

五环三萜皂苷的药理作用研究进展

程晓华, 熊玉卿*

(南昌大学医学院临床药理研究所, 江西 南昌 330006)

摘 要:五环三萜皂苷是天然产物中重要的成分之一, 大多具有广泛的药理活性, 临床应用前景十分诱人。随着五环三萜皂苷研究的不断深入, 对其药理学作用机制的阐明和新药研发已成为此类化合物研究的热点之一。就国内外学者对五环三萜皂苷抗肿瘤、护肝、抗炎、以及机体免疫调节等药理学作用的研究进展做一综述。

关键词:五环三萜皂苷; 抗肿瘤; 抗炎

中图分类号:R282.710.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)05-0792-04

Advances in studies on pharmacological activities of pentacyclic triterpenoid saponins

CHENG Xiao-hua, XIONG Yu-qing

(Institute of Clinical Pharmacology, Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Key words: pentacyclic triterpenoid saponins; antitumor; antiinflammation

五环三萜皂苷是一类重要的天然化合物, 大多以游离或苷类的形式广泛存在于自然界。依据苷元的不同, 五环三萜皂苷可分为齐墩果烷型、乌苏烷型、羽扇豆烷型、木栓烷型等多种不同类型的化合物。大量的研究表明, 含五环三萜母核的皂苷化合物具有广泛的药理作用和重要的生物活性, 尤其在抗炎、护肝、抗肿瘤以及机体免疫调节等方面已经显现出令人关注的药理特性。近些年来, 国内外学者围绕五环三萜皂苷的药理学作用机制和新化合物结构发现与分析做了大量的研究, 并取得了丰硕的成果, 这些成果亦展示了五环三萜皂苷广泛的应用前景, 为五环三萜皂苷的综合开发利用提供了可靠的实验依据。笔者查阅了近10年来有关五环三萜皂苷药理学研究方面的相关文献, 进行归纳, 为该类药物进一步研究、开发和利用提供参考文献。

1 抗肿瘤活性

肿瘤是一种多因素所致的疾病, 通常认为肿瘤的发生发展一般要经历大致3个阶段: 始发突变、促癌、演变。由于引起肿瘤的因素很多, 抗肿瘤机制非常广泛, 如激活细胞凋亡因子; 抑制生长因子或信号传导因子的表达; 下调抗细胞凋亡蛋白; 抑制肿瘤血管增生; 在分子水平调节磷酸酯肌醇-3'-激酶、NF- κ B的表达等。因此, 如果药物能够在肿瘤发生任何阶段产生某种机制就可能达到预防或抑制肿瘤发生的目的。

1.1 对肿瘤细胞的细胞毒作用:很多肿瘤的发生发展与细胞增殖和死亡平衡失调有关, 临床上治疗肿瘤所应用的许多手段, 如化疗、放疗、激素治疗、热疗以及常采用的药物治疗等, 其作用机制之一是诱发肿瘤细胞凋亡, 抑制肿瘤的生长, 当前有关五环三萜皂苷对肿瘤细胞的细胞凋亡作用研究以熊果酸研究较广。Kim等^[1]在对熊果酸诱导人肝毒细胞瘤

HepG2细胞凋亡的研究中发现, 熊果酸以浓度和时间依赖性方式明显降低HepG2细胞活力, 而且30 μ mol/L熊果酸能够诱导DNA断裂和亚二倍体细胞的生成以及提高细胞色素C释放和凋亡蛋白酶CPP3的活力, 这些结果说明熊果酸诱导的细胞凋亡可能是通过细胞色素依赖的CPP3活性介导的。Li等^[2]研究熊果酸和齐墩果酸对人直肠癌细胞HCT15的抑制作用, 研究发现两者半抑制浓度分别为60、30 μ mol/L, 熊果酸比齐墩果酸对HCT15细胞毒性强。细胞增殖实验表明二者均以浓度依赖方式明显抑制HCT15的活力及其增殖, 形态学上也发生显著的变化。通过给予半抑制浓度的两种药物36h和72h后伴随S期细胞数量的减少, G₀/G₁期细胞也逐渐下降, 但没有检测到细胞凋亡碎片。Park等^[3]研究发现亚细亚草酸能以时间、剂量依赖方式降低黑色素瘤SK-MEL-2细胞活力并诱导其凋亡, 这种凋亡机制可能通过提高细胞内反应性细胞氧簇的水平及调整Bax/Bcl-2比率及CPP3活性。线粒体在细胞凋亡过程中占有重要地位, 羽扇豆烷型皂苷桦木酸及其衍生物通过降低恶性黑色素瘤细胞线粒体膜电位, 使线粒体膨胀破坏, DNA断裂而致细胞死亡^[4]。

1.2 抑制肿瘤新生血管的生成:病理性血管生成在实体瘤的快速发展甚至于肿瘤从原发部位转移起着有非常重要的作用, 而在肿瘤新生血管的形成过程中, 血管内皮细胞的活化、增殖、迁移及小管形成是其关键步骤。通过药物抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和小管形成可有效阻止新生血管的形成, 进而可有效抑制肿瘤的生长和转移。熊果酸是很强的血管生成抑制剂, 它对血管形成的抑制是多方面的, 如抑制VEC增殖、迁移及小管形成等。Sohn等^[5]通过鸡胚绒毛膜实验模型发现

收稿日期: 2006-08-31

作者简介: 程晓华(1981—), 男, 江西余干人, 南昌大学医学院2004级在读硕士, 研究方向为药物代谢及药动学。

Tel: (0791)6360654 E-mail: cxh0204032@163.com

* 通讯作者 熊玉卿 Tel: (0791)6360654 E-mail: xyq1126@yahoo.com.cn

熊果酸和齐墩果酸以剂量依赖方式抑制血管生成的每一阶段,半数最高抑制剂量(ID_{50})分别为 5 μg 和 40 μg ,而且能以浓度依赖方式抑制牛动脉血管内皮细胞增殖。Cardenas 等^[6]在离体实验研究中也发现熊果酸能抑制血管生成的每一个关键步骤,如内皮细胞的增生、迁移、分化,同时刺激间质金属蛋白酶和尿激酶所致的细胞外基质的降解。

1.3 抗肿瘤多药耐药和肿瘤逆转作用:肿瘤细胞对药物产生耐药性是药物治疗肿瘤失败的主要原因之一,据不完全统计,90%接受化疗的肿瘤患者的死亡与耐药有关,因此抗肿瘤耐药是当前成功治疗肿瘤的关键。而许多恶性肿瘤能在某种体内外分化诱导剂存在的情况下向正常组织细胞进行分化而产生肿瘤逆转效应。Fernandes 等^[7]通过桦木酸、齐墩果酸、果树酸 3 种五环三萜皂苷对 K562 长春新碱抵抗的细胞 Lucenal 1 的活性进行实验研究,由于 K562 长春新碱抵抗的细胞 Lucenal 1 是一种能过度表达 P 糖蛋白和耐药活性的细胞,通过实验发现在有长春新碱存在的情况下,上述 3 种皂苷能抑制多药耐药 Lucenal 1 细胞生长增殖,说明它们具有潜在的抗多药耐药的作用,但这种效应与调节 P 糖蛋白的表达无关。Lee 等^[8]研究表明熊果酸能诱导 F9 畸胎瘤细胞转变为内胚层细胞,并且引起与其分化有关的 N 型胶原以及维甲酸受体表达增加,而且能致 MI 细胞分化成为巨噬细胞。熊果酸诱导癌细胞分化成正常细胞的机制可能与其结构上类似于糖皮质激素,从而与糖皮质激素受体或类似的核受体结合发挥作用有关。

1.4 抗肿瘤的分子机制:肿瘤发生过程包括细胞转化、过度增殖、侵袭、血管生成、转移。许多基因都能介导由转录因子 NF- κB 调节的肿瘤细胞发生过程,因此抑制 NF- κB 的活性就可能达到抑制肿瘤发展的目的。熊果酸能抑制多种与癌基因相关基因的表达,抑制由多种致癌物如佛波酯(TPA)、 H_2O_2 等诱导 NF- κB 的活性。有学者研究发现熊果酸通过抑制 NF- κB 组成成分 p50 与 p56 的 DNA 结合、I κB - α 降解和磷酸化以及通过 TNF 受体途径抑制依赖于 NF- κB 受体基因表达的活性,从而抑制与 NF- κB 活性有关的细胞周期蛋白 D1、COX-2、基质金属蛋白酶 9,且没有肿瘤细胞特异性^[9]。You 等^[10]研究发现熊果酸以剂量依赖方式提高 NO 和肿瘤坏死因子(TNF- α)产生数量及 iNOS 和 TNF- α mRNA 的水平,在 NF- κB 结合位点瞬间表达和电泳迁移率变动分析实验发现 iNOS 和 TNF- α mRNA 的水平提高是由 NF- κB 转录因子复合物介导的熊果酸诱导的,这些结果说明熊果酸抗肿瘤作用机制可能是刺激 NO 和 TNF- α 的释放和在静息巨噬细胞中 NF- κB 的转录活性上调 iNOS 和 TNF- α mRNA 的表达。熊果酸通过上调调亡蛋白(Fas/Apo-1、Fas 配体、Bax、I κB - α)及抑制抗调亡因子(BCL-2、BCL-X2、NF- κB /p65)的表达对人小细胞肺癌细胞 A549 产生细胞效应^[11]。Zou 等^[12]研究表明齐墩果酸衍生物诱导肺癌细胞和白血病细胞调亡机制可能主要与 MAP 激酶途径介导有关。

2 护肝效应

目前,五环三萜皂苷化合物如熊果酸、齐墩果酸护肝效

应的作用具体机制还不甚明确,但其作用机制可能主要与其抗氧化、抗炎效应以及对药物代谢酶的作用有关。Martin 等^[13]研究发现,熊果酸对 CCl_4 诱导的抗氧化酶改变有保护作用,能明显抑制由 CCl_4 诱导的小鼠血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)的升高。同时也能逆转过氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶及谷胱甘肽过氧化物酶的活性,以及保持谷胱甘肽体内水平。体外实验中,对于由 CCl_4 诱导中毒的肝细胞,熊果酸(500 mmol/L)能显著降低谷草转氨酶及乳酸脱氢酶活性($P < 0.01$),并且发现熊果酸在羟基化后具有很强的自由基清除活性。研究表明熊果酸能以浓度依赖方式明显抑制由 Ca^{2+} 诱导的肝线粒体肿胀、线粒体屏障蛋白丢失、基质 Ca^{2+} 释放以及细胞色素 C 和调亡诱导因子从细胞间隙到细胞浆的转运^[14]。鉴于 CCl_4 、酒精、对乙酰氨基酚在肝中均由 CYP2E1 进行代谢,因此通过抑制 CYP2E1 及其同工酶就可能降低它们代谢物的生成,有人研究发现齐墩果酸和熊果酸具有抑制该酶的作用,因而会产生护肝作用,另外也有学者研究证实,这两种五环三萜类皂对 CYP2E1 不能产生抑制效应^[15],因此有关 CYP 酶系统对五环三萜皂苷护肝效应的具体机制还有待进一步探索。

3 抗炎、抗病毒作用

大量实验研究表明,大多数五环三萜皂苷具有抗炎作用,并已应用于临床。Banno 等^[16]对枇杷 *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. 提取物的研究发现其中大约有 10 余种五环三萜皂苷对由 TPA 诱导的小鼠的耳水肿以及由其诱导的 Raji 细胞中 E-B 病毒早期抗体的活化具有明显的抑制作用,这可能与抑制髓过氧化物酶活性有关,并能使 Raji 细胞存活率更高。考察某些五环三萜皂苷结构变化对其抗炎活性的影响,结果表明齐墩果酸以及其类似物 C-3 氧化后对 5-脂氧化酶和体内的炎症过程具有更强的抑制作用^[17]。桦木酸及其衍生物则能通过抑制炎症过程中具有重要作用的磷脂酶 A2(PLA2)的活性,从而抑制炎症进展^[18]。Ismaili^[19]研究表明从唇形科百里香属植物 *Thymus broussonetii* 和 *T. willdenowii* 枝叶氯仿提取物中分离得到具有抗炎活性的主要化学成分为齐墩果酸和熊果酸。德国法兰克福大学医学院和医学病毒学研究院的科学家们应用 VERO 细胞在体外对 6-氮尿苷、利巴韦林、吡唑喹啉菌素、甘草酸苷和麦考酚酸 5 种药物进行了抗 SARS(重症急性呼吸综合征)相关冠状病毒(SARS-CV)的研究。实验结果表明^[20],利巴韦林和麦考酚酸不会影响 SARS 病毒复制,6-氮鸟苷和吡唑喹啉菌素在非毒性剂量范围内能够抑制病毒的复制,但抑制指数较低,而五环三萜皂苷甘草酸苷对 SARS 病毒复制则具有非常强的抑制作用,且选择性抑制指数很高。甘草酸苷不仅抑制病毒的复制,而且在病毒复制早期还能抑制病毒的吸附和穿膜,因此其在病毒的吸附期及吸附期以后都是非常有效的。目前,甘草酸苷的抗 SARS 病毒的作用机制仍不完全明确,推测其可能的作用机制是影响细胞的信号传导通路,如蛋白激酶 C、酪氨酸激酶 II、转录因子(如激活蛋白 I 和核因子 κB)。

陈宝国等^[21]研究发现从番石榴叶中提取的熊果酸具有降低轮状病毒的能力,减弱其感染力,增强 MA-104 细胞抗轮状病毒感染的作用,同时对感染轮状病毒的 MA-104 细胞有明显的治疗作用。当前大量有关五环三萜类皂的抗 HIV 作用研究表明,其作用机制可能主要与以下因素有关^[22,23]:①阻断病毒的吸附或膜的融合;②抑制逆转录;③HIV 蛋白酶的抑制;④抑制病毒分化成熟;⑤其他机制。

4 其他药理学作用

近年来,有关五环三萜皂苷一些新药理学作用的研究成绩斐然,包括心血管系统作用,如抗高血压、抗动脉粥样硬化、抗心律失常以及调脂、降糖作用^[24,25]等。五环三萜皂苷对由环磷酰胺诱发的心脏毒性以及红藻氨酸盐诱导的小鼠海马神经元兴奋性中毒均具有显著的保护作用^[26,27]。熊果酸等通过提高胆碱能的转运抑制乙酰胆碱酯酶的降解,有望成为当前治疗老年痴呆的一个重要途径^[28]。五环三萜皂苷能对抗由化学药物或胃酸分泌过多所致的胃溃疡,并能提高慢性胃损伤的治愈率^[29];以及调节机体的免疫力^[30]。

5 结语

五环三萜皂苷在自然界种类繁多,分布广泛,资源丰富。多年来,关于五环三萜皂苷的结构和活性研究积累了丰富的经验。尤其是抗肿瘤作用机制研究非常广泛,在抗肿瘤药物的筛选中也获得了不少有活性的化合物,而且这些化合物抗肿瘤作用呈现多部位、多环节、多靶点的特点,既能使药物长时间持续发挥效力,又能使患者带瘤生存时间延长,最新研究表明它还能对抗当前致肿瘤治疗失败的肿瘤耐药机制,使其有望成为新一代的抗肿瘤。当前有关艾滋病的预防和治疗已成为人类所面临的巨大难题,随着中药的现代化,中医药治疗艾滋病已取得长足的发展,尤其是五环三萜皂苷在抗 HIV 研究在近几十年已有很大进展,大量的研究发现其在抗 HIV 的治疗上已经可以和目前市面上有效的抗 HIV 主导药物药效相媲美,是一种非常具有潜力的抗 HIV 药物,具有广阔的开发和应用前景。但由于五环三萜皂苷生产工艺的复杂、药理学作用机制不够明确、体内生物利用度低,使其在临床上运用还不够广泛。近年来,五环三萜皂苷体内药动学研究已日趋活跃,了解药物体内代谢后结构的变化与疗效和毒性间的关系,发现并确定产生药理作用的物质基础,掌握药物代谢规律,为设计更合理的给药途径、给药方法、给药剂量的,以及新药结构和制剂的改良启迪新思路。

References:

- [1] Kim D K, Baek J H, Kang C M, et al. Apoptotic activity of ursolic acid may correlate with the inhibition of initiation of DNA replication [J]. *Int J Cancer*, 2000, 87(5): 629-636.
- [2] Li J, Guo W J, Yang Q Y. Effects of ursolic acid and oleanolic acid on human colon carcinoma cell line HCT15 [J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(3): 493-495.
- [3] Park B C, Bosire K O, Lee E S, et al. Asiatic acid induces apoptosis in SK-MEL-2 human melanoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2005, 218(1): 81-90.
- [4] Liu W K, Ho J C, Cheung F W, et al. Apoptotic activity of betulinic acid derivatives on murine melanoma B16 cell line [J]. *Eur J Pharmacol*, 2004, 498(1-3): 71-78.
- [5] Sohn K H, Lee H Y, Chung H Y, et al. Anti-angiogenic activity of triterpene acids [J]. *Cancer Lett*, 1995, 94(2): 213-218.
- [6] Cardenas C, Quesada A R, Medina M A. Effects of ursolic acid on different steps of the angiogenic process [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(2): 402-408.
- [7] Fernandes J, Castilho R O, da Costa M R, et al. Pentacyclic triterpenes from *Chrysobalanaceae* species; cytotoxicity on multidrug resistant and sensitive leukemia cell lines [J]. *Cancer Lett*, 2003, 190(2): 165-169.
- [8] Lee H Y, Chung H Y, Kim K H, et al. Induction of differentiation in the cultured F9 teratocarcinoma stem cells by triterpene acids [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1994, 120(9): 516-523.
- [9] Shishir S, Sekhar M, Sanjeev B. Ursolic acid inhibits nuclear factor- κ B activation induced by carcinogenic agents through suppression of I κ B kinase and p65 phosphorylation: correlation with down-regulation of cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 9, and cyclin D1 [J]. *Cancer Res*, 2003, 63: 4375-4383.
- [10] You H J, Choi C Y, Kim J Y, et al. Ursolic acid enhances nitric oxide and tumor necrosis factor- α production via nuclear factor- κ B activation in the resting macrophages [J]. *FEBS Lett*, 2001, 509: 156-160.
- [11] Hsu Y L, Kuo P L, Lin C C. Proliferative inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by ursolic acid in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Life Sci*, 2004, 75: 2303-2316.
- [12] Zou W, Liu X, Yue P, et al. c-Jun NH2-terminal kinase-mediated up-regulation of death receptor 5 contributes to induction of apoptosis by the novel synthetic triterpenoid methyl-2-cyano-3, 12-dioxooleana-19-dien-28-oate in human lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(20): 7570-7578.
- [13] Martin-Aragon S, de las Heras B, Sanchez-Reus M I, et al. Pharmacological modification of endogenous antioxidant enzymes by ursolic acid on tetrachloride induced liver damage in rats and primary cultures of rat hepatocytes [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2001, 53(2-3): 199-206.
- [14] Tang X, Gao J, Chen J, et al. Inhibition of ursolic acid on calcium-induced mitochondrial permeability transition and release of two proapoptotic proteins [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(1): 310-324.
- [15] Kim K A, Lee J S, Park H J, et al. Inhibition of cytochrome P450 activities by oleanolic acid and ursolic acid in human liver microsomes [J]. *Life Sci*, 2004, 74(22): 2769-2779.
- [16] Banno N, Akihisa T, Tokuda H, et al. Anti-inflammatory and antitumor-promoting effects of the triterpenes from the leaves of *Eribortria japonica* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(10): 1995-1999.
- [17] Giner-Larza E M, Manez S, Recio M C, et al. Oleanonic acid, a 3-oxotriterpene from pistacia, inhibits leukotriene synthesis and has anti-inflammatory activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 428(1): 137-143.
- [18] Bernard P, Scior T, Didier B, et al. Ethnopharmacology and bioinformatic combination for leads discovery: application to phospholipase A(2) inhibitors [J]. *Phytochemistry*, 2001, 58(6): 865-874.
- [19] Ismaili H, Sosa S, Brkic D, et al. Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Thymus broussonetii* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2002, 54(8): 1137-1140.
- [20] Cinatl J, Morgenstern B, Bauer G, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus [J]. *Lancet*, 2003, 361(9374): 2045-2046.
- [21] Chen B G, Chen B T. Experimental study on antiviral activities of the extract from *Psidium gua tjava* L. against rotavirus *in vitro* [J]. *J Chin Med (中国医药学报)*, 2002, 17(8): 502-504.
- [22] Huang L, Chen C H. Molecular targets of anti-HIV-1 triterpenes [J]. *Curr Drug Targets Infect Disord*, 2002, 2(1): 33-36.
- [23] Aiken C, Chen C H. Betulinic acid derivatives as HIV-1 antivirals [J]. *Trends Mol Med*, 2005, 11(1): 31-36.
- [24] Rodriguez-Rodriguez R, Herrera M D, Perona J S, et al. Potential vasorelaxant effects of oleanolic acid and erythrodiol, two triterpenoids contained in 'orujo' olive oil, on rat aorta [J]. *Br J Nutr*, 2004, 92(4): 635-642.

- [25] Somova L O, Nadar A, Rammanan P, *et al.* Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(2-3): 115-121.
- [26] Sudharsan P T, Mythili Y, Selvakumar E, *et al.* Lupeol and its ester ameliorate the cyclophosphamide provoked cardiac lysosomal damage studied in rat [J]. *Mol Cell Biochem*, 2006, 282(1-2): 23-29.
- [27] Shih Y H, Chein Y C, Wang J Y, *et al.* Ursolic acid protects hippocampal neurons against kainate-induced excitotoxicity in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 362(2): 136-140.
- [28] Chung Y K, Heo H J, Kim E K, *et al.* Inhibitory effect of ursolic acid purified from *Origanum majorana* L. on the acetylcholinesterase [J]. *Mol Cells*, 2001, 11(2): 137-143.
- [29] Rodriguez J A, Astudillo L, Schmeda-Hirschmann G. Oleanolic acid promotes healing of acetic acid-induced chronic gastric lesions in rats [J]. *Pharmacol Res*, 2003, 48(3): 291-294.
- [30] Raphael T J, Kuttan G. Effect of naturally occurring triterpenoids glycyrrhizic acid, ursolic acid, oleanolic acid and nomilin on the immune system [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(6-7): 483-489.

中药提取物防潮制剂技术研究进展

刘 怡, 冯 怡*, 徐德生

(上海中医药大学, 上海 201203)

在中药及其复方药效作用物质基础尚未十分明确的情况下, 中药制剂前处理工艺中要保留什么组分, 舍去什么组分? 完全解决这类问题还存在一定的困惑。中药制剂研究及制剂工业水平相对落后, 存在问题较多, 大部分中药制剂是以中药原药材粉末或提取浸膏为原料制备的常规制剂。如《中国药典》2005年版一部的成方制剂和单味制剂中, 浸膏(包括半浸膏)制剂和全粉末制剂占了85.16%。中药提取浸膏是一个多成分的复杂体系, 但仍表现出一定的粒径、流动性、可压性以及黏性、吸湿性等物理特性, 其中吸湿性显得较为突出, 它可能直接影响中药提取物的粒径、流动性、可压性和黏性等物理特性。吸湿性强的物料会造成制剂成型工艺极为困难, 是长期以来影响中药制剂过程及其质量的一个主要问题。

1 吸湿性对中药制剂过程及产品的影响

在化学合成药物中, 影响药物吸湿性的主要因素是其化学组成及其结构。含有易形成氢键基团的化合物具有较强的吸湿性; 化合物晶型不同, 吸湿性也不同。而中药提取物中由于富含糖类、树脂、鞣质等极易吸湿的物质, 另外一些小分子生物碱也具有较强吸湿性, 因此, 大多数中药提取物因吸湿而导致具有较强的黏性, 形成块状物, 给制剂过程带来较大困难, 并且对最终制剂产品质量稳定性有着较大的负面影响。

1.1 中间体存贮困难: 中药提取物溶液经喷雾干燥得到的粉体, 溶解性好, 粒度均匀细腻, 可不经粉碎过筛而直接用于后期的制剂成型过程。但在生产实际中, 由于喷雾干燥的中药提取物粉体吸湿性非常强, 在存贮过程中易吸湿而结块, 严重者整个容器内的粉体成为一个结实的块状物, 甚至难以从容器中取出。因此, 喷雾干燥得到的中药浸膏粉在用于后期的制剂前往往还必须经过粉碎过筛, 从而失去了喷雾干燥

粉体溶解性好, 无需粉碎的优点。

1.2 转运困难: 随着药品生产技术装备的发展, 固体物料也可以实现管道转运。但中药提取物粉体吸湿后, 黏性增大, 聚结成团, 流动性下降, 并且易于黏附在容器的器壁上, 转运十分困难, 也带来较大的损耗。

1.3 制粒困难: 中药提取物由于吸湿性强, 制粒过程也十分困难。在湿法搅拌制粒时, 必须加入大量的辅料才能使制粒过程顺利进行。当辅料用量受限时, 必须用高体积分数的乙醇制粒, 此时增加了生产成本, 而且还带来一定的危险性^[1]。喷雾干燥制备的中药浸膏粉由于吸湿性强, 制粒时成粒困难, 颗粒中有条状物产生, 粒径分布悬殊, 干燥后较硬^[2]。挤出制粒时, 由于提取物吸湿, 药材紧密聚结, 而大量黏附在筛网上, 使得生产过程中需频繁更换筛网, 制粒过程损耗大, 产品得率低, 并且颗粒中有较多的色深质硬的粒子, 溶解性差。流化床制粒在一定程度上适用于吸湿性强的中药提取物的制粒, 但由于有的中药提取物吸湿性过强, 在流化床中沸腾时与具有一定湿度的空气充分混合而吸湿, 相互聚集成团, 使沸腾停止而造成“塌床”。

1.4 制丸困难: 喷雾干燥制备的中药浸膏粉采用流化床技术制备微丸时, 由于吸湿性强, 粉末极易黏附于内壁或黏连成团块状, 甚至成稀糊状, 不能成型^[3]。

1.5 充填胶囊困难: 由于易吸湿, 宁泌泰胶囊在充填时经常出现黏连, 造成粒重不稳定, 空心胶囊浪费严重, 生产不能按计划进行, 严重影响产品质量, 物料、能耗无法控制^[4]。

1.6 压片困难: 压片时, 由于中药粉体吸湿性强, 产生较强的黏性, 极易发生黏冲、拉冲现象。一方面, 制得的片剂表面不光滑, 严重者表面会有凹痕; 另一方面, 对压片机冲模的磨损较大, 严重者压片时发生冲杆与导轨碰撞断裂的现象。此外, 拉冲时下冲的上下运动受阻, 颗粒的填充不稳定, 使得压

收稿日期: 2006-08-12

作者简介: 刘 怡(1976—), 男, 江西南昌人, 在读博士研究生, 研究方向: 中药制剂关键技术。

Tel: (021)51322491 E-mail: liuwalter@sohu.com

* 通讯作者 冯 怡 Tel: (021)51322493 E-mail: fyi@vip.sina.com