

基于 Box-Behnken 设计-响应面法优化化湿败毒颗粒喷雾干燥工艺

张志鹏, 张兰兰, 施文婷, 王寿富, 陈伟媚, 汪梅, 孙冬梅*

广东一方制药有限公司 广东省中药配方颗粒企业重点实验室, 广东 佛山 528244

摘要: 目的 优选化湿败毒颗粒 (Huashi Baidu Granules, HBG) 的喷雾干燥工艺。方法 利用 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 设计实验, 以药液相对密度、进风温度及进料速率为考察因素, 得粉率、芍药苷、甘草素、大黄酚-8-O- β -D-葡萄糖苷、甘草酸、和厚朴酚和厚朴酚的转移率的综合评分为评价指标, 优选最佳喷雾干燥工艺。结果 HBG 的最佳喷雾干燥工艺为药液相对密度 1.02, 进风温度 175 °C, 进料速率 50%, 验证试验的综合评分分别为 92.57、92.50、91.96, 各质量指标的 RSD 均小于 3.0%。结论 该方法优选的喷雾干燥工艺稳定可行, 可为 HBG 的制剂工艺提供参考。

关键词: 化湿败毒颗粒; Box-Behnken 响应面法; 熵权法; 层次分析法; 综合评分; 喷雾干燥工艺; 芍药苷; 甘草素; 大黄酚-8-O- β -D-葡萄糖苷; 甘草酸; 和厚朴酚; 厚朴酚

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)22-7429-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.22.019

Optimization of spray drying process of Huashi Baidu Granules based on Box-Behnken design-response surface method

ZHANG Zhi-peng, ZHANG Lan-lan, SHI Wen-ting, WANG Shou-fu, CHEN Wei-mei, WANG Mei, SUN Dong-mei

Guangdong Yifang Pharmaceutical Co., Ltd., Guangdong Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Formula Granule, Foshan 528244, China

Abstract: Objective To optimize the spray drying process of Huashi Baidu Granules (HBG, 化湿败毒颗粒). **Methods** Box-Behnken design-response surface design (BBD-RSM) was used to select the best spray drying process by taking the relative density of liquid medicine, air inlet temperature and feed rate as the investigation factors, and the comprehensive score of powder yield, paeoniflorin, liquiritigenin, chrysophanol-8-O- β -D-glucoside, glycyrrhizic acid, honokiol and magnolol transfer rate as the evaluation index. **Results** The optimal spray drying process of HBG was as follows: the relative density of liquid was 1.02, the inlet air temperature was 175 °C, the feed rate was 50%, the comprehensive scores of validation test were 92.57, 92.50, 91.96, respectively, and the RSD of each quality index was less than 3.0%. **Conclusion** The spray drying process optimized by this method is stable and feasible, which can provide reference for the preparation process of HBG.

Key words: Huashi Baidu Granules; Box-Behnken design-response surface method; entropy weight method; analytic hierarchy process; comprehensive score; spray drying process; paeoniflorin; liquiritigenin; chrysophanol-8-O- β -D-glucoside; glycyrrhizic acid; honokiol; magnolol

化湿败毒方在对抗新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 的过程中主要用于重型疫毒闭肺证患者, 由《伤寒论》中麻杏石甘汤、《金匱要略》中葶苈大枣泻肺汤、《温病条辨》中宣白承气汤, 《医原·湿气论》中藿朴夏苓汤四首方剂

化裁而来, 具有解毒化湿、清热平喘的功效, 用于内有郁热、外感寒湿所致闭肺证^[1]。众多学者通过网络药理学^[2]结合分子对接技术^[3]对化湿败毒方的作用机制进行分析, 发现化湿败毒方活性成分可抑制新型冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome

收稿日期: 2023-05-29

基金项目: 国家工信部 2022 年产业技术基础公共服务平台项目——中药全产业链质量技术服务平台 (2022-230-221)

作者简介: 张志鹏, 男, 副主任中药师, 主要从事中药制剂工艺与质量标准研究。E-mail: zhangzp0909@163.com

*通信作者: 孙冬梅, 女, 主任中药师, 博士研究生导师, 主要从事中药新药工艺开发及质量研究。E-mail: 1471237855@qq.com

coronavirus 2, SARS-COV-2) 的侵染与复制, 调节肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 平衡、抑制过激的免疫炎症反应, 阻止炎症风暴出现, 从而达到抗 COVID-19 的目的^[4-7]。

化湿败毒颗粒 (Huashi Baidu Granules, HBG) 是由化湿败毒方经现代工艺加工而成, 杨秀伟^[8]对 HBG 处方单味药的主要药效成分进行了分析, 李国卫等^[9]建立了 HBG 的质量控制体系。在颗粒的生产过程中, 每一个步骤都会对成品质量产生影响, 目前对于 HBG 的研究多集中在药理学方面, 鲜有关于其制剂工艺的研究报道。本实验利用 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 对 HBG 的喷雾干燥工艺进行研究, 通过熵权法结合层次分析法 (analytical hierarchy process, AHP) 对 HBG 喷干粉的得粉率、芍药苷、甘草素、大黄酚-8-*O*- β -D-葡萄糖苷、甘草酸、和厚朴酚和厚朴酚转移率分别赋予权重, 并以综合评分为评价指标, 筛选出最优的喷雾干燥工艺参数并进行工艺验证, 旨在为 HBG 的制剂生产提供有力的实验依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Thermo Vanquish 型超高效液相色谱仪, 美国 Thermo Fisher 科技公司; XP26 型百万分之一天平、ME204E 型万分之一天平, 瑞士 Mettler Toledo 公司; Milli-Q Direct 型超纯水系统, 德国 Merck 公司; B-290 型喷雾干燥仪, 瑞士 Buchi 有限公司; JJ2000B 型百分之一天平, 常熟市双杰测试仪器厂; TC-15 型套式恒温器, 海宁市新华医疗器械厂; HWS28 型恒温水浴锅, 上海一恒科技有限公司; YRE-501 型旋转蒸发仪, 巩义市予华仪器有限责任公司; DLSB-5/20 型低温冷却液循环水泵, 郑州长城科工贸有限公司; DHG-9146A 型电热恒温鼓风干燥箱, 上海精宏实验设备有限公司; DH40EH 型除湿机, 珠海格力电器股份有限公司。

1.2 试药

对照品芍药苷 (批号 110736-202044, 质量分数 96.80%)、甘草酸铵 (批号 110731-202122, 质量分数 94.40%)、和厚朴酚 (批号 110730-201614, 质量分数 99.30%)、厚朴酚 (批号 110729-202015, 质量分数 99.00%) 均购自中国食品药品检定研究院; 对照品甘草素 (批号 wkq21032002, 质量分数 99.72%) 购自四川省维克奇生物科技有限公司; 对照品大黄

酚-8-*O*- β -D-葡萄糖苷 (批号 20010901, 质量分数 99.70%) 购自成都普菲德生物技术有限公司; 甲醇、乙腈为色谱纯, 德国 Merck 公司; 甲酸为色谱纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司; 水为超纯水, 其余试剂均为分析纯。

实验所用化湿败毒清膏 (TJ2303009) 由广东一方制药有限公司制备提供。

2 方法与结果

2.1 化湿败毒颗粒喷雾干燥工艺

取化湿败毒清膏, 置于磁力搅拌器上, 用步琦 B-290 型喷雾干燥仪, 按各试验组要求设定进风温度、进料速率, 待喷雾干燥仪各项参数达到稳定状态, 进料喷雾干燥, 在相对湿度为 40% 以下的环境中收集喷干粉, 称定喷干粉质量, 得 HBG 喷干粉。

2.2 喷干粉得粉率计算

每组试验取含固量约为 17 g 的化湿败毒清膏, 置于磁力搅拌器上, 按各试验组要求设定所需喷干工艺参数, 喷雾干燥结束后, 在相对湿度为 40% 以下的环境中收集 HBG 喷干粉, 计算每组试验的得粉率。

喷干粉得粉率 = 喷干粉质量 / 清膏含固量

2.3 6 种指标成分含量测定

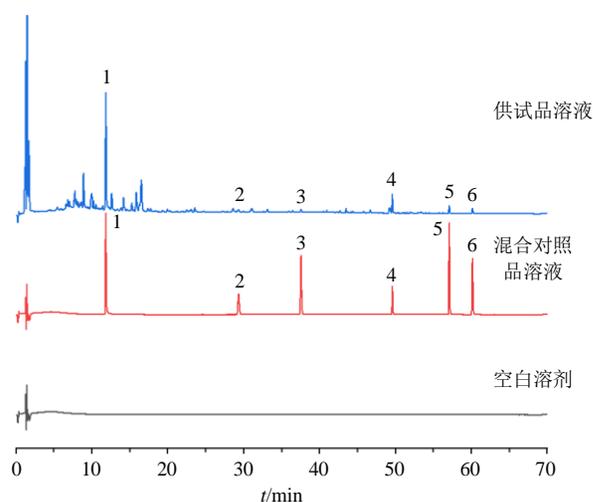
2.3.1 色谱条件^[1] 色谱柱为 Waters BEH C₁₈ 柱 (150 mm × 2.1 mm, 1.7 μ m); 流动相为乙腈-0.05% 甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~1 min, 3%~6% 乙腈; 1~3 min, 6%~11% 乙腈; 3~5 min, 11%~13% 乙腈; 5~15 min, 13%~16% 乙腈; 15~22 min, 16%~19% 乙腈; 22~30 min, 19%~23% 乙腈; 30~35 min, 23%~27% 乙腈; 35~40 min, 27%~34% 乙腈; 40~45 min, 34%~36% 乙腈; 45~50 min, 36%~50% 乙腈; 50~65 min, 50%~60% 乙腈; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C; 检测波长: 0~18 min, 235 nm; 18~65 min, 250 nm; 进样量 1 μ L。

2.3.2 对照品溶液的配制 取芍药苷、甘草素、大黄酚-8-*O*- β -D-葡萄糖苷、甘草酸铵、和厚朴酚、厚朴酚对照品适量, 精密称定, 置 20 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 制成质量浓度分别为 317.891 2、113.880 2、51.844 0、104.972 8、114.989 4、165.528 0 μ g/mL 的混合对照品溶液 (甘草酸质量 = 甘草酸铵质量 / 1.020 7)。

2.3.3 供试品溶液的制备 取 HBG 喷干粉约 1.0 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 加 70% 甲醇 25 mL, 称定质量, 置水浴锅中加热回流 45 min, 取出, 放

冷,再称定质量,用70%甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.3.4 专属性考察 分别精密吸取空白溶剂、混合对照品溶液及供试品溶液,照“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果如图1所示,供试品溶液色谱在与对照品溶液色谱相应的保留时间处有相同的色谱峰,且空白溶剂无干扰,表明该方法专属性良好。



1-芍药苷 2-甘草素 3-大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷 4-甘草酸 5-和厚朴酚 6-厚朴酚
1-paeoniflorin 2-liquiritigenin 3-chrysophanol-8-O-β-D-glucoside 4-glycyrrhizic acid 5-honokiol 6-magnolol

图1 专属性试验 UPLC 图
Fig. 1 UPLC of specific test

2.3.5 线性关系考察 精密吸取“2.3.2”项下混合对照品溶液,加甲醇制成系列质量浓度的混合对照品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件依次进样测定,记录色谱图。以对照品质量浓度为横坐标(X),以峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线,进行线性回归,得到各组分的回归方程及线性范围分别为芍药苷 $Y=0.0855X+0.1222$, $r=0.9999$, 线性范围 $0.3179\sim 317.8912\ \mu\text{g/mL}$; 甘草素 $Y=0.0595X+0.0300$, $r=0.9999$, 线性范围 $0.1139\sim 113.8802\ \mu\text{g/mL}$; 大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷 $Y=0.1965X+0.0658$, $r=0.9999$, 线性范围 $0.0518\sim 51.8440\ \mu\text{g/mL}$; 甘草酸 $Y=0.0541X+0.0013$, $r=0.9998$, 线性范围 $0.1028\sim 102.8439\ \mu\text{g/mL}$; 和厚朴酚 $Y=0.1391X+0.0887$, $r=0.9999$, 线性范围 $0.1150\sim 114.9894\ \mu\text{g/mL}$; 厚朴酚 $Y=0.0944X+0.0972$, $r=0.9999$, 线性范围 $0.1655\sim 165.5280\ \mu\text{g/mL}$; 可知6个成分在相应质量浓度范围内呈良好的线性

关系。

2.3.6 精密度试验 精密吸取“2.3.2”项下混合对照品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件连续进样6次,计算得芍药苷、甘草素、大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷、甘草酸、和厚朴酚、厚朴酚色谱峰峰面积的RSD分别为0.99%、0.90%、0.72%、1.61%、0.68%、1.91%,表明仪器精密度良好。

2.3.7 重复性试验 取同一份HBG喷干粉,按“2.3.3”项下方法平行制备6份供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,计算得芍药苷、甘草素、大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷、甘草酸、和厚朴酚、厚朴酚质量分数的RSD分别为0.67%、0.66%、0.58%、0.78%、0.83%、1.03%,表明该方法重复性良好。

2.3.8 稳定性试验 精密吸取“2.3.3”项下供试品溶液,分别于制备后0、2、4、6、8、12、24 h按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,计算得芍药苷、甘草素、大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷、甘草酸、和厚朴酚、厚朴酚峰面积的RSD分别为0.21%、2.00%、0.93%、1.15%、0.31%、0.52%,表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.3.9 加样回收率试验 取已测定指标成分含量的HBG喷干粉,精密称取9份,每份约0.5 g,分为3组,每组分别按高、中、低质量浓度精密加入混合对照品溶液。按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱峰峰面积,计算加样回收率及其RSD。结果芍药苷、甘草素、大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷、甘草酸、和厚朴酚、厚朴酚的平均加样回收率分别为98.09%、98.61%、100.46%、97.87%、98.76%、99.42%,RSD分别为1.13%、1.09%、2.35%、1.79%、1.30%、1.40%,表明该方法准确性良好。

2.4 BBD-RSM 优化 HBG 喷雾干燥工艺

2.4.1 BBD-RSM 试验设计及结果 根据BBD试验设计原理,设计3因素3水平的RSM试验^[9]。以药液相对密度(X_1)、进风温度(X_2)、进料速率(X_3 , 试验用步琦B-290型喷雾干燥仪进料速率以“空气压缩比”表示,单位为%)为考察因素,采用3因素3水平BBD-RSM试验进行设计,因素与水平见表1。以得粉率(Y_1)、芍药苷转移率(Y_2)、甘草素转移率(Y_3)、大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷转移率(Y_4)、甘草酸转移率(Y_5)、和厚朴酚转移率(Y_6)及厚朴酚转移率(Y_7)作为质量指标,结果见表1。

表 1 BBD-RSM 试验因素水平设计及结果

Tab 1 Factor level design and results of BBD-RSM

试验号	X ₁	X ₂ /°C	X ₃ /%	Y ₁ /%	Y ₂ /%	Y ₃ /%	Y ₄ /%	Y ₅ /%	Y ₆ /%	Y ₇ /%	综合评分
1	1.05 (0)	175 (0)	35 (0)	65.26	45.44	67.29	8.03	63.82	7.88	7.62	88.87
2	1.05	185 (+1)	50 (+1)	43.94	47.03	67.22	8.15	63.67	7.97	7.71	88.47
3	1.05	165 (-1)	50	42.08	46.57	66.38	8.08	62.56	8.43	8.00	89.72
4	1.05	175	35	67.58	45.95	66.52	8.09	64.40	7.84	7.54	89.18
5	1.05	175	35	64.87	45.98	66.17	8.03	63.05	7.78	7.52	88.01
6	1.05	175	35	65.26	45.91	66.75	8.11	63.70	8.00	7.73	89.55
7	1.08 (+1)	175	20 (-1)	79.69	46.52	66.40	8.08	63.41	8.35	8.52	97.45
8	1.02 (-1)	165	35	78.44	43.85	65.43	8.01	62.52	7.38	6.71	87.24
9	1.02	185	35	80.42	45.02	66.69	8.21	64.77	6.63	6.15	84.70
10	1.05	185	20	65.15	43.72	64.83	7.93	62.56	7.25	7.15	84.93
11	1.08	165	35	72.67	44.41	65.89	7.96	62.96	8.38	8.39	94.52
12	1.05	175	35	65.15	46.14	65.99	8.05	63.09	7.66	7.41	87.44
13	1.08	185	35	69.51	45.72	65.48	7.99	62.35	8.40	8.49	94.22
14	1.05	165	20	59.04	45.53	65.22	8.00	62.87	7.07	6.87	82.79
15	1.08	175	50	68.77	45.60	65.50	7.98	62.13	8.81	8.79	95.98
16	1.02	175	50	78.38	45.46	64.26	7.94	62.71	7.95	7.23	90.56
17	1.02	175	20	78.21	44.13	65.09	8.10	63.54	5.46	5.09	77.00
RSD				10.29	2.11	1.28	0.95	1.15	10.39	12.39	

2.4.2 指标成分权重系数与综合加权评分计算

(1) 熵权法确定权重系数 ($W_{熵}$): 熵权法是一种客观赋权的方法^[10-11]。根据以下步骤计算。

①数据标准化^[12]: 针对定量指标数据, 考虑到数量级不同, 因此, 要对指标进行无量纲化处理。本研究采用 Hassan 法分别对各指标进行数学转换求“归一值”, 计算公式为 $Y_{ij} = (X_{ij} - \min\{X_{ij}\}) / (\max\{X_{ij}\} - \min\{X_{ij}\})$ 。

②对标准化数据进行归一化: 即计算第 j 项指标下第 i 项评价项目指标值所占的比重 (f_{ij}), 计算公式为 $f_{ij} = Y_{ij} / \sum_{i=1}^n Y_{ij}$ 。

③计算各指标的信息熵: 根据信息论中信息熵 (E_j) 的定义, 计算公式为 $E_j = -\ln(1/m) \sum_{i=1}^n f_{ij} \ln f_{ij}$, 当 $f_{ij} = 0$, 考虑到 $\ln f_{ij}$ 无意义, 因此, 对 f_{ij} 的计算进行修正, 将其定义为 $\lim_{f_{ij} \rightarrow 0} f_{ij} \ln f_{ij} = 0$ 。

④计算各指标的 $W_{熵}$: 根据 E_j 的计算公式, 计算出各个指标的 E_j 为 E_1, E_2, \dots, E_m 。通过 E_j 计算各指标的 $W_{熵j}$: $W_{熵j} = (1 - E_j) / (m - \sum_{j=1}^m E_j)$, $j = 1, 2, \dots, m$ 。据此计算得粉率、芍药苷、甘草素、大黄酚-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、甘草酸、和厚朴酚、厚朴酚的 $W_{熵}$ 分别为 0.143、0.142、0.134、0.123、0.115、0.112、0.106。

(2) AHP 确定权重系数 (W_{AHP})^[13]: AHP 是通过数理运算, 将人们主观上对各项指标的重视程度与各项指标间的相互联系转变为可量化的 W_{AHP} ^[14], 目前在中药制剂工艺综合评价中多采用。本研究通过各实验组指标的 RSD 值 (表 1) 得出, 厚朴酚最大 (>12%), 得粉率、和厚朴酚次之 (10%~12%), 芍药苷、甘草素、甘草酸再次之 (1%~3%), 大黄酚-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷最末 (<1%), 表明喷雾干燥工艺对 HBG 各成分的影响程度存在差异, 且得粉率可以直观反映喷雾干燥的效果, 故将 7 项指标分为 4 个层次, 对其重要程度进行排序: 厚朴酚转移率 > 得粉率 = 和厚朴酚转移率 > 芍药苷转移率 = 甘草素转移率 = 甘草酸转移率 > 大黄酚-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷转移率。采用 1~9 标度法^[15]对 7 项指标进行两两比较, 列举各评价指标的判断优先矩阵, 结果见表 2。

利用几何平均法计算各指标的 W_{AHP} ^[13], 得粉率、芍药苷、甘草素、大黄酚-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、甘草酸、和厚朴酚、厚朴酚的 W_{AHP} 分别为 0.186、0.068、0.068、0.028、0.068、0.186、0.398。对所得 W_{AHP} 进行一致性检验, 得到一致性指标 (consistency index, CI) = 0.075, 随机一致性比率 (random

表2 指标成分成对比较优先判断矩阵及 W_{AHP}

Table 2 Index components compared in pairs to determine matrix and W_{AHP}

指标	Y_1	Y_7	Y_6	Y_2	Y_3	Y_5	Y_4	W_i	W_{AHPi}	λ_{max}	CI
Y_1	1	3	3	4	4	4	6	3.888	0.398	7.452	0.075
Y_7	1/3	1	1	3	3	3	4	1.817	0.186		
Y_6	1/3	1	1	3	3	3	4	1.817	0.186		
Y_2	1/4	1/3	1/3	1	1	1	3	0.661	0.068		
Y_3	1/4	1/3	1/3	1	1	1	3	0.661	0.068		
Y_5	1/4	1/3	1/3	1	1	1	3	0.661	0.068		
Y_4	1/6	1/4	1/4	1/3	1/3	1/3	1	0.270	0.028		

consistency ratio, CR) = 0.060 < 0.1, 表明矩阵符合一致性检验要求, 所求得的 W_{AHP} 合理有效。

(3) 熵权法-AHP 综合加权计算复合权重系数 ($W_{复合}$)^[16]: 根据公式 $W_{复合} = W_{熵} W_{AHP} / \sum_{i=1}^m W_{熵} W_{AHP}$ ($W_{熵}$ 和 W_{AHP} 分别为熵法和 AHP 得到的各指标权重系数), 计算得到得粉率、芍药苷、甘草素、大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷、甘草酸、和厚朴酚、厚朴酚

的 $W_{复合}$ 分别为 0.223、0.081、0.076、0.028、0.065、0.174、0.353。

(4) 综合评分: 以综合评分为最终参考指标, 根据公式综合评分 = $(W_{复合1} Y_1 / Y_{1max} + W_{复合2} Y_2 / Y_{2max} + W_{复合3} Y_3 / Y_{3max} + W_{复合4} Y_4 / Y_{4max} + W_{复合5} Y_5 / Y_{5max} + W_{复合6} Y_6 / Y_{6max} + W_{复合7} Y_7 / Y_{7max}) \times 100$ (Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 、 Y_6 、 Y_7 分别代表每组试验测得的对应得粉率、芍药苷转移率、甘草素转移率、大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷转移率、甘草酸转移率、和厚朴酚转移率、厚朴酚转移率), 对 BBD-RSM 试验结果进行综合评分, 结果见表 1。

2.4.3 模型拟合与方差分析^[17] 利用 Design-Expert 8.0.6 软件对试验数据进行多元回归拟合, 得到回归方程: 综合评分 $Y = 2\ 821.770\ 21 - 6\ 074.958\ 33\ X_1 + 2.080\ 88\ X_2 + 10.263\ 92\ X_3 + 1.866\ 67\ X_1 X_2 - 8.35\ X_1 X_3 - 0.005\ 65\ X_2 X_3 + 2\ 961.111\ 11\ X_1^2 - 0.011\ 05\ X_2^2 - 0.004\ 566\ 67\ X_3^2$, 方差分析结果见表 3。

建立的回归模型 $F = 19.75$, $P = 0.000\ 4$, 表明

表3 拟合回归方程的方差分析结果

Table 3 ANOVA results for fitting regression equations

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	389.87	9	43.32	19.75	0.000 4	X_3^2	4.45	1	4.45	2.03	0.197 6
X_1	227.59	1	227.59	103.75	<0.000 1	残差	15.36	7	2.19		
X_2	0.48	1	0.48	0.22	0.655 7	失拟项	12.35	3	4.12	5.48	0.066 9
X_3	63.62	1	63.62	29.00	0.001 0	纯误差	3.01	4	0.75		
$X_1 X_2$	1.25	1	1.25	0.57	0.474 2	总离差	405.23	16			
$X_1 X_3$	56.48	1	56.48	25.75	0.001 4	R^2	0.96				
$X_2 X_3$	2.87	1	2.87	1.31	0.290 1	R_{adj}^2	0.91				
X_1^2	29.90	1	29.90	13.63	0.007 7	精密度	16.01				
X_2^2	5.14	1	5.14	2.34	0.169 6						

此方程的回归模型度良好, 具有统计学意义, 决定系数 (R^2) = 0.962 1, 校正决定系数 (R_{adj}^2) = 0.913 4, 变异系数 (CV) = 1.67%, 说明该模型拟合程度良好, 试验方法可靠, 试验误差较小; $F_{失拟} = 5.48$, $P = 0.066\ 9 > 0.05$, 表明差异无统计学意义, 该模型失拟度不显著, 未知因素对试验干扰性小, 此模型成立, 可用来预测和分析。 $P_{X_1} < P_{X_3} < P_{X_2}$, 表明各因素对综合评分的影响程度为 $X_1 > X_3 > X_2$, 即药液相对密度 > 进料速率 > 进风温度; 交互项中, 仅 $X_1 X_3$ 交互作用影响显著; 二次项中, 仅 X_1^2 影响极显著, 表明考察因素与响应面值之间并非简单的线性关系。

2.4.4 BBD-RSM 交互作用分析 通过 Design-Expert 8.0.6 软件处理, 得到两因素间的交互作用响应面分析图。由图 2 可知, X_1 与 X_2 、 X_2 与 X_3 的交互作用影响不显著, 形成的 3D 响应面曲面图较平缓; X_1 与 X_3 的交互作用影响较显著, 形成的 3D 响应面曲面图较陡峭, 其中药液相对密度 (X_1) 对 HBG 喷雾干燥工艺综合评分的影响较大。

2.4.5 工艺验证 根据模型拟合结果, HBG 的最佳喷雾干燥工艺为药液相对密度 1.02、进风温度 175 °C 进料速率 50%, 此条件下综合评分最大值为 91.49。在此条件下进行了 3 组验证试验, 结果见表 4。3 次验证试验的综合评分为 92.57、92.50、91.96, 均值

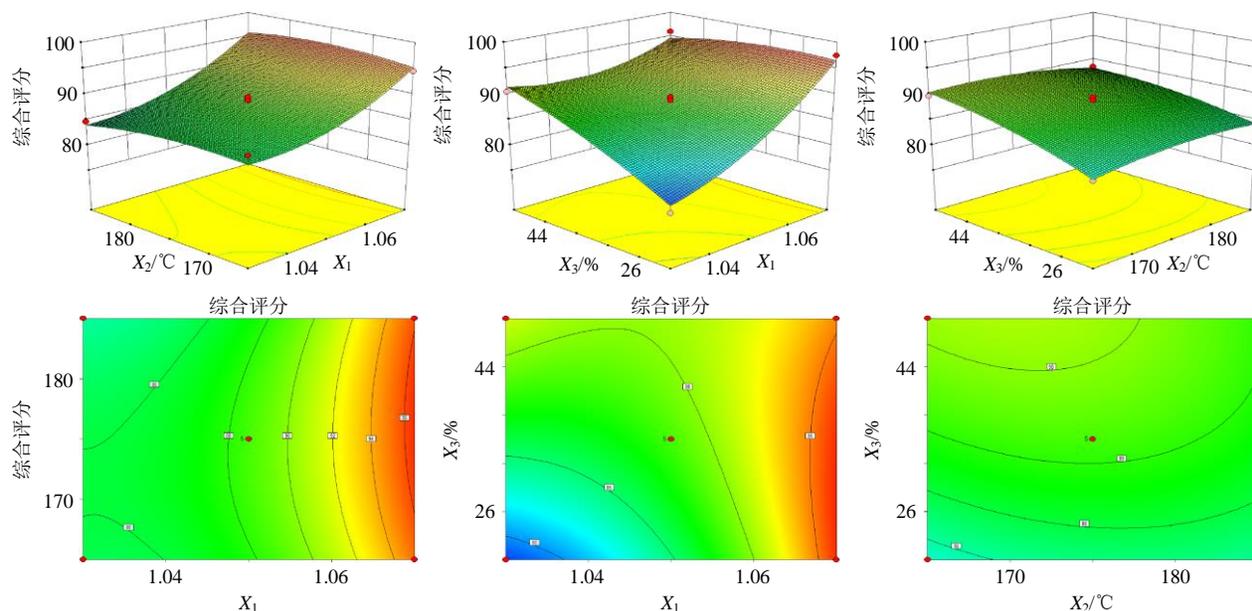


图2 各因素相互作用响应面分析图

Fig. 2 Analysis of interaction response surface of each factor

表4 验证试验结果

Table 4 Verify test results

试验号	Y ₁ /%	Y ₂ /%	Y ₃ /%	Y ₄ /%	Y ₅ /%	Y ₆ /%	Y ₇ /%	综合评分
1	79.89	46.08	65.91	8.09	63.45	8.09	7.45	92.57
2	80.12	46.15	66.02	8.06	63.58	8.15	7.38	92.50
3	80.07	46.09	66.11	8.12	63.52	8.02	7.31	91.96
RSD/%	0.15	0.08	0.15	0.37	0.10	0.80	0.95	0.36

为92.34,与预测值接近,且各指标的RSD均小于3.0%,说明所建立的模型具有良好的预测性,优选的HBG喷雾干燥工艺稳定可行。

3 讨论

BBD是响应面设计中常用方法,与正交法相比,响应面法优点在于精确度更高、模拟程度更好,更适用于多因素、多水平共同影响的实验,同时兼顾了影响因素及各因素间的交互作用,通过多项式拟合直观的分析各个因素之间的相互作用^[18-19],克服了正交设计、均匀设计法等预先设定因素水平之间进行优选组合的缺陷^[17,20],近年来,广泛应用于中药制剂工艺的优选。另外,利用熵权法-AHP法分析数据,可以较好地避免出现主观偏好性误差,同时兼顾主客观因素对多指标进行综合评分,使结果更具科学性、合理性、准确性^[12]。

喷雾干燥工艺是中药颗粒制剂过程中重要的一环,各项工艺参数均会对产品质量产生不同程度的影响^[21-22]。其中药液相对密度太小,喷干过程中易跑粉,过大则收粉困难;进风温度是影响喷雾干燥

粉末物理化学性质的重要因素,较高的进风温度会为干燥室提供更多的热量,从而提高干燥速率并降低产品水分;进料速率亦不容忽视,其直接影响着物料雾化程度及液滴大小,较高的进料速率会使液滴与热空气之间的作用时间减少,雾化不完全,从而导致粘壁现象产生,得粉率降低,水分含量偏高。因此,合理地选择喷雾干燥工艺参数尤为重要。

本研究以6种有效成分含量和得粉率的综合评分为评价指标,避免了单一指标评价的片面性和不完整性,采用熵权法-AHP综合加权对各指标进行了合理的权重系数分配,优选出最佳的HBG喷雾干燥工艺,为HBG的合理开发和产业化生产提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李国卫,罗宇琴,魏梅,等.基于多元统计的化湿败毒颗粒特征图谱分析及活性成分含量测定[J].今日药学,2022,32(7):490-498.
- [2] 牛明,张斯琴,张博,等.《网络药理学评价方法指南》解读[J].中草药,2021,52(14):4119-4129.
- [3] 张雅莉,韩建勋,图尔荪托合提·托合提萨伊普,等.基于UPLC-Q-TOF-MS指纹图谱和分子对接技术筛选藿香正气水抗新冠病毒潜在质量标志物[J].中草药,2022,53(19):6023-6034.
- [4] 宋红新,王汉,马旭冉,等.基于网络药理学和分子对接技术的化湿败毒方抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的潜在机制研究[J].海南医学院学报,2020,26(23):

- 1761-1769.
- [5] 王恩龙, 何黎黎, 李婧. 基于网络药理学与分子对接技术的化湿败毒颗粒治疗新型冠状病毒肺炎作用机制及活性成分筛选研究 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(7): 149-154.
- [6] 郭鹏飞, 方坚松, 许律捷, 等. 基于网络药理学和分子对接法探索化湿败毒方治疗 COVID-19 的分子机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(4): 1048-1062.
- [7] 杨娜, 吴波, 陶国水, 等. 化湿败毒方治疗新型冠状病毒肺炎的网络药理学探究 [J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(2): 218-226.
- [8] 杨秀伟. 抗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的化湿败毒颗粒药味物质基础研究 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 672-689.
- [9] 文冉, 吕青涛, 李娜, 等. 基于综合加权评分-Box-Behnken 响应面法优化半枝莲的提取工艺 [J]. 中药材, 2020, 43(5): 1181-1185.
- [10] 刘媛媛, 王绍强, 王小博, 等. 基于 AHP-熵权法的孟印地区洪水灾害风险评估 [J]. 地理研究, 2020, 39(8): 1892-1906.
- [11] 宫静雯, 季德, 徐瑞杰, 等. 基于 AHP-熵权法优选黑顺片炮制工艺及生物碱类成分动态变化研究 [J]. 中草药, 2022, 53(24): 7686-7695.
- [12] 莫秋怡, 施文婷, 徐东婷, 等. 响应面法结合熵权法优选麦门冬汤颗粒的干法制粒工艺 [J]. 中南药学, 2022, 20(5): 1005-1009.
- [13] 魏娟, 骆霞, 祝宇, 等. 多指标层次分析法结合 Box-Behnken 响应面法优化连翘提取工艺 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(11): 1109-1113.
- [14] 胡敏敏, 袁晓航, 唐静月, 等. 基于层次分析法及多指标正交试验优选清肺消痰合剂的提取工艺 [J]. 中国药师, 2020, 23(7): 1269-1273.
- [15] 赵玥瑛, 王昌海, 张泽康, 等. Box-Behnken 设计-响应面法结合基准关联度和 AHP-熵权法优化经典名方小承气汤的提取工艺 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6472-6480.
- [16] 吴建雄, 李苏运, 郭怡敬, 等. 变异系数法-AHP 综合加权结合响应面法优选陈皮醋制工艺 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11): 2656-2660.
- [17] 赵艳云, 张建云, 郑开颜, 等. 基于信息熵赋权结合 Box-Behnken 响应面法优化北苍术提取工艺 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 86-90.
- [18] 钱怡洁, 皮文霞, 朱广飞, 等. 基于熵权法结合层次分析法和反向传播神经网络优选酒萸肉蒸制工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6816-6824.
- [19] 范孟雪, 秦昆明, 丁斐, 等. Box-Behnken 响应面法结合多指标综合加权法优选升麻中酚酸类成分的提取工艺 [J]. 中国药房, 2016, 27(13): 1835-1838.
- [20] 王慧森, 刘明, 李更生, 等. HPLC-PDA 联合 Box-Behnken 响应面法优选五苓散低极性部位提取工艺 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6741-6749.
- [21] 曾逸佳, 付西, 由凤鸣, 等. 和中颗粒浸膏粉喷雾干燥工艺优化 [J]. 中成药, 2023, 45(4): 1058-1062.
- [22] 崔彭帝, 薛启隆, 程宇康, 等. 金银花提取液喷雾干燥过程的数值模拟 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 4832-4838.

[责任编辑 郑礼胜]