



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113759059 B

(45) 授权公告日 2023. 04. 18

(21) 申请号 202011552778.5

(22) 申请日 2020.12.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113759059 A

(43) 申请公布日 2021.12.07

(73) 专利权人 北京康仁堂药业有限公司
地址 101301 北京市顺义区牛栏山镇牛汇街5号

(72) 发明人 张志强 韩妮娜 梁勇满 王杰
付静

(74) 专利代理机构 北京三聚阳光知识产权代理有限公司 11250
专利代理师 廖慧敏

(51) Int. Cl.
G01N 30/88 (2006.01)
G01N 33/15 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 111443138 A, 2020.07.24

CN 109709251 A, 2019.05.03

CN 110464746 A, 2019.11.19

CN 112083099 A, 2020.12.15

CN 111443137 A, 2020.07.24

刘冬涵等. 经典名方苓桂术甘汤的物质基准量值传递分析. 中国中药杂志. 2019, 第44卷 5421-5428.

李明月等. 加味逍遥提取物超高效液相色谱指纹图谱研究. 药物评价研究. 2016, 第39卷230-236.

陈蒙 等. 经典名方苓桂术甘汤HPLC指纹图谱的建立及3种成分含量测定. 中草药. 2019, 4152-4157.

刘鹤. 经典名方甘姜苓术汤的物质基准研究. 中国优秀硕士学位论文全文数据库医药卫生科技辑. 2020, E057-3.

审查员 甘浩

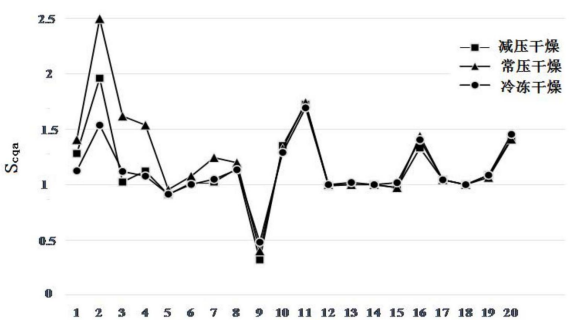
权利要求书3页 说明书18页 附图5页

(54) 发明名称

一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法

(57) 摘要

本发明提供了一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法, 包括采用评价指标对制备过程中任意工艺步骤获得的产物进行评价, 所述评价指标至少包括特征图谱或指纹图谱的关键质量属性相似系数 S_{cqa} ; 筛选出数量最多的 S_{cqa} 值更接近数值1的特征图谱或指纹图谱所对应的工艺即可; 并公开了所述特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 的获取过程. 本发明具有获得促使制备得到的产物与传统汤剂之间物质基础的差异减少的工艺步骤和参数, 保证疗效。



1. 一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,包括采用评价指标对制备过程中任意工艺步骤获得的产物进行评价,所述评价指标至少包括特征图谱或指纹图谱的关键质量属性相似系数 S_{cqa} ;筛选出数量最多的 S_{cqa} 值更接近数值1的特征图谱或指纹图谱所对应的工艺即可;

所述特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 的获取过程为:分别获得标准汤剂、供试品和对照品的特征图谱或指纹图谱,所述标准汤剂为中药复方的汤剂,所述供试品为制备过程中任意工艺步骤获得的产物,所述对照品为标准汤剂中的至少一种成分;采用对照品中的其中一种成分作为指标性成分,在标准汤剂和供试品的特征图谱或指纹图谱中标注出该指标性成分所对应的特征峰,采用该指标性成分所对应的特征峰作为S峰,获取特征图谱或指纹图谱中显示的各个特征峰相对于S峰的相对峰面积,然后计算供试品和标准汤剂中各个相对应的特征峰的相对峰面积的比值,该比值即为特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} ;

所述中药复方为甘姜苓术汤时,特征图谱或指纹图谱的检测中,采用以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱,色谱柱柱长为100mm、内径为2.1mm、粒度为1.6 μ m,以乙腈为流动相A,以0.05%体积浓度磷酸溶液为流动相B;按下表中的规定进行梯度洗脱:

时间/分钟	流动相A/%	流动相B/%
0~2	0	100
2~3	0→11	100→89
3~11	11→14	89→86
11~19	14→21	86→79
19~29	21→40	79→60
29~53	40→65	60→35
53~58	65→100	35→0
58~62	100	0

所述中药复方为苓桂术甘汤时,特征图谱或指纹图谱的检测中,采用以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱,以乙腈为流动相A,以0.05%体积浓度磷酸溶液为流动相B;按下表中的规定进行梯度洗脱:

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0~3	1→10	99→90
3~5	10→15	90→85
5~25	15→45	85→55
25~35	45→100	55→0
35~37	100→1	0→99
37~40	1	99

2. 根据权利要求1所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特

征在于,采用特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 对中药复方的物质基准实物或制剂的所有工艺进行评价;包括:获取中药复方的物质基准实物或制剂的所有工艺步骤,按照所有工艺步骤的顺序依次对每个步骤生成的产物进行特征图谱或指纹图谱的检测,获得相应步骤产物的特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} ,根据特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 筛选出数量最多的且更接近数值1的特征图谱或指纹图谱所对应的工艺步骤即可。

3.根据权利要求1或2所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,所述中药复方的物质基准实物为浓缩液、浸膏或粉末中的任意一种;所述中药复方的制剂为片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、注射剂、酏剂、溶液剂、浸膏剂、软膏剂中的任意一种。

4.根据权利要求3所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,所述中药复方的物质基准实物为浓缩液或浸膏时,制备该中药复方的物质基准实物的所有工艺步骤依次包括提取步骤和浓缩步骤;首先通过提取步骤获得提取液,获取该提取液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出提取步骤的最佳工艺;然后采用提取步骤的最佳工艺获取的提取液进行浓缩获得浓缩液或浸膏,获取该浓缩液或浸膏的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出浓缩步骤的最佳工艺即可。

5.根据权利要求3所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,所述中药复方的物质基准实物为粉末时,制备该中药复方的物质基准实物的所有工艺步骤依次包括提取步骤、浓缩步骤和干燥步骤;首先通过提取步骤获得提取液,获取该提取液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出提取步骤的最佳工艺;然后采用提取步骤的最佳工艺获取的提取液进行浓缩获得浓缩液,获取该浓缩液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出浓缩步骤的最佳工艺;最后采用浓缩步骤的最佳工艺获取的浓缩液进行干燥获得粉末,获取该粉末的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出干燥步骤的最佳工艺即可。

6.根据权利要求3所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,所述中药复方的制剂为颗粒剂时,制备该中药复方的制剂的所有工艺步骤依次包括提取步骤、浓缩步骤、干燥步骤和制粒步骤;首先通过提取步骤获得提取液,获取该提取液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出提取步骤的最佳工艺;其次采用提取步骤的最佳工艺获取的提取液进行浓缩获得浓缩液,获取该浓缩液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出浓缩步骤的最佳工艺;然后采用浓缩步骤的最佳工艺获取的浓缩液进行干燥获得粉末,获取该粉末的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出干燥步骤的最佳工艺;最后采用干燥步骤的最佳工艺获取的粉末进行制粒获得颗粒剂,获取该颗粒剂的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出制粒步骤的最佳工艺即可。

7.根据权利要求1或2所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,

所述特征图谱或指纹图谱的检测方法为高效液相色谱法,供试品的特征图谱或指纹图谱中的特征峰的相对保留时间为标准汤剂的特征图谱或指纹图谱中相应特征峰的相对保留时间的 $\pm 10\%$ 之内。

8.根据权利要求1或2所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,所述标准汤剂的特征图谱或指纹图谱的获取方法为:采用与中药复方的物质基准实物或制剂相同批次的原料制备获得;

或者,采用多批次的中药原料制备得到的多批次汤剂进行检测,获得的多批次汤剂的特征图谱或指纹图谱,通过对多批次汤剂的特征图谱或指纹图谱进行均值计算而获得标准

特征图谱或指纹图谱,该标准特征图谱或指纹图谱即为标准汤剂的特征图谱或指纹图谱。

9.根据权利要求1或2所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,所述评价指标还包括出膏率、收粉率、挥发油、pH值、指标性成分含量、指标性成分转移率、特征图谱或指纹图谱相似度、红外指纹光谱相似度以及紫外光谱一致性中的一种或多种。

10.根据权利要求9所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,所述物质基准实物或制剂的出膏率为标准汤剂出膏率的70%-130%;

所述物质基准实物或制剂的指标性成分的含量为标准汤剂中指标性成分含量的70%-130%;

所述物质基准实物或制剂的指标性成分转移率为标准汤剂中指标性成分转移率的70%-130%;

所述挥发油的评价方法为:计算标准汤剂中挥发油的得率,在制备中药复方的物质基准实物或制剂的工艺步骤中,单独获取挥发油,然后按照准汤剂中挥发油的得率补足中药复方的物质基准实物或制剂中的挥发油含量即可。

11.根据权利要求1或2所述的一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,其特征在于,所述评价指标还包括出膏率、收粉率、挥发油、pH值、指标性成分含量、指标性成分转移率中一种或多种的关键质量属性相似系数 S_{cqa} ;选择值越接近1的 S_{cqa} 对应工艺为最佳工艺。

一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法

技术领域

[0001] 本发明涉及中药制备领域,具体涉及一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法。

背景技术

[0002] 中药复方是指由两味或两味以上药味组成,有相对规定性的加工方法和使用方法,针对相对确定的病证而设的方剂,是中医方剂的主体组成部分。使用中药治疗疾病已有数千年历史,随着国家食品药品监督管理局最新的《药品注册管理办法》和《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》的发布,传统的中药新药研发模式正逐渐回归理性。

[0003] 上述的中药经典名方主要是指清代及其以前的古代经典名方,这些名方有着丰富的临床应用基础,至今仍被国内外中医药工作者所沿用,更是经过临床证明具有疗效确切以及不良反应较小的优势。

[0004] 对于中药经典名方而言,现有的药学研究思路都与临床实际应用并不一致,现有经方制剂的提取方法虽然以古法煎煮方法为依据,但通常是以出膏率和指标性成分转移率最大值为指导进而对工艺进行研究,并没有与临床汤剂的具体成分组成进行比较研究。且根据经方古方原文记载可知,就每个处方而言,其均有不同的煎煮要求,因此现有技术中的经方制剂的提取方法与古法煎煮方法存在较大差异,导致临床疗效二者有时存在较大差别。因此,常规经方制剂的所得成品与临床汤剂中所含物质基础不一致,不能保证临床疗效的一致性,存在安全性与有效性的隐患。

发明内容

[0005] 因此,本发明要解决的技术问题在于克服现有技术中没有公开能够使中药复方的物质基准实物或制剂中所含的物质基础的组成和含量基本与传统汤剂一致的工艺评价方法,无法使临床疗效保持一致的缺陷,从而提供一种能够有效获取促使制备得到的中药复方的物质基准实物或制剂与传统汤剂之间物质基础的差异减少的工艺步骤和参数的工艺评价方法。

[0006] 一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法,包括:

[0007] 采用评价指标对制备过程中任意工艺步骤获得的产物进行评价,所述评价指标至少包括特征图谱或指纹图谱的关键质量属性相似系数 S_{cqa} ;筛选出数量最多的 S_{cqa} 值更接近数值1的特征图谱或指纹图谱所对应的工艺即可;

[0008] 所述特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 的获取过程为:分别获得标准汤剂、供试品和对照品的特征图谱或指纹图谱,所述标准汤剂为中药复方的汤剂,所述供试品为制备过程中任意工艺步骤获得的产物,所述对照品为标准汤剂中的至少一种成分;采用对照品中的其中一种成分作为指标性成分,在标准汤剂和供试品的特征图谱或指纹图谱中标注出该指标性成分所对应的特征峰,采用该指标性成分所对应的特征峰作为S峰,获取特征图谱或指纹图谱中显示的各个特征峰相对于S峰的相对峰面积,然后计算供试品和标准汤剂中各个相对

应的特征峰的相对峰面积的比值,该比值即为特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 。

[0009] 采用特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 对中药复方的物质基准实物或制剂的所有工艺进行评价;包括:获取中药复方的物质基准实物或制剂的所有工艺步骤,按照所有工艺步骤的顺序依次对每个步骤生成的产物进行特征图谱或指纹图谱的检测,获得相应步骤产物的特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} ,根据特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 筛选出数量最多的且更接近数值1的特征图谱或指纹图谱所对应的工艺步骤即可。

[0010] 所述中药复方的物质基准实物为浓缩液、浸膏或粉末中的任意一种;所述中药复方的制剂为片剂、丸剂、散剂、颗粒剂、注射剂、酏剂、溶液剂、浸膏剂、软膏剂中的任意一种。

[0011] 所述中药复方的物质基准实物为浓缩液或浸膏时,制备该中药复方的物质基准实物的所有工艺步骤依次包括提取步骤和浓缩步骤;首先通过提取步骤获得提取液,获取该提取液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出提取步骤的最佳工艺;然后采用提取步骤的最佳工艺获取的提取液进行浓缩获得浓缩液或浸膏,获取该浓缩液或浸膏的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出浓缩步骤的最佳工艺即可。

[0012] 所述中药复方的物质基准实物为粉末时,制备该中药复方的物质基准实物的所有工艺步骤依次包括提取步骤、浓缩步骤和干燥步骤;首先通过提取步骤获得提取液,获取该提取液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出提取步骤的最佳工艺;然后采用提取步骤的最佳工艺获取的提取液进行浓缩获得浓缩液,获取该浓缩液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出浓缩步骤的最佳工艺;最后采用浓缩步骤的最佳工艺获取的浓缩液进行干燥获得粉末,获取该粉末的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出干燥步骤的最佳工艺即可。

[0013] 所述中药复方的制剂为颗粒剂时,制备该中药复方的制剂的所有工艺步骤依次包括提取步骤、浓缩步骤、干燥步骤和制粒步骤;首先通过提取步骤获得提取液,获取该提取液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出提取步骤的最佳工艺;其次采用提取步骤的最佳工艺获取的提取液进行浓缩获得浓缩液,获取该浓缩液的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出浓缩步骤的最佳工艺;然后采用浓缩步骤的最佳工艺获取的浓缩液进行干燥获得粉末,获取该粉末的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出干燥步骤的最佳工艺;最后采用干燥步骤的最佳工艺获取的粉末进行制粒获得颗粒剂,获取该颗粒剂的 S_{cqa} ,根据 S_{cqa} 筛选出制粒步骤的最佳工艺即可。

[0014] 所述特征图谱或指纹图谱的检测方法为高效液相色谱法,所述标准汤剂和供试品检测获得特征图谱或指纹图谱中的特征峰的数量不低于总特征峰总数的60%,供试品的特征图谱或指纹图谱中的特征峰的相对保留时间为标准汤剂的特征图谱或指纹图谱中相应特征峰的相对保留时间的 $\pm 10\%$ 之内。

[0015] 所述标准汤剂的特征图谱或指纹图谱的获取方法为:采用与中药复方的物质基准实物或制剂相同批次的原料制备获得。

[0016] 所述标准汤剂的特征图谱或指纹图谱的获取方法为:采用多批次的中药原料制备得到的多批次古法汤剂进行检测,获得的多批次古法汤剂的特征图谱或指纹图谱,通过对多批次古法汤剂的特征图谱或指纹图谱进行均值计算而获得标准特征图谱或指纹图谱,该标准特征图谱或指纹图谱即为标准汤剂的特征图谱或指纹图谱。

[0017] 所述评价指标还包括出膏率、收粉率、挥发油、pH值、指标性成分含量、指标性成分转移率、特征图谱或指纹图谱相似度、红外指纹光谱相似度以及紫外光谱一致性中的一种或多种。

[0018] 所述物质基准实物或制剂的出膏率为标准汤剂出膏率的70%-130%；

[0019] 所述物质基准实物或制剂的指标性成分的含量为标准汤剂中指标性成分含量的70%-130%；

[0020] 所述物质基准实物或制剂的指标性成分转移率为标准汤剂中指标性成分转移率的70%-130%；

[0021] 所述挥发油的评价方法为：计算标准汤剂中挥发油的得率，在制备中药复方的物质基准实物或制剂的工艺步骤中，单独获取挥发油，然后按照准汤剂中挥发油的得率补足中药复方的物质基准实物或制剂中的挥发油含量即可。

[0022] 所述评价指标还包括出膏率、收粉率、挥发油、pH值、指标性成分含量、指标性成分转移率的关键质量属性相似系数 S_{cqa} ；采用相应评价指标的 S_{cqa} 对工艺进行评价的过程为：比较物质基准实物或制剂的评价指标的数值与标准汤剂的相应评价指标的数值进行比较，选择值越接近1的 S_{cqa} 对应工艺为最佳工艺。

[0023] 本发明技术方案，具有如下优点：

[0024] 1. 本发明提供了一种中药复方的物质基准实物或制剂的工艺评价方法，其中提出了一种新的评价指标-关键质量属性相似系数 S_{cqa} ，该 S_{cqa} 至少包括特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} ，并公开了采用特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 对工艺步骤进行评价的过程，以及特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 的获取过程。本发明通过特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 值可以有效评价不同生产工艺步骤制备得到的产物所含的物质基础与标准汤剂所含的物质基础之间的差异情况，实现所含的物质基础的全面评价；由于 S_{cqa} 越接近数值1，则产物与标准汤剂之间的相应物质基础的差异越小，因此，通过采用筛选出数量最多的且 S_{cqa} 值更接近数值1的特征图谱或指纹图谱所对应的工艺作为评价方法，可以实现每个产物与标准汤剂之间的全面物质基础的比较；

[0025] 通过对每个工艺步骤的产物都进行特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 的评价，可有效减少中间过程中各产物与标准汤剂之间物质基础之间的差异，进而减少最终制备得到的中药复方的物质基准实物或制剂与传统汤剂之间物质基础的差异，提高临床疗效的一致性，进而提高制备得到的中药复方的物质基准实物或制剂的安全性与有效性。

[0026] 2. 本发明提供的评价指标可以不仅仅涉及特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} ，还可以包括出膏率、有效指标成分转移率、红外指纹光谱、紫外光谱等保证制备的物质基准实物及复方制剂及复方制剂与传统汤剂之间的一致性，或/和还可以包括出膏率、收粉率、挥发油、pH值、指标性成分含量、指标性成分转移率等的关键质量属性相似系数 S_{cqa} ；采用多维的评价指标对工艺步骤进行评价，可以更好的保证最优工艺制备出的物质基准实物或制剂与标准汤剂之间物质基础的一致，进一步提高临床疗效的一致性。

[0027] 同时，本发明的工艺评价方法还能够监控中药复方的物质基准实物或制剂的质量优劣，保证批与批之间质量的稳定性，从而最大程度保证所制备中药复方的物质基准实物或制剂的安全性与有效性。

[0028] 3. 本发明进一步提供了标准汤剂的获取过程，采用本发明评价方法获得的标准汤剂更符合中医药理论，更能代表临床实际情况，进一步保证临床疗效的一致性。

附图说明

[0029] 为了更清楚地说明本发明具体实施方式或现有技术中的技术方案,下面将对具体实施方式或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图是本发明的一些实施方式,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0030] 图1是本发明中甘姜苓术汤的标准汤剂的指纹图谱;

[0031] 图2是本发明实施例1中不同浓缩温度下的对照图谱;

[0032] 图3是本发明实施例2中不同干燥方式下的对照图谱;

[0033] 图4是本发明实施例3中不同阶段的对照图谱;

[0034] 图5是本发明实施例3中不同阶段的红外指纹光谱对比图谱;

[0035] 图6是本发明实施例3中不同阶段的紫外光谱对比图谱;

[0036] 图7是本发明实施例4中不同浓缩温度下的 S_{cqa} 折线图;

[0037] 图8是本发明实施例5中不同干燥方式下的对照图谱;

[0038] 图9是本发明实施例5中不同干燥方式下的 S_{cqa} 折线图;

[0039] 图10是本发明中苓桂术甘汤标准汤剂的标准指纹图谱。

具体实施方式

[0040] 实施例1

[0041] 本实施例提供了一种中药复方的物质基准实物的工艺评价方法,其中,该中药复方为甘姜苓术汤,物质基准实物为浓缩液,评价指标包括特征图谱或指纹图谱的关键质量属性相似系数 S_{cqa} 。采用评价指标 S_{cqa} 对该物质基准实物的制备工艺进行评价的过程如下:

[0042] 称取一剂甘姜苓术汤处方药量的甘草、干姜、白术、茯苓按古方汤剂的提取工艺制备获得提取液,量取提取液600ml共4份,设定压力为40Pa,分别在50℃、60℃、70℃、80℃下进行浓缩,浓缩体积理论值为100ml (90~110ml),分别记录其浓缩体积,并测定浓缩液与甘姜苓术汤标准汤剂的对照图谱的 S_{cqa} 。

[0043] 本实施例中该提取液的提取工艺与古方汤剂的提取工艺相同时,无需获取提取液的 S_{cqa} ,但提取液的提取工艺与古方汤剂的提取工艺不同时,需要获取提取液的 S_{cqa} 对提取工艺进行评价,获取最优的提取工艺。本实施例中仅采用浓缩液作为供试品进行有效指标成分的高效液相指纹图谱检测,检测过程为:

[0044] 采用以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱,色谱柱柱长为100mm,内径为2.1mm,粒度为1.6 μ m,以乙腈为流动相A,以0.05%体积浓度磷酸溶液为流动相B;进样量为5 μ l;柱温为30℃;流速为每分钟0.3ml;检测波长:237nm;理论板数按6-姜辣素峰计算应不低于8000。按下表1中的规定进行梯度洗脱:

[0045] 表1

	时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
	0~2	0	100
	2~3	0→11	100→89
	3~11	11→14	89→86
[0046]	11~19	14→21	86→79
	19~29	21→40	79→60
	29~53	40→65	60→35
	53~58	65→100	35→0
	58~62	100	0

[0047] 对照品溶液:采用6-姜辣素作为对照品,采用甲醇配置成浓度为90 μ g/ml的对照品溶液。

[0048] 供试品溶液制备方法:精密量取浓缩液2ml,置10ml量瓶中,加适当溶度的甲醇至刻度,且使溶液含醇量达到45%,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

[0049] 本发明中的标准汤剂采用相同批次的原料制备得到,标准汤剂上机检测前的处理方式与供试品相同。

[0050] 采用上述供试品溶液和标准汤剂进行上机检测,通过上述评价方法获得如图1-2所示的指纹图谱,根据图1-2的图谱计算得到表2中不同编号特征峰的 S_{cqa} 。其中,图1为标准溶液获得的指纹图谱,图2中S1-S5由下至上依次为:标准汤剂、50℃、60℃、70℃、80℃。

[0051] 对照图谱的 S_{cqa} = 供试品中各特征峰对应S峰的相对峰面积/标准汤剂中各特征峰对应S峰的相对峰面积;具体的,当采用如图1所示的18号峰为特征峰S时,分别计算相应指纹图谱中各编号的特征峰与S峰的相对峰面积,然后采用供试品的指纹图谱中其中一个编号的相对峰面积除以标准汤剂的指纹图谱中对应编号的相对峰面积,如计算供试品的指纹图谱中1号峰的相对峰面积与标准汤剂的指纹图谱中1号峰的相对峰面积的比值,该比值即为1号峰的 S_{cqa} 。

[0052] 表2不同浓缩温度 S_{cqa}

[0053]	峰号	$S_{cqa}50^{\circ}\text{C}$	$S_{cqa}60^{\circ}\text{C}$	$S_{cqa}70^{\circ}\text{C}$	$S_{cqa}80^{\circ}\text{C}$
--------	----	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------

[0054]	1	1.024	1.125	1.270	2.779
	2	0.878	0.926	1.006	1.769
	3	0.593	0.560	0.693	0.680
	4	0.718	0.782	0.783	0.678
	5	1.299	1.210	1.310	1.614
	6	0.553	0.569	0.809	1.524
	7	1.034	1.110	1.046	1.136
	8	0.783	0.970	1.023	1.036
	9	0.725	0.527	1.288	1.431
	10	0.989	0.611	0.589	0.310
	11	0.666	0.766	0.740	0.654
	12	0.691	0.522	0.444	0.458
	13	2.165	3.018	2.931	2.582
	14	2.847	2.723	2.880	2.494
	15	2.293	2.219	2.294	2.742
	16	1.203	1.209	1.209	1.247
	17	1.400	1.567	1.574	1.798
	18	1.000	1.000	1.000	1.000
	19	1.011	1.042	0.960	0.963
	20	0.146	0.153	0.136	0.134
	21	0.123	0.213	0.289	0.341
	22	0.371	0.251	0.234	0.308

[0055] 通过上述检测结果结合可知:浓缩温度在60℃时,具有数量最多且更接近数值1的 S_{cqa} ,因此,对于甘姜苓术汤而言,采用本发明的评价方法评价出浓缩温度为60℃时为最佳工艺参数。

[0056] 实施例2

[0057] 本实施例提供了一种中药复方的物质基准实物的工艺评价方法,其中,该中药复方为甘姜苓术汤,物质基准实物为干燥粉末,评价指标包括特征图谱或指纹图谱的关键质量属性相似系数 S_{cqa} 。采用评价指标对该物质基准实物的制备工艺进行评价的过程如下:

[0058] 称取一剂甘姜苓术汤处方药量的甘草、干姜、白术、茯苓四味16份,按照实施例1中优选出的最佳工艺参数制备得到浓缩液,量取300ml浓缩液3份,进行试验。在不同的干燥方式下,分别测定干燥粉末的指纹图谱。本实施例中的干燥方式包括减压干燥、常压干燥和冷冻干燥。

[0059] 其中,减压干燥设定减压干燥箱温度为60℃,压力-0.1MPa,将300ml浓缩液装入托盘,开启设备,浓缩。常压干燥设定干燥箱温度为60℃,常压,将300ml浓缩液装入托盘,开启设备,浓缩。冷冻干燥设定控制参数,开启设备。将300ml浓缩液装入冻干盘内,冷冻干燥,冷冻干燥的主要工艺参数如下表3所示:

[0060] 表3

	段号	温度 (°C)	真空度 (Pa)	设定时间 (h)
[0061]	1	-20	0~10	4
	2	-20	0~10	2
	3	-15	0~10	2
	4	-11	0~10	2
	5	0	0~10	5
	6	5	0~10	2
	7	10	0~10	2
	8	15	0~10	2
	9	20	0~10	2
	10	25	0~10	6
	11	30	0~10	8

[0062] 采用上述不同干燥工艺制备得到的产物作为供试品,采用下述方法进行指纹图谱的检测:

[0063] 采用色谱柱的柱长为150mm,内径为2.1mm,粒度为1.9 μ m,以乙腈为流动相A,以0.05%体积浓度磷酸溶液为流动相B,按下表4中的规定进行梯度洗脱;柱温为30℃;流速为每分钟0.6ml;进样量为2 μ l;检测波长:237nm。理论板数按6-姜辣素峰计算应不低于8000。

[0064] 表4

	时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
[0065]	0~2	0	100
	2~3	0→11	100→89
	3~11	11→14	89→86
	11~19	14→21	86→79
	19~29	21→40	79→60
	29~53	40→65	60→35
	53~58	65→100	35→0
	58~62	100	0

[0067] 对照品溶液的制备:采用6-姜辣素作为对照品,采用甲醇配置成浓度为100 μ g/ml的对照品溶液。

[0068] 供试品溶液的制备:取甘姜苓术汤物质基准实物(干燥粉末)约0.3g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入体积浓度为50%甲醇10ml,称定重量,超声处理10分钟,放冷,再称定重量,用50%甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

[0069] 采用上述检测方法获得的如图3所示的指纹图谱,并计算得到不同干燥工艺获得的产物的 S_{cqa} ,如表5所示。图3中由下至上依次为:标准汤剂图谱、减压干燥、常压干燥、冷冻干燥。

[0070] 表5不同干燥方式 S_{cqa}

峰号	S_{cqa} 常压干燥	S_{cqa} 减压干燥	S_{cqa} 冷冻干燥
1	2.056	1.580	1.064
2	1.353	0.928	1.059
3	1.733	1.310	0.998
4	0.373	0.503	0.763
5	1.773	1.271	1.104
6	0.675	0.608	0.734
7	1.877	1.561	0.825
8	0.628	0.780	1.024
9	0.392	0.466	0.860
10	0.459	0.445	0.835
[0071] 11	2.465	2.593	1.384
12	0.130	0.208	0.423
13	3.958	2.408	2.077
14	3.745	2.727	2.329
15	3.422	2.512	2.093
16	1.769	1.589	1.091
17	3.340	2.254	1.875
18	1.000	1.000	1.000
19	2.140	2.386	0.959
20	0.265	0.271	0.353
21	0.450	0.160	0.472
22	0.083	0.093	0.123

[0072] 通过上述检测结果可知:干燥方式为冷冻干燥时,具有数量最多且更接近数值1的 S_{cqa} ,因此,对于甘姜苓术汤而言,采用本发明的评价方法评价出干燥方式为冷冻干燥时为最佳工艺步骤。

[0073] 采用与本实施例相同的评价方法还可以有效对冷冻干燥的预冻时长、升温温度、升温时长等工艺参数进行考察,获得使中药复方的物质基准实物中所含的物质基础与标准汤剂基本一致的工艺参数条件。采用本发明的评价方法可以获得最优的干燥步骤的工艺条件为:冷冻干燥,且有效预冻时长为5h、升温温度为30℃、升温时长为35h。

[0074] 实施例3

[0075] 本实施例采用了实施例1和实施例2中最佳条件下获得的不同阶段的物质基准实物进行验证。所述的最佳条件为:浓缩时,60℃浓缩相对密度为1.04、浓缩时间为2h;冷冻干燥时,有效预冻时长为5h、升温温度为30℃、升温时长为35h。

[0076] 本实施例对最佳参数条件下,不同阶段(提取、浓缩、干燥)的三批次甘姜苓术汤的物质基准实物的有效指标成分的含量进行检测,检测过程如下:

[0077] 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;含量测定色谱柱的柱长为150mm,内径为4.6mm,粒度为3.0 μ m,柱温为25℃;按下表6中的规定进行梯度洗脱;进样量为5 μ l;检测波长:280nm;流速为1.0ml/min。梯度洗脱中,流动相A为乙腈;流动相B为0.05%体积浓度的磷酸溶液。理论板数以6-姜辣素峰计算应不低于5000。

[0078] 表6

	时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
[0079]	0~8	19	81
	8~10	19→40	81→60
	10~16	40	60
	16~28	40→50	60→50
	28~30	50→100	50→0

[0080] 对照品溶液的制备:采用甘草苷、甘草酸和6-姜辣素作为对照品,采用甲醇配置成浓度为80 μ g/ml的对照品溶液。

[0081] 供试品溶液制备方法:精密量取甘姜苓术汤的物质基准实物(液态或流浸膏状态)2ml,置10ml量瓶中,加适当溶度的甲醇至刻度,且使溶液含醇量达到80%,摇匀,滤过,取续滤液,即得;

[0082] 供试品溶液的制备:取甘姜苓术汤物质基准实物(半固态或固体状态)约0.5g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入体积浓度为80%甲醇20ml,称定重量,超声处理(功率200W,频率40kHz)25分钟,放冷,再称定重量,用80%甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。获得甘草苷、甘草酸和6-姜辣素的转移率。

[0083] 在最佳参数条件下,不同阶段的甘姜苓术汤的物质基准实物的特征图谱或指纹图谱方法如下:

[0084] 采用色谱柱的柱长为150mm,内径为2.1mm,粒度为1.7 μ m,以乙腈为流动相A,以0.05%体积浓度磷酸溶液为流动相B,按下表7中的规定进行梯度洗脱;柱温为40℃;流速为每分钟0.2ml;进样量为4 μ l;检测波长:237nm。理论板数按6-姜辣素峰计算应不低于8000。

[0085] 表7

	时间 (分钟)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
[0086]	0~2	0	100
	2~3	0→11	100→89
	3~11	11→14	89→86
	11~19	14→21	86→79
	19~29	21→40	79→60
	29~53	40→65	60→35
	53~58	65→100	35→0
	58~62	100	0

[0087] 对照品溶液的制备:采用6-姜辣素作为对照品,采用甲醇配置成浓度为80 μ g/ml的对照品溶液。

[0088] 供试品制备方法:精密量取甘姜苓术汤的物质基准实物(液态或流浸膏状态)2ml,置10ml量瓶中,加适当溶度的甲醇至刻度,且使溶液含醇量达到50%,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

[0089] 供试品溶液的制备:取甘姜苓术汤物质基准实物(半固态或固体状态)约0.3g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入体积浓度为50%甲醇10ml,称定重量,超声处理10分钟,放冷,再称定重量,用50%甲醇补足减失的重量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

[0090] 采用上述检测方法检测得到三批次甘姜苓术汤物质基准实物的特征图谱或指纹图谱,如图4-6所示。该图4中S1-S4由下至上依次为:标准汤剂图谱、煎煮及滤过阶段图谱、浓缩阶段图谱、干燥阶段的对照图谱;图5中由下至上依次为:标准汤剂、提取、浓缩、干燥的红外指纹光谱对比图谱;图6中由下至上依次为:标准汤剂、提取、浓缩、干燥的紫外光谱对比图谱。

[0091] 通过检测得知:本实施例中三批甘姜苓术汤物质基准实物的总收粉率分别为19.52%、19.86%、20.49%,平均值为19.96%;通过有效指标成分的含量检测换算得到的甘草苷的总转移率分别为71.32%、63.34%、77.02%,平均值为70.56%;通过有效指标成分的含量检测换算得到的甘草酸的总转移率分别为57.13%、56.64%、59.60%,平均值为57.79%;通过有效指标成分的含量检测换算得到的6-姜辣素的总转移率分别为29.93%、31.79%、33.10%,平均值为31.61%。上述结果均在质量控制的参数范围内,因此,可以有效证明采用本发明提供的工艺评价方法可以有效对工艺步骤进行评价,获得与标准汤剂之间物质基础基本一致的最优工艺。

[0092] 实施例4

[0093] 本实施例提供了一种中药复方的物质基准实物的工艺评价方法,其中,该中药复方为苓桂术甘汤,物质基准实物为浓缩液,评价指标包括特征图谱或指纹图谱的关键质量属性相似系数 S_{cqa} 。采用评价指标特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 对该物质基准实物的制备工艺进行评价的过程如下:

[0094] 按苓桂术甘汤处方药量称取甘草、桂枝、白术、茯苓,加水1200ml,煎煮前浸泡30min,加盖煎煮,武火沸腾后,改文火煎煮150min,煎煮一次,趁热过滤,即得滤液。将多次煎煮获得的滤液合并后,量取混合滤液600ml共4份,分别在50 $^{\circ}$ C、60 $^{\circ}$ C、70 $^{\circ}$ C、80 $^{\circ}$ C下进行浓缩,浓缩至体积理论值为100ml(90~110ml),分别记录其浓缩体积,并测定浓缩液的特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 。

[0095] 本实施例中该浓缩液检测的特征图谱或指纹图谱的检测方法和色谱条件如下:

[0096] 色谱柱:以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂的色谱柱;检测波长:254nm;以乙腈为流动相A,以0.05%体积浓度的磷酸溶液为流动相B,按以下表8梯度洗脱程序进行洗脱:

[0097] 表8

	时间 (min)	流动相 A (%)	流动相 B (%)
[0098]	0~3	1→10	99→90
	3~5	10→15	90→85
	5~25	15→45	85→55
	25~35	45→100	55→0
	35~37	100→1	0→99
[0099]	37~40	1	99

- [0100] 其中,通过试验验证,流动相A的含量在±5%梯度内变化对特征图谱并无影响。
- [0101] 所述特征图谱的检测中,理论塔板数按甘草酸计算不低于5000,柱温为25℃;进样量为2μl;流速为0.2ml/min。
- [0102] 通过上述检测和计算获得结果见表9和图7所示。
- [0103] 表9浓缩温度考察S_{cqa}

峰序号	S_{cqa}			
	50℃	60℃	70℃	80℃
1	1.063	1.281	1.094	1.250
2	0.538	0.577	0.538	0.538
3	1.214	1.095	1.071	1.357
4	1.154	1.077	1.288	1.058
5	0.979	0.962	0.983	0.964
6	0.989	0.944	0.987	0.957
7	0.931	0.878	0.902	0.894
8	0.991	0.937	0.964	0.946
9	3.200	2.040	2.800	3.500
10	1.127	0.927	1.109	0.909
11	1.226	1.048	1.177	1.000
12	0.978	0.967	0.944	0.928
13	1.026	1.082	1.061	1.054
14	0.939	0.918	0.854	0.878
15	0.922	0.901	0.883	0.894
16	0.905	0.938	0.911	0.926
17	0.924	0.978	0.964	0.971
18 (S)	1.000	1.000	1.000	1.000
19	1.000	0.989	0.972	0.969
20	0.956	0.955	0.932	0.933

[0105] 通过上述检测结果可知：浓缩温度在60℃时，具有数量最多且更接近数值1的 S_{cqa} ，因此，对于苓桂术甘汤而言，采用本发明的评价方法评价出浓缩温度为60℃时为最佳工艺参数。

[0106] 本发明采用上述质控方法，还可以有效对浓缩体积、浓缩时间等工艺参数进行评价，通过本发明的评价方法确定的最佳的浓缩工艺为：浓缩温度60℃，提取液由600ml浓缩至体积100ml，浓缩时间不长于3h。

[0107] 实施例5

[0108] 本实施例提供了一种中药复方的物质基准实物的工艺评价方法，其中，该中药复方为苓桂术甘汤，物质基准实物为干燥粉末，评价指标包括特征图谱或指纹图谱的关键质

量属性相似系数 S_{cqa} 。采用评价指标对该物质基准实物的制备工艺进行评价的过程如下：

[0109] 采用实施例4中混合滤液在60℃下进行浓缩，每600ml混合滤液浓缩至体积理论值为100ml后得到浓缩液，取浓缩液3份分别于60℃电热鼓风干燥箱、60℃减压干燥箱、真空冷冻干燥机中进行干燥得苓桂术甘汤的干燥粉，采用与实施例4相同的检测方法获得的该干燥粉的指纹图谱如图8所示，该图8中，S1、S2、S3、S4分别为标准汤剂对照图谱、常压干燥、减压干燥、冷冻干燥物质基准实物特征图谱。检测出不同干燥方式获得的干燥粉与苓桂术甘汤的标准汤剂的指纹图谱，并计算 S_{cqa} ，检测结果见图9和表10所示。

[0110] 表10干燥方式考察— S_{cqa}

峰序号	S_{cqa}		
	减压干燥	常压干燥	冷冻干燥
1	1.281	1.406	1.125
2	1.962	2.500	1.538
3	1.024	1.619	1.119
4	1.123	1.538	1.077
5	0.910	0.955	0.914
6	1.015	1.076	1.002
7	1.024	1.244	1.049
8	1.144	1.198	1.135
9	0.320	0.400	0.480
10	1.353	1.327	1.291

峰序号	S _{cqa}		
	减压干燥	常压干燥	冷冻干燥
[0112]	11	1.726	1.742
	12	0.989	1.000
	13	1.000	1.000
	14	1.000	1.000
	15	0.973	0.973
	16	1.331	1.438
	17	1.044	1.044
	18 (S)	1.000	1.000
	19	1.086	1.065
	20	1.413	1.409
		1.694	1.018
		1.406	1.044

[0113] 通过上述检测结果可知:干燥方式为冷冻干燥时,具有数量最多且更接近数值1的S_{cqa},因此,对于苓桂术甘汤而言,采用本发明的评价方法评价出干燥方式为冷冻干燥时为最佳工艺步骤。

[0114] 本发明还对相同工艺参数条件下的浓缩液和干燥粉进行多次重复验证试验,通过验证得知:验证的多批次浓缩液之间以及多批次干燥粉之间的特征图谱与苓桂术甘汤标准汤剂特征图谱成分一致,提取、浓缩、冻干工艺稳定,具有重现性。

[0115] 综上可知:本发明可以采用指纹图谱S_{cqa}评价制备工艺制备得到的产物与标准汤剂之间物质基础的一致性,提高安全性能。

[0116] 本实施例中该用于计算指纹图谱S_{cqa}的特征峰数量可以是标准汤剂的指纹图谱中标注出的所有特征峰,也可以是该标准汤剂的指纹图谱中标注出的部分特征峰,但用于计算指纹图谱S_{cqa}的特征峰数量应当不低于该标准汤剂的指纹图谱中标注出的所有特征峰总数的60%,优选为80%以上。本实施例中该用于计算指纹图谱S_{cqa}的特征峰数量应当不低于该标准汤剂的指纹图谱中标注出的所有特征峰总数的100%。

[0117] 实施例6

[0118] 本实施例提供了两种标准汤剂的指纹图谱的获取方法,一种是直接采用与中药复方的物质基准实物或制剂相同批次的原料制备获得,如实施例1-3中采用的标准汤剂的指纹图谱。同时,该标准汤剂的指纹图谱也可以采用多批次的中药原料制备得到的多批次古法汤剂进行检测,获得的多批次古法汤剂的特征图谱或指纹图谱,通过对多批次古法汤剂的特征图谱或指纹图谱进行均值计算而获得标准特征图谱或指纹图谱,该标准特征图谱或指纹图谱即为标准汤剂的特征图谱或指纹图谱,如实施例4-5中采用的标准汤剂的指纹图谱。

[0119] 该实施例4-5中采用的标准汤剂的指纹图谱的具体获取过程为:

[0120] 15批苓桂术甘汤的标准汤剂通过实施例4相同的特征图谱或指纹图谱检测方法检测后,计算15批苓桂术甘汤标准汤剂中20个特征峰的相对峰面积的平均值,将15批苓桂术甘汤标准汤剂的相对峰面积的平均值作为苓桂术甘汤标准汤剂的标准特征图谱或指纹图谱的相对峰面积,如下表11和表12所示:

[0121] 表11

峰号	批号							
	N1	N2	N3	N4	N5	N6	N7	N8
峰 1	0.026	0.044	0.025	0.020	0.034	0.024	0.030	0.051
峰 2	0.031	0.044	0.059	0.037	0.037	0.035	0.030	0.026
峰 3	0.043	0.061	0.017	0.067	0.076	0.015	0.110	0.057
峰 4	0.061	0.067	0.061	0.058	0.064	0.031	0.080	0.049
峰 5	0.303	0.459	0.339	0.407	0.410	0.403	0.325	0.376
峰 6	0.341	0.521	0.518	0.304	0.630	0.545	0.419	0.300
峰 7	0.025	0.056	0.027	0.056	0.023	0.022	0.025	0.061
峰 8	0.138	0.154	0.100	0.124	0.138	0.118	0.124	0.149
峰 9	0.446	0.381	0.677	0.306	0.247	0.362	0.261	0.067
峰 10	0.049	0.087	0.058	0.070	0.084	0.063	0.054	0.064
峰 11	0.071	0.121	0.108	0.075	0.134	0.108	0.079	0.074
峰 12	0.079	0.267	0.166	0.067	0.173	0.093	0.106	0.232
峰 13	0.133	0.124	0.165	0.137	0.127	0.129	0.157	0.122

[0122]

[0123]	峰 14	0.111	0.041	0.030	0.059	0.064	0.016	0.083	0.087
	峰 15	0.053	0.125	0.160	0.057	0.173	0.182	0.064	0.050
	峰 16	0.035	0.040	0.077	0.021	0.059	0.065	0.038	0.020
	峰 17	0.161	0.170	0.183	0.152	0.179	0.177	0.154	0.167
	峰 18(S)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	峰 19	0.117	0.091	0.035	0.128	0.058	0.023	0.125	0.119
	峰 20	0.020	0.020	0.019	0.026	0.016	0.023	0.022	0.028

[0124] 表12

峰号	批号								
		N9	N10	N11	N12	N13	N14	N15	均值
峰 1		0.028	0.024	0.024	0.033	0.034	0.028	0.026	0.030
峰 2		0.035	0.024	0.024	0.031	0.037	0.046	0.025	0.035
峰 3		0.020	0.041	0.041	0.043	0.048	0.073	0.035	0.050
峰 4		0.033	0.042	0.042	0.044	0.055	0.058	0.040	0.052
峰 5		0.378	0.265	0.265	0.300	0.385	0.358	0.254	0.348
峰 6		0.506	0.365	0.365	0.381	0.422	0.571	0.347	0.436
峰 7		0.024	0.019	0.019	0.025	0.038	0.027	0.020	0.031
峰 8		0.107	0.128	0.128	0.139	0.116	0.091	0.118	0.125
峰 9		0.084	0.126	0.126	0.271	0.022	0.247	0.048	0.245
峰 10		0.059	0.044	0.044	0.051	0.064	0.079	0.041	0.061
峰 11		0.102	0.081	0.081	0.082	0.090	0.116	0.077	0.093
峰 12		0.115	0.086	0.086	0.084	0.063	0.170	0.054	0.123
峰 13		0.136	0.164	0.164	0.166	0.094	0.186	0.160	0.144

	峰 14	0.019	0.097	0.097	0.088	0.053	0.025	0.096	0.064
	峰 15	0.175	0.061	0.061	0.070	0.098	0.171	0.061	0.104
	峰 16	0.076	0.041	0.041	0.045	0.031	0.086	0.037	0.048
[0126]	峰 17	0.186	0.161	0.161	0.157	0.151	0.199	0.156	0.168
	峰 18(S)	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	峰 19	0.028	0.132	0.132	0.120	0.095	0.026	0.133	0.091
	峰 20	0.022	0.025	0.025	0.025	0.019	0.019	0.024	0.022

[0127] 通过上述15批苓桂术甘汤标准汤剂获得的标准指纹图谱如图10所示。

[0128] 实施例7

[0129] 为了能更好的对工艺步骤和工艺参数进行评价,本发明除了通过各工艺步骤中产物的特征图谱或指纹图谱的 S_{cqa} 对工艺进行评价以外,还可以通过其他的评价指标补充对工艺步骤和工艺参数进行评价。

[0130] 该补充评价的评价指标包括但不限于出膏率、收粉率、挥发油、pH值、指标性成分含量、指标性成分转移率、特征图谱或指纹图谱相似度、红外指纹光谱相似度以及紫外光谱一致性等。其中,采用出膏率进行评价时,所述物质基准实物或制剂的出膏率为标准汤剂出膏率的70%-130%;采用指标性成分的含量进行评价时,所述物质基准实物或制剂的指标性成分的含量为标准汤剂中指标性成分含量的70%-130%;采用指标性成分转移率进行评价时,所述物质基准实物或制剂的指标性成分转移率为标准汤剂中指标性成分转移率的70%-130%;采用挥发油进行评价时:分别计算物质基准实物或制剂,以及标准汤剂中挥发油的得率,如果物质基准实物或制剂中挥发油得率有减少,则在制备中药复方的物质基准实物或制剂的工艺步骤中,单独获取挥发油,然后按照准汤剂中挥发油的得率补足中药复方的物质基准实物或制剂中的挥发油含量即可。

[0131] 同时,该补充评价的评价指标还可以包括出膏率、收粉率、挥发油、pH值、指标性成分含量、指标性成分转移率的关键质量属性相似系数 S_{cqa} 。该关键质量属性相似系数 S_{cqa} 采用物质基准实物或制剂的某一个评价指标的数值与标准汤剂的相应评价指标的数值相除即得;例如:出膏率 $S_{cqa} = \text{工艺步骤中产物的出膏率} / \text{标准汤剂的出膏率}$;收粉率 $S_{cqa} = \text{工艺步骤中产物的收粉率} / \text{标准汤剂的收粉率}$;挥发油 $S_{cqa} = \text{工艺步骤中产物的挥发油含量} / \text{标准汤剂的挥发油含量}$;产物pH值 $S_{cqa} = \text{工艺步骤中产物的pH值} / \text{标准汤剂的pH值}$;指标性成分含量 $S_{cqa} = \text{工艺步骤中产物的指标性成分含量} / \text{标准汤剂的指标性成分含量}$;指标性成分转移率 $S_{cqa} = \text{工艺步骤中产物的指标性成分转移率} / \text{标准汤剂的指标性成分转移率}$ 。采用相应评价指标的 S_{cqa} 对工艺进行评价的过程为:选择值越接近1的 S_{cqa} 对应工艺为最佳工艺。

[0132] 显然,上述实施例仅仅是为清楚地说明所作的举例,而并非对实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说,在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无需也无法对所有的实施方式予以穷举。而由此所引伸出的显而易见的变化或

变动仍处于本发明创造的保护范围之内。

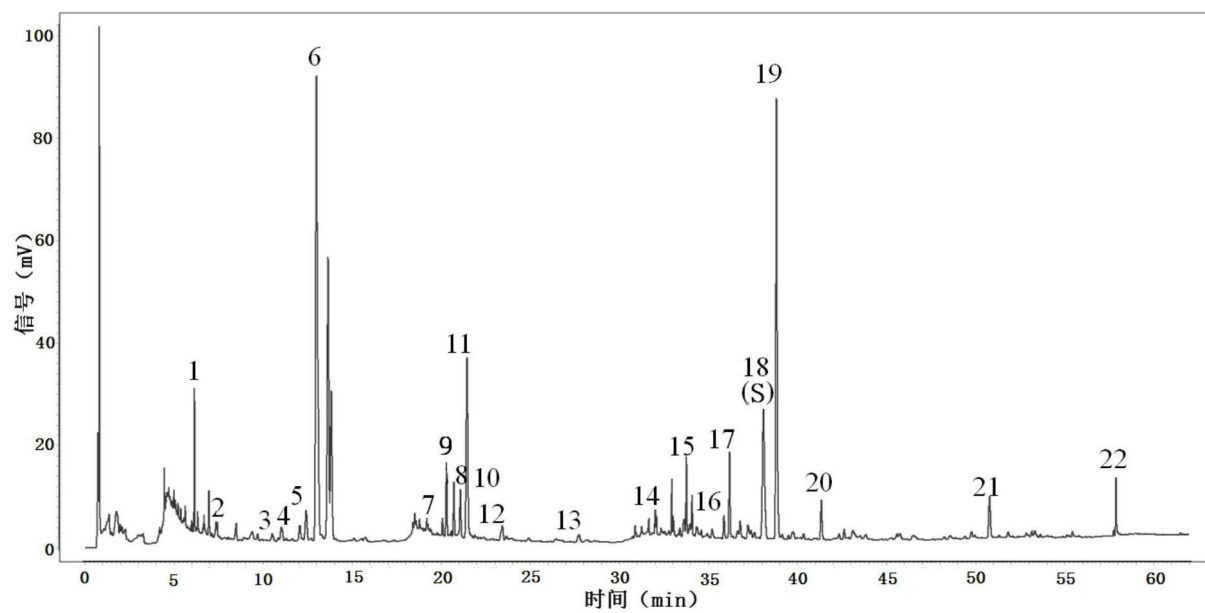


图1

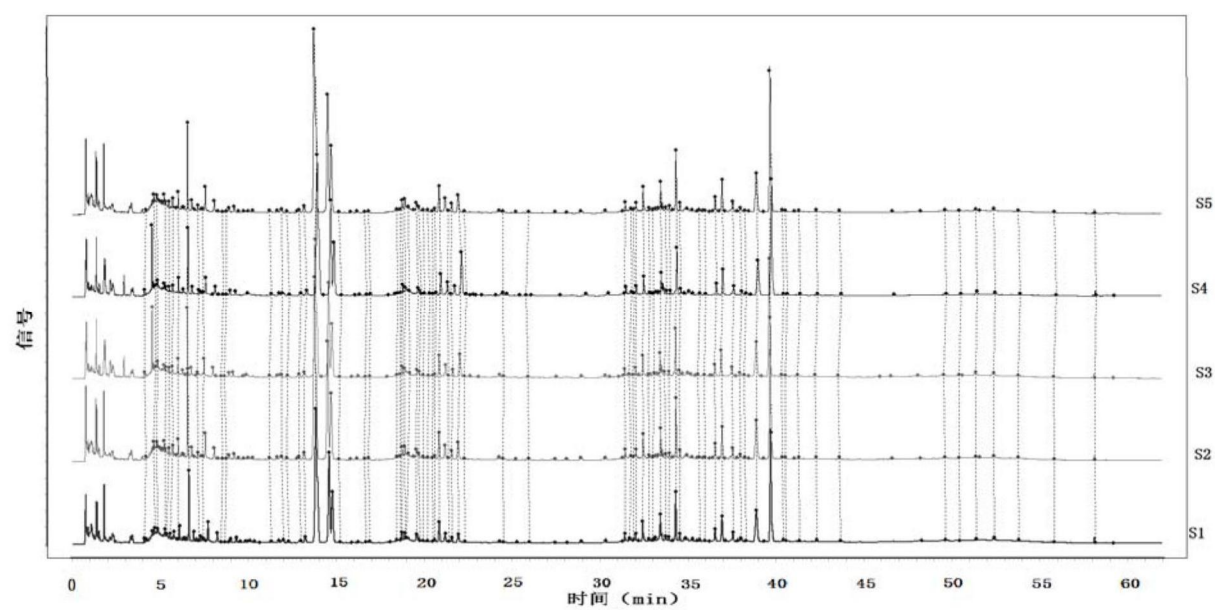


图2

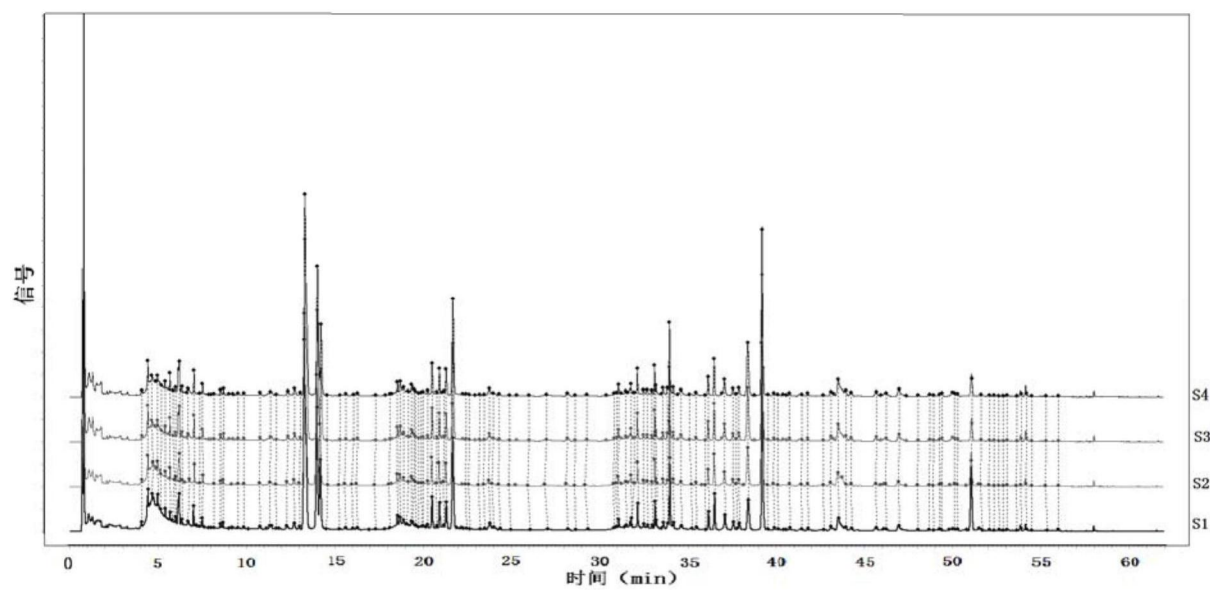


图3

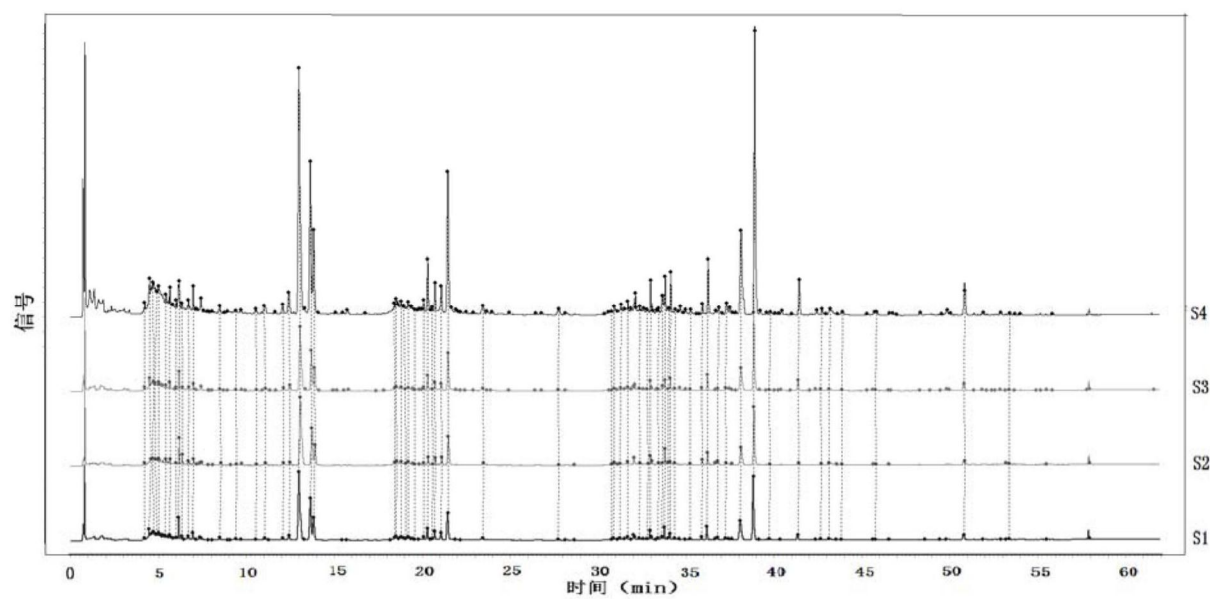


图4

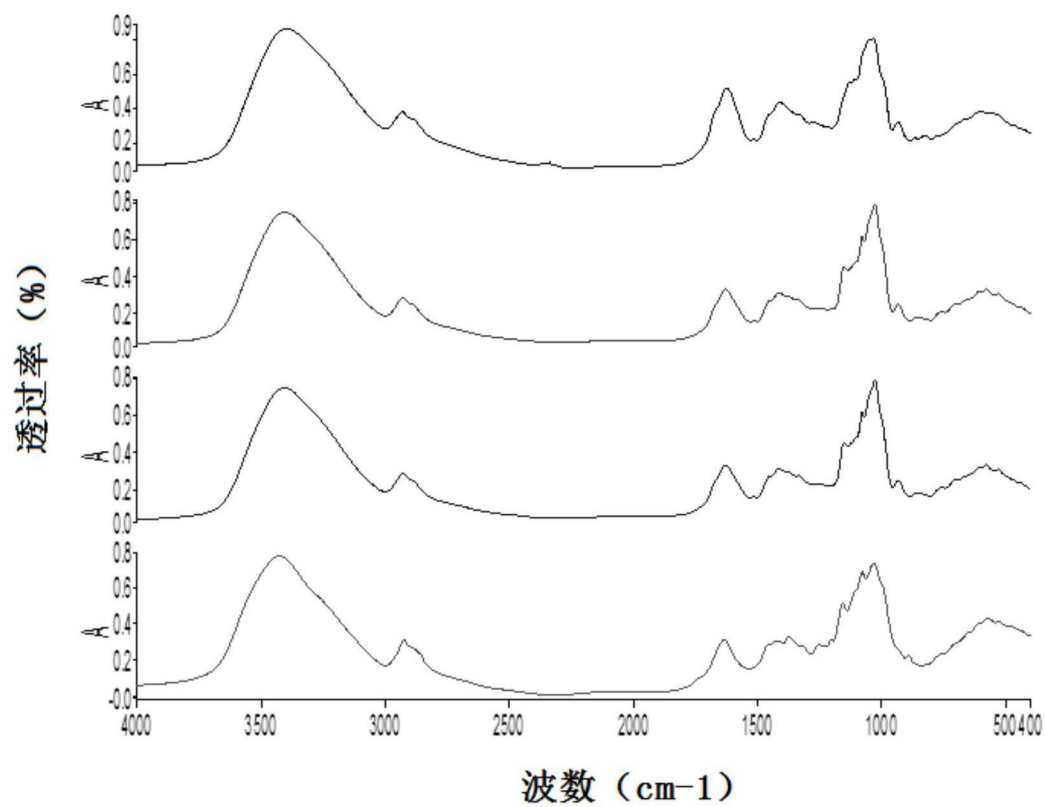


图5

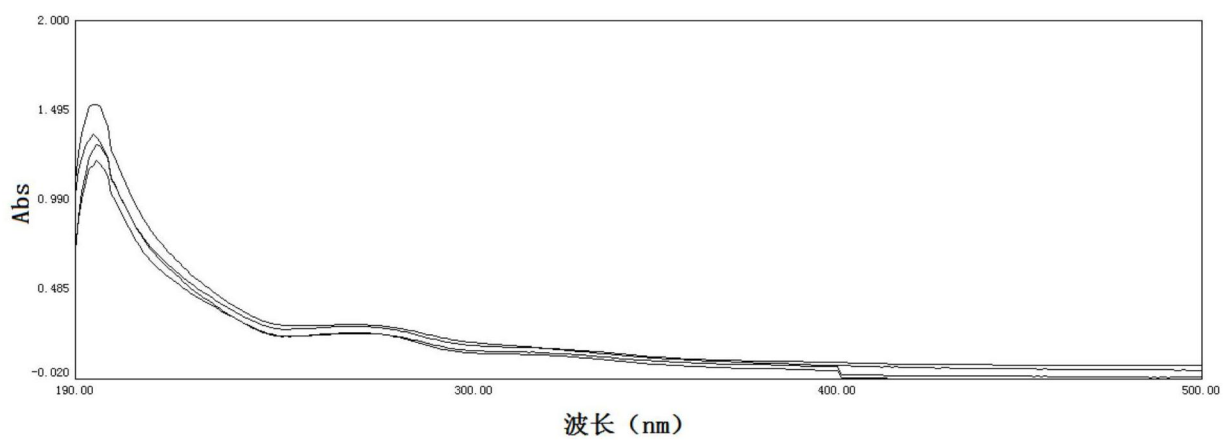


图6

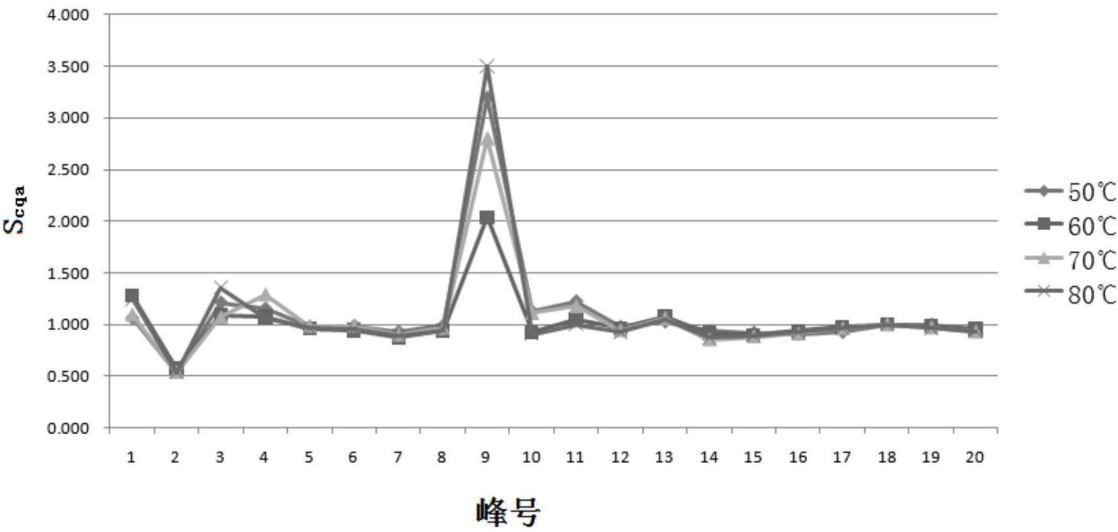


图7

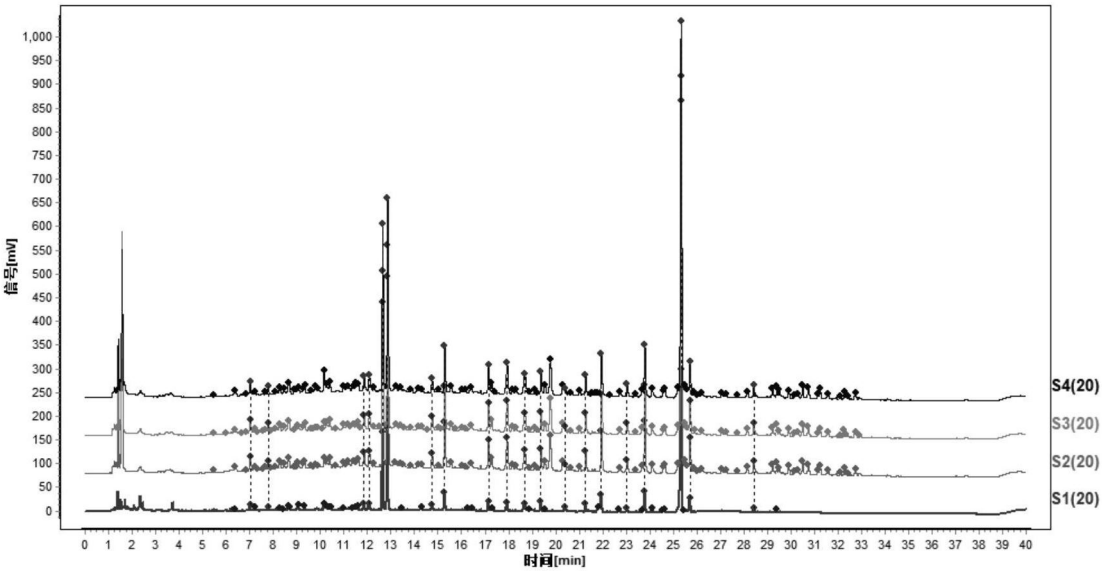


图8

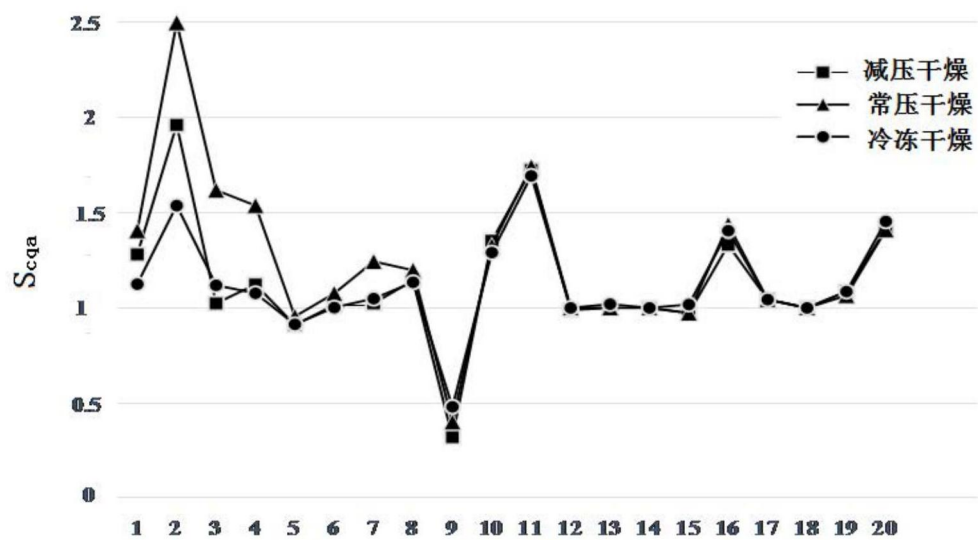


图9

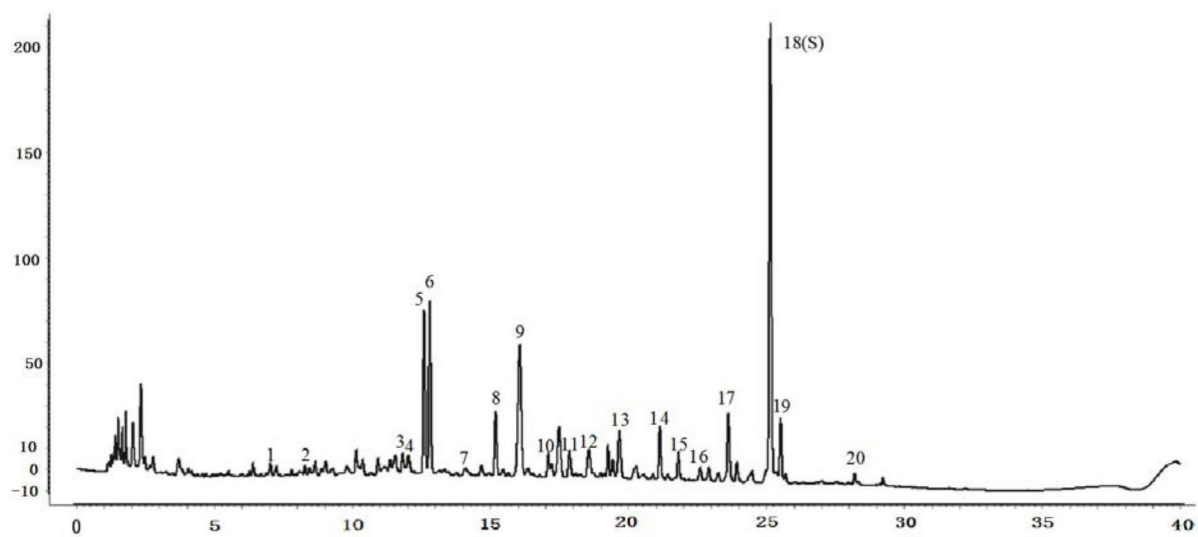


图10