

微丸制剂的研究进展及在中药制剂中的应用

任 谦, 全 燕*

(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 从特点、种类、制备工艺及在中药制剂中应用等几个方面对微丸制剂的研究进展进行了阐述。

[关键词] 微丸; 中药制剂; 阐述

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2006)04-0070-03

The Progress of Pellets

REN Qian, TONG Yan*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Meelical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] The characteristic, variety, and preparation of pellets, and the usage of traditional Chinese medicine pellets are introduced.

[Key words] pellets; traditional Chinese medicine pellets; introduce

微丸(pellets)是指直径小于2.5mm(或0.5~1.5mm)的各类丸剂^[1],可根据不同需要将其制成速释或缓释,也可进一步压制成片剂胶囊剂等。微丸制剂在我国有很长历史,如“六神丸”等均有微丸制剂的特点,最早的制备工艺是手工泛丸,如中药水泛丸。随着制剂设备、工艺及辅料的发展,近年来微丸有了很大发展,生产由手工制造,发展到半机械化制备和全自动化制备。本文从微丸的类型及成型技术方面介绍其在中药制剂中的进展情况。

1 中药微丸的特点

微丸外形美观,流动性好,大小均匀,重量差异小,易于压片、装胶囊、包衣、分剂量等;靠外力制备,内部坚实,含药量大;非常易于包衣,可以减少和外界空气接触,改善药物稳定性和中药易吸潮的特性,减少某些药物刺激性和掩盖其不良味道;在胃肠道分布面积大,生物利用度高,在胃内滞留时间长,对胃及十二指肠上部有吸收区域的药物,微丸具有更高的生物利用度^[2];粒径小,受消化道输送食物节律影响小;易制成缓控释制剂,采用不同释药速度的多

种小丸混合,可制成控释微丸,使血药浓度迅速达到疗效浓度,缓释制剂维持血药平稳、长时间的有效浓度,血药波动小;适合复方制剂的配伍。

2 中药微丸的种类

根据释药速度的不同,可将微丸分为速释微丸和缓控释微丸,其中缓控释微丸包括骨架型、脉冲型和不溶衣型微丸。目前,在中药制剂的应用中多为速释微丸。

2.1 速释微丸和传统中药微丸 药物与一般制剂辅料(如微晶纤维素、淀粉、蔗糖等)制成的具有较快释药速度的微丸,30min溶出度不得少于70%,处方中常加入一定量的崩解剂或表面活性剂,以保证药物的快速溶出。普通微丸和中药水丸多属于此类。中药水丸又称水泛丸,指药材细粉(能过5~6号筛)用水或按处方规定的酒、醋、药汁等为赋形剂泛制而成的丸剂。大量生产多用泛制锅,小量制备可用涂桐油或漆的光滑不漏水的圆竹匾筛手工泛制。清气化痰丸(胆南星、半夏、瓜蒌仁霜、黄芩、苦杏仁、陈皮、枳实、茯苓)用生姜汁水为赋形剂泛制。随着新技术的应用,开发出了新型中药微丸,如葛根芩连微丸。

2.2 骨架型缓释微丸 药物加脂肪或蜡类物质和

[收稿日期] 2004-09-07

[通讯作者] 全燕, (010) 84027721

其他难溶基质制成具有缓释性能的微丸。邹英华^[3]等用新辅料甲壳胺(CS)与三聚磷酸钠(TPP-Na)发生聚合反应,生成复合骨架材料,以双氯灭痛为模型药物,制备缓释复合骨架微丸。

2.3 脉冲型微丸 孙殿甲^[4]等报道制备盐酸去氢骆驼蓬碱 pH 敏感型脉冲释药胶囊,将速释微丸和脉冲释药微丸按一定比例混合装入胶囊中即得脉冲释药胶囊。采用模拟人体胃肠道 pH 变化的溶出介质对脉冲释药胶囊的释药行为进行评价。宋洪涛^[5]等制备硫酸沙丁胺醇脉冲控释微丸。采用挤出滚圆法制备载药丸芯,使用低取代羟丙基纤维素为溶胀性材料,并加入 0.052mol/L SDS 为内包衣溶胀层,乙基纤维素水分散体为外包衣控释层制备脉冲控释微丸,在模拟人体内胃肠道 pH 值变化条件下达到了时滞为 4.5h,时滞后 1.5h 累积释药 80% 以上的脉冲释药效果。

2.4 不溶衣型微丸 张瑜^[6]等以丙烯酸树脂 RL30D 和丙烯酸树脂 RS30D(1:5)为包衣材料,采用加速试验法考察,释药稳定性好,有良好的零级释药特征。

3 中药微丸的制备技术

传统水丸多用包衣锅生产,近年来新开发的中药微丸多用离心造粒法和挤出滚圆法,也有使用流化床法。

3.1 包衣锅制备微丸

3.1.1 普通包衣锅制备微丸 工艺流程为原料的准备,起模,成型,盖面,干燥,选丸等。其中起模系指制备丸粒基本母核的操作,有直接起模和湿粉制粒起模。盖面系指将已经加大、合格、筛选均匀的丸粒,再用适当材料继续操作至成品大小,并将药粉全部用完,使丸粒表面致密、光洁、色泽一致的操作,即前述的水丸。为了改善微丸的圆整性,可采用“丸模法”:以蔗糖或淀粉细粒为“丸模”(空白丸芯),以水为粘合剂,加入药物与辅料滚制成含药丸芯,干燥后再重复进行此操作至大小合适的微丸,包薄膜衣即可。刘纪萍等^[7]以淀粉小球为母核,加入主药与淀粉于包衣锅中滚制成小丸,再与缓释微丸混合得到控释微丸。

3.1.2 离心造粒法制备微丸(改进型包衣锅) 此法是近年来应用较多制备微丸的方法。将母核输入到旋转的转子上,利用离心力与磨擦力形成母核的粒子流,再将药物与辅料的混合物及包衣液分别喷

入其中,颗粒最后滚制成圆整型较好的微丸。戚秋朋^[8]等采用此法制备了万氏牛黄清心微丸,并以粒径分布、休止角、松密度为指标考察了影响微丸成型的因素。王文刚^[9]等用微晶纤维素(MCC)以离心制粒工艺制备微丸,并确定影响离心制粒工艺的处方,和对颗粒结聚影响较大的工艺参数,如粘合剂用量、主机转速、粘合剂加入速度和滚圆时间。

3.2 流化床法制备微丸

将药物与辅料置于流化床中,鼓入气流,使二者混合均匀,再喷入粘合剂,使之成为颗粒,当颗粒大小满足要求时停止喷雾,所得颗粒可直接在沸腾床内干燥,微丸的包衣过程也可同时进行,即制粒、干燥、包衣一步完成。在整个过程中,微丸始终处于流化状态,可有效地防止微丸在包衣过程中发生粘连。其优点为:操作时间短;产品大小均匀、圆整、粒度分布窄、无粘连;微丸衣层厚度均匀。国外主要设备有 GPCG-5 型流化床、Aeromatic 多用流化床及 Vector-Freund 流化床等。姜晟^[10]等采用流化床制备甲硝唑控释微丸,以 NaHCO₃ 作产气介质,产生浮力,以 EC 为主要成膜材料,控制药物释放。

3.3 旋转离心技术制备微丸——挤出滚圆法 (extrusion-spheronization)

此法是将药物、辅料粉末加入粘合剂混合均匀,通过挤出机将之挤成条柱状,再于滚圆机中将圆柱形物料切割,滚制成大小均匀、规整的球形,最后进行干燥、包衣。所得颗粒大小均匀、粒度分布窄、药物含量均匀。陈大为^[11]等用挤出滚圆法制备灯盏花素骨架型缓释微丸。

3.4 其它方法

3.4.1 液相中制备微丸 液相中药物球形结聚技术,即药物在溶剂中结晶的同时发生聚结制备微丸。它又可分直接球形结聚法(将药物微粒直接混悬于液相中发生结聚)和结晶球形结聚法(药物先溶解,再结晶,在结晶的同时发生凝聚)。

3.4.2 振动喷嘴装置法制备微丸 将熔融的丸芯通过振动喷嘴滴入冷却液中制备一定大小的微丸。微丸大小取决于喷嘴的口径、振动频率及振幅。丸芯必备的条件为:室温为固态,加热为液态;丸芯不溶于冷却液,不扩散;密度大于冷却液。

3.4.3 熔融法(melt pelletization)制备微丸 通过熔融的粘合剂将药物、辅料粉末粘合在一起制成微丸,再将微丸包衣制得,适于高熔点和热不敏感的药

物。粘合剂通常熔点小于 120℃并且能够抵抗胃肠道酶的破坏作用。此法又可分为熔融高速搅拌混合制粒法和流化熔融制粒法。前者主要步骤: 在一个高速搅拌器中, 在操作温度高于粘合剂熔点的条件下, 将熔融的粘合剂与固体药物粉末进行搅拌、粘合而成颗粒或微丸。后者步骤: 向母核、药物、辅料粉末混合物中通入热空气, 加热至母核熔点以上, 同时保持混合物颗粒处于悬浮状态, 此时在熔融的母核与粉末之间产生粘合力随着粉末不断加入, 粒子越来越大至一定粒度, 然后再通入室温空气冷却即可。尔艳^[12]等以固体石蜡和单硬脂酸甘油酯为粘合剂, 成粒子后再加入少量固体石蜡和钙盐, 降温整粒可得圆整的缓释微丸。

4 结语

中药浸膏所含成分复杂, 吸湿性强, 口感较差, 将中药制成圆整的微丸, 再进一步包衣, 可以提高中药的产品质量, 保障其稳定性。微丸的成型易于控制, 生产设备较简单, 容易适应制药工业生产的要求。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S], 一部, 北京: 北京化工出版社, 2000. 附录 IA 丸剂。
[2] 于少云, 王洪光, 刘璐. 微丸的进展[J]. 中国新药杂

志, 1999, 8(12): 802-806.

- [3] 邹英华, 由立红, 李馨儒. 双氯灭痛缓释复合骨架微丸制备工艺影响因素[J]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19(5): 320-324.
[4] 孙殿甲, 王长虹, 寇耀红. 盐酸去氢骆驼蓬碱脉冲式释药胶囊的研制[J]. 新疆医科大学学报, 2003, 26(2): 103-105.
[5] 宋洪涛, 郭涛, 张跃新. 硫酸沙丁胺醇脉冲控释微丸的制备[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(2): 97-100.
[6] 张瑜, 刘秀霞. 卡托普利控释微丸的研制[J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(4): 211-213.
[7] 刘纪萍, 徐惠南. 盐酸地尔硫[ZHUO]控释微丸的研究[J]. 中国医药工业杂志, 1996, 27(9): 397-400.
[8] 戚秋朋, 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): 25-26.
[9] 王文刚, 崔光华, 傅宏义. 离心制粒工艺制备微晶纤维素空白微丸的研究[J]. 解放军药学报, 2002, 18(5): 268-271.
[10] 娄晟, 肖大伟, 陈良梅. 流化床制备胃漂浮型控释甲硝唑微丸[J]. 江苏药学与临床研究, 2000, 9(3): 1-4.
[11] 陈大为, 张彦青, 邹艳霜. 灯盏花素缓释微丸制备工艺与处方优化研究[J]. 中草药, 2003, 34(11): 990-993.
[12] 尔艳, 王洪光, 林晓. 熔融高速搅拌法制备氢氯噻嗪缓释微丸[J]. 沈阳药科大学学报, 2001, 18(4): 247-250.