

中药制剂原料吸湿动力学初步探讨

刘国平¹, 赵立杰^{2*}, 冯怡², 沈岚³, 杜若飞²

- (1. 上海丽珠制药有限公司, 上海 201206;
2. 上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203;
3. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

[摘要] **目的:**应用数学模拟研究中中药制剂原料吸湿动力学模型,从动力学角度分析中药制剂原料吸湿特性。**方法:**测定中药制剂原料的吸湿性,分别采用 Fick 第一扩散定律、一级渐进模型、Peleg 模型、Fick 第二扩散定律进行拟合。**结果:**中药制剂原料吸湿过程符合 Fick 扩散定律,可采用 Peleg 模型拟合中药制剂原料的吸湿动力学,模型与平衡吸湿量和初始吸湿量呈负相关。蓝芩方提取物、双黄连方提取物、山菊降压方提取物、乐脉方提取物、玄麦甘桔方提取物、野菊花提取物、川参方提取物、康心宁方提取物、安神养心方提取物的预测值与实际值间相似度分别为 0.999 6, 0.995 9, 0.999 2, 0.927 1, 0.995 7, 0.998 8, 0.999 1, 0.919 8, 0.979 6, 扩散系数依次为 1.16×10^{-7} , 1.74×10^{-3} , 3.06×10^{-3} , 2.62×10^{-3} , 2.16×10^{-3} , 2.48×10^{-3} , 2.23×10^{-3} , 2.85×10^{-3} , 2.64×10^{-3} 。**结论:**通过数学模拟探析吸湿动力学过程可较好地解释中药制剂原料的吸湿机制。

[关键词] 吸湿动力学; Fick 定律; 一阶渐变模型; Peleg 模型; 扩散系数

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0015-05

[doi] 10.11653/syfy2014060015

Preliminary Analysis of Moisture Dynamics in Raw Materials of Chinese Materia Medica Preparations

LIU Guo-ping¹, ZHAO Li-Jie^{2*}, FENG Yi², SHEN Lan³, DU Ruo-fei²

- (1. Shanghai Livzon Pharmaceutical Co. Ltd, Shanghai 201206, China;
2. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China;
3. School of Chinese Materia Medica, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To study moisture dynamics model of raw materials of Chinese materia medica through mathematical simulation, and analyze hygroscopic properties of raw materials of Chinese materia medica from view of dynamics. **Method:** Water absorption of raw materials of Chinese materia medica was determined, Fick's first (second) diffusion law, First-order asymptotic model and Peleg model were adopted to simulate water absorption kinetics of Chinese medicine raw materials. **Result:** Moisture absorbing of Chinese medicine raw materials fitted Fick diffusion law, several models were used to imitate moisture absorbing and Peleg model was better than others model, model was relative with equilibrium moisture content and initial rate of water absorption. Similarities between predicted and actual values of Lanqin, Shuanghuanglian prescription, Shanjun Jiangya prescription, Lemai prescription, Xuanmai Ganju prescription, wild chrysanthemum, Chuanshen prescription, Kangxinning prescription, Anshen Yangxin prescription extract were 0.999 6, 0.995 9, 0.999 2, 0.927 1,

[收稿日期] 20130604(006)

[基金项目] 上海市教委重点学科项目(J50302); 国家科技重大专项(2009ZX09502-009); 上海市教育委员会科研创新项目课题(12ZZ124); 上海中医药大学杏林学者和优秀团队培养计划项目(R100206)

[第一作者] 刘国平, 工程师, 从事制剂质量评价研究, Tel: 13817709595, E-mail: shhlgp@aliyun.com

[通讯作者] * 赵立杰, 博士, 助理研究员, 从事中药制剂关键技术研究, Tel: 021-58950297, E-mail: zhaolijie761029@126.com

0.995 7, 0.998 8, 0.999 1, 0.919 8, 0.979 6, diffusion coefficients were 1.16×10^{-7} , 1.74×10^{-3} , 3.06×10^{-3} , 2.62×10^{-3} , 2.16×10^{-3} , 2.48×10^{-3} , 2.23×10^{-3} , 2.85×10^{-3} , 2.64×10^{-3} , respectively. **Conclusion:** Hygroscopic mechanism of Chinese medicine raw materials could be explained by investigating absorption kinetics with mathematical simulation.

[**Key words**] moisture absorption kinetics; Fick law; first-order asymptotic model; Peleg model; diffusion coefficient

水分是影响中药固体制剂稳定性的重要因素,吸湿会引起制剂外观颜色变深、结块、霉变;生产时颗粒流动性降低、黏冲、质量差异不合格;有效成分更容易氧化、水解,致使物理、化学和生物稳定性降低,甚至产生毒性,严重影响中药质量和疗效^[1]。目前有关中药制剂吸湿性客观描述和分类的报道较多,而关于中药制剂原料的吸湿过程研究主要采用经典吸附理论和数学模型拟合法^[2-3],得到的模型参数缺乏实际意义。

中药制剂原料的吸湿过程主要分为 2 个阶段,第一阶段是空气中水分通过中药制剂原料颗粒表面接触,第二阶段是水分从颗粒表面向内部扩散。在这个假设前提下研究人员曾应用迭代逼近法考察制剂的吸湿过程^[4-5],应用“吸附-解吸附水分迁移(SDMT)”法^[6]研究吸湿过程时发现制剂辅料的吸湿行为符合 GAB 模型,前期研究发现中药制剂原料的吸湿过程亦符合 GAB 模型^[3],亦有研究表明中药制剂原料的吸湿行为符合双指数模型^[7]。本实验选择不同中药制剂原料为研究对象,通过测定吸湿数据来考察其吸湿过程是否符合 Fick 定律,并采用一阶渐进模型^[8-9]和 Peleg 模型^[10-12]进行拟合,研究

中药制剂原料的吸湿动力学过程,解释其吸湿机制并预测吸湿速率常数。

1 材料

ZJ 型应变控制式直剪仪(南京土壤仪器有限公司),MS 2000 型激光粒径分析仪、Morphologi G3 型干法粒度和粒形分析仪(英国马尔文仪器公司)。

蓝芩方提取物(No. 1,扬子江药业有限公司),清淋方提取物(No. 2)、双黄连方提取物(No. 3)、调经益母方提取物(No. 4)、热炎宁方提取物(No. 5)、野菊花提取物(No. 9)、川参方提取物(No. 10)、康心宁方提取物(No. 11)、安神养心方提取物(No. 12)(自制),山菊降压方提取物(No. 6)、乐脉方提取物(No. 7)、玄麦甘桔方提取物(No. 8)(山东华信制药有限公司)。

2 方法与结果

2.1 吸湿特性参数的测定 精密称取各样品约 200 mg,分别置于干燥器(变色硅胶)中脱水 24 h,精密称定质量后置于 25 ℃,相对湿度 75% 的恒温恒湿箱中,每隔一定时间测定,计算吸湿增重,平衡吸湿量(吸湿量按 100 g 样品计)即为提取物达到吸湿平衡时的吸湿增重,结果见表 1。

表 1 中药制剂原料的吸湿率及平衡吸湿率

%

No.	吸湿率										平衡吸湿率
	1 h	2 h	4 h	6 h	9 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h	
1	2.321	3.872	7.585	8.975	12.547	14.346	16.234	17.247	18.352	19.203	21.265
2	1.796	2.634	6.443	8.877	10.933	12.031	20.282	27.339	29.745	30.384	30.320
3	2.232	5.355	9.503	11.822	14.248	15.961	19.781	23.095	23.329	23.735	23.718
4	1.499	2.634	5.841	9.018	11.556	12.752	19.7	24.944	26.636	26.966	27.014
5	1.169	2.167	4.949	7.860	10.451	11.5	18.783	26.267	29.387	30.521	30.461
6	3.789	6.287	9.661	13.288	16.959	19.839	28.113	34.582	35.41	35.954	38.058
7	3.472	5.898	9.021	11.646	13.956	15.933	23.31	29.523	30.587	31.5	32.880
8	3.354	5.529	8.702	10.924	13.067	14.919	21.357	26.476	27.218	27.553	29.749
9	3.775	5.729	9.004	12.045	15.67	18.039	25.597	30.576	32.527	33.564	39.399
10	2.753	4.072	6.612	9.249	11.962	14.132	21.036	26.198	25.64	24.657	27.235
11	3.949	5.996	9.157	11.679	14.168	16.281	24.965	31.211	32.917	33.211	35.067
12	3.075	4.589	7.424	10.209	12.742	14.925	23.16	28.277	30.268	30.578	33.706

2.2 Fick 扩散定律拟合 根据单相吸湿模型和 Fick 定律^[13]可知,在吸湿初始阶段,材料吸收水分的质量随时间的平方根线性增加,之后增加逐渐变缓,直到达到饱和状态,因此在中药制剂原料的吸湿初始阶段可根据式(1)中 n 的数值进行吸湿模型归类。

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

式中 M_t 为 t 时刻的吸湿量, M_∞ 为平衡吸湿量, k 为吸湿速率常数(表征中药制剂原料吸湿的相对速度),将式(1)进行线型转化后得到式(2), k 和 n 的数值可通过其截距进行计算。

$$\ln\left(\frac{M_t}{M_\infty}\right) = \ln k + n \ln k \quad (2)$$

$$k = e^{\text{截距}} \quad (3)$$

$$n = \text{斜率} \quad (4)$$

将表 1 中吸湿性数据按公式(1),(2),(3)推导计算得到拟合方程的 n 和 k ,若过程符合 Fick 扩散定律,则 $n \leq 0.5$;若 $0.5 < n < 1$,则过程属于非 Fick 扩散。结果表明除清淋方提取物、调经益母方提取物、热炎宁方提取物的吸湿过程属于非 Fick 扩散外,其余中药制剂原料均属于 Fick 扩散,结果见表 2。

表 2 中药制剂原料的模型拟合参数

No.	截距	RSD	斜率	RSD	R^2	k	n
1	-1.811	0.174	0.436	0.061	0.847 3	0.16	0.44
2	-2.602	0.138	0.634	0.049	0.949 5	0.07	0.63
3	-1.786	0.189	0.461	0.067	0.839 0	0.17	0.46
4	-2.527	0.173	0.630	0.061	0.921 9	0.08	0.63
5	-2.918	0.160	0.712	0.056	0.946 2	0.05	0.71
6	-2.069	0.112	0.498	0.039	0.946 7	0.13	0.50
7	-2.016	0.092	0.479	0.032	0.960 5	0.13	0.48
8	-1.945	0.097	0.459	0.034	0.952 5	0.14	0.46
9	-2.159	0.100	0.487	0.035	0.955 0	0.12	0.49
10	-2.108	0.122	0.510	0.043	0.939 6	0.12	0.51
11	-2.037	0.078	0.480	0.027	0.971 3	0.13	0.48
12	-2.240	0.096	0.522	0.034	0.963 6	0.11	0.52

2.3 吸湿动力学模型的数学推导与模拟 采用一阶渐进模型和 Peleg 模型对符合 Fick 扩散定律的中药制剂原料的吸湿数据进行模拟,以相关系数作为指标优选模型并计算吸湿速率常数。

$$\text{一阶渐进模型 } M_t = M_m + (M_0 - M_\infty) e^{-kt} \quad (5)$$

$$\text{Peleg 模型 } M_t = M_0 + \frac{t}{k_1 + k_2 t} \quad (6)$$

k_1 与平衡吸湿量负相关, k_2 与初始吸湿量负相关。将符合 Fick 扩散定律的中药制剂原料的吸湿数据分别进行一阶渐进模型和 Peleg 模型拟合,结果见表 3,表明中药制剂原料的吸湿过程符合 Peleg 模型。应用该模型对中药制剂原料的吸湿行为进行模拟,结果 No. 1,3,6,7,8,9,10,11,12 预测值与实际值间的相似度分别为 0.999 6,0.995 9,0.999 2,0.927 1,0.995 7,0.998 8,0.999 1,0.919 8,0.979 6,表明相似度良好,见图 1。

表 3 中药制剂原料吸湿数据的一阶渐进模型和 Peleg 模型拟合

No.	一阶渐进模型		Peleg 模型		
	k	R^2	k_2	k_1	R^2
1	0.025	0.793 6	0.008	1.129	0.904 3
2	-	-	-	-	-
3	0.059	0.962 0	0.029	0.559	0.965 0
4	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-
6	0.039	0.953 7	0.021	0.458	0.997 7
7	0.037	0.970 9	0.028	0.499	0.998 7
8	0.035	0.954 2	0.030	0.550	0.995 8
9	0.024	0.931 6	0.021	0.533	0.996 1
10	0.046	0.870 8	0.005	1.061	0.970 2
11	0.039	0.985 5	0.026	0.490	0.998 8
12	0.032	0.971 6	0.013	0.817	0.985 1

2.4 扩散系数的计算 利用 Fick 第二定律来描述中药制剂原料吸湿行为,见式(7)^[13],式中 D 为扩散系数, M 为吸湿率, t 为吸湿时间, Z 为试样厚度方向。

$$\frac{\partial M}{\partial t} = D \frac{\partial^2 M}{\partial Z^2} \quad (7)$$

对于厚度为 h 的试样, t 时刻试样的吸湿率与平衡吸湿率的关系见式(8):

$$M_t = M_\infty \left\{ 1 - \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left[-\left(\frac{Dt}{h^2}\right)\pi^2(2n+1)^2\right] \right\} \quad (8)$$

将式(8)简化为 $M_t = M_\infty \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi \cdot h^2}}$, 则 $D = D =$

$\frac{\pi}{16M_\infty^2} \left[\frac{M_t}{\sqrt{t/h}} \right]^2$, 结果见表 4。将中药制剂原料的吸湿量与 \sqrt{t} 进行线性回归,结果见图 2,表明拟合效果良好。

3 讨论

研究发现中药制剂原料的吸湿过程符合 Fick

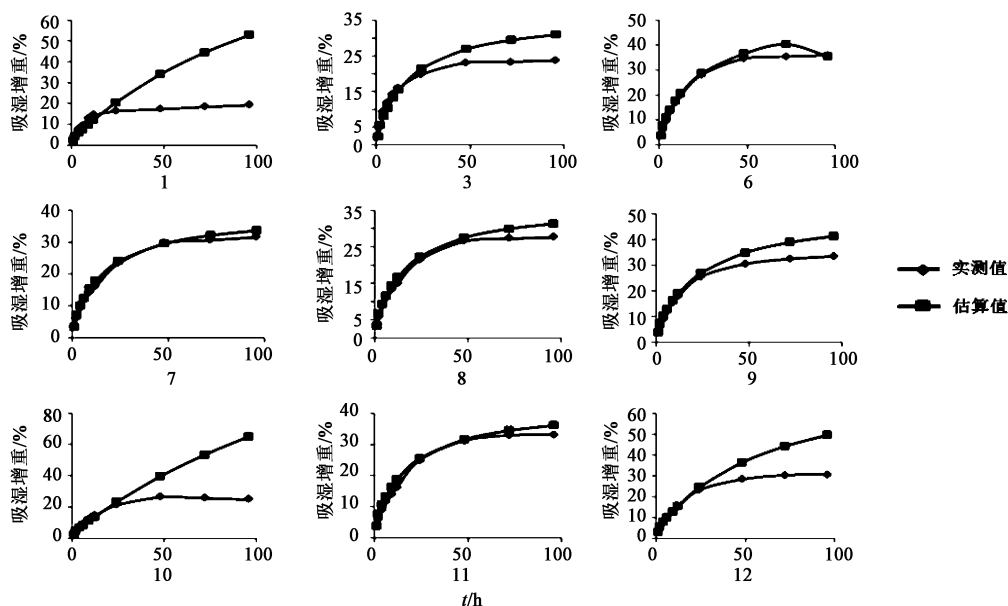


图 1 中药制剂原料吸湿性实测值与估算值

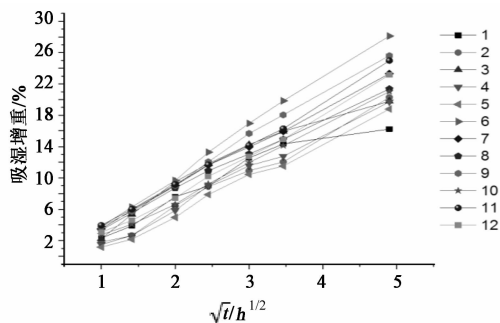


图 2 中药制剂原料的吸湿量曲线

表 4 中药制剂原料的扩散系数

No.	平衡吸湿量/%	$\left[\frac{M_t}{t/h} \right]^2 / \text{m} \cdot \text{h}^{-1/2}$	扩散系数/ $\text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1}$
1	21.265 ± 0.188	3.13 × 10 ⁻³	1.16 × 10 ⁻⁷
2	-	-	-
3	23.718 ± 0.204	5.26 × 10 ⁻³	1.74 × 10 ⁻³
4	-	-	-
5	-	-	-
6	38.058 ± 0.522	14.83 × 10 ⁻³	3.06 × 10 ⁻³
7	32.880 ± 0.542	10.99 × 10 ⁻³	2.62 × 10 ⁻³
8	29.749 ± 0.849	8.19 × 10 ⁻³	2.16 × 10 ⁻³
9	39.399 ± 0.721	12.43 × 10 ⁻³	2.48 × 10 ⁻³
10	27.235 ± 0.775	7.74 × 10 ⁻³	2.23 × 10 ⁻³
11	35.067 ± 0.960	12.72 × 10 ⁻³	2.85 × 10 ⁻³
12	33.706 ± 0.980	11.34 × 10 ⁻³	2.64 × 10 ⁻³

扩散定律,其吸湿动力学过程可应用 Peleg 模型。但本文仅研究了 25 °C 时中药制剂原料的吸湿过程,该结果尚不能说明加速试验中中药制剂及其原料的吸湿动力学是否符合 Peleg 模型。

中药制剂原料的吸湿扩散系数与平衡吸湿量相关,一般扩散系数越大,平衡吸湿量越大,因为 D 增大时水分子更容易克服位垒进行跃迁,表现为分子运动加剧,分子间作用力减弱,加速形成分子间空隙,有利于水分进入。从吸湿速度角度考虑,一般表现为开始快,之后逐渐减慢,开始速度快是由于中药表面的亲水基团与空气中水分子很快缔合,但向内层扩散时有一个过程,当内外层水分子的浓度相差越小时,则速度越慢。

[参考文献]

[1] 王淑玲,曲远方.我国中成药市场发展策略研究[J].中国药业,2004,13(10):14.
 [2] 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.
 [3] 杜若飞,冯怡,刘怡,等.中药提取物吸湿特性的数据分析与表征[J].中成药,2008,30(10):1767.
 [4] Labuza T P, Mizrahi S, Karel M. Mathematical models for optimization of flexible film packaging of foods for storage[J]. ASABE,1972,15(1):150.
 [5] Nakabayashi K, Shimamoto T, Mima H. Stability of packaged solid dosage forms. II. Shelf-life prediction for packaged sugar-coated tablets liable to moisture and heat damage[J]. Chem Pharm Bull,1980,28(4):1099.
 [6] Zografis G, Grandofi G P, Kontny M J, et al. Prediction of moisture transfer in mixtures of solids: transfer via the vapor phase[J]. Int J Pharm,1988,42(1/3):77.
 [7] 林婷婷,何雁,肖雄,等.中药浸膏粉吸湿过程模型及应用研究[J].中国中药杂志,2010,35(7):847.

治郁颗粒的成型工艺及质量控制

李婷, 叶豆丹, 鲍慧玮, 高巍, 张炜煜*
(长春中医药大学, 长春 130117)

[摘要] 目的: 优选治郁颗粒的成型工艺并建立其质量标准。方法: 以成型性、溶化性为指标, 通过单因素试验优选治郁颗粒的成型工艺; 采用 TLC 对方中栀子、郁金和黄连进行定性鉴别; 运用 HPLC 测定栀子苷含量, 流动相乙腈-水 (10:90), 检测波长 238 nm。结果: 最佳成型工艺为药材提取物-甜菊糖苷-糊精 (10:1:1), 加入 65% 乙醇制软材, 干燥温度 55 ℃。栀子、郁金和黄连的 TLC 鉴别斑点清晰且阴性无干扰; 栀子苷在 3.28 ~ 16.40 mg·L⁻¹ 呈良好线性关系, 平均回收率 101.02% (RSD 1.67%), 栀子苷含量不得少于 24.0 mg·g⁻¹。结论: 优选的成型工艺简单、稳定、可行, 建立的质量控制方法专属性强、重复性好, 能用于控制治郁颗粒的质量。

[关键词] 治郁颗粒; 成型工艺; 质量标准; 辅料; 成型性; 单因素试验; 栀子; 郁金; 黄连

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0019-04

[doi] 10.11653/syfj2014060019

Molding Process and Quality Control of Zhiyu Granules

LI Ting, YE Dou-dan, BAO Hui-wei, GAO Wei, ZHANG Wei-yu*
(Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize molding process of Zhiyu granules and establish its quality standards. **Method:** With formability and dissolubility as indexes, molding technology of Zhiyu granules was optimized by single factor tests; TLC was used for qualitative identification of Gardeniae Fructus, Curcumae Radix and Coptidis Rhizoma; HPLC was adopted to determine the content of gardenoside with mobile phase of acetonitrile-water (10:90) and detection wavelength of 238 nm. **Result:** Optimal molding process was as following: ratio of herbs extract-stevioside-dextrin (10:1:1), added 65% ethanol for made of soft materials, drying temperature at 55 ℃. Spots of Gardeniae Fructus, Curcumae Radix and Coptidis Rhizoma on TLC plates were clear without interference

[收稿日期] 20130708(012)

[基金项目] 吉林省中医药管理局中医药科技项目(2012-075)

[第一作者] 李婷, 硕士, 从事中药新剂型及新技术研究, Tel:13674310897, E-mail:1611687587@qq.com

[通讯作者] * 张炜煜, 教授, 博士生导师, 从事新剂型新技术研究与开发, Tel:0431-86172198, E-mail:weiyuzhang2003@126.com

- [8] Nissreen A, Brian M. Hydration kinetics of red kidney beans (*Phaseolus vulgaris* L.) [J]. J Food Sci, 1997, 62 (3):520.
- [9] Nanor H, Rima F, Imad T, et al. pH, temperature and hydration kinetics of faba beans (*Vicia Faba* L.) [J]. J Food Process Pres, 2003, 27(1):9.
- [10] Hung T V, Liu L H, Black R G, et al. Water absorption in chickpea (*C. arietinum*) and field pea (*P. sativum*) cultivars using the Peleg model [J]. J Food Sci, 1993, 58 (4):848.
- [11] Abu-Ghannam N, McKenna B. The application of Peleg's equation to model water absorption during the soaking of red kidney beans (*Phaseolus vulgaris* L.) [J]. J Food Eng, 1997, 32(4):391.
- [12] Turhan M, Sayar S, Gunasekaran S. Application of Peleg model to study water absorption in chickpea during soaking [J]. J Food Eng, 2002, 53(2):153.
- [13] Crank J, Park G S. In diffusion in polymers [M]. New York: Academic Press, 1968:1, 259.

[责任编辑 全燕]