

不同辅料对参黄金屏颗粒吸湿性的影响

王 玉, 冯建安, 李 希, 赖 勇, 李 颖, 刘 畅, 李 玲, 楼冠华*
(四川省中医药科学院中医研究所, 四川 成都 610031)

摘要: **目的** 考察不同辅料对参黄金屏颗粒吸湿性的影响。**方法** 测定辅料吸湿率, 绘制吸湿曲线。模糊层次分析法 (FAHP)-熵权法对吸湿率、水分、粒度、溶化性、流动性、外观指标赋权, 以综合评分为指标, 通过混料设计优化辅料配比, 比较加入辅料前后对颗粒剂吸湿性和稳定性的影响。**结果** 辅料吸湿性依次为磷酸氢钙<微晶纤维素< β -环糊精<甘露醇<二氧化硅<乳糖<羧甲基淀粉钠<糊精<可溶性淀粉。最佳辅料配比为可溶性淀粉 0.19, 糊精 0.21, 乳糖 0.22, 甘露醇 0.19, 磷酸氢钙 0.19。加入辅料后, 吸湿率明显降低, 并且更稳定。**结论** 加入防潮辅料能有效解决参黄金屏颗粒吸湿性问题。

关键词: 参黄金屏颗粒; 吸湿性; 模糊层次分析法 (FAHP); 熵权法; 混料设计

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)11-3737-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.030

颗粒剂是现代中药制剂的主要剂型之一, 其制备工艺简单, 载药量高, 携带和服用方便, 但吸湿性会导致其外观颜色变深、结块、变软、流动性和溶化性降低, 甚至霉变, 从而影响质量、疗效和安全性^[1]。中药提取物含多种吸湿性强的成分, 如多糖类、皂苷类、蛋白质类、鞣质类等, 与空气接触时易增加黏性, 从而影响制剂的成型性、生产的顺利性和性质的稳定性^[2]。文献 [3] 报道, 中药颗粒剂吸湿性问题的解决途径主要有 3 条, 一是在工艺制备中加入防潮辅料, 二是对成型颗粒采用薄膜包衣, 三是对成品颗粒采用防潮包装。参黄金屏颗粒由太子参、黄芪、制黄精、白术、鸡内金等药材制成, 功效补益肺气、健脾化痰, 用于治疗肺脾气虚型小儿反复呼吸道感染, 疗效确切, 临床使用安全, 含有大量多糖、蛋白质、氨基酸等成分^[4]。

模糊层次分析法 (FAHP) 是对主观赋权法的改进, 根据模糊数学理论构造更符合人类思维模式的一种计算方法^[5], 近些年来已应用于经济学、道路及工程风险评估等方面^[6-7], 而熵权法是一种客观赋权法, 在多指标综合评价中具有实际意义^[8]。本实验以参黄金屏颗粒为对象, 通过加入防潮辅料来改善该制剂吸湿性, 并采用 FAHP-熵权法对评价指标进行赋权, 以期筛选出更真实可靠的参数, 对推动其他中药颗粒剂工艺发展具有重要意义。

1 材料

1.1 仪器 BT-125D 电子分析天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; BP211D 电子天平 (德国 Satorius 公司); GZX-9070MBE 电热鼓风干燥箱 (上海博讯实业有限

公司医疗设备厂); LHH-SSG 综合药品稳定性试验箱 (上海一恒科技有限公司); YCHH 多功能振动筛 (宜昌市夷陵区华恒设备制造厂); YK-60 摇摆颗粒机 (长沙步源制药机械设备有限公司)。

1.2 试剂与药物 参黄金屏提取物 (批号 20240305) 由四川省第二中医医院制剂室生产。可溶性淀粉、二氧化硅、磷酸氢钙、糊精、 β -环糊精 (安徽山河药用辅料股份有限公司); 微晶纤维素 (牡丹江霖润药用辅料有限责任公司); 乳糖 (湖南尔康制药股份有限公司); 羧甲基淀粉钠 (重庆青阳药业有限公司); 甘露醇 (湖南九典制药股份有限公司)。

2 方法与结果

2.1 吸湿率测定 精密称取提取物、可溶性淀粉、微晶纤维素、二氧化硅、磷酸氢钙、乳糖、羧甲基淀粉钠、糊精、 β -环糊精、甘露醇各 2 g, 平摊于干燥至恒重的量瓶中, 打开瓶盖, 置于干燥器中 24 h 脱湿平衡。参照 2020 年版《中国药典》四部药物引湿性试验指导原则^[9], 精密称定上述量瓶质量, 置于药品稳定性试验箱中, 设置温度 25 ℃, 相对湿度 75%, 打开瓶盖, 于 4、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168 h 取出, 再精密称定质量, 平行 2 次, 计算吸湿率, 公式为吸湿率 = [(吸湿后量瓶质量 - 吸湿前量瓶质量) / 吸湿前量瓶质量] × 100%, 取平均值, 结果见表 1。

以时间为横坐标, 吸湿率为纵坐标绘制吸湿曲线, 见图 1。再对其进行二项式回归分析, 得方程 $y = at^2 + bt + c$, 求导 $dw/dt = 2at + b$, $r' = dr/dt = 2a$, 其中 y 为吸湿率, t 为

收稿日期: 2025-02-24

基金项目: 2023 年全国中药特色技术传承人才培养项目 (T20234832005); 四川省中医药管理局科学技术研究专项 (2023MS204); 首批四川省岐黄学者能力提升项目 (川中医药函 [2024] 55 号); 四川省公益性科研院所基本科研课题 (2024-4-801)

作者简介: 王 玉 (1991—), 女, 硕士, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: 272429134@qq.com

* **通信作者:** 楼冠华 (1996—), 男, 硕士, 研究实习员, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。E-mail: 632401265@qq.com

时间, r 为吸湿速度, r' 为吸湿加速度, a 、 b 、 c 为常数, 结果见表 2。

表 1 各辅料吸湿率测定结果 (%)

时间/h	参黄金屏提取物	磷酸氢钙	微晶纤维素	β-环糊精	甘露醇	二氧化硅	乳糖	羧甲基淀粉钠	糊精	可溶性淀粉
4	10.32	2.21	2.25	2.22	2.21	2.58	2.51	2.57	2.53	2.52
8	16.92	3.56	3.58	3.61	3.64	4.06	4.68	4.71	4.85	4.89
12	23.54	5.83	4.98	4.77	5.31	5.92	8.03	8.05	8.07	8.03
24	28.63	7.11	6.87	6.9	6.95	9.16	11.53	12.85	12.86	11.48
36	33.58	7.54	7.48	7.47	7.51	10.19	12.05	13.56	13.59	13.57
48	35.73	8.39	8.42	8.69	8.76	10.47	12.11	13.84	13.88	14.07
72	38.51	8.41	8.57	8.81	8.93	10.75	12.14	13.85	13.89	14.72
96	39.84	8.53	8.71	8.98	9.22	10.92	12.15	13.87	13.9	16.51
120	40.81	8.64	8.75	9.06	9.55	10.98	12.18	13.91	13.92	16.97
144	42.12	8.73	8.82	9.34	9.81	11.05	12.2	13.92	13.95	17.22
168	43.19	8.76	9.04	9.58	10.13	11.06	12.21	13.94	13.99	17.58

表 2 各辅料吸湿曲线二项式回归分析结果

名称	吸湿方程	R^2	吸湿速度方程	吸湿初速度/(%·h ⁻¹)	吸湿加速度/(%·h ⁻²)
磷酸氢钙	$y=-0.000\ 01t^2+0.000\ 5t+0.004\ 6$	0.872 6	$r=-0.000\ 02t+0.000\ 2$	0.000 2	-0.000 02
微晶纤维素	$y=-0.000\ 6t^2+0.092\ 6t+1.964$	0.877 5	$r=-0.000\ 2t+0.097\ 6$	0.097 6	-0.000 2
β-环糊精	$y=-0.000\ 3t^2+0.050\ 5t+1.825\ 9$	0.883 6	$r=-0.000\ 6t+0.052\ 3$	0.052 3	-0.000 6
甘露醇	$y=-0.000\ 01t^2+0.000\ 4t+0.000\ 8$	0.896 7	$r=-0.000\ 02t+0.000\ 4$	0.000 4	-0.000 02
二氧化硅	$y=-0.005t^2+0.020\ 5t+0.136\ 7$	0.898 8	$r=-0.002t+0.027\ 6$	0.027 6	-0.002
乳糖	$y=-0.000\ 04t^2+0.000\ 8t+0.003\ 6$	0.978 9	$r=-0.000\ 08t+0.000\ 09$	0.000 09	-0.000 08
羧甲基淀粉钠	$y=-0.001\ 5t^2+0.200\ 5t+2.165$	0.934 7	$r=-0.002\ 7t+0.248\ 7$	0.248 7	-0.002 7
糊精	$y=-0.001t^2+0.179\ 6t+0.967\ 1$	0.982 2	$r=-0.002t+0.182\ 5$	0.182 5	-0.002
可溶性淀粉	$y=-0.000\ 6t^2+0.100\ 5t+1.035\ 4$	0.922 6	$r=-0.001\ 3t+0.106\ 1$	0.106 1	-0.001 3

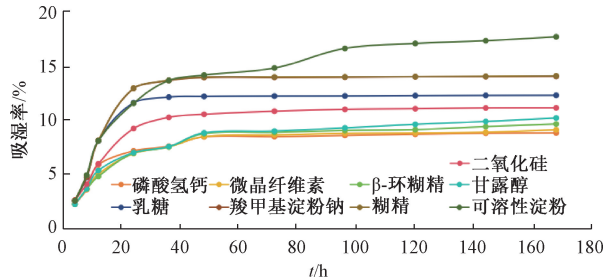


图 1 各辅料吸湿曲线

由此可知, 提取物吸湿性很强, 各辅料吸湿率依次为磷酸氢钙<微晶纤维素<β-环糊精<甘露醇<二氧化硅<乳糖<羧甲基淀粉钠<糊精<可溶性淀粉。

2.2 混料设计

2.2.1 评价指标确定 由于吸湿性影响颗粒剂粒度、外观、流动性、吸湿率、水分、溶化性等参数^[2], 故本实验对六者进行测定。考虑到颗粒成型性及 2020 年版《中国药典》四部颗粒剂要求, 本实验选择磷酸氢钙、甘露醇、乳糖、糊精、可溶性淀粉进行试验。

2.2.1.1 粒度 参照 2020 年版《中国药典》四部粒度和粒度分布测定法第二法(筛分法)中的机械筛分法, 取直径 200 mm 的药筛和接收容器, 称定质量, 再称取颗粒 25 g, 置于最上层(孔径最大)药筛中(最下层药筛底部配有密合的接收容器), 加盖, 设定振动方式和振动频率后振动 5 min。取各药筛与接收容器, 称定质量, 根据筛分前后质量差异计算各药筛上和接收容器内颗粒及粉末所占比

例, 重复上述操作, 直至 2 次筛分后各药筛上遗留颗粒及粉末质量差异不超过前次的 5%。

2.2.1.2 外观 在常温下, 48 h 内颗粒未结块, 颜色无明显变化, 记 5 分; 48 h 内颗粒外层软化, 颜色加深, 记 4 分; 36 h 内颗粒外层软化, 颜色加深, 记 3 分; 24 h 内颗粒外层软化, 颜色加深, 记 2 分; 24 h 内颗粒内外层均软化, 记 0 分。

2.2.1.3 流动性 以休止角表示, 采用固定漏斗法。在白纸中心上方固定 1 个漏斗, 固定其与白纸距离为 5 cm, 缓慢倒入颗粒, 使其自由落在下方的水平白纸上形成圆锥体, 测量半径, 计算夹角, 即为休止角。

2.2.1.4 吸湿率 按“2.1”项下方法测定 48 h 内吸湿率。

2.2.1.5 水分 参照 2020 年版《中国药典》四部水分测定法第二法(烘干法), 取 2 g 颗粒, 平铺于干燥至恒重的扁形量瓶中, 精密称定质量, 开启瓶盖, 在 100~105 ℃ 下干燥 5 h, 盖好瓶盖, 移到干燥器中冷却 30 min, 精密称定质量, 在上述温度下干燥 1 h, 放冷, 精密称定质量, 直至连续 2 次结果不超过 5 mg 为止, 计算含水量。

2.2.1.6 溶化性 参照 2020 年版《中国药典》四部颗粒剂要求, 取 10 g 颗粒, 加 200 mL 热水搅拌 5 min, 颗粒全部溶化, 记 3 分; 有少量沉淀, 轻微浑浊, 记 2 分; 有部分沉淀, 记 1 分。

2.2.2 评价指标赋权 采用模糊层次分析法(FAHP)-熵权法。

2.2.2.1 FAHP 法 参照文献[5]报道, 确定各评价指

标重要程度依次为吸湿率>水分=粒度=溶化性>流动性=外观，构建模糊判断矩阵的标准，见表 3，再进行两两相互比较，得到模糊互补判断矩阵，见表 4。然后，根据公式（1）和（2）^{〔10-11〕}对模糊互补判断矩阵进行数学转换，得到模糊一致判断矩阵，见表 5；根据公式（3）和（4）^{〔10-11〕}计算主观权重系数 W_j^f ，分别为吸湿率 0.21、水分 0.19、粒度 0.17、溶化性 0.17、流动性 0.15、外观 0.11，其中 $i、j$ 均为影响因素， r_{ij} 为第 i （ $i=1, 2, \cdots, j$ ）个指标对第 j （ $j=1, 2, \cdots, i$ ）个指标的比较结果， w_j 为主观权重系数。

$$r_i = \sum_{k=1}^n a_{ik} (i = 1, 2, 3, \cdots, n)$$

(1)

$$r_{ij} = \frac{r_i - r_j}{2n} + 0.5$$

(2)

$$w_j = \frac{\sum_{k=1}^n r_{ik} + \frac{n}{2} - 1}{n(n-1)} (i = 1, 2, 3, \cdots, n)$$

(3)

$$\sum_{i=1}^n w_i = 1, w > 0 (i = 1, 2, 3, \cdots, n)$$

(4)

表 3 模糊判断矩阵标准

标度	定义	说明
0.5	同等重要	两个指标相比较,一样重要
0.6	稍微重要	两个指标相比较,前者比后者稍微重要
0.7	明显重要	两个指标相比较,前者比后者明显重要
0.8	强烈重要	两个指标相比较,前者比后者强烈重要
0.9	极端重要	两个指标相比较,前者比后者极端重要
0.1~0.4	相反比较	两个指标相比较, $a_{ij}=1-a_{ji}$

表 4 各评价指标模糊互补判断矩阵

评价指标	吸湿率	水分	粒度	溶化性	流动性	外观
吸湿率	0.5	0.7	0.7	0.7	0.9	0.9
水分	0.3	0.5	0.7	0.7	0.8	0.9
粒度	0.3	0.3	0.5	0.5	0.6	0.9
溶化性	0.3	0.3	0.5	0.5	0.6	0.9
流动性	0.1	0.2	0.4	0.4	0.5	0.8
外观	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.5

表 5 各评价指标模糊一致判断矩阵

评价指标	吸湿率	水分	粒度	溶化性	流动性	外观
吸湿率	0.500 0	0.558 3	0.625 0	0.625 0	0.683 3	0.791 7
水分	0.441 7	0.500 0	0.566 7	0.566 7	0.625 0	0.733 3
粒度	0.375 0	0.433 3	0.500 0	0.500 0	0.558 3	0.666 7
溶化性	0.375 0	0.433 3	0.500 0	0.500 0	0.558 3	0.666 7
流动性	0.316 7	0.375 0	0.441 7	0.441 7	0.500 0	0.608 3
外观	0.208 3	0.266 7	0.333 3	0.333 3	0.391 7	0.500 0

2.2.2.2 一致性检验 设定模糊一致判断矩阵 R 的权重向量作为其特征矩阵，按公式（5）和（6）^{〔10-11〕}计算出 $I=0.03<0.1$ ，表明主观权重系数合理有效。

$$w_{ij} = \frac{w_i}{w_i + w_j} (\forall i, j = 1, 2, 3, \cdots, n)$$

(5)

$$I(R, W^*) = \frac{1}{n^2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n |r_{ij} + w_{ij} - 1| \leq \alpha$$

(6)

2.2.2.3 熵权法 以吸湿率、水分、粒度、溶化性、流动性、外观为评价指标，建立原始数据矩阵 R 。根据公式

(7)^{〔10-11〕}进行归一化处理，公式（8）转化为概率矩阵。

$$U_{ij} = \frac{x_{ij} - \min(x_{ij})}{\max(x_{ij}) - \min(x_{ij})}$$

(7)

$$Y_{ij} = \frac{u_{ij}}{\sum_{i=1}^m u_{ij}}$$

(8)

按公式（9）^{〔10-11〕}计算信息熵 H_j ，结果分别为 0.977 1、0.986 1、0.984 0、0.989 7、0.990 1、0.988 3。按公式（10）计算客观权重系数 W_j^o ，结果分别为 0.27、0.16、0.19、0.12、0.12、0.14。

$$H_j = -k \sum_{i=1}^m Y_{ij} \ln Y_{ij}, k = 1/\ln m$$

(9)

$$W_j^o = (1 - H_j) / \sum_{j=1}^n (1 - H_j)$$

(10)

2.2.2.4 组合权重系数 按公式（11）^{〔10-11〕}计算组合权重系数 W ，结果见表 6。

$$W = W_j^f W_j^o / \sum_{j=1}^n W_j^f W_j^o$$

(11)

表 6 各评价指标组合权重系数

评价指标	FAHP 权重系数	熵权法权重系数	组合权重系数
吸湿率	0.21	0.27	0.34
水分	0.19	0.16	0.18
粒度	0.17	0.19	0.18
溶化性	0.17	0.12	0.12
流动性	0.15	0.12	0.10
外观	0.11	0.14	0.08

2.2.2.5 综合评分 根据表 6，确定综合评分（OD）计算公式为 $OD = Y_1/Y_{1\max} \times 34 + Y_2/Y_{2\max} \times 18 + Y_3/Y_{3\max} \times 18 + Y_4/Y_{4\max} \times 12 + Y_5/Y_{5\max} \times 10 + Y_6/Y_{6\max} \times 8$ ，其中 $Y_1 \sim Y_6$ 分别为吸湿率、水分、粒度、溶化性、流动性、外观。

2.2.3 混料设计 参考文献〔12-19〕报道。

选用吸湿率较低的 5 种常用辅料，即可溶性淀粉（A）、糊精（B）、乳糖（C）、甘露醇（D）、磷酸氢钙（E），设定辅料总和为 1，药辅比为 1：0.5。采用湿法制粒，称取适量辅料及药粉，混匀，加入适量 90% 乙醇，以“手握成团，轻捏即散”为标准制软材，过 24 目筛，在 60℃ 烘箱中干燥 1 h，10、80 目筛整粒，结果见表 7~8。

再对表 7~8 数据进行拟合，得方程为 $OD = 86.75A + 85.82B + 94.63C + 94.15D + 83.57E$ ，方差分析显示模型具有高度显著性（ $P<0.01$ ），可用于预测各评价指标的实际情况。最终确定，最优辅料配比可溶性淀粉 0.19，糊精 0.21，乳糖 0.22，甘露醇 0.19，磷酸氢钙 0.19。

然后，按上述优化配比进行 3 批验证试验，结果见表 9。2020 年版《中国药典》四部通则 0104 颗粒剂要求，水分不得超过 8.0%，粒度不能通过 1 号筛但能通过 5 号筛的总和不得超过 15%，颗粒应全部溶化或轻微浑浊，结果本实验 3 批样品均符合上述规定。

2.2.4 吸湿率比较 按“2.1”项下方法测定 3 批验证试验样品、1 批未加辅料样品的吸湿率，药用复合袋包装，以时间为横坐标，吸湿率为纵坐标绘制吸湿曲线，结果见图 2。由此可知，加入辅料后制剂吸湿量显著降低。

表 7 混料设计结果

试验号	A 可溶性淀粉	B 糊精	C 乳糖	D 甘露醇	E 磷酸氢钙	OD 综合评分/分
1	0	0.49	0.49	0	0.02	86.83
2	0.48	0	0.03	0.49	0	87.55
3	0	0	1	0	0	97.18
4	0.49	0.02	0.48	0	0.01	89.98
5	0	0.03	0.48	0.49	0	96.39
6	0.48	0.03	0	0	0.49	87.28
7	0.02	0	0.48	0.03	0.47	89.56
8	0	0	0	1	0	94.61
9	0	0.49	0.02	0.01	0.48	86.88
10	0	0.49	0.49	0	0.02	90.68
11	0.13	0.64	0.11	0	0.12	88.06
12	0.63	0.11	0	0.13	0.13	85.94
13	0.03	0	0	0.49	0.48	88.84
14	1	0	0	0	0	89.73
15	0.02	0	0.48	0.03	0.47	89.09
16	0	0	0	0	1	84.77
17	0.01	0.49	0	0.48	0.02	89.37
18	0.49	0.49	0.01	0.01	0	88.18
19	0.22	0.29	0	0.23	0.26	87.00
20	0.48	0.02	0.48	0	0.02	88.71
21	0	1	0	0	0	83.44
22	0.13	0.02	0.11	0.11	0.63	82.96
23	0.01	0.49	0	0.48	0.02	92.80
24	0	0.03	0.48	0.49	0	95.09
25	0.23	0	0.32	0.24	0.21	85.63

表 8 各指标测定结果

试验号	吸湿率/%	水分/%	粒度/%	溶化性评分/分	休止角/(°)	外观评分/分
1	18.38	6.19	9.46	3	36.18	3
2	17.35	6.41	9.81	3	36.24	4
3	18.51	6.78	13.69	3	36.09	5
4	17.44	6.32	11.61	3	36.71	4
5	18.27	6.89	13.03	3	37.06	5
6	17.69	6.95	12.28	2	36.99	3
7	17.51	6.81	12.06	2	37.12	5
8	16.62	7.44	13.06	3	36.62	5
9	16.44	6.68	12.94	2	37.18	4
10	17.42	6.84	11.24	3	36.68	4
11	17.87	6.52	10.48	3	36.35	3
12	18.21	6.39	9.98	3	35.68	2
13	16.63	6.79	12.95	2	36.22	5
14	18.66	7.63	10.11	3	35.21	2
15	17.45	6.62	12.19	2	36.81	5
16	15.71	7.02	13.74	1	36.34	5
17	18.24	6.66	10.66	3	36.59	3
18	18.28	6.84	9.53	3	35.82	3
19	16.51	6.03	10.91	3	37.9	4
20	18.32	6.57	10.34	3	35.95	3
21	15.89	7.15	9.86	3	36.02	2
22	15.94	6.4	13.04	1	36.91	5
23	17.38	6.96	12.68	3	36.77	4
24	18.29	6.82	12.29	3	36.29	5
25	16.71	6.27	9.18	3	37.75	4

表 9 验证试验结果 (n=3)

试验号	吸湿率/%	水分/%	粒度/%	溶性性	休止角/(°)	外观
1	15.51	6.04	9.35	全部溶解	35.68	颜色无明显变化
2	15.71	6.07	9.41	全部溶解	35.42	颜色无明显变化
3	15.64	6.01	9.19	全部溶解	35.66	颜色无明显变化

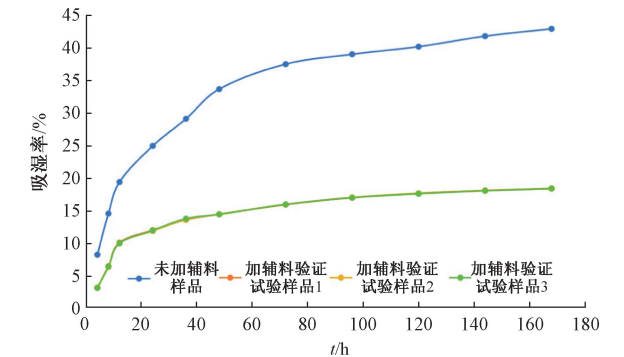


图 2 各样品吸湿曲线

2.2.5 加速稳定性实验 参照 2020 年版《中国药典》四部原料药物与制剂稳定性试验指导原则，设定温度（40±2）℃，相对湿度（75±5）%，将 3 批验证试验样品、1 批未加辅料样品置于加速稳定性试验箱中 6 个月，每个月按“2.2.1”项下方法测定水分，结果见表 10。由此可知，未加辅料样品在 2 个月后的水分超过 2020 年版《中国药典》颗粒剂要求（<8%），而验证试验样品的在 6 个月时仍合格，表明辅料能明显改善提取物吸湿性，有利于其生产和保存。

表 10 加速稳定性实验结果

时间/月	水分/%			
	未加辅料样品	验证试验样品 1	验证试验样品 2	验证试验样品 3
0	7.45	6.04	6.07	6.01
1	7.81	6.09	6.08	6.08
2	8.52	6.11	6.1	6.11
3	9.23	6.15	6.17	6.14
4	10.02	6.19	6.22	6.19
5	10.96	6.21	6.24	6.23
6	11.31	6.25	6.29	6.26

3 讨论

中药颗粒剂吸湿性是困扰相关行业的一个重要问题，由于中药性质特殊、成分复杂，当前尚无统一理论来概括其浸膏粉的整体吸湿性机制^[20]。为了保证中药颗粒剂成型工艺、成品的稳定性，需根据相应提取物特性选择辅料，同时考虑其自身吸湿率。

本实验对颗粒剂常用辅料可溶性淀粉、微晶纤维素、二氧化硅、磷酸氢钙、乳糖、羧甲基淀粉钠、糊精、β-环糊精、甘露醇的吸湿性进行研究，发现其吸湿率存在明显差异，但吸湿曲线形状大致相同；磷酸氢钙吸湿性最小，可溶性淀粉吸湿性最大；磷酸氢钙、二氧化硅在水中不溶，微晶纤维素在水中几乎不溶，β-环糊精在水中略溶，甘露

醇、乳糖、羧甲基淀粉钠、糊精、可溶性淀粉均溶于水。本实验根据 2020 年版《中国药典》四部通则 0104 颗粒剂要求，为了减小吸湿性，保证水分合格，稳定性好，选择吸湿性最小的磷酸氢钙作为辅料；为了保证水分、溶性性合格，选择甘露醇和乳糖作为辅料；为了保证粒度合格，结合生产成本选择糊精和可溶性淀粉作为辅料，进行混料设计，筛选最佳辅料配比。

参考文献：

[1] 王 玉,李 希,冯建安,等.多指标测定和物理指纹图谱评价冰硼痔栓浸膏粉干燥工艺[J].中成药,2022,44(11):3632-3635.

[2] 姚瑞雯,张爱玲,鲁 铁,等.温度对中药浸膏粉吸湿动力学的影响[J].中草药,2024,55(19):6546-6554.

[3] 赵樱霞,熊志伟,胡晓欣,等.基于中药提取物粒子空间构造性质与吸湿性关联的抗吸湿技术研究[J].中国中药杂志,2021,46(23):6020-6027.

[4] 李 玲,李 希,冯建安,等.参黄金屏颗粒对肺脾气虚型反复呼吸道感染患儿的临床疗效及相关免疫指标的影响[J].中药药理与临床,2021,37(5):177-181.

[5] 石羽文,刁元元,姜孟成,等.基于基准关联度和模糊层次分析法-熵权法优化银翘马勃散的提取工艺[J].中国新药杂志,2024,33(13):1381-1389.

[6] 李家桢,杨 斌,曾载淋,等.基于模糊层次分析法的赣南离子吸附型中重稀土成矿预测[J].地质与勘探,2024,60(5):919-931.

[7] 樊箫雨,杨凯丽,李花花,等.Box-Behnken 响应面结合基准关联度和 AHP-熵权法优化经典名方半夏泻心汤的提取工艺[J].中草药,2022,53(21):6716-6725.

[8] 余奋霞,李 虹,马俊花,等.基于 AHP-熵权法的全生物降解地膜综合效益评价[J].中国农业大学学报,2025,30(2):176-188.

[9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020 年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020.

[10] 刁元元,邱智东,张宇航,等.基于基准关联度和 FAHP-熵权法综合优化经典名方保元汤提取工艺[J].时珍国医国药,2023,34(4):887-891.

[11] 曹秋芳,蒋青香,郑玲玲,等.基于质量源于设计理念结合模糊层次分析法-熵权法优化羟丙甲纤维素改善栀子水提物可压性研究[J].中草药,2024,55(16):5448-5458.

[12] 朱 宁,凌海燕,杨安东,等.四氢姜黄素脂质制剂处方优化[J].中成药,2024,46(1):225-231.

[13] 刘华兰,石德志,龚小文,等.基于混料设计的婷柳提取液喷雾干燥工艺及其物理指纹图谱研究[J].南京中医药大学学报,2023,39(9):918-926.

[14] 唐 林,鹿爱娟,王 璐,等.止痒润肤乳成型工艺的优

- 化[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3614-3618.
- [15] 吴玉琼, 金永新, 张红梅, 等. 健脾通气无糖颗粒制备工艺的优化及质量控制[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2788-2793.
- [16] 潘 力, 谢泽宇, 陈吉生. 五味消毒颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(10): 3431-3434.
- [17] 程子为, 唐 雨, 杨曼宁, 等. *D*-最优混料设计方法分析及其在制剂处方优化中的应用进展[J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(5): 114-119.
- [18] 陶 振, 洪 韵, 安双凤, 等. 基于不同算法对杏贝止咳颗粒中间体物料属性与颗粒溶解性的相关性研究[J]. 中草药, 2024, 55(22): 7644-7652.
- [19] 辛二旦, 于小刚, 李东辉, 等. 基于 *D*-最优混料设计优选益气固表速溶散处方及评价[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(5): 37-42.
- [20] 修宇航, 韩子璇, 张 强, 等. 中药浸膏粉的吸湿性分析及防潮措施[J]. 广州化工, 2022, 50(23): 21-23.

温阳健脾颗粒提取工艺优化

牛晓静^{1,2}, 韩红玉¹, 苏 畅⁴, 吴延尧^{1,2}, 耿阳丽⁴, 段晓颖^{1,2,3*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000; 2. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心, 河南 郑州 450000; 3. 河南省中药临床药学中医药重点实验室, 河南 郑州 450000; 4. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

摘要: **目的** 优化温阳健脾颗粒提取工艺。**方法** 基于质量源于设计 (QbD) 理念, 以鞣花酸、京尼平苷酸、绿原酸、6-姜酚含量和出膏率为关键质量属性 (CQAs), 失效模式与效应分析 (FMEA) 法结合单因素试验对关键工艺参数 (CPPs) 进行风险评估和筛选, AHP-熵权混合加权法结合 Box-Behnken 响应面法建立 CQAs、CPPs 模型, 构建设计空间, 蒙特卡洛模拟和随机抽样试验对设计空间的准确度进行验证。**结果** 最优设计空间为加水量 10~12 倍, 浸泡时间 23~48 min, 提取次数 2 次, 每次 106~120 min, 操作空间内的提取工艺均符合相关要求。**结论** 该方法稳定可靠, 可为温阳健脾颗粒进一步成型工艺及其质量控制研究提供基础。

关键词: 温阳健脾颗粒; 提取工艺; AHP-熵权混合加权法; Box-Behnken 响应面法; 蒙特卡洛模拟; 随机抽样试验; 质量源于设计 (QbD)

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)11-3742-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.031

温阳健脾颗粒为河南中医药大学第一附属医院徐立然教授的临床经验方, 由覆盆子、杜仲雄花、干姜、甘草等药材组成, 主要用于治疗气血不足、脾胃虚弱所致神疲乏力、畏寒肢冷等虚寒证, 疗效显著。原方为临床汤剂, 服用量大, 不易携带, 为了克服上述问题, 课题组前期结合临床需求、处方日用量、剂型载药量、有效成分性质等方面, 将其制成颗粒剂。

质量源于设计 (QbD) 理念作为现代药物开发的常用手段^[1-4], 其核心内容是通过建立影响产品质量的关键质量属性 (CQAs)、关键工艺参数 (CPPs) 模型, 获取稳健的设计空间^[5], 提取工艺作为制剂开发的关键环节, 引入上述理念后对提高产品创新能力、附加值具有重要意义。因此, 本实验基于 QbD 理念, 采用失效模式与效应分析 (FMEA) 法结合单因素试验对温阳健脾颗粒提取工艺 CPPs 进行筛选, 层次分析 (AHP) -熵权混合加权法结合

Box-Behnken 响应面法建立 CQAs、CPPs 模型, 获得设计空间, 蒙特卡洛模拟及随机抽样试验进行验证, 以期获得稳定可靠的工艺参数, 为该制剂工业化生产提供依据。

1 材料

Waters e2695 高效液相色谱仪, 配置 Waters 2998 DAD 检测器 (美国 Waters 公司); BSA224S-CW 电子分析天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; XS105DU 电子分析天平 (十万分之一, 瑞士梅特勒-托利多公司); GZX-9146MBE 电热鼓风干燥箱 (上海博讯实业有限公司); MH-2000 调温型电热套、HH-S4A 电热恒温水浴锅 (北京科伟永兴仪器有限公司)。

覆盆子、杜仲雄花、干姜、甘草等药材均购于河南中一医药经营有限公司, 经河南中医药大学第一附属医院施钧瀚副主任药师鉴定为正品。鞣花酸、6-姜酚 (批号 MUST-23033114、MUST-23052713) 对照品均购自成都曼斯

收稿日期: 2025-05-08

基金项目: 国家中医药管理局 2022 年度张仲景传承与创新专项项目 (GZY-KJS-2022-046-2); 河南省中医药科学研究专项 (2024ZY2021)

作者简介: 牛晓静 (1983—), 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中药制剂及其质量控制。E-mail: niuxiaojing314@163.com

* **通信作者:** 段晓颖 (1966—), 女, 硕士, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为中药新剂型和新技术。E-mail: dxy1378@163.com