

- 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, 王晨戌, 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 Tachypleisin 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. 松毛虫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, 王功素, 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),均购自曲阜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 °C;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	日服用干膏粉量较大,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,日服用量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 含量测定	应符合2020年版《中国药典》和本品标准要求
	丸剂外观圆整,大小、色泽均匀,无粘连现象 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 溶散时限 水分	12 g/袋,装量差异±4% 2 h内全部溶散 ≤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)	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

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。

1。再根据 CQA 对处方、成型工艺、干燥工艺、包

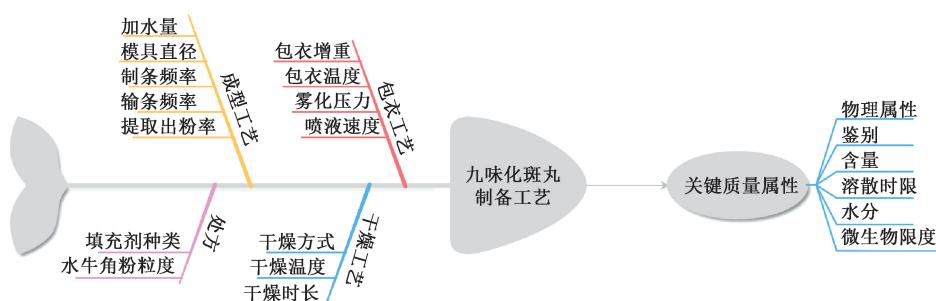


图 1 工艺参数筛选鱼骨图

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
包衣工艺	干燥时间	高	高	高	高
	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,而过大则延长溶散时限。

### 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,丸径差异较大;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、溶散时限和水分作为指标进行考察，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。

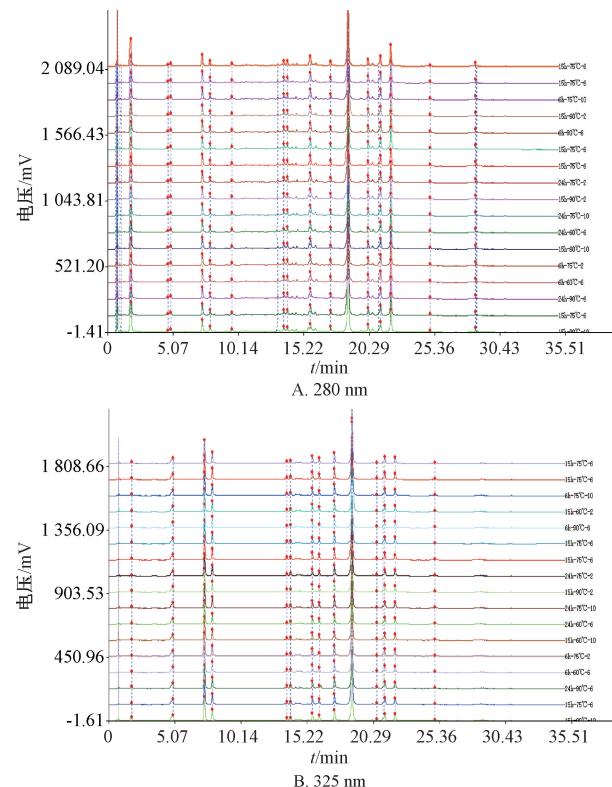


图2 不同干燥工艺参数下特征图谱

表10 水分模型分析结果

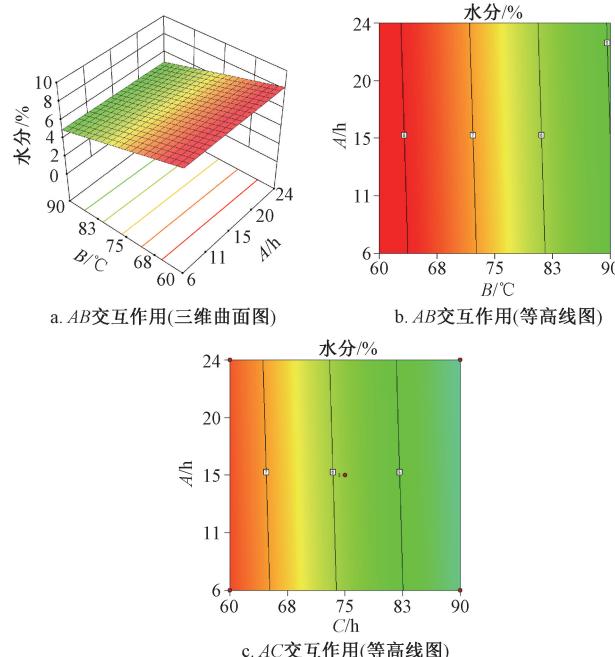
模型	线性函数	2FI模型	二阶模型	三阶模型
顺序统计P值	<0.000 1	0.276 7	0.331 4	0.145 5
失拟项P值	0.150 4	0.159 8	0.145 5	—
调整R <sup>2</sup>	0.862 1	0.876 1	0.888 1	0.942 3
预测R <sup>2</sup>	0.789 0	0.699 7	0.424 7	—
结论	推荐	不推荐	不推荐	不推荐

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	<0.0001
A	0.0210	1	0.0210	0.0466	0.8325
B	22.61	1	22.61	50.10	<0.0001
C	23.87	1	23.87	52.89	<0.0001
残差	5.87	13	0.4514	—	—
失拟项	5.11	9	0.5681	3.01	0.1504
纯误差	0.7549	4	0.1887	—	—
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、栀子苷、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-香豆酰基都槲子素龙胆双糖苷、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-香豆酰基都槲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

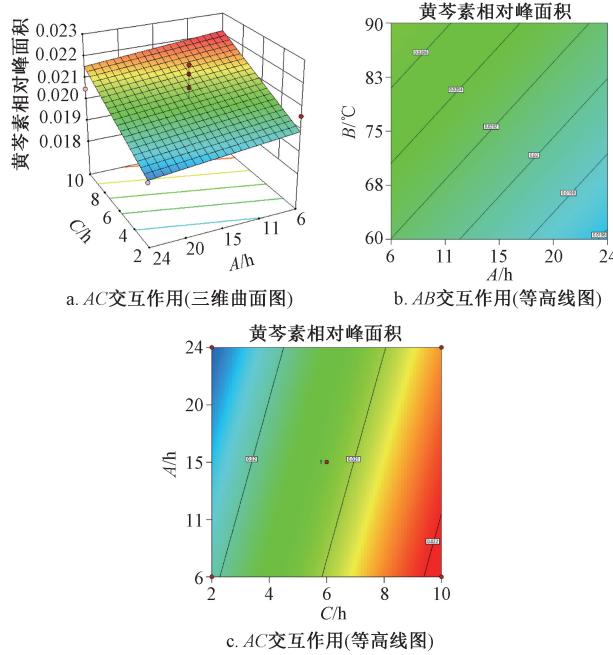
模型	线性函数	2FI模型	二阶模型	三阶模型
顺序统计 P 值	0.0321	0.9565	0.9109	0.6316
失拟项 P 值	0.9471	0.8548	0.6316	—
调整 R <sup>2</sup>	0.3600	0.1929	-0.0732	-0.2734
预测 R <sup>2</sup>	0.2216	-0.3025	-1.9158	—
结论	推荐	不推荐	不推荐	不推荐

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	0.0321
A	$7.182 \times 10^{-7}$	1	$7.812 \times 10^{-7}$	0.8105	0.3844
B	$6.613 \times 10^{-7}$	1	$6.613 \times 10^{-7}$	0.6860	0.4225
C	0	1	0	10.50	0.0064
残差	0	13	$9.639 \times 10^{-7}$	—	—
失拟项	$4.859 \times 10^{-6}$	9	$5.399 \times 10^{-7}$	0.2815	0.9471
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 °C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°C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)°C, 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/°C	真空干燥时间/h	黄芩苷含量/(mg·g⁻¹)	绿原酸含量/(mg·g⁻¹)	芍药苷含量/(mg·g⁻¹)
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 °C,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
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
0 h 时 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
性状						药丸光滑,色泽均匀
加速 1 个月后 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

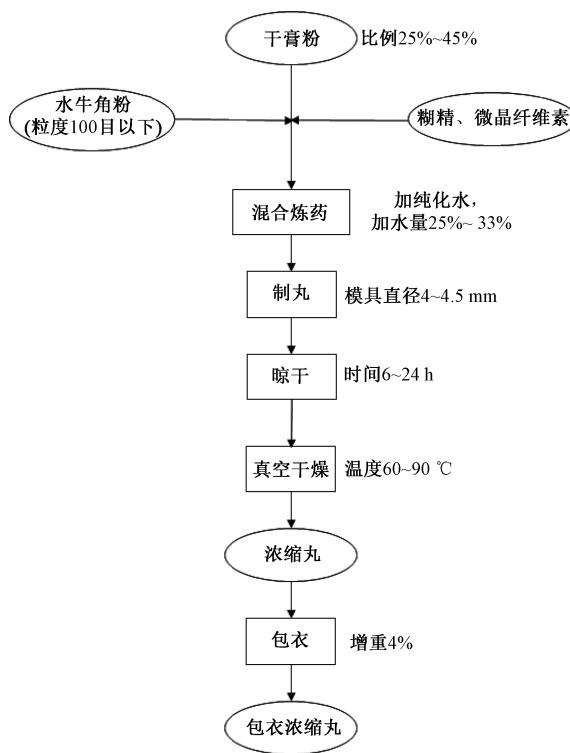


图 5 制剂工艺流程图

## 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。九味化斑丸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”, 可减少因工艺参数微调产生的审批, 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	标准	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/60b8a74cbbad2e08cdcbc6e81226376c>.