雄黄超高压射流粉表征及抑菌效果

黄义娜[1], 王盛民[1*], 詹源文[1], 张瑛[2], 罗兰[1], 王懿萍[1], 张小荣[1], 陈波[3]
(1. 西南交通大学生命科学与工程学院, 成都 610031; 2. 陕西中医学院, 陕西 咸阳 712083; 3. 南京大地水刀有限公司, 南京 211300)

[摘要] **目的**: 研究经超高压射流粉碎后雄黄表征差异, 探讨粉体粒径对抑菌效果的影响。**方法**: 利用超高压射流技术对雄黄进行粉碎, 比较雄黄普通粉、水飞粉和射流粉的粉体表征、体外抑菌效果。**结果**: 雄黄粉体平均粒径由 23.756 μm 降到 1.427 μm, 比表面积由 1.251 $m^2 \cdot cm^{-3}$ 增至 11.653 $m^2 \cdot cm^{-3}$, 休止角增大, 松密度降低, 主要成分无明显变化; 对大肠杆菌最低抑菌浓度(MIC)由 8% 降到 2%, 对金黄色葡萄球菌 MIC 由 1% 降到 0.5%。**结论**: 雄黄经超高压射流技术粉碎后, 粒径明显减小, 比表面积显著增大, 孔隙率大大增大, 流动性变差, 主要成分符合《中国药典》规定, 体外抑菌效果与粉体粒径大小呈负相关。超高压射流技术用于雄黄粉碎是可行的。

[关键词] 超高压射流; 雄黄; 表征; 抑菌效果
[中图分类号] R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)20-0021-03

Characterization and Antibacterial Effect of Realgar Ultra-high Pressure Jet Powder

HUANG Yi-na[1], *WANG Sheng-min*[1*], *ZHAN Yuan-wen*[1], *ZHANG Ying*[2], *LUO Lan*[1], *WANG Yi-ping*[1], *ZHANG Xiao-rong*[1], *CHEN Bo*[3]
(1. *College of Life Science and Engineering*, *Southwest Jiaotong University*, *Chengdu* 610031, *China*;
2. *Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712083, *China*;
3. *Nanjing Earth Water Knife Co. Ltd.*, *Nanjing* 211300, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To study characterization difference of Realgar after smashed by ultra-high pressure jet and investigated the influence of particle size to antibacterial effect. **Method**: Smashed Realgar by ultra-high pressure jet technology, and compared powder characterization and *in vitro* antibacterial effect of ordinary powder, levigating powder and jet powder of Realgar. **Result**: Compared with ordinary powder and levigating powder, average particle size of jet powder reduced from 23.756 μm to 1.427 μm, specific surface area increased from 1.251 $m^2 \cdot cm^{-3}$ to 11.653 $m^2 \cdot cm^{-3}$, angle of repose increased, and bulk density decreased, main chemical composition had no significant change; Minimum inhibitory concentration (MIC) to escherichia coli reduced from 8% to 2%, MIC to staphylococcus aureus reduced from 1% to 0.5%. **Conclusion**: After smashed by ultrahigh pressure jet, particle size of Realgar ultra-high pressure jet powder reduced significantly, specific surface area significantly increased, porosity increaseed greatly, liquidity got worse, main chemical composition of the powder complied with pharmacopoeial requirement, *in vitro* antibacterial effect and powder particle size was negatively correlated. The result showed that smashed Realgar by ultra-high pressure jet was feasible.

[**Key words**] ultra-high pressure jet; Realgar; characterization; antibacterial effect

[收稿日期] 20110628(017)
[基金项目] 陕西省咸阳市项目(XK0913-2); 成都市金牛区[金科产发(2008)64]
[第一作者] 黄义娜, 硕士, 从事生药分析与制剂新技术研究, Tel: 15982416506, E-mail: huangyina_123@126.com
[通讯作者] * 王盛民, 教授, 从事中药质量控制研究, Tel: 13699491500, E-mail: wangshengmin@yahoo.cn

雄黄为硫化物类矿物雄黄，主含 As_2S_2。具有解毒杀虫、燥湿祛痰、截疟之功，用于痈肿疔疮、蛇虫咬伤、虫积腹痛、惊痫、疟疾[1]。雄黄疗效确切，许多中成药（如牛黄解毒片、六神丸等）均有配伍，使用率颇高，有较强的毒副作用。据报道，雄黄具有广泛的抗菌谱，如对金黄色葡萄球菌、链球菌、白色链珠菌、痢疾杆菌、结核杆菌等有较强的抗菌作用[2]。

本文应用 DPSB6-1830 型超高压水射流设备对雄黄进行射流粉碎，对射流粉（超高压射流方法制备）、水飞粉（传统水飞法粉碎）和普通粉（机械粉碎方法[3]制备）的粒度、比表面积、休止角、松密度及主要化学成分进行表征；比较其抑菌效果。旨在为超高压射流粉碎技术[4]在药物粉碎领域的应用提供依据。

1 材料

雄黄（购自成都市新荷花池中药材市场），经西南交通大学王盛民教授鉴定为硫化物类矿物雄黄。大肠杆菌、金黄色葡萄球菌（由本院微生物实验室提供）。

DPSB6-1830 型超高压水射流设备（南京大地水刀有限公司），FW80-1 型高速万能粉碎机（天津市泰斯特仪器有限公司），JL-1177 型激光粒度分布测试仪（成都精新粉体测试设备有限公司），YX280B 型高压蒸汽灭菌锅（上海三申医疗器械有限公司），HH-BLL 600-BS 型电热恒温培养箱（上海跃进医疗器械厂），BCM-1000 型超净工作台（苏州市华宇净化设备有限公司）。

2 方法与结果

2.1 样品制备　普通粉　雄黄原药材经高速万能粉碎机粉碎，过 80 目筛，备用。

水飞粉　取雄黄普通粉适量，加水适量共研细，再加多量的水，搅拌后沉降，倾出混悬液，下沉部分再接上法反复操作数次，合并混悬液，静置后抽滤分取沉淀，干燥，研细得到水飞法制备的粉末，备用。

射流粉　取雄黄普通粉适量，加少量水配制成混悬液，备用；当超高压射流设备压力达 300 MPa 时，从加料口加入，在喷嘴处收集样品，再经进样口加入，循环粉碎，收集样品，于 60 ℃下进行减压干燥，备用。

2.2 粒径及比表面积　参照文献[5]方法，用激光粒度分布测试仪测试雄黄普通粉、水飞粉和射流粉，结果雄黄粉体平均粒径分别为 23.756，15.190，1.427 μm；比表面积分别为 1.251，2.236，11.653 $m^2 \cdot cm^{-3}$；D90 分别为 48.536，34.057，3.585 μm。射流粉的 D90 < 10 μm，达到国内超细粉标准[6]。

2.3 休止角和松密度　参照文献[7]方法，分别采用固定漏斗法和量筒法测得雄黄普通粉、水飞粉和射流粉的休止角分别为 36.56°，42.72°，48.83°；松密度分别为 1.596，1.187，0.840 $g \cdot cm^{-3}$。雄黄射流粉休止角较水飞粉和普通粉有所增大，松密度较水飞粉和普通粉有所减小。

2.4 化学成分测定　按照 2005 年版《中国药典》[1]中雄黄的“含量测定”及“检查”项下的方法分别对雄黄普通粉、水飞粉和射流粉进行含量测定及 As_2O_3 限量检查，结果 As_2S_2 的质量分数分别为 94.61%，95.72%，95.90%，均大于 90%，符合《中国药典》规定；As_2O_3 限量测定方法得到砷斑颜色均较标准砷斑浅，符合《中国药典》规定。

2.5 体外抑菌效果　采用平皿内药液稀释法[8]，分别将雄黄普通粉、水飞粉与射流粉 0.1，0.2，0.4，0.8，1.6 g 与 20 mL 普通琼脂培养基加入平皿中，摇匀冷却后，每皿中加入 10^{-5} 大肠杆菌稀释液 0.05 mL，用 L 棒涂匀，37 ℃培养 24 h，计数；另取雄黄各粉体 0.125，0.25，0.5，1.0，2.0 g 按上法制成平板后，涂 10^{-5} 金黄色葡萄球菌稀释液 0.05 mL，37 ℃培养 24 h，计数。结果见表 1。

表 1　雄黄各粉体体外抑菌效果（$n = 3$）

菌种	药物	药物质量分数/%									
		0.062 5	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	阳性对照	阴性对照
大肠杆菌	普通粉	/	/	/	+	+	+	+	−	+	−
	水飞粉	/	/	/	+	+	+	−	−	+	−
	射流粉	/	/	/	+	+	−	−	−	+	−
金黄色葡萄球菌	普通粉	+	+	+	+	−	/	/	/	+	−
	水飞粉	+	+	+	−	−	/	/	/	+	−
	射流粉	+	+	+	−	−	/	/	/	+	−

注：“−”未见菌落生长；“+”有菌落生长。

结果显示雄黄对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均有抑制作用,浓度越大,抑菌效果越好。对大肠杆菌,雄黄普通粉最低抑菌浓度(MIC)为8%,水飞粉MIC为4%,射流粉MIC为2%;雄黄对金黄色葡萄球菌的MIC,普通粉为1%,水飞粉和射流粉均为0.5%。

3 讨论

粒径是粉体的最基本特性,比表面积则是表征粒径中粒子粗细的量度,与粉体粒径成反比[7]。实验表明雄黄射流粉较水飞粉,平均粒径减小10.6倍,比表面积增大5.2倍,这将会影响药物的释放和溶解过程,有利于药效成分的释放和吸收,增强疗效。

松密度是反应粉体充填性的指标之一,休止角是检验粉体流动性好坏的最简便方法。雄黄射流粉休止角增大,表明射流粉体流动性变差,使药物难以均匀混和而难以确定药物的的使用量;松密度减小,说明射流粉碎使粉体粒径减小,孔隙率增加,同时印证了矿物药经射流粉碎后平均粒径减小,比表面积增大的试验结果。

化学成分测定结果显示,超高压射流粉碎对雄黄主要成分影响甚微,符合药典要求,这对于保持药材功效和性质具有积极的意义。但超高压射流粉碎后是否有新的化学成分产生及可溶性砷变化情况,有待进一步研究。

体外抑菌效果研究表明,雄黄各粉体对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌都有明显抑制作用,与文献[9]报道一致;射流粉的抑制作用明显大于水飞粉和普通粉,说明雄黄经超高压射流粉碎后,由于粉体粒径减小,比表面积增大,与细菌的接触面积也就增大,抑菌效果显著增强,这对减小临床用药量有积极意义。

雄黄传统的用药一般是以原材料粉体直接加入到复方制剂中,将雄黄粉碎成射流粉后入药可以提高药物疗效,减少药物量。而超高压射流粉碎方法对雄黄毒性是否有影响,也有待进一步试验证实。总的来说,超高压射流技术用于雄黄粉碎是可行的,可望为开发出颗粒小、药效好、用量少的新型雄黄粉体制剂提供新方法和试验依据。

[参考文献]

[1] 中国药典. 一部[S].2005:112,236.

[2] 刘嵘, 濮德敏.雄黄的研究进展[J].时珍国医国药,2007,18(4):982.

[3] 詹源文,王盛民,罗兰,等.螺旋藻超高压撞击流破壁实验研究[J].现代食品科技,2010,26(5):451.

[4] 吴贞贞,王盛民,王懿萍,等.超高压水射流超微粉碎朱砂的实验研究[J].时珍国医国药,2009,20(9):2261.

[5] 申圣丹,王盛民,詹源文,等.珍珠超高压撞击流超微粉碎的研究[J].现代食品科技,2010,26(11):1220.

[6] 付廷明,袁红宇,郭立玮.珍珠、牛黄射流粉的表征[J].南京中医药大学学报,2003,19(4):346.

[7] 崔福德.药剂学[M].北京:人民卫生出版社,1980:331.

[8] 李仪奎.中药药理实验方法学[M].上海:上海科学技术出版社,1991:286.

[9] 李彦,曹兆波.雄黄抑菌作用的初步考察[J].黑龙江商学院学报:自然科学版,1987(1):129.

[责任编辑 仝燕]