

中图分类号: R94; R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)12-0056-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.12.010



芷倍散脐贴制备工艺优选及其稳定性初步研究*

方 栋¹, 王林艳¹, 张 蕾², 李 坤¹, 姚 东^{1△}

(1. 江苏省靖江市中医院, 江苏 泰州 214500; 2. 江苏医药职业学院中医药学院, 江苏 盐城 224005)

摘要:目的 优选芷倍散脐贴的制备工艺, 并探讨其稳定性。方法 以粉碎粒度、加水量、加蜜量为考察因素, 综合评分(成型性评分+质量差异评分)为评价指标, 利用 Box-Behnken 响应面法优选芷倍散脐贴的制备工艺。采用高效液相色谱法测定制剂中吴茱萸碱、吴茱萸次碱、欧前胡素的含量, 考察在室温[(25±2)℃]及冷藏[(5±3)℃]环境下制剂的稳定性。结果 最佳制备工艺为, 粉碎粒度为100目, 加药材质量25%的水及50%的炼蜜, 验证试验的平均综合评分为17.33分(RSD=3.33%, n=3)。室温放置90d时制剂中的吴茱萸碱、吴茱萸次碱含量无显著变化(P>0.05), 放置30d时欧前胡素含量降至原含量的90%。冷藏180d时制剂中的吴茱萸碱、吴茱萸次碱含量无显著变化(P>0.05), 冷藏90d时欧前胡素含量降至原含量的90%。结论 优选出的芷倍散脐贴制备工艺稳定、合理、可行。制剂室温及冷藏保存的有效期分别为30d及90d。

关键词: 芷倍散脐贴; 制备工艺; 高效液相色谱法; Box-Behnken 响应面法; 稳定性

Optimization of Preparation Process for Zhibei San Umbilical Patch and Preliminary Stability Study

FANG Dong¹, WANG Linyan¹, ZHANG Lei², LI Kun¹, YAO Dong^{1△}

(1. Jingjiang Chinese Medicine Hospital, Taizhou, Jiangsu 214500, China; 2. School of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Medical College, Yancheng, Jiangsu 224005, China)

Abstract: **Objective** To optimize the preparation process of Zhibei San Umbilical Patch and to investigate its stability. **Methods** With the particle size, water addition amount, and honey addition amount as the investigation factors, and with the comprehensive score (moldability score + weight variation score) as the evaluation indicators, the Box-Behnken response surface methodology was used to optimize the preparation process of Zhibei San Umbilical Patch. The contents of evodiamine, rutaecarpine, and imperatorin in the formulation were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) method. The stability of the formulation was evaluated under room temperature [(25±2)℃] and refrigeration [(5±3)℃] conditions. **Results** The optimal preparation conditions were determined as follows: grinding to 100 mesh, adding 25% water and 50% refined honey (relative to the herbal material mass). The mean comprehensive score in the validation experiments was 17.33 (RSD = 3.33%, n = 3). After 90 d of storage at room temperature, no significant changes were observed in the contents of evodiamine or rutaecarpine (P > 0.05), while the imperatorin content decreased to 90% of its original value after 30 d. After 180 d of refrigeration, no significant changes were found in evodiamine or rutaecarpine (P > 0.05), whereas the imperatorin content decreased to 90% of its original value after 90 d of refrigeration. **Conclusion** The optimized preparation process is stable, reasonable, and feasible. The effective shelf life of the formulation is 30 d at room temperature and 90 d under refrigeration.

Key words: Zhibei San Umbilical Patch; preparation process; HPLC; Box-Behnken response surface methodology; stability

芷倍散脐贴由吴茱萸、白芷、五倍子3味中药组方, 以炼蜜、水等为赋形剂调和外敷于脐部, 用以治疗脾胃虚寒泄泻。方中君药吴茱萸具有散寒止痛、助阳止泻等功效^[1-2], 临床常以外用敷贴的形式用于治疗消化系统疾病^[3], 其主要有效成分为吴茱萸碱、吴茱萸次碱、柠檬苦素等^[4]。白芷味辛性温, 气味芳香, 具有祛风解表、散寒除湿、通窍止痛、消肿排脓等功效^[5], 善治各种腹痛, 其主要有效成分为欧前胡素等^[6]。五倍子为收涩药, 具有涩肠止泻的功效^[7], 其主要成分没食子酸对大肠菌、

沙门菌等肠道致病菌具有抑制作用^[8]。临床实践表明, 芷倍散脐贴具有使用方便、安全性高、疗效显著的特点, 但在使用过程中仍存在部分问题, 如药材与辅料混合不均匀, 批次间剂量差异大, 稳定性不明确, 尚缺乏有效的质量控制体系^[9]。前期研究表明, 炼蜜、水是芷倍散脐贴较优的赋形剂, 本研究中借鉴丸剂的塑制法制备贴剂^[10], 通过 Box-Behnken 响应面法筛选出最佳处方, 并考察了制剂在室温[(25±2)℃]与冷藏[(5±3)℃]环境下主要有效成分含量的变化。现报道如下。

* 基金项目: 江苏省泰州市中医药科技项目[TZ202315]; 江苏省泰州市科技支撑计划(社会发展指导性)项目[SSF202400072]; 北京医学奖励基金会项目[YXJL-2025-0106-0106]。

第一作者: 方栋, 男, 硕士研究生, 主管中药师, 研究方向为临床药学、中药制剂工艺, (电子信箱)fdly123@163.com。

△通信作者: 姚东, 男, 大学本科, 主任药师, 研究方向为临床药学、中药制剂工艺, (电子信箱)yaodong_71@163.com。

1 仪器与试药

1.1 仪器

F-040S型超声波清洗机(深圳福洋科技集团有限公司);LC-16型高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司);SC-2548型低速离心机(安徽中科中佳科技仪器有限公司);Smart-Q15型实验室纯水系统(上海和泰仪器有限公司);AP-01型真空泵(上海晖创化学仪器有限公司);CN-LQC1003型电子天平(昆山优科维特电子科技有限公司,精度为1 mg);EX125DZH型电子天平(奥豪斯仪器有限公司,精度为0.1 mg);LHH-150SDP型稳定性试验箱(常州金坛良友仪器有限公司);AW-95S型台式全自动制丸机(奥力中药机械有限公司)。

1.2 试药

对照品吴茱萸碱(批号为110802-202111,含量99.8%)、吴茱萸次碱(批号为110801-202109,含量99.3%)、欧前胡素(批号为110826-202219,含量99.0%),均购自中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈均为色谱纯,磷酸为分析纯,水为纯化水。药材饮片吴茱萸(产地江西樟树,批号为240402)、五倍子(产地湖南凤凰,批号为230801),均购自于安徽盛安堂药业有限公司;药材饮片白芷(安徽民顺堂中药科技有限公司,产地安徽亳州,批号为240601)。

2 方法与结果

2.1 芷倍散脐贴的制备

按芷倍散脐贴处方及比例称取各药材样品混合粉碎,过80-120目筛,加适量炼蜜、水,混合搓揉成均匀团块,以全自动制丸机制成直径约为1 cm的丸药,置空白无纺布胶贴中央,按压平整,盖上防黏层,即得(批号分别为240925、241008、241028)。

2.2 工艺优化评分标准

成型:丸药应外观圆整,颜色均一,质地适中,表面光洁,不粘黏器具或设备,满分10分,有1项不符合扣1-2分,无法成型得0分。

重量差异:参照2020年版《中国药典(四部)》通则0101片剂重量差异检查法。取20丸丸药,称定总质量,再分别称定每丸质量,均精密称定,质量差异控制在平均质量的 $\pm 5\%$ 。20丸质量差异均在 $\pm 5\%$ 内得10分。每有1丸质量差异超过 $\pm 5\%$ 且不超过 $\pm 10\%$ 扣2分, ≥ 5 丸质量差异超限或 ≥ 1 丸质量差异超过 $\pm 10\%$,得0分。无法成型得0分。综合评分=成型性评分+质量差异评分。

2.3 Box-Behnken 响应面试验

试验设计:以粉碎粒度(因素A)、加水量(因素B)、加蜜量(因素C)为考察因素,以综合评分(Y)为评价指标,采用Design-Expert 13软件进行三因素三水平试验设计。因素与水平见表1,试验设计与结果见表2。加水

表1 因素与水平

Tab.1 Factors and levels

水平	因素A(目)	因素B(%)	因素C(%)
-1	80	15	40
0	100	25	50
1	120	35	60

表2 Box-Behnken 响应面法试验设计与结果

Tab.2 Design and results of Box- Behnken response surface method test

试验号	因素			成型性评分	质量差异评分	综合评分
	A	B	C	(分)	(分)	(分)
1	-1	-1	0	6	6	11
2	1	-1	0	6	6	12
3	-1	1	0	6	5	11
4	1	1	0	5	4	9
5	-1	0	-1	7	6	13
6	1	0	-1	6	6	12
7	-1	0	1	5	4	9
8	1	0	1	6	4	10
9	0	-1	-1	3	2	5
10	0	1	-1	4	4	8
11	0	-1	1	4	4	8
12	0	1	1	2	2	4
13	0	0	0	8	10	18
14	0	0	0	9	8	17
15	0	0	0	8	10	18
16	0	0	0	8	8	16
17	0	0	0	9	8	17

量(%)=加入水质量/中药质量 $\times 100\%$,加蜜量(%)=加入炼蜜质量/中药质量 $\times 100\%$ 。

模型拟合及显著性分析:采用Design-Expert 13软件对数据进行二次多项回归及拟合,得回归方程 $Y = -185.3 + 0.387\ 5A + 4B + 5.4C - 0.003\ 75AB + 0.002\ 3AC - 0.017\ 5BC - 0.002\ 125A^2 - 0.026B^2 - 0.053\ 5C^2$ 。经方差分析(见表3),模型结果表明所建模型良好;失拟项结果表明非正常误差较小; R^2 和校正 R^2 结果表明拟合度良好。各因素的影响程度依次为 $C > B > A$,一次项中C具有显著性差异($P < 0.05$),交互项中BC及二次项中 B^2 、 C^2 具有极显著差异($P < 0.01$),其他因素无显著差异($P > 0.05$)。

结果分析:响应面试验结果和等高线见图1。可见,加水量与加蜜量的交互作用对综合评分影响较大,且加水量和加蜜量只有控制在适宜范围才能获得较高的综合评分,过低或过高均会影响制剂成型。

最佳工艺预测:采用Design-Expert 13软件拟合最佳制备工艺,即粉碎粒度98.272目,加水量为24.740%,加蜜量为49.183%,预测的综合评分为

表 3 方差分析结果

Tab. 3 Variance analysis results

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	299.33	9	33.26	25.54	<0.000 1
A	0.125	1	0.125	0.133 6	0.725 5
B	2.00	1	2.00	2.14	0.187 1
C	6.13	1	6.13	6.55	0.037 6
AB	2.25	1	2.25	2.40	0.164 9
AC	1.00	1	1.00	1.07	0.335 6
BC	12.25	1	12.25	13.09	0.008 5
A ²	3.04	1	3.04	3.25	0.114 4
B ²	132.04	1	132.04	141.11	<0.000 1
C ²	120.52	1	120.52	128.80	<0.000 1
残差	6.55	7	0.935 7		
失拟项	3.75	3	1.25	1.79	0.289 0
净误差	2.80	4	0.70		
总和	305.88	16			

17.248 分,结合实际操作情况,最终确定制备工艺为 A₂B₂C₂,即中药粉碎粒度 100 目,加入药材质量 25% 的水和 50% 的炼蜜混合。

验证试验:按最佳工艺进行验证试验。结果见表 4。
3 次试验综合评分平均值为 17.33 分(RSD = 3.33%,

表 4 验证试验结果(分,n = 3)

Tab. 4 Validation test results (point,n = 3)

试验号	成型性评分	重量差异评分	综合评分
1	9	8	17
2	9	8	17
3	10	8	18

n = 3),表明优选的制备工艺的合理、可行,重现性良好。

2.4 含量测定

2.4.1 色谱条件

色谱柱:Shimsen C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm,5 μm);
流动相:乙腈 - 甲醇 - 0.1% 磷酸水溶液(30:20:50,V / V);流速:1 mL / min;检测波长:215 nm;柱温:30 ℃;
进样量:10 μL。

2.4.2 溶液制备

对照品溶液:取 3 种对照品各适量,精密称定,分别置容量瓶中,加甲醇溶解,制成单一对照品溶液;精密吸取适量,制成每 1 mL 分别含吴茱萸碱 68.33 μg、吴茱萸次碱 35.73 μg、欧前胡素 13.52 μg 的混合对照品溶液。

供试品溶液:取样品 1 贴,去除防黏层,精密称定,置烧杯中,加 70% 乙醇 20 mL,称定总质量,浸泡 1 h,超声(功率 240 W,频率 40 kHz)处理 1 h,放冷至室温[(25 ± 2)℃],再次称定质量,加 70% 乙醇补足减失的质量,

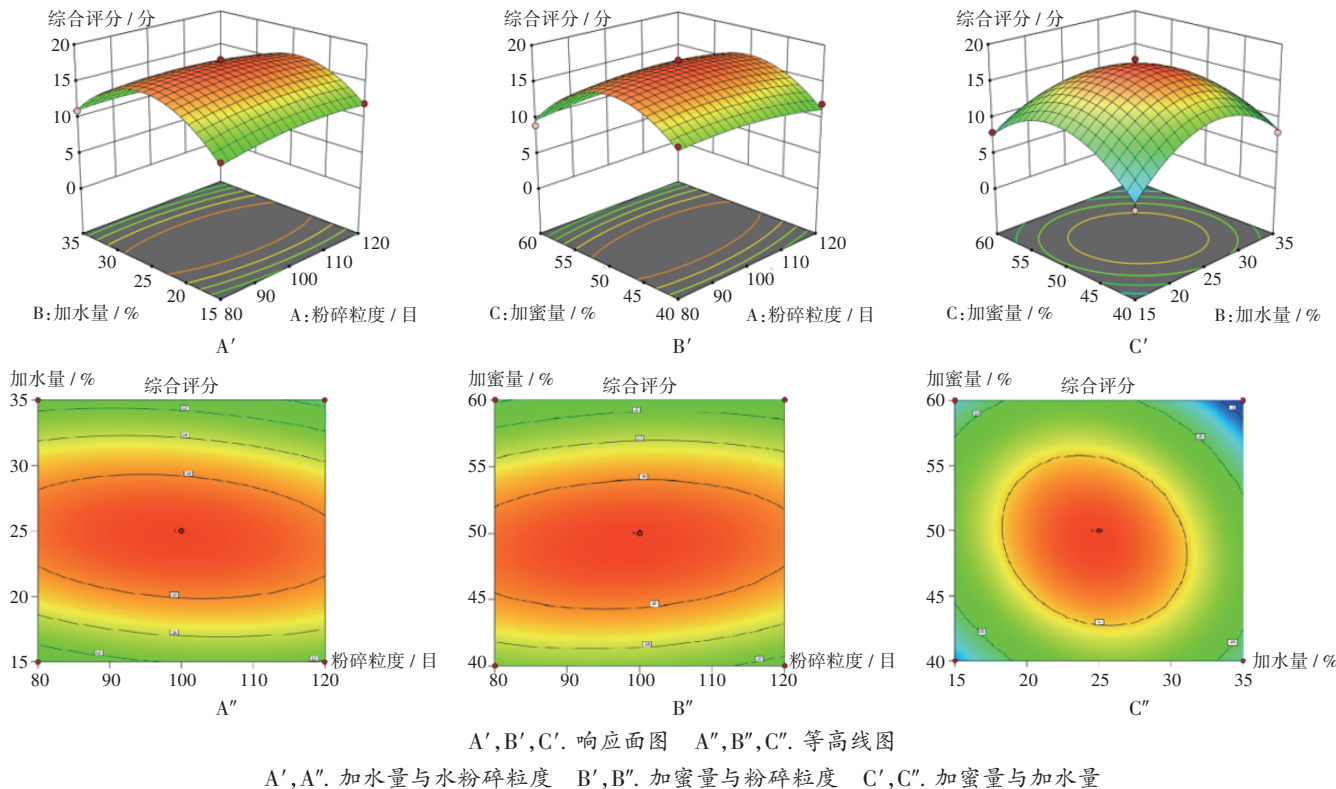
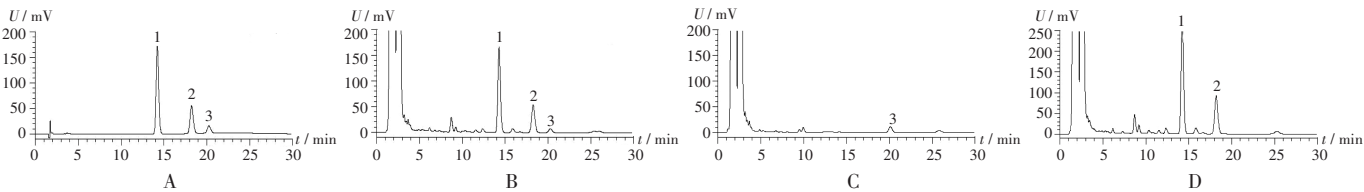


图 1 各因素交互作用响应面图和等高线图

A', B', C'. Response surface plots A'', B'', C''. Contour plots

A', A''. Water addition amount and grinding particle size B', B''. Honey addition amount and grinding particle size C', C''. Honey addition amount and water addition amount

Fig. 1 Response surface and contour plots of the interaction of various factors



1. 吴茱萸碱 2. 吴茱萸次碱 3. 欧前胡素
A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 缺吴茱萸的阴性对照品溶液 D. 缺白芷的阴性对照品溶液

图2 高效液相色谱图

1. Evodiamine 2. Rutaecarpine 3. Imperatorin

A. Mixed reference solution B. Test solution C. Negative reference solution without Euodiae Fructus D. Negative reference solution without Angelicae Dahuricae Radix

Fig. 2 HPLC chromatograms

混匀, 4 000 r/min离心10 min, 经0.22 μm微孔滤膜过滤, 取滤液, 即得。

阴性对照品溶液: 按芷倍散脐贴处方和工艺分别制备缺吴茱萸和白芷的阴性样品, 按供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。

2.4.3 方法学考察

专属性考察: 取上述混合对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各适量, 按2.4.1项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果阴性对照品溶液在与混合对照品溶液色谱保留时间相同处无干扰峰, 表明专属性良好。详见图2。

线性关系考察: 分别精密量取2.4.2项下混合对照品溶液0.25, 0.5, 1, 2, 5 mL, 置10 mL容量瓶中, 加甲醇定容, 摇匀, 制成系列混合对照品溶液。取适量, 按2.4.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以待测成分质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表5。

表5 线性关系与检测限、定量限考察结果

Tab. 5 Results of linear relation ship, limit of detection and limit of quantification

待测成分	回归方程	r	线性范围 (μg/mL)	检测限 (μg/mL)	定量限 (μg/mL)
吴茱萸碱	$Y_1 = 98\,325X_1 - 130\,454$	0.999 8	3.42~68.33	0.006	0.019
吴茱萸次碱	$Y_2 = 74\,129X_2 - 63\,214$	0.999 5	1.79~35.73	0.009	0.030
欧前胡素	$Y_3 = 57\,366X_3 - 17\,298$	0.999 8	0.68~13.52	0.014	0.045

检测限和定量限考察: 分别精密量取2.4.2项下混合对照品溶液适量, 倍比稀释, 并按2.4.1项下色谱条件进样测定, 以信噪比为10:1、3:1时的质量浓度分别记作定量限、检测限。结果见表5。

精密度试验: 取2.4.2项下混合对照品溶液适量, 按2.4.1项下色谱条件连续进样测定6次, 记录峰面积。结果吴茱萸、吴茱萸次碱、欧前胡素峰面积的RSD分别为0.98%, 0.65%, 1.01% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

稳定性试验: 取2.4.2项下供试品(批号240925)溶液适量, 分别于室温下放置0, 2, 4, 8, 12, 24 h时按

2.4.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果吴茱萸、吴茱萸次碱、欧前胡素峰面积的RSD分别为1.21%, 0.75%, 0.68% ($n=6$), 表明供试品溶液在室温放置24 h内基本稳定。

重复性试验: 称取样品(批号240925)适量, 精密称定, 各6份, 按2.4.2项下方法制备供试品溶液, 再按2.4.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算含量。结果吴茱萸、吴茱萸次碱、欧前胡素平均含量的RSD分别为1.73%, 1.50%, 1.49% ($n=6$), 表明方法重复性良好。

加样回收试验: 取已知含量样品(批号240925)适量, 共6份, 分别精密加入相应对照品溶液, 按2.4.2项下方法制备供试品溶液, 再按2.4.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积并计算回收率。结果吴茱萸、吴茱萸次碱、欧前胡素的平均加样回收率分别为97.34%, 96.58%, 96.24%, RSD分别为1.94%, 1.70%, 1.83% ($n=6$)。

2.4.4 样品含量测定

取3批样品各适量, 分别按2.4.2项下方法制备供试品溶液, 再按2.4.1项下色谱条件进样测定, 平行测定2次, 记录峰面积并计算样品含量。结果见表6。

表6 样品含量测定结果(mg/g, $n=2$)

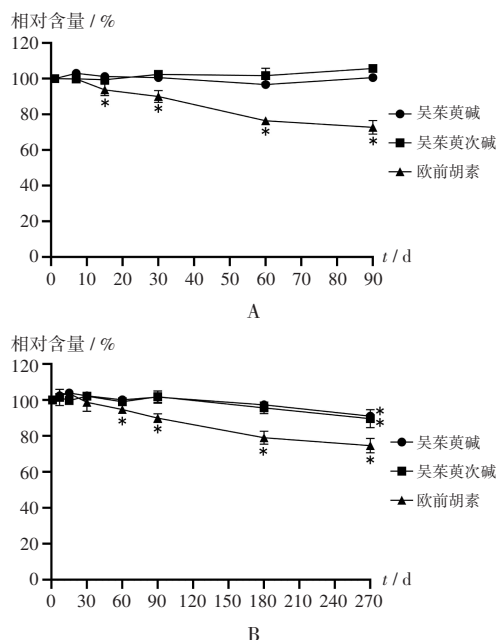
Tab. 6 Content determination results of samples (mg/g, $n=2$)

批号	吴茱萸碱	吴茱萸次碱	欧前胡素
240925	1.58	0.87	0.16
241008	1.59	0.88	0.16
241028	1.59	0.86	0.17
$\bar{X}$	1.59	0.87	0.16

2.5 稳定性研究

取样品(批号为241028)适量, 于室温下放置1, 7, 15, 30, 60, 90 d时按2.4.2项下方法制备供试品溶液, 平行3份, 再按2.4.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算相对含量。同时将样品(批号241028)于冷藏(5 ± 3)℃环境下放置1, 7, 15, 30, 60, 90, 180, 270 d时按2.4.2项下方法制备供试品溶液, 平行3份, 再按2.4.1项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 并计算相

对含量。相对含量(%) = 第n天有效成分含量 / 第1天有效成分含量 × 100%。结果见图3。可知,在室温下放置90 d,吴茱萸碱、吴茱萸次碱含量无显著变化($P > 0.05$);室温放置15 d后欧前胡素含量开始显著降低($P < 0.05$),放置30 d时欧前胡素含量降至原含量的90%左右。样品冷藏条件下放置180 d吴茱萸碱、吴茱萸次碱含量无显著变化($P > 0.05$),270 d后吴茱萸碱、吴茱萸次碱含量有显著降低($P < 0.05$);冷藏条件下放置60 d后欧前胡素含量显著降低($P < 0.05$),但降幅低于室温条件下,冷藏放置90 d时欧前胡素含量降至原含量的90%左右。根据有效期为有效成分降解10%所需时间,推断该制剂室温保存有效期为30 d,冷藏保存有效期为90 d。



注:与第1天比较,* $P < 0.05$ 。

A. 室温 B. 冷藏

图3 有效成分含量变化

Note: Compared with day 1, * $P < 0.05$.

A. Room temperature B. Refrigeration

Fig. 3 Changes in active ingredient contents

3 讨论

前期研究表明,水加炼蜜的混合物兼具了黏合性和保湿性,为制备芷倍散脐贴较优的赋形剂^[9]。本研究中采用Box - Behnken响应面法进一步优化中药粉碎粒度、加水量、加蜜量的工艺参数,结果表明加蜜量为显著性影响因素,加水量与加蜜量两个因素间具有交互作用,加水量与加蜜量需控制在适宜范围,过低或过高都会影响制剂成型。最佳制备工艺为粉碎粒度为100目,加药材质量25%的水及50%的炼蜜。与正交试验比较,Box - Behnken响应面法通过多项式函数拟合设计,可在局部范围内精确地逼近函数关系^[11],不仅能获得预测性更优的数学模型,还可生成直观的响应曲面图,

清晰呈现各因素及其交互作用对响应值的影响规律^[12],在精确度、模拟程度等方面更具优势^[13-14],尤其适合存在交互作用的试验^[15]。

中药制剂成分复杂,具有多成分、多靶点、多途径作用的特点^[16],单一成分往往不能全面评价制剂的质量^[17],一测多评、指纹图谱等方法为中药质量控制提供了新的思路^[18-19]。本研究中以芷倍散脐贴中君药吴茱萸中的吴茱萸碱、吴茱萸次碱,以及臣药白芷中的欧前胡素为主要指标成分,建立的HPLC法可同时测定3种成分的含量,该方法准确性高,稳定性和重复性好。

稳定性试验研究是预测药品有效期的重要手段^[20],有效期即为有效成分降解10%所需时间。本研究结果表明,吴茱萸碱、吴茱萸次碱在该制剂体系中较稳定,而欧前胡素稳定性相对较差,因此以欧前胡素降解10%所需时间确定有效期。欧前胡素是呋喃香豆素类化合物,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种药理活性^[21-23],其极性较小,水溶性差^[24],在高温、高湿、光照等环境下易发生降解^[25]。芷倍散脐贴中的含水量相对较高,其可能是影响制剂稳定性的关键因素。室温保存30 d,芷倍散脐贴中吴茱萸碱、吴茱萸次碱含量无显著变化($P > 0.05$),外观性状、质地尚可,欧前胡素含量降低了10%,推断芷倍散脐贴室温保存有效期为30 d。冷藏($5 \pm 3^\circ\text{C}$)环境下欧前胡素降解速度减慢,有效期可延长至约90 d。

参考文献

- [1] 刘舒凌,李秀连,梁灵南,等. 黄连制吴茱萸炮制前后抗炎、抗氧化、抑菌作用研究[J]. 中国药业,2025,34(9):34-39.
- [2] 徐思怡,刘思璐,尹双双,等. 吴茱萸碱抗肿瘤的药理活性及作用机制研究进展[J]. 中草药,2025,56(9):3390-3400.
- [3] HUANG MX, LI JM, HUANG W, et al. The effectiveness of Evodia rutaecarpa hot compress on the recovery of gastrointestinal function after laparoscopic surgery for colorectal cancer: A propensity score - matched retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2025, 20(2): e0303951.
- [4] 罗干明,朱小凤,江珊. 不同贮藏条件下吴茱萸饮片稳定性考察[J]. 中国药业,2023,32(23):80-83.
- [5] ZHAO H, FENG YL, WANG M, et al. The *Angelica dahurica*: a review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 896637.
- [6] 王明华,赵二劳,杨洁,等. 白芷香豆素提取及其药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(10):234-237.
- [7] 梁正,徐强,张倩,等. 五倍子化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药,2022,53(18):5908-5919.
- [8] 张小莉,李雪,高苏妮,等. 没食子和五倍子体外抑菌作用比较研究[J]. 中国药业,2018,27(23):29-31.
- [9] 李坤,姚东,王林艳,等. 不同赋形剂调制的芷倍散脐贴制备工艺研究以及初步稳定性研究[J]. 中国处方药,2025,23(14):33-36.
- [10] 叶敏超,张玮,沈天白,等. 安神九穴位敷贴治疗慢性乙