

## 基于质量源于设计理念结合模糊层次分析法-熵权法优化羟丙甲基纤维素改善栀子水提物可压性研究

曹秋芳<sup>1,2</sup>, 蒋青香<sup>1,2</sup>, 郑玲玲<sup>1,2</sup>, 曾丽华<sup>1,2</sup>, 李哲<sup>3</sup>, 邓文文<sup>1,2\*</sup>, 李慧<sup>1,2,4\*</sup>

1. 中国中医科学院中医药健康产业研究所, 江西 南昌 330115
2. 江西中医药健康产业研究院, 江西 南昌 330115
3. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330006
4. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

**摘要:** 目的 探究改性工艺及参数对栀子水提物可压性的影响, 并对工艺进行优化。方法 以羟丙甲基纤维素(HPMC E2)为改性剂, 考察流化包裹、共喷雾干燥、高剪切等粒子修饰技术对栀子水提物可压性的影响, 筛选修饰技术; 基于质量源于设计(quality by design, QbD)理念结合模糊层次分析法(fuzzy analytics hierarchy process, FAHP)-熵权法对关键质量属性进行综合赋权得到总评归一值(overall desirability, OD), 以其作为评价指标对改性工艺参数进行优化设计。结果 相比于其他修饰技术, 流化包裹改性效果最佳, 可显著改善栀子水提物压缩成型性和流动性; 工艺参数影响研究结果显示, OD值与进风温度和进料速度呈正相关, 与改性剂质量浓度呈负相关, 各因素影响程度顺序为进风温度>进料速度>改性剂质量浓度; 单因素与响应面优化得到的最佳参数为进风温度 70 °C, 进料速度 11 r/min, 改性剂质量浓度 12%, 最优条件所得实测值与预测值 RSD<5%; 经过系统优化后栀子水提物片剂抗张强度>2 MPa、休止角<40°, 达到片剂生产要求。结论 改性和工艺参数对可压性改善效果有显著影响, 且优选的改性工艺具有较好的可行性和可靠性, 为可压性差的中药片剂的工业化生产提供参考依据。

**关键词:** 可压性; 流化包裹; 质量源于设计; 熵权法; Box-Behnken 实验

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)16-5448-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.16.008

## Improving compactibility of *Gardeniae Fructus* extract by HPMC based on systematic optimization with QbD concept and FAHP-entropy weight method

CAO Qiufang<sup>1,2</sup>, JIANG Qingxiang<sup>1,2</sup>, ZHENG Lingling<sup>1,2</sup>, ZENG Lihua<sup>1,2</sup>, LI Zhe<sup>3</sup>, DENG Wenwen<sup>1,2</sup>, LI Hui<sup>1,2,4</sup>

1. Institute of Traditional Chinese Medicine Health Industry, China Academy of Chinese Medical Sciences, Nanchang 330115, China
2. Jiangxi Health Industry Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330115, China
3. Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparations, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China
4. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of the modification technique and process parameters on the compactibility of *Gardeniae Fructus* extract, and optimize the detailed process parameters. **Methods** Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC E2) was adopted as the modifier to explore the performance of different modification techniques on the compactibility of *Gardeniae Fructus* extract such as fluidized coating, spray drying and high shear, etc, and screened out the most suitable modification techniques. The

收稿日期: 2024-02-12

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(ZZ16-ND-12); 中国中医科学院基本科研业务费新入职科研人员资金专项(ZZ16-XXZ-104)

作者简介: 曹秋芳(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂工艺改进。E-mail: 1650500425@qq.com

\*通信作者: 邓文文, 男, 讲师, 硕士生导师, 研究方向为中药质量评价。E-mail: 1196587442@qq.com

李慧, 女, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药制剂。E-mail: lihuiyiren@163.com

overall desirability (OD) was obtained by comprehensively weighted the critical quality attributes based on the concept of quality by design (QbD) combined with fuzzy analytics hierarchy process (FAHP)-entropy weighting method, and the obtained OD was adopted for optimization the modification process parameters. **Results** Among the three modification methods, fluidized coating method show the best modification effect with the obviously improved compactibility and fluidity; The OD value was positively correlated with inlet air temperature and feeding rate, and negatively correlated with modifier concentration, and the detailed order of different process parameters on the OD value as follows: air inlet temperature > feeding rate > modifier concentration; After optimization by single factor experiment and response surface method, the optimized condition were as follows: air inlet temperature of 70 °C, feeding rate of 11 r/min, modifier concentration of 12%, with the RSD between measured and predicted value less than 5%. After optimization, the tensile strength (> 2 MPa) and flowability (< 40°) of the *Gardeniae Fructus* extract tablets met the requirements of tablet production. **Conclusion** The modification technique and process parameters had a significant effect for improving the compactibility of extracts, and the preferred techniques owned the excellent feasibility and reliability, which provided a reference basis for the industrial production of Chinese medicine tablets with poor compactibility.

**Key words:** compactibility; fluidized coating; quality by design; entropy weight method; Box-Behnken experiment

片剂具有理化性质稳定, 便于储运、携带和服用等多种优点, 是应用最广泛的药物固体剂型 (在固体制剂中占比高达 50%以上) [1]。中药片剂主要以中药浸膏粉作为原料, 成分多样。但在其压片过程常出现裂片、松片、粘冲等可压性不佳问题, 已成为中药片剂工业化生产中的热点问题。近年来, 研究者发现通过对中药粉体进行修饰, 可提高中药粉体的可压性。但目前的研究主要探讨改性剂对中药压缩成型的影响 [2], 如羟丙甲基纤维素 (hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)、聚维酮、二氧化硅或二元改性剂对中药粉体功能性质的改善, 忽略了改性技术及其工艺参数对改性效果的影响。由于改性原理不同, 不同改性技术得到的复合粒子存在结构差异性, 从而导致粒子功能性质有所差异。如流化包衣是直接 将改性剂包覆在中药粉体表面, 得到的粒子大且粗糙, 硬度高、流动性好 [2]; 共喷雾干燥是中药粉体和改性剂一起溶解、喷干, 得到的粒子小且光滑, 黏性强、流动性差 [3]; 高剪切干法改性是通过粒子的相互作用如摩擦、静电或任何其他形式的粘附使得改性剂粒子排列固定在中药粉体的表面, 得到的粒子粒径大于中药粉体, 黏性强, 流动性提高 [4]。因此, 探究修饰技术及其工艺参数对中药粉体可压性的影响规律对推动中药片剂现代化发展具有重要意义。

梔子为茜草科梔子属植物梔子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实, 具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒等多种功效, 临床应用广泛。据统计, 《中国药典》2020 年版收载含梔子的成方制剂多达 95 种, 其中包括梔子清茶合剂、茵梔黄口服液等 [5]。但梔子水提物存在压缩成型性差、压片困难等问题 [6], 阻碍了其在中药片剂中的应用。本

研究以梔子水提物作为研究对象, 结合课题组前期研究基础, 以 HPMC 作为修饰剂, 探究改性工艺及其工艺参数对中药粉体可压性影响。首先采用流化包裹、共喷雾干燥、高剪切等修饰技术对梔子水提物改性, 研究改性工艺对可压性的影响, 并对其进行筛选; 再基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 筛选关键工艺参数, 采用模糊层次分析法 (fuzzy analytics hierarchy process, FAHP)-熵权法构建综合评价指标, 结合单因素实验和响应曲面法, 考察工艺参数对改性效果的影响并对工艺参数进行优化。通过本项目研究为改善中药粉体可压性提供指导方案。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

FLZB3.0 实验型多功能流化床, 创志科技 (江苏) 股份有限公司; B-290 型喷雾干燥仪, 瑞士 Buchi 有限公司; GZPD-8 型高速旋转压片机, 翰林航宇 (天津) 有限公司; YD-20KZ 型片剂硬度仪, 天大天发有限公司; Mastersizer3000 型激光粒度仪, 英国马尔文仪器有限公司; HE53 型红外水分测定仪, 梅特勒-托利多仪器有限公司; JA5002 型电子天平, 上海精天电子仪器有限公司; JZ-7 型粉体振实密度仪, 成都精新粉体测试设备有限公司; SY-6DN 型智能片剂四用仪, 上海黄海药检仪器有限公司。

### 1.2 材料

梔子水提物, 批号 20230221, 陕西佛林生物有限公司; HPMC E2, 黏度为 2%, 批号 3E150124L1, 上海麦克林生化科技有限公司; 硬脂酸镁, 批号 20220808, 国药集团化学试剂有限公司; 微晶纤维素 (批号 221204)、交联聚维酮 (批号 220706), 安徽山河药用辅料股份有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 修饰技术筛选

以 HPMC 为改性剂, 采用流化包裹、共喷雾干燥和高剪切技术对栀子水提物进行改性, 固定药辅质量比(栀子水提物:HPMC)为 9:1<sup>[7]</sup>; 同时以栀子原粉和物理混合粉末作为对照。

**2.1.1 流化包裹技术** 根据课题组前期实验基础<sup>[8]</sup>与物料性质经过调整初步确定的实验参数, 将 HPMC 制成包衣液, 采用流化床包衣法对栀子水提物进行包覆, 工艺参数如下: 进风温度 70 °C、包衣液加入速率 7 r/min、雾化压力 0.1 MPa (1.0 bar)、改性剂质量浓度 10%, 进风量 20~60 m<sup>3</sup>/h (为保证所有物料处于流动状态, 进风量进行动态增加)。

**2.1.2 共喷雾干燥技术** 根据课题组前期研究<sup>[9]</sup>基础与实验过程中的状态调整得出, 将栀子水提物与 HPMC 配制成水溶液(密度为 1.1 g/mL)后进行喷雾干燥, 具体条件如下: 进风温度 130 °C、进风量 35 m<sup>3</sup>/h (100%)、泵速 0.45 L/h (最大进样速率 1.5 L/h, 30%)、雾化压力 6.0 kPa (45 mmHg)。

**2.1.3 高剪切技术** 根据课题组前期研究基础<sup>[10]</sup>, 将栀子水提物与 HPMC 混匀后, 置于高速剪切制粒机中进行干法改性, 工艺参数如下: 搅拌桨转速 150 r/min、剪切刀转速 2 200 r/min、改性时间 6 min。

**2.1.4 物理混合技术** 将栀子水提物与 HPMC 置于多维混合机内(50 Hz)混合 20 min, 即得物理混合粉末。

### 2.2 性质表征

**2.2.1 压缩成型性** 利用带有 12 mm 的圆形 B 型冲头压片机, 在不同上冲压力下以最低转速 0.5 万片/h 进行压片, 片质量为 500 mg。采用片剂硬度测定仪测定片剂的硬度 ( $F$ , N), 利用游标卡尺测定片剂的直径 ( $D$ , mm) 和厚度 ( $T$ , mm), 并计算其抗张强度 (TS, MPa)。采用上冲压-抗张强度曲线下面积 (area under TS versus compaction force curve, AUTCC) 表征物料的压缩成型性<sup>[11]</sup>。

$$TS = 2F/\pi DT$$

**2.2.2 休止角** 采用固定漏斗法测定样品的休止角。在玻璃板 ( $r=3.5$  cm) 中心上方固定一个漏斗(锥度为 60°), 固定漏斗与玻璃板距离为 10 cm。将样品缓慢倒入漏斗中, 使样品从漏斗自由落在下方的水平玻璃板上, 并形成圆锥体, 测量圆锥体的锥面和底面的夹角, 即为休止角。

**2.2.3 密度性质** 采用 JZ-7 型粉体振实密度仪测定样品的堆密度 ( $\rho_b$ ) 和振实密度 ( $\rho_t$ ), 采用真密度仪测定样品的真密度 ( $\rho_{\text{true}}$ )<sup>[12]</sup>。根据上述密度计算样品豪斯特比值 (HR)、卡尔指数 (CI) 和孔隙率 (IE)。

$$HR = \rho_b/\rho_t$$

$$CI = (\rho_b - \rho_t)/\rho_b$$

$$IE = (\rho_{\text{true}} - \rho_b)/\rho_{\text{true}}$$

**2.2.4 含水量** 采用红外水分测定仪测定样品的含水量。

**2.2.5 粒径及粒径分布** 采用 Mastersizer3000 激光粒径测定仪测量样品的中位粒径 (是指 1 个样品中累计粒度分布百分数达到 50% 时所对应的粒径, 通常也用来代表粉体的平均粒径,  $D_{50}$ ) 及粒径分布 (span), 其中测试参数: 气压 0.28 MPa (2.8 bar)、进料速度 22% 和漏斗间隙 3 mm。

各样品性质表征结果如表 1 和图 1 所示, 栀子水提物(原粉)在 10 kN 的压力下 TS 仅为 0.69 MPa, 20 kN 的高压下 TS 也只有 1.42 MPa, 且休止角大于 50°, 表明其压缩成型性与流动性极差。采用共喷雾干燥和流化包裹技术改性后, 栀子水提物的 TS 明显增加, 在 10 kN 的压力下 TS 增加至原粉的 2 倍, 在 20 kN 的压力下其 TS 分别为 2.30 MPa 和 2.18 MPa (>2 MPa), 达到片剂生产要求<sup>[7]</sup>, 表明该工艺可以提高粉体的压缩成型性。但喷雾干燥的喷枪口较细, 导致所得粉体  $D_{50}$  小 ( $\approx 20$  μm), 流动性差 (休止角 >40°)。流化包裹技术将 HPMC 直接包覆于栀子粉上, 形成核-壳结构, 使得样品  $D_{50}$  显著

表 1 粉体性质表征结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Results of powder properties of materials ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 样品    | 休止角/(°)    | CI         | HR        | $\rho_b$ /(g·mL <sup>-1</sup> ) | $\rho_t$ /(g·mL <sup>-1</sup> ) | $\rho_{\text{true}}$ /(g·mL <sup>-1</sup> ) | 含水量/%     | $D_{50}$ /μm | span      | 孔隙率/%      |
|-------|------------|------------|-----------|---------------------------------|---------------------------------|---|-----------|--------------|-----------|------------|
| 原粉    | 50.23±0.58 | 36.04±1.44 | 1.56±0.04 | 0.46±0.02                       | 0.72±0.01                       | 1.28±0.01                                   | 3.81±0.08 | 42.70±3.57   | 1.63±0.10 | 64.08±1.49 |
| 物理混合  | 48.18±0.30 | 35.64±1.49 | 1.53±0.04 | 0.45±0.02                       | 0.72±0.01                       | 1.26±0.01                                   | 3.97±0.08 | 43.65±0.17   | 1.63±0.02 | 64.88±1.21 |
| 高剪切   | 44.66±0.38 | 33.40±0.70 | 1.50±0.02 | 0.47±0.01                       | 0.70±0.01                       | 1.27±0.01                                   | 3.78±0.10 | 47.27±5.10   | 1.50±0.23 | 63.11±0.74 |
| 流化包裹  | 37.82±0.31 | 30.71±1.47 | 1.44±0.04 | 0.34±0.02                       | 0.49±0.02                       | 1.34±0.01                                   | 5.20±0.23 | 199.00±12.13 | 9.07±1.84 | 74.62±1.64 |
| 共喷雾干燥 | 46.63±0.58 | 37.87±0.32 | 1.61±0.01 | 0.36±0.01                       | 0.58±0.01                       | 1.36±0.01                                   | 4.12±0.06 | 17.62±2.42   | 2.58±0.37 | 73.46±0.41 |

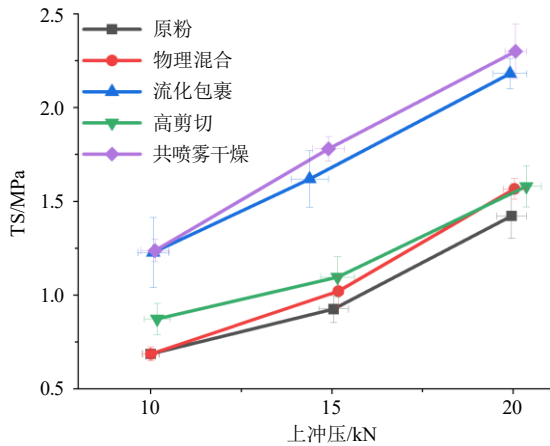


图1 复合粒子上冲压-抗张强度关系图

Fig. 1 Diagram of press-tensile strength relationship on composite particles

增加(比原粉增加近4倍),流动性增加(休止角<40°),达到粉体直压要求。此外,高剪切改性粒子、物理混合粉末与栀子原粉的抗张强度、休止角等性质无明显差异,表明高剪切和物理混合对栀子水提物的可压性无改善效果。综上,各个改性工艺的改性效果为流化包裹>共喷雾干燥>高剪切。因此,

选择流化包裹工艺进行后续优化研究。

### 2.3 基于 QbD 理念筛选 CPPs 与 CAQs

QbD 是优化药物处方、工艺和制剂的常用方法。该方法兼顾原料物理属性、工艺与成品质量之间的关系,通过把控关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)与关键工艺参数(critical process parameters, CPPs)以保证产品质量,在中药产品工艺设计与优化受到广泛关注<sup>[13]</sup>。

**2.3.1 风险评估及 CPPs 的初筛** 工艺过程通常受人员、环境、设备、处方和工艺参数等因素的影响。首先,对上述因素细化,初步确定潜在关键工艺参数,绘制流化包裹工艺的鱼骨图(图2);接着,采用失效模式及效应分析对鱼骨图筛选的影响因素进行风险评估。通过严重程度(S)、发生概率(O)和检测难易程度(D)设置评分细则(表2),对工艺参数的风险进行量化;最后,计算风险优先系数(risk priority number, RPN),根据 RPN 值确定 CPPs,其中 RPN<6 的因素为低风险,6≤RPN<18 的因素为中风险,RPN≥18 的因素为高风险<sup>[14]</sup>。

$$RPN = S \times O \times D$$

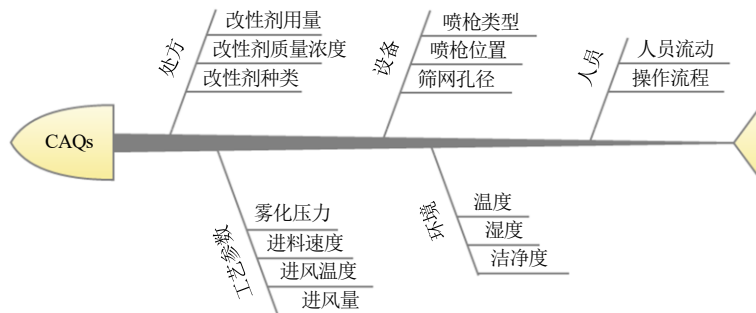


图2 流化包裹工艺鱼骨图

Fig. 2 Fishbone diagram of fluidized coating process

表2 参数失效等级

Table 2 Parameter failure grades

| 参数 | 评分细则      |             |             |
|----|-----------|-------------|-------------|
|    | 1         | 2           | 3           |
| S  | 影响不显著或不影响 | 对产品质量造成小的影响 | 对产品质量产生严重影响 |
| O  | 失败的概率很低   | 失败的概率中等     | 失败的概率很高     |
| D  | 容易检测到失败   | 一般能检测到失败    | 不容易检测到失败    |

结合文献调研和前期研究基础<sup>[15]</sup>,本研究中各因素的 S、O、D 赋值及 RPN 值如表 3 所示。结果显示进风温度和进料速度为高风险,改性剂质量浓度(改性剂溶于水制成包衣液的质量浓度)、改性剂

用量为中风险。因此,后续对进风温度、改性剂用量、改性剂质量浓度以及进料速度进行考察与优化。

**2.3.2 CQAs 的确定** 在本研究中,压缩成型性为表征可压性效果的直观质量属性;流动性为次要质量属性,影响压片过程中的物料均匀性;且得率为评判最佳工艺的重要指标。因此以压缩成型性、流动性、得率为 CQAs,对栀子-HPMC 流化包裹改性工艺进行优化设计。其中,压缩成型性以 AUTCC 为指标,流动性以休止角、CI 和 HR 为指标,得率(Y)按公式计算。

$$Y = m / (m_1 + m_2)$$

m 为制备产物的质量, m<sub>1</sub> 为栀子水提物的质量, m<sub>2</sub> 为 HPMC 的质量

表 3 流化包裹工艺 FMEA 风险评估结果

Table 3 FMEA risk assessment results of fluidized coating process

| 类别   | 因素      | 评分 |   |   | RPN | 得分依据                             |
|------|---------|----|---|---|-----|----------------------------------|
|      |         | S  | O | D |     |                                  |
| 环境   | 温度      | 1  | 1 | 1 | 1   | 在同一实验环境下实验，且控制环境温度、湿度和相同洁净度，风险为低 |
|      | 湿度      | 2  | 1 | 1 | 2   |                                  |
|      | 洁净度     | 1  | 1 | 1 | 1   |                                  |
| 设备   | 筛网孔径    | 1  | 1 | 1 | 1   | 所有实验选择同一设备，风险为低                  |
|      | 喷枪种类    | 1  | 1 | 1 | 1   |                                  |
|      | 喷嘴位置    | 2  | 2 | 1 | 4   |                                  |
| 人员   | 人员流动    | 1  | 1 | 1 | 1   | 所有实验为同一实验人员，采取相同的操作，风险为低         |
|      | 操作规程    | 2  | 2 | 1 | 1   |                                  |
| 处方   | 改性剂用量   | 2  | 2 | 3 | 12  | 影响粒径及其他性质，风险为中                   |
|      | 改性剂种类   | 2  | 1 | 2 | 4   | 实验选用同一批辅料，风险为低                   |
|      | 改性剂质量浓度 | 2  | 2 | 3 | 12  | 影响粒径，风险为中                        |
| 工艺参数 | 进风温度    | 3  | 3 | 3 | 27  | 进风温度过低，物料湿度高，易塌床；温度高，得率低，风险为高    |
|      | 雾化压力    | 2  | 1 | 2 | 4   | 根据改性剂的浓度进行调整，保证相同的雾化效果           |
|      | 进料速度    | 3  | 3 | 2 | 18  | 影响气液比，从而影响改性剂的雾化效果，风险为高          |
|      | 进风量     | 2  | 2 | 1 | 4   | 根据物料流化状态及物料温度进行风量调整，风险为低         |

2.4 单因素考察

以 CAQs 为评价指标，考察进风温度、改性剂用量、改性剂质量浓度和进料速度等流化包裹工艺参数对改性效果的影响以确定因素高低水平范围，为后续实验提供依据。

2.4.1 进风温度 在改性剂用量为 10%，改性剂质量浓度为 10%，进料速度为 7 r/min 的条件下，考察不同进风温度（60、65、70、75、80 °C）对改性效果的影响。结果如表 4 和图 3 所示，在进风温度为 70 °C 时，粉末的压缩成型性（10.15 kN·MPa）和得率（86.83%）最高，改性效果最佳。因此，选择进风温度 70 °C 进行后续优化。

2.4.2 改性剂用量 在进风温度为 70 °C，改性剂质量浓度为 10%，进料速度为 7 r/min 的条件下，考

表 4 进风温度对改性效果的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 4 Influence of inlet air temperature on modification effect ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 进风温度/°C | AUTCC/(kN·MPa)  | 休止角/(°)    | CI         | HR        | 得率/%  |
|---------|-----------------|------------|------------|-----------|-------|
| 80      | 8.17            | 44.51±0.41 | 30.71±1.33 | 1.44±0.03 | 77.13 |
| 75      | 8.24            | 43.38±0.22 | 28.68±1.45 | 1.40±0.03 | 79.13 |
| 70      | 10.15           | 39.87±0.40 | 23.89±0.96 | 1.31±0.02 | 86.83 |
| 65      | 9.90            | 39.53±0.17 | 30.21±1.80 | 1.43±0.04 | 82.80 |
| 60      | 塌床严重，流化包裹过程无法进行 |            |            |           |       |

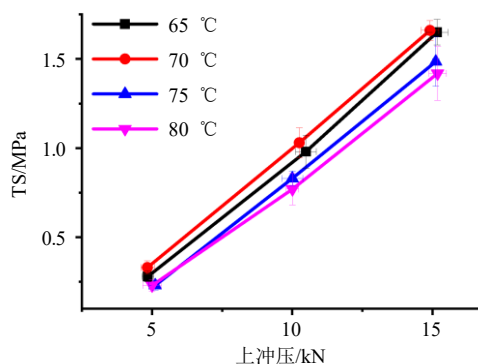


图 3 不同进风温度时上冲压-抗张强度关系图

Fig. 3 Diagram of press-tensile strength relationship under different inlet air temperatures

察不同改性剂用量（5%、10%、15%）的影响，结果如表 5 和图 4 所示，不同改性剂用量对栀子水提取物的压缩成型性没有显著性影响。这可能是因为，5%用量的 HPMC 基本能将栀子水提取物表面包覆

表 5 改性剂用量对改性效果的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 5 Influence of amount of modifier dosage on modification effect ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 改性剂用量/% | AUTCC/(kN·MPa) | 休止角/(°)    | CI         | HR        | 得率/%  |
|---------|----------------|------------|------------|-----------|-------|
| 5       | 10.06          | 41.66±0.39 | 34.75±4.20 | 1.54±0.10 | 83.80 |
| 10      | 10.15          | 38.87±0.40 | 23.89±0.96 | 1.31±0.02 | 84.47 |
| 15      | 10.22          | 39.95±0.42 | 22.63±1.31 | 1.29±0.02 | 77.88 |

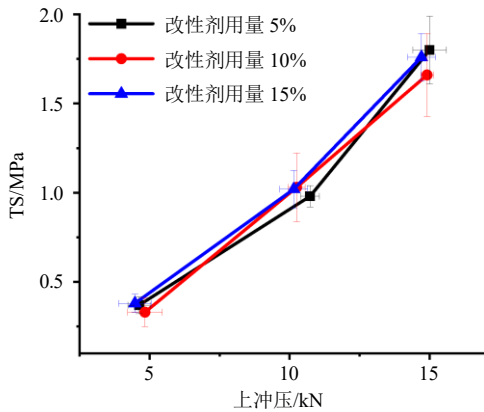


图4 不同改性剂用量时上冲压-抗张强度关系图

Fig. 4 Diagram of press-tensile strength relationship under different modifiers dosages

完全。鉴于用量为10%时，休止角和得率最高，且达到粉体直压流动性要求。因此，后续不再进行改性剂用量的水平优化，选择10%的改性剂用量进行后续实验。

**2.4.3 改性剂质量浓度** 在进风温度为70℃，改性剂用量为10%，进料速度为7 r/min的条件下，考察不同改性剂质量浓度(8%、10%、12%、14%、16%)的改性效果。结果如表6和图5所示，样品AUTCC

表6 改性剂质量浓度对改性效果的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 6 Influence of modifier concentration on mass modification effect ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 改性剂质量浓度/% | AUTCC/(kN·MPa)      | 休止角/(°)    | CI         | HR        | 得率/%  |
|-----------|---------------------|------------|------------|-----------|-------|
| 8         | 8.67                | 40.66±0.39 | 28.58±1.01 | 1.40±0.02 | 82.91 |
| 10        | 10.12               | 39.87±0.40 | 29.70±0.87 | 1.42±0.02 | 86.83 |
| 12        | 12.54               | 39.82±0.32 | 30.65±1.44 | 1.44±0.04 | 88.50 |
| 14        | 12.23               | 39.88±0.12 | 26.83±1.44 | 1.37±0.03 | 86.67 |
| 16        | 改性剂无法完全分散、流化包裹时枪头堵塞 |            |            |           |       |

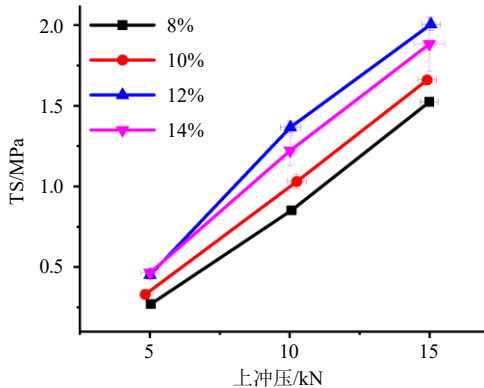


图5 不同改性剂质量浓度时上冲压-抗张强度关系图

Fig. 5 Diagram of press-tensile strength relationship under different modifier mass concentrations

值随着改性剂质量浓度的增加而增加(8.67~12.23 kN·MPa)。这可能是因为随着改性剂质量浓度增加，其包覆粒子数量增多，进而增加了改性后粒子间接触面积和粒径，最终提高了粉末的流动性和抗张强度。鉴于12%的改性剂质量浓度具有最佳的改性效果，后续以12%的改性剂质量浓度进行优化。

**2.4.4 进料速度** 在进风温度为70℃，改性剂用量为10%，改性剂质量浓度为12%的条件下，考察不同进料速度(7、9、11、13 r/min)的改性效果。结果如表7和图6所示，样品AUTCC随着进料速度的增加而增加。但当进料速度大于11 r/min时，由于进料速度过快，导致物料极易塌床。鉴于11 r/min的进料速度具有更佳的可压性(最大的AUTCC值)，选择其作为最优的进料速度进行后续优化。

表7 进料速度对改性效果的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 7 Influence of feeding rate on modification effect ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 进料速度/(r·min <sup>-1</sup> ) | AUTCC/(kN·MPa) | 休止角/(°)    | CI         | HR        | 得率/%  |
|-----------------------------|----------------|------------|------------|-----------|-------|
| 7                           | 12.34          | 39.82±0.40 | 30.65±0.87 | 1.44±0.02 | 85.67 |
| 9                           | 12.43          | 39.07±0.41 | 30.76±2.29 | 1.45±0.05 | 85.11 |
| 11                          | 12.94          | 39.08±0.20 | 31.05±1.44 | 1.45±0.04 | 84.12 |
| 13                          | 速度过快，极易塌床      |            |            |           |       |

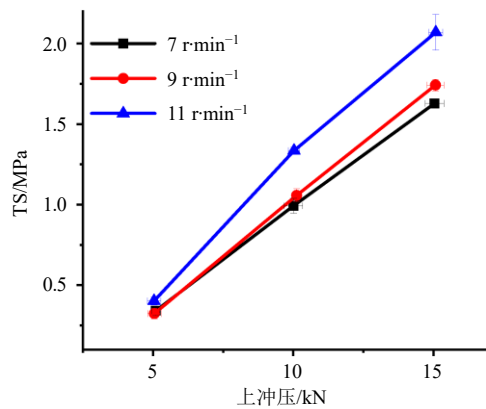


图6 不同进料速度时上冲压-抗张强度关系图

Fig. 6 Diagram of press-tensile strength relationship under different feeding rate

### 2.5 评价指标的组合赋权

由于中药片剂的质量受多种性质影响，且不同性质优化方向具有相反性，如物料的流动性(以休止角作为评价制备，休止角越小流动性越好)以及压缩性(以抗张强度作为评价指标，抗张强度越大压缩成型越好)。针对上述情况，本项目利用FAHP-熵权法科学全面地对多指标进行赋权，以综合赋权

结果 OD 值为改性效果的评价指标，对工艺参数进行合理设计。

**2.5.1 FAHP 主观赋权** FAHP 根据模糊数学理论计算主观权重，构造符合人类思维模式的模糊一致判断矩阵。与层次分析法相比，具有计算量小的优点，更适合实际应用。首先，根据各指标的重要程度构建判断矩阵。本研究中压缩成型性为主要指标，而得率和流动性为次要指标。因此，各项指标的重要性顺序为压缩成型性>得率>流动性，其中，流动性有多个评价指标，如休止角、CI 和 HR，休止角虽然结果最直观但易受人为因素影响，CI 和 HR 比较客观但有时与实际冲突，故将其共同表征流动性。根据 FAHP 理论判断矩阵构建标准对指标的相对重要性进行打分，得到模糊一致判断矩阵，结果见表 8。

表 8 评价指标的模糊互补判断矩阵

Table 8 Fuzzy complementary judgment matrix of evaluation indicators

| 评价指标  | 标度    |     |    |    |     |
|-------|-------|-----|----|----|-----|
|       | 压缩成型性 | 得率  | CI | HR | 休止角 |
| 压缩成型性 | 1     | 5   | 7  | 7  | 7   |
| 得率    | 1/5   | 1   | 3  | 3  | 3   |
| CI    | 1/7   | 1/3 | 1  | 1  | 1   |
| HR    | 1/7   | 1/3 | 1  | 1  | 1   |
| 休止角   | 1/7   | 1/3 | 1  | 1  | 1   |

标度 1 为同等重要，3 为稍微重要，5 为明显重要，7 为强烈重要，倒数形式表示相反比较。

Where scale 1 is equally important, 3 is slightly important, 5 is clearly major, 7 is strongly important, and reciprocal form indicates opposite comparisons.

接着，根据公式<sup>[16]</sup>计算各参数的主观权重系数 ( $W_j^p$ )。

$$W_j^p = (a_{k1}a_{k2} \cdots a_{kn})^{1/n} / \sum_{k=1}^n (a_{k1}a_{k2} \cdots a_{kn})^{1/n}$$

其中， $a_{kn}$  表示第  $k$  行指标因素对第  $n$  列指标因素的比较结果。所得 AUTCC、得率、CI、HR 和休止角的  $W_j^p$  依次为 0.62、0.17、0.07、0.07、0.07。对上述权重进行一致性检验，结果显示一致性指标 (consistency index, CI)，随机一致性比率 (random consistency ratio, CR=CI/RI, RI 根据自由度指标表可得) 分别为 0.037 和 0.033 (均小于 0.1)，表明矩阵符合一致性检验，得到的主观权重系数合理有效。

$$CI = \left\{ \sum_{k=1}^n \left[ \sum_{k=1}^n a_{kn} (a_{k1}a_{k2} \cdots a_{kn})^{1/n} / (a_{k1}a_{k2} \cdots a_{kn})^{1/n} \right] / n - n \right\} / (n-1)$$

**2.5.2 熵权法客观赋权** 熵权法根据数据的信息量来确定指标权重的大小，指标的差异越大，权重越大。首先，创建原始数据矩阵并将其转换成概率矩阵。由于各指标间量纲不统一，本实验对原始数据采用归一化法进行标准化处理 ( $Y_{ik}$  为标准化处理后的数据， $Y_{ik}$  为第  $i$  个样品第  $k$  个指标值)，并对休止角等负向指标进行正向化；接着，根据公式计算概率矩阵 ( $P_{ik}$ )。

$$P_{ik} = Y_{ik} / \sum_{i=1}^m Y_{ik}$$

将标准化数据矩阵转化为  $P_{ik}$ ，并计算各指标的信息熵 ( $E_k$ )。

$$E_k = - \sum_{i=1}^m P_{ik} \ln P_{ik} / \ln m$$

最后，根据  $E_k$  计算得到客观权重系数 ( $W_j^s$ )。

$$W_j^s = (1 - E_k) / \sum_{k=1}^n (1 - E_k)$$

通过系统计算后，AUTCC、得率、CI、HR、休止角的  $W_j^s$  分别为 0.17、0.20、0.21、0.21、0.21。

**2.5.3 组合赋权** 采用组合权重方法将 FAHP 主观权重和熵权法客观权重进行耦合，运用乘法合成归一化公式计算组合权重 ( $W_j^o$ )<sup>[17]</sup>。所得 AUTCC、得率、CI、HR、休止角的  $W_j^o$  分别为 0.58、0.18、0.08、0.08、0.08。

$$W_j^o = W_j^p W_j^s / \sum_{j=1}^n W_j^p W_j^s$$

**2.6 Box-Behnken 设计(Box-Behnken design, BBD) 优化流化包裹工艺**

**2.6.1 实验设计及结果** 在单因素实验的基础上，以综合赋权结果 (OD =  $Y_i$ , AUTCC × 0.58 +  $Y_i$ , 得率 × 0.18 +  $Y_i$ , CI × 0.08 +  $Y_i$ , HR × 0.08 +  $Y_i$ , 休止角 × 0.08) 为评价指标，采用 BBD 实验考察进风温度 (65、70、75 °C,  $X_1$ )、进料速度 (7、9、11 r/min,  $X_2$ ) 和改性剂质量浓度 (10%、12%、14%,  $X_3$ ) 对栀子水提取物改性效果的影响，所得 BB 设计及结果见表 9。

**2.6.2 回归模型及交互作用分析** 采用 Design Expert 12 软件进行回归分析，结果如图 7、8 和表 10 所示，模型残差图呈直线分布 (图 7) 且残差随机散布在预测图上 (图 8)，表明数据符合正态性假设，且原始观测值的方差对其响应值恒定，证明模型合理<sup>[18]</sup>。模型  $P$  值为 0.001 3 (<0.05)，失拟项  $P$  值 0.358 8 (>0.05)，表明回归模型极显著，与实际值拟合良好。此外，预测和调整的  $R^2$  均大于 0.83，

表9 BBD 实验设计及结果

Table 9 BBD experimental design and results

| $X_1$ /<br>°C (r·min <sup>-1</sup> ) | $X_2$ /<br>% | $X_3$ /<br>° | 休止角/<br>° | CI    | HR   | 得率/<br>% | AUTCC/<br>(kN·MPa) | OD<br>值 |
|--------------------------------------|--------------|--------------|-----------|-------|------|----------|--------------------|---------|
| 75                                   | 11           | 12           | 38.66     | 24.63 | 1.34 | 84.58    | 10.18              | 0.35    |
| 70                                   | 11           | 14           | 40.27     | 25.95 | 1.35 | 84.25    | 12.26              | 0.57    |
| 70                                   | 11           | 10           | 38.46     | 24.19 | 1.33 | 90.00    | 12.10              | 0.74    |
| 75                                   | 9            | 14           | 39.48     | 26.57 | 1.34 | 83.33    | 9.74               | 0.16    |
| 65                                   | 11           | 12           | 39.07     | 24.34 | 1.34 | 82.33    | 12.58              | 0.78    |
| 65                                   | 9            | 10           | 40.66     | 24.61 | 1.33 | 84.00    | 10.62              | 0.35    |
| 65                                   | 9            | 14           | 41.42     | 26.01 | 1.37 | 83.86    | 12.20              | 0.54    |
| 70                                   | 7            | 10           | 40.66     | 26.12 | 1.37 | 86.33    | 12.02              | 0.50    |
| 70                                   | 9            | 12           | 39.87     | 26.10 | 1.35 | 87.85    | 13.29              | 0.85    |
| 70                                   | 9            | 12           | 39.87     | 26.22 | 1.35 | 89.92    | 13.18              | 0.77    |
| 65                                   | 7            | 12           | 41.48     | 26.11 | 1.36 | 85.00    | 12.11              | 0.47    |
| 75                                   | 9            | 10           | 41.04     | 26.19 | 1.37 | 87.33    | 11.89              | 0.56    |
| 70                                   | 7            | 14           | 39.87     | 25.50 | 1.36 | 86.67    | 11.33              | 0.50    |
| 70                                   | 9            | 12           | 39.47     | 26.03 | 1.36 | 88.58    | 13.07              | 0.80    |
| 75                                   | 7            | 12           | 41.81     | 27.57 | 1.38 | 88.00    | 12.01              | 0.49    |

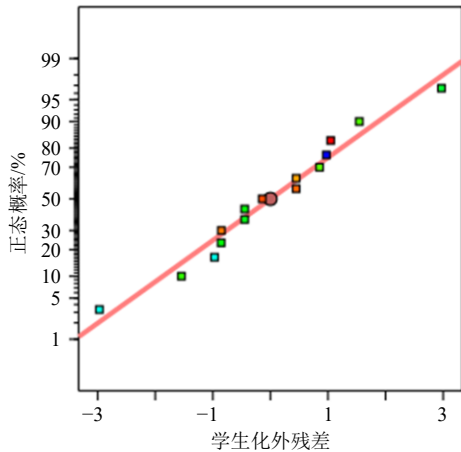


图7 残差正态图

Fig. 7 Normal plot of residuals

精密度为 15.26 (>4), 表明模型准确, 可应用于后续最优设计。

自变量分析结果显示(表 10), 进风温度、进料速度和改性剂质量浓度  $P$  值均小于 0.05, 表明所选的因素对栀子水提物的改性效果具有显著性影响。通过评价回归系数检验值  $F$  值和  $P$  值发现, 关键工艺影响程度依次为进风温度>进料速度>改性剂质量浓度, 表明流化包裹改性过程中, 包衣温度对改性效果影响最大。提示在实际生产中需对包衣温度进行严格控制。

此外, 拟合模型为  $OD = -76.03 + 1.6689 X_1 +$

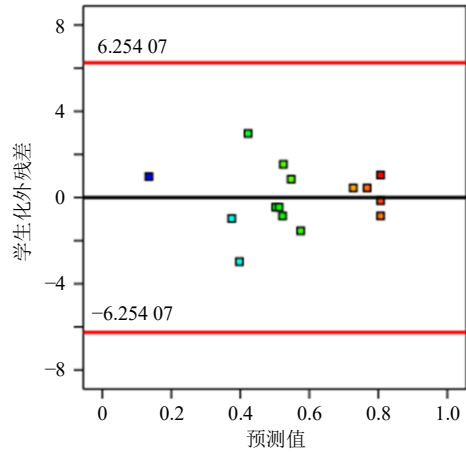


图8 残差预测图

Fig. 8 Residual prediction plots

表10 拟合回归方程方差分析结果

Table 10 Results of analysis of variance for fitted regression equations

| 来源       | 平方和      | 自由度 | 均方      | $F$ 值 | $P$ 值     |
|----------|----------|-----|---------|-------|-----------|
| 模型       | 0.519 9  | 9   | 0.057 8 | 24.49 | 0.001 3** |
| $X_1$    | 0.042 3  | 1   | 0.042 3 | 17.92 | 0.008 2** |
| $X_2$    | 0.026 6  | 1   | 0.026 6 | 11.30 | 0.020 1*  |
| $X_3$    | 0.018 2  | 1   | 0.018 2 | 7.73  | 0.038 9*  |
| $X_1X_2$ | 0.049 5  | 1   | 0.049 5 | 20.97 | 0.006 0** |
| $X_1X_3$ | 0.088 2  | 1   | 0.088 2 | 37.41 | 0.001 7** |
| $X_2X_3$ | 0.007 5  | 1   | 0.007 5 | 3.16  | 0.135 6   |
| $X_1^2$  | 0.192 6  | 1   | 0.192 6 | 81.65 | 0.000 3** |
| $X_2^2$  | 0.011 6  | 1   | 0.011 6 | 4.90  | 0.077 7   |
| $X_3^2$  | 0.113 2  | 1   | 0.113 2 | 48.00 | 0.001 0** |
| 残差误差     | 0.011 8  | 5   | 0.002 4 |       |           |
| 失拟       | 0.008 8  | 3   | 0.002 9 | 1.93  | 0.358 8   |
| 纯误差      | 0.003 0  | 2   | 0.001 5 |       |           |
| 合计       | 0.531 7  | 14  |         |       |           |
| $R^2$    | 0.982 0  |     |         |       |           |
| 调整 $R^2$ | 0.949 7  |     |         |       |           |
| 预测 $R^2$ | 0.838 7  |     |         |       |           |
| 精密度      | 15.259 9 |     |         |       |           |
| 偏差       | 0.227 6  |     |         |       |           |

\*表示差异显著 ( $P < 0.05$ ), \*\*表示差异极显著 ( $P < 0.01$ )。

\* indicates significant difference ( $P < 0.05$ ), \*\* indicates very significant difference ( $P < 0.01$ ).

$1.5037 X_2 - 1.3697 X_3 - 0.0098 X_1^2 - 0.0018 X_2^2 - 0.0394 X_3^2 - 0.0146 X_1X_2 - 0.0149 X_1X_3 - 0.0108 X_2X_3$ 。可以看出, OD 值与进风温度和进料速度呈正相关, 与改性剂质量浓度呈负相关。表明改性剂质量浓度越高, 改性效果越差; 而进风温度和进料速



度越高, 改性效果越好。

由表 10 可知, 进风温度与进料速度 ( $X_1X_2$ ,  $P$  值为 0.006)、改性剂质量浓度 ( $X_2X_3$ ,  $P$  值为 0.0017) 均存在交互作用; 但进料速度与改性剂质量浓度无交互作用。这可能由于进风温度对 OD 值影响极其显著, 提高了交互作用的显著性; 而进料速度与改性剂质量浓度显著性比进风温度更低, 且与 OD 值相关性相反, 导致交互作用不显著。

模型交互作用的 3D 图和等高线图如图 9 所示, OD 值随着进风温度、进料速度和改性剂质量浓度的增加先升高后降低 (均涵盖了最高值), 表明各因

素设计的范围合理。其中, 进风温度-进料速度交互作用和进风温度-改性剂质量浓度交互作用 3D 图坡面较为陡峭, 等高线密集, 说明交互作用影响显著; 进料速度-改性剂质量浓度交互作用 3D 图坡面较为平缓, 等高线松散, 说明无明显交互作用。此外, 相比进料速度和改性剂质量浓度, 进风温度曲线较陡, 说明进风温度对 OD 值影响更显著, 与方差分析结果一致。

**2.6.3 工艺优化预测及验证** 采用 Design-Expert 12 软件对改性工艺进行优化预测, 得到的最佳工艺条件为进风温度 68.28 °C、进料速度 10.29 r/min、

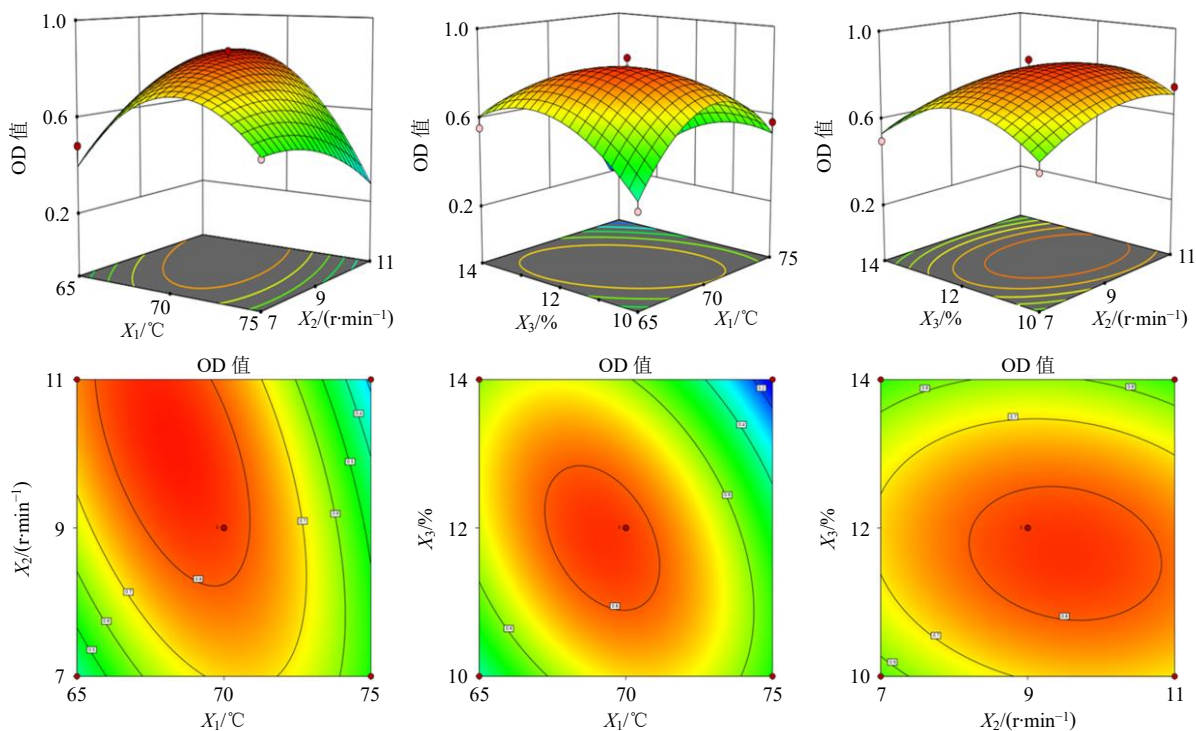


图 9  $X_1$  和  $X_2$ 、 $X_1$  和  $X_3$ 、 $X_2$  和  $X_3$  的交互作用 3D 图和等高线图

Fig. 9 Response surface curves 3D picture and contour map for effects of  $X_1$  and  $X_2$ ,  $X_1$  and  $X_3$ ,  $X_2$  and  $X_3$

改性剂质量浓度为 11.79%、OD 值为 0.83 (图 10)。由于仪器精度以及实验操作性, 将参数调整为进风温度 70 °C, 进料速度 10 r/min、改性剂质量浓度 12%。在该条件下 3 次平行实验所得 OD 的平均值为 0.84, 其中 AUTCC 为 12.92 kN·MPa、得率为 87.3%、休止角为 38.15°、HR 为 1.33、CI 为 24.43, 与预测值 (0.83) 的 RSD 为 1.25%, 表明所建立的模型准确可靠, 工艺重现性好。

### 2.7 改性粉体的应用

根据课题组前期片剂研究基础, 将改性粉末与崩解剂 (30%微晶纤维素、5%交联聚维酮) 混合均匀, 再加入润滑剂 (0.8%硬脂酸镁) 混合均匀后采

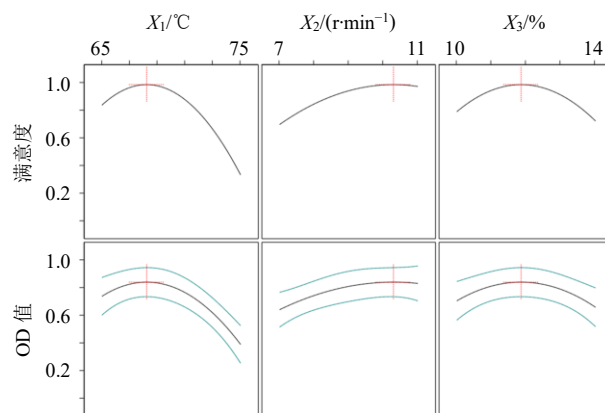


图 10 OD 预测值与满意度图

Fig. 10 Prediction profiler and desirability of OD

用全自动连续直接压片工艺模拟片剂的实际生产, 压片速度 5 万片/时, 片剂硬度控制在  $(65 \pm 5)$  N, 片质量 0.450 g。并根据《中国药典》2020 年版进行片剂质量检测, 发现所制备的片剂均符合质量要求, 其中, 崩解时限  $(16 \pm 1)$  min  $< 30$  min ( $n=6$ ), 脆碎度  $0.15\% < 1\%$  ( $n=15$ ), 片质量差异  $3.23\% < 5\%$  ( $n=20$ )。

### 3 讨论

HPMC 具有较低的吸湿性、优良的成膜性能和较高的塑性形变能力, 已成为片剂原料表面改性研究的热点。为了进一步促进 HPMC 在中药片剂直压工艺的发展, 本实验探究了不同改性工艺对 HPMC 包覆效果的影响, 发现流化包裹改性效果最佳, 压缩成型性和流动性均显著提升。推测可能是 HPMC 溶液能更有效地包裹在梔子水提取物表面, 形成核壳结构, 从而更好地改善其压缩成型性(表面的 HPMC 可增加中药粉体的塑性形变能力, 使得粉体易于压缩<sup>[19]</sup>; 且在片剂压实过程中作为粒子间的粘合桥梁, 提高片剂的内聚力); 而且 HPMC 在粒子表面铺展与润湿的同时, 还可粘连空间内相近的粒子, 使小粒子团聚形成大粒子, 提高流动性<sup>[20]</sup>。因此, 流化包裹改性技术更适用于 HPMC 对梔子水提取物可压性的改善。

响应面法具有系统、精密、拟合程度高等优点, 广泛用于中药制剂工艺的优化。本研究对其前期因素筛选以及指标评价方法进行了适当改进, 其中, 因素筛选方面: 研究者通常会进行大量的因素筛选实验或者直接主观筛选因素, 存在试验成本高、周期长或结果不全面、准确等问题, 本实验则基于 QbD 理念以实际问题为导向, 建立了以压缩成型性、流动性和得率为主的质量评价体系, 再通过风险评估和单因素筛选快速筛选出 CPPs (进风温度、改性剂质量浓度以及进料速度) 以及因素水平, 有效避免了上述问题; 在指标评价方面: 研究工作者通常单一采用主观 (FAHP) 或客观 (熵权法、CRITIC) 等赋权方法对多指标综合评分后进行响应面优化<sup>[21-22]</sup>, 存在主观误差或与实际指标贡献度不符等问题, 本研究采用 FAHP-熵权法兼顾主客观因素对多指标进行综合赋权, 避免主观性误差, 并与实际情况相结合, 使结果更准确、合理。总体上, 本研究对梔子-HPMC 流化包裹工艺进行合理优选, 同时也为其他中药提取物可压性不佳的问题提供解决方案。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Janssen P H M, Fathollahi S, Bekaert B, *et al.* Impact of material properties and process parameters on tablet quality in a continuous direct compression line [J]. *Powder Technol*, 2023, 424: 118520.
- [2] 张文, 余雅婷, 赵立杰, 等. 共聚维酮改善金银花粉末压缩成型性能的研究 [J]. *药学学报*, 2021, 56(8): 2127-2135.
- [3] 张梦珊, 罗毓, 高雅婷, 等. HPMC 共喷雾干燥改善干姜醇提物压缩成型性的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(4): 931-937.
- [4] Lefebvre G, Galet L, Chamayou A. Dry coating of talc particles with fumed silica: Influence of the silica concentration on the wettability and dispersibility of the composite particles [J]. *Powder Technol*, 2011, 208(2): 372-377.
- [5] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 259, 1235, 1265.
- [6] Li Z, Wu F, Hong Y L, *et al.* The fundamental and functional property differences between HPMC and PVP co-processed herbal particles prepared by fluid bed coating [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, 21(5): 201.
- [7] Li J Z, Li Z, Ruan H S, *et al.* Improved direct compression properties of *Gardeniae Fructus* water extract powders via fluid bed-mediated surface engineering [J]. *Pharm Dev Technol*, 2022, 27(6): 725-739.
- [8] 李哲. 中药复合粒子设计及其压片关键性能改善与机理研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [9] 李金枝, 罗毓, 阮洪生, 等. 金荞麦多孔粉体的压片性能改善及机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(22): 5518-5524.
- [10] Chen F C, Liu W J, Zhu W F, *et al.* Surface modifiers on composite particles for direct compaction [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(10): 2217.
- [11] 罗毓, 李金枝, 阮洪生, 等. 表面改性与致孔对干姜醇提物压片关键性能改善的研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(10): 3141-3149.
- [12] 潘浩敏, 刘微, 梁钧杰, 等. 饮片细粉对肠炎宁半浸膏片压缩成型的影响研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(12): 3842-3850.
- [13] 李燕燕, 周玮玲, 侯寓森, 等. 基于质量源于设计理念优化都梁方渗漉提取工艺 [J]. *中草药*, 2023, 54(11): 3489-3500.
- [14] 李楠, 邓艳平. 基于质量源于设计 (QbD) 制备大黄素固体脂质纳米粒 [J]. *中草药*, 2024, 55(7): 2216-2226.
- [15] 韦良银, 李霞, 王虹, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的氧化苦参碱-黄芪甲苷共载脂质体处方工艺研究

- [J]. 药学报, 2024, 59(1): 232-242.
- [16] 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.
- [17] 石双慧, 王梦琳, 魏晓彤, 等. AHP-熵权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选黄精酒制工艺及其炮制前后药效对比研究 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4467-4480.
- [18] 尤倩男, 张东阁, 牛向伟, 等. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法结合熵权法优化二氧化硅固化感冒清热颗粒挥发油工艺研究 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6305-6313.
- [19] 秦治国. 新型纳米无定形药物制备及其稳定性研究 [D]. 青岛: 青岛科技大学, 2022.
- [20] 黄胜杰, 钟婧娉, 谢锦, 等. 青黛表面改性对口腔溃疡双层膜质量与药效的影响 [J]. 中草药, 2023, 54(13): 4118-4127.
- [21] 王锐, 邱智东, 刘滢, 等. Box-Behnken 响应面结合 FAHP-熵权法和基准关联度优化经典名方泻白散的提取工艺 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 5923-5932.
- [22] 万理, 祝婧, 杨明, 等. 基于熵权-TOPSIS 模型结合特征图谱的蜜麸枳壳原料产地优选及质量标准提升研究 [J]. 中草药, 2024, 55(1): 68-76.

[责任编辑 郑礼胜]