

吸湿原理及中药制剂防潮方法研究概况

蒋且英 H, 廖正根, 赵国巍, 黄海静 (1. 江西中医学院成人教育学院, 南昌市 330008; 2. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌市 330004)

中图分类号 R943; R283 文献标识码 A 文章编号 1001—0408(2007)33—2626—03

吸湿是中药制剂经常发生的现象。水分对中药制剂稳定性的影响很大, 往往是引发其他变化的前提条件^[1]。吸湿导致中药制剂变软、化学成分发生变化、霉变等, 使药品的质量和疗效受到影响, 并给生产和贮存带来困难。由于中药提取物成分的不确定性、剂量大以及绝大多数提取物中都含有较多的吸湿性成分, 中药制剂的吸湿问题一直是困扰着药剂工作者的难题, 尤其是近年来由于口崩片、泡腾片、分散片等速崩、速释制剂成为中药新剂型研究的热点, 这个问题显得尤为突出。为此, 本文基于吸湿性原理, 综述解决中药制剂吸湿性问题的方法。

1 吸湿原理

药物在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(Hygroscopicity)。亲水性成分的吸湿速度公式为:

$$dW / dt = KA(P - P_0) \dots \dots \dots (1)$$

式(1)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; P₀ 为制剂中亲水性成分吸水所形成的饱和溶液的蒸气压。若 P > P₀ 则发生吸湿, 若 P < P₀ 则发生干燥, P = P₀ 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)。不同的亲水性药物各有其相应的 CRH 值, 故可用 CRH 值作为吸湿性大小的指标, 即 CRH 值越大, 越不易吸湿, CRH 值越小, 越易吸湿。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, 药物会大量吸湿一直到达饱和, 有的甚至因药物易溶而产生液化现象。

由吸湿原理可知, 中药制剂的吸湿从热力学的角度看包含着吸湿是否发生及发生的程度, 从动力学的角度看则包含吸湿速度。因此, 中药制剂的防潮首先要考虑能否防止吸湿的发生, 一旦吸湿不可避免, 就要考虑能否减慢吸湿速度以确保在保质期内保持中药制剂的稳定。

2 中药制剂防潮的方法

2.1 从热力学角度降低吸湿程度

2.1.1 在提取分离纯化的过程中提高 CRH, 防止中药制剂吸湿。CRH 是亲水性药物吸湿与否的临界值, 根据 Elder 假说, 水溶性药物混合物的 CRH 约等于各成分 CRH 的乘积, 而与各成分的量无关, 即:

$$CRH_{AB} = CRH_A \times CRH_B \dots \dots \dots$$

..... (2)

式(2)中, CRH_{AB}、CRH_A 和 CRH_B 分别表示 A 与 B 物质的混合物、A 物质和 B 物质的临界相对湿度。根据式(2)可知, 水溶性药物混合物的 CRH 值比其中任何一种药物的 CRH 值低, 更易于吸湿。中药提取物通常为含多种吸湿成分的混合物, 故除去提取物中的蛋白质、多糖、淀粉、黏液质、无机盐等吸湿性强的无效成分, 可以提高中药制剂的 CRH, 减小中药制剂吸湿程度。纯化技术如水提醇沉法或醇提水沉法、高速离心法、膜过滤法、大孔树脂吸附法、絮凝沉淀法等方法均因可减少无效成分、降低药材出膏量, 从而提高 CRH, 起到防潮作用。

膜分离技术^[1-3]在中药有效成分和有效部位的分离纯化中得到了广泛的研究和应用, 对浸膏防潮有良好的适应性。如用氧化铝(Al₂O₃)陶瓷膜微滤技术^[4]对枳实和苦参水提液的澄清除杂效果与醇沉法基本相近, 有效成分的保留率优于醇沉法, 除去杂质又可有效防潮。大孔吸附树脂^[5-7]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, 不易吸潮, 容易被制成外形美观的各种剂型, 尤其适用于颗粒剂、胶囊剂和片剂。且若纯化工艺条件得当, 同一型号的大孔吸附树脂能有效吸附纯化不同母核结构的复方中药有效成分或有效部位。王高森等^[8]采用大孔吸附树脂对一个含有生物碱、蒽醌、皂苷等由黄连、大黄、知母等药材组成的中药复方制剂进行吸附纯化, 结果混煎复方中药中的主要有效成分或部位经过优化的工艺吸附纯化后均可大部分保留, 大大降低了出膏量, 并做到了有效防潮。

2.1.2 选择适宜辅料, 减小吸湿量, 防止中药制剂吸湿。水不溶性药物或辅料形成不发生作用的混合物时, 其吸湿量具有加和性, 即总吸湿量约等于各成分的百分含量同单独吸湿量乘积之和。因此, 对于容易吸湿的药物原料, 应选择不易吸湿的辅料, 减小制剂

的总吸湿量,降低吸湿程度。如微晶纤维素、微粉硅胶、可溶性淀粉等均可调节制剂的吸湿性。而硫酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、磷酸二氢钙等钙盐本身具有强吸湿能力,而且在吸收水分后形成不容易扩散的结晶水,常被用作固体制剂的辅料。

崔福德等^[10]在考察辅料对续春颗粒内容物吸湿性的影响时发现,甘露醇本身几乎不吸湿,与浸膏粉混合制粒后吸湿性增强,其原因可能是由于甘露醇的吸水溶解速度快,浸膏粉吸湿后使甘露醇迅速溶解;另一方面,可能是由于甘露醇与浸膏粉混合后其 CRH 降低,促使颗粒的吸湿性增强。木糖醇易吸湿、易溶、不易改善中药颗粒剂的吸湿性,因此不宜用于中药颗粒剂的制备。文献^[11]报道,将辅料与中药提取液共同喷雾干燥所得浸膏粉的吸湿性大大降低。如在 25℃、相对湿度 40%的情况下,用 70%的人参浸膏、25%的硅酸化微晶纤维素、5%的高度分散的微粉硅胶共同喷雾干燥所得的浸膏粉,比没与硅酸化微晶纤维素共同喷雾干燥所得的浸膏粉,在 240min 内少吸收 40%的水分。

2.2 从动力学角度减慢吸湿速度

由式(1)可以看出,影响中药制剂吸湿速度的因素很多,包括制得颗粒的比表面积、环境中的水蒸气压等。因此,改变影响中药制剂吸湿速度的因素,减慢吸湿速度,可以延长中药制剂的保质期。

2.2.1 改进干燥技术减慢吸湿速度,防止中药制剂吸湿。大多数中药提取物都具有因含糖成分较高难以干燥,以及干燥后的粉料软化点低和吸湿性强的特点,对此可以采用减压干燥、冷冻干燥、喷雾干燥等方法提高浸膏的干燥效率。由式(1)可以看出,比表面积越大,表面能越高,表面吸附的水分子数则越多,吸湿性也越强。喷雾干燥技术适用于多糖、高蛋白、高含糖量、软化点低及吸湿性强的中药浸膏的干燥,可以降低其吸湿性。这可能是由于经喷雾干燥后的中药浸膏,虽然颗粒粒径减小、外表面积增大,但是颗粒紧密度提高、空隙率减小,导致比表面积减小,因而可以降低中药浸膏的吸湿速度。

2.2.2 在制粒过程中减慢吸湿速度,防止中药制剂吸湿。不同的制粒方式制得的颗粒吸湿性不同。对于吸湿性药物与辅料,用湿法制粒技术制备的颗粒会被挤压在一起,出现粘连、条状软材、粘网等现象;而干法制粒可直接压制颗粒,无需经历湿润、混合、干燥等过程,能有效保证中药质量,适用于片剂、胶囊剂、颗粒剂等制剂。陈红梅等^[12]以水煎浓缩以及干法制粒的方法制备益肺颗粒,

分别在放置 3、6、12mo 后抽样观察,无吸潮软化、结块、潮解等现象。这可能是由于干法制粒制得的颗粒紧密,减慢了中药制剂的吸湿速度。

黄虹等^[13]采用摇摆制粒、快速搅拌制粒和挤压制粒 3 种工艺制备结代停冲剂,结果是:①颗粒的松密度:摇摆制粒<快速搅拌制粒<挤压制粒;②溶解速率:挤压制粒<快速搅拌制粒<摇摆制粒;③吸湿率:快速搅拌制粒<挤压制粒<摇摆制粒。综合以上各因素可以看出,快速搅拌制粒的颗粒稳定性好、吸湿性小,适合该冲剂的制备。

在流化床制粒^[14]中,由于制得的颗粒有较大的分散性,颗粒内孔隙较大,水易渗透使其崩解。但是,流化床制粒有助于减少辅料的加入量,改变吸湿性材料的空间分布,阻止水分的进入,从而提高制剂的防潮能力。

2.2.3 采用防潮包装减慢吸湿速度,防止中药制剂吸湿。选择隔离效果良好的防潮包装材料包装中药制剂,降低中药制剂局部环境的水蒸气压,即降低式(1)中的 P,从而可减慢中药制剂吸湿速度。

选择包装材料要注意其厚薄及透湿、透气性的差异。将样品包装于不同材料制成的复合膜中,于室温条件下贮存,间隔一定时间测定水分、性状、溶化性等,结果不同材料制成的复合膜对药品的稳定性影响差异很大:铝箔复合膜显著优于镀铝塑料复合膜,镀铝塑料复合膜又优于塑料薄膜^[15]。黄可^[16]进行了药品包装的防潮性能研究,结果表明,玻璃瓶包装的封口材料的防潮性能大小依次为木塞>旋钮胶垫单盖>旋钮塑盖;塑料瓶包装的封口材料的防潮性能大小依次为双环套盖>旋钮胶垫单盖>旋钮塑盖。

2.2.4 在贮存过程中减慢吸湿速度,防止中药制剂吸湿。中药制剂在贮存的过程中,若将其置于相对湿度 P 较低的环境中,可以减慢中药制剂的吸湿速度。

中药制剂在贮存过程中,常常采用干燥剂来从大气中吸收潮气。目前,医药保健品中主要有 3 种典型干燥剂产品:硅胶干燥剂、黏土干燥剂和分子筛干燥剂。干燥剂可以在小环境中使用,直接放在瓶、罐或其它密闭的小袋中,使小环境中的中药制剂保持干燥;在中环境中使用,直接放在包装的纸箱(或包装桶、袋)中使用,以避免包装中的中药制剂受潮;在大环境中使用,直接放在类似仓库、集装箱中使用,以达到控制大环境湿度的目的。在大环境中,还可以使用除湿机除湿,造成局部环境的低湿度,减慢中药制剂的吸湿速度,延长中药制剂的保质期。

2.3 综合采用提高 CRH 和减慢吸湿速度 2 种方法

目前,常用的解决中药浸膏颗粒吸潮、软化、结

块的办法是对颗粒进行薄膜包衣。中药浸膏用一些防水聚合物——羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素和丙烯酸衍生物等进行包衣,包衣材料的 CRH 高,使得中药制剂的吸湿程度低,且包衣材料的 K 值小,可大大降低产品的吸湿速度,提高制剂的稳定性。

若颗粒在包衣的过程中不发生粘连,成膜后不吸湿变软,就能够显著提高制剂的抗湿性。在制备颗粒、微丸的基础上对药物进行包衣,可以进一步防潮。对便通胶囊浸膏颗粒的薄膜包衣防潮研究^[17]表明,在相同的条件下,用羟丙基甲基纤维素进行薄膜包衣的便通胶囊中药颗粒较未包衣颗粒吸湿速度慢,包衣颗粒的 CRH 较未包衣颗粒大。对香连颗粒的防吸湿性研究表明,未包衣颗粒吸潮显著,短时间内含水量显著增加,吸湿率高,而包衣颗粒在空气中具有显著的防潮性,吸湿率低^[18]。

3 结语

本文从热力学和动力学两个方面将现有的各种防潮措施进行了归纳和整理,提示人们在预防中药制剂的潮湿时首先要考虑能否防止吸湿的发生,一旦吸湿不可避免,就要考虑能否减慢吸湿速度以确保在保质期内保持中药制剂的稳定。中药制剂吸湿性问题的研究包括药材的提取、精制,辅料的选择,成型技术和包装等诸多方面,贯穿药品生产、贮存、使用的全过程,不能单纯的注重某一个环节,要把各个环节联系起来,全面地分析问题,才能较好地防止中药制剂吸湿。

参考文献

[1] 王姣,姜忠义,吴洪,等. 中药有效成分和有效部位分离用膜 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(3): 165.

[2] Ma H, Hakim LF, Bowman CN, et al. Factors affecting membrane fouling reduction by surface modification and backpulsing[J]. J Mem Sci, 2001, 189(2): 255.

[3] Maartens A, Swart P, Jacobs EP. Membrane pretreatment: a method for reducing fouling by natural organic matter[J]. J Colloid Interface Sci, 2000, 221(2): 137.

[4] 金万勤,高红宁,郭立玮,等. 陶瓷微滤膜微滤法与醇沉法澄清 2 种中药水提液比较研究 [J]. 中草药, 2002, 33(4): 309.

[5] Gokmen V, Serpen A. Equilibrium and kinetic studies on the adsorption of dark colored compounds from apple juice using adsorbent resin[J]. J Food Eng,

2002, 53(3): 221.

[6] Seeram N, Lee R, Hardy M, et al. Rapid large scale purification of ellagitannins from pomegranate husk[J]. Sep Purif Technol, 2004, 41(1): 49.

[7] 应雪,陈文,江发寿,等. 大孔吸附树脂分离纯化甘草总黄酮工艺研究[J]. 中国药房, 2006, 17(17): 1355.

[8] 王高森,侯世祥,朱浩,等. 大孔树脂吸附纯化中药复方特性研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(15): 1237.

[9] Serajuddin ATM, Thakur AB, Ghoshal RN, et al. Selection of solid dosage form composition through drug-exipient compatibility testing [J]. Pharm Sci, 1999, 88(7): 696.

[10] 崔福德. 喷雾干燥与高速搅拌方法制备中药颗粒剂的初步研究[J]. 中成药, 2002, 22(8): 531.

[11] Sherwood B, Zeleznik JA, Schaible D, et al. Process for co-spray drying liquid herbal extracts with dry silicified MCC[P]. US Patent: 20030203050, 2003-02-03.

[12] 陈红梅,张志娣. 益肺颗粒的制备与临床应用 [J]. 医药导报, 2004, 23(8): 581.

[13] 黄虹,华捷,何国珍,等. 三种方法制备的结代停冲剂颗粒的形貌特征及其溶解速率 [J]. 中成药, 2000, 22(2): 120.

[14] Maronga SJ, Wnukowski P. Modeling of the three domain fluidized-bed particulate coating process[J]. Chem Eng Sci, 1997, 52(17): 2915.

[15] 王永山,周嘉陵,卢忠东. 包装材料与颗粒剂稳定性的试验 [J]. 中成药, 1998, 20(8): 8.

[16] 黄可. 药品包装的防潮性能研究[J]. 医药导报, 1998, 17(5): 349.

[17] 吕红,陈立明,吴保明,等. 便通胶囊中浸膏颗粒薄膜包衣的防吸湿研究[J]. 中成药, 2002, 24(3): 170.

[18] 吴德玄. 香连颗粒薄膜包衣的防吸湿性研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(2): 126.

(收稿日期: 2007-03-10 修回日期: 2007-05-30)