

文章编号: (2006)02-0050-06

超微粉碎技术及其在中药制剂中的应用

李红菊, 张向荣, 李三鸣

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 介绍了超微粉碎的特点, 概述了超微粉碎的设备原理及超微粉碎技术在中药制剂中的应用。

关键词: 药剂学; 综述; 超微粉碎; 粉碎设备

中图分类号: R283 **文献标识码:** A

超微粉碎是近年来发展非常迅速的一项新技术。应用这种技术, 可将固体物质粉碎成直径小于 10 μm 的超细粉体, 因而, 经超微粉碎处理的粉体具有良好的溶解性、分散性、吸附性及化学反应活性。在单纯的机械粉碎中, 部分机械能克服摩擦转化为大量热能, 既消耗了能量又达不到所需的粒度, 而超微粉碎的细胞破壁率可达 90% 以上^[1]。所以, 将它应用于中药制剂的生产过程中, 可大幅度提高药材中有效成分在体内的释放和吸收, 提高中药制剂的药效。

1 超微粉碎的特点

1.1 速度快, 时间短, 提高工作效率

超微粉碎与以往的纯机械粉碎完全不同, 是采用超音速气流、冷浆等方法进行粉碎。在粉碎过程中不产生局部过热现象, 甚至可在低温状态下进行粉碎。速度快, 瞬间即可完成, 因而, 最大限度地保留粉体的生物活性成分, 以利于制成所需的高质量产品。

1.2 粒径小, 分布均匀, 便于应用

超微粉碎粒度分布狭窄, 既严格限制了大颗粒, 又避免了过碎, 一般在 10 μm 以下。由于超微粉碎得到的粉末粒径小, 经高强度剪切力作用可以均匀混合, 因此在粉碎效果和粉碎质量方面, 超微粉碎均优于纯机械粉碎^[2]。

超微粉趋于“球型”, 均匀细腻, 其表面积和孔隙度大大增加, 并在光、电、磁、热等性质及溶解性、吸附性、亲和力方面发生奇妙的变化。因而, 制成片剂, 可改善片剂表面的均匀性和崩解性; 制成混悬型液体制剂, 可增加液体制剂的稳定性。另外, 在临床口服给药时, 经超微粉碎的药物有较好的口感。

1.3 节省资源, 提高利用率

一般药物, 经超微粉碎后, 近纳米细粒径的超细粉可不再经过浸提、煎煮等处理, 而直接用于制剂生产, 这样即减少了生产环节中有效成分的损失, 最大限度地利用了原材料, 又可以减少服用量, 因此该技术尤宜于珍贵稀有中药的粉碎^[3]。

1.4 利于保留生物活性成分, 适用范围广

收稿日期: 2005-11-23

作者简介: 李红菊 (1981-), 女 (满族), 辽宁沈阳人, 硕士, 主要从事药剂学研究, Tel.(024)23986258, E-mail lihongju3@yahoo.com.cn。

在超微粉碎过程中，可不产生过热现象，甚至可在低温状态下进行，并且粉碎速度快，有利于保留不耐高温的生物活性成分及各种营养成分，从而提高药效，因此超微粉碎技术也可以适用于含芳香性挥发成分药材。

超微粉碎可根据不同药材的需要，采用中温、低温及超低温粉碎。对纤维状、高韧性、高硬度或具有一定水分的药物均适应，尤其对质地致密的动物贝壳类、骨类药材和矿物类药才更具有优越性。此项技术既可用于干法粉碎，也适用于湿法粉碎，因此应用范围广。

1.5 利于吸收，提高生物利用度

药物的吸收速度受药物在吸收部位体液中药物的溶解度和溶出速率的影响。实验证明，中药有效成分的溶出速度、溶出量与粉碎产品颗粒的特性密切相关^[4]。溶出速率与药物的表面积成正比，等量的药物，其粒子越小、表面积越大，越有利于药物的溶出和吸收。

文献[5~9]采用高效液相法，对几种中药普通粉及超微粉的有效成分溶出量和溶出速率进行了比较，结果见表1。

Table 1 Dissolution of common powder and ultra micro-powder

	1 min extraction% of Rg1+Re in Radix ginseng rubra	1 min extraction% of ursone in Fructus corni	10 min the content of solute components in <i>Danggui</i>	the content% of Glycoside in Pseudo-ginseng	the content(mg/g) of flavone in Lamiophomis rotata
Common	4.61	3.98	24.5150	81.9035	58.88
Superfine	51.34	64.68	28.8801	94.1101	116.7

实验结果显示，固体药物粉碎得越细，其体外溶出度越大。文献[10]对脑髓康胶囊中全蝎和天麻经超微粉碎的生物利用度进行了考察，结果表明其生物利用度从75%提高到90%。

1.6 细胞级粉碎，有利于提高药效

中药材中的有效成分通常分布于细胞内与细胞间质，而以细胞内为主。存在于细胞内的有效成分只有透过细胞壁及细胞膜释放出来，才能被小肠壁吸收而发挥作用。超微粉碎正是以植物类药材细胞破壁为目的的粉碎作业，细胞经破壁后，细胞内的有效成分充分暴露出来，药物的释放速度及释放量会大幅度提高^[11]。

经超微粉碎的药物粒径很小，破壁率高，有效成分在进入体内后，可溶性成分迅速溶解，即使溶解性差的成分也因超微粉具有较大的附着力而粘附在粘膜上，因而有利于药物的吸收。

1.7 改善卫生条件，提高产品卫生学水平

超微粉碎是在封闭系统下进行粉碎的，既避免了微粉污染周围环境，又可防止空气中的灰尘污染产品。故在食品及医疗保健品中运用该技术，可使微生物含量及灰尘得以控制^[12]，便于符合药品生产的GMP要求。

2 超微粉碎常用的设备和原理

2.1 机械冲击式粉碎机

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，适合于中、软硬度物料的

粉碎。这种粉碎机不仅具有冲击和摩擦两种粉碎作用,而且还有气流粉碎作用,产品细度可达 10 μm ,配以高性能的精细分级机后可以生产 5–10 μm 的超细粉体产品^[13]。

2.2 气流粉碎机

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。其优点是适合矿物药粉碎,粉碎粒度细而均匀,产品受污染较少,可实行联合操作;另外也可粉碎热敏性材料,生产过程连续。但气流粉碎也存在一定的缺点,比如:设备制造成本高、投资大、能耗高、能量利用率较低等^[14]。

2.3 球磨机

球磨机是用于超微粉碎的传统设备,其特点是粉碎比大、结构简单、机械可靠性强,另外球磨机的磨损零件容易检查和更换,工艺成熟,产品颗粒可达 20~40 μm 。

2.4 振动磨

振动磨是利用高强度的振动,使物料在磨筒内受到高速度的撞击、切磋,使物料在极短时间内取得均匀的粉碎和混合效果。其优点是介质填充率和单位时间内的作用次数高、能耗低。通过调节振幅、振动频率、介质类型等,可加工不同粒度的产品。其不足是产品粒度与给料最大粒度有关,当给料最大粒度为 10 mm 左右时,产品粒度大于 10 μm ;另外,在干法工作时,对中药的水分较敏感,水分增加,生产能力下降。

2.5 搅拌磨

同普通球磨机相比,搅拌磨采用高转速、高介质充填及小介质尺寸获得了极高的功率密度,使细物料研磨时间大大缩短,是超微粉碎机中能量利用率最高的一种设备。高功率密度搅拌磨可用于最大粒度小于微米以下产品,在染料、陶瓷、造纸、涂料、化工产品中已获得了成功。

3 超微粉碎技术在中药学中的应用

3.1 研究中药经超微粉碎后的药效学

据报道,不同粉碎度三七体外溶出试验结果表明:三七粉碎度不同,其体外溶出度亦不同,溶出度大小顺序为微粉>细粉>粗粉>颗粒,故以三七微粉入药较为适宜^[10]。第三军医大学通过对超微粉碎后的中华鳖甲进行研究发现:鳖甲超微细粉能提高小鼠溶血素抗体体积数水平及小鼠巨噬细胞吞噬功能,可以确定其具有免疫调节作用^[15],同时鳖甲超微细粉还能增加大鼠的骨密度^[16]。山东省医药工业研究所利用超微粉碎技术,将原生药材从传统粉碎工艺得到的中心粒径 150~200 目的粉末(75 μm 以下)减小到现在的中心粒径为 10 μm 以下,该研所通过对两种不同粉碎技术加工的原生药材制成的同样产品,包括外用制剂和内服制剂进行药效学比较,发现二者药效学指标存在着较大的差异,应用超微粉碎技术,可明显减少中药服用量^[17]。对当归散的镇痛免疫作用研究表明:同计量比较,超微当归散明显强于传统当归散,而超微当归散的小剂量组与传统当归散的大剂量组作用几乎相当^[18]。研究表明:超细珍珠粉用于美容无沙砾感,用于临床利于人体吸收,可提高生物利用度^[19];水蛭经超微粉

碎,可明显改善气味、口感,提高药效^[20]。

3.2 完善中药固体制剂工艺,改善剂型

中药丸、散剂占固体类制剂相当大的比例,传统的加工技术使药物粒度多在125~180 μm之间,不利于有效成分的充分吸收,一些外用散剂甚至会产生局部刺激作用。但引入超微粉碎技术,可使药物粒子达到10 μm,甚至更小,可明显增加内服制剂在体内的溶解吸收程度,并有可能用较小剂量达到原方的疗效。苏瑞强^[21]等采用普通粉碎技术制备的六味地黄丸由于药粉粒度的差异,照成批次间溶出度具显著差异,而利用超微粉碎技术获得的生药粉制剂,更符合中医处方用药的要求。外用散剂引入超微粉碎技术可增加药物的分散性,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、膜剂等固体制剂中,根据处方性质,在制备工艺的某些环节引入超微粉碎技术,有可能改善溶解度、崩解度、吸收率、附着力及生物利用度。

3.3 丰富和完善中药炮制技术

使药物酥易碎、便于药物吸收、提高药效是中药炮制的目的之一。超微粉碎技术的应用,可使适宜研末冲服的药物达到最适粒度,更好地发挥药效并节省药材,从而大大丰富和完善了中药炮制技术。

3.4 研制超细粉体化饮片,促进产业化

对工业化提取工艺不适合的某些中药,如矿物药、贵重药、有效成分易受湿热破坏的药物、有效成分不明的药物等,可粉碎后入药,但常规粉碎工艺制得的产品起效慢、生物利用度不高;而超细粉体工艺制得的产品起效迅速、生物利用度高,能提高疗效、降低不良反应、减少服用剂量、节约药材。

3.5 开发中药新剂型

通过超细化对于鹿茸、珍珠、海马、冬虫夏草等珍贵中药材均可直接制成中药口服散剂、胶囊剂、微囊、β-环糊精包含物及膏剂等^[22]。在冲剂、胶囊剂、片剂、膜剂等固体制剂中,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。

4 结语

经济学家预测,中国“入世”受益最大的是纺织业、交通业和中医药业。实践证明,超微粉碎是跨学科、跨行业的高新技术,应用这项技术研究开发中药新剂型,可以从整体上提高中药的制药水平,增强中药在国际市场的竞争力。

但也应看到,中药材经超微粉碎后,对于含鞣质较多的药材,细胞破壁大所引起的“无效成份”的释放,可能影响其他有效成份的吸收,出现流动性差、吸湿等问题。所以要结合药物分析、药效学、药动学、药理学等,筛选中药超微粉碎的最佳工艺。

参考文献:

[1] Wei FH, Tian JZ, Niu B. Superfine comminution technique [J]. Shan Dong Journal of Traditional Chinese Medicine(山东

- 中医杂志), 1999, 18 (12): 559-560.
- [2] Wu L, Ye XS, Jiang HJ, *et al.* Conservation and sustainable utilization for important biological resources in China should be enhanced [J]. Bulletin of National Science Foundation of China(中国科学基金), 2000, 14 (6): 344-346.
- [3] Wang AW, Geng H, Lv WH. Applied outline and outlook of production for Chinese medicine using superfine comminution [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research(时珍国医国药), 2000, 11 (7): 669.
- [4] Gai GS. Superfine comminution and grading technique [M]. Beijing: Light Industry Publishing House(轻工业出版社), 2000: 138-140.
- [5] Guo XD. A comparison of dissolution rate of Radix ginseng rubra between common powder and ultra micro-powder [J]. Capital Medicine(首都医药), 2000, 7(9): 47.
- [6] Guo XD. A comparison of dissolution rate of Fructus corni between common powder and ultra micro-powder [J]. Capital Medicine(首都医药), 2000, 7(8): 45.
- [7] Ge FC, Wang AW, Duan YH, *et al.* Study on dissolving characteristics of soluble components of *Danggui* ultra micro-powder [J]. Shan Dong Journal of Traditional Chinese Medicine(山东中医杂志), 2003, 22(1): 42-44.
- [8] Tong J. Experimental study on dissolving amount of *Pseudo-ginseng* in different comminution [J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine(浙江中医杂志), 2000, 35(5): 230.
- [9] Wang XM, Zhao X, Wang J. Comparative investigation in the quality of three different size of powder in *Lamiophomis rotata* [J]. The Journal of Pharmaceutical Practice(药学实践杂志), 2003, 21(4): 221-224.
- [10] Liu CM, Yang HY. Experiment on dissolution *in vitro* of different size of powder in pseudo-ginseng [J]. Chinese Traditional Patent Medicine(中成药), 1998, 20(2): 17-18.
- [11] He Y, Du XM, Guo Q. Effect on absorption *in vivo* of cellular comminution of Chinese medicine [J]. Chinese Traditional Patent Medicine(中成药), 1999, 21(11): 601-602.
- [12] Guo CS. Superfine comminution technique [J]. Food Industry(食品工业), 1998, (3): 44.
- [13] Gai GS. Superfine comminution and the evolvement of grading equipments [J]. Metal Mine(金属矿山), 2000, (5): 30-35, 41.
- [14] Hu YF, Liu GF, Shu CH, *et al.* Equipment of superfine comminution and its application of process for Chinese medicine [J]. Hu Bei Journal of Traditional Chinese Medicine(湖北中医杂志), 2004, 26(1): 51-52.
- [15] Yang J, Zhou QM, Wang DX. Experimental study on immunity function of *Carapax trionycis* in ultra-exiguous powder form [J]. Food Science(食品科学), 2000, 21(3): 40-42.
- [16] Yang J, Zhou QM. Study on raise of rat bone density by *Carapax trionycis* ultra-exiguous powder feeding [J]. Food Science(食品科学), 2001, 22(3): 86-88.
- [17] Du XM, Liu L, He Y. Study on pharmacodynamics of ultra micro-powder agent of crude drugs [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs(中草药), 1999, 30(9): 680-684.
- [18] Wang AW, Liu LJ, Zhang W. The influence of mini-grinding on the functions of Analgesia and immunity of *Danggui* powder [J]. Herald of Medicine(医药导报), 2003, 22(3): 149-150.

- [19] Guo XD. A comparison of different size of Maragarita powder due to different processes [J] . Capital Medicine(首都医药), 2001, 8(2): 52.
- [20] Lv WH, Qiu FJ, Wang ZM. Preliminary studies on process and ultra micro-pulverization on pharmacodynamics of Leech [J] . China Journal of Chinese Materia Medica(中国中药杂志), 2001, 26(4): 241-244.
- [21] Su RQ, He Y, Wang RC, *et al.* Study on improvement of dissolution rate of water-honeyed pills of six herbs with Rehmannia by technique of superfine crushing [J] . China Journal of Chinese Materia Medica(中国中药杂志), 2002, 27(7): 511-513.
- [22] Jin SF, Liu MH, Pu CH, *et al.* Application of superfine comminution technique in Renzhujianwei granule [J] . Chinese Traditional Patent Medicine(中成药), 2005, 27(1): 15-18.

Superfine comminution technique and its application in traditional Chinese medicine

LI Hong-ju, ZHANG Xiang-rong, LI San-ming

(*School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China*)

Abstract: The characteristics of superfine communication technique is introduced. The definition and mechanism of equipment in common use for superfine communication are reviewed. The application in traditional Chinese medicine is described.

Keywords: pharmaceutics; review ; superfine comminution ; comminution equipment

(本篇责任编辑：时硕坤)