

基于 QbD 理念和蒙特卡洛抽样法的小儿消食颗粒提取工艺及成本函数优化研究

王文哲^{1,2}, 吴志生^{1,2}, 张瀚^{1,2}, 李明爽^{1,2}, 马丽娟^{1,2}, 张晓梦^{1,2}, 杨明月^{1,2}, 袁璐璐^{1,2}, 王逸飞^{3*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488
2. 中药制药与新药开发教育部工程研究中心, 北京 102488
3. 北京中医药大学房山医院, 北京 102400

摘要: 目的 基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念, 结合蒙特卡洛抽样法, 构建小儿消食颗粒 (Xiaoer Xiaoshi Granules, XXG) 提取工艺最优参数。方法 采用鱼骨图对 XXG 提取工艺的关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs) 进行筛选, 通过正交试验探究 CPPs 对关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs) 的影响, 进一步, 采用 Box-Behnken 设计试验对提取工艺持续优化并验证, 根据试验结果, 结合蒙特卡洛抽样法, 建立稳健设计空间, 并构建成本函数, 计算得到其在稳健设计空间范围内的最佳提取工艺参数。结果 确定 CPPs 为第 1 次加水倍量、第 2 次加水倍量和提取时间; CQAs 为总固体提取量、总黄酮提取量; XXG 提取工艺稳健设计空间参数范围为第 1 次提取水倍量 10.8~14.0 倍, 第 2 次提取水倍量 10.8~14.0 倍, 提取时间 72.0~81.4 min; 依据成本函数计算得到的最佳提取工艺为第 1 次提取水倍量 13.9 倍, 第 2 次提取水倍量 11.9 倍, 提取时间 81.4 min, 总固体提取率为 230.1 mg/g, 总黄酮提取率为 5.1 mg/g, 与正交试验优化得到的提取方法比较, 提取成本降低了 11.82%。结论 基于 QbD 理念和蒙特卡洛抽样法优化得到的 XXG 提取工艺参数具有可行性, 且提取成本经过持续优化后有所降低, 为中药制剂工艺开发参数精确化, 工艺高效化研究提供参考价值。

关键词: 质量源于设计; 蒙特卡洛抽样法; 小儿消食颗粒; 提取工艺; 关键工艺参数; 关键质量属性; 设计空间; 总黄酮

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)17-5795-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.17.006

Optimization of extraction process and cost function of Xiaoer Xiaoshi Granules based on QbD concept and Monte Carlo sampling

WANG Wenzhe^{1,2}, WU Zhisheng^{1,2}, ZHANG Han^{1,2}, LI Mingshuang^{1,2}, MA Lijuan^{1,2}, ZHANG Xiaomeng^{1,2}, YANG Mingyue^{1,2}, YUAN Lulu^{1,2}, WANG Yifei³

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China
2. Engineering Research Center for Pharmaceutics of Chinese Materia Medica and New Drug Development, Beijing 102488, China
3. Fangshan Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China

Abstract: Objective To optimize the extraction process parameters for Xiaoer Xiaoshi Granules (小儿消食颗粒, XXG) by applying the quality by design (QbD) concept, enhanced with Monte Carlo sampling methods. **Methods** A fishbone diagram was utilized to identify the critical process parameters (CPPs) for the XXG extraction. The effects of these CPPs on the critical quality attributes (CQAs) were assessed through orthogonal experiment. The extraction process was further optimized and validated using a Box-Behnken design. A robust design space was defined via Monte Carlo simulations, and cost function was developed to determine the optimal parameters within this space. **Results** The determined CPPs were the first and second extraction water quantity and the extraction time; CQAs were the total solids extraction and total flavonoids extraction. The robust design parameters were set as follows: the first extraction water quantity: 10.8—14.0 times, the second extraction water quantity: 10.8—14.0 times, and the extraction time: 72.0—81.4 min. The optimal extraction process calculated according to the cost function was: first extraction water quantity of 13.9

收稿日期: 2024-02-26

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2023YFC3504505); 国家重点研发计划项目 (2022YFC3501902); 国家自然科学基金项目 (82274110); 国家医学攻关产教融合创新平台——中药智能制造工程平台项目 (90010062820031)

作者简介: 王文哲, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂工艺开发。E-mail: wwz9754@163.com

*通信作者: 王逸飞, 主管中药师, 主要从事中药制剂研究。E-mail: wenifread@163.com

times, second extraction water quantity of 11.9 times, and extraction time of 81.4 min. The total solid extraction rate was 230.1 mg/g, and the total flavonoid extraction rate was 5.1 mg/g. Compared to the method optimized by orthogonal experiments, the optimized process reduced extraction costs by 11.82%. **Conclusion** The optimized extraction parameters for XXG, using the QbD concept and Monte Carlo methods, proved feasible and cost-effective. This optimization provides a reference for precise and efficient process development in traditional Chinese medicine formulations.

Key words: quality by design; Monte Carlo sampling; Xiaoe Xiaoshi Granules; extraction process; critical process parameters; critical quality attribute; design space; total flavonoids

目前中药大健康产业的市场规模不断扩大, 中医药产业作为我国优势资源的传统产业, 亟需转型升级, 开发利用。2016年, 国务院发布《中医药发展战略规划纲要(2016~2030年)》^[1], 明确将促进中药工业转型升级, 提高中药制造业技术水平列为重点任务, 体现了国家对中药制药技术发展的极大支持和迫切需求。高质量产品是中药大健康产业持续发展的根本立足点^[2]。然而, 由于中药材来源广泛、组分复杂, 各成分间存在相互作用, 难以阐明其有效物质基础和作用机制^[3], 生产过程中存在工艺固定, 管理粗放等问题^[4], 且产品质量均一稳定及成本精确可控难以实现。

质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念以预先定义的目标产品质量概况 (quality target product profile, QTPP) 为起始, 对产品的关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs) 进行辨识, 并以此对产品品质与稳定性进行控制^[5-12]。基于对生产过程的理解和先验知识的调研, 并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 (critical material attributes, CMAs) 和关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs), 通过描述 3 者间的定量关系, 建立能满足产品性能的设计空间, 结合蒙特卡洛抽样法, 对初步规划的设计空间进行持续改进, 并根据优化后的设计空间设立质量控制策略和质量控制体系, 在设计层面保证药品质量, 是一种将药品质量控制模式前移的系统研究方法^[13]。在中药制药领域中, QbD 理念的应用有助于理解中药生产过程规律, 明确产品质量属性与生产工艺参数之间的内在联系, 建立过程控制策略, 提升中药质量均一性, 保障生产成本经济性, 提高中药制药现代化水平。

小儿消食颗粒 (Xiaoe Xiaoshi Granules, XXG) 是由临床经验方小儿消食方开发而来, 方中包含焦山楂、茯苓、炒莱菔子、山药、陈皮、香橼、鸡内金 7 味药食同源中药。原方在临床有良好疗效, 制成颗粒剂后, 既保持了汤药易吸收、见效快的特点,

又克服了其不易携带、不便储存等不足。

本研究基于 QbD 理念优化 XXG 提取工艺, 在正交试验设计的基础上, 对优选的提取工艺采用 Box-Behnken 设计试验进行进一步考察, 以化学关键质量属性提取效率与提取过程成本相结合, 细化中药制剂提取工艺参数, 为保证中药制剂的参数控制精确化与生产工艺高效化提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

BCE224I-1CCN 型分析天平, 赛多利斯科学仪器有限公司; RV10 digital 型旋转蒸发器, 德国 IKA 公司; AP-9925 型真空泵, 天津奥特塞恩斯仪器有限公司; TU-1900 型紫外分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司; MH-1000 型调温型电热套, 北京科伟永兴仪器有限公司; HW.SY21-KP6 型智能恒温水浴锅, 北京市长风仪器仪表公司; DHG-9140AD 型电热恒温鼓风烘箱, 上海齐欣科学仪器有限公司; DZF-6050BZ 型真空干燥箱, 上海仪昕科学仪器有限公司。

1.2 试药

焦山楂 (批号 191000)、茯苓 (批号 2011050)、炒莱菔子 (批号 1911003)、山药 (批号 2110003)、陈皮 (批号 2102040)、香橼 (批号 2010023)、鸡内金 (批号 2106025), 上述药材购买自北京昊园药业有限公司, 经北京中医药大学刘春生教授鉴定, 焦山楂为蔷薇科山楂属植物山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实, 茯苓为多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核, 山药为薯蓣科薯蓣属植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎, 陈皮为芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 的干燥成熟果皮, 香橼为芸香科柑橘属植物枸橼 *Citrus medica* L. 的干燥成熟果实, 鸡内金为雉科原鸡属动物家鸡 *Gallus gallus domesticus* Brisson 的干燥沙囊内壁。焦山楂、炒莱菔子、鸡内金分别按照已考证的炮制工艺进行炮制, 均符合《中国药典》2020 年版一部相关要求。亚硝

酸钠、氢氧化钠,质量分数均>95%,北京化工厂;硝酸铝,质量分数>95%,上海麦克林生化科技有限公司;对照品芦丁,质量分数>95%,上海诗丹德标准技术服务有限公司;纯净水,杭州娃哈哈集团有限公司。

2 方法与结果

2.1 CQAs 和 CPPs 的确定

2.1.1 CQAs 的确定 根据 XXG 方解理论及临床药理活性研究^[14-16],结合《中国药典》2020 年版中有关规定,同时为全面综合考察提取效率,将总固体提取量、总黄酮提取量作为 XXG 提取工艺的 CQAs。

2.1.2 CPPs 的筛选及风险评估

(1) 风险辨识:采用鱼骨图法探究可能影响 XXG 提取工艺 CQAs 的风险因素^[17],主要对环境、设备、操作、溶剂和药材等因素进行筛选,初步对各因素潜在风险进行定性评估,鱼骨图筛选结果见图 1。

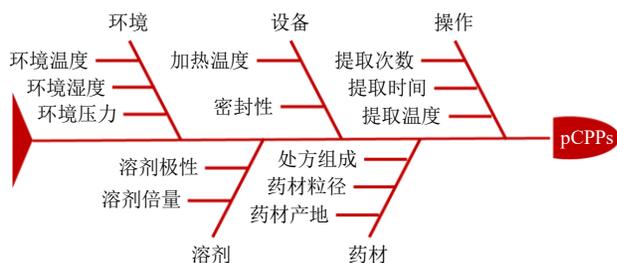


图 1 XXG 提取工艺参数鱼骨图

Fig. 1 Fishbone diagram of XXG extraction process parameters

(2) 风险评估:由鱼骨图分析所得的潜在关键工艺参数 (potential critical process parameters, pCPPs),通过失效模型影响分析^[18] (failure mode effects analysis, FMEA) 工具对各工艺的出现风险的概率以及对产品的最终影响,确定提取工艺 CPPs。通过定量分析工艺失效事件发生频率 (P)、严重程度 (S) 和可检测程度 (D),每部分设置 1~10 分,发生频率越高、严重程度越重、越难被检测则得分越高。3 部分相乘的分数为风险优先系数 (risk priority number, RPN)^[19],RPN 值<50 为低水平,50≤RPN≤125 为中水平,RPN>125 为高水平,提取工艺参数的 FMEA 评估结果见表 1,最终选择考察的 CPPs 为提取次数、料液比和提取时间。

2.2 总黄酮含量测定方法的建立

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称定 5 mg 芦丁对

表 1 提取工艺参数的 FMEA 分析

Table 1 FMEA analysis of extraction process parameters

来源	因素	严重性	故障概率	可检测度	RPN	RPN 等级
环境	环境温度	4	4	3	48	低
	环境湿度	7	4	3	84	中
	环境压力	3	3	3	27	低
设备	升温速率	4	4	4	64	中
	密封性	7	4	3	84	中
操作	提取次数	9	4	4	144	高
	提取时间	8	5	4	160	高
	提取温度	6	5	4	120	中
溶剂	溶剂极性	6	5	2	60	中
	溶剂倍量	5	5	6	150	高
药材	处方组成	9	2	2	36	低
	药材粒径	6	3	2	36	低
	药材产地	7	2	3	42	低

照品,置于 25 mL 量瓶中,加入适量甲醇超声 15 min,使其溶解,放冷至室温,加水稀释至刻度,即得质量浓度为 0.2 mg/mL 的芦丁对照品溶液母液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取焦山楂 2.5 g、茯苓 2.5 g、炒莱菔子 2.5 g、山药 1.5 g、陈皮 1.5 g、香橼 1.5 g、鸡内金 0.75 g,置圆底烧瓶中,加水浸泡 30 min,加热回流提取,双层 300 目尼龙布滤过,合并滤液,调整体积至 250 mL,即得供试品溶液。

2.2.3 线性关系考察 精密吸取芦丁对照品溶液 0.6、1.2、1.8、2.4、3.0、3.6 mL,置于 10 mL 量瓶中,加水至 4 mL,加入 5%亚硝酸钠溶液 0.5 mL,摇匀,静置 6 min,加入 10%硝酸铝溶液 0.5 mL,摇匀,静置 6 min,加入 4%氢氧化钠溶液 5 mL,加水稀释至刻度,静置 15 min,以不加显色剂的试液作为空白对照,在波长 510 nm 处测吸光度 (A) 值,以溶液质量浓度为横坐标 (X),A 值为纵坐标 (Y),绘制标准曲线,进行线性回归分析,得到溶液中总黄酮质量浓度回归方程 $Y=13.316X-0.0148$, $R^2=0.9994$,线性范围为 0.012~0.072 mg/mL。

2.2.4 总黄酮含量的测定 精密吸取供试品溶液 4 mL 于 10 mL 量瓶中,加入 5%亚硝酸钠溶液 0.5 mL,摇匀,静置 6 min,加入 10%硝酸铝溶液 0.5 mL,摇匀,静置 6 min,加入 4%氢氧化钠溶液 5 mL,加水稀释至刻度,静置 15 min,于 510 nm 处测定 A 值,并用标准曲线的回归方程计算供试品溶液中总黄酮质量浓度。通过公式 (1) 计算总黄酮的含量。

$$\text{总黄酮含量} = cV/k/W \quad (1)$$

c 为供试品溶液总黄酮浓度, V 为上清液的体积, k 为稀释倍数, W 为提取药材质量

2.3 总固体含量的测定

精密量取提取液样品 50 mL 并转移至已干燥至恒重的蒸发皿中, 在水浴上蒸至近干, 置于 105 °C 的干燥箱中干燥 3 h, 将蒸发皿取出并移置干燥器中, 冷却 30 min, 迅速称定重量。总固体含量通过公式 (2) 计算。每份提取液平行测定 2 次。

$$\text{总固体含量} = (W_1 - W_0)V_1/V_2W \quad (2)$$

W_1 为蒸发皿蒸干提取液后称定的质量, W_0 为蒸发皿质量, V_1 为提取上清液的体积, V_2 为量取提取液样品的体积, W 为提取药材的质量

2.4 基于正交试验设计对提取工艺逐步优化

2.4.1 正交试验设计表 以提取次数、提取水倍量和提取时间作为 A、B、C 3 个因素, 每个因素设置 3 个水平, 正交试验设计因素及结果见表 2。由表 2 中结果可知, $R_A > R_B > R_C$, 故 3 个影响因素对提取工艺影响的主次顺序为提取次数 > 提取水倍量 > 提取时间。

表 2 XXG 提取工艺正交试验结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Results of orthogonal experiments in XXG extraction process ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

试验号	A/次	B/倍	C/min	D(空白)	总固体/(mg·g ⁻¹)
1	1(1)	4(1)	30(1)	(1)	83.04 ± 8.39
2	1(1)	8(2)	60(2)	(2)	133.60 ± 2.59
3	1(1)	12(3)	90(3)	(3)	157.28 ± 2.48
4	2(2)	4(1)	60(2)	(1)	169.12 ± 5.89
5	2(2)	8(2)	90(3)	(2)	205.12 ± 13.02
6	2(2)	12(3)	30(1)	(3)	198.72 ± 4.12
7	3(3)	4(1)	90(3)	(1)	199.20 ± 8.89
8	3(3)	8(2)	30(1)	(2)	207.84 ± 18.91
9	3(3)	12(3)	60(2)	(3)	223.76 ± 14.85
K_1	373.92	451.36	489.60	511.92	
K_2	572.96	546.56	526.48	531.52	
K_3	630.80	579.76	561.60	534.24	
R	256.88	128.40	72.00	22.32	

2.4.2 正交试验方差分析 对正交试验结果进行方差分析, 结果见表 3。根据方差分析可知, 提取时间对总固体含量影响不显著 ($P > 0.05$)。

2.4.3 正交试验多重比较 对提取次数、提取水倍量的多重比较如表 4、5 所示。由多重比较可知, 提取次数 1 次与 2 次、3 次的总固体含量均值有显著

表 3 方差分析结果

Table 3 Results of variance analysis

误差来源	III 型平方和	自由度	均方	F 值	P 值
校正模型	15 931.012	6	2 655.169	53.716	0.018
截距	276 563.798	1	276 563.798	5 595.055	0.000
A	12 105.525	2	6 052.762	122.451	0.008
B	2 961.316	2	1 480.658	29.955	0.032
C	864.172	2	432.086	8.741	0.103
误差	98.860	2	49.430		
总计	292 593.670	9			
校正的总计	16 029.872	8			

表 4 提取次数多重比较结果

Table 4 Results of multiple comparisons for number of extractions

(I) 提取次数	(J) 提取次数	均值差 (I-J)	标准误	P 值	95%置信区间	
					下限	上限
1	2	-66.347*	5.740 5	0.007	-91.046	-41.647
	3	-85.627*	5.740 5	0.004	-110.326	-60.927
2	1	66.347*	5.740 5	0.007	41.647	91.046
	3	-19.280	5.740 5	0.078	-43.979	5.419
3	1	85.627*	5.740 5	0.004	60.927	110.326
	2	19.280	5.740 5	0.078	-5.419	43.979

*均值差的显著性水平为 0.05; 表 5 同。

* significance level of mean difference is 0.05; same as table 5.

表 5 提取水倍量多重比较结果

Table 5 Results of multiple comparisons for solvent volume ratios in extraction

(I) 提取水倍量	(J) 提取水倍量	均值差 (I-J)	标准误	P 值	95%置信区间	
					下限	上限
4	8	-31.733*	5.740	0.031	-56.432	-7.034
	12	-42.800*	5.740	0.018	-67.499	-18.101
8	4	31.733*	5.740	0.031	7.034	56.433
	12	-11.067	5.740	0.194	-35.766	13.633
12	4	42.800*	5.740	0.018	18.101	67.499
	8	11.067	5.740	0.194	-13.633	35.766

性差异, 提取次数 2 次与 3 次之间无显著性差异。提取水倍量 4 倍与 8 倍、12 倍对总固体含量的影响有显著差异, 8 倍与 12 倍之间无显著性差异。综上所述, 为在保证总固体含量的前提下降低提取成本, XXG 最优提取工艺为 A₂B₂C₁, 即提取 2 次, 提取水倍量 8 倍, 提取时间 30 min。

2.5 Box-Behnken 试验设计优化提取工艺

2.5.1 Box-Behnken 设计试验 基于正交试验结果,

进一步考察第1次提取水倍量(X_1)、第2次提取水倍量(X_2)和提取时间(X_3)对提取工艺的影响,以单位生药质量提取得到的总固体含量(Y_1)和总黄酮含量(Y_2)为响应,考察第1次提取水倍量、第2次提取水倍量和提取时间对提取工艺 CQAs 的影响,利用 Design Expert 10 软件,设置3因素3水平 Box-Behnken 设计研究 XXG 提取工艺参数和关键质量属性之间的交互关系,因素水平设置及结果见表6。

表6 Box-Behnken 试验设计及结果

Table 6 Design and results of Box-Behnken design

编号	X_1 /倍	X_2 /倍	X_3 /min	Y_1 /(mg·g ⁻¹)	Y_2 /(mg·g ⁻¹)
1	14 (+1)	6 (-1)	60 (0)	188.99	4.48
2	10 (0)	10 (0)	60	203.29	4.44
3	6 (-1)	10	90 (+1)	202.01	4.60
4	10	10	60	209.14	4.54
5	10	6	30 (-1)	182.25	3.56
6	6	14 (+1)	60	185.00	4.89
7	14	10	30	189.12	3.76
8	10	10	60	214.55	4.19
9	14	10	90	238.88	5.06
10	10	10	60	215.44	4.72
11	10	14	30	190.26	3.75
12	6	10	30	191.48	3.71
13	10	14	90	227.90	4.44
14	10	6	90	219.52	4.61
15	10	10	60	201.88	4.39
16	6	6	60	182.54	4.22
17	14	14	60	207.59	5.36

2.5.2 Box-Behnken 设计试验方差分析 对 Box-Behnken 设计结果进行方差分析^[20],结果见表7,对于总黄酮含量和总固体含量,模型的 P 值均 < 0.05 (显著),且失拟项 P 值均 > 0.05 (不显著),表明所建模型可靠。2 模型中第2次提取水倍量、提取时间 P 值均 < 0.05 (显著),表明在此条件下第2次提取水倍量和提取时间对总黄酮含量和总固体含量影响显著。交互项与2次项 P 值 < 0.05 (显著),增加了模型的复杂性。

2.5.3 模型建立与评价 用二次多项式模型对影响因素和响应值分别进行拟合,回归方程分别为 $Y_1 = 127.693 + 5.462 X_1 + 9.989 X_2 - 0.959 X_3 + 0.252 X_1 X_2 - 0.083 X_1 X_3 + 7.761 \times 10^{-4} X_2 X_3 - 0.545 X_1^2 - 0.569 X_2^2 - 5.813 \times 10^{-3} X_3^2$; $Y_2 = 2.467 - 0.258 X_1 +$

表7 拟合回归模型的方差分析结果

Table 7 ANOVA results for fitting regression equations

变异来源	Y_1		Y_2	
	F 值	P 值	F 值	P 值
模型	17.32	0.000 5	12.77	0.000 3
X_1	18.75	0.003 4	3.69	0.081 0
X_2	6.51	0.038 0	5.98	0.033
X_3	84.82	<0.000 1	37.19	<0.000 1
$X_1 X_2$	2.42	0.16	-	-
$X_1 X_3$	14.28	0.006 9	-	-
$X_2 X_3$	1.288×10^{-3}	0.97	-	-
X_1^2	11.89	0.01	4.54	0.057
X_2^2	12.98	0.008 7	-	-
X_3^2	4.28	0.077	13.25	0.003 9
失拟项	0.28	0.84	1.60	0.34

$0.049 X_2 + 0.070 X_3 + 0.015 X_1^2 - 4.502 4 \times 10^{-4} X_3^2$ 。 Y_1 和 Y_2 拟合方程的决定系数 R^2 分别为 0.957 0 和 0.853 0, R_{adj}^2 分别为 0.901 8 和 0.786 2, 表明该回归模型拟合度较高。

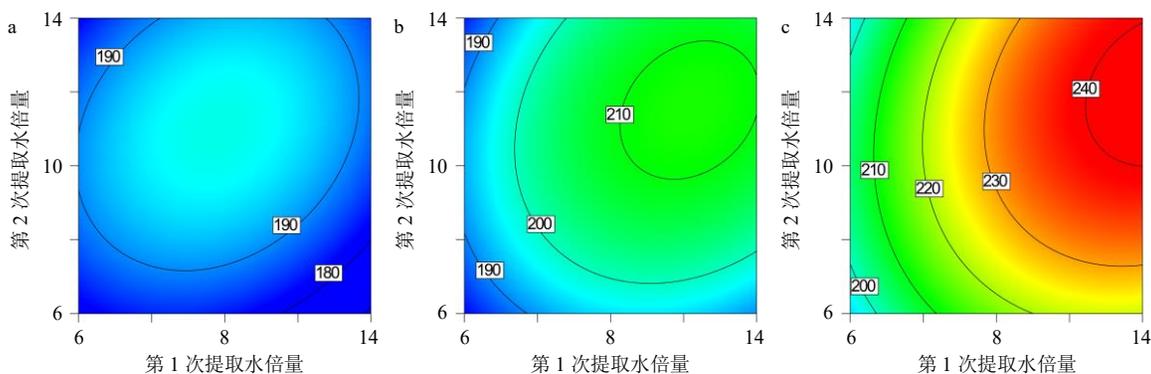
2.5.4 响应面分析 总固体含量等高线图如图2所示,图2-a、b、c分别为提取时间30、60、90 min时,第1次提取水倍量和第2次提取水倍量对总固体含量的影响,图中显示随提取时间增加,总固体含量呈现增加趋势,第1次提取水倍量对总固体含量影响较大。总黄酮提取量等高线分析如图3所示,图3-a、b、c分别为提取时间30、60、90 min时,第1次提取水倍量和第2次提取水倍量对总黄酮含量的影响,图中显示随提取时间增加,总固体含量呈现增加趋势,提取时间超过60 min后提取时间对总黄酮含量影响不大。

2.6 设计空间的建立

使用 Design Expert 10 软件进行设计空间^[21]构建。优化目标设定为总固体质量分数 > 191.10 mg/g, 总黄酮质量分数 > 4.30 mg/g, 即 Box-Behnken 结果中总固体含量和总黄酮含量最大值的 80%, 以保证提取工艺的充分进行。在设定的工艺参数空间内搜索符合优化目标的区间,构建设计空间。在设计空间边界具有不确定性,在设计空间边缘进行试验存在风险,为减少不确定性,研究对设计空间设定 95% 的置信区间。如图4所示,暗黄色区域为风险区域,亮黄色区域为置信度 95% 的控制空间。

2.7 基于蒙特卡洛抽样的稳健设计空间建立

使用 MODDE 13 软件^[22],对图4中的设计空



a-提取时间 30 min; b-提取时间 60 min; c-提取时间 90 min; 图 3 同。
a-extraction time 30 min; b-extraction time 60 min; c-extraction time 90 min; same as figure 3.

图 2 总固体含量等高线图

Fig. 2 Contour plots of total solid content

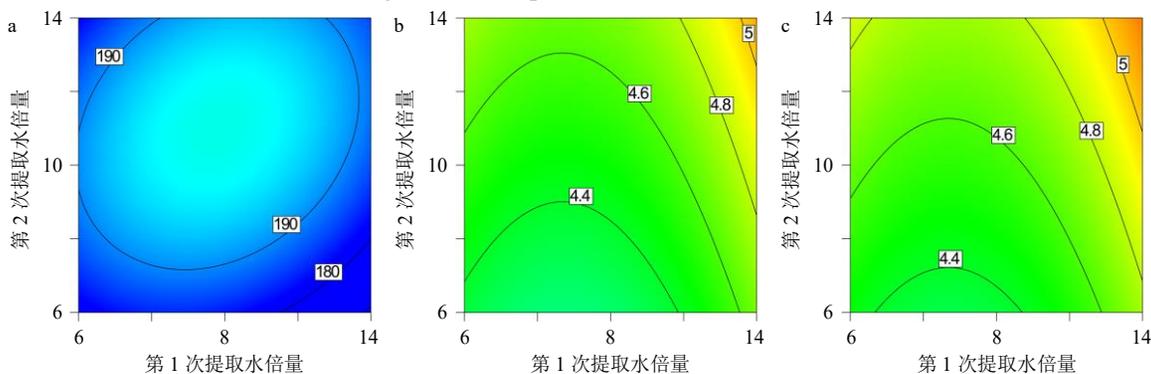


图 3 总黄酮含量等高线图

Fig. 3 Contour plots of total flavonoid content

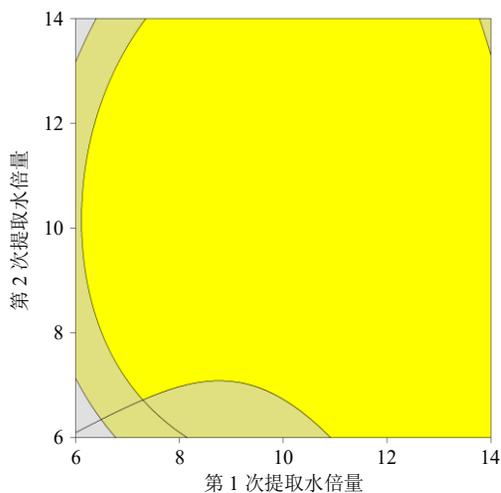


图 4 提取工艺设计空间

Fig. 4 Design space for extraction process

间进行蒙特卡洛抽样模拟, 抽样分辨率为 128, 迭代次数 100 000 次, 置信水平 95%, 抽样获得稳健设计空间工艺参数范围如图 5 阴影处所示。

参数范围为第 1 次提取水倍量 10.8~14.0 倍, 第 2 次提取水倍量 10.8~14.0 倍, 提取时间 72.0~81.4 min。

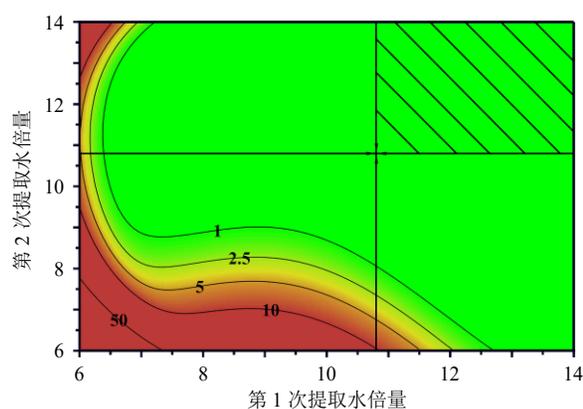


图 5 提取工艺稳健设计空间

Fig. 5 Robust design space for extraction process

2.8 设计空间的验证

选取设计空间内的工艺参数组合进行验证, 工艺参数组合及验证结果见表 8。结果表明, 选取设计空间内的工艺组合均能满足总固体质量分数 > 191.10 mg/g, 总黄酮质量分数 > 4.30 mg/g, 说明稳健设计空间的稳定性。

2.9 成本函数的构建及最低成本工艺的确定

将影响总固体提取量的 CPPs, 结合单位时间工

表 8 验证试验结果 (n = 3)

Table 8 Results of verification test (n = 3)

序号	取点位置	第 1 次提取水倍量	第 2 次提取水倍量	提取时间/min	总固体/(mg·g ⁻¹)	总黄酮/(mg·g ⁻¹)
1	空间内	12.0	14.0	72.0	217.61 ± 5.24	4.87 ± 0.28
2	空间内	12.0	11.0	72.0	221.48 ± 7.27	4.72 ± 0.27
3	空间内	14.0	11.0	81.4	230.86 ± 10.16	4.93 ± 0.27
4	空间内	13.0	12.0	77.0	226.67 ± 7.01	4.76 ± 0.21
5	空间内	14.0	14.0	81.4	229.52 ± 9.68	5.14 ± 0.34

业用电价格、单位体积工业用水价格以及单位质量药材饮片价格，构建提取成本与工艺之间的函数关系。得到成本函数，如公式 (3) 所示。

$$\text{成本} = p_{\text{电}} t_1 + p_{\text{水}}(n_1 + n_2)m_{\text{总}} + \sum_{i=1}^n p_n m_n \quad (3)$$

$p_{\text{电}}$ 为单位时间电费， t_1 为提取时间， $p_{\text{水}}$ 为单位体积水费， n_1 表示第 1 次提取水倍量， n_2 表示第 2 次提取水倍量， $m_{\text{总}}$ 表示 1 次提取饮片总质量， p_n 表示提取所用各饮片单位质量价格， m_n 表示提取所用饮片质量

在 Matlab 2019b 中调用 fmincon 函数，令目标函数 $\text{fun} = \text{成本}/Y_1$ ，以稳健设计空间工艺参数范围作为约束上下限，计算成本与总固体含量比值最小

时，各工艺参数的取值，输出结果为第 1 次提取水倍量 13.9 倍，第 2 次提取水倍量 11.9 倍，提取时间 81.4 min，选取此工艺参数为最佳提取工艺。

选取最佳提取工艺与正交试验优选的提取条件进行比较，结果如表 9 所示。由表 9 可知，与正交试验优化得到的提取工艺相比，采用 fmincon 函数计算得到的提取工艺进行提取，能提高总固体提取量，使得到单位质量的总固体，花费更低，提取成本降低了 11.82%，更具经济性。

3 讨论

本研究基于 QbD 理念，对 XXG 提取工艺进行参数优化。设定总黄酮含量和总固体含量为关键质

表 9 不同提取工艺的总固体含量及提取成本比较 (n = 3)

Table 9 Comparison of total solid content and extraction costs between different extraction processes (n = 3)

最优提取工艺	饮片质量/g	第 1 次提取水倍量	第 2 次提取水倍量	提取时间/min	总固体/(mg·g ⁻¹)	提取成本/(元·kg ⁻¹)
正交试验	50	8.0	8.0	30.0	169.22 ± 7.84	320.27
稳健设计空间	50	13.9	11.9	81.4	230.14 ± 9.92	282.40

量属性，通过鱼骨图，对提取工艺潜在 CPPs 进行筛选，通过 FMEA 风险评估工具，对各工艺参数的 RPN 进行计算，得到影响关键质量属性的显著性因素，根据正交试验设计结果，优化得到最优提取工艺参数，随后，采用 Box-Behnken 设计试验，对提取工艺参数进行进一步考察，拟合提取工艺与响应的回归方程，并使用蒙特卡洛抽样法，建立稳健设计空间，并进行设计空间内参数稳定性验证，验证试验表明，工艺参数在稳健设计空间内变动时，产品依旧能达到预定目标，说明提取工艺稳定。

对设计空间进行验证后，构建成本函数，计算得到最优提取工艺参数，为第 1 次提取水倍量 13.9 倍，第 2 次提取水倍量 11.9 倍，提取时间 81.4 min。与正交试验最优提取工艺进行对比，使用 QbD 理念持续优化得到的最佳提取工艺，总固体物提取成本更低，降低了 11.82%。说明采用 QbD 理念持续优化得到的 XXG 提取工艺稳定，且更具有经济性。

本研究的局限性在于，由于实验条件的限制，实验规模较小，未在实际生产中进行应用验证，未充分考虑工艺放大过程中的放大效应。在实验室规模向工业大生产放大过程中，生产规模、传热方式、反应器材质等的变化均会对预定目标影响，与预期结果产生偏差，对于规模放大过程中产生偏差大小的评估和修正方法，有待进一步考察和研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国务院. 国务院关于印发中医药发展战略规划纲要 (2016—2030 年) 的通知 [EB/OL]. 中华人民共和国国务院公报, 2016(8): 21-29.
- [2] 吴志生, 乔延江. 中药制造信息学 [M]. 北京: 科学出版社, 2024: 1-2.
- [3] 关欢欢, 白雷, 袁冬平, 等. 中药制造全过程的品质传递控制与一致性评价研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(5): 1728-1737.
- [4] 吴志生, 乔延江, 肖伟, 等. 论中药制造测量学之 4 个

- 关键工程技术难题 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(11): 2841-2855.
- [5] 李燕燕, 周玮玲, 侯寓森, 等. 基于质量源于设计理念优化都梁方渗漉提取工艺 [J]. 中草药, 2023, 54(11): 3489-3500.
- [6] 吴志生, 石涵芬, 曾敬其, 等. QbD 理念的名医名方创研: 脱敏定喘颗粒工艺优化研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4322-4328.
- [7] 陈海溶, 丁杨, 刘贞贞, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的葛根总黄酮-甘草酸纳米粉体的制备与质量评价 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7384-7392.
- [8] 王馨, 徐冰, 徐翔, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 过程分析技术 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 527-534.
- [9] 于佳琦, 徐冰, 姚璐, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 智能制造 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 574-579.
- [10] 王晓宇, 李文龙, 瞿海斌. 前馈控制技术研究进展及其在中药质控中的应用展望 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4560-4564.
- [11] 徐冰, 史新元, 吴志生, 等. 论中药质量源于设计 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1015-1024.
- [12] 王明娟, 胡晓茹, 戴忠, 等. 新型的药品质量管理理念“质量源于设计” [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 948-954.
- [13] ICH Q8 (R2) Pharmaceutical Development. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use [S]. 2009.
- [14] 张祺嘉钰, 赵佩媛, 孙静, 等. 山楂的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(3): 521-523.
- [15] 关徐涛, 杨鹤年, 张津铨, 等. 陈皮的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 41-49.
- [16] 严辉, 高明亮, 查玉玲, 等. 香橼化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(7): 976-988.
- [17] 赵安邦, 杜晨朝, 吴志生, 等. 过敏康颗粒质量控制方法研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3): 1036-1040.
- [18] 高迪. 基于 QbD 理念的组分中药粉体性质-工艺参数-干法颗粒质量相关性研究及其预测模型的构建 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [19] 曹秋芳, 蒋青香, 郑玲玲, 等. 基于质量源于设计理念结合模糊层次分析法-熵权法优化羟丙甲基纤维素改善栀子水提物可压性研究 [J]. 中草药, 2024, 55(16): 5448-5458.
- [20] 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.
- [21] 张梅, 况刚, 张有金, 等. 基于设计空间法优化北刘寄奴-骨碎补的提取工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2341-2347.
- [22] 姜希伟, 费云扬, 连桂玉, 等. 基于 QbD 理念的茶碱凝胶骨架缓释片处方工艺设计与优化 [J]. 中国药房, 2019, 30(18): 2502-2507.

[责任编辑 郑礼胜]