

antioxidants effect on the denaturation of proteins[J]. *Biomolecules*, 2019, 9 (9): 442.

[17] Bella G, Nicolò F, Bruno G, *et al.* Intermolecular forces driving hexamethylenetetramine co-crystal formation, a DFT and XRD analysis[J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 5746.

[18] Sirivibulkovit K, Nouanthavong S, Sameenoi Y. Paper-based DPPH assay for antioxidant activity analysis[J]. *Anal Sci*, 2018, 34(7): 795-800.

[19] Ilyasov I R, Beloborodov V L, Selivanova I A, *et al.* ABTS/PP decolorization assay of antioxidant capacity reaction pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1131.

[20] 高红林, 张玉民, 褚丽萍, 等. 不同剂量 X 射线对 BALB/c 小鼠放射性皮肤损伤程度比较[J]. 中国辐射卫生, 2016, 25(2): 161-162; 166.

[21] 刘 奇. 银愈生物凝胶敷料治疗急性放射性皮肤损伤的实

验研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2015.

[22] 刘 洋, 胡大海. 创面损伤引发的炎症信号减弱 MRL/MpJ 小鼠组织再生反应[J]. 中华烧伤杂志, 2010, 26(4): 259.

[23] Xiao M, Guo Z Q, Yang Y T, *et al.* Glycyrrhizic acid-based multifunctional nanoplatfrom for tumor microenvironment regulation[J]. *Chin J Nat Med*, 2024, 22(12): 1089-1099.

[24] 张丽蓉, 董 志, 杨月蕊, 等. 基于甘草酸的水凝胶形成与应用研究进展[J]. 药学研究, 2022, 41(12): 821-824; 831.

[25] Selyutina O Y, Polyakov N E. Glycyrrhizic acid as a multifunctional drug carrier-From physicochemical properties to biomedical applications: A modern insight on the ancient drug[J]. *Int J Pharm*, 2019, 559: 271-279.

[26] Fischer P, Lutz-Bueno V. Glycyrrhizic acid aggregates seen from a synthetic surfactant perspective[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2024, 26(4): 2806-2814.

疏肝补肾颗粒干法制粒工艺优化及其物理指纹图谱建立

王超群¹, 刘 延², 房 鑫¹, 张继全¹, 梁 爽^{1*}
(1. 上海中医药大学创新中药研究院中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203; 2. 海军军医大学第二附属医院生殖医学中心, 上海 200003)

摘要: **目的** 优化疏肝补肾颗粒干法制粒工艺, 并建立其物理指纹图谱。**方法** 基于质量源于设计 (QbD) 理念, 选择滚轮压力、送料转速、压辊转速作为关键工艺参数 (CPPs), 成型率、溶化率、吸湿率、休止角作为关键质量属性 (CQAs)。在单因素试验基础上, 以送料转速、压辊转速、压辊压力为影响因素, CQAs 为评价指标, 星点设计-效应面法优化干法制粒工艺, AHP-CRITIC 混合加权法计算综合评分。单形格子设计筛选辅料, 以粉体学参数为评价指标建立物理指纹图谱。**结果** 最佳条件为送料转速 40.93 r/min, 压辊转速 5.53 r/min, 压辊压力 11.84 MPa, 辅料糊精, 综合评分为 95.127 分。15 批样品物理指纹图谱相似度均大于 0.98。**结论** 糊精可保障疏肝补肾颗粒良好的成型性与溶散性, 物理指纹图谱能表征该制剂粉体学特性, 从而为其他中药颗粒剂的质量评价提供新方法。

关键词: 疏肝补肾颗粒; 干法制粒工艺; 物理指纹图谱; 星点设计-效应面法; AHP-CRITIC 混合加权法; 质量源于设计 (QbD)

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2026)08-2535-10
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.08.006

Optimization of dry granulation process for Shugan Bushen Granules and establishment of their physical fingerprints

WANG Chao-qun¹, LIU Yan², FANG Xin¹, ZHANG Ji-quan¹, LIANG Shuang^{1*}
(1. Ministry of Education Engineering Research Center for Modern Chinese Medicine Preparation Technology, Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China 2. Center for Reproductive Medicine, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China)

收稿日期: 2025-12-23
基金项目: 上海市 2023 年度“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项 (23S21900300)
作者简介: 王超群 (1999—), 女, 硕士, 研究方向为传统药效物质基础。E-mail: 13625472761@163.com
* 通信作者: 梁 爽 (1973—), 男, 博士, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为传统药效物质基础。E-mail: ls7312@163.com

ABSTRACT: AIM To optimize the dry granulation process for Shugan Bushen Granules, and to establish their physical fingerprints. **METHODS** Based on quality by design (QbD) concept, roller pressure, feeding speed and roller speed were selected as critical process parameters (CPPs), molding rate, dissolution rate, hygroscopicity and angle of repose were selected as critical quality attributes (CQAs). With feeding speed, roller speed and roller pressure as influencing factors, CQAs as evaluation indices, the dry granulation process was optimized by central composite design-response surface method, after which the comprehensive score was calculated by AHP-CRITIC mixed weighting method. Simplex lattice design was used for screening excipients, after which the physical fingerprints were established with powder parameters as evaluation indices. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 40.93 r/min for feeding speed, 5.53 r/min for roller speed, 11.84 MPa for roller pressure, and dextrin as an excipient, the comprehensive score was 95.127. The similarities of 15 batches of physical fingerprints were more than 0.98. **CONCLUSION** Dextrin can ensure good moldability and disintegratability of Shugan Bushen Granules, and physical fingerprints can characterize the powder properties of this preparation, thus provides a new method for the quality evaluation of other traditional Chinese medicine granules.

KEY WORDS: Shugan Bushen Granules; dry granulation process; physical fingerprints; central composite design-response surface method; AHP-CRITIC mixed weighting method; quality by design (QbD)

慢性应激性月经周期紊乱常见于育龄期女性，西医治疗本病时所用的激素疗法存在效果不稳、代谢紊乱等局限。中医认为，慢性应激性月经周期紊乱核心病机为肝郁肾虚^[1]，确定疏肝补肾、活血调经的治则。疏肝补肾方是海军军医大学第一附属医院中医妇科临床经验方，疗效良好，但该方传统剂型为汤剂，存在成分溶出不稳定、便携性差、依从性低等问题，而将其制成颗粒剂可提升用药便利性与依从性^[2]。

干法制粒无需溶剂，能耗较低，正成为主流工艺之一。疏肝补肾方成分复杂，辅料配比、压辊压力等参数对其颗粒关键质量属性（CQAs）影响显著，而单因素试验难以解析其交互作用。因此，本实验基于质量源于设计（QbD）理念，结合失效模式与效应分析（FMEA）^[3]及星点设计-效应面法优化疏肝补肾颗粒干法制粒工艺，同时建立物理指纹图谱，通过整合多项物理指标来系统表征该制剂整体质量，旨在阐释其组方合理性，建立稳定可控的工业化制备方法，提升产品质量均一性，为其他中药复方颗粒剂开发提供借鉴。

1 材料

1.1 仪器 ME204 电子天平（瑞士梅特勒-托利多公司）；GL2-25 干法制粒机、HWS26 电热恒温水浴锅、DHG9145A 电热鼓风干燥箱（上海一恒科学仪器有限公司）；BT1001 智能粉体特性测试仪（丹东百特仪器有限公司）；Mastersizer 2000 激光

粒度仪（英国马尔文帕纳科公司）；KBF 系列恒温恒湿箱 [宾德环境试验设备（上海）有限公司]；Triart C₁₈ 高效液相色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）（日本 YMC 公司）；Agilent 1260 infinity II 高效液相色谱仪（美国 Agilent 公司）。

1.2 试剂与药物 疏肝补肾干膏粉（自制，编号 W1~W15）。糊精（批号 20250712，嘉兴市白浪淀粉制品有限公司）；可溶性淀粉（批号 250701）、预胶化淀粉（批号 250622）、乳糖（批号 240802）（安徽山河药用辅料有限公司）；麦芽糊精（批号 2533C，北京凤礼精求医药股份有限公司）；芍药苷（批号 110736-202447，20 mg，纯度 98.1%）、橙皮苷（批号 110721-202220，20 mg，纯度 97.2%）对照品（中国食品药品检定研究院）。无水乙醇（批号 20230905）、乙腈（批号 20250410）、甲醇（批号 20250827）、磷酸（批号 20240617）、硬脂酸镁（批号 20240808）（国药集团化学试剂有限公司）。

2 方法与结果

2.1 颗粒制备 饮片先浸泡 1 h，武火煮沸后再转文火微沸 1 h，4 层纱布过滤，收集滤液，药渣加入 10 倍量蒸馏水再提取 1 次，合并滤液，在 75 ℃、0.08 MPa 下减压浓缩至相对密度 1.18~1.23（25 ℃），得棕褐色浸膏，平铺于不锈钢托盘（厚度 1~2 cm）上，在 80 ℃、0.05 MPa 下真空干燥至恒重（105 ℃ 烘干失重率≤2.0%），取出，粉碎后过 80 目筛，密封，置于 4 ℃ 冰箱中冷藏。

实验前干膏粉与规定辅料混匀，压制成厚度 0.6~0.8 mm 的均匀胚片，依次经 1.5、1.2、1.0 mm 筛粉碎，制粒，整粒，即得。

2.2 评价指标测定

2.2.1 芍药苷含量 在 2025 年版《中国药典》一部^[4]中，芍药苷为白芍指标成分，并且牡丹皮中也含有大量该成分，同时它对痛经有着显著治疗作用^[5]，水溶性好，理化性质稳定，故将其作为检测指标。

2.2.1.1 色谱条件 参照 2025 年版《中国药典》。YMC-Triart C₁₈ 色谱柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相乙腈-0.1% 磷酸（14：86）；体积流量 1.0 mL/min；柱温 30℃；检测波长 230 nm；进样量 10 μL。

2.2.1.2 供试品、阴性样品溶液制备 取本品约 0.50 g，精密称定，粉碎后过 3 号筛，加入稀乙醇，置于 25 mL 量瓶中，称定质量，超声（300 W、53 kHz）提取 30 min，冷却，稀乙醇补足减失的质量，摇匀，过 0.22 μm 微孔滤膜，取续滤液，即得供试品溶液。取缺白芍、牡丹皮的阴性样品各 120.00 g，按“2.1”项下方法制备干浸膏，取 0.35 g（相当于 0.50 g 颗粒），同法制备阴性样品溶液。

2.2.1.3 对照品溶液制备 取芍药苷对照品 10.28 mg，置于 100 mL 量瓶中，甲醇溶解并定容至刻度，摇匀，即得。

2.2.1.4 专属性试验 取对照品、供试品、阴性样品溶液各 10 μL，在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定，结果见图 1。由此可知，阴性无干扰，表明该方法专属性良好。

2.2.1.5 线性关系考察 精密吸取对照品溶液适量，甲醇制成不同质量浓度，在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y）进行回归，得方程为 $Y=1\,317.433\,9X-22.579\,2(r=0.999\,8)$ ，在 4.11~417.60 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.2.1.6 精密度试验 精密吸取对照品溶液（0.102 8 mg/mL）10 μL，同一天内在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得芍药苷峰面积 RSD 为 0.37%，表明仪器日内精密度良好；同法连续进样测定 3 d，每天 6 次，测得芍药苷峰面积 RSD 为 0.81%，表明仪器日间精密度均良好。

2.2.1.7 重复性试验 取本品适量，按“2.2.1.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.2.1.1”项色谱条件下各进样测定 10 μL，测得芍药苷峰面积 RSD 为 1.24%，表明该方法重复性良好。

2.2.1.8 稳定性试验 取供试品溶液适量，于 0、6、8、12、18、24 h 在“2.2.1.1”项色谱条件下各进样测定 10 μL，测得芍药苷峰面积 RSD 为 0.18%，表明溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.2.1.9 加样回收率试验 取本品约 0.25 g，精密称定，粉碎后过 3 号筛，共 9 份，分为 3 组，分别加入 80%、100%、120% 水平对照品溶液，按“2.2.1.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，芍药苷平均加样回收率为 99.53%，RSD 为 0.62%，符合 2025 年版《中国药典》四部 9101 分析方法验证指导原则^[6]规定。

2.2.2 橙皮苷含量 在 2025 年版《中国药典》一部^[7]中，橙皮苷为陈皮指标成分，理化性质稳定，故将其作为检测指标。

2.2.2.1 色谱条件 前期采用 2025 年版《中国药典》中的陈皮含量测定方法，发现存在阴性干扰，故进行改良。Triart C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相甲醇-0.1% 磷酸（40：60）；体积流量 1.0 mL/min；柱温 45℃；检测波长 283 nm。

2.2.2.2 供试品、阴性样品溶液制备 取本品约 0.50 g，精密称定，粉碎后过 3 号筛，加入甲醇，置于 25 mL 量瓶中，称定质量，超声（300 W、53 kHz）提取 45 min，冷却，甲醇补足减失的质量，摇匀，0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，即得供试品溶液。取缺陈皮的阴性样品 132.00 g，按“2.1”项下方法制成干浸膏，取 0.35 g（相当于 0.50 g 颗粒），同法制备阴性样品溶液。

2.2.2.3 对照品溶液制备 取橙皮苷对照品 12.90

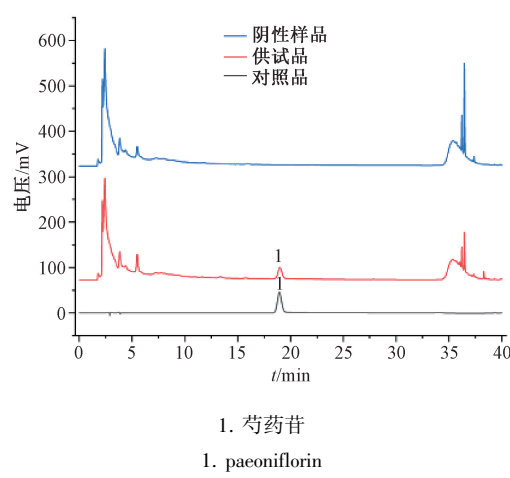


图 1 芍药苷 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatogram of paeoniflorin

mg，置于 50 mL 量瓶中，甲醇溶解并定容至刻度，摇匀，即得。

2.2.2.4 专属性试验 取对照品、供试品、阴性样品溶液适量，在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定，结果见图 2。由此可知，阴性无干扰，表明该方法专属性良好。

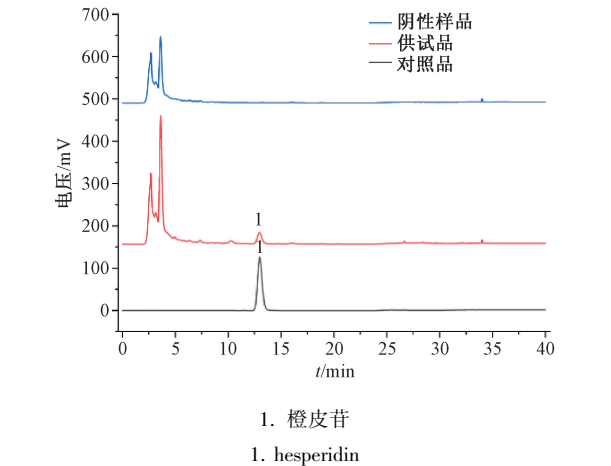


图 2 橙皮苷 HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatogram of hesperidin

2.2.2.5 线性关系考察 取对照品溶液适量，甲醇制成不同质量浓度，在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归，得方程为 $Y = 19\,379X - 107.17$ ($r = 0.999\,1$)，在 $0.74 \sim 107\,000\,\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好。

2.2.2.6 精密度试验 精密吸取对照品溶液 ($0.258\,\text{mg/mL}$) $10\,\mu\text{L}$ ，同一天内在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得橙皮苷峰面积 RSD 为 0.41% ，表明仪器日内精密度良好；同法连续测定 3 d，每天 6 次，测得橙皮苷峰面积 RSD 为 0.54% ，表明仪器日间精密度良好。

2.2.2.7 重复性试验 取本品约 $0.45\,\text{g}$ ，按“2.2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得橙皮苷含量 RSD 为 0.90% ，表明该方法重复性良好。

2.2.2.8 稳定性试验 取供试品溶液适量，于 0、6、8、12、18、24 h 在“2.2.2.1”项色谱条件下各进样测定 $10\,\mu\text{L}$ ，测得橙皮苷峰面积 RSD 为 0.89% ，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.2.9 加样回收率试验 取本品约 $0.25\,\text{g}$ ，精密称定，粉碎后过 3 号筛，平行 9 份，分别按 80%、100%、120% 水平加入对照品溶液，按“2.2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.2.1”项色谱

条件下进样测定，计算回收率。结果，橙皮苷平均加样回收率为 97.39% ($\text{RSD} = 2.15\%$)，符合 2025 年版《中国药典》四部 9101 分析方法验证指导原则^[6]规定。

2.2.3 结果分析 取 3 批样品，分别按“2.2.1.2”“2.2.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.1.1”“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定，计算含量，结果见表 1。由此可知，不同批次样品中各成分含量接近，表明该工艺稳定可行。

表 1 各成分含量测定结果 ($n = 2$)
Tab. 1 Results for content determination of various constituents ($n = 2$)

批号	芍药苷/ $(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	RSD/%	橙皮苷/ $(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	RSD/%
20250901	2.86		2.67	
20250902	2.84	0.70	2.69	1.13
20250903	2.88		2.73	

2.2.4 成型率 参照 2025 年版《中国药典》四部 0104 颗粒剂项下 0982 第二法 (双筛分法)^[8]，将颗粒置于 1 号筛中，下层为 5 号筛，收集能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛者作为合格颗粒，称定质量，公式为成型率 = (合格颗粒质量/送料质量) $\times 100\%$ 。

2.2.5 吸湿率 (H) 将干燥的扁形量瓶置于恒温恒湿箱 (温度 $25\,^{\circ}\text{C}$ ，相对湿度 75%) 中饱和 12 h，取“2.1”项下合格颗粒约 $2\,\text{g}$ ，精密称定，平铺于量瓶底部，厚度约 $2\,\text{mm}$ ，瓶盖打开，在上述恒温恒湿条件下静置 24 h，取出，盖好瓶盖，称定质量，公式为 $H = [(\text{吸湿后样品质量} - \text{吸湿前样品质量}) / \text{吸湿前样品质量}] \times 100\%$ 。

2.2.6 溶化率 取“2.1”项下合格颗粒 $5\,\text{g}$ ，置于 $250\,\text{mL}$ 烧杯中，加入 $100\,\text{mL}$ 热水，搅拌 $5\,\text{min}$ ， $5\,000\,\text{r/min}$ 离心 $10\,\text{min}$ ，精密吸取 $20\,\text{mL}$ 上清液，置于恒定质量蒸发皿中，水浴蒸干，残渣在 $60\,^{\circ}\text{C}$ 下干燥至恒定质量，称定质量，公式为溶化率 = (溶化颗粒质量/颗粒总质量) $\times 100\%$ 。

2.2.7 休止角 (α) 在智能粉体特性测试仪上依次安装接料盘、休止角平台、漏斗、筛网等组件，点击“启动进料”，从筛网上方缓慢加入颗粒，使其经出料口后均匀洒落于平台上，形成对称圆锥体，当其均匀覆盖平台边缘时停止加料，记录仪器读数，平行 3 次，取平均值。

2.2.8 含水量 (HR) 参照 2025 年版《中国药典》四部 0832 水分测定法项 (烘干法)^[6]，公式为 $\text{HR} = (\text{干燥前样品质量} - \text{干燥后样品质量}) / \text{干}$

燥前样品质量。

2.2.9 粒径 采用激光粒度分布仪，以干法进样，空气为分散介质，测定累积粒度分布分别为 10%、50%、90% 时所对应的粒径值 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} ，计算粒径分布宽度 (Span)、分布范围 (Width)，公式分别为 $\text{Span} = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$ 、 $\text{Width} = D_{90} - D_{10}$ 。

2.2.10 均匀性 (HG)、比表面积 (SSA) 采用激光粒度分布仪，取颗粒约 10 g，置于干法分散系统的储料漏斗中，以空气为分散介质，控制遮光率为 5%~10%。

2.2.11 粒径<50 μm 占比 (P_f) 采用激光粒度分布仪，将颗粒加到干法进样口中，以空气为媒介，公式为 $P_f = \text{粒径}<50 \mu\text{m} \text{ 质量} / \text{颗粒质量}$ 。

2.2.12 松装密度 (D_a)、振实密度 (D_c) 采用智能粉体特性测试仪，将颗粒加入进料筒中，经振荡过筛落满量杯后刮去多余样品，称定质量，计算 D_a ，再将颗粒上下振动 1 250 次后刮去多余样品，称定质量，计算 D_c 。

2.2.13 豪斯纳比 (IH) 公式为 $\text{IH} = D_c / D_a$ 。

2.2.14 卡尔指数 (IC) 公式为 $\text{IC} = (D_c - D_a) / D_c$ 。

2.2.15 颗粒间孔隙率 (I_e) 公式为 $I_e = (D_c - D_a) / D_c D_a$ 。

2.3 关键质量属性 (CQAs)、关键工艺参数 (CPPs) 确定

2.3.1 CQAs 根据 2025 年版《中国药典》四部通则 0104 对颗粒剂的质量要求，结合中药复方颗粒剂工艺稳定、质量均一、服用便利的核心特点，本实验经文献调研及专家咨询^[9]，确定 CQAs 包括粒度、成型率、溶化性、水分、吸湿性和装量差异。其中，粒度指符合规定粒径范围 (1.0~2.0 mm) 的颗粒占比，反映颗粒机械强度与完整性；成型率影响生产收率；溶化性要求颗粒在 5 min 内完全溶化或呈混悬状，是影响有效成分释放与吸收的关键服用属性；水分按照药典通则 0832 测定，要求限度不超过 8.0%，关联颗粒流动性、引湿性及储存稳定性；引湿性按照 2025 年版《中国药典》通则 0913 测定，以引湿增重率表示，反映颗粒对环境湿度的敏感性，直接影响生产、储存、包装条件的选择；装量差异要求每袋装量与标示装量的差异不超过 $\pm 5\%$ ，是保障给药剂量准确均一的核心指标。

2.3.2 CPPs 采用失效模式与效应分析 (FMEA) 识别干法制粒过程中的风险因素，计算风险优先数

(RPN)，公式^[10]为 $\text{RPN} = \text{严重度} \times \text{发生概率} \times \text{可检测性}$ ，筛选出 $\text{RPN} \geq 125$ 的中高风险点 (如压辊压力、送料转速、压辊转速等)，结合文献 [11] 报道确定 CPPs。在实验过程中，控制设备 (同一台干法制粒机)、温度 [$(25 \pm 2)^\circ\text{C}$]、相对湿度 [$(40 \pm 5)\%$]、人员 (固定操作人员) 等无关变量一致，以期减少对工艺的干扰。

2.3.2.1 压辊压力 影响胚片密度与硬度，进而决定颗粒粒度 (成型率) 与溶化性 (压力过大，易导致颗粒过硬，溶化缓慢；压力过小，则颗粒易碎，成型率低)。

2.3.2.2 送料转速 控制物料进入滚轮速度与均匀性，直接影响装量差异与含量均匀度 (转速过快，易导致物料堆积；转速过慢，则物料分布不均)。

2.3.2.3 压辊转速 调节胚片厚度与表面光滑度，进而影响颗粒成型率与粒度分布 (转速过快，易导致胚片过薄，易破碎；转速过慢，则胚片过厚，颗粒过大)。

2.4 工艺优化

2.4.1 星点设计-效应面法 在单因素试验基础上，确定 CPPs 范围为送料转速 (A) 25~45 r/min，压辊转速 (B) 3~7 r/min，压辊压力 (C) 8~12 MPa。选取与制剂原料特性密切相关的成型率 (Y_1)、溶化率 (Y_2)、 H 、 α 作为 CQAs，采用 Design-Expert 13 软件进行设计，结果见表 2。

2.4.2 权重确定

2.4.2.1 层次分析法 (AHP 法) AHP 法的权重分配基于研究者对指标间相对重要性的专业判断^[12]，本实验根据颗粒剂成型工艺特点，确定各 CQAs 优先顺序为成型率>溶化率> H > α ，构建判断优先矩阵，见表 3。再采用 SPSS PRO 软件进行层次分析，和积法测得各 CQAs 特征向量分别为 1.863、1.109、0.644、0.384，最终得到权重分别为 46.58%、27.71%、16.11%、9.60%，并且一致性指标 (CI) 为 0.010，一致性比率 (CR) 为 0.012<0.10，表明判断优先矩阵满足一致性要求，权重分配合理可信。

2.4.2.2 基于指标间相关的准则重要性法 (CRITIC 法) CRITIC 法是一种客观赋权计算模型，通过量化评价指标的信息承载量来实现客观赋权^[13]，其核心参数包括对比强度 (通过各准则标准差来量化，标准差越大，该准则区分能力越强，权重越高) 和冲突性 (通过各准则相关系数来量化，相

表 2 星点设计-效应面法设计与结果

Tab. 2 Design and results for central composite design-response surface method

试验号	A 送料转速/(r·min ⁻¹)	B 压辊转速/(r·min ⁻¹)	C 压辊压力/MPa	Y ₁ 成型率/%	Y ₂ 溶化率/%	H/%	α/(°)
1	35	5	10	85.14	96.72	13.83	30.15
2	35	5	6.64	81.37	95.21	15.26	32.63
3	45	3	12	83.31	93.72	11.10	30.60
4	25	3	12	76.65	88.91	15.73	31.92
5	25	7	8	75.01	89.46	15.47	31.78
6	35	5	10	87.96	94.14	14.36	30.75
7	35	5	10	86.13	96.32	12.42	31.58
8	25	3	8	70.43	87.17	13.85	29.60
9	35	5	10	84.36	95.13	12.67	30.39
10	35	5	10	87.03	87.53	13.15	29.02
11	35	5	10	86.07	94.74	12.90	31.39
12	45	7	8	83.24	85.62	14.17	30.61
13	35	1.64	10	72.81	88.03	12.38	32.56
14	25	7	12	73.43	88.19	12.92	32.24
15	35	8.36	10	74.94	84.21	12.10	32.00
16	35	5	13.36	86.59	87.76	13.03	30.92
17	51.82	5	10	86.05	97.14	14.50	32.99
18	45	7	12	85.72	95.32	13.51	31.03
19	18.18	5	10	71.23	89.32	13.91	31.18
20	45	3	8	76.59	86.69	12.85	29.08

表 3 AHP 法判断优先矩阵

Tab. 3 Judgment priority matrices for AHP method

指标	成型率	溶化率	H	α	W _i /%	λ _{max}
成型率	1.000	2.000	3.000	4.000	46.582	4.031
溶化率	0.500	1.000	2.000	3.000	27.714	
H	0.333	0.500	1.000	2.000	16.107	
α	0.250	0.333	0.500	1.000	9.597	

注：W_i表示归一化权重系数，λ_{max}表示最大特征根。

关性越强，冲突性越小，权重越低)。

本实验对效益型指标(溶化率、成型率)与成本型指标(α、H)进行归一化处理，前者为正向归一化 $[(X-X_{\min})/(X_{\max}-X_{\min})]$ ，后者为逆向归一化 $[(X_{\max}-X)/(X_{\max}-X_{\min})]$ 。再采用SPSSAU软件，基于归一化结果计算各指标权重系数，结果见表4，可知吸湿率对工艺质量影响最显著，印证它在颗粒溶散行为中的关键作用^[14]。

表 4 CRITIC 法权重

Tab. 4 Weights for CRITIC method

指标变异性	指标冲突性	信息量	权重/%
0.276	2.507	0.692	28.478
0.253	1.924	0.487	20.056
0.336	1.901	0.639	26.311
0.319	1.914	0.611	25.156

2.4.2.3 AHP-CRITIC 混合加权法 AHP 法通过构造判断矩阵来计算权重系数ω_{AHP}，虽然能有效整合专家对指标相对重要性的判断，但其结果易受主观意识的影响^[15]；CRITIC 法是一种客观赋权法，其权重系数ω_{CRITIC}由各指标的对比强度(标准

差)和指标间的冲突性(相关系数)共同决定，能充分反映样本数据的客观信息^[16]。为了同时考察制药工艺专家的经验与实验数据本身的内在规律，减少单一赋权方法的局限性，本实验采用AHP-CRITIC混合加权法，从而获得更均衡合理的混合权重系数ω_{混合}，计算公式为ω_{混合,i}=

$$\frac{\omega_{\text{AHP},i} \cdot \omega_{\text{CRITIC},i}}{\sum_{i=1}^n (\omega_{\text{AHP},i} \cdot \omega_{\text{CRITIC},i})}$$
，其中*i*为第*i*个评价指标，*n*为指标总数。结果，成型率、溶化率、H、α的ω_{混合}分别为0.476 1、0.271 0、0.178 2、0.074 8。

2.4.2.4 综合评分计算 分别采用AHP法、CRITIC法、AHP-CRITIC混合加权法计算权重系数ω，再计算综合评分，公式^[17]为综合评分=
$$\frac{\text{成型率}}{\text{最大成型率}} \times \omega_{\text{成型率}} + \frac{\text{溶化率}}{\text{最大溶化率}} \times \omega_{\text{溶化率}} + \frac{\min(H)}{H} \times \omega_H + \frac{\min(\alpha)}{\alpha} \times \omega_{\alpha}$$
，结果见表5。再参照

文献[18]报道进行相关性分析，发现AHP法、AHP-CRITIC混合加权法所得综合评分的相关系数为1.000，CRITIC法、AHP-CRITIC混合加权法的为0.937，AHP法、CRITIC法的为0.933，即均大于0.9(*P*<0.01)，表明3种方法具有较高的一致性，但AHP法、CRITIC法所得权重的相关系数仅为0.363，表明两者相关性较低，所反映的信息无叠加特性，故AHP-CRITIC混合加权法进更科学全面。

表 5 综合评分计算结果 (分)

Tab. 5 Results for comprehensive score calculation(score)

试验号	AHP 法	CRITIC 法	AHP-CRITIC 混合加权法
1	95.17	89.18	94.54
2	90.81	84.40	90.20
3	96.39	92.17	96.13
4	86.36	81.27	85.65
5	85.88	81.27	85.15
6	95.26	88.28	94.68
7	96.61	90.59	96.26
8	84.82	82.66	84.04
9	95.41	90.10	94.93
10	94.60	89.10	94.03
11	95.66	89.52	95.24
12	90.55	85.00	89.97
13	86.98	83.97	86.60
14	86.82	83.49	86.36
15	87.50	84.42	87.17
16	93.94	87.95	93.53
17	94.36	86.99	93.88
18	95.12	88.88	94.61
19	85.31	82.35	84.64
20	89.12	86.20	88.48

2.4.3 模型拟合与方差分析 采用 Design-Expert 13 软件,以 AHP-CRITIC 法所得综合评分 (Y) 为响应值,对送料转速 (A)、压辊转速 (B)、压辊压力 (C) 进行二次多元回归拟合,得方程为 $Y=94.52+3.19A+0.201\ 4B+1.52C-0.231\ 3AB+1.18AC-0.426\ 3BC-1.90A^2-2.74B^2-0.983\ 0C^2$,

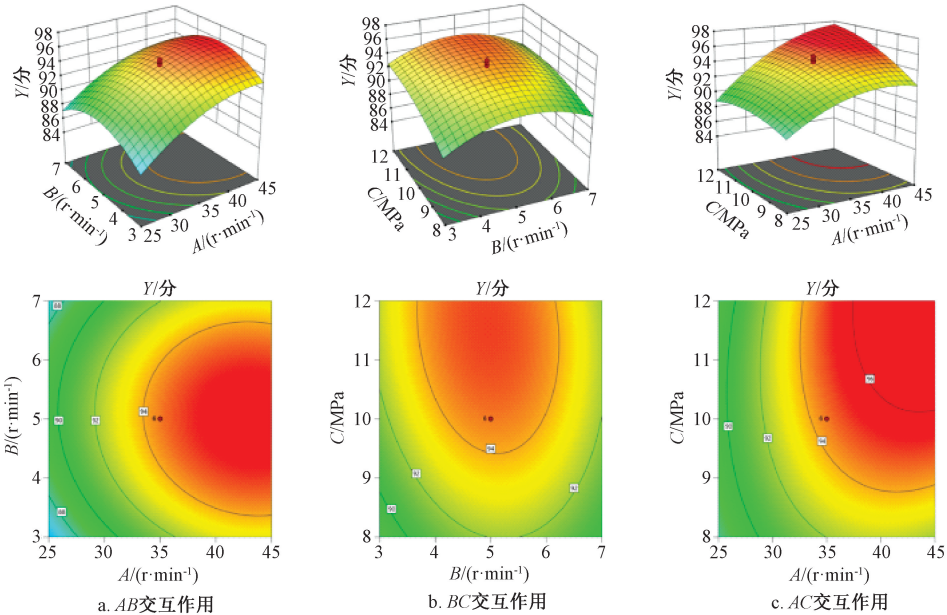
决定系数 R^2 为 0.978 9>0.9,表明拟合效果良好;模型 $P<0.01$,具有高度显著性;失拟项 $P>0.05$,表明方程预测性理想,可较好地反映实际工艺情况。方差分析见表 6,可知因素 A、C 有显著或极显著影响 ($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 6 星点设计-效应面法方差分析结果

Tab. 6 Results for analysis of variance of central composite design-response surface method

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	335.69	9	37.30	51.48	<0.000 1
A	138.75	1	138.75	191.51	<0.000 1
B	0.553 2	1	0.553 2	0.763 6	0.402 7
C	31.41	1	31.41	43.35	<0.000 1
AB	0.427 8	1	0.427 8	0.590 5	0.460 0
AC	11.21	1	11.21	15.47	0.002 8
BC	1.45	1	1.45	2.01	0.187 0
A ²	52.24	1	52.24	72.11	<0.000 1
B ²	108.49	1	108.49	149.75	<0.000 1
C ²	13.93	1	13.93	19.22	0.001 4
残差	7.24	10	0.724 5	—	—
失拟项	5.57	5	1.11	3.33	0.106 5
纯偏差	1.67	5	0.334 9	—	—
总离差	342.93	19	—	—	—
R ²	0.978 9	—	—	—	—
R _{adj} ²	0.959 9	—	—	—	—

2.4.4 响应面分析 图 3 显示,各因素三维曲面图倾斜度均较大,但无显著差异 ($P>0.05$);等高线图均为椭圆形,交互作用不显著 ($P>0.05$)。最终确定,最优工艺为送料转速 40.925 r/min,压



注: A、B、C、Y 分别为送料转速、压辊转速、压辊压力、综合评分。上方小图为三维曲面图,下方小图为等高线图。

图 3 星点设计-效应面法各因素响应面图

Fig. 3 Response surface plots for various factors of central composite design-response surface method

辊转速 5.525 r/min，压辊压力 11.842 MPa，综合评分为 96.672 分。

2.4.5 验证试验 按“2.4.4”项下优化工艺进行 3 批验证试验，结果见表 7，可知平均综合评分为 95.127 分，与预测值 96.672 分接近。

表 7 星点设计-效应面法验证试验结果 (n=3)

Tab. 7 Results for verification tests of central composite design-response surface method (n=3)

试验号	成型率/%	溶化率/%	α/(°)	H/%	综合评分/分
1	86.07	93.01	30.15	12.97	94.96
2	87.92	93.21	31.92	13.96	94.54
3	85.75	92.98	30.65	12.01	95.88

2.5 制剂处方研究

2.5.1 辅料种类初筛 课题组前期结合文献 [19] 报道及物料性质，选择糊精、麦芽糊精、可溶性淀粉、乳糖、预胶化淀粉，与干膏粉均按 1：2 比例混合，每份 200 g，按“2.4.4”项下优化工艺进行干法制粒，测定成型率、溶化率、吸湿率、休止角，计算质量评分^[20]，结果见表 8。由此可知，乳糖、糊精、可溶性淀粉成型率较高，溶化性良

好，吸湿性较低，休止角适中；麦芽糊精严重粘轮，成型率偏低，吸湿性较强；预胶化淀粉溶化率较低，故选择乳糖、糊精、可溶性淀粉作进一步筛选。

表 8 辅料种类初筛结果

Tab. 8 Results for excipient kind primary screening

辅料	成型率/%	溶化率/%	H/%	α/(°)	质量评分/分
糊精	76.43	91.43	12.14	30.01	7.0
麦芽糊精	52.24	95.63	15.95	31.05	5.0
乳糖	77.93	97.64	11.51	32.50	6.5
可溶性淀粉	76.89	87.32	12.52	30.00	6.5
预胶化淀粉	72.15	86.01	13.75	30.05	6.0

2.5.2 单形格子设计 在“2.5.1”项下结果基础上参照文献 [21] 报道，按 2：1 比例称取干膏粉及辅料，每份 200 g，按“2.4.4”项下优化工艺进行干法制粒，AHP-CRITIC 混合加权法测得成型率、溶化率、H、α 的 ω_{混合} 分别为 0.476 1、0.271 0、0.178 2、0.074 8，计算综合评分（Y），公式为 Y=成型率/最大成型率×0.476 1+溶化率/最大溶化率×0.271 0+最小 H/H×0.178 2+最小 α/α×0.074 8，结果见表 9。

表 9 单形格子设计因素水平与结果

Tab. 9 Factors, levels and results for simplex-lattice design

试验号	糊精	乳糖	可溶性淀粉	成型率/%	溶化率/%	H/%	α/(°)	Y 综合评分/分
1	1	0	0	85.21	94.71	12.13	30.80	98.11
2	1/3	1/3	1/3	79.59	95.92	12.65	31.30	94.52
3	0	0	1	80.12	86.42	11.24	30.10	94.40
4	1	0	0	84.88	93.19	12.23	31.10	97.29
5	0	1	0	75.33	95.78	13.97	31.70	90.52
6	1/3	1/3	1/3	77.62	92.10	12.40	31.70	92.57
7	1/3	1/3	1/3	79.94	90.58	11.88	30.40	94.45
8	1/2	1/2	0	80.42	87.82	12.70	31.50	92.59
9	1/2	0	1/2	82.20	89.91	11.34	30.80	96.22
10	0	1	0	74.83	90.08	13.10	32.20	89.47
11	1/2	1/2	0	80.11	94.27	12.45	31.30	94.60
12	0	0	1	80.22	87.88	11.21	29.90	94.96
13	1/3	1/3	1	82.47	93.62	12.85	31.10	95.28
14	0	1/2	1/2	77.79	89.83	12.22	30.70	92.49

对表 9 数据进行拟合，得二次多项式回归方程为 $Y = 97.61A + 90.05B + 94.66C - 0.773\ 8AB + 0.027\ 5AC + 1.48BC$ ($R^2 = 0.950\ 4$)，方差分析见表 10，响应面分析见图 4。由此可知，模型 $P < 0.01$ ，具有高度显著性；失拟项 $P > 0.05$ ，表明误差 不显著；决定系数 R^2 与调整后决定系数 R_{adj}^2 的差值小于 0.2，表明模型拟合度较高，可用于预测分析。最终确定，糊精、可溶性淀粉、乳糖比例为 1：0：0 时综合评分最大，后续验证试验平均综合评分为 94.10 分，即辅料为糊精。

表 10 单形格子设计方差分析结果

Tab. 10 Results for analysis of variance of simplex-lattice design

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	71.32	5	14.26	30.64	<0.000 1
AB	0.055 5	1	0.055 5	0.119 3	0.738 7
AC	0	1	0	0.000 1	0.992 1
BC	0.140 9	1	0.140 9	0.302 8	0.597 2
残差	3.72	8	0.465 5	—	—
失拟项	0.662 8	4	0.165 7	0.216 5	0.916 2
纯偏差	3.06	4	0.765 3	—	—
总离差	75.04	13	—	—	—
R^2	0.950 4	—	—	—	—
R_{adj}^2	0.919 4	—	—	—	—

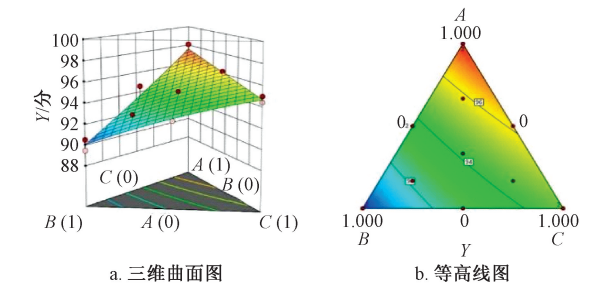


图 4 单形格子设计各因素响应面图

Fig.4 Response surface plots for various factors of simplex-lattice design

表 11 单形格子设计验证试验结果 (n=3)							
Tab.11 Results for verification tests of simplex-lattice design (n=3)							
试验号	成型率/%	溶化率/%	H/%	α/(°)	综合评分/分	平均综合评分/分	RSD/%
1	83.59	93.12	13.65	32.30	94.58	94.10	0.49
2	82.21	92.12	13.31	33.30	93.67		
3	83.08	90.07	12.97	33.03	94.06		

(IC)、颗粒间孔隙率 (I_e)、比表面积 (SSA)、均匀性 (HG)、宽度 (Width)、分布宽度 (Span) 作为二级物理指标^[25], 见表 12。再按“2.4.4”项下优化工艺制备 15 批样品 (编号 W1~W15), 测定上述物理指标后进行标准化处理, 统一转换至

2.5.3 验证试验 称取干膏粉适量, 与糊精充分混合, 共 200 g, 按“2.4.4”项下优化工艺进行 3 批验证试验, 结果见表 11。由此可知, 模型预测性良好, 稳定可靠, 可用于工艺优化。

2.6 物理指纹图谱建立 参照张毅等^[22]报道, 结合粉体学理论与文献 [23-24] 报道, 选择流动性、堆积性、均一性、可压性、稳定性作为一级物理指标, 休止角 (α)、豪斯纳比 (IH)、松装密度 (D_a)、振实密度 (D_e)、含水量 (HR)、吸湿性 (H)、粒径 $<50\text{ }\mu\text{m}$ 颗粒占比 (P_f)、卡尔指数

0~10 区间, 建立物理指纹图谱, 并以其平均值绘制对照图谱, 见图 5。然后, 采用 Pearson 相关系数法进行相似度评价, 发现各批样品之间均大于 0.98, 与对照图谱之间也大于 0.99, 表明该工艺具有良好的重复性与可行性。

表 12 物理指标测定结果													
Tab.12 Results for physical index determination													
编号	α/(°)	IH	$D_a/(g\cdot cm^{-3})$	$D_e/(g\cdot cm^{-3})$	H/%	HR/%	$P_f/\%$	Span	Width/ μm	HG	IC	I_e	SSA
W1	31.21	8.32	6.60	7.90	12.45	6.70	9.87	7.70	7.02	3.06	5.21	6.86	5.31
W2	30.09	8.21	6.70	7.92	12.32	6.86	9.86	7.73	7.02	3.12	5.32	6.88	5.34
W3	31.04	8.20	6.64	7.86	12.76	6.73	9.83	7.84	7.42	3.17	5.34	6.79	5.57
W4	31.05	8.33	6.87	7.93	12.48	6.69	9.79	7.89	7.23	3.09	5.42	6.92	5.42
W5	31.05	8.25	6.56	7.67	12.05	6.59	9.80	7.59	7.32	3.21	5.34	6.84	5.34
W6	31.05	8.32	6.73	7.74	12.47	6.73	9.91	7.73	7.24	3.11	5.47	6.67	5.47
W7	31.65	8.17	6.82	7.79	12.34	6.59	9.76	7.65	7.34	3.24	5.28	6.74	5.51
W8	30.87	8.32	6.45	7.83	12.27	6.71	9.73	7.73	7.13	3.20	5.29	6.73	5.37
W9	31.21	8.26	6.72	7.83	12.37	6.83	9.85	7.81	7.21	3.09	5.39	6.86	5.33
W10	30.87	8.50	6.69	7.64	12.53	6.73	9.74	7.69	7.19	3.04	5.31	6.72	5.47
W11	30.72	8.43	6.78	7.91	12.48	6.77	9.82	7.63	7.23	3.12	5.28	6.91	5.42
W12	30.76	8.48	6.57	7.74	12.71	6.82	9.93	7.76	7.23	3.12	5.24	6.83	5.37
W13	30.90	8.39	6.69	7.85	12.46	6.79	9.77	7.78	7.09	3.20	5.38	6.92	5.50
W14	30.87	8.35	6.72	7.69	12.09	6.83	9.84	7.90	7.05	3.06	5.26	6.79	5.46
W15	31.03	8.42	6.68	7.84	12.27	6.74	9.84	7.57	7.27	3.16	5.27	6.85	5.39
RSD/%	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01

3 讨论与结论

课题组前期发现, 疏肝补肾浸膏的制剂化过程面临多种技术瓶颈: 喷雾干燥因浸膏黏性而严重粘壁, 收率无生产价值; 若采用流化床制粒, 则物料受热软化, 会产生严重“塌床”现象, 无法正常流化。因此, 本实验采用减压干燥结合干法制粒的工艺路线, 不仅能有效避免上述问题, 还具有连贯性强、适用于热敏性成分、易于产业放大的特点。

单形格子设计显示, 单一糊精辅料在成型率、溶化性、抗吸湿性方面均优于混合糊精辅料。分析认为, 糊精与疏肝补肾浸膏粉在粉体学特性上具有更佳的相容性, 其适中的粘合性与低引湿性在保障颗粒成型的同时, 有效避免了储存过程中的质量风险。

星点设计-效应面法显示, 压辊压力与送料转速的交互作用对疏肝补肾颗粒质量影响显著, 表明

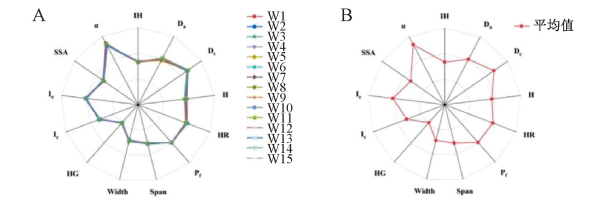


图 5 15 批疏肝补肾颗粒物理指纹图谱 (A) 及其对照图谱 (B)

Fig.5 Physical fingerprints for 15 batches of Shugan Bushen Granules and their reference chromatogram (B)

在高送料速度下需同步提高压辊压力，以期确保物料获得充分的压缩作用力，从而形成结构致密的胚片。上述发现突破了单因素试验的局限性，为工业化生产中的参数协调控制提供了理论依据。

15 批疏肝补肾颗粒物理指纹图谱相似度均大于 0.98，印证了该制剂最优工艺的稳定性。同时，上述技术实现了从单一成分控制到整体物理性能评价的理念升级，为其他中药制剂的质量一致性评价提供了新方法。

综上所述，本实验所优化的疏肝补肾颗粒干法制粒工艺稳定可行，不仅适用于该制剂的产业化，也为其他中药制剂的开发提供了可借鉴的技术路径。

参考文献:

[1] 张 晨, 赵 婷, 王伟杰, 等. 从郁论治多囊卵巢综合征思路浅析[J]. 江苏中医药, 2016, 48(3): 9-11.

[2] 张 伟, 孙叶芬, 金传山, 等. 中药配方颗粒研究现状与展望[J]. 中草药, 2022, 53(22): 7221-7233.

[3] Guo S, Zhao H R. Fuzzy best-worst multi-criteria decision-making method and its applications[J]. Knowl-Based Syst, 2017, 121: 23-31.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2025 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 112.

[5] 戴亦娴, 蒋 婷, 周 甜, 等. 基于网络药理学探讨孟河医派临方特色炮制肉桂水炒白芍治疗原发性痛经的作用机制[J]. 临床合理用药, 2025, 18(19): 23-28; 33.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2025 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 676-682.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2025 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 206-207.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2025 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 165-166.

[9] 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.

[10] 肖海承, 沈雪岩, 朱家友, 等. 基于优势、劣势、机会与威胁 (SWOT) 分析和失效模式与影响分析 (FMEA) 的交通信号控制实验室安全管理研究[J]. 科技管理研究, 2025, 45(11): 63-72.

[11] 况弯弯, 伍振峰, 万 娜, 等. 中药干法制粒的研究思路探讨: 基于干法制粒技术研究的国内外研究进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15): 3195-3202.

[12] 欧则民, 王锦玉, 张冰冰, 等. 基于 AHP-CRITIC 优选茯苓舒痉颗粒的提取工艺[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3481-3487.

[13] 李冰楠, 张 维. 基于 SBERT 图增强和 CRITIC 的文献推荐算法[J/OL]. 复杂系统与复杂性科学: 1-8 (2025-10-13) [2025-11-03]. <https://link.cnki.net/urlid/37.1402.N.20251013.1233.002>.

[14] 李 江, 孙韶阳, 王 飘, 等. 消瘤止痛凝胶制备工艺的优化[J]. 中成药, 2021, 43(4): 853-857.

[15] 史俊祖, 王雪峰, 武瑞莉, 等. 基于 AHP-CRITIC 结合 Box-Behnken 响应面法优选小儿定喘颗粒的提取工艺[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(12): 2928-2932.

[16] 石征蓉, 谷江华, 杨秀青, 等. 基于多指标权重分析和正交设计法优选糖肾清毒颗粒的提取工艺[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 577-582.

[17] 李 江, 陈凌云, 李 军. AHP-CRITIC 结合 Box-Behnken 和 D-Optimal 设计优选芪龙愈创凝胶的制备工艺[J]. 中药材, 2020, 43(10): 2510-2515.

[18] 刘海翠, 先永强, 刘可欣, 等. 基于 AHP-CRITIC 结合 Box-Behnken 设计-响应面法优化奶制手参的炮制工艺及其质量控制研究[J]. 中草药, 2025, 56(17): 6148-6158.

[19] 缪 妍, 胡丽琴, 张 珂, 等. 药用辅料在中药制剂中的应用研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(6): 734-741.

[20] 周恩丽, 康小东, 付 娟, 等. 基于制剂原料物理特性的哮喘颗粒干法制粒工艺优选[J]. 中草药, 2017, 48(4): 681-685.

[21] 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.

[22] 张 毅, 徐 冰, 孙 飞, 等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(12): 2221-2227.

[23] 李 硕, 王本欢, 朱向东, 等. 干燥时间对 9 种常用陇药煮散颗粒粉体学特性的影响[J]. 中药材, 2021, 44(5): 1191-1198.

[24] 杨 群, 胡晓莉, 张 锴, 等. 基于粉体学表征技术的浙贝母配方颗粒处方和工艺研究[J]. 中草药, 2018, 49(15): 3632-3638.

[25] 张泽宇, 陶 振, 王 佳, 等. D-最优混料设计法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优化五味益心颗粒成型工艺[J]. 药物评价研究, 2025, 48(3): 698-707.