

[科研报道]

退热止痛颗粒成型工艺优化

李丹^{1,2}, 徐静³, 许松^{1,2,4}, 崔利利^{1,4}, 杨丽⁵, 孔誉熹¹, 闫卓¹, 李佳莉¹, 陈凌云^{1,4,6}, 柯瑾^{1,2,4,6*}

(1. 云南中医药大学中药学院, 云南昆明 650500; 2. 云南中医药大学, 云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南昆明 650500; 3. 昆明市中医医院, 云南昆明 650500; 4. 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室, 云南昆明 650500; 5. 云南拨云堂药业有限公司, 云南楚雄 532301; 6. 云南省中医医院, 云南昆明 650021)

摘要: 目的 优化退热止痛颗粒成型工艺。方法 基于质量源于设计 (QbD) 理念, 在单因素试验基础上, 以成型率、溶化率、吸湿率、休止角为评价指标, Plackett-Burman 设计确定关键工艺参数 (CPPs), G1-熵权法结合 Box-Behnken 响应面法建立 CPPs、关键质量属性 (CQAs) 数学模型, 建立设计空间和物理指纹图谱, 测定临界相对湿度。结果 最佳设计空间为辅料 (糊精、麦芽糖) 比例 2.7:1~2.9:1, 乙醇体积分数 82.5%~84.5%, 乙醇用量 16%~17.5%。10 批样品物理指纹图谱相似度均高于 0.99, 临界相对湿度约为 73%。结论 该方法稳定可控, 可用于退热止痛颗粒的工业化生产。

关键词: 退热止痛颗粒; 成型工艺; 质量源于设计 (QbD); Plackett-Burman 设计; G1-熵权法; Box-Behnken 响应面法

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1638-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.030

退热止痛方是圣爱中医馆的临床经验方, 主要由粉葛、枳实、大黄等中药组成, 具有解表退热、和胃清肠功效, 用于治疗因外感、积食引起的发热。传统中药汤剂煎煮繁琐, 耗时费力, 服用量大, 不易保存和携带, 而颗粒剂无需煎煮, 服用方便, 具有体积小、起效快、安全卫生、易保存、适合工业化生产的特点, 更适合现代中医药发展^[1]。因此, 课题组前期将退热止痛方制成颗粒剂。

颗粒剂流动性、溶化性、吸湿性等属性是其生产、运输、储存及最终质量的关键参数, 而质量源于设计 (QbD) 理念目前被广泛用于工艺研发控制中, 从原料药性质和工艺属性参数着手, 将药物的处方设计开发、工艺参数优化、过程质量控制及质量监管相结合, 从而提高其质量^[2-3]。本实验以 QbD 理念为指导, 在单因素试验、Plackett-Burman 设计基础上采用 G1-熵权法结合 Box-Behnken 响应面法优化退热止痛颗粒成型工艺, 并建立该制剂设计空间和物理指纹图谱, 测定临界相对湿度, 以期为其工艺研究及质量一致性评价提供参考^[4-5]。

1 材料

1.1 仪器 BCE224-1CCN 电子天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; HGZF-11/H-101-3 电热鼓风干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司); DK-98-II A 电热恒温水浴锅 (天津市泰斯特仪器有限公司); HSC-3020L 高速冷冻离心机 (宁波新芝生物科技股份有限公司)。

1.2 饮片 粉葛 (批号 20230522)、桂枝 (批号 2307151)、枳实 (批号 2308113)、大黄 (批号 2309171) 均由圣爱中医馆提供, 经云南中医药大学杨竹雅教授鉴定为正品, 符合 2020 年版《中国药典》要求。

2 方法与结果

2.1 颗粒制备 按处方量称取饮片, 加 12 倍量水煎煮 2 次, 每次 2 h, 过滤, 合并煎液, 浓缩至相对密度为 1.30±0.20 (60℃) 的稠膏, 在 60℃ 下干燥, 打粉, 加入辅料, 以乙醇为润湿剂制粒, 干燥, 整粒, 即得, 同法制备 10 批样品 (编号 G1~G10)。

收稿日期: 2025-08-25

基金项目: 云南省科技厅社会发展专项-重点研发计划项目 (202303AC100025); 云南省科技厅基础研究计划面上项目 (202501AT070337); 云南省傣药与彝医药重点实验室开放课题 (2024SS24080); 2025 年云南省第六批中医药师带徒工作项目 (2025)

作者简介: 李丹 (1999—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药药剂

* 通信作者: 柯瑾 (1980—), 女, 硕士, 副教授, 研究方向为中药药剂

2.2 指标检测

2.2.1 成型率 称定总颗粒质量 (M) 和能通过1号筛但不能通过5号筛的颗粒 (即合格颗粒) 质量 (m), 公式为成型率 = $(m/M) \times 100\%$ 。

2.2.2 溶化率 参照文献 [6] 报道, 精密称取“2.2.1”项下合格颗粒 2.5 g, 置于离心管中, 加入 50 mL 热水搅拌并振摇 5 min, 3 000 r/min 离心 10 min, 弃去上清液, 水浴蒸干, 离心, 在 80 °C 下将残渣烘干至恒重, 精密称定质量, 公式为溶化率 = $[(\text{颗粒总质量} - \text{残渣质量}) / \text{颗粒总质量}] \times 100\%$ 。

2.2.3 休止角 参照文献 [7] 报道, 串联 3 个漏斗并固定在水平坐标纸上, 设定高度为 1 cm (H), 当样品尖端接触漏斗口时测量圆锥底部半径 (R), 公式为休止角 = $\arctan (H/R)$ 。

2.2.4 吸湿率 参照文献 [8] 报道, 将饱和 NaCl 溶液置于干燥器中, 在 25 °C 下饱和 48 h, 精密称定颗粒质量 (M), 置于扁称量瓶 (质量 m_1) 中, 打开瓶盖, 放入底部盛有饱和 NaCl 溶液的玻璃干燥器中 (相对湿度 75%), 48 h 后称定质量 (m_2), 公式为吸湿率 = $[(m_2 - m_1) / M] \times 100\%$ 。

2.2.5 松密度 参照文献 [8] 报道, 在 25 mL 量筒中缓慢加入“2.2.1”项下合格颗粒约 5 g, 记录体积, 公式为松密度 = 合格颗粒质量 / 合格颗粒体积。

2.2.6 振实密度 参照文献 [8] 报道, 在 25 mL 量筒中缓慢加入“2.2.1”项下合格颗粒约 5 g, 上下振荡至体积不再减少, 记录体积, 公式为振实密度 = 合格颗粒质量 / 合格颗粒体积。

2.2.7 豪斯纳比 参照文献 [8] 报道, 公式为豪斯纳比 = 振实密度 / 松密度。

2.2.8 水分 精密称取颗粒 2 g, 置于恒重称量瓶中, 放入 105 °C 烘箱中干燥 5 h, 公式为水分 = $[(\text{颗粒湿重} - \text{颗粒干重}) / \text{颗粒干重}] \times 100\%$ 。

2.2.9 相对均齐度指数 参照文献 [9] 报道, 将颗粒依次通过 2~4、7~9 号筛, 振荡 5 min, 分别记录每个筛网留下的颗粒质量, 取平均孔径 850、355、250、125、88、75 μm 筛网截留者, 公式为相对均齐度指数 = $F_m / [100 + (d_m - d_{m-1}) \times F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m) \times F_{m+1} + (d_m - d_{m-2}) \times F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m) \times F_{m+2} + \dots + (d_{m+n} - d_m) \times F_{m+n}]$, 其中 F_m 为中间粒径范围粉末质量占比, F_{m+1} 为中间粒径范围上一层粉末质量占比, F_{m-1} 为中间粒径范围下一层粉末质量占比, n 为粒径范围数, d_m 为

中间粒径范围粉末平均粒径, d_{m+1} 为中间粒径范围上一层粉末平均粒径, d_{m-1} 为中间粒径范围下一层粉末平均粒径。

2.3 单因素试验

2.3.1 辅料比例 根据临床服用要求及出膏率, 固定药辅比约 1.0 : 1.5。课题组前期对微晶纤维素、糊精、麦芽糊精进行筛选, 发现糊精与麦芽糊精按一定比例混合时成型率较高。在此基础上, 本实验将糊精与麦芽糊精分别按比例 1.5 : 1、2 : 1、2.5 : 1、3 : 1、3.5 : 1 混合, 以 85% 乙醇 (用量 10%) 为润湿剂制软材, 固定干燥温度 80 °C, 干燥时间 1.5 h, 发现两者比例为 3 : 1 时成型率达 91%, 故选择 2.5 : 1、3.5 : 1 作为 Plackett-Burman 设计水平, 见图 1A。

2.3.2 乙醇体积分数 选择糊精-麦芽糊精 (3 : 1) 作为辅料, 乙醇作为润湿剂, 固定乙醇用量 10%, 干燥温度 80 °C, 干燥时间 1.5 h, 发现随着乙醇体积分数增加成型率升高, 前者为 85% 时后者达 90%, 故选择 80%、90% 作为 Plackett-Burman 设计水平, 见图 1B。

2.3.3 乙醇用量 选择糊精-麦芽糊精 (3 : 1) 作为辅料, 85% 乙醇作为润湿剂, 固定干燥温度 80 °C, 干燥时间 1.5 h, 发现随着乙醇用量增加成型率先升后降, 前者为 15% 时后者达 94%, 故选择 10%、20% 作为 Plackett-Burman 设计水平, 见图 1C。

2.3.4 干燥温度 选择糊精-麦芽糊精 (3 : 1) 作为辅料, 85% 乙醇作为润湿剂, 固定乙醇用量 15%, 干燥时间 1.5 h, 发现在不同干燥温度下水分均小于 8.0%, 符合 2020 年版《中国药典》四部通则颗粒剂项下水分要求, 并且高于 70 °C 时成型率达 90% 以上, 故选择 65、75 °C 作为 Plackett-Burman 设计水平, 见图 1D~1E。

2.3.5 干燥时间 选择糊精+麦芽糊精 (3 : 1) 作为辅料, 85% 乙醇作为润湿剂, 固定乙醇用量 15%, 干燥温度 70 °C, 发现在不同干燥时间下水分均小于 8.0%, 符合 2020 年版《中国药典》四部通则颗粒剂项下水分要求, 并且为 1 h 时成型率达 90% 以上, 故选择 0.5、1.5 h 作为 Plackett-Burman 设计水平, 见图 1F~1G。

2.4 Plackett-Burman 设计 以成型率 (Y_1)、溶化率 (Y_2)、吸湿率 (Y_3)、休止角 (Y_4) 4 个关键质量属性 (CQAs) 为评价指标, 采用 Plackett-Burman 设计^[10]对辅料比例 (A)、乙醇

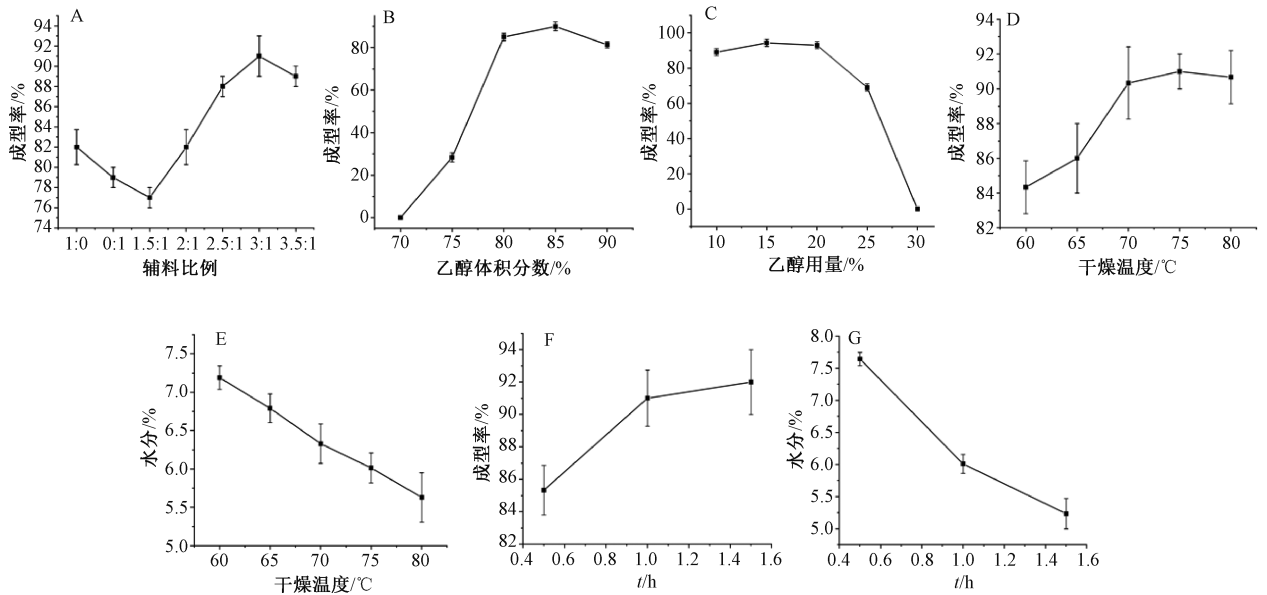


图1 单因素试验结果 (n=3)

体积分数 (B)、乙醇用量 (C)、干燥温度 (D)、干燥时间 (E) 5 个关键工艺参数 (CPPs) 进行考察, 设计 12 组试验, 因素水平见表 1, 结果见表 2。

表1 Plackett-Burman 设计因素水平

水平	因素				
	A 辅料比例	B 乙醇体积分数/%	C 乙醇用量/%	D 干燥温度/°C	E 干燥时间/h
-1	2.5 : 1	80	10	65	0.5
1	3.5 : 1	90	20	75	1.5

表2 Plackett-Burman 设计结果

试验号	A	B	C	D	E	Y ₁ 成型率/%	Y ₂ 溶化率/%	Y ₃ 吸湿率/%	Y ₄ 休止角/(°)
1	-1	-1	-1	1	1	90.07	93.18	10.77	20.26
2	-1	-1	1	1	1	93.15	91.21	9.22	23.26
3	1	1	-1	1	1	80.51	92.34	6.95	21.80
4	1	1	1	-1	1	85.15	95.22	8.52	21.17
5	1	-1	-1	-1	1	89.23	93.58	8.22	26.57
6	1	-1	1	1	-1	90.67	93.82	7.49	21.80
7	-1	1	-1	1	-1	87.06	91.23	10.04	19.80
8	1	1	1	1	-1	77.12	92.18	7.63	21.17
9	1	-1	1	-1	-1	89.42	94.57	7.92	21.80
10	-1	1	1	-1	1	86.97	93.37	10.63	23.75
11	-1	1	-1	-1	-1	87.86	91.22	9.66	22.78
12	-1	-1	-1	-1	-1	89.03	92.53	11.04	21.95

通过 Minitab 软件对表 2 数据进行回归, 得方程分别为 $Y_1 = 156.2 - 3.67A - 0.615B + 0.310C - 0.151D + 0.065E$ 、 $Y_2 = 99.33 + 1.495A - 0.0555B + 0.0732C + 0.1088D + 0.0558E$ 、 $Y_3 = 22.92 - 2.438A - 0.0206B - 0.0076C - 0.0649D + 0.0089E$ 、 $Y_4 = 39.5 + 0.42A - 0.086B - 0.049C - 0.166D + 0.125E$, 方差分析见表 3。由此可知, 因素 A、B、C 有显著影响 ($P < 0.05$), 故选择三者作为 CPPs, 并且固定干燥温度 70 °C, 干燥时间 1 h。

2.5 指标赋权

2.5.1 G1 法 G1 法是一种计算快捷、无需一致性检验的主观赋权法^[11-12]。参照文献 [13] 报道, 各指标优先顺序为 $Y_1 > Y_2 > Y_3 > Y_4$, 确定相邻指标权重评价标度 $r_2 (Y_1, Y_2) = 1.4$, $r_3 (Y_2, Y_3) = 1.2$, $r_4 (Y_3, Y_4) = 1.1$, 具体见表 4^[13], 根据公式 (1) 计算各指标主观权重系数 W_k , 其中 $k = n, n-1, \dots, 1$ (n 为评价指标数), r_i 为相邻指标权重评价标度, i 为 2 个相邻指标中重要程度较低的顺序 ($i = 2, 3, \dots, n$)。

表3 Plackett-Burman 设计方差分析结果

因素	成型率		溶化率		吸湿率		休止角	
	系数	P 值	系数	P 值	系数	P 值	系数	P 值
常量	156.2	0	99.33	0	22.92	0.002	39.5	0.018
A	-3.67	0.026	1.495	0.035	-2.438	0.001	0.42	0.696
B	-0.615	0.003	-0.055 5	0.353	-0.020 6	0.607	-0.086	0.431
C	0.31	0.048	0.073 2	0.233	-0.007 6	0.849	-0.049	0.647
D	-0.151	0.272	-0.108 8	0.096	-0.064 9	0.139	-0.166	0.156
E	0.065	0.621	0.055 8	0.351	0.008 9	0.823	0.125	0.266

表4 各指标相对重要程度

r_k	含义
1	指标 Y_{i-1} 与指标 Y_i 具有同样重要性
1.2	指标 Y_{i-1} 比指标 Y_i 稍微重要
1.4	指标 Y_{i-1} 比指标 Y_i 明显重要
1.6	指标 Y_{i-1} 比指标 Y_i 强烈重要
1.8	指标 Y_{i-1} 比指标 Y_i 极端重要
1.1、1.3、1.5、1.7	表示重要性介于相邻两者之间

表5 组合权重计算结果

评价指标	W_k	W_j	W
成型率	0.35	0.24	0.33
溶化率	0.25	0.27	0.27
吸湿率	0.21	0.22	0.18
休止角	0.19	0.28	0.21

$$W_k = (1 + \sum_{k=2}^n \prod_{i=k}^n r_i)^{-1} \quad (1)$$

2.5.2 熵权法 熵权法^[14]通过熵值来判断某个指标的离散程度，熵值越小，指标离散程度越大，对综合评价的影响也越大。对正向指标 Y_1 、 Y_2 和负向指标 Y_3 、 Y_4 分别根据公式 (2)、(3) 进行标准化处理，其中 a_j 为第 j 项指标值， $\min(a_j)$ 为第 j 项指标最小值， $\max(a_j)$ 为第 j 项指标最大值。再根据公式 (4)、(5) 分别计算第 j 项指标下第 i 个项目的比重 P_{ij} 、信息熵 H_j ，其中 n 为评价指标数，为解决 $0 * \ln 0$ 无定义的情况，需要比重 $P_{ij} +$ 正则化量 α ($\alpha = 0.000 01$)，因此 $0 < P_{ij} < 1$ ，最后根据公式 (6) 计算客观权重 W_j ，其中 $0 < H_j \leq \ln n$ 。

$$b_{ij} = \frac{a_{ij} - \min(a_j)}{\max(a_j) - \min(a_j)} \quad (2)$$

$$b_{ij} = \frac{\max(a_j) - a_{ij}}{\max(a_j) - \min(a_j)} \quad (3)$$

$$P_{ij} = b_{ij} / \sum_{k=1}^n b_{kj} \quad (4)$$

$$H_j = - \sum_{i=1}^n P_{ij} \ln P_{ij} \quad (5)$$

$$W_j = \frac{\ln n - H_j}{\sum_{j=1}^m (\ln n - H_j)} = \frac{1 - H_j / \ln n}{\sum_{j=1}^m (1 - H_j / \ln n)} \quad (6)$$

2.5.3 G1-熵权法 按“2.5.1”项下方法计算 W_k ，“2.5.2”项下方法计算 W_j ，根据公式 (7) 计算综合权重系数 W ，结果见表5。

$$W = \frac{W_k W_j}{\sum_{i=1}^m W_k W_j} \quad (7)$$

2.5.4 综合评分 根据公式 (8) 计算综合评分 S ，其中 y_j 代表第 j 个评价指标 $y_{j\max}$ 代表该指标的最大值。

$$S = \sum_{j=1}^n \left(\frac{100 \times W \times y_j}{y_{j\max}} \right) \quad (8)$$

2.6 Box-Behnken 响应面法 在 Plackett-Burman 设计基础上，以辅料比例 (A)、乙醇体积分数 (B)、乙醇用量 (C) 3 个 CPPs 为自变量，成型率 (Y_1)、溶化率 (Y_2)、吸湿率 (Y_3)、休止角 (Y_4) 4 个 CQAs 为因变量，采用 Design-Expert 13 软件进行设计，因素水平见表6，结果见表7。

表6 Box-Behnken 响应面法因素水平

水平	因素		
	A 辅料比例	B 乙醇体积分数/%	C 乙醇用量/%
-1	2.5 : 1	80	10
0	3 : 1	85	15
1	3.5 : 1	90	20

对表7数据进行多元线性回归拟合，得方程为 $S = -609.304 5 + 67.009A + 14.147 3B + 2.016 2C - 0.179AB - 0.283AC + 0.007 3BC - 8.309A^2 - 0.082 09B^2 - 0.054 090C^2$ ，方差分析见表8。由此可知，模型 $P < 0.01$ ，具有高度显著性；失拟项 $P > 0.05$ ，表明模型可靠；决定系数 $R^2 = 0.964 1$ ，调整决定系数 $R^2 = 0.917 9$ ，表明模型拟合度良好，并且可解释约 92% 响应值的变化。响应面分析见图2。

2.7 设计空间建立 根据“2.6”项下结果，设定综合评分 ≥ 95 分作为优化目标，在各评价指标参数空间内搜索满足目标的空间子集，构成设计空间^[15-16]。由于设计空间边界具有不确定性，故加入 $\alpha = 0.05$ 的置信区间，以 Overlay Plot 图展示，

表7 Box-Behnken 响应面法设计与结果

试验号	A	B	C	Y ₁ 成型率/%	Y ₂ 溶化率/%	Y ₃ 吸湿率/%	Y ₄ 休止角/(°)	S 综合评分/分
1	-1	-1	0	92.76	93.26	10.03	19.82	93.55
2	1	-1	0	90.17	92.97	8.02	22.19	91.26
3	-1	1	0	87.02	90.22	10.24	20.96	92.10
4	1	1	0	85.56	92.02	7.18	22.26	88.02
5	-1	0	-1	91.34	93.56	9.52	18.57	91.16
6	1	0	-1	90.18	92.42	7.20	23.82	91.15
7	-1	0	1	92.22	91.62	10.53	20.24	94.13
8	1	0	1	90.87	91.10	7.82	22.94	91.29
9	0	-1	-1	93.12	93.25	9.84	18.82	92.45
10	0	1	-1	89.05	92.13	8.57	20.12	89.72
11	0	-1	1	95.13	90.35	10.01	20.19	93.83
12	0	1	1	91.32	91.67	9.05	20.82	91.83
13	0	0	0	96.85	93.63	8.64	23.52	95.99
14	0	0	0	95.54	92.21	8.71	22.69	94.51
15	0	0	0	97.02	94.78	8.14	23.26	95.28
16	0	0	0	97.34	94.17	8.29	22.97	95.21
17	0	0	0	94.72	93.67	9.92	21.68	95.82

表8 Box-Behnken 响应面法方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	65.16	9	8.73	20.88	0.000 3
A	3.38	1	10.63	25.41	0.001 5
B	7.03	1	11.09	26.53	0.001 3
C	2.74	1	5.44	13.02	0.008 6
AB	1.56	1	0.801	1.92	0.208 8
AC	6.25	1	2	4.79	0.064 8
BC	0.09	1	0.133 2	0.318 6	0.590 1
A ²	10.37	1	18.17	43.45	0.000 3
B ²	20.92	1	17.73	42.41	0.000 3
C ²	8.42	1	7.7	18.41	0.003 6
残差	9.75	7	0.418 1	—	—
失拟项	8.01	3	0.522 4	1.54	0.335 2
纯误差	1.74	4	0.34	—	—
总离差	74.91	16	—	—	—

结果见图3。考虑到实际生产情况，非矩形设计空间不便于操作，故选择红色矩形窗口的截出区域，最终确定最优设计空间为辅料（糊精、麦芽糖）比例 2.7 : 1 ~ 2.9 : 1，乙醇体积分数 82.5% ~ 84.5%，乙醇用量 16% ~ 17.5%。

2.8 验证试验 采用 Minitab Workspace 软件中的蒙特卡洛法^[16-17]，定义输入参数范围分别为辅料比例 2.7 : 1 ~ 2.9 : 1，乙醇体积分数 82.5% ~ 84.5%，乙醇用量 16% ~ 17.5%，传输方程为 Box-Behnken 所拟合的各因子（实际水平）方程，综合评分下限为 95 分，迭代次数 50 000 次，结果以过程能力指数（Cpk）评估^[18]，Cpk > 1.33 表明过程状态理想，缺点较少。结果，Cpk 为 1.98，表明设计空间内工艺参数的制程能力良好。

2.9 物理指纹图谱建立

2.9.1 物理指标选择 选择均一性、堆积性、流

动性、稳定性作为一级物理指标，相对均齐度指数、松密度、振实密度、水分、吸湿率、豪斯纳比、休止角作为二级物理指标，并参照徐玉玲等^[19]报道进行标准化转换，结果见表9。

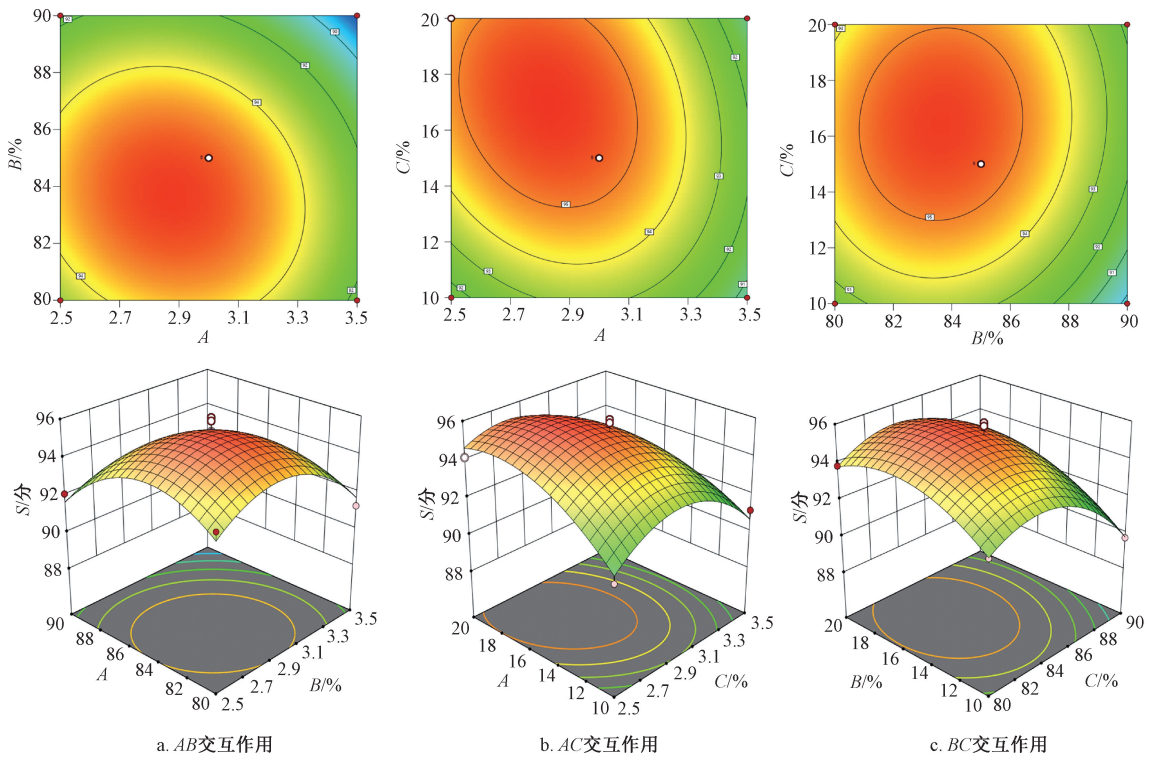
2.9.2 图谱生成及相似度分析 以二级物理指标为参数绘制雷达图，其平均值为对照（R），见图4。再通过 SPSS 27.0 软件进行皮尔逊相关分析，测定相似度，结果均大于 0.99，表明不同批次样品具有良好的稳定性和一致性^[20]。

2.10 临界相对湿度测定 取本品约 2 g，置于恒重称量瓶中，精密称定质量，打开瓶盖，放入 25 °C 静置 48 h、底部盛有过饱和盐溶液和硫酸的玻璃干燥器上部，48 h 后取出，称定质量，计算吸湿率，绘制吸湿曲线，测定临界相对湿度，结果见图5。由此可知，临界相对湿度约为 73%，故需将制剂储存环境相对湿度控制在 73% 以下，以期保障其质量稳定。

3 讨论

在制粒过程中，原料物理性质和制粒工艺参数是影响制剂质量的主要因素。因此，本实验采用质量源于设计（QbD）理念，以退热止痛颗粒成型率、吸湿率、溶化率和休止角为关键质量属性（CQAs），Plackett-Burman 设计筛选关键工艺参数（CPPs），结合 Box-Behnken 响应面法优化辅料比例、乙醇体积分数和乙醇用量。

QbD 理念的核心在于设计空间的建立，后者是基于风险思维确定 CPPs 的可接受范围，可根据生产设备、药材质量及环境条件对工艺参数进行灵活调节，从而保证过程质量稳定性，为制剂生产

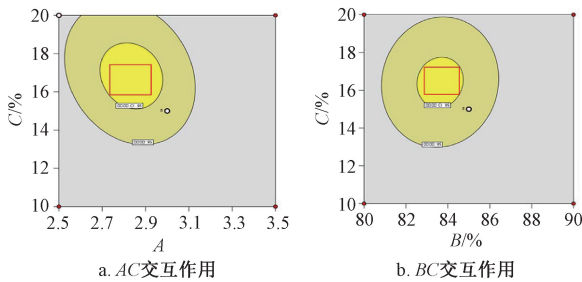


注：A、B、C、S分别为辅料比例、乙醇体积分数、乙醇用量、综合评分。

图2 各因素响应面图

表9 物理指标标准化转换结果

编号	休止角	松密度	振实密度	吸湿率	水分	豪斯纳比	相对齐均度指数	
G1	测定值	22.50°	0.42 g/mL	0.46 g/mL	8.23%	6.01%	1.09	0.007 6
	转化值	5.50	4.22	4.60	5.89	3.99	9.55	7.60
G2	测定值	22.59°	0.46 g/mL	0.51 g/mL	7.94%	5.78%	1.10	0.007 5
	转化值	5.48	4.59	5.05	6.03	4.22	9.50	7.50
G3	测定值	22.46°	0.48 g/mL	0.56 g/mL	8.17%	5.82%	1.17	0.006 2
	转化值	5.51	4.79	5.59	5.92	4.18	9.17	6.20
G4	测定值	22.43°	0.51 g/mL	0.56 g/mL	8.15%	6.21%	1.11	0.006 5
	转化值	5.51	5.05	5.61	5.93	3.79	9.44	6.50
G5	测定值	21.98°	0.53 g/mL	0.63 g/mL	8.22%	6.05%	1.19	0.006 8
	转化值	5.60	5.27	6.26	5.89	3.95	9.06	6.80
G6	测定值	22.37°	0.53 g/mL	0.56 g/mL	8.19%	6.11%	1.06	0.0066
	转化值	5.53	5.29	5.59	5.91	3.89	9.72	6.60
G7	测定值	22.45°	0.50 g/mL	0.56 g/mL	8.30%	5.98%	1.11	0.007 4
	转化值	5.51	5.02	5.58	5.85	4.02	9.44	7.40
G8	测定值	22.58°	0.56 g/mL	0.63 g/mL	8.25%	6.13%	1.13	0.007 0
	转化值	5.48	5.56	6.25	5.88	3.87	9.38	7.00
G9	测定值	22.30°	0.46 g/mL	0.50 g/mL	8.34%	6.22%	1.10	0.006 9
	转化值	5.54	4.57	5.03	5.83	3.78	9.50	6.90
G10	测定值	21.76°	0.53 g/mL	0.63 g/mL	8.27%	6.26%	1.19	0.007 1
	转化值	5.65	5.27	6.26	5.87	3.74	9.06	7.10
R	测定值	22.34°	0.50 g/mL	0.56 g/mL	8.21%	5.90%	1.12	0.007 0
	转化值	5.53	5.0	5.6	5.90	6.06	9.38	6.96



注：暗黄色区域为置信区间决定的设计空间边界，亮黄色区域为优化后的设计空间。

图3 退热止痛颗粒剂成型工艺设计空间

优化提供保障。由于工业生产中最佳提取条件具有一定局限性，故本实验根据 Box-Behnken 响应面法构建设计空间，明确 CQAs 限度范围，并采用蒙特卡洛法进行验证^[21-22]。

为了消除量纲、数量级差异导致的偏差，确保不同指标在分析中具有可比性，并增加数据可靠性，本实验参照文献 [19] 报道，对退热止痛颗粒物理指纹图谱中的二级物理指标进行标准化转化，并将其转换到相同尺度，从而解决量纲不一、数值范围差异带来的问题，使物理指纹对比时更科学客观。

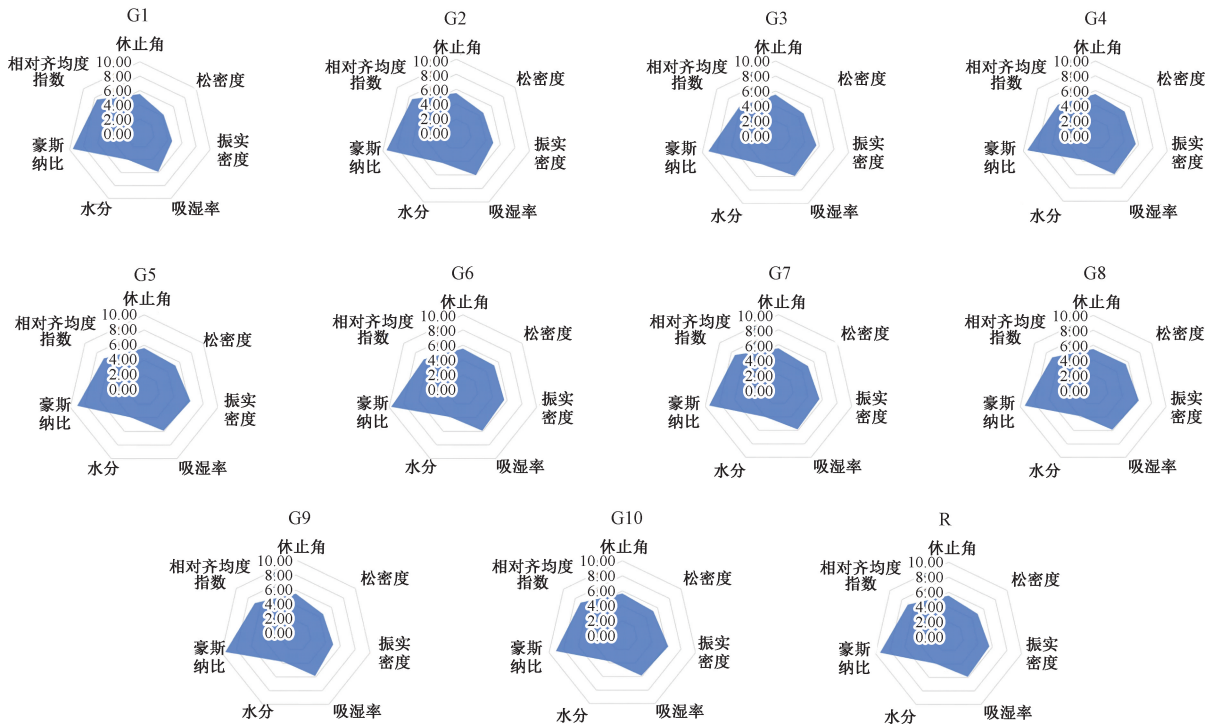


图4 10批退热止痛颗粒物理指纹图谱

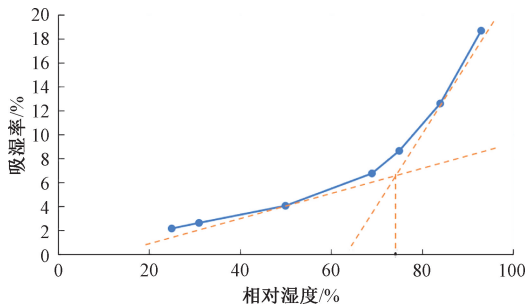


图5 通热止痛颗粒吸湿曲线

参考文献:

[1] 刘志青, 李 斌, 颜冬梅, 等. 含巴西人参中药复方颗粒剂制备工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(3): 962-966.
[2] 王逸飞, 朱振宇, 吴志生, 等. QbD 理念的中药缓释制剂的设

计与研发研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4317-4321.
[3] Mehtap S, Sevgi T. Development and *in-vitro* evaluation of pH-independent release matrix tablet of weakly acidic drug valsartan using quality by design (QbD) tools[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44(12): 1905-1917.
[4] 梁新丽, 唐风悦, 廖正根, 等. 基于 Plackett-Burman 和 G1-熵权法设计结合 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.
[5] 李丽萍, 王晓丽, 赵欣妍, 等. 新蒲饮颗粒成型工艺优化及其质量一致性评价[J]. 中成药, 2025, 47(3): 909-914.
[6] 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.
[7] 应力健, 陈宁姿, 樊 丽, 等. 连翘归尾颗粒成型工艺研究[J]. 中药材, 2022, 45(3): 689-692.

- [8] 李素丽, 玄敏, 杨涛, 等. 鹿红方颗粒制备工艺优化及其质量评价[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2477-2483.
- [9] 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.
- [10] 王五兵, 李思琪, 陈凌云. 基于质量源于设计理念优化健脾补气颗粒制备工艺[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(4): 881-886.
- [11] 于亚田, 王智群, 冯建安, 等. 基于 Box-Behnken 及 PCA-G1-嫡权法优选青香乳康颗粒中挥发油的提取及包合工艺[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3631-3636.
- [12] 伊博文, 李梦薇, 郑蕊, 等. 辣黄白通便复方颗粒剂处方与生产工艺研究[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2948-2953.
- [13] 刘建, 郑双忠, 邓云峰, 等. 基于 G1 法的应急能力评估指标权重的确定[J]. 中国安全科学学报, 2006, 16(1): 30-33.
- [14] Du Y, Zhang Y, Zhao X, et al. Risk evaluation of bogie system based on extension theory and entropy weight method[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2014, 2014: 195752.
- [15] 徐冰, 史新元, 乔延江, 等. 中药制剂生产工艺设计空间的建立[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(6): 924-929.
- [16] 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.
- [17] 王文哲, 吴志生, 张瀚, 等. 基于 QbD 理念和蒙特卡洛抽样法的小儿消食颗粒提取工艺及成本函数优化研究[J]. 中草药, 2024, 55(17): 5795-5802.
- [18] 兰志岭. 统计过程控制和过程能力指数在药品持续工艺确认中的实践应用[J]. 中国药业, 2023, 32(15): 71-75.
- [19] 徐玉玲, 谢敏, 梁悦, 等. 基于 QbD 理念优选川明参口含片的制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 14-19.
- [20] 周浩, 王亚静, 田倩瑜, 等. 基于质量源于设计理念辨识影响三叶片抗张强度的颗粒关键质量属性与范围[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 9-13.
- [21] 汪盛华, 秦春娟, 安双凤, 等. 水提干法制粒的中药配方颗粒溶化性与粉体物理属性相关性研究[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1439-1448.
- [22] 李燕燕, 周玮玲, 侯寓森, 等. 基于质量源于设计理念优化都梁方渗漉提取工艺[J]. 中草药, 2023, 54(11): 3489-3500.

低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮工艺优化

赵惠茹, 王晨, 许鑫玉, 高奕璠, 王瀚晨, 孙婷婷
(西安医学院药学院, 陕西 西安 710021)

摘要: 目的 优化低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮工艺。方法 在单因素试验、Plackett-Burman 设计、最陡爬坡实验基础上, 以低共熔溶剂(1, 2-丙二醇、氯化胆碱)比例、超声时间、液料比为影响因素, 总黄酮提取量为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化提取工艺。结果 最佳条件为低共熔溶剂比例 4.5:1, 含水量 40%, 液料比 55:1, 提取温度 70℃, 超声功率 250 W, 超声时间 44 min, 总黄酮提取量为 81.16 mg/g, 并且高于传统溶剂提取。结论 该方法准确、重复性好, 可用于低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮。

关键词: 枇杷叶; 总黄酮; 低共熔溶剂; 提取工艺; Box-Behnken 响应面法

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1645-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.031

枇杷叶为蔷薇科植物枇杷 *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. 的干燥叶, 具有清肺止咳、降逆止呕功效, 总黄酮是其发挥抗炎、抗氧化、降血糖活性的关键成分^[1-2], 但该药材细胞壁致密, 所含黄酮类成分的极性差异较大, 采用传统水煎法或醇提取存在效率低、能耗高、杂质多等问题。低共熔溶剂以其可设计性强、生物相容性好、挥发性低等优势, 为植物来源黄酮类化合物的绿色高效提取提供了新思路^[3-5], 但其组成与提取参数的交互影响

复杂, 需进一步优化。

目前, 对枇杷叶总黄酮传统溶剂提取工艺、药理活性的研究较多, 但鲜有涉及绿色高效提取工艺^[6-7], 更缺乏对其参数的多维协同探讨。因此, 本实验以氯化胆碱-多元醇为低共熔溶剂, 首次将 Plackett-Burman 设计、最陡爬坡实验与 Box-Behnken 响应面法结合, 优化低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮工艺, 从而实现该成分高效溶出与能耗控制同步优化, 不仅为枇杷叶的高值化利用奠定工艺

收稿日期: 2025-08-28

基金项目: 国家级大学生创新训练计划项目(202511840011); 陕西省一流本科课程建设项目——天然药物化学(2023); 陕西省教育厅大学生创新训练计划项目(S202311840068); 西安医学院大学生创新训练计划项目(121525012)

作者简介: 赵惠茹(1972—), 女, 硕士, 教授, 从事天然药物研究开发工作