

银丹活血通瘀颗粒成型工艺优化与质量评价^Δ

王单单*,陈雪平,白淑贤,吴作敏,董敬远,于晓涛[#](漯河市中心医院药学部,河南漯河 462300)

中图分类号 R943;R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)11-1329-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.11.07



摘要 **目的** 优化银丹活血通瘀颗粒的成型工艺,并对所制备颗粒的质量进行评价。**方法** 以成型率、休止角、水分、吸湿率、溶化率为评价指标,通过单因素实验结合 Plackett-Burman 设计筛选关键工艺参数,利用层次分析法-熵权法结合 Box-Behnken 响应面法优化银丹活血通瘀颗粒的成型工艺,并进行工艺验证。通过相对均匀指数、松密度、振实密度、豪斯纳比、休止角、水分、吸湿率 7 个二级物理指标对 10 批银丹活血通瘀颗粒进行物理指纹图谱研究,以评价颗粒质量的一致性。**结果** 在固定辅料为甘露醇、药辅比 1:1(m/m)、干燥时间 1 h 的条件下,银丹活血通瘀颗粒的最优成型工艺为 90% 乙醇用量 32%,干燥温度 70 °C;验证实验的综合评分均值为 97.45 分,与预测值 97.18 分接近。10 批按最优成型工艺制备的银丹活血通瘀颗粒的物理指纹图谱与对照物理指纹图谱的相似度均高于 0.99。**结论** 该成型工艺稳定、可行,所制备的银丹活血通瘀颗粒质量稳定、可控。

关键词 银丹活血通瘀颗粒;成型工艺;Plackett-Burman 设计;层次分析;熵权法;Box-Behnken 响应面法;物理指纹图谱;质量评价

Optimization of particle forming process and quality evaluation of Yindan huoxue tongyu granules

WANG Dandan, CHEN Xueping, BAI Shuxian, WU Zuomin, DONG Jingyuan, YU Xiaotao (Dept. of Pharmacy, Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To optimize the forming process of Yindan huoxue tongyu granules, and evaluate the quality of the granules. **METHODS** Taking forming rate, angle of repose, moisture, moisture absorption rate and dissolution rate as indexes, single factor experiment combined with Plackett-Burman design was adopted to screen key process parameters; analytic hierarchy process combined with entropy weight method and Box-Behnken response surface method were used to optimize the molding process of Yindan huoxue tongyu granules, and the forming process was verified. The relative homogeneity index, bulk density, vibration density, Hausner ratio, angle of repose, moisture and hygroscopicity were used as secondary physical indexes to establish the physical fingerprints of 10 batches of Yindan huoxue tongyu granules to evaluate particle quality consistency. **RESULTS** The optimal molding process of Yindan huoxue tongyu granules was as follows: mannitol as the fixed excipient, the drug-assisted ratio was 1:1(m/m) and the drying time was 1 h; 90% ethanol was used as wetting agent and the amount of it was 32%, the drying temperature was 70 °C. The results of validation tests showed that the average comprehensive score was 97.45, which was close to the predicted value of 97.18. The similarities between the physical fingerprints of 10 batches of Yindan huoxue tongyu granules prepared by the optimal molding process and the reference physical fingerprint were all higher than 0.99. **CONCLUSIONS** The molding process is stable and feasible, and the quality of Yindan huoxue tongyu granules produced is stable and controllable.

KEYWORDS Yindan huoxue tongyu granules; molding process; Plackett-Burman design; analytic hierarchical analysis; entropy weight method; Box-Behnken response surface method; physical fingerprint; quality evaluation

银丹活血通瘀方为我院经验方,由黄芪、三七、银杏叶及丹参 4 味药材组成,全方共奏活血化痰、补气行血之功,临床用于缺血性脑卒中的治疗。该方现行的制备工艺为药材粉碎后直接装胶囊,其日均服用量较大,导致患者依从性差。为解决上述问题,本课题组拟将该方开

发为颗粒剂(提取浸膏粉后制粒),既便于携带、储存,又能减少服药量、提高患者的依从性^[1]。

本课题组前期考察了银丹活血通瘀胶囊的提取工艺^[2],由于该方中药材含有皂苷、低分子糖等成分,因此水提后所得到的浸膏粉存在吸湿性强、流动性差等问题,难以成型。本研究参考文献并结合实际生产经验,拟以辅料种类、润湿剂体积分数、润湿剂用量、干燥时间、干燥温度、药辅比为考察因素,以制得颗粒的成型率、休止角(α)、水分(HR)、吸湿率(H)、溶化率为评价指标^[3],优化银丹活血通瘀颗粒的成型工艺。

Plackett-Burman 设计(PBD)可通过一阶多项式方

^Δ **基金项目** 河南省科技攻关项目(No.242102310544);河南省中医药科学研究专项课题(No.2023ZY3032);漯河市重大科技创新专项(揭榜挂帅)项目(No.漯科[2022]45号)

* **第一作者** 主管药师,硕士。研究方向:中药制剂研发、中药药理。E-mail:Wdd91106@163.com

[#] **通信作者** 主任中药师,硕士生导师。研究方向:中药制剂开发。E-mail:lhxyt001@163.com

程从多个变量中快速筛选出最重要的影响因素^[4];层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)-熵权法(entropy weight method, EWM)为主客观结合的综合赋权法,可确保各指标权重系数的设定科学、合理^[5];Box-Behnken设计(BBD)可对所筛选的关键影响因素进行回归方程拟合、分析,进而优化出最佳工艺参数^[6]。有鉴于此,本研究在单因素实验的基础上,通过PBD筛选出颗粒成型的关键影响因素,并采用AHP-EWM对上述5个评价指标进行赋权,通过BBD响应面法优选银丹活血通瘀颗粒的最佳成型工艺。此外,本研究还采用粉体学评价方法对颗粒的相对均齐指数(I0)、松密度(Da)、振实密度(Dc)、豪斯纳比(IH)、 α 、HR、 H 共7个物理质量指标进行综合表征^[7],通过建立物理指纹图谱对成品颗粒质量的一致性进行评价,以期为该制剂的生产提供参考依据。

1 材料

1.1 仪器

本研究所用的主要仪器包括YRE-2000B型旋转蒸发仪(河南省予华仪器有限公司)、FW177型中草药粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司)、5810R型低温高速离心机(德国Eppendorf公司)、AUW120D型十万分之一电子天平(日本Shimadzu公司)、ZN-6002型电子天平(杭州友恒称重设备有限公司)、DHG-9030型鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)、IT-09A5型电热板磁力搅拌器(镇江市华银仪表电器有限公司)。

1.2 药品与试剂

可溶性淀粉(批号S11007)、糊精(批号S11008)、微晶纤维素(批号S25132)、甘露醇(批号S11072)均购于上海源叶生物科技有限公司;乳糖(批号20100619)购于成都科龙化工试剂厂;银杏叶提取物(批号110866-201905)购于中国食品药品检定研究院;三七(批号230225)、黄芪(批号230201)、丹参(批号2212013)饮片均由我院中药房提供;氯化钠(NaCl,批号S805275)购于上海麦克林生化科技股份有限公司;乙醇(分析纯,批号20231113)购于新乡市先丰医药新材料有限公司。

2 方法与结果

2.1 银丹活血通瘀颗粒的制备

按处方量称取黄芪12 g、丹参15 g、三七10 g,加入6倍量水,提取2次,每次0.5 h,合并提取液,过滤;滤液浓缩至稠膏,置干燥箱中于60℃烘干,得干浸膏,备用。取该干浸膏适量,粉碎,按照干浸膏与银杏叶提取物质量比50:1加入银杏叶提取物混匀,过80目筛,与辅料按比例混匀,加入一定体积分数的乙醇制软材,过20目筛制粒,烘干,过10目筛整粒,即得。

2.2 评价指标

根据生产经验并结合文献[8],本研究在银丹活血通瘀颗粒成型工艺考察中,选取成型率、 α 、HR、 H 、溶化率作为评价指标;在构建该颗粒物理指纹图谱时,以I0、Da、Dc、IH、 α 、HR、 H 作为评价指标,从而全面表征所制得颗粒的质量。各评价指标的测定方法如下。

2.2.1 成型率

参照2020年版《中国药典》(四部)“0104”颗粒剂项下粒度检查法测定颗粒粒度^[9]。参照文献[9],收集制备好的颗粒并称质量($m_{\text{过筛前}}$),另对能通过10目筛但不能通过80目筛的颗粒称质量($m_{\text{过筛后}}$),根据公式计算成型率:成型率= $m_{\text{过筛后}}/m_{\text{过筛前}} \times 100\%$ 。

2.2.2 α

参照文献[10],利用固定漏斗法测定 α 。将3个漏斗串联,以最底部漏斗距离坐标纸的高度为 h ,将颗粒缓慢、匀速地加入漏斗中,至颗粒堆积的圆锥体顶部接触到漏斗口为止,测量颗粒圆锥体半径(r),根据公式计算 α : $\alpha = \arctan(h/r)$ 。

2.2.3 HR

参照2020年版《中国药典》(四部)“0832”水分测定法测定HR^[3],并参照文献[11],称定干燥前样品质量($m_{\text{干燥前}}$)、干燥后样品质量($m_{\text{干燥后}}$),根据公式计算HR:HR= $(m_{\text{干燥前}} - m_{\text{干燥后}})/m_{\text{干燥前}} \times 100\%$ 。

2.2.4 H

参照文献[10],将称量瓶置于盛有过饱和NaCl溶液的干燥器中,平衡24 h后称定称量瓶质量($m_{\text{称量瓶}}$);取适量的颗粒置于称量瓶中,称定颗粒和称量瓶的质量($m_{\text{吸湿前}}$);将盛有颗粒的称量瓶置于上述干燥器中,24 h后称定吸湿后质量($m_{\text{吸湿后}}$),根据公式计算 H : $H = (m_{\text{吸湿后}} - m_{\text{吸湿前}})/(m_{\text{吸湿前}} - m_{\text{称量瓶}}) \times 100\%$ 。

2.2.5 溶化率

参照文献[8],称取质量(m_1)约1.0 g的颗粒,装入50 mL离心管中,加入20 mL 75℃的水溶化5 min,以10 000 r/min离心10 min,将上清液转移到已恒重(m_2)的蒸发皿中,水浴蒸干后,在105℃下干燥至恒重(m_3),根据公式计算溶化率:溶化率= $(m_3 - m_2)/m_1 \times 100\%$ 。

2.2.6 Da、Dc与IH

参照文献[11],取一支10 mL量筒,称定质量($m_{\text{量筒}}$),向量筒中缓慢加入颗粒并抹平表面,记录颗粒体积(V_1),称定量筒与颗粒的总质量($m_{\text{总}}$),根据公式计算Da:Da= $(m_{\text{总}} - m_{\text{量筒}})/V_1$ 。将盛有颗粒的量筒上下振动至颗粒的体积不再发生变化,记录颗粒体积(V_2),根据公式计算Dc:Dc= $(m_{\text{总}} - m_{\text{量筒}})/V_2$ 。IH为Dc与Da之比,具体计算公式为:IH=Dc/Da。

2.2.7 I0

参照文献[8],将所制得的颗粒依次过10~200目筛,分别振荡5 min,称定每层筛网截留的颗粒质量。根据公式计算I0: $I0 = F_m / [100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + \dots + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}]$ 。式中, F_m 为粒径在多数范围的颗粒所占质量百分比, F_{m+1} 、 F_{m-1} 分别为上一层、下一层截留颗粒的质量百分比,以此类推; d_m 为多数粒径范围颗粒的平均粒径, d_{m+1} 、 d_{m-1} 分别为上一层、下一层截留颗粒的平均粒径,以此类推; n 为确定的粒径范围个数。

2.3 银丹活血通瘀颗粒成型工艺的单因素实验

本课题组前期研究发现,银丹活血通瘀浸膏粉的黏度较大,若以水为润湿剂会使浸膏粉结块、制粒困难,故在该颗粒成型过程中以乙醇为润湿剂。此外,该浸膏粉在制粒过程中对辅料种类、乙醇体积分数、乙醇用量、干燥时间、干燥温度及药辅比的变化较为敏感,为避免后续PBD实验因润湿剂用量过大或体积分数过低出现颗粒无法成型等情况的出现,本研究对上述影响因素进行了单因素实验。

本研究以颗粒成型率、 α 、HR、 H 、溶化率为评价指标^[3,12],按照“2.1”项下方法制粒,通过单因素实验考察了辅料种类(可溶性淀粉、糊精、乳糖、微晶纤维素、甘露醇)、乙醇体积分数(80%、85%、90%、95%)、乙醇用量(20%、25%、30%、35%、40%)、干燥温度(40、50、60、70、80℃)、干燥时间(0.5、1、1.5、2 h)以及药辅比(0.7:1、0.8:1、1:1、1:0.8、1:0.7, m/m)对颗粒成型的影响。最终确定以甘露醇为辅料,选取不同水平乙醇体积分数(低水平85%、高水平95%)、乙醇用量(低水平25%、高水平35%)、干燥温度(低水平60℃、高水平80℃)、干燥时间(低水平1 h、高水平2 h)以及药辅比(低水平0.8:1、高水平1:0.8, m/m)进行后续PBD实验。

2.4 PBD实验筛选银丹活血通瘀颗粒成型的关键工艺参数

2.4.1 PBD实验设计及结果

本研究在单因素实验的基础上,通过PBD实验筛选关键影响因素,以减少后续BBD响应面实验的组数。在PBD实验中,本研究将成型率(Y_1)、 α (Y_2)、HR(Y_3)、 H (Y_4)、溶化率(Y_5)作为评价指标,对乙醇体积分数(A)、乙醇用量(B)、干燥温度(C)、干燥时间(D)、药辅比(E)进行考察,以筛选该颗粒成型过程中的关键影响因素。各因素水平设计见表1,实验设计及结果见表2。

表1 PBD实验因素及水平

水平	A/%	B/%	C/°C	D/h	E
-1	85	25	60	1	0.8:1
1	95	35	80	2	1:0.8

2.4.2 PBD实验结果分析

采用Minitab软件对PBD实验数据进行回归分析和方差分析,见表3。各评价指标的回归模型为: $Y_1 = 0.8237 -$

表2 PBD实验设计及结果

序号	考察因素					评价指标				
	A/%	B/%	C/°C	D/h	E	Y_1 /%	Y_2 /°	Y_3 /%	Y_4 /%	Y_5 /%
1	85	35	80	1	1:0.8	92.63	23.96	3.9	9.09	94.00
2	95	25	60	1	1:0.8	67.11	21.41	2.82	9.87	95.00
3	95	25	80	1	0.8:1	65.02	20.32	2.07	12.10	95.00
4	95	25	80	2	0.8:1	63.26	19.98	1.17	11.52	98.00
5	95	35	60	2	0.8:1	80.20	23.05	1.59	9.43	96.00
6	95	35	80	1	1:0.8	82.95	22.62	1.76	12.68	95.00
7	85	25	80	2	1:0.8	90.21	21.80	2.51	12.24	97.00
8	85	25	60	2	1:0.8	91.64	21.80	3.41	9.20	92.00
9	95	35	60	2	1:0.8	84.27	20.67	2.13	11.91	99.00
10	85	35	60	1	0.8:1	91.31	21.80	4.41	5.44	98.00
11	85	25	60	1	0.8:1	87.90	24.44	3.51	8.60	96.00
12	85	35	80	2	0.8:1	91.97	24.44	2.57	9.92	91.00

$0.0857A + 0.0485B - 0.0137C + 0.0127D + 0.0243E$; $Y_2 = 22.1930 - 0.8490A + 0.5660B - 0.0040C - 0.2340D - 0.1480E$; $Y_3 = 0.0265 - 0.0073A + 0.0007B - 0.0032C - 0.0042D + 0.0010E$; $Y_4 = 0.1017 + 0.0109A - 0.0042B + 0.0109C + 0.0054D + 0.0067E$; $Y_5 = 0.9550 + 0.0083A - 0.0050C - 0.0017E$ 。

表3 PBD实验5个评价指标的统计分析结果

因素	Y_1 /%		Y_2 /°		Y_3 /%		Y_4 /%		Y_5 /%	
	系数	P	系数	P	系数	P	系数	P	系数	P
常量	0.8237	<0.001	22.1930	<0.001	0.0265	<0.001	0.1017	<0.001	0.9550	<0.001
A/%	-0.0857	<0.001	-0.8490	0.088	-0.0073	<0.001	0.0109	0.015	0.0083	0.362
B/%	0.0485	0.005	0.5660	0.224	0.0007	0.499	-0.0042	0.240	0.0000	1.000
C/°C	-0.0137	0.264	-0.0040	0.992	-0.0032	0.018	0.0109	0.015	-0.0050	0.575
D/h	0.0122	0.313	-0.2340	0.595	-0.0042	0.006	0.0054	0.147	-0.0000	1.000
E	0.0243	0.071	-0.1480	0.735	0.0010	0.355	0.0067	0.085	-0.0017	0.850

由PBD实验的方差分析结果(表3)可知,因素A、B对成型率有显著性影响($P < 0.05$);因素A、C及D对HR有显著性影响($P < 0.05$);因素A、C对H有显著性影响($P < 0.05$);各因素对 α 和溶化率均无显著性影响($P > 0.05$)。

综合分析表明,不同工艺条件下所得颗粒的成型率、 H 相差较大, α 、HR以及溶化率相差明显,因此,本研究确定因素A(乙醇体积分数)、B(乙醇用量)、C(干燥温度)为该颗粒成型的关键影响因素。基于单因素实验结果,本研究将药辅比1:1(m/m)、干燥时间1 h作为制粒的固定条件。

2.5 BBD响应面实验优化银丹活血通瘀颗粒的成型工艺参数

本研究基于PBD实验结果,选取乙醇体积分数(A)、乙醇用量(B)、干燥温度(C)作为关键考察因素,采用BBD模型进行实验优化。通过AHP-EWM对成型率(Y_1)、 α (Y_2)、HR(Y_3)、 H (Y_4)、溶化率(Y_5)进行赋权,并以综合评分(Y)为评价指标,优化银丹活血通瘀颗粒的成型工艺。

2.5.1 评价指标赋权及Y的计算

(1)AHP:AHP可通过分析各评价指标间的相互关系,将评价指标分解成多个层级,通过组间比较确定其

权重^[13]。本研究中5个评价指标的优先顺序为成型率> $\alpha=HR=H>$ 溶化率。利用SPSSpro在线软件(<https://www.spsspro.com/>)构建成对比较矩阵数据,根据和积法计算得到各指标的AHP权重(W_{i1}),结果见表4;通过对 W_{i1} 进行一致性检验,得到其一致性比率(CR)为0.005(<0.1),可知所得权重系数有效。

表4 银丹活血通瘀颗粒各评价指标的 W_{i1} 、 W_{i2} 及 W_{i3}

评价指标	W_{i1}	W_{i2}	W_{i3}
成型率(Y_1)	0.356 3	0.375 3	0.567 2
α (Y_2)	0.163 9	0.182 6	0.126 9
HR(Y_3)	0.163 9	0.117 5	0.081 7
H(Y_4)	0.163 9	0.298 4	0.207 4
溶化率(Y_5)	0.152 1	0.026 2	0.016 9

(2)EWM:EWM为一种客观赋权法,可用于判断各评价指标的离散度,通过EWM计算所得的权重可反映不同条件下各评价指标的变化情况^[2]。本研究根据文献[14]方法,首先建立原始评价指标矩阵,并将原始数据转化为概率矩阵,以计算各评价指标的信息熵,最终得到各评价指标的EWM权重(W_{i2}),结果见表4。

(3)综合权重:将AHP与EWM结合,计算综合权重(W_{i3}),以 W_{i3} 全面反映各评价指标的信息,确保实验结果的科学性与合理性。按照公式(1)计算各评价指标的 W_{i3} ^[15],结果见表4。

$$W_{i3} = W_{i1} \times W_{i2} / \sum_{i=1}^n (W_{i1} \times W_{i2}) \dots\dots\dots (1)$$

(4) Y 的计算方法:根据各评价指标的 W_{i3} ,按照 $Y=(Y_1/Y_1 \text{最大值} \times 0.567 2 + Y_2 \text{最小值}/Y_2 \times 0.126 9 + Y_3 \text{最小值}/Y_3 \times 0.081 7 + Y_4 \text{最小值}/Y_4 \times 0.207 4 + Y_5/Y_5 \text{最大值} \times 0.016 9) \times 100$,计算各实验组的 Y 。

2.5.2 BBD 响应面实验设计及结果

BBD 响应面实验因素与水平见表5,实验设计及结果见表6。

表5 BBD 响应面实验因素与水平

水平	A/%	B/%	C/°C
-1	85	25	60
0	90	30	70
1	95	35	80

2.5.3 BBD 响应面实验模型拟合与方差分析

利用Design Expert 13软件对“2.5.2”项下实验结果进行分析,通过对表6中数据进行多元回归拟合,得到 Y 对3个考察因素的回归方程: $Y=96.73-1.83A+2.64B-0.009 87C+3.72AB+1.62AC+0.872 5BC-5.49A^2-4.00B^2-2.46C^2$ 。回归模型的方差分析结果见表7。

由方差分析结果可知,该模型具有显著性($F=32.91, P<0.000 1$),失拟项不具有显著性($P=0.436 5>0.05$),表明该模型的实测值与预测值不存在失拟现象,预测效果较好。模型的 $R^2=0.976 9, R_{\text{pred}}^2=0.810 8$,表明模型拟合度高,可实现对银丹活血通瘀颗粒成型工艺的

表6 BBD 响应面实验设计及结果

实验号	考察因素			评价指标					Y
	A/%	B/%	C/°C	$Y_1/\%$	$Y_2/^\circ$	$Y_3/\%$	$Y_4/\%$	$Y_5/\%$	
1	95	30	60	75.63	20.50	4.01	10.29	91.53	85.10
2	85	30	80	76.00	21.04	3.65	8.49	96.63	89.24
3	90	30	70	88.75	19.82	3.91	8.30	93.58	97.96
4	85	30	60	83.88	22.20	4.21	8.53	92.11	92.44
5	90	25	80	70.50	19.98	3.58	8.78	96.51	85.86
6	90	30	70	88.13	19.65	3.82	8.23	90.46	97.96
7	95	35	70	84.13	22.00	3.66	9.76	95.39	91.32
8	85	25	70	77.88	21.80	3.92	8.01	93.62	90.60
9	90	35	80	84.13	20.85	3.98	8.33	97.48	94.26
10	90	30	70	89.00	19.64	3.78	9.56	93.31	95.84
11	90	30	70	88.13	19.82	3.85	9.07	89.58	95.92
12	90	30	70	88.25	19.98	3.90	9.02	94.45	95.98
13	90	25	60	73.88	19.82	4.01	8.40	92.12	88.03
14	90	35	60	82.50	20.67	4.10	8.37	92.61	92.94
15	95	30	80	78.63	20.85	3.49	10.02	95.73	88.36
16	95	25	70	65.13	19.49	3.88	9.89	94.47	79.96
17	85	35	70	76.50	24.44	3.68	8.84	93.44	87.02

表7 BBD 响应面实验的方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	F	P
模型	393.98	9	32.91	<0.000 1
A	26.68	1	20.06	0.002 9
B	55.86	1	41.99	0.000 3
C	0.08	1	0.06	0.815 6
AB	55.43	1	41.66	0.000 3
AC	10.43	1	7.84	0.026 5
BC	3.05	1	2.29	0.174 1
A ²	126.950	1	95.43	<0.000 1
B ²	67.49	1	50.73	0.000 2
C ²	25.40	1	19.09	0.003 3
残差	9.31	7		
失拟项	4.28	3	1.13	0.436 5
纯误差	5.04	4		
总离差	403.29	16		
R^2	0.976 9			
R_{adj}^2	0.947 2			
R_{pred}^2	0.810 8			

分析和预测。在回归模型中,一次项因素A、B的 P 值均小于0.05,表明乙醇体积分数、乙醇用量对该颗粒的成型工艺有显著性影响;且 $P_B < P_A < P_C$,说明各影响因素对综合评分的影响程度为 B (乙醇用量) $>A$ (乙醇体积分数) $>C$ (干燥温度)。交互项中,AB、AC交互作用效果均显著($P<0.05$);二次项中, A^2 、 B^2 、 C^2 均显著($P<0.05$),说明AB、AC之间的交互作用以及 A^2 、 B^2 、 C^2 对该颗粒的成型工艺均具有显著性影响。

2.5.4 BBD 响应面实验交互作用分析

采用Design Expert 13软件对实验数据进行处理,得到A、B、C三因素交互作用对银丹活血通瘀颗粒成型工艺综合评分影响的三维响应曲面图(图1)。从图1中可以看出,A与B形成的响应曲面图以及A与C形成的响应曲面图均较陡峭,且A与B、A与C所投影的等高线趋向椭圆,表明A与B、A与C之间交互作用显著。

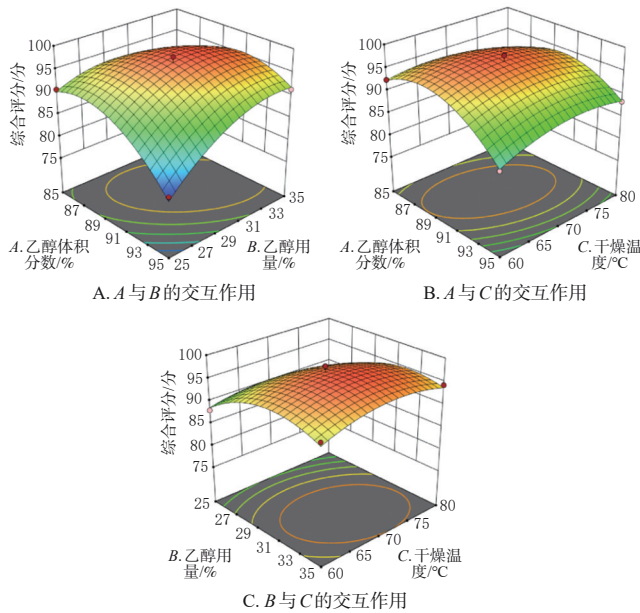


图1 两因素间交互作用的三维响应曲面图

2.5.5 最佳成型工艺预测与验证实验

利用 Design Expert 13 软件以颗粒综合评分最大化为目标进行优化,预测得到银丹活血通瘀颗粒的最佳成型工艺为:乙醇体积分数 89.70%,乙醇用量 31.51%,干燥温度 72.12 °C。结合实际生产操作的可行性,最终确定该颗粒的成型工艺为:乙醇体积分数 90%,乙醇用量 32%,干燥温度 70 °C。为验证工艺参数的可靠性,本课题组在该条件下进行验证实验,结果显示,综合评分均值为 97.45 分,与理论预测值 97.18 分接近,且各指标的 RSD 均小于 3%。结果表明,所建立的模型预测性好,优选的银丹活血通瘀颗粒成型工艺稳定且重复性高。

2.6 银丹活血通瘀颗粒物理指纹图谱的建立

2.6.1 物理指标的确定及标准化转换

颗粒剂的物理指纹图谱既能综合表征颗粒的物理属性,又能直观显示出各批次颗粒间物理指标的相似度,可用于颗粒样品质量的一致性评价^[16]。粉体学质量

属性包括流动性、稳定性、可压性、均一性、堆积性^[17],结合颗粒剂不具有可压性这一物理性质以及参考文献[7, 11],本研究最终选择流动性中的 α 和 IH、稳定性中的 HR 和 H、均一性中的 I0、堆积性中的 Da 和 Dc 7 个指标作为二级物理指标,并参照文献[7]将上述指标归一化至同一区间(0~10)。

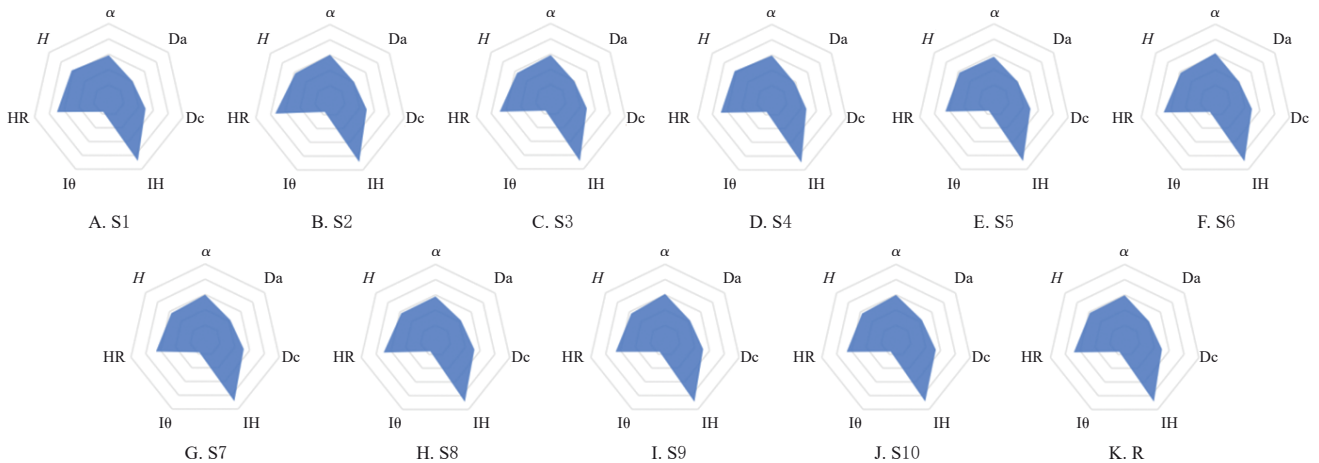
2.6.2 物理指纹图谱的建立及相似度分析

取 10 批由黄芪、丹参、三七制成的干浸膏粉末,每批 50 g,按照“2.1”项下方法以及“2.5”项下所优化的工艺参数,制备 10 批银丹活血通瘀颗粒(S1~S10);按照“2.2”项下方法测定二级物理指标,并将各物理指标进行标准化转换,结果见表 8。以 10 批颗粒的物理指标绘制雷达图,构建银丹活血通瘀颗粒物理指纹图谱,并以 10 批颗粒各物理指标标准化转换结果的平均值作为对照物理指纹图谱(R),如图 2 所示。

表 8 10 批银丹活血通瘀颗粒 7 个物理指标的标准化转换结果

样品	α^0	Da/(g/mL)	Dc/(g/mL)	IH	I0	HR/%	H/%
S1	5.87	3.98	4.94	8.79	1.67	6.96	6.22
S2	6.04	4.01	4.94	8.83	1.57	7.36	5.82
S3	5.87	3.95	4.86	8.84	1.54	6.85	5.65
S4	5.94	3.82	4.64	8.92	1.58	6.87	6.25
S5	5.70	3.95	4.91	8.79	1.51	6.53	5.80
S6	6.19	3.97	4.92	8.80	1.64	6.96	5.83
S7	5.96	4.23	5.20	8.85	1.75	6.61	5.67
S8	5.79	4.26	5.23	8.87	1.55	6.98	5.75
S9	6.09	4.20	5.13	8.89	1.63	6.65	5.67
S10	5.98	4.34	5.35	8.83	1.59	6.64	5.69

使用 SPSS 23.0 软件,通过夹角余弦法计算 10 批颗粒(S1~S10)的物理指纹图谱与对照物理指纹图谱(R)的相似度。物理指纹图谱间相似度越高,其向量余弦值越接近 1,表明颗粒间的物理性质越相似^[7]。结果显示,10 批颗粒间物理指纹图谱的相似度均不低于 0.998,与对照物理指纹图谱(R)的相似度均不低于 0.999,表明银丹活血通瘀颗粒的物理性状稳定、可控。



S1~S10: 10 批银丹活血通瘀颗粒; R: 对照。

图 2 10 批银丹活血通瘀颗粒及其对照的物理指纹图谱

3 讨论

本课题组前期初步考察了银丹活血通瘀颗粒的成型工艺,发现经水提后的浸膏粉吸湿性强、流动性差,为改进上述情况,需加入适宜的辅料改善粉体性质及设定关键工艺参数以利于其成型。本研究以颗粒的成型率、 α 、HR、H、溶化率为评价指标,在单因素实验的基础上采用PBD实验对乙醇体积分数、乙醇用量、干燥温度、干燥时间及药辅比5个潜在影响因素进行考察,从而筛选出该颗粒成型的关键影响因素为乙醇体积分数、乙醇用量和干燥温度;再结合BBD响应面实验优化该颗粒的成型工艺,并通过AHP-EWM对BBD响应面实验结果进行综合加权评分;最后经验证实验进一步确证BBD响应面实验有效,说明模型设计合理,可用于该颗粒的成型工艺优化。最终优化出的银丹活血通瘀颗粒的成型工艺为:固定甘露醇为辅料,药辅比1:1(m/m),干燥时间1 h,90%乙醇用量32%,干燥温度70℃。

物理指纹图谱是粉体物理性质综合表征中常用的评价方法,已在制剂成型质量评价中得到了深入的研究与应用。本研究基于颗粒的流动性、稳定性、均一性、堆积性4个一级物理指标,包括 $I\theta$ 、Da、Dc、IH、 α 、HR、H 7个二级物理指标建立物理指纹图谱,以评价不同批次颗粒的质量。结果显示,10批银丹活血通瘀颗粒的物理指纹图谱与对照物理指纹图谱(R)的相似度均在0.99以上,表明不同批次颗粒的质量稳定、可控。

综上,本研究优选的银丹活血通瘀颗粒成型工艺稳定、可行,且所制备的颗粒质量稳定、可控,可为该颗粒的工艺研究和质量控制提供参考依据。

参考文献

[1] 滕凯旋,傅豪,王中昌,等.基于物理指纹图谱的养胃颗粒浸膏质量一致性评价方法[J].中草药,2022,53(3):712-719.

[2] 王单单,白淑贤,陈雪平,等.基于正交试验设计结合BP神经网络优选银丹活血通瘀胶囊提取工艺[J].中国现代中药,2025,27(2):318-327.

[3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[M].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:6,114.

[4] 肖奕菲,陆慧玲,杜利新,等.芍药苷聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒制备工艺的优化及对心肌细胞的保护作用

[J].中国新药杂志,2024,33(5):479-488.

[5] 梁董茜,王晶晶,王欣,等.麻杏咳喘颗粒的水提工艺优化[J].中国药房,2023,34(17):2095-2100.

[6] 李慧峰,李慧,孟霜,等.酒蒸桑寄生的炮制工艺优化及质量表征研究[J].中国药房,2024,35(11):1320-1326.

[7] 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.

[8] 刘宇浩,刀会仙,谢纪园,等.傣心舒颗粒制备工艺优化及其物理指纹图谱建立[J].中成药,2025,47(1):222-228.

[9] 梁新丽,唐凤悦,廖正根,等.基于Plackett-Burman和G1-嫡权法设计结合Box-Behnken响应面法优化中药颗粒成型工艺:以小儿热速清颗粒为例[J].中国医院药学杂志,2024,44(11):1298-1304.

[10] 毛小文,顾志荣,王园园,等.基于QbD理念的双叶枇杷颗粒成型工艺优化及物理指纹图谱研究[J].中国药房,2023,34(21):2608-2612.

[11] 袁袁,阮佳,詹雁,等.基于QbD的二冬汤颗粒制备工艺及质量控制[J].中国现代应用药学,2024,41(8):1075-1083.

[12] 刘广义,邵晶,郭玫,等.复方颗粒剂制备工艺评价指标研究进展[J].中兽医医药杂志,2019,38(4):23-26.

[13] 刘奇,章越,盛燕,等.基于层次分析法-嫡权法-独立性权法结合正交设计法优选胃病1号提取工艺[J].中国现代应用药学,2023,40(21):2998-3004.

[14] 雷欣荷,陈昕,孟江,等.嫡权法结合星点设计-响应面法优化橘核的盐炙工艺[J].中国药房,2022,33(2):165-171.

[15] 刘梦云,闫小景,王宸,等.基于多指标-响应面法优选甘草制巴戟天工艺及其总寡糖体外抗氧化活性研究[J].中草药,2024,55(23):7989-7998.

[16] 祝明利,张芳语,张瀚,等.中药大品种制造关键质量属性表征:粉末与颗粒物理属性的苏黄止咳胶囊中间体过程质量控制方法研究[J].中国中药杂志,2021,46(7):1636-1643.

[17] 黄玉普,吴大章,汤玉梅,等.复方黄芩浸膏粉干燥方式的优选[J].中国药房,2022,33(22):2748-2752.

(收稿日期:2025-02-12 修回日期:2025-05-19)

(编辑:胡晓霖)