

解毒消斑颗粒制备工艺优化及其物理指纹图谱建立

陈红宁¹, 王园园², 顾志荣^{1*}, 葛斌¹

(1. 甘肃省人民医院药剂科, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000)

摘要: 目的 优化解毒消斑颗粒制备工艺, 并建立其物理指纹图谱。方法 基于质量源于设计 (QbD) 理念, 以浸泡时间、加水量、煎煮时间为影响因素, 木犀草苷、连翘苷、黄芩苷、黄芩素、甘草苷含量及干膏得率的综合评分为评价指标, 采用正交试验结合 G1-熵权法优化提取工艺; 以药辅比、润湿剂 (95% 乙醇) 用量、干燥温度、干燥时间为影响因素, 以成型率、溶化率、吸湿率、休止角的综合评分为评价指标, 以 Box-Behnken 响应面法结合熵权法优化成型工艺。以相对均齐度、松密度、振实密度、休止角、豪斯纳比、吸湿率为指标, 建立物理指纹图谱, 评价质量一致性。结果 最佳提取工艺为浸泡时间 60 min, 加水量 18 倍, 煎煮时间 90 min, 综合评分为 95.932 0 分; 最佳成型工艺为药辅比 1:1.2, 润湿剂用量 38%, 干燥温度 55 °C, 干燥时间 20 min, 综合评分为 98.202 1 分。5 批样品物理指纹图谱相似度均大于 0.99。结论 该方法稳定可行, 可为解毒消斑颗粒生产提供科学依据。

关键词: 解毒消斑颗粒; 制备工艺; 物理指纹图谱; 正交试验; Box-Behnken 响应面法; G1-熵权法; 质量源于设计 (QbD)

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)04-1289-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.04.032

黄褐斑是一种由遗传易感性、日光暴露、性激素水平波动、炎症反应、皮肤屏障功能障碍等多因素介导的慢性获得性面部色素沉着性疾病, 临床以面颊、前额及下颌对称分布的淡褐色到深褐色不规则斑片为特征, 在亚洲育龄期女性中的发病率高达 30%^[1]。解毒消斑汤由金银花、连翘、薄荷、蝉蜕、牡丹皮等中药组成, 具有清热解毒、凉血消斑功效, 但原方存在便携性差、剂量控制不精准、易霉变等不足, 故将其改良为颗粒剂。

质量源于设计 (QbD) 通过整合原料药关键属性、工艺参数与质量目标, 构建设计空间, 从而实现药品质量可控性, 目前已广泛应用于制剂研发领域^[2]。本实验基于 QbD 理念优化解毒消斑颗粒提取工艺, Box-Behnken 响应面法结合熵权法优化制备工艺, 并建立物理指纹图谱, 以期从多维度综合评价该制剂质量, 为其工业化生产及质量控制提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器 LC-16 高效液相色谱仪 [岛津仪器 (中国) 有限公司]; DD-6M 低速大容量离心机 (湖南凯达科学仪器有限公司); DZF-6090 真空干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司); TP-214 电子

天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; SHT-100A 超声波清洗机 (深圳市深华泰超声洗净设备有限公司); HH-6 恒温水浴锅 (西安超杰仪器设备有限公司); DZF-6090 实验室喷雾制粒包衣机 (上海雅程仪器设备有限公司); YH-4 调速多用振荡器 (常州普天仪器制造有限公司)。

1.2 药材 连翘 (批号 230601A)、金银花 (批号 230601A)、赤小豆 (批号 22122902)、蝉蜕 (批号 230501A)、黄芩 (批号 230501A)、甘草 (批号 190802)、薄荷 (批号 221201A)、牡丹皮 (批号 230301A)、黑豆 (批号 220601A) 均购于甘肃陇脉药材有限公司; 绿豆 (批号 20230606) 购于甘肃佳天成农业开发有限责任公司, 经甘肃省人民医院药剂科郑修丽主任中药师鉴定为正品, 符合 2020 年版《中国药典》规定。

1.3 试剂 木犀草苷 (批号 CHB180113)、连翘苷 (批号 CHB190122)、黄芩素 (批号 CHB201102)、甘草苷 (批号 CHB201102)、黄芩苷 (批号 CHB201101) 对照品均购于成都克洛玛生物科技有限公司, 纯度 $\geq 98\%$; 可溶性淀粉 (批号 20230506) 购于上海贤鼎生物科技有限公司; 糊

收稿日期: 2025-09-25

基金项目: 中西医结合优势病种科技专项 (23GSSYE-7, 23GSSYE-8)

作者简介: 陈红宁 (1990—), 女, 硕士, 主管药师, 从事中药物物质基础及其作用机制研究。E-mail: chn_910@163.com

* 通信作者: 顾志荣 (1988—), 男, 硕士, 副主任中药师, 硕士生导师, 从事中药物物质基础及其作用机制研究。E-mail: guzr8817@163.com

精(批号 20230615) 购于广州新如荣生物科技有限公司; 微晶纤维素(批号 20221213) 购于上海源叶生物科技有限公司; 甘露醇(批号 20230816) 购于湖南新绿方药业有限公司; 甲基纤维素(批号 20230122) 购于兰州天弘益华生物科技有限公司; 羧甲基纤维素钠(批号 20230311) 购于上海迈瑞尔生化科技有限公司。甲醇、磷酸、乙腈均为色谱纯; 95%乙醇为分析纯, 购于天津大茂化学试剂厂。

2 方法与结果

2.1 提取工艺优化

2.1.1 色谱条件 WondaSil C₁₈-WR 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm); 流动相甲醇(A)-0.05%磷酸(B), 梯度洗脱(0~40 min, 30%~40%A); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 ℃; 检测波长 220 nm; 进样量 10 μL。

2.1.2 方法学考察

2.1.2.1 对照品溶液制备 精密称取各对照品适量, 置于 5 mL 量瓶中, 加入甲醇超声提取至完全溶解, 定容, 制成木犀草苷、连翘苷、黄芩苷、黄芩素、甘草苷质量浓度分别为 2.50、2.95、1.15、1.6、0.30 mg/mL 的溶液, 即得。

2.1.2.2 供试品溶液制备 吸取浓缩液 10 mL, 甲醇定容至 25 mL 量瓶中, 摇匀, 密塞, 称定质量, 超声(功率 250 W, 频率 50 kHz) 处理 60 min, 冷却至室温, 甲醇补足减失的质量, 4 000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 即得。

2.1.2.3 线性关系考察 精密吸取“2.1.2.1”项下对照品溶液适量, 依次稀释 1、2、5、10、20、30 倍, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y) 进行回归, 结果见表 1, 可知各成分在各自线性范围内线性关系良好。

表 1 各成分线性关系

成分	回归方程	r	线性范围/(mg·mL ⁻¹)
甘草苷	$Y=3.37 \times 10^7 X - 1.25 \times 10^5$	0.999 5	0.010~0.300
木犀草苷	$Y=2.07 \times 10^7 X - 4.28 \times 10^5$	0.999 8	0.038~1.150
连翘苷	$Y=1.49 \times 10^7 X + 6.58 \times 10^4$	0.999 5	0.053~1.600
黄芩苷	$Y=2.62 \times 10^7 X - 3.81 \times 10^5$	0.999 0	0.084~2.500
黄芩素	$Y=4.01 \times 10^7 X - 3.43 \times 10^5$	0.999 1	0.098~2.950

2.1.2.4 精密度试验 精密吸取“2.1.2.1”项下对照品溶液适量, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得木犀草苷、连翘苷、黄芩苷、黄芩素、甘草苷峰面积 RSD 分别为 1.64%、1.94%、2.45%、2.25%、1.73%, 表明仪器精密度良好。

2.1.2.5 稳定性实验 取本品(正交试验 9 号) 适量, 按“2.1.2.2”项下方法制备供试品溶液, 于 0、3、6、12、18、24 h 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得木犀草苷、连翘苷、黄芩苷、黄芩素、甘草苷峰面积 RSD 分别为 2.04%、2.88%、2.55%、2.32%、1.52%, 表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.2.6 重复性试验 取本品(正交试验 9 号) 6 份, 按“2.1.2.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得木犀草苷、连翘苷、黄芩苷、黄芩素、甘草苷峰面积 RSD 分别为 2.58%、1.42%、2.68%、2.57%、2.86%, 表明该方法重复性良好。

2.1.2.7 加样回收率试验 取本品(正交试验 9 号) 6 份, 加入适量对照品溶液, 按“2.1.2.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 计算回收率。结果, 木犀草苷、连翘苷、黄芩苷、黄芩素、甘草苷平均加样回收率分别为 98.37%、97.39%、98.71%、97.82%、97.31%, RSD 分别为 2.30%、2.15%、1.98%、2.47%、2.36%。

2.1.3 干膏得率测定 精密量取浓缩液 10 mL, 置于干燥至恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干, 在 105 ℃ 烘箱中干燥至恒重, 转移到干燥器中, 冷却至室温, 立即称定质量, 计算公式为干膏得率 = $[(M_1 - M_0) / m] \times 100\%$, 其中 M_1 为干膏、蒸发皿总质量, M_0 为干燥至恒定质量的蒸发皿质量, m 为药材质量。

2.1.4 正交试验 结合前期单因素试验结果, 确定提取次数为 4 次。以浸泡时间(A)、加水量(B)、煎煮时间(C) 为影响因素, 木犀草苷(X_1)、连翘苷(X_2)、黄芩苷(X_3)、黄芩素(X_4)、甘草苷(X_5) 含量及干膏得率(X_6) 的综合评分(Y) 为评价指标, 采用 L₉(3⁴) 设计, 因素水平见表 2。

表 2 提取工艺因素水平

试验号	因素		
	A 浸泡时间/min	B 加水量/倍	C 煎煮时间/min
1	0	14	30
2	30	16	60
3	60	18	90

2.1.5 G1 主观赋权 参照文献 [3] 报道, 根据方剂配伍特点及指标成分含量, 确定各评价指标优先级为 $X_1 = X_2 > X_3 = X_4 > X_5 > X_6$, 相邻指标的权重评价标度设定为 $r_2(X_1, X_2) = 1.0$, $r_3(X_2, X_3) = 1.1$, $r_4(X_3, X_4) = 1.0$, $r_5(X_4, X_5) = 1.2$,

$r_6(X_5, X_6) = 1.4$, 计算权重系数 W_k , 公式为 $W_k = [1 + \sum_{k=2}^m \prod_{i=k}^m r_i]^{-1}$, 其中 $W_{k-1} = r_k w_k$, $k = m, m-1, \dots, 2$ (m 为评价指标数)。

2.1.6 熵权法客观赋值 首先对原始数据矩阵进行归一化, 得到矩阵 $Y_{ij} = X_{ij} - \min(X_i) / \max(X_i) - \min(X_i)$, 其中 X_{ij} 表示第 i 个评价指标下第 j 项数值, $i = 1, 2, 3, \dots, m; j = 1, 2, 3, \dots, n$ 。再将 Y_{ij} 转化为概率矩阵 P_{ij} , 后者表示在第 j 个指标下第 i 个样本的概率, 公式为 $P_{ij} = X_{ij} / \sum_{i=1}^m X_{ij}$ 。然

后, 根据公式 $H_j = -k \sum_{i=1}^m P_{ij} \ln P_{ij}$, $k = 1 / \ln m$ 测得 $X_1 \sim X_6$ 信息熵 H_j 分别为 0.746 0、0.894 7、0.943 5、0.868 1、0.939 1、0.963 7, H_j 越小, 指标离散程度越高, 所含信息量越大^[4]。最后, 依据公式 $W_j = (1 - H_j) / \sum_{j=1}^n (1 - H_j)$ 计算各指标权重系数 W_j 。

表 4 提取工艺正交试验设计与结果

试验号	A	B	C	D(误差)	含量/(mg·g ⁻¹)					X ₆ 干膏得率/%	Y 综合评分/分
					X ₁ 木犀草苷	X ₂ 连翘苷	X ₃ 黄芩苷	X ₄ 黄芩素	X ₅ 甘草苷		
1	1	1	1	1	0.117 6	0.154 1	1.099 0	0.016 8	0.023 8	0.210 2	70.187 8
2	1	2	2	2	0.170 1	0.182 1	1.220 5	0.019 3	0.027 8	0.241 9	83.298 7
3	1	3	3	3	0.184 0	0.192 8	1.268 8	0.020 5	0.031 1	0.248 6	88.590 3
4	2	1	2	3	0.144 0	0.186 4	1.161 5	0.020 1	0.027 1	0.213 2	79.220 5
5	2	2	3	1	0.190 8	0.203 6	1.261 4	0.021 5	0.033 4	0.214 0	89.661 1
6	2	3	1	2	0.181 5	0.182 7	1.225 8	0.020 5	0.026 6	0.223 2	83.445 0
7	3	1	3	2	0.184 2	0.201 0	1.378 4	0.021 2	0.036 9	0.255 5	94.626 6
8	3	2	1	3	0.166 8	0.183 3	1.195 6	0.020 2	0.035 4	0.250 8	87.542 6
9	3	3	2	1	0.189 0	0.206 1	1.494 9	0.022 8	0.040 3	0.234 4	98.752 7
K ₁	80.692 3	81.345 0	80.391 8	86.200 5	—	—	—	—	—	—	—
K ₂	84.108 9	86.834 1	87.090 6	87.123 4	—	—	—	—	—	—	—
K ₃	93.640 6	90.262 7	90.959 3	85.117 8	—	—	—	—	—	—	—
R	12.948 4	8.917 7	10.567 5	2.005 6	—	—	—	—	—	—	—

表 5 提取工艺方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	270.187	2	135.094	44.683	P<0.05
B	121.411	2	60.705	20.079	P<0.05
C	171.514	2	85.757	28.365	P<0.05
D(误差)	6.047	2	3.023	—	—

2.1.9 验证试验 按“2.1.8”项下优化工艺进行 3 批验证试验, 结果见表 6。由此可知, 该工艺

表 6 提取工艺验证试验结果 (n=3)

试验号	含量/(mg·g ⁻¹)					干膏得率/%	综合评分/分
	木犀草苷	连翘苷	黄芩苷	黄芩素	甘草苷		
1	0.178 6	0.205 2	1.492 4	0.022 6	0.040 8	22.828 2	97.165 4
2	0.169 9	0.199 2	1.425 3	0.021 7	0.039 6	23.439 6	94.205 1
3	0.172 5	0.209 3	1.482 7	0.022 1	0.040 3	23.382 5	96.425 7
平均值	0.173 7	0.204 6	1.466 8	0.022 1	0.040 2	23.216 8	95.932 0
RSD/%	2.57	2.48	2.47	2.04	1.50	1.45	1.61

2.1.7 组合权重 W_h 计算 计算公式^[5]为 $W_h = W_{kh} W_{jh} / \sum_{h=1}^n W_{kh} W_{jh}$, 其中 W_{kh} 表示第 h 个评价指标的主观权重系数, W_{jh} 表示第 h 个评价指标的客观权重系数, h 表示评价指标顺序 ($h = 1, 2, \dots, n$), 结果见表 3。

表 3 各评价指标权重计算结果

评价指标	W_k	W_j	W_h
X ₁	0.237 6	0.122 8	0.149 2
X ₂	0.237 6	0.118 6	0.144 1
X ₃	0.216 0	0.216 3	0.238 9
X ₄	0.216 0	0.119 8	0.132 3
X ₅	0.180 0	0.219 1	0.201 7
X ₆	0.128 6	0.203 5	0.133 8

2.1.8 结果分析 表 4~5 显示, 9 号综合评分最高; 各因素均有显著影响 ($P < 0.05$), 程度依次为 $A > C > B$ 。最终确定, 最优工艺为 $A_3 B_3 C_3$, 即浸泡时间 60 min, 加水量 18 倍, 煎煮时间 90 min。

稳定可靠。

2.2 颗粒制备 精密称取处方量药材, 加入 18 倍量水浸泡 1 h, 加热至沸腾后转小火, 维持微沸状态煎煮 1.5 h, 趁热过滤, 提取 4 次, 合并, 浓缩, 定容至 250 mL 量瓶中, 采用喷雾干燥法制备干浸膏粉, 与辅料按一定比例混匀, 加入适量润湿剂制软材, 制粒, 干燥, 整粒, 即得。

2.3 成型工艺优化

2.3.1 评价指标测定

2.3.1.1 成型率 称取颗粒适量，收集符合粒径要求（能过1号筛但不能过4号筛）者，称定质量，计算公式为成型率 = (过筛后颗粒质量/过筛前颗粒质量) × 100%。

2.3.1.2 休止角 固定漏斗至铁架台上，放置半径为 r 的接收器，使漏斗底端距接收器 10 cm，称取适量符合粒径要求的颗粒，缓慢匀速倒入漏斗中，待其形成稳定圆锥体后测量底端距圆锥体的高度 h ，即圆锥体高度为 $H = 10 - h$ ，计算公式为休止角 $\alpha = \arctan(H/r)$ 。

2.3.1.3 溶化率 精密称取颗粒 1 g，置于 250 mL 恒重离心管中，加入 20 mL 沸水，在振摇器中振摇 5 min，4 000 r/min 离心 10 min，弃去上清液，残渣在 80 °C 下烘干，称定质量，计算公式为溶化率 = (溶化后颗粒质量/颗粒总质量) × 100%。

2.3.1.4 吸湿率 将恒重称量瓶置于盛有 NaCl 溶液的干燥器中饱和 24 h，称定质量 M_1 ，称取 2 g 颗粒至量瓶中，称定质量 M_2 ，再将其置于干燥器中 24 h，称定质量 M_3 ，计算公式为吸湿率 = $[(M_3 - M_2) / (M_2 - M_1)] \times 100\%$ 。

2.3.1.5 相对均齐度 将颗粒依次通过 2~4、7~9 号筛，振摇 5 min，称定各筛网截留的颗粒质量，计算公式为相对均齐度指数 = $F_m / [100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + \dots + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}]$ 。

2.3.1.6 松密度 称取颗粒 3 g，置于 10 mL 量筒中，轻摇使其表面平整，读取体积，计算公式为松密度 = 颗粒质量/颗粒体积。

2.3.1.7 振实密度 将“2.3.1.5”项下颗粒上下振荡至体积不再改变，读取体积，计算公式为振实密度 = 颗粒质量/颗粒体积。

2.3.1.8 豪斯纳比 计算公式为豪斯纳比 = 振实密度/松密度。

2.3.2 单因素试验 分别考察辅料种类、药辅比、润湿剂用量、干燥温度、干燥时间对颗粒成型率、溶化率、吸湿率、休止角的影响，再计算综合评分，公式为综合评分 = $[(成型率/最大成型率 + 最小吸湿率/吸湿率 + 溶化率/最大溶化率) \times 0.3 + (最小休止角/休止角) \times 0.1] \times 100$ 。

2.3.2.1 辅料种类 将干浸膏粉与不同辅料（可溶性淀粉、糊精、甘露醇、甲基纤维素、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、可溶性淀粉+糊精、可溶性

淀粉+甘露醇、糊精+甘露醇、可溶性淀粉+糊精+甘露醇）按 1 : 1 比例混合，以 95% 乙醇（用量 38%）为润湿剂制软材，采用 20 目筛制粒，在 65 °C 下干燥 10 min，整粒。结果，辅料为可溶性淀粉+糊精+甘露醇（1 : 1 : 1）时综合评分最高。

2.3.2.2 药辅比 将干浸膏粉与可溶性淀粉+糊精+甘露醇（1 : 1 : 1）分别按 1 : 0.6、1 : 0.8、1 : 1、1 : 1.2、1 : 1.4 比例混合，以 95% 乙醇（用量 38%）为润湿剂制软材，采用 20 目筛制粒，在 65 °C 下干燥 10 min，整粒。结果，药辅比为 1 : 1.2 时综合评分最高。

2.3.2.3 润湿剂用量 将干浸膏粉与可溶性淀粉+糊精+甘露醇（1 : 1 : 1）以 1 : 1.2 比例混合，以 95% 乙醇（用量分别为 30%、34%、38%、42%、46%）为润湿剂制软材，采用 20 目筛制粒，在 65 °C 下干燥 10 min，整粒。结果，润湿剂用量为 38% 时综合评分最高。

2.3.2.4 干燥温度 将干浸膏粉与可溶性淀粉+糊精+甘露醇（1 : 1 : 1）以 1 : 1.2 比例混合，以 95% 乙醇（用量 38%）为润湿剂制软材，采用 20 目筛制粒，分别在 45、55、65、75、85 °C 下干燥 10 min，整粒。结果，干燥温度为 55 °C 时综合评分最高。

2.3.2.5 干燥时间 以 95% 乙醇（用量 38%）为润湿剂制软材，采用 20 目筛制粒，在 65 °C 下分别干燥 10、20、30、40、50 min，整粒。结果，干燥时间为 20 min 时综合评分最高。

2.3.3 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验基础上，选择药辅比 (A)、润湿剂用量 (B)、干燥温度 (C)、干燥时间 (D) 作为影响因素，成型率 (Y_1)、溶化率 (Y_2)、吸湿率 (Y_3)、休止角 (Y_4) 的综合评分 (Y) 作为评价指标，Box-Behnken 响应面法优化成型工艺，因素水平见表 7。

表 7 成型工艺 Box-Behnken 响应面法因素水平

水平	因素			
	A 药辅比	B 润湿剂用量/%	C 干燥温度/°C	D 干燥时间/min
-1	1 : 1	34	45	10
0	1 : 1.2	38	55	20
1	1 : 1.4	42	65	30

计算综合评分时，首先将原始数据矩阵归一化，越大越好型评价指标的计算公式为 $Y_{ij} = [X_{ij} - \min(X_i)] / [\max(X_i) - \min(X_i)]$ ，越小越好型者为 $Y_{ij} = [\max(X_i) - X_{ij}] / [\max(X_i) - \min(X_i)]$ ，其中 X_{ij} 表示第 i 个评价指标下第 j 项数值，再计算信息熵 H_i ，公式为 $P_{ij} = X_{ij} / \sum_{i=1}^m X_{ij}$ ，

$H_j = -k \sum_{i=1}^m P_{ij} \ln P_{ij}$, $k = 1/\ln m$, 最后计算指标熵权
系数 W_i , 公式为 $W_i = (1 - H_i) / (\sum_{i=1}^m 1 - H_i)$, 权重
系数见表8, 结果见表9。

表8 各评价指标权重系数

评价指标	H_i	W_j
Y_1	0.941	0.254 8
Y_2	0.982	0.076 1
Y_3	0.923	0.331 3
Y_4	0.922	0.337 8

表9 成型工艺 Box-Behnken 响应面法设计与结果

试验号	A 药辅比	B 润湿剂用量/%	C 干燥温度/℃	D 干燥时间/min	Y_1 成型率/%	Y_2 溶化率/%	Y_3 吸湿率/%	Y_4 休止角/(°)	Y 综合评分/分
1	1:1	34	55	20	92.51	90.65	6.88	24.97	94.420 3
2	1.4:1	34	55	20	92.02	91.29	6.93	25.73	93.165 4
3	1:1	42	55	20	93.08	89.70	8.13	24.84	90.088 3
4	1.4:1	42	55	20	91.73	90.64	6.86	25.63	93.459 6
5	1.2:1	38	45	10	93.46	86.67	8.69	24.43	88.866 5
6	1.2:1	38	65	10	93.61	89.73	8.10	26.74	87.997 4
7	1.2:1	38	45	30	92.13	89.59	6.22	24.12	93.058 9
8	1.2:1	38	65	30	92.87	89.76	8.16	27.15	87.157 7
9	1:1	38	55	10	92.30	90.98	7.64	25.33	90.967 9
10	1.4:1	38	55	10	93.77	91.67	9.34	25.59	86.211 3
11	1:1	38	55	30	91.39	90.40	8.50	25.69	87.516 4
12	1.4:1	38	55	30	91.14	90.38	8.58	25.24	87.788 4
13	1.2:1	34	45	20	92.43	91.38	8.49	24.42	89.549 4
14	1.2:1	42	45	20	92.48	90.39	8.20	24.67	89.996 3
15	1.2:1	34	65	20	93.78	89.48	6.80	26.58	93.037 9
16	1.2:1	42	65	20	94.35	89.38	8.23	26.85	87.641 4
17	1:1	38	45	20	91.22	91.39	8.75	24.53	88.362 3
18	1.4:1	38	45	20	93.88	92.39	7.82	24.50	91.975 7
19	1:1	38	65	20	92.65	91.21	8.11	26.78	87.787 4
20	1.4:1	38	65	20	95.80	92.28	9.56	26.84	84.816 0
21	1.2:1	34	55	10	91.92	89.30	7.40	24.75	92.350 5
22	1.2:1	42	55	10	92.69	90.49	8.61	25.28	88.075 5
23	1.2:1	34	55	30	93.99	89.39	7.64	25.24	91.400 9
24	1.2:1	42	55	30	92.42	91.11	8.95	25.37	87.037 2
25	1.2:1	38	55	20	92.02	90.29	6.18	24.77	97.894 4
26	1.2:1	38	55	20	93.26	89.98	6.27	25.57	96.695 3
27	1.2:1	38	55	20	94.52	89.67	6.31	24.09	98.752 9
28	1.2:1	38	55	20	93.08	91.28	6.66	24.80	95.830 2
29	1.2:1	38	55	20	93.12	90.70	6.25	24.38	98.375 1

通过 Design-Expert 13 软件对表9 数据进行拟合, 得二次回归方程为 $Y = 97.51 - 0.143 9A - 1.47B - 1.11C - 0.042 5D + 1.16AB - 1.65AC + 1.26AD - 1.46BC - 0.022 2BD - 1.26CD - 3.88A^2 - 2.17B^2 - 4.67C^2 - 4.90D^2$, 方差分析见表10, 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, 可用于预测。响应面分析见图1, 可知最优工艺为药辅比 1:1.2, 润湿剂用量 38%, 干燥温度 55℃, 干燥时间 20 min, 综合评分为 98.752 9 分。

按上述优化工艺进行 5 批验证试验, 结果见表 11。由此可知, 该模型预测性良好, 工艺稳定可行。

2.4 物理指纹图谱建立

2.4.1 物理质量指标转换 按“2.3”项下方法

测定相对均齐度、松密度、振实密度、休止角、豪斯纳比、吸湿率, 参照文献 [6] 报道进行标准化处理, 转换方法见表 12, 结果见表 13。

2.4.2 图谱生成 以二级物理指标标准化结果绘制雷达图, 其平均值绘制对照图谱 (S), 见图 2。再采用夹角余弦法^[7]进行相似度分析, 发现 5 批样品均大于 0.99, 表明其物理性状稳定可控。

3 讨论

解毒消斑颗粒中金银花、连翘均为君药, 因此本实验以前者所含的木犀草苷、后者所含的连翘苷为评价指标; 黄芩是主要臣药, 在 2020 年版《中国药典》中的质量控制成分为黄芩苷, 其苷元为黄芩素^[8], 两者也是该药材主要有效成分。现代药理研究表明, 木犀草苷、连翘苷、黄芩苷、黄芩

表 10 成型工艺方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	367.56	14	26.25	6.98	0.000 4
A	0.248 3	1	0.248 3	0.066	0.801
B	25.89	1	25.89	6.88	0.02
C	14.9	1	14.9	3.96	0.066 5
D	0.021 6	1	0.021 6	0.005 8	0.940 6
AB	5.35	1	5.35	1.42	0.252 8
AC	10.84	1	10.84	2.88	0.111 7
AD	6.32	1	6.32	1.68	0.215 8
BC	8.54	1	8.54	2.27	0.154 2
BD	0.002	1	0.002	0.000 5	0.982 1
CD	6.33	1	6.33	1.68	0.215 5
A ²	97.75	1	97.75	25.99	0.000 2
B ²	30.66	1	30.66	8.15	0.012 7
C ²	141.52	1	141.52	37.63	<0.000 1
D ²	155.63	1	155.63	41.38	<0.000 1
残差	52.66	14	3.76	—	—
失拟项	46.73	10	4.67	3.15	0.139 8
纯误差	5.93	4	1.48	—	—
总误差	420.22	28	—	—	—

表 11 成型工艺验证试验结果 (n=5)

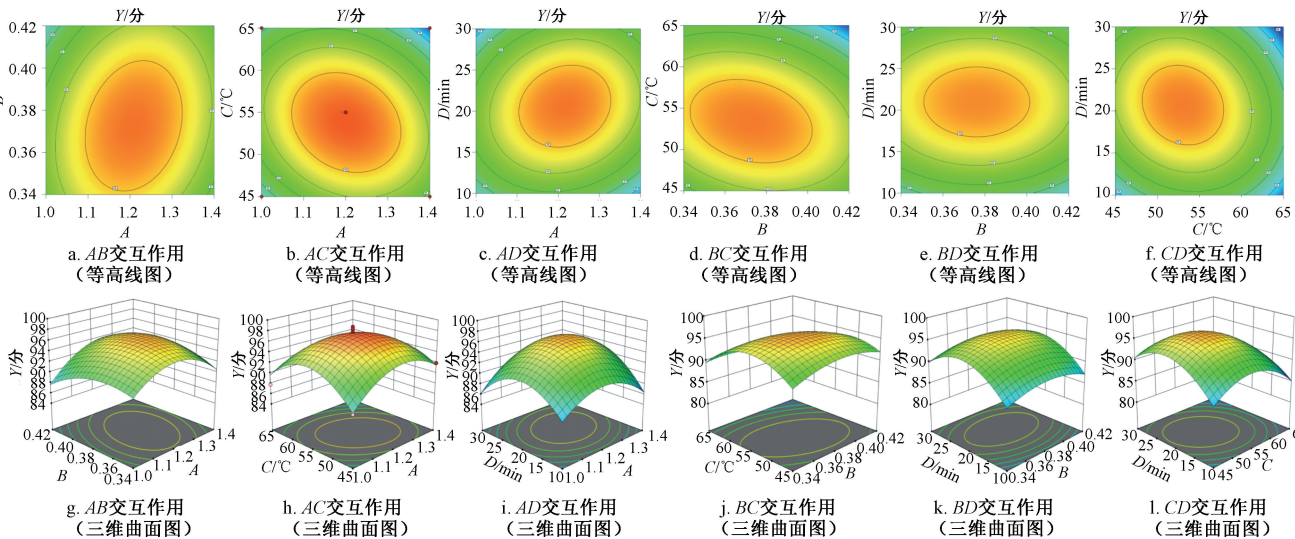
试验号	Y ₁ 成型率/%	Y ₂ 溶化率/%	Y ₃ 吸湿率/%	Y ₄ 休止角/(°)	综合评分/分
1	94.34	91.21	6.14	25.42	98.843 9
2	93.62	90.26	6.38	24.90	98.005 1
3	93.27	89.93	6.54	24.72	97.345 5
4	92.83	90.35	6.33	24.55	98.525 9
5	93.12	90.20	6.20	25.28	98.290 2
平均值	93.44	90.39	6.32	24.97	98.202 1
RSD/%	0.62	0.54	2.49	1.47	0.58

表 12 各物理质量指标标准化转换方法

一级物理指标	二级物理指标	单位	转换公式	取值范围
均一性	相对均齐度	—	500x	0~0.02
堆积性	松密度	g·mL ⁻¹	10x	0~1
	振实密度	g·mL ⁻¹	10x	0~1
流动性	休止角	°	10-(x/5)	0~50
	豪斯纳比	—	(30-10x)/2	1~3
稳定性	吸湿率	%	10-(x/2)	0~20

表 13 各二级物理指标测定结果

二级物理指标	单位	编号				
		S1	S2	S3	S4	S5
相对均齐度指数	测定值(×10 ⁻³)	5.771 5	5.746 8	5.737 5	5.810 2	5.762 3
	转换后数值	2.885 75	2.873 40	2.868 75	2.905 10	2.881 15
松密度	测定值/(g·mL ⁻¹)	0.433 1	0.427 0	0.435 0	0.423 4	0.424 2
	转换后数值	4.331	4.270	4.350	4.234	4.242
振实密度	测定值/(g·mL ⁻¹)	0.552 3	0.539 4	0.552 3	0.532 4	0.535 5
	转换后数值	5.523	5.394	5.523	5.324	5.355
豪斯纳比	测定值	1.275 2	1.263 2	1.269 7	1.257 4	1.262 4
	转换后数值	8.624 0	8.684 0	8.651 5	8.713 0	8.688 0
休止角	测定值/(°)	25.42	24.90	24.72	24.55	25.28
	转换后数值	4.916	5.020	5.056	5.090	4.944
吸湿率	测定值/%	6.16	6.23	6.52	6.25	6.33
	转换后数值	6.920	6.885	6.740	6.875	6.835



注：A、B、C、D、Y 分别为药辅比、润湿剂用量、干燥温度、干燥时间、综合评分。

图 1 各因素响应面图

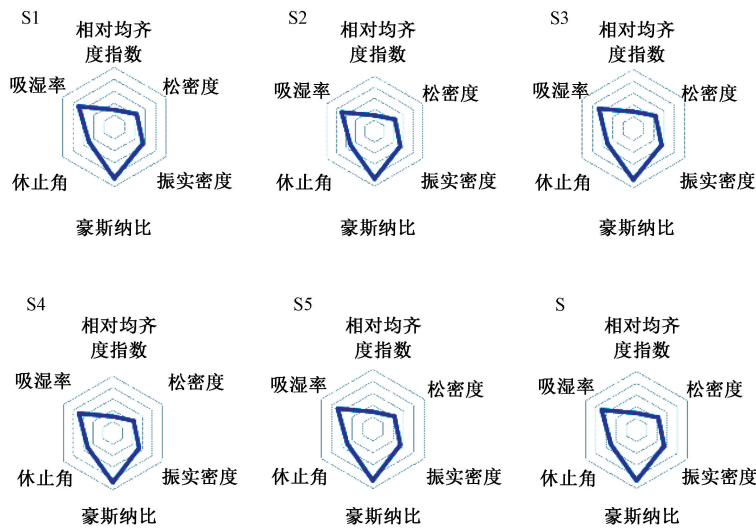


图2 5批解毒消斑颗粒物理指纹图谱

素、甘草苷具有抗炎、抗病毒、抗菌、抗氧化等活性，与解毒消斑颗粒清热解毒功效一致^[9-13]。另外，本实验设定各评价指标权重时，以木犀草苷、连翘苷含量最高，黄芩苷、黄芩素含量次之，甘草苷含量、干膏得率最低。

本研究采用喷雾干燥法制备解毒消斑颗粒浸膏粉，该方法干燥速度快，适用于热敏性成分，而且能直接获得粉状产品，便于后续成型。另外，以可溶性淀粉、甘露醇、糊精为复合辅料时具有明显的协同优势，其中可溶性淀粉作为赋形剂，能克服糊精黏度大、不易制粒的缺陷，简化工艺，提高药物流动性，改善其释放和吸收；糊精可保护活性成分，具有良好的流变性和稳定性；甘露醇不易吸湿，有助于保持药物干燥，提高其稳定性。

参考文献:

[1] 中国中西医结合学会皮肤病专业委员会色素病学组, 中华医学会皮肤性病学会白癜风研究中心, 中国医师协会皮肤科医师分会色素病工作组. 中国黄褐斑诊疗专家共识(2021版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2021, 54(2): 110-115.
[2] 王逸飞, 朱振宇, 吴志生, 等. QbD理念的中药缓控释制剂的设计与研发研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4317-4321.

[3] 赵雪莲, 兰建龙, 杨正明, 等. 基于响应面和 G1-熵权法优选彝药痛风颗粒提取工艺及其药效评价[J]. 中草药, 2022, 53(12): 3653-3661.
[4] 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.
[5] 涂正伟, 刘洪斌, 韩忠耀, 等. 基于信息熵赋权法的正交试验优化番石榴叶总黄酮提取工艺[J]. 中草药, 2019, 50(21): 5260-5265.
[6] 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.
[7] 陈笑宇, 李冬冬, 赵诗聪, 等. 基于 G1-熵权法和响应面设计优化黄芪丹香颗粒的成型工艺[J]. 特产研究, 2022, 44(4): 8-14.
[8] 田童心, 李修平, 吴恒梅, 等. 黄芩主要活性成分提取工艺及药理活性研究进展[J]. 农业与技术, 2025, 45(12): 26-30.
[9] 管仁伟, 曲永胜, 顾正位, 等. 木犀草苷的药理作用研究[J]. 中国野生植物资源, 2014, 33(1): 1-3.
[10] 赵佩媛, 韩立柱, 汪芸兰, 等. 连翘的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(4): 19-27.
[11] 朱亚南, 杨七妹, 张硕, 等. 黄芩苷与黄芩素药理作用及机制研究进展[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 921-925.
[12] 马雪百合, 郭健敏, 温玉莹, 等. 连翘化学成分、药理作用及安全性评价的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(7): 1093-1100.
[13] 杨倩倩, 孟子盈, 王晓禹, 等. 甘草苷的提取纯化和药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2023, 42(4): 12-17.