

降脂灵片微波真空干燥工艺优选

刘世琪,董自亮*,肖礼娥

(太极集团重庆涪陵制药厂有限公司,重庆 408000)

[摘要] 目的:优选降脂灵片的微波真空干燥工艺。方法:以浸膏相对密度、微波功率、干燥时间为自变量,大黄素、熊果酸、齐墩果酸提取量的总评“归一值”为因变量,通过 Box-Behnken 设计-响应面法优化降脂灵片的微波干燥工艺。采用 HPLC 测定大黄素、熊果酸和齐墩果酸含量,流动相依次为甲醇-0.1% 磷酸(80:20),乙腈-甲醇-0.5% 乙酸铵(67:12:21),检测波长分别为 254,210 nm。结果:最佳微波真空干燥工艺为将浸膏浓缩至相对密度 1.27 g·mL⁻¹,微波功率 511 W,干燥时间 27 min;大黄素、熊果酸、齐墩果酸提取量分别为 0.321,0.548,0.118 mg·g⁻¹,与三者的预测值 0.324,0.545,0.121 mg·g⁻¹ 非常接近。结论:优选的干燥工艺稳定可靠,与热风干燥工艺相比指标成分含量无显著性差异,值得在中药物料的干燥工序中推广应用。

[关键词] 降脂灵片;微波干燥;Box-Behnken 试验;大黄素;熊果酸;齐墩果酸

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0008-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014140008

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140528.1334.015.html>

[网络出版时间] 2014-05-28 13:34

Optimization of Microwave Vacuum Drying Process of Jiangzhiling Tablets

LIU Shi-qi, DONG Zi-liang*, XIAO Li-e

(Chongqing Fuling Pharmaceutical Factory Co. Ltd, Taiji Group, Chongqing 408000, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize microwave vacuum drying process of Jiangzhiling tablets. **Method:**

[收稿日期] 20131103(004)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09201-201-18)

[第一作者] 刘世琪,副主任药师,从事中药制剂新剂型、新技术及制剂质量评价研究,Tel:13896777396,E-mail:liushiqi2004@163.com

[通讯作者] *董自亮,博士,工程师,从事中药制剂新剂型、新技术及制剂质量评价研究,Tel:18225129378,E-mail:dzldcutem@163.com

进行交联,以解决加工性能差、缺乏柔韧性、抗拉强度低的问题。

MTT 结果显示 3 种方法制备的鹿茸多肽-胶原蛋白/壳聚糖复合材料均能持续地促进成骨细胞的增殖,说明该复合材料能起到缓释释放鹿茸多肽的效果,且采用戊二醛交联法制备的复合材料对成骨细胞的增殖促进作用优于其他 2 种方法。

[参考文献]

- [1] Landis B, Weis J A, Miga M I, et al. Regenerative effects of transplanted mesenchymal stem cells in fracture healing [J]. *Stem Cells*, 2009, 27(8):1887.
- [2] Garrison K R, Shemilt I, Donell S, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in

adults[J]. *J Hand Surg Eur*, 2010, 38(4):447.

- [3] Kidd L J, Stephens A S, Kuliwaba J S, et al. Temporal pattern of gene expression and histology of stress fracture healing[J]. *Bone*, 2010, 46(2):369.

- [4] Zhang Z Y, Liu X F, Duan L X, et al. The effects of velvet antler polypeptides on the phenotype and related biological indicators of osteoarthritic rabbit chondrocytes [J]. *Acta Biochimica Polonica*, 2011, 58(3):297.

- [5] 徐明,岳喜庆. 酶解法制备鹿茸多肽的研究[J]. *食品工业科技*, 2012, 33(5):205.

- [6] 王碧,廖立敏,李建凤,等. 胶原蛋白/海藻酸/羧甲基纤维素共混膜的结构与性能[J]. *化学世界*, 2013, 54(3):155.

[责任编辑 刘德文]

Considering overall desirability of contents of emodin, ursolic acid and oleanolic acid as dependent variable, Box-Behnken design-response surface method was used to optimize microwave vacuum drying process of Jiangzhiling tablets with relative density of extract, microwave power and drying time as independent variables. HPLC was adopted to determine contents of emodin, ursolic acid and oleanolic acid with mobile phases of methanol-0.1% phosphoric acid (80:20) and acetonitrile-methanol-0.5% ammonium acetate (67:12:21), detection wavelengths at 254 and 210 nm. **Result:** Optimum microwave vacuum drying process was as follows: concentrated extract to a relative density of $1.27 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, microwave power of 511 W, drying time of 27 min; extracting amounts of emodin, ursolic acid and oleanolic acid were $0.321, 0.548, 0.118 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, which were close to predictive values of $0.324, 0.545, 0.121 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$, respectively. **Conclusion:** This optimized drying process was stable and reliable, which had no significant difference in contents of index components by hot air drying process, it was suitable for application in drying process of materials of traditional Chinese medicine.

[**Key words**] Jiangzhiling tablets; microwave vacuum drying; Box-Behnken design; emodin; ursolic acid; oleanolic acid

降脂灵片为《卫生部药品标准》收载的纯中药浸膏片品种,由决明子、五味子、制何首乌、山楂等药味组成,具有补肝益肾、养血、明目、降脂的功效^[1],降低总胆固醇、甘油三酯等疗效确切^[2],但该品种存在物料黏度较大、干燥困难的问题。微波真空干燥是将微波辐射技术与真空蒸发方式相结合的复合干燥方式,既保留了真空干燥的低温干燥优点,又可有效克服常规干燥传热效率低、加热时间长的缺陷^[3-4]。目前微波干燥技术应用较广泛,但在中药复方制剂方面的应用研究鲜有报道。故本实验以大黄素、熊果酸、齐墩果酸提取量为综合评价指标,通过 Box-Behnken 设计-响应面法优选降脂灵方的微波真空干燥工艺,为该干燥方式的工业化及智能化发展提供参考。

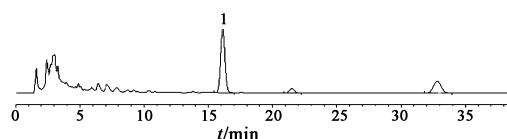
1 材料

LC-2010 AHT 型高效液相色谱仪(日本岛津),BP-211D 型电子天平(德国 Sartorius 公司),WBZ-10PLC 型微波真空干燥机(贵阳新奇微波工业有限公司)。大黄素、熊果酸、齐墩果酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110756-200810,110742-200313,110709-200904),降脂灵片(批号 12110001,12110002,12110003,自制),甲醇、乙腈、醋酸铵、磷酸为色谱纯,水为三重水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 大黄素的含量测定

2.1.1 色谱条件 Inertsil ODS 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-0.1% 磷酸(80:20),流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,检测波长 254 nm,进样量 20 μL,见图 1。



1. 大黄素

图 1 降脂灵片中大黄素 HPLC

2.1.2 对照品溶液配制 精密称取大黄素对照品 4.3 mg,置 10 mL 量瓶中,加流动相超声溶解并定容至刻度,精密量取 1 mL,加流动相稀释至 5 mL 量瓶中,即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 取本品 20 片,研碎,加稀盐酸润湿,加三氯甲烷 30 mL 回流提取 30 min,取三氯甲烷层,水浴挥干三氯甲烷,加甲醇 10 mL 使溶解,即得。

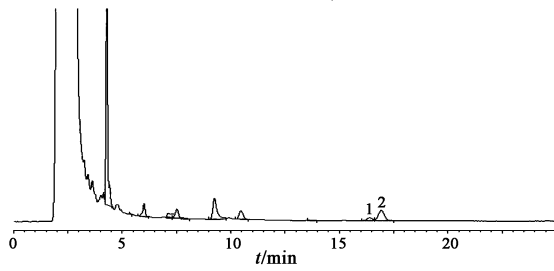
2.1.4 线性关系考察 取对照品溶液适量,分别精密称取 2,6,10,12,16,20 μL 按 2.1.1 项下色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,进样量为横坐标,得回归方程 $Y = 33.87X + 6294.65 (r = 0.9998)$,表明大黄素在 172 ~ 1720 ng 与峰面积呈良好线性关系。

2.2 熊果酸、齐墩果酸的含量测定^[5-6]

2.2.1 色谱条件 Agilent Hypersil ODS 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-甲醇-0.5% 乙酸铵(67:12:21),流速 $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,检测波长 210 nm,进样量 20 μL,见图 2。

2.2.2 对照品溶液的制备 分别精密称取熊果酸、齐墩果酸对照品 15.6,2.32 mg,置同一 10 mL 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,精密量取 1 mL,加甲醇稀释至 20 mL 量瓶中,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 取本品 20 片,研细,精密称取约 0.5 g,加入甲醇 25 mL,称定质量,超声处



1. 齐墩果酸; 2. 熊果酸

图 2 降脂灵片中熊果酸与齐墩果酸 HPLC

理 30 min, 取出, 放冷至室温, 称定质量, 加甲醇补足减轻的质量, 摇匀, 即得。

2.2.4 线性关系考察 精密吸取混合对照品溶液适量, 分别精密吸取 2, 6, 10, 12, 16, 20 μL 按 2.2.1 项下色谱条件测定, 以峰面积为纵坐标, 进样量为横坐标, 得熊果酸、齐墩果酸回归方程分别为 $Y = 7.238X - 0.556$ ($r = 0.9997$), $Y = 7.152X - 0.039$ ($r = 0.9998$), 线性范围分别为 156 ~ 1560, 232 ~ 2320 ng。

2.3 Box-Behnken 试验设计^[7-8] 在预试验基础上, 选择浸膏相对密度 (55 $^{\circ}\text{C}$)、微波功率、微波时间为自变量, 以大黄素、熊果酸、齐墩果酸提取量的综合评分为指标, 因素水平见表 1。采用 Design Expert 8.0 软件对统计数据进行分析, 按 Hassan 法^[9] 计算总评“归一值” (Overall desirability, OD), $OD = (d_1 \cdot d_2 \cdots d_k)^{1/k}$, k 为指标数, 3 个指标均为取值越大越好, $d_{\max} = (Y_i - Y_{\min}) / (Y_{\max} - Y_{\min})$ 。取降脂灵浸膏 200 g, 共 17 份, 按一定条件干燥, 试验安排及结果见表 2。

表 1 降脂灵片微波真空干燥工艺 Box-Behnken 试验因素水平

编码水平	X_1 相对密度 / $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	X_2 微波功率 / W	X_3 微波时间 / min
-1	1.20	300	10
0	1.25	450	20
1	1.30	600	30

根据统计矩原理、Box-Behnken 设计的要求及结合最小二乘原则, 试验模型的二次多项式拟合方程可表达为 $Y = a_0 + \sum a_i X_i + \sum a_{ii} X_i^2 + (a_{ij} X_{ij}^2)$, 式中 a_0, a_i, a_{ii}, a_{ij} 为拟合方程系数, X_i, X_j ($i = 1, 2, 3, i \neq j$) 为自变量, 以 OD 对各自变量进行二次多项式模型非线性方程拟合, 得 $OD = -147.338 + 227.751X_1 + 0.00840X_2 + 0.086X_3 - 0.00148X_1X_2 - 0.021X_1X_3 + 0.000012X_2X_3 - 89.062X_1^2 - 0.000006X_2^2 - 0.0011X_3^2$ ($R^2 = 0.972$), 该方程的方差

表 2 降脂灵片微波真空干燥工艺 Box-Behnken 试验安排

No.	X_1	X_2	X_3	提取量/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$			OD(Y)
				大黄素 (Y_1)	熊果酸 (Y_2)	齐墩果酸 (Y_3)	
1	-1	-1	0	0.179	0.325	0.069	0.000
2	1	-1	0	0.211	0.381	0.095	0.354
3	-1	1	0	0.269	0.469	0.076	0.569
4	1	1	0	0.305	0.512	0.101	0.878
5	-1	0	-1	0.184	0.344	0.052	0.000
6	1	0	-1	0.237	0.409	0.093	0.490
7	-1	0	1	0.232	0.397	0.101	0.480
8	1	0	1	0.305	0.522	0.107	0.927
9	0	-1	-1	0.205	0.361	0.069	0.211
10	0	1	-1	0.263	0.450	0.073	0.505
11	0	-1	1	0.253	0.416	0.103	0.586
12	0	1	1	0.316	0.540	0.102	0.954
13	0	0	0	0.284	0.494	0.110	0.845
14	0	0	0	0.274	0.469	0.106	0.758
15	0	0	0	0.295	0.512	0.101	0.856
16	0	0	0	0.274	0.483	0.104	0.355
17	0	0	0	0.295	0.480	0.101	0.954

分析见表 3。结果显示该模型方程高度显著, 模型失拟性检验无显著性差异, 方程拟合优度 (R^2) 均 > 0.953, 说明该模型拟合效果较好, 实际验证模拟值与实测值高度吻合, 利用该模拟方程可较准确地反映实际试验结果。

表 3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
模型	1.45	9	0.16	27.24	<0.0001
X_1	0.32	1	0.32	54.04	0.0002
X_2	0.38	1	0.38	64.91	<0.0001
X_3	0.38	1	0.38	63.86	<0.0001
X_1X_2	4.941×10^{-4}	1	4.941×10^{-4}	0.083	0.7812
X_1X_3	4.553×10^{-4}	1	4.553×10^{-4}	0.077	0.7897
X_2X_3	1.403×10^{-3}	1	1.403×10^{-3}	0.24	0.6415
X_1^2	0.21	1	0.21	35.21	0.0006
X_2^2	0.074	1	0.074	12.57	0.0094
X_3^2	0.05	1	0.05	8.44	0.0228
误差	7.784×10^{-3}	4	1.946×10^{-3}		
失拟项	0.034	3	0.011	5.78	0.0617
总和	1.5	16			

由方差分析可知, $X_1, X_2, X_3, X_1^2, X_2^2$ 均对微波真

空干燥工艺具有极显著性影响, X_3^2 具有显著性影响,但各自变量的交互作用则均无显著性影响,预测 X_1, X_2, X_3 较佳范围分别为 $1.26 \sim 1.29 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $500 \sim 550 \text{ W}$, $26 \sim 29 \text{ min}$ 。对该非线性回归模型求一阶偏导并设其为零,预测降脂灵浸膏最佳微波真空干燥工艺为 $X_1 = 1.27 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $X_2 = 511.03 \text{ W}$, $X_3 = 26.98 \text{ min}$,此时 $OD = 1.00$, Y_1, Y_2, Y_3 分别为 $0.324, 0.545, 0.121 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

2.4 验证试验 为验证最佳干燥工艺的稳定性与可行性,各自变量取整数值,即取相对密度 $1.27 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($55 \text{ }^\circ\text{C}$) 降脂灵浸膏 3 批,每批 200 g ,于 511 W 条件下干燥 27 min ,测定干浸膏粉中 3 个指标成分含量及转移率、干膏收量及含水量,见表 4,结果各参数与模型预测值吻合度较好,说明利用 Box-Behnken 设计矩阵分析优选的工艺参数稳定可靠。

表 4 降脂灵片微波真空干燥工艺验证试验

批号	大黄素		熊果酸		齐墩果酸		含水量 /%	干膏收量 /g
	提取量 / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	转移率 /%	提取量 / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	转移率 /%	提取量 / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	转移率 /%		
12110001	0.315	96.78	0.551	96.22	0.117	96.65	3.28	138.4
12110002	0.326	98.02	0.544	95.86	0.115	97.50	3.04	142.1
12110003	0.321	96.81	0.550	96.04	0.123	97.03	3.36	136.8

3 讨论

影响微波真空干燥工艺的因素除了浸膏相对密度、微波功率、加热时间外,还有物料尺寸、铺层的厚度、真空度、受热温度等。干燥工艺掌握不好,如加热时间控制不准或物料铺层过厚均易导致物料发生焦化现象。微波真空干燥效率较高,干燥终点的选择较为困难,本文采用水分控制与外观性状相结合的判定方法,能精准把握以保证不出现过度干燥现象。预试验比较了微波干燥、喷雾干燥和减压干燥等方式,结果表明微波真空干燥较减压干燥具有时间短、耗能低的特点,较喷雾干燥具有无需添加任何辅料、降低服用量等特点,故采用微波真空干燥方式。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准. 中药成方制剂. 第 17 册 [S]. WS3-B-3260-98, 1996;141.
- [2] 蒋培华,刘志洪. 降脂灵片的定性定量分析[J]. 南京

中医学院学报,1988,9(3):39.

- [3] Lombrana J I, Zuazo I, Ikra J. Moisture diffusivity behavior during freeze drying under microwave heating power application[J]. Drying Technol, 2001, 19(8):1613.
- [4] Kaensup W, Chutima S, Wongwiset S. Experimental study on drying of chilli in a combined microwave-vacuum-rotary drum dryer [J]. Drying Technol, 2002, 20(10):2067.
- [5] 黄秋妹,李宗. HPLC 法测定山楂中熊果酸和齐墩果酸的含量[J]. 海峡药学, 2007, 19(3):43.
- [6] 郭功玲. HPLC 法测定开胃山楂片中熊果酸的含量[J]. 山东中医杂志, 2009, 28(6):422.
- [7] 吴伟,崔光华,陆彬. 实验设计中多指标的优化:星点设计和总评“归一值”的应用[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(8):530.
- [8] 刘泽玉,苏柘僮,杨明,等. 联用 Plackett-Burman 与 Box-Behnken 设计控制青黛制备过程中靛玉红的生成[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(19):2551.

[责任编辑 刘德文]