

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.11.009

医院开展个体化浓缩丸工艺研究及质量回顾性评估*

陈洁,丘振文,蔡庆群,李冠鑫,李得堂[△]

(广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405)

摘要:目的 探讨医院开展个体化浓缩丸工艺研究的可行性,促进院内个体化浓缩丸的规范生产。方法 选取临床治疗慢性疾病的不同方药处方20张,参照医院制剂浓缩丸生产工艺制备临床复方中药个体化浓缩丸(编号为S1-S20),以丸剂水分、重量差异、溶散时限、微生物限度检查为指标,回顾性评估医院开展的个体化浓缩丸生产工艺研究及质量。结果 编号为S1-S20的个体化浓缩丸质量稳定,水分为2%~6%,均能在40 min内完成溶散,重量差异和微生物限度检查均符合2020年版《中国药典(四部)》丸剂项下相关要求。结论 医院开展个体化浓缩丸的工艺参数可控、质量稳定,具有可推广复制的可行性。同时,微生物限度检查需作为个体化浓缩丸主要的质量控制指标。

关键词:个体化制剂;制备工艺;质量控制

中图分类号:R932;R283

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)11-0033-03

Process Study of Individualized Concentrated Pills in a Hospital and Retrospective Evaluation of Its Quality

CHEN Jie, QIU Zhenwen, CAI Qingqun, LI Guanxin, LI Detang

(The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510405)

Abstract: Objective To investigate the feasibility of carrying out the individualized concentrated pills process in a hospital and to promote the standardized production of individualized concentrated pills in the hospital. **Methods** Twenty different prescriptions for clinical treatment of chronic diseases were selected. Clinical compound traditional Chinese medicine (TCM) individualized concentrated pills (No.: S1-S20) were prepared according to the preparation process of pills in the hospital. The preparation process and quality of individualized concentrated pills carried out in the hospital was retrospectively evaluated with moisture, weight difference, dissolution time limit and results of microbial limit test of pills as indexes. **Results** The individualized concentrated pills (No.: S1-S20) had stable quality and could be dissolved within 40 min, with the moisture content of 2%-6%. The weight difference and microbial limit test of the individualized concentrated pills were in line with the requirements of the Chinese Pharmacopoeia (2020 Edition, Volume IV). **Conclusion** The process of individualized concentrated pills in the hospital has controllable process parameters and stable quality, which is feasible to popularize and replicate. Meanwhile, microbial limit test should be used as the main quality control index of individualized concentrated pills.

Key words: individualized preparation; preparation process; quality control

个体化制剂是指医师依据患者个体的辨证治疗需要和药物性能开具处方,由药学人员按相关工艺为患者加工成不同剂型的制剂,是个性化药学服务的重要内容^[1]。目前,“治未病”理念不断深入人心,为继承和发扬祖国传统中医药文化,开展中药个体化加工服务,为患者一人一方制作丸、散、膏方等个体化服务备受喜爱。丸剂是常用个体化制剂,开展中医临床方药个体化丸剂,能满足慢性疾病或久病体虚患者个体化用药的需求,是对中药汤剂、代煎、膏方的合理补充,能有效提高患者的用药依从性,具有传统中医药用药特色。目前,广东省尚无个体化丸剂质量标准 and 行业生产规范。为了更好地保证临床复方中药个体化浓缩丸的质量,参考医院制剂丸剂生产工艺,按临床医师处方药味的性质,拟订个体化浓缩丸的制备工艺,并评估个体化浓

缩丸的质量,为医院继续规范化开展个体化浓缩丸工艺的研究提供参考。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

仪器:LRH-250型生化培养箱,DHG-9245A型电热鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);YUJ-17B型高效全自动制丸机(天水华圆制药设备科技有限公司);ZB-1E型智能崩解仪(天津市天大天发科技有限公司);MS204S型电子天平(精度为万分之一),HB43-S型卤素水分测定仪,均购自梅特勒-托利多公司。

试剂:胰酪大豆胨液体培养基、胰酪大豆胨琼脂培养基、沙氏葡萄糖琼脂培养基、麦康凯液体培养基、麦康凯琼脂培养基、肠道菌增菌液体培养基、紫红胆盐葡萄糖琼脂培养基、RV沙门菌增菌液体培养基、木糖赖

*基金项目:广东省科学技术厅科技发展专项资金项目[2017A030313626];广州中医药大学第一附属医院创新强院工程项目[2017ZWB10]。

第一作者:陈洁,女,大学本科,主管中药师,研究方向为中药质量标准和新制剂开发,(电子信箱)294154310@qq.com。

[△]通信作者:李得堂,男,硕士,副主任中药师,研究方向为中药新制剂开发与评价,(电子信箱)lidetang2002@163.com。

氨酸脱氧胆酸盐琼脂培养基,均购自北京陆桥技术股份有限公司;中药饮片(广州至信药业股份有限公司);蜂蜜(广州市岭南中药饮片有限公司,批号为1809001);糊精(东莞市东岳葡萄糖厂有限公司,批号为190403)。

1.2 方法

物料准备:将饮片放入温度为60~80℃(含挥发性中药饮片干燥温度不得过60℃)的热风循环干燥箱内干燥8~10 h,粉碎,粉末过6号筛(100目),灭菌,备用;将蜂蜜按需求炼制为嫩蜜、中蜜或老蜜,除去蜂蜜中的水分、蜡质、细菌等杂质。根据不同中药处方药味的性质选择不同炼制程度的蜂蜜。

个体化浓缩丸制备:选取我院医师开具的临床方药处方20张,根据处方工艺取饮片,将饮片粉碎,灭菌,备用。提取饮片,倒入浸药容器中,加入饮用水,浸泡0.5 h,煎煮2次,第1次加6倍量饮用水煎煮1.5 h,第2次加4倍量饮用水煎煮1.0 h,滤过,合并滤液,滤液置煎药锅中加热浓缩为稠膏,将粉碎好的饮片细粉与稠膏混匀,加入适量蜂蜜及糊精,混匀,采用全自动速控中药制丸机制丸、制得湿丸后,置温度低于80℃的烘箱中进行干燥,选丸,称定质量,分装。即得临床复方中药个体化丸剂(编号为S1-S20)。

质量控制项目检查:参照2020年版《中国药典(四部)》丸剂项下检查项目要求,对编号为S1-S20的个体化浓缩丸进行水分、重量差异、溶散时限、微生物限度检查。

饮片细粉及成品收得率计算:根据细粉质量与干品质量,计算饮片粉碎收得率。收得率(%) = 细粉质量 / 干品质量 × 100%。根据理论产量与实际所得成品入库量,计算成品收得率。收得率(%) = 成品入库量 / 理论产值 × 100%。

2 结果

2.1 质量控制项目

水分:药典规定,浓缩水蜜丸中所含水分不得过12.0%,浓缩蜜丸中所含水分不得过15.0%^{[2]10}。采用卤素水分测定仪测定编号为S1-S20的个体化浓缩丸含水量,结果为2%~6%,符合药典标准。详见图1。

重量差异:药典规定,以10 g为1份,平均质量在0.3~1.5 g,重量差异限度为±9%^{[2]10}。结果编号为S1-S20的个体化浓缩丸重量差异均在规定的范围,符合药典标准。详见图2。

溶散时限:药典规定,浓缩丸应在2 h内全部溶散^{[2]10}。结果编号为S1-S20的个体化浓缩丸均能在40 min内完成溶散,符合药典标准。详见图3。

微生物限度检查:药典规定,非无菌含药材原粉的口服固体中药制剂,需氧菌总数每1 g不得过10⁴ cfu(丸剂为3 × 10⁴ cfu),霉菌和酵母菌总数每1 g不得过10² cfu,不得

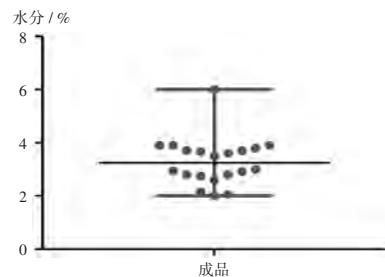


图1 个体化浓缩丸水分

Fig. 1 Moisture of individualized concentrated pills

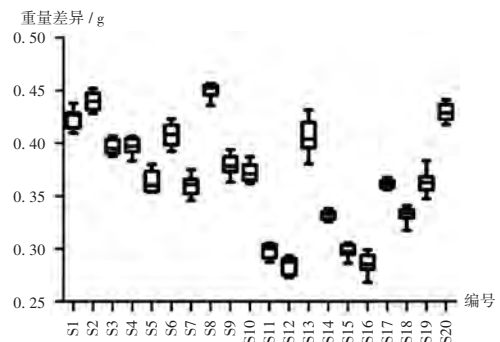


图2 个体化浓缩丸重量差异

Fig. 2 Weight difference of individualized concentrated pills

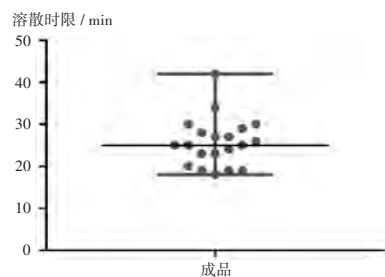


图3 个体化浓缩丸溶散时限

Fig. 3 Dissolution time limit of individualized concentrated pills

检出沙门菌(10 g),耐胆盐革兰阴性菌总数每1 g不得过10² cfu^{[2]168},不得检出大肠埃希菌(1 g)。编号为S1-S20的个体化浓缩丸微生物限度检查结果见表1,均符合规定。

2.2 个体化浓缩丸饮片细粉及成品收得率

编号为S1-S20个体化浓缩丸需粉碎的饮片细粉收得率在85%~100%范围内,个体化浓缩丸成品收得率在90%~100%范围内,表明个体化浓缩丸生产过程中的损耗在可控范围内。结果见图4。

3 讨论

3.1 影响个体化浓缩丸质量的质控要点

由于浓缩丸生产流程相对较长,每个生产环节的质量把控均会影响丸剂成品质量,主要影响因素有工艺设计、粉碎细度。工艺设计是制备合格个体化丸剂的前提,对药学人员临方制剂能力要求高,要求药学人员清楚饮片的性状、质地、药性,正确选择提取饮片及粉碎饮片的分配,控制好生产过程的每个环节,确保能对处方加工个体化制剂一次成型。通常情况,质地坚硬、

表1 个体化浓缩丸微生物限度检查结果

Tab. 1 Results of microbial limit test of individualized concentrated pills

编号	需氧菌总数 (cfu/g)	霉菌和酵母菌 总数(cfu/g)	大肠埃 希菌	沙门菌	耐胆盐革兰阴性 菌总数(cfu/g)
S1	2.5×10^3	< 10	未检出	未检出	< 10
S2	2.5×10^3	< 10	未检出	未检出	< 10
S3	7.8×10^2	< 10	未检出	未检出	< 10
S4	3.2×10^2	< 10	未检出	未检出	< 10
S5	2.0×10^3	< 10	未检出	未检出	< 10
S6	1.2×10^3	< 10	未检出	未检出	< 10
S7	5.4×10^2	< 10	未检出	未检出	< 10
S8	2.9×10^4	< 10	未检出	未检出	< 10
S9	3.4×10^2	< 10	未检出	未检出	< 10
S10	< 10	< 10	未检出	未检出	< 10
S11	< 10	< 10	未检出	未检出	< 10
S12	< 10	< 10	未检出	未检出	< 10
S13	2.0×10^2	< 10	未检出	未检出	< 10
S14	7.0×10	< 10	未检出	未检出	< 10
S15	3.0×10	< 10	未检出	未检出	< 10
S16	< 10	< 10	未检出	未检出	< 10
S17	< 10	< 10	未检出	未检出	< 10
S18	2.5×10	15	未检出	未检出	< 10
S19	3.0×10	20	未检出	未检出	< 10
S20	3.5×10^2	70	未检出	未检出	< 10

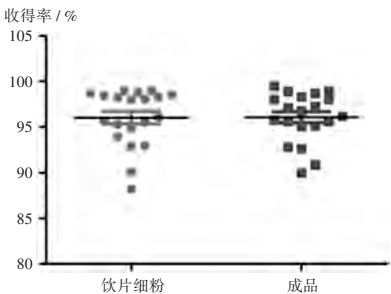


图4 个体化浓缩丸饮片细粉及成品收得率

Fig. 4 Yield of decoction pieces powder and finished products of individualized concentrated pills

黏性大、体积大、富含纤维的中药饮片宜提取制膏；贵重中药、体积小、淀粉质多、易粉碎的中药饮片宜制成饮片细粉^[3]。饮片粉碎细度是影响溶散时限的关键因素，丸剂溶散时，首先吸收水分膨胀，然后在水的作用下内聚力逐渐消除，药粉散开而通过筛网，完成溶散过程。因此，丸剂制备过程中必须控制饮片粉碎细度。饮片粉碎细度适中，丸剂可保持一定量的纤维，利于水分快速进入丸芯的通道，并迅速溶散^[4]。

微生物限度检查应作为个体化浓缩丸质量控制的主要指标。原料药、辅料微生物是否符合标准、生产过程是否受到污染，均为成品卫生学指标是否合格的重要影响因素^[5]。微生物项目检查不符合规定，不仅不利

于疾病的治疗，而且会对患者的健康造成严重不良后果^[6]。

3.2 医院开展中医临床复方中药个体化丸剂的可行性

丸剂的发展历史悠久，《神农本草经》指出：“药性有宜丸者。”汉晋以来提出“丸药以舒缓为治”“丸者缓也”。《五十二病方》中就有“撮取大者一枚，捣以为大丸”等关于丸剂制备方法的描述^[7]。《太平惠民和剂局方》中丸剂数量占总制剂数量的36%^[8]，其中浓缩丸是常见丸剂。

膏方同属个体化制剂，具有滋补强身、抗衰延年、防病治病等多种作用。自秦汉时期兴起，唐宋时期成形，明清时期逐渐成熟，直至近现代盛行，各种膏方学术流派兴起，现代先进的技术设备和信息技术将膏方的发展推向了新高度^[9]。膏方虽然作为拥有千年文化的中医传统文化优秀产物，但储存条件较其他剂型要求高，携带相对不便、服用口感差。丸剂体积小，服用剂量少，质量稳定，不易霉变，利于携带与贮藏，同时能掩盖药物不良气味，使药效缓慢而持久。

3.3 小结

医院开展中医临床方药个体化浓缩丸是传承和发展传统中医药的服务新模式，个体化制剂的临床推广应用能为新医院制剂的开发提供基础研究，有利于中医药的传承与发展。与医院制剂及上市中成药相比，中医临床方药个体化浓缩丸实现了中医辨证论治、个体化给药的优势，可根据患者的病情变化及病程发展随症加减用药，提高用药依从性。且个体化浓缩丸生产工艺成熟，不需要再摸索工艺，周期短，效率高，工艺参数稳定，质量稳定可控。

参考文献

[1] 胡志强,鲜洁晨,楚世慈,等. 中药临方制剂技术的发展现状 & 研究策略[J]. 中国中药杂志,2019,44(1):28-33.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2020.
[3] 乔延江. 中药制剂学[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2017:99-102.
[4] 杜宏伟. 中药浓缩丸与水丸生产过程质量影响因素分析[J]. 中国药业,2011,20(22):54-55.
[5] 杨晓东,刘兴文. 中药丸剂的染菌途径与防控措施分析[J]. 中国药业,2011,20(22):92-93.
[6] 薛寒,傅强,谢敬东. 中药注射剂不良事件引发的监管对策思考[J]. 中国医药导刊,2009,11(4):677-678.
[7] 魏剑平. 从药性理论谈起[J]. 中医药临床杂志,2006, 18(6):630-631.
[8] 汤丽芝,史亚,年娟娟,等. 中药传统丸剂研究进展[J]. 陕西中医药大学学报,2016,39(3):107-109.
[9] 苟福月,焦华琛,李运伦. 膏方源流考[J]. 中医学报,2021, 36(5):973-978.

(收稿日期:2021-10-12;修回日期:2021-12-14)