

• 方药研究 •

## 中药软膏剂质量控制及稳定性评价方法浅析\*

陈金锋, 姜 蕾, 王 坤, 郭怀宇, 蒋家龙<sup>△</sup>

(六安市中医院, 安徽 六安 237000)

**摘要:** 中药软膏剂系指将药物、药材细粉、药材提取物与适宜基质混合制成的半固体外用剂型, 是目前国内研究的重点课题。中药软膏剂质量及后期稳定性对其性能具有重要影响。本文主要综述了近些年来中药软膏剂研究概况及进展, 主要包括基质选择、质量标准及其稳定性三方面, 并探讨中药软膏剂质量及稳定性研究方法中存在的一些问题, 以便为中药软膏剂质量及稳定性研究提供参考。

**关键词:** 中药软膏剂; 质量控制; 稳定性评价

**中图分类号:** R283.6      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1000-2723(2017)01-0066-04

**DOI:** 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.01.017

随着社会生活方式转变及人们对中医药认识程度的加深, 越来越多的人倾向于采用中医中药与外用无创方式相结合的方法去医治疾病。中药软膏剂属于中医外用无创疗法一种。战国时中药软膏剂被称之为“豕膏”“膏燥”<sup>[1]</sup>, 具有安全无毒、使用方便、疗效确切、透皮吸收后能维持血药浓度平稳等特点, 主要用于保护、润滑皮肤和局部治疗, 少数软膏亦能发挥全身治疗作用, 常用于治疗慢性皮肤病、痔疮、烧烫伤等疾病。但是, 中药软膏剂的质量控制不全面及软膏剂后期不稳定仍是中药软膏剂研究的瓶颈, 且目前软膏剂使用的基质仍不是理想基质。本文主要就中药软膏剂基质选择、中药软膏剂的质量控制及后期稳定性 3 个方面的研究进展作总结概括。

### 1 中药软膏剂基质选择

基质作为软膏剂的载体, 对软膏中药物的释放、穿透、吸收均具有重要的影响。软膏剂按释药速率快慢顺序依次分为乳剂性基质、水溶性基质及脂溶性基质 3 种。

#### 1.1 3 种不同类型基质的选择

不同类型的基质均有各自的优缺点。O/W 型乳膏剂无油腻性, 易洗除, 较 W/O 型乳膏剂吸收速率

更快。因水溶性基质含水量多, 故遇水不稳定的药物不适宜制成乳膏剂。油脂性基质对皮肤封闭性良好, 易促进皮肤水合, 能够保护及软化皮肤, 但影响药物的释放穿透且不适用于有渗出液的皮肤疾病。水溶性基质对皮肤、黏膜无刺激, 能吸收组织渗出液, 适用于糜烂创面及腔道, 但润滑性较差。如管英<sup>[2]</sup>等用黄芩苷与乳剂性基质、水溶性基质及脂溶性基质分别制成软膏剂, 以 24h 的吸收度为研究指标, 结果发现, 三种不同基质制成的软膏剂中以乳剂性基质制备的黄芩苷软膏吸收最好。韩璐<sup>[3]</sup>等以凡士林、羊毛脂、蜂蜡和炉甘石等药物混合制备的甘石软膏与 SD-Ag 软膏作比较, 结果发现, 在第 6 天后, 甘石软膏更能加快创面的愈合速度。张萱<sup>[4]</sup>等通过对比研究由不同基质制备的四黄膏, 发现采用水溶性基质制备的四黄膏抑菌作用及稳定性更好, 且无刺激性。因此, 实践中应结合药物、疾病性质及皮肤等方面因素选取适宜的基质。

#### 1.2 透皮吸收促进剂的选择

由于皮肤天然屏障的存在, 使得大部分药物皮肤渗透量大大减少。透皮吸收促进剂能够增加类脂骨架的无序性, 进而促进药物的经皮吸收<sup>[5]</sup>。透皮吸收

\* 基金项目: 安徽省卫生计生委中医药科研课题(2016zy44)

收稿日期: 2016-11-27

作者简介: 陈金锋(1989-), 男, 安徽安庆人, 主管药师, 从事中药制剂研究与开发。

<sup>△</sup>通信作者: 蒋家龙, E-mail: cjjl2003@163.com

促进剂按来源不同包括天然促进剂(薄荷脑、桉油、冰片等)和合成促进剂(表面活性剂、A zone、DMSO 等)。如刘广文<sup>[6]</sup>等利用由金银花、蒲公英、连翘等五味中药组成的复方制剂,以绿原酸为考察指标,比较了 A zone 和 DMSO 对该复方制剂的促透效果,结果发现,5%A zone 透皮吸收效果最优。龙正海<sup>[7]</sup>等通过采用大鼠皮肤渗透试验考察雷公藤内酯醇复方乳膏剂的透皮吸收性能,结果表明,1%油茶树嫩枝挥发油和 2%A zone 对雷公藤内酯醇等成分促透作用良好。

### 1.3 基质配方比例的摸索

优选适当比例的基质对中药软膏剂的释放、透皮吸收及后期稳定性均具有重要的影响。四因素三水平正交试验 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)和单因素试验常被用于筛选最佳配比的软膏剂。何爱明<sup>[8]</sup>等以体外累积透过率为指标,利用研和法筛选出炎痛平软膏的基质配方为凡士林与中药的重量比例为 50%,脂肪醇与中药的比例为 25%,温度为 80℃。郭东艳<sup>[9]</sup>等通过单因素试验法,优选出宫糜康软膏剂基质的最佳比例为沙棘油 5.1g、三乙醇胺 0.2g、甘油 2.5g、蒸馏水 29mL、硬脂酸 6g、白凡士林 0.5g、液体石蜡 3ml、单硬脂酸甘油酯 1.8g、羊毛脂 2.5g。

近些年也出现了一些新型辅料,能明显增加药物的稳定性及透皮吸收率。比如张国勇<sup>[10]</sup>等发现喜树碱与环糊精包合的软膏剂稳定性明显高于喜树碱软膏剂,且对光稳定。安茜<sup>[11]</sup>等综合比较了 β-环糊精及不同种类促渗剂对辣椒碱的吸收速率。结果发现,β-环糊精与辣椒碱制备的复合物能够明显增加药物的透皮吸收。T.Kh.Chibilyaev<sup>[12]</sup>等研究发现 β-胡萝卜素与药物的生物相容性良好,可以作为软膏剂的基质组分。

## 2 中药软膏剂质量标准

### 2.1 中药软膏剂的定性方面

中药软膏剂性状主要从颜色、光泽、稠度、均匀细腻度等方面进行研究;中药软膏剂鉴别目前常用薄层鉴别法。如夏昌隆<sup>[13]</sup>等采用薄层色谱法对伤科黑药膏中乌头碱进行鉴别,斑点清晰,无干扰。另外,还可以使用显微鉴别、荧光鉴别、理化鉴别等方法对其进行鉴别。

### 2.2 中药软膏剂的定量方面

#### 2.2.1 传统含量测定法

中药软膏剂有效成分含量测定的方法包括汞齐

法、剩余碘量法、电化学指纹图谱法、高效液相色谱法、气相色谱法、薄层色谱法等。其中以气相色谱法与高效液相色谱法等仪器分析方法为主流方法。如梁巧楣<sup>[14]</sup>等采用高效液相色谱法成功检测了黄芪软膏中大黄酸的含量。许勇<sup>[15]</sup>等采用气相色谱法成功检测了蛇脂冰肤软膏中薄荷脑、冰片的含量。也有学者在已有技术方法上进行改良,从而取得了更优的检测效果。孙士真<sup>[16]</sup>等利用高效液相色谱法,通过双波长梯度洗脱,测定冲和软膏中芍药苷和蛇床子素的含量。结果发现,该方法测定结果准确,重复性良好。

中药软膏剂主要以某个单一有效成分去控制软膏剂的质量。如陈佃<sup>[17]</sup>等采用薄层色谱扫描法控制双柏散软膏中大黄所含的大黄素成分。消肿化痰膏由姜黄、天花粉、黄柏等多味中药所组成,林传辉<sup>[18]</sup>等采用高效液相色谱法控制消肿化痰膏中姜黄所含有的姜黄素成分。

#### 2.2.2 新型含量测定法

中药软膏剂作为一种复方中药制剂,其作用是基于多组分、多靶点机制发挥疗效,利用某个组分控制由多味中药组成的复方制剂难以反应出该制剂的整体质量。利用研究化学药的思维模式去研究中药软膏剂,使得中药软膏剂确切疗效难以得到证实,这也是限制中药软膏剂走向国际市场的重要原因。因此,探索新的仪器、新的模式方法应用于中药软膏剂的质量控制,进而全面控制中药软膏剂的质量,是当前迫切的使命。

采用与中医整体性特点一致的模式方法能够较全面控制中药软膏剂质量。现就体现中医整体观的一些分析方法,作初步概述。

#### (1) 模式识别法

模式识别法是伴随着扎德<sup>[19]</sup>“模糊集合”概率的提出,并在此基础上逐渐发展而来的,包括聚类分析、主成分分析、神经网络技术等。它是通过将仪器采集到的样品数据计算机量化后,将其形成的数据与数据库中已有的标准数据进行比对后进行判别。如苏薇薇<sup>[20]</sup>等通过采用模式识别法中非线性映照法对 78 种苦丁茶进行了鉴别,其结果与传统中药鉴定结果完全一致。又如 Wang P<sup>[21]</sup>等基于毛细管电泳指纹图谱,通过 LDA、Logistic-DA、PCA-LDA 等模式识别技术对 60 种中草药的寒热性味进行了研究。

模式识别法现广泛应用于代谢组学及中药指纹图谱的研究。如 Liang YZ<sup>[21]</sup>等详细阐述了代谢组学结合色谱指纹技术有望诠释中药的作用机制,进而控制其内部质量。Sandipan Chatterjee<sup>[23]</sup>等利用 NMR 和色谱技术,通过模式识别法摸索出了南非醉茄叶及根的整体代谢指纹图谱。

### (2) 生物分析技术

随着科学技术革新,分子生物学技术在中药质量控制方面越来越受到科学家们的关注。例如 RAPD-PCR、ISSR-PCR、TRIZol 技术现已被应用于控制中药质量。徐红<sup>[24]</sup>等对在优化的 PCR 技术上对冬虫夏草进行鉴别,该方法较性状、显微鉴定更加简便易行。马艺沔<sup>[25]</sup>等利用改良的 TRIZol 方法成功提取了丹参根部的 DNA。

## 3 中药软膏剂的稳定性

软膏剂稳定性监测是评估软膏剂后期质量及测算软膏剂有效期的重要依据。建立适合软膏剂稳定性的评价方法对于进一步控制软膏剂的质量尤为重要。目前常用于评价软膏剂稳定性的方法主要有加速试验、长期试验等<sup>[26]</sup>。

### 3.1 加速试验

软膏剂重点检查剂型性状、粒度、PH 值、微生物限度检查等。软膏剂加速试验主要通过考察该剂型在高温、高湿情况下的稳定性。吴海港<sup>[27]</sup>等研究防治犬真菌性软膏剂时,将其放入离心管中,保存在温度(45±2)℃,相对湿度为 75%的培养箱中,发现其在 3 个月内未发现存在霉变、均匀性改变等现象。常用加速试验条件如表 1 所示。

表 1 常用加速试验条件

条件	温度/℃	相对湿度/%	考察时间/月
一般条件	40±2	75±5	6
中间条件下	30±2	65±5	6
温度敏感的制剂	25±2	60±10	6
软膏剂	30±2	65±5	6

### 3.2 长期试验

软膏剂长期试验主要是为制定该剂型的有效期提供依据,进而观察软膏剂在实际储存条件下的稳定性。如 Cummings J<sup>[28]</sup>等利用高效液相色谱法考察了氮芥软膏的长期稳定性,发现其在 4℃下软膏含量能保持 84d 稳定,而在 37℃其含量仅能保持 40d 稳定。长期试验常选取的条件如表 2 所示。

表 2 软膏剂长期试验条件

条件	温度/℃	相对湿度/%	考察时间/月
北方条件下	25±2	60±10	12
南方条件下	30±2	65±5	12
温度特别敏感的药品	6±2	根据上述条件适当选取	12
半透性容器中的制剂	25±2	40±5	根据研究者需要确定
半透性容器中的制剂	30±2	35±5	根据研究者需要确定

此外,评价软膏剂稳定性的方法还包括高温试验、高湿度试验及强光照射试验等。如肖正国<sup>[29]</sup>等通过研究发现,玉红膏在高温(30±2)℃、高湿(RH 75%±5%)、强光(4 500±500)Lx 条件下放置 10d,质量稳定性良好。针对软膏剂稳定性试验评价方法及评价指标,国内与国外不同的是国外主要参照的是国际上关于中草药稳定性的指南。其评估条件与方法基本与中国药典相一致。例如 Oleksandr A.<sup>[30]</sup>等分别在(5±3)℃和(25±2)℃、RH(60±5)%条件下,检测含金盏花和山金车活性成分软膏剂的稳定性。结果表明,该软膏剂在(5±3)℃条件下,2 个月内或(25±2)℃、RH(60±5)%条件下,1 个月内成分稳定性良好。在稳定性考察指标方面,国外与国内均主要考察中药软膏剂理化及微生物特性。例如 Kodym A.<sup>[31]</sup>等通过考察含芦荟提取物软膏剂中的 PH 值、芦荟素的含量以及微生物限度等指标,进而评估其在相应条件下的稳定性。

## 4 结语

综上所述,中药软膏剂在质量控制方面仍然有缺陷。国内稳定性目前主要参照 2015 版《中国药典》四部中方法进行观察。采用单一某个组分或有效成分难以全面控制软膏剂的质量。但随着分析技术更新,使得全面控制软膏剂的质量成为可能。总体而言,中药软膏剂在基质方面有革新,增加了药物稳定性及透皮吸收率。在质量控制方面较之前做到了有据可依。

中药软膏剂可以认为是一种结合现代技术的传统制剂,由于其使用方便、疗效确切,具有良好的应用前景。但中药材近些年来由于各种原因导致其重金属超标。故在中药软膏剂质控方面建议对其重金属元素进行检查,这对于中药软膏剂走向国际市场更能提供保障。

## 参考文献:

- [1] 刘士敬, 张晓阳, 钱超尘. 释《五十二病方》“澡石”[J]. 中华中医药学刊, 1990(4): 49.
- [2] 管英, 李永冥. 不同类型基质的黄芩苷软膏透皮吸收的研究[J]. 中国药业, 2003, 12(1): 37.
- [3] 韩璐, 俞为荣, 华拯敏, 等. 甘石软膏的制备及药效学研究[J]. 中医药导报, 2012, 18(1): 55-56.
- [4] 张萱, 刘起华, 文谨, 等. 四黄膏基质的选择与质量研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(5): 41-42.
- [5] Muroki M. Skin-contact type medical treatment apparatus: U. S. Patent: 5944685 [P]. 1999-08-31.
- [6] 刘广文, 梁运霞, 宋德花, 等. 氮酮, 二甲基亚砜对中药软膏促透效果的比较研究[J]. 中国兽药杂志, 2005, 39(12): 12-15.
- [7] 龙正海, 韦登明, 杜纪斌. 雷公藤内酯醇复方乳膏剂皮肤毒理及其透皮吸收性能研究 [J]. 中成药, 2010, 32(2): 213-218.
- [8] 何爱明, 徐洁, 王艺辉, 等. 炎痛平透皮软膏的制备及活血作用的探讨 [J]. 药学实践杂志, 2012, 30(4): 269-274.
- [9] 郭东艳, 白甫, 王梅, 等. 宫糜康软膏剂制备工艺的研究[J]. 医学研究杂志, 2010, 39(11): 114-116.
- [10] 张国勇, 王如伟. 喜树碱包合物软膏的制备[J]. 中国药业, 2007, 16(15): 37-38.
- [11] 安茜, 李宏树, 张莉, 等.  $\beta$ -环糊精和促透剂对辣椒碱经皮透过特性的影响 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2013, 22(4): 260-263.
- [12] Chibilyaev TK, Vainshtein VA, Sapozhkova SM. Compatibility of  $\beta$ -carotene with other components in ointment compositions [J]. Pharmaceutical chemistry journal, 1998, 32(2): 93-96.
- [13] 夏昌隆, 张璇, 薛洁. 伤科黑药膏中乌头碱的薄层色谱鉴别[J]. 新疆中医药, 2001, 19: 22-23.
- [14] 梁巧楣, 田晓东, 林丽薇. 黄芪软膏剂的制备及质量控制[J]. 中药材, 2004, 27(9): 690-691.
- [15] 许勇, 王柯, 季申. GC 法测定蛇脂冰肤软膏中薄荷脑和冰片的含量 [J]. 药物分析杂志, 2011, 31(11): 2158-2160.
- [16] 孙士真, 王亚静, 张德芹, 等. 双波长梯度洗脱高效液相色谱法测定冲和软膏中芍药苷和蛇床子素的含量 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(14): 1676-1680.
- [17] 陈佃, 许晓峰. 薄层扫描法测定中药双柏散软膏剂中大黄素的含量 [J]. 广州中医药大学学报, 1998, 15(2): 130-132.
- [18] 林传辉, 王琦, 余关厚. 消肿化瘀膏的质量控制研究 [J]. 海峡药学, 2016, 28(4): 85-88.
- [19] 刘江, 陈兴福, 邹元锋. 基于中药指纹图谱多维信息的化学模式识别研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012(8): 1081-1088.
- [20] 苏薇薇, 吴忠, 陈继慈. 中药苦丁茶的化学模式识别(I)研究[J]. 中药材, 1998, 21(3): 115-119.
- [21] Wang P, Zhou HL, Xue FZ, et al. Pattern recognition for traditional Chinese medicine nature of 60 kinds of herbal medicine based on high performance capillary electrophoresis fingerprint [J]. Journal of Chinese medicinal materials, 2013, 36(9): 1419-1424.
- [22] Liang YZ, Xie PS, Chan K. Chromatographic fingerprinting and metabolomics for quality control of TCM[J]. Combinatorial chemistry & high throughput screening, 2010, 13(10): 943-953.
- [23] Chatterjee S, Srivastava S, Khalid A, et al. Comprehensive metabolic fingerprinting of Withania somnifera leaf and root extracts [J]. Phytochemistry, 2010, 71(10): 1085-1094.
- [24] 徐红, 董婷霞, 赵奎君, 等. 中药冬虫夏草的鉴别研究 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(4): 283-286.
- [25] 马艺沔, 袁丽钗. 丹参根部 RNA 的提取与全长均一化 cDNA 的制备[J]. 中药材, 2014, 37(5): 770-773.
- [26] 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, 2015: 354-356.
- [27] 吴海港, 刘锦妮, 徐光科, 等. 防治犬真菌性皮肤病中药软膏剂的制备及质量评价 [J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(5): 52-56.
- [28] Cummings J, MacLellan A, Langdon SJ, et al. The long term stability of mechlorethamine hydrochloride (nitrogen mustard) ointment measured by HPLC [J]. Journal of pharmacy and pharmacology, 1993, 45(1): 6-9.
- [29] 肖正国, 刘效栓, 李喜香, 等. 玉红膏稳定性试验及其有效期统计学分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(7): 92-95.
- [30] Zdoryk OA, Khokhlova KO, Georgiyants VA, et al. Investigation of physical and chemical stability of ointment with herbals[J]. Int J Pharm Compd, 2014, 18(3): 248-252.
- [31] Kodym A, Bujak T. Physicochemical and microbiological properties as well as stability of ointments containing aloe extract (Aloe arborescens Mill.) or aloe extract associated to neomycin sulphate [J]. Die Pharmazie, 2002, 57(12): 834-837.

(编辑:徐建平)

(英文摘要见第73页)

- tion in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study[J]. *Circulation*, 1999, 99(1):73-80.
- [14] Markwardt F. Hirudin as an inhibitor of thrombin[J]. *Methods Enzymol*, 1970, 19:924-932.
- [15] 李冰宁, 欧阳杰, 武彦文, 等. 水蛭素检测方法研究进展[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(4):755-760.
- [16] 陈华友, 邢自力, 李媛媛, 等. 凝血酶滴定法测定水蛭素活性的改进[J]. *生物技术*, 2002, 12(6):24-25.
- [17] 万明, 汪蜜, 刘义梅, 等. 宽体金线蛭抗凝血活性物质的提取方法[J]. *中国医院药学杂志*, 2012, 32(6):414-417.
- [18] 刘义梅, 喻珊, 崔瑞勤, 等. 凝血酶滴定法测定宽体金线蛭抗凝血活性的影响因素[J]. *中国药师*, 2014, 17(5):789-793.
- [19] 李军, 于翔, 张健, 等. 4种水蛭粗提物抗凝活性及冻存时间对菲牛蛭抗凝活性影响[J]. *水产科学*, 2014, 33(9):591-593.
- (编辑:徐建平)

### Improvement Research on Thrombin Titration of Hirudin Content of Yunnan *Poecilobdella Manillensis*

ZHANG Li<sup>1</sup>, LI Zhiyuan<sup>1</sup>, FENG Yunfang<sup>2</sup>

(1. Yunnan Institute for Food and Drug Supervision and Control, Kunming 650011, China;

2. Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To improve the Hirudin content determination method of *Poecilobdella manillensis*. **Methods** The effect of using white porcelain plates method, two kinds of thrombin solution concentration, several kinds of titration volume on the results of content of Hirudin was studied; The results of 5 batches of samples were compared by two different methods. **Results** The white porcelain method was used, using two kinds of thrombin solution ( $40 \text{ NIH} \cdot \text{mL}^{-1}$  and  $20 \text{ NIH} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) and several kinds of titration volume ( $1 \sim 5 \mu\text{L}$ ), once every minute, the accurate consumption volume of the test sample was determined with two different concentration of thrombin solution, after preliminary tested with the higher one. The blank test was increased, response time was limited for 10 minutes; The linear range of *Poecilobdella manillensis* was  $0.00678 \sim 0.0597 (r=0.9983) \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , The content rang of Hirudin in 5 batches of samples was  $156.68 \sim 234.25 \text{ U} \cdot \text{g}^{-1}$ , the RSD of repetitiveness tests was not more than 5%; The sample solution was stable under  $4^\circ\text{C}$  in 24 hours. **Conclusion** The improved method was simple and quick, more repeatability and accuracy than the original method, it can be used as a new content determination method of Yunnan *Poecilobdella manillensis*.

**KEY WORDS:** Yunnan *Poecilobdella manillensis*; thrombin titration; hirudin

(原文见第 66 页)

### Evaluation on Quality Control and Stability of TCM Unguent

CHEN Jinfeng, JIANG Lei, WANG Kun, GUO Huaiyu, JIANG Jialong

(Traditional Chinese Hospital of Luan, Luan 237000, China)

**ABSTRACT:** TCM unguent refers to semi-solid topical formulations, constituted by medicine, medicine powder, herbal extract and suitable matrix. In the present, it is the focus of research at home. The quality and stability of TCM unguent have important influence on its performance. This article summarizes the research progress and development of TCM unguent in recent years, including the selection of matrix, quality standard and its stability. Problems related to quality and stability of TCM unguent are discussed in this overview, So as to provide reference for the quality and stability of TCM unguent.

**KEY WORDS:** TCM unguent; quality control; stability evaluation