

中药提取物物理性质评价与改性技术研究的探索*

□徐德生 冯怡** 张宁 沈岚 林晓 刘怡

(上海中医药大学 上海 201203)

摘要: 中药制剂的原料大部分是中药提取物,其理化性质不明确,往往流动性差,吸湿性强,稳定性差。对于这些物料所表现出的共性和特殊性问题很少进行系统深入的评价与研究,因而也缺少改善其不良物理性质方法(改性技术)的研究。结合我们自己的研究工作,综述了中药提取物物理性质的评价方法和改性技术,为解决中药制剂的研究和生产中存在的问题,为中药由传统制剂向现代制剂向现代剂型转变提供研究思路。

关键词: 中药提取物 物理性质 改性技术

一、问题的提出

中药制剂的前处理技术是制备现代制剂的首要关键技术,近几年来,超临界流体萃取技术、加压逆流提取技术、膜分离技术、大孔树脂吸附分离技术的研究与应用已得到了国家科技部以及科研院所的高度重视,屡见相关研究报道。

由于大多数中药及中药复方药效作用基础尚未十分明确,目前,绝大多数中药成方制剂仍主要为浸膏或药材粉末制剂。2005版中国药典一部所收载的中成药中,34.4%为浸膏制剂,47.16%为药材粉末制剂,中药有效部位或有效单体成分的制剂仅占1.24%^[1]。目前对这些浸膏或药材粉末的了解和评价只限于极少量的指标成分或有效成分的多少,以及药效学指标的体现,而很少了解其相关的物理特性,如:中药提取物吸湿性强、流动性差、口感差;一些

中药有效组分有刺激性、易挥发性;对于这些物料所表现出的共性和特殊性问题很少进行系统深入的评价与研究,因而也缺少改善其不良物理性能方法的研究。

因此,充分了解评价中药提取物的物理特性,针对吸湿性强、流动性差、口感差等提取物或有效部位,进行改变不良物理性能技术的研究或称为改性技术的研究,使其成为中药优良制剂或现代制剂的中间体,将会对促进中药现代化的发展起到积极的推动作用。

二、中药提取物(固体)的物理性能评价

固体物料都会呈现一定的物理性能,如:晶型、弹性、塑性、脆性、粘合性等。在药物研究生产和应用中,固体药物的物理特性直接与制剂成型工艺有密切的关系,也直接影响到药物的溶解度、溶解速率、吸收、生物利用度等生物效应。

化学药物制剂其药效成分为单一结构的化合

收稿日期:2005-10-20

修回日期:2006-03-28

* 上海市教委特色学科资助项目:中药提取物物理性质表征与改性技术研究,负责人:徐德生。

** 联系人:冯怡,教授,博士生导师,从事中药制剂关键技术研究,Tel:021-51322493,e-mail:fyi@vip.sina.com。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 57

物,理化性质是确定的,可以根据其特性来研究筛选制剂成型处方,也可通过改变、控制物理特性来提高药物的生物利用度,以达到理想的临床效果。

中药提取物和药材粉末均为混合物,其中可测和已知成分是有限的,多数是未知成分。目前对中药提取物和药材粉末的描述和控制主要靠指标成分或有效成分以及药效学作用来阐述,但这些数据对制剂成型工艺和预测生产可能出现的问题并没有直接的指导意义。因此,对多数是未知成分的中药提取物来说,建立一套物理特性评价体系,指导后续成型工艺的研究和生产,是中药制剂研究和生产的重要基础和手段。

我们可以通过提取物的吸湿特性、张力强度、剪切应力的检测,来预测中药制剂成型工艺过程及贮存过程中对环境的要求。通过检测控制提取物粒径大小和分布、休止角的大小来调整粉体的流动性,保证后续成型工艺的顺利进行和产品质量。通过脆性、可压性、松密度的检测保证片剂的质量。

固体药物的吸湿性会影响到流动性和稳定性,通过测定临界相对湿度(CRH)并控制生产环境湿度在CRH之下,可以有效避免药物在成型过程中因吸湿所造成的成型困难。

固体药物良好的流动性是成型工艺和产品质量的保证。可以通过粉末基础性测定仪测定休止角、抹角、压缩度、均一度及凝聚度等物理性能参数来综合评价物料的流动性^[2]。

固体物料的粒子大小(粒度)是与药物制剂加工和质量有密切关系的形状参数,它直接影响药物的溶出速率和吸收,影响粉体的流动性和可压性,直至影响制剂的外观。固体药物的粒度可以用光学显微镜和电子显微镜测定其大小和外观特征,也可以采用吸附法通过测定物料的比表面积得知。

润湿性良好的药物在水中的溶出速率大,有利于吸收。评价药物润湿性最重要的指标是接触角 θ ,接触角越小,表明该固体药物的润湿性越好,可以通过全自动表面张力仪进行检测。

塑性、抗张强度、松脆性、粘合力等分别从固体物料的机械强度、可压性、预测制剂质量等方面提供

了对片剂成型工艺具有指导意义的参数。

三、改善中药提取物不良物理性能技术的研究

大多数中药提取物或生药粉末都有一些共性现象,如:易吸湿、流动性差;有些经超细粉碎后易产生静电吸附;有些提取物对胃黏膜有刺激,中药挥发油易挥发不稳定等等。因此中药成型工艺中往往需要加入大量辅料来改变这些不良物理性能,直接影响了中药由常规剂型向现代剂型的发展。充分利用优良辅料和现代制剂技术改变中药提取物的不良物理性能,将成为实现中药制剂现代化的必要手段。

1. 微囊化技术

微囊化技术是近30年来应用于药物的新工艺、新技术,其制备过程通称为微型包裹技术(microencapsulation)。国外学者将该技术成功用于掩味、改善药物不良物理性能、提高药物稳定性、降低药物对胃肠道黏膜的刺激性,制备速释、缓控释、靶向释药系统等方面,从而提高了药物制剂质量及体内生物利用度,同时也降低了药物的毒副作用。如Mezaache等以EC-PHC(1:1)为包衣材料,采用微囊化技术中的空气悬浮法进行乙酰氨基酚包衣,增重仅30%。再运用闪流技术制备了30秒内在口腔中迅速崩解且口感良好的口腔速溶片^[3]。对于不稳定的阿莫西林,Derrieu等以6%PVP为包衣材料,DBP为增塑剂,乳糖为致孔剂,微粉硅胶为抗粘剂,采用微囊化技术,制备了阿莫西林微囊,所得微囊粒径为200~500 μm ,显著提高了药物稳定性^[4]。Schmid等用优拉剂FS 30D或者EC水分散体对布洛芬(ibuprofen)晶体微囊化后,再压制成片剂,可降低布洛芬对胃肠道的刺激性^[5]。大蒜挥发油中的大蒜辣素与大蒜新素对消化道黏膜有刺激性,将其制成微囊后,胃肠道副作用大大降低,溃疡点明显减少。

2. 制备载体复合物

无机材料多孔 β -TCP陶瓷、多孔微晶玻璃等具有较好的生物相容性和体内可降解性;蒙脱石具有较大的吸附性和分散性;这些无机材料作为药物载体的研究已有报道,将这些材料应用于中药提取物或中药有效部位,不仅可以增加其流动性和成型性,

还可作为缓、控释药物的载体^[6-8]。

3. 复合技术

对超细粒子或粉末进行复合,使不同粒子间产生性能的协同效应,有助于改善不良性能或提高有益性能,粒子或粉末的复合可以是有机/无机的复合,也可以是有机/有机的复合,可以根据复合过程中是否有化学反应发生,又可分为物理复合法和化学复合法,中药微粉更适合用物理复合技术达到改性的目的,可以通过机械研磨复合、喷雾干燥、溶剂-凝胶等方法进行^[9]。

4. 固体表面包覆技术

Hybridization 系统是利用高速气流冲击方法进行粉体表面改性的一种装置,该系统通过固定化处理、成膜处理和球形化处理,将树脂类或石蜡类物质在冲击力的打击下呈膜包覆在被处理微粒外,用冲击力打磨成球状,借以提高固体微粒的流动性、调整松密度、比表面积,进而将药物微粒与环境隔绝,提高稳定性^[10,11]。

Wurster 系统是采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而复运动,在运动过程中进行混合、包覆,可实现多层包覆,达到改性或缓、控释的目的^[12]。

四、项目研究情况

近几年来,我们通过形态、粒径大小和分布、休止角、吸湿特性、张力强度、剪切应力、脆性、可压性、松密度等固体物理表征参数的测定,正逐步建立中药提取物的物理性能评价体系。同时采用喷雾干燥、流化床等设备,选用了各种生物可降解性高分子辅料以及无机材料,采用了包覆、微胶囊、微球化、复合等技术进行了中药提取物改变不良物理性质的研究,分别在降低中药提取物的吸湿性,改善中药复方提取物不良嗅味,提高中药挥发油的稳定性,降低中药有效部位的黏膜刺激性等方面做了一些工作^[13-15]。

1. 降低中药提取物易吸湿的改性技术研究

一些中药提取物极易吸湿,导致制剂工艺难以进行,同时也直接影响成品的质量。以中药鞣质提取物作为模型药物,采用喷雾干燥制备鞣质微囊,分别

考察了辅料、工艺参数等因素对抗湿效果的影响。结果表明:工艺参数中的进风温度、供液速度、雾化压力会直接导致微囊机械性质的改变,从而影响抗湿效果。辅料因素中增塑剂的品种和用量对微球机械性质的影响较大。经工艺及处方优化后的微球,能显著降低鞣质的吸湿性。

2. 中药复方不良嗅味的改性技术研究

以中药复方双黄连为研究对象,在不增加服用量的前提下,采用包囊和矫味结合的办法,较好地达到了改善双黄连苦味的目的(见图1)。

3. 提高中药挥发油稳定性的改性技术

中药材中含有大量的挥发油,并具有相当的生理活性。但中药挥发油在生产、贮存中易逸失,我们采用了喷雾干燥法制备陈皮油微囊,基本达到了提高挥发油的保留率,并可工业化生产的要求。通过对包裹挥发油的微囊膜进行空气通透性、抗氧化性能的评价,发现其游离微囊膜的氧气透过量 Q ($\text{ml} \cdot \text{cm} / \text{cm}^2$) 0.0312 ± 0.0007 ; 吸湿系数 K 为 $0.0039 \text{g} \cdot \text{mm} \cdot$

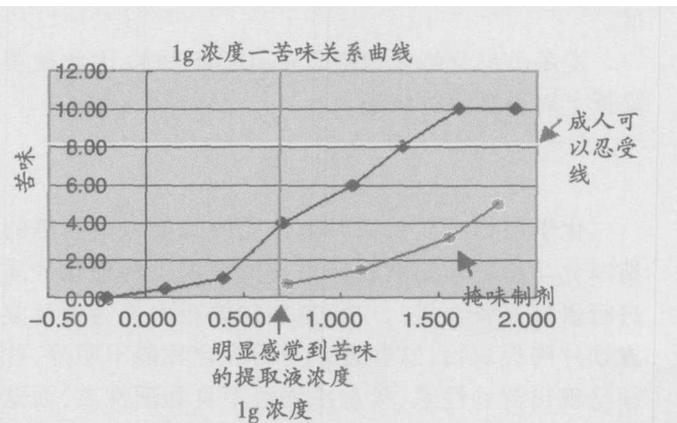


图1 双黄连苦味的改善效果

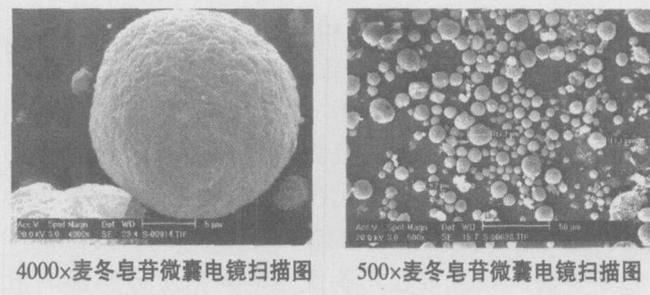


图2 麦冬皂苷微囊电镜扫描图

$\text{kPa}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, 表明经处方优选后的微囊膜具有较好的隔离空气和氧气的效果。

4. 降低中药有效部位胃黏膜刺激性的改性技术研究

我们在麦冬总皂苷抗心肌缺血作用的研究中发现: 麦冬总皂苷对大鼠胃粘膜有较强烈的刺激作用, 粘膜及粘膜下层明显充血水肿及大量炎细胞浸润。另外在大鼠肠内细菌对麦冬皂苷的代谢转化研究中发现: 麦冬皂苷能被离体培养大鼠肠道内细菌所代谢, 8h 就有代谢产物薯蓣皂苷元生成, 同时原形药也呈大大下降趋势, 12h 仅剩 16.96%。因此, 采用喷雾干燥法将麦冬中抗心肌缺血的有效部位麦冬总皂苷制成肠溶微囊, 一方面降低胃黏膜刺激性, 另一方面使其在肠内得以充分代谢, 从而发挥药效。实验结果表明: 所制得的微球外观大部分为圆球形, 表面光滑, 无黏连, 粒径约在 $10\sim 30\mu\text{m}$, 约占总微球数的 60% (见图 2)。包封率: $(94.75\pm 2.68)\%$; 酸中释放试验: 麦冬皂苷微囊酸中释放为 $(6.59\pm 0.72)\%$, 符合药典标准。

麦冬总皂苷经包囊后胃中几乎不释放, 因此显著降低了对胃黏膜的刺激。

五、讨 论

化学药物制剂其原料为合成或其他方法制得的纯净化学物质, 制剂就针对其纯净物质的理化性质进行研究制备而得。中药制剂的原料大都为中药复方饮片的提取物, 这些提取物的理化性能不明确, 往往呈现出流动性差、吸湿性强等不良物理性质, 而这些提取物恰恰又是临床使用的有效物质。

要改变这种现状, 可以有两种途径: 1. 改变提取物的提取分离条件, 使中药提取物尽可能的纯净, 具有良好的物理性能, 易于制成现代制剂。2. 引用现代制剂技术改变原有提取物的表面物理性质。使其易于制成现代制剂。中药复方及复方提取物已被中医临床证明是有效的, 如果片面追求提纯效果, 有可能会改变疗效或增大毒副作用。因此我们认为: 在目前大多中药及其复方作用物质基础尚未十分明确的情况下, 是否也可考虑第二种解决途径, 即借鉴、引入

现代制剂技术, 克服中药提取物的一些共性问题 (如吸湿强、粘性大、流动性差、稳定性差、口感差); 克服中药有效组分群中的一些特殊问题 (如刺激性、易挥发性), 并在建立评价提取物物理性质的基础上进行改性技术的研究, 提高中药制剂的整体研究水平, 实现中药安全、高效、可控的最终目的。

中药现代化最终要通过中药产业的现代化来体现, 而中药制剂现代化是其重要途径和明显标志之一。通过中药提取物物理性质评价与改性技术的研究, 旨在解决中药制剂生产中的共性与特性问题, 解决中药由传统剂型转向现代剂型在制剂学上的“瓶颈”问题, 为加快中药制剂向现代制剂的发展过程, 提供研究思路和方法。

参考文献

- 1 中华人民共和国药典, 2005 版。
- 2 高春生, 单利, 崔光华. 粉末直接压片工艺主要辅料的流动性研究. 科学技术与工程, 2004, 4(5): 367.
- 3 Mezaache D, Raiden MG, Sanghvi PP, et al. dosage forms containing taste masked active agents. United states: 6165512.2000.11~26.
- 4 Dorrieu G, Raynier B. Stabilized pulverulent active agents, composition containing them, process for obtaining them and their application. United States: 559562, 1997.1~21.
- 5 Schmid S, Schmidt PC. Coating of ibuprofen crystals with Eudragit FS 30D Arch Pharm, 2000, 333(suppl 1): 28.
- 6 杨超, 皮振帮, 田熙科, 等. 超细蒙脱石制备及其作为氟尿嘧啶药物控释载体的实验研究, 武汉大学学报(理学版) 2002, 48(6): 652.
- 7 王德平, 黄文山, 陈天丹. 多孔微晶玻璃作为药物载体材料的制备及其体外释药研究, 无机材料学报 2001, 16(6): 1195.
- 8 张启焕, 闵玉华, 陈晓明, 等. 多孔 β -TCP 陶瓷药物载体的制备与体外释药速率的研究, 山东陶瓷 2004, 27(3): 3.
- 9 王洪光, 张汝华. 可压性淀粉的压缩特性和成型机理的研究, 沈阳药学院学报, 1990, 7(4): 240.
- 10 樊世民, 杨玉芬, 盖国胜, 等. 微细药物表面包覆技术在制剂中的应用, 世界科学技术—中医药现代化, 2004, 6(1): 48.
- 11 田中贵将, 菊池雄二. 高速气流冲击式粉体表面改性装置—HYBRIDIZATION 系统及应用. 化工进展, 1993, (7): 10.
- 12 Suhas Shelukar, Jennifer Ho et al. Identification and characterization of factors controlling tablet coating uniformity in a Wurster coating process. Power Technology, 2000.110: 29.
- 13 冯怡, 沈岚, 徐德生, 等. 麦冬皂苷微球的载药量和包封率的研究. 中成药, 2004, 26(8): 611

- 14 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相对生物利用度.中草药,2005,36(5):683.
- 15 沈岚,徐德生,冯怡,等.大鼠肠内菌对麦冬皂苷D'代谢的研究.中国中药杂志,2005,30(8):618.

Evaluation of the physical properties and study on the reshaping technology of traditional Chinese medicine

Xu Desheng Feng Yi Zhang Ning Shen Lan Lin Xiao Liu Yi

(Shanghai University of T.C.M, Shanghai, 201203)

Most of the raw materials of Chinese herbal preparation are exerted from Chinese herbs whose physical-chemical properties are unidentified. Most of the extracts are of instability, weak fluidity, high hygroscopicity and so on. Few systematical studies have been carried out on these extracts and research about modifying their physical properties are also deficient. Combining with our research, this article reviews the evaluating and reshaping methods for the physical properties of extracts from Chinese herbs. Hence providing research methods for resolving the problems existing in the research and manufacturing of Chinese herbal preparation, and for the transformation of Chinese herbs from traditional preparation to modern preparation.

Keywords: extracts form Chinese herbs physical properties reshaping technology

(责任编辑:周立东,责任编审:张志华,责任译审:熊艳艳)

(Continued from page 56)

effects. The herbs are compatilized on principles of monarch, minister, adjuvant and dispatcher. Therefore, the Chinese traditional herb has its special quality, different in essence from the natural medicine (such as animals, plants, mineral, etc). The modernization of Chinese traditional herbs should be grounded on the modernization of Traditional Chinese Medicine .The wholism of syndrome leads to the whole regulation of complex prescription, which is the core of treatment based on syndrome differentiation. Thus, we put forward the whole regulating effects in the recipe of Chinese traditional herbs, which is completely distinguished from the multi-targeting effects. As it is difficult to analyze the exact characteristics and tastes, attributive channel and ascending and subsiding of the ingredients of Chinese traditional herbs, we think it necessary to retain as many chemicals in the recipe as possible to ensure the whole effects, especially for those great amounts of low abundance substances and microelements. We suggest that much more attention be paid to the effects of gastrointestinal tracts on the recipe of the Chinese traditional herbs. The real effective molecules (drug elements or its prosome) exist in the substances which have been digested and absorbed but not yet circulated in blood, and they are the material foundation of whole effects. Based on the above findings and beliefs, we put forward the concepts of whole effective moleculeome and whole moleculeomics of the recipis.

Keywords: Chinese traditional herbs, whole (regulating) effects, whole effective moleculeome, whole effective moleculeomics

(责任编辑:付建华,责任编审:张志华,英文译审:秦光道)