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

张泽宇[1, 2]，陶 振[1, 2]，王 佳[1, 3]，王星星[1, 2, 3*]，王振中[1, 2, 3*]

1. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室（江苏康缘药业股份有限公司/南京中医药大学），江苏 南京 210000
2. 南京中医药大学 康缘中药学院，江苏 南京 210023
3. 江苏康缘药业股份有限公司，江苏 连云港 222001

摘 要：目的 优化五味益心颗粒成型工艺，并构建其物理指纹图谱。**方法** 采用 *D*-最优混料设计以颗粒一次成型率、溶化率、吸湿率（*H*）、休止角（α）为考察指标筛选最佳辅料比例；采用 Box-Behnken 实验结合 AHP-CRITIC 混合加权法优化干法制粒机工艺参数；建立由松装密度（D_a）、振实密度（D_c）、α、豪斯纳比（IH）、*H*、含水量（HR）、颗粒间孔隙率（I_e）、卡尔指数（IC）、比表面积（SSA）、粒径＜50 μm 百分比（P_f）、分布宽度（Span）、分布范围（Width）、均匀性（HG）共 13 个颗粒物性指标构建物理指纹图谱，评价批次间颗粒质量的相似性。**结果** 五味益心颗粒辅料最佳比例：糊精 49%、麦芽糊精 23%、可溶性淀粉 28%；最佳制粒工艺参数：输料转速 64.1 r·min^{-1}、压轮转速 6.7 r·min^{-1}、液压压力 6.1 MPa；15 批样品物理指纹图谱相似度均大于 0.99。**结论** 优化后干法制粒工艺稳定可行，可为后续中试放大以及大生产提供参考。

关键词：五味益心颗粒；干法制粒；成型工艺；Box-Behnken 设计-响应面法；AHP-CRITIC 混合加权法；物理指纹图谱

中图分类号：R283.6 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376(2025)03 - 0698 - 10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.03.016

Optimization of Wuwei Yixin Granules forming process based on *D*-optimal mixture design method combined with Box-Behnken design-response surface method

ZHANG Zeyu[1, 2], TAO Zhen[1, 2], WANG Jia[1, 3], WANG Xingxing[1, 2, 3], WANG Zhenzhong[1, 2, 3]

1. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture(Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., & Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 210000, China
2. Kanion School of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
3. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective Optimize the forming process of Wuwei Yixin Granules and construct its physical fingerprint. **Methods** The *D*-optimal mixture design was used to screen the best excipient ratio with the primary forming rate, melting rate, moisture absorption rate and angle of repose of the particles as the indexes. The process parameters of dry granulator were optimized by Box-Behnken experiment combined with AHP-CRITIC hybrid weighting method, the physical fingerprint of the granules consisting of 13 secondary physical quality indexes, including bulk density (D_a), tap density (D_c), α, Hausner ratio (IH), *H*, water content (HR), interparticle porosity (I_e), Karl index (IC), specific surface area (SSA), particle size < 50 μm percent (P_f), Span, Width and homogeneity (HG), was established to evaluate the consistency of granule quality among different batches. **Results** The best proportion of excipients of Wuwei Yixin Granules: dextrin 49%, maltodextrin 23%, soluble starch 28%. The best granulation process parameters: feeding speed 64.1 r·min^{-1}, pressure wheel speed 6.7 r·min^{-1}, hydraulic pressure 6.1 Mpa. The physical fingerprint had good similarity between 15 batches. **Conclusion** The optimized dry granulation process is stable and feasible, which can provide reference for subsequent pilot scale-up and large-scale production.

Key words: Wuwei Yixin Granules; dry granulation; forming process; Box-Behnken design-response surface method; AHP-CRITIC; physical fingerprint

收稿日期：2024-10-31

基金项目：国家长三角科技创新共同体联合攻关项目（2023CSJGG1700）

作者简介：张泽宇，男，硕士研究生，从事中药制药技术与产品开发。E-mail：1274292272@qq.com

***通信作者：**王星星，女，硕士，高级工程师，从事中药新药及中药制药新技术研究。E-mail：happy_xing_xing@126.com

王振中，男，博士，教授，从事中药新药研发及应用研究。E-mail：kyyywzz@163.com

五味益心颗粒，又名冠心平颗粒，是江苏省名中医李七一教授的临床经验方[1]，由酒黄精、三七、当归等 5 味药材组成。具有益气养阴、行气活血、化痰宣痹的功效，用于治疗气阴两虚、痰瘀互阻型冠心病中的稳定型心绞痛[2-3]。

中药颗粒剂常用的制粒技术有挤出制粒、流化床喷雾制粒、干法制粒等。五味益心颗粒在制粒过程中需加入挥发油的包合物作为底料，但流化床喷雾制粒需先使用热风将底料吹至沸腾状态并进行预热[4]，在此过程中包合物中的挥发油容易逸散损失；挤出制粒进行颗粒干燥过程中，包合物中的挥发油也会损失，所以上述 2 种制粒技术均不适用，因此选用制粒工艺为干法制粒。

由于五味益心颗粒中含有酒黄精、三七、瓜蒌皮 3 味药材，其中含有大量的多糖和苷类成分[5-7]，致使干膏吸湿性和黏性较大，在干法制粒过程中易出现黏轮现象。原料的物理性质和制粒工艺参数的设定对干法制粒影响较大[8]，因此，本实验采用 *D*-最优混料设计以颗粒一次成型率、溶化率、吸湿率（*H*）、休止角（α）为考察指标确定最佳辅料比例；采用 Box-Behnken 设计-响应面法（BBD-RSM）结合层次分析法（AHP）-熵权法（CRITIC）综合加权法优化干法制粒工艺参数；基于粉体学性质，对颗粒物料属性进行综合表征[9]，构建颗粒物理指纹图谱，评价不同批次间颗粒的稳定性和一致性，为五味益心颗粒工艺放大提供参考。

1　材料

1.1　仪器

DHG-3145A 型电热鼓风干燥箱、LHS-250HC-II 型恒温恒湿箱、HWS26 型电热恒温水浴锅（上海一恒科学仪器有限公司）；Mettler Toledo 204 型电子天平（瑞士梅特勒-托利多有限公司）；YHM-30002 型电子天平（惠州市英衡电子科技有限公司）；BT1001 型智能粉体特性测试仪、Bettersize2600 型激光粒度分布仪（丹东百特仪器有限公司）；LGP100/25II 型干法制粒机（浙江迦南科技股份有限公司）；MYP11-2 型磁力搅拌器（上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司）；TDL-5-A 型低速大容量离心机（上海安亭科学仪器厂）。

1.2　药物及主要试剂

五味益心颗粒干膏粉（批号 Y241001-Y241015）、挥发油包合物（批号 Y241101-Y241115），江苏康缘药业股份有限公司；糊精（批号 20240214C）、微晶纤维素（批号 20230905A），曲阜市天利药用辅料有限公司；麦芽糊精（批号 2024033151），吉林中粮生化能源有限公司；乳糖（批号 2405003），江苏道宁药业有限公司；可溶性淀粉（批号 20230651），朔州展望药业有限公司。

2　方法与结果

2.1　五味益心颗粒制备

将干膏粉和挥发油包合物混合粉与辅料以 7∶3 的比例混合均匀，设定输料频率、压轮转速、压轮压力、整粒频率后，将混合后的物料倒入干法制粒机中，压片、粉碎、整粒，即得。

2.2　物性参数测定

2.2.1　颗粒一次成型率　参照《中国药典》2020 年版通则 0104 颗粒剂项下粒度检查法（通则 0982 第二法双筛分法）。收集能通过一号筛但不能通过五号筛的颗粒，称定质量，计算成型率。

一次成型率＝通过一号筛但不通过五号筛的颗粒质量/送料质量

2.2.2　*H*　将干燥的称量瓶置于恒温恒湿箱（25 ℃、75%相对湿度）中平衡 12 h。称取“2.2.1”项下合格颗粒样品约 2 g，平铺于称量瓶底部。将称量瓶敞口置于上述恒温恒湿箱中 24 h，取出，盖好瓶盖，称定质量，计算 *H*。

H＝（吸湿后样品质量－吸湿前样品质量）/吸湿前样品质量

2.2.3　溶化率　称取“2.2.1”项下合格颗粒样品约 5 g，加入 100 mL、（75±2）℃的热水搅拌 5 min，5 000 r·min^{-1} 离心 10 min，取上清液 20 mL，将其置于已恒定质量的蒸发皿中水浴蒸干，再放入 105 ℃烘箱中至恒定质量，计算溶化率。

溶化率＝溶化的颗粒质量/颗粒总质量

2.2.4　含水量（HR）　参考《中国药典》2020 年版 0832 水分测定法（烘干法）。称取颗粒样品约 2 g，平铺于干燥至恒定质量的扁形称量瓶中，开启瓶盖在 105 ℃干燥 5 h，将瓶盖盖好，移置干燥器中，放冷 30 min，精密称定，再在上述温度干燥 1 h，放冷，称质量，至连续 2 次称质量的差异不超过 5 mg 为止。根据减失的质量，计算供试品中 HR。

HR＝（干燥前样品质量－干燥后样品质量）/干燥前样品质量

2.2.5　α　使用百特 BT-1001 智能粉体特性测试仪测定。按照提示组装好各部件，向振动筛中加入“2.2.1”项下合格颗粒样品，启动振动，样品过筛后落在圆盘，待形成稳定且对称锥形体后，读取数据，平行测定 3 次，取平均值。

2.2.6 松装密度（D_a） 使用百特 BT-1001 智能粉体特性测试仪测定。按照提示组装好各部件，向振动筛中加入样品，启动进料，待样品流满容器后，用刮板将多余样品刮去，分别称定加样前和加样后容器质量。

D_a=（容器和样品总质量－容器的质量）/容器体积

2.2.7 振实密度（D_c） 使用百特 BT-1001 智能粉体特性测试仪测定样品颗粒 D_c。按照提示组装好各部件，将待测样品加入到装有延长筒的量杯中，启动振动，待振动结束，取下延长筒，用刮板刮去多余样品，分别称定加样前和加样后质量。

D_c=（容器和样品总质量－容器质量）/容器体积

2.2.8 豪斯纳比（IH）、卡尔指数（IC）、颗粒间孔隙率（I_e） 由 D_a 和 D_c 计算而得。

$IH=D_c/D_a$

$IC=(D_c-D_a)/D_c$

$I_e=(D_c-D_a)/(D_cD_a)$

2.2.9 粒径 使用激光粒度分布仪测定。将待测样品加入到干法进样口中，以空气为媒介，分别测定累积粒度分布达到 10%、50%、90%所对应的粒径（D_{10}、D_{50}、D_{90}）。并计算粒径分布宽度（span）和范围（width）。

$span=(D_{90}-D_{10})/D_{50}$

$width=D_{90}-D_{10}$

2.2.10 粒径＜50 μm 百分比（P_f） 采用激光粒度分布仪测定。将待测样品加入到干法进样口中，以空气为媒介，计算 P_f。

P_f=粒径＜50 μm 的质量/样品质量

2.2.11 均匀性（HG）和比表面积（SSA） 使用激光粒度分布仪测定。将待测样品加入到干法进样口中，以空气为媒介，测定样品 HG 和 SSA。

颗粒成型率、溶化率、H、HR 均为平行 2 次实验结果的平均值，α、D_a、D_c、粒径、P_f、HG、SSA 均为平行 3 次实验结果的平均值，且 RSD＜3%。

2.3 辅料种类考察

因五味益心颗粒中含有大量多糖和苷类成分，在空气中易吸湿、吸热，导致在干法制粒过程中出现黏轮，因此需要添加一定的辅料增加制粒过程中物料的稳定性。根据前期药辅比考察结果，本实验选取糊精、麦芽糊精、乳糖、微晶纤维素、可溶性淀粉 5 种常用辅料，与干膏粉和挥发油包合物混合粉以 3∶7 比例充分混匀，进行干法制粒，以一次成型率（Y_1）、溶化率（Y_2）、24 h H 为评价指标来筛选最佳辅料，结果见表 1。

表 1 辅料种类考察结果

Table 1 Investigation results of excipient types

辅料	Y_1/%	Y_2/%	H/%
糊精	60.1	82.75	19.74
麦芽糊精	69.3	81.30	23.84
乳糖	60.9	81.61	20.95
微晶纤维素	57.4	75.55	21.69
可溶性淀粉	68.3	82.52	21.73

结果分析可知，麦芽糊精、可溶性淀粉一次成型率较高，但 H 较差；糊精的溶化性和 H 较好；微晶纤维素一次成型率较低，且溶化性较差；乳糖在制粒过程中出现黏轮，且作为辅料时，临床上存在乳糖耐受性问题，故排除乳糖、微晶纤维素作为本实验的辅料。单一辅料改善制粒情况具有一定的局限性，因此为了更好地优化成型工艺，选用糊精、麦芽糊精、可溶性淀粉进行混料设计，选取最佳辅料配比及用量。

2.4 混料设计

2.4.1 D-最优混料设计法结果 采用 Design Expert 13 软件以糊精、麦芽糊精、可溶性淀粉在辅料中的占比（分别记为 A、B、C）为考察因素，以颗粒 Y_1、Y_2、H、α 为指标，生成混料设计表，制粒机工艺参数设定输料转速 60 $r\cdot min^{-1}$、压轮转速 6.5 $r\cdot min^{-1}$、液压压力 6 MPa 进行干法制粒，对 4 个指标进行归一化处理，以 4 个指标的综合评分归一值（Y）为评价结果（表 2）。

$Y=(d_1d_2d_3d_4)^{1/k}$

d 为指标归一化数值，k 为指标个数，采用 Hassan 法将各指标转化为 0～1[10]

2.4.2 结果分析 采用 Design-Expert 13 软件对结果进行二次回归拟合，得到二次多元回归方程：Y=0.000 5 A+0.519 8 B+0.412 5 C+1.08 AB−0.836 2 AC−0.136 4 BC+42.33 A^2BC−30.40 AB^2C+16.26 ABC^2。回归方程方差分析结果见表 3，结果显示，模型 P<0.000 1，表明构建的二次模型具有极强的显著性；失拟项 P=0.702 4>0.05，表明误差不显著；信噪比>4，变异系数（CV）=7.64，表明该模型可信度较高；模型拟合系数 R^2 与 R_{adj}^2 差值<0.2，表明模型预测结果较好。混料设计 3D 响应面图及等高线图见图 1。

对所建立的二次回归方程求解，得到最优工艺参数：A=0.487、B=0.231、C=0.282，结合生产实际，确定最佳混料工艺：糊精∶麦芽糊精∶可溶性淀粉=49∶23∶28。

表 2　*D*-最优混料实验设计及结果

Table 2　Design and results of *D*-optimal mixture experiment

序号	A	B	C	Y_1/%	Y_2/%	*H*/%	*α*/°	*Y*
1	1	0	0	59.96	85.54	21.25	36.128	0.000 0
2	0	1	0	69.30	92.60	23.08	34.152	0.481 4
3	1/2	0	1/2	60.90	89.49	23.71	34.144	0.000 0
4	1/6	2/3	1/6	73.86	89.66	23.59	34.052	0.310 1
5	0	1/2	1/2	78.59	90.70	23.37	34.455	0.434 6
6	2/3	1/6	1/6	71.25	91.84	22.65	32.148	0.665 6
7	1	0	0	60.12	85.20	20.98	35.989	0.000 0
8	0	1	0	69.80	93.15	23.05	33.124	0.557 2
9	1/2	1/2	0	71.54	89.72	21.91	34.510	0.554 4
10	1/3	1/3	1/3	75.44	90.10	22.08	33.573	0.665 6
11	0	0	1	74.14	88.47	23.31	33.714	0.408 0
12	0	0	1	75.20	87.96	23.15	33.705	0.434 0
13	1/6	1/6	2/3	70.20	88.15	22.58	32.315	0.533 1
14	1/2	1/2	0	71.66	88.79	22.15	34.523	0.505 6

表 3　方差分析结果

Table 3　Results of variance analysis

差异来源	平方和	自由度	均方	*F* 值	*P* 值	差异来源	平方和	自由度	均方	*F* 值	*P* 值
模型	0.710 9	8	0.088 9	96.86	＜0.000 1	残差	0.004 6	5	0.000 9		
AB	0.098 0	1	0.098 0	106.78	0.000 1	失拟项	0.000 2	1	0.000 2	0.168 7	0.702 4
AC	0.035 3	1	0.035 3	38.46	0.001 6	纯误差	0.004 4	4	0.001 1		
BC	0.000 9	1	0.000 9	1.02	0.358 1	总差	0.715 4	13			
A²BC	0.183 6	1	0.183 6	200.12	＜0.000 1	R^2	0.993 6				
AB²C	0.094 7	1	0.094 7	103.24	0.000 2	R_{adj}^2	0.983 3				
ABC²	0.026 3	1	0.026 3	28.72	0.003 0						

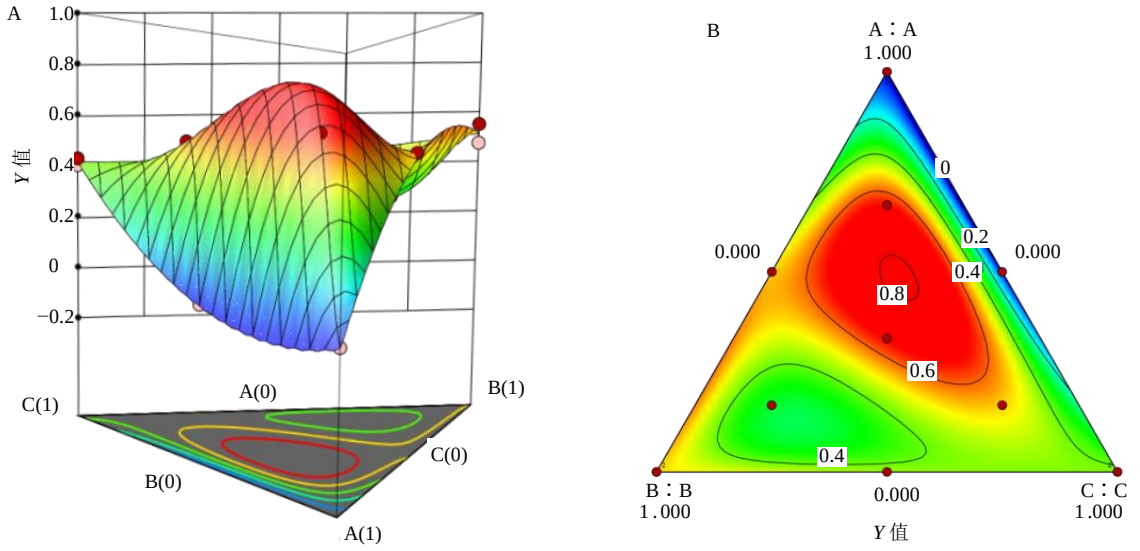

图 1　混料设计 3D 响应面图 (A) 及等高线图 (B)

Fig. 1　3D graphs (A) and contour map (B) of mixture design

2.4.3 工艺验证 根据上述混料设计 *Y* 为指标，得到最优辅料配比，取辅料与干膏粉和挥发油包合物混合粉以 3∶7 的比例混合均匀，进行 3 批验证实验，结果见表 4。3 批样品的 *Y* 分别为 0.809 5、0.791 7、0.803 5，RSD＝1.13%，表明 *D*-最优混料设计模型具备良好的预测性，可用于优选五味益心颗粒的辅料配比。

2.5 干法制粒工艺参数优化

2.5.1 BBD-RSM 实验设计及结果 在干法制粒过程中，干法制粒机的参数对制粒效果影响较大，干法制粒机主要参数有输料转速（A）、压轮转速（B）以及液压压力（C），因此选择 A、B、C 为考察因素，以颗粒 Y_1、Y_2、*H*、*α* 的综合评分作为颗粒的评价指标进行 BBD-RSM 实验，结果见表 5。

表 4 混料设计工艺验证

Table 4 Mixing design process verification

序号	Y_1/%	Y_2/%	*H*/%	*α*/°	*Y*
1	75.58	91.85	21.25	33.424	0.809 5
2	76.15	90.96	21.43	33.154	0.791 7
3	75.89	91.55	21.60	32.985	0.803 5

表 5 BBD-RSM 实验设计及结果

Table 5 BBD-RSM experimental design and results

序号	A/(r·min^{-1})	B/(r·min^{-1})	C/MPa	Y_1/%	Y_2/%	*H*/%	*α*/°	*Y*
1	70(−1)	6(0)	4(−1)	72.29	88.07	21.76	34.562	0.922 5
2	60(0)	6	6(0)	76.53	91.72	22.08	32.071	0.962 2
3	50(1)	6	8(1)	75.11	90.72	21.42	34.458	0.950 2
4	60	6	6	78.28	90.60	22.02	32.027	0.972 2
5	60	8(1)	4	74.92	89.60	21.17	34.593	0.948 3
6	60	6	6	78.81	91.82	21.22	31.479	0.986 3
7	60	8	8	79.04	90.59	21.91	36.515	0.968 7
8	60	4(−1)	8	76.48	86.03	22.05	37.449	0.938 9
9	50	8	6	76.50	92.29	21.05	32.969	0.969 4
10	70	4	6	73.03	87.73	22.15	34.049	0.924 9
11	70	6	8	73.61	90.99	20.24	32.097	0.956 1
12	60	6	6	78.39	91.54	21.99	32.806	0.973 4
13	60	6	6	78.49	91.17	21.69	32.396	0.976 6
14	70	8	6	73.98	92.97	21.64	34.925	0.944 6
15	50	4	6	76.30	85.80	21.85	31.003	0.952 5
16	50	6	4	76.49	92.82	21.12	34.858	0.965 7
17	60	4	4	75.22	87.00	22.18	37.500	0.931 2

2.5.2 AHP 确定指标权重 AHP 是一种主观赋权方法，以决策者的经验判断各衡量指标之间的重要程度[11-12]。并计算得出每个指标的权重，比较适合用于多层次指标的权重分析。根据 4 个指标重要程度，将 4 个指标划分为 4 个层次，构建成对比较的判断优先矩阵，见表 6。使用在线软件 SPSS PRO 根据评分结果计算一次成型率、溶化率、*H*、*α* 权重系数分别为 47.53%、23.097%、20.658%、8.715%，一致性因子比例为 0.03（＜0.10），表明该判断优先矩阵具有满意的一致性，权重系数可靠。

表 6 各指标权重系数

Table 6 Weight coefficient of each index

指标	一次成型率	溶化率	*H*	*α*
一次成型率	1	2	3	4
溶化率	1/2	1	1	3
H	1/3	1	1	3
α	1/4	1/3	1/3	1

2.5.3 CRITIC 确定指标权重 CRITIC 是一种客观权重赋权法，避免了主观因素的干扰，利用信息熵来衡量各指标的离散程度和影响力，为多指标综合评价提供依据[13]。将表 6 中的一次成型率、*α*、溶化率、*H* 4 项考察指标实验进行无量纲化处理，得到相关系数矩阵[14]，使用 SPSS PRO 在线软件处理数据，计算得到一次成型率、溶化率、*H*、*α* 权重系数分别为 30.312%、22.516%、22.388%、24.784%。

2.5.4　AHP-CRITIC 混合加权法确定指标权重　AHP 计算权重系数时主观性强于 CRITIC，而 CRITIC 相对于 AHP 能更客观评价各指标的权重系数，AHP-CRITIC 混合加权法能够兼顾人为因素和样本数据的影响，为使综合评分更加科学，以混合权重系数（$\omega_{混合}$）计算实验的综合评分（Y），根据公式 $\omega_{混合}=\omega_{AHP}\omega_{CRITIC}/\sum\omega_{AHP}\omega_{CRITIC}$ 计算得到成型率、溶化率、H、α 权重系数分别为 53.77%、19.80%、18.40%、8.02%[15-16]。综合评分（Y）计算公式如下，结果见表 5。

Y＝成型率/最大成型率×53.77%＋溶化率/最大溶化率×19.80%＋最小 H/H×18.40%＋最小 α/α×8.02%

2.5.5　模型拟合与方差分析　采用 Design-Expert 13 软件对结果进行二次多元回归拟合，得到二次多元回归方程 Y＝0.974 1＋0.011 2 A＋0.010 4 B＋0.005 8 C－0.000 7 AB－0.012 3 AC＋0.003 2 BC－0.012 2 A^2－0.014 1 B^2－0.013 3 C^2。方差分析结果见表 7，结果表明，所构建的模型 R^2＝0.936 7，表明构建的模型准确性较好；P＝0.002（＜0.01），表明模型具有显著性；失拟项 P＞0.05，表明误差不显著；信噪比大于 4，表明该模型可信度较高；P_A＜P_B＜P_C，表明各因素影响综合评分的程度为 A＞B＞C。

2.5.6　交互作用分析　通过 Design-Expert 13 软件绘制各因素相互作用响应面分析图，见图 2。通过

表 7　方差结果分析

Table 7　Analysis of variance results

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.005 3	9	0.000 6	11.51	0.002 0	B^2	0.000 8	1	0.000 8	16.43	0.004 8
A	0.001 0	1	0.001 0	19.83	0.003 0	C^2	0.000 7	1	0.000 7	14.67	0.006 5
B	0.000 9	1	0.000 9	17.18	0.004 3	残差	0.000 4	7	0.000 1		
C	0.000 3	1	0.000 3	5.26	0.055 5	失拟项	0.000 1	3	0.000 0	0.24	0.864 3
AB	＜0.000 1	1	＜0.000 1	0.04	0.849 7	纯误差	0.000 3	4			
AC	0.000 6	1	0.000 6	11.88	0.010 7	总差	0.005 6	16			
BC	0.000 0	1	0.000 0	0.80	0.402 2	R^2	0.936 7				
A^2	0.000 6	1	0.000 6	12.40	0.009 7	R_{adj}^2	0.855 3				

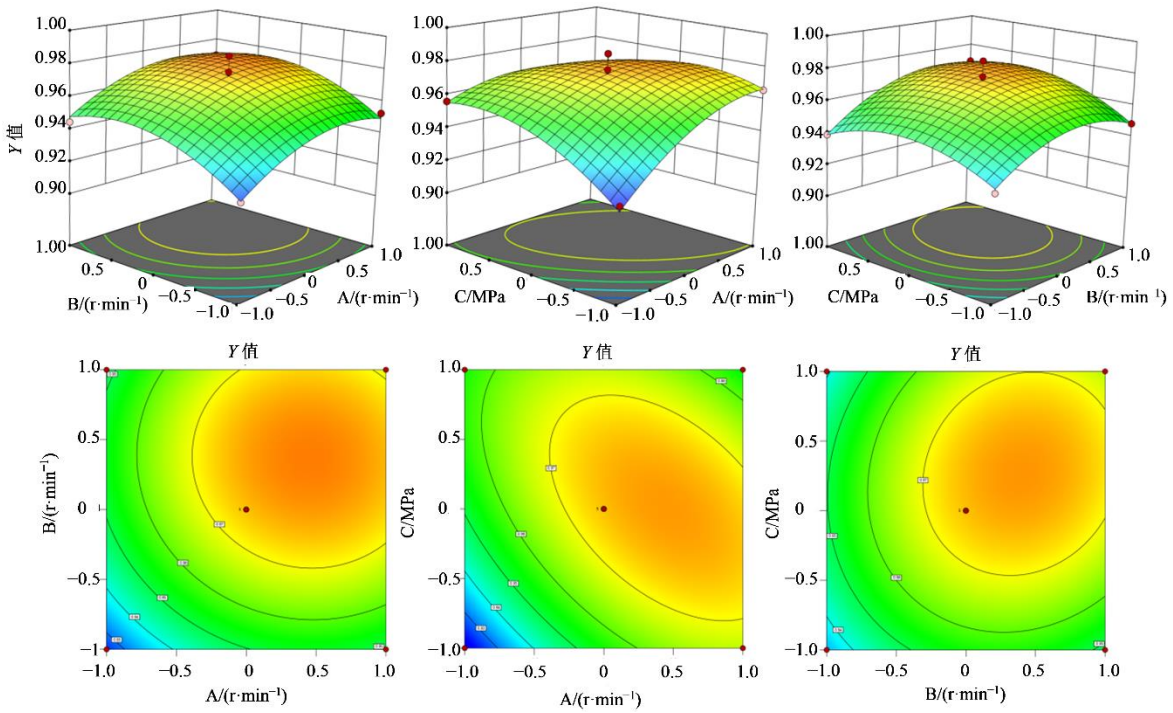

图 2　各因素相互作用响应面分析图

Fig. 2　Analysis graphics of interaction response surface of each factor

响应曲面 3D 图倾斜度可以确定 2 者对响应值的影响程度，倾斜度越高，说明 2 者交互作用越显著；等高线图呈椭圆形表示 2 因素交互作用显著，呈圆形表示 2 因素交互作用不显著，2 个因素间不是简单的线性关系。由图可知，3D 响应曲面图倾斜度均较高，但无显著差异；等高线图均为椭圆形，但各条件之间交互作用均不显著。最佳制粒工艺参数为：输料转速 64.1 r·min^{-1}、压轮转速 6.7 r·min^{-1}、液压压力 6.1 MPa。

2.6 五味益心颗粒物理指纹图谱

2.6.1 物理指标的标准化转换 由于二级物理质量指标的量纲不同，需对 13 个二级指标进行归一化处理，将测定结果标准化至 0～10，各二级指标转换公式见表 8，结果见表 9。

2.6.2 五味益心颗粒物理指纹图谱的构建 取干膏粉和挥发油包合物混合粉按上述最佳辅料比和最佳干法制粒机参数制备 15 批五味益心颗粒（W1～W15），按照“2.2”项下方法，测得 13 个物理参数值测定物性指标，并绘制雷达图，作为颗粒的物理指纹图谱，同时，以 15 批五味益心颗粒的平均图谱作为对照物理指纹图谱（R），结果见图 3，空白部分越大，表明批次间的相似度越高[17-18]。

表 8 二级指标转换公式

Table 8 Secondary index conversion formula

一级指标	二级指标	单位	范围	转换公式	一级指标	二级指标	单位	范围	转换公式
流动性	α	°	0～50	10－x/5	均一性	P_f	%	0～50	10－x/5
	IH	—	1～3	(30－10 x)/2		Span	—	1～5	(50－10 x)/4
堆积性	D_a	g·cm^{-3}	0～1	10 x		width	μm	0～2 000	(200 0－x)/200
	D_c	g·cm^{-3}	0～1	10 x		HG	—	0～1	10 x
稳定性	H	%	0～20	20－x/2	可压性	IC	%	0～50	x/5
	HR	%	0～10	10－x		I_e	—	0～1	10 x
						SSA	—	0～100	x/10

表 9 15 批五味益心颗粒 13 个物性指标测定数据

Table 9 13 Physical index determination data of 15 batches of Wuwei Yixin Granules

样品	α/°	IH	D_a/（g·cm^{-3}）	D_c/（g·cm^{-3}）	H/%	HR/%	P_f/%	Span	Width/μm	HG	IC	I_e	SSA
W1	3.36	8.18	6.60	7.80	4.33	5.65	9.78	7.53	6.78	3.08	4.62	6.99	5.21
W2	3.37	8.38	6.80	7.90	4.42	5.72	9.78	7.52	6.77	3.08	4.18	6.14	5.20
W3	3.40	8.33	6.60	7.70	4.29	5.74	9.78	7.53	6.78	3.08	4.29	6.49	5.23
W4	3.40	8.43	7.00	8.10	4.45	5.59	9.78	7.52	6.77	3.07	4.07	5.82	5.19
W5	3.34	8.33	6.60	7.70	4.28	5.59	9.78	7.52	6.77	3.09	4.29	6.49	5.22
W6	3.39	8.24	6.80	8.00	4.28	5.62	9.79	7.53	6.78	3.09	4.50	6.62	5.22
W7	3.35	8.45	7.10	8.20	4.32	5.71	9.77	7.53	6.78	3.08	4.02	5.67	5.21
W8	3.38	8.18	6.60	7.80	4.36	5.68	9.78	7.53	6.77	3.06	4.62	6.99	5.22
W9	3.40	8.43	7.00	8.10	4.26	5.63	9.78	7.53	6.78	3.07	4.07	5.82	5.21
W10	3.33	8.45	7.10	8.20	4.37	5.69	9.78	7.52	6.77	3.09	4.02	5.67	5.23
W11	3.33	8.51	6.70	7.70	4.34	5.75	9.78	7.52	6.77	3.09	3.90	5.82	5.22
W12	3.40	8.12	6.90	8.20	4.33	5.61	9.78	7.53	6.78	3.08	4.76	6.89	5.21
W13	3.37	8.41	6.90	8.00	4.27	5.72	9.77	7.53	6.78	3.07	4.13	5.98	5.21
W14	3.39	8.55	6.90	7.90	4.36	5.66	9.78	7.52	6.78	3.09	3.80	5.50	5.20
W15	3.37	8.33	6.60	7.70	4.33	5.72	9.78	7.53	6.78	3.08	4.29	6.49	5.20

2.6.3 物理指纹图谱相似度分析 应用皮尔逊相关系数法比较不同批次颗粒物理质量指标的相似度[19]，相似度越接近 1，表明颗粒的粉体学性质越相似，结果表明，本研究制备的 15 批样品的物理指纹图谱相似度均大于 0.97，与对照图谱的相似度均大于 0.99，表明 15 批五味益心颗粒的物理质量具

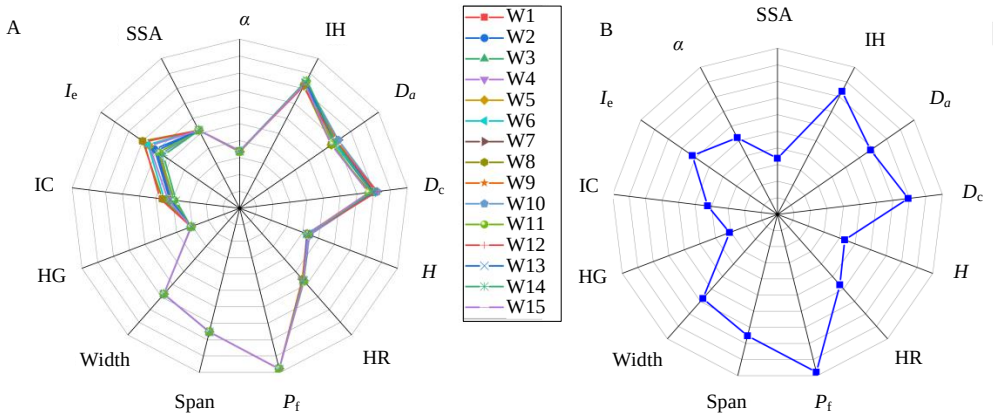

图 3　物理指纹图谱（A）及对照图谱（B）

Fig. 3　Fingerprint (A) and control fingerprint (B)

有较高的一致性。

3　讨论

干法制粒是继一步制粒后新兴的一种制粒技术[20]，它是利用物料本身的结晶水，通过机械对物料直接进行压缩、成型、整粒，具有成本低、操作简便、辅料用量小、效率高等优点，且不会破坏热敏性成分。但在持续干法制粒过程中，对物料压缩时，物料会产生升温，且五味益心颗粒中含有较多的多糖和苷类成分，导致制粒过程中出现黏轮现象，进而影响颗粒成型率和颗粒流动性，因此需要添加辅料、调整制粒机工艺参数进行工艺优化。

物料的物理性质直接影响干法制粒是否顺利。在制粒过程中，单一辅料具有局限性，不能同时满足颗粒对成型率、*H*、溶化率以及流动性的要求，因此需要添加混合辅料优化处方。*D*-最优混料设计在优化混合辅料比例的过程中，可以更好的提高物料的质量，具有各实验组间重复性好、代表性高、实验次数少、结果预测准确、多目标同步优化的优点[21-22]。通过对实验数据建模、二次多元回归方程分析以及工艺验证，结果显示该方法可以有效地优化辅料比例。

权重赋值法是一种常用的决策分析方法，在工艺优化多指标决策中，权重系数的确定至关重要[23]。AHP 法主观性强，易因决策者产生偏差；CRITIC 法避免了人为因素的影响，但也因数据的随机性使结果缺乏合理性[24]；而 AHP-CRITIC 法可以降低赋权的主观性，减少数据变化导致的权重波动，从而增加评价结果的合理性[25]。在干法制粒过程中，干法制粒机参数是影响制粒过程的重要因素，适当的输料速度、压轮转速、液压压力可以提高颗粒的密度和强度，进而影响颗粒的稳定性。因此本实验采用 AHP-CRITIC 法结合 BBD-RSM 法优化干法制粒机参数，通过综合评分反映工艺参数的可行性。

为了评价不同批次间颗粒的稳定性，采用构建物理指纹图谱的方法，对不同批次间颗粒进行相似性评价，结果表明不同批次间颗粒稳定性良好，优选出的辅料比例和制粒机工艺参数稳定可行，本研究将为后续五味益心颗粒工业化生产提供参考。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 贾媛, 钱芳, 刘志辉. 冠心平颗粒质量标准的研究 [J]. 中国药事, 2011, 25(4): 342-345.
Jia Y, Qian F, Liu Z H. Study on quality control standard of Guanxinping Granules [J]. Chin Pharm Aff, 2011, 25(4): 342-345.

[2] 康小东, 张艳军, 刘俊超, 等. 星点设计-效应面法优选冠心平颗粒一步制粒工艺研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(4): 640-645.
Kang X D, Zhang Y J, Liu J C, et al. Study on the one-step pelletization technology of Guanxinping Granule by central composite design and response surface method [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2016, 18(4): 640-645.

[3] 顾琰华. 冠心平治疗冠心病心绞痛的作用及对冠脉内皮炎症因子影响的临床研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
Gu Y H. Clinical study on the effect of Guanxinping on angina pectoris of coronary heart disease and its influence on coronary endothelial inflammatory factors [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2018.

[4] 辛锦秀, 岳志恒, 曾文亮, 等. 一步制粒技术的现代研

究进展 [J]. 当代化工, 2023, 52(1): 227-230.
Xin J X, Yue Z H, Zeng W L, et al. Research progress of one-step granulation technology [J]. Contemp Chem Ind, 2023, 52(1): 227-230.

[5] 常晖, 靳鹏博, 马存德, 等. 不同方法炮制黄精后其化学成分及药理作用研究进展 [J]. 世界中医药, 2023, 18(21): 3125-3135.
Chang H, Jin P B, Ma C D, et al. Advances in changes of hemical components and pharmacological effects of *polygonati rhizome* after processing with different methods [J]. World Chin Med, 2023, 18(21): 3125-3135.

[6] 石礼平, 张国壮, 刘丛盛, 等. 三七化学成分和药理作用研究概况及质量标志物的预测 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2059-2067.
Shi L P, Zhang G Z, Liu C S, et al. Research summary of chemical constituents and pharmacological effects of *Panax notoginseng* and predictive analysis on its *Q*-markers [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(8): 2059-2067.

[7] 楚冬海, 张振秋. 瓜蒌化学成分的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 198-203.
Chu D H, Zhang Z Q. Research progress of Gualou (*trichosanthis fructus*) on chemical constituents [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(7): 198-203.

[8] 周恩丽, 康小东, 付娟, 等. 基于制剂原料物理特性的哮喘颗粒干法制粒工艺优选 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 681-685.
Zhou E L, Kang X D, Fu J, et al. Optimization of dry granulation prescription and technology of Xiaochuan Granules based on physical characteristics of raw materials in preparations [J].Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(4): 681-685.

[9] 陶振, 洪韵, 安双凤, 等. 基于不同算法对杏贝止咳颗粒中间体物料属性与颗粒溶解性的相关性研究 [J]. 中草药, 2024, 55(22): 7644-7652.
Tao Z, Hong Y, An S F, et al. Correlation between material properties and particle solubility of intermediate of Xingbei Zhike Granules based on different algorithms [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(22): 7644-7652.

[10] 仲瑞雪, 程子为, 杨曼宁, 等. 基于 CCD-RSM 联用 D-最优混料设计优化抗下肢静脉血栓颗粒制剂工艺的研究 [J]. 食品与药品, 2024, 26(4): 289-294.
Zhong R X, Cheng Z W, Yang M N, et al. Optimization of preparation technology of anti-lower limb venous thrombosis granules by CCD-RSM combined with D-optimal mixture design [J]. Food Drug, 2024, 26(4): 289-294.

[11] 欧则民, 王锦玉, 张冰冰, 等. 基于 AHP-CRITIC 优选苁蓉舒痉颗粒的提取工艺 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3481-3487.
Ou Z M, Wang J Y, Zhang B B, et al. Optimization of extraction process of Congrong Shujing Granules based on AHP-CRITIC analysis [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(13): 3481-3487.

[12] 唐茜, 韩云凤, 石懿, 等. 视力舒颗粒制备工艺优化及其物理指纹图谱建立 [J]. 中成药, 2023, 45(11): 3729-3735.
Tang Q, Han Y F, Shi Y, et al. Optimization of preparation technology and establishment of physical fingerprint of Weishishu granules [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(11): 3729-3735.

[13] 彭紫薇, 杨艳玲, 李花花, 等. 基于网络药理学结合层次分析法-熵权法和正交实验研究正骨洗药提取工艺 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(17): 1813-1823.
Peng Z W, Yang Y L, Li H H, et al. Study on the extraction process of Zhengguxiyao based on network pharmacology combined with analytic hierarchy process-entropy weight method and orthogonal test [J]. Chin J New Drugs, 2024, 33(17): 1813-1823.

[14] 石金敏, 周灿, 余绪明, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合权重分析和正交设计法优选升麻葛根汤煎药机煎煮工艺 [J]. 中国药师, 2020, 23(1): 49-53.
Shi J M, Zhou C, Yu X M, et al. Optimization of the decoction process for Shengma Gegen Decoction with boiling machine by orthogonal design and AHP-CRITIC weight analysis [J]. China Pharm, 2020, 23(1): 49-53.

[15] 丁涵, 徐忠坤, 王振中, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和 Box-Behnken 设计-响应面法优化羌芩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.
Ding H, Xu Z K, Wang Z Z, et al. Optimization of Qiangqin Granules forming process and physical fingerprinting based on AHP-CRITIC hybrid weighting method and Box-Behnken design-response surface method [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(3): 787-797.

[16] 马晓玲, 罗玉琴, 阿不拉江·图拉克, 等. 基于 AHP-CRITIC 的 *D*-最优混料设计优化维药驱虫斑鸠菊乳膏处方研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(4): 721-727.
Ma X L, Luo Y Q, TURAK A, et al. Optimization of formulation of Vernonia anthelmintica cream by D-optimal mixture design based on AHP-CRITIC analysis [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(4): 721-727.

[17] 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.
Qu X, Zhang S Z, Bo S Q, et al. Optimization of forming process and establishment of physical fingerprint of Jinlei Granules [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(2): 535-539.

[18] 刘伟朋, 邱智东, 石羽文, 等. 参莲草颗粒成型工艺优化及其理化指纹图谱建立 [J]. 中成药, 2024, 46(4): 1110-1118.
Liu W P, Qiu Z D, Shi Y W, et al. Optimization of molding process and establishment of physicochemical fingerprints for Shenliancao Granules [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(4): 1110-1118.

[19] 吕志阳, 胡新茹, 陈静, 等. 基于物理指纹图谱评价不同干燥工艺及辅料对黄芩、黄连提取物浸膏粉吸湿性影响 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 434-445.
Lyu Z Y, Hu X R, Chen J, et al. Evaluation of effects of different drying processes and excipients on hygroscopicity of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* extracts based on physical fingerprint spectrum [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(2): 434-445.

[20] 朱文杰, 单家明, 杨元丰, 等. 经典名方小承气汤颗粒干法制备工艺及其质量标准研究 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(6): 588-597.
Zhu W J, Shan J M, Yang Y F, et al. Study on the dry preparation technology and quality standard of classic Xiaochengqitang Granules [J]. Chin J New Drugs, 2024, 33(6): 588-597.

[21] 王永洁, 孙铭忆, 邓莉莉, 等. 基于 AHP-CRITIC 的 *D*-最优混料设计优化复方黄芪乳膏处方 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 110-116.
Wang Y J, Sun M Y, Deng L L, et al. Optimization of formulation of Fufang Huangqi cream by *D*-optimal mixture design based on AHP-CRITIC analysis [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(3): 110-116.

[22] 辛二旦, 于小刚, 李东辉, 等. 基于 *D*-最优混料设计优选益气固表速溶散处方及评价 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(5): 37-42.
Xin E D, Yu X G, Li D H, et al. Optimal formulation and evaluation of Yiqi Gubiao Surong Powder(益气固表速溶散) based on *D*-optimal mixing design [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2024, 26(5): 37-42.

[23] 陈方圆, 王继龙. Box-Behnken 设计-响应面法结合 G1-熵权法优化黄芪六一汤黄酮组分的提取纯化工艺 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4688-4699.
Chen F Y, Wang J L. Optimization of extraction and purification process for flavonoids from Huangqi Liuyi Decoction based on Box-Behnken design-response surface methodology combined with G1-entropy method [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(14): 4688-4699.

[24] 黄莉, 杨磊, 金凯, 等. AHP-CRITIC 综合加权联用响应面法的蜜百合炮制工艺优选及颜色相关性分析 [J]. 中草药, 2024, 55(18): 6174-6185.
Huang L, Yang L, Jin K, et al. Optimization of processing technology and color correlation analysis of honey-fried *Lilii Bulbus* based on AHP-CRITIC comprehensive weighting method combined with response surface method [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(18): 6174-6185.

[25] 杨婷, 黄莹莹, 方杨冰, 等. 基于AHP-熵权法结合正交试验设计优选岭南特色饮片制枳壳的发酵工艺及发酵前后成分对比研究 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6443-6450.
Yang T, Huang Y Y, Fang Y B, et al. Optimization of fermentation process of processed *Aurantii Fructus* from Lingnan characteristic decoction pieces based on AHP-entropy weight method and orthogonal experimental design and comparison of components before and after fermentation [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(20): 6443-6450.

[责任编辑　兰新新]