

[科研报道]

五汁饮颗粒处方优化及其吸湿性

陈光宇^{1,2,3,4}, 饶智^{2,3,4}, 瞿昊宇^{2,3,4*}, 谢梦洲^{1,2,3,4}, 何群²

(1. 湖南中医药大学中医学院, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学, 湖南省药食同源功能性食品工程技术研究中心, 湖南长沙 410208; 3. 湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南长沙 410208; 4. 湖南中医药大学中医心肺病证辨证与药膳食疗重点实验室, 湖南长沙 410208)

摘要: 目的 优化五汁饮颗粒处方。方法 以软材过筛情况及软材、湿颗粒、干颗粒质量为评价指标, 采用等级一致性检验法初筛稀释剂、润湿剂种类; 以干颗粒收率、休止角、溶化时间为评价指标, 采用正交试验进一步优化稀释剂、润湿剂种类。再建立吸湿动力学模型, 测定吸湿速度、临界相对湿度。结果 最优处方为干浸膏粉与乳糖比例 1:1, 90%乙醇制软材, 挤压过 10 目筛制粒, 50℃下减压干燥至含水量<5%。相对湿度为 66.0%、99.0%时, 吸湿速度动力学方程满足幂函数模型; 相对湿度为 77.0%、88.2%时, 满足 MorganMercerFlorin 模型。结论 该方法合理、稳定、可行, 可用于五汁饮颗粒的工业化生产。在生产过程中, 环境相对湿度应控制在 77.56% 以下, 暴露时间应控制在 10.86 h 内。

关键词: 五汁饮颗粒; 处方; 正交试验; 吸湿性

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)08-2157-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.033

五汁饮出自《温病条辨》, 由鲜梨汁、鲜荸荠汁、鲜芦根汁、鲜麦冬汁、鲜藕汁组成, 具有清热养阴、生津止渴的功效^[1-2], 临床上常用于治疗高热、汗吐泻太过所导致的人体伤津脱液、舌干口渴、吐白沫等温病伤阴诸病症, 课题组前期研究表明该方可改善酒醉引起的口渴呕逆、头痛等症状, 并具有保肝、护胃作用, 可用于醉酒之人醒酒^[3-4]。但目前五汁饮大多为家庭自制药膳, 临用现制, 食用不便, 而且未见到有商品(食品、保健食品或药品)出售。

为了方便广大消费者服用五汁饮, 并更好地发挥其保健和治疗功能, 便于贮存、携带、运输, 本实验将原方制成颗粒, 制备方法为将方中药材水煎煮浓缩, 食材榨汁浓缩, 将两者浓缩液喷雾干燥成干浸膏粉, 再加辅料制得。由于五汁饮颗粒属于水溶性颗粒, 故要求辅料稀释剂具有水溶性, 干浸膏粉有一定黏性和吸湿性; 辅料能降低黏性、吸湿性, 增加流动性; 方中含果汁, 本身口感较好, 故不需要加矫味剂。

本实验采用挤压制粒制备五汁饮颗粒, 要加入润湿剂, 故可考虑筛选的稀释剂有可溶性淀粉、山梨醇、糖粉、乳糖、 β -环糊精、甘露醇、葡萄糖, 润湿剂有不同体积分数的乙醇, 评价指标有颗粒收率、休止角、溶化时间等。又因干浸膏粉中含有大量多糖、淀粉等黏性成分, 暴露在空气中的药粉与空气接触面积大, 易吸湿, 故本实验又考察了颗粒吸湿性, 以期为该制剂的大规模生产提供依据。

1 材料

1.1 仪器 YC-1800 型实验室低温喷雾干燥机(上海雅程仪器设备有限公司); RE-2000B 型旋转蒸发器(巩义市予华仪器有限责任公司); DZF-6050AB 型真空干燥机(北京中兴伟业仪器有限公司); 2500Y 型多功能粉碎机(永康市博欧五金制品); ZYZ-V911 型榨汁机(山东九阳股份有限公司); TCS-100 型电子天平(上海乾峰电子仪器有限公司); UTP 型电子天平(上海花潮电器有限公司); DD5 型离心沉淀机(长沙英泰仪器有限公司); QY-1 型切片机(温州顶历医疗器械有限公司); 10、80 目不锈钢药筛(上海过望化工有限公司); YK160 型摇摆式制粒机(湖南中诚制药机械厂); HTC-1 型高精度温湿度计(昆山市龙威尔机电有限公司); HWS-80B 型恒温恒湿培养箱(天津市一波高科实验仪器厂)。

1.2 试剂与药物 鲜麦冬(无硫)购于四川绵阳, 批号 20171011; 鲜芦根购于绿源农林科技有限公司, 批号 20171023, 经湖南中医药大学药学院药植鉴定教研室周日宝教授鉴定为正品, 符合 2015 年版《中国药典》一部有关规定。鲜菜藕、鲜荸荠、鲜雪梨、白糖(批号 20170916)购自当地农贸市场。无水葡萄糖(批号 20170908)、甘露醇(批号 20170325)、 β -环糊精(批号 20170427)、乳糖(批号 20170506)、可溶性淀粉(批号 20161219)为药用级(湖南尔康制药股份有限公司); 山梨醇(食用级, 批号 20180321, 南京纳满生物科技有限公司); 五氧化二磷(批

收稿日期: 2020-10-29

基金项目: 湖南省教育厅科学研究基金(18B237); 湖南省药食同源工程中心开放基金(2018YSTY02)

作者简介: 陈光宇(1988—), 男, 硕士, 实验师, 从事生物工程和药食同源功能性食品研究。E-mail: 506972354@qq.com

* 通信作者: 瞿昊宇(1989—), 男, 硕士, 实验师, 从事药食同源功能性食品研究。E-mail: 1173511369@qq.com

号 20130927, 天津市科密欧化学试剂有限公司); 氯化钾 (批号 20150825, 广东光华科技有限公司); 硝酸钾 (批号 140120, 西陇化工股份有限公司); 氯化钠 (批号 20140102, 湖南汇虹试剂有限公司); 浓硫酸 (批号 2013110506, 株洲石英化玻有限公司); 溴化钠 (批号 20150612, 国药集团化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 颗粒制备 取过 80 目筛的干浸膏粉、稀释剂各 50 g (预试验结果表明, 干浸膏粉与稀释剂最低用量比为 1:1, 并且原则上辅料用量应尽可能少以减少服用量), 混合均匀, 润湿剂制软材, 挤压, 过 10 目筛, 50 °C 下减压干燥至含水量 < 5%, 即得, 置于干燥器中保存。控制环境相对湿度 ≤ 50%, 暴露时间 < 4.0 h, 温度 ≤ 25 °C, 30 万级洁净区 (样品需回收, 故防止微生物污染)。

2.2 指标测定

2.2.1 软材过筛情况及质量 根据软材是否“手握成团、轻压则散”、细粉量、过筛时是否黏筛网、过筛难易程度, 由差至好分别计分。

2.2.2 颗粒质量

2.2.2.1 湿颗粒、干颗粒质量 将湿颗粒置于手掌上簸动, 应有沉重感、细粉少、整齐而无长条物和块状物; 手捻干颗粒时, 以能粉碎成有粗糙感的细粉为宜。按外观圆整程度、大小均匀性、表面粗糙情况, 由差至好分别计分。

2.2.2.2 干颗粒收率 参照 2015 年版《中国药典》四部通则 0104 颗粒剂项下【粒度】照粒度和粒度分布测定法, 要求不能通过一号筛、能通过五号筛者总和不得超过 15%。干颗粒收率为 10~80 目颗粒质量占干膏粉、辅料质量总和的比例, 其数值越高越好。

2.2.3 休止角 采用固定漏斗法, 将 3 只漏斗串联并固定于水平放置的坐标纸上 1 cm 的高度处, 将样品沿漏斗壁倒入最上的漏斗中, 直至坐标纸上形成的样品圆锥体尖端接触到漏斗口为止 (高度计为 H), 测定圆锥底部直径 ($2R$), 计算休止角 α ($\text{tg}\alpha = H/R$), 重复 5 次, 取平均值^[5]。休止角越小, 流动性越好。

2.2.4 溶化时间 参照 2015 年版《中国药典》四部通则 0104 颗粒剂项下【溶化性】可溶颗粒检查法。取样品 10 g, 加 200 mL 70~80 °C 热水搅拌 5 min, 立即观察并记录全部溶化时间。时间越短, 溶化性越好。

2.3 润湿剂种类筛选 固定辅料为 β -环糊精, 单因素试验考察以纯化水、不同体积分数乙醇为润湿剂^[6]时对软材过筛情况及软材、湿颗粒、干颗粒质量的影响, 最好者计为 12, 最差者计为 1, 进行等级一致性检验, 结果 $\chi^2 > \chi^2_{(11), 0.05}$, $P < 0.05$, 即乙醇有显著影响, 并且其体积分数为 90% 时效果最好。最终, 本实验选择 80%、85%、90% 作进一步研究。

2.4 稀释剂种类筛选 固定润湿剂为 90% 乙醇, 单因素试验考察以可溶性淀粉、山梨醇、白糖粉、乳糖、 β -环糊精、甘露醇、葡萄糖为稀释剂时对软材过筛情况及软材、湿颗

粒、干颗粒质量的影响, 最好者计为 7, 最差者计为 1, 进行等级一致性检验^[7], 结果 $\chi^2 > \chi^2_{(6), 0.05}$, $P < 0.05$, 即稀释剂有显著影响, 以乳糖效果最好。最终, 本实验选择乳糖、 β -环糊精、甘露醇作进一步筛选。

2.5 正交试验 在“2.3”和“2.4”项结果基础上, 本实验以干颗粒收率、休止角、溶化时间为评价指标, 采用正交试验进一步筛选稀释剂 (A)、润湿剂 (B) 种类。因素水平见表 1, 结果见表 2, 因素间方差分析见表 3, 水平间方差分析见表 4。

表 1 因素水平

水平	因素	
	A 稀释剂种类	B 润湿剂种类
1	β -环糊精	90% 乙醇
2	乳糖	85% 乙醇
3	甘露醇	80% 乙醇

表 2 试验设计与结果

列号	A 稀释剂种类	B 润湿剂种类	干颗粒收率/%	休止角/ (°)	溶化时间/min
1	β -环糊精	90% 乙醇	80.78	22.70	3.067
2	β -环糊精	85% 乙醇	87.80	31.50	3.182
3	β -环糊精	80% 乙醇	65.91	23.60	2.976
4	乳糖	90% 乙醇	85.24	23.00	1.583
5	乳糖	85% 乙醇	58.02	27.30	1.601
6	乳糖	80% 乙醇	77.16	30.56	1.579
7	甘露醇	90% 乙醇	75.10	23.90	1.833
8	甘露醇	85% 乙醇	67.83	29.00	1.854
9	甘露醇	80% 乙醇	56.12	27.50	1.792
颗粒收率	K_1	78.16	80.37	—	—
	K_2	73.47	71.22	—	—
	K_3	66.35	66.40	—	—
	R	10.64	12.59	—	—
休止角	K_1	25.93	23.20	—	—
	K_2	26.95	29.27	—	—
	K_3	26.80	27.22	—	—
	R	0.9187	5.464	—	—
溶化时间	K_1	3.075	2.161	—	—
	K_2	1.588	2.212	—	—
	K_3	1.826	2.116	—	—
	R	1.340	0.087 1	—	—

表 3 因素间方差分析

评价指标	变异来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
干颗粒收率	A	212.3	2	106.1	1.169	0.461 0
	B	302.4	2	151.2	1.665	0.375 2
	C*	181.6	2	90.80	—	—
	D	340.1	2	170.0	1.873	0.348 1
休止角	A*	1.815	2	0.907 5	—	—
	B	57.15	2	28.58	31.49	0.030 8
	C	11.95	2	5.976	6.584	0.131 8
	D	20.28	2	10.14	11.17	0.082 1
溶化时间	A	3.828	2	1.914	1.045	0.001 0
	B	0.014	2	0.007	3.832	0.206 9
	C*	0.004	2	0.002	—	—
	D	0.006	2	0.003	1.606	0.383 8

注: * 表示该变异来源为误差项。

表4 水平间方差分析

评价指标	变异来源	两两水平之间比较	P值
休止角	B	1水平与2水平	0.016 0
		1水平与3水平	0.035 5
		2水平与3水平	0.119 2
溶化时间	A	1水平与2水平	0.000 6
		1水平与3水平	0.000 8
		2水平与3水平	0.020 8

表5 验证试验结果 (n=3)

批号	干颗粒收率/%	休止角/(°)	溶化时间/min
20200103	85.12	24.15	1.598
20200104	86.09	24.48	1.521
20200105	87.71	23.62	1.603
平均值	86.31	24.08	1.574
RSD/%	1.515	1.802	2.922

由表2~4可知,以干颗粒收率为评价指标时,因素水平均无显著影响,可取任意水平;以休止角为评价指标时,因素B有显著影响,而休止角越小越好,水平间两两比较可知,B因素选1水平,即以90%乙醇为润湿剂时效果最好;以溶化时间为评价指标时,因素A有显著影响,而溶化时间越短越好,水平间两两比较可知,A因素选2水平,即以乳糖为稀释剂时效果最好。

2.6 验证试验 取过80目筛干浸膏粉、乳糖各500g,混合均匀,加90%乙醇制软材、挤压过10目筛,50℃下减压干燥至含水量<5%,制得干颗粒,进行3批验证试验,结果见表5,可知该方法科学合理,成熟可行。

表6 颗粒吸湿率测定结果

时间/h	吸湿率/%						
	54%硫酸(相对湿度24.2%)	48%硫酸(相对湿度)28.6%	44%硫酸(相对湿度)37.1%	溴化钠(相对湿度66.0%)	氯化钠(相对湿度77.0%)	氯化钾(相对湿度88.2%)	硝酸钾(相对湿度99.0%)
0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	1.000	2.000	6.000	8.000
6	-0.010	0	-0.010	1.000	3.000	8.000	11.00
9	0	-0.010	0	1.300	4.000	10.00	14.00
12	0	0	-0.010	1.600	5.000	12.00	17.00
24	0	0	0	1.900	6.000	14.00	21.00
36	-0.010	-0.010	0	2.300	7.000	15.00	24.00
48	-0.010	0.020	0	2.700	8.000	16.00	27.00
60	-0.010	-0.010	0	3.000	9.000	17.00	29.00
72	-0.010	0.020	0	3.300	9.000	17.00	31.00
84	-0.010	0.020	-0.010	3.500	10.00	18.00	33.00
96	-0.010	-0.010	0	3.800	10.00	18.00	34.00
108	-0.010	0.020	0	4.100	11.00	19.00	35.00
120	-0.010	0.020	0	4.400	11.00	19.00	36.00
132	0	-0.010	0	4.600	11.00	20.00	38.00
144	-0.010	0.020	0	4.800	11.00	20.00	39.00
156	-0.010	0.020	0	4.900	11.00	20.00	40.00

2.7.2 吸湿速度动力学模型建立 采用数学模型对颗粒在不同相对湿度下吸湿率随时间变化的规律进行拟合^[8],结果见表7。由此可知,相对湿度为66.0%、99.0%时,吸湿

2.7 吸湿性研究

2.7.1 吸湿速度测定 将颗粒置于五氧化二磷干燥器中干燥72h至恒重,将底部盛有不同湿度环境溶液的干燥器置于25℃恒温培养箱中恒温24h,测定相对湿度。另取适量颗粒剂于研钵中研成细粉,精密称取1.0g左右,平行7份,置于干燥至恒重的扁形称量瓶(瓶盖打开)中(厚度约2mm),放到已恒定湿度的干燥器中,准确称定质量,再置于25℃恒温培养箱中保存,于不同时间称定质量,平行3次,计算吸湿率,公式为吸湿率=[(吸湿后质量-吸湿前质量)/吸湿前质量]×100%。以吸湿率为纵坐标,时间为横坐标作图,建立吸湿速度模型,测定吸湿速度参数,结果见表6。

速度动力学方程满足幂函数模型;相对湿度为77.0%、88.2%时,满足MorganMercerFlorin模型。

表7 颗粒吸湿速度动力学模型

相对湿度/%	模型	方程	R ²	F值	P值
66.0	幂函数	$Y=0.430 3X^{0.481 1}$	0.994 7	2 832	0.000 1
77.0	MorganMercerFlorin	$Y=\frac{(-0.008 4 \cdot 14.71+16.81X^{0.679 6})}{(14.71+X^{0.679 6})}$	0.993 8	696.9	0.000 1
88.2	MorganMercerFlorin	$Y=\frac{(-0.072 0 \cdot 5.836+25.37X^{0.604 6})}{(5.836+X^{0.604 6})}$	0.994 9	845.8	0.000 1
99.0	幂函数	$Y=6.415 X^{0.364 6}$	0.996 3	4 093	0.000 1

注:X为时间,Y为吸湿率。相对湿度低于37.1%时颗粒不吸湿,故未纳入研究。

2.7.3 吸湿率为5%时所需时间计算 一般来说, 固体颗粒含水量需控制在5%以内, 故将 $Y=5\%$ 代入表7方程中。按统计学原则, 吸湿率达5%时所需时间应取下限, 故在温度25℃, 相对湿度66.0%、77.0%、88.2%、99.0%的条件下, 将颗粒分别暴露在空气中93.97、6.814、1.261、0.4219h时吸湿率可达5%。

表8 颗粒临界相对湿度测定结果

溶剂	54% 硫酸	48% 硫酸	44% 硫酸	NaBr	NaCl	KCl	KNO ₃
相对湿度/%	24.2	28.6	37.1	66.0	77.0	88.2	99.0
吸湿率/%	-0.010	0.020	0	4.900	11.00	20.00	40.00

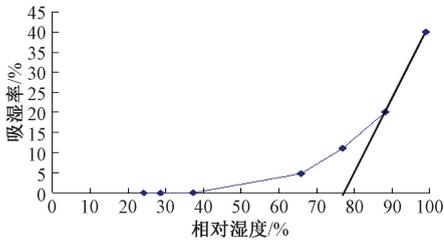


图1 不同相对湿度下颗粒吸湿率

2.7.5 吸湿率5%下时间与相对湿度变化的函数关系建立 对吸湿率5%时所需时间的下限数据建立时间(Y)与相对湿度(X)的表达式^[10], 即 $Y = \frac{134.5}{X-65.18}$ ($R^2 = 0.9979, F=943.9, P=0.0011$)。

2.7.6 临界相对湿度测定 以相对湿度为横坐标(X), 吸湿率为纵坐标(Y)作图, 结果见图1, 图中曲线两端切线交点对应的横坐标即为临界相对湿度。左端切线为 $Y_1 = 0.006818X - 0.1750$, 右端切线为 $Y_2 = 1.852X - 143.3$, $Y_1 = Y_2$, 则 X (即临界相对湿度) = 77.56%, 将其代入“2.7.5”项下表达式, 计算出暴露在空气中操作的最长时间应不超过10.86h, 此时可保证吸水量低于5%。

3 讨论

五汁饮含有大量果糖、多糖、淀粉等营养成分, 但其原液稳定性很差, 即使是加入防腐剂贮存时间也不超过1个月, 制成稠膏也易生霉。因此, 该方作为保健食品适合制成固体饮料(颗粒剂), 生产中干燥、制粒工艺为核心技术。

本实验发现, 空气相对湿度、含水量对五汁饮颗粒流动性的影响较大, 若空气相对湿度>70%, 则流动性很差。因此, 该制剂在制备过程中必须防潮, 所有辅料应干燥至含水量<5%。

数学模型及表达式可反映固体物料的吸湿机理^[11], 即其吸湿随时间变化的规律, 并计算吸湿速度、吸湿量参数、临界相对湿度, 从而预测工艺操作中暴露在空气中的最长时间。五汁饮颗粒系水煎提, 也能提取出水不溶性成分, 没有典型的临界相对湿度, 故其吸湿率随相对湿度的变化没有明显转折点, 采用解析几何法求出的临界相对湿度只是近似值^[12]。

2.7.4 临界相对湿度测定 在已恒重的扁形称量瓶底部放入厚约2mm的干燥至恒重的颗粒, 准确称定质量, 分别置于盛有7种体积分数硫酸和不同盐过饱和溶液的干燥器中(瓶盖打开), 于25℃恒温培养箱中放置6.5d后称定质量, 平行3次, 计算吸湿率^[9]。以吸湿率为纵坐标, 相对湿度为横坐标绘图, 结果见表8、图1。

一般而言, 固体原料粉末与颗粒剂质量标准中的含水量应控制在5%以下, 相对湿度、操作最长时间下限应取含水量5%时所对应的值作为大规模化生产中环境、湿度的控制指标, 以避免固体原料粉末与颗粒吸湿, 从而保证成品质量。

参考文献:

[1] 刘雨诗, 刘晓梅, 刘娟汝, 等. 香菇五汁饮复合饮料工艺配方的研究[J]. 保鲜与加工, 2020, 20(2): 139-143.

[2] 游宇, 张玉蝶, 罗林, 等. 采用星点设计-效应面优化五汁饮的制备工艺[J]. 食品工业, 2019, 40(7): 24-28.

[3] 瞿昊宇, 陈光宇, 何群, 等. 药膳五汁饮中阿魏酸和多糖含量测定研究[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(5): 77-81.

[4] 陈光宇, 瞿昊宇, 何群, 等. 药膳五汁饮中鲜芦根鲜麦冬的水提工艺研究[J]. 中国药师, 2018, 21(11): 1912-1915; 1923.

[5] 李玥, 庞晓晨, 杨莎莎. 清感退热方中药复方颗粒剂的成型工艺及初步评价研究[J]. 华西药学杂志, 2019, 34(6): 573-576.

[6] 薛沾枚, 刘玉鹏, 赵蕊. 马齿苋多糖颗粒剂制备研究[J]. 安徽农学通报, 2018, 24(23): 26-28.

[7] 郝建宇, 贺阳, 王贲香, 等. 淫羊藿雪菊速溶茶工艺优化及缓解体力疲劳评价研究[J]. 食品研究与开发, 2020, 41(7): 130-136.

[8] 刘园园, 周代俊, 何述金, 等. 猴头菌-地龙生物转化物干浸膏粉吸湿性考察[J]. 中国药师, 2017, 20(3): 413-416.

[9] 殷佳, 潘晔, 蔡雪朦, 等. 中药传统汤剂、浸膏剂和配方颗粒剂的比较[J]. 中草药, 2017, 48(18): 3871-3875.

[10] 杨晶, 汤成成, 王雅洁, 等. 辅料和粒径对黄芪浸膏吸湿性影响的研究[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(2): 235-241.

[11] 韩天燕, 刘强, 张万年, 等. 仙曲片粉体学性质考察及处方设计[J]. 中成药, 2020, 42(8): 1982-1986.

[12] 刘洁, 徐云辉, 张倩倩, 等. 茯苓配方颗粒、猪苓配方颗粒标准汤剂的质量评价[J]. 中成药, 2020, 42(8): 2003-2008.