

• 专 论 •

适宜中药特性的粉体改性技术方法研究

韩 丽¹, 张定堃^{1*}, 林俊芝², 张 芳¹, 杨 明^{1,3*}, 邹文铨⁴

1. 成都中医药大学 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072

3. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

4. 四川大学化学学院, 四川 成都 610064

摘 要: 粉体是中药固体制剂制备的基础, 粉体的性质深刻影响着后续的制剂工艺与质量评价。中药粉体由于其理化性质复杂而特殊, 如何有效地改变粉体的性质, 是中药药剂学需要解决的关键科学问题之一。近 10 年来, 药剂学工作者对适宜中药特性的粉体改性技术进行了卓有成效的研究, 结合近年来的研究成果对中药粉体改性技术的研究方法进行总结, 以期抛砖引玉, 推动中药粉体改性技术的进步与发展。

关键词: 中药粉体; 粉体改性技术; 改性原理; 改性方法; 质量评价

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)23-3253-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.23.001

Study on powder modification technology for Chinese materia medica characteristics

HAN Li¹, ZHANG Ding-kun¹, LIN Jun-zhi², ZHANG Fang¹, YANG Ming^{1,3}, ZOU Wen-quan⁴

1. Provincial and State Constructed Key Laboratory Breeding Base of System Research and Development of Chinese Herbal Medicine Resource, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

3. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

4. College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China

Abstract: Powder is the basis of solid preparation in Chinese materia medica (CMM), its properties have a great effect on the following preparation technology and its quality evaluation. Exploring the method for the powder modification technology is the key issues in pharmaceutics, due to the complicated and unusual physicochemical properties of CMM powder. Nearly ten years, tough and fruitful work has been carried out in this field. On the basis of other experts' achievements and their work experience, this paper reviews the modification technology for CMM powder initially, so as to promote the development of powder modification technology for CMM.

Key words: Chinese materia medica powder; powder modification technology; modification principle; modification methods; quality evaluation

依据药材“加工”程度, 中药制剂可分为传统中药制剂与现代中药制剂 2 类, 对于固体制剂而言, 传统中药制剂主要以原生药粉末加工而成, 现代中药制剂主要以提取物加工而成^[1]。较之于化学药制剂, 中药制剂的原料或中间体多数成分未知、物理性质极为复杂、占制剂处方比例大, 对制剂的性质

收稿日期: 2013-09-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973952, 81274098); 四川省重大产业技术创新专项 (2011ZY00299)

作者简介: 韩 丽 (1965—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向为中药新技术与新制剂。Tel: (028)61800127 E-mail: hanliyx@163.com

*通信作者 张定堃 E-mail: 465790643@qq.com

杨 明 E-mail: yangming16@126.com

与质量评价有着重要的影响。采用化学药物制剂的研究模式,忽略原料性质的影响,单纯调控辅料的种类、比例及用量不能完全满足中药制剂研究设计的需要,也会造成生产与使用成本的提高^[2]。鉴于此,研究符合中药制剂特色的原料性质改性方法具有重要的意义。近年来,本课题组对适宜中药特性的粉体改性技术进行了持续、深入的研究,在总结近10年来国内外该领域研究的基础上,对该技术研究的基本思路、原理与方法、评价手段等进行初步总结,以期抛砖引玉,推动该技术的进步与发展,促进中药现代化的发展。

1 粉体改性技术的概念

20世纪70年代,为了提高塑料、橡胶的品质,通过对内加填料进行表面改性处理能显著提高填料的填充性能。随后,该技术在材料制造、军工、航空航天领域得到广泛应用与发展,以满足科研、生产实践的需要。粉体改性技术系指采用物理、化学或机械的方法和工艺,有目的地改变粉末的物理或化学性质,以提高其使用功能(具生物兼容性,提高其热、机械及化学稳定性,改变其光、磁、电、催化、亲水、疏水以及烧结特性,提高其抗腐蚀性、耐久性和使用寿命)^[3]。

2 中药粉体改性技术研究的必要性

粉体是中药固体制剂成型的基础。在制备成型过程中,药物的粉碎、混合、筛析、制粒、流动填充、压缩成型与粉体性质密切相关;在质量评价环节,粉体性质影响着制剂的机械强度、吸湿、崩解、溶出(散)释放及储存的稳定性、服用的顺应性。从某种意义上讲,粉体性质是影响制剂成型及质量评价的关键因素之一。

中药粉末有其自身的特殊性,解决该技术在中药制剂中的适宜性问题是本课题的关键科学问题。在研究对象上,中药粉体来源于植物、动物、矿物及其加工品或提取物,其理化性质方面明显不同于金属、聚合树脂及普通矿物等其他学科粉体改性的研究对象;在研究目的上,中药的粉体改性是为满足特定的制剂学性质,如改善崩解溶出性能、掩盖不良气味、降低吸湿性、改善流动填充性等,改性方法应与特定的改性目标相一致;在改性方法的选择上,应保证经济、可行、易于放大生产,改性剂应符合药用标准,安全性高,不引起物质基础的重大变化,因此,在改性方法的选择上应尽量采用物理改性的方法。

3 粉体改性技术研究的基本思路

现代药物制剂研究表明,化学成分、晶型结构、形貌特征及表面性质是影响单组分粉末粉体性质的关键因素;而多组分粉末体系的粉体性质还取决于多组分间的相互作用及空间位置关系。中药粉体属于复杂的多组分粉末体系,调控不同种类的药物粉末之间、药物与辅料之间的相互作用可有效实现粉体改性。如何实现上述调控,可通过改造粉末的微观结构实现调控宏观性质,通过改变粉末的粉体学性质实现调控制剂学性质。

蒸发溶剂结晶是获取化学药物粉末的常用手段,自然状态下粉末的微观状态为柱状、针状、簇状等。由于微观形态的限制,这些粉末并不适合直接压片。为了改善上述情况,20世纪80年代,日本药剂学家把球晶制粒技术引入到药物制剂中,在液相中一步完成水杨酸的结晶析出与聚集成粒,制得了粒径分布窄,含量均匀度高,流动性、填充性及压缩成型性好的球形粒子,对于粉末直压工艺具有重要意义^[4]。为了改善一些药物的流动性、吸湿性等性质,常采用微囊、微球等载药体系;相比于原料粉末,微囊化、微球化后粒径更低,但流动性、防潮性更好,这就是改造微观结构的结果^[5-6]。类似的情况在复合辅料的制备中同样存在,利用一步制粒或共同溶解(溶胀)后重结晶的方法,制备乳糖-淀粉、乳糖-纤维素的复合物,其压缩性、流动性、填充性、崩解性等明显优于两者的混合物^[7-8]。这些研究提示,改造微观结构是改变宏观性质的有效途径。

粉末性质是制约工艺条件选择及制剂学性质的重要因素。青霉素G钾在微观形态上呈现出针晶状态,流动填充性差,为了满足分剂量灌装的要求,需要在无菌分装前折断其针晶,改善流动性。较之于传统的湿法制粒压片,粉末直压制片能大大减少制剂工序,提高药物在制剂过程中的稳定性,改善片剂的崩解性与药物的溶出度,而要实现粉末直压,粉末必须具备良好的流动性、填充性及可压性^[9]。在制粒压片中,颗粒的性质与片剂的性质密切相关;颗粒粒度分布标准偏差小、休止角小、流动性好,则片剂质量差异小;颗粒的压缩度小则流动性好,所得到的片剂的硬度和脆碎度效果好^[10]。对于干粉吸入剂而言,粉末须具备密度低、粒径大、多孔性的特点,才能使药物具有很好的沉积性能^[11]。这些研究提示,改善粉体学性质是优化工艺条件及制剂性质的重要途径。

4 粉体改性的原理与方法

依据粉体改性的原理及改性后粉体的结构特征,复杂的粉体改性技术可归为包覆改性与复合改性2大类。包覆改性主要针对粉体表面的处理,即使用改性剂包覆、成囊或吸附接枝于药物粉末表面而实现改性;复合改性主要针对粉体结构的处理,即使用改性剂(药物或辅料)对药物粉末进行分散、复合或装载而实现改性。

4.1 包覆改性

4.1.1 表面化学包覆法 该法系指将改性剂(有机分子)中的官能团吸附在粉体表面或在粒子表面产生物理化学反应,从而对粒子表面进行包覆或接枝以改变粉体表面性质的一种方法。一般地,要综合考虑粉体的表面性质、改性后产品的质量要求、用途及工艺成本等^[12]。改性剂的表面张力越小,对粉末化学成分的溶解性越差,能与粉末表面特殊的官能团形成分子间作用力或其他作用力,形成物理化学嫁接。要实现表面化学包覆可采用固液研磨的方法,将改性剂(液体)与固体药物研磨,以使改性剂中的官能团与药物上的官能团互相接近,形成分子间作用力,设备可选用球磨机或超微振动磨。传统的青黛饮片亲水性差,难入汤剂,很难满足中医儿科临床在汤剂中应用的需要。因此,本课题组采用该法成功制备了适宜于汤剂给药的新型青黛饮片。青黛是由靛蓝、靛玉红等有机物吸附于碳酸钙微晶表面形成的体轻质松的混合物,由于靛蓝等有机物疏水性强,故传统认为汤剂宜入丸散。本课题组在振动磨中将醇类溶剂与青黛共研磨,发现多种一元醇、二元醇、三元醇均能有效降低青黛的接触角,改善其润湿性与分散性^[13]。在粉体改性过程中发现,靛蓝是平面分子,乙醇分子中的羟基与靛蓝中的芳香环均为非极性基团,易相互吸附,使得乙醇的羟基向外,水滴在青黛表面容易铺展,亲水性增强;且亲水性强弱程度与表面乙醇的量有关^[14]。

4.1.2 表面包覆改性法 该法系指将改性剂(辅料或其他药物)均匀包覆于被改性药物粉体表面,以改变其粉体性质的一种方法。包覆层种类可以是普通辅料组成的有机薄膜、高分子材料形成的聚合物膜以及其他药物形成的包覆层。可采用溶剂挥发法、喷雾干燥法、pH沉淀法等方法进行改性。

溶剂挥发法系指将改性剂溶解于挥发性有机溶剂中,再将该液体与粉末或颗粒混匀、搅拌,加热挥发除去有机溶剂,改性剂在粉末或颗粒表面形成

一层薄膜的方法。其中,挥发性有机溶剂的表面张力宜小,润湿性好,易铺展;搅拌的转速可适当加快,但应避免颗粒解体;溶剂挥发温度应适宜,部分提取物玻璃态转化温度低,温度过高会导致提取物表液化发黏团聚。根据有机薄膜性质的不同,可用于不同的制剂学目的,如防潮^[15]、改善润湿性^[16]、掩味等。

喷雾干燥法主要用于微型胶囊的制备,形成微囊能提高药物的稳定性,掩盖不良气味及口感,降低胃肠道的刺激性。在喷雾干燥的工艺参数中,进风温度、泵液速度及雾化气流速对成囊率影响显著。适当增加进风温度,减慢泵液速度,能提高微囊的成型率及干燥程度;适当减小雾化气流速能增大微胶囊的粒径,减小比表面积^[17]。冯怡和徐德生等^[17-18]采用该法,以尤特奇 L100 为囊材制备了乌药鞣质微囊以降低其吸湿性,以阿拉伯胶为囊材制备了陈皮挥发油微囊以提高稳定性。

此外,溶剂挥发法或 pH 沉淀法还能用于一种(类)药物沉淀附着于另一种(类)药物的表面,形成包覆,以改善粉体性质。溶剂挥发法系利用不同药物在液体中溶解度的不同而实现的;一般地,溶剂表面张力宜小,沉淀药物在溶剂中溶解度好,被沉淀药物在溶液中难溶或不溶,在磁力搅拌器或旋转蒸发仪上加热挥发溶剂,使溶解的药物重新结晶沉积于被沉淀药物表面,形成表面沉淀包覆。为解决多组分中药干粉吸入剂因粒径、密度、含水率等不同而导致在呼吸道传递不同步(沉积行为不同、释放部位不同)的问题,郭立玮等^[19]和付廷明等^[20]提出将不同组分变成单一组分,以解决该难题的研究思路,如将丹参酮溶于环己烷中,蒸发溶剂,使其沉淀包覆于三七总皂苷粒子表面,磁力搅拌器 50℃挥干溶剂制得了包覆式粒子。pH 沉淀法系利用药物溶解度随 pH 值的不同而不同,通过调节 pH 值控制结晶速度,使其结晶附着于悬浮性颗粒、微晶之上,而形成表面沉淀包覆。利用黄酮类物质“遇酸溶解、遇碱沉淀”的原理,调 pH 值至碱性使其形成微晶,缓慢沉淀,附着于其他药物表面。类似地,利用蛋白质类物质在等电点时大量析出沉淀的原理,可使蛋白质类药物附着于其他药物表面,从而实现特定的制剂学目的。

4.2 复合改性

复合改性是将改性剂(辅料或其他药物)嵌入药物粉体中,实现对粉体结构的改变与重组,进而

改变粉体性质。根据复合重组原理的不同,可分为分散、复合、装载3种情况。

4.2.1 机械研磨分散法 该法系指利用机械力的作用使处方中某原料药物与改性剂(或另一特性的药物)互相分散,以改变药物粉体性质的一种方法。药物与改性剂互相分散后形成的粉体,保留了部分药物粒子与改性剂粒子,形成了一些物理形态发生变化而化学性质不变的新粒子,甚至部分药物与改性剂形成的复合粒子。机械研磨过程中,药物及改性剂会因机械力的作用而破碎,形成新的断面,部分药物(如提取物)甚至会因受力产生热能导致提取物表面融化,因此,外部机械力及内部的分子间作用力与固体桥是机械研磨改性的主要作用力。此外,改性后粉体的粒径分布、微观形态、比表面积与孔隙率、吸水性、润湿性、黏弹性等性质均不是药物与改性剂物性的简单加合,而呈现出许多新的特点,这与改性剂的种类、状态及改性工艺密切相关。机械研磨分散法的基本原理见图1^[21]。其中,改性剂的性质、药物与改性剂的用量比、粒径比、破碎难易程度、药物的玻璃态转化温度、研磨的机

械强度、研磨时间等因素对改性结果有明显影响。一般地,机械研磨分散法可采用球磨机、超微振动磨、搅拌机等设备进行,实验室小样可采用研钵研磨。对于提取物而言,改性过程应注意湿度的控制,防止吸潮发黏,难以分散。改性终点的判断可通过观察粉末的表面与断面颜色是否一致,有无花斑确定。对于以单味药或小复方粗提物为中间体的中药分散片,其原料为无定形状或膏状,黏性大、吸潮性强,提取物之间形成了很强的分子间作用力,阻碍了压缩体系的崩解;而粉体表层在润湿过程中,极性组分溶胀水化,形成了高黏度水分吸收屏障,阻碍了水分的渗透,影响了压缩体系的崩解^[22-23]。本课题组采用该法,以经典的小复方粗提物元胡止痛方提取物(或白芷提取物)为研究对象,微粉硅胶为改性剂,能显著增大提取物的比表面积与孔隙率,增强吸水性能,降低黏性,在降低崩解剂用量的前提下明显缩短元胡止痛分散片的崩解时间^[24-25]。此外,该方法在姜黄清脂分散片、黄芩苷分散片、黄芪分散片、穿心莲内酯分散片及感咳双清分散片中得到了验证^[22]。

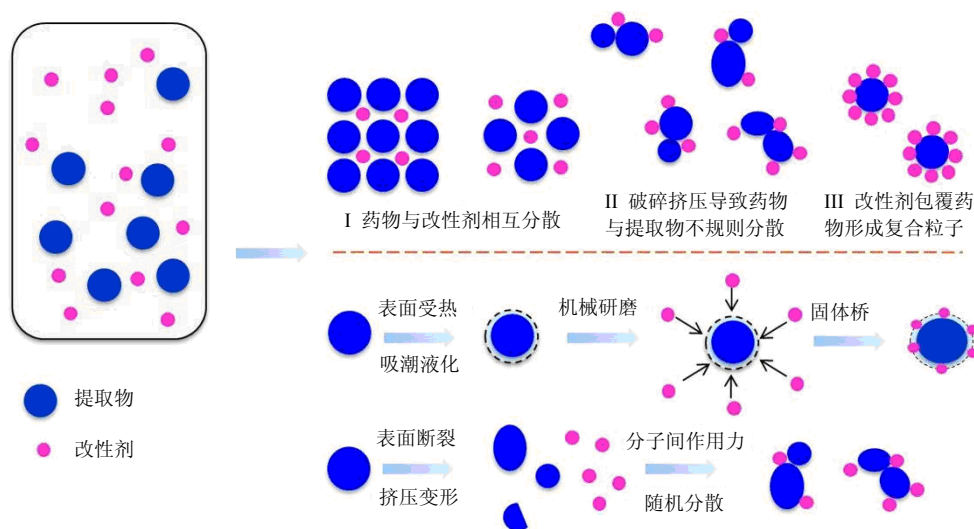


图1 机械研磨分散法用于粉体改性的原理示意图

Fig. 1 Schematic diagram of mechanical grinding dispersion method for powder modification

4.2.2 液相分散法 该法系指将原料药物或浸膏与改性剂在液相中互相分散而实现粉体改性的一种方法。改性剂可以是可溶性,也可以是不溶性。对于可溶性改性剂,两者能实现分子层面的均匀分散,原料药物与改性剂之间的分子间作用力是两者结合的基本作用力;对于不溶性改性剂,干燥过程中,残留液体干燥后可溶性物质析出形成的固体桥^[26]

是原料药物与改性剂形成新粒子的基本作用力。在后续的干燥过程中,可采用喷雾干燥、真空干燥等方式进行。赵立杰等^[27]采用相分散技术将北豆根生物碱与羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯共溶于70%乙醇,加热挥干,真空干燥制得类似于骨架结构的改性粉,改善了吸湿性。对于富含多糖等大极性组分的中药浸膏干燥较为困难,多糖分子表面亲水性

基团很多,链状分子随着水分的蒸发互相缠结,亲水性基团相互接近,与周围残留的水分子形成较强的分子间作用力,难以干燥;若向其中加入少量的微晶纤维素、微粉硅胶、硬脂酸钠等辅料或纤维性药材粉末^[28-30],能有效地分散多糖链状分子、吸附残留的水分子,提高浸膏干粉的玻璃态转化点,降低喷雾干燥中的热熔性粘壁现象,显著提高干粉性质及收率。本课题组采用该法向白芷提取液中加入少量微粉硅胶,与原工艺比较,无论采用冷冻干燥还是真空干燥,均能提高粉末的干燥速率、流动性及提取物中欧前胡素的量。

4.2.3 机械粒子复合法 该法系指利用机械力的作用使多种药物(或辅料)的微粒按照一定的结构模型重组为新的粒子,以改变药物粉体性质的一种方法。根据改性对象的不同,可以是药物与药物复合,如传统丸散剂的原料;也可以是药物与辅料的复合,如提取物(单体)与辅料。结构模型主要指核壳结构模型(一种复合多相结构)^[31],由壳粒子与核粒子两部分组成。一般地,要实现核壳成型,需满足复合粒子粒径在几十微米以下、核壳粒子粒径 $\geq 10\mu\text{m}$ 、壳粒子先于核粒子加入搅拌器、振动磨等复合器中。其复合过程为先将作为壳粒子的药物A(或辅料)制备成微粉,再加入作为核粒子的药物B,由于药物B为宏观物体,粒径远远大于药物A微粉,

因此,药物A在分子间作用力的作用下极易吸附到药物B表面,形成药物A包覆药物B的结构。若在搅拌器中进行,复合过程到此为止;若在振动磨中进行,不锈钢柱状介质被偏心轮激起高频运动,产生剪切、挤压、研磨等机械作用,会首先剪切大颗粒,产生新断面;新断面又会吸附剩余的小颗粒,形成新的包覆结构,如此反复,直至细化,最终形成粒径较小的具核壳结构模型的复合粒子,其形成的过程见图2^[32-33]。本课题组在对口腔溃疡散的二次开发中,采用该法制备了青黛包覆白矾的核壳型复合粒子,降低了白矾口腔黏膜给药严重的酸涩味;再以此为中间体,与冰片复合,将冰片包裹于粉末中间,降低了冰片在加速稳定性实验中的挥发性,解决了该制剂服用的顺应性及储存的稳定性问题^[33]。动物药的辛臭味易导致患者胃部刺激不适,产生恶心呕吐的症状。本课题组采用该法在加味守宫散中利用木香、川芎、薄荷等药物包裹壁虎,临床试验中明显降低了药物的辛臭味及缓解了患者的呕吐情况^[34]。白头翁总苷提取物具有明显的治疗结肠炎作用,但普通胃肠道口服给药具有较轻的肝毒性,但采用环糊精包合、微囊化等手段不能有效解决该问题。陈振华^[35]采用该法将结肠靶向辅料微粉化后与白头翁总苷提取物形成复合粒子,能有效地改变其释药部位,降低其不良反应。

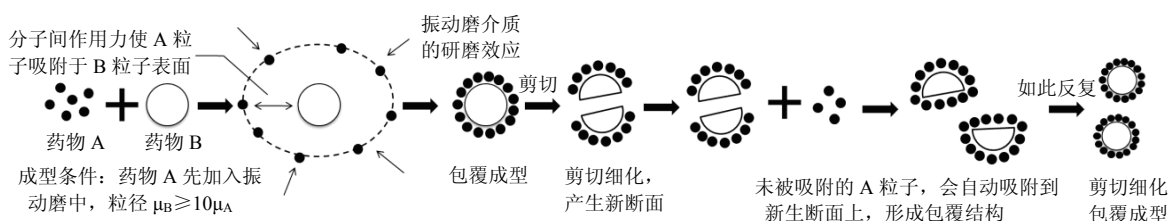


图2 机械粒子复合法用于粉体改性的原理示意图

Fig. 2 Schematic diagram of mechanical particle composite method for powder modification

4.2.4 载体复合物法 该法系指利用具有特殊性质的辅料作为载体,将药物装入其中,以改变药物粉体学性质甚至释放规律的一种方法。目前以具有多孔性结构的辅料作为载体研究较多,如多孔淀粉^[36]、纳米羟基磷灰石^[37]、多孔硅酸钙^[38]、蒙脱石^[39]等,这些辅料比表面积大、孔容积大、物料稳定性好、吸附性强,是优良的药物载体。一般的制备方法为将药物溶于一定的有机溶剂中,通过有机溶剂在载体中的渗透使药物进入载体中,挥去溶剂完成装载。权桂兰等^[40]以有序介孔硅胶为载体,以

白藜芦醇为模型药物,制备了六方有序介孔结构的复合物,大幅提高了白藜芦醇的溶出速率。蒋艳荣等^[36-38]分别以胶态二氧化硅、多孔淀粉、纳米羟基磷灰石为载体,制备了肉桂挥发油载体复合物,实现了挥发油的固化,体外溶出速率加快,热稳定性提高。

5 中药粉体改性技术的评价手段

建立一套适宜的“物理特性评价体系”是中药粉体改性技术需要解决的另一个关键科学问题,对于指导中药固体剂研究、生产及质量控制具有重

要的意义^[41],中药粉体改性技术的评价可以从以下几个方面进行。

5.1 外观性状

外观性状包括颜色、气、味。颜色的可视化、可量化技术已经相当成熟,如利用色彩色差计可将粉末的颜色转换为量值,黄学思等^[42]采用该法研究槟榔炒制过程中颜色的变化;也可利用数码相机拍照、photoshop 软件取色可将粉末颜色转换为量值。气的测定可采用电子鼻(人工嗅觉系统),用于含挥发性成分的粉体的测定,万军等^[43]采用 FOX4000 电子鼻对天麻中的“气”从药材-饮片-浸膏-配方颗粒的整个过程进行了表征。直接表征测定粉体的味较为困难,一般采用大量人群品尝后按等级评分统计分析;也可根据实际情况将粉末溶于水后采用电子舌进行测定^[44]。

5.2 形貌结构

形貌结构包括粒径分布、比表面积与孔隙率、微观形貌结构。粒径分布测定方法很多,马尔文粒径测定仪的使用最为常用,包括干法与湿法2种。干法是采用高真空分散粉体,湿法是采用分散介质(如水、含水醇等)分散粉体。就经验而言,湿法测定比干法测定结果更为准确,但对于提取物粉体溶于水、不润湿或药材粉末吸水膨胀不适合采用湿法测定;干法测定要注意湿度的控制。比表面积与孔隙率采用 N_2 吸附法测定,可测出基于单分子吸附模型的朗格缪尔比表面积、基于多分子吸附模型的 BET 比表面积以及吸附-脱附等温线。微观形貌结构可采用扫描电镜(SEM)测定微观形貌,对于几十纳米的粉体,还可采用投射电镜(TEM)测定。此外,还可采用 X 射线衍射、红外光谱、差示扫描量热法等对是否具有包覆结构进行鉴定。

5.3 表面性质

表面性质包括表面润湿性(接触角)、表面自由能及表面元素分布。接触角测定的常用方法包括透过高度法与视频光学接触角测定法;透过高度法对含有水溶性组分的提取物不适用,对于吸水性差的粉末也不适用;视频光学接触角测定法能观察到液滴在粉末(压片)表面的铺展润湿情况,能计算出初始接触角与平衡接触角。采用动态接触角、Young 方程以及 Owens-Wendt-Kaelble 法相结合的方法,选取甘油、甲酰胺、水等多种测试液,联立解方程能计算出固体表面的极性分量和非极性分量值,两者之和即为表面自由能^[45]。表面元素分布采用能谱

法半定量测定(H 元素除外),亦可采用 X 射线光电能谱仪(XPS)测定表面约 3 nm 厚的元素种类与量(挥发性组分除外)。

5.4 力学性质

力学性质包括试硬度、黏附性、弹性、内聚性、咀嚼性和回复性等。杜若飞等^[46]采用土壤学上的 ZJ 型应变控制式直剪仪对麦冬多糖干燥粉及川芎提取物的黏性进行了客观表征,但该仪器仅适宜于同一提取物不同工艺的横向对比,不适宜于不同提取物间的纵向对比。高雅等^[47]采用物性测试仪的质构曲线解析法对微晶纤维素软材的硬度、黏附性、弹性、内聚性、咀嚼性和回复性等物理性质进行了表征,取得了较为理想的效果。

5.5 制剂性质

制剂性质包括吸水性、吸湿性、流动性、密度、压缩性等及其他与制剂相关的性质。

6 结语

粉体改性技术是从其他学科引入到中药领域,如何实现该技术与中药制剂的制备工艺相适宜,如何科学系统地评价改性效果,如何将该技术有效地融入上市品种的二次开发与品质提升,需要药剂学学者的共同努力及其他学科人员的大力参与。但其作为一门中药制剂新技术,已展现出明显的优势与广阔的应用前景。中药粉体改性技术的深入研究将会有力地促进中药粉体与固体制剂制备研究的科学化与规范化,推动中药制剂基本理论的建立与完善,助推中药制剂品质的提升及中成药产业的产业升级。

参考文献

- [1] 侯世祥. 现代中药制剂设计理论与实践 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [2] 韩 丽, 韦 娟, 张 亿. 粉体表面改性技术在中药分散片中的应用探讨 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(4): 920-922.
- [3] 韩 丽. 实用中药制剂新技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [4] 尹 辉, 胡容峰, 高 宇, 等. 球晶造粒技术制备药用可直压微粒的研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(1): 3-7.
- [5] 韩 静, 李 智, 刘长波, 等. 延胡索酸泰妙菌素掩味微囊的制备及其性质的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(6): 359-362.
- [6] 冯 怡, 张 瑛, 杨 胤, 等. 喷雾干燥法制备陈皮挥发油微囊的影响因素考察 [J]. 中草药, 2007, 38(10): 1480-1484.
- [7] 胡 晏, 张 玲, 余伟民, 等. 乳糖-淀粉复合辅料的制

- 备及其性能评价 [J]. 现代食品与药品杂志, 2007, 17(6): 44-48.
- [8] 胡晏, 张玲, 顾纪明, 等. 乳糖-纤维素复合辅料的制备及其性能评价 [J]. 海峡药学, 2007, 19(10): 6-8.
- [9] 岳鹏飞, 郑琴, 胡鹏翼, 等. 浅析全粉末直接压片技术及其在中药应用中的关键问题 [J]. 中草药, 2010, 41(12): 2099-2101.
- [10] 杨昕, 元英进, 王春龙. 片剂生产中颗粒粉体学性质对压片质量影响的初步探讨 [J]. 天津理工大学学报, 2008, 24(3): 85-88.
- [11] 史宁, 吴久鸿. 干粉吸入剂的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(12): 922-925.
- [12] 郑水林. 超微粉体加工技术与应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [13] 刘剑云. 青黛亲水性改性机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [14] 张定堃, 林俊芝, 刘剑云, 等. 粉体改性技术用于亲水性青黛饮片的制备及其原理 [J]. 药科学报, 2013, 48(7): 1148-1155.
- [15] 金慧臻, 狄留庆, 王晶, 等. 中药浸膏粉体吸湿及改性技术研究进展 [J]. 中成药, 2011, 33(11): 1960-1964.
- [16] 韦娟. 表面改性技术用于改善中药分散片崩解性能的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [17] 冯怡, 刘怡, 徐德生. 微囊防潮效果影响因素及其机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14): 1409-1412.
- [18] 徐德生, 冯怡, 张宁, 等. 中药提取物物理性质评价与改性技术研究的探索 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(3): 57-60.
- [19] 郭立玮, 付廷明, 李玲娟. 面向中药复杂体系的吸入给药复合粒子优化设计原理与方法 [J]. 中草药, 2011, 42(11): 2165-2172.
- [20] 付廷明, 杨丰云, 王天瑶, 等. 三七总皂苷-丹参酮复合粒子的溶剂沉积法制备及其表征 [J]. 中草药, 2011, 42(11): 2216-2220.
- [21] 张定堃. 适宜于中成药特性的粉体改性技术初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [22] 韩丽, 张定堃, 秦春风, 等. 分散片常用辅料的粉体学参数的测定及微粉硅胶对中药分散片崩解性能的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(11): 12-17.
- [23] 林俊芝, 邹亮, 张定堃, 等. 红景天苷及酪醇在其提取物及单体中的溶出规律比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(6): 425-429.
- [24] 张定堃, 韩丽, 秦春风, 等. 微粉硅胶用于白芷提取物粉体改性及促进元胡止痛分散片崩解的原理研究 [J]. 中草药, 2012, 43(12): 2372-2376.
- [25] 秦春风, 韩丽, 张定堃, 等. 微粉硅胶研磨改性对白芷提取物粉体学性质的影响 [J]. 中国药师, 2013, 16(1): 9-13.
- [26] 崔福德. 药剂学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [27] 赵立杰, 冯怡, 沈岚, 等. 相分散法降低中药制剂原料吸湿性机理初步探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(6): 1057-1060.
- [28] 王优杰, 冯怡, 杨胤, 等. 辅料对改善强力宁提取液喷雾干燥粘壁现象的作用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(1): 34-38.
- [29] 濮存海, 赵开军, 关志宇, 等. 中药浸膏软化点对喷雾干燥影响的研究 [J]. 中成药, 2006, 28(1): 18-20.
- [30] 张振海, 刘力, 徐德生. 硬脂酸钠在喷雾干燥工艺中的应用研究 [J]. 中成药, 2005, 28(9): 1277-1280.
- [31] 张立新. 核壳结构微纳米材料应用技术 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2010.
- [32] 杨明, 韩丽, 杨胜, 等. 基于传统丸散剂特点的中药粒子设计技术的研究 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 9-14.
- [33] 张定堃, 秦春风, 韩丽, 等. 粒子设计对口腔溃疡散粉体学性质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 334-340.
- [34] 王达宾, 杨明, 杨胜, 等. 一种中药粉体及其制备方法: 中国, CN201210021935 [P]. 2012-01-31.
- [35] 陈振华. 白头翁总皂苷多单元释药系统的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.
- [36] 宁青, 蒋艳荣, 张振海, 等. 多孔淀粉固化肉桂挥发油的考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 29-32.
- [37] 蒋艳荣, 张振海, 刘其媛, 等. 纳米羟基磷灰石固化肉桂挥发油的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(7): 2153-2157.
- [38] Pandya N, Pandya M, Bhaskar V H. Preparation and in vitro characterization of porous carrier-based Glipizide floating microspheres for gastric delivery [J]. *Young Pharm*, 2011, 3(2): 97-104.
- [39] 方颖颖, 郑高利. 蒙脱石作为药物载体的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(8): 956-960.
- [40] 权桂兰, 陈宝, 王周华, 等. 有序介孔硅胶提高难溶性药物白藜芦醇的溶出速率 [J]. 药科学报, 2012, 47(2): 239-243.
- [41] 杨明. 中药药剂学学科研究进展与发展思路 [J]. 中药与临床, 2011, 2(4): 1-7.
- [42] 黄学思, 吴纯洁, 张小琳, 等. 基于色彩色差计和电子鼻的槟榔炒制火候判别及其指标量化研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(14): 1786-1791.
- [43] 万军, 周霞, 黄永亮, 等. 天麻配方颗粒制备中气味相关性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(7): 825-828.
- [44] 刘瑞新, 李慧玲, 李学林, 等. 基于电子舌的穿心莲水煎液的掩味效果评价研究 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2240-2245.
- [45] 梅超群, 樊永明, 罗冠群, 等. 温度对杨木木粉表面自由能和表面极性的影响 [J]. 应用化工, 2010, 39(7): 993-996.
- [46] 杜若飞, 冯怡, 徐德生, 等. 湿法制粒中软材物性参数的表征方法研究 [J]. 中成药, 2012, 34(3): 450-453.
- [47] 高雅, 洪燕龙, 鲜洁晨, 等. 物性测试仪用于制剂软材特征物理性质的表征方法研究 [J]. 药科学报, 2012, 47(8): 1049-1054.