基于QbD理念的双叶枇杷颗粒成型工艺优化及物理指纹图谱研究Δ

毛小文[1*]，顾志荣[2]，王园园[1]，葛　斌[2#]（1.甘肃中医药大学药学院，兰州　730000；2.甘肃省人民医院药剂科，兰州　730000）

中图分类号　R943；R917　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）21-2608-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.21.07

摘　要　目的　基于质量源于设计（QbD）理念优化双叶枇杷颗粒的成型工艺，并进行物理指纹图谱分析。**方法**　以双叶枇杷颗粒干浸膏粉为主药，颗粒的总黄酮保留率、吸湿率、溶化率、休止角和成型率为评价指标，基于单因素实验结合熵权法和Box-Behnken响应面设计优化双叶枇杷颗粒的成型工艺，并进行验证。通过8个二级物理指标（相对均齐度、水分、吸湿率、豪斯纳比、休止角、松密度、振实密度和孔隙率）对最优成型工艺制得的10批双叶枇杷颗粒进行物理指纹图谱分析。**结果**　在固定辅料为可溶性淀粉-麦芽糊精-甘露醇（质量比为1∶1∶1），润湿剂（乙醇）质量分数为95%的条件下，双叶枇杷颗粒的最优成型工艺为药辅比1∶0.8（*m*/*m*），95%乙醇用量37%，干燥温度59 ℃，干燥时间28 min。3次验证实验结果显示，平均综合得分为0.879 6分，与模型预测值（0.881 9分）的RSD为1.97%。10批双叶枇杷颗粒的物理指纹图谱与对照物理指纹图谱的相似度均大于0.99。**结论**　本研究所优化的成型工艺稳定可行，以此工艺制得的双叶枇杷颗粒物理性状稳定、可控。

关键词　双叶枇杷颗粒；成型工艺；Box-Behnken响应面设计；熵权法；物理指纹图谱；质量源于设计

Optimization of molding process and physical fingerprint of Shuangye pipa granules based on QbD concept

MAO Xiaowen[1], GU Zhirong[2], WANG Yuanyuan[1], GE Bin[2] (1. School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To optimize the molding process of Shuangye pipa granules based on the concept of quality by design (QbD) and analyze its physical fingerprint. **METHODS** The dry extract of Shuangye pipa granules was used as the main drug. The retention rate of total flavonoid, moisture absorption rate, dissolution rate, angle of repose and molding rate of the granules were selected as evaluation indexes. The single-factor test combined with the entropy weight method and Box-Behnken response surface design was used to optimize the molding process, and validation test was conducted. The physical fingerprints of 10 batches of Shuangye pipa granules prepared by the optimal process were comprehensively analyzed by eight secondary physical indexes (relative homogeneity, moisture, moisture absorption rate, Hausner ratio, angle of repose, bulk density, tap density and porosity). **RESULTS** The optimal molding process of Shuangye pipa granules was as follows: soluble starch-maltodextrin-mannitol was 1∶1∶1 (*m*/*m*/*m*), 95% ethanol was as wetting agent and the amount of it was 37%, the drug-assisted ratio was 1∶0.8 (*m*/*m*), the drying temperature was 59 ℃, drying time was 28 min. The results of 3 validation tests showed that the average comprehensive score was 0.879 6, the RSD of which with prediction value (0.881 9 score) was 1.97%. The similarity between the physical fingerprints of 10 batches of Shuangye pipa granules and the control physical fingerprint was higher than 0.99. **CONCLUSIONS** The optimized molding process of Shuangye pipa granules is stable and feasible, and the physical property of Shuangye pipa granules is stable and controllable.

KEYWORDS　Shuangye pipa granules; molding process; Box-Behnken response surface design; entropy weight method; physical fingerprint; quality by design

双叶枇杷饮是甘肃省人民医院用于治疗痤疮的临床经验方，全方由桑叶、枇杷叶、酒黄芩、牡丹皮、地黄、枳壳、甘草7味中药组成，具有清肺泄热、凉血消痤的功效。该方疗效显著、安全性好，本课题组拟将其开发成颗粒剂，以便临床使用。中药颗粒剂的吸湿性、溶化率、流动性等物理属性是关乎其运输、储存及最终质量的关键参数。质量源于设计（quality by design，QbD）理念目前被广泛用于工艺研发控制，其从原料药性质和工艺属性参数着手，将源头药物、处方设计、工艺属性参数与质量监管相结合用作生产规范，以提高药品质量[1]。本研究以QbD理念为指导，通过单因素实验、熵权法结合Box-Behnken响应面设计，以总黄酮保留率、吸湿率（*H*）、溶化率、休止角（α）和成型率为指标对双叶枇杷颗粒进行客观评价，优化该颗粒的成型工艺；并通过相对均齐度（$I\theta$）、水分（*HR*）、*H*、豪斯纳比（*IH*）、α、松密度

Δ **基金项目**　甘肃省人民医院研发攻关项目（No.18GSSY2-3）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药炮制与制药工艺。E-mail：mxw2418@163.com

\# **通信作者**　主任药师，硕士生导师。研究方向：中药制剂开发。E-mail：gjy0630@163.com

（D_a）、振实密度（D_c）和孔隙率（I_e）共8个二级物理指标对该颗粒的均一性、稳定性、流动性、堆积性及可压性进行综合表征，评价该颗粒工艺的一致性，以期为双叶枇杷颗粒的工业化生产及质量控制提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

UV8100A型紫外-可见分光光度计购自北京莱伯泰科仪器有限公司；YC-1000型实验室喷雾制粒包衣机购自上海雅程仪器设备有限公司；BT125D型万分之一电子天平购自赛多利斯科学仪器（北京）有限公司；DHG-9140A型电热鼓风干燥箱购自上海一恒科学仪器有限公司；DD-5M型低速离心机购自湘仪离心机仪器有限公司。

1.2 主要药品与试剂

桑叶、枇杷叶、酒黄芩、牡丹皮、地黄、枳壳、甘草7味中药饮片由甘肃陇脉药材有限公司提供，经甘肃省人民医院药剂科郑修丽主任中药师鉴定为真品，各指标均符合2020年版《中国药典》（一部）相关规定。芦丁对照品（批号CHB201103，纯度≥98%）购自成都克洛玛生物科技有限公司；可溶性淀粉（批号20200416）购自上海贤鼎生物科技有限公司；微晶纤维素（批号20221026）购自上海源叶生物科技有限公司；甲基纤维素（批号20211022）购自兰州天弘益华生物科技有限公司；麦芽糊精（批号20211015）购自广州新如荣生物科技有限公司；羧甲基纤维素钠（批号20210311）购自上海迈瑞尔生化科技有限公司；甘露醇（批号21081602）购自湖南新绿方药业有限公司。

2 方法与结果

2.1 双叶枇杷颗粒干浸膏粉的制备

参考本课题组前期优化的提取工艺进行制备：称取桑叶10 g、枇杷叶10 g、酒黄芩10 g、牡丹皮10 g、地黄15 g、枳壳10 g、甘草5 g，加纯化水至没过饮片，浸泡1 h；再加14倍量纯化水，以武火加热至沸腾后，采用文火煎煮提取，每次提取1 h，重复提取3次；合并3次提取液，用300目尼龙筛趁热滤过，将煎煮液浓缩至一定体积并定容于250 mL容量瓶中，经喷雾干燥后，得干浸膏粉24.26 g（得率为34.66%）。

2.2 双叶枇杷颗粒的制备

经前期研究，取“2.1”项下的干浸膏粉，与辅料以1∶1（m/m）的比例过80目筛混合均匀，以乙醇为润湿剂制软材，过20目筛制粒，于65 ℃下干燥，整粒，即得。

2.3 评价指标的测定方法

（1）总黄酮保留率：总黄酮在双叶枇杷颗粒中含量占比最高，对评价颗粒内部活性成分的变化具有重要意义。本研究参考文献[2]，采用硝酸铝显色法测定双叶枇杷颗粒中总黄酮的含量，并计算总黄酮保留率，总黄酮保留率（%）＝双叶枇杷颗粒制粒后总黄酮含量/双叶枇杷颗粒制粒前总黄酮含量×100%。（2）成型率：按2020年版《中国药典》（四部）通则“0982”中的“双筛分法”进行测定[3]。将制备好的双叶枇杷颗粒称重（$W_{过筛前}$），收集能过一号筛（10目）但不能过五号筛（80目）的颗粒并称重（$W_{过筛后}$），然后计算成型率，成型率（%）＝$W_{过筛后}/W_{过筛前}$×100%。（3）D_a：取上述合格颗粒5.0 g（W），缓慢倒入25 mL量筒中，读取颗粒体积（V_0），计算D_a，具体公式为$D_a=W/V_0$。（4）D_c：将上述在量筒中待测的颗粒以2 s/次的频率上下重复振摇200次，读取颗粒体积（V_1），计算D_c，具体公式为$D_c=W/V_1$。（5）IH：具体公式为$IH=D_c/D_a$。（6）I_e：具体公式为$I_e=(D_c-D_a)/(D_c\times D_a)$。（7）$\alpha$：参考文献[4]，采用固定漏斗法进行测定。取半径（r）为3.2 cm的表面皿放置于水平的桌面上，且中心与上方漏斗呈垂直状态，将“（2）”项下的颗粒缓慢倒入漏斗使其自然流下，当漏斗下方颗粒与表面皿边缘重合时，测定锥体高度（h），并计算α，具体公式为$\alpha=\arctan(h/r)$。（8）$I\theta$：将“（2）”项下的合格颗粒按顺序分别过二、三、四、七、八、九号筛，振荡5 min，分别记录每个筛网截留的颗粒质量。取平均孔径分别为0.603、0.303、0.188、0.108、0.083 mm的筛网截留的颗粒，并计算$I\theta$，具体公式参考文献[5]。（9）H：参考文献[6]，将称量瓶（盖打开）置于室温下、相对湿度为75%、底部盛有过饱和NaCl溶液的干燥器中平衡24 h，取“（2）”项下的颗粒2 g（W_1）置于平衡后的扁平称量瓶（盖打开）中，平铺使厚度约为2 mm，吸湿平衡待其质量不变，称定质量（W_2），并计算H，具体公式为$H=(W_2-W_1)/W_1$。（10）溶化率：参考文献[7]，取“（2）”项下的颗粒5 g（$W_{总}$），置于干燥恒重的50 mL离心管中，加100 mL热水在振荡器上振摇5 min，4 000 r/min离心15 min，弃去上清液，在干燥箱中于65 ℃下烘干至恒重，称定质量（$W_{残渣}$），计算溶化率，具体公式为溶化率（%）＝$(W_{总}-W_{残渣})/W_{总}$。（11）HR：按2020年版《中国药典》（四部）通则“0832”第三法“减压干燥法”[3]，取“（2）”项下合格颗粒测定其含水量。

2.4 熵权法客观赋权

熵权法客观赋权降低了主观赋权的人为影响，通过对辅料种类、药辅比、润湿剂用量、干燥温度、干燥时间等客观存在的不确定性数据进行整合，来表征复杂的原始数据的信息量[8-9]，具体步骤为：

（1）建立原始数据矩阵：现有m个样本、n个评价指标，原始数据矩阵$R=(X_{ij})_{m\times n}$，以总黄酮保留率（Y_1）、吸湿率（Y_2）、溶化率（Y_3）、α（Y_4）和成型率（Y_5）为评价指标，建立原始数据矩阵R。X_{ij}表示第i个样本的第j个指标的测量值。

（2）将原始数据转化为概率矩阵：根据“公式（1）”将原始数据矩阵R转化为概率矩阵P，P_{ij}表示在第j个指标下第i个样本的概率。

$$P_{ij}=X_{ij}/\sum_{i=1}^{m}X_{ij} \quad \cdots\cdots (1)$$

（3）计算各指标的信息熵和权重系数：根据“公式（2）”求得各指标的信息熵（H_j）依次为0.99、0.98、0.98、

0.97、0.98，H_j越小代表该指标数据的离散程度越高，所提供的信息量就越大，按“公式（3）”求得各指标的权重系数（W_j）依次为0.13、0.23、0.16、0.30、0.18。

$$H_j=-k\sum_{i=1}^{m}P_i j\ln P_{ij},\ k=1/\ln m \cdots\cdots (2)$$

$$W_j=(1-H_j)/\sum_{j=1}^{n}(1-H_j) \cdots\cdots (3)$$

（4）综合评分的计算：综合评分为各指标归一化值与相应指标权重系数（W_j）乘积的和。

2.5 双叶枇杷颗粒成型工艺的单因素实验

本研究考察了辅料种类（可溶性淀粉、微晶纤维素、甲基纤维素、麦芽糊精、可溶性淀粉+麦芽糊精、可溶性淀粉+甘露醇、麦芽糊精+甘露醇、可溶性淀粉+麦芽糊精+甘露醇等）、药辅比（1∶0.5、1∶0.8、1∶1.0、1∶1.2、1∶1.5，*m*/*m*）、润湿剂（乙醇）质量分数（80%、85%、90%、95%、100%）、润湿剂用量（占药和辅料总量的26%、30%、34%、38%、42%）、干燥温度（45、55、65、75、85 ℃）、干燥时间（10、20、30、40、50、60 min）等的影响，通过信息熵客观赋权法进行赋权和综合评分的计算，最后优选辅料种类为可溶性淀粉+麦芽糊精+甘露醇（质量比为1∶1∶1）、药辅比为1∶1、润湿剂质量分数为95%、润湿剂用量为药和辅料总量的38%、干燥温度为65 ℃、干燥时间为30 min。

2.6 Box-Behnken响应面实验设计优化成型工艺参数

2.6.1 实验设计

根据单因素实验结果，进行Box-Behnken响应面实验设计，固定辅料为可溶性淀粉+麦芽糊精+甘露醇，润湿剂（乙醇）质量分数为95%，以综合评分为响应值，考察药辅比（X_1）、润湿剂用量（X_2）、干燥温度（X_3）、干燥时间（X_4）对双叶枇杷颗粒成型工艺的影响。具体因素与水平见表1，实验设计及评价结果见表2。

表1 因素与水平表

水平	X_1	X_2/%	X_3/℃	X_4/min
−1	1∶0.5	34	55	20
0	1∶1.0	38	65	30
1	1∶1.5	42	75	40

2.6.2 模型建立及显著性分析

采用Design-Expert 12.0.3.0软件对上述综合评分数据进行多元回归和二项式分析，建立综合评分对X_1、X_2、X_3、X_4的二次回归模型方程，得综合评分（Y）=0.865 4−0.080 1X_1+0.016 7X_2−0.000 6X_3−0.002 4X_4+0.129 7X_1X_2+0.074 6X_1X_3−0.041 7X_1X_4+0.128 5X_2X_3−0.021 7X_2X_4+0.139 5X_3X_4−0.160 2X_1^2−0.218 0X_2^2−0.087 3X_3^2−0.124 7X_4^2，方差分析结果见表3。结果显示，拟合模型F=6.880，P=0.000 4；失拟项F=5.230，P=0.062 5（P>0.05）。这表明所建模型可靠，可用于工艺影响因素的预测与优化。其中，一次项X_1，交互项X_1X_2、X_2X_3、X_3X_4，二次项X_1^2、X_2^2、X_3^2、X_4^2对成型工艺具有显著影响（P<0.05），其他项影响不显著。由此可知，4个因素对双叶枇杷颗粒成型工艺影响程度依次为X_1>X_2>X_4>X_3。

表2 Box-Behnken响应面实验设计及评价结果

序号	X_1	X_2/%	X_3/℃	X_4/min	Y_1/%	Y_2/%	Y_3/%	Y_4/°	Y_5/%	综合评分/分
1	1∶1.0	38	55	40	83.38	12.48	88.24	23.23	90.19	0.533 0
2	1∶1.0	38	75	20	80.65	15.61	89.37	23.05	92.50	0.469 6
3	1∶1.0	42	55	30	86.84	15.01	92.13	23.37	94.33	0.543 1
4	1∶1.0	38	65	30	94.86	11.22	93.97	22.85	95.36	0.843 9
5	1∶1.0	34	55	30	93.29	9.41	95.66	23.63	93.75	0.790 0
6	1∶1.0	38	65	30	93.25	9.86	95.36	22.66	96.21	0.939 6
7	1∶1.0	38	65	30	92.33	10.28	94.05	23.13	95.80	0.830 4
8	1∶1.0	38	65	30	94.97	10.73	94.63	23.04	95.17	0.841 3
9	1∶0.5	38	65	40	91.50	11.57	96.04	23.19	92.00	0.741 6
10	1∶0.5	38	55	30	96.67	14.94	94.43	23.01	94.91	0.693 4
11	1∶0.5	34	65	30	84.02	11.34	93.20	23.15	89.69	0.644 0
12	1∶0.5	38	75	30	88.81	15.44	97.03	23.32	91.71	0.570 4
13	1∶1.5	38	55	30	81.79	15.34	86.25	23.26	92.97	0.425 6
14	1∶0.5	38	65	20	89.02	12.43	95.34	23.11	92.38	0.702 2
15	1∶1.0	34	65	20	91.32	14.46	94.16	23.59	89.43	0.519 0
16	1∶1.0	38	65	30	95.61	10.61	94.39	22.95	96.09	0.872 0
17	1∶1.0	38	55	20	81.14	9.70	91.89	23.39	92.97	0.681 5
18	1∶1.0	34	75	30	81.06	12.77	87.25	23.77	91.44	0.436 2
19	1∶1.5	38	75	30	84.04	14.20	93.87	23.25	94.86	0.601 1
20	1∶1.0	42	65	40	85.97	14.05	93.07	23.92	85.80	0.392 3
21	1∶1.5	42	65	30	75.26	14.93	93.52	22.93	95.19	0.564 8
22	1∶1.0	38	75	40	89.09	9.97	93.67	22.67	95.57	0.879 2
23	1∶1.0	42	75	30	86.30	13.52	90.71	22.68	96.37	0.703 2
24	1∶1.5	34	65	30	75.42	10.56	84.16	24.76	82.75	0.189 1
25	1∶0.5	42	65	30	79.86	14.68	90.63	23.02	91.16	0.500 8
26	1∶1.0	42	65	20	87.63	13.80	84.99	23.12	93.91	0.536 5
27	1∶1.5	38	65	40	86.76	13.21	91.33	23.50	87.63	0.491 5
28	1∶1.0	34	65	40	88.83	13.69	92.29	23.77	87.77	0.461 8
29	1∶1.5	38	65	20	86.43	9.88	91.50	23.44	87.25	0.618 9

表3 Box-Behnken响应面实验设计的方差分析结果

来源	离差平方和	自由度	均方差	F值	P	显著性
模型	0.757 2	14	0.054 1	6.880	0.000 4	显著
X_1	0.077 0	1	0.077 0	9.800	0.007 4	显著
X_2	0.003 4	1	0.003 4	0.427	0.524 2	不显著
X_3	3.967×10^{-6}	1	3.967×10^{-6}	0.001	0.982 4	不显著
X_4	0.000 1	1	0.000 1	0.009	0.927 9	不显著
X_1X_2	0.067 3	1	0.067 3	8.570	0.011 0	显著
X_1X_3	0.022 3	1	0.022 3	2.830	0.114 4	不显著
X_1X_4	0.007 0	1	0.007 0	0.885	0.362 8	不显著
X_2X_3	0.066 0	1	0.066 0	8.400	0.011 7	显著
X_2X_4	0.001 9	1	0.001 9	0.241	0.631 2	不显著
X_3X_4	0.077 9	1	0.077 9	9.910	0.007 1	显著
X_1^2	0.166 4	1	0.166 4	21.170	0.000 4	显著
X_2^2	0.308 2	1	0.308 2	39.220	<0.00 01	显著
X_3^2	0.049 4	1	0.049 4	6.290	0.025 1	显著
X_4^2	0.100 9	1	0.100 9	12.840	0.003 0	显著
残差	0.110 0	14	0.007 9			
失拟项	0.102 2	10	0.010 2	5.230	0.062 5	不显著
误差	0.007 8	4	0.002 0			
总离差	0.867 3	28				

2.6.3 响应面交互作用影响

根据回归方程绘制响应面图和其投影的等高线图，投影形状由圆趋向椭圆并依次降低则表示交互作用由弱变强，具体见图1。由图1可知，X_1X_2、X_2X_3、X_3X_4趋向椭圆，交互作用强弱依次为X_3X_4>X_1X_2>X_2X_3。该结果表明，药辅比与95%乙醇用量、干燥温度与干燥时间的交

互作用明显；其余各交互组未趋向椭圆，交互作用不明显。预测的最优成型工艺为药辅比为1∶0.77、润湿剂用量为37%、干燥温度为59.38 ℃、干燥时间为27.74 min，综合评分为0.881 9分。

2.6.4　成型工艺参数验证

为便于实际操作并结合实际生产条件，将成型工艺参数调整为药辅比1∶0.8、润湿剂（95%乙醇）用量37%、干燥温度59 ℃、干燥时间28 min。按上述最优条件制备10批（编号S1～S10）双叶枇杷颗粒，取其中3批进行验证实验。结果显示，验证实验的平均综合得分为0.879 6分，与模型预测值（0.881 9分）的RSD为1.97%（n=3），可见所建立的模型可用于双叶枇杷颗粒成型工艺优选，模型准确可靠，成型工艺重现性好。

2.7　双叶枇杷颗粒的物理指纹图谱分析

2.7.1　物理质量指标转换

取10批双叶枇杷颗粒，测定其8个二级物理指标，将测量值进行标准化转换，转换方法参考文献[10—11]，选择5个批次样品（S1～S5）进行转换结果展示，见表4。

2.7.2　物理指纹图谱的建立及相似度分析

以“2.7.1”项下测量值标准化转换结果绘制雷达图，展示各批次双叶枇杷颗粒的物理指纹图谱，并以二级物理指标标准值的平均值绘制雷达图，作为双叶枇杷颗粒的对照物理指纹图谱，结果见图2。进一步采用夹角余弦法对10批双叶枇杷颗粒的物理指纹图谱及其均值进

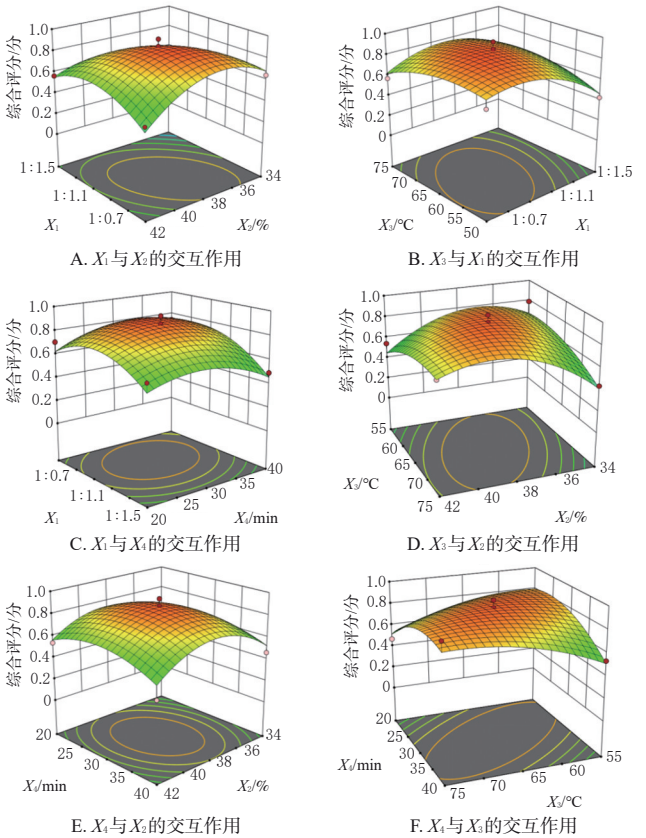


图1　交互作用对成型工艺综合评分影响的响应面图和等高线图

表4　物理指纹图谱测定指标的转换结果（部分）

二级物理指标	S1		S2		S3		S4		S5	
	测量值	转换值	测量值	转换值	测量值	转换值	测量值	转换值	测量值	转换值
$I\theta$	0.008 0±0.000 2	3.75±0.09	0.007 0±0.000 2	3.72±0.10	0.008 0±0.000 2	3.76±0.10	0.008 0±0.000 1	3.75±0.05	0.008 0±0.000 3	3.82±0.13
HR	2.82±0.12	7.18±0.12	2.79±0.04	7.21±0.04	2.82±0.03	7.18±0.03	2.78±0.05	7.22±0.05	2.82±0.05	7.18±0.05
H	9.99±0.03	5.01±0.01	10.30±0.08	4.99±0.04	9.96±0.07	5.02±0.03	9.91±0.05	5.04±0.02	10.04±0.08	4.98±0.04
IH	1.43±0.01	7.83±0.03	1.41±0.03	7.94±0.16	1.43±0.04	7.86±0.18	1.42±0.01	7.92±0.05	1.44±0.03	7.78±0.14
α	22.67±0.03	5.47±0.01	22.57±0.10	5.49±0.02	22.54±0.13	5.49±0.03	22.73±0.06	5.45±0.01	22.74±0.10	5.45±0.02
D_a	0.356±0.003	3.56±0.03	0.359±0.005	3.59±0.05	0.360±0.004	3.60±0.04	0.361±0.003	3.61±0.03	0.357±0.04	3.57±0.04
D_c	0.511±0.003	5.11±0.03	0.507±0.005	5.07±0.05	0.514±0.007	5.14±0.07	0.511±0.004	5.11±0.04	0.515±0.005	5.15±0.05
I_e	0.85±0.01	2.84±0.05	0.81±0.05	2.70±0.18	0.83±0.06	2.77±0.19	0.82±0.02	2.72±0.06	0.86±0.05	2.87±0.16

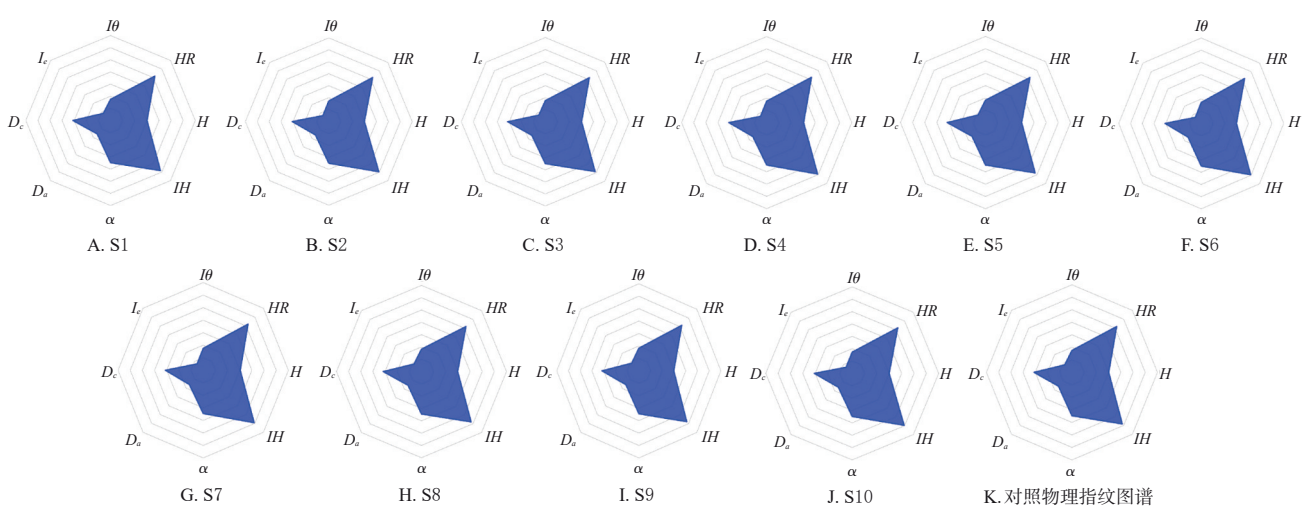


图2　10批双叶枇杷颗粒的物理指纹图谱

行相似度分析，结果发现，10批双叶枇杷颗粒的物理指纹图谱与对照物理指纹图谱的相似度均在0.99以上，表明该颗粒的物理性状稳定、可控。

3 讨论

本研究基于QbD理念，以总黄酮保留率、成型率、H、α等为评价指标，采用熵权法结合Box-Behnken响应面设计优化双叶枇杷颗粒的成型工艺。单因素实验时，笔者对辅料种类、药辅比、润湿剂（乙醇）质量分数及用量、干燥温度和干燥时间进行了考察，确定辅料为可溶性淀粉+麦芽糊精+甘露醇，润湿剂（乙醇）质量分数为95%。进一步采用Box-Behnken响应面实验设计优化药辅比、润湿剂用量、干燥温度、干燥时间。结果显示，最优成型工艺为药辅比1∶0.8，95%乙醇用量37%，干燥温度59 ℃，干燥时间28 min。

中药颗粒物理指纹图谱是对颗粒物理属性更深层次的挖掘，通常基于均一性、稳定性、流动性、堆积性等4个一级物理指标（对应的二级物理指标为$I\theta$、HR、H、IH、α、D_a、D_c、I_e）建立指级图谱，并与实际生产工艺相结合用于评价不同批次的颗粒质量，是基于QbD理念更深层次的表征。结果显示，10批双叶枇杷颗粒的物理指纹图谱与对照物理指纹图谱的相似度均在0.99以上。

综上所述，本研究所优化的成型工艺稳定可行，以此工艺制得的双叶枇杷颗粒的物理性状稳定、可控。

参考文献

[1] 王逸飞，朱振宇，吴志生，等. QbD理念的中药缓控释制剂的设计与研发研究[J]. 中国中药杂志，2019，44(20)：4317-4321.
WANG Y F，ZHU Z Y，WU Z S，et al. Research on the design and development of sustained and controlled release preparations of traditional Chinese medicine based on QbD concept[J]. China J Chin Mater Med，2019，44(20)：4317-4321.

[2] 马天翔，顾志荣，许爱霞，等. 基于OPLS结合熵权TOPSIS法对不同产地锁阳的鉴别与综合质量评价[J]. 中草药，2020，51(12)：3284-3291.
MA T X，GU Z R，XU A X，et al. Identification and comprehensive quality evaluation of *Cynomorium songaricum* in different producing areas based on OPLS combined with entropy weight TOPSIS method[J]. Chin Tradit Herb Drugs，2020，51(12)：3284-3291.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：145-146.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese pharmacopoeia：volume Ⅳ[M]. 2020 edition. Beijing：China Medical Science and Technology Press，2020：145-146.

[4] 刘本涛，梁旭华，赵艳艳，等. 无糖型银花感冒颗粒的成型工艺[J]. 医药导报，2020，39(2)：202-207.
LIU B T，LIANG X H，ZHAO Y Y，et al. Molding process of sugarless Yinhua ganmao granules[J]. Her Med，2020，39(2)：202-207.

[5] 王晴，徐冰，王芬，等. 桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性预测建模研究[J]. 中国中药杂志，2020，45(2)：242-249.
WANG Q，XU B，WANG F，et al. Study on prediction modeling of hygroscopicity of Guizhi fuling capsule contents[J]. China J Chin Mater Med，2020，45(2)：242-249.

[6] 李素丽，玄敏，杨涛，等. 鹿红方颗粒制备工艺优化及其质量评价[J]. 中成药，2023，45(8)：2477-2483.
LI S L，XUAN M，YANG T，et al. Optimization of preparation process and quality evaluation for Luhong recipe granules[J]. Chin Tradit Pat Med，2023，45(8)：2477-2483.

[7] 闫治攀，王雪梅，毕映燕，等. 消肿止痛颗粒的制备[J]. 中成药，2020，42(7)：1692-1697.
YAN Z P，WANG X M，BI Y Y，et al. Preparation of Xiaozhong zhitong granules[J]. Chin Tradit Pat Med，2020，42(7)：1692-1697.

[8] 马天翔，马转霞，许爱霞，等. 消风止痒颗粒成型工艺的优化[J]. 中成药，2021，43(8)：2161-2164.
MA T X，MA Z X，XU A X，et al. Optimization of molding technology of Xiaofeng zhiyang granules[J]. Chin Tradit Pat Med，2021，43(8)：2161-2164.

[9] 夏提古丽·塔西买买提，赵媛，刘艺，等. 熵权法-层次分析法结合Box-Behnken响应面法优化雪莲益肾方的提取工艺[J]. 中国药房，2023，34(15)：1858-1862.
Xiatiguli·Taximaimaiti，ZHAO Y，LIU Y，et al. Optimization of the extraction process for Xuelian yishen formula by the combination of entropy weight method-analytic hierarchy process with Box-Behnken response surface methodology[J]. China Pharm，2023，34(15)：1858-1862.

[10] 汪盛华，闫明，徐芳芳，等. 基于物料粉体学性质对5种制剂品种颗粒溶化性的相关性研究[J]. 中草药，2022，53(22)：7082-7090.
WANG S H，YAN M，XU F F，et al. Study on correlation of particle solubility of five kinds of preparation based on material powder science[J]. Chin Tradit Herb Drugs，2022，53(22)：7082-7090.

[11] 李鹏程，刘涛，张文文，等. 基于QbD理念的黄槐片制备工艺及物理指纹图谱研究[J]. 中草药，2018，49(7)：1576-1582.
LI P C，LIU T，ZHANG W W，et al. Study on preparation technology and physical fingerprint of Huanghuai tablets based on quality by design[J]. Chin Tradit Herb Drugs，2018，49(7)：1576-1582.

（收稿日期：2023-04-21　修回日期：2023-09-07）
（编辑：唐晓莲）