

基于 QbD 理念应用混料设计法优化逍遥片的制备工艺

李慧婷¹, 伍振峰^{1,2*}, 张小飞³, 李远辉¹, 李延年¹, 刘恩位⁴,
李小锋⁴, 杨明^{1,2*}

(1. 成都中医药大学, 成都 611137;

2. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

3. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000; 4. 江西普正制药有限公司, 江西 吉安 331409)

[摘要] **目的:** 基于质量源于设计(QbD)理念优化逍遥片的处方配比及制备工艺。**方法:** 采用湿法制粒压片法制备逍遥片。评估可能影响片剂质量的风险因素, 采用 Plackett-Burman 设计筛选对评价指标有显著性影响的处方因素及工艺参数, 以颗粒成型率、颗粒休止角、片剂外观及崩解时间为评价指标, 通过混料设计法优化逍遥片的处方配比。**结果:** 通过风险评估和 Plackett-Burman 试验确定了药辅比、填充剂中淀粉与乳糖的比例、崩解剂用量和润滑剂用量 4 个处方因素为影响实验结果的关键因素, 通过混料设计建立的回归模型具有显著性意义, 模型具有良好预测性, 基于模型在最佳处方区域内选择的优化处方为逍遥片干浸膏粉-淀粉-乳糖-交联羧甲基纤维素钠-硬脂酸镁(73.2:13.8:10:2:1), 按此处方制备逍遥片, 颗粒成型率、颗粒休止角、外观评分及崩解时间平均值分别为 87.44%, 34.97 度, 5 分, 32.3 min, 平均综合评分为 75.63 分。**结论:** 基于 QbD 理念及混料设计法对逍遥片的处方及工艺参数进行优化是可行的, 所得的处方合理, 工艺条件稳定, 可为逍遥片的大生产提供参考。

[关键词] 质量源于设计; 逍遥片; 肝郁气滞; 风险评估; 混料设计; 崩解时间; Plackett-Burman 设计

[中图分类号] R22;R24;R289;R283.6;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)15-0036-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181006

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180309.1319.048.html>

[网络出版时间] 2018-03-09 14:34

Optimization of Preparation Process of Xiaoyao Tablets by Mixture Design Method Based on QbD Concept

LI Hui-ting¹, WU Zhen-feng^{1,2*}, ZHANG Xiao-fei³, LI Yuan-hui¹, LI Yan-nian¹,
LIU En-wei⁴, LI Xiao-feng⁴, YANG Ming^{1,2*}

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611137, China;

2. Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 3. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712000, China;

4. Jiangxi Puzheng Pharmaceutical Co. Ltd., Ji'an 331409, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the formulation and preparation technology of Xiaoyao tablets based on quality by design (QbD). **Method:** Xiaoyao tablets were prepared by wet granulation and granule compression. Firstly, the risk factors that may affect the quality of the tablets were evaluated. Plackett-Burman experimental design was used to screen the prescription factors and process parameters that had significant influence on the

[收稿日期] 20171225(016)

[基金项目] 江西省“赣鄱英才 555”工程计划项目(赣组字[2012]95号)

[第一作者] 李慧婷,在读硕士,从事中药新制剂、新剂型、新技术研究,E-mail:lihuieting19@163.com

[通信作者] *伍振峰,博士,副教授,从事中药新剂型与新技术研究,Tel:0791-87118658,E-mail:zfwu527@163.com;

*杨明,博士,教授,从事中药新剂型、新技术、新工艺研究,Tel:0791-87119032,E-mail:yangming16@126.com

index. Taking formability of granules, angle of repose and appearance of tablets, disintegration time as evaluation indexes, the formulation of Xiaoyao tablets was optimized by mixture design. **Result:** By taking risk assessment and Plackett-Burman test, it was confirmed that the ratio of extract powder to excipients, the ratio of starch to lactose, the amount of disintegrant and lubricant were the key factors affecting the experimental results. The regression model established by the mixture design had significant significance and the model had good predictability. Based on the model, the optimal formulation was chosen within the optimal prescription area as dry extract powder-starch-lactose-croscarmellose sodium-magnesium stearate (73.2:13.8:10:2:1). According to this prescription, Xiaoyao tablets was prepared, its average particle forming rate reached 87.44%, the angle of repose was 34.97°, the score of tablets' appearance was 5 points and the disintegration time was 32.3 minutes, the comprehensive score reached 75.63 points. **Conclusion:** It is feasible to optimize the prescription and process parameters of Xiaoyao tablets based on QbD concept and mixture design method. The prescription optimized by mixture design is reasonable, the process is stable and feasible, which can provide a reference for industrial production of Xiaoyao tablets.

[**Key words**] quality by design; Xiaoyao tablets; stagnation of Qi due to depression of liver; risk assessment; mixture design; disintegration time; Plackett-Burman design

药品质量源于设计(QbD)理念由人用药品注册技术标准国际协调会(ICH)在2009年发布的ICH Q8(R2)中提出,强调从药品设计的源头出发,通过对目标产品质量特性(quality target product profile, QTPP),关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)以及关键工艺参数(critical process parameter, CPP)之间的关系进行透彻理解,合理调控工艺过程,利用设计空间达到对药品的质量控制^[1-2]。目前QbD已在中药干燥、制剂制备等领域中得到应用^[3-5],该理念主要通过以下方式实施:结合目标产品实际情况,首先确定产品的QTPP及CQAs,再以石川图(鱼骨图)和控制图等风险评估工具或Plackett-Burman设计等筛选型试验确定产品生产过程中的CPP,选出对目标产品特性和质量具有显著性影响的因素^[6],根据实验结果,合理选用Design Expert和Minitab等软件进行实验设计(design of experiment, DoE),建立产品处方及工艺参数的设计空间(design space, DS),基于DS形成产品质量的控制策略(control strategy, CS),保障产品质量的稳定性。

逍遥片的处方由当归、白芍、薄荷等9味药材组成,是根据经方逍遥丸加减化裁而成,具有舒肝、理气、活血的功效,临床上广泛用于治疗肝气不舒、肝郁气滞等证,具有良好的疗效。但原制剂处方及工艺过程存在一些缺陷,导致该剂存在外观不佳、易掉粉、崩解时间长等问题。本实验选择逍遥片处方中所有药味提取所得干浸膏粉为研究对象,确定目标产品逍遥片的质量特性及CQAs,利用鱼骨图及

Plackett-Burman设计筛选对产品特性具有显著影响的关键因素,利用混料设计法对逍遥片的处方因素进行优化和选择,得到最优DS,以解决该剂目前存在的问题,提升该制剂的质量,并探索QbD理念在片剂处方设计及工艺优化中应用的可行性,为工业化生产提供参考。

1 材料

DP30A型单冲式压片机(北京国药龙立科技有限公司),YD-20型智能片剂硬度仪和ZB-1E型智能崩解仪(天津市天大天发科技有限公司),GTB型粉末流动性测定仪(德国Erweka公司),BSA224S-CW型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],GZX-9070MBE型电热鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂),SZ-93A型自动双重纯水蒸馏器(上海亚荣生化仪器厂)。逍遥片干浸膏粉(自制),淀粉、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号分别为170206,170401,161021),乳糖(上海山浦化工有限公司,批号20170401),试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 建立逍遥片的QTPP及CQAs 通过查阅文献^[7]并结合逍遥片的处方特点,建立产品的给药途径、剂型、制剂规格等质量特性^[8],给药途径为口服给药,剂型为中药浸膏片剂,制剂规格为0.4g/片。考虑到该剂目前存在的问题,确定以颗粒成型率、颗粒休止角、片剂外观及片剂崩解时间为产品的关键质量属性。

2.2 逍遥片的制备 取逍遥片干浸膏粉,按适宜比

例与辅料混匀,以适量 90% 乙醇为润湿剂将药粉搅拌均匀混合均匀,制成“手捏成团,轻按即散”的软材,用 20 目筛制粒,得到湿颗粒后,于烘箱中以适宜温度干燥,分别用 20 目筛和 100 目筛整粒,称定质量,记录颗粒收率,加入适量润滑剂,混匀后喷入处方药材提取所得挥发油,密闭储存 12 h,取出,压片,每片质量 0.4 g,硬度 50 ~ 60 N。

2.3 评价指标的测定

2.3.1 颗粒成型率 取主药、辅料适量,湿法制备颗粒,将颗粒干燥后取待测颗粒样品,依次过 20 目筛和 100 目筛,能通过 20 目筛但不能通过 100 目筛的视为合格颗粒,称定质量,按公式颗粒成型率 = 合格颗粒质量 / 主药与辅料总质量计算。

2.3.2 颗粒休止角 采用粉末流动性测定仪测定颗粒的休止角。根据颗粒性质,选择适宜直径的漏斗嘴,同进料斗一起固定,安装好收集盘、支撑架及圆盘后,清空进料斗,关闭进料斗底部阀门,将颗粒样品倒入进料斗中,在仪器操作面板上选择 angle of repose,点击 start 进行休止角测定,连续测定 3 次,记录休止角数据,取平均值。

2.3.3 片剂外观 观察所制逍遥片的外观情况,若片剂表面非常光滑、色泽均匀无花斑、用手轻轻摩擦表面不易掉粉,则评分记为满分(5 分);若片剂表面较光滑、色泽大致均匀无明显花斑、仅有轻微掉粉现象,评为 4 分;若片剂表面较粗糙、色泽不均匀或有明显花斑出现、有掉粉现象,则记为 3 分;若片剂表面花斑较严重且掉粉现象明显,记为 2 分;若片剂表面花斑和掉粉现象均非常严重,记为 1 分。

2.3.4 片剂崩解时间 参照 2015 年版《中国药典》^[9]中崩解时限检查法项下吊篮法进行测定,选择在(37 ± 1) °C 的水中进行检测,调节水位高度使吊篮顶部略高于水面,吊篮上升至最高点时筛网在水面下 15 mm 处,测定 3 次,取平均值。按照规定,中药浸膏片应在 1 h 内崩解完毕。

2.4 逍遥片的风险评估 采用鱼骨图法对逍遥片制备过程中的影响因素进行风险评估及分析^[8],根据生产经验及预试验情况,筛选出影响逍遥片成型过程及制剂质量的风险因素,主要包括处方因素及工艺因素两部分,将各风险因素进行排列,绘制成鱼骨图,见图 1。

2.5 Plackett-Burman 设计筛选关键影响因素^[10]

对逍遥片的处方配比及制备工艺进行分析,选择药辅比(制软材),崩解剂(交联羧甲基纤维素钠)用量,填充剂中淀粉与乳糖的比例,润滑剂(硬脂酸

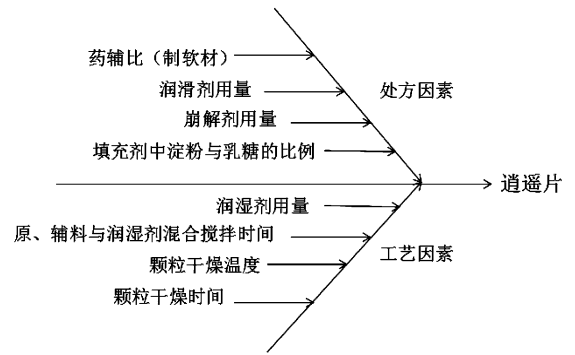


图 1 逍遥片的风险评估鱼骨

Fig. 1 Fishbone diagram of risk assessment of Xiaoyao tablets

镁)用量,润湿剂(90% 乙醇)用量,原辅料与润湿剂混合搅拌时间,颗粒干燥时间,颗粒干燥温度 8 个因素为考察对象,以颗粒成型率(Y_1),颗粒休止角(Y_2),片剂外观(Y_3)和片剂崩解时间(Y_4)为评价指标,利用 Minitab 16 软件以及 Plackett-Burman 设计筛选对逍遥片成型过程及片剂质量具有显著性影响的因素。称取干浸膏粉 12 份,每份 50 g,按表 1 中处方比例及工艺条件进行试验,试验安排及结果见表 1。

对试验结果进行处理,得到 Pareto 图,见图 2。结果发现润滑剂的用量对颗粒休止角有显著影响($P < 0.05$),药辅比(制软材)对片剂外观有显著影响($P < 0.05$),崩解剂用量、填充剂中淀粉与乳糖的比例及药辅比(制软材)对片剂崩解时间有显著影响($P < 0.05$)。主要影响实验结果的因素为处方因素,但处方因素包括淀粉与乳糖的配比、崩解剂用量、润滑剂用量、药辅比(制软材)等多项因素,若采用常规的正交设计或星点设计,只能对孤立的实验点进行分析^[11],不适宜于筛选制剂中主药及辅料的配比。 D -最优混料设计是一种特殊的有条件约束的回归设计,可以通过较少的试验次数,得出评价指标与混料各组分之间的回归方程及响应面,利用模型对各组分之间的配比进行优化^[12-15],更适合用于研究含多种组分的药物制剂的处方配比,故考虑采用 D -最优混料设计对处方因素进行筛选。

2.6 D -最优混料设计优选处方配比

2.6.1 主辅料范围的确定 在 Plackett-Burman 设计的基础上,选择 D -最优混料设计对逍遥片的处方配比作进一步优化。固定润湿剂 90% 乙醇的用量为原辅料总量的 20% (如原辅料总量 100 g,则润湿剂用量 20 mL),颗粒搅拌时间 30 s,颗粒干燥温度 60 °C,干燥时间 40 min,采用湿法制粒压片法制备片剂,以主药(逍遥片干浸膏粉, A),淀粉(B),乳糖

表 1 逍遥片关键影响因素的 Plackett-Burman 设计试验分析

Table 1 Plackett-Burman experimental analysis of key factors of Xiaoyao tablets

No.	A 药辅比	B 崩解 剂用量 /%	C 淀粉 与乳糖的 比例	D 润滑 剂用量 /%	E 润湿 剂用量 /%	F 混合 搅拌时间 /s	G 颗粒 干燥时间 /min	H 颗粒 干燥温度 /°C	Y ₁ 颗粒 成型率 /%	Y ₂ 颗粒 休止角 /°	Y ₃ 片 剂外观 /分	Y ₄ 片剂 崩解时间 /min
1	4.0	6	0.5	1.0	15	30	40	60	85.50	36.1	4	21
2	1.5	6	0.5	0.3	15	45	60	60	82.25	39.7	1	19
3	1.5	6	2.0	1.0	15	45	60	40	82.70	38.6	3	12
4	1.5	2	0.5	1.0	25	45	40	60	88.10	35.6	2	33
5	4.0	2	0.5	0.3	25	45	60	40	91.01	37.6	4	32
6	1.5	6	2.0	0.3	25	30	40	40	86.89	38.9	3	13
7	4.0	2	2.0	0.3	15	30	60	60	84.50	34.3	5	35
8	4.0	6	2.0	0.3	25	45	40	60	86.10	39.8	5	17
9	4.0	6	0.5	1.0	25	30	60	40	89.12	35.4	4	21
10	1.5	2	2.0	1.0	25	30	60	60	83.13	34.1	2	31
11	1.5	2	0.5	0.3	15	30	40	40	84.10	39.1	2	32
12	4.0	2	2.0	1.0	15	45	40	40	79.60	37.6	3	31

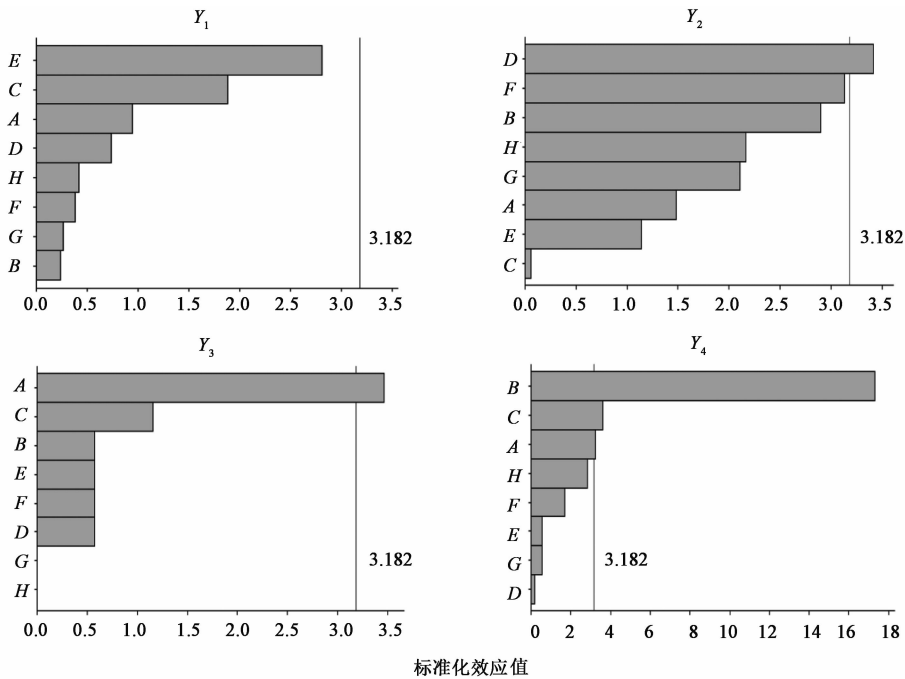


图 2 逍遥片关键影响因素筛选时标准化效应的 Pareto 分析 ($\alpha=0.05$)

Fig. 2 Pareto analysis on standardized effect for screening key factors of Xiaoyao tablets ($\alpha=0.05$)

(C),崩解剂(交联羧甲基纤维素钠,D)和润滑剂(硬脂酸镁,E)质量分数作为待优化组分,规定各组分质量分数的总和为 100%。应用 Design-Expert 8.0.6 软件进行设计,输入组分上下限,软件自动将条件优化调整为 $60\% \leq A \leq 77\%$, $10\% \leq B \leq 18\%$, $10\% \leq C \leq 18\%$, $2\% \leq D \leq 6\%$, $0.3\% \leq E \leq 1\%$ [16],得到 25 组模拟处方,按模拟处方比例称取 25 份主药及辅料,每份 50 g,按 2.2 项下方法制备逍遥片。

2.6.2 评分方法 以片剂外观、崩解时间、颗粒成

型率、颗粒休止角的综合评分为评价指标。对前期试验结果进行总结,发现组分配比主要对外观和崩解时间 2 项指标影响较大,对成型率和休止角影响较小,故对 4 个指标设定不同的权重系数,按以下公式进行综合评分 [17]:片剂外观评分 = (外观/最佳外观得分) × 40;崩解时间评分 = (最小崩解时间/崩解时间) × 30;成型率评分 = (成型率/最大成型率) × 15;休止角评分 = (最小休止角/休止角) × 15;综合评分 = 片剂外观评分 + 崩解时间评分 + 成型率评分 + 休止角评分。试验安排及结果见表 2。

表 2 逍遥片处方配比的 *D*-最优混料设计试验分析

Table 2 *D*-optimal mixture design test analysis of prescription ratio of Xiaoyao tablets

No.	A 主药 /%	B 淀粉 /%	C 乳糖 /%	D 交联羧甲 基纤维素钠 /%	E 硬脂 酸镁/%	成型率 /%	外观评分 /分	崩解时间 /min	休止角 /度	综合评分 /分
1	65.906	12.024	18.000	3.770	0.300	83.70	2	21	37.5	53.511
2	68.831	15.436	12.171	3.262	0.300	91.84	4	24	41.3	68.317
3	61.700	18.000	18.000	2.000	0.300	87.46	2	21	37.9	53.979
4	74.065	13.185	10.000	2.000	0.750	87.50	5	32	38.0	74.512
5	74.065	13.185	10.000	2.000	0.750	88.43	5	32	36.1	75.382
6	77.700	10.000	10.000	2.000	0.300	84.67	5	37	37.1	73.494
7	68.633	12.534	12.527	6.000	0.307	85.52	3	15	35.3	66.670
8	67.112	15.147	10.742	6.000	1.000	82.86	3	12	35.3	69.736
9	61.700	18.000	18.000	2.000	0.300	80.78	2	15	39.1	56.467
10	65.780	18.000	12.281	2.939	1.000	85.27	3	18	38.7	63.005
11	77.700	10.000	10.000	2.000	0.300	90.85	5	37	38.4	74.030
12	68.694	10.000	15.155	5.178	0.974	88.46	2	18	41.0	54.773
13	65.105	10.035	17.861	6.000	1.000	88.47	1	15	40.1	49.392
14	65.780	18.000	12.281	2.939	1.000	82.58	3	17	36.0	64.257
15	71.454	12.098	13.448	2.000	1.000	83.40	3	33	34.6	58.985
16	71.653	10.000	12.047	6.000	0.300	89.23	3	18	37.7	64.007
17	70.118	10.000	17.582	2.000	0.300	90.46	2	33	40.1	50.081
18	74.662	10.000	10.000	4.338	1.000	88.84	4	23	38.1	69.263
19	65.700	18.000	10.000	6.000	0.300	84.57	2	11	41.0	61.562
20	65.700	18.000	10.000	6.000	0.300	84.39	2	10	41.2	63.380
21	66.496	14.998	15.506	2.000	1.000	89.09	2	24	42.5	51.513
22	64.032	13.850	15.118	6.000	1.000	91.22	2	11	41.5	62.496
23	61.576	18.000	15.270	4.539	0.616	90.42	2	12	37.0	62.295
24	62.328	16.117	18.000	2.556	1.000	87.77	1	15	38.9	49.677
25	60.000	15.701	17.999	6.000	0.300	88.58	1	7	39.2	65.707

2.6.3 模型拟合及方差分析 利用 Design-Expert

8.0.6 软件对试验结果进行模型拟合,结果表明二项式拟合的 *P* 最小 ($P < 0.0001$),故选择二项式模型进行方程拟合,得综合评分 (*Y*) 与各因素之间的拟合方程 $Y = 74.13A + 31.85B + 16.37C + 60.03D - 3239.92E + 55.67AB - 2.15AC - 22.62AD + 3361.56AE + 118.05BC + 43.48BD + 3631.83BE + 131.94CD + 2867.52CE + 3891.32DE$ ($P < 0.0001$),该模型决定系数 $R^2 = 0.9868$,调整决定系数 $R^2_{Adj} = 0.9684$,表明该模型与实际实验拟合良好,误差小,可用于逍遥片制备工艺的预测和优化^[18]。对模型进行方差分析,见表 3。结果在本实验所涉及范围内,模型 $P < 0.0001$,具有统计学意义,失拟项 $P = 0.1698 > 0.05$,无显著性差异,提示模型实际值与预测值不拟合的概率小,证明该方程拟合性良好。另外,交互项 *AB* 与 *BC* 对试验结果具有显著性影响。

2.6.4 效应面绘制及设计空间的确立 方差分析

表明因素 *A, B, C* 对综合评分的影响最大,根据拟合方程绘制各因素与综合评分的 3D 曲面图及等高线图,见图 3。利用 Design-Expert 8.0.6 软件的优化功能,设定目标响应值(综合评分 > 68 分),形成设计空间,以 overlay plot 展示,即图 4 中亮黄色区域。但模型值与实际值之间存在的差异导致设计空间的边界具有一定误差,因此加入 $\alpha = 0.05$ 的置信区间,以提高设计空间的准确性,即图 4 中暗黄色区域,该区域内的点有 5% 的概率无法满足预期目标^[19]。在给出的设计空间区域内选择 1 组预测评分较高的处方[逍遥片干浸膏粉-淀粉-乳糖-交联羧甲基纤维素钠-硬脂酸镁 (73.2:13.8:10:2:1)],称取 3 份逍遥片干浸膏粉,每份 100 g,以该处方比例进行 3 批验证试验,结果见表 4。计算该处方的平均综合评分 (75.63 分),满足综合评分 > 68 分的目标,说明 *D*-最优混料设计优化所得设计空间内的参数可以满足逍遥片的预期工艺要求。

表 3 D-最优混料设计所得回归方程的方差分析

Table 3 Analysis of variance for regression equation derived from D-optimal mixture design

方差来源	SS	f	MS	F	P
模型	1 581.430	14	112.960	53.450	<0.000 1
线性混合项	1 109.210	4	277.300	131.210	<0.000 1
AB	28.000	1	28.000	13.250	0.004 5
AC	0.033	1	0.033	0.016	0.903 2
AD	0.240	1	0.240	0.110	0.745 2
AE	2.860	1	2.860	1.350	0.271 7
BC	50.520	1	50.520	23.910	0.000 6
BD	0.670	1	0.670	0.320	0.585 7
BE	3.300	1	3.300	1.560	0.240 1
CD	7.940	1	7.940	3.760	0.081 3
CE	2.060	1	2.060	0.970	0.346 8
DE	3.800	1	3.800	1.800	0.209 7
残差项	21.130	10	2.110		
失拟项	15.080	5	3.020	2.490	0.169 8
纯误差	6.060	5	1.210		
合计	1 602.570	24			

3 讨论

在中药制剂的制备工艺过程中,存在各种风险因素,包括处方配比因素、工艺参数等,这些因素的变动会对生产过程及制剂质量造成不同程度的影响。目前,中药制剂工艺的优化过程多依赖于经验和大量的单因素试验来判断各种因素对评价指标的影响,工艺过程和产品质量的关系往往不够明确,产品的质量更多是依赖终端控制进行判定。本实验基于 QbD 理念,设定颗粒成型率、颗粒休止角、片剂外观及片剂崩解时间为逍遥片的关键质量属性,通过鱼骨图及 Plackett-Burman 设计筛选出处方因素是影响逍遥片关键质量属性的显著性因素,以混料设计对片剂的处方配比进行优化,确定满足片剂预期质量的处方及工艺条件,改善了中间体颗粒和成品片剂的质量,解决了该制剂原本存在的不易成型、片剂易掉粉、崩解时间长等问题,所制颗粒成型率高、流动性好,片剂外观光洁美观、崩解时间合格。通过

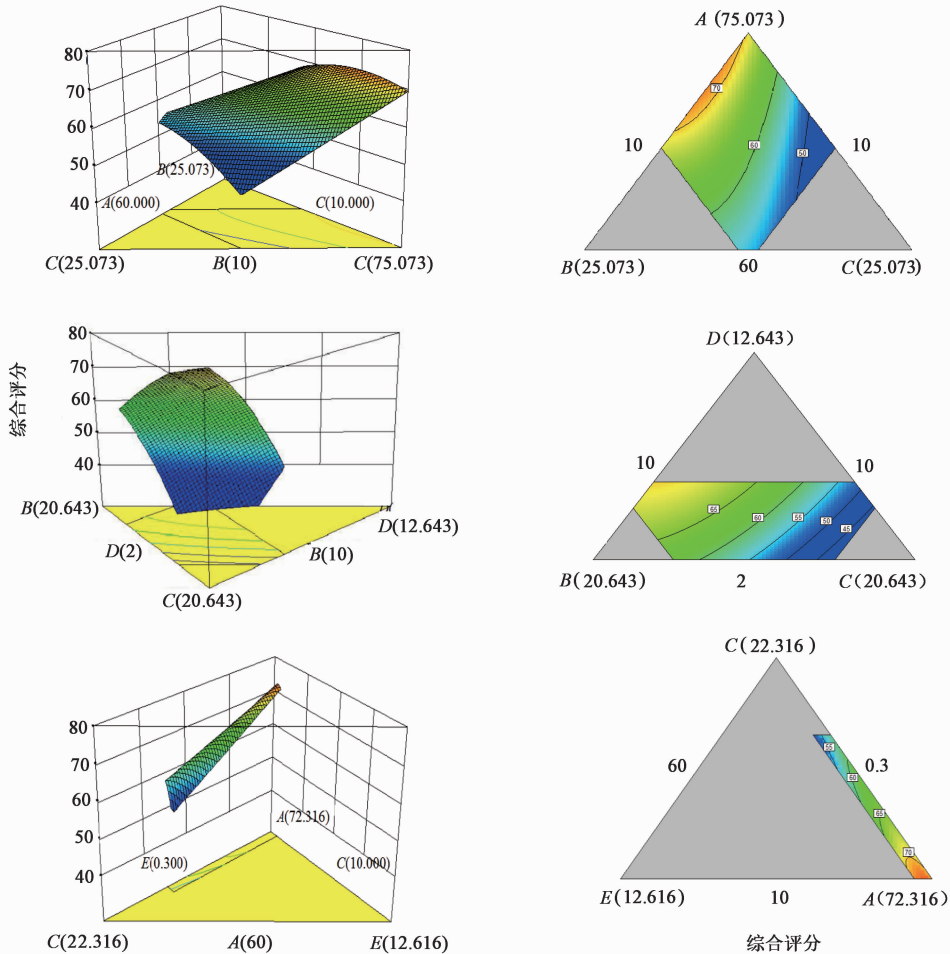


图 3 主药、淀粉、乳糖、羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁用量对逍遥片综合评分影响的 3D 曲面及等高线

Fig. 3 Contour maps and 3D response surfaces of effect of dry extract powder, starch, lactose, croscarmellose sodium and magnesium stearate amounts on comprehensive score of Xiaoyao tablets

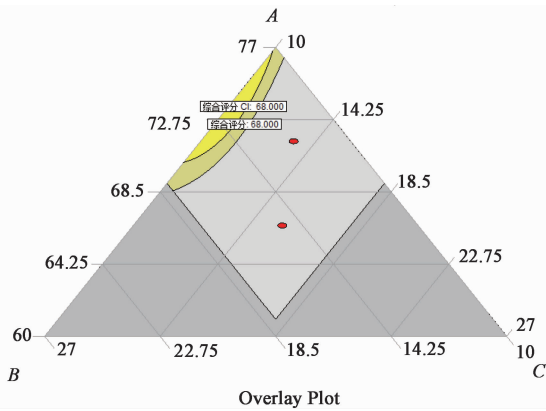


图 4 加入 95% 置信区间的逍遥片工艺设计空间

Fig. 4 Design space coupled with 95% confidence interval of process of Xiaoyao tablets

表 4 逍遥片最佳处方的验证试验

Table 4 Verification test of optimal prescription of Xiaoyao tablets

No.	颗粒成型率 /%	崩解时间 /min	颗粒休止角 /度	综合评分 /分
1	87.23	32	34.72	75.76
2	88.07	34	35.17	75.32
3	87.01	31	35.01	75.81

注:外观评分均为 5 分。

实验研究,使该片剂制备的工艺参数和产品质量之间的关系更为明确,为控制产品质量的稳定性提供了参考依据。

本实验的局限性在于,由于实验条件的限制,仅采取小规模制备少量样品的方法,还未将优化条件应用到实际生产中,未将研究结果与大生产的实际情况相结合。在从实验室小规模研究成果到大规模生产的转化过程中,会受到生产条件、仪器设备、产量、批次等多方面因素的影响,优化所得的工艺条件在应用于大生产时,与预期结果是否会产生偏差,偏差范围的大小、造成偏差的原因和影响规律都有待下一步的考察和研究。

[参考文献]

[1] 崔雅华,王茜,徐冰,等.质量源于设计:基于知识组织的中药生产潜在关键工艺参数的辨识[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(15):1-8.

[2] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Pharmaceutical development. Q8 (R2) [EB/OL]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf, 2016-12-28.

[3] 周浩,王亚静,田倩瑜,等.基于质量源于设计理念辨识影响三叶片抗张强度的颗粒关键质量属性与范围

[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(2):9-13.

[4] GONG X C, CHEN H, PAN J Y, et al. Optimization of *Panax notoginseng* extraction process using a design space approach [J]. Sep Purif Technol, 2015, 141: 197-206.

[5] 张小飞,果秋婷,杨姣.基于 QbD 理念优化注射用米氮平冻干工艺[J].中国医药工业杂志,2013,44(8):778-780.

[6] 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.

[7] 冯怡,洪燕龙,鲜洁晨,等.基于 QbD 理念的中药新药成型工艺研发模式的探讨[J].中国中药杂志,2014,39(17):3404-3408.

[8] 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.

[9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:118-119.

[10] 罗丽佳.银黄口腔崩解片的药学研究[D].成都:成都中医药大学,2015.

[11] 章烨雯,于竞新,王景雁,等.D-最优混料设计结合多种力学指标优化柴萸凝胶贴膏的基质处方及其体外释放透皮研究[J].中国中药杂志,2016,41(6):1046-1053.

[12] 郭志焯,杨明,韩丽,等.乌芍止痒颗粒成型工艺[J].中成药,2015,37(9):1942-1946.

[13] 吴东盼,田雪峰,蔡学军,等.D-最优混料设计优化寒痹舒凝胶膏剂的基质组成及其体外评价[J].中草药,2015,46(10):1445-1453.

[14] Barot B S, Parejiya P B, Patel H K, et al. Microemulsion-based gel of terbinafine for the treatment of onychomycosis: optimization of formulation using D-optimal design [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2012, 13(1):184-192.

[15] Djuris J, Vasiljevic D, Jokic S, et al. Application of D-optimal experimental design method to optimize the formulation of O/W cosmetic emulsions [J]. Int J Cosmet Sci, 2014, 36(1):79-87.

[16] 李远辉,冯建安,武亚晓,等.混料设计优化康复新胃漂浮片处方[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(6):25-28.

[17] 刘艺,王建华.芪地消渴片成型工艺的研究[J].新疆中医药,2013,31(5):66-68.

[18] 张臻,傅超美,胡慧玲,等.D-最优混料设计优化美洲大蠊乳膏的基质配方研究[J].中草药,2013,44(12):1574-1578.

[19] 罗赣,徐冰,孙飞,等.基于 QbD 理念的微晶纤维素高速剪切湿法制粒过程实验研究[J].药学报,2015,50(3):355-359.

[责任编辑 刘德文]