

## 响应面试验优化金银花浸膏的真空带式干燥工艺研究

郭田甜<sup>1,2,3</sup>, 杨本官<sup>4</sup>, 张丽萍<sup>4</sup>, 房兆营<sup>5</sup>, 孙艳<sup>1,2,3</sup>, 庄会芳<sup>1,2,3</sup>, 刘震远<sup>1,2,3</sup>, 马庆文<sup>4</sup>, 毕艳艳<sup>1,2,3</sup>, 王永刚<sup>1,2,3\*</sup>

1. 鲁南制药集团 经方与现代中药融合创新全国重点实验室, 山东 临沂 276000

2. 鲁南厚普制药有限公司, 山东 临沂 276000

3. 中药制药共性技术山东省工程研究中心, 山东 临沂 276000

4. 鲁南制药集团股份有限公司, 山东 临沂 276000

5. 鲁南贝特制药有限公司, 山东 临沂 276000

**摘要:** 目的 优化金银花浸膏的真空带式干燥工艺。方法 将单因素试验和响应面试验法结合, 确定考察金银花浸膏的相对密度、第2段加热温度、履带速率和布料速度4个影响因素, 以金银花干浸膏的水分和绿原酸转移率的综合评分作为考察指标, 对金银花浸膏的真空带式干燥工艺参数进行优化。结果 最优化工艺参数为第2段加热温度为90℃、浸膏相对密度为1.27、履带速率110 mm/min, 布料速度为1.6 L/h。结论 所得工艺耗时短、效率高, 工艺稳定, 可操作性强, 为金银花工业化生产提供了参考。

**关键词:** 金银花提取物; 带式真空干燥; 水分; 绿原酸转移率; 响应面试验

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)10-2521-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.10.009

## Optimization of vacuum belt drying process for *Lonicerae Japonicae Flos* extract by response surface test

GUO Tiantian<sup>1,2,3</sup>, YANG Benguan<sup>4</sup>, ZHANG Liping<sup>4</sup>, FANG Zhaoying<sup>5</sup>, SUN Yan<sup>1,2,3</sup>, ZHUANG Huifang<sup>1,2,3</sup>, LIU Zhenyuan<sup>1,2,3</sup>, MA Qingwen<sup>4</sup>, BI Yanyan<sup>1,2,3</sup>, WANG Yonggang<sup>1,2,3</sup>

1. State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classic Formula and Modern Chinese Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China

2. Lunan Houpu Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276000, China

3. Shandong Province Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Common Technology Engineering Laboratory, Linyi 276000, China

4. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China

5. Lunan Beite Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276000, China

**Abstract: Objective** To optimize of vacuum belt drying process for *Lonicerae Japonicae Flos* extract. **Methods** Single factor test combined with response surface tests were used. Four influencing factors as relative density of extract, two-stage heating temperature, track speed, and distribution speed were confirmed, and the comprehensive score of moisture content and chlorogenic acid transfer rate was used as the evaluation index to optimize of vacuum belt drying process. **Results** The optimized process parameters were as following: the two-stage heating temperature was 90 °C, the relative extract density was 1.27, the track speed was 110 mm/min, and the distribution speed was 1.6 L/h. **Conclusion** The obtained process has short time consumption, high efficiency, stable process, and strong operability, providing a reference for the industrial production of *Lonicerae Japonicae Flos*.

**Key words:** *Lonicerae Japonicae Flos* extract; vacuum belt drying process; moisture content; chlorogenic acid transfer rate; response surface test

收稿日期: 2024-04-23

基金项目: 山东省重点研发计划(重大科技创新工程)(2021CXGC010508); 临沂市兰山区科技创新发展计划(2105)

作者简介: 郭田甜(1986—), 女, 副高级工程师, 硕士, 从事新药研发与工艺优化。E-mail: 864169891@qq.com

\*通信作者: 王永刚(1980—), 男, 副高级工程师, 本科, 从事中药新药研发。E-mail: wyj.808@163.com

金银花为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花<sup>[1]</sup>, 作为传统中药材, 具有清热解毒、疏散风热的功效<sup>[2]</sup>。绿原酸为有机酸类成分, 是《中国药典》2020 年版一部金银花项下规定的指标成分之一<sup>[1]</sup>。在药品制剂过程中, 干燥是必不可少的单元操作之一。中药提取浸膏具有黏性大、难干燥等特点, 常用的干燥方法在干燥过程中会出现所需干燥时间长、物料因受热不均匀而造成品质下降等问题<sup>[3]</sup>。在干燥过程中, 真空带式干燥箱可以自动调控真空度, 使物料在干燥初始阶段达到起泡 - 消泡的平稳状态, 从而使物料进行平缓的干燥过程, 同时带式干燥的使用可以使物料均匀受热, 干燥后的物料也会质地疏松, 容易粉碎。为了明确真空带式干燥箱干燥工艺条件, 本实验采用单因素和响应面分析法对金银花提取浸膏真空带式干燥的工艺进行优化, 所得工艺耗时短、效率高, 工艺稳定, 可操作性强, 为工业化生产提供了参考。

## 1 材料

GZX-9240MBE 型电热鼓风干燥箱 (上海博迅实业有限公司医疗设备厂); MS1003TS02 型电子天平、Acquity Arc 型高效液相色谱仪 (北京赛默飞科技有限公司); BPA121 型电子天平、TCS-30 型电子天平 (梅特勒 - 托利多有限公司); HE83 快速水分测定仪 (梅特勒 - 托利多有限公司); DFY600C 摇摆式高速粉碎机 (温岭市林大机械有限公司); ZSH-100B 型恒温恒湿箱 (上海侦翔机电科技有限公司); 100 L 多功能提取罐、BVD205 真空带式干燥机 (温州市金榜轻工机械有限公司)。

淀粉 (批号 20201004, 山东聊城阿华制药股份有限公司); 绿原酸对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号 201113-1, 质量分数 99.5%); 甲醇为色谱纯; 水为超纯水。金银花药材 (批号 210316) 来自鲁南厚普制药有限公司, 并经鲁南厚普制药有限公司质检中心范建伟高级工程师鉴定为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花。

## 2 方法与结果

### 2.1 浸膏的制备

参考《中国药典》2020 年版一部金银花项下工艺<sup>[1]</sup>。称取金银花药材 5 kg, 投入多功能提取罐, 加水煎煮 3 次。第 1 次加水量为 12 倍, 提取时间为 1 h; 第 2 次加水量为 10 倍, 提取时间为 1 h;

第 3 次加水量为 8 倍量, 提取时间为 0.5 h。滤过, 合并滤液, 滤液质量浓度以生药量计约 0.3 g/mL。根据需要浓缩至所需密度, 加入淀粉适量, 备用。

### 2.2 真空带式干燥方法

真空带式干燥机真空度设置为 1.9~2.2 kPa, 带长为 5.5 m, 加热温度分为 4 段。其中第 1 段将物料加热至一定温度, 第 2、3 段为物料干燥阶段, 第 4 段为降温阶段。干燥机内室达到一定真空度后, 分别设置好各加热段对应的温度、履带速率和布料电机的布料速率, 将浓缩至一定密度的金银花浸膏加热至 37 °C, 置于带式干燥机的料斗中, 开始布料, 待物料干燥后收料。

### 2.3 水分测定

取适量干燥后金银花提取物干浸膏, 经粉碎机粉碎后过 80 目筛, 得到细粉, 称取 2~3 g 细粉置于水分测定仪中, 选择标准模式测定水分。

### 2.4 绿原酸的 HPLC 法测定和转移率

**2.4.1 色谱条件** Agilent Zorbax SB-C<sub>18</sub> 色谱柱; 流动相: 乙腈 - 0.4% 磷酸溶液 (10:90); 检测波长: 320 nm; 柱温: 30 °C; 体积流量: 1.0 mL/min; 进样量: 10 μL。

**2.4.2 对照品溶液的制备** 取绿原酸对照品适量, 精密称定, 置棕色量瓶中, 加 50% 甲醇制成 50 μg/mL 的溶液, 即得。

**2.4.3 供试品溶液的制备** 精密称定金银花干浸膏细粉 0.2 g, 置于 100 mL 量瓶中, 加入适量 50% 甲醇, 超声处理 (功率 250 W, 频率 40 kHz) 30 min 后放冷, 再用 50% 甲醇加至刻度, 摇匀, 滤过, 再精密吸取续滤液 5 mL 置 10 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇至刻度, 即得。

**2.4.4 测定方法** 分别精密吸取绿原酸对照品溶液、金银花干浸膏细粉供试品溶液各 10 μL, 注入色谱仪, 进样测定, 参考《中国药典》2020 年版一部金银花项下方法按照外标法计算绿原酸的质量分数。

**2.4.5 绿原酸转移率** 绿原酸转移率即干燥后金银花干浸膏中所含绿原酸总量与干燥前金银花浸膏中所含绿原酸总量之比。

### 2.5 综合评分计算

实验以金银花浸膏的含水量、绿原酸转移率两项指标综合评分作为金银花浸膏真空带式干燥工艺的评价标准, 明确两项考察指标的权重各占一半。参照《中国药典》2020 年版一部金银花项下规

定,金银花浸膏水分 $\leq 6.0\%$ ,水分大小表明浸膏的干燥程度;绿原酸转移率可以看出浸膏干燥前后的绿原酸损失情况。据此选取含水量、绿原酸转移率为评价指标。设定金银花浸膏含水量的评分为 $y_1$ ,绿原酸转移率的评分为 $y_2$ ,权重各为 50%,计算综合评分( $Y=y_1 \times 50\%+y_2 \times 50\%$ )。

## 2.6 单因素试验

经预实验确定金银花浸膏采用真空带式干燥主要影响因素分别为浸膏相对密度、第 2 段加热温度、履带速率、布料速度。实验中固定第 1 段温度为 90 °C,第 3 段温度为 80 °C,第 4 段温度为 30 °C,考察第 2 段加热温度改变对干燥工艺效果的影响。从预实验结果可以得到以上 4 个影响因素的参数范围,即浸膏相对密度为 1.15~1.35,第 2 段加热温度为 80~100 °C,履带速率 90~130 mm/min,布料速度 1.4~1.8 L/h。参照以上各因素的参数范围设计单因素试验,而在进行单因素试验时,首先固定另外 3 个因素不变,且都取参数的中间值,依次将浸膏相对密度、第 2 段加热温度、履带速率、布料速度作为考察因素,分别选取 3 个水平来研究对综合评分的影响。

**2.6.1 浸膏相对密度的考察** 考察浸膏相对密度时,随着浸膏相对密度的增大,综合评分先增大后减小,浸膏相对密度为 1.30 时,综合评分最高,见表 1。产生这种变化趋势可能是因为浸膏相对密度低时,物料所需干燥时间相对延长,水分含量偏高,物料密度过大时,内部水分难以挥发,水分含量高,干燥效果差,密度较高时料斗内残留的物料增多,这也可能是收集的物料中绿原酸量减少的原因。

表 1 浸膏相对密度对综合评分的影响

Table 1 Effect of different densities on comprehensive scores

浸膏相对密度	综合评分
1.15	73.9
1.20	77.1
1.25	84.9
1.30	92.0
1.35	78.4

**2.6.2 第 2 段加热温度的考察** 表 2 中可以看出,第 2 段加热温度为 90 °C 时,综合评分最高。可能原因是温度低时物料水分偏低,而温度过高时绿原酸发生分解,转移率降低,造成综合评分降低。因此可以选择 90 °C 为响应面设计参考数据。

表 2 不同温度对综合评分的影响

Table 2 Effect of different temperatures on comprehensive scores

第 2 段加热温度/°C	综合评分
80	63.6
85	79.9
90	91.6
95	75.8
100	58.2

**2.6.3 不同履带速率的考察** 履带速率为 110 mm/min 时,综合评分最高,见表 3。可能原因是加快履带速率时,干燥后的物料水分含量相对较高,减小速率时,加热时间延长,绿原酸含量减少。履带速率 110 mm/min 是最佳值,可以为响应面设计范围的确定作为参考值。

表 3 不同履带速率对综合评分的影响

Table 3 Effect of different track speeds on comprehensive scores

履带速率/(mm·min <sup>-1</sup> )	综合评分
90	73.0
100	79.9
110	84.9
120	81.2
130	74.7

**2.6.4 布料速度的考察** 随布料速度变大,综合评分先增大后减小,布料速度为 1.6 L/h 时,综合评分最高,见表 4。分析原因可能是布料速率大时,单位面积物料量增多,干燥速率减慢,水分偏高,综合评分低,反之则导致布料太薄,出料时物料不容易与履带分离,造成物料浪费,绿原酸转移率显著降低。

由单因素试验结果确定影响综合评分最高的各因素取值,此基础上取上下浮动 3 个水平进行后

表 4 不同布料速度对综合评分的影响

Table 4 Effect of different distribution speeds on comprehensive scores

布料速度/(L·h <sup>-1</sup> )	综合评分
1.4	79.0
1.5	85.6
1.6	91.1
1.7	84.2
1.8	80.4

续响应面分析试验。

### 2.7 响应面试验

参照以上各因素参数范围设计的单因素试验，分析单因素试验结果，并参考响应面设计原理，确定浸膏相对密度(A)、第2段加热温度(B)、履带速率(C)、布料速度(D)为影响因素，以综合评分为响应值，每个因素选定3个水平，试验因素与水平设计方案见表5。

表 5 因素水平与编码

水平	因素			
	A	B/°C	C/(mm·min <sup>-1</sup> )	D/(L·h <sup>-1</sup> )
-1	1.25	85	100	1.5
0	1.30	90	110	1.6
1	1.35	95	120	1.7

对实验数据进行分析处理，采用 Excel 软件和 Design-Expert 10.0，将每个样品重复 3 次，取其平均值。响应面试验方案和结果见表 6。采用二次响应面回归分析法对试验数据进行分析<sup>[4]</sup>，可以得到各因变量与综合评分的模拟方程，使用的软件是 Design Expert 10.0，得到模拟方程  $Y=91.54+1.68 X_A+1.93 X_B+0.42 X_C+1.30 X_D+2.55 X_{AB}-1.63 X_{AC}-0.27 X_{AD}-2.05 X_{BC}+1.30 X_{BD}-0.53 X_{CD}-2.70 X_A^2-9.97 X_B^2-8.22 X_C^2-2.47 X_D^2$ 。

响应面二次回归模型方差分析结果见表 7。当  $P<0.001$  时，回归模型处在极显著水平，由表 7 中的数据可知，该模型显著回归，且模拟方程可以正确显示出综合评分与各个因素的关系<sup>[5]</sup>。表 7 中多元相关系数  $R^2=0.9551$ ，足以说明预测值、实测值之间的拟合度很高。失拟项  $P$  值 (0.2136)  $>0.05$ ，极不显著，表明该回归模型的预测精准度较高。 $F$  值越大则表明所对应的各个因素对综合评分的影响越大。因此可以判断影响综合评分的因素主次顺序为：第 2 段加热温度  $>$  浸膏相对密度  $>$  履带速率  $>$  布料速度。

### 2.8 响应曲面和等高线分析

从响应面图和等高线图 (图 1) 可以明显地观察到各因素交互作用对金银花浸膏经真空带式干燥后综合评分的影响。相对密度和第 2 段加热温度浸膏组的交互作用对综合评分的影响与履带速率和第 2 段加热温度浸膏、履带速率和布料速度组比较更显著，这与二次回归模型方差分析结果一致。

表 6 响应面试验方案和结果

Table 6 Design and results of response surface test scheme

试验号	A	B	C	D	综合评分
1	-1	0	1	0	79.9
2	-1	-1	0	0	75.6
3	0	0	-1	1	82.1
4	1	0	0	1	88.2
5	-1	0	0	-1	85.7
6	0	0	1	-1	78.8
7	-1	1	0	0	75.5
8	0	0	0	0	90.7
9	0	0	0	0	91.2
10	0	1	-1	0	77.9
11	0	-1	0	-1	78.8
12	0	0	0	0	90.9
13	-1	0	0	1	87.1
14	1	0	0	-1	87.9
15	0	1	1	0	75.4
16	1	1	0	0	85.4
17	0	1	0	1	82.1
18	1	0	-1	0	84.7
19	0	1	0	-1	77.9
20	0	-1	-1	0	68.9
21	0	-1	0	1	77.8
22	0	0	0	0	94.1
23	0	0	-1	-1	75.7
24	1	-1	0	0	75.3
25	1	0	1	0	80.3
26	-1	0	-1	0	77.8
27	0	0	1	1	83.1
28	0	-1	1	0	74.6
29	0	0	0	0	90.8

各组中两个因素的交互作用均在水平 0 左右时取得峰值，这可能是当浸膏相对密度、第 2 段加热温度、履带速率、布料速度取值过高或过低时均会造成水分不合格或有效成分绿原酸转移率降低。

响应面得到该模型最优解：第 2 段加热温度为 90.85 °C、浸膏相对密度为 1.27、履带速率 109.56 mm/min，布料速度为 1.603 L/h。根据实际生产条件优化得到最优化工艺参数为第 2 段加热温度为 90 °C、浸膏相对密度为 1.27、履带速率 110 mm/min，布料速度为 1.6 L/h。

表 7 响应面二次回归模型方差分析

Table 7 Variance analysis of response surface quadratic regression model

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1 079.59	14	77.11	21.279	<0.001
$X_A$	34.00	1	34.00	9.380	0.008
$X_B$	44.85	1	44.85	12.378	0.003
$X_C$	2.08	1	2.08	0.571	0.461
$X_D$	20.28	1	20.28	5.601	0.033
$X_{AB}$	26.01	1	26.01	7.182	0.018
$X_{AC}$	10.56	1	10.56	2.913	0.110
$X_{AD}$	0.30	1	0.30	0.079	0.777
$X_{BC}$	16.81	1	16.81	4.644	0.049
$X_{BD}$	6.76	1	6.76	1.872	0.194
$X_{CD}$	1.10	1	1.10	0.303	0.590
$X_A^2$	47.26	1	47.26	13.042	0.003
$X_B^2$	645.30	1	645.30	178.081	<0.001
$X_C^2$	438.73	1	438.73	121.073	<0.001
$X_D^2$	39.71	1	39.71	10.960	<0.001
残差	50.73	14	3.62		0.005
失拟项	42.40	10	4.24	2.040	0.214
误差项	8.33	4	2.08		
总和	1 130.32	28			

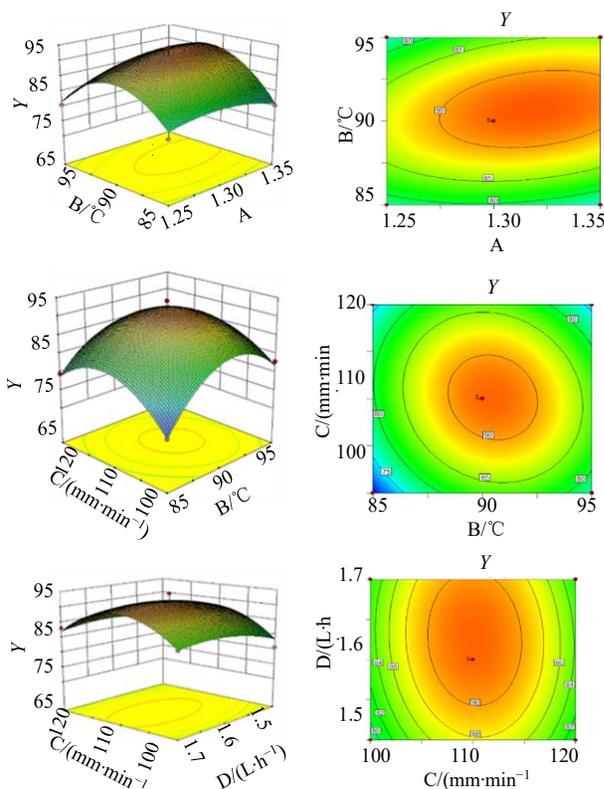


图 1 响应面试验结果

Fig. 1 Response surface test results

## 2.9 验证试验

制备 3 批金银花提取浸膏后, 根据响应面和实际生产条件优选出的工艺条件对这 3 批浸膏进行干燥, 结果见表 8。经真空带式干燥的绿原酸平均转移率在 76% 左右。此干燥方法的使用可以大大缩短干燥时间, 减小车间生产劳动强度, 为车间大批量生产提高生产效率。

表 8 验证试验结果

批号	绿原酸转移率/%	水分/%
210507	76.6	1.2
210602	76.0	1.3
210705	75.9	1.1

## 3 讨论

中药提取物浸膏的干燥是制剂过程中的重要环节之一。中药提取物浸膏具有黏性大、难干燥等特点, 常用的干燥方法在干燥过程中会出现不同问题<sup>[6-8]</sup>。使用箱式真空干燥箱干燥浸膏时, 需要控制好真空度与温度之间的平衡点, 否则容易出现物料四处飞溅的情况, 而采用微波干燥时, 浸膏物料常因受热不均匀导致药品质显著降低。带式真空干燥机自带真空度调节功能, 而且物料可以均匀受热, 带式真空干燥机的使用可以避免以上缺点的出现。除此之外, 使用带式真空干燥机对中药提取物浸膏进行干燥, 可以显著缩短干燥时间, 有效成分保留量高<sup>[9]</sup>。文献报道了在干燥金银花提取物时真空带式干燥机具有明显的优势<sup>[10]</sup>。相比而言, 本研究采用响应面法对工艺进行优选, 可以连续地对实验的各个水平进行分析, 实验中选取了 4 个影响因素进行了优化研究, 选用绿原酸转移率和提取物水分作为评价指标可以直观地反映出经真空带式干燥机干燥后的产品的损失情况以及提取物是否符合相关规定。文献报道的绿原酸的提取率稳定在 5.5% 左右<sup>[10]</sup>, 而本研究经优化后的工艺干燥所得的产品的绿原酸提取率约 10%, 提取物收率有所提高。因此经优化后的工艺所得结果更加合理、可靠。

本实验采用响应面法对金银花提取物干燥工艺进行优化, 根据实际车间生产条件, 将优选出的工艺调整为浸膏相对密度为 1.27、第 2 段加热温度为 90 °C、履带速率 110 mm/min, 布料速度为 1.6 L/h。经试验优选后的干燥工艺参数科学合理、稳定可行, 干燥后的浸膏提取物具有质地疏松、有效成

分损失小,耗时短等优点,可以为车间的批量生产提供数据支持。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**参考文献**

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- [2] 肖美凤, 刘文龙, 周晋, 等. 金银花和山银花的研究现状及质量控制的关键问题 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4905-4911.
- [3] 万琴, 高欢, 齐娅汝, 等. 中药浸膏干燥技术及干燥机制的研究进展与发展趋势 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7884-7894.
- [4] 包秀萍, 白兴, 胡昕茹, 等. 响应面法优化微波辅助萃取紫金蝉茶香料浸膏的工艺 [J]. 中国食品添加剂, 2023, 34(1): 265-271.
- [5] 王晓婧, 杨倩, 白博涛, 等. 响应面法结合模糊数学优化复合枣醋醋酸发酵工艺 [J]. 中国调味品, 2023, 48(1): 145-151.
- [6] 吴励萍, 卢有媛, 李海洋, 等. 不同干燥方法对枸杞子药材多类型功效成分的影响及其分析评价 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 2125-2136.
- [7] 詹娟娟, 伍振峰, 尚悦, 等. 中药浸膏干燥工艺现状及存在的问题分析 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2365-2370.
- [8] 唐欣, 李远辉, 谢好, 等. 中药浸膏真空干燥过程中表面结壳行为的成因、影响因素与研究策略 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 619-626
- [9] 苏红宁, 王玉峰, 李淳瑞, 等. 连花清瘟胶囊带式真空干燥工艺优化研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(7): 964-966.
- [10] 武景路, 张丽丽, 孟金硕, 等. 正交试验优化金银花提取物的真空带式干燥工艺的研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(2): 141-144.

**【责任编辑 解学星】**