

• 药剂与工艺 •

六味地黄浓缩丸真空脉动干燥特性及工艺优化研究

谢瑶婷^{1,3}, 王学成^{1,4*}, 李远辉^{1,4}, 易兵², 曾丽华¹, 伍振峰^{1,3*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004
2. 江西赫柏康华制药设备有限公司, 江西 南昌 330096
3. 经典名方现代中药创制全国重点实验室, 江西 南昌 330004
4. 中药制药技术协同创新研究院, 江西 南昌 330004

摘要: 目的 将真空脉动干燥 (pulsation vacuum drying, PVD) 技术应用于六味地黄浓缩丸 (Liuwei Dihuang Concentrated Pills, LDCP) 的干燥, 并通过 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM) 试验设计优化其工艺。方法 以莫诺昔含量、马钱苷含量、丹皮酚含量及平均干燥速率为综合评价指标, 探讨干燥温度 (50、60、70、80、90 °C)、真空保持时间 (3、6、9、12、15 min)、常压保持时间 (2、4、8、12、16 min) 对 LDCP 干燥特性及品质的影响, 采用 BBD-RSM 优化 LDCP 的 PVD 工艺参数。结果 干燥温度、真空保持时间、常压保持时间均对 LDCP 的干燥特性及品质有显著影响。PVD 最佳工艺参数为干燥温度 62 °C、真空保持时间 5 min、常压保持时间 7 min。结论 研究结果可为 PVD 技术在 LDCP 干燥工业生产中的应用提供借鉴。

关键词: 六味地黄浓缩丸; 真空脉动干燥; 干燥特性; 品质; 工艺优化; Box-Behnken 设计-响应面法; 莫诺昔; 马钱苷; 丹皮酚; 干燥速率

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)15-5383-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.006

Pulsed vacuum drying characteristics and process optimization of Liuwei Dihuang Concentrated Pills

XIE Yaoting^{1,3}, WANG Xuecheng^{1,4}, LI Yuanhui^{1,4}, YI Bing², ZENG Lihua¹, WU Zhenfeng^{1,3}

1. Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparations, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. Jiangxi Hebei Kanghua Pharmaceutical Equipment Co., Ltd., Nanchang 330096, China
3. National Key Laboratory of Classic Formula Modern Chinese Medicine Creation, Nanchang 330004, China
4. Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology Collaborative Innovation Institute, Nanchang 330004, China

Abstract: Objective This study applied pulsation vacuum drying (PVD) technology to the drying process of Liuwei Dihuang Concentrated Pills (LDCP, 六味地黄浓缩丸), the process was optimized through Box-Behnken design-response surface methodology (BBD-RSM) experimental design. **Methods** Using a composite evaluation index incorporating morroniside content, loganin content, paeonol content, and average drying rate, investigating the effect of drying temperature (50, 60, 70, 80, 90 °C), vacuum holding time (3, 6, 9, 12, 15 min), and atmosphere pressure holding time (2, 4, 8, 12, 16 min) on the drying characteristics and quality of LDCP, and through the BBD-RSM, the PVD process parameters for LDCP were optimized. **Results** The drying temperature, vacuum holding time and atmospheric pressure holding time all have significant effects on the drying characteristics and quality of LDCP. The optimum

收稿日期: 2025-03-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82460774); 国家自然科学基金资助项目 (81760716); 江西省主要学科学术和技术带头人青年人才培养项目 (20243BCE511110); 江西中医药大学重点学科建设经费资助项目 (2023jzdxk017)

作者简介: 谢瑶婷, 硕士研究生, 研究方向为药剂学。E-mail: xieyt808@163.com

*通信作者: 王学成, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中药制剂工艺与装备研究。Tel: 15970499523 E-mail: wangxcd@126.com

伍振峰, 教授, 博士生导师, 主要从事中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。Tel: (0791)87118658 E-mail: zfwu527@163.com

process parameters for PVD are drying temperature 62 °C, vacuum holding time 5 min, and atmospheric pressure holding time 7 min.

Conclusion The research results can provide reference for the application of PVD technology in the industrial production of LDCP drying.

Key words: Liuwei Dihuang Concentrated Pills; pulsation vacuum drying; drying characteristics; quality; process optimization; Box-Behnken design-response surface methodology; mononoside; loganin; paeonol; drying rate

六味地黄丸 (Liuwei Dihuang Pills, LDP) 由熟地黄、酒萸肉、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻 6 味中药组成, 是中医补益剂中滋阴补肾的代表方剂, 对于肾阴亏损、头晕耳鸣、腰膝酸软、骨蒸潮热、盗汗遗精、消渴等症有较好的效果^[1]。LDP 按制备方法和辅料不同可分水丸、蜜丸、水蜜丸、浓缩丸等。干燥在 LDP 生产工艺中是一个必不可少的工艺环节, 直接影响其品质的形成及临床疗效。目前, 丸剂传统的干燥方法有热风干燥、电热干燥、真空干燥等, 新型的干燥方式有微波干燥、微波真空干燥、多层螺旋振动干燥技术等^[2], 这些干燥方法在丸剂工业化生产、节能减污等方面各有优劣。前期研究及实际生产调研中发现, LDP 在干燥过程中普遍存在干燥时间长、崩解和溶散时限较长、有效成分散失等问题, 与丸剂干燥方式选择及工艺参数设置息息相关^[3-7]。因此, 在丸剂生产过程中选择合适的干燥方式、适宜的干燥工艺参数对提高丸剂生产效率、保障丸剂品质具有重要的意义。

真空脉动干燥 (pulsation vacuum drying, PVD) 技术是通过真空和大气压之间的周期性脉冲压力变化来干燥产品的一种新型的真空干燥技术, 在干燥过程中按照一定规律周期性地对进行升压和降压循环以达到干燥的目的, 在这个过程中避免了物料表层蒸汽压与干燥箱内压力的平衡状态, 压力梯度的存在加快了水分扩散速率^[8-11]。在国内被主要应用在食品、药材等领域, 具有干燥效率高、能源消耗少、干燥品质优等特点, 有着较好的应用前景。杨双喜等^[12]研究了不同干燥温度对黄花菜理化性质和微观结构的影响, 结果表明, 用不同温度对黄花菜进行 PVD, 会使得其各成分含量有所不同, 其中, 当 PVD 干燥温度为 65 °C 时可以较好地保留其中的无机硫化物、氮氧化合物及萜类物质。马奇虎等^[13]对比研究了 2 种干燥方式处理后枸杞干果间的区别, 研究发现 PVD 后的枸杞干果不仅在外观形状方面, 更在营养成分含量上优于采用热风干燥后的枸杞干果。代建武等^[14]研究了干燥过程中不同工艺参数对青花椒品质的影响, 结果表明, 不同干燥温度、真空保持时间和常压保持时间均对青花椒的

品质均具有显著性影响, 且干燥温度 > 真空保持时间 > 常压保持时间。

本研究通过单因素变量测试系统考察干燥温度、真空保持时间与常压保持时间对丸剂干燥速率提升、指标性成分含量、溶散时限等关键质量属性的影响。在单因素实验数据基础上, 运用 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM) 构建多因素交互作用模型, 对六味地黄浓缩丸 (Liuwei Dihuang Concentrated Pills, LDCP) PVD 工艺参数进行多目标优化, 以期确定最佳工艺参数, 为推进该技术在 LDP 干燥领域的工业化生产提供工艺优化方案与技术依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

XHW-02 型制丸机、6202 型高速粉碎机, 北京环亚天元机械技术有限公司; GZX-9070MBE 型电热鼓风干燥箱, 上海博讯实业有限公司医疗设备厂; MZ-0.3 型真空脉动干燥机, 常州市震华干燥设备有限公司; Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; BT25S 型十万分之一电子天平, 德国 Sartorius 公司; ZB-1C 型智能崩解仪, 天大天发科技有限公司。

1.2 材料

饮片熟地黄 (批号 1806005)、酒萸肉 (批号 1808004)、牡丹皮 (批号 1810007)、山药 (批号 1806007)、茯苓 (批号 1807007)、泽泻 (批号 1807007), 均购自江西樟树天齐堂中药饮片有限公司, 均由江西中医药大学杨明教授鉴定, 符合《中国药典》2020 年版标准, 熟地黄为玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的干燥块根的炮制加工品, 酒萸肉为芸香科吴茱萸属植物吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. 的干燥近成熟果肉的酒炙加工品, 牡丹皮为毛茛科芍药属植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮, 山药为薯蓣科薯蓣属植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎, 茯苓为多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核, 泽泻为泽泻科泽泻属植

物泽泻 *Alisma plantago-aquatica* Linn. 的干燥块茎。

对照品莫诺昔(批号 CHB180102)、马钱苷(批号 CHB180108)、丹皮酚(批号 CHB180104), 质量分数均为 98.0%, 均购自成都克洛玛生物科技有限公司; 甲醇(批号 180701)、磷酸(批号 170614) 均为分析纯, 购自西陇科学股份有限公司; 水为双蒸水, 自制; 甲醇、乙腈, 色谱纯, 购自美国天地有限公司。

2 方法与结果

2.1 LDCP 的制备

取熟地黄 120 g、酒萸肉 60 g、牡丹皮 45 g、山药 60 g、茯苓 45 g、泽泻 45 g^[1], 牡丹皮采用加热蒸馏法收集馏出液, 置 4 °C 冰箱中冷藏 24 h, 滤过、干燥, 得丹皮酚晶体、药渣^[15-16]。将熟地黄、茯苓、泽泻、1/3 酒萸肉及药渣煎煮 2 次, 每次 2 h, 煎液滤过合并, 减压浓缩成相对密度为 1.35~1.40 的稠膏^[3,17]。将山药与剩余酒萸肉粉碎成均匀细粉, 将丹皮酚晶体先后与上述细粉、稠膏混合均匀, 以制成丸块^[18]。丸块放在制丸槽中搓制成直径为 12 mm 的丸, 将药丸置于制丸机腔内, 撒入预留的药粉(过七号筛) 盖面, 取出, 干燥, 即得。

2.2 LDCP 的干燥

在实验开始前按实验要求预先设定温度使真空脉动机预热至设定温度, 按实验要求设定参数。取丸剂 100 g 平铺于托盘上, 每隔 1 个脉动时间称定质量 1 次, 直到计算出的湿基含水率小于 9% 时, 停止实验。干燥完全的丸剂测定其指标成分含量及溶散时限。考察工艺参数^[19]: 干燥温度 50、60、70、80、90 °C (固定常压保持时间 8 min, 真空保持时间 15 min)、真空保持时间 3、6、9、12、15 min (固定干燥温度 60 °C, 常压保持时间 8 min)、常压保持时间 2、4、8、12、16 min (固定干燥温度 60 °C, 真空保持时间 15 min)。在干燥过程中, 真空度均控制在 0.06 MPa 以上。

2.3 干燥参数的计算方法

2.3.1 初始含水率 按照《中国药典》2020 年版^[20] 四部通则 0832 水分测定法项下烘干法进行水分测定。选取形态规整的丸剂 2 g, 均匀铺展于恒定质量处理后的称量瓶内, 精密称定记录初始质量, 打开瓶盖于 105 °C 烘箱中先干燥 5 h, 密封后转移至干燥器冷却 30 min, 再次精确称定质量, 随后在 105 °C 干燥 1 h 并放冷, 称定质量, 直至连续 2 次质量差值不超过 5 mg 为止。根据减失的质量, 计算

丸剂中的含水量(即湿基含水率)。

2.3.2 干基含水率 (M_t) 干燥过程中物料的 M_t 按照式(1)计算^[21-23]。

$$M_t = (W_t - G) / G \quad (1)$$

W_t 为干燥至任意 t 时刻物料的质量, G 为物料的干物质质量

2.3.3 水分比 (moisture ratio, MR) 不同干燥时刻丸剂的水分比 MR 按式(2)计算^[21-23]。

$$MR = (M_t - M_e) / (M_0 - M_e) \quad (2)$$

M_0 为初始干基含水率, M_e 为平衡干基含水率, M_t 为干燥过程 t 时刻的干基含水率

由于 M_e 相对于 M_0 和 M_t 很小, 可以忽略, 因此式(2)可以简化为

$$MR = M_t / M_0 \quad (3)$$

2.3.4 干燥速率 (drying rate, DR) 丸剂干燥速率是指两相邻时刻物料含水率的差值与时间间隔的比值^[21-23], 其按公式(4)计算; 平均干燥速率是指在干燥过程中干燥前后质量的差值与干燥总时间的比值, 可作为评价干燥快慢的指标。

$$DR = (M_t - M_{t+\Delta t}) / \Delta t \quad (4)$$

DR 为 t 时刻与 $t+\Delta t$ 时刻干基含水量之差与间隔时间 Δt 之间的比值, $M_{t+\Delta t}$ 为干燥过程中 $t+\Delta t$ 时刻丸剂的干基含水率

2.4 数据处理

实验所得数据的处理分析及绘图采用软件 OriginPro 8.5 和 Design-Expert 8.0.6。

2.5 LDCP PVD 特性研究

2.5.1 干燥温度对 LDCP 干燥的影响 不同干燥温度条件下 LDCP 的干燥动力学曲线如图 1 所示。由图 1-a 可知, LDCP 的 MR 与干燥时长呈负相关性, 干燥温度越高, 脱水进程越快, 干燥所需要的时间越短。当干燥温度从 50 °C 升至 90 °C 时, 干燥耗时分别为 575、368、184、115、92 min, 60~90 °C 各温区的干燥时长相较于 50 °C 分别缩短 36%、68%、80%、84%, 印证了可通过升高干燥温度达到缩短干燥时间的目的。机理分析表明温度差可能是调控干燥效率的核心驱动力, 温度差越大干燥速率越快^[24]。干燥过程中, 热量经空气介质传导至丸剂表层, 促使丸剂内部水分向表面迁移并随气流逸散。

由图 1-b 可知, 不同的干燥温度条件对干燥速率影响较大。干燥速率呈现短暂的快速升高然后缓慢下降, 总体上处于降速干燥阶段, 无恒速阶段。这是因为在干燥前期, 丸剂的含水率较高, 表面水分吸收热量快速蒸发, 丸剂干燥到后期, 水分被脱离, 丸剂发生收缩, 阻碍了水分从内部往表面迁移,

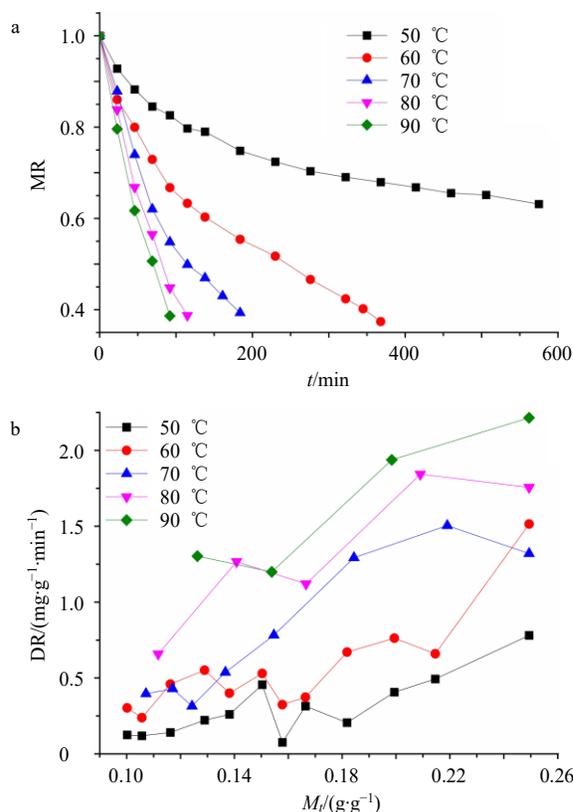


图1 不同干燥温度下LDCP的干燥曲线(a)和干燥速率曲线(b)

Fig. 1 Drying curves (a) and drying rate curves (b) of LDCP under different drying temperatures

干燥水分比下降缓慢。

2.5.2 真空保持时间对LDCP干燥的影响 不同真空保持时间条件下LDCP的干燥动力学曲线如图2所示。由图2-a可知，LDCP的MR与干燥时长呈显著负相关。随着真空保持时间的增加，干燥时间延长，其中真空保持时间15 min时干燥时间最长。这是由于缩短真空维持间隔可增加脉动频次，热空气与冷空气交替频繁，可提升气流交换效率，加速干燥腔体内水蒸气排出。由图2-b可知，LDCP的干基含水率下降直接导致干燥速率衰减。干燥速率随真空保持时间的增大而降低，其中真空保持时间为12 min时干燥速率最大。干燥速率均存在短暂加速阶段，后转为减速干燥阶段。这是因为在干燥初期物料表面低温形成传质势差，促进水分迁移，随着热能在丸剂表面积累，引发短暂干燥速率跃升，而后随着含水梯度减弱干燥速率转入降速期。

2.5.3 常压保持时间对LDCP干燥的影响 不同常压保持时间条件下LDCP的干燥动力学曲线如图3所示。由图3-a可知，LDCP的干燥时间随着常压保持时间的延长而增长。常压保持时间对于丸剂来

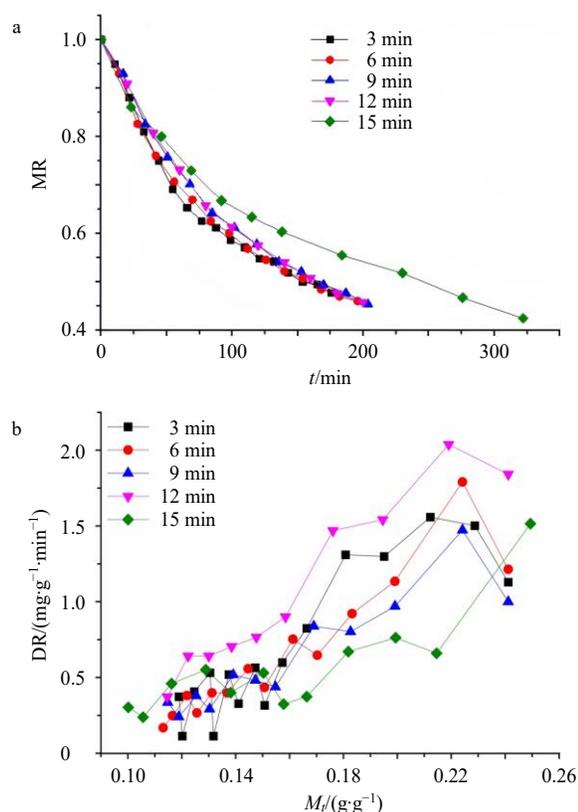


图2 不同真空保持时间下LDCP的干燥曲线(a)和干燥速率曲线(b)

Fig. 2 Drying curves (a) and drying rate curves (b) of LDCP under different vacuum time

说是一段缓苏时期，可让丸剂内部水分重新在整个丸剂分布均匀，但并不是越长越好。由图3-b可知，干燥速率均存在短暂加速阶段，后转为减速干燥阶段，变化趋势与真空保持时间一致。

2.6 PVD对LDCP品质的影响

2.6.1 不同试验条件对3种指标性成分含量的影响

(1) 色谱条件：色谱柱为 Phenomenex Gemini C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相为乙腈-0.3%磷酸水溶液，进行梯度洗脱：0~5 min, 5%~8%乙腈；5~20 min, 8%乙腈；20~35 min, 8%~17%乙腈；35~45 min, 17%~45%乙腈；45~60 min, 45%乙腈；柱温 40 °C；体积流量 1.0 mL/min；检测波长：莫诺昔和马钱昔为 240 nm，丹皮酚为 274 nm；进样量 10 μL。

(2) 混合对照品溶液的制备：精密称取莫诺昔对照品 10.18 mg、马钱昔对照品 10.17 mg、丹皮酚对照品 10.30 mg，分别用 50%甲醇溶液进行溶解，并分别转移至 10 mL 量瓶内，准确添加 50%甲醇溶液定容至刻度线，混匀后制得各单体对照品母液。精确量取各母液 4 mL (莫诺昔)、4 mL (马钱昔)、

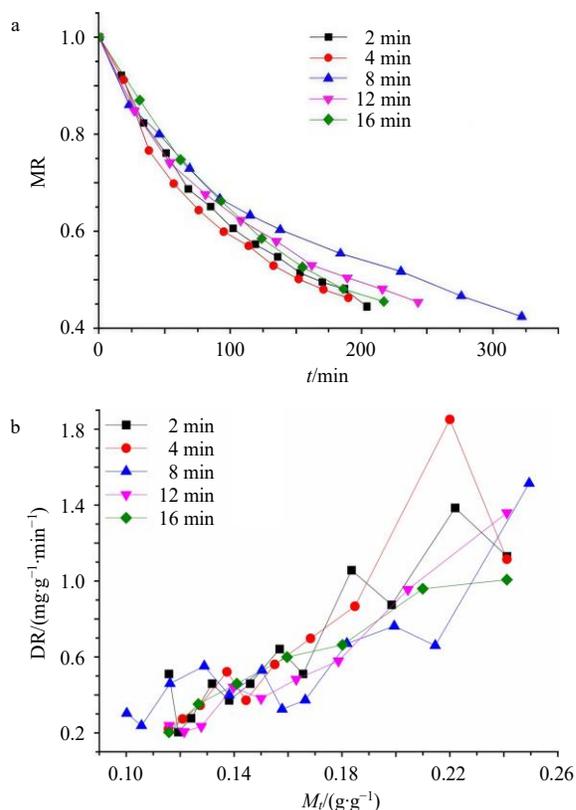


图3 不同常压保持时间下LDCP的干燥曲线 (a) 和干燥速率曲线 (b)

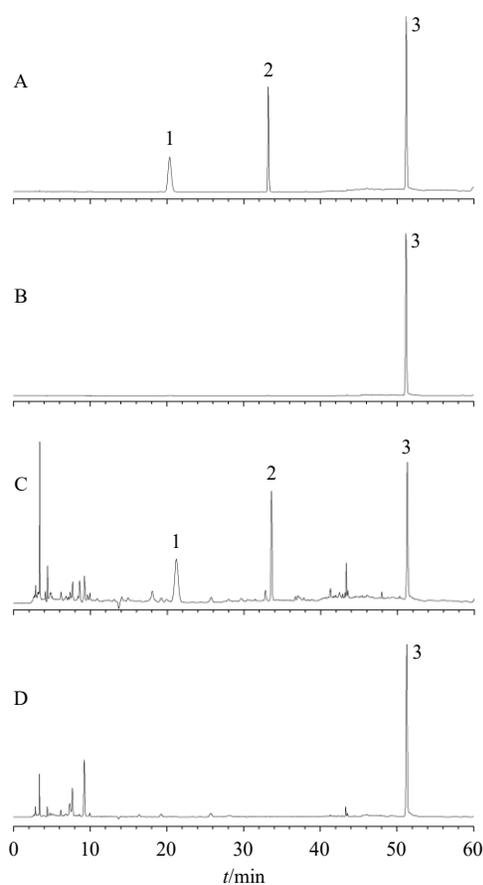
Fig. 3 Drying curves (a) and drying rate curves (b) of LDCP under different atmospheric pressure holding time

9 mL (丹皮酚), 合并于 100 mL 量瓶中, 用 50% 甲醇定容至刻度, 充分混匀后获得混合对照品溶液, 其中含莫诺昔、马钱昔、丹皮酚质量浓度依次为 40.72、40.68、92.70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

(3) 供试品溶液的制备: 取 LDCP 适量, 研细, 精密称定粉末 0.5 g, 转移至具塞锥形瓶内, 精密量取 50% 甲醇溶液 50 mL, 密封后记录初始质量, 超声处理 30 min 后冷却, 再称定质量, 并用 50% 甲醇补足减失的质量, 混合均匀后滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液^[4]。

(4) 系统适用性考察: 取混合对照品溶液和供试品溶液, 按照“2.6.1 (1)”项下液相色谱条件进行检测, 考察系统适用性。在此色谱条件下, 混合对照品溶液及供试品溶液的 HPLC 图见图 4。样品中各指标成分的色谱峰与杂质的色谱峰分离度均大于 1.5, 理论塔板数以莫诺昔、马钱昔、丹皮酚计均应不低于 4 000。

(5) 线性范围考察: 分别精密量取混合对照品溶液 1、3、5、7、9 mL 至 10 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇分别制成不同质量浓度的混合对照品溶液,



1-莫诺昔; 2-马钱昔; 3-丹皮酚。

1-morroneiside; 2-loganin; 3-paeonol.

图4 混合对照品溶液 (240 nm, A; 274 nm, B) 及供试品溶液 (240 nm, C; 274 nm, D) 的 HPLC 图谱

Fig. 4 HPLC chromatograms of mixed reference substances solution (240 nm, A; 274 nm, B) and test sample solution (240 nm, C; 274 nm, D)

0.22 μm 微孔滤膜滤过, 按照“2.6.1 (1)”项下的色谱条件进行测定。以各待测成分质量浓度为横坐标 (X)、峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 拟合其线性回归方程, 结果分别为莫诺昔 $Y=17.086 X+4.265$, $R^2=0.9999$, 线性范围 4.072~36.648 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 马钱昔 $Y=16.305 X+4.47$, $R^2=0.9999$, 线性范围 4.068~36.612 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 丹皮酚 $Y=46.277 X+315.86$, $R^2=0.9999$, 线性范围 9.270~83.430 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

(6) 精密度考察: 取混合对照品溶液, 按照“2.6.1 (1)”项下所述的色谱条件连续进样 6 次, 测定峰面积, 计算 RSD 值^[9], 得出莫诺昔、马钱昔和丹皮酚精密度的 RSD 分别为 0.32%、0.32%、0.47%, 表明仪器的精密度良好。

(7) 稳定性考察: 精密吸取“2.6.1 (3)”项下制备的 LDCP 供试品溶液, 按照“2.6.1 (1)”项下所述的色谱条件, 分别在制备后 0、2、4、8、12、

24 h 进样 10 μL, 记录峰面积^[19], 计算其 RSD 值, 各成分峰面积的 RSD 均 < 3%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

(8) 重复性考察: 取同一批次的 LDCP 样品, 按照“2.6.1 (3)”项下方法分别平行制备 6 份供试品溶液, 按照“2.6.1 (1)”项下所述的色谱条件, 精密进样 10 μL, 记录峰面积^[19], 基于色谱峰面积积分数据, 对莫诺昔、马钱昔与丹皮酚进行定量分析, 三者 RSD 值分别为 1.80%、1.67%、2.92%, 验证了方法精密度符合规范。

(9) 加样回收率考察: 精密量取适量已测知 3 种指标成分含量的 LDCP 样品溶液, 分别向各样本中添加等体积对照品溶液, 平行制备 6 份供试品溶液, 按照“2.6.1 (1)”项下色谱条件进样分析^[19], 通过峰面积积分计算测得莫诺昔、马钱昔与丹皮酚的平均加样回收率分别为 101.20%、98.10%、100.78%, RSD 分别为 2.05%、1.78%、2.69%。

(10) 样品测定: 取不同干燥条件干燥的 LDCP, 粉碎研磨成细粉, 精密称取 0.5 g 置具塞锥形瓶中, 向其中加入 50% 甲醇溶液 25 mL, 密塞, 称定质量,

超声提取 30 min, 放冷, 再称定质量, 减失的质量用 50% 甲醇溶液补足, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 得供试品溶液。再精密吸取供试品溶液 10 μL, 注入液相色谱仪, 测定, 即得。不同干燥条件下, LDCP 的定量测定结果如表 1 所示。

由表 1 结果分析可知, LDCP 在 PVD 不同温度下莫诺昔、马钱昔、丹皮酚的质量分数为 2.83~3.16、2.23~2.41、2.05~3.12 mg/g。莫诺昔、马钱昔、丹皮酚的含量随干燥温度的变化较为明显, 表明干燥温度是调控 LDCP 指标成分含量的关键工艺参数。其中, 丹皮酚随干燥温度波动最为显著, 这与丹皮酚本身的理化性质有关, 其受热不稳定易氧化分解。不同真空保持时间下, 莫诺昔、马钱昔、丹皮酚的含量多数随着真空保持时间的延长呈现先增大后减低的趋势, 莫诺昔、马钱昔、丹皮酚最大含量均在真空保持时间 6 min。不同常压保持时间下, 莫诺昔、马钱昔、丹皮酚的含量随着真空保持时间的延长呈现先增大后减低的趋势, 莫诺昔和马钱昔最大含量在常压保持时间 8 min, 丹皮酚在 4 min。

表 1 LDCP 不同干燥条件的 3 种成分含量测定结果

Table 1 Determination results of contents of three components of LDCP at different drying conditions

序号	干燥温度/℃	真空保持时间/min	常压保持时间/min	质量分数/(mg·g ⁻¹)			序号	干燥温度/℃	真空保持时间/min	常压保持时间/min	质量分数/(mg·g ⁻¹)		
				莫诺昔	马钱昔	丹皮酚					莫诺昔	马钱昔	丹皮酚
1	50	15	8	3.05±0.31	2.29±0.16	2.05±0.17	9	60	12	8	2.85±0.31	2.17±0.17	2.77±0.12
2	60	15	8	3.16±0.39	2.41±0.20	2.87±0.16	10	60	15	8	2.75±0.17	2.18±0.18	2.89±0.15
3	70	15	8	3.02±0.28	2.35±0.14	3.10±0.20	11	60	15	2	2.92±0.31	2.22±0.14	2.88±0.10
4	80	15	8	3.01±0.23	2.37±0.12	3.12±0.12	12	60	15	4	3.02±0.30	2.26±0.16	3.95±0.14
5	90	15	8	2.83±0.24	2.23±0.13	2.19±0.11	13	60	15	8	3.16±0.39	2.41±0.20	2.87±0.13
6	60	3	8	2.89±0.27	2.21±0.15	2.82±0.11	14	60	15	12	2.89±0.39	2.20±0.21	2.81±0.12
7	60	6	8	3.16±0.39	2.41±0.20	2.87±0.14	15	60	15	16	2.87±0.31	2.20±0.17	2.75±0.11
8	60	9	8	2.97±0.40	2.27±0.25	2.83±0.16							

2.6.2 不同试验条件对溶散时限的影响

(1) 溶散时限的测定: 按照《中国药典》2020 年版^[20]四部通则 0921 崩解时限检查法片剂项下加挡板进行溶散时限检查, 对 LDCP 样品进行溶散时限测定。取 6 粒不同干燥工艺参数下制备的丸剂, 分别装入崩解仪吊篮玻璃管内, 安装挡板后启动崩解程序进行实时监测。

(2) 溶散时限考察结果: 不同干燥条件下 LDCP 的溶散时限如表 2 所示。LDCP 在 PVD 不同干燥工艺参数条件下干燥后样品的溶散时限范围在 9~20 min, 均在 60 min 内全部溶散, 符合药典规定。由

表 2 可知, 溶散时限受温度影响较大, 干燥温度越高, 其溶散时限越长。这是由于 LDCP 中含有较多的多糖及淀粉类成分, 这些成分在高温下会在丸剂表面形成一层硬壳, 阻止水分蒸发, 导致溶散时间延长, 同时也会造成假干燥现象(丸剂内部水分残留, 而表面过度失水)。由表 2 可知, 不同真空保持时间下, LDCP 的溶散时限在 10~15 min, 变化不大, 表明真空保持时间对 LDCP 的溶散时限没有很大影响; 常压保持时间从 2 min 增加至 16 min, 溶散时限由 11 min 增加至 18 min, 表明增加常压保持时间不利于其溶散。

表2 不同干燥条件下 LDCP 的溶散时限
Table 2 Dissolution time limit of LDCP under different drying conditions

序号	干燥温度/ ℃	真空保持 时间/min	常压保持 时间/min	溶散时限/min					
				样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	样品 5	样品 6
1	50	15	8	12	13	12	12	13	13
2	60	15	8	14	13	13	14	15	15
3	70	15	8	15	15	16	16	15	15
4	80	15	8	17	18	17	16	17	17
5	90	15	8	19	20	20	19	19	19
6	60	3	8	15	16	15	16	15	14
7	60	6	8	14	14	13	14	13	14
8	60	9	8	12	11	12	11	12	13
9	60	12	8	11	10	10	11	11	10
10	60	15	8	14	13	13	14	15	15
11	60	15	2	10	9	11	10	12	11
12	60	15	4	11	12	11	11	12	13
13	60	15	8	14	13	13	14	15	15
14	60	15	12	16	13	15	16	17	17
15	60	15	16	19	18	18	17	16	19

2.7 BBD-RSM 响应面法优化 LDCP 的真空脉动干燥工艺参数

2.7.1 试验设计与结果 根据单因素实验结果,采用 BBD-RSM 的中心组合实验设计,选定真空保持时间 (x_1)、常压保持时间 (x_2)、干燥温度 (x_3) 为考察因素,每个因素选取 3 个水平,采用综合评分

法,以莫诺昔、马钱苷、丹皮酚含量及平均干燥速率为评价指标,对 LDCP 的 PVD 工艺进行优化^[19]。因素水平表见表 3。

通过响应面优化法对 LDCP 的 PVD 工艺中的 3 个关键参数进行优化,所得结果见表 3。

2.7.2 综合评分计算 本实验选择指标性成分莫诺

表3 BBD-RSM 试验设计与结果
Table 3 Design and results of BBD-RSM

序号	x_1 /min	x_2 /min	x_3 /℃	质量分数/(mg·g ⁻¹)			平均干燥速率/ (g·min ⁻¹)	Y
				莫诺昔	马钱苷	丹皮酚		
1	6 (0)	12 (+1)	65 (+1)	2.606	1.946	2.645	0.077 4	0.790 5
2	9 (+1)	4 (-1)	60 (0)	2.773	2.025	3.006	0.062 2	0.828 8
3	3 (-1)	8 (0)	55 (-1)	2.857	2.136	3.451	0.047 9	0.870 6
4	6 (0)	4 (-1)	55 (-1)	2.687	2.077	2.813	0.044 0	0.793 6
5	6 (0)	8 (0)	60 (0)	3.029	2.253	3.579	0.057 1	0.922 0
6	9 (+1)	8 (0)	65 (+1)	2.830	2.147	3.411	0.063 2	0.882 3
7	6 (0)	8 (0)	60 (0)	3.031	2.289	3.756	0.057 1	0.940 4
8	3 (-1)	4 (-1)	60 (0)	2.871	2.113	3.933	0.055 4	0.913 4
9	3 (-1)	12 (+1)	60 (0)	2.684	1.998	2.758	0.061 5	0.796 9
10	6 (0)	4 (-1)	65 (+1)	2.795	2.155	3.384	0.087 6	0.903 2
11	6 (0)	12 (+1)	55 (-1)	2.646	2.089	2.721	0.031 1	0.770 7
12	9 (+1)	8 (0)	55 (-1)	2.749	2.066	2.856	0.058 0	0.816 0
13	6 (0)	8 (0)	60 (0)	3.083	2.293	3.510	0.054 8	0.924 8
14	3 (-1)	8 (0)	65 (+1)	2.938	2.086	3.174	0.096 1	0.009 0
15	9 (+1)	12 (+1)	60 (0)	2.637	2.041	2.776	0.053 3	0.790 8
16	6 (0)	8 (0)	60 (0)	3.050	2.270	3.520	0.057 1	0.921 7
17	6 (0)	8 (0)	60 (0)	3.020	2.256	3.469	0.055 8	0.911 7

昔、马钱昔、丹皮酚含量及平均干燥速率为综合评价指标。根据有效成分的含量比值以及评价指标的权重系数对干燥工艺的影响，将总分设为1分，莫诺昔、马钱昔、丹皮酚含量为主要指标，权重系数各设为0.3，平均干燥速率为辅助指标，权重系数设为0.1，综合评分为3项评分指标之和。以 X 代表各评价指标的测定值，以各指标的最大值 X_{\max} 为参照，按以下公式计算总评分(Y)。

$$Y=0.3 X_{\text{莫诺昔}}/X_{\text{莫诺昔 max}}+0.3 X_{\text{马钱昔}}/X_{\text{马钱昔 max}}+0.3 X_{\text{丹皮酚}}/X_{\text{丹皮酚 max}}+0.1 X_{\text{平均干燥速率}}/X_{\text{平均干燥速率 max}}$$

2.7.3 方程拟合及方差分析 对实验数据进行多元线性回归及单项式拟合，得到数据方差分析和回归方程拟合结果见表4，拟合得出的关于综合评分 Y 的多项式方程为 $Y=0.920-0.020 x_1-0.036 x_2+0.028 x_3+0.020 x_1x_2+9.000 \times 10^{-3} x_1x_3-0.022 x_2x_3-0.019 x_1^2-0.072 x_2^2-0.037 x_3^2$ ， $R^2=0.988 6$ 。

表4 综合评分的方差分析

Table 4 Analysis of variance for composite evaluation scores

误差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值	误差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	0.056	9	6.230×10^{-3}	67.30	<0.000 1	x_1^2	1.580×10^{-3}	1	1.580×10^{-3}	17.04	0.004 4
x_1	3.360×10^{-3}	1	3.360×10^{-3}	36.30	0.000 5	x_2^2	0.022	1	0.022	237.92	<0.000 1
x_2	0.011	1	0.011	113.72	<0.000 1	x_3^2	5.860×10^{-3}	1	5.860×10^{-3}	63.40	<0.000 1
x_3	6.380×10^{-3}	1	6.380×10^{-3}	69.02	<0.000 1	残差	6.480×10^{-4}	7	9.250×10^{-5}	0.67	0.611 6
x_1x_2	1.540×10^{-3}	1	1.540×10^{-3}	16.65	0.004 7	失拟项	2.170×10^{-4}	3	7.250×10^{-5}		
x_1x_3	3.240×10^{-4}	1	3.240×10^{-4}	3.50	0.103 4	纯误差	4.300×10^{-4}	4	1.080×10^{-4}		
x_2x_3	2.020×10^{-3}	1	2.020×10^{-3}	21.79	0.002 3	校正总和	0.057	16			

* $P<0.05$ 为显著项，** $P<0.01$ 为极显著项。

* $P<0.05$ significant difference, ** $P<0.01$ more significant difference.

由表3可知， x_1 、 x_2 、 x_3 3个变量均对LDCP的综合评分呈现极显著性作用($P<0.01$)，且3个因素对综合评分的影响分别为常压保持时间(x_2)>干燥温度(x_3)>真空保持时间(x_1)。由 x_1x_2 、 x_1x_3 、 x_2x_3 各项的 P 值可知，3种因素间的交互作用对实验结果的影响分别为 $x_2x_3>x_1x_2>x_1x_3$ ，其中 x_1x_2 、 x_2x_3 的 P 值均<0.01，有显著影响；而 x_1x_3 的 $P>0.05$ ，无显著影响，而二次项中 x_1^2 、 x_2^2 、 x_3^2 的 P 值均<0.01，均有显著影响。

由本实验建立的数学模型可知，模型整体显著性水平 $P<0.01$ ，失拟项 $P>0.05$ ，不显著，表明模型误差在合理范围之内；决定系数 $R^2=0.988 6$ ，调整决定系数 $R^2_{\text{adj}}=0.973 9$ ，预测判定系数 $R^2_{\text{pre}}=0.948 7$ ，二者差值为 $0.025 2<0.03$ ，表明综合评分方程的拟合效果较好，模型具有统计学意义，该模型可用于LDCP PVD的预测和优化^[25-28]。

2.7.4 响应面结果分析与模型预测 由图5可知，随着各因素的水平增加，其综合评分响应值均呈现先增大后减小的趋势，表明真空保持时间、常压保持时间和干燥温度均存在最大值。由图5可知，在响应面分析中，常压保持时间与干燥温度的响应曲面最陡峭，表明 x_2x_3 两者的交互作用对LDCP的综合评分具有显著影响；常压保持时间的响应曲面比真空保持时间随水平变化更剧烈，表明在 x_1x_2 两者

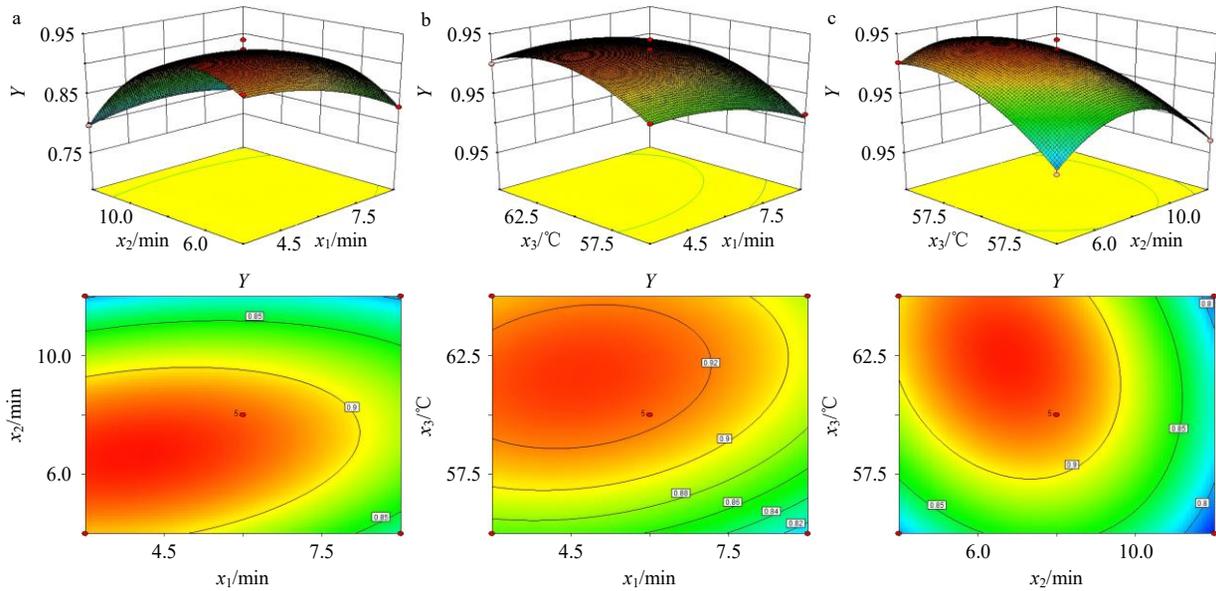
的交互作用中 x_2 对LDCP综合评分的影响更显著；干燥温度的响应曲面比真空保持时间随水平变化更剧烈，表明在 x_1x_3 两者的交互作用中 x_3 对LDCP综合评分的影响更显著。

根据软件对试验数据进行分析，预测LDCP的最佳PVD工艺条件为真空保持时间4.68 min，常压保持时间6.59 min，干燥温度为62.19℃，在此工艺条件下的综合评分预测值为0.943 2。结合实际情况，考虑实验操作的可行性，最终确定优化后的工艺条件为真空保持时间5 min，常压保持时间7 min，干燥温度为62℃。

2.7.5 验证试验 按照最终优化后所得工艺条件进行3组平行验证试验，结果见表5。由表5可知，试验所得各指标成分含量与预测值较为接近，可知采用响应面法优化所得的工艺条件稳定、合理可行，可以为实际生产提供参考。

3 讨论

本实验将PVD技术应用于LDCP的干燥过程，为中药丸剂干燥提供了一种新方法。试验以提高中药丸剂品质为目的，研究PVD不同工艺参数对LDCP干燥特性及品质调控的影响。与传统热风干燥相比，PVD处理下的丹皮酚保留量提升了57.6%^[6]，这是由于低温低压的处理条件会减少热敏性成分的氧化；PVD的脉动间歇性运作减少了供热



a-固定干燥温度为 60 °C；b-固定常压保持时间为 8 min；c-固定真空保持时间为 6 min。

a-fixed drying temperature at 60 °C；b-fixed atmospheric pressure holding time at 8 min；c-fixed vacuum holding time at 6 min.

图 5 3 个因素之间交互作用对 LDCP 综合评分影响的等高线图和三维响应面图

Fig. 5 Contour plots and three-dimensional response surface plots illustrating interaction effects among the three factors on comprehensive score of LDCP

表 5 最佳工艺验证试验

Table 5 Optimal process validation test

序号	质量分数/(mg·g ⁻¹)			平均干燥速率/ (g·min ⁻¹)
	莫诺昔	马钱昔	丹皮酚	
1	3.038	2.243	3.656	0.073
2	3.042	2.245	3.690	0.078
3	3.035	2.238	3.674	0.075
平均值	3.038	2.242	3.673	0.075

所需消耗的能源,综合能耗降低约 30%^[14]; PVD 的常压保持时间阶段,丸剂内部水分得以重新均匀分布在 整个丸剂中,有效降低了干燥后丸剂表面的裂纹率^[4],表明 PVD 技术在优化工业化生产具有巨大潜力。本研究通过采用响应面法优化并确定 LDCP 的 PVD 最优工艺参数为真空保持时间 5 min,常压保持时间 7 min,干燥温度为 62 °C。

研究发现不同的干燥工艺参数对丸剂的品质有显著性影响,如干燥温度越高、常压保持时间越长会导致 LDCP 溶解时限越长;真空保持时间的不同会导致 LDCP 中指标成分莫诺昔、马钱昔、丹皮酚的含量不同,表明了不同工艺参数对丸剂干燥速率以及指标成分保留具有协同作用,提示在丸剂干燥时选择正确的干燥设备及工艺参数有利于丸剂的干燥以及对丸剂品质的控制。本实验所研究的干燥工艺参数较少,今后可在丸剂的丸径、铺层的厚

度等对丸剂干燥品质方面做进一步深入研究。针对丹皮酚在高温条件下易氧化的特性,未来可考虑通过将丹皮酚进行包埋、微囊化处理等进一步加强丹皮酚的指标成分保留。

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: 743.
 [2] 刘世军,袁武会,孙欢欢,等. 丸剂干燥技术的研究进展 [J]. 云南中医学院学报, 2020, 43(3): 96-102.
 [3] 伍志成,王学成,徐诗军,等. 基于玻璃化转变理论的中药丸剂干燥裂纹形成分析及防控策略 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(4): 554-561.
 [4] 屈云萍,李菲,刘育强,等. 星点设计-多指标评价优化六味地黄丸制备工艺 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(6): 748-754.
 [5] 王彤,施宏彬,欧阳百发. 中药丸剂 3 种干燥方法的干燥效果研究 [J]. 医药前沿, 2024, 14(33): 36-42.
 [6] 刘立伟,崔鑫,路宁宁,等. 中药丸剂研究进展 [J]. 世界中医药, 2023, 18(1): 127-131.
 [7] 张伟. 干燥温度对中药丸剂溶解时限的影响探讨 [J]. 中国医药指南, 2019, 17(36): 10-11.
 [8] Zhang W P, Chen C, Ju H Y, et al. Pulsed vacuum drying of fruits, vegetables, and herbs: Principles, applications and future trends [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2024, 23(5): e13430.

- [9] 吴一峰. 基于脉动真空策略的钩藤浸膏干燥过程特性及理化性质研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2024.
- [10] 巨浩羽, 赵海燕, 张菊, 等. 基于 Dincer 模型不同干燥方式下光皮木瓜干燥特性研究 [J]. 中草药, 2020, 51(15): 3911-3921.
- [11] 孟建升, 蒋俊春, 郑志安, 等. 3 种干燥方式对山药片干燥动力学和品质的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2575-2582.
- [12] 杨双喜, 马慧, 张海红, 等. 真空脉动干燥温度对黄花菜理化性质与微观结构的影响 [J]. 中国食品学报, 2024, 24(6): 264-277.
- [13] 马奇虎, 郭雨桐, 唐辉, 等. 不同干燥方式枸杞干果微观结构与营养成分对比分析 [J]. 农产品加工, 2022(17): 72-74.
- [14] 代建武, 付琪其, 黄欢, 等. 青花椒真空脉动干燥特性及干燥品质工艺优化 [J]. 农业工程学报, 2021, 37(8): 279-287.
- [15] 唐一梅, 秦蓓, 张德柱, 等. 离子液体辅助提取牡丹皮中丹皮酚工艺的优化 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2292-2296.
- [16] 张淑雅, 李勇慧, 李佳, 等. 五种方法提取的牡丹皮挥发油成分比较 [J]. 现代食品科技, 2020, 36(12): 103-110.
- [17] 苏学东, 李琼, 陈文训, 等. 一种六味地黄丸及其制备工艺: 中国, CN110507744A [P]. 2019-11-29.
- [18] 毛雪, 赵鑫, 郭艳. 蜜丸的制备工艺及质量标准研究 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24): 3710-3712.
- [19] 曾丽华. 基于真空脉动干燥的六味地黄丸干燥过程研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [20] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 114.
- [21] 赵艳雪, 余金橙, 刘士琪, 等. 山楂切片冷冻干燥动力学与品质特性研究 [J]. 食品研究与开发, 2021, 42(2): 53-60.
- [22] 陈丽霞, 叶丽芳, 张英, 等. 基于低场核磁共振和物性分析技术的牡丹皮饮片干燥特性及动力学研究 [J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2023, 44(2): 203-210.
- [23] 卿果, 徐剑, 缪艳燕, 等. 枸杞浸膏微波真空干燥特性及干燥动力学模型研究 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(5): 222-229.
- [24] Tian M Y, Ma X B, Li L, et al. Combination aquaphotomics study and LF-NMR to monitor the drying process of honey pills [J]. *Microchem J*, 2024, 207: 111772.
- [25] 杨静容, 陈亚楠, 肖春萍, 等. 响应面法优化盐关黄柏炮制工艺及其成分与色度相关性分析 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5093-5103.
- [26] 李群和, 苏凤贤, 邹盈, 等. 响应面法优化栀子黄色素提取工艺 [J]. 浙江农业科学, 2025, 66(6): 1489-1495.
- [27] 戴慧莲, 丁羽, 梁梓瑜, 等. 层次分析结合响应面法优化煨大黄工艺及成分与色度相关性分析 [J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(5): 652-660.
- [28] 敖羽, 张健, 韩蓉, 等. 响应面优化沙棘叶总黄酮的亚临界水提取工艺 [J]. 保鲜与加工, 2025, 25(4): 60-66.

[责任编辑 郑礼胜]