

· 中药现代化论坛 ·

微米中药及其制备技术

陈 力, 吴懿平*

(华中科技大学材料学院, 湖北 武汉 430074)

摘 要: 介绍了微米中药的概念, 分析了微米中药与纳米中药相比在必要性和可行性方面的优势, 阐述了微米中药的特点和对于中药现代化的重要意义, 并论述了当前制备微米中药的两种主要方法: 利用喷雾干燥或冷冻干燥的浸提干燥法和利用机械粉碎设备的超微粉碎法。着重结合作者的研究开发实践分析了振动磨在微米中药制备中的应用, 对不同类型和性质的中药的粉碎方法提出了自己的见解。

关键词: 微米中药; 中药加工; 超微粉碎; 振动磨

中图分类号: R283.3 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2002)10-0865-04

Micrometer Chinese materia medica and its preparation technique

CHEN Li, WU Yi-ping

(School of Material Science and Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

Key words micrometer Chinese materia medica; processing technique of Chinese materia medica; ultrafine comminution; vibration mill

微米中药是指采用现代高科技与传统炮制技术和制剂技术相结合而研制的, 能保持中药固有药效学物质基础的, 粒度为微米级的新型中药。微米中药包括微米中药材、微米中药提取物和微米中药制剂, 其颗粒直径在 $0.1 \sim 75 \mu\text{m}$, 平均粒径一般小于 $10 \mu\text{m}$ 。

中药防病治病的物质基础来自生物活性部位或活性化学成分。因此, 医药学家的注意力主要集中在寻找具有各种生物活性的化合物上。但是, 生物机体对药物的吸收、代谢、排泄是一个极其复杂的过程, 中药产生的药理效应不能唯一地归功于该药物特有的化学组成, 还与药物的物理状态等密切相关。因此改变药物的物理状态是提高药效及研制新型药物的一种值得积极探索的方法。

在改变药物物理状态方面, 改变药物的单元尺寸(体积)是十分有效的方法。若能将药物的单元尺寸减小至微米甚至亚微米级, 则药物的活性和生物利用度可能得到大幅度提高。中药的粒径对溶出度有明显影响, 在刘产明等^[1]进行的不同粉碎度三七体外溶出试验中, 测定了三七微粉、细粉、粗粉和颗粒在 45 min 时溶出物含量和三七总皂苷溶出量, 结果表明, 粒度越小溶出度越大。杜晓敏等^[2]进行的中

成药微米级制剂与传统制剂的比较试验结果也表明, 用不同方法加工原生药材制成的粒度不同的桂附地黄在药效学方面存在着较明显的差异, 相同剂量时, 微米级制剂的药效学作用更加明显。

1 微米中药的特点

1.1 微米中药与纳米中药: 杨祥良等^[3]提出了纳米中药的概念, 在医药界引起了很大的反响。纳米中药是指运用纳米技术制造粒径小于 100 nm 的中药有效成分、有效部位、原药及其复方制剂。他们在初步的筛选试验中对某些矿物药进行纳米化处理, 再以纳米化药物进行药效学实验研究, 表明药物经纳米化处理后出现了某些新的药效学特性。因此, 纳米中药与微米中药相比, 最大的特点是能改变中药的药学特性, 这对于采用高新技术研究提升传统中药的质量和水平以及研制开发具有新药效的中药制剂具有重要意义。

但是, 纳米中药从理论走向实际, 还有许多问题需要思索和解决。

首先是中药进行纳米化的必要性及适用范围问题。生物学研究结果表明, 一般动植物的细胞直径在 $10 \sim 100 \mu\text{m}$, 因此将动植物类的中药材加工成 $10 \mu\text{m}$ 左右的微粉, 就已经能把大部分细胞的细胞壁打

* 收稿日期: 2001-12-03

作者简介: 陈 力 (1976.8-), 男, 湖南益阳人, 华中科技大学硕士研究生, 研究方向为超微粉碎设备与深冷振动超微粉碎中药材的研究。

* 通讯作者 Tel (027) 87544454 E-mail: ypwu@public.uh.hb.cn

破,达到破坏细胞结构的效果。而如果将动植物类中药加工成 100 nm 以下的微粒,其限度已经接近某些大分子的单分子水平,则很可能会破坏中药原有的有效成分及药效学性质,而使其有效成分和药效学性质出现不确定性。陆付耳等^[4]认为,纳米中药的范围应有所限制,如果限定在某些含低分子、无机分子或难溶性的矿物药,则具有重要理论意义和实用价值;但若将纳米化范围推而广之,甚至包括中药饮片,则需谨慎掌握纳米粒度与相关中药所含有效成分分子组成和相对分子质量的关系,不能为获得纳米微粒而损坏药物的有效成分,否则有可能得不偿失。

其次要考虑纳米中药制备的可行性问题。目前,纳米中药的概念虽广为流传,但关于其制备方法却基本上没有报道。对矿物类中药进行纳米化处理理论上不存在大问题,常规制备纳米材料的物理、化学方法都可以采用,但对于动植物类中药材可能就有困难了。为了不改变传统植物类药物的有效成分,一般不能采用化学方法制备,更不宜采用制备工艺中需要高温、高压等苛刻条件的一些物理方法,而通常的机械粉碎法又很难将物料加工到粒径 100 nm 以下,故其制备方法仍有待探索。同时,纳米中药由于粒度超细,其表面效应和量子就显著增强,使药物有效成分获得了高能级的氧化或还原潜力,从而影响药物的稳定性,增加保质和储存的困难。一般纳米颗粒的制备成本较高,原本以质优价廉取胜的中药经纳米处理后,将失去价格优势。因此,即使纳米中药在技术上成熟,也将因价格因素而难以推广。

由于上述原因,目前国际上并没有广泛采用纳米技术来处理所有药物的趋势,而主要是以纳米技术改造某些难溶性药物或保护某些特殊活性药物,前者目的在于改善吸收,提高生物利用度,如纳米钙;后者主要是控制药物的释放和延长药物的作用时间,如口服活性肽^[5]等。

与纳米中药相比,微米中药不存在前述问题,因为微米中药粒径一般在 10 μ m 左右,主要分布在 1~20 μ m。根据物理学原理,粒径在此范围之内的颗粒中药所含药效学物质基础与原普通中药饮片或制剂相比,将不会发生明显的分子结构上的变化,也不会影响中药属性、药效特征和功能主治。对微米级的中药只是颗粒大小的超细化,其细化程度尚不涉及原子或分子结构层面上的变化,因此,不会破坏药物的有效成分,更不会对安全用药构成威胁。而在可行性方面,现有的技术已能够以较低的成本制备出微米中药,其稳定性与纳米化中药相比也要好得多,

故与纳米中药相比,微米中药更具有显著的优势和广阔的应用前景。

1.2 微米中药的应用优势

1.2.1 增加药物吸收率,提高生物利用度:药物的溶出速度与药物的颗粒比表面积成正比,而比表面积与粒径成反比。因此,药物的粒径越细,则其比表面积越大,越有助于药物有效成分的溶出。医学研究表明人体肠胃对颗粒的最佳吸收细度为 15 μ m 左右,因为微米中药的颗粒达到最佳吸收细度水平,药物有效成分在胃肠道的溶解度明显增加,从而增加药物的生物利用度,加快药物起效时间。除了口服给药以外,中药局部贴敷、穴位给药与透皮吸收等传统治疗方法,也都将随着微米中药生物利用度的提高而产生新的治疗效果,发挥新的治疗作用。

1.2.2 保持药效学物质基础,提高药效:在保持传统中药固有药效物质基础的前提下,微米中药由于增加了药物溶解度,改善了吸收效率,提高了生物利用度,因此,其药效将会显著增强。一般认为,传统中药起效相对缓慢,作用亦相对温和,如果改为微米中药,就很可能要修正这一习惯说法,微米中药的疗效将会大大增强,发挥药效的速度亦将会大大提高。有关这方面的实验研究^[6-8]已经获得令人鼓舞的初步结果。

1.2.3 节省资源,便于应用:由于普通中药加工成微米中药后,可以使药性充分发挥,从而降低剂量即可获得原处方疗效。因此,微米中药可以挖掘中药材的药用潜力,节约宝贵的中药资源,降低中药生产成本,使企业和患者获益。据初步统计分析,微米中药的丸散药给药量可减少到原来的 1/5~1/3,汤药给药量仅为原来 1/20~1/5。同时,微米中药由于细度的增加,可改善口感,便于服用。此外,微米中药及相关技术还将促进中药剂型的多样化,加速中药含片、舌面速溶片、干粉吸入剂、喷雾剂等新剂型的开发,以适应不同病人的需求,这样就有可能彻底改变中药“良药苦口”的局面,使中药现代化水平得到很大提高。

2 微米中药制备技术

微米中药的制备,目前常用的方法有两种:一是浸提干燥法,即将中药材先经过浸提,过滤浓缩,然后经喷雾干燥或冷冻干燥等方法制成微米中药提取物;二是超微粉碎法,即用各种超微粉碎机将中药直接粉碎研磨成微米中药材,包括利用机械冲击式粉碎机、气流粉碎机、振动磨机等。

2.1 浸提干燥法:中药传统的浸提方法有煎煮法、

浸渍法、渗漉法、回流提取法、水蒸气蒸馏法^[9]等。近年来一些浸提新技术,如微波提取法、超声提取法、超临界流体萃取法、旋流提取法、双水相提取法^[10]等不断被采用,提高了浸提的效率和中药制剂的质量。中药有效成分经过提取后,再利用冷冻干燥、喷雾干燥等技术就能制备出微米中药提取物。

冷冻干燥是将被干燥液体物料冷冻成固体,对极不耐热物品的干燥很适合。王大林^[11]报道了一种喷雾通气冷冻干燥的技术,是利用冷的空气或氮气作为介质,迅速流经冻结物使水升华,喷雾冻干制得的产品微粒小而均匀,干燥快,流动性好,并具有良好的速溶性。

喷雾干燥是流化技术用于液态物料干燥的一种较好的方法^[12],特点是瞬间干燥,特别适用于热敏性物料;产品质量好,保持原来色香味,且易溶解;可根据需要调节和控制产品的粗细度和含水量等指标。目前有利利用喷雾干燥来制备微囊的报道,即将心料混悬在衣料的溶液中,经离心喷雾器将其喷入热气流中,所得的产品是衣料包心料而成的微囊,这种微囊粉末粒径可达几个微米甚至更小。

浸提干燥法制备微米中药提取物是一种应用较多的方法,但其存在操作过程复杂,生产周期长,有效成分尤其是挥发性成分和水不溶性成分损失较多等弊端,而且对于完全不溶于水的药材,此方法无能为力。因此,目前国内外学者正致力于研究采用超微粉碎法直接高效地将中药加工成微米中药的技术。

2.2 超微粉碎法

2.2.1 粉碎设备:目前常用于微米中药制备的粉碎设备有机械冲击式粉碎机、气流粉碎机、振动磨机等。

机械冲击式粉碎机粉碎效率高,粉碎比大,结构简单,运转稳定,具有冲击和摩擦两种粉碎作用,同时兼有气流粉碎作用,产品细度一般在 $10\sim 40\mu\text{m}$,配以高性能的精细分级机后可以生产 d_{97} 在 $5\sim 10\mu\text{m}$ 的超细粉体产品。但其由于是高速运转,要产生磨损问题,此外还有发热问题,对热敏性物质的粉碎要注意采取适当措施。

气流粉碎机是以压缩空气或过热蒸汽通过喷嘴产生的超音速高速气流作为颗粒的载体,颗粒与颗粒之间或颗粒与固定板之间发生冲击性挤压、摩擦和剪切等作用,从而达到粉碎的目的。与普通机械冲击式超微粉碎机相比,气流粉碎机可将产品粉碎得更细(产品平均粒径可达 $5\mu\text{m}$ 左右^[13]),粒度更均匀,而且粉碎过程没有伴生热量,所以粉碎温升很低,这一特性对于低熔点和热敏性物料的超微粉碎

特别重要。但其也存在一些问题,如设备制造成本高,能耗高,能量利用率低,因而粉体加工成本大,这就使得它在这一领域的使用受到了一定的限制。同时,它难以实现亚微米级产品粉碎,产品粒度在 $10\mu\text{m}$ 左右时效果最佳,在 $10\mu\text{m}$ 以下时产量大幅度下降,成本急剧上升。

振动磨是用弹簧支撑磨机体,由一带有偏心块的主轴使其振动,运转时通过介质和物料的一起振动,将物料进行粉碎。其特点是介质填充率高,单位时间内的作用次数高,因而其振动能量大,能量利用率高,研磨效率极高;而且通过调节振动的振幅、振动频率、介质类型、配比和粒径等可加工不同粒度和粒度组成的产品。振动磨产品的平均粒径可达 $2\sim 3\mu\text{m}$ 以下,对于脆性较大的物质可以得到亚微米级产品。

在微米中药的超微粉碎法制备中,振动磨是被国内外学者研究得最多、应用最广泛的一种设备,因其有望将药物磨到亚微米级,而且效率很高,易于工业化生产,被认为是最理想的设备。当前德国、日本对动植物药的超微粉碎多选用振动磨,我国学者在这方面也已经取得了不少成果^[14~16]。

2.2.2 深冷振动超微粉碎实例与方法:华中科技大学和湖北中医药研究院合作,在超微粉碎技术领域经过多年研究,开发出了具有自主知识产权的超微粉碎设备,其中深冷振动研磨机是对各类中药进行超微粉碎获得微米、亚微米中药微粉的理想设备。该设备是在借鉴了国外振动磨研究的最新技术,采用高效空气弹簧减振,将深冷环境引入其中而开发出来的。磨机采用机械制冷和液氮深冷双重制冷技术,并采用回冷循环,具有研磨效率高,制冷速度快,液氮消耗少,性能可靠等优点。利用此深冷振动研磨设备,已进行了上百种中药的超微粉碎,涉及矿物类、动物类以及植物类中药里有代表性的各种药材。表1列出了部分实验数据。

表 1 粉碎实例

原 料	原料粒度 (mm)	处理时间 (min)	制品粒度 (μm)
茶 叶	— 5	15	1—10
菊 花	5	20	5—20
甘 草	1	15	1—10
海螵蛸	1	5	0.5—5
黑蚂蚁	5	20	5—25
肉 桂	1	20	1—10
蜂花粉	2	15	1—20
朱 砂	2	120	0.1—1
没 药	1	20	1—10
某浸膏	1	15	5—10

2.3 微米中药的超微粉碎制备中,根据中药不同来

源与性质,粉碎可采用单独粉碎、混合粉碎、干法粉碎和湿法粉碎等方法。对一些含糖类和粘液质多的药材,如枸杞、山萸肉、天冬、麦冬、熟地、黄精等,粉碎时容易粘在机器上,对此可采用传统的串料粉碎方法,或先将粘性大的药材烘干后,立即用粉碎机打为粗粉,将此粗粉与粉碎好的其他药材的粗粉混合均匀,然后再进行超微粉碎;亦可先将药材深度冷却,然后低温粉碎,其效果比“串料”更好,只是要注意整个粉碎操作过程都要在低温下进行,并且加工后的微粉要低温、充氮或真空保存,以防其吸潮。对一些富含挥发油和脂肪油的药材和某些果实种子类以及动物类药材,可用串油法,也可用深冷研磨的方法进行粉碎。另外,有些粉性大的药材,如天花粉、山药、贝母、薏苡仁等^[17],与粘性大或油性大的药材混合粉碎,能有效地吸收粘液质或油脂,利于粉碎。对某些熔点较低、具有热塑性的药材如树脂类的乳香、没药等以及某些纤维含量较高的药材如甘草、苏木等可用低温先使其脆化然后再进行粉碎。对于特别难粉碎的药材或者很贵重的药材,可考虑使用液氮氛围保护粉碎。在粉碎过程中,对不同的药材还要考虑磨罐、磨球材料的选择,最佳磨球直径、配比以及球料比的确定,最适粉碎温度和粉碎时间的选取等因素。

3 微米中药的发展前景

经济学家预测,中国“入世”受益最大的是纺织业、交通旅游业和中医药业。中成药出口主要以获得美国FDA认可的高技术、高附加值的产品更受欢迎。实践证明,用现代高新技术对传统中成药进行二次开发,是我国高附加值中成药进入西方医药市场的必然选择。应用现代科学技术、新工艺、新辅料、新设备,研究开发中药新剂型,可从整体上提高中药的制药水平。因此,微米中药的发展前景是诱人的。微米中药及相关技术的广泛应用,将迅速全面提升我国中药行业的科技水平,提高中药的质量和疗效,增

强中药在国际市场的竞争力。

但我们应看到,新技术的产生对传统理论系统提出挑战的同时,更需要新的理论系统加以支撑和诱导。微米中药在现实产业化技术中的应用仍处在探索阶段,它需要用大量药理方面的试验来验证其先进性,并对其应用所产生的新的不确定性因素予以认知、识别,以规避其不利因素。所以,微米中药的广泛应用,需要来自不同领域的研究者长期的协作努力才能完成。

参考文献:

- [1] 刘产明,杨洪元.不同粉碎度三七体外溶出试验[J].中成药,1998,20(2): 17-19.
- [2] 杜晓敏,郭琪,何煜.中成药传统制剂与超微粉制剂的药效学比较[J].中成药,2000,22(4): 307-309.
- [3] 杨祥良,徐辉碧,吴继洲,等.基于纳米技术的中药基础问题研究[J].华中理工大学学报,2000,28(12): 104-106.
- [4] 陆付耳,阮金兰,余达经,等.试论微米中药[J].世界科学技术,2001,3(1): 12-15.
- [5] 朱振峰,杨菁.药物纳米控释系统的最新研究进展[J].国外医学·生物医学工程分册,1998,21(6): 327-332.
- [6] 杜晓敏,刘璐,何煜.原生药材超微粉制剂的药效学研究[J].中草药,1999,30(9): 680.
- [7] 王爱武,吕文海,耿晖.超微粉碎在中药生产中应用概况及展望[J].时珍国医国药,2000,11(7): 669.
- [8] 吕文少,邱福军,王作明.炮制与超微粉碎对水蛭药效影响的初步实验研究[J].中国中药杂志,2001,26(4): 241-244.
- [9] 杨基森,张永萍,谢珊.近年来中药提取工艺研究概论[J].贵阳中医学院学报,1999,21(1): 48-49.
- [10] 邓修.现代工艺与技术在中药制药工程领域的应用[J].中成药,1999,21(10): 537-539.
- [11] 王大林.介绍一种喷雾通气冻干新技术[J].中成药,1992,14(7): 44-45.
- [12] 范碧亭.中药药剂学[M].上海:上海科学技术出版社,1997.
- [13] 韩建新,黄化,蒋建洪.超微粉碎技术及应用[J].江苏化工,1997,6(25): 31-34.
- [14] 顾莹.探寻中药现代化之路—记济南倍力粉体技术工程有限公司[J].中国经贸导刊,2000,49: 47.
- [15] 孙成林,郭惠兰.我国超微粉碎设备发展现状及其存在问题[J].化工矿物与加工,2000(6): 1-4.
- [16] 何煜,郭琪,杜晓敏.中药细胞级微粉碎对体内吸收的影响[J].中成药,1999,21(11): 601.
- [17] 许兴臣,刘俊红.中药粉碎中一些处理方法的探讨[J].天津药学,2001,12(1): 33.

《中草药》杂志被确认为允许刊载处方药广告的第一批医药专业媒体

据国家药品监督管理局、国家工商行政管理局和新闻出版署发布的通知,《中草药》杂志作为第一批医药专业媒体,允许发布“粉针剂、大输液类和已经正式发文明确,必须凭医生处方才能销售、购买和使用的品种以及抗生素类的处方药”的广告。

《中草药》杂志欢迎制药企业来函来电刊登广告!

电话: (022) 27474913 23006821 传真: 23006821 联系人: 陈常青