

超微粉碎技术对中药粉体性质的影响

赵国巍 梁新丽 廖正根 熊志伟 李哲 罗娟

(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌,330004)

摘要 文章综合阐述了超微粉碎技术对中药粉体理化性质、稳定性的影响,为超微粉碎技术在中药领域中的推广奠定理论和实验基础;总结了中药材超微粉碎的通用性方法,为实际生产中中药材的超微粉碎提供工艺指导;初步总结了中药材超微粉碎的适宜性和适宜超微粉碎中药材粉碎程度,减少中药材超微粉碎的盲目性。

关键词 中药材;超微粉碎;粉体性质

Effect of Superfine Grinding on Properties of Traditional Chinese Medicine Powder

Zhao Guowei, Liang Xinli, Liao Zhenggen, Xiong Zhiwei, Li Zhe, Luo Juan

(Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

Abstract This paper summarized a retrospective research on effect of superfine grinding on physicochemical properties and stability of Traditional Chinese Medicine (TCM) powder, which provided theoretical and experimental basis for superfine pulverization technology in the TCM research. The general methods of TCM superfine grinding summarized can provide manufacture guidance. The findings of application suitability and degree of super-grinding can avoid blindness and randomness of TCM superfine grinding.

Key Words Traditional Chinese Medicine; Superfine Grinding; Properties of Powder

中图分类号:R283 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.03.003

中药材超微粉碎技术是在近代工业技术与中医药结合基础上发展起来的“民生科技”,已有研究表明:超微粉碎技术在中医药领域中的应用,不仅具有“资源节约型、环境友好型”特色,而且有改善中药加工性能;提高中药制剂的均匀性,改善中药制剂的批间稳定性,从而确保中成药批间疗效的一致性;加快中药活性成分的溶出、提高溶出率,使吸收速度和程度增大,从而提高中药制剂的效应强度和起效速度,打破长期以来“中药起效慢、作用强度低”的思维定势;减少用药剂量,节约原料药材,有利于缓解中药材、尤其是濒危中药材资源紧张的局面,有利于中医药的持续发展等优势^[1-10]。

2010 版《中华人民共和国药典(一部)》^[11]共收载成方制剂和单味制剂约 1 036 种,其中将中药直接打粉制成散剂、胶囊剂、片剂、丸剂的品种分别为 61 种、24 种、17 种和 308 种,中药粉体与提取物混合制成颗粒剂、胶囊剂、片剂等的约为 332 种。以上中药粉碎后直接以粉体形式入药的制剂约有 742 种,占成方制剂和单味制剂品种的比例为 72%;其中以混合粉体形式入药的制剂约有 578 种,占成方制剂和单味制剂品种的比例为 56%。可见,中药粉体是中药制剂重要的中间产品或终端产品,将中药粉体制成超微粉体,具有广阔市场前景。

本课题组近年来一直从事对中药粉体的相关研

究,结合相关文献资料,综合阐述超微粉碎技术对中药粉体流动性、吸湿性、有效成分含量、溶出行为、体内外稳定性等性质的影响,为超微粉碎技术在中药领域中的推广奠定理论和实验基础;确定中药材超微粉碎的通用性方法,为实际生产中中药材的超微粉碎提供工艺指导;初步总结了中药材超微粉碎的适宜性和适宜超微粉碎中药材粉碎程度,为中药材超微粉碎提供指导,减少中药材超微粉碎的盲目性。

1 超微粉碎对中药粉体性质的影响

1.1 超微粉碎对中药粉体比表面积、孔隙度及流动性的影响^[12-16] 在研究中发现,随着粉体粒径的减小,骨碎补、三七等中药粉体的比表面积和孔隙度增加,休止角和压缩指数增大,表明比表面积和孔隙度均与粒度成正相关,流动性与粒度成负相关。结果提示,在超微粉体中,粒度可以反映比表面积、孔隙度和流动性指标,因此在超微粉体的粉体学性质评判指标中,仅用粒度评判指标即可,可以简化质量评价的工作强度和降低质量控制成本;同时可为超微粉碎设备在线检测控制中仅对粒度控制提供依据。

1.2 超微粉碎对中药粉体吸湿性的影响^[12-15,17-20]

实验中,对不同粒径中药粉体的吸湿性进行了研究,结果发现:红花、当归、三七、黄芪、浙贝母等中药粉体的吸湿性随着粉碎程度的加深而增大;骨碎补和大黄等中药粉体的吸湿性与粉碎程度无关,各

粉体的吸湿性无明显差别;儿茶粉体的吸湿性与粉碎程度有关,四种粉体可以明显分为2种情况,低粉碎度的2种粉体吸湿性低且无明显差别,高粉碎度的2种粉体吸湿性高且无明显区别;血竭粉体的吸湿性随着粉碎程度的加深,吸湿性下降,这可能是由于血竭等为黏性药材,血竭微粉吸湿后在表面形成的致密膜,堵塞水分扩散通道,反而使得吸湿速率减慢。

一般认为,粉体吸湿量的大小与吸附表面积大小正相关,但以上中药粉体吸湿实验结果并不完全支持该结论,中药粉体的吸湿性不仅与比表面积相关,还与药材本身的性质相关。

1.3 超微粉碎对中药粉体中有效成分含量的影响^[12-14,17-18,20-22] 有研究报道超微粉碎过程可能存在化学或机械化学效应。本课题组研究发现随着粉体粒径的减小,当归粉体中阿魏酸的含量显著降低,这可能是由于阿魏酸的稳定性较差;冰片中龙脑和异龙脑含量显著降低,这可能是由于冰片中的成分易挥发。其余血竭、大黄等大部分中药粉体中有效成分的含量与细粉相比,均未发生明显变化。因此,对含有不稳定和挥发性成分的药材,采用超微粉碎应慎重,在粉碎时,应控制粉碎时间,或采用低温粉碎以减少其有效成分的损失和挥发。

1.4 超微粉碎对中药粉体溶出行为的影响^[12-14,17-18,20,23-25]

1.4.1 活性成分易溶、无细胞结构的药材无需超微粉碎 4种儿茶粉体中的儿茶素与表儿茶素均可完全溶出。说明活性成分易溶、无细胞结构药材的细粉和不同粒径级别微粉中活性成分的溶出无明显差别,该类药材无需超微粉碎。

1.4.2 活性成分难溶、无细胞结构药材的各粒度粉体活性成分的溶出存在显著差别 血竭粉体中血竭素的溶出程度为微粉 I > 微粉 II > 细粉,冰片粉体中龙脑、异龙脑的溶出曲线为微粉 I ≈ 微粉 II > 细粉 > 微粉 III,表明微粉化有利于其中难溶性成分的溶出,提示该类药材需要超微粉碎,但由于随着微粉化程度的加深,粉体比表面积急剧增加而使其产生了强烈的团聚作用,故微粉化的程度并不是越细越好,而是有一个适度范围,如血竭宜粉碎到 40 μm 左右,冰片宜粉碎到 70 μm 左右。

1.4.3 有细胞结构的药材微粉化后均有利于其活性成分的溶出,对于具有细胞结构的药材只需打开细胞间的紧密连接即可,而非破壁。有细胞结构的药材,无论活性成分是否难溶,微粉化后均有利于其

活性成分的溶出,均宜进行超微粉碎。同样,有细胞结构的药材过度粉碎后也会因聚集而导致溶出度下降,因此也存在最适宜粒度问题,如红花、三七、当归、骨碎补等活性成分易溶、有细胞结构的中药材超微粉碎粒度分别宜控制在 65 μm、63 μm、30 μm 和 63 μm,活性成分难溶、有细胞结构的大黄粉碎程度宜控制在 34 μm。

研究发现,对于具有细胞结构的药材只需打开细胞间的紧密连接即可,而非破壁。长期以来,一直认为破壁是中药材超微粉碎的根本目的,即认为超微粉碎的程度应以破壁率为标准,但本课题组在研究中发现破壁率不能作为超微粉碎程度的标准,原因如下。

理论依据:细胞壁的功能是维持细胞的形态,不是控制物质的进出,是全透性结构,因此细胞壁对细胞内成分的溶出影响有限。

实践依据:显微镜下测得红花细胞的平均直径为 16.3 μm,细胞破壁率按以下公式计算:

$$\eta = 1 - (1 - 1/n)^3$$

式中 n 为粉末粒径 (D_{90}) 比细胞直径,若 $n \leq 1$ 则 $\eta = 100\%$ 。实验测得红花细粉 (111.3 μm)、微粉 I (65.4 μm)、微粉 II (29.4 μm) 和微粉 III (15.2 μm) 的破壁率分别为 37.8%、57.9%、91.6% 和 100%。采用 SPSS 11.5 软件对 4 种红花粉体中羟基红花黄色素 A (HSYA) 的溶出数据进行比较,结果表明 HSYA 溶出速率为:微粉 I ≈ 微粉 II > 微粉 III > 细粉,红花微粉 I 与微粉 II 中 HSYA 的溶出百分率差异无统计学意义 ($P = 0.587$),其他各红花粉体之间比较 HSYA 的溶出百分率差异都具有统计学意义 ($P = 0.000$),可见破壁率为 57.9% 和 91.6% 的红花微粉 I 与微粉 II 中活性成分的溶出无统计学意义。

实验结果表明增加 HSYA 溶出的必要条件只需要打开细胞间的紧密连接即可,无需破壁。结果还表明破壁率和溶出无必然联系,因此,破壁率不能作为具有细胞结构中中药材超微粉碎程度的标准。

1.5 超微粉碎对中药粉体体内、外稳定性的影响^[26-27] 从稳定性角度看,一般认为药物经超微粉碎后粒度减小,粒子表面会更加容易吸附水、空气和带有电荷,从而增加存放难度,使其稳定性变差。但本课题组对七厘散超微粉及七厘散细粉进行体内、外稳定性研究发现:在高湿环境下,七厘散超微粉中血竭素含量及溶出稳定性均与七厘散细粉相当,HSYA 含量稳定性及溶出总量较七厘散细粉差;在高温环境中,七厘散超微粉中血竭素含量、HSYA 含

量及溶出稳定性均优于七厘散细粉,但血竭素溶出稳定性较七厘散细粉差;光照条件下七厘散超微粉中血竭素溶出稳定性优于七厘散细粉,血竭素含量稳定性、HSYA 含量及溶出稳定性与七厘散细粉相当。血竭素在人工胃液及人工肠液中稳定,粉碎程度对其稳定性无影响;2种粉体中 HSYA 在肠液中稳定,在胃液中不稳定,且 HSYA 在七厘散微粉中比七厘散细粉中降解更慢。以上结果表明,在某些环境下,如光照条件、人工胃液中,超微粉碎不仅没有加剧粉体中有效成分的物理或化学不稳定性,并且对粉体的稳定性具有一定保护作用。

2 中药材超微粉碎的一般性原则

根据研究结果,总结形成了超微粉碎的一般性原则,为超微粉碎技术在中药制药工艺中的应用提供指导。

超微粉碎一般流程为:采用普通粉碎机将其粉碎至细粉,再将其投入到超微粉碎机中粉碎至所需粒度。

单独粉碎:脆性大的药材如单独使用可以进行单独粉碎,如血竭、红花、儿茶、三七、骨碎补、当归、大黄,但冰片等挥发性药材需低温粉碎以减少其有效成分的挥发。

混合粉碎:对乳香、没药等黏性大、熔点低、易形成低共熔混合物的药材,如单独使用,可选用微晶纤维素等脆性辅料进行粉碎;如复方使用,则可与易粉碎的纤维性、淀粉性药材混合,利用串料粉碎原理,制备混合粉碎超微粉体。同时发现,用易溶成分与难溶成分混合超微粉碎有利于其中难溶性成分的溶出,其可能原因是易溶成分附着于难溶性成分表面,对难溶成分可能具有表面改性的作用。

3 确定超微粉碎的适用范围,减小中药材超微粉碎的盲目性

首先,研究了超微粉碎对粉体溶出度的影响,溶出度评判指标的研究结果表明超微粉碎技术的适用范围为:活性成分易溶、无细胞结构药材无需超微粉碎;活性成分难溶、无细胞结构药材的及有细胞结构的药材,微粉化后均有利于其活性成分的溶出,因而均可采用超微粉碎技术。其次,研究了超微粉碎对粉体的制剂学性质流动性、吸湿性和理化稳定性的影响,研究结果表明除流动性与粉体粒度成负相关、不利于粉体的后续加工外,粉体的吸湿性和理化性质的稳定性等性质与粉体粒度的关系极为复杂,并不因粉碎程度加大而朝向不利的方向发展,考虑到流动性可通过改变机械装置的结构得以改善,这些

研究结果均支持超微粉碎技术在中药工艺中的推广应用。

4 存在的问题与思考

超微粉碎技术在降低药物粒度、提高药物比表面积的同时也引入了新的问题,如超微粉体容易团聚、提取过程中的分散和糊化问题、复方制剂适合的粉碎粒径、临床剂量调整规律、超微制剂安全性评价等,这些共性问题也亟待解决。并且超微制剂研究缺乏统一的指导标准,应加强超微粉碎研究规范化研究,促进超微粉碎在中药行业得到更广泛的应用。

参考文献

- [1]潘磊. 中药材制成超微细粉的优点及应用[J]. 中国医药指南, 2013, 11(30): 173-174.
- [2]孙源源, 杜光. 超微粉碎技术在中药中的应用进展[J]. 医药导报, 2014, 33(1): 69-71.
- [3]李德成, 刘庆燕, 韩传伟, 等. 中药超微粉碎技术在中药制剂中广泛应用的优越性[J]. 世界中医药, 2010, 5(6): 430-431, 439.
- [4]江一唱, 刘云海. 超微粉碎对复方中药药效的影响[J]. 中国药师, 2011, 14(9): 1352-1355.
- [5]明少兰. 微粉化对中药疗效影响的研究进展[J]. 医药导报, 2012, 31(4): 457-461.
- [6]赵国巍, 张晓辉, 廖正根, 等. 中药超微粉碎的影响因素研究概况[J]. 江西中医学院学报, 2011, 23(1): 98-100.
- [7]夏荃, 林传权, 莫全毅, 等. 珍珠层粉超微粉的制备及药理学研究[J]. 中成药, 2014, 36(2): 396-399.
- [8]杜焰, 赵立杰, 熊耀坤, 等. 茯苓粉的物理性质与直压特性的研究[J]. 中成药, 2013, 35(5): 928-932.
- [9]丁志平, 蔡光先, 首第武, 等. 黄柏超微粉体药代动力学实验研究[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(1): 99-101.
- [10]P. Y. Ma, Z. Y. Fu, Y. L. Su, et al. Modification of physicochemical and medicinal characterization of Liuwei Dihuang particles by ultra-fine grinding[J]. Powder Technology, 2009, 191: 194-199.
- [11]国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2010 版[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 401-1248.
- [12]Zhao Guowei, Wang Chunliu, Liao Zhenggen, et al. Comparative Study of Physicochemical Properties of Dragon's Blood Powders[J]. Advanced Materials Research. 2011, 18(311-313): 560-565.
- [13]廖正根, 陈绪龙, 赵国巍, 等. 超微粉碎对骨碎补理化性质的影响[J]. 中草药, 2011, 42(3): 461-465.
- [14]陈绪龙, 赵国巍, 廖正根, 等. 不同粒径三七粉体物理特性及体外溶出行为的比较[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 1971-1974.
- [15]化玮, 刘洋, 艾国, 等. 3种中药最细粉的制备及理化性质考察[J]. 中草药, 2013, 44(23): 3296-3302.
- [16]王念明, 张定堃, 杨明, 等. 超微粉碎对黄芩粉体学性质的影响[J]. 中药材, 2013, 36(4): 640-644.
- [17]廖正根, 张晓辉, 赵国巍, 等. 不同粒度红花粉体理化性质的比较研究[J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(8): 602-607.
- [18]陈绪龙, 赵国巍, 廖正根, 等. 当归超微粉体和普通粉体的粉体学性质比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18): 1-5.

体材料、制备方法等方面产生的问题,中药载药纳米粒的研究与应用尚处于起步阶段,存在不少亟待解决的问题:1) 目前报道研究的中药纳米粒制剂多为单一中药有效成分,或有效成分与化药的复方制剂,真正以中药复方协同作用的药物制剂很少,多数制剂停留在实验室研制阶段。2) 纳米粒制剂的释放存在突释现象,药物突释通常是由于药物未封装在载体内部,而是吸附在粒子表面,微粒载药量越大,突释越强且释药越快,对于中药纳米粒来说,药物释药快慢与作用靶点、疗效发挥有着更为密切的关系,因此需要对中药纳米粒的释放行为进行考察。随着纳米药物载体理论、技术的不断完善,在中医用药理论指导下,研究开发安全、可控、稳定、有效的现代中药纳米粒制剂对改变目前中药制剂低水平重复研究现象,提高整个中药制药行业的科技水平有重要意义。

参考文献

[1] 孙丹丹,闫雪生,李百开. 纳米粒与靶向制剂在抗肝癌药物中的应用[J]. 齐鲁药事,2011,30(6):355-357.

[2] 张阳德. 纳米生物技术[M]. 北京:科学出版社,2005:98-99.

[3] 段菁华. 姜黄素聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒抗癌活性及逆转多药耐药研究[D]. 长沙:中南大学,2011.

[4] 易承学,余江南,徐希明. 纳米药物载体在中药制剂研发中的应用[J]. 中国中药杂志,2008,33(16):1936-1940.

[5] 孙毅毅,李彤晖,汤臣康,等. 土贝母抗癌有效成分肝靶向给药系统的研究[J]. 中国中药杂志,2005,30(11):817-821.

[6] Danhier F, Ansorena E, Silva JM, et al. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications[J]. J Control Rel,2012,161:505-522.

[7] 张志清,康英,王育红. 聚乳酸纳米粒给药系统研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2002,22(9):555-557.

[8] Rodrigues JM, Croft SL, Fessi H, et al. Primaquine-loaded poly(lactide) nanoparticles: physicochemical study and a cute tolerance in mice[J]. Int J Pharm,1995,126:253-262.

[9] Verger ML, Fluckiger L, Kim Y, et al. Preparation and characterization of nanoparticles containing an antihypertensive agent[J]. Eur J Pharm Biopharm,1998,46(2):137-143.

[10] 张继芬,侯世祥,刘惠莲. 沉淀法制备 2 种脂溶性抗癌中药聚乳酸纳米粒的载药过程比较[J]. 中国中药杂志,2007,32(4):303-306.

[11] 尚小广,李颖,徐陆忠,等. 大黄酸聚乳酸纳米粒的制备及大鼠体内药动学研究[J]. 中国药理学杂志,2012,47(7):524-528.

[12] 赵心怡,沈琦,李明丽,等. 复乳法制备雪莲纳米粒的研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(7):1726-1727.

[13] Sinha VR, Single AK, Wadhawan S, et al. Chitosan microspheres as a potential carrier for drugs[J]. Int J Pharm,2004,274(1-2):1-33.

[14] Ameduzzafar, Ali J, Bhatnagar A, et al. Chitosan nanoparticles amplify the ocular hypotensive effect of catechol in rabbits[J]. Int J Biol Macromol,2014,65:479-491.

[15] 朱云峰,曹青日,杨世林,等. 甘草酸二铵-壳聚糖纳米粒制备与药效学评价[J]. 中国中药杂志,2010,35(16):2138-2141.

[16] 陈娟,陈志鹏,肖璐,等. 马钱子碱白蛋白纳米粒的制备与初步评价[J]. 南京中医药大学学报,2011,27(6):555-557.

[17] 金英华. 纳米粒的靶向修饰研究进展[J]. 医药导报,2007,12(12):1473-1476.

[18] 陈莹,平其能. 口服载药纳米粒的研究进展[J]. 药学进展,2004,28(10):451-455.

[19] Garcia CP, Videla Richardson GA, Romorini L, et al. Topoisomerase I inhibitor, Camptothecin, induces apoptogenic signaling in human embryonic stem cells[J]. Stem Cell Res,2014,12(2):400-414.

[20] 张力,李苏,廖海,等. 羟基喜树碱 I 期药代动力学及人体耐受性临床研究[J]. 癌症,2001,20(12):1391-1395.

[21] 西娜,侯连兵. 羟基喜树碱两性嵌段共聚物纳米粒的制备及性质[J]. 中药材,2009,32(4):604-607.

[22] Yu CH, Law JB, Suryana M, et al. Early integrin binding to Arg-Gly-Asp peptide activates actin polymerization and contractile movement that stimulates outward translocation[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2011,108(51):20585-20590.

[23] Marchini M, Mingozi M, Colombo R, et al. Cyclic RGD peptidomimetics containing bifunctional diketopiperazine scaffolds as new potent integrin ligands[J]. Chemistry,2012,18(20):6195-6207.

[24] 殷佩浩. RGD 修饰的蟾毒灵多级靶向纳米粒的制备及其治疗大肠癌的机制研究[D]. 上海:第二军医大学,2012.

(2015-02-02 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第 317 页)

[19] X. Y. Zhao, F. L. Du, Q. J. Zhu, et al. Effect of superfine pulverization on properties of Astragalus membranaceus powder[J]. Powder Technology,2010,203:620-625.

[20] 赵国巍,王春柳,曹运朝,等. 大黄细粉和超微粉的理化性质比较[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(16):1452-1455.

[21] 邱新建,贺凤成,张则平,等. 五味子超微粉的含量及溶出度测定[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):67-70.

[22] 鞠爱华,周凯,张静,等. 蒙药大梔子普通粉与超微粉高效液相色谱指纹图谱的比较[J]. 中药材,2013,36(7):1072-1075.

[23] Yang Lianwei, Sun Peng, Gai Guosheng, et al. Physicochemical characterization of Baizhi particles by ultrafine pulverization[J]. Int. J.

Miner, Metall. Mater,2011,18:247-251.

[24] 周昕,谢瑞芳,周端,等. 小复方(生晒参、三七、麝香)普通粉与微粉的溶出度比较[J]. 中成药,2010,32(1):141-143.

[25] 张春风,李凯,杨中林. 川续断超微粉与普通粉中川续断皂苷 VI 溶出特性比较研究[J]. 中成药,2010,32(1):100-102.

[26] 王春柳,赵国巍,廖正根,等. 超微粉碎对七厘散稳定性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(9):1-5.

[27] 赵国巍,王春柳,廖正根,等. 超微粉碎对七厘散中羟基红花黄色素 A 的稳定性影响研究[J]. 中成药,2013,35(7):1427-1432.

(2015-02-02 收稿 责任编辑:洪志强)