

## 当归破壁饮片沸腾干燥动力学研究及理化性质评价

张前亮<sup>1,2,3</sup>, 甘均龙<sup>1,2,3</sup>, 邓雯<sup>1,2,3</sup>, 陈勇军<sup>1,2,3</sup>, 陈炜璇<sup>1,2,3</sup>, 彭丽华<sup>1,2,3</sup>, 乔卫林<sup>1,2,3\*</sup>

1. 国家企业技术中心, 广东 中山 528437
2. 中药破壁饮片国家地方联合工程研究中心, 广东 中山 528437
3. 中山市中智药业集团有限公司, 广东 中山 528437

**摘要:** 目的 建立当归破壁饮片沸腾干燥动力学模型, 测定其干燥动力学参数, 比较不同温度沸腾干燥产品质量, 为优化干燥工艺参数提供参考。方法 采用沸腾干燥对当归破壁饮片药材进行干燥, 研究其在 60、75、90 °C 条件下的干燥特性; 应用 Weibull 函数对其干燥曲线进行拟合; 根据 Fick 扩散定律和 Arrhenius 方程求算干燥过程水分有效扩散系数和活化能; 运用 HPLC 测定不同干燥温度当归破壁饮片挥发成分含量, 测定指纹图谱并计算相似度; 测定物理属性指标, 建立以 15 个物理指标 ( $D_{90}$ 、粒度分布范围、粒度分布宽度、相对均齐度  $I_0$ 、松密度、振实密度、颗粒间孔隙率、压缩度、比表面积、孔体积、休止角、平板角、色度  $L^*$ 、 $a^*$ 、 $b^*$ ) 来表征当归破壁饮片的物理质量属性和构建物理指纹图; 从物理和化学属性多角度综合评价不同干燥温度对其质量的影响。结果 当归破壁饮片沸腾干燥属于降速干燥过程, 温度越高, 达到目标水分控制点的时间越短; 沸腾干燥过程中水分比随时间变化服从 Weibull 函数分布 ( $R^2$  为 0.991 1~0.999 0,  $\chi^2$  为  $9.380 5 \times 10^{-5}$ ~ $6.030 0 \times 10^{-4}$ , RMSE 为 0.007 7~0.021 3); 当归破壁饮片沸腾干燥的水分有效扩散系数 (moisture effective diffusion coefficients,  $D_{eff}$ ) 值 ( $1.84 \times 10^{-3}$ ~ $6.90 \times 10^{-3}$  m<sup>2</sup>/s) 和活化能 (activation energy,  $E_a$ ) 值为 39.70 kJ/mol。不同温度沸腾干燥的当归破壁饮片挥发性成分含量有一定差异, 随温度升高, 挥发性成分含量略有降低; HPLC 指纹图谱及物理指纹图谱与对照图谱的相似度较高 (相似度均 > 0.90)。结论 Weibull 函数能较好预测当归破壁饮片沸腾干燥过程中的水分迁移规律, 不同温度沸腾干燥的当归破壁饮片整体质量差异不大, 指纹图谱相似度均符合要求; 对指导产品生产过程中干燥工艺参数优化和提高品质具有重要意义。

**关键词:** 当归; 破壁饮片; 沸腾干燥模型; Weibull 函数; Arrhenius 方程; 有效扩散系数; 活化能; 挥发性成分; HPLC; 指纹图谱; 物理属性; 物理指纹图谱; 质量综合评价

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)10-3300-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.009

## Fluidized drying kinetics and physicochemical properties evaluation of ultrafine granular powder of *Angelicae Sinensis Radix*

ZHANG Qianliang<sup>1,2,3</sup>, GAN Junlong<sup>1,2,3</sup>, DENG Wen<sup>1,2,3</sup>, CHEN Yongjun<sup>1,2,3</sup>, CHEN Weixuan<sup>1,2,3</sup>, PENG Lihua<sup>1,2,3</sup>, QIAO Weilin<sup>1,2,3</sup>

1. National Enterprise Technology Center, Zhongshan 528437, China
2. National and local joint Engineering Research Center of Ultrafine Granular Powder of Herbal Medicine, Zhongshan 528437, China
3. Zhongshan Zhongzhi Pharmaceutical Group Co., Ltd., Zhongshan 528437, China

**Abstract: Objective** To establish a kinetic drying model for the fluidized drying of ultrafine granular powder (UGP) of Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*, ASR), determine their drying kinetic parameters, compare the quality of product dried at different temperatures, and provide reference for the optimization of drying process parameters. **Methods** Fluidized drying was used to dry the soft material of UGP of ASR, and its drying characteristics were studied under 60, 75, 90 °C. Weibull function was used to fit the

收稿日期: 2023-09-15

基金项目: 国家企业技术中心 (发改高技 (2020) 1918 号); 中药破壁饮片国家地方联合工程研究中心 (发改办高技 (2019) 180 号); 广东省中药破壁饮片工程实验室 (粤发改创新函 [2018] 3149 号)

作者简介: 张前亮, 硕士, 从事天然产物化学研究。Tel: (0760)85311037 E-mail: zhang664854303@126.com

\*通信作者: 乔卫林, 硕士, 高级工程师, 从事中药新药及中药质量研究。E-mail: weilin\_qiao@126.com

drying curve. The effective diffusivity and activation energy of water during drying were calculated according to Fick's diffusion law and Arrhenius equation. HPLC was used to determine the content of volatile components in the UGP of ASR at different drying temperatures. The fingerprint of UGP of ASR was determined and the similarity was calculated. Determination the physical properties, which fifteen physical indexes ( $D_{90}$ , particle size distribution range, particle size distribution width, relative homogeneity  $I_0$ , bulk density, vibration density, porosity between particles, compression degree, specific surface area, pore volume, angle of reposition, angle of plate, color of  $L^*$ ,  $a^*$ ,  $b^*$ ) were established to characterize the physical quality of UGP of ASR and used to construct physical fingerprinting. The effects of different drying temperatures on its quality were comprehensively evaluated from the physical and chemical properties. **Results** The fluidized drying of UGP of ASR belongs to a slow drying process. The higher the temperature, the shorter the time to reach the target water control point. During fluidized drying process, water ratio over time followed Weibull function distribution ( $R^2 = 0.9911 - 0.9990$ ,  $\chi^2 = 9.3805 \times 10^{-5} - 6.0300 \times 10^{-4}$ ,  $RMSE = 0.0077 - 0.0213$ ). The moisture effective diffusion coefficients ( $D_{eff}$ ) for fluidized drying of UGP of ASR values ( $1.84 \times 10^{-3} - 6.90 \times 10^{-3} \text{ m}^2/\text{s}$ ) and activation energy ( $E_a$ ) values were 39.70 kJ/mol. The volatile component content of UGP of ASR fluidized drying at different temperature has a certain difference, with the increase of temperature, the content of volatile components decreased slightly. Both HPLC and physical fingerprints showed high similarity to the control pattern and its similarity were all above 0.90. **Conclusion** Weibull function could better predict water migration rule during fluidized drying of UGP of ASR. There was no significant difference in the overall quality of UGP of ASR fluidized drying at different temperatures. The similarity of HPLC and physical fingerprints all conform to the requirements. It is of great significance to guide the optimization of fluidized drying process parameters and improve product quality in the production process.

**Key words:** *Angelicae Sinensis Radix*; ultrafine granular powder; fluidized drying model; Weibull function; Arrhenius equation; effective diffusivity; activation energy; constituent of volatile oil; HPLC; fingerprint; physical property; physical fingerprint; quality synthetic evaluation

当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 具有补血活血、调经止痛、润肠通便之功效<sup>[1]</sup>, 是临床常用的补血药和妇科要药, 素有“十方九归”之称<sup>[2]</sup>。当归的化学成分包括有机酸、多糖、氨基酸和挥发油等<sup>[3]</sup>, 苯酐类化合物是当归中挥发油的主要成分, 具有镇痛、抗肿瘤、神经保护等广泛的生物活性<sup>[4]</sup>。研究表明, 当归药材在干燥过程中阿魏酸和挥发成分含量会发生明显变化, 随着干燥温度的升高, 阿魏酸含量增加, 藁本内酯含量降低<sup>[5]</sup>。

当归破壁饮片是一种经现代超微粉碎及无添加成型制粒技术制备出的均匀干燥颗粒<sup>[6-8]</sup>, 其打破了当归药材的细胞壁, 基本保留原饮片全成分。破壁饮片是对传统中药丸散剂的传承和创新, 其特点是应用便捷、安全、药效成分利用率高, 质量均一、稳定。当归破壁饮片的主要生产过程包括超微粉碎、制粒、干燥、整粒、总混和分装, 鉴于当归挥发性成分的理化特性, 推测对其质量影响最大的是干燥过程。中药颗粒剂制粒方法主要有湿法制粒、流化床一步制粒和干法制粒, 在工业生产中, 其常用的干燥方式包括带式干燥、沸腾干燥、喷雾干燥、红外干燥、微波干燥等。沸腾干燥, 又称流化床, 主要由空气过滤器、加热器、流化床、引风机等部件

组成; 基本原理为冷空气通过初效、中效过滤器进入后部加热室, 经过加热器加热至进风所需温度后进入流化床, 在引风机拉动下物料在床内呈流化态, 热空气与物料接触发生热交换, 使水分快速蒸发后随排气带走, 实现物料快速干燥, 是一种高效节能, 易于产业化的干燥手段。近年来人们对干燥过程的研究不断深入, 李武强等<sup>[9]</sup>研究了当归切片远红外干燥特性, 采用 Weibull 分布函数可预测当归切片干燥过程的水分迁移规律, 发现远红外干燥更容易保留当归中的阿魏酸和挥发油; 王学成等<sup>[10]</sup>研究发现 Weibull 函数可较好地预测单颗六味地黄丸的干燥脱水规律。当归干燥过程动力学研究多见于当归药材初加工阶段, 而当归颗粒剂干燥动力学相关研究鲜有报道。

当归破壁饮片的干燥过程缺乏科学的数据支撑和对化学成分变化规律的研究, 沸腾干燥过程中水分的迁移规律, 以及如何科学选择干燥温度, 充分保留其挥发性成分都有待研究; 此外, 目前对中药颗粒剂的物理属性直观描述多, 缺乏系统的数据化表征方法, 因而无法准确地综合评估其质量<sup>[11]</sup>。因此本课题开展当归破壁饮片沸腾干燥工艺研究, 建立干燥动力学模型, 筛选较优干燥工艺参数, 并通过物理属性指标和化学指标较为全面地评价当归破

壁饮片的质量,为生产过程中干燥工艺参数选择提供技术支撑。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

安捷伦 1260 RRLC 型高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司; Thermo U3000 型液相色谱仪,美国赛默飞世尔科技公司; TM-D24UV 型明澈纯水系统,德国 Millipore 公司; KQ-700DE 型数控超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司; AB204-S 型万分之一电子天平、AUW220D 型十万分之一电子天平,瑞士 Mettler Toledo 公司; 101-4A 型电热鼓风干燥箱,上海雷韵试验仪器制造有限公司; GH1 型混合搅拌机、FL 型沸腾干燥机、YK-160 型摇摆制粒机,常州一步干燥设备有限公司; ZK250A 型旋转制粒机,浙江迦南科技股份有限公司; BT-1001 型粉体综合特性测试仪,丹东百特仪器有限公司; MF-50 型快速水分测定仪,日本 A&D 公司; 4200XL 型博勒飞水分测定仪,美国博勒飞公司; CM-5 型分光测色计,柯尼卡美能达有限公司; 3H-2000PS2 型比表面及孔径分析仪,北京贝士德仪器科技有限公司; QICPIC/RODOS 型动态图像分析仪,德国新帕泰克有限公司。

### 1.2 材料与试剂

当归药材来源于甘肃岷县,经中山市中智药业集团有限公司贾世清中药师鉴定,为伞形科当归属植物当归 *A. sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根,经中山市中智中药饮片有限公司按生产质量管理规范(GMP)在其车间加工制备成当归粗粉和当归破壁粉(批号 2004070A),其  $D_{90}$ (颗粒累积分布达 90% 时所对应的粒径)  $< 45 \mu\text{m}$ 。

对照品阿魏酸(批号 110773-201915,质量分数 99.4%)购自中国食品药品检定研究院;对照品洋川芎内酯 I(批号 250095-202102,质量分数  $\geq 98\%$ )、阿魏酸松柏酯(批号 010015-202105,质量分数  $\geq 97\%$ ),均购自上海鸿永生物科技有限公司;对照品藁本内酯(批号 DSTDH000702,质量分数  $\geq 98\%$ )购自成都德斯特生物技术有限公司;对照品丁烯基苯酞(批号 CFS202102,质量分数  $\geq 95\%$ )购自上海源叶生物科技有限公司。

甲醇、甲酸均为分析纯,医用级乙醇,广州化学试剂厂;磷酸,分析纯,天津市科密欧化学试剂有限公司;甲醇、四氢呋喃、乙腈均为色谱级,瑞典 Oceanpak 公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 当归破壁饮片沸腾干燥样品的制备

取当归破壁粉(批号 2004070A) 3 份,每份 50 kg;加入一定体积分数的乙醇润湿,放置于混合搅拌机中制备软材,然后投料至摇摆制粒机制备当归湿颗粒。将湿颗粒分别投放于立式沸腾干燥机中干燥,干燥温度分别设置为 60、75、90  $^{\circ}\text{C}$ 。干燥过程中于不同时间点从取样口取样(取样时间点为 60  $^{\circ}\text{C}$ : 0、10、20、30、40、50、60、90 min; 75  $^{\circ}\text{C}$ : 0、10、13、18、21、27 min; 90  $^{\circ}\text{C}$ : 0、3、6、9、12、15 min),取出的样品放置于密封袋中密封,采用快速水分测定仪立即测定样品含水量;最终控制颗粒水分不超过 5%,制备得到不同干燥温度的当归破壁饮片 3 批,批号分别为 Y20220501、Y20220502、Y20220503,分别编号 S1~S3。

### 2.2 沸腾干燥动力学分析

**2.2.1 干燥参数测定与计算** 当归破壁饮片初始含水率( $M_0$ )通过烘干法测定,干燥过程中任意时刻水分比(MR)的计算公式为  $\text{MR} = (M_t - M_e) / (M_0 - M_e)$ ,式中  $M_0$  为初始干基含水率,  $M_e$  为干燥平衡时干基含水率,  $M_t$  为干燥  $t$  时刻的干基含水率。由于  $M_e$  远小于  $M_0$  和  $M_t$ ,可忽略,故该计算公式可简化为  $\text{MR} = M_t / M_0$ 。当归破壁饮片颗粒失水效果用干燥速率(drying rate, DR)来表示,其计算公式为  $\text{DR} = (M_t - M_{t+\Delta t}) / \Delta t$ ,式中  $\Delta t$  为时间间隔,  $M_{t+\Delta t}$  为干燥  $t + \Delta t$  时刻的干基含水率。数据用 Excel 软件统计,用 Origin 9 软件进行绘图和 Weibull 函数曲线拟合。

**2.2.2 干燥曲线** 当归破壁饮片分别在 60、75、90  $^{\circ}\text{C}$  条件下进行沸腾干燥,其干燥曲线见图 1。由结果可知,干燥温度越高,达到目标水分控制点(水

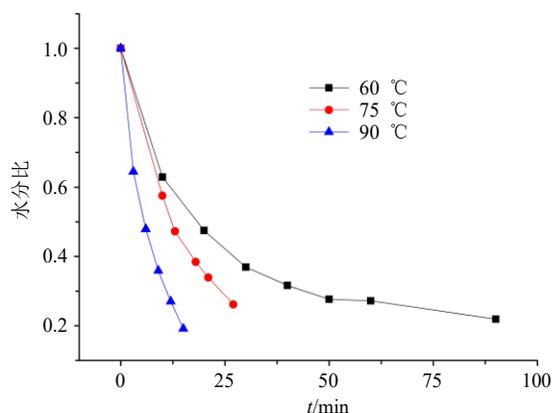


图 1 当归破壁饮片在不同温度下的干燥曲线

Fig. 1 Drying curves of ultrafine granular powder (UGP) of *Angelicae Sinensis Radix* (ASR) at different temperatures

分含量 $\leq 8.0\%$ , 对应  $MR \approx 0.3$ ) 的时间越短; 在生产条件下, 50 kg 当归湿颗粒在 60 °C 下到达水分控制点所需时间约为 35 min, 而在 90 °C 下的干燥时间仅需约 12 min, 可见提高干燥温度能够显著提高生产效率。沸腾干燥是通过热空气与物料接触发生热交换, 物料在流化床内呈流化态, 水分蒸发随空气排出; 物料接触热空气水分蒸发会带走热量, 试验过程中通过物料温度探头测得实际物料温度远低于热空气进风温度, 随着干燥时间的增加, 物料水分含量越来越低, 物料温度才会逐渐升高。

**2.2.3 干燥速率曲线** 当归破壁饮片在不同温度下的干燥速率曲线见图 2。由图可知, 当归破壁饮片的整个干燥过程为降速干燥, 且在 90 °C 下能较为明显地区分快速干燥阶段和慢速干燥阶段。随着干燥温度的升高, 初始干燥速率也逐渐增大, 90 °C 的初始干燥速率为 49.0 mg/(g·min)。说明沸腾干燥进风温度越高, 热空气与物料的热交换作用越显著, 物料中的水分蒸发速度也越快。60 °C 和 75 °C 的干燥速率整体显著低于 90 °C, 说明生产中需要更长的干燥时间, 生产效率较低。

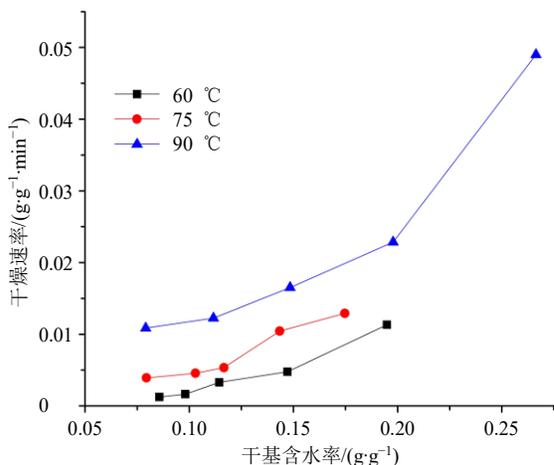


图 2 当归破壁饮片在不同温度下的干燥速率曲线  
Fig. 2 Drying rate curves of UGP of ASR at different temperatures

**2.3 沸腾干燥建模**

利用 Weibull 函数拟合干燥曲线, Weibull 分布函数公式为  $MR = \exp[-(t/\alpha)^\beta]$ , 式中  $\alpha$  为尺度参数, 约等于蒸发掉物料含水总量 63% 所需的时间;  $\beta$  为形状参数, 与干燥水分传质过程相关;  $t$  为干燥时间。当归破壁饮片水分比变化的试验值与 Weibull 函数的拟合度主要由决定系数 ( $R^2$ )、卡方 ( $\chi^2$ ) 和均方根误差 (root mean square error, RMSE) 3 个参数判定。 $R^2$  越大,  $\chi^2$  和 RMSE 越小, 说明试验值与 Weibull

函数的拟合度越好。3 个参数值由 Origin 9 软件将试验数据与 Weibull 函数数学模型拟合时自动生成, 结果见表 1。结果说明 Weibull 函数拟合的  $R^2$  为 0.991 1~0.999 0,  $\chi^2$  为  $9.380 5 \times 10^{-5} \sim 6.030 0 \times 10^{-4}$ , RMSE 为 0.007 7~0.021 3; 表示 Weibull 函数可准确描述当归破壁饮片的沸腾干燥过程。

表 1 当归破壁饮片沸腾干燥 Weibull 函数模型参数  
Table 1 Weibull function simulation of UGP of ASR under different drying temperatures

干燥温度/°C	$\alpha$ /min	$\beta$	$R^2$	$\chi^2$	RMSE
60	34.45	0.543 9	0.991 1	$6.030 0 \times 10^{-4}$	0.021 3
75	19.04	0.862 5	0.998 7	$9.380 5 \times 10^{-5}$	0.007 9
90	8.52	0.818 0	0.999 0	$8.929 0 \times 10^{-5}$	0.007 7

**2.3.1  $\alpha$  的影响因素** 由表 1 可知, 沸腾干燥温度从 60 °C 升高到 90 °C 时,  $\alpha$  从 34.45 min 减小到 8.52 min, 与王学成等<sup>[10]</sup>研究单颗六味地黄丸干燥过程、李波等<sup>[2]</sup>研究不同等级当归低温回潮干燥特性的结论一致。从  $\alpha$  的物理意义可知, 升高干燥温度能够缩短干燥时间, 蒸发掉物料含水总量 63% 所需的时间  $\alpha$  也会相应变小。

**2.3.2  $\beta$  的影响因素** 由表 1 可知, 沸腾干燥过程中  $\beta$  随干燥温度升高呈增大的趋势, 90 °C 的  $\beta$  值略小于 75 °C, 推测是由于生产设备功率大, 在设置 75 °C 干燥时设备初期加热过快导致, 初始干燥阶段对颗粒软材形状的影响最大, 随着干燥时间延长, 颗粒硬度逐渐变大, 推测颗粒形状受温度影响会变小。形状参数  $\beta$  小于 0, 表明物料处于吸水过程而非干燥过程;  $0 < \beta < 0.3$  时, 表明物料初始干燥速率极大, 但干燥延迟期很长;  $0.3 < \beta < 1$  时, 表明物料处于降速干燥过程, 且由物料内部水分扩散系数决定<sup>[12]</sup>。当归破壁饮片沸腾干燥过程  $0.3 < \beta < 1$ , 干燥过程全程为降速干燥, 与干燥速率曲线的结论一致。

**2.4 水分有效扩散系数 (moisture effective diffusion coefficients,  $D_{eff}$ ) 与活化能**

在沸腾干燥机腔体中, 当归破壁饮片干燥过程是水分由湿颗粒向热空气中迁移的过程, 根据 Fick 第二定律, 结合干燥试验数据, 可计算出当归破壁饮片沸腾干燥过程的  $D_{eff}$ , 计算公式见公式 (1) 和 (2)。通过  $\ln MR$  与  $t$  拟合线性方程得到斜率值  $k$ , 进而由方程斜率  $k$  求得  $D_{eff}$ , 结果见表 2。可见随着干燥温度  $T$  的升高, 当归破壁饮片干燥的  $D_{eff}$  逐渐增大, 说明温度越高, 水分向热空气中扩散越快。

表 2 当归破壁饮片沸腾干燥  $D_{\text{eff}}$

Table 2  $D_{\text{eff}}$  of UGP of ASR under different drying

temperatures

$T/^\circ\text{C}$	$k$	$R^2$	$D_{\text{eff}}/(\text{m}^2\cdot\text{s}^{-1})$
60	-0.028 3	0.962 2	$1.84 \times 10^{-3}$
75	-0.049 6	0.992 5	$3.22 \times 10^{-3}$
90	-0.106 0	0.994 7	$6.90 \times 10^{-3}$

$$\ln \text{MR} = \ln(6/\pi^2) - \pi^2 D_{\text{eff}} t / r^2 \quad (1)$$

$$k = -\pi^2 D_{\text{eff}} t / r^2 \quad (2)$$

公式 (1) 中的 MR 为当归颗粒的水分比,  $D_{\text{eff}}$  为当归颗粒干燥过程水分有效扩散系数,  $r$  为当归破壁饮片的当量半径,  $t$  为干燥时间。

干燥过程脱水活化能 (activation energy,  $E_a$ ) 表示蒸发单位物质的量水分所需要的启动能量, 同温下活化能越大表明其干燥难度越大。根据 Arrhenius 方程, 当归破壁饮片的  $D_{\text{eff}}$  与  $E_a$  关系式为  $\ln D_{\text{eff}} = \ln D_0 - E_a / RK$ , 式中  $D_0$  为指前因子,  $E_a$  为脱水活化能,  $R$  为气体摩尔常数 [ $8.314 \text{ J}/(\text{mol}\cdot\text{K})$ ],  $K$  为开尔文温度 ( $K = T + 273.15$ )。通过  $\ln D_{\text{eff}}$  与  $1/K$  线性拟合得到直线斜率, 进而计算出当归破壁饮片干燥过程的  $E_a$ , 结果见图 3。结果表明, 当归破壁饮片沸腾干燥的  $\ln D_{\text{eff}}$  与  $1/K$  线性关系良好, 其直线方程为  $\ln D_{\text{eff}} = -4 775.6/K + 8.021 3$  ( $R^2 = 0.996 5$ ), 计算当归破壁饮片沸腾干燥  $E_a$  为  $39.70 \text{ kJ}/\text{mol}$ 。

表 3 当归不同干燥温度破壁饮片及同批粗粉、破壁粉中各挥发性成分含量 ( $n = 2$ )

Table 3 Content of components of ASR at different drying temperatures ( $n = 2$ )

样品	批号	温度/ $^\circ\text{C}$	水分/ %	质量分数/%					挥发性成分总量
				阿魏酸	洋川芎内酯 I	阿魏酸松柏酯	藁本内酯	丁烯基苯酐	
粗粉			9.85	0.026	0.031	0.112	0.895	0.031	1.069
破壁粉	2004070A		5.21	0.034	0.044	0.101	0.837	0.041	1.023
破壁饮片	Y20220501	60	9.24	0.085	0.049	0.017	0.756	0.031	0.853
	Y20220502	75	9.19	0.091	0.047	0.010	0.704	0.027	0.787
	Y20220503	90	8.89	0.080	0.046	0.019	0.733	0.030	0.828

的混合对照品母液, 避光,  $4^\circ\text{C}$  保存。精密吸取  $1 \text{ mL}$  对照品母液置于  $10 \text{ mL}$  棕色量瓶中, 定容, 即得对照品溶液。

(2) 供试品溶液的制备: 精密称定当归破壁饮片  $1.0 \text{ g}$ , 加入甲酸-甲醇 (5 : 95) 溶液  $50 \text{ mL}$ , 称定质量,  $25^\circ\text{C}$  (初始水温) 超声提取 (560 W、40 kHz)  $45 \text{ min}$ , 放冷, 补足减失的质量, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

(3) 色谱条件: 色谱柱为 Capcell Pak  $\text{C}_{18}$  MG III

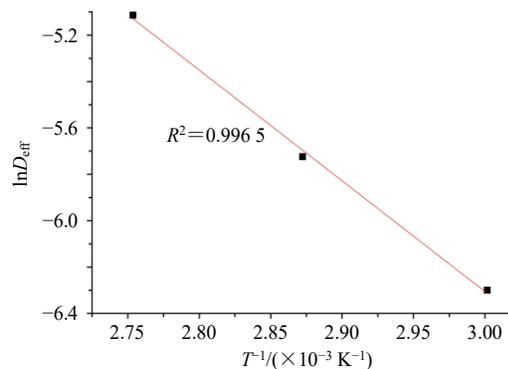


图 3 当归破壁饮片沸腾干燥  $\ln D_{\text{eff}}$  与  $1/K$  的拟合曲线

Fig. 3 Fitting between  $\ln D_{\text{eff}}$  and  $1/K$  of UGP of ASR under different drying temperatures

## 2.5 不同干燥温度当归破壁饮片质量评价

**2.5.1 水分含量测定** 用博勒飞水分测定仪直接测定水分含量。取样品约  $50 \sim 100 \text{ mg}$ , 精密称定, 放置于样品测试瓶中, 然后将其放置于测试仓, 调用测试程序, 设置温度为  $130^\circ\text{C}$ , 输入准确的样品质量, 开始自动测试; 记录水分含量值, 结果见表 3。

**2.5.2 挥发性成分含量测定** 采用课题组已建立的当归挥发性成分含量测定方法<sup>[13]</sup>进行测定。

(1) 对照品溶液的配制: 分别精密称取阿魏酸、洋川芎内酯 I、阿魏酸松柏酯、藁本内酯、丁烯基苯酐对照品适量, 加入甲酸-甲醇 (5 : 95) 溶液配制质量浓度分别为  $100$ 、 $50$ 、 $200$ 、 $1 300$ 、 $80 \mu\text{g}/\text{mL}$

柱 ( $250 \text{ mm} \times 4.6 \text{ mm}$ ,  $5 \mu\text{m}$ ); 流动相为  $0.1\%$  磷酸水溶液 (A) - 含  $10\%$  四氢呋喃乙腈溶液 (B), 梯度洗脱:  $0 \sim 15 \text{ min}$ ,  $85\% \sim 70\% \text{ A}$ ;  $15 \sim 29 \text{ min}$ ,  $70\% \sim 44\% \text{ A}$ ;  $29 \sim 32 \text{ min}$ ,  $44\% \text{ A}$ ;  $32 \sim 35 \text{ min}$ ,  $44\% \sim 38\% \text{ A}$ ;  $35 \sim 43 \text{ min}$ ,  $38\% \sim 35\% \text{ A}$ ;  $43 \sim 48 \text{ min}$ ,  $35\% \sim 85\% \text{ A}$ ;  $48 \sim 58 \text{ min}$ ,  $85\% \text{ A}$ ; 检测波长  $29 \sim 31 \text{ min}$  为  $350 \text{ nm}$ , 其余时间为  $270 \text{ nm}$ ; 柱温为  $30^\circ\text{C}$ ; 进样量为  $10 \mu\text{L}$ ; 体积流量为  $1.2 \text{ mL}/\text{min}$ 。

(4) 样品测定: 按上述方法分别测定不同干燥

温度当归破壁饮片及同批当归粗粉、当归破壁粉中阿魏酸、洋川芎内酯 I、阿魏酸松柏酯、藁本内酯、丁烯基苯酐的含量,挥发性成分总量为洋川芎内酯 I、阿魏酸松柏酯、藁本内酯、丁烯基苯酐 4 种成分含量之和,结果见表 3。在当归药材粉碎到制粒、干燥过程中,阿魏酸和洋川芎内酯 I 会升高;阿魏酸松柏酯和藁本内酯会降低,丁烯基苯酐相对稳定;不同沸腾干燥温度当归破壁饮片的挥发性成分总量同药材比较均有所下降,说明干燥过程对挥发性成分有一定的影响;不同干燥温度比较,60 °C 干燥样品的挥发性成分略高,但与 90 °C 差异不大;推测原因为沸腾干燥过程中,虽然进风温度不同,热空气与物料接触后水分挥发较快,实际物料温度并不高(物料温度 < 70 °C),因此,本研究中改变沸腾干燥的进风温度对挥发性成分总量影响不大,表明当归破壁饮片的沸腾干燥工艺适用性良好。从提高生产效率的角度考虑,建议选择 90 °C 干燥较为合适,能明显缩短产品干燥时间,提高生产效率。此外,75 °C 干燥 5 种挥发性成分含量略低于 90 °C,推测是由于生产设备功率大,程序控温不够精细,在物料干燥初期加热过快导致。

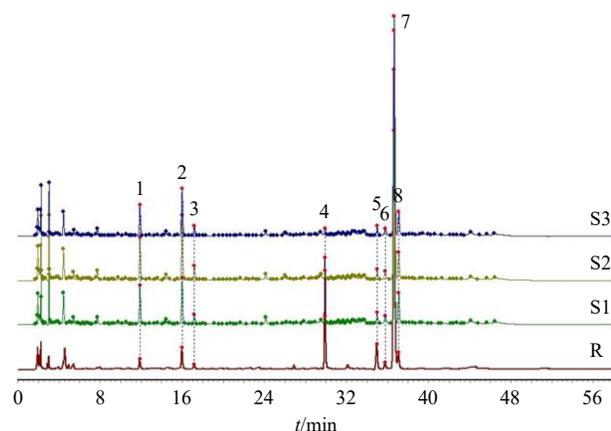
### 2.5.3 HPLC 指纹图谱及相似度评价

(1) 色谱条件:采用当归破壁饮片广东省标准测定方法进行测定。色谱柱为 Capcell Pak C<sub>18</sub> MGIII (250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液,洗脱梯度:0~15 min, 15%~30%乙腈;15~29 min, 30%~56%乙腈;29~32 min, 56%乙腈;32~35 min, 56%~62%乙腈;35~43 min, 62%~65%乙腈;43~48 min, 65%~15%乙腈;48~58 min, 15%乙腈;检测波长为 270 nm;柱温为 30 °C;进样量 10 μL;体积流量为 1.2 mL/min。

(2) 对照品溶液的制备:分别取藁本内酯、洋川芎内酯 I、阿魏酸松柏酯、阿魏酸对照品适量,精密称定,加甲醇-甲酸(95:5)溶液制成分别含藁本内酯 100 μg/mL、洋川芎内酯 50 μg/mL、阿魏酸松柏酯 20 μg/mL、阿魏酸 50 μg/mL 的混合对照品溶液,即得。

(3) 供试品溶液的制备:取不同干燥温度当归破壁饮片约 1.0 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇-甲酸(95:5)溶液 20 mL,称定质量,超声处理 20 min(功率 500 W、频率 40 kHz),放冷,再称定质量,用甲醇-甲酸(95:5)溶液补足缺失的质量,摇匀,滤过,取续滤液即得供试品溶液。

(4) 指纹图谱评价:分别测定不同干燥温度当归破壁饮片的 HPLC 指纹图谱,并与对照图谱(R)进行比较,结果见图 4。结果可知不同干燥温度的当归破壁饮片指纹图谱各色谱峰基本一致。



1-阿魏酸; 2-洋川芎内酯 I; 4-阿魏酸松柏酯; 7-藁本内酯。  
1-ferulic acid; 2-senkyunolide I; 4-coniferyl ferulate; 7-ligustilide.

图 4 不同干燥温度当归破壁饮片 HPLC 指纹图谱及其对照指纹图谱 (R)

Fig. 4 HPLC fingerprint of UGP of ASR at different drying temperatures and its control fingerprint (R)

(5) 相似度分析:按中药色谱指纹图谱相似度评价系统计算,3 批当归破壁饮片(60、75、90 °C)指纹图谱与对照指纹图谱的相似度分别为 0.957、0.959、0.961,均大于 0.950;说明在沸腾干燥工艺条件下,不同的干燥温度对成品指纹图谱相似度的影响不大。

### 2.5.4 当归破壁饮片物理属性指标选择和测定

(1) 粒度及其分布:采用粒度粒形仪(快速图像法)测定其粒度大小,测试参数为镜头:M7,测试范围 4~8 500 μm;GRADIS 重力分散系统;软件为 PAQXQS 5.0.2;计算方法为等效投影圆面积直径(diameter of a circle of equal projection area, EQPC)。称取当归破壁饮片样品 5~10 g,倒入自动进样器,按照上述条件测定,记录 D<sub>90</sub>(颗粒累积分布达 90%时所对应的粒径)、D<sub>50</sub>(颗粒累积分布达 50%时所对应的粒径)和 D<sub>10</sub>(颗粒累积分布达 10%时所对应的粒径)值;每批样品各平行测试 2 次。

(2) 比表面积(S)及孔体积(V<sub>g</sub>):S 采用低温氮气吸附法进行测定(静态容量法)。分别准确称取各批样品 4.0 g,装入已经称定质量的干燥测量管中,置于全自动比表面积及孔径分析仪的脱气模块中于 60 °C 脱气 8 h,放冷后精密称定并计算样品的质量,连接到测试模块上测试,每个样品完成 22 个

点的数据采集。采用多分子层吸附理论方程(BET方程)自动计算得到样品的 $S$ 和 $V_g$ ; 每批样品各平行测试2次。 $S$ 的大小直接反映了颗粒与空气、水分的接触面积,也间接反映了样品的稳定性、吸潮和润湿情况; $V_g$ 表征颗粒压缩成型的能力。

(3)分布范围(width)和粒径分布宽度(span): 粒径的width和span按照公式:  $\text{width} = D_{90} - D_{10}$ ,  $\text{span} = (D_{90} - D_{10}) / D_{50}$ <sup>[14]</sup>进行计算。

(4)明暗度( $L^*$ )、红绿色度( $a^*$ )和黄蓝色度( $b^*$ ): 由色差仪测定<sup>[15-16]</sup>,以上指标表征当归破壁饮片颗粒粒径大小、分布以及颗粒色泽的均匀程度。

(5)松装密度( $D_a$ ): 表示颗粒的堆积状态; 通过粉体综合特性测试仪测定,平板主界面选择“松装密度”功能(非金属测试),安装松装密度组件,设置进料速度4档,进料时间300s; 把100 mL空量杯放在天平上,读取空杯质量,将空杯放到仪器中的接料盘上,关闭前门,启动进料,用小勺在加料口徐徐加料,当样品充满容器并溢出后停止进料,取出松装密度容器,用刮板将容器口刮平,并用毛刷将外壁粘附的样品清理干净后置于天平上,读满杯质量; 仪器自动计算 $D_a$ ,单位为 $\text{g}/\text{cm}^3$ ; 每批样品重复测试2次,取平均值。

(6)振实密度( $D_c$ ): 表示颗粒的堆积状态; 选择“振实密度”功能,安装相关组件(固定体积),设置振实频率为250次/min,振实次数为3000次,先读取空杯质量,然后将100 mL空杯与100 mL延长筒连接,向量筒中加入样品,盖上盖子,再将量筒固定到振动组件上,启动振实测定; 振实结束后,取出振实密度组件,将100 mL容器与延长筒分开,用刮板将100 mL容器口刮平,并用毛刷将容器外面的粉轻轻扫除干净后放到天平上,读取满杯质量; 自动计算 $D_c$ ,单位为 $\text{g}/\text{cm}^3$ ; 每批样品测定2次,取平均值。

(7)颗粒间孔隙率( $I_c$ ): 用于表征颗粒之间的空隙大小,计算公式为 $I_c = (D_c - D_a) / D_a D_c$ 。

(8)压缩度(IC): 表征颗粒的可压缩程度,反映颗粒的流动特性,IC越大,颗粒的流动性就越差,计算公式为 $\text{IC} = (D_c - D_a) / D_c$ <sup>[17]</sup>。

(9)相对均齐度指数(I $\theta$ ): 表征颗粒大小的均匀性<sup>[18]</sup>; 选择筛分粒度测试功能,药典筛的孔径自上而下分别为1400、850、355、250、180、150、90  $\mu\text{m}$ ; 设置进料速度4档,进料时间300s,筛分次数100,筛分频率100 Hz; 准确称取样品20 g,加入

最上层,开启振动,记录每个筛网截留颗粒的质量。计算公式为 $I\theta = F_m / [100 + (d_m - d_{m-1})F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m)F_{m+1} + (d_m - d_{m-2})F_{m-2} + (d_{m+2} - d_m)F_{m+2} + \dots + (d_{m+n} - d_m)F_{m+n}]$ ,其中, $F_m$ 为颗粒粒径在多数范围的质量百分比, $F_{m+1}$ 为多数粒径范围上一层筛子截留颗粒的质量百分比, $F_{m-1}$ 为多数粒径范围下一层筛子截留颗粒的质量百分比, $d_m$ 为多数粒径范围的粉末平均粒径, $d_{m+1}$ 为多数粒径范围上一层筛子截留颗粒的平均粒径, $d_{m-1}$ 为多数粒径范围下一层筛子截留颗粒的平均粒径, $n$ 为确定的粒径范围个数。

(10)休止角( $\varphi$ ): 表示颗粒的流动能力<sup>[19]</sup>; 选择“休止角”测试,安装测试组件,设置进料速度4档,进料时间200s; 启动进料,用小勺将样品加到筛上,当样品落满休止角平台呈对称的圆锥体且在平台周围都有颗粒落下时停止加料; 仪器自动拍摄图像并计算 $\varphi$ ,每个样品平行测试3次,即得 $\varphi$ 。

(11)平板角( $\alpha$ ): 表示颗粒的流动能力<sup>[19]</sup>; 选择“平板角”测试,按照提示安装组件,设置进料速度4档,进料时间200s,用小勺将待测样品轻轻撒在接料盘中埋没平板,厚度要达到或超过堆料组件边沿,保持样品的自然松散状态; 点击测量,接料盘自动下落,拍摄平板上的颗粒图像并分析计算,然后会进行一次敲击再次拍摄图像并分析计算,2次平均值之和的一半即为 $\alpha$ ; 每个样品平行测试3次,取平均值。

(12)物理属性指标测定结果: 当归破壁饮片各物理属性指标测定及计算结果见表4。

2.5.5 物理指纹图谱中指标的转化 由于当归破壁饮片物理属性指标的数值范围和量纲不同,为了便于综合比较,需将其标准化至同一标尺,即0~10。标准化转换方法及各物理属性指标的可能数值范围参考《中国药典》2020年版标准<sup>[1]</sup>和文献报道<sup>[20-21]</sup>; 各物理指标的标准化转化公式及其转换数值的范围见表5。

2.5.6 构建物理指纹图谱 采用表征当归破壁饮片物理属性特征的15个物理指标构建指纹图谱,各指标测定值依据表5进行标准化处理。以3批样品的15个标准化参数值为半径,采用Origin9软件绘制雷达图,并取各批样品参数值的平均值为半径绘制其对照物理指纹图谱(PR)雷达图,结果见图5。结果表明,3批样品各物理指标的转化值范围及其平均值分别为 $D_{90}$ (8.51~8.74, 8.67)、width(7.58~8.23, 7.81)、span(1.00~3.00, 1.97)、I $\theta$ (1.21~

表 4 各物理属性指标参数值

Table 4 Parameter values of each physical property index

编号	$D_{90}$	width	span	$I\theta$	$D_a$	$D_c$	$I_c$	IC	$V_g$	$\varphi$	$\alpha$	$L^*$	$a^*$	$b^*$	$S$
S1	1 255.05	762.54	0.81	0.15	0.71	0.79	0.13	9.55	0.000 5	38.48	35.39	42.92	8.63	26.28	0.02
S2	1 491.24	757.92	0.70	0.48	0.68	0.73	0.10	6.85	0.002 1	38.33	37.68	37.57	9.55	22.99	0.21
S3	1 256.10	822.52	0.90	0.12	0.69	0.77	0.16	11.04	0.001 3	35.98	33.05	40.86	10.48	29.00	0.07
PR	1 334.13	780.99	0.80	0.25	0.69	0.76	0.13	9.15	0.001 3	37.60	35.37	40.45	9.55	26.09	0.10

PR 为对照物理指纹图谱。

PR is the control physical fingerprint.

表 5 物理指纹图谱参数转化公式

Table 5 Physical fingerprint parameter transformation formula

表征指标	单位	数值范围	转化公式	表征指标	单位	数值范围	转化公式	表征指标	单位	数值范围	转化公式
$X_{90}$	$\mu\text{m}$	0~2 000	$10-x/1\ 000$	$D_c$	$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0~1	$10\ x$	$\alpha$	$^\circ$	0~50	$10-x/5$
width	-	0~1 000	$x/100$	$I_c$	-	0~1	$10\ x$	$S$	$\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$	0~0.5	$20\ x$
span	$\mu\text{m}$	0~1	$10-10\ x$	IC	-	0~0.50	$x/5$	$L^*$	-	0~100	$x/10$
$I\theta$	-	0~1	$10\ x$	$V_g$	$\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$	0~0.005	$2\ 000\ x$	$a^*$	-	0~50	$x/5$
$D_a$	$\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0~1	$10\ x$	$\varphi$	$^\circ$	0~50	$10-x/5$	$b^*$	-	0~50	$x/5$

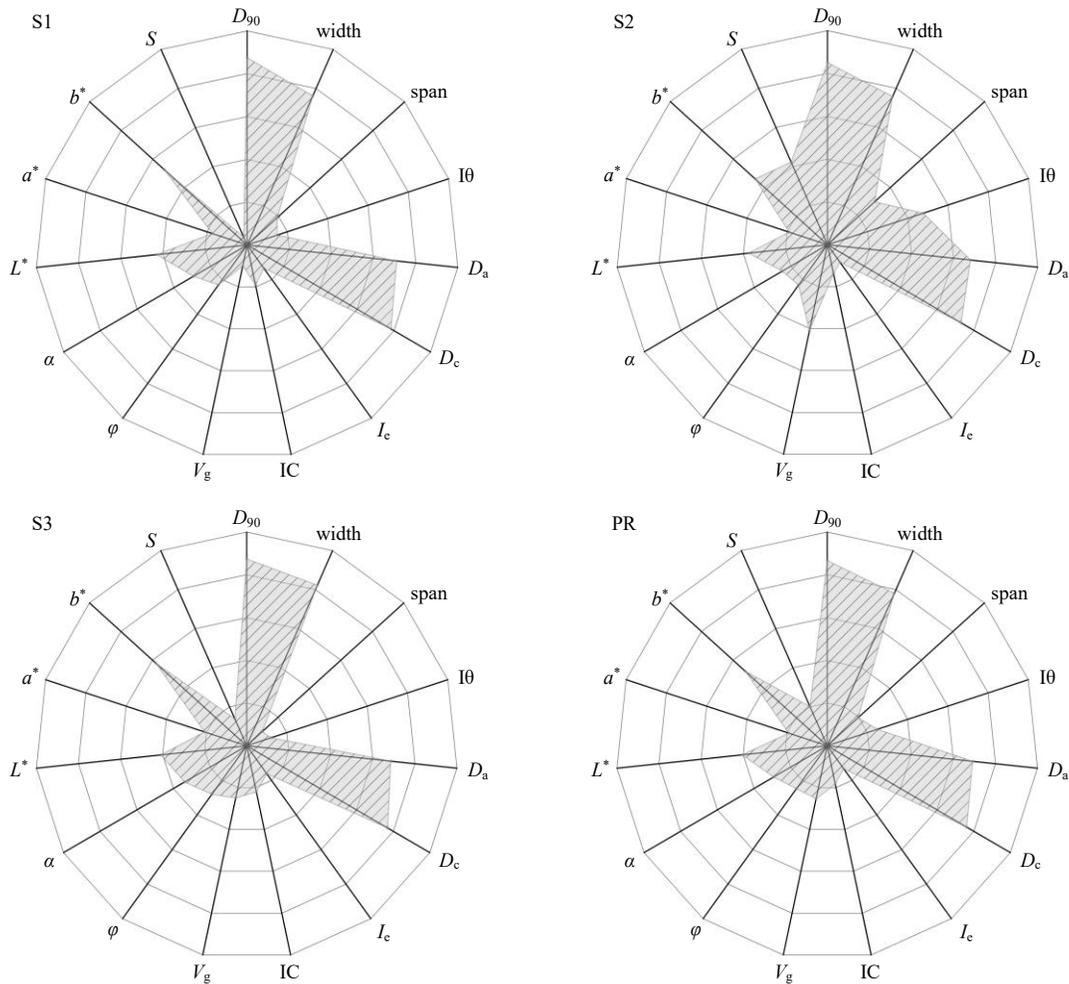


图 5 当归破壁饮片 (S1~S3) 的物理指纹图谱及其对照物理指纹图谱 (PR) 雷达图

Fig. 5 Radar map of physical fingerprint of UGP of ASR (S1—S3) and its control physical fingerprint (PR)

4.76, 2.49)、 $D_a$  (6.80~7.10, 6.92)、 $D_c$  (7.30~7.85, 7.62)、 $I_c$  (1.01~1.61, 1.32)、 $IC$  (1.37~2.21, 1.83)、 $V_g$  (1.00~4.10, 2.53)、 $\varphi$  (2.30~2.80, 2.48)、 $\alpha$  (2.46~3.39, 2.93)、 $L^*$  (3.76~4.29, 4.04)、 $a^*$  (1.73~2.10, 1.91)、 $b^*$  (4.60~5.80, 5.22)、 $S$  (0.40~4.23, 2.00)。3批当归破壁饮片的 $D_{90}$ 均 $>1\ 000\ \mu\text{m}$ , 颗粒 width 均 $>700\ \mu\text{m}$ , 颗粒大小 width 较宽。当归破壁饮片的 $D_a$ 和 $D_c$ 较为接近, 颗粒间 $I_c$ 和 $IC$ 均较小, 说明当归破壁饮片不易压缩, 堆积状态颗粒间 $I_c$ 较小。 $\varphi$ 越小, 颗粒间摩擦力越小, 流动性越好; 一般认为,  $\varphi \leq 30^\circ$ , 表示流动性最好;  $\varphi \leq 40^\circ$ , 表示可以满足生产过程中的流动性需求<sup>[19]</sup>; 3批当归破壁饮片的 $\varphi$ 和 $\alpha$ 均 $<40^\circ$ , 表明其流动性良好, 生产过程中可以顺利进行分装; 3批样品的 $\varphi$ 都略大于 $\alpha$ 。3批当归破壁饮片(S1~S3)的 $S$ 均 $<0.25\ \text{m}^2/\text{g}$ , 与当归破壁粉( $S$ 为 $2.24\ \text{m}^2/\text{g}$ )相比降低近9倍, 说明当归破壁粉制成颗粒后 $S$ 显著减小, 与空气中氧气和水分接触面积减少, 更有利于产品稳定保存。

**2.5.7 相似度分析** 基于当归破壁饮片15个物理指纹图谱的指标转化值, 采用SPSS 22.0软件的Pearson相关系数法计算3批当归破壁饮片的相似度, 相似度越接近1, 表明3批样品的物理属性特征越相近。计算样品S1~S3的物理指纹图谱与PR的相似度分别为0.981、0.922、0.982; 由雷达图中可知, S2与S1和S3的主要差异物理指标为span、 $I_0$ 、 $S$ 和 $V_g$ ; 整体来看, 不同温度沸腾干燥当归破壁饮片物理指纹图谱的相似度较高, 但干燥过程及参数的变化仍然会对其个别物理指标有一定影响; 但干燥工艺与关键物理属性指标的关联性及其变化规律还有待进一步研究。

### 3 讨论

沸腾干燥是中药破壁饮片生产过程中的一个重要环节, 其目标是使水分达到工艺要求, 并且干燥过程与产品颜色、内在成分等品质息息相关。本研究所采用的干燥设备为立式沸腾干燥机, 投料于流化床上的当归破壁饮片湿颗粒, 在引风机拉动下物料在床内呈流化态, 热空气与物料接触发生热交换, 使水分快速蒸发后随排气带走; 物料接触热空气水分蒸发带走热量, 通过物料温度探头测得实际物料温度远低于热空气进风温度; 接近水分控制点后, 物料温度明显上升, 通过物料温度可初步判断水分含量是否达到要求。但由于接近水分控制点时物料温度上升也较快, 此时对物料中挥发成分影响较大,

应采用一定控制手段, 合理控制干燥终点; 比如用低温干燥空气及时降温, 快速结束干燥过程, 更有利于挥发成分的保留。

当归破壁饮片沸腾干燥属于降速干燥过程, 提高干燥温度, 干燥速率越快,  $90\ ^\circ\text{C}$ 达到水分控制点的干燥时间约为 $60\ ^\circ\text{C}$ 的 $1/3$ , 生产时建议选择 $90\ ^\circ\text{C}$ , 可大大提高生产效率。由图2可知, 初始干燥速率最快, 水分蒸发最快, 随着干燥时间的延长, 水分从颗粒向外扩散的速度也越来越慢; 建立的Weibull函数模型能很好描述当归破壁饮片沸腾干燥过程, 可定量描述沸腾干燥过程中的水分含量变化规律, 实现对水分的预测, 从而预判干燥终点; 能为实际生产中干燥时间、干燥温度等参数的设定提供参考。

当归中挥发油含量较高, 也是其活性成分之一, 由表3可知, 3种不同温度沸腾干燥均对其挥发性成分有一定影响, 挥发性成分总量有所降低, 但不同沸腾干燥温度差异不大, 这与沸腾干燥的原理有关。在干燥过程中, 藜本内酯会缓慢降低, 因阿魏酸松柏酯受热分解为阿魏酸<sup>[22]</sup>, 因此, 阿魏酸松柏酯含量会显著降低, 阿魏酸含量会升高; 而阿魏酸也不稳定, 在干燥过程中会增加, 长期存放又会缓慢下降; 中药是多成分协同作用发挥药效, 采用多成分含量测定及结合HPLC指纹图谱可较为全面的反映干燥工艺过程对产品质量的影响。此外, 不同干燥温度当归破壁饮片HPLC指纹图谱相似度均符合标准要求, 对其影响不大; 说明在颗粒剂的不同干燥方式中, 沸腾干燥有其自身的优势。对于含挥发成分较多中药品种, 建议尽量不采用加热干燥的方式, 可选择干法制粒, 免去干燥过程, 可最大限度保留其成分。不同温度沸腾干燥的当归破壁饮片物理指纹图谱相似度较高, 但S2与S1和S3之间存在较大差异, 主要表现为其颗粒更大( $X_{90} > 1\ 400\ \mu\text{m}$ ), 颗粒width更窄, 均齐度更高,  $S$ 和 $V_g$ 更大。说明沸腾干燥工艺参数变化, 同样会从颗粒的物理指标中体现出来。初始干燥温度越高, 水分从颗粒中迁移到空气中的速度也越快, 水分的迁移会使得颗粒内部及表面形成孔隙, 使其 $S$ 和 $V_g$ 变大, 颗粒会更加疏松, 推测其冲泡过程中更有利于颗粒的润湿和分散。S2样品由于初始加热过快, 初始接触的空气温度较高, 其颗粒密度最小,  $S$ 和 $V_g$ 最大, 颜色更深。

本研究以当归破壁饮片为研究对象, 测定其沸

腾干燥动力学参数, 建立 Weibull 函数模型能较好地预测当归破壁饮片的沸腾干燥脱水规律, 有利于实现智能化、精细化的工艺过程控制, 提高工艺控制水平; 从化学成分和物理属性两个方面综合评价不同干燥温度产品的质量, 提供较为全面的质量评价指标和产品质量对比信息, 为颗粒剂干燥工艺选择和优化提供参考。

**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: 139.
- [2] 李波, 强正泽, 何军刚, 等. 基于 Weibull 分布函数的不同等级当归低温回潮干燥特性研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(18): 4009-4014.
- [3] 李曦, 张丽宏, 王晓晓, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1028.
- [4] Kan W L T, Cho C H, Rudd J A, *et al.* Study of the anti-proliferative effects and synergy of phthalides from *Angelica sinensis* on colon cancer cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 120(1): 36-43.
- [5] 张兴盈, 辛延蓉, 蔡良辉, 等. 云当归干燥特性及动力学研究 [J]. 安徽农业科学, 2017, 45(5): 102-106.
- [6] 成金乐, 赖智填, 陈炜璇, 等. 中药破壁饮片: 传统中药饮片的传承和创新 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(9): 1546-1552.
- [7] 邓雯, 谢果, 杨泽锐, 等. 中药破壁饮片安全性研究进展及思考 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(12): 1340-1344.
- [8] 成金乐, 彭丽华, 邓雯. 中智中药破壁饮片量效关系初探 [J]. 世界中医药, 2016, 11(3): 529-532.
- [9] 李武强, 万芳新, 罗燕, 等. 当归切片远红外干燥特性及动力学研究 [J]. 中草药, 2019, 50(18): 4320-4328.
- [10] 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.
- [11] 冯怡. 中药固体制剂技术理论与实践 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 71-73.
- [12] Bantle M, Kolsaker K, Eikevik T M. Modification of the Weibull distribution for modeling atmospheric freeze-drying of food [J]. *Dry Technol*, 2011, 29(10): 1161-1169.
- [13] 罗铮, 邓雯, 张前亮, 等. 当归破壁粉制备工艺优化及物理指纹图谱评价研究 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 5980-5987.
- [14] Pérez P, Suñé-Negre J M, Miñarro M, *et al.* A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2006, 64(3): 351-359.
- [15] 周蔚昕, 刘涛, 刘钱, 等. 川芎饮片标准汤剂的 HPLC 及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5107-5115.
- [16] Wan S L, Yang R, Zhang H, *et al.* Application of the SeDeM expert system in studies for direct compression suitability on mixture of *Rhodiola* extract and an excipient [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(3): 105.
- [17] European Pharmacopeia. *Dosage Forms Monographs* [M]. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2013: 20907.
- [18] 王永洁, 陈桢, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4123-4130.
- [19] 杜焰, 冯怡, 徐德生, 等. 基于主成分分析的中药粉体流动性表征研究 [J]. 中成药, 2012, 34(7): 1258-1263.
- [20] Raymond C R, Paul J S, Marian E Q. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* [M]. 6th edition. London: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2009: 766-769.
- [21] 毕映燕, 李俊江, 李季文, 等. 基于质量源于设计 (QbD) 理念的祛寒逐风颗粒制备工艺及其物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2021, 52(19): 5891-5898.
- [22] 谢京晶, 赵静, 李绍平. 基于化学成分变化的当归药材保质期预测 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(16): 1997-2001.

[责任编辑 郑礼胜]