

药用辅料的总述

1 稀释剂（填充剂）

蔗糖、糊精和淀粉是传统的稀释剂，但蔗糖有吸湿性，糖尿病、肥胖症、高血压、冠心病、龋齿等患者不宜长期服用，糊精和淀粉的冲溶性不甚理想。为开发性能优良的稀释剂，药学工作者作了许多研究。

1.1 乳糖 易溶于水，性质稳定，无吸湿性，与大多数药物不起化学反应，对主药含量测定的影响较小，是很好的稀释剂。如：复方芩柏颗粒剂的最佳辅料比为浸膏粉：乳糖=8:2；清喉消炎冲剂的辅料比则以 β -环糊精：糊精：乳糖=1:3:5 为佳。《中国药典》2000版一部首次收录了 4 种乳糖型颗粒剂。

1.2 甘露醇、木糖醇、甲壳胺、双歧糖 抗病毒颗粒的辅料糊精改为甘露醇后，在冷热水中均可溶解，经临床观察发现改变辅料不影响疗效，对需控制糖摄入的患者增加了一种选择。对续春冲剂的研究表明：以易溶的甘露醇、木糖醇和完全水不溶的甲壳胺为辅料的制剂效果均不好，而双歧糖溶于水，有一定的水吸附能力，溶解速度较慢，无论单独与浸膏粉制粒或与淀粉等混合制粒，其制粒效果均好，结果最佳工艺处方为浸膏粉：双歧糖：淀粉=10:3:2。本类辅料中，蔗糖、乳糖、甘露醇、木糖醇、双歧糖等兼有矫味的功能。另外，用可溶性淀粉或水溶性糊精作稀释剂，其溶解性比淀粉好

2 润湿剂与粘合剂

2.1 此类辅料能使药物细粉湿润、粘合，以便制成合格的颗粒，在使用时应考虑其种类、浓度及药粉的混合均匀度等因素。

2.2 乙醇 为半极性润湿剂，当原料含浸膏较多时，用水润湿易结块，故常用不同浓度的乙醇作润湿剂。如：复方芩柏颗粒剂用 50% 乙醇为润湿剂，醇的用量为浸膏粉的 4%；益脑安神颗粒剂用 37.6% 的乙醇作润湿剂，使合格颗粒收率达 94.52%；补肾壮骨颗粒用的乙醇浓度为 60%。管玉珠等在研究抗感颗粒剂的工艺时发现醇浓度直接影响颗粒剂外观；醇浓度低于 85% 时，颗粒颜色深，在湿粒干燥时出现软化结块现象；醇浓度为 90% 时，制得颗粒颜色浅，易干燥。笔者在研制平脂冲剂时也有类似发现。因此用乙醇作润湿剂时要控制好其浓度及用量，并迅速搅拌，立即制粒，减少挥发。

2.3 聚乙烯吡咯烷酮（PVP）是一种合成高分子聚合物，性质稳定，能溶于水或醇，在 40 年代以血容量补充药问世，70 年代起本品开始用作片剂、颗粒剂的粘合剂，《美国药典》19~23 版已相继收载。国外产品有美国 ISP 公司的 Plasdobe 和德国 BASF 公司的 Kollidon 等。PVPK30 有良好的溶解性和稳定性，对很多品种有较佳的粘合性和崩解性，在西药制剂中应用日益广泛，现也用于中药制剂。魏凤玲等在制备葛根等的 70% 醇提物颗粒时用 10% PVPK30 作粘合剂制剂效果满意；刘利根等用 3% PVP 乙醇液作粘合剂制备出吞服型双黄连颗粒剂。另外，羧甲基纤维素钠（CMC-Na）、低取代羟丙基纤维素（L-HPC）、聚乙二醇（PEG）等也试用作中药颗粒剂的粘合剂。

3 崩解剂

因中药浸膏粘度较大,为提高中药颗粒剂特别是无糖型颗粒剂的崩解度和释放度,常需加入淀粉作崩解剂。目前较优的崩解剂主要有:

3.1 CMS-Na 属离子型淀粉衍生物,是一种多用途药用辅料,国外商品名为 **Primojel**。已载入《美国药典》**21** 版和《中国药典》**1995** 版二部中,为优良崩解剂,在水中分散成网络结构的胶体溶液,不溶于乙醇和乙醚,具有良好的润湿性和膨胀性,能吸收其干燥体积**30** 份的水,吸水膨胀后体积可增大 **200~300** 倍,且颗粒本身不破裂。膨润度是淀粉的 **3~5** 倍,膨胀性优于微晶纤维素,作为崩解剂用于中药醇提物较佳。魏凤玲等在制备葛根等 **70%**乙醇提取物颗粒剂时按醇提物:**CMS-Na=1:1.33** 时效果最佳。

3.2 微晶纤维素 (Avicel, MCC) 是 **60** 年代开始应用的片剂填充剂和崩解剂,性能良好,特别适用于作混悬剂冲剂的稳定剂。原仅有 **PH101** 和 **PH102** 两种规格,近年新上市的有 **PH103**、**PH105**、**PH301**、**PH302**、**R91** 和 **Emocel** 等。**MCC** 可大幅度降低颗粒的吸湿性,增加药品稳定性。如:补肾壮骨颗粒的最佳成形辅料为 **MCC**:可溶性淀粉=**1:4**;抗感颗粒剂的较经济工艺配方为浸膏粉:糊精:淀粉:**MCC=5:1:2:2**。

3.3 泡腾崩解剂 一般是由 **NaHCO₃** 和有机酸(如:枸橼酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸等)组成的混合物,当它们遇水时即起酸碱反应产生 **CO₂** 而达泡腾崩解作用。如:山楂泡腾冲剂用枸橼酸与

NaHCO₃ 作泡腾剂，使其在水中迅速溶解。为了避免 NaHCO₃ 与酸直接接触，增加稳定性，可用聚乙二醇微囊包裹法将 NaHCO₃ 包裹起来。另外，微粉硅胶可吸收水分高达 39%，仍能保持毫无粘性的可流动状态，加入冲剂可阻止结块；羟丙基淀粉崩解性好，最适合作喷雾制粒用赋形剂；可溶性淀粉和水溶性糊精可提高颗粒剂的崩解效果。

4 包合剂

是新型辅料，可包合挥发油及苦味成份，变液体医药费物为固体粉末，可降低或消除药物的异味和苦味，减少毒副作用和刺激性，提高溶解度和稳定性。但《中国药典》2000 版一部所载 11 种含挥发油的中药颗粒剂中，挥发油全部用喷雾法加入，均未采用包合技术，这可能与现有的包合技术工艺成本较高有关。目前的包合剂主要有 α -环糊精 (α -CD)、 β -环糊精 (β -CD) 和 N-LOK 变性淀粉，其中 β -CD 的应用最多。据报道：烈香杜鹃挥发油用 α -CD 包合后，使杜鹃油粉末化，基本掩盖了其强烈的气味，可制成冲剂、片剂等；感冒清热冲剂用 β -CD 包合术改良后与药典工艺比较：挥发油散失率较低，方法简便，贮存性能良好；银翘解毒颗粒用 β -CD 包合后，更好地保留了挥发油成分，提高了稳定性。N-LOK 是一种新型的低粘度变性淀粉，为白色粉末，无臭无味，在水中易分散，具有较好的乳化功能。陈路林等对连翘等 3 种挥发油包结物的研究表明：N-LOK 比 β -CD 包合效率提高 2~2.5 倍，总收率高 2%~3%，用 N-LOK 制

备挥发油包结物包合效果好、用量少、成本低、工艺简便，可直接喷雾干燥，适宜工业化生产。

5 甜味剂

因蔗糖的种种不足，1988 年卫生部曾下文要求降低药品的含糖比例，因此开发新型甜味剂及无糖颗粒剂成为必然。中药无糖颗粒剂在《中国药典》1995 版一部尚未收载，而 2000 版却收载了 11 种，足见其发展之快。甜味剂正从合成甜味剂向功能性天然甜味剂方向发展，新型甜味剂主要有：

5.1 甜菊糖 甜度是蔗糖的 200~300 倍，价格是蔗糖的 30 倍，有苦味或异味感（特别是超量 15% 时），对热、酸、碱稳定，安全性较好，已批准药用。溶液制剂用量一般为 0.07%。

5.2 蛋白糖 即阿斯巴甜，是含有天冬氨酸和苯丙氨酸的蛋白类化合物。甜度是蔗糖的 180~300 倍，价格是蔗糖的 80 倍，甜味好，不耐高温，超过 120 摄氏度就会被破坏，安全性好，代谢不需胰岛素参与，已批准药用。用量在 0.01%~0.6%。

5.3 木糖醇 甜度与蔗糖相当，价格是蔗糖的 6~7 倍，味质好，安全性好，代谢不需胰岛素参与。用量大，成本高。

5.4 高果糖 主要成分为果糖和葡萄糖，是一种营养型新型甜味剂，甜度视其含果糖量而定（果糖甜度为蔗糖的 1.5 倍），味质好，安全性好，代谢不需胰岛素参与。用量较大。

5.5 甜蜜素 是化学合成物，万分为环己基氨基磺酸钠，甜度是

蔗糖的 50 倍，味质有类似金属后味。成本低廉，用量受限，一般不超过 0.1%。综上可知，中药无糖型颗粒剂应以甜菊糖或蛋白糖作甜味较优。本所研制的治疗脂肪肝新制剂无糖型平脂冲剂选用甜菊糖为甜味剂，效果理想。

6 包衣剂

薄膜包衣技术已广泛用于片剂，近年来也用于中药颗粒剂，其优点主要有：(1)能明显提高抗湿性；(2)掩盖苦味或不良口感；(3)对胃有较强刺激性或在胃中易被破坏的药物可包肠溶衣，制成吞服型颗粒剂，避免了药物的副作用，并提高疗效。目前中药颗粒剂的薄膜包衣材料主要有：HPMC、PEG、丙烯酸树脂等。HPMC 溶于冷水和极性有机溶媒，无刺激性，对光、热稳定，具有良好的吸水和极性有机溶媒，无刺激性，对光、热稳定，具有良好的吸水溶胀性和成膜性，据所含甲氧基和羟丙基的不同，有 1828、2208、29069、2910 等型号。板蓝根冲剂用胃溶丙烯酸树脂包衣后，使其服药体积小，剂量准确且易于吞服；新雪丹颗粒用 HPMC 和 PEG 包衣后与 IV 号丙烯酸树脂比较使其溶化性和防潮性大为提高；琥珀消石颗粒用 60RT50HPMC 包衣后保证了其在储运过程中的质量；双黄连颗粒用 HPMC 和 PEG 包衣后，掩盖了苦味易于吞服，提高了稳定性。

7 展望

辅料是除药物以外的一切附加物料的总称，是制剂存在的物质基

础，是生产制剂的必备材料。开发新辅料，可生产新制剂并带动老产品质量的提高，可取得显著的社会和经济效益。世界各国对新辅料的开发均很重视，我国药品辅料工业相对较薄弱，尚没有自己的辅料工业体系，辅料生产松散，未与产品配套；辅料产品质量差，不稳定，供选用的品种较有限。若没有先进的辅料工业，我国的中药产品就无法与国外产品竞争，质量也无法提高。因此，中药颗粒剂发展的关键是：(1)应建立我国自己的辅料工业体系，研发更适宜的新辅料，优选复合辅料的配伍比例；(2)应不断将新工艺、新设备应用于中药颗粒剂中，以进一步改善中药颗粒剂的生物药剂学性能；(3)应加强中药单方及复方吞服型颗粒剂的开发，吞服型颗粒剂和片剂、胶囊剂相比易于吞服，和冲服型颗粒剂相比则不需大量的水，患者容易接受