

一种粪菌多层滴丸的干燥方法

本申请要求于2024年09月29日提交中国国家知识产权局、申请号为202411369203.8、申请名称为“一种粪菌多层滴丸的干燥方法”的中国发明专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本申请涉及药剂制备技术领域，尤其涉及一种粪菌多层滴丸的干燥方法。

背景技术

“粪菌移植”(Fecal microbiota transplantation, FMT)是指将健康人粪便中的功能菌群，移植到患者肠道内，重建新的肠道菌群，实现肠道及肠道外疾病的治疗。以治疗艰难梭菌感染、难治性腹泻、便秘、胃肠炎以及克罗恩病、溃疡性胃肠炎等肠道疾病，及肠道外疾病如肥胖、哮喘、肥胖、自闭症、抑郁症、糖尿病、癌症等疑难杂症。

粪菌移植给入途径分为上消化道、中消化道和下消化道三种途径。上消化道途径主要指口服粪菌胶囊，具有非侵入性以及病人接受度高的优点。中消化道途径主要包括通过鼻胃管、鼻空肠管以及鼻十二指肠管，特别适用于结肠发炎的病人，但是插管会造成病人不适并且该途径不能对病人肠粘膜进行评估以及收集组织样本。下消化道途径主要包括结肠镜和保留灌肠，与插管相比降低了患者不适，并且由于术前需要进行肠道清洁，可以定位结肠情况，并且将有益菌群送往靶向部位，但缺点是只能在结肠远端灌注。上述三种方式，其治疗效果相当，而口服粪菌胶囊的方式最易被病患接受，因此应用前景也最广泛。

黄龙滴丸是一种以粪菌冻干菌粉为原料，采用新型滴丸制剂技术制备得到无缝滴丸，然后将无缝滴丸进行干燥，得到；黄龙滴丸的体外崩解实验结果显示，在pH为1.2的酸性环境中2小时完好，pH 6.8环境中4h依然有很好的完整性，贮存条件简单。水活度对黄龙滴丸的药效发挥及存贮至关重要，黄龙滴丸的水活度高，黄龙滴丸贮存不便，且影响药效发挥。而对无缝滴丸进行干燥，是影响黄龙滴丸水活度的关键步骤，如何既保证黄龙滴丸中冻干菌粉的活性，也保证低水活度，是现有黄龙滴丸制备的研究重点。

公开号为CN115671067A的中国专利公开了一种黄龙滴丸治疗和预防肠易激综合征的用途，其公开了将多层物料滴入冷却液中，得到同心结构的无缝滴

丸,然后将所得同心结构的无缝滴丸在 15℃~20℃下鼓风干燥 10~12 小时除去外层水分,得到滴丸。上述干燥方法所得黄龙滴丸的水活度(a_w)高,为 0.15~0.20。

发明内容

有鉴于此,本申请的目的在于提供一种粪菌多层滴丸的干燥方法。本申请提供的干燥方法得到的黄龙滴丸水活度低。

为了实现上述发明目的,本申请提供以下技术方案:

本申请提供了一种粪菌多层滴丸的干燥方法,包括以下步骤:

提供粪菌多层滴丸;

利用脱油剂对所述粪菌多层滴丸进行离心脱油后,进行分离处理,得到脱油滴丸;所述脱油剂为气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素的混合物;

将所述脱油滴丸进行鼓风干燥,得到预干燥黄龙滴丸;

将所述预干燥黄龙滴丸进行负压干燥,得到黄龙滴丸。

优选地,所述气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素的质量比为 1:1~2:1~2。

优选地,所述粪菌多层滴丸和脱油剂的质量比为 1:1~3。

优选地,所述离心脱油的转速为 500~1200rpm,时间为 10~15min。

优选地,所述分离处理的时间为 3~8min;

所述分离处理在干燥转筒中进行,所述干燥转筒的转速为 5~10rpm。

优选地,所述鼓风干燥的转速为 4~10rpm,时间为 5.5~7.5h;所述鼓风干燥的鼓风气体为无菌空气;

所述鼓风干燥在干燥转筒中进行,所述干燥转筒的筒壁上开设有孔,孔径为 0.5~1.5mm,所述干燥转筒中装有纯棉吸油布;

所述鼓风干燥的前 60min 每隔 30min 换 1 次纯棉吸油布。

优选地,所述预干燥黄龙滴丸的水活度为 0.15~0.2。

优选地,所述负压干燥的压力为 0~0.02MPa,温度为 25~28℃,湿度为 3~15%,时间为 60~180min。

优选地,所述负压干燥在干燥转筒中进行,所述干燥转筒的转速为 4~10rpm;

所述干燥转筒中装有干燥剂,所述干燥剂为变色硅胶和无水氯化钙的混合物,所述变色硅胶和无水氯化钙的质量比为 1:1~3。

优选地,所述黄龙滴丸的水活度为 0.08~0.14。

本申请提供了一种粪菌多层滴丸的干燥方法,包括以下步骤:提供粪菌多层滴丸;利用脱油剂对所述粪菌多层滴丸进行离心脱油后,进行分离处理,得

到脱油滴丸；所述脱油剂为气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素的混合物；将所述脱油滴丸进行鼓风干燥，得到预干燥黄龙滴丸；将所述预干燥黄龙滴丸进行负压干燥，得到黄龙滴丸。

本申请提供的干燥方法依次经离心脱油、鼓风干燥和负压干燥，进一步降低了黄龙滴丸的水活度。实施例的数据表明，所得黄龙滴丸的水活度 a_w 为 0.08~0.14，具有优异的耐受性，尤其是体外模拟胃肠耐受性，还具有优异的稳定性。

进一步地，本申请提供的干燥方法用时短，工作效果高。

具体实施方式

本申请提供了一种粪菌多层滴丸的干燥方法，包括以下步骤：

提供粪菌多层滴丸；

利用脱油剂对所述粪菌多层滴丸进行离心脱油后，进行分离处理，得到脱油滴丸；所述脱油剂为气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素的混合物；

将所述脱油滴丸进行鼓风干燥，得到预干燥黄龙滴丸；

将所述预干燥黄龙滴丸进行负压干燥，得到黄龙滴丸。

在本申请中，如无特殊说明，本申请所用原料均优选为市售产品。

本申请提供粪菌多层滴丸。

在本申请中，所述粪菌多层滴丸是指未经干燥的黄龙滴丸，所述未经干燥的黄龙滴丸的多层结构已经具备，只是未经干燥。本申请对所述粪菌多层滴丸的制备方法不做具体限定，采用本领域技术人员熟知的操作即可。

提供粪菌多层滴丸后，本申请利用脱油剂对所述粪菌多层滴丸进行离心脱油后，进行分离处理，得到脱油滴丸；所述脱油剂为气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素的混合物。

在本申请中，所述气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素的质量比优选为 1:1~2:1~2，进一步优选为 1:1:1。在本申请中，所述脱油剂的制备方法优选包括以下步骤：将气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素混合，经真空干燥和冷却得到，所述真空干燥的温度优选为 40~60℃，进一步优选为 50℃；时间优选为 4~6h，进一步优选为 5h，所述真空干燥优选在真空干燥箱中进行。在本申请中，所述粪菌多层滴丸和脱油剂的质量比优选为 1:1~3，具体优选为 1:1。

在本申请中，所述离心脱油的转速优选为 500~1200rpm，进一步优选为 800~1000rpm；时间优选为 10~15min，进一步优选为 11~14min，更优选为

12~13min。在本申请中，所述离心脱油优选包括：将脱油剂和粪菌多层滴丸装入无菌袋中，然后将无菌袋置于离心机中进行离心脱油。

在本申请中，所述分离处理的时间优选为 3~8min。在本申请中，所述分离处理优选在干燥转筒中进行，所述干燥转筒的筒壁上优选开设有孔，孔径优选为 0.5~1.5mm；所述干燥转筒的转速优选为 5~10rpm。在本申请中，所述干燥转筒中的转筒在使用前优选进行预处理，所述预处理优选包括依次进行沸水煮和吹干，所述沸水煮的时间优选为 30~45min，所述吹干的气体优选为无菌空气，所述无菌空气的压力优选为 0.2~0.3MPa。在本申请中，所述分离处理能够使脱油剂和脱油滴丸分离。

得到脱油滴丸后，本申请将所述脱油滴丸进行鼓风干燥，得到预干燥黄龙滴丸。

在本申请中，所述鼓风干燥的转速优选为 4~10rpm，时间优选为 5.5~7.5h。在本申请中，所述鼓风干燥的鼓风气体优选为无菌空气。

在本申请中，所述鼓风干燥优选在干燥转筒中进行，所述干燥转筒的筒壁上优选开设有孔，孔径优选为 0.5~1.5mm，所述干燥转筒中优选装有纯棉吸油布。在本申请中，所述纯棉吸油布在使用前优选进行预处理，所述预处理包括依次进行蒸汽灭菌和干燥，所述蒸汽杀菌的温度优选为 121℃，时间优选为 20min；所述干燥的温度优选为 45~50℃，时间优选为 2~3h。在本申请中，所述干燥转筒中的转筒在使用前优选进行预处理，所述预处理优选包括依次进行沸水煮和吹干，所述沸水煮的时间优选为 30~45min，所述吹干的气体优选为无菌空气，所述无菌空气的压力优选为 0.2~0.3MPa。

在本申请中，所述鼓风干燥的前 60min 优选每隔 30min 换 1 次纯棉吸油布。

在本申请中，所述预干燥黄龙滴丸的水活度（aw）优选为 0.15~0.2。

得到预干燥黄龙滴丸后，本申请将所述预干燥黄龙滴丸进行负压干燥，得到黄龙滴丸。

在本申请中，所述负压干燥的压力优选为 0~0.02MPa，温度优选为 25~28℃，湿度优选为 3~15%，时间优选为 60~180min。

在本申请中，所述负压干燥优选在干燥转筒中进行，所述干燥转筒的转速优选为 4~10rpm。

在本申请中，所述干燥转筒中优选装有干燥剂，所述干燥剂优选为变色硅胶和无水氯化钙的混合物，所述变色硅胶和无水氯化钙的质量比优选为 1:1~3。

在本申请中,所述变色硅胶和无水氯化钙的粒径独立地优选为 5~8mm。在本申请中,所述干燥剂的制备方法优选包括以下步骤:将变色硅胶和无水氯化钙混合,进行干燥,得到所述干燥剂;所述干燥的温度优选为 150~170℃,时间优选为 6~8h。

所述负压干燥后,本申请优选还包括将得到的物料进行筛分。在本申请中,所述筛分优选在厌氧手套箱中进行。

在本申请中,所述黄龙滴丸的水活度优选为 0.08~0.14;所述黄龙滴丸的粒径优选为 1.8~2.5mm。

下面结合实施例对本申请提供的粪菌多层滴丸的干燥方法进行详细的说明,但是不能把它们理解为对本申请保护范围的限定。

实施例 1

首先将 200g 气相二氧化硅、200g 大豆纤维和 200g 燕麦纤维素混合,再经 50℃真空干燥 5h 后冷却至室温装入无菌袋中。

然后再将 600g 经滴丸机滴制好的粪菌多层滴丸装入无菌袋中,在离心机中经过 1000rpm, 12min 离心脱油。

干燥转筒进行预处理:干燥转筒经沸水煮 45min 后,然后用 0.3MPa 无菌过滤空气吹干。

离心脱油后,将无菌袋中的物料倒入预处理后的干燥转筒(孔径为 0.5~1.5mm)中,在转速 6rpm 下分离 5min,筛分去除脱油剂,得到脱油滴丸。

将脱油滴丸置于干燥转筒中(干燥转筒在使用前进行预处理,预处理为干燥转筒经沸水煮 45min 后,然后用 0.3MPa 无菌过滤空气吹干;并在干燥转筒内装入纯棉吸油布,纯棉吸油布为经过 121℃、20min 蒸汽灭菌并经 45℃干燥 2.5h 的纯棉吸油布),在鼓入无菌空气的条件下,于 6rpm 鼓风干燥 6.5h,其中前 60min 每隔 30min 换 1 次纯棉吸油布,得到预干燥黄龙滴丸,检测预干燥黄龙滴丸的水活度,结果为水活度 a_w 为 0.158。

将 200g 变色硅胶(粒径为 6mm)和 200g 无水氯化钙(粒径为 6mm)混合,在 115℃干燥 2.5h 并冷却至室温,得到干燥剂;将干燥剂装入干燥转筒(干燥转筒在使用前进行预处理,预处理为干燥转筒经沸水煮 45min 后,然后用 0.3MPa 无菌过滤空气吹干)中,控制干燥滚筒的温度在 28℃,湿度在 5%,转速为 5rpm,抽真空,保证干燥转筒的压力为负压 0.02MPa 进行负压干燥 120min,得到黄龙滴丸,并检测所得黄龙滴丸的水活度,结果为,所得黄龙滴丸的水活度 a_w 为

0.092。

将最终黄龙滴丸在厌氧手套箱中进行筛分，得到粒径为 1.8~2.5mm 的黄龙滴丸 1。

其中，粪菌多层滴丸的制备方法包括以下步骤：

1、外层基质

外层基质配方：明胶（冻力 160）25wt%、甘油 1.5wt%、蔗糖 4wt%、水加至 100wt%。外层基质配制：将明胶用适量水浸泡（过夜）溶解，加入甘油和蔗糖，搅拌溶解，加水至全量，即得。

2、中层基质

中层基质配方：硬化油脂（熔点 39~43℃，实测 43℃）93wt%、天然维生素 E 油 3wt%、氯化钙 4wt%。中层基质配制：使各物料混合均匀并在 60℃熔化，用 5000r/min 均质机均质，即得。

3、内层囊材

内层囊材配方：生物活性物质（如益生菌、肠道菌群、酶、多肽类，添加量为 10~30%；本实施例为健康志愿者 B 提供的粪便经去杂冻干处理所得肠道菌群的菌粉，添加量 20wt%）、天然维生素 E 油 1.8wt%、磷酸氢二钾-磷酸二氢钾（1:5）1.2wt%、植物油脂（熔点 37~42℃，实测 38℃）加至 100%（添加量 60~80%，依据生物活性物质的添加量而调整）。内层囊材配制：将植物油脂熔化，加入天然维生素 E 油以及微粉化的磷酸氢二钾-磷酸二氢钾，混匀，接着加入生物活性物质，用 5000r/min 均质机匀化，保温并搅拌待用以避免沉积。

4、制丸

外层/中层/内层三者的重量比为 1:3:1.5。在三层滴丸设备上使内层物料、中层物料和外层物料分别从三层结构滴头（使滴头温度为 65℃）的内、中、外三层滴入 18~20℃的冷却液（液体石蜡）中冷却形成三层同心结构的无缝滴丸（得到的滴丸直径 2.5mm），即得粪菌多层滴丸。

对比例 1

将 600g 经滴丸机滴制好的粪菌多层滴丸在 18℃下干燥 11h，得到黄龙滴丸 2。

其中，粪菌多层滴丸取自实施例 1 制备的粪菌多层滴丸，批次一致。

测试例 1

黄龙滴丸在 25℃（0~28d）稳定性实验

分装机：背封颗粒包装机，型号为 DXDK50HIE1，厂家为珠海瑞创科技发展有限公司。

铝箔袋：材质 PET12/AL7/PET12/PE80，浙江金石包装有限公司。

脱氧剂：有效物质含量 99%，批号 20210201，南京唯诺保鲜剂厂。

干燥剂：有效物质含量 99%，批号 20210201，南京唯诺保鲜剂厂。

滴丸滴制和干燥日期：20210727。

滴丸存放条件：(25℃±2℃/60%RH±5%RH)。

结果如表 1 和表 2 所示。

表 1 黄龙滴丸 0~28d 在 25℃水活度实验结果

25℃水活度	0d	2d	4d	7d	10d	14d	28d
黄龙滴丸 2	0.164	0.195	0.215	0.226	0.231	0.249	0.255
黄龙滴丸 1	0.092	0.126	0.147	0.159	0.168	0.179	0.191

表 2 黄龙滴丸 0~28d 在 25℃水分实验结果

25℃水分	0d	2d	4d	7d	10d	14d	28d
黄龙滴丸 2	1.72%	2.11%	2.29%	2.33%	2.48%	2.58%	2.66%
黄龙滴丸 1	0.91%	1.31%	1.58%	1.71%	1.86%	1.92%	2.09%

对比表 1 和表 2 可以看出：实施例 1 所得黄龙滴丸 1 的水活度低于对比例 1 得到的黄龙滴丸 2，说明，实施例 1 所得黄龙滴丸 1 的耐受性好。

测试例 2

微生物实验

缓冲液：含 0.05% tween-80 的 0.9%NaCl 溶液（121℃-15min 灭菌）。

黄龙滴丸溶液制备：0.5g 黄龙滴丸加入到 49.5g 灭过菌的缓冲液中，于 18000rpm 均质 80s。

培养基：①平板计数琼脂（PCA）（HB0101，海博生物技术有限公司）；②Wilkins-Chalgren 琼脂（WCA）（HB0261，海博生物技术有限公司）；③MRS 培养基（027315，广东环凯微生物科技有限公司），需按说明书添加配套试剂 SR0370 莫匹罗星锂盐和半胱氨酸盐酸。

培养方法：将制备的黄龙滴丸溶液用缓冲液梯度稀释到合适浓度后涂布：PCA 用来培养总好氧菌，涂布后 37℃培养；WCA 用来培养总厌氧菌，涂布后 37℃厌氧培养；MRA 用来培养双歧杆菌，涂布后 37℃厌氧培养。48h 后进行平

板计数，结果如表 3 和表 4 所示。

其中双歧杆菌参考国标 GB4789.34-2016，采用 MRS 培养基+莫匹罗星锂盐和半胱氨酸盐酸进行培养。

表 3 黄龙滴丸 2 在 25℃、0~28d 微生物实验结果

黄龙滴丸 2						
时间	总需氧菌 cfu/g	存活率%	总厌氧菌 cfu/g	存活率%	双歧杆菌 cfu/g	存活率%
0d	4.48E+06	100	4.92E+07	100	2.01E+07	100
	4.51E+06		4.85E+07		1.96E+07	
	4.60E+06		4.87E+07		1.94E+07	
2d	4.41E+06	98.3	4.69E+07	98.2	1.89E+07	95.3
	4.42E+06		4.81E+07		1.92E+07	
	4.52E+06		4.87E+07		1.80E+07	
4d	4.01E+06	87.4	4.36E+07	86.1	1.38E+07	68.2
	3.92E+06		4.19E+07		1.29E+07	
	3.92E+06		4.05E+07		1.35E+07	
7d	3.22E+06	70.2	2.08E+07	40.2	1.03E+07	54.4
	3.14E+06		1.92E+07		1.10E+07	
	3.18E+06		1.88E+07		1.08E+07	
10d	2.92E+06	62.3	1.52E+07	29.6	5.89E+06	29.9
	2.79E+06		1.46E+07		5.93E+06	
	2.75E+06		1.34E+07		5.85E+06	
14d	2.21E+06	50.1	1.21E+07	28.2	5.09E+06	25.7
	2.19E+06		1.39E+07		5.01E+06	
	2.38E+06		1.51E+07		5.08E+06	
28d	2.01E+06	42.2	1.08 E+07	19.9	4.01E+06	20.3
	1.92E+06		9.88E+06		3.92E+06	
	1.80E+06		9.95E+06		4.04E+06	

表 4 黄龙滴丸 1 在 25℃、0~28d 微生物实验结果

黄龙滴丸 1						
	总需氧菌 cfu/g	存活率%	总厌氧菌 cfu/g	存活率 %	双歧杆菌 cfu/g	存活率%
0d	4.86E+06	100	5.34E+07	100	2.17E+07	100
	4.91E+06		5.29E+07		2.09E+07	
	4.90E+06		5.30E+07		2.19E+07	
2d	4.88E+06	99.3	5.29E+07	99.6	2.05E+07	98.9
	4.76E+06		5.30E+07		2.12E+07	
	4.91E+06		5.25E+07		2.19E+07	
4d	4.28E+06	89.6	4.79E+07	88.4	1.77E+07	81.3
	4.36E+06		4.70E+07		1.82E+07	
	4.50E+06		4.58E+07		1.63E+07	
7d	3.91E+06	78.6	2.79E+07	50.3	1.42E+07	62.3
	3.88E+06		2.60E+07		1.29E+07	
	3.73E+06		2.62E+07		1.28E+07	

10d	3.21E+06	64.3	2.19E+07	41.2	9.52E+06	44.2
	3.09E+06		2.10E+07		9.58E+06	
	3.12E+06		2.25E+07		9.40E+06	
14d	2.99E+06	58.7	2.01E+07	36.8	7.83E+06	36.3
	2.79E+06		1.98E+07		7.88E+06	
	2.83E+06		1.86E+07		7.69E+06	
28d	2.49E+06	49.8	1.59E+07	29.4	6.62E+06	29.9
	2.39E+06		1.48E+07		6.39E+06	
	2.41E+06		1.61E+07		6.25E+06	

对比表 3 和表 4 可以看出：本申请提供的干燥方法得到的黄龙滴丸 1 的稳定性优于对比例 1 得到的黄龙滴丸 2。

测试例 3

体外模拟胃肠耐受试验

使用中国药典 2020 年版四部“0931 溶出度与释放度测定法”之第三法(小杯法)，以 200mL 溶出介质进行溶出度测试，转速 50rpm，模拟胃液进行 2h 后将滴丸转移至模拟肠液进行 4h 后采样，按照“益生菌活菌数检测方法”的方法，测定供试样品在经溶出度处理之后微生物的存活率(以不进行溶出处理即 0h 微生物存活率为 100%计算的相对存活率，以 6 个溶出杯的均值表示)。

溶出介质模拟胃液配制方法为：取盐酸 3.84mL，加水约 800mL 与胃蛋白酶 10g，摇匀，加水稀释成 1000mL，即得。

溶出介质模拟肠液配制方法为：取磷酸二氢钾 6.8g，加 500mL 使溶解，用 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.8；另取胰酶 10g、胆盐 3g，加水适量使溶解，将两液混合后，加水稀释至 1000mL，即得。

表 5 黄龙滴丸体外模拟胃肠耐受试验

总厌氧菌活菌数					
活菌数 (CFU/g)	1#	2#	3#	平均值	存活率%
黄龙滴丸 2 总厌氧菌活菌数	4.92E+07	4.85E+07	4.87E+07	4.88E+07	100
胃液 (pH 1.2) 2h	3.92E+07	3.82E+07	3.84E+07	3.86E+07	79.1
胃液 (pH 1.2) 2h+肠液 4h	2.02E+07	1.89E+07	1.82E+07	1.91E+07	39.2
黄龙滴丸 1 总厌氧菌活菌数	5.34E+07	5.29E+07	5.30E+07	5.31E+07	100
胃液 (pH 1.2) 2h	4.48E+07	4.32E+07	4.34E+07	4.38E+07	82.6
胃液 (pH 1.2) 2h+肠液 4h	2.22E+07	2.14E+07	2.18E+07	2.18E+07	41.1
菌粉总厌氧菌活菌数	5.03E+08	5.04E+08	4.96E+08	5.01E+08	100
胃液 (pH 1.2) 2h	1.50E+06	1.50E+06	1.50E+06	1.50E+06	0.003
胃液 (pH 1.2) 2h+肠液 4h	NA	NA	NA	NA	未检出

总需氧菌活菌数					
活菌数（CFU/g）	1#	2#	3#	平均值	存活率%
黄龙滴丸 2 总需氧菌活菌数	4.48E+06	4.51E+06	4.60E+06	4.53E+06	100
胃液（pH 1.2）2h	3.11E+06	2.91E+06	3.04E+06	3.02E+06	66.8
胃液（pH 1.2）2h+肠液 4h	1.79E+06	1.61E+06	1.67E+06	1.69E+06	37.4
黄龙滴丸 1 总需氧菌活菌数	4.86E+06	4.91E+06	4.90E+06	4.89E+06	100
胃液（pH 1.2）2h	3.58E+06	3.41E+06	3.45E+06	3.48E+06	71.2
胃液（pH 1.2）2h+肠液 4h	2.05E+06	1.91E+06	1.89E+06	1.95E+06	39.9
菌粉总需氧菌活菌数	6.34E+07	6.29E+07	6.36E+07	6.33E+07	100
胃液（pH 1.2）2h	5.06E+05	5.06E+05	5.06E+05	5.06E+05	0.008
胃液（pH 1.2）2h+肠液 4h	NA	NA	NA	NA	未检出
双歧杆菌活菌数					
活菌数（CFU/g）	1#	2#	3#	平均值	存活率%
黄龙滴丸 2 双歧杆菌活菌数	2.01E+07	1.96E+07	1.94E+07	1.97E+07	100
胃液（pH 1.2）2h	1.66E+07	1.52E+07	1.62E+07	1.60E+07	81.6
胃液（pH 1.2）2h+肠液 4h	9.96E+06	9.77E+06	9.85E+06	9.86E+06	50.1
黄龙滴丸 1 双歧杆菌活菌数	2.17E+07	2.09E+07	2.19E+07	2.15E+07	100
胃液（pH 1.2）2h	1.95E+07	1.81E+07	1.82E+07	1.86E+07	86.7
胃液（pH 1.2）2h+肠液 4h	1.22E+07	1.11E+07	1.06E+07	1.13E+07	52.6
菌粉双歧杆菌活菌数	2.50E+08	2.54E+08	2.49E+08	2.51E+08	100
胃液（pH 1.2）2h	1.12E+06	1.12E+06	1.12E+06	1.12E+06	0.0045
胃液（pH 1.2）2h+肠液 4h	NA	NA	NA	NA	未检出

黄龙滴丸 2 经 pH 1.2 胃酸溶液加酶 2h 处理，总厌氧菌存活率为 79.1%，再经过 pH 6.8 磷酸盐加胰酶缓冲液 4h 处理，存活率为 39.2%。

黄龙滴丸 2 经 pH 1.2 胃酸溶液加酶 2h 处理，总需氧菌存活率为 66.8%，再经过 pH 6.8 磷酸盐加胰酶缓冲液 4h 处理，存活率为 37.4%。

黄龙滴丸 2 经 pH 1.2 胃酸溶液加酶 2h 处理，双歧杆菌存活率为 81.6%，再经过 pH 6.8 磷酸盐加胰酶缓冲液 4h 处理，存活率为 50.1%。

黄龙滴丸 1 经 pH 1.2 胃酸溶液加酶 2h 处理，总厌氧菌存活率为 82.6%，再经过 pH 6.8 磷酸盐加胰酶缓冲液 4h 处理，存活率为 41.1%。

黄龙滴丸 1 经 pH 1.2 胃酸溶液加酶 2h 处理，总需氧菌存活率为 71.2%，再经过 pH 6.8 磷酸盐加胰酶缓冲液 4h 处理，存活率为 39.9%。

黄龙滴丸 1 经 pH 1.2 胃酸溶液加酶 2h 处理，双歧杆菌存活率为 86.7%，再经过 pH 6.8 磷酸盐加胰酶缓冲液 4h 处理，存活率为 52.6%。

本申请提供的干燥方法得到的黄龙滴丸 1 比对比例 1 所得黄龙滴丸 2 的耐受效果更好。

以上所述仅是本申请的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本申请原理的前提下，还可以做出若干改进和润饰，这些改进和润饰也应视为本申请的保护范围。

权 利 要 求 书

1.一种粪菌多层滴丸的干燥方法，其特征在于，包括以下步骤：

提供粪菌多层滴丸；

利用脱油剂对所述粪菌多层滴丸进行离心脱油后，进行分离处理，得到脱油滴丸；所述脱油剂为气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素的混合物；

将所述脱油滴丸进行鼓风干燥，得到预干燥黄龙滴丸；

将所述预干燥黄龙滴丸进行负压干燥，得到黄龙滴丸。

2.根据权利要求1所述的干燥方法，其特征在于，所述气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素的质量比为1:1~2:1~2。

3.根据权利要求1或2所述的干燥方法，其特征在于，所述脱油剂的制备方法包括以下步骤：将气相二氧化硅、大豆纤维和燕麦纤维素混合，经真空干燥和冷却得到；所述真空干燥的温度为40~60℃，时间为4~6h。

4.根据权利要求1或2所述的干燥方法，其特征在于，所述粪菌多层滴丸和脱油剂的质量比为1:1~3。

5.根据权利要求1所述的干燥方法，其特征在于，所述离心脱油的转速为500~1200rpm，时间为10~15min。

6.根据权利要求1或5所述的干燥方法，其特征在于，所述离心脱油包括：将脱油剂和粪菌多层滴丸装入无菌袋中，然后将无菌袋置于离心机中进行离心脱油。

7.根据权利要求1所述的干燥方法，其特征在于，所述分离处理的时间为3~8min；

所述分离处理在干燥转筒中进行，所述干燥转筒的筒壁上开设有孔，孔径为0.5~1.5mm，所述干燥转筒的转速为5~10rpm。

8.根据权利要求1所述的干燥方法，其特征在于，所述鼓风干燥的转速为4~10rpm，所述鼓风干燥的时间为5.5~7.5h；所述鼓风干燥的鼓风气体为无菌空气；

所述鼓风干燥在干燥转筒中进行，所述干燥转筒的筒壁上开设有孔，孔径为0.5~1.5mm，所述干燥转筒中装有纯棉吸油布；

所述鼓风干燥的前60min每隔30min换1次纯棉吸油布。

9.根据权利要求1或8所述的干燥方法，其特征在于，所述预干燥黄龙滴丸的水活度为0.15~0.2。

10.根据权利要求1所述的干燥方法，其特征在于，所述负压干燥的压力为

0~0.02MPa, 温度为 25~28℃, 湿度为 3~15%, 时间为 60~180min。

11.根据权利要求 1 或 10 所述的干燥方法, 其特征在于, 所述负压干燥在干燥转筒中进行, 所述干燥转筒的转速为 4~10rpm;

所述干燥转筒中装有干燥剂, 所述干燥剂为变色硅胶和无水氯化钙的混合物, 所述变色硅胶和无水氯化钙的质量比为 1:1~3。

12.根据权利要求 11 所述的干燥方法, 其特征在于, 所述变色硅胶和无水氯化钙的粒径独立地为 5~8mm。

13.根据权利要求 11 所述的干燥方法, 其特征在于, 所述干燥剂的制备方法包括以下步骤: 将变色硅胶和无水氯化钙混合, 进行干燥, 得到所述干燥剂; 所述干燥的温度为 150~170℃, 时间为 6~8h。

14.根据权利要求 1 所述的干燥方法, 其特征在于, 所述黄龙滴丸的水活度为 0.08~0.14。