开心颗粒成型工艺优化及其物理指纹图谱构建Δ

吴作敏[1*]，王韵旨[1]，宁　萌[1]，白淑贤[1]，马慧芬[2]，谢治深[2]，张振强[2]，于晓涛[1]，董敬远[1#]（1.漯河市中心医院药学部，河南 漯河　462000；2.河南中医药大学中医药科学院，郑州　450046）

中图分类号　R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2026）20-2673-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2026.20.08

摘　要　目的　优化开心颗粒成型工艺，并建立其物理指纹图谱。**方法**　以颗粒的成型率、吸湿率、溶化率、休止角为评价指标，采用Plackett-Burman设计筛选颗粒成型工艺的关键工艺参数，采用层次分析（AHP）-熵权法对各指标进行综合赋权，通过Box-Behnken响应面法优化开心颗粒的成型工艺并进行验证。以休止角、豪斯纳比、松密度、振实密度、含水量、吸湿率、相对均齐指数为物理指标，建立开心颗粒的物理指纹图谱并进行相似度分析；采用SPSS 20.0软件及SPSSPRO在线分析工具分别进行聚类分析及偏最小二乘判别分析。**结果**　关键工艺参数为乙醇体积分数、乙醇用量和药辅比。最佳成型工艺为乙醇体积分数87%，乙醇用量27%，药辅比1∶1。经验证，3批样品的平均综合评分为97.82分，RSD为0.19%。按最佳成型工艺制备所得10批开心颗粒物理指纹图谱的相似度均大于0.98；聚类分析结果显示，10批样品聚为2类，S4、S5、S7、S8、S10为一类，S1～S3、S6、S9为一类；豪斯纳比、相对均齐指数、松密度及含水量的变量投影重要性值＞1。**结论**　所得最佳成型工艺稳定、可行；所建物理指纹图谱能有效表征开心颗粒的整体物理属性；豪斯纳比、相对均齐指数、松密度及含水量为关键物理指标。

关键词　开心颗粒；成型工艺；物理指纹图谱；Plackett-Burman设计；Box-Behnken响应面法；层次分析-熵权法

Optimization of the forming process and establishment of a physical fingerprint for Kaixin granules

WU Zuomin[1], WANG Yunzhi[1], NING Meng[1], BAI Shuxian[1], MA Huifen[2], XIE Zhishen[2], ZHANG Zhenqiang[2], YU Xiaotao[1], DONG Jingyuan[1]（1. Dept. of Pharmacy, Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462000, China; 2. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To optimize the forming process of Kaixin granules and establish its physical fingerprint. **METHODS** Using particle forming rate, hygroscopicity rate, dissolution rate, and angle of repose as indices, the key process parameters of the granule forming process were determined by Plackett-Burman design. The analytic hierarchy process (AHP) combined with the entropy weight method was used to comprehensively weight the indices, and the forming process of Kaixin granules was optimized and validated by Box-Behnken response surface methodology. A physical fingerprint of Kaixin granules was established based on the following physical indices: angle of repose, Hausner ratio, bulk density, tapped density, moisture content, hygroscopicity ratio, and relative uniformity index, with similarity evaluation was performed. Cluster analysis and partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) were performed using SPSS 20.0 and the SPSSPRO online analysis platform, respectively. **RESULTS** The key process parameters were ethanol volume fraction, ethanol amount, and the drug-excipient ratio. The optimal forming conditions were as follows: ethanol volume fraction of 87%, ethanol amount of 27%, and a drug-excipient ratio of 1∶1. Validation showed that the average comprehensive scores of three batches were 97.82, with an RSD of 0.19%. The similarity of the physical fingerprints of ten batches of Kaixin granules prepared under the optimal forming process were greater than 0.98. The results of cluster analysis showed that the ten batches were divided into two groups: S4, S5, S7, S8 and S10 in one cluster, and S1-S3, S6 and S9 in another. The variable importance in projection values of Hausner ratio, relative uniformity index, bulk density, and moisture content were greater than 1. **CONCLUSIONS** The optimized forming process is stable and feasible. The established physical fingerprint can effectively characterize the overall physical properties of Kaixin granules. Hausner ratio, relative uniformity index, bulk density, and moisture content are the key physical indices.

KEYWORDS　Kaixin granules; forming process; physical fingerprint; Plackett-Burman design; Box-Behnken response surface methodology; analytic hierarchy process-entropy weight method

开心散源于唐代孙思邈《备急千金要方》，该方由人参、远志、石菖蒲、茯苓4味中药组成，主治“好忘”，具有益智安神之效。目前，开心散已被国家中医药管理局列

Δ**基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.82575183）；河南省重点研发专项（No.231111312900）；河南省医学科技攻关计划项目（No.LHGJ20250923）；河南省中医药科研专项联合共建课题（No.2026LHZX1199）；漯河市重大科技创新专项（No.漯财预指〔2022〕478号）

*　**第一作者**　副主任药师，硕士。研究方向：中药制剂研发。E-mail：wuzuomin8165@163.com

#　**通信作者**　主任药师。研究方向：医院药学。E-mail：djyuan999@126.com

入《古代经典名方目录》，在临床实践中，该方多用于阿尔茨海默病、抑郁症等神经精神系统疾病的治疗[1]。然而，传统散剂存在吸湿性强、流动性差、口感不佳及质量稳定性欠佳等缺陷，限制了其广泛应用。

颗粒剂因具有服用便捷、剂量准确、贮存稳定性好等优势，成为经典名方现代剂型转化的优选之一[2]。因此，将开心散研发成颗粒剂，可以弥补传统散剂的不足。成型工艺是颗粒剂制备的核心环节，其参数优化将直接影响制剂的质量与疗效[3]。Plackett-Burman设计能够在众多影响因素中快速识别出关键变量；Box-Behnken响应面法可在关键因素的空间内进行精准探索，实现工艺参数的优化；二者结合具有高效、经济的优势[4]。层次分析（analytic hierarchy process，AHP）-熵权法通过将AHP法的主观赋权与熵权法的客观赋权相结合，有效避免单一赋权方法的局限性[5]。本研究采用Plackett-Burman设计筛选开心颗粒成型工艺的关键工艺参数，采用AHP-熵权法对各评价指标进行综合赋权，结合Box-Behnken响应面法优化开心颗粒的工艺参数，以实现成型工艺参数的高效优化。在此基础上，基于多维度粉体学指标建立最佳成型工艺制备所得的开心颗粒物理指纹图谱，以全面表征开心颗粒的质量一致性[6]，同时采用化学模式识别分析筛选导致批间差异的关键物理指标，旨在为开心颗粒的临床应用及规模化生产提供依据。

1　材料

1.1　主要仪器

本研究所用主要仪器包括DHG-9030型鼓风干燥箱（上海一恒科学仪器有限公司）、5810R型低温高速离心机（德国Eppendorf公司）、BXZ-400型综合药品稳定性试验箱（上海博讯实业有限公司）、AUW120D型十万分之一电子天平（日本Shimadzu公司）、JE602型电子天平（上海浦春计量仪器有限公司）。

1.2　主要药品与试剂

人参饮片（批号25052006，产地吉林）、远志饮片（批号250201，产地山西）、石菖蒲饮片（批号25082504，产地安徽）、茯苓饮片（批号250703，产地云南）均购自云南科恩药业饮片有限公司，经河南省中药制剂与加工中医药重点实验室主任中药师于晓涛鉴定均为真品。糊精（批号01250807B，纯度99%）、甜菊糖苷（批号20250302，纯度99%）、可溶性淀粉（批号0225106，纯度99%）、微晶纤维素（批号S25132，纯度99%）、乳糖（批号20100619，纯度99%）均购自成都市科龙化工试剂厂；药用辅料级乙醇（批号20241113，纯度95%）购自新乡市先丰医药新材料有限公司；水为纯净水。

2　方法与结果

2.1　开心颗粒制备方法

根据本课题组前期优化所得开心颗粒的提取工艺[7]，称取人参饮片10 g、远志饮片10 g、石菖蒲饮片10 g、茯苓饮片20 g，加水浸泡30 min，提取3次，每次1 h，首次加水10倍量，后两次加水8倍量；合并3次提取液，浓缩干燥，得开心颗粒的干浸膏。取干浸膏粉碎，以糊精为稀释剂，加入0.7%甜菊糖苷混匀，加适量乙醇制软材，过20目筛制粒，于70 ℃干燥1 h，即得开心颗粒。

2.2　成型工艺与物理指纹图谱的评价指标

结合开心颗粒特点，选取成型率、吸湿率（H）、溶化率、休止角（α）作为开心颗粒成型工艺的评价指标；以含水量（HR）、松密度（D_a）、振实密度（D_c）、豪斯纳比（IH）、α、H、相对均齐指数（Iθ）作为开心颗粒物理指纹图谱构建的评价指标[3]。

2.2.1　成型率

参照2025版《中国药典》（四部）通则“0104”颗粒剂项下粒度测定方法[8]：取“2.1”项下开心颗粒并称定质量（m_1），然后收集能通过一号筛但不能通过五号筛的颗粒并称定质量（m_2），按公式计算成型率：成型率$=m_2/m_1\times100\%$。

2.2.2　H

取干燥后的称量瓶，置于25 ℃、75%相对湿度的综合药品稳定性试验箱中平衡24 h，称取开心颗粒约2.0 g，平铺于称量瓶底部，并敞口置于上述稳定性试验箱中24 h，然后称定吸湿后的颗粒质量（$m_{吸湿后}$），按公式计算H：$H=(m_{吸湿后}-2.0)/2.0\times100\%$[9]。

2.2.3　溶化率

称取开心颗粒样品约1.0 g，置于50 mL离心管中，加入20 mL（75±2）℃热水，充分搅拌溶解，以3 000 r/min离心5 min，取上清液，置于恒重后的蒸发皿（$m_{蒸发皿}$）中水浴蒸干，于105 ℃烘箱中干燥至恒重（$m_{蒸发皿+溶解颗粒}$），按公式计算溶化率：溶化率$=(m_{蒸发皿+溶解颗粒}-m_{蒸发皿})/1.0\times100\%$[3]。

2.2.4　α

采用固定漏斗法，取3个漏斗串联固定，将最底部漏斗口至坐标纸处的垂直距离记为h，然后将颗粒缓慢、均匀地倒入上层漏斗中，待颗粒自然堆积形成的圆锥体顶端与最底部漏斗口相接触时，测定颗粒堆积圆锥体的底面半径（r），按公式计算α：$\alpha=\arctan(h/r)$[4]。

2.2.5　HR

参照2025版《中国药典》（四部）通则“0832”水分测定法的第二法（烘干法）[8]：称定烘干前颗粒质量（$m_{烘干前}$）及烘干后颗粒质量（$m_{烘干后}$），按公式计算HR：$HR=(m_{烘干前}-m_{烘干后})/m_{烘干前}\times100\%$。

2.2.6　D_a、D_c及IH

取10 mL量筒，称定质量（$m_{量筒}$），然后缓慢加入颗粒并抹平表面，记录颗粒体积（V_1），称定量筒与颗粒总质量（$m_{总}$），按公式计算D_a：$D_a=(m_{总}-m_{量筒})/V_1$。将装有颗粒的量筒充分振动至体积恒定，记录最终体积（V_2），按公式计算D_c：$D_c=(m_{总}-m_{量筒})/V_2$；$IH=D_c/D_a$[10]。

2.2.7　Iθ

取颗粒适量，依次通过1～9号筛网，振荡5 min，称定每个筛网截取的颗粒质量，按公式计算Iθ：$I\theta=F_m/[100+(d_m-d_{m-1})F_{m-1}+(d_{m+1}-d_m)F_{m+1}+(d_m-d_{m-2})F_{m-2}+(d_{m+2}-d_m)F_{m+2}+\cdots+(d_{m+n}-d_m)F_{m+n}]$。式中，$F_m$表示粒径在主要粒径区间内的颗粒质量占比，$F_{m+1}$、$F_{m-1}$分别为相邻上层及下层截留颗粒的质量占比，以此类推；d_m表示主要粒径区间内颗粒的平均粒径，d_{m+1}、d_{m-1}分别为相邻上层及下层截留颗粒的平均粒径，以此类推；n为设定的粒径区间总数[10]。

2.3　开心颗粒成型工艺辅料的单因素实验

2.3.1　稀释剂的选择

本课题组前期研究结果显示，开心颗粒浸膏粉黏度较大且吸湿性强，有明显的刺喉感，因此需加入辅料以改善其粉体学特性及口感。本研究以成型率、H、溶化率、α为评价指标，按“2.1”项下方法制备开心颗粒，对不同稀释剂（可溶性淀粉、乳糖、糊精、微晶纤维素）进行考察。结果（表1）显示，以糊精为辅料时，所得软材适宜，颗粒外观均匀，且成型率最高，H与α最低，溶化率较高，符合2025年版《中国药典》（四部）规定[8]，故选择糊精为稀释剂。

表1　稀释剂的选择结果

辅料	制粒状态	成型率/%	H/%	溶化率/%	α/°
可溶性淀粉	软材稍黏，颗粒外观较均匀	85.10	15.98	73.27	34.90
乳糖	软材易黏连，颗粒外观不均匀	80.29	13.13	85.29	33.40
糊精	软材适宜，颗粒外观均匀	89.31	12.69	83.17	33.11
微晶纤维素	软材松散，颗粒外观不均匀	87.32	17.42	78.64	36.19

2.3.2　矫味剂添加量的选择

为改善颗粒口感，同时避免老年患者的糖代谢负担，本研究参考文献[11]并结合实际，按“2.1”项下方法制备开心颗粒，对不同甜菊糖苷用量（0.3%、0.5%、0.7%、0.9%）进行考察。采用单盲、随机顺序的区组内重复评价设计，选取10名志愿者（男性、女性比例为1∶1，无严重过敏和遗传病史、无胆囊炎、无不良嗜好，且近期无疾病史），每位志愿者对4种甜菊糖苷添加量样品分别进行感官评价。以综合口感作为评价终点，采用排序赋分法，由优至劣依次记4、3、2、1分；各组间比较采用Friedman秩和检验，并进行Bonferroni校正的两两比较。评价方法为：每份样品取2.0 g，加纯净水100 mL，超声（功率600 W，频率40 kHz）5 min充分溶解，滤过，即得待测溶液。取待测溶液10 mL含服15 s，其间做漱口动作，使舌根及舌侧的苦味感受区充分接触待测溶液，吐出后60 s内感受回味；每种样品评价后以纯净水漱口5次，每种样品评价需间隔30 min[11]。结果显示，0.7%甜菊糖苷的评分（35分）显著高于0.3%甜菊糖苷（18分）和0.5%甜菊糖苷（21分）（$P<0.05$），但与0.9%甜菊糖苷（29分）比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。综合口感与经济性，选择甜菊糖苷的最佳添加量为0.7%。

2.4　AHP-熵权法综合赋权各指标的权重系数

2.4.1　AHP法确定各指标权重

AHP法通过解析不同指标之间的关联性，将其分解为多个层次，并通过比较来确定各自的权重[12]。成型率直接决定颗粒成品收率与生产成本；H与颗粒仓储运输中是否易结块变质相关，直接影响效期与用药安全性；溶化率需满足临床冲服溶解需求，对核心质量影响弱于前两项；α属于工艺辅助适配指标，主要影响分装流畅度，对成品质量与药效无直接作用[13]。根据颗粒性质确定4个指标的相对重要性依次为成型率＞H＞溶化率＞α；利用SPSSPRO在线分析工具建立成对比较矩阵，基于和积法计算各指标的权重系数（W_{1i}）。结果显示，成型率、H、溶化率、α的W_{1i}分别为0.480 0、0.240 0、0.160 0、0.120 0，且一致性比率为0（＜0.1），表明所得权重系数一致性良好[5]。

2.4.2　熵权法确定各指标权重

熵权法是利用信息熵理论基于客观数据的权重赋值方法，能有效避免主观因素干扰[14]。本研究利用SPSSPRO在线分析工具（http://www.spsspro.com/）得到4个指标的权重系数（W_{2i}）。结果显示，成型率、H、溶化率、α的W_{2i}分别为0.250 1、0.252 7、0.230 4、0.266 8。

2.4.3　AHP-熵权法综合赋权并计算综合评分

结合“2.4.1”“2.4.2”项下结果，按公式$W_i=W_{1i}W_{2i}/\sum_{i=1}^{n}W_{1i}W_{2i}$[15]计算得到成型率、$H$、溶化率、$\alpha$的综合权重系数（$W_i$）分别为0.481 0、0.243 0、0.147 7、0.128 3。进一步按公式计算综合评分：综合评分＝（成型率/最大成型率×0.481+最小H/H×0.243+溶化率/最大溶化率×0.147 7+最小α/α×0.128 3）×100。

2.5　Plackett-Burman设计筛选开心颗粒的关键工艺参数

以乙醇体积分数（A）、乙醇用量（B）、药辅比（C）、干燥温度（D）、干燥时间（E）为考察因素，以成型率（Y_1）、H（Y_2）、溶化率（Y_3）、α（Y_4）为响应值，采用Plackett-Burman设计进行试验。因素与水平见表2，实验方案与结果见表3，方差分析结果见表4。

表2　Plackett-Burman设计实验因素与水平

水平	A/%	B/%	C	D/℃	E/h
−1	80	20	1∶1	60	0.8
1	90	30	2∶1	80	1.2

采用Minitab 20软件对上述结果进行多元回归拟合，最终得到4个指标的回归方程分别为：$Y_1=77.560-6.790A+3.570B-2.790C+0.130D+2.360E$；$Y_2=14.204+0.832A-0.162B+0.848C+0.292D+0.393E$；$Y_3=75.957+0.436A+0.279B+0.103C+0.995D+0.145E$；$Y_4=32.143-1.103A+0.695B-0.227C-0.288D-0.416E$。由表4可知，因素$A$、$B$、$C$对成型率有显著影响（$P<0.05$），因素$A$、$C$对$H$有显著影响（$P<0.05$）；因素$A$对$\alpha$有显著影响

表3　Plackett-Burman设计实验方案与结果

实验序号	*A*/%	*B*/%	*C*	*D*/℃	*E*/h	Y_1/%	Y_2/%	Y_3/%	Y_4/°
1	90	20	1.2∶1	60	1	60.75	15.92	76.24	30.22
2	90	30	0.8∶1	80	1	75.94	13.14	78.43	33.11
3	80	30	1.2∶1	60	2	83.17	12.74	76.24	33.99
4	90	20	1.2∶1	80	1	59.96	15.39	77.67	29.74
5	90	30	0.8∶1	80	2	79.81	15.61	77.00	30.47
6	90	30	1.2∶1	60	2	78.31	16.52	75.49	31.48
7	80	30	1.2∶1	80	1	82.07	13.76	74.26	34.59
8	80	20	1.2∶1	80	2	84.40	15.98	76.47	31.48
9	80	20	0.8∶1	80	2	83.95	13.09	77.88	31.74
10	90	20	0.8∶1	60	2	69.87	13.64	73.53	31.22
11	80	30	0.8∶1	60	1	87.51	12.49	76.00	33.40
12	80	20	0.8∶1	60	1	85.01	12.17	72.28	34.29

表4　Plackett-Burman设计实验的方差分析结果

因素	Y_1		Y_2		Y_3		Y_4	
	系数	*P*	系数	*P*	系数	*P*	系数	*P*
常量	77.56	0	14.204	0	75.957	0	32.143	0
A/%	−6.79	0.001	0.832	0.036	0.436	0.454	−1.103	0.011
B/%	3.57	0.018	−0.162	0.618	0.279	0.627	0.695	0.061
C	−2.79	0.045	0.848	0.033	0.103	0.856	−0.227	0.481
D/℃	0.13	0.913	0.292	0.380	0.995	0.117	−0.288	0.377
E/h	2.36	0.076	0.393	0.249	0.145	0.799	−0.416	0.217

（$P<0.05$）。综上，不同工艺参数对开心颗粒的成型率、*H*影响较大，对溶化率、α影响较小，最终确定乙醇体积分数、乙醇用量、药辅比为开心颗粒成型工艺的关键工艺参数。

2.6　Box-Behnken响应面法优化开心颗粒成型工艺参数

以乙醇体积分数（*A*）、乙醇用量（*B*）、药辅比（*C*）作为考察因素，以成型率（Y_1）、*H*（Y_2）、溶化率（Y_3）、α（Y_4）的综合评分为指标，采用Box-Behnken响应面法进行实验。因素与水平见表5，实验设计方案与结果见表6，方差分析结果见表7。

表5　Box-Behnken响应面法实验因素与水平

水平	*A*/%	*B*/%	*C*
−1	80	20	0.8∶1
0	85	25	1∶1
1	90	30	1.2∶1

利用Design Expert 13软件对上述结果进行拟合，得到综合评分的回归方程为：$Y=96.17+3.56A+1.62B+1.27C+0.045AB+0.55AC-0.55BC-3.89A^2-1.59B^2-1.57C^2$。由表7可知，该模型方差显著（$P<0.01$），失拟项不显著（$P=0.304\ 8$），表明该模型拟合度良好，测定值与预测值不存在失拟现象。模型的决定系数$R^2=0.955\ 0$，校正决定系数$R_{adj}^2=0.897\ 1$，预测决定系数$R_{pre}^2=0.766\ 0$，变异系数（CV）为1.34%，表明该模型可靠、实验精度良好，可用于开心颗粒成型工艺分析与预测。

各因素对综合评分的影响程度依次为*A*>*B*>*C*。一次项*A*、*B*、*C*，二次项A^2、B^2、C^2对综合评分影响显著（$P<0.05$）。三维响应面均呈典型的凸形抛物面特征，表明各因素对综合评分的影响具有显著的非线性规律，即随因素水平升高，响应值呈先增后减趋势，存在明确的最佳成型工艺区间，其中*A*轴方向的曲面梯度最为陡峭，表明该因素对颗粒成型质量的敏感度最高，是主导变量。各因素交互作用的响应面图与等高线图见图1。

表6　Box-Behnken响应面法实验设计方案与结果

实验序号	*A*/%	*B*/%	*C*	Y_1/%	Y_2/%	Y_3/%	Y_4/°	综合评分
1	80	20	1∶1	83.20	14.50	71.00	34.11	85.96
2	80	30	1∶1	84.89	14.00	75.76	33.23	88.65
3	90	20	1∶1	89.11	13.00	76.77	32.88	92.66
4	90	30	1∶1	90.51	12.44	80.20	31.32	95.53
5	80	25	0.8∶1	82.78	14.43	69.70	34.59	85.45
6	80	25	1.2∶1	84.30	13.93	77.23	33.69	88.53
7	90	25	0.8∶1	88.18	13.00	74.51	32.83	91.80
8	90	25	1.2∶1	90.81	11.94	82.18	31.01	97.08
9	85	20	0.8∶1	86.52	12.94	71.72	33.93	90.18
10	85	20	1.2∶1	87.28	13.07	79.41	32.61	92.16
11	85	30	0.8∶1	87.82	11.39	75.49	32.38	94.96
12	85	30	1.2∶1	90.22	12.94	82.18	31.63	94.75
13	85	25	1∶1	92.08	12.00	84.85	31.37	97.94
14	85	25	1∶1	90.73	12.94	82.18	30.13	95.61
15	85	25	1∶1	92.32	12.44	81.82	32.01	96.49
16	85	25	1∶1	91.18	13.07	82.83	30.47	95.61
17	85	25	1∶1	90.96	13.13	80.00	29.70	95.22

表7　Box-Behnken响应面法实验的方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	均方	*F*	*P*
模型	229.60	9	25.51	16.50	0.000 6
A	101.39	1	101.39	65.59	<0.000 1
B	20.90	1	20.90	13.52	0.007 9
C	12.83	1	12.83	8.30	0.023 6
AB	0.008 1	1	0.008 1	0.005 2	0.944 3
AC	1.21	1	1.21	0.78	0.405 7
BC	1.20	1	1.20	0.78	0.407 7
A^2	63.57	1	63.57	41.13	0.000 4
B^2	10.62	1	10.62	6.87	0.034 3
C^2	10.42	1	10.42	6.74	0.035 6
残差	10.82	7	1.55		
失拟项	6.06	3	2.02	1.69	0.304 8
纯误差	4.76	4	1.19		
总差	240.42	16			

通过Design Expert 13软件预测得到开心颗粒的最佳成型工艺为乙醇体积分数87.31%，乙醇用量27.02%，药辅比1.07∶1（*m*/*m*），结合实际生产得到最佳成型工艺为：乙醇体积分数87%，乙醇用量27%，药辅比为1∶1。按照上述调整后的工艺参数，取开心颗粒干浸膏，加入糊精、0.7%甜菊糖苷，按最佳成型工艺，以“2.1”项下方法制备3批开心颗粒，按“2.2”项下方法测定各指标，按“2.4.3”项下方法计算综合评分。结果显示，3批样品的综合评分分别为98.04、97.69、97.74分，平均为97.82分（RSD为0.19%），与预测值（97.66分）相近，表明所得成型工艺稳定、可行。

2.7　最佳成型工艺制备的开心颗粒物理指纹图谱的建立

依据颗粒的物理特性与粉体学性质，选取稳定性、流动性、堆积性及均一性作为一级评价指标，以流动性参数α、IH，稳定性参数HR、*H*，均一性参数Iθ，以及堆积性参数D_a、D_c作为二级评价指标[10,15]。

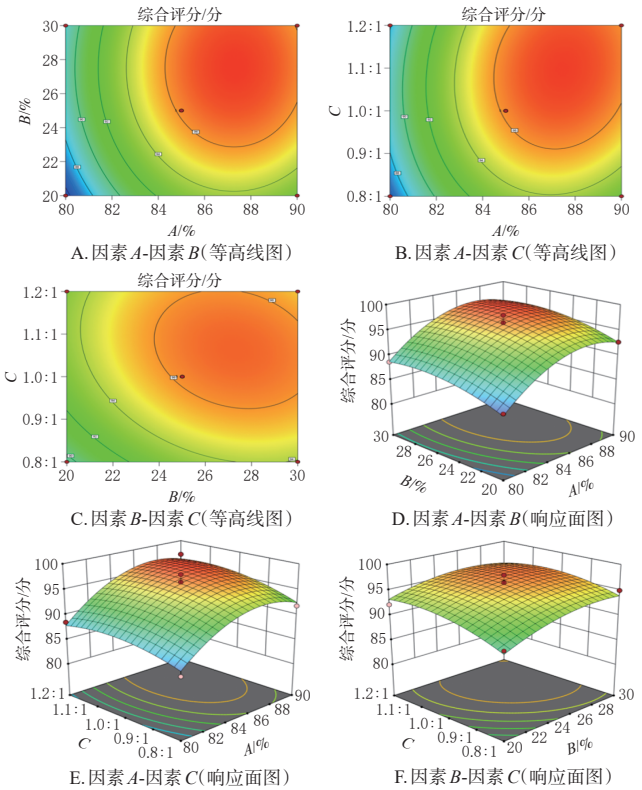


图1　各因素交互作用等高线图和响应面图

2.7.1　物理指纹图谱的构建与相似度分析

按“2.1”项下方法及“2.6”项下最佳成型工艺制备10批开心颗粒(编号S1～S10),按“2.2”项下方法测定各指标,然后将测定数据进行标准化转换后,采用Origin 2024软件绘制10批开心颗粒的物理指纹图谱和对照图谱(以其平均值绘制)[10]。结果(图2)显示,10批样品的多边形轮廓高度重合,表明不同批次样品间的物理性质均一稳定。

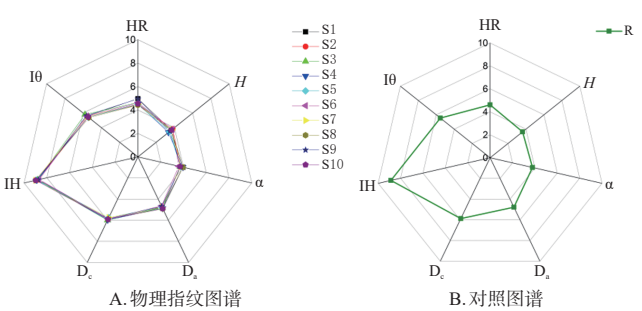


图2　10批开心颗粒物理指纹图谱(A)和对照图谱(B)

采用SPSS 20.0软件,以皮尔逊相关系数法对10批开心颗粒的物理指标进行相似度分析并绘制可视化热图,相关系数越接近1,代表颗粒粉体学性质越相近[16]。结果(图3)显示,10批开心颗粒的物理指纹图谱相似度均大于0.98,与对照图谱的相似度均大于0.99,表明10批开心颗粒的物理质量稳定,工艺可行。

2.7.2　物理指纹图谱的化学模式识别分析

(1)聚类分析:将“2.7.1”项下10批开心颗粒标准化转换[10]后的7个物理指标数据输入SPSS 20.0软件,建立

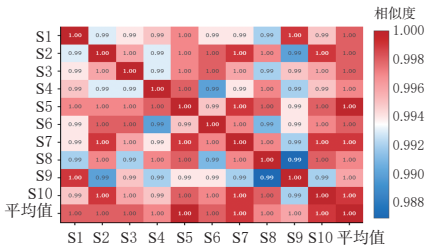


图3　10批开心颗粒物理指纹图谱相似度分析

10×7数据矩阵,应用瓦尔德法以平方欧氏距离为距离度量进行聚类分析。结果(图4)显示,当平方欧氏距离为18时,10批开心颗粒聚为2类,S4、S5、S7、S8、S10为一类,其余为一类,提示各批次样品间质量特征具有较高的一致性,产品整体质量均一稳定。

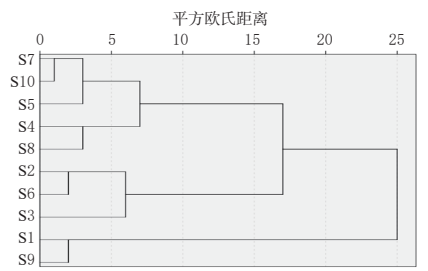


图4　开心颗粒物理指纹图谱的聚类分析树状图

(2)偏最小二乘判别分析(partial least squares discriminant analysis,PLS-DA):以7个物理指标为自变量(X),以聚类分析得到的两类分组为因变量(Y),利用SPSSPRO在线分析工具(https://www.spsspro.com/)进行PLS-DA;采用偏最小二乘迭代优化算法逐步提取潜在变量,结合交叉验证确定成分数,并以变量投影重要性(variable importance in projection,VIP)值>1.0为标准[17],筛选重要贡献变量。结果(图5)显示,两类分组中,IH、Iθ、D_a及HR的VIP值均>1.0,且影响程度依次为IH>Iθ>D_a>HR。

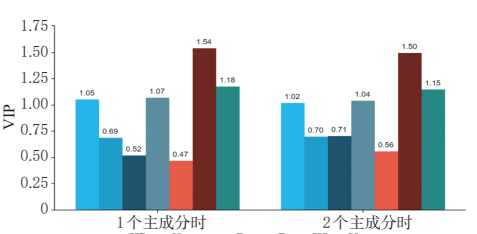


图5　开心颗粒物理指标的VIP值

3　讨论

开心散中远志、石菖蒲所含有的三萜皂苷类及挥发油易引发胃肠道不适等不良反应,本课题组前期通过水提浓缩的方法使刺激性成分降解,并确定最佳工艺[7];添加矫味剂可改善远志所致的刺喉感及整体苦味,提高用药安全性与患者依从性[18－19]。然而,开心颗粒浸膏粉吸湿性强、流动性差,导致颗粒成型困难且贮藏稳定性欠佳。针对上述问题,本研究以成型率、α、HR、H及溶化率为评价指标,在预实验基础上,采用Plackett-Burman

设计筛选出乙醇体积分数、乙醇用量及药辅比3个关键工艺参数，并通过AHP-熵权法结合Box-Behnken响应面法进行综合评分和工艺优化，得到最佳成型工艺为：药辅比1∶1，乙醇体积分数87%，乙醇用量27%。经验证，采用该成型工艺制备的3批样品的平均综合评分为97.82分，RSD为0.19%，表明所得最佳成型工艺稳定、可行。

Box-Behnken响应面分析结果显示，乙醇体积分数是影响开心颗粒成型质量的关键因素，其贯穿软材制备与干燥成型全过程，能有效调控开心颗粒浸膏粉的润湿、溶胀及黏结状态。开心颗粒浸膏粉中含有多糖等亲水性成分，遇水易过度溶胀形成高黏体系，适宜体积分数的乙醇可抑制黏性成分过度溶出，维持软材适宜的可塑性。乙醇体积分数过低易导致软材粘连，过高则润湿不足，颗粒松散。此外，乙醇体积分数还可能通过调控软材结构及溶剂挥发速率，影响颗粒干燥过程，进而影响孔隙形态与堆密度，故添加适宜体积分数的乙醇有助于形成结构均一、堆积性能佳的颗粒[6,20]。乙醇用量可调节软材湿润度与液桥形成，药辅比则侧重于通过稀释分散改善开心颗粒浸膏粉吸湿性高、流动性低的不足。三者分别从成型-干燥过程、软材状态及物料组成层面形成协同作用，其中乙醇体积分数因作用于颗粒形成全过程而成为主导变量。

物理指纹图谱结果显示，按最佳成型工艺制备的10批开心颗粒物理指纹图谱的相似度均大于0.98。聚类分析结果显示，10批开心颗粒聚为2类，且组内差异微小，表明工艺稳定可控，产品均一性良好。PLS-DA结果显示，IH、Iθ、D_a和HR可能是导致开心颗粒样品差异的关键物理指标。因此，在生产过程中需重点监控这4个指标，以确保开心颗粒质量稳定。

综上所述，本研究所得开心颗粒的最佳成型工艺稳定、可行；所建物理指纹图谱能有效表征开心颗粒的整体物理属性，其中IH、Iθ、D_a和HR为关键物理指标。

利益冲突　本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 孙东杰，贺梦媛，薛晴，等. 开心散化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中南药学，2022，20(8)：1882-1889.

[2] 钟雨虹，惠玉玉，田文丽，等. 经典名方中药复方颗粒剂制备技术的研究进展[J]. 天津中医药大学学报，2024，43(8)：745-751.

[3] 王单单，陈雪平，白淑贤，等. 银丹活血通瘀颗粒成型工艺优化与质量评价[J]. 中国药房，2025，36(11)：1329-1334.

[4] 朱亚苹，邵孟其，刘玉鑫，等. 扶正解毒颗粒成型工艺优化[J]. 中成药，2024，46(8)：2726-2731.

[5] 郝凌烽，刘义豪，王婷婷，等. 基于层次分析-熵权法的经典名方白术散提取工艺优化及其抗炎活性验证[J]. 中草药，2026，57(3)：885-896.

[6] 谢洽桐，李海洋，赵小军，等. 基于QbD理念的小儿消食颗粒成型工艺优化及质量一致性评价方法研究[J]. 中草药，2026，57(1)：53-63.

[7] 吴作敏，白淑贤，宁萌，等. 开心颗粒的水提工艺优化[J]. 中国药房，2025，36(22)：2790-2795.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 2025年版. 北京：中国医药科技出版社，2025：6，165-166.

[9] 王晶晶，徐忠坤，付娟，等. Box-Behnken设计-响应面法结合BP神经网络法优化经典名方泻白颗粒成型工艺[J]. 南京中医药大学学报，2025，41(10)：1333-1343.

[10] 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.

[11] 王伟霖，杨艳君，朱毛毛，等. 儿药传统散剂品质提升研究：羚珠散制剂口感改善及其质量标准优化[J]. 中国中药杂志，2025，50(23)：6560-6570.

[12] 梁晓莲，桂雄斌，陈勇，等. 基于层次分析法结合Box-Behnken设计响应面法优选咽痒咳合剂提取工艺[J]. 中药材，2023，46(5)：1243-1248.

[13] 孔令辉，马艳妮，张爱均，等. 中药复方颗粒制备工艺质量控制及临床作用研究进展[J]. 时珍国医国药，2024，35(12)：2842-2846.

[14] 刘奇，姜慧洁，章越，等. 基于熵权法结合星点设计-效应面法和反向传播人工神经网络优选黄柏苍术水丸制备工艺[J]. 中国现代应用药学，2025，42(1)：72-78.

[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.

[16] Zhao L P，Sun X F，Wang L，et al. Quality consistency control and evaluation of Xiaoer Chiqiao Qingre granules by multi-dimensional fingerprinting combined with anti-oxidant activity analysis[J]. Microchem J，2025，209：112690.

[17] 吴化来，卿果，张永萍，等. 基于物理指纹图谱的正交设计与BP神经网络模型预测柴胡浸膏微波真空干燥工艺[J]. 中药材，2025，48(11)：2837-2844.

[18] 何梦娇，庄梓鸣，邢玥，等. 基于模拟炮制技术探究远志炮制前后皂苷类成分转化规律[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(24)：169-176.

[19] 温庆辉，郭述金. 石菖蒲化学成分、药理作用及毒理学研究进展[J]. 中国药物评价，2026，43(1)：50-55.

[20] 潘淑娟，龙利，杨会，等. Box-Behnken响应面法优化艾纳香提取物颗粒剂的成型工艺[J]. 华西药学杂志，2025，40(6)：672-676.

（收稿日期：2026-05-29　修回日期：2026-10-14）

（本文责编：陈　宏）