

超微粉与普通粉田七痛经胶囊比较研究

易延遼,张璐,刘莉,郑飞,刘强^{*}
(南方医科大学中医药学院,广州 510515)

[摘要] 目的:对超微田七痛经胶囊与普通田七痛经胶囊进行比较研究。方法:采用中国药典有关溶出度法测定 2 种胶囊溶出度;采用粉末流动性测定仪测定 2 种胶囊休止角;比较 2 种胶囊对小鼠子宫、卵巢发育的影响,对二甲苯致小鼠耳肿的影响,对缩宫素所致大鼠扭体反应的影响。结果:超微田七痛经胶囊各项指标均优于普通田七痛经胶囊,与常规粉体相比,在给药剂量的减少至 1/3 的情况下,可达到相同的药效作用。结论:试验为超微粉体技术的应用奠定了一定的基础。

[关键词] 超微粉;田七痛经胶囊;溶出度;药效比较

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)07-0034-03

Comparative Study on Ultramicro Powder and Common Powdaer of Tianqitongjing Capsule

YI Yan-kui, ZHANG Lu, LIU Li, ZHEN Fei, LIU Qiang^{*}

(Traditionol Chinese Medicine Department of Southern medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To study comparatively on ultramicro powder of Tianqitongjing capsule and common Tianqitongjing capsule. **Method:** The dissolution rate of the two kinds of capsules was determined according to relating dissolution rate determination method on China pharmacopoeia. Zero angle of the two kinds of capsules was determined by powder flow ability determinator. The effect of the two kinds of capsules was compared on uterus and ovaries developing of mouse, i. e. the effect of xylene to swelling of ear of mouse and the effect of oxytocin to writhing response of rat. **Result:** Every target of ultrmicro powder of Tianqitongjing capsule was better than common Tianqitongjing capsule. The ultramicro powder could get to the identical drug action at the dosage of 1/3 comparing with the common Tianqitongjing capsule. **Conclusion:** The examination laying a foundation for the developing of ultramicro powder technology.

[Key words] ultramicro powder; Tianqitongjing capsules; dissolution rate; drug action comparison

田七痛经胶囊是以古方失笑散为基础化裁制成的治疗痛经的药物制剂,是国家基本药物、非处方药品,由三七、五灵脂、蒲黄、延胡索、川芎、木香、小茴香、冰片等药物组成,对气滞血瘀、寒湿凝滞、湿热下注、肝肾虚损引进的痛经有很好的标本兼治之功效。

目前普通田七痛经胶囊,其内容物粉体粒度范围为 75 ~ 150 μm (200 ~ 100 目),其粒度较大,体外溶出度低,药材的生物利用度得不到充分发挥,疗效的发挥也受到限制。超微粉碎技术是通过现代粉碎技术将物料粉碎成为 15 μm 以下的超细粉末,甚至可达到纳米级,药材的比表面积增大,有效成分能够充分释放出来,在胃肠道的溶解度增加,加快中药活性成分的溶出速度、提高其溶出率,使吸收的速度和程度增大,可减少给药剂量、缩短起效时间,改善中药的加工性能,节约原料药材,有利于缓解中药材、尤其是濒危中药材资源紧张的局面,有利于中医药的持续发展;具有“资源节约型、环境友好型”的优势。

[收稿日期] 20100613(001)

[第一作者] 易延遼,讲师,研究方向:药物新剂型、新技术,
Tel:020-61648263,13160895281, E-mail: dareyyk
@ sina. com

[通讯作者] ^{*} 刘强,教授,研究方向:中药新剂型与新剂技术,
Tel:020-61648264, E-mail: gzlq2002@ 163. com

为此,我们对田七痛经胶囊工艺进行改进,采用超微粉碎技术,并与普通的田七痛经胶囊进行比较研究。

1 材料

各药材均购自广东省药材公司饮片厂,经本校马骥教授鉴定均为正品,田七痛经胶囊(自制)。

Agilent 1100 高效液相色谱仪,Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 mm),对照品为中国药品生物制品检定所提供,水为重蒸水,95%乙醇、甲醇等试剂均为分析纯。

试验动物均购自南方医科大学动物所,动物饲养合格证粤医动字 2009009 号。

2 方法与结果

2.1 药物制备 普通田七痛经胶囊的制备:将田七痛经方 8 味药,除冰片外,粉碎成细粉,将冰片研细,与上述粉末混合,过筛,混匀,装胶囊,即得。

超微田七痛经胶囊 1 制备:先将除冰片外的各原料药药材粉碎成 70~80 目的粗物料,按比例加入冰片及粗物料,混匀,再加入硬脂酸镁和微粉硅胶,在机械冲击式粉碎机中混合粉碎 45 min,在超微粉碎的过程中使各物料混合均匀,同时实现表面包覆改性,制得粒度为 $D_{90} \leq 12 \mu\text{m}$ 的田七痛经方超微粉体,装胶囊,即得。

超微田七痛经胶囊 2 制备:先将除冰片外的各原料药药材粉碎成 70~80 目的粗物料,按比例加入冰片及粗物料,混匀,加入球磨机中混合粉碎 60 min,在超微粉碎的过程中使各物料混合均匀,制得粒度为 $D_{90} \leq 12 \mu\text{m}$ 的田七痛经方超微粉体;再取硬脂酸、滑石粉按等量递增法混匀,加入到上述田七痛经方超微粉体中混合,在固定型混合机中混合均匀,实现表面包覆改性;装胶囊,即得。

超微田七痛经胶囊 3 制备:先将除冰片外的各原料药药材粉碎成 70~80 目的粗物料;再将物性特征分类同为淀粉类粘性药材的田七、延胡索的药材粗物料、挥发性药材的川芎、木香、小茴香的药材粗物料分为 2 组,分别按比例加入振动磨中混合粉碎,得到混合物超微粉体 1,2;将五灵脂、蒲黄、冰片分别加入振动磨中粉碎,得到各药材超微粉体。将五灵脂、蒲黄、冰片的超微粉体与混合物超微粉体 1、混合物超微粉体 2 采用等量递增法混合均匀,制得粒度为 $D_{90} \leq 12 \mu\text{m}$ 的田七痛经方超微粉体;再取硬脂酸、滑石粉按等量递增法与上述粒度为 $D_{90} \leq 12 \mu\text{m}$

的田七痛经方超微粉体混合均匀,采用研磨、过筛的方法实验表面包覆改性;装胶囊,即得。

超微田七痛经胶囊 4 制备:先将除冰片外的各原料药药材粉碎成 70~80 目的粗物料;再将各原料药材分别采用振动磨单独进行超微粉碎,分别得各药材的超微粉体;然后采用等量递增法进行混合;取硬脂酸 20 g(约 2%)、淀粉 40 g(2%)按等量递增法与上述粒度为 $D_{90} \leq 12 \mu\text{m}$ 的田七痛经方超微粉体混合均匀,采用研磨、过筛的方法实验表面包覆改性,装胶囊,即得。

2.2 体外溶出度与休止角比较研究 对田七痛经方细粉和田七痛经方超微粉体的体外溶出进行研究^[1],以有效成分或有效部位三七总皂苷、延胡索乙素为评价指标。将样品分装成 0.4 g/粒的胶囊,采用 2010 年版《中国药典》(二部)第三法,溶出介质为蒸馏水(250 mL),温度(37±0.5)℃,转速 75 r·min⁻¹,分别取 6 粒胶囊置于溶出介质中,自样品接触溶出介质起立即计时,至 45 min 时取样。取溶出液,用微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取续滤液,参照《中国药典》2010 年版一部三七及延胡索项下[含量测定]方法,分别测定三七总皂苷、延胡索乙素的含量;称取各试验样品各约 50 g,置于粉末流动性测定仪上测定样品休止角,每个样品测 3 次,平行测定 6 份样品,取平均值。结果见表 1^[2]。

表 1 田七痛经粉体累积溶出率与休止角(n=6)

样品	累积溶出率/%		休止角/°
	三七总皂苷	延胡索乙素	
超微粉体 1	81±6.5 ¹⁾	88±5.5 ¹⁾	28.3±1.8 ¹⁾
2	82±6.3 ¹⁾	89±6.1 ¹⁾	32.6±2.0 ¹⁾
3	84±8.6 ¹⁾	91±7.6 ¹⁾	33.8±1.9 ¹⁾
4	86±7.0 ¹⁾	87±7.9 ¹⁾	31.2±2.7 ¹⁾
普通粉体	56.3±8.5	61.3±5.9	36.7±2.0

与普通粉体相比¹⁾P<0.05。

表 1 结果表明:田七痛经方超微粉体不同实施方案之间三七总皂苷、延胡索乙素 45 min 的累积溶出率无显著性差异,与普通粉体相比三七总皂苷、延胡索乙素 45 min 的累积溶出率有显著性差异;各种田七痛经方超微粉体之间休止角无显著性差异,与田七痛经方相比休止角有显著性差异。

2.3 对小鼠子宫、卵巢发育的影响^[3] 雌性 NIH 小鼠 60 只,体重(10±1)g,随机分为 6 组:生理盐水组、己烯雌酚组、超微粉体高、中、低剂量组及普通粉

体组,除己烯雌酚组 sc 外,其他各组均 ig 给药,给药量 0.03 mL·g⁻¹,连续给药 14 d,第 15 d 动物称重后处死,剖取子宫和卵巢,剥离干净其周围的结缔组织,用电子天平称重,并换算成脏器系数,结果见表 2。

表 2 对小鼠子宫发育的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量	子宫	卵巢
	/g·kg ⁻¹	/mg·g ⁻¹	/mg·g ⁻¹
对照	-	2.61 ± 0.65	10.9 ± 3.0
己烯雌酚	0.001	4.77 ± 0.80 ²⁾	18.3 ± 1.8 ²⁾
超微粉体 1	0.18	4.50 ± 0.35 ²⁾	12.2 ± 3.6
	0.12	4.46 ± 0.71 ²⁾	12.5 ± 5.0
	0.06	4.12 ± 0.23 ²⁾	12.0 ± 2.4
普通粉体	0.18	4.09 ± 0.72 ²⁾	11.2 ± 3.1

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 3,4 同)。

结果表明,各给药组均能显著增加小鼠子宫重量,而对卵巢增重无影响。其中实施例 1 超微粉体低剂量组的药效与普通粉体组的药效相当。

2.4 对二甲苯致小鼠耳肿的影响^[4] NIH 小鼠 60 只,雌雄各半,体重(20 ± 2) g,随机分为 6 组,生理盐水组、己烯雌酚组、实施例 1 超微粉体高剂量组、实施例 1 超微粉体中剂量组、实施例 1 超微粉体低剂量组及普通粉体组,各组均 ig 给药,每日 1 次,连续给药 7 d,最后 1 次给药 30 min,将 50 μL 二甲苯涂于小鼠右耳,左耳涂生理盐水 50 μL,15 min 后处死,用 6 mm 打孔器沿左右耳廓相同部位打孔,两侧耳片分别称重,以两耳片质量差值作为肿胀度,结果见表 3。

表 3 对二甲苯引起小鼠耳肿的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	两耳片质量差/mg
对照	-	7.45 ± 2.63
阿司匹林	0.2	2.89 ± 1.82 ²⁾
超微粉体 1 高剂量	0.18	3.00 ± 2.34 ¹⁾
超微粉体 1 中剂量	0.12	3.04 ± 2.58 ¹⁾
超微粉体 1 低剂量	0.06	3.09 ± 2.61 ¹⁾
普通粉体	0.18	3.10 ± 2.38 ¹⁾

结果表明,各给药组对二甲苯所致小鼠耳肿胀有明显的抑制作用。其中超微粉体 1 低剂量组的药效与普通粉体组的药效相当。

2.5 对缩宫素所致大鼠扭体反应的影响^[5] 雌性 SD 大鼠 60 只,体重(200 ± 20) g,随机分为 6 组:生理盐水组、己烯雌酚组、实施例 1 超微粉体高剂量组、实施例 1 超微粉体中剂量组、实施例 1 超微粉体低剂量组及普通粉体组,连续 sc 己烯雌酚 10 d,每 d

1 次(第 1 天 0.8 mg/只,第 2 天至第 9 天 0.4 mg/只,第 10 天 0.8 mg/只,),sc 己烯雌酚的大鼠第 5 天开始给受试药,连续 ig7 d(阿司匹林给药 3 d)。末次给己烯雌酚 24 h 后,再给 1 次试验药物,40 min 后 ip 缩宫素 2 U/只,记录给缩宫素 30 min 内大鼠发生的扭体反应次数(大鼠腹部收缩内凹,躯干与后肢伸展,臂部与侧肢体内旋,为子宫收缩即痛经的指标),结果见表 4。

表 4 对缩宫素所致大鼠扭体反应的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	扭体次数/次
对照	-	15.7 ± 5.0
阿司匹林	0.2	2.3 ± 1.3 ²⁾
超微粉体 1	0.18	3.5 ± 2.2 ²⁾
	0.12	4.3 ± 2.1 ¹⁾
	0.06	7.0 ± 1.6 ¹⁾
普通粉体	0.18	6.9 ± 1.8 ¹⁾

结果表明,各给药组均能明显减少大鼠扭体反应次数。其中实施例 1 超微粉体低剂量组的药效与普通粉体组的药效相当;超微粉体 1 高剂量组的药效与阿司匹林组相当。

3 讨论

采用适当的超微粉碎和混合方法制备超微粉体,并通过加入润滑剂和/或助流剂等改性辅料的方法,有利于混合均匀和粉体表面包覆改性,从而制得分散均匀、流动性好、粉体粒度为 $D_{90} \leq 12 \mu\text{m}$ 的田七痛经超微粉体散剂,可明显增加其体外溶出度,有利于达到体内速效的目的。而超微粉体制备方法间无显著性差异,说明主要是粉体粒径的减小影响较大。药理实验证明,与常规粉体相比,在给药剂量减少 1/3 的情况下,可达到相同的药理作用。

[参考文献]

[1] 张卫华,高丽,郑清娉. 肿节风分散片体外溶出度试验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(3):13.
[2] 孙淑萍,狄留庆. 不同制粒方式所制颗粒的粉体学特征与颗粒的引湿性关系的研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(3):279.
[3] 黄韧. 中药生川乌对小鼠卵巢和子宫发育的影响试验研究[J]. 临床和实验医学杂志,2009,8(10):3.
[4] 赵保胜,刘永刚,王秀丽. 黄连解毒汤解热、抗炎作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(11):55.
[5] 康旭亮,周爱香,李洪梅,等. 内异痛经颗粒的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2004,10(2):48.

[责任编辑 全燕]