

板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺优化研究*

张兰兰, 施文婷, 陈伟媚, 杨 赞, 黄醒鹏, 田清清, 张 正**

(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 佛山 528244)

摘要:目的 基于质量源于设计(QbD)理念,优化板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺。方法 结合信息熵赋值法,以喷干粉得粉率及尿苷、腺苷、鸟苷和(R,S)-告依春含量作为关键质量属性(CQAs),利用 Plackett-Burman 试验设计对进风温度、雾化压力、药液温度、进液速度和药液相对密度进行考察,筛选出关键工艺参数(CPPs),再运用中心点复合设计(Center Point Composite design, CCD)试验对筛出的 CPPs 进行优化,在二次多项式回归模型的基础上建立板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺设计空间,并加以验证。结果 Plackett-Burman 试验结果显示,药液相对密度和进液速度为该研究的关键工艺参数。CCD 试验方差分析结果显示构建的模型具有显著性差异($P<0.01$),失拟项不显著($P>0.05$),表明模型预测能力良好。构建的 CPPs 优化设计空间为药液相对密度 1.05-1.08,进液速度 30%-40%。结论 基于 QbD 理念建立的板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺设计空间,可提高其工艺的稳定性,有利于保障产品质量的一致性。

关键词:质量源于设计 板蓝根配方颗粒 喷雾干燥 Plackett-Burman 试验设计 中心点复合设计

doi: 10.11842/wst.20230109001 中图分类号: R283.6 文献标识码: A

板蓝根药用部位为干燥根,取自十字花科植物菘蓝(拉丁名为 *Isatis indigotica* Fort.),具苦寒之性,有清热解毒、凉血利咽的功效,可用于瘟疫时毒、发热咽痛等病症^[1]。现代药理学研究发现,板蓝根具有丰富的药理作用,包括抗菌、抗病毒、抗内毒素和增强机体免疫调节等^[2],具有重要的临床价值。板蓝根主要化学成分有核苷类、木脂素类和生物碱类^[3-4],其中生物碱类是其抗病毒作用的关键成分,核苷类可干扰病毒核酸的合成达到抗病毒效果^[5-6]。板蓝根配方颗粒是由板蓝根饮片经现代工艺加工而成,陈诺^[7]利用薄层色谱法和高效液相色谱法验证了板蓝根配方颗粒及其饮片在化学成分上的一致性及其等效性,早年亦有学者研究了不同干燥方式对板蓝根水提物有效成分的影响,证明了喷雾干燥的优势^[8-10],但尚未出现有关板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺的系统研究报道。

中药制剂工艺包括提取、分离纯化、干燥、制剂成型等环节,各工艺单元对中间体及制剂成品的质量均

会产生不同程度的影响。因此,本文基于质量源于设计(Quality by design, QbD)理念对板蓝根配方颗粒成型过程中的喷雾干燥工艺进行研究,结合信息熵赋值法,以得粉率、尿苷含量、腺苷含量、鸟苷含量和(R,S)-告依春含量的综合评分作为评价指标^[11],通过 Plackett-Burman 试验设计(PBD)筛选关键工艺参数,再通过中心点复合设计(Center Point Composite design, CCD)优化关键工艺参数,建立板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺的数学模型和设计空间,最后进行工艺验证^[12],以为板蓝根配方颗粒的生产过程质量控制提供实验依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

本研究所用仪器详见表1。

1.2 试药

本研究所用试药详见表2,其中板蓝根药材经广

收稿日期:2023-01-09

修回日期:2023-12-26

* 国家工业和信息化部公共服务平台项目(2022-230-221):中药全产业链质量技术服务平台,负责人:陈映龙。

** 通讯作者:张正,硕士,主管中药师,主要研究方向:中药制剂工艺与质量标准研究。

东一方制药有限公司孙冬梅主任中药师鉴定正品,同时经质量部门检验合格,可供本研究使用。

2 方法与结果

2.1 板蓝根清膏的制备

按照2020版《中国药典》一部板蓝根项下饮片炮制方法^[1],将板蓝根药材制成板蓝根饮片,再依据《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的相关规定^[3],确定板蓝根浸膏的制备方法为:取板蓝根饮片1.6 kg,第1次加饮片量8倍水,加热煎煮30 min,第2次加饮片量6倍水,加热煎煮30 min,提取液均趁热用350目筛网滤过,减压浓缩(70℃, -0.1 MPa)至相对密度为1.12(70℃)的清膏样品,保存备用。

2.2 喷干粉得粉率计算

每组试验取板蓝根清膏适量,控制每组试验所用清膏含固量约为30 g,置于磁力搅拌器上,按各试验组要求调节所需工艺参数进行喷雾干燥,喷雾干燥结束后,在相对湿度为40%以下的环境中收集喷干粉,计算每组试验得粉率,计算公式为:喷干粉得粉率(%)=喷干粉量/清膏含固量×100^[11]。

表1 研究所用仪器

仪器名称	仪器型号	厂家
超高效液相色谱仪	Waters H-Class型	美国 Waters 公司
百万分之一天平	XP26型	瑞士 METTLER TOLEDO 公司
万分之一天平	ME204E型	瑞士 METTLER TOLEDO 公司
超纯水系统	Milli-Q Direct型	德国 Merck 公司
喷雾干燥仪	B-290型	瑞士 BUCHI 有限公司
数控超声波清洗器	KQ-500DE型	昆山市超声仪器有限公司
百分之一天平	JJ2000B型	常熟市双杰测试仪器厂
套式恒温器	TC-15型	海宁市新华医疗器械厂
旋转蒸发器	YRE-501型	巩义市予华仪器有限责任公司
低温冷却液循环水泵	DLSB-5/20型	郑州长城科工贸有限公司
电热恒温鼓风干燥箱	DHG-9146A型	上海精宏试验设备有限公司

表2 研究所用试药

名称	批号	纯度	厂家/产地
尿苷对照品	110887-202104	99.6%	中国食品药品检定研究院
腺苷对照品	110879-201703	99.7%	中国食品药品检定研究院
鸟苷对照品	111977-201501	93.6%	中国食品药品检定研究院
(R,S)-告依春对照品	111753-202007	100.0%	中国食品药品检定研究院
甲醇(色谱纯)	/	/	德国 Merck 公司
磷酸(色谱纯)	/	/	天津市科密欧化学试剂有限公司
超纯水	/	/	实验室自制
板蓝根药材	YL2011063	/	陕西

2.3 四种成分含量测定方法

2.3.1 色谱条件

采用 Agilent TC(2) C18 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);以甲醇、0.1%磷酸溶液构成的双相溶剂系统按表3所示进行梯度洗脱^[14];每分流速为0.8 mL;色谱柱温度为30℃;检测波长为245 nm;进样量为10 μL。

2.3.2 对照品溶液的制备

精密称取尿苷、腺苷、鸟苷、(R,S)-告依春对照品适量,加水制成质量浓度分别为79.6204、63.1798、68.8744、142.9000 μg·mL⁻¹的混合对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备

精密称取板蓝根喷干粉1.0 g,置具塞锥形瓶中,加入50 mL水,密塞,称定重量,设定数控超声波清洗器的功率为600 W、频率为40 kHz,进行20 min的超声处理,取出,放冷,再称定重量,用水补足减失的重量,摇匀,过0.22 μm的微孔滤膜,取续滤液,即得。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验

分别精密吸取空白溶剂、混合对照品溶液及供试品溶液,依法测定,记录色谱图^[15],如图1所示,在相应的保留时间处,供试品溶液与混合对照品溶液色谱均被洗脱出相同的色谱峰,空白溶剂对应保留时间处无色谱峰出现,表明色谱条件具有良好的专属性。

2.4.2 线性关系考察

分别精密吸取“2.3.2”项下混合对照品溶液,加甲醇稀释制成系列浓度的混合对照品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图^[11,16]。以对照品质量浓度(μg·mL⁻¹)为横坐标(X),以峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线,进行线性回归,得到各待测组分的回归方程及线性范围见表4。结果表明各成分在相应的浓度范围内与峰面积的线性关系良好。

2.4.3 精密度试验

精密吸取“2.3.2”项下混合对照品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件连续进样6次^[17],计算尿苷、腺苷、鸟苷、(R,S)-告依春色谱峰峰面积的RSD均小于3%,表明仪器精密度良好。

2.4.4 重复性试验

取同一份板蓝根喷干粉,按“2.3.3”项下方法平行制备6份供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定^[11]。计算尿苷、腺苷、鸟苷、(R,S)-告依春含量的RSD均小于3%,表明该方法重复性良好。

2.4.5 稳定性试验

精密吸取“2.3.3”项下同一份供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件分别在0、2、4、6、8、12、24 h进样测定^[11],计算尿苷、腺苷、鸟苷、(R,S)-告依春色谱峰峰面积的RSD均小于3%,表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.4.6 加样回收率试验

取已知含量的板蓝根喷干粉适量,精密称取9份,每份约0.5 g,置具塞锥形瓶中,分为3组,每组分别按高、中、低浓度精密加入混合对照品溶液。按“2.3.3”

项下方法制备供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积^[18],计算加样回收率及RSD,见表5。结果表明尿苷、腺苷、鸟苷、(R,S)-告依春的平均加样回收率分别为99.96%、99.61%、97.42%、98.20%,RSD分别为1.74%、2.75%、2.18%、1.24%。表明该方法准确度良好。

2.5 数据处理

熵值法是一种基于差异驱动的客观赋权法,即根据各个指标在总体中的变异程度赋予权重^[19]。指标变异程度越大,则信息熵越小,能提供的有效信息就越多,其赋予的权重也就越大^[20]。

①数据无量纲处理:由于不同指标之间数量级不同,需要对数据进行标准化处理。本文根据公式:无量纲化值(Y_{ij})=(实测值-最小值)/(最大值-最小值)对原始数据进行处理,即

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

式(1)中 X_{ij} 表示第*i*次试验中*j*项指标所得试验值。

表3 梯度洗脱表

时间(min)	甲醇(%)	0.1%磷酸(%)
0-5	1	99
5-30	1→7	99→93
30-40	7	93
40-45	7%→1	93→99

表4 线性关系考察结果

组分	回归方程	相关系数 <i>r</i>	线性范围($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
尿苷	$Y=15202X+2660.4$	0.9995	3.9810-79.6204
腺苷	$Y=37290X-1671.2$	0.9998	3.1590-63.1798
鸟苷	$Y=21874X+4396.2$	0.9996	3.4437-68.8744
(R,S)-告依春	$Y=78617X+15283$	0.9997	7.1450-142.9000

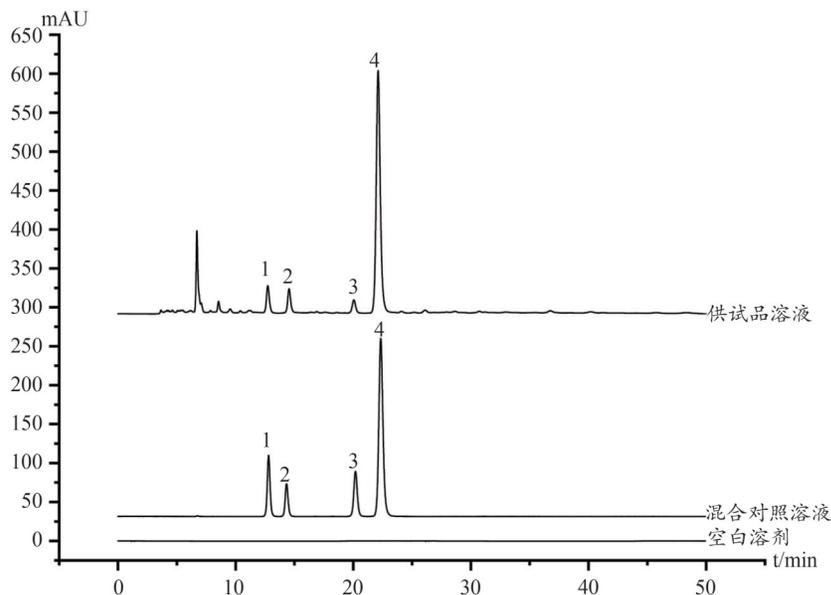


图1 专属性试验 HPLC 色谱图

注:1:尿苷;2:腺苷;3:鸟苷;4:(R,S)-告依春。

②消零处理:原始数据无量纲化处理后数据的最小值为0,为了使数据有意义,本文对 Y_{ij} 的最小值0取0.001。

③数据归一化处理:根据公式对数据进行归一化处理,即计算第 i 次试验在 j 项指标下的概率,计算公式:

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

式(2)中 n 表示试验组数。

④各指标信息熵计算:根据公式:

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

⑤差异系数计算:对 j 项指标而言,指标的差异系数越大,表明该指标的所占比重越大,其计算公式:

$$g_j = 1 - E_j \quad (4)$$

⑥各指标熵权系数计算:根据公式:

表5 加样回收率试验结果($n = 9$)

组分	取样量(g)	原有量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	平均值(%)	RSD(%)
尿苷	0.5024	0.8064	0.4047	1.2055	98.63	99.96	1.74
	0.5031	0.8075	0.4047	1.2209	102.16		
	0.5037	0.8084	0.4047	1.2109	99.45		
	0.5026	0.8067	0.8094	1.6042	98.53		
	0.5011	0.8043	0.8094	1.5987	98.15		
	0.5038	0.8086	0.8094	1.6399	102.71		
	0.5024	0.8064	1.2141	2.0181	99.81		
	0.5019	0.8055	1.2141	2.0032	98.65		
	0.5033	0.8078	1.2141	2.0412	101.59		
腺苷	0.5024	0.5994	0.2998	0.9049	101.91	99.61	2.75
	0.5031	0.6002	0.2998	0.9144	104.80		
	0.5037	0.6009	0.2998	0.8890	96.09		
	0.5026	0.5996	0.5996	1.2114	102.03		
	0.5011	0.5978	0.5996	1.1883	98.48		
	0.5038	0.6010	0.5996	1.1941	98.91		
	0.5024	0.5994	0.8994	1.4773	97.61		
	0.5019	0.5988	0.8994	1.4858	98.63		
	0.5033	0.6004	0.8994	1.4817	97.98		
鸟苷	0.5024	0.3708	0.1855	0.5417	92.17	97.42	2.18
	0.5031	0.3713	0.1855	0.5550	99.06		
	0.5037	0.3717	0.1855	0.5555	99.09		
	0.5026	0.3709	0.3709	0.7344	98.00		
	0.5011	0.3698	0.3709	0.7317	97.57		
	0.5038	0.3718	0.3709	0.7316	97.01		
	0.5024	0.3708	0.5564	0.9121	97.30		
	0.5019	0.3704	0.5564	0.9135	97.62		
	0.5033	0.3714	0.5564	0.9222	99.00		
(R,S)-告依春	0.5024	2.1066	1.0791	3.1518	96.87	98.20	1.24
	0.5031	2.1095	1.0791	3.1520	96.61		
	0.5037	2.1120	1.0791	3.1539	96.56		
	0.5026	2.1074	2.1581	4.2347	98.57		
	0.5011	2.1011	2.1581	4.2334	98.80		
	0.5038	2.1124	2.1581	4.2310	98.17		
	0.5024	2.1066	3.2372	5.3211	99.30		
	0.5019	2.1045	3.2372	5.3290	99.61		
	0.5033	2.1103	3.2372	5.3245	99.29		

$$W_j = g_i / \sum_{i=1}^m g_i \quad (5)$$

式(5)中 W_j 表示第 j 项指标的权重值, m 表示试验指标个数。

2.6 板蓝根喷雾干燥工艺优化

2.6.1 确定关键工艺参数(CPPs)和关键质量属性(CQAs)

中药喷雾干燥过程的影响因素主要包括:工艺参数、药液、环境、设备^[21-22],见图2。根据生产经验及文献查阅^[22-24],初步选取药液相对密度、药液温度、进液速度、进风温度和雾化压力作为影响板蓝根喷雾干燥工艺的CPPs。2020年版《中国药典》一部板蓝根项下对(R,S)-告依春成分进行定量控制^[1],国家药典委员会颁布的《关于中药配方颗粒国家药品标准(第一批)的公示》项下“008.板蓝根配方颗粒(编号:YBZ-PFKL-2021008)”同样对(R,S)-告依春进行定量控制,同时标准中的特征图谱中以尿苷、腺苷、鸟苷、(R,S)-告依春

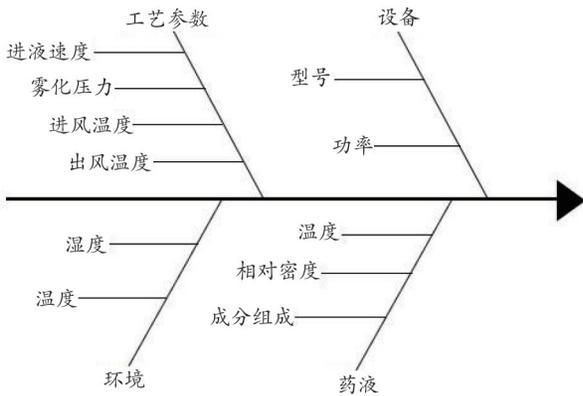


图2 板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺参数筛选鱼骨图

作为特征峰^[14]。研究表明,核苷类成分是板蓝根抗病毒作用的主要活性成分^[25],选取以上4个成分进行含量测定对板蓝根配方颗粒质量控制具有重要意义。板蓝根喷干粉的得粉率直接影响生产产量,因此将得粉率和尿苷、腺苷、鸟苷、(R,S)-告依春的含量作为板蓝根喷雾干燥工艺的CQAs。

2.6.2 PBD试验筛选CPPs

Plackett-Burman 试验设计可通过较少的试验从众多影响因素中快速、准确、高效地筛选出显著因素^[26]。以药液相对密度(A)、药液温度(B)、进液速度(C)、进风温度(D)、雾化压力(E)为自变量,以得粉率(Y_1)和尿苷(Y_2)、腺苷(Y_3)、鸟苷(Y_4)、(R,S)-告依春(Y_5)的含量作为CQAs,采用 Minitab 16.0 软件设计试验,试验由五因素两水平组成,共12组试验。试验设计及结果见表6、表7。

对PBD试验结果进行方差分析,结果见表8,可知药液相对密度(A)和进液速度(C)对OD值的影响显著($P < 0.05$),其它三个因素对OD值无显著影响,故下一步选择药液相对密度和进液速度作为优化试验的关键工艺参数。

表6 PBD试验设计因素水平表

因素	代表字母	-1	+1
药液相对密度($g \cdot cm^{-3}$)	A	1.02	1.10
药液温度($^{\circ}C$)	B	30	60
进液速度(%)	C	20	40
进风温度($^{\circ}C$)	D	160	190
雾化压力(Mpa)	E	0.3	0.5

注:试验用步琦B-290型喷雾干燥仪进液速度以“空气压缩比(%)”表示。

表7 PBD试验结果

序号	A	B	C	D	E	Y_1 (%)	Y_2 (%)	Y_3 (%)	Y_4 (%)	Y_5 (%)	OD值
1	1.10	30	20	160	0.5	37.91	0.155	0.126	0.067	0.594	0.448
2	1.10	60	40	160	0.5	18.51	0.161	0.113	0.066	0.475	0.124
3	1.02	30	20	190	0.5	80.80	0.169	0.131	0.069	0.595	0.649
4	1.10	60	20	190	0.3	30.11	0.174	0.148	0.071	0.495	0.492
5	1.02	30	20	160	0.3	82.31	0.182	0.144	0.077	0.568	0.908
6	1.02	60	40	190	0.3	71.63	0.173	0.136	0.073	0.517	0.695
7	1.10	30	40	190	0.3	17.89	0.167	0.133	0.070	0.545	0.401
8	1.02	60	40	160	0.5	53.40	0.173	0.137	0.072	0.566	0.655
9	1.10	60	20	190	0.5	31.83	0.169	0.143	0.070	0.491	0.447
10	1.02	60	20	160	0.3	92.89	0.171	0.135	0.070	0.565	0.788
11	1.02	30	40	190	0.5	51.31	0.171	0.126	0.070	0.525	0.505
12	1.10	30	40	160	0.5	17.11	0.152	0.132	0.069	0.582	0.289

注:OD值= $0.355 \times Y_1 + 0.151 \times Y_2 + 0.114 \times Y_3 + 0.188 \times Y_4 + 0.192 \times Y_5$ 。

表8 PBD试验的方差分析结果

来源	自由度	Seq SS	Adj MS	F值	P值
回归	5	0.473 460	0.094 692	11.81	0.005
A	1	0.333 000	0.333 000	41.54	0.001
B	1	0.000 000	0.000 000	0.00	0.998
C	1	0.094 164	0.094 164	11.75	0.014
D	1	0.000 044	0.000 044	0.01	0.943
E	1	0.046 252	0.046 252	5.77	0.053
残差误差	6	0.048 098	0.008 016	-	-
合计	11	0.521 559	-	-	-

表9 CCD试验设计因素水平表

因素	- α	-1	1	+ α
A 药液相对密度($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$)	1.00	1.02	1.10	1.12
C 进液速度(%)	15.86	20.00	40.00	44.14

表10 CCD试验结果

序号	A	C	Y_1 (%)	Y_2 (%)	Y_3 (%)	Y_4 (%)	Y_5 (%)	OD值
1	1.06	30.00	78.23	0.167	0.118	0.074	0.405	0.716
2	1.06	30.00	78.97	0.166	0.117	0.075	0.402	0.744
3	1.00	30.00	94.89	0.155	0.117	0.071	0.373	0.299
4	1.06	44.14	69.60	0.166	0.119	0.073	0.433	0.673
5	1.06	30.00	79.47	0.168	0.117	0.075	0.403	0.781
6	1.06	15.86	88.90	0.161	0.117	0.072	0.373	0.442
7	1.10	40.00	50.10	0.163	0.120	0.074	0.432	0.636
8	1.06	30.00	79.77	0.161	0.119	0.073	0.417	0.600
9	1.02	40.00	90.02	0.161	0.119	0.074	0.419	0.711
10	1.02	20.00	99.93	0.154	0.114	0.071	0.348	0.193
11	1.12	30.00	56.06	0.160	0.120	0.075	0.413	0.642
12	1.06	30.00	79.97	0.161	0.121	0.074	0.402	0.682
13	1.10	20.00	71.81	0.159	0.119	0.073	0.400	0.505

注:OD值= $0.192\times Y_1+0.228\times Y_2+0.146\times Y_3+0.272\times Y_4+0.162\times Y_5$ 。

2.6.3 CCD试验优化关键工艺参数

基于上述PBD试验设计结果的基础上,采用CCD进一步优化板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺。以药液相对密度(A)和进液速度(C)为关键考察因素,控制其余3个不显著影响因素的水平分别为进风温度 175°C ,药液温度 50°C ,雾化压力 0.5 Mpa ,采用Design Expert 8.0.6软件设计试验,试验设计及结果见表9、表10。

采用Design Expert 8.0.6软件对表10中的数据进行处理,以药液相对密度(A)、进液速度(C)为自变量, Y_1 - Y_5 的总评OD值为因变量,进行多元回归分析,并进行方差分析和拟合优度分析。由模型拟合结果,发现二次多项式模型拟合方程有显著意义,回归方程为

表11 回归模型的方差分析及拟合优度分析

来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	0.34	5	0.069	12.09	0.0025
A	0.065	1	0.065	11.50	0.0116
C	0.12	1	0.12	21.00	0.0025
AC	0.037	1	0.037	6.61	0.0370
A^2	0.096	1	0.096	17.02	0.0044
C^2	0.038	1	0.038	6.77	0.0354
残差	0.040	7	5.666E-003	-	-
失拟项	0.021	3	6.898E-003	1.45	0.3528
纯误差	0.019	4	4.743E-003	-	-
总离差	0.38	12	-	-	-
决定系数	0.8962	-	-	-	-
校正决定系数	0.8221	-	-	-	-
预测决定系数	0.5375	-	-	-	-
精密度	10.265	-	-	-	-

$OD=-93.09408+165.51492A+0.31313C-0.24187AC-73.58594A^2-0.000742375C^2$,其方差分析见表11,药液相对密度(A)、进液速度(C)对OD值影响的三维效应面图和等高线图,见图3。

由表11可知,回归模型 $P<0.05$,失拟项 $P>0.05$,表明该方程模型显著性高,拟合度良好,失拟项无统计学意义,未知因素对试验干扰较小,可用于板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺参数优化过程的预测。回归模型中A、C、AC、 A^2 、 C^2 的P值均小于0.05,说明均对OD值影响显著。由图3可知,当药液相对密度一定时,OD值随进液速度的增加而增大;当进液速度一定时,OD值随药液相对密度的增加而增加。

2.7 设计空间建立

在设定的参数空间内搜索满足OD值大于0.65的所有因素组合,同时设置 $\alpha=0.05$ 水平的置信区间,即构成设计空间,结果用Overlay plot展示,见图4。图中亮黄色区域为加入95%置信区间后的设计空间,在此设计空间所有的点都符合工艺目标的期望值,暗黄色区域为原设计空间内不可靠的部分,在此空间的所有点有5%的概率无法满足工艺目标。因设计空间并不规则,不便对二者进行严格控制^[12],为了便于操作,推荐的操作空间范围药液相对密度为1.05-1.08,进液速度为30%-40%。

2.8 设计空间验证试验

在设计空间内随即选取6个工艺设计参数进行验证,用来检验所建模型的预测能力^[27]。1号、2号、3号

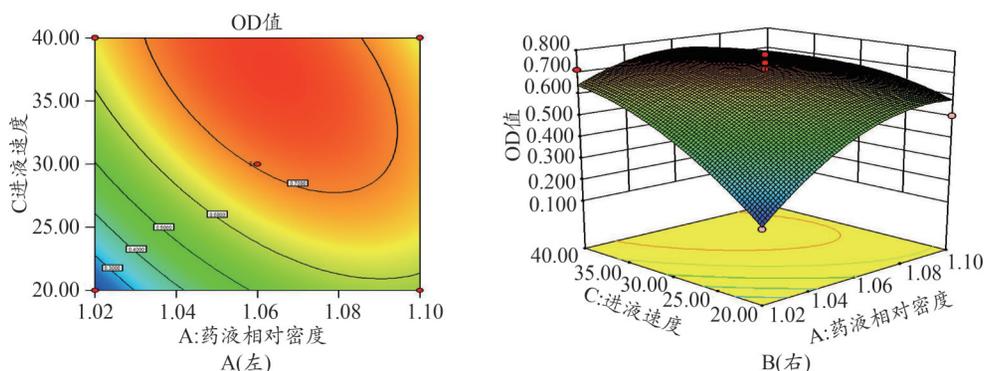


图3 药液相对密度和进液速度对OD值影响的响应面图与等高线图

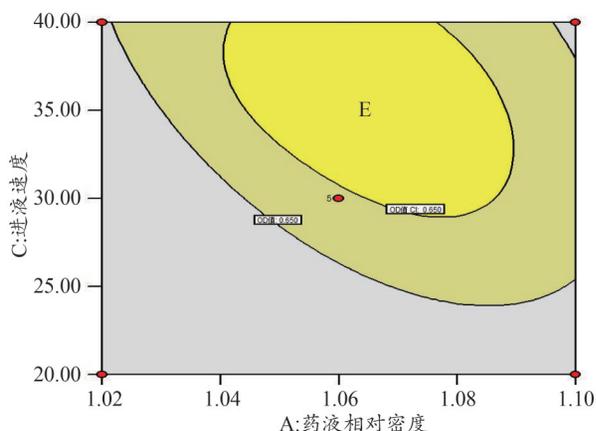


图4 板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺设计空间

表12 验证试验结果

试验点	A(g·cm ⁻³)	C(%)	OD值	
			预测值	实测值
1	1.07	38.00	0.751	0.738
2	1.06	32.85	0.734	0.741
3	1.08	35.12	0.739	0.706
4	1.06	26.88	0.660	0.674
5	1.04	35.00	0.697	0.688
6	1.09	25.39	0.668	0.672

为95%置信区间内的点(亮黄色区域),4号、5号、6号为原设计空间内,95%置信区间外的点(浅黄色区域)^[12],验证试验结果见表12。对表12中OD值的实测值与预测值进行配对样本t检验,结果P值大于0.05,表明实测值与预测值无显著差异,可见模型具有良好的预测能力。

3 讨论

近年来,质量源于设计(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^[28],QbD理念在中药制剂工艺设计的各个方面均有应用,包括饮片炮制、提取、分离纯化、干燥、制剂等,旨在提高工艺稳定性和产品质量可控性^[25]。QbD理念的核心是设计空间的建立,设计空间是能保证工艺品质的关键物料属性和工艺参数的范围组合^[29-30]。本文便是基于QbD理念,在Plackett-Burman试验的基础上,通过CCD构建了板蓝根喷雾干燥过程中CQA与工艺CPPs的回归模型及工艺设计空间,并进行了验证,验证结果表明工艺参数在该设计空间内能保证板蓝根配方颗粒喷雾干燥过程和产品质量的稳定。

参考文献

- 1 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版. 一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:214-215.
- 2 潘慧清, 朱平, 魏学明, 等. 概述板蓝根的研究进展. 中国医药指南, 2018, 16(30):22-24.
- 3 黄远, 董福越, 李楚源. 板蓝根中主要化学成分含量测定方法研究进展. 中国药业, 2020, 29(7):150-156.
- 4 聂黎行, 王馨平, 黄烈岩, 等. 板蓝根化学成分信息库的构建. 中国药学杂志, 2022, 57(6):428-452.
- 5 邓九零, 陶玉龙, 何玉琼, 等. 板蓝根抗流感病毒活性成分及其作用机制研究进展. 中国中药杂志, 2021, 46(8):2029-2036.
- 6 王建敏, 李伟. 板蓝根颗粒中有效成分的测定及药理作用研究进展. 中国医药导报, 2019, 16(18):49-52.
- 7 陈诺. 板蓝根饮片和板蓝根配方颗粒的有效成分比较. 深圳: 深圳大学硕士学位论文, 2019.
- 8 罗云, 金城, 鄢丹, 等. 不同干燥工艺对板蓝根水提取物中有效成分的影响. 中草药, 2011, 42(8):1532-1536.
- 9 罗云, 鄢丹, 金城, 等. 中药制剂工艺有无质的改变的早期快速检测——基于生物热动力学表征的板蓝根水提取物不同干燥方式的抗

- 菌效应差异. 世界科学技术(中医药现代化), 2009, 11(3):395-399.
- 10 罗云, 金城, 王强, 等. 热重分析法比较板蓝根水煎液四种干燥方式样品的失重差异. 中华中医药学会中成药学术研讨会论文集, 2007:229-232.
 - 11 施文婷, 莫秋怡, 田甜, 等. 变异系数法-AHP综合加权结合响应面法优选板蓝根配方颗粒提取工艺. 中国药师, 2022, 25(5):801-806.
 - 12 陈江平, 梁志毅, 施文婷, 等. 基于质量源于设计理念的麦门冬汤提取液喷雾干燥工艺研究. 广东药科大学学报, 2021, 37(2):11-17.
 - 13 国家药品监督管理局. 中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求. [2021-01-26]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20210210145453181.html>
 - 14 国家药典委员会. 关于执行中药配方颗粒国家标准有关事项的通知. [2021-04-29]. <https://www.chp.org.cn/gjyjt/z/15980.jhtml>
 - 15 钟文峰, 张兰兰, 胡懿, 等. 甘草饮片、水煎液、配方颗粒的UPLC指纹图谱相关性研究. 中南药学, 2022, 20(9):2123-2128.
 - 16 郑程, 王瑞, 王峥涛. 复方板蓝根颗粒质量标准的提升研究. 中成药, 2015, 37(7):1477-1482.
 - 17 李恒, 陈江平, 甘力帆, 等. 板蓝根饮片炮制工艺研究. 中医药导报, 2021, 27(1):58-61.
 - 18 刘燎原, 施文婷, 方朝纛, 等. 一测多评法同时测定小承气汤颗粒中9种成分的含量. 中国现代应用药学, 2023, 40(3):335-341.
 - 19 王超. 基于层次分析法-熵值法的物资采购评审指标权重确定研究. 招标采购管理, 2018(12):39-43.
 - 20 姜春慧, 万芳新, 谢永清, 等. 基于AHP-熵权法的甜叶菊叶片远红外干燥工艺优化. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2022, 50(6):101-109.
 - 21 戴胜云, 杨茂蕊, 李文静, 等. 喷雾干燥在中药粉体研究中的应用进展. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14):200-208.
 - 22 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. 中草药, 2017, 48(10):2061-2066.
 - 23 谢谭芳, 何结思, 程哲, 等. 滇桂艾纳香配方颗粒喷雾干燥工艺的优化. 中成药, 2022, 44(5):1575-1579.
 - 24 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. 中南药学, 2021, 19(6):1062-1066.
 - 25 黄远, 董福越, 李楚源, 等. 一测多评法测定板蓝根中6种化学成分的含量. 中草药, 2021, 52(3):845-851.
 - 26 吕素方, 龚明, 罗晓健, 等. 基于QbD理念的青钱柳复方提取液喷雾干燥工艺的优化实验. 中国新药杂志, 2018, 27(12):1410-1416.
 - 27 徐思宁, 唐志书, 刘红波, 等. 基于QbD理念建立秦七风湿方提取液喷雾干燥工艺及其浸膏粉理化性质. 中成药, 2021, 43(1):168-173.
 - 28 王星星, 张艳军, 朱秀辉, 等. 基于质量源于设计理念优化参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺. 中草药, 2019, 50(6):1334-1340.
 - 29 刘玉娟, 王永洁, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的中药制剂工艺研究进展. 中国现代中药, 2022, 24(3):523-528.
 - 30 梅佳华, 崔利利, 郝佳旭, 等. 基于质量源于设计理念的复方蜘蛛香醇提工艺研究. 中国医院药学杂志, 2022, 42(8):774-780.

Study on Optimization of spray Drying Process of Banlangen Formula Granules

Zhang Lanlan, Shi Wenting, Chen Weimei, Yang Zan, Huang Xingpeng, Tian Qingqing, Zhang Zheng
(Guangdong Yifang Pharmaceutical Co., Ltd., Guangdong Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese
Medicine Formula Granule, Foshan 528244, China)

Abstract: Objective To optimize the spray drying process of Banlangen (*Isatidis Radix*) formula granules based on quality by design (QbD) concept. Methods Using powder yield and the contents of uridine, adenosine, guanosine, and (R,S)-goitrin as the critical quality attributes (CQAs), Plackett-Burman design was used to screen out critical process parameters (CPPs) for inlet temperature, spray pressure, liquid temperature, pump speed, and liquid relative density. The central-composite design (CCD) test was used to optimize the CPPs, which were screened. Based on the quadratic polynomial regression model, the design space of spray drying process of Banlangen (*Isatidis Radix*) formula granules was established, and further validated by experiments. Results Plackett-burman test results show that liquid relative density and inlet velocity are the key parameters for the study. The variance analysis results of CCD test showed that the constructed model in a good prediction ability, since the *P*-values of model was less than 0.01 and *P*-values of items lack of fit was more than 0.05. The optimized design space of CPPs was the liquid relative density 1.05-1.08, and pump speed 30%-40%. Conclusion Based on the QbD concept, the design space for the spray drying process of Banlangen (*Isatidis Radix*) formula granules can improve the stability of its process and help ensure the consistency of product quality.

Keywords: Quality by design, Banlangen (Isatidis Radix) formula granules, Spray drying, Plackett-Burman experimental design, Central-composite design

(责任编辑: 李青)