

中药超细粉体技术的研究进展*

□陈长洲** (广东省中医研究所 广州 510095)
郭用庄 冯艳妮 (广东一方制药有限公司 南海 528244)

摘要:近几年来,超细粉体技术在中药行业中的研究应用已形成跨学科、多行业的协作,取得令人鼓舞的成绩。继续深入地开展研究和推广应用还有若干问题值得思考和探索。

关键词:中药 超细粉体技术

超细粉体技术是一门新兴的综合性科学技术。20世纪80年代后期已在国内多种行业广泛开发应用,至90年代后期中药行业开始进行探索性研究。在中药现代化的呼声日趋强烈的推动下,这方面的研究工作及应用已成为中药现代化的一个热点。本文就近几年来开发研究的进展作简要回顾,并就今后深入研究和应用有关问题做些探讨。

近年来,政府相关部门颁布了有关中药现代化、中药科技政策、中药产业政策,相关部门积极倡导和大力地支持中药超细粉体的研究及推广应用,提供了一个良好氛围,促进了材料科学、化学工程、制药工程对这一开发研究的介入和渗透,形成了高校、科研单位、中药企业、粉碎设备制造、甚至医院的广泛协作。发表的相关研究报告逐年倍增,取得令人鼓舞的成绩。

国内已不同程度地研究了几

十种单味中药,其中以贵重药材及补益药材为多,主要是植物药,其次是动物药。对复方品种研究相对较少。

研究报告表明,超细粉碎对中药材的重要作用在于促进和提高中药材的多种成分的释放及溶出。蔡光先等^[1,2],对人参、西洋参、红参、三七超细粉碎,采用煎煮及浸泡提取,提取液中4种药材Rg1含量均随着粉末粒径减小呈增高势。人参、红参、三七3种药材超细粉的水浸出物分别为相

收稿日期:2003-01-20

修回日期:2003-05-28

* 广东省科学技术厅科技计划项目(030106):超细粉体在中药制剂中的应用,课题负责人:张孝娟。

** 联系人:陈长洲,制药高级工程师,从事中药制剂研究。Tel(Fax):020-83800820, E-mail: gdszyys@21cn.com。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 59

应饮片的 1.57 倍、1.66 倍、1.56 倍。刘产明等^[3]对不同粉碎三七体外溶出试验,郭学东^[4]对红参超细粉与普通粉比较 R_{g1} 、 R_e 溶出量都取得相似结果。刘云等^[5]对民族药独一味的粗粉、细粉、超细粉进行比较,提取率分别为 1.26%、5.24%、8.0%,总芦丁含量(mg/g)分别为 58.89、88.67。陈光芝等^[6]测定葛根超细粉多糖溶出量为 28.99%,高于粗粉(14.39%, $P < 0.01$)。唐正平等^[7]测定仙茅超细粉仙茅苷含量高于饮片 21.25%。陈长洲等^[8]测定羚羊角水溶性蛋白质的溶出度,在 15min 时 400 目为 100 目的 1.84 倍,120min 时为 2.13 倍。此外还有对山茱萸、蒲黄、当归、丹参、大黄、决明子、蒲公英、珍珠、炮山甲等的研究报道。

用化学方法研究了中药超细粉,确证有效成分溶出度的提高,进而较为系统地进行药效学和安全性的评价,使超细粉制剂走向产品化。孙晓燕等^[9]测定当归超细粉溶出参数 $T_{50}(\text{min})$ 129.3 优于普通粉(179.5),两种粉制成微丸后,超细粉 $T_{50}(\text{min})$ 139.5 仍然优于普通粉(208.0)。刘莉等^[10]对川芎超细粉与细粉进行体外溶出量及药效作用比较,研究结果:前者阿魏酸溶出量(mg/3g 药材)0.645,高于后者(0.359),也高于醇提方法、水提方法的阿魏酸溶出量。镇痛作用(小鼠热板法)超细粉强于细粉、饮片醇提方法及水提方法。陈长洲等^[11]测定天麻超细粉(通过 400 目筛)天麻素溶

出参数 $T_{50}(\text{min})$ 9.20,优于 250 目(22.60)、100 目(44.40),天麻超细粉制成颗粒后 $T_{50}(\text{min})$ 为 10.66,仍然优于 100 目(63.84, $P < 0.01$)、天麻配方颗粒(33.55, $P < 0.01$)、全天麻胶囊(18.92)。肖丹等^[12]测定川贝超细粉(300 目)生物碱释放量,比 80 目高出 15.2~43.7%。刘智等^[13]对天麻超细粉、普通粉进行药理实验,两者对小鼠自主活动均有一定的抑制作用,前者抑制作用更明显,所用剂量较低。超细粉镇痛作用(热板法)较明显,扭体法两者均有明显作用,但前者剂量较低。吕文海等^[14]测定水蛭超细粉对小鼠凝血时间及出血时间、小鼠体内抗栓的影响结果,三个药理指标均优于煎剂及普通散剂,其中小鼠出血时间差异显著, $P < 0.01$ 。按中国药典规定成人每日服粉末量 30 倍超细粉小鼠灌胃,观察一周,一切正常,无死亡,表明服用水蛭超细粉是安全的。

王实强等^[15]测肉桂超细粉中桂皮醛含量,何亚辉等^[16]测定沉香超细粉挥发油,陈新元等^[17]测定厚朴、金银花、藁本、苍术超细粉的挥发油含量,基本接近或略低于传统饮片。总体上气流粉碎制备超细粉其挥发油损失很少。黄芳等^[18]测马钱子超细粉及普通粉的药代动力学参数,前者达峰时间 0.3072h 短于后者(1.2967h),体内清除率前者是后者的 2 倍。这表明马钱子超细粉口服吸收迅速,很快达到有效血药浓度,产生药效,降低用药量,

另一方面加速体内的清除,提高了用药安全性。此研究结果对开发剧毒中药超细粉体有启迪作用。

中药超细粉研究已拓展到复方制剂超细粉体的开发研究,其研究工作更富有成效。据报道已采用超细粉体技术制备复方中药的品种有六味地黄丸、二妙丸、银翘解毒汤、妇康丸、愈风宁心片、当归散等。前两个品种研究工作较为系统及深入。宋丽丽等^[19]研究六味地黄方有效成分熊果酸及丹皮酚的溶出特性,超细粉水浸液熊果酸含量比细粉高 44.55%,表明超细粉碎后,不溶于水的熊果酸形态发生变化,可分散于水中。丹皮酚是水溶性小分子化合物,水浸出物含量超细粉比细粉高 6.12%~9.16%。宁丽丽等^[20]进一步进行了六味地黄方超细粉药理研究,超细粉与细粉在药代动力学上有显著差异,前者量效关系明显,清除过程符合二室模型,说明超细粉在体内吸收良好。药效学方面也存在较明显差异,在抗疲劳、耐缺氧、降糖、碳粒廓清及溶血素生成作用的等效剂量超细粉为细粉的 1/3。袁红宇等^[21]测定二妙丸超细粉溶出度参数 T_{50} 为 61.60(min) 优于普通粉 89.61。黄芳^[22]等研究了二妙丸在体内吸收、分布的结果表明:二妙丸超细粉小檗碱达峰时间比普通粉缩短,且峰浓度明显增高,说明超细粉更快、更多地被吸收,同时消除也较快。小檗碱在体内组织含量高于普通粉,在心、肝、脾中

尤甚。

在超细粉碎工艺条件方面,陈长洲等^[23]考察了影响产品粒度分布的工艺因素,测取粉碎效率,并对产品微生物限度进行了检查。

中药超细粉体研究在2~3年的时间,已成为热门课题,据报道已有几个中药品种生产采用了这一新技术。但总体上处于刚刚起步,开发研究前期工作进行较多,从化学角度证明了中药超细化后提高有效成分溶出度,也有药效学比较研究,以及工作技术方面的研究,而规范的临床验证研究几乎是空白,而这正是药物研究的最终目的。这方面的不足将影响此项新技术在中药产业富有成效的应用。另一方面目前研究较局限于中药饮片的深加工,在西药制剂技术中,对难溶化合物多采用超细粉碎技术,然后制成多种剂型,如分散片、速溶片等。因此可借鉴西药制剂技术,开展对难溶中药提取物的超细化制成多种中药制剂。再一方面中药饮片超细化用于口服制剂外,用于口腔粘膜、鼻腔粘膜、阴道粘膜以至皮肤(肚脐)的局部给药也是符合中医传统用药方法,很值得探索。总之,对超细粉碎技术在中药制备中的应用要开阔思路。

随着超细粉碎技术引入中药制备,研究者开始提出了相关应用理论及一些概念,尽管尚未取得共识,但可相信有关应用理论将在研究、生产实践及临床应用

中逐步形成和完善。目前出现了“超微粉碎”、“超细微粉碎”、“细胞级粉碎”、“微米中药”的提法。中国药典对粉末分等是采用“粗”、“细”来描述。因此采用“超细”比“超微”可与药典衔接,较妥。中药超细粉体的粒径界定也有不同提法,笔者认为可初步先大范围界定,药典粉末分等最小粒径是75 μm (极细粉,200目),一般纳米材料粒径最大是100nm(0.1 μm),中药超细粉体的粒径可介于这两者之间(0.1 μm ~75 μm),植物中药材细胞也多在此范围。

常用中药材400~500种,包括植物、动物、矿物,其组织结构大小、物理化学性质差异很大,界定超细粉体粒径范围还有困难。中药饮片的超细化目的是提高其使用价值。超细化的程度取决于在提高疗效,或减少毒副作用,或降低用药量节省贵重药材等方面的需要,不是为超细化而超细化或越细越好。

中药饮片超细化后,其粒径很小,完整的植物细胞结构破碎,显微鉴别的特征不存在,超细化后比表面积增大,易结团,稳定性差,研究已发现有易氧化,易挥发的成分有所损失。因此,必须重新制订或修订相关的质量控制指标。

此外,中药行业应用超细粉体技术,还有配套的工程技术问题要考虑和解决,例如粉碎设备,分级设备,生产场地以及整个流程如何符合GMP要求,植物中药超细粉体易燃易爆,生产环境必

须考虑消除产生静电、火花、积热等隐患。

中药行业引入超细粉体技术有重大意义,若期望用它来完全代替饮片、代替汤剂、代替配方颗粒、代替提取制剂是很困难的事,或许办不到。中药剂量偏大是中药现代化必须解决问题之一,中药材超细粉体作口服用,其剂量很难做到低于其提取物。有人强调中药超细粉体是全成分,符合中医药理论,可是符合中医药理论的汤剂也未能做到全成分,谁食药渣?!矿物中药、粪便中药都来自天然,成分极复杂,且有很大的不确定性,都超细粉碎口服,其中恐怕有不少问题需研究。若根据药材性质、有效成分、传统用法、临床需要综合衡量来确定技术措施则较稳妥。有学者呼吁:中药超细粉体的开发研究,要静下心来做踏实的工作。笔者也认为这样有利于中药超细粉体开发研究的健康发展。

参考文献

- 1 蔡光先,杨永华,张水寒.微粉化对人参类药材有效成分的影响.中国医药学报,2001,16(6):26.
- 2 徐华淮,杨永华,蔡光先.含人参皂苷类超微饮片与其传统饮片的化学对比研究.中国实验方剂学杂志,2002,8(5):13.
- 3 刘产明,杨洪元.不同粉碎度三七体外溶出试验.中成药,1998,20(2):17.
- 4 郭学东.比较红参普通粉碎和微粉化处理的溶出速率.首都医药,2000,7(9):47.
- 5 刘云,丁华,水彩红.独一味超微细粉体特性探讨.中国药学会学术年会论文集,62页,2002,11.桂林.
- 6 刘光芝,褚新红,新艳华等.超微粉碎对提

- 取葛根药材中总黄酮、多糖的影响. 中国药学会学术年会论文集, 208 页, 2002, 11. 桂林.
- 7 唐正平, 李秀兰, 周晓非等. 高效液相色谱法测定仙茅超微饮片的仙茅苷的含量. 湖南中医杂志, 18(4): 52.
 - 8 陈长洲, 郭用庄, 彭俊锋等. 羚羊角超细粉体的水溶性蛋白溶出特征的研究. 湖南中医杂志, 2002, 18(5): 51.
 - 9 孙翹燕, 袁仁宇, 郭立玮等. 超细粉体技术对当归及其制剂溶出速率的影响. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2002, 18(4): 129.
 - 10 刘莉, 徐新刚, 高鹏等. 川芎不同入药形式的体外溶出与药效学比较. 中成药, 2002, 24(4): 246.
 - 11 陈长洲, 孙冬梅, 张孝娟等. 天麻超细粉体的显微和溶出特征. 中药新药与临床药理, 2002, 13(4): 251.
 - 12 肖丹, 马莉, 何兴国. 川贝粉和川贝微粉释药性能比较实验. 时珍国医国药, 2002, 13(5): 265.
 - 13 刘智, 李诚秀, 李玲. 天麻粉不同粒径的镇静镇痛作用研究. 中国现代应用药学杂志, 2002, 19(5): 383.
 - 14 吕文海, 王作明. 炮制超微粉碎对水蛭药效影响的初步实验研究. 中国中药杂志, 2002, 26(4): 241.
 - 15 王实强, 杨瑛, 舒建斌等. RP-HPLC 法测定肉桂超微饮片中桂皮醛的含量. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(5): 15.
 - 16 何亚辉, 蔡萍, 杨永华. 微粉化对沉香挥发油等成分的影响. 湖南中医杂志, 2001, 17(6): 51.
 - 17 陈新元, 王实强, 刘亚雄等. 超细粉碎对厚朴金银花藁本苍术中挥发油的含量的影响. 湖南中医杂志, 2002, 18(3): 67.
 - 18 黄芳, 郭立玮, 金万勤. 药物累积法测定普通马钱子粉与超细马钱子粉的表现药动学参数. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2001, 17(3): 162.
 - 19 宋丽丽, 张启明, 范丙义等. 六味地黄方超细粉的有效成分熊果酸与丹皮酚溶出特性的研究. 中成药, 2002, 24(7): 498.
 - 20 宁丽丽, 桂钢军, 范丙义等. 六味地黄方超细粉药理学研究. 中国中药杂志, 2002, 27(6): 436.
 - 21 袁红宇, 黄芳, 郭立玮等. 苍术、黄柏及二妙丸超细粉的生物药剂学的研究 II 超细粉二妙丸的体外溶出度研究. 中草药, 2002, 33(9): 790.
 - 22 黄芳, 郭立玮, 袁红宇等. 超细粉体技术对二妙丸体内吸收、分布的影响. 南京中医药大学学报(自然科学版), 2002, 18(4): 216.
 - 23 陈长洲, 郭用庄, 陈路林等. 天麻超细粉体工业生产技术的实验研究. 中药材, 25(7): 495.
- (责任编辑: 刘维杰)

日本敞开医药市场大门

日本是仅次于美国、欧洲的世界第三大医药市场。据 IMS 国际咨询公司发表的 2002 年国际经济情况年度分析报告中披露: 日本的医药市场规模约为 476 亿美元; 美国为 1321 亿美元(约占世界医药市场 1/3 强); 欧洲医药市场规模居美国和日本之间。

日本医药市场长期以来一直是一个相对封闭的市场。在过去几十年里, 日本总是顽固地拒绝向西方开放其医药市场, 西方跨国制药公司虽然一直觊觎日本的医药市场, 但面对日本政府的新“闭关锁国”政策也只能徒呼奈何。究其原因, 日本的医药工业起点与欧美发达国家相比较低。在西药(化学合成药)研制方面与西方大公司有较大差距。故一旦放开市场, 西方的畅销专利药物将如潮水般涌入日本市场, 从而将日本本土医药工业冲得落花流水。日本医药工业惟一的优势是其发酵工业。日本拥有全球第一位的谷氨酸(味精)发酵能力。其次, 氨基酸发酵也是日本医药工业的一大强项。日本协和发酵株式会社能生产基本上所有的氨基酸产品。但与产销量极大的处方药相比, 氨基酸产品在国际市场上毕竟属于“小品种”, 难以将市场“做大”。

日本政府中的有识之士已认识到“封闭”国内医药市场、禁止外资进入这一政策的弊端。以为“闭关锁国”尽管保护了本国的制药企业, 但实际上是阻碍了它们的发展。日本医药产品(除氨基酸产品外)之所以在国际市场缺乏竞争力, 与他们缺乏“与狼共舞”的环境有关。近几年来, 日本在国际医药市场上所占份额不断萎缩即为佐证。例如 1999 年时的日本医药工业总产值约占国际医药工业的 17.3%, 而 2001 年已下降至 13%, 2002 年为 12%。日本十大制药公司 2001 年用于科研开发的经费合计仅 8.25 亿美元, 只及美国辉瑞公司同年新药开发经费(48 亿美元)的一个零头。投入的不足导致日本制药工业在新化学药物的研制方面大大落后于美国和欧洲的大公司。

由于日本制药公司的经济效益每况愈下以及产品在国际市场上缺乏竞争力, 日本政府有关部门终于痛下决心要改变日本医药工业的“自闭性”现状, 向西方资本打开大门。据日本通商产业省不久前公布的“日本制药工业展望”白皮书中透露, 日本政府建议(但并不强迫)本国的制药公司与西方公司合并, 放开国内的市场, 以此换取西方制药工业的新技术与新产品进入日本。

日本政府的上述报告公布后引起西方跨国制药公司的强烈反响。据悉, 包括辉瑞、葛兰素、诺华、先灵葆雅等一流西方大公司均有意接日本政府抛出的“绣球”, 与日本排名前 10 位的制药公司(即武田、卫材、三共、盐野义、山之内、藤泽、第一制药、太初、三菱制药和中外制药)合并以期早日进入日本这一世界第三大医药市场。

日本医药市场向西方制药“列强”敞开大门, 这对于国际医药工业的重新排列组合将产生重大影响, 其冲击波会不会波及中国和韩国等日本的近邻, 人们将拭目以待。(文摘)

Progress in Study on Technology for Sperfine Powder of Chinese Medicines and Consideration Caused Herefrom

Chen Changzhou (Institute of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province, Guangzhou 510095)

Guo Yongzhuang and Feng Yanni (Yifang Phamarceutical Co. Ltd. of Guangdong Province, Nanhai 528244)

The study and application of the technology for superfine powder of Chinese medicines have grown in a collaboration of interdisciplines and in various areas of industry recent years and encouraging successes have been made in them. Nevertheless, there are still a lot of problems to be considered and explored in its deep study and in the popularization of its application.

Key Words: Chinese medicine, technology for superfine powder

Application of Micro – wave Technology to Extraction of Effective Components of Chinese Medicinal Herbs

Wang Yinghao (Fujian College of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350003)

Micro – wave technology has been commonly used in the processing of Chinese medicinal herbs, but people have just begun to explore how to use it as a new means to extract effective components of them. In this article a feasibility study of this method is made and some problems concerned and the measures of their resolution are discussed.

Key Words: micro – wave technology, Chinese medicinal herb, extraction

Analyses on Characteristics of Information from Individualized Diagnosis and on Application of Data – digging Technology in Clinics of Traditional Chinese Medicine

Hu Jingqing, Liu Baoyan and Wang Yongyan (China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700)

This article analyzes from the angle of information science the characteristics of multi – dimension and multi – stage, the polymorphism and multi – size as well as the lack and loss, the folding and the mixture of information from individualized diagnosis in the clinical treatment of traditional Chinese medicine, and indicates that in the study of the rules for individualized diagnosis in TCM by data – digging technology the subjects of the study should include the changing laws of diseases and their influential factors, the characteristics of symptoms and the normalization of diagnosis, the summing – up of experience in clinical treatment, the assessment of the effectiveness and safety of drugs/therapies, the optimization of therapeutic schedules, the hygienic economics, etc. with the aim of further opening ideas for the study of clinics in TCM at the level of multi – disciplines and from many viewpoints and promoting experts in the fields of data digging and clinics in TCM to engage in deep studies of relevant problems.

Key Words: individualized diagnosis in TCM, data digging

A Comparison between Traditional Five – elements Theory in China and Parameters of Statistic Dynamics in Distribution of Life Power Elements of Human Organs

——Annotation of Traditional Theories of TCM by Theories of Modern Chemicophysics and Quantum Statistic Dynamics (V)

Jin Riguang, Li Yuanzhu and Mou Xueyan

(Life Sciences Research Center of Beijing University of Chemical Technology,

Beijing Institute of Sub – cluster Life Power Technology, Beijing 100029,

China and School of Medical Science, Dae Zen University, Republic of Korea)

[*World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*] 77