

- diabetic rats[J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 73.
- [8] 周媛, 李荣, 姜子涛. 大孔吸附树脂分离纯化三叶委陵菜总黄酮的研究[J]. *中国食品添加剂*, 2011(6): 64-70.
- [9] 周媛, 李荣, 姜子涛. 食用委陵菜黄酮的抗氧化性及清除自由基能力研究[J]. *食品工业科技*, 2012, 33(17): 102-105.
- [10] 吴嘉, 张在其, 余黄合, 等. 委陵菜属植物的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(6): 1509-1538.
- [11] 赵秀, 李青, 段宏泉, 等. 蒲公英水煎剂联合委陵菜黄酮灌胃对糖尿病小鼠血糖、血脂水平的影响[J]. *山东医药*, 2014, 54(11): 29-31.
- [12] 向红. 民间草药西南委陵菜抗菌作用的实验[J]. *贵州师范大学学报(自然科学版)*, 2003, 21(2): 55-57.
- [13] 高世宝, 马家麟, 达洛嘉, 等. 沼委陵菜属植物化学成分和药理活性研究进展[J]. *安徽农业科学*, 2016, 44(4): 11-13.
- [14] Strugar J, Povydysh M. Chemical components of *Comarum palustre* L. and their biological activity[J]. *Med Pharm J*, 2020, 22(12): 126-140.
- [15] 刘佳微, 曹国璠, 吴明开, 等. “贵茛1号”不同部位中总酚、总黄酮、总多糖含量测定及其生物活性研究[J]. *中成药*, 2024, 46(6): 1968-1972.
- [16] 刘芳, 杨跃寰, 杨王霖. 当归总黄酮提取方法比较及工艺条件优化[J]. *四川理工学院学报(自然科学版)*, 2014, 27(6): 5-8.
- [17] 李会玲, 黄红艳, 张路敏, 等. 苦豆子中黄酮类物质提取工艺优化及其体外生物活性研究[J]. *中国酿造*, 2022, 41(2): 216-221.
- [18] 程新燕. 植物中黄酮类化合物的提取工艺及药理活性研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(6): 1075-1076.
- [19] 徐坚旺, 韦霄, 唐健民, 等. 基于响应面法的海南风吹楠总黄酮提取工艺优化及抗氧化活性研究[J]. *广西科学*, 2024, 31(4): 712-722.
- [20] 梁子昌, 陈明, 李大宁, 等. 响应面法优化牛大力茎总黄酮提取工艺[J]. *化学与生物工程*, 2024, 41(12): 30-35.
- [21] 张磊, 李红侠, 鲍道源, 等. 白背三七叶总黄酮的提取及其抗菌活性[J]. *辽东学院学报(自然科学版)*, 2022, 29(2): 95-99.
- [22] 关奎奎, 汪露, 李聪聪, 等. 马蹄黄总黄酮、总酚酸提取工艺优化及其抗氧化、抗菌活性研究[J]. *中成药*, 2022, 44(1): 6-12.

愈呆丸(浓缩丸)制备工艺优化

董百惠, 孙琦雅, 杨晨栋, 尹桂森, 苏稼航, 杨晓日*
(烟台市中医医院, 山东烟台 264013)

摘要: 目的 优化愈呆丸(浓缩丸)制备工艺。方法 在单因素试验基础上, 以加水量、提取时间为影响因素, 橙皮苷、甘草酸转移率及干膏率的综合评分为评价指标, 星点设计-效应面法结合 CRITIC 权重法优化提取工艺。以浸膏相对密度、药粉细度、干燥温度、干燥时间为影响因素, 药材性状、成型性、水分、溶散时限为评价指标, 单因素试验优化成型工艺。结果 最佳条件为加水量 11 倍, 提取时间 80 min, 提取次数 2 次, 浸膏相对密度 1.16~1.20 (80~85 ℃), 药粉细度 80 目, 干燥温度 60 ℃, 干燥时间 18 h, 综合评分为 48.90 分, 药材性状、成型性良好, 水分、溶散时限符合 2020 年版《中国药典》规定。结论 该方法稳定可行, 可用于制备愈呆丸(浓缩丸)。

关键词: 愈呆丸(浓缩丸); 制备工艺; 星点设计-效应面法; CRITIC 权重法; 单因素试验

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)09-2875-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.008

收稿日期: 2024-11-17

基金项目: 山东省中医药科技项目(GZY-KJS-SD-2023-014); 烟台市科技局创新发展计划项目(2021YD079); 烟台市中医医院科技项目(zyzd2023004)

作者简介: 董百惠(1988—), 女, 硕士, 主管中药师, 从事中药临床药学研究。Tel: 16653520782, E-mail: baihidong.ng@163.com

* 通信作者: 杨晓日(1971—), 女, 硕士, 主任中药师, 从事中药制剂、鉴定研究。Tel: 18006452575, E-mail: yantaiyangxiaori@163.com

Optimization of preparation process for Yudai Pills (concentration pills)

DONG Bai-hui, SUN Qi-ya, YANG Chen-dong, YIN Gui-sen, SU Jia-hang, YANG Xiao-ri*
(Yantai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264013, China)

KEY WORDS: Yudai Pills (concentration pills); preparation process; central composite design-response surface method; CRITIC weighting method; single factor test

老年痴呆症以阿尔茨海默病(又称老年性痴呆)和血管性痴呆最常见^[1-2],表现为不同程度的记忆功能障碍、认知能力和语言能力下降等^[3-4],具有发病隐匿、治疗手段稀缺、需要全程照料等特点,给患者和社会带来严重负担^[5],我国发病数占世界首位^[6]。中医治疗老年痴呆症具有独特优势,可在很大程度上提高疗效,延缓病情进展^[7-8]。愈呆方为烟台市中医医院老年病科临床经验方,由姜半夏、熟地黄、茯苓、石菖蒲、天冬、制远志、豆蔻、龙骨、龟板、菟丝子、陈皮、人参、桑螵蛸、炙甘草组成,具有健脾化痰、开窍养神、益肾填髓功效,主要用于老年痴呆症的预防和治疗^[9]。

浓缩丸剂载药量大,在保证疗效的同时能克服汤剂煎煮过程繁琐、不便于携带和保存、服用量大等缺点^[10],从而提高老年痴呆症患者的用药依从性^[11]。课题组前期采用塑制法制备愈呆方(浓缩丸),发现组方药材人参、豆蔻、姜半夏、石菖蒲、菟丝子打粉,剩余饮片水提后制丸效果最佳;本实验采用星点设计-效应面法结合 CRITIC 权重法优化该制剂提取工艺,单因素试验优化成型工艺,以期为其后续大生产提供参考。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1260 Infinit II 高效液相色谱仪(美国 Agilent Technologies 公司); AW-15S 高效率制丸机(温岭市奥力中药机械有限公司); Es-E120B II 电子分析天平(0.1 mg, 天津市德安特传感技术有限公司)。

1.2 试剂与药材 菟丝子(批号 230601)、制远志(批号 220401)、石菖蒲(批号 230301)、天冬(批号 230701)、桑螵蛸(批号 230701)、熟地黄(批号 230701)、陈皮(批号 230201)均购自安徽百岁堂中药饮片有限公司;醋龟甲(批号 C261231202)购自河北安嘉药业有限公司;茯苓(批号 231001)、龙骨(批号 240202)均购自安徽敬道生物科技有限公司,经烟台市中医医院杨晓日

主任中药师鉴定为正品。橙皮苷(批号 220415,纯度 98%)、甘草酸(批号 230717,纯度 98%)对照品均购自北京中科质检生物有限公司。甲醇、乙腈为色谱纯;其他试剂为分析纯;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 含量测定 采用 HPLC 法。

2.1.1 色谱条件 Agilent Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相橙皮苷,乙腈-水(22:78);甘草酸,乙腈(A)-0.05%磷酸(B),梯度洗脱(0~8 min, 19% A; 8~35 min, 19%~50% A; 35~36 min, 50%~100% A; 36~40 min, 100%~19% A);体积流量 1.0 mL/min;柱温 25℃;检测波长 283 nm(橙皮苷)、237 nm(甘草酸);进样量 10 μL。

2.1.2 对照品溶液制备 精密称取橙皮苷、甘草酸对照品适量,甲醇制成质量浓度分别为 400、196 μg/mL 的溶液,即得。

2.1.3 供试品、阴性样品溶液制备 按照处方比例称取 1/10 处方量药材,在不同因素水平下回流提取 2 次,合并滤液,放冷,定容至 500 mL,精密吸取 25 mL,水浴蒸干,精密加入 5 mL 甲醇,超声处理 30 min,过滤,即得供试品溶液。按因素最低水平,同法分别制备缺陈皮、缺甘草的阴性样品溶液。

2.1.4 专属性试验 取对照品、供试品、阴性样品溶液适量,在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。结果,对照品、供试品在同一时间点出峰,分离度理想,阴性无干扰,表明该方法专属性良好。

2.1.5 线性关系考察 精密吸取对照品溶液适量,制成橙皮苷质量浓度分别为 40.0、120.0、160.0、200.0、400.0 μg/mL,以及甘草酸质量浓度分别为 39.2、58.8、78.4、98.0、196.0 μg/mL 的溶液,在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以对照品进样量为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)回归,结果见表 1,可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表1 各成分线性关系

Tab. 1 Linear relationships of various constituents

成分	回归方程	R ²	线性范围/μg
橙皮苷	Y=2.739 7X+2.333 7	0.999 4	40.0~400.0
甘草酸	Y=6.384 4X-31.815	0.999 0	39.2~196.0

2.1.6 精密度试验 取对照品溶液适量，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定6次，测得橙皮苷、甘草酸峰面积RSD分别为0.43%、0.27%，表明仪器精密度良好。

2.1.7 重复性试验 精密吸取供试品溶液6份，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得橙皮苷、甘草酸峰面积RSD分别为0.54%、0.43%，表明该方法重复性良好。

2.1.8 稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液，于0、2、4、8、12、24 h在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得橙皮苷、甘草酸峰面积RSD分别为2.82%、0.82%，表明溶液24 h内稳定性良好。

2.1.9 加样回收率试验 精密吸取供试品溶液6份，按100%水平精密加入对照品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，橙皮苷、甘草酸平均加样回收率为分别为99.75%、98.21%，RSD均小于5%。

2.2 干膏率测定 精密量取水提液25 mL，置于恒重蒸发皿中，水浴蒸干，在105℃下烘干至恒重，精密称定浸膏质量，计算干膏率，公式^[12]为干膏率=(浸膏质量/药材总质量)×100%。

2.3 单因素试验 课题组前期开展了提取次数、加水量、提取时间的单因素试验，并采用CRITIC权重法^[13]，将相关数据导入SPSS AU软件进行分析，确定干膏率及橙皮苷、甘草酸转移率在不同因素下的权重系数，计算综合评分。

2.3.1 提取次数 平行称取1/10处方量药材3份，加10倍量水分别提取1、2、3次，每次1 h，合并煎液，过滤，定容至500 mL，结果见表2。由此可知，提取2、3次时综合评分差异不明显，由于提取次数为非连续变量，不能进行回归分析，考虑能耗、时间等成本，最终确定为2次，并不再进行优化。

2.3.2 加水量 平行称取1/10处方量药材5份，分别加入6、8、10、12、14倍量水，回流提取2次，每次60 min，合并煎液，过滤，定容至500 mL，结果见表3。由此可知，加10倍量水时综合评分较高，最终确定为10倍。

表2 提取次数筛选结果

Tab. 2 Results for extraction frequency screening

提取次数/次	橙皮苷转 移率/%	甘草酸转 移率/%	干膏率/%	综合评 分/分
1	14.51	26.52	17.49	21.01
2	29.58	50.83	27.17	40.37
3	38.48	49.61	29.82	43.50
权重/%	39.42	51.45	9.40	—

表3 加水量筛选结果

Tab. 3 Results for water addition screening

加水量/倍	橙皮苷转 移率/%	甘草酸转 移率/%	干膏率/%	综合评 分/分
6	16.97	27.15	17.72	23.57
8	24.25	38.81	22.26	31.31
10	27.25	50.26	24.60	41.62
12	29.22	35.67	25.49	32.88
14	33.68	46.86	27.16	41.29
权重/%	23.63	63.90	12.47	—

2.3.3 提取时间 平行称取1/10处方量药材5份，加10倍量水，分别提取30、60、90、120、150 min，合并煎液，过滤，定容至500 mL，结果见表4。由此可知，提取60~120 min时综合评分较高，考虑到煎煮效率，最终确定为90 min。

表4 提取时间筛选结果

Tab. 4 Results for extraction time screening

提取时间/min	橙皮苷转 移率/%	甘草酸转 移率/%	干膏率/%	综合评 分/分
30	27.72	51.60	26.94	35.67
60	32.55	51.73	28.24	38.41
90	34.05	49.82	28.78	38.63
120	37.68	47.92	28.45	39.83
150	40.78	48.20	30.12	41.92
权重/%	52.06	33.76	14.18	—

2.4 星点设计-效应面法 在单因素试验基础上，以加水量(A)、提取时间(B)为影响因素，综合评分(Y)为评价指标，采用Design-Expert 13.0软件设计二因素五水平，因素水平见表5，结果见表6。

表5 星点设计-效应面法因素水平

Tab. 5 Factors and levels for central composite design-response surface method

因素	水平				
	-1.414	-1	0	1	1.414
A 加水量/倍	8.00	8.59	10.00	11.41	12.00
B 提取时间/min	60.00	68.79	90.00	111.21	120.00

表6 星点设计-效应面法设计与结果

Tab. 6 Design and results for central composite design-response surface method

编号	A 加水量/倍	B 提取时间/min	橙皮苷转移率/%	甘草酸转移率/%	干膏率/%	Y 综合评分/分
1	12.00	90.00	41.64	59.30	30.11	49.85
2	11.41	111.21	45.59	54.97	30.09	48.97
3	10.00	90.00	41.78	55.13	29.62	47.62
4	10.00	120.00	45.72	53.01	30.22	47.98
5	11.41	68.79	39.97	60.16	30.02	49.69
6	10.00	60.00	38.67	56.47	28.94	47.14
7	8.00	90.00	38.93	47.12	28.79	42.21
8	10.00	90.00	43.85	56.07	29.01	48.82
9	10.00	90.00	42.99	54.12	30.38	47.59
10	10.00	90.00	41.84	54.15	29.48	47.10
11	10.00	90.00	42.43	57.52	29.73	49.15
12	8.59	111.21	40.33	51.02	27.41	44.68
13	8.59	68.79	36.19	52.23	27.23	43.79
权重/%	—	—	36.50	53.47	9.76	—

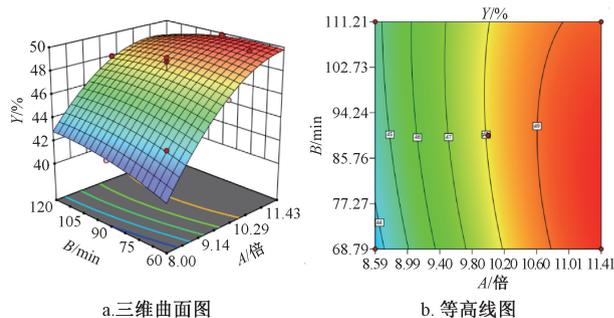
采用 Design-Expert 13.0 软件对表 6 数据进行多元二次回归分析, 得方程为 $Y = 48.06 + 2.62A + 0.1708B - 4.003AB - 1.01A^2 - 0.2521B^2$, 方差分析见表 7。由此可知, 模型拟合度高 ($R^2 = 0.9509$), 具有高度显著性 ($P < 0.01$), 而失拟项不显著 ($P > 0.05$), 表明模型拟合效果良好, 试验误差小。

表7 方差分析结果

Tab. 7 Results for analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	63.02	5	12.64	27.13	0.000 2
A	55.04	1	55.04	118.14	<0.000 1
B	0.233 2	1	0.233 2	0.500 7	0.502 1
AB	0.641 1	1	0.641 1	1.38	0.279 1
A ²	7.19	1	7.19	15.43	0.005 7
B ²	0.441 9	1	0.441 9	0.948 6	0.362 5
残差	3.26	7	0.465 9	—	—
失拟项	0.174 8	3	0.058 3	0.075 5	0.970 0
纯误差	3.09	4	0.771 5	—	—
总离差	66.46	12	—	—	—

响应面分析见图 1, 可知最优工艺为加水量 11 倍, 提取时间 80 min, 综合评分为 49.72 分。



注: A、B、Y 分别为加水量、提取时间、综合评分。

图1 各因素响应面图

Fig. 1 Response surface plots for various factors

2.5 验证试验 按上述优化工艺进行 3 批验证试

验, 测得综合评分分别为 48.17、49.51、49.02 分, 平均值为 48.90 分 (RSD=1.38%), 与预测值 49.72 分接近, 表明该工艺稳定可行, 重复性良好。

2.6 成型工艺优化 采用单因素试验。

2.6.1 浸膏相对密度 平行称取 3 倍量药材 3 份, 水提后分别浓缩至相对密度 1.10~1.15、1.16~1.20、1.21~1.25 (80~85 ℃) 的浸膏, 与粉碎组药材细粉混匀, 制丸, 固定药粉细度 80 目, 结果见表 8, 最终确定为 1.16~1.20。

表8 浸膏相对密度筛选结果

Tab. 8 Results for extract relative density screening

浸膏相对密度	软材性状	成型性
1.10~1.15	软材黏度较小而松散, 较难成团	制得丸粒表面有裂痕
1.16~1.20	软材握之成团, 轻压易散	容易制丸, 丸粒表面光滑圆整
1.21~1.25	软材发硬, 能成团	不能制丸

2.6.2 药粉细度 平行称取 3 倍量药材 3 份, 打粉, 分别过 60、80、100 目筛, 固定浸膏相对密度 1.16~1.20, 干燥温度 65 ℃, 干燥时间为 18 h, 结果见表 9。由此可知, 水分、溶散时限均在 2020 年版《中国药典》规定范围 ($\leq 12\%$ 、 ≤ 2 h) 内, 但药粉过细会增加打粉难度, 增加药材损失, 从经济成本角度考虑, 最终确定为 80 目。

2.6.3 干燥温度 固定浸膏相对密度 1.16~1.20, 药粉细度 80 目, 干燥时间 18 h, 分别在 50、60、70 ℃ 下干燥, 结果见表 10。由此可知, 在 50 ℃ 下水分接近 2020 年版《中国药典》限值, 而高于 60 ℃ 时水分和溶散时限均在药典规定范围内, 考虑到处方中含有挥发油较多的豆蔻, 结合实际生产成本, 最终确定为 60 ℃。

表9 药粉细度筛选结果

Tab. 9 Results for medicinal powder fineness screening

药粉细度/目	成型性	水分/%	溶散时限/min
60	药粉较粗,软材纤维状物较多,丸粒表面较粗糙,有裂痕	7.17	25.33
80	药粉细腻,软材光滑,丸粒圆整无裂痕	6.82	36.46
100	药粉细腻,软材光滑,丸粒圆整无裂痕	6.13	41.8

表10 干燥温度筛选结果

Tab. 10 Results for drying temperature screening

干燥温度/℃	水分/%	溶散时限/min
50	11.33	35.6
60	8.15	51.5
70	6.03	60.8

2.6.4 干燥时间 固定浸膏相对密度 1.16~1.20,药粉细度 80 目,干燥温度 60 ℃,分别干燥 16、18、20 h,结果见表 11。由此可知,干燥 16 h 时水分超出 2020 年版《中国药典》限值,而 18 h 后水分和溶散时限均在药典规定范围内,从生产效能角度考虑,最终确定为 18 h。

表11 干燥时间筛选结果

Tab. 11 Results for drying time screening

干燥时间/h	水分/%	溶散时限/min
16	12.79	37.7
18	8.05	49.4
20	6.28	58.2

3 讨论

3.1 剂型选择 多年来,愈呆方以汤剂形式给药,但鉴于老年痴呆症患者记忆损失、思维障碍等特点,需要在有效性的基础上开发出便于服用、携带和贮存的剂型。浓缩丸载药量较水丸、蜜丸大幅度增加^[14],并且与滴丸等速释剂型相比更安全稳定^[11],故课题组前期选择其作为剂型。另外,由于愈呆丸使用人群的年龄较大,故通过多次试验寻找最佳打粉药材比例,最终仅凭借浸膏本身黏度与药粉混匀成丸,未使用蜂蜜、乙醇等辅料。

3.2 提取工艺优化方法选择 有多重评价指标时,权重系数的赋值会对实验结果产生很大影响,目前 CRITIC 权重法广泛应用于中药复方提取工艺的评价,同一指标之间的差异越大时,权重赋值越高;2 个指标之间的正相关性越强时,权重赋值越低^[15]。另外,星点设计-效应面法广泛应用于中药复方制剂工艺的设计^[16-19],是一种优化多变量系统的有效工具,能更全面地考虑随机误差,获得连续预测模型,并且精密度较高,可同时考察各因素交互作用^[20]。因此,本实验选择星点设计-效应面法结合 CRITIC

权重法优化愈呆丸(浓缩丸)提取工艺。

参考文献:

[1] 张静雅,鲁永博,李浩然,等.中国居民1990—2019年老年痴呆症疾病负担年龄-时期-队列分析及预测[J].中国公共卫生,2022,38(5):523-528.

[2] 廖可欣,董琦,侯吉华,等.补肾活血类中药调控Wnt信号通路防治老年痴呆的研究进展[J].中国现代应用药学,2024,41(17):2438-2446.

[3] 宋佳.基于现代医案的痴呆中医辨治规律研究[D].北京:中国中医科学院,2022.

[4] 朱春乐,张婷,兰岚,等.老年痴呆病人代理决策应用研究进展[J].护理研究,2023,37(7):1186-1189.

[5] 朱晓佳,陈爱民,吴春燕,等.基于时机理论的出院准备服务对老年痴呆患者照顾者照顾准备度及获得感的影响[J].中华现代护理杂志,2024,30(10):1373-1378.

[6] 孙雪莲,邓一平,董碧蓉.痴呆及阿尔茨海默病进展要点简析[J].现代临床医学,2022,48(4):310-313.

[7] 余欣.老年痴呆症中医研究进展及临床观察文献分析[D].武汉:湖北中医药大学,2023.

[8] 李文乐,蔡煜阳,陈顺琪,等.从中医体质角度探讨老年痴呆的三级预防与管理[J].国际中医中药杂志,2023,45(10):1207-1211.

[9] 杨晨栋,陈家权,王振兴,等.健脾益肾愈呆颗粒佐治血管性痴呆对认知功能及氧化应激指标的影响[J].实用中医药杂志,2018,34(11):1326-1328.

[10] 张雅,王一乔,马卓雅,等.药效学实验结合正交试验优选壮药柏金颗粒的水提醇沉工艺[J].中国药房,2020,31(8):919-925.

[11] 王艳宏,张利那,邢希旺,等.中药浓缩丸的研究进展[J].中国现代应用药学,2021,38(17):2180-2184.

[12] 董百惠,马静华,孙琦雅,等.正交试验法优选舒尔颗粒的水提工艺[J].中国当代医药,2023,30(29):4-8.

[13] 雷雨菁,冯洋,彭劲滔,等.复方银翘乳剂提取工艺优化[J].中成药,2024,46(6):1995-2000.

[14] 欧阳若水.加味五子衍宗浓缩丸的制备工艺及质量标准研究[D].广州:广州中医药大学,2022.

[15] 李玉妮,张爱军,韩冰,等.精芪化浊方提取工艺的优选[J].华西药学杂志,2024,39(4):442-448.

[16] 李晓霞,王志萍,蒋雅娴,等.金母颗粒提取工艺的优化[J].中成药,2020,42(10):2561-2565.

[17] 王润孔,朱力阳,吴明权,等.星点设计-效应面法优化伤科活血颗粒提取工艺[J].国际中医中药杂志,2023,45(4):451-455.

[18] 孟玲,陈良,张刚,等.星点设计-效应面法优化玄芪化痰浓缩丸水提工艺[J].中成药,2017,39(1):204-208.

[19] 陈卫卫,黄金成,黎金享,等.效应面法优化金蒲菊清热利湿颗粒成型工艺[J].国际中医中药杂志,2022,44(11):1273-1277.

[20] 周许,涂禾,吴明权,等.星点设计-效应面法优化二黄止痛凝胶剂基质处方研究[J].国际中医中药杂志,2021,43(10):1000-1005.