

微细药物表面包覆技术 在制剂中的应用*

□樊世民 杨玉芬 盖国胜** 苗赫濯

(清华大学材料系粉体工程研究室 北京 100084)

杜力军 (清华大学生物系中药研究室 北京 100084)

摘要: 新型药物开发制备过程中,需要对药物颗粒进行粒子设计,通过多层微胶囊化而得到复合包覆药物颗粒。药物包覆、微胶囊制备方法很多,可分为化学法、物理化学法、物理法。本文着重介绍了制备复合多层包覆药物颗粒的几种物理机械方法:复合杂化系统,高速椭圆转子混合法、喷流床包覆法。简要分析了该技术用于中药现代化加工的可能性。

关键词: 物理包覆装置 制药 微胶囊 复合颗粒

药物制备过程中通常需要一定的载体将药物附着到载体颗粒的表面或内空隙之中。在某些场合下又需要将药物颗粒的表面进行非药物成分的包覆,改善药物的多种性能。上述颗粒复合技术的研究开发一直为人们所关注。近年来药物控制释放、药物靶向性研究为开发新型高效药物提供了优良的途径。而实现药物控制

释放及具有靶向性则需要对药物颗粒进行粒子设计,通过多层微胶囊的形成达到预期功效。

在工业生产和实验室中,微胶囊化的制备方法很多,主要可分为:化学方法、物理化学方法及物理方法^[1~5]。化学方法包括界面聚合法、原位聚合法、气相表面聚合法等;物理化学方法包括水溶液中相分离法、有机溶剂中相分离法、溶液干燥法、溶液蒸发法、熔化分散冷凝法等。化学方法

和物理化学方法在工业实际中应用较多,介绍也较多。但在制备复杂多层复合颗粒时,物理制备方法则更具优势。复合颗粒的物理制备方法有多种,本文着重介绍几种新型、有效的制备复合多层包覆药物颗粒的物理机械方法:复合杂化(Hybridization)系统,高速椭圆转子混合法、喷流床包覆法。

中药超细化技术的出现,为中药现代化提供了一条可行之

收稿日期:2003-05-20

修回日期:2003-11-13

* 清华大学基础研究基金项目(JC20001050):微细化工艺制备三种中药的药理、毒理学研究,负责人:盖国胜。

** 联系人:盖国胜,本刊编委,教授,清华大学材料系粉体工程研究室,主要从事物料粉碎、分级、改性、应用等设备与技术的研究, Tel: 62781144, Fax: 62791258, Email: guosheng@pulic3.bia.net.cn。

48 [World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

路。然而,随着超细中药粉体的应用范围在不断扩大、研究内容的逐渐加深,如何克服超细中药表面氧化问题、吸潮变质问题、表面包覆改善流动性和口感问题、中药颗粒复合化与功能化等问题日益被关注。作者在多年研究粉体加工和近几年介入中药现代化加工技术研究的过程中,深感物理包覆法对解决中药复合颗粒的制备具有重要意义。因此,归纳总结国外有关进展,希望粉体加工技术在超细加工的基础上能够从复合颗粒制备等方面对中药现代化做出贡献。

一、复合杂化系统^[6,7]

复合杂化系统(Hybridization system; HYB)是由东京理科大学小石真纯教授和(株)奈良机械制作所共同开发完成的,是用于粉体/粉体表面改性处理的实用化装置。该系统采用干式、机械方式对微粒子进行复合化处理,制备出特性复合粉体。

HYB系统由高速旋转的转子、定子和循环回路等部分组成,主机结构见图1。机内投入的被处

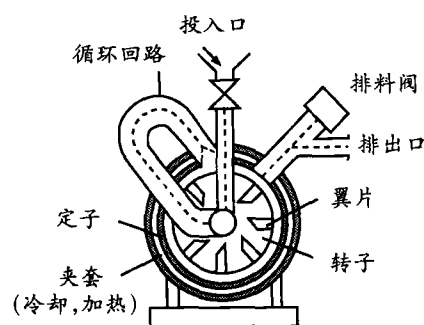


图1 HYB系统主机结构图

理物在这些部件的作用下被迅速分散,同时不断受到以冲击力为主的包括粒子间相互作用的压缩、摩擦和剪切力等诸多力的作用,在短时间内(1~10min)即可均匀地完成固定、成膜或球形化处理。加工过程是间歇式的,计量供料机与间歇处理连动,从而系统实现连续、自动运转。装置的运转条件包括转子转速、处理时间、投料量等。有时温度、气氛,特别是处理工艺等也很重要。这个系统的主要特点是:相互组合的物质可以是无机物、有机物、金属,选择范围广,且是短时间干式处理。

该系统基本处理方式:固定化处理、成膜处理和球形化处理。固定化处理是将颜料、流动性改善剂、阻燃材料、磁粉等各种带有某种特性的微粒子,利用冲击力嵌入母粒子表面并固定。这不仅能改善表面材质,更重要的是可以创制复合材料。成膜处理是将各种树脂类或石蜡类物质作为子粒子,在冲击力的打击下将其变为软化熔融态,并呈膜状包覆在母粒子外,即所谓干式涂层处理,可以达到包容、缓释的目的。也可选多孔质微粒子为母粒子。球形化处理是对粒子不作复合化处理,利用金属、树脂等本身的塑性变形性,用冲击力使形状不规则的粒子打磨成球状,从而提高流动性,调整松密度、比表面积等。

利用该系统进行药物包覆处理的工艺如图2。图2是以土豆淀

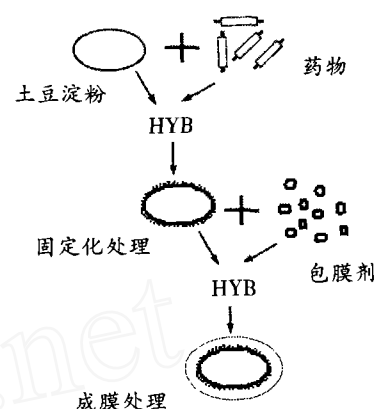


图2 HYB系统药物包覆流程图

粉等为核心粒子,将药物包覆于其上。药物粒子在HYB系统中,在机械力作用下被固定在核心粒子表面,形成初步复合粒子。然后再往系统中加入包膜剂进行包膜处理,从而实现药物的微胶囊化。

该装置对植物类物料的处理,做过很多的研究,用于中药的处理是有可能的。为了扩展颗粒复合技术在中药现代化领域的应用,作者单位引进该类型设备,希望与中药药剂学领域合作,探索中药现代化的新途径。

二、高速椭圆转子混合法

高速椭圆转子混合器(High-speed elliptical-rotor-type powder mixer, HEM)是新近开发的一种制备复合颗粒的设备^[8,9]。可以将之应用到药物制备领域,高速椭圆转子混合法就是利用该设备来制备控制释放药物的新工艺。这种方法不同于HYB系统在颗粒表面施加强大的应力,它的特点是对脆性颗粒进行柔性干法加工及

小批量操作^[10]。

HEM 系统中内部椭圆转子 (rotor) 材料为氧化锆, 外腔桶 (vessel) 由不锈钢做成, 中间挖空成椭圆形状如图 3 所示。外腔桶和转子同轴按相反方向转动, 外腔桶转动速度较慢并低于临界速度, 而转子的速度则相对较高。转子顶端和外腔桶之间有一个间隙, 可根据实际情况设计。外腔桶

中有氧化锆球, 当被处理颗粒在系统中加工时, 氧化锆球和物料混合物在转子带动下, 反复不断地被推向间隙区 (clearance region)。在间隙区物料将受到较强的压缩力以及剪切力, 从而实现加工目的。

Y. Fukumori 等^[10]利用 HEM 系统进行药物复合颗粒制备, 其工艺程序见图 4。以微晶大豆磷脂

纤维素为核心粒子, 月桂酸 (LA, lauric acid) 作为粘结剂, 然后在其上包覆 CCSS 药物细颗粒。

在此过程中药物细颗粒逐步小批量的加入, 转子速度渐次增加到 1000rpm 以实现有序混合。而在更高转速 1500~2000rpm 时, 月桂酸呈熔融态, 可以将细颗粒固定在核心颗粒上。粘结剂月桂酸的含量应该适中, 多了或少了都会降低成膜性而导致药物控制释放过程不理想。

三、喷流床包覆法

喷流床包覆法是用 Wurster 系统来制备复合颗粒的方法。这种方法是利用压力气体将药物粒子或液体、核心粒子、包膜层等物料在系统中循环周复运动, 在运动过程中进行混合、包覆。根据药物粒子设计方案, 将这些物料依次加入系统中。因此该方法可以有效地实现多层包覆粒子的制备, 而对药物及添加剂的物理化学性能要求较低。通常此方法主要用于较大粒径颗粒的包覆。对于小粒径的颗粒包覆, 只要采用特殊性能的填加、包覆材料, 同样可以较好实现的。

Wurster 系统 (图 5) 主要是由一套喷流床再辅以导流管 (图 5 中 11) 和底部喷嘴 (图 5 中 10) 组成^[11]。圆柱形的导流管和系统腔室是同心, 导流管和底部分配板 (图 5 中 9) 之间有一段间隙。这段间隙的存在使得腔体中气流的运动形成环路。包覆过程中, 气流带动物料颗粒在腔体中作如图箭头所示的循环运动。在导流管中气流流速可达到 3~10 m/s, 而在导流管外环面处的气流速度只有 0.4~1 m/s。在导流管中被包覆颗粒将和从底部分配板中的喷嘴喷出的包衣材料相遇, 从而被包覆上一层液料。复合颗粒在上升的过程中被干燥, 然后在顶部失去动能而降落入导流管外的环区, 流动方式为塞流。复合颗粒流通过腔体底部间隙再次进入导流管, 再次被包覆一层包覆料。这样

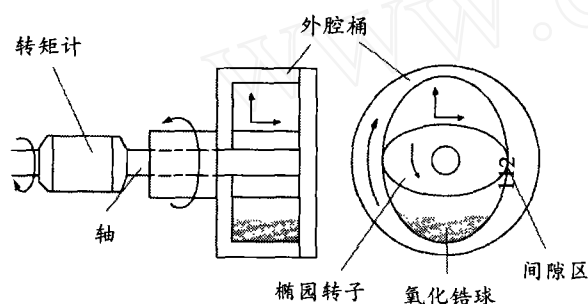


图3 HEM系统示例图

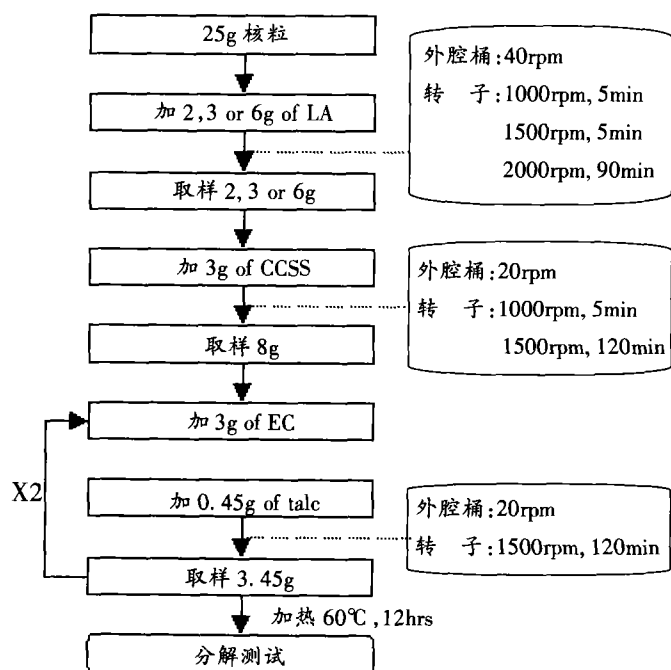


图4 HEM系统制备药物微胶囊工艺示意图

重复循环直到包覆达到预先设计的程度。

颗粒包覆量依赖于气流带动物料循环一次所包覆的量和循环次数(或循环周期时间)。循环一次所包覆的量是颗粒流模式和导流管中喷流模式的函数。循环周期时间和导流管及环区中颗粒流模式相关,而颗粒流模式又是由颗粒的性能、过程变量及包覆机结构等因素决定的。影响颗粒循环及流动模式的过程变量包括气流速度、隔离间隙(导流管与底部分配器之间)、装填量、雾化气体速度以及分配器的构造等等。

细颗粒包覆过程中遇到的最主要问题就是颗粒易成团,因为颗粒之间的包衣材料能够提供的结合强度要大于喷射颗粒间的排斥力。试验证明,用合适的水性乳胶作包覆材料时可以使颗粒间成团程度明显减少^[12]。该种水性乳胶由 EA(polyethylacrylate)、MMA(methyl methacrylate)、HEMA(2-hydroxy-ethyl methacrylate)合成(图6)^[13]。MMA含量的增加可以提高软化温度,HEMA含量的增加可以增强成膜性能。因此调节三种物质的含量,使得包膜材料的软化温度高于注入空气温度。从而使得包覆过程中聚合物乳胶显示出低的成团性,因为此时它具有低成膜性以及低的粘结强度(图7)。

Y. Fukumori^[14, 15]等利用化学栓塞原理用喷流床方法制备了用于癌症治疗的药物胶囊。利用喷流床处理后的包覆药物复合颗粒示意图见图8。核心粒子为乳糖,先包覆上

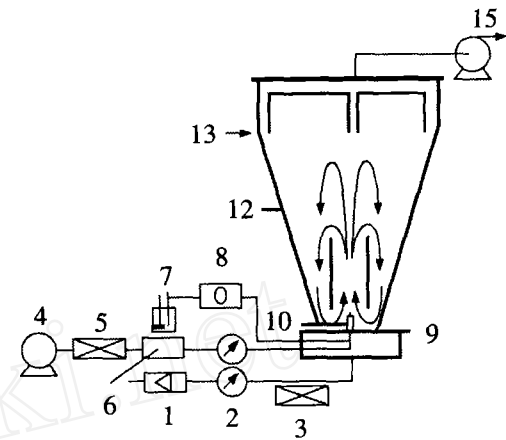
药物层 CCSS(carbazochrome sodium sulfonate),然后再包覆一层SL(soybean lecithin)、CH(cholesterol)、SA(stearic acid)、PVP(polyvinylpyrrolidone)组成的层,最后再在表面包覆一层SL+CH+SA+PVP。

该技术在西药和食品的加工方面已经有所使用,由于我们知识面所限,对于中国特色的中药粉体的处理尚没有见到正式的报道。从工作原理来说,用于中药复合颗粒是可行的。

四、结束语

为达到药物和非药物两种粉体之间的各种复合,其物理方法多种多样。上述几种方法,用于中药的复合颗粒制备是有可能的。该技术在中药领域的推广应用,必将拓宽中药现代化途径的思路。在

中药制剂制备过程中可以发挥该技术独特的优势,生产出具有独特结构的复合药物颗粒。正像十几年前的超细粉碎技术一样,方



1- 风速计, 2- 调节器, 3- 加热器, 4- 压缩机, 5- 阀门, 6- 空气干燥器, 7- 喷嘴, 8- 蠕动泵, 9- 空气分配阀, 10- 喷管, 11- 汲取管, 12- 取样口, 13- 过滤袋, 14- 排风机

图5 Wurster系统(Grow Max 140)示意图

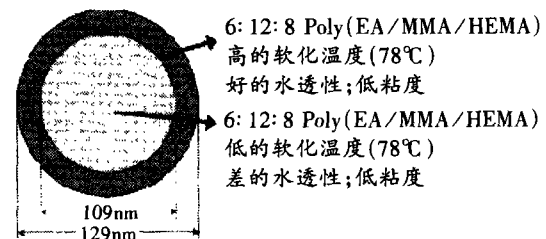


图6 乳胶颗粒的核壳结构

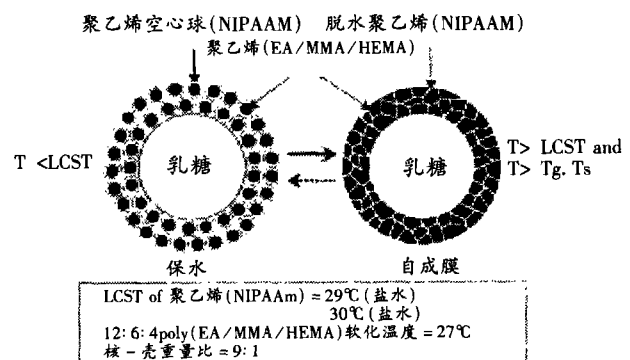


图7 利用复合乳胶膜的微胶囊

法简单,但工艺多种多样,不同目的的技术融合与不同研究思维方法的碰撞,将开拓新的技术天地。

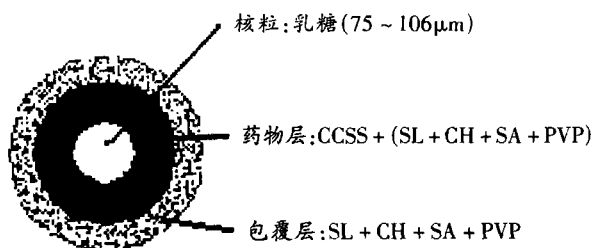


图8 卵磷脂微胶囊示意图

参考文献

- 1 Nixon J R., Preparation of Microcapsules with possible pharmaceutical[J]. Endeavour, 1985, 9(3): 123 ~ 128.
- 2 Thies C., Micro encapsulation[J]. Encyclopedia of Polymer Science & Engineering, 1987, 9: 724 ~ 725.
- 3 张可达, 许冬梅等. 微胶囊化方法[J]. 功能高分子学报, 2001, 12(4): 474 ~ 480.
- 4 郝红, 梁国正. 微胶囊技术及其应用[J]. 现代化工, 2002, 22(3): 60 ~ 63.
- 5 王毓明. 微胶囊技术[J]. 涂料工业, 1999, 5: 33 ~ 35.
- 6 H. Honda, M. Kimura et al., Preparation of monolayer pararticle coated powder by the dry impact blending process utilizing mechanochemical treatment[J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Eng. Aspects, 1992, 82: 117 ~ 128.
- 7 田中贵将, 菊池雄二等. 高速气流冲击式粉体表面改性装置-HYBRIDIZATION系统及应用[J]. 化工进展, 1993, 7: 10 ~ 20.
- 8 M. Sato, T. Yoshida, et al., Evaluation of the performance of a high-speed Elliptical-rotor-type powder mixer[J]. J. Soc. Powder Technology, 1994, 31: 789 ~ 794.
- 9 Tomohiro Iwasaki, Munetake Satoh, et al., Analysis of collision energy of bead media in a high-speed elliptical-rotor-type powder mixer using the discrete element method[J]. Powder Technology, 2001, 121: 239 ~ 248.
- 10 Y. Fukumori, H. Ichikawa et al., Design of prolonged-release microcapsules containing diclofenac sodium for oral suspensions and their preparation by the Wurster process[P]. Proceedings of the world congress on particle Technology 3, No. 120, Brighton, UK, July 7 ~ 9, 1998.

- 11 Suhas Shelukar, Jennifer Ho et al., Identification and characterization of factors controlling tablet coating uniformity in a Wurster coating process[J]. Powder Technology, 2000, 110: 29 ~ 36.
- 12 H. Ichikawa, K. Jono et al., Coating of pharmaceutical powder by fluidized bed process. V. Agglomeration and coating efficiency in the coating with aqueous lattices of copoly (ethyl acrylate-methyl methacrylate-2-hydroxyethyl methacrylate) [J]. Chem. Pharm. Bull., 1993, 41: 1132.
- 13 Y. Fukumori, Y. Yamaoka et al., Coating of pharmaceutical by fluidized bed process. III Aqueous coating with ethyl acrylate-methyl methacrylate-2-hydroxyethyl methacrylate copolymer and the dissolution properties of products[J]. Chem. Pharm. Bull., 1988, 36: 3070.
- 14 Y. Fukumori, H. Ichikawa et al., Coating of pharmaceutical powder by fluidized bed process. IV. Microencapsulation using blend and methacrylate-2-hydroxyethyl methacrylate) [J]. Chem. Pharm. Bull., 1994, 42: 2604.
- 15 Kaori Jono, Hideki Ichikawa, et al., A review of particulate design for pharmaceutical powders and their production by spouted bed coating[J]. Powder Technology, 2000, 113: 269 ~ 277.

(责任编辑:侯西娟 刘维杰)

放射免疫疗法有望用于传染性疾病的治疗

最新研究表明,放射免疫疗法(RIT)可应用于传染性疾病的治疗。放射治疗可以杀死细菌等微生物,但是目前放射治疗在临床中的应用范围很窄,此项研究将拓宽其应用范围。

随着抗生素的普遍使用,目前细菌对抗生素的耐药性逐渐增强,这促使研究人员开始尝试采取传统药物治疗之外的其他疗法。

美国纽约爱因斯坦医学院的生物学家 Dadachov 及其同事,对活动能力和生存能力比艾滋病病毒更强的新生隐球菌进行实验研究。他指出:“放射免疫疗法在对微生物的放射性治疗过程中,效果十分显著。”此项研究成果发表在美国《国家科学基金会学报》网络版上。

在实验中,研究人员对感染新生隐球菌的老鼠采用放射性同位素铷-213 或铯-188 进行放射治疗,老鼠体内感染的隐球菌逐渐被清除,老鼠的存活能力也有所提高。在实验结束时,进行放射治疗的老鼠存活率提高了 60%。与之相比,注射新生隐球菌抗体的老鼠死亡速度很快。

放射免疫疗法最显著的特性是不会对骨髓构成损伤。基于此次实验的成功, Dadachova 相信,任何一种传染性疾病都可以通过放射免疫疗法进行治疗。

美国费城福克斯-蔡斯癌症研究中心的肿瘤学家格雷戈里·亚当斯称:“从实验中可以看出,放射免疫疗法可以有效地应用于真菌性传染病的治疗。”但是,亚当斯警告说:“此类疗法应慎用,因为实验中的动物由于放射线作用,很有可能出现长期性的生理组织损伤。”

(文 摘)

Fan Shimi, Yang Yufen, Gai Guosheng and Miao Hezhao

(Research Section of Powder Engineering, Department of Material Science, Tsinghua University, Beijing 100084)

Du Lijun (Research Section of Traditional Chinese Medicine, Department of Biology, Tsinghua University, 100084)

In the process of development and preparation of new drugs it is necessary to do the design of particles of the granules of drugs in order to obtain complicatedly clad granules by the way of multi-layered micro-capsulation. There are a number of methods for the cladding and micro-capsulated preparation of drugs, such as those of chemistry, physico-chemistry and physics. This article mainly presents a few physico-mechanical methods for the preparation of complicatedly and multi-layeredly clad granules of drugs: the system of HYBRIDIZATION, mixture by high-speed elliptic rotor and cladding in jet-flow bed, and briefly analyzes the possibility of the application of these techniques to the processing of Chinese drugs in the modernization of traditional Chinese medicine.

Key words: physically clad facilities, pharmacy, micro-capsule, compound granule

Application of Biotechnology to Production of Materials of Modern Chinese Medicines and Problems to Be Given Attention

Zhang Yangqing (Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China)

This article summarizes the application of biotechnology to such areas as the conservation and identification, the breeding, the seedling-growing and the industrial production of the active components of Chinese medicinal crops and puts forward problems to be given attention in the hope of offering conferences for the modernized production of Chinese medicinal materials.

Key words: biotechnology, production of Chinese medicinal crops, modernization of traditional Chinese Medicine

Study and Demonstration of Key Nuisanceless Techniques in Production of Lycium Barbarum L.

Shi Zhigang, Wang Wenhua, Jiao Anning, Li Runhuai, An Wei and Li Yunxiang

(Research Institute of Lycium Barbarum of Ningxia Academy of Agriculture and Forestry, yinchuan 750013, Ningxia Hui Autonomous Region of China)

This article analyzes the relevant factors in the production of non-polluted lycium barbarum and studies the key nuisanceless techniques in the production as well as the demonstration and popularization it. At present the products of lycium barbarum have initiatively reached the ministerial standards issued for non-polluted foods in China.

Key words: Lycium Barbarum L., nuisanceless, prevention and control of diseases and pests, construction of base

Environmental Monitoring of GAP Bases of Chinese Medicinal Crops

Xie Xiaoliang, Peng Weixin, Liu Ming and Tian Wei

(Research Centre for Medicinal Plants, Hebei Academy of Agricultural Science, Shijiazhuang 050051)

Environmental conditions play a decisive role in the production of non-polluted Chinese Medicinal Crops and therefore in the construction of the GAP base of Chinese Medicinal Materials, environmental monitoring and control must be put in the first place. In this paper, the requirements of environment quality and the safe use of agricultural chemicals in the construction of GAP bases are elaborated in order to offer references for the modernization of production and the construction of GAP bases of Chinese Medicinal Crops.