

- [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, 软材紧密聚结, 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

片时片重差异较大。

1.7 对最终制剂质量稳定性的影响:吸湿性不仅对于制剂过程有影响,对中药制剂质量的稳定性也有较大的影响。中药颗粒剂吸湿后变软、结块,甚至呈流浸膏状^[5]。中药硬胶囊剂因吸湿而产生斑点,颜色发暗、变淡或变黑^[6],其内容物结块,崩解溶散性能变差。中药片剂会因吸湿而软化,色泽加深。此外,中药制剂因吸湿还会使得质/装量差异增大,超出质量标准限定的范围。

2 中药防潮制剂技术研究现状

近年来,如何降低中药提取物的吸湿性成为关注的热点。目前已报道的中药提取物防潮制剂技术主要有以下 3 类。

2.1 采用适宜的前处理工艺:中药提取物一般采用水提工艺,制得的浸膏中含有大量的多糖等易吸湿的成分,因此通过采用先进的提取和精制工艺除去大部分蛋白质、多糖等易吸湿的成分可以降低提取物的吸湿性。笔者曾采用大孔树脂吸附分离技术精制酸枣仁等提取物,用以除去其中的多糖类成分,得到的提取物与未经大孔树脂处理的相比,吸湿性显著降低。由于中药有效成分的相对分子质量大多在 1 万以下,而淀粉、多糖、树脂等杂质的相对分子质量均在 5 万以上,因此采用截留相对分子质量为 5 万以下的超滤膜,就能够很好地将中药有效成分和易吸湿成分分离,从而显著降低浸膏的吸湿性^[7]。黄芪提取液经果皂土澄清剂处理得到的 3 份浸膏粉,36 h 的吸湿率分别为 17.94%、16.78%、17.88%,均低于未经处理的黄芪浸膏粉的吸湿率(19.99%)^[8]。

但是,前处理工艺除去吸湿性成分并不具有普遍的适用性。在精制中药提取物的同时,活性成分可能流失,从而影响药物的疗效。

2.2 阻碍性包裹防潮:使用能够有效阻止水分通过的材料将中药包裹,使药物与外界隔离,可以有效降低其吸湿性。这种方法已广泛地应用于片剂、丸剂、颗粒剂等。如麝香片用包衣材料包衣后吸湿性显著下降^[9];β-环糊精包合中药浸膏同样也可以降低其吸湿性^[10]。笔者将中药提取物粉体用高分子材料包裹制成微囊也能够降低其吸湿性。采用阻碍水分通过的技术可以达到降低吸湿性的效果,但同时会影响药物中有效成分的溶出,增大药物的服用量。

2.3 降低比表面积:中药喷雾干燥的浸膏粉粒径小,一般几十微米,而且粒子呈多孔疏松状。因此,喷雾干燥制得的中药浸膏吸湿性特别强。通过制剂手段,降低提取物的比表面积也可以降低提取物的吸湿性。笔者将喷雾干燥制备的中药提取物粉体经搅拌挤压处理,破坏其多孔状结构,降低提取物的比表面积,从而降低其吸湿性。此外,在制剂时选择辅料应考虑辅料本身的吸湿性。有研究发现,常用辅料的吸湿性:乳糖<微晶纤维素<微粉硅胶<淀粉^[11]。

将中药制成颗粒以降低吸湿性在实际应用中有一定的局限性。颗粒的粒径不能无限大,必须控制在一定范围内。颗粒一般制备成颗粒剂、片剂或灌胶囊,而粉末易与其他粉末状药物或辅料混合均匀,除制备以上剂型,还可制成溶出迅速,适于儿童或老年人服用的干混悬剂和起效迅速的散剂。

3 防潮技术的评价指标

任何一项技术都应有相应的数据化指标进行评判,以显示该技术的优劣。中药提取物防潮技术的好坏同样也需要相关的指标加以评价,用于筛选出最佳的辅料和工艺。

中药提取物吸湿性表征指标有吸湿量^[12,13]、临界相对湿度^[14,15]。吸湿量直接反映了提取物吸湿的速度与总量;临界相对湿度为中药提取物生产与贮藏提供一参考值。为防止中药快速吸湿,一般将生产与贮藏时的湿度控制在其临界相对湿度以下。

吸湿量与临界相对湿度是与吸湿性直接相关的数据指标。但中药提取物吸湿后易结块,从而影响其流动性,因此休止角作为评价粉体或颗粒流动性的指标,也可间接反映吸湿性的强弱^[7]。

中药防潮技术研究中,仅以吸湿量为指标并不能筛选出最优的辅料和工艺。中药提取物粉体吸湿后黏性增大,易聚结成团,从而流动性、分散性变差。在中药提取物防潮的同时还可能会带来溶出变差,颗粒成型性、可压性变差等负面效应。因此,在中药提取物防潮技术研究中,应综合考虑吸湿量、流动性、分散性、药物溶出等多项指标,同时结合所选剂型,才能筛选出最佳的辅料和工艺。

4 结语

不同辅料,其本身吸湿性不同,阻碍水分通过的能力不同,防潮效果不同;采用不同的工艺,对药物物理状态的影响不同,防潮效果也不同;同一工艺,各工艺参数对药物的物理状态同样也有影响,从而对防潮效果也有一定的影响。如在包衣过程中,进风温度、供液速度等工艺参数与包衣膜的物理状态有一定的关系,而包衣膜的物理状态不同,阻碍水分子的能力不同,因此各工艺参数对包衣防潮效果有一定的影响。但这一类的研究报道非常少,更未见其机制的研究。

中药提取物的吸湿性是困扰中药生产及中药制剂质量稳定性的一个主要问题。防潮并不能仅依靠制剂中的某一步来完全解决,而应从中药前处理直至包装,每一步都应考虑采用相应的手段以有效地降低中药的吸湿性。

适当降低中药提取物的吸湿性可以有利于制剂过程的顺利进行,有利于制剂稳定性。但是并不是吸湿性降得越低越好。对于通过防潮处理的粉体,如果吸湿性过分降低,则药物的吸湿性差,保湿性能也差,干燥后含水量很低,也会对制剂过程造成不利影响;干燥的粉体在加工及转运过程中易摩擦产生静电,从而使其流动性差,并且还有爆炸的危险;吸湿性差的粉体不易制成颗粒^[16];压片时含水量低的颗粒,弹性大,易产生松片、裂片等现象;对于防潮性包衣,包的衣层越厚,自然防潮效果越好,但一方面增加了药品的服用量,另一方面影响药物的溶出,从而影响药物的疗效。因此,在研究防潮技术时不应片面追求浸膏的吸湿性降得越低越好,而应全面考虑制剂过程和最终制剂的疗效。

References:

- [1] Tang X M, Xu C Q, Shu G M, et al. Research on boiling granulating process for spraying desiccated Chinese medicine powder [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药学杂志), 2005, 20(3): 246-248.

- [2] Wang X L, Xiang D X, Zhao X Y. Effects of different excipients and its compound on extract granulating made by spray drying [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 2(24): 90-92.
- [3] Chen Z J, Guo H Y. The screening of binders for micro-pills from extracts powders made by spray drying [J]. *Res Pract Chin Med* (现代中药研究与实践), 2003, 17(2): 33-35.
- [4] Ge W B, An W X, Zhang Y P. Research on fillers for Ningqing Capsules [J]. *J Chin Med Mater* (中药材), 2003, 26(3): 200-203.
- [5] Zhao J Y, Zhao Y. Screening of excipients of Guipiwang granules [J]. *Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med* (云南中医中药杂志), 1998, 19(6): 22-23.
- [6] Xue Z Q, Qian M, Dai W L. Discuss on the cause of discoloration of Chinese medicine capsules and the methods to prevent the discoloration [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2000, 11(8): 8.
- [7] Zhao C W, Wu C J, Liu K H, et al. Discuss on the hygroscopicity of solid Chinese drug preparations and the solving methods [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药理学杂志), 2004, 19(4): 321-323.
- [8] Xu X C, Di L Q, Tan X H, et al. Studies on the influence of using bentonite clarifying agent on hygroscopicity of *Astragalus* extracting powder [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med* (中国中医药信息杂志), 2006, 2(13): 42-44.
- [9] Liu Y, Gong X Y. Study on Juanxiao film-coating tablet on weight variation and moisture-resistance [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 24(1): 69-70.
- [10] Li Y P, Tao Y M, Feng H. Discuss on the moisture-resistance of beta cyclodextrin for Xiaoyan granules [J]. *Heilongjiang Med J* (黑龙江医药), 1999, 12(6): 345-346.
- [11] Li T L, Jia Y R. The influence of different vehicles on humectation in granules of Chinese medicine [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药理学杂志), 1993, 8(2): 80-83.
- [12] Yan L H. Technics study for grain in Kangfusheng capsule [J]. *Chin J Pract Chin Mod Med* (中华实用中西医结合杂志), 2005, 18(13): 295-296.
- [13] Liu X M, Zhao C W, Li G R. Research on the formation process for Anle capsules [J]. *Chin Pharm* (中国药业), 2004, 13(12): 52-53.
- [14] Zhong H L. Study on formulation progress of Buxue capsule [J]. *Guangdong Pharm J* (广东药学), 2005, 15(1): 18-19.
- [15] Fu Z J, Zhou D X, Sun Y. Research on formation process of Fengshilin Capsule [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 24(1): 14-15.
- [16] Liu Y, Feng Y. Influence factors of granulation by fluidized bed [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2004, 35(9): 566-568.

石菖蒲的药理作用和临床应用探讨

陈新俊, 程黎晖

(温州市第一人民医院, 浙江 温州 317500)

石菖蒲始载于《神农本草经》,列为上品。李时珍释其名曰:“菖蒲,乃蒲类之昌盛者,故曰菖蒲。”历代本草“菖蒲”项下所记载者,提到“一寸九节者良”,系多指石菖蒲而言,但抱朴子云:“服食以一寸九节,紫花者……《名录》山菖蒲、石蜈蚣、水剑草”。

石菖蒲为天南星科多年生草本植物石菖蒲 *Acorus gramineus* Soland. 的根茎,多年生草本,有香气。叶剑状线形,长30~50 cm,宽2~6 cm,无中脉。佛焰苞叶状,长7~20 cm,肉穗花序狭圆柱形,长5~12 cm;花两性,淡黄绿色;花被片6;雄蕊6。浆果倒卵形。花期5~7月,果期8月。生于山沟、溪涧潮湿流水的岩石间或泉水附近。主产于四川、浙江、江苏。石菖蒲具有开窍宁神、化湿开胃的功能。此外,取本品辛散除湿、消痰之功,尚可用治风湿痹证以及痰咳失音。石菖蒲作为比较普遍的临床用药,在此对其药理作用和临床应用进行探讨。

1 石菖蒲的药理作用

1.1 对中枢神经系统作用

1.1.1 镇静抗惊厥:石菖蒲水提液能延长回苏灵、戊四唑所致小鼠惊厥潜伏期,降低回苏灵引起的小鼠死亡率;而且与戊巴比妥钠有明显的协同催眠作用,从而显示其中枢镇静、抗惊厥作用较强^[1]。石菖蒲醇提物也可使动物安静、昏睡;石菖蒲氯仿提取物对猴等多种动物有镇静作用,强度与剂量相关^[2]。石菖蒲可能是通过降低单胺类神经递质(包括儿茶酚胺类、吲哚胺类水平)起到对中枢神经的镇静作用^[3]。小鼠ig 33%石菖蒲混悬液 10 mg/kg 30 min后,可使其对戊四唑的

惊厥率从93%降到60%^[1]。石菖蒲挥发油中的 α -细辛醚可能是其抗惊厥的有效成分,ip 90~150 mg/kg α -细辛醚能对抗小鼠的电惊厥,140 mg/kg 则能完全对抗戊四唑引起的惊厥和侧脑室注射乙酰胆碱引起的惊厥大发作^[4]。其挥发油中另一主要成分反-4-丙烯基萜烯醚也有中枢抑制作用,iv 50 mg/kg 可引起家兔的翻正反射、痛觉反射和听觉反射消失^[5]。小鼠自发活动、阈下剂量戊巴比妥钠协同实验、抗回苏灵所致惊厥试验、抗缺氧及游泳试验的结果表明,石菖蒲总挥发油是镇静、催眠、抗惊厥的主要部分, α -细辛醚及 β -细辛醚是主要活性成分^[6]。石菖蒲挥发油主要成分是 β -细辛醚。而 α -细辛醚毒性较小,是一种治疗支气管炎和癫痫的药物,其制剂已在临床上使用。

1.1.2 抗癫痫:石菖蒲水溶性成分可调节癫痫大鼠脑内的兴奋性与抑制性氨基酸的平衡,从而起到抗癫痫的作用。

1.1.3 神经细胞保护作用:石菖蒲和冰片能减少脑皮质神经细胞凋亡,对脑皮质神经细胞有保护作用,冰片与挥发油质量比为2:1.46似乎作用更明显^[7]。

1.2 对气管平滑肌作用:石菖蒲对豚鼠气管平滑肌具有解痉作用,其有效部位是总挥发油,有效成分主要有 β -细辛醚、 α -细辛醚等。

1.3 抗心律失常:石菖蒲挥发油能抑制狗、蛙的心律失常,对抗乙酰胆碱、乌头碱引起的心房纤颤。其延长传导时间及不应期的作用与奎尼丁相似。

1.4 益智健脑(促进学习记忆)作用^[8]:小鼠灌胃给予石菖