

• 综述 •

汤剂中须冲服中药规范化研究

宋英¹, 朱兰², 胡原², 黄东萍², 钟亚玲², 陈超超²

(1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072; 2. 成都中医药大学, 四川 成都 610075)

摘要:汤剂应用中有许多须冲服使用的中药,在实际生产中制备工艺的随意性很大,缺乏必要的质量控制,临床疗效受到相应的影响。本课题对该类中药制备工艺、质量标准 and 稳定性中涉及的新技术和新方法进行研究,确定了粉碎工艺和成型工艺参数,增加了粒径检验和冲调性检验方法,并对粒径大小与挥发油稳定性的关系有了新的认识,该研究具有一定的示范作用。

关键词:汤剂;冲服;粉碎;粒径检测

中图分类号:R283

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)11-1743-04

Studies on normalization of crude drug taken following its infusion with boiling water in decoction

SONG Ying¹, ZHU Lan², HU Yuan², HUANG Dong-ping², ZHONG Ya-ling², CHEN Chao-chao²

(1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China;

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Key words: decoction; crude drug taken following its infusion; pulverization; particle size detection

中药冲服法是中药汤剂的一种特殊用法,不须煎煮,是将药物粉末用药液或水调服或送服。汤剂中须冲服的中药主要是一些贵重药和有效成分难溶于水的药物^[1]。《中国药典》2005年版有20余种冲服使用的中药,如鹿茸、人参、三七、川贝母等,实际临床应用冲服使用的药物更是不计其数,如肉桂、全蝎、天麻、沉香等。然而冲服药物实际应用中随意性很大,一般是医院将药材饮片粉碎成粉末,没有统一的炮制、干燥、粉碎、包装^[2],缺乏必要的生产条件;一些中药甚至需要患者自己炮制加工成粉末,如全蝎等动物药,在没有专用设备,缺乏制药知识的情况下,制备粉末的质量、贮存均得不到保障,必然影响处方的疗效,使中药的应用受到限制。通过相关课题的研究,发现需冲服中药应达到如下要求:①药物的粒径 D_{90} 小于 $40\mu\text{m}$,使口感细腻,无粗糙感;②适当加入辅料,使药物在溶液中较易分散;③增加粒径检测和冲调性检测方法,便于质量控制;④采用适当的包装,提高产品的稳定性。本文对冲服药物的规范化研究进行总结,研究成果的实施可以推动和引导冲服药物生产的标准化、规范化。

1 制备工艺研究

冲服药物制备的问题主要有粉碎和成型,关键解决粉末粒径和饮片冲调性。

1.1 粉碎:中药传统的粉碎采用切、捣、碾、磨、筛等方法,一般加工细度为80~120目,较少达到200目,常用设备有锤击

式、球磨式、流动式、截切式、滚筒式及万能粉碎机等,均存在机械能转变为热能,造成一些物料受热而变黏、变软,影响粉碎的正常进行,甚至使药效成分挥发、分解,影响疗效。超微粉碎技术近年在中药领域的应用发展较快,既可满足物料细度,又可克服受热问题^[3],因此粉碎问题主要围绕超微粉碎展开。通过对10余种药物粉碎工艺的系统研究,形成了可行的研究模式,获得了有用的粉碎参数,具有一定的实用价值。

粉碎条件的研究以三七为例,采用325目筛的通过率为评价指标,结果入料粒度为粗颗粒即可(图1-A),入料水分在4%~6%(图1-B),入料量对粉碎影响不大(图1-C),介质填充率70%较为适宜(图1-D)。在该粉碎条件下,考察不同粉碎时间对三七粒径的影响,根据人的咽喉感官对颗粒的敏感性 & 实际服用测试,表明粒径 D_{90} 就在 $40\mu\text{m}$ 以下,这与文献报道中食品粒度要求一致^[4],采用粒径参数 D_{90} 为评价指标,三七经30min粉碎, D_{90} 为 $39\mu\text{m}$,平均粒径 $13\mu\text{m}$ (图2),达到了粉碎要求。

1.2 成型:粒度减小造成比表面积增大,表面能增大,使粉末相互吸附,加上粉密度较小,使微粒在冲服时,形成团块浮在水面,搅拌时聚集成团很快下沉,不容易打散,形成顽固性团块,在水中冲调性差,直接影响药物的服用和有效成分的溶出^[5],加入改善粉体表面性质的辅料进行改性,可解决微粉冲服时存在的这一问题。超细粉的润湿性和分散性决定了

收稿日期:2008-03-20

基金项目:四川省科技厅攻关课题资助项目(05SG011-021)

作者简介:宋英(1959-),男,四川省成都市人,成都中医药大学附属医院药剂科主任,主任药师、硕士生导师,主要研究方向为中药制剂新剂型及新技术。 Tel: (028)87783735 E-mail:yy914@tom.com

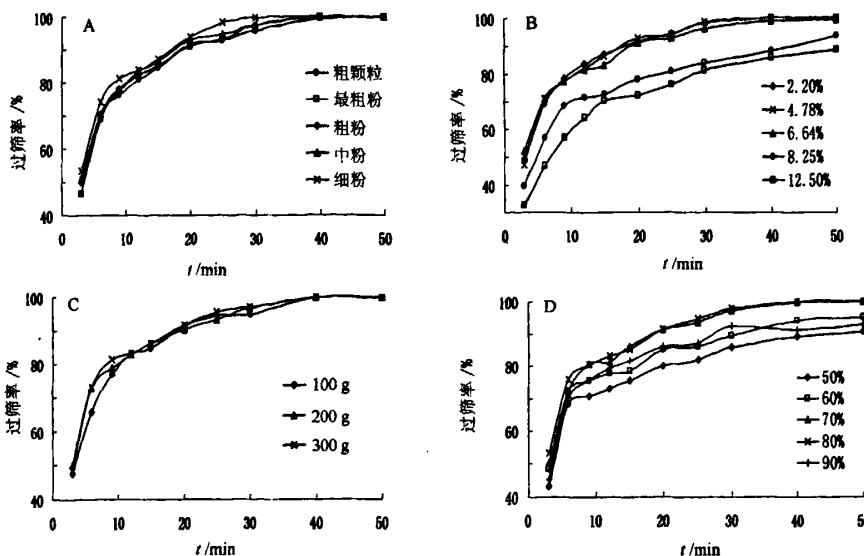


图1 入料粒度(A)、入料水分(B)、入料量(C)和介质填充率(D)对粉碎的影响

Fig. 1 Influence of particle size (A), moisture (B), exhibition amount (C), and media filling rate (D) on pulverization

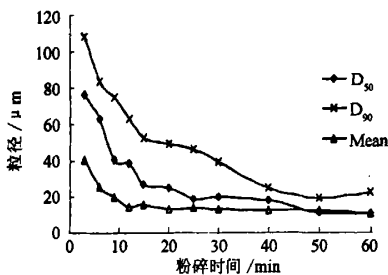


图2 粉碎时间对粒径的影响

Fig. 2 Influence of pulverization time on particle diameter

药物冲服的难易。润湿性是指水吸附于微粒表面及内部的能力,取决于微粒成分、表面性质与内部构造、粒子直径和粒子密度等因素;分散性是指微粒分散于水中的能力,即微粒离开团块的能力^[6]。

成型条件的研究以人参超微粉为例,取平均粒径为8.8 μm的人参超微粉,疏水性强,聚集性强,但在水中冲服时漂浮于水面上,搅拌润湿后易结块,冲服进入人体内后由于聚集也会阻碍有效成分的释放。鉴于这些特点,通过添加润湿剂和分散剂等辅料来改善微粉的润湿性和分散性,使其容易冲服。参考食品工业中冲调性的评价方法,采用将冲调液滤过后,滤布截留物质量来评定冲调性的^[7]过滤率法进行测定,结果人参加入泡腾剂或蔗糖后,300目筛上基本无残留,过筛率在99%以上;加入聚山梨酯80、PEG-6000等表面活性剂后,300目筛上有大小不等的细小粉团存在,过筛率为60%左右。

2 质量标准研究

冲服药物的质量标准基本同于《中国药典》2005年版相应药材项下的内容,只是药材 D_{90} 在40 μm以下,其粒径属超

细粉范畴,药材显微特征已不可见。根据汤剂中须冲服药物的生产和应用要求,质量控制的关键是制定粉碎为超微细粉的粒径检测标准^[8]和冲调性检测标准,提高产品的可控性。

2.1 粒径检测标准的确定:粉末粒径的测定方法有多种,常根据粉末的性质和粒径的范围选择不同的方法来测定。超微粉体粒度测量的方法有显微镜法、沉降法、电子传感器法和激光光散射法等^[9,10]。激光光散射法是目前最常用的方法,其原理为利用粒子被光束照射时向各个方向散射以及一些光发生衍射的特性,根据光的散射强度和衍射强度与粒子的大小及其光学特性有关的原理来获得粒子的大小及粒度分布^[11]。该法已经在粉体加工、应用与研究领域得到广泛的应用。其特点是测试速度快、测试范围宽、重复性和真实性好、操作简便,且能得出 D_{50} 、 D_{90} 等统计参数及其粒子粒径分布图。所以采用激光光散射法来测定微粉的粒径,具有较好操作性,并且成本相对较低。

激光粒度检测的研究以鹿茸为例,包括分散介质(去离子水、无水乙醇、10%甘油)的考察、超声预分散时间的考察、在线超声搅拌时间的考察、不同粒径检测的考察。结果选水作为分散介质,预分散时间为30 min,在线超声搅拌至少1 min,检测试用的粉末粒径范围为1~100 μm。测定步骤为取样品约0.2 g,加5 mL去离子水使产品均匀分散,再加入45 mL去离子水,用超声波破碎机(500 W)超声分散3 min,边搅动边进样到样品槽中,至激光束和钨灯的透光率在75%~90%,进行测量即可。通过测定鹿茸超微粉碎过程中3、6、9、12、15、20、25、30、40、50、60 min的粉末粒径分布,可清晰看出随粉碎时间的延长,粒径分布从100 μm以上向10 μm以下移动(图3),且测量的重复性较好,说明该测量方法在其粒径测量范围内稳定可行,可作为鹿茸超细冲服饮片的粒径检测方法。

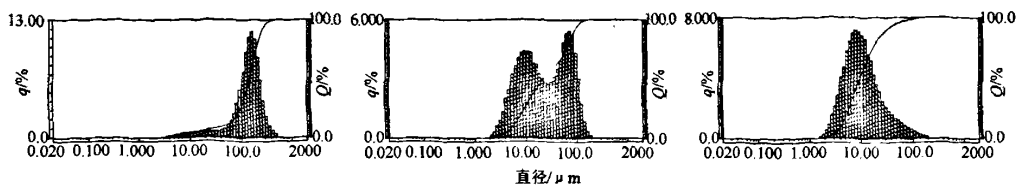


图3 激光粒度检测图

Fig. 3 Detection of particle size by laser

2.2 冲调性评价指标的确定: 冲调性在国家食品标准 GB5410-1999、GB10765 ~ 10767-1997、GB10769 ~ 10770-1997 中都有明确规定。冲调性是粉末吸收水分排出颗粒中空气的过程, 在这个过程中体现了粉末的溶解性、润湿性、沉降性、分散性的状况。目前在食品工业中主要采用感官指标、冲调液目测、细筛阻塞法和滤过法几种评价指标进行评价^[12,13]。

汤剂中须冲服中药的使用方法与固体饮料相似, 故把“冲调性”这一概念引入到冲服饮片的制备工艺中来, 结合本品的特征, 从冲服饮片的润湿性、分散性、冲调液沉降特征和口感 4 个方面着手, 制定评价标准并对样品的冲调性进行综合评分。根据不同的中药特性, 尝试建立相应评价方法, 力求控制粉末的分散程度, 使药物易吞服、易溶出。通过反复试验, 认为质量标准应选择客观易操作的分散性检查和冲调液沉降体积比检查。分散性检查方法为取一定量样品 (M), 加热水搅拌, 用 300 目筛滤过, 测定筛网截留物质量 (m), 分散性为 $Q = m/M \times 100\%$; 冲调液沉降体积比检查方法为取样品, 加热水搅拌, 倒入具塞量筒中, 用力振摇后静置 5 min, 测量上清液高度 (h_1)、冲调液总高度 (h)、冲调液沉降体积比为 $K = h_1/h$ 。采用上述方法, 制定天麻超细冲服饮片的冲调性标准为 Q 值不大于 5%, K 值不大于 0.1)。

3 稳定性研究

稳定性问题主要是保证粉末成分的稳定和阻止粉末吸湿, 传统饮片经粉碎后表面大大增加, 药效成分暴露于空气中, 容易挥发或被氧化变质^[14], 因此成分的稳定与否, 是药物在存放期间保证内在质量的关键。

稳定性研究以肉桂为例, 肉桂主要含挥发油, 容易逸失, 需密闭防潮。考察成分稳定性是以桂皮醛的量为指标, 对不同粒径的肉桂粉末常温留样考察 6 个月。由图 4 可见, 样品粒径越小, 桂皮醛的损失率越小, 由于超细粉比普通粉有更大的表面积, 吸附了油膜后, 因表面张力及毛细管等的作用, 使粉末间的引力增强, 产生聚结, 降低了挥发。这可能与挥发油在药材的存在形式有关, 该研究结果提示一些含挥发油的药物亦可考察粉碎成超细粉。另外考察包装材料也是以桂皮醛的量为指标, 在聚乙烯树脂塑料袋和镀铝复合膜袋的包装条件下, 对肉桂超细粉末的 3 批中试样品常温留样考察 6 个月, 由图 5 可见, 采用镀铝复合膜袋包装可以有效减缓产品中桂皮醛的挥发。

4 结语

通过实例对汤剂中须冲服中药的制备工艺、质量标准和稳定性的研究发现, 冲服中药在制备工艺中, 应采用超细粉

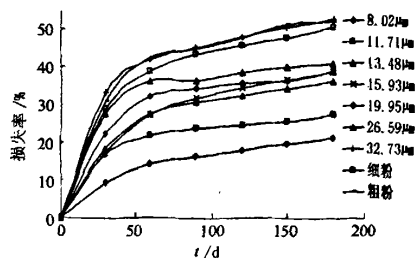


图4 部分样品6个月中桂皮醛损失率

Fig. 4 Losing rate of cinnamaldehyde in six months of some samples

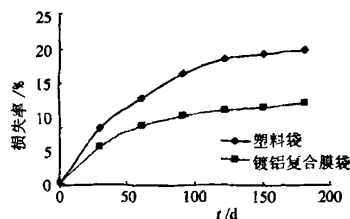


图5 不同包装条件下桂皮醛的损失率

Fig. 5 Losing rate of cinnamaldehyde under various package conditions

碎工艺, 以饮片粒径 90% 低于 40 μm 为粉碎标准, 并加入相应的辅料使其具有良好的冲调性; 在质量标准中, 增加了粒径检验方法和冲调性检验方法, 适应新工艺的要求; 在稳定性研究中, 着重于关注挥发性成分, 获得了新的发现, 即挥发油的损失率不一定随药物的粒径减小而增加。最终形成一套完整、规范、系统的具有示范作用的研究体系, 可望从根本上解决汤剂冲服药物长期存在的诸多问题, 有利于患者的健康, 从而促进中医药事业的发展。

参考文献:

- [1] 艾宝. 冲服法在汤剂中的应用 [J]. 基层中药杂志, 2000, 14(3): 63.
- [2] 邢善东. 冲服中药存在的问题及解决问题的建议 [J]. 中国农村医学杂志, 2005, 3(4): 19.
- [3] 李红菊, 张向荣, 李三鸣. 超微粉碎技术及其在中药制剂中的应用 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 4(2): 50.
- [4] 张瑞宇. 超微细粉碎技术及其在食品领域中的重要应用 [J]. 重庆工商大学学报: 自然科学版, 2003, 20(2): 11-15.
- [5] 徐月红, 王宁生. 微粉化对三七质量影响的研究 [J]. 中国粉体技术, 2004, 6: 28-30.
- [6] Leticia E. Wilson R, Warren H F, et al. Effervescent dry powder for respiratory drug delivery [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2007, 65(3): 346-353.

- [7] 孟旭, 汤坚. 方便豆腐粉的物理化学特性及其生产工艺[J]. 食品与发酵工业, 2004, 30(4): 58-65.
- [8] 李端, 杨永华. 浅谈超细粉体技术应用于中药领域存在的问题[J]. 中成药, 2006, 28(5): 718-720.
- [9] 温俊达, 杨永华, 杨瑛, 等. 三七等9种中药超微粉的粒径研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(1): 66-67.
- [10] Klaus W. Deriving the mean primary-particle and quantities from the size distribution and the gravimetric mass of spark generated nanoparticles [J]. *J Nanop Res*, 2007, 9(2): 191-200.
- [11] 袁玉燕, 白华萍, 李凤生. 激光光散射法的原理及其在超细粉体粒度测试中的应用[J]. 兵器材料科学与工程, 2001, 24(5): 59-62.
- [12] 徐秋梅, 王伟, 王培忠, 等. 配方奶粉的冲调性与颗粒密度的关系[J]. 中国乳品工业, 2005, 33(9): 57-59.
- [13] 兰建丽, 孙忠伟, 王青云, 等. 乳粉冲调性检测方法的探讨[J]. 中国乳品工业, 2005, 33(7): 60-61.
- [14] 陈长洲, 孙冬梅, 周瑞玲, 等. 超细粉碎对沉香挥发油成分的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2003, 17(4): 61-62.

几种纳米给药系统在改善中药 ADME /Tox 性质方面的应用

兰雪莲^{1,2}, 贾晓斌^{1,2*}, 陈彦¹, 孙斌¹, 金晓勇^{1,2}, 李连达³

(1. 江苏省中医药研究院, 江苏省中药新型给药系统应用技术重点实验室, 江苏 南京 210028;

2. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013; 3. 中国中医科学院, 北京 100700)

摘要: 纳米制剂具有独特的微小体积和微观结构, 与传统制剂相比, 其显著优势在于能够在一定程度上改善药物体内过程。根据药物生物药剂学性质及各纳米给药系统在改善药物吸收、分布、代谢、排泄 (ADME), 减低药物毒性 (Tox) 等方面的特点和优势综合考察, 进行选择性的中药纳米给药剂型研发具有深远意义。重点以近年来国内外研究较为活跃的纳米脂质体、微乳、自微乳、固体脂质纳米粒为例, 与中药成分体内过程研究相结合, 从 ADME/Tox 角度, 阐述各纳米给药系统在改善中药及其活性成分体内过程方面的应用, 以期对中药纳米给药系统研究提供一定的理论指导。

关键词: 中药; 纳米给药系统; ADME

中图分类号: R283.3

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)11-1746-03

Application of several nanometer drug delivery systems to improving ADME /Tox of Chinese materia medica

LAN Xue-lian^{1,2}, JIA Xiao-bin^{1,2}, CHEN Yan¹, SUN E¹, JIN Xiao-yong^{1,2}, LI Lian-da³

(1. Jiangsu Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Provincial Key Laboratory of New Drug Delivery System & Applied Technology of Chinese Materia Medica, Nanjing 210028, China; 2. College of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 3. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Key words: Chinese materia medica (CMM); nanometer drug delivery system; ADME

所谓纳米给药系统, 为一系列粒径在纳米级的新型微小给药系统的统称, 包括脂质体、固体脂质纳米粒、纳米球、纳米囊、微乳等, 粒径一般介于10~500 nm^[1-2]。由于纳米粒子的微小体积和特殊结构, 使其在改善药物吸收、分布、代谢、排泄以及毒性 (absorption, distribution, metabolism, excretion/toxicity, ADME/Tox) 特性等方面显示出独特的优势。对于一些吸收差, 或代谢、消除迅速, 不能达到有效血药浓度; 分布范围广, 在靶部位不能有效聚集, 致使不良反应突出^[1]的药物进行 ADME/Tox 特性研究, 并在此指导下进行纳米给药系统研发具有重要意义。

由于功效及安全性问题, 中药及其活性成分受到越来越

多的关注。但目前大多数中药及其活性成分都是以原始的粗制剂方式进行生产, 对中药及其活性成分进行现代剂型研发非常必要。近年来对中药活性成分 ADME/Tox 的研究日益受到重视。本文以中药纳米给药系统研发为立足点, 从 ADME/Tox 角度阐述近年来研究较为活跃的纳米脂质体、微乳、自微乳、固体脂质纳米粒在改善中药活性成分体内过程研究方面的应用, 以期对中药纳米给药系统研发提供一定的理论指导。

1 纳米脂质体

纳米脂质体具有类似生物膜的结构, 具有细胞亲和性和组织相容性, 安全性高。亲脂或亲水性药物均可设计制备成脂质体^[3-5], 具有广泛适用性。药物包封后, 可受到脂质双分

收稿日期: 2008-06-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30572372); 江苏省医药高技术计划项目 (BG2007614); 江苏省中医药领军人才项目 (2006)

作者简介: 兰雪莲 (1983—), 女, 江苏南京人, 江苏大学 2006 级硕士研究生, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: 13815409629

E-mail: lanxuelian0105@163.com

* 通讯作者 贾晓斌 Tel/Fax: (025) 85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com