

# 中药微丸在缓控释制剂中的应用

王艳姣<sup>1,2</sup>, 韩炜<sup>1</sup>, 李慧<sup>1\*</sup>, 罗永明<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 江西中医学院, 南昌 330004)

**[摘要]** 总结近几年来中药微丸分类、辅料和制备工艺方面的研究进展, 并查阅近年国内外中药微丸的文献资料 40 余篇。从微丸的分类、制备、辅料及亟待解决的问题等方面对其分析归纳, 并对中药微丸的发展前景进行了展望。结果认为中药微丸具有辅料易得、制备工艺灵活等特点, 在制备中药复方制剂方面有独特优势, 在缓控释制剂方面具有实用和开发价值。

**[关键词]** 中药微丸; 辅料; 制备工艺; 缓控释制剂

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)24-0256-04

## Application of Traditional Chinese Medicine Pellets in Sustained-release and Controlled-release Preparation

WANG Yan-jiao<sup>1,2</sup>, HAN Wei<sup>1</sup>, LI Hui<sup>1\*</sup>, LUO Yong-ming<sup>2</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To review progress in traditional Chinese medicine pellets including classification, excipients and preparation process, and its application in sustained-release and controlled-release preparation were summarized. **Method:** Accessing to more than 40 domestic and foreign literature in recent years, we analyze and give a brief review at classification, the preparation process and excipients, then we could prospect the development of traditional Chinese medicine. **Result:** Traditional Chinese medicine pellets, with characteristics of easily-obtained excipients and flexible preparation process, had a unique advantage in field of preparation of traditional Chinese medicine. **Conclusion:** Traditional Chinese medicine pellets has much practical and development value in the field of sustained-release preparation.

**[Key words]** traditional Chinese medicine pellets; excipients; preparation process; sustained-release and controlled-release preparation

微丸是直径 0.5 ~ 1.5 mm (一般不超过 2.5 mm) 的球状或类球状的固体药物剂型, 即由药物与辅料构成的圆球状实体<sup>[1]</sup>, 2010 年版《中国药典》将其并入了丸剂。其粒径很小, 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及用于制备复方制

剂等方面具有独特优势<sup>[2-3]</sup>。微丸在西药领域已经得到了广泛运用, 像烟酸微丸、盐酸二甲双胍微丸等, 不仅数量丰富, 而且种类各异。然而微丸在中药领域中的应用前景却不乐观, 主要难点就是微丸的成型技术。制备中药微丸的原料多数是中药材的浸提物, 含多糖和黏性物质较多, 导致浸膏粉体具有很强的黏性, 流动性差, 吸湿性强, 易黏结成块, 严重影响了微丸的成型性, 进而限制了微丸在中药领域的推广。不过通过科研工作者的不懈努力, 在微丸的制备和辅料等方面都有了突破性进展, 微丸的成型性问题已经得到解决。不但如此, 微丸更是发展到了一个新的里程碑——缓控释微丸, 缓控释微丸容易实现预期的释药速率, 达到理想的血药浓度, 而且还可以避免药物突释带来的危害, 逐步成为了较理想的缓控释制剂之一。本文就近年来中药微丸的类

**[收稿日期]** 20110719(008)

**[基金项目]** 中国中医科学院自主选题(Z02063, Z02069); 重大新药创制(2009ZX0930-005-05)

**[第一作者]** 王艳姣, 在读硕士, 从事中药新剂型与新技术研究

**[通讯作者]** \* 李慧, 博士, 研究员, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 010-64014411-2957

型、制备工艺和常用辅料等方面的研究概况进行了综述。

## 1 中药微丸的分类

**1.1 速释微丸** 速释微丸是药物与一般制剂辅料(如微晶纤维素、淀粉、糊精等)制成的具有快释药速率的微丸,30 min 溶出度不 < 70%,且崩解剂或表面活性剂等常被加入到微丸中,能够保证药物的快速溶出。李丹等<sup>[4]</sup>采用挤出滚圆法以微晶纤维素和合适的黏合剂并在处方中加入泡腾崩解剂、溶胀型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,由于复合崩解剂的使用,使各指标成分基本达到了同步快速释放的目的。

## 1.2 缓控释微丸

**1.2.1 骨架型控释微丸** 骨架型微丸是由药物、阻滞剂和致孔剂等组成的。阻滞剂可分为亲水性凝胶类、水不溶性高分子聚合物和蜡质脂肪类。亲水性凝胶骨架材料主要为羟丙基甲基纤维素(HPMC),遇水后形成凝胶<sup>[5]</sup>。Ramarao Chatlapalli 等对其在包衣方面的理化性质进行了研究比较,认为结果较佳<sup>[6]</sup>。Jian-Hwa Guo 等认为 HPMC 作为包衣材料其抗张性好,但延伸性差<sup>[7]</sup>。欧巴代(Opadry)是含 HPMC 的常用薄膜包衣材料,如复方灵芝胶囊微丸的包衣,大大提高了微丸的抗湿性<sup>[8]</sup>。HPMC 除单独使用外,也可以与聚丙烯酸树脂混合使用,两者的使用比例一般为 1:3~12;与 EC 一起使用可调节药物的释放速度<sup>[9]</sup>;还可以与其他物质一起,用于结肠定位药物的制备<sup>[10]</sup>。而用蜡质或水不溶性高分子聚合物为骨架的微丸,释药机制主要是溶蚀-分散-溶出过程,由于微丸的孔隙率限制,也会影响到微丸中药物的释放。所以通常会在骨架材料中适当的加入致孔剂,以增大药物的释放速率。常用的致孔剂有亲水性液状载体(甘油、PEG200)、表面活性剂(聚山梨醇酯 80、十二烷基硫酸钠)、高分子物质(PEG、PVP)等。钱颖等<sup>[11]</sup>制备的葛根素胃漂浮型缓释微丸,随着甲基纤维素的加入与壳聚糖用量的增加,葛根素的释放速度和累计释放率呈显著下降的趋势。当处方中含 0.5% 的甲基纤维素,海藻酸钙微丸表面用 0.2% 壳聚糖进一步处理时葛根素 1,4,8 h 的释放率分别为 22%,52%,83%,具有缓释制剂的特征,且无明显突释现象。

**1.2.2 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。宋洪涛等<sup>[12]</sup>研制了麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸,以 pH 依赖型辅料丙烯酸树脂和水溶性辅料 HPMC 作为包衣材料,使其口服后平均结肠到达时间为 5~7 h,有很好的缓释效果。口服结肠定位给药系统(OCDDS)是目前定位释放技术研究的热点之一,可以利用人体胃肠道 pH 差异来设计 OCDDS。Eudragit S100(丙烯酸树脂)在 pH > 7.0 的环境中溶解,引起药物的释放,所以可用其作为 OCDDS 的载体材料。闫惠俊等<sup>[13]</sup>采用挤出滚圆法与流化床包衣技术,用羧甲基淀粉钠为辅料,包衣液为 Eudragit L100 与 Eudragit S100,制备了由黄芪、黄连等 6 味中

药组成的肠安康结肠定位微丸,体外释放度实验证明可在 5 h 左右释药,之后 10 h 内释放完全,基本达到了结肠定位释放的目的。

**1.2.3 膜控与骨架技术相结合制备微丸** 它是在骨架微丸基础上进一步包薄膜衣制备而成的。目前,常用的衣膜材料是水性分散体包衣材料。Sousa 等<sup>[14]</sup>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 制备工艺

中药的历史悠久,很早就存在中药微丸制剂,但是早期的技术有限,设备简陋,只能采取手工泛丸的方式,其工作强度大,效率也比较低。随着时代的发展,技术和设备都有了较大的进步,出现了很多新的微丸制备方法,像挤出滚圆法、流化床法等,正是由于这些新工艺的不断完善,使得许多不同类型的原料药都可以做成中药缓控释微丸。

### 2.1 泛制法

**2.1.1 包衣锅法** 传统泛丸法主要依赖荸荠式糖衣锅。此法设备简单,投资成本低,但对操作者的经验要求高,并且其干燥能力低,间断喷雾,特别是水相喷雾生产效率极低,工艺重复性极差<sup>[15]</sup>。

**2.1.2 离心造粒法(改进型包衣锅法)** 离心造粒法是近年来比较流行的一种微丸制备方法,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<sup>[16]</sup>。胡连栋等<sup>[17]</sup>采用离心喷雾制丸工艺以及薄膜包衣技术制备了银杏叶缓释胶囊,3 种包衣液(欧巴代 II、Eudragit L30D-55、Eudragit S100)的使用,使微丸持续 8 h 左右释放完全,该制备工艺可行,并为工业化生产提供了理论依据。这种方法在一台设备中完成了制丸、干燥和包衣的全过程,可以避免粉尘飞扬和污染等问题,同时还能节约时间、空间、设备、能源和劳动力,因此已被广泛应用到微丸的制备研究中。

**2.1.3 流化床法** 流化床法是一种集制粒、干燥、包衣一步完成的制备方法,其优点在于:沸腾状态下成丸,其大小均匀、外形圆整、便于控制;制丸过程密闭,不易被污染,微丸质量有保障;适于中成药,尤其是浸膏量大、辅料相对较少的中药制丸及对湿和热敏感的药物制丸<sup>[18]</sup>。像宋磊等<sup>[19]</sup>通过控制流化风量、进风温度等参数,采用溶液上药法(流化床底喷装置)制备了苦参碱缓释微丸,乙基纤维素的水性分散体作为包衣材料使制得的微丸具有明显的缓释效果。刘清飞<sup>[20]</sup>等对微丸进行流化床包衣,通过控制合理的工艺参数,制得了日服 1 次的银杏总内酯缓释微丸,所制备的微丸具有较理想的释放及较好的圆整度、流动性、稳定性等。

**2.1.4 挤出-滚圆法** 挤出-滚圆法是国际上较为广泛应用的制丸方法之一<sup>[21]</sup>。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、能适应工业

生产需要等优点<sup>[22]</sup>。该方法制备微丸的关键是通过控制软材适宜的黏度,润湿剂或黏合剂以及赋形剂的用量,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<sup>[23]</sup>。陈大为等<sup>[24]</sup>将药物和辅料按处方量过筛混匀,加入适量的水制成具有一定黏弹性和塑性的软材;将所得软材经挤出成细条后再移至滚圆机中滚成球形,干燥熟化后制得了灯盏花素缓释微丸,微丸大小均匀,载药量大且药物含量均匀。由于以乙基纤维素和硬脂酸等疏水性材料为骨架,使微丸达到了缓释 12 h 的试验设计要求,且适合于工业生产。

**2.1.5 其他方法** 有液相中制备微丸、振动喷嘴装置法、熔融法等。现在这些方法还只是应用到了化学药微丸的制备中,由于中药微丸的原料药比较复杂,所以这些方法运用到中药微丸的制备还有很长的一段路要走,探讨其运用的可行性将会是中药微丸探索中的一项重要任务。

### 3 中药微丸的常用辅料

辅料在微丸成型中发挥着举足轻重的作用,而中药缓释微丸通常是选择适宜的辅料,采用制剂手段延缓药物在胃肠道内的释药速率和制剂的输送速度,达到缓释释放的目的。目前广泛使用的辅料有纤维素衍生物、丙烯酸树脂类、甘油酯类及离子交换树脂等。

**3.1 纤维素衍生物** 水溶性包衣材料有羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯醇等,水不溶性包衣材料有乙基纤维素(EC)、醋酸纤维素等。HPMC 是目前用量最大的药用辅料之一,常用作缓释微丸的薄膜包衣材料、亲水凝胶骨架、致孔材料、黏合剂等。于叶玲等<sup>[25]</sup>分别用 HPMC, EudragitL-30D-55, EudragitL100-S100(1:5)包衣制备 pH 依赖型延迟释药微丸,将延迟类型不同的包衣微丸按预设剂量分别混合填充胶囊,制得了通栓救心 pH 依赖型缓释胶囊,其在体内的平均滞留时间分别为 8.04,具有起效迅速、药效持久、缓释的特点。乙基纤维素被广泛用作缓释微丸的载体及包衣成膜材料等,经常单独或与亲水性辅料混合。王宝华等<sup>[26]</sup>通过优选包衣处方,确定了乙基纤维素为其中一种包衣材料时,制备的氧化苦参碱缓释微丸在 1,4,8 h 的体外释度分别在 30%~33%, 60%~66%, 80% 以上,形成了稳定而有效的缓释体系。

**3.2 丙烯酸树脂类** 丙烯酸树脂是由丙烯酸和甲基丙烯酸或它们的酯,如二甲胺基乙酯、氯化二甲胺基酯等单体以一定比例共聚而成的一类高分子化合物,由于该类聚合物安全无毒,在体内不被酶破坏,不被吸收和代谢,在中药缓释微丸中应用较广。洪燕龙等<sup>[27]</sup>制备了天麻效应组分缓释微丸,包衣液基本处方:Eudragit(RS 100) 10 g, PEG 4000 1 g, 滑石粉 2.5 g, 加 95% 乙醇至 200 mL,混匀,达到了 12 h 内缓慢释药的作用。

**3.3 甘油酯类** 甘油酯类包括可加热熔融的单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、硬脂醇、蜂蜡及其他脂肪酸的甘油酯类等,通常

被用作缓释微丸的疏水性骨架材料,骨架微丸制备简单,成本较低,无需溶剂及包控释膜。

**3.4 离子交换树脂** 国内有人研制了苯丙醇胺树脂缓释微丸,将药物交换到离子树脂上,以此作为含药骨架丸芯,再用胃肠不溶性聚合物材料包衣而成。口服后胃肠液渗透进入微丸内部,胃肠道中的离子先将药物从树脂上置换下来,然后药物再通过衣膜扩散出来,从而达到在体内的缓释效果,该系统主要利用骨架系统和衣膜屏障双重控制药物释放。

## 4 中药微丸研究的主要方向

**4.1 缓释微丸与中药适宜性的研究** 大多数中药或中药复方的提取物都是膏状物或无定形粉末,理化性质复杂,给辅料的筛选、成型工艺等都增加了困难,也会严重影响中药缓释微丸的释放。像药效弱、易挥发的中药制成的微丸,不但不能使微丸的优势得到充分发挥,还会影响到微丸的药理效应。所以缓释微丸与中药的适宜性问题需要进一步研究。

**4.2 提高中药缓释微丸载药量** 制备缓释微丸时都会加入大量的辅料来帮助微丸成型并且达到在体内缓慢释放的目的,所以造成了中药缓释微丸载药率偏低的事实。而目前提高中药缓释微丸载药量只有选用性能好的辅料、精制中药浸提物以减少投膏量等方法。寻找高效的提高中药缓释微丸载药量的方法,同样是药学工作者的主要研究方向。

**4.3 缓释微丸缓释性能的评价** 由于中药微丸成分复杂,成分间性质各不相同,导致性质差异较大的成分从同一制剂中释放的行为存在差异,从而影响中药缓释微丸的缓释性能,中药缓释微丸的整体疗效也会受到质疑,导致现在中药缓释微丸并没有上市品种,所以中药缓释微丸缓释性能的研究也至关重要。

**4.4 合理的中药缓释微丸的体内外评价方法** 目前适合中药缓释微丸的体内评价的方法甚少,像 PK-PD 模型、 $\gamma$ -闪烁扫描示踪法、X 射线照片法等,如何准确地评价其在体内的药动学和药理效应关系,也是亟待解决的问题。

## 5 小结与展望

中药微丸适用范围广泛,不仅适用于植物和矿物类中药,还适用于有效成分性质特殊的动物类中药。不过绝大多数中药制剂的有效成分还不清楚,无法确定药物在体内的吸收特点,这给中药微丸在缓释制剂方面的应用无形中增加了难度,也是对科研工作者的一个很大的挑战。但随着制备微丸的现代化设备的日益精进、制备工艺的成熟及各种薄膜包衣辅料的发展,使微丸逐步成为了口服缓释制剂研究的主要方向之一,相信中药微丸在医药行业必将会有更广阔的应用前景。

## [参考文献]

[1] 狄媛,姜庆伟,李盛华,等.挤出-滚圆法制备微丸的影响因素研究[J].中国药房,2009,20(19):1512.

- [ 2 ] 邹龙贵. 微丸的制备方法简介[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(2): 127.
- [ 3 ] 阳长明, 侯世祥, 张志荣. 缓释与控释小丸的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2001, 16(2): 121.
- [ 4 ] 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.
- [ 5 ] 陈丽华, 冯怡, 徐德生. 中药缓控释微丸制剂的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(6): 472.
- [ 6 ] Ramarao Chatlapalli, Bhagwan D Rohera. Physical characterization of HPMC and HEC and investigation of their use as pelletization aids [J]. *Int J Pharm*, 1998, 161: 179.
- [ 7 ] Jian-Hwa Guo, G W Skinner, W W Harcum, et al. Pharmaceutical applications of naturally occurring water-soluble polymers [J]. *Pharm Sci & Technol Today*, 1998, 1(6): 254.
- [ 8 ] 韩宇晶, 施玉兰, 周本杰, 等. 新型薄膜包衣材在复方灵芝胶囊微丸中的应用[J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(5): 301.
- [ 9 ] John Hjartstam, Thomas Hjertberg. Swelling of pellets coated with a composite film containing ethyl cellulose and hydroxypropyl methylcellulose [J]. *Int J Pharm*, 1998, 161: 23.
- [ 10 ] Graeme S Macleod, John T Fell, John H Collett, et al. Selective drug delivery to the colon using pectin: chitosan: hydroxypropyl methylcellulose film coated tablets [J]. *Int J Pharm*, 1999, 187: 251.
- [ 11 ] 钱颖, 崔京浩, 缪文俊, 等. 葛根素胃漂浮型缓释微丸的制备与体外释放[J]. 中成药, 2009, 31(1): 55.
- [ 12 ] Song H, Guo T, Zhang R, et al. Preparation of the traditional Chinese medicine compound recipe heart-protecting musk pH-dependent gradient-release pellets [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28(10): 1261.
- [ 13 ] 闫惠俊, 龙致贤, 王玉蓉. 肠安康结肠定位微丸的制备工艺研究[J]. 中医学刊, 2003, 21(6): 1016.
- [ 14 ] Sousa J J, Sousa A, Moura M J, 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.
- [ 15 ] 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.
- [ 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.
- [ 17 ] 胡连栋, 罗兆亮, 邢倩斌, 等. 银杏叶提取物微丸的制备及其释放度研究 [J]. 中国药房, 2009, 20(18): 1388.
- [ 18 ] 龚奥娣, 陈广惠. 流化床在中药生产中的应用[J]. 中药材, 2007, 30(10): 1329.
- [ 19 ] 宋磊, 张亚琼, 郭圣荣, 等. 苦参碱缓释包衣微丸的研制[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(16): 1238.
- [ 20 ] 刘清飞, 周莉玲. 水性包衣制备银杏总内酯缓释微丸及其质量评价 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(14): 1074.
- [ 21 ] 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.
- [ 22 ] Beert L, Remon J P. Influence of amount of granulation liquid on the drug release rate from pellets made by extrusion-spheronization [J]. *Int J Pharm*, 1993, 95(1): 135.
- [ 23 ] Chen S J. Progress in sustained and controlled-release preparation [J]. *Foreign Med: Sect Pharm*, 2004, 31(3): 177.
- [ 24 ] 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.
- [ 25 ] 于叶玲, 郑昕, 唐星. 通栓救心 pH 依赖型缓释胶囊在犬体内的药动学和药效学研究 [J]. 中草药, 2007, 38(5): 695.
- [ 26 ] 王宝华, 陈阳, 伍丹, 等. 氧化苦参碱膜控缓释包衣微丸的制备 [J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(2): 128.
- [ 27 ] 洪燕龙, 林晓, 徐德生, 等. 流化床包衣法制备天麻效应组分缓释微丸的研究 [J]. 中药材, 2009, 32(9): 1444.

[责任编辑 全燕]