

- [8] 丁曙晴, 丁义江, 张苏闽, 等. 白术水煎液治疗结肠慢传输性便秘 36 例疗效观察[J]. 新中医, 2005, 37(9): 30-31.
- [9] 郑雪平. 白术治疗结肠慢传输型便秘的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2004.
- [10] 马慧萍, 任宏颖. 生白术治疗慢传输型便秘的护理体会[J]. 新疆中医药, 2013, 31(3): 75-76.
- [11] 魏志军, 张悦, 张小慧, 等. 重用生白术治疗虚证便秘的临床及实验研究[J]. 中国中医药科技, 2003, 10(4): 196-197.
- [12] 李希今. 大剂量白术治疗便秘的临床验证[J]. 四川中医杂志, 1994, 7(3): 29.
- [13] 朱冬雪. 白术水煎液治疗结肠慢传输型便秘 52 例疗效观察[J]. 药物与人, 2015, 28(1): 399.
- [14] 李超林. 大剂量生白术合胃肠动力中药治疗老年性气虚型便秘 65 例[J]. 中医研究, 2014, 27(10): 13-14.
- [15] 卜平, 胡荣, 卜乐. 一种口服纳米生白术结肠片及其制备方法: 200810021649. 6[P]. 2009-01-07.
- [16] LAFORENZA U. Water channel proteins in the gastrointestinal tract [J]. Molecular Aspects of Medicine, 2012, 33(5-6): 642-650.
- [17] WANG K S, MA T, FILIZ F, et al. Colon water transport in transgenic mice lacking aquaporin-4 water channels [J]. Am J Physiol Gastrointest Live Physiol, 2000, 279(2): G463-G470.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)

接骨止痛膏制备工艺控制研究

徐洪锋, 丁关生, 谢浩洋

绍兴市中医院中药药剂科, 浙江 绍兴 312000

[摘要] 目的: 研究接骨止痛膏制备工艺质量控制新方法, 以期能为完善接骨止痛膏的内控质量标准提供参考数据。方法: 以传统经验判断为标准, 时间、比例、温度为考察指标, 采用软化点、剥离强度、针入度等检测指标与传统经验方法进行相关性研究, 建立制备接骨止痛膏的内控标准。结果: 炸药与炼油方面, 当油温升至 $(220 \pm 5)^\circ\text{C}$, 保持 20 min 的得油率最高, 结果评价合格, 药物残留与传统经验相符, 药用油产量最高; 在剥离强度随着软化点升高到峰值之后, 即使软化点继续升高, 膏体的脆性也不再增加, 反而逐渐下降; 软化点在 $(52 \pm 1)^\circ\text{C}$ 时剥离强度最大, 针入度与软化点呈明显的负相关。总结得出接骨止痛膏的生产工艺: 全方 16 味中药饮片 \rightarrow 芝麻油冷浸 1 天 (6 000 g) \rightarrow 炸药 $(220 \pm 5)^\circ\text{C}$, 20 min \rightarrow 100 目筛网过滤除渣 \rightarrow 精炼油 $[(350 \pm 5)^\circ\text{C}, 70 \text{ min}]$ 搅拌 \rightarrow 离火下丹 (290°C) \rightarrow 缓慢注入冷水中, 搅拌 \rightarrow 冷水浸泡两天, 冷却 1~2 周 \rightarrow 涂层 (在 $70\sim 90^\circ\text{C}$ 融化, 与 100 目筛的细料混合, 搅拌均匀)。结论: 采用软化点、剥离强度、针入度等指标作为制备接骨止痛膏的内控标准, 可以有效提高接骨止痛膏制备的可操作性, 控制接骨止痛膏的质量。

[关键词] 接骨止痛膏; 软化点; 剥离强度; 针入度; 工艺; 质量标准

[中图分类号] R283 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0016-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.005

Study on the Control of Preparation Technology for Jiegu Zhitong Ointment

XU Hongfeng, DING Guansheng, XIE Haoyang

Abstract: Objective: To study the new quality control methods of preparation technology for Jiegu Zhitong ointment, and provide reference data for improving the internal control standards of preparing Jiegu Zhitong ointment. Methods: The judgement based on traditional experience was considered as standards, while time, proportion and temperature as evaluation indexes. A correlative study was conducted by applying such detection indexes including softening point, peeling

[收稿日期] 2019-03-06

[作者简介] 徐洪锋 (1976-), 男, 副主任中药师, 主要从事医院制剂工作。

strength and penetration as well as such traditional experience and methods, thus to establish the internal control standards of preparing Jiegu Zhitong ointment. **Results:** As regard to frying medicine and refining oil, when the oil temperature reached $(220 \pm 5) ^\circ\text{C}$, the oil yield was the highest with the holding time of 20 minutes, the results were qualified, the medicine residue was consistent with traditional experience, and the output of medicinal oil was the highest; after the peeling strength reached its peak as the softening point rose, despite the softening point continued to rise, the increase in the brittleness of the paste no longer decrease; when the softening point was $(52 \pm 1) ^\circ\text{C}$, the peeling strength was the highest, and there existed a significant negative correlation between penetration and the softening point. The preparation technology for Jiegu Zhitong ointment was obtained: 16 types of Chinese herbal decoction pieces in the full prescription \rightarrow cold leaching in sesame oil for one day(6 000 g) \rightarrow explosiveness $(220 \pm 5) ^\circ\text{C}$, 20 min \rightarrow filtration and deslagging via 100-mesh screens \rightarrow refining oil[$(350 \pm 5) ^\circ\text{C}$, 70 min] stirring \rightarrow removing from fire and adding massicot($290 ^\circ\text{C}$) \rightarrow infusing into cold water slowly, stirring \rightarrow soaking in cold water for two days, cooling down for one to two weeks \rightarrow coating(melting at $70\sim 90 ^\circ\text{C}$, mixing with fine materials filtered by 100-mesh screen, stirring evenly). **Conclusion:** By adopting such indexes including softening point, peeling strength and penetration as the internal control standards of preparing Jiegu Zhitong ointment, it can effective promote its operability and control its quality.

Keywords: Jiegu Zhitong ointment; Softening point; Peeling strength; Penetration; Technology; Quality standards

中药膏药是传统剂型(汤剂、丸剂、散剂、膏剂和丹)之一,它是由食用植物油炸取药料,去渣之后,在高温下与黄丹反应生成的铅硬膏,称为“铅硬膏”^[1]。它具有疗效显著、见效迅速、适应证广、使用方便、安全、无不良反应的优点,是一种独特的中药缓释透皮吸收制剂^[2]。然而,中药膏药也存在缺点:一方面,中药膏药的制备过程是基于经验,生产过程中缺乏与温度和时间有关的客观可控指标^[3]。另一方面,由于中药滋腻,多糖成分较多,保存条件要求也较高^[4],因此,生产者,特别是初学者,更难以掌握。接骨止痛膏是本院自制的黑色膏药,系本院已故陈吉生老中医的传统验方,具有活血止痛、接骨续筋的作用,用于跌打损伤、骨折及关节脱臼等症,疗效确切,具有良好应用前景。现行《膏体质量标准》仅记载外观性状、软化点和重量差异等质量控制项目,缺少能反映黑膏药质量的客观指标和检测方法^[5]。为此,笔者对接骨止痛膏的软化点、剥离强度、针入度等检测指标与软硬度等进行相关性研究,为完善接骨止痛膏的内控质量标准提供参考数据。

1 工艺控制

1.1 炸药与炼油 药材(钩藤、香附、桃仁各 180 g,赤芍、蒲黄、生地黄各 135 g,大黄、法半夏、薄荷、皂角刺、柴胡各 90 g,苍术、姜黄各 45 g),芝麻油:碘值 129.146,酸值 1.856,皂化值 225.663,比重 0.985;铅丹:纯度 95%。将药料粉碎,加芝麻油冷浸 24 h 后置锅中加热,当油温升至 $(220 \pm 5) ^\circ\text{C}$,保持约 40 min,分别比较不同时间的炸药情况。药材冷凝 24 h 之后,予芝麻油加热 $(220 \pm 5) ^\circ\text{C}$, 20 min,并通过 100 目筛过滤除去药物残余物(见表 1)。数据表明,保持 20 min 的得油率最高,结果评价合格,药物残留与传统经验相符,药用油产量最高。通过上述操作获得的合格药油继续加

热,在 30 min 内升至 $300 ^\circ\text{C}$,并在 200 W 电炉上加热不同量,将压力调节器调节至 220 V。达到此温度后,立即将电炉调至 1 000 W,将压力调节器调节至 175 ~ 220 V,控制油温至 $300 \sim 310 ^\circ\text{C}$ (不超过 $320 ^\circ\text{C}$,否则会引起火灾),并保持约 60 min。在加热过程中应注意搅拌以促进烟灰的排放。根据经验判断,出现油花中聚和滴水成珠现象^[6],此时得到的药油最适合下丹(见表 2)。

表1 不同时间炸药比较

保持时间(min)	10	20	30	40
得药油率(%)	90.65	92.57	91.57	90.87
药渣判断	外黄色	外深褐色	外深褐色	外焦黑色
	内黄色	内焦黄色	内焦黄色	内焦黄色
结果评价	不合格	合格	不合格	不合格

表2 采用不同药油量与得药率的评估

药油(编号)	1	2	3	4	5
称取量(g)	715	750	850	1340	1420
得药率(%)	87.54	87.96	86.87	88.67	87.61
结果评价	合格	合格	合格	合格	合格

1.2 下丹 下丹是制备黑色膏药的重要技术。下丹的传统方法有药油熬炼好后离火,与火分离,温度控制在 $(280 \pm 5) ^\circ\text{C}$,徐徐加入铅丹,注意油量控制在锅容量的 1/2 内,徐徐加入铅丹油炸并用 80 目筛子干燥。逐渐加快下丹的速度,慢慢搅拌,防止溢出锅外,并让烟雾散开。丹油比例根据使用季节和膏药的老嫩程度灵活掌握,一般春、夏季使用的膏药丹油比例为 1 : 2.3,秋、冬季使用的膏药丹油比例为 1 : 2.4^[7]。丹油比例

分别采用30%、34%、38%进行实验(见表3)。用34%的丹油比制成的软硬适合膏药。冷却后,膏药呈现状态具有一定的可塑性,符合之前的经验判断。

表3 不同丹油比例制成的膏药质量比较

药膏(编号)	1	2	3
丹油比例	30%	34%	38%
结果评价	偏嫩	合格	偏老
软化点(℃)	39.54	58.65	56.94

1.3 去火毒 有研究认为,“火毒”是一种低分子分解产物,由高温油脂氧化聚合而成,如醛、酮、低级脂肪酸等^[8],有的成分可溶于水,化学稳定性差或有挥发性。因此,可以通过用水洗涤、浸入水中或在凉爽的地方长时间放置来除去这些成分。将上述油丹化合物缓慢倒入冷水中,水热后,更换冷水并继续搅拌。每天更换一次水,在冷水中浸泡2天。放入冰箱速冻后捣碎,再置阴凉处1~2周将膏药制成坨,浸入水池7~10天,每隔2天换水1次以去其火毒,置阴凉通风处存放数周,再捞出挤尽水分以去除火毒,得到像镜子一样明亮的糊状物,黑色作为漆,并且糊状物不黏,可塑性好。涂抹于皮肤上没有红疹或皮疹。

1.4 摊涂 将糊状物置于70~90℃的烘箱中融化。混合后,搅拌均匀,摊涂在牛皮纸,将其用透明塑料薄膜覆盖,制作成黑色、均匀、可使用的中药膏药样品。

1.5 实验仪器与试剂 SYD-2806F全自动沥青软化点试验器,上海昌吉地质仪器有限公司;HH-2数显恒温水浴锅,金坛市富华电器有限公司;LZ-S电脑全自动针入度仪,江苏沐阳科兴公路仪器有限公司;NK-100型手持指针式拉压测力器,乐清市阿里仪器仪表有限公司;供试品(丹油)为本院自制。

2 测定方法

2.1 软化点测定 取供试品,在烤箱中软化后,取出并刮去糊状物。称取2份,每份1.8g,分别装入2个样品环中。将样品环放在中药膏药表面,并在表面上加入少量甘油,放在玻璃板的铝箔纸上,加热并在(75±2)℃的培养箱中融化,直到表面平整,取出,在室温下放置1h,将样品环移入上支撑板的环,并安装它。钢球定位器放置于烧杯中,钢球在同一水中,膏药在(37±1)℃的恒温水浴锅中平衡20min后,将钢球置于定位器中,从烧杯底部加热,每分钟控制一次。温度从1.0℃升至1.5℃,读取钢球刚刚接触下支撑板表面的温度,并将该平均值作为试验片的软化点。2个测量温度之间的差异不得超过1.0℃^[9]。

2.2 剥离强度的测定 将5g软化的试验样品膏药涂布在背衬布的中间,并热粘到宽度为50mm,长度为125mm的试验板上。在粘合区域压入30mm×50mm,浆料的厚度为2.0mm。在37℃下保持30min,夹在手持式指针式张力和压力测力计

上,测量从测试板上剥离糊剂时的拉力。

2.3 针入度的测定方法 将熔化的膏药倒入不锈钢杯至3/4处,置于室温下1.0~1.5h,然后放入恒温水浴锅中,温度控制在(25℃±1)℃,1.0~1.5h后直接测量针头并用针入度计读数。

3 实验结果

接骨止痛膏现行质量控制的项目是外观性状、软化点和重量差异,缺少能反映接骨止痛膏质量的客观指标和检测方法。目前,本院正在制备一种黑色膏药基质,用于接骨止痛膏制剂的上述工艺控制条件,是对软化点、剥离强度和渗透度的一系列探索和研究,取10个连续生产的接骨止痛膏样品和临床医生反映的偏嫩、偏老各1个品种,检测上述3项测定指标,其结果见表4、图1。由数据可以判断,在剥离强度随着软化点升高到峰值之后,即使软化点继续升高,糊剂的脆性也不再增加,反而下降。软化点在(52±1)℃时剥离强度最大;针入度与软化点有明显的负相关,这与张玉革^[10]的研究结论相一致。

表4 3项指标测定结果

样品号	软化点(℃)	剥离强度(N)	针入度(0.1mm)	备注
1	51.0	16.5	19.5	
2	53.5	15.5	19.0	
3	51.0	16.0	19.0	
4	49.5	17.0	20.0	
5	52.0	17.5	18.5	
6	56.0	15.0	18.0	
7	54.5	16.0	19.0	
8	49.0	15.5	21.5	
9	52.5	17.5	19.0	
10	58.0	15.0	17.6	
11	44.0	10.5	48.3	偏老
12	63.0	9.5	11.0	偏嫩

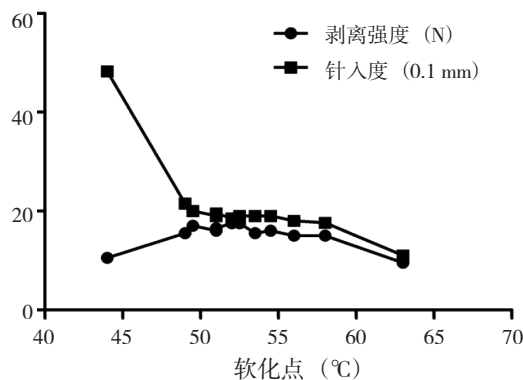


图1 接骨止痛膏软化点

4 讨论

4.1 提取药料 提取炸药是从中药中提取有效成分的过程。炸药温度太低,则提取不完全;温度太高,药材容易油焦,操

作难以控制,组合物容易损坏。据报道,在350℃的炸药中,可以检测到生物碱,但结构可能会改变;爆炸物在200~300℃,黄芪中的黄芩苷未能检出,但有黄芩苷元的存在;黄连、大黄、川乌在200℃以上可检出相同的生物碱成分,但结构可能不同,然而提高温度之后,其有机成分可能已经发生变化,或者在300~350℃时已生产出新的成分;炸药温度低于200℃或以下,主要成分通常不会浸出或很少浸出^[11]。因此,本实验将爆炸温度控制在(200±5)℃,可以确保从中药中提取有效成分。

4.2 精炼药油 精炼是精制软膏的关键,软膏是在高温下氧化、聚合和增稠的过程,以适应制浆要求。传统的判断方法是观察白烟、油花和水滴。但在实际操作中,很难判断白烟,而油花的积累并不明显。在精炼油之前,通常在珠子中显示水滴^[12]。因此,客观和可控指标是根据时间和温度确定的。选择不同的油量,设定不同的条件,观察是否符合相同的客观条件。笔者在实验过程中发现,在30 min内升至305℃并且在70 min内升至300~310℃,在这种条件下得到的药油最适合下丹。

4.3 下丹成膏 丹油的反应基本上是脂肪酸与四氧化砷的化学反应作用。该反应形成脂肪酸铅,同时,丹油化合时能使部分油脂继续氧化聚合或缩合,并形成一些树脂。下丹的方法分为火下与火上^[13]。火势过于激烈,过程难以控制,很容易出错。因此,本研究采用火上下丹、离火下丹的方法。此时,需要高度重视油温,如果油温太高,反应严重,药油离火容易溢出,增加危险;如果油温太低,不利化合,会影响下丹质量。因此,当油温下降到290℃时,油丹化合放出大量热量,油温升高到360℃,有利于丹药化合^[14]。

4.4 去火毒 火毒可引起皮肤过敏反应,如红斑、丘疹、水疱、水肿和瘙痒。它是一种辛辣的低温分解产物,在高温下油脂可氧化分解^[15]。因此可以通过水洗、在阴凉处长期储存等方法去除。有人提倡炸水去火毒的方法;采用火上下丹法,当下丹至规定量半数时,于锅内喷洒适量水并搅拌,则冷水即被水蒸汽蒸发出来,待产生的黄烟散尽后再下丹,重复直至丹药变成糊状。该方法去火毒效果良好^[16]。然而,笔者认为反应过于强烈和危险,质量难以控制。因此,本实验采用安全操作和简单的冷水浸泡方法去火毒。

5 总结

总结研究,笔者已经获得了接骨止痛膏的生产工艺:全方16味中药饮片→芝麻油冷浸1天(6 000 g)→炸药(220±5)℃,20 min→100目筛网过滤除渣→精炼油[(350±5)℃,70 min]搅拌→离火下丹(290℃)→缓慢加入冷水中,搅拌→冷水浸泡2天,冷却1~2周→涂层(在70~90℃熔化,与100目筛的细料混合,搅拌均匀)。本实验采用软化点、剥离强度和针入度等

指标对接骨止痛膏的制备进行经验总结,初步拟定了制作工艺流程。

本研究表明,接骨止痛膏的软化点、剥离强度与经验鉴定软硬度呈正相关,针入度与经验鉴定软硬度呈负相关。软化点在58.64℃时,接骨止痛膏手感软硬适中,粘贴性能良好。采用软化点、剥离强度、针入度作为接骨止痛膏的质量控制指标,可以有效提高接骨止痛膏制备的可操作性,同时为稳定接骨止痛膏熬制工艺控制条件提供依据。

[参考文献]

- [1] 杨守娟. 对黑膏药古今制备工艺的研究[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(4): 216-217.
- [2] 郭伟. 关于《名医别录合药分剂法则》中调剂相关问题的解读与探讨[J]. 天津中医药, 2017, 34(9): 610-612.
- [3] 丁关生, 谢浩洋, 沈钦荣. 接骨止痛膏的制备与临床应用[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(3): 353-354.
- [4] 王彦坤. 浅谈黑膏药制备特点[J]. 河南中医, 2016, 36(1): 167-168.
- [5] 林正道. 丁桂膏的制备工艺及临床应用[J]. 中医外治杂志, 2013, 22(5): 63-64.
- [6] 袁劲松. 我省中药专家王奇成黑膏药制备经验[J]. 湖南中医杂志, 1992(9): 43-44.
- [7] 尹红华, 郑永安. 传统黑膏药制法新解及质量要求[J]. 河南中医, 2011, 31(9): 1066.
- [8] 梁林, 李永吉, 刘津爱. 骨质增生贴膏的制备与质量分析[J]. 黑龙江医药, 2015, 28(1): 100-102.
- [9] 徐圣博, 杜有财, 聂红梅, 等. 热熔压敏胶型消炎镇痛膏制备工艺研究[J]. 中医学报, 2016, 31(4): 574-577.
- [10] 张玉革. 活血祛瘀膏的制备工艺及临床应用[J]. 中医临床研究, 2015, 7(4): 37-38.
- [11] 张博华, 张义生. 冬病夏治黑膏药的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(7): 1726-1728.
- [12] 毛兆雄. 浅谈中药黑膏药工艺的现代研究[J]. 中医学报, 1993(4): 48-51.
- [13] 王新成, 王丽娜, 曹志友, 等. 穿蛭膏的制备工艺研究[J]. 吉林医药学院学报, 2010, 31(1): 6-8.
- [14] 何咏梅, 邱国俊, 张孟生, 等. 黑膏药新制作方法探讨[J]. 中国药业, 2012, 21(16): 107-108.
- [15] 徐涛. 四步法改进黑膏药制备工艺[J]. 医学信息, 2014, 27(9): 600.
- [16] 王玉龙, 曹桂萍. 无铅丁桂膏的工艺研究[J]. 现代中药研究与实践, 2013, 27(2): 49-52.

(责任编辑: 吴凌)