

柴胡提取物吸湿过程的模型拟合

汤成成, 贾艾玲, 王雅洁, 董金香, 邱智东, 杨晶*
(长春中医药大学药学院, 长春 130117)

[摘要] 目的:拟合柴胡提取物吸湿过程中的数学模型。方法:利用重量法测试柴胡提取物吸湿过程动力学曲线和吸附-解吸等温线,运用 1stOpt 统计分析软件进行拟合,以均方根误差(RMSE),残差平方和(RSS)和决定系数(R^2)为评价指标,筛选最佳拟合模型。结果:柴胡提取物吸湿过程动力学双指数模型、吸附-解吸等温线 Peleg 模型因 R^2 更接近于 1, RMSE 和 RSS 更接近于 0 而拟合效果最好。柴胡提取物的吸附-解吸等温线均属于第 II 种类型,柴胡提取物解吸等温线因较高的平衡含水率而出现明显的滞后现象,该滞后现象属于 H_3 型,并且吸附、解吸机制清楚地解释了该滞后现象。结论:双指数模型和 Peleg 模型分别较好地拟合了柴胡提取物的吸湿动力学曲线及吸附-解吸等温线,对柴胡提取物及其他中药提取物干燥、混合、包装、贮藏等方面涉及到的防潮技术选择都有一定指导意义。

[关键词] 柴胡提取物;吸湿动力学曲线;吸附-解吸等温线;重量法;双指数模型;Peleg 模型

[中图分类号] R283.6;R965.1;R284.2;R917 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)22-0007-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016220007

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160919.1349.052.html>

[网络出版时间] 2016-09-19 13:49

Model Fitting of Moisture Adsorption Process for Bupleuri Radix Extract

TANG Cheng-cheng, JIA Ai-ling, WANG Ya-jie, DONG Jin-xiang, QIU Zhi-dong, YANG Jing*

(School of Pharmaceutical Sciences, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

[Abstract] **Objective:** To fit mathematical model for moisture adsorption process of Bupleuri Radix extract. **Method:** Moisture adsorption kinetics curve, adsorption and desorption isotherms of Bupleuri Radix extract were determined by gravimetric method, and the experimental data were fitted by 1stOpt statistical analysis software. Comparisons were evaluated with the coefficient of determination (R^2), residual sum of squares (RSS) and root mean square error (RMSE) as indexes. **Result:** The double exponential model was suitable for fitting moisture adsorption kinetics curve, and Peleg model was the best fitted for adsorption and desorption isotherms. The adsorption and desorption isotherms were belong to type II behavior, the hysteresis loop was type of H_3 and it was elucidated by adsorption-desorption mechanism. **Conclusion:** The double exponential model and Peleg model are suitable for fitting the moisture adsorption kinetics curve, the adsorption and desorption isotherms, respectively; and the adsorption and desorption isotherms exhibit an obvious hysteresis effect.

[Key words] Bupleuri Radix extract; moisture adsorption kinetics curve; adsorption and desorption isotherm; gravimetric method; double exponential model; Peleg model

柴胡归肝、胆、肺经^[1],具有解热、免疫调节、抗病毒、抗肝纤维化等药理作用^[2-3]。《中国药典》

2015年版(一部)的成方制剂和单味制剂中,柴胡的用药形式主要是研成细粉或水煎煮提取并浓缩获得

[收稿日期] 20151216(021)

[基金项目] 吉林省科技厅项目(20140309002yy);吉林省教育厅项目(01080880)

[第一作者] 汤成成,硕士,从事中药药剂学研究,Tel:18643677838,E-mail:1056909444@qq.com

[通讯作者] *杨晶,博士,讲师,从事物理化学与药剂学研究,Tel:13500813952,E-mail:764130589@qq.com

提取物^[1],柴胡水提取物^[4-5]因含有皂苷、多糖等极性基团而具有较强的吸湿性^[6-8],吸湿后会出现变软、结块、霉变、有效成分含量降低等现象^[9-10],严重时甚至会引入一些毒副作用^[11],因此,有必要研究柴胡提取物的吸湿特征。

近几年虽有大量文献报道关于中药提取物的吸湿模型研究,但没有对柴胡提取物吸湿与解吸过程进行较全面的深入研究^[12]。本实验拟将吸附-解吸模型用于改善柴胡提取物的吸湿情况,通过分析柴胡提取物在 25 ℃ 的吸湿动力学曲线和吸附-解吸等温线,运用 7 种常见的数学模型进行拟合,获得柴胡提取物吸湿动力学及吸附-解吸等温线的最佳拟合方程,并分析吸附-解吸等温线的滞后现象,为深入研究柴胡提取物的吸湿行为和开发其他中药提取物防潮技术提供参考。

1 材料

DZF-6090 型真空干燥箱(上海新苗医疗器械制造有限公司),DHG-9240A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司),EL204 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。柴胡饮片购于吉林省长春市宏检大药房,产地吉林,经长春中医药大学药学院姜大成教授鉴定为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* 的干燥根;试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 提取物的制备^[7] 取柴胡饮片 1.2 kg,煎煮 3 次,每次 1 h,过滤,合并滤液,浓缩,真空干燥,粉碎成细粉,备用。

2.2 吸湿动力学试验

2.2.1 吸湿动力学数据的测定 取提取物适量,置于盛有 P₂O₅ 的真空干燥器中 12 h 以上脱湿平衡,备用。将底部盛有过饱和氯化钠溶液的干燥器在 25 ℃ 放置 48 h,使其内部相对湿度恒定在 75.25%^[13]。将提取物精密称重后放入称量瓶中并将称量瓶置于上述干燥器中(称量瓶盖打开),分别于 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240 h 后取出,将瓶盖盖严,精密称定称量瓶与提取物的总质量(直至前后 2 次质量差 ≤ 0.003 g,记为恒重,下同)。含水率的测定采用重量法(n = 3),计算吸湿率分别为 1.83%, 2.91%, 3.74%, 6.36%, 9.70%, 11.58%, 13.23%, 14.11%, 14.84%, 15.25%, 15.95%, 16.43%, 16.74%。结果发现随着时间的延长,柴胡提取物吸湿平衡含水量逐渐增加,水吸附达到平衡约 200 h。

2.2.2 模型拟合 选取 7 个模型对柴胡提取物的

吸湿动力学曲线进行拟合,双指数模型,二项式方程,Logarithmic 模型,Higuchi 方程,Weibull 分布,零级过程和一级过程的表达式分别为 $y = y_0 - Ae^{-Cx} - Be^{-Dx}$, $y = Ax^2 + Bx + C$, $y = A + B \ln x$, $y = Kx^{0.5}$, $\ln \ln \frac{1}{1-y} = A \ln x + B$, $y = y_0 + Kx$ 和 $y = y_0(1 - e^{-Kx})$,式中 y 为平衡含水率, x 为时间, y_0, A, B, C, D 和 K 均为模型参数。

2.3 统计分析 使用 1stOpt 软件对柴胡提取物的吸湿数据进行统计分析,通过均方根误差(RMSE),残差平方和(RSS)和决定系数(R^2)3 个统计参数来检验模型的拟合效果。

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2}{n}}$$
$$RSS = \sum_{i=1}^n (y_i - y_p)^2 (y_i - y_p)^2$$
$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2 - \sum_{i=1}^n (y_i - y_p)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2}$$

式中 y_i 为实验值, y_p 为理论值, \bar{y}_i 为平均含水率, n 为实验数据的数量。 R^2 越接近 1,表明曲线的拟合效果越好,RMSE 和 RSS 越接近 0,表明曲线的拟合效果越好,实验值与预测值两者越接近^[14-15]。将柴胡提取物的吸湿动力学数据用上述 7 种模型进行拟合,见表 1。结果表明双指数模型为最佳,即模型方程为 $y = 25.4898 + 7.5957 e^{-15.781x} + 18.020e^{-111.949x}$ 。与其他吸湿动力学模型相比,双指数模型是根据物质质量守恒定律和费克扩散第一定律建立的中药提取物吸湿过程动力学模型,参数有特定的物理意义,为深入研究中药提取物吸湿性和中药制剂防潮技术具有较好的指导作用。

2.4 水分吸附-解吸试验

2.4.1 水分吸附数据的测定 取提取物,置于盛有 P₂O₅ 的真空干燥器中 12 h 以上脱湿平衡,备用。在 25 ℃ 下将干燥并装有柴胡提取物的称量瓶准确称重后置于过饱和溶液和硫酸控制相对湿度(CH₃COOK, CaCl₂, K₂CO₃, LiNO₃, NaBr, NaCl 和 KCl 过饱和溶液的相对湿度分别为 22.45%, 31.00%, 42.76%, 47.50%, 57.70%, 75.28% 和 84.26%, 48% 硫酸和 44% 硫酸的相对湿度分别为 40.52% 和 48.52%) 的干燥器中(称量瓶盖打开)保持 168 h,精密称定至恒重,采用重量法测定含水率(n = 3)。

表 1 柴胡提取物吸湿动力学曲线的模型参数和统计系数

Table 1 Model parameters and statistical coefficients for moisture adsorption kinetics curve of Bupleuri Radix extract

模型	A	B	C	D	y_0	K	RMSE	RSS	R^2
双指数	-7.595 7	-18.020	15.781	111.949	25.489 8		0.375 9	1.979 2	0.997 8
二项式方程	-0.000 5	0.211	2.493				1.313 7	24.159 5	0.973 4
Logarithmic	-7.234 7	5.532					0.774 1	8.390 7	0.990 7
Higuchi 方程	1.656 6						1.345 4	25.341 0	0.973 2
Weibull 分布	0.727 3	41.843					0.407 5	2.324 7	0.997 4
零级过程					5.375 5	0.091 48	3.044 4	129.764 7	0.857 0
一级过程					22.657 6	0.018 43	0.874 3	10.702 3	0.990 4

2.4.2 水分解吸数据的测定 在 25 ℃ 下,将干燥的柴胡提取物放入相对湿度 92% 的恒温恒湿培养箱中,放置一定时间平衡,获得调湿后的样品,将调湿后的柴胡提取物精密称定后分别放入称量瓶中,并将称量瓶置于上述 9 个不同相对湿度的干燥器中(称量瓶盖打开),保持 168 h,精确称定至恒重,采用重量法测定含水率($n=3$)。

2.4.3 吸附-解吸等温线 依据吸附-解吸数据计算吸湿率,以相对湿度为横坐标,吸湿率为纵坐标,绘制曲线,见图 1。结果显示在不同相对湿度范围内,柴胡提取物的平衡含水量变化速率不一致。平衡含水量在低相对湿度区间(0~60%),随相对湿度的增加,增幅不大;当相对湿度 > 60% 时,增幅显著增大。按国际理论和应用化学联合会(IUPAC)规定的分类方法,柴胡提取物吸湿等温线属于第 II 种类型 S 等温线,说明柴胡提取物有着不受束缚的单层和多层吸附位点,这与文献[15-16]报道的水分吸附数据形状是一致的。柴胡提取物解吸等温线的变化趋势与吸附等温线的变化趋势近似一致,因此,柴胡提取物解吸等温线也属于第 II 种类型 S 等温线。另外,在相同的相对湿度下,解吸平衡水分含量明显大于吸附时的平衡水分含量,表现为吸附等温线位于解吸等温线下方,即柴胡提取物水分解吸存在较强的滞后现象,根据 IUPAC 的分类,柴胡提取物的吸附-解吸等温线介于垂直和水平之间,可归属于 H_3 型^[17]。

2.4.4 模型拟合 选取 7 种模型(Mod-BET, Halsey, Smith, Henderson, Oswin, GAB 和 Peleg)对柴胡提取物的水分吸附-解吸过程进行拟合,各模型的表达式分别为 $y = y_0 Cx / [(1-x)(1-x+Cx)]$, $y = [A / \ln(1/x)]^{1/B}$, $y = A - B \ln(1-x)$, $y = [-\ln(1-x) / A]^{1/B}$, $y = A [x / (1-x)]^B$, $y = y_0 CKx / (1-Kx)(1-Kx+CKx)$ 和 $y = Ax^C + Bx^D$, 式中 y 为含水率, x

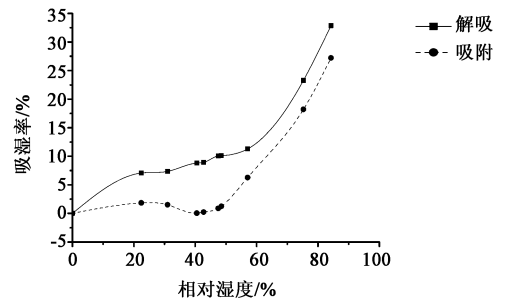


图 1 柴胡提取物的吸附-解吸等温线

Fig. 1 Adsorption-desorption isotherms of Bupleuri Radix extract

为相对湿度, y_0, A, B, C, D 和 K 为模型参数。

2.4.5 统计分析 采用上述 7 种模型对柴胡提取物的吸附-解吸等温线进行拟合,见表 2。结果表明柴胡提取物吸附和解吸的最佳模型为 Peleg。代入模型常数,得吸附拟合模型方程式 $y = 7.950x^{4.438} + 4.737x^{-5.492}$, 解吸拟合方程式 $y = 1.704x^{4.751} + 3.802x^{0.196}$ 。

3 讨论

3.1 吸湿机制 柴胡提取物吸湿的可能性机制包括:水煎煮的柴胡提取物表面存在能与极性水分子作用的极性活性位点,水分子与柴胡提取物之间通过分子间作用力相互吸引,水分子吸附在柴胡提取物粉体表面;柴胡提取物粉体间的空隙可看成毛细管,通过毛细管吸附作用,水分吸附在柴胡提取物粉体的孔隙中。

柴胡提取物的吸湿过程是指随着环境中相对湿度的增大,水分在提取物粉体上逐步凝聚的过程。其可分为 3 个阶段:①柴胡提取物从含水量为零的干燥状态开始,表面的活性位点不断吸附水分子,同时提取物粉体逐层将水分吸附到孔壁上,随着水蒸气分压的增加,孔壁上的水层越来越厚,见图 2a, b, c^[18](阴影部分表示凝集水)。②当孔壁上水层增加到相当厚度,在孔中孔径较小处首先相接形成凹液

表 2 柴胡提取物吸附-解吸等温线的统计学参数和模型参数

Table 2 Model parameters and statistical coefficients for adsorption-desorption isotherms of Bupleuri Radix extract

数据类型	模型	A	B	C	D	y_0	K	RMSE	RSS	R^2
解吸	Mod-BET			0.990		-5.244		0.753	5.669	0.992 9
	Halsey	-2.815	-0.133					2.456	60.339	0.930 2
	Smith	3.662×10^{-7}	1.998					14.881	2 214.557	0.204 3
	Henderson	0.855	0.335					8.832	780.072	$6.472 1 \times 10^{-33}$
	Oswin	11.977	2.165					8.832	780.072	$6.472 1 \times 10^{-33}$
	GAB			0.160		114.578	0.010	1.169	13.672	0.983 4
	Peleg	1.704	3.802	4.751	0.196			0.361	1.302	0.998 3
吸附	Mod-BET			0.989		-1.930		3.043	92.591	0.898 9
	Halsey	-4.408	56.072					8.680	753.401	0.044 7
	Smith	8.980	0.398					10.578	1 118.869	0.046 5
	Henderson	0.933	0.356					8.881	788.684	$4.901 1 \times 10^{-33}$
	Oswin	1.509	1.760					8.881	788.684	$4.901 1 \times 10^{-33}$
	GAB			-2.809		3.511	0.008	1.337	17.865	0.977 6
	Peleg	7.950	4.737	4.438	-5.492			1.020	10.412	0.987 6

面,然后凹液面逐渐外移,直至水分将孔全部添满为止,见图 2d,e,f。③水分将孔添满后,随着水蒸气分压的增大,柴胡提取物水分含量继续增加,此过程

不再存在毛细现象,其蒸气压变化规律同液面为水平面状态时基本相同。这个过程一直持续到水蒸气为饱和状态。

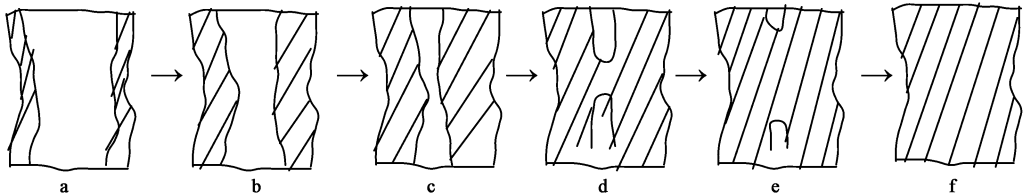


图 2 柴胡提取物吸附水分过程示意

Fig. 2 Schematic diagram of moisture adsorption process of Bupleuri Radix extract

3.2 解吸机制 柴胡提取物中水分的解吸过程是指随着环境中水蒸气分压的逐渐降低,提取物中的水分逐步蒸发的过程。其可分为 3 个阶段:①环境中水蒸气从饱和状态逐步减少,直到提取物孔中的水分开始蒸发为止。这个阶段可近似看成吸湿过程第 3 阶段的逆过程,因此吸湿等温线和解吸等温线相差不大。②解吸第 2 阶段分为 3 步。第 1 步是液体球面逐步形成的过程,见图 3a,b,c。由于附加压力从零逐步增大,弯曲液面实际受到的压力逐步减小,再加上相对湿度降低和水分减少带来的影响,蒸气压下降很快,水分含量下降较慢,而且液体最终形成的凹液面比吸湿过程形成的凹液面要大得多,因此其不是吸湿过程的逆过程,解吸曲线与吸湿曲线偏差较大。第 2 步是液体凹面形成后,逐步向内部收缩的过程。在这个过程中,要蒸发掉毛细管中的

大部分水分,其过程相对要长得多,见图 3d,e。第 3 步是球面断裂的过程,这时吸附的水层近似一个柱面,但断开处较厚,是一个不稳定状态,特点是水分含量下降快,这个过程直至孔中的水层均匀一致为止,见图 3f,g。③第 3 阶段是水分形成稳定的柱面后,再继续解吸的过程,可近似看成为吸湿的逆过程,此阶段的解吸曲线与吸湿曲线相差不大。

本文选择柴胡提取物为模型药物,测试了该提取物在 25 ℃ 时的吸湿过程动力学曲线和吸附-解吸等温线,最佳吸湿动力学模型为双指数模型,柴胡提取物在 25 ℃ 下的吸附-解吸等温线都属于 IUPAC 分类的第 II 种类型,表明吸附过程中可进行多层吸附。在一定相对湿度范围内,吸附-解吸等温线存在一个明显的滞后现象,属于 H_3 型,吸附-解吸等温线拟合结果表明 Peleg 模型为最佳,可为中药提取物

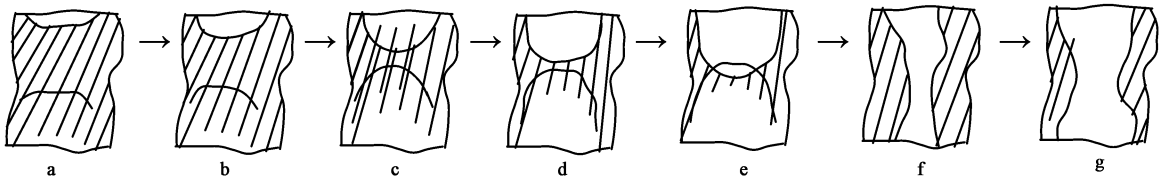


图3 柴胡提取物解吸水过程示意

Fig. 3 Schematic diagram of moisture desorption process of Bupleuri Radix extract

的储藏、干燥和防潮技术开发提供参考。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 280-281.

[2] 朱兰香, 刘世增, 顾振纶. 柴胡皂苷的药理作用及抗肝纤维化的应用[J]. 中草药, 2002, 33(10): 附5-附6.

[3] 梁少媚, 张红梅, 龙华. 37例柴胡注射液不良反应分析[J]. 临床药学, 2008, 18(2): 62-63.

[4] 史青, 聂淑琴, 黄璐琦. 柴胡属植物化学成分及药理研究新进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(5): 53-56.

[5] 李航, 李小芳, 易鹏, 等. 中药固体制剂防潮技术研究进展[J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(1): 117-124.

[6] 孙淑萍, 狄留庆, 黄耀洲, 等. 不同辅料对中药全浸膏制剂防潮效果的比较研究[J]. 中成药, 2006, 28(6): 897-899.

[7] 耿焰, 王伟. 中药固体制剂吸湿性评价及其实际应用[J]. 数理医药学杂志, 2013, 26(5): 571-575.

[8] 杜松, 刘美凤. 中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析[J]. 中草药, 2008, 39(6): 932-934.

[9] 孙淑萍, 狄留庆. 不同制粒方式所制颗粒的粉体学特征与颗粒的引湿性关系的研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 279-281.

[10] 侯艳冬. 九节茶干膏粉的吸湿性实验研究[J]. 中国

医药指南, 2008, 6(11): 13-17.

[11] 张志祖, 黎颖, 吴钉红, 等. 10种中药片剂浸膏质量控制报告[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(10): 2489-2490.

[12] 谢茵, 何雁, 曾金娣, 等. 4种中药浸膏粉等温吸湿规律与吸湿热分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(11): 1-6.

[13] 尹晓琴, 项佳音, 杜林娇, 等. 几种常用辅料在复方中药制剂中阻湿性能的比较[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2297-2301.

[14] 何群, 李万忠, 王净净, 等. 不同辅料对愈痢灵颗粒所用原料(干膏粉)吸湿性的影响[J]. 中国药学杂志, 2007, 42(10): 753-757.

[15] 刘成梅, 周国辉, 万婕, 等. 大米淀粉解吸等温线与吸附等温线的拟合模型[J]. 食品工业科技, 2014, 35(10): 198-201.

[16] Yang Z, Zhu E L, Zhu Z S. Moisture sorption isotherms and net isosteric heats of sorption of green soybean[J]. Int J Food Eng, 2012, 8(3): 1039-1058.

[17] Sing K S W, Everett D H, Haul R A W, et al. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special references to the determination of surface area and porosity[J]. Pure Appl Chem, 1985, 57(4): 603-619.

[18] Mcminn W A M, Magee T R A. Studies on the effect of temperature on the moisture sorption characteristics of potatoes[J]. J Food Process Eng, 1999, 22(2): 113-128.

[责任编辑 刘德文]