

基于低场核磁共振技术仙草方泡腾片颗粒含水量及水分相态分布研究

吴双双¹, 龚明², 高美连³, 张尧², 张爱玲², 饶小勇^{1,2*}, 罗晓健^{1,2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

3. 上海纽迈电子科技有限公司, 上海 200333

摘要: 目的 应用快速、准确、无损的低场核磁共振技术, 测定仙草方泡腾片颗粒的含水量及水分相态分布。方法 通过标定 4 个不同质量的 MnCl_2 溶液的频率鉴别信号 (FID) 幅值, 拟合出水分量与 FID 信号幅值的标准曲线方程, 再选取干、湿法制粒所得泡腾片颗粒各 3 份, 分别测定其 FID 幅值, 根据拟合标准曲线方程计算干、湿法颗粒含水量, 同时将低场核磁共振技术测得的含水量结果与药典收录的减压干燥法进行比较分析。结果 低场核磁共振测定仙草方泡腾片颗粒的含水量方便快捷, 结果稳定准确, 通过与减压干燥法对比发现, 核磁共振法比减压干燥法测得的含水量高的值不超过 0.3%。结论 减压干燥法无法将仙草方泡腾片颗粒内部的结合水完全干燥, 而核磁共振法测得的是泡腾片颗粒内部结合水、束缚水和自由水的总和, 且能清晰展示颗粒中 3 种不同相态水分子的分布及运动性能, 为药品制造过程中物性参数的研究提供了一种有效方法。

关键词: 仙草方; 泡腾片; 低场核磁共振; 减压干燥法; 横向弛豫时间

中图分类号: R283.3 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)16-3313-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.08

Determination of water content and moisture distribution of Xiancao Prescription effervescent granules by low field nuclear magnetic resonance imaging

WU Shuang-shuang¹, GONG Ming², GAO Mei-lian³, ZHANG Yao², ZHANG Ai-ling², RAO Xiao-yong^{1,2}, LUO Xiao-jian^{1,2}

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China

3. Shanghai New Mai Electronic Technology Co., Ltd., Shanghai 200333, China

Abstract: **Objective** To determine the water content and water phase distribution of Xiancao prescription effervescent granules by a more rapid, accurate and non-destructive low-field NMR instrument. **Methods** The standard curve equation of water content and FID signal amplitude was fitted by calibrating the FID signal amplitude of four different mass of manganese chloride solutions. Three parts of Xiancao prescription effervescent granules were obtained by dry and wet granulation to test their FID signals and calculated the water content of dry and wet granulation by the fitting standard curve equation; Then the results were compared according to decompression drying of pharmacopeia standard. **Results** The water content of effervescent tablets was convenient and rapid, and the result was stable and accurate. Compared with the standard decompression drying method, the water content measured by low field NMR instrument was less than 0.3%. **Conclusion** Due to the decompression drying method can't be Xiancao prescription effervescent granules within the bound water completely dry, sum of effervescent granules particles inside bound water and free water instrument is measured by low-field NMR, which can clearly show an effective method for the study of physical properties of three different phase water molecules in the process of drug manufacturing.

Key words: Xiancao Prescription; effervescent tables; low-field NMR; decompression drying method; vacuum drying method

水分是影响泡腾片稳定性的关键因素。目前泡腾片的水分测定常使用烘干法和甲苯法, 使用这些方法时, 处方中的碳酸氢钠受热分解后产生的 H_2O 和 CO_2 容易干扰测定结果; 减压干燥法虽能得到准确结果, 但耗时长久, 效率低下。因此, 寻找一种快速准确地测定泡腾片颗粒及成品含水量的方法, 对

收稿日期: 2017-08-01

基金项目: 江西省科技计划专项 (20151BBG70031); “赣鄱 555” 工程领军人才培养计划项目; 江西省卫生计生委中医药科研课题 (20161568)

作者简介: 吴双双, 硕士研究生, 主要从事固体制剂研究。Tel: 13970948700 E-mail: 1689747321@qq.com

*通信作者 饶小勇, 副教授, 研究生导师, 主要从事中药固体制剂研究。Tel: (0791)87119662 E-mail: rxy1014@163.com

罗晓健, 教授, 博士生导师, 主要从事固体制剂研究。Tel: (0791)87119619 E-mail: luoxj98@126.com

于泡腾片的产业化发展具有重要意义。

低场核磁共振(low field nuclear magnetic resonance, LF-NMR)是指磁场强度在 1.8 T 以下的核磁共振。该技术于 20 世纪 70 年代初期开始应用于食品科学领域的食品保鲜及水分测定,具有检测快速准确、重复性高、样品无损等优点,目前该技术在食品领域的研究和应用广泛^[1-4],但在中药制剂研究中却未见报道。本研究针对目前泡腾片水分测定中存在的问题,应用 LF-NMR 技术测定仙草方泡腾片中间品(颗粒)的含水量,为泡腾片的水分测定提供新方法和思路。

1 材料与仪器

1.1 材料

仙草方浸膏粉(自制),酒石酸(常茂生物化学工程股份有限公司),碳酸氢钠(河北华晨药业有限公司),乳糖(DMV-Fonterra Excipients GmbH&Co. KG),聚乙二醇 6000(PEG 6000,国药集团化学试剂有限公司),无水乙醇(分析纯,上海振兴化工一厂)。

1.2 仪器

ML3002E/02 型天平(Mettler Toledo 公司),春兰除湿机 CFZ3.2BD(江苏春兰除湿有限公司),LGJ 干法制粒机(宁波市江东华中机械制造有限公司),HLSH2-6 型湿法混合制粒机(北京航空制造研究所),AL204 型电子天平(Mettler Toledo 公司),DZF-6020 真空干燥箱(巩义市予华仪器有限责任公司),循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司),NMI20-025 核磁共振成像仪(上海纽迈电子科技有限公司)。

2 方法

2.1 仙草方泡腾片样品的制备

2.1.1 干法颗粒的制备 按处方称取仙草方浸膏粉、酒石酸、碳酸氢钠、乳糖等原辅料,混合均匀后,置于干法制粒机内,保持轧轮压力 2.5 MPa,轧轮频率为 6 Hz,胚片过 24 目筛网即得干法颗粒 1~3。

2.1.2 湿法颗粒的制备 按处方称取仙草方浸膏粉、酒石酸、碳酸氢钠、乳糖等原辅料,混合均匀后,置于湿法制粒机内,保持搅拌速度 9 000 r/min,剪切速度 1 200 r/min,制得软材后,过 24 目筛网收集颗粒,颗粒置于真空干燥箱内,保持温度(45±5)℃,真空度-0.08~-0.1 MPa,干燥 4 h 后整粒,即得湿法颗粒 1~3。

2.2 颗粒水分的测定

分别用减压干燥法和 LF-NMR 测定干、湿法颗

粒的含水量,每份样品测定 3 次,计算平均值,并比较 2 种方法结果的差异。

2.2.1 减压干燥法 参照《中国药典》2015 年版四部通则 0832“水分测定法”项下减压干燥法进行含水量测定。

2.2.2 LF-NMR 法测定含水量 选择 MnCl_2 (MnCl_2 弛豫时间与泡腾片颗粒弛豫时间接近,其中水的质量分数为 5 mg/g),以质量为横坐标(X)(MnCl_2 溶液中的溶剂质量为水的质量),频率鉴别信号(FID)幅值为纵坐标(Y),建立标准曲线,得到回归方程为 $Y=56\,128\,X+333.5$, R^2 为 0.999 4,再测定干、湿法制得的泡腾片颗粒的水 FID 信号幅值,通过回归方程计算其含水量。

2.3 LF-NMR 研究颗粒的水分相态分布

取泡腾片干、湿法颗粒适量,精密称定其质量,将其放入仪器试管内,使用核磁共振分析软件及 CPMG 序列采集样品 T_2 信号衰减曲线,测试参数:中心频率为 18.4 MHz,90° 脉冲时间为 4.5 μs ,180° 脉冲时间为 9 μs ,采样频率为 200 kHz, D3 为 20 μs ,重复时间为 500 ms,模拟增益(RG1)为 20,模拟增益(RG2)为 3,累加次数为 64,回波时间为 81 μs ,回波数为 1 000。测试后,使用 T_2 反演软件,使用 SIRT 算法 100 000 次迭代拟合,得到 T_2 谱图结果。

3 结果与分析

3.1 减压干燥法测试结果

取仙草方泡腾片干、湿法颗粒适量,精密称定质量,按《中国药典》2015 年版减压干燥法测定含水量,结果见表 1、2。泡腾片干、湿法颗粒含水量平均值分别为 0.41%、1.08%。

表 1 干法颗粒样品含水量结果(减压干燥法)

Table 1 Results of dry granulation sample moisture content (Decompression drying method)

样品编号	含水量/%			
	1	2	3	平均值
干法颗粒 1	0.40	0.37	0.39	0.39
干法颗粒 2	0.44	0.39	0.42	0.42
干法颗粒 3	0.42	0.43	0.40	0.42

表 2 湿法颗粒样品含水量结果(减压干燥法)

Table 2 Results of wet granulation sample moisture content (Decompression drying method)

样品编号	含水量/%			
	1	2	3	平均值
湿法颗粒 1	1.04	1.06	1.09	1.06
湿法颗粒 2	1.07	1.11	1.08	1.09
湿法颗粒 3	1.08	1.15	1.07	1.10

3.2 LF-NMR 技术测试干、湿法颗粒含水量结果

取泡腾片干、湿法颗粒适量，精密称定质量，加入低场核磁测试管测试。通过测试各样品 FID 幅值，根据“2.2.2”项标准曲线，计算出样品的含水量，结果见表 3、4。平均值分别为 0.47%、1.29%。

表 3 干法颗粒样品含水量结果 (LF-NMR)

Table 3 Results of dry granulation sample moisture content (LF-NMR)

样品编号	含水量/%			平均值
	1	2	3	
干法颗粒 1	0.44	0.49	0.46	0.46
干法颗粒 2	0.48	0.44	0.49	0.47
干法颗粒 3	0.48	0.46	0.49	0.48

表 4 湿法颗粒样品含水量结果 (LF-NMR)

Table 4 Results of wet granulation sample moisture content (LF-NMR)

样品编号	含水量/%			平均值
	1	2	3	
湿法颗粒 1	1.21	1.33	1.31	1.28
湿法颗粒 2	1.27	1.33	1.29	1.30
湿法颗粒 3	1.35	1.25	1.24	1.28

3.3 LF-NMR 与减压干燥法结果与分析

从表 1 和 3、表 2 和 4 的结果对比得知，减压干燥法和 LF-NMR 法的测定结果都具有较好的稳定性。但从表中可以看到，同一泡腾颗粒的含水量，LF-NMR 的测定结果都要比减压干燥法的测定结果高，但未超过 0.3%。产生这一结果的原因是由于颗粒内部有部分结合水，该结合水的冰点在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，不易解离和蒸发^[5]，有研究表明^[6]该结合水即使采用 $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烘干也无法去除，干燥失质量法条件过于温和，而 LF-NMR 法测定的水分为颗粒内部的游离水、束缚水和结合水的总和，故 LF-NMR 法比减压干燥法测得的含水量应该更接近真实含水量。

3.4 水分相态测试结果及分析

水分的相态及构成，能够清晰展示物质的水分分布规律。使用迭代寻优的方法将采集到的 T_2 衰减曲线代入弛豫模型中拟合，并反演可以得到样品的 T_2 弛豫信息，包括弛豫时间及其对应的弛豫信号分量及水的不同相态，转化过程见图 1。

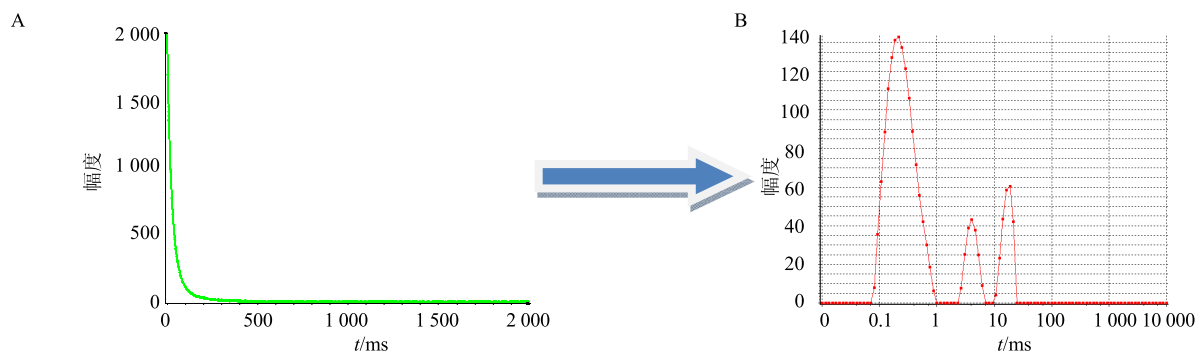


图 1 衰减曲线 (A) 及其反演 T_2 弛豫时间 (B) 图谱

Fig. 1 CPMG signal decaying curve (A) and T_2 relaxation time distribution curve (B)

T_2 弛豫时间反映了样品内部质子所处的化学环境，与质子所受的束缚力及其自由度有关，质子的束缚程度又与样品的内部结构有密不可分的关系， T_2 越短，水与物质结合越紧密，时间越长水分越自由。为方便理解，3 个弛豫时间峰图命名为 T_{21} ($0.01\sim 1\text{ ms}$)、 T_{22} ($1\sim 10\text{ ms}$)、 T_{23} ($10\sim 100\text{ ms}$)，分别为颗粒的结合水、束缚水与自由水的峰。结合水是颗粒与水分结合程度最强的部分，束缚水是结合相对弱的构造水，而自由水是以游离状态存在的水，性质与纯水相似^[7]。干、湿法颗粒的测定结果见图 2。

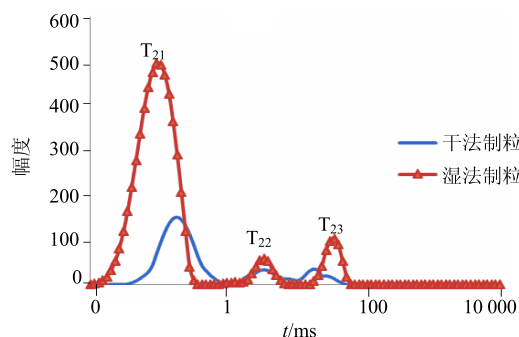


图 2 颗粒 T_2 波谱图

Fig. 2 T_2 relaxation time distribution curves of granular

由图 2 可知,对不同制粒方式的 2 种颗粒来讲,结合水的量占总水的绝大部分,对比结合水 T_2 弛豫时间,湿法制粒所得颗粒的时间比干法颗粒短,这是由 2 种颗粒的制粒方式不同所造成。湿法制颗粒使用热风进行干燥,而温度会导致结合水 T_2 弛豫时间缩短^[8]。即使湿法制粒使用无水乙醇制粒,并采用真空干燥进行颗粒干燥,但其测得的 3 种形态水含量仍大于干法制粒所得颗粒。

为便于分析与观察,提取 T_2 波谱图中具体的峰 $T_{21} \sim T_{23}$ 积分面积 ($A_{21} \sim A_{23}$) 及峰 $T_{21} \sim T_{23}$ 的弛豫时间,将其作图,并进行水分运动性能比较,结果见图 3、4。

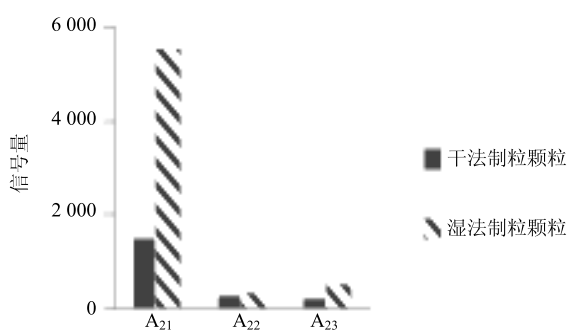


图 3 各相态水分信号量

Fig. 3 Signal intensity of each water fraction

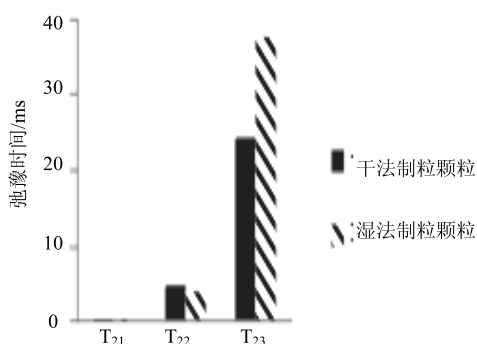


图 4 各相态运动性对比

Fig. 4 Each phase moisture dynamic contrast

由图 3、4 可知,湿法制粒的颗粒结合水 (A_{21})、束缚水 (A_{22})、自由水 (A_{23}) 均高于干法制粒颗粒;湿法制粒的颗粒结合水运动性 (T_{21}) 及束缚水运动性 (T_{22}) 弱于干法制粒颗粒;自由水运动性 (T_{23}) 强于干法制粒颗粒,这部分水具有水溶液中水的分子流动性^[9-10],水分活动性强,其含量越高,泡腾

片的稳定性越差。研究不同相态水的运动性能,能够对产品稳定性预测提供参考。

4 讨论

LF-NMR 和减压干燥法对比,LF-NMR 具有的优势在于,能够快速测定泡腾片颗粒中的含水量,且更接近物料的真实值,而减压干燥法需 24 h 才能测定数据。使用 LF-NMR 时,建立标准曲线后,只需称量一定质量的颗粒放入仪器中,即可快速测定出准确值。

LF-NMR 与《中国药典》2015 年版的减压干燥法同样具有结果稳定性与准确性。LF-NMR 技术在泡腾片颗粒水分测定中,能通过不同的横向弛豫时间 T_2 来描述 3 种水分(结合水、束缚水与自由水)相态的量高低及运动性能,该功能为药品制造过程中物性参数的研究提供了一种有效方法,为药品行业及相关监管部门监测、控制和评价提供了新的手段。

参考文献

- [1] 高明珠. 核磁共振技术及其应用进展 [J]. 信息记录材料, 2011, 12(3): 48-51.
- [2] 肖竹清. 上海市油条的质量评价及其快速检测方法的研究 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2013.
- [3] 曹雪慧, 杨方威, 刘丽萍, 等. 贮藏温度对大平顶枣品质的影响 [J]. 现代食品科技, 2013(9): 2106-2109.
- [4] 孙秀花. 核磁共振技术在方便米饭品质评估中的应用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2012.
- [5] 夏天兰, 刘登勇, 徐幸莲, 等. 低场核磁共振技术在肉与肉制品水分测定及其相关品质特性中的应用 [J]. 食品科学, 2011, 32(21): 253-256.
- [6] 李 然, 陈珊珊, 俞 捷, 等. 应用低场核磁共振技术测定茶叶含水量 [J]. 茶叶科学, 2010, 30(6): 440-444.
- [7] 刘 颖, 曹佳佳, 章浩伟, 等. 低场核磁共振技术快速检测鲜乳水分方法研究 [J]. 食品科学, 2014, 35(14): 18-20.
- [8] 王 雪, 牛海力, 孔保华, 等. 油炸温度对黑椒牛柳水分分布与品质相关性研究 [J]. 食品工业科技, 2015, 36(17): 109-113.
- [9] 李 然, 李振川, 汪红志, 等. 应用应用低场核磁共振研究绿豆浸泡过程 [J]. 食品科学, 2009, 30(15): 137-143.
- [10] 张建峰, 吴 迪, 龚向阳, 等. 基于核磁共振成像技术的作物根系无损检测 [J]. 农业工程学报, 2012, 28(8): 181-185.