·中药研究·

Box – Behnken 结合 AHP – CRITIC 法优选毅力含片的制粒工艺及物理指纹图谱分析*

韩红玉[1,2,3]，牛晓静[1,2,3]，岳亚楠[4]，徐立然[1,2,3]，段晓颖[1,2,3]

1. 河南中医药大学第一附属医院国家中医药管理局中药制剂三级实验室，河南 郑州 450000；2. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心，河南 郑州 450000；3. 河南省中药临床药学中医药重点实验室，河南 郑州 450000；4. 河南中医药大学，河南 郑州 450046

摘要：目的：采用 Box – Behnken 结合 AHP – CRITIC 法优选毅力含片的最佳制粒工艺，并建立中间体颗粒的物理指纹图谱。方法：采用单因素实验筛选辅料、辅药比、乙醇体积分数及润湿剂用量的考察范围，以成型率、吸湿率及休止角为评价指标。采用 Box – Behnken 结合 AHP – CRITIC 法综合评价优选毅力含片的最佳制粒工艺参数。按照上述方法制备 10 批毅力含片中间体颗粒，将堆积性、稳定性、流动性、均一性及可压性作为一级指标，测定 9 个二级物理属性指标，从而构建物理指纹图谱，并进行相似性、聚类及可压缩性分析。结果：毅力含片的最佳制粒工艺为麦芽糊精与蔗糖（2∶1）为辅料，辅药比 2∶1，乙醇体积分数 85%，润湿剂用量 33%。10 批毅力含片中间体颗粒的物理属性相似度均大于 0.99，各批次颗粒的物理属性具有较高的一致性。聚类分析显示，当欧氏距离 >20 时，样品颗粒大致可分为 2 类；当 10 < 欧氏距离 <15 时，样品颗粒大致可分为 3 类。可压性分析显示，各批次颗粒的参数指数均大于 0.3，参数轮廓指数为 4.30 ~ 4.44，良好可压性指数为 3.96 ~ 4.09。结论：本研究优选毅力含片制粒工艺及其物理指纹图谱的方法稳定可行、质量可控，且颗粒可压缩性好。

关键词：毅力含片；制粒工艺；AHP – CRITIC 法；Box – Behnken；物理指纹图谱
DOI：10.16368/j.issn.1674 – 8999.2025.04.144
中图分类号：R283.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674 – 8999(2025)04 – 0896 – 09

Granulation Process Optimizing and Physical Fingerprint Analysis of YilLi Tablet by Box – Behnken Combined with AHP – CRITIC Method

HAN Hongyu[1,2,3], NIU Xiaojing[1,2,3], YUE Yanan[4], XU Liran[1,2,3], DUAN Xiaoying[1,2,3]

1. Level Ⅲ Laboratory of Chinese Medicine Preparation, State Administration of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. Henan Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Translation of Traditional Chinese Medicines, Zhengzhou Henan China 450000; 3. Key Laboratory of Clinical Pharmacy of Traditional Chinese Medicine of Henan Province, Zhengzhou Henan China 450000; 4. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450046

Abstract: Objective: Box – Behnken combined with AHP – CRITIC method was used to optimize the granulation process of Yili Tablet and to establish the physical fingerprinting of the intermediate particles. Methods: A one – way test was used to screen the range of excipients, excipient ratio, ethanol volume fraction and wetting agent dosage to be examined, and the molding rate, moisture absorption rate and angle of repose were used as evaluation indexes. Box – Behnken combined with AHP – CRITIC method was used to comprehensively evaluate and optimize the optimal granulation process parameters of Yili tablets. Ten batches of intermediate granules of Yili Tablet were

* **基金项目**：河南省中医药科学研究专项课题项目（2021JDZY012）；河南省国家中医药传承创新中心科研专项项目（2023ZXZX1047）

prepared according to the above method, and the stack ability, stability, flowability, homogeneity and compressibility were used as the primary indexes, and nine secondary physical property indexes were determined, to construct physical fingerprinting, and similarity, clustering and compressibility analyses were carried out. Results: The optimal granulation process for Yili Tablet was maltodextrin and sucrose (2∶1) as excipients, with a 2∶1 excipient ratio, an ethanol volume fraction of 85%, and a wetting agent dosage of 33%. The similarity of physical properties of intermediate granules of 10 batches of Yili tablets was greater than 0.99, and the granules of each batch had a high degree of consistency in their physical properties. Cluster analysis showed that the sample particles could be roughly categorized into 2 classes when the inter-ohmic distance was >20, and into 3 classes when 10 < inter-ohmic distance <15. Compressibility analysis showed that the parametric indices of all batches of particles were greater than 0.3, the parametric profile indices ranged from 4.30 to 4.44, and the good compressibility indices ranged from 3.96 to 4.09. Conclusion: This study was carried out to optimize the pelleting process of Yili Tablet and their physical fingerprinting by a method that is stable and feasible, with controllable quality, and with good compressibility of the particles.

Key words: Yili Tablet; granulation process; AHP-CRITIC method; Box-Behnken; physical fingerprinting

毅力含片是河南中医药大学第一附属医院艾滋病研究中心徐立然教授长期临床实践的经验方，由红参、红景天、三七、升麻组成[1]，具有益肺、健脾、补肾的功效，主要用于缓解艾滋病相关性疲劳。目前，临床上治疗艾滋病的中成药较为稀缺，针对艾滋病相关性疲劳症状的中成药更少。因此，中药复方毅力含片的研究具有重要意义。含片在传统中药制剂基础上进行改进，具有方便服用和携带等特点。但含片的生产过程相对复杂，其中辅料和颗粒质量是影响生产工艺的核心要素，特别是颗粒质量，直接决定片剂成型的成败。

质量源于设计（quality by design，QbD）理念[2]要求制剂的质量控制从初始设计开始，从始至终保障制剂的质量稳定性，从而显著提升药品研发效率与质量控制水平。本研究以毅力含片制备的中间体颗粒为研究对象，基于 QbD 理念，通过单因素实验筛选辅料及辅药比、乙醇体积分数、润湿剂用量的考察范围，以成型率、吸湿率和休止角为评价指标，采用 Box-Behnken 结合 AHP-CRITIC 法综合评价优选毅力含片的最佳制粒工艺。同时，为保证毅力含片的质量稳定且可控，本研究进一步建立了颗粒的 9 个二级物理属性指标的物理指纹图谱，并对其进行相似性、聚类以及可压缩性分析，为后续毅力含片的成型工艺、质量控制及工业化生产奠定基础。

1　仪器与试剂

1.1　仪器　微型喷雾干燥机（瑞士步琪实验仪器公司）；DHG-9146A 型电热鼓风干燥箱（上海跃进医疗器械厂）；ZP-7A 型旋转式压片机（上海亚力机械科技有限公司）；CSYD-286B 型片剂脆碎度硬度测定仪（上海铭翔药检仪器有限公司）；HQ-1001 型电子水分测定仪（上海黄海药检仪器有限公司）；LS-300T 型振动筛分机［老松（新乡）机械有限公司］。

1.2　试剂　糊精（曲阜圣城医药有限公司，批号：221203）；麦芽糊精［中粮生化能源（公主岭）有限公司，批号：2022062852］；微晶纤维素、可溶性淀粉、乳糖（安徽山河药用辅料股份有限公司，批号：B230109、221204、220801）；蔗糖（南宁糖业股份有限公司，批号：222301）；无水乙醇（天津市永大化学有限公司）。

2　方法与结果

2.1　颗粒成型工艺考察指标　颗粒成型工艺的考察指标包括成型率[3]、吸湿率及休止角[4]，计算公式如下：

成型率 = 合格颗粒质量/辅药投料量 ×100%

吸湿率 =（吸湿后质量 - 吸湿前质量）/颗粒质量 ×100%

休止角 = arctan（h/r）

2.2　制粒工艺单因素考察

2.2.1　制粒工艺　取处方饮片，按照本课题组前期研究中毅力含片的提取工艺，提取、减压浓缩、喷雾干燥，得浸膏粉备用。将浸膏粉与辅料混合均匀，加入润湿剂制软材，制粒，60 ℃烘干 1 h，整粒，即得。

2.2.2　辅料的筛选　考虑到含片剂型的特殊性，选择糊精、麦芽糊精、微晶纤维素、可溶性淀粉、乳糖、蔗糖作为备选辅料[5]，按辅药比 1.5∶1 进行混合制粒，观察制粒情况，并测定各评价指标及其口感。结果显示，麦芽糊精与蔗糖按 2∶1 比例混合时，既可满足成型率和吸湿率的要求，又可改善口感。综合考虑各项指标和生产成本等因素，最终确定辅料为麦芽糊精与蔗糖按 2∶1 比例混合，见表 1。

表 1　辅料筛选考察结果

填充剂种类	评价指标			
	成型率/%	吸湿率/%	制粒情况	口感
麦芽糊精	79.07	4.15	易制粒,均匀	苦涩
微晶纤维素	50.63	2.52	能制粒,细粉多	苦涩
糊精	69.45	4.90	易制粒,较均匀	苦涩,黏口
可溶性淀粉	55.19	5.48	能制粒,细粉多	苦涩
乳糖	74.11	2.07	能制粒,较均匀	略苦
蔗糖	93.52	2.34	易制粒,颗粒黏	过甜
麦芽糊精与蔗糖 1∶1	90.76	4.29	易制粒,较黏	微甜
麦芽糊精与乳糖 1∶1	81.79	5.08	易制粒,较均匀	略苦
麦芽糊精与蔗糖 2∶1	91.50	4.02	易制粒,均匀	微苦,略甜

2.2.3　辅药比考察　选择辅料为麦芽糊精与蔗糖按 2∶1 比例混合,分别按 1∶0.5、1∶1、1.5∶1、2∶1、2.5∶1、3∶1 的辅药比制粒,结果见表 2。由表可知,浸膏粉的含量过高或过低,均不易制粒且易引起吸湿率增高,因此选择辅药比的考察范围为 1.5∶1、2∶1 及 2.5∶1。

表 2　辅药比考察结果

辅药比	评价指标		
	成型率/%	吸湿率/%	制粒情况
1∶0.5	55.42	4.70	软材较硬,团块多
1∶1	73.96	3.94	软材略干,较松散
1.5∶1	85.02	3.51	软材适中,细粉多
2∶1	93.11	3.64	软材适中,细粉少
2.5∶1	87.20	3.47	软材适中,细粉多
3∶1	86.68	3.90	软材较黏,较湿润

2.2.4　乙醇体积分数考察　将辅药比按 1.5∶1 混合,分别选择 70%、75%、80%、85%、90%、95% 乙醇为润湿剂制粒。结果显示,随着乙醇体积分数降低,成型率先升高后下降,吸湿率先下降后趋于稳定。乙醇体积分数在 80% 以下时,颗粒成型率过低,吸湿率较低,可能是由于润湿剂含水量过高,使制软材时物料过黏,易呈团块,不能过筛,导致制粒困难,且烘干相同时间后,颗粒较湿,吸湿能力较弱。综合考虑,选取乙醇体积分数的考察范围为 80%、85%、90%,结果见表 3。

表 3　乙醇体积分数考察结果

乙醇体积分数/%	评价指标		
	成型率/%	吸湿率/%	制粒情况
95	55.53	5.29	不易成型
90	65.27	4.19	能制粒,细粉较多
85	83.71	3.82	易制粒,大小均匀
80	73.67	3.91	能制粒,颗粒硬度大,颗粒较大
75	55.96	3.93	难制粒,粘筛网,粗粒多
70	23.82	3.07	结块,不宜过筛

2.2.5　润湿剂用量考察　将辅药比按 1.5∶1 混合,85% 乙醇为润湿剂,分别按照 20%、30%、40%、50% 的润湿剂用量制粒,见表 4。结果显示,当润湿剂用量为 50% 时,软材较黏不宜制粒,故润湿剂用量的考察范围选择 20%、30%、40%。

表 4　润湿剂用量考察结果

润湿剂用量/%	评价指标		
	成型率/%	吸湿率/%	制粒情况
20	74.12	5.12	软材略干,细粉略多
30	85.58	3.82	软材适中,不粘筛网,有细粉
40	80.18	3.48	软材略黏,略粘筛网,细粉少
50	80.84	3.32	软材较黏,易沾筛网

2.3　制粒工艺评价指标权重系数的确定

2.3.1　AHP 法　研究显示,成型率直接决定制剂工艺的合格性,吸湿率直接决定产品的状态和保存情况,休止角与压片的效果密切相关[6-8]。因此,各项指标的优先级排序为成型率(D1)>吸湿率(D2)>休止角(D3),并据此构建优先判断矩阵,同时为这些指标分配相对评分,结果见表 5。使用 SPSSAU 软件进行 AHP 数据分析,得到成型率、吸湿率及休止角的权重系数分别是 0.539 0、0.297 3 及 0.163 8,一致性比例因子 $CR=0.009<0.05$,表明建立的矩阵合理,所得的权重系数有效。

表 5　制粒工艺指标成对比较的优先判断矩阵

评价指标	成型率(D1)	吸湿率(D2)	休止角(D3)
成型率	1	2	3
吸湿率	1/2	1	2
休止角	1/3	1/2	1

2.3.2　CRITIC 法　采用 Hassan 方法对成型率、吸湿率及休止角进行量纲化处理[9-10],求出“归一值”d_{min} 和 d_{max}。公式为 $d_{min}=(Y_{max}-Yi)/(Y_{max}-Y_{min})$,$d_{max}=(Yi-Y_{min})/(Y_{max}-Y_{min})$。其中,成型率数值越大越好则采用 d_{max} 公式,吸湿率和休止角数值越小越好则采用 d_{min} 公式。经 SPSSAU 线上分

析软件中的 CRITIC 法得到成型率、吸湿率及休止角的权重系数分别为 0.311 4、0.254 3、0.434 3。

2.3.3　AHP－CRITIC 混合加权法　将 AHP 法的权重系数（A_i）和 CRITIC 法的权重系数（E_i）按照下列公式计算，得到成型率、吸湿率及休止角的综合权重（W_i）分别为 0.533 6、0.240 3、0.226 1。

$$W_i = A_iE_i / \sum_{i=1}^{n} A_iE_i$$

2.3.4　综合评价结果比较　对 AHP 法、CRITIC 法及 AHP－CRITIC 混合加权法得到的权重系数进行综合评分，综合评分＝（成型率权重系数×成型率/成型率最大值＋吸湿率权重系数×吸湿率最小值/吸湿率＋休止角权重系数×休止角最小值/休止角）×100。采用 SPSS 23.0 统计软件对 3 种综合评分结果进行相关性分析，结果显示三者具有显著的相关性（$P<0.01$），表明 3 种综合评分结果具有一致性。AHP 法与 CRITIC 法权重系数的相关系数为 −0.537（$P=0.639>0.05$），由此反映二者的信息无重叠性。AHP－CRITIC 混合加权法使所得结果更加合理可行，因此选择该方法作为赋权方法，结果见表 6、表 7。

2.4　Box－Behnken 实验优化制粒工艺参数

2.4.1　Box－Behnken 优选最佳制粒工艺参数　按照上述单因素实验确定的辅药比（A）、乙醇体积分数（B）及润湿剂用量（C）的考察范围，以成型率（D1）、吸湿率（D2）及休止角（D3）为指标，采用 Box－Behnken 设计三因素三水平实验，结合 AHP－CRITIC 综合评分优化最佳制粒工艺参数，结果见表 8、表 9。

表 6　制粒工艺 3 种评价方法的综合评分结果　分

实验序号	AHP 法	CRITIC 法	AHP－CRITIC 混合加权法
1	88.39	90.48	88.23
2	90.24	91.28	89.75
3	73.57	82.89	75.04
4	82.65	85.01	83.03
5	76.18	83.45	77.11
6	79.57	83.55	80.22
7	89.28	89.58	89.11
8	91.15	89.65	90.39
9	85.33	86.18	85.50
10	61.73	73.98	64.10
11	81.71	83.37	82.39
12	87.23	86.00	87.81
13	91.36	90.70	92.14
14	92.80	92.16	93.65
15	95.06	94.36	95.29
16	91.34	90.93	91.96
17	94.92	94.04	95.30

表 7　综合评分的相关性分析结果

评分方法	相关系数 R^2	P 值
AHP 法与 CRITIC 法	0.968	<0.01
CRITIC 法与 AHP－CRITIC 混合加权法	0.969	<0.01
AHP 法与 AHP－CRITIC 混合加权法	0.998	<0.01

表 8　Box－Behnken 因素水平表

水平	因素		
	辅药比（A）	乙醇体积分数（B）/%	润湿剂用量（C）/%
−1	1.5∶1	80	20
0	2∶1	85	30
1	2.5∶1	90	40

2.4.2　Box－Behnken 实验数据处理与分析　采用 Design－Expert 11 软件对 Box－Behnken 的综合评分进行模型拟合和分析处理，得到综合评分与上述 3 个影响因素的回归方程为 $Y=93.668+3.475A-4.486B+5.346C+3.235AB-0.915AC+6.705BC-10.796A^2-6.957B^2-6.762C^2$。模型可信度分析结果显示，该模型与实验数据拟合度良好，无失拟因素存在，表明该模型可用于制粒工艺参数的优化。在回归模型中，辅药比（A）、乙醇体积分数（B）及润湿剂用量（C）对综合评分具有显著性影响（$P<0.01$）；乙醇体积分数（B）和润湿剂用量（C）的交互作用具有统计学意义（$P<0.01$）；辅药比（A）、乙醇体积分数（B）及润湿剂用量（C）的二次效应具有统计学意义（$P<0.01$），见表 10、表 11、图 1。

图 1a 显示，综合评分随辅药比（A）和乙醇体积分数（B）的增加，先增加后减小，存在极大值；沿乙醇体积分数（B）轴的等高线密度变化相对较大，说明乙醇体积分数（B）比辅药比（A）对综合评分的影响更显著。图 1b 显示，综合评分随辅药比（A）和润湿剂用量（C）的增加，先增加后减小，存在极大值；沿润湿剂用量（C）轴的等高线密度变化相对较大，说明润湿剂用量（C）对综合得分的影响更显著。图 1c 显示，综合评分随乙醇体积分数（B）和润湿剂用量（B）的增加，先增加后减小，存在极大值；沿润湿剂用量（C）轴等高线密度变化相对较大，说明润湿剂用量（C）对综合得分的影响更显著。

综合以上结果，判断 3 个因素对综合评分的影响顺序为：润湿剂用量（C）＞乙醇体积分数（B）＞辅药比（A）。乙醇体积分数（B）和润湿剂用量（C）的交互作用对于综合评分的结果有显著影响。由 3D 响应曲面图上各个因素的陡峭程度可知，乙醇体积分数（B）和润湿剂用量（C）对综合评分的影响较大，与方差分析的结果一致。

表 9　Box – Behnken 实验设计结果

实验序号	因素			评价指标			AHP – CRITIC
	A	B/%	C/%	D1/%	D2/%	D3/度	综合评分/分
1	1.5∶1	80	30	77.73	3.11	30.96	88.23
2	2.5∶1	80	30	79.58	3.00	31.52	89.75
3	1.5∶1	90	30	59.47	3.86	28.66	75.04
4	2.5∶1	90	30	75.32	3.59	32.07	83.03
5	1.5∶1	85	20	62.70	3.64	29.83	77.11
6	2.5∶1	85	20	70.79	3.70	31.52	80.22
7	1.5∶1	85	40	82.20	3.24	32.07	89.11
8	2.5∶1	85	40	83.86	3.06	33.69	90.39
9	2∶1	80	20	79.56	3.52	32.62	85.50
10	2∶1	90	20	48.08	4.92	29.25	64.10
11	2∶1	80	40	77.76	3.92	32.62	82.39
12	2∶1	90	40	88.29	3.97	33.16	87.81
13	2∶1	85	30	92.31	3.83	30.96	92.14
14	2∶1	85	30	94.02	3.80	30.40	93.65
15	2∶1	85	30	92.31	3.34	30.40	95.29
16	2∶1	85	30	90.73	3.69	30.96	91.96
17	2∶1	85	30	93.55	3.45	30.40	95.30

表 10　模型可信度分析表

响应值	*F* 值	*P* 值	*Lack of Fit*	R^2	*Adeq Precision*	变异系数/%
综合评分	52.00	<0.000 1	0.600 6	0.985 3	26.042 1	1.76

表 11　Box – Behnken 方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	均方	*F* 值	*P* 值
模型	1 073.95	9	119.33	52.00	<0.000 1
A	24.15	1	24.15	10.53	0.014 2
B	161.01	1	161.01	70.17	<0.000 1
C	228.66	1	228.66	99.65	<0.000 1
AB	10.47	1	10.47	4.56	0.070 1
AC	0.84	1	0.84	0.36	0.564 9
BC	179.83	1	179.83	78.37	<0.000 1
A^2	30.67	1	30.67	13.37	0.008 1
B^2	203.76	1	203.76	88.80	<0.000 1
C^2	192.50	1	192.50	83.89	<0.000 1
残差	16.06	7	2.29		
失拟项	5.52	3	1.84	0.70	0.600 6
纯误差	10.55	4	2.64		

由 Design – Expert 11 软件分析得出最佳制粒工艺为：辅药比 2.127∶1，乙醇体积分数 84.301%、润湿剂用量 33.179%，综合评分 95.05。结合实际生产情况和可操作性，调整制粒工艺为辅药比 2∶1，乙醇体积分数 85% 及润湿剂用量 33%。

2.4.3　验证实验　按照 2.4.2 确定的制粒工艺参数制备 3 批样品颗粒进行验证实验，结果显示，综合评分的平均值为 93.50，在预测值 95.05 的偏差范围内，表明该工艺稳定可靠，见表 12。

表 12　制粒工艺验证结果

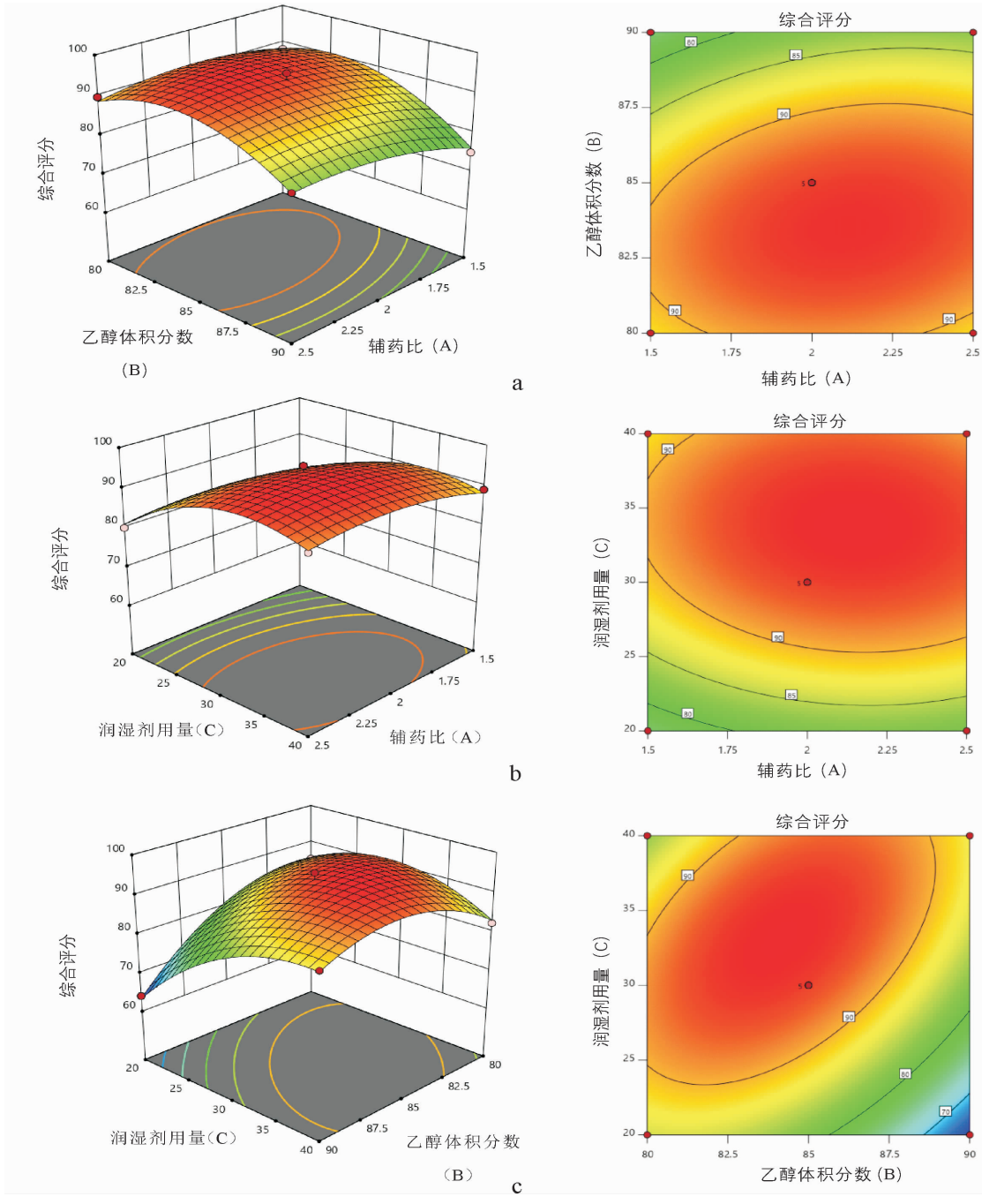
编号	成型率/%	吸湿率/%	休止角/度	综合评分/分
1	92.22	3.77	31.52	92.02
2	94.07	3.59	30.96	94.40
3	94.36	3.68	30.96	94.07
平均	93.55	3.68	31.15	93.50

2.5　毅力含片中间体颗粒粉体物性研究

2.5.1　中间体颗粒的制备　按照 2.4.2 确定的制粒工艺参数制备 10 批毅力含片中间体颗粒，分别标记为 Y1 – Y10。

2.5.2　颗粒物理质量属性确定及标准化转换　结合文献报道及颗粒的粉体学和物理性质，将堆积性、稳定性、流动性、均一性及可压性作为毅力含片颗粒物理指纹图谱的一级指标，选择相对均齐度指数（Iθ）、颗粒间孔隙率（Ie）、卡尔指数（IC）、松密度（Da）、振实密度（Dc）、干燥失重（HR）、吸湿率（H）、豪斯纳比（IH）及休止角（α）共 9 个物理参数作为构建其物理指纹图谱的二级指标[11-12]。

参考文献[13]报道及药用辅料手册、欧洲药典等标准，将 10 批次物理属性指标映射至 0 ~ 10。同时，计算各个二级指标标准化参数值的均数（R），转换公式见表 13，结果见表 14。



注：a：辅药比（A）与乙醇体积分数（B）；b：辅药比（A）与润湿剂用量（C）；c：乙醇体积分数（B）与润湿剂用量（C）。

图 1　各因素交互作用 3D 图及等高线图

表 13　物理质量指标的标准化转换公式

一级指标	二级指标	数值范围/x	转换公式
堆积性	Da	0 ~ 1	10x
	Dc	0 ~ 1	10x
稳定性	H	20 ~ 0	10 - (x/2)
	HR	10 ~ 0	10 - x
流动性	α	50 ~ 0	10 - (x/5)
	IH	3 ~ 1	(30 - 10x)/2
可压性	Ie	0 ~ 1.2	10x/1.2
	IC	0 ~ 50	x/5
均一性	Iθ	0 ~ 0.02	500x

2.5.3　中间体颗粒物理指纹图谱的构建　根据 9 个物理属性指标数据绘制毅力含片颗粒的物理指纹图谱，用 Origin 2022 软件绘制雷达图，以 10 批毅力含片颗粒的各个二级指标标准化参数值的均数绘制雷达图作为对照物理指纹图谱，见图 2。

2.5.4　物理指纹图谱相似度分析　运用 SPSS 23.0 软件对 10 批中间体颗粒的物理指纹图谱与对照图谱进行相似性分析，结果显示，相似度均大于 0.99，表明各批次颗粒的物理属性具有较高一致性。

表 14　毅力含片颗粒二级指标数值转换表

编号	堆积性		稳定性		流动性		可压性		均一性
	Da	Dv	H/%	HR/%	α/度	IH	Ie	IC	Iθ
Y1	4.58	5.61	8.43	3.18	3.70	8.88	0.70	3.66	0.24
Y2	4.44	5.66	8.36	3.28	3.59	8.63	0.80	4.30	0.24
Y3	4.48	5.61	8.20	3.70	3.81	8.74	0.75	4.03	0.17
Y4	4.48	5.61	8.41	3.10	3.70	8.74	0.75	4.03	0.19
Y5	4.41	5.56	8.40	2.97	3.59	8.70	0.76	4.12	0.23
Y6	4.44	5.61	8.16	3.64	3.70	8.69	0.77	4.15	0.20
Y7	4.51	5.66	8.17	3.55	3.81	8.73	0.76	4.06	0.22
Y8	4.41	5.77	8.25	3.59	3.70	8.46	0.87	4.71	0.17
Y9	4.41	5.71	8.29	3.25	3.70	8.52	0.84	4.56	0.19
Y10	4.51	5.61	8.27	3.32	3.81	8.79	0.73	3.91	0.18
R	4.47	5.64	8.29	3.36	3.71	8.69	0.77	4.15	0.20

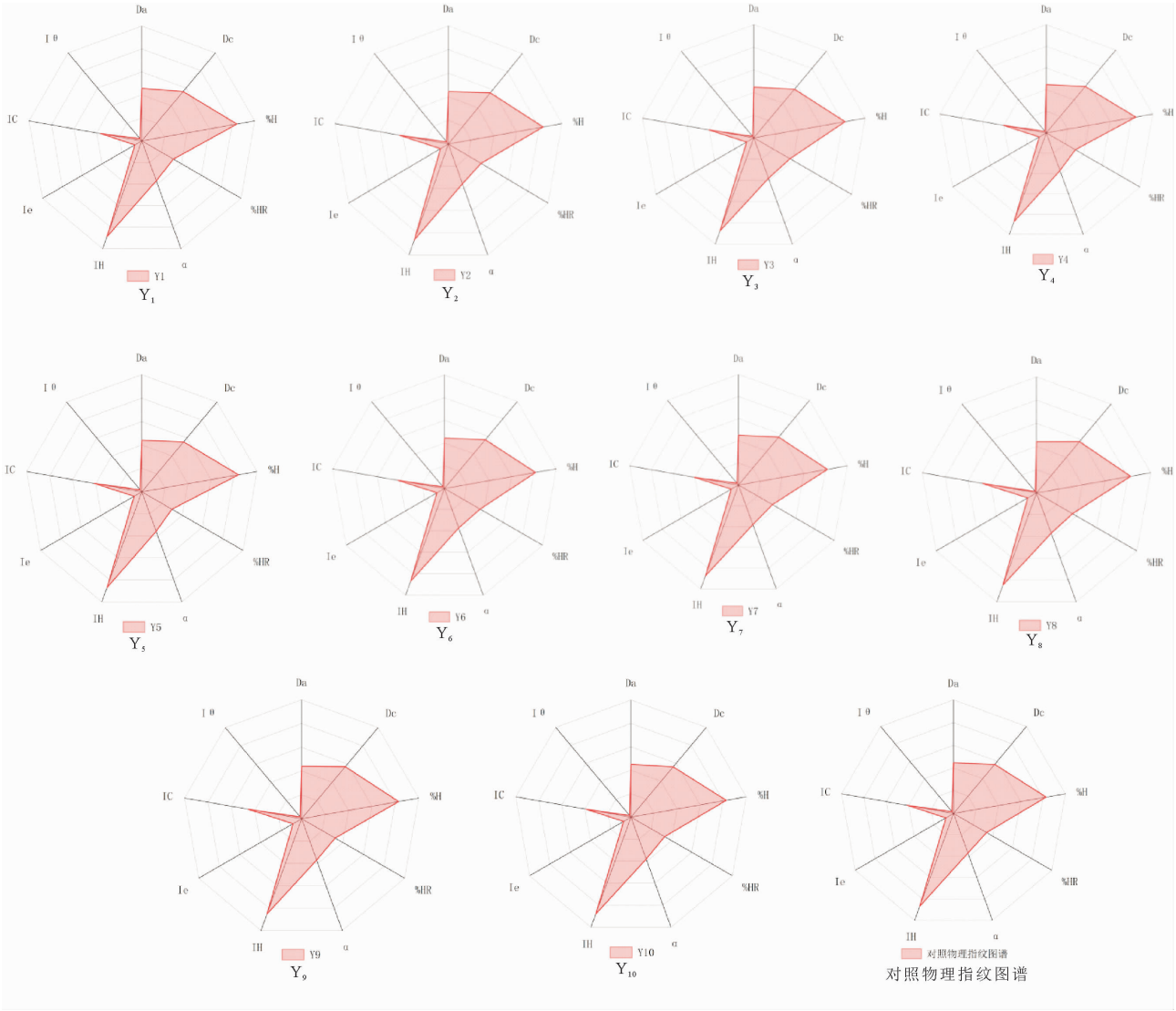


图 2　对照及 10 批毅力含片颗粒物理指纹图谱

2.5.5　物理指纹图谱聚类分析　运用 SPSS 23.0 软件对 10 批中间体颗粒进行聚类分析，以平方欧氏距离为度量标准，以 10 批颗粒的物理属性值为变量，得到聚类树状谱系图。结果显示，当欧氏距离 > 20 时，10 批颗粒大致可分为 2 类；当 10 < 欧间距离 < 15 时，10 批颗粒大致可分为 3 类，表明不同批

次的颗粒虽然质量基本稳定，但其物理性质也存在一定差异，见图 3。

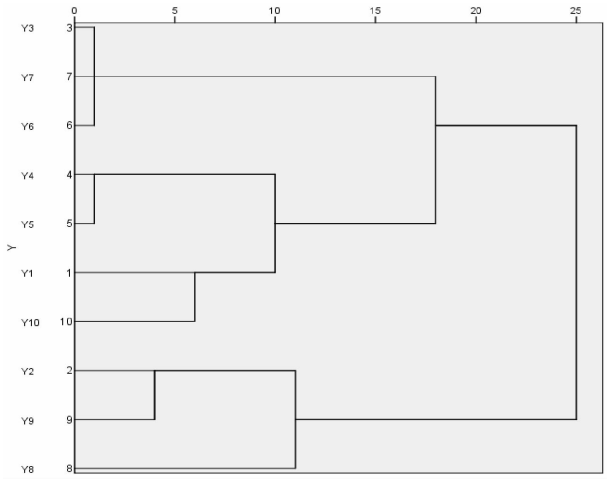


图 3　10 批中间体颗粒物理指纹图谱聚类分析图

2.5.6　颗粒可压缩性分析　以参数指数（index of parameter，IP）、参数轮廓指数（index of parametric profile，IPP）及良好可压性指数（index of good compression，IGC）作为可压缩性评价参数[14]，判断颗粒是否适合压片并推测其片剂的成型性。计算 10 批颗粒的 9 个二级物理属性指标的半径值，结果显示，参数指数均大于 0.3，参数轮廓指数为 4.30 ~ 4.44，良好可压性指数为 3.96 ~ 4.09，表明各批次颗粒的可压缩性差异较小，具有良好的可压缩性。结合压片效果及实验实际分析，拟将 IP > 0.3、IPP ≥4 及 IGC ≥3.66 作为毅力含片颗粒物理指纹图谱的控制参数，见表 15。

表 15　10 批中间体颗粒可压缩性评价参数值

批号	参数指数	参数轮廓指数	良好可压性指数
Y1	0.33	4.33	3.99
Y2	0.33	4.37	4.02
Y3	0.33	4.39	4.04
Y4	0.33	4.33	3.99
Y5	0.33	4.30	3.96
Y6	0.33	4.37	4.03
Y7	0.33	4.39	4.04
Y8	0.33	4.44	4.09
Y9	0.33	4.39	4.04
Y10	0.33	4.35	4.00

3　讨论

制备片剂需加入填充剂将浸膏粉进行稀释，填充剂可以增加片剂的质量与体积。常用的填充剂包括淀粉、糊精、糖类、纤维素等。其中，糊精、麦芽糊精具有良好的流动性和可压性。淀粉虽具有吸湿性小、来源广泛、成本低等优点，但其可压性差，制成片剂易松散。蔗糖因其黏性、较高的甜度和良好的口感，可作为填充剂及矫味剂，但其易吸湿，敞口放置易受潮结块。乳糖作为片剂的填充剂，成型效果较佳，但成本较高。微晶纤维素（MCC）是天然纤维素的水解产物，性质稳定，其流动性与可压性良好，适量应用于处方中能促进颗粒松散均匀，便于压片，但价格较高[15]。单因素实验结果显示，蔗糖制备的颗粒成型率最高、吸湿率较低，但口感过甜。麦芽糊精制备的颗粒成型率和吸湿率均略高，且口感苦涩。乳糖制备的颗粒虽成型率较高、吸湿率最低，但价格昂贵。微晶纤维素制备的颗粒成型率最低，吸湿率较低，且价格较高。可溶性淀粉制备的颗粒成型率较低且吸湿率较高。糊精制备的颗粒成型率和吸湿率都一般，且糊精含量多时较黏口，口感不佳。这些单一填充剂均不能满足生产需求，但麦芽糊精与蔗糖按 2∶1 比例混合使用，性能较佳。此外，由于毅力含片浸膏粉末的吸湿性强，用水作为润湿剂制备软材时会形成团块，不易制粒。因此，选择适宜体积分数的乙醇作为润湿剂，以优化制粒工艺。

本研究以毅力含片颗粒中间体为主要研究对象，基于单因素实验结果，采用 Box – Behnken 结合 AHP – CRITIC 法，以成型率、吸湿率及休止角为评价指标，优选得到最佳制粒工艺参数。其中，辅药比为 2∶1，乙醇体积分数为 85%，润湿剂用量为 33%。在此基础上，成功建立了该中间体的物理指纹图谱，包括 9 个物理属性指标。通过相似性分析、聚类分析及可压性分析，发现不同批次颗粒的物理属性具有较高的相似度，但亦存在一定程度的物理性质差异。颗粒具有良好的可压缩性，表明毅力含片制粒工艺稳定且质量可靠。在压片操作前，采用物理指纹图谱技术对毅力含片颗粒进行质量监控，以确保成型过程的顺利进行。这不仅保证了最终产品质量的稳定性和均一性，而且符合 QbD 理念中强调的工艺过程控制而非单纯的成品检验的核心思想，为未来中药复方毅力含片中间体颗粒的质量管理提供了新方向。

参考文献：

[1] 岳亚楠，牛晓静，吴延娆，等. AHP – 熵权法结合均匀设计

优选毅力含片的醇提工艺[J]. 时珍国医国药,2024,35(1):108 – 112.
[2]徐冰,史新元,吴志生,等. 论中药质量源于设计[J]. 中国中药杂志,2017,42(6):1015 – 1024.
[3]国家药典委员会. 中华人民共和国药典 – 四部:2020 年版[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:151 – 152.
[4]王科,叶花,王鹏飞,等. 参草宁心颗粒干法制粒处方筛选及工艺参数优化[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(11):74 – 78.
[5]易艳东,林世和,马威,等. 清脉颗粒剂成型工艺的优选[J]. 中国医院药学杂志,2014,34(12):975 – 977.
[6]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.
[7]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.
[8]唐玉,张爱军,李帅,等. 基于 QbD 理念的七味蟾参颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究[J]. 中药材,2021,44(1):146 – 152.
[9]李喜香,刘效栓,刘维忠,等. 姜石肠炎康颗粒醇沉工艺的星点设计 – 效应面法优化[J]. 时珍国医国药,2016,27(8):1887 – 1891.
[10]李素凯. 抗疲劳颗粒的研究[D]. 长春:吉林大学,2022.
[11]刘毅,刘均正,金晨,等. 保元汤颗粒剂制备工艺和质量控制[J]. 医药导报,2023,42(2):235 – 242.
[12]张毅,徐冰,孙飞,等. 中药提取物粉末物理指纹图谱研究及应用[J]. 中国中药杂志,2016,41(12):2221 – 2227.
[13]张煜皓,王雅雯,宿军慧,等. 中药粉体物理指纹图谱研究进展[J]. 分析测试学报,2021,40(1):139 – 148.
[14]杨日昭. 基于“药辅合一”的中药片剂制备工艺研究——以元泰片为例[D]. 上海:上海中医药大学,2021.
[15]李琳. 提高缺氧耐受力保健食品复方红黄口含片的研制[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2020.

收稿日期:2024 – 12 – 05

作者简介:韩红玉(1990 –),女,河南郑州人,理学硕士,主管药师,主要从事中药新技术、新剂型与新药研究。
通信作者:段晓颖(1966 –),女,河南新郑人,理学硕士,主任药师,硕士研究生导师,主要从事中药新技术、新剂型研究。E – mail:a1012524089@126.com

编辑:刘凯歌