

[13] 吴 涵, 杨 婷, 吴雪茹. HMPA 型骨伤消痛贴的制备工艺及其性能研究[J]. 中药材, 2019, 42(8): 1866-1870.

[14] 袁 橙, 李英鹏, 吕邵娃, 等. 载桂皮醛同轴静电纺丝纳米纤维膜的构建及性能评价[J]. 军事医学, 2021, 45(3): 185-191.

[15] Elsner J J, Shefy-Peleg A, Zilberman M. Novel biodegradable composite wound dressings with controlled release of antibiotics: microstructure, mechanical and physical properties [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2010, 93(2): 425-435.

[16] Belibi P C, Daou T J, Ndjaka J M B, *et al.* A comparative study of some properties of cassava and tree cassava starch films [J]. *Phys Procedia*, 2014, 55: 220-226.

[17] Aldana A A, Toselli R, Strumia M C, *et al.* Chitosan films modified selectively on one side with dendritic molecules [J]. *J Mater Chem*, 2012, 22(42): 22670-22677.

[18] Ravindra N K, Sheetal G, Akhil M, *et al.* Fabrication of electrospun nanofibres of BCS II drug for enhanced dissolution and permeation across skin [J]. *J Adv Res*, 2016, 7(3): 483-489.

[19] Yao Z C, Chang M W, Ahmad Z, *et al.* Encapsulation of rose hip seed oil into fibrous zein films for ambient and on demand food preservation via coaxial electrospinning [J]. *J Food Eng*, 2016, 191: 115-123.

[20] 江美芳, 高 崎, 王丹丹. 银杏酮酯片中萆内酯、黄酮苷整合溶出度的测定 [J]. 中成药, 2020, 42(10): 2716-2719.

[21] Dash T K, Konkimalla V B. Poly- ϵ -caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: a review [J]. *J Control Release*, 2012, 158(1): 15-33.

六味地黄多孔核壳复合粒子共喷雾干燥工艺优化及其在直压工艺中的应用

李 哲¹, 方双翠¹, 金正吉¹, 朱 琳^{1,2}, 陈富财¹, 朱卫丰¹, 吴艳妮³, 管咏梅¹, 陈丽华¹, 明良山^{1*}

(1. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 高等研究院, 江西 南昌 330004; 2. 澳门大学中华医药研究院中药质量研究国家重点实验室, 澳门中医药研究发展中心, 澳门 氹仔岛 999078; 3. 华润江中制药集团有限责任公司, 江西 南昌 330004)

摘要: **目的** 优化六味地黄多孔核壳复合粒子共喷雾干燥工艺, 并考察其在粉末直压工艺中的应用。**方法** 制备多孔核壳复合粒子, 以碳酸氢铵用量、聚乙烯吡咯烷酮用量、泵速、进风温度为影响因素, 收率、休止角、抗张强度、崩解时限为评价指标, 定制设计优化共喷雾干燥工艺。再评价六味地黄直压片剂的性能。**结果** 最佳条件为碳酸氢铵用量 4.5%, 聚乙烯吡咯烷酮用量 15%, 泵速 10 r/min, 进风温度 130 ℃, 收率、流动性、压缩性、崩解时限分别为 65.74%、48.79°、42.83 N、4.06 min。直压片剂片重差异和脆碎度均符合相关要求。**结论** 本实验成功优化了六味地黄多孔核壳复合粒子, 并且生产出具有高载药量的直压片剂, 可为该结构的实际应用提供理论支撑。

关键词: 六味地黄方; 多孔核壳复合粒子; 共喷雾干燥工艺; 定制设计; 粉末直压工艺

中图分类号: R943 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)10-3416-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.038

目前, 直压已成为片剂生产的首选^[1-2], 但其对粉体功能特性的要求极高^[3], 而采用共处理工艺制备的多孔核壳复合粒子可改善粉体流动性、压缩性及片剂崩解、溶出行为^[4]。课题组前期以六味地黄处方为模型, 采用喷雾干燥共处理, 发现以聚乙烯吡咯烷酮为壳层材料、碳酸氢铵为致孔剂制备的多孔核壳复合粒子具有更好的粉末流动性、压缩性及更短的崩解时限^[5], 但共喷雾干燥是一个传质和传热同时进行的复杂过程, 进口温度、泵速等工艺条件均会对干燥粉末的基本性质和功能性质产生影响^[6-7]。因此, 本实验选择六味地黄方作为模型, 多孔核壳复合粒子的收率、流动性、压缩性及崩解时限作为评价指标, 优化处方用量及共喷雾干燥的工艺参数, 以期制备最优处方与最优

收稿日期: 2024-04-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82003953, 82360777); 中国博士后科学基金资助项目 (2019M662278); 江西省自然科学基金项目 (20202BAB216039, 20232ACB216015); 2020—2022 中国中医学会青年人才支持项目 (2020-QNRC2-07); 江西中医药大学博士科研启动基金项目 (2021BSZR015, 2022BSZR003)。

作者简介: 李 哲 (1988—), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药制剂研究。E-mail: lizhezd@163.com

* 通信作者: 明良山 (1989—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药制剂研究。E-mail: jazmaster@163.com

工艺相适应的多孔核壳复合粒子，并考察它与直压辅料在不同比例下的适用性，从而为后期多孔核壳结构在复方粉末直压工艺中的应用提供参考。

1 材料

1.1 药材与试剂 熟地黄（批号 20201113）、酒萸肉（批号 20201109）、牡丹皮（批号 20201122）、山药（批号 20201117）、茯苓（批号 20201105）、泽泻（批号 20201103）（江西古汉精制中药饮片有限公司）均经专家鉴定为正品。硬脂酸镁（批号 20200213）、碳酸氢铵（批号 20200514）（国药集团化学试剂有限公司）；聚乙烯吡咯烷酮 K30（批号 0002450181，美国 Ashland 公司）；Cellactose 80（批号 L101532520，德国 Meggle 公司）；微晶纤维素（批号 56102200102，德国 JRS 公司）。

1.2 仪器 GEA Mobile Minor 实验型喷雾干燥器（丹麦 Niro 公司）；Longer BT100-2J 蠕动泵（保定兰格恒流泵有限公司）；GZX-9240MBE 电热鼓风干燥箱（上海博迅医疗生物仪器股份有限公司）；TDR-8 多功能压片机（德国 ERWEKA 公司）；YD-3 片剂硬度测试仪（天津市国铭医药设备有限公司）；Ⅱ型电子数显游标卡尺（哈尔滨量具刃具集团有限责任公司）；ZB-1E 智能崩解仪（天津市天大天发科技有限公司）；EL303-IC 电子分析天平（上海梅特勒-托利多国际贸易有限公司）；CJY-300E 片剂脆碎度测试仪（上海黄海药检仪器有限公司）；Quanta 250 扫描电子显微镜（美国 FEI 公司）。

2 方法

2.1 多孔核壳复合粒子制备 将处方浓缩液与不同比例壳

层材料、致孔剂配制的溶液混合，进行共喷雾干燥，即得。基于优化设计方案，混合溶液过 5 号药典筛，方案见表 1，计算收率 Y_1 ，公式为 $Y_1 = \frac{m}{m_1 + m_2} \times 100\%$ ，其中 m 为样品质量， m_1 为提取物中固形物质量， m_2 为壳层材料质量。

表 1 定制设计方案

自变量	水平		
	-1	0	1
X_1 碳酸氢铵用量/%	3	6.5	10
X_2 聚乙烯吡咯烷酮用量/%	6	10.5	15
X_3 泵速/($\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$)	10	15	20
X_4 进风温度/ $^{\circ}\text{C}$	130	140	150
因变量		水平	
Y_1 收率/%	最大值		
Y_2 休止角/ $(^{\circ})$	最小值		
Y_3 抗张强度/MPa	最大值		
Y_4 崩解时限/min	最小值		

2.2 定制设计 基于前期工作及相关文献，确定碳酸氢铵用量（ X_1 ）、聚乙烯吡咯烷酮用量（ X_2 ）、泵速（ X_3 ）、进风温度（ X_4 ）作为自变量，收率（ Y_1 ）、休止角（流动性关键指标）（ Y_2 ）、抗张强度（压缩性关键指标）（ Y_3 ）、崩解时限（ Y_4 ）作为因变量，添加 3 个中心点设计^[8]，方案见表 1，结果见表 2。再计算预测误差 y ，公式为 $y = \frac{|y_2 - y_1|}{y_1} \times 100\%$ ，其中 y_1 为预测值， y_2 为实测值。

表 2 定制设计结果

试验号	X_1 碳酸氢铵用量/%	X_2 聚乙烯吡咯烷酮用量/%	X_3 泵速/($r \cdot \min^{-1}$)	X_4 进风温度/ $^{\circ}\text{C}$	Y_1 收率/%	Y_2 休止角/($^{\circ}$)	Y_3 抗张强度/MPa	Y_4 崩解时限/min
1	7	15	20	130	53.36	48.90	0.79	5.00
2	7	2	10	150	36.07	57.11	1.12	5.00
3	7	2	10	130	43.47	52.00	1.12	5.17
4	2	15	10	150	67.01	48.24	0.46	4.00
5	2	15	20	130	66.55	47.89	0.27	5.00
6	4.5	8.5	15	140	57.60	49.88	0.76	4.67
7	7	2	20	150	24.84	46.48	0.78	5.17
8	2	2	20	150	27.25	38.66	0.27	5.17
9	4.5	8.5	15	140	57.76	49.88	0.75	4.50
10	2	2	10	130	37.90	39.12	0.14	5.00
11	4.5	8.5	15	140	59.26	49.88	0.74	4.67
12	2	2	20	130	23.80	42.19	0.33	5.17
13	7	15	20	150	63.51	49.24	0.78	4.83
14	7	15	10	130	60.95	50.81	0.97	4.00

2.3 连续压片 在 47 片/min 压速下进行全自动连续压片，调节上冲位移，使片剂硬度维持在 70 N 左右。

2.4 粉体、片剂性质考察

2.4.1 表面形态 采用导电双面胶将样品固定于电镜载物台上，溅射仪进行表面喷金，在 15 kV 加速电压下以扫描电子显微镜观察表面形态。

2.4.2 休止角 采用固定漏斗法^[9]测定。

2.4.3 压缩性 每个样品在 3、6、9、12 kN 上冲压力下下进行压片，片剂硬度测试仪测定硬度（ F ），游标卡尺测定直径（ D ）、厚度（ T ），计算抗张强度 TS，公式为 $TS = \frac{2F}{\pi DT^{\circ}}$ 。

2.4.4 崩解时限 按照 2020 年版《中国药典》四部通则 0921 崩解时限检查法测定。

2.4.5 脆碎度 按照 2020 年版《中国药典》四部通则

0923 片剂脆碎度检查法对测定。

2.4.6 片重差异 按照 2020 年版《中国药典》四部通则重量差异检查法测定。

3 结果

3.1 表面形态 图 1 显示，共喷雾干燥粒子呈球形或椭圆形；六味地黄粒子、核壳复合粒子和多孔复合粒子表面均较光滑，而多孔核壳复合粒子表面较粗糙，粒径较大；由于致孔剂碳酸氢铵的加入，多孔复合粒子和多孔核壳复合粒子呈现出多孔结构，并且后者具有多孔、核壳结构，可较好地提高粉体功能性质。因此，本实验通过调整处方和工艺参数来对多孔核壳复合粒子进行优化，使其呈现出较光滑的表面。

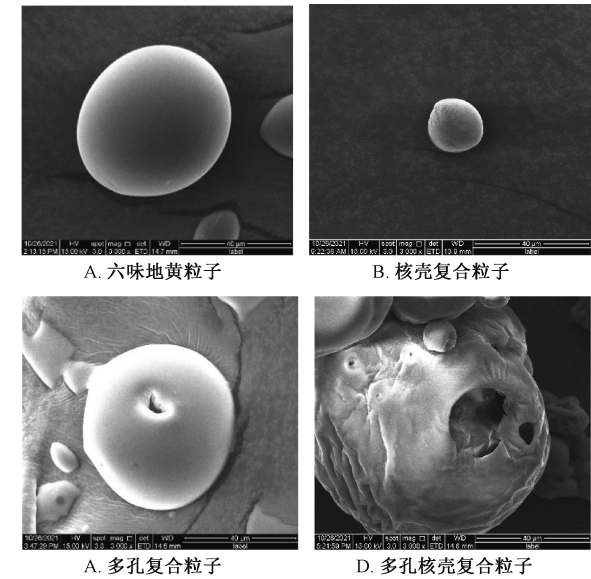


图 1 各样品粉体电镜图

3.2 定制设计 表 2 显示，多孔核壳复合粒子收率（0~66.55%）、休止角（38.66°~57.11°）、抗张强度（0~1.12 MPa）分布均较宽，表明实验设计合理。

3.3 影响多孔核壳复合粒子质量的关键因素

3.3.1 收率 通过 JMP 10 软件对数据进行分析，得到收率（ Y_1 ）预测表达式为 $Y_1 = 49.981\ 4 + 15.703\ 5 * \left[\frac{(X_2 - 8.5)}{6.5} \right] - 4.706\ 8 * \left[\frac{(X_3 - 15)}{5} \right]$ 。

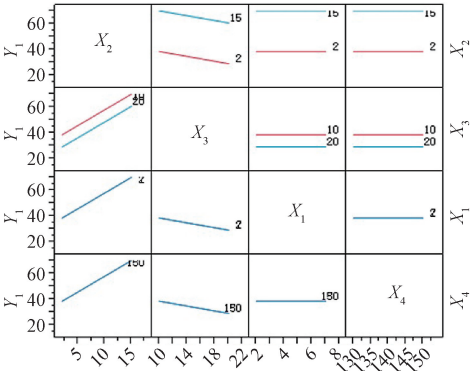
表 3 显示，模型 $P < 0.05$ ，具有高度显著性；决定系数 R^2 为 0.849 7，表明模型能解释 84.97% 响应值的变化，拟合程度良好；因素 X_2 、 X_3 有显著影响（ $P < 0.05$ ）。另外， Y_1 随着 X_2 增加而升高，可能是由于聚乙烯吡咯烷酮是一种粘合剂，可在粒子表面形成壳结构，其用量增加会使六味地黄粒子表面包覆更完全，加大了粒子粒径，使其流动性得到改善，同时提升了不同粒子之间的距离，从而减少了粒子及仪器内壁摩擦力、范德华力、静电吸附力等，最终增加收率^[10]； Y_1 随着 X_3 增加而降低，可能是由于进料泵速、喷头蒸发负荷增加，使得喷雾液滴变大，产品含湿量升高，同时粉末还未进入收集瓶前便被干燥塔吸附，导致

喷雾干燥收集瓶中的收率下降^[11-12]。

表 3 收率影响因素测定结果

项目	数值	参数估计值		
		项	t	P> t
R^2	0.849 7	$X_2(2, 15)$	15.703 5	<0.000 1
调整 R^2	0.822 4	$X_3(10, 20)$	-4.706 8	0.040 8
均方根误差	6.685 0	—	—	—
响应均值	48.523 6	—	—	—
观测数(或权重和)	14	—	—	—

图 2 显示，当 X_2 为 2 和 15 时， Y_1 随着 X_3 增加而降低，但当 X_2 最高值为 15， X_3 最小值为 10 时， Y_1 明显升高； X_1 和 X_4 对 Y_1 无明显影响^[13]，而且各因素交互作用对后者影响也不显著，但推测 X_2 增加、 X_3 最小时 Y_1 可能升高。



注： Y_1 、 $X_1 \sim X_4$ 分别为收率、碳酸氢铵用量、聚乙烯吡咯烷酮用量、泵速、进风温度。

图 2 影响收率的交互作用图

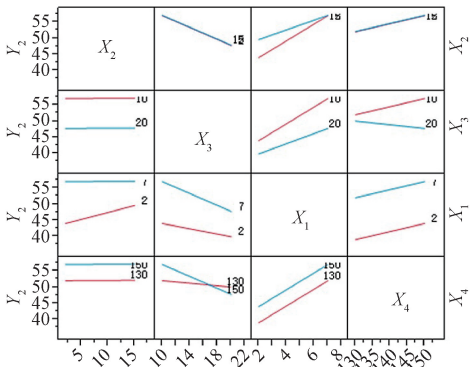
3.3.2 休止角 通过 JMP 10 软件对数据进行分析，得到休止角（ Y_2 ）预测表达式为 $Y_2 = 49.997\ 2 + 3.838\ 6 * \left[\frac{(X_1 - 4.5)}{2.5} \right] + 1.419\ 1 * \left[\frac{(X_2 - 8.5)}{6.5} \right] - 1.510\ 6 * \left[\frac{(X_3 - 15)}{5} \right] + 0.680\ 0 * \left[\frac{(X_4 - 140)}{10} \right] + \left[\frac{(X_1 - 4.5)}{2.5} \right] * \left\{ \left[\frac{(X_2 - 8.5)}{6.5} \right] * -1.367\ 9 \right\} + \left[\frac{(X_1 - 4.5)}{2.5} \right] * \left\{ \left[\frac{(X_3 - 15)}{5} \right] * -1.283\ 2 \right\} + \left[\frac{(X_3 - 15)}{5} \right] * \left\{ \left[\frac{(X_4 - 140)}{10} \right] * -1.825\ 4 \right\}$ 。

表 4 显示，模型 $P < 0.05$ ，具有高度显著性；决定系数 R^2 为 0.932 6，表明模型能解释 93.26% 响应值的变化，拟合程度良好；因素 X_1 、 X_3X_4 有显著影响（ $P < 0.05$ ）。另外， Y_2 随着 X_1 增加而升高，可能是由于碳酸氢铵大量加入会使料液在喷雾干燥过程中受热分解，产生大量气体，从而产生众多孔隙，增大粒子比表面积，导致其完整光滑的结构被破坏，流动性变差。

图 3 显示， X_4 为 150 ℃ 时， Y_2 随着 X_3 增加显著降低，而为 130 ℃ 时， X_3 增加对 Y_2 的影响很小； X_3 为 10 r/min 时， Y_2 随着 X_4 增加升高，而为 20 r/min 时， Y_2 随着 X_4 减小略微降低。

表 4 休止角影响因素测定结果

项目	数值	参数估计值		
		项	<i>t</i>	<i>P> t </i>
<i>R</i> ²	0.932 6	<i>X</i> ₁ (2,7)	3.838 6	0.000 8
调整 <i>R</i> ²	0.853 9	<i>X</i> ₃ <i>X</i> ₄	-1.825 4	0.039 4
均方根误差	1.901 9	<i>X</i> ₃ (10,20)	-1.510 6	0.051 8
响应均值	47.877 1	<i>X</i> ₂ (2,15)	1.419 1	0.073 6
观测数(或权重和)	14	<i>X</i> ₁ <i>X</i> ₃	-1.283 2	0.092 4
		<i>X</i> ₁ <i>X</i> ₂	-1.367 9	0.096 9
		<i>X</i> ₄ (130,150)	0.678 0	0.339 7



注：*Y*₂、*X*₁~*X*₄ 分别为休止角、碳酸氢铵用量、聚乙烯吡咯烷酮用量、泵速、进风温度。

图 3 影响休止角的交互作用图

喷雾干燥仪的干燥效果通常是由 *X*₃ 和 *X*₄ 共同决定的，降低前者和/或提高后者可使粒子内部水分到表面的过程均匀干燥，传热传质达到动态平衡，从而使粒子形状完整光滑，粒径均一，改善最终产物的粉体流动性。因此，推测在 *X*₃ 低水平和/或 *X*₄ 高水平处两者交互作用可能减弱，从而共喷雾干燥的复杂过程将在一定程度上简化，有利于制备质量稳定、流动性能良好的多孔核壳复合粒子。

3.3.3 抗张强度 通过 JMP 10 软件对数据进行分析，得到抗张强度 (*Y*₃) 预测表达式为 $Y_3 = 29.582\ 9 + 15.264\ 8 * \left[\frac{(X_1 - 4.5)}{2.5} \right] + 2.500\ 2 * \left[\frac{(X_2 - 8.5)}{6.5} \right] - 4.834\ 4 * \left[\frac{(X_3 - 15)}{5} \right] + \left[\frac{(X_1 - 4.5)}{2.5} \right] * \left\{ \left[\frac{(X_3 - 15)}{5} \right] - 4.292\ 3 \right\} + \left[\frac{(X_2 - 8.5)}{6.5} \right] * \left\{ \left[\frac{(X_3 - 15)}{5} \right] * -2.662\ 7 \right\}$ 。

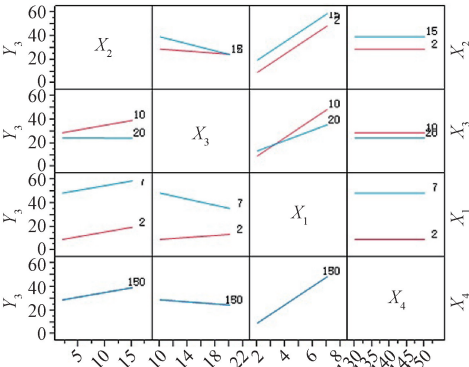
表 5 显示，模型 *P*<0.05，具有高度显著性；决定系数 *R*² 为 0.967 3，表明模型能解释 96.73% 响应值的变化，拟合程度良好；因素 *X*₁、*X*₃、*X*₁*X*₃、*X*₂*X*₃ 有显著影响 (*P*<0.05)。另外，硬度作为粉体压缩性的表征方式之一，其数值越大，物料压缩性越好^[14-16]，随着 *X*₁ 增加、*X*₃ 减小压缩性升高，可能是由于前者增加时喷雾干燥所得多孔核壳复合粒子将具有更多的多孔结构，粉末会更蓬松，从而在直接压片的过程中有更多体积减小的机会，同时多孔结构的存在会增大粒子间咬合机械能，最终得到硬度较大的直压中药片剂^[17]；但 *X*₃ 减小会使喷雾液滴受热均匀，粒径

表 5 抗张强度影响因素测定结果

项目	数值	参数估计值		
		项	<i>t</i>	<i>P> t </i>
<i>R</i> ²	0.967 3	<i>X</i> ₁ (2,7)	15.264 8	<0.000 1
调整 <i>R</i> ²	0.946 8	<i>X</i> ₃ (10,20)	-4.834 4	0.002 2
均方根误差	3.532 2	<i>X</i> ₁ <i>X</i> ₃	-4.292 3	0.005 0
响应均值	30.265 7	<i>X</i> ₂ <i>X</i> ₃	-2.662 7	0.044 5
观测数(或权重和)	14	<i>X</i> ₂ (2,15)	2.500 2	0.055 8

均一，颗粒完整度高，从而在直压过程中增加了粒子重新排列的机会，进而增加粉末压缩性能；*Y*₃ 与 *X*₁、*X*₃ 交互作用呈负相关，与 *X*₂、*X*₃ 交互作用呈负相关。

图 4 显示，当 *X*₁ 为 2 时，*Y*₃ 随着 *X*₃ 增加变化不大；为 7 时，*Y*₃ 随着 *X*₃ 增加而减小；但为最大值 7、*X*₃ 为最小值 10 时的 *Y*₃ 大于前者为最小值 2、后者为最大值 20 时的，*X*₃ 为 10 和 20 时，*Y*₃ 均会随着 *X*₁ 增加而升高；为 10 时，*Y*₃ 最大值大于 *X*₃ 为 20 时，故在 *X*₁*X*₃ 中 *X*₁ 较低及/或 *X*₃ 较低时 *Y*₃ 最小。*X*₂ 为 2 时，*Y*₃ 随着 *X*₃ 变化基本恒定；为 15 时，*Y*₃ 随着 *X*₃ 增加而升高；但当 *X*₂ 为最大值 15、*X*₃ 为最小值 10 时的 *Y*₃ 大于 *X*₂ 为最小值 2、*X*₃ 为最大值 20 时的，故在 *X*₂*X*₃ 中 *X*₂ 低水平及/或 *X*₃ 低水平时 *Y*₃ 最小。由此推测，在 *X*₁ 低水平和/或 *X*₃ 低水平处两者交互作用可能减弱，同时 *X*₂、*X*₃ 交互作用在前者低水平和/或后者低水平处减弱，共喷雾干燥的复杂过程将在一定程度上得到简化，有利于制备质量稳定、压缩性良好的多孔核壳复合粒子。



注：*Y*₃、*X*₁~*X*₄ 分别为休止角、碳酸氢铵用量、聚乙烯吡咯烷酮用量、泵速、进风温度。

图 4 影响抗张强度的交互作用图

3.3.4 崩解时限 通过 JMP 10 软件对数据进行分析，得到崩解时限 (*Y*₄) 预测表达式为 $Y_4 = 4.753\ 2 - 0.325\ 2 * \left[\frac{(X_2 - 8.5)}{6.5} \right] + 0.268\ 5 * \left[\frac{(X_3 - 15)}{5} \right] + \left[\frac{(X_2 - 8.5)}{6.5} \right] * \left\{ \left[\frac{(X_3 - 15)}{5} \right] * 0.211\ 9 \right\}$ 。

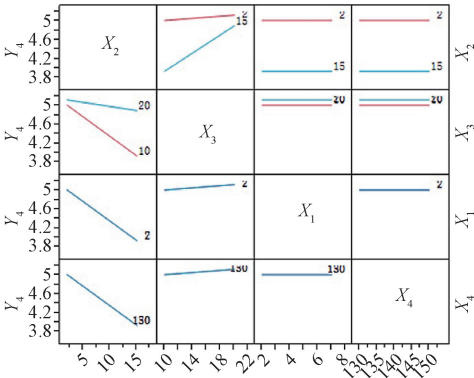
表 6 可知，模型 *P*<0.05，具有高度显著性；决定系数 *R*² 为 0.937 0，表明模型能解释 93.70% 响应值的变化，拟合程度良好；*X*₂、*X*₃、*X*₂*X*₃ 有显著影响 (*P*<0.05)。另外，随着 *X*₂ 增加 *Y*₄ 降低，可能是由于聚乙烯吡咯烷酮本身具

表 6 崩解时限影响因素测定结果

项目	数值	参数估计值		
		项	t	$P> t $
R^2	0.937 0	$X_2(2, 15)$	-0.325 2	<0.000 1
调整 R^2	0.918 1	$X_3(10, 20)$	0.268 5	<0.000 1
均方根误差	0.115 3	X_2X_3	0.211 9	0.000 1
响应均值	4.810 7	—	—	—
观测数(或权重和)	14	—	—	—

有亲水性，当其与 水及其他水溶性溶出介质接触时氢键断裂，可促进药物溶出释放^[18]，但它对崩解时限会产生不利影响，与 Li 等^[19]报道一致。

图 5 显示， Y_4 与 X_2 、 X_3 交互作用呈正相关； X_2 为最小值 2 时， Y_4 随着 X_3 增加略微升高，而为 15 时， Y_4 随着 X_3 增加显著升高； X_3 为较高值 20 时， Y_4 随着 X_2 增加略微降低，但影响很小，而为较低值 10 时， Y_4 随着 X_2 增加急剧减小。由此推测，在 X_2 低水平和/或 X_3 高水平处两者交互作用可能减弱，共喷雾干燥的复杂过程将在一定程度上得到简化，有利于制备质量稳定、促进药物崩解释放的多孔核壳复合粒子。



注： Y_4 、 $X_1 \sim X_4$ 分别为崩解时限、碳酸氢铵用量、聚乙烯吡咯烷酮用量、泵速、进风温度。

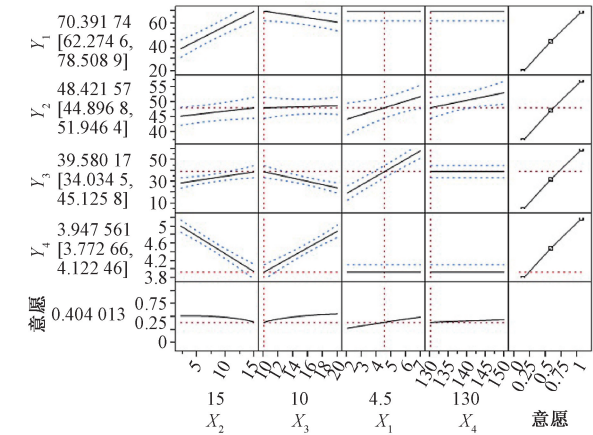
图 5 影响崩解时限的交互作用图

3.4 优化参数确定及验证试验 按照优化序列进行实验，得到相应数据，选择角色变量 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 ，采用定制设计模型进行逐步回归筛选，建立所有因变量的拟合模型，预测刻画器选择意愿。图 6 显示， $X_1 \sim X_4$ 分别为 4.50%、15.0%、10 r/min、130 ℃ 时方案最优， $Y_1 \sim Y_4$ 预测值分别为 70.39%、48.42°、39.58 N、3.95 min。表 7 显示， $Y_1 \sim Y_4$ 预测误差均较小，表明模型预测程度较高。

3.5 多孔核壳复合粒子适用性研究

3.5.1 粉体压缩性 图 7A 显示，压缩压力为 3、6 kN 时，六味地黄与 3 种混合比例 Cellactose 80 的抗张强度相近；为 9 kN 时，载药量 50% 的样品粉末抗张强度更大，表现出更好的粉末压缩性；为 12 kN 时，载药量 75% 的样品粉末具有更大的抗张强度；为 9、12 kN 时，六味地黄抗张强度大于 Cellactose 80 及 3 种混合物，表明后者不能有效改善前者压缩性。

图 7B 显示，随着微晶纤维素比例增加物料抗张强度升



注： $Y_1 \sim Y_4$ 分别为收率、休止角、硬度、崩解时限， $X_1 \sim X_4$ 分别为碳酸氢铵用量、聚乙烯吡咯烷酮用量、泵速、进风温度。

图 6 六味地黄优化方案预测刻画器图

表 7 验证试验结果

响应变量	收率/%	休止角/(°)	硬度/N	崩解时限/min
预测值	70.39	48.42	39.58	3.95
实测值	65.74	48.79	42.83	4.06
预测误差/%	6.61	0.77	8.22	2.74

高^[20]，即微晶纤维素增加会使直压物料的粉末压缩性提高，但抗张强度过大也会影响后期药物崩解释放，从而影响药效发挥；压缩压力为 9 kN，微晶纤维素直压辅料占比为 25%（即载药量最大为 75%）时，混合粉体抗张强度>2 MPa，大于图 7A 中所有比例下的，表明微晶纤维素改善粉体压缩能力优于 Cellactose 80。同时，由聚乙烯吡咯烷酮和碳酸氢铵制得的多孔核壳复合粒子不仅可改善物料粉末压缩性，还可提高载药量，能用于中药直接压片的连续工业化实际大生产^[19]。

3.5.2 直压片剂性质 表 8 显示，直压片剂脆碎度、重量差异及崩解时限均满足 2020 年版《中国药典》对片剂的要求；随着载药量增加，崩解时限逐渐缩短，其中六味地黄直压片最快，其次是微晶纤维素，最后是 Cellactose 80。另外，在相同载药量下含 Cellactose 80 的片剂崩解时限快于含微晶纤维素的，可能是由于 Cellactose 80 为纤维素和乳糖经喷雾干燥共处理制得的二元结构乳糖，具有丰富的多孔结构^[21-22]，从而使其既可通过纤维素吸水膨胀，又能通过增大与溶出介质的接触面积来起到协同促进药物崩解释放的作用。

表 8 多孔核壳复合粒子、直压辅料性质测定结果

物料	脆碎度/	重量差异/	崩解时限/
	%	mg	min
六味地黄	0.942	243.4	5.0
Cellactose 80	0.275	239.1	7.5
六味地黄/Cellactose 80(25 : 75)	0.500	235.4	10.0
六味地黄/Cellactose 80(50 : 50)	0.638	234.7	9.0
六味地黄/Cellactose 80(75 : 25)	0.484	236.8	8.0
微晶纤维素	0.334	235.5	5.1
六味地黄/微晶纤维素(25 : 75)	0.653	235.1	17.1
六味地黄/微晶纤维素(50 : 50)	0.700	234.3	13.2
六味地黄/微晶纤维素(75 : 25)	0.939	236.2	10.3

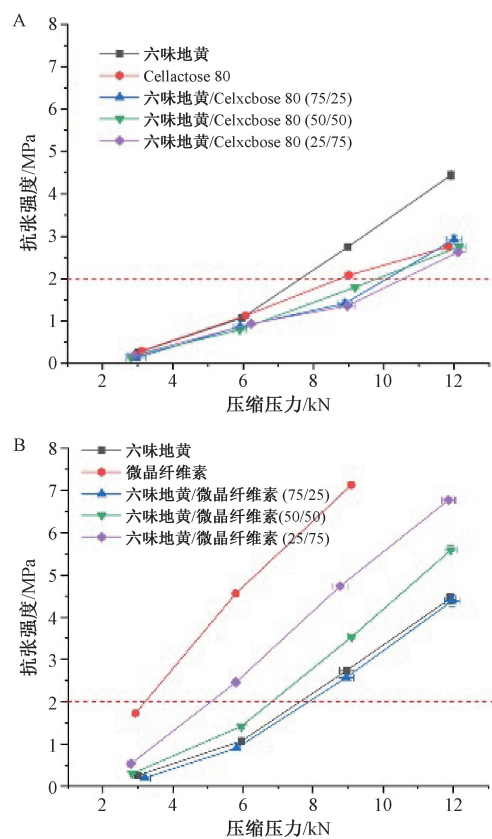


图 7 六味地黄与直压辅料的抗张强度

4 结论

本实验采用定制设计建立多孔核壳复合粒子质量属性与处方及工艺参数之间的数学模型，证实了其准确性和可靠性，同时得到最优处方和工艺为碳酸氢铵用量 4.5%，聚乙烯吡咯烷酮用量 15%，泵速 10 r/min，进风温度 130 ℃。再考察了多孔核壳复合粒子在中药处方片剂中的应用性，发现优化后的多孔核壳复合粒子适用性良好，同时所得直压片剂的片重差异、脆碎度崩解时限均符合 2020 年版《中国药典》四部中片剂项下的相关要求，表明经共喷雾干燥制备的该剂型具有良好的直压性能，可为多孔核壳结构在中药复方直压中的应用奠定基础，促进相关工艺的发展。

参考文献:

[1] Hadinoto K, Trant T T, Chua A, *et al.* Comparing environmental impacts of direct compaction versus wet granulation tableting methods for drugs with poor flowability by life cycle assessment [J]. *Chem Eng Res Des*, 2022, 183: 439-451.

[2] Luo Q H, Zhang Q Y, Wang P X. Hydrochlorothiazide/ losartan potassium tablet prepared by direct compression [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(8): 1741.

[3] Allenspach C, Timmins P, Lumay G, *et al.* Loss-in-weight feeding powder flow and electrostatic evaluation for direct compression hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) to support continuous manufacturing [J]. *Int J Pharm*, 2021, 596:

120259.

[4] Li Z, Zhu L, Chen F C, *et al.* The preparation, characterization, and application of porous core-shell composite particles produced with laboratory-scale spray dryer [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2023, 49(2): 217-231.

[5] Li Z, Peng W H, Zhu L, *et al.* Study on improving the performance of traditional medicine extracts with high drug loading based on co-spray drying technology [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, 24(8): 247.

[6] Okada S, Ohsaki S, Nakamura H, *et al.* Numerical study on spray drying process: Effect of nonuniform temperature field and interaction between droplets on evaporation rates of individual droplets: regular articles [J]. *Chem Pharm Bull*, 2021, 69(2): 203-210.

[7] Saha D, Nanda S K, Yadav D N. Optimization of spray drying process parameters for production of groundnut milk powder [J]. *Powder Technol*, 2019, 355: 417-424.

[8] Maraju R K, Barash S, Brisbane C E. Evaluation of a biologic formulation using customized design of experiment and novel multidimensional robustness diagrams [J]. *J Pharm Sci-US*, 2018, 107(3): 797-806.

[9] Beakawi Al-Hashemi H M, Baghabra Al-Amoudi O S. A review on the angle of repose of granular materials [J]. *Powder Technol*, 2018, 330: 397-417.

[10] Sadeghi F, Torab M, Khattab M, *et al.* Improvement of physico-mechanical properties of partially amorphous acetaminophen developed from hydroalcoholic solution using spray drying technique [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(10): 1100-1108.

[11] Kawakita R, Leveau J H J, Jeoh T. Optimizing viability and yield and improving stability of gram-negative, non-spore forming plant-beneficial bacteria encapsulated by spray-drying [J]. *Bioprocess Biosyst Eng*, 2021, 44(11): 2289-2301.

[12] Darvishzadeh P, Orsat V, Faucher S P. Encapsulation of russian olive water kefir as an innovative functional drink with high antioxidant activity [J]. *Plant Food Hum Nutr*, 2021, 76(2): 161-169.

[13] Gallo L, Veronica Ramirez-Rigo M, Bucala V. Development of porous spray-dried inhalable particles using an organic solvent-free technique [J]. *Powder Technol*, 2019, 342: 642-652.

[14] Li Z, Zhou M M, Wu F, *et al.* Direct compaction properties of zingiberis rhizoma extracted powders coated with various shell materials: Improvements and mechanism analysis [J]. *Int J Pharmaceut*, 2019, 564: 10-21.

[15] Khlibsuwan R, Pongjanyakul T. Particle agglomeration of chitosan-magnesium aluminum silicate nanocomposites for direct compression tablets [J]. *Int J Pharmaceut*, 2018, 535(1-2): 410-419.

[16] Li Z, Wu F, Hong Y L, *et al.* The fundamental and functional property differences between HPMC and PVP co-processed herbal particles prepared by fluid bed coating [J]. *AAPS Pharmscitech*, 2020, 21(5): 201.

[17]

Zhou M M, Wang Y J, Wu F, *et al.* Development on porous particles of pueraria lobatae radix for improving its compactibility and dissolution [J]. *RSC Advances*, 2018, 8 (43): 24250-24260.

[18]

Dos Santos K M, De Melo Barbosa R, Meirelles L, *et al.* Solid dispersion of β -lapachone in PVP K30 and PEG 6000 by spray drying technique[J]. *J Therm Anal Calorim*, 2021, 146(6): 2523-2532.

[19]

Li J Z, Li Z, Ruan H S, *et al.* Improved direct compression properties of gardeniae fructus water extract powders *via* fluid bed-mediated surface engineering [J]. *Pharm Dev Technol*, 2022, 27(6): 725-739.

[20]

Zhao H Y, Zhao L J, Lin X, *et al.* An update on microcrystalline cellulose in direct compression: Functionality, critical material attributes, and co-processed excipients [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 278: 118968.

[21]

Dominik M, Vraníková B, Svačinová P, *et al.* Comparison of flow and compression properties of four lactose-based co-processed excipients: Cellactose (R) 80, CombiLac (R), MicroceLac (R) 100, and StarLac (R) [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1486.

[22]

Al-Zoubi N, Gharaibeh S, Aljaberi A, *et al.* Spray drying for direct compression of pharmaceuticals[J]. *Processes*, 2021, 9(2): 267.

甘草超滤液中总黄酮络合萃取-反萃取工艺优化

万玲娟，刘媛媛，冯晓莉，刘梅清，徐镜文，刘晓霞，魏舒畅*
(甘肃中医药大学，甘肃省中药制药工艺工程研究中心，甘肃 兰州 730000)

摘要：目的 优化甘草超滤液中总黄酮络合萃取-反萃取工艺。**方法** 以总黄酮萃取率为评价指标，单因素试验筛选络合剂种类和体积分数、稀释剂种类、超滤液 pH、转速；以总黄酮反萃取率为评价指标，正交试验筛选反萃取剂种类和体积分数、反萃取时间、转速。**结果** 最佳络合萃取条件为 10% 三烷基氧膦（TRPO）+90% 磺化煤油在 pH 6、转速 25 r/min 下萃取 10 h，总黄酮萃取率为 95.04%；最佳反萃取条件为 0.09% NaOH 溶液在 25 r/min 下反萃取 10 h，总黄酮反萃取率为 94.46%。**结论** 该方法可实现总黄酮从甘草超滤液到萃取剂再到反萃取剂的高效转移，从而对其进行分离制备。

关键词：甘草；超滤液；总黄酮；络合萃取工艺；反萃取工艺；单因素试验；正交试验

中图分类号：R284.2 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2024)10-3422-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.039

甘草是药食两用的传统中药，具有补气、调养脾胃、缓急止痛、调和诸药等功效^[1]，常用于治疗倦怠乏力、心气虚、咳嗽、痰多、药食中毒、脘腹疼痛等，其所含的总黄酮具有抗氧化^[2]、美白、抗炎^[3]、抗病毒、抗衰老等活性，是一种快速、高效、绿色的美白祛斑化妆品添加剂^[4-5]，被广泛应用于食品、医药、美容等行业中，具有很大的发展前景^[6]。

络合萃取是可逆的化学萃取过程，可对有机物稀溶液进行高效性和高选择性的萃取^[7]，近年来主要用于废水处理，而且已实现了工业化应用^[8-10]。黄酮类成分的结构中有酚羟基，可与中性氧膦类萃取剂发生络合反应后进入到萃取剂中。因此，本实验将络合萃取应用于甘草超滤液中黄酮类成分的分离，再采用稀碱溶液调节络合萃取体系的 pH，利用络合萃取的可逆性将黄酮类成分从萃取剂中反萃

取到稀碱溶液中，从而实现萃取剂的重复利用。

1 材料

甘草苷对照品（批号 111610-202209，纯度 \geq 98%，北京北纳创联生物技术研究院）。磷酸三丁酯（TBP，烟台市双双化工有限公司）；石油醚（天津市进丰化工有限公司）；磺化煤油（260#，茂名市正茂石化有限公司）；三烷基氧化膦（TRPO，溧阳市凯信化工原料经营部）；氢氧化钾（广州松柏化工有限公司）。乙腈为色谱纯；其余试剂均为分析纯。

MX-RL-Pro LCD 数控旋转混匀仪 [大龙兴创实验仪器（北京）有限公司]；UVWin 6 紫外可见分光光度计（北京普析通用仪器有限公司）；DD-5M 离心机（湘仪离心机仪器有限公司）。

甘草购自兰州市黄河中药材专业市场，经甘肃中医药

收稿日期：2023-05-19

基金项目：国家自然科学基金项目（82062721）；甘肃省创新之星项目（2022CXZX-740）；甘肃省教育厅“双一流”科研重点项目（GSSYLXM-05）

作者简介：万玲娟（1994—），女，博士生，从事中药制药工艺研究。Tel: 18298419389, E-mail: 2207395753@qq.com

* 通信作者：魏舒畅（1969—），男，硕士，教授，从事中药制剂工艺研究。Tel: 13893467387, E-mail: wshch006@163.com