

中药散剂研究的现状

周欣欣^{1,2}, 罗贤强^{2*}, 张俊清², 张旭光², 李秀敏², 赖伟勇²

1. 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076;

2. 海南医学院药学院, 海南 海口 571199

【摘要】 散剂是中药的传统剂型, 具有易吸收、起效快、制作工艺简单等特点。在我国用药历史上有着不可替代的优势。本文检索了近年来国内外学者对散剂研究的文献, 对散剂研究的现状进行了综述, 介绍了散剂的新形式与新技术。

【关键词】 散剂; 煮散颗粒; 中药分散片; 超微粉碎; 中药粒子设计

【中图分类号】 R283.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)03-392-03

Present status of research on traditional Chinese medicine powder. ZHOU Xin-xin^{1,2}, LUO Xian-qiang², ZHANG Jun-qing², ZHANG Xu-guang², LI Xiu-min², LAI Wei-yong². 1. Research Center on Life Sciences and Environmental Sciences, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, Heilongjiang, CHINA; 2. School of Pharmacy, Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan, CHINA

【Abstract】 Powder is a traditional dosage form of traditional Chinese medicine, which has the characteristics of easy absorption, quick onset, and simple production process. It has an irreplaceable advantage in the history of drug use in China. This paper searches the literatures of domestic and foreign studies on powder research in recent years, reviews the current status of powder research, and introduces new forms and technologies of powder.

【Key words】 Powder; Boiled granule; Dispersible tablets of traditional Chinese medicine; Ultramicro pulverization; Particle design of traditional Chinese medicine

散剂是中国传统的古老剂型之一, 早在《黄帝内经》中就有记载, 名曰左角发酒, 其制法为剃其左角之发, 约一方寸, 烧至为末, 以美酒一杯同服。散剂的特点在于其易吸收, 起效快, 外用可起到保护与收敛的作用, 剂量容易控制, 制作工艺简单, 价格低廉, 携带及使用方便。散剂除了可以直接作为剂型使用外, 也是其他剂型如颗粒剂、胶囊剂、片剂、丸剂、喷雾剂、气雾剂、混悬剂等剂型制备的中间体, 可见散剂的发展在中药学的进展过程中十分必要。

1 传统散剂的分类与制备

1.1 分类 散剂可分为内服散剂和局部外用散剂。内服散剂一般多溶于或分散于水或其他溶液中服用, 经血液循环作用于全身或局部。外用散剂分为治疗皮肤或黏膜损伤用的撒布散剂, 吹入体内腔道(如耳、鼻等)的吹入散剂, 清洁牙齿或治疗牙齿病痛的牙用散剂^[1]。

1.2 粉碎方法 粉碎是通过机械力将大块固体物质碎成适当细度的过程。粉碎能大大降低固体药物的粒度, 增加药物表面积, 加快溶解; 有利于各组分均匀混合, 见表 1。

1.3 筛分 筛分是借助筛网孔径大小将物料进行分离而获得较均匀的粒子群的方法。通过筛分可提高物料的流动性, 使其更容易均匀混合。散剂的质

表 1 粉碎设备

名称	工作原理	适用
球磨机	小球在重力与惯性力作 用下抛落	贵重物料, 无菌、干法、湿法、 间歇粉碎
冲击式粉碎机	重物冲击药材	脆性、韧性物料, 中碎、细碎、 超细碎
气流式粉碎机	高速气流冲击药材	热敏性、低熔点物料, 3~20 μm 超微粉碎
胶体磨	物料通过高速相对连动 的定齿与动齿之间	混悬剂、乳剂等分散系的粉 的定齿与动齿之间

量标准对其粒度有明确的规定, 口服散剂应为细粉, 指粉未能全部通过五号筛, 且通过六号筛的细粉不少于 95%; 儿科用和局部用散剂应为最细粉, 指粉未能全部通过六号筛, 且通过七号筛的细粉不少于 95%^[2], 见表 2。

表 2 药典所用药筛^[3]

筛号	筛孔内径($\bar{x} \pm s$, μm)	目号
五号筛	180±7.6	80
六号筛	150±6.6	100
七号筛	125±5.8	120

1.4 混合 混合是散剂制备中重要的一环, 其目的是使散剂中各组分分散均匀, 色泽一致, 以保证计量准确, 用药安全有效。常用的混合方法有: (1) 打底套色法: 将量少的、质重的、色深的药粉先放入乳钵中(混合之前应用其他色浅的、量多的药粉

基金项目: 海南医学院大学生创新创业训练计划项目(编号: 201711810029)

*为共同第一作者

通讯作者: 赖伟勇, 高级工程师, E-mail: 13807660389@163.com

饱和乳钵)作为基础,然后将量多的、质轻的、色浅的药粉逐渐分次加入乳钵中轻研,使之混匀。(2)等量倍增法:先称取小剂量的药粉,然后加入等体积的其他成分混匀,依次倍量增加,直至全部混匀,再过筛混合。

2 中药散剂剂型的特点

2.1 中药散剂的优点 散剂多为原药材经粉碎制得的,所以与其他固体制剂相比:(1)散剂的分散程度大,比表面积大,粒径小;(2)药材活性成分的溶出度增大,生物利用度也提高;(3)散剂易吸收,起效快;(4)散剂制作工艺简单,易于贮存和运输;(5)剂量容易控制,方便老人、婴儿及吞咽不便的人群服用;(6)散剂外用时,覆盖面积大,对伤口有着保护和收敛的作用,能促进伤口的愈合。

2.2 中药散剂的不足 由于散剂分散度较大,吸湿性、刺激性、气味、不稳定性等因素也相对增加。有易挥发性成分的药材不宜制成散剂,服用剂量较大时,散剂也不如丸剂、片剂等方便。因此需要对散剂的制备过程加以完善,以期改善这些不足。

3 现代散剂新形式与新技术

3.1 散剂新形式

3.1.1 煮散颗粒 煮散颗粒是指将单味药或复方粉碎成不同粒径的粉末后经加水制粒、干燥等工序而得到的中药制剂。其简化了有效成分的浸出条件,使溶出速度加快,溶出物质增加。降低了药材的使用量,节约了资源。煮散颗粒大大缩短煎煮时间,更大程度的保留了药物中的挥发性成分,保证了药效,对病症急性期的治疗效果更好^[4]。林俊芝等^[5]比较了黄柏饮片与煮散颗粒在不同煎煮时间点盐酸小檗碱含量与干膏收率,结果表明煎煮 5~60 min 时,不同时间点黄柏煮散颗粒煎液中的盐酸小檗碱含量及干膏收率均显著高于黄柏饮片煎液。呼梅等^[6]将优化后的五味子煮散颗粒煎煮工艺与传统饮片的煎煮质量进行对比研究,发现煮散颗粒 1 g 的煎出效果约相当于传统饮片的 4 g,很大程度上的节约了药材和能源。对独一味煮散颗粒和金钱草煮散颗粒的研究结果也表明了煮散颗粒的各项指标明显优于传统饮片^[7-8],更有利于提取药材有效成分和减少生产成本。

3.1.2 中药分散片 中药分散片是以中药材的原粉、提取物或精制中间体制成,加上适宜的辅料制成的,能够在水中迅速崩解并均匀分散,是近几年出现的一种新型制剂。中药分散片崩解迅速、分散均匀、生物利用度高且具有口服片剂和口服液体剂型的共同优点,其稳定性好、便于携带、方便服用,尤其适合老人和幼儿^[9-15]。通过对生脉分散片^[16]、益心舒分散片^[17]、刺五加分散片^[18]等分散片的研究和质量评价,证实了中药分散片技术可行可靠。

3.2 散剂新技术

3.2.1 超微粉碎技术 超微粉碎技术是指利用机械力或流体动力的方法克服固体内部凝聚力使之破碎,从而将 3 mm 以上的物料颗粒粉碎至 10~25 μm 的操作技术。超微细粉末有着良好的溶解性和分散性,有效成分溶出快^[19-21],广泛应用于食品、医药、涂料、电子等领域。刘亮镜等^[22]比较了柴葛退热散超微粉和普通细粉中有效成分的含量和显微特征,发现柴葛退热散超微粉中 3 种有效成分(葛根素、甘草苷和黄芩苷)的含量高于普通细粉中含量,且因草酸钙针晶的减少有可能减少其临床的不良反应。除此之外,超微粉碎后的银翘散仍安全有效,解热和抗炎药效学实验中,超微粉剂量减半后仍能达到原剂量细粉的药效学效应,由此可考虑在临床应用上使用银翘散超微粉以减少银翘散的服用剂量^[23]。通过对比新法炮制与超微粉碎对水蛭药效的影响,发现制水蛭超微散药效最强,而且水蛭的气味和口感得到了明显的改善^[24]。此外,超微粉碎对七厘散主要活性成分血竭素和羟基红花黄色素 A 在模拟胃肠道环境中具有保护作用^[25]。由此可见,在散剂的制备过程中应大力发展超微粉碎技术。

3.2.2 中药粒子设计技术 中药粒子设计技术是在“药辅合一”思想指导下,通过控制药物的粉碎顺序,利用不同药物与辅料的相互分散、包裹而达到设计粒子的特定结构和相关功能目的的一系列技术总称。包括离子表面特征设计和颗粒组合设计^[26-28]。中药粒子设计技术可以改善易吸潮结块、混合均匀性差、溶解性差等复杂中药粉体混合问题^[29-30]。通过中药壳粒子和最外层复合粒子的选择可以使散剂呈现不同的气味,改善其口感^[31-32]。采用机械粉碎法制备穿心莲内酯时,将穿心莲内酯超微小粒子包覆于 PEG 6000 大粒子表面,能使穿心莲内酯的结晶度下降,体外溶出速率加快^[33]。青黛-白矾复合粒子的成功制备,解决了白矾的黏膜刺激性问题^[34]。因此,中药粒子设计技术是值得深入探索与研究的。

4 展望

随着当今科学技术的进步与发展,越来越多的新技术与新设备已广泛应用于中药散剂的研究中。其中,超微粉碎技术能提高中药有效成分的溶出率,在很大程度上解决了中药难溶性成分的问题,同时也减少了贵重药材和稀少中药材品种资源的浪费。而中药粒子设计技术则可以改善中药不良气味、刺激性大、混合性差等问题。此外,也有一些中药散剂新形式的出现。煮散颗粒能减少挥发性成分的散失,更大程度的保证了药效。中药分散片崩解迅速,方便服用。但目前对于散剂的研究多集中于药效和质量标准研究,对于散剂的制备研究相对较少。虽然目前超微粉碎技术和中药粒子设计技术已应用于散剂的设计

计与改良中,但对此的研究仍不够深入与成熟。望广大科研工作者能进一步对散剂的新技术进行研究,以期改善散剂易吸潮变质、刺激性大等问题。同时也可在散剂的包装上做些研究,以便散剂更好的贮存、运输与应用。

参考文献

- [1] 李向荣. 药剂学[M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2010: 244.
- [2] 方亮. 药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 206.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: XV.
- [4] 王振海, 郭成祥. 中药散剂[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1996: 8.
- [5] 林俊芝, 傅超美, 毛茜, 等. 黄柏饮片与煮散颗粒在不同煎煮时间点盐酸小檗碱含量和干膏收率的比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 41-43.
- [6] 呼梅, 宋英, 袁强华. 五味子煮散颗粒煎煮工艺优化及其煎煮质量评价[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(4): 1448-1450.
- [7] 王永, 王猛, 李向军. 独一味煮散颗粒制备工艺研究[J]. 中国药业, 2018, 27(1): 24-27.
- [8] 王永, 王世华, 安军永, 等. 金钱草煮散颗粒制备及煎煮工艺研究[J]. 中国药业, 2016, 25(18): 47-50.
- [9] 代玉玲, 普俊学, 廖荣, 等. 中药分散片与其他中药口服制剂特点比较[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(8): 63-65.
- [10] 王洛临, 周蓉, 徐文杰, 等. 中药固体速释剂型的研究现状及发展趋势[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(4): 671-674.
- [11] 经嘉, 黄桂华. 中药分散片的研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 11(8): 73-75.
- [12] 项瑞. 中药分散片的研究进展[J]. 首都医药, 2012, 19(16): 19-21.
- [13] 韩雪, 李剑, 韩丽, 等. 以姜黄清脂分散片为模型药物研究吸水性在中药分散片崩解过程中的关键作用再验证[J]. 中草药, 2016, 47(7): 1112-1117.
- [14] 杨静. 穿心莲有效部位分散片的质量评价及稳定性研究[D]. 开封: 河南大学, 2015.
- [15] 王汝兴. 椿皮中二氯甲烷提取部位化学成分及其抗肿瘤活性以及分散片制备工艺与质量标准的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [16] 蒋亚超. 基于中药组分配伍理论的生脉分散片成型工艺及质量标准研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [17] 韩宵. 益心舒分散片制备工艺及质量评价研究[D]. 承德: 承德医学院, 2016.
- [18] 赵敏. 刺五加分散片的研制[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [19] LIANWEI Y, PENG S, GUOSHENG G, et al. Physicochemical characterization of Baizhi particles by ultrafine pulverization [J]. Int J Miner Metall Mater, 2011, 18: 247-251.
- [20] MA PY, FU ZY, SU YL, et al. Modification of physicochemical and medicinal characterization of Liuwei Dihuang particles by ultrafine grinding [J]. Powder Technology, 2009, 191: 194-199.
- [21] ZHAO XY, DU FL, ZHU QJ, et al. Effect of superfine pulverization on properties of Astragalus membranaceus powder [J]. Powder Technology, 2010, 203: 620-625.
- [22] 刘亮镜, 祁俊, 朱应成, 等. 柴葛退热散超微粉碎工艺优化[J]. 中国药房, 2017, 28(13): 1837-1841.
- [23] 王洪凤, 印酬, 向红霞, 等. 超微粉碎对银翘散急性毒性和主要药效学的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(7): 714-718.
- [24] 林晓珊, 梁丹. 比较水蛭煎剂、普通散剂的药效以及新法炮制与超微粉碎对其药效的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(79): 123.
- [25] 赵国巍, 王春柳, 梁新丽, 等. 超微粉碎对七厘散主要活性成分在模拟胃肠环境中稳定性的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(14): 1274-1278.
- [26] 任桂林, 韩丽, 姜红, 等. 以中药粒子设计技术改善小金丸混合均匀性[J]. 中国医药工业杂志, 2017, 48(2): 191-194.
- [27] 明良山, 李哲, 吴飞, 等. 基于表面自由能的粒子设计研究进展[J]. 中国药学杂志, 2017, 52(14): 1201-1207.
- [28] 杨明, 韩丽, 杨胜, 等. 基于传统丸、散剂特点的中药粒子设计技术研究[J]. 中草药, 2012, 43(1): 9-14.
- [29] 王小平. 粒子设计改善中药粉体均一性与溶解性的工艺原理研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [30] 熊茜, 王小平, 张定堃, 等. 基于粒子设计原理的中药制丸粉末中间体均一性优化与评价: 以小金丸为例[J]. 药学学报, 2017, 52(10): 1611-1620.
- [31] 陈少芳, 陈少东, 梁惠卿. 应用散剂破解中药“良药苦口”的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 618-620.
- [32] 张芳. 粉体改性技术在中药分散片中的创新研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [33] 王小平, 韩丽, 任桂林, 等. 基于机械粉碎法的穿心莲内酯复合粒子制备及其溶出度研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(4): 657-662.
- [34] 张定堃, 林俊芝, 韩丽, 等. 基于粒子设计原理的青黛-白矾复合粒子的制备及表征[J]. 中草药, 2013, 44(24): 3457-3464.

(收稿日期: 2018-11-23)