



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1672720 B

(45) 授权公告日 2011.08.17

(21) 申请号 200410031357.2

(22) 申请日 2004.03.25

(73) 专利权人 香港理工大学
地址 中国香港九龙红磡

(72) 发明人 李毅 杨国荣 胡军岩 宋庆文

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司 72003
代理人 高龙鑫 杨淑媛

(51) Int. Cl.

A61K 36/00(2006.01)

(56) 对比文件

CN 1359698 A, 2002.07.24,

CN 1353982 A, 2002.06.19,

CN 1355019 A, 2002.06.26,

徐辉碧等. 纳米技术在中药研究中的应用. 《中国药科大学学报》. 2001, 第 32 卷 (第 3 期), 161 - 165.

朱常龙等. 超音速气流粉碎机生产超细粉体

的安全问题探讨. 《安全与环境工程》. 2003, 第 10 卷 (第 3 期), 74 - 77.

全从娟等. 纳米技术在中药开发中的应用. 《材料科学与工程学报》. 2003, 第 21 卷 (第 4 期), 582 - 585.

审查员 张贵峰

权利要求书 1 页 说明书 5 页 附图 4 页

(54) 发明名称

中药纳米制剂的制备方法

(57) 摘要

本发明涉及一种中药纳米制剂的制备方法, 该方法具有如下步骤: 预处理、制备悬浮液、粉碎和过滤、纳米化步骤。根据不同中药的要求, 还包括以下步骤, 即提取纳米化步骤中得到的中药纳米悬浮液中的有效成分和 / 或干燥步骤。本发明所得到的纳米级中药悬浮液或者干燥后的中药纳米粉末可被制成各种制剂。本发明的中药纳米化是采用纳米对撞机完成的, 药材粒子的粒径大小稳定、可靠。本发明的方法通用性强, 适用于各种中药材。

1. 一种中药纳米制剂的制备方法,其特征在于,该方法包括以下步骤:
 - 1) 预处理:将中药材清洗,然后干燥、并粉碎至 $500\ \mu\text{m}$ 以下;
 - 2) 制备悬浮液:将步骤 1) 得到的粉碎的中药材加入溶剂而直接制备成悬浮液或将中药材进行提取而得中药提取液的悬浮液;
 - 3) 粉碎和过滤:用超声波粉碎上述悬浮液,使其中的药材粒子小于 $10\ \mu\text{m}$,过滤悬浮液,得到滤液,其中过滤是用孔径为 300-400 目的滤网进行的;
 - 4) 纳米化:将上述滤液用纳米对撞机粉碎,使其中的药材粒径达到纳米级的大小,得到纳米中药悬浮液。
2. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于,步骤 2) 中所述的溶剂为水、乙醇,丙酮,氯仿或苯,溶剂与药材的重量比为 20-50 : 1。
3. 根据权利要求 1 的方法,其特征在于,步骤 3) 中超声波粉碎时间为 25-60 分钟。

中药纳米制剂的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及中药纳米制剂的制备方法,属于中药领域。

背景技术

[0002] 中药经历了几千年的临床验证,其疗效显著、副作用小、使用安全,是人们用以防治疾病、维护健康的不可缺少的药物。但中药受其传统剂型的约束,导致其吸收差、服用剂量大、使用不方便、质量控制难以标准化等缺点,使得中药难以适应国际市场的需要,因而中药制剂的标准化成为中药发展的一大目标。

[0003] 目前,“纳米中药”的研究正处于热潮之中,纳米中药是指运用纳米技术制造的、粒径至少在某一维度上小于 100nm 的中药有效成分、有效部位、原药及其复方制剂。纳米中药不仅可以提高药物的生物利用度,增强临床疗效,用药剂量小,节约药源、方便携带而且制剂的均匀性、分散性也大大改善了。

[0004] 现有技术存在一些中药纳米制剂的制备方法,但这些方法都有其应用局限性。例如, CN01257878.9 中的纳米中药粉末的制备方法是先将原料进行浸提或煮提,使药物有效成份溶于提取溶剂中,将提取液用陶瓷膜过滤,浓缩滤液,再用纳米膜过滤浓缩液,所得滤液就是含纳米粒子的溶液,此方法无法制备不溶性的中药(例如珍珠粉),而且将大于滤膜孔径的药物浪费掉了。CN00113982.7 公开的方法是运用生物纳米技术将中药制备成纳米微粒溶液,再经过低温喷雾干燥得到纳米级中药固体粉末。此方法的缺点除了无法制备不溶性的中药外,还有一个缺点是通过喷雾干燥法干燥的颗粒,其大小不一定是纳米级的。CN00132505.1 公开的方法是先把中药原料切碎,再烘干,然后用普通磨机磨成粉,再用振动球磨机磨成纳米和亚微米颗粒。此方法不受中药溶解性能的限制,可以应用于诸如珍珠粉的不溶性中药的制备中,但该法的缺点是耗时、噪音大、生产量小。球磨机的效率低,一次操作有时需要几天的时间,而且磨球直径、数量和种类都需根据被磨中药种类的不同而不同。CN00135452.3 中的方法和 CN00113982.7 相同,只是具体应用于中药胶股蓝。

[0005] 鉴于上述各现有技术存在的缺陷,寻找一种方便、通用、真正能达到纳米级水平的适用于各种天然药物(动物、植物、矿物)的纳米中药的制备方法成为迫切需要。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种中药纳米制剂的制备方法,该方法适用于各种天然药物包括动物药、植物药和矿物药,具有使用方便、通用性强、所得颗粒的粒径达到纳米级大小的优点。

[0007] 本发明的上述目的是这样实现的:

[0008] 一种中药纳米制剂的制备方法,该方法包括如下步骤:

[0009] 1) 预处理:将中药材清洗,然后干燥、切碎;

[0010] 2) 制备悬浮液:将中药材粉碎,然后加入溶剂而直接制备成中药悬浮液;或将中药材用溶剂进行提取,得到中药材提取液的悬浮液;

[0011] 3) 粉碎和过滤:用超声波粉碎上述悬浮液,使其中的药材粒子小于 $10\ \mu\text{m}$,过滤悬浮液,得到滤液;

[0012] 4) 纳米化:将上述滤液用纳米对撞机粉碎,使其中的药材粒径达到纳米级的大小,得到纳米中药悬浮液;

[0013] 用本发明提供的方法进行中药纳米制剂的制备时,首先是预处理步骤,即将中药材清洗后,用专用设备如商业用干燥机使中药材干燥,然后切碎药材,将中药材用旋转粉碎机之类的设备粉碎成 100 至 $500\ \mu\text{m}$ 的粗粒,有时还需要采用大剪切力的强力搅拌把中药粒子粉碎至 $100\ \mu\text{m}$ 以下的细粒。当然根据不同要求,也可以不经干燥而直接切碎。

[0014] 然后是制备悬浮液步骤,该步骤的悬浮液制备方法有两种:一种对于该步骤中不需要提取的中药材,其悬浮液的制备是直接将粉碎的药材与不影响药性的溶剂混合而得,所述溶剂为水、乙醇、丙酮、氯仿或苯等,加入的溶剂与药材的重量比为 $20-50:1$ 。第二种对于该步骤中需要进行提取的中药材进行提取,所得提取液为中药材提取液悬浮液,具体步骤可以是将切碎的药材在提取溶剂,如水或乙醇中加热提取,提取温度和提取时间根据中药中所含有效成分的挥发性决定,含易挥发有效成份的中药就采用低温短时间煎(例如, 60°C , 1 小时),不含易挥发成分的中药则用高温长时间煎(例如 $95-100^\circ\text{C}$, $1-3$ 小时),然后用 $50\sim 100$ 目的过滤网过滤提取液,可滤去纤维质之类的滤渣,弃去滤渣,得到提取液的悬浮液。

[0015] 其次是粉碎和过滤步骤,将超声波作用于上述步骤的悬浮液,作用时间为 $25-60$ 分钟,该时间的长短根据超声波的功率大小而改变,使其中的粒子粉碎至 $10\ \mu\text{m}$ 以下,此时悬浮液更清澈,用 300 目- 400 目的滤网过滤该悬浮液,使滤液中的粒子粒径小于 $10\ \mu\text{m}$,收集滤液。

[0016] 再次是纳米化步骤,将纳米对撞机作用于上述滤液,使其中粒子粉碎成纳米级大小,得到纳米中药悬浮液。

[0017] 有些中药材在纳米化步骤之后包括步骤 5) 提取纳米中药悬浮液中的有效成分的步骤。该步骤可采用减压蒸馏法、萃取法、离心分离、膜分离、色谱分离、结晶法等中的任意之一或任意组合,提取一种或几种有效成份。

[0018] 中药材在步骤 4) 或步骤 5) 之后还可包括步骤 6) 的干燥步骤:将步骤 4) 或 5) 得到的纳米中药悬浮液或有效成分提取液进行干燥,得到纳米中药粉末。此干燥步骤可采用喷雾干燥法、减压蒸馏法或离心分离法等方法进行干燥。

[0019] 最后,将步骤 4)、5) 或 6) 所得的纳米中药悬浮液、有效成分提取液或纳米中药粉末制备成各种制剂,如口服控释片、微囊、颊含片、干粉吸入剂、鼻喷雾剂、舌面速溶片或植入型制剂。还可以将纳米中药悬浮液、提取液或粉末直接涂于或复合在织物上,通过透皮吸收可以达到治疗效果。而且,可将本发明制备的纳米中药制成定位靶向制剂、缓释制剂或控释制剂,从而使药物作用部位更准确、作用时间更长久。

[0020] 本发明的方法不仅适用于中药原材料,也适用于中成药或中药的半成品的纳米制剂的制备。

[0021] 本发明公开的中药纳米制剂的制备方法与现有技术相比,有如下优点:

[0022] 1. 通用性强,适用于含有水溶的或溶于乙醇的有效成份或不溶于水及乙醇的有效成份的中药。

- [0023] 2. 本方法的中药纳米化是采用纳米对撞机完成的,药材粒子的粒径大小稳定、可靠。
- [0024] 3. 本发明的方法只须一套设备就可以加工多种类型的中药材。
- [0025] 4. 本发明提供的方法可应用于多领域中,如食品和药物、化妆品或服装。

附图说明

- [0026] 图 1 是纳米中药制剂的制备方法流程图
- [0027] 图 2 是 10 μm 黄芪粒子扫描电子显微镜 (SEM) 相片,
- [0028] 图 3 是纳米级黄芪粒子的扫描电子显微镜 (SEM) 相片,
- [0029] 图 4 是被覆在棉纤维上的纳米级黄芪粒子的 SEM 相片,
- [0030] 图 5 是沉淀在棉纤维上的纳米级黄芪粒子的 SEM 相片,
- [0031] 图 6 是微胶囊纳米中药粒子的 SEM 相片,
- [0032] 图 7 是纳米中药粒子位于微胶囊表面的 SEM 相片。

具体实施方式

- [0033] 以下结合附图及具体实施例对本发明作进一步详细说明。
- [0034] 本发明的中药纳米制剂的制备方法参见图 1。图 1 为本发明的制备方法流程图,其中虚线部分 - 提取有效成分步骤可以根据具体中药而取舍选用。
- [0035] 图 2 至图 5 为黄芪在制备纳米制剂过程中的扫描电子显微镜 (SEM) 相片。图 2 是经超声波粉碎后的 10 μm 黄芪粒子扫描电子显微镜 (SEM) 相片,其放大倍数为 500 倍,小圆球为黄芪粒子;图 3 是经纳米对撞机处理后的纳米级黄芪粒子的扫描电子显微镜 (SEM) 相片,其放大倍数为 30000 倍,小亮圆球为黄芪粒子;图 4 是被覆在棉花纤维上的纳米级黄芪粒子的 SEM 相片,其放大倍数为 30000 倍,小圆球为黄芪粒子;图 5 是沉淀在棉花纤维上的纳米级黄芪粒子的 SEM 相片,其放大倍数为 3000 倍,比图 5 的放大倍数小 10 倍,小亮点为黄芪粒子;图 6 是微胶囊纳米中药粒子的 SEM 相片,其放大倍数为 1000 倍,小球为微胶囊,其内包裹黄芪纳米粒子;图 7 是纳米中药粒子位于微胶囊表面的 SEM 相片,其放大倍数为 30000 倍,胶囊表面的亮点为珍珠纳米粒子。
- [0036] 以下结合黄芪、珍珠、人参和五加皮的实施例对本发明的制备方法作进一步说明。
- [0037] 实施例 1
- [0038] 黄芪纳米制剂的制备:
- [0039] 如图 1 所示的制备流程图,首先是预处理步骤,即将黄芪药材清洗后,再用干燥机干燥并用旋转粉碎机进行初步切碎。经过本步骤,中药粉体的颗粒大小约为 500 μm 。然后是制备黄芪悬浮液步骤,将所得到的颗粒粉体中加入水,其重量比为黄芪:水=1:50,得到黄芪悬浮液。随后是粉碎和过滤步骤,即将超声波粉碎机作用于上述步骤得到的黄芪悬浮液,使黄芪粒子粉碎成小于 10 μm 的更清澈的悬浮液,超声波粉碎的时间为 25 分钟,粉碎的功率是 600W。黄芪小于 10 μm 的显微状况请见图 2 所示。再将上述悬浮液用 300 目的滤网再进行过滤,收集滤液。然后是纳米化步骤,即将上述步骤的滤液用纳米对撞机粉碎,在 130Mpa 压力,300rpm 的工作转速下使其中粒子粉碎至纳米级的大小(如图 3 所示的扫描电子显微镜相片)。其后是干燥步骤,即将上述含纳米级黄芪粒子的悬浮液用喷雾干燥法或减

压蒸馏法、离心分离法进行干燥,得到黄芪纳米粉末。

[0040] 最后将黄芪纳米粉末制备所需制剂。

[0041] 还可以直接将纳米黄芪悬浮液用丝网印花的方法直接涂布在织物上,如图 4 所示的扫描电子显微镜相片,粒子直径约为 100nm。也可以将纳米级黄芪粒子悬浮液加入轧机,用浸压的方法把纳米黄芪粉末直接复合在织物上,如图 5 所示的扫描电子显微镜相片。

[0042] 此外,还可以根据需要提取纳米悬浮液中的有效成份。黄芪中的主要化学成份是甜菜碱, γ -氨基丁酸,乙酰黄芪皂甙 I、II、III、IV、V、VI、VII、异黄芪甙 I、II,以及黄芪皂甙 VIII 和大豆皂甙。根据需要可以提取其中的某一种或几种有效物质。即采用柱色谱分离的方法将上述所得悬浮液利用加压的方法通过分离柱 (BUCHI B-688),然后用紫外检测器 (BUCHI C-635) 判断所想提取的有效成份,当指定成份通过分离柱后时,由收集器 (BUCHIC-660) 自动收集。

[0043] 实施例 2

[0044] 珍珠纳米制剂的制备:

[0045] 如图 1 所示的制备流程图,首先是预处理步骤,即将珍珠或珍珠碎片清洗后,再用干燥机干燥并用机械式旋转粉碎机进行初步切碎。经过本步骤,珍珠粉体的颗粒大小约为 500 μm 。然后是制备珍珠粉悬浮液步骤,将所得到的珍珠颗粒粉体中加入水,其重量比为珍珠:水 = 1 : 30。随后是粉碎和过滤步骤,即将超声波粉碎机作用于上述步骤得到的珍珠粉悬浮液,使珍珠粉粒子粉碎成小于 10 μm 的更清澈的悬浮液,超声波粉碎的时间为 60 分钟,粉碎的功率是 550W。再将上述悬浮液用 400 目的滤网再进行过滤,收集滤液。然后是纳米化步骤,即将上述步骤的滤液用纳米对撞机粉碎,在 130MPa, 300rpm 的工作转速下使其中粒子粉碎至纳米级的大小。其后是干燥步骤,即将上述含有效成分的提取液用减压蒸馏的方法,利用物质间沸点不同进行干燥,得到纳米级的纳米中药粉末,最后是将纳米中药粉末制备制剂的步骤。利用纳米中药粉末可以制备各种制剂,本实施例提供的纳米珍珠粉粉末制备的微囊剂型,如图 6、图 7 所示。

[0046] 实施例 3

[0047] 人参皂甙纳米制剂的制备:

[0048] 如图 1 所示的制备流程图,首先是预处理步骤,即将人参的根、茎、叶、花药材清洗后,再用干燥机干燥并用机械式旋转粉碎机进行初步切碎。粉碎后的颗粒大小约为 500 μm 。接着是制备悬浮液步骤,将所得的固态物质加入水,其重量比为人参粗粉:水 = 1 : 40。然后是粉碎和过滤步骤,即将超声波粉碎机作用于上述步骤得到的人参悬浮液,使人参粒子粉碎成小于 10 μm 的更清澈的悬浮液,超声波粉碎的时间为 50 分钟,粉碎的功率是 600W。再将上述悬浮液用 300 目的滤网再进行过滤,收集滤液。然后是纳米化步骤,即将上述步骤的滤液用纳米对撞机粉碎,在 130MPa, 300rpm 的工作转速下使其中粒子粉碎至纳米级的大小。然后用挥发性低元醇 (甲醇或乙醇) 提取上述纳米悬浮液中的有效成分,具体步骤为:首先将纳米悬浮液中的溶剂挥去,再用所述醇加入至剩余固体中,在室温下浸泡 24 小时左右,或加温到 45 度 (甲醇) 或 65 度 (乙醇) 2 小时,然后过滤,滤液中含有可溶性有效成分,挥去滤液中的低元醇,得到固态物质。若对产品的纯度有进一步的要求,此时可用苯 (也可用氯仿或乙醚) 和苯重量 1-10% 的丁醇 (也可用戊醇或醋酸乙酯) 所组成的混合溶剂对所得固体脱色,从而得到更纯的纳米级人参皂甙粉末。

[0049] 实施例 4 五加皮纳米制剂的制备：

[0050] 如图 1 所示的制备流程图，首先是预处理步骤，即将五加科植物细柱五加根皮清洗后，再用干燥机干燥并用机械式旋转粉碎机进行初步切碎。粉碎后的颗粒大小约为 $500\ \mu\text{m}$ 。接着是制备悬浮液步骤，将所得的固态物质加入 10-70% 的乙醇，其重量比为五加皮粗粉：乙醇 = 1：20。后是粉碎和过滤步骤，即将超声波粉碎机作用于上述步骤得到的五加皮悬浮液，使五加皮粒子粉碎成小于 $10\ \mu\text{m}$ 的更清澈的悬浮液，超声波粉碎的时间为 30 分钟，粉碎的功率是 600W。再将上述悬浮液用 300 目的滤网再进行过滤，收集滤液。然后是纳米化步骤，即将上述步骤的滤液用纳米对撞机粉碎，在 130MPa, 300rpm 的工作转速下使其中粒子粉碎至纳米级的大小。其后是干燥步骤，即将上述含有有效成分的提取液用喷雾干燥法进行干燥，也可用减压蒸馏的方法 (BUCHI R-205)，在 50°C 的蒸发温度下获得。

[0051] 实施例 5 一种含纳米中药的服装面料的制备

[0052] 将中药材五倍子 100g、麻黄根 50g、防风 30g、黄芪 30g、白术 60g 清洗、粉碎，加水 400ml 浸泡一小时，然后加水 600ml 文火煎煮一小时，再加水 600ml 再次文火煎煮一小时。然后用 50 ~ 100 目的过滤网过滤提取液，可滤去纤维质之类的粗滤渣，弃去滤渣，得到提取液的悬浮液。然后将超声波粉碎机作用于上述步骤得到的悬浮液，使之被粉碎成小于 10

[0053] μm 的更清澈的悬浮液，超声波粉碎的时间为 40 分钟，粉碎的功率是 500W。将悬浮液用 300 目的滤网进行过滤，收集滤液。然后是纳米化步骤，即将上述步骤的滤液用纳米对撞机粉碎，在 130MPa, 300rpm 的工作转速下使其中粒子粉碎至纳米级的大小。最后将纳米中药悬浮液直接制备中药服装面料，即将面料浸入所得纳米中药悬浮液 5 分钟，经过挤压脱水，最后经过 130°C 培烘 5 分钟即得。用该面料制得的内衣除具有一般面料的单向导水特性外，还兼有中药收敛固涩止汗的特性，从而使服装与皮肤间的微气候环境保持干燥与舒适。

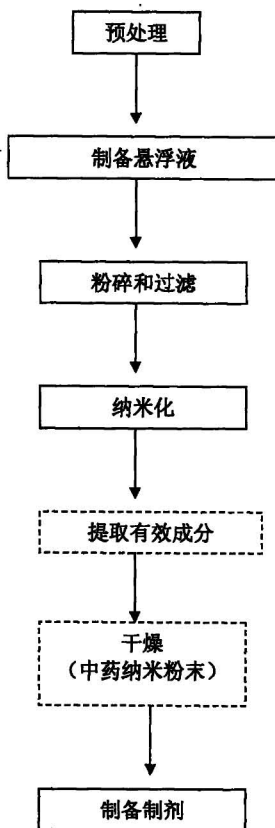


图 1



图2

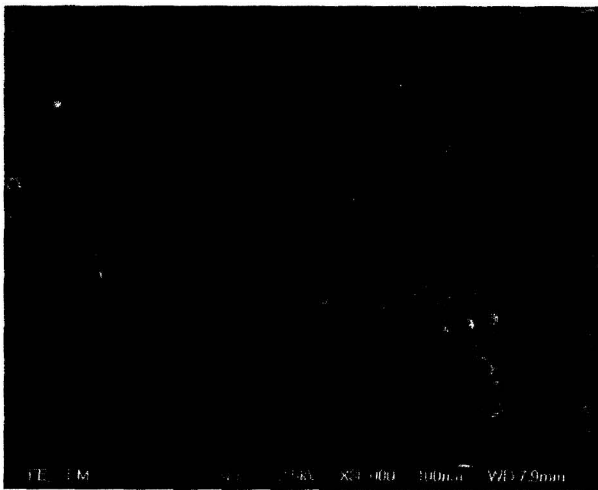


图3



图 4



图 5

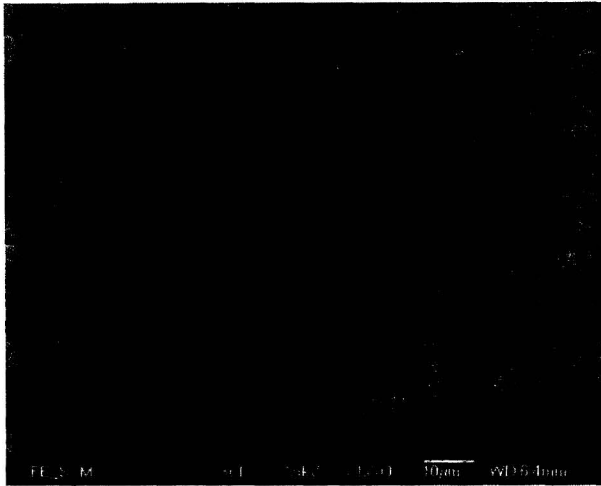


图 6

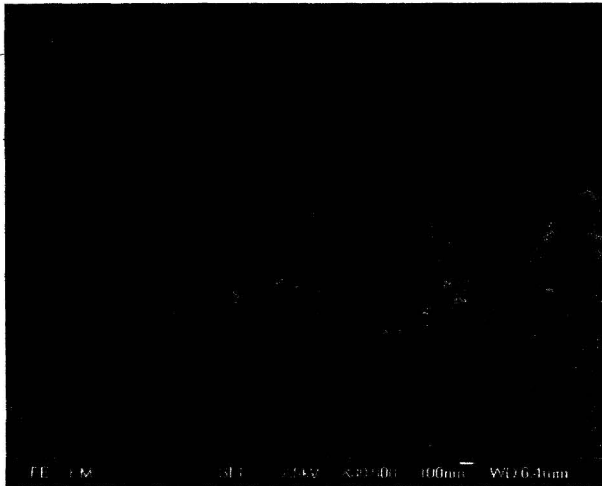


图 7