

中药研究

中药细胞级粉碎技术在中药巴布剂中的应用分析

田 宇 光

(广东食品药品职业学院制药工程学院, 广州, 510520)

摘要 目的: 研究中药细胞级粉碎技术应用于中药巴布剂的价值。方法: 制备普通细粉巴布剂和超细粉巴布剂, 比较分析不同粒径巴布剂中蒲黄异鼠李素-3-O-新橙皮苷透皮吸收性。结果: 超细粉巴布剂中异鼠李素-3-O-新橙皮苷的渗透速率显著高于普通巴布剂 ($P < 0.05$)。结论: 中药细胞级粉碎技术应用于中药药剂的制备, 有利于提高药物的质量以及生物利用度, 优化中药药剂生产流程, 降低药物浪费, 值得进一步推广应用。

关键词 中药制剂; 巴布剂; 中药细胞级粉碎技术; 生物利用度

Application of Cellular Level Pulverizing Technology Used in Chinese Medicine Catapasm

Tian Yuguang

(Guangdong Food And Drug Vocational College Institute of Pharmaceutical Engineering, Guangzhou 510520, China)

Abstract Objective: To explore the value of cellular level pulverizing technology used in catapasm. **Methods:** Common fine and ultra-fine powder poultice were prepared, and the different sizes of cataplasma puhuang psorhamnetin-3-O-neohesperidin transdermal absorption were comparatively analyzed. **Results:** The permeation rate of isorhamnetin-3-O-neohesperidin in ultrafine powder cataplasma was significantly higher than that in ordinary poultice ($P < 0.05$). **Conclusion:** Cellular level pulverizing technology used in Chinese medicine preparations can help to improve the quality and bioavailability of drugs, optimize the production processes of Chinese medicine preparations and reduce drugs profligacy, and hence it deserves further application.

Key Words Chinese medicine preparation; Catapasm; Cellular level pulverizing technology; Bioavailability

中图分类号: R283.6 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2014.08.035

近年来,随着中医药研究的不断深入,各类中药制备技术获得了迅速的发展以及广泛应用,细胞级微粉碎技术是最杰出的代表^[1]。细胞级微粉碎技术实际上是传统中药炮制技术和现代药剂制备技术的有机结合,通过对传统中药饮片进行加工,并制备成为新型微米级粒径的中药药剂,也就是微粉中药或者中药细粉体等^[2]。中药材多源于动植物,细胞级微粉技术能够有效破坏动植物细胞壁,使药物有效成分充分释放出来,无需进行细胞膜溶出等,大大提高了药物的生物利用度。巴布剂是一种消肿痛中药制剂,主要由中药蒲黄、延胡索等组成,临床传统多以外用散剂的形式用于骨性关节炎的治疗^[3]。近年来,临床利用超微粉碎工艺对方药物进行粉碎和进一步提取而成药。以下研究探讨中药细胞级粉碎技术应用于中药巴布剂制备中对蒲黄异鼠李素-3-O-新橙皮苷透皮吸收性的影响。

1 材料与方法

1.1 材料来源

选取的延胡索、蒲黄等中药材均由中

国科学院植物研究所提供,并符合2010年版《中华人民共和国药典》(2010年版)^[4]相关要求。

1.2 仪器设备 激光粒度分布仪(M314030型,由北京中西远大科技有限公司提供)、静音研磨式磨粉机(08B型,由东莞市隆鑫机电设备有限公司提供)、料验用单筒式振动磨(ZDM-50型,由天津市科器高新技术公司提供)、粉体综合特性测试仪(JX93-174528型,由北京中西远大科技有限公司提供)以及实验室常规恒温干燥箱等。异鼠李素-3-O-新橙皮苷对照品(由中国药品生物制品检定所提供,批号110860-200407)。高效液相色谱仪(Agilent1100型,由美国HP公司提供),透皮扩散试验仪(KT-20A型,由上海锴凯科技贸易有限公司提供)。Wistar大鼠选自湖南中医药大学药理实验室。

1.3 方法

1.3.1 原材料预处理 由于中药复合制剂中各药材的性质存在较大差异,将易于粉碎的药材单独处理,对于无法直接进行初粉碎的药物,均进行预处理,预处理

方法参照《中华人民共和国药典》(2010 年版)^[4]。

1.3.2 初粉碎以及筛分 将静音粉碎机妥善安放于操作平台上,采用 10 目筛板,将待粉碎的药物饮片自仪器的进料口连续投入,待药物完全通过筛板后,关闭仪器。然后改用 80 目筛板进行筛查,操作方法同上。对渣头进行反复处理,直到药物均能够通过 80 目筛为止。

1.3.3 超微粉的制备 取经 80 目筛的药物粉末适量,干燥至水分 <7%,加入振动磨之中,设置介质填充率为 60%~70%,温度为 1~15℃,振幅为 5 mm,粉碎处理 10 min。取少量微粉样品,检测其对比表面积以及粒径分布情况,同时计算细胞的破壁率,以确定药物的最佳粉碎时间。

1.3.4 粒径的测定 精确称量适量样品,加入无水乙醇进行分散处理,取适量样品置于无水乙醇比色皿中,以激光粒度分布仪测定样品的粒径分布以及相应的比表面积。

1.3.5 巴布剂制备 取蒲黄超细粉,粒径为 D_{90} 37 μm 和 D_{50} 11 μm ,按照巴布剂的常规制备工艺制备超微粉巴布剂和普通细粉巴布剂。

1.3.6 异鼠李素-3-O-新橙皮苷体外测定 取雄性大鼠,以 8% 的硫化钠脱毛剂对其腹部进行脱毛处理,禁食 24 h 以后断头处死,并切取腹部皮肤,将皮下脂肪组织等剔除后,以 0.9% 的氯化钠溶液将其洗净,置于冰箱中低温储存。以 Franz 装置进行体外透皮扩散处理,接收液为 50% 的乙醇生理盐水,用前先进进行超声脱气,并加入到接受池中。取适量巴布剂样品紧密粘贴与上述大鼠皮肤上,并放置于接收池上,确保皮肤真皮与液面之间接触良好,并在巴布剂的上方安置扩散室,透皮扩散仪的温度为 37℃ 之间,采用磁力搅拌子进行搅拌,速度为 200 r/min,在 48 h 内每隔 2 h 吸取接收液 3 mL,并立即补充等体积新鲜的接收液。配置浓度为 0.0164 mg/mL 的异鼠李素-3-O-新橙皮苷对照品,采用色谱法测定并绘制标准曲线。精密称取 10 μL 对照品以及供试品溶液,分别注入液相色谱仪中测定含量,并计算透过率。透过率 = (总渗透量/巴布剂含药量) × 布剂含药。

1.4 统计学分析 本研究数据以统计学软件 SPSS 19.0 软件分析,吸湿速率以率(%)表示计数资料,比较经 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组超微粉巴布剂的外观光泽及显微外貌均与普通细粉巴布剂存在较大差异,超细粉巴布剂的粒径较细粉粒更小,且更为均匀。以异鼠李素-3-O-新橙

皮苷作为考察指标,计算累计渗透量 Q ,并以 Q 作为纵坐标,以时间 t 作为横坐标,绘制 $Q-T$ 曲线图,获得 $Q-t$ 回归方程,斜率(k)即为渗透率。结果显示,超细粉巴布剂中异鼠李素-3-O-新橙皮苷的渗透速率显著高于普通巴布剂($P < 0.05$),提示超微粉碎技术有利于促进药物成分的溶出,缩短药物粉碎时间。详见表 1。

表 1 不同粒径巴布剂的渗透速率比较

粒径	渗透量(Q) - 时间(t)方程	渗透速率
普通细粉巴布剂	$Q = 3.1031t + 46.638$	3.1033
超细粉巴布剂	$Q = 2.7968t + 39.749$	2.7962

3 讨论

中药材多源于动植物,药物有效成分主要分布于细胞内,人体要吸收药物有效成分,必须破坏药物细胞膜或细胞壁,使药物有效成分充分释放出来。细胞级粉碎技术可有效破坏细胞,使细胞内容物充分释放出来并进入溶媒中,从而为人体所吸收利用^[5]。由于生产工艺以及生产技术不一致,不同中药药剂生产厂家所应用超细粉碎设备也不尽相同,且缺乏健全的超细粉体生产标准,故超微粉体的生产设备类型尚较繁杂。目前应用较多的设备主要包括,气流粉碎机、球磨机、搅拌磨以及振动磨等。其中,振动磨设备主要是通过高强度振动而对中药材产生高速度撞击以及切割作用,从而在短时间内实现粉碎以及均匀混合^[6]。综合相关研究认为,细胞级粉碎技术应用于中药药剂具有以下优势。

3.1 减少生产污染 细胞级粉碎技术是在全封闭环境下实施,能够有效避免空气中的粉尘等对微粉的污染,同时也可避免微粉造成周围环境污染,用于中药材的加工制备具有一定的降污染优势^[7]。

3.2 提高生物利用度 大量研究资料显示,药物有效成分的溶出速率与颗粒的比表面积之间呈现正比,而粒径则与比表面积呈反比,故药物粒径越小,其比表面积将越大,有效成分更容易溶出^[8]。中药材经细胞级粉碎以后,可获得较小的粒径,而比表面积较大,能够使药物有效成分快速、大量释放出来。比表面积较大,其化学以及生物反应过程中的反应接触面积增加,可提高其反应速率^[9]。小粒径药物更容易被小肠内壁所吸附,有利于促进药物有效成分的释放和机体的吸收,大大提高了药物的生物利用度。该技术具有分级设置,能够有效避免出现过碎或者大颗粒,维持粒径均匀,可有效提高微粉的吸附性以及溶解性^[10]。本研究结果亦显示,超细粉巴布剂中异鼠李素-3-O-新橙

皮昔的渗透速率显著高于普通巴布剂,这与李跃辉^[11]等的报道结果一致。

3.3 保留药物的生物活性成分 细胞级粉碎技术利用超音速气流粉碎等技术,能够在深冷或者低温状态下进行药材粉碎,并可在短时间内完成粉碎,粉碎过程中不会出现局部过热现象,对于不耐高温的营养成分以及生物活性物质而言,能够最大限度地保护其不受损,有利于提高药物治疗效果^[12]。

3.4 节约医疗资源 经细胞级粉碎技术作用后,可提高中药生物利用度,从而在降低原处方用药剂量的情况下不影响疗效,故可节约医疗资源,节约药物生产成本。此外,原材料在经细胞级粉碎后,无需再进行特殊处理而直接制剂,有效简化了生产流程,可减少生产过程中的原料浪费,并缩短制剂时间,节约生产成本。

3.5 复方粉碎中的乳化以及均匀化作用 复方中药是多是由各种中药材所组成,经混合粉碎以后,细胞中的水分以及油脂等成分可释放出来,并使微粒表面产生半湿润状态,从而在粒子之间产生稳定粒子团,且微粒中各种有效成分可实现均匀化,可均匀地为人体所吸收,有利于增强疗效^[13]。

3.6 促进中药制剂工艺的优化 经细胞级粉碎后,药物的生物利用度增加,保留药物有效成分,制剂成型好,缩短制剂时间,并可节约医疗资源,优化了中药制剂的工艺^[14]。此外,部分有效成分易受热受湿破坏、属于贵重药物或者有效成分不明等的药物,不适于用工业化提取工艺进行生产,而经细胞级粉碎后入药,可提高生物利用度,降低用药剂量^[15]。细胞级粉碎后,药物有效成分的溶出度及溶解度、附着力、吸收率以及生物利用度均获得大大提高,有利于提高现有中药剂型的质量^[16]。

本研究结果显示,巴布剂经细胞级粉碎后,其外观光泽、显微外貌均发生了较大的变化,其粒径较细粉粒更小,且更为均匀,证实细胞级粉碎能够提高药物颗粒均匀度,这对于中药粉体的质控工作创造了有利条件。但细胞级粉碎技术亦存在其不足之处,在实践应用中还面临着一定的难题。在设备技术与物料参数方面,由于药材的性质存在较大的差异,故其相应的预处理方法也不同,其在粉碎过程中的参数设置也不同,故在细胞级粉碎过程中,应充分考虑超细粉中的水分含量以及粉碎工艺参数,例如空气流速、空气压力、給料速度、粉碎室直径等^[17]。中药材经细胞级粉碎后,其有毒有效成分以及其他成分的溶出量存在不同程度的增加,药物活性成分可能性质改变,可能引起新的毒副作用或者不良反应等。故在应用细胞级粉碎技术时,应

加强药理和毒理研究。超微粉体与普通粉体的药效学评估方法以及体外溶出度测定均存在较大的差异,故应加强两者的药效学差异研究,以客观、合理地诠释其药代动力学参数。中药材在经细胞级粉碎后,其表面离子可带电,此时粒子多处于非稳定状态,粒子之间存在强烈相互吸引作用以实现稳定,此时可能引起药物药效及毒性发生变化^[18]。虽然目前中药细胞级粉碎技术已经能够满足中药粉碎在粒度方面的要求,但尚缺乏严格、完善的质量标准,疗效评价标准尚不统一,且并非任何中药均适合细胞级粉碎,故在生产规范以及质量标准方面还有待进一步完善。

综上所述,在中药药剂生产中应用细胞级粉碎技术能够有效提高药物的生物利用度和质量,优化生产流程,节约资源。但其还面临适应性方面的问题,对于中药超微粉剂的药代动力学、药效学、药理学以及毒理学方面还有待深入研究,药物前处理标准、生产质量控制以及质检标准化等都还有待完善。

参考文献

- [1] 罗刚,陈立庭,周晶,等.超微粉碎技术在中药研究中的应用[J].现代药物与临床,2011,26(2):108-112.
- [2] 郭旭东,郭宇廷,刁其玉,等.超微粉碎技术在中草药上的应用[J].中国现代中药,2011,13(9):40-44.
- [3] 黄广菊.中药制剂中超微粉碎技术的应用[J].中国医药指南,2011,9(35):43-44.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010.
- [5] 王玉兰.浅析超微粉碎技术在中药制剂中的应用[J].北方药学,2010,7(1):19-20.
- [6] 孙文格,郑倩,刘凤琴,等.中药超微粉碎技术及粉体特征的研究进展[J].中国药业,2009,18(22):75-76.
- [7] 耿亚,马永明.超微粉碎对中药方剂药效的影响[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(9):101-102.
- [8] 袁林.中药细胞级微粉碎技术在中药制剂中的应用[J].实用中医药杂志,2013,29(8):691-692.
- [9] 刘云海,杜光.超微粉碎对中药活性成分提取率的影响[J].中国医院药学杂志,2010,30(1):66-69.
- [10] 王艳艳,王团结,丁琳琳,等.中药超微粉碎技术与装置研究[J].机电信息,2011(23):35-40.
- [11] 毕建云,刘善新,王平,等.中药巴布膏剂研究新进展[J].西部中医药,2014,(1):132-135.
- [12] 李跃辉,杨瑛,杨永华,等.超微粉碎工艺对肿痛消巴布剂中蒲黄透皮吸收的影响研究[J].中华中医药杂志,2010,25(9):1483-1485.
- [13] 张刚,汪妮,李顺祥,等.超微粉碎技术对中药有效成分提取效果影响研究[J].广州化工,2013,41(16):63-65.

好。

采用二极管阵列检测器进行全波长扫描,比较不同波长条件下生脉散配方颗粒剂和标准汤剂的指纹图谱,结果在 203 nm 波长下图谱峰形较好。

表 7 生脉散传统汤剂、分煎、合煎及颗粒剂的相似度

相似度	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8
S1(汤剂 1)	1	0.955	0.894	0.88	0.975	0.944	0.998	0.969
S2(汤剂 2)		1	0.929	0.92	0.959	0.984	0.953	0.996
S3(合煎 1)			1	0.999	0.919	0.944	0.905	0.911
S4(合煎 2)				1	0.909	0.937	0.893	0.901
S5(分煎 1)					1	0.981	0.981	0.974
S6(分煎 2)						1	0.948	0.985
S7(配方颗粒 1)							1	0.968
S8(配方颗粒 2)								1

中药配方颗粒是近 10 多年来对传统中药汤剂应用形式的突破。它是以传统中药饮片为原料,采用传统汤剂的提取溶媒(水),经现代技术提取、真空低温浓缩、瞬间干燥、干法制粒等多道工序精制而成的产品^[15]。在中医药理论的指导下,其性味、归经、功效与原汤剂保持基本一致。实验中传统汤剂及配方颗粒比较所用药材均为同一批次药材,以排除由于药材不均一而引起色谱图的差异。

根据我司生产的 11 批生脉散配方颗粒的 HPLC 指纹图谱比较结果,发现各批样品的相似度较高,均大于 0.9,且具有相同组分说明我公司生产的配方颗粒质量稳定,可较好的保证产品的均一性。以生脉散配方颗粒汤剂为基准,与传统汤剂、分煎、合煎汤剂的比较,可知配方颗粒制剂与传统汤剂、分煎、合煎制剂中大部分成分的含量没有明显的变化,其共有峰基本一致,具有较高的相似性,表明配方颗粒剂从化学成分角度来说代替标准汤剂是可行的。本实验对分析中药方剂的应用具有积极意义,但想要确定生脉散配方颗粒

是否能完全替代传统汤剂,还需结合药理药效和临床效果来判断。

参考文献

[1] 张元素. 医学启源[M]. 北京: 人民卫生出版社,1978:196-198.

[2] 李东垣. 内外伤辨惑论[M]. 北京: 人民卫生出版社,1959:16.

[3] 孙云. 生脉散源流、衍化及应用[J]. 山东中医学院学报,1996,20(5):320-324.

[4] 岳磊,朱丹妮,严永清,等. 生脉散复方化学动态变化与药效关系研究——生脉散中五味子化学动态变化(VII)[J]. 中国中药杂志,2006,31(12):1010-1012.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(I 部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社,2010:653-654.

[6] 陈长洲,冯艳妮. 中药配方颗粒研制回顾与产业化展望[J]. 世界科学技术-中药现代化,2002,4(4):69.

[7] 汪祺,郑笑为,于健东,等. 生脉注射液皂苷类化学成分的研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(11):1731-1734.

[8] 夏晶,王钢力,季申,等. HPLC 测定生脉注射液中 4 种成分的含量[J]. 中成药,2006,28(1):27-31.

[9] 王进,张平,唐海涛,等. HPLC 法同时测定生脉注射液中 9 种成分[J]. 中成药,2013,35(3):508-512.

[10] 郑笑为,汪祺,于建东,等. 生脉注射液 HPLC 指纹图谱的建立[J]. 药物分析杂志,2012,32(8):1471-1475.

[11] 郑笑为,汪祺,刘燕,等. 生脉注射液指纹图谱优化[J]. 中国药事,2013,27(1):33-37.

[12] 白晶,张磊,于治国,等. RP-HPLC 法同时测定生脉注射液中人参皂苷 Rb1 与五味子醇甲的含量[J]. 药物分析杂志,2006,26(11):1585-1587.

[13] 李博岩,梁逸曾,胡芸,等. 中药色谱指纹图谱组分保留时间漂移的校准[J]. 分析化学研究报告,2004,32(3):313-316.

[14] 戴莹,姜艳艳,刘洋,等. 基于类药有效组分特征图谱的中药复方质量表征模研究[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(5):326-332.

[15] 朱桂花,徐秀丽. 浅谈中药配方颗粒的优劣势与发展前景[J]. 中医临床研究,2014,6(2):132-133.

(2014-06-16 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1088 页)

[14] 乐大勇,王琼,安静,等. 复方贝母散超微粉的制备及粉体表征和物理特性对比[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(17):9-13.

[15] 郭旭东,郭宇廷,刁其玉,等. 超微粉碎技术在中草药上的应用[J]. 中国现代中药,2011,13(9):40-44.

[16] Gang-cheng Wu, Min Zhang, Ying-qiang Wang, et al. Production of silver carp bone powder using superfine grinding technology; Suitable production parameters and its properties[J]. Journal of food engineering,

2012,109(4):730-735.

[17] Hee-Sun Kim, Myung-Ryun Han, Ae-Jung Kim, et al. Physicochemical Property Changes in Wheat Starch by Ultra-fine Pulverization[J]. Food science and biotechnology,2011,20(1):137-142.

[18] 张亚锋,艾芸,谢志民,等. 中国药典蒲黄薄层鉴别方法的验证考察[J]. 中药材,2009,32(2):206-208.

(2014-03-06 收稿 责任编辑:曹柏)