

# 玉红膏中 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁的含量测定及QCC图在其质量管理中的应用<sup>Δ</sup>

徐玉娥\*, 刘效栓, 李喜香, 肖正国, 包强, 姜玲艳, 郑慧, 乔莉(甘肃省中医院药学部, 兰州 730050)

中图分类号 R283.62<sup>1</sup>;R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)43-4087-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.43.19

**摘要** 目的:建立测定玉红膏中 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁含量的方法,绘出其质量控制(QCC)图,为医院传统制剂的质量控制提供数据支持。方法:采用高效液相色谱法测定玉红膏中 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁的含量;色谱柱为 Symmetryshied RP-18(250 mm×4.6 mm, 5  $\mu$ m),流动相为乙腈-水-甲酸(70:30:0.05, V/V/V),检测波长为 275 nm。以不同时间生产的 10 批玉红膏中阿卡宁的含量为依据,根据正态分布的“ $\mu \pm 3\sigma$ ”原理,在坐标系中确定中心线(CL)及上、下范围线(UCL、LCL),绘出其 QCC 图。结果: $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁的进样量在 0.13~1.95  $\mu$ g 范围内与其峰面积积分值呈良好线性关系( $r=0.9993$ );精密性、稳定性、重复性试验的 RSD<3%;平均加样回收率为 99.87%,RSD=0.78%( $n=6$ )。玉红膏中 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁的平均含量为 58.60  $\mu$ g/g, UCL=140.70  $\mu$ g/g, LCL=23.40  $\mu$ g/g。结论:玉红膏各监测点均在 QCC 控制线范围内,其质量在控制之中。该方法稳定、可靠,可用于玉红膏的质量控制。

**关键词** 玉红膏;紫草; $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁;高效液相色谱法;含量测定;质量控制图

## Content Determination of $\beta,\beta'$ -dimerthylacrylalkannin in Yuhong Ointment and the Application of QCC Chart in Quality Control of It

XU Yu-e, LIU Xiao-shuan, LI Xi-xiang, XIAO Zheng-guo, BAO Qiang, JIANG Ling-yan, ZHENG Hui, QIAO-Li (Dept. of Pharmacy, Gansu Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the method for the content determination of  $\beta,\beta'$ -dimerthylacrylalkannin in Yuhong ointment and obtain the QCC chart, and to provide data support for the quality control of traditional preparations. METHODS: The content of  $\beta,\beta'$ -dimerthylacrylalkannin was determined by HPLC. Symmetryshied RP-18(250 mm×4.6 mm, 5  $\mu$ m) column was used with mobile phase consisted of acetonitrile-water-formic acid (70:30:0.05, V/V/V) at the detection wavelength of 275 nm. According to theory of “ $\mu \pm 3\sigma$ ” in normal distribution function, the QCC chart was obtained on the basis of centre line (CL), upper control line (UCL) and lower control line (LCL) of coordinate system, the contents of  $\beta,\beta'$ -dimerthylacrylalkannin in 10 batches of Yuhong ointment during differenc period. RESULTS: The linear range of  $\beta,\beta'$ -dimerthylacrylalkannin were 0.13-1.95  $\mu$ g ( $r=0.9993$ ) with an average recovery of 99.87% (RSD=0.78%,  $n=6$ ). RSDs of precision, stability and reproducibility were all lower than 3%. Average content of  $\beta,\beta'$ -dimerthylacrylalkannin was 58.60  $\mu$ g/g (UCL=140.70  $\mu$ g/g, LCL=23.40  $\mu$ g/g). CONCLUSIONS: The monitoring points of Yuhong ointment are within control line of QCC and the quality of it is controllable. The method is stable and reliable, and it can be used for the content determination of Yuhong ointment.

**KEY WORDS** Yuhong ointment; Arnebiae Radix;  $\beta,\beta'$ -dimerthylacrylalkannin; HPLC; Content determination; Quality control chart

玉红膏又名生肌玉红膏,始载《外科正宗》:“此膏专治痈疽发背,诸般溃烂,棒毒等疮;用在已溃流脓时……乃外科收敛药中之神药也”<sup>[1]</sup>。目前,玉红膏多用于溃疡、痔疮、手足皮肤龟裂等症的治疗,具有润肤消癥、去腐生肌之功效。随着相关研究的逐渐深入,其临床应用范围不断扩大。据报道,玉红膏对糖尿病足、烧烫伤、肛肠疾病术后及外科感染等疾病亦有显著疗效<sup>[2]</sup>。

玉红膏由白芷、当归、紫草、血竭等六味药组成。先贤立方垂训:“……右四味入油内浸三日,慢火熬药微枯,细绢滤清,次下紫草至紫红为度……”,可见先哲多用油颜色作为判别其软膏质量的标准<sup>[3-4]</sup>。近年来对紫草的研究颇多,而作为君药,其指标性成分在玉红膏中的含量测定尚未见报道<sup>[5]</sup>。

QCC图也称为质量控制图(Quality control chart),被广泛应用在工程质量管理方面,但在药学领域的应用尚未见报道。它的基本思想是:被观察事物的测定结果存在着波动现象,如果这种波动仅限于某一范围内,而且不呈规律性变化,那么视这种波动为正常波动;反之,若这种变化超过了一定范围,或波动呈某种规律性变化,则属一种异常波动,应查明并消除异常波动的原因<sup>[6]</sup>。

本课题组采用高效液相色谱(HPLC)法对我院2011年8月—2012年6月生产的10批玉红膏中紫草指标性成分—— $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁进行含量测定;并根据正态分布的“ $\mu \pm 3\sigma$ ”原理,在坐标系中确定中心线(CL)及上(UCL)、下(LCL)范围线,以产品批号次序为横坐标,以 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁的含量为纵坐标,绘出QCC图,从而为传统中药软膏制剂的质量控制提供数据支持。

<sup>Δ</sup>基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(No.1208RJZA135)

\*主管药师。研究方向:药剂学与医院药学。E-mail:docxuyue@126.com

# 1 材料

## 1.1 仪器

2695型HPLC仪,包括2487型双通道紫外检测器等(美国Waters公司);R-200D型电子分析天平(德国Sartorius公司);HM500型电热套(北京科伟永兴仪器有限公司);KQ-2500DE型超声仪(昆山市超声仪器有限公司);HHS型数显恒温水浴锅(江苏正基仪器有限公司)。

## 1.2 药品与试剂

玉红膏(甘肃省中医院外用制剂室,批准文号:甘药制字Z04000852,批号:20110812、20110830、20111010、20111012、20120312、20120222、20120319、20120506、20120517、20120606); $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁对照品(中国食品药品检定研究院,批号:111609-200502);乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件与系统适用性试验<sup>[7-9]</sup>

色谱柱:Symmetryshied RP-18(250 mm×4.6 mm,5  $\mu\text{m}$ );流动相:乙腈-水-甲酸(70:30:0.05, V/V/V);流速:1.0 ml/min;柱温:室温;检测波长:275 nm;进样量:20  $\mu\text{l}$ 。理论板数按 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁峰计算应>5 000,分离度为1.9,基质与流动相对样品测定无干扰。色谱见图1。

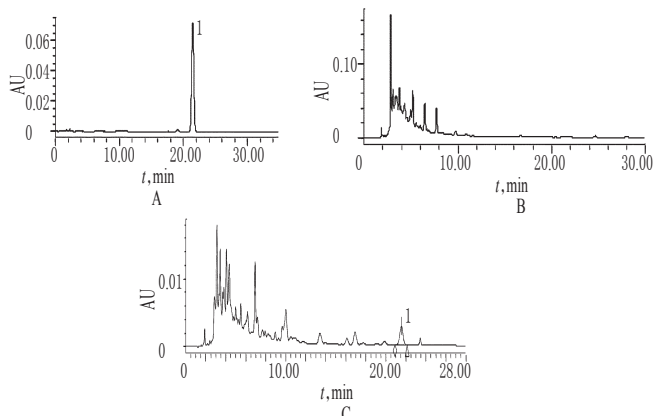


图1 高效液相色谱图

A.对照品;B.缺紫草阴性对照;C.供试品;1. $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁

Fig 1 HPLC chromatograms

A. control; B. negative control without Arnebiae Radix; C. test sample; 1.  $\beta,\beta'$ -Dimethylacrylalkannin

### 2.2 对照品贮备液的制备

精密称取 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁对照品0.013 g,置50 ml量瓶中,用乙醇溶解并定容,即得对照品贮备液。

### 2.3 供试品溶液的制备

取本品约5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入石油醚(60~90  $^{\circ}\text{C}$ )40 ml,超声(功率:250 W,频率:33 kHz)提取3 min,放置冷却,再次精密称定,用石油醚(60~90  $^{\circ}\text{C}$ )补足减失的质量并转移至分液漏斗中,加入2% NaOH溶液30 ml萃取2次,水层加入盐酸10 ml,再加乙醚30 ml萃取2次,乙醚层合并,60  $^{\circ}\text{C}$ 以下水浴挥干,最后加入流动相定容至10 ml,以0.45  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取滤液作为供试品溶液。

### 2.4 标准曲线的制备

精密吸取对照品贮备液5 ml,置10 ml量瓶中,用乙醇稀释至刻度,摇匀,以0.45  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过。分别进样1、2、4、8、10、15  $\mu\text{l}$ ,按“2.1”项下色谱条件测定,记录峰面积。以进样量(x)为横坐标,峰面积积分值(y)为纵坐标,进行线性回归,得回归方程为 $y=96\ 126.78x-6\ 140.88$ ( $r=0.999\ 3$ , $n=6$ )。结果表明, $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁的进样量在0.13~1.95  $\mu\text{g}$ 范围内与峰面积积分值呈良好线性关系。

### 2.5 精密度试验

按“2.2”项下方法制备低、中、高质量浓度(0.26、1.04、1.95  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ )的对照品溶液,再按“2.1”项下色谱条件,每个质量浓度分别进样测定3次,记录峰面积。结果显示, $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁峰面积的RSD分别为0.92%、0.16%、1.42%( $n$ 均为3),表明仪器精密度良好。

### 2.6 稳定性试验

取同一供试品溶液适量,每隔2 h进样测定一次,连续测定6次。结果显示, $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁峰面积的RSD=1.52%( $n=6$ ),表明供试品溶液在12 h内基本稳定。

### 2.7 重复性试验

取同一批次玉红膏样品适量,共6份,精密称定,分别按“2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果显示, $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁峰面积的RSD=2.17%( $n=6$ ),表明本方法重复性良好。

### 2.8 加样回收率试验

取已知含量的同一批玉红膏(批号:20120312,含量:76.40  $\mu\text{g}/\text{g}$ )约5 g,共6份,精密称定,置100 ml具塞锥形瓶中,分别加入质量浓度为130.00  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的对照品溶液3 ml,按“2.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,利用标准曲线计算 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁的含量,求得加样回收率,结果见表1。

表1 加样回收率试验结果( $n=6$ )

Tab 1 Results of recovery test( $n=6$ )

样品含量, $\mu\text{g}$	加入量, $\mu\text{g}$	测得量, $\mu\text{g}$	回收率,%	$\bar{x}$ ,%	RSD,%
372.20	390.00	761.89	99.92		
388.15	390.00	776.01	99.45		
380.40	390.00	771.18	100.20	99.87	0.78
380.72	390.00	775.32	101.18		
322.20	390.00	707.91	98.90		
359.24	390.00	747.68	99.60		

### 2.9 样品含量测定

取10批玉红膏样品各适量,分别按“2.3”项下方法制成供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,利用标准曲线计算 $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁的含量,结果见表2;玉红膏的QCC图见图2。

由表2、图2可知,我院2011年8月—2012年6月生产的10批玉红膏中, $\beta,\beta'$ -二甲基丙烯酰阿卡宁的含量平均值为58.60  $\mu\text{g}/\text{g}$ ,UCL=140.70  $\mu\text{g}/\text{g}$ ,LCL=23.40  $\mu\text{g}/\text{g}$ ,平均含量虽在控制线之内,但波动较大。这是由于原药材存在基原、产地、采收加工等多方面的差别,而中药复方制剂以原药材固定配比投

表2 玉红膏中 $\beta, \beta'$ -二甲基丙烯酸酯阿卡宁的含量测定结果  
Tab 2 Results of content determination of  $\beta, \beta'$  dimethylacrylalkannin in Yuhong ointment

样品批号	出峰时间, min	峰面积	取样量, g	测得量, mg	含量, mg/g	$\bar{x}$ , mg/g
20110812	19.912	7 015	4.924 1	0.136 9	0.027 8	0.058 6
20110830	21.318	9 280	4.984 1	0.160 4	0.032 2	
20111010	21.819	6 965	5.037 9	0.136 3	0.027 1	
20111012	21.195	9 392	4.021 0	0.161 6	0.040 2	
20120312	21.809	23 053	3.975 0	0.303 7	0.076 4	
20120222	21.438	9 497	4.667 4	0.162 7	0.034 9	
20120319	21.516	71 562	6.036 2	0.808 3	0.133 9	
20120506	21.324	33 760	5.256 0	0.415 1	0.079 0	
20120517	21.304	31 002	4.884 1	0.386 4	0.079 1	
20120606	21.778	10 035	3.021 0	0.168 3	0.055 7	

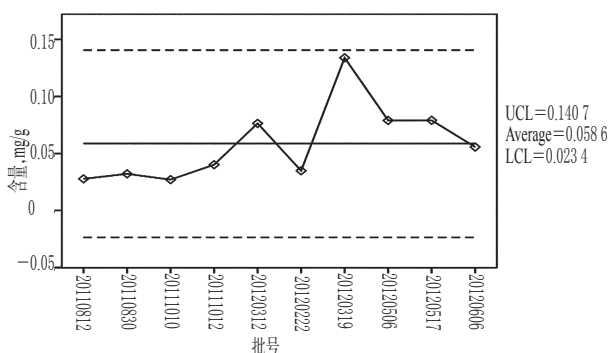


图2 玉红膏的QCC图

Fig 2 QCC chart of Yuhong ointment

料,因此产品批次间含量存在差异。根据QCC理论,采用“ $\bar{x} \pm 2s$ ”作为上下警戒线、“ $\bar{x} \pm 3s$ ”作为上下控制线,为院内中药制剂的质量控制提供一种合理的思路,是本试验的初衷。

### 3 讨论

玉红膏为传统中药软膏制剂的代表,专业教科书录之为范例<sup>[9]</sup>,其制备工艺具有鲜明的传统制剂特色,并被广泛使用在外科疮疡疾患中,疗效确切。但是,传统制法主要依靠药油的色泽判断紫草的油炸工艺,缺乏客观参数,成品批次之间质量差异较大。因此,本试验对玉红膏君药紫草中 $\beta, \beta'$ -二甲基丙烯酸酯阿卡宁的含量进行测定。从含量测定数据可以看出, $\beta, \beta'$ -二甲基丙烯酸酯阿卡宁的含量在各批次样品之间有较大的差异,最大值与最小值之间相差7倍之多,考虑到误差的绝对

性,本试验首次采用QCC图作为内控质量指标之一。

传统中药软膏制剂多采用香油为基质,其具有基质与药味的双重作用,再加之以蜂蜡调节软膏的稠度,使得样品处理较为困难。本课题组参考《中国药典》及文献<sup>[10]</sup>方法进行试验。由于玉红膏处方含有蜂蜡、香油等物质,若用流动相直接超声提取,则供试品溶液在室温及室温以下时呈现凝胶状,难以滤过和保存;后经过反复试验,选择正文中的提取溶剂及方法。本课题组还对样品提取方法中的石油醚用量、NaOH溶液的体积分数和用量、盐酸的体积分数和用量、乙醚的用量和提取次数等进行了考察,以样品中 $\beta, \beta'$ -二甲基丙烯酸酯阿卡宁的含量为指标,最终选用正文中的样品提取方法。

### 参考文献

- [1] 明·陈实功.外科正宗[M].北京:人民卫生出版社,2007:50.
- [2] 李刚.生肌玉红膏临床应用及实验研究进展[J].时珍国医国药,2011,22(8):1950.
- [3] 清·朱纯嘏.痘疹定论[M].北京:务本堂梓行,大清康熙五十二年:三一四.
- [4] 清·吴谦.医宗金鉴:外科心法要诀:第四册[M].北京:人民卫生出版社,1981:43.
- [5] 肖正国,刘效栓,包强,等.均匀设计优选玉红膏中紫草油炸提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(19):60.
- [6] 颜虹.医学统计学[M].北京:人民卫生出版社,2010:471-479.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:320.
- [8] 谢清春,陈燕忠,吕竹芬.紫草中 $\beta, \beta'$ -二甲基丙烯酸酯阿卡宁提取和含量测定及其稳定性研究[J].中国医药科学,2012,2(6):26.
- [9] 张兆旺.中药药剂学[M].北京:中国中医药出版社,2003:305-306.
- [10] 欧阳净,陈勇川,戴青.复方紫草油质量标准改进研究[J].中国药房,2011,22(43):4091.

(收稿日期:2013-02-01 修回日期:2013-06-03)

## 国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽在京会见美国哈佛大学医学院代表团

本刊讯 2013年10月10日,国家卫生和计划生育委员会副主任崔丽在京会见了由美国哈佛大学医学院副院长兼首席信息官、美国总统科学技术及医疗信息委员会高级顾问约翰·赫拉卡博士(Dr. John Halamka)率领的美国哈佛大学医学院代表团一行5人。

崔丽向来宾介绍了中国医药卫生体制改革取得的进展,

感谢哈佛大学医学院长期关注中国医疗卫生事业发展,以及在加强中国医疗卫生管理人员能力建设方面所给予的支持和帮助,表示愿意进一步与美方加强交流与合作。赫拉卡介绍了美国“医改”以及医疗信息化方面的理念与做法。双方还就健康教育、烟草控制和应对城镇化对医疗服务带来的压力等话题进行了深入交流。