

· 药剂与炮制 ·

## 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

崔雅华<sup>1</sup>, 王茜<sup>1</sup>, 徐冰<sup>1\*</sup>, 张志强<sup>1,2</sup>, 杜新刚<sup>1,2</sup>, 史新元<sup>1\*</sup>

(1. 北京中医药大学 中药学院, 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 100029;

2. 北京康仁堂药业有限公司, 北京 101301)

**[摘要]** 目的:在“质量源于设计”(quality by design, QbD)理念的指导下,将知识组织方法应用于中药生产潜在关键工艺参数辨识。方法:以丹参乙醇提取工艺相关文献为研究对象,运用秩和比法,通过知识抽取、知识重组和结果分析实现知识组织对丹参醇提潜在关键工艺参数的辨识。结果:运用知识组织方法和秩和比法成功辨识出丹参醇提工艺关键工艺参数的影响程度,其中乙醇体积分数和乙醇用量的影响最为重要,秩和比分别为0.319 3和0.252 1;其次为提取次数、提取时间和提取温度,秩和比分别为0.180 7,0.205 9,0.067 23。结论:QbD理念指导下的知识组织方法可以有效辨识中药生产过程中潜在关键工艺参数,为中药生产过程的质量控制提供指导。

**[关键词]** 质量源于设计; 知识组织; 中药; 提取过程; 关键工艺参数; 秩和比法

**[中图分类号]** R283.6;R927.11;R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)15-0001-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016150001

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160426.1025.016.html>

**[网络出版时间]** 2016-04-26 10:25

### Quality by Design: Identification of Potential Critical Process Parameters of Chinese Medicine Production Based on Knowledge Organization Methods

CUI Ya-hua<sup>1</sup>, WANG Xi<sup>1</sup>, XU Bing<sup>1\*</sup>, ZHANG Zhi-qiang<sup>1,2</sup>, DU Xin-gang<sup>1,2</sup>, SHI Xin-yuan<sup>1\*</sup>

(1. Beijing Key Laboratory of Process Control and Quality Evaluation of Chinese Medicine, School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Beijing Tcmages Pharmaceutical Co. Ltd., Beijing 101301, China)

**[Abstract]** **Objective:** In order to improve the quality of Chinese medicine in the production, knowledge organization method was applied to the identification of critical process parameters (CPPs) of Chinese medicine under the guidance of quality by design (QbD). **Method:** Taking literatures related to ethanol extraction process of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* as research object, rank-sum ratio (RSR) method was used to achieve CPPs recognition in ethanol extraction process of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*, containing knowledge extracting, knowledge restructuring and result analyzing. **Result:** By using knowledge organization method and RSR method, the importance of CPPs in the research object was recognized successfully. Ethanol concentration and ethanol consumption were in the first level, their RSR values were 0.319 3 and 0.252 1,

**[收稿日期]** 20150810(023)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81403112);中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室2015年度科技创新基地培育与发展专项(Z151100001615065);北京中医药大学大学生科研项目(201410026028)

**[第一作者]** 崔雅华,从事中药分析研究,Tel:010-84738650,E-mail: xgdxeyh@163.com

**[通讯作者]** \*徐冰,博士,讲师,从事中药质量与过程控制研究,Tel:010-84738650,E-mail: xubing@bucm.edu.cn;

\*史新元,教授,从事中药信息学研究,Tel:010-84738621,E-mail: shixinyuan01@163.com

respectively. Followed by number of extraction, extraction time and extraction temperature, their RSR values were 0.180 7, 0.205 9, 0.067 23, respectively. **Conclusion:** Within the QbD framework, knowledge organization method can identify CPPs effectively and provide guidance for quality control in production process of Chinese medicine.

[**Key words**] quality by design; knowledge organization; Chinese medicine; extraction process; critical process parameters; rank-sum ratio method

质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念最早由质量管理的先驱 Joseph M. Juran 博士提出<sup>[1]</sup>, 他认为质量应当通过设计被注入到产品中。2004 年, 美国 FDA 颁布了《Pharmaceutical CGMPs for the 21<sup>st</sup> Century-A Risk Based Approach》文件, 旨在提高药品质量, 并正式提出了在制药工业中实施 QbD 的方法<sup>[2]</sup>。2009 年, 人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 将 QbD 纳入其质量指南文件 ICH Q8<sup>[3]</sup> 中, 指出 QbD 是一种用于药物开发的系统方法, 其目标是通过制药过程和产品的设计、理解和控制以提高工艺稳健性, 降低产品质量可变性。尽管 QbD 理念在制药行业提出较晚, 但许多药品研发和生产部门在药品质量控制过程中已经进行了诸多 QbD 实践<sup>[4-6]</sup>。

QbD 的实施包括 4 个基本步骤: ①确定产品的目标质量特性, 辨识产品的关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs) 和关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs); ②研究 CPPs 对产品关键质量属性的影响, 建立工艺设计空间; ③建立工艺控制策略, 控制过程 and 产品质量变异; ④对工艺过程进行持续监控和质量改进<sup>[7]</sup>。在 QbD 实施中, CPPs 是在生产过程中输入的, 在正常的变化范围内能对产品质量产生重要的影响。对一个制药过程单元来讲, 往往涉及众多参数, 通常采用风险评估的方法, 如失败模式和效应分析 (failure mode and effect analysis, FMEA)<sup>[8-10]</sup>, 将参数进行风险评级, 选择高或中等风险参数作为潜在 CPPs, 在此基础上设计实验对其关键性进行确认。但风险评估过程多依赖专家经验, 存在一定主观性。

在现代中药制剂工艺研究过程中, 大量工艺知识隐藏在文献报道中, 然而, 中药生产工艺的文献繁多, 而且文献之间相对独立, 导致了子知识难于获取。若能运用知识组织方法, 将散布于文献中的试验设计和统计分析数据进行归纳, 则可为工艺研究和生产过程质量控制提供指导。本文拟以丹参乙醇提取工艺文献为载体, 采用知识组织的方法实现丹参醇提过程潜在 CPPs 辨识, 为 QbD 在中药制剂工

艺中的研究和应用提供参考。

## 1 原理和方法

**1.1 知识组织** “知识组织”一词最早由美国图书馆学家 Bliss H E 提出, 我国对知识组织的系统研究始于 1998 年, 国内学者蒋永福定义“知识组织”为促进实现主观知识客观化和客观知识主观化而对知识客体所进行的诸如整理、加工、引导、揭示、控制等一系列组织化过程及方法。知识组织的目标是对知识存贮进行整序和提供知识, 以及对已经显现的错误倾向进行有效控制, 以阻止未来有可能发生的知识无序化<sup>[11-12]</sup>。基于文献的中药生产工艺知识组织研究路线见图 1。

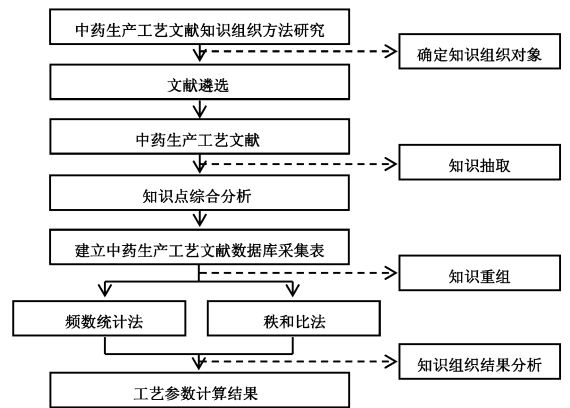


图 1 中药生产工艺文献知识组织方法研究路线

Fig. 1 Research line of knowledge organization method of literatures about production process of Chinese medicine

**1.2 确定知识组织对象** 知识组织对象是由研究目的决定, 其确定方式为文献调研。文献调研的基本步骤为①确定检索关键词。根据研究目的确定一个或几个关键词, 并确定检索数据库, 进行检索。②确定研究热点。确定研究热点有 2 种方式, 第 1 种方式为聚类分析。步骤①中的检索具有广泛性, 聚类分析就是对步骤①中的检索结果按照某一属性进行分类, 使复杂的资料条理化, 根据分类结果确定研究热点, 进一步缩小研究范围。聚类分析工作量大, 但是具有普遍性。第 2 种方式为下载量分析, 即对步骤①中的检索结果按照下载量进行排序, 选取下

载量靠前的文献进行分析,确定研究热点。③确定目标文献。对步骤②中的研究热点和研究目的进行综合分析,重新确定检索关键词,使其明确化、具体化,再进行目标文献检索。④进行文献筛选。分析研究目的,确定遴选规则,对步骤③中得到的目标文献进行筛选,得到最终文献,即知识组织对象。

**1.3 知识抽取** 知识抽取是对入选为研究对象的工艺文献进行知识编辑和知识存检的过程,通过建立“生产工艺文献数据库采集表”实现初步知识分类和整理,该表主要内容包括文献标题、文献作者、期刊日期、关键工艺参数及排序。工艺参数的排序以文献中的方差分析表为依据,不含有方差分析表但文献本身已对工艺参数进行明确排序的,直接采用其排序。

**1.4 知识重组** 知识重组是对生产工艺文献知识进行再组织的过程,通过一定方法得出中药生产工艺参数的综合影响程度及排序,本研究使用的方法为频数统计法及秩和比法。

**1.4.1 频数统计法** 频数统计法可以统计某一工艺参数在所有确定文献中出现的频数,在一定意义上代表工艺参数的影响程度。

**1.4.2 秩和比法** 秩和比法是采用秩和比(rank-sum ratio, RSR)进行统计分析的一种方法。RSR是指行(或列)秩次的平均值,为非参数统计量,具有0~1连续变量的特征。RSR综合评价法基本原理是在1个n行(n个评价对象)m列(m个评价指标)的矩阵中,通过秩转换,获得无量纲统计量RSR。在此基础上,运用参数统计的方法,研究RSR的分布。以RSR对评价对象的优劣进行排序或分档排序,从而对评价对象作出综合评价<sup>[13-14]</sup>。

RSR法的基本步骤为①计算RSR。式中*i* = 1, 2, …, *n*; *R<sub>ij</sub>*为第*i*行第*j*列元素的秩,将*n*个评价对象的*m*个评价指标排列成*n*行*m*列的原始数据表矩阵,编出每个指标各对象的秩,一般来说,高优指标从小到大编秩,即工艺参数影响程度越大赋予的数值越小,低优指标从大到小编秩,同一指标数值相同者编平均秩,研究中未涉及的工艺参数编为0,由此得到关键工艺参数排序表。然而,本研究在数据处理时将影响程度最大的因素赋值为1,因此在应用秩和比公式计算之前,要将关键工艺参数排序表转换为倒排表再进行计算。因此,RSR越大代表该工艺参数的综合影响程度越大。

$$RSR_i = \sum_{j=1}^m \frac{R_{ij}}{mn}$$

②确定RSR分布。由于RSR法的非参数性,所以求RSR的确切分布是困难的。将RSR与累积频率进行对应,将RSR的分布转化为正态分布。按类别或特征对数据进行分组后,分布在各组的数据个数称为频数或次数,各组频数与全部频数之和的比值称为频率,某一数值以下或某一数值以上的频率之和,称为累积频率。从变量值小的一方向变量值大的一方累加,称为向上累积,反之为向下累积。累积频率最大值100%。为了使计算结果简单明了,将累积频率与概率单位进行对应。标准正态分布横轴上的标准正态离差(*u*)加5即为概率单位。概率单位*y*的计算公式为*y* = *u* + 5。累积频率与概率单位的转换可计算得到,即借助《标准正态分布表》得到各累积频率对应的标准正态离差的绝对值,并通过百分率确定符号,从而得到概率单位的值(百分率>50%的*u*为正值,百分率<50%的*u*为负,百分率=50%时,*u*为0)。标准正态分布表中的数据表示标准正态分布函数(-∞, *u*)的线下面积,百分率表示(0, +∞)的线下面积,故查找标准正态离差时,应先将百分率进行转换再进行查找。例如百分率*P* = 0.143, *u*为负值,百分率在标准正态分布函数中的对应数值为0.857,查《标准正态分布表》<sup>[15]</sup>得标准正态离差为*u* = -1.07,其相应的概率单位为-1.07 + 5 = 3.93。《标准正态分布表》中的标准正态离差精确到小数点后2位,精密度更高的数据可通过查《百分数与概率单位对照表》<sup>[16]</sup>得到。

③计算回归方程。拟将RSR转化为概率单位进行量化计算,为验证其合理性,需进行相关性检验。以概率单位为自变量*X*, RSR为因变量*Y*,进行线性回归分析,检验其相关性。当评价对象较多时,可通过线性回归曲线得到概率单位的估计值。

④对评价对象进行分档。按照评价对象的影响程度差异,可将其分成不同的档,该步骤尤适宜于评价对象较多的情况。分档的依据是概率单位的计算结果,标准是各档方差一致,相差具有显著性。分档后首先要做方差一致性检验,在方差一致的前提下,再做方差分析。如果各类间方差不一致或差异不显著,则应重新分档。具体的计算方式将在结果中以丹参醇提工艺为例进行介绍。

## 2 结果

**2.1 确定知识组织对象** 研究目的是对中药生产过程中的潜在关键工艺参数进行辨识,根据该研究目的确定的关键词为“中药工艺”,在中国知网(CNKI)进行文献检索,选取近3年的文献进行下载

量分析,为使数据更具代表性,另选取 2008 年和 2010 年的检索结果,选取下载量位于前 10 的文献的研究对象(2008 年为人参、丹参、葛根、黄芪、柴胡、白芍、金银花、连翘、枸杞子、菊花,2010 年为钩藤、雷公藤、丹参、鸦胆子、益母草、款冬花、艾叶、黄芪、牛膝、大黄,2013 年为三七、关黄柏、金莲花、生姜、茯苓、丹参、金银花、黄芩、淫羊藿、北五味子,2014 年为人参、山药、三七、石菖蒲、丹参、苦杏仁、枸杞子、栀子、杜仲、板蓝根,2015 年为薄荷、人参、酸枣仁、天花粉、丹参、牡丹皮、黄芪、淫羊藿、金银花、北五味子),其中关于丹参研究的文献在 5 个年份中下载量均位于前 10,因此,本文将丹参确定为研究热点。在工艺方面,丹参醇提工艺应用最为普遍<sup>[17-18]</sup>。

分别以丹参醇提、丹参制剂工艺、丹参酮 II<sub>A</sub> 为检索关键词,于 CNKI 进行文献检索,检索范围为期刊、博硕士论文、会议论文,文献来源为《中国期刊全文数据库》、《中国博士学位论文全文数据库》、《中国优秀硕士学位论文全文数据库》、《中国重要会议论文全文数据库》,共检索到目标文献 7 853 篇。本文的研究目的是对工艺参数进行排序,按照工艺分析以方差分析为手段的原则进行文献遴选,得到有效文献 34 篇。从目标文献中确定有效文献,其方法并不是唯一的,研究目的不同,方法也就不同。以本研究为例,本研究的目的是对工艺参数进行排序,目标文献中凡明确将工艺参数进行排序的都可确定为有效文献;工艺参数的影响程度差别可通过正交试验结果更加直观地体现出来,凡通过正交设计,以方差分析为手段的文献均可确定为有效文献。

**2.2 知识抽取** 以 34 篇有效文献为基础,建立丹参醇提工艺文献数据库字段采集表,见表 1,包含文献标题、文献作者、期刊日期、关键工艺参数及排序。关键工艺参数根据方差分析表中的  $F$  值进行排序,评价对象为高优指标,从小到大进行排序。

### 2.3 知识重组

**2.3.1 运用频数统计法**,得到各关键工艺参数的频次 以表 1 为基础,计算每个工艺参数出现的频次并进行排序。顺序为提取时间、乙醇体积分数、乙醇用量、提取次数、提取温度、浸泡时间、药材粒度,频次分别为 34,32,30,17,5,4,4。

**2.3.2 建立丹参醇提关键工艺参数倒排表** 根据表 1 进行排序,得出丹参醇提关键工艺参数倒排表,见表 2。

**2.3.3 丹参醇提关键工艺参数 RSR 计算** 将各影响因素在每篇文献倒排后的顺序编码代入 RSR 计算公式,得丹参醇提工艺的各个关键工艺参数在 34 篇文献中的量化综合影响程度。如计算提取时间的综合影响程度,代入公式中得  $RSR_1 = (1 + 1 + 2 + \dots + 2 + 1 + 1) / (7 + 34) = 0.2059$ 。按此方式计算乙醇体积分数、乙醇用量、提取次数、提取温度、药材粒度、浸泡时间的 RSR 分别为 0.3193,0.2521,0.1807,0.06723,0.03782,0.02941,RSR 越大影响程度越大。

**2.3.4 丹参醇提关键工艺参数 RSR 的分布** 将 RSR 按由小到大的顺序为浸泡时间 < 药材粒度 < 提取温度 < 提取次数 < 提取时间 < 乙醇用量 < 乙醇体积分数,累积频数依次为 1,2,3,4,5,6,7,累积频率依次为 14.3%,28.6%,42.3%,57.1%,71.4%,85.7%,96.4%,累积频率 96.4% 的数值以  $(1 - 1/4n) \times 100$  估算得到,通过查《百分数与概率单位对照表》得到各累积频率对应的概率单位分别为 3.9331,4.4349,4.8058,5.1789,5.5651,6.0669,6.7991,结果见表 3。将各个工艺参数的影响程度通过概率单位量化表达,其中乙醇体积分数的概率单位明显高于其他项,说明其对于丹参醇提工艺的影响最大。以 RSR 为因变量,概率单位为自变量  $X$  进行线性回归,得  $RSR = 0.1129X - 0.4368 (r = 0.9730)$ ,说明二者线性相关性强。

**2.3.5 关键工艺参数的分档** 由表 3 可知,浸泡时间、药材粒度的累积频率均 < 30%,概率单位均 < 4.5,分为档 I,对工艺的影响程度较弱。提取温度、提取次数、提取时间的累积频率在 30% ~ 80%,概率单位均接近 5,分为档 II,影响程度中等。乙醇用量、乙醇体积分数的累积频率均 > 80%,概率单位均 > 6,分为档 III,影响程度最强。为了确定分档合理性,经方差齐性检验,分档 I 和分档 II 之间  $P = 0.55 > 0.05$ ,分档 I 和分档 III 之间  $P = 0.38 > 0.05$ ,分档 II 和分档 III 之间  $P = 0.31 > 0.05$ ,说明各档方差一致。经方差分析,分档 I 和分档 II 之间  $P = 0.030 < 0.05$ ,分档 I 和分档 III 之间  $P = 0.018 < 0.05$ ,分档 II 和分档 III 之间  $P = 0.025 < 0.05$ ,说明各档间差异显著,实现了最佳分档。综上所述,RSR 法所得工艺参数影响程度为乙醇体积分数 > 乙醇用量 > 提取时间 > 提取次数 > 提取温度 > 药材粒度 > 浸泡时间。通过分档又得到,影响程度最强的为乙醇体积分数、乙醇用量,中等的为提取时间、提取次数、提取温度,影响程度最弱的为药材粒度、浸泡

表 1 丹参醇提工艺文献数据库字段采集

Table 1 Field collection in literature database of ethanol extraction process of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

编码	文献标题	文献作者	发表年份	关键工艺参数及排序
001	双指标 HPLC 法优选紫参血康片醇提工艺 <sup>[19]</sup>	王剑波,郭书台,朱玲珍,等	1998	提取次数、乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间
002	用均匀设计法优化丹参提取工艺 <sup>[20]</sup>	方亮,戈延茹,郭建鹏,等	1998	乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间
003	用正交法对复方白花蛇舌草胶囊进行工艺优选 <sup>[21]</sup>	王义和,赵振铭,刘子泉,等	2002	乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间、提取次数
004	正交法优选复方丹参片醇提工艺 <sup>[22]</sup>	曹月梅,余诚	2002	乙醇体积分数、乙醇用量、药材粒度
005	丹参片提取工艺的研究 <sup>[23]</sup>	江华,李兆明	2002	乙醇体积分数、提取时间、乙醇用量、提取次数
006	丹参元胡醇提工艺条件的优选 <sup>[24]</sup>	王小平,白吉庆,张恩户,等	2004	乙醇体积分数、提取时间、乙醇用量、提取次数
007	复方丹参片中丹参提取工艺的正交优选 <sup>[25]</sup>	王瑞,徐洪,刘承	2004	药材粒度、提取温度、乙醇用量
008	安神补心颗粒醇提工艺研究 <sup>[26]</sup>	谢伟,谢绍辉,张爱红	2005	乙醇用量、提取时间、浸泡时间
009	正交试验法优选丹参的提取新工艺 <sup>[27]</sup>	韦英杰,刘媛,陈宁	2005	乙醇用量、提取次数、提取时间
010	丹参中丹参酮 II <sub>A</sub> 和隐丹参酮的提取方法研究 <sup>[28]</sup>	杨广德,张继业,张莉,等	2006	提取次数、乙醇用量、提取时间
011	肝康颗粒的制备工艺与质量标准研究 <sup>[29]</sup>	叶卯祥	2006	提取次数、提取时间、乙醇用量
012	正交法优选荷丹片中丹参醇提工艺 <sup>[30]</sup>	陈娇婷,王跃生,孙艳荣,等	2006	乙醇体积分数、提取次数、乙醇用量
013	丹参醇提工艺条件的优化研究 <sup>[31]</sup>	黄琳,肖晓丽,罗杰,等	2006	提取温度、乙醇体积分数、提取时间、浸泡时间
014	正交试验法优选醒脑益智颗粒的醇提工艺 <sup>[32]</sup>	果茵茵,李平,乔成栋	2007	提取时间、乙醇体积分数、提取次数、乙醇用量
015	丹参提取工艺研究 <sup>[33]</sup>	张玉祥,陈静君,陈优生	2007	乙醇体积分数、提取时间、乙醇用量
016	正交设计优选心痛舒片的提取工艺 <sup>[34]</sup>	任荣军	2008	乙醇用量、浸泡时间、提取时间
017	丹参药材中丹参酮 II <sub>A</sub> 提取工艺优选及 HPLC 法含量测定 <sup>[35]</sup>	孙妍,孙瑜,李永吉,等	2008	乙醇体积分数、提取时间、乙醇用量
018	丹参脂溶性及水溶性成分集成提取工艺研究 <sup>[36]</sup>	任志会,苏会霞,柏艳柳	2009	提取次数、乙醇用量、提取时间
019	安乳颗粒中丹参的乙醇提取试验研究 <sup>[37]</sup>	范彬,石晓峰,沈薇,等	2010	乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间
020	丹参酮 II <sub>A</sub> 的醇提工艺优化研究 <sup>[38]</sup>	纪从兰,朱国婷	2010	提取温度、浸泡时间、药材粒度、乙醇体积分数
021	丹参中丹参酮 II <sub>A</sub> 醇提工艺研究 <sup>[39]</sup>	李伟,陈兴	2010	乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间
022	正交试验优选丹参中丹酚酸 B 的提取工艺 <sup>[40]</sup>	杜中良,程振田	2010	乙醇体积分数、提取时间、乙醇用量、提取次数
023	正交试验优选心舒康颗粒醇提工艺的研究 <sup>[41]</sup>	成丹,尹桃	2011	乙醇用量、乙醇体积分数、提取时间
024	正交试验优选水提后丹参药渣中丹参酮 II <sub>A</sub> 的提取工艺 <sup>[42]</sup>	刘常青,何百寅,冯峰,等	2011	提取次数、乙醇体积分数、提取时间、乙醇用量
025	丹参地上部分总丹参酮提取工艺和吸附树脂优选 <sup>[43]</sup>	赵惠茹,杨黎彬,曲伟龙,等	2011	乙醇体积分数、提取时间、乙醇用量
026	丹参中总丹参酮的提取与纯化 <sup>[44]</sup>	高媛,闫艳,杜晨晖,等	2011	乙醇用量、提取次数、提取时间、乙醇体积分数
027	丹参的提取精制工艺的研究 <sup>[45]</sup>	蔡鞞鞞	2012	乙醇体积分数、提取时间、乙醇用量
028	丹参醇提过程中对丹酚酸 B 含量影响因素的研究 <sup>[46]</sup>	解生旭,刘悦,谢朝霞,等	2013	药材粒度、提取温度、乙醇体积分数
029	丹黄丸中丹参和苘麻子醇提工艺研究 <sup>[47]</sup>	潘娟,张杰,王慧,等	2013	提取温度、乙醇用量、乙醇体积分数、提取时间
030	基于 QbD 理念的丹参醇提工艺设计空间的建立与验证 <sup>[48]</sup>	罗赣,徐冰,刘倩,等	2013	乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间
031	正交试验法优选丹参药材中丹参酮 II <sub>A</sub> 提取工艺的研究 <sup>[49]</sup>	武尉杰,盛蓉,谭睿,等	2013	提取次数、乙醇体积分数、提取时间
032	正交试验法优选软脉通瘀颗粒的醇提工艺 <sup>[50]</sup>	谢燕,李建利,施明毅,等	2013	乙醇体积分数、提取次数、提取时间、乙醇用量
033	正交试验法优选延胡索及丹参的醇提工艺条件 <sup>[51]</sup>	谢昊霖,于敏,焦连庆	2014	乙醇体积分数、提取次数、乙醇用量、提取时间
034	参花妇康胶囊中丹参醇提工艺研究 <sup>[52]</sup>	周健,宋岐,金向群	2014	提取次数、乙醇用量、乙醇体积分数、提取时间

表 2 丹参醇提关键工艺参数倒排

Table 2 Inverted list of critical process parameters in ethanol extraction process of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

文献编号	提取时间	乙醇体积分数	乙醇用量	提取次数	提取温度	浸泡时间	药材粒度
001	1	3	2	0	0	0	0
002	2	0	3	0	0	1	0
003	1	2	3	4	0	0	0
004	0	1	0	0	2	0	3
005	2	3	1	0	0	0	0
006	0	1	0	0	4	3	2
007	3	4	2	1	0	0	0
008	1	0	2	3	0	0	0
009	1	0	2	3	0	0	0
010	1	2	3	0	4	0	0
011	0	0	1	0	2	0	3
012	2	0	1	3	0	0	0
013	1	3	2	0	0	0	0
014	1	3	2	0	0	0	0
015	2	3	4	1	0	0	0
016	0	3	2	0	0	0	1
017	0	3	1	2	0	0	0
018	1	0	3	0	0	2	0
019	1	0	3	2	0	0	0
020	1	2	0	3	0	0	0
021	2	4	1	3	0	0	0
022	4	3	1	2	0	0	0
023	1	4	2	3	0	0	0
024	1	2	3	0	0	0	0
025	2	3	0	0	4	1	0
026	2	3	1	0	0	0	0
027	2	3	1	0	0	0	0
028	1	3	2	0	0	0	0
029	3	4	2	1	0	0	0
030	2	3	1	4	0	0	0
031	2	3	1	0	0	0	0
032	3	4	2	1	0	0	0
033	2	1	4	3	0	0	0
034	1	3	2	4	0	0	0

时间。

### 3 讨论

3.1 频数统计法与 RSR 法的一致性与差异性 对比频数统计法和 RSR 法可知,2 种方法的计算结果

表 3 丹参提取工艺参数秩和比分布

Table 3 Rank-sum ratio distribution of ethanol extraction process parameters of *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

工艺参数	RSR	累积频数	累积频率/%	概率单位
浸泡时间	0.029	1	14.3	3.933
药材粒度	0.038	2	28.6	4.435
提取温度	0.067	3	42.3	4.806
提取次数	0.181	4	57.1	5.179
提取时间	0.206	5	71.4	5.565
乙醇用量	0.252	6	85.7	6.067
乙醇体积分数	0.319	7	96.4	6.799

是有差异的,前者所得丹参醇提工艺影响因素的重要程度为提取时间 > 乙醇体积分数 > 乙醇用量;后者为乙醇体积分数 > 乙醇用量 > 提取时间。一方面,2 种方法的结果具有一定的一致性,提取时间、乙醇体积分数、乙醇用量均被认为比较重要。另一方面,频数统计法代表了影响因素的出现次数,无法量化表达影响因素的重要程度,无法区分影响力度相近的因素,而 RSR 法则可以弥补这一缺点。

3.2 RSR 法的不足 RSR 法中排序的主要依据是原始数据的秩次,RSR 反映的是综合秩次的差距,对于原始数据并无体现,这样就会造成原始数据信息的缺失。按照概率单位对工艺参数进行分档时并无明确标准,可根据分析结果灵活调整,在工艺参数较多时,这样可能造成分档结果的多样性,但对工艺参数的排序影响不大。

本研究创新性地将知识组织的方法应用到潜在工艺参数的辨识中,并运用 RSR 法对工艺参数进行了分档,可以根据研究目标简化大量的文献知识,为中药制剂工艺研究提供指导。目前,知识组织在中药生产工艺方面的应用较少,但中药工艺知识纷繁复杂,迫切需要应用知识组织的方法将其简化,减少工作量,避免开发盲目性。QbD 理念顺应时代的发展,并不断克服着药物生产固有的局限性<sup>[53]</sup>。在 QbD 理念的引导下,越来越多的新方法新技术会应用于中药工艺研发和生产的各个方面,对提高中药产品质量的可控性具有重要意义。

#### [参考文献]

- [ 1 ] Yu L X, Amidon G, Khan M A, et al. Understanding pharmaceutical quality by design[J]. AAPS J, 2014, 16 (4):771-783.
- [ 2 ] FDA. Pharmaceutical cGMPs for the 21st century-A Risk

- Based Approach [ EB/OL ]. [http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practicesc GMP for Drugs/ucm 137175. htm](http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/Manufacturing/QuestionsandAnswersonCurrentGoodManufacturingPracticescGMPforDrugs/ucm137175.htm),2004-09.
- [ 3 ] ICH Expert Working Group. Pharmaceutical Development Q8 ( R2) [ S ]. 2009:9-16.
- [ 4 ] Chow S C. Pharmaceutical validation and process controls in drug development [ J ]. Drug Inf J, 1997, 31 ( 4 ):1195-1201.
- [ 5 ] Faure A, York P, Rowe R C. Process control and scale-up of pharmaceutical wet granulation processes; a review [ J ]. Eur J Pharm Biopharm, 2001, 52 ( 3 ):269-277.
- [ 6 ] Gonzalez F, Pous R. Quality control in manufacturing process by near infrared spectroscopy [ J ]. J Pharmaceut Biomed, 1995, 13 ( 4 ):419-423.
- [ 7 ] Yu L X. Pharmaceutical quality by design: product and process development, understanding, and control [ J ]. Pharm Res, 2008, 25 ( 4 ):781-791.
- [ 8 ] van Leeuwen J F, Nauta M J, de Kaste D, et al. Risk analysis by FMEA as an element of analytical validation [ J ]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 50 ( 5 ):1085-1087.
- [ 9 ] Oldenhof M T, van Leeuwen J F, Nauta M J, et al. Consistency of FMEA used in the validation of analytical procedures [ J ]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 54 ( 3 ):592-595.
- [ 10 ] Mollah A H. Application of failure mode and effect analysis ( FMEA ) for process risk assessment [ J ]. BioProcess Int, 2005, 3 ( 10 ):12-20.
- [ 11 ] Soergel D. Digital libraries and knowledge organization [ M ]. Berlin: Springer-Verlag, 2009:20-30.
- [ 12 ] Hjørland B. What is knowledge organization ( KO )? [ J ]. Knowledge Organization, 2008, 35 ( 2/3 ):86-87.
- [ 13 ] Cha G H, Hu X. The application of weighted rank sum ratio in integrative evaluation on immunization program [ J ]. Ningxia Med J, 2004, 26 ( 7 ):411-413.
- [ 14 ] Wang Y D, Li C Y, Li J, et al. An investigation of Chinese community health service-the comprehensive evaluation on the service quantities of Chinese community health service departments [ J ]. Chinese General Practice, 2005, 8 ( 19 ):1563-1567.
- [ 15 ] 盛骤, 谢式千, 潘承毅. 概率论和数理统计 [ M ]. 4 版. 北京: 高等教育出版社, 2008:282.
- [ 16 ] Bliss C I. The calculation of the dosage-mortality curve [ J ]. Ann Appl Biol, 1935, 22 ( 1 ):134-167.
- [ 17 ] Zeng A G, Wang D, Wu N, et al. Extraction of tanshinone II<sub>A</sub> and cryptotanshinone from the rhizome of *Salvia miltiorrhiza* Bunge; kinetics and modeling [ J ]. Sep Sci Technol, 2014, 49 ( 15 ):2330-2337.
- [ 18 ] Zhang L, Yan B, Gong X, et al. Application of quality by design to the process development of botanical drug products; a case study [ J ]. AAPS Pharm Sci Tech, 2013, 14 ( 1 ):277-286.
- [ 19 ] 王剑波, 郭书台, 朱玲珍, 等. 双指标 HPLC 法优选紫参血康片醇提工艺 [ J ]. 第四军医大学学报, 1998, 19 ( 5 ):560-563.
- [ 20 ] 方亮, 戈延茹, 郭建鹏, 等. 用均匀设计法优化丹参提取工艺 [ J ]. 延边大学医学学报, 1998, 21 ( 2 ):32-34.
- [ 21 ] 王义和, 赵振铭, 刘子泉, 等. 用正交法对复方白花蛇舌草胶囊进行工艺优选 [ J ]. 天津药学, 2002, 14 ( 6 ):43-46.
- [ 22 ] 曹月梅, 余诚. 正交法优选复方丹参片醇提工艺 [ J ]. 时珍国医国药, 2002, 13 ( 4 ):195.
- [ 23 ] 江华, 李兆明. 丹参片提取工艺的研究 [ J ]. 华西药学杂志, 2002, 17 ( 5 ):391-392.
- [ 24 ] 王小平, 白吉庆, 张恩户, 等. 丹参元胡醇提工艺条件的优选 [ J ]. 陕西中医学院学报, 2004, 27 ( 6 ):67-68.
- [ 25 ] 王瑞, 徐洪, 刘承. 复方丹参片中丹参提取工艺的正交优选 [ J ]. 贵阳金筑大学学报, 2004 ( 4 ):104-105.
- [ 26 ] 谢伟, 谢绍辉, 张爱红. 安神补心颗粒醇提工艺研究 [ J ]. 广东药学, 2005, 15 ( 3 ):28-30.
- [ 27 ] 韦英杰, 刘媛, 陈宁, 等. 正交试验法优选丹参的提取新工艺 [ J ]. 中药研究与信息, 2005, 7 ( 11 ):13-15.
- [ 28 ] 杨广德, 张继业, 张莉, 等. 丹参中丹参酮 II<sub>A</sub> 和隐丹参酮的提取方法研究 [ J ]. 药物分析杂志, 2006, 26 ( 12 ):1807-1810.
- [ 29 ] 叶卯祥. 肝康颗粒的制备工艺与质量标准研究 [ D ]. 武汉: 湖北中医学院, 2006.
- [ 30 ] 陈娇婷, 王跃生, 孙艳荣, 等. 正交法优选荷丹片中丹参醇提工艺 [ J ]. 江西中医学院学报, 2006, 18 ( 5 ):43.
- [ 31 ] 黄琳, 肖晓丽, 罗杰, 等. 丹参醇提工艺条件的优化研究 [ J ]. 中成药, 2006, 28 ( 9 ):1385-1387.
- [ 32 ] 果茵茵, 李平, 乔成栋. 正交试验法优选醒脑益智颗粒的醇提工艺 [ J ]. 中国医院药学杂志, 2007, 27 ( 11 ):1507-1510.
- [ 33 ] 张玉祥, 陈静君, 陈优生. 丹参提取工艺研究 [ J ]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14 ( 6 ):50-51.
- [ 34 ] 任荣军. 正交设计优选心痛舒片的提取工艺 [ J ]. 中国药师, 2008, 11 ( 11 ):1311-1313.
- [ 35 ] 孙妍, 孙瑜, 李永吉, 等. 丹参药材中丹参酮 II<sub>A</sub> 提取工艺优选及 HPLC 法含量测定 [ J ]. 中医药学报, 2008, 36 ( 5 ):37-39, 83.
- [ 36 ] 任志会, 苏会霞, 柏艳柳. 丹参脂溶性及水溶性成分集成提取工艺研究 [ J ]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16 ( 3 ):54-56.
- [ 37 ] 范彬, 石晓峰, 沈薇, 等. 安乳颗粒中丹参的乙醇提取

- 试验研究[J]. 中国药事, 2010, 24(8): 744-746.
- [38] 纪从兰, 朱国婷. 丹参酮 II<sub>A</sub> 的醇提工艺优化研究[J]. 现代中药研究与实践, 2010, 24(5): 40-42.
- [39] 李伟, 陈兴. 丹参中丹参酮 II<sub>A</sub> 醇提取工艺研究[J]. 中国实用医药, 2010, 5(6): 37-38.
- [40] 杜中良, 程振田. 正交试验优选丹参中丹酚酸 B 的提取工艺[J]. 中国药房, 2010, 21(31): 2911-2912.
- [41] 成丹, 尹桃. 正交试验优选心舒康颗粒醇提取工艺的研究[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(4): 120-122.
- [42] 刘常青, 何百寅, 冯峰, 等. 正交试验优选水提后丹参药渣中丹参酮 II<sub>A</sub> 的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9): 32-34.
- [43] 赵惠茹, 杨黎彬, 曲伟龙, 等. 丹参地上部分总丹参酮提取工艺和吸附树脂优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(10): 25-27.
- [44] 高媛, 闫艳, 杜晨晖, 等. 丹参中总丹参酮的提取与纯化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 32-34.
- [45] 蔡鞞鞞. 丹参的提取精制工艺的研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(11): 2565-2570.
- [46] 解生旭, 刘悦, 解朝霞, 等. 丹参醇提过程中对丹酚酸 B 含量影响因数的研究[J]. 中国医药指南, 2013, 11(35): 352-353.
- [47] 潘娟, 张杰, 王慧, 等. 丹黄丸中丹参和苘麻子醇提工艺研究[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(5): 647-649.
- [48] 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.
- [49] 武尉杰, 盛蓉, 谭睿. 正交试验法优选丹参药材中丹参酮 II<sub>A</sub> 提取工艺的研究[J]. 川北医学院学报, 2013, 28(1): 10-12.
- [50] 谢燕, 李建利, 施明毅, 等. 正交试验法优选软脉通瘀颗粒的醇提工艺[J]. 亚太传统医药, 2013, 9(1): 26-28.
- [51] 谢昊霖, 于敏, 焦连庆. 正交试验法优选延胡索及丹参的醇提工艺条件[J]. 中国药师, 2014, 17(4): 695-697.
- [52] 周健, 宋岐, 金向群. 参花妇康胶囊中丹参醇提取工艺研究[J]. 中国药业, 2014, 23(15): 49-51.
- [53] Blackburn T D, Mazzuchi T A, Sarkani S. Overcoming inherent limits to pharmaceutical manufacturing quality performance with QbD (Quality by Design) [J]. J Pharm Innov, 2011, 6(2): 69-76.

[责任编辑 刘德文]