

Box-Behnken 响应面法结合 G1-熵权法的理气活血复方浸膏喷雾干燥工艺研究

柳 兰¹, 李 雅^{1*}, 郭志华¹, 易丽娟¹, 邹苏兰¹, 郭紫妍²

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

2. 长沙市雅礼中学, 湖南 长沙 410007

摘要: 目的 优选理气活血复方浸膏的喷雾干燥工艺, 并对浸膏粉进行质量评价。方法 以药液相对密度、进风温度、空气体积流量为自变量, 以阿魏酸、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、葛根素含量与出粉率的综合评分为响应值, 试验数据进行 2 项式拟合, 建立综合评分指标与各自变量之间的数学关系, 采用 Box-Behnken 设计-响应面法结合 G1-熵权法优化理气活血复方浸膏的喷雾干燥工艺。结果 最佳喷雾干燥工艺为药液相对密度 1.08, 进风温度 140 °C, 空气体积流量 40 m³/h。在此条件下, 浸膏喷雾干燥的平均阿魏酸质量分数为 0.300 4 mg/g、丹参酮 II_A 质量分数为 0.338 0 mg/g、丹酚酸 B 质量分数为 18.526 0 mg/g、葛根素质量分数为 7.508 8 mg/g, 出粉率为 81.49%, 综合评分为 94.69, RSD 为 0.99%。结论 优选的理气活血复方浸膏的喷雾干燥工艺稳定、可行。

关键词: 理气活血颗粒; 喷雾干燥; Box-Behnken 设计; G1-熵权法; 阿魏酸; 丹参酮 II_A; 丹酚酸 B; 葛根素; 出粉率

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)11-2560-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.11.009

Optimization of spray drying technology of Liqi Huoxue Compound extract by Box-Behnken response surface method combined with G1-entropy weight method

LIU Lan¹, LI Ya¹, GUO Zhi-hua¹, YI Li-juan¹, ZOU Su-lan², GUO Zi-yan²

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Yali Middle School, Changsha 410007, China

Abstract: Objective To optimize the spray drying process of Liqi Huoxue Compound (LHC) extract and evaluate the quality of extract powder. **Methods** The drug concentration, inlet air temperature and air flow were used as independent variables, and the comprehensive scores of ferulic acid, tanshinone II_A, salvianolic acid B, puerarin content and flour extraction rate were used as the response values, and the test data were binomial fitting. The mathematical relationship between the comprehensive scoring index and their respective variables was established, and Box-Behnken design-response surface method combined with G1-entropy weight method was used to optimize the spray drying process of LHC extract. **Results** The optimal spray drying process was a specific solution gravity of 1.08, inlet air temperature of 140 °C, and an air flow of 40 m³/h. Under such conditions, the average content of ferulic acid, tanshinone II_A, salvianolic acid B and puerarin by the spray drying was 0.300 4 mg/g, 0.338 0 mg/g, 18.526 0 mg/g and 7.508 8 mg/g, respectively. The flour yield was 81.49%, the overall score was 94.69, and the RSD value was 0.99%. **Conclusion** The preferred spray drying process of LHC extract is stable and feasible.

Key words: Liqi Huoxue Granules; spray drying; Box-Behnken design; G1-entropy weight method; ferulic acid; tanshinone II_A; salvianolic acid B; puerarin; flour yield

冠状动脉粥样硬化性心脏病是冠状动脉粥样硬化引起的心脏系统病变, 其最终发展为心脏病, 目

前, 心血管疾病严重威胁着人类的健康。据统计, 我国每年约有 350 万人死于心血管疾病, 其中缺血

收稿日期: 2019-02-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673955); 湖南省教育厅科学研究重点项目 (16A158); 湖南中医药大学一流学科建设项目 (4901-0200002006)

作者简介: 柳 兰 (1994—), 女, 湖南长沙人, 在读药剂硕士研究生, 主要从事药物新制剂与新技术研究。E-mail: 372119436@qq.com

*通信作者 李 雅 (1973—), 女, 湖南长沙人, 副教授, 博士 (后), 硕士研究生导师, 主要从事中药新药开发、中药新剂型及新技术研究。

性心脏病(IHD)患者占比超过 30%^[1]。冠心病居十大死因之首,其防治是医学界面临的棘手问题^[2]。本研究所用的理气活血复方(LHC)是由湖南中医药大学的郭志华教授依据传统中医药理论,病症和辨证相结合,致力于冠心病气滞血瘀的病机的临床科研方。LHC 由丹参、川芎、三七、葛根等 9 味中药组成,丹参中丹参酮 II_A 具有抗心肌缺血、抗动脉粥样硬化、增加冠状动脉血流量等作用^[3-5]。丹酚酸 B 具有活血、化瘀、通脉的功效,可用于冠心病稳定型心绞痛症见胸痛、胸闷、心悸者^[6-8];川芎中的主要有效成分阿魏酸具有脑缺血再灌注损伤的神经保护、阻止静脉旁路血栓形成、抗动脉粥样硬化、清除自由基等多方面的药理活性^[9-11];葛根主要有效成分葛根素能够扩张血管,增加其血液流速、抑制血栓形成,降血压、降血糖、抗氧化等作用^[12-13]。

本课题组在研究 LHC 制剂工艺过程中,发现丹参提取液中存在热不稳定性成分。喷雾干燥是一种较为理想的中药液态物料干燥的方法,具有干燥时间短、干燥面积大、有效成分破坏少等优点^[14-16]。因此,本研究以阿魏酸、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、葛根素含量与出粉率的综合评分为评价指标,采用 Box-Behnken 设计-响应面法^[17-18]优化 LHC 浸膏喷雾干燥工艺,采用基于 G1 法和熵权法的组合赋权法进行权重系数的计算^[19],减少主、客观赋值的不确定性。

1 仪器与材料

Agilent Technologies 1200 Series 高效液相色谱仪,Agilent ChemStation 色谱工作站,美国安捷伦公司;DK-98-11A 电热恒温水浴锅,天津泰斯特仪器有限公司;YC-1800 喷雾干燥机,上海雅程仪器有限公司;CP114 电子天平,奥豪斯仪器有限公司;Cence 湘仪 H1850R 高速离心机,湘仪离心机仪器有限公司;KQ-500DE 型数控超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司。

丹酚酸 B 对照品,批号 B20261,质量分数 98%,购自上海源叶生物科技有限公司;对照品丹参酮 II_A (批号 110766-201520,质量分数 98.9%)、阿魏酸(批号 110773-201614,质量分数 99.0%)、葛根素(批号 110752-201615,质量分数 95.5%)均购自中国食品药品检定研究院;色谱级甲醇;分析级甲酸;分析级甲醇;分析级乙醇;其他试剂均为分析纯;蒸馏水,湖南中医药大学模拟药厂。

丹参、川芎、三七、葛根、木香、甘草、枳壳、

山楂、郁金,均购于湖南新汇制药股份有限公司,经湖南中医药大学中药鉴定教研室龚力民副教授鉴定丹参为唇形科植物丹参 *Salviae miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎,川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,三七为五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎,葛根为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根,木香为菊科植物木香 *Aucklandia lappa* Decne. 的干燥根,甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎,枳壳为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种的干燥未成熟果实,山楂为蔷薇科植物山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实,郁金为姜科植物温郁金 *Curcuma zenyujin* Y. H. Chen et C. Ling 的干燥块根。

2 方法与结果

2.1 浓缩液的制备

按处方比例称取药材,分别按课题组实验前期优选的醇提与水提工艺,先将丹参、三七进行醇提,再将药渣与其他 7 味药进行水提,将醇提液 70 ℃减压浓缩,回收乙醇,水提液 70 ℃减压浓缩,分别浓缩至相对密度 1.06~1.10 的浸膏,合并备用。

2.2 喷雾干燥操作过程

实验采用 YC-1800 喷雾干燥器,通过调节控制面板的各参数(包括进风温度、蠕动速度、通针次数、空气体积流量)来调节和控制喷雾干燥的产物。

接通电源,调节控制面板设定参数,启动风机、加热器、空气压缩机,等待进口空气温度上升至设定值,打开蠕动泵与通针开始进样,至进样结束后先关闭通针与蠕动泵,再关闭加热器与空气压缩机,待出风温度下降至 70 ℃时关闭风机,清洗仪器,切断电源,即可。

2.3 指标成分的定量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Phenomenex Luna C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为 0.1%甲酸水溶液-甲醇,梯度洗脱:0~15 min, 5%~20%甲醇;15~30 min, 20%~30%甲醇;30~60 min, 30%~45%甲醇;60~70 min, 45%~65%甲醇;70~80 min, 65%~100%甲醇;检测波长 280 nm;进样量 10 μL;体积流量 1.0 mL/min;柱温 30 ℃;理论塔板数以丹酚酸 B 计不低于 6 000;对照品及样品的 HPLC 图见图 1。

2.3.2 混合对照品溶液的制备 精密称取丹参酮

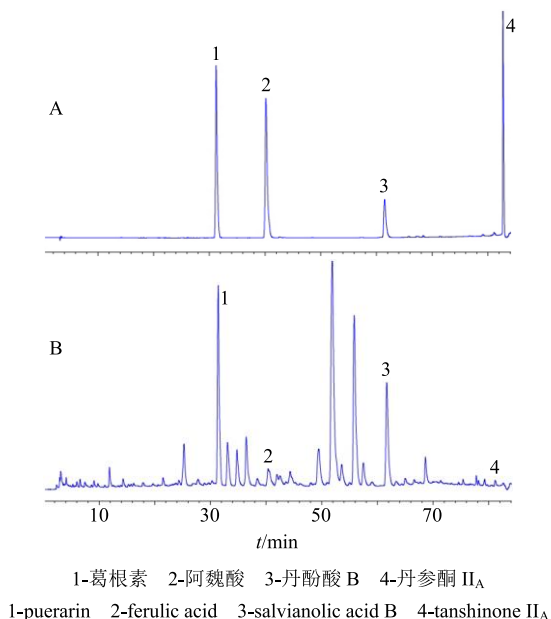


图 1 混合对照品 (A) 和 LHC 供试品 (B) 的 HPLC 图
Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A) and LHC sample (B)

II_A、丹酚酸 B、阿魏酸、葛根素对照品适量，加甲醇制成质量浓度分别为 26.0、10.0、10.0、8.2 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 取工艺条件下浸膏粉 1.5 g，精密称定，加甲醇定容至 50 mL 量瓶，超声 2 h，精密移取 7 mL 至离心管并加 3 mL 无水乙醇定容到 10 mL，通过高速离心机 12 000 r/min 离心 8 min，取上清液过微孔滤膜，取续滤液，即得供试品溶液。

2.3.4 线性关系的考察 分别精密吸取上述混合对照品溶液 5、10、20、25、50 μL，按“2.3.1”项下色谱条件进样测定，以质量浓度为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归，得回归方程：丹参酮 II_A $Y=2\,549.2X+84.76$ ， $r^2=0.996\,9$ ，线性范围 13~130 μg/mL；丹酚酸 B $Y=5\,709.7X-2.339$ ， $r^2=0.999\,3$ ，线性范围 5~50 μg/mL；阿魏酸 $Y=54\,731X-1.204\,9$ ， $r^2=0.999\,9$ ，线性范围 5~50 μg/mL；葛根素 $Y=20\,204X-0.356\,1$ ， $r^2=0.999\,9$ ，线性范围 4.1~41.0 μg/mL。

2.3.5 精密度试验 取混合对照品溶液，按“2.3.1”项下色谱条件重复进样 6 次，丹参酮 II_A、丹酚酸 B、阿魏酸、葛根素峰面积 RSD 分别为 2.94%、2.41%、0.67%、0.98%，表明精密度良好。

2.3.6 稳定性试验 取供试品溶液分别于制备后 0、3、6、9、12、24 h 按“2.3.1”项下色谱条件进

样测定，丹参酮 II_A、丹酚酸 B、阿魏酸、葛根素峰面积 RSD 分别为 2.69%、0.91%、0.91%、1.06%，表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.3.7 重复性试验 平行制备 6 份供试品溶液，分别按“2.3.1”项下色谱条件进样，丹参酮 II_A、丹酚酸 B、阿魏酸、葛根素峰面积 RSD 分别为 1.89%、0.87%、0.42%、0.39%，表明方法重复性良好。

2.3.8 加样回收率试验 精密称取 LHC 浸膏粉 1.5 g，置于 50 mL 量瓶中，共 6 份，分别精密加入混合对照品溶液 1.0 mL，按“2.3.1”项下色谱条件测定，计算丹参酮 II_A、丹酚酸 B、阿魏酸、葛根素 4 种成分的平均加样回收率分别为 99.74%、98.34%、99.89%、98.80%，RSD 分别为 0.38%、1.23%、0.33%、0.54%。

2.3.9 出粉率测定方法^[20] 取一定量的理气活血方浓缩液，置干燥至恒定质量的蒸发皿中，水浴至完全挥干，在 105 °C 下干燥 3 h，冷却，称定质量，即出膏质量。再取相同体积的浓缩液进行喷雾干燥，将得到的喷雾干燥粉末精密称定质量，即粉末质量，按照公式计算出粉率。

出粉率 = 粉末质量 / 出膏质量

2.4 评价指标的组合赋权

2.4.1 G1 法主观赋权 G1 法是对 AHP 法进行改进的一种计算速度快、无需一致性检验的主观评价方法，具体步骤如下。

步骤 1：确定序关系。根据实验中各评价指标的重要程度进行排序，记为 $y_1 > y_2 > \dots > y_m$ 。

步骤 2：确定相邻指标之间的相对重要程度。根据如下公式进行，其中 y_{k-1} 与 y_k 为评价指标，两者之间的重要性程度之比 r_k 。

$$r_k = y_{k-1} / y_k, \quad k = m, m-1, \dots, 2$$

步骤 3：计算权重系数 w_k 。

$$w_k = (1 + \sum_{k=2}^m \prod_{i=k}^m r_i)$$

$$w_{k-1} = r_k w_k, \quad k = m, m-1, \dots, 2$$

根据 G1 法和专家意见，对 5 项指标的重要程度进行排序：丹参酮 II_A = 丹酚酸 B > 阿魏酸 > 葛根素 > 出粉率 ($y_1 = y_2 > y_3 > y_4 > y_5$)，并确定各指标的权重评价标度 (r_i 取各个专家独自判定结果的平均值)，其中 $r_2 = 1.0$ ， $r_3 = 1.2$ ， $r_4 = 1.4$ ， $r_5 = 1.4$ ，由上述公式求得各指标的主观权重 (w_k)。

2.4.2 熵权法客观赋权 熵权法是一种根据各项指标观测值所提供信息量的大小来确定指标权重的方

法。熵是系统无序程度或混乱程度的度量，若指标的熵值越小，则它所蕴涵的信息量越大，在综合评价中所起作用也越大，其权重也应越高，具体步骤如下。

步骤 1：标准化数据：

$$Y_{ij} = (x_{ij} - \min\{x_{ij}\}) / (\max\{x_{ij}\} - \min\{x_{ij}\})$$

步骤 2：对标准化数据进行归一化：

$$f_{ij} = Y_{ij} / \sum_{i=1}^n Y_{ij}$$

步骤 3：求各指标的信息熵：

$$\lim_{f_{ij} \rightarrow 0} f_{ij} \ln f_{ij} = 0$$

步骤 4：确定各指标权重：

$$W_j = (1 - E_j) / (m - \sum_{j=1}^m E_j) \quad (j=1, 2, \dots, m)$$

2.4.3 组合权重的确定 设由 G1 法得到的主观权重为 w_1 ，熵权法得到的客观权重为 w_2 ，则组合权重按公式计算。

$$w_j = w_{1j} w_{2j} / \sum_{j=1}^m w_{1j} w_{2j}$$

2.5 单因素实验

通过调节控制面板的各参数（包括进风温度、蠕动速度、通针次数、空气体积流量）来调节和控制喷雾干燥的产物，通过前期预试验，设定蠕动通针次数为 15 次/min，其他参数设定由单因素考察得出。

2.5.1 进风温度对喷雾干燥的影响 控制蠕动速度为 20 r/min、空气体积流量为 40 m³/h、通针次数 15 次/min、药液相对密度 1.10，选取进风温度分别为 120、130、140、150、160 ℃，分析进风温度对喷雾干燥过程的影响，以指标成分含量综合评分，确定考察范围，结果不同进风温度时的综合评分分别为 82.299 1、86.217 1、98.700 3、95.975 1、86.935 0。确定进风温度考察范围为 130~150 ℃。

2.5.2 蠕动速度对喷雾干燥的影响 控制进风温度为 140 ℃、空气体积流量为 40 m³/h、通针次数 15 次/min、药液相对密度 1.10，选取蠕动速度分别为 10、15、20、25、30 r/min，分析蠕动速度对喷雾干燥过程的影响，以指标成分含量综合评分，确定考察范围，结果不同蠕动速度时的综合评分分别为 95.704 1、91.182 5、96.260 8、97.371 0、90.783 9。确定蠕动速度考察范围为 20~30 r/min。

2.5.3 药液相对密度对喷雾干燥的影响 控制进风温度为 140 ℃、蠕动速度为 20 r/min、空气体积流

量为 40 m³/h、通针次数 15 次/min，选取药液相对密度分别为 1.06、1.08、1.10、1.12、1.14，分析药液相对密度对喷雾干燥过程的影响，以指标成分含量综合评分，确定考察范围，结果不同药液相对密度时的综合评分分别为 98.923 6、99.883 9、95.989 1、94.938 9、92.307 4。确定药液相对密度考察范围为 1.08~1.10。

2.5.4 空气体积流量对喷雾干燥的影响 控制进风温度为 140 ℃、蠕动速度为 20 r/min、药液相对密度 1.10、通针次数 15 次/min，选取空气体积流量分别为 20、30、40、50、60 m³/h，空气体积流量对喷雾干燥过程的影响，以指标成分含量综合评分，确定考察范围，结果不同空气体积流量时的综合评分分别为 90.141 4、95.354 6、99.132 2、92.451 3、92.050 3。确定空气体积流量考察范围为 30~50 m³/h。

2.6 Box-Behnken 试验设计及结果

在单因素实验研究基础上，结合制剂过程中的实际情况，优选影响喷雾干燥技术的 3 个主要因素药液密度（A）、进风温度（B）和空气体积流量（C）为自变量，在预试验中，对 3 个因素进行了单因素考察，确定了喷雾干燥的最佳条件范围。以丹参酮 II_A（ y_1 ）、丹酚酸 B（ y_2 ）、阿魏酸（ y_3 ）和葛根素（ y_4 ）含量及出粉率（ y_5 ）的综合评分（Y）为响应值，采用 Box-Behnken 进行 3 因素 3 水平的试验设计，各指标权重见表 1，试验设计及结果见表 2，方差分析见表 3。

应用 Design-Expert 8.0.6 软件对表 2 中实验数据进行多元回归拟合，得到综合评分对药液相对密度（A）、进风温度（B）、空气体积流量（C）的多元回归方程为 $Y = 93.46 - 1.86A - 1.95B + 0.74C + 1.42AB + 0.38AC - 0.50BC - 9.80A^2 - 4.31B^2 - 5.29C^2$ ， $r^2 = 0.9558$ 。

对模型进行方差分析，结果见表 3，实验所得模型 $P < 0.01$ ，表明实验模型中的方程较符合喷雾干燥实际操作情况；失拟项（ $P > 0.05$ ）不显著，表

表 1 各指标的权重值

Table 1 Weight values of each indicator

评价指标	w ₁	w ₂	w
y ₁	0.259 5	0.380 1	0.464 8
y ₂	0.259 5	0.176 5	0.215 8
y ₃	0.216 2	0.138 0	0.140 6
y ₄	0.154 5	0.096 1	0.070 0
y ₅	0.110 3	0.209 4	0.108 8

表 2 响应面试验设计及结果

Table 2 Response surface experimental design and results

试验号	A	B/°C	C/(m ³ ·h ⁻¹)	y ₁ /(mg·g ⁻¹)	y ₂ /(mg·g ⁻¹)	y ₃ /(mg·g ⁻¹)	y ₄ /(mg·g ⁻¹)	y ₅ /%	Y
1	1.10 (+1)	130 (-1)	40 (0)	0.230 7	16.104 7	0.295 9	6.732 5	83.65	76.988 3
2	1.10 (+1)	140 (0)	50 (+1)	0.222 8	17.339 4	0.304 4	6.990 0	72.23	76.398 1
3	1.06 (-1)	130 (-1)	40 (0)	0.250 0	18.276 7	0.365 7	7.864 9	74.06	84.457 1
4	1.08 (0)	150 (+1)	50 (+1)	0.285 4	15.976 6	0.289 8	6.496 5	80.05	83.263 0
5	1.08 (0)	140 (0)	40 (0)	0.325 0	18.762 2	0.299 3	7.387 8	80.51	92.893 8
6	1.08 (0)	140 (0)	40 (0)	0.322 6	19.107 8	0.300 2	7.354 1	81.01	93.027 2
7	1.06 (-1)	140 (0)	50 (+1)	0.228 6	16.055 6	0.330 1	7.139 6	84.41	78.426 8
8	1.08 (0)	150 (+1)	30 (-1)	0.273 4	15.640 9	0.274 6	6.199 6	71.91	79.387 0
9	1.08 (0)	140 (0)	40 (0)	0.309 7	19.325 4	0.303 2	7.390 8	82.15	91.837 3
10	1.08 (0)	130 (-1)	50 (+1)	0.319 0	17.628 3	0.298 1	7.004 5	71.85	89.324 4
11	1.06 (-1)	150 (+1)	40 (0)	0.231 8	16.219 4	0.335 9	7.190 3	80.97	78.864 4
12	1.08 (0)	140 (0)	40 (0)	0.330 8	18.541 0	0.311 5	7.726 7	84.72	94.734 7
13	1.10 (+1)	140 (0)	30 (-1)	0.227 1	16.989 9	0.313 2	6.962 5	77.16	77.530 8
14	1.06 (-1)	140 (0)	30 (-1)	0.241 6	16.594 6	0.345 1	7.384 8	80.75	81.094 2
15	1.08 (0)	130 (-1)	30 (-1)	0.289 1	16.560 7	0.281 9	6.445 8	75.30	83.451 7
16	1.10 (+1)	150 (+1)	40 (0)	0.227 2	16.757 4	0.306 7	6.921 3	77.76	77.075 1
17	1.08 (0)	140 (0)	40 (0)	0.347 1	18.701 8	0.299 4	7.503 4	71.90	94.786 2

表 3 方差分析

Table 3 Analysis of variance

方差来源	均方和	自由度	离差平方和	F 值	P 值	方差来源	均方和	自由度	离差平方和	F 值	P 值
模型	731.28	9	81.25	16.82	0.000 6	A ²	404.53	1	404.53	83.73	0.000 1
A	27.57	1	27.57	5.71	0.048 3	B ²	78.13	1	78.13	16.17	0.005 0
B	30.54	1	30.54	6.32	0.040 1	C ²	117.90	1	117.90	24.40	0.001 7
C	4.42	1	4.42	0.92	0.370 5	残差	33.82	7	4.83		
AB	8.06	1	8.06	1.67	0.237 4	失拟项	27.29	3	9.10	5.58	0.065 1
AC	0.59	1	0.59	0.12	0.737 3	纯误差	6.52	4	1.63		
BC	1.00	1	1.00	0.21	0.663 4						

明回归模型与实际情况模拟较好,无失拟因素存在,故表明回归方程可代替实验真实点对实验结果进行分析。回归模型中的 1 次项 A, B 的 $P < 0.05$, 表明其对理气活血方浸膏喷雾干燥工艺影响显著; 2 次项 A² 的 $P < 0.000 1$, 为极显著; B²、C² 的 P 均小于 0.05, 为显著。综合分析得出 3 个因素对理气活血方浸膏喷雾干燥工艺的影响程度为进风温度 > 药液相对密度 > 空气体积流量。AB、AC、BC 项的 P 值均大于 0.05, 说明 3 者之间交互作用均不显著, 从图 2 可知, AB 的曲面稍平滑, AC、BC 的曲面接近于平滑, 说明因素 A 和因素 B 之间的交互作用影响小, 而因素 C 和 A、B 之间无交互作用。

2.7 响应面分析

应用 Design-Expert 8.0.6 软件绘制回归方程 Y 中各因素对响应值得三维曲面图与等高线图, 结果见图 2: 根据三维曲面图与等高线图, 可以直观地看出药液相对密度、进风温度、空气体积流量三者之间两两交互关系对理气活血方浸膏喷雾干燥实验中丹参酮 II_A、丹酚酸 B、阿魏酸、葛根素含量与出粉率综合评分的影响。当固定空气体积流量为 40 m³/h 时, 综合评分随药液相对密度和进风温度的增大而先显著增大后明显减小, 说明二者交互关系作用显著; 当进风温度固定为 140 °C 时, 综合评分随着药液相对密度的增加而显著增加, 到达临界值后

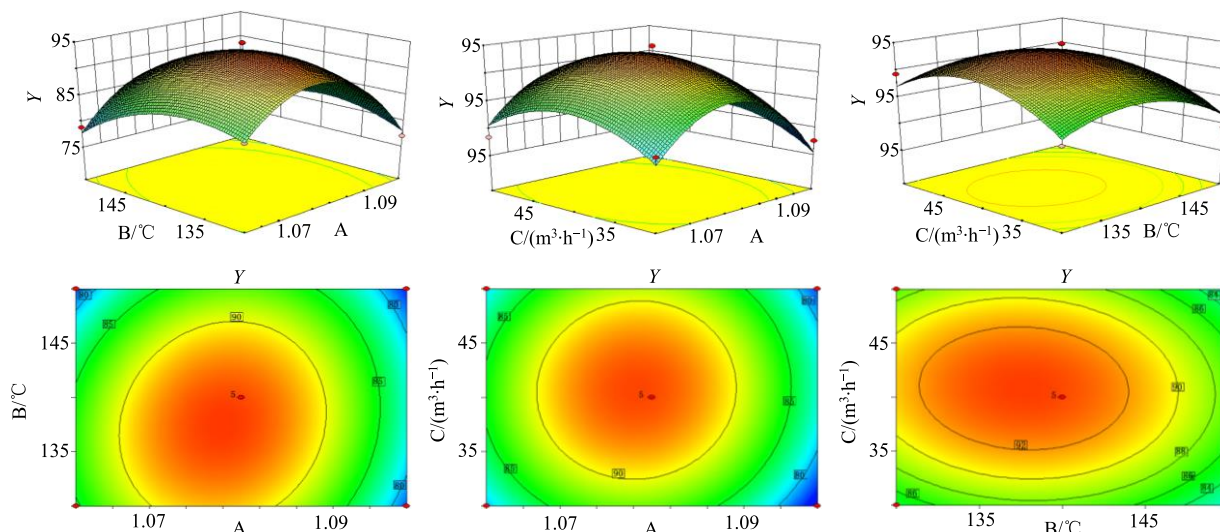


图 2 两因素交互作用对 LHC 浸膏喷雾干燥工艺影响的响应面图及等高曲线

Fig. 2 Response surface and contour plots of effect of operating parameters on spray drying processes of LHC extract

逐渐变小,随着空气体流量的增大而变化不显著,说明二者之间交互关系较为显著;当固定药液相对密度为 1.08 时,综合评分值随着进风温度与空气体流量的增大变化较小,说明二者之间交互作用不显著。

2.8 喷雾干燥最佳参数选择与验证

本实验欲使指标成分含量与出粉率达到最优

化,则选取曲面最高点对应水平为最佳实验参数:药液相对密度 1.08,进风温度 140 °C,空气体流量 40 m³/h。

采用上述最优工艺进行验证,重复 3 次,得到综合评分的平均值为 94.69, RSD 为 0.99%,与模型预测值 93.46 接近,说明该喷雾干燥工艺的准确性与稳定性良好。结果见表 4。

表 4 工艺验证试验结果

Table 4 Process validation test results

试验号	丹参酮 II _A /(mg·g ⁻¹)	丹酚酸 B/(mg·g ⁻¹)	阿魏酸/(mg·g ⁻¹)	葛根素/(mg·g ⁻¹)	出粉率/%	综合评分
1	0.331 4	18.284 9	0.303 1	7.660 3	83.59	94.117 1
2	0.334 6	18.551 7	0.302 6	7.530 3	80.32	94.117 3
3	0.348 1	18.741 5	0.295 6	7.335 9	80.58	95.784 3
均值	0.338 0	18.526 0	0.300 4	7.508 8	81.49	94.691 6
RSD/%	2.62	1.23	1.77	2.17	2.23	0.99

3 讨论

中药浸膏粉是中药制剂生产过程中的重要中间产物,其物理性质直接影响到浸膏粉的贮存以及后续混合、制粒、压片等后续工艺操作的难易程度及最终产品的质量^[21],到目前为止,常用于中药浸膏干燥的方式主要包括真空厢式干燥、真空带式干燥、微波干燥和喷雾干燥等^[22-23]。

喷雾干燥能直接将溶液或乳浊液干燥成粉状或颗粒状制品,干燥速度快、产品质量高、纯度高,可以省去浓缩、滤过、粉碎等工序,在一定程度上简化了中药提取液到成品或半成品的工艺,缩短生产周期,明显提高生产效率^[14]。

单因素实验研究了药液相对密度、进风温度、空气体流量与蠕动速度^[24-26],实验结果表明蠕动速度对复方的成分含量没有明显影响,因此蠕动速度不作为响应面设计的考察因素。在预试验过程中发现药液密度过大则粘壁情况严重,影响出粉率。当药液相对密度达到 1.20 时流动性极差,无法进行喷雾干燥,故在药液相对密度单因素水平中选择 1.06~1.14 密度进行考察。同时因喷雾干燥温度较高,所得浸膏粉暴露于空气中极易吸潮,因此当喷雾干燥结束时应快速将浸膏粉装入密封袋内,立即放入干燥皿中密存,以免受潮影响后续工艺生产。

Box-Behnken 设计是一种寻找多因素系统中最

佳条件的数学统计方法,其可以建立连续变量曲面模型,对影响因子及其交互作用进行评价,确定最佳水平范围^[27],在 LHC 喷雾干燥工艺多指标决策中,权重问题的研究占有重要地位,其合理性直接影响着多指标决策排序的准确性。故本研究采用基于 G1 法和熵权法^[28]的主客观组合赋权方法,以指标成分含量(丹参酮 II_A、丹酚酸 B、阿魏酸、葛根素)与出粉率为综合评价指标,对复方浸膏喷雾干燥工艺进行了优化,为后续颗粒的生产提供了实验依据。

参考文献

- [1] 翟恒博,刘俊.缺血性心脏病再认识[J].心血管病学进展,2016,37(4):395-400.
- [2] 李洁,刘如秀.mTOR 信号通路在冠心病中的作用及中医药干预研究进展[J].天津中医药大学学报,2018,37(6):441-444.
- [3] 郑娟,沈成英,庞建云,等.丹参酮 II_A 纳米结构脂质载体的体外评价及其对 HaCaT 细胞增殖的影响[J].中草药,2016,47(24):4340-4344.
- [4] 侯文书,张力.丹参酮 II_A 对心血管系统的药理作用及剂型研究进展[J].神经药理学报,2016,6(4):24-30.
- [5] 秦越,王理想,郭梦斐,等.雷公藤红素/丹参酮 II_A 磺酸钠共传递脂质体的制备、表征及协同抗乳腺癌研究[J].中草药,2018,49(22):5271-5279.
- [6] 吴妍,耿魁魁,邓晓媚,等.改进 HPLC 法测定注射用丹参多酚酸盐中丹酚酸 B 的含量[J].中国药房,2016,27(36):5135-5137.
- [7] 夏杨,张惠军,聂亚莉.丹酚酸 B 预处理对心肌缺血/再灌注损伤能量代谢的影响[J].药物评价研究,2018,41(12):2210-2213.
- [8] 周丹,田天,舒庆,等.丹酚酸 B 对大鼠缺血心肌血管再生的促进作用[J].中草药,2018,49(21):5166-5169.
- [9] 张翠英,章洪,董宇,等.基于药效成分丹酚酸 B 和阿魏酸在大鼠血浆的药代动力学研究丹参与川芎配伍[J].中国中药杂志,2015,40(8):1589-1593.
- [10] 张孝飞,唐超,魏萍,等.通心络胶囊联合阿魏酸钠治疗老年慢性肺心病急性加重期的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(3):729-733.
- [11] 王立霞,王枫,陈欣,等.阿魏酸钠的心脑血管药理作用研究进展[J].中草药,2019,50(3):772-777.
- [12] 黄晓巍,张丹丹,王晋冀,等.葛根化学成分及药理作用[J].吉林中医药,2018,38(1):87-89.
- [13] 万小敏,丁宇翔,赵兵杰,等.载葛根素的 PEG 修饰介孔硅纳米粒的制备及其对急性心肌缺血大鼠的保护作用[J].中草药,2018,49(8):1789-1795.
- [14] 宗杰,邵琪,张红芹,等.喷雾干燥条件对骨痹颗粒复方水提液喷干粉吸湿性能的影响及其机制研究[J].中国中药杂志,2014,39(4):663-668.
- [15] 张松亮,于天杰,张玲昂,等.木香健胃颗粒喷雾干燥工艺优选[J].解放军药学报,2016,32(6):529-530.
- [16] 谢彩侠,刘蕊,白雁,等.玉米须水提液喷雾干燥工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(4):19-22.
- [17] 张艳军,刘莉莉,胡军华,等.Box-Behnken 响应面法优化鼻黏膜颗粒醇提浸膏喷雾干燥工艺研究[J].中国中药杂志,2015,40(18):3585-3589.
- [18] 王芳芳,雷荣剑,韩丁.Box-Behnken 法优化杭白菊多糖浸膏的喷雾干燥工艺[J].中国中医药科技,2015,22(3):287-288.
- [19] 王继龙,魏舒畅,刘永琦,等.基于 G1-熵权法和正交设计优选黄芪百合颗粒的提取纯化工艺[J].中草药,2018,49(3):596-603.
- [20] 李喜凤,安硕,张伟晓,等.桔梗方提取液喷雾干燥工艺优选[J].天然产物研究与开发,2015,27(7):1151-1155.
- [21] 李远辉,伍振峰,李延年,等.基于粉体学性质分析浸膏干燥工艺与中药配方颗粒制粒质量的相关性[J].中草药,2017,48(10):1930-1935.
- [22] 蒋艳荣,张振海,丁冬梅,等.喷雾干燥处理对丹参组合物性和体外溶出的影响[J].中国中药杂志,2014,39(5):817-820.
- [23] 高建德,刘雄,余琰,等.基于不同干燥方式板蓝根浸提物粉体性质对比研究[J].中药材,2014,37(3):512-514.
- [24] 余凡,李新生,韩豪,等.响应面法优选黑米花青苷浸膏的喷雾干燥工艺[J].生物资源,2018,40(6):542-547.
- [25] 邵杰,张爱丽,施静,等.木贼配方颗粒喷雾干燥工艺优化[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(21):19-22.
- [26] 罗堃,周代俊,何述金,等.不同干燥方法对猴头菌-地龙生物转化物水提浓缩液抗凝血活性的影响[J].中药材,2017,40(1):167-170.
- [27] 刘刚,施偲,王辉,等.Box-Behnken 响应面分析法优化松茸多糖提取工艺[J].中华中医药学刊,2015,33(1):18-20.
- [28] 陈方圆,王继龙,魏舒畅,等.基于 Box-Behnken 响应面法结合 G1-熵权法的黄芪百合颗粒浸膏减压干燥工艺研究[J].中草药,2018,49(21):5100-5106.