

[ 科研报道 ]

# 蒜氨酸提取工艺评价

敬爽<sup>1</sup>, 邓丽娟<sup>2</sup>, 李瑞瑞<sup>1</sup>, 宋百灵<sup>2</sup>, 张婷婷<sup>1</sup>, 李新霞<sup>1\*</sup>, 李建光<sup>1\*</sup>

(1. 新疆医科大学药学院, 新疆乌鲁木齐 830011; 2. 新疆埃乐欣药业有限公司, 新疆乌鲁木齐 830011)

**摘要:**目的 评价蒜氨酸提取工艺。方法 采用特征图谱分析氨基酸组成, 数值分类法、主成分分析评价提取工艺, CRITIC 权重法计算蒜氨酸、大蒜多糖药效贡献率。结果 10 批样品特征图谱中有 11 个特征峰, 工艺路线 D 为最佳工艺, 蒜氨酸、大蒜多糖药效贡献率分别为 83.68%、16.20%。结论 特征图谱结合多指标药效贡献率可更准确地评价蒜氨酸提取工艺。

**关键词:** 蒜氨酸; 提取工艺; 特征图谱; 数值分类法; 主成分分析; CRITIC 权重; 药效贡献率

**中图分类号:** R284.2

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2022)09-2944-05

**doi:**10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.035

大蒜为百合科葱属植物蒜 *Allium sativum* L. 的地下鳞茎, 是一种药食两用植物<sup>[1]</sup>, 具有防止心血管疾病<sup>[2]</sup>、抗病原微生物<sup>[3]</sup>、抗氧化<sup>[4]</sup> 等药理活性。蒜氨酸 (S-烯丙基-L-半胱氨酸亚砷) 是大蒜中特有的含硫氨基酸, 被《美国药典》选为质量控制的指标成分<sup>[5]</sup>。

H<sub>2</sub>S 是继 NO 和 CO 之后发现的第 3 种内源性气体信号分子, 具有重要的生理功能, 大蒜为其天然供体, 蒜氨酸、S-烯丙基-L-半胱氨酸 (SAC) 等含硫氨基酸均可在体内生成它<sup>[6]</sup>。另外, 大蒜中还含有大量其他氨基酸, 其中精氨酸、谷氨酰胺含量较高, 并且后者为还原型谷胱甘肽 (GSH) 合成提供前体, 而 GSH 可与含硫氨基酸在体内转化为 H<sub>2</sub>S<sup>[7]</sup>; 前者是 NO 合酶底物, 而 NO 可与 H<sub>2</sub>S 产生协同作用保护心肌<sup>[8]</sup>。同时, 大蒜中也含有大量糖类, 多糖可促使免疫性肝损伤患者建立新的免疫平衡, 从而保护肝脏<sup>[9]</sup>。

蒜氨酸提取工艺放大过程中采用多种途径进行优化, 提取物中含有多种氨基酸和多糖, 故需要将有效成分与药效相结合来全面评价并优化工艺。本实验根据合作企业优化工艺提供的多个提取物, 提高特征图谱结合多指标药效贡献率来评价蒜氨酸提取工艺。

## 1 材料

1.1 仪器 高效液相色谱仪 (型号 LC-2010AD-SPD-RID)、紫外分光光度计 (型号 UV-2700) (日本岛津公司); 电子分析天平 (型号 AB135-S, 瑞士梅特勒-托利多公司)。

1.2 试剂与药物 三乙胺 (天津光复精细化工有限公司, 20110509); 异硫氰酸苯酯 (北京百灵威试剂有限公司); 正己烷 (天津市富宇精细化工有限公司, 20150207); 三水醋酸钠 [福晨 (天津) 化学试剂有限公司, 20140804]。天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、甘氨酸、组氨酸、精氨酸、苏氨酸、丙氨酸、脯氨酸、蒜氨酸、酪氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、胱氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、赖氨酸、谷氨酰胺、S-烯丙基-L-半胱氨酸 (SAC)、S-甲基-L-半胱氨酸 (SMC)、反-4-羟基-L-脯氨酸、L-天冬酰胺 (北京百灵威试剂有限公司)。蒜氨酸对照品 (新疆埃乐欣药业有限公司, 批号 20160615)。硫酸、萘酮 (分析纯)。

1.3 样品 具体信息见表 1。

表 1 不同提取工艺下蒜氨酸提取物信息

编号	提取工艺	批号
S1	工艺路线 A	20180326
S2		20180514
S3	工艺路线 B	20180723
S4		20190301
S5	工艺路线 C	20190302
S6		20190401
S7	工艺路线 D	20190502
S8		20190503
S9	工艺路线 D	20190901
S10		20191001

收稿日期: 2020-11-17

基金项目: 自治区重点战略性新兴产业项目 (2020); 新疆天然药物活性组分与释药技术重点实验室 (XJDX1713)

作者简介: 敬爽 (1995—), 女, 硕士生, 从事现代药物分析技术及体内药物分析研究。Tel: 17690921297, E-mail: 1508959063@qq.com

\*通信作者: 李新霞 (1968—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事现代药物分析技术及体内药物分析研究。Tel: (0991) 4365034, E-mail: lxx6668@163.com

李建光 (1977—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事天然药物资源开发及药物分析研究。Tel: 13565872009, E-mail: xjykd\_x\_ljg163.com

## 2 方法与结果

### 2.1 氨基酸特征图谱建立

2.1.1 对照品溶液制备 取各氨基酸对照品适量,制成贮备液,精密量取0.4 mL,加异硫氰酸苯酯、含三乙胺的乙腈溶液各0.2 mL,混匀,40℃水浴反应40 min,0.8 mL正己烷萃取2次,合并下层溶液,滤过,即得。

2.1.2 供试品溶液制备 精密称取蒜氨酸提取物100 mg,置于10 mL量瓶中,加水至刻度,精密量取0.4 mL,按“2.1.1”项下方法处理,即得。

2.1.3 色谱条件 参考文献[10]报道,流动相12.6 μg/mL三水醋酸钠(A)-[甲醇-乙腈-水(2:6:2)](B),梯度洗脱;体积流量1.0 mg/mL;柱温35℃;进样量10 μL。

2.1.4 图谱生成 取10批样品,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,在“2.1.3”项色谱条件下进样测定,对照品、供试品溶液典型色谱图分别见图1~2。将特征图谱(图3)数据导入国家药典委员会“中药特征图谱相似度评价系统(2012A)”软件,经校正,图谱自动匹配后生成对照图谱,确定并指出11个特征峰。

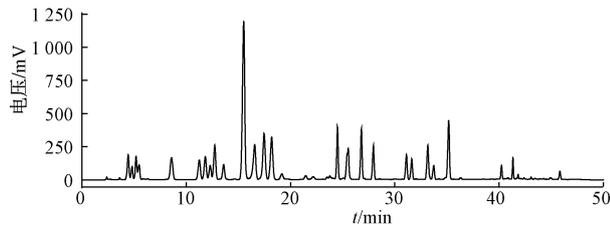


图1 氨基酸对照品典型色谱图

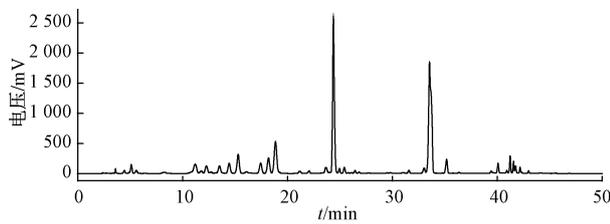
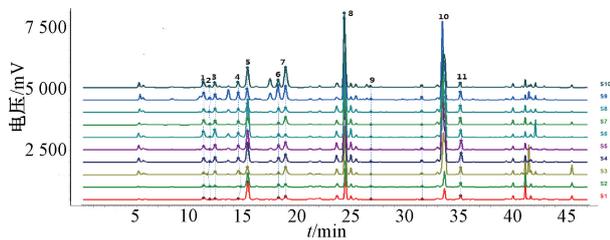


图2 蒜氨酸提取物典型色谱图



1. 天冬酰胺 2. 丝氨酸 3. 谷氨酰胺 4. 组氨酸 5. 精氨酸
6. 丙氨酸 7. 脯氨酸 8. 蒜氨酸 9. 缬氨酸 10. SAC
11. 赖氨酸

图3 10批样品特征图谱

2.1.5 方法学考察 取供试品溶液适量,在“2.1.3”项色谱条件下进样测定5次,测得各特征峰相对保留时间、相对峰面积RSD均小于3%,表明仪器精密度高。平行制备6份供试品溶液,在“2.1.3”项色谱条件下进样测

定,测定各特征峰相对保留时间、相对峰面积RSD均在小于3%,表明该方法重复性良好。取供试品溶液适量,于0、2、4、8、12、24、48 h在“2.1.3”项色谱条件下进样测定,测得各特征峰相对保留时间、相对峰面积RSD均小于3%,表明溶液在48 h内稳定性良好。

2.1.6 数值分类法分析 对特征图谱保留时间、峰面积进行提取,采用Shannon模式进行量化<sup>[11-12]</sup>,公式为

$$I_1 = - \sum_{k=1}^m \frac{r_k}{n} \log_2 \left( \frac{r_k}{n} \right)$$

其中  $n$  为最大特征色谱峰数目; $m$  为相对保留时间在开区间(0, 1)被分成的组数,一般取20; $r_k$  为第  $k$  组中记录的色谱峰数, $I_1$  为通过解析特征图谱中色谱峰数量的一维信息,表示该提取物中成分数量,即定性指标,当在加入色谱峰面积或峰高的另一维信息时,

上述公式修正为  $I_2 = - \sum_{k=1}^m \frac{r_k}{n} \sum_{j=1}^{r_k} A_{jk} \log_2 \left( \frac{r_k}{n} \sum_{j=1}^{r_k} A_{jk} \right)$ , 其中  $A_{jk}$  为第  $k$  组中第  $j$  个检视斑点色谱峰面积或峰高, $I_2$  为包括特征图谱定性和定量二维信息的函数,即定量指标。结果见表2。

表2 工艺数值分类结果

编号	提取工艺	$I_1$	$I_2$
S1	工艺路线 A	3.39	-6.65×10 <sup>7</sup>
S2		3.58	-7.39×10 <sup>7</sup>
S3	工艺路线 B	3.42	-1.60×10 <sup>8</sup>
S4		3.55	-1.40×10 <sup>8</sup>
S5		3.48	-1.19×10 <sup>8</sup>
S6	工艺路线 C	3.17	-2.15×10 <sup>8</sup>
S7		3.32	-2.09×10 <sup>8</sup>
S8		3.31	-1.93×10 <sup>8</sup>
S9	工艺路线 D	3.06	-2.87×10 <sup>8</sup>
S10		3.37	-2.37×10 <sup>8</sup>

从特征图谱的模糊性出发, $I_1$  可用于分类鉴别,其数值越接近,工艺越相似,表2显示,以3.39为阈值,工艺路线A、B的 $I_1$ 在3.39~3.58范围内,归为I<sub>A</sub>类;工艺路线C、D的 $I_1$ 在3.06~3.37范围内,归为I<sub>B</sub>类,表明这2类在氨基酸成分组成上具有差异。 $I_2$  可于品质优劣比较,其绝对值越高,质量越好,表2显示,不同工艺 $I_2$  依次为工艺路线D>工艺路线C>工艺路线B>工艺路线A,即工艺路线D最佳,工艺路线A最差;工艺路线A、B得分差异较大,表明两者氨基酸含量明显不同;工艺路线C、D得分接近,表明后者虽然优于前者,但优化效果不明显。

2.1.7 主成分分析 将10批样品中蒜氨酸、精氨酸、SAC、谷氨酰胺峰面积进行标准化处理后,采用SPSS 21.0软件进行主成分分析,计算其特征值、方差贡献率。结果,特征值分别为2.269、1.049,其中第一主成分  $F_1 = 0.434X_1 - 0.242X_2 + 0.564X_3 + 0.187X_4$ , 方差贡献率为56.73%,主要反映蒜氨酸、SAC含硫氨基酸在化学质量上的信息;第二主成分  $F_2 = 0.113X_1 + 0.715X_2 - 0.332X_3 + 0.400X_4$ , 方差贡献率为26.22%,主要反映精氨酸、谷氨酰胺在化学质量上的信息,可知前2个主成分累积贡献率

达 82.95%，基本保留原有变量的全部信息。再计算综合评分  $F$ ，公式为  $F = (56.73F_1 + 26.22F_2) / 82.95$ ，结果见表 3，由于综合评分越高，质量越好，可知工艺路线 D 为最佳工艺。

表 3 主成分得分及排序

编号	提取工艺	$F_1$	$F_2$	$F$	排名
S1	工艺路线 A	-1.08	-0.75	-0.98	10
S2		-0.78	-1.04	-0.86	9
S3	工艺路线 B	-0.47	-0.60	-0.51	7
S4		-0.60	-0.41	-0.54	8
S5		-0.35	-0.33	-0.34	6
S6	工艺路线 C	0.42	0.33	0.39	4
S7		-0.19	1.99	0.50	3
S8		-0.35	1.47	0.22	5
S9	工艺路线 D	2.18	-0.71	1.26	1
S10		1.21	0.04	0.84	2

以第 1 主成分为横坐标，第 2 主成分为纵坐标绘制散点图，见图 4。由此可知，工艺分为 3 类，工艺路线 A、B 为 I 类，工艺路线 C 为 II 类，工艺路线 D 为 III 类，进一步验证了各工艺下提取物中氨基酸含量有明显差异。另外，

表 4 有效成分含量及 CRITIC 评分测定结果

编号	工艺	其他氨基酸总量/%	平均值/%	蒜氨酸/%	平均值/%	总糖/%	平均值/%	CRITIC 评分/分	平均值/分
S1	工艺路线 A	4.42	4.55	5.80	5.71	81.71	76.66	18.09	17.20
S2		4.68		5.61		71.61		16.30	
S3	工艺路线 B	3.99	4.35	8.77	8.47	46.97	41.88	14.95	13.87
S4		4.70		7.32		38.57		12.37	
S5		4.36		9.31		40.09		14.29	
S6	工艺路线 C	9.48	9.03	17.71	16.77	26.01	28.26	19.03	18.61
S7		9.14		18.03		22.75		18.77	
S8		8.47		14.57		36.02		18.03	
S9	工艺路线 D	11.59	11.06	21.50	21.01	6.32	6.82	19.02	18.69
S10		10.52		20.52		7.31		18.36	

2.3 蒜氨酸含量测定 结果见表 4。

2.3.1 色谱条件 参照文献 [13] 报道，Hypersil BDS  $C_{18}$  色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5  $\mu$ m)；流动相 0.04% 三氟乙酸；柱温 35  $^{\circ}$ C；检测波长 214 nm；进样量 10  $\mu$ L。

2.3.2 线性关系考察 将蒜氨酸对照品贮备液依次稀释至 26.3、52.6、105.20、157.86、210.48、263.10  $\mu$ g/mL，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标 ( $X$ )，峰面积为纵坐标 ( $Y$ ) 进行回归，得方程为  $Y = 16704X - 1724$  ( $r = 0.9999$ )，在 26.3~263.1  $\mu$ g/mL 范围内线性关系良好。

2.4 总糖含量测定 采用硫酸-萘酮法，以葡萄糖质量浓度为横坐标 ( $X$ )，吸光度为纵坐标 ( $A$ ) 进行回归，得方程为  $A = 0.0093X + 0.0675$  ( $r = 0.9962$ )，在 3.4~20.4  $\mu$ g/mL 范围内线性关系良好，结果见表 4。

2.5 TLC 鉴别 参考文献 [14] 报道，以冰乙酸-氯仿-水 (21:18:4) 为展开系统，果糖、蔗糖、棉子糖为对照，展开后喷苯胺-二苯胺显色，在白光下检视，结果见图 5。由此可知，除工艺路线 D 外其他工艺路线下提取物均含有

与数值分类法比较，该方法未将工艺路线 C、D 归为一类，可能是由于前者对样品进行归类时只提取保留时间信息未提取峰面积信息，表明 II<sub>B</sub> 类、III 类虽然氨基酸成分组成一致，但含量有所差异。

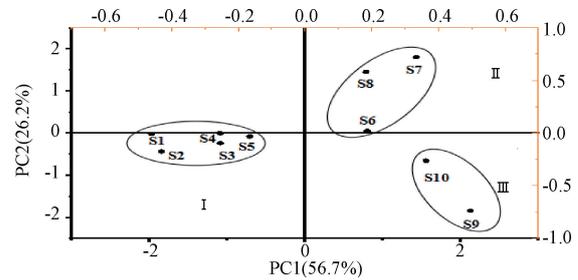
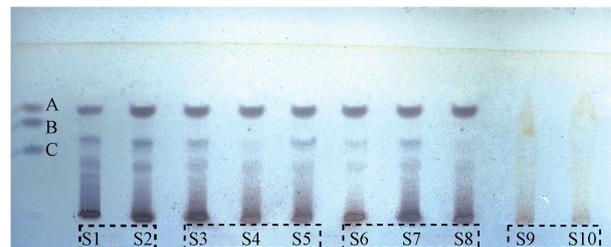


图 4 主成分分析得分图

2.2 其他氨基酸总量测定 精密称取 100 mg 提取物至 10 mL 量瓶中，按“2.1.2”项下方法衍生化处理，在“2.1.3”项色谱条件下进样测定，外标法计算含量，结果见表 4。由此可知，该类成分总含量在 4.42%~11.59% 范围内，其中精氨酸、脯氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺含量较高，约占 62%~84%。

果糖，无蔗糖、棉子糖，并且根据比移值和糖性质，可能还含有三糖和四糖，表明工艺路线 D 中低聚糖成分降低。



注：S 为对照品溶液，A 为果糖，B 为蔗糖，C 为棉子糖。虚线框内编号同表 4。

图 5 糖类 TLC 色谱图

2.6 基于 CRITIC 权重的药效贡献率评价 CRITIC 法<sup>[15]</sup>主要是以对比强度和特征冲突性综合衡量其权重，对比强度表示同一指标各个组别之间取值差距的大小，以标准差形式表现出来。指标间的冲突性是以指标之间的相关性为基础，若 2 个指标之间具有较强的正相关，则表明两者在评价方案优劣上反映的信息相似，指标所占权重低。第  $j$  个

指标与其他指标之间的冲突性量化指标为  $\sum_{i=1}^n (1 - r_{ij})$ ，其中  $r_{ij}$  表示第  $j$  个指标和第  $i$  个指标之间的相关系数。

假设  $C_j$  为第  $j$  个指标所包含的信息量，公式为  $C_j = S_j \sum_{i=1}^n (1 - r_{ij})$ ，其中  $S_j$  表示同一个指标内各组别之间的标准差， $C_j$  越大，指标相对权重越大，故第  $j$  个指标的权重  $W_j$  应为  $W_j = \frac{C_j}{\sum_{j=1}^n C_j}$ 。

为了消除各指标量纲不同对贡献率的影响，需要对各

指标的数据值进行无量纲标准化处理，公式为  $V_{\text{标准化}} = (|V_{\text{给药}} - V_{\text{模型}}|) / V_{\text{模型}}$ 。

根据前期报道的蒜氨酸、大蒜多糖对化学性肝损伤中 IFN- $\gamma$ 、AST、ALT、肝脏指数与脾脏指数变化<sup>[14]</sup>，构建 CRITIC 权重模型评价蒜氨酸和多糖分别对化学性肝损伤的保护作用。先对数据进行标准化，再计算 IFN- $\gamma$ 、AST、ALT、肝脏指数、脾脏指数权重系数，分别为 0.129 3、0.294 3、0.072 2、0.341 7、0.162 6，再根据综合权重与各指标标准效应值计算综合加权效应值，结果见表 5，可知大蒜多糖、蒜氨酸药效贡献率分别为 47.57%、52.42%。

表 5 各指标效应值测定结果

指标	效应值	IFN- $\gamma$ /(pg·mL <sup>-1</sup> )	AST/(U·g prot <sup>-1</sup> )	ALT/(U·g prot <sup>-1</sup> )	肝脏指数/%	脾脏指数/%	综合加权效应值
模型	原始效应值	183.42	132.96	347.53	5.55	0.54	—
大蒜多糖		126.27	94.33	132.46	4.95	0.49	—
蒜氨酸		143.15	72.78	111.19	5.43	0.45	—
大蒜多糖	标准效应值	0.31	0.29	0.62	0.11	0.09	—
蒜氨酸		0.22	0.45	0.68	0.02	0.17	—
大蒜多糖	加权效应值	0.040 3	0.085 5	0.044 7	0.036 9	0.015 1	0.222 5
蒜氨酸		0.028 4	0.133 2	0.049 1	0.007 4	0.027 1	0.245 2

由于不同有效成分有效剂量差异较大，故采用有效成分药效贡献率评价提取工艺时需考虑有效剂量。大蒜多糖、蒜氨酸给药剂量分别为 82、17.5 mg/kg，其单位剂量药效贡献率分别为 0.58%、3.00%。因此，两者评价提取工艺各自药效贡献率分别为 16.20%、83.68%。

2.7 结果分析 蒜氨酸含量与其他氨基酸总量呈正相关，与总糖含量呈负相关。工艺路线 A~C 下提取物单糖、低聚糖成分组成相同，可知总糖是上述 3 种工艺下大蒜多糖药效贡献值差异大的原因，并且在提取过程中可能损失最多；工艺路线 D 中未鉴别出低聚糖等成分，可知单糖、低聚糖是该工艺与其他工艺下提取物大蒜多糖药效贡献值差异大的原因。

通过 CRITIC 权重法计算蒜氨酸、大蒜多糖对保护肝脏方面的药效贡献率，并将其代入工艺评价体系。结果，工艺路线 D 仍为最佳工艺，工艺路线 C 与该工艺下提取物总糖含量相差 21%，但 CRITIC 评分相近，这是后者蒜氨酸含量达 21.01%，而该成分为保护肝脏最主要的有效物质。

### 3 讨论与结论

本实验对不同提取工艺下蒜氨酸提取物工艺评价模式进行初步探索，先采用特征图谱对氨基酸成分进行整体表征，将氨基酸、多糖含量测定作为局部表征，为了更全面准确地评价工艺，首次采用 CRITIC 权重法计算蒜氨酸、多糖对化学性肝损伤保护作用的药效贡献率，以综合药效为指标。再采用数值分类法、主成分分析对特征图谱进行分析，其中前者是对全谱图中的所有峰进行全面提取并分析，保留了色谱全部信息，可更加直观地对不同工艺提取物进行定性和定量评价，尤其适合有效成分指认较少的特征图谱质量评价；后者对多个指标进行综合和简化后构建质量评价模型，是目前最常用的统计方法，除了可对全谱图进

行分析外，还能对特定目标成分进行评价，结果显示，2 种数模评价结果一致，表明两者构建的不同提取工艺下蒜氨酸提取物中氨基酸质量评价模型可行。

多糖约占大蒜干重的 70%，但质量分数高的成分未必有更强的活性效应，前期发现蒜氨酸虽然占比低，但具有更高的药理活性，并且该成分与多糖在体内协同作用过程中的各自量效关系难以确定。本实验首次采用 CRITIC 权重法，将药效贡献率代入工艺评价系统中，对不同工艺进行评分，结果与以氨基酸为指标的数值分类法和主成分分析一致，均以工艺路线 D 最佳。

综上所述，本实验建立的多组分数学模型结合 CRITIC 药效模型可为蒜氨酸提取物质量评价提供依据。

### 参考文献:

- [1] 李新霞, 赵东升, 耿晶, 等. 大蒜活性成分与硫化氢的关系研究[J]. 新疆医科大学学报, 2014, 37(1): 12-15.
- [2] Ackermann R T, Mulrow C D, Ramirez G, et al. Garlic shows promise for improving some cardiovascular risk factors[J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(6): 813-824.
- [3] Goncagul G, Ayaz E. Antimicrobial effect of garlic (*Allium sativum*) [J]. *Recent Pat Anti Infect Drug Discov*, 2010, 5(1): 91-93.
- [4] 杨融辉, 吴晗, 张宁. 大蒜素抗氧化活性及其生物效应的研究进展[J]. 东南大学学报(医学版), 2015, 34(6): 1037-1040.
- [5] USP36-NF31 (2013) [S]. 2013: 1462-1468.
- [6] Benavides G A, Squadrito G L, Mills R W, et al. Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(46): 17977-17982.
- [7] Münchberg U, Anwar A, Mecklenburg S, et al. Polysulfides as biologically active ingredients of garlic[J]. *Org Biomol Chem*,

- 2007, 5(10): 1505-1518.
- [ 8 ] 陈长青, 辛宏, 朱依纯, 等. 硫化氢和一氧化氮对心梗大鼠的心脏保护作用及相互关系[J]. 中国药理学(英文版), 2009, 18(1): 64-72.
- [ 9 ] 杜微娜. 大蒜低聚糖的结构及理化性质研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2012.
- [ 10 ] 赵东升, 马晓丽, 李新霞, 等. 柱前衍生-高效液相色谱法同时测定可食药用葱属植物中18种游离氨基酸含量[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(6): 963-968.
- [ 11 ] 李伟, 黎先春, 王小如. 丹参药材物质群薄层色谱指纹特征的提取与表达[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2003, 5(1): 58-61; 84.
- [ 12 ] 赵东升. 大蒜药材物质群特征成分分析及质量研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012.
- [ 13 ] 赵荣梅, 王涛, 李新霞, 等. HPLC法测定大蒜、蒜氨酸中间体及单体的蒜氨酸含量[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(7): 1099-1101.
- [ 14 ] 李瑞瑞. 大蒜化学成分对小鼠化学性肝损伤的保护作用研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.
- [ 15 ] 严红梅, 陈小云, 夏海建, 等. 丹酚酸组分中各代表性成分药效贡献率的评价及其油水分配系数的整合表征[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3): 430-436.

## 辣黄白通便复方颗粒剂处方与生产工艺研究

伊博文<sup>1</sup>, 李梦薇<sup>2</sup>, 郑蕊<sup>1</sup>, 任佳伟<sup>3\*</sup>

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 3. 华北电力大学医院, 北京 102206)

**摘要:** **目的** 研究辣黄白通便复方颗粒剂处方与生产工艺。**方法** 基于质量源于设计(QbD)理念, 以成型率、流动性、溶化性、吸湿性为关键质量属性(CQAs)优化处方。再以成型率、含水量、流动性、指标成分含量为CQAs, 通过风险评估鉴定每个工艺步骤中需要重点关注、产出物料的CQAs, 以及每个工艺步骤中高风险工艺变量。最后以产出物料的CQAs为指标, 采用单因素试验和实验设计(DoE)确定高风险工艺变量的最优值和控制范围。**结果** 最佳辅料为乳糖, 与浸膏粉比例为1:1, 所得颗粒各项指标均较好, 合格率高。原辅料混合和湿法制粒的高风险工艺变量为混合时间和制粒时间, 控制范围分别为10~15、6~9 min; 颗粒干燥工艺的高风险工艺变量为干燥温度和物料厚度, 最优值分别为48℃、0.99 cm; 颗粒整粒的高风险工艺变量为整粒筛目数, 控制范围为20~30目。**结论** 本实验所筛选的辣黄白通便复方颗粒剂处方合理可行, 生产工艺稳定可控, 可为该制剂后续规范化生产提供数据支持。

**关键词:** 辣黄白通便复方颗粒剂; 处方; 生产工艺; 质量源于设计(QbD); 关键质量属性(CQAs); 风险评估; 单因素试验; 实验设计(DoE)

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)09-2948-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.036

质量源于设计(QbD)是一种基于风险评估, 强调对产品特性系统了解的基础之上, 对产品从源头设计到生产制造过程进行系统和可靠的控制, 以提高产品的质量<sup>[1]</sup>。2004年FDA定义“过程分析技术”<sup>[2-3]</sup>, 2009年人用药品注册技术国际协调会议(ICH)在ICH Q8(R2)中提出该理论<sup>[4]</sup>, 2013年FDA要求制药企业必须采用该理念用于药品的质量控制<sup>[5]</sup>, 2017年我国正式成为ICH成员。至此, QbD理念已经逐渐被制药界达成在控制药品质量和减少产品上市后风险的共识。

辣黄白通便复方由辣木叶、黄芪、白术3味药材组成, 具有益气健脾、增强机体免疫力、抗氧化作用, 用于脾虚气弱的特定人群<sup>[6-8]</sup>, 对便秘有较好的疗效<sup>[9-10]</sup>。提取工艺

研究, 该方日生药量精制后出膏率达19.9%, 不宜制成普通口服片剂和胶囊剂, 为方便服用, 适应大规模生产, 颗粒剂是一种合适的剂型。

本研究采用QbD理念中的确定关键质量属性(CQAs), 风险评估和实验设计(DoE)方法, 研究辣黄白通便复方颗粒剂处方与生产工艺, 以期为该制剂质量控制提供参考。

### 1 材料

1.1 仪器 电子天平(型号Sartorius BSA2202、CPA225D, 德国赛多利斯公司); 电子调温电热套(型号DZTW); 旋转蒸发器(型号RE-52AA); 水浴锅(型号XMTD-6000); 混合机(型号SYH-20, 南京科迪信机械设备有限公司);

收稿日期: 2022-05-19

作者简介: 伊博文(1981—), 男, 副主任药师, 从事中药制剂研究。E-mail: yibowen0229@126.com

\*通信作者: 任佳伟(1981—), 男, 副主任药师, 从事临床药学、药理药剂学研究。E-mail: rjw@ncepu.edu.cn