

## 基于 QbD 理念的山楂配方颗粒制备工艺关键属性的辨析和传递关系研究

刘子稀<sup>1</sup>, 孟庆民<sup>3</sup>, 饶小勇<sup>1,2</sup>, 刘 微<sup>1,2</sup>, 张士威<sup>4</sup>, 滕 翀<sup>1</sup>, 罗晓健<sup>1,2\*</sup>, 张爱玲<sup>2\*</sup>

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004
2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330004
3. 北京燕京中发生物技术有限公司, 北京 101300
4. 翰林航宇(天津)实业有限公司, 北京 101300

**摘要:** 目的 基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念, 以山楂配方颗粒为研究对象, 辨析山楂配方颗粒“喷干粉-条带-颗粒”关键属性及传递关系。方法 对影响山楂喷干粉、条带和颗粒性质的 7 个主要因素, 进行部分因子试验, 测定喷干粉、条带和颗粒的相关性质, 经方差分析、多元线性回归以及正交偏最小二乘-判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA) 进行建模与属性辨识。结果 辅料用量、进风温度和辊轮压力为山楂配方颗粒制备工艺的关键参数; 试验辨析出以玻璃化转变温度 (glass transition temperature,  $T_g$ )、粒径  $D_{50}$  为核心, 与喷干粉含水量 ( $H_1$ )、喷干粉堆密度 ( $\rho_{b1}$ ) 和振实密度 ( $\rho_{t1}$ )、条带得率和颗粒得率为辅的关键属性传递关系; 其中  $T_g$  为代表性的、具有辨析和传递性的关键指标。结论 明确了山楂配方颗粒干法制粒过程中关键属性的辨析与传递关系, 为质量控制策略及推动配方颗粒产业的高质量发展提供了依据。

**关键词:** 山楂配方颗粒; 关键属性; 辨析; 传递; 玻璃化转变温度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)09-3343-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.09.008

## Identification and transfer relationship of key attributes in preparation process of *Crataegi Fructus* formula granules based on QbD principle

LIU Zixi<sup>1</sup>, MENG Qingmin<sup>3</sup>, RAO Xiaoyong<sup>1,2</sup>, LIU Wei<sup>1,2</sup>, ZHANG Shiwei<sup>4</sup>, TENG Chong<sup>1</sup>, LUO Xiaojian<sup>1,2</sup>, ZHANG Ailing<sup>2</sup>

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. National Engineering Research Center for Manufacturing Technology of Solid Preparations of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
3. Beijing Yanjing Zhongfa Biotechnology Co., Ltd., Beijing 101300, China
4. Hanlin Hangyu (Tianjin) Industrial Co., Ltd., Beijing 101300, China

**Abstract: Objective** This study applied the quality by design (QbD) principle to identify key attributes and elucidate their transfer relationships along the “spray-dried powder-ribbon-granule” manufacturing chain of Shanzha (*Crataegi Fructus*) formula granules. **Methods** A fractional factorial design was implemented to investigate seven major factors affecting the properties of the spray-dried powder, ribbons, and granules. The relevant properties of these intermediates were measured. Modeling and attribute identification were performed using analysis of variance, multiple linear regression, and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA). **Results** Excipient amount, inlet air temperature, and roller pressure were identified as critical process parameters. A key attribute transfer relationship was established, centered on glass transition temperature ( $T_g$ ) and median particle size ( $D_{50}$ ), and associated with supporting attributes including moisture content ( $H_1$ ), bulk density ( $\rho_{b1}$ ), tapped density ( $\rho_{t1}$ ) of the spray-dried powder, ribbon yield, and granule yield. Among these,  $T_g$  served as a representative key indicator with both discriminative and transfer functions.

收稿日期: 2025-11-07

基金项目: 国家药品监督管理局药物制剂技术研究与评价重点实验室开放项目 (2023TREDP01); 江西省重点研发计划项目 (20212BBG71007)

作者简介: 刘子稀, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂研究工作。E-mail: 3497516004@qq.com

\*通信作者: 罗晓健, 教授, 研究方向为中药制剂。E-mail: luoxj98@126.com

张爱玲, 高级工程师, 研究方向为中药固体制剂研究工作。E-mail: 249473752@qq.com

**Conclusion** This research clarifies the identification and transfer relationships of key attributes in the dry granulation process of *Crataegi Fructus* formula granules, providing a basis for developing effective quality control strategies and supporting the high-quality development of the formula granules industry.

**Key words:** *Crataegi Fructus* formula granules; key attributes; discrimination; transfer; glass transition temperature

配方颗粒是以单味中药饮片经提取、浓缩、干燥、制粒制成的临床冲服制剂<sup>[1]</sup>，“喷雾干燥-干法制粒”联用技术是其生产的核心工艺。配方颗粒中浸膏粉质量占比大，浸膏粉的性质明显影响制剂的成型过程、产品质量。从图1可见，在喷雾干燥过程中，药液的物料属性和喷雾干燥参数决定喷干粉的质量属性。喷干粉经干法制粒机压制成条带、破碎成颗粒。喷干粉的质量属性转变为干法制粒的物料属性，与工艺参数共同影响条带和颗粒的质量属性。喷干粉作为连接2个工序的关键中间产物，具有含水量、粒径大小与分布、吸湿性、玻璃化转变温度、密度、结块性、流动性等复杂多样的性质。基于质量源于设计（quality by design, QbD）理念<sup>[2]</sup>，

并非浸膏粉的所有性质都会显著影响配方颗粒成型过程和颗粒质量；在相关性质和工艺中，关键物料属性（critical material attributes, CMAs）、关键工艺参数（critical process parameters, CPPs）与关键质量属性（critical quality attributes, CQAs）相互关联并存在动态传递关系。例如，在喷雾干燥中，药液的 CMAs 和喷雾干燥 CPPs 将共同影响喷干粉的 CQAs；在干法制粒中，喷干粉的 CQAs 转化为 CMAs，与干法制粒的 CPPs 共同影响颗粒 CQAs。明确喷雾干燥工艺和处方对喷干粉的基本性质及其对干法制粒条带、颗粒的性质影响，辨析“喷干粉-条带-颗粒”工艺的关键物理属性及其传递关系，具有重要意义。

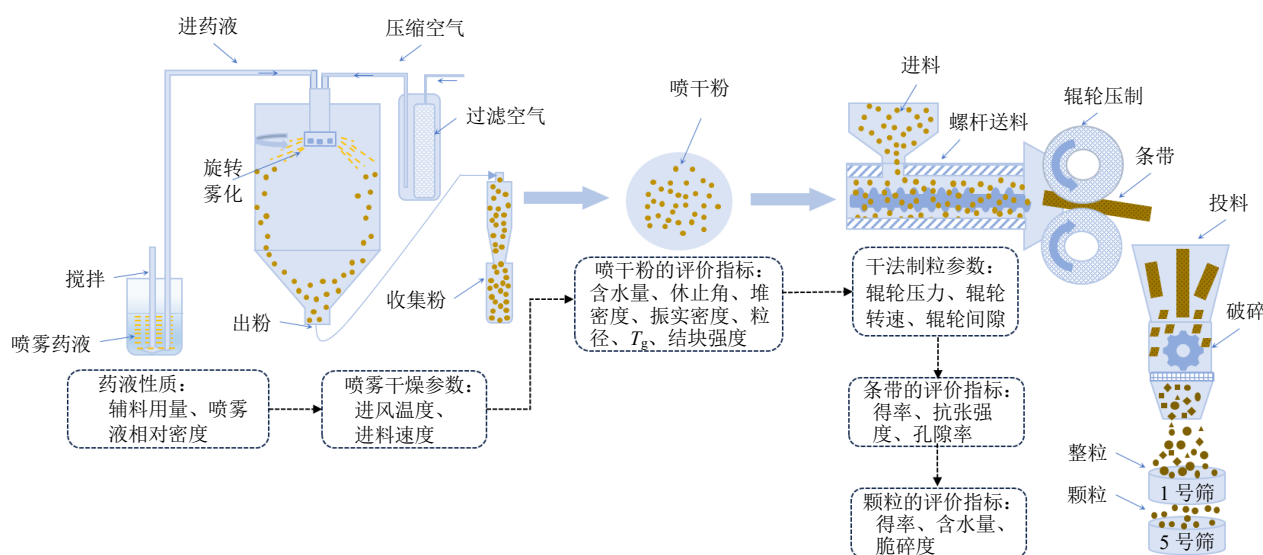


图1 配方颗粒喷雾干燥、干法制粒的工艺流程

Fig. 1 Process flow for spray drying and dry granulation of formula granules

目前，对配方颗粒生产工艺的研究已有许多报道。如施文婷等<sup>[3]</sup>和张兰兰等<sup>[4]</sup>分别对板蓝根、陈皮配方颗粒的喷雾干燥工艺进行了优化；郭俊林等<sup>[5]</sup>在山萸肉配方颗粒研究中亦围绕喷雾干燥工序展开。在干法制粒方面，程雪丽等<sup>[6]</sup>发现喷干粉含水量影响条带均匀性；李洁等<sup>[7]</sup>证实喷干粉物理属性与颗粒得率显著相关；闫芳等<sup>[8]</sup>则通过优化干法制粒参数提升颗粒成型率。汪盛华等<sup>[9]</sup>通过对各品种粉体物料属性进行相关性分析与评价，筛选出休止角、含水量、吸湿性与比表面积为影响配方颗粒溶

化性的关键物料属性，但未能揭示属性在工艺链中的传递关系。上述研究虽证实喷干粉性质对干法制粒过程及配方颗粒质量的重要性，但多集中在喷雾干燥或干法制粒单一工序，未将它们作为整体进行研究，也未能从喷干粉性质中系统辨识出影响全工艺链的关键属性及其传递关系。

本研究以山楂（喷雾易粘壁、干法制粒易粘轮）为模型药物，现采用 QbD 理念，结合部分因子试验与多变量统计分析，运用方差分析、回归模型及正交偏最小二乘-判别分析（orthogonal partial least

squares-discriminant analysis, OPLS-DA) 模型, 识别关键工艺参数及其定量关系, 筛选出贯穿工艺链的关键物料属性, 揭示关键属性在工艺过程中的传递关系, 为山楂配方颗粒的质量控制提供依据。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

Mobile Minor 型喷雾干燥机, 丹麦 GEA Niro 公司; Mastersizer 3000 型激光粒度仪, 英国马尔文仪器有限公司; JZ-7 型粉体振实密度仪、JL-A3 型粉体特性测定仪, 成都精新粉体测试设备有限公司; DSC8000 型差示量热扫描仪, 美国 Perkin-Elmer 公司; BT120 型干法制粒机, 德国 Alexanderwerk 公司; TA-HD plus 型物性测定仪, 英国 Stable Micro System 公司。

### 1.2 材料

山楂, 批号 20241017, 购自于江西江中中药饮片有限公司, 经江西中医药大学刘勇教授鉴定, 山楂为蔷薇科山楂属植物山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实, 符合《中国药典》2025 年版一部山楂项下相关要求;  $\beta$ -环糊精 (批号 240908)、麦芽糊精 DE15 (批号 240707), 安徽山河药用辅料股份有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 样品的制备

**2.1.1 山楂浓缩液的制备** 山楂饮片加 10 倍量水, 浸泡 30 min, 煎煮 1.5 h, 放出药液, 再加 8 倍量水, 煎煮 1 h, 放出药液, 合并浓缩, 山楂浓缩液密度为 1.20 g/mL (50 °C), 并测得山楂浓缩液的含固量为 36.18%。

**2.1.2 喷干粉的制备** 按表 1 将山楂浓缩液与辅料混合均匀, 加水调整至表 1 中药液相对密度, 固定喷雾的药液体积为 1 500 mL, 按表 1 设定喷雾参数, 雾化压力固定为 0.26 MPa, 进行喷雾干燥, 收集喷干粉, 备用。

**2.1.3 条带和颗粒的制备** 称取 300 g 喷干粉, 分别加 0.9 g 的硬脂酸镁和 0.9 g 的二氧化硅, 混匀, 按表 1 设定参数进行干法制粒, 固定送料速度 18.7 r/min, 收集部分条带, 计算得率并测定性质。剩余条带经整粒机破碎, 采用双筛法, 收集过一号筛网而不过五号筛网的颗粒, 计算颗粒得率<sup>[10]</sup>。

### 2.2 部分因子设计试验

通过预试验筛选出复合辅料 (麦芽糊精 DE15、 $\beta$ -环糊精质量比 1 : 1.5, 改善了山楂粘壁和粘轮现

表 1 试验设计

Table 1 Experimental design

序号	相对密度/ (g·mL <sup>-1</sup> )	辅料用 量/%	进风温 度/°C	进料速度/ (r·min <sup>-1</sup> )	辊轮间 隙/mm	辊轮压 力/bar	辊轮转速/ (r·min <sup>-1</sup> )
1	1.15	30	150	15	1	40	6.3
2	1.15	30	120	10	2	40	6.3
3	1.05	30	120	15	1	60	6.3
4	1.15	50	150	15	2	60	6.3
5	1.05	50	150	10	1	40	6.3
6	1.15	50	120	15	1	40	3.3
7	1.05	30	150	10	2	60	6.3
8	1.15	50	150	10	2	40	3.3
9	1.15	50	120	10	1	60	6.3
10	1.05	30	120	10	1	40	3.3
11	1.15	30	120	15	2	60	3.3
12	1.05	50	120	10	2	60	3.3
13	1.15	30	150	10	1	60	3.3
14	1.05	50	120	15	2	40	6.3
15	1.05	50	150	15	1	60	3.3
16	1.05	30	150	15	2	40	3.3

辅料用量为山楂浓缩液中含固量的质量比例。

The dosage of auxiliary materials is the mass ratio of solid content in hawthorn concentrated solution.

象), 并选择喷雾干燥中药液相对密度、辅料用量、进风温度和进料速度, 及干法制粒的辊轮间隙、压力和转速 7 个因素, 设置 2 水平的部分因子试验, 并用 Minitab 进行试验设计, 结果见表 1。

### 2.3 喷干粉和颗粒性质的评价指标

**2.3.1 得粉率计算** 喷雾干燥的得粉率按照式 (1) 计算。

$$\text{得粉率} = \text{实际粉质量} / \text{理论粉质量} \quad (1)$$

**2.3.2 含水量测定** 依照《中国药典》2025 年版四部 0832 项下第二法测定喷干粉和颗粒含水量 ( $H_1$ 、 $H_2$ )<sup>[10]</sup>。

**2.3.3 休止角 ( $\alpha$ ) 测定** 采用固定漏斗法<sup>[11]</sup>测定喷干粉和颗粒休止角 ( $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ ), 平行 3 次, 取平均值。

**2.3.4 密度、压缩度、豪斯特比值<sup>[11]</sup>计算** 用测定仪测定喷干粉和颗粒的堆密度 ( $\rho_{b1}$ 、 $\rho_{b2}$ )、振实密度 ( $\rho_{t1}$ 、 $\rho_{t2}$ ), 按照式 (2) (3) 计算喷干粉及颗粒的压缩度 ( $CR_1$ 、 $CR_2$ ) 和豪斯特比值 ( $HR_1$ 、 $HR_2$ ), 平行 3 份, 取平均值。

$$HR = \rho_t / \rho_b \quad (2)$$

$$CR = (\rho_t - \rho_b) / \rho_t \quad (3)$$

**2.3.5 粒径测定** 用激光粒度仪测定喷干粉粒径  $D_{10}$ 、 $D_{50}$ 、 $D_{90}$ ,  $D_{10}$  表示累计分布达到 10% 时对应

的粒径,代表 10%的颗粒粒径小于该值;  $D_{50}$  是中位粒径,代表 50%的颗粒小于该值,是平均粗细的常用指标;  $D_{90}$  表示 90%的颗粒小于该值。平行 3 次,取平均值,按照式(4)计算粒径分布宽度(span)。

$$\text{span}=(D_{90}-D_{10})/D_{50} \quad (4)$$

**2.3.6 平衡吸湿率 (equilibrium moisture absorption rate,  $W_e$ ) 计算** 利用动态水分吸附仪,测定喷干粉在 25 °C、75%的相对湿度下的  $W_e$ [12]。

**2.3.7 玻璃化转变温度 (glass transition temperature,  $T_g$ ) [13]** 利用 DSC 测定仪测定喷干粉  $T_g$ , 使用高纯氮气, 体积流量 20 mL/min, 样品量 6~7 mg; 扫描程序为快速降温至-70 °C, 等温 5 min; 以 100 °C/min 升温至 120 °C, 等温 2 min; 以 100 °C/min 降温至-70 °C; 等温 5 min; 最后以 10 °C/min 升温至 120 °C, 取曲线中点温度作为  $T_g$ 。

**2.3.8 结块强度 (clumping strength, CS)** 采用质构仪进行测定, 预搅拌 2 次, 正式搅拌 5 次, 750 g 压缩力, 10 mm/s 的速度, 模拟粉末结块过程, 第 5 次压缩后, 测量剪切打碎固结粉所需功, 即为 CS[14]。

**2.3.9 颗粒脆碎度[15]** 称取过 2 号筛且未过 3 号筛的颗粒 10 g, 精密称定质量 ( $m_1$ ), 置于测定仪中, 加 200 个玻璃滚珠, 以 100 r/min 转速旋转 4 min。取出颗粒过 3 号筛, 称定筛上物质量 ( $m_2$ ), 按照式(5)计算脆碎度, 平行 3 次, 取平均值。

$$\text{脆碎度}=(m_1-m_2)/m_1 \quad (5)$$

**2.3.10 颗粒溶化性测定** 按照《中国药典》2025 年版四部 0104 检查[10]。

## 2.4 条带性质的评价指标

**2.4.1 条带得率计算** 干法制粒制成条带, 收集 1 次干压后的所有物料, 称定质量 ( $m_0$ ); 过 5 号筛后称定条带质量 ( $m$ ), 按照式(6)计算条带得率。

$$\text{条带得率}=m/m_0 \quad (6)$$

**2.4.2 空隙率 ( $\varepsilon$ ) 计算** 通过油浸称重法[16]测得。取长宽相近条带, 称定质量并用真密度仪测定其真密度, 条带浸入液体石蜡, 浸润 20 min, 真空度-0.1 MPa 下保持 20 min, 吸干表面石蜡后称定质量, 计算增重, 按照式(7)计算  $\varepsilon$ 。

$$\varepsilon=V_{\text{oil}}/(V_{\text{oil}}+V_{\text{solid}}) \quad (7)$$

$V_{\text{oil}}$  为条带吸收液体石蜡的增重体积,  $V_{\text{solid}}$  为条带体积, 用条带质量除以真密度得

**2.4.3 抗张强度 (tensile strength, TS)** 利用质构仪的三点弯曲法[17]进行测定。条带置于 20 mm 跨距

支架, 以 0.1 mm/s 速度用探头下压 3 mm 至断裂, 记录最大力 ( $F$ ), 按照式(8)计算 TS, 重复 3 次, 取平均值。

$$\text{TS}=3FL/2bh^2 \quad (8)$$

$h$  为样品厚度,  $L$  为测试跨度,  $b$  为样品的宽度

## 2.5 喷雾干燥和干法制粒结果

**2.5.1 喷干粉性质测定** 喷干粉的各项性质测定结果见表 2。

**2.5.2 条带和颗粒性质测定** 条带和颗粒性质结果如表 3 所示, 溶化性实验结果表明, 16 种颗粒均在 5 min 内全部溶化, 且无沉淀, 故未列出数据。

## 2.6 数据分析

**2.6.1 单变量统计分析** 本实验方差分析采用双重判断准则: 以  $P<0.05$  为统计显著性, 参照 Cohen 标准[19], 结果见表 4。方差分析中  $P$  值是一个概率值, 用于衡量在原假设为真的情况下, 观察到当前样本数据或更极端数据的概率;  $\eta^2$  是一个量化现象强度的指标, 它衡量的是处理效应或组间差异的大小, 且通常不受样本量的影响, 按照式(9)计算[18]。

$$\eta^2=\text{SS}_{\text{factor}}/\text{SS}_{\text{total}} \quad (9)$$

$\text{SS}_{\text{factor}}$  为组间平方和,  $\text{SS}_{\text{total}}$  为总平方和

这种双重评估机制有效  $\eta^2$  可以避免“ $P$  值操控”现象, 符合 QbD 理念中强调的基于科学和风险的决策原则, 鉴于所考察的工艺因子较多, 本研究未考虑交互作用。

本研究采用 SPSS 27.0 进行计算多元线性回归建模, 模型一般形式如式(10)所示。

$$Y=\beta_0+\beta_1X_1+\beta_2X_2+\dots+\beta_kX_k+\varepsilon \quad (10)$$

$Y$  为因变量,  $X_1$  至  $X_k$  为自变量,  $\beta_0$  为截距项,  $\beta_1$  至  $\beta_k$  为偏回归系数,  $\varepsilon$  为随机误差

模型评价标准: 模型进行显著性检验,  $P<0.05$  时, 回归模型具有统计学意义。采用相关系数 ( $R$ )、决定系数 ( $R^2$ ) 与调整后决定系数 ( $R_{\text{adj}}^2$ ) 作为模型拟合度的评价指标, 其值越接近 1, 表明模型对因变量变异的解释能力越强, 拟合效果越好。

**2.6.2 多变量统计分析** 采用 SIMCA-14.1 软件进行 OPLS-DA, 在建模前, 对所有物料属性数据进行帕雷托 (Pareto) 标准化处理, 以消除量纲差异对模型的影响。以进风温度作为分类变量, 构建 3 个独立 OPLS-DA 模型, 其因变量分别是  $H_1$ 、TS 及颗粒脆碎度。通过模型的拟合优度参数 ( $R^2_X$ 、 $R^2_Y$ ) 与交叉验证系数 ( $Q^2$ ) 均大于 0.5, 来评估模型的解释能力与预测可靠性。依据变量重要性投影值 (variable

表 2 喷干粉的性质 (n = 3)

Table 2 Properties of spray-dried powder (n = 3)

序号	得粉率/%	H <sub>1</sub> /%	α <sub>1</sub> /°	ρ <sub>b1</sub> /(g·mL <sup>-1</sup> )	ρ <sub>t1</sub> /(g·mL <sup>-1</sup> )	CR <sub>1</sub> /%	HR <sub>1</sub>	D <sub>10</sub> /μm	D <sub>50</sub> /μm	D <sub>90</sub> /μm	span	W <sub>c</sub> /%	CS/g	T <sub>g</sub> /°C
1	67.37	4.04	48.57	0.39	0.63	37.78	1.61	25.44	69.73	163.70	1.98	28.57	340.22	53.53
2	65.70	6.19	51.49	0.52	0.79	34.44	1.53	24.3	59.01	175.21	2.56	30.55	304.71	39.70
3	66.07	7.04	54.46	0.51	0.78	34.44	1.53	17.06	40.98	131.79	2.80	31.10	312.96	32.92
4	69.89	4.24	54.46	0.43	0.69	37.78	1.61	19.42	48.98	135.50	2.37	28.36	365.71	52.11
5	86.36	4.49	45.27	0.52	0.79	34.44	1.53	22.35	52.48	131.15	2.07	28.68	344.66	49.30
6	78.84	5.69	47.60	0.57	0.87	36.27	1.57	21.23	57.57	185.58	2.85	29.17	329.76	40.27
7	71.23	5.14	52.33	0.43	0.67	35.56	1.56	25.45	61.91	155.09	2.09	29.35	339.06	45.26
8	90.18	4.84	53.71	0.51	0.79	35.56	1.55	25.12	72.34	228.46	2.82	28.62	332.85	46.29
9	76.81	5.28	49.97	0.56	0.88	36.94	1.59	21.35	54.82	179.34	2.88	28.49	370.20	39.71
10	72.78	5.97	49.97	0.50	0.74	32.22	1.48	21.64	53.05	174.80	2.89	30.50	327.39	40.20
11	65.58	6.25	55.01	0.47	0.75	36.67	1.58	20.79	47.22	124.74	2.20	30.67	374.93	38.60
12	74.23	5.11	49.28	0.56	0.87	36.00	1.57	20.00	54.39	184.15	3.02	29.04	361.47	41.50
13	71.18	5.31	49.74	0.43	0.63	32.22	1.48	26.51	62.56	150.27	1.98	29.45	346.36	44.98
14	68.03	6.83	40.60	0.52	0.79	36.60	1.58	15.85	41.50	120.01	2.51	27.64	282.16	28.85
15	76.69	4.18	52.33	0.45	0.67	33.33	1.50	22.29	54.79	150.97	2.35	28.17	335.67	53.33
16	83.21	4.42	54.09	0.36	0.61	40.00	1.67	21.51	55.53	136.64	2.07	28.91	317.75	50.15

表 3 条带和颗粒性质 (n = 3)

Table 3 Properties of ribbon and granules (n = 3)

序号	条带得率/%	ε/%	TS/(N·mm <sup>-2</sup> )	颗粒得率/%	H <sub>2</sub> /%	α <sub>2</sub> /°	ρ <sub>b2</sub> /(g·mL <sup>-1</sup> )	ρ <sub>t2</sub> /(g·mL <sup>-1</sup> )	CR <sub>2</sub> /%	HR <sub>2</sub>	脆碎度/%
1	77.44	14.94	1.66	53.31	5.03	36.61	0.60	0.73	18.89	1.23	29.87
2	63.53	19.34	0.34	38.66	6.45	37.99	0.68	0.80	15.56	1.18	35.69
3	66.71	15.22	0.63	43.09	7.07	36.61	0.73	0.87	15.56	1.18	21.00
4	68.86	13.62	2.58	47.09	4.99	36.25	0.64	0.80	20.00	1.25	28.10
5	67.38	18.30	0.39	42.69	4.48	36.29	0.63	0.77	17.78	1.22	25.30
6	68.03	26.50	0.29	34.28	4.98	37.13	0.64	0.76	15.56	1.18	38.45
7	76.72	21.65	2.28	54.46	4.67	37.82	0.68	0.80	15.56	1.18	27.94
8	71.95	29.08	0.27	37.73	4.58	37.64	0.61	0.75	17.78	1.22	46.48
9	71.89	13.40	1.30	47.89	5.23	37.64	0.67	0.83	18.89	1.23	24.62
10	74.08	24.06	0.30	43.40	6.32	37.65	0.72	0.80	10.00	1.11	37.70
11	72.52	18.08	0.58	44.83	5.72	37.75	0.64	0.78	17.78	1.22	28.78
12	71.81	25.38	0.71	45.64	5.07	37.65	0.66	0.79	16.67	1.20	31.73
13	78.88	15.70	1.50	51.12	4.98	37.30	0.67	0.80	16.67	1.20	29.17
14	66.34	32.09	0.60	35.69	6.37	36.25	0.66	0.82	18.89	1.23	27.39
15	76.89	19.19	1.12	48.56	4.78	36.61	0.62	0.78	20.00	1.25	27.09
16	77.00	23.52	1.56	50.58	5.27	37.65	0.58	0.74	21.11	1.27	34.44

颗粒得率为一次成型率。

The particle yield is one-step molding rate.

表 4 方差分析中的双重判断准则

Table 4 Dual criteria in analysis of variance

P 值	效应量 (η <sup>2</sup> )	判定条件	实际意义
P ≥ 0.05	任意值	不显著	统计上未达到显著水平, 因素对观察指标的影响不可靠
P < 0.05	η <sup>2</sup> < 0.14	显著且效应微弱	具有统计显著性, 实际影响力较低, 为“统计显著但实际意义不大”
P < 0.05	0.14 ≤ η <sup>2</sup> < 0.26	显著且中等以上	统计显著且具有中等以上的影响力, 在质量属性或工艺参数中具有实质性作用
P < 0.05	η <sup>2</sup> ≥ 0.26	显著且影响强度大	统计显著且影响强度大, 因素是关键参数, 在工艺设计与控制中重点关注

importance projection, VIP) 进行关键变量筛选, 将 VIP > 1 的变量, 判定为对分类具有显著贡献的关键物料属性<sup>[20]</sup>。为验证 OPLS-DA 模型的稳定性, 进行 200 次置换检验, 置换后的  $Q^2$  回归线截距小于 0, 且原始模型的  $R^2$  与  $Q^2$  值均显著高于置换分布, 排除过拟合风险。

### 2.7 基于单变量分析的关键工艺参数辨识

**2.7.1 喷干粉、条带和颗粒性质的方差分析** 采用方差分析, 系统辨识 CPPs 并量化其与 CQAs 的作用规律。方差分析作为一种统计推断方法, 用于检验各工艺参数, 对喷干粉及颗粒质量属性的显著影响<sup>[21]</sup>。分析结果见表 5、6。

根据双重判断准则, 将表 5 中喷干粉性质指标按其受工艺参数影响的程度分为 3 类: 第 1 类为显著且实际影响强度大, 包括  $H_1$ 、 $\rho_{b1}$ 、 $\rho_{t1}$ 、 $T_g$ 、 $W_c$ 、 $D_{10}$  和 span, 这些指标的显著影响因素均同时满足  $P < 0.05$  且  $\eta^2 > 0.26$ , 例如, 进风温度对  $T_g$  的影响极为显著; 第 2 类为显著且实际影响中等以上, 以

表 5 喷干粉的方差分析

Table 5 Analysis of variance for spray-dried powder

指标	相对密度		辅料用量		进风温度		进料速度	
	<i>P</i>	$\eta^2$	<i>P</i>	$\eta^2$	<i>P</i>	$\eta^2$	<i>P</i>	$\eta^2$
得粉率	0.609	0.01	0.039*	0.25	0.079	0.17	0.213	0.08
$H_1$	0.580	0.01	0.144	0.06	0.000**	0.64	0.881	0.00
$\alpha_1$	0.455	0.04	0.182	0.14	0.458	0.04	0.740	0.01
$\rho_{b1}$	0.751	0.00	0.000**	0.28	0.000**	0.51	0.004**	0.12
$\rho_{t1}$	0.423	0.01	0.000**	0.30	0.000**	0.52	0.017*	0.07
CR <sub>1</sub>	0.554	0.02	0.674	0.01	0.717	0.01	0.089	0.23
HR <sub>1</sub>	0.635	0.00	0.775	0.00	0.703	0.00	0.106	0.02
$D_{10}$	0.012*	0.16	0.029*	0.11	0.001**	0.33	0.003**	0.27
$D_{50}$	0.040*	0.00	0.607	0.00	0.017*	0.00	0.051	0.00
$D_{90}$	0.144	0.13	0.328	0.05	0.817	0.00	0.043*	0.26
span	0.874	0.00	0.039*	0.16	0.002**	0.48	0.255	0.04
$W_c$	0.853	0.00	0.001**	0.49	0.017*	0.20	0.419	0.02
$T_g$	0.628	0.00	0.352	0.02	0.000**	0.76	0.479	0.01
CS	0.190	0.14	0.577	0.02	0.580	0.02	0.525	0.03

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 表 6 同。

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; Same as table 6.

表 6 条带和颗粒的方差分析

Table 6 Analysis of variance for ribbon and granules

样品	相对密度		辅料用量		进风温度		进料速度		辊轮间隙		辊轮压力		辊轮转速	
	<i>P</i>	$\eta^2$	<i>P</i>	$\eta^2$	<i>P</i>	$\eta^2$	<i>P</i>	$\eta^2$	<i>P</i>	$\eta^2$	<i>P</i>	$\eta^2$	<i>P</i>	$\eta^2$
条带得率	0.791	0.00	0.127	0.11	0.020*	0.31	0.865	0.00	0.394	0.03	0.221	0.06	0.049*	0.20
$\epsilon$	0.071	0.11	0.107	0.08	0.227	0.04	0.793	0.00	0.033*	0.16	0.011*	0.27	0.044*	0.14
TS	0.674	0.01	0.477	0.02	0.015*	0.34	0.392	0.03	0.441	0.02	0.038*	0.22	0.144	0.09
颗粒得率	0.599	0.01	0.045*	0.18	0.015*	0.30	0.811	0.00	0.581	0.01	0.025*	0.24	0.699	0.01
$H_2$	0.317	0.03	0.032*	0.18	0.002**	0.49	0.245	0.04	0.901	0.00	0.630	0.01	0.218	0.05
$\alpha_2$	0.283	0.03	0.035*	0.16	0.146	0.07	0.011*	0.27	0.076	0.10	0.792	0.00	0.035*	0.16
$\rho_{b2}$	0.186	0.06	0.194	0.06	0.008**	0.35	0.083	0.11	0.221	0.05	0.120	0.09	0.243	0.05
$\rho_{t2}$	0.185	0.01	0.686	0.00	0.016*	0.03	0.410	0.00	0.422	0.00	0.014*	0.03	0.040*	0.02
CR <sub>2</sub>	0.519	0.02	0.118	0.13	0.051	0.22	0.051	0.22	0.260	0.06	0.519	0.02	0.519	0.02
HR <sub>2</sub>	0.571	0.01	0.123	0.12	0.049*	0.22	0.049	0.22	0.271	0.06	0.571	0.01	0.543	0.02
脆碎度	0.059	0.08	0.735	0.00	0.822	0.00	0.108	0.06	0.069	0.08	0.002**	0.34	0.003**	0.30

得粉率为例, 其辅料用量的影响虽显著, 但  $\eta^2 < 0.26$ ; 第 3 类为显著但效应微弱, 例如  $D_{50}$ , 其相对密度的  $P = 0.040$ , 但  $\eta^2 = 0.00$ , 本试验次数较少, 故未进行交互作用, 是由于样本量少和无交互作用导致的。确定进风温度为最强 CPP, 对  $H_1$ 、 $\rho_{b1}$ 、 $\rho_{t1}$ 、 $T_g$  均产生了强度极大的显著影响。辅料用量也是重要的 CPP, 对得粉率、 $\rho_{b1}$ 、 $\rho_{t1}$  和  $W_c$  有显著影响。相对密度和进料速度只对部分粒径指标有影响。喷雾干燥的 CPPs 为进风温度和辅料用量。

根据双重评判, 将表 6 数据显著影响分为第 1 类显著且实际影响强度大, 例如进风温度显著影响

条带得率、TS、颗粒得率、 $H_2$ 、 $\rho_{b2}$ , 对  $H_2$  的效应最大; 辊轮压力对脆碎度的影响极其显著, 且  $\eta^2 = 0.34$ ; 第 2 类显著且中等以上, 辅料用量显著影响颗粒得率、 $H_2$ 、 $\eta^2$  为中等; 辊轮压力对 TS 和颗粒得率的效应为中等以上,  $\eta^2 = 0.22$ ; 第 3 类显著但效应微弱, 相对密度、辅料用量、辊轮压力、辊轮转速对  $\rho_{t2}$  虽  $P < 0.05$ , 但  $\eta^2 = 0.01 \sim 0.03$ , 统计显著, 但实际意义小。明确了进风温度、辅料用量和辊轮压力为山楂配方颗粒工艺的 CPPs, 前者从喷雾干燥影响至颗粒阶段, 后者主要影响脆碎度和颗粒得率, 构建了从喷雾干燥到干法制粒的质量控制。

**2.7.2 喷干粉、条带和颗粒性质的多元线性回归模型** 喷干粉性质的多元线性回归模型见表 7, 表 7 中回归模型的  $P$  值小于 0.05, 表明模型具有统计意义。大部分模型的  $R^2 > 0.70$ , 模型的拟合良好, 但如得粉率、 $D_{50}$  和  $D_{90}$  等 3 个模型拟合效果较差, 则说明喷雾干燥参数对这些指标的影响力相比于  $T_g$  的较弱, 但是  $P$  值小于 0.05, 模型有意义。回归方程量化了 CPPs 对 CQAs 的影响的方向和程度, 回归系数指明了参数改变 1 个单位时, 指标的变化方向和幅度。例如,  $T_g$  的回归模型表明, 提高进风温度、辅料用量可以改善  $T_g$ , 为配方颗粒制备工艺提供了定量模型。其中, CS、 $\alpha_1$ 、 $CR_1$ 、 $HR_1$  与喷雾干

燥参数无显著关系, 且这 4 个指标无回归模型。

为揭示喷干粉属性与干法制粒参数, 对条带和颗粒的共同影响, 建立包含喷干粉性质与制粒参数的多元回归模型, 结果见表 8。由表 8 可得, 所有回归模型均显著, 且  $R^2 > 0.8$ , 表明模型解释力强。条带和颗粒性质的相关 11 项指标, 均受到干法制粒及喷干粉性质的影响, 例如, 脆碎度回归模型表明, 改善  $T_g$ 、 $span$ 、 $D_{50}$ 、 $H_1$  等指标, 有利于改善颗粒脆碎度, 这些指标从喷雾干燥影响至颗粒质量。从多个回归模型中发现了  $H_1$ 、 $D_{50}$ 、 $T_g$ 、 $\rho_{b1}$ 、 $\rho_{t1}$  在模型中出现频率较高, 说明这些指标有显著的传递性, 影响条带和颗粒性质, 这也证实了从喷雾干燥到干

表 7 喷干粉的回归模型

Table 7 Regression equations for spray-dried powder

指标	回归方程	R	R <sup>2</sup>	R <sub>adj</sub> <sup>2</sup>	P 值
得粉率	得粉率=42.739+0.362 辅料用量+0.200 进风温度-0.820 进料速度	0.702	0.493	0.366	0.037
$H_1$	$H_1=14.550-1.675$ 相对密度-0.023 辅料用量-0.049 进风温度+0.009 进料速度	0.846	0.715	0.611	0.005
$T_g$	$T_g=-20.015+8.350$ 相对密度+0.081 辅料用量+0.359 进风温度+0.246 进料速度	0.893	0.797	0.723	0.004
$\rho_{b1}$	$\rho_{b1}=0.806+0.037$ 相对密度+0.003 辅料用量-0.003 进风温度-0.008 进料速度	0.949	0.900	0.864	0.000
$\rho_{t1}$	$\rho_{t1}=1.081+0.138$ 相对密度+0.005 辅料用量-0.004 进风温度-0.009 进料速度	0.948	0.898	0.861	0.000
$D_{10}$	$D_{10}=-6.434+22.513$ 相对密度-0.095 辅料用量+0.108 进风温度-0.578 进料速度	0.902	0.814	0.746	0.001
$D_{50}$	$D_{50}=-42.786+72.000$ 相对密度-0.082 辅料用量+0.291 进风温度-1.357 进料速度	0.791	0.626	0.490	0.020
$D_{90}$	$D_{90}=12.169+197.750$ 相对密度-5.739 进料速度	0.623	0.388	0.294	0.041
span	span=4.717-0.200 相对密度-0.017 辅料用量+0.014 进风温度-0.029 进料速度	0.824	0.679	0.563	0.009
$W_e$	$W_e=35.882+0.613$ 相对密度-0.068 辅料用量-0.029 进风温度-0.052 进料速度	0.846	0.715	0.611	0.005

表 8 条带及颗粒性质的回归模型

Table 8 Regression equations for ribbon and granule properties

指标	回归方程	R	R <sup>2</sup>	R <sub>adj</sub> <sup>2</sup>	P 值
条带得率	条带得率=83.937-2.162 辊轮间隙+0.143 辊轮压力-1.075 辊轮转速-43.569 $\rho_{b1}$ +0.185 $D_{50}$	0.909	0.825	0.738	0.002
$\epsilon$	$\epsilon=27.197+5.484$ 辊轮间隙-0.279 辊轮压力-1.312 辊轮转速-106.344 $\rho_{t1}$ -57.725 $\rho_{b1}$ -0.077 $T_g$	0.855	0.731	0.551	0.030
TS	TS=-0.989+0.129 辊轮间隙+0.033 辊轮压力+0.182 辊轮转速-7.395 $\rho_{b1}$ +0.039 $T_g$ +0.469 span	0.911	0.829	0.716	0.005
颗粒得率	颗粒得率=243.872-0.784 辊轮间隙+0.163 辊轮压力+0.908 辊轮转速-2.170 $T_g$ -74.323 $\rho_{t1}$ -14.995 $H_1$ +0.698 $W_e$	0.969	0.938	0.884	0.000
$H_2$	$H_2=0.803-0.017$ 辊轮压力+0.125 辊轮转速+1.149 span-5.408 $\rho_{t1}$ -0.028 $D_{50}$ +0.444 $H_1$ +0.149 $W_e$	0.960	0.921	0.853	0.001
$\alpha_2$	$\alpha_2=35.326+0.472$ 辊轮间隙+0.002 辊轮压力-0.091 辊轮转速-0.127 $T_g$ +0.036 $D_{50}$ -0.718 $H_1$ +0.303 $W_e$	0.890	0.793	0.611	0.028
$\rho_{b2}$	$\rho_{b2}=0.926+0.001$ 辊轮压力+0.011 辊轮转速+1.341 $\rho_{b1}$ -0.009 $T_g$ +0.046 span-1.145 $\rho_{t1}$ -0.039 $H_1$ +0.011 $W_e$	0.975	0.951	0.895	0.001
$\rho_{t2}$	$\rho_{t2}=1.389+0.001$ 辊轮压力+0.011 辊轮转速+0.878 $\rho_{b1}$ -0.008 $T_g$ +0.033 span-0.814 $\rho_{t1}$ -0.001 $D_{50}$	0.988	0.975	0.947	0.000
$CR_2$	$CR_2=0.076+0.001$ 辊轮压力-0.002 辊轮转速-0.984 $\rho_{b1}$ +0.006 $T_g$ -0.021 span+0.775 $\rho_{t1}$ +0.039 $H_1$ -0.016 $W_e$	0.904	0.816	0.606	0.045
$HR_2$	$HR_2=1.086+0.001$ 辊轮压力-0.003 辊轮转速-1.409 $\rho_{b1}$ +0.009 $T_g$ -0.027 span+1.094 $\rho_{t1}$ +0.056 $H_1$ -0.023 $W_e$	0.906	0.820	0.615	0.042
脆碎度	脆碎度=-46.128+3.652 辊轮间隙-0.243 辊轮压力-1.591 辊轮转速+0.652 $T_g$ +7.630 span+0.378 $D_{50}$ +4.307 $H_1$	0.977	0.954	0.913	0.000

法制粒的关键属性的传递关系。

### 2.8 基于多变量模型的关键物料属性筛选

本研究旨在系统地识别贯穿山楂配方颗粒中“喷干粉-条带-颗粒”的CMA<sub>s</sub>，采用了有监督的判别分析模型OPLS-DA，以最大化组间分离并识别与分类最相关的变量，OPLS-DA能够有效分解自变量矩阵中的系统性变异与噪声，从而聚焦于由分类变量所驱动的组间差异<sup>[22]</sup>。与用于连续响应变量预测的PLSR不同，OPLS-DA专为处理分类变量设计，能通过正交信号校正，有效滤除与分组无关的系统性变异，更精准地揭示导致组间差异的关键属性。

根据单变量分析得进风温度是最强的CPP，则以进风温度为分组，模型分别以 $H_1$ 、TS和脆碎度为因变量，构建了3个模型构建 $H_1$  (OPLS-DA <sub>$H_1$ all</sub>)、TS (OPLS-DA<sub>TSall</sub>)和脆碎度 (OPLS-DA<sub>Call</sub>)，并通过VIP<0.5剔除无显著关联的自变量，得到优化模型 $H_1$  (OPLS-DA <sub>$H_1$</sub> )、TS (OPLS-DA<sub>TS</sub>)和脆碎度 (OPLS-DA<sub>C</sub>模型，模型相关参数见表9。将表2、3数据作为自变量的模型，模型拟合效果差，优化后模型拟合度和预测能力显著提升，进行200次置换检验，结果见图2，置换检验未出现过拟合现象。

表9 不同OPLS-DA模型的统计参数比较

Table 9 Comparison of statistical parameters for different OPLS-DA models

模型	指标数	$R^2_X$	$R^2_Y$	$Q^2$
OPLS-DA <sub><math>H_1</math>all</sub>	24	0.778	0.872	0.441
OPLS-DA <sub><math>H_1</math></sub>	8	0.813	0.802	0.554
OPLS-DA <sub>TSall</sub>	24	0.782	0.867	0.424
OPLS-DA <sub>TS</sub>	8	0.816	0.793	0.544
OPLS-DA <sub>Call</sub>	24	0.779	0.873	0.432
OPLS-DA <sub>C</sub>	9	0.815	0.801	0.553

由图3可知粒径 $D_{50}$ 、 $T_g$ 、条带得率和颗粒得率的VIP值>1，可识别为2种工艺的CMA<sub>s</sub>和CQA<sub>s</sub>，其中粒径 $D_{50}$ 和 $T_g$ 属于喷雾干燥的CQA<sub>s</sub>，这些CMA<sub>s</sub>同干法制粒的CPP<sub>s</sub>共同影响条带性质和颗粒性质，影响的过程变成CMA<sub>s</sub>，在这个过程中关键工艺参数共同调控条带和颗粒的CQA<sub>s</sub>。3种模型中 $D_{50}$ 和 $T_g$ 的VIP值远大于1，且同上面方差分析发现的关键属性一致，其中 $T_g$ 的VIP值最大，在喷干粉、条带和颗粒中都具有显著性影响，说明 $T_g$ 可以作为具有代表性的关键属性，既属于CQA<sub>s</sub>又是CMA<sub>s</sub>， $T_g$ 直接影响喷干粉的稳定性、条带和颗粒的成型性，从喷雾干燥影响至干法制粒。

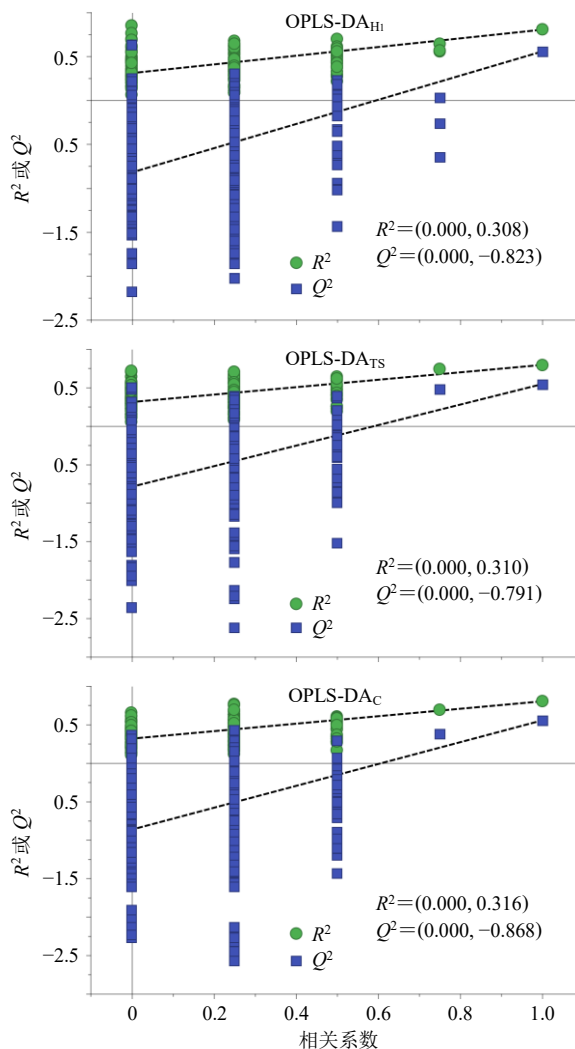


图2 OPLS-DA <sub>$H_1$</sub> 、OPLS-DA<sub>TS</sub>和OPLS-DA<sub>C</sub>的200次置换检验图

Fig. 2 200 permutation test plots for OPLS-DA <sub>$H_1$</sub> , OPLS-DA<sub>TS</sub>, and OPLS-DA<sub>C</sub>, respectively

## 3 讨论

### 3.1 关键属性的传递关系

从单变量分析可得，进风温度、辅料用量、辊轮压力为2种工艺的CPP<sub>s</sub>，其中， $H_1$ 、 $D_{50}$ 、 $T_g$ 、 $\rho_{b1}$ 、 $\rho_{t1}$ 的影响有显著的传递性；多变量分析结果可知 $T_g$ 、 $D_{50}$ 、条带得率和颗粒得率为2种工艺的CMA<sub>s</sub>。综合单变量与多变量分析结果，辅料用量、进风温度和辊轮压力为山楂配方颗粒制备工艺的关键参数；山楂制备过程中， $T_g$ 、 $D_{50}$ 、 $H_1$ 、 $\rho_{b1}$ 、 $\rho_{t1}$ 、条带得率和颗粒得率等为其关键属性，并具有传递关系。传递关系表明，在喷雾干燥阶段，通过控制进风温度与辅料用量可提高喷干粉的 $T_g$ ，并改善其粒径与密度分布，这些属性在进入干法制粒工序后作为关键物料属性，与辊轮压力协同作用，共同影

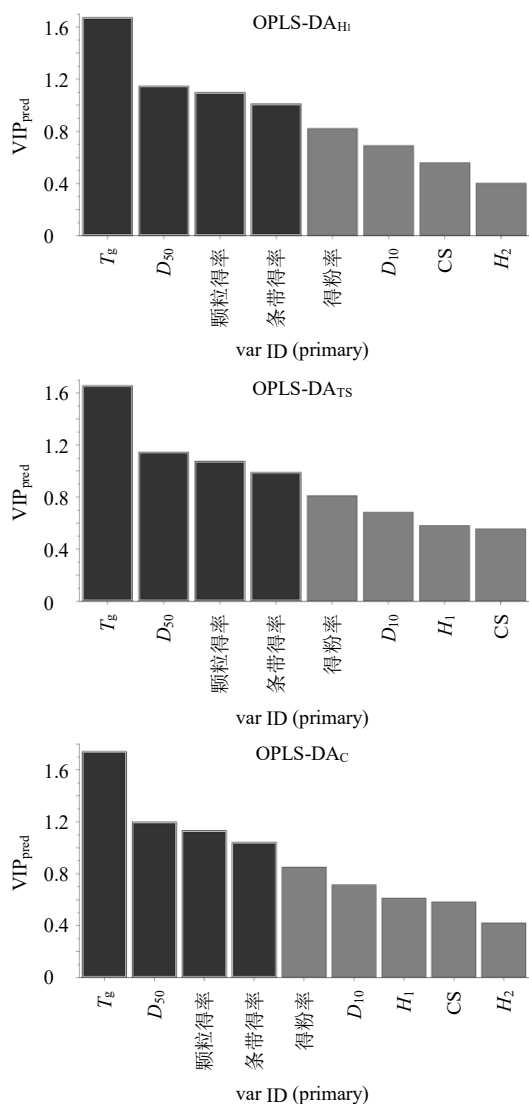


图3 OPLS-DA<sub>Hi</sub>、OPLS-DA<sub>Ts</sub>和OPLS-DA<sub>C</sub>的VIP-predictive图

Fig. 3 VIP-predictive plots for OPLS-DA<sub>Hi</sub>, OPLS-DA<sub>Ts</sub>, and OPLS-DA<sub>C</sub>, respectively

响条带的成型；回归分析进一步证明，对于山楂浸膏粉，有较高的  $T_g$  能显著增强其物理稳定性，防止辊压时的粘轮；适宜的  $D_{50}$  改善粉体的流动性，二者协同作用共同提高条带得率与抗张强度，并最终降低颗粒脆碎度。

### 3.2 $T_g$ 在跨工艺中的核心关键属性作用

在本实验中， $T_g$  是重要的关键属性，不仅是一个 CQAs，更是一个连接 2 个工艺的 CMAs。OPLS-DA 多变量分析为此提供了数据支撑(图 3 和表 9)。在分别以喷干粉  $H_1$ 、条带 TS 和颗粒脆碎度为因变量构建的 3 个独立模型中， $T_g$  的 VIP 值都最大。在十多个物理属性的复杂体系中， $T_g$  依然是解释和预测整个工艺链质量变化最具有代表性的、辨析和传

递功能的关键属性。

从作用机制上分析， $T_g$  的本质是无定形聚合物或非晶材料在温度变化时，由玻璃态向橡胶态转变的临界点。对于富含多糖和有机酸的山楂提取物而言，其喷雾干燥所得粉末往往具有较低的  $T_g$  和较强的吸湿性<sup>[23]</sup>，当喷干粉温度超过其  $T_g$  约 20 °C 以上时，物料会从玻璃态向黏弹性橡胶态转变，从而引发喷雾干燥过程中的粘壁现象，以及干法制粒过程中的粘轮、条带断裂与颗粒粉化等问题<sup>[24]</sup>。则干法制粒中出现的粘轮等问题，其根源均可追溯至喷干粉  $T_g$  的不足。 $T_g$  不仅是通过单变量和多变量统计分析筛选出的最具代表性的关键属性，更是从物理化学本质上阐明工艺瓶颈的机理核心。它体现其作为代表性关键属性的辨析与传递功能：既能区分工艺导致的物料性质差异，又清晰地揭示由喷雾干燥至干法制粒的工艺缺陷传递链。可通过在喷雾干燥前添加适宜辅料以提高体系固有  $T_g$ ，或通过优化进风温度以降低喷干粉含水量，从而间接提升  $T_g$ ，均可从根本上改善粘壁与粘轮现象，提升山楂配方颗粒的整体制备效率与产品质量。

### 3.3 方差分析与 OPLS-DA 协同辨析关键属性传递

本研究基于山楂配方颗粒喷雾干燥和干法制粒的常用制备方法，选取关键影响因素，采用部分因子设计，试验数据经方差分析与回归模型、OPLS-DA 模型的协同分析，寻找关键属性传递关系。方差分析与回归模型用于定量识别关键工艺参数的显著性影响，并建立可用于工艺参数调控的预测模型。当多个自变量对多个因变量存在复杂影响时，单变量分析方法难以辨识出对整体工艺链最具影响力的关键属性，OPLS-DA 模型通过 VIP 值，有效地从多显著变量中筛选出具有全局影响力的 CQAs，明确地将  $T_g$  辨识为最为关键的属性。

本研究存在一定的局限性，采用部分因子设计试验，考虑因素数较多，建立回归模型时没有涉及因素之间的交互作用，后续应该在本试验确定的关键工艺参数和属性的基础上，采用响应面法等试验，深入探讨关键工艺参数间的交互作用，以建立更精确、稳健的工艺设计空间。

## 4 结论

本研究阐明了山楂配方颗粒的制备工艺在“喷干粉-条带-颗粒”中的关键属性的传递关系。通过部分因子试验设计、方差分析与 OPLS-DA 建模，辨析出以  $T_g$ 、 $D_{50}$  为核心与  $H_1$ 、 $\rho_{b1}$ 、 $\rho_{t1}$ 、条带得率和

颗粒得率为辅的 CMAs 传递关系, 揭示了山楂配方颗粒从喷雾干燥到干法制粒的属性传递关系。可通过进风温度提高喷干粉的  $T_g$ , 增强物料的抗黏性与流动性, 改善干法制粒过程中的粘轮现象;  $D_{50}$  的影响粉体的流动性, 与辊轮压力协同影响条带的抗张强度与颗粒的质量。

研究结果为山楂及相似中药配方颗粒的工艺化生产提供了明确的质量控制关键属性与工艺调控依据, 也为中药复杂制造过程的系统解析与质量溯源提供了可推广的方法学。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 朱广伟. 中药配方颗粒产业路线研究策略 [A] // 中国商品学会第五届全国中药商品学术大会论文集 [C]. 北京: 中国商品学会, 2017: 617-646.
- [2] 张娜, 徐冰, 陈衍斌, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 全过程质量控制 [J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 556-560.
- [3] 施文婷, 刘远俊, 张兰兰, 等. 基于质量源于设计理念和信息熵赋值法优化陈皮配方颗粒喷雾干燥工艺 [J]. 环球中医药, 2023, 16(11): 2207-2214.
- [4] 张兰兰, 施文婷, 陈伟娟, 等. 板蓝根配方颗粒喷雾干燥工艺优化研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(1): 202-210.
- [5] 郭俊林, 邵青, 吴琳琳, 等. 山萸肉配方颗粒的制备工艺研究 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(22): 2800-2804.
- [6] 程雪丽, 张书嘉, 高路, 等. 白芍配方颗粒制备工艺优化的研究 [J]. 化工设计通讯, 2021, 47(11): 191-192.
- [7] 李洁, 杜若飞, 冯怡, 等. 中药浸膏粉物理性质与干法制粒工艺的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1606-1609.
- [8] 闫芳, 赵娟, 郭立新, 等. 干法制粒技术在中药制剂中的应用 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(27): 220-221.
- [9] 汪盛华, 秦春娟, 安双凤, 等. 水提干法制粒的中药配方颗粒溶化性与粉体物理属性相关性研究 [J]. 中草药, 2023, 54(5): 1439-1448.
- [10] 中国药典 [S]. 四部. 2025: 6.
- [11] 廖志超, 唐雪芳, 李焕正, 等. 基于休止角和流动能的桂枝茯苓胶囊浸膏粉分散元仿真参数标定研究 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7279-7287.
- [12] 潘力, 谢泽宇, 陈吉生. 五味消毒颗粒成型工艺优化 [J]. 中成药, 2024, 46(10): 3431-3434.
- [13] 吕丹, 张艳军. 中药喷雾干燥技术设备现状及问题研究 [J]. 化工装备技术, 2021, 42(2): 8-11.
- [14] 唐雪. 基于粉体学性质的中药固体制剂评价与压缩行为研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [15] 李更青, 吴飞, 胡佳亮, 等. 基于制剂原料物理性质的抗甲方颗粒干法制粒工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 575-581.
- [16] Khorasani M, Amigo J M, Sonnergaard J, et al. Visualization and prediction of porosity in roller compacted ribbons with near-infrared chemical imaging (NIR-CI) [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 109: 11-17.
- [17] Huang Z J, Zhang Y, Li Y, et al. Determining tensile strength of rock by the direct tensile, Brazilian splitting, and three-point bending methods: A comparative study [J]. *Adv Civ Eng*, 2021, 2021(1): 5519230.
- [18] 沈光辉, 范涌峰, 陈婷. 教育研究中的  $P$  值使用: 问题及对策: 兼谈效应量的使用 [J]. 数学教育学报, 2019, 28(4): 92-98.
- [19] Wassertheil S, Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences [J]. *Biometrics*, 1970, 26(3): 588.
- [20] 张希冉, 贡磊磊, 李铁凡, 等. HPLC 多指标成分联合 PCA、OPLS-DA 及灰色关联度法的宫瘤消胶囊综合质量评价 [J]. 中医药导报, 2024, 30(3): 43-49.
- [21] 张侠, 杨冰清, 王海亭. 统计学教学中有关方差分析问题的探讨 [J]. 阜阳师范大学学报: 自然科学版, 2023, 40(4): 111-116.
- [22] 卢绍浩, 谢永恒, 许利平, 等. 基于 OPLS-DA 模型的雪茄烟叶香气差异分析 [J]. 中国农业科技导报, 2024, 26(12): 176-186.
- [23] 刘慧, 罗晓健, 何雁, 等. 不同 DE 值麦芽糊精对五味子喷雾干燥粉性质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 3016-3021.
- [24] 何雁, 谢茵, 郑龙金, 等. 空气湿度对中药浸膏喷雾干燥过程的影响及浸膏粉的稳定性预测 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(3): 424-429.

[责任编辑 郑礼胜]