

中药散剂的历史沿革与发展趋势*

胡小苏,赵立杰,冯 怡,张继全,王俊杰,杜若飞

(上海中医药大学中药现代制剂技术教育部工程研究中心 上海 201203)

摘 要:本文梳理了中药散剂从萌芽、诞生、繁荣到临床应用逐步减少的历史沿革。列举了中药散剂内服、外用的临床应用。对散剂制备工艺进行概述,结合研究者在散剂研究过程中的创新及建议,总结了包含粉碎、干燥、混合、掩味及抑制挥发、灭菌的制剂工艺发展成果。探讨了贯穿中药散剂制剂工艺、质量标准、临床应用(如患者依从性)中制约散剂规模化生产的主要问题。展望了散剂将走入更多医院、家庭为患者解除病痛的发展趋势,以期提高散剂的制剂水平和质量控制,促进散剂的规范化、标准化发展。

关键词:中药散剂 历史沿革 制法 发展趋势

doi:10.11842/wst.2018.04.004

中图分类号:R288

文献标识码:A

散剂系指原料药物或与适宜的辅料经粉碎、均匀混合制成的干燥粉末状制剂。散剂可分为口服散剂和局部用散剂。口服散剂一般溶于或分散于水、稀释液或者其他液体中服用,也可直接用水送服。局部用散剂可供皮肤、口腔、咽喉、腔道等处应用^[1]。在中药现代化发展的局势下,市场上片剂、颗粒剂、胶囊剂、注射剂及各类缓控释制剂等多种剂型均得到较好发展,而作为中国传统剂型之一的散剂却面临临床应用减少的趋势。事实上,散剂具有节约资源、降低成本、制作简便等优点。本文通过梳理中药散剂的历史沿革,结合研究者在散剂研究过程中的创新及建议,总结其临床应用和制法的历史成果及制约散剂规模化生产的主要问题,梳理了散剂的优势,展望了散剂将走入更多医院、家庭为患者解除病痛的发展趋势,以期提高散剂的制剂水平和质量控制,促进散剂的规范化、标准化发展。

1 散剂的历史沿革

散剂是中医药古老的剂型之一,临床应用已有千年的历史。《五十二病方》是我国目前发现的最早方书,约成书于战国时期,其中已有与散剂相关的记载^[2]。《伤寒杂病论》是东汉末年张仲景所著,书中最先提出“散”剂名称,散剂运用于众多病症,急证实证用之,缓图将养亦用之,内服外用,可谓曲尽病情,对散剂制法、类型、用法用量及功用特点彰显得淋漓尽致^[3]。晋代葛洪的《肘后备急方》中很多方剂都是为治疗急危病症而设,散剂是书中出现频次最多的剂型之一,既有内服又有外用,既有直接调服又有煎煮服用。

到了隋唐时期,盛行服用散剂。唐末至五代十国,战乱连年,药材匮乏,为了节约药材,不少医家提倡煮散。唐代孙思邈《备急千金要方》一书首次使用“煮散”一词,散剂的种类和用法均明显增多,极大地丰富了散剂的临床应用^[4-5]。散剂与我国本土宗教道教有着深厚的渊源,散剂为道士所创,由丹药演变而来,随着道家在民间及士大夫间的传播,宋代皇家的表率与推广,

收稿日期:2018-03-18

修回日期:2018-04-20

* 国家自然科学基金委员会青年基金项目(81403110):基于人工神经网络算法的中药硬胶囊剂设计原理研究,负责人:杜若飞;国家自然科学基金委员会青年基金项目(81503263):羟丙基甲基纤维素改善中药喷雾干燥热焐型黏壁及其机理研究,负责人:王俊杰;上海市教育委员会预算内项目(2014YSN23):固体中药制剂原料吸湿行为模拟与分析,负责人:赵立杰;上海市卫生计生委进一步加快中医药事业发展三年行动计划(ZY3-JSFC-2-2002):敛痔散方医院制剂研发,负责人:姚向阳。

** 通讯作者:赵立杰,助理研究员,主要研究方向:中药制剂关键技术研究。冯怡,教授,博士生导师,主要研究方向:中药制剂关键技术研究。

散剂的应用在宋朝达到鼎盛时期^[6]。《太平惠民和剂局方》剂型中散剂约占一半,书中散剂多为煮散、服散、外用散,且对散剂制法、服法、用法有详细叙述,对现代制剂技术有一定的指导意义^[7]。

明清时期,散剂的应用以外用为主,清代医药巨著《本草纲目》一书中记载的外用剂型包括了多种散剂。尤其清朝后期,社会动荡不安,战乱连年,许多治疗跌打损伤的中药散剂应运而生,如陈功实编撰的《外科正宗》一书中记载的用于清热消肿、止痛的冰硼散^[8];清代费山寿《急救应验良方》一书中有活血散淤,消肿止痛之功的九分散等^[9]。

传统认为:“散者散也,去急病用之。”散剂作为最早的速食剂型,到了近现代,由于化学药的冲击,其临床应用逐步减少。实际上,现代科技的发展使得散剂具有粉末更细、给药更方便等优势,为散剂的弘扬与发展提供了可行性。例如,在2015版中国药典一部约1400余个成方和单味药制剂中,散剂近60个,其中新增散剂就有3个。

2 散剂的临床应用

散剂既用于慢性疾病,也可用于急病治疗。无论是内服还是外用,或是配合其它疗法,都取得了良好的临床疗效。

鲁子龙等^[10]对云南白药治疗上消化道出血临床疗效进行观察,对照组静脉滴定泮托拉唑,观察组静脉滴定泮托拉唑联合口服云南白药,结果发现静脉滴定泮托拉唑联合口服云南白药组止血迅速,并可加速溃疡愈合,具有较好的治疗效果。张玉国等^[11]对肛门手术后给药临床效果观察发现,肛门疾病术后外敷云南白药可取得局部止血和促进创面愈合的功效。郭菊兰等^[12]探讨云南白药在宫颈活检术后止血中的应用,以纱条填塞阴道压迫止血为对照,结果发现云南白药加纱条填塞阴道止血疗效优于对照组,且安全可靠、简单易行。云南白药既可内服,也可外用,且局部和全身治疗疗效均良好,是散剂的典型代表。

陶源等^[13]综述了中药散剂在消化系统中的临床应用,发现散剂用于慢性胃炎、消化性溃疡、幽门螺杆菌感染等消化系统疾病治疗中,有效率均能达到80%以上。王其兵等^[14]介绍了孙姓医师擅用散剂治疗小儿厌食、疳肿、湿疹及口腔溃疡等疾病。针灸治疗骨关节痹症、痛症时,配合使用外用散剂(舒筋方、消增方、壮腰补骨方)可让针灸的效果更好^[15],说明了散剂在治疗消

化系统疾病、皮肤疾病及促进针灸疗效等方面都有很好的应用。

魏华民等^[16]通过对比中药散剂和煎剂在肿瘤学常规体内外实验中的差异,发现目标散剂对肿瘤细胞有更明显的抑制增殖及迁移、促进凋亡的作用,抑制早期肿瘤生长。分析原因是散剂较汤剂未经过高温煎煮,有效成分未被破坏,或是不同条件下药物析出成分有差异,揭示了散剂特定的优势和不可替代性。

此外,药物制成的散剂具有调配方便、灵活,临床效果理想等特点,涂于面部可起到美白、散发香味等目的,是一种较理想的美容剂型^[17-18]。

3 散剂的制法

散剂的制备工艺一般包括粉碎、过筛、混合、分剂量、质量检查和包装等。散剂的原料来源于大自然,较其它剂型药材消耗量少,节约资源,且制剂过程中无需像片剂、颗粒剂等考察成型工艺,制法较为简便。

传统的散剂制备有“治”、“研”、“捣”、“剉”、“咀”等,具体包括直接研末服,或炒后研末,或温酒调服,或醋、蜜、茶、香油调服,或酒蒸为末等,大多制剂工艺粗糙、质量难以控制、品相差等,患者顺应性低^[19-21]。随着现代科学技术的发展,新技术和新方法的诞生使各制剂工艺得到了革新。

3.1 粉碎

中药材粉碎,按照粉碎后的粒径大小,有破碎和粉磨的区别。常用的粉磨机有球磨机、振动磨、气流磨等,一般需根据原药材的不同特性,采取不同的粉碎方法。例如油脂量大的种子类药材宜采用低温粉碎,糖量高、粘性大的药材可采用冻干粉碎方式^[22]。超微粉碎技术采用了细胞级微粉碎,改变了传统粉碎方法粉碎的药材颗粒较大且不均匀的局面,提高了细胞破壁率、比表面积、有效成分溶出度、生物利用度等。药材粒度更细、更均匀,从而减少用药量,节省中药材,由此延伸和发展出中药超微饮片^[23],比如珍珠、麝香、贝母等珍贵药材^[24],超微粉碎技术还可用于强韧性、纤维性、有效成分受湿热易破坏药材的粉碎。

3.2 干燥

中药材传统干燥方式有自然干燥和烘干,对于散剂中间体及成品的干燥,现代干燥技术有喷雾干燥、辐射干燥(红外、远红外、微波)、真空冷冻干燥、热泵干燥以及多种方法结合使用,如微波真空冷冻干燥^[25]。吕清华等^[26]对散剂制备过程中分类干燥进行研究,发现

采用分类恒温烘干法,能保持中药材原有的有效成分不受高温和其它因素影响而破坏或散失,粉碎时无粘附和堵筛,贮存时未发现发霉和变质现象。由此可见,越来越多的干燥新技术和不同干燥方式结合的探索与创新,使得散剂干燥技术取得很大进步,更好地挖掘和保存了散剂中的有效成分,促进了散剂的弘扬与发展。

3.3 混合

根据物料的混合原理,混合分为对流混合、扩散混合和切变混合。针对不同情况采用不同的混合仪器,如V型混合机、三维运动混合机、气力混合机等^[27]。产品混合不均匀,将会产生色泽不均匀、吸潮等问题,故混合是制剂过程中的关键环节,各成分是否混合均匀关乎最终疗效的发挥,混合均匀度的重要性不言而喻^[28]。本实验室在对某散剂开发过程中发现,低含量成分难以实现批间一致性,分析原因可能是制剂过程中涉及到手动搅拌、等量递增法、过筛混合等混合步骤,可能存在混合不均匀的情况。

针对混合均匀度的判断,传统采用肉眼观察固液是否均一、颜色是否均匀等非量化指标,张定堃等提出利用色彩色差计量化散剂颜色,采用近红外漫反射光谱分析(NIR)^[29]、近红外漫反射光谱分析结合移动窗F检验^[30]分析样品及进行化学成分含量均匀度检查等方法,取得良好的效果。王赢峰等^[31]以人工麝香为模型探索中药贵重药材的混合方法,人工麝香质地黏湿,流动性不佳,将其与适宜辅料混合进行物理性质改善,再用等量递增法使之与其它成分混合,并测定主要药效成分麝香酮,结果表明采用适宜辅料对质地黏湿的中药材进行物理性质改善后再混合,能解决该类药材粉末难以混合的问题。

中药不同的原药材、不同处方及不同的提取浓缩等制剂工艺制得的中间体物理性质千差万别,其混合方式及均匀度的判断有极大的个体差异,需根据混合原辅料的物理参数具体分析。上文中所列举的色彩色差计量化散剂颜色判断混合均匀度、改善物理性质后混合的方法,给同行提供了很好的借鉴与指导。

3.4 掩味及抑制挥发

药材粉碎使得表面积增大,同时也带来刺激性增强(如内服药物的口感),挥发性成分损失等问题。付廷明等^[32]利用液相离子复合法,将丹参酮包裹于三七总皂苷粒子表面,形成复合粒子,为复方粉雾剂制备提供了技术支持。张定堃等^[29]采用类似思路,将黄芩苷

包裹于穿心莲内酯粒子表面,明显抑制了穿心莲内酯的苦味。利用机械法粒子设计技术在口腔溃疡散中,通过青黛微粉包裹白矾,再包裹冰片,能明显降低白矾的苦涩味,抑制冰片的挥发,说明包合技术的应用,使得散剂刺激性增强的问题有解决的可能性,为散剂的发展提供了可行性。

3.5 灭菌

烧伤(除程度较轻的Ⅰ°或浅Ⅱ°外)、严重创伤或临床必需无菌的局部用散剂,应符合无菌检查的规定。刘辉^[33]对单纯低温间歇法、紫外线照射法、紫外线照射结合75%酒精喷洒灭菌法三种灭菌方法的灭菌结果进行分析比较,考虑到尽可能不破坏药效和成本承受能力,建议中药散剂的灭菌法以紫外线照射结合75%酒精喷洒灭菌法为主。张巍云等^[34]以院内制剂慢菱散为例,对其染菌途径进行卫生实验检测,结果发现原药材所带的大量微生物是中药散剂染菌的主要来源,通过对原药材前处理灭菌方法考察,得出结论:灭菌时应该从药材性质出发,对于耐热的含挥发性成分的药材,宜选用湿热灭菌法,对含有挥发性成分的药材,宜采用75%酒精灭菌。此外,制剂过程是散剂再次染菌的重要途径,操作人员的个人卫生,制药设备、工具、操作间等各处的消毒灭菌等工作必须严格遵守GMP操作规程。

张定堃等^[29]探讨了中药散剂制备过程中应遵循的基本原则:依据原料和设备特性、临床使用选择方法;依据效能污染选择制法,为同行提供了参考。

4 制约散剂规模化生产的主要问题

散剂的制剂工艺技术虽已有很大进步与发展,不再是“原始的散剂”,但由于散剂以粉末入药,挥发性成分难以保留等,实际操作过程中,来源于工艺、质量检测 and 患者依从性等问题制约了散剂的规模化生产。

药材粉碎技术的发展虽然使得粉体粒径越来越小,但同时存在药物的刺激性增强,口感较差等问题。虽可通过矫味和掩味技术改善上述问题,但制剂工艺复杂化,生产成本增加,研究者需根据情况具体分析,选择合适的制剂工艺。

中药制剂质量检查中有卫生学检查,包括菌种和含菌量,现已有许多中药灭菌方式。但实际生产中,散剂仍存在细菌数、霉菌数超标的现象。要想解决这个问题,除了严格按照GMP操作外,还需根据处方及产

品,考察筛选适宜的灭菌方式。

5 发展趋势

有研究者^[35]认为散剂剂型过于原始、加工过于单一、价格脱离实际、宣传力度不够、使用心理偏差因素使得散剂有逐年减少的趋势。事实上,由于中医院院内制剂规模比较小,受各种条件限制,在生产上要求能节约资源,降低成本,缩短生产时间,提高生产效率,又必须保证产品的临床疗效,散剂因为符合这一特点,在

院内制剂中,得到了较好发展^[36]。

在中药现代化发展的今天,散剂有其独特的优势:①疗效确切;②可随症增减给药量;③运输、携带、服用方便;④制作简便;⑤节约资源。目前,国家正大力扶持中医药事业,我们应充分利用当下科学技术手段和成果,加强散剂的研发、生产,提升散剂的制剂水平与质量控制,促进散剂的应用及规范化、标准化发展。散剂将走入更多的医院、家庭,为更多患者解除病痛,更好地为社会服务。

参考文献

- 1 中华人民共和国药典(2015版四部).北京:中国医药科技出版社,2015,6.
- 2 朱玲.《五十二病方》剂型考释[J].中药材,2007,30(12):1615.
- 3 李亚琼.浅析散剂在《伤寒杂病论》中的运用[J].陕西中医,2009,30(6):760-761.
- 4 李睿,翟华强,田伟兰,等.中药煮散的历史源流及其与现代配方颗粒的对比性分析[J].中国中药杂志,2016,41(5):966.
- 5 陈士林,黄志海,丘小惠,等.中药精准煮散饮片[J].世界科学技术,2016,18(9):1431.
- 6 丁毅,傅延龄.宋代散剂盛行的原因分析[J].中医杂志,2014,55(11):984-987.
- 7 刘起华,孙玉雯,刘凤麟,等.浅析《太平惠民和剂局方》中“散”的运用[J].辽宁中医杂志,2015,42(2):369-371.
- 8 邓红梅.冰硼散的临床应用[J].中国药业,1996:43.
- 9 王坤山.推荐一个治痢良方“九分散”[J].河南中医,1984,5:49-50;
- 10 鲁子龙.云南白药治疗上消化道出血的临床疗效观察[J].临床合理用药,2016(9)3:46-47.
- 11 张玉国.云南白药对肛门手术后局部止血作用的临床观察[D].2012:111-112.
- 12 郭菊兰,刘丙莲.云南白药在宫颈活检术后止血中的应用[J].实用临床医学,2014(15)5:75-76.
- 13 陶源,唐旭东,李振华,等.中药散剂在消化系统中的临床应用研究概况[J].中国中医药信息杂志,2015,22(9):128-130.
- 14 王其兵,高军,时乐,等.外用中药散剂临床经验四则[J].中国民族民间医药,2015,3,15:148-149.
- 15 周蔓仪.外用散剂让针灸效果更好[N].中国中医药报,2015,11,20,(2).
- 16 魏华民,花宝金.中药散剂在抗肿瘤转移实验中的研究[J].世界中医药,2017,12(2):394-395.
- 17 许霞.宋以前方剂剂型的历史研究[D].北京:中国中医科学院,2010:167.
- 18 顾东风.中药散剂美容探讨[J].中国美容医学,1999,8(1):13.
- 19 仝小林,彭志平,焦拥政,等.中药“散”的研究概况与评述[J].中医杂志,2013,54(1):12.
- 20 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,2012,1(43):9.
- 21 高益民.中药散剂的临床价值及其“微粉”化的评价.首都医药,2003:47-48.
- 22 张琪,叶晨,王丽,等.中药对照药材粉碎的经验总结及方法探究[J].中国药事,2013,27(12):1301-1304.
- 23 胡学军,采光先,杨永华,等.中药超微粉碎研究进展与思考[J].世界科学技术—中药现代化,2002,4(5):62-65.
- 24 甄真.中药超微粉碎技术的应用[J].卫生职业教育,2014(24):156-157.
- 25 桑迎迎,周国燕,王爱民,等.中药材干燥技术研究进展[J].中成药,2010,32(12):2140-2144.
- 26 吕清华,王永华.中药散剂在加工过程中应分类干燥[J].基层中药杂志,2001,16(4):43-44.
- 27 王云辉,殷士海,戴亮.固体制剂粉体混合原理及设备概述[J].山东医药工业,2001,20(4):26-27.
- 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,2012,1(43):10.
- 29 张定堃,杨明,林俊芝,等.中药散剂的制法研究[J].中华中医药杂志,2014,29(1):21-23.
- 30 杨婵,徐冰,张志强,等.基于移动窗F检验法的中药配方颗粒混合均匀度近红外分析研究[J].中国中药杂志,2016(41)19:3557-3561.
- 31 王赢峰,张继全,赵春草,等.中药贵重药材的等量递增混合法实践[D].2014,389-394.
- 32 付廷明,杨丰云,王天瑶,等.三七总皂苷-丹参酮复合粒子的溶剂沉积法制备及其表征[J].中草药,2011,42(11):2216-2220.
- 33 刘辉.三种灭菌法对中药散剂卫生学质量的影响.广东药学院学报,1999,15(1):49-50.
- 34 张巍云,梁鸢.中药散剂的卫生质量控制[J].中成药,2004,26(9):22-23.
- 35 彭正发,李志琴,彭琳.传统中药散剂的现状与前景论[J].首都医药,2006,5:33.
- 36 王华,贡济宇.从中药散剂文献分析探讨院内制剂对传统剂型的继承与发展[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(80):28-30.

The History and Development Trend of Traditional Chinese Medicine Powder

Hu Xiaosu, Zhao Lijie, Feng Yi, Zhang Jiquan, Wang Youjie, Wang Ruofei
(*Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM,*
Ministry of Education, Shanghai, 201203, China)

Abstract: This paper reviews the history of traditional Chinese medicine powder from germination, birth, prosperity to the clinical application, which is gradually reduced. And it enumerates the clinical application of traditional Chinese medicine powder taken orally, external application. The powder preparation process are outlined, summarizes the preparation results including crushing, drying, mixing, taste masking and inhibition of volatilization, sterilization with combining innovation and advice of researchers in the process of powder research. It discussed the main problems of restricting large-scale production that running through preparation, quality standard, clinical application (such as dependence of patients) of powder. Then, it forecasted that more and more hospitals and families will use traditional Chinese medicine powder to relieve pain of patients, in order to enhance the level of preparation and quality control, boosting the normalization and standardization of powder.

Keywords: Traditional Chinese medicine powder, history, preparation, development trend

(责任编辑:刘 宁,责任译审:邹建华)