

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)06-0066-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.06.014



基于 AHP - CRITIC 混合加权法结合 Box - Behnken 响应面法优化桂附颗粒成型工艺*

张庆莲, 许 曾, 皮凤娟, 朱光林, 黄 娟

(四川省泸州市中医医院, 四川 泸州 646000)

摘要:目的 优选桂附颗粒的成型工艺。方法 在单因素试验基础上结合 Box - Behnken 响应面法, 以辅药比、润湿剂(乙醇)体积分数、液料比为考察因素, 以成型率、休止角、吸湿率的综合评分为评价指标, 采用层次分析法(AHP) - 基于指标相关性的权重确定方法(CRITIC)混合加权法确定评价指标权重系数, 优选最佳工艺并验证。结果 成型率、休止角、吸湿率的权重系数分别为 0.545 3, 0.293 1, 0.161 6。优选的成型工艺为干浸膏适量, 选择糊精为辅料, 采用湿法制粒, 在 80 °C 下干燥 3 h, 辅药比为 1.5:1(m/l m), 乙醇体积分数为 80%, 液料比为 20%; 乙醇体积分数和液料比对综合评分有显著影响($P < 0.05$)。按最佳工艺制备 3 批样品, 平均综合评分为 82.66 分, RSD 为 1.58%, 与预测值(84.25 分)的偏差为 1.89%。结论 优选的成型工艺合理可行, 可为桂附颗粒产业化生产及应用提供参考。

关键词: AHP - CRITIC 混合加权法; Box - Behnken 响应面法; 桂附颗粒; 成型工艺

Optimization of Forming Process of Guifu Granules Based on AHP - CRITIC Hybrid Weighting Method Combined with Box - Behnken Response Surface Methodology

ZHANG Qinglian, XU Zeng, PI Fengjuan, ZHU Guanglin, HUANG Juan
(Luzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract: Objective To optimize the forming process of Guifu Granules. **Methods** Based on single - factor experiments combined with Box - Behnken response surface methodology, the ratio of auxiliary materials to drug extract, volume fraction of wetting agent (ethanol) and liquid - to - material ratio were selected as investigation factors, and the comprehensive scores of forming rate, angle of repose and moisture absorption rate was taken as the evaluation indexes. The analytic hierarchy process (AHP) - criteria importance though intercriteria correlation (CRITIC) hybrid weighting method was adopted to determine the weight coefficients of evaluation indexes, and the optimal process was selected and verified. **Results** The weight coefficients of forming rate, angle of repose and moisture absorption rate were 0.545 3, 0.293 1 and 0.161 6, respectively. The optimized forming process was as follows: an appropriate amount of dry extract, dextrin as auxiliary material, wet granulation, drying at 80 °C for 3 h, the ratio of auxiliary materials to drug extract of 1.5:1 (m/l m), ethanol volume fraction of 80%, and liquid - to - material ratio of 20%. There was significant effects for ethanol volume fraction and liquid - to - material ratio on the comprehensive score ($P < 0.05$). Three batches of samples were prepared according to the optimal process, with an average comprehensive score of 82.66 points, RSD of 1.58%, and the deviation from the predicted value (84.25 points) was 1.89%. **Conclusion** The optimized forming process is reasonable and feasible, which can provide a reference for the industrial production and application of Guifu Granules.

Key words: AHP - CRITIC hybrid weighting method; Box - Behnken response surface methodology; Guifu Granules; forming process

桂附颗粒源于《伤寒论》中的桂枝加附子汤^[1], 由桂枝、白附片、炙甘草、白芍、大枣、生姜 6 味中药组方, 具有调和营卫、扶阳固表、复阳敛液之功效^[2], 主要用于治疗卫阳不固或营卫不和导致的多汗证。传统汤剂存在不易储存和携带、煎煮耗时等缺点^[3], 根据《中药注册分类及申报材料要求》^[4], 以汤剂形式服用的古代经典名方可制成颗粒剂。为此, 本研究中采用 AHP - CRITIC 混合加权法对评价指标赋予权重系数进行综合评分, 并

在单因素试验基础上结合 Box - Behnken 响应面法^[5-7], 筛选桂附颗粒的最佳成型工艺, 为其工业化大生产提供理论依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

FA2004 型电子天平(上海安亭电子仪器厂, 精度为 0.01 mg); GZX - GF101 - 3 - BS - II / H 型电热鼓风干燥箱(上海跃进医疗器械有限公司); DFY - 400 型摇

* 基金项目: 四川省泸州市科技计划项目[2022 - SYF - 92]。

第一作者: 张庆莲, 女, 硕士研究生, 副主任中药师, 研究方向为医院中药制剂, (电子信箱) aliancg@126.com。

摆式高速万能粉碎机(温岭市林大机械有限公司)。

1.2 试药

糊精(辽宁东源药业有限公司,批号为202401062);可溶性淀粉(天津市登峰化学试剂厂,批号为20230727);甘露醇(天津市瑞金特化学品有限公司,批号为20160504);乳糖(成都金山化学试剂有限公司,批号为20150418);乙醇(新乡市先丰医药新材料有限公司,批号为20230617)。药材饮片炙甘草(成都康美药业生产有限公司,批号为220800631);桂枝(批号为22070201)、白附片(批号为22020101)、白芍(批号为21110109)、大枣(批号为21120101)、生姜(批号为23070301),均购自四川天植中药饮片股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 样品制备

按桂附颗粒处方比例称取饮片,按前期筛选的最佳提取工艺(水煎提取2次,加10倍量水,煎煮1.5 h)^[8]提取,纯化,浓缩,真空干燥(65 °C),制备干浸膏。采用湿法制粒法,取干浸膏和辅料各适量,精密称定,粉碎,混匀,并加入适量乙醇,制软材,过14目筛挤压制粒,干燥,整粒,即得。

2.2 评价指标

成型率:根据2020年版《中国药典(四部)》通则0982中的“双筛分法”测定成型率^[9],取样品适量,称定质量,记为 m_1 ,收集通过10目筛但不能通过80目筛的颗粒,称定质量,记为 m_2 ,计算成型率。成型率(%) = $m_2 / m_1 \times 100\%$ 。

吸湿率^[10]:取干燥至恒重的样品约2 g,精密称定,置于干燥至恒重的扁形称量瓶中,摊开至厚度约为2 mm,于相对湿度为75%的干燥器(装有饱和NaCl溶液的玻璃干燥器)中放置72 h,称定质量,计算吸湿率。吸湿率(%) = (吸湿后样品质量 - 吸湿前样品质量) / 吸湿前样品质量 $\times 100\%$ 。

休止角:采用固定漏斗法^[11]测定。将3只漏斗串联固定在铁架台上,调整最下端漏斗的管口下方距离坐标纸的距离(H),将样品缓慢沿最上端漏斗的管壁倒入,直至最下端漏斗下方形成的颗粒圆锥体接触到漏斗下口为止,记录样品圆锥体底部的直径($2R$),计算休止角。休止角 = $\arctan(H/R)$ 。

2.3 权重系数

2.3.1 AHP法^[12-14]

根据颗粒剂的性质,样品成型工艺评价指标重要性从大至小依次为成型率 > 休止角 > 吸湿率。评价指标间进行两两比较,构建AHP判断矩阵(见表1)。通过数据分析平台SPSSPRO分析数据,得到的成型率、休止角、吸湿率指标权重系数分别为0.539 0,0.297 3,0.163 8,一致

表1 指标成对比较的判断矩阵

指标	成型率	休止角	吸湿率
成型率	1	3	3
休止角	1/2	1	2
吸湿率	1/3	1/2	1

性因子比例为 $0.009 < 0.10$,通过一致性检验。

2.3.2 CRITIC法^[15-16]

对于越大越好的指标(成型率)采用公式:标准化数据(%) = (实测值 - 最小值) / (最大值 - 最小值) $\times 100\%$ 。对于越小越好的指标(吸湿率、休止角)采用公式:标准化数据(%) = (最大值 - 实测值) / (最大值 - 最小值) $\times 100\%$ 。数据标准化处理后,通过数据分析平台SPSSAU分析数据,得各评价指标的权重系数。

2.3.3 AHP - CRITIC混合加权法

成型率、休止角、吸湿率的权重系数($W_{\text{成型率}}$ 、 $W_{\text{休止角}}$ 、 $W_{\text{吸湿率}}$)计算公式见公式(1)。式中, W_{AHP} 表示通过AHP法计算得到的各项权重系数, W_{CRITIC} 表示通过CRITIC法计算得到的各项权重系数。

$$W = \frac{W_{\text{AHP}} \cdot W_{\text{CRITIC}}}{\sum W_{\text{AHP}} \cdot W_{\text{CRITIC}}} \quad (1)$$

2.4 综合评分

将2.3.3项下计算得出的 $W_{\text{成型率}}$ 、 $W_{\text{休止角}}$ 、 $W_{\text{吸湿率}}$ 代入公式(2),计算综合评分。3种赋权法计算的综合评分见表2。通过SPSSAU分析数据,结果三者显著相关($P < 0.01$),但AHP法与CRITIC法权重系数无显著相关性($P = 0.241$)。从主观赋权和客观赋权2个方面考虑,AHP - CRITIC混合加权法体现的信息更全面合理。

综合评分 = 成型率标准化数据 $\times W_{\text{成型率}} \times 100$ + 休止角标准化数据 $\times W_{\text{休止角}} \times 100$ + 吸湿率标准化数据 $\times W_{\text{吸湿率}} \times 100$ 。 (2)

2.5 辅料选择^[17]

取2.1项下干浸膏适量,分别以糊精、可溶性淀粉、甘露醇、乳糖为辅料,按辅药比1.5:1(m/m),以80%乙醇为润湿剂制备软材,液料比为5%(乙醇:辅药,下同),干燥温度为60 °C,干燥时间为2 h,计算综合评分。将数据标准化处理后,通过AHP - CRITIC混合加权法得到成型率、休止角、吸湿率的权重系数分别为0.478 6,0.281 6,0.246 8。结果糊精综合评分最高,且成型率最高。详见表3。综合考虑,选择糊精为辅料。

2.6 单因素试验

取2.1项下干浸膏适量,选择糊精为辅料,采用湿法制粒。以辅药比(m/m)、润湿剂(乙醇)体积分数、液料比、干燥时间、干燥温度为考察因素,成型率、休止角、吸湿率的综合评分为评价指标,进行单因素试验。

表2 3种赋权法综合评分结果

Tab. 2 Comprehensive scoring results of three weighting methods

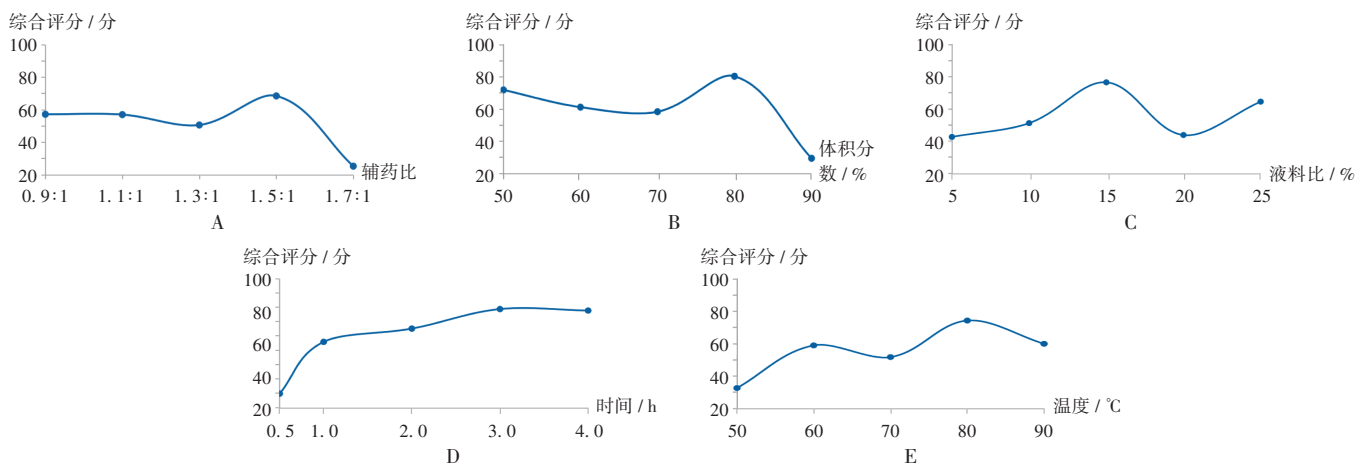
序号	AHP法	CRITIC法	AHP - CRITIC混合加权法
1	69.25	58.31	69.51
2	79.53	76.38	79.81
3	50.92	38.44	51.41
4	39.91	34.39	40.11
5	60.28	54.61	60.32
6	75.40	73.75	75.57
7	28.04	32.28	27.93
8	56.65	42.52	57.07
9	77.34	75.38	77.50
10	55.56	41.20	55.88
11	72.15	69.94	72.42
12	34.97	43.63	34.49
13	72.04	64.13	72.30
14	84.11	83.78	84.25
15	65.75	68.60	65.86
16	76.90	74.89	77.06
17	76.83	72.47	77.08

试验设计见表4。当固定其他条件,随着辅料比的升高,综合评分呈先降低后上升的趋势,辅药比为1.5:1时,

表4 单因素试验设计

Tab. 4 Design of single - factor test

因素	条件	固定条件
辅药比(m/m)	0.9:1, 1.1:1, 1.3:1, 1.5:1, 1.7:1	80%乙醇,液料比为15%,干燥温度为80℃,干燥时间为3h
湿润剂(乙醇)体积分数	50%,60%,70%,80%,90%	辅药比为1.5:1,液料比为15%,干燥温度为80℃,干燥时间为3h
液料比(乙醇:辅药)	5%,10%,15%,20%,25%	辅药比为1.5:1,80%乙醇,干燥温度为80℃,干燥时间为3h
干燥时间	0.5,1,2,3,4h	辅药比为1.5:1,80%乙醇,液料比为15%,干燥温度为80℃
干燥温度	50,60,70,80,90℃	辅药比为1.5:1,80%乙醇,液料比为15%,干燥时间为3h



A. 辅药比 B. 乙醇体积分数 C. 液料比(乙醇:辅药) D. 干燥时间 E. 干燥温度

图1 单因素试验考察结果

A. Ratio of auxiliary materials to drug extract B. Ethanol volume fraction C. Liquid - to - material ratio (ethanol:auxiliary materials)
D. Drying time E. Drying temperature

Fig. 1 Results of single - factor test investigation

表3 样品辅料类型筛选结果

Tab. 3 Screening results of sample auxiliary material types

辅料	性状	成型率 (%)	休止角 (°)	吸湿率 (%)	综合评分(分)
糊精	软材黏性适宜,易过筛,颗粒颜色均匀	92.76	26.19	15.58	76.02
可溶性淀粉	软材黏性适宜,易过筛,颗粒颜色偏浅	87.30	26.95	14.77	64.71
甘露醇	软材黏,过筛难,颗粒颜色较深	77.30	27.76	13.93	39.37
乳糖	软材黏,细粉多,颗粒颜色不均	87.51	29.51	13.92	56.29

综合评分最高(见图1 A),综合考虑选择辅药比为1.3:1, 1.5:1, 1.7:1进行考察;随着乙醇体积分数的升高,综合评分呈先降低后上升再降低的趋势,乙醇体积分数为80%时,综合评分最高(见图1 B),综合考虑选择乙醇体积分数为70%,80%,90%进行考察;随着液料比的升高,综合评分呈先升高后降低再升高的趋势(见图1 C),液料比为15%时,综合评分最高,综合考虑选择液料比为10%,15%,20%进行考察;当干燥时间由0.5 h升至3 h时,综合评分逐渐升高,之后趋于稳定(见图1 D);随着干燥温度的升高,综合评分呈波动上升趋势,且干燥温度为80℃时,综合评分最高(见图1 E)。

2.7 BOX - Behnken 响应面法优选成型工艺

2.7.1 试验设计及结果

在单因素试验的基础上,选择辅药比(因素A)、乙

醇体积分数(因素B)、液料比(因素C)作为考察因素,每个因素设计3个水平。详见表5。以综合评分为评价指标,采用Box - Behnken设计进行优选。采用AHP - CRITIC法确定各指标权重系数,计算成型率、休止角、吸湿率的综合评分作为评价指标,计算成型率、休止角、吸湿率的AHP - CRITIC混合加权法权重系数分别为0.5453,0.2931,0.1616,并进一步计算综合评分。试验设计及结果见表6。

表5 Box - Behnken设计 - 响应面法因素与水平

Tab. 5 Factors and levels of Box - Behnken design - response surface methodology

水平	因素A	因素B	因素C
-1	1.3:1	70	10
0	1.5:1	80	15
1	1.7:1	90	20

表6 响应面试验设计与结果

Tab. 6 Design and results of response surface test

序号	因素A	因素B	因素C	成型率(%)	休止角(°)	吸湿率(%)	综合评分(分)
1	-1	0	1	95.92	27.07	18.74	69.51
2	0	-1	1	98.40	28.18	18.07	79.81
3	-1	-1	0	95.39	29.89	18.75	51.41
4	-1	1	0	88.65	28.89	18.75	40.11
5	0	1	1	90.52	26.24	18.76	60.32
6	0	0	0	95.72	27.50	18.16	75.57
7	1	1	0	81.31	28.18	18.60	27.93
8	1	-1	0	95.61	28.65	18.89	57.07
9	0	0	0	96.03	27.28	18.17	77.50
10	-1	0	-1	93.92	27.72	19.04	55.88
11	0	-1	-1	96.71	28.65	18.09	72.42
12	0	1	-1	77.01	24.91	18.71	34.49
13	1	0	1	96.53	27.50	18.50	72.30
14	0	0	0	97.21	27.07	18.01	84.25
15	1	0	-1	92.68	28.18	18.03	65.86
16	0	0	0	95.92	27.28	18.18	77.06
17	0	0	0	97.25	27.72	18.23	77.08

2.7.2 响应面回归分析及响应面分析

采用Design - Expert 10.0软件对试验结果进行二次模型拟合,得回归方程 $Y = 78.29 + 0.78A - 12.23B + 6.66C - 4.46AB - 1.80AC + 4.61BC - 15.02A^2 - 19.14B^2 + 2.61C^2$ ($R^2 = 0.9666$),模型拟合度良好。经方差分析(见表7),回归方程满足精度检验项,模型 $F = 22.53$, $P = 0.0002$;失拟项 $F = 2.99$, $P = 0.1591 > 0.05$,表明回归方程符合成型工艺实际操作情况,未知干扰因素小,因此可用于成型工艺参数的预测。回归模型中B、C、 A^2 、 B^2 对成型工艺均有显著影响($P < 0.05$)。AB、AC、BC无显著影响 $P > 0.05$,表明A与B之间,B与

C之间、A与C之间交互作用不显著($P > 0.05$)。各因素响应面的交互作用见图2。结果显示,各因素的影响程度依次为因素B > 因素C > 因素A,乙醇体积分数和液料比对综合评分有显著影响($P < 0.05$),各因素对综合评分影响的交互作用响应曲面图均存在评分最高点,优选出的最佳成型工艺为辅药比为1.51:1,乙醇体积分数82.47%,液料比19.93%。结合生产实践和试验的可操作性,调整成型工艺参数为辅药比为1.5:1,乙醇体积分数80%,液料比20%。预测成型率为97.29%,休止角为26.42°,吸湿率为18.26%,综合评分为84.25分。

表7 方差分析结果

Tab. 7 Results of the variance analysis

来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	484.90	9	4364.1	22.53	0.0002
A	4.88	1	4.88	0.23	0.6484
B	1197.07	1	1197.07	55.61	0.0001
C	354.98	1	354.98	16.49	0.0048
AB	79.57	1	79.57	3.70	0.0960
AC	12.92	1	12.92	0.60	0.4638
BC	85.01	1	85.01	3.95	0.0873
A^2	949.55	1	949.55	44.11	0.0003
B^2	1543.25	1	1543.25	71.69	<0.0001
C^2	28.74	1	28.74	1.34	0.2858
残差	21.53	7	150.69		
失拟项	34.72	3	104.17	2.99	0.1591
纯误差	11.63	4	46.52		
总和		16	4514.79		

2.8 工艺验证

按2.7项下确定的最佳工艺制备3批样品,结果各评价指标 $RSD < 3%$,测平均成型率为98.17%,休止角为26.31°,吸湿率为18.55%,综合评分为82.66分,与预测值综合评分(84.25分)的偏差为1.89%,说明成型工艺合理可行。详见表8。

3 讨论

湿法制粒为颗粒剂常用的制粒方法,所制颗粒外形美观、流动性较好、耐磨性较强。中药浸膏粉制成颗粒剂的过程中,应选择适宜辅料混合制粒,以降低浸膏粉的吸湿力,提高颗粒的稳定性,因此,筛选合适辅料,是颗粒成型的重要环节^[18]。此外,辅药比是影响颗粒成型的关键因素,乙醇体积分数和液料比是影响颗粒均一性的重要因素,干燥时间和干燥温度会影响颗粒含水量,因此,本研究中首先采用单因素试验对上述因素进行初步筛选。相比正交试验法,响应面法可连续对各试验水平进行分析,试验结果精度、真实性和直观性更强^[19-20]。由于单因素试验和Box - Behnken响应面法

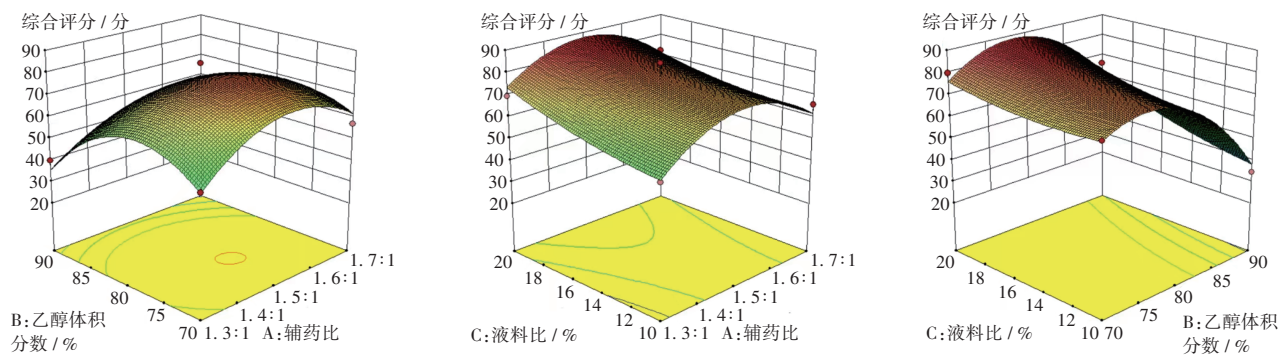


图2 各因素交互作用的响应曲面图

Fig. 2 Response surface diagrams of interaction effects among different factors

表8 验证试验结果

Tab. 8 Results of verification test

序号	评价指标			综合评分(分)
	成型率(%)	休止角(°)	吸湿率(%)	
1	98.34	26.04	18.76	81.43
2	98.06	26.65	18.32	84.03
3	98.12	26.24	18.58	82.52
\bar{x}	98.17	26.31	18.55	82.66
RSD(%)	0.15	1.18	1.19	1.58

设计中均将成型率、休止角、吸湿率作为评价指标,多个评价指标需将数据进行综合评分处理才能筛选出最佳条件,故需对各个指标进行赋权处理。

权重系数的测定直接关系到分析结果的合理性和科学性,常见的赋权方法有主观赋权法和客观赋权法两种,前者较简单,但人为因素干扰太强;后者又过于依赖样本,如单独采用这2种方法均存在信息损失的问题,因此,采用组合赋权法能尽可能接近实际结果。本研究选择AHP-CRITIC混合加权法赋予权重系数结合了这2种赋权方法的优点,可体现出客观数据信息,较单一赋权法更能区分样本数据^[21],使成型工艺的优化中权重系数的确定更合理。

单因素试验中对辅药比、乙醇体积分数、液料比、干燥温度和干燥时间进行了考察,确定辅料为糊精,干燥时间为3 h,干燥温度为80 °C。试验过程中发现浸膏吸湿性过强,不易粉碎,因此在粉碎中加入辅料糊精共同粉碎。根据单因素试验结果,进一步采用Box-Behnken响应面试验设计优化了辅药比、乙醇体积分数、液料比。结果显示,最佳成型工艺为辅药比1.5:1,乙醇体积分数80%,液料比20%。由于组方中含大枣、甘草,甜度适宜,无需再添加矫味剂,口感易于接受。

综上所述,本研究中建立的桂附颗粒成型工艺科学合理,可用于该制剂的规模化生产,同时也为其他经典名方的颗粒剂开发提供了参考。

参考文献

[1] 李君依,王诗卉. 桂枝加附子汤方证分析及临床运用举隅[J].

中国民间疗法,2019,27(20):40-41.

- [2] 刘雪梅,唐 荣. 浅析桂枝加附子汤治疗多汗症[J]. 中医临床研究,2024,16(6):132-134.
- [3] 刘 杨,顾晋亿,沈小宽,等. 黄芪桂枝五物汤复方颗粒成型工艺优化[J]. 中成药,2024,46(2):569-573.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药注册分类及申报资料要求》的通告[A/OL]. (2020-09-28)[2024-10-20]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqgtg/20200928164311143.html>.
- [5] 刘雅琴,李 睿,石 倩,等. 混合加权法结合正交试验优化谢氏四妙宣痹颗粒制备工艺[J]. 中药与临床,2023,14(4):21-27.
- [6] 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.
- [7] 郑文丽,魏艳婷,李李佳,等. Box-Behnken响应面法结合信息熵法优化葛根汤提取工艺[J]. 中国药业,2023,32(11):57-62.
- [8] 皮凤娟,张庆莲,许 曾,等. 桂附颗粒提取工艺研究[J]. 中国民族民间医药,2024,33(16):22-25.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:145.
- [10] 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.
- [11] 叶晨雨,周丽玲,姜 德,等. 苏葶宣肺颗粒的制备工艺及初步药效研究[J]. 中南药学,2024,22(3):612-618.
- [12] 叶 欣,赵 燕,牛 童,等. 基于多指标权重综合评分和正交试验的调经养巢膏提取工艺优选[J]. 中国药业,2025,34(3):32-37.
- [13] 谢谭芳,程 哲,覃春捷. 层次分析-熵权法结合星点设计-响应面法优选艾纳香配方颗粒成型工艺[J]. 中国药业,2023,32(13):50-55.
- [14] 艾尼玩尔·买提库尔班,马桂芝,滕 亮. 基于Box-Behnken响应面法与BP神经网络优化雪莲药渣化学成分提取工艺[J]. 中南药学,2024,22(4):923-929.
- [15] 李 爽,毛 艳,程江南,等. 基于AHP-CRITIC混合加权法优化芪红浓缩丸成型工艺研究[J]. 中南药学,2025,23(6):1672-1677.
- [16] 权起元,陈 飞,王本欢,等. 益气活血通便颗粒成型工艺