

AHP-EWM混合加权法结合Box-Behnken响应面法优化蒲黄滴丸的制备工艺^Δ

朱芙琴^{1*}, 石露萍², 马佳怡¹, 蔡玲娜¹, 余 琰^{1#} (1. 甘肃中医药大学药学院, 兰州 730030; 2. 新疆第二医学院中
医学院, 新疆 克拉玛依 834000)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)18-2376-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.18.05



摘要 目的 优化蒲黄滴丸的制备工艺。方法 以外观形态、圆整度、拖尾现象、粘连情况、脆碎度以及蒲黄总黄酮含量为评价指标,运用层次分析法-熵权法混合加权法确定各指标权重系数并计算综合评分作为响应值。通过单因素实验及Box-Behnken响应面法分别考察基质种类与配比、药物与基质配比、冷凝温度等对滴丸成型工艺的影响,筛选最优工艺并进行验证。测定蒲黄滴丸150 min内的累积溶出度,并与蒲黄总黄酮提取物进行比较。结果 蒲黄滴丸最优工艺为PEG4000与PEG6000配比2:1,药物与基质配比1:2,冷凝温度17.5℃;以此条件制备的滴丸综合评分实测平均值为9.208(RSD=0.91%, $n=3$),与预测值9.285相比的相对误差为0.83%。蒲黄滴丸释放机制为Fickian扩散控制型减速释放,初期溶出速率较快,中后期溶出速率下降;蒲黄总黄酮提取物在溶出初期释放较快,且很快进入平台期,二者的最大溶出度分别为95.96%和84.07%。结论 优化所得的蒲黄滴丸成型工艺稳定可靠;按优化工艺制备的蒲黄滴丸溶出度较蒲黄总黄酮提取物有所提升。

关键词 蒲黄滴丸;层次分析法-熵权法混合加权法;Box-Behnken响应面法;蒲黄总黄酮;工艺优化

Optimization of preparation process of *Pollen Typhae* dripping pills by AHP-EWM hybrid weighting method combined with Box-Behnken response surface methodology

ZHU Fuqin¹, SHI Luping², MA Jiayi¹, CAI Lingna¹, YU Yan¹ (1. School of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Second Medical College, Xinjiang Karamay 834000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To optimize the preparation process of *Pollen Typhae* dripping pills. **METHODS** Using appearance morphology, roundness, tailing phenomenon, adhesion condition, friability, and total flavonoids content of *Pollen Typhae* as evaluation indicators, the analytic hierarchy process-entropy weight method (AHP-EWM) hybrid weighting method was employed to determine the weight coefficients of each indicator and calculate the comprehensive score as the response value. The effects of matrix type and ratio, drug-to-matrix ratio, and condensation temperature on the forming process of dripping pills were respectively investigated, through single-factor experiments and Box-Behnken response surface methodology and the optimal process was optimized and validated. The cumulative dissolution rate of *Pollen Typhae* dripping pills within 150 min was determined and compared with that of total flavonoid extract from *Pollen Typhae*. **RESULTS** The optimal preparation process for *Pollen Typhae* dripping pills was determined as follows: the ratio of PEG4000 to PEG6000 was 2:1, the drug-to-matrix ratio was 1:2, and the condensation temperature was 17.5℃. The measured average comprehensive score of dripping pills prepared under these conditions was 9.208 (RSD=0.91%, $n=3$), with a relative error of 0.83% compared to the predicted value of 9.285. The release mechanism of *Pollen Typhae* dripping pills was Fickian diffusion controlled deceleration release. The initial dissolution rate was fast, and the dissolution rate decreased in the middle and later stages. The total flavonoid extract from *Pollen Typhae* was released rapidly in the initial dissolution stage and quickly entered the plateau phase. Their maximum dissolution rates were 95.96% and 84.07%, respectively. **CONCLUSIONS** The optimized preparation process for *Pollen Typhae* dripping pills was stable and reliable. The dissolution rate of *Pollen Typhae* dripping pills prepared by optimized process was higher than that of the total flavonoid extract from *Pollen Typhae*.

^Δ基金项目 甘肃省科技计划项目(No.23JRRA1715);甘肃省中药质量与标准研究重点实验室开放基金项目(No.ZYZL2024-11)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中药炮制与中药制剂工艺。
E-mail:zfqzero@163.com

通信作者 教授,硕士生导师。研究方向:中药制药新工艺与新技术。E-mail:lzdxxyuan@126.com

KEYWORDS *Pollen Typhae* dripping pills; AHP-EWM hybrid weighting method; Box-Behnken response surface method; total flavonoids from *Pollen Typhae*; process optimization

蒲黄为香蒲科植物水烛香蒲 *Typha angustifolia* L.、东方香蒲 *Typha orientalis* Presl 或同属植物的干燥花粉,具有止血、化瘀、通淋的功效^[1]。蒲黄总黄酮是其活血化瘀功效的主要活性部位,在生蒲黄药材中的质量分数为1.84%,其化学成分主要包括柚皮素、槲皮素、山柰酚、香蒲新苷、异鼠李素-3-*O*-新橙皮糖苷等^[2-3]。现代药理学研究表明,蒲黄总黄酮具有止血、镇痛、调节糖代谢、调节脂质代谢、降低血小板聚集、抗菌消炎、抗动脉粥样硬化等多种药理活性^[4-5],在治疗糖尿病、冠心病、动脉粥样硬化及高脂血症方面显示出巨大潜力和应用前景^[6-7]。其作用机制复杂,主要涉及改善胰岛素抵抗、保护血管内皮和抗炎抗氧化等多个方面。但黄酮类化合物存在结构不稳定、药物递送困难、口服吸收率低、生物利用度差等问题,极大限制了其临床应用。相比蒲黄颗粒剂起效慢、蒲黄的固体分散片储存不易,滴丸制剂基于固体分散技术,将蒲黄总黄酮提取物制成滴丸后,药物可在体内迅速溶出,以极大的表面积释放,提升药物的吸收速度和吸收程度,并凭借滴丸基质可使药物长时间维持亚稳定状态,产品长期储存稳定性更优,可更好地满足临床治疗需求^[8-9]。因此,探究蒲黄滴丸的最佳制备工艺,制备质量稳定的蒲黄滴丸对于其临床开发和应用具有重要意义。本实验基于层次分析法-熵权法(analytic hierarchy process-entropy weight method, AHP-EWM)混合加权法构建多指标评价体系,结合 Box-Behnken 响应面法优化蒲黄滴丸的制备工艺,以期蒲黄滴丸制备工艺标准化及临床开发与应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括BSA323S型电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司)、UV-1780型紫外可见分光光度计[岛津仪器(苏州)有限公司]、DK-98-II A型电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司)、ZRS-8G型智能溶出仪(天津市鑫洲科技有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

蒲黄花粉(批号2308112)购自四川新荷花中药饮片股份有限公司,经甘肃省药品检验研究院主任药师宋平顺鉴定为香蒲科植物水烛香蒲 *T. angustifolia* L. 的干燥花粉;芦丁对照品(批号240223,纯度 $\geq 99.5\%$)购自南京都莱生物技术有限公司;聚乙二醇4000(PEG4000)、PEG6000(批号分别为240122、240109)均购自合肥千盛生物科技有限公司;二甲基硅油(批号20181105)购自青岛兴业有机硅新材料有限公司;乙醇(批号20231209,分

析纯)购自天津市富宇精细化工有限公司;三氯化铝(批号2016122301,分析纯)购自山东玖玥新材料有限公司。

2 方法与结果

2.1 蒲黄总黄酮提取物的制备

称取蒲黄花粉5 g,加入12倍量60%乙醇溶液,按2025年版《中国药典》(四部)通则2201“醇溶性浸出物测定法”项下热浸法进行提取,每次提取2 h,共提取3次,合并滤液,精密量取后浓缩至浸膏,即得蒲黄总黄酮提取物。经计算,浸膏得率为27.32%,总黄酮提取率为68.56%(采用紫外分光光度法测定浸膏中总黄酮含量,以药材计)。

2.2 蒲黄滴丸制备

依据前期预实验,分别称取PEG4000 4.5 g、PEG6000 1.5 g,加热熔融后,加入蒲黄总黄酮提取物3 g,混匀,转移至滴丸机,设置药液温度90℃、滴距20~25 cm、滴速20~30滴/min,滴入二甲基硅油中冷却成型,用滤纸擦干冷凝液,即得蒲黄滴丸。

2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品溶液

精密称取芦丁对照品适量,置于50 mL容量瓶中,加入60%乙醇溶解并定容,摇匀,制成质量浓度为0.08 mg/mL的对照品溶液。

2.3.2 供试品溶液

取一定量蒲黄滴丸,研细,精密称定,加入0.1 mol/L三氯化铝溶液1 mL,转移至25 mL容量瓶中,用60%乙醇定容并混匀,即得供试品溶液。

2.4 方法学考察

2.4.1 线性关系

精密量取“2.3.1”项下对照品溶液1、2、3、4、5、6 mL,分别置于10 mL容量瓶中,精密加入0.1 mol/L三氯化铝试液各1 mL,用60%乙醇定容,摇匀,于70℃水浴中加热10 min使其充分显色,取出后冷却15 min。所得系列对照品溶液质量浓度分别为0.008、0.016、0.024、0.032、0.040、0.048 mg/mL。同法以60%乙醇1 mL替代对照品溶液制备空白对照溶液。于270 nm波长处测定上述溶液的吸光度^[10],以质量浓度为横坐标(x)、吸光度为纵坐标(y)进行线性回归,得线性回归方程为 $y = 16.712 2x + 0.060 5$ ($R^2 = 0.999 7$),线性范围为0.008~0.048 mg/mL。

2.4.2 精密度

取同一供试品溶液,按“2.4.1”项下方法显色后,连续测定吸光度6次。结果显示,吸光度的RSD为0.33% ($n=6$),表明该方法精密度良好。

2.4.3 重复性

取蒲黄滴丸适量,按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,平行制备6份,再按“2.4.1”项下方法显色后,测定吸光度,代入回归方程计算总黄酮含量(以芦丁计,下同)。结果显示,总黄酮含量的RSD为1.56%($n=6$),表明该方法重复性良好。

2.4.4 准确度

取已知芦丁含量的蒲黄滴丸粉末6份,精密称定,分别加入相当于样品含量50%的芦丁对照品,按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.4.1”项下方法显色后,测定吸光度,计算加样回收率。结果显示,平均加样回收率为98.97%,RSD为1.94%($n=6$),表明该方法准确度良好。

2.4.5 稳定性

取供试品溶液适量,分别放置0、4、8、12、16、20、24 h后,按“2.4.1”项下方法显色,测定吸光度。结果显示,吸光度的RSD为0.53%($n=7$),表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.5 样品含量测定

精密称取适量蒲黄滴丸粉末,按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.4.1”项下方法显色后,测定吸光度,代入回归方程计算总黄酮含量。

2.6 基于AHP-EWM混合加权法的综合评分计算

2.6.1 AHP法计算各指标权重系数

以蒲黄滴丸的外观形态(Y_1)、圆整度(Y_2)、拖尾现象(Y_3)、粘连情况(Y_4)、脆碎度(Y_5)以及蒲黄总黄酮含量(Y_6)为评价指标,基于各评价指标间的相互关系及重要程度,确定各指标先后顺序,即 $Y_6 > Y_2 > Y_4 > Y_5 = Y_3 > Y_1$,建立层次结构模型^[11]。采用1~9标度法构建判断矩阵,并计算各指标的权重系数(W_{ji}),见表1。矩阵一致性检验结果显示,最大特征值($\lambda_{\max}$)为6.32、一致性指标(consistency index, CI)为0.064、随机一致性指标(random index, RI)为1.24、一致性比例(consistency ratio, CR)为0.052, $CR < 0.1$ ^[12],表明权重分配合理。

表1 指标成对比较的优先判断矩阵

权重指标	Y_6	Y_2	Y_4	Y_5	Y_3	Y_1	W_{ji}
Y_6	1	3	5	7	7	9	0.533
Y_2	1/3	1	3	5	5	7	0.262
Y_4	1/5	1/3	1	3	3	5	0.108
Y_5	1/7	1/5	1/3	1	1	3	0.041
Y_3	1/7	1/5	1/3	1	1	3	0.041
Y_1	1/9	1/7	1/5	1/5	1/3	1	0.016

2.6.2 EWM法计算各指标权重系数

以外观形态(Y_1)、圆整度(Y_2)、拖尾现象(Y_3)、粘连情况(Y_4)、脆碎度(Y_5)及蒲黄总黄酮含量(Y_6)为评价指标,建立原始数据矩阵,并对原始数据进行归一化处理;

根据EWM法计算各指标权重系数(W_{j2})^[13]。结果显示, Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 及 Y_6 的 W_{j2} 分别为0.317、0.187、0.076、0.236、0.073、0.111。

2.6.3 组合权重系数确定及综合评分计算

将 W_{ji} 、 W_{j2} 代入公式1计算各指标的综合权重系数(W_j)^[12]。结果显示, Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Y_5 及 Y_6 的 W_j 分别为0.702 2、0.203 6、0.034 1、0.040 2、0.012 4、0.007 4。按 $(0.702\ 2Y_1 + 0.203\ 6Y_2 + 0.034\ 1Y_3 + 0.040\ 2Y_4 + 0.012\ 4Y_5 + 0.007\ 4Y_6) \times 100\%$ 计算综合评分。

$$W_j = \frac{W_{j1}W_{j2}}{\sum_{j=1}^n (W_{j1}W_{j2})} \dots\dots\dots \text{公式1}$$

2.7 单因素实验优化蒲黄滴丸成型工艺

本实验选取基质种类及配比、药物与基质配比、冷凝温度、滴速作为滴丸成型工艺考察因素,采用单盲法评价滴丸质量:邀请3位具有中级及以上职称的药剂学专业技术人员作为评委,在不清楚样品分组与处理条件的情况下,依据表2评分标准独立完成样品评分。为保障评分结果的可靠性,采用同一样品重复测量模式:每份样品随机取10粒滴丸,由3位评委独立打分,以3人评分的算术平均值作为该样品的最终得分。计算Kendall's W 协调系数以评价评委间评分的一致性,结果,Kendall's $W=0.86$, $P < 0.01$,表明3位评委的评分具有高度一致性,数据可靠,可用于后续单因素实验考察。

表2 蒲黄滴丸的评分标准

指标	1~5分	5~10分	10~15分
外观形态	粗糙,色泽不均	较光滑,色泽较均匀	光滑,色泽均匀
圆整度	部分类圆形	较圆整	圆整
拖尾现象	少数拖尾	个别拖尾	无拖尾
粘连情况	少数粘连	个别粘连	无粘连
脆碎度	1.5%~2.0%	1.0%~1.5%	<1.0%

2.7.1 基质种类及配比考察

基于预实验结果,选择PEG4000与PEG6000不同配比(1:3、1:2、1:1、2:1、3:1)为因素,固定药物与基质配比为2:1、冷凝温度为10~15℃、冷凝介质为二甲基硅油、滴距为20 cm、滴速为30 滴/min、药液温度为90℃,考察不同基质种类及配比对蒲黄滴丸质量(综合评分,下同)的影响。结果(图1A)显示,单一基质的综合评分不佳,PEG4000的比例对综合评分有主导作用,其占比越高,综合评分越高。当PEG4000与PEG6000配比为2:1时,综合评分达峰值;此后继续增加PEG4000占比,综合评分反而下降。

2.7.2 药物与基质配比考察

选择药物与基质不同配比(3:1、2:1、1:1、1:2、1:3)为因素,PEG4000与PEG6000配比为2:1,其余实验参数同“2.7.1”项,考察药物与基质不同配比对蒲黄滴丸质量

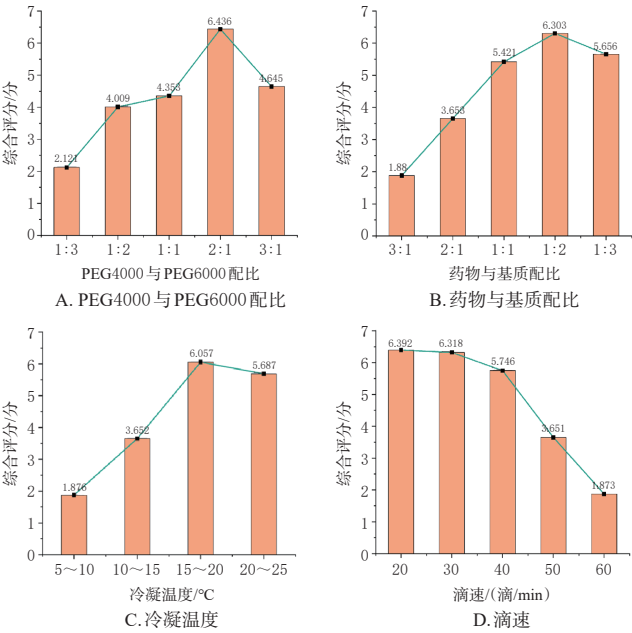


图1 单因素实验结果

的影响。结果(图1B)显示,综合评分随基质比例增加呈现先上升后降低的趋势,并在药物与基质配比为1:2时达峰值。

2.7.3 冷凝温度考察

选择不同冷凝温度(5~10、10~15、15~20、20~25℃)为因素,PEG4000与PEG6000配比为2:1,其余实验参数同“2.7.1”项,考察不同冷凝温度对蒲黄滴丸质量的影响。结果(图1C)显示,综合评分随冷凝温度升高呈现先上升后降低的趋势,并在冷凝温度为15~20℃时达峰值。

2.7.4 滴速考察

选择不同滴速(20、30、40、50、60滴/min)为因素,PEG4000与PEG6000配比为2:1,其余实验参数同“2.7.1”项,考察不同滴速对蒲黄滴丸质量的影响。结果(图1D)显示,20~30滴/min为最佳滴速范围,超过此范围,综合评分随滴速增加而下降。

2.8 Box-Behnken 响应面法优化蒲黄滴丸成型工艺

在单因素实验基础上,对各因素进行极差和单因素方差分析,结果表明 PEG4000 与 PEG6000 配比(A)、药物与基质配比(B)及冷凝温度(C)对蒲黄滴丸质量的影响具有统计学意义($P<0.05$),因此将上述3个因素确定为 Box-Behnken 响应面法的考察因素。滴速的极差虽最大($R=4.519$),但其影响呈现单调递减规律,且其最优水平下滴丸生产效率极低,不具实际生产价值。综合考虑滴丸质量与工业化生产可行性,最终将滴速固定为30滴/min。使用 Design Expert 13 软件,按3因素3水平进行编码,并以综合评分作为响应值设计实验,因素与水平见表3,实验设计与结果见表4。

表3 Box-Behnken 响应面法的因素与水平

水平	A(PEG4000与PEG6000配比)	B(药物与基质配比)	C(冷凝温度)/℃
-1	0:1	1:1	12.5
0	2:1	1:2	17.5
1	3:1	1:3	22.5

表4 Box-Behnken 响应面法试验设计与结果

序号	A(PEG4000与PEG6000配比)	B(药物与基质配比)	C(冷凝温度)/℃	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	Y_6	综合评分/分
1	-1	-1	0	3	12	3	11	6	36.6	6.437
2	1	-1	0	7	7	8	7	8	52.9	6.705
3	-1	1	0	2	14	5	13	5	19.0	6.690
4	1	1	0	6	9	10	9	7	34.7	6.961
5	-1	0	-1	2	10	2	9	4	33.2	4.914
6	1	0	-1	6	5	7	5	6	48.9	5.186
7	-1	0	1	5	12	5	11	6	32.2	6.951
8	1	0	1	9	7	10	7	8	48.0	7.222
9	0	-1	-1	7	7	5	6	7	50.7	6.092
10	0	1	-1	6	9	7	8	6	33.1	6.348
11	0	-1	1	10	9	8	8	9	49.8	8.129
12	0	1	1	9	11	10	10	8	32.2	8.385
13	0	0	0	10	11	8	10	11	47.3	9.385
14	0	0	0	10	11	8	10	11	47.3	9.385
15	0	0	0	10	10	8	10	11	47.2	9.150
16	0	0	0	9	11	8	10	11	47.1	9.198
17	0	0	0	10	11	8	9	11	47.4	9.309

采用 Design-Expert 13 软件对实验数据进行模型拟合,结果显示,整体模型显著($P<0.0001$),失拟项不显著,表明所建模型拟合良好;各因素与响应值(Y)之间的数学关系经拟合,得到二次多项式回归方程 $Y=9.29+0.1353A+0.1276B+1.02C-0.0007AB-0.0002AC-1.88A^2-0.7085B^2-1.34C^2$ 。方差分析结果见表5。

表5 回归模型方差分析

方差来源	平方和	自由度	F	P
模型	35.49	9	595.27	<0.0001
A	0.1463	1	22.09	0.0022
B	0.1303	1	19.67	0.0030
C	8.30	1	1252.40	<0.0001
AB	2.250×10^{-6}	1	0.0003	0.9858
AC	2.500×10^{-7}	1	0	0.9953
BC	0	1	0	1.0000
A^2	14.86	1	2243.31	<0.0001
B^2	2.11	1	319.00	<0.0001
C^2	7.54	1	1138.62	<0.0001
残差	0.0464	7		
失拟项	5.250×10^{-6}	3	0.0001	1.0000
纯误差	0.0464	4		
总变异	35.54	16		

该模型标准差为0.0814,均值为7.44,变异系数为1.09%,实验数据相对变异较小,说明模型具有良好的重复性和精密度。此外,模型决定系数为0.9987,调整决定系数为0.9970,预测决定系数为0.9980,三者均接近1,且调整决定系数与预测决定系数的差值仅为0.0010,说明模型对实验数据的拟合度较高,不存在过拟合现象,具有良好的预测能力。模型精密度的70.0207,远大

于可接受的临界值4,说明模型具有较强的信噪比,可用于工艺参数的优化与预测。综上,该模型拟合良好,能准确表征各因素与响应值的映射关系,各因素对综合评分的影响强弱顺序为 $C>A>B$ 。各因素交互作用对综合评分的影响见图2,全部交互项均不显著。结合模型拟合结果,兼顾工业化生产可行性,确定蒲黄滴丸最优工艺为PEG4000与PEG6000配比2:1、药物与基质配比1:2、冷凝温度17.5℃;在此条件下,综合评分预测值约为9.285。

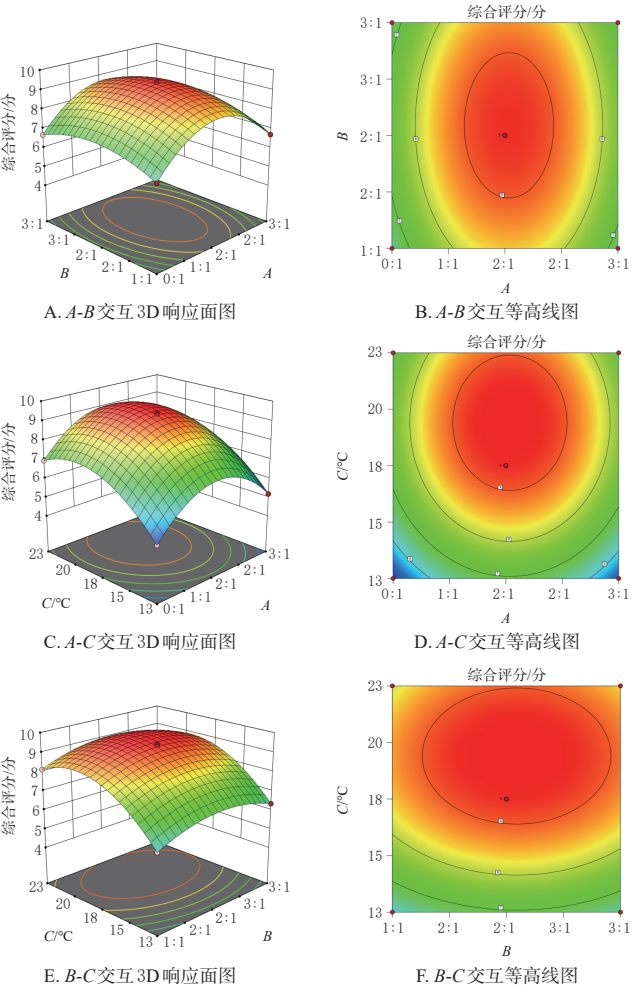


图2 各因素对蒲黄滴丸成型工艺综合评分的交互作用

2.9 蒲黄滴丸成型工艺验证

按“2.8”项下最优工艺制备蒲黄滴丸,平行制备3份,考察综合评分。结果(表6)显示,综合评分的平均值为9.208(RSD=0.91%, $n=3$),与预测值9.285相比的相对误差为0.83%,表明优化后的滴丸制备工艺条件稳定可靠,且重复性良好,具备可行性。

表6 蒲黄滴丸最优成型工艺的验证结果

序号	外观形态/ 分	圆整度/ 分	拖尾现象/ 分	粘连情况/ 分	脆碎度/ 分	蒲黄总黄酮含量/ (mg/g)	综合评分/ 分
1	11	10	10	10	8	47.1	9.137
2	11	10	10	11	7	47.1	9.301
3	11	9	10	11	8	47.2	9.186

2.10 蒲黄滴丸和蒲黄总黄酮提取物的累积溶出度测定

按2025年版《中国药典》(四部)通则0931“溶出度桨法”进行测定。取按最优工艺制备的蒲黄滴丸或蒲黄总黄酮提取物适量,精密称定,平行3份,置于安瓿瓶中,加800 mL溶出介质(蒸馏水),在转速100 r/min、温度 $(37\pm0.5)^{\circ}\text{C}$ 的条件下,分别于5、10、15、30、45、60、75、90、120、150 min时取样10 mL,经0.45 μm微孔滤膜过滤后置于安瓿瓶中,同时补充同温溶出介质10 mL;精密量取5 mL续滤液,置于25 mL容量瓶中,按“2.4.1”项下方法显色后,测定吸光度,代入回归方程计算总黄酮含量及累积溶出度,并绘制溶出曲线^[14]。结果见图3。

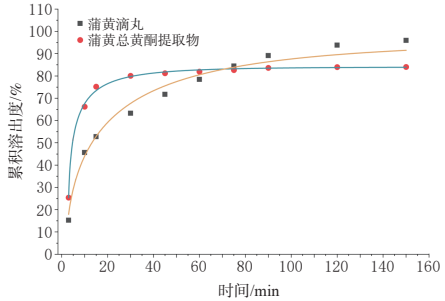


图3 累积溶出度威布尔参数拟合图

使用Origin 2021 软件对累积溶出度进行威布尔函数拟合。结果显示,蒲黄滴丸的最大溶出度为95.96%,形状参数为 $0.552\ 98\pm0.056\ 95$,速率常数为 $0.051\ 82\pm0.005\ 75$,溶出20%和50%的时间分别约为5、15 min。数据表明蒲黄滴丸释放机制为Fickian扩散控制型减速释放,初期溶出速率较快,中后期溶出速率下降,溶出较为完全。蒲黄总黄酮提取物的最大溶出度为84.07%,形状参数为 $0.439\ 49\pm0.018\ 38$,速率常数为 $0.413\ 89\pm0.025\ 79$ 。数据表明蒲黄总黄酮提取物在溶出初期释放较快,且很快进入平台期,最大溶出度明显低于蒲黄滴丸。

3 讨论

本实验以外观形态、圆整度、拖尾现象、粘连情况、脆碎度及蒲黄总黄酮含量作为滴丸成型工艺的评价指标,采用混合加权法获取更为真实、客观、合理的指标权重系数,有效降低单一赋权方法带来的极化效应^[15]。通过Box-Behnken响应面法系统考察各因素及其交互作用对评价指标的影响,通过构建数学模型获取最优工艺参数,最终确定蒲黄滴丸最优工艺:PEG4000与PEG6000配比2:1,药物与基质配比1:2,冷凝温度17.5℃。其中,PEG具有良好亲水性,能够显著改善药物的水溶性与稳定性,延长药物的半衰期;PEG4000熔点低、流动性好,而PEG6000黏度大、硬度高,二者单独使用均难以得

到成型良好的滴丸。因此,本实验将 PEG4000 和 PEG6000 按比例混合,优选出可提高滴丸成型性与流动性的最佳配比,该结果与已报道结论相一致^[16-17]。

通过测定累积溶出度发现,蒲黄滴丸的溶出度较蒲黄总黄酮提取物有所提升,且蒲黄滴丸的溶出存在先快后慢的趋势,提示溶出后期药物释放受到限制。其原因可能是亲水性 PEG 基质为药物初期快速溶出提供了条件,而疏水性的药物成分在动态溶出过程中可能出现再沉淀或形成扩散屏障,进而导致后期释放减慢。总而言之,本研究结果为蒲黄滴丸的成型工艺提供了新思路,也为其后续临床开发和应用提供了参考依据。

尽管滴丸剂相较于传统汤剂及现代颗粒剂、固体分散片等具有一定优势,但该剂型仍存在一些不足,如滴丸主要借助固体分散技术提升水溶性成分的溶出度,其药物溶出过程高度依赖基质的熔融与分散作用,对于蒲黄总黄酮中水溶性较差的组分,滴丸剂型的促溶作用尚存在优化空间。后续研究可针对这一短板,借助纳米递送技术、自微乳给药系统等进一步改善蒲黄总黄酮的溶解度与溶出速率,进而提升药物生物利用度、降低给药剂量,从而为蒲黄总黄酮的深度开发提供更优的解决方案。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 2025 年版. 北京:中国医药科技出版社,2025:368.

[2] 焦增华,杨亚军,刘希望,等. 蒲黄药理作用研究进展[J]. 中兽医医药杂志,2017,36(3):85-88.

[3] 陈瑾,郝二伟,冯旭,等. 蒲黄化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 中草药,2019,50(19):4729-4740.

[4] 王自梁. 蒲黄的化学成分及抗炎活性研究[D]. 延吉:延边大学,2017:1-11.

[5] 胡立宏,房士明,刘虹,等. 蒲黄的化学成分和药理活性研究进展[J]. 天津中医药大学学报,2016,35(2):136-140.

[6] Gescher K, Deters A M. *Typha latifolia* L. fruit polysaccharides induce the differentiation and stimulate the proliferation of human keratinocytes *in vitro*[J]. J Ethnopharmacol,2011,137(1):352-358.

[7] 冯晓桃,陈群,梁霄. 蒲黄总黄酮对2型糖尿病大鼠炎症因子和胰岛素敏感性的影响[J]. 广州中医药大学学报,2014,31(6):936-939,943.

[8] 朱杰东,张相宜,马葵芬,等. 复方蒲黄颗粒的制备工艺研究[J]. 浙江中医杂志,2011,46(7):533.

[9] 柴洪帆. 蒲黄总黄酮提取分离与固体分散片制备的研究[D]. 广州:广东药学院,2009:43-55.

[10] 张正海,李玉环,李爱民. 紫外分光光度法测定槭叶草中总黄酮的含量[J]. 安徽农业科学,2012,40(5):2630-2631.

[11] 陈莹欣,闫佳靓,朱霞琳,等. 麝香心痛宁滴丸制备工艺优化及其主要成分含量测定[J]. 中成药,2026,48(1):42-48.

[12] 赵琪,石倩,省布么你呷,等. 混合加权法结合响应面法优化藏药复方红景天滴丸的提取工艺[J]. 中药材,2024,47(5):1229-1235.

[13] 于亚田,王智群,冯建安,等. 基于Box-Behnken及PCA-G1-熵权法优选青香乳康颗粒中挥发油的提取及包合工艺[J]. 中草药,2019,50(15):3631-3636.

[14] 宋凤兰,潘育方,侯冬枝,等. 葛根总黄酮滴丸的制备与溶出度研究[J]. 中草药,2014,45(9):1252-1256.

[15] 赵艳丽,苏锁财,李婧媛,等. AHP-EWM 结合 Box-Behnken 响应面法优化重楼-三七药对的提取工艺[J]. 中药材,2025,48(8):2037-2043.

[16] 王双侠,苏适,董立强. 刺五加滴丸成型工艺研究[J]. 绥化学院学报,2025,45(8):158-160.

[17] 熊皓舒,张凯旋,李瑶瑶,等. 基于多元统计分析的药用辅料聚乙二醇6000质量控制方法研究[J]. 药物分析杂志,2021,41(2):329-337.

(收稿日期:2026-04-16 修回日期:2026-08-26)

(本文责编:邹丽娟)