正交试验优化杏贝止咳提取物的微波干燥工艺

周 茆[1,2,3]，石晓朦[1,2,3]，王正宽[1,2,3]，王振中[1,2,3]，萧 伟[1,2,3*]
1. 江苏康缘药业股份有限公司，江苏 连云港 222047
2. 中药制药过程新技术国家重点实验室，江苏 连云港 222047
3. 中药提取精制新技术重点研究室，江苏 连云港 222047

摘 要：目的 优化杏贝止咳提取物的微波干燥工艺参数。**方法** 以苦杏仁苷、白花前胡甲素和白花前胡乙素综合转移率为考察指标，选取微波功率、干燥时间、铺盘厚度、真空度作为优化试验考察因素，每个因素设计 3 个水平，采用 $L_9(3^4)$正交试验优化杏贝止咳浸膏的微波干燥工艺，并与常规干燥工艺进行比较。**结果** 杏贝止咳浸膏最佳微波干燥工艺为微波功率 6 kW，干燥时间 9 min，铺盘厚度 2～2.5 cm，真空度−0.08～−0.09 MPa。**结论** 该工艺高效节能，稳定可行，为改善杏贝止咳颗粒的干燥工艺提供实验依据。

关键词：杏贝止咳提取物；微波干燥；苦杏仁苷；白花前胡甲素；白花前胡乙素；正交试验
中图分类号：R284.2；R286.02 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 5515(2016)02 - 0143 - 05
DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.003

Microwave drying technology optimization of Xingbei Zhike extract by orthogonal test

ZHOU Mao[1,2,3], SHI Xiao-meng[1,2,3], WANG Zheng-kuan[1,2,3], WANG Zhen-zhong[1,2,3], XIAO Wei[1,2,3]
1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd, Lianyungang 222047, China
2. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-tech for Chinese Medicine, Lianyungang 222047, China
3. The Key Laboratory for the New Technique Research of TCM Extraction and Purification, Lianyungang 222047, China

Abstract: Objective To optimize microwave drying technology parameters of Xingbei Zhike extract by orthogonal test. **Methods** Comprehensive transfer rates of amygdalin, praeruptorin A, and praeruptorin B were used as index, microwave power supply. The drying time, the shop disc thickness, and the vacuum degree were selected as main factors, and every factor had three levels. $L_9(3^4)$ orthogonal test was used to optimize microwave drying process for Xingbei Zhike extract, and the results were compared with those of the conventional drying process. **Results** The optimized conditions of microwave drying process for Xingbei Zhike extract were microwave power supply 6 kW, the drying time 9 min, the shop disc thickness 2 — 2.5 cm, and the vacuum degree −0.08 — −0.09 MPa. **Conclusion** The process is efficient and energy saving, stable ,and feasible, which can provide evidences for improvement of drying for Xingbei Zhike Granules.

Key words: Xingbei Zhike extract; microwave drying technology; amygdalin; praeruptorin A; praeruptorin B; orthogonal test

杏贝止咳颗粒由苦杏仁、前胡、麻黄、浙贝母等 9 味中药组成，具有清宣肺气、止咳平喘的功效。临床研究表明杏贝止咳颗粒具有较好的止咳、抗过敏反应作用[1]。杏贝止咳提取物浸膏在实际生产中多采用喷雾干燥方式，其具有吸湿性强、损耗大，指标性成分苦杏仁苷、白花前胡甲素和白花前胡乙素的干燥转移率低等弊端。目前国内开始研究应用微波真空干燥技术干燥中药浸膏，该技术是近年来发展较快的一种新型干燥技术[2]，通过物料电介质加热从内部将水分蒸发干燥，具有干燥速度快、能量利用高、干燥均匀等优点[3-4]。本研究在中试条件下对杏贝止咳浸膏进行微波干燥工艺优化考察，并与减压干燥、喷雾干燥进行比较，以期为改善杏贝止咳颗粒的干燥工艺提供实验依据。

收稿日期：2015-11-25
基金项目：国家重大新药创制科技重大专项（2013ZX09402203）
作者简介：周 茆，男，工程师，主要从事中药新技术新工艺研究。Tel: (0518)81152363 E-mail: zhoumao1001@163.com
***通信作者** 萧 伟，男，博士，研究员级高级工程师，研究方向为中药新药的研究与开发。Tel: (0518)81152367

1 材料及仪器

1.1 材料

杏贝止咳提取物浸膏（江苏康缘药业股份有限公司，批号为 150601，含苦杏仁苷 4.19 mg/g、白花前胡甲素 0.11 mg/g、白花前胡乙素 0.06 mg/g）；苦杏仁苷（批号为 110820-201305）、白花前胡甲素（批号为 111711-200602）、白花前胡乙素（批号为 111904-201203）对照品均购自中国食品药品检定研究院；甲醇、乙腈为色谱纯，水为超纯水，其余试剂均为分析纯。

1.2 仪器

HWZ-10B-Ⅰ型微波真空干燥设备（天水华圆制药设备科技有限公司）；板式真空干燥箱（杭州三特医药化工设备有限公司）；G10 型喷雾干燥机（无锡市昌盛干燥机厂）；Ultimate 3000 高效液相色谱仪（戴安中国有限公司）；H1650-W 台式高速离心机（湖南湘仪实验室仪器开发有限公司）；AG-135 型电子分析天平（梅特勒－托利多上海有限公司）。

2 方法

2.1 苦杏仁苷的 HPLC 法测定[5]

2.1.1 色谱条件及系统适用性 Waters Symmetry C_{18} 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为甲醇－水（20∶80），检测波长为 218 nm，体积流量为 1.0 mL/min，进样量为 10 μL，柱温为 30 ℃。理论塔板数按苦杏仁苷峰计算应不低于 5 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取在 60 ℃减压干燥 4 h 的苦杏仁苷对照品适量，精密称定，加 50%乙醇制成 88.7 μg/mL 对照品溶液，即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取杏贝止咳提取物干燥浸膏适量，粉碎，取约 0.5 g，精密称定，置于具塞锥形瓶中，精密加入 25%甲醇 50 mL，称定质量，超声处理（功率 250 W，频率 40 kHz）20 min，放冷，再称定质量，用 25%甲醇补足减失的质量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

2.1.4 线性关系考察 分别精密吸取 88.7 μg/mL 苦杏仁苷对照品溶液 1、2、4、6、8、10 mL，分别置 10 mL 量瓶中，加 50%甲醇稀释至刻度，摇匀。分别精密吸取上述溶液 10 μL，注入液相色谱仪，测定峰面积。以质量浓度为横坐标，峰面积积分值为纵坐标进行线性回归，计算得回归方程 $Y=0.108X-0.003$（$r=0.999\ 9$）。结果表明，苦杏仁苷质量浓度在 8.87～88.7 μg/mL 与峰面积线性关系良好。

2.1.5 精密度试验 精密吸取 88.7 μg/mL 苦杏仁苷对照品溶液 10 μL，连续进样 6 次，测定峰面积，计算得苦杏仁苷峰面积的 RSD 值为 1.28%。

2.1.6 稳定性试验 取干燥后杏贝止咳提取物浸膏样品适量，制备供试品溶液，分别在配制后 0、2、4、6、8、12、24 h 进样，测定峰面积，计算得苦杏仁苷峰面积的 RSD 值为 1.97%。

2.1.7 重复性试验 取杏贝止咳提取物浸膏干燥后样品适量，共 6 份，制备成供试品溶液，进样，测定峰面积，计算得苦杏仁苷质量分数的 RSD 值为 2.11%。

2.1.8 回收率试验 取含苦杏仁苷 14.71 mg/g 的杏贝止咳提取物浸膏干燥样品适量，共 6 份，精密称定，分别精密加入 0.74 mg/mL 苦杏仁苷对照品溶液 5 mL，制备成供试品溶液，进样测定，结果苦杏仁苷的平均回收率为 98.73%，RSD 值为 2.37%。

2.1.9 测定方法 分别精密吸取苦杏仁苷对照品溶液和杏贝止咳提取物干燥浸膏供试品溶液各 10 μL，注入液相色谱仪，测定，计算苦杏仁苷的质量分数。结果见图 1。

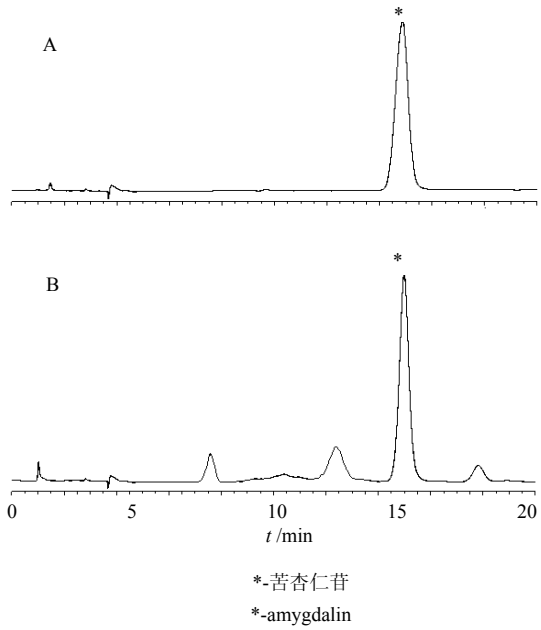


图 1 苦杏仁苷对照品（A）和杏贝止咳提取物浸膏（B）的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC chromatograms of amygdalin reference substance (A) and Xingbei Zhike extract (B)

2.2 白花前胡甲素、白花前胡乙素的 HPLC 法测定[6]

2.2.1 色谱条件及系统适应性 Waters Symmetry C_{18} 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为乙腈－水（70∶30），体积流量为 1.0 mL/min，检测

波长为 321 nm，进样量为 10 μL，柱温为 30 ℃。理论板数按白花前胡甲素峰计算应不低于 3 000。

2.2.2 对照品溶液的制备　取白花前胡甲素、白花前胡乙素对照品适量，精密称定，加甲醇制成含白花前胡甲素 68.88 μg/mL、白花前胡乙素 84.02 μg/mL 的混合对照品溶液，即得。

2.2.3 供试品溶液的制备　取杏贝止咳提取物干燥浸膏适量，粉碎，取约 0.5 g，精密称定，置于具塞锥形瓶中，精密加入三氯甲烷 25 mL，密塞，称定质量，超声处理（功率 250 W，频率 40 kHz）10 min，放冷，再称定质量，用三氯甲烷补足减失的质量，摇匀，滤过，蒸干，残渣加甲醇溶解并转移至 10 mL 量瓶中，加甲醇至刻度，摇匀，即得。

2.2.4 线性关系考察　分别精密吸取混合对照品溶液 1、2、4、6、8、10 mL，分别置 10 mL 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀。分别精密吸取上述溶液 10 μL，注入液相色谱仪，测定峰面积。以白花前胡甲素、白花前胡乙素质量浓度为横坐标，峰面积积分值为纵坐标，分别绘制标准曲线，计算得回归方程，分别为白花前胡甲素：$Y=0.380\ 5\ X+0.017\ 4$（$r=0.999\ 9$），白花前胡乙素 $Y=0.342\ 7\ X-0.053\ 6$（$r=0.999\ 9$）。结果表明白花前胡甲素、白花前胡乙素质量浓度在 6.888～68.88、8.402～84.02 μg/mL 与峰面积线性关系良好。

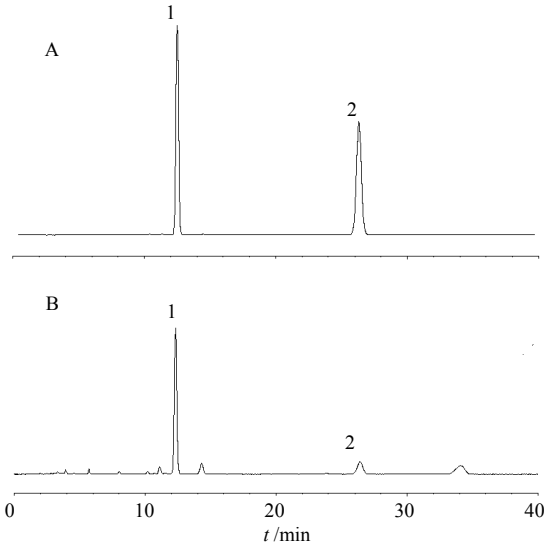
2.2.5 精密度试验　精密吸取混合对照品溶液 10 μL，连续进样 6 次，测定白花前胡甲素和白花前胡乙素的峰面积；计算得白花前胡甲素和白花前胡乙素峰面积的 RSD 值分别为 0.98%、1.13%。

2.2.6 稳定性试验　取干燥后杏贝止咳提取物浸膏样品适量，制备供试品溶液，在配制后 0、2、4、6、8、12、24 h 进样，测定，计算得白花前胡甲素、白花前胡乙素峰面积的 RSD 值分别为 1.96%、2.26%。

2.2.7 重复性试验　取干燥后杏贝止咳提取物浸膏样品适量，共 6 份，制备供试品溶液，进样测定，计算白花前胡甲素、白花前胡乙素的质量分数，结果其 RSD 值分别为 2.37%、2.14%。

2.2.8 加样回收率试验　取含白花前胡甲素 0.60 mg/g、白花前胡乙素 0.42 mg/g 杏贝止咳提取物浸膏干燥样品适量，共 6 份，精密称定，分别精密加入含白花前胡甲素 0.15 mg/mL、白花前胡乙素 0.11 mg/mL 混合对照品溶液 1 mL，制备供试品溶液，进样测定，结果白花前胡甲素、白花前胡乙素的平均回收率分别为 99.12%、99.24%，RSD 值分别为 2.01%、1.94%。

2.2.9 测定方法　分别精密吸取混合对照品溶液和供试品溶液各 10 μL，进样，测定，计算白花前胡甲素和白花前胡乙素的质量分数。结果见图 2。



1-白花前胡甲素　2-白花前胡乙素
1-praeruptorin A　2-praeruptorin B

图 2　混合对照品（A）和杏贝止咳颗粒浸膏（B）的 HPLC 图谱

Fig. 2　HPLC chromatograms of mixed reference substances (A) and Xingbei Zhike extract (B)

2.3　衡量指标的确定

结合杏贝止咳颗粒及微波干燥设备性能特点，确定对浸膏干燥效果影响较大的因素有浸膏比重、浸膏铺盘厚度、微波功率、干燥时间、真空度等[7-8]。首先对其进行单因素考察，确定各因素影响趋势及大致范围，在此基础上结合 $L_9(3^4)$正交试验进行工艺优化。考虑到本品已有标准制剂工艺，浸膏比重暂不作为考察因素，所有干燥试验终点以干膏粉含水量低于 5%计算。因苦杏仁和前胡在杏贝止咳颗粒处方中均占较大比重，故给予苦杏仁苷 50%权重，白花前胡甲素和白花前胡乙素各 25%权重，试验过程中采用综合转移率作为评价指标来综合评价微波干燥的工艺条件。

转移率＝（干燥样品中成分的质量分数×样品质量）/（浸膏中成分的质量分数×浸膏质量）

综合转移率＝苦杏仁苷转移率×0.5＋白花前胡甲素转移率×0.25＋白花前胡乙素转移率×0.25

2.4　单因素试验

2.4.1 微波功率考察　取杏贝止咳浸膏 5 kg，平均

分成 5 份，以 1～1.5 cm 厚度均匀的铺在干燥盘中，设定干燥时间 9 min，真空度为−0.09～−0.1 MPa，考察微波功率 1、2、4、6、8 kW 对干燥品中指标性成分综合转移率的影响。结果综合转移率结果分别为 83.2%、91.8%、98.6%、97.9%、88.3%。结果显示随着微波功率的增大，指标性成分综合转移率先增高后降低，因为当微波功率达到一定值时，导致指标成分分解，因而转移下降[9]，因此选择 2、4、6 kW 为后续优化试验的水平条件。

2.4.2 浸膏铺盘厚度考察 取杏贝止咳浸膏 5 kg，平均分成 5 份，分别以 1～1.5 cm、2～2.5 cm、3～3.5 cm、4～4.5 cm、5～5.5 cm 厚度均匀地铺在干燥盘中，设定微波功率 6 kW，干燥时间 9 min，真空度为−0.09～−0.1 MPa，考察不同铺盘厚度对干燥品中指标性成分综合转移率的影响。结果综合转移率结果分别为 97.2%、94.8%、96.6%、86.5%、81.3%。因此选择铺盘厚度 1～1.5 cm、2～2.5 cm、3～3.5 cm 为后续优化试验的水平条件。

2.4.3 干燥时间考察 取杏贝止咳浸膏 5 kg，平均分成 5 份，以 1～1.5 cm 厚度均匀的铺在干燥盘中，设定微波功率 6 kW，真空度为−0.09～−0.1 MPa，考察干燥时间 3、6、9、12、15 min 对干燥品中指标性成分综合转移率的影响。综合转移率结果分别为 85.2%、91.8%、97.6%、92.5%、82.3%。结果显示随着干燥时间的增加，指标性成分综合转移率先增高后降低，因为当干燥时间达到一定值时，导致指标成分分解，因而转移下降[9]，因此选择 6、9、12 min 为后续优化试验的水平条件。

2.4.4 真空度考察 取杏贝止咳浸膏 5 kg，平均分成 5 份，以 1～1.5 cm 厚度均匀的铺在干燥盘中，设定微波功率 6 kW，干燥时间 9 min，考察真空度−0.05～−0.06 MPa、−0.06～−0.07 MPa、−0.07～−0.08 MPa、−0.08～−0.09 MPa、−0.09～−0.10 MPa 对干燥品中指标性成分综合转移率的影响。结果综合转移率分别为 85.2%、84.8%、91.6%、98.5%、97.3%。因此选择−0.07～−0.08 MPa、−0.08～−0.09 MPa、−0.09～−0.10 MPa 作后续优化试验水平条件。

2.5 正交试验设计

根据单因素试验结果，选取微波功率（A）、干燥时间（B）、铺盘厚度（C）、真空度（D）作为优化试验考察因素，每个因素设计 3 个水平，采用 $L_9(3^4)$正交试验，因素水平见表 1。试验结果见表 2。

表 1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素			
	A/kW	B/min	C/cm	D/MPa
1	2	6	1～1.5	−0.07～−0.08
2	4	9	2～2.5	−0.08～−0.09
3	6	12	3～3.5	−0.09～−0.10

表 2 正交试验试验结果

Table 2 Results of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	苦杏仁苷转移率/%	白花前胡甲素转移率/%	白花前胡乙素转移率/%	综合转移率/%
1	1	1	1	1	91.26	94.16	92.61	92.32
2	1	2	2	2	95.14	97.53	97.56	96.34
3	1	3	3	3	92.23	91.98	90.72	91.79
4	2	1	2	3	95.06	97.76	96.65	96.13
5	2	2	3	1	97.16	96.38	98.65	97.34
6	2	3	1	2	93.98	94.73	95.02	94.43
7	3	1	3	2	96.79	95.52	98.57	96.92
8	3	2	1	3	98.30	98.83	98.04	98.37
9	3	3	2	1	97.25	93.85	94.46	95.70
K_1	280.46	285.37	285.12	285.36				
K_2	287.90	292.05	288.18	287.69				
K_3	290.99	281.92	286.05	286.29				
R	3.51	3.38	1.02	0.77				

由极差值可知，各因素对实验的影响顺序为微波功率、干燥时间、铺盘厚度、真空度。结果还显示 $A_1<A_2<A_3$，$B_3<B_1<B_2$，$C_1<C_3<C_2$，$D_1<D_3<D_2$，故选择确定微波干燥工艺为 $A_3B_2C_2D_2$，即微波功率 6 kW，干燥时间 9 min，铺盘厚度 2～2.5 cm，真空度−0.08～−0.09 MPa。

2.6　工艺验证

按优化后工艺条件重复进行 3 次试验，分别测定干燥品中苦杏仁苷、白花前胡甲素和白花前胡乙素的质量分数，计算其综合转移率，结果分别为 98.45%、98.81%、98.64%。结果显示苦杏仁苷、白花前胡甲素和白花前胡乙素的综合转移率较高，且比较稳定，并优于正交优化试验的任何一组试验的结果，表明优化后的微波干燥工艺高效、稳定、可行。

2.7　工艺比较

为了进一步验证杏贝止咳浸膏微波干燥工艺的优劣性，过程中对其常规减压干燥工艺亦进行正交优化试验研究，得到优化后的杏贝止咳浸膏的减压干燥最佳工艺，在此基础上对其微波干燥工艺、减压干燥工艺及喷雾干燥工艺（批准工艺）进行比较，结果见表 3。

表 3　微波干燥与常规干燥工艺比较

Table 3　Comparison of microwave drying and conventional drying process

干燥工艺	微波功率/kW	干燥物料量/kg	干燥时间/min	真空度/MPa	铺盘厚度/cm	综合转移率/%
微波干燥	6	5	9	−0.08～−0.09	2～2.5	98.5
减压干燥	—	5	300	−0.08～−0.09	2～2.5	82.3
喷雾干燥	—	5	40	—	—	87.7

可见杏贝止咳浸膏微波干燥工艺所用时间相较于喷雾干燥工艺节省了 3 倍，相较于减压干燥工艺所用时间节省了约 30 倍，且苦杏仁苷、白花前胡甲素和白花前胡乙素综合转移率也明显优于减压干燥、喷雾干燥工艺，进一步验证微波干燥具有省时、高效、节能等优点。

3　讨论

微波干燥技术通过提取物自身吸收微波能产生热量，使热量自内部向外传递，且在干燥过程中内部会产生大量的气泡，有利于水分的蒸发，且干燥过程为在减压条件下进行，能较大程度降低干燥温度，极大地缩短了中药浸膏的干燥过程[8]。目前微波干燥中药浸膏试验的研究多限于实验室小试阶段，少有中试及产业化研究报道实验研究报道。本研究在中试条件下采用正交试验方法，以杏贝止咳颗粒浸膏为载体，以指标性成分综合转移率为评价指标，对其进行微波干燥技术研究，并与其他常规干燥工艺进行比较，结果较为理想，且明显优于常规干燥方式。本研究为解决中药浸膏干燥困难问题提供了一种新的尝试，为微波干燥技术向产业化应用过渡提供了技术支持，具有一定的指导意义。

参考文献

[1] 朱萱萱, 胡小鹰, 王淑云. 杏贝止咳颗粒对大鼠被动皮肤过敏反应(PCA)的影响 [J]. 中国中医药科技, 2002, 9(6): 348.

[2] 祝圣远, 王国恒. 微波干燥原理及其应用 [J]. 工业炉, 2003, 25(3): 42-45.

[3] 马梅芳, 陈腾蛟. 微波干燥灭菌技术在中药领域的应用进展 [J]. 中医药导报, 2008, 14(2): 80-82.

[4] 龚行楚, 瞿海斌. 微波干燥在中药制药中的应用进展 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2011, 13(2): 374-378.

[5] 中国药典[S]. 一部. 2015: 278.

[6] 李红燕, 张　蕊, 冯晓川. HPLC 测定除痰止嗽丸中的桔梗皂苷 D、桔梗皂苷 E、白花前胡甲素和白花前胡乙素 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(2): 78-82.

[7] 梁新丽, 王光发, 廖正根, 等. 中药提取物的微波真空干燥工艺研究 [J]. 中成药, 2010, 32(6): 946-949.

[8] 吴建业, 方露娜, 刘云宏, 等. 微波真空干燥工艺参数对猕猴桃切片品质的影响 [J]. 干燥技术与设备, 2013, 11(6): 25-30.

[9] 王志祥. 制药工程学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 156-160.