

# 应重视高压均质机在现代中医药研究上的应用

金自荣

提要:

中药制剂的前处理有两种基本模式,一是浸出提取,另一种是粉碎成粉末入药。两者对有效成分的处理方式不同,因而制剂的药效与应用范围也有差别。药剂上制备粉末有凝集法与分散法两类方法。高压均质机是现代分散技术的一种设备,可预先将待分散的物料与选择的溶剂混合,输入该设备,设备能将输入的料液在封闭状态中,通过高压循环操作,控制在5—90℃温度条件下,将中药分散成纳米级的粒子,同时对可溶性成分也有溶解作用。该设备已用于制备脂质体、微乳等,但如能从经典的丸散剂方中受到启发,借用此类分散设备,通过不同层次的生物药剂学应用研究,势必将此类制剂发展到现代化的新水平。

在漫长的中医方剂发展过程中,往往一个方剂出现时,同时期会有汤剂、煎膏剂、丸、散剂等同方而不同的剂型出现。但经历了相当一段历史时间后流传至今的只是其中某一个或两个剂型。所以方剂与适宜的剂型是经过历史的检验确立的。不同的剂型前处理的工艺不同。汤剂、煎膏剂、酒剂等采用的是浸出工艺,将药材饮片浸出液制成剂型;丸、散剂采用的是将药材饮片粉碎成粉末,将粉末制成剂型。不同的前处理工艺,饮片中有有效成分释放的特点是什么?又为什么不同的经典方剂适宜什么样的剂型?本文从这里开始讨论中医药的继承与发展,并引入《应重视高压均质机在现代中医药研究上的应用》这个题目的讨论。

## 一. 汤剂制作过程中成分溶出的特点。

汤剂是浸出制剂的典型代表。浸出过程可以是单味浸出(如单煎),也可以是多味共同浸出(如共煎)。汤剂往往用于急症,药味剂量较大,(药典中的中药剂量就是指汤剂时的剂量)通过加热煎煮,让有效成分从饮片中溶出,通过服用煎煮液,希望足量的有效成分经消化道吸收后发挥药效。实现这个溶出的过程以溶解扩散萃取理论为主并有以下特点:

1. 适溶性。有效成分须能溶于所选溶剂,必要时通过加热等方法促进完成全过程。

2. 饮片或是植物细胞与溶剂要有一定的亲和力，或是不影响溶剂渗入的浸出过程。
3. 溶出的有效成分如不能溶于溶剂时也要能采用其他方法收集。
4. 共煎时药味所含成分相互影响成分的溶出。

前三个特点主要涉及工艺，较为共知。最后一特点，涉及产品临床疗效，需做介绍。1990年张兆旺等研究就发现，芍甘汤（生白芍十甘草）共煎与生白芍单煎相比较，芍药苷的含量高出 39.76%。

以下再选择中国药典 2015 年版一部中六个含黄芩的复方制剂，制法中应用传统的共煎工艺，未经醇沉，过滤浓缩后直接制成剂型。以处方中黄芩饮片中黄芩苷的最低标准含量（为分母），以制品中实际所含黄芩苷的最低标准（为分子）计算黄芩中的黄芩苷在各方中的溶出率，结果如下：

黄芩中黄芩苷在不同组方共煎时的最低溶出率			
药典中页数	制剂名称	方中黄芩苷的最低溶出率	方中含有相关药味
531	小儿百部止咳糖浆	46.25%	含甘草、桔梗、知母
560	小儿感冒宁糖浆	28.3%	含桔梗
837	百咳宁糖浆	23.8%	含甘草、桔梗、
915	芩芷鼻炎糖浆	20.4%	
916	芩连片	32.4%	含甘草
1644	感冒止咳糖浆	33.3%	含桔梗、柴胡

在分析上述数据时，对可能造成的误差，可见该版药典一部凡例第三十七条说明。药典标准中的数据是经过不同地区、不同生产厂家、无数批次的产品生产所验证：方中黄芩苷的最低溶出率在同产品中基本一致；而在不同组方的产品中存在着差异。如以其他药味、成分作同样分析，也会得到类似的结果。足以说明不同药味共煎时所含成分相互影响释出。这个现象也可以这样表达：在汤剂制作过程中，中药里成分的溶出率，单煎与共煎不同；相同组方（药味与剂量均相同）时基本相同；如改变组方就会有差异。

这种现象已有的解释是因为方中存在皂苷成分的原因，但在此提出这种现象的目的是，提请在对经典方剂做现代研究、以及对配方颗粒研究时要充分关注这种现象。

对前述三个特点，目前中药生产中应用的“提取物“，多少也与之有关。2015 版药典一部中正版收载了 47 个植物油及提取物品种，在产品附录中收载了 63 个提取物工艺及标准，这都是以浸出提取工艺为主制成的中间体，用以弥补原工艺中的不足，有的可以作为中药原料物直接配方制剂，这都是现代中药制剂生产中的进步。

## 二. 口服丸剂中有效成分的释出。

也许可以设想，称之为中药的物质，最初都是食材，直接口服。有些病要服用很多这样的食材，又发现将这些食材煎煮后服用汤液效果更好，因此有了汤剂。但有些病服用汤液效果并不好，仍然采用直接口服食材的方法，并逐步地将这种服用形式发展成了剂型，口服丸剂（以下简称丸剂）就是其中之一。而这种将某些药味饮片粉碎成粉末，直接做在剂型中是传统中药里普遍的现象，相信主要原因是没有发现更好的对这些药味提取有效成分的方法，几经尝试了不同方法后，仍被保留下来的古老工艺。

丸剂与汤剂相比较，药味的剂量相比较小，往往只有  $1/3\sim 1/10$ ；临床上常用作补益剂治疗慢性病、亚健康疾病，服用疗程较长。丸剂中的有效成分主要是通过人体消化过程释放出来的。但为什么小剂量的同一味药 做成丸剂却适用于各种补益剂？丁侃主编的《中药多糖结构与功能及其机制》（科学出版社 2016.7），阅后可能有所启发。

中药多糖是中药里极其重要的一类成分，植物性的多糖主要存在于细胞壁中，中药多糖具有极其广泛的生物活性，如免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、抗辐射、抗衰老、降血糖、降血脂、抗炎、抗感染、调节肠道菌群、保肝、抗凝血、镇痛、心肌保护和促进类神经轴突生成等作用。该书介绍了现代有关中药多糖各方面的研究理论与方法，并汇总近百种多糖的现代研究现状，其中山药多糖与当归多糖篇中的提取部分，较典型的反映了现代提取中药多糖的工艺过程，不仿借此与人体肠道消化过程逐一对比，以下 a 代表现代工艺，b 代表人体胃肠道。

细胞壁中含 90%左右是多糖，主要是纤维素、半纤维素和果胶类，中药多糖成分就在其中；10%左右是蛋白质、酶、脂肪酸。一些植物表皮细胞壁常形成蜡质、角质、木栓质；而成熟加厚的细胞壁常沉淀为木质素。我认为存在着中药多糖被人体消化吸收的可能性，否则一些中药临床应用时表现出的上述作用将无法解释。

1. 预处理：a 清洗、粉碎、脱脂。常用 95%乙醇作脱脂处理。b 丸剂进入消化道，有崩解、分散乳糜的过程，并受到各种蛋白酶、脂肪酶、水解酶的作用，细胞如被破碎，原生质中所合成的少量的中药多糖可能被释出。

2. 酶解：a 常用纤维素酶与果胶酶的复合酶，分解细胞壁，让中药多糖释出。b 人体不含能水解纤维素的水解酶，但在多种酶（如胃蛋白酶、胰酶、及植物细胞中释出的水解酶等）作用下，少数细胞壁有可能因所含蛋白质分子或脂肪酸分子被酶解而破坏细胞壁结构的可能，释出中药多糖。

3. 溶剂提取：中药多糖溶于水。a 常用热水提取法，偶有稀碱、稀酸提取法。b 胃肠液以水为主。不同区段也有弱酸、弱碱环境。

4. a 超声或微波提取，目的都是破坏细胞壁、细胞膜，提高提取率。

上述过程对比可以看到，丸剂中含在细胞壁里的中药多糖成分，口服后存在着经消化少量释出的可能，而在汤剂制作过程中没有提供让中药多糖成分释出的条件。这可能是理解丸剂常用作制备补益剂的主要原因。

### 三、应用高压均质机技术深入开展中药微粉制作工艺的基础研究。

如将浸出法为主作前处理工序的制剂简称为浸出制剂的话，现在对中药的浸出制剂研究的很多。但将粉碎成药末为主，直接入药制成的剂型研究得太少，其实这块领域先人给我们留下的有无奈、有悬念、更多的是几千年的经验积累，应该成为现今研究的重要方向之一。

用中药粉末入药制成的剂型有多种，就如何使药粉细胞中的有效成分释放出来，大致可分两类。一类是通过胃肠道消化过程释出，一类是在施药局部，通过剂型中溶剂或基质及局部体液以溶解扩散的方式溶出，影响这两类方式的第一因素就是中药粉末的粒径问题。

1. 适宜的中药粉末粒径的研究。粉末在概念上属微粉的范畴，研究它的学科叫微粉学。微粉包括粉末和颗粒，粒径可由数 mm 到 0.1um，常按颗粒的大小做分类：

微粒大小分类	大小范围 (UM)	实例
粗粉粒	>1000	颗粒大小

普通粉粒	50-1000	肉眼可见微粒,筛号范围的下限
细粉粒	1-50	肉眼不可见微粒
极细粉粒	0.1-1	脂质体,乳剂
超细粉粒	<0.1	毫微粒

中药生产中常用到的细粉, 粒径小于 150 $\mu\text{m}$ ; 最细粉, 粒径小于 125 $\mu\text{m}$ ; 极细粉, 粒径小于 75 $\mu\text{m}$ 。中药里需要复习的内容有, 种子植物的幼嫩细胞直径约 5~25 $\mu\text{m}$ , 成熟细胞直径约 15~65 $\mu\text{m}$ 。植物细胞的细胞壁中初生壁厚 1~3 $\mu\text{m}$  (薄壁细胞以此为主), 次生壁厚 5~10 $\mu\text{m}$  (石细胞等存在次生壁), 现代研究的中药多糖主要就存在于细胞壁中。具体到常用中药粉末特征, 中国药科大学从五十年代起就在药材学中研究颇丰, 至今不少仍作为粉末特征列入药典。

此外, 植物细胞里的液泡, 是贮存细胞新陈代谢产物的主要结构, 许多有效成分主要贮存在液泡中 (也有存在于细胞外的), 液泡中还含有水解酶, 一旦液泡破碎, 水解酶释放出来, 可以很快使细胞自溶。

六味地黄丸是典型的丸剂代表。具有滋阴补肾功能, 用于肾阴亏损, 消渴等多项病证。如应用现代研究成果, 分析其中药味的有效成分, 诠释制成丸剂的原因, 并分析与粒径的关系, 对加深理解丸剂工艺与其疗效的关系十分必要。六味地黄丸六味药中与药效相关的成分有: 地黄多糖、山药多糖、山茱萸多糖、茯苓多糖; 而地黄中的梓醇、山茱萸中的马钱子苷、泽泻中的泽泻萜醇类在水中都难于溶解; 牡丹皮中的丹皮酚虽能溶于热水, 但能随水蒸气挥发, 这些都是六味地黄丸中重要的有效成分。显然, 针对这些有效成分, 采用汤剂工艺提取是不合式的, 所以古代六味地黄方保留下来的是丸剂剂型。

上述的有效成分, 中药多糖类存在于细胞壁中, 其他的可能存在于液泡中。常用于制备丸剂的细粉, 实际是上百个植物细胞的集合体, 这样的集合体越小, 即粉末的粒径越小, 细胞数越少, 越容易被消化, 成分越容易被释出是显见的道理。在粉末的粒径减小的过程中, 如果是植物细胞, 首先是细胞间的分离, 接着就可能造成细胞壁断裂、细胞破碎, 在断裂破碎程度越来越大的同时, 存在细胞里的成分释出也不断增加, 其中有对人体有利的成分也包括对人体有害的成分, 即在增大药效作用的同时, 对人体的毒

副作用也在增加，甚致都有可能出现新的这两方面作用。另外，足够细小的微粒都有被人体直接吸收的可能。因此对粉末粒径的控制是制剂的重要指标。

适宜的中药粉末粒径的研究，是通过溶出度与释放度测定法完成的，在设计试验方案时，要注意三个方面：

(1) 要以原剂型中粉末粒径标准为参照，进行对比研究。原剂型中粉末粒径的标准，是工艺上保证该产品功能主治的基础，因为同一种粒径标准时，所释放出来的成分，无论种类还是含量大致是相同的。中药的研究必须以传统为基础，逐步提高。因此，能涵盖某粒径时释放出来的全部成分所确定的鉴别标准，与相关成分的含量测定标准具有重要的对比指标作用。也许我们常对细粉粒径、研究药味的某种细胞直径 1~2 倍的粒径、1 $\mu$ m 以下粒径的粉末的研究感兴趣。

(2) 当以释出成分为指标研究粒径时，要与该剂型施药时的溶媒、基质，体液环境相一致。外用散剂常用酒精或加其他辅料为溶媒，软膏剂中借助基质溶解扩散有效成分，丸剂是在胃肠道中不同的消化液环境下借助蠕动实现的消化。因此在体外模拟建立这样的实验条件是必须的。例如体外消化液中要含胃蛋白酶、胰酶，并建议调配添加胆酸/胆酸钠这样的 PH 缓冲对。

(3) 温度与时间应与用药时相接近。温度这个因素，在制剂工艺中的重要性我们的认识还很不够。对易挥发的、与热不稳定的有效成分已经引起了注意；有酶参与的制剂，无论是作为原料还是酶参与的水解（例如细胞的自溶或是酶对有效成分的水解），对后者我们注意还不够；在制剂工艺中我们已有不断的降低浸出温度的个例；但对中药药材性质特征的[浸出物]关注不够，例如在 ChP2015 一部中对山茱萸等十七味药中对冷浸出物的标准规定等等。因此在研究粒径与成分溶出的关系时，要注重温度因素。

#### 四、应用高压均质机技术深入开展中药微粉制剂的应用研究。

能满足上述三个方面研究要求的设备，最适宜的是高压均质机。高压均质机是现代分散技术的一种设备，可预先将待分散的物料与选择的溶剂（水或有机溶剂）混合输入该设备，设备能在封闭状态下将反复循环输入的混合料液加压快速通过均质腔，物料受到高速剪切、高频振荡、空穴现象和对流撞击等机械力的作用，可被逐步分散到纳米级的粒子，同时将成分也溶解在选择溶剂中。

美国 PhD 公司的高压均质机配套的制冷装置可在 0~90 °C 范围内控制完成上述过程，该设备满足 FDA 认证要求。因此该设备对物料可完成逐级分散、溶剂提取、温控范围大、无挥发损耗等加工处理要求。可应用于中药细胞级的工艺研究，产品开发与生产，辅助中药成分分析等方面。

(1) 完成了适宜的粉末粒径的研究，即完成了保持中药传统药效粒径的极限研究。对提高产品疗效有指导作用，涉及到许多由中药粉末、或添加中药粉末制成的中药制剂。

(2) 积极探索用传统的中药技术分离提取中药多糖的工艺方法。现代现行的工艺（见上述专著）是以只提取中药多糖为目的，作为一门专门学问值得尊重，对中药学也具某种重大的指导作用。但中医药学从来就有整体观，中药从复方到单味其疗效都是由多种有效成分、以及这些成分相互的比例，作用于机体不同靶点形成的。只强调一种成分或一类成分，丢弃了其他有效成分并不是一种好的方法。可以考虑应用高压均质机将细胞壁破碎到某种程度，让中药多糖释出，又不致于发生多糖分子断链，控制点也许在操作压力/循环次数上，必要时也可考虑添加酶解工艺。下一个技术的节点也许在分离浓缩的环节，可试用从沉淀分离、高速离心、膜过滤、树脂吸附等等技术手段，对象不同，技术措施也不同。目的都在于最大化的保留有效成分并适应剂型制作需要。

(3) 口服混悬剂与微粒制剂。如果按照处方，将方中药味，依据最适宜粉末粒径数据，用高压均质机处理后，再按处方调配，很容易制得口服混悬剂。口服混悬剂，见 ChP2015 四部制剂通则。这种口服混悬剂与丸剂相似，也是全中药粉末的制剂，但制法简单，由于可低温制作，制剂较好的保留了原中药饮片的色、嗅（香）、味，成分无丢失，制剂质量标准很容易与药典中饮片标准相衔接。如选用了不同浓度的乙醇作溶剂，更能很好的溶解收集相关成分，使制剂突显某方面的疗效。因此这种制剂方法更能体现方剂的用药目的，与其他中药常用制剂方法相比有显著的优势。这种技术制备的口服混悬剂，虽然粒径很可能在 50um 左右，也算粗分散体系，但由于杂质太多，无法与西药的微粒制剂相比拟。但从这个制法与剂型为起点，不断地经过临床实践、不断地提纯有效成分，终有必要学习西药微粒制剂技术，提高中药的制剂水平。 -

(4) 用作植物化学成分分析的前处理。现在的植化分析前处理常采用的是浸出法，样本一般处理到细粉（150um）粒径，选用某种溶剂加热浸出提取，有时加用超声波提高浸出效率，取浸出液的滤液作分析。建议不妨改用高压均质机，使用同种溶剂与检品混合，将样本分散到 0.5~0.1um 粒径的粒子，再作同样的加热处理，取滤液作分析。

不同点在于前者是浸出提取成分作分析，后者是直接溶解成分作分析。不妨作一对比试验。

## 五、高压均质机的应用前景与产品的开发。

一种新技术设备的出现，正确评估它在该专业领域的水平地位，是判断该设备应用前景，引发的产品水平变化的根据。高压均质机作为一种分散技术设备，就分散材料适用性（固体或液体）、分散的粒径、均匀性、可调控性及被金属污染的可能性等方面，都明显优于现有的机械分散设备；且有可选择不同性质溶剂，广泛的温控范围，又扩大了它的使用范围。目前看到的缺点是，产品如需作固/液分离时，似乎还需做针对性的研究。

在西药制剂领域，高压均质机被广泛用作制备微粒制剂，已证明了它分散技术的可靠性，设备的安全性。但在中药制剂领域，面对的是中药饮片，现行展开的是中药饮片级的制剂工艺研究与应用；高压均质机技术给我们提供了中药细胞级的制剂工艺研究与应用的可能性。如果将适宜粒径研究的成果，应用到原产品中，带来的是产品的升级；也可应用于开发新产品（如口服混悬剂等）。如用于提取中药多糖技术有所成功，将会引发整个产业水平的上升，前途难以估量。在中医药临床治疗工作中，高压均质机是一种新型调剂设备，能处理之前许多无法处理的饮片再加工技术问题。

### 1. 极有可能首先在食品行业产品中得到应用。

此处讲的食品产品是指符合我国《食品法》的产品。原因有以下。法规允许添加在食品中的中药，不仅药食同源、历史悠久，而且是毒副作用小、安全性较高、效果明确的一类中药。由这类中药添加制作的食品不少有传统的名称、名牌，在民间有一定的知名度，或在历史上、地域间、经典故事里有传承，使得新产品在销售中有路可循（见随后说明）。这类中药做适宜粉末粒径试验较易形成结论，应用高压均质机处理后的物料，或再深加工的半成品，添加到不同的食材中，做成的食品，无药粉粗糙口感，而有效成分充分释出，成本增加极少。可以做成多种类型的食品，并在成分表中选择食品行业允许的表达方式实行产品升级。可以适用的食品有：谷物（碾磨）加工品类（可类似于药膳）、茶饮料类、植物饮料类、植物固体饮料类以及饼干、糕点类等等。还有一个原因是国家鼓励发展中药大健康产品，其中就包括了“以药食同源药材为基源的食品”（详见国家科技部、国家中医药管理局，关于印发《“十三五”中医药科技创新专项规划》

的通知中专栏 17)。说明：可供选择开发的产品，各种文献书刊上都有刊载。如何评价，如何规划营销，见仁见智，不便具体细说。作者关于该类产品曾有一文，可供参考。

## 2. 中药制剂与保健品的开发。

高压均质机是基于中药粉末制剂工艺的一种设备，是先将组方中各药味粉碎到所需粒径，再混合制剂，首先研究的是能保持原药性不变的最小粒径问题。在实际应用中处理的中药量可能在溶剂中只占 10%左右（只是估计数，因饮片不同而异），而随后的固/液分离，工艺难度超过现在普遍情况，因此在这些工艺没能解决前，宜用于制成混悬剂。能充分发挥设备技术优势处理的中药有：花类、花粉（孢子体）类、虫类、以中药多糖为主要有效成分的中药、以挥发油为主要有效成分的中药、有效成分极难溶解的中药等。

利用高压均质机也可开展对透皮吸收制剂的研究。可以开发新药，也可以对现有品种进行全部或部分的工艺改革。相信其中对中药多糖提取工艺改革而引发的产品革新，是最重要的部分。

## 3. 促进中医院临床调剂工作的开展。

以下所讲的是中医师临床所开的病人个人处方的调剂工作。中医院的院内制剂属医疗机构制剂许可证管理范畴，是两个概念。传统的中药的剂型有 100 多种，以各种方式方法将中药用于人体。可庆的是我国的《中医药法》（2016. 12. 25）第二十八条规定：“根据临床用药需要，医疗机构可以凭本医疗机构医师的处方对中药饮片进行再加工。”具体执行方法在国家中医药管理局国中医药医政发[2010]57 号文中早已有规定。

在对方中饮片再加工处理时，可参考药典或国家标准中该饮片在制药工艺中的技术处理方法，也可参考本文的相关介绍，制成最适宜病人治疗需要的剂型：也许中医院的皮肤科、骨伤科、妇科、肛肠科、眼科等可以考虑将传统的散剂方改成混悬剂、软膏剂、膜剂等用于病人。也可以对原治疗方剂的部分中药，制成更小粒径的药粉按原方制作。高压均质机最小产能是 3 升/小时的，最少处理的混合液约 7mL。完全适宜临时调剂需要。

今年是笔者大学毕业从事中西药专业工作五十四周年，以此文作为纪念。文中错误难免，仅供参考，本意是希望对中药制剂技术的研究与应用有所帮助。

（2018. 5）（全文完）

作者简介：

金自荣药师：1964 年代毕业于中国药科大学药学专业，本科。在医院任药剂科主任 15 年；兼职教授药理学 6 年；在中药厂任总工程师、生产厂长，负责建厂、生产、管理等工作 30 年。1997 年经深圳市卫生局聘为深圳市中药剂型改革协作组首任总工程师。