

water by non-suppressed ion chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry (J). Talanta 2007, 72(5): 1842-1846.

(9) 刘德晔, 吉钟山, 朱醇, 等. 离子色谱-电感耦合等离子体质谱测定

保健食品中无机锗和锗-132 (J). 分析试验室, 2012, 31(2): 55-58.

## 狗皮膏质量分析

黄惠琼<sup>1</sup>, 陈惠玲<sup>1</sup>, 黄澜<sup>1</sup>, 黄迪<sup>1</sup>, 胡睿恩<sup>2</sup> (1. 厦门市食品药品质量检验研究院 厦门 361000; 2. 厦门大学医学院 厦门 361012)

**摘要:** 目的 对狗皮膏进行质量分析评价。方法 针对高温提取药味进行 TLC 和显微特征鉴别; 针对原粉入药的药味进行 GC 特征图谱研究和含量测定; 应用 AA 测定家兔贴敷后血铅含量变化; 应用 UV 法测定总羰基化合物含量。结果 狗皮膏总体质量状况差, 药品质量控制落后, 产品质量问题棘手, 个别企业未按工艺生产。结论 建议: ①研究大生产工艺迫在眉睫; ②现行标准亟需提高; ③限制膏药贴用时间。

**关键词:** 狗皮膏; 质量分析

中图分类号: R927 文献标识码: A 文章编号: 1006-3765(2016)-09-0816-0067-04

## Quality Analysis of Goupi Ointment

HUANG Hui-qiong<sup>1</sup>, CHEN Hui-ling<sup>1</sup>, HUANG Lan<sup>1</sup>, HUANG Di<sup>1</sup>, HU Rui-en<sup>2</sup> (1. Xiamen Institute for Drug Control, Xiamen 361000, China; 2. Medical College of Xiamen University, Xiamen 361012, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** Analysis the quality of Goupi ointment. **METHODS** Aiming at the high extraction drugs TLC and microscopic characteristics identification; in the original powder medicine ingredients were determined the GC characteristic spectrum of research and content; AA was used to determine changes in blood lead levels after patching; Determination of total carbonyl compounds content by UV method. Skin cream quality analysis and evaluation. **RESULTS** The overall quality of the species is unsatisfactory due to the following reasons: serious problems were found in the drug production; drug quality control fell behind and some enterprises failed to produce drug according to technological standards. **CONCLUSION** Specific recommendations: ① It is critical to research the production process; ② It is urgent to improve the current control standard; ③ The service life of the patch should be specified.

**KEY WORDS:** Goupi ointment; Quality analysis

狗皮膏为传统黑膏药制剂,由生川乌、生草乌、羌活、独活、青风藤、香加皮、防风、铁丝威灵仙、苍术、蛇床子、麻黄、高良姜、小茴香、官桂、当归、赤芍、木瓜、苏木、大黄、油松节、续断、川芎、白芷、乳香、没药、冰片、樟脑、丁香、肉桂 29 味药组成,经炸药、炼油、下丹和去火毒等特殊工艺制成。具有祛风散寒、活血止痛的功效,有皮肤刺激和过敏反应等不良反应报道<sup>[1]</sup>。

### 1 狗皮膏基本情况概述

狗皮膏自 1995 年起各版《中国药典》均有收载,现行标准《中国药典》2010 年版一部对狗皮膏的制法规定“以上二十

九味:乳香、没药、丁香、肉桂分别粉碎成粉末,与樟脑、冰片粉末配研,过筛,混匀;其余生川乌等 23 味酌予碎断,与食用植物油 3495g 同置锅内炸枯,去渣,滤过,炼至滴水成珠。另取红丹 1040~1140g,加入油内,搅匀,收膏,将膏浸泡于水中。取膏,用文火熔化,加入上述粉末,搅匀,分摊于兽皮或布上,即得。”其中,炸药、炼油、下丹和去火毒是膏药生产工艺的关键步骤。

经现场调研,不同企业生产用油、处方、得膏量及关键工艺参数存在显著差异,同一企业不同批次间的实际得膏率也不尽相同,该品种生产现状混乱,产品质量企业间差异显著。法定质量标准仅性状、重量差异和软化点三项,无任何定性定量指标,无法对该制剂的安全性、有效性进行全面监控。有文献报道,该品种贴用后可引起皮肤瘙痒、起泡腐烂等皮肤刺激或过敏反应。综上所述,有必要对狗皮膏这个大复方制剂进

作者简介: 黄惠琼, 职称: 副主任药师。联系电话: 0592-5619848, 13003970501, E-mail: xmyjhhq@163.com

本课题获 2015 年度福建省科学技术奖三等奖

行质量评价和风险评估。本课题在全国范围内收集5家生产企业62批次样品进行研究。

## 2 质量评价研究情况

本课题从狗皮膏的有效性、均一性和安全性3个方面开展质量评价研究。处方共29味药,其中6味为原粉入药,针对其挥发性成分进行气相含量测定、气相特征图谱研究和显微鉴别;其余23味经炸药提取,选取6味进行薄层色谱鉴别,通过对这12味药的研究,探讨狗皮膏疗效的物质基础及生产工艺的合理性。生产过程使用了大量红丹及植物油,并经高温炼制,产生的游离铅及小分子羰基化合物造成安全隐患,通过总羰基化合物及血铅的测定,评价狗皮膏的安全性。

### 2.1 有效性研究

2.1.1 大黄、当归、川芎、青风藤、蛇床子、续断薄层色谱研究:该品种生产工艺特殊,处方中有23味药经约200℃高温油炸提炼药油,在约300℃下炼油,最后下丹成膏。选取大黄、当归、川芎、青风藤、蛇床子、续断等6味药为代表,采用薄层色谱法,对各味药材经高温油炸后有效成分的变化情况进行探索性研究。以当归、川芎为例,供试品溶液制备:取本品15g,加甲醇-甲酸(9.5:0.5)的混合液20mL,加热回流30min,放冷,滤过,滤液蒸干,残渣加乙醇1mL使溶解,作为供试品溶液。对照溶液制备:当归、川芎对照药材(均由中检院提供)0.1g,同供试品溶液制备法制成对照药材溶液。色谱条件:硅胶G薄层板(Merck),甲苯-冰醋酸-甲醇(30:1:3),置紫外光灯(365nm)下检视(见图1)。结果某厂10批样品均检出经高温提取的药味,其余厂家52批次样品均未检出。

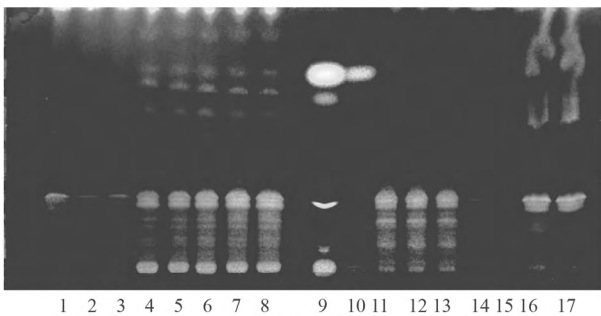


图1 当归、川芎薄层鉴别图

2.1.2 显微特征鉴别:狗皮膏系由29味药材炼制而成,其中除乳香、没药、樟脑、冰片、丁香和肉桂6味药外,其余23味药材均经过高温油炸,细胞结构均已破坏。理论上本品中除丁香、肉桂外应不含有其它药材原料的组织碎片。针对薄层色谱结果,进一步开展膏药显微特征鉴别研究。取狗皮膏样品一片,置索氏提取器中,加三氯甲烷100mL,加热回流至提取液无色,取出,挥干溶剂,取粉末置显微镜下观察。结果某厂10批样品粉末残留量高达15%,远高于处方理论值,均检出经高温提取的药味显微特征,其余52批次样品均未检出(见图2)。

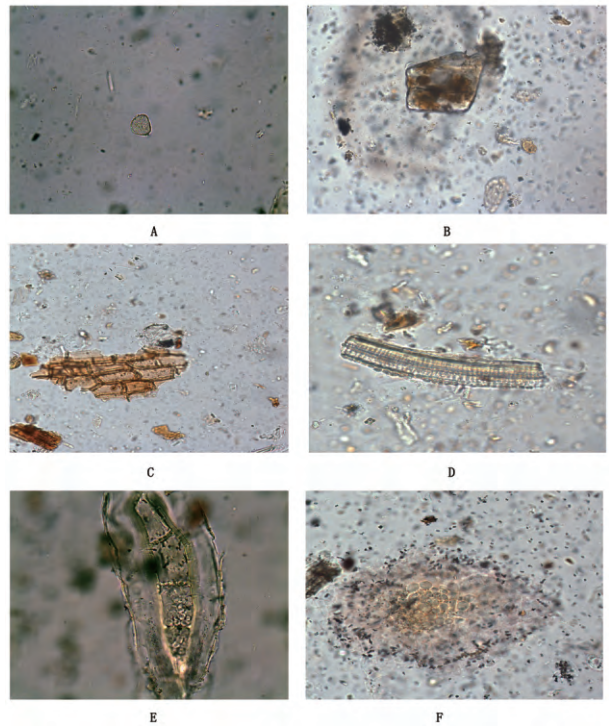


图2 某厂狗皮膏样品显微特征图

2.1.3 樟脑、龙脑和异龙脑气相含量测定<sup>(2)</sup>:狗皮膏中以原粉入药的乳香、没药、丁香、肉桂、樟脑、冰片6味药材均以挥发性成分发挥药效,因此工艺温度控制的优劣直接影响制剂质量。应用气相色谱,以醋酸乙酯作为吸收溶剂,采用挥发油测定的方法制备样品,采用交联聚乙二醇为固定相的弹性石英毛细管柱(柱长为30m,内径为0.25mm,膜厚度为0.25μm),程序升温,以FID为检测器测定样品中樟脑、龙脑和异龙脑的含量。气相色谱图(见图3)。结果仅1批样品符合规定,合格率1.6%。62批样品结果与理论值差异显著,不同样品间樟脑含量从104.2%到1.10%相差95倍,龙脑含量从113.1%到1.60%相差71倍,异龙脑含量从1.58mg·g<sup>-1</sup>到0.02mg·g<sup>-1</sup>相差7.9倍,样品均一性差。

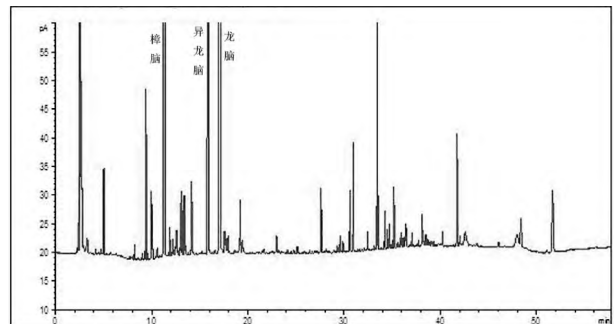


图3 狗皮膏樟脑、龙脑和异龙脑含量测定气相色谱图

2.2 均一性研究 采用气相色谱法研究了狗皮膏气相特征图谱,实验方法同樟脑、冰片含量测定。以处方比例同法制备

含乳香、没药、丁香、肉桂及空白基质(A厂提供)的挥发油样品,同含量测定条件记录气相色谱图。通过对5个生产企业的32批狗皮膏的测定,拟合了狗皮膏的气相色谱特征参照图谱(见图4),由图可见,狗皮膏的特征图谱共包括11个特征峰,该图谱完整体现了6味原粉药材的色谱信息,色谱峰分离良好,以丁香酚峰为参照峰(S),各峰相对保留时间分别为峰1(0.15)、峰2(0.30)、峰3(樟脑0.33)、峰4(0.36)、峰5(异龙脑0.48)、峰6(龙脑0.51)、峰7(0.53)、峰8(0.91)、峰S(1.00)、峰10(1.05)、峰11(1.25)。可作为狗皮膏制剂的对照特征图谱<sup>(3)</sup>。

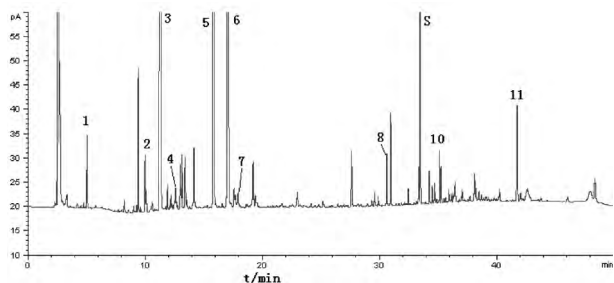


图4 狗皮膏气相特征图谱

分析32批样品的特征图谱,结果发现除丁香检出率100%外,其它乳香、没药、肉桂的检出水平均不理想,以肉桂为例,32批样品中仅9批检出含有桂皮醛特征成分,总检出率仅28.1%。应用中药指纹图谱相似度计算软件,计算32批样品的相似度,发现各样品间相似度差异大,说明各企业在生产工艺上缺乏一致性,导致最终产品存在较严重的质量差异。

### 2.3 安全性研究

2.3.1 总羰基化合物考察:狗皮膏的基质是以植物油和红丹经高温炼制而成,油在高温氧化分解成刺激性的醛酮或脂肪酸盐等,这些物质对皮肤具有相当的刺激性,工艺中的“去火毒”即水浸或长期放置于阴凉处以除去这些刺激物。参照GB/T 6324.5-2008“有机化工产品中羰基化合物含量的测定”方法,以紫外分光光度法测定狗皮膏的总羰基化合物含量。经过对5家企业32批狗皮膏样品中总羰基化合物含量的测定结果分析发现,各生产企业样品总羰基量与去火毒时间呈负相关。去火毒时间越长,有害物质含量越低,药品安全性越高。

去火毒对于狗皮膏的用药安全起着至关重要的作用,是生产过程中不可忽略的关键环节。现行的检测标准无法科学准确地衡量狗皮膏样品的去火毒程度,因此也就无法完整全面的评价产品的质量。以基质中存在的最易引起用药不良反应的羰基化合物(主要为低分子醛、酮)为检测指标,进行定量准确的含量分析,从而科学地评价了去火毒这一控制药品安全性的关键步骤,为全面考察药品质量提供了科学有效的依据及检测手段。

2.3.2 监测血铅浓度变化:狗皮膏制药工艺过程中加入大量红丹收膏,红丹的主要成分为四氧化三铅(Pb<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)。为考察狗皮膏皮肤用药的铅吸收,评价其安全性,以免为实验动物,

选取成年健康白色家兔,于给药前24h将动物背部皮肤去毛,并对每只家兔耳缘静脉采血约2.0mL,于给药后第7天、第14天耳缘静脉采血约2.0mL。空白对照不贴狗皮膏,其余处理相同。取血样后,选用血铅检测专用的稀释液(北京普析通用仪器有限责任公司)稀释样品至适宜浓度作为供试品溶液,取血铅检测专用的铅镉测定试剂(北京普析通用仪器有限责任公司)作为铅标准溶液。参照《中国药典》2010版一部附录IX铅的测定法,采用原子吸收分光光度法测定溶液中的铅浓度。结果5家企业12批次样品敷贴后,家兔血铅浓度整体呈上升趋势,用药2周后血铅均超过20μg·L<sup>-1</sup>,说明长期使用本品存在高血铅症隐患<sup>(4-8)</sup>。

### 3 存在问题分析

从以上六项研究综合分析,该品种在生产工艺及药品有效安全等方面均暴露出严重问题(见表1)。

表1 狗皮膏质量评价问题分析表

研究内容	研究方法	存在问题
温油炸的6味药(大黄、当归、川芎、青风藤、蛇床子、续断)	1. TLC鉴别 2. 显微特征鉴别	高温油炸的药材有效成分破坏殆尽
原粉入药6味药(樟脑、冰片、丁香、没药、乳香、肉桂)	3. 樟脑和冰片GC含量测定 4. GC特征图谱	含量低且产品均一性差,生产中未严格按工艺要求控温。 各企业相似度差异大,产品均一性差。
血铅测定	5. 家兔敷贴测血铅	长期贴用存在高血铅安全隐患。
总羰基化合物	6. UV法测总羰基量	测量值与去火毒工艺密切相关。

3.1 药品生产工艺问题严重 该品种生产的炸药、炼油、下丹、去火毒、混药、摊涂等关键工艺大生产过程控制企业间差异巨大,有的厂家生产规模小,在炸药、炼油和下丹制膏过程中全靠老药工根据油烟颜色变化和油花状态判断火候,在成品中检出非原粉入药的药味显微特征,未按批准的工艺生产。企业间差异巨大,且关键步骤无相应质控指标及验证程序。产品质量不均一,含量差异显著,特征图谱相似度低,不符合现代化生产对产品均一性的基本要求。

3.2 药品质量控制落后 从检验结果和质量分析看,现行标准未能有效控制质量,存在一些不容忽视的缺陷。主要体现在处方制法不完善,检验项目缺失严重,未设置任何定性定量检测项目,无法对该制剂的安全性、有效性进行全面监控。

### 3.3 产品质量问题棘手

3.3.1 高温油炸药材:经探索研究发现严格按工艺规定生产的膏药,高温油炸的药材有效成分破坏殆尽,23味药是否投料无从验证。

3.3.2 产品安全隐患大:通过检测血铅表明该品种存在引起高血铅的风险,并具有一定的皮肤刺激性,产品安全隐患较大。

### 4 具体建议

4.1 研究大生产工艺迫在眉睫 该品种源远流长,从古法制膏到现代大生产,规模从数斤扩大到数百公斤甚至吨级,其中关键工艺参数急需应用科学有效的手段再验证,制膏过程应

重视传统经验判断,并将其量化传承保留下来,应用于现代化生产。

4.2 现行标准亟需提高 一是结合生产工艺特点,将处方得膏量写入标准;二是适当增加相关的定性定量项目,在一定程度上规范企业的生产控制。

4.3 限制膏药贴用时间 该品种存在铅中毒风险,组织有关部门开展相关用药安全性研究,限制膏药贴用时间。

参考文献

(1)王森,陈爱华,刘红宁,等. HPLC 测定狗皮膏中桂皮醛和丁香酚的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15): 73-75.  
 (2)黄惠琼,胡睿恩. GC 法同时测定狗皮膏中樟脑、异龙脑、龙脑的含量[J]. 中国药品标准, 2012, 13(6): 428-430.  
 (3)黄澜,黄惠琼,李玲玲. 正天丸的 HPLC 特征图谱研究[J]. 中国

药房, 2015, 26(12): 1713-1715.  
 (4)王震. 精制狗皮膏药皮肤过敏试验研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2013, 27(1): 46-47.  
 (5)李帆帆,孟宪丽,赵贵琴. 狗皮膏大鼠长期毒性试验的体内血液铅变化研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(6): 728-730.  
 (6)孙鸿涛,谢国平,黎飞猛,等. 狗皮膏外敷结合股四头肌耐力训练治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(6): 52-53.  
 (7)李曼,党璇,巩江,等. 狗皮膏药研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(1): 93-95.  
 (8)黄迪,陈洁,汪建君. 狗皮膏安全性评价研究[J]. 药物评价研究, 2013, 36(2): 104-106.

## 骨质疏松膏的提取工艺优选

吴军军<sup>1</sup>,刘知远<sup>2</sup>,吴安<sup>1</sup>,程寿康<sup>3</sup>(1. 宁德市中医院制剂室 宁德 352000; 2. 宁德市药检所 宁德 352000; 3. 宁德市中医院骨伤科 宁德 352000)

摘要:目的 优选骨质疏松膏的最佳提取工艺。方法 采用  $L_{18}(3^6)$  正交实验,以骨质疏松膏中柚皮苷含量和浸膏得率为量化指标,优选最佳提取工艺。结果 最佳提取工艺为,骨碎补、淫羊藿等中药饮片以水为溶剂提取,加9倍量水,煎煮3次,每次2h,提取温度100℃。结论 优选的最佳提取工艺可以作为骨质疏松膏的生产工艺。

关键词:骨质疏松膏;提取工艺优选;正交实验法

中图分类号:R982 文献标识码:A 文章编号:1006-3765(2016)09-0720-0070-04

## Preference the Extraction Process of Oral Paste of Guzhishusong

WU Jun-jun<sup>1</sup>, LIU Zhi-yuan<sup>2</sup>, WU An<sup>1</sup>, CHEN Shou-kang<sup>3</sup>(1. Manufacturing laboratory of hospital of Traditional Chinese in Ningde Ningde 352000, China; 2. Medicine inspecting institute in Ningde; 3. Department of orthopedics of hospital of Traditional Chinese in Ningde, Ningde Fujian, 352000)

ABSTRACT: OBJECTIVE Preference for the best extraction process of oral paste of Guzhishusong. METHODS

Preference for the best extraction process with orthogonal design by  $L_{18}(3^6)$  indicator for dry extract rate and naringin in oral paste of Guzhishusong. RESULTS The best extraction process is using 9 times of water quality for rhizome drynaria and herbs epimedium and so on 3 times for decoction 2 hours for each times and the extractive temperature is 100℃. CONCLUSION The best extraction process what had optimized may serve as manufacturing technique for oral paste of Guzhishusong.

KEY WORDS: Oral Paste Guzhishusong; Preference the Extraction Process; Orthogonal Test

骨质疏松膏为宁德市中医院制剂品种之一,处方源自闽东民间膏药方“补骨汤”。我院制剂室在整理、挖掘民间验

方的同时,在中医理论的指导下,结合现代制剂工艺,开发出“骨质疏松膏”,以膏剂的形式即时加工,应用临床。骨质疏松膏由骨碎补、淫羊藿、千斤拔、锦鸡儿等中药组成,具有益精填髓、健骨壮腰的功效,经我院骨伤科临床试用,绝大多数骨质疏松患者的骨密度均有不同程度的增加,效果显著。其中,

作者简介:吴军军,男(1986-),毕业于福建中医药大学。职称:中药师、执业药师;从事专业:医院制剂生产工艺及质量检验。