

超微粉碎技术在中药研究中的应用

罗 刚, 陈立庭, 周 晶*

天津医科大学 药学院, 天津 300070

摘 要: 超微粉碎技术是基于破坏植物细胞壁, 促进植物细胞内成分溶解、扩散的原理运用于中药有效成分提取的新技术。该技术与传统提取技术相比具有成分浸出率高、生物利用度好、充分利用中药资源等优势, 并具有大规模工业化生产的潜力。简要介绍中药超微粉碎技术的概念、工作原理、方法和设备, 重点阐述超微粉碎技术应用于中药领域的主要优势和研究现状, 并对当前存在的工艺难题进行初步探讨。

关键词: 超微粉碎技术; 中药; 超微粉体; 常规粉体; 提取

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2011)02-0108-06

Application of ultra-fine pulverization technology in Chinese materia medica

LUO Gang, CHEN Li-ting, ZHOU Jing

College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: Ultra-fine pulverization technology is a new technology, which has been used to extract the active constituents in Chinese materia medica(CMM). It could be used to destroy plant cell walls, thus the components in the plant cells could be dissolved easily. Compared with the traditional extracting technology, it has more obvious advantages, for example, high extraction efficiency, good bioavailability, and utilization of resources. Ultra-fine pulverization technology has the potential for large-scale industrial production. This paper introduces the concept, theory, method, and equipment of ultra-fine pulverization technology in CMM. The advantages and progress are emphasized in related study of this technology in the production and application. The problems and obstacles in this field for the future are also preliminary studied.

Key words: ultra-fine pulverization technology; Chinese materia medica(CMM); ultra-fine powder; normal powder; extraction

超微粉碎技术是在粉体学基础上, 伴随着粉碎工艺的不断改进、粉碎理论及相关学科的突破性进展, 新型粉碎设备的相继出现而发展起来的一门新的技术^[1]。由于颗粒的微细化将导致表面积和孔隙率的增加, 因此超微粉体具有许多独特的物理、化学特性。在发达国家超微粉碎技术已被广泛应用于冶金、食品、医药、化妆品、航天航空等国民经济部门及军事领域^[2-3]。从 20 世纪末开始, 超微粉碎技术逐渐被应用到了中医药领域, 许多学者也做了大量的相关研究工作。本文就近年来中药超微粉碎技术的工作原理, 应用于中药领域具有明显提高药物体外溶出指标及其提取率、提高药物生物利用度、降低服用量、改善制剂品质等主要优势予以介绍。

1 中药超微粉碎技术原理

我国可供药用的植物、动物、矿物已达 12 697

种, 其中植物药 12 807 种, 占总数的 87%^[4]。植物药中大多数有效成分存在于细胞内, 传统的提取方法可分为两个过程: 一是药材浸润和溶质溶解过程, 二是溶质的扩散过程。完成整个提取过程的主要屏障是细胞壁, 如果能破坏植物细胞壁的障碍, 将有利于细胞内有效成分的浸出。

中药超微粉碎技术是指以植物药材细胞破壁为目的, 利用机械或流体力学途径将直径为 3 mm 以上的中药粉体粉碎至 10~15 μm 的过程(一般药材在该粒度条件下的细胞破壁率大于 95%)^[5]。其工作原理一般包括对中药粉体的冲击、碰撞、摩擦、剪切、研磨和同步断裂等。采用细胞级超微粉碎方法所获得的中药微粉称细胞级中药微粉, 以细胞级中药微粉为基础制成的中药制剂称为“细胞级微粉中药”。

收稿日期: 2010-08-30

基金项目: 天津市科技攻关项目(06YFGPSH02900)

*通讯作者 周 晶, 教授, 研究生导师, 研究方向为天然药物化学。Tel: (022)23542805-815 E-mail: zhoujing@tjmu.edu.cn

目前,有些学者将超微粉碎技术分为微米技术、亚微米技术和纳米技术,将超微粉体分为微米级($>1\text{ }\mu\text{m}$)、亚微米级($0.1\sim 1\text{ }\mu\text{m}$)、纳米级($1\sim 100\text{ nm}$)^[6]。虽然目前对中药超微粉碎技术相关概念和术语尚无准确的定义,微粉的粒度范围也无统一的标准,但大多数资料认为中药超微粉碎的粒径范围是 $0.1\sim 75\text{ }\mu\text{m}$,粒度分布中心 D_{50} 为 $10\sim 15\text{ }\mu\text{m}$ 。

2 超微粉碎技术应用于中药领域的主要优势

从目前的研究结果来看,超微粉碎技术应用于中药领域具有以下 5 方面的优势:明显提高药物体外溶出指标及其提取率、提高药物生物利用度、降低服用量、改善制剂品质、有利于难溶性成分的溶

出等。

2.1 明显提高药物体外溶出指标及其提取率

药物的溶出速率与药物的颗粒比表面积成正比,而比表面积与粒径呈反比。因此,药物的粒径越细,其比表面积越大,则越有助于药物有效成分的溶出。同时由于药材细胞的破壁,细胞内各类有效成分均呈释放状态,缩短提取时间,提高中药体外溶出度,特别是有利于中药中大分子成分的溶出、扩散,从而达到缩短药材提取时间及提高药材中有效成分提取率的目的。近年来国内学者将超微粉碎技术成功地应用于麻黄、马钱子、穿心莲、茯苓、三七、白术等中药提取的范例见表 1、2^[7-15]。

表 1 常规粉碎与超微粉碎中药粉体的溶出参数比较

Table 1 Comparison of dissolution parameters between ultra-fine powder and normal powder of CMM

成分(药材)	超微粉碎			常规粉碎		
	粒径/ μm	溶出量/ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	溶出速率/min	粒径/ μm	溶出量/ ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)	溶出速率/min
麻黄碱(麻黄) ^[7]	12.12	9.297 ± 0.037	$t_{0.8}=22.101$	—	8.836 ± 0.175	$t_{0.8}=62.348$
马钱子碱(马钱子) ^[8]	24.9	5.79 ± 0.23	$t_{0.8}=5.22\pm 0.24$	165	4.08 ± 0.31	$t_{0.8}=20.51\pm 0.16$
穿心莲内酯(穿心莲) ^[9]	3.16	4.73 ± 0.25	加快	150	1.18 ± 0.08	—
茯苓多糖(茯苓) ^[10]	40	加大	$t_{0.5}=2.022\ 9\pm$ $0.013\ 9$	165	—	$t_{0.5}=4.1533\pm$ $0.035\ 10$
三七皂苷 R_1 (三七) ^[11]	$74\sim 165$	7.72 ± 0.28	8^*	$246\sim 667$	6.61 ± 0.19	60^*
人参皂苷 R_{g1} (三七) ^[11]	$74\sim 165$	40.75 ± 0.48	8	$246\sim 667$	35.91 ± 0.47	60
橙皮苷(复方枳术丸) ^[12]	—	加大	$t_{0.5}=0.6$	—	—	$t_{0.5}=17.6$
白术内酯Ⅲ(白术) ^[13]	9.79	0.693 2	—	31.50	0.455 2	—
白术内酯Ⅰ(白术) ^[13]	9.79	0.877 0	—	31.50	0.784 0	—

$t_{0.5}$ 、 $t_{0.8}$ 分别表示溶出 50%、80%所需的时间; *为最大浓度出峰时间

$t_{0.5}$ 、 $t_{0.8}$ indicating the time of dissolution 50% and 80%, respectively; *peak appearance time with maximum concentration

2.2 提高药物生物利用度, 增强药效

中药材经过超微粉碎处理后,由于其粒度细微均匀、比表面积增大、孔隙率增加、吸附性增强、溶解性提高、亲和性变大、反应速率增大,药物能较好地分散溶解于胃肠液中,并与胃肠黏膜大面积接触,同时又能紧紧黏附在胃肠内壁的黏膜上,使其在胃肠道停留时间延长,吸收更充分,吸收量也会增加,从而大大提高其生物利用度。陶陶等^[16]发现天麻普通粉和超微粉均具有抗脑缺血再灌注损伤神经细胞凋亡的作用,而且超微粉的这种作用更明显。劲陆^[17]采用体内抗菌实验研究芩连超微粉胶囊的抗菌作用,发现药物剂量在 10 g/kg 时即可降低染菌小鼠死亡率,传统粉碎法制成的胶囊和片剂则

无此效果。表明在一定剂量下芩连超微粉胶囊有普通胶囊不具备的药理作用。

侯集瑞等^[18]设计耐缺氧实验考察不同粒径的西洋参粉对延长小鼠耐缺氧能力的影响。结果发现 $1\sim 2\text{ }\mu\text{m}$ 的超微粉延长耐缺氧率为 79.64% , $5\sim 7\text{ }\mu\text{m}$ 的超微粉延长率则为 38.62% ,前者活性成分的量提高,耐缺氧作用明显,表明西洋参粉粒径不同,其显示的药物活性程度不同。吴玉生等^[19]通过临床观察发现:水蛭微粉较其粗粉更能有效地抑制脑梗死患者血管内皮损伤、血小板活化,能有效提高脑梗死患者的临床疗效。徐世军等^[20]用小鼠耳片法、热板法研究蚁附蠲痹方的超微粉和颗粒剂 2 种剂型的抗炎、镇痛作用,发现超微粉用量为颗粒剂的 $1/2$

表 2 常规粉碎与超微粉碎中药粉体的提取率比较
Table 2 Comparison of dissolution rate between ultra-fine powder and normal powder of CMM

成分 (药材)	粒径/ μm		提取率/%	
	超微粉碎	常规粉碎	超微粉碎	常规粉碎
麻黄碱 (麻黄) [7]	12.12	—	14.55 (冷浸)、21.45 (热浸)	13.19 (冷浸)、19.68 (热浸)
马钱子碱 (马钱子) [8]	24.9	165	97.30 $\pm$ 0.7 $\blacktriangle$	90.90 $\pm$ 2.5 $\blacktriangle$
茯苓多糖 (茯苓) [10]	40	165	99.85 $\pm$ 0.28 $\blacktriangle$	99.75 $\pm$ 0.7 $\blacktriangle$
人参皂苷 Rg ₁ (红参) [14]	—	—	5.98	3.97
橙皮苷 (复方枳术丸) [12]	—	—	95.81 $\pm$ 0.09 $\blacktriangle$	60.98 $\pm$ 0.11 $\blacktriangle$
芦丁 (赶黄草) [15]	—	—	7.767	5.382
白术内酯 III (白术) [13]	9.79	31.50	提高 27%	—

$\blacktriangle$ 为 60 min 积累溶出率
 $\blacktriangle$ accumulated dissolution rate in 60 min

时, 两者作用基本相似。王雪莉等^[21]通过观测不同剂量的葛根超微粉对小鼠凝血时间的影响, 发现中剂量的葛根超微粉 (0.6 g/kg) 能显著延长小鼠的凝血时间。贾士奇等^[22]发现: 圣愈超微粉颗粒高、低剂量组均能显著降低高脂模型大鼠血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇的水平 ($P<0.01$)。刘莹等^[23]研究表明超微粉碎后有助于提高白芨的药效, 减少用药剂量, 有利于剂型现代化。

2.3 降低服用量, 充分利用中药资源

原生药材进行超微粉碎后, 不但可以实现天然植物的高效破壁从而利于其有效成分的迅速释放, 而且还可以大大提高生物利用度, 使药效明显提高。故在保证生物等效性的前提下, 部分中药材的用量可以相应的减少, 以降低成本、节约资源, 从而有利于资源保护和可持续发展, 这对于贵重药材及资源匮乏的药材尤为重要。蔡光先等^[24]比较白参超微饮片与其传统饮片的量效关系, 结果表明, 超微白参 1/2 剂量具有与白参传统汤剂相同的健脾疗效; 这就说明微粉化确实能减少用药剂量。

2.4 改善制剂品质, 发展新剂型

微粉表面活性、界面特性极高, 使粉体呈现出较强的黏附性、均匀性, 因此在外用散剂中引入超微粉碎技术将增加药物的分散性, 有利于涂布、附着, 使有效成分更易于透皮吸收, 并可减少对皮肤的刺激性。在冲剂、胶囊剂、片剂、膜剂等中药固体制剂中, 可以根据处方性质, 在制备工艺的某些环节引入超微粉碎技术, 亦可在溶解度、崩解度、吸收率、附着力及生物利用度方面改善其品质^[25]。陈德道等^[26]在珍珠丸制剂的制备过程中采用了超

微粉碎技术, 将原料药粉碎成 0.01~50 μm 的超微粉, 加入常规辅料按照常规工艺制成多种剂型, 解决了传统丸剂表面粗糙、丸重差异较大、崩解度差、水分超标、微生物超标等工艺难题。

超微粉碎及其相关技术的应用, 还可加速中药粉状气雾剂、吸入剂、微丸等一系列剂型的开发, 以丰富传统中药的新剂型。

2.5 有利于难溶性成分的溶出

超微粉碎技术可促使中药材里的难以溶出的新成分在细胞未破壁的情况下溶出。陈体强等^[27]从原木灵芝孢子超微粉的挥发油中检出了一些新的萜类成分和脂肪类化合物, 丰富了对该中药化学成分的认识。

3 中药超微粉碎技术存在的问题和思考

随着中药超微粉碎技术的不断发展, 该技术在中药科研领域的研究也逐渐深入。目前, 超微粉碎技术在提取中药有效成分、提高生物利用度、改进传统提取工艺、开发新的药物剂型、充分利用中药资源以及降低生产成本等方面, 已取得了较快的进展, 但在实际生产过程中仍有一系列亟待研究和解决的问题。

3.1 基础研究有待进一步加强

物料经粉碎后, 粒子处于非稳定状态。这样, 由微粉本身带来的微粉粒子的易团聚性、分散性差、相容性差等问题, 限制了超微粉体的实际应用。如在制剂过程中, 粉体的流动性差、吸湿性强、分剂量不易准确, 对适宜的包装技术和储存环境尚需进一步做基础研究; 对超微粉体需要进一步提取时, 提取溶媒、温度及时间都要进行重新筛选, 细粉糊

化造成的固体、液体难以分离的问题也有待于解决。

3.2 中药超微粉的药效与量效关系还有待于深入研究

目前的研究表明,某些中药超微粉碎后,其生物利用度提高,但是中药超微粉碎系细胞级粉碎,细胞破壁后大量物质溶出,既存在有效物质,也有无效或毒性物质。因此对于大多数药物而言,粉碎度与剂量疗效之间的关系变化以及安全性问题又给微粉的应用引入新的课题:原来药物的功能主治是否发生变化、不良反应是否增加、剂量如何确定等,这些均需要进一步深入研究。

3.3 对不同药材的超微粉碎尚需研究

国内外很多学者在中药超微粉碎技术影响因素方面做了大量的工作,但植物药品种繁多,根据药用部位又分为根、茎、叶、花、果实、种子等。且中药成分十分复杂,并不是所有的药材均适宜进行超微粉碎处理,也不是粉末越细越好。如含淀粉、黏液质较多的药材,如果采用超微粉碎,细胞破壁率高,这些无效成分也会因大量暴露而被释放出来,严重影响其他成分的释放并且可能阻碍有效成分的吸收。超微粉碎技术应用于中药有效成分的提取存在一定的应用规律和具体条件等科学问题,并不是一个简单的粉碎过程,因此应引起足够的重视。

3.4 中药超微粉碎技术的产业化

超微粉碎技术在中药领域的应用刚刚起步,但要达到产业化、在临床上广泛而安全的应用,仍然需要有相关成熟的标准来支持,如在生产安全性方面,由于超微粉具有很高的表面活性,其氧化性、可燃性及静电聚集力都很强;检验标准尚未达成共识,由此引发概念模糊,相关术语混乱;缺少规范的生产工艺标准和严格的质量控制标准,此技术投入规模生产,投放市场还需要一段时间。

中药超微粉碎技术在中药有效成分的提取方面有许多独特的优势,并且不会对环境造成污染,符合绿色环保的理念。该工艺操作简单、机械化程度高,适宜从实验室推广到现代大生产中。相信随着科技的发展,该技术将得到不断完善,在中药的提取工艺中会得到更为广泛的应用。

参考文献

[1] 韩丽. 实用中药制剂新技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002: 11.
[2] 谢瑞红, 王顺喜, 谢建新, 等. 超微粉碎技术的应用现状与发展趋势 [J]. 中国粉体技术, 2009, 15 (3): 64-67.

[3] 辛凯旋, 丁文强, 何煜. 中药超微破壁粉碎技术与中医药现代化 [J]. 中草药, 2003, 34(7): 附14-附15.
[4] 中国药材公司. 中国中药资源志要 [M]. 北京: 科学出版社, 1994: 7.
[5] 侯连兵. 中药细胞级微粉碎技术在中药药剂中的应用 [J]. 中药材, 2001, 24(10): 765-766.
[6] 董洪涛. 纳米与中医药学 [J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28 (12): 715.
[7] 邹龙, 周春湘, 桂卉, 等. 麻黄超微粉体与常规粉体的体外溶出研究 [J]. 中南药学, 2009, 7(6): 7-9.
[8] 邹龙, 桂卉, 黄世超, 等. 马钱子超微粉体和常规粉体中马钱子碱的溶出比较 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(2): 127-129.
[9] 刘开永, 孙晓菲, 陈仕均, 等. 脱水穿心连内酯的溶出速率比较 [J]. 食品工业, 2010, 35(2): 153-155.
[10] 桂卉, 梁少瑜, 雷志钧. 超微粉碎对茯苓多糖溶出特性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(11): 2808-2809.
[11] 谢瑞芳, 周昕, 周端, 等. 三七微粉与普通粉中有有效成分的含量和溶出度比较 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(10): 79-81.
[12] 袁清照, 张水寒, 杨瑛, 等. 超微粉碎技术在枳术丸中的应用及其溶出影响研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(9): 11-13.
[13] 俞忠明, 戴诗文, 寿旦, 等. 超微粉碎对白术中内酯成分体外溶出的影响 [J]. 中国药房, 2009, 20(9): 653-655.
[14] 杨丽玲, 吴铁. 不同粉碎度对人参皂苷3种不同单体提取率影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(5): 669-671.
[15] 何颖, 朱烨, 税丕先. 赶黄草超微粉与粗粉总黄酮溶出率比较 [J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(9): 55-56.
[16] 陶陶, 徐坚, 董佑忠, 等. 天麻超微粉与普通粉对大鼠脑缺血再灌注损伤神经细胞凋亡的研究 [J]. 中国医药学报, 2004, 19(7): 409-412.
[17] 劭陆. 超微粉碎对芩连胶囊药效学的影响 [J]. 中成药, 2005, 27(8): 976-978.
[18] 侯集瑞, 张慧珍, 陈芳. 西洋参超微粉对小鼠耐缺氧和抗疲劳作用的研究 [J]. 吉林农业大学学报, 2006, 28(4): 419-421.
[19] 吴玉生, 张文高. 水蛭微粉对急性脑梗死血管性假血友病因子、血小板 α -颗粒膜蛋白140水平的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(1): 23-25.
[20] 徐世军, 沈映君, 解字环, 等. 蚁附罂粟颗粒和超微微粉的抗炎镇痛作用的比较 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21(4): 55-57.
[21] 王雪莉, 苏惠, 邢东明, 等. 微细化工艺制备的葛根微粉抗氧化抗凝血及体内动力学研究 [J]. 中国实验方

- 剂学杂志, 2005, 11(3): 32-34.
- [22] 贾士奇, 任 利, 李春晓. 圣愈超微粉颗粒对高脂模型大鼠血脂的影响 [J]. 中医研究, 2007, 18(11): 19-20.
- [23] 刘 莹, 崔炯莫, 李洪斌, 等. 白芨超微粉对大鼠实验性胃溃疡的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(3): 397-400.
- [24] 蔡光先, 胡学军, 刘柏炎. 超微白参对脾虚小鼠小肠上皮细胞蛋白质组的比较研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(10): 2031-2034.
- [25] 楼丹飞. 中药超微粉碎研究进展 [J]. 河南中医, 2008, 28(8): 102-105.
- [26] 陈德道, 陈丽娟, 陈根平. 一种珍珠丸制剂及其制备方法 [P]. 中国: 101518638, 2009-09-02.
- [27] 陈体强, 吴锦忠. 超微粉碎后超临界 CO₂ 萃取灵芝孢子挥发油组分的 GC-MS 分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(6): 982-984.

Chinese Herbal Medicines (CHM) 2011 年征订、征稿启事

我国第一份中药专业的英文期刊 *Chinese Herbal Medicines* (CHM) (中草药杂志英文版) 已于 2009 年 10 月正式创刊, 由天津药物研究院和中国医学科学院药用植物研究所主办, 天津中草药杂志社出版。中国工程院院士、中国医学科学院药用植物研究所名誉所长肖培根教授担任主编; 中国工程院院士、天津药物研究院刘昌孝研究员, 天津药物研究院院长汤立达研究员, 中国医学科学院药用植物研究所所长陈士林研究员共同担任副主编; 天津药物研究院医药信息中心主任、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员担任编辑部主任。

办刊宗旨 以高起点、国际化为特点, 继承和发扬祖国医药学遗产, 报道和反映中草药研究最新进展, 宣扬我国中草药的传统特色, 加强与世界各国在传统药物研究的经验交流, 在中医和西医、传统与现代、东方与西方之间架起一座理解和沟通的桥梁, 促进中药现代化、国际化。

主要栏目 综述与述评、论著、简报、文摘、信息和国际动态、人物介绍、来信、书评等栏目。

读者对象 国内外从事中医药研究、管理、监督、检验和临床的专业技术人员。

CHM 邀请相关领域的院士和国内外知名专家加盟, 组建一支国际化、高水平、精干的编委会队伍 (第一届编辑委员会由 49 位专家组成, 其中院士 10 名, 国外编委 19 名)。吸引国内外高质量的稿件, 提高期刊的学术质量; 坚持按照国际标准编排, 加强刊物规范化和标准化, 充分利用计算机、网络技术和英语, 加强与国际知名科技期刊的交流合作; 充分发挥中医药特色, 争取在较短时间内进入国际最著名的检索系统——美国科学引文索引 (SCI), 把 CHM 办成国际知名期刊之一。

欢迎广大作者踊跃投稿! 欢迎广大读者积极订阅!

Chinese Herbal Medicines 编辑部

天津编辑部

地址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

邮编: 300193

E-mail: tjchm@126.com

Tel: 022-27474913

Fax: 022-23006821

Website: www.tjipr.com

北京编辑部

地址: 北京市海淀区马连洼北路 151 号

邮编: 100193

E-mail: bjchm@implad.ac.cn

Tel: 010-62818235

Fax: 010-62894462

Website: www.implad.ac.cn