

## 前清颗粒成型工艺优化及其物理指纹图谱建立

孔誉熹<sup>1,2,3</sup>, 蒋亚良<sup>4</sup>, 王路文<sup>1</sup>, 赵琼<sup>1</sup>, 朱姝<sup>1</sup>, 赵晶晶<sup>1</sup>, 石晓蕾<sup>1</sup>, 侯安国<sup>1,2,3\*</sup>, 张培培<sup>5\*</sup>

(1. 云南中医药大学中药学院, 云南昆明 650500; 2. 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室, 云南昆明 650500; 3. 云南省南药可持续利用研究重点实验室, 云南昆明 650500; 4. 昆明众康制药有限公司, 云南昆明 650500; 5. 昆明卫生职业学院, 云南昆明 650500)

**摘要:** 目的 优化前清颗粒成型工艺, 并建立其物理指纹图谱。方法 基于质量源于设计(QbD)理念, 以成型率、溶化率、吸湿率、休止角为评价指标, 单因素试验结合 Plackett-Burman 设计确定关键工艺参数(CPPs), AHP-CRITIC 组合赋权法结合 Box-Behnken 响应面法优化成型工艺。以水分、吸湿率、休止角、豪斯纳比、松密度、振实密度、相对均齐度指数为二级指标, 建立物理指纹图谱。结果 最佳条件为药辅比 1:1, 乙醇体积分数 83%, 乙醇用量 33.5%, 干燥温度 70 °C, 干燥时间 45 min, 综合评分为 0.995 7。10 批样品物理指纹图谱相似度大于 0.99。结论 该方法稳定可行, 可为前清颗粒的工业化生产提供参考。

**关键词:** 前清颗粒; 成型工艺; AHP-CRITIC 组合赋权法; Box-Behnken 响应面法; 物理指纹图谱

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)03-0746-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.006

## Optimization of formulation process for Qianqing Granules and establishment of their physical fingerprints

KONG Yu-xi<sup>1,2,3</sup>, JIANG Ya-liang<sup>4</sup>, WANG Lu-wen<sup>1</sup>, ZHAO Qiong<sup>1</sup>, ZHU Shu<sup>1</sup>, ZHAO Jing-jing<sup>1</sup>, SHI Xiao-lei<sup>1</sup>, HOU An-guo<sup>1,2,3\*</sup>, ZHANG Pei-pei<sup>5\*</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Yunnan Provincial Key Laboratory for External Drug Delivery Systems and Preparation Technology Research in Universities of Yunnan Province, Kunming 650500, China; 3. Yunnan Provincial Key Laboratory for Sustainable Utilization of Southern Medicinal Materials, Kunming 650500, China; 4. Kunming Zhongkang Pharmaceutical Co., Ltd., Kunming 650500, China; 5. Kunming Health Vocational College, Kunming 650500, China)

**ABSTRACT: AIM** To optimize the formulation process for Qianqing Granules, and to establish their physical fingerprints. **METHODS** Based on quality by design (QbD) concept, with formulation rate, dissolution rate, moisture absorption rate and angle of repose as evaluation indices, single factor test combined with Plackett-Burman design were adopted in the identification of critical process parameters (CPPs), the formulation process was optimized by AHP-CRITIC combination weighting method combined with Box-Behnken response surface method. With moisture, moisture absorption rate, angle of repose, Hausner ratio, bulk density, tapped density and relative homogeneity index as secondary indices, the physical fingerprints were established. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 1:1 for drug-exipient ratio, 83% for ethanol concentration, 33.5% for ethanol consumption, 70 °C for drying temperature, and 45 min for drying time, the comprehensive score was 0.972 0. The physical fingerprints for 10 batches of samples demonstrated the similarities of more than 0.99. **CONCLUSION** This stable and feasible method can provide a reference for the industrial production of Qianqing Granules.

收稿日期: 2025-07-04

基金项目: 云南民族药二次开发关键技术集成及示范项目(202303AC100025)

作者简介: 孔誉熹(2000—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药药剂学。E-mail: 1137102208@qq.com

\* 通信作者: 侯安国(1972—), 男, 硕士, 教授, 研究方向为中药药剂学。E-mail: 1324491101@qq.com

张培培(1985—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为药物化学。E-mail: 827296629@qq.com

**KEY WORDS:** Qianqing Granules; formulation process; AHP-CRITIC combination weighting method; Box-Behnken response surface method; physical fingerprints

前清方由夏枯草、茯苓、金钱草等中药组成,具有清热利湿、活血化瘀、消肿止痛等功效,在治疗湿热瘀阻所致癃闭,症见尿急、尿频、尿痛、尿失禁、尿闭,以及前列腺增生见上述证候者时具有显著疗效。该方临床上以汤剂形式服用,存在携带不便、容易发霉、不能久藏等问题<sup>[1-3]</sup>,为了方便患者用药,本实验拟将其开发成颗粒剂。

质量源于设计(QbD)通过实验设计来理解产品关键质量属性(CQAs),确定关键工艺参数(CPPs),从而确保工艺的可行性和稳定性<sup>[4-6]</sup>。基于上述理念,本实验以颗粒成型率、溶化率、吸湿率、休止角为评价指标<sup>[7-10]</sup>,采用单因素试验、Plackett-Burman设计、Box-Behnken响应面法结合AHP-CRITIC组合赋权法优化前清颗粒成型工艺,并建立该制剂物理指纹图谱,以期为其相关新药开发及工业化生产提供参考。

## 1 材料

1.1 仪器 BCE224-1CCN电子天平(德国赛多利斯公司);DZF-6050真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);GZX-9070MBE电热鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司医疗设备厂);DK-98-II A电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司);HSC-3020L高速冷冻离心机(宁波新芝生物科技股份有限公司);R40/3药典检验筛(1~9号筛,绍兴市上虞学勤纱筛厂)。

1.2 试剂与药材 夏枯草(批号241201)、金钱草(批号241201)、当归(批号250201)、茯苓(批号250201)、桃仁(批号250201)均由昆明众康制药有限公司提供,经云南中医药大学侯安国教授鉴定为正品,符合2020年版《中国药典》标准。可溶性淀粉(批号20210810)、糊精(20210810)、麦芽糊精(20210810)均购于安徽山河药用辅料股份有限公司。

## 2 方法与结果

2.1 干膏粉制备 按处方量称取饮片,加水煎煮2次,第1次12倍量水并先浸泡1h,第2次10倍量水,每次2h,合并煎液,过滤,减压浓缩(70℃, -0.065 MPa)至相对密度为1.25~1.30(60℃),在70℃下减压干燥,粉碎成细粉,即得。

2.2 颗粒制备 取“2.1”项下干膏粉适量,加入一定量辅料作为稀释剂,并喷洒适当体积分数乙

醇作为润湿剂制软材,制粒,烘干,整粒,即得。

### 2.3 评价指标测定

2.3.1 成型率 参照2020年版《中国药典》四部0982粒度和粒度分布测定法,取能过1号筛但不能过5号筛的“2.2”项下颗粒作为合格颗粒,称定质量,计算成型率,公式为成型率=(合格颗粒质量/颗粒总质量)×100%。

2.3.2 溶化率 参照2020版《中国药典》四部结合李丽萍等<sup>[11]</sup>报道,精密称取2.5g“2.3.1”项下合格颗粒,装入干燥恒重的50mL离心管中,加入50mL沸水搅拌5min,3000r/min离心15min,弃去上清液,水浴蒸干,残渣在75℃下干燥,精密称定质量,计算溶化率,公式为溶化率=[(颗粒总质量-残渣质量)/颗粒总质量]×100%。

2.3.3 吸湿率 参照刘本涛等<sup>[12]</sup>报道,先将颗粒和量瓶烘干至恒重,精密称取2g“2.2”项下颗粒至量瓶中,敞口置于过饱和氯化钠溶液平衡48h的干燥器中,48h后精密称定质量,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%。

2.3.4 休止角 参照张卫青等<sup>[13]</sup>报道,采用固定漏斗法,将3个漏斗按垂直方向依次固定于铁架台支撑杆上,调整装置使底部漏斗出口与铺设在水平面上的坐标纸保持1cm垂直间距(H),将“2.2”项下颗粒沿顶部漏斗内壁缓慢注入,当通过漏斗自由下落,并在坐标纸上堆积形成的锥体顶点刚好接触最底部漏斗外缘时立即停止加料,精确测定此时颗粒堆积体在坐标纸上的投影直径(2R),计算休止角 $\alpha$ ,公式为休止角 $\alpha = \arctan(H/R)$ 。

2.3.5 水分 精密称取“2.2”项下颗粒2g,置于恒重量瓶中,放入105℃烘箱中干燥5h,计算含水率,公式为含水率=[(颗粒湿重-颗粒干重)/颗粒干重]×100%。

2.3.6 松密度 在50mL量筒中缓慢加入“2.3.1”项下合格颗粒10g,记录体积,计算松密度,公式为松密度=合格颗粒质量/合格颗粒体积。

2.3.7 振实密度 将测定松密度后的量筒上下振动200次,计算振实密度,公式为振实密度=合格颗粒质量/合格颗粒体积。

2.3.8 豪斯纳比 计算公式为豪斯纳比=振实密度/松密度。

2.3.9 相对均齐度指数 参照朱亚苹等<sup>[14]</sup>报道,将“2.2”项下颗粒依次通过2~4、7~9号筛,振荡5 min,记录每个筛网截留的颗粒质量,再取平均孔径分别为850、355、250、125、88、75 μm的筛网截留者,计算相对均齐度指数,公式为相对均齐度指数 =  $F_m / [100 + (d_m - d_{m-1}) \times F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m) \times F_{m+1} + (d_m - d_{m-2}) \times F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m) \times F_{m+2} + \dots + (d_{m+n} - d_m) \times F_{m+n}]$ 。

2.4 单因素试验

2.4.1 辅料种类 前期报道,可溶性淀粉、糊精

和麦芽糊精分别可作为填充剂、粘合剂和稀释剂<sup>[15]</sup>。取“2.1”项下干膏6份,每份20 g,药辅比为1:1,分别以可溶性淀粉、糊精、麦芽糊精及三者组合为稀释剂,85%乙醇为润湿剂制粒,乙醇用量为30% (占药物、辅料总量的30%),干燥时间为30 min,结果见表1。由此可知,不同稀释剂对吸湿率和休止角的影响较小,而对成型率和溶化率的影响较大;以糊精为稀释剂时,除溶化率略低于麦芽糊精外,各指标最优,故选择其作为稀释剂。

表1 辅料种类考察结果 (n=3)

Tab.1 Results for excipient kind investigation (n=3)

辅料	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	制粒情况
可溶性淀粉	80.64	89.30	9.81	30.51	易过筛,成型好
糊精	85.32	94.54	8.23	28.75	易过筛,成型好
麦芽糊精	74.47	94.61	8.70	29.24	易过筛,成型好
可溶性淀粉+糊精(1:1)	83.12	90.17	9.62	30.05	易过筛,成型好
可溶性淀粉+麦芽糊精(1:1)	80.73	92.35	9.19	29.86	易过筛,成型好
糊精+麦芽糊精(1:1)	82.89	94.47	8.54	29.67	易过筛,成型好

2.4.2 药辅比 取“2.1”项下干膏3份,每份20 g,以糊精为稀释剂,分别考察药辅比1:0.5、1:1、1:1.5对制粒情况的影响,85%乙醇制粒,乙醇用量为30%,干燥时间为30 min,结果见表

2。由此可知,药辅比为1:1时,除吸湿率外各指标最优,故选择1:1.5、1:0.5进行Plackett-Burman设计。

表2 药辅比考察结果 (n=3)

Tab.2 Results for drug-excipient ratio investigation (n=3)

药辅比	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	制粒情况
1:0.5	77.41	93.42	10.42	29.86	易过筛,成型好
1:1	84.34	93.58	8.71	28.48	易过筛,成型好
1:1.5	80.87	92.33	7.53	28.76	易过筛,成型好

2.4.3 乙醇体积分数 取“2.1”项下干膏5份,每份20 g,以糊精为稀释剂,药辅比为1:1,分别考察乙醇体积分数75%、80%、85%、90%、95%对制粒情况的影响,乙醇用量为30%,干燥时

间为30 min,结果见表3。由此可知,乙醇体积分数对成型率影响最大,对其他指标影响较小,为85%时成型率最高,故选择90%、80%进行Plackett-Burman设计。

表3 乙醇体积分数考察结果 (n=3)

Tab.3 Results for ethanol concentration investigation (n=3)

乙醇体积分数/%	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	制粒情况
95	74.46	94.53	9.47	28.64	易过筛,成型好
90	78.50	94.27	8.94	28.83	易过筛,成型好
85	84.77	94.08	8.62	28.41	易过筛,成型好
80	81.72	91.46	8.25	28.92	易过筛,成型好
75	72.65	88.73	8.17	29.39	难过筛,成型差

2.4.4 乙醇用量 取“2.1”项下干膏3份,每份20 g,以糊精为稀释剂,药辅比为1:1,85%乙醇制粒,分别考察乙醇用量25%、30%、35%对制粒情况的影响,干燥时间为30 min,结果见表4。

由此可知,乙醇用量为30%时除吸湿率外各指标最优,故选择35%、25%进行Plackett-Burman设计。

表4 乙醇用量考察结果 (n=3)

Tab. 4 Results for ethanol consumption investigation (n=3)

乙醇用量/%	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	制粒情况
25	75.79	94.76	8.96	28.54	易过筛,成型好
30	85.27	94.87	8.75	28.44	易过筛,成型好
35	80.16	92.53	8.43	28.68	易过筛,成型好

2.4.5 干燥温度 取“2.1”项下干膏4份,每份20g,以糊精为稀释剂,药辅比为1:1,85%乙醇制粒,乙醇用量为30%,分别考察干燥温度50、60、70、80℃对制粒情况的影响,干燥时间为30min,结果见表5。由此可知,不同干燥温度对各指标影响不大,为70℃时除休止角外各指标最优,故选择80、60℃进行Plackett-Burman设计。

2.4.6 干燥时间 取“2.1”项下干膏3份,每份20g,以糊精为稀释剂,药辅比为1:1,85%乙醇制粒,在70℃下干燥,分别考察干燥时间30、

表5 干燥温度考察结果 (n=3)

Tab. 5 Results for drying temperature investigation (n=3)

干燥温度/℃	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)
50	81.49	92.10	8.27	28.71
60	83.48	92.26	8.42	29.41
70	84.74	94.92	8.24	29.85
80	84.56	93.58	8.76	28.97

45、60min对制粒情况的影响,结果见表6。由此可知,不同干燥时间对各指标影响不大,为45min时除吸湿率外各指标最优,故选择60、30min进行Plackett-Burman设计。

表6 干燥时间考察结果 (n=3)

Tab. 6 Results for drying time investigation (n=3)

干燥时间/min	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	水分/%
30	83.68	93.24	8.29	30.28	4.27
45	84.62	94.73	8.58	28.27	4.23
60	82.84	94.04	8.76	28.61	4.08

2.5 Plackett-Burman设计 在单因素试验基础上,以药辅比(A)、乙醇体积分数(B)、乙醇用量(C)、干燥温度(D)、干燥时间(E)为影响因

素,成型率( $Y_1$ )、溶化率( $Y_2$ )、吸湿率( $Y_3$ )、休止角( $Y_4$ )为评价指标,因素水平见表7,结果见表8。

表7 Plackett-Burman设计因素水平

Tab. 7 Factors and levels for Plackett-Burman design

水平	因素				
	A 药辅比	B 乙醇体积分数/%	C 乙醇用量/%	D 干燥温度/℃	E 干燥时间/min
-1	1:0.5	80	25	60	30
1	1:1.5	90	35	80	60

表8 Plackett-Burman设计结果

Tab. 8 Results for Plackett-Burman design

试验号	A 药辅比	B 乙醇体积分数/%	C 乙醇用量/%	D 干燥温度/℃	E 干燥时间/min	$Y_1$ 成型率/%	$Y_2$ 溶化率/%	$Y_3$ 吸湿率/%	$Y_4$ 休止角/(°)
1	1:0.5	90	35	60	90	72.64	94.36	9.93	28.73
2	1:0.5	80	35	60	90	77.72	90.41	9.54	29.41
3	1:1.5	80	25	60	90	78.83	93.46	7.83	28.46
4	1:0.5	90	35	80	30	70.48	94.16	10.41	28.68
5	1:1.5	90	25	60	30	68.92	93.58	8.27	28.94
6	1:0.5	80	25	80	30	72.36	93.09	9.37	29.45
7	1:1.5	90	25	80	90	74.48	90.66	8.14	29.33
8	1:1.5	80	35	80	90	82.49	91.74	8.19	28.77
9	1:0.5	80	25	60	30	74.51	93.47	10.42	29.56
10	1:0.5	90	25	80	90	73.63	93.92	11.85	29.32
11	1:1.5	90	35	60	30	76.47	91.76	9.25	28.39
12	1:1.5	80	35	80	30	81.54	91.88	8.37	28.73

通过Mintab软件对表8数据进行回归,得

方程分别为  $Y_1 = 100.1 + 3.56A - 0.514B + 0.310C +$

0.049 1D+0.043 1E、 $Y_2 = 90.97 - 1.055A + 0.073 2B - 0.064 5C - 0.013 3D - 0.009 4E$ 、 $Y_3 = 4.92 - 1.912A + 0.068 8B - 0.003 2C + 0.009 1D - 0.001 69E$ 、 $Y_4 = 31.47 - 0.422A - 0.016 5B - 0.039 2C + 0.006 6D + 0.000 75E$ ，方差分析见表9，Pareto图见图1。由

此可知，因素A、B、C对成型率有显著影响 ( $P < 0.05$ )，A对吸湿率有显著影响 ( $P < 0.05$ )，故选择药辅比、乙醇体积分数、乙醇用量作为CPPs，并且根据单因素试验结果确定干燥温度、干燥时间分别为70℃、45min。

表9 Plackett-Burman设计方差分析结果

Tab. 9 Results for analysis of variance for Plackett-Burman design

因素	成型率		溶化率		吸湿率		休止角	
	系数	P值	系数	P值	系数	P值	系数	P值
常量	100.1	0	90.97	0	4.92	0.304	31.47	0
A	3.56	0.023	-1.055	0.261	-1.912	0.005	-0.422	0.081
B	-0.514	0.005	0.073 2	0.422	0.068 8	0.175	-0.016 5	0.443
C	0.310	0.039	-0.064 5	0.477	-0.003 2	0.946	-0.039 2	0.099
D	0.049 1	0.436	-0.013 3	0.766	0.009 1	0.699	0.006 6	0.536
E	0.043 1	0.070	-0.009 4	0.531	-0.001 69	0.828	0.000 75	0.830

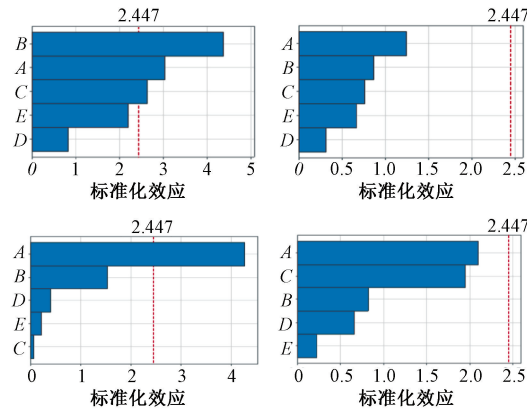


图1 Plackett-Burman设计 Pareto图

Fig. 1 Pareto charts for Plackett-Burman design

2.6 评价指标赋权

2.6.1 AHP法 参考文献[16]报道，各评价指标优先顺序为成型率>溶化率>吸湿率>休止角，判断矩阵见表10。采用和积法测得各评价指标权重系数  $W_i$  分别为0.465 8、0.277 1、0.161 1、0.096 0，最大特征根为4.031，一致性指标CI为0.010 3，随机一致性指标RI为0.89，一致性比率CR为0.011 6<0.1，表明权重系数合理有效。

表10 各评价指标判断矩阵

Tab. 10 Judgment matrices for various evaluation indices

评价指标	成型率	溶化率	吸湿率	休止角
成型率	1	2	3	4
溶化率	1/2	1	2	3
吸湿率	1/3	1/2	1	2
休止角	1/4	1/3	1/2	1

2.6.2 CRITIC法 通过SPSSAU软件对表12数据归一化后进行分析，测得成型率、溶化率、吸湿率、休止角权重系数  $W_j$  分别为0.224 1、0.286 8、

0.243 5、0.245 6。

2.6.3 AHP-CRITIC组合赋权法 AHP法主观性较强，而CRITIC法客观性较强，故将两者结合，兼顾了主客观因素，可使评分结果更科学合理，按公式  $W_{ij} = W_i W_j \sum W_i W_j$  计算成型率、溶化率、吸湿率、休止角组合权重系数  $W_{ij}$ ，结果分别为0.423 3、0.322 1、0.159 0、0.095 6。

2.6.4 评分方法比较 通过SPSS 27.0软件对3种评分方法进行相关性分析，发现AHP法、CRITIC法所得权重系数之间的相关系数为-0.260，相关性不显著，表明两者所反映的信息不具备叠加性；AHP-CRITIC法与AHP法、AHP-CRITIC法与CRITIC法、AHP法与CRITIC法之间的相关系数分别为0.999、0.961、0.956，三者相关性显著，表明其所得综合评分具有一致性。因此，选择AHP-CRITIC组合赋权法计算综合评分Y，公式为  $Y = \text{成型率} / \text{成型率最大值} \times 0.423 3 + \text{溶化率} / \text{溶化率最大值} \times 0.322 1 + \text{吸湿率} / \text{吸湿率最大值} \times 0.159 0 + \text{休止角} / \text{休止角最大值} \times 0.095 6$ 。

2.7 Box-Behnken响应面法 在单因素试验、Plackett-Burman设计基础上，通过Design-Expert 13.0软件设计三因素三水平共17组实验，因素水平见表11，结果见表12。

表11 Box-Behnken响应面法因素水平

Tab. 11 Factors and levels for Box-Behnken response surface method

水平	因素		
	A 药辅比	B 乙醇体积分数/%	C 乙醇用量/%
-1	1 : 0.5	80	25
0	1 : 1	85	30
1	1 : 1.5	90	35

表 12 Box-Behnken 响应面法设计与结果

Tab. 12 Design and results for Box-Behnken response surface method

试验号	A	B	C	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	Y 综合评分
1	1	0	-1	74.42	94.04	8.07	29.74	0.925 2
2	0	1	1	77.49	93.58	8.36	28.71	0.936 6
3	1	1	0	77.28	90.65	8.24	29.41	0.925 6
4	0	0	0	83.57	94.96	8.43	27.15	0.975 3
5	0	0	0	85.83	93.81	8.92	27.83	0.972 2
6	0	1	-1	74.05	89.19	9.24	27.97	0.893 2
7	0	0	0	84.64	94.67	8.26	27.56	0.981 1
8	0	0	0	82.51	93.41	8.71	28.88	0.954 4
9	-1	-1	0	71.68	94.33	8.98	28.74	0.900 3
10	0	-1	-1	78.52	91.08	8.44	28.34	0.933 0
11	1	0	1	80.28	92.15	7.71	28.21	0.959 5
12	-1	0	-1	76.66	94.26	9.59	29.56	0.913 4
13	1	-1	0	84.23	90.56	8.68	28.54	0.954 8
14	-1	1	0	74.71	93.14	9.06	29.59	0.907 4
15	0	0	0	84.72	94.65	8.73	27.49	0.973 7
16	-1	0	1	75.58	94.62	9.38	28.59	0.915 2
17	0	-1	1	83.84	92.48	8.30	29.68	0.962 3

对表 12 数据进行多元二次回归, 得方程为 $Y=0.9713+0.0161A-0.0109B+0.0136C-0.0091AB+0.0081AC+0.0085BC-0.0261A^2-0.0232B^2-0.0169C^2$ , 方差分析见表 13。由此可知, 模型 $P<0.05$ , 具有高度显著性; 失拟项 $P>0.05$ , 表明模型可信度较高; 因素 A、B、C、 $A^2$ 、 $B^2$ 、 $C^2$  有显著影响 ( $P<0.05$ ); 各因素影响程度依次为  $A>C>B$ 。

表 13 Box-Behnken 响应面法方差分析结果

Tab. 13 Results for analysis of variance for Box-Behnken response surface method

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.012 2	9	0.001 4	11.28	0.002 1
A	0.002 1	1	0.002 1	17.25	0.004 3
B	0.001 0	1	0.001 0	7.98	0.025 6
C	0.001 5	1	0.001 5	12.31	0.009 9
AB	0.000 3	1	0.000 3	2.74	0.141 8
AC	0.000 3	1	0.000 3	2.20	0.181 9
BC	0.000 0	1	0.000 0	0.413 4	0.540 7
$A^2$	0.002 9	1	0.002 9	23.92	0.001 8
$B^2$	0.002 3	1	0.002 3	18.82	0.003 4
$C^2$	0.001 2	1	0.001 2	9.98	0.015 9
残差	0.000 8	7	0.000 1	—	—
失拟项	0.000 4	3	0.000 1	1.44	0.355 5
纯误差	0.000 4	4	0.000 1	—	—
总离差	0.013 0	16	—	—	—

通过 Design-Expert 13.0 软件进行响应面分析, 结果见图 2。最终确定, 最优工艺为药辅比 1 : 0.997, 乙醇体积分数 83.092%, 乙醇用量 33.527%, 综合评分为 0.972 0, 结合实际生产条件及成本, 将其修正为药辅比 1 : 1, 乙醇体积分数 83%, 乙醇用量 33.5%。

2.8 验证试验 按“2.7”项下优化工艺平行制备 3 批样品, 进行验证试验, 结果见表 14。由此可知, 该工艺稳定可靠。

表 14 验证试验结果 (n=3)

Tab. 14 Results for verification tests (n=3)

试验号	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	综合评分
1	84.62	94.50	8.71	28.08	0.993 7
2	84.39	94.86	8.75	27.59	0.994 3
3	84.83	94.66	8.54	27.66	0.999 2
平均值	84.61	94.67	8.67	27.78	0.995 7
RSD/%	0.26	0.19	1.29	0.95	0.30

2.9 临界相对湿度测定 将各过饱和盐溶液和不同体积分数硫酸置于玻璃干燥器中, 25℃恒温静置 48 h, 形成不同相对湿度。精密称取恒重颗粒 2 g, 均匀铺在恒重量瓶中, 打开称量盖, 放入上述干燥器中 48 h 后计算吸湿率。以吸湿率为纵坐标, 相对湿度为横坐标绘制曲线, 计算临界相对湿度, 结果见表 15、图 3, 可知约为 78%, 故在分装、储存过程中应将环境相对湿度控制在 78% 以下。

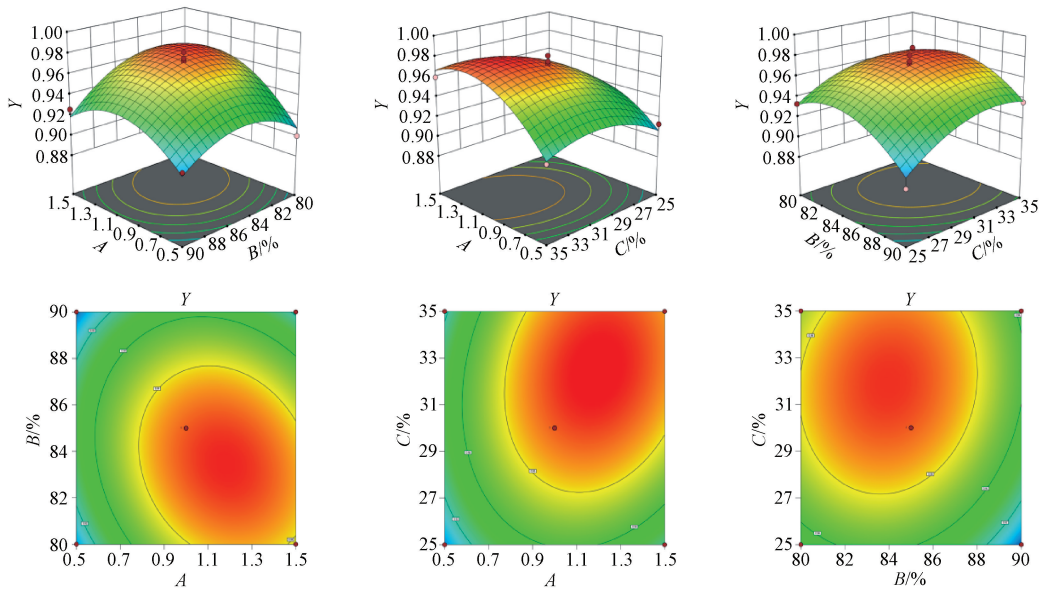
表 15 吸湿率测定结果

Tab. 15 Results for moisture absorption rate determination

溶液	60% 氯化硫酸	40% 氯化硫酸	碘化钾	氯化钠	氯化钾	磷酸氢二钠
相对湿度/%	25	32	50	69	75	84
吸湿率/%	1.74	2.25	4.16	7.23	8.52	11.81
						13.62

2.10 物理指纹图谱建立

2.10.1 物理指标 参照文献 [17] 报道, 选择稳定性、流动性、堆积性、均一性作为一级指标, 水分、吸湿率、休止角、豪斯纳比、松密度、振实



注：A、B、C、Y分别为药辅比、乙醇体积分数、乙醇用量、综合评分。上方小图为三维曲面图，下方小图为等高线图。

图2 各因素响应面图

Fig. 2 Response surface plots for various factors

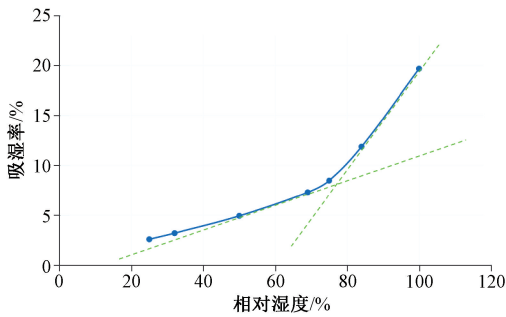


图3 前清颗粒吸湿曲线

Fig. 3 Moisture absorption curve for Qianqing Granules

密度、相对均齐度指数作为二级指标。

2. 10. 2 标准化 由于各物理指标实测数值量纲之间存在差异，直接用于分析时会导致误差较大，故

先参照《药用辅料手册》<sup>[18]</sup>和《欧洲药典》<sup>[19]</sup>结合指标性质确定其范围，再参照文献 [20] 将“2. 10. 1”项下二级指标进行标准化，即 0~10，转换公式见表 16，结果见表 17。

表 16 各物理指标标准化转换公式

Tab. 16 Standardization conversion formulas for various physical indices

一级指标	二级指标	范围	转换公式
稳定性	水分/%	0~10	10-X
	吸湿率/%	0~20	10-(X/2)
流动性	休止角/(°)	0~50	10-(X/5)
	豪斯纳比	1~3	(30-10X)/2
堆积性	松密度/(g·mL <sup>-1</sup> )	0~1	10X
	振实密度/(g·mL <sup>-1</sup> )	0~1	10X
均一性	相对均齐度指数	0~0.02	500X

表 17 各物理指标标准化转换结果

Tab. 17 Results for standardization conversion of various physical indices

编号	水分	吸湿率	休止角	豪斯纳比	松密度	振实密度	相对均齐度指数
S1	5.18	5.73	4.29	9.43	4.67	5.20	2.65
S2	4.97	5.69	4.32	9.49	4.71	5.19	2.80
S3	5.24	5.68	4.33	9.44	4.66	5.18	2.75
S4	5.20	5.65	4.32	9.54	4.73	5.17	2.65
S5	5.32	5.71	4.38	9.43	4.70	5.23	2.85
S6	5.29	5.79	4.32	9.45	4.71	5.23	2.80
S7	5.04	5.74	4.43	9.51	4.73	5.19	2.70
S8	4.93	5.82	4.30	9.53	4.72	5.16	2.60
S9	5.07	5.70	4.30	9.45	4.67	5.18	2.70
S10	5.35	5.61	4.35	9.52	4.73	5.18	2.80
对照	5.16	5.71	4.33	9.48	4.70	5.19	2.73

2. 10.3 图谱生成及相似度分析 通过 Excel 软件绘制 10 批样品二级物理指标标准化转换值及其平均值（即对照）的物理指纹图谱，见图 4。再通过

SPSS 27.0 软件对表 17 数据进行皮尔逊相关性分析，发现各批样品相似度均大于 0.99，表明工艺稳定可行。

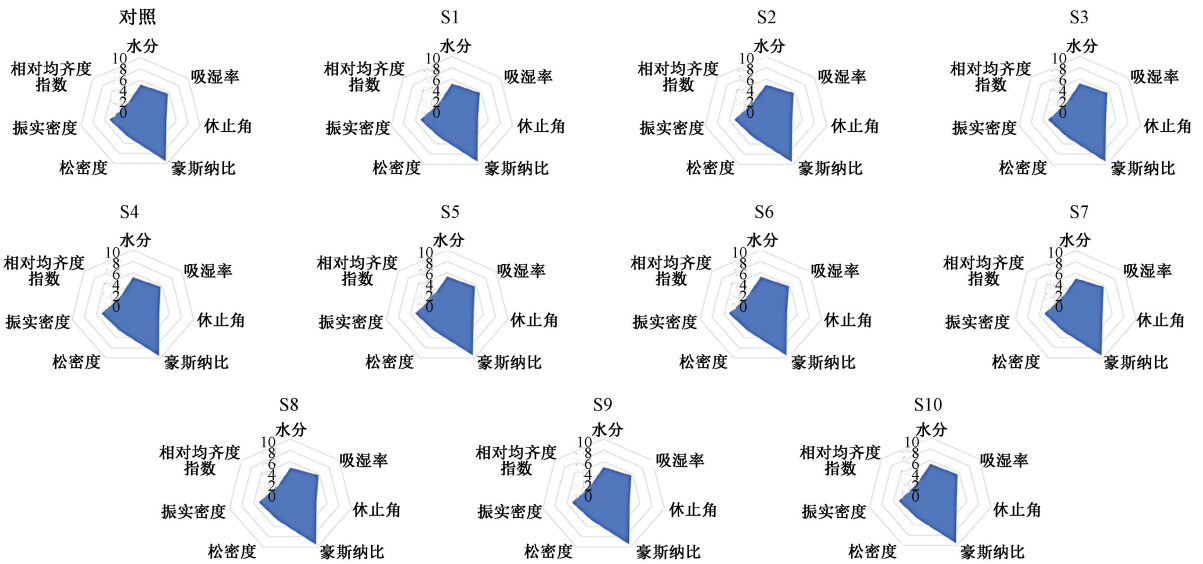


图 4 10 批前清颗粒物理指纹图谱

Fig. 4 Physical fingerprints for 10 batches of Qianqing Granules

### 3 讨论与结论

质量源于设计 (QbD) 是制药行业系统性提升产品质量的核心策略，强调在研发初期通过科学风险评估与工艺参数优化，主动定义 CQAs 及 CPPs<sup>[21-23]</sup>；从原料、工艺到生产实现全链条动态质量控制，减少生产偏差，增加批次一致性，推动产品开发从经验驱动向数据驱动的智能转型，保障其安全性与稳定性<sup>[24-25]</sup>。本实验基于上述策略，采用单因素试验筛选糊精作为最佳辅料，成型率、溶化率、吸湿率、休止角作为评价指标，单因素试验和 Plackett-Burman 设计确定药辅比、乙醇体积分数、乙醇用量作为 CPPs，Box-Behnken 响应面法结合 AHP-CRITIC 组合赋权法进行工艺优化，验证试验表明最优工艺稳定可行，并且所得颗粒临界相对湿度为 78%。同时，10 批前清颗粒物理指纹图谱相似度均大于 0.99，表明工艺稳定，适合工业化生产，并从稳定性（水分、吸湿率）、流动性（休止角、豪斯纳比）、堆积性（松密度、振实密度）、均一性（相对均齐度指数）4 个维度实现该制剂质量属性系统评价，强化其成型过程的可控性分析，充分体现 QbD 理念对生产期间多维质量控制的要求。

#### 参考文献:

[1] 张迪, 张耀, 施钧瀚, 等. 基于经典人群口尝法的中

药伴侣抑苦规律及应用规律研究[J]. 中草药, 2023, 54(20): 6603-6615.

[2] 李佳欣, 仇敏, 宋娇, 等. 中药复杂苦辣口感体系的矫掩味技术研究: 以吴茱萸汤为例[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(19): 5382-5392.

[3] 李雅静, 何洁, 王羽程, 等. 机器煎煮、传统煎煮所得中药汤剂质量比较[J]. 中成药, 2024, 46(2): 552-555.

[4] 王志远, 莫美, 张文楠, 等. 脊痛宁片醇沉工艺优化[J]. 中成药, 2025, 47(3): 745-753.

[5] 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.

[6] 白海菊, 崔宏艳, 吴佳骏, 等. 基于质量源于设计理念的藿朴夏苓颗粒的成型工艺研究[J]. 中药材, 2024, 47(1): 163-167.

[7] 王新蕊, 贾艾玲, 位佳琳, 等. 加味葛根颗粒成型工艺优化及其物理指纹图谱建立[J]. 中成药, 2025, 47(3): 915-919.

[8] 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.

[9] 张泽宇, 陶振, 王佳, 等. D-最优混料设计法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优化五味益心颗粒成型工艺[J]. 药物评价研究, 2025, 48(3): 698-707.

[10] 刘杨, 顾晋亿, 姜雯钰, 等. 黄芪建中汤颗粒的成型工艺研究[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(11): 1767-1771.

[11] 李丽萍, 王晓丽, 赵欣妍, 等. 新蒲饮颗粒成型工艺优化及其质量一致性评价[J]. 中成药, 2025, 47(3): 909-914.

- [12] 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.
- [13] 张卫青, 梁伟, 郭洪位, 等. 复方产乳灵颗粒成型工艺优化及其吸湿性研究[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2537-2541.
- [14] 朱亚苹, 邵孟其, 刘玉鑫, 等. 扶正解毒颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2726-2731.
- [15] 吴佳骏, 崔宏艳, 练海应, 等. 黄芩滑石颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(9): 3088-3092.
- [16] 刘杨, 顾晋亿, 沈小宽, 等. 黄芪桂枝五物汤复方颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(2): 569-573.
- [17] 陈琪, 王晓丽, 郭勇, 等. 黄连汤颗粒成型工艺优化及其质量一致性评价[J]. 中成药, 2024, 46(4): 1313-1318.
- [18] Raymond C R, Paul J S, Marian E Q. Handbook of pharmaceutical excipients[M]. Sixth Edition. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- [19] European Pharmacopeia. Dosage forms monographs[S]. 2013.
- [20] 丁涵, 徐忠坤, 王振中, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和 Box-Behnken 设计-响应面法优化羌活颗粒成型工艺及其物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2024, 55(3): 787-797.
- [21] 曲馨, 张尚智, 薄双琴, 等. 金蕾颗粒成型工艺优化及其物理指纹图谱建立[J]. 中成药, 2023, 45(2): 535-539.
- [22] 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.
- [23] 江婷, 季巧遇, 潘浩敏, 等. 基于确定性筛选设计优化五味消毒饮多成分定量指纹图谱[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2680-2686.
- [24] 伊博文, 李梦薇, 郑蕊, 等. 辣黄白通便复方颗粒剂处方与生产工艺研究[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2948-2953.
- [25] 吴玉琼, 金永新, 张红梅, 等. 健脾通气无糖颗粒制备工艺的优化及质量控制[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2788-2793.

## 肉桂、干姜挥发油提取、包合工艺优化

吴延烧<sup>1</sup>, 苏畅<sup>2</sup>, 耿阳丽<sup>2</sup>, 段晓颖<sup>1</sup>, 牛晓静<sup>1\*</sup>

(1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 目的 优化肉桂、干姜挥发油提取、包合工艺。方法 基于质量源于设计(QbD)理念, 以加水量、浸泡时间、提取时间、投料比(挥发油、 $\beta$ -环糊精)、包合温度、包合时间作为关键工艺参数(CPPs), 挥发油提取率、肉桂醛含量、柠檬醛含量、挥发油包合率、包合物得率、包合物含油率作为关键质量属性(CQAs), 正交试验结合层次分析法-熵权法(AHP-EWM)优化提取、包合工艺, 建立反向传播人工神经网络(BP-ANN), 通过TLC、显微鉴别、红外光谱、差示扫描量热对包合物进行表征。结果 最佳提取工艺为BP-ANN所得, 即加水量9.8倍, 浸泡时间48 min, 提取时间5 h, 综合评分为97.52分。最佳包合工艺为正交试验所得, 即投料比1:6, 包合温度40℃, 包合时间3 h, 综合评分为97.62分。包合物已成功形成。结论 上述方法稳定可行, 可为后期肉桂、干姜挥发油相关制剂的开发与生产奠定基础。

**关键词:** 肉桂; 干姜; 挥发油; 提取工艺; 包合工艺; 正交试验; 层次分析法-熵权法(AHP-EWM); 反向传播人工神经网络(BP-ANN)

中图分类号: R284.2; R943

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)03-0754-09

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.007

## Optimization of extraction and inclusion process for volatile oils from *Cinnamomi Cortex* and *Zingiberis Rhizoma*

WU Yan-rao<sup>1</sup>, SU Chang<sup>2</sup>, GENG Yang-li<sup>2</sup>, DUAN Xiao-ying<sup>1</sup>, NIU Xiao-jing<sup>1\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

收稿日期: 2025-09-12

基金项目: 国家中医药管理局2022年度张仲景传承与创新专项项目(GZY-KJS-2022-046-2); 河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY2021)

作者简介: 吴延烧(1989—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为中药制剂及其质量控制。E-mail: wuyan19890212@126.com

\*通信作者: 牛晓静(1983—), 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中药制剂及其质量控制。E-mail: niuxiaojing314@163.com