

- 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肌梗死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¹, 李梦薇², 郑 蕊¹, 任佳伟^{3*}

(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^[1]。2004 年 FDA 定义“过程分析技术”^[2-3], 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^[4], 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^[5], 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^[6-8], 对便秘有较好的疗效^[9-10]。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

湿法制粒机（型号 G10，深圳市信宜特科技有限公司）；真空干燥箱（型号 DZ-2BC，天津市泰斯特仪器有限公司）；整粒机（型号 DGN-II，上海优译柯机械科技有限公司）；高效液相色谱仪（型号 LC-16）、紫外检测器（型号 SPD-16）（日本岛津公司）。

1.2 试剂与药物 异槲皮苷对照品（111809-201403，纯度 92.9%，中国食品药品检定研究院）；紫云英苷对照品（批号 Y27J7H9634，纯度 99.5%，上海源叶生物科技有限公司）。辣木叶（云南天佑科技开发有限公司）；黄芪（批号 1611020，北京太洋树康中药饮片厂）；白术（批号 1609003，北京太洋树康中药饮片厂），均经北京中医药大学中药鉴定系张贵君教授鉴定为正品。食品添加剂规格乳糖、甘露醇、糊精、麦芽糊精、可溶性淀粉。乙腈为色谱纯（批号 164790，美国 Fisher 公司）；甲醇（批号 20170209）、磷酸（批号 20160111）为分析纯（北京化工厂）；水为娃哈哈纯净水（批号 201102GQ07547，杭州娃哈哈集团有限公司）。实验设计、数据统计分析均由 JMP 11.0.0 平台实现（SAS Institute Inc.）

2 方法与结果

2.1 处方优化

2.1.1 浸膏粉制备 按处方量分别称取辣木叶、黄芪、白术，10 倍量水煎煮 2 次，每次 2 h，滤过，合并滤液，80%乙醇进行醇沉处理，上清液减压浓缩干燥成干膏粉，即得。

2.1.2 颗粒剂制备 称取过 40 目筛后浸膏粉和辅料（乳糖、甘露醇、糊精、麦芽糊精、可溶性淀粉）各 7.5 g，混合后过 40 目筛 3 次，使其混合均匀。将干浸膏粉和辅料放入蒸发皿内，滴加 80%乙醇并用手不断搓捏，混匀至“手捏成团、压之即散”，制软材，在 10 目筛上制粒，置于烘箱中，在 60℃下干燥，20 目整粒，即得。

2.1.3 辅料筛选 CQAs 是指与产品有效性和安全性相关的质量属性^[11]，参照 2020 年版《中国药典》四部通则 0104，确定颗粒剂 CQAs 为成型率、溶化性、水分、装量差异。虽然处方优化时会对颗粒进行干燥，测定水分没有意义，但颗粒吸湿性会影响其包装保存后含水量，而流动性关系到后期制剂生产时的装量差异，因此，确定处方

CQAs 为成型率（>85%）、流动性（豪斯比<1.11）、溶化性（5 min 内在 70~80℃中热水应全部溶解）、吸湿性（越小越好）。本实验分别设置成型率比重占 25 分，豪斯比比重占 25 分，溶化性比重占 20 分（完全溶解）或 10 分（不溶解），吸湿性比重占 30 分。

2.1.3.1 成型率 参考文献 [12] 报道，制备好的颗粒称定质量，先过 1 号筛（10 目）再过 5 号筛（80 目），收集能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛者称定质量，计算成型率，公式为成型率 =（过筛后颗粒质量/过筛前颗粒质量）×100%，得分 =（25/最大成型率）×成型率。

2.1.3.2 流动性 参考文献 [13] 报道。

堆密度：将过筛后颗粒置于干燥量筒中，轻轻振动，读出其近刻度处的体积数 *V*，以过筛后的质量为 *M*，堆密度 = *M/V*。

振实密度：将过筛后颗粒置于干燥量筒中，举起 3 mm，每分钟轻叩 250 次，共 3 min，读出其近刻度处的体积数 *V*，以过筛后的质量为 *M*，振实密度 = *M/V*。

豪斯比：豪斯比 = 振实密度/堆密度，得分 =（25×最小豪斯比）/豪斯比。

2.1.3.3 溶化性 参考文献 [12] 报道，取颗粒约 2 g，加 40 mL 热水溶解，搅拌，观察溶液状态。

2.1.3.4 吸湿性 参考文献 [12] 报道，取一定量颗粒，置于 30℃烘箱中恒重 48 h，移到预先饱和好的相对湿度 75%的玻璃干燥器中，在已恒重的扁称量瓶底部放入厚约 2 mm 的颗粒，准确称定质量，置于干燥器中（扁称量瓶打开）24 h，再称定质量，计算吸湿率，公式为吸湿率 = [（吸湿后颗粒质量-吸湿前颗粒质量）/吸湿前颗粒质量]×100%，得分 =（30×最小吸湿率）/吸湿率。

2.1.3.5 综合评分 参考文献 [14-15] 报道，对“2.1.3.1”至“2.1.3.4”项下结果进行汇总，结果见表 1。由此可知，糊精溶化性较差；麦芽糊精吸湿性较大；甘露醇成型率、流动性（豪斯比超过 1.11）不理想；可溶性淀粉成型率较低，吸湿性大；乳糖各 CQAs 良好，综合评分最高。因此，选择乳糖作为辅料。

表 1 辅料优化结果

辅料	成型率/%	成型率得分/分	豪斯比	豪斯比得分/分	溶化性	溶化性得分/分	吸湿率/%	吸湿性得分/分	综合评分/分
乳糖	94.4	25.0	1.06	24.5	完全溶解	20.0	11.2	30.0	99.5
甘露醇	86.1	22.8	1.12	23.2	完全溶解	20.0	11.9	28.2	94.2
麦芽糊精	89.4	23.7	1.05	24.8	完全溶解	20.0	16.8	20.0	88.5
糊精	87.1	23.1	1.07	24.3	未完全溶解，有许 多细小颗粒存在	10.0	14.5	23.2	80.6
可溶性淀粉	85.3	22.6	1.04	25.0	完全溶解	20.0	16.7	20.1	87.7

2.1.4 乳糖用量 按浸膏粉-乳糖 1:1、1:2、2:1、1:1.5 比例混合均匀，加入适量 80%乙醇适量，制软材，在 1 号筛（10 目）上制粒，湿颗粒置于烘箱中，在 60℃下真空减压干燥，即得，其成型率、豪斯比见表 2。由此可知，尽管不同比例浸膏粉-乳糖下上述 2 个 CQAs 均符合要求，但为 1:1 时颗粒成型率最高，流动性最好。因此，选择 1:1 作为浸膏粉与乳糖比例。

表 2 乳糖用量考察结果

浸膏粉-乳糖	成型率/%	豪斯比
1:1	94.4	1.06
1:2	87.2	1.07
2:1	89.8	1.08
1:1.5	85.2	1.07

2.1.5 验证试验 按上述优化处方制备 3 批样品,发现其外观均匀,成型率分别为 95.5%、93.8%、96.6%,流动性良好(豪斯比分别为 1.07、1.06、1.05),颗粒均可在 5 min 内完全溶于热水中,48 h 吸湿率分别为 9.5%、10.8%、11.9%。

2.2 生产工艺优化

2.2.1 整体风险评估 依据 2020 年版《中国药典》四部 0104 颗粒剂项下有关规定和本品质量标准,首先确定颗粒成型率、流动性、含水量、指标成分含量作为 CQAs(由于颗粒溶化性主要与处方组成相关,与生产工艺基本无关,故暂不考虑该 CQA),具体见表 3(不能在每个工艺步骤中都测定所有 CQAs,以避免过度测定而影响成本和效率)。

表 3 生产工艺优化过程中需要重点关注的 CQAs

工艺步骤	CQAs	判断依据
原辅料混合	指标成分含量	原辅料混合不均匀,会导致后续颗粒剂中药物指标成分含量波动较大
湿法制粒	成型率	湿法制粒的工艺变量会对颗粒剂的成型率产生极大影响
干燥	含水量	湿颗粒干燥的主要目的就是去除颗粒中的水分
整粒	成型率	整粒环节对颗粒剂粒度影响较大

然后,建立与其密切相关的每个生产工艺步骤中间体产出物料 CQAs,从而控制终产品颗粒剂质量,实现 QbD 理念中过程和终点全程质量控制的目的,包括输入物料的关键物料属性和工艺参数,具体见表 4。

表 4 工艺步骤中产生出物料 CQAs 和高风险工艺变量评估

工艺步骤	CQAs	高风险工艺变量	判断依据
原辅料混合	混合均匀度	混合时间	在混合浆转速固定的前提下,混合时间对物料的混合均匀度有较大影响
湿法制粒	成型率	制粒时间	在混合浆转速固定的前提下,制粒时间对湿颗粒有较大影响,必须保证将润湿剂均匀分布于原辅料中
干燥	颗粒成型率、颗粒流动性、LOD	干燥温度 干燥时间 物料厚度	干燥温度会直接影响颗粒水分 干燥时间会直接影响颗粒水分 样品厚度对颗粒水分的干燥效果会有较大影响。同时厚度太大也会影响样品不同部位干燥的效果
整粒	成型率	整粒筛网目数	整粒筛网孔径会直接影响整粒后颗粒的粒度分布,从而影响颗粒的成型率

2.2.2 原辅料混合工艺开发

2.2.2.1 变量评估 可能影响原辅料混合均匀度的输入物料属性包括复方提取物粒度分布和提取物流动性,以及辅料粒度分布、流动性、松密度,在处方优化时已对其进行控制,均符合颗粒剂要求,故不列入高风险工艺变量;工艺参数包括混合仪器的混合器填充水平、混合浆转速和混合时间,由于两者参数(50%~70%;只有高、低档,通常选择低档 300 r/min)相对固定,故也未被列入高风险变量。表 4 已经确定了混合均匀度为该工艺步骤中产出物料

的 CQAs,确定混合时间为高风险工艺变量,故将研究混合时间对混合均匀度的影响与该变量的控制。

2.2.2.2 混合时间对混合均匀度的影响 以指标成分含量均匀度^[16]为考查指标,采用单因素试验考察混合时间(5~15 min,100 袋规模,在混合机上、中、下各 5 个不同位置取样)对混合均匀度的影响,结果见表 5。由此可知,混合时间为 10~15 min 时,异槲皮苷、紫云英苷含量均匀度 RSD 均小于 3%,符合制剂混合均匀度要求。

表 5 原辅料混合设计和混合均匀度测定结果

工艺变量		水平	
混合时间/min		5	10 15
响应值	目标值	可接受范围	
含量均匀度 RSD/%	≤3	≤5	
混合均匀度			
混合时间/min	含量最小值/(μg·g ⁻¹)	含量最大值/(μg·g ⁻¹)	RSD/%
5	4.9 (异槲皮苷)、2.5(紫云英苷)	6.8 (异槲皮苷)、4.6(紫云英苷)	10.3 (异槲皮苷)、21.0(紫云英苷)
10	5.7 (异槲皮苷)、3.1(紫云英苷)	6.1 (异槲皮苷)、3.4(紫云英苷)	2.1 (异槲皮苷)、2.8(紫云英苷)
15	5.8 (异槲皮苷)、3.0(紫云英苷)	6.3 (异槲皮苷)、3.3(紫云英苷)	2.4 (异槲皮苷)、2.7(紫云英苷)

2.2.3 湿法制粒工艺开发

2.2.3.1 工艺变量评估 可能影响湿法制粒步骤成型率的输入物料属性包括原辅料混合均匀度、润湿剂用量,在原辅料混合工艺步骤中发现原辅料混合 10~15 min 时,即可确保指标成分含量混合均匀度 RSD<3.0%,由于在处方工艺优化时已经确定润湿剂为 80% 乙醇,用量为 20%~30%,

故未被列入高风险的工艺变量。该步骤中工艺参数包括混合仪器混合浆转速和制粒时间,由于仪器转速只包括高、低两档,通常选择低档 300 r/min,故也未被列入高风险工艺变量。表 4 中成型率为该工艺步骤中产出物料 CQAs,确定制粒时间为高风险工艺变量,故将研究制粒时间对成型率的影响与该变量的控制。

2.2.3.2 制粒时间对成型率的影响 采用单因素试验考察制粒时间(3~9 min, 100 袋规模, 取样 10 次进行测定)对成型率的影响, 结果见表 6。由此可知, 制粒时间为 6~9 min 时, 成型率>90%, RSD 更小, 符合制粒要求。

表 6 湿法制粒实验设计和成型率测定结果

工艺变量		水平		
制粒时间/min		3	6	9
响应值	目标值	可接受范围		
成型率/%	≥90	≥85		
成型率				
制粒时间/min	最小值/%	最大值/%	RSD/%	
3	88.3	93.2	3.2	
6	93.8	96.1	1.8	
9	92.6	97.5	1.4	

2.2.4 颗粒干燥工艺开发 基于表 4 风险评估可知, LOD

为 CQAs, 干燥温度、干燥时间、物料厚度为高风险工艺变量, 筛选 DoE, 评估上述 3 个关键因素对 LOD 的影响。采用三因素三水平设计, 即因素 A (干燥温度 40、50、60 ℃)、因素 B (干燥时间 20、40、60 min)、因素 C (物料厚度 0.5、1.0、1.5 cm), LOD 可接受范围设定为 1.0%~4.0% (由于还有后续工艺步骤, 故需要控制该 CQAs 在更低的水平, 才能保证最终成品其数值在 8.0% 以下)。在干燥颗粒不同位置(上、中、下)取样, 共 15 个样品, 计算平均 LOD, 筛选 DoE, 结果见表 7。

方差分析见表 8, 可知 3 个模型 $P<0.01$, 具有高度显著性; R^2 、校正 R^2 均大于 0.95, 表明模型拟合度良好; 因素 C 的 $P<0.01$, 因素 A 在 LOD (上)、LOD (中) 模型中的 $P<0.01$, 表明两者具有极显著影响, 并且存在交互作用; 因素 B 的 $P>0.05$, 表明无显著影响。

表 7 干燥实验设计结果

试验号	干燥温度/℃	干燥时间/min	物料厚度/cm	平均 LOD(上)/%	平均 LOD(中)/%	平均 LOD(下)/%
1	60	20	0.5	1.3	4.9	17.2
2	50	40	1	1.1	1.1	1.1
3	40	60	0.5	2.0	6.3	12.0
4	50	40	1	0.9	0.8	1.0
5	40	20	1.5	17.4	18.5	13.1
6	50	40	1	1.1	0.8	1.9
7	60	60	1.5	4.6	6.0	5.0

表 8 方差分析

LOD(上)模型				
来源	离均差平方和	F 值	P 值	显著性
模型	0.022	4 079.82	0.000 2	显著, $R^2=0.99$, 校正 $R^2=0.99$
A	0.004 6	3 417.19	0.000 3	显著
C	0.008 7	6 556.69	0.000 2	显著
B	0.003 7	2.29	0.227 7	不显著
AC	0.003 7	2 745.19	0.000 4	显著
C ²	0.004 8	3 600.22	0.000 3	显著
LOD(中)模型				
模型	0.023	1 947.74	0.000 5	显著, $R^2=0.99$, 校正 $R^2=0.99$
A	0.004 8	1 610.08	0.000 6	显著
C	0.004 4	1 474.08	0.000 7	显著
B	0.003 1	0.84	0.427 8	不显著
AC	0.003 1	1 026.75	0.001	显著
C ²	0.011	3 680.04	0.000 3	显著
LOD(下)模型				
模型	0.027	273.11	0.003 7	显著, $R^2=0.99$, 校正 $R^2=0.99$
A	0.000 21	8.64	0.098 9	不显著
C	0.003 1	126.59	0.007 8	显著
B	0.004 4	0.70	0.463 8	不显著
AC	0.004 4	181.74	0.005 5	显著
C ²	0.019	775.48	0.001 3	显著

预测刻画器(图 1)显示, 干燥步骤的最佳工艺变量组合为干燥温度 48 ℃, 物料厚度 0.99 cm, 而干燥时间不是显著因素, 故选中间值(40 min)。DS 图(图 1)给出了干燥工艺环节中 2 个显著因素的设计空间(白色区域), 其

中因素 A 可在 40~60 ℃ 范围内变化, 因素 C 可在 0.77~1.5 cm 范围内变化, 厚度过小时 LOD 会低于 1%, 但过大时所需温度更高。另外, 可在采用设计空间内的干燥温度和物料厚度均可使干燥后颗粒 LOD 在 4% 以内。

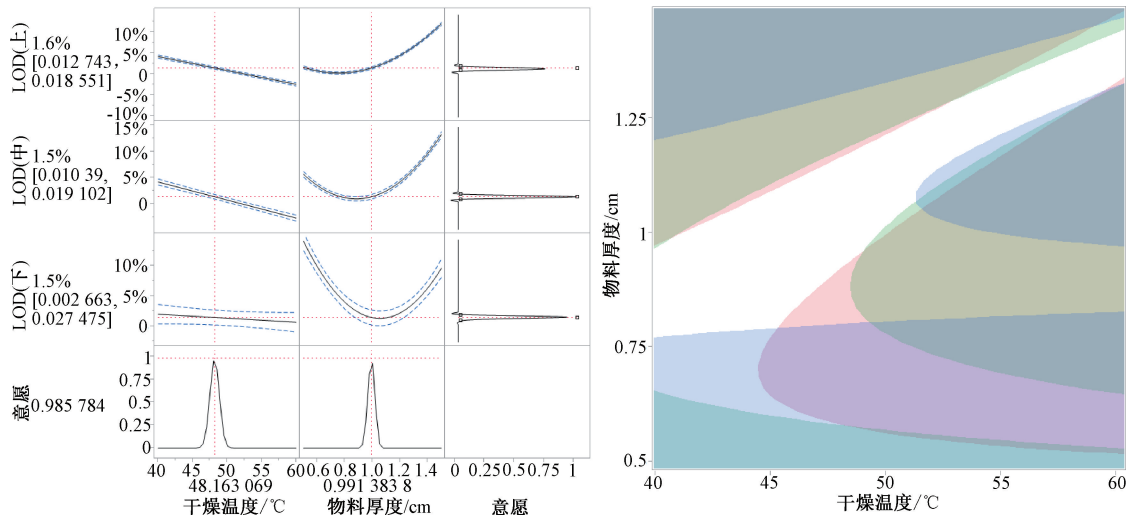


图 1 颗粒干燥中高风险工艺变量评估的预测刻画器和设计空间

2.2.5 颗粒整粒工艺开发

2.2.5.1 工艺变量评估 该步骤中工艺参数包括整粒机速度、筛网类型、筛网目数、整粒环境温湿度，由于所用整粒机的速度不可调节，整粒机筛网只有尼龙筛网和不锈钢筛网（主要根据物料制粒难度而搭配固定筛网类型），故未被列入高风险工艺变量。工厂的温湿度一般会在生产过程中进行监控，同时在后续工艺步骤中进行吸附等温线研究，以明确不会影响物料质量属性者，故也未被列入高风险变量。表 4 确定成型率为 CQAs，整粒筛网目数为高风险工艺变量，故将研究整粒筛网目数对成型率的影响与该变量的控制。

2.2.5.2 整粒筛网目数对成型率的影响 根据仪器设备的实际情况设计 3 个水平（20、24、30 目筛整粒），结果见表 9。由此可知，整粒筛网目数在 20~30 目时成型率均大于 90%，符合颗粒剂要求。

2.6 临界相对湿度测定 参考文献 [12, 17] 报道，按上

表 9 整粒工艺设计与结果

工艺变量		水平		
整粒目数/目		20	24	30
响应值	目标值	可接受范围		
颗粒成型率/%	≥90	≥85		
整粒工艺				
整粒目数/目	20	24	30	
颗粒成型率/目	93.8	95.3	93.1	

述优化处方和生产工艺制备颗粒剂，取约 1 g 至干燥恒重并编号的称量瓶中，共 9 份，置于不同相对湿度的密闭干燥器中，打开称量瓶盖，置于 25 °C 恒温箱中 48 h，精密称定质量，计算增重，结果见表 10。再以吸湿率为纵坐标，相对湿度为横坐标绘制吸湿曲线，2 条直线相交点对应的横坐标值即为临界相对湿度，结果见图 2，可知该数值约为 65%，即制粒、分装、贮存过程中环境温度控制在 25 °C 时，相对湿度必须控制在 65% 以下，可保证环境湿度不会对颗粒制备产生明显影响。

表 10 不同相对湿度下颗粒吸湿率

相对湿度/%	25	30	40	50	60	70	80	90	100
NaOH/%	37.5	35.3	31.6	28.2	24.7	20.8	16.1	9.8	0
吸湿率/%	6.11	6.80	8.53	9.86	12.76	18.91	22.72	35.75	47.20

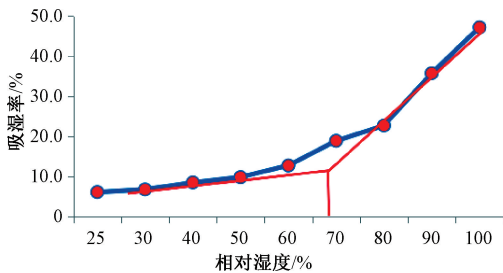


图 2 临界相对湿度曲线

3 讨论与结论

中药制剂的研究主要包括处方研究和生产工艺参数研究，目前发表的文献主要是聚焦于应用 QbD 理念进行处方

研究^[18-20]，但生产工艺参数研究和控制也同样是非常重要的，尤其是在确保不同批次间产品的质量稳定性方面。还有一些研究聚集于某一个制剂工艺环节^[21-22]，但这并不能真正实现对产品质量的整体控制。本研究参考 FDA 公开的药物 QbD 研究的案例^[23]，将 QbD 理念中的 CQAs、风险评估、DoE 引入辣黄白通便复方颗粒剂处方和生产工艺参数的设计与优化中，以期实现从设计、中间工艺步骤到终产品的全程质量控制，从而保证产品的稳定、均一、可控。

本实验首先确定了 CQAs，采用单因素试验优化辅料种类和用量，发现乳糖在各方面的性质较优越，而且具有良好的冲溶性和抗湿性，它与浸膏粉比例为 1:1 时，颗粒容易制粒，成型率、流动性好，易于溶化，吸湿性小。再建

立 QbD 研究过程：(1) 确定 CQAs 为成型率、含水量、流动性、指标成分含量；(2) 通过风险评估确定颗粒生产时每个工艺步骤中需要重点关注的 CQAs；(3) 基于需要重点关注的 CQAs，确定中间体产出物料的该参数；(4) 确定每个工艺步骤中高风险工艺变量（包括中间体输入物料关键质量属性和关键工艺参数）；(5) 以中间体产出物料的 CQAs 为指标，应用单因素和 DoE 设计空间方法，确定高风险工艺变量的最优值和可接受的范围，以最大程度降低在生产过程中未知因素的潜在风险，从过程控制确保最终颗粒剂产品质量和批次间的稳定性。临界相对湿度（CRH）是药物吸湿率增加的临界值，可根据它作为确定生产过程中的环境湿度的重要参考，本实验测得该参数约为 65%，较易控制，即辣黄白通便复方颗粒剂的生产、包装、存贮环境的相对湿度应控制在 65% 以下，才能保证其顺利制备。

综上所述，本实验基于 QbD 理念研究了辣黄白通便复方颗粒剂处方组成和生产工艺参数的控制范围，特色之处在于将该理念中的 CQAs、风险评估、DoE 应用到各个工艺步骤中，并通过风险评估将三者关联到一起，再结合被鉴定的每个工艺步骤中高风险工艺变量，采用单因素或 DoE 研究其控制范围和最优值，可达到从源头设计、到过程控制和终产品全程质控的目的。

参考文献：

- [1] 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[J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 523-528.
- [2] Read E K, Park J T, Shah R B, et al. Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products; Part I. concepts and applications[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2010, 105(2): 276-284.
- [3] Read E K, Shah R B, Riley B S, et al. Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products; Part II. Concepts and applications[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2010, 105(2): 285-295.
- [4] The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Guidelines/Quality Guidelines, Q8 Pharmaceutical development (R2) [EB/OL]. <http://www.ich.org.cn/guide.do?method=downloadAtt&codeStr=7f33ab19dcab9538&type2=1>. 2009.
- [5] Gong J, Xu Y, Lai P, et al. Design of high-barrier-to-entry oral solid generics and control for the critical quality attributes-A case study of FDA approved metoprolol succinate extended release tablet[J]. *Prog Pharm Sci*, 2018, 42(9): 644-654.
- [6] 侯 崧, 李文娟, 冯光凌. 黄芪与白术临床配伍机制及应用效果评价[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(15): 119-120.
- [7] 陈逸鹏, 梁建芬. 辣木叶功效及相关成分研究进展[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(14): 201-205.
- [8] 党 玥, 田梦媛, 王承潇, 等. 辣木叶提取物对便秘小鼠润肠通便的作用及机制研究[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4241-4247.
- [9] 张久旭, 刘 洋, 李梦薇, 等. 辣木叶通便复方对小鼠通便作用的研究[J]. 中医药学报, 2019, 47(2): 33-37.
- [10] 李梦薇, 刘 洋, 顾文宏, 等. 辣木叶及其复方对便秘大鼠的通便作用和胃肠激素水平的影响[J]. 药物评价研究, 2019, 42(7): 1291-1296.
- [11] 蒋 煜, 杨建红, 王亚敏. “质量源于设计”在仿制注射剂处方工艺研究中的应用[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(8): 921-924; 954.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [13] 张世宇, 黄二争, 李佳琪, 等. 甲磺酸沙芬酰胺片制备工艺研究及体外溶出一致性评价[J]. 中南药学, 2019, 17(1): 19-24.
- [14] 王宏顺, 熊学敏. 中药颗粒剂辅料筛选的研究[J]. 江西中医药, 2010, 41(7): 65-67.
- [15] 商思伟, 赵玉莲, 王从武, 等. 青天葵颗粒剂辅料筛选研究[J]. 中国兽医杂志, 2014, 50(4): 43-46.
- [16] 刘傲雪, 顾文宏, 李梦薇, 等. HPLC 法测定辣木叶通便复方中异槲皮苷、紫云英苷含量[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(2): 153-156.
- [17] 李梦薇, 顾文宏, 温浩然, 等. 辣木叶改善睡眠复方颗粒剂成型工艺研究[J]. 中医药学报, 2019, 47(3): 67-70.
- [18] 毕映燕, 李俊江, 李季文, 等. 基于质量源于设计(QbD)理念的祛寒逐风颗粒制备工艺及其物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2021, 52(19): 5891-5898.
- [19] 夏裕发. 基于 QbD 理念的保健食品祛斑颗粒成型工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(11): 63-67.
- [20] 孔繁铭, 胡 悦, 辛 宇, 等. 基于 QbD 理念优化黄体素类脂质体工艺研究[J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(3): 278-284.
- [21] 管 敏, 施 敏. 基于质量源于设计(QbD)理念的滋肾通关胶囊醇提工艺质量控制研究[J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(6): 57-63.
- [22] 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[J]. 中成药, 2021, 43(1): 168-173.
- [23] Food and Drug Administration. Quality by Design for ANDAs: An Example for Immediate-Release Dosage Forms. Example QbD IR Tablet Module 3 Quality 3.2. P. 2 Pharmaceutical Development[R]. 2012.