

# 防己黄芪颗粒的真空带式干燥工艺优选

张建岭, 张路\*, 李士栋, 张淹, 王林戈

(山东东阿阿胶股份有限公司, 国家胶类中药工程技术研究中心, 山东 聊城 252201)

**[摘要]** **目的:** 优选防己黄芪颗粒的真空带式干燥工艺条件。**方法:** 采用 HPLC 测定粉防己碱、防己诺林碱及黄芪甲苷含量。以干燥物含水量、粉防己碱和防己诺林碱的总含量、黄芪甲苷含量的综合评分为指标, 通过正交试验考察干燥温度、履带速度、进料速度对防己黄芪颗粒真空带式干燥工艺的影响。**结果:** 最佳真空带式干燥工艺条件为 3 个干燥区的温度依次为 80, 85, 80 °C, 履带速度 20 cm·min<sup>-1</sup>, 进料速度 12 L·h<sup>-1</sup>; 含水量 4.58%, 粉防己碱和防己诺林碱总提取量 11.97 mg·g<sup>-1</sup>, 黄芪甲苷提取量 0.54 mg·g<sup>-1</sup>。**结论:** 优选的干燥工艺具有干燥速率高、产品质量好等优点, 符合 GMP 要求, 为防己黄芪颗粒的工业化生产提供实验依据。

**[关键词]** 真空带式干燥; 正交试验; 防己黄芪颗粒; 粉防己碱; 防己诺林碱; 黄芪甲苷

**[中图分类号]** R283.6; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)24-0010-03

**[doi]** 10.11653/syfy2013240010

## Optimization of Vacuum-Belt Drying Process for Fangji Huangqi Granules

ZHANG Jian-ling, ZHANG Lu\*, LI Shi-dong, ZHANG Yan, WANG Lin-guo

(Shandong Dong-E E-Jiao Co. Ltd, National Engineering Technology Research Center for Glue of Traditional Chinese Medicine, Liaocheng 252201, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize vacuum-belt drying process of Fangji Huangqi granules. **Method:** HPLC was adopted to determine contents of tetrandrine, fangchinoline and astragaloside. With moisture content, total content of tetrandrine and fangchinoline, content of astragaloside as comprehensive evaluating indexes, orthogonal test was used to optimize vacuum-belt drying process of Fangji Huangqi granules with drying temperature, charging rate and belt speed as factors. **Result:** Optimal vacuum-belt drying process parameters were as follows: temperature of three heated regions at 80, 85, 80 °C, belt speed of 20 cm·min<sup>-1</sup>, feeding rate of 12 L·h<sup>-1</sup>, moisture content 4.58%, total content of tetrandrine and fangchinoline 11.97 mg·g<sup>-1</sup>, content of astragaloside 0.54 mg·g<sup>-1</sup>. **Conclusion:** Optimized vacuum-belt drying technology had advantages of high drying rate, good product quality and so on. This study could provide a reasonable basis for industrial production of Fangji Huangqi granules in line with the GMP requirements.

**[Key words]** vacuum-belt drying; orthogonal test; Fangji Huangqi granules; tetrandrine; fangchinoline; astragaloside

防己黄芪颗粒源自东汉·张仲景《金匮要略》中

防己黄芪汤, 由防己、黄芪、白术、甘草等药味组成, 具有益气固表、利水消肿的功效, 临床用于治疗风湿脉浮身重、汗出恶风等症, 如特发性水肿、功能性水肿、慢性风心病及各种关节炎等<sup>[1-3]</sup>。为方便临床应用, 拟将此汤剂开发成颗粒剂。中药制剂常用的干燥方式主要有常压干燥、减压干燥、喷雾干燥和真空带式干燥<sup>[4-6]</sup>, 通过预试验确定防己黄芪颗粒选用真空带式干燥法。本实验以水分含量、粉防己碱和防己诺林碱总含量、黄芪甲苷含量为综合评价指

**[收稿日期]** 20130516(016)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2011ZX09201-201-10)

**[第一作者]** 张建岭, 硕士, 工程师, 从事中药新药开发研究, Tel:0635-3264991, E-mail: zhangjl@dongeejiao.com

**[通讯作者]** \* 张路, 硕士, 助理工程师, 从事中药新药开发研究, Tel:0635-3261967, E-mail: zhanglu3098@163.com

标,采用正交试验优选防己黄芪颗粒的干燥工艺参数,为该制剂的临床应用提供理论依据。

### 1 材料

BVD205 型真空带式干燥机组(温州金榜,输送带长 7.0 m,筒体直径 1.0 m),Ultimate 3000 型高效液相色谱仪(美国 Dionex 公司),AWH-15 型 1/万电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],AWH(SA)型天平(上海英展机电企业有限公司),DZTW 型调温电热套(北京市永光明医疗仪器厂)。防己黄芪浸膏[相对密度 1.15(20 ℃),山东东阿阿胶股份有限公司],粉防己碱、防己诺林碱、黄芪甲苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110711-200507,110793-200605,110781-200613),所用试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

**2.1 水分含量的测定** 采用《中国药典》2010 年版一部附录 IX H 水分测定法中第一法测定。

**2.2 粉防己碱和防己诺林碱的含量测定**

**2.2.1 色谱条件** 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-0.2% 二乙胺溶液(70:30),检测波长 280 nm,流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,进样量 10 μL。理论板数按粉防己碱峰计算不低于 4 000。

**2.2.2 对照品溶液制备** 精密称取粉防己碱、防己诺林碱对照品适量,加甲醇制成 53.26 mg·L<sup>-1</sup> 的混合溶液,即得。

**2.2.3 供试品溶液的制备** 取本品适量,研细,称取约 1 g,精密称定,置索氏提取器中,加浓氨试液 3 mL 使湿润,加适量三氯甲烷回流提取至无色,三氯甲烷液蒸干,残渣加无水乙醇使溶解并转移至 100 mL 量

瓶中,加无水乙醇至刻度,摇匀,即得。

**2.3 黄芪甲苷的含量测定**

**2.3.1 色谱条件** 十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂 C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),进样量 20 μL,流动相乙腈-水(34:66),ELSD 漂移管温度 105 ℃。理论板数按黄芪甲苷峰计算不低于 4 000。

**2.3.2 对照品溶液制备** 精密称取黄芪甲苷对照品 14.3 mg 于 25 mL 量瓶中,加甲醇定容至刻度,即得。

**2.3.3 供试品溶液制备** 取本品约 5 g,精密称定,加水 25 mL 使溶解,用水饱和的正丁醇提取 4 次(30,30,20,20 mL),合并正丁醇液,用正丁醇饱和水溶液洗涤 2 次,每次 40 mL,弃去水液,正丁醇液蒸干,残渣用甲醇溶解并转移至 5 mL 量瓶内,加甲醇至刻度,摇匀,即得。

**2.4 正交试验优选** 选取干燥温度、履带速度、进料速度为考察因素,以水分含量、粉防己碱和防己诺林碱总含量、黄芪甲苷含量的综合评分为评价指标,三者的权重比 4:3:3,按综合评分 = (粉防己碱和防己诺林碱含量/粉防己碱和防己诺林碱含量最高值) × 30 + 黄芪甲苷含量/黄芪甲苷含量最高值) × 30 + (水分最低值/含水率) × 40 分计算,按 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交表进行试验,因素水平见表 1,试验安排及结果见表 2,方差分析见表 3。

表 1 防己黄芪颗粒真空带式干燥工艺正交试验因素水平

水平	A 干燥温度/℃			B 履带速度	C 进料速度
	1 区	2 区	3 区	/cm·min <sup>-1</sup>	/L·h <sup>-1</sup>
1	80	85	80	10	12
2	85	90	85	15	16
3	90	95	90	20	20

表 2 防己黄芪颗粒真空带式干燥工艺正交试验安排

No.	A	B	C	D(空白)	水分/%	粉防己碱和防己诺林碱/mg·g <sup>-1</sup>	黄芪甲苷/mg·g <sup>-1</sup>	综合评分
1	1	1	1	1	4.46	11.94	0.53	99.22
2	1	2	2	2	4.93	11.86	0.52	94.65
3	1	3	3	3	5.24	12.03	0.54	94.05
4	2	1	2	3	5.29	11.86	0.47	89.41
5	2	2	3	1	5.96	11.91	0.47	85.74
6	2	3	1	2	5.27	11.93	0.47	89.71
7	3	1	3	2	5.58	11.86	0.47	87.66
8	3	2	1	3	5.34	11.89	0.45	88.06
9	3	3	2	1	5.92	11.87	0.45	84.74
K <sub>1</sub>	95.97	92.10	92.33	89.90				
K <sub>2</sub>	88.29	89.48	89.60	90.67				
K <sub>3</sub>	86.82	89.50	89.15	90.51				
R	9.15	2.61	3.18	0.77				

表 3 综合评分方差分析

方差来源	SS	f	MS	F	P
A	145.02	2	72.51	145.91	<0.01
B	13.57	2	6.79	13.66	>0.05
C	17.77	2	8.88	17.88	>0.05
D(误差)	0.99	2	0.50	1.00	

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19$ 。

由直观分析可知,各因素对防己黄芪颗粒真空带式干燥工艺的影响顺序为  $A > C > B$ 。方差分析表明 A 因素具有极显著性影响,其他因素则无显著性影响,结合生产成本考虑,确定最佳干燥工艺条件为  $A_1B_3C_1$ ,即 3 个干燥区的温度依次为 80, 85, 80 °C,履带速度 20  $\text{cm}\cdot\text{min}^{-1}$ ,进料速度 12  $\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

**2.5 验证试验** 精密称取提取液 3 份,每份 2 000 mL,按优选的干燥工艺进行 3 批验证试验,按 2.1 项下方法测得水分质量分数分别为 4.56%, 4.62%, 4.57%,按 2.2 项下方法测得粉防己碱和防己诺林碱总提取量依次为 11.96, 12.04, 11.92  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ ,按 2.3 项下方法测得黄芪甲苷提取量分别为 0.51, 0.58, 0.54  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ ,证明该工艺稳定可行。

### 3 讨论

影响真空带式干燥效果的主要因素有浸膏密度、浸膏的预热温度、真空度、浸膏进料速率、履带速率、加热区温度<sup>[7]</sup>。预试验发现,浸膏密度过低时料液涂布于履带后会溢出流失,影响产品的收率及干燥效果;密度过大则会导致浸膏在布料过程中易与布料管口形成黏连,布料管在布料摆动过程中会使浸膏在履带上涂布不均,即所需干燥物料的厚度不均一,在干燥过程中不同区域物料间的含水量差异较大,会影响后续颗粒的制备和含水量的均一性。预试验确定浸膏的相对密度 1.30 (60 °C) 比较合适。基于真空原理,真空度高有利于水分在较低温度下气化,从而加快干燥速率且产品质量较好,故真空度确定为 -0.095 MPa<sup>[8]</sup>。

使用真空带式干燥机组的 3 个加热区段(按加热区 1, 2, 3 标示)分别对浸膏进行独立加热,物料先由给料器涂布在加热区 1,起初物料含水量较高,如果温度过高,在真空条件下易发泡,造成料液飞

溅;物料到加热区 3 时水分含量已比较低,如果此区温度过高,物料下层中热敏性成分易受热破坏。因此,3 个加热区温度选择应按照低、高、低原则设计,为使干膏迅速降温便于粉碎,选择冷却区为自来水冷却;为便于后序工艺的成型,出料口筛网选 60 目筛。

在真空干燥过程中,物料会鼓起大的气泡,由于物料黏性较大,气泡不易破裂,不利于物料内部水分的逸散。为了提高干燥效率,对原有的器械稍作改进,在筒体的内壁上添加了 3 对可伸缩的爪手,以便及时刺破气泡,经过试验证实能够明显提高干燥效率。为进一步优化防己黄芪颗粒的干燥方法,宜建立该制剂真空带式干燥过程的数学模型<sup>[9-10]</sup>,为中药浸膏的干燥操作提供理论指导。

### [参考文献]

[1] 吴永江. 防己黄芪汤临床及实验研究概况[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(13): 163.

[2] 夏滨祥, 宋艳丽, 董玉辉. 防己黄芪汤治疗特发性水肿疗效观察[J]. 航空航天医药, 2011, 22(4): 510.

[3] 鲁缘青. 试论防己黄芪汤治疗风湿症状[J]. 中医研究, 2010, 23(8): 封 3.

[4] 杨胤, 冯怡, 徐德生, 等. 干燥工艺与中药提取物物理性质的相关性研究[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(17): 1295.

[5] 邱志芳, 陈勇, 王龙虎, 等. 中药浸膏干燥技术研究进展[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 10(2): 122.

[6] 范文成, 叶晓红, 韩月芝, 等. 莲花清瘟胶囊醇提部分浸膏的带式真空干燥工艺优选[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(24): 2980.

[7] 张淹, 田守生, 郝向慧, 等. 双黄胶囊真空带式干燥工艺研究[J]. 食品与药品, 2011, 13(6): 424.

[8] 曾艳, 刘雪松, 陈勇, 等. 丹参浸膏真空带式干燥工艺的研究[J]. 中草药, 2006, 37(2): 196.

[9] 王涛, 于才渊, 孟敏. 基于薄层干燥模型的褐煤干燥动力学研究[J]. 干燥技术与设备, 2011, 9(3): 110.

[10] 林冰, 王莹, 周礼青, 等. 何首乌薄层干燥模型及动力学研究[J]. 中成药, 2012, 34(11): 2089.

[责任编辑 仝燕]