

用时域反射法对杞菊地黄丸干燥过程在线水分测定及干燥工艺优化

侯晓雅¹, 何芳辉², 孙小梅², 郑海涛², 于采薇¹, 李 毅¹, 王玉琦¹, 刘伟婷¹, 陈大全^{1*}

1. 烟台大学药学院, 山东 烟台 264005

2. 西安和乐生物科技有限公司, 陕西 西安 710075

摘要:目的 以杞菊地黄丸为研究对象, 采用时域反射法实时测定浓缩丸干燥过程中水分含量及对干燥工艺进行参数优化。方法 通过水分、温度以及时域反射计反射信号值之间的关系建立杞菊地黄丸干燥过程水分模型; 以马钱苷和丹皮酚的干燥前后转移率为评价指标, 结合干燥总用时、杞菊地黄丸的外观形态, 综合考察药丸不同厚度(8、16、24 mm)、不同干燥温度(30、40、50、60、70、80、90 °C)对干燥工艺的影响并对变温参数进行分析、验证。结果 采用时域反射法测试杞菊地黄丸干燥过程水分模型为 $Y=0.305 X-34.772$, $r^2=0.999$; $X=X(T)-(0.7689 T-24.8247)$ ($T \geq 30$ °C); 优化后工艺为以60 °C干燥至水分为13.8%后升温到80 °C后继续干燥至7.80%后降温至60 °C干燥到目标水分5.0%。结论 时域反射法实时测试杞菊地黄丸干燥过程中水分的含量是可行的, 该方法可尝试在中药浓缩丸干燥过程中水分监测推广应用, 而且该方法可应用于中药浓缩丸干燥工艺优化, 使干燥过程变得节能省时, 使干燥产品质量可控。

关键词: 时域反射法; 杞菊地黄丸; 在线水分测定; 干燥工艺; 变温干燥; 马钱苷; 丹皮酚; 转移率

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)10-2767-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.10.018

On-line moisture determination and optimization of drying process of Qiju Dihuang Pills by time-domain reflection method

HOU Xiao-ya¹, HE Fang-hui², SUN Xiao-mei², ZHENG Hai-tao², YU Cai-wei¹, LI Yi¹, WANG Yu-qi¹, LIU Wei-ting¹, CHEN Da-quan¹

1. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China

2. Xi'an Hele Biotechnology Co., Ltd., Xi'an 710075, China

Abstract: Objective Taking Qiju Dihuang Pills (QDP) as the research object, time domain reflection method was used for real-time determination of moisture content in concentrated pills during drying process and optimization of the drying process parameters. **Methods** The moisture model of the drying process of QDP was established by the relationship between the water, temperature, and the reflective signal value of time domain reflector. The effect of the drying process on the different thickness (8, 16, and 24 mm), different drying temperatures (30, 40, 50, 60, 70, 80, and 90 °C) was investigated. **Results** The moisture model of the drying process of QDP was measured by time domain reflection method as $Y=0.305 X-34.772$ ($r^2=0.999$); $X=X(T)-(0.7689 T-24.8247)$ ($T \geq 30$ °C). The optimized process was as following: the process was dried at 60 °C to 13.8% moisture and then rising to 80 °C, after being dried to 7.80%, cooled to 60 °C and dried to 5.0% target moisture. **Conclusion** It is feasible to test the moisture content in the drying process of QDP by time domain reflection method. This method can be used to monitor and popularize the moisture content in the drying process of traditional Chinese medicine concentrated pills.

Key words: time domain reflection; Qiju Dihuang Pills; on-line moisture determination; drying optimization; variable temperature drying; loganin; paeonol; transport rate

收稿日期: 2019-12-03

基金项目: 山东省“泰山学者青年专家”工程项目 (qnts20161035); 山东省自然科学基金重大基础基金项目 (ZR2019ZD24); 山东省优秀青年基金项目 (ZR2019YQ30)

作者简介: 侯晓雅 (1995—), 女, 在读硕士, 主要方向为中药新剂型与新工艺研究。Tel: 17861102713 E-mail: hxy19950715@163.com

*通信作者 陈大全 (1981—), 男, 教授、博士生导师、泰山学者, 研究方向为中药新制剂、新工艺、新剂型研究、新型靶向给药系统研究。Tel: (0535)6706021 E-mail: cdq1981@126.com

杞菊地黄丸(Qiju Dihuang Pills, QDP)由枸杞子、菊花、熟地黄等 8 味药材组成,具有滋肾养肝的作用,主要用于肝肾阴亏、眩晕耳鸣、羞明畏光、迎风流泪、视物昏花等症状^[1-2]。在 QDP 的制备过程中,影响其品质的因素众多,包括黏合剂的类型、制备方法,干燥工艺等,其中干燥工艺是影响 QDP 有效性、安全性、品质和品质的重要因素^[3-6]。目前,在实际工业化生产中,QDP 采用的干燥工艺是变温干燥,这种工艺在其他品种的干燥中也多见^[7-9]。变温干燥工艺的变温理论依据:有研究团队尝试运用玻璃化转变理论来探讨中药丸剂在干燥和储存过程中的干燥特性和物理状态变化的过程、品质变化的机制以及控制品质变化的策略方法^[10-12]。在干燥开始阶段,低温容易使丸剂内部更多孔道处于开放状态,干燥速率增加,因此,第 1 个变温点是由低温到高温;干燥高温持续一段时间后,丸剂状态由“橡胶状”变成“玻璃态”而容易结壳,因此,第 2 个变温点是由高温到低温^[5,13]。以往生产过程中由于没有实时水分监测输出数据,变温点的数据很难准确获得,往往凭经验操作。如何实现干燥过程中实时水分和温度在线检测以此控制变温时间节点,成为现代化工业所需要解决的问题。

《中国药典》2015 年版中收录了 4 种中药制剂水分检测方法,分别是烘干法、甲苯法、减压干燥法和气相色谱法,其中最常用方法是烘干法和甲苯法。但是这些方法均存在不能在线实时监测以及消耗时间长的缺点。有关研究表明,用时域反射法测试丸剂中的含水量是可行的^[14]。

时域反射法(time domain reflectometry, TDR)是利用电磁波在不同介质中的传播速度的差异来测定土壤含水率的一种方法。1980 年加拿大科学家 Topp 等^[14]首次提出用时域反射法监测土壤中的含水量,并于 1985 年用于农田水分测定^[15]。目前,国内外时域反射法已在土壤水分、磷石膏、混泥土、电缆故障等方面开展应用研究^[16-17]。时域反射法测定 QDP 中的水分含量的原理是通过分析电磁波在探头中的传播时间来测定被测丸子的介电常数,再通过介电常数模型来确定丸子的含水量。因为时域反射计可以实时得到信号值,所以用时域反射法测试 QDP 干燥过程中水分、环境温度和信号值的关系可以实现实时水分和温度在线监测,从而实现丸剂干燥自动化。

本研究采用时域反射法输出干燥过程中 QDP

实时水分、温度等一系列参数,建立干燥过程的水分数学模型,从而得到相应变温工艺关键参数,为中药浓缩丸干燥工艺改进提供参考。精准把握工艺控制点,便于中药浓缩丸干燥后成品品质稳定,同时减少大量能耗。

1 仪器与药品

MS-S1006 时域反射计,德国 Mosey 公司;101-1AB 干燥箱,天津泰斯特仪器有限公司;FA2004 万分之一天平,上海舜宇恒平科学仪器有限公司;QDP,兰州佛慈制药股份有限公司,批准文号:国药准字 Z62021162,商品编码:1007396,粒径(8 ± 1) mm,丸质量(0.35 ± 0.03) g/粒;Waters 2695 高效液相色谱仪,美国 Waters 公司;BT125D 十万分之一天平,北京赛多利斯仪器系统有限公司;对照品马钱苷(批号 111640-201005,质量分数 99.2%)、丹皮酚(批号 110708-201407,质量分数 96.4%),中国食品药品检定研究院。

2 方法

2.1 常温下水分测试方程及温度校正方程

从兰州佛慈制药股份有限公司购得不同含水量的 QDP 半成品(批号 20160506、20160509、20160512、20160514、20160517、20160520、20160524)。取含有不同水分的 QDP 样品各 40 g,在常温下用时域反射计测量反射信号值。

随机取样品(批号 20160512)并均分成 7 份(每份 40 g)备用,将时域反射计放置于烘箱内,烘箱温度分别设置为 30、40、50、60、70、80、90 °C,当时域反射计温度显示与烘箱设置温度稳定时,用时域反射计分别测定不同温度下样品的信号值。

2.2 干燥过程在线水分测量及验证实验

随机称取杞菊地黄湿丸 40 g,放置于时域反射计夹具中,放置烘箱 80 °C 干燥,设定好水分测试方程与温度校正方程,干燥 3 h 实时输出水分和信号值。

随机称取杞菊地黄湿丸 7 份(每份 40 g),1 份放置于水域反射计夹具中,另外 6 份铺展厚度与第 1 份相同并放置在时域反射计周围,7 份同步于烘箱 80 °C 下干燥;在时域反射计测量的过程中,其余 6 份分别于 1、2、3、4、5、6 h 时取出用《中国药典》2015 年版甲苯法测其水分。

2.3 药丸厚度与干燥温度对 QDP 干燥工艺的影响

2.3.1 不同药丸厚度 分别取 1、2、3 层(厚度约 8、16、24 mm) QDP 放置烘箱于 60 °C 干燥,干燥

至 QDP 水分在 5% (或者干燥到半小时内水分变化小于 0.1%) 左右为止, 记录干燥总用时, 测定干燥后马钱苷和丹皮酚含量及观察干燥后 QDP 形态。

2.3.2 不同干燥温度 分别取杞菊地黄湿丸 4 份 (每份 40 g), 放置于时域反射计夹具中, 在 40、60、80、90 °C 下干燥, 同上操作。

2.3.3 评价指标 观察指标: 硬度由软到硬分为 1~5 个等级 (手按), 圆整度由不圆到圆分为 1~5 个等级。

干燥前后转移率: 参照《中国药典》2015 年版一部 QDP (浓缩丸) 含量测定项下方法^[20], 测定干燥前后马钱苷和丹皮酚含量, 并计算 2 种成分干燥前后的转移率, 干燥前后转移率=干燥前指标成分的含有量/干燥后指标成分的含有量。

2.4 工艺变温关键点的确定

通过 60、80 °C 下的干燥速率曲线做切线求得变温点, 并通过工艺对比来验证变温工艺的优势。

3 结果

3.1 模型工作曲线的建立

通过对比真实水分含量与时域反射值关系, 建立模型工作曲线, 在 25 °C 下两者线性关系良好, 其方程为 $Y=0.305 X-34.772$, $r^2=0.999$ (X 为时域反射值, Y 为真实水分含量); 通过对比不同温度与 Δ (时域反射值) 关系, 建立模型工作曲线, 两者线性关系良好, 其方程为 $\Delta(\text{时域反射值})=X(T)-X(\text{常温})=0.768 9 T-24.824 7$ ($T \geq 30$ °C); 故干燥过程水分测试方程为 $Y=0.305 X-34.772$, $r^2=0.999$; $X=X(T)-(0.768 9 T-24.824 7)$ ($T \geq 30$ °C)。结果见表 1、2。

3.2 干燥过程在线水分测量及与药典方法测量结果比较

干燥过程中其时间、温度、水分及信号值等数据实时输出, 结果见表 3。表 3 给出的是以秒为时间间隔, 时域反射计实时输出的信号值和水分值结果, 证明干燥过程水分在线测试是可行的。

表 1 常温下各组 QDP 半成品的水分-信号值结果

Table 1 Results of water-signal value of QDP at room temperature

样品	信号值	水分值/%	样品	信号值	水分值/%
1	175.01	18.56	5	153.45	12.19
2	168.45	16.58	6	146.12	9.53
3	163.93	15.29	7	142.98	8.83
4	158.80	13.72			

表 2 不同温度下 QDP 半成品的反射信号值变化结果

Table 2 Changes of reflective signal value of QDP at different temperatures

温度/°C	信号值	水分值/%	温度/°C	信号值	水分值/%
30	129.11	4.66	70	157.06	13.23
40	134.89	7.21	80	166.24	15.85
50	141.59	8.74	90	174.82	18.17
60	149.20	10.53			

QDP 干燥过程中水分时域反射计测出的数值和药典方法测试的水分值相比较, 2 组数据用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 无显著性差异, 证明用时域反射计在线测试丸子干燥过程水分是可靠的。其结果见图 1。

3.3 干燥工艺优化结果

3.3.1 不同厚度和不同温度下 QDP 的干燥效果 干燥速率的关键影响因素是厚度和温度^[21-23], 结果可以看出, 随着厚度增加, 干燥总用时增加、马钱

表 3 QDP 半成品的实时水分信号值

Table 3 Real-time water signal output table of QDP

t/s	信号值	水分值/%	t/s	信号值	水分值/%
1	200.67	15.20	8	198.92	14.67
2	200.59	15.18	9	198.76	14.62
3	200.59	15.18	10	198.77	14.62
4	200.59	15.18	11	198.91	14.67
5	200.39	15.12	12	199.24	14.77
6	199.98	14.99	13	200.02	15.00
7	199.22	14.76			

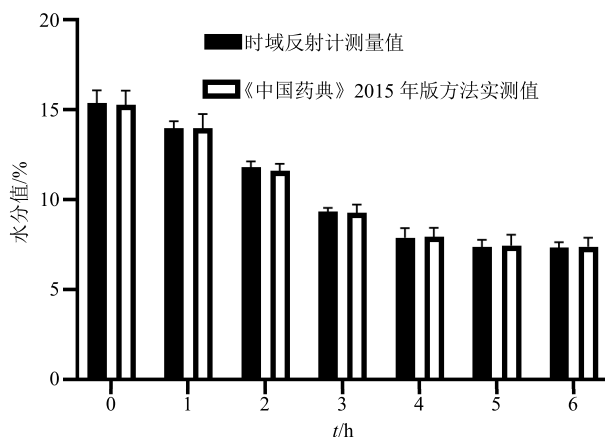


图 1 不同时间点的 QDP 水分时域反射计在线水分测量与药典方法测量结果

Fig. 1 Results of on-line moisture measurement of QDP by time-domain reflectometer at different time points compared with pharmacopoeia method

苷和丹皮酚的转移率降低, 并且丸剂的硬度和圆整度逐渐变差; 随着温度的升高, 干燥总用时缩短, 但丸剂的硬度和圆整度逐渐变差, 马钱苷和丹皮酚的转移率也有所降低。因此在保证丸剂品质的情况下需要寻求一个最佳温度。通过 1、2、3 层丸子干燥效果综合评价, 1 层丸子最好, 但考虑到干燥效率, 建议生产过程采用 2 层丸子干燥, 其结果见表 4。通过不同温度下干燥后丸子综合评价, 60 °C 干燥效果最好, 结果见表 5。

3.3.2 工艺变温关键点的确定以及最佳工艺验证结

果 通过对干燥速率和相应 QDP 干基含水量做关系图, 见图 2; 通过对 60 °C 干燥速率上升曲线和 80 °C 干燥速率下降曲线分别做切线, 其相应切点即为关键水分点 1 和关键水分点 2; 最终确认关键水分点 1 是 13.80%, 关键水分点 2 是 7.80%。优化后工艺为以 60 °C 干燥至水分为 13.8% 后升温到 80 °C 后继续干燥至 7.80% 后降温至 60 °C 干燥到目标水分 5.0%。

对变温工艺与恒温工艺干燥效果进行比对, 结果变温工艺优势明显, 选 3 批 QDP 采用变温优化

表 4 不同厚度 QDP 的各评价指标结果

Table 4 Evaluation results of different thickness of QDP

丸子铺展厚度/mm	干燥总用时/h	马钱苷转移率/%	丹皮酚转移率/%	丸子硬度	丸子圆整度	综合指标得分
8	8.5	91.43	93.26	5	5	100.0
16	12.3	81.90	88.35	4	4	92.4
24	15.8	62.86	74.85	3	2	68.0

干燥前马钱苷和丹皮酚质量分数分别为 0.196 mg·g⁻¹ 和 0.385 mg·g⁻¹。干燥总用时、马钱苷转移率、丹皮酚转移率、丸子硬度、丸子圆整度权重比为 20 : 30 : 30 : 10 : 10

The contents of loganin and paeonol were 0.196 mg·g⁻¹ and 0.385 mg·g⁻¹ respectively before drying. The ratio of total drying time, loganin transfer rate, paeonol transfer rate, pill hardness, ball roundness weight was 20 : 30 : 30 : 10 : 10

表 5 不同干燥温度 QDP 的各评价指标结果

Table 5 Evaluation results of QDP with different drying temperatures

干燥温度/°C	干燥总用时/h	马钱苷转移率/%	丹皮酚转移率/%	丸子硬度	丸子圆整度	综合指标得分
40	20.4	88.63	90.34	5	5	85.4
60	12.6	74.99	86.68	5	5	82.9
80	6.2	52.83	72.03	4	4	73.5
90	5.5	47.72	67.14	3	3	68.5

80 °C 干燥最终水分在 7.33%, 90 °C 干燥最终水分在 8.92%, 均达不到预设目标 5%; 80 °C 和 90 °C 干燥丹皮酚含量低于药典标准 0.60 mg·g⁻¹, 90 °C 干燥马钱苷含量低于药典标准 0.30 mg·g⁻¹。马钱苷含量、丹皮酚含量是参照《中国药典》2015 年版 QDP 含量测定项下方法测得

At 80 °C, final drying moisture was 7.33%, at 90 °C, final drying moisture was 8.92%, none of them met the 5% target. The contents of dried paeonol at 80 °C and 90 °C were lower than the standard of pharmacopoeia 0.60 mg·g⁻¹, at 90 °C, the content of dried paeonol was lower than the standard of pharmacopoeia 0.30 mg·g⁻¹. The contents of marginin and paeonol were measured according to the method of QDP content determination in the 2015 edition of Chinese Pharmacopoeia

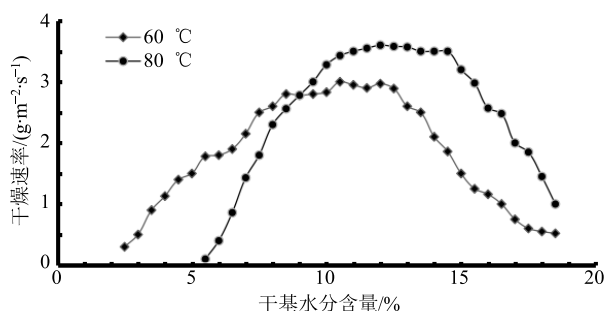


图 2 QDP 干燥速率和干基含水量关系图

Fig. 2 Drying rate and moisture content of dried base of QDP

工艺进行实验, 结果稳定可控, 表明变温工艺在实际生产中是可行的。其结果见表 6、7。

4 讨论

实验过程中发现在干燥的前 1 h 内, QDP 与时域反射计表面之间会形成一层“水膜”, 这层“水膜”对微波反射^[24]产生了较大影响, 故后续实验考虑在干燥过程中破坏“水膜”的形成, 预计实验效果会更好。

在丸剂干燥过程中, 丸剂品质会发生结壳、裂纹等变化, 这是由于丸剂各部分进入玻璃态时间不一致或者不均匀导致的, 控制这种不稳定性对保证

表 6 恒温干燥与优化后干燥工艺评价结果

Table 6 Evaluation of process of constant temperature drying and optimized drying

干燥方法	干燥总用时/h	马钱苷转移率/%	丹皮酚转移率/%	丸子硬度	丸子圆整度	综合指标得分
60 ℃恒温干燥	12.6	74.99	86.68	5	4	89.8
80 ℃恒温干燥	6.2	52.83	72.03	4	5	80.1
优化工艺	8.5	66.47	83.02	5	5	89.9

表 7 工艺优化后 3 批工艺验证数据

Table 7 Three batches process validation data after process optimization

批号	干燥总用时/h	马钱苷转移率/%	丹皮酚转移率/%	丸子硬度	丸子圆整度
20160807	8.5	66.47	83.02	5	5
20160808	8.4	64.77	84.24	5	5
20160809	8.7	68.17	86.68	5	5

丸剂品质和结构完整性是非常重要的。而采用的 60 ℃和 80 ℃作为变温点就可以很好地防止丸剂表面玻璃态的形成，利于中药丸剂内部水分的充分扩散，最大程度地保证丸剂的干燥品质。

有报道采用变温干燥法对小白杏进行干燥试验研究^[8]，但本实验与其不同的地方在于，同样是采取变温干燥，本实验可以通过时域反射法对干燥过程水分进行实时监测，这种“可视化”操作更具有现实意义。本实验只对一种中药丸剂的干燥过程进行了测验，后续需要扩大丸剂类型和不同复方组成药丸进行测验，以便扩大适用范围。

时域反射法测试 QDP 干燥过程中的实时水分是可行的，该方法可尝试在中药浓缩丸干燥过程中用于水分监测，而且该方法在中药浓缩丸干燥工艺优化方面具有一定现实意义；该法也可以改变目前中药浓缩丸工业化生产过程中靠生产工人用“牙齿咬”的经验限制和取样测水的局面，烘箱中物料水分的“暗箱”将变为“可视化”，为进一步丸剂干燥智能化研究打下坚实基础。采用时域反射法测试中药丸剂的水分含量有望将传统经验向可量化、可控的制剂参数上转变，建立规范的、可控的现代化干燥工艺，可以实时反馈药丸的水分，提高丸剂干燥工艺稳定性，提高丸剂干燥的工业化效率。

参考文献

[1] 梅全喜. 杞菊地黄丸 (口服液) 的新用途 [J]. 家庭中医药, 2002, 9(4): 51.
 [2] 刘杰, 单琦, 王霞, 等. 杞菊地黄丸联合环丙沙星治疗慢性肾盂肾炎的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 613-616.
 [3] 王学成. 中药丸剂干燥工艺、装备应用现状及问题分析

[J]. 中草药, 2016, 47(13): 2365-2372.

[4] 齐娅汝, 李远辉, 韩丽, 等. 二至丸热风干燥动力学及干燥过程数学模拟研究 [J]. 中草药, 2017, 48(15): 3056-3063.
 [5] 齐娅汝, 李远辉, 韩丽, 等. 干燥对中药丸剂品质形成的影响及调控 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11): 2208-2213.
 [6] Jalgaonkar K, Mahawar M K, Vishwakarma R K, et al. Optimization of process condition for preparation of sapota bar using Refractance window drying method [J]. Dry Technol, 2020, 38(3): 269-278.
 [7] 姚斌, 张绪坤, 温祥东, 等. 国内外农产品变温干燥研究进展 [J]. 食品科技, 2015, 40(7): 94-98.
 [8] 李海龙, 车刚, 万霖, 等. 变温保质干燥机控制系统设计与试验研究 [J]. 农机化研究, 2020, 42(8): 74-79.
 [9] 郭晓龙, 肉孜·阿木提. 小白杏变温干燥的试验研究 [J]. 粮油加工, 2015, 32(4): 52-54.
 [10] 岳鹏飞, 许俊男, 谢元彪, 等. 论中药丸剂“类玻璃化转变”的干燥机制与品质调控对策 [J]. 中草药, 2016, 47(11): 1825-1829.
 [11] 扶庆权, 王海鸥, 陈雨, 等. 不同干燥方式对白玉菇品质的影响 [J]. 食品研究与开发, 2019, 49(17): 148-152.
 [12] 葛进, 刘大会, 崔秀明, 等. 昭通产乌天麻的变温干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3675-3681.
 [13] 王学成, 康超超, 伍振峰, 等. 基于 Weibull 函数的单颗六味地黄丸干燥过程模拟及其动力学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(12): 133-139.
 [14] Topp G C, Davis J L, Annan A P. Electromagnetic determination of soil water content: Measurements in coaxial transmission lines [J]. Water Resour Res, 1980, 16(3): 574-582.

- [15] Topp G C, Davis J L. Measurement of soil water content using time domain reflectometry (TDR): A field application [J]. *J Soil Sci Soc Amer*, 1985, 49(14): 19.
- [16] 张建国, 徐航, 马荔, 等. 面向电缆故障检测的布尔混沌时域反射法 [J]. *工矿自动化*, 2016, 42(1): 35-39.
- [17] Mu Q Y, Zhan L T, Lin C P, *et al*. Non-invasive time domain reflectometry probe for transient measurement of water retention curves in structured soils [J]. *Eng Geol*, 2020, 264(7): 105335-105336.
- [18] Deshmukh S D, Pattebahadur K L, Mohod A G, *et al*. Structural and dynamics study of polar liquid mixtures by dielectric and FTIR spectroscopic characterizations [J]. *J Mol Liq*, 2020, 297(9): 111819-111821.
- [19] Mojid M A, Hossain A B, Ashraf M A. Artificial neural network model to predict transport parameters of reactive solutes from basic soil properties [J]. *Envir Pol*, 2019, 255(14): 113355-113357.
- [20] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [21] 杜松, 刘关凤. 中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析 [J]. *中草药*, 2008, 39(6): 932-934.
- [22] 曾金娣, 熊磊, 谢茵, 等. 中药浸膏粉玻璃化转变温度测定方法分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(6): 1-5.
- [23] 何雁, 谢茵, 郑龙金, 等. 空气湿度对中药浸膏喷雾干燥过程的影响及浸膏粉的稳定性预测 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(3): 424-429.
- [24] 刘君, 许卫东, 刘珩, 等. 基于微波反射率波动特性的混凝土介电常数测量方法 [J]. *电波科学学报*, 2015, 30(1): 141-146.