

# 乳香杂质检查方法的建立及其杂质限度研究

王赵<sup>1</sup>, 孙彩林<sup>1</sup>, 于新兰<sup>2</sup>, 孙磊<sup>1\*</sup>, 马双成<sup>1</sup>(1.中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2.新疆维吾尔自治区食品药品检验所, 乌鲁木齐 830004)

**摘要:** 目的 建立乳香杂质检查方法并制定合理的杂质限度。方法 对样品取样方式、取样量、提取溶剂、提取方法等进行考察及方法学验证, 并对随机收集的 15 批埃塞俄比亚乳香样品进行杂质测定, 最后结合国内外现有乳香标准, 提出合理的国内药用乳香杂质限度。结果 建立了适合乳香的杂质检查方法, 收集的 15 批乳香样品杂质范围为 0.5%~9.3%, 建议国内药用乳香的杂质限度为乳香珠不得>2%, 原乳香不得>5%。结论 本研究建立的乳香杂质检查方法简便、准确、耐用性好, 可用于乳香杂质检查。

**关键词:** 乳香; 杂质检查; 杂质限度; 树脂类药物

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)03-0288-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.03.006

引用本文: 王赵, 孙彩林, 于新兰, 等. 乳香杂质检查方法的建立及其杂质限度研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(3): 288-291.

## Study on Impurity Detection Method of Olibanum and Its Impurity Limit

WANG Zhao<sup>1</sup>, SUN Cailin<sup>1</sup>, YU Xinlan<sup>2</sup>, SUN Lei<sup>1\*</sup>, MA Shuangcheng<sup>1</sup>(1.National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2.Xinjiang Institute for Food and Drug Control, Urumqi 830004, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish an impurity detection method and set a reasonable impurities limit of olibanum. **METHODS** The influence factors including sampling method, sampling quantity, extraction solvent and extraction method of samples were investigated and methodological verification was carried out. Then, 15 batches of Ethiopia olibanum samples that collected randomly were determined for the impurity detection. Finally, a reasonable limit of impurities in domestic medicinal olibanum was put forward based on the existing standards of medicinal olibanum at home and abroad. **RESULTS** A suitable method was established for the impurities detection of olibanum, and the impurities of 15 batches of olibanum were ranged from 0.5% to 9.3%. It was recommended that the impurity limit of domestic medicinal olibanum should not >2% and original olibanum should not >5%. **CONCLUSION** It is proven that the proposed method can be a simple, accurate and durable tool for impurity detection of olibanum.

**KEYWORDS:** olibanum; impurity detection; impurity limit; resinous drugs

乳香为橄榄科乳香属植物树皮渗出的树脂, 属于树脂类药, 质脆, 遇热软化, 可活血定痛、消肿生肌, 在我国已有上千年的药用历史, 作为舶来品, 古代主要来自现阿拉伯或印度, 近现代源自索马里或埃塞俄比亚, 也曾由苏丹、肯尼亚进口, 近 20 年受索马里战乱影响, 基本来自埃塞俄比亚<sup>[1]</sup>。其中索马里乳香的原植物为 *Boswellia sacra* Flück., 埃塞俄比亚乳香的原植物为 *Boswellia papyrifera* (Del.) Hochst.<sup>[1-2]</sup>。据《索马里植物志》中描述, 乳香树多生长在石灰岩斜坡和隘谷中, 常在悬崖或巨石上<sup>[3]</sup>, 春季采收时, 要切伤树干的皮部使树脂从伤口渗出, 数天凝成硬块

后采取, 故易包裹树皮、木屑等, 若流出的树脂落于地面还会黏附砂土。所以目前国内市场上常见乳香多混有木屑、砂土等杂质, 品质较差。

我国乳香质量标准首次收载于 1997 年中华人民共和国卫生部颁布的进口药材质量暂行标准<sup>[4]</sup>, 2004 年版《儿茶等 43 种进口药材质量标准》<sup>[5]</sup>完善后再次收载, 中国药典 2005 年版一部附录收载了制乳香<sup>[6]</sup>, 但正文未收载乳香, 中国药典 2010 年版一部<sup>[7]</sup>和中国药典 2015 年版一部<sup>[2]</sup>均收载了乳香。且历版标准项下均收载有乳香杂质检查项, 但是没有具体的杂质检查方法。乳香、没药等胶类药物的常规杂质检查方法基本均为手工分拣或

基金项目: 国家药典委员会 2017 年度国家药品标准提高课题(494)

作者简介: 王赵, 女, 硕士, 助理研究员 Tel: (010)67095994 E-mail: wang\_zhao\_happy@yeah.net 共同第一作者: 孙彩林, 女, 硕士生 Tel: (010)67095993 E-mail: 1595445789@qq.com \*通信作者: 孙磊, 男, 硕士, 研究员 Tel: (010)67095268 E-mail: dasunlei@sian.com

筛分。由于乳香为黏性较大的团块,其中所含的木屑或砂土等杂质常包含于团块内部,分离困难,所以采用常规方法往往致使杂质挑选不完全,准确性差,实际操作困难。

目前,已有文献报道采用化学方法可以较好地分离乳香中化学成分和杂质<sup>[8-9]</sup>,但所建方法的取样均匀性、测定准确性、方法可操作性及重复性等均未经详细考察,且现有研究缺乏对国内药用乳香杂质限度的讨论。针对上述问题,本研究建立了药用乳香专属的化学杂质检查方法,并对15批市售药用的埃塞俄比亚乳香进行杂质检查,对杂质限度提出了合理的修订建议,可为药用乳香杂质标准的完善提供参考。

## 1 仪器与试剂

METTLER TOLEDO 电子分析天平(感量1 mg和0.01 g各1台);DFY-200C小型药材万能粉碎机(温岭市林大机械有限公司);KQ-30012DA超声仪(昆山市超声仪器有限公司)、DK-98\_11A型电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器厂)。

乙醇、丙酮、氢氧化钠为分析纯(国药集团化学试剂有限公司),水为超纯水。

收集15批药用乳香样品,每批次200 g,经中国食品药品检定研究院孙磊研究员鉴定均为埃塞俄比亚乳香,原植物均为*Boswellia papyrifera* (Del.) Hochst.<sup>[10]</sup>,样品信息见表1。

表1 乳香样品信息

Tab. 1 Sample information of olibanum

| No. | 批号       | 产地    |
|-----|----------|-------|
| 1   | 20070551 | 埃塞俄比亚 |
| 2   | 20070396 | 埃塞俄比亚 |
| 3   | 20070387 | 埃塞俄比亚 |
| 4   | 20072176 | 埃塞俄比亚 |
| 5   | 20071374 | 埃塞俄比亚 |
| 6   | 20080985 | 埃塞俄比亚 |
| 7   | 20081223 | 埃塞俄比亚 |
| 8   | 20082681 | 埃塞俄比亚 |
| 9   | 20080827 | 埃塞俄比亚 |
| 10  | 20080829 | 埃塞俄比亚 |
| 11  | 458      | 埃塞俄比亚 |
| 12  | 457      | 埃塞俄比亚 |
| 13  | 456      | 埃塞俄比亚 |
| 14  | 463      | 埃塞俄比亚 |
| 15  | 442      | 埃塞俄比亚 |

## 2 方法与结果

### 2.1 取样方式的选择

乳香为黏性较大的团块,其杂质主要为包含

其中的木屑或砂土等,观察发现市售乳香团块大小不一,杂质含量不均,见图1。因此,需要进行粉碎处理,结合后续实验考察发现,严格按照药材和饮片取样法<sup>[11]</sup>称取 $\geq 100$  g乳香药材,粉碎,过三号筛,混匀后称取合适量样品进行检测,才能保证样品的代表性。

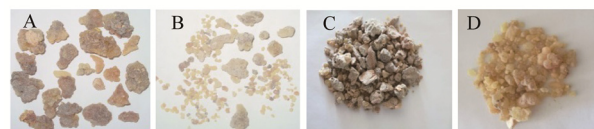


图1 乳香性状图

A-8号样品; B-9号样品; C-10号样品; D-15号样品。

Fig. 1 Characteristics of olibanum

A-sample 8; B-sample 9; C-sample 10; D-sample 15.

### 2.2 溶剂的选择

参考文献研究<sup>[8-9]</sup>,选择 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液,水-乙醇,水-丙酮等溶剂系统,以能将乳香中杂质以外部分全部溶解为目的,考察乳香成分溶解情况。

取“2.1”项下粉碎的样品(10号样品)粉末20 g,1份,置于烧杯中,加 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液300 mL,煮沸20 min,静置15 min,倾去上层溶液,观察残渣中乳香溶解情况及杂质状态。

取“2.1”项下粉碎的样品(10号样品)粉末20 g,2份,分别置于烧杯中,加水300 mL,煮沸20 min,静置15 min,倾去水液,重复操作1次,观察残渣状态。并取其中1份残渣加乙醇200 mL,煮沸20 min,静置15 min,倾去有机溶剂,观察残渣状态;另一份残渣加丙酮200 mL,煮沸20 min,静置15 min,倾去有机溶剂,同上观察残渣中乳香溶解情况及杂质状态。

结果表明,水煮沸方法不能完全将乳香成分去除,残余大量黄色不溶物。采用 $1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液对乳香溶解情况较好,且用时短,操作简便,但是杂质中木屑颜色变深,如同烧焦状,且考虑到氢氧化钠溶液可与石砾中二氧化硅等发生化学反应,所以排除此法。另外,水-乙醇,水-丙酮系统也能较好地溶解乳香成分,且对乳香中木屑和石砾等杂质反应惰性。因为乙醇比丙酮价廉且毒性小,故确定乳香杂质检查法的溶剂为水-乙醇溶剂系统。

### 2.3 溶解方式的考察

取“2.1”项下粉碎的样品(10号样品)粉末20 g,

2 份, 采用水-乙醇溶剂系统, 对乳香样品分别进行超声或煮沸处理后, 观察乳香溶解情况。结果发现超声较难除去乳香成分, 加入乙醇超声 30 min 后乳香仍未完全溶解。故确定溶解方式为加热煮沸。

## 2.4 溶剂体积与清洗次数考察

取“2.1”项下粉碎的样品(10 号样品)粉末 20 g, 3 份, 分别加入水 40, 100, 200 mL, 加热煮沸, 清洗不同次数, 观察白色物溶解去除情况, 结果确定加水量至少为 100 mL, 清洗 3 次以上时, 才能将白色物完全溶解去除。同样, 考察加入乙醇量为 20, 40, 100 mL, 80 °C 水浴不同时间后, 观察黄色物的溶解情况, 结果确定加乙醇量为 100 mL 时, 10 min 内即可溶解黄色物质。故综合各因素确定清洗方案为: 20 g 样品, 加水量为 150 mL, 滤过, 同法操作 2~3 次, 残渣加乙醇 100 mL, 80 °C 水浴 10 min, 同法操作 3~5 次, 直至溶液呈无色透明为止。

## 2.5 取样量与重复性考察

分别称取乳香 10, 20, 30 g 样品(10 号样品)粉末各 6 份, 计算杂质含量的 RSD 值, 结果见表 2。可见, 取样量>20 g 时, 杂质含量 RSD 均<7%, 方法重复性较好。综合各因素确定最终取样量为 20 g。

表 2 不同取样量杂质含量重复性结果

Tab. 2 Results of repeatability of impurity content in different sampling quantities

| 取样量/g | 杂质含量/% | RSD/% |
|-------|--------|-------|
| 10    | 5.50   | 19.00 |
| 20    | 5.23   | 6.61  |
| 30    | 5.00   | 4.50  |

## 2.6 杂质测定方法

根据上述结果, 确定乳香杂质测定方法: 取  $\geq 100$  g 乳香药材, 粉碎(过三号筛), 精密称取粉末 20 g, 置于 250 mL 烧杯中, 加水 150 mL, 煮沸 10 min, 静置 10 min 后倾去水液(难以分离时, 可用棉花滤过), 再加水 150 mL, 同法操作 2~3 次。残渣加乙醇 100 mL, 置 80 °C 水浴中, 直至黄色不溶物全部溶解, 静置 10 min 后, 倾去乙醇液, 再加乙醇 100 mL, 同法操作 3~5 次, 直至溶液呈无色透明为止。将残渣转移至蒸发皿中, 水浴蒸干, 置于 105 °C 干燥 5 h, 放冷, 称定质量, 计算, 即得。

## 2.7 样品测定

根据建立的检测方法, 测定了 15 批市售乳香

的杂质情况, 经验证所收集的 15 批样品均为乳香珠, 无原乳香。15 批样品每批测定 3 次取平均值, 杂质测定结果为 0.5%~9.3%, RSD 值均<5%。结果见图 2。

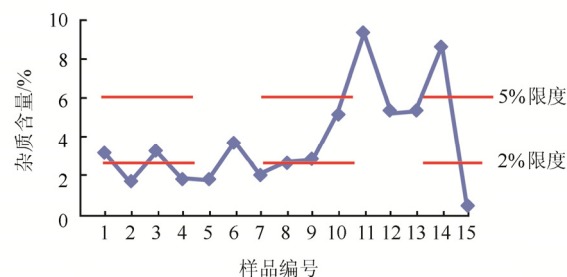


图 2 15 批市售乳香的杂质含量

Fig. 2 Impurity percentage of 15 batches of olibanum commercially available

## 3 讨论

### 3.1 检验方法的选择

本实验通过对溶剂数量与种类、溶解方式、溶剂用量和清洗次数进行考察, 建立了采用水煎煮和乙醇清洗分离乳香中化学成分和杂质的方法, 相比之前人工挑拣杂质的物理分离方式更准确, 可操作性更强。

### 3.2 杂质限度的确定

首先, 计算 15 批市售乳香的杂质平均值为  $(3.76 \pm 2.53)\%$ , 求得 90% 的置信区间上限为 8.72%, 95% 的置信区间上限为 7.93%。目前, 国内外药典均未给出专属的乳香杂质检查方法, 仅规定了乳香标准杂质限度, 见表 3。依据美国药典和印度药典限度(不得>2%)现在有样品的合格率仅为 7%, 按照国内标准限度(原乳香不得>10%)现有样品杂质含量均符合要求。美国药典和印度药典并未区分原乳香和乳香珠, 显然“不得>2%”的限度标准对于国内市场上流通的药用乳香比较严苛, 若按照此标准执行必定造成市场药用资源短缺。而按照国内现有标准, 乳香中杂质含量过高, 如图 1 中 10 号样品, 5.23% 的杂质含量时, 用肉眼观察已可看出非常脏, 而在很多中药处方中配伍的乳香含量本身就比较低, 10% 的杂质含量过高, 必然会影响药效, 不适合药用。综上, 结合临床用药实际建议乳香杂质限度为乳香珠不得>2%, 原乳香不得>5%。在此条件下计算样品的合格率为 67%, 可以在限定劣质乳香样品的同时考虑到目前国内市场需求。

表 3 国内外乳香标准杂质限量

Tab. 3 International and domestic olibanum standard impurity limit

| 标准名称                               | 杂质限度                      |
|------------------------------------|---------------------------|
| 进口药材质量暂行标准 1997 <sup>[4]</sup>     | 乳香珠不得>1.5%；原乳香不得>10%      |
| 《儿茶等 43 种进口药材质量量标准》 <sup>[5]</sup> | 乳香珠不得>2%，原乳香不得>10%        |
| 中国药典 2010 年版 <sup>[7]</sup>        | 乳香珠不得>2%；原乳香不得>10%        |
| 中国药典 2015 年版 <sup>[1]</sup>        | 乳香珠不得>2%；原乳香不得>10%        |
| USP41 <sup>[12]</sup>              | NMT 2.0%                  |
| EP9.0/BP2018 <sup>[13]</sup>       | NA                        |
| IP2010 <sup>[14]</sup>             | Not more than 2.0 percent |

注：NA 代表无此项。

Note: NA means none.

#### 4 结论

本研究建立了专属的乳香杂质检查方法，所建方法简便，准确，耐用性好，可用于乳香及同类型树脂类药物(如没药)的杂质检查。并参考国内外药典，结合临床用药实际，兼顾乳香资源状况，提出合理的乳香杂质限度修订意见，可为国内乳香杂质限量的制定提供参考。

#### REFERENCES

[1] SUN L, XU J M, JIN H Y, et al. Herbalism, botany and components analysis study on original plants of frankincense [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2011, 36(2):

112-115.

[2] 中国药典. 一部[S]. 2015: 223.  
[3] THULIN M. Flora of Somalia [M]. Vol 2. Edinburgh: Royal Botanic Gardens Kew, 2000: 184.  
[4] 中华人民共和国卫生部. 中华人民共和国卫生部颁布的进口药材质量暂行标准[S]. 1997: 23.  
[5] 国家食品药品监督管理局. 儿茶等 43 种进口药材质量标准[S]. 2004: 22-24.  
[6] 中国药典. 一部[S]. 2005: 附录 23.  
[7] 中国药典. 一部[S]. 2010: 207.  
[8] ZHOU Z, ZHUANG Y Q, LUO J, et al. The suitability of methods of the microbial limit test for Boswellia Carterii and Myrrh Chinese herbal granules [J]. Pharm Today(今日药学), 2018, 28(7): 442-444.  
[9] SONG Z Q, XIA L, CAO Y N, et al. Determination of essential oil and impurities in olibanum [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(4): 388-390.  
[10] XU J, WANG Y R, SUN L, et al. Digital profile fingerprint analysis and identification of olibanum from different sources by high-performance thin layer chromatography [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 23(18): 74-78.  
[11] 中国药典. 四部[S]. 2015: 204.  
[12] The United States Pharmacopeia Convention. USP41-NF36 [S]. 2018: 4490-4491.  
[13] The European Pharmacopoeia Commission. 9.0 Edition [S]. 2018: 1392.  
[14] The Indian Pharmacopoeia Commission. IP2010 [S]. 2010: 2516.

收稿日期: 2018-12-28

(本文责编: 李艳芳)