

响应面法优化十味盆安颗粒真空带式干燥工艺研究

刘长龙, 李云霄, 钱俊, 吴云, 萧伟*

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 优选十味盆安颗粒真空带式干燥的最佳工艺。**方法** 在单因素考察的基础上, 选择进料速度、加热温度、干燥时间3个主要因素, 以干膏含水率、虎杖苷和芍药苷转移率的综合评分响应值, 采用响应面法对十味盆安颗粒真空带式干燥工艺进行优选。**结果** 优选的最佳工艺条件为进料速度 1.6 kg/h, 加热温度 105 ℃, 干燥时间 104 min, 此时干膏平均含水率为 2.80%, 虎杖苷平均转移率为 92.55%, 芍药苷平均转移率为 94.77%, 综合评分为 95.35, RSD 为 0.42%。**结论** 采用响应面法优选的工艺稳定可行, 有效成分转移率高, 可指导产业化生产。

关键词: 响应面法; 真空带式干燥; 十味盆安颗粒; 虎杖苷; 芍药苷

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)13-1914-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.13.010

Optimization for vacuum belt drying process of Shiwei Penan Granule by using response surface methodology

LIU Chang-long, LI Yun-xiao, QIAN Jun, WU Yun, XIAO Wei

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

Abstract: **Objective** To optimize the vacuum belt drying process of Shiwei Penan Granules. **Methods** On the base of single factor experiments, feeding rate, heating temperature, and drying time were selected as the main factors, with composite score of moisture content of dry paste, rates of polydatin and paeoniflorin transfer as the response values, response surface methodology was used to optimize the vacuum belt drying process. **Results** Optimal parameters were as follows: The feeding rate was 1.6 kg/h, heating temperatures was 105 ℃, drying time was 104 min; Under these conditions, moisture content of dry extract was 2.80% on average, the transfer rate of polydatin was 92.55%, and the transfer rate of paeoniflorin was 94.77% on average, the composite score was 95.35 on average, RSD = 0.42%. **Conclusion** The condition optimized by using response surface methodology is stable and reasonable, which could guide industrial production and keep high transfer rate of effective component.

Key words: response surface methodology; vacuum belt drying; Shiwei Penan Granule; polydatin; paeoniflorin

十味盆安处方由赤芍、虎杖、醋延胡索等 10 味中药组成^[1], 具有清热除湿、化瘀止痛之功效, 主治湿热瘀结所致的腹痛、腹坠胀、慢性盆腔炎见上述证候者, 多年临床应用疗效确切。原方为汤剂, 临床应用存在较多限制, 因此本实验采用现代制剂技术开发了治疗慢性盆腔炎的中药 6 类新药——十味盆安颗粒。

浸膏干燥为中药制药过程中一个非常重要的环节, 常用的干燥方式有板式减压干燥、喷雾干燥、

真空带式干燥等, 在前期的研究中发现, 十味盆安颗粒浸膏采用板式减压干燥时干燥时间较长, 浸膏中虎杖苷、芍药苷等有效成分破坏严重; 采用喷雾干燥时易粘壁且所得干膏粉易结块, 不易进行下一步制粒工序; 真空带式干燥为最近新兴的干燥方式, 具有干燥时间短、有效成分转移率高、可连续化生产等特点^[2-4]。响应面法已被广泛地用于多因素试验优化上, 因为该法能得到一个明确的函数表达式, 可在指定区域内得到因素的最优组合和响应的最佳

收稿日期: 2014-12-20

基金项目: 科学技术部国家重大新药创制项目 (2013ZX09402203); 现代中药创新集群与数字制药技术平台 (负责人: 王振中)

作者简介: 刘长龙, 男, 硕士, 助理工程师, 研究方向为中药新药研发。E-mail: kanionlunwen@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 E-mail: kanionlunwen@163.com

值,但在优化真空带式干燥工艺方面鲜有报道。为保证十味盆安颗粒干燥工艺的稳定性并提高有效成分的转移率,本实验在单因素考察的基础上,以干膏含水量、处方中君药虎杖中有效成分虎杖苷和赤芍中有效成分芍药苷转移率的综合评分为评价指标,应用 Design-Expert 软件的 Box-Behnken^[5] 中心组合设计方法设计响应面进行真空带式干燥工艺的优化研究。

1 仪器与材料

MTVBD01-04-01 真空带式干燥机,上海朗脉科技有限公司,传送带长 4 m,直径 1 m; LPG-25 型离心喷雾干燥机,常州宇通干燥设备有限公司; FZG-16 板式真空干燥器,杭州三特医药化工设备有限公司; BP211D 型电子分析天平,德国 Sartorius 公司; Waters 2695-2487 高效液相色谱仪。

对照品虎杖苷(批号 111575-200502,质量分数 99.13%)、芍药苷(批号 110736-201337,质量分数 99.25%),均购自中国食品药品检定研究院;十味盆安颗粒浸膏(批号 140901)及处方中各味药材由江苏康缘药业股份有限公司提供;乙腈为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 浸膏及溶液的制备

2.1.1 浸膏的制备 前期以处方中主要有效成分转移率、出膏率等作为指标,优选的浸膏制备工艺为虎杖、醋延胡索共 17.6 kg 加 10 倍量 60%乙醇回流提取 2 次,每次 1.5 h,滤过,得醇提取液,备用;

赤芍、蒲公英等其余 8 味药材共 83.2 kg 加 10 倍量水煎煮 3 次,每次 1.5 h,滤过,滤液减压浓缩至相对密度为 1.09~1.10 (60 ℃) 的清膏,加乙醇醇沉至含醇量为 60%,静置 12 h 以上,吸取醇沉上清液与醇提取液合并减压浓缩至相对密度为 1.24 (50 ℃) 的浸膏,得十味盆安颗粒浸膏。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取虎杖苷、芍药苷对照品各约 14、11 mg,精密称定,置 50 mL 量瓶中,加 50%甲醇定容至刻度,摇匀,即得。

2.1.3 供试品溶液制备 分别精密称取各实验组下的干膏粉约 0.5 g,精密称定,置 50 mL 量瓶中,加 50%甲醇定容至刻度,摇匀,即得。

2.1.4 阴性供试品溶液的制备 分别取缺赤芍及缺虎杖的其余各味药材,按照“2.1.1”项浸膏制备方法制备缺味十味盆安颗粒浸膏,经真空带式干燥后,按照上述供试品溶液制备方法分别制备缺赤芍阴性供试品溶液及缺虎杖阴性供试品溶液。

2.2 干膏含水率及定量测定

2.2.1 含水率测定 精密称取各实验组下经干燥所得干膏粉约 3.0 g,按照《中国药典》2010 年版一部附录 IX H 水分测定法中第一法进行测定,计算干膏含水率。

2.2.2 定量测定方法^[6] 色谱条件:色谱柱为 Phenomenex luna C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液(17:83),检测波长 230、360 nm,柱温 30 ℃,体积流量 1 mL/min,进样量 10 μL。HPLC 色谱图见图 1。

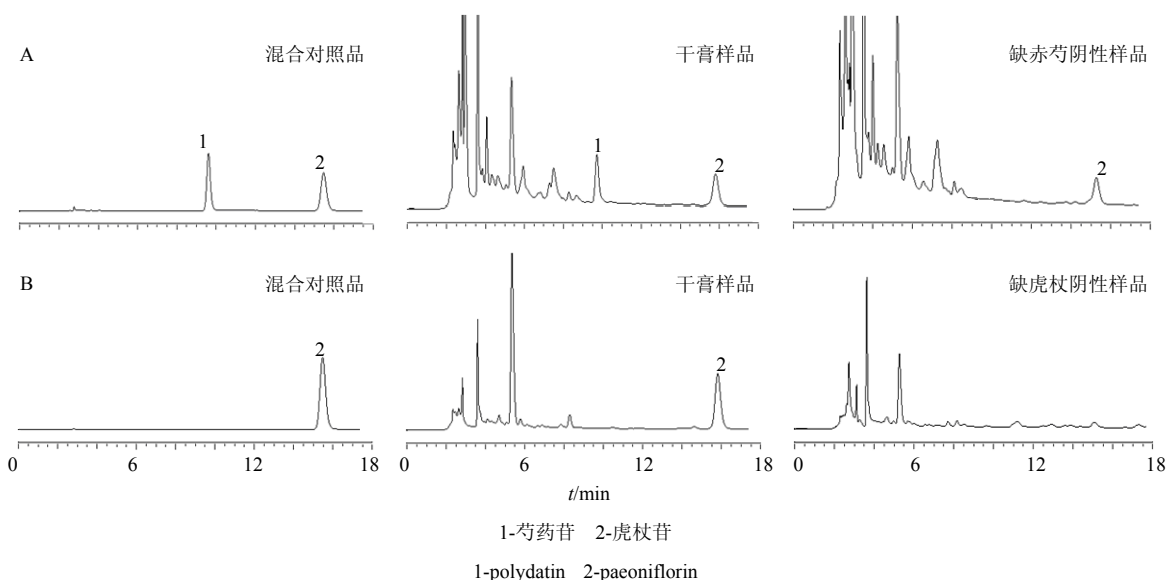


图1 230 nm (A) 和 360 nm (B) 下干膏定量测定 HPLC 图
Fig. 1 HPLC for content of dry paste at 230 (A) and 360 nm (B)

采用外标一点法计算干膏中芍药苷、虎杖苷的量,转移率计算方法:芍药苷转移率=干膏中芍药苷的量/浸膏中芍药苷的量;虎杖苷转移率=干膏中虎杖苷的量/浸膏中虎杖苷的量。

2.3 不同干燥方式考察

2.3.1 板式真空干燥工艺 称取十味盆安浸膏 5 kg,置板式真空干燥机中(铺层厚度 5 mm),设定加热温度为 70 ℃,真空度为-0.08~-0.09 MPa,干燥至物料含水率小于 4.0%时出料,记录干燥时间并观察干膏性状。

2.3.2 喷雾干燥工艺^[7] 取十味盆安浸膏 5 kg,加水稀释至相对密度 1.10 (20 ℃),将料液置于加料器中,设定进风温度为 170 ℃,离心喷盘转速为

18 000 r/min,通过控制加料速度将出风温度控制在(90±3)℃,记录干燥时间,并观察干膏性状。

2.3.3 真空带式干燥工艺 取十味盆安浸膏 5 kg,设定加热 1、2、3 区温度分别为 100、100、85 ℃,干燥时间 120 min(输送带速率),调整进料速度为 2 kg/h,记录干燥时间,并观察干膏性状。按照“2.2”项干膏含水率及定量测定方法分别测定不同干燥方式所得干膏含水率、虎杖苷转移率和芍药苷转移率,结果见表 1。可见,真空带式干燥所得干膏指标成分转移率最高,板式真空干燥干燥时间长,指标成分损失较大,喷雾干燥过程中易粘壁并且所得干膏易结成硬块,因此选择真空带式干燥作为十味盆安颗粒浸膏的最佳干燥方式。

表 1 不同干燥方式结果

Table 1 Results by different drying methods

干燥方式	干燥过程	干燥总时间/h	含水率/%	虎杖苷转移率/%	芍药苷转移率/%	干膏性状
板式真空干燥	顺利	26.0	3.87	67.31	75.87	褐色硬块
真空带式干燥	顺利	2.5	3.09	87.94	94.32	棕色,疏松多孔块
喷雾干燥	易粘壁	1.2	3.94	84.08	89.73	棕色粉末,有硬块

2.4 单因素考察

影响真空带式干燥效果的主要因素有浸膏相对密度、进料速率、干燥时间(输送带速率)、加热区温度、真空度。根据干燥原理^[3,8],真空度越低,越有利于浸膏的干燥,因此将真空度定为机器能达到的最高真空度 1.0 kPa,实验对其他 4 个因素进行了考察。

2.4.1 浸膏密度 实验中发现,浸膏相对密度高于 1.24 (50 ℃)时,由于需要较长的浓缩时间且浸膏粘壁较多,使得成分转移率显著降低,干燥进料时易堵塞布料器。浸膏相对密度过低时含水率大,会延长干燥时间,并且料液喷于履带后容易溢流失,使干膏收率降低,因此浸膏相对密度在 1.24 (此时浸膏中含水率约为 48%)时进行干燥较为适宜,本实验中将浸膏相对密度定为 1.24 (50 ℃)。

2.4.2 进料速率 取十味盆安颗粒浸膏 5 kg,均分为 5 份,设定 3 个加热区加热温度分别为 100、100、85 ℃,干燥时间 90 min。分别以 1、2、3、4、5 kg/h 的进料速率进料干燥,测定干膏中含水率,结果含水率分别为 2.70%、3.12%、4.39%、7.03%、9.26%。由结果可知,干膏中含水率随进料速率增大而逐渐升高。实验中发现,在设置干燥时间为 90 min 时,由于履带传送速率较慢,当进料速率在 4 kg/h 及以

上时,浸膏被集中喷涂于一小片区域,浸膏厚度过高,在高真空、高温的条件下流动性加强,部分浸膏溢出流失;并且发现所得干膏的水分已高于 7%,降低干燥时间会使干膏中含水率更高,因此进料速率宜在 3 kg/h 及以下。

2.4.3 干燥时间 取十味盆安颗粒浸膏 5 kg,均分为 5 份,设定加热区加热温度为 100、100、85 ℃,调整进料速率为 1 kg/h,干燥时间分别为 30、60、90、120、150 min,测定干膏中含水率,结果含水率分别为 8.63%、4.75%、3.16%、2.81%、2.62%。由结果可知,干膏水分随干燥时间的增加而降低,但变化趋缓,浸膏在此条件下干燥 90 min 与 120 min 所得干膏含水率相差不大,而干燥时间越长可能会对一些有效成分造成破坏,生产效率也会下降。综合来看,干燥时间 90 min 最佳。

2.4.4 加热温度 加热第 3 区为降速干燥,此阶段热量会使物料显著升温,加热温度应不超过物料耐热温度,经考察当加热温度高于 85℃时,干膏中有效成分损失较大,因此设定第 3 区加热温度为 85 ℃。为便于考察,实验将前 2 区加热温度设置为相同值,对前两区加热温度进行考察。取十味盆安颗粒浸膏 5 kg,均分为 5 份,分别设置 3 区加热温度为(80、80、85 ℃)、(90、90、85 ℃)、(100、100、

85 ℃)、(110、110、85 ℃)、(120、120、85 ℃)，调整进料速率为 1 kg/h，干燥时间为 90 min，测定干膏中含水率，结果含水率分别为 5.19%、3.27%、2.86%、2.88%、2.75%。

由结果可以看出，在前 2 区加热温度为 80~110 ℃时，干膏中含水率随加热温度的升高逐渐降低，100~120 ℃干燥时水分差异不大，而实验中发现，当加热温度为 120 ℃时浸膏进料易暴沸飞溅造成损失，因此，在此条件下选择加热温度为 100 ℃进行干燥最佳。

2.5 真空带式干燥工艺响应面试验及结果分析

2.5.1 响应面试验设计 取浸膏(批号 140901)共 15 kg，均分为 15 份。在单因素考察的基础上，根据 Box-Behnken 的中心组合设计原理，选取进料速率(A)、加热温度(B)、干燥时间(C)3 个因素为自变量，采用 3 因素 3 水平响应面分析法，以综合评分为响应值，按表 2 中的因素水平进行响应面试验。

以干膏中含水率、虎杖苷转移率、芍药苷转移率为指标进行综合加权评分。评价干燥过程应以干膏的含水率作为主要指标，同时必须考虑有效成分的转移率^[9]，虎杖苷、芍药苷为本制剂中主要有效成分且在制剂中的量较为接近，因此将含水率、芍药苷转移率、虎杖苷转移率的权重系数依次定为 0.4、0.3、0.3。综合加权评分=(含水率/干膏中最大

含水率×0.4+虎杖苷转移率/干膏中虎杖苷最大转移率×0.3+芍药苷转移率/干膏中芍药苷最大转移率×0.3)×100。另外根据《中国药典》2010 年版一部“颗粒剂”项下要求含水率不得高于 6.0%^[10]，如果试验项下干膏中含水率超过 6.0%，则含水率得分仅得基础分值 5 分。

2.5.2 回归模型建立及分析 响应面试验设计及结果见表 2，回归系数显著性及方差分析结果见表 3。由表 3 可知因素 A、C 及其二次项的 *P* 值均<0.01，表明其对干燥工艺的影响极显著，因素 B 的 *P* 值表明其对干燥工艺的影响显著，各因素对指标的影响大小为 C>A>B；AC 的交互项较为显著，方差分析结果表明，各因素与指标之间的关系不是简单的线性关系。模型 *P*<0.000 1，说明模型具有高度显著性；模型相关系数 *R*²=0.992 1，说明模型拟合度很好，失拟误差 *P* 值为 0.108 2>0.05，说明实验误差不显著，响应面模型对实验拟合的情况较好。综上所述，该模型的建立是合理的，可用回归方程代替试验真实点对实验结果进行分析。利用 Design-Expert 8.0.6 软件对表 3 实验数据进行多元回归拟合，拟合出的综合评分(*Y*)对自变量 A、B、C 的二次多项回归方程为 $Y=92.24-4.78 A+1.34 B+7.77 C-0.21 AB+2.77 AC-0.43 BC-4.04 A^2-1.16 B^2-6.73 C^2$ 。

2.5.3 响应曲面分析及优化 交互等高线图和响应

表 2 响应面试验设计及结果

Table 2 Test design and result of response surface

编号	A/(kg·h ⁻¹)	B/℃	C/min	含水率/%	虎杖苷转移率/%	芍药苷转移率/%	综合评分
1	2.0 (0)	110 (1)	120 (1)	2.60	82.13	85.71	92.11
2	3.0 (1)	90 (-1)	90 (0)	4.59	93.35	95.79	81.38
3	1.0 (-1)	90 (-1)	90 (0)	3.22	91.11	94.60	89.96
4	1.0 (-1)	100 (0)	60 (-1)	4.70	93.02	95.42	80.64
5	2.0 (0)	100 (0)	90 (0)	3.08	93.64	95.91	92.62
6	2.0 (0)	100 (0)	90 (0)	3.06	93.04	95.29	92.46
7	3.0 (1)	100 (0)	60 (-1)	7.58	96.87	96.38	65.00
8	1.0 (-1)	110 (1)	90 (0)	2.91	90.62	94.22	93.13
9	2.0 (0)	110 (1)	60 (-1)	5.02	93.19	95.09	79.18
10	1.0 (-1)	100 (0)	120 (1)	2.73	86.60	88.35	92.42
11	2.0 (0)	90 (-1)	60 (-1)	5.91	92.28	94.94	75.73
12	3.0 (1)	100 (0)	120 (1)	3.20	87.91	90.33	87.84
13	3.0 (1)	110 (1)	90 (0)	4.05	90.27	94.91	83.71
14	2.0 (0)	100 (0)	90 (0)	3.13	92.93	95.20	91.64
15	2.0 (0)	90 (-1)	120 (1)	3.00	87.82	91.59	90.37

表 3 回归系数显著性及方差分析结果

Table 3 Result of regression coefficient significance and analysis of variance

系数项	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	系数项	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	925.86	9	102.87	69.86	0.000 1	A ²	60.19	1	60.19	40.88	0.001 4
A	182.54	1	182.54	123.97	0.000 1	B ²	4.98	1	4.98	3.38	0.125 2
B	14.28	1	14.28	9.70	0.026 4	C ²	167.37	1	167.37	113.66	0.000 1
C	483.57	1	483.57	328.40	<0.000 1	残差	7.36	5	1.47		
AB	0.18	1	0.18	0.12	0.742 1	失拟误差	6.82	3	2.27	8.40	0.108 2
AC	30.60	1	30.60	20.78	0.006 1	纯误差	0.54	2	0.27		
BC	0.73	1	0.73	0.50	0.512 7	总和	933.22	14			

曲线面见图 2, 提取条件优化及最优条件验证: 根据拟合的响应曲面形状, 通过 Design expert 8.0.6 软件计算并分析得到各因素的最优条件为进料速率 1.56 kg/h, 加热温度 105.30 °C, 干燥时间为 104.06 min, 最优的综合评分为 95.48, 考虑到生产可行性, 将最优条件修正为进料速度 1.6 kg/h, 加热温度 105 °C, 干燥时间为 104 min, 此条件下综合评分预测值为 95.65。

2.5.4 工艺验证 响应面分析得到的优化结果是一个预测结果, 需要按照优选出的最佳工艺平行进行 3 次验证试验。取十味盆安颗粒浸膏 3 份, 每份 2 kg, 设定进料速度为 1.6 kg/h, 前 2 区加热温度为 105

°C, 干燥时间为 104 min, 进料干燥。对所得干膏含水率、虎杖苷及芍药苷转移率进行测定, 结果见表 4。由结果可知, 此工艺条件下干燥所得干膏平均含水率为 2.80%, 虎杖苷平均转移率为 92.55%, 芍药苷平均转移率为 94.77%, 综合评分为 95.35, 与预测值相差不大, 表明本响应面试验是成功的且该工艺稳定可行。

3 讨论

真空带式干燥适用于黏性高、易结团、热塑性、热敏性的物料, 此类物料采用喷雾干燥时容易粘壁、吸潮, 采用板式真空干燥时普遍存在有效成分转移率较低的情况。本实验各考察项下的处方量均达到

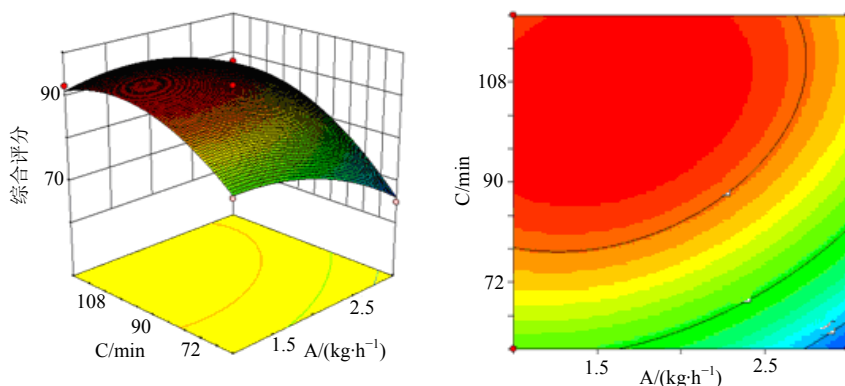


图 2 进料速度、干燥时间及其交互作用对综合评分影响的响应面图

Fig. 2 Response surface plot for effect of feeding rate, drying time, and interaction on comprehensive scores

表 4 真空带式干燥工艺验证结果

Table 4 Validation results of vacuum belt drying process

试验号	含水率/%	转移率/%		综合得分
		虎杖苷	芍药苷	
1	2.76	92.58	94.62	95.82
2	2.81	92.40	94.60	95.08
3	2.82	92.67	95.09	95.16
平均值	2.80	92.55	94.77	95.35

中试规模, 从各实验结果来看十味盆安颗粒干膏中含水率在 3.0% 左右, 指标成分的转移率大多在 90% 以上, 同时生产效率也较高, 说明采用响应面法优化的最佳参数能够很好地指导中试及产业化研究。

带式真空干燥时输送带上物料厚度仅有几毫米, 属于薄层干燥的一种。实验中所用真空带式干燥机含有 3 个独立的加热区, 依次为加热 1、2、3 区, 干燥时分为恒速段和降速段, 相关研究表明,

在进入第3个加热区时已基本进入降速段,此阶段热量会使物料显著升温,因此第3区温度应尽量不高于物料耐热温度^[11]。加热1区主要使浸膏快速发泡,增加蒸发面积,有文献报道^[12]1区温度过高时容易使发泡过高,本实验中在考察的温度范围内发泡高度无明显差异,提示加热1区温度的高低应结合具体品种进行设定。

本实验在运用综合评分法进行评价时仅考虑了含水率及相关成分的转移率,未考虑与干燥产品质量相关的其他指标,如干膏的色泽、孔隙率、溶化性等,还需结合含水率的变化对下一步制剂工艺的影响等指标,做进一步的补充研究。

参考文献

- [1] 萧伟,王振中,毕宇安,等.一种治疗慢性盆腔炎的药物组合物及其制备方法:中国,CN201310585170.6[P].2013-11-14.
- [2] 武景路,于国江,王月辉,等.正交试验优化人参提取物带式干燥工艺的研究[J].现代药物与临床,2014,29(1):45-47.
- [3] 张淹,田守生,郝向慧,等.通脉颗粒的真空带式干燥工艺研究[J].中草药,2010,41(8):1299-1300.
- [4] 张建岭,张路,李士栋,等.防己黄芪颗粒的真空带式干燥工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(24):10-12.
- [5] 林媛媛,刘静,王冬梅,等.Box-Behnken 试验设计法优化宝泻灵凝胶膏剂处方及其体外透皮特性研究[J].中草药,2014,45(9):1238-1244.
- [6] 钱俊,林夏,王星星,等.双波长 HPLC 法同时测定妇科 IV 颗粒剂中芍药苷和虎杖苷的含量[J].药学与临床研究,2014,22(3):219-221.
- [7] 刘玉军,魏永利,马睿.白芨龙胶囊稠膏不同干燥方式的优选[J].中成药,2012,34(3):476-486.
- [8] 刘雪松,邱志芳,王龙虎,等.三七浸膏真空带式干燥工艺研究[J].中国中药杂志,2008,33(4):385-388.
- [9] 孙文君,于生,单鸣秋,等.多指标综合评分法优选荆芥饮片的干燥工艺[J].中国药事,2012,26(6):577-581.
- [10] 中国药典[S].一部.2010.
- [11] 李建国,赵丽娟,孔令鹏.枸杞多糖在真空带式干燥机中的干燥工艺[J].天津科技大学学报,2013,28(3):51-55.
- [12] 赵丽娟,李建国,潘永康.真空带式干燥机的应用及研究进展[J].化学工程,2012,40(3):25-29.