喷雾与减压干燥的秦香止泻干膏粉吸湿性及流动性比较

何群^{a,b}, 滕久祥^{b*}, 彭芝配^b, 赵碧清^b, 王适^{a,b}, 史艳霞^{a,b} (湖南中医药大学, a.药学院, b.中药现代化实验室, 长沙 410208)

摘要: 目的 比较喷雾干燥法与减压干燥法对秦香止泻干浸膏粉吸湿性及流动性的影响, 为确定秦香止泻浓缩液(或稠浸膏)合理的干燥方法提供依据。方法 通过测定秦香止泻干浸膏粉的吸湿速度, 吸湿量达 2% 时的相对湿度(relative humidity, RH), 建立其动力学模型, 提取吸湿速度参数并比较大小; 通过测定秦香止泻干浸膏粉的休止角比较流动性优劣。结果 两种干燥法制成的干浸膏粉吸湿动力学模型皆符合对数正态分布模型, 减压干燥比喷雾干燥吸湿速度快, 吸湿量随 RH 变化的函数关系, 喷雾干燥粉符合逻辑斯蒂模型; 减压干燥粉符合修正指数函数曲线, 吸湿量达 2% 时的 RH, 喷雾干燥粉为 90.12%; 减压干燥 85.81%, 减压干燥法比喷雾干燥法制成的干浸膏粉休止角大, 流动性差。结论 喷雾干燥制成的干浸膏粉不易吸湿, 稳定性好, 流动性好。

关键词: 秦香止泻干浸膏粉; 喷雾干燥; 减压干燥; 相对湿度; 吸湿速度; 流动性

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2011)03-0218-05

Comparison of Spray Drying and Decompression Drying on Hygroscopicity and Fluidity of Dry Powdered Extract of Qinxiangzhixie

HE Qun^{a,b}, TENG Jiuxiang^{b*}, PENG Zhipei^b, ZHAO Biqing^b, WANG Shi^{a,b}, SHI Yanxia^{a,b} (Hunan University of Traditional Chinese Medicine, a.College of Pharmacy, b.Drug Modernization Laboratory of Traditional Chinese Medicine and Drug, Changsha 410208, China)

基金项目: 湖南省教育厅重点项目(05A032)

作者简介: 何群, 女, 教授, 硕导 Tel: (0731)88458231

E-mail: hequn88@126.com

*通信作者: 滕久祥, 男, 教授, 博导

Tel: (0731)85381088

E-mail: pengzhipei1951@126.com

ABSTRACT: OBJECTIVE To select a reasonable dry method for extracting dry powdered Qinxiangzhixie, meanwhile to provide basis for future research, we compared the influence of spray drying and decompression drying on hygroscopicity and fluidity of dry powdered extract of Qinxiangzhixie. **METHODS** The moisture absorption speed of dry powder extract of Qinxiangzhixie was determined. Its dynamics model was established, when the relative humidity (RH) of moisture absorption reached 2%. The parameter of moisture absorption speed was collected and compared. Its fluidity was contrasted through inspecting the angle of repose dry powdered Qinxiangzhixie. **RESULTS** Both of the dry methods dynamics model were conformed to log-normal model. However, the moisture absorption speed of decompression drying was quicker than spray drying. The research also demonstrated that the function of moisture absorption capacity-RH conformed to Logistic model, and the dry powder extract of decompression drying conformed to amended exponential function curve. When the moisture absorption amounts 2%, the relative humidity of the dry powdered extract of spray drying was 90.12%, and the dry powdered extract of decompression drying was 85.81%. That means the angle of repose of the dry powder extract of decompression drying was larger than spray drying and the fluidity of the dry powder extract of decompression drying was poorer than spray drying. **CONCLUSION** The dry powder extract by spray drying is less absorption, more stable and fluid. **KEY WORDS:** Qinxiangzhixie drug extractum; spray drying; decompression drying; relative humidit; moisture absorption speed; fluidity

秦香止泻方来源于湖南中医药大学著名中医内科专家滕久祥教授研制的治疗湿热泄泻的临床经验方,由秦皮、木香等4味中药材组成,具有良好的行气止痛、健脾消食之功效,多用于胸脘胀痛、泻痢后重、食积不消等症。本方药材水提浓缩液采用喷雾干燥法或减压干燥法制成的干浸膏粉理化性质各有优缺点。为确定最优、最合理的干燥工艺,本试验系统地比较了两种干燥工艺制成的干浸膏粉吸湿性与流动性,确定秦香止泻浓缩液(或稠浸膏)的最佳干燥方法。

1 药材、试剂及仪器

秦皮(*Fraxini Cortex*)、木香(*Aucklandiae Radix*)等4味中药材购于湖南省九旺医药有限公司(岳阳县金术饮片有限公司,批号:20070901),经我校中药鉴定教研室周日宝教授鉴定秦皮为木犀科植物苦枥白蜡树 *Fraxinus rhynchophylla* Hance 的干燥枝皮;木香为菊科植物 *Aucklandia Lappa* Decne. 的干燥根。

B-290型实验室小型喷雾干燥机(瑞士Buchi公司);JB913R三合一温湿度计(香港万威科技有限公司);DZF-6050型真空干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);AUY120岛津分析天平(岛津国际贸易上海有限公司);SHH-150L生化培养箱(重庆四达实验仪器有限公司);SK3300H超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);RE52-99旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);五氧化二磷等试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 干浸膏粉的制备

取秦香止泻方药材,木香先提取挥发油,残

渣与秦香等3味药材合并水煎液,浓缩至相对密度为1.15(60℃测定)左右,分成两份,按喷雾干燥与减压干燥最优工艺条件制成干浸膏粉。喷雾干燥条件为进风温度160℃,出风温度90℃,空气流量转子数50,泵药速度25%,浓缩液温度60℃;减压干燥条件为旋转蒸发器上80℃继续减压浓缩至相对密度1.35左右(稠浸膏),再于70℃减压干燥制成干浸膏粉。两者作为测定吸湿性与流动性的样品,简称供试品。

2.2 吸湿速度测定方法及结果

按比例称取一定量的供试品,置于五氧化二磷干燥器内干燥至恒重。另将底部盛有氯化钠饱和溶液的玻璃干燥器放25℃的恒温培养箱内恒温24h,此时干燥器内的相对湿度(relative humidit, RH)为75%。在已恒重的称量瓶底部放入厚约2mm干燥至恒重的药粉,准确称重后置于上述玻璃干燥器内(称量瓶盖打开)于25℃密闭放置,分别在3, 6, 12, 24, 48, 60, 72, 84h各时间取出,称重,按下式计算吸湿百分率,并以时间(t)为横坐标,吸湿百分率(Y)为纵坐标作图,建立吸湿速度的数学模型,求吸湿速度参数,结果见表1。吸湿百分率(%)=(吸湿后样品重量-吸湿前样品重量)/吸湿后样品重量 $\times$ 100%。

2.3 建立喷雾干燥与减压干燥供试品吸湿速度曲线的动力学模型^[1]

对喷雾干燥与减压干燥两种粉末吸湿百分率随时间变化规律的函数关系采用几种接近的数学模型进行拟合,每种粉末比较各自的线性相关系数(r)、残差平方和(SUM)、拟合度(R^2),找出最接近的数学模型,确定为该种粉末吸湿速度曲线的

动力学模型, 结果见表2。

表1 减压干燥与喷雾干燥供试品吸湿速度测定结果

Tab 1 Moisture absorption speed of decompression drying and spray drying products

干燥时间/h	吸湿百分率/%	
	喷雾干燥	减压干燥
3	0.11	0.18
6	0.22	0.32
12	0.33	0.49
24	0.48	0.67
48	0.64	0.87
60	0.67	0.94
72	0.70	0.98
84	0.71	1.02

表2 喷雾干燥与吸湿速度动力学模型的拟合

Tab 2 The fitting kinetic model of spray drying and moisture absorption speed

数学模型	判断指标	减压干燥	喷雾干燥
威布尔分布	<i>r</i>	0.986	0.980
	SUM	0.024	0.022
	R ²	0.994	0.990
Higuchi方程	<i>r</i>	0.988	0.982
	SUM	0.018	0.014
	R ²	0.996	0.994
零级反应动力学	<i>r</i>	0.950	0.940
	SUM	0.071	0.046
	R ²	0.984	0.980
一级反应动力学	<i>r</i>	0.870	0.855
	SUM	0.197	0.134
	R ²	0.959	0.940
对数正态分布模型	<i>r</i>	0.999	0.998
	SUM	0.002	0.002
	R ²	0.999	0.999

由表2可知: 5种数学模型中, *r*值、R²值由大到小依次为对数正态分布模型、Higuchi方程、威布尔分布、零级反应动力学、一级反应动力学, SUM值由小到大依次为对数正态分布模型、Higuchi方程、威布尔分布、零级反应动力学、一级反应动力学, 由于*r*值愈大、SUM值愈小、R²值愈大则愈接近相对应的数学模型, 所以, 3种判断指标结论一致, 即以对数正态分布模型的*r*值最大、SUM值最小、R²值最大, 因此, 上述两种供试品的吸湿速度动力学方程皆属对数正态分布模型, 亦为最优的吸湿动力学模型。对数正态分布模型数学方程表达式为 $Y=b\log t+a$, *Y*为吸湿百分率, *t*为时间, *b*为吸湿速度常数, *a*为吸湿速度动力学方程截距。

2.4 提取吸湿速度参数*b*值及误差范围

*b*为对数正态分布模型数学方程直线的斜率, 反应吸湿快慢, 将上述两供试品*b*值, 代入 $b \pm t_{1-\frac{\alpha}{2}} \frac{s}{\sqrt{l_{xx}}}$ 式中, 求出各自的取值范围, 即误差范围, 结果见表3。

表3 吸湿速度参数*b*及误差范围

Tab 3 Moisture absorption speed parameters *b* and error range

供试品	数学方程	<i>b</i>
喷雾干燥	$Y=0.436\log t-0.115$	0.407~0.466
真空干燥	$Y=0.595\log t-0.132$	0.557~0.633

由表3可知, 喷雾干燥与真空干燥对数正态分布数学方程斜率*b*可信区间无重叠, 差别有统计意义, 喷雾干燥*b*值为0.436, 真空干燥*b*值为0.595, 真空干燥*b*值大于喷雾干燥*b*值, 换句话说, 真空干燥供试品吸湿速度大于喷雾干燥供试品吸湿速度, 因此, 采用喷雾干燥法制成的干浸膏粉不易吸湿。

2.5 平衡吸湿量的测定(吸湿量达2%对应的RH的测定)

2.5.1 吸湿百分率与RH函数曲线的测定

在已恒重的称量瓶底部分别放入厚约2 mm的干燥至恒重的供试品, 准确称重后分别置于盛有7种不同浓度硫酸和不同盐的过饱和溶液的干燥器内(称量瓶盖打开), 于25℃恒温培养箱中保持7 d后称重, 计算吸湿百分率, 见表4。

表4 不同RH下喷雾干燥与减压干燥供试品的吸湿百分率

Tab 4 The moisture absorption percentage of decompression drying and spray drying products under different relative humidity

酸浓度或盐溶液	RH/%	吸湿百分率/%	
		喷雾干燥	真空干燥
54% H ₂ SO ₄	32	0.006	0.040
48% H ₂ SO ₄	40	0.067	0.090
44% H ₂ SO ₄	51	0.150	0.270
NaBr	59	0.270	0.460
NaCl	76	0.760	1.090
KCl	86	1.420	1.900
KNO ₃	89	1.910	2.530

2.5.2 吸湿百分率随RH变化曲线的动力学模型^[2]的建立

对喷雾干燥与减压干燥两种干浸膏粉吸湿百分率随RH变化规律的函数关系采用几种接近的数学模型进行拟合[数据使用DPS v9.01版(开发者: 浙江大学数学系唐启义教授)统计软件处

理], 每个湿度下试验样品比较各自的拟合度 R^2 、方差比 F 、显著性水平 P , 找出可行的、最接近的数学模型, 确定为该试验样品吸湿百分率随 RH 变化函数关系的数学方程, 结果见表 5。

表 5 试验样品吸湿百分率随 RH 变化函数关系的数学模型拟合

Tab 5 The mathematical model fitting of test samples moisture absorption percentage with the change in relative humidity

数学模型	判断指标	喷雾干燥粉	减压干燥粉
逻辑斯蒂模型	R^2	0.996 0	0.994 1
	F	504.213 3	337.554 9
	P	0.000 0	0.000 0
韦布尔函数曲线	R^2	0.996 0	0.994 1
	F	251.487 6	168.465 1
	P	0.000 4	0.000 8
修正指数函数曲线	R^2	0.000 0	0.994 1
	F	0.000 0	338.272 7
	P	0.000 0	0.000 0
Gompertz 模型	R^2	0.995 0	0.993 1
	F	401.366 8	288.794 0
	P	0.000 0	0.000 0
Richards 模型	R^2	0.996 0	0.994 1
	F	252.030 8	168.713 4
	P	0.000 4	0.000 8
Bertalanffy 模型	R^2	0.945 5	0.994 1
	F	17.343 3	168.786 7
	P	0.021 3	0.000 8

由表 5 可知: 6 种数学模型中, 吸湿百分率随 RH 变化的函数关系对喷雾干燥粉来说, 最佳数学模型为逻辑斯蒂模型, 其表达式为: $Y=C_1/[1+\exp(C_2+C_3X)]$; 对减压干燥粉来说最佳数学模型为修正指数函数曲线, 其表达式为: $Y=C_1+C_2 \times C_3^X$, Y 表示吸湿百分率, X 表示 RH。将 $Y=2\%$, 代入各自的数学公式中计算对应的 RH, 结果见表 6。

表 6 吸湿量达 2% 时对应的 RH 计算结果

Tab 6 The relative humidity calculation results when moisture absorption capacity achieves 2%

供试品	吸湿百分率随 RH 变化函数关系的数学式	Y 为 2% 的 RH/%
喷雾干燥粉	$Y = \frac{10.109.438.9}{[1 + e^{(14.7674 - 0.069235X)}]}$	90.12
减压干燥粉	$Y = 0.008.6 + 0.009.6 \times 1.0641^X$	85.81

喷雾干燥粉、减压干燥粉吸湿量达 2% 时对应的 RH 分别为 90.12%, 85.81%。RH 值越大越难吸湿, RH 值越小越容易吸湿, 因此, 喷雾干燥比减

压干燥制成的干浸膏粉难吸湿, 稳定性好, 大生产若采用减压干燥制备干浸膏粉, 必须控制 RH 在 85% 以下; 若将干浸膏粉进一步制粒、压片、包衣、包装等, 则 RH 应控制在干浸膏粉吸湿量达 2% 时对应的 RH 以下, 即操作环境的 RH 也应控制在 85% 以下, 才能有效防止干浸膏粉吸湿。

2.6 流动性比较

2.6.1 休止角测定方法 采用固定漏斗法, 将 3 只漏斗串连并固定于水平放置的坐标纸上 1 cm 的高度处, 小心地将样品沿漏斗壁倒入最上的漏斗中直到坐标纸上形成的样品圆锥体尖端接触到漏斗口为止, 由坐标纸测出圆锥底部的直径(2R), 计算出休止角($\text{tg}\alpha=H/R$), 重复 5 次, 计算出平均值。

2.6.2 休止角测定结果 喷雾干燥和减压干燥的休止角分别为 $32.94 \pm 0.947 2$ 和 $42.31 \pm 0.651 5$, 将实验结果采用 DPS 统计软件进行数据处理, 得方差比 F 为 332.6、显著性水平 P 为 0.000。

实验及数据处理结果表明: 喷雾干燥与减压干燥制成的干浸膏粉休止角差别有统计学意义, 减压干燥休止角大于喷雾干燥, 休止角越大, 流动性越差, 故喷雾干燥制成的干浸膏粉流动性好, 有利于制剂成型。

3 讨论

吸湿速度实验结果通过数学模型拟合可知为对数正态分布数学方程, 线性化后, 直线的斜率(b)反映吸湿快慢, b 值越大, 吸湿速度越快, 反之亦然, 故选定 b 值为吸湿速度参数, 以评价不同干燥方法制成成品吸湿速度快慢。

临界 RH(CRH) 是水溶性药物一个特征的参数^[3], 而中药干浸膏粉一般为混合物, 类似于水不溶性药物, 吸湿曲线为一连续函数, 无明显的 CRH, 再加上实验中存在取点误差, 所以不能采用两点切线法求出 CRH。由成型试验结果可知, 干浸膏粉吸湿量 > 2% 时制粒黏筛网, 故取吸湿量为 2% 时对应的 RH (有意义的 RH) 作为生产中的控制指标 (类似于 CRH), 以防止干浸膏粉吸湿、成型困难, 保证成品质量稳定。

由实验结果可知, 喷雾干燥法制成的秦香止泻干浸膏粉不易吸湿, 稳定性好, 休止角小, 流动性好, 有利于制粒、压片等成型操作条件的控制。

致谢:

衷心感谢湖南中医药大学数理教研室退休教师刘明芝副教授、浙江大学数学系唐启义教授对本

文数学建模及统计学处理给予的指导及帮助!

REFERENCES

- [1] HE Q, LI W Z ,WANG J J, et al. Influence of different excipients on hygroscopic property of raw material(dry extract powder) in Yuxianling granules [J]. Chin Pharm J(中国药学杂志), 2007, 42(10): 753-757.
- [2] LIU M Z, ZHOU R Y. Statistical for Traditional Chinese Medicine(中医药统计学) [M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine and Drugs Publishing Company, 2006: 396-406.
- [3] LU B. Research progress of hygroscopicity of solid dosage(Up) [J]. China Pharm(中国药师), 2007, 10(5): 445-447.

收稿日期: 2010-04-12