

· 实验研究 ·

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

王晶晶^{1,2}, 徐忠坤^{2,3}, 付娟², 刘伟丽², 胡兆东², 章晨峰^{2,3}, 王振中^{1,2,4}, 肖伟^{1,2,4}

(1. 南京中医药大学康缘中药学院, 江苏 南京 210023; 2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001; 3. 江苏省海洋药物和现代中药创制重点实验室, 江苏 连云港 222047; 4. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 连云港 222001)

摘要: 目的 Box-Behnken 设计-响应面法结合 BP 神经网络法优化泻白颗粒成型工艺, 并建立物理指纹图谱, 评价不同批次间颗粒质量的一致性。方法 以干膏粉为主药, 采用干法制粒, 以颗粒的成型率、溶化率、吸湿率、休止角为评价指标, 先用单因素试验结合单纯形设计法和熵权法对泻白颗粒的辅料糊精、麦芽糊精、乳糖进行辅料配比筛选, 优选出最佳辅料配比; 采用熵权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法和 BP 神经网络算法优选工艺参数, 并进行工艺验证; 采用物理指纹图谱对泻白颗粒的二级物理属性指标松密度 (D_a)、吸湿性 (H)、水分 (HR)、振实密度 (D_c)、休止角 (α)、豪斯纳比 (IH)、相对均齐度指数 (I_0)、卡尔指数 (IC)、颗粒间孔隙数 (I_e) 进行综合表征, 评价不同批次颗粒质量的一致性。结果 最佳辅料配比为糊精 15%, 麦芽糊精 48%, 乳糖 37%。最佳工艺参数为输料转速 $95 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 压轮转速 $4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 液压压力 7 MPa。5 批次泻白颗粒的物理指纹图谱相似度均 >0.98 。结论 经优化得到的泻白颗粒成型工艺稳定可行, 不同批次泻白颗粒质量稳定, 可为泻白颗粒的开发及工业化放大生产提供参考。

关键词: 泻白颗粒; 干法制粒; 成型工艺; Box-Behnken 响应面法; BP 神经网络; 单纯形设计法; 物理指纹图谱

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2025)10-1333-11

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2025.1333

引文格式: 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.

Optimization of the Molding Process of Classical Prescription Xiebai Granules Based on Box-Behnken Design-Response Surface Method and BP Neural Network Method

WANG Jingjing^{1,2}, XU Zhongkun^{2,3}, FU Juan², LIU Weili², HU Zhaodong², ZHANG Chenfeng^{2,3}, WANG Zhenzhong^{1,2,4}, XIAO Wei^{1,2,4}

(1. Kanion School of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China; 3. Jiangsu Key Laboratory on Innovation for Marine Medicine and Modern Chinese Medicine, Lianyungang 222047, China; 4. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Lianyungang 222001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the molding process of Xiebai Granules (XG) using the Box-Behnken design-response surface method combined with the BP neural network method, and to evaluate the consistency of particle quality between different batches by establishing physical fingerprint. **METHODS** Dry paste powder was used as the main drug, dry granulation was adopted, and the forming rate, dissolution rate, moisture absorption rate and angle of repose of the granules were used as evaluation indexes, the excipients dextrin, maltodextrin and lactose of the particles, were screened by single factor test combined with simplex-lattice design and entropy weight method, and the optimal excipient ratio was selected. The entropy weight method combined with the Box-Behnken design-response surface method and the BP neural network algorithm were used to optimize the process parameters, and the process verification was carried out. The physical fingerprint was used to comprehensively characterize the bulk density (D_a), hygroscopicity (H), moisture (HR), tap density (D_c), angle of repose (α), Hausner ratio (IH), relative uniformity index (I_0), Carr index (IC), and interparticle pore number (I_e), and the consistency of particle quality in different batches was evaluated. **RESULTS** The optimal ratio of excipients was dextrin 15%, maltodextrin 48%, and lactose 37%. The optimal process parameters were conveying speed

收稿日期: 2024-12-22

基金项目: 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目 (2023CSJGG1700)

第一作者: 王晶晶, 女, 硕士研究生, E-mail: 3342776159@qq.com

通信作者: 肖伟, 男, 研究员, 博士生导师, 中国工程院院士, 主要从事中药新药研发及过程质量控制研究, E-mail: kanionlunwen@163.com;

徐忠坤, 男, 高级工程师, 主要从事中药新药研发, E-mail: 732852670@qq.com

95 r·min⁻¹, pressure wheel speed 4 r·min⁻¹ and hydraulic pressure 7 MPa. The similarity of the physical fingerprints of the five batches of XG was greater than 0.98. **CONCLUSION** The optimized molding process of XG is stable and feasible, and the quality of different batches of XG is stable, which can provide a reference for the development and industrial scale-up production of XG.

KEYWORDS: Xiebai Granules; dry granulation; molding process; Box-Behnken design-response surface method; BP neural network; simplex-lattice design; physical fingerprint

泻白散又名泻肺散,出自宋代钱乙的《小儿药证直诀》。原著卷下篇曰:“泻白散治小儿肺盛,气急喘嗽。地骨皮、桑白皮(炒)各一两、甘草(炙)一钱,上为散,入粳米一撮,水二小盏,煎七分,食前服”^[1]。全方由桑白皮、地骨皮、炙甘草、粳米 4 味药材组成,具有清泻肺热,止咳平喘的功效,是治疗小儿肺热咳喘的代表方剂。现代医学研究表明,泻白散主要作用为解热、抗炎、抗病原微生物、祛痰止咳^[2],临床常用于治疗肺炎、支气管炎等肺中伏火郁热病症,具有广泛的临床应用价值。经典名方泻白散的剂型为煮散,煮散是指将药材或饮片粉碎成粗末与水共同煎煮后,去渣取汁的液体制剂,它在形式上仍属于汤剂的范畴,既遵循了传统中医药基本理论,又保持了汤剂的固有特点^[3]。虽然煮散的有效成分煎出率高于传统汤剂,在一定程度上能够提升药效,但煮散在临床应用中存在诸多问题,比如剂量难以控制、口感不佳以及服用不便等,这些都给患者使用体验带来困扰。因此为了提高患者的用药依从性和便利性,将泻白散开发成服用便捷的颗粒剂,既最大程度保留了煮散剂型吸收快、显效迅速的优点,又改进煮散剂存在的不足。

目前关于泻白散的研究主要集中于药理、毒理和质量方面,而对于其制剂成型工艺研究报道相对较少。制剂成型工艺能通过控制辅料种类及原辅料配比、工艺参数等环节,提高颗粒的质量和稳定性。为制备出过程可控且质量稳定的制剂,本文采用熵权法结合 Box-Behnken 响应面法和 BP 神经网络法优化泻白颗粒成型工艺。响应面法是一种综合试验设计和数学建模的优化方法,它通过合理的实验设计采用多元二次回归方程拟合因素与响应值之间的关系,能够直观分析各个因素之间的相互作用,具有准确度高、模拟程度好等优点^[4-5];BP 神经网络是利用梯度搜索技术,通过反向传播来进一步调整网络系统的权值和阈值,以期使网络的实际输出值与期望输出值的误差均方差为最小^[6]。该神经网络能够以任意精度逼近任意连续函数,具有训练算法结构简单明确、计算量相对较小、并行性强等特点,被广泛应用于非线性建模领域^[7]。近年来,Box-Behnken 响应面结合 BP 神经网络法被广泛应用于

中药提取、纯化等领域中^[8-9],而在制剂成型工艺研究中应用较少,更未见应用于泻白散的研究。因此,采用该方法对经典名方泻白颗粒的成型工艺进行研究,建立响应面法和 BP 神经网络法 2 种预测模型,并通过以上 2 种方法进行验证寻优,以期得到最佳成型工艺参数。

1 材料

1.1 仪器

Mettler Toledo 204 型电子天平,瑞士梅特勒-托利多有限公司;BT1001 型智能粉体特性测试仪,丹东百特仪器有限公司;LHS-250HC-II 型恒温恒湿箱、DHG-9145A 型电热鼓风干燥箱、HWS26 型电热恒温水浴锅,上海一恒科学仪器有限公司;MYP11-2 型磁力搅拌器,上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司。药典筛,绍兴市上虞圣超仪器设备有限公司;LGP100 干法制粒机,浙江迦南科技股份有限公司。

1.2 材料

泻白颗粒干膏粉(批号:230401),由江苏康缘药业股份有限公司提供;乳糖(批号:2404001),江苏道宁药业有限公司;麦芽糊精(批号:2024033151),吉林中粮生化能源销售有限公司;可溶性淀粉(批号:20230651),湖州展望药业有限公司;糊精(批号:20240214C),曲阜市天利药用辅料有限公司;微晶纤维素(批号:20230905A),曲阜市天利药用辅料有限公司。

2 方法与结果

2.1 泻白颗粒的制备

将干膏粉与辅料按照一定的比例混合均匀,置于干法制粒机的进料漏斗中,调节输料转速、压轮转速、液压压力、整粒转速、预整粒转速的参数,通过机械压力将物料压制成片状或块状,将压制成片状或块状的物料送入整粒机进行粉碎和筛分,以获得符合要求的颗粒。

2.2 指标成分的测定

2.2.1 成型率 按照《中国药典》(2020 年版)第四部 0104 颗粒剂项下粒度检查法(0982 第二法双筛分法)测定。将所得颗粒放入 1 号筛中,下接 5 号筛,收集能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛的颗粒质量,为合格颗粒。本次试验以压制 3 次的合格颗粒

计算颗粒成型率。成型率 = 合格颗粒质量/送料质量 × 100%。

2.2.2 溶化率 根据《中国药典》(2020 年版)及相关文献报道^[10],称取合格颗粒 5 g,放置于 250 mL 的烧杯中,加入 100 mL 热水,搅拌 5 min,5 000 r · min⁻¹ 离心 10 min,精密吸取 20 mL 上清液置于已恒定质量的蒸发皿中,水浴蒸干,60 °C 残渣干燥至恒定质量,称定质量,计算溶化率。溶化率 = 溶化颗粒质量/颗粒总质量 × 100%。

2.2.3 吸湿率 取洗净并干燥后的扁形称量瓶,放置于恒温恒湿箱中(温度 25 °C,湿度 75%)饱和 24 h。将精密称定的 2 g 合格颗粒平铺于扁形称量瓶底部,将称量瓶盖打开放置于上述恒温湿箱中,24 h 后,盖上盖子称定质量,计算吸湿率。吸湿率 = (颗粒吸湿后的质量 - 颗粒吸湿前的质量)/颗粒吸湿前质量 × 100%。

2.2.4 休止角(α) 利用智能粉体特性测试仪进行测试休止角时,需按照测试界面提示依次安装接料盘、休止角平台、漏斗和筛子等相关测试部件。随后,点击“启动进料”按钮,从智能粉体测试仪上方筛网处缓慢加入待测颗粒,待测颗粒通过筛网经出料口洒落到仪器平台上并逐渐形成锥体。当观察到平台颗粒堆积成对称的圆锥状,并且平台边缘均有颗粒分布时,停止加料,记录仪器读数,平行测定 3 次,取平均值。

2.3 熵权法计算各指标权重系数

2.3.1 数据标准化处理 熵权法使用信息熵作为体系混乱程度的度量,指标熵值越小,则其所蕴涵的

信息量越大,在综合评价中所起作用也越大,其权重也应越高^[11]。正向指标标准化处理: $X = \frac{X_{ij} - \text{Min}(X_{ij})}{\text{Max}(X_{ij}) - \text{Min}(X_{ij})}$; 逆向指标标准化处理: $X = \frac{\text{Max}(X_{ij}) - X_{ij}}{\text{Max}(X_{ij}) - \text{Min}(X_{ij})}$ 。

2.3.2 计算熵值 计算各指标信息熵(列): $e_j = -k \sum_{i=1}^n (P_{ij} \times \ln P_{ij})$, 其中, $P_{ij} = \frac{X_{ij}}{\sum_{i=1}^n X_{ij}}$ 。

2.3.3 权重系数 w 计算 计算各指标权重系数 w : $w_j = \frac{d_j}{\sum_{j=1}^m d_j}$ 。

2.3.4 计算各样本的综合评分 计算各样本的综合评分: $Y = \sum_{i=1}^n w_j X_{ij}$ 。

2.4 制剂辅料种类考察

结合文献研究及物料性质,经前期单因素考察,选择糊精、麦芽糊精、可溶性淀粉、乳糖、微晶纤维素进行泻白颗粒剂辅料的初步筛选。按照每种辅料与干膏粉 2:8 比例混合,每份 100 g,进行干法制粒,测定颗粒成型率、溶化率、吸湿率、休止角结果如下表 1。由表 1 可知,微晶纤维素作为辅料时,成型率最好,吸湿性较弱,缺点是溶化性较差,制粒后颗粒色泽不均一。可溶性淀粉作为辅料时,成型率和溶化率均较差,略掉粉。因此选择成型率、溶化率、吸湿性、休止角和制粒情况较好的糊精、麦芽糊精、乳糖进一步筛选。

表 1 不同辅料制粒情况

Table 1 Granulation conditions of different excipients

辅料	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	情况描述
糊精	86.79	85.53	14.47	39.85	物料成片较好,不黏轮,颗粒色泽均一,略掉粉。
麦芽糊精	84.65	89.66	15.10	37.56	物料成片较好,不黏轮,颗粒色泽均一,不掉粉。
乳糖	83.85	83.48	12.20	38.10	物料成片较好,不黏轮,颗粒色泽均一,不掉粉。
微晶纤维素	90.48	76.48	12.07	38.81	物料成片较好,不黏轮,颗粒色泽不均一,不掉粉。
可溶性淀粉	78.88	70.40	14.25	38.21	物料成片一般,不黏轮,颗粒色泽均一,略掉粉。

2.5 单纯形格子设计优选最佳辅料

2.5.1 单纯形格子试验设计 采用 Design Expert 13 软件混料设计中的单纯形格子设计,以糊精(A)、麦芽糊精(B)、乳糖(C)的用量为考察因素,以成型率、溶化率、吸湿率、休止角为考察指标,对 3 种辅料的配比进行优化,使用 Design Expert 13 软件设定上下限: $0\% \leq A \leq 100\%$; $0\% \leq B \leq 100\%$; $0\% \leq C \leq$

100% ; $A+B+C=100\%$,生成 14 组试验设计表。按照每种辅料与干膏粉 2:8 比例混合,每份 100 g,进行干法制粒,测定颗粒成型率、溶化率、吸湿率、休止角的结果。由熵权法计算得到的成型率、溶化率、吸湿率、休止角的权重系数分别为 0.173、0.311、0.307、0.210,计算 14 组试验综合评分,试验设计与结果见表 2。

表 2 单纯形格子试验设计及结果

Table 2 Simplex-lattice experimental design and results

序号	A	B	C	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	Y
1	1/6	2/3	1/6	90.84	86.09	17.38	37.44	0.698
2	1/2	1/2	0	91.25	85.01	16.75	39.81	0.580
3	0	0	1	88.34	85.51	17.35	38.18	0.587
4	1/2	0	1/2	89.91	82.01	17.96	38.79	0.297
5	1	0	0	82.74	83.39	15.36	39.07	0.554
6	0	1	0	87.78	86.75	16.57	40.30	0.624
7	1/3	1/3	1/3	87.63	85.28	16.31	39.83	0.590
8	0	1	0	89.48	87.19	17.01	39.97	0.645
9	1/6	1/6	2/3	88.83	83.70	15.67	39.16	0.626
10	0	0	1	88.12	87.01	17.72	38.29	0.625
11	1	0	0	80.06	82.87	15.31	38.99	0.491
12	0	1/2	1/2	89.80	83.25	16.52	38.67	0.543
13	2/3	1/6	1/6	84.93	83.27	16.24	41.20	0.360
14	1/2	1/2	0	90.06	84.31	16.18	39.67	0.594

2.5.2 模型的建立与分析 利用 Design Expert 13 软件,以综合评分为响应值,得到的回归方程: $Y = 0.5529A + 0.6354B + 0.6064C + 0.0348AB - 1.06AC - 0.3047BC - 12.7A^2BC + 10.90AB^2C + 14.58ABC^2$ 。单纯形格子设计 3D 图及等高线图见图 1,方差分析结果见表 3。由表 3 可知,模型 $P = 0.0008 < 0.01$,表明该方程模型极显著;失拟项 > 0.05 ,则失拟项不显著,表明实验误差较小; R^2 与 R_{adj}^2 差值 < 0.2 ,表明模型的拟合度和可信度较好;精

密度 > 4 ,则说明该模型精密度较好,可信度高,因此可以用此模型对泻白颗粒的辅料筛选进行分析与预测。交互项 AC 的 P 值 < 0.01 ,说明 A 与 C 有极强的交互作用,各因素对综合评分影响大小关系为: $AC > BC > AB$ 。根据 Design Expert 13 软件预测可知当糊精 A 为 0.15,麦芽糊精 B 为 0.479,乳糖 C 为 0.371,综合评分最大值为 0.73。考虑到实际操作性及便捷性,确定糊精为 15%,麦芽糊精为 48%,乳糖为 37%。

表 3 单纯形格子设计方差分析结果

Table 3 Variance analysis results of simplex-lattice design

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	0.1533	8	0.0192	31.32	0.0008	显著
AB	0.0001	1	0.0001	0.16	0.7060	
AC	0.0573	1	0.0571	90.33	0.0002	
BC	0.0047	1	0.0047	7.41	0.0416	
残差	0.0032	5	0.0006			
失拟项	0.0002	1	0.0002	0.21	0.6728	不显著
纯误差	0.0030	4	0.0008			
总差	0.1565	13				

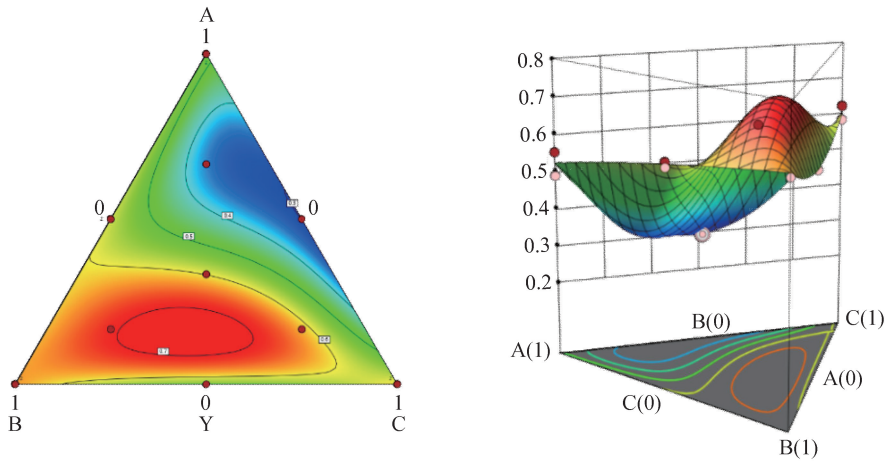


图 1 单纯形格子设计 3D 响应面及等高线图

Fig. 1 Simplex-lattice design 3D response surface and contour map

2.5.3 制剂工艺验证 利用 Design Expert 13 软件预测得到了最佳辅料配比,糊精为 15%,麦芽糊精为 48%,乳糖为 37%,综合评分最大值为 0.73。为验证模型的准确性和稳定性,对 Design Expert 13 软件预测得到的最佳辅料配比进行验证。在此条件下,按 8:2 的药辅比加入 15%的糊精,48%的麦芽糊精,37%的乳糖,每份 150 g,制备 3 批颗粒,测定结果见表 4。结果发现 3 组试验综合评分分别为 0.727、0.742、0.735,综合评分均值为 0.735, RSD 为 1.02%,实测值与预测值偏差较小,表明建立的模型预测良好,工艺稳定可行,可用于泻白颗粒工艺优化。

表 4 验证试验结果

Table 4 Verification experiment results

组别	成型率/%	溶化率/%	休止角/(°)	吸湿率/%	综合评分
1	91.25	86.38	37.79	17.13	0.727
2	89.77	86.61	38.49	16.59	0.742
3	90.65	86.57	38.05	16.96	0.735

2.6 响应面试验设计优化工艺参数

2.6.1 Box-Behnken 实验设计与结果 本试验选择输料转速(A)、压轮转速(B)、液压压力(C)作为干法制粒的关键工艺参数^[12],选取成型率、溶化率、吸湿率、休止角作为评价指标,以 4 个评价指标的综合评分作为响应值进行 Box-Behnken 实验设计。经前期单因素实验确定输料转速为 75~100 $r \cdot \min^{-1}$,压轮转速为 3~8 $r \cdot \min^{-1}$,液压压力为 4~8 MPa。使用 Design Expert 13 软件各取三水平,记为-1、0、1,进行三因素三水平共 17 组实验。按照每种辅料与干膏粉 2:8 比例混合,每份 100 g,进行干法制粒,

测得各组颗粒的指标。经熵权法确定成型率、溶化率、吸湿率、休止角的权重系数分别为 0.254 3、0.264 1、0.254 7、0.226 8。计算各组试验的综合评分 Y 。响应面试验设计与结果见表 5。

2.6.2 模型建立与分析 以综合评分为响应值进行多元回归拟合,得到二次多项回归方程: $Y = 0.655 4 + 0.014 5A - 0.040 7B + 0.041 5C - 0.023 8AB + 0.037 3AC - 0.053 7BC - 0.106 1A^2 - 0.035 B^2 - 0.126 1C^2$ 。方差分析结果见表 6。由表 6 可知,模型 P 值为 0.001 6 < 0.01,表明该模型显著,拟合的模型具有统计学意义;失拟项 $P = 0.845 3 > 0.05$ 不存在显著性,表明可应用此模型来开展预测和研究;相关系数 R^2 为 0.941 0,表明该回归方程拟合度好,误差较小。根据各因素 F 值大小,一次项 A、B、C 对综合评分的影响从大到小依次为 $C > B > A$ 。

通过 Design Expert 13 软件绘制的各因素对泻白颗粒的成型工艺综合评分影响的 3D 响应图及等高线图,如图 2 所示。根据响应面原理可知,3D 曲面图的坡度越大,表明该条件对综合评分影响就越大;3D 曲面图的坡度越小,表明该条件对综合评分影响就越小。液压压力 C 和压轮转速 B 对泻白颗粒成型工艺综合评分影响较大,形成的 3D 响应面曲线图坡度较陡峭,表明这 2 个因素对综合评分影响较为显著。同时结合方差分析表可知,影响综合评分的各因素之间的交互作用大小为 $BC > AC > AB$ 。根据回归方程模型,以综合评分最大值为优化目标,得到预测的最优条件 A 为 90.62 $r \cdot \min^{-1}$ 、B 为 3.05 $r \cdot \min^{-1}$ 、C 为 6.8 MPa,综合评分为 0.686,考虑到实际操作性及便捷性,确定最佳工艺参数输料

转速为 $91 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、压轮转速为 $3 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 、液压力为 7 MPa 。

表 5 Box-Behnken 试验设计与结果

Table 5 Box-Behnken experimental design and results

序号	A	B	C	成型率/%	溶化率/%	休止角/(°)	吸湿率/%	Y
1	100.0	3.0	6	86.16	88.43	38.92	17.40	0.589
2	87.5	8.0	4	85.41	87.08	40.83	16.68	0.482
3	75.0	3.0	6	84.50	84.62	39.47	15.47	0.530
4	75.0	5.5	8	83.79	85.06	38.02	17.74	0.416
5	87.5	5.5	6	90.70	85.59	40.12	15.76	0.692
6	87.5	5.5	6	89.27	84.02	40.69	14.98	0.628
7	75.0	8.0	6	85.54	84.42	37.90	17.29	0.486
8	75.0	5.5	4	83.91	87.08	41.89	16.71	0.384
9	87.5	5.5	6	88.45	89.08	41.74	16.21	0.636
10	100.0	5.5	4	83.10	87.14	42.67	16.31	0.355
11	87.5	5.5	6	89.50	85.17	39.08	16.92	0.601
12	100.0	5.5	8	85.78	84.76	38.45	16.55	0.537
13	100.0	8.0	6	83.79	88.17	39.08	18.05	0.451
14	87.5	3.0	4	84.60	82.38	40.78	14.73	0.447
15	87.5	3.0	8	86.31	83.55	38.59	15.15	0.613
16	87.5	5.5	6	87.43	89.15	41.16	15.18	0.718
17	87.5	8.0	8	81.81	88.72	40.86	16.67	0.434

表 6 Box-Behnken 响应面方差分析表

Table 6 Box-Behnken response surface variance analysis

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	0.178 4	9	0.019 8	12.40	0.001 6	显著性
A	0.001 7	1	0.001 7	1.05	0.339 1	
B	0.013 3	1	0.013 3	8.31	0.023 6	
C	0.013 8	1	0.013 8	8.62	0.021 8	
AB	0.002 3	1	0.002 3	1.41	0.273 6	
AC	0.005 6	1	0.005 6	3.47	0.104 7	
BC	0.011 6	1	0.011 6	7.23	0.031 1	
A ²	0.002 6	1	0.047 4	29.64	0.001 0	
B ²	0.047 4	1	0.005 2	3.24	0.114 9	
C ²	0.066 9	1	0.066 9	41.87	0.000 3	
残差	0.011 2	7	0.001 6			
失拟项	0.001 9	3	0.000 6	0.269 1	0.845 3	不显著
纯误差	0.009 3	4	0.002 3			
总差	0.189 6	16				

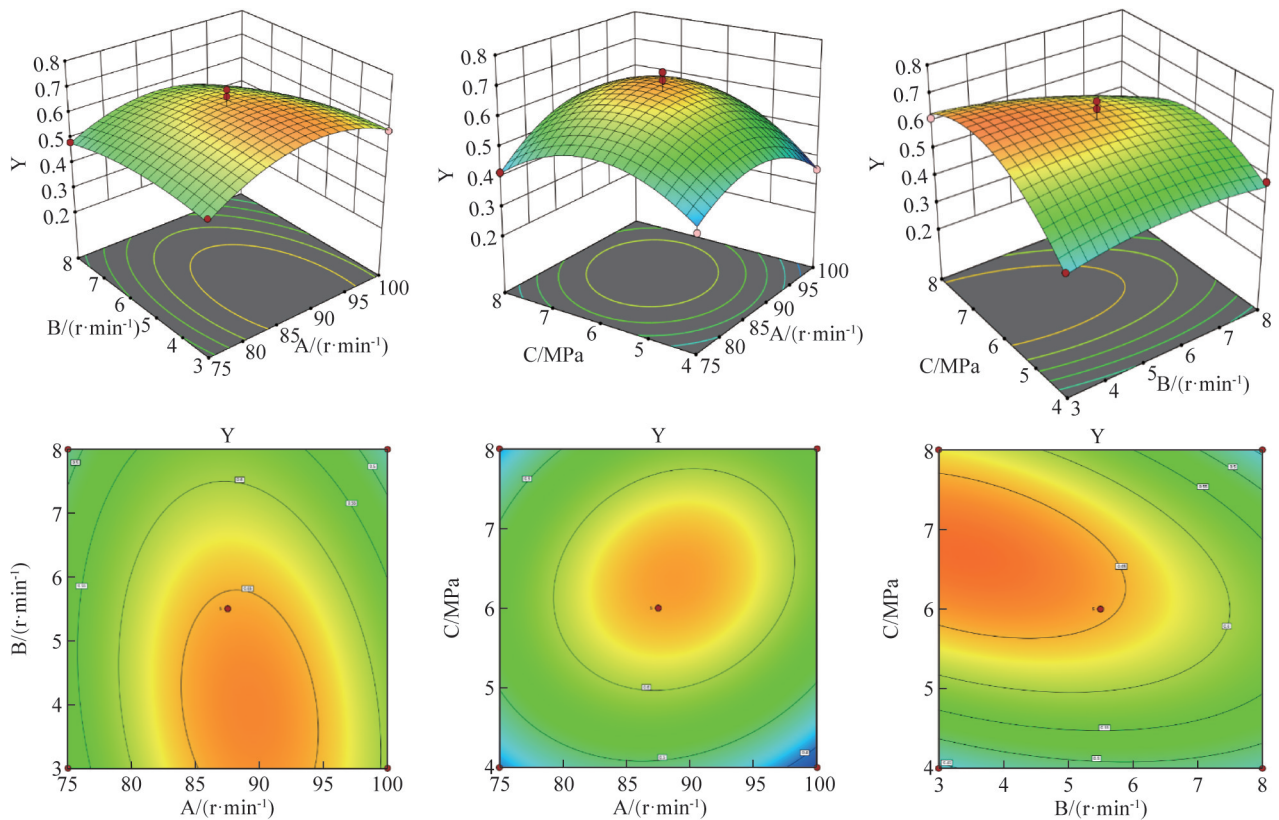


图 2 各因素三维响应面图及等高线图

Fig. 2 Three-dimensional response surface diagram and contour diagram of each factor

2.7 BP 神经网络算法优化成型工艺参数

2.7.1 模型的建立 本试验采用 3 层结构的反向传播人工神经网络 (BP-ANN), 将响应面中的 17 组试验数据作为神经网络训练的样本。其中输入层包含 3 个节点, 分别为输料转速、压轮转速、液压压力; 输出节点为 1, 即综合评分。并选取 14 组试验数据作为训练集, 剩余 3 组作为验证集。

2.7.2 网络训练及参数 采用上述确定的 BP 神经网络结构, 借助 Python 的 PyTorch 进行建模, 在将数据划分为训练集和测试集后, 需要对自变量实施归一化处理, 旨在消除特征间的量纲差异, 具体采用标准化方法 (StandardScaler), 通过拟合训练集并转换测试集来完成。再构建包含一个卷积层和一个全连接层的 CNN 模型, 卷积层配置 16 个过滤器, 卷积核大小设为 2。在训练阶段中, 采用均方误差 (MSE) 作为损失函数, 优化器选用 Adam。模型历经 10 000 轮训练, 每轮均计算训练损失和测试损失。在训练过程中, 模型的训练损失和测试损失均随着轮次的增加而下降, 表明模型在持续优化。

最终对模型性能进行评估得到以下指标: 均方误差 (MSE) 为 0.000 4, 平均绝对误差 (MAE) 为

0.009 2, 决定系数 R^2 为 0.963 0, 表明模型在训练集和测试集上的拟合效果良好, 具有统计学意义。将网络预测值和实际值进行比较, 结果表明网络预测值和实测值非常接近 (图 3), 可知建立的神经网络模型可靠、稳定。

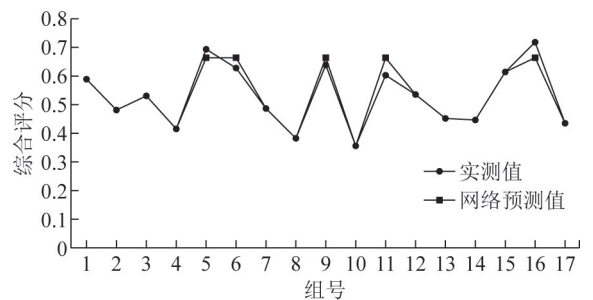


图 3 BP 神经网络验证试验结果

Fig. 3 BP neural network validation test results

2.7.3 BP 神经网络结果预测 在已经训练充分的网络参数基础之上, 输入新的条件, 即输料转速为 $75 \sim 100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (步长为 5), 压轮转速为 $3 \sim 8 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ (步长为 1), 液压压力为 $4 \sim 8 \text{ MPa}$ (步长为 1), 共得到 180 个不同工艺参数组合, 作为输入值, 运用已经训练充分的网络模型对这些组合进行模拟测试, BP 神经网络预测结果见表 7。从中筛选

最佳泻白颗粒成型工艺参数,经模型预测得到的最佳工艺参数为:输料转速为 $95 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,压轮转速为 $4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,液压压力为 7 MPa 。

表 7 BP 神经网络预测结果

Table 7 BP neural network prediction results

编号	输料转速/ ($\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$)	压轮转速/ ($\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$)	液压压力/ MPa	综合评分
1	75	3	4	0.424
2	75	3	5	0.510
3	75	3	6	0.529
4	75	3	7	0.518
5	75	3	8	0.523
.....
93	95	4	4	0.399
94	95	4	5	0.515
95	95	4	6	0.610
96	95	4	7	0.687
97	95	4	8	0.631
.....
176	100	8	4	0.338
177	100	8	5	0.403
178	100	8	6	0.451
179	100	8	7	0.447
180	100	8	8	0.385

2.8 验证试验

将响应面试验与 BP 神经网络模型优化得到的成型工艺分别进行 3 批验证试验,按 8:2 的药辅比加入 15% 的糊精,48% 的麦芽糊精,37% 的乳糖,测定成型率、溶化率、吸湿率和休止角结果见表 8。发

现响应面优化工艺综合评分均值为 0.692,神经网络优化工艺综合评分均值为 0.698,可知神经网络优化效果更为理想。因此最终确定泻白颗粒最佳成型工艺参数为输料转速 $95 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,压轮转速 $4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,液压压力 7 MPa 。

表 8 验证实验结果

Table 8 Verification experiment results

组别	成型率/%	溶化率/%	休止角/($^{\circ}$)	吸湿率/%	综合评分	综合评分平均值
响应面试验	88.75	86.71	38.47	16.33	0.695	0.692
最优工艺	87.89	86.83	37.95	16.62	0.676	
BP 神经网络 优化工艺	91.45	86.27	38.36	17.08	0.705	0.698
	89.63	85.64	38.22	16.17	0.710	
	90.14	87.01	38.46	17.01	0.691	
	89.01	86.75	38.17	16.65	0.693	

2.9 物理指纹图谱建立

2.9.1 物理指纹图谱的确定 颗粒的物理属性是颗粒质量的重要方面,采用物理指纹图谱可以从物理状态层面整体评价颗粒的质量,并可将其作为对中药粉体含量测定或 HPLC 指纹图谱评价的补充,为中药粉体全面质量控制提供了新的工具和思路^[13]。结合相关文献及粉体学性质,选择堆积性、均一性、流动性和稳定性,作为泻白颗粒物理指纹图

谱的一级指标。筛选出 9 个物理指标参数构成泻白颗粒物理指纹图谱的二级指标,分别为松密度、振实密度、相对均齐度指数、豪斯纳比、卡尔指数、休止角、吸湿性、颗粒间孔隙率、水分。颗粒物理属性的测定方法参照《中国药典》记载方法及相关文献报告^[14]。

2.9.2 物理质量指标的标准化转换 根据 2.8 项制备 5 批样品 Z1~Z5,测定各样品物理属性指标,

每批测定 1 次,并对其进行标准化转换,各项物理属性转换公式见表 9,转换结果见表 10。以各项二级物理属性指标标准化转换值绘制雷达图作为颗粒的物理指纹图谱,并以 5 批颗粒的二级指标标准化转换值的平均值绘制对照物理指纹图谱(R),物理指纹图谱见图 4。

2.9.3 物理指纹图谱相似度分析 采用 SPSS27.0 软件对各批次颗粒进行相似度分析,相似度越大,越接近 1,表明颗粒的物理性质越相似,颗粒质量越稳定。由相似度计算结果可知,制备的 5 批泻白颗粒间物理指纹图谱均 >0.98 ,与对照指纹图谱(R)比较相似度均 >0.98 ,说明 5 批颗粒的物理质量一致。

表 9 二级指标标准化转换公式

Table 9 Standardized conversion formula for secondary indicators

一级指标	二级指标	符号	单位	范围	转换公式
稳定性	水分	HR	%	0~10	$10-x$
	吸湿性	H	%	0~20	$10-(x/2)$
堆积性	松密度	Da	$g \cdot mL^{-1}$	0~1	$10x$
	振实密度	Dc	$g \cdot mL^{-1}$	0~1	$10x$
流动性	休止角	α	$^{\circ}$	0~50	$10-(x/5)$
	豪斯纳比	IH	-	1~3	$(30-10x)/2$
均一性	相对均齐度指数	$I\theta$	-	0~0.02	$500x$
可压性	卡尔指数	IC	%	0~50	$x/5$
	颗粒间孔隙数	Ie	-	0~1.2	$10x/1.2$

注: x 表示范围的某一值。

表 10 物理指纹图谱测定指标转化结果

Table 10 Physical fingerprint measurement index conversion results

样品	$Da/(g \cdot mL^{-1})$	$Dc/(g \cdot mL^{-1})$	$HR/\%$	$H/\%$	$\alpha/(^{\circ})$	IH	$I\theta$	IC	Ie
Z1	6.17	6.82	5.08	1.18	1.88	9.47	2.57	1.91	1.29
Z2	6.35	7.10	4.19	2.51	1.83	9.41	2.21	2.11	1.39
Z3	6.38	7.04	4.05	1.41	1.99	9.48	2.68	1.88	1.22
Z4	6.39	6.93	3.83	2.00	2.11	9.58	2.17	1.56	1.02
Z5	6.42	6.89	4.08	1.46	2.00	9.63	1.89	1.36	0.89
R	6.34	6.96	4.25	1.71	1.96	9.51	2.30	1.76	1.16

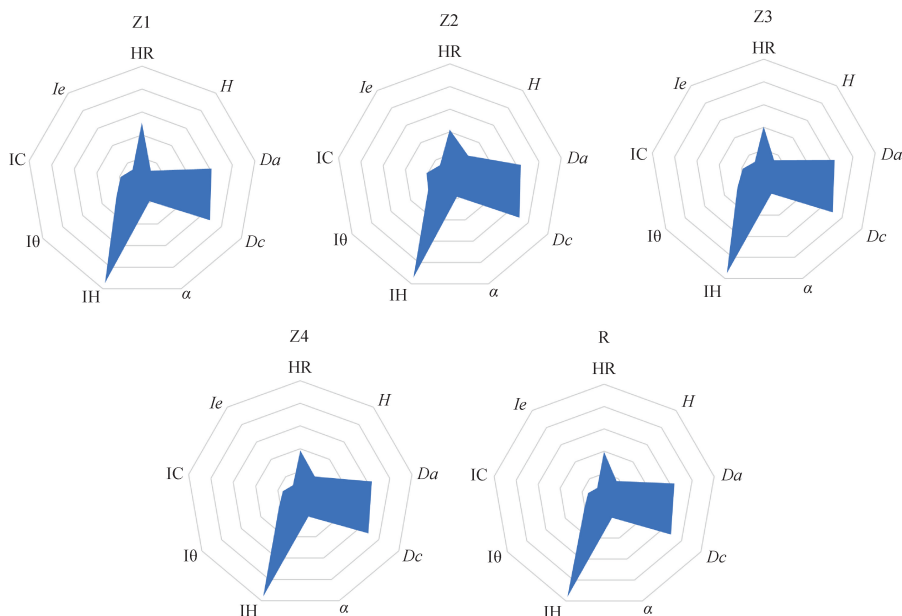


图 4 泻白颗粒物理指纹图谱

Fig. 4 Physical fingerprint of Xiebai Granules

3 讨论

本研究采用 Box-Behnken 设计-响应面法结合 BP 神经网络法优化泻白颗粒成型工艺,并用单因素试验法结合单纯形设计法考察了辅料的种类及辅料配比对泻白颗粒成型工艺的影响。经优化得到的最佳辅料配比为糊精 15%,麦芽糊精 48%,乳糖 37%;最佳工艺参数为输料转速 $95 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,压轮转速 $4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,液压压力 7 MPa。在此条件下制成的颗粒流动性好,溶化率高,颗粒质量稳定、成型率高。可为该制剂的制备及质量的一致性评价提供参考。

本品中含有苷类和糖类成分,在制粒过程中容易受到温度、湿度等因素的影响而发生水解、氧化等反应,导致有效成分的损失,进而影响颗粒的质量和疗效。如温度、湿度过高物料在空气中易吸潮,物料黏度增大,增加了制粒的难度;在制粒过程中,由于长时间运行使得制粒机滚轮间的摩擦力产生热量,物料与滚轮之间的黏附力增强,导致物料黏轮,从而影响颗粒的成型率和质量。另外,压力和转速也是影响制粒效果的因素,压力过小,制成的颗粒硬度不够,颗粒容易松散;压力过大,则可能会导致物料过度压实,颗粒过硬,色泽不均一。同时转速过快或过慢也会影响颗粒的成型率和质量。针对以上问题,本试验在制粒之前首先严格控制制备环境中的温度和湿度,防止物料吸潮,影响颗粒的成型率和质量;其次根据物料特性选择合适的辅料及辅料配比以改善物料的流动性和黏性,提高制粒的效果;最后调整制粒的工艺参数,如压力、转速等,以获得最佳制粒效果,从而提高颗粒的质量和稳定性。

在中药颗粒剂的成型工艺研究中,优化成型工艺参数需要选择合适的评价指标,所选评价指标要能够准确评估不同工艺参数下的颗粒剂质量特性,避免选择过于主观或难以量化的指标。成型率反映颗粒制备过程中的颗粒成型的稳定性和效率,成型率高意味着更高的原料利用率和更低的生产成本,同时也有助于提高颗粒的质量和稳定性;颗粒溶化率是评估颗粒质量的重要指标之一,颗粒溶化性的优劣,不仅影响颗粒有效成分的溶出和临床治疗效果,也反映生产企业的制药工艺和技术水平^[15-16];吸湿性会影响颗粒的外观、成型、稳定性等,也会严重影响到颗粒剂的质量及疗效的稳定性^[17];颗粒休止角是衡量颗粒流动性的重要指标,颗粒表面越规则,休止角越小,颗粒流动性越好。综合考虑颗粒的质量、制备工艺的特点及生产操作的可行性,选择成

型率、溶化率、吸湿率、休止角作为评价指标。

然而本研究也存在一定的局限性,响应面法结合 BP 神经网络法虽能提升模型的预测精度,但二者在数学原理和算法实现上存在差异,模型融合过程可能较为复杂,需要精细调整参数和算法设置,这对研究人员的专业素养和技术水平提出了更高的要求。因此未来在中药多指标优化制剂成型工艺研究中,应不断深化理论基础、优化试验设计、提升数据处理能力、加强跨学科合作领域及积极推进实际工作的应用,以克服当前研究的不足,推动中药制剂研究持续发展与进步。

参考文献:

- [1] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京:中国中医药出版社, 2023.
QIAN Y. Key to children's diseases[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [2] 梁雨虹. 泻白散的临床应用探讨[J]. 中国医药科学, 2013, 3(10): 95-96.
LIANG Y H. Clinical application of Xiebai Powder[J]. China Med Pharm, 2013, 3(10): 95-96.
- [3] 穆兰澄, 曹京梅, 李冀湘, 等. 中药煮散的历史沿革与现代研究概述[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(7): 74-75.
MU L C, CAO J M, LI J X, et al. Historical evolution and modern research summary of traditional Chinese medicine boiled powder [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2008, 14(7): 74-75.
- [4] 张志鹏, 张兰兰, 施文婷, 等. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法优化化湿散颗粒喷雾干燥工艺[J]. 中草药, 2023, 54(22): 7429-7435.
ZHANG Z P, ZHANG L L, SHI W T, et al. Optimization of spray drying process of Huashi Baidu Granules based on Box-Behnken design-response surface method[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(22): 7429-7435.
- [5] 左蓓磊, 王唱唱, 周宁, 等. 基于 Box-Behnken 响应面法和 BP 神经网络的补骨脂磷脂提取工艺优化研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(6): 601-606.
ZUO B L, WANG C C, ZHOU N, et al. Optimization of phospholipid extraction process in fructus psoraleae based on Box-Behnken response surface method and BP neural network[J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(6): 601-606.
- [6] 吴振起, 杨雯惠, 张天宇, 等. BP 神经网络结合 AHP 综合评价法优选甘露消毒汤提取工艺[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2662-2665.
WU Z Q, YANG W H, ZHANG T Y, et al. Extraction process optimization for Ganlu Xiaodu decoction by back propagation neural network and AHP-comprehensive scoring[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2022, 33(11): 2662-2665.
- [7] 张超, 韩丽, 杨秀梅, 等. BP 神经网络结合正交试验优化苦参方中荆芥挥发油的提取工艺[J]. 中成药, 2015, 37(1): 70-74.
ZHANG C, HAN L, YANG X M, et al. Extraction optimization for volatile oil from Schizonepetae Herba in Kushen Recipe by back propagation neural network and orthogonal design[J]. Chin Tradit Pat Med, 2015, 37(1): 70-74.
- [8] 肖皖晴, 邹纯才, 鄢海燕. Box-Behnken 响应面法结合 BP 神经网络多指标优化胡椒草蓼提取工艺[J]. 大理大学学报, 2024, 9(8): 33-40.
XIAO W Q, ZOU C C, YAN H Y. Multi-index optimization of extraction process for Hujiao-Biba by Box-Behnken response surface method combined with BP neural network[J]. J Dali Univ, 2024, 9

- (8): 33-40.
- [9] 木永祥, 邹纯才, 鄢海燕. 基于 Box-Behnken 响应面法结合 BP 神经网络多指标优化汉桃叶微丸的制备工艺[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2024, 45(7): 385-390.
MU Y X, ZOU C C, YAN H Y. Multi-index optimization of Hantaoye micro-pills based on Box-Behnken response surface method combined with BP neural network[J]. J Shandong First Med Univ Shandong Acad Med Sci, 2024, 45(7): 385-390.
- [10] 毕映燕, 李俊江, 李季文, 等. 基于质量源于设计(QbD)理念的祛寒逐风颗粒制备工艺及其物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2021, 52(19): 5891-5898.
BI Y Y, LI J J, LI J W, et al. Study on preparation technology and physical fingerprint of Quhan Zhufeng Granules based on quality by design[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(19): 5891-5898.
- [11] 吴红伟, 李东辉, 边甜甜, 等. 基于响应面法结合熵权法多指标优选黄芪药材产地加工炮制一体化工艺[J]. 中草药, 2021, 52(19): 5854-5861.
WU H W, LI D H, BIAN T T, et al. Study on integrative technology of primary processing for Astragali Radix based on response surface method combined with entropy weight method[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(19): 5854-5861.
- [12] 曹韩韩, 杜若飞, 冯怡, 等. 干法制粒技术在中药研究中的应用进展[J]. 中草药, 2013, 44(19): 2772-2776.
CAO H H, DU R F, FENG Y, et al. Application progress in dry granulation technology of Chinese materia Medica[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2013, 44(19): 2772-2776.
- [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.
ZHANG Y H, WANG Y W, SU J H, et al. Physical fingerprint of traditional Chinese medicine powders: A review[J]. J Instrum Anal, 2021, 40(1): 139-148.
- [14] 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.
ZHANG Y, XU B, SUN F, et al. Physical fingerprint for quality control of traditional Chinese medicine extract powders[J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(12): 2221-2227.
- [15] 于佳琦, 徐冰, 黄雨妍, 等. 基于在线浊度传感器的中药颗粒剂溶化性评价和分类研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 259-266.
YU J Q, XU B, HUANG Y Y, et al. Evaluation and classification of dissolution behavior and capability of Chinese medicine granules based on an inline turbidity sensor[J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(2): 259-266.
- [16] 汪盛华, 闫明, 徐芳芳, 等. 基于物料粉体学性质对 5 种制剂品种颗粒溶化性的相关性研究[J]. 中草药, 2022, 53(22): 7082-7090.
WANG S H, YAN M, XU F F, et al. Study on correlation of particle solubility of five kinds of preparation based on material powder science[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(22): 7082-7090.
- [17] 王文化, 葛少波, 张杰, 等. 中药颗粒剂的防潮措施[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(26): 174-176.
WANG W H, GE S B, ZHANG J, et al. Moisture-proof measures of traditional Chinese medicine granules[J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2015, 8(26): 174-176.

(编辑:董宇)