

巴西甘菊花复方颗粒提取、成型工艺优化

余思婷, 胡建国, 彭富华, 皮梦婷, 周宇杰, 闵建新, 李 斌*
(江西中医药大学院士工作站, 江西 南昌 330004)

摘要: **目的** 优化巴西甘菊花复方颗粒提取、成型工艺。**方法** 在单因素试验基础上, 以乙醇体积分数、提取温度、提取时间、料液比为影响因素, 坡模酸、木犀草素、落新妇苷含量及干膏率的综合评分为评价指标, AHP 法结合 Box-Behnken 响应面法优化提取工艺; 以药辅(甘露醇)比、润湿剂(乙醇)体积分数、润湿剂用量为影响因素, 成型率、溶化率、吸湿率、堆密度、休止角的综合评分为评价指标, AHP-CRITIC 混合加权法结合 Box-Behnken 响应面法优化成型工艺。**结果** 最优提取工艺为乙醇体积分数 78%, 提取温度 82 ℃, 提取时间 1 h, 料液比 1:16, 提取次数 2 次, 综合评分为 97.41 分; 最优成型工艺为药辅比 1:3.7, 每 5 g 冻干粉加入 3 mL 84% 乙醇, 综合评分为 0.972 9。**结论** 该方法稳定可靠, 可为巴西甘菊花复方颗粒生产奠定基础。

关键词: 巴西甘菊花; 复方颗粒; 提取工艺; 成型工艺; AHP 法; AHP-CRITIC 混合加权法; Box-Behnken 响应面法

中图分类号: R944 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2025)12-4129-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.12.038

肺癌是全球范围内患者数持续上升的恶性肿瘤^[1], 其中非小细胞肺癌占比 80%~85%, 发病率和致死率居恶性肿瘤之首^[2-3]。巴西甘菊花 *Achyrocline satureioides* (Lam) DC. 是菊科属植物, 原产于巴西、阿根廷等地, 收录于《巴西药典》^[4], 在当地用于治疗呼吸道、肠道感染、肿瘤等疾病, 课题组前期研究发现它具有显著的抗非小细胞肺癌作用^[5-6], 故将其“中药化”和“本土化”以有效扩充中药资源库。

本实验基于《牧竖闲谈》治疗痈疽疔肿的方剂, 选择蒲公英、土茯苓和巴西甘菊花(代替原方中的野菊花)组方, 其中君药蒲公英味苦、甘, 性寒, 功效清热解毒、消肿散结; 臣药巴西甘菊花味苦、辛, 性凉, 协同增强清热效力; 佐药土茯苓味甘、淡, 性平, 解毒除湿以消痈肿, 三药合用, 共奏清热化湿解毒、消肿散结消痈之功。现代研究表明, 巴西甘菊花含黄酮、间苯三酚衍生物等成分^[5,7-9], 蒲公英含黄酮、倍半萜内酯等成分^[10-11], 土茯苓含黄酮、苯丙素等成分^[12], 上述活性物质在抗肿瘤、免疫调节、抗炎等方面作用显著^[13-16]。然后, 采用 AHP 法结合 Box-Behnken 响应面法优化该复方提取工艺, 以期确保药效成分最大化保留^[17], 并进一步选择剂量准确、稳定性高的颗粒剂型^[18], 采用 AHP-CRITIC 混合加权法结合 Box-Behnken 响应面法优化成型工艺, 从而为该制剂临床用药提供支撑。

1 材料

电子天平(型号 BSA224S-CW)购自德国赛多利斯公司; 数显恒温水浴锅(型号 HH-4)购自国华(常州)仪

器制造有限公司; 旋转蒸发仪(型号 W2-100SP)购自上海申生科技有限公司; 循环水式真空泵[型号 SHZ-D(III)]、超纯水仪(型号 IQ7000)均购自江西鼎技科学仪器有限公司; 电热恒温鼓风干燥箱(型号 DHG-9076A)购自上海精其仪器有限公司; 静音智能超声波清洗仪(型号 KS-500XDS)购自昆山洁力美超声仪器有限公司; 台式高速冷冻离心机(型号 H1-16KR)购自湖南可成仪器设备有限公司; 高速冷冻离心机(型号 D1524R)购自大龙兴创实验仪器(北京)股份公司; 高分辨飞行时间液质联用仪(型号 Agilent 6545 LC/Q-TOF)购自美国安捷伦公司; 高效液相色谱仪(型号皖仪 LC3100)购自安徽皖仪科技股份有限公司; 智能恒温电热套(型号 ZNHW)购自巩义市予华仪器有限责任公司; 真空冷冻干燥机(型号 DGJ-10C/10E)购自上海博登生物科技有限公司; 旋转蒸发仪(型号 RE-5220A)购自上海亚荣生化仪器厂; 扁形称量瓶购自广州纳杰科技有限公司, 药典筛(10、16、80 目)分别购自江西科瑞斯生物科技有限公司、北京均利博生物科技有限公司、长沙思杨筛网厂。

坡模酸对照品(批号 CFS202201、CFS202302, 纯度≥98.0%)购自武汉天植生物技术有限公司; 木犀草素对照品(批号 111520-202107, 纯度>99%)购自中国食品药品检定研究院; 落新妇苷对照品(批号 F2225014, 纯度≥98.0%)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。可溶性淀粉(货号 KRXDF)、β 环糊精(货号 HJ)、乳糖(货号 RT-1000)均购自河南万邦实业有限公司; D-甘露醇(货号 XH54415)购自成都化夏化学试剂有限公司。分析级甲

收稿日期: 2025-04-03
基金项目: 中央本级重大增减支项目(2060302-2101-11, 2060302-2101-10)
作者简介: 余思婷(1999—), 女, 硕士生, 从事中药制剂研究。E-mail: 1159312323@qq.com
* 通信作者: 李 斌(1970—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药、天然药物研究。E-mail: 20010260@jxutcm.edu.cn

醇（批号 2311101）购自西陇科学股份有限公司；分析级乙醇（货号 027）购自天津市恒兴化学试剂制造有限公司；色谱级甲醇（批号 0212221004）、乙腈（批号 0134231206D）均购自上海星可高纯溶剂有限公司；甲酸（货号 R050195）购自上海易恩化学技术有限公司。

巴西甘菊花于 2023 年 10 月采自巴西亚马逊流域，蒲公英、土茯苓均购自黄冈金贵中药产业发展有限公司，经中国中医科学院中药资源中心彭华胜教授鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 药液制备 分别精密称取巴西甘菊花粉末 3.00 g、蒲公英粉末 2.00 g、土茯苓粉末 2.00 g，按料液比 1：15 加入 80% 乙醇，在 80 ℃ 下加热回流提取 2 次，每次 1 h，抽滤，合并 2 次提取液，在 50 ℃ 下旋转蒸干，甲醇溶解并定容至 25 mL，即得。

2.2 坡模酸、木犀草素、落新妇苷含量测定 采用 HPLC 法。

2.2.1 供试品溶液制备 精密吸取“2.1”项下药液适量，20 ℃、12 000 r/min 离心 10 min，取上清液，即得。

2.2.2 对照品溶液制备 精密称取坡模酸对照品 25.0 mg，甲醇溶解并定容至 25 mL；精密称取木犀草素对照品 20.0 mg，甲醇溶解并定容至 20 mL；精密称取落新妇苷对照品 20.0 mg，甲醇溶解并定容至 5 mL，即得。

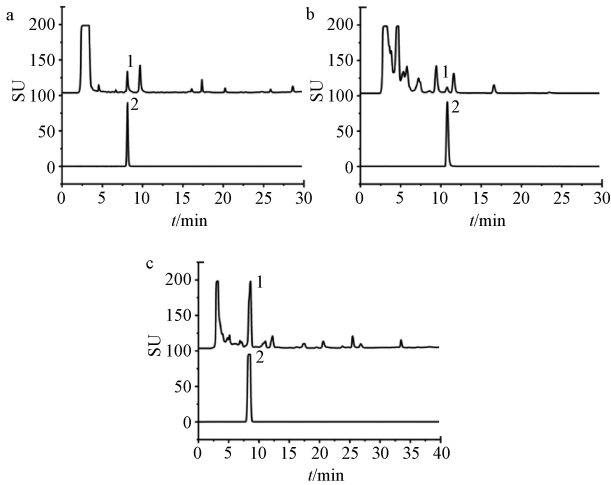
2.2.3 色谱条件 WYNP-C₁₈ 色谱柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；坡模酸含量测定流动相乙腈（A）-0.1% 甲酸（B），梯度洗脱（0~30 min，70%~100% 乙腈）；木犀草素含量测定流动相甲醇（A）-0.1% 甲酸（B），梯度洗脱（0~40 min，50%~70% 甲醇）；落新妇苷含量测定流动相甲醇（A）-0.1% 甲酸（B），梯度洗脱（0~40 min，40%~60% 甲醇）；体积流量 1 mL/min；蒸发光、雾化器温度 75 ℃；氮气体积流量 0.4 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 20 μL。

2.2.4 专属性考察 吸取供试品、对照品溶液适量，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，结果见图 1，可知该方法专属性良好。

2.2.5 线性关系考察 分别吸取坡模酸对照品溶液 0.50、1.00、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00 mL，甲醇定容至 10 mL；分别吸取木犀草素对照品溶液 0.75、1.00、1.25、1.50、2.00、3.00 mL，甲醇定容至 10 mL；精密称取落新妇苷对照品 200.0 mg，甲醇溶解并定容至 40 mL，分别吸取 0.80、1.00、2.00、4.00、6.00、8.00、10.00 mL，甲醇定容至 10 mL，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定。以峰面积积分值为纵坐标（Y），对照品质量浓度为横坐标（X）进行回归，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

| 成分 | 回归方程 | R ² | 线性范围/(mg·mL ⁻¹) |
|------|-------------------|----------------|-----------------------------|
| 坡模酸 | Y=961.71X+26.464 | 0.999 4 | 0.05~0.60 |
| 木犀草素 | Y=1 332.9X-93.412 | 0.999 0 | 0.075~0.300 |
| 落新妇苷 | Y=953.47X-187.19 | 0.999 4 | 0.400~5.000 |



注：a1~c1 为供试品；a2~c2 分别为坡模酸、木犀草素、落新妇苷对照品。

图 1 各成分 HPLC 色谱图

2.2.6 精密度试验 精密吸取对照品溶液适量，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定 6 次，测得坡模酸、木犀草素、落新妇苷峰面积 RSD 分别为 0.37%、0.53%、0.64%，表明仪器精密度良好。

2.2.7 重复性试验 取同一批药材，按“2.2.1”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，测得坡模酸、木犀草素、落新妇苷峰面积 RSD 分别为 1.63%、1.48%、1.01%，表明方法重复性良好。

2.2.8 稳定性试验 取供试品溶液适量，于 0、4、8、10、12、24 h 在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，测得坡模酸、木犀草素、落新妇苷峰面积 RSD 分别为 1.32%、0.53%、0.50%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.9 加样回收率试验 精密称取各成分含量已知的巴西甘菊花粉末 3.00 g、蒲公英粉末 2.00 g、土茯苓粉末 2.00 g，平行 6 份，每 2 份分别加入相当于样品中坡模酸含量一半的 80%、100%、120% 水平对照品，即 3.620、4.526、5.431 mg；同法加入木犀草素对照品，即 1.650、2.063、2.475 mg；同法加入落新妇苷对照品，即 2.892、3.615、4.338 mg，按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液，在“2.2.3”项色谱条件下进样测定，计算加样回收率。结果，坡模酸、木犀草素、落新妇苷平均加样回收率分别为 103.41%、99.86%、102.86%，RSD 分别为 1.08%、2.90%、0.88%。

2.3 综合评分计算 依据复方颗粒中组方药材“君臣佐使”配伍原则、占比结合 AHP 原理，建立各指标顺序^[19]依次为坡模酸含量>木犀草素含量>落新妇苷含量>干膏率，采用 AHP 层次分析法计算四者权重系数分别为 0.490 09、0.231 03、0.163 36、0.115 52，一致性比例因子 CR 为 0.046<0.1，表明矩阵具有一致性，权重系数合理有效。综合评分计算公式为综合评分=（坡模酸/坡模酸最大含量×0.490 09+木犀草素/木犀草素最大含量×0.231 03+落新妇苷/落新妇苷最大含量×0.163 36+干膏率/干膏率最大含量×0.115 52）×100。

2.4 提取工艺优化

2.4.1 单因素试验

2.4.1.1 乙醇体积分数 固定料液比 1 : 10, 提取时间 1 h, 分别用 60%、80%、95% 乙醇在 80 ℃ 下提取 2 次, 抽滤, 合并滤液, 计算综合评分, 结果见图 2A, 可知乙醇体积分数为 80% 时综合评分较高。

2.4.1.2 料液比 固定提取温度 80 ℃, 提取时间 1 h, 80% 乙醇分别按 1 : 10、1 : 15、1 : 20 料液比提取 2 次, 抽滤, 合并滤液, 计算综合评分, 结果见图 2B, 可知料液比为 1 : 15 时综合评分较高。

2.4.1.3 提取温度 固定料液比 1 : 15, 分别在 60、80、99 ℃ 下提取 2 次, 每次 1 h, 抽滤, 合并滤液, 计算综合评分, 结果见图 2C, 可知提取温度为 80 ℃ 时综合评分较高。

2.4.1.4 提取时间 固定料液比 1 : 15, 乙醇体积分数 80%, 提取温度 80 ℃, 提取次数 2 次, 每次分别为 0.5、1、1.5 h, 抽滤, 合并滤液, 计算综合评分, 结果见图 2D, 可知提取时间为 1 h 时综合评分较高。

2.4.2 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验基础上, 选

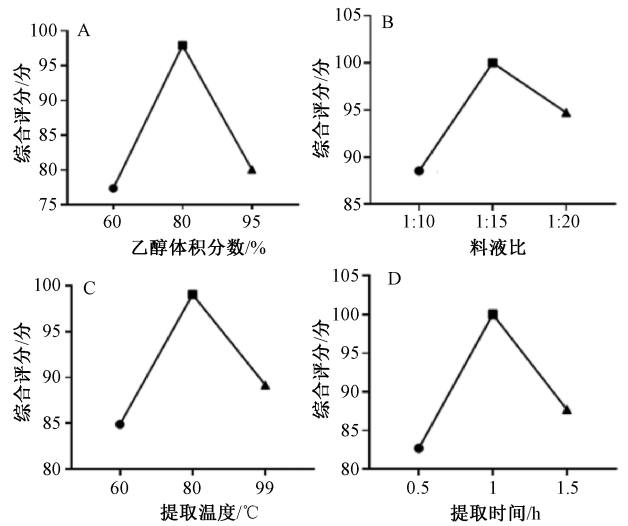


图 2 各因素对综合评分的影响

择乙醇体积分数 (A)、提取温度 (B)、提取时间 (C)、料液比 (D) 作为影响因素, 综合评分 (Y) 作为评价指标, 采用 Design-Expert 13 软件设计四因素三水平, 结果见表 2, 方差分析见表 3。

表 2 提取工艺 Box-Behnken 响应面法设计与结果

| 试验号 | A 乙醇体积分数/% | B 提取温度/℃ | C 提取时间/h | D 料液比 | 坡模酸/ (mg·g ⁻¹) | 木犀草素/ (mg·g ⁻¹) | 落新妇苷/ (mg·g ⁻¹) | 干膏率/ % | Y 综合 评分/分 |
|-----|------------|----------|----------|--------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------|--------------|
| 1 | 30 | 60 | 1.0 | 1 : 40 | 1.769 2 | 1.833 5 | 24.156 8 | 23.49 | 67.99 |
| 2 | 80 | 60 | 1.0 | 1 : 40 | 2.033 7 | 1.647 7 | 32.840 6 | 16.09 | 70.52 |
| 3 | 30 | 99 | 1.0 | 1 : 40 | 1.952 9 | 1.991 4 | 28.445 5 | 25.49 | 75.24 |
| 4 | 80 | 99 | 1.0 | 1 : 40 | 2.242 4 | 1.730 0 | 36.748 9 | 18.17 | 77.20 |
| 5 | 50 | 80 | 0.5 | 1 : 30 | 1.814 3 | 1.407 5 | 34.681 0 | 19.94 | 66.84 |
| 6 | 50 | 80 | 1.5 | 1 : 30 | 1.864 7 | 1.633 9 | 33.398 4 | 23.47 | 71.11 |
| 7 | 50 | 80 | 0.5 | 1 : 50 | 1.977 5 | 1.529 9 | 34.964 8 | 21.08 | 71.36 |
| 8 | 50 | 80 | 1.5 | 1 : 50 | 1.985 2 | 1.796 0 | 33.601 1 | 24.66 | 75.38 |
| 9 | 30 | 80 | 1.0 | 1 : 30 | 1.452 8 | 1.691 2 | 26.727 7 | 24.59 | 63.00 |
| 10 | 80 | 80 | 1.0 | 1 : 30 | 1.783 5 | 1.499 7 | 35.872 7 | 17.38 | 66.78 |
| 11 | 30 | 80 | 1.0 | 1 : 50 | 1.588 7 | 1.835 9 | 27.063 6 | 25.65 | 67.30 |
| 12 | 80 | 80 | 1.0 | 1 : 50 | 1.914 9 | 1.651 1 | 36.072 8 | 18.48 | 71.06 |
| 13 | 50 | 60 | 0.5 | 1 : 40 | 2.133 1 | 1.435 2 | 32.128 9 | 18.94 | 70.66 |
| 14 | 50 | 99 | 0.5 | 1 : 40 | 2.391 9 | 1.538 0 | 35.850 9 | 21.01 | 78.28 |
| 15 | 50 | 60 | 1.5 | 1 : 40 | 2.197 0 | 1.769 1 | 30.617 8 | 22.35 | 76.17 |
| 16 | 50 | 99 | 1.5 | 1 : 40 | 2.426 4 | 1.898 1 | 34.692 0 | 24.45 | 83.78 |
| 17 | 30 | 80 | 0.5 | 1 : 40 | 1.637 0 | 1.517 9 | 30.528 3 | 23.46 | 65.07 |
| 18 | 80 | 80 | 0.5 | 1 : 40 | 1.842 3 | 1.402 4 | 39.419 9 | 16.19 | 68.86 |
| 19 | 30 | 80 | 1.5 | 1 : 40 | 1.668 9 | 1.851 8 | 29.516 5 | 26.98 | 70.34 |
| 20 | 80 | 80 | 1.5 | 1 : 40 | 2.014 3 | 1.679 9 | 38.055 3 | 19.68 | 74.27 |
| 21 | 50 | 60 | 1.0 | 1 : 30 | 1.959 4 | 1.599 9 | 28.496 5 | 19.94 | 68.67 |
| 22 | 50 | 99 | 1.0 | 1 : 30 | 2.093 5 | 1.716 9 | 32.503 9 | 21.95 | 74.59 |
| 23 | 50 | 60 | 1.0 | 1 : 50 | 2.252 7 | 1.775 7 | 28.754 8 | 21.09 | 75.81 |
| 24 | 50 | 99 | 1.0 | 1 : 50 | 2.355 7 | 1.865 8 | 32.841 9 | 23.10 | 80.97 |
| 25 | 50 | 80 | 1.0 | 1 : 40 | 3.118 3 | 2.071 3 | 35.957 3 | 23.76 | 96.75 |
| 26 | 50 | 80 | 1.0 | 1 : 40 | 3.070 8 | 2.097 0 | 36.521 0 | 23.63 | 96.47 |
| 27 | 50 | 80 | 1.0 | 1 : 40 | 3.120 8 | 2.062 5 | 36.218 5 | 23.76 | 96.80 |
| 28 | 50 | 80 | 1.0 | 1 : 40 | 3.127 8 | 2.065 7 | 35.598 3 | 23.37 | 96.53 |
| 29 | 50 | 80 | 1.0 | 1 : 40 | 3.017 4 | 2.059 9 | 36.326 3 | 23.56 | 95.12 |

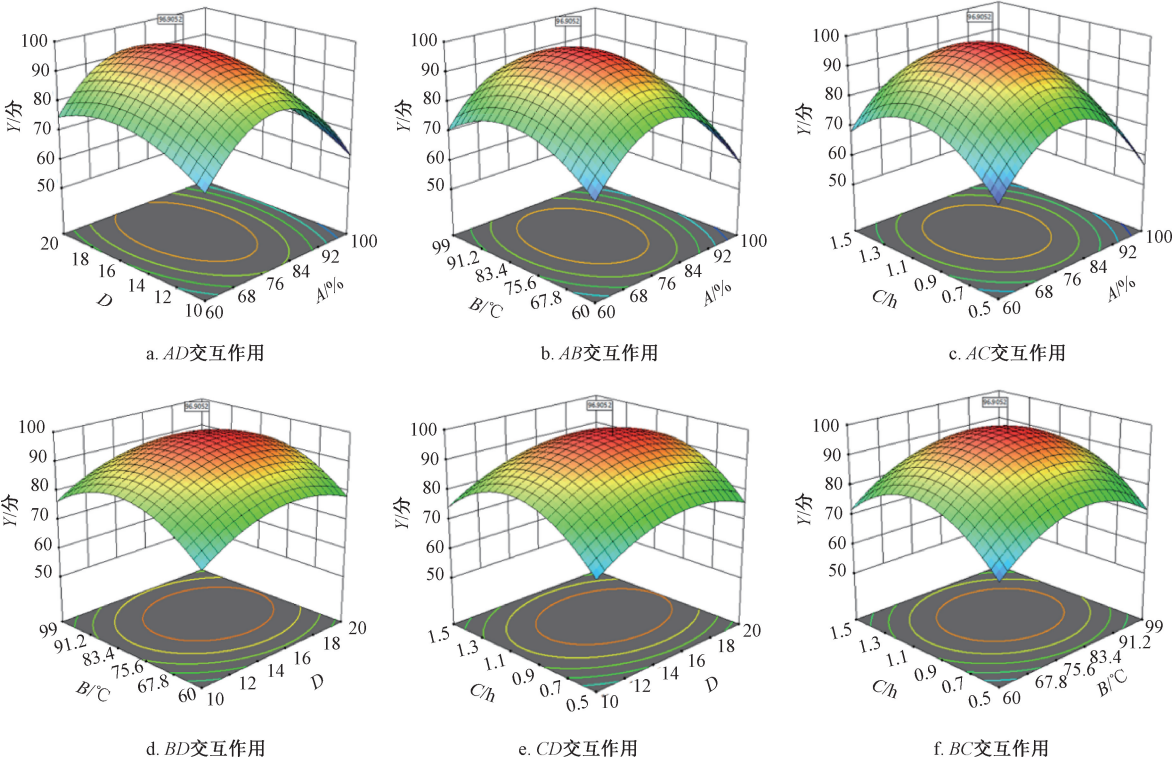
采用 Design-Expert 13 软件对表 2 数据进行二元多项回归, 得方程为 $Y = 96.36 + 1.65A + 3.37B + 2.50C + 2.57D - 0.158\ 8AB + 0.003\ 8AC + 0.055\ 5AD - 0.014\ 3BC - 0.190\ 0BD - 0.052\ 8CD - 15.68A^2 - 7.82B^2 - 11.23C^2 - 13.69D^2$, 方差分析见表 3。由此可知, 模型 $P < 0.01$, 具有高度显著性; 各因素影响程度依次为 $B > D > C > A$; 各一次项、二次项均有极显著影响 ($P < 0.01$), 而交互项均无显著影响 ($P > 0.05$)。

响应面分析见图 3。由此可知, 最优工艺为乙醇体积分数 78.402%, 料液比 1 : 16.078, 提取温度 81.659 ℃, 提取时间 1.000 h, 提取次数 2 次, 综合评分为 96.905 分, 考虑到实际操作简便性, 将其修正乙醇体积分数 78%, 料液比 1 : 16, 提取温度 82 ℃, 提取时间 1 h, 提取次数 2 次。

按上述优化工艺进行 3 批验证试验, 测得坡模酸平均含量为 3.150 2 mg/g, 木犀草素平均含量为 2.109 9 mg/g, 落新妇苷平均含量为 36.419 9 mg/g, 干膏平均得率为 23.83%, 平均综合评分为 97.41 分, 与预测值 96.905 分接近 (相对误差小于 1%), 表明该工艺稳定可靠。

表 3 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 |
|----------------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|
| 模型 | 3 015. 43 | 14 | 215. 39 | 265. 9 | <0. 000 1 |
| A | 32. 47 | 1 | 32. 47 | 40. 09 | <0. 000 1 |
| B | 132. 5 | 1 | 132. 5 | 163. 58 | <0. 000 1 |
| C | 72. 92 | 1 | 72. 92 | 90. 02 | <0. 000 1 |
| D | 77. 11 | 1 | 77. 11 | 95. 19 | <0. 000 1 |
| AB | 0. 102 3 | 1 | 0. 102 3 | 0. 126 2 | 0. 727 7 |
| AC | 0. 000 1 | 1 | 0. 000 1 | 0. 000 1 | 0. 993 3 |
| AD | 0. 012 5 | 1 | 0. 012 5 | 0. 015 4 | 0. 903 0 |
| BC | 0. 000 8 | 1 | 0. 000 8 | 0. 001 0 | 0. 975 0 |
| BD | 0. 144 4 | 1 | 0. 144 4 | 0. 178 3 | 0. 679 3 |
| CD | 0. 011 1 | 1 | 0. 011 1 | 0. 013 7 | 0. 908 3 |
| A ² | 1 514. 36 | 1 | 1 514. 36 | 1 869. 52 | <0. 000 1 |
| B ² | 396. 4 | 1 | 396. 4 | 489. 37 | <0. 000 1 |
| C ² | 816. 77 | 1 | 816. 77 | 1 008. 33 | <0. 000 1 |
| D ² | 1 216. 32 | 1 | 1 216. 32 | 1 501. 58 | <0. 000 1 |
| 残差 | 11. 34 | 14 | 0. 810 0 | — | — |
| 失拟项 | 9. 42 | 10 | 0. 941 9 | 1. 96 | 0. 269 8 |
| 纯误差 | 1. 92 | 4 | 0. 480 2 | — | — |
| 总离差 | 3 026. 78 | 28 | — | — | — |



注: A 为乙醇体积分数, B 为提取温度, C 为提取时间, D 为料液比, Y 为综合评分。

图 3 提取工艺各因素响应面图

2.5 颗粒剂制备

2.5.1 冻干粉制备 称取组方药材适量, 按“2.4.2”项下优化工艺提取, 提取液冷冻干燥, 粉碎, 即得。

2.5.2 湿法制粒 参照文献 [20] 报道, 将“2.5.1”项下冻干粉按照适宜比例加入辅料, 充分研磨, 加入一定体积分数乙醇, 制成“捏之成团, 压之即散”的软材, 16 目筛网制粒, 干燥, 冷却整粒, 分级, 包装, 即得。

2.6 权重系数确定

2.6.1 AHP 法 建立各指标顺序依次为吸湿率>溶化率>成型率=堆密度=休止角, 构建成对比较优先矩阵, 见表 4。由此可知, $CR = 0.002 < 0.1$, 表明矩阵具有一致性; $CI = 0.002$, 表明权重系数合理有效。

2.6.2 CRITIC 法 将各指标进行线性插值处理, 对于越大越好的指标 (成型率、溶化率、堆密度), 采用公式标准化

数据 = (实测值 - 最小值) / (最大值 - 最小值) × 100; 对于越小越好的指标 (吸湿率、休止角), 采用公式标准化数据 = (最大值 - 实测值) / (最大值 - 最小值) × 100^[21], SPSSAU 在线统计软件测得成型率、溶化率、吸湿率、堆密度、休止角权重系数分别为 24.75%、16.66%、19.06%、23.39%、16.14%。

表 4 各指标成对比较优先矩阵

| 指标 | 吸湿率 | 溶化率 | 成型率 | 堆密度 | 休止角 | 权重系数/% |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------|
| 吸湿率 | 1 | 2 | 3 | 3 | 3 | 39.389 |
| 溶化率 | 0.5 | 1 | 2 | 2 | 2 | 23.444 |
| 成型率 | 1/3 | 0.5 | 1 | 1 | 1 | 12.389 |
| 堆密度 | 1/3 | 0.5 | 1 | 1 | 1 | 12.389 |
| 休止角 | 1/3 | 0.5 | 1 | 1 | 1 | 12.389 |

2.6.3 AHP-CRITIC 法 结合“2.6.1”“2.6.2”项下结果, 采用公式 $\omega_{\text{AHP-CRITIC}} = \omega_{\text{AHP}} \omega_{\text{CRITIC}} / \sum \omega_{\text{AHP}} \omega_{\text{CRITIC}}$, 测得成型率、溶化率、吸湿率、堆密度、休止角权重系数分别为 15.82%、20.16%、38.74%、14.95%、10.32%^[21]。

2.6.4 方法比较 对 AHP 法、CRITIC 法、AHP-CRITIC 混合加权法所得结果进行 Spearman 相关性分析^[22], 测得 AHP 法、CRITIC 法相关系数为 0.846, AHP 法、AHP-CRITIC 混合加权法相关系数为 0.966, CRITIC 法、AHP-CRITIC 混合加权法相关系数为 0.922, 三者之间均呈显著正相关 ($P < 0.01$), 表明结果具有一致性。另外, CRITIC 法、AHP 法权重系数相关系数为 -0.224, 两者相关性不显著 ($P = 0.718 > 0.05$), 表明其信息叠加性不强, 而 AHP-

CRITIC 混合加权法是从主观、客观两方面加以考虑, 所体现的信息量更全面, 综合评分更科学合理、接近实际情况, 具有可行性, 故本实验采用该方法计算综合评分 $W_{\text{综合}ij}$, 公式为 $W_{\text{综合}ij} = \text{成型率} / \text{最大成型率} \times \omega_{\text{成型率}} + \text{溶化率} / \text{最大溶化率} \times \omega_{\text{溶化率}} + \text{最小吸湿率} / \text{吸湿率} \times \omega_{\text{吸湿率}} + \text{堆密度} / \text{最大堆密度} \times \omega_{\text{堆密度}} + \text{最小休止角} / \text{休止角} \times \omega_{\text{休止角}}$ 。

2.7 成型工艺优化

2.7.1 单因素试验

2.7.1.1 辅料种类与比例 参照文献 [23] 报道, 称取“2.5.1”项下冻干粉 5 g, 与不同赋形剂混匀, 85% 乙醇润湿, 制软材, 湿法制粒, 干燥, 测定“2.6.1”项下指标。结果, 甘露醇作为赋形剂、药辅比为 1 : 3 时各指标较理想。

2.7.1.2 润湿剂体积分数 称取“2.5.1”项下冻干粉 5 g, 加入 15 g 甘露醇混合均匀, 加入不同体积分数乙醇作为润湿剂, 制软材, 湿法制粒, 干燥, 测定“2.6.1”项下指标。结果, 乙醇体积分数为 85% 时各指标较理想。

2.7.1.3 润湿剂用量 称取“2.5.1”项下冻干粉 5 g, 加入 15 g 甘露醇混合均匀, 加入不同用量 85% 乙醇作为润湿剂, 制软材, 湿法制粒, 干燥, 测定“2.6.1”项下指标。结果, 乙醇用量为 2.5 mL 时各指标较理想。

2.7.2 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验基础上, 确定冻干粉用量为 5 g, 赋形剂为甘露醇, 以药辅比 (A)、润湿剂体积分数 (B)、润湿剂用量 (C) 为影响因素, 综合评分 (Y) 为评价指标, 结果见表 5。

表 5 成型工艺 Box-Behnken 响应面法设计与结果

| 试验号 | A 药辅比 | B 乙醇体积分数/% | C 乙醇用量/mL | 成型率/% | 溶化率/% | 吸湿率/% | 堆密度/(g·mL ⁻¹) | 休止角/(°) | $W_{\text{AHP}ij}$ | $W_{\text{CRITIC}ij}$ | $W_{\text{综合}ij}$ |
|-----|-------|------------|-----------|----------|----------|----------|---------------------------|----------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| 1 | 1 : 2 | 75 | 2.5 | 96.360 0 | 95.301 4 | 14.244 1 | 0.512 8 | 32.108 5 | 0.864 6 | 0.886 9 | 0.865 3 |
| 2 | 1 : 4 | 75 | 2.5 | 89.937 8 | 98.590 3 | 12.317 9 | 0.512 9 | 28.942 5 | 0.924 1 | 0.914 9 | 0.918 7 |
| 3 | 1 : 2 | 95 | 2.5 | 98.509 4 | 94.471 7 | 16.595 1 | 0.465 1 | 30.869 6 | 0.816 4 | 0.857 0 | 0.816 1 |
| 4 | 1 : 4 | 95 | 2.5 | 80.245 8 | 97.590 5 | 13.262 3 | 0.512 8 | 29.281 5 | 0.883 0 | 0.874 9 | 0.875 2 |
| 5 | 1 : 2 | 85 | 1.5 | 98.482 7 | 96.130 0 | 15.683 6 | 0.500 1 | 28.886 7 | 0.850 4 | 0.890 6 | 0.849 5 |
| 6 | 1 : 4 | 85 | 1.5 | 91.774 5 | 98.460 3 | 13.553 2 | 0.526 4 | 28.638 3 | 0.897 8 | 0.910 5 | 0.894 0 |
| 7 | 1 : 2 | 85 | 3.5 | 52.885 4 | 97.931 0 | 12.876 7 | 0.606 2 | 30.435 3 | 0.881 6 | 0.842 1 | 0.861 2 |
| 8 | 1 : 4 | 85 | 3.5 | 98.507 8 | 99.380 2 | 11.448 8 | 0.487 8 | 29.142 1 | 0.989 5 | 0.940 0 | 0.953 7 |
| 9 | 1 : 3 | 75 | 1.5 | 68.976 3 | 96.790 3 | 14.673 1 | 0.571 5 | 29.168 6 | 0.862 3 | 0.853 3 | 0.839 2 |
| 10 | 1 : 3 | 95 | 1.5 | 67.947 6 | 95.270 9 | 16.564 6 | 0.571 4 | 30.682 4 | 0.803 0 | 0.824 1 | 0.796 1 |
| 11 | 1 : 3 | 75 | 3.5 | 78.703 3 | 97.820 4 | 11.832 4 | 0.512 9 | 32.550 8 | 0.909 6 | 0.875 4 | 0.902 6 |
| 12 | 1 : 3 | 95 | 3.5 | 97.136 3 | 97.700 2 | 14.028 2 | 0.476 2 | 30.011 6 | 0.876 0 | 0.890 8 | 0.873 3 |
| 13 | 1 : 3 | 85 | 2.5 | 98.520 4 | 96.401 8 | 11.256 0 | 0.512 8 | 28.556 4 | 0.964 8 | 0.951 0 | 0.962 3 |
| 14 | 1 : 3 | 85 | 2.5 | 98.579 3 | 96.490 0 | 11.313 3 | 0.512 9 | 27.813 8 | 0.966 4 | 0.954 5 | 0.963 3 |
| 15 | 1 : 3 | 85 | 2.5 | 98.784 4 | 96.740 7 | 11.584 0 | 0.506 4 | 28.306 1 | 0.954 7 | 0.945 8 | 0.951 9 |
| 16 | 1 : 3 | 85 | 2.5 | 99.036 5 | 96.361 1 | 11.273 7 | 0.506 4 | 28.495 9 | 0.963 7 | 0.949 8 | 0.956 4 |
| 17 | 1 : 3 | 85 | 2.5 | 98.795 9 | 96.870 3 | 11.107 3 | 0.512 9 | 28.695 2 | 0.970 9 | 0.954 2 | 0.968 3 |

采用 Design-Expert 13 软件对表 5 数据进行二元多项回归, 得方程为 $Y = 0.960\ 4 + 0.031\ 2A - 0.020\ 6B + 0.026\ 5C + 0.001\ 4AB - 0.012\ 0AC + 0.003\ 4BC - 0.027\ 4A^2 - 0.064\ 2B^2 - 0.043\ 4C^2$, 方差分析见表 6。由此可知, 模型 $P < 0.01$, 具有高度显著性; 各因素影响程度依次为 $A > C > B$; 各一次项、

二次项均有极显著影响 ($P < 0.01$), 而交互项均无显著影响 ($P > 0.05$)。

响应面分析见图 4。最终确定, 最优工艺为药辅比 1 : 3.650, 每 5 g 冻干粉加 2.889 mL 83.573% 乙醇, 综合评分为 0.977 2, 考虑到实际操作简便性, 将其修正为药辅

表 6 成型工艺方差分析结果

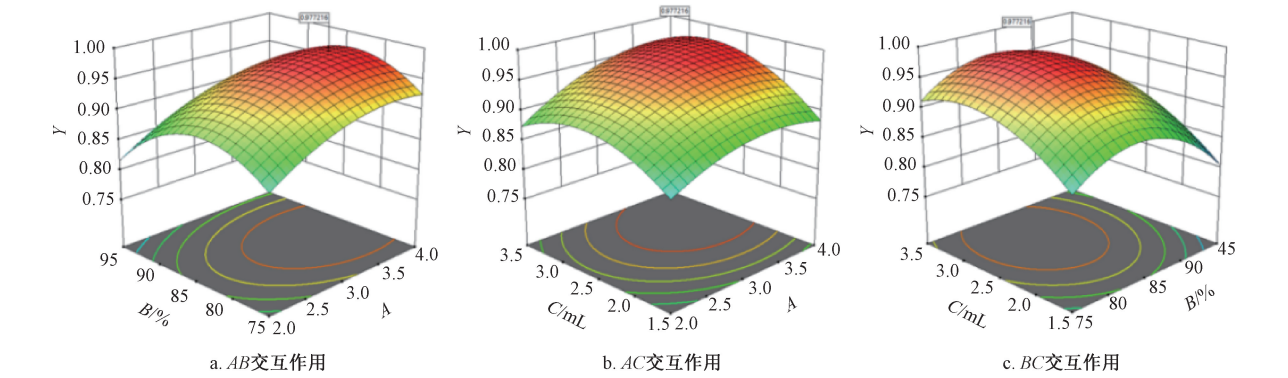
| 来源 | 离均差平方和 | 自由度 | 均方 | F 值 | P 值 |
|----------------|---------------|-----|---------------|---------|----------|
| 模型 | 0.048 8 | 9 | 0.005 4 | 42. 73 | <0.000 1 |
| A | 0.007 8 | 1 | 0.007 8 | 61. 35 | 0.000 1 |
| B | 0.003 4 | 1 | 0.003 4 | 26. 87 | 0.001 3 |
| C | 0.005 6 | 1 | 0.005 6 | 44. 30 | 0.000 3 |
| AB | 0.000 008 122 | 1 | 0.000 008 122 | 0.064 0 | 0.807 5 |
| AC | 0.000 6 | 1 | 0.000 6 | 4. 54 | 0.070 6 |
| BC | 0 | 1 | 0 | 0.375 4 | 0.559 5 |
| A ² | 0.003 2 | 1 | 0.003 2 | 24. 94 | 0.001 6 |
| B ² | 0.017 4 | 1 | 0.017 4 | 136. 87 | <0.000 1 |
| C ² | 0.007 9 | 1 | 0.007 9 | 62. 63 | <0.000 1 |
| 残差 | 0.000 9 | 7 | 0.000 1 | — | — |
| 失拟项 | 0.000 7 | 3 | 0.000 2 | 5. 94 | 0.059 0 |
| 纯误差 | 0.000 2 | 4 | 0 | — | — |
| 总离差 | 0.049 7 | 16 | — | — | — |

比 1 : 3.7, 每 5 g 冻干粉加 3 mL 84% 乙醇。

2.7.3 验证试验 按“2.7.2”项下优化工艺平行制备 3 批样品, 进行验证试验, 结果见表 7, 可知模型预测性良好, 稳定可行 (综合评分 RSD 为 0.19%)。再观察颗粒大小、色泽的均一度, 进行粒度、含水量、溶化性检查, 结果见表 8, 可知均符合 2020 年版《中国药典》相关要求。

2.7.4 干燥方式筛选 按“2.7.2”项下优化工艺平行制备 12 批样品, 置于电热鼓风干燥箱中干燥, 分别考察干燥温度 40、60、80 ℃ 及干燥时间 2、3、4 h 对综合评分、含水量的影响, 结果见图 5。由此可知, 颗粒在 60 ℃ 下干燥 3 h 时综合评分较高, 含水量也符合 2020 年版《中国药典》规定。

2.7.5 样品含量测定 按“2.7.2”项下优化工艺平行制备 3 批样品, 精密称定适量, 甲醇溶解, 按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液, 在“2.2.3”项色谱条件下进样测定, 计算含量, 结果见表 9。



注: A 为药辅比, B 为乙醇体积分数, C 为乙醇用量, Y 为综合评分。

图 4 成型工艺各影响因素响应面图

表 7 验证试验结果 (n=3)

| 试验号 | 成型率/% | 溶化率/% | 吸湿率/% | 堆密度/(g·mL ⁻¹) | 休止角/(°) | 综合评分 |
|-----|----------|----------|---------|---------------------------|----------|---------|
| 1 | 98.186 1 | 97.940 0 | 9.765 8 | 0.526 4 | 28.125 6 | 0.974 9 |
| 2 | 98.108 5 | 98.130 6 | 9.699 9 | 0.512 9 | 28.312 4 | 0.971 1 |
| 3 | 97.880 1 | 98.040 4 | 9.967 3 | 0.519 5 | 28.178 8 | 0.972 7 |
| 平均值 | 98.058 2 | 98.037 0 | 9.811 0 | 0.519 6 | 28.205 6 | 0.972 9 |

表 8 常规检查结果 (n=3)

| 试验号 | 外观检查 | 粒度/% | 含水量/% | 溶化性 |
|-----|---------------------|---------|---------|-----------------------------|
| 1 | 均一褐色,干燥有一定硬度,符合药典规定 | 1.813 9 | 2.871 2 | 溶化时间<5 min,放置后略有一点浑浊,符合药典规定 |
| 2 | 同上 | 1.891 5 | 3.325 4 | 同上 |
| 3 | 同上 | 2.119 9 | 2.968 3 | 同上 |

表 9 各成分含量测定结果 (n=3)

| 试验号 | 坡模酸/(mg·g ⁻¹) | 木犀草素/(mg·g ⁻¹) | 落新妇苷/(mg·g ⁻¹) |
|-----|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 1 | 0.762 2 | 0.350 0 | 6.036 5 |
| 2 | 0.786 1 | 0.352 1 | 6.025 3 |
| 3 | 0.794 8 | 0.358 0 | 6.065 3 |

3 讨论与结论

在颗粒剂提取、成型工艺优化过程中, AHP 法结合 CRITIC 法可更全面客观地评估各指标权重^[20,22]。本实验在 4134

筛选赋形剂时发现, 可溶性淀粉导致颗粒溶化率低, 乳糖易致粘连, 环糊精+甘露醇会增加吸湿率, 最终确定为甘露醇, 此时颗粒成型率高, 溶化性好, 吸湿率低; 乙醇作为润湿剂, 其体积分数过高不利成型, 过低则易致粘连^[24], 最终确定为 84%, 此时颗粒粒径均匀, 成型率高。

综上所述, 本实验分别采用 AHP 法结合 Box-Behnken 响应面法、AHP-CRITIC 混合加权法结合 Box-Behnken 响应面法优化巴西甘菊花复方颗粒提取、成型工艺, 验证试验

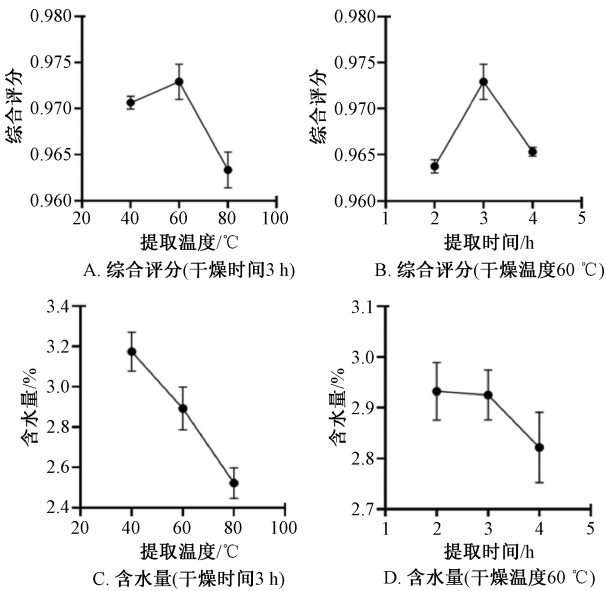


图 5 不同干燥方式对综合评分、含水量的影响 (n=3)

结果显示，所得颗粒外观均匀，呈棕褐色，综合评分较高，各项指标均符合 2020 年版《中国药典》标准，具有很高的商业推广价值，可为后续相关产品的研发提供依据，也能为巴西甘菊花的中药化和中药资源库的扩充奠定基础。

参考文献:

[1] 刘宗超, 李哲轩, 张 阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.

[2] Chen W Q, Zheng R S, Peter D B, *et al.* Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.

[3] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136 (5): E359-E386.

[4] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacopeia Brasileira (Volume II) [S]. 6th ed. Brasília: Anvisa, 2019: PM059-00.

[5] 彭佳鹏, 刘宏栋, 彭富华, 等. 巴西甘菊花化学成分及其体外抗非小细胞肺癌活性研究[J]. 中药材, 2024, 47(10): 2514-2519.

[6] Wang S C, Zhang D M, Zhu J H, *et al.* Achyrophenols A-F: Polycyclic polyphenol lactone skeletons and a nor-ursane-type triterpenoid from *Achyrocline satureioides*[J]. *J Org Chem*, 2021, 86(18): 12813-12820.

[7] 廖铁松, 黄璐琦, 张卫东, 等. 巴西甘菊花化学成分及其生物活性研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2019,

31(5): 105-108; 112.

[8] 廖铁松, 沈云亨, 李 影, 等. 巴西甘菊花化学成分研究 (I) [J]. 中草药, 2019, 50(7): 1535-1540.

[9] 廖铁松, 沈云亨, 李 影, 等. 巴西甘菊花化学成分研究 (II) [J]. 中药材, 2019, 42(11): 2551-2556.

[10] 谢沈阳, 杨晓源, 丁章贵, 等. 蒲公英的化学成份及其药理作用[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24 (S1): 141-151.

[11] 相 峰. 蒲公英有效成分的提取及产品开发[D]. 石河子: 石河子大学, 2020.

[12] 程 双, 彭财英, 潘玲玲, 等. 中药土茯苓的现代研究进展[J]. 江西中医药, 2021, 52(3): 69-76.

[13] Pittol V, Ortega G G, Doneda E, *et al.* Box-Behnken design for extraction optimization followed by high performance countercurrent chromatography: Production of a flavonoid-enriched fraction from *Achyrocline satureioides*[J]. *Planta Med*, 2020, 86(2): 151-159.

[14] 王继双, 何 焱, 张文静, 等. 木犀草素的药理作用研究进展[J]. 生命科学, 2013, 25(6): 560-565.

[15] 王思为, 张 峰, 郑晓燕, 等. 土茯苓活性分子落新妇苷联合顺铂对人肺癌 A549 细胞凋亡的影响[J]. 中药材, 2017, 40(12): 2941-2945.

[16] 杨志富, 于海波, 曾 磊, 等. 落新妇苷的药理作用研究进展[J]. 广东化工, 2021, 48(16): 135; 139.

[17] 刘志青. 巴西人參的抗疲劳和调节免疫力作用及其制剂研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.

[18] 李松林, 宋景政, 徐宏喜. 中药配方颗粒研究浅析[J]. 中草药, 2009, 40(S1): 1-7.

[19] 刘志青, 王 飞, 颜冬梅, 等. 基于多指标优化巴西人參复方提取工艺及其抗疲劳研究[J]. 中药材, 2022, 45 (10): 2452-2456.

[20] 刘志青, 李 斌, 颜冬梅, 等. 含巴西人參中药复方颗粒剂提取、成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46 (3): 962-966.

[21] 刘雅琴, 李 睿, 石 倩, 等. 混合加权法结合正交试验优化谢氏四妙宣痹颗粒提取、成型工艺[J]. 中药与临床, 2023, 14(4): 21-27.

[22] 丁 涵, 徐忠坤, 王振中, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和 Box-Behnken 设计-响应面法优化羌蓉颗粒成型工艺及其物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2024, 55 (3): 787-797.

[23] 张洒洒. 清络饮颗粒剂的制备及其质量标准研究[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2023.

[24] 尹晓琴, 项佳音, 杜林娇, 等. 几种常用辅料在复方颗粒中药制剂中阻湿性能的比较[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2297-2301.