

- 的响应面优化[J]. 食品与药品, 2015, 17(1): 9-13.
- [13] 唐华伟, 朱雪萍, 刘文瑞, 等. 食养复方黄山精对小鼠的抗疲劳作用[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 895-897.
- [14] Yuan T, Wu D, Sun K Y, et al. Anti-fatigue activity of aqueous extracts of *Sonchus arvensis* L. in exercise trained mice[J]. *Molecules*, 2019, 24(6): 1168.
- [15] 邵国强, 彭海登, 陈历清, 等. 香葛茯茶主要药效学研究[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(11): 142-143.
- [16] 郭梦娇. 枯草芽孢杆菌的筛选及其诱导兔抗大肠杆菌感染先天性免疫应答机制研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2018.
- [17] 赵彩艳, 王二耀, 陈付英, 等. 枯草芽孢杆菌发酵豆粕生产益生菌饲料的研究[J]. 饲料研究, 2017(20): 28-31.

乌梅浸膏真空带式干燥工艺的优化

王仁杰, 王凯玉, 何昕炜, 过科家, 刘新宇, 陈盛君, 王正兵

(江阴天江药业有限公司, 江苏省中药配方颗粒制备与质量控制关键技术重点实验室, 江苏省中药配方颗粒工程技术中心, 江苏省中药配方颗粒工程研究中心, 江苏江阴 214434)

摘要: 目的 优化乌梅浸膏真空带式干燥工艺。方法 以加热温度、进料频率、履带频率为影响因素, 水分、休止角、压缩度、枸橼酸转移率为评价指标, 信息熵赋权法确定权重系数, 正交试验优化真空带式干燥工艺。结果 最佳条件为一、二、三区加热温度 130、95、30 °C, 进料频率 10 Hz, 履带频率 12 Hz, 水分、休止角、压缩度、枸橼酸转移率分别为 1.30%、42°、33.57%、98.30%, 综合评分 0.054 80。结论 该方法稳定可行, 可为乌梅产业化开发提供数据支持。

关键词: 乌梅浸膏; 真空带式干燥; 信息熵赋权法; 正交试验

中图分类号: R282.4

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)02-0468-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.02.033

乌梅为蔷薇科植物梅 *Prunus mume* (Sieb.) Sieb. et Zucc. 的干燥近成熟果实, 始载于《神农本草经》, 性平, 味酸涩, 具有敛肺涩肠、生津安蛔的功效^[1]。该药材主要化学成分为有机酸、萜类、甾醇、氨基酸、糖类、挥发性成分、脂类, 如柠檬酸、熊果酸、β-谷甾醇、天冬氨酸、蔗糖、戊酸等^[2-5]。

干燥是制剂过程中不可缺少的一道工序。由于中药浸膏黏性大、易结团、热敏性的特点, 采用箱式干燥、喷雾干燥等方法时会产生时间长、效率低、损耗大、清洁困难等问题^[6]; 真空低温干燥是一项新兴技术, 具有温度低、易粉碎、自动化的特点, 适用于黏度高、热敏性或者是不适合使用喷雾干燥或箱式干燥的产品^[7-9]。因此, 本实验采用真空带式干燥处理乌梅浸膏, 并通过正交试验结合信息熵^[10-13]优化工艺, 以期为该药材产业化提供数据支持。

1 材料

BT-1000 粉体综合特性测试仪(丹东市百特仪器有限公司); H-class 超高效液相色谱仪(美国沃特世公司); XP6 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司); RO Lab Plus-L 纯水系统(德国赛多利斯公司); QWJ125D 往复式调速切

片切段机(江阴市香山中药机械有限公司); 1 吨多功能提取罐、500 L 单效外循环浓缩器(江苏沙家浜化工设备有限公司); 转鼓浓缩器(江阴吉瑞机械制造有限公司); MJY12-3 真空低温液体连续干燥机(自动出料模块配备粉碎机的筛网为 60 目, 上海敏杰制药机械有限公司); DMA35 便携式电子密度计(奥地利安东帕有限公司); JSB3-01 电子计重天平(上海蒲春计量仪器有限公司)。

乌梅(批号 121808001, 产地四川西岭镇)经江阴天江药业有限公司唐波执业药师鉴定, 为蔷薇科植物梅 *Prunus mume* (Sieb.) Sieb. et Zucc. 的干燥近成熟果实。枸橼酸对照品(批号 100396-201603, 纯度 100.0%)购于中国食品药品检定研究院。乙腈为色谱纯[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]; 磷酸二氢铵、磷酸为色谱纯(阿拉丁生化科技股份有限公司); 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 浸膏制备 称取 100 kg 饮片, 加水煎煮 2 次, 第 1 次加 8 倍量水, 加热至沸, 保持微沸 2.0 h 后抽滤(200 目); 第 2 次加 6 倍量水, 加热至沸, 保持微沸 1.0 h 后抽滤(200 目), 合并滤液, 减压浓缩至相对密度为 1.30(50 °C), 即得。

收稿日期: 2019-07-30

基金项目: 江苏省中药配方颗粒制备与质量控制关键技术重点实验室(BM2019003); 国家科技重大新药创制专项(2018ZX09201011-004-004)

作者简介: 王仁杰(1988—), 男, 硕士, 工程师, 从事中药制药新技术和工艺过程研究。E-mail: wangrj@tianjiang.com

2.2 柏橼酸含量测定

2.2.1 色谱条件与系统适用性试验 Agilent ZORBAX Eclipse Plus C₁₈色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相乙腈-0.5%磷酸二氢铵(3:97)(磷酸调pH至3.0);体积流量0.3 mL/min;柱温30℃;检测波长210 nm;进样量1 μL。理论塔板数按枸橼酸峰计,应不低于7 000。

2.2.2 对照品溶液制备 精密称取枸橼酸对照品适量,制备成每1 mL含1 mg该成分的溶液,即得。

2.2.3 供试品溶液制备 精密称取干燥后浸膏粉末约0.5 g,置于具塞锥形瓶中,精密加入50 mL水,密塞,称定质量,超声(250 W、40 kHz)处理至溶解,放冷,水补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.2.4 线性关系考察 精密度量取对照品溶液0.1、0.2、0.4、1.0、2.0、4.0、10.0 mL,置于100 mL量瓶中,加水定容,摇匀,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以峰面积为纵坐标(Y),枸橼酸质量浓度为横坐标(X)进行回归,得方程为Y=428.7X+128.0(r=0.999 9),在1~100 μg/mL范围内线性关系良好。

2.2.5 精密度试验 精密吸取对照品溶液,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定6次,每次1 μL,测得枸橼酸峰面积RSD为0.37%,表明仪器精密度良好。

2.2.6 稳定性试验 取同一份供试品溶液,于0、2、4、6、8、12、24 h在“2.2.1”项色谱条件下进样测定,每次1 μL,测得枸橼酸峰面积RSD为1.56%,表明溶液在24 h内稳定性良好。

2.2.7 重复性试验 取干燥后浸膏粉末适量,按“2.2.3”项下方法平行制备6份供试品溶液,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定,每次1 μL,测得枸橼酸含量RSD为0.98%,表明该方法重复性良好。

2.2.8 加样回收率试验 取枸橼酸含量已知的干燥后浸膏粉末6份,精密加入对照品溶液适量,按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,在“2.2.1”项色谱条件下进样测定,每次1 μL,计算回收率。结果,枸橼酸平均加样回收率为99.01%,RSD为1.62%。

2.3 水分测定 精密称取干燥后浸膏粉末约3.0 g,按2015年版《中国药典》四部水分测定法(通则0832第二法)进行测定,计算含水量。

2.4 休止角测定 取干燥后浸膏粉末,采用固定漏斗法,通过BT-1000型粉体综合特性测试仪进行测定。

2.5 压缩度测定 通过BT-1000型粉体综合特性测试仪测定松密度、振实密度,计算压缩度,公式为压缩度=[(振实密度-松密度)/振实密度]×100%。

2.6 单因素试验 一般来说,真空度高,有利于水分在短时间内从初始值大幅度下降,而且有利于干燥后期的水分迁移;真空度低,虽然可提高热传递效率,但不利于干燥后期传质过程,并易影响物料品质^[14]。因此,本实验将真空度定为设备所能达到的最高值1.0 kPa,并考察其他主要影响因素,具体如下。

2.6.1 浸膏相对密度 当浸膏相对密度高于1.30(50℃)时,浓缩时间较长,粘壁损失较多,而且带式干燥进料时布料不连续、不均匀,易堵塞布料器;浸膏相对密度过低时,含水量较高,会延长干燥时间,同时物料易溢出履带或四处飞溅而造成损失。因此,正交试验中选择浸膏相对密度为1.30(50℃)。

2.6.2 加热温度 加热第3区为降速干燥阶段,由加热板提供的热量只有少部分用于水分蒸发,会使履带上物料显著升温,有效成分损失较大,故本实验设定该区加热温度为30℃。取浸膏5 kg,均分为5份,分别设置3区加热温度为115、80、30℃,120、85、30℃,125、90、30℃,130、95、30℃,135、100、30℃,调整进料频率为10 Hz,履带频率为10 Hz,进行带式干燥,干膏铡料后经出料螺杆送至粉碎机(60目筛网)粉碎,于真空吸料桶收集干燥后浸膏粉末,测定含水量。结果,含水量随着加热温度增加而逐渐降低,一区温度为125~135℃时水分差异不大,但在135℃时进料端浸膏易爆沸飞溅而造成损失。因此,正交试验中选择加热温度分别为120、85、30℃,125、90、30℃,130、95、30℃。

2.6.3 进料频率 取浸膏5 kg,均分为5份,分别设置3区加热温度为130、95、30℃,调整履带频率为10 Hz,进料频率为8、10、12、14、16 Hz,进行带式干燥,干膏铡料后经出料螺杆送至粉碎机(60目筛网)粉碎,于真空吸料桶收集干燥后浸膏粉末,测定含水量。结果,含水量随着进料频率增加而逐渐升高,但大于14 Hz时浸膏来不及涂布均匀,导致其厚度较高,内部水分蒸发不彻底,从而水分偏高。因此,正交试验中选择进料频率为10、12、14 Hz。

2.6.4 履带频率 取浸膏5 kg,均分为5份,分别设置3区加热温度为130、95、30℃,调整进料频率为10 Hz,履带频率为8、10、12、14、16 Hz,进行带式干燥,干膏铡料后经出料螺杆送至粉碎机(60目筛网)粉碎,于真空吸料桶收集干燥后浸膏粉末,测定含水量。结果,含水量随着履带频率增加而逐渐升高,但大于14 Hz时,由于干燥时间过短导致水分偏高,而履带频率越低,物料干燥时间越长,物料过热会导致成分转移率下降。因此,正交试验中选择履带频率为10、12、14 Hz。

2.7 正交试验 在单因素试验基础上,选择加热温度(A)、进料频率(B)、履带频率(C)作为影响因素,水分、休止角、压缩度、枸橼酸转移率作为评价指标,因素水平见表1。取浸膏9 kg,均分为9份,采用熵权法对上述评价指标进行权重系数分配,计算综合评分,结果见表2。

表1 因素水平

水平	A 加热温度/℃			B 进料频率/Hz	C 履带频率/Hz
	一区	二区	三区		
1	120	85	30	10	10
2	125	90	30	12	12
3	130	95	30	14	14

根据文献[10-13]报道,先建立原始评价指标矩阵 X ,再计算 P_{ij} ,将原始矩阵转换为“概率”矩阵 P ,接着计算各指标信息熵 H_i ,最后计算第*i*项指标的系数 W_i ,具

体如下。结果,水分、休止角、压缩度、枸橼酸转移率权重系数分别为0.9620、0.0066、0.0300、0.0014。

表2 试验设计与结果

试验号	因素				水分/%	休止角/(°)	压缩度/%	枸橼酸转移率/%	综合评分
	A 加热温度/℃	B 进料频率/Hz	C 履带频率/Hz	D(误差)					
1	120(1)	10(1)	10(1)	1	2.64	42	34.17	93.57	0.10723
2	120(1)	12(2)	12(2)	2	2.53	43	35.43	94.62	0.10305
3	120(1)	14(3)	14(3)	3	4.68	46	38.62	96.59	0.18765
4	125(2)	10(1)	12(2)	3	2.39	45	32.79	95.82	0.09735
5	125(2)	12(2)	14(3)	1	3.42	43	33.85	96.33	0.13777
6	125(2)	14(3)	10(1)	2	3.85	45	39.13	96.03	0.15516
7	130(3)	10(1)	14(3)	2	1.62	43	32.71	97.18	0.06713
8	130(3)	12(2)	10(1)	3	1.35	42	33.34	98.72	0.05659
9	130(3)	14(3)	12(2)	1	2.07	44	36.72	96.31	0.08516
k_1	0.13264	0.09057	0.10633	0.11006	—	—	—	—	—
k_2	0.13009	0.09914	0.09519	0.10845	—	—	—	—	—
k_3	0.06963	0.14266	0.13085	0.11386	—	—	—	—	—
R	0.06301	0.05209	0.03566	0.00542	—	—	—	—	—

注:括号内数字为水平。枸橼酸转移率=(干燥后浸膏粉末中枸橼酸含量/干燥前浸膏中枸橼酸含量)×100%。

$$X = \begin{bmatrix} 2.64 & 2.53 & 4.68 & 2.39 & 3.42 & 3.85 & 1.62 & 1.35 & 2.07 \\ 42.00 & 43.00 & 46.00 & 45.00 & 43.00 & 45.00 & 43.00 & 42.00 & 44.00 \\ 34.17 & 35.43 & 38.62 & 32.79 & 33.85 & 39.13 & 32.71 & 33.34 & 36.72 \\ 93.57 & 94.62 & 96.59 & 95.82 & 96.33 & 96.03 & 97.18 & 98.72 & 96.31 \end{bmatrix}$$

$$P = \begin{bmatrix} 0.1075 & 0.1031 & 0.1906 & 0.0974 & 0.1393 & 0.1568 & 0.0660 & 0.0550 & 0.0843 \\ 0.1069 & 0.1094 & 0.1170 & 0.1145 & 0.1094 & 0.1145 & 0.1094 & 0.1069 & 0.1120 \\ 0.1079 & 0.1119 & 0.1219 & 0.1035 & 0.1069 & 0.1235 & 0.1033 & 0.1053 & 0.1159 \\ 0.1082 & 0.1094 & 0.1116 & 0.1108 & 0.1113 & 0.1110 & 0.1123 & 0.1141 & 0.1113 \end{bmatrix}$$

$$H_i = [0.9691 \ 0.9998 \ 0.9990 \ 0.9999]$$

$$W_i = [0.9620 \ 0.0066 \ 0.0300 \ 0.0014]$$

对于1个*n*行*m*列的概率矩阵,综合评分 $M_m = P_{1m} \times W_1 + P_{2m} \times W_2 + \dots + P_{nm} \times W_n$ 。对于干燥结果而言,水分、休止角、压缩度越低越好,而枸橼酸转移率越高越好,故规定综合评分 M 越低越好时,枸橼酸转移率在其中应体现为负贡献。方差分析见表3。

表3 方差分析

来源	离均差平方和	自由度	F值	P值
A	0.00763	2	164.46255	<0.01
B	0.00468	2	100.84100	<0.01
C	0.00200	2	43.03739	<0.05
D(误差)	0.00005	2	1.00000	—

注: $F_{0.05}(1,2)=19.00$, $F_{0.01}(1,2)=99.00$ 。

由此可知,各因素影响程度依次为加热温度>进料频率>履带频率,均有显著性意义($P<0.05$, $P<0.01$)。由于综合评分越低,干燥效果越优,故最优工艺为 $A_3B_1C_2$,即一、二、三区加热温度130、95、30℃,进料频率10Hz,履带频率12Hz。

2.8 验证试验 根据优化工艺进行3批验证试验(每批投料量为40kg),结果见表4,可知该工艺稳定可行。

表4 验证试验结果(*n*=3)

试验号	水分/%	休止角/(°)	压缩度/%	枸橼酸转移率/%	综合评分
1	1.26	42	34.27	98.61	0.05316
2	1.34	43	33.56	97.96	0.05625
3	1.31	42	32.89	98.32	0.05499
平均值	1.30	42	33.57	98.30	0.05480

3 讨论

真空带式干燥是适合于中药浸膏干燥的一项新兴技术,带式干燥物料在整个干燥过程中都处于真空封闭的环境,过程温和,可最大限度保持提取物的物性,从而得到高质量的产品,相较于其他干燥方式其适用范围广,对绝大多数的提取物,尤其是黏性高、热塑性、热敏性的物料都是最佳选择^[15-16]。虽然该方法具有干燥温度低、自动化程度高、操作环境封闭、连续性好的特点,产业前景广阔,但由于中药成分复杂,设备参数多,调试方法不成熟,很难得到优化的工艺参数^[17],故针对不同中药品种研究工艺参数和干燥产品质量之间的关系,建立标准化干燥工艺,有助于获得稳定的高质量产品。

本实验在正交试验的基础上引入信息熵,探索不同干燥条件下各评价指标的客观变化规律,在一定程度上可减少主观因素的影响,从而使结果更客观准确^[13]。本实验所

得最优乌梅浸膏真空带式干燥工艺为一、二、三区加热温度130、95、30℃，进料频率10 Hz，履带频率12 Hz，经验证试验发现其稳定可行，可为该药材的产业化开发提供数据支持。

参考文献：

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [2] 许腊英, 余 鹏, 毛维伦, 等. 中药乌梅的研究进展[J]. 湖北中医学院学报, 2003, 5(1): 52-57.
- [3] 沈红梅, 乔传卓, 苏中武. 乌梅的化学、药理及临床研究进展[J]. 中成药, 1993, 15(7): 35-36.
- [4] 段雪云, 许腊英, 毛维伦, 等. HPLC 测定乌梅饮片中熊果酸和齐墩果酸的含量[J]. 中成药, 2006, 28(7): 982-984.
- [5] 群 培, 翟 雪, 金 乾, 等. UPLC 法测定不同海拔及不同采收期乌梅中枸橼酸和苹果酸[J]. 中成药, 2019, 41(6): 1338-1343.
- [6] 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): 196-198.
- [7] 刘雪松, 邱志芳, 王龙虎, 等. 三七浸膏真空带式干燥工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 385-388.
- [8] 张艳军, 王仁杰, 刘莉莉, 等. 不同干燥方法对鼻鼽颗粒浸膏中指标成分的影响[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(18): 2148-2153.
- [9] 田生守, 胡永水, 张 淹, 等. 两种干燥工艺对骨龙胶囊提取物中薯蓣皂苷的影响[J]. 中成药, 2013, 35(4): 858-860.
- [10] 李 森, 王星星, 康小东, 等. 基于信息熵理论的哮喘方水提取工艺优选研究[J]. 中草药, 2016, 47(12): 2113-2117.
- [11] 王仁杰, 李 森, 闫 明, 等. 信息熵理论在热毒宁口服制剂中金银花与栀子提取工艺优选中的应用[J]. 中草药, 2015, 46(5): 683-687.
- [12] 张 东, 张 宁. 物理学中的熵理论及其应用研究[J]. 北京联合大学学报(自然科学版), 2007, 21(1): 4-8.
- [13] 吴 璐, 杨华生. 基于信息熵理论的中药提取工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 29-31.
- [14] 徐成海. 真空干燥技术[M]. 北京: 化学工业出版社, 2011: 144.
- [15] 詹娟娟, 伍振峰, 尚 悅, 等. 中药浸膏干燥工艺现状及存在的问题分析[J]. 中草药, 2017, 48(12): 2365-2370.
- [16] 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): 122-126.
- [17] 董德云, 关 健, 金日显, 等. 带式真空干燥技术在中药浸膏干燥过程中的研究和应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 310-313.

中药矫味及掩味文献的计量学分析

龚伟玲^{1,2}, 王 乐^{1,2}, 刘 峰^{1,2,3*}, 许 刚^{3,4}, 王晓梅^{2,3}, 韩 东^{1,2}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西国际商贸学院, 陕西 咸阳 712046; 3. 陕西步长制药有限公司, 陕西 西安 710075; 4. 陕西省生物医药创新制药技术研究院专家工作站, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 目的 对中药矫味及掩味文献进行计量学分析。方法 检索1999至2019年CNKI数据库收录的有关中药矫味及掩味的文献, 通过Excel、SATI3.2、Citespace软件对文献发表数量、文献来源、文献被引量、文献机构进行统计, 分析作者发文情况及关键词, 并对矫味技术在中药、西药中的应用进行对比。结果 共检索到159篇有效文献, 刊载量在2013年后逐年上升, 以期刊为主, 主要关注制备工艺; 河南中医药大学李学林、刘瑞新对中药矫味的研究较多; 收录中药矫味及掩味相关文献载文量排名第一的期刊为《中国实验方剂学杂志》; 中药矫味技术大多应用于具有清热作用的苦寒中药, 以穿心莲、龙胆、黄芩等为代表, 并以传统的加入矫味剂或包合技术为主, 西药矫味技术大多采用包衣技术、离子交换技术等新型手段。结论 关于中药矫味及掩味的文献数量总体较少, 主要侧重于制备工艺或成型工艺, 较少涉及高新技术开发应用。在满足临床安全有效的基础上开拓中药矫味及掩味技术, 是中药现代化和国际化的有效路径。

关键词: 中药; 矫味; 掩味; 文献计量学

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)02-0471-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.02.034

收稿日期: 2020-04-19

基金项目: 十三五重大新药创制专项(2018ZX09721003-009-020, 2018ZX09721003-009-021)

作者简介: 龚伟玲(1995—), 女, 硕士生, 研究方向为中药新药开发和中药大品种技术升级改造。Tel: 18092081337, E-mail: gwl1337@163.com.

*通信作者: 刘 峰(1968—), 男, 博士, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为中药新药开发和中药大品种技术升级改造。E-mail: liufeng1720@163.com