

## 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

毕映燕, 李俊江, 李季文, 闫志攀, 张志瑞, 李喜香\*

甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** **目的** 基于质量源于设计 (QbD) 理念对祛寒逐风颗粒的制备工艺进行研究, 并对颗粒剂进行物理指纹图谱评价。**方法** 以干浸膏粉为主药, 选取成型率、休止角、吸湿率、溶化率为评价指标, 采用 Box-Behnken 设计-响应面法优选工艺参数, 运用 D-最优混料设计优选辅料种类。以二级物理指标相对均齐度指数、松密度、振实密度、水分、吸湿率、豪斯纳比、休止角为评价指标, 建立物理指纹图谱, 评价不同批次颗粒剂质量的一致性。**结果** 祛寒逐风颗粒的制备工艺为以可溶性淀粉-糊精 (3:2) 为辅料, 药辅比 1:2, 30 mL 80%乙醇为润湿剂。5 批颗粒的物理指纹图谱相似度大于 0.99。**结论** 祛寒逐风颗粒制备工艺稳定可行, 物理指纹图谱科学合理, 为中药制剂制备工艺研究提供新的方向。

**关键词:** 祛寒逐风颗粒; 质量源于设计; Box-Behnken 设计-响应面法; D-最优混料设计; 物理指纹图谱; 相对均齐度指数; 松密度; 振实密度; 水分; 吸湿率; 豪斯纳比; 休止角; 质量一致性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)19-5891-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.012

## Study on preparation technology and physical fingerprint of Quhan Zhufeng Granules based on quality by design

BI Ying-yan, LI Jun-jiang, LI Ji-wen, YAN Zhi-pan, ZHANG Zhi-rui, LI Xi-xiang

Gansu Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

**Abstract: Objective** To study the prescription and preparation technology of Quhan Zhufeng Granules (QZG, 祛寒逐风颗粒) and evaluate its physical fingerprint based on quality by design. **Methods** Using dry extract powder as the main component. The evaluation indicators were granule molding ratio, dissolubility, hygroscopicity and angle of repose. The Box-Behnken design response surface method was used to investigate the particle forming process parameters and the D-optimal mixture design was used to investigate the type of excipients. The physical fingerprint of granules was constructed by relative homogeneity index, bulk density, tap density, moisture, hygroscopicity, hausner ratio and angle of repose. **Results** The optimum conditions were as follows: Using soluble starch and dextrin (3:2) as the compound excipient, the dosage ratio of dry extract powder to compound excipient was 1:2, the amount of wetting agent (80% ethanol) was 30 mL. The similarity of the physical fingerprint of five batches of QZG was higher than 0.99. **Conclusion** The preparation process of QZG was stable and feasible, and the physical fingerprint was scientific and reasonable, which provides a new direction for the preparation process of traditional Chinese medicine preparations.

**Key words:** Quhan Zhufeng Granules; quality by design; Box-Behnken design; D-optimal mixture design; physical fingerprint; relative homogeneity index; bulk density; tap density; moisture; hygroscopicity; hausner ratio; angle of repose; quality consistency

祛寒逐风方由我院张延昌主任医师在武威汉代医简中“伤寒逐风方”的基础上加减化裁而来, 主要由威灵仙、黑附片、制川乌、花椒等药物组成。具有温经活络、除湿消肿、活血止痛、益肾强筋的功

效, 临床上主要用于治疗颈椎病等风寒湿痹之证<sup>[1-3]</sup>。祛寒逐风方以合剂应用于临床, 但其存储、携带不便、口味不佳、患者顺应性差<sup>[2]</sup>。颗粒剂服用携带方便、溶化性好易于吸收, 生物利用度高, 载药量大,

收稿日期: 2021-02-25

基金项目: 2015 年度中医药行业科研专项 (201507001-06); 甘肃省中医药科研项目 (GZK-2019-1)

作者简介: 毕映燕 (1984—), 硕士, 主管药师, 从事中药质量控制。E-mail: mediumhao@163.com

\*通信作者: 李喜香 (1968—), 硕士, 主任药师, 从事中药制剂二次开发及中药新剂型研究。E-mail: lixixiang929@163.com

可保持合剂原有的疗效, 保证其物质基础一致, 满足临床需要, 将其剂型改进为颗粒剂<sup>[4]</sup>。

质量源于设计 (quality by design, QbD) 重在强调原料、工艺、成品质量之间的关系<sup>[5-7]</sup>, 注重于对源头、过程的控制, 将药品质量控制从成品检验移至前期工艺设计、生产过程当中, 从设计层次保证药品质量<sup>[8]</sup>。本实验通过 Box-Behnken 响应面法、D-最优混料设计优选祛寒逐风颗粒 (Quhan Zhufeng Granules, QZG) 的最佳成型工艺, 并采用物理指纹图谱对 QZG 的物理特性进行评价, 为中药颗粒剂的工艺研究及质量一致性评价提供参考。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

125SM 型电子天平, 德国 Satorius 公司; 药典筛, 1~9 号, 浙江上虞华丰五金仪器有限公司; DHG-9620A 电热干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司; YK-160 旋转式制粒机, 天水华园制药设备有效公司; RHP-500 多功能粉碎机, 艾克斯机械设备有限公司; DZF-300 真空干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司。

### 1.2 材料

QZG 干浸膏粉, 甘肃省中医院科研制剂中心自制; 可溶性淀粉 (批号 20170520)、糊精 (批号 006001)、乳糖 (批号 20160302)、蔗糖 (批号 20190905) 均购于兰州普生药品有限责任公司, 符合药用辅料标准。乙醇, 批号 20170113, 购于兰州凯飞消毒科技有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 颗粒制备

将干浸膏粉过 80 目筛, 取适量与辅料混匀, 加润湿剂润湿, 制软材, 制粒, 50 °C 以下干燥 1 h, 整粒, 包装, 即得。

### 2.2 指标测定方法

**2.2.1 成型率测定** 取整粒后颗粒称定质量, 为颗粒总质量; 收集通过一号筛和不能过五号筛的颗粒称定质量, 为合格颗粒, 计算成型率。

颗粒成型率 = 合格颗粒质量 / 颗粒总质量

**2.2.2 休止角 ( $\alpha$ ) 测定** 休止角大小与颗粒流动性的大小有关, 其测定方式采用固定漏斗法, 将 3 只漏斗串联, 固定于水平放置的坐标纸上方 2 cm 处, 将合格颗粒自漏斗上端缓缓加入, 直到颗粒流下所形成的圆锥尖端接触到漏斗口为止, 测量圆锥体底部半径 ( $r$ ) 及高度 ( $h$ ),  $\tan\alpha = h/r$ , 计算  $\alpha$  值。

**2.2.3 溶化率测定** 取合格颗粒 10 g, 加热水 200 mL, 搅拌 5 min, 离心 5 min, 取 20 mL 上清液, 置恒定质量蒸发皿中, 水浴蒸干, 60 °C 真空干燥至恒定质量, 称定质量, 计算溶化率。

溶化率 = 溶化颗粒质量 / 颗粒质量

**2.2.4 吸湿率测定** 取干燥置恒定质量的称量瓶, 置 NaCl 过饱和溶液的干燥器中, 饱和 24 h。取合格颗粒 2 g, 平铺于饱和称量瓶中, 恒温恒湿 (25 °C, 相对湿度 75%) 条件下, 吸湿至质量不变时, 称定质量, 计算吸湿率。

吸湿率 = (颗粒吸湿后质量 - 颗粒吸湿前质量) / 颗粒吸湿前质量

**2.2.5 水分测定** 采用快速水分测定法。选取合格的颗粒 5 g, 置水分快速测定仪中, 105 °C 下加热 30 min。

**2.2.6 松密度** 取合格颗粒 10 g, 置 50 mL 量筒中, 轻摇至表面平整, 记录体积, 计算松密度。

松密度 = 颗粒质量 / 体积

**2.2.7 振实密度** 取合格颗粒 10 g, 置 50 mL 量筒中, 上下震荡至体积不再减少, 记录体积, 计算振实密度。

振实密度 = 颗粒质量 / 体积

**2.2.8 豪斯纳比** 振实密度与松密度之比。

**2.2.9 相对均匀度指数** 将整粒后颗粒依次通过二、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 的筛网截留的颗粒质量, 计算相对均匀度指数。

相对均匀度指数 =  $F_m / [100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + \dots + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}]$ <sup>[7-9]</sup>

## 2.3 Box-Behnken 试验设计优化工艺参数

**2.3.1 实验设计与结果** 根据预试验结果, 药辅比、润湿剂中乙醇体积分数、润湿剂用量为颗粒成型工艺中关键参数, 因此, 选用 Box-Behnken 试验设计, 以成型率 ( $Y_1$ )、吸湿率 ( $Y_2$ )、休止角 ( $Y_3$ )、溶化率 ( $Y_4$ ) 为评价指标, 药辅比 ( $X_1$ )、润湿剂中乙醇体积分数 ( $X_2$ )、润湿剂用量 ( $X_3$ ) 为考察因素, 优选成型工艺。实验设计因素与水平、方案与结果见表 1。

**2.3.2 试验结果分析** 以成型率、吸湿率、溶化率、休止角为评价指标, 将上述每个指标进行归一化处理, 计算 4 个指标归一值的几何平均数, 得到总评

表1 Box-Behnken 试验设计的因素与水平和方案与结果

Table 1 Factors with levels and protocols with results of Box-Behnken experimental design

实验号	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub> /%	X <sub>3</sub> /mL	Y <sub>1</sub> /%	Y <sub>2</sub> /%	Y <sub>3</sub> (°)	Y <sub>4</sub> /%	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	OD 值
1	1:1(-1)	75(-1)	30(0)	81.67	7.59	38.82	81.27	0.032 5	0.332 5	0.088 3	0.161 7	0.111 5
2	1:3(+1)	75	30	89.03	6.29	39.63	82.15	0.616 2	0.665 0	0.000 0	0.218 6	0.000 0
3	1:1	85(+1)	30	83.57	5.69	35.05	79.66	0.183 2	0.818 4	0.499 5	0.057 6	0.256 2
4	1:3	85	30	87.59	7.89	37.15	85.65	0.502 0	0.255 8	0.270 4	0.445 0	0.352 6
5	1:1	80(0)	15(-1)	81.36	5.98	38.88	83.50	0.007 9	0.744 2	0.081 8	0.306 0	0.110 2
6	1:3	80	15	82.82	7.80	38.18	80.94	0.123 7	0.278 8	0.158 1	0.140 4	0.166 3
7	1:1	80	45(+1)	85.60	8.89	30.53	94.23	0.344 2	0.000 0	0.992 4	1.000 0	0.000 0
8	1:3	80	45	88.26	8.62	37.74	91.35	0.555 1	0.069 1	0.206 1	0.813 7	0.283 2
9	1:2(0)	75	15	81.26	7.15	32.94	78.77	0.000 0	0.445 0	0.729 6	0.000 0	0.000 0
10	1:2	85	15	85.13	8.29	38.45	83.06	0.306 9	0.153 5	0.128 7	0.277 5	0.202 5
11	1:2	75	45	81.83	4.98	38.98	80.13	0.045 2	1.000 0	0.070 9	0.088 0	0.129 6
12	1:2	85	45	83.57	7.63	38.06	81.86	0.183 2	0.322 3	0.171 2	0.199 9	0.212 0
13	1:2	80	30	86.35	7.56	30.46	84.08	0.403 6	0.340 2	1.000 0	0.343 5	0.466 0
14	1:2	80	30	89.23	7.32	35.04	84.64	0.632 0	0.401 5	0.500 5	0.379 7	0.468 6
15	1:2	80	30	93.87	6.70	38.39	82.61	1.000 0	0.560 1	0.135 2	0.248 4	0.370 3
16	1:2	80	30	93.63	8.58	31.56	89.11	0.981 0	0.079 3	0.880 0	0.668 8	0.462 6
17	1:2	80	30	90.26	8.09	37.39	85.29	0.713 7	0.204 6	0.244 3	0.421 7	0.350 2

归一值 (OD) [9]。

$$OD=(d_1d_2\cdots d_k)^{1/k}$$

d 为指标归一化后数值, k 为指标数

其中, 颗粒成型工艺评价时成型率、溶化性数值越大越好, 吸湿率与休止角越小越好, 故采用 Hassan 方法进行数学转换求  $d_{\min}$  和  $d_{\max}$  [10]。

$$d_{\min}=(Y_{\max}-Y_i)/(Y_{\max}-Y_{\min})$$

$$d_{\max}=(Y_i-Y_{\min})/(Y_{\max}-Y_{\min})$$

各指标归一值及总评归一值计算结果见表 1。

采用 Design-Expert 8.0 软件对 OD 值进行效应面分析, 得到的拟合方程为  $OD=-33.13-0.43 X_1+0.80 X_2+0.069 X_3+0.010 39 X_1 X_2+3.79 \times 10^{-3} X_1 X_3-$

$4.00 \times 10^{-4} X_2 X_3-0.12 X_1^2-4.95 \times 10^{-3} X_2^2-7.28 \times 10^{-4} X_3^2$ ,  $R^2=0.912 0$  有较高的拟合度, 方差分析结果见表 2, 结果显示, 所建立的模型达到极显著水平 ( $P<0.01$ ), 失拟项不显著 ( $P=0.217 8$ ), 说明所建立的模型成立。 $X_2$  因素 ( $P<0.01$ ) 对 OD 值具有显著性影响, 3 个因素对 OD 值的影响为因素  $X_2>X_1>X_3$ 。

利用 Design-expert 8.0 软件作出相应的三维响应曲面图和等高线图, 如图 1 所示结果显示, OD 值随药辅比及乙醇体积分数的增加先增后减, 有极大值; OD 值随药辅比及乙醇用量的增加先增后减, 有极大值; OD 值随乙醇体积分数的增加先增后减, 有极大值; OD 值随乙醇体积分数的增加先增后减, 有极大值。

表2 Box-Behnken 试验设计方差分析

Table 2 Box-Behnken experimental design variance analysis

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性	方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	0.38	9	0.043	8.06	0.005 9	极显著	$X_1^2$	0.060	1	0.060	11.40	0.011 8	显著
$X_1$	0.013	1	0.013	2.48	0.159 4		$X_2^2$	0.064	1	0.064	12.15	0.010 2	显著
$X_2$	0.076	1	0.076	14.43	0.006 7	极显著	$X_3^2$	0.110	1	0.110	21.32	0.002 4	极显著
$X_3$	$2.66 \times 10^{-3}$	1	$2.66 \times 10^{-3}$	0.50	0.501 8		残差	0.037	7	$5.30 \times 10^{-3}$			
$X_1 X_2$	0.011	1	0.011	2.04	0.196 4		失拟项	0.024	3	$7.84 \times 10^{-3}$	2.31	0.217 8	不显著
$X_1 X_3$	0.013	1	0.013	2.43	0.162 8		纯误差	0.014	4	$3.39 \times 10^{-3}$			
$X_2 X_3$	$3.61 \times 10^{-3}$	1	$3.61 \times 10^{-3}$	0.68	0.436 7		总误差	0.420	16				

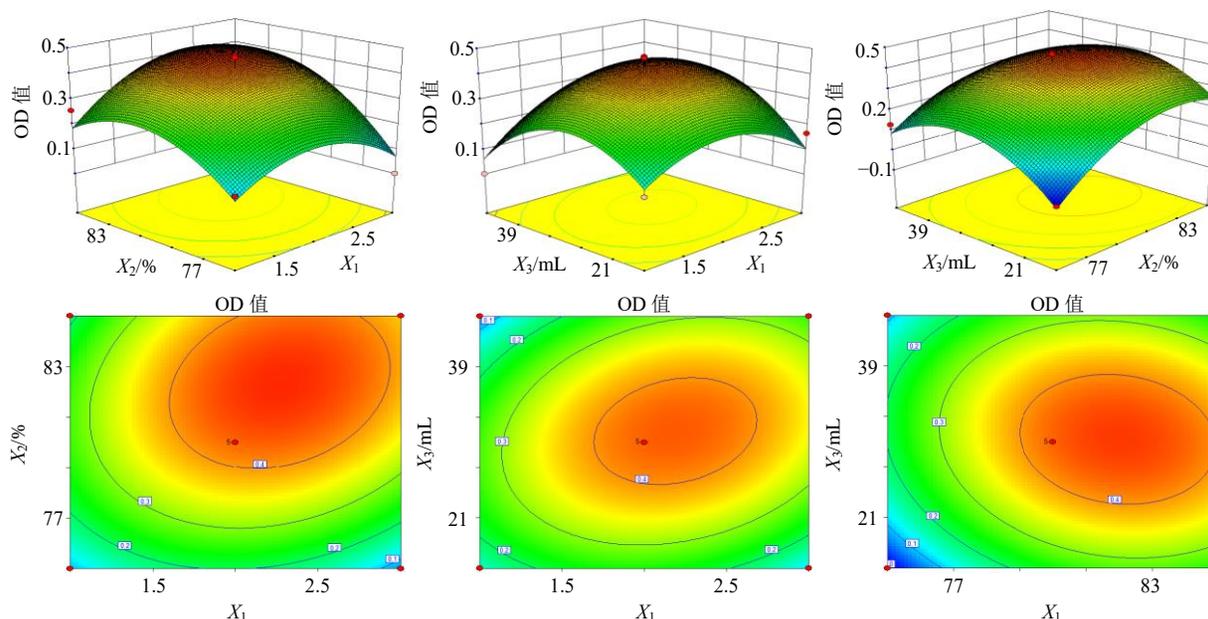


图1 各因素三维响应面图及等高线图

Fig. 1 Three-dimensional response surface and contour maps of each factors

加先增而后缓慢减少。依据各组等高线图可知, 3个因素之间的交互作用强弱依次为  $X_1X_3 > X_1X_2 > X_2X_3$ 。

**2.3.3 Box-Behnken 试验设计验证实验** 通过 Design-Expert 8.0 软件对 OD 所建立的二次回归方程进行求解, 得到最佳的工艺参数为  $X_1$  为 1:2.28,  $X_2$  为 82.24%,  $X_3$  为 30.95, OD 值为 0.451 6。结合生产成本及实际工作状况, 最终确定最佳成型工艺为药辅比为 1:2, 乙醇体积分数 80%, 乙醇用量为 30 mL。按照优选工艺进行验证实验, 结果见表 3, 验证实验平均 OD 值为 0.440 7, RSD 为 2.10%, 可见实测值与预测值偏差较小, 建立模型可用于 QZG

制备工艺参数优选。

**2.4 D-混料设计优选最佳辅料**

**2.4.1 辅料种类的考察** 按照最优成型工艺, 取干浸膏粉 50 g, 分别选用可溶性淀粉、乳糖、蔗糖、糊精 100 g 进行辅料筛选, 计算成型率、吸湿率、休止角、溶化率, 结果见表 4。可溶性淀粉作为辅料时, 成型性、流动性最佳, 缺点是吸湿性较强, 制粒后细粉较多。而糊精的耐湿性是最强的, 颗粒不均匀, 蔗糖成型性、流动性较好, 但吸湿性偏高。乳糖耐吸湿性好, 但作为颗粒辅料发生吸湿时会液化成半固体状<sup>[11]</sup>, 同时其成型率较低, 流动性差不易包装, 故选择可溶性淀粉、糊精、蔗糖进行进一

表3 Box-Behnken 试验设计验证实验结果

Table 3 Box-Behnken test design to verify experimental results

实验号	$Y_1/\%$	$Y_2/\%$	$Y_3/(\text{°})$	$Y_4/\%$	$d_1$	$d_2$	$d_3$	$d_4$	OD
1	90.38	8.25	31.85	84.77	0.723 2	0.163 7	0.848 4	0.388 1	0.444 3
2	90.23	8.13	32.35	83.59	0.711 3	0.194 4	0.793 9	0.311 8	0.430 1
3	90.11	7.95	32.86	83.75	0.701 8	0.240 4	0.738 3	0.322 1	0.447 6

表4 不同辅料制粒情况的比较

Table 4 Comparison of granulation of different excipients

处方号	辅料	成型率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	溶化率/%	情况描述
1	糊精	81.26	7.12	31.32	92.40	软材适宜、成型性好、棕黑色, 颗粒不均匀
2	可溶性淀粉	84.55	8.59	30.59	85.69	软材适宜, 成型性较好、棕黄色、烘干后易散、细粉多
3	乳糖	78.21	7.56	37.69	80.12	软材黏, 有结块, 成型性一般, 黄色, 颗粒硬度大
4	蔗糖	80.35	8.13	32.25	90.59	软材适宜, 易制粒, 成型性好, 棕黄色, 颗粒均匀

步筛选。

**2.4.2 D-最优混料设计** 采用 D-最优混料设计,以可溶性淀粉 ( $x_1$ )、糊精 ( $x_2$ )、蔗糖 ( $x_3$ ) 用量为考察因素,以颗粒成型率 ( $y_1$ )、溶化率 ( $y_2$ )、休止角 ( $y_3$ ) 和吸湿率 ( $y_4$ ) 为考察指标,对 3 种辅料的配比进行优化。因素水平见表 5,试验设计与结果见表 6。数据处理方式见“2.3.2”项。

采用 Design-Expert 8.0 软件对 OD 值进行分析,  $OD = -4.232 \times 10^{-3} x_1 - 0.019 x_2 - 0.018 x_3 + 6.351 \times 10^{-4} x_1 x_2 + 6.078 \times 10^{-3} x_1 x_3 + 2.014 \times 10^{-3} x_2 x_3 + 2.588 \times 10^{-5} x_1 x_2 x_3$ ,  $R^2 = 0.970 0$  有较高的拟合

度,方差分析结果见表 7,结果显示所建立的模型达到极显著水平 ( $P < 0.01$ ),失拟项不显著 ( $P = 0.160 4$ ),说明所建立的模型成立。D-最优混料设计

表 5 D-最优混料设计的因素及水平

Table 5 Factors and levels of D-optimal mixture design

因素	水平	
	下限	上限
$x_1/\%$	50	90
$x_2/\%$	0	50
$x_3/\%$	0	50
约束条件	$x_1 + x_2 + x_3 = 100$	

表 6 D-最优混料设计的因素与水平和试验安排及结果

Table 6 Experiment planning of D-optimal mixture design

实验号	$x_1/\%$	$x_2/\%$	$x_3/\%$	$y_1/\%$	$y_2/\%$	$y_3/(^\circ)$	$y_4/\%$	$d_1$	$d_2$	$d_3$	$d_4$	OD
1	90.0	10.0	0.0	90.06	8.18	30.53	89.96	0.000 0	0.451 3	0.523 5	0.285 7	0.000 0
2	90.0	10.0	0.0	90.15	7.56	29.21	89.32	0.023 7	1.000 0	1.000 0	0.000 0	0.000 0
3	69.8	30.2	0.0	90.96	8.13	29.54	90.24	0.237 5	0.495 6	0.880 9	0.410 7	0.454 2
4	69.8	30.2	0.0	91.07	8.12	29.25	90.34	0.266 5	0.504 4	0.985 6	0.455 4	0.495 6
5	50.0	50.0	0.0	90.87	8.22	30.64	91.56	0.213 7	0.415 9	0.483 8	1.000 0	0.455 4
6	50.0	50.0	0.0	91.47	8.06	31.40	90.60	0.372 0	0.557 5	0.209 4	0.571 4	0.396 9
7	59.1	39.4	1.4	93.85	8.18	31.43	90.10	1.000 0	0.451 3	0.198 6	0.348 2	0.420 3
8	77.5	11.3	11.3	92.54	7.96	31.83	90.38	0.654 4	0.646 0	0.054 2	0.473 2	0.322 6
9	50.0	36.3	13.7	90.29	7.75	31.98	89.59	0.060 7	0.831 9	0.000 0	0.120 5	0.000 0
10	63.9	22.1	14.0	92.35	8.55	30.59	90.50	0.604 2	0.123 9	0.501 8	0.526 8	0.375 1
11	75.4	0.0	24.6	90.85	8.10	30.12	90.13	0.208 4	0.522 1	0.671 5	0.361 6	0.403 2
12	75.4	0.0	24.6	90.78	8.15	30.24	89.79	0.190 0	0.477 9	0.628 2	0.209 4	0.330 6
13	50.0	24.5	25.5	92.59	8.69	31.55	91.26	0.667 5	0.000 0	0.155 2	0.866 1	0.000 0
14	58.7	8.1	33.2	92.32	8.03	31.38	90.15	0.596 3	0.584 1	0.216 6	0.370 5	0.408 9
15	50.0	0.0	50.0	93.12	8.30	30.35	89.75	0.807 4	0.345 1	0.588 4	0.192 0	0.421 2
16	50.0	0.0	50.0	93.63	8.58	31.56	89.11	0.981 0	0.079 3	0.880 0	0.668 8	0.462 6

表 7 D-最优混料设计方差分析

Table 7 D-optimal mixture design variance analysis

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.51	6	0.085	48.50	<0.000 1
$x_1 x_2$	0.094	1	0.094	53.55	<0.000 1
$x_1 x_3$	0.12	1	0.12	66.05	<0.000 1
$x_2 x_3$	0.22	1	0.22	128.40	<0.000 1
$x_1 x_2 x_3$	0.013	1	0.013	7.58	0.022 4
残差	0.016	9	$1.75 \times 10^{-3}$		
失拟项	0.011	4	$2.66 \times 10^{-3}$	2.61	0.160 4
纯误差	$5.10 \times 10^{-3}$	5	$1.02 \times 10^{-3}$		
总误差	0.53	15			

计 3D 响应面及等高线图见图 2。对所建立的二次回归方程进行求解,得到最佳的工艺参数为  $x_1$  为 61.898,  $x_2$  为 38.102,  $x_3$  为 0.00, OD 值为 0.499 0。结合生产成本及实际工作状况,最终确定最佳成型工艺为可溶性淀粉 60%,糊精 40%,蔗糖 0。

**2.4.3 制剂工艺设计验证** 按照筛选确定的最佳工艺,取干浸膏粉,加入 2 倍的混合辅料(可溶性淀粉-糊精 3:2),用 80%乙醇,30 mL 制软材,制粒,干燥,整粒,即得。根据优化工艺进行验证试验,验证结果见表 8。验证实验的平均 OD 值为 0.496 4, RSD 为 2.94%,可见实测值与预测值偏差较小,建立模型可用于 QZG 制备工艺参数优选。

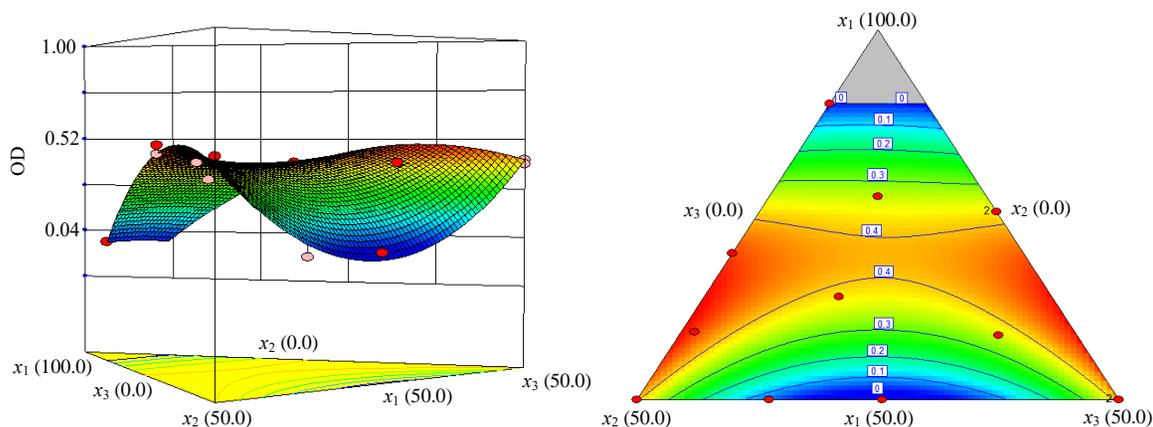


图2 D-最优混料设计3D响应面及等高线图

Fig. 2 Three-dimensional response surface and contour maps of D-optimal mixture design

表8 D-最优混料设计验证实验结果

Table 8 D-optimal mixture design to verify experimental results

实验号	y <sub>1</sub> /%	y <sub>2</sub> /%	y <sub>3</sub> / (°)	y <sub>4</sub> /%	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	OD
1	91.90	7.95	30.36	90.15	0.485 5	0.654 9	0.584 8	0.370 5	0.512 3
2	91.76	8.06	30.12	90.05	0.448 5	0.557 5	0.671 5	0.325 9	0.483 7
3	91.55	8.12	30.05	90.28	0.393 1	0.504 4	0.696 8	0.428 6	0.493 3

## 2.5 物理指纹图谱建立

**2.5.1 物理指标的确定及标准化转换** 选取颗粒均一性、堆积性、流动性、稳定性作为一级物理指标。另取相对均齐度指数、松密度、振实密度、水分、吸湿率、豪斯纳比、休止角为二级物理指标。测定不同批次颗粒二级物理指标，进行标准化转换。指标转换方法及结果见表9、10。

**2.5.2 物理指纹图谱的构建及相似度分析** 以二级指标绘制雷达图作为颗粒物理指纹图谱，二级指标的平均值绘制雷达图作为对照指纹图谱。采用SPSS 17.0软件，采用夹角余弦法比较不同批次间样品物理指纹图谱与对照指纹图谱的相似度，相似度越大，越接近1，表明颗粒的物理性质越相似，颗

粒质量越稳定。200201、200202、200303、200304、200405与对照指纹图谱比较相似度均大于0.99，5批颗粒的物理质量一致。物理指纹图谱见图3。

## 3 讨论

祛寒逐风方为中药复方，为保证与临床应用多年的合剂的物质基础一致，沿用原水提方式，其浸膏出膏率高，如改为其他剂型，服用剂量增大，改为颗粒剂可与原合剂服用剂量一致。中药颗粒剂常用制备中间体为浸膏及浸膏粉，中药浸膏为原料时所需加入辅料比例较高，增加服用剂量。为了减少QZG的服用剂量，选用的中间体为浸膏粉，但浸膏粉吸湿性强，直接干法制粒易结块，不利于大生产，故采用加入辅料，湿法制粒的方法对其进行工艺改

表9 指标的转换方法

Table 9 Conversion method of secondary indices

一级物理质量指标	二级物理质量指标	单位	取值范围 (x)	转换公式
均一性	相对均齐度指数		0~0.02	500 x
堆积性	松密度	g·mL <sup>-1</sup>	0~1	10 x
	振实密度	g·mL <sup>-1</sup>	0~1	10 x
稳定性	吸湿率	%	0~20	10-x/2
	水分	%	0~10	10-x
流动性	休止角	°	0~50	10-x/5
	豪纳斯比		1~3	(30-10 x)/2

表 10 二级物理指标测定结果  
Table 10 Determined values for secondary physical indices

二级指标	单位	批号				
		200201	200202	200303	200304	200405
相对均匀度指数	测定值/( $\times 10^{-3}$ )	5.3 $\pm$ 0.1	5.3 $\pm$ 0.2	5.3 $\pm$ 0.3	5.3 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 0.1
	转换后数值	2.65 $\pm$ 0.05	2.67 $\pm$ 0.08	2.67 $\pm$ 0.09	2.67 $\pm$ 0.06	2.58 $\pm$ 0.06
松密度	测定值/(g·mL <sup>-1</sup> )	0.441 $\pm$ 0.006	0.441 $\pm$ 0.011	0.435 $\pm$ 0.009	0.462 $\pm$ 0.006	0.455 $\pm$ 0.010
	转换后数值	4.41 $\pm$ 0.06	4.41 $\pm$ 0.11	4.35 $\pm$ 0.09	4.62 $\pm$ 0.06	4.55 $\pm$ 0.10
振实密度	测定值/(g·mL <sup>-1</sup> )	0.522 $\pm$ 0.008	0.561 $\pm$ 0.018	0.536 $\pm$ 0.008	0.595 $\pm$ 0.020	0.455 $\pm$ 0.015
	转换后数值	5.22 $\pm$ 0.08	5.61 $\pm$ 0.18	5.36 $\pm$ 0.08	5.95 $\pm$ 0.20	4.55 $\pm$ 0.15
吸湿率	测定值/%	7.84 $\pm$ 0.05	7.93 $\pm$ 0.04	7.96 $\pm$ 0.04	7.78 $\pm$ 0.04	7.85 $\pm$ 0.02
	转换后数值	6.08 $\pm$ 0.03	6.03 $\pm$ 0.02	6.02 $\pm$ 0.02	6.11 $\pm$ 0.01	6.08 $\pm$ 0.01
水分	测定值/%	1.50 $\pm$ 0.09	1.51 $\pm$ 0.04	1.50 $\pm$ 0.10	1.50 $\pm$ 0.10	1.47 $\pm$ 0.06
	转换后数值	8.50 $\pm$ 0.09	8.49 $\pm$ 0.04	8.50 $\pm$ 0.10	8.50 $\pm$ 0.10	8.53 $\pm$ 0.06
休止角	测定值/(°)	30.52 $\pm$ 0.47	30.23 $\pm$ 0.26	30.21 $\pm$ 0.33	30.60 $\pm$ 0.44	30.29 $\pm$ 0.17
	转换后数值	3.90 $\pm$ 0.09	3.95 $\pm$ 0.05	3.96 $\pm$ 0.07	3.88 $\pm$ 0.09	3.94 $\pm$ 0.03
豪纳斯比	测定值	1.18 $\pm$ 0.00	1.27 $\pm$ 0.07	1.23 $\pm$ 0.01	1.29 $\pm$ 0.03	1.19 $\pm$ 0.06
	转换后数值	9.09 $\pm$ 0.01	9.64 $\pm$ 0.36	8.84 $\pm$ 0.07	8.56 $\pm$ 0.13	9.05 $\pm$ 0.30

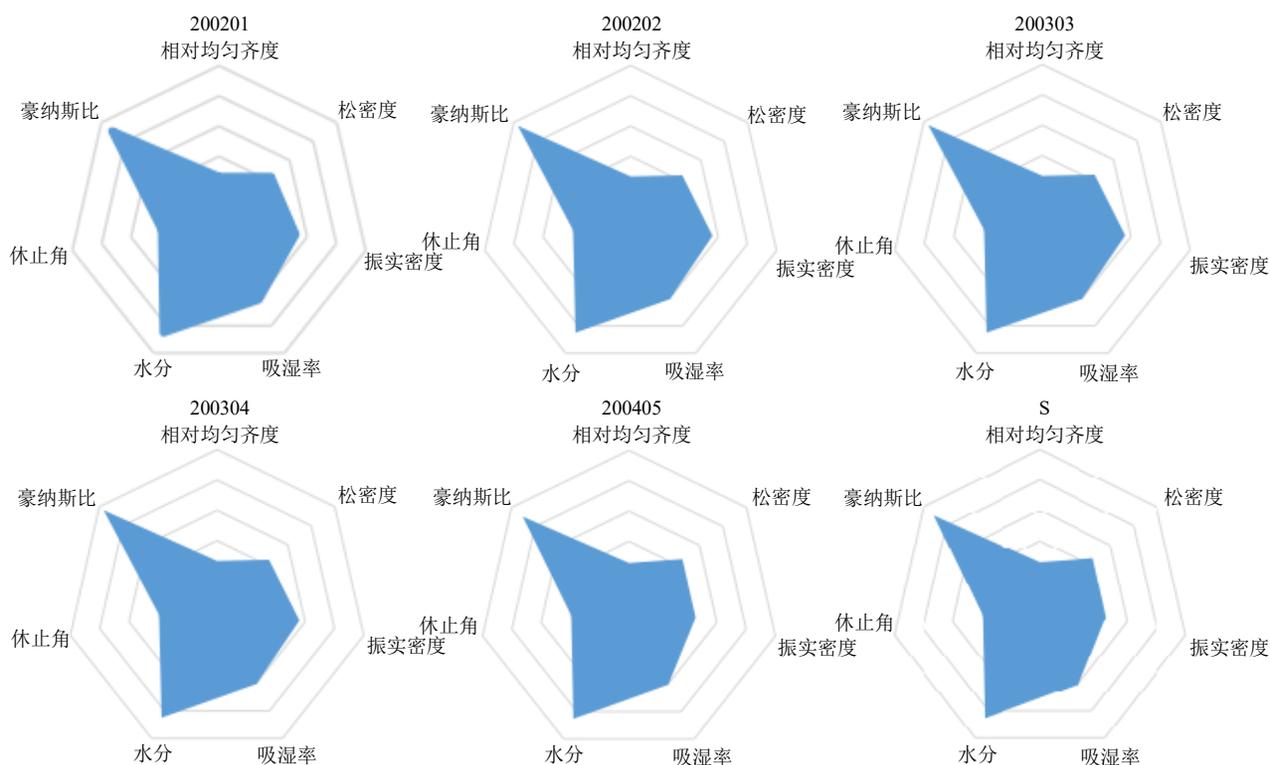


图 3 QZG 物理指纹图谱

Fig. 3 Physical fingerprint spectrum of QZG

进。湿法制粒中辅料的选择、润湿剂种类对颗粒成型工艺具有显著的影响。可溶性淀粉、蔗糖为颗粒剂常用辅料，由于成本低、显著的改善颗粒成型性、溶化性被广泛用于颗粒大工业生产。糊精由于其囊

化作用，可包裹吸湿性分子，显著改善吸湿性，被用于中药颗粒制备中<sup>[12-13]</sup>。

基于质量源于设计原理，为了获得均一稳定的生产工艺，提高产品质量，采用 Box-Behnken 响应

面法确定了最佳药辅比、润湿剂用量及浓度。采用D-最优混料设计对满足制粒工艺的可溶性淀粉、蔗糖、糊精辅料配比进行了筛选,确定了最佳辅料配比。D-最优混料设计目前已广泛应用于药品辅料及处方基质的筛选中,具有实验次数少、预测精度高、多目标同步优化的特点<sup>[14-15]</sup>。QZG的工艺改进,对医院制剂二次开发具有重要的意义及参考价值。

颗粒的物理属性是颗粒质量一致性评价的关键环节。物理指纹图谱是对颗粒的制剂学指标进行的客观评价,具有整体性的基本属性<sup>[16]</sup>。将相似度评价<sup>[17-18]</sup>、主成分分析<sup>[19]</sup>、聚类分析<sup>[20]</sup>等手段运用到物理指纹图谱的评价当中,可以多角度分析颗粒物理质量的一致性,为颗粒生产过程控制及颗粒成品的质量控制提供了新的思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 李喜香, 张志瑞, 毕映燕, 等. 祛寒逐风颗粒质量标准研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2): 53-58.
- [2] 张志瑞, 李喜香, 李盛华, 等. 祛寒逐风颗粒中挥发油提取工艺和包合工艺优化 [J]. 中国药房, 2019, 30(2): 192-196.
- [3] 谢兴文, 蒋国鹏, 李宁, 等. 祛寒逐风颗粒联合西药治疗寒湿痹阻型类风湿性关节炎的临床观察 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(3): 647-649.
- [4] 王文化, 葛少波, 张杰, 等. 中药颗粒剂的防潮措施 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(26): 174-176.
- [5] 陈泽麒, 赵芳, 袁玮, 等. 基于质量源于设计(QbD)理念研究参麦注射液醇提水沉工艺 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4433-4441.
- [6] 王永洁, 陈桢, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4123-4130.
- [7] Pan J J, He S Y, Shao J Y, *et al.* Critical pharmaceutical process identification considering chemical composition, biological activity, and batch-to-batch consistency: A case study of notoginseng total saponins [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 12(1): 29-35.
- [8] 徐玉玲, 谢敏, 梁悦, 等. 基于QbD理念优选川明参口含片的制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 14-19.
- [9] 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.
- [10] 李喜香, 刘效栓, 刘维忠, 等. 姜石肠炎康颗粒醇沉工艺的星点设计-效应面法优化 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(8): 1887-1891.
- [11] 李小芳, 舒予, 文怡静, 等. 芪连颗粒的吸湿性研究 [J]. 中成药, 2013, 35(12): 2746-2749.
- [12] 王光函, 姜鸿, 刘晶, 等. 基于多指标综合评分法优选化胃舒颗粒挥发油包合工艺 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1537-1541.
- [13] 王玉璧, 王玉秀, 郭蕾. 补肾益智颗粒成型工艺的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8): 1615-1616.
- [14] 刘红波, 徐思宁, 唐志书, 等. 秦七风湿方凝胶基质组分优化与体外评价 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10): 1233-1238.
- [15] 周欣, 康希, 唐丽婧, 等. D-最优混料设计制备川芎油微囊止痛凝胶膏剂及其药效学初步考察 [J]. 中草药, 2019, 50(22): 5455-5461.
- [16] 张煜皓, 王雅雯, 宿军慧, 等. 中药粉体物理指纹图谱研究进展 [J]. 分析测试学报, 2021, 40(1): 139-148.
- [17] 罗铮, 邓雯, 张前亮, 等. 当归破壁粉制备工艺优化及物理指纹图谱评价研究 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 5980-5987.
- [18] 周蔚昕, 刘涛, 刘钱, 等. 川芎饮片标准汤剂的 HPLC 及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5107-5115.
- [19] 孙兴, 刘建, 阮佳, 等. 干燥工艺对黄芪桂枝五物汤粉体的物理指纹图谱和有效成分影响研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(3): 296-300.
- [20] 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.

[责任编辑 郑礼胜]