

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.053

蜜丸的制备工艺及质量标准研究

毛 雪¹综述,赵 鑫^{2△},郭 艳³审校

1. 陕西省延安市中医医院制剂室,陕西延安 716000;2. 陕西省延安市宜川县中医医院药剂科,陕西延安 716200;3. 陕西省延安市中医医院中药房,陕西延安 716000

关键词:蜜丸; 制备工艺; 质量标准**中图法分类号:**R289**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2019)24-3710-03

丸剂是中药传统剂型之一,宋代的《太平惠民和剂局方》中一共记载的方剂有 788 个,其中丸剂占其总量的 36%,为 284 个。丸剂指的是由中药材细粉末,或者中药材的提取物混合适宜的黏合剂或其他辅料制备而成的球形或类球形的制剂。而依据其所含赋形剂的不同,又可将丸剂分为水丸、蜜丸、水蜜丸、浓缩丸、糊丸、蜡丸。据《伤寒论》和《千金要方》记载,用蜂蜜制作的丸药占丸剂的 95%^[1-2]。蜂蜜是蜜丸的成分之一,既能益气补中,又能缓急止痛;既能滋润补虚,又能止咳润肠;还起解毒、缓和药性等作用。故临床上常用蜜丸做镇咳祛痰药、补中益气药。然而蜜丸制备过程中,原料药的质量、蜂蜜的选择、蜂蜜的炼制及其用量等,都会直接影响蜜丸的品质。因此,本研究对蜜丸制备过程中的质控因素进行探讨,旨在为蜜丸的质量标准提供科学依据。

1 蜂蜜的选择及炼制

1.1 蜂蜜的选择 目前社会上对蜂蜜的需求量与日俱增,同时由于各种原因导致蜂蜜质量极不稳定,因此蜜源的选择显得尤为重要,蜂蜜制出的蜜丸柔软、丸粒光滑、滋润,且贮存期内不易变质。蜂蜜中各种成分和外观品质因为蜂蜜种类的不同而有很明显的差别。所以在制备蜜丸的时候不应加入含淀粉、糊精的蜂蜜(可用碘液进行检查)。应选择闻着有香气,味道不酸、不涩,有甜味,品质上乘无杂质的蜂蜜,且应杜绝蜜源为有毒花的蜂蜜^[3-4]。颜色为淡黄色或乳白色,呈半透明,黏稠带光泽,室温在 25℃时相对密度大于 1.349,其中所含的还原糖占比≥64%者为佳。

1.2 蜂蜜的炼制 制作中药蜜丸的蜂蜜必须经过炼制才能够使用。因为炼蜜可去除蜂蜡等杂质,还能够降低蜂蜜的含水量,杀死含有的微生物,增加蜂蜜的黏合性。蜂蜜根据炼制加工程度的不同可以分为 3 种规格,即老蜜、中蜜和嫩蜜,根据中药处方需要的不同选择不同炼制程度的蜂蜜。

1.2.1 嫩蜜 嫩蜜的制备方式:将蜂蜜加热到

105~115℃,从而使蜂蜜含水量达到 17%~20%,并且使其相对密度约为 1.35,稍有黏性但是蜂蜜的色泽没有明显变化即可。对于黏性较强的胶质、糖分、淀粉、黏液质、动物组织和油脂等含量丰富的中药丸剂可以用嫩蜜进行制作。

1.2.2 中蜜 中蜜的制备方式:将嫩蜜不断加热到 116~118℃,从而使蜂蜜含水量达到 14%~16%,并且使其相对密度约为 1.37,出现浅黄色均匀光泽细气泡,手捻有黏性但两手指分开时无白丝出现即可。黏性中等的中药制丸时采用中蜜。

1.2.3 老蜜 老蜜的制备方式:中蜜持续加热至 119~122℃,从而使蜂蜜含水量低于 10%,并且使其相对密度约为 1.40,这时会产生带有光泽的红棕色大气泡,滴入水中成珠状,手捻黏性很强且两手指分开时有长白丝出现。黏性差的纤维性和矿物性中药制丸为了改变药丸粗糙和不滋润的表面一般采用此种老蜜。

但是,在实际炼蜜过程中对炼制程度的把握不仅与丸剂处方中的中药性质有关,还与季节、温度和中药粉末的含水量关系密切。其他条件保持不变的前提下,嫩蜜多用于冬季制丸,老蜜多用于夏季制丸。对于没有油性且纤维成分含量多的全草、茎、叶或矿物类中药处方制丸时需加大量老蜜。但是实践中产生的效果一般不佳,会出现合坨困难,黏性小,成品粗糙等现象。所以制丸过程是一个非常考验制丸者手艺的工作。

2 蜜丸的制备

塑制法是传统制备蜜丸方法。一般的制备工艺流程为:备料→制丸块→制丸条→分粒→搓圆→干燥→整丸→质检→包装。

2.1 备料 根据丸剂处方中的中药材的性质,先将各种中药材按照要求进行炮制等前处理。将处理好的药材选择适当方法粉碎,过筛,获得细粉或最细粉,备用。并根据中药材的物理性质确定炼蜜的规格。

蜂蜜加水稀释后过滤,按照既定规格进行蜂蜜炼制。在备料过程中,所有的制丸工具都应使用 70%乙醇擦拭,确保清洁干净的同时也能保证润滑。

2.2 制丸块 制丸块又称和药、合坨,是塑制法制丸的关键工序。合坨的黏稠度和软硬程度对丸粒的成型和丸粒在贮存过程中是否会发生形状改变有着直接的影响。丸块品质优良的标准:手搓捏时不会黏手,不黏附器壁和可以随意塑形但是不会开裂。

以下几方面是丸块质量的决定因素:

(1)炼蜜程度。以丸剂处方中中药材的性质、含水量的多少、药材的粉末粗细程度以及制丸时的温湿度环境为依据,判断制丸需要黏合剂的黏性强度,最终确定所需炼蜜的规格。否则会发生丸粒表面粗糙的现象,主要由于蜜过于嫩而导致中药粉末的黏合度差;也会发生难以搓合成丸的现象,主要由于蜜过于老而导致丸块发硬。

(2)和药蜜温。大多数处方用热蜜和药。若制备丸剂的处方中的中药材大多为含胶质、油脂、树脂、糖丰富的中药时,这类药材因黏性较一般药材强且遇热容易熔化,所以加入热的炼蜜,会使其熔化导致丸块过于黏软,不利于成型。然而经过冷却之后又会发硬而十分不便于制丸,并且服用之后丸粒不易于溶散,因此这类药物进行和药时蜜温应控制在 60~80℃。如果处方中是麝香或冰片等易挥发的含芳香性物质的中药材,此时为了防止温度过高导致有效成分挥发,则采用的方法为温蜜制丸。而如果处方中是大量的叶类、茎类、全草类或矿物性物质的中药材,因为这类药材的药材粉末黏性不大,则老蜜应该趁热加入。

(3)用蜜量。用蜜量与药粉的比例一般为(1:1)~(5:1),但有时也低于 1:1 或高于 5:1。这主要取决于以下几个方面:黏性强的药粉中胶质、糖类含量比较多,用蜜量比例应该减少;黏性极差的药粉中纤维含量多、质地轻松,应该增加用蜜量,有时候可以达到 2:1 以上的用蜜量。用蜜量应该夏少冬多。在机械和药的时候用蜜量较少而在手工和药的时候用蜜量较多。

2.3 制丸条、分粒及搓圆 在实际生产中大多采用机器制丸,制药机械随着自动化程度的提高也不断地改革与进步。21 世纪以来,微波干燥机、全自动制丸机等先进的制丸设备得到广泛的应用,工业化的制丸生产线已完成了制丸、干燥以及包装的自动化和联动化,并且摒弃了传统手工制丸,从而使得丸剂的质量可控性和生产效率得到了大幅度提升^[5-7]。

2.4 干燥 在成丸之后,蜜丸应该马上分装以保证丸药的滋润状态。要经常对成丸进行干燥处理以防止蜜丸发生霉变现象。为达到干燥和灭菌双重效果,

多采用微波和远红外辐射干燥方法。

2.5 质量检查 蜜丸的质量检查包括外观检查、水分、重量差异及装量差异的检查。蜜丸的外表应该保持均匀圆整、细腻滋润、软硬适中并且色泽一致;不可超过 15.0%的含水量。

此外,应根据不同药物选择相应的检测指标以评价药物的质量,如具有清热解毒作用的牛黄解毒丸是由牛黄、雄黄、石膏、大黄、黄芩、桔梗、冰片、甘草等几味中药组成,除对其进行以上常规检查外还需测定黄芩的含量。采用高效液相色谱法测定其中的黄芩苷($C_{21}H_{18}O_{11}$)含量,以每丸中 $C_{21}H_{18}O_{11} \geq 20$ mg 为标准;六味地黄丸有滋阴补肾作用,由山茱萸(制)、山药、熟地黄、茯苓、牡丹皮、泽泻组成,常采用分光光度法测定其中的牡丹皮含量,每丸(水蜜丸)牡丹皮以丹皮酚($C_9H_{10}O_3$) ≥ 1 mg 为准,采用波层色谱扫描法测定山茱萸含量,每丸(水蜜丸)山茱萸以熊果酸($C_{30}H_{48}O_3$) ≥ 0.2 mg 为准。

2.6 包装 应针对药丸的性质选择不同的包装材料和包装方法,多采用陶瓷瓶封固和蜡壳包被的方法,用于芳香性成分较多的蜜丸和需要长时间储存的蜜丸;大多使用玻璃瓶进行分装易吸湿的小蜜丸;用蜡纸或者塑泡对普通的蜜丸进行包装。

3 常见质量问题分析及解决办法

3.1 丸粒过硬 大蜜丸的硬度与药材含水量、炼蜜程度、用蜜量、和坨时蜜温都具有一定相关性。一般制蜜丸时用蜜量为药粉的 0.8~1.7 倍,不同的蜜丸品种加蜜量不同。何曦^[8]用正交试验法探讨了制备降脂丸的工艺中和坨温度、用蜜量与药粉比例和炼蜜程度 3 种因素对丸型成型质量的影响。结果表明,老蜜在 80℃左右和坨,药粉与用蜜量为 1:1.56 时,制出的小蜜丸最好。有报道改用适量酒石酸和蜂蜜:糖:水为 1:1:0.3 混合一起炼蜜做黏合剂,改进后的黏合剂黏性大大增强,与药粉混合后可塑性好^[8]。相关研究报道了控制大蜜丸含水量的经验公式^[8],即 $W_{1X}\% + W_{2Y}\% = (W_1 + W_2)(15 - M)\% + A$,其中 W_1 为粉重, X 为粉的含水量(%), W_2 为蜜重, Y 为炼蜜的含水量(%), $(15 - M)$ 为大蜜丸成品的水分含量($0 < M < 15$), A 为修正数。该法适用于药厂的多批次、大批量生产。

3.2 表面光洁度 滋润光滑,没有褶皱、裂开、脱皮等情况才是合格的蜜丸外表面,即其表面应有一定的光洁度。以下几个方面是导致蜜丸外表光洁度不好的主要原因:(1)药材粉末太粗糙会直接导致蜜丸表面粗糙,尤其是药材粉末中含有较多纤维素、矿物质以及贝壳类等物质时,这种现象会更加严重。(2)蜜丸表面的光洁程度还与使用老蜜、中蜜、嫩蜜及用蜜

量有一定的关系。炼蜜过嫩、含水量过多则会导致蜜丸表面褶皱;炼蜜过老、含水量少则会出现发硬或结块现象。(3)其他原因也会致使蜜丸的表面粗糙,例如,润滑剂的使用量不够等。

解决的方法:尽可能把药材粉末研磨得更为细致,或者用水煎煮药物后浓缩为膏状,然后再将炼制好的蜂蜜与其混合,从而制成蜜丸;根据不同药物的性质,选择合适的炼蜜和合适的蜜量。

3.3 蜜丸的均匀度 若有蜜丸的大小不均一,或药粉融和不均匀现象发生,则会导致难以准确计算药量,从而影响药品的疗效。在制备蜜丸的具体过程中,应考虑到以下问题以避免这种状况的发生:第一是充分混合在粉碎过程中的药料,并且也必须充分地混合精细药粉;第二是为避免反砂或空心现象发生,在药粉和炼蜜合坨时,一定要柔和均匀;第三是为了很好地控制蜜丸的均匀度,应做到准确精密地称质量并且充分均匀地搓条。

3.4 蜜丸染菌 研究表明,蜜丸染菌,可能会使药物的药效明显下降^[9]。蜜丸染菌的途径包括以下 3 种:(1)原料药和蜂蜜本身存在细菌;(2)制备蜜丸的过程中没有对所用容器进行彻底的清洁和消毒;(3)蜜丸在储存的过程中可能是因为储存环境温、湿度不当从而滋生细菌。

因此,控制蜜丸的质量一定要提高灭菌技术,从根本上预防染菌^[10-11]。首先应对蜂蜜进行充分地炼制之后再制备蜜丸,以去除其中所含的微生物、活性酶、杂质等成分,并且减少含水量,从而形成黏胶体。为促进水分的蒸发,在炼制蜂蜜的过程中应该连续不断地进行搅拌,应该迅速取出并进行处理,在观察到蜂蜜出现浮沫和杂质时,应尽快储存在密闭的容器内或趁热使用。选择使用老嫩不同的炼蜜时由药物的具体性质来决定^[12-13]。另外,由于制备期间会不可避免地接触到有细菌的介质,因此灭菌技术的提高也十分重要,应该严格根据设计流程来进行蜜丸制备^[14]。

4 小 结

本文详细阐述了蜜丸的制作过程,包括对蜜丸制作过程中蜂蜜的选择、炼制和药时蜜温控制、丸块制

备、蜜丸成型等蜜丸制作的关键环节。同时还对蜜丸制作过程中如何控制蜜丸的软硬度、光洁度、均匀度,以及如何确保蜜丸避免污染等问题给予了详细的分析和提供了相关解决办法,为蜜丸的质量标准研究提供了依据。

参考文献

- [1] 刘潇潇,黄俊忠,孙丽丽,等.安胎丸(大蜜丸)中辅料炼蜜的质量考察[J].药物分析杂志,2017,67(12):2279-2285.
- [2] 罗仁书,何治勇.中药蜜丸的制备及质量控制[J].实用中医药杂志,2013,29(10):871-872.
- [3] 黄斌.蜂蜜与中药蜜丸[J].蜜蜂杂志,2017,37(7):32-33.
- [4] 谢若男,杨满琴,王丽,等.痹痛丸的质量控制研究[J].安徽医药,2017,21(4):643-645.
- [5] 孙汉新,汤惠忠,凌厉,等.沙利度胺联合蒲黄粉治疗糜烂型口腔扁平苔藓的疗效观察[J].实用口腔医学杂志,2013,29(6):856-859.
- [6] 汤丽芝,史亚军,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.
- [7] 张航,孙守才.孙守才教授治疗口腔扁平苔藓经验总结[J].现代中医药,2017,37(4):16-17.
- [8] 何曦.影响蜜丸质量的相关因素及其质量控制[J].海峡药学,2017,29(11):33-34.
- [9] 冯欣,徐冰,杜菁,等.蜜丸合坨过程物理特性参数表征方法研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2015,17(1):272-277.
- [10] 王青晓,高晓洁,桂新景,等.香砂养胃丸(大蜜丸)质量标准改进研究[J].中医学报,2016,31(6):845-849.
- [11] 李玲玲,张晓艳,刘双,等.蕉皮蜜丸制备工艺的研究[J].重庆工贸职业技术学院学报,2018,14(3):15-18.
- [12] 吴基炳,伍韵贤,谢利梅.质子泵抑制剂及香砂养胃丸联合黛力新治疗非糜烂性反流病临床研究[J].现代医药卫生,2014,30(6):809-811.
- [13] 王丰.黛力新联合西沙比利与香砂养胃丸治疗反流性食管炎的临床效果对比[J].基层医学论坛,2018,22(14):131-132.
- [14] 牛秀丽,张天鹏,石红,等.壮腰健肾小蜜丸的质量标准研究[J].河北中医药学报,2015,30(2):60-62.

(收稿日期:2019-03-12 修回日期:2019-07-28)