

微丸的研究进展及其在中药制剂中的应用

★ 孙俊 陈志鹏 于永军 蔡宝昌* (南京中医药大学,江苏省中药炮制重点实验室 南京 210029)

摘要:微丸作为一种多单元型给药系统,在制备中药制剂中具有独特优势。本文通过查阅近年来的相关文献,从微丸的特点、种类、制备工艺及辅料等几个方面对微丸的研究进展及其在中药制剂中的应用进行了阐述。

关键词:微丸;研究进展;中药制剂

中图分类号:R 944.2⁺2 文献标识码:A

Progress of pellets and application in Chinese Medicine preparation

SUN Jun, CHEN Zhi-Peng, YU Yong-Jun, CAI Bao-Chang

Jiangsu Key Laboratory of Chinese Medicine Processing, Nanjing University of TCM, Nanjing 210029

Abstract: As multi-unit-based drug delivery system, pellets have unique advantages in the preparation of Traditional Chinese Medicine. Through inspection of the related literatures in recent years, the progress in pellets including the characteristics, the types, the preparation processes, excipients and its application in the preparation of Traditional Chinese medicine were reviewed.

Key words: Pellets; Progress; Chinese Medicine Preparation

微丸(pellets)是指直径小于2.5 mm的各类丸剂,我国古代就有中药微丸制剂,如“六神丸”、“喉炎丸”等。随着释药系统研究深入、制丸设备日益先进、制备工艺的逐渐成熟及辅料的开发和利用,微丸制剂在药品开发和应用上越来越受到重视。本文从微丸的特点、种类及制备技术、常用辅料方面介绍其在中药制剂中研究进展。

1 微丸的特点

目前微丸成为研究的热点之一,主要在于有以下特点:

1.1 不同释药速度的微丸组合获得理想的释药速度 近年来中药复方的研究越来越受到关注,但由于其成分复杂,理化性质差异大,导致水溶性药物与脂溶性药物的释药速率不一致。宋洪涛^[1]等以舒胸片为模型药物,将药材精制后制成微丸,然后用三种pH依赖性包衣材料包衣后混合装入胶囊,经测定处方中主要成分释放度无显著性差异,达到了理化性质不同的各成分缓释的同时可以同步释放的目的。

1.2 提高药物制剂的稳定性 刘旭海等^[2]制成的蚓激酶微丸剂,改善了博洛克胶囊内的药粉吸湿性

强、存放时易导致胶囊变脆而破损等缺点,将其改制成肠溶微丸胃溶胶囊以后,胶囊内容物从粉末态改变成微丸,减少了药物的表面积和吸湿性,制剂的稳定性增加。

1.3 提高药物生物利用度 程岚等^[3]基于微丸比表面积大、溶出速度快、释药均匀稳定、可靠等优点,将愈风宁心片改制成愈风宁心微丸,两者的溶出度比较实验结果表明愈风宁心微丸较愈风宁心片溶出快。

1.4 提高药物的安全性,减少服药次数 何兰茜等^[4]将元胡止痛糖衣片改为元胡止痛微丸胶囊剂后,减少了用量,元胡止痛微丸胶囊前处理工艺和片剂一致,其服用量减少在于改剂后成型的辅料用量比片剂的辅料用量少,提示微丸剂的载药量高于片剂。

1.5 增加临床适用的新剂型 王征等^[5]针对临床用于治疗各种血栓疾病的重组水蛭素在剂型上仅有注射剂,不能满足临床用药多样化要求的不足,将重组水蛭素研制成肠溶包衣微丸,使患者用药方便,可自行给药。

2 微丸的种类

* 通讯作者:蔡宝昌,男,教授,博士生导师,Tel:025-86798281, Email:bccai@163.com,地址:南京市汉中中路282号南京中医药大学,8号信箱

微丸按释药速度主要分为速释微丸和缓控释微丸。根据缓控释微丸组成结构及释药机制的不同,又分为骨架微丸、膜控微丸和采用骨架技术与膜控技术相结合制备而成的微丸^[6]。按照中药微丸原料的特性可分为以下几类^[7]:中药有效成分微丸、中药有效部位微丸和中药复方浸膏的微丸制剂。

2.1 速释微丸 是药物与一般制剂辅料(如微晶纤维素、淀粉等)制成的具有较快释药速度的微丸,处方中常加入一定量的崩解剂或表面活性剂,以保证微丸的快速崩解和药物溶出。李丹^[8]等采用挤出滚圆法以微晶纤维素和合适的粘合剂并在处方中加入泡腾崩解剂、羧甲基淀粉钠和十二烷基硫酸钠,制备了复方丹参速释微丸,结果显示微丸中冰片的溶出效率增加,各指标成分基本达到了同步快速释放。

2.2 缓控释微丸

2.2.1 骨架型微丸 骨架型微丸是由药物、阻滞剂和致孔剂组成。陈大为等^[9]利用挤出滚圆法以乙基纤维素和硬脂酸等疏水性材料为骨架,微晶纤维素作为赋形剂,制备了灯盏花素缓释微丸,微丸释药12h后几乎保持完整,骨架溶蚀速度较慢,达到缓释作用。

2.2.2 膜控型微丸 膜控型微丸通常由丸芯和芯外包裹的控释薄膜衣组成,其释药规律往往是几种释药机制的综合,可通过连续的包衣膜的溶解/扩散、水性孔道的扩散、渗透压驱动等释药,还可通过调节衣膜材料的种类、厚度和致孔剂用量,达到定时、定位和定速释药的目的。Ho等^[10]提出了一种微丸结构,采用 pluronic F-68 先制备硝苯地平固体分散体,然后将其包在空白丸芯表面作为内层药物层,中间层采用乙基纤维素水性分散体包衣以控制内层药物的释放速率,外层再包上硝苯地平固体分散体作为药物速释部分。通过调节固体分散体中硝苯地平 Pluronic F-68 的比例,以及中间层 EC 衣膜的厚度来调节药物在两层衣膜中的释放行为。

2.2.3 膜控与骨架技术相结合制备微丸 采用膜控与骨架技术相结合制成的微丸是在骨架微丸基础上进一步包薄膜衣制备而成,可以从更多的角度来控制药物释放。Sousa等^[11]考察了丸芯骨架材料和衣膜材料对微丸中药物释放行为的影响,研究结果发现,衣膜材料是控制药物释放行为的主要因素,而药物自身的理化特性和丸芯骨架材料的性质也会影响药物释放。

2.3 中药有效成分微丸

以中药材中提取分离得到的单体成分为原料,

加适宜赋形剂而制成的微丸剂。宋磊^[12]等以中药苦参中的有效成分苦参碱为原料,采用溶液上药法,以空白丸芯为载体,将苦参碱以溶液形式,采用流化床底喷装置包裹至空白丸芯表面,干燥后,在含药微丸外包以乙基纤维素水分散体,制备了苦参碱缓释包衣微丸。

2.4 中药有效部位微丸

以中药材经提取分离得到的有效部位为原料,加适宜赋形剂而制成的微丸。施路^[13]以银杏叶提取物黄酮类和萜内酯类化合物为原料,与微晶纤维素混合,制备素丸,用丙烯酸树脂 Eudragit RL30D 和 Eudragit RS30D 为包衣材料,质量比为 4:1,包衣增重 10%,增塑剂柠檬酸三乙酯的用量为 20%,无需熟化,即可制备 24h 银杏缓释微丸。

2.5 中药复方浸膏的微丸制剂

中药复方缓释制剂的研究已引起越来越多的关注,由于其成分庞杂,理化性质差异巨大,欲使每一种药物都达到同步释放,难度非常大。戚秋鹏等^[14]以万氏牛黄清心丸中 6 味中药的各浸膏粉末与 MCC 按 4:1 的比例混合,以 3% HPMC 溶液为黏合剂,水为润湿剂,用离心造粒法制备微丸,再分别用 Eudragit L30D-55、Eudragit L100-S100 和 GS-H (HPMC) 为包衣材料制备了 3 种包衣微丸,混合装入硬胶囊中制得 pH 依赖型万氏牛黄清心缓释胶囊。该制剂可根据辅料的 pH 依赖性能,使复方中理化性质差异较大的化学成分在体内不同部位随着膜溶而基本达到同步释放,以利于发挥复方中药君臣佐使的用药特点,符合中医药的基本理论。

3 微丸的制备

中药制剂中很早就有微丸制剂,早期的制备工艺主要是手工泛丸,存在工作强度大、效率低等缺点。随着科学技术的发展,制剂设备得到迅猛发展,目前国内制备中药微丸的方法主要有包衣锅法、离心造粒法、挤出滚圆法和流化床法等。

3.1 包衣锅法 是较传统的制备方法。将药物和辅料粉末混合均匀,加入粘合剂制成软材,过筛制粒,于包衣锅中滚制成小球,包衣后即得所需微丸。何兰茜等^[15]采用传统包衣锅制丸法制备元胡止痛微丸。此法设备简单、价廉,易于推广,但存在干燥效率低、能源浪费大、操作周期长、有机溶剂污染及产品质量可控性差等缺点。

3.2 离心造粒法 是利用改进的包衣设备进行微丸生产的一种方法,具有干燥速度快,操作时间短,密闭操作、无粉尘飞扬、交叉污染小,连续喷雾、可采用程控操作,所制微丸真球度高等优点^[16]。采用离

心造粒法制得的微丸崩解,圆整度和流动性好,粒度分布更集中,且微丸硬度大、脆碎度小、密度大,活性成分的量均匀^[17]。宋洪涛^[18]、戚秋鹏等^[19]分别对离心造粒法制备麝香保心微丸和万氏牛黄清心微丸的工艺进行了研究,研究表明影响离心造粒法制备微丸的工艺因素主要有:主机转盘转速、喷浆泵转速、喷气流量和供粉机转速。

3.3 挤出-滚圆法 是近年来中药微丸制备研究的热点,具有制粒效率高、颗粒分布带窄、圆整度高、颗粒表面光滑、生产效率高、劳动强度小、能适合工业生产需要等优点。^[20]此法是将药物和辅料混合均匀后,加入黏和剂制软材,置于挤出机中,制得细条状软材,再倒入滚圆机中,在高速旋转的齿板上切断,滚圆,成圆球,干燥,整丸,即得。李青坡等^[21]用挤出滚圆法制备葛根芩连微丸,采用单因素考察法,对影响成球的4个关键参数水分比例、挤出速度、滚圆速度和滚圆时间逐一进行筛选优化,结果制得载药量达70%、圆整度好、粒径分布窄、收率在90%以上的葛根芩连微丸。该方法制备微丸的关键是控制软材适宜的黏度,通过控制润湿剂或黏合剂以及控制赋形剂的用量。在软材黏度适当的前提下,再通过控制关键工艺参数制备理想的微丸。但挤出滚圆法药物释放比较缓慢,特别是对于水难溶性药物更是如此^[21]。

3.4 流化床法 此法是集制粒、干燥、包衣一步完成的制备方法。宋磊等^[12]采用市售空白丸芯为载体,将苦参碱以溶液形式,采用流化床底喷装置包裹在空白丸芯表面制备苦参碱微丸。此法优点在于:在一个密闭系统内完成混合、制粒、干燥、包衣等工序,可变因素少,产品质量易控制;制得的微丸大小均匀粒度分布窄,外形圆整,无粘连;流化床设有粉末回收装置,原辅料不受损失,包衣液有机溶剂也可回收,有利于操作环境的改善和生产成本的降低。

3.5 其它方法 液相中制备微丸;振动喷嘴装置法;熔融法。

4 辅料

辅料是药物制剂的重要组成部分,在制剂成型的发展和生产中起着重要的作用。

4.1 赋形剂

目前最常用的赋形剂是微晶纤维素(MCC),MCC是一种成球促进剂,对不同性质和用量的药物均有良好的促进成球作用,所制微丸有较好的圆整度,较高的强度和硬度,不会出现塌崩现象^[22],是微丸中较理想的辅料,除MCC外,还常加入乳糖、壳聚糖或微粉硅胶等辅助MCC调节中药的黏性和吸湿

性。若制备缓释骨架微丸,则常加入乙基纤维、硬脂酸等疏水性物质为骨架材料。

4.1 致孔剂 致孔剂遇体液产生许多微孔,使药物分子易于溶出。常用的致孔剂有亲水性液状载体(甘油、PEG200)、电解质(NaCl、KCl)、糖类(乳糖、甘露醇等)、表面活性剂(聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠)、高分子物质(PEG、PVP)、少量亲水凝胶(HPMC、CMC等)。

4.3 薄膜包衣材料 薄膜包衣所使用的膜材主要分为:水溶性包衣材料:羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等;

水不溶性包衣材料:乙基纤维素(EC)、醋酸纤维素、丙酸纤维素等;

肠溶性材料主要有:丙烯酸(Eudragit)、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、虫胶等。

4.4 增塑剂 可降低高分子化合物的玻璃化转变温度和软化温度,改善衣膜的脆性,提高衣膜在室温时的柔韧性,增加其抗撞击强度。常用的水溶性增塑剂有丙二醇、甘油、PEG等;非水溶性增塑剂有甘油醋酸酯、蓖麻油、邻苯二甲酸酯等。

5 小结

微丸作为一种多单元型给药系统,粒径小,在促进药物的吸收、减少药物对胃肠道的刺激、提高药物的生物利用度、提高产品批间释药重现性、获得理想的释药速率及制备复方制剂等方面具有独特优势,且适用范围广泛,改良性能灵活,是研究开发中药新药的良好剂型,对提高中药疗效,促进新药开发和推动中药的现代化具有不可低估的作用,具有良好的科研和应用前景。但是绝大多数中药制剂的有效成分还不清楚,无法确定药物在胃肠道或其他部位的吸收特点,这给缓控释微丸辅料的选择、处方设计及成型工艺增加了难度。这有赖于新辅料的开发,新技术的发展。相信经过广大医药工作者的不懈努力,微丸在未来的医药领域中必将有更加广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 宋洪涛,郭涛.多元定位释药技术制备舒胸缓释胶囊的研究[J].中草药,2005,(7):993-997.
- [2] 刘旭海,张俐伟,李立新.蚓激酶肠溶微丸的制备[J].中国中医药信息杂志,2004,11(9):804-807.
- [3] 程岚,袁子民,赵琳,等.愈风宁心微丸与愈风宁心片溶出度的比较研究[J].时珍国医国药,2006,17(1):76-79.
- [4] 何兰茜,潘琦,刘佩华.用微丸技术制备元胡止痛胶囊与元胡止痛片溶出度的比较[J].中成药,2001,23(4):240-243.
- [5] 王征,杨丽,唐星,等.重组水蛭素肠溶包衣微丸的制备及体外释放行为考察[J].沈阳药科大学学报,2005,22(6):413-415.
- [6] 陈盛君,朱家壁.缓控释微丸制剂的研究进展[J].国外医学药学分册,2004,31(3):177-181.

中药远志商品药材的品种及使用概况

★ 王训玉¹ 范平² (1. 江西中医学院 2007 级硕士研究生 南昌 330006; 2. 江西中医学院 南昌 330006)

摘要:本文对中药远志商品药材的使用概况进行了描述,对其市场现状、价格走势、使用存在的问题及解决方法进行了分析讨论,为远志商品药材的进一步研究提供理论依据。

关键词:远志;商品药材;市场调查

中图分类号:R 282.4 **文献标识码:**A

Review on the usage and sorts of medical material *Polygala*

WANG Xun-yu, FAN Ping

Jiangxi University of traditional Chinese medicine, Nanchang 330006

Abstract: The article is to review the usage of *Polygala*, to analyse the the problems at the present of *Polygala*, to predict its price in order to supply theory for further study.

Key words: *Polygala*; medical material; market research

远志是远志科远志属植物,为草本或木本,单叶,常互生,全缘,无托叶。全球有分布,共十三属,近一千种。在我国有4属,51种,全国均产,但以西南与华南最多。目前已知供药用的有3属,27种,3变种^[1]。远志科植物广泛分布于东北、华北、西北及山东、江苏、安徽和江西等地,生于向阳山坡或路旁。远志主产于山西阳高、闻喜、榆次、芮城,陕西韩

城、合阳、大荔、华阴、咸阳,吉林哲里木盟及白城地区,河南巩县、卢氏等地区。

1 远志商品药材的使用概述

远志首载于《神农本草经》,列为上品,被视为养命要药,谓其“主咳逆伤中,补不足,除邪气,利九窍,益智慧,耳目聪明,不忘,倍力”。因其草能益智强志,故称远志。李时珍谓:“远志有大小两种,”小

[7] 钟玲,许小红. 中药微丸的药学研究进展[J]. 时珍国医药,2008,19(2):369-372.

[8] 李丹,宋洪涛,陈大为等. 挤出滚圆法制备复方丹参速释微丸[J]. 中草药,2007,38(1):36-40.

[9] 陈大为,张彦青,邹艳霜,等. 灯盏花素缓释微丸制备工艺与处方优化的研究[J]. 中草药,2003,34(11):990-993.

[10] Ho HO, Chen CN, Sheu MT. Influence of pluronic F-68 on dissolution and bioavailability characteristics of multiple-layer pellets of nifedipine for controlled release delivery [J]. JControl Release, 2000,68(3):433-440.

[11] Sousa J J, Sousa A, Moura MJ, et al. The influence of core materials and film coating on the drug release from coated pellets [J]. Int J Pharm, 2002,233(1/2):111-122.

[12] 宋磊,张亚琼,郭圣荣,等. 苦参碱缓释包衣微丸的研制[J]. 中国药学杂志,2005,40(16):1238-1240.

[13] 施路,李三鸣,宋红光,等. 不同包衣条件下银杏缓释微丸体外释放考察[J]. 沈阳药科大学学报,2005,22(3):176-180.

[14] 戚秋鹏,王中彦,莫凤奎. pH 依赖型万氏牛黄清心缓释胶囊的制备与体外释放[J]. 中国医药工业杂志,2004,35(4):219-221.

[15] 何兰茜,潘琦,刘佩华. 用微丸技术制备元胡止痛胶囊与元胡止

痛片溶出度的比较[J]. 中成药,2001,23(4):240-243.

[16] 邹龙贵. 微丸缓、控释包衣及设备[J]. 医药工程设计杂志,2003,24(2):41-43.

[20] Wang W G, Cui G H. Progress in extrusion - spherization process for preparation of pellets [J]. China New Drugs, 2001,10(9):661-664.

[16] 宋洪涛,郭涛,张晓红,等. 离心造粒法制备麝香保心微丸的研究[J]. 中草药,2003,34(2):23-25.

[18] 戚秋鹏,王中彦,莫凤奎. 离心造粒法制备中药浸膏微丸的影响因素[J]. 中国医药工业杂志,2004,35(1):25-28.

[19] 何兰茜,潘琦,刘佩华. 用微丸技术制备元胡止痛胶囊与元胡止痛片溶出度的比较[J]. 中成药,2001,23(4):240-244.

[20] 李青坡,游剑,杨蕾,等. 挤出滚圆法制备葛根苓连微丸[J]. 中草药,2005,36(2):1473-1476.

[21] Chen S J. Progress in sustained and controlled-release preparation [J]. Foreign Med; Sect Pharm, 2004,31(3):177-183.

[22] Schmidt C, Kleinebudde P. Influence of the granulation step on pellets prepared by extrusion /spherization [J]. Chem Pharm BULL. 1999,47(3):405-407.

(收稿日期:2009-05-20)