

粉体改性及粒子重组在中药制剂中的应用研究[△]

年娟娟*,史亚军#,郭东艳,王卉,吕杨(陕西中医学院,陕西咸阳 712046)

中图分类号 R944;R301 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)27-2578-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.27.28

摘要 目的:探讨粉体改性及粒子重组技术在中药制剂研究领域的应用。方法:基于质量源于设计的理念,根据中药传统制剂存在的诸多问题,通过对粉体相关概念、性质的阐述及粉体学性质对中药制剂体外溶出和在体内吸收影响的讨论,提出中药制剂前粉体学性质研究的重要性,并采取适宜的手段对其进行改性,在制剂过程中通过对粉体的聚集排列方式进行优化设计。结果:通过粉体改性和粒子重组后能克服传统中药制剂的缺陷,改善制剂的体内外释放吸收行为,提高制剂稳定性和生物利用度。结论:粉体改性及粒子重组技术在中药制剂研究领域有广阔的发展前景。

关键词 中药粉体;改性;重组;中药制剂

粉体是指无数个固体粒子的集合体,作为固态物料一种特殊的存在形式,粉体具有一些特殊的性质,如粉体的流动性、吸湿性、充填性、聚集性、大的比表面积和小的松密度等,这些性质对粉体在中药制剂成型过程及临床使用过程中会产生一定的影响。

中药制剂是以药材粉末或者提取物为原料的,因此会呈现出一些特殊的性质。如,含有挥发性成分的药材在粉碎过程中成分容易散失,导致制剂疗效降低;质轻的药材粉末润湿性差,溶出度降低;吸湿性强的药材粉末或提取物流动性差,会使制剂装量有差异,造成疗效不稳定;还有中药粉体的不良嗅味等。这些问题都迫使药学相关工作者提出新的方法和技术对中药粉体进行相关修饰,从而提高中药制剂的临床适用性。

在传统中药制剂中,固体制剂约占70%~80%,剂型包括散剂、颗粒剂、胶囊剂、片剂、注射用无菌粉末、混悬剂等,在制剂成型过程中,涉及粉体操作的主要有粉碎、分级、混合、制粒、干燥、压片等工序。理论和实验研究发现,粉体的诸多性质(生物药剂学中涉及的剂型因素)对制剂安全性、稳定性、有效性等有着显著的影响。因此,应根据不同需要进行粉体粒子加工,以改善粉体性质来满足产品质量和制剂操作的需求^[1]。

1 传统中药固体制剂存在的问题

中药主要来源于植物、动物以及矿物,所含化学成分迥异,不同的药材在经过相应的工艺处理后其质地、比重、颜色、气味、表面特性等产生较大差异,具有不同的粒径、表面张力、润湿性、流动性等,会对制剂成型产生较大影响,还会影响药物在体内的过程(吸收、分布、代谢、排泄)。

[△] 基金项目:陕西省教育厅省级重点实验室科学研究计划项目(No.12JS038)

* 硕士研究生。研究方向:制药关键工艺质量管理及中外GMP认证比较。E-mail:491242835@qq.com

通信作者:副教授,博士。研究方向:中药制剂新技术。电话:029-38185165。E-mail:328573751@qq.com

1.1 以中药材粉末为原料的固体制剂存在的问题

以药材粉末为原料的制剂一般是选择适宜方法将药材粉碎后,加入一定的辅料按照拟定剂型简单成型,在成型过程中,未能充分考虑药物的诸多理化性质而导致药物不能充分发挥应有疗效。如,用于治疗口腔溃疡的口腔溃疡散,该制剂是将青黛、白矾、冰片三味药的细粉按一定比例混合而成,局部涂抹给药。该方中的白矾遇水会引起口腔黏膜蛋白的剧烈收缩,产生强烈的酸涩味,对溃疡创面有明显的刺激;冰片的主要成分龙脑等具有挥发性,在贮藏过程中容易散失;且青黛润湿性差,有效成分溶出度低,导致该制剂疗效降低,这些问题都成为了影响其临床应用的重要因素^[2]。

1.2 以中药提取物为原料的中药固体制剂存在的问题

中药提取物大多是经过提取、分离、纯化等前处理技术后得到的浸膏粉或有效部位,是含有多种化学成分的混合物,因此中药提取物粉体多数会呈现出吸湿性强、黏性大、流动性差、荷电性强等不良物理特性,这些不良特性会直接影响固体制剂的生产和制剂质量。如,香青兰浸膏粉吸湿后易结块、发黏,使制剂难以成型^[3]。

在实际生产和临床应用中,中药固体制剂大多存在粒径差异大、易吸潮结块、流动性差、易串油串味、挥发性成分易散失、疗效不稳定等共性问题,而这些缺陷的存在与中药粉体的诸多性质息息相关,如何解决这些问题,需要所有中药学工作者进行深入探讨,以期找到一种新的制剂设计思路,进而解决中药产业发展的共性问题。

2 粉体改性及粒子设计技术

2.1 粉体改性技术概述

对粉体进行改性处理可以有效改善粉体在中药制剂中的实用性。粉体改性是指用物理、化学或机械方法对药物粒子表面进行处理,有目的地改变粉体表面的物理化学性质,如表面原子层结构和官能团、表面疏水性或亲水性、电性、化学吸附和反应特性等,能提高粉体的应用性。通过对微粒的改性和设计,有助于达到理想的粉体特征,如颜色、气、味、粒径等;

有效改善粉体的流动性、吸湿性等,使含多糖、树脂类药材易于粉碎,增加挥发性成分的存留,增加难溶性成分的溶出度,减缓毒性成分的释放,改善难溶性成分的吸收和提高制剂的生物利用度等。

2.2 对中药粉体进行改性处理的意义

以上所述,中药粉体所呈现出的表面物理特性会直接影响后续制剂的成型和生产。由于中药及中药复方的药效物质基础尚不十分明确,若只是为了减少服用剂量或者改善药物的不良物理性质而盲目的将传统复方制剂改为现代新型制剂,反而难以发挥中药的最佳疗效。喷雾干燥制备的中药浸膏粉采用流化床技术制备微丸时,由于吸湿性强,药物粉末极易黏附于锅壁或粘连成团块状,甚至成稀糊状,不能成型^[9]。宁泌泰胶囊由于易吸湿,在填充过程中常出现黏冲,造成粒质量不稳定,空心胶囊浪费严重,使生产不能按计划进行,严重影响产品质量,物耗、能耗无法控制^[9]。

而通过对中药粉体进行表面改性处理,可克服中药生产工艺中的一些共性问题(吸湿、流动性差、稳定性差);克服中药有效组分群中的一些特殊问题(刺激性、易挥发性);解决中药由传统制剂转向现代制剂的瓶颈问题(减少辅料用量、提供适合中药缓控释制剂的制备方法等),同样可以达到减少服用剂量、改善药物的不良物理性能,最终由传统剂型向现代剂型靠拢的目的。因此,对中药制剂来说,采用粉体改性技术对中药粉体进行改性处理,从而改善中药粉体的吸湿性、流动性、黏性等不良物理性质,使中药粉体成为易于制备优良制剂的中间物料,是解决目前中药制剂粗、大、黑和稳定性差、难以制成现代制剂等问题的一个有效方法。

2.3 粉体改性的方法

目前,用于粉体改性的方法主要有:(1)超微粉碎技术;(2)粉体表面物理改性技术;(3)粉体机械力化学改性技术;(4)粒子设计技术。

2.3.1 超微粉碎技术

普通粉体中大多数细胞是完整的,其粒子由数个甚至更多的细胞组成,使得有效成分必须穿过数个甚至数十个细胞壁才能溶出进入溶剂再被机体吸收,并且在溶出过程中,因有些成分不能穿过细胞壁发挥作用,造成药材浪费。而超微粉体是通过细胞级粉碎,经粉碎后物料细胞内容物可直接接触溶剂,有效成分直接溶出后被机体吸收。超微粉碎后的物料,其流动性、吸湿性等性质发生明显改变,对制剂的成型和体内外性质产生显著影响。

粘立军等^[6]对超微粉碎前后女贞子的粉体学特征进行对比研究,结果显示,超微粉比普通粉粒度更小,且粒度大小比较均匀,能提高药物的均一性和临床疗效;但超微粉的流动性和充填性较差,在制剂过程中,应进一步制粒或加入适当的润滑剂,以便于生产。丁志平等^[7]对不同粒径黄连粉体吸湿性变化情况进行考察,结果表明,黄连纳米粉体与超微粉体的吸湿速率与吸湿百分率均高于黄连普通粉体,其中黄连纳米粉体表现得更加明显。这可能是由于粉体粒子粒度越小,吸附表面积越大,更加有利于水分的扩散。

此外,药材经超微粉碎后,粒度减小,粉体粒子与溶剂接触面积增大,溶出度增大,且一般情况下,药物活性成分的溶出速度和程度会随着粉体粒度的减小而增大。如,俞忠明等^[8]考察白术经超微粉碎后的粒度和体外溶出变化,结果表明,超微粉碎后样品粒径明显变小,且与白术细粉比较,白术内酯的含量提高约27%。又如,张清东等^[9]对川麦冬须根普通粉和超微粉间表面特性和溶出性的差异进行探索,结果显示,川麦冬须根经超微粉碎后,颗粒大小分布均匀,比表面积及水、醇溶性物的溶出量显著增加,从而使生物利用度提高。但是,粉体粒子粒度过小时,由于粒子与溶剂初始接触面积较大,溶出较多,此后由于粉体粒子的团聚,粉体流动性与分散性下降,导致溶出度降低。

2.3.2 粉体表面物理改性

粉体表面物理改性是指采用喷雾干燥、流化床、机械混合、粉末沉积、机械磨压等技术对药物粉体表面进行微囊化、表面球形化、粒子复合处理等修饰加工,使粉体的表面物理性质如形貌、表面电势、表面吸附、表面吸湿性、应力状态等发生变化,有目的地改变药物粉体吸湿性强、荷电性强、黏性大、流动性差等不良物理特性,满足后续制剂成型工艺及制剂质量要求的需要^[10]。

近年来,越来越多的药剂研究者都在关注粉体表面改性技术在中药领域的应用问题。狄留庆等^[11]对黄芪浸膏粉进行表面改性以降低其吸湿性的研究,结果显示,黄芪浸膏粉用一些改性剂处理后,其吸湿性显著降低。冯怡等^[12]对提取物表面进行微囊化处理、表面球形化处理、粒子复合处理等修饰加工,可以降低提取物吸湿性,改善提取物流动性,改变制剂口感,降低制剂对胃黏膜的刺激性,改变药物有效部位药物释放行为(具缓、控释效应的复方制剂)。由此可见,粉体表面改性理论和技术为解决中药制剂过程中遇到的共性问题提供了良好的依据。

2.3.3 机械化学改性

机械化学改性是指利用冲击、研磨等机械力作用有目的地对粉体表面进行激活,并与提取物(颗粒)高效紧密附着而改变提取物(颗粒)表面性质,从而达到粉体表面改性的目的。可通过在物料粉碎过程中的适当时机加入适宜改性剂,通过机械激活作用促使改性剂在粉体表面强烈吸附或发生微化学反应,从而达到改性的目的。如秦春凤等^[13]以微粉硅胶为改性剂,对白芷提取物进行研磨改性。结果显示,白芷提取物经改性后,粉体微孔体积增大,吸水性增强,溶出速率加快。中药青黛由于体轻质松,容易漂浮于液面上,因此润湿性极差,常入丸散剂使用。但是,丸剂由于崩解迟缓,不适宜于急救,且散剂不宜于小儿给药,容易被吸入支气管和肺中,引起反射性咳嗽,这些因素都制约了青黛的临床应用。张定堃等^[14]则运用粉体改性技术在振动磨中加入适量的青黛与乙醇共研磨,制备出了亲水性的青黛饮片。

有研究显示,中药粉体经过表面改性后还可有效改善其不良嗅味、增加挥发性成分的稳定性以及减小药材有效部位的刺激性^[15-17]。

2.3.4 粒子设计技术

粒子设计技术是根据粉体的理化性

质,在微观层面对粉体进行结构设计和功能设计,提高粉体使用性能的一项技术,最早应用于材料科学领域。于建等^[18]利用包覆层的无机刚性粒子对高分子基体进行增韧改性,使其脆-韧转变;刘然等^[19]运用3种不同方法制备了生长有序的ZnO纳米棒。在中药学方面,杨明等^[20]对传统丸、散剂作了研究,结合传统丸、散剂的特点,通过实践提出了中药粒子设计技术。

中药复方制剂组成复杂,尤其是以药材粉末为原料的中药制剂,服用量大,若加入大量改性辅料进行表面改性会降低患者的顺应性,且各种药物粉体性质千差万别,理化参数不易测定,增加了表面改性的难度。而中药粒子设计技术继承了中药制药“药辅合一”的思想与工艺精髓,是在不外加物质、不改变物质基础的前提下,充分利用药物粉体的物理化学性质,按照一定的结构模型,在微观层面对组方粉体进行精密的分散与重组,构建分散均匀、质量稳定的重组粒子。该粒子包含了处方药物的全部成分,克服了粉体易聚集、易吸潮、色泽不均、口感气味差、挥发性成分易散失等不足^[21]。杨明世等^[22]曾介绍了球晶造粒技术在药剂学粒子设计中的研究和应用进展,说明该技术可明显改善药物的粉体性质,并可根据不同高分子的性质制备多种功能性颗粒。又如,张定堃等^[2]采用粒子设计技术制备了口腔溃疡散,并与常规粉碎、超微粉碎比较对口腔溃疡散粉体学性质的影响。结果表明,粒子设计散在外观性状上颜色均匀性提高,酸涩味降低,且挥发性成分的损失降低,稳定性提高。说明通过粒子设计技术调控微观结构的形成可以实现散剂宏观性质的设计,进一步为中药固体制剂设计应用提供了可能。粒子设计技术具有以下作用:(1)改善物料的分散均匀性;(2)防止挥发性成分的散失;(3)改善难溶性成分的溶出度;(4)降低粉体的吸湿性。

3 结语

综上所述,粉体表面改性技术虽有较多优点,但其基础研究比较薄弱,对于改性的机制研究较少,仍需要更多学者继续深入研究。粉粒改性与粒子重组技术是一门涉及学科较多且较复杂的技术,在中药研究领域已经展现出了明显的优势和广阔的应用前景。若将粒子重组技术应用到中药传统剂型的升级改造,这将会提升我国中药制剂的竞争力,并为中医药学的传承与发展注入新鲜血液。

参考文献

[1] 崔福德. 药剂学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 316.
[2] 张定堃, 秦春风, 韩丽, 等. 粒子设计对口腔溃疡散粉体学性质的影响[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 334.
[3] 李悦, 邢建国, 王新春, 等. 不同改性剂对香青兰浸膏粉吸湿特性的影响[J]. 中成药, 2012, 34(3): 468.
[4] 陈志杰, 郭红英. 中药喷雾干燥粉末微丸成型工艺中黏合

剂的选择[J]. 现代中药研究与实践, 2003, 17(2): 33.
[5] 葛文波, 安万学, 张永萍. 中成药宁泌胶囊填充黏冲的研究[J]. 中药材, 2003, 26(3): 200.
[6] 粘立军, 郭旭霞, 范文成, 等. 女贞子超微粉碎前后相关指标的对比研究[J]. 中国现代中药, 2007, 9(12): 20.
[7] 丁志平, 乔延江. 不同粒径黄连粉体的吸湿性实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(3): 5.
[8] 俞忠明, 戴诗文, 寿旦, 等. 超微粉碎对白术中内酯成分体外溶出的影响[J]. 中国药房, 2009, 20(9): 653.
[9] 张清东, 徐健蓉, 苟兴能, 等. 川麦冬须根超微粉碎的特征研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2 134.
[10] 韩丽, 韦娟, 张亿. 粉体表面改性技术在中药分散片中的应用探讨[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 920.
[11] 狄留庆, 孙淑萍, 黄耀洲. 粉体表面改性技术降低中药全浸膏制剂引湿性的应用研究[J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(4): 241.
[12] 冯怡, 徐德生, 张宁. 中药提取物表面物理改性技术探索[J]. 中成药, 2007, 29(5): 744.
[13] 秦春风, 韩丽, 张定堃, 等. 微粉硅胶研磨改性对白芷提取物性质的影响[J]. 中国药师, 2013, 16(1): 9.
[14] 张定堃, 林俊芝, 刘剑云, 等. 粉体改性技术用于亲水性青黛饮片的制备及其原理[J]. 药科学报, 2013, 48(7): 1 148.
[15] 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.
[16] 冯怡, 张瑛, 杨胤, 等. 影响陈皮挥发油微囊成囊因素的考察[J]. 中成药, 2007, 29(2): 202.
[17] 沈岚, 徐德生, 冯怡, 等. 液质联用研究麦冬皂苷肠溶微球在大鼠体内的生物利用度[J]. 中草药, 2005, 36(5): 683.
[18] 于建, 张良方, 郭朝霞. 具有核壳结构特征的相包容粒子设计及其对POM树脂的增韧条件[J]. 中国塑料, 2005, 29(7): 12.
[19] 刘然, 章婷, 赵谔玲, 等. 从无序到有序 ZnO 纳米棒的制备[J]. 功能材料, 2008, 39(3): 48.
[20] 杨明, 韩丽, 杨胜, 等. 基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术研究[J]. 中草药, 2012, 43(2): 9.
[21] 杨明, 王达宾, 杨胜. 一种中药粉体及其制备方法[P]. 中国, 2011100329744, 2011-01-31.
[22] 杨明世, 崔福德. 球晶造粒技术在药剂学粒子设计中的应用与进展[J]. 中国药学杂志, 2004, 39(2): 85.

(收稿日期:2014-01-06 修回日期:2014-04-10)

《中国药房》杂志——《国际药学文摘》(IPA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅