

膏方制备工艺与质量标准研究^Δ

黄雨威*,张义生#,徐惠芳,石新华,杨柳(武汉市中医医院综合药学部,武汉 430010)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3157-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.36

摘要 目的:为制定统一的膏方制备工艺与质量标准奠定基础。方法:以“膏方”“制备工艺”“质量标准”“Cream”“Herbal paste”“Cream formula”等为关键词,组合查询2005—2016年在PubMed、中国知网、维普等数据库中的相关文献以及《中国药典》《中药药剂学》等书籍,对膏方制备方法与质量标准的研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献287篇,其中有效文献23篇。现代膏方主要制作工艺分为浸泡、煎煮、浓缩、收膏等。质量标准主要通过眼看、鼻闻等外观判断和相对密度、不溶物、装量差异、微生物限度、含水量等内在指标的检测,采用薄层色谱法和高效液相色谱法分别进行定性、定量质量控制,对存放的容器、有效期、温度、湿度等稳定性指标进行考察,但是制备工艺与质量标准都无统一的标准。今后不仅要把重点放在规范膏方制备工艺过程上,建立起完善的膏方质量评价体系,还要把重点放在研究膏方的关键共性指标上。

关键词 膏方;制备工艺;质量标准;稳定性

“膏方”是以养生保健为主要目的所服用的中药煎膏剂,又称“煎膏剂”“膏滋”。2015年版《中国药典》(四部)规定煎膏剂为饮片用水煎煮,取煎煮液浓缩,加炼蜜或糖(或转化糖)制成的半流体制剂^[1]。膏方在我国应用已有千余年历史,在煎剂的基础上根据人的不同体质倾向、不同临床表现,在中医药理论指导下确立方药所制成的,具有因人制宜、处方灵活、服用方便等优点,在保障和增进人民健康方面发挥了积极作用。

中药膏方制作工艺比较复杂,需要具有相关资质的专业人员操作才能保证成品的质量,且膏方的制作质量会直接影响其疗效。2014年我院对湖北省2013年的膏方业务开展情况进行了调查,从膏方的生产管理来看,大部分膏方都由各医疗机构自己生产,小部分代加工,虽然大部分都有生产操作规程,但标准大多由医院自己拟定,并不统一^[2]。由于膏方制作的相关设备、工作人员素质、质量管理标准等各不相同,导致制成的中药膏方成品质量差别极大^[3]。笔者以“膏方”“制备工艺”“质量标准”“Cream”“Herbal paste”“Cream formula”等为关键词,组合查询2005—2016年在PubMed、中国知网、维普等数据库中的相关文献以及《中国药典》《中药药剂学》等书籍。结果,共检索到相关文献287篇,其中有效文献23篇。现对膏方制备方法与质量标准的研究进行综述,以期制定统一的膏方制备工艺与质量标准奠定基础。

1 膏方制备工艺研究

传统膏方制作工艺简单,但工序复杂,其最关键的工序是收膏。按制法可分为调和膏、捣研膏、煎膏、原药汁煎膏、清膏、药物与赋形剂共煎膏、膏滋等。现代膏方

^Δ基金项目:武汉市2015年度“黄鹤英才(医疗卫生)计划”资助项目(No.武人才办[2016]1号)

*药师,硕士。研究方向:药物制剂新剂型与新技术。电话:027-83087193。E-mail:370475306@qq.com

#通信作者:主任药师。研究方向:中药炮制与制剂。电话:027-83087205。E-mail:865186110@qq.com

主要制作工艺分为浸泡、煎煮、浓缩、收膏等。

1.1 浸泡

药材在煎煮之前需要充分浸润,这样才能确保最大程度地煎出药材中的有效成分。大多数膏滋在制备前都是提前将药材浸泡数小时甚至一夜,一料膏方到底需要浸泡多长时间并没有统一的规定。黄力君^[4]对膏方的浸泡时间进行了考察,通过测定岭南健脾和胃膏经过不同浸泡时间以后的吸水率,得出药材浸泡2 h以后吸水率达到了112%,继续浸泡更长的时间吸水率并没有明显的差别,尤其在南方多梅雨的季节,浸泡时间过长反而可能导致药材霉变,最终确定岭南健脾和胃膏的浸泡时间是2 h。个性化膏方是一人一方,每一料膏方的处方组成都不同,浸泡时间的长短是影响药材提取效果的因素之一。不同药材质地、不同药材性质浸泡时间的长短都不一样。如块状根、根茎类药材需要浸泡时间长一些,确保水分充分渗透;而人参、冬虫夏草等贵重药材则需要贴上标签分开浸润或是打成细粉浓缩收膏时再加入;阿胶、龟甲胶等动物性原料用黄酒浸润以除去腥味;植物性原料则用清水浸润;但含苷类的药物不宜提前用冷水浸泡,因为有些中药的苷与酶大多一起存于中草药中,酶能促进苷的水解从而使药效降低。

1.2 煎煮

煎药时要注意不同性质的药物要采用不同的煎药方法。除特殊药物外,膏方中一般的药物应先用文火煮沸,再换成小火微沸;煎煮时应及时搅拌并不断除去浮于上面的泡沫以免药物煎焦或是溢出^[5]。人参、冬虫夏草等一些贵重药材研成细粉在收膏的时候加入,鹿角胶、阿胶等胶类药材则是在收膏时加入烊化。膏方的煎煮是控制出膏率的关键,而膏方在煎煮过程中的加水量、煎煮时间、煎煮次数等都是影响因素。吴文辉等^[6]采用多指标正交法,以出膏率和芍药苷的转移率为指标,以浸泡温度、浸泡时间、加水量、煎煮时间、煎煮次数为

影响因素,优选膏方的最佳提取工艺。李鸿飞^[7]在单因素考察的基础上,以提取时间、料液比、提取次数为考察因素,采用正交试验优选黄精膏的提取工艺。魏克民等^[8]比较了煎药机和传统煎法对膏方有效成分的影响,结果显示,煎药机能更大程度地煎出有效成分。对膏方煎煮工艺优化应结合实际的生产情况综合考虑多方面的因素,例如出膏率、煎煮容器、煎煮时间、加水量等。

1.3 浓缩

膏方的浓缩方式主要有常压浓缩和减压浓缩。常压浓缩因其设备简单、成本较低,在生产中被广泛使用。减压浓缩则具有温度低、能防止或减少热敏性物质分解等优点^[9]。黄力君^[9]以900 mL膏方浓缩至30 mL所需要的时间和橙皮苷的含量为指标,考察不同温度下常压浓缩和减压浓缩对膏方浓缩工艺的影响。结果表明,不同温度下常压浓缩和减压浓缩对橙皮苷含量的影响无显著性差异,100℃常压浓缩较其他温度下常压浓缩和减压浓缩所需要的时间短,综合经济成本的角度选择常压100℃浓缩。

1.4 收膏

浓缩得到清膏后,加入已烊化或炼制好的糖类或胶类物质,趁热加入并不断搅拌,防止粘锅或溢出;在收膏即将完成的时候再加入细料药粉或者其他需要加入的药物,边加边搅拌^[9]。收膏是膏方制作中的重要环节,直接影响成膏的性状和质量。传统的收膏经验判断指标为用细棒挑起“夏天挂旗,冬天挂丝”;沾取少许滴于桑皮纸上不现水迹;将稠膏夹于食指和拇指之间,能拉出2 cm左右的白丝^[10]。上述收膏标准需凭收膏者经验判断,无确切数据控制,主观性较强,缺乏可靠的试验数据研究,有待进一步量化。刘霞等^[11]采用星点设计法,以不同辅料的用量、清膏和成品膏的相对密度为影响因素,以膏方的性状特征、成膏率及药材检出情况为控制指标,多指标综合评价膏方的成品,结果优选出了红糖、鹿角胶、龟甲胶、阿胶4种不同辅料的膏方最佳制备工艺参数。陈燕芬等^[12]通过测定不同药味数的膏滋浓缩收膏时的相对密度、动力黏度、含水量等参数,规范膏滋收膏时的工艺参数,结果3项指标稳定可靠,可作为膏滋浓缩收膏工艺的控制指标。在实际生产中通常将相对密度作为膏方浓缩收膏的控制指标。

1.5 贮藏

膏方一般服用的时间都比较长,科学贮存保管才能最大限度地保证膏滋的稳定。贮存不当容易发霉变质,影响膏滋的质量。盛放膏滋的容器以陶瓷罐、玻璃瓶、搪瓷锅为宜,且要清洁、干燥不能留有水分,切忌用金属容器,以免膏剂中的有效成分与金属材质发生化学反应。膏方的容器环境、包装材料、贮存环境都应进行有效的控制。招荣鉴等^[13]通过制备2种不同含水量的膏方,采用不同的包装材料,考察其对膏方微生物限度的

影响,结果2种包装容器盛装的膏滋均符合药典标准;同时还考察了不同的贮藏温度(常温贮藏、冰箱冷藏、阴凉贮藏)对膏滋0、1、2、3个月微生物限度的影响,结果显示不同的贮藏温度无显著性差异,但是含水量高的膏方在不同的贮藏条件下细菌数明显多于含水量低的膏方。因此,膏方贮存中应该控制一定的含水量。

2 膏方质量标准研究

质量标准是贯穿药物研发和生产的关键环节,直接关系到药物疗效的稳定与否乃至患者的生命安危,是国家对药品的质量和检验方法所给予的技术规定,也是药品生产、经营、使用、检验和监督管理部门共同遵守的法定依据。膏方是传统丸、散、膏、丹、汤、酒、露、锭八大主要剂型之一,其质量标准的制定也是中药质量标准的重要组成部分。2015年版《中国药典》(四部)规定,煎膏剂(膏滋)检查的项目仅包括相对密度、不溶物、装量和微生物限度。而膏方发展虽然迅速,但从膏方的质控情况来看许多单位没有质量标准或缺项填写,即使有也大多是凭经验拟定的。膏方的整个制作过程没有具体的质量标准来保障和监控,所以常会有患者就膏方的质量问题进行投诉。因此,膏方质量标准的制定是膏方标准化、科学化、规范化的保证,也是确保膏方临床疗效的必需条件。

2.1 膏方外观质量判断

膏方的外观质量一般通过眼看、鼻闻就能作出直接的判断。加工地道、质量上乘的膏方,其膏体细腻、黑润而有光泽,带有药物特有的清香味,无焦臭味的气味,膏体的稠厚度适中、呈半固体状,成品膏方的膏体应无糖的结晶析出^[9]。从我院对2011—2013年湖北省中医类医疗卫生机构开展膏方业务的调查结果来看,大多数受访的医疗机构对成品膏方的质量控制主要是从外观性状来判断,收膏过程中通过观察“挂旗”“滴水成珠”“牛眼泡”等现象来判断收膏时机,虽为一种快速、简单的方法,但是对含矿物药较多的处方,则不适用^[14]。因此,对膏方的质量控制还是应该结合内在的指标进行。

2.2 膏方内在质量控制指标

膏方除从外观判断质量的好坏外,还可根据2015年版《中国药典》(四部)规定的相对密度、不溶物、装量差异及微生物限度检查进一步判断膏方质量的好坏。但在膏方制备过程中又有很多因素影响这些指标的检测。比如膏方在制备的过程中如需加入贵细药粉则不检查不溶物;陈燕芬等^[12]考察了4类不同药味的清膏与膏滋的相对密度,结果发现药味越多,清膏与膏滋的相对密度越大。蔡庆群等^[15]考察了不同包装材料和不同贮藏方式对养血生化膏微生物限度的影响,结果表明不同的贮藏方式和不同的包装材料均可以达到药典的标准,但是在选用新型材料进行包装时,要防止其引入细菌。袁加才等^[16]在传统浓缩收膏的经验上,测定清膏、

膏滋成品的相对密度、含水量和动力黏度并进行相关性研究,结果显示相对密度与含水量之间存在负相关,相对密度、含水量和动力黏度3项指标均稳定可控,可作为膏滋内在质量控制指标,为膏滋质量标准的建立提供了试验依据。

2.3 膏方定性质量控制

薄层色谱(TLC)法由于其所需设备较简单,操作起来较方便,且具有分析速度快、分辨率高、专属性好等特点,已成为质量标准中定性鉴别的一种重要的分析方法。一般膏方的药味数比较多且化学成分复杂,因此TLC法在膏方成品各组分的鉴别中具有很广泛的应用^[17]。陈鹏英^[18]采用TLC法对瘰疬膏中的主要中药玄参、夏枯草进行定性鉴别,结果样品斑点清晰且分离良好,阴性样品无干扰。徐汉明^[19]采用TLC法对膏滋中肉苁蓉、枸杞子、党参、龟甲及甘氨酸进行了定性鉴别。佟春香^[20]采用TLC法对膏滋成品中艾叶、白芍、甘草、川芎、当归5味药材进行TLC鉴别,结果显示该法灵敏度高、专属性好,是一种定性鉴别的重要手段。

2.4 膏方定量质量控制

高效液相色谱(HPLC)法是以液体为流动相,采用颗粒极细的高效固定相的柱色谱分离技术,主要用于有机化合物的分离、鉴定及定量。膏方多为成分较复杂的复方,其成分分析较为困难,而HPLC法是分离中药材和中成药有效成分的先进手段^[17]。杨道纳等^[21]用HPLC法测定中医滋补膏方中甘草酸的含量时发现,该法具有样品预处理简单、回收率好、重现性好、稳定性好以及专属性强等特点,可作为中医滋补膏方质量标准的检测方法,能更有效地控制质量。杨辉等^[22]采用HPLC法测定益肾膏滋中淫羊藿苷的含量,结果表明该法精密度高、灵敏度好,可用于益肾膏滋的质量控制。

2.5 膏方稳定性的考察

膏方存放的环境要求比较高,对温度、相对湿度都有一定的要求,还有洁净度、空气流通要好,一般都要求低温、相对湿度不能太高,否则膏方很容易霉变生虫变质。成品稳定性是衡量药品质量的重要指标。黄力君^[4]将岭南健脾和胃膏分别放置于2种不同的贮藏温度下[室温:温度为(25±5)℃,相对湿度为(60±10)%;冰箱:温度为2~8℃,相对湿度为(60±10)%],对6个不同的样品进行连续3个月的稳定性考察。结果表明,样品的含量、外观性状、相对密度以及返砂情况均符合药品质量标准的各项规定,膏方于常温和冷藏存放3个月其质量基本稳定。高骁君等^[23]考察了含水量对膏滋成品保存期限的影响,测定了不同含水量下膏滋成品的微生物限度,结果表明含水量对成品微生物限度影响显著,含水量高的时候易产生菌落,使膏滋成品的稳定性降低。因此,在膏滋制备过程中应严格控制成品的含水量,可有效地避免膏滋变硬、霉变等现象,延长保存期

限。膏滋一般都在冬季服用,需要存放的时间比较长,其有效期、微生物限度、含水量及存放的容器、温度、湿度等都是我们应该考察的稳定性影响因素。

3 结语

膏方源远流长,作为中医药的宝贵遗产、中药文化的精髓,在中医药防病治病中起着重要的作用。随着经济社会的发展,人们养生保健意识逐渐增强,加上近年来中医“治未病”的预防保健工作大力开展和“一人一方一锅”个体化膏方的兴起,膏方业务在全国范围内迅猛发展。但是从前文文献综述的结果看,在膏方生产、使用等环节存在诸多的问题,比如生产标准和质量标准不完善。应尽快制定出统一的评定标准,加强膏方的管理。不仅要把重点放在规范膏方的制备工艺过程中,还应建立起完善的膏方质量评价体系,促进膏方研究的不断深入,既遵循传统加工理念又引入现代科学技术,切实保障膏方质量,为人类的养生疗疾发挥更大的作用。

个性化膏方质量控制的难点在于除了上述生产工艺中涉及五个环节变数较大外,还在于“一人一方”,药物的组成不一致、剂量不一致、加入的辅料(胶类、糖类)种类及用量不一致等,甚至采用煎煮浓缩收膏的容器、操作人员的熟练程度不同,均可导致膏方质量控制难以标准化,在膏方生产工艺和质量标准上还缺乏相关的科学数据。尽管如此,我们通过数十年加工膏方的经验分析,仍发现一些关键的共性指标可作为膏方质控评价依据。因此,为了保证膏滋的制备工艺科学合理、质量安全稳定可控,为患者提供更安全、有效的膏滋产品,我们下一步将重点研究膏方的关键共性指标,不仅要着重从每一个细节着手研究其制备工艺,更要制定出一套科学合理化的膏方质量标准体系,进一步促进膏方生产有据可依,切实保障人民群众的健康。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:26.
- [2] 张锋,袁明洋,黄雨威,等.2013年湖北省膏方业务发展现状[J].中国药师,2015,18(6):1043-1046.
- [3] 朱峰,戴建锋,高宋平.中药膏方制备工艺的研究进展[J].中国乡村医药,2015,22(21):85-86.
- [4] 黄力君.岭南健脾和胃膏方制作工艺及质量标准[D].广州:广州中医药大学,2013.
- [5] 潘鸿贞,黄秋云,赵蕾.浅谈膏方制作[J].海峡药学,2009,21(8):30-32.
- [6] 吴文辉,叶美颜.多指标正交试验优选煎膏剂的水提工艺[J].中华中医药学刊,2015,33(4):948-951.
- [7] 李鸿飞.黄精膏提取工艺与初步的质量控制[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2014.
- [8] 魏克民,浦锦宝,祝永强,等.煎药机煎药与传统方法煎药的煎出率比较[J].中医杂志,2005,46(4):245.
- [9] 李原,石新华.某院“冬令进补”中药膏方制作特色与优势

制备方法及处方优化对复乳稳定性的影响研究

万君晗^{1*}, 龙晓英^{2#}, 杨健峰², 吴永秋²(1. 广东药科大学药学院, 广州 510006; 2. 广东药科大学中药学院, 广州 510006)

中图分类号 R944.1*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3160-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.37

摘要 目的: 为进一步提高复乳稳定性提供参考。方法: 以“复乳”“稳定性”“制备方法”“处方”“Multiple emulsion”“Stability”“Preparation method”“Formulation”等为关键词, 组合查询1996—2016年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库的相关文献, 对复乳的制备方法和处方的优化进行综述。结果与结论: 共检索到相关文献237篇, 其中有效文献36篇。稳定性始终是限制复乳应用的最大因素。无论是通过一步乳化法、两步乳化法还是膜乳化法, 或是加入稳定剂、调节渗透压、优化处方成分与比例等均不能使复乳足够稳定。选择合适的制备方法, 优化处方的组成在增加复乳的稳定性上已取得一定的成果, 但仍不能满足应用需求。针对此, 自乳化复乳是一个非常具有前景的研究方向。

关键词 复乳; 稳定性; 制备方法; 处方

复乳也称为双重乳剂, 是由一级乳作为分散相进一步乳化而成的复合乳剂, 是一种同时具有水包油(O/W)和油包水(W/O)两个界面的复杂多分散体系。通常复乳有水包油包水(W/O/W)和油包水包油(O/W/O)两种类型^[1], 研究较多的是W/O/W型复乳。由于其特殊的两膜三相结构, 复乳作为药物载体具有保护药物不受外界环境影响、缓慢释放药物、靶向给药、掩盖药物气味、增加药物稳定性及提高药物生物利用度等特点^[1]。复乳应用范围广, 包括食品、化妆品、药品等多个领域^[1-3]。然而, 这种特殊的结构使得其不仅和普通乳剂一样面临着分层、絮凝、破乳等稳定性问题, 且由于同时具有两个膜

表面、膜表面积较大、所受表面张力也较大, 易导致复乳在储存期间内外水相合并, 重新变为一级乳。因此, 其在各个领域的应用依然非常有限。

复乳的良好应用前景及存在的问题吸引着研究者的兴趣。处方与工艺是影响复乳稳定性的两个重要因素。笔者以“复乳”“稳定性”“制备方法”“处方”“Multiple emulsion”“Stability”“Preparation method”“Formulation”等为关键词, 组合查询1996—2016年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库的相关文献。结果, 共检索到相关文献237篇, 其中有效文献36篇。现对复乳的制备方法和处方的优化进行综述, 以期复乳

[J]. 中医中药, 2012, 10(6): 219-221.

[10] 张兆旺. 中药药理学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 63-63.

[11] 刘霞, 胡兰贵, 冯玛莉, 等. 不同辅料膏方的制备工艺研究[J]. 中草药, 2013, 44(7): 820-824.

[12] 陈燕芬, 陈丽娟, 谢文健, 等. 控制膏滋浓缩收膏工艺的研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2): 415-416.

[13] 招荣鉴, 唐洪梅, 蔡庆群, 等. 岭南特色的补气生化膏方制作工艺、包装及贮存的标准化研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(5): 63-65.

[14] 张锋, 袁明洋, 张芸, 等. 湖北省中医类医疗卫生机构膏方业务开展情况的调查[J]. 中国药房, 2016, 27(33): 4612-4615.

[15] 蔡庆群, 唐洪梅, 李得堂, 等. 养血生化膏方制作工艺、包装及贮存的标准化研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32

(3): 616-617.

[16] 袁加才, 高晓君, 周琴妹. 煎膏剂质量控制指标考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 51-53.

[17] 李丹丹, 韦佩妍, 张莹莹, 等. 膏方质量标准研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(7): 51-52.

[18] 陈鹏英. 瘰疬膏的质量控制方法[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(6): 480-483.

[19] 徐汉明. 加味龟鹿二仙膏的药学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[20] 佟春香. 胶艾汤煎膏剂的制备工艺及质量标准研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.

[21] 杨道纳, 蔡天进, 刘金来, 等. HPLC法测定中医滋补膏方中甘草酸含量[J]. 海峡药学, 2013, 25(5): 37-39.

[22] 杨辉, 黄权芳, 伍小燕, 等. HPLC测定益肾膏滋中淫羊藿苷的含量[J]. 广西医学, 2011, 33(6): 671-673.

[23] 高晓君, 潘海敏, 袁加才, 等. 含水量对膏滋成品保存期限的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 22-23.

(收稿日期: 2017-03-14 修回日期: 2017-06-16)

(编辑: 余庆华)

* 硕士研究生。研究方向: 药物新剂型与新技术。电话: 020-39352559。E-mail: 466254942@qq.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 药物新剂型与新技术。电话: 020-39352559。E-mail: longxy3156@163.com