

哈尔滨：东北林业大学，2020.

[13] 段丽萍, 孙炜炜, 苗丽坤, 等. 艾叶总三萜的提取工艺优化及其抑菌活性[J]. 现代食品科技, 2020, 36(5): 88-95.

[14] 谭志梅, 王晨成, 王淑培, 等. 响应面法优化竹笋笋头中黄酮、甾醇和三萜类化合物的联合提取[J]. 中国调味品, 2022, 47(8): 22-27.

[15] 苏晨玉. 沙棘果渣中三萜酸类成分的分离及其降血糖活性研究[D]. 北京：中国科学院大学，2021.

[16] 杨丽莉, 吕凤霞, 别小妹, 等. 枯草芽孢杆菌抗菌脂肽对嗜水气单胞菌抑菌效果[J]. 食品科学, 2011, 32(1): 193-198.

[17] 孙 栋, 屈 莎, 李 璇, 等. 抗菌肽 Tachyplesin I 及衍生物对大肠杆菌细胞膜作用机制的对比研究[J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(9): 3180-3189.

[18] Lei W, Zhang W, Yin L, *et al.* Extraction optimization of total triterpenoids from *Jatropha curcas* leaves using response surface methodology and evaluations of their antimicrobial and antioxidant capacities[J]. *Electron J Biotechn*, 2015, 18(2): 88-95.

[19] 黄 艳, 孙怡婷, 张见明, 等. 松毛菇多酚的提取及纯化工艺研究[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(21): 106-114.

[20] Han B K, Niu D, Wang T, *et al.* Ultrasonic-microwave assisted extraction of total triterpenoid acids from *Corni Fructus* and hypoglycemic and hypolipidemic activities of the extract in mice[J]. *Food Funct*, 2020, 11(12): 10709-10723.

[21] Xue Y W, Wang F, Zhou C H. Optimization of ultrasonic extraction of triterpenes from loquat peel and pulp and determination of antioxidant activity and triterpenoid components[J]. *Foods*, 2022, 11(17): 2563.

[22] 杨 开, 徐梦婷, 王玗紫, 等. 牛樟芝总三萜超声提取及体外活性研究[J]. 核农学报, 2018, 32(1): 112-122.

[23] 苏晨玉, 胡 娜, 董 琦, 等. 沙棘果渣三萜酸富集、表征及其体外  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性研究[J]. 食品科学技术学报, 2021, 39(5): 101-107.

[24] 许仙明, 金 昊, 刘超智, 等. 沙棘果抑菌活性成分研究[J/OL]. 生物 学 杂 志, 1-9 (2025-04-25) [2025-10-31]. <https://link.cnki.net/urlid/34.1081.Q.20250424.1940.002>.

[25] Cui K D, Wang Y A, Wang M K, *et al.* Inhibitory activity and antioomycete mechanism of citral against *Phytophthora capsici*[J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2024, 204: 106067.

# 九味化斑丸制剂工艺优化

王 晴<sup>1,2</sup>, 张莘迪<sup>1</sup>, 郝 磊<sup>1</sup>, 霍志鹏<sup>1</sup>, 宋兆辉<sup>1</sup>, 何 毅<sup>1\*</sup>

(1. 天士力医药集团股份有限公司, 现代中药创制全国重点实验室, 天津市组分中药重点实验室, 天津 300410; 2. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072)

**摘要：**目的 优化九味化斑丸制剂工艺。方法 基于质量源于设计 (QbD) 理念，确定关键质量属性 (CQA)，筛选处方、成型工艺、干燥工艺、包衣工艺的关键工艺参数 (CPP)，建立设计空间。**结果** 最优处方为干膏粉 (比例 25%~45%)、水牛角粉 (粒度 100 目以下)、糊精和微晶纤维素。最优成型工艺为预混合后加入处方量 25%~33% 的水，混合，炼药，采用 4~4.5 mm 模具制丸。最优干燥工艺为室温晾干 6~24 h 后在 60~90 ℃下真空干燥。最优包衣工艺为包衣增重 4%。**结论** 上述工艺稳定耐用，可为高效率生产质量均一稳定的九味化斑丸奠定基础。

**关键词：**九味化斑丸；制剂工艺；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)01-0228-09

**doi:**10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.033

九味化斑丸是由古代名方犀角地黄汤化裁而成的中药复方制剂，含金银花、水牛角、黄芩、赤芍、牡丹皮、生石膏、地榆、焦栀子、甘草 9 味中药，具有清热解毒、活血化瘀、凉血消斑作用<sup>[1]</sup>，能显著改善寻常型银屑病患者皮损面积和严重程

度<sup>[2]</sup>，它为 1.1 类中药创新药，用于治疗中重度斑块状银屑病 (血热证)，目前处于临床试验阶段 (登记号 CTR20233039)。方中木犀草素、绿原酸、黄芩苷等活性成分通过调节多条信号通路，能抑制炎症、角质细胞过度增殖及血管新生，从而发挥疗

收稿日期：2025-06-13

基金项目：国家“重大新药创制”科技重大专项 (2017ZX09301005)

作者简介：王 晴 (1982—)，女，博士，正高级工程师，硕士生导师，研究方向为中药新药开发。E-mail: wangqing@tasly.com

\* 通信作者：何 毅 (1977—)，女，博士，研究员，博士生导师，研究方向为中药新药开发、中药现代化及国际法规与注册。  
E-mail: heyi@tasly.com

效<sup>[3]</sup>。另外，浓缩丸克服了传统汤剂煎煮携带不便的缺点，具有稳定、量少、易服、易生产运输等优点<sup>[4]</sup>。

为了提升九味化斑丸研发的科学性、系统性与可生产性，本实验引入质量源于设计（QbD）理念，从源头上减少生产风险，保证并提升制剂质量<sup>[5-6]</sup>。在确定处方、成型工艺、干燥工艺、包衣工艺的关键工艺参数（CPP）后，基于实验设计（DOE）确定适宜范围，建立与物料属性关联的设计空间，以期筛选出稳健的制剂工艺。

1 材料

1.1 仪器 WDZ 型全自动速控中药制丸机，购自瑞安市锐捷机械有限公司；MA37-1CN 型水分测定仪，购自德国 Sartorius 公司；VT6130P 型真空干燥箱，购自美国 Thermo 公司；LBL-1 型流化床制粒包衣机，购自深圳信宜特科技有限公司；DGG-101-2BS 型电热鼓风干燥箱，购自天津天宇机电有限公司；ZB-1E 型崩解仪，购自天津市天大天发科技有限公司；Agilent 1260 型高效液相色谱仪，购自美国 Agilent 公司；ACQUITY UPLC 型超高效液相色谱仪，购自美国 Waters 公司；Milli-Q 型超纯水系统，购自美国 Millipore 公司。

1.2 试剂、药材与药物 九味化斑丸干膏粉（批号 20191101，提取出粉率 26.09%），由实验室自制。水牛角粉（批号 1711002），购自河北全泰药业有限公司，经专家鉴定为正品。微晶纤维素（批号 1903001），购自天士力医药集团股份有限公司；糊精（批号 191030C）、淀粉（批号 181208），均购自邯郸市天利药用辅料有限公司；麦芽糊精（批号 2018091952），购自中粮生化能源有限公司；欧巴代（批号 2001001），购自上海卡乐康包衣技术有限公司。芍药苷（批号 110736-201741，纯度 95.7%）、

黄芩苷（批号 110715-201821，纯度 95.4%）、绿原酸（批号 110753-201415，纯度 96.2%）对照品，均购自中国食品药品检定研究院。甲醇、乙腈均为色谱纯，购自德国 Merck 公司；其他试剂均为分析纯；水为超纯水，由 Milli-Q 型超纯水机制得。

2 方法与结果

2.1 特征图谱建立

2.1.1 色谱条件 ACQUITY UPLC HSS T<sub>3</sub> 色谱柱（2.1 mm×100 mm，1.8 μm）；流动相 0.1% 甲酸（A）-乙腈（B），梯度洗脱（0~2 min，5% B；2~15 min，5%~20% B；15~27 min，20%~35% B；27~29 min，35%~90% B；29~31 min，90% B；31~32 min，90%~5% B；32~35 min，5% B）；体积流量 0.4 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长 280、325 nm；进样量 3 μL。

2.1.2 供试品溶液制备方法 取本品适量，粉碎，过 4 号筛，混匀，取细粉约 2 g，精密称定，置于具塞锥形瓶中，精密加入 100 mL 50% 乙醇，密塞，称定质量，超声（功率 500 W，频率 40 kHz）处理至完全溶散，冷却至室温，50% 乙醇补足减失的质量，摇匀，10 000 r/min 离心 10 min，取上清液，0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

2.1.3 方法学考察 该方法专属性良好，精密度、重复性、稳定性 RSD 均小于 3%。

2.1.4 成分分析 采用超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱（UPLC-Q-TOF/MS），共鉴定出 26 种成分。

2.2 质量源于设计（QbD）理念应用

2.2.1 目标产品质量概况（QTPP） 基于药物性质、药品特征、预期患者人群及实际情况，根据 2020 年版《中国药典》四部通则 0108<sup>[7]</sup> 确定参数，结果见表 1。

表 1 九味化斑丸 QTPP

参数		目标	说明
剂型设计	浓缩丸		口服用干膏粉量较大,水牛角生药粉加入量也较大且水中不溶,故选择浓缩丸剂型
给药途径	口服		与经验方服用方式相同
规格	12 g/袋,1 袋/次,3 次/d,口服用量 36 g		根据前期提取出粉率数据,辅料比例约 23%~31%
稳定性	室温下有效期至至少 24 个月		小试工艺研究阶段初步考察 1 个月内稳定性,而 24 个月内稳定性采用中试样品考察
药品质量属性	物理属性	丸剂外观圆整,大小、色泽均匀,无粘连现象	应符合 2020 年版《中国药典》和本品标准要求
	含量测定	干燥工艺研究、初步稳定性考察中黄芩苷含量应无明显变化	
	装量	12 g/袋,装量差异±4%	
	溶散时限	2 h 内全部溶散	
	水分	≤9.0%	
容器密封系统	铝塑复合膜(PET/AL/PE)单剂量包装		水蒸气、氧气透过率较低,稳定性风险也较低

2.2.2 关键质量属性（CQA）

基于 CQA 在可接受范围外的药品对质量的影响程度<sup>[8]</sup>，根据药物自身性质、QTPP 结合 2020 年版《中国药典》四部通则 0108 确定，结果见表 2。

表 2 九味化斑丸 CQA

参数		依据
物理属性(性状)	外观	1.形状与安全性和有效性无直接关系;2.圆整度差会降低患者的接受性;3.外观圆整、无粘连
	大小	1.在溶散时限合格的情况下,药丸大小对安全性和有效性无直接影响;2.根据制丸时药条物理性能、生产效率、患者可接受程度设确定丸剂直径;3.大小均匀
	颜色	1.药丸颜色对安全性和有效性无直接影响;2.棕色或深棕色为中药丸剂常用包衣颜色;3.色泽均匀(仅包衣工艺考察)
鉴别	正反应,处方和工艺变量对鉴别影响较小	
含量	1.含量差异影响产品有效性,反映工艺是否合理;2.由于药材含量波动和提取转移率还需积累数据,故含量下限暂未规定	
溶散时限	在 2 h 内全部溶散	
水分	水分不得超过 9.0%	
微生物限度	1.不符合微生物限度将影响安全性,需符合 2020 年版《中国药典》要求;2.水牛角粉灭菌检验合格后使用,药品生产在 GMP 环境下进行,微生物生长风险较低	

注：处方、工艺变量对鉴别、微生物限度 CQA 的影响较小，风险较低，故在后续风险评估和药物开发中暂不考察。

2.2.3 关键工艺参数（CPP）

采用鱼骨图作为制剂工艺的风险辨识工具，挖掘潜在风险，见图 1。再根据 CQA 对处方、成型工艺、干燥工艺、包衣工艺进行初始风险评估，确定其 CPP，用于后续工艺参数考察，结果见表 3。

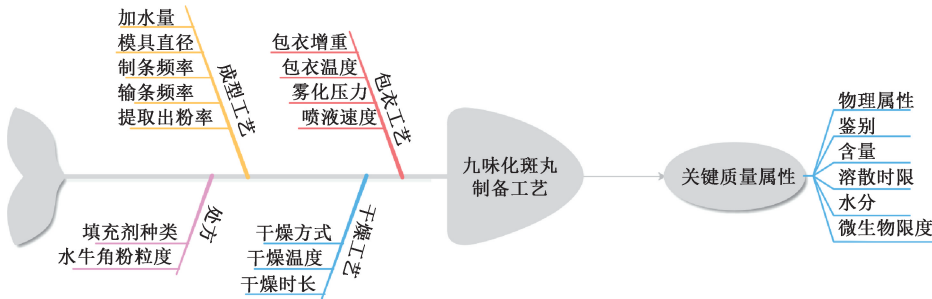


图 1 工艺参数筛选鱼骨图

表 3 制剂工艺初始风险评估结果

工艺参数		CQA			
		性状	含量	溶散时限	水分
处方	填充剂种类	高	低	高	中
	水牛角粉粒度	高	低	中	中
成型工艺	加水量	高	中	中	中
	模具直径	高	中	高	中
	制条频率	中	低	低	低
	输条频率	中	低	低	低
干燥工艺	提取出粉率	高	低	高	中
	干燥方式	中	中	高	中
	干燥温度	高	高	高	高
	干燥时间	高	高	高	高
包衣工艺	包衣增重	高	低	高	中
	包衣温度	低	低	低	低
	雾化压力	低	低	低	低
	喷液速度	低	低	低	低

填充剂种类直接影响浓缩丸制丸过程中药条拉伸强度和制丸成型性，故对性状和溶散时限均有明显影响，是处方中最关键的变量。水牛角粉粒度对丸剂圆整度影响较大，对性状也有显著影响<sup>[9-10]</sup>。

辅料和水牛角粉均在制成干膏粉后制丸时才加入，故与黄芩苷等药效成分发生相互作用的可能性很低，对含量的影响较小。因此，本实验选择填充剂种类和水牛角粉粒度作为处方 CPP。

根据成型工艺变量的初始风险评估结果，选择加水量、模具直径和提取出粉率作为成型工艺 CPP。其原因在于，加水量直接影响药条拉伸强度和可塑性，从而影响药丸圆整度和大小均匀度，对性状有明显影响<sup>[11]</sup>；模具直径对药条强度、可塑性和药丸大小均有明显影响，故对性状和溶散时限而言风险较高；提取出粉率直接控制干膏粉比例，对药条拉伸强度和可塑性也有直接影响，进而影响药丸性状和溶散时限。

根据干燥工艺变量的初始风险评估结果，确定干燥方式、干燥时间和干燥温度作为成型工艺 CPP。其中，干燥方式通过影响药物致密程度来影响溶散时限，干燥温度和干燥时间则对性状、含量、溶散时限和水分均有明显影响<sup>[12-13]</sup>。

根据包衣工艺变量的初始风险评估结果，包衣增重是包衣工艺 CPP。另外，该指标过小会导致药丸色泽不均匀，而过大会延长溶散时限。

2.3 处方考察

2.3.1 填充剂种类 本实验选择微晶纤维素、糊精、麦芽糊精、淀粉作为辅料，其中微晶纤维素填充支撑性能良好，但黏性较差；糊精和麦芽糊精水

溶性较好，有利于丸剂溶散，并且后者黏性较好；淀粉成本较低<sup>[14]</sup>，再采用单因素试验进行考察，共设计 5 个处方，均以 1 800 g 批量制成浓缩丸，结果见表 4。由此可知，处方 1 出条和制丸顺利，干燥后药丸性状较好，溶散时限和水分均符合制剂关键质量属性的目标要求，故以其开展成型工艺考察。

表 4 填充剂种类筛选结果

组成和参数	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5
九味化斑丸干膏粉/g	646	646	646	646	646
水牛角粉(100 目以下)/g	600	600	600	600	600
微晶纤维素/g	36	36	554	36	36
糊精/g	518	—	—	—	200
麦芽糊精/g	—	518	—	—	318
淀粉/g	—	—	—	518	—
批量/g	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800
制丸情况	初始出条和制丸顺利,温度升高后堵出条孔	药条较软,传输过程中易被输条轮拉长	物料难以粘成药坨,药条易断,无法进行制丸	物料干燥,药条易断,无法顺利制丸	出条和制丸顺利
药丸性状	药丸圆整、大小均匀	药丸圆整,大小不一	—	—	部分药丸裂丸
溶散时限/min	34	13	—	—	25
水分/%	8.64	8.38	—	—	6.55

2.3.2 水牛角粉粒度 取水牛角粉（80 目以下）适量，按处方 1 进行配料并制丸，采用单因素试验考察。结果，80 目以下所得药丸部分裂丸，圆整度较差，表面有明显的粉末毛刺，性状远不及 100 目以下所得，故确定为 100 目以下。

2.4 成型工艺考察

2.4.1 加水量 采用处方 1，分别考察加水量为 20%、25%、30%、33%、35% 时的制丸情况，结

果见表 5。由此可知，加水量过低，物料较干，设备易抱死，而过高时药条较软易断，不易制丸，干燥后部分裂丸；加水量分别为 25%、30%、33% 时出条和制丸顺利，无裂丸，故确定为 25%~33%。另外，鉴于干膏粉和辅料本身水分会因样品批次不同而有所波动，故可根据物料状态酌情调整加水量。

表 5 加水量筛选结果

加水量/%	制丸情况	药丸性状	水分/%	溶散时限/min
20	初始出条缓慢,温度升高后出条和制丸顺利,几分钟后设备螺旋杆抱死	圆整,大小均匀	5.45	16
25	出条和制丸顺利	圆整,大小均匀	5.58	18
30	出条和制丸顺利	圆整,大小均匀	5.89	25
33	出条和制丸顺利	圆整,大小均匀	6.25	23
35	出条较软且易拉长,药丸圆整度不佳	部分裂丸	6.73	23

2.4.2 模具直径 采用处方 1，设定加水量 25%~33%，考察不同模具直径下制丸情况，结果见表 6。由此可知，模具直径为 3 mm 时药丸圆整度较差，径差异较大；模具直径分别为 4、4.5、

6 mm 时均可顺利制丸，药丸圆整度较好，大小均匀，水分和溶散时限均符合制剂关键质量属性的目标要求，但为 6 mm 时干燥后会部分裂丸，故确定为 4~4.5 mm。

表 6 模具直径筛选结果

模具直径/mm	制丸情况	药丸性状	水分/%	溶散时限/min
3	出条顺利,药丸圆整度较差,大部分搓不成药丸	较小,大小不均匀	—	—
4	出条和制丸顺利	圆整,大小均匀	6.75	24
4.5	出条和制丸顺利	圆整,大小均匀	5.74	37
6	出条和制丸顺利	圆整,大小均匀,但部分裂丸	6.78	32



2.5 干燥工艺考察

2.5.1 干燥方式 基于处方、成型工艺考察结果，采用处方 1 和 100 目以下水牛角粉，设定加水量 30%，模具直径 4 mm，制丸，平行 5 份，设计真空干燥和常温晾丸结合真空干燥<sup>[15]</sup> 2 种方式，以

丸剂性状、溶散时限和水分指标进行考察，结果见表 7。由此可知，1、2 号药丸中均有少量裂丸，而 3~5 号药丸性状良好，无裂丸，并且水分和溶散时限均符合制剂关键质量属性的目标要求，故确定为常温晾丸结合真空干燥。

表 7 干燥方式筛选结果

试验号	第一阶段干燥		第二阶段真空干燥		药丸性状	水分/%	溶散时限/min
	温度	干燥时间/h	温度/℃	干燥时间/h			
1	40 ℃ (真空干燥)	4	60	3	少量裂丸	4.14	21
2	40 ℃ (真空干燥)	4	70	3	少量裂丸	5.15	23
3	常温 (晾丸)	24	70	8	性状良好,无裂丸	5.37	25
4	常温 (晾丸)	36	70	8	性状良好,无裂丸	6.76	24
5	常温 (晾丸)	48	70	8	性状良好,无裂丸	5.60	23

注：1、2 号在真空干燥 2 h 开始每隔 1 h 采用快速水分测定仪检测水分，3~5 号在真空干燥 8 h 开始检测水分，水分低于 7% 时全部出料。

2.5.2 参数优化 在“2.5.1”项下结果基础上，以晾干时间 (A)、真空干燥温度 (B)、真空干燥时间 (C) 3 个 CPP 为自变量，水分、黄芩素相对峰面积 2 个 CQA 为因变量，采用 Box-Behnken 响应面法进一步优化，Design-expert 软件进行设计，因素水平见表 8，结果见表 9，特征图谱见图 2。

表 8 Box-Behnken 响应面法因素水平

因素	水平		
	-1	0	1
A 晾干时间/h	6	15	24
B 真空干燥温度/℃	60	75	90
C 真空干燥时间/h	2	6	10

表 9 Box-Behnken 响应面法设计与结果

试验号	A	B	C	水分/%	黄芩素相对峰面积
1	0	1	1	1.96	0.023 0
2	0	0	0	6.24	0.022 2
3	1	1	0	3.98	0.020 3
4	-1	-1	0	7.78	0.020 1
5	-1	0	-1	7.14	0.020 6
6	0	-1	1	6.50	0.022 2
7	1	-1	0	6.42	0.020 8
8	1	0	1	4.34	0.020 5
9	0	1	-1	6.05	0.020 2
10	1	0	-1	8.92	0.019 2
11	0	0	0	5.48	0.021 2
12	0	0	0	5.24	0.018 7
13	-1	1	0	4.46	0.020 6
14	0	-1	-1	9.20	0.018 7
15	-1	0	1	4.69	0.022 0
16	0	0	0	5.15	0.021 8
17	0	0	0	5.37	0.020 4

通过 Design-expert 软件对水分进行模型分析，结果见表 10，可知不同干燥工艺参数下水分变化均适用于线性模型。方差分析见表 11，可知模型显著，而失拟项不显著，符合相关要求。

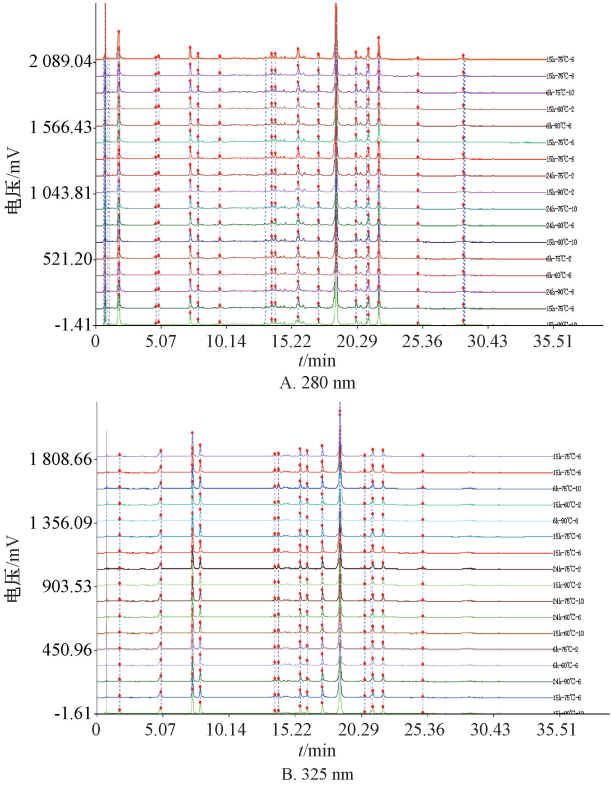


图 2 不同干燥工艺参数下特征图谱

表 10 水分模型分析结果

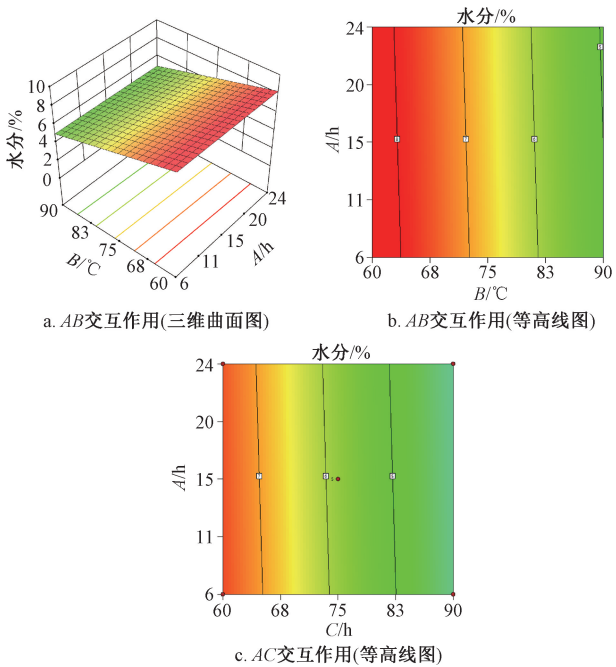
模型	线性函数	2FI 模型	二阶模型	三阶模型
顺序统计 P 值	<0.000 1	0.276 7	0.331 4	0.145 5
失拟项 P 值	0.150 4	0.159 8	0.145 5	—
调整 R <sup>2</sup>	0.862 1	0.876 1	0.888 1	0.942 3
预测 R <sup>2</sup>	0.789 0	0.699 7	0.424 7	—
结论	推荐	不推荐	不推荐	不推荐

响应面分析见图 3。由此可知，各因素之间无交互作用，故所得响应面为非曲面；真空干燥时间为 4 h 时，随着晾干时间延长或真空干燥温度增加水分降低；真空干燥温度为 75 ℃ 时，随着真空干

表 11 水分方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	46.51	3	15.50	34.35	<0.000 1
A	0.021 0	1	0.021 0	0.046 6	0.832 5
B	22.61	1	22.61	50.10	<0.000 1
C	23.87	1	23.87	52.89	<0.000 1
残差	5.87	13	0.451 4	—	—
失拟项	5.11	9	0.568 1	3.01	0.150 4
纯误差	0.754 9	4	0.188 7	—	—
总变异	52.38	16	—	—	—

燥时间延长水分降低。因此，在实际干燥过程中可结合该模型加以控制，从而简化操作步骤，便于顺利干燥。



注：A、B、C 分别为晾干时间、真空干燥温度、真空干燥时间。  
图 3 水分响应面图

为了考察不同工艺参数是否会对特征成分产生影响，对 17 批样品特征图谱进行半定量分析，在“2.1”项色谱条件下进样测定，将相关数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”，结果见图 2，并且不同批次样品相似度均大于 0.990。以黄芩苷为参照，发现 24 种成分（柠檬酸、没食子酸、一没食子酰基-甲基葡萄糖苷、5-咖啡酰奎宁酸、马钱苷酸、绿原酸、京尼平-1-β-D-龙胆双糖苷、梔子苷、3-O-甲基没食子酸甲酯、芍药苷、断氧化马钱苷、甘草苷、白杨素-6-C-阿拉伯糖-8-C-葡萄糖苷、鞣花酸、没食子酰芍药苷、1, 2, 3, 4, 6-O-五没食子酰葡萄糖、4, 5-O-二咖啡酰奎宁酸、1, 3-O-二咖啡酰奎宁酸、黄芩苷、3, 4'-O-二甲基鞣花酸、木蝴蝶素 α-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、汉

黄芩苷、苯甲酰芍药苷、地榆皂苷 I) 相对峰面积 RSD 均不超过 3%，表明该干燥工艺可靠耐用，大多数成分不会受其参数变化的影响；6"-O-对-香豆酰基都橐子素龙胆双糖苷、黄芩素含量 RSD 分别为 6.38%、6.03%，均大于 3%，表明两者含量可能发生了明显变化，故通过 Design-expert 软件对其进行模型分析，结果见表 12（由于 6"-O-对-香豆酰基都橐子素龙胆双糖苷的线性、交叉因素模型均等无意义，仅推荐均值模型，不适合响应面分析，故未进行研究），可知黄芩素含量适用于线性模型。方差分析见表 13，可知该线性模型显著（ $P < 0.05$ ），而失拟项不显著（ $P > 0.05$ ），表明模型符合要求。

表 12 黄芩素相对峰面积模型分析结果

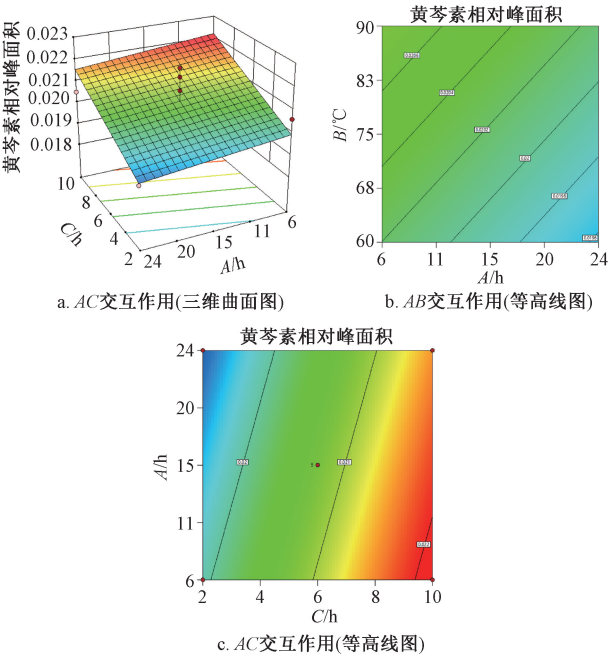
模型	线性函数	2FI 模型	二阶模型	三阶模型
顺序统计 P 值	0.032 1	0.956 5	0.910 9	0.631 6
失拟项 P 值	0.947 1	0.854 8	0.631 6	—
调整 $R^2$	0.360 0	0.192 9	-0.073 2	-0.273 4
预测 $R^2$	0.221 6	-0.302 5	-1.915 8	—
结论	推荐	不推荐	不推荐	不推荐

表 13 黄芩素相对峰面积方差分析结果

来源	均方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0	3	$3.856 \times 10^{-6}$	4.00	0.032 1
A	$7.182 \times 10^{-7}$	1	$7.812 \times 10^{-7}$	0.810 5	0.384 4
B	$6.613 \times 10^{-7}$	1	$6.613 \times 10^{-7}$	0.686 0	0.422 5
C	0	1	0	10.50	0.006 4
残差	0	13	$9.639 \times 10^{-7}$	—	—
失拟项	$4.859 \times 10^{-6}$	9	$5.399 \times 10^{-7}$	0.281 5	0.947 1
纯误差	$7.627 \times 10^{-6}$	4	$1.918 \times 10^{-6}$	—	—
总变异	0	16	—	—	—

响应面分析见图 4。由此可知，由于该模型为线性模型，各因素之间无交互作用，故所得响应面为非曲面；真空干燥时间为 4 h 时，随着晾干时间缩短或真空干燥温度增加黄芩素含量升高；真空干燥温度为 75 ℃时，随着干燥时间延长黄芩素含量升高，其原因可能为受热后少量黄芩苷分解成黄芩素<sup>[16]</sup>，而制剂中后者含量较低，转化产生的比例较高，而本身含量很高的前者无明显变化。

为了证实上述推测，对黄芩苷及其他特征成分绿原酸、芍药苷进行含量测定，结果见表 14，可知在工艺参数范围内上述 3 种成分含量均无明显变化，表明该工艺稳定耐用，故选择黄芩苷作为参照来计算其他色谱峰相对峰面积。另外，黄芩苷<sup>[17]</sup>、芍药苷<sup>[18-19]</sup>、绿原酸<sup>[20]</sup>是制剂君药（黄芩、金银花、水牛角）、臣药（赤芍、牡丹皮）主要有效成分，其含量未发生显著变化，也进一步证实该工艺



注：A、B、C 分别为晾干时间、真空干燥温度、真空干燥时间。  
图 4 黄芩素相对峰面积响应面图

稳定耐用。最终确定，最优干燥工艺为室温晾干 6~24 h，在 60~90℃ 下真空干燥，并基于温度调整和生产过程中实时检测控制真空干燥时间。

2.6 处方可耐受载药量范围考察 按“2.5”项下优化工艺制丸，考察干膏粉含量分别为 25%、30%、35%、40%、45%、50%，即载药量（水牛角粉含量为 33%）分别为 58%、63%、68%、73%、78%、83% 时制丸顺利程度、丸剂性状、溶散时限、水分，结果见表 15。由此可知，载药量分别为 58%、63%、68%、73%、78% 时制丸均顺利，而为 83% 时初期药条较软，但设备温度升高后易断，无法继续制丸；不同载药量药丸包衣后表面光滑，色泽均匀，水分均小于 7%，溶散时限相近并均小于 2 h；药丸在加速条件〔温度（40±2）℃，相对湿度（75±5）%〕下放置 1 个月后，水分、溶散时限和药丸性状均符合制剂关键质量属性的目标要求，并且黄芩苷含量无明显变化。最终确定，可耐受载药量范围为 58%~78%（干膏粉比

表 14 各特征成分含量测定结果

试验号	晾干时间/h	真空干燥温度/℃	真空干燥时间/h	黄芩苷含量/(mg·g <sup>-1</sup> )	绿原酸含量/(mg·g <sup>-1</sup> )	芍药苷含量/(mg·g <sup>-1</sup> )
1	15	90	10	11.44	2.657	2.565
2	15	75	6	11.33	2.632	2.887
3	24	90	6	11.36	2.638	2.938
4	6	60	6	11.26	2.613	2.913
5	6	75	2	11.44	2.669	2.935
6	15	60	10	11.29	2.635	2.795
7	24	60	6	11.21	2.616	2.959
8	24	75	10	11.37	2.667	2.957
9	15	90	2	11.35	2.664	2.623
10	24	75	2	11.00	2.638	2.910
11	15	75	6	11.37	2.668	2.872
12	15	75	6	11.52	2.668	2.941
13	6	90	6	11.39	2.663	3.021
14	15	60	2	11.25	2.653	2.961
15	6	75	10	11.28	2.642	2.548
16	15	75	6	11.50	2.672	2.974
17	15	75	6	11.11	2.619	2.966
RSD/%	—	—	—	1.17	0.76	1.24

例为25%~45%)。

2.7 包衣工艺考察 取干燥后浓缩丸 500 g，固定包衣液固含量 15%，包衣片床温度 38~40℃，调整雾化压力至雾化状态良好，包衣增重分别选择 3%、4%、5%，检测丸剂性状、溶散时限水分，结果见表 16。由此可知，包衣增重为 3% 时药丸色泽不均匀，而为 4%、5% 时药丸符合制剂关键质量属性的目标要求，考虑成本等原因，最终确定

为 4%。

2.8 验证试验 按上述优化制剂工艺流程（图 5）平行制备 3 批样品（12 g/袋），进行中试级别的放大生产验证试验，结果见表 17。由此可知，3 批数据平行性较好，各工序检测结果基本符合可接受标准，产品性状、水分、溶散时限满足要求，黄芩苷含量稳定，表明该工艺稳定耐用，可满足生产需求。

表 15 处方载药量范围考察结果

载药量/%		58	63	68	73	78	83
0 h 时	九味化斑丸干膏粉/g	450	540	630	720	810	900
	水牛角粉/g	600	600	600	600	600	600
	微晶纤维素/g	36	36	36	36	36	36
	糊精/g	714	624	534	444	354	264
	批量/g	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800
	制丸情况	顺利	顺利	顺利	顺利	顺利	后期药条易断,无法继续制丸
	水分/%	4.2	4.0	4.9	6.1	6.2	5.8
	溶散时限/min	28	27	26	26	25	26
	黄芩苷含量/%	0.78	0.94	1.06	1.29	1.45	1.61
	包衣后水分/%	6.5	5.6	6.7	6.8	6.7	6.1
加速 1 个月后	性状	药丸光滑,色泽均匀					
	水分/%	5.7	5.5	5.2	5.1	5.6	5.3
	溶散时限/min	25	26	27	24	26	25
	黄芩苷含量/%	0.78	0.94	1.06	1.30	1.44	1.61
	黄芩苷含量变化/%	0.83	0.02	0.05	0.52	0.24	0.17
	性状	外观圆整,大小、色泽均匀,无粘连现象					

表 16 包衣增重筛选结果

包衣增重/%	3	4	5
性状	包衣丸光滑,但色泽不均	包衣丸光滑,色泽均匀	包衣丸光滑,色泽均匀
水分/%	6.5	6.7	5.3
溶散时限/min	35	33	40

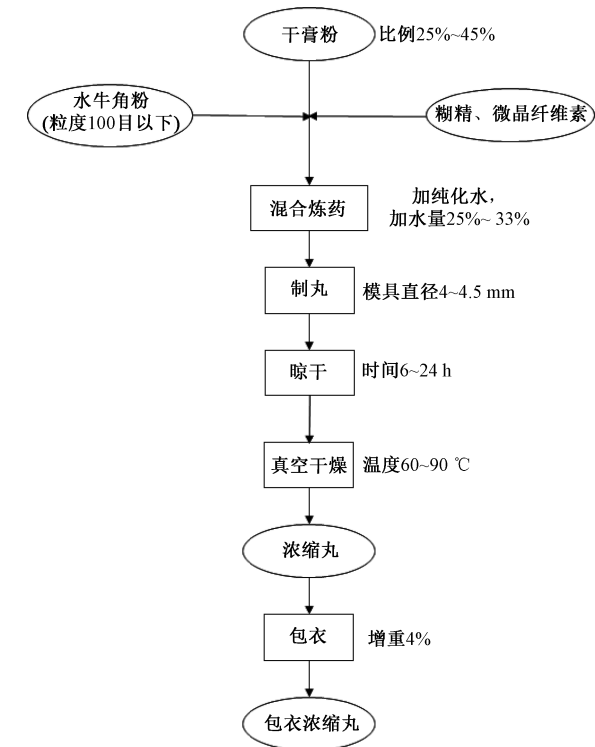


图 5 制剂工艺流程图

3 讨论

银屑病是一种易复发的常见慢性炎症性皮肤病，全球患病率约 11%<sup>[21]</sup>，传统外用药物起效慢，不良反应多；生物制剂成本高，并且需长期验证，而中医以“病在血分”为治则<sup>[22]</sup>，治疗本病方法独到，临床疗效显著，缓解期长。九味化斑方经长期临床实践证实对寻常型银屑病有效，并且将其改良为浓缩丸剂型时可改善服用口感，提高患者依从性。

设计空间是输入变量（如物料属性）的多维组合与相互作用，在生产控制中工艺参数可根据输入变量的变化进行适应性调整，从而制得更均一稳定的产品。根据 ICH Q8 要求，在设计空间内生产工艺的调整不被视为药学变更，基于 QbD 理念的 药物开发也给监管和生产带来一定灵活性，即“在文件所述的已批准的设计空间范围内，不需要进一步的药政审核”，可减少因工艺参微调产生的 审批，也有利于生产企业对产品质量进行“实时”控制。因此，本实验基于 QbD 理念，参照 2024 年

表 17 验证试验结果 (n=3)

参 数		批 号		
		202008312	202008313	202008314
性状	本品为包薄膜衣的浓缩丸,除去包衣后显深棕色至棕黑色,气微,味苦	符合规定	符合规定	符合规定
水分	不得超过 9.0%	5.8%	5.3%	6.2%
溶散时限	2 h 内全部溶散	24 min	29 min	26 min
黄芩苷含量	稳定	134.3 mg/袋	137.7 mg/袋	133.5 mg/袋



国家药品监督管理局药品审评中心发布的《中药口服制剂生产过程质量控制研究技术指导原则（试行）》<sup>[23]</sup>，优化九味化斑丸制剂工艺。首先依据药物自身性质及 2020 年版《中国药典》要求确定其 QTPP 和 CQA，再通过 DOE 确定各关键工艺参数优化范围，即设计空间，最后按照上述优化工艺生产 3 批中试规模样品，检测结果均符合要求，表明该制剂工艺稳定耐用。

参考文献：

[ 1 ] 何 毅，周水平，王 玉，等. 一种治疗银屑病的中药组合物：中国，CN201911138396.5[P]. 2023-05-12.

[ 2 ] 宋兆辉，王 玉，霍志鹏，等. 九味化斑方治疗寻常型银屑病的临床疗效观察[J]. 中医临床研究，2021，13（21）：132-135；141.

[ 3 ] 隋银海，郝 磊，霍志鹏，等. 九味化斑丸化学成分及其治疗银屑病的作用机制分析[J]. 海南医学院学报，2023，29（14）：1082-1092.

[ 4 ] 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.

[ 5 ] 刘玉娟，王永洁，邓莉莉，等. 基于质量源于设计理念的中药制剂工艺研究进展[J]. 中国现代中药，2022，24（3）：523-528.

[ 6 ] 敖唯一，关元宙，梁 毅. 基于中药丸剂生产工艺的质量风险管理[J]. 中国医药工业杂志，2019，50（8）：943-948.

[ 7 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020.

[ 8 ] Food and Drug Administration. Quality by design for ANDAs；An example for immediate-release dosage forms[R]. 2012.

[ 9 ] 赵舒婷，杨白雪，谢佳蓉，等. 物料属性研究在中药丸剂质量控制中的应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2022，28（3）：259-265.

[ 10 ] 田文秀，薛爱乐，李文杰，等. 挤出搓圆法制备中药临方浓

缩水丸的复合辅料研究[J]. 中国中药杂志，2024，49（3）：607-617.

[ 11 ] 章国磊，蔡梦杰，焦丽丽，等. 人参胡桃浓缩丸制备工艺研究[J]. 亚太传统医药，2020，16（11）：60-63.

[ 12 ] 张 伟. 干燥温度对中药丸剂溶散时限的影响探讨[J]. 中国医药指南，2019，17（36）：10-11.

[ 13 ] 刘世军，袁武会，孙欢欢，等. 丸剂干燥技术的研究进展[J]. 云南中医学院学报，2020，43（3）：96-102.

[ 14 ] 崔宝国. 药用辅料在制剂中的应用[D]. 济南：山东大学，2007.

[ 15 ] 齐娅汝，李远辉，韩 丽，等. 干燥对中药丸剂品质形成的影响及调控[J]. 中国中药杂志，2017，42（11）：2208-2213.

[ 16 ] 卢付军，杨 云，雷高明，等. 黄芩中有效成分热稳定性研究[C]//中华中医药学会中医药传承创新与发展研讨会专辑. 北京：《中华中医药杂志》编辑部，2007：253-255.

[ 17 ] 李 伟，贾志春，徐 伟，等. 黄芩的化学成分、药理作用以及临床应用[J]. 山西大同大学学报（自然科学版），2024，40（5）：85-90.

[ 18 ] 张树蓉，赵宏苏，佟沫儒，等. 牡丹皮化学成分、药理作用及其质量标志物（Q-Marker）的预测分析[J]. 中草药，2022，53（16）：5215-5224.

[ 19 ] 何泽源，张妍妍，林 楠，等. 赤芍化学成分和药理作用及质量标志物的预测分析[J]. 中药材，2020，43（12）：3074-3079.

[ 20 ] 刘 莹，赵雅芬，朴美憬，等. 10 批金银花有效成分的高效液相色谱测定[J]. 北京农学院学报，2023，38（1）：109-114.

[ 21 ] Armstrong A W，Read C. Pathophysiology，clinical presentation，and treatment of psoriasis：a review[J]. *J Am Med Assoc*，2020，323（19）：1945-1960.

[ 22 ] 世界中医药学会联合会. 寻常型银屑病中西医结合诊疗指南[J]. 世界中医药，2024，19（17）：2535-2544.

[ 23 ] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药口服制剂生产过程质量控制研究技术指导原则（试行）[EB/OL].（2024-06-24）[ 2024-11-06 ]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/60b8a74cbbad2e08cdbbc6e81226376c>.