

当归粉制备工艺研究及最优粉碎粒径筛选

高明菊^{1*}, 马妮^{1#}, 冯光泉¹, 邵永剑², 刁勇¹(1.文山学院文山三七研究院, 云南文山 663099; 2.云南七丹药业股份有限公司, 云南文山 663099)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3555-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.30

摘要 目的:优化当归粉制备工艺,筛选其最优粉碎粒径。方法:以挥发油和阿魏酸含量为指标,筛选当归药材的最优干燥温度、干燥时间和粉碎粒径,并模拟市售包装考察不同粒径下当归粉的稳定性;同时进行制备工艺验证试验。结果:当归药材的最优干燥温度为60~70℃,最优干燥时间为4.5~5 h,粉碎成中粉;模拟市售包装下中粉的稳定性最优;制备工艺验证试验中平均挥发油含量为0.46 ml/g(RSD=0.034%, n=3)、平均阿魏酸含量为0.123 μg/ml(RSD=0.026%, n=3)。结论:优化的工艺稳定可行,粉碎为中粉后当归粉的稳定性最优。

关键词 当归粉;制备工艺;粒径;挥发油;阿魏酸

Study on the Preparation Technology of *Angelica sinensis* Powder and Screening for the Optimal Particle Size

GAO Mingju¹, MA Ni¹, FENG Guangquan¹, SHAO Yongjian², DIAO Yong¹(1.Wenshan Sanqi Research Institute, Wenshan University, Yunnan Wenshan 663099, China; 2.Yunnan Qidan Pharmaceutical Co., Ltd., Yunnan Wenshan 663099, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the preparation technology of *Angelica sinensis* powder and conduct screening for the optimal particle size thereof. METHODS: With the contents of volatile oil and ferulic acid as the indexes, screening was conducted for the optimal drying temperature, dry welding time and particle size of the crude drug *A. sinensis*, and the stabilities of the *A. sinensis* powder with different particle sizes which was packed by simulating that sold in the market were investigated. The verification tests on the preparation technology were conducted. RESULTS: The optimal conditions for preparing the crude drug *A. sinensis* were as follows as drying temperature of 60-70℃, drying for 4.5-5 hours and being crushed into moderate-sized powder; the stability of the moderate-sized powder which was packed by simulating that sold in the market was the best. In the verification tests on the preparation technology, the average content of the volatile oil was 0.46 ml/g, with RSD of 0.034% (n=3); the average content of the ferulic acid was 0.123 μg/ml, with RSD of 0.026% (n=3). CONCLUSIONS: The optimized technology is stable and feasible, and the stability of the moderate-sized *A. sinensis* powder is the best.

KEYWORDS *Angelica sinensis* powder; Preparation technology; Particle size; Volatile oil; Ferulic acid

当归,《本草经集注》以“当归”名收载,至今一直沿用^[1]。当归主要含有挥发油、有机酸、糖类等化学成分^[2],是我国常用的中药材之一,具有补血活血、调经止痛、润肠通便之功效^[3]。中医处方,尤其是妇科处方离不开当归,故当归素有“药王”的美称。研究表明,当归超微粉碎后比表面积大、粒径小、分布均匀,可使溶出速度加快、溶出量增加^[4-5];超微粉碎能明显提高当归药材中化学成分溶出,溶出度和溶出速率均优于普通粉及其制剂^[6-7]。根据药材性质和粉碎度的不同,一般认为经超微粉碎后可节省药材用量的30%~70%^[8],但对其产品质量的稳定性有无影响尚未见相关研究报道。因此,有必要根据药材性质和临床需要来选择中药的粉碎方法^[9]。本研究以挥发油和阿魏酸含量为指标,筛选当归药材的最优干燥温度、干燥时间和粉碎粒径,并模拟市售包装考察不同粒径下当归粉的稳定性,以期优化当归粉制备工艺、筛选其最优粉碎粒径。

1 材料

1.1 仪器

*副研究员,硕士研究生。研究方向:中药质量标准研究。电话:0876-8881536。E-mail:gaomingju@163.com

#通信作者:副研究员。研究方向:中药质量标准研究。电话:0876-8881536。E-mail:1281076757@qq.com

LC-20A高效液相色谱(HPLC)仪,包括自动进样器、SPD-20A检测器、LC Solution工作站(日本岛津公司);XS105DU电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司);QT6150K超声清洗机(天津市瑞普电子仪器公司);SQW-25超微粉碎振动磨(山东三清不锈钢设备有限公司);5401-CC275TL2H智能人工气候箱(杭州雪中炭恒温技术有限公司)。

1.2 药材、药品与试剂

10批当归药材,批号与产地分别为:11001(云南大理)、11002(甘肃岷县)、11003(云南丽江)、11004(云南丽江)、11005(甘肃岷县)、11006(云南曲靖)、11007(云南曲靖)、11008(甘肃岷县)、11009(云南曲靖)、11010(云南大理);阿魏酸对照品(批号:110773-201313,纯度:99.6%)购自中国食品药品鉴定研究院;乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为重蒸水。

2 方法与结果

2.1 挥发油提取方法与时间的确定

2.1.1 加水量的选择 按2015年版《中国药典》(四部)挥发油测定乙法^[10]操作。精密称定当归药材粉末(批号:11002)100 g(过2号筛),加2.5、5、8、10倍量水与玻璃珠数粒,连接挥发油测定器,自测定器上端加水使充满刻度部分并溢流入烧瓶时

为止,再用移液管加入二甲苯 1 ml,然后连接回流冷凝管。将烧瓶内容物加热至沸并保持微沸约 5 h,停止加热,放置至少 1.5 h,读取二甲苯的体积,计算样品中挥发油的含量。结果,加 2.5、5、8、10 倍量水时挥发油含量分别为 0.32、0.45、0.55、0.55 ml/g。挥发油含量随加水量的增加而增加,加水达到 8 倍量,挥发油含量达到最高值,之后则不再增加。故选择 8 倍加水量最为适宜。

2.1.2 挥发油提取时间的选择 称取当归药材粉末(批号:11002)约 100 g,加入 8 倍量蒸馏水,按“2.1.1”项下方法提取挥发油,分别提取 1、3、5、7、9 h。结果,挥发油含量分别为 0.15、0.23、0.54、0.55、0.55 ml/g。挥发油含量随提取时间的延长而增加,约 5 h 时达到最大值,之后增加则不明显。故选择 5 h 为最佳提取时间。

2.1.3 挥发油提取的验证试验 称取当归药材粉末(批号:11001、11002、11003)约 100 g,按“2.1.1”项下方法,以加水量为 8 倍、提取时间为 5 h 进行验证试验,结果见表 1。

表 1 挥发油提取验证试验结果(n=2)

Tab 1 Results of the validation tests on volatile oil extraction technology(n=2)

批号	编号	样品质量,g	挥发油含量,ml/g	平均含量,ml/g	RSD,%
11001	1	101.93	0.44	0.43	1.93
	2	96.70	0.41		
11002	1	98.78	0.50	0.54	
	2	96.88	0.57		
11003	1	101.21	0.59	0.58	
	2	97.23	0.57		

综上所述,挥发油提取的最优工艺为加 8 倍量水提取 5 h。

2.2 阿魏酸含量测定方法的建立与方法学考察

2.2.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱:Wondasil C₁₈(50 mm×4.6 mm,5 μm),以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;流动相:乙腈-0.085%磷酸溶液(17:83,V/V);流速:1.0 ml/min;进样量:10 μl;检测波长:316 nm;柱温:35 ℃。在上述色谱条件下,取“2.2.2”“2.2.3”项下溶液进样测定。结果,理论板数以阿魏酸计不低于 5 000,分离度>1.5,各成分基线分离良好。色谱图见图 1。

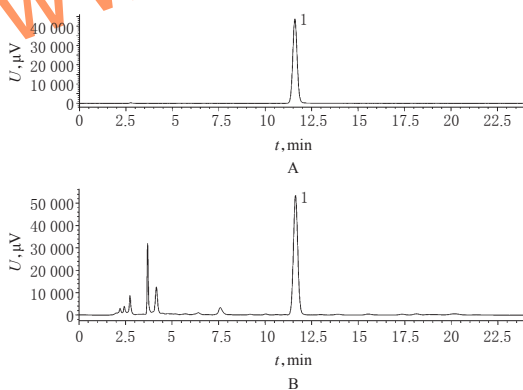


图 1 高效液相色谱图

A. 对照品溶液;B. 供试品溶液;1. 阿魏酸

Fig 1 HPLC chromatograms

A. control solution; B. test solution; 1. ferulic acid

2.2.2 对照品溶液的制备 取阿魏酸对照品适量,精密称定,置于棕色量瓶中,加 70% 甲醇制成每 1 ml 含 12 μg 阿魏酸的对照品溶液,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备 称取当归粉末(批号:11001)约

0.2 g(过三号筛),精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入 70% 甲醇 20 ml,密塞,称定质量;加热回流 30 min,放冷,再称定质量,用 70% 甲醇补足缺失的部分,摇匀,静置;取上清液滤过,取续滤液,即得。

2.2.4 方法学考察 按相关方法进行考察。以对照品质量浓度(x, μg/ml)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标绘制标准曲线,得线性回归方程 $y=53\ 154x+20\ 935$ ($r=0.999\ 3$),阿魏酸线性范围为 1.28~25.60 μg/ml;精密度试验中阿魏酸峰面积的 RSD=0.07%(n=6);供试品溶液中阿魏酸在 24 h 内稳定,阿魏酸峰面积的 RSD=0.14%(n=6);重复性试验中阿魏酸峰面积的 RSD=3.69%(n=6);平均加样回收率为 95.19%,RSD=0.48%(n=6),表明本方法可用于当归粉中阿魏酸的含量测定。

2.3 最优干燥温度、干燥时间和粉碎粒径的筛选

2.3.1 干燥温度、干燥时间的选择 称取当归药材(批号:11001、11005、11009)约 2 kg,经净选、洗净后,分别采用自然干燥(12 h)、40 ℃(7 h)、50 ℃(6 h)、60 ℃(5 h)、70 ℃(4.5 h)烘干方式进行干燥。干燥后粉碎成粉末,按“2.1.1”项下方法测定挥发油含量,按“2.2”项下方法制备供试品溶液并测定阿魏酸含量,结果见表 2。

表 2 不同干燥温度、干燥时间下阿魏酸、挥发油含量测定结果

Tab 2 Contents of the ferulic acid and volatile oil at different drying temperature and time

批号	干燥方式	干燥时间,h	阿魏酸含量,μg/ml	挥发油含量,ml/g
11001	自然干燥	12	0.107	0.52
	40 ℃	7	0.142	0.45
	50 ℃	6	0.137	0.47
	60 ℃	5	0.115	0.53
	70 ℃	4.5	0.133	0.46
11005	自然干燥	12	0.065	0.42
	40 ℃	7	0.079	0.41
	50 ℃	6	0.076	0.44
	60 ℃	5	0.065	0.44
	70 ℃	4.5	0.069	0.38
11009	自然干燥	12	0.158	0.92
	40 ℃	7	0.175	0.88
	50 ℃	6	0.144	0.93
	60 ℃	5	0.133	0.87
	70 ℃	4.5	0.106	0.87

由表 2 可知,自然干燥与不同温度烘干对挥发油与阿魏酸含量未见明显影响,但从生产效率来看,前处理干燥以 60~70 ℃ 干燥 4.5~5 h 为宜。

2.3.2 不同粉碎粒度对当归药材中挥发油、阿魏酸含量的影响 取当归药材(批号:11001、11002、11003)适量,经清洗、60~70 ℃ 干燥 4.5~5 h 后,按照 2015 年版《中国药典》(一部)“凡例”项下计量粉末分等^[1],粉碎为粗、中、细粉、极细粉。考察不同粒度粉末对挥发油、阿魏酸含量的影响,结果见表 3。

由表 3 可知,随着粉细度的增加,阿魏酸含量逐渐增加,增幅在 6.5%~19.5% 之间;中粉挥发油含量略高于粗粉、细粉;但极细粉在进行挥发油含量测定时,加水粉成糊状,无法进行测定;另外无法对极细粉挥发油含量进行测定。

2.3.3 粉末稳定性考察 取当归药材(批号:11001、11002、11003)适量,生产粗、中、细、极细粉 4 个不同粒度样品各 5 kg,粉末性状均为淡黄棕色、香气浓郁、粉末状,作为样品标准。模拟市售包装(塑料瓶装),按 80 g/瓶,于温度(40±2) ℃、相对湿度(75±5)% 的条件下在人工气候箱中放置 3 个月,考察粉末外观性状及阿魏酸、挥发油含量变化情况。结果,细粉在 2

表3 不同粒度下阿魏酸、挥发油含量的测定结果(n=2)

Tab 3 Contents of the ferulic acid and volatile oil for different particle sizes(n=2)

批号	粉末粒度	阿魏酸含量, $\mu\text{g/ml}$	挥发油含量, ml/g
11001	粗粉	0.118	0.4
	中粉	0.114	0.4
	细粉	0.134	0.3
	极细粉	0.141	-
11002	粗粉	0.135	0.4
	中粉	0.127	0.5
	细粉	0.136	0.4
	极细粉	0.144	-
11003	粗粉	0.148	0.6
	中粉	0.162	0.7
	细粉	0.160	0.6
	极细粉	0.165	-

注:“-”表示无法测定

Note:“-” means undeterminable

个月时出现结团现象,但摇晃即散;3个月时粉结团,摇晃即散,但瓶壁上有少量油痕出现。极细粉1个月时出现结团现象;2个月时粉体颜色变深,出现结团现象,但摇晃即散;3个月时粉颜色变深,结团,摇晃不易散去,瓶壁上有油痕出现。细粉、极细粉3个月时均出现结团,有油析出现象。因此,当归粉生产细粉、极细粉在保存过程中易出现结团、颜色加深、油析出等质量问题,故认为以中粉生产为宜。

阿魏酸含量在稳定性考察期间无明显变化,表明温度、湿度对阿魏酸含量无明显影响;随着考察时间的增加,其水分呈上升趋势,挥发油含量呈下降趋势,3个月内水分增加平均约18.24%。建议企业在进行该品种生产时,水分内控标准建议控制在7.0%以下,以更好地避免产品在销售过程中出现水分超标的质量问题。

综上,建议当归粉制备工艺为:取当归药材,净选,用流动清水洗净,60~70℃干燥4.5~5h,粉碎成中粉。

2.4 当归粉制备工艺验证

取不同产地当归药材共10批,参照“2.3”选定的制备工艺进行试生产,试验结果见表4。

表4 当归粉制备工艺验证试验结果(n=3)

Tab 4 Results of the verification tests on *A. sinensis* powder preparation technology(n=3)

样品批号	挥发油含量, ml/g	平均挥发油含量, ml/g	RSD, %	阿魏酸含量, $\mu\text{g/ml}$	平均阿魏酸含量, $\mu\text{g/ml}$	RSD, %
11001	0.42			0.193		
11002	0.53			0.181		
11003	0.58			0.184		
11004	0.43			0.057		
11005	0.30	0.46	0.034	0.065	0.123	0.026
11006	0.47			0.087		
11007	0.51			0.179		
11008	0.30			0.086		
11009	0.68			0.143		
11010	0.33			0.050		

验证试验结果与各工艺步骤优化结果较一致,表明该工艺稳定,所得有效成分含量均较高。

3 讨论

本研究表明,研究范围内的干燥温度对当归挥发油及阿魏酸含量未见明显的影响。李成义等^[12]研究认为,当归药材的

产地加工以热风干燥为最佳。王祝举等^[13]研究认为当归切片过程中干燥温度对阿魏酸含量影响由小到大依次为60℃<80℃<100℃<阴干<晒干<120℃。因此考虑产业化生产情况,建议当归药材打粉前干燥以热风干燥为主,温度为60~70℃。

本试验中随着粉细度的增加,阿魏酸含量逐渐增加,从粗粉到极细粉其增幅在6.5%~19.5%之间,与陈绪龙等^[14]研究认为适度的微粉化能促进当归有效成分的溶出结果一致。但粉碎成中粉后,挥发油含量略高于粗粉、细粉,而极细粉挥发油含量参照药典方法则无法测定。从质量评价指标上看,当归生产不推荐采用极细粉生产。

受温度、湿度因素影响,当归粉越细越容易结团、吸潮越严重。因此,建议企业生产制订内控标准时,以水分≤7%为宜。从试验结果可看出,粉越细在保存过程中越易出现水分超标、结团、挥发油含量降低等质量问题,因此当归粉生产选择中粉粒度为宜。

综上所述,当归粉最优制备工艺为取当归药材,净选,用流动清水洗净,60~70℃干燥4.5~5h,粉碎成中粉。

参考文献

- [1] 明·李时珍.本草纲目[M].北京:人民卫生出版社,1981:833.
- [2] 陈飞,姚成.当归化学成分研究进展[J].中医药研究,2002,18(3):51.
- [3] 刘如秀,刘宇,汪艳丽,等.当归的药理作用[J].西部中医药,2014,27(11):153.
- [4] 孙强,何应.当归超微粉的药剂学研究[J].中国药房,2007,18(15):1141.
- [5] 牛耀虎,丁永辉,王兰霞,等.超微粉碎对当归中基本化学成分溶出的影响[J].中国现代应用药学,2011,28(3):242.
- [6] 任桂林,韩丽,王小平,等.微粉化对酒制当归粉体性质及溶出度的影响[J].中成药,2015,37(4):762.
- [7] 孙晓燕,袁红宇,郭立玮,等.超细粉体技术对当归及其制剂溶出速率的影响[J].南京中医药大学学报:自然科学版,2002,18(4):219.
- [8] 朱莉,隆泉,郑宝忠.超微粉碎技术及其在中药加工中的应用[J].云南大学学报:自然科学版,2004,26(增刊):128.
- [9] 舒朝晖,刘根凡,马孟骅,等.中药超微粉碎之浅析[J].中国中药杂志,2004,29(9):823.
- [10] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:203.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:XII.
- [12] 李成义,祝永甲,王明伟,等.不同干燥方法对当归质量影响研究[J].甘肃中医学院学报,2013,30(5):21.
- [13] 王祝举,唐力英.切片对当归饮片主要成分的影响[J].时珍国医国药,2007,18(2):430.
- [14] 陈绪龙,赵国巍,廖正根,等.当归超微粉体和普通粉体的粉体学性质比较[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(18):1.

(收稿日期:2015-12-15 修回日期:2016-07-11)

(编辑:刘明伟)