

微丸研究新进展

仲明远, 全山丛, 胡晋红(第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433)

摘要 综述微丸的形成机理、制备方法、释药机制以及微丸在中药制剂领域中的应用。

关键词 微丸; 包衣; 进展

中图分类号: R944

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2006)04-0200-04

微丸(pellets)是指直径为1mm,一般不超过2.5mm的小球状口服剂型,可根据需要将其制成速释、缓释或控释微丸,目前研究的重点是缓释微丸。微丸可压制成片,还可将速释微丸与缓释微丸装于胶囊壳中制成胶囊剂。近年来,微丸日益受到人们的重视,成为缓、控释制剂发展的一大趋势。

与单剂量剂型相比,微丸具有许多优点^[1]:如服用后表面分布面积大,生物利用度高而胃肠道刺激性小;转运不受食物输送节律的影响;释药行为是各个微丸释药行为的总和,个别微丸制备上的失误或缺陷不致对整体产生严重影响;不同释药速率的微丸可按需要制成胶囊,同时达到速效、长效的效果;不同微丸制成复方胶囊,可增加药物的稳定性等等。

1 缓、控释微丸的类型与制备方法

1.1 缓、控释微丸的类型 缓、控释微丸根据其处方组成、结构不同,一般有膜控型微丸、骨架型微丸以及采用骨架和膜控方法相结合成丸三种类型。膜控微丸又可以分为包亲水薄膜衣的微丸、包不溶性薄膜衣的微丸和微孔膜包衣微丸,药物先制成丸芯后,在丸芯外包裹控释衣控制释药速率。骨架型微丸是由药物与阻滞剂混合而制成的微丸。采用骨架和膜控法相结合制成的微丸是在骨架微丸的基础上进一步包衣制成以获得更好的缓、控释效果。

1.2 缓、控释微丸的制备方法

1.2.1 包衣锅滚动成丸法 分为滚动泛丸法、湿颗粒滚动成丸法和空白丸芯滚丸法。将药物溶解或混悬于溶液中,喷包在丸芯上成丸,因载药量较少,一般约负载50%的药量,适于剂量较小的药物制丸。包衣锅滚动制丸影响微丸圆整度的因素很多,主要有粉末的性质、赋形剂及粘合剂的种类和用量、环境的温度与湿度、物料一次投入量的多少、种子的形状、包衣锅形状和转速等。

1.2.2 挤压-滚圆成丸法 目前应用最广的成丸方法。设备包括挤压和滚圆两大部分。将药物与辅料等混合均匀加入水、醇或粘合剂制软材;用挤压机将湿料通过具有一定孔径的孔或筛,制成圆柱形颗粒和条状挤出物,再经滚圆机滚圆成丸。通过挤压机的挤出物也可由以一定速率旋转的一块磨擦板构成的滚圆机通过磨擦力的作用滚圆成丸。Kojima等^[2]用挤出-滚圆法制备了茶碱缓释微丸。Park等^[3]比较了挤出滚圆法和溶剂喷雾法制备微丸,认为挤出-滚圆法制备的微丸具有更好的表面形态学性质。

1.2.3 流化床制丸法 将物料置于流化室内,空气由底部经筛网进入流化室,药物辅料在流化室内悬浮混合,喷入雾化粘合剂使粉末聚结成球粒,形成的颗粒直接在流化室内干燥。整个过程中,微丸在流动空气、离心力和重力联合作用下呈螺旋状运动,具有较快的翻转速率并始终处于流化状态。该法优点是在密闭系统内完成全部工序。流化床设有粉末回收装置,原辅料不受损失,有利于操作环境的改善和生产成本的降低。Chopra R等^[4]以流化床包衣喷雾制丸,认为包衣膜厚度不受微丸形状的影响。

1.2.4 离心-流化造丸法 在密闭的系统内完成混合、起模、成丸、干燥和包衣全过程,克服了挤出-滚圆法机器多、操作时间长的缺点。离心造粒主机是一台具有流化作用的离心机,制丸时将部分药物与辅料的混合细粉直接投入离心机流化床内,喷枪喷入适量的雾化浆液,获得球形母核并增大成丸。微丸干燥后,喷入雾化包衣液,使微丸表面包上一定厚度的衣料,即得膜控微丸。该法成丸速度快、丸粒真球度高、药粉粘锅少、省时省力。陈鎰等^[5]比较了包衣锅和全自动包衣造粒机制丸效果,认为造粒机制备的干性微丸参数好于包衣锅产品。

1.2.5 球状成形机制丸法 将药物与辅料的混合物,加入粘合剂,制软材,经筛网制粒,制成的湿颗粒投入球状成形机内高速滚动成丸,然后干燥即得。

1.2.6 液相中药物球形结聚技术 药物在适宜溶

剂中结晶的同时发生结聚而制成颗粒或微丸。该法又可分直接球形结聚法和结晶球形结聚法。此法整个过程在液相中完成,缩短了操作时间,操作简单,仪器要求低,实验条件选择范围大。该法的关键在于选择溶剂体系种类和比例。徐坚等^[6]在液相中制备了缓释甲氧氯普胺球型结聚微丸。

1.2.7 振动喷嘴微成形技术制丸 熔融的丸芯通过振动喷嘴滴入冷却液中制备微丸。采用该法时必须考虑丸芯物料的溶解度、密度和熔点。制备丸芯的物料在室温时须为固态,加热为液态,形成的液滴在冷却液中不溶解、不扩散,熔融和固态时丸芯的密度应大于冷却液密度。

1.2.8 喷雾干燥法和喷雾冻凝法 前者系药物溶液或混悬液喷雾干燥由液相蒸发而成丸。后者是将药物与熔化的脂肪类或蜡类混合从顶部喷入冷却塔中液滴受冷硬化而成丸。所得微丸较小,仅几微米至几十微米,具多孔性。

1.2.9 熔融法制备微丸 熔融法是指通过熔融的粘合剂将药物、辅料粉末粘合制成微丸,又可分为熔融高速搅拌混合制粒法和流化熔融制粒法。前者是在一个高速搅拌机中,将熔融的粘合剂与固体药物粉末进行搅拌、粘合而成微丸;后者是向母核、药物、辅料粉末混合物中通入热空气至母核熔点以上,同时保持混合物颗粒处于悬浮状态,熔融的母核与粉末之间产生粘合力,粒子增大至一定粒度后通入室温空气冷却即可。此法尤适于对水、热不稳定的药物,可得到粒径为0.5~2.0mm的微丸。Young等^[7]用熔融法制备了缓释茶碱微丸。

微丸的制备方法与装置有多种,各有其优缺点。在选择时应根据药物与辅料特性,产品要求,批量规模等实际条件综合考虑,合理选择,必要时对药物进行前处理。Mehta等^[8]用硝苯地平 and Pluronic F-68以熔融法制成固体分散体后,以挤出-滚圆法制丸包衣,与直接包衣的微丸比较,固体分散体包衣微丸水溶性增加10倍。Vergote等^[9]将难溶性药物酮洛芬先制成纳米级晶体,再与微晶石蜡和淀粉衍生物混合,采用熔融成丸技术制备骨架微丸,所制得的微丸与药物以微米级晶体状态存在的微丸相比,体外释放速率有所提高。

1.3 微丸的包衣技术 缓、控释微丸包衣除了达到改善外观、味觉、增加药物稳定以外,主要是达到改善药物的生物药剂学性质、控制药物释放速度的目的。Lin等^[10]研究苯海拉明控释微丸认为,聚合物的包衣水平对药物的溶解性质和药物作用的敏感性有重要影响。Mehta等^[11]研究了多单位渗透释药效果,药物12h内的释放速度符合零级释药模式。

1.3.1 包衣锅包衣 普通包衣锅包衣存在干燥效率低,粉尘污染大,批间差异及操作时间长等缺点,故更多的是在改进的包衣锅中进行。高效无孔包衣使用大风量对流干燥,不会对物料产生磨损,设置埋伏式供风桨,连续喷雾生产效率高,热利用率改善^[12];埋管式喷雾包衣锅特别适合于水分散体包衣,可极大地缩短包衣时间。

1.3.2 流化床包衣 流化床类型有顶喷造粒和包衣两用的流化床、底喷包衣流化床及旋转式流化床等。原理是借助急速上升的空气流将微丸悬浮流化,包衣液或混悬液雾化喷入后包裹在微丸表面,并被通入的热空气流干燥,反复包衣直到增重到所需厚度,影响衣膜性质的关键因素除聚合物的用量外,主要是衣膜温度和喷枪压力。

1.3.3 离心包衣造粒机包衣 对肠溶包衣有独特优势,物料在床内形成环状螺旋流,球丸产生自转,由于球丸与雾粒接触机会均等,表面肠衣均匀、连续,附着牢固。

1.3.4 蘸浸包衣系将微丸均匀散布在筛网上,快速在包衣液中蘸过,连同筛网一同干燥,轻轻翻动,再快速在包衣液中蘸过,如此反复,达到规定的要求。

2 微丸的释药机制

由于构成微丸的丸芯、衣膜材料或骨架材料的不同,药物从微丸内的释放可能存在多种释药机制,归纳起来有以下几种:

2.1 亲水性包衣膜释药 微丸的包衣膜由亲水性聚合物构成。药物可加在丸芯内,亦可包含在薄膜衣内,或二者兼有。口服后,亲水性薄膜衣遇消化液即溶胀,形成凝胶屏障控制药物的溶出,药物释放速度很少受胃肠道生理因素和消化液变化的影响。

2.2 不溶性薄膜衣释药 包衣聚合物膜上交联的聚合物链间存在分子大小的孔隙,药物分子经渗入的水分子溶解、分配过程进入并通过这些孔隙扩散。如果丸芯由高渗物质组成,则膜内外所产生的渗透压差对释药的作用也是非常重要的。

2.3 加入致孔剂的缓释衣膜释药 渗透性缓控释材料如醋酸纤维素、乙基纤维素和无渗透性材料硅酮弹性体等制成封闭性膜时,在包衣液中常加入一些水溶性物质或不溶性固体成分起致孔剂作用。衣膜与胃肠液接触时,致孔剂溶于水形成微孔,水分渗入片芯,形成药物饱和溶液,从而达到近似零级释药过程。可通过控制微丸半径、衣层厚度及致孔剂含量来调节微丸的释药速度。释药后期,随药物不断减少,药物达不到饱和,释药速度随浓度变化而呈一级释药。Mehta等^[13]认为难溶性药物微丸中上药

量同微丸表面小孔数量和平均孔径呈负相关,高上药量时药物释放速度减小。

2.4 增塑剂孔道释药 当增塑剂不均匀地分散于包衣膜中且含量较高时,增塑剂可能在膜内形成通道并在通道内成为连续相。如果药物增塑剂内的溶解度比在水中的溶解度大,药物就有可能优先通过此通道释放出来。

2.5 骨架微丸的释药 亲水性凝胶骨架微丸与水接触形成粘稠的凝胶层,药物通过该凝胶层而扩散、释放,其释药机制主要包括骨架溶蚀和药物扩散。用蜡质或其它高分子材料为骨架的微丸,水分不易渗入丸芯,蜡质等可被胃肠液溶蚀,分散成小的颗粒,释放出所含药物,其释药机制是外层表面的磨蚀—分散—溶出过程。影响释药速度的主要因素有药物溶解度、微丸的孔隙率及孔径等。因为难溶性药物释药太慢,故较适用于水溶性药物。

2.6 脉冲释药微丸释药机制 脉冲释药系统以时控方式在胃肠道特定部位(如胃、结肠)释药,符合人体昼夜节律变化,是制剂研究的一个新领域。这种微丸从内到外分为四层:丸芯—药物层—膨胀层—水不溶性聚合物外层衣膜。水分通过外层衣膜向系统内渗透并与膨胀层接触,当水化膨胀层的膨胀力超过外层衣膜的抗张强度时,衣膜便开始破裂,从而触发药物释放。张瑜等^[14]制备盐酸维拉帕米脉冲控释微丸,认为通过调节外层包衣、阻滞层和溶胀层三者厚度可控制释药时滞及释药速率。傅崇东等^[15]以水分散体包衣技术制备了时间控制的5-氨基水杨酸微丸,体外研究显示了良好的结肠定位作用。

2.7 树脂型微丸释药机制 利用药物交换到树脂上,经聚合物包衣成微丸。口服后胃肠道离子可将药物从树脂上置换下来而发挥其缓释作用。

3 中药微丸研究进展

中药微丸在增大药物与体液接触面积,提高生物利用度方面具有优势。目前已有的一些有关中药微丸的研究报道,如泛制法制备牛珀至宝微丸^[16],固体分散技术制备的海洋胃药微丸^[17],金蟾定痛微丸^[18]以及肠安康结肠定位微丸^[19]等。近年来,中药缓释微丸也有了一定的发展:潘琦等^[20]用包衣锅法制备了左金缓释微丸并做成胶囊;宋洪涛等^[21]制备了麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸,整个药时曲线相当于多次给药,达到了缓释目的。王鲁敏等^[22]使用挤出滚圆法制备了高载药量的纳米石莲花微丸,首次制备了高载药量的中药纯浸膏微丸。黄坤等^[23]使用流化床制备了半夏泻心汤纯中药浸

膏微丸,为流化床制备中药纯浸膏微丸提供了新的途径。

4 结语

微丸由于所具有的剂型特点,已引起国内外药剂工作者的重视。缓、控释微丸的研究已得到广泛开展,可根据扩散、溶出、渗透压等原理,通过包衣、制成骨架微丸等工艺设计、控制药物的溶出,以获得理想的释药速率。随着制丸技术、包衣技术、成丸设备和高分子材料的发展,缓、控释微丸的研究必将得到更大的发展。

参考文献:

- [1] 陆彬主编. 药物新剂型和新技术[M]. 北京:人民卫生出版社,1998. 289~290.
- [2] Kojima M, Nakagami H. Development of controlled release matrix pellets by annealing with micronized water-insoluble or enteric polymers[J]. J Control Release, 2002, 82(2-3):335.
- [3] Park ES, Lee DS, Kwon SY, et al. A new formulation of controlled release amitriptyline pellets and its *in vivo/in vitro* assessments[J]. Arch Pharm Res, 2003, 26(7):569.
- [4] Chopra R, Alderborn G, Newton JM, et al. The influence of film coating on pellet properties[J]. Pharm Dev Technol, 2002, 7(1):59.
- [5] 陈黎,陈梅新. 包衣锅和全自动包衣造粒机制备微丸的方法比较[J]. 中国现代应用药学, 2002, 19(4):294.
- [6] 徐坚,平其能,刘国杰. 甲氧氯普胺液相中球型结聚微丸的制备及特性考察[J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(11):655.
- [7] Young CR, Koleng JJ, McGinity JW. Production of spherical pellets by a hot-melt extrusion and spherulization process[J]. Int J Pharm, 2002, 242(1-2):87.
- [8] Mehta KA, Kislalioglu MS, Phuapradit W, et al. Multi-unit controlled release systems of nifedipine and nifedipine: pluronic F-68 solid dispersions: characterization of release mechanisms[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2002, 28(3):275.
- [9] Vergote GJ, Vervaet C, Van Driessche I, et al. An oral controlled release matrix pellet formulation containing nanocrystalline ketoprofen[J]. Int J Pharm, 2001, 219(1-2):81.
- [10] Lin AY, Muhammad NA, Pope D, et al. A study of the effects of curing and storage conditions on controlled release diphenhydramine HCl pellets coated with Eudragit NE30D[J]. Pharm Dev Technol, 2003, 8(3):277.
- [11] Mehta KA, Kislalioglu MS, Phuapradit W, et al. Release performance of a poorly soluble drug from a novel, Eudragit-based multi-unit erosion matrix[J]. Int J Pharm, 2001, 213(1-2):7.
- [12] 邹龙贵. 微丸缓、控释包衣及设备[J]. 医药工程设计, 2003, 24(2):41.
- [13] Mehta KA, Kislalioglu MS, Phuapradit W, et al. Effect of formulation and process variables on porosity parameters and release rates from a multi unit erosion matrix of a poorly soluble drug[J]. J Control Release, 2000, 63(1-2):201.

清晰,分别置日光及紫外光灯(365nm)下检视。结果,北柴胡和南柴胡的薄层色谱基本一致,即在与对照药材色谱相应的位置上,显相同颜色的斑点或黄

色荧光斑点。而小叶黑柴胡及锥叶柴胡的色谱斑点与对照药材存在显著差异。如图3。

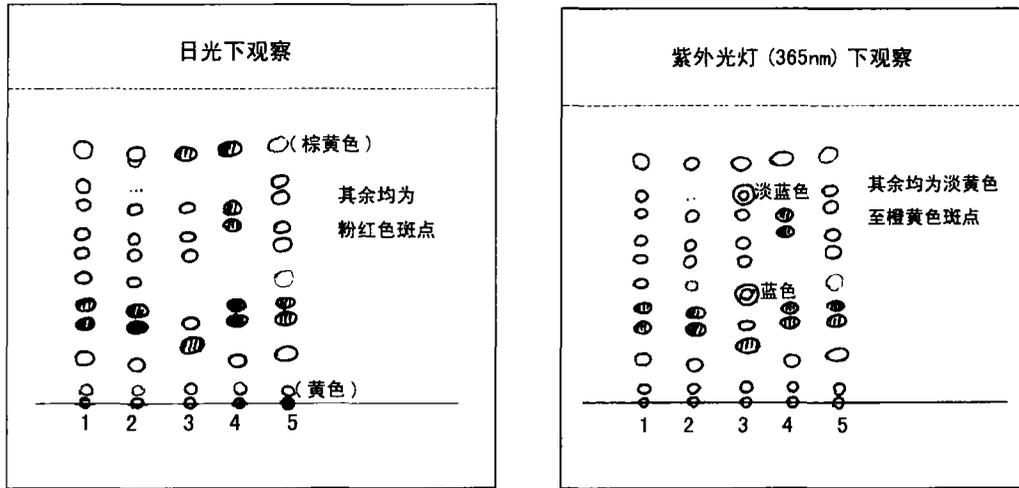


图3 四种柴胡薄层色谱图

1 - 北柴胡 2 - 南柴胡 3 - 小叶黑柴胡 4 - 锥叶柴胡 5 - 柴胡对照药材

3 小结与讨论

3.1 柴胡是最常用的退热类中药,但因品种繁杂,真品、混淆品同存,常令中医中药人士头痛。经验鉴别虽然简便,然而非经验老到者不能把握。笔者结合显微切片或结合薄层色谱可有效判断真伪。薄层色谱试验中,因缺少对照品柴胡皂苷 a 及柴胡皂苷 d,只能暂以柴胡对照药材替代,结果仍有一定参考作用。

3.2 小叶黑柴胡和锥叶柴胡均为全国部分省、区习惯用品,类似的其他局部习用品还有不少,诸如黑柴胡、膜缘柴胡、银州柴胡、线叶柴胡、大叶柴胡(有毒)、柴首等等^[3],从其形色气味和薄层色谱来看,

这些地方习用品与正品柴胡均有较大差别,很难保证临床用药的同等疗效。建议国家尽快组织对中药地方标准的整理,尽早实现全国药材品种应用的统一。

参考文献:

- [1] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草. 第5卷[M]. 上海:上海科技出版社,1999:909.
- [2] 中国药典2005年版. 一部[S]. 附录,2005:31.
- [3] 肖培根. 新编中药志. 第1卷[M]. 北京:化学工业出版社,2002:793.

收稿日期:2005-09-01

(上接第202页)

- [14] 张瑜,魏雯芬. 盐酸维拉帕米脉冲控释微丸的研制[J]. 中国医药工业杂志,2003,34(5):236.
- [15] 傅崇东,徐惠南,张瑜. 5-氨基水杨酸结肠定位给药时控微丸的制备与体外释放[J]. 药学学报,2000,35(5):389.
- [16] 张文惠,汪国华,张佳佳. 牛珀至宝微丸的研制[J]. 中成药,1999,21(3):112.
- [17] 由立红,邹英华,李馨儒,等. 甲壳胺-三聚磷酸钠复合骨架微丸的研究[J]. 中国海洋药物,2002,21(2):34.
- [18] 唐青华,劳三申,高明珠,等. 金蟾定痛微粒丸工艺的研究[J]. 中成药,1997,19(3):3.

- [19] 阎惠俊,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.
- [20] 潘琦,高明菊,朱洪涛,等. 左金缓释胶囊的研制及测定分析[J]. 云南中医学院学报,2001,24(1):6.
- [21] 宋洪涛,郭涛,张汝华,等. 麝香保心 pH 依赖型梯度释药微丸的研究[J]. 药学学报,2002,37(10):812.
- [22] 王鲁敏,潘家祯. 挤出滚圆法制备纳米中药微丸的工艺研究[J]. 机械工程师,2005,(5):58.
- [23] 黄坤,张陈炎,袁彦洁,等. 流化床制粒法制备中药纯浸膏包衣微丸的工艺研究[J]. 中国药业,2005,14(7):54.

收稿日期:2006-02-24