

## 不同药用辅料对枸杞颗粒吸湿性及成型性的影响

张淑丹, 高建德, 宋萍, 刘雄\*  
(甘肃中医药大学药学院, 甘肃兰州 730000)

**摘要:** 目的 考察可溶性淀粉、微晶纤维素、糊精、羧甲基纤维素钠、玉米糊精、预胶化淀粉对枸杞颗粒吸湿性及成型性的影响。方法 应用4种吸湿动力学模型(Higuchi、Weibull、二项式、对数)进行数据拟合,以吸湿性、成型性、溶化性、外观为指标筛选药用辅料,测定临界相对湿度。结果 浸膏、微晶纤维素、可溶性淀粉比例为2:1:1时,枸杞颗粒在2.4 min内完全溶解,成型率为87.95%,平衡吸湿率为15.08%。结论 微晶纤维素-可溶性淀粉混合物可有效降低枸杞颗粒吸湿性,并改善其成型性。

**关键词:** 枸杞颗粒; 药用辅料; 吸湿性; 成型性

中图分类号: R927.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)06-1406-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.06.002

## Effects of different pharmaceutical excipients on the hygroscopicity and formability of *Lycii Fructus* granules

ZHANG Shu-dan, GAO Jian-de, SONG Ping, LIU Xiong\*  
(College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

**ABSTRACT: AIM** To investigate the effects of soluble starch, microcrystalline cellulose, dextrin, sodium carboxymethyl cellulose, maltodextrin and pregelatinized starch on the hygroscopicity and formability of *Lycii Fructus* granules. **METHODS** Four hygroscopic kinetic models (Higuchi, Weibull, binomial, logarithm) were adopted in data fitting. Hygroscopicity, formability, solubility and appearance were taken as indices to screen pharmaceutical excipients, and critical relative humidity was determined. **RESULTS** At the ratio of extract, microcrystalline cellulose and soluble starch of 2:1:1, the *Lycii Fructus* granules were completely dissolved within 2.4 min, along with the molding rate and equilibrium moisture absorption rate of 87.95% and 15.08%, respectively. **CONCLUSION** The mixture of microcrystalline cellulose and soluble starch can effectively decrease *Lycii Fructus* granules' hygroscopicity and improve their formability.

**KEY WORDS:** *Lycii Fructus* granules; pharmaceutical excipients; hygroscopicity; formability

枸杞子为茄科植物宁夏枸杞 *Lycium chinense* Mill. 的干燥成熟果实,主产于宁夏、甘肃、青海等西北地区<sup>[1]</sup>,其味甘,性平,长于滋肾精、补肝血,果、叶、根中都含有人体所需的多糖、氨基酸、维生素、微量元素<sup>[2]</sup>,具有极高的药用价值和营养价值。枸杞多糖作为枸杞子主要有效成分,在免疫调节、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤、保肝明

目、降血糖血脂、健脑护心等作用<sup>[3]</sup>,但其含有量过高时可使枸杞子在中药成方制剂过程中极易吸潮变质,从而颜色加深,黏性增强,粘筛严重,给工艺成型及其稳定性带来了很大困难。

本实验以枸杞水提物为研究对象,可溶性淀粉、微晶纤维素、糊精、羧甲基纤维素钠、玉米糊精、预胶化淀粉为药用辅料,分析它们对枸杞颗粒

收稿日期: 2019-12-10

基金项目: 甘肃省科技攻关项目(GYC13-05); 甘肃省高等学校科学研究项目(2015B-073)

作者简介: 张淑丹(1995—),女,硕士生,从事中药有效成分与质量标准研究。E-mail: 775381836@qq.com

\*通信作者: 刘雄(1963—),男,教授,硕士生导师,从事中药有效成分与质量标准研究。Tel: (0931) 8765391, E-mail: lx@gszy.edu.cn

吸湿性及成型性的影响，以期对相关固体制剂的开发提供参考依据。

### 1 材料

DFA-6020型真空干燥箱（上海一恒科学仪器有限公司）；ME103E型电子天平 [梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司]；GZX-GF101-1-BS型电热恒温鼓风干燥箱（上海跃进医疗器械有限公司）；FCR1502-UF-P型除热源超纯水机（青岛富勒姆科技有限公司）。

枸杞子购自兰州复兴厚药材有限责任公司，经甘肃中医药大学资源教研室杜弢教授鉴定为正品。微晶纤维素（上海中秦化学试剂有限公司，批号20160421）；可溶性淀粉（天津市北辰方正试剂厂，批号20171010）；预胶化淀粉（上海源叶生物科技有限公司，批号20180722）；羧甲基纤维素钠（天津市大茂化学试剂厂，批号20170301）；糊精（天津市光复精细化工研究所，批号20140416）；玉米糊精（国药集团化学试剂有限公司，批号20170401）。所用试剂均为分析纯。

### 2 方法与结果

2.1 枸杞颗粒制备 称取适量枸杞子，10倍量水提取3次，每次1h，合并提取液后浓缩，真空干燥成浸膏，加辅料混合均匀，以80%乙醇为湿润剂制软材，过筛制粒，于60℃下烘干，整粒，即得<sup>[4]</sup>。

2.2 成型性考察 称取枸杞颗粒适量 ( $M_1$ )，过筛（1~5号筛），称定筛后质量 ( $M_2$ )，计算成型率，公式为成型率 =  $(M_2/M_1) \times 100\%$ 。

2.3 溶化性考察 称取10g枸杞颗粒，加200mL热水搅拌5min后立即观察，要求颗粒应全部溶化或轻微浑浊<sup>[1]</sup>。

2.4 吸湿性数据采集 根据2015年版《中国药典》四部通则（9103药物引湿性试验指导原则）进行试验。将干燥具塞玻璃称量瓶开盖，置于含NaCl饱和溶液的干燥器中24h，称定质量 ( $M_3$ )<sup>[5]</sup>，将枸杞颗粒平铺于称量瓶内，称定质量 ( $M_4$ )后置于干燥器中<sup>[6]</sup>，在不同时间点（2、4、6、8、10、12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132、144、156、168h）测定其质量 ( $M_t$ )，平行2份，计算吸湿率，公式为吸湿率 =  $[(M_t - M_4) / (M_4 - M_3)] \times 100\%$ 。

#### 2.5 单一辅料筛选

2.5.1 枸杞颗粒成型性、溶化性 取可溶性淀粉、微晶纤维素、预胶化淀粉、糊精、羧甲基纤维素

钠、玉米糊精适量，与枸杞子浸膏以1:1比例混合均匀，制粒，按“2.2”“2.3”项下方法测定成型率、溶解时间，结果见表1。由此可知，颗粒成型率均大于83%，加水后均在3min内全部溶解。

表1 单一辅料对枸杞颗粒成型性、溶化性的影响

Tab. 1 Effects of single excipient on the formability and solubility of *Lycii Fructus* granules

辅料	指标		
	成型率/%	溶解时间/min	外观
可溶性淀粉	94.15	<3.0	少数未黏结
微晶纤维素	88.96	<3.0	保持颗粒状
预胶化淀粉	82.84	<3.0	保持颗粒状
糊精	83.65	<3.0	少数未黏结
玉米糊精	84.12	<3.0	多数黏结
羧甲基纤维素钠	85.77	<3.0	少数未黏结

2.5.2 枸杞颗粒吸湿性 取“2.5.1”项下枸杞颗粒，按“2.4”项下方法测定吸湿率，绘制吸湿曲线，平行2份，结果见图1。由此可知，单一辅料配伍后颗粒吸湿曲线均在0~25h上升较陡，吸湿速率较快，吸湿量较大；25~168h曲线上升逐渐平缓，吸湿速率较慢；120h后逐渐达到平衡状态，平均吸湿率依次为羧甲基纤维素钠>玉米糊精>糊精>预胶化淀粉>可溶性淀粉>微晶纤维素。

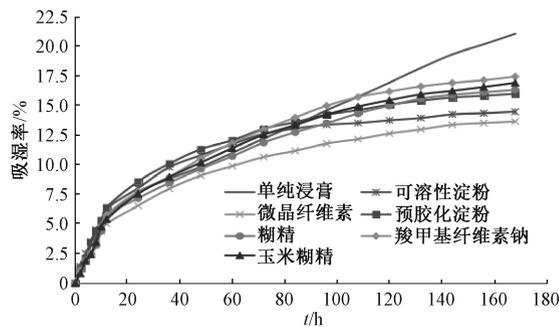


图1 枸杞颗粒吸湿曲线（与单一辅料配伍）

Fig. 1 Hygroscopic curves for *Lycii Fructus* granules (compatibility with single excipient)

2.5.3 吸湿数据拟合 通常中药制剂的吸湿性是以吸湿时间曲线、吸湿等温曲线<sup>[7]</sup>、平衡吸湿量、临界相对湿度<sup>[8]</sup>为评价指标，但它们各有不足<sup>[9]</sup>，为了使吸湿数据更为直观准确，本实验将其与4种吸湿动力学模型（表2）结合来量化吸湿过程<sup>[10]</sup>。通过SPSS 17.0软件对吸湿数据进行拟合，决定系数 ( $R^2$ ) 越接近1，说明模型拟合效果越好，拟合度越高，吸湿曲线适应性越强<sup>[11]</sup>，结果见表3。由此可知，二项式、对数模型  $R^2$  大于其他2种模型，表明对吸湿数据的拟合度较高。

表2 吸湿模型

Tab. 2 Moisture absorption models

模型	方程
Higuchi	$F = kt^{1/2}$
Weibull	$\ln \ln [1/(1-F)] = a \ln t + b$
二项式	$F = at^2 + bt + c$
对数	$F = a + b \ln t$

注:  $F$  为吸湿率,  $t$  为时间,  $K, a, b, c$  为模型参数。

2.5.4 二项回归分析 由于吸湿曲线与一元二次方程的左半段相似<sup>[12]</sup>, 故本实验对吸湿数据进行二项式回归曲线拟合, 得到吸湿方程为  $F = at^2 + bt + c$  ( $a < 0$ ), 对其进行两次一阶求导, 得到吸湿速度方

程  $v = dF/dt = 2at + b$ 、吸湿加速度方程  $v' = dv/dt = 2a$ <sup>[13]</sup>,  $a$  值越大, 则相同时间内吸湿速度越快<sup>[14]</sup>, 吸湿刚开始时  $t = 0, v_0 = b$ , 吸湿平衡时间  $t' = -b/2a$ 。平衡吸湿率越小, 说明颗粒吸湿量越少, 辅料对浸膏的阻湿性越强, 具体见表4, 可知微晶纤维素、可溶性淀粉、预胶化淀粉平衡吸湿率最小; 可溶性淀粉达到吸湿平衡所用的时间最少, 预胶化淀粉次之。综上所述, 以平衡吸湿率为主要考察指标, 结合成型性和溶化性, 选择平衡吸湿率较小、成型率较高的微晶纤维素、可溶性淀粉、预胶化淀粉, 将其两两混合后作进一步考察。

表3 单一辅料吸湿数据拟合结果

Tab. 3 Results of moisture absorption data fitting for single excipient

模型	$R^2$					
	微晶纤维素	可溶性淀粉	预胶化淀粉	糊精	玉米糊精	羧甲基纤维素钠
Higuchi	0.970 3	0.946 3	0.946 2	0.973 5	0.957 2	0.967 6
Weibull	0.973 1	0.950 4	0.950 9	0.976 5	0.961 7	0.971 4
二项式	0.977 5	0.963 0	0.966 7	0.983 9	0.982 7	0.985 9
对数	0.984 9	0.992 7	0.993 2	0.969 8	0.978 1	0.973 8

表4 单一辅料吸湿数据二项式回归分析

Tab. 4 Binomial regression analysis of moisture absorption data for single excipient

辅料	吸湿方程	吸湿速率方程	$R^2$	吸湿平衡	平衡吸湿	吸湿初速度/	吸湿加速度/
				时间/h	率/%	( $g \cdot h^{-1}$ )	( $g \cdot h^{-2}$ )
微晶纤维素	$F = -0.000 6t^2 + 0.167 0t + 1.819 2$	$v = -0.001 2t + 0.167 0$	0.971 7	139	13.439 6	0.167 0	-0.001 2
可溶性淀粉	$F = -0.000 8t^2 + 0.196 5t + 2.441 4$	$v = -0.001 6t + 0.196 5$	0.954 9	122	14.507 2	0.196 5	-0.001 6
预胶化淀粉	$F = -0.000 8t^2 + 0.206 9t + 2.331 7$	$v = -0.001 6t + 0.206 9$	0.961 3	129	15.709 0	0.206 9	-0.001 6
糊精	$F = -0.000 6t^2 + 0.188 6t + 1.709 6$	$v = -0.001 2t + 0.188 6$	0.980 6	157	16.530 4	0.188 6	-0.001 2
玉米糊精	$F = -0.000 7t^2 + 0.202 2t + 1.681 3$	$v = -0.001 4t + 0.202 2$	0.980 1	144	16.282 9	0.202 2	-0.001 4
羧甲基纤维素钠	$F = -0.000 7t^2 + 0.212 2t + 1.701 3$	$v = -0.001 4t + 0.212 2$	0.983 1	151	17.782 8	0.212 2	-0.001 4

2.6 混合辅料筛选

2.6.1 枸杞颗粒成型性、溶化性 将可溶性淀粉、微晶纤维素、预胶化淀粉两两混合, 枸杞子浸膏与其以 1 : (0.5+0.5) 的比例混合均匀, 制粒, 按“2.2”“2.3”项下方法测定成型率、溶解时间, 结果见表5。由此可知, 配伍混合辅料后颗粒成型率较单一辅料变化不大, 但外观有明显改善; 颗粒溶化性良好, 溶解时间短于单一辅料。

表5 混合辅料对枸杞颗粒成型性、溶化性的影响

Tab. 5 Effects of mixed excipients on the formability and solubility of *Lycii Fructus* granules

辅料	指标		
	成型率/%	溶解时间/min	外观
可溶性淀粉+微晶纤维素	87.95	<2.4	保持颗粒状
预胶化淀粉+微晶纤维素	88.74	<2.4	保持颗粒状
可溶性淀粉+预胶化淀粉	84.16	<2.5	保持颗粒状

2.6.2 枸杞颗粒吸湿性 取适量枸杞颗粒, 按 1408

“2.4”项下方法测定吸湿率, 绘制吸湿曲线, 平行2份, 结果见图2。由此可知, 配伍混合辅料后颗粒吸湿曲线均在 0~25 h 较陡, 吸湿速率较快; 25~168 h 曲线上升相对平缓, 吸湿速率降低, 平均吸湿率依次为可溶性淀粉+预胶化淀粉>微晶纤维素+预胶化淀粉>可溶性淀粉+微晶纤维素。

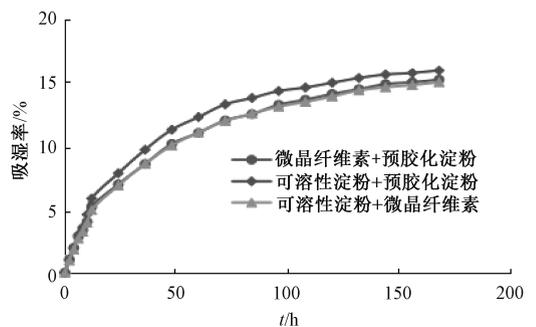


图2 枸杞颗粒吸湿曲线 (与混合辅料配伍)

Fig. 2 Hygroscopic curves for *Lycii Fructus* granules (compatibility with mixed excipients)

2.6.3 吸湿数据拟合 按“2.5.3”项下方法进行拟合,结果见表6。由此可知,对数模型拟合度更高, $R^2$ 均 $>0.98$ 。

2.6.4 二项回归分析 按“2.5.4”项下方法进行

分析,结果见表7。由此可知,可溶性淀粉+微晶纤维素吸湿平衡时间最长;可溶性淀粉+预胶化淀粉平衡吸湿率最高,吸湿初速度最大,但吸湿加速度最小。

表6 混合辅料吸湿数据拟合结果

Tab. 6 Results of moisture absorption data fitting of mixed excipients

模型	$R^2$		
	微晶纤维素+预胶化淀粉	可溶性淀粉+预胶化淀粉	微晶纤维素+可溶性淀粉
Higuchi	0.979 2	0.963 7	0.976 8
Weibull	0.972 6	0.955 3	0.970 6
二项式	0.982 8	0.975 3	0.982 8
对数	0.982 5	0.987 8	0.983 0

表7 混合辅料吸湿数据二项式回归分析

Tab. 7 Binomial regression analysis of moisture absorption data for mixed excipients

辅料	吸湿方程	吸湿速率方程	$R^2$	吸湿平衡时间/h	平衡吸湿率/%	吸湿初速度/ $(g \cdot h^{-1})$	吸湿加速度/ $(g \cdot h^{-2})$
微晶纤维素+预胶化淀粉	$F = -0.000 7t^2 + 0.192 8t + 1.680 4$	$v = -0.001 4t + 0.192 8$	0.979 2	137	14.955 7	0.192 8	-0.001 4
可溶性淀粉+预胶化淀粉	$F = -0.000 8t^2 + 0.217 0t + 1.814 7$	$v = -0.001 6t + 0.217 0$	0.972 8	135	16.529 7	0.217 0	-0.001 6
微晶纤维素+可溶性淀粉	$F = -0.000 7t^2 + 0.194 5t + 1.569 6$	$v = -0.001 4t + 0.194 5$	0.979 9	138	15.079 8	0.194 5	-0.001 4

2.6.5 混合辅料处方确定 以平衡吸湿率为主要指标时,可溶性淀粉+微晶纤维素、预胶化淀粉+微晶纤维素配伍枸杞子浸膏的防潮性能最好,而且两者相关数据无明显差异,考虑到成本问题,选择可溶性淀粉+微晶纤维素进行实验。最终确定,最优混合辅料处方为枸杞子浸膏、微晶纤维素、可溶性淀粉比例2:1:1,成型率为87.95%,平衡吸湿率为15.08%,吸湿平衡时间为138 h。

2.7 临界相对湿度测定 枸杞子浸膏、微晶纤维素、可溶性淀粉以2:1:1的比例混合均匀,以80%乙醇为湿润剂制软材,过筛制粒,60℃下烘干,过筛(1~5号筛),得到枸杞颗粒。取7份置于盛有不同种类过饱和盐溶液的干燥器中,25℃下保存7 d后取出,精密称定质量,计算吸湿率,绘制吸湿平衡曲线<sup>[15]</sup>,平行2份,结果见表8、图3。由此可知,枸杞颗粒相对临界湿度为77%,故在生产过程中环境相对湿度必须控制在77%以下以减小水分对颗粒的影响,从而保证其质量。

表8 枸杞颗粒相对临界湿度测定结果

Tab. 8 Results of critical relative humidity determination of *Lycii Fructus granules*

过饱和盐溶液	相对湿度/%	质量/g	吸湿率/%
MgCl <sub>2</sub>	30	54.8	1.80
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	36	109.0	3.14
NaBr	55	90.8	5.52
KI	67	127.6	7.10
NaCl	74	37.5	11.91
KCl	81	34.2	24.08
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	94	86.9	78.45

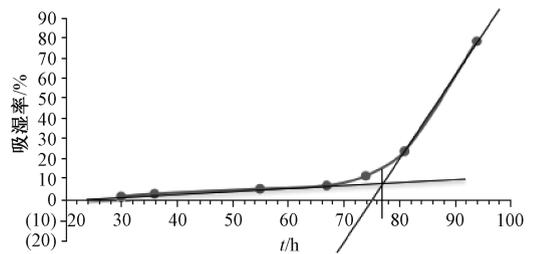


图3 枸杞颗粒吸湿平衡曲线

Fig. 3 Hygroscopic balance curve for *Lycii Fructus granules*

### 3 讨论

枸杞子是一味经典的药食同源中药材,因其安全有效受到大众喜爱,但其中含有大量枸杞多糖,表现出极易吸湿的特性,导致在研发相关成品的过程中遇到巨大阻碍。研究发现,在枸杞成方剂制中加入适当单一或混合辅料可改变其吸湿性,从而达到防潮目的,故深入研究枸杞子浸膏的吸湿性,对制剂生产过程中的质量控制具有重要意义。

在一般研究中,所用的常规指标(吸湿时间曲线、吸湿等温曲线、平衡吸湿量等)均不能完整描述样品吸湿能力。本实验在此基础上增加了4种吸湿模型进行拟合,以更直观、科学、客观的方式比较其吸湿特性,得到能直观表征各辅料下颗粒吸湿能力的特性参数及最优处方(枸杞子浸膏-微晶纤维素-可溶性淀粉为2:1:1),可为枸杞子开发利用提供理论支持。

参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.

[2] 曹丽萍, 马秀花, 肖明, 等. 青海地区枸杞子的综合开发与利用研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(23): 349-352; 360.

[3] 魏雪松, 王海洋, 孙智轩, 等. 宁夏枸杞化学成分及其药理活性研究进展[J]. 中成药, 2018, 40(11): 2513-2520.

[4] 付亭亭, 韩天燕, 左文宝, 等. 黑果枸杞颗粒成型工艺研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(13): 1560-1564.

[5] 朱裕林, 张兰, 彭祥雪, 等. 骨疏灵颗粒防潮辅料优选[J]. 中草药, 2014, 45(14): 2005-2008.

[6] 王洋洋, 崔可可, 刘羽洁, 等. 铁皮石斛粉体、破壁饮片吸湿性的比较[J]. 中成药, 2019, 41(7): 1679-1681.

[7] 徐英辉, 申茹, 郭玉岩. 忍冬藤胶囊的制备及其质量标准[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1790-1794.

[8] 高建德, 朱晓玉, 宋开蓉, 等. 5种常用药用辅料对党参颗粒吸湿性及成型性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,

2017, 23(23): 13-17.

[9] 杨薇, 王雅洁, 汤成成, 等. 三七提取物吸湿性及其数学模型研究[J]. 中药材, 2018, 41(3): 670-676.

[10] 汤成成, 贾艾玲, 王雅洁, 等. 柴胡提取物吸湿过程的模型拟合[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 7-11.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 朱诗竟, 丁青龙, 狄留庆, 等. 不同湿度环境下中药浸膏粉体吸湿动力学模型拟合优选[J]. 中草药, 2013, 44(20): 2833-2840.

[14] 常美月, 石光, 谭美月, 等. 不同辅料对人参提取物吸湿性影响研究[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(4): 12-13; 16.

[15] 李梅丽, 杨春源, 杨凤琼. 当归补血无糖颗粒成型工艺研究[J]. 中药材, 2019, 42(6): 1370-1373.

## 余甘子总酚提取纯化工艺的研究

赵春草<sup>1</sup>, 符晓晖<sup>1,2</sup>, 杨清云<sup>1</sup>, 夏增华<sup>3</sup>, 吴飞<sup>1\*</sup>, 张继全<sup>1\*</sup>

(1. 上海中医药大学创新中药研究院, 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203; 2. 上海同田生物技术股份有限公司, 上海 201203; 3. 苏州凯祥生物科技有限公司, 江苏 苏州 215600)

**摘要:** 目的 研究余甘子总酚的提取纯化工艺。方法 在单因素试验基础上, 以溶剂用量、提取时间、提取次数为影响因素, 没食子酸、葡糖倍昔转移率为评价指标, 正交试验优化提取工艺。大孔吸附树脂纯化余甘子粗提物后, 考察纯化工艺中各项参数, 并对其进行放大验证。结果 最佳提取纯化工艺为8倍量70%乙醇回流提取2次, 提取时间分别为2、1 h, 提取液浓缩干燥后以D101大孔吸附树脂吸附, 4倍柱体积纯化水以1.5 BV/h体积流量洗脱, 弃去前1.5 BV洗脱液, 收集1.5~4 BV洗脱液, 浓缩, 干燥, 有效部位中没食子酸、葡糖倍昔总含量不低于50%。结论 该方法稳定可行, 可用于提取纯化余甘子总酚。

**关键词:** 余甘子; 总酚; 提取; 纯化; 正交试验; 大孔吸附树脂

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)06-1410-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.06.003

## Extraction and purification process for total phenols in *Phyllanthus emblica*

ZHAO Chun-cao<sup>1</sup>, FU Xiao-hui<sup>1,2</sup>, YANG Qing-yun<sup>1</sup>, XIA Zeng-hua<sup>3</sup>, WU Fei<sup>1\*</sup>, ZHANG Ji-quan<sup>1\*</sup>

收稿日期: 2019-04-24

基金项目: 上海市科学技术委员会科技支撑项目(15401902900)

作者简介: 赵春草(1991—), 女, 硕士生, 从事中药学研究。Tel: 18317010757, E-mail: 18317010757@163.com

\*通信作者: 吴飞(1983—), 男, 副研究员, 从事药物、中药制剂分析研究。Tel: 15201819817, E-mail: a1983d3891h@126.com  
张继全(1977—), 男, 教授, 高级工程师, 硕士生导师, 从事中药新产品、新技术研究。Tel: 13816062506, E-mail: 13816062506@139.com