

基于质量源于设计理念优化参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺

王星星^{1,2,3}, 张艳军^{1,2,3}, 朱秀辉^{1,2,3}, 胡晗菲^{1,2,3}, 王永香^{1,2,3}, 吴云^{1,2,3}, 王振中^{1,2,3}, 毕宇安^{1,3}, 肖伟^{1,2,3*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药提取精制新技术重点研究室, 江苏 连云港 222001

3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 基于“质量源于设计”(quality by design, QbD)理念, 采用设计空间法优化参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺。方法 首先将集粉率、水分含量及芍药苷、绿原酸、虎杖苷、丹酚酸 B 含量 6 个指标作为关键质量属性(critical quality attribute, CQA), 采用 Plackett-Burman (P-B) 设计实验, 通过加权标准偏回归系数筛选出进风温度、进样速率、药液密度为 3 个关键工艺参数(critical process parameter, CPP); 再采用 Box-Behnken 设计实验, 通过逐步回归法建立 CQA 和 CPP 间的数学模型。结果 方差分析显示模型 P 值均小于 0.05, 失拟值均大于 0.05, 可以较好地描述 CQA 和 CPP 之间的关系。最后通过 Monte Carlo 仿真法计算获得基于概率的设计空间并验证。结论 在工艺参数设计空间内操作能够保证参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺品质稳定, 有助于提高批次间质量均一性, 为产业化提供数据支撑。

关键词: 质量源于设计; 喷雾干燥; 关键质量属性; 关键工艺参数; 设计空间; 参蒲盆炎颗粒; 芍药苷; 绿原酸; 虎杖苷; 丹酚酸 B

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)06-1334-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.06.011

Spray drying technology of Shenpu Penyan Granule based on quality by design concept

WANG Xing-xing^{1,2,3}, ZHANG Yan-jun^{1,2,3}, ZHU Xiu-hui^{1,2,3}, HU Han-fei^{1,2,3}, WANG Yong-xiang^{1,2,3}, WU Yun^{1,2,3}, WANG Zhen-zhong^{1,2,3}, BI Yu-an^{1,3}, XIAO Wei^{1,2,3}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. Key Laboratory for New Technique Research of TCM Extraction and Purification, Lianyungang 222001, China

3. State Key Laboratory of New-Tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: Design space approach was applied to optimize the spray drying process of Shenpu Penyan Granule (SPG) based on the concept of quality by design (QbD). The yield, moisture content, the content of paeoniflorin, chlorogenic acid, polydatin and salvianolic acid B were defined as the process critical quality attributes (CQAs). Based on the Plackett-Burman design, three critical process parameters (CPPs) including inlet temperature, specific gravity, and feeding speed were identified by using the weighted standardized partial regression coefficient method. And stepwise regression method was then used to establish the mathematical model between CQAs and CPPs in the Box-Behnken design. The variance analysis results showed that the P values of the five models were less than 0.05 and the mismatch values were all greater than 0.05, indicating that the model could describe the relationship between CQAs and CPPs. Probability based design space was obtained and verified using Monte-Carlo simulation method. According to the verification results, the robustness of first ethanol precipitation process of SPG can be guaranteed by operating within the design space parameters, which helps to improve the quality uniformity between batches of phenol extracts and provides data support for industrialization production.

Key words: quality by design; spray drying; critical quality attributes; critical process parameters; design space; Shenpu Penyan Granule; paeoniflorin; chlorogenic acid; polydatin; salvianolic acid B

收稿日期: 2018-12-24

基金项目: 国家“重大新药创制”科技专项“盆腔炎症性疾病后遗症治疗药物参蒲盆炎颗粒的临床研究”(2017ZX09301035)

作者简介: 王星星, 硕士, 从事中药新药及中药制药新技术研究。Tel: 13912169406 E-mail: happy_xing_xing@126.com

*通信作者 肖伟, 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药新药的研究与开发。Tel: (025)87181851 E-mail: kanionlunwen@163.com

参蒲盆炎颗粒 (Shenpu Penyan Granule, SPG) 源于临床经验方, 由虎杖、赤芍、丹参、蒲公英等 10 味药组成, 具有活血化瘀, 清利湿热的作用, 用于治疗腹痛、腹坠胀、腰酸痛、白带增多、月经不调、盆腔肿块等症状。中药制剂常用的干燥方式主要有常压干燥、减压干燥^[1]、喷雾干燥^[2]和真空带式干燥^[3], 与其他干燥方式相比较, 喷雾干燥所得产品的含水量低、得粉率高、粉末均一性好, 是中药提取液的首选干燥方式^[4-6]。然而, 在喷雾干燥过程中, 浓缩液的相对密度、温度、成分, 进风温度, 进料速度, 雾化压力, 环境湿度等众多因素均会对喷干粉产生重要影响, 使得产品质量难以控制^[7]。

近年来, 质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念正在推动制药生产模式的转变, 并获得了广泛的关注, 认为质量不再是单纯地依靠检验和生产过程, 而是通过设计所赋予的^[8-9]。QbD 是一种基于可靠的科学知识和质量风险管理, 预先定义好目标质量属性以及强调对产品与工艺的理解, 并对工艺进行控制的研究方法^[10]。实施 QbD 的核心在于通过数学模型表征关键工艺参数 (CPPs) 和关键质量属性 (CQAs) 之间的相互关系, 建立设计空间 (design space, DS), 进而利用设计空间对产品的质量进行控制^[11-12]。该法能够提供稳定生产的工艺参数范围, 确保产品质量的一致性, 目前已用于提取、醇沉及水沉等相关工艺的参数优化^[13-15]。本研究基于 QbD 理念, 采用设计空间法优化 SPG 喷雾干燥工艺, 以加权标准偏回归系数法筛选 CPPs, 建立工艺评价指标和 CPPs 的定量模型, 利用 Monte Carlo 算法获得基于概率的设计空间并进行验证。

1 材料

1.1 仪器

SODA-47 型喷雾干燥机, 上海大川原干燥设备有限公司; 98-1-B 型电热套, 天津市泰斯特仪器有限公司; Agilent 1200 高效液相色谱仪、DAD 紫外检测器, 美国安捷伦公司; BP 211D 型电子分析天平, Mettler Toledo 公司; Centrifuge 5415D 高速离心机, 德国 Eppendorf 公司; Mettler AE 204 电子分析天平, 德国梅特勒公司; 密度计, 北京华科电子仪器开发中心。

1.2 药品与试剂

SPG 浸膏, 江苏康缘药业股份有限公司, 批号 20170601; 对照品芍药苷 (批号 1110736-201337, 质量分数 96.4%)、绿原酸 (批号 110735-201314,

质量分数 96.6%)、虎杖苷 (批号 111575-200502, 质量分数 100%)、丹酚酸 B (批号 111562-201110, 质量分数 98.0%), 均由中国食品药品检定研究院提供。乙腈为色谱纯; 其余试剂均为分析纯; 自制纯化水。

2 方法与结果

2.1 SPG 喷干粉的制备

设置喷雾干燥条件, 取一定量的 SPG 浸膏进行喷雾干燥, 制备得喷干粉。

2.2 指标测定

2.2.1 水分测定 取喷干粉 2 g, 参照《中国药典》2015 年版通则 0832 测定法测定。

2.2.2 喷干粉得率 称定收集的喷干粉质量, 计算喷干粉得率 (喷干粉得率 = 喷干粉质量 / 干燥前药液中总固体含量)。

2.2.3 指标成分的测定^[16]

(1) 色谱条件: 采用 Kromasil C₁₈ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 以乙腈-0.1% 磷酸水溶液为流动相, 梯度洗脱: 0~35 min, 10%~40% 乙腈; 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 230 nm (芍药苷), 306 nm (绿原酸、虎杖苷、丹酚酸 B); 进样量 10 μL, 柱温 30 °C, 理论塔板数以各色谱峰面积计算均大于 3 000。色谱图见图 1。

(2) 对照品溶液的制备: 分别取芍药苷、绿原酸、虎杖苷、丹酚酸 B 对照品适量, 精密称定, 置 100 mL 量瓶中, 加 70% 甲醇配成质量浓度为芍药苷 53.35 μg/mL、绿原酸 15.63 μg/mL、虎杖苷 44.92 μg/mL、丹酚酸 B 36.97 μg/mL 的混合对照品溶液。

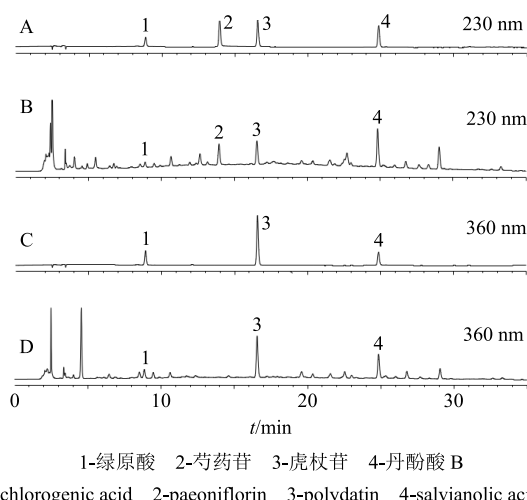


图 1 混合对照品 (A、C) 和 SPG 样品 (B、D) HPLC 图
Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A, C) and SPG (B, D)

(3) 供试品溶液的制备: 精密称取 SPG 0.25 g, 置于 100 mL 锥形瓶中, 精密加入 50 mL 70% 甲醇, 称定质量, 超声提取 (250 W, 40 kHz) 30 min, 冷却至室温, 称定质量, 用 70% 甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 离心, 过 0.45 μm 有机滤膜, 即得。

(4) 线性关系考察: 分别取芍药苷、绿原酸、虎杖苷、丹酚酸 B 对照品适量, 精密称定, 加 70% 甲醇配制成混合对照品母液 (芍药苷 482.47 $\mu\text{g/mL}$ 、绿原酸 124.60 $\mu\text{g/mL}$ 、虎杖苷 288.22 $\mu\text{g/mL}$ 、丹酚酸 B 295.75 $\mu\text{g/mL}$), 将其用 70% 甲醇逐级稀释得系列混合对照品溶液, 分别进样测定峰面积。以峰面积对质量浓度进行线性回归, 得回归方程: 芍药苷 $Y=8\,854.6X-6\,224$, $r=1.000\,0$, 线性范围 7.539~482.470 $\mu\text{g/mL}$; 绿原酸 $Y=16\,710X-2\,283.6$, $r=1.000\,0$, 线性范围 2.003~128.166 $\mu\text{g/mL}$; 虎杖苷 $Y=26\,186X-10\,470$, $r=1.000\,0$, 线性范围 4.503~288.200 $\mu\text{g/mL}$; 丹酚酸 B $Y=10\,622X-1\,004.7$, $r=0.999\,8$, 线性范围 4.621~295.752 $\mu\text{g/mL}$ 。

(5) 精密度试验: 取芍药苷、绿原酸、虎杖苷、丹酚酸 B 的混合对照品溶液, 按“2.2.3 (1)”项色谱条件连续进样 6 次, 结果芍药苷、绿原酸、虎杖苷、丹酚酸 B 峰面积的 RSD 值分别为 1.28%、1.35%、1.17%、1.05%, 表明仪器精密度良好。

(6) 稳定性试验: 取喷干粉 0.25 g, 精密称定, 按“2.2.3 (3)”项方法制备供试品溶液, 分别于 0、3、6、9、12、15、18、21、24 h 进样测定, 分别计

算峰面积的 RSD 值, 结果分别为芍药苷 0.32%、绿原酸 0.70%、虎杖苷 0.20%、丹酚酸 B 0.89%, 表明在 24 h 内供试品溶液在室温条件下基本稳定。

(7) 样品测定: 按“2.2.3 (3)”项下方法操作制备供试品溶液, 按“2.2.3 (1)”项下 HPLC 色谱条件进样测定。

2.3 试验设计

2.3.1 CPPs 筛选方法 采用 Plackett-Burman 设计将进风温度、进样速率、出风温度、药液相对密度、喷雾压力、风机频率 6 个工艺控制点作为待筛选工艺参数 (依次表示为 A~F), 以水分含量、集粉率、芍药苷含量、绿原酸含量、虎杖苷含量、丹酚酸 B 含量作为 CQAs (依次表示为 $Y_1\sim Y_6$), 试验设计 (表 1) 由 Design-Expert 8.0 (美国 Stat-Ease 公司) 完成。

2.3.2 回归模型的建立方法 根据 Plackett-Burman 实验筛选出的 CPPs (进风温度、进样速率、药液相对密度), 采用 Box-Behnken 设计研究建立 SPG 喷雾干燥研究过程的 CPPs 和 CQAs 之间的数学模型。Box-Behnken 试验设计与结果见表 2。试验设计由 Design-Expert 8.0 完成。

2.4 CPPs 筛选结果

CPPs 筛选见表 1。采用标注回归系数法, 首先对各个关键工艺评价指标采用公式 $Y'=(y-Y)/s$ 进行标准化处理, 其中 y 为关键工艺评价指标实测值, Y' 为标准化后的值, Y 为平均值, s 为标准差, 然后通过多元线性回归建立参数和指标的定量模型, 多元线性回归模型见公式 $Y=a_0+\sum_{i=1}^6 a_i X_i$, 其中 a_0 为

表 1 Plackett-Burman 设计及结果

Table 1 Plackett-Burman designed experiments and results

编号	CPPs						CQAs					
	A/ $^{\circ}\text{C}$	B/Hz	C/ $^{\circ}\text{C}$	D	E/MPa	F/Hz	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$	$Y_3/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$Y_4/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$Y_5/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$Y_6/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$
S1	180 (+1)	30 (+1)	70 (-1)	1.20 (+1)	0.06 (+1)	100 (+1)	4.675	0.771	6.754	1.571	5.497	6.102
S2	180 (+1)	15 (-1)	90 (+1)	1.20 (+1)	0.06 (+1)	80 (-1)	4.153	0.863	7.025	1.871	5.614	6.247
S3	160 (-1)	15 (-1)	70 (-1)	1.20 (+1)	0.04 (-1)	100 (+1)	5.381	0.718	6.045	1.972	4.785	5.786
S4	160 (-1)	30 (+1)	90 (+1)	1.20 (+1)	0.04 (-1)	80 (-1)	5.712	0.703	5.867	1.907	4.516	5.547
S5	160 (-1)	30 (+1)	90 (+1)	1.10 (-1)	0.06 (+1)	100 (+1)	5.834	0.604	5.794	1.893	4.576	5.175
S6	160 (-1)	15 (-1)	70 (-1)	1.10 (-1)	0.04 (-1)	80 (-1)	5.371	0.677	6.175	2.121	4.901	5.447
S7	180 (+1)	30 (+1)	90 (+1)	1.10 (-1)	0.04 (-1)	80 (-1)	5.182	0.795	6.047	1.730	5.247	5.476
S8	180 (+1)	15 (-1)	90 (+1)	1.20 (+1)	0.04 (-1)	100 (+1)	4.58	0.762	6.687	1.821	5.415	6.078
S9	160 (-1)	30 (+1)	70 (-1)	1.20 (+1)	0.06 (+1)	80 (-1)	5.474	0.726	6.547	2.079	5.164	5.436
S10	180 (+1)	30 (+1)	70 (-1)	1.10 (-1)	0.04 (-1)	100 (+1)	5.413	0.768	5.994	1.694	4.972	5.378
S11	160 (-1)	15 (-1)	90 (+1)	1.10 (-1)	0.06 (+1)	100 (+1)	5.261	0.715	6.147	2.142	4.814	5.578
S12	180 (+1)	15 (-1)	70 (-1)	1.10 (-1)	0.06 (+1)	80 (-1)	4.824	0.825	6.647	1.725	5.378	6.289

表 2 Box-Behnken 设计及结果
Table 2 Box-Behnken designed experiments and results

编号	CPPs			CQAs					
	A/°C	B/Hz	D	Y ₁ /%	Y ₂ /%	Y ₃ /(mg·g ⁻¹)	Y ₄ /(mg·g ⁻¹)	Y ₅ /(mg·g ⁻¹)	Y ₆ /(mg·g ⁻¹)
1	160 (-1)	15 (-1)	1.15 (0)	5.84	0.69	7.26	2.27	5.70	6.02
2	180 (+1)	15	1.15	4.76	0.86	7.89	1.86	6.23	6.65
3	160	30 (+1)	1.15	6.01	0.64	7.18	2.31	5.62	6.04
4	180	30	1.15	5.57	0.73	7.34	1.89	5.48	6.17
5	160	22.5 (0)	1.10 (-1)	5.37	0.67	7.28	2.27	5.72	6.11
6	180	22.5	1.10	5.36	0.78	7.43	1.97	5.77	6.19
7	160	22.5	1.20 (+1)	5.47	0.70	7.37	2.17	5.79	6.23
8	180	22.5	1.20	4.97	0.81	7.68	1.85	6.12	6.34
9	170 (0)	15	1.10	5.04	0.75	7.47	2.17	5.88	6.24
10	170	30	1.10	5.48	0.72	7.26	2.16	5.70	6.02
11	170	15	1.20	4.89	0.76	7.84	2.24	6.08	6.67
12	170	30	1.20	5.27	0.68	7.28	2.16	5.72	6.14
13	170	22.5	1.15	5.17	0.79	7.51	2.08	5.95	6.37
14	170	22.5	1.15	5.07	0.76	7.56	2.14	5.99	6.32
15	170	22.5	1.15	5.24	0.73	7.42	2.09	5.76	6.18
16	170	22.5	1.15	5.12	0.78	7.53	2.14	5.77	6.29
17	170	22.5	1.15	5.02	0.71	7.39	2.11	5.73	6.25

常数项, X_i 为工艺参数, a_i 为参数 X_i 对指标 Y 的偏回归系数。然后将各 a_i 的绝对值加权求和。多元线性回归计算由 Design-Expert 8.0 完成。各指标相应的 a_i 及决定系数见表 3。结果显示 6 个模型的 R^2 在 0.859~0.952, 表明各个模型均能较好的描述工艺参数对指标成分的影响。

为了简化计算, 假设所有指标成分的重要性相同, 在计算各工艺参数 a_i 的绝对值之和时, 将所有指标模型中的 a_i 权重均设为 1, 即表 3 中 a_i 绝对值表征各个工艺参数对每个指标成分的影响。其中 a_i 绝对值之和排列顺序为进风温度>进样速率>药液密度>喷雾压力>风机频率>出风温度, 由此可知

进风温度 (A)、进样速率 (B)、药液相对密度 (D) 是 SPG 喷雾干燥过程的 CPPs。

2.5 响应面设计分析

2.5.1 模型的建立及分析 CPPs 与 CQAs 之间的数学模型采用公式 $Y=b_0+\sum_{i=1}^3b_iX_i+\sum_{j=1}^3b_jX_j^2+\sum_{i=1}^2\sum_{j=i+1}^3b_{ij}X_iX_j$ 计算, 其中 b_0 为常数项, b_i 、 b_j 、 b_{ij} 为偏回归系数。采用逐步回归法简化方程, 模型移入或移除特定项的 P 值设定为 0.10。逐步回归采用 Design-Expert 8.0 计算。Box-Behnken 结果见表 2, 采用二次多项式模型对 CQA (Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6) 及相应的 CPPs (A、B、D) 分别进行拟合, 模型的偏回归系数、 R^2 和 P 值结果见表 4。

表 3 R^2 、偏回归系数及其绝对值之和
Table 3 R^2 values, partial regression coefficients and sums of regression coefficients in equation

项目	a_1	a_2	a_3	a_4	a_5	a_6	偏回归系数绝对值之和
R^2	0.951 6	0.863 80	0.927 5	0.858 90	0.892 8	0.910 2	
A	-0.170 0	0.003 70	0.086 0	-0.026 00	0.100 0	0.067 0	0.453
B	0.110 0	-0.001 10	-0.058 0	-0.012 00	-0.028 0	-0.059 0	0.268
C	-0.017 0	-0.000 25	-0.020 0	0.003 00	-0.016 0	-0.008 7	0.065
D	-0.079 0	0.000 92	0.071 0	-0.001 30	0.034 0	0.048 0	0.234
E	-0.059 0	0.000 47	0.070 0	0.000 54	0.027 0	0.029 0	0.186
F	0.018 0	0.001 40	-0.030 0	0.005 10	-0.023 0	-0.008 9	0.086

表 4 回归方程、 R^2 和模型 P 值Table 4 Regression equation, determination coefficients and model P values

指标	回归方程	R^2	P 值
Y_1	$Y_1 = 5.12 - 0.25 A + 0.23 B - 0.081 D + 0.16 AB - 0.12 AD - 0.015 BD + 0.27 A^2 + 0.15 B^2 - 0.10 D^2$	0.908 1	0.000 7
Y_2	$Y_2 = 0.75 + 0.06 A - 0.036 B + 0.003 75 D - 0.020 AB - 0.012 BD - 0.005 7 A^2 - 0.018 B^2 - 0.008 25 D^2$	0.873 0	0.018 0
Y_3	$Y_3 = 7.48 + 0.16 A - 0.17 B + 0.091 D - 0.12 AB + 0.04 AD - 0.087 BD - 0.044 A^2 - 0.021 B^2 - 0.001 5 D^2$	0.941 5	0.001 5
Y_4	$Y_4 = 2.11 - 0.18 A - 0.002 5 B - 0.019 D - 0.002 5 AB - 0.005 AD - 0.018 BD - 0.073 A^2 - 0.044 B^2 - 0.026 D^2$	0.930 6	0.002 7
Y_5	$Y_5 = 5.84 + 0.096 A - 0.17 B + 0.08 D - 0.17 AB + 0.07 AD - 0.045 BD - 0.039 A^2 - 0.044 B^2 + 0.049 D^2$	0.876 7	0.013 7
Y_6	$Y_6 = 6.28 + 0.12 A - 0.15 B + 0.10 D - 0.13 AB + 0.075 AD - 0.077 BD - 0.056 A^2 - 0.006 B^2 + 0.008 5 D^2$	0.854 9	0.028 6

6 个模型的拟合决定系数 R^2 均大于 0.85, 说明模型能解释大部分变异, 响应值的实际值与预测值之间具有较好的拟合度, 具有很好的预测能力。方差分析结果显示 P 值均小于 0.05, 模型具有显著性; 失拟值均大于 0.05, 实验误差不显著, 说明模型对实验拟合的情况较好, 各因素与响应值之间的关系可以用此模型函数化。

方差结果分析以 Y_2 (集粉率)、 Y_3 (芍药苷转移率) 为例 (表 5)。A、B 和 D 对 Y_2 和 Y_3 有显著影响, 其中 Y_3 在回归分析时发现 AB、BD 的 P 值均小于 0.05, 说明 A、B、D 之间存在交互作用。

2.5.2 响应面分析 以 Y_2 (集粉率)、 Y_3 (芍药苷转移率) 为例来说明指标成分的转移率、集粉率随着进风温度 (A)、进样速率 (B)、药液相对密度 (D) 变化而呈现的规律。集粉率等高线图见图 2, 结果

表明进风温度越高, 进样速率越低, 药液相对密度适中时, 集粉率越高。芍药苷含量等高线图见图 3, 结果表明进风温度越高, 进样速率越低, 药液相对密度越大时, 芍药苷含量越高。

2.6 设计空间确定及验证

采用模拟重复试验结果的 Monte Carlo 法计算设计空间, 由 MODDE 软件 (Umetrics 公司) 自编程序进行计算。根据产品质量要求设定 5 个指标上限或下限值, 计算出设计空间。CQAs 可接受范围及达标概率见表 6, 运用 Monte Carlo 法计算获得基于概率的设计空间, 见图 4。设计空间并不规则, 为了便于操作, 推荐的操作空间范围进风温度为 170~176 °C, 进样速率为 15~20 Hz, 药液相对密度为 1.15~1.20, 改操作空间内工艺评价指标的最小达标率是 0.91。

表 5 Y_2 和 Y_3 方差分析Table 5 ANOVA results of Y_2 and Y_3

参数	自由度	Y_2				Y_3			
		平方和	均方	F 值	P 值	平方和	均方	F 值	P 值
模型	9	0.044 00	0.004 80	5.35	0.019 0	0.610 00	0.068 00	12.520 0	0.001 5
A	1	0.029 00	0.029 00	31.77	0.000 8	0.200 00	0.200 00	36.120 0	0.000 5
B	1	0.011 00	0.011 00	11.60	0.011 4	0.240 00	0.240 00	45.300 0	0.000 3
D	1	0.000 10	0.000 11	0.12	0.735 0	0.067 00	0.067 00	12.320 0	0.009 9
AB	1	0.001 60	0.001 60	1.77	0.225 7	0.055 00	0.055 00	10.210 0	0.015 2
AD	1	0.000 00	0.000 00		1.000 0	0.006 40	0.006 40	1.180 0	0.312 7
BD	1	0.000 62	0.000 63	0.69	0.433 7	0.031 00	0.031 00	5.660 0	0.048 9
A^2	1	0.001 40	0.000 14	0.15	0.706 8	0.008 00	0.008 00	1.470 0	0.264 2
B^2	1	0.001 40	0.001 40	1.55	0.253 6	0.001 90	0.001 90	0.340 0	0.576 3
D^2	1	0.000 28	0.000 29	0.32	0.591 5	0.000 01	0.000 01	0.001 8	0.987 8
残差	7	0.006 30	0.000 91			0.038 00	0.000 54		
失拟项	3	0.001 80	0.000 61	0.54	0.680 9	0.016 00	0.005 50	1.020 0	0.473 3
纯误差	4	0.004 50	0.001 10			0.021 00	0.005 40		
总和	16	0.050 00				0.650 00			

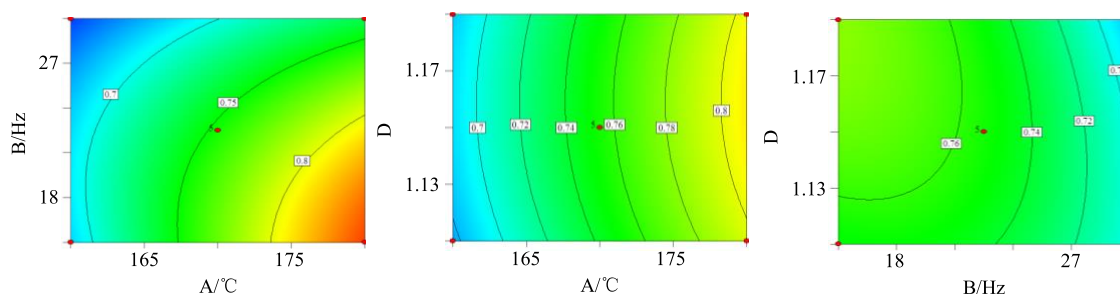


图 2 集粉率等高线图

Fig. 2 Contour plot of yield

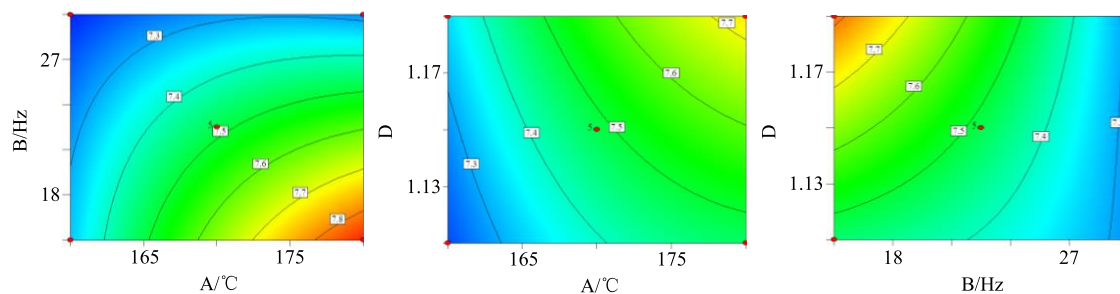


图 3 芍药苷含量等高线图

Fig. 3 Contour plot of content of paeoniflorin

表 6 工艺指标限度及达标概率要求

Table 6 Limits of process CQAs and acceptable probability

工艺指标	单位	上限	下限	设计空间可接受的概率
Y_1	%	5.2		≥ 0.95
Y_2	%		85	
Y_3	$\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$		7.50	
Y_4	$\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$		2.15	
Y_5	$\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$		6.00	
Y_6	$\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$		6.05	

药液相对密度在 1.15~1.20 下设计空间形状大致相同,所以只展示 1.15 的设计空间;图 4 中颜色由绿至红的渐变表示响应值失败由 0.5%概率逐渐增大。

为了验证设计空间的准确性,在设计空间内、外各取 1 点进行验证,分别记为 V_1 (设计空间内,进样速率 18 Hz,进风温度 172 °C,药液相对密度 1.15)、 V_2 (设计空间外,进样速率 25 Hz,进风温度 180 °C,药液相对密度 1.15),验证结果见表 7,

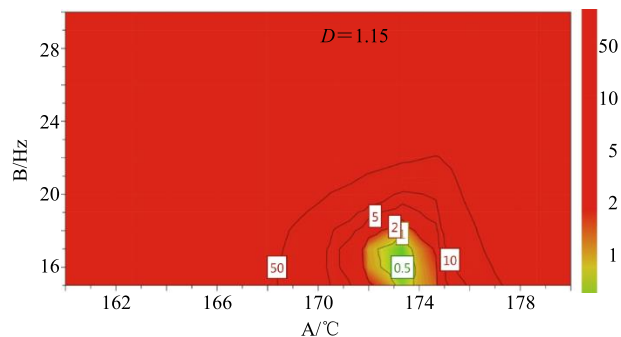


图 4 设计空间等高线图

Fig. 4 Contour plot of design space

从验证结果可知,预测值和实际值接近,表明模型预测性能较好。设计空间内试验点达标而在设计空间外试验点不达标,说明在设计空间内操作可以保证工艺的稳定可靠。

3 结论

本实验运用 QbD 理念,采用“设计空间”方法优化 SPG 喷雾干燥工艺。利用 P-B 设计和偏回归系数法,优选出进风温度、进样速率、药液相对密度

表 7 结果验证 ($n = 3$)

Table 7 Conditions and results of verification experiments ($n = 3$)

验证点	$Y_1/\%$		$Y_2/\%$		$Y_3/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$		$Y_4/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$		$Y_5/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$		$Y_6/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	
	实测值	预测值	实测值	预测值	实测值	预测值	实测值	预测值	实测值	预测值	实测值	预测值
V_1	4.86 ± 0.35	4.75	87.51 ± 2.50	90.14	7.93 ± 0.47	7.98	2.36 ± 0.20	2.42	6.27 ± 0.25	6.34	6.49 ± 0.32	6.58
V_2	4.73 ± 0.28	4.75	82.05 ± 2.58	81.95	7.68 ± 0.51	7.65	1.71 ± 0.26	1.56	6.12 ± 0.31	6.21	6.32 ± 0.28	6.27

3个CPPs;再采用Box-Behnken设计和逐步回归法,建立了CQA和CPP的数学模型;最后运用Monte Carlo法计算出喷雾干燥工艺的设计空间,并进行了验证。验证结果证明在该工艺参数设计空间操作能够保证SPG喷雾干燥过程质量稳定。为了便于后续产业化操作,推荐喷雾干燥工艺的操作空间为进风温度为172~176℃,进样速率为15~25 Hz,药液相对密度为1.15~1.20。

参考文献

- [1] 陈方圆,王继龙,魏舒畅,等.基于Box-Behnken响应面法结合G1-熵权法的黄芪百合颗粒浸膏减压干燥工艺研究[J].中草药,2018,49(21):5100-5106.
- [2] 许巧巧,张海娜,林静静,等.喷雾干燥法制备莪术油微囊研究[J].中草药,2017,48(15):3071-3076.
- [3] 武景路,张丽丽,孟金硕,等.正交试验优化金银花提取物的真空带式干燥工艺的研究[J].现代药物与临床,2015,30(2):141-144.
- [4] 杨胤,冯怡,徐德生,等.干燥工艺与中药提取物物理性质的相关性研究[J].中国药学杂志,2008,43(17):1295-1299.
- [5] 蔡薇,韩静,李智.喷雾干燥技术在中药领域中的应用及进展[J].沈阳药科大学学报,2006,23(9):613-616.
- [6] 周扬,刘力,徐德生,等.纳米喷雾干燥技术用于生地黄低聚糖微粉的制备工艺研究[J].中草药,2016,47(1):65-71.
- [7] 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(5):2061-2071.
- [8] 张建,张欣,毕宇安,等.设计空间法研究龙血竭酚类提取物的精制工艺[J].中国中药杂志,2017,42(18):3546-3552.
- [9] 韩天燕,付亭亭,费文玲,等.基于质量源于设计理念的仙曲片薄膜包衣工艺研究[J].中草药,2018,49(11):2564-2570.
- [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] 徐冰,史新元,乔延江,等.中药制剂生产工艺设计空间的建立[J].中国中药杂志,2013,38(6):924-929.
- [12] 徐丽敏,刘燕琳.“质量源于设计”理念探讨[J].科学中国人,2014(2):8-9.
- [13] Gong X C, Chen H L, Pan J Y, et al. Optimization of *Panax notoginseng* extraction process using a design space approach [J]. *Sep Purif Technol*, 2015, 141: 197-206.
- [14] Gong X C, Li Y, Guo Z T, et al. Control the effects caused by noise parameter fluctuations to improve pharmaceutical process robustness: A case study of design space development for an ethanol precipitation process [J]. *Sep Purif Technol*, 2014, 132: 126-137.
- [15] Gong X C, Chen H L, Chen T, et al. Unit operation optimization for the manufacturing of botanical injections using a design space approach: A case study of water precipitation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104493.
- [16] 孙仙玲,秦建平,王宪平,等.HPLC测定FK IV号颗粒中芍药苷、绿原酸、虎杖苷及丹酚酸B的含量[J].世界科学技术—中医药现代化,2016,18(1):125-129.