

• 综述 •

中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析

杜松^{1,2}, 刘美凤³

(1. 广州汉方现代中药研究开发有限公司, 广东 广州 510240; 2. 中药提取分离过程现代化国家工程研究中心, 广东 广州 510240; 3. 华南理工大学化学与化工学院 制药工程系, 广东 广州 510640)

摘 要: 中药提取物常遇到粉末吸湿、结块、发黏的问题, 同时浸膏喷雾干燥时也容易粘壁。对此现象一直缺少合理的理论解释。在总结文献的基础上, 认为由于提取物中存在多种水溶性小分子成分, 降低了混合物临界相对湿度, 是导致提取物粉末吸湿性强的主要原因。同时中药提取物作为一种无定形的混合物, 由于水溶性小分子物质较多, 以及提取物吸湿后含水量增加, 引起提取物粉末的玻璃化转变温度降低, 当外界温度高于提取物的玻璃化温度, 就会产生结块、发黏现象, 这同时也是浸膏干燥过程粘壁的主要原因。

关键词: 中药提取物; 吸湿性; 结块; 黏性; 喷雾干燥; 玻璃化转变温度

中图分类号: R284; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)06-0932-03

Mechanism of hygroscopicity, caking, and stickness of Chinese materia medica extracts

DU Song^{1,2}, LIU Mei-feng³

(1. Guangzhou Hanfang Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510240, China; 2. National Engineer Research Center for the Modernization of Extraction and Separation of TCM, Guangzhou 510240, China; 3. Department

of Pharmaceutical Engineering, School of Chemistry and Chemical Engineering,

South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Key words: extracts of Chinese materia medica; hygroscopicity; caking; viscosity; spray drying; glass transition temperature

中药产品在我国药品市场占有重要的地位。中草药经过提取后, 可以降低服用剂量, 方便患者。所以除了部分传统中成药仍以药材粉末入药外, 目前大多数中药制剂产品是将药材进行提取, 得到浸膏或干燥提取物后再加工而成的。但中药提取物粉末在生产和储存过程中常遇到提取物粉末吸湿、结块进而发黏, 以及浸膏喷雾干燥时容易粘壁等问题, 这已成为困扰整个中药行业的难题。

与成分单一、理化性质明确的化学药相比, 中药提取物是含有多种成分的混合物, 理化性质研究较为薄弱。尽管早期曾有人研究了中药粉末及提取物的粉体压缩性质^[1,2], 近来也有人对提取物进行改性技术研究^[3], 但总体上对于中药提取物的物理性质方面, 直观描述等感性认识较多, 理论上的总结分析较少。如何借鉴相关的基础研究理论, 对中药提取物的常见问题进行机制分析, 科学地指导研究和生产实践, 已成为当前迫切的要求。

本文将总结相关学科的研究文献, 对中药提取物的物理性质进行分析阐释, 期望能抛砖引玉, 对该领域开展进一步研究和探讨。

1 中药提取物的化学成分组成和物理状态

1.1 提取物的化学成分组成: 糖类(碳水化合物)作为植物中的一次代谢产物, 是药材中最主要的一类化学成分, 这类成分包括单糖、低聚糖类和多糖。该类成分在一般的中药提取物中量最多。中药的各种药效成分基本上来源于植物中的次生代谢产物, 可分为水溶性(极性)成分和脂溶性成分。前者包括有机酸、各种糖苷类成分; 而后者包括生物碱、香豆素、各种苷元类成分等。

目前生产中大多采用水或乙醇-水混合溶剂来提取药材, 对于糖类成分, 单糖、低聚糖等小分子糖类可以被这些溶剂充分提取出来; 而多糖一般溶于水和低浓度乙醇, 在超过80%的乙醇中基本不会被提取出来。对于有效成分, 水溶性成分可被水和低浓度乙醇提取, 脂溶性成分一般可被高浓度乙醇提取。

1.2 提取物的物理状态: 通常情况下, 多种成分组成的混合物较单一物质不易产生结晶; 同时很多中药提取物采用喷雾干燥工艺制备, 迅速干燥过程也很难结晶; 另外淀粉等多糖类高分子物质也是属于非晶体, 所以中药提取物粉末一般是无定形状态。含有多种化学成分和无定形的存在状态决定了中药提取物的物理性质。

收稿日期: 2007-12-28

作者简介: 杜松(1975—), 男, 黑龙江佳木斯人, 药剂学博士, 从事药物新技术和新剂型研究。

Tel: (020)34400080-605 E-mail: dusong75@yahoo.com.cn

2 中药提取物吸湿性机制分析

中药提取物通常较易吸湿,导致粉末流动性下降、结块、发黏,甚至液化,影响了中药产品的生产和保存。根据粉体相关理论,发生黏附和凝聚主要原因是由于水分在粉末之间形成液体桥等作用造成的^[4]。因此避免提取物的吸湿,是中药生产中关键的一点,也成为近年来研究的热点。研究者尝试了优选辅料、薄膜包衣、外包装材料等多种防潮手段,对克服中药提取物及制剂的吸湿方面取得了一些成果。然而,对于中药提取物吸湿的产生机制,一直缺乏深入的研究和讨论,已有的一些理论解释也难令人信服,导致在中药的生产和研究中仍有很多盲目性。

2.1 多糖吸湿说:目前一般认为中药提取物中淀粉等多糖成分的存在,是导致提取物易于吸湿的主要原因。一个支持的佐证是经过大孔树脂吸附工艺精制的中药提取物,由于除去了多糖,其吸湿性大为降低。但令人困惑的是,中药生产中广泛应用的乙醇沉淀工艺同样也除去了多糖,但得到提取物的吸湿性反而比未醇沉的提取物更强。另外,采用高浓度乙醇提取,通常药材中的多糖不会被提取出来,但提取物的吸湿性也很强,这都是用多糖吸湿原理所无法解释的。

2.2 小分子糖吸湿说:2000年香港学者发表的中药提取物中糖类成分与吸湿性关系的论文^[5],为中药吸湿性提供了一个新的解释。该实验以80%乙醇对13种中药提取物进行了再次提取,各提取物被分成可溶于乙醇的上清液(低分子糖)和不溶于乙醇的沉淀(多糖)两部分,并测定了各部分糖的量。同时又测定了这13种中药提取物在不同湿度下吸湿增量曲线,以BET、GAB两种等湿吸附模型处理数据,得到了各湿度下代表吸湿的参数(W_m)值,再分别与各提取物中多糖和小分子糖量进行线性拟和,结果发现 W_m 与小分子糖量有很大相关性(相关系数为0.7),而与多糖的量基本没有相关性(相关系数为0.2)。因此得出结论:中药吸湿的主要原因是小分子糖,而不是多糖。

如果以小分子糖作为吸湿主要原因,恰好可以解释“多糖吸湿说”不能解释的部分。对于水提醇沉工艺或高浓度乙醇提取得到的中药提取物,由于并没有除去真正的吸湿成分小分子糖,而是除掉了不吸湿的多糖成分,因而吸湿性并未降低,相反由于除去了多糖,增加了小分子糖在提取物中的相对量,反而使提取物的吸湿性更强。而经大孔树脂处理的提取物,由于除去全部糖类物质,最主要除去了吸湿的小分子糖,因而吸湿性降低。

2.3 运用吸湿性基本原理对中药提取物吸湿性的解释:物质的吸湿性与其所含成分密切相关,不同物质的吸湿机制各有不同^[4,6]。对于水溶性药物,当外界湿度未达到临界相对湿度(CRH)时,几乎不吸湿,而在湿度超过CRH以后,吸湿量急剧增加。而含有两种或两种以上水溶性物质的混合物,较单一成分更容易吸湿。根据“Elder假说”,认为水溶性物质的混合物的CRH等于各成分CRH的乘积,而与各成分的量无关,由于CRH小于1,所以混合物的CRH为多个CRH的乘积,数值更低,已经有很多实验结果验证了Elder假说。

对于水不溶性物质,其吸湿曲线为对水分的等湿吸附曲线,随湿度增加其吸湿程度缓慢增加,没有临界点,该类物质混合物的吸湿性具有加和性。高分子物质吸湿平衡曲线与水不溶性物质类似,但吸湿机制是亲水基与水分子通过化学键结合所致;有文献将这两类物质合并为一类物质^[6]。

通常采用水或乙醇提取中药得到水溶性成分较多的提取物,主要含有小分子糖、有机酸等成分,由于水溶性混合物中成分众多,其CRH值急剧降低,是导致提取物吸湿的主要原因。而对于提取物中还存在的淀粉等高分子物质以及难溶性成分,其吸湿性为物理吸附,没有临界相对湿度,混合物的吸湿具有加和性,不是吸湿的主因。

吸湿性原理也可以解释香港学者的论文结果。由于中药提取物中糖类成分占有较大比重,决定了提取物的主要理化性质。水溶性小分子混合物中主要为小分子糖,混合物CRH较单个组分糖的CRH更低,更易吸湿,对提取物吸湿性有较大的贡献。而淀粉等多糖类物质,由于属于大分子物质,没有临界相对湿度,吸湿曲线较平缓,对提取物吸湿贡献很小。

2.4 中药提取物防止吸湿的对策:基于上述的研究结果和理论分析,可以有针对性采取措施,防止中药提取物的吸湿。一方面,可从源头起除去吸湿性无效成分,明确去除的目标,大孔树脂吸附工艺因可去除小分子糖类等杂质,是较为理想的精制工艺;而乙醇沉淀工艺只能除去不吸湿的淀粉等高分子物质,不能除去小分子吸湿性成分,不宜采用。另一方面,可以合理筛选辅料,优先选择水不溶性辅料或水溶性差的高分子辅料,如微粉硅胶、微晶纤维素、淀粉等辅料,组成吸湿性小的处方,而不宜选择乳糖等小分子水溶性辅料。以上措施,配合包衣技术、包装材料等手段,可以制备稳定性良好的固体制剂。

3 中药提取物粉末易结块、发黏的机制分析

中药提取物常出现粉末结块,容易发黏等现象。一般水提取得到的提取物粉末,相对不容易结块、发黏;但是经水提醇沉或高浓度乙醇提取得到的提取物粉末,非常容易发生结块、发黏。这种情况与粉末的吸湿情况类似。

其实,中药提取物与某些食品相似,均为含有大量糖类成分的混合物,参考有关食品贮存的研究理论,可以有助于分析中药浸膏粉结块、发黏原因。

3.1 中药提取物粉末结块、发黏的机制分析:除了通常认为粉体的结块源于粉体间液体桥产生的黏附性外,近来很多研究指出无定形物质粉体结块与其自身的玻璃化温度转变密切相关^[4,7]。

在聚合物科学中,玻璃化转变是指非晶态聚合物(包括晶态聚合物中的非晶部分)从玻璃态转变为橡胶态(或从橡胶态到玻璃态的转变),此时链段的微布朗运动在冷却时被冻结或在升温时被解冻,其特征温度称为玻璃化转变温度(T_g)。当 $T < T_g$,体系所处的状态为玻璃态,此时分子运动能量很低,体系的黏度很高 $\eta > 10 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 。相反,当 $T > T_g$ 时,体系所处的状态为橡胶态,此时体系黏度急剧降低。

引入玻璃化转变概念的“食品高分子科学”理论已经用

于解释食品中无定形物质的物理性质。除了淀粉等非晶态的高分子组分,晶体物质如通过合适的手段阻止其结晶也会形成无定形状态。一般有机酸、低分子糖等小分子物质的 T_g (如果糖5℃,葡萄糖31℃,柠檬酸12℃)低于麦芽糊精、淀粉(243℃)等高分子物质^[7]。

对于无定形混合物,二元体系的玻璃化转变温度可根据Gordon-Taylor方程^[8,9],即 $T_g = (m_1 T_{g1} + K m_2 T_{g2}) / (m_1 + K m_2)$ 得到,其中 $K = \rho_1 T_{g1} / \rho_2 T_{g2}$ 。整个体系的 T_g 与各成分的 T_g 值,以及各组分在体系中所占质量分数等有关。对于含有多种成分的无定形混合物 T_g ,也有类似计算公式^[8]。如果体系中玻璃化温度较低的成分所占比重较大,则混合物的 T_g 就降低,反之则 T_g 高。如果体系的玻璃化温度低于室温时,就会发生玻璃化转变,提取物出现结块、发黏的现象。

通过测定粉末状物质的 T_g 可以预测其结块温度。当粉末末系统温度在 T_g 以下时,粉体处于玻璃态,物料黏度高,流动性低,粒子间结块的倾向较小。当体系的温度高于 T_g ,处于橡胶态,其黏性明显下降,容易流动、变形,粉体间的空隙率逐渐变小,从分散状变成块状。因此, T_g 就成为研究粉状物料结块现象的一个重要指标。

水提工艺得到的中药提取物,由于含有一定量的淀粉等高 T_g 物质,通常提取物的 T_g 高于外界环境的温度,因而不易结块、黏附。相反,对于醇提或醇沉后的提取物,由于淀粉等高分子物质被去除,提取液中主要为低 T_g 小分子物质,提取物的 T_g 低于环境的温度,容易出现结块、粘壁的现象。

另一方面,含水量也是影响提取物体系玻璃化转变温度的一个重要的影响因素。由于水的 T_g 很低(-135℃),提取物的 T_g 将会随着含水量的增加会急剧降低,当提取物的 T_g 低于环境的温度时,就会出现结块。水提物由于吸湿性不太强,含水量相对较低,不太容易结块;而醇提或醇沉后的提取物,吸湿性较强,更容易出现结块。

3.2 提取物浸膏喷雾干燥粘壁的机制分析:中药浸膏常采用喷雾干燥工艺进行干燥,浸膏在喷干过程也容易粘在干燥塔的内壁,无法得到合格的产品。已有人发现中药浸膏干燥过程存在一个“软化点”温度,超过这个温度,物料就容易塌陷粘壁。加入一些辅料可以提高物料的“软化点”温度^[10]。

根据前面对提取物粉末结块、发黏的分析,可以知道,浸膏粘壁的“软化点”温度应该与提取物的玻璃化温度有关。当喷雾干燥时,初始阶段液滴的表面温度接近于露点温度,而干燥结束时,粉末表面温度接近排气温度。

水提取浸膏喷雾干燥不太粘壁,这是由于含有淀粉等高 T_g 物质,使得提取物的 T_g 高于物料干燥时温度的缘故。而水提经醇沉或高浓度乙醇提取的浸膏,提取液中主要为低 T_g 小分子物质,通常整个体系 T_g 低于喷雾干燥时成品温度,必然导致干燥物塌陷、变软,出现粘壁的现象。

3.3 防止黏结的措施:为避免提取物粉体结块,必须设法降

低含水量,同时降低环境温度,提高 T_g 。采用以下几种措施可以防止中药提取物黏附和结块^[11,12]。

3.3.1 加入不溶性物质作为抗结块剂:微粉硅胶、滑石粉、硬脂酸镁、氧化镁等不溶性成分,优先吸收环境中的水分,可以降低体系中的水分,同时在粉体周围形成隔湿层,防止黏附的发生。

3.3.2 加入一些高分子物质:淀粉、低取代的麦芽糊精等高分子辅料由于其 T_g 较高,可以提高混合体系的 T_g 。

3.3.3 改变粉体颗粒表面的物理和化学状态:如制粒、包薄膜衣、微囊化等。

4 结语

对文献总结分析表明,中药提取物中的众多的水溶性小分子物质降低了混合物临界相对湿度,是导致提取物粉末吸湿性强的主要原因;同时中药提取物作为一种无定形的混合物,由于水溶性小分子物质较多,以及提取物吸湿后含水量增加,引起提取物粉末的玻璃化转变温度降低,是导致提取物粉体产生结块、发黏现象的根本原因,也是浸膏干燥过程粘壁的主要原因。

中药提取物作为含有不同相对分子质量、溶解度的多种物质的无定形状态混合物,当发生玻璃化转变时,提取物的物理性质变化将极大地影响其干燥、加工以及存储等处理过程。因此,借鉴高分子材料、食品等相关学科的理论 and 研究经验,开展对中药提取物的物理性质的研究,了解其变化规律,将会更科学的指导中药的处理过程。

参考文献:

- [1] 陈大为, 范晓文. 中药物料的压缩特性与其片剂质量的相关性实验[J]. 中草药, 1992, 23(8): 405-408.
- [2] 陈大为, 司徒霞. 中药物料压缩特性与其片剂质量相关的实验研究: I. 药材粉末及粗提取物压缩性质考察, [J]. 中草药, 1993, 24(11): 572-576.
- [3] 徐德生, 冯怡, 张宁, 等. 中药提取物物理性质评价与改性技术研究的探索[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(3): 57-61.
- [4] 崔福德. 药剂学[M]. 第五版. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [5] Chu K K, Chow A H. Impact of carbohydrate constituents on moisture sorption of herbal extracts [J]. Pharm Res, 2000, 17(9): 1133-1137.
- [6] 刘崇德, 周士琨. 固体药剂的稳定性[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984.
- [7] Bhandari B R, Datta N, Howes T. Implication of glass transition for the drying and stability of dried foods [J]. J Food Eng, 1999(40): 71-79.
- [8] 周顺华, 陶乐仁, 刘宝林. 玻璃化转变温度及其对干燥食品加工贮藏稳定性的影响[J]. 真空与低温, 2002, 8(1): 46-50.
- [9] 钟玉绪主译. 现代药用粉体微粒学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2004.
- [10] 濮存海, 赵开军, 关志宇, 等. 中药浸膏软化点对喷雾干燥影响的研究[J]. 中成药, 2006, 28(1): 18-20.
- [11] 詹世平, 左秀锦, 陈理. 粉体产品的结块及预防[J]. 中国粉体技术, 2002, 8(4): 42-43.
- [12] 韩磊, 唐金鑫, 吴亚飞, 等. 含糖类物料的喷雾干燥[J]. 林产化学与工业, 2006, 26(2): 117-121.

中药提取物吸湿、结块和发黏现象的机制分析

作者: [杜松](#), [刘美凤](#), [DU Song](#), [LIU Mei-feng](#)
作者单位: [杜松, DU Song \(广州汉方现代中药研究开发有限公司, 广东, 广州, 510240; 中药提取分离过程现代化国家工程研究中心, 广东, 广州, 510240\)](#), [刘美凤, LIU Mei-feng \(华南理工大学化学与化工学院, 制药工程系, 广东, 广州, 510640\)](#)
刊名: [中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2008, 39(6)
被引用次数: 11次

参考文献(12条)

1. 陈大为;范晓文 [中药物料的压缩特性与其片剂质量的相关性实验](#) 1992(08)
2. 陈大为;司桂霞 [中药物料压缩特性与其片剂质量相关的实验研究: II. 药材粉末及粗提取物压缩性质考察](#) 1993(11)
3. 徐德生;冯怡;张宁 [中药提取物物理性质评价与改性技术研究的探索](#)[期刊论文]-[世界科学技术-中医药现代化](#) 2006(03)
4. 崔福德 [药剂学](#) 2004
5. Chu K K;Chow A H [Impact of carbohydrate constituents on moisture sorption of herbal extracts](#)[外文期刊] 2000(09)
6. 刘崇悌;周士琨 [固体药剂的稳定性](#) 1984
7. Bhandari B R;Datta N;Howes T [Implication of glass transition for the drying and stability of dried foods](#)[外文期刊] 1999(40)
8. 周顺华;陶乐仁;刘宝林 [玻璃化转变温度及其对干燥食品加工贮藏稳定性的影响](#)[期刊论文]-[真空与低温](#) 2002(01)
9. 钟玉绪 [现代药用粉体微粒学](#) 2004
10. 濮存海;赵开军;关志宇 [中药浸膏软化点对喷雾干燥影响的研究](#)[期刊论文]-[中成药](#) 2006(01)
11. 詹世平;左秀锦;陈理 [粉体产品的结块及预防](#)[期刊论文]-[中国粉体技术](#) 2002(04)
12. 韩磊;唐金鑫;吴亚飞 [含糖类物料的喷雾干燥](#)[期刊论文]-[林产化学与工业](#) 2006(02)

本文读者也读过(6条)

1. [蒋且英](#). [廖正根](#). [赵国巍](#). [黄海静](#) [吸湿原理及中药制剂防潮方法研究概况](#)[期刊论文]-[中国药房](#)2007, 18(33)
2. [郎轶咏](#). [王强](#). [梅丽娜](#). [李宗林](#). [姜同英](#). [LANG Yi-yong](#). [WANG Qiang](#). [MEI Li-na](#). [LI Zong-lin](#). [JIANG Tong-ying](#) [4种中药固体制剂吸湿性研究](#)[期刊论文]-[医药导报](#)2010, 29(10)
3. [杜若飞](#). [冯怡](#). [刘怡](#). [徐德生](#) [中药提取物吸湿特性的数据分析与表征](#)[期刊论文]-[中成药](#)2008, 30(12)
4. [袁浩宇](#). [季平](#). [文辉](#). [李明芬](#) [中药制剂吸湿稳定性研究进展](#)[期刊论文]-[中国药业](#)2005, 14(2)
5. [侯艳冬](#). [HOU Yandong](#) [九节茶干膏粉的吸湿性实验研究](#)[期刊论文]-[中国医药指南](#)2008, 6(11)
6. [唐雪梅](#). [徐超群](#). [舒光明](#). [夏燕莉](#). [袁志](#). [TANG Xue-mei](#). [XU Chao-qun](#). [SHU Guang-ming](#). [XIA Yan-li](#). [YUAN Zhi](#) [中药喷雾干燥粉末的沸腾制粒工艺](#)[期刊论文]-[华西药学杂志](#)2005, 20(3)

引证文献(11条)

1. [朱诗竟](#). [丁青龙](#). [狄留庆](#). [赵晓莉](#). [王令充](#). [祖强](#) [不同湿度环境下中药浸膏粉体吸湿动力学模型拟合优选](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2013(20)

2. [杨凌宇](#), [季巧遇](#), [张楠楠](#), [李琼](#) [防潮技术在中药颗粒剂中的应用进展](#)[期刊论文]-[亚太传统医药](#) 2011(2)
3. [李小芳](#), [舒予](#), [李航](#), [易鹏](#), [文怡静](#), [刘玲](#), [吴珊](#), [罗丽佳](#) [中药提取物吸湿性及物理改性防潮技术研究进展](#)[期刊论文]-[中药与临床](#) 2013(3)
4. [岳鹏飞](#), [郑琴](#), [胡鹏翼](#), [伍振峰](#), [杨明](#) [浅析全粉末直接压片技术及其在中药应用中的关键问题](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(12)
5. [伍保龙](#), [易弋](#), [夏杰](#), [廖春文](#), [田玉红](#) [小桐子抑菌成分粗提工艺及其活性研究](#)[期刊论文]-[时珍国医国药](#) 2012(8)
6. [张定堃](#), [韩丽](#), [秦春风](#), [林俊芝](#), [胡双](#), [黄娟](#), [杨明](#) [微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及其促进元胡止痛分散片崩解的原理研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2012(12)
7. [陈梁](#), [刘建平](#), [王广基](#), [孙建国](#), [刘静涵](#), [杨春华](#) [关白附薄膜包衣片的处方和制备工艺研究](#)[期刊论文]-[药学服务与研究](#) 2011(5)
8. [李悦](#), [邢建国](#), [王新春](#), [杨秀](#), [薛桂蓬](#) [不同改性剂对香青兰浸膏粉吸湿特性的影响](#)[期刊论文]-[中成药](#) 2012(3)
9. [李万忠](#), [李望晨](#), [郑增娟](#), [宋双双](#) [支持向量机在血府逐瘀片提取物抗吸湿处方研究中的应用](#)[期刊论文]-[中成药](#) 2011(9)
10. [曹韩韩](#), [杜若飞](#), [冯怡](#), [杨嘉宁](#) [干法制粒技术在中药研究中的应用进展](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2013(19)
11. [张贻昌](#), [王明耿](#) [中药产品质量过程控制的重要性](#)[期刊论文]-[中成药](#) 2012(8)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200806044.aspx