

## 纳米中药饮片的应用研究

曲源 曲莱 曲少忠 王宝华

中国拥有丰富的中药资源。随着科学的发展,中医药日益受到广泛的重视,在为人类健康服务的同时,市场也越来越大。到20世纪末,每年天然植物药在世界的市场份额已达到270亿美元。而我国占其中的份额尚不足5%,大部分都被韩国、日本、德国占有,而使用的原料绝大多数却是从中国廉价购得。

众所周知,中药难以打入国际市场的一个重要原因便是中药剂型过于老化、单一。犹太国际的大脑人物洛克非勒要求“世贸组织”中凡属其麾下的成员国禁止买卖中成药。欧盟首先响应,制定了《传统药品法案》。该法案规定:“对欧盟市场出口药品的生产厂家必须通过欧盟的《药品生产质量管理准则》(GMP),出口药品的质量必须符合欧盟药典标准,欧盟的进口商必须办理药品进口许可证”等等条款。该法案的出台,不仅在近期封杀了中国的中药,从长远分析,中国将要为此付出惨痛的机会成本并蒙受长期的经济损失,由此产生的不良影响不单是在欧洲,而且还将波及到世界其他国家。如美国政府也马上跟风,计划在今年开始禁止中国的中药进口。因此,中药现代化的重点应充分重视加工现代化,标准的国际化使中药走向世界。

纳米中药饮片为中药国际化创造了前所未有的机会。

“饮片”就是单味药材,每味饮片就象兵团中的一个士兵,都有其自己的特殊作用。传统的中药饮片是中药材的切制炮制品,供药厂、医院医生配方便使用。经过近代药学专家的努力,常用的几百种饮片的成分、药效、检测方案及标准基本清楚,这些与国际上天然植物研究基本是一致的,使纳米中药饮片以其成份清楚,加工精细而快速替代被限制的中药出口,并形成新的闪亮经济增长点,这就需将现代高新技术引入到中药制备当中。科技部1996年提出了中药现代化政策,2002年颁布《中药现代化发展纲要》有力地推动了中药现代化的发展进程。

纳米技术为传统中药产业的改造创造了前所未有的机会,纳米中药以其独到的高溶解度、高吸

收度、高吸附力度、高生物利用度、高透入力度及靶向治疗等特点,展现中药产业现代化光辉前景。

### 纳米中药饮片特点:

- 1) 纯天然、全成份,保持原有本质。
- 2) 常温或低温下用物理粉碎法制备的纳米颗粒。
- 3) 颗粒尺寸95%分布在100-500nm之间,达到全破壁。
- 4) 采用了现代纳米固体分散技术,大幅度提高中药溶出度而具有速效特性,充分提高生物利用度。
- 5) 可采用现代的纳米包合技术,使其成为可缓释中药,而具有长效特征。
- 6) 采用微乳、脂质体、毫微胶粒载体作用,使其具有定向分布的靶向特征。
- 7) 以溶出度来决定使用量并压制成常用剂量的饮片。
- 8) 以X线广角衍射图谱(指纹图谱)作识别标签及国际通行证。
- 9) 卫生标准方面达到可直接服用的标准,既可泡成汤剂,又可如同片剂一样用水送服。既可配方,又可单独使用。

### 一、纳米中药饮片纯天然、全成份本质

每味中药饮片内含物质群是个很复杂的问题。譬如人参是化学成分研究时间最长,研究资料积累最多的一个品种,其文献记载可追溯到1854年Sarriguex, s在Ann Chem Pharm杂志上关于人参啞酮的报导。一百多年来,特别是近三十年来,不断有新的成份被发现,现在已知的内含皂甙有三十多种,挥发油二十九种,氨基酸十五种,矿物质二十九种,糖类十六种,有机酸十一种以及酯类、生物碱、维生素、甾醇和多种酶等物质,而且还不断有新的发现。所以中医一直不认同麻黄素等于麻黄,甘草酸等于甘草,黄连素等于黄连,齐墩果酸等于牛膝。

德、法联合开发的银杏叶提取物EG6761是一个典范。在研究中发现银杏叶提取物的作用是提取

所得物质群的整体作用结果。德、法联合集团的技术负责人说 EG6761 提取物是一个“整体”，正是这样一种混合物保证了其治疗作用。他们进行了长期的研究，把混合物所含内酯和黄酮相互分离，则都不具备全部提取物整体的功效。在这一点上，和我们对中药的疗效是物质群整体的功效的认识是一致的。又如，贯叶连翘用于治疗抑郁症，从德国传到美国，使该产品成为一九九八年美国草药市场令人瞩目的热点。美国采用指标成份金丝桃素含量作为质量控制标准，但是，近年一些研究发现此成份无抗抑郁作用，目前还不能断定哪些是杂质、哪些是有效成份。每味药材都是如此。就此而言，研究清楚每味中药内含成分很不现实。这就要求，在尚不清楚全体化学成分的情况下，应保持其原有纯天然、全成分的本质。而纳米中药饮片不会有提取不全之虞，是纯天然、全成分的最佳制备方法。

## 二、纳米中药饮片的制备

### 1. 采用常温或低温

对于动物类中药饮片与不含挥发油的饮片，可采用常温进行纳米粉碎，对于一些含挥发油的中药饮片，可采用低温状态下粉碎，这样既保证了植物类、动物类不至于焦化、碳化、挥发油挥发，从而可以保留中药的活性成份，使其生物活性物质不被破坏，保证药物疗效的发挥。

### 2. 粒径应控制在 100 - 500nm 之间

我们多年研究认为，纳米中药粉体平均粒径不应小于 100nm，在 100 - 500nm 之间最好。此区间植物不但破壁，其内的细胞也已经打碎，其物理细化过程已经完成，仍以胃肠溶解吸收为主。可达到营养及药物成份的充分吸收作用。如果完全追求 100 纳米以下，则增加其不稳定因素及产生毒副作用的风险。纳米植物加工目的是为了提提高吸收度，而以其生产新的改性药材，则言之尚早。

### 3. 结合固体分散技术以提高饮片出解度

从理论上讲，动植物药材纳米化使其颗粒变小，表面面积增大与胃肠中溶解媒接触更多，更容易被溶解吸收。但有些中药纳米化后表面电荷增多，表现出易团聚性、分散性差、相容性差；部分含粘液性质细胞的中药，经破壁后则表现出极大的粘稠性和极差的分散性，所以纳米中药饮片需结合现代的固体分散技术。

固体分散技术最初是被用于提高难溶性药物

的生物利用度，后来研究表明，水溶性药物也可使用固体分散技术，而且水溶性和难溶性药物都可采用固体分散技术，该技术已在中药青蒿素制剂中应用。

实际上，固体分散制备过程简单，产品质量易控制。固体分散技术的工程放大和产业化过程均比较简单。药材的理化性质和生物利用度在此过程中不会发生明显变化，因此在解决难溶性药物生物利用度方面，固体分散技术具有明显优势。并迅速得到了发展。在中药饮片现代化过程中，固体分散技术应加以推广应用，并力求产业化。

### 4. 利用包合技术突出饮片缓释长效特征

包合技术所采用的载体材料主要是环糊精，是一种纳米尺度的药物载体。研究表明，环糊精的分子具有筒状结构，筒状结构内部可以包结多种药物分子。环糊精药物包合物可以提高难溶性药物的溶解度，降低药物刺激性。特别是中药易挥发性成分经包合后，可明显提高保留率，增加贮存过程中药物的稳定性。

将中药有效成份包合到环糊精分子内已经有一定数量的文献报道，涉及到的药物有紫苏叶挥发油、细辛挥发油、蟾酥、薄荷、人参提取物、无花果提取物、冰片等。随着环糊精衍生物的出现，包合技术在制剂中的研究范围将更加广泛，既可增加难溶性药物的溶解度和稳定性，又可以作为水溶性药物的缓释载体。

包合技术中的包药方法主要有重结晶法、研磨法、喷雾干燥法、冷冻干燥法等，这些方法均可以工程放大。以补正速溶、速效、速排泄的纳米中药饮片的不足，持续保证适宜血药浓度。

## 三、纳米中药饮片载体技术形成靶向特性

纳米中药饮片结合微乳、脂质体、毫微胶粒载体，形成靶向给药的特性。微乳、毫微胶粒与脂质体作为药物的载体，可以延长药物作用时间，增加药物在体内外的稳定性，降低药物的毒性，同时可使药物具有定向分布的靶向特性。

微乳作为药物的载体，可以增加难溶性药物的溶解度，提高水溶性药物的稳定性。此外，微乳还可作为缓释给药系统，靶向给药系统。

脂质体包封合成药物的研究报道甚多，在中药制剂中的研究文献也逐年增多，这是脂质体研究的一个新动向。

将脂质体技术引入到中药制剂领域,可以明显提高中药对疾病的治疗指数,可使一些毒性较大的药物如鹤草酚、喜树碱等在治疗疾病时更安全。在中药现代化过程中,脂质体技术将为中药在治疗疑难疾病如心血管疾病、癌症等方面提供更广阔的思路。

#### 四、纳米中药饮片其使用量

溶出度检测是一种控制固体制剂质量的体外检测方法,1967年由美国率先推出,现已成为制剂工业质量控制的重要衡量指标。在检验上,可用于执行法定标准;在生产中可用于贯彻生产的要求;在临床领域,可用于新药的研制、处方筛选和工艺改进等。总之,溶出度检测能比较客观地反映固体制剂的内在质量,已经发展成为制药工业必须的质量控制项目之一。

生物利用度检测是在人或动物服药后,通过对血或尿中药物浓度的测定来反映药物在体内被吸收利用的程度,进而推断疗效的方法。从理上讲,药物的体内测验或临床研究才是评价制剂的最根本和最可靠的方法。但是由于生物利用度检测工作量极大,成本高,从药品生产的质量控制角度来看,不可能都采用费时、费钱、费精力的测试生物利用度的方法,因此需要借助于体外溶出度检测结果来确定体内生物利用度,但多数情况下溶出度与体内生物利用度是相关的。而溶出度的体外检测较生物利用度检测简单易行。它不失为一个经济有效的手段。这也是各国药典收录这一检验项目的意图之一。

纳米中药饮片由于完全破壁,晶体几乎全部析出,与切制饮片、普通粉碎、超细粉碎的晶体析出量有显著提高,在解决了分散问题之后,测出溶出度,可以计算出与传统中药饮片用量比例,但是传统丸散膏丹的用量并不都能达到有效的血药浓度,有很多制剂的用量是应根据胃的负担量制定的,所以纳米中药饮片的用量应根据国际通行的溶出量结合传统用药比例来制定科学的使用量。

#### 五、纳米中药饮片的全成分检测——X射线衍射指纹图谱

建立对纳米中药饮片的质量控制体系必须立足于中药的特色。纳米中药饮片的整体作用特点决定了纳米中药不同于西药。纳米中药饮片的质量控制方法必须能对起效的成分(有机成分和络合物成分)进行控制。只有这样,建立的控制体系才能真正

达到控制中药质量、保证中药用药安全有效的目的。另外,中药质量控制方法在考虑全成份和系列环节的基础上,还要充分考虑国际惯例,使制定的方法容易被国际医药界所接受,即建立起符合中医用药规律的纳米中药饮片系列质量标准体系,这就是全成份分析的指纹图谱。

中草药的有效成份是物质群,以指纹图谱作为质量控制方法已成为目前的国际共识。根据所用方法的不同将指纹图谱分为三类:色谱指纹图谱、光谱指纹图谱和DNA指纹图谱。

X-射线衍射(XRD)指纹图谱:X-射线衍射分析应用于单一成份鉴定的历史较早。由于它具有图谱指纹性强、重现性好、操作简便等优点,美国于20世纪70年代中期将其列为药物鉴定方法之一。目前,我国要求一类和二类中药新药要附有粉末X-射线衍射谱。20世纪80年代末,X-射线衍射法在我国开始用于中药鉴定。张汉明等对4种易混中药粉末进行了X-射线衍射分析,并进行了成功的鉴定。20世纪90年代中期,吕扬等开展了中药材X-射线衍射付里叶谱分析计算研究,衍射图谱是中药材所含全部组份的图谱叠加,在衍射空间再现了传统宏观鉴定法特征。

我们经过了30多种纳米中药饮片指纹图谱的分析,其特性、可比性、重复性均令人满意。

根据《指纹图谱技术要求》制定的纳米中药饮片指纹图谱,其指纹峰必须基本一致,标准图谱上的所有共有指纹峰不能缺少,新出现的指纹峰即非共有峰的总面积不得大于总峰面积的10%;要求各共有峰的面积比值必须相对固定,即纳米中药饮片的试样图谱中各共有峰面积的比值与标准指纹图谱各共有峰面积的比值比较,单峰面积占总峰面积大于或等于20%的共有峰,其差值不得大于 $\pm 20\%$ ;单峰面积占总峰面积大于或等于10%的共有峰,峰面积比值不作要求,但必须标定相对保留时间。由于中药材成份由于受产地、环境、采摘时间、地理因素的多变性,以及当前商品药材质量的不稳定性,用于纳米中药饮片生产的中药材应该达到指纹图谱的标准要求。

无疑纳米中药饮片将是中药材的一场革命,这种高新产品必将取代传统的中药饮片,但其工作量之大,难度之深是不言而喻的,必须有多学科的人才献身此项事业才能成功,我们应不失时机抓住这一机会。