

丸剂干燥技术的研究进展*

刘世军^{1,3}, 袁武会^{2△}, 孙欢欢^{1,3}, 吕燕萍^{1,3}, 罗锐^{1,3}

(1. 陕西中医药大学/陕西省中药资源产业化协同创新中心, 陕西 咸阳 712083;

2. 陕西中医药大学制药厂, 陕西 咸阳 712083;

3. 陕西省风湿与肿瘤类中药制剂工程技术研究中心, 陕西 咸阳 712083)

摘要: 丸剂干燥的方法多种多样, 具有不同的优缺点。综述发表于中国知网上近 30 年关于丸剂干燥的方法, 并分析总结, 对丸剂的干燥技术深入研究提供参考。

关键词: 丸剂; 干燥; 热风干燥; 减压干燥; 微波干燥

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2020)03-0096-07

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2020.03.017

Research Progress on Drying Technology of Pills

LIU Shijun^{1,3}, YUAN Wuhui², SUN Huanhuan^{1,3}, LV Yanping^{1,3}, LUO Rui^{1,3}

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine/Shaanxi Collaborative Innovation Center of Chinese Medicinal Resource Industrialization, Xianyang 712083, China;

2. Pharmaceutical Factory of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712083, China;

3. Shaanxi Rheumatism and Tumour Center of TCM Engineering Technology Research, Xianyang 712083, China)

ABSTRACT: The methods of drying pills are various, and have different advantages and disadvantages. A review of the drying methods of pills published on China National Knowledge Infrastructure in the past 30 years is analyzed and summarized. It is hoped that this paper can provide a reference for the further study of the drying technology of pills.

KEY WORDS: Pills; drying; hot air drying; vacuum drying; microwave drying

丸剂系指原料药物与适宜的辅料制成的球形或类球形固体制剂^[1]。早在《五十二病方》中对丸剂的名称、处方、规格、剂量以及服用方法就有记述,“丸者缓也,不能速去病,舒缓而治之也”,说明丸剂是天然的缓释制剂。随着科技的发展如苏冰滴丸、复方丹参滴丸可用于急救,同时为了缓解某些药物的毒副作用及刺激性可选择适当赋形剂制成糊丸、蜡丸。丸剂传统但不落后,是中医临床研究及应用的理想选择。

《中国药典》2020 版四部规定: 蜜丸和浓缩蜜丸

中所含水分不得过 15.0%; 水蜜丸和浓缩水蜜丸不得过 12.0%; 水丸、糊丸、浓缩水丸不得过 9.0%^[1]。因此, 中药丸剂的干燥除湿是其制备过程必不可少的工序之一。干燥工艺是否科学直接影响药品的有效成分, 进而对丸剂的服用特性-溶散时限指标也有很大影响。为了提高丸剂的生产效率和成品质量、节能减排, 研究者对丸剂的干燥技术进行探索。该文总结分析了丸剂的干燥技术, 希望可为丸剂的干燥技术深入研究提供参考。

收稿日期: 2020-05-03

* 基金项目: 咸阳市科技计划项目(2013K06-02); 陕西省科技统筹创新工程计划项目(2015KTCL03-14); 陕西省教育厅服务地方专项计划项目(15JF001); 陕西省创新人才推进计划-科技创新团队(2018TD-005)

第一作者简介: 刘世军(1974-), 男, 教授, 博士, 研究方向: 中药物质基础、制剂工艺、炮制工艺与质量标准研究。

△通信作者: 袁武会, E-mail: ywh691106@sohu.com

1 干燥技术

干燥工序是丸剂生产制备过程中的关键一环,丸剂最后的品质直接受其影响。既要起到丸剂干燥的目的,又要具有灭菌效果,使丸剂符合质量标准要求^[2]。针对不同类型的丸剂,选择合适的干燥技术,精准干燥尤为重要。

1.1 传统干燥技术

1.1.1 烘房干燥技术 1977年下半年,浙江省处州制药厂将泛制完毕的腰痛丸分摊于烘篇,直接放入95℃的烘房中干燥8h,经测试3h也没有全部崩解。重做实验,取两份(同一批泛制丸)。甲份:以100℃连续干燥8h(模拟车间生产条件,中间翻动2次),测定崩解时限为195min。乙份:75℃干燥2h,慢慢升温至90℃干燥90min,再降至75℃干燥,测定崩解时限,35min全部崩解。故建议干燥时严控温度,先约75℃(含挥发油的丸剂要求低温)烘2~2.5h,随后缓慢升温到90℃左右,再烘1.5h,接着降到75℃左右烘大约4h,再闷一定时间,注意干燥过程常翻动丸子,使丸子内部所含水份逐步向外扩散,利于充分干燥,并基本上解决了丸剂崩解时限不合格的现象^[3]。在干燥丸剂的时候,直接放在80℃以上的温度干燥,一方面丸剂骤然遇到高温,在表面会形成一层硬壳,影响丸剂内部的水份向外扩散及丸剂的崩解,另一方面过高的温度容易使热敏性成分破坏,影响丸剂的临床疗效,应该引起制药企业的重视。

1.1.2 电热干燥技术 在丸剂的生产质检中发现有些丸剂崩解度过长而不合格,王述周探讨了牛皮癣丸、芪龙风湿丸、四白丸、鼻咽丸、清苁丸及当归饮子丸溶散时限的影响因素,结果表明,6种丸剂用CS121型干燥箱干燥,在不同干燥温度条件下的崩解度均不同,牛皮癣丸、芪龙风湿丸含有动物蛋白类丸剂干燥温度以≤70℃为宜,鼻咽丸以70~80℃为宜,含芳香性成分的清苁丸、当归饮子丸以60℃为宜^[4]。从实验的结果可以看出,对于不同品种丸剂的干燥,要具体问题具体分析,不能千篇一律,要经过试验确定精准的干燥工艺并反复验证,才有利于保证丸剂的质量。

又有科研人员沈烨^[5]用电热干燥箱做丸剂干燥试验研究,考察肺福康丸、消银丸、腰痛2号丸、损伤丸、

调经丸、五灵丸、舒胃丸、养血生发丸在60℃、70℃、80℃、90℃温度下干燥发现丸剂不同,溶出差异不同。结果显示如果丸剂含有动物蛋白类成分的,应≤70℃温度干燥为宜,防止70℃以上动物蛋白凝固,在丸剂的外层形成一层硬壳使丸剂崩解困难,从而溶出度不合格。对于一般的丸剂要在80℃以下干燥,防止丸剂中所含的淀粉、鞣质、蛋白质在高温时糊化,变性缩合,形成难透水的屏障,影响丸剂的溶出。有研究发现,在丸剂溶出方面间歇干燥优于连续干燥^[6-9]。进一步证明了精准干燥的重要性,由于中药性质各异,干燥方法不同制备的丸剂溶出度会发生很大变化。故在实际生产中,建议丸剂干燥时,先60℃左右低温烘去大部分水分,再慢慢升温至80℃。具体先采取多少温度的低温烘去大部分水分,还需要根据不同丸剂的性质通过试验确定工艺参数。

林霞和刘峰对益肾壮骨丸、慢肝抗纤丸、扶正抑毒丸、温痹丸、疏肝利胆丸5种中药丸剂在不同温度下的溶散时限进行了研究,发现温度在90℃时,所有丸剂的溶散时限均不合格;80℃时4种丸剂溶散不合格,1种丸剂溶散合格;70℃、60℃时,5种丸剂的溶散时限均合格^[10]。这与不同丸剂组成的中药成分有直接的关系,也和上面的研究结论高度一致。

刚制好的丸药一般含水量大,易发霉变质,及时进行干燥非常必要。由于每种丸剂的组成药味比较多,有的多达40多味,对丸剂的干燥造成一定的困难,对含有遇热易分解或芳香挥发性成分的,干燥温度应≤60℃,如六味地黄丸(丹皮酚,易挥发);还有如茴香丸,丸质松散,在干燥时体积收缩性较大,在热交换太快的情况下,由于细粉之间结合不紧密而最易开裂,就要采用低温焖烘方式干燥。另外,丸药摊置的厚薄度、干燥的温度、翻盘的频次都会影响丸剂的干燥进而影响丸剂的质量^[11]。

药品生产企业和科研单位应该对不同丸剂的干燥方法进行深入详尽的研究并反复验证,对不同的丸剂实施精准干燥,以利于生产出高质量丸剂。

1.1.3 厢式热风及流通热空气干燥技术 目前,厢式热风干燥技术被制药企业广泛使用,具有结构简单、能耗小、价格低廉、安装和操作方便等特点,对于干燥较贵重的中药丸剂采用小型的设备,普通丸剂的干燥

采用大型设备。通过调节温度、风量达到干燥目的,提高效率^[12]。但有可能出现药丸色泽和平衡含水率分布不均匀等质量问题。在生产中应根据丸剂种类的不同最大限度的克服干燥工艺存在的不足。

许多生产单位仍以常压烘房干燥,除了应该采用上下透气的容器均匀摊放以及经常翻动外,还应避免湿丸直接高温干燥。同时应该改善烘房条件,采用流通热空气干燥。比如白带丸用普通烘房干燥,溶散时限平均大于 120 min,而用 50℃流通热空气干燥,溶散时限平均减少为 58.3 min。建议先低温 60℃以下干燥(有条件可减压),再缓慢升温至 80℃。防止湿丸中的淀粉、鞣质、蛋白质高温糊化、变性、缩合,使溶散时限延长。此法尤其适用于含淀粉较多的水丸。经验证,干燥后的丸剂含水量控制在 7%~9%时对溶散有利^[13]。这和采用传统干燥技术干燥丸剂的结论是一致的。

孙永珠采用了日晒、热风干燥、普通烘箱不同的干燥方法、不同温度及不同含水量,考察这些因素对上清丸崩解时间的影响。结果表明,用不超过 70℃热风干燥及日晒的样品(不加挡板),均能够符合当时中国药典的规定。用普通烘箱在 80,100℃干燥的样品(不加挡板),均不符合当时中国药典的规定。同一干燥方法上清丸含水量在一定范围内(7%~9%)对崩解影响不大,当上清丸含水量过低时,则影响较大^[14-15]。现在有些方法随着社会的发展和高科技的使用,已经慢慢被 GMP 生产淘汰,但研究的方法和结果还是值得借鉴的。

1.2 减压干燥技术 针对含热敏性或在高温下易氧化成分的丸剂在真空条件下进行的干燥。在干燥过程中,丸子水分不断由内部扩散到表面,产生内外水分浓度差,从而使丸剂达到干燥的状态。但是此法劳动强度大,生产效率低,最易出现“阴阳面”及表面假干燥等现象^[16]。徐岩等人认为,以丸剂溶散度为考察指标,其排序为真空干燥>自然干燥>烘房干燥。温度以 75℃最为适宜。但真空干燥由于温度相对其他干燥方式低而达不到灭菌目的,这是企业生产需要考虑的问题。另外,自然干燥时间过长,易导致自身被污染^[17],现在已经不符合 GMP 要求而被淘汰。

1.3 远红外干燥技术 武承英等采用远红外辐射技

术干燥自制筋骨止痛丸,将成品厚度约 1~1.5 cm 均匀摊放在干净的搪瓷盘中,然后移动放置于远红外辐射干燥箱内,以(100±10)℃干燥 30 min。干燥后丸剂色泽、外形均无明显变化。抽检其院(安徽省立医院)中药制剂室生产的 5 批筋骨止痛丸,与同一批号采用烘房干燥的丸剂样品进行比较。发现采用远红外辐射干燥细菌杀菌率(96.84±1.91)%,霉菌杀菌率(96.78±1.98)%比传统的烘房干燥细菌杀菌率(81.94±5.90)%,霉菌杀菌率(82.4±6.80)%要高。通过 *t* 检验,细菌及霉菌的灭菌效果较烘房干燥有显著性差异($P<0.01$)^[18]。

1.4 沸腾干燥床干燥 贡玉川等对第一军医大学珠江医院的壮骨关节丸、正天丸、舒筋活血丸等水泛丸不同品种约 170 000 kg 的湿丸采用 FG-230 型沸腾干燥床进行干燥。湿丸先由入料口加入 100 kg,10 min 后再加入 100 kg,共 200 kg。刚开始时要加大风量,开大蒸汽阀门,等温度恒定后,调整蒸汽阀门,使沸腾室内温度恒定在 75~80℃之间,让丸剂在动态下进行热交换。干燥后进入冷却室,待冷却后从出料口卸出,再经过振动筛筛选,分别放入不同的铝合金桶。发现干燥后的丸剂杂菌<500 个/g,无致病菌,干燥速度快,节约能源,且溶散时限不受影响。而一般烘房需 15 h 以上干燥,改用 FG-230 后仅需 1.5 h,且干燥的丸剂表面光滑,利于包衣,一机多用,节约资金,况且可用振动筛替代丸剂滚筒筛^[19]。且含水量都能够控制在 2.5%以下,各项指标符合当时中国药典的规定。此法不需翻料,自动出料,节省劳力,但热能消耗大,清场较麻烦。不是所有丸剂都适合用沸腾干燥床进行干燥,任何丸剂在改变干燥方式的时候一定要做好前期的验证工作,这样生产的丸剂才会符合相关标准和临床床的要求。

1.5 振动干燥技术 王琴用 LZG-1.6 型螺旋振动干燥机、床体温度 80℃左右、振动频率 40 Hz 左右,进行补中益气丸小蜜丸的烘干,结果发现补中益气丸药丸质量均一,成品质量符合《中国药典》小蜜丸标准要求。但要注意如果干燥床体温度<50℃,药丸是不允许进入床体的,这样可以避免丸粒变形,导致丸剂的外观质量不符合规定^[20]。刘文惠等人利用 ZG(Y)-2.1 多层圆盘振动干燥机和热风循环烘箱对丸剂的干燥

进行对比实验,发现经过圆盘振动干燥机干燥的24批包衣丸剂崩解时限全部合格。但要特别注意的是使用干燥机时,要把进口风温控制在 $(122.5\pm 2.5)^{\circ}\text{C}$,干燥后水分控制在10%以下时,则裂丸才会较少,崩解合格^[21]。而用烘箱干燥的32批,成品水分含量不合格的有3批,崩解不合格的有4批。但烘箱操作简单,对操作者的技能要求不高,而圆盘振动干燥机更复杂一些,对操作者的技能要求较高。故不同方法各有优缺点,应根据不同丸剂的具体情况选择相应的干燥技术。

1.6 真空冻干干燥技术 刘文伟采用平行试验对水丸(川芎茶调丸)、浓缩丸(六味地黄丸、小活络丸)3个品种,每个品种用5个批次试验考察真空冻干法(MZDG50-200真空冻干机)、真空干燥法、烘箱干燥法对丸剂崩解时限、含量测定的影响进行比较。结果发现真空冻干干燥技术,对各品种丸剂崩解时限都有大幅度的缩短。且六味地黄丸中的丹皮酚和川芎茶调丸中阿魏酸含量有一定的提高。暗示真空冻干干燥技术,对保留和减少中药丸剂中挥发性有效成分起到很好的作用^[22]。然而真空冻干技术设备投资大,生产成本低,对生产企业来说是一笔不少的投入。

1.7 微波干燥技术 物料中的水分通过吸收微波进行蒸发,达到干燥物料的方法^[23],被称为微波干燥。具有穿透力强、加热效率高、物料受热均匀、干燥速度快、灭菌、杀虫、质量好等优点。

1.7.1 普通微波干燥技术 陈金传^[24]用微波干燥方法对补中益气丸、六君子丸、良附丸(水丸)和养荣丸(蜜丸)进行干燥,发现并不是加热时间越长去水效率就越高,而且对于不同种类的丸剂去水效率也显示不同。微波干燥对于丸剂的主要成分基本上没有影响,外观色泽较好,收缩率小,崩解度比烘房干燥的要好,利于实现连续自动化生产。

朱新科等^[25]以流通蒸汽灭菌工艺作为对照,对六味地黄丸采用W30A型微波干燥灭菌机进行灭菌,发现微波灭菌对六味地黄丸中丹皮酚的损耗率(22.76%)远远小于流通蒸汽灭菌(38.04%),表明微波灭菌比流通蒸汽灭菌工艺优越。

卢鹏伟等比较微波干燥(TWM-30A微波干燥灭菌机)和烘箱干燥两种不同方法对浓缩六味地黄丸干

燥效果的影响。结果发现采用微波干燥方法,不仅干燥时间比烘箱干燥缩短36%,而且丹皮酚的损失率也平均降低2.4%。另外,六味地黄丸的溶散时限更是平均缩短了22 min,灭菌效率平均提升了1.9%。以上结果说明微波干燥生产周期短,降低劳动强度,灭菌效果稳定,可缩短溶散时限,提高灭菌率,降低丹皮酚含量损失,明显优于烘箱干燥^[26-27]。然而丸剂水分、溶散时限指标会存在一定的差异^[27],这可能是在进行微波干燥时,设备输送带上不同位置的样品溶散时限和水分指标存在着一定的差异,对于这样的问题企业可以通过改进相应设备来解决^[28]。

郭书军等^[29]用微波灭菌干燥机(SMW-20-1型微波灭菌干燥机)对固肾生发丸(熟地黄、枸杞子、何首乌、黑芝麻等十二味中药组成)辐射31分54秒,产品的各项质量指标均能达到质量标准的要求,从而得出用微波干燥灭菌可以取代传统工艺(热循环烘箱:70℃,60多小时)的结论。但我们认为中药丸剂是一个复杂体系,这项结果有可能仅适用于固肾生发丸,换个产品,或者随着质量标准的提高,检测指标的细化,微波干燥可能也会出现一些新的问题,未必就能够达到质量标准的要求,值得科研工作者和企业研发部门的重视。

梁毅等^[30]分别用HWL5-B型箱式工业微波炉和传统热风循环烘箱干燥了白一丸(主要由蒺藜等生药原粉添加蜂蜜制成),从时间、温度等方面考察、研究两者的灭菌效果,发现在干燥时间一定的情况下,丸剂含水量微波干燥总低于烘箱干燥,灭菌效果微波干燥比烘箱干燥明显更优。另外微波干燥较传统干燥方法干燥温度低,时间短,耗能少,且丸药的收缩率小,成品外观色泽好。

詹冬华等人^[31]对六味地黄丸采用泛丸法-烘箱法制备与制丸机-微波干燥法(QW-30HM4型微波干燥机)制备2种方法,发现采用后者生产的丸剂崩解时限短、重量差异更易于控制、马钱苷含量高。显示了微波干燥法的优势。

漳州片仔癀药业股份有限公司的曾惠玲采用微波干燥灭菌技术对企业的香砂六君丸、六味地黄丸、杞菊地黄丸、知柏地黄丸及逍遥丸五个品种进行干燥,外观性状、溶散时限、含量测定、微生物限度均优

于《中国药典》的相关规定^[32]。再一次证明了微波干燥灭菌技术本身的优势。

汤宗武^[33]采用稳定的生产工艺不间断生产逍遥丸(水丸)及六味地黄丸(水蜜丸)各 10 批,结果发现经过微波干燥的逍遥丸及六味地黄丸性状、水分、溶散时限、含量测定、微生物限度均符合规定,且时短效好,大大降低生产成本、符合 GMP 要求,值得推广应用。

夏晨等^[34]对消石利胆丸和妇宁丸采用微波干燥技术进行干燥和灭菌,与普通电热鼓风干燥箱进行干燥灭菌的比较,显示微波干燥灭菌效果好,并且可以达到质量标准的要求,又比传统的热鼓风干燥箱节省时间,认为微波干燥为固体制剂干燥的首选。

1.7.2 微波真空干燥技术 肖正国^[35]采用正交试验,以溶散时限及水分为考察指标。优选通窍鼻渊丸的微波真空干燥工艺条件,优选的最佳工艺为:物料厚度 2 cm、时间 12 min、温度 30 ℃。经过 3 批验证,批间重现性良好,且丸剂外形圆整,无粘连。研究者最后强调,在微波真空干燥条件下,丸剂更易发生分子之间的脱水缩合,因而对工艺参数的要求相对较高,故所选参数仅用于该产品。这充分体现了丸剂精准干燥这一理念。

侯艳冬^[36]运用微波真空干燥、微波干燥和热风循环烘箱 3 种干燥设备,对补肾填精丸、香砂六君丸及杞菊地黄丸的干燥时间、药效成分和含水量的影响进行研究,显示微波真空干燥非常适合中药丸剂干燥要求,既能够确保在无氧环境下低温干燥,又能够有效减少有效成分的损失,且设备用时少。进一步证实了中药丸剂使用微波真空干燥的必要性和可行性。

1.7.3 隧道式微波干燥技术 刘文惠等研究者^[37]采用正交试验方法,用隧道式干燥炉(WYH-30 K-2 微波药丸烘干机)比较微波和热风循环烘箱干燥对丸剂水分和溶散时限的影响。发现第一次采用的干燥设备对药丸质量的影响比第二次大;微波干燥较热风循环烘箱均匀,是一种动态干燥过程,况且很容易通过调节运行速度和炉温进行控制,使药丸水分和溶散时限一次性达到检验合格。

余科夫^[38]用 SWM-20-1 型隧道式微波干燥灭菌机干燥水丸(脑立清丸)、水蜜丸(六味地黄丸、五子衍

宗丸)、浓缩水蜜丸(轻身消胖丸),其成品的各项检测指标都达到了国家药典的标准,体现了微波干燥灭菌的各项优点,值得在中药丸剂生产企业中逐步推广。

吴岩平和陈妍纯采用多管多层隧道式微波干燥灭菌机(GWM-100B-5 微波干燥灭菌机-五层)摸索水丸干燥生产的工艺条件,发现带速控制在 (1.50 ± 0.5) m/min,出口温度控制在 (78 ± 1) ℃,微波功率 100 KW,厚度约为 10 mm,排风全速启动,出料温度接近 40 ℃,冷却后丸剂水分从 20%降到 5%,产量约 250 kg/h,生产效率提高约 50%,干燥后的丸剂符合国家标准^[39]。

刘为民^[40]选用海安县中医院制剂室自制的蜜丸(脏连丸、麻仁润肠丸)、水丸(脑立清丸、六味地黄丸)、水蜜丸(五子衍宗丸、龙胆泻肝丸)、浓缩丸(六味地黄丸、轻身消胖丸)等药物作为研究对象,每种丸剂各取 200 粒丸剂分为观察组 and 对照组各 100 丸,观察组采用微波干燥(SWM-20-1 型隧道式微波干燥灭菌机),对照组采用电热设备干燥,发现观察组丸剂的外观性状,水分,溶散时限及微生物限度均优于对照组,说明微波干燥对提高药品质量和安全性具有重要价值。

杨柳等科研工作者^[41]通过正交试验优选妇宁丸的微波干燥工艺(WMG-20B 型隧道式微波干燥灭菌机)条件,发现水分的影响因素以传输速度和干燥温度为主,而厚度为次要因素,最终优选出妇宁丸的微波干燥工艺为:传输速度 0.4 m/min、干燥温度 70 ℃、厚度 6 mm、水分控制在 5%左右的适宜条件。在优选的工艺条件下生产的妇宁丸无丸裂现象,干燥的效果好。微波干燥后妇宁丸灭菌彻底,霉菌未检出,细菌数量较之明显减少。但显微鉴别、薄层鉴别、含量测定项目与传统烘房干燥差异不大。在武汉市中医医院微波干燥已逐渐取代了传统的烘箱干燥。

1.8 组合干燥技术 组合干燥技术是由 2 种及以上干燥技术串联组合的技术,这种技术解决了用一种干燥技术难以突破的技术难题,可以达到低耗、高效、优质的目的^[42]。谭炜^[43]通过研究微波与热风两种干燥技术组合的微波热风干燥设备,发现此组合干燥具有能耗低、时间短、产品质量高、应用范围广的优点,非常适合在中药丸剂生产企业推广应用。

2 讨论

中药丸剂的配方及生产工艺,必须以中医药理论为指导,以“缓治”为特点,以安全有效为核心,以提高丸剂疗效、临床方便应用为宗旨,在剂型改革时,要积极借用现有的科研新成果,提高丸剂的质量,实现丸剂工艺和生产的现代化^[44]。

2.1 共性问题 一般来说,丸剂干燥的温度越高,其表面越易出现花斑而且粗糙,丸粒相对变得松散。故对不同丸剂应采取经过反复验证并批准了的干燥方法,精准干燥,不可随意更改,同时要考虑干燥场所的恒温控制。

选择丸剂干燥的设备,首要考虑的问题是保证组成丸剂药物的有效成分不被破坏或者损失,接下来才应考虑最大化的缩小生产成本、缩短生产周期,最后还要保证丸剂被干燥后外表面不会出现因组成丸剂的有效成分迁移而形成的花斑或裂纹^[45]。

2.2 微波干燥灭菌问题 微波干燥虽然已经应用于中医药生产的各个方面,但仍存在着一些问题,比如工艺控制的水平、工艺参数的优化以及技术评价的标准都有待进一步的完善和提高。因此需要加强微波干燥过程机理的研究,完善微波干燥效果的评价^[46]。

由于微波干燥灭菌的热量来自于丸剂内部,所以丸剂膨胀度好,受热均匀,外观光滑。有些高功率的微波可以直接穿透进丸子内部,达到对丸剂干燥灭菌的效果^[47-48]。特别对含水量高的物料,由于水分易吸收微波,故干燥灭菌效果好。然而,微波干燥灭菌也有它的不足之处,对含有动物类、蛋白质、多肽、氨基酸、油脂等热敏类成分的丸剂不适用,特别是溶散时限受微波的影响比较大。目前,微波技术用于丸剂所涉及的种类和品种还很有限,对指标性成分的研究仅限于药品标准收载的成分,那么微波是否会对丸剂的其它成分、特别是临床疗效产生影响,还有待于科研人员进一步深入研究^[49]。

总之,丸剂的干燥方法多样,各有优缺点,但对于具体的丸剂,到底采取什么样的干燥方法应具体问题具体分析。针对不同的丸剂剂型特点,选择合适的干燥技术和设备精准干燥。干燥方法的选择要经过反复验证,慎重选用,而且要符合国家GMP方便就地清洗、就地灭菌及相关批件的要求,最终要满足临床,临

床疗效是硬道理。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:10-11.
- [2] 刘利辉,张永萍,徐剑. 微波干燥技术在中药领域的研究进展[J]. 贵阳中医学院学报,2015,37(1):89-91.
- [3] 李明华,杨烈旺. 中药丸剂崩解问题的探讨[J]. 中成药研究,1983(10):6.
- [4] 王述周. 中药丸剂溶散时限影响因素的实验研究[J]. 苏州医学院学报,1998,18(6):610.
- [5] 沈烨. 干燥温度对中药丸剂溶散时限的影响[J]. 时珍国医国药,2003,14(10):609.
- [6] 陈天朝,康冰亚. 影响丸剂溶出度的因素探讨[J]. 中医研究,2009,22(2):21-23.
- [7] 史涌潮. 影响中药丸剂崩解因素探讨[J]. 浙江中西医结合杂志,1997,7(5):315.
- [8] 陈新芳. 中药水丸溶散时限与产品内在质量的探讨[J]. 中国药业,2002,11(8):54.
- [9] 杨金东,程平武. 浅析影响常用藏成药丸剂溶散时限的因素[J]. 甘肃科技,2005,21(11):225-227.
- [10] 林霞,刘峰. 干燥温度对中药丸剂溶散时限的影响探讨[J]. 云南中医中药杂志,2014,35(10):113.
- [11] 李倩,刘俊,张婷,等. 中药丸剂存在的问题及解决对策[J]. 黄冈职业技术学院学报,2014,16(6):102-104.
- [12] 齐娅汝,李远辉,韩丽,等. 干燥对中药丸剂品质形成的影响及调控[J]. 中国中药杂志,2017,42(11):2208-2213.
- [13] 徐岩,于丽新,石晶,等. 影响中药丸剂溶散时限的因素及解决方法[J]. 中国冶金工业医学杂志,2007,24(S1):25-27.
- [14] 孙永珠. 影响中药丸剂崩解时间的探讨[J]. 中国药学杂志,1986(6):349-350.
- [15] 张红梅,成淑萍. 影响中药丸剂崩解时间的探讨[J]. 天津药学,1999,11(1):29-30.
- [16] 李远辉,伍振峰,杨明,等. 制备工艺对中药浸膏物理性质研究现状的影响[J]. 中国医药工业杂志,2016,47(9):1143-1150.
- [17] 徐岩,于丽新,石晶,等. 影响中药丸剂溶散时限的因素及解决方法[J]. 中国冶金工业医学杂志,2007,24(S1):25-27.
- [18] 武承英,沈爱宗,刘圣. 远红外辐射干燥在我院中药制剂

- 生产中的应用[J]. 基层中药杂志, 1994, 8(2): 14-15.
- [19] 贡玉川, 古维新, 李梅. FG-230 型沸腾干燥床在丸剂干燥中的应用[J]. 中成药, 1992, 14(3): 43.
- [20] 王琴. 补中益气丸小蜜丸烘干过程均一性试验 [J]. 江西中医学院学报, 2006, 18(5): 50.
- [21] 刘文惠, 胡凤平, 邹文力. 改进干燥方法提高小丸质量的工艺探讨[J]. 中药材, 1995, 18(9): 474-475.
- [22] 刘文伟, 张国泰, 田田. 真空冻干干燥技术在中药复方制剂生产中的应用[J]. 中国民族民间医药, 2008(8): 17-20.
- [23] 王学成, 伍振峰, 王雅琪, 等. 中药丸剂干燥工艺、装备应用现状及问题分析[J]. 中草药, 2016, 47(13): 2365-2372.
- [24] 陈金传. 微波能在医药工业中的应用[J]. 中草药, 2001, 32(9): 98-99.
- [25] 朱新科, 郭辉, 宋丽丽, 等. 微波灭菌对浓缩六味地黄丸丹皮酚含量的影响[J]. 河南大学学报 (医学科学版), 2002, 21(1): 15-16.
- [26] 卢鹏伟, 杨晨华, 何颖, 等. 浓缩六味地黄丸两种不同干燥方法的比较[J]. 河南大学学报 (医学科学版), 2002, 21(4): 21-22.
- [27] 卢鹏伟, 杨晨华, 单雯, 等. 六味地黄丸 (浓缩丸) 微波干燥工艺的验证[J]. 河南大学学报 (医学版), 2005, 24(2): 31-33.
- [28] 孔宪辉. 隧道式微波干燥灭菌生产线物料传送控制的改进[J]. 中国药业, 2006, 15(17): 23.
- [29] 郭书军, 窦万有, 张乐营, 等. 微波技术在固肾生发丸生产中的应用[J]. 河南中医, 2003, 23(10): 67.
- [30] 梁毅, 高原. 微波干燥与灭菌方法与传统方法效果比较 [J]. 中国药师, 2008, 11(2): 232-233.
- [31] 詹冬华, 郑捷, 陈佳, 等. 2 种不同方法制备六味地黄丸的对比研究[J]. 中南药学, 2009, 7(7): 515-518.
- [32] 曾惠玲. 微波干燥灭菌技术在丸剂生产中的应用概况 [J]. 海峡药学, 2010, 22(8): 30-31.
- [33] 汤宗武. 微波干燥在中药丸剂生产中的应用[J]. 海峡药学, 2010, 22(9): 83-84.
- [34] 夏晨, 蔡伟, 皱戡, 等. 浅谈微波干燥对丸剂细菌的控制 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(5): 74.
- [35] 肖正国, 刘效栓, 李喜香, 等. 通窍鼻渊丸微波干燥工艺的研究[J]. 西部中医药, 2012, 25(8): 38-40.
- [36] 侯艳冬. 不同干燥设备对中药丸剂有效成分影响的工艺研究[J]. 今日药学, 2015, 25(10): 706-708.
- [37] 刘文惠, 邓慧敏, 曾会湘, 等. 正交法探讨影响药丸质量的因素[J]. 中药材, 2001, 24(7): 515.
- [38] 余科夫. 微波干燥在中药丸剂生产中的应用 [J]. 求医问药, 2012, 10(8): 78-79.
- [39] 吴岩平, 陈妍纯. 多层隧道式微波干燥灭菌机在水丸中的应用[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(14): 242-244.
- [40] 刘为民. 中药丸剂生产中微波干燥的价值研究 [J]. 河南中医, 2013, 33(9): 1573-1574.
- [41] 杨柳, 石新华, 李原, 等. 微波干燥生产工艺对妇宁丸质量控制的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(4): 865-867.
- [42] SAMADI S H, GHOBADIAN B, NAJAFI G, et al. Potential saving in energy using combined heat and power technology for drying agricultural products (banana slices) [J]. Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences, 2014, 13(2): 174-182.
- [43] 谭炜, 刘书朋, 汤大卫. 微波热风组合干燥设备的设计和应用[J]. 机电信息, 2014(23): 12-14.
- [44] 孙秀梅, 王英姿, 张兆旺, 等. 中药丸剂现代研究概况[J]. 山东中医药大学学报, 2002, 26(2): 149-154.
- [45] 杨晓东. 影响中药丸剂外观色泽因素分析[J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(6): 439.
- [46] 龚行楚, 瞿海斌. 微波干燥在中药制药中的应用进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(2): 374-378.
- [47] 徐惠芳, 黄雨威, 曾敏. 微波干燥灭菌在中药生产领域中的应用[J]. 中国医药导报, 2015, 12(15): 50-53.
- [48] 王爽, 聂其霞, 张保献, 等. 微波干燥及灭菌技术在中药领域应用概况[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(11): 132-136.
- [49] 马梅芳, 陈腾蛟. 微波干燥灭菌技术在中药领域的应用进展[J]. 中医药导报, 2008, 14(2): 80-82.