积		+
	提取溶剂	++	UPLC 流动相组成		+
	超声时间	+	体积流量		++
	C_{18} 预柱质量	+	色谱柱规格		+
	上样体积	-	柱温		+
	水洗液体积	+	UV 波长		+
	洗脱溶剂	+			

-, 基本无影响; +, 有一定影响; ++, 有显著影响

-, basically no influence; +, with some influence; ++, with significant influence

表 2 UPLC-UV 分析过程 Plackett-Burman 实验设计及响应值

Table 2 Plackett-Burman experimental design of UPLC-UV procedure with experimental responses

序列	A/g	B	C/min	D/g	E/mL	F/(mL·min ⁻¹)	G/°C	N	$C_{R_1}/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$C_{R_{g1}}/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$C_{R_e}/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$C_{R_{b1}}/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$
1	0.2	4%氨水	10	1.2	40	0.4	35	10	1.700 8	6.052 5	0.659 6	4.672 8
2	0.2	0.1 mol/L NaOH	10	1.2	60	0.2	35	10	1.798 8	6.205 5	0.000 0	4.953 6
3	0.2	0.1 mol/L NaOH	20	0.8	60	0.4	35	8	1.526 8	5.901 2	0.654 3	4.827 5
4	0.3	4%氨水	20	1.2	60	0.2	25	16	1.849 8	5.378 5	0.000 0	4.803 5
5	0.3	0.1 mol/L NaOH	20	0.8	40	0.2	35	11	1.699 4	6.323 2	0.000 0	5.042 9
6	0.2	0.1 mol/L NaOH	20	1.2	40	0.2	25	10	1.861 6	5.740 0	0.000 0	5.242 9
7	0.3	0.1 mol/L NaOH	10	1.2	60	0.4	25	10	1.778 4	6.286 5	0.690 5	4.953 0
8	0.2	4%氨水	10	0.8	40	0.2	25	11	1.476 8	5.795 5	0.624 4	4.829 8
9	0.3	0.1 mol/L NaOH	10	0.8	40	0.4	25	8	1.616 4	6.104 4	0.688 1	4.994 6
10	0.3	4%氨水	10	0.8	60	0.2	35	15	1.438 1	6.372 1	0.000 0	4.738 3
11	0.2	4%氨水	20	0.8	60	0.4	25	8	1.602 4	6.045 1	0.644 3	4.920 8
12	0.3	4%氨水	20	1.2	40	0.4	35	11	1.627 3	5.584 0	0.612 8	4.091 2

而 $C_{R_{g1}}$ 和 $C_{R_{b1}}$ 的回归模型不显著, 说明模型不能用于评估因子对响应的影响程度。图 1 分别给出了各响应值 N 、 C_{R_1} 和 C_{R_e} 的 Paroto 分析图。从 N 的分析结果 (图 1-a) 可以看出流动相体积流量、称样量和提取溶剂是统计学显著的因子 ($P < 0.05$); 从 C_{R_1} 的分析结果 (图 1-b) 可以看出 C_{18} 预柱质量是统计学显著的因子 ($P < 0.05$); 从 C_{R_e} 的分析结果 (图 1-c) 可以看出流动相体积流量是统计学显著的因子 ($P < 0.05$); 3 个模型的回归决定系数 (R^2) 分别为 0.934 0、0.865 7 和 0.883 9, 调整 R^2 分别为 0.818 4、0.704 5 和 0.744 7。

在本实验中, 超声时间、水洗液体积和柱温为影响不显著的因子, 应根据分析操作的简单化和经济化为原则调整为固定水平。根据预试验结果将超

声时间定为 15 min; 水淋洗液的体积定为 50 mL; 柱温定为 30 °C。此外, 提取溶剂虽为峰个数模型的显著影响因子, 但其影响的峰均为小杂峰, 且其对 4 个指标成分的量均不是显著影响因子, 还考虑到其碱性大小对色谱柱的影响, 故选用 4%氨水为提取溶剂。这些实验结果与已有的研究结论是一致的。因此, 在影响 UPLC-UV 分析的参数中, 流动相体积流量、称样量和 C_{18} 预柱质量是主要的影响因子。故关键方法参数设定为流动相体积流量、称样量和 C_{18} 预柱质量。

2.5 响应曲面实验设计

采用 Box-Behnken 实验设计进一步研究上述分析得到的统计学显著项与关键方法属性之间的关系。对关键方法参数流动相体积流量 (A)、称样量

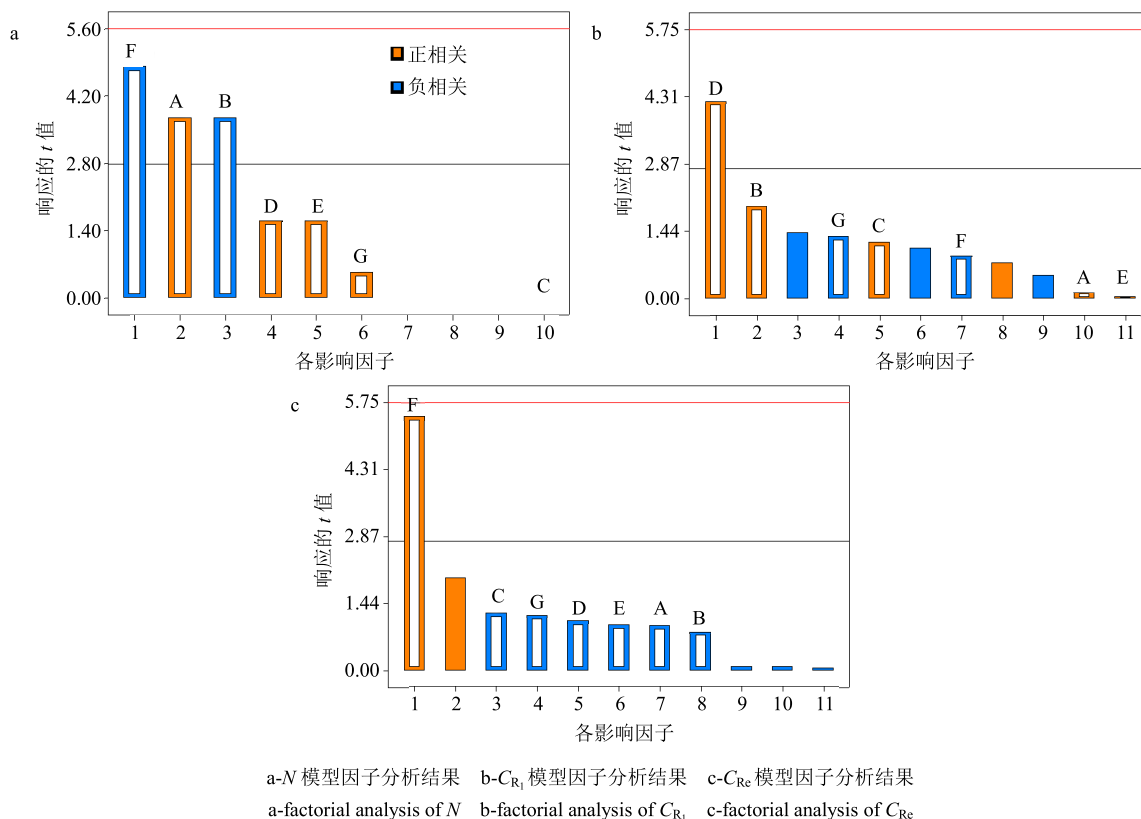


图 1 因子和模型响应间的 Pareto 分析图

Fig. 1 Pareto charts of factors and modeled responses

(B) 和 C_{18} 预柱质量 (C) 的 Box-Behnken 实验设计见表 3, 其余条件设定在固定水平, 进行多变量回归分析, 得到拟合的 2 次多项式方程, 用回归决定系数 R^2 来评价模型的拟合效果。

对测量的响应 N 、 C_{R_1} 和 C_{R_e} 进行多变量回归分析, 得到 3 个拟合的 2 次多项式方程。表 4 总结了剔除不显著项后 3 个回归模型的显著性测试结果, 模型的概率值 $P < 0.05$ 即表明该模型显著。 N 模型的 R^2 和调整 R^2 分别为 0.959 7 和 0.941 3; C_{R_1} 模型的 R^2 和调整 R^2 分别为 0.769 4 和 0.736 5; C_{R_e} 模型

的 R^2 和调整 R^2 分别为 0.885 4 和 0.847 2。简化的 2 次多项式模型的拟合效果用回归决定系数 R^2 来评价。模型的概率值 ($P < 0.05$) 和失拟值 ($P > 0.05$) 表明模型的适用性良好。简化的 2 次多项式模型分别表示如下:

$$N = 11.67 - 1.75 A + 1.63 B + 0.38 C - 0.50 AC - 1.17 A^2$$

$$C_{R_1} = 1.67 + 0.085 C - 0.055 C^2$$

$$C_{R_e} = 0.67 - 9.657 \times 10^{-3} A + 0.015 AB - 0.027 A^2 - 0.011 C^2$$

对模型 N 的显著项 AC 及模型 C_{R_e} 的显著项 AB 作出响应图, 分析各因素的变化趋势, 得到交互作

表 3 Box-Behnken 实验设计及响应值

Table 3 Box-Behnken experimental design and experimental responses

序列	A/(mL·min ⁻¹)	B/g	C/g	N	C_{R_1} /(mg·g ⁻¹)	C_{R_e} /(mg·g ⁻¹)	序列	A/(mL·min ⁻¹)	B/g	C/g	N	C_{R_1} /(mg·g ⁻¹)	C_{R_e} /(mg·g ⁻¹)
1	0.3	0.20	0.8	10	1.514 8	0.657 5	10	0.2	0.25	0.8	11	1.558 8	0.654 8
2	0.3	0.30	0.8	13	1.495 9	0.657 5	11	0.3	0.20	1.2	10	1.716 5	0.669 1
3	0.3	0.25	1.0	12	1.619 4	0.666 3	12	0.3	0.25	1.0	12	1.673 6	0.678 2
4	0.4	0.30	1.0	10	1.657 1	0.649 4	13	0.3	0.30	1.2	14	1.664 0	0.651 3
5	0.3	0.25	1.0	11	1.637 9	0.664 7	14	0.3	0.25	1.0	11	1.670 1	0.665 4
6	0.2	0.20	1.0	11	1.764 8	0.664 5	15	0.4	0.25	0.8	9	1.559 6	0.622 1
7	0.2	0.30	1.0	14	1.676 1	0.639 4	16	0.3	0.25	1.0	12	1.711 8	0.671 5
8	0.4	0.20	1.0	7	1.638 9	0.615 9	17	0.4	0.25	1.2	9	1.695 4	0.621 3
9	0.2	0.25	1.2	13	1.731 0	0.627 2							

表 4 响应曲面模型的方差分析信息

Table 4 Analysis of variance for response surface quadratic models

响应	来源	自由度	平方和	均方	F 值	P 值	显著性	响应	来源	自由度	平方和	均方	F 值	P 值	显著性
N	模型	5	53.514 7	10.702 9	52.325 5	<0.000 1	显著	C _{Re}	C ²	1	0.012 9	0.012 9	8.563 9	0.011 0	显著
	A	1	24.500 0	24.500 0	119.777 8	<0.000 1	显著		残差	14	0.021 1	0.001 5	—	—	—
	B	1	21.125 0	21.125 0	103.277 8	<0.000 1	显著		失拟	10	0.016 0	0.001 6	1.263 2	0.443 4	—
	C	1	1.125 0	1.125 0	5.500 0	0.038 8	显著		模型	4	0.005 4	0.001 3	23.173 8	<0.000 1	显著
	AC	1	1.000 0	1.000 0	4.889 0	0.049 1	显著		A	1	0.000 7	0.000 7	12.915 7	0.003 7	显著
	A ²	1	5.764 7	5.764 7	28.183 0	0.000 2	显著		AB	1	0.000 9	0.000 9	14.896 1	0.002 3	显著
	残差	11	2.250 0	0.204 5	—	—	—		A ²	1	0.003 1	0.003 1	54.048 1	<0.000 1	显著
	失拟	7	1.050 0	0.150 0	0.500 0	0.801 0	—		C ²	1	0.000 5	0.000 5	8.284 0	0.013 9	显著
C _{R1}	模型	2	0.070 3	0.035 2	23.354 9	<0.000 1	显著		残差	12	0.000 7	5.777 0×10 ⁻⁵	—	—	—
	C	1	0.057 4	0.057 4	38.145 8	<0.000 1	显著		失拟	8	0.000 6	7.060 5×10 ⁻⁵	2.199 6	0.232 7	—

用对分析目标的影响。如图 2 所示。

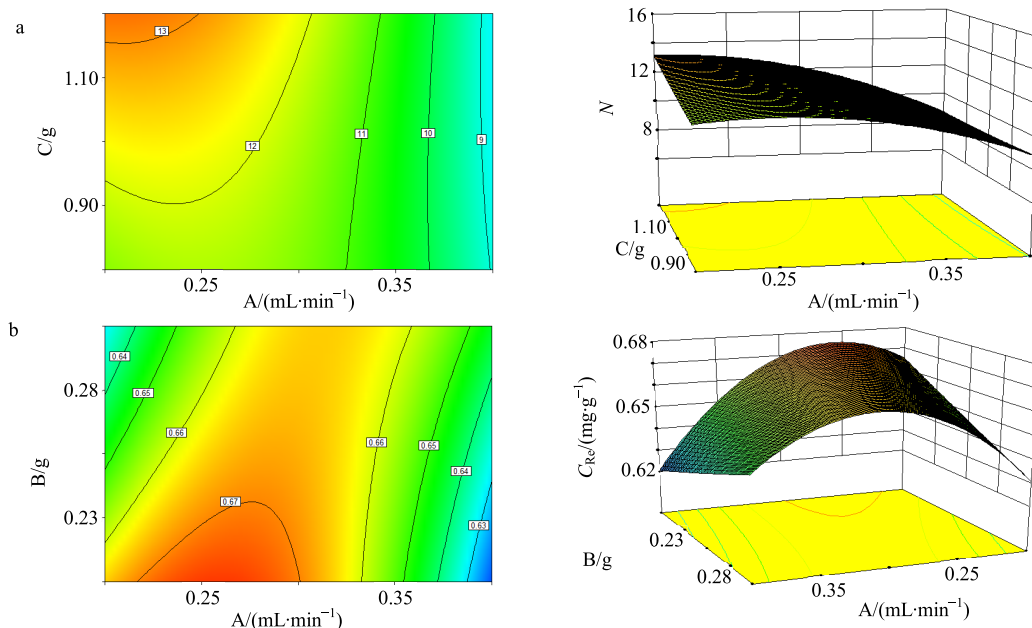
由图 2-a 可知, 流动相体积流量和 C₁₈ 预柱质量的交互作用对皂苷指纹图谱中峰个数有显著影响。当体积流量从 0.2 mL/min 增加至 0.4 mL/min, 同时 C₁₈ 预柱质量从 1.2 g 减少至 0.8 g 时, 响应呈下降趋势。由图 2-b 可知, 流动相体积流量和称样量的交互作用对皂苷指纹图谱中人参皂苷 Re 有显著影响。当体积流量从 0.2 mL/min 增加至 0.3 mL/min, 同时称样量从 0.30 g 减少至 0.25 g 时, 响应呈增加趋势。而体积流量超过 0.3 mL/min, 同时称样量低于 0.25 g 时, 响应呈下降趋势。

研究表明, 流动相体积流量减少, 物质进入检测器的时间变长, 即检测器对该物质响应的时间变长, 峰变宽, 峰面积也变大, 但流动相过小会导致

Re 分离不开, 故应综合考虑。而称样量增加或 C₁₈ 预柱质量减少均导致响应值下降, 其原因在于称样量增加会使溶液在预处理过程中出现溶解不完全及过提取柱时出现超载现象, 导致成分流失。同样, C₁₈ 预柱质量减少会导致对溶液中成分吸附不完全, 易被水淋洗液洗脱下来从而导致成分流失。

2.6 验证实验结果分析

本实验以 N、C_{R1} 和 C_{Re} 以响应值最大为目标, 筛选出的最佳条件为流动相体积流量为 0.28 mL/min, 称样量为 0.30 g, C₁₈ 预柱质量为 1.10 g。代入 2 次多项式方程, 计算得出 N、C_{R1} 和 C_{Re} 的响应值预测值分别为 11.84、1.697 0 mg/g、0.653 1 mg/g。在最优条件下进行 6 次实验, 得到的指纹图谱如图 3 所示。计算响应值与预测值的相对误差

图 2 模型 N 及 C_{Re} 的等高线图及响应面Fig. 2 Contour plots and response surface of model N and C_{Re}

(RE, $RE = |\text{预测值} - \text{实验值}| / \text{预测值}$), 以此来评价模型与真实实验的拟合度。实验结果如表 5 所示, 各模型的平均相对误差均小于 3%, 说明模型与真实实验的拟合度较好, 优化的分析条件可靠。

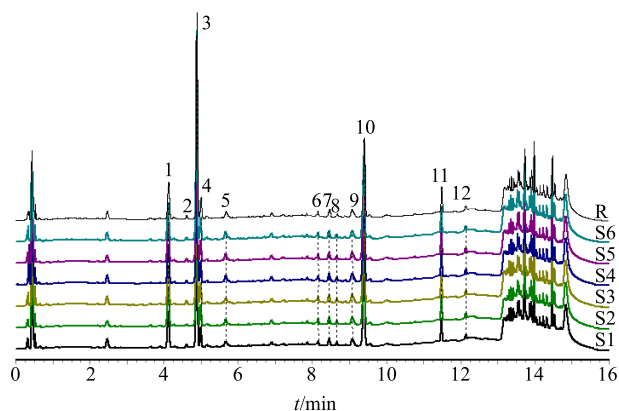


图 3 CDDP 皂苷 UPLC-UV 指纹图谱

Fig. 3 UPLC-UV fingerprint of CDDP

表 5 最佳条件验证实验结果

Table 5 Results of best condition verification test

序列	N	RE/%	$C_{R1}/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	RE/%	$C_{Re}/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	RE/%
1	12	1.34	1.621 8	4.40	0.642 0	1.91
2	12	1.34	1.676 8	1.16	0.658 8	0.66
3	12	1.34	1.686 3	0.60	0.682 1	4.21
4	12	1.34	1.693 2	0.19	0.685 4	4.72
5	12	1.34	1.683 1	0.78	0.668 7	2.17
6	12	1.34	1.697 8	0.83	0.680 5	3.97
平均值	12	1.34	1.676 5	1.33	0.669 6	2.94

3 讨论

本研究基于 AQbD 的理念, 对整个方法开发过程进行风险评估后选取风险较大的因子进行 2 水平的 Plackett-Burman 筛选实验, 将筛选出的统计学显著项作为关键质量参数及关键质量属性, 再通过响应面法对其进行优化, 得到峰个数、三七皂苷 R_1 量及人参皂苷 Re 量的响应模型, 最终得出了最佳实验条件。通过验证实验证明了模型具有较好的拟合度, 分析方法是可行的。

与常规分析方法相比, 本研究既无需进行大量的实验, 也考察了分析参数间的交互作用。同时, 对整个方法分析过程进行评估, 有效地增加了对整个分析过程的理解, 提高了分析方法开发的效率, 充分保证了分析结果的准确性和可靠性。此外, AQbD 最核心的内容即是设计空间的构建, 通过仿

真实验来模拟日常检验, 建立的操作空间可显著改善方法的耐用性, 克服分析方法在验证、确认及转移过程中的低适应性^[17]。本研究只是对 CDDP 皂苷指纹图谱开发的前期研究, 后续应对其进行持续改进, 更大程度地提高方法的可控性。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 程海英, 池宗伟, 李艳辉. 复方丹参滴丸治疗糖尿病肾病疗效的 Meta 分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 89-94.
- [3] 洪雁, 何云燕, 杨元菊, 等. 复方丹参滴丸联合瑞舒伐他汀对伴颈动脉粥样硬化脑梗死患者调节性 T 细胞水平的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1624-1628.
- [4] 王刚, 崔佩佩, 宋生有, 等. 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠基因表达谱的影响 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(2): 98-102.
- [5] 黄兴, 寇冠军, 王保和. 复方丹参滴丸的临床研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(5): 1187-1190.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [7] International conference on harmonization, Pharmaceutical development Q8 (R2) (2009) [S]. 2009.
- [8] Zhang L, Mao S R. Application of quality by design in the current drug development [J]. Asian J Pharm Sci, 2017, 12(1): 1-8.
- [9] 戴胜云, 徐冰, 张毅, 等. 质量源于设计 (QbD) 在药物分析方法开发中的应用研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(6): 950-960.
- [10] 张小飞, 邢传峰, 果秋婷. 基于质量源于设计 (QbD) 理念优化穿心莲内酯固体脂质纳米粒 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 194-200.
- [11] 罗赣, 徐冰, 刘倩, 等. 基于 QbD 理念的丹参醇提工艺设计空间的建立与验证 [J]. 世界中医药, 2013, 8(11): 1283-1286.
- [12] 张俊鸿, 何雁, 许燕, 等. 基于质量源于设计理念的风咳颗粒喷雾干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 2061-2066.
- [13] 王璐. 基于质量源于设计的中药质量分析方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [14] Kochling J, Wu W, Hua Y M, et al. A platform analytical quality by design (AQbD) approach for multiple UHPLC-UV and UHPLC-MS methods development for protein analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 125: 130-139.
- [15] Yao H, Vancoillie J, D'Hondt M, et al. An analytical quality by design (AQbD) approach for a L-asparaginase activity method [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 117: 232-239.
- [16] 戴胜云. 中药 HPLC 分析设计空间的建立与可靠性研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.