

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 0.9729。**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 satureoides* (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》治疗痈疽疗肿的方剂，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。

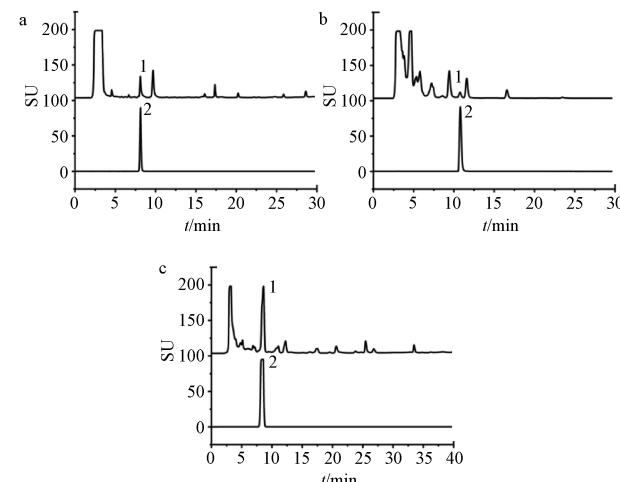
2.2.3 色谱条件 WYNP-C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm);坡模酸含量测定流动相乙腈(A)-0.1%甲酸(B),梯度洗脱(0~30 min, 70%~100%乙腈);木犀草素含量测定流动相甲醇(A)-0.1%甲酸(B),梯度洗脱(0~40 min, 50%~70%甲醇);落新妇苷含量测定流动相甲醇(A)-0.1%甲酸(B),梯度洗脱(0~40 min, 40%~60%甲醇);体积流量1 mL/min;蒸发光、雾化器温度75℃;氮气体积流量0.4 mL/min;柱温35℃;进样量20 μL。

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	$Y=1332.9X-93.412$	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<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

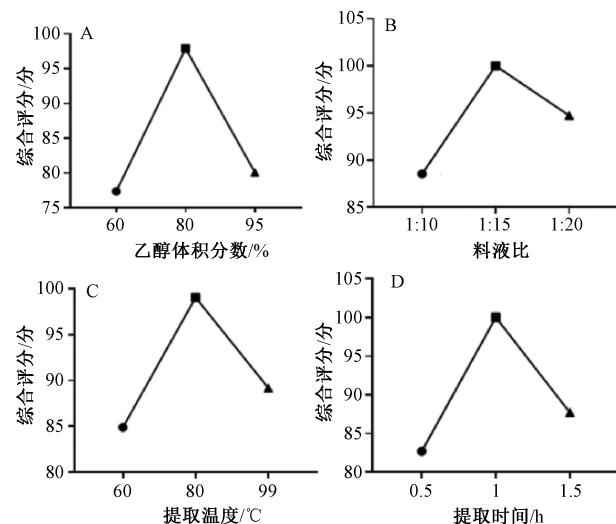


图2 各因素对综合评分的影响

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

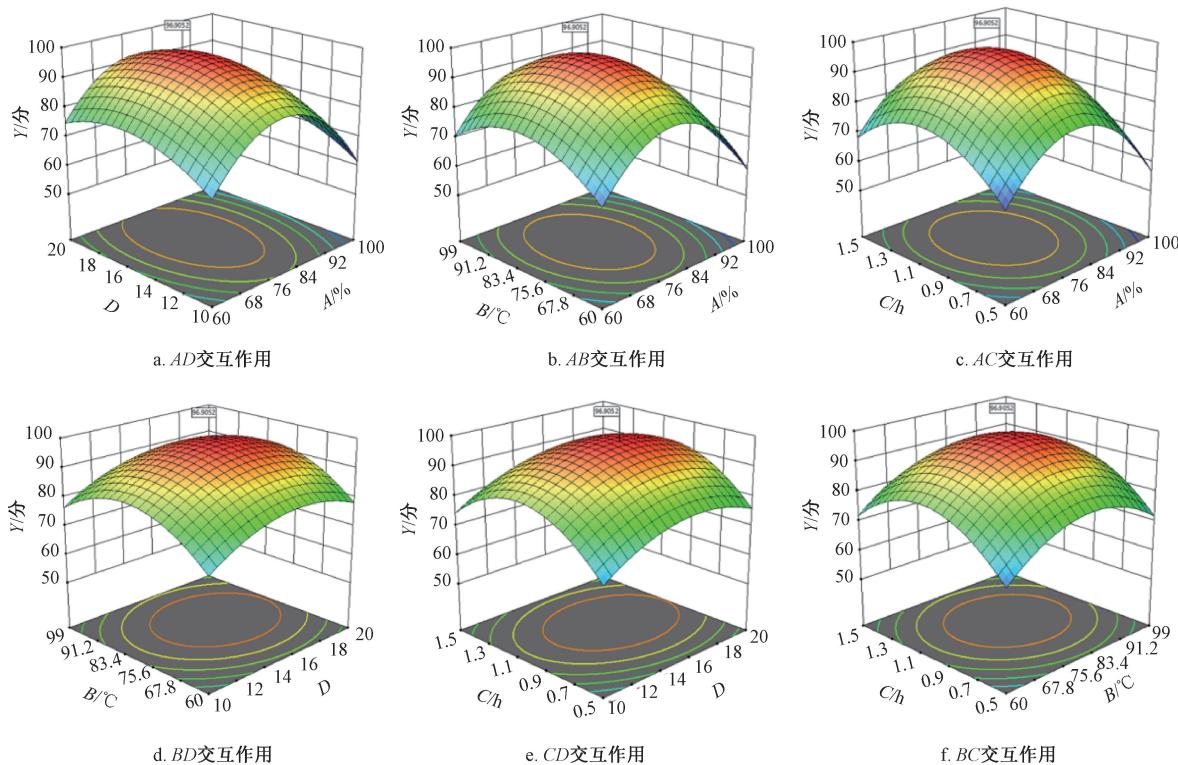
采用 Design-Expert 13 软件对表 2 数据进行二元多项回归, 得方程为 $Y = 96.36 + 1.65A + 3.37B + 2.50C + 2.57D - 0.1588AB + 0.0038AC + 0.0555AD - 0.0143BC - 0.1900BD - 0.0528CD - 15.68A^2 - 7.82B^2 - 11.23C^2 - 13.69D^2$, 方差分析见表 3。由此可知, 模型 $P < 0.01$, 具有高度显著性; 各因素影响程度依次为 $B > D > C > A$; 各一次项、二次项均有极显著影响 ($P < 0.01$), 而交互项均无显著影响 ($P > 0.05$)。

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 °C, 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 °C, 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 3.1502 mg/g, 木犀草素平均含量为 2.1099 mg/g, 落新妇苷平均含量为 36.4199 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	<0.0001
A	32.47	1	32.47	40.09	<0.0001
B	132.5	1	132.5	163.58	<0.0001
C	72.92	1	72.92	90.02	<0.0001
D	77.11	1	77.11	95.19	<0.0001
AB	0.1023	1	0.1023	0.1262	0.7277
AC	0.0001	1	0.0001	0.0001	0.9933
AD	0.0125	1	0.0125	0.0154	0.9030
BC	0.0008	1	0.0008	0.0010	0.9750
BD	0.1444	1	0.1444	0.1783	0.6793
CD	0.0111	1	0.0111	0.0137	0.9083
A^2	1 514.36	1	1 514.36	1 869.52	<0.0001
B^2	396.4	1	396.4	489.37	<0.0001
C^2	816.77	1	816.77	1 008.33	<0.0001
D^2	1 216.32	1	1 216.32	1 501.58	<0.0001
残差	11.34	14	0.8100	—	—
失拟项	9.42	10	0.9419	1.96	0.2698
纯误差	1.92	4	0.4802	—	—
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 $\omega_{AHP-CRITIC} = \omega_{AHP}\omega_{CRITIC}/\sum \omega_{AHP}\omega_{CRITIC}$ ，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 $W_{综合ij}$ ，公式为 $W_{综合ij} = 成型率/最大成型率 \times \omega_{成型率} + 溶化率/最大溶化率 \times \omega_{溶化率} + 最小吸湿率/吸湿率 \times \omega_{吸湿率} + 堆密度/最大堆密度 \times \omega_{堆密度} + 最小休止角/休止角 \times \omega_{休止角}$ 。

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 _{AHPij}	W _{CRITICij}	W _{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 $Y = 0.9604 + 0.0312A - 0.0206B + 0.0265C + 0.0014AB - 0.0120AC + 0.0034BC - 0.0274A^2 - 0.0642B^2 - 0.0434C^2$ ，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 0.9772，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

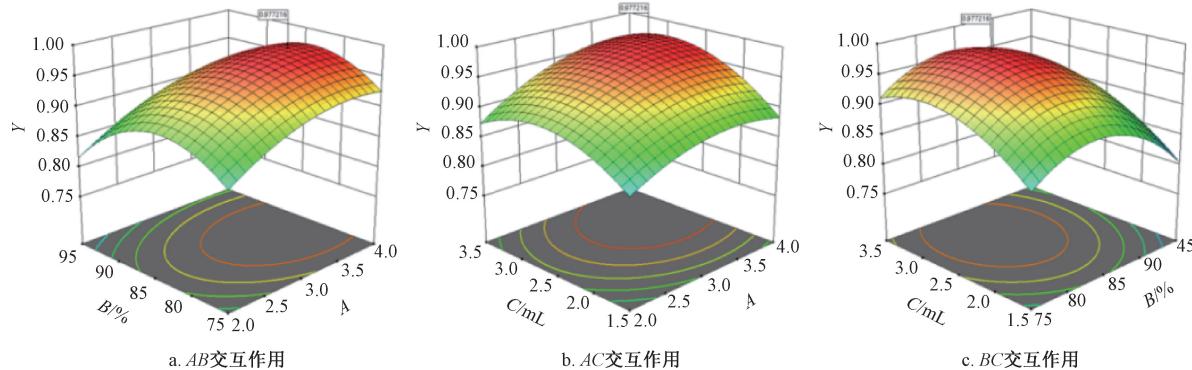
来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	0.048 8	9	0.005 4	42.73	<0.000 1
A	0.007 8	1	0.007 8	61.35	0.000 1
B	0.003 4	1	0.003 4	26.87	0.001 3
C	0.005 6	1	0.005 6	44.30	0.000 3
AB	0.000 008 122	1	0.000 008 122	0.064 0	0.807 5
AC	0.000 6	1	0.000 6	4.54	0.070 6
BC	0	1	0	0.375 4	0.559 5
A ²	0.003 2	1	0.003 2	24.94	0.001 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5g冻干粉加3mL 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、4h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3h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

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

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

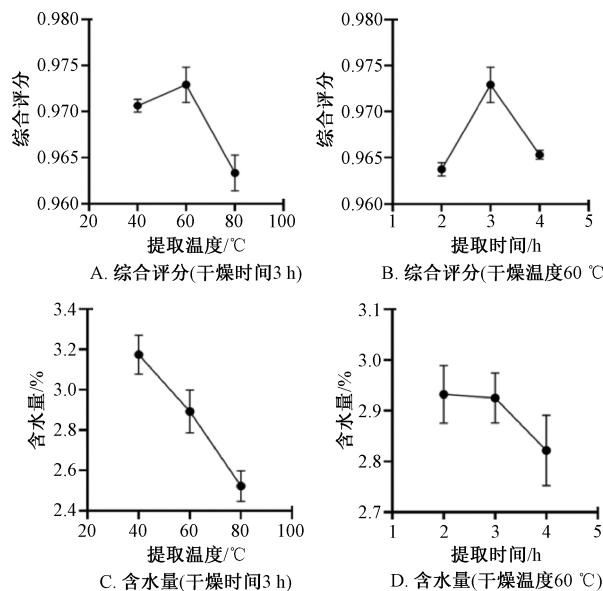


图5 不同干燥方式对综合评分、含水量的影响 (n=3)

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 satureoides*[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 satureoides*[J]. *Planta Med*, 2020, 86(2): 151-159.
- [14] 王继双,何 燕,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. 巴西人参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参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. 含巴西人参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-响应面法优化羌活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.