

如何理解中药微米制剂及其应用

金自荣（高级工程师）

2024 年 8 月，国内科学出版社出版了刘菊妍等编写的《微纳米中药制剂研究与应用》一书，这也许是在中药制剂领域专门介绍微纳米技术研究与应用的第一本专著，作者是广州与南京中药制剂工作的年轻专家。为了把其中的微米技术推广应用到普通的汤剂、丸散剂生产（调配）之中，以下介绍我对应用微米技术在医院制剂中的应用，介绍我的认识和经验。

一. 中药打粉制成丸散剂的工艺过程，一般都是制剂学讲的内容。其中粉碎的程度，通常以目数来表示，目数越大，粉碎得越细。中国药典里，最细的粉末称为极细粉，过 200 目，粒径为 75 微米；混悬滴眼剂里的中药粉末粒径，要小于 50 微米，相当于 300 目；做丸散剂的中药粉末，药典要求是细粉，粒径为 150 微米，相当于 100 目，但医院制剂室往往只能达到 80 目粒径为 180 微米。

为什么中国药典里，对不同的中药粉末制剂中粉末的粒径有如此严格的要求呢，原因是保证不同剂型用于临床疗效与人体健康。（例如，用 80 目中药粉末制成丸剂的临床疗效，就低于国家标准用 100 目粉末制成的同一种丸剂的临床疗效），为什么是这样呢，可以用二种理论与实践来理解。

1. 粉体学：

粉体学是研究物质在粉末状态下，物质的活性、稳定性…，及其应用的一门科学。

对“药物粉碎得越细药效越好”，长期只是一个概念，没法用科学来说清楚。

粉体学认为，“药物的活性与药物的总比表面积有关，总比表面积越大，药物的活性就越大”。总比表面积的定义是：单位质量或单位体积的物质所具有的总外表面积和总内表面积之和，即为总比表面积。例如 60g 的物质是由 2 个立方体组成的，它的总比表面积就是这 2 个立方体总比表面积之和；如果这 2 个立方体变成了 10 个立方体，它的总比表面积就是这 10 个立方体的总比表面积之和了。这 10 个立方体的总内比表面积，与之前的 2 个立方体的总内比表面积相等；但总外比表面积，显然 10 个>2 个的总外比表面积。因此，同等质量的物体，被分割成小粒子时，粒径越小，总比表面积越大。大了多少呢，上述的书在 25 页上给出了一个数据：“例如，边长为 1 微米的立方体颗粒群，总比表面积是 6 m^2 ，若将其细化成边长 0.1 微米的立方体颗粒时，总比表面积就是 60 m^2 ；若再细化成边长 0.01 微米的立方体颗粒时，总比表面积就是 600 m^2 ”。（注：这句话的前面，应该还有一个前提，即在同等质量的条件下，但作者

用了“一堆”来表达，是个笔误。)

这个概念可以近视的认为：在一定的粒径范围内，中药粉末的粒径减小 10 倍，总比表面积就增大 10 倍，中药的活性也就增大 10 倍。这个概念并不夸张。

2. 生物药剂学：

生物药剂学，是研究药物作用于人体后，发生在施用部位的吸收、分布（发挥药效）、代谢、排出、积蓄的一门科学。他对数字模型的研究，称为药物代谢动力学，简称药动学。

这门科学始于西药。西药往往是独立存在的、单一分子结构的化合物（又简称单体），开展生物药剂学研究，相对容易。

但中药复杂性太多。从前期的药材（生药学）到饮片（炮制学）将中药定性（定性味、升降沉浮、归经）。再到临床应用时，有效成分大部分还被锁在细胞之内，植物细胞的外面还有一层致密坚韧纤维素构成的细胞壁，犹如藤甲一般，保护着植物细胞的完整性。

传统的中药应用方法，分二大类：

一是将中药加水煎煮，利用水分子在加热时运动加速，渗入到植物细胞内、及亚细胞液泡内，溶解水溶性的有效成分，利用所形成的渗透压差，将水溶性有效成分扩散到药汤中。

如是脂溶性有效成分，则是利用乙醇分子渗入植物细胞内…，溶解脂溶性有效成分…，扩散到乙醇提取液中，为了加速乙醇分子的运动速度，这种工艺，又有乙醇加热回流提取工艺、与加大渗透压差的动态渗透提取工艺两种。

另一种，就是把中药粉碎成粉末，制成丸剂或散剂口服。

中药粉末口服后，首先是吸收的问题，后续才有分布、代谢、排泄、蓄积问题的讨论。是吸收了全部的有效成分、还仅仅是部分的有效成分，直接关系到疗效。

当中药粉末口服后，首先是进入了消化道。在消化道的环境里，中药粉末的周围是消化道里的乳糜液。有助于植物细胞里有效成分，像汤剂或乙醇提取那样，从细胞内扩散到细胞外的条件几乎没有，人的消化道里又没有纤维素水解酶，能像牛羊那样消化植物细胞；应该能想到，有效成分的吸收，主要取决于植物细胞被破碎的程度，破碎的程度越高，从细胞内逸出来的各种有效成分（水溶性、脂溶性的有效成分）就越多。消化道内的乳糜液，足够能将这些成份及其植物细胞，分布在消化道 400 m^2 的表面积上，其中只有呈分子状态的各种成分，才有可能穿过肠内壁的上皮细胞再经毛细血管吸收，进入体循环。因此，各种粉末中，有多少植物细胞被粉碎了，成了药剂工作者关心的问题。

以下列出二组数据，可将①为衡量标准，对②不同的粉末中，植物细胞可能被破碎的程度，

作出大约的估计。

- ①. 植物细胞的直径大都在 100~10 微米之间，
- ②. 我们常用的中药粉末的名称、粒径、目数：
 - a. 眼用粉末 50 微米/ 300 目。
 - b. 极细粉 75 微米/ 200 目。
 - c. 细粉（药典对丸散剂要求）150 微米/ 100 目。

大多数中医院制剂室粉末是 180 微米 / 80 目。

中药粉末入口咀嚼无不适感觉要达到 120 目/125 微米。

在做被破碎的概率估计时，也不应该是用数字静态的直接去比较；粉碎操作是个动态的过程，即使是 80 目的粉末中，也有被击碎的植物，只不过没有 100 目的粉末中那么多而已。

二组数据相比较，不难看出粉末越细，被破坏的植物细胞就越多，临床应用时疗效就越好。

因此，将中药粉碎得越来越细，一直是我们追求的目标。

二. 200~300 目微粉的制备：

这个标准的中药粉末，符合中国药典里的极细粉到眼用制剂中粉末粒径的标准。无疑制成这种标准的中药粉末用于中医临床，并未超出中国药典标准范围之内。

医院制剂室与一般工厂用的粉碎机、磨粉机，是靠运动的金属构件之间对植物性药材产生的撞击力、摩擦力、剪切力进行粉碎作用，它的效果受到以下制约，a，金属构件之间的间距不可能小到某种程度，否则极易发生构件之间的碰撞或摩擦，这是影响粉碎效果的主要原因。b，也不可能无限的加速，速度越快，粒子的动能越大 (mV^2)，加上离心力，粒子对金属构件的撞击损伤也越大；金属材料本身也加速疲劳损伤，综合的结果是，构件上金属脱落物增加，造成对粉末的污染。c，常见粉碎机出料口的过筛板（片）上，孔径大约就是 180 微米左右，（据查国内最小的钻头就是 150 微米）从根本上就决定了出来的粉末的粒径；有人为这个问题，用了二种方案，先是把出料口抬高到 20 米以上，让粒径小、重量轻的粉粒可排出，其他的再返回机内反复粉碎（好像称气动粉碎），结果不理想；还有一种，把出料口的过筛板改成过筛网，结果不是网破，就是因机内气压大增，粉末外洩严重。

事实证明常见的粉碎机只能达到中粉水平。过度的依赖减少间距（如齿轮粉碎机、胶体磨），或加大撞击力（球磨机、振动磨等），都会发生金属构件的直接碰撞，更造成药粉被重金属污染，都不符合人体食用标准。

实践证明，用 PhD 型的高速剪切机（又称分散机）是有效的方法。这种设备的原理是，

利用流体力学中的涡流现象，增大涡流中乱流形成的剪切力，对纤维素材质实施了最有效的破碎。这是对植物细胞最有效的破碎方法，由于是在溶液中进行，不采用金属构件，所以没有重金属污染问题，破碎的原理不同于粉碎，因此这种技术叫“分散”技术。PhD 的相关设备也通过了美国 FDA 的认证。

PhD 的高速剪切机+高压均质机，经中国分公司在中国已经营 18 年了，已售出了 2000 多台套。是研究制造微纳米中药制剂的主要设备；高速剪切机先将植物分散到 50 微米，才能进入高压均质机，继续分散到 100~50 纳米。这种设备也是研制脂质体靶向制剂的常用设备。

广东省购买了 100 多台套，包括广州市中医药大学。深圳市北大医院也购买了 1 套。

我是 2016 年，开始研究用其中的高速剪切机，研制微米级的中药制剂，并在该分公司的网站上发表了十多篇文章，下载人次在一万以上。

实在抱歉，有关如何操作，在此不便展开。重要的是要先了解在实际中的应用。

三. 在制剂调配（或生产）中的应用：

在 PhD 高速剪切机出料口，出来的是微米级中药粉末的浆料。可以用不同目数的尼龙网滤袋，控制粉末粒径。可直接应用这种浆料，直接参于制剂；也可用不同的烘干、灭菌的设备加工成固体粉末，继续完成后续的工艺制备。综合起来主要可用于下列剂型的调配或生产。

1. 汤剂：

可以应用这种工艺方法，直接制备汤剂，与古代的四磨汤一样，属于磨一煎煮的汤剂制备方法。

对于不适宜在汤剂中，共煎的中药，可先用该设备制成粉末，参与配方工作。将方中他药共煎成汤，放冷后，与该药味粉末同服（例如川穹等）。

小方剂的汤剂方，用该设备可制成口服中药混悬剂，代替煎汤剂，尤其是辛味中药组成的汤剂（如解表剂）。

儿科的汤剂，更是研究应用的重点。例如，银翘解毒汤，不适宜用于儿科，而改用银翘解毒丸；但丸剂也不宜小儿吞服。如果是将临床个体儿科汤剂处方，即时用 PhD-LM25 型的高速剪切机，临时调配成混悬型口服液；经加热煮沸、或者研究用微波消毒放冷后，分装，交付病人家属。这个建议，希望予以重视。

2. 丸剂：

可经喷雾干燥器，收集微粉后制丸；也可将浆料浓缩到某种程度，与丸剂方中它药细粉及辅料混合均匀，制成丸剂。

3. 中药眼用制剂:

全方中药，用该设备，制成 300 目以上的粉末，再制成粉末眼用制剂。

4. 口腔科制剂:

同上。有利于粘膜吸收。

5. 外用软膏剂:

中药软膏剂处方中的药味，我见过有三种前处理工艺方法：

- a. 将中药用植物油加热提取，取油煎液制成软膏剂。
- b. 将中药用乙醇加热回流、或用乙醇室温下渗漉提取，提取液回收乙醇后，取残留物制成软膏剂。
- c. 将中药打粉制成软膏剂。其中粉末以往常用水飞的技术处理，如果是大批量生产时，十分辛苦；如采用本工艺，不仅可制成极细粉，甚至可考虑向纳米级制剂发展。
- d. 实际应用时，可考虑将 b+C 工艺混合使用。

中医临床治疗，常有内病外治的用药方法，采用微纳米技术给这种用药方法，提供了极大的设计空间。

6. 创伤、烧伤等用的中药撒布剂（粘膜用药）：

用该设备制成过 300 目的混合浆液，喷雾干燥后，全密封分装；再经辐照彻底消毒。用于各种预防性、治疗性的创面用药。特别是自然灾害、战争中，大面积的创伤急救治疗！

如 果是中西结合，研制此类的微米制剂，疗效高；全密封包装后，辐照彻底消毒；适宜战备贮存。

2025 年 10 月