

[科研报道]

AUHC 法评价固体制剂辅料吸湿性

张东元^{1,2}, 张青铃², 罗友华^{2*}, 许光辉^{2*}, 杨辉², 刘晓娟²

(1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 厦门市健康医疗大数据中心, 厦门市医药研究所, 厦门市天然药物研究与开发重点实验室, 福建 厦门 361008)

摘要: **目的** 建立吸湿等温曲线下面积 (AUHC) 法评价固体制剂辅料吸湿性。**方法** 采用静态吸附称重法, 测定辅料在 25 ℃ 温度、6.0%~100.0% 相对湿度下 0、24、48、72、96、120 h 的含水率。以相关系数 (R^2)、残差平方和 (RSS)、赤池信息准则 (AIC) 为指标, 采用 originPro8.0 软件优选辅料在不同相对湿度下 120 h 的吸湿等温曲线, 计算 AUHC。将水分限度或干燥失重率代入最优吸湿等温曲线, 预测限度相对湿度。以吸湿等温曲线两侧拟合的直线交点横坐标预测临界相对湿度。**结果** 各辅料初始含水率为 0.07%~13.16%, 在相对湿度 6.0%~100.0% 下 120 h 内含水率为 0~54.42%。在不同相对湿度下放置 120 h 时, 吸湿等温曲线最优模型均为 Peleg 方程。在水分活度 0.06~0.81、0.81~1.00、0.06~1.00 之间的 AUHC 分别为 0.05~12.49、0.02~6.81、0.07~16.01, 限度相对湿度为 1.6%~100.0%。32 个辅料的临界相对湿度为 40.6%~94.4%, 12 个辅料无临界相对湿度。**结论** 该方法可数字化表征和评价固体制剂辅料吸湿性, 以限度相对湿度指导辅料内包材的选择比临界相对湿度更准确客观。

关键词: 固体制剂辅料; 吸湿性; 吸湿等温曲线下面积 (AUHC)

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2023)04-1254-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.04.036

吸湿是物质普遍存在的固有物理性质, 在一定程度上有利于固体药物的溶解与吸收^[1]。目前, 表征药物吸湿性的指标主要有临界相对湿度 (CRH)、吸湿率、24 h 吸湿率^[2]、纳水量^[3]、吸湿动力学曲线、吸湿等温曲线等, 许多学者应用数学模型对吸湿曲线进行拟合研究^[4-7], 但临界相对湿度无法定量比较水溶性较差物质的吸湿性; 在 24 h 吸湿率的测定条件下, 有许多药物吸湿未达到平衡, 吸湿进程未结束, 也未扣除药物初始含水率的影响; 纳水量仅是对 24 h 吸湿率的补充; 吸湿动力学曲线、吸湿等温曲线均无法定量描述吸湿性强弱, 而且上述指标均是在一定温度下的某一相对湿度“点”上进行评价 (吸湿曲线也只是在“线”上), 故建立一种能在某一段相对湿度范围内“面”上进行数字化定量评价吸湿性的方法是亟需解决的问题。

本实验建立了吸湿等温曲线下面积 (AUHC) 法来数字化表征物料吸湿性强弱, 并以 2020 年版《中国药典》具体辅料的水分限度或干燥失重率为指标预测其包装内微环境允许达到的最高限度相对湿度 (LRH), 测定了常用固

体制剂辅料在 25 ℃、不同相对湿度下 120 h 含水率, 拟合吸湿等温曲线的最优模型, 以期为物料吸湿性评价、药物固体制剂防潮辅料和辅料内包材的筛选提供量化依据。

1 材料

XS205 型电子分析天平 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); 9146MBE 型电热恒温鼓风干燥箱 (上海博讯实业有限公司); LRH-150B 型生化培养箱 (广东粤华医疗器械厂有限公司); SKY-211B 型恒温培养振荡器 (上海苏坤实业有限公司)。

五氧化二磷 (批号 20171017)、醋酸钾 (批号 20170527)、氯化镁 (批号 20180227)、碳酸钾 (批号 20171024)、氯化钠 (批号 20171030)、硫酸铵 (批号 20180110) (国药集团化学试剂有限公司); 溴化钠 (批号 0902011, 汕头市西陇化工股份有限公司); 碘化钾 (批号 970806, 广东汕头北宁化工厂); 硝酸钾 (批号 F20120712, 中国医药集团上海化学试剂公司), 上述试剂均为分析纯。固体制剂辅料均为药用级或食用级, 具体见表 1。

收稿日期: 2021-08-17

基金项目: 福建省医学创新课题资助项目 (2016-CXB-16); 厦门市卫生和计划生育委员会资助项目 (厦卫科教 [2016] 469 号); 厦门市医疗卫生指导性项目 (3502Z20209259)

作者简介: 张东元 (1996—), 男, 硕士生, 从事中药制剂质量控制研究。Tel: (0592) 2050262, E-mail: 501691703@qq.com

* **通信作者:** 罗友华 (1971—), 男, 硕士, 主任药师, 硕士生导师, 从事中药制剂质量控制研究。Tel: (0592) 2050262, E-mail: youhualuo@163.com

许光辉 (1979—), 男, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药新药开发研究。Tel: (0592) 5957216, E-mail: xghcxm@163.com

网络出版日期: 2022-02-15

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220215.1518.004.html>

表 1 固体制剂辅料信息

序号	种类	规格	批号	厂家
1	乳糖 a	200 目	100ZX35	德国 DFE Pharma 公司
2	乳糖 b	结晶粉碎 200 目	2005009	江苏道宁药业有限公司
3	乳糖 c	直压颗粒 80 目	K200201	江苏道宁药业有限公司
4	蔗糖粉	80 目	20170315	厦门古龙食品有限公司
5	葡萄糖	含 1 个结晶水	20170910	汕头市星辰食品有限公司
6	玉米淀粉	—	20160911	山东聊城阿华制药股份有限公司
7	糊精 a	—	20160804	山东聊城阿华制药股份有限公司
8	糊精 b	—	200319	安徽山河药用辅料股份有限公司
9	多孔淀粉	—	20190420	苏州郎福生物科技有限公司
10	部分预交化淀粉	—	E0663	广州合诚实业有限公司
11	麦芽糊精	—	20150101	秦皇岛骊骅淀粉股份有限公司
12	可溶性淀粉	—	20170816	湖州展望药业有限公司
13	预胶化淀粉	—	20190803	湖州展望药业有限公司
14	速崩王	—	20180101	湖州展望药业有限公司
15	羧甲淀粉钠	—	20170726	湖州展望药业有限公司
16	微晶纤维素	PH302	20170526	湖州展望药业有限公司
17	低取代羟丙纤维素	—	20170115	湖州展望药业有限公司
18	羟丙甲纤维素 E5	E5	20191220	湖州展望药业有限公司
19	羟丙甲纤维素 E6a	E6	20171034	湖州展望药业有限公司
20	羟丙甲纤维素 E6b	E6 出口	20191220	湖州展望药业有限公司
21	羟丙甲纤维素 E10M	E10M	0001781533	美国 Ashland 公司
22	聚维酮	K30	010119010	重庆斯泰克瑞登梅尔材料技术有限公司
23	交联聚维酮	XL-10	060319013	重庆斯泰克瑞登梅尔材料技术有限公司
24	共聚维酮	—	030918007	重庆斯泰克瑞登梅尔材料技术有限公司
25	硅化微晶纤维素 50	—	P5S6107	德国 JRS Pharma 公司
26	硅化微晶纤维素 90	—	P9S5490	德国 JRS Pharma 公司
27	无水磷酸氢钙 a	—	A049481	上海泛科史康医药科技有限公司
28	无水磷酸氢钙 b	—	20191017	湖州展望药业有限公司
29	硫酸钙	含 2 个结晶水	20161224	湖州展望药业有限公司
30	硬脂酸	—	20180108	湖州展望药业有限公司
31	硬脂酸镁	—	20180201	湖州展望药业有限公司
32	硬脂酸钙	—	1FH0854	上海泛科史康医药科技有限公司
33	山嵛酸甘油酯 a	GATTEFOSSE	156632	上海泛科史康医药科技有限公司
34	山嵛酸甘油酯 b	—	20190701	江西阿尔法高科药业有限公司
35	二氧化硅 a	—	20171104	湖州展望药业有限公司
36	二氧化硅 b	SYLOID AL-1FP	1000342421	美国 Grace 公司
37	二氧化硅 c	SYLOID 244 FP	1000352875	美国 Grace 公司
38	二氧化硅 d	AEROSIL R972	337022211k	德国 Evonik 公司
39	二氧化硅 e	AEROSIL 200	157050116	德国 Evonik 公司
40	二氧化硅 f	SYLYSIA 350FCP	TE-1361	日本富士硅化学株式会社
41	羟丙甲纤维素空心胶囊	0#	0101704007	山东赫尔希胶囊有限公司
42	淀粉空心胶囊	0#	20170302311	湖南尔康制药股份有限公司
43	明胶空心胶囊	0#	115030523	山西广生胶囊有限公司
44	普鲁兰多糖空心胶囊	0#	F20170001	山西广生胶囊有限公司

2 方法与结果

2.1 含水率测定

2.1.1 初始含水率 按照 2020 年版《中国药典》四部 0832, 取样品约 2 g (平行 2 份), 铺于干燥至恒重的扁称量瓶中, 精密称定质量, 打开瓶盖, 在 105 °C 下干燥 5 h, 盖好瓶盖, 移置底部放有硅胶的玻璃干燥器中 30 min, 精密称定质量, 继续在 105 °C 下干燥 1 h, 放冷 30 min 后再精密称定质量, 直至连续 2 次变化不超过 5 mg 为止, 计算初始含水率, 公式为初始含水率 = [(干燥前质量 - 干燥后质量) / 干燥前质量] × 100%, 结果见表 2~4。

2.1.2 在 6.0% ~ 100.0% 相对湿度下 120 h 含水率 将底部分别放有 P₂O₅ 粉末、CH₃COOK 饱和溶液、MgCl₂ 饱和溶液、K₂CO₃ 饱和溶液、NaBr 饱和溶液、KI 饱和溶液、NaCl 饱和溶液、(NH₄)₂SO₄ 饱和溶液、纯化水的玻璃干燥器放入 25 °C 生化培养箱中 24 h, 此时干燥器内相对湿度分别为 6.0%、22.5%、32.8%、43.2%、57.6%、68.9%、75.3%、81.0%、100.0%, 将编好序号的称量瓶放入上述干燥器中 24 h, 在底部放入约 1 g 的样品并铺平, 平行 2 份, 精密称定质量后分别放在相应的玻璃干燥器中 (称量瓶盖打开), 在 25 °C 恒温环境下保存, 于 0、24、48、72、96、120 h 精

密称定质量, 计算含水率, 公式为含水率 = [(初始质量 × 100% , 其中 120 h 含水率见表 2~4。
初始含水率 + 吸湿后质量 - 吸湿前质量) / 吸湿后质量] ×

表 2 填充剂类辅料初始含水率及不同相对湿度下 120 h 含水率测定结果 (%)

种类	初始含水率	相对湿度								
		6.0	22.5	32.8	43.2	57.6	68.9	75.3	81.0	100.0
乳糖 a	0.22	0.13	0.09	0.84	0.27	0.64	0.46	0.22	0.18	2.91
乳糖 b	0.07	0.05	0.07	0.08	0.04	0.05	0.10	0.10	0.08	0.26
乳糖 c	0.14	0.11	0.20	0.19	0.13	0.16	0.17	0.17	0.16	0.72
蔗糖粉	0.09	0.10	0.15	0.57	0.15	0.19	0.32	0.32	0.30	43.10
葡萄糖	8.93	8.88	8.86	8.92	8.95	8.96	8.96	8.99	9.13	35.00
玉米淀粉	12.14	2.15	8.41	11.58	11.88	12.59	14.22	15.10	16.19	24.06
可溶性淀粉	8.53	1.62	8.25	8.29	8.42	11.85	12.75	12.99	13.13	24.00
多孔淀粉	7.99	0.06	5.63	6.96	7.85	9.09	10.91	12.09	13.35	22.69
预胶化淀粉	6.49	1.62	7.09	9.06	10.12	11.98	13.70	14.19	15.16	25.96
部分预交化淀粉 C	9.49	1.80	7.78	9.23	10.24	12.02	13.63	15.01	16.13	30.39
羧甲淀粉钠	6.22	1.58	6.97	9.68	10.64	12.61	16.19	19.32	21.96	42.10
速崩王	4.72	0.59	7.70	9.29	11.29	14.42	19.07	23.34	27.50	47.00
糊精 a	6.52	2.33	6.21	8.61	8.17	9.52	11.80	12.39	13.81	27.44
糊精 b	6.71	1.52	6.53	7.12	7.95	9.34	10.77	12.49	13.99	25.47
麦芽糊精	7.28	0.73	6.31	6.92	7.34	7.91	11.36	14.19	16.25	33.66
微晶纤维素 302	4.78	-0.22	3.12	3.48	3.71	6.43	9.33	9.45	9.69	15.88
低取代羟丙基纤维素	4.98	0.45	2.88	5.87	7.15	9.08	11.92	12.70	13.58	28.39
羟丙甲纤维素 E10M	2.82	-0.08	1.67	2.77	3.80	6.64	8.38	10.17	11.84	34.13
羟丙甲纤维素 E6a	3.42	0.31	2.39	2.60	3.74	5.48	8.05	9.19	10.68	31.38
羟丙甲纤维素 E5	3.13	-0.08	2.06	2.83	3.80	5.73	7.79	9.44	10.85	29.56
羟丙甲纤维素 E6b	3.35	0.00	2.31	3.04	3.86	5.70	7.80	9.68	11.21	29.86
聚维酮 K30	2.47	0.56	7.05	10.09	13.90	17.83	23.07	26.53	28.66	41.54
交联聚维酮 XL-10	2.18	0.29	7.16	9.95	13.49	16.49	19.82	22.07	23.17	31.87
共聚维酮	2.43	0.44	2.82	4.57	7.12	10.71	14.38	16.62	18.23	34.70
硫酸钙	15.31	15.28	15.48	15.34	15.34	15.33	15.34	15.35	15.37	15.56
无水磷酸氢钙 a	0.25	0.14	0.20	0.27	0.26	0.27	0.27	0.27	0.27	1.38
无水磷酸氢钙 b	0.22	0.11	0.25	0.20	0.24	0.23	0.24	0.23	0.25	0.77
硅化微晶纤维素 50	5.33	0.11	3.33	4.26	4.90	5.81	7.09	8.06	9.04	16.85
硅化微晶纤维素 90	4.55	0.17	3.51	3.91	4.57	5.82	7.00	7.96	8.94	16.64

表 3 润滑剂类辅料初始含水率及不同相对湿度下 120 h 含水率测定结果 (%)

种类	初始含水率	相对湿度								
		6.0	22.5	32.8	43.2	57.6	68.9	75.3	81.0	100.0
硬脂酸	0.31	0.53	0.34	0.35	0.34	0.35	0.33	0.32	0.32	0.38
硬脂酸镁	4.73	4.31	4.66	4.63	4.73	4.74	4.74	4.77	4.97	7.03
硬脂酸钙	1.10	0.97	1.07	0.98	1.12	1.09	1.10	1.08	1.15	2.26
山嵛酸甘油酯 a	1.33	0.62	0.85	0.93	1.02	1.26	1.44	1.62	1.79	4.64
山嵛酸甘油酯 b	1.19	0.81	0.89	0.99	1.11	1.32	1.57	1.81	2.02	5.46
二氧化硅 a	4.40	0.21	5.22	6.65	7.28	8.00	9.69	11.34	12.48	34.05
二氧化硅 b	0.68	0.45	12.55	16.53	19.46	21.53	22.42	23.19	23.61	27.41
二氧化硅 c	3.63	-0.22	3.08	4.00	4.92	7.07	9.77	12.43	15.64	54.42
二氧化硅 d	0.26	-0.31	-0.09	0.00	0.09	0.13	0.17	0.18	0.16	0.22
二氧化硅 e	1.77	-0.83	0.28	0.49	0.97	1.86	2.86	3.62	5.40	25.04
二氧化硅 f	4.62	-0.49	2.68	3.19	3.82	5.09	6.56	8.24	10.32	48.68

表 4 空心胶囊类辅料初始含水率及不同相对湿度下 120 h 含水率测定结果 (%)

种类	初始含水率	相对湿度								
		6.0	22.5	32.8	43.2	57.6	68.9	75.3	81.0	100.0
羟丙甲纤维素空心胶囊	7.85	2.19	4.61	6.09	7.16	8.17	11.51	12.70	13.88	33.68
淀粉空心胶囊	12.02	1.58	6.32	9.03	9.90	11.76	14.35	14.41	15.60	36.89
明胶空心胶囊	14.29	1.62	10.36	12.34	13.37	14.17	14.83	18.47	21.34	39.51
普鲁兰多糖空心胶囊	13.16	1.68	8.20	10.13	12.27	13.21	13.70	15.26	17.06	36.00

2.1.3 结果分析 由表2可知,不同厂家乳糖在全程相对湿度下的含水率均很低,而且稳定,适合作为水分敏感药物制剂的辅料;蔗糖粉在相对湿度为6.0%~81.0%时含水率很低,而且稳定,而在81.0%~100.0%时从0.30%迅速升至43.10%,说明它在相对湿度低于81.0%时不会吸湿;葡萄糖在相对湿度为6.0%~81.0%时含水率较高,而且稳定,而在81.0%~100.0%时从9.13%迅速升至35.00%,说明它在相对湿度低于81.0%时也不会吸湿,初始含水率较高的原因是因为每个分子中含有1个结晶水,在105℃下干燥后测定水分时会失去全部结晶水;在淀粉类辅料中,当相对湿度超过57.6%后速崩王含水率最高,羧甲淀粉钠、玉米淀粉次之,体现了作为崩解剂所具有的较强吸湿性能;无机盐类辅料硫酸钙、无水磷酸氢钙a、无水磷酸氢钙b含水率在不同相对湿度下均几乎不变,表明三者在全程相对湿度下的吸湿性均很弱,其中2个厂家的无水磷酸氢钙含水率均很低,适合作为水分敏感药物制剂的辅料;硫酸钙含水率较高,这是因为每个分子中含有2个结晶水,在105℃下干燥时会失去部分结晶水;2种不同粒度的硅化微晶纤维素含水率接近。

由表3可知,不同相对湿度下120h硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙含水率依次为硬脂酸镁>硬脂酸钙>硬脂酸,表明硬脂酸镁吸湿性强于钙盐,并且盐强于酸;不同厂家和工艺生产的二氧化硅含水率差别很大,说明工艺对其吸湿性影响很大;不同厂家生产的山嵛酸甘油酯含水率接近。

由表4可知,在相对湿度为22.5%~100.0%时,羟丙甲纤维素空心胶囊120h含水率最低,明胶空心胶囊最高,故制备中药浸膏胶囊剂时应选择羟丙甲纤维素空心胶囊。

另外,辅料在25℃、不同相对湿度下120h含水率均随着相对湿度的增大而升高;在相对湿度为6.0%时,个别辅料含水率出现负值,表明此时失重率超过了初始含水率的测定值。

2.1.4 吸湿、放湿平衡考察 计算辅料吸湿、放湿平均速率,公式为平均速率=[(放置后质量-放置前质量)/(放置前质量×放置时长)]。根据2020年版《中国药典》四部0831干燥失重测定法恒重的标准,当每1g辅料的吸湿、放湿平均速率不高于0.3mg/h时即为吸湿、放湿平衡,此时即为吸湿、放湿平衡时间。结果,在相对湿度为6.0%~81.0%时,除聚维酮K30外各辅料均达到平衡;在相对湿度为100.0%时,乳糖a、乳糖b、乳糖c、玉米淀粉、可溶性淀粉、微晶纤维素302、硫酸钙、无水磷酸氢钙a、无水磷酸氢钙b、硅化微晶纤维素50、硅化微晶纤维素90、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、山嵛酸甘油酯a、山嵛酸甘油酯b、二氧化硅b、二氧化硅d均达到平衡,其余辅料未达到平衡。

2.2 吸湿等温曲线筛选及AUHIC计算 采用originPro8软件,以表5模型^[8-9]拟合等温曲线[水分活度(相对湿度百分值/100,本实验为0.06~1.00)为横坐标(X),含水率

为纵坐标(Y)],相关系数(R²)、残差平方和(RSS)、赤池信息量准则(AIC)作为评价指标进行筛选,R²越接近1,RSS越接近0,AIC越小,表示拟合效果越好^[10-11],公式分别为 $R^2 = [\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{X}_i)^2 - \sum_{i=1}^n (X_i - X_p)^2] / \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X}_i)$ 、 $RSS = \sum_{i=1}^n (X_i - X_p)$ 、 $AIC = n \ln [\frac{RSS}{(n - q - 1)} + 2(q + 1)]$,其中X_i为实验值,X_p为预测值,-X_i为平均平衡含水率,n为实验数,q为模型自变量数。结果,各辅料吸湿等温曲线均以Peleg模型的拟合效果最好,与文献[12-13]报道一致。

表5 吸湿等温曲线拟合模型

种类	表达式
Peleg	$Y = aX^c + bX^d$
GAB	$Y = acbX / [(1-bX)(1-bX+cbX)]$
BETm	$Y = abX / [1 + (b-2)X - (b-1)X^2]$
Henderson	$Y = [-\ln(1-X) / a]^{(1/b)}$
Smith	$Y = a - b \ln(1-X)$
Oswin	$Y = a [X / (1-X)]^b$
Halsey	$Y = [a / \ln(1/X)]^{(1/b)}$

注:a、b、c、d为模型参数。

再采用originPro8软件计算上述模型在水分活度0.06~0.81、0.81~1.00、0.06~1.00之间的AUHIC,结果见表6~8。

由此可知,在6.0%~81.0%相对湿度下,除聚维酮K30外各辅料120h吸湿均达到平衡;在相对湿度为100.0%时,18个辅料120h吸湿达到平衡,其余未达到平衡,故本实验选择辅料吸湿已达平衡的水分活度0.06~0.81之间的AUHIC来评价辅料吸湿性。结果,AUHIC从小到大(吸湿性从弱到强)依次为乳糖b<二氧化硅d<乳糖c<无水磷酸氢钙b<无水磷酸氢钙a<蔗糖粉<乳糖a<硬脂酸钙<山嵛酸甘油酯a<山嵛酸甘油酯b<二氧化硅e<二氧化硅f<羟丙甲纤维素E5<羟丙甲纤维素E6a<羟丙甲纤维素E6b<羟丙甲纤维素E10M<硬脂酸镁<硅化微晶纤维素90<硅化微晶纤维素50<微晶纤维素302<二氧化硅c<硬脂酸<二氧化硅a<低取代羟丙基纤维素<羟丙甲纤维素空心胶囊<多孔淀粉<麦芽糊精<共聚维酮<糊精b<糊精a<葡萄糖<可溶性淀粉<淀粉空心胶囊<预胶化淀粉<部分预交化淀粉C<普鲁兰多糖空心胶囊<玉米淀粉<羧甲淀粉钠<速崩王<明胶空心胶囊<交联聚维酮XL-10<聚维酮K30<硫酸钙<二氧化硅b。

2.3 辅料临界相对湿度及限度相对湿度预测 对吸湿等温曲线两侧各5个点进行直线模型拟合,测定2条直线方程交点的横坐标值,即为临界相对湿度,再以2020年版《中国药典》中具体辅料的水分限度或干燥失重率为含水率,代入各辅料最优吸湿等温曲线方程,预测其包装内环境允许达到的最高限度相对湿度。以相对湿度100.0%为例,按各辅料最优吸湿等温曲线方程计算在25℃下、相对湿度为100.0%时的含水率,与同等条件下放120h的实测含水率比较,结果见表9~11。

表6 填充剂类辅料吸湿等温曲线及 AUHIC

种类	吸湿等温曲线	评价指标			AUHIC		
		R ²	RSS	AIC	0.06~0.81	0.81~1	0.06~1
硫酸钙	$Y=0.20X^{19.60}+15.36X^{0.000725}$	0.636 2	0.022	-47.843	11.51	2.93	14.44
聚维酮 K30	$Y=9.41X^{5.14}+32.34X^{1.06}$	0.998 3	2.675	-6.954	10.53	6.64	17.17
交联聚维酮 XL-10	$Y=3.45X^{10.43}+28.50X^{0.96}$	0.995 5	3.874	-3.252	9.59	5.20	14.79
速崩王	$Y=25.91X^{5.05}+21.22X^{0.80}$	0.996 0	6.083	2.736	9.20	6.81	16.01
羧甲淀粉钠	$Y=23.10X^{6.80}+19.02X^{0.70}$	0.997 2	3.093	-3.352	8.27	5.76	14.03
玉米淀粉	$Y=6.15X^{20.6}+17.91X^{0.54}$	0.957 5	7.456	4.568	8.27	3.51	11.78
部分预交化淀粉 C	$Y=12.99X^{12.9}+17.40X^{0.62}$	0.994 3	2.796	-4.260	7.56	3.99	11.55
预胶化淀粉	$Y=8.55X^{355000000}+17.41X^{0.65}$	0.994 0	2.130	-6.709	7.34	3.11	10.45
可溶性淀粉	$Y=8.61X^{9.910}+15.39X^{0.57}$	0.975 9	6.993	3.992	6.91	2.77	9.68
葡萄糖	$Y=26.52X^{13.76}+8.57X^{0.02}$	0.998 0	1.305	-14.132	6.63	3.35	9.98
糊精 a	$Y=13.81X^{10}+13.63X^{0.54}$	0.993 6	2.536	-5.139	6.39	3.58	9.97
糊精 b	$Y=13.37X^{6.76}+12.41X^{0.55}$	0.992 1	3.499	-4.271	6.03	3.62	9.65
共聚维酮	$Y=19.28X^{4.68}+16.46X^{1.14}$	0.990 0	12.027	8.077	5.90	5.16	11.06
麦芽糊精	$Y=24.55X^{5.33}+10.27X^{0.50}$	0.983 3	11.432	7.570	5.89	4.71	10.6
多孔淀粉	$Y=8.67X^{8.70}+14.14X^{0.73}$	0.987 2	4.745	-1.224	5.72	3.27	9.00
低取代羟丙基纤维素	$Y=11.11X^{209.08}+17.28X^{1.08}$	0.997 5	1.330	-10.947	5.33	3.01	8.34
微晶纤维素 302	$Y=2.73X^{157000000}+13.15X^{1.22}$	0.980 2	3.725	22.322	3.70	2.22	5.92
硅化微晶纤维素 50	$Y=7.45X^{9.41}+9.40X^{0.79}$	0.992 8	1.27	-11.361	3.64	2.29	5.93
硅化微晶纤维素 90	$Y=7.54X^{8.72}+9.10X^{0.79}$	0.992 8	1.227	-11.675	3.56	2.27	5.84
羟丙甲纤维素 E10M	$Y=19.07X^{13.97}+15.06X^{1.55}$	0.999 7	0.301	-24.332	3.50	3.67	7.17
羟丙甲纤维素 E6b	$Y=23.48X^{5.97}+7.04X^{0.82}$	0.992 6	6.145	1.363	3.40	3.83	7.23
羟丙甲纤维素 E6a	$Y=19.67X^{10.99}+11.70X^{1.27}$	0.998 7	0.936	-14.106	3.31	3.47	6.78
羟丙甲纤维素 E5	$Y=20.84X^{6.76}+9.01X^{1.04}$	0.997 1	2.298	-8.473	3.31	3.64	6.95
乳糖 a	$Y=2.49X^{617000}+0.42X^{0.19}$	0.924 4	0.478	-20.166	0.26	0.08	0.34
蔗糖粉	$Y=42.77X^{108000}+0.33X^{0.27}$	0.999 9	0.136	-36.709	0.19	0.10	0.30
无水磷酸氢钙 a	$Y=1.08X^{89600000}+0.30X^{0.23}$	0.997 9	0.002	-67.509	0.18	0.06	0.24
无水磷酸氢钙 b	$Y=0.51X^{25.42}+0.26X^{0.21}$	0.981 2	0.005	-68.971	0.16	0.07	0.23
乳糖 c	$Y=0.55X^{29.18}+0.17X^{0.08}$	0.972 9	0.005	-69.521	0.12	0.05	0.17
乳糖 b	$Y=0.17X^{46.11}+0.09X^{0.22}$	0.923 1	0.003	-75.866	0.05	0.02	0.07

表7 润滑剂类辅料吸湿等温曲线及 AUHIC

种类	吸湿等温曲线	评价指标			AUHIC		
		R ²	RSS	AIC	0.06~0.81	0.81~1	0.06~1
二氧化硅 b	$Y=13.98X^{0.58}+13.98X^{0.58}$	0.933 2	38.13	19.616	12.49	5.01	17.51
二氧化硅 a	$Y=21.30X^{12.51}+12.75X^{0.70}$	0.994 0	4.349	-2.096	5.26	3.74	9.01
二氧化硅 c	$Y=49.74X^{6.34}+6.45X^{0.59}$	0.986 6	39.236	19.902	4.30	6.49	10.79
硬脂酸镁	$Y=2.19X^{13.47}+4.84X^{0.04}$	0.996 3	0.019	-49.178	3.50	1.06	4.56
二氧化硅 f	$Y=45.27X^{7.58}+4.65X^{0.53}$	0.987 4	28.704	16.776	3.03	5.25	8.28
二氧化硅 e	$Y=20.96X^{9.67}+4.14X^{1.78}$	0.998 4	0.931	-17.507	1.03	2.42	3.45
山嵛酸甘油酯 b	$Y=3.83X^{10.01}+1.59X^{0.32}$	0.994 0	0.11	-38.826	0.91	0.61	1.52
山嵛酸甘油酯 a	$Y=3.22X^{8.56}+1.42X^{0.33}$	0.998 2	0.021	-48.282	0.83	0.55	1.38
硬脂酸钙	$Y=1.15X^{16.20}+1.11X^{0.05}$	0.991 9	0.01	-54.598	0.80	0.28	1.07
硬脂酸	$Y=0.16X^{-0.14}+0.2X^{0.77}$	0.930 7	0.002	-69.445	0.26	1.27	0.33
二氧化硅 d	$Y=-1.62X^{3.46}+1.81X^{2.98}$	0.516 9	0.114	-38.488	0.05	0.04	0.09

表8 空心胶囊吸湿等温曲线及 AUHIC

种类	吸湿等温曲线	评价指标			AUHIC		
		R ²	RSS	AIC	0.06~0.81	0.81~1	0.06~1
明胶空心胶囊	$Y=19.70X^{9.27}+19.87X^{0.54}$	0.979 3	17.611	12.303	9.35	5.27	14.62
普鲁兰多糖空心胶囊	$Y=20.68X^{7.66}+16.48X^{0.52}$	0.972 3	25.844	15.726	8.09	4.97	13.06
淀粉空心胶囊	$Y=18.76X^{230000}+18.13X^{0.71}$	0.997 4	2.039	-7.102	7.28	3.22	10.50
羟丙甲纤维素空心胶囊	$Y=21.11X^{8.52}+12.55X^{0.66}$	0.997 5	1.747	15.507	5.56	4.15	9.71

表9 填充剂类辅料临界相对湿度、限度相对湿度、含水率测定结果 (%)

种类	临界相对湿度	水分限度	限度相对湿度	100.0%相对湿度下含水率		
				实测值	预测值	预测值/实测值
乳糖 b	—	1.0	103.6 ^①	0.26	0.26	1.00
乳糖 c	—	1.0	101.3 ^①	0.72	0.72	1.00
乳糖 a	—	1.0	99.9	2.91	2.91	1.00
蔗糖粉	81.0	1.0 ^②	99.9	43.10	43.19	1.00
葡萄糖	81.0	9.5	78.4	35.00	35.09	1.00
多孔淀粉	79.0	14.0 ^③	82.7	22.69	22.81	1.01
可溶性淀粉	83.3	13.0	74.8	24.00	24.00	1.00
预胶化淀粉	82.4	14.0	71.9	25.96	25.96	1.00
部分预交化淀粉 C	77.7	14.0	69.5	30.39	30.39	1.00
玉米淀粉	94.4	14.0	63.7	24.06	24.06	1.00
糊精 b	74.9	10.0	61.8	25.47	25.78	1.01
糊精 a	74.2	10.0	55.9	27.44	27.44	1.00
羧甲淀粉钠	71.6	10.0	39.7	42.10	42.12	1.00
速崩王	69.1	10.0	38.2	47.00	47.13	1.00
麦芽糊精	70.2	6.0	33.3	33.66	34.82	1.03
微晶纤维素 302	61.8	7.0	59.9	15.88	15.88	1.00
糊精 a	74.2	10.0	55.9	27.44	27.44	1.00
羟丙甲纤维素 E6a	70.9	5.0	55.2	31.38	30.52	0.97
羟丙甲纤维素 E5	71.4	5.0	53.5	29.56	29.85	1.01
羟丙甲纤维素 E6b	71.1	5.0	51.0	29.86	31.37	1.05
羟丙甲纤维素 E10M	71.9	5.0	49.4	34.13	34.13	1.00
低取代羟丙基纤维素	73.3	5.0	32.0	28.39	28.39	1.00
共聚维酮	68.6	5.0	34.4	34.7	35.74	1.03
聚维酮 K30	67.3	5.0	17.2	41.54	41.75	1.01
交联聚维酮 XL-10	90.3	5.0	16.4	31.87	31.95	1.00
硫酸钙	—	19.0~23.0	115.9~120.4 ^④	15.56	15.56	1.00
无水磷酸氢钙 a	—	0.3	99.9	1.38	1.38	1.00
无水磷酸氢钙 b	—	0.8	99.9	0.77	0.77	1.00
硅化微晶纤维素 90	74.3	6.0	58.7	16.64	16.64	1.00
硅化微晶纤维素 50	75.1	6.0	55.9	16.85	16.85	1.00

注：①2020年版《中国药典》乳糖水分限度为1.0%，但将其代入吸湿等温曲线方程时测得相对湿度大于100.0%，实际无意义，表明它在100.0%相对湿度下含水量不会超过1.0%；②2020年版《中国药典》无蔗糖粉水分限度，故暂取1.0%；③2020年版《中国药典》无多孔淀粉水分限度，故暂取14.0%；④2020年版《中国药典》硫酸钙水分限度为19.0%~23.0%，将19.0%、23.0%代入吸湿等温曲线方程时测得相对湿度大于100.0%，实际无意义，表明它在100.0%相对湿度下的含水量不会超过19.0%。

表10 润滑剂类辅料临界相对湿度、限度相对湿度、含水率测定结果 (%)

种类	临界相对湿度	水分限度	限度相对湿度	100.0%相对湿度下含水率		
				实测值	预测值	预测值/实测值
硬脂酸钙	—	2.2	99.9	2.26	2.26	1.00
二氧化硅 d	—	0.2	99.9	0.22	0.19	0.86
硬脂酸	—	5.0	84.0	0.38	0.36	0.95
硬脂酸镁	—	5.0	83.6	7.03	7.03	1.00
二氧化硅 e	72.8	2.5	67.3	25.04	25.10	1.00
山嵛酸甘油酯 a	—	1.0	34.5	4.64	4.64	1.00
二氧化硅 f	73.4	2.5	31.9	48.68	49.92	1.03
二氧化硅 a	75.0	5.0	26.0	34.05	34.05	1.00
山嵛酸甘油酯 b	—	1.0	23.5	5.46	5.42	0.99
二氧化硅 c	72.1	2.5	20.0	54.42	56.19	1.03
二氧化硅 b	40.6	2.5	1.6	27.41	27.96	1.02

由此可知，乳糖 a、乳糖 b、乳糖 c、硫酸钙、无水磷酸氢钙 a、无水磷酸氢钙 b、硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙、山嵛酸甘油酯 a、山嵛酸甘油酯 b、二氧化硅 d 均无临界相对湿度，表明其含水率随相对湿度的变化程度很小，吸湿等温曲线平缓，而其余 32 个在 40.6%~94.4% 范围内；相对湿度低于 81.0% 时，蔗糖粉、葡萄糖吸湿等温曲线平

缓，而升至 100.0% 时均快速升高，故其临界相对湿度均不低于 81.0%；2020 年版《中国药典》中水分限度或干燥失重率预测辅料的限度相对湿度为 1.6%~100.0%，而本实验中各辅料限度相对湿度依次为硫酸钙>乳糖 b>乳糖 c>乳糖 a>蔗糖粉>无水磷酸氢钙 a>无水磷酸氢钙 b>硬脂酸钙>二氧化硅 d>硬脂酸>硬脂酸镁>多孔淀粉>葡萄糖>淀粉空心胶

表 11 空心胶囊临界相对湿度、限度相对湿度、含水率测定结果 (%)

种类	临界相对湿度	水分限度	限度相对湿度	100.0%相对湿度下含水率		
				实测值	预测值	预测值/实测值
淀粉空心胶囊	76.1	15.0	76.6	36.89	36.89	1.00
明胶空心胶囊	78.2	12.5~17.5	42.2~71.7	39.51	39.57	1.00
普鲁兰多糖空心胶囊	79.8	14.0	65.3	36.00	37.16	1.03
羟丙甲纤维素空心胶囊	71.0	8.0	50.0	33.68	33.66	1.00

囊>可溶性淀粉>预胶化淀粉>明胶空心胶囊>部分预交化淀粉 C>二氧化硅 e>普鲁兰多糖空心胶囊>玉米淀粉>糊精 b>微晶纤维素 302>硅化微晶纤维素 90>糊精 a>糊精 a>硅化微晶纤维素 50>羟丙甲纤维素 E6a>羟丙甲纤维素 E5>羟丙甲纤维素 E6b>羟丙甲纤维素空心胶囊>羟丙甲纤维素 E10M>羧甲淀粉钠>速崩王>山嵛酸甘油酯 a>共聚维酮>麦芽糊精>二氧化硅 f>二氧化硅 a>山嵛酸甘油酯 b>二氧化硅 c>聚维酮 K30>交联聚维酮 XL-10>二氧化硅 b; 在相对湿度为 100.0% 时, 只有二氧化硅 d 含水率的预测值与实测值比值为 0.86, 其余辅料在 0.95~1.05 范围内, 表明吸湿等温曲线拟合度良好。

3 讨论

为了改善中药制剂吸湿性, 需开展防潮辅料的优选研究^[14-18]。本实验采用 AUHIC 法比较了 28 种 44 个药用辅料吸湿性强弱, 具有准确、客观、数字化的特点, 为中药制剂防潮辅料的优选提供科学依据。

药物吸湿性的影响因素包括自身内因和环境外因^[19], 内因包括药物的化学性质 (如化学成分、晶型、结晶度、聚合度、吸湿官能团数量和强弱等)、物理性质 (如粒径、比表面积、空隙大小和多少、表面改性情况^[20-21]、结实程度、休止角^[22]等); 外因包括药物初始含水率、周围微环境的相对湿度和温度等。固体物质的吸湿和脱湿过程是固体表面的吸湿位与外界水分子之间的吸附和脱附的一个漫长的动态平衡过程。本实验发现, 在相对湿度不高于 81.0% 的环境下, 43 种辅料在 96~120 h 每 1 g 的平均吸湿或放湿速率均不高于 0.3 mg/h, 吸湿达到平衡, 可见样品放置 120 h 较合理。

大部分固体辅料在 2020 年版《中国药典》中都有水分限度或干燥失重要求, 为了使辅料在储运期间的含水率不超过此限度, 其内包装的微环境相对湿度必须低于限度相对湿度。所以, 根据最优吸湿等温曲线计算与药典标准规定含水率限度相对应的限度相对湿度, 与临界相对湿度相比更具有准确量化的指导意义。

参考文献:

[1] 林浩, 李小芳, 罗开沛, 等. 中药制剂防潮技术的应用及研究现状[J]. 中药与临床, 2016, 7(5): 61-64.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 485-486.
[3] 周保全, 李淞明, 詹常森. 中药浸膏粉吸湿性的评价方法[J]. 中成药, 2017, 39(5): 1091-1093.
[4] Kammoun B A, Boudhrioua M N, Kechaou N. Moisture sorption isotherms-experimental and mathematical investigations

of orange (*Citrus sinensis*) peel and leaves [J]. *Food Chem*, 2012, 132(4): 1728-1735.

[5] 李小芳, 舒予, 文怡静, 等. 芪连颗粒的吸湿性研究[J]. 中成药, 2013, 35(12): 2746-2749.
[6] 韩鹏军, 薛志峰, 张丽娜, 等. 3 种中药颗粒剂的吸湿性及数学模型拟合[J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(4): 326-331.
[7] 王雅洁, 汤成成, 贾艾玲, 等. 黄芪水提取物吸湿模型的拟合[J]. 中成药, 2017, 39(1): 65-70.
[8] 廖晓芳, 周立东, 孔维军. 基于动态露点等温线法的莲子吸湿和解吸特性考察及模型确定[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2020, 22(3): 817-822.
[9] 郑龙金, 何雁, 张俊鸿, 等. 黄芩饮片等温吸附与解吸曲线及热力学性质研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 830-837.
[10] 刘璋温, 吴国富. 选择回归模型的几个准则[J]. 数学的实践与认识, 1983, 13(1): 61-69.
[11] 张崇岐, 闫湛. 混料试验设计变量选择 AIC 准则研究[J]. 广州大学学报 (自然科学版), 2016, 15(2): 21-24.
[12] 许燕, 何雁, 张爱玲, 等. 基于动态水分吸附法的金银花喷干粉吸湿特性研究[J]. 中草药, 2017, 48(16): 3353-3358.
[13] 王雅洁, 汤成成, 贾艾玲, 等. 人参提取物吸湿特性及其数学模型[J]. 中草药, 2017, 48(15): 3064-3070; 3076.
[14] 武铁生, 汝连春, 付正中, 等. 不同辅料对丹参冲剂吸湿性的影响[J]. 中成药, 1997, 19(4): 3-4.
[15] 谭婕, 王慧娟, 胡程, 等. 黑骨藤追风活络胶囊防潮辅料的优化[J]. 中成药, 2015, 37(9): 2070-2073.
[16] 杨晶, 王楼群, 许天阳, 等. 防潮辅料种类及其加入方式对人参提取物吸湿性的影响[J]. 中成药, 2020, 42(12): 3259-3263.
[17] 林浩, 李小芳, 罗开沛, 等. 黄芪多糖防潮颗粒的制备[J]. 中成药, 2017, 39(7): 1380-1386.
[18] 梁春霞, 王爱潮, 薛志峰, 等. 四物汤防潮颗粒的制备[J]. 中成药, 2020, 42(1): 15-19.
[19] 张青铃, 杨艳希, 罗友华, 等. 化学药品对照品的吸湿性、溶解性与比表面积相关性研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(11): 1343-1349.
[20] 刘佳佳, 潘林梅, 朱华旭, 等. 基于多维检测和低场核磁共振技术探讨中药复方骨痹颗粒浸膏粉体吸湿性特征及其改性机制[J]. 中草药, 2018, 49(11): 2540-2544.
[21] 孙道开, 范益芹. 添加不同辅料牛膝浸膏粉体表面特征与吸湿性的相关性[J]. 中成药, 2018, 40(2): 326-330.
[22] 陈琪, 徐芳芳, 张欣, 等. 基于不同算法对桂枝茯苓胶囊内容物吸湿性预测建模研究[J]. 中草药, 2021, 52(11): 3216-3223.