

· 综述 ·

中药制剂防潮技术研究进展

张敏新, 曾棋平, 宋洪涛 (南京军区福州总医院药学科, 福建 福州 350025)

[摘要] 目的 综述近年来中药制剂防潮的策略, 为质量控制提供依据。方法 通过查阅近年来国内外相关文献, 进行归纳、分析和总结。结果 中药的提取技术、辅料的选用及薄膜包衣影响中药制剂的吸湿性。结论 中药防潮技术的研究尚需进一步地深入。

[关键词] 中药; 制剂; 防潮; 辅料; 薄膜包衣

[中图分类号] R283

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)01-0016-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.01.005

Research progress of moisture-proof technology in preparation of traditional Chinese medicine

ZHANG Minxin, ZENG Qiping, SONG Hongtao (Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Command, PLA, Fuzhou 350025, China)

[Abstract] **Objective** This article reviewed the moisture-proof strategies of Chinese materia medica preparation to provide a basis for quality control of traditional Chinese medicine. **Methods** Review, analyze and summarize through referring to relevant literatures in recent years. **Results** The hygroscopicity of Chinese materia medica preparation can be influenced by extractive techniques, auxiliary material and application of film coating. **Conclusion** Study on techniques of Chinese materia medica preparation needs further in-depth investigation.

[Key words] traditional Chinese medicine; preparation; moisture-proof; excipients; film coating

中药在数千年的医学实践中发挥了极其重要的作用, 在防治疾病方面有着化学药品无法替代的价值, 随着制剂技术的发展和设备的更新, 中药制剂发展前景喜人。目前, 绝大多数的中药制剂产品是将药材进行提取, 得到浸膏或干燥后的粉末中间体进行加工而成。然而, 这些中间体所含化学成分复杂, 如生物碱、苷类、挥发油、糖类、树脂、鞣质等^[1], 水分对其影响很大, 在高湿度的环境中, 空气中的水分容易进入药物内部造成药物吸湿, 粉体之间相互黏结、团聚, 甚至发生霉变, 导致物理、化学和生物稳定性降低, 影响药品的质量和疗效^[2]。采用适宜的方法进行防潮是长期以来中药制剂研究的一大热点问题。

1 吸湿机制

物料在生产或贮存过程中或多或少会从空气中

吸收一定量的水分, 这种性质即吸湿性。亲水性成分的吸湿速度公式为:

$$\frac{dW}{dt} = KA(P_A - P)$$

上式中, W 为吸收水分的固体制剂重量; t 为时间; dW/dt 为吸湿速度; K 为吸湿速度常数; A 为固体制剂表面积; P 为大气中水蒸气压; P_A 为制剂中亲水性成分吸水所形成的饱和溶液的蒸气压^[3]。若 $P_A > P$ 则发生吸湿, 若 $P_A < P$ 则发生干燥失水, $P = P_A$ 则达吸湿平衡, 吸湿度为零, 此时 P 所对应的大气相对湿度, 称为该固体制剂的临界相对湿度 (critical relative humidity, CRH)。CRH 值越小, 越易吸湿^[4]。一般药物在周围环境湿度低于临界相对湿度时, 吸湿量很低并很快达到平衡; 但在高于临界相对湿度的条件下, 药物会大量吸湿直到达饱和, 有的甚至因药物易溶而产生液化现象。目前研究者对于中药吸湿机制的研究归结起来主要有吸附理论和毛细管凝结理论。吸附理论应用最为广泛的 2 个经验模型 BET 吸附和 GAB 吸附^[5], 在相对湿度 5% ~ 35% 之间的条件下使用具有很好的适用性, 但不适合模拟整个相对湿度范围内的吸湿行为, 当超过这

[作者简介] 张敏新, 本科, 药师, 研究方向: 中药制剂质量控制方法研究. Tel: (0591) 22859169; E-mail: zmxdxhappy100@sina.com

[通讯作者] 宋洪涛. Tel: (0591) 83712298; E-mail: sohoto@vip.163.com

个湿度范围时,模型的相关性较差。GAB 吸附模型被认为是最广泛应用的模型,可以应用于相对湿度在 $0\% < RH < 50\%$ 的广泛范围和大多数物质的吸湿行为,但 GAB 模式不适用于高淀粉含量的中药,而且只适用单一固定温度下的 RH 数据,在固定温度下得到的 GAB 公式无法适用不同温度下的数据,难以建立包含温度项目的模式平衡水分吸附量。各自的经验模型公式如下:

$$\text{BET 模型: } Me = \frac{M_0 CRH}{(1-RH)[1+(C-1)RH]}$$

$$\text{GAB 模型: } Me = \frac{M_0 CK(RH)}{(1-KRH)[1+(C-1)KRH]}$$

其中 RH 为环境中的相对湿度, C、K 均为模型能量常数, M_0 为表面水分子单层覆盖值,不同物质表面极性基团的种类和数目是不同的,所以吸附的单分子层水分的数量也就不一样^[6,7]。由上半经验模型公式,可以得出这样的结论:①如果中药中的极性基团多且极性很强,则由于化学吸附的水分子多,即其吸附的单分子水层量越多,即越大则平衡吸湿量水分也多。②在一定温度下,如果环境的相对湿度 RH 增高,中药吸湿量也增大。③在相同湿度下,环境温度下降时,吸附的水分增加,吸湿量越大。值得一提的是,这些吸附模型都是在特定的条件下才成立,没有考虑表面的不均匀性,同一层上吸附分子之间的相互作用力,以及压力很高时多孔性吸附剂因吸附多分子层而使孔径变细后可能发生的毛细管凝聚作用等因素,因而在应用推广上有局限性。

毛细管凝结理论认为,中药吸湿性很大一部分来自于水蒸气在毛细管中的凝结^[8]。毛细管凝结现象是指被吸附的水蒸气在多孔性的吸附剂孔隙中凝结为液体的现象。Kelvin 对微小液滴的饱和蒸气压研究得出

$$\ln \frac{P_r}{P_0} = \frac{2\sigma M}{\rho R T r}$$

上式表明,液体的饱和蒸气压(P_r)与其液面的曲率半径(r)有关,在毛细管内液体的饱和蒸气压 P_r 将恒低于平面液体的饱和蒸气压 P_0 ,所以对平面液体尚未达到饱和的蒸气,而对毛细管内呈凹面的液体可能已达到饱和,凡是半径小于 r 的微孔,水蒸气都可在其中凝结。当蒸气压逐渐增加,较大的微孔也将先后被填满,吸附量将随压力增加而迅速增加。当毛细管半径大于 10^{-4} cm 时,其蒸气压与平面蒸气压差别很小,这样的毛细管中不会出现毛细管凝结现象,而当毛细管的直径与分子大小相近时,同样也不会有毛细管凝结现象。由毛细管吸湿理论可以得出这样的结论:①比较坚实的中药一般不太

容易吸湿,但经粉末化后,随着粉碎程度增加,粉末粒径减小,毛细管的凝结作用增强,吸湿性增强。②在其他条件不变下,环境的相对湿度越大,毛细管形成的饱和蒸气压与之形成的差值越大,毛细现象越明显,吸湿量越大。③环境的相对湿度一定时,毛细管内凝结水的量将随温度升高而减少。

2 防潮工艺

2.1 优化提取与精制工艺对中药制剂防潮的影响 由于中药成分复杂,传统的提取工艺如回流法、煎煮法、浸渍法提取成分的目标不明确,得到的提取物杂质含量多,吸湿性强^[9]。近年来,采用先进的精制工艺可从源头上有效控制和降低提取物(浸膏)的吸湿性。

2.1.1 水提醇沉法 水提醇沉法通过水和不同浓度的乙醇交替处理,适用于既溶于水又溶于醇的物质,保留中药的有效成分如生物碱、苷类、氨基酸、有机酸等,经醇处理后的中药浸膏可除去粘液质、树脂、果胶、鞣质、多糖、蛋白质等亲水性成分,从而有效防止吸湿。

2.1.2 大孔树脂吸附法 大孔吸附树脂是一类不含交换基团而有较大孔结构的高分子吸附树脂,具有良好的大孔网状和比表面积,该技术应用于中药生产中,能同时完成除杂和浓缩两道工序,所得提取物体积小,不易吸湿,尤其适用于颗粒剂、胶囊剂和片剂的提取纯化工艺^[10]。张吉祥等^[11]采用 FL-2 大孔吸附树脂对山楂总黄酮分离纯化,山楂总黄酮的得率为 4.78%,产品纯度达到 68.71%,大大降低了中药浸膏的吸湿性。

2.1.3 絮凝沉淀法 即吸附澄清技术,对不稳定的胶体溶液或混悬液进行处理,使之澄清。吸附澄清剂可保留绝大多数有效的高分子物质,如多糖等,并利用高分子天然清水胶体对疏水胶体的保护作用,提高制剂的稳定性及澄明度。英锡相等^[12]进行了心安胶囊工艺改进及山楂叶总黄酮含量测定的研究,原工艺采用醇提法,结果吸潮严重,采用水提加 ZTC1+1 澄清剂法,产品的吸潮性大大降低。

此外,已报道能有效改善中药吸湿性的精制工艺还有高速离心法、沉降分离法、膜分离技术、冷冻水沉法等^[13]。

2.2 辅料选择对中药制剂防潮的影响 辅料是中药制剂处方的重要组成部分,选择哪种辅料及用量的多少关乎制剂的稳定性。Elder 提出的经典吸湿假说,即水溶性药物混合物的临界相对湿度(CRH)等于各成分 CRH 的乘积,而与各成分的量无关^[14]。

因此,在中药提取物中加入不易吸湿的辅料可以有效降低制剂的吸湿,提高防潮性能。

李小芳等^[15]以吸湿严重且应用较为广泛的黄芪多糖为模型药物,将黄芪多糖粉末与10种常用的辅料配伍,在相对湿度75%的条件下放置7d,绘制吸湿曲线,结果表明10种辅料的吸湿性大小为甘露醇 $=\text{CaHPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ $<$ 乳糖 $<$ β -CD $<$ HPMC $<$ MCC $<$ 微粉硅胶 $<$ 糊精 $<$ CMC-Na,而综合吸湿性和成型性,以乳糖和MCC与多糖1:1配比防潮效果最好。刑捷等^[16]对精制冠心颗粒的防潮辅料进行了考察,结果发现,往浸膏粉中加入不同的辅料其吸湿率均有不同程度的下降,其中可溶性淀粉、微晶纤维素、滑石粉、液体石蜡的防潮效果较好,吸湿率大小为可溶性淀粉 $>$ 液体石蜡 $>$ 微晶纤维素 $>$ 滑石粉,但液体石蜡可以使颗粒变黑,不宜采用。张朝坤等^[17]对复方山楂颗粒的防潮工艺进行了考察,最终确定了以磷酸氢钙、淀粉、糊精以6:1:1混合作为填充剂,以5%聚乙烯吡咯烷酮乙醇液为润湿剂,颗粒的吸湿性较低,可以满足制剂生产需要。罗世江^[18]比较了不同辅料对中药浸膏制剂的防潮效果,通过将黄芪提取物形成的全浸膏与乳糖、可溶性淀粉、微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙等,按原料药与7%的辅料混合,在恒定湿度下放置36h,观察放置过程中几个时间点各种辅料的吸湿率。结果发现乳糖作为辅料其吸湿性最低,防潮效果最好,其次是可溶性淀粉,磷酸钙等无机盐和微晶纤维素的吸湿性差不多。乳糖和可溶性淀粉虽然防潮效果较好,但它们吸湿后对药物的外观形态改变较大,吸收的水分易扩散到有效药物成分中去,故其综合防潮效果受到一定影响,与微晶纤维素和无机盐相比各有优缺点,实际应用中可灵活应用。

2.3 薄膜包衣对中药制剂防潮的影响 早期对于中药制剂防潮主要用包糖衣,然而这一技术存在诸多问题,如包衣过程复杂、工作量大、耗费时间长,且约占总质量30%~50%的蔗糖和滑石粉等辅料会对人体健康造成威胁,尤其是糖尿病患者及老年患者。此外,糖衣片的稳定性也较差。薄膜包衣技术是20世纪50年代发展起来的制剂技术,高分子化合物在适当的溶媒及温和的加工条件下,通过喷雾方法均匀地喷于物芯表面,形成数微米厚的塑性高分子材料薄膜层。在包衣的过程中,当物芯在包衣设备中转动时,包衣液同时以细小的液滴被喷出到达物芯表面,通过接触、铺展、液滴间的相互接合,溶剂挥发,高分子成膜材料形成致密衣膜。在此过程中,既存在溶剂向物芯的渗透,也有溶剂的蒸发,当

溶剂的蒸发量恒定,且与喷入量相等时,包衣过程达到平衡^[19]。薄膜包衣技术广泛地应用于片剂、颗粒剂、丸剂、浸膏剂、药物粉末、胶囊剂等固体及半固体制剂,除具有包衣时间短、增重小、毒性小、能达到缓控释要求外,还具有很好的防潮效果。因此,将薄膜包衣技术用于中药制剂的防潮具有很好的发展前景。常用包衣材料有羟丙甲纤维素(HPMC)、乙基纤维素(EC)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)及丙烯酸树脂等。中药浸膏片或活性成分容易吸湿,对防潮要求较高,普通HPMC包衣粉不能满足片芯防潮的需求,只能通过增加防潮袋来保证片芯的稳定性。采用合适的PVA包衣材料有助于提高片芯稳定性,阻隔湿气向片芯的迁移。欧巴代(AMB)200系列以及采用高含量的PVA为成膜材料,可以将渗入药品内包装的水汽束缚在包衣膜中,防止水汽直接向片芯的迁移,提高药物的物理和化学稳定性。AMB在中药浸膏片上已经应用多年,显示出了杰出的防潮性能。佛山德众制药厂采用80系列防潮型AMB生产的维C银翘片,有效期可以达到3年。AMB200系列是最新上市的高效防潮型薄膜包衣产品,与AMB相比,能够提高30%的防潮性能和将近一倍的包衣效率。

刘少波等以Ⅳ号丙烯酸树脂进行防潮包衣研究,结果表明Ⅳ号丙烯酸树脂包衣可较长时间抵御湿热的影响,有利于药物的稳定,减少药物贮存期吸湿引起的发霉黏连和糖结晶析出等质量问题^[20]。刘利根等^[21]进行了吞服型双黄连颗粒剂的研制,采用HPMC包衣制备的颗粒剂,不仅掩盖了苦味,易于吞服而且具有优越的防潮性能,利于中药稳定性的提高。张霄翔等^[22]考察不同包衣材料HPMC、EC、PR包衣对中药颗粒吸湿性的影响,以包衣颗粒吸湿下降百分率以及包衣颗粒中有效成分的溶出度为评价指标,通过正交试验,筛选最佳包衣方法、包衣材料及其用量。结果显示混合膜与复膜组合包衣(颗粒吸湿率下降35.39%)的防潮效果比单一材料包衣(吸湿率下降 \leq 21.82%)、复膜包衣(吸湿率下降30.28%)或混合膜包衣(吸湿率下降31.37%)好。通过反复试验降低了复方芦荟颗粒吸湿率,且不影响成分的溶出,从而提高了复方芦荟胶囊的稳定性,有利于该制剂生产、储存。

3 小结

中药制剂的防潮对药品的质量和稳定至关重要,关系到药材的提取工艺、辅料的选用、包衣膜的

(下转第71页)

致,进样,测定峰面积,计算含量。结果分别为1 213.64、1 274.56、1 223.44、1 204.30 $\mu\text{g}/\text{ml}$,表明用50%甲醇作为溶媒的样品芍药苷峰面积最大,故选用50%甲醇作为溶媒。

本实验首次建立了反相高效液相色谱法测定祛斑口服液中芍药苷含量的方法,方法简单快速,准确可靠,稳定性和重现性好,可行性强,可用于祛斑口服液中芍药苷含量的检测,能够有效控制其质量;同时完善了祛斑口服液中主要药材的薄层色谱鉴别,为评价和控制祛斑口服液的质量提供了科学依据。

【参考文献】

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典2010年版,一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:1282,1050,505,546,606,667,670,683,759,941,967,1050,1178.
[2] 唐亮,刘皈阳,李翔.正骨消肿口服液质量标准研究[J].解放军药学学报,2012,28(5):423-425.
[3] 彭洁,许汉香,党安琪,等.血脉舒通口服液质量标准[J].中国医院药学杂志,2004,24(12):781-782.
[4] 毕晓黎,彭丽诗,李素梅.香芍疏肝口服液质量标准研究[J].

江西中医药大学学报,2014,26(2):55-57.
[5] 张云龙,周迎新.人参养荣口服液质量标准的研究[J].中国药理学杂志,1996,31(12):714-716.
[6] 丁以华,谢升阳,丁汀.高效液相色谱法测定妇康宝口服液中芍药苷的含量[J].中国医院药学杂志,2007,27(5):697-698.
[7] 王丽丽,张宁.高效液相色谱法测定丹芪和肝口服液中芍药苷的含量[J].中国药理学杂志,2004,39(1):65.
[8] 吴绍敏,杨红艳.高效液相色谱法测定赤芍合剂中芍药苷含量[J].中国药业,2011,20(3):20-21.
[9] 陈昕,陆兔林,毛春芹.高效液相色谱法测定安心口服液中芍药苷的含量[J].时珍国医国药,2009,20(2):448-449.
[10] 傅应华,杜静.反相高效液相色谱法测定健胃灵口服液中芍药苷的含量[J].药物分析杂志,2006,26(11):1671-1673.
[11] 鲍邢杰,宿树兰.对《中国药典》2010年版一部中白芍芍药苷含量测定方法的探讨[J].时珍国医国药,2012,23(5):1309-1310.
[12] 焦少珍,韩凤梅,陈勇.RP-HPLC法同时测定加味逍遥口服液中梔子苷、芍药苷和丹皮酚的含量[J].湖北大学学报(自然科学版),2007,29(2):196-198.
[收稿日期] 2014-11-30 [修回日期] 2015-03-17
[本文编辑] 顾文华

(上接第18页)

选用等一系列问题。防潮也不应该仅仅考虑从制剂中的某一步或者某几步入手,而应该全面考察,从药材前处理开始着手直至最后包装、贮存,把整个环节都有效地结合起来,从根本上防止中药制剂吸湿,随着中药制剂中新剂型、新技术的采用,相信中药制剂的吸湿现象会得很大改善。

【参考文献】

[1] 赵朝伟,吴纯洁,刘云海,等.中药固体制剂的吸潮问题及解决办法议[J].华西药学杂志,2004,19(4):321-323.
[2] 李小娜,郭红霞,时银萍.薄膜包衣在中药防潮中的应用[J].中草药,2008,39(10):1583-1586.
[3] 蒋且英,廖正根,赵国巍,等.吸湿原理及中药制剂防潮方法研究概况[J].中国药房,2007,33(18):2626-2628.
[4] 崔福德.药剂学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2011:103.
[5] 熊耀坤,冯怡,肖飞艳,等.从热力学和动力学角度探讨中药吸湿机制[J].中华中医药杂志,2011,26(5):1189-1193.
[6] Thompson TL. Equilibrium moisture content and wheat of vaporization of shelled com and wheat [J]. Agri Eng, 1954, (35):21-23.
[7] George H. Physical adsorption on nonuniform surface [J]. Chem Industry, 1948, (16):931-937.
[8] 刘彬,卢荣.物理化学[M].武汉:华中科技大学出版社,2008:204-210.
[9] 杨凌宇,季巧遇,张楠楠,等.防潮技术在中药颗粒中的应

用进展[J].亚太传统医药,2011,7(2):150-152.
[10] 伍振峰,邱玲玲,郑琴,等.中药提取物及其制剂防潮研究[J].中国医药工艺杂志,2011,42(1):66-69.
[11] 张吉祥,白晓杰,周秋香,等.FL-2大孔吸附树脂对山楂总黄酮的分离纯化研究[J].北京中医药大学学报,2009,32(1):62-64.
[12] 英锡相,李绍维,田福珍,等.心胺胶囊工艺改进及山楂叶总黄酮含量的测定[J].辽宁中医杂志,2001,28(2):113.
[13] 孙淑萍,狄留庆,黄耀洲,等.中药全浸膏制剂防潮技术研究进展[J].时珍国医国药,2006,17(3):341-343.
[14] 李小芳,舒予,李航,等.中药提取物吸湿性及物理改性防潮技术研究进展[J].中药与临床,2013,4(3):58-61.
[15] 李小芳,何倩灵,耿桂香,等.防潮辅料对黄芪多糖吸湿性的影响[J].中成药,2011,33(5):800-803.
[16] 邢婕,贾金萍,任洁,等.精制冠心颗粒剂防潮辅料的研究[J].陕西中医学院学报,2008,9(3):47-49.
[17] 张朝绅,郭晓欢,杨琳,等.复方山楂颗粒防潮工艺考察[J].中国药师,2012,15(7):1042-1043.
[18] 罗世江.不同辅料对中药全浸膏制剂防潮效果探讨[J].中国医药导刊,2013,15(6):1087-1088.
[19] 杨红,李小芳,尹帮龙,等.薄膜包衣技术在中药固体制剂防潮中的应用[J].中药与临床,2013,3(1):56-63.
[20] 龙章宇.薄膜包衣在中药胶囊剂中的防潮应用研究[D].成都中医药大学,2005.
[21] 刘利根,周继发,祁乃喜.吞服型双黄连颗粒剂的研制[J].中成药,2001,23(5):379-380.
[22] 张霄翔,程科.不同包衣材料包衣对复方芦荟颗粒吸湿性的影响[J].中药材,2010,33(6):979-983.
[收稿日期] 2014-04-11 [修回日期] 2014-09-04
[本文编辑] 陈静