

# 应用高压均质机技术,解决中药混悬型眼用制剂质量标准中的[粒度]问题, 促进眼用制剂的研发与生产

金自荣 王琳

内容提要:应用高压均质机技术,不仅能完全解决混悬型眼用制剂中的[粒度]问题,还为我们提供了一种如何继承传统与发展中药新药的研究思路与方法。并以《制备菊花混悬滴眼液用于治疗白内障的探讨》为例予以说明。

本文可供研发、生产、配制眼用制剂的企业与医疗单位的技术人员参考。也可供研发、生产、配制混悬液、脂质体的同行参考。

## 一、 [粒度]是现在研发与生产混悬型眼用制剂的技术瓶颈

混悬型的眼用制剂在《本草纲目》中已有许多方剂收载。其中混悬液中微粒的大小,对刺激眼粘膜,甚至损伤组织,或影响制剂的均匀性、稳定性、生物利用度,都有着决定性的影响。因此,《中国药典》2015年版四部制剂通则中眼用制剂[粒度]就规定:含饮片原粉的眼用制剂和混悬型眼用制剂,照粒度和粒度分布测定法测定,每个涂片中大于50 $\mu\text{m}$ 的粒子不得超过2个(含饮片原粉的除外),且不得检出大于90 $\mu\text{m}$ 的粒子。此标准涉及到混悬型滴眼剂和混悬型眼膏剂等。制订该标准的原因是,我国现有的中药饮片或固体粉碎往往采用各型固体粉碎机,操作上达到工艺极细粉的要求已到极致,也只能过九号筛(75 $\mu\text{m}$ +4.1 $\mu\text{m}$ )已是药典工艺标准中的最小筛孔内径了,但也超过了[粒度]50 $\mu\text{m}$ 的制剂标准。如果选用或使用的固体粉碎设备不当,往往造成大量的金属脱落,因此,中国药典在眼用制剂通则中对半固体制剂又规定了[金属性异物]的检查及其标准。由此可见,采用何种固体(粉碎)分散技术,成为是否符合我国眼用制剂生产中[粒度]质量标准的关键。

## 二、采用高压均质机技术是解决产品[粒度]标准的有效措施

高压均质机的工作原理:在增压条件下,混悬液高压快速通过均质腔,物料会同时受到高速剪切、高频振荡、空穴现象和对流撞击等机械力作用和相应的热效应,由此引发物料粒子发生物理的、结构性的变化。通常物料从肉眼可见的颗粒,被粉碎成肉眼不可见的微粒(粒径50~1 $\mu\text{m}$ ),甚致是极细微粒(粒径1~0.1 $\mu\text{m}$ ,如脂质体、微乳),乃至达到纳米粒(粒径小于0.1 $\mu\text{m}$ 即100nm,又被称纳米技术)。粒径越小,越容易被分散均匀。该种设备技术在制药领域在上个世纪六十年代就被用于制备脂质体、微乳、纳米粒,至今仍是制备脂质

---

\* 如对于本方案感兴趣,欢迎联系:手机:15221020121 / 邮件:695231972@qq.com

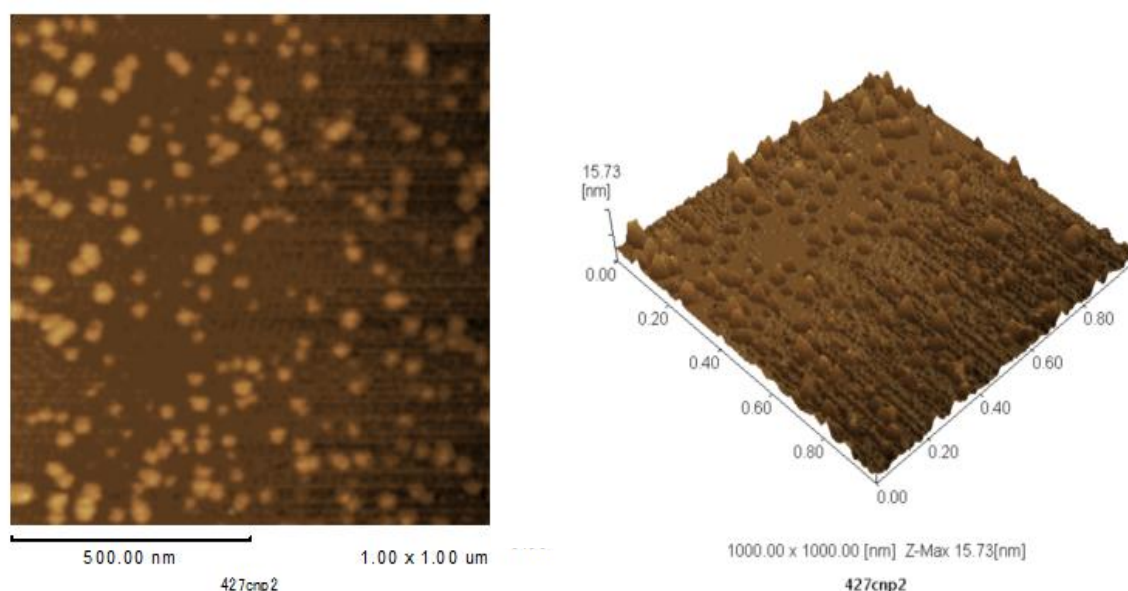
体、纳米粒的主要设备。同样也可用于混悬液的生产中。可以想象，动植物的组织碎片在被不断粉碎被分散在溶媒的过程中，组织细胞里的内容物，随着粒径的减小被溶解或被释放出来的就越多，它们以分子或不溶性的大分子团扩散在混悬液中。

### 三、PhD 系列高压均质机在医药界应用简介

高压均质机生产厂家不同，性能也不同。美国 PhD 公司的高压均质机满足美国 FDA 认证要求，国内已有 500 余家企业在使用，具备如下特点：

1. 物料粒径可被分散到 0.1 $\mu\text{m}$  或以下，被广泛用于脂质体、微乳、混悬液的生产。
2. 用于动、植物，微生物细胞破碎，破碎率高，活性高。
3. 最高均质压力达 30000psi（相当于 2110.8kg/cm<sup>2</sup>），其中 D-6L 型为 40000psi。
4. 操作中可有效实行温控，最低可控制在 10 $^{\circ}\text{C}$ 内。
5. 在 30000psi 高压下，连续工作 4 小时，无金属残留。

实例：成熟的乳剂配方，均质后检测的电镜图：



PhD 均质两遍的样品，粒径基本在 50-60nm，分布均匀。

### 四、应用 PhD 高压均质机制备混悬型眼用制剂时的工艺路线

PhD 高压均质机对固体物料进料要求粒径是 100~50um，因此对固体物料要进行预处理，通常是采用高速剪切机（往往进料粒径在 0.5mm 左右），加溶媒混合后经剪切机处理到需要的粒径。当然在确保无金属脱落物污染的情况下，也可用固体粉碎机粉碎到过 50 目后进剪切机，或过 150 目直接进高压均质机。选择合适的溶媒，按比例加入固体物料搅拌均匀后加入高压均质机。选择温控条件、压力、时间进行循环操作。其间可采集中间体做粒径检测（可选用放大 5000 倍的显微镜）以控制中间体质量。不同的原料（饮片、流浸膏、浸膏）预处理方式可能不同。在该工序中可一并添加必要的辅料，以帮助原料药制成所需的剂型；经高压均质机处理后的物料无需再浓缩，可一步成型时，也可将其他辅料如调节 PH 值、渗透压、黏度，以及防腐剂等在该工序的结束前加入，出料后加水至总量，搅拌均匀，灭菌灌装即可。

## 五、采用高压均质机技术在生产、研发眼用中药制剂中的现实意义

1. 对现行眼用制剂制法（工艺标准）中沿用的固体粉碎技术进行改革，采用高压均质机技术提高产品的质量水平。
2. 研制生产新产品。历史上由于无法将中药制成适宜粒径的细粉粒（50~1um），因此束缚了许多可以设想的眼用制剂的制备方式，采用较多的仍是浸出提取继而制剂的模式。但许多有效成分不是水溶性的，或较难浸出提取；即使制取了提取物，但仍无法溶于水或小于 50um 粒径均匀分散在制剂中。如采用高压均质机这些困难都能解决。

(1). 不妨先开展将中药饮片原粉直接制成混悬型眼用制剂的观察研究。中药饮片原粉的混悬型眼用制剂是中医药的传统之一，也是符合中国药典标准的制剂。现代中药基础研究表明每味中药里有效成分不是单一的一种，甚致都不是同一类的有效部位，不同成分溶解性不同，临床上表现出来的药效，实际上是多种有效成分共同作用的结果，因此饮片原粉混悬型眼用制剂使用至今。

(2). 循序渐进完成中药眼用制剂的研发工作。开发一个眼用制剂，要完成许多项目的研究，但核心是有效成分及其浓度。除矿物类外，中药里的有效成分主要存在于细胞里。传统的中药临床应用有两种基本模式，一是粉碎成粉末入药，一是浸出提取后入药。这两种模式都是在细胞不破碎的条件下，将成分从细胞内转移到细胞外发挥治疗作用，这是形成传统的中药治疗作用的制剂基础。中药的细胞里有那些有效成分（种类、数量），又转移

了多少出来发挥作用，传统中药学没有研究，但现代中药制剂又必需依据这些数据开展制剂研究。

现代中药基础研究是以成分与药理作用为核心，分三个层次（饮片、有效部位、有效单体成分）和四个水平（整体、组织器官、细胞亚细胞、分子）展开，至今已积累了大量资料。现代中药成分分析水平基本上满足了现代中药成分研究的需要，不少方法与数据被药典所采用，在保障中药的安全性及有效性上作为指标。现代对中药的研究成果、分析方法、质量标准为我们研究开发新药提供了理论、技术基础。

研发中药新药，基本指导思路是继承与发展。因此，首先要以传统的中药应用模式建立一个样板开始对照研究。为了保持传统又更贴近现代，眼用制剂中以不破碎细胞为标准，即粒径全部小于 50 $\mu\text{m}$ ，其中小于 1 $\mu\text{m}$  的不超过 5%为实验标准，用高压均质机以水为溶剂制成新药（传统）样品（即以上（1）内容）。

对稳定的该样品，和与其使用的原料饮片，采用平行方法制成的全部粒径小于 0.1 $\mu\text{m}$  的混悬液进行以下处理：a. 制成离心后的澄明液；b. 离心后的沉淀物。如此共制成四份检品进行成分分析：指纹图谱，具有条件检测的有效成分含量测定。

新药（传统）样品进行临床疗效观察研究。

新药（传统）样品与原料饮片混悬液开展药理学（药效）有关项目的对照实验室研究。

结合有关中药成分药理研究文献，与上述全部数据综合分析，以设计产品提高疗效方案，实施产品升级。

#### **附例：制备菊花混悬滴眼液用于治疗白内障的探讨**

白内障是世界上首位致盲因素，也是我国第一位的致盲眼病，在美国 85 岁以上的老人中患病率占 95%。现代对白内障的发病机制形成了一定的理论，如白内障的氧化损伤学说，糖尿病性的白内障的渗透压学说，蛋白质糖基化学说等。老年性白内障诱因有：长期紫外线照射，维生素缺乏，糖、钙、微量元素代谢紊乱等等。其中在病理过程中产生的各种氧自由基不能及时消除，对眼部各组织、上皮细胞及其 DNA 的损伤是主要病机。

菊花在我国已有三千多年的药食两用历史，菊花平肝明目的功能不仅用于各种口服药，其浸出液也用于眼用制剂中。现代对菊花作用于晶状体的基础药理实验研究表明：菊花能通过提高晶状体中多种过氧化物还原酶的活性和非酶性抗氧化物的含量，消除各类过氧化物，减少氧化损伤。提高受损伤的牛晶体上皮细胞的活性，显著降低细胞内钙浓度、降低 cAMP 水平而升高 cGMP 水平，说明菊花可通过[Ca 离子]、cAMP/cGMP 信号系统调节生物学效应。此外菊花的降血脂、抑制血管平滑肌细胞凋亡、抗炎、抗病原微生物等药理作用对眼病也具治疗作用。

分析菊花中相关的有效成分如绿原酸、3, 5-O-二咖啡酰基奎宁酸（异绿原酸 A）、木犀草苷、（该三种成分在药典中有含测指标），刺槐素、槲皮素、黄芩素、橙皮苷、芹菜苷以及菊花多糖等成分，除了有抗自由基，防止脂质过氧化作用外，一般还具有抗炎、抗病原微生物等作用。其中，绿原酸还有调节体内电介质平衡，对内皮细胞的保护作用；芹菜苷对 DAN 损伤有保护作用；槲皮素对高糖状态下的周细胞有保护作用，对视网膜色素上皮细胞 RPE 有保护作用，对晶状体变性蛋白有保护作用等等。可见菊花对眼病的治疗作用是通过所含有效成分的综合效应而达到的。目前还是缺乏以减少氧化损伤为主治疗白内障的眼用制剂。由于菊花对白内障有治疗作用的药理资料比较丰富完整，先展开菊花单味药治疗白内障的眼用制剂的研发已具备了条件。

应当说明的是，眼用制剂是局部用药，往往需治疗的部位就是施药部位，因此药剂中有效成分及其浓度是关键因素，对方中主要中药做全面了解、研究是十分必要的。将菊花（单味）混悬滴眼剂按上述研究程序完成第一期的制剂研究后，可能产品升级的方案有：

1. 菊花制成 1~50um 粒径的单味，或添加其他中药浸出液（物）制成复方的混悬型眼用制剂。
2. 菊花制成 0.1um 粒径的单味，或添加其他中药浸出液（物）制成复方的混悬型眼用制剂。
3. 菊花提取的水溶性浸出物加有机溶媒提取的总黄酮提取物制成的单味，或添加其他中药浸出液（物）制成的复方的混悬型眼用制剂。

如有需要也可将水不溶性提取物制成脂质体分散在眼用制剂中。

由此可见高压均质技术在研发、生产中中药混悬型眼用制剂中发挥着重要作用。

**作者简介：**

金自荣药师：

1964年毕业于中国药科大学药学专业本科。

在医院任药剂科主任 15 年；兼职教授药理学 6 年；

在中、西药厂任总工程师、生产厂长，负责建厂、生产、管理等工作 30 年。1997 年经深圳市卫生局聘为深圳市中药剂型改革协作组首任总工程师。

\* 如对于本方案感兴趣，

欢迎联系：手机：15221020121 / 邮件：695231972@qq.com

2018 年 3 月