

中國醫藥大學中國藥學研究所藥學碩士論文

組別：藥局學組 編號：ICPS-M314

指導教授：劉正雄教授

論文題目

太乙膏貼布的製劑學研究

Pharmaceutical studies of Tai-Yi Kao Plaster

研究生：林佩靜
Pei-Ching Lin

中國醫藥大學中國藥學研究所

中華民國 95 年 6 月

謝 辭

兩年求學的時光終於結束，我終於畢業了！在這段期間學業及工作要兼顧，還有兒瑀也誕生，生活過得充實多了。要感謝的人太多，首先感謝指導老師劉正雄教授的指導與栽培，並於論文上的撥冗細心審查，在此致上最深的謝意。感謝吳金濱教授及台北醫學大學徐鳳麟教授會予寶貴的意見與指導，使本論文得以更臻完善，謹此致上由衷的謝意。特別感謝陳忠川教授，謝謝您引導我走進研究所的領域。

授業期間亦蒙謝明村校長、張永勳所長、彭文煌教授、陳甘霖教授、李昭瑩老師、黃太鴻老師等及所上師長們的教導及關懷勉勵，使我這兩年獲益良多，特別致上十二萬分之感謝。

在學研究中感謝學長子超、建源，學姐瓊嬋、艷霜於實驗上和生活上的關心與照顧。感謝實驗室的同窗好友嘉蕙、尚伯。感謝同學麗娟、慈美、芸禎、盈君等及學弟啟民，因為有你們的勉勵與扶持，讓我這兩年過得很充實，也擁有美好的回憶。也感謝摯友燕雯、雅雯等時常給予關懷鼓勵。

最後感謝我最愛的父母、老公榮、兒瑀、哥超、嫂真、妹薇、侄瑄、桓，對我的支持與鼓勵，讓我可以順利的完成學業，還有感謝工作上的同事能夠包容我身兼二職。謝謝你們！！

僅將兩年的研究成果獻給我的家人及所有關心支持我的朋友，與你們共同分享之。

目 錄

內文目錄.....	I
附表目錄.....	IV
附圖目錄.....	V
中文摘要.....	
ABSTRACT.....	

內文目錄

第一章 緒 言.....	1
第二章 總 論.....	2
第一節 膏藥的起源和發展.....	2
第二節 膏藥的簡介.....	4
一、膏藥的分類.....	4
二、膏藥的機制.....	5
三、膏藥的特點及發展.....	6
四、膏藥的製法.....	8
五、膏藥的用法及注意事項.....	11
第三節 皮膚的結構與功能.....	12
一、皮膚的結構.....	12
二、皮膚的功能.....	16
第四節 藥物經皮滲透的研究方法.....	18
第五節 太乙膏之來源、組成、主治.....	23
一、太乙膏之來源.....	23
二、太乙膏之組成及主治.....	23

第六節 太乙膏的藥理及臨床作用.....	24
第七節 太乙膏指標成份的理化特性.....	26
第八節 太乙膏之指標成分的定量方法.....	27
第九節 研究動機及目的.....	29
第三章 實驗材料及方法.....	31
第一節 實驗材料.....	31
一、藥材.....	31
二、藥品及試劑.....	32
三、儀器.....	32
四、溶液配製.....	34
第二節 實驗方法.....	37
一、指標成分之紫外光-可見光吸收光譜分析.....	37
二、太乙膏之含量測定分析方法確效.....	37
1. 系統適用性.....	37
2. 標準檢量線之製作.....	38
3. 精密度試驗(Accuracy).....	38
4. 回收率試驗(Recovery).....	39
5. 靈敏度試驗(Sensitivity).....	39
6. 安定性試驗.....	39
三、含量測定.....	40
1. 原藥材之芍藥苷(Paeoniflorin)含量測定.....	40
2. 濃縮抽提液之定量分析.....	41
3. 貼片製作.....	41
4. 配方之溶離試驗.....	44

第四章 結果與討論.....	46
第一節 含量測定條件之確定.....	46
一、指標成分 HPLC 定量法.....	46
二、指標成分之紫外光-可見光吸收光譜分析.....	46
三、標準檢量線之製作.....	46
四、同日內及異日內精密度確效試驗.....	47
五、回收率試驗(Recovery).....	47
六、靈敏度試驗(Sensitivity).....	47
七、安定性試驗(Stability).....	47
第二節 含量測定.....	48
一、功夫膏藥材成分-赤芍所含芍藥苷(Paeoniflorin)之含量.....	48
二、濃縮抽提液中指標成分芍藥苷之 HPLC 定量分析.....	48
三、貼片製作結果.....	48
四、溶離度試驗 (Dissolution Test).....	50
第五章 結論.....	52
參考文獻.....	76

附表目錄

表 1	經皮製劑常使用之聚合物.....	19
表 2	“天理”功夫膏(太乙膏加減味)的組成、化學成分、藥理及 臨床作用.....	25
表 3	芍藥苷之 HPLC 定量法文獻整理.....	28
表 4	行政院衛生署建議系統適用性合格標準.....	38
表 5	溶離試驗之配方.....	42
表 6	貼片之外觀.....	49
表 7	芍藥苷標準溶液之系統適用性.....	53
表 8	芍藥苷標準溶液之同日內(Intraday)試驗.....	53
表 9	芍藥苷標準溶液之間日內(Interday)試驗.....	54
表 10	芍藥苷 HPLC 定量分析之回收率試驗.....	54
表 11	芍藥苷 HPLC 定量法的定量極限試驗(Limit of Quantitation)..	55
表 12	芍藥苷於 4 °C 之安定性試驗.....	56
表 13	原藥材赤芍之芍藥苷含量測定.....	56
表 14	太乙膏水萃取之指標成分體外溶離釋放量.....	57
表 15	太乙膏 50%乙醇萃取之指標成分體外溶離釋放量.....	58
表 16	太乙膏麻油萃取之指標成分體外溶離釋放量.....	59

附圖目錄

圖 1	大量生產黑膏藥的機器生產流程.....	10
圖 2	皮膚結構圖.....	12
圖 3	表皮層結構圖.....	12
圖 4	藥物通過皮膚的途徑.....	13
圖 5	Franz 擴散池.....	21
圖 6	改良的 Franz 擴散池.....	21
圖 7	二室擴散池.....	21
圖 8	流通擴散池.....	21
圖 9	離子導入擴散池.....	22
圖 10	美國藥典之溶離試驗裝置五.....	45
圖 11	太乙膏指標成分芍藥苷在製劑中之高壓液相層析圖.....	60
圖 12	指標成分芍藥苷之紫外光-可見光吸收光譜.....	61
圖 13	芍藥苷標準檢量線 (0.05~25 μ g/ml).....	61
圖 14	芍藥苷標準檢量線分析圖譜.....	62
圖 15	芍藥苷在 4 $^{\circ}$ C 之安定性試驗.....	62
圖 16	原藥材赤芍所含芍藥苷之定量試驗.....	63
圖 17	濃縮抽提液中指標成分芍藥苷之定量分析.....	64
圖 18	水抽提所製備之貼片其指標成分之定量分析.....	65
圖 19	50% 乙醇抽提所製備之貼片其指標成分之定量分析.....	66
圖 20	麻油抽提所製備之貼片其指標成分之定量分析.....	67
圖 21	Dissolution profile of Paeoniflorin from W1 formulation.....	68
圖 22	Dissolution profile of Paeoniflorin from W2 formulation.....	68

圖 23	Dissolution profile of Paeoniflorin from W3 formulation.....	69
圖 24	Dissolution profile of Paeoniflorin from E1 formulation.....	69
圖 25	Dissolution profile of Paeoniflorin from E2 formulation.....	70
圖 26	Dissolution profile of Paeoniflorin from E3 formulation.....	70
圖 27	Dissolution profile of Paeoniflorin from S1 formulation.....	71
圖 28	Dissolution profile of Paeoniflorin from S2 formulation.....	71
圖 29	Dissolution profile of Paeoniflorin from S3 formulation.....	72
圖 30	Dissolution profile of Paeoniflorin from Water extract.....	72
圖 31	Dissolution profile of Paeoniflorin from 50% Ethanol extract...	73
圖 32	Dissolution profile of Paeoniflorin from Sesame oil extract....	73
圖 33	Dissolution profile of Paeoniflorin from Cabopol 940.....	74
圖 34	Dissolution profile of Paeoniflorin from Acacia.....	74
圖 35	Dissolution profile of Paeoniflorin from Resin.....	75
圖 36	Dissolution profile of Paeoniflorin from all formulation.....	75

中文摘要

太乙膏源出於《外科正宗》，由肉桂、白芷、當歸、人參、赤芍藥、生地黃、大黃、土木鱉、阿魏、輕粉、柳枝、槐枝、血餘、東丹、乳香、沒藥、麻油所組成。臨床上常用於風濕痠痛，筋骨痠痛，跌打損傷等證。在本研究中以太乙膏加減方配合不同的聚合物製成水性及油性貼布，再進行一系列評估。首先以麻油、50%乙醇及水三種不同的抽提溶媒進行太乙膏成分之抽提，結果顯示，以50%乙醇抽提效果為佳，其次為水，麻油抽提效果最差。

抽提後配合 Cabopol 940、Acacia 及 Resin 三種不同基劑製成九種貼布，進行釋放量評估。以芍藥苷為太乙膏體外溶離之指標成分，利用本實驗已確效的 HPLC 定量法，移動相為甲醇及水(40:60)，層析管柱為 C18，流速為 0.8 ml/min，檢測波長為 230 nm，內標準品為 Methylparaben，進行溶離後的含量測定。各配方組成間以 E1 及 E2 的釋放量最好，S3 無法檢測到指標成分為最差。綜合結果顯示，以 50% 乙醇濃縮抽提液配合水性基劑(Carbopol 940 及 Acacia)可得到較好的釋放量，其中配合 Acacia 的釋放量又略高於 Cabopol 940。因此 E2 配方組成(50% 乙醇抽提配合 Acacia)的貼片，為本實驗製貼片的最佳條件。

Abstract

Tai-Yi Kao Plaster(TYK Plaster) is a traditional Chinese medicine, formulation containing Cinnamon、Dahurian angelica root、Angelica root、Ginseng、Red peony root、Rehmannia root、Myrrh and Sesame oil etc. , It was widely used in the treatment of muscles and bones ache、such as injuries from falls、contusions and strains. In this study, several formulations of TYKP Plaster were evaluated. The first, Extract with different solvents . Result show, extract with 50% ethanol result as good, secondly it is water, the worst is the sesame oil extract the result.

The different extracts of TYK cooperate with Cabopol 940、Acacia and Resin to manufacture the transdermal delivery system. Then explore the release of Paeoniflorin by dissolution test. A simple and sensitive HPLC method was developed for simultaneous determination of the active constituents of TYK Plaster, Paeoniflorin. The 5ODS column and the mobile phase consisted of Methanol and Water (40:60) was used. Flow rate was 0.8 ml/min. The monitoring wavelength was 230nm, respectively. Internal standard was Methylparaben.

Every prescription makes up a release amount with E1 and E2 best, S3 is unable to measure for being worst. By comparing the physical properties and dissolution data, the best formulation of rapid released TYK Plaster was E2. It was composed of extracts with 50% ethanol and polymer with Acacia was chosed.

太乙膏貼片的製劑學研究

中國醫藥大學 中國藥學研究所

研究生 林佩靜

第一章 緒言

中藥製劑的起源至今已逾兩千年。而傳統上以丸、散、膏、丹、湯及酒劑為中藥製劑的代表。近三十年來，由於科技進步，各家廠商相繼研發出濃縮製劑及中藥之西藥劑型（如錠劑、膠囊、內服液等），並逐漸發展為經皮給藥、控制釋放、靶向、薄膜包衣等新劑型新境界⁽¹⁾。這也是目前中藥製劑⁽²⁾朝向自然化及現代化的必要發展趨勢。

中藥具有天然性、未開發性、使用悠久及功能卓越等特點。因此現今在美國有 1/3 的成人曾經服用 Alternative Medicine，而台灣則有超過 70% 之癌症人服用中藥，加上世界人口老化，對藥性溫和的中藥，其需求量更為增加。所以二十一世紀開始，中藥被列為國家生技發展重點，世界各國已全力研發天然藥物的萃取及療效等，因此製劑學研究也相對重要起來。

藥物劑型的選擇，主要是服用、攜帶及生產的方便，並以安全有效為依歸。貼片則具有此項特點，其目前在國內 OTC 市場佔有很大的比例，其在藥劑學上之分類⁽³⁾，屬硬膏劑的一種（膏藥、藥膠布、貼片等均屬之），貼片為外用製劑其容易為病人所接受而增加依從性。因此，中藥貼片之發展也成為國內中藥廠積極發展的目標之一，故本研究將討論太乙膏貼布之相關製劑學。

第二章 總論

第一節 膏藥的起源和發展

膏藥是中國醫藥學中的一個重要部分，為五大藥物劑型-丸、散、膏、丹、湯之一。外貼膏藥同時能夠治療外科及內科疾病，還具有使用簡單及攜帶方便等特點。因此，自古以來就受到大眾的重視及普遍的應用。

戰國秦漢時期的《黃帝內經》、《神農本草經》、《難經》等醫學著作中，都有關於膏藥的製備及治療應用方面的記載⁽⁴⁾。

西元 1972 年在甘肅武威早灘坡發掘的漢墓中，出土了東漢初期記載醫學方面的簡牘。這批醫簡是我國迄今最早的一批醫學著作之原始文物，其中 57—59、87 甲等簡方中記載了膏藥可治療何種疾病及製法。這批醫簡為我國膏藥起源的考證，提供了確切有力的證據⁽¹⁵⁾。

東漢末年醫學家張仲景所著的《傷寒雜病論》中說：“四肢才覺重滯，即導引吐衄針灸，膏摩勿令九竅閉塞”⁽⁵⁾。所以在漢代時，膏藥已進一步的使用。漢代外科聖手華佗在《後漢書方術傳》中記載“若疾發在腸胃，則斷截湔洗，除去疾穢。既而縫合，敷以神膏，四、五日創愈，一月之間皆平復”。所以“神膏”絕不是單純的脂，而且這種膏已不僅用於外科了。

魏、晉、南北朝時代，膏藥已廣泛的使用。外科醫書《劉涓子鬼遺方》中大量的記載了膏藥的處方，並詳細的記載了製法及用法。

唐初孫思邈著的《千金翼方》⁽⁶⁾和王燾著的《外台秘要》是兩部重要的醫學著作。這兩部書收集了許多豬脂膏方和其他軟膏方。

宋代醫學大為興盛，其著作之多也超過前代，並設立了熟藥署以

專門掌管藥物的製備。李迅的《集驗背疽方》中，就有關於膏藥的記載。宋醫官王懷隱等蒐集各家驗方匯編，而由國家出版的《太平惠聖方》就具有重大意義，其理論出於隋代巢元方著的《諸病源候論》，可以說是唐宋之間勞動人民醫治疾病的經驗總結。該書對癰瘡、癩瘡、損傷等外科疾病都有專門的篇章，並詳細的談到病因、症狀、診斷方法、治療方劑及製作方法等。其中關於膏藥方劑的記載很多，軟膏、硬膏及黑膏藥的記載都有。每種方內，藥味最少七八味，多則二三十味，比隋唐時代的硬膏藥味多很多，製法也較完善。

明朝，膏藥的應用更為普遍。陳實功的《外科正宗》載有“加味太乙膏”、“琥珀膏”等多種膏藥的製法和用途。李時珍的《本草綱目》中也有記載膏藥的方劑和製法⁽⁷⁾。

清朝，膏藥已成為普遍的民間用藥。吳尚先的《理瀉駢文》，是第一部較完善的專門膏藥書籍。作者以幾十年的臨床經驗和擷取前人有關膏藥的精華部分著作而成，其幾乎把一切的病都用膏藥治療；並詳細的敘述膏藥治病的機制、膏藥的製備方法和應用方法⁽⁸⁾。該書在《黃帝內經》、《難經》、《金匱》、《傷寒》的理論基礎上，進一步應用陰陽五行、四診八綱、人與自然環境的關係等，作為局部及整體觀念的主要論點，創立外治的獨特療法，為外治法的總結和發展。

膏藥治療是外治法（外貼膏藥）的一種。它是利用藥物施於病患身體外表某部或患部的作用，借經絡的通路發揮藥物的通經走絡、開竅透骨、驅風散寒的功能，從而達到某種治療目的一種療法。中國醫藥學在很早以前就採用外治法⁽⁹⁾，後來因為湯藥的發展，以致外治法逐漸退居次要地位。事實上，外治法不但可以配合內服藥餌療法來提高療效，而且還有許多疾病也可以只用外治法就能達到治療目的及效果。

第二節 膏藥的簡介

一、膏藥的分類

中醫所稱的膏藥，廣義上來說可分為內服和外用兩種。內服稱膏滋，由湯劑、煎劑濃縮成煎膏或膏滋，如《本草綱目》中所載的內服膏“益母膏”⁽⁸⁵⁾，《張氏醫通》中的“二冬膏”等。外用膏藥類型很多，有水調藥粉的膏藥，有雞蛋清調藥粉的膏藥，有用植物油或動物油調藥的油膏。我們現在所用的膏藥，基本上是由油膏逐漸演變而來⁽¹⁵⁾。

膏藥古時叫做薄貼，多以植物油、鉛丹為基質，經過熬製再摻以其他藥味而成。膏藥含義有二，其一為膏，其二為藥。古人將熬者謂膏，撮者謂藥。後人以膏為基質，固定不變，膏摻以藥遂成膏藥。在明清以前，膏藥並無專書，因此談不上分類。

明朝朱棉於《普濟方》曾附膏藥一節，所列各方則以癰瘡腫瘍、頭癬、折傷、消腫止痛等外治為主，可看出分類輪廓。清朝徐大椿所著《醫學源流論》將膏藥分為治表治裡兩類⁽¹⁵⁾。

清朝吳尚先著《理瀉駢文》⁽⁸⁾重在立法，不談膏藥分類。以膏藥立法來說，根據用藥八法，分為汗、吐、下、法、溫、清、補及消法八類。根據藥物四氣(寒、熱、溫、涼)將膏藥分為寒涼膏與溫熱膏兩類。《中藥成藥配製經驗介紹》，將膏藥又分為黑膏藥、白膏藥、油膏藥、膠膏藥、松香膏藥、綠松膏、銀黝膏藥。除上述分類外，賈維誠所編《膏藥方集》，將膏藥處方分為外科、內科、婦產科、小兒科四類。鄭顯庭《丸散膏丹集成》根據丸、散、膏、丹臨床應用，將所選成方分為六十二類。

綜合以上，可知膏藥到現在還沒有一個比較全面及統一的分類方法，而且根據用藥八法分類，在應用上很不普遍，以藥性四氣或內科、

外科、婦產科、小兒科來分類又過於簡單。以《丸散膏丹集成》分類，對膏藥一門來說又繁雜；以《中藥成藥配製經驗介紹》分類方法，也不能說明膏藥臨床各科的作用性能。

就台灣來說，目前對膏藥亦無特別的分類，中國大陸則根據現代醫學對臨床各科疾病治療的應用原則，初步將膏藥分屬內科病膏藥、婦產科病膏藥、小兒科病膏藥、外科病膏藥、五官科病膏藥、皮膚科病膏藥及癌瘤膏滋等各章，但是這樣的分類法同樣是不全面的，僅供參考。

二、膏藥的機制

一般膏藥包括膏與藥兩部分，膏比較簡單，成分也較固定；藥則較複雜，往往因病、因人、因時、因地而有所不同。膏的熬制主要用胡麻油和鉛丹兩種原料，二者在臨床上均具有一定的醫療作用。明代李時珍《本草綱目》論胡麻油能“解熱毒，食毒，蟲毒，殺諸蟲蝮蟻”。因此胡麻油除具有滋潤皮膚，更具有解毒、殺蟲、保持藥效持久的良好作用。鉛丹又名黃丹、紅丹、東丹、漳丹，是由鉛氧化製成。其性能殺蟲解熱，去痰祛積，拔毒去瘀，長肉生肌⁽¹⁵⁾。

在熬制膏藥時除用鉛丹外，有時還採用密陀僧、鉛粉等鉛的化合物，因皆具有類似鉛丹的功用。因此，膏藥具有防腐，防燥，保持藥效，便於貼用，刺激皮膚毛細管擴張吸收藥物和濕潤作用。鉛丹、胡麻油的本質同樣有膏藥基質適應症中所要求的某些性能。所以胡麻油和鉛丹熬製成的膏藥基質便成為膏藥製劑和治療中不可缺少的重要組成部分。

膏藥的處方用藥，是根據一般中藥歸經原則，運用藥物互相協調

為用的效能，組成多味藥的複方，以發揮藥物的良好效果。因膏藥用於肌膚薄貼，所以多取氣味濃厚的藥物，並加以引藥，如薑、蔥、槐、柳、木鱉子、蓖麻、菖蒲等，幾乎各方使用。延胡索、木通、細辛、威靈仙、木香、冰片、麝香、乳香、沒藥等善於率領群藥，開結行滯⁽¹⁵⁾；所以這些可直達疾病的芳香藥物，更是膏藥熬製中不可或缺的。

三、膏藥的特點及發展

就膏藥的處方而言，有以下特點⁽¹⁵⁾

- (1)組成來源為一般中藥方劑，與西藥中許多口服藥、外用藥、注射劑有同一作用，可以合併使用。
- (2)於一般方藥的基礎上，取長補短，並加以變化，去其輕淡平溫之劑，益以氣味俱濃，生香引導之味以得藥方。
- (3)用藥數廣而形成大的複方，以適應複雜的病理變化。
- (4)由於許多藥物中含有脂溶性、揮發性及刺激性的藥物，因此可透過皮膚產生消炎、止痛、去腐、收斂等作用。
- (5)因利用丹、油熬膏作賦形劑，以防腐、防燥、保護瘡面，保持藥效持久，促使藥物和經過表皮產生深部和全身作用。
- (6)直接按經絡俞穴及身體特殊部位薄貼，發揮藥效，促進作用。
- (7)貼於患處刺激神經末梢，透過反射，擴張血管，促進局部血液循環，產生神經特異性，以調整機理增強組織抗禦力量，達到鎮靜、消炎作用。

皮膚一般被認為是一個防禦與排泄的器官，能抵禦外來物質侵人體及防止體內水分與營養成分的喪失，因此皮膚用藥過去主要治療皮膚局部疾病。但現今研究說明了皮膚的生理因素和藥物性質對經皮吸收的影響，打破了藥物不能通過皮膚吸收產生全身治療作用的傳統觀念，開拓了藥劑學中經皮給藥研究的新領域。

膏藥現今發展成經皮給藥製劑，經皮製劑包含軟膏、硬膏、貼片、噴霧劑等。藥物貼於皮膚後，穿過角質層，通過皮膚，由毛細管吸收進入體循環的過程稱經皮吸收或透皮吸收。而經皮治療系統(Transdermal therapeutic system; TTS)或經皮給藥系統(Transdermal drug delivery system; TDDS)一般是指經皮給藥的新製劑，即皮膚貼片(dermal patch)⁽⁷⁹⁾。

1981年第一個中藥經皮給藥系統—Scopolamine 經皮給藥^(10,11)上市至今，已經有 Nitroglycerin、Clonidine、Estradiol、Fentanyl、Nicotine、Testosterone⁽¹²⁾等經皮給藥系統商品。經皮給藥研究和經皮給藥系統開發的迅速是由於其具有以下特點^(13,14)：

- (1)可避免肝臟的首度效應和藥物在胃腸道的降解，因而減少用藥的個體差異。
- (2)一次給藥可以長時間使藥物以恒定速率進入人體內，減少給藥次數，延長給藥間隔。
- (3)可按需要的速率將藥物輸入體內，維持恒定的有效血中濃度，避免口服給藥所引起的血中濃度峰谷現象，降低了毒性副作用。
- (4)使用方便，可以隨時中斷給藥，去除給藥系統後，血中濃度立刻下降，適合於嬰兒及老人或不宜口服的病人。

四、膏藥的製法

膏藥在製作方法上以黑膏藥最為複雜。且黑膏藥過去流傳在民間及各家祖傳秘方的手工操作各有不同。現今由於廣泛應用，所以手工操作已供不應求，故已改機器生產。現將介紹熬製膏藥的傳統手工操作法和機器操作法⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

(一)手工操作法

- 1.將油依配料量入鍋內加熱熬至 40~80°C 後，按處方將應放的藥物陸續下鍋，也有先將藥物完全浸泡油內，然後加火熬藥。
- 2.一般按煎透的難易，先將大根、莖、骨肉、堅果之類放入油中，次下枝梗種子等，最後細小籽種、花葉之類。另外有些樹脂、松香、乳香、沒藥等在膏藥將成時熄火，等油微涼時才下鍋。一些具香味的藥物及珍貴材料，如麝香、冰片、珍珠、藏紅花不能同油共熬，須碾成細粉在膏成攤貼時，摻入膏藥內，或在膏成冷後，摻入揉勻備用。
- 3.將藥熬至焦枯(但不可枯而變炭)，即外表呈深褐色內部焦黃色為宜。用漏勺將藥渣撈出，把藥渣與藥油分離。去藥渣時，油的溫度約在 200-250°C。但也可根據藥料的不同，煎透的難易，靈活掌握溫度和時間。因此常以“微火”煎炸。去渣後，將藥油繼續煎熬約 10 分鐘。
- 4.將熬成的藥油傾入瓷盆內，等沈澱後再進行過濾，以保證膏藥質量柔細。將過濾後的藥油倒入鍋內，先以小火再用大火，不停地攪動，此步驟是熬製膏藥的一個關鍵。因熬油適中與

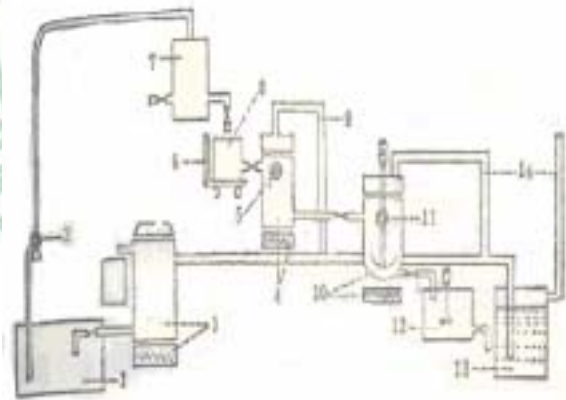
否，決定膏藥的質量，如油熬的不到火候，則膏藥質軟鬆，貼後受熱易流動不能固定於患部；如熬油太過，不但出膏少，主要會使膏藥質硬，黏著力小，容易脫落。熬油恰到好處為“滴水成珠”，即以攪棒沾油滴入冷水中，油滴在水中不散開並凝聚成一團呈餅狀。煉油約需 3~5 分鐘(此時油的溫度 300~360°C)，立即將鍋離火，趁熱下黃丹，不停地攪動。

5. 下丹時將丹置在細篩內，一人持篩緩緩彈動，使丹均勻撒在油中，一人用木棍迅速攪拌，使丹充分與藥油發生作用，勿使丹浮油面或結粒沉於鍋底。下丹後，丹與藥油在高溫下迅速發生化學變化，油立刻起沫沸騰。油由黃褐色稀漿變成黑褐色的稠膏，並逐漸變成黑亮的膏藥。在這一系列的變化中，放出大量具有刺激性的濃煙(青煙)。此時應速攪動，使煙與熱盡可能飛散，不然會使火燃燒，膏藥變質。當煙由青色變成白色時，並有膏藥的香味放出，表示膏藥已成。這時以少量冷水倒入膏藥中，加強攪動 3~5 分鐘，以除去煙毒，然後離火。
6. 膏藥熬成後，倒入已備好的冷水盆中，浸泡 3~7 天(也有浸泡 3-5 小時)，並每日換新水數次，以除去火毒。如果熬成的膏藥，不除去火毒就貼敷，不但影響膏藥療效，反而會因所謂“火毒”加重病情，使傷部潰爛。所謂“火毒”是油和黃丹在反應過程中，產生具有毒性或強烈刺激作用的鉛化合物⁽¹⁵⁾。
7. 將已拔除火毒的膏藥塊，放在鍋內用蒸氣加熱，或在熱水浴上加熱，使其熔化，攪拌均勻，然後摻入細料攪勻後，即可進行攤貼和收藏。

(二)機器操作法

為了提高生產效率和改進生產工具，因此採用膏藥全套生產裝置(圖 1)，步驟如下⁽¹⁵⁾：

- 1.操作時將植物油置於煉油桶中，藥材裝於鋼絲籠內吊入桶內，油熬煉後，將籠吊出，去渣。
- 2.把煉好的油放入沉澱池澄清，池中上部清油液由輸送泵輸送入儲油桶。
- 3.再分次用磅秤稱過，放入預熱鍋中預熱，預熱後放入鍋中再下丹，煉成膏藥基質後，放入配料桶中配藥料。
- 4.煉油、下丹過程中產生的刺激性有害氣體，通過廢氣排放管送入洗氣池中，經水洗後排出。



- | | |
|--------|-----------|
| 1. 沉澱池 | 8. 稱量桶 |
| 2. 輸送管 | 9. 廢氣排出管 |
| 3. 煉油桶 | 10. 下丹鍋 |
| 4. 預熱鍋 | 11. 觀察孔 |
| 5. 觀察孔 | 12. 配料桶 |
| 6. 磅秤 | 13. 洗水池 |
| 7. 貯油桶 | 14. 廢氣排出管 |

圖 1 大量生產黑膏藥的機器生產流程⁽¹⁵⁾

四、膏藥的用法及注意事項

黑膏藥用於皮膚患部貼敷，用前以微火烤化，或用蒸氣融化。
一般膏藥貼敷的部位，大致上可分下列三種：

- (一)按經穴部位貼敷^(15, 18-20)：如：偏頭痛，貼太陽穴。胃痛，貼中脘穴。
小腹痛，貼氣海穴。肩關節痛，貼肩井穴。
- (二)按患處部位貼敷^(15, 21)：如跌打損傷，肌肉游走痛，凍瘡，各種皮膚病，燒傷，燙傷等症，患在何處即貼何處。
- (三)按解剖部位貼敷⁽¹⁵⁾：如慢性氣管炎，貼支氣管區；胃痛，貼胃部區；下腹痛，貼臍區；經血不調，貼小腹區。

膏藥應用注意事項

- (一)所貼患部一定要消毒⁽¹⁵⁾，於紅腫痛部位、按經穴位置、解剖部區或患處部位貼膏藥時，可用 70%酒精將貼膏的部位消毒後，再貼膏藥。
- (二)要按時換膏藥⁽²²⁾，因為多數膏藥含有鉛化合物及其它有毒藥物。絕對不能內服，內服會引起中毒甚至生命危險，要特別注意。
- (三)貼膏藥後可能引起患部發生搔癢，若發生這種現象，可在膏藥外面按摩。如不能生效，將膏藥取下，先用酒精塗擦搔癢患處，再將膏藥加溫貼上⁽¹⁵⁾。
- (四)患部因貼膏藥而發生水泡、潰爛時，先將膏藥取下，用酒精消毒，以紅汞藥水塗抹紗布包紮，待傷癒後才可再貼膏藥。

第三節 皮膚的結構與功能

一、皮膚的結構

人體最大的器官是皮膚，厚度隨年齡、性別和部位而不同，一般在 0.5~4mm 之間，平均 70 公斤的人，皮膚表面積約為 1.5~2.0m²，重量約佔體重的 16%⁽²³⁾。每平方公分的皮膚含有 10 個毛囊、12 條神經、15 條皮脂腺、100 條汗線和 3 條總長 92 公分的血管等附屬器官⁽²⁴⁾。皮膚在出生前主要結構已形成。出生後至成年期間，主要由表皮真皮增厚和表面積擴大^(30, 89)。

皮膚除了各種腺體、毛髮和毛囊等附屬器官外，由外而內可分成三層：表皮層、真皮層、皮下組織⁽²⁵⁻²⁷⁾，結構如(圖 2)⁽³⁰⁾所示。

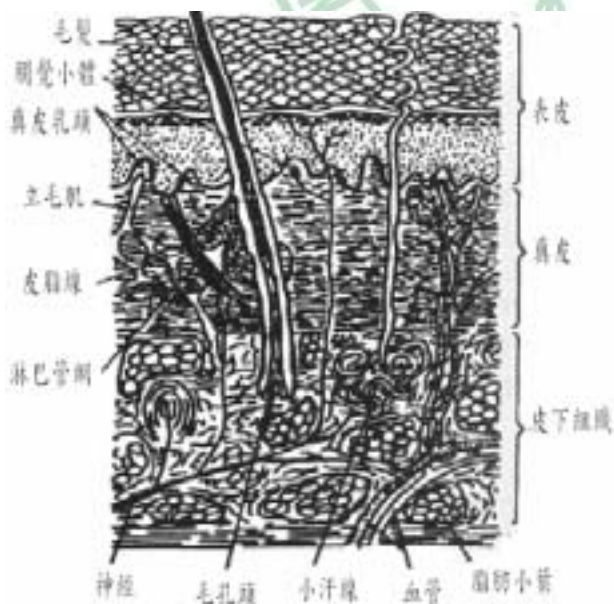


圖 2 皮膚結構圖⁽³⁰⁾



圖 3 表皮層結構圖⁽³⁰⁾



圖 4 藥物通過皮膚的途徑⁽³⁰⁾

(一)表皮(epidermis)：

表皮由各種形態、大小不同的上皮細胞構成，厚度因部位而不同，一般厚為 50~100 μm 。表皮中除角質層外，其他四層統稱為活性表皮，活性表皮中含有酶，能降解通過皮膚的藥物。表皮細胞從基底層(stratum basale)⁽²⁸⁾發育而成，並不斷地進行分裂、產生新的細胞，逐漸向外推移分化，由下而上形成棘皮層(prickle cell layer)、顆粒層(stratum granulosum)、透明層(stratum lucidum)和角質層(stratum corneum)(圖 3)⁽³⁰⁾，這個過程即為角化過程。一般表皮的角質化過程約需 3~4 星期⁽²⁹⁾。表皮從基底層形成細胞，增殖分裂，向上層逐漸推移，最後至細胞衰亡、脫落。

1.角質層

由 5~25 層死亡的角化細胞組成，形狀為扁平、排列緻密的小片，細胞長約 30~40 μm ，寬約 0.5 μm ，最外面 2~3 層排列

疏鬆較易剝落，其他各層則緊密，具良好屏障作用。角質層厚度隨身體部位不同而有所差異，眼瞼、包皮、額頭、腹部、肘窩等部位較薄，手掌及腳底最厚^(30,31)。

角質層細胞由蛋白質、類脂和水組成，蛋白質 80% 是角蛋白，為一種非水溶性的硬蛋白，吸水後重量可增加 5 倍⁽³²⁻³⁴⁾。脂質含量約 7%，水分 15%~25%。類脂填充於細胞間隙，性質與脂肪類似，由三酸甘油脂、游離脂肪酸、膽固醇等組成，主要控制水溶性物質的擴散，以防止角質層以下各層和全身的水分過度地向外滲出，使身體與外境環境保持平衡，也防止有害物質的吸收和體內營養物質的喪失。

2. 透明層

透明層只存在於掌跖部位皮膚。由充滿角質素的透明細胞組成，具有透過光線的功能。

3. 顆粒層

顆粒層的細胞幾乎接近死亡含有充滿角質的細胞，具有折射光線的作用，可以減少紫外線經照射而入體內，也可以防止體內水分、電解質的流失，並阻擋異物的滲入

4. 棘皮層

為表皮層中最厚的一層⁽³⁵⁾，各個細胞間以棘連結，棘上有膠原纖維、彈性纖維，其作用為鞏固表皮細胞組織。細胞之間有淋巴液通過具有供給表皮營養以恢復疲勞，並防止射線傷害。

5、基底層

為表皮的母體，具有產生新細胞的功能，基底層到角質層的細胞的動態變化，稱為角質化。此層並有色素母細胞，分泌黑色素製造膚色，抵抗紫外線的侵害。

(二)真皮(dermis):

表皮的下方為真皮，二者接合處呈網狀，有凸狀起伏的波紋界面。真皮由緻密結締組織構成毛囊、皮脂腺和汗腺等(附屬器⁽³⁷⁻³⁹⁾亦存在於其中)，並有豐富的血管和神經，其主要可分為兩層：乳頭層(Papillary layer) 與網狀層(Reticular layer)。由於真皮與皮下組織沒有明顯的界限，故對真皮的厚度較難做出較準確的測量。真皮的平均厚度約為 1~2mm。一般而言，以頸部、肩部和背部等處較厚，身體的腹側面較薄，四肢的伸側面比屈側面厚，手掌和足蹠面最厚，可達 3mm 以上。男性比女性厚。

真皮內含有電解質及大量的水分，尤其乳頭層是真皮中水分最多的地方，因膠原纖維會膨脹，其儲藏的水分佔全部皮膚組織的 60%⁽³⁶⁾，水分可參與體內物質的代謝與免疫活動。

真皮內豐富的神經末梢可感受外界的各種物理刺激，通過反射使身體產生相應的防禦和調節血管、汗腺等功能，還可擴張或收縮血管及分泌汗液來調節體溫。真皮的上部，存在著微血管系統，藥物滲透到達真皮後會很快的被吸收。藥物一般吸收途徑如(圖 4)⁽³⁰⁾。

(三)皮膚附屬器

皮膚中的毛囊、汗腺和皮脂腺稱皮膚的附屬器。除了手掌、足、指尖等部位外，毛囊遍布整個身體表面。它們被包埋在真皮中的毛囊內，包括毛球、毛根和毛幹。

身體各部位毛的密度不等，面部約 $600/\text{cm}^2$ ，其於部位約有 $60/\text{cm}^2$ 。不同種族的人毛的數目有明顯差別，白種人毛最多，黃種人毛最少，黑種人介於兩者之間。

(1)汗腺:

廣泛分布於皮膚，蜷曲狀的腺通體過導管從真皮深部向表皮延伸，穿越表皮開口於皮膚表面的汗孔。汗腺的分布因部位和遺傳而有差異，汗腺的數目約 $80\sim 600/\text{cm}^2$ 。手掌、足脔和腋窩最多，其次為頭皮、軀幹和四肢的皮膚。汗腺的主要功能是在受熱刺激時出汗。汗液的 pH 為 $4.5\sim 5.5$ ，出汗快時其所排出汗的 pH 較高。

(2)皮脂腺:

位於真皮上部，開口於毛囊漏斗部的下段。皮脂腺的數目一般可反映毛囊的數目，身體大部分的皮膚平均約有 100 個 $/\text{cm}^2$ ，面部和頭皮可達 $400\sim 900$ 個 $/\text{cm}^2$ 。皮脂腺的分泌物含皮脂，其中 50%以上是甘油二酯和甘油三酯，小部分為蠟酯、鯊烯、膽固醇酯和膽固醇⁽⁴⁰⁾。

二、皮膚的功能

皮膚除能與外界產生互動、適應環境外⁽⁴¹⁻⁴⁶⁾，還有下列功能：

(一)保護功能

保護體內器官與組織，使其免受外界環境中機械、物理、化學、熱、光、電、放射線等有害因素損害。並對於微生物、細菌等侵害具有免疫功能。

(二)感覺功能

皮膚含有豐富的神經纖維網，其神經感覺末梢，可接受冷、熱、痛、觸、壓力等外界刺激引起的神經衝動，傳至大腦產生感覺。

(三)維生素 D 的生成功能

表皮隨著角質化，在表皮內產生的前維生素 D，若受到紫外線照射就會轉變成維生素 D。

(四)分泌與排泄的功能

皮膚的皮脂腺及汗腺具有此功能。皮脂腺可以分泌皮脂，潤滑皮膚；汗腺在體溫較高時，可以藉發汗而散熱。

(五)呼吸功能

皮膚具有極小的呼吸作用，僅為肺部呼吸之 1%。

(六)調節體溫之功能

當環境溫度升高時，微血管擴張，散熱加速，使體溫不致過高；反之，溫度降低時，微血管收縮，減少熱量散失，避免體溫過低。

(七)調節血壓的功能

皮膚是血醣的儲存室，當血醣增加時，很多血醣進入皮膚；若血醣減少，皮膚中的血醣便釋放進入血液中。

(八)代謝功能

皮膚含有很多水分及脂肪外，還有維生素、蛋白質、醣類、無機鹽類及酵素，這些物質參與身體氧化(Oxidation)、還原(Reduction)、水解(Hydroxylation)、結合(Conjugation)等代謝反應。

(九)吸收功能

有一些物質是可以經皮膚被吸收的。吸收與否和皮膚狀態、物質的理化性質有關。

第四節 藥物經皮滲透的研究方法

體外經皮滲透研究目的，是為了瞭解藥物在皮膚內滲透過程，以找出影響經皮滲透的因素，以做為篩選經皮給藥系統的處方組成。了解其滲透速率為經皮給藥系統開發的關鍵，也是藥物、經皮滲透促進劑及其組成系統的高分子材料(表 1)篩選的依據。

經皮滲透研究的方法、實驗裝置與材料有多種樣式，藥物經皮滲透的影響因素很多，所以掌握正確的研究方法，選擇合適的實驗裝置與材料，才能保證研究結果的意義。

表 1. 經皮製劑常使用之聚合物⁽⁸⁹⁾

天然聚合物	
Arabinogalactan	Natural rubber
Carboxymethylcellulose	Propylhydroxycellulose
Cellulose acetate phthalate	Shellac
Gelatin	Starch
Gum Arabic	Succinylated gelatin
Methylcellulose	Waxes-Paraffin
Nitrocellulose	Zein
合成聚合物	
Acetal copolymer	Polyhydroxyethyl methacrylate
Chlorinated polyethylene	Poly (p-Xylene)
Epoxy	Polyvinylpyrrolidone
Polyurea	Polyurethane
Polyester	Polystyrene
Polyacrylamind	Polyethene
Polyacrylate	Polyvinyl alcohol
Polyvinyl chloride	
合成彈性體	
Acrylonitrile	Polyisoprene
Butyl rubber	Polysiloxane
Chloroprene	Styrene-butadiene rubber
Ethylene-propylene-diene	Silicone rubber
Hydrin rubber	Silicone rubber
Neoprene	Terpolymer
Polybutadiene	

一般體外經皮滲透研究有以下二種裝置：

(一) 擴散池裝置

將剝離的皮膚夾在擴散池中，藥物置於皮膚的角質層面，在一定的時間，測定皮膚另一面接受介質中的藥物濃度，分析藥物通過皮膚的動力學。常用的擴散池有三種類型：單室、雙室和流通擴散池，基本結構如(圖 5~9)⁽³⁰⁾。根據研究目的可以設計或選用不同類型的擴散池。

1. 單室擴散池⁽³⁰⁾：Franz 擴散池和改良的 Franz 擴散池是垂直的單室擴散池，常用於藥物製劑的經皮速率測定，如軟膏和經皮給藥系統。
2. 二室擴散池⁽³⁰⁾：每個室都充滿液體，皮膚的二面都浸在介質中。如介質是水能使皮膚水化，引起藥物透皮速率增大。可測定藥物通過皮膚或膜的滲透速率、滲透系數和擴散係數。
3. 流通擴散池⁽³⁰⁾：接受介質以一定速率流經接受室，使接受室保持漏槽條件，適合溶解度小的藥物。

離子導入擴散池可以用二室擴散池。陰陽電極分置於二室中，並與電源及電流計相連，常用銀/氯化銀電極。二室擴散池用離子導入研究與生理條件相距較遠，所以也有採用三室擴散池和其他改良後的擴散池。

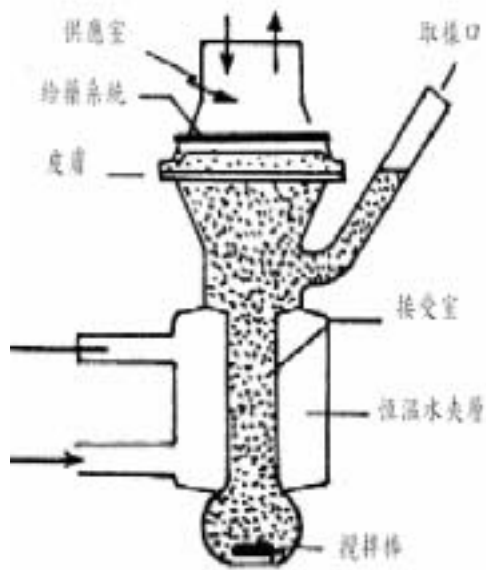


圖 5 Franz 擴散池⁽³⁰⁾

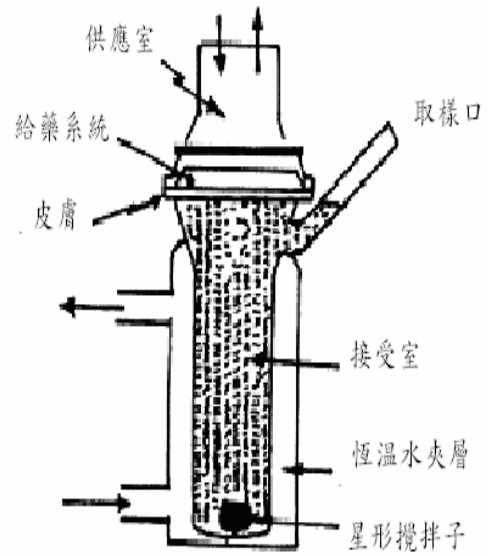


圖 6 改良的 Franz 擴散池⁽³⁰⁾

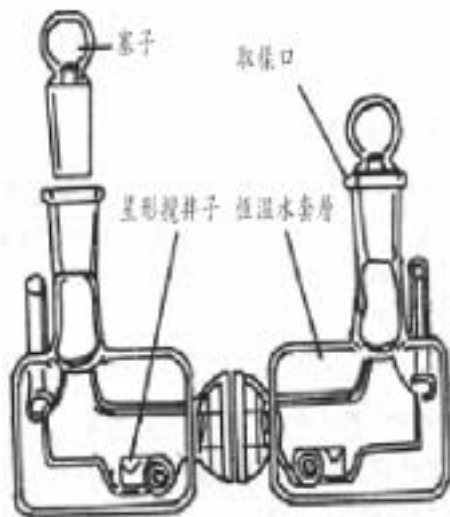


圖 7 二室擴散池⁽³⁰⁾

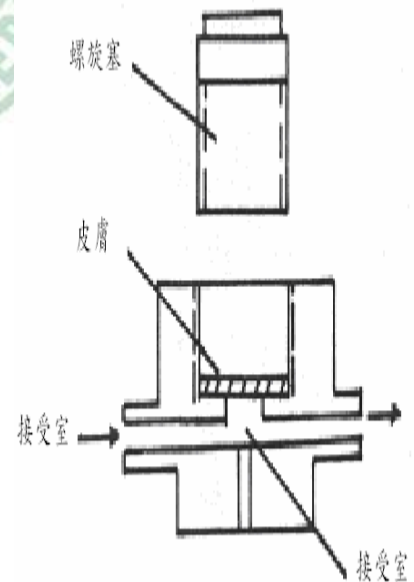


圖 8 流通擴散池⁽³⁰⁾

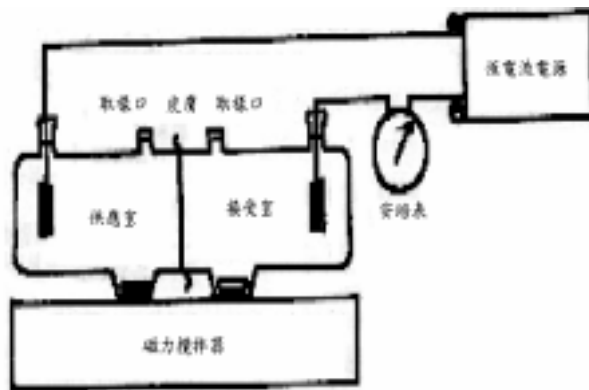


圖 9 離子導入擴散池⁽³⁰⁾

(二)溶離試驗儀裝置

釋放速率的測定可以在擴散池中進行，亦可以在溶離儀⁽⁴⁷⁾中進行。類似將經皮給藥系統夾在單室擴散池中，隔一定時間採取接受室中釋放介質，測定藥物濃度，計算單位面積的釋放速率。

美國藥典附錄收載的經皮給藥系統釋放度測定法有漿法(圖10)、轉筒法和圓片升降法，將經皮給藥系統貼於不鏽鋼固定片上，置於溶出杯的底部，以一定速度攪拌，於規定時間抽取釋放介質測定藥物濃度，計算釋放百分率。

第五節 太乙膏之來源、組成及主治

一、太乙膏的來源

太乙膏原見於《太平惠民和劑局方》，後來在《醫宗金鑒》中有其加味方。宋代的《和劑局方》、《外科經驗全書》等書中記載有“神仙太乙膏”、“太乙膏”。明朝陳實功的《外科正宗》則載有“加味太乙膏”。

二、太乙膏的組成及主治

《外科正宗》記載本方劑之組成⁽⁴⁸⁻⁴⁹⁾為肉桂、白芷、當歸、人參、赤芍藥^(50,51)、生地黃、大黃、土木鱉各二兩，阿魏三錢、輕粉四錢、柳枝、槐枝各一百段，血餘一兩、東丹四十兩，乳香五錢，沒藥三錢，麻油五斤。行政院衛生署中醫藥委員會公告的處方為生地黃，芍藥，玄參，大黃，各二兩，加甘草，四兩。用麻油二斤煎，黃丹收。

主治：太乙膏，性偏寒涼，可清火消腫、解毒生肌，適用於陽證之瘡瘍、潰瘍、腫瘍等。

第五節 太乙膏的藥理及臨床作用

膏藥之所以能夠治療癰瘡、癩瘡、腫瘍等外科疾患，可以從它的處方用藥來看。明朝朱愴《普濟方》記載治療金瘡箭鏃傷及癰疽癩毒傷的太乙膏處方，計有白芷、蒼朮、石膏醋炒、白膠香、乳香、沒藥、黃丹各五錢，用真清油四兩熬膏，黃蠟一兩收膏，用油單紙攤貼。

從太乙膏中藥味來看，蒼朮具有去濕作用，對瘡瘍、膿液可以促進其排出。石膏為清涼劑，功能為清熱解毒，可以迅速減輕腫脹疼痛等症狀，加以醋炒不僅可使石膏易粉碎，緩和石膏作用，還具有散瘀、解毒、止痛、收斂的作用。白芷、白膠香、乳香、沒藥等皆為香料藥品，不僅具有防腐作用，並能改善血行、祛瘀散寒、鎮靜止痛。以上各藥合成薄貼，會使瘡癰患者達到好轉和治癒的效果⁽⁵²⁻⁵⁴⁾。

黃丹、清油為熬製膏藥賦形劑，可促使藥物滲入肌膚深部，發揮藥物的效能。所以五臟六腑功能的盈虧盛衰和臟器病變，則可應用膏藥外敷，以外用藥物滲入體內疏通氣血。

目前衛生署許可之太乙膏之加減方有 64 種，其組成略有不同，以”天理”功夫膏(太乙膏加減味)敘述其作用，如(表 2)

表 2. “天理” 功夫膏(太乙膏加減味)的組成、

化學成分、藥理及臨床作用

藥材	化學成分	藥理及臨床作用
白芷	白芷素 (Byak-angelicin)、白芷醚 (Bykangelicol), 氧化前胡素 (Oxypeucedanin)、歐前胡素 (Imperatotin), 珊瑚菜	祛風濕, 排膿, 解毒; 頭痛; 鼻牙痛; 風濕痛; 帶下痛; 痛腫瘡瘍; 蚊咬傷。
當歸	含有揮發油 (其中主要是槁本內酯, 佔 47%, 次為丁烯基酞內酯, 佔 11.3%)、水溶性生物鹼、蔗糖、有機酸(阿魏酸等)	補血、活血、調經止痛、潤腸通便
赤芍	含芍藥苷 (paeoniflorin), 另含少量的羥基芍藥苷 (oxypaeoniflorin)、芍藥內酯苷 (aibiriorin) 及苯甲酸	清熱涼血, 活血散瘀。調和營衛, 溫陽氣, 益陰氣, 抗菌作用
玄參	含天門冬先胺 (Asparagine)、黏液質、β-穀甾醇、5 甲氧基甲基糠醛, 甾體皂苷等。L-天門冬醯胺、	清熱解毒, 滋陰除煩, 利咽喉。降低血糖作用, 擴張血管作用, 解熱作用。
肉桂	桂皮油、桂皮醛、桂皮酸	有溫補腎陽、溫中逐寒、宣導血脈的作用
大黃	含大黃酚 (Chrysophanol), 大黃素 (Rheumemodin), 番瀉苷 (Sennoside),	腸胃積滯、大便秘結、痢疾腹痛、高熱、吐血、燙傷、產後瘀滯腹痛、瘀血凝滯、
木子	木鱉子酸 (momordic acid)、絲石竹皂苷元 (gypsogenin)、齊墩果酸 (oleanolic acid)、	散結消腫, 攻毒療瘡
生地黃	主要含苷類、醣類、氨基酸、微量元素、有機酸等成分	清熱涼血, 養陰生津強心、利尿、升高血壓, 降低血糖
血餘	主要成分是一種優角蛋白 (eukeratin)。	止血消瘀血作用
乳香	含樹脂 60~70%, 樹膠 27~35%, 揮發油 3~8%	用於瘀血腫痛及筋骨痛、收斂、胃脹氣、促進傷口結疤、鎮咳祛痰、活血舒筋、
沒藥	含樹脂 25~35%, 揮髮油 2.5~9%, 樹膠約 57~65%	具有較強的抑制腫瘤作用及消炎作用, 能提高病人免疫力
阿魏	含揮發油、樹脂及樹膠	體外實驗證明, 對癌細胞增殖抑制率達 90.9%, 對子宮頸癌細胞培養株 JTC-26 體外篩選有抑制作用 90% 以上。臨床常用於治療胃癌, 子宮癌, 血管瘤, 肝癌等。

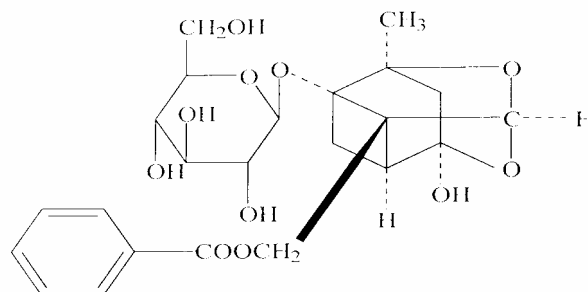
第七節 太乙膏指標成份的理化特性

芍藥苷 (Paeoniflorin)

A. 化學名⁽⁵⁵⁾

5b-[(benzoyloxy)methyl]tetrahydro-5-hydroxy-2-methyl-2,5-methano-1H-3,4-dioxacyclobuta [cd]pentalen-1a (2H) -yl, [1aR-(1a α , 2 β , 3a α , 5 α , 5a α , 5b α)]- β -D-Glucopyranoside

B. 結構式⁽⁵⁵⁾



C. 分子式及分子量⁽⁵⁵⁾

C₂₃H₂₈O₁₁; Mol. Wt. 480.45

D. 物理、化學性質⁽⁵⁵⁾

具吸濕性無定形之粉末，四醋酸酯為無色針狀結晶，熔點 196°C。UV λ_{\max} (Ethanol, Methanol): 230 nm

E. 藥理作用

具有抗凝血⁽⁵⁶⁾、降血糖⁽⁵⁷⁾、免疫調節⁽⁵⁸⁾，因具抗膽鹼作用，所以能夠止血、抗痙攣、止腹瀉⁽⁵⁹⁾，具阻斷鈣離子通道，而能抑制 Veratrine 引起的心房收縮，且與 Verapamil 併用增強其抑制作用⁽⁶⁰⁾，與甘草併用則具骨骼肌鬆弛作用⁽⁶¹⁾。

第八節 太乙膏之指標成分的定量方法

中藥材及其製劑中所含的芍藥苷的定量方法，有薄層層析法(Thin Layer Chromatography)、分光光度法(Spectrography)和近年來的高效液相層析法(High Performance Liquid Chromatography; HPLC)，其中高效液相層析法，因所需檢品少，準確性高，是目前測定藥品含量常用的方法⁽⁶²⁾。

目前文獻報告中，尚未有 HPLC 分析法定量太乙膏之芍藥苷標準品。但於行政院衛生署藥物食品檢驗局中藥檢驗方法專輯中載有芍藥苷為指標成分之 TLC 法。

衛生署規定，申請中藥藥品查驗登記，應檢附薄層層析檢驗資料⁽⁶³⁾，因此薄層層析法是台灣目前中藥定性及定量試驗最常使用的方法。為提高中藥製劑的質量，需要制定有關產品的定量及檢驗方法。因此本研究將探討一種靈敏度高且具專一性之 HPLC 方法，適合於分析太乙膏中指標成分芍藥苷，作為該製劑含量測定的標準。文獻上曾經發表過定量芍藥苷的含量，將其整理於(表 3)中：

表 3 Paeoniflorin 之 HPLC 定量法文獻整理

作者	層析管柱	移動相(v/v)	檢測波長 (nm)	流速 (ml/min)
項琪 等 ⁽⁶⁴⁾	Spherisorb C18	甲醇:水=40:60	231	0.8
蔣學華 等 ⁽⁶⁵⁾	Shimpack ODS	甲醇:水=28:72 (冰醋酸調 pH3)	232	0.8
陳光亮 等 (66-68)	Shimpack CLC-ODS	甲醇:水=50:50	225	1
Chen LC.et al ⁽⁶⁹⁾	Cosmosil 5 C18-AR	乙腈:水=16:84	231	1
陳心霞 ⁽⁷⁰⁾	Inertsil ODS-2	乙腈:水 with gradient elution (85% 磷酸調 pH3.45-3.5)	230	1
衛生署 ⁽⁷¹⁾	Cosmosil 5 C18-AR	乙腈:0.03%磷酸 溶液 with gradient elution	240	1
衛生署 ⁽⁷²⁾	Lichrospher RP-18	乙腈:水 with gradient elution	285	1
衛生署 ⁽⁷³⁾	μ-Bondapak C18	0.5% 醋酸溶液: 0.5%醋酸乙腈溶 液 with gradient elution	254	1
衛生署中醫藥 委員會 ⁽⁷⁴⁾	Inertsil 5ODS-2	10%乙腈:60% 乙 腈 with gradient elution (磷酸調 pH2.8)	250	1
韓國柱等 ⁽⁷⁵⁾	CLC-ODS	甲醇:水=1:1	232	0.8

第九節 研究動機及目的

1. 研究動機

本研究室一向致力於探討藥物之生體可用率及製劑配方的研究。在貼布的生產中，同樣的藥味，同樣的劑型，若因配方不同或製備程不同，常會影響主成分的溶離度，且對療效會有非常大的影響。中藥製劑的品質會因藥材來源及製程因素的影響，進而產生不同的變化。

行政院衛生署中醫藥委員會其九十年研究重點在於探討藥膠布中之有效成分及其釋出效應。由中醫藥成報中可知，已完成萬應膏、綠雲膏等貼布之研究，但太乙膏僅研究至抽提部分，所以今欲借此研究過程，了解太乙膏在不同的聚合物中之溶離情形，以提供太乙膏製劑學研究模式。由所建立之中藥方劑指標成分 HPLC 定量方法，對赤芍之 Paeoniflorin 的含量進行測定，來評估太乙膏貼布之配方的溶離情形，試著找出一種具備有釋放量較高的配方以提供一種製劑學的研究模式，為日後在人體進行生體可用率試驗，建立研究方法的基礎。

2.研究目的

A. 建立赤芍指標成分 Paeoniflorin 之高效液相層析方法：

中醫藥強調藥材道地，遵古法製，傳統硬膏之製程以麻油熬煮藥材，致使油脂在加熱過程中，黏度變大，聚合度力加大，酯價與碘價下降，導致使檢品不易處理，而造成分析上的困難。因此本實驗對於太乙膏產品建立一種簡單、快速、靈敏度高且具專一性的 HPLC 定量分析方法，作為該製劑品評估之基準。

B. 太乙膏之成分抽提研究：

目前市售之中藥材指標成分多為較具極性者，用於以水抽提或乙醇抽提之濃縮製劑而言，較為適用；如以麻油抽提者，則為較低極性之成分，現有之指標成分則多不適用。故本實驗評估以水抽提、乙醇抽提或麻油抽提後，瞭解何種溶媒能得到較高的抽提量，進而再製成藥膠布，進行質量檢控並比較其優缺點。

C. 太乙膏貼片釋放量之研究：

由於現代製藥工業的進步，目前貼布之製程上傾向採用樹脂或水性配方來取代有毒的黃丹，因此本論文採用太乙膏為研究處方，先進行抽提物之釋出條件探討，方法中分別評估以麻油、水及 50%乙醇作為抽提溶媒，以了解各指標成分之釋出效應。再將抽提溶媒之抽提物製成油性及水性貼布，進行成品特性的評估，找出一種具有高釋放量的配方，藉定量成品中指標成分之含量，進行品管控制，希冀獲得太乙膏貼布製造中最適宜條件，以供業界參考。

第三章 實驗材料與方法

第一節 實驗材料

一、藥材

本實驗所使用之中藥材全購自大甲鎮萬鴻參藥房

藥材名稱	來源
赤芍藥	毛茛科植物 <i>Paeonia lactiflora</i> Pall. 除去栓皮之乾燥根
白芷	繖形科植物白芷 <i>Angelica dahurica</i> BENTH. 及其近緣植物之乾燥根
當歸	繖形科植物當歸 <i>Angelica sinensis</i> (Oliv.) Diels. 之乾燥根
玄參	玄參科植物玄參 <i>Scrophularia ningpoensis</i> Hemsl. 其同屬近緣植物之乾燥根
肉桂	樟科植物肉桂 <i>Cinnamomum cassia</i> Lresl. 之乾燥樹皮
大黃	蓼科植物掌葉大黃 <i>Rheum palmatum</i> Lnn. 及其同屬近緣植物之乾燥根莖
木鱉子	葫蘆科植物木鱉子 <i>Momordica cochinchinensis</i> (Lour.) Spreng. 之乾燥成熟種子
生地黃	玄參科植物地黃 <i>Rhemannia glutinosa</i> Libosch. Var. <i>hueichingensis</i> Chas et Schih 乾燥根及根莖
血餘	脊椎動物人科人 <i>Homo sapiens</i> LINN 之頭髮，經加工炭化而得
乳香	橄欖科植物卡氏乳香樹 <i>Boswellia carterii</i> BIRDW. 之樹脂
沒藥	橄欖科植物沒藥樹 <i>Commiphora myrrha</i> ENGIER 或近緣植物之樹脂
阿魏	繖形科植物阿魏 <i>Ferula assafoerida</i> LILL、新疆阿魏 <i>F.caspia</i> MARSH-BIEB 及其同屬近緣植物新鮮根及根莖處採得油膠樹脂
麻油	脂麻科植物脂麻 <i>Sesamum indicum</i> L 的成熟種子用壓榨法得到之脂肪油

二、藥品及試劑

試藥及試劑	廠牌
芍藥苷(Paeoniflorin)標準品 (Lot. LEE 7221 Potency 93.0%)	Wako
Methylparban 內部標準品	Wako
甲醇(Methanol)	TEDIA
藥用酒精 (Ethanol) 95%	台灣菸酒公賣局
Sesame Oil	統一企業
Cabopol 940	Colloides naturels
Acacia	Bfgoodrich
氫氧化鈉	聯工化學
Resin	日本荒川化工
通用溶劑	中國石油
三乙醇胺 (Triethanolamine)	日本片山化工

*使用於高效液相層析之試劑均為 HPLC 級

*使用於高壓液相層析儀的水均為純水經過 Millipore 公司之 Simplicity Water Purification System 所得之超純水，再以 Millipore 0.45 μ m 過濾膜過濾。

三、儀器

A. 紫外線分光光度計

名稱	廠商
紫外線分光光度計	Vankel Cary50

B.全自動溶離之裝備

名 稱	廠 商
全自動溶離機	Vankel Model VK-7010
自動收集器	Vankel Model VK-8000

C.高效液相層析儀之裝備

名 稱	廠 商
幫浦(Pump)	Gasukuro Model-576
偶極陣列檢測器(Diode Array Detector)	Varian ProSatr 330
層析管(Column)	Vercopak Inertsil 5ODS 4.6mmx150mm
保護管柱(Pre-Column)	Isolation Technologies. Inc.
自動取樣器(Auto Sample)	Varian ProSatr 410
軟體(Software)	Star Access Ctrl Ver 6.4
印表機(Printer)	Epson EPL-5700L

D.實驗室之裝備

名 稱	廠 商
電子天平	Mettler Mode AE166
超純水製造機	Millpore
超音波振盪器(Ultrasonic Cleaner)	Brason Model B-32
減壓抽氣機(Rotary Vacuum Pump)	Shing Kwang Model SV-3A
減壓濃縮機	BUCHI Rotarapor R-200
烘箱(Drying Oven)	Kwang Shen Model KS-21

四、溶液配製

1. 芍藥苷標準貯備溶液 (Paeoniflorin Stock Standard Solution)

精確稱取芍藥苷(Paeoniflorin)對照標準品 10 mg，置於 100 ml 之定量瓶中加入少量 50% 甲醇使之完全溶解，再加至定量瓶刻度，即得濃度為 100 $\mu\text{g/ml}$ 之 Paerniflorin 標準貯備溶液。

2. 芍藥苷標準溶液 (Paeoniflorin Standard Solution)

使用前取 Paeoniflorin Stock Standard Solution 再以 50% 甲醇等比例稀釋成 25、10、5、1、0.5、0.1、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 之不同濃度標準溶液。

3. 內部標準溶液(Internal Standard Solution)

精確稱取對羥基苯甲酸甲酯(Methylparaben) 50 mg，置於 100 ml 之定量瓶中，加入少量 50% 甲醇使之完全溶解，再加至定量瓶刻度，即得濃度為 0.5 mg/ml 之 Methylparaben 內部標準品溶液。

4. 太乙膏濃縮抽提液之製備

稱取飲片赤芍藥、白芷、當歸、玄參、肉桂、大黃、木鱉子、生地黃各 14 g，血餘 7 g、乳香 4 g、沒藥 2 g 及阿魏 2 g，總共 127 g。分別稱取三份供不同抽提液使用。

(1) 水濃縮抽提液: 將藥材加純水 1000 ml 加熱迴流 24 小時後，經紗布過濾，濾液再加純水定容至 1000 ml，將其減壓濃縮至 100 ml 備用。

(2) 50% Ethanol 濃縮抽提液: 將藥材加 50% Ethanol 1000 ml

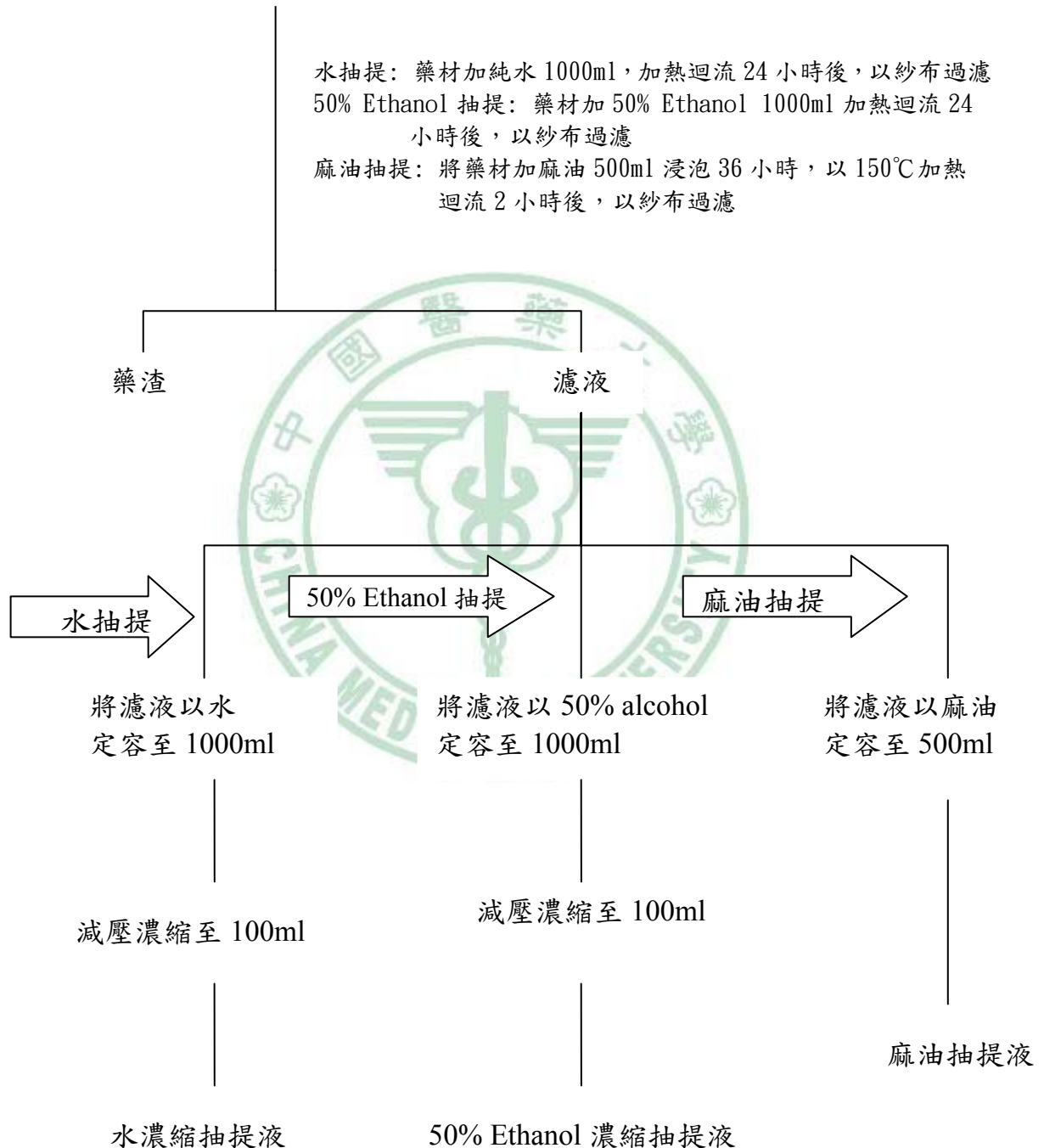
加熱迴流 24 小時後，經紗布過濾，再加 50% Ethanol 定容至 1000 ml，將其減壓濃縮至 100 ml 備用。

(3) 麻油抽提液: 將藥材加麻油 500ml 浸泡 36 小時，以 150°C 加熱迴流 2 小時後，經紗布過濾藥材渣，再加麻油定容至 500ml, 即得。



操作流程如下：

赤芍藥、白芷、當歸、玄參、肉桂、大黃、木鱉子、生地黃各 14g、血餘 7g、乳香 4g、沒藥 2g 及阿魏 2g



第二節 實驗方法

一、指標成分芍藥苷之紫外光-可見光吸收光譜分析

以芍藥苷(Paeoniflorin)為太乙膏的指標成分⁽⁷⁶⁾，用 50% 甲醇為溶媒配製 100 μ g/ml 之 Paeoniflorin 標準品溶液，測定其光譜，找出其最大吸收波峰，作為 HPLC 檢測之波長

二、太乙膏之含量測定分析方法確效

1. HPLC 分析條件

移動相(Mobile phase)	Methanol : Water = 40 : 60
層析管柱(Column)	Vercopak Inertsil 5 ODS 4.6mmx150mm
檢測波長(Indicated wavelength)	230nm
流速(Flow rate)	0.8 ml/min
注射量(Injection)	20 μ l
分析時間 (Analysis time)	18 min

2. 系統適用性:

以 HPLC 分析標準溶液，就所得之層析圖譜計算容積因子(k)、選擇性因素(α)、解析度(Rs)、理論板數(N)及拖尾因素(T) 等之系統參數⁽⁷⁷⁾，藉此判斷分析方法之適用性，建議標準如表 4。

表 4. 行政院衛生署建議系統適用性合格標準

項 目	合格標準
容積因子 Capacity Factor (k)	$K > 2$
選擇性因素 Selectivity(α)	$A = 1 \sim 2$
解析度 Resolution(R_s)	$R_s > 2$
理論板數 Theoretical Plates (N)	$N > 2000$
拖尾因素 Tailing Factor (T)	$T \leq 2$

3. 標準檢量線之製作

精確量取芍藥苷(Paeoniflorin)標準貯備溶液(100 $\mu\text{g/ml}$)，分別加適當 50% 甲醇稀釋成濃度為 25、10、5、1、0.5、0.1、0.05 $\mu\text{g/ml}$ 之八種不同濃度標準溶液，每 ml 並含 0.5 mg Methylparaben 之內部標準溶液，各取 20 μl 注入 HPLC 分析。由圖譜所得之芍藥苷(Paeoniflorin)及羥苯甲酯(Methylparaben)之波峰面積比與各已知濃度作線性迴歸，求得檢量線。

4. 精密度試驗(Accuracy)

為了確認芍藥苷(Paeoniflorin)定量分析方法之精確性，因此做同日內(Intraday)及間日內(Interday)的精確性比較⁽⁷⁷⁾。

(1) 同日內(Intraday)

取含 Paeoniflorin 0.1、1、10 $\mu\text{g/ml}$ 之三種不同濃度標準檢品溶液，分別於同一日的早上、中午及晚上各取 20 μl 重覆注射三次分析之。計算各個校正濃度之平均值(Mean)、標準偏差(S.D.)及變異係數(C.V.)

(2) 間日內(Interday)

取含 Paeoniflorin 0.1、1、10 $\mu\text{g/ml}$ 之三種不同濃度標準檢品溶液，分別於不同日的早上、中午及晚上各取 20 μl 重覆注

射三次分析之。計算各個校正濃度之平均值(Mean)、標準偏差(S.D.)及變異係數(C.V.)

5. 回收率試驗(Recovery)

分別添加 Paeoniflorin 在水溶液及 50% 甲醇溶液中，目的在比較經溶離試驗後之水溶液檢品其檢出量之差異。實驗步驟同校正曲線製作中之方法，將稀釋溶媒分別以 50% 甲醇及水代替。回收率可由下列公式求得：

$$\text{Recovery (\%)} = \frac{\text{標準溶液在水中與內標積分之面積比}}{\text{標準溶液在 50\% 甲醇中與內標積分之面積比}} \times 100\%$$

6. 靈敏度試驗(Sensitivity)⁽⁷⁷⁾

分析過程中，為找出能和背景濃度相區分但不須要被定量的分析物最低濃度，因此執行測極限試驗(Limit of Detection; LOD)。將依標準濃度檢品之製備方法，重複稀釋檢品溶液至 HPLC 可以偵測的最低濃度，Signal 對 Noise 比為 3:1 而得。而最低定量濃度(Limit of Quantitation; LOQ)，同樣依檢量線製作，採標準濃度檢品製備方法，取六次檢品分別注射一次，測其精確度⁽⁷⁷⁾。

7. 安定性試驗(Stability)

精確量取芍藥苷之標準溶液，其濃度為 1.0、10.0、100.0 µg/ml。將上述標準溶液分別置於冰箱 4°C 儲存。於第 0、1、3、7、14、

21、30、60、90 天分別取出一組檢品(n=3)。回溫後，以已確效之 HPLC 方法分析，由檢量線求出回推濃度，觀查濃度之變化情形。

三、含量測定

1. 太乙膏原藥材-赤芍所含 Paeoniflorin 之含量測定

取太乙膏處方中之原藥材-赤芍，依據中華藥典第五版赤芍之配製及計算方法，分析原藥材所含芍藥苷之量⁽⁷⁸⁾。

標準品溶液: 精確稱取對照標準品 Paeoniflorin 10 mg，加 50% 甲醇使溶後，定容至 100 ml，即得 100 µg/ml。

檢品溶液: 將赤芍藥材磨成粉末，精確稱取約 500 mg 之粉末，加 50% 甲醇水溶液 50 ml，連接迴流冷凝裝置，置水鍋上迴流萃取三十分鐘，冷卻後過濾。殘留物再以 50% 甲醇水溶液 50 ml，同樣操作，將所有濾液混合定容至 100 ml，作為檢品溶液。

測定法: 使用已確效之分析條件，取 20 µL 檢品溶液及標準品溶液，分別注入 HPLC 分析，依下列公式計算所含芍藥苷之含量。

$$\text{Assay}(\%) = \frac{\text{芍藥苷對照標準品取量}(\text{mg})}{\text{赤芍粉末取量}(\text{mg})} \times \frac{\text{檢品面積}}{\text{標準品面積}} \times 100\%$$

2. 太乙膏濃縮抽提液中指標成分芍藥苷之 HPLC 定量分析

- A: 水抽提: 取水抽提濃縮液 1 ml 置於 10 ml 的定量瓶中, 加 0.5 ml Methylparaben 內部標準品溶液(0.5 mg/ml), 再加 50% 甲醇至刻度。以 0.45 μm 濾膜過濾後, 用 HPLC 分析, 製備檢量線的方法定量。
- B: 50% 乙醇抽提: 取 50% 乙醇抽提濃縮液 1 ml 置於 10 ml 的定量瓶中, 加 0.5 ml Methylparaben 內部標準品溶液(0.5 mg/ml), 再加 50% 甲醇至刻度。以 0.45 μm 濾膜過濾後, 用 HPLC 分析, 製備檢量線的方法定量。
- C: 麻油抽提: 取 50 ml 麻油抽提液, 加 500 ml n-Hexane 及 500 ml 甲醇進行分配層析並取 Methanol 層, 再將 Methanol 層減壓濃縮後, 置於 50 ml 的定量瓶中, 加 2.5 ml Methylparaben 內部標準品溶液(0.5 mg/ml), 再加 50% 甲醇至刻度。以 0.45 μm 濾膜過濾後, 用 HPLC 分析, 製備檢量線的方法定量。

四、貼片製作

將水、50%乙醇及麻油三種不同的濃縮抽提液分別與 Cabopol 940、Acacia 及 Resin 三種高分子聚合物⁽⁸⁰⁾混合, 以製成不同的膏藥後, 再進行披覆, 最後得到 W1~S3 九種貼布。配方設計如表 5

表 5 溶離試驗之配方

抽提液 基劑		水	50% 乙醇	麻油
		(Water)	(50% Ethanol)	(Sesame Oil)
1	Cabopol 940	W1	E1	S1
2	Acacia	W2	E2	S2
3	Resin	W3	E3	S3

A. 膏藥製備

1. W1 配方膏藥之製備:

取水濃縮抽提液 10 ml, 加入 150 mg Cabopol 940⁽⁸¹⁾ 混合後, 密封靜置數小時, 待其吸水膨脹成黏稠狀後, 慢慢加入 10% 氫氧化鈉溶液, 調整 pH 值至 8.0 左右, 即得 W1 之配方膏藥。

2. W2 配方膏藥之製備:

取水濃縮抽提液 10 ml, 將 15 gm Acacia 分成五次加入, 每加入一次量 (3 gm), 須強力攪拌使其混合均勻, 至最終成黏稠狀, 即得 W2 之配方膏藥。

3. W3 配方膏藥之製備:

取水濃縮抽提液 10 ml, 加入 20 ml 25 % Resin solution (溶媒: 通用溶劑), 邊攪拌邊加入 6 ml Tween 80, 加完後持續攪拌使其完全混合均勻, 至最終成黏稠狀, 即得 W3 之配方膏藥。

4. E1 配方膏藥之製備:

取 50% 乙醇濃縮抽提液 10 ml, 加入 150 mg Cabopol 940 混合後, 密封靜置數小時, 待其吸水膨脹成黏稠狀後, 慢慢加入 10% 三乙醇胺溶液, 調整 pH 值至 8.0 左右, 即得 E1 之配方膏藥。

5. E2 配方膏藥之製備:

取 50% 乙醇濃縮抽提液 10 ml, 按「W2 配方膏藥之製備」的方法中, 自”將 15 gm Acacia ” 句起操作之, 即得 E2 之配方膏藥。

6. E3 配方膏藥之製備:

取 50% 乙醇濃縮抽提液 10 ml, 按「W3 配方膏藥之製備」的方法中, 自”加入 50 ml 25 % Resin solution ” 句起操作之, 即得 E3 之配方膏藥。

7. S1 配方膏藥之製備:

取麻油濃縮抽提液 50 ml, 加入 100 ml 已配製好的 1.5 % Cabopol 940 solution (取 1.5 gm Cabopol 940, 加水 100ml 混合後, 密封靜置數小時, 待其吸水膨脹成黏稠狀), 即得 S1 之配方膏藥。

8. S2 配方膏藥之製備:

取麻油濃縮抽提液 50 ml, 將 60 gm Acacia 分成六次加入, 每加入一次量 (10 gm), 須強力攪拌使其混合均勻, 再邊攪拌邊加入 15 ml Tween 80, 加完後持續攪拌使其完全混合均勻, 至最終成黏稠狀, 即得 S2 之配方膏藥。

9. S3 配方膏藥之製備:

取麻油濃縮抽提液 50 ml，加入 50 ml 25 % Resin solution (溶媒: 通用溶劑)，邊攪拌邊加入 20 ml Tween 80，加完後持續攪拌使其完全混合均勻，至最終成黏稠狀，即得 W3 之配方膏藥。

B. 膏藥披覆

將九種膏藥分別用塗膠器均勻塗開於 24x15cm 之絨布上，置於 60°C 恆溫箱內 2 小時，待其乾燥後取出，將其裁切成 3x3cm 之貼布，即得九種貼布⁽⁷⁹⁾。

五、貼片之溶離度試驗

溶離試驗裝置依據美國藥典第 25 版「溶離試驗裝置五(Paddle over disk)」(如圖 13) 進行溶離度試驗。每一次皆取六片貼片進行試驗。溶離後取得之檢品，用已確效之分析方法分析之。

溶離試驗條件

溶離液	Water ; 500 ml
水溫	37 ± 0.5°C
轉速	100 rpm
取樣時間	5、10、15、30、60、120、240、480、720、900 min
HPLC 分析波長	230 nm
待測物	以水、50% Ethanol、麻油抽提後配合 Cabopol 940、Acacia、Resin 等三種基劑，所製成的九種貼布

在設定的時間點抽取 10 ml 溶離液，並回補同體積及同溫度不含待測物之媒液，重覆進行至實驗結束



圖 10 美國藥典(USP 25)之溶離試驗裝置五

100% 釋放量的決定方法一般有兩種，本實驗是以標準品製備標準曲線，測定被測製劑的含量對照標準曲線作為 100% 釋放量。

第四章、結果與討論

第一節 含量測定條件之確定

一、指標成分 HPLC 定量法

利用高壓液相層析法分析太乙膏檢品中芍藥苷(Paeoniflorin)之含量，其層析圖之例見(圖 11)。指標成分滯留時間為 5.56 分鐘，內標成分為 14.10 分鐘。層析圖中系統適用性良好(表 7)，波峰基線清晰穩定，亦無干擾性波峰，可見本法用於分離芍藥苷的分離效果良好且具專一性。

二、指標成分芍藥苷之紫外光-可見光吸收光譜分析

將芍藥苷以 50% 甲醇為溶劑測得之紫外光-可見光吸收光譜圖(圖 12) 所示。其有明顯較大之吸收波長為 230 nm 及 274 nm。選擇較高波長 230 nm 為高壓液相層析法之檢測波長。

三、標準檢量線之製作

本實驗之分析方法是將已配製好之各標準品溶液以 HPLC 分析。由所得所得之芍藥苷(Paeoniflorin)及羥苯甲酯(Methylparaben) 之波峰面積比與已知濃度作線性迴歸以製作檢量線。結果芍藥苷在濃度 0.05~25 $\mu\text{g/ml}$ 範圍內有良好的線性關係，其線性迴歸方程式為 $y=0.0333x+0.016$ ($r^2=0.9995$)，顯示具有良好線性關係(圖 13~14)。

四、同日內(Intraday)及異日內(Interday)精密度確效試驗

取芍藥苷標準溶液之高、中、低三種濃度於同日間的早、中、晚及不同日的早、中、晚進行含量測定，並計算其標準偏差及變異係數，其變異係數(C.V.)皆低於 10.0 %，顯示本分析方法具有良好的精密度 (表 8，表 9)。

五、回收率試驗(Recovery)

對於芍藥苷指標成分回收率測定，經計算結果芍藥苷在純水之回收率為 97.21% (表 10)。

六、靈敏度試驗(Sensitivity)

本方法的偵測極限(Limit of Detection)，經逐步稀釋芍藥苷在同一標準溶液後分析之，其芍藥苷的偵測極限值為 0.02 $\mu\text{g/ml}$ 。以製備檢品檢量線之標準液，取六次標準液獨立檢品測得之定量極限(Limit of Quantitation)，其最低濃度為 0.05 $\mu\text{g/ml}$ ，變異係數(C.V.)皆低於 10 % (表 11)，顯示分析準確度良好。

七、安定性試驗(Stability)

含有芍藥苷成分之標準檢品，以三種濃度 1、10、100 $\mu\text{g/ml}$ 於 4°C 下進行 90 天的安定性試驗，結果如(表 12)及(圖 15)所示。芍藥苷在 4°C 恆溫貯存 90 天內，經分析後兩者濃度無明顯下降，顯示其安定性佳。

第二節 含量測定

一、太乙膏藥材成分-赤芍所含芍藥苷之含量測定

對於太乙膏處方中原藥材赤芍所含芍藥苷之含量測定，結果芍藥苷含量為 2.99% (表 13; 圖 16)。

二、濃縮抽提液中指標成分芍藥苷之 HPLC 定量分析

對於太乙膏濃縮抽提液之芍藥苷指標成分含量測定(圖 17)，結果每 ml 的水濃縮抽提液含芍藥苷 0.434 mg，稀醇濃縮抽提液含芍藥苷 0.509 mg，麻油濃縮抽提液含芍藥苷 0.011 mg。顯示以 50%Ethanol 抽提效果最佳，水抽提其次，麻油抽提率最差，依推測麻油為親油性，其抽出的物質應屬於油溶性物質，但指標成分為極性物質，所以結果產生偏差。

三、貼片製作之結果

水抽提液配合 Cabopol 940，並使用氫氧化鈉中和劑時，可得到澄明的凝膠狀膏藥，但 50% 乙醇抽提液如使用氫氧化鈉為中和劑反而會產生不溶性的沉澱物，改使用三乙醇銨則又可得到澄明的凝膠狀膏藥。推測可能是 50% 乙醇抽提液與氫氧化鈉配合時，使 Cabopol 940 物系變稀薄，引起粘度降低，產生沉澱。

麻油抽提液配合 Cabopol 940，並使用氫氧化鈉或三乙醇銨中

和劑時，會使混合物會變稀。推測可能 Cabopol 940 一般 pH 值控制 5.5~10，而麻油加 Cabopol 940 的 pH 值已在建議範圍，再加入中和劑反而導致離子強度增加，以致雙電層的厚度受到壓縮，聚合物溶液的水合能力下降，因而聚合物增稠效果下降。

油類抽提液(如麻油)配合水性聚合物 (Cabopol 940, Acacia) 或水抽提液配合油性聚合物(Resin)水性聚合物時，會使油水不互溶而分層，在加入界面活性劑 Tween 80 後，則可改善此現象的發生。

麻油抽提後再加入不同的聚合物時，其外觀均呈現米黃色，其明顯較水抽提及 50%乙醇抽提的黑棕~棕色有很大的差異。由最終成品可知不同的溶媒萃馭可影響成品的外觀，但配合不同的聚合物時，其外觀影響不大。完成之貼片其外觀如表 6:

表 6 貼片之外觀

濃縮液 聚合物	水	50% 乙醇	麻油
Cabopol 940	黑棕色 表面微粗糙感 具黏性	黑棕色 表面微粗糙感 具黏性	米黃色 表面平滑 具黏性
Acacia	棕色 表面平滑光亮 不具黏性	棕色 表面平滑光亮 不具粘性	米黃色 表面粗糙泛油光 不具粘性
Sesame oil	黑棕色 表面平滑 微具粘性	棕色 表面平滑 微具粘性	淡棕~米黃色 表面平滑光亮 不具粘性

四、溶離度試驗 (Dissolution Test)

利用 USP 25 版溶離試驗裝置五(Paddle over disk)，用水為溶離液，溶媒保持 37°C 進行溶離度試驗，層析圖譜如 (圖 18~20)。各配方溶離結果示於 (表 14~16)。所得芍藥苷之溶出累加百分率對時間之曲線圖示於 (圖 21~36)。

由溶離試驗結果得知：

1. 水抽提濃縮液及 50%乙醇濃縮液分別與 Cabopol 940 配合時，雖使用不同的中和劑，但卻不影響溶離的釋放。推測 Cabopol 940 其物性在 pH8.0 時解離較完全，粘度最大。所以只要將混合物之 pH 調整在 8.0，就不會因中和劑的不同而影響結果。
2. 以水或 50% Ethanol 抽提時，配合水性基劑(Cabobopol 940 或 Acacia)可以得到較好的釋放，其中又以配合 Acacia 的釋放量略高於配合 Cabopol 940(圖 34,35)。但是當配合油性基劑 (Resin) 時，明顯低於上述兩者，推測油性基劑會影響結構的疏密，進而影響釋放。
3. 以麻油抽提時，配合 Cabopol 940 或 Acacia 於 60 分鐘，可檢測到指標成分，且釋放量偏低。配合 Resin 時於溶離 120 分鐘時，仍未檢測到指標成分(圖 36)。推測油性貼布結構較水性貼布緊密，黏性亦較強，所以藥物釋放受到的牽制較多，故釋放的效果受到影響。
4. 以 50% Ethanol 抽提後，配合任一水性或油性基劑所製成的貼布，其釋放量與水抽提後一樣，但高於麻油抽提所製的貼布(圖 37~39)。因此確認極性溶媒可以抽出較多之指標成分，抽提效果優

於麻油。推測應該是麻油一般在抽提時，抽提溫度都較高，所以導致成分的破壞，因而抽提量低。但麻油熬煮後可能產生新物質新療效，所以現在仍大部分以麻油抽提。

5. 以水或 50% Ethanol 抽提後配合 Cabopol 940 或 Acacia 所製成之貼布，5 分鐘內可釋放出 15% 以上，30 分鐘可釋放出 30% 以上，其溶離曲線呈現平緩上升。配合 Resin 時，5 分鐘內可釋放出 20% 以上，15 分鐘可釋放出 30% 以上，其釋出速度較快，但釋放量較低。
6. 以麻油抽提後配合 Cabopol 940 或 Acacia 之貼布，在 480 分鐘釋放量仍低於 10%。因此麻油抽提時因抽提溫度較高而致其抽提率低，且配合不同之聚合物所製之貼布，其釋放量也低。

綜合實驗結果得知以極性溶媒抽提可得到較高的抽提率，應該與藥材多為極性有關。另外不同溶媒抽提後再分別配合 Carbopol 940、Acacia 及 Resin 三種聚合物時，其溶離結離結果：

dil-Ethanol-Cabopol 940 \approx dil-Ethanol-Acacia \approx Water-Acacia >

Water-Cobopol 940 > dil-Ethanol-Resin \approx Water-Resin > Oil-Acacia >

Oil-Cabopol 940 > Oil-Resin(圖 40)。顯示水性藥膠布之指標成分釋放效果大於油性藥膠布。

從溶離曲線得知，由水或 50% 乙醇抽提所製成的水性貼布約 8 小時後，其指標成分已完全釋放出，以致曲線趨於平緩。因此在使用水性貼布時，如無不適感，建議可 8 小時貼一次，已達到最好的效果。而油性貼布於 12 小時後，曲線才趨於平緩，因此如無不適感，則可 12 小時貼一次。

第五章、結 論

一、太乙膏成分-芍藥苷在製劑中之 HPLC 定量法

利用高壓液相層析法之各條件：移動相 Methanol : Water = 40 : 60; 層析管柱 Vercopak Inertsil 5 ODS 4.6mm x 150mm; 檢測波長 230 nm; 流速 0.8 ml/min, 以羥苯甲酯(Methylparaben)甲醇溶液為內標, 分析檢品。結果顯示本法在圖譜之分離效果、同日(Intraday)及間日(Interday)內之精確性及回收率等所作的評估, 其變異數皆小於 10%, 此分析條件適用於本實驗分析及太乙膏的品管分析。

二、太乙膏貼片製造的優選條件

以 50%乙醇抽提, 配合 Cabopol 940 或 Acacia 可得到較好的釋放量, 其中配合 Cabopol 940 時有較佳的粘性。因此在製造太乙膏貼片時, 先以 50%乙醇抽提, 再配合 Cabopol 940 聚合物, 最後以 Triethanolamine 調整 pH 值約為 8.0, 可得到釋放量最好品質較佳的貼片。

三、以溶離度試驗評估芍藥苷從貼片中的釋放率

以指標成分之抽提率比較, 50% Ethanol 抽提可以得到較高的抽提率。以指標成分從貼片中的釋放率比較, E2 配方之釋放率最好, 其次為 E1、W1 及 W2, 而 S3 所製備之配方釋放率最差。

以水性聚合物 Cabopol 940 或 Acacia 配方所製的貼片和以 Resin 配方的貼片比較, 水性聚合物所製備的貼片溶離速率慢, 但可達到較高的釋放量, 油性聚合物於一開始的 5 分鐘內溶離速率快, 但最後釋放量較低。所以綜合試驗結果, 以 50% Ethanol 抽提再配合 Acacia 為本次實驗試製貼片之最佳條件。

表 7. 芍藥苷(Paeoniflorin)標準溶液之系統適用性

	Paeoniflorin	Methylparaben
tR	5.56	14.10
Result	46.99	53.01
W1/2(Sec)	11.36	22.56
Plates	4787	7802
Plates/m	31911	52016
K'	4.56	13.10
R	0	17
Tailing	1.03	0.92

表 8. 芍藥苷標準溶液之同日內試驗

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	早	中	晚	Mean	S.D.	C.V.
0.1	0.090	0.092	0.092	0.090	0.001	1.56
	0.093	0.091	0.090			
	0.090	0.089	0.089			
1.0	0.953	0.964	0.952	0.956	0.007	0.73
	0.947	0.963	0.967			
	0.955	0.949	0.956			
10	9.825	9.965	9.869	9.878	0.071	0.72
	9.843	9.904	9.985			
	9.780	9.923	9.806			

表 9. 芍藥苷標準溶液之間日內試驗

Conc Day	0.1 μ g/ml			1 μ g/ml			10 μ g/ml		
	早	中	晚	早	中	晚	早	中	晚
一	0.090	0.092	0.092	0.953	0.964	0.952	9.825	9.965	9.869
	0.093	0.091	0.090	0.947	0.963	0.967	9.843	9.904	9.985
	0.090	0.089	0.089	0.955	0.949	0.956	9.780	9.923	9.806
二	0.093	0.091	0.091	0.946	0.956	0.970	9.691	9.690	9.612
	0.090	0.090	0.089	0.983	0.992	0.991	9.666	9.657	9.642
	0.089	0.089	0.092	0.988	0.972	0.987	9.598	9.664	9.564
三	0.092	0.090	0.089	0.956	0.979	0.979	10.138	9.807	9.723
	0.093	0.092	0.088	0.971	0.959	0.976	9.878	10.071	9.899
	0.090	0.091	0.091	0.980	0.984	1.010	9.970	9.990	9.841
Mean	0.091			0.970			9.815		
S.D.	0.001			0.016			0.152		
C.V.(%)	1.56			1.694			1.551		

表 10. 芍藥苷 HPLC 定量分析之回收率試驗 (n=6)

Conc.(μ g/ml)	In water peak area ratio	In 50%Methanol peak area ratio	Recovery(%)
25	0.8134	0.8357	97.3316
10	0.3632	0.3736	97.2163
5	0.1851	0.1901	97.3698
1	0.0378	0.0385	98.1818
0.5	0.0187	0.0191	97.9058
0.1	0.0038	0.0039	97.4359
0.05	0.0019	0.0020	95.0000
Mean			97.2058
S.D.			1.0331
C.V.(%)			1.0628

表 11. 芍藥苷(Paeoniflorin) HPLC 定量法的定量極限試驗

(Limit of Quantitation)

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Test No.			Mean	S.D.	C.V.%
	1 4	2 5	3 6			
100	100.086	99.371	99.695	99.775	0.262	0.26
	100.026	99.812	99.659			
25	24.486	24.823	23.851	24.229	0.388	1.60
	24.790	24.217	24.209			
10	10.883	10.970	10.625	10.833	0.165	1.52
	10.971	10.924	10.625			
5	5.291	5.340	5.291	5.286	0.062	1.17
	5.168	5.296	5.333			
1	1.084	1.110	1.106	1.104	0.019	1.74
	1.129	1.078	1.116			
0.5	0.509	0.512	0.512	0.512	0.011	2.14
	0.520	0.497	0.528			
0.1	0.088	0.090	0.092	0.090	0.001	1.41
	0.091	0.093	0.091			
0.05	0.042	0.049	0.045	0.046	0.003	6.63
	0.048	0.047	0.042			

表 12. 芍藥苷(Paeoniflorin)於 4 °C 之安定性試驗

Time (hr)	Conc.		
	1.0 µg/ml	10.0µg/ml	100.0µg/ml
0	0.985	9.954	99.487
1	0.982	9.954	99.487
3	0.980	9.948	99.472
7	0.975	9.940	99.214
14	0.974	9.902	99.118
21	0.965	9.832	99.022
30	0.965	9.832	99.022
60	0.914	9.752	98.984
90	0.892	9.688	98.915
Mean	0.957	9.863	99.190
S.D.	0.034	0.099	0.219
C.V.	3.535	1.008	0.221

表 13. 原藥材赤芍之芍藥苷(Paeoniflorin)含量測定

	波峰面積	稱重(mg)	含量 (%)
標準品(Paeoniflorin)	13725434	10.0	2.99
檢品(赤芍)	23930952	528.3	

表 14. 太乙膏水萃取之指標成分體外溶離釋放量(%)

Medium: Water

Time (min)	W1 Cabopol 940			W2 Acacia			W3 Sesame Oil		
	Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	14.97	0.84	5.63	16.07	1.09	6.78	21.65	1.39	6.41
10	25.40	1.15	4.54	27.62	1.41	5.11	26.16	0.97	3.70
15	29.21	1.54	5.28	30.51	1.27	4.16	27.02	1.21	4.48
30	36.23	1.26	3.47	37.83	1.55	4.11	30.03	0.93	3.08
60	43.53	1.23	2.83	45.08	1.07	2.37	35.44	1.19	3.36
120	58.29	1.02	1.75	60.79	1.86	3.06	43.86	0.64	1.46
240	78.92	0.89	1.13	79.73	1.20	1.50	60.35	1.10	1.83
480	94.02	1.75	1.86	95.97	0.73	0.76	79.37	0.76	0.96
720	96.22	1.16	1.21	97.83	0.99	1.02	93.86	2.33	2.48
900	97.59	0.60	0.61	98.68	0.63	0.63	94.96	0.70	0.74

表 15. 太乙膏 50% 酒精萃取之指標成分體外溶離釋放量(%)

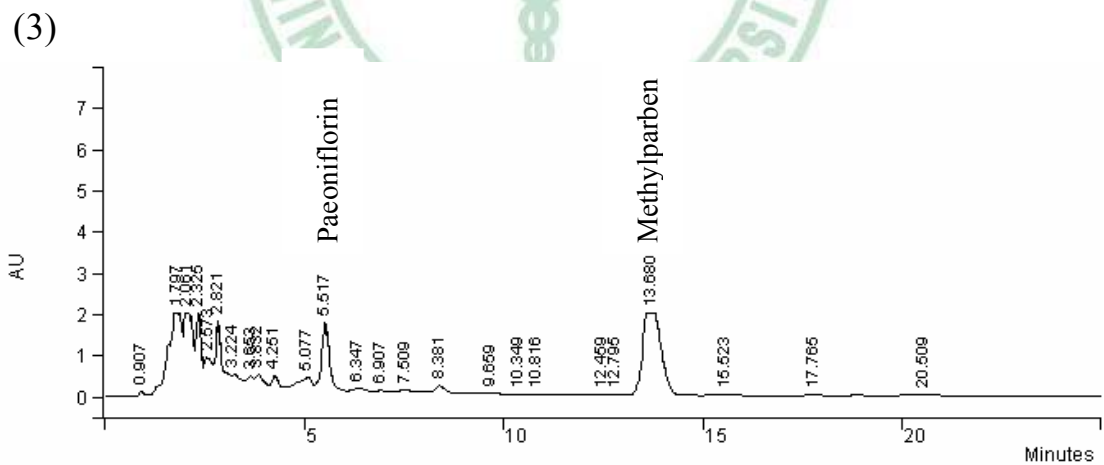
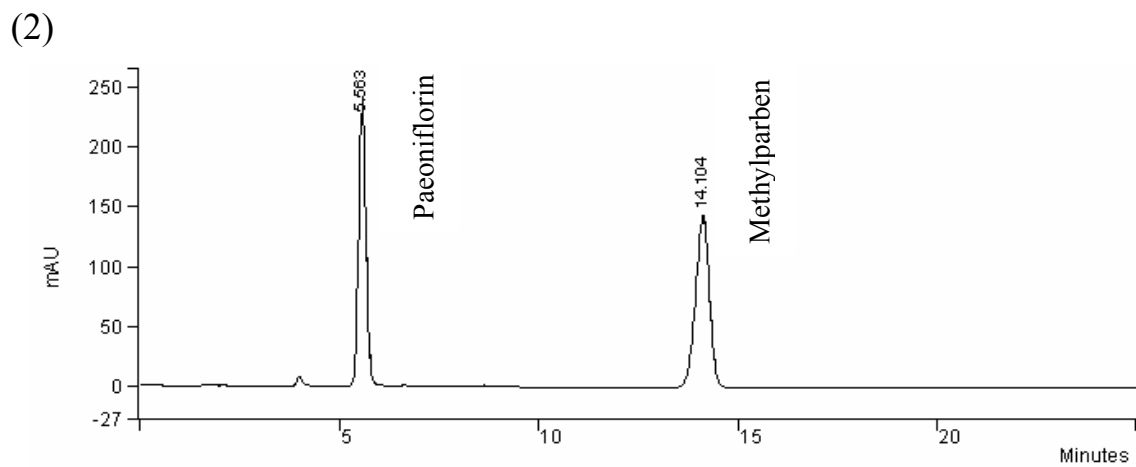
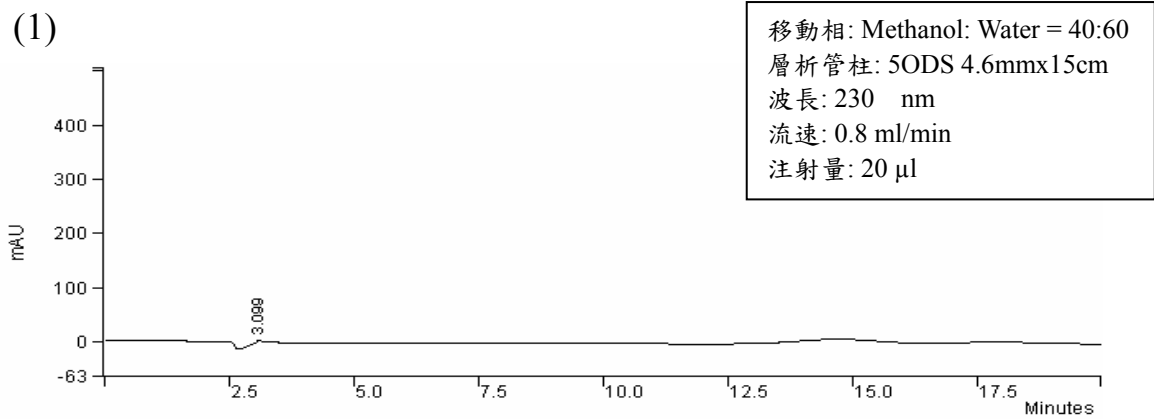
Medium: Water

Time (min)	E1 Cabopol 940			E2 Acacia			E3 Sesame Oil		
	Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	16.07	0.66	4.12	17.87	0.83	4.64	27.43	1.18	4.30
10	26.02	1.33	5.09	27.98	0.75	2.68	30.03	1.21	4.04
15	29.88	1.06	3.55	30.18	1.04	3.46	31.52	0.82	2.59
30	39.55	0.71	1.81	38.90	0.85	2.18	35.32	0.84	2.39
60	45.92	0.52	1.14	46.01	1.08	2.35	37.69	1.05	2.79
120	60.14	1.05	1.75	62.92	0.96	1.53	45.13	1.18	2.61
240	78.95	1.22	1.54	79.66	1.15	1.44	63.04	0.75	1.18
480	95.49	0.56	0.59	94.04	1.45	1.54	83.81	0.84	1.00
720	98.09	0.62	0.64	98.05	0.50	0.51	95.66	0.78	0.81
900	99.00	0.61	0.62	98.96	0.54	0.54	96.70	0.69	0.71

表 16. 太乙膏麻油萃取之指標成分體外溶離釋放量(%)

Medium: Water

Time (min)	S1 Cabopol 940			S2 Acacia			S3 Sesame Oil		
	Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%	Mean	S.D.	C.V.%
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
10	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
15	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
30	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
60	1.89	0.55	29.10	1.48	0.65	43.76	0.00	0.00	0.00
120	3.85	0.44	11.52	3.33	0.86	25.83	0.00	0.00	0.00
240	6.68	0.75	11.27	6.84	0.47	6.87	0.00	0.00	0.00
480	9.42	0.68	7.19	9.09	0.36	3.94	0.00	0.00	0.00
720	10.81	1.24	11.48	11.61	0.80	6.91	0.00	0.00	0.00
900	11.83	1.34	11.29	12.28	1.16	9.41	0.00	0.00	0.00



(1) 空白溶液

(2) 在空白溶液中之 Paeoniflorin 及內標 Methylparaben

(3) 太乙膏水濃縮抽提液中 Paeoniflorin 及內標 Methylparaben 之定量層析圖

圖 11 太乙膏指標成分 Paeoniflorin 在製劑中之高壓液相層析圖

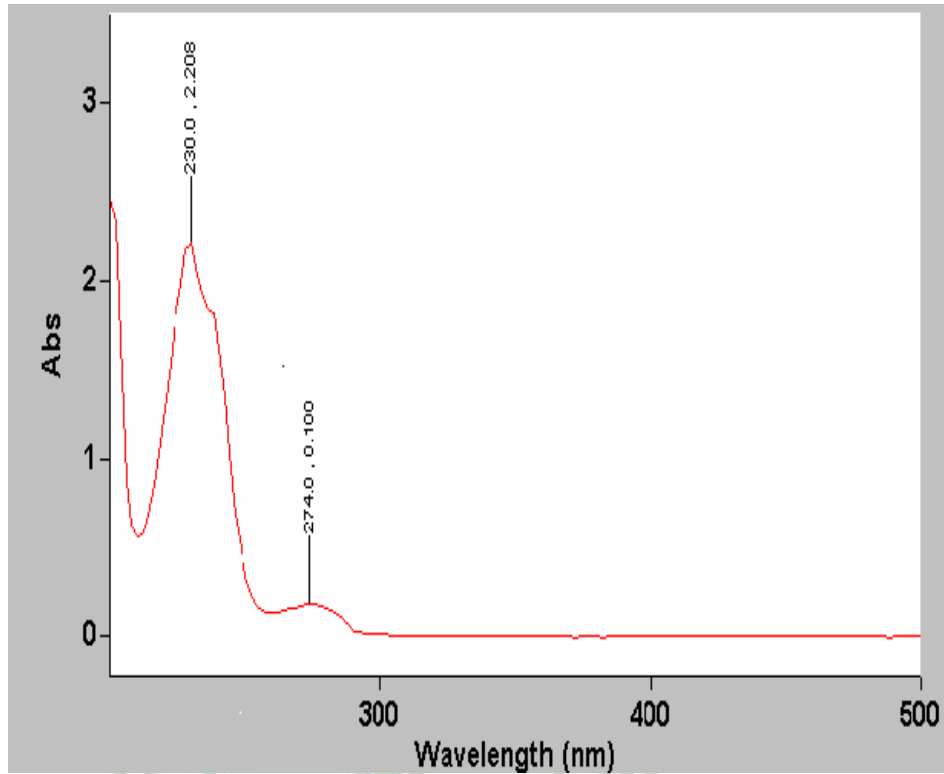


圖 12 指標成分芍藥苷之紫外光-可見光吸收光譜

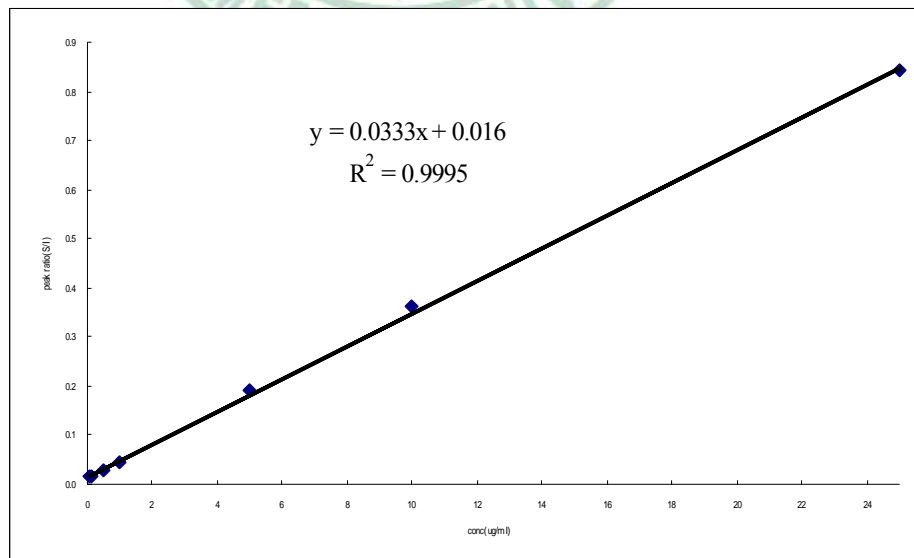


圖 13 Paeoniflorin 標準檢量線 (0.05~25 µg/ml)

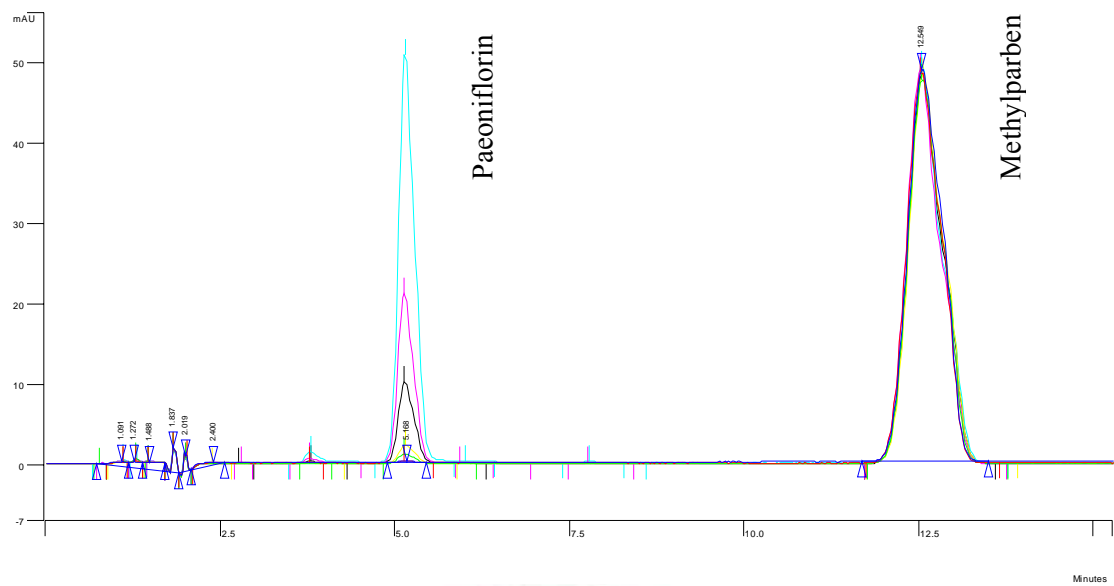


圖 14 Paeoniflorin 標準檢量線分析圖譜

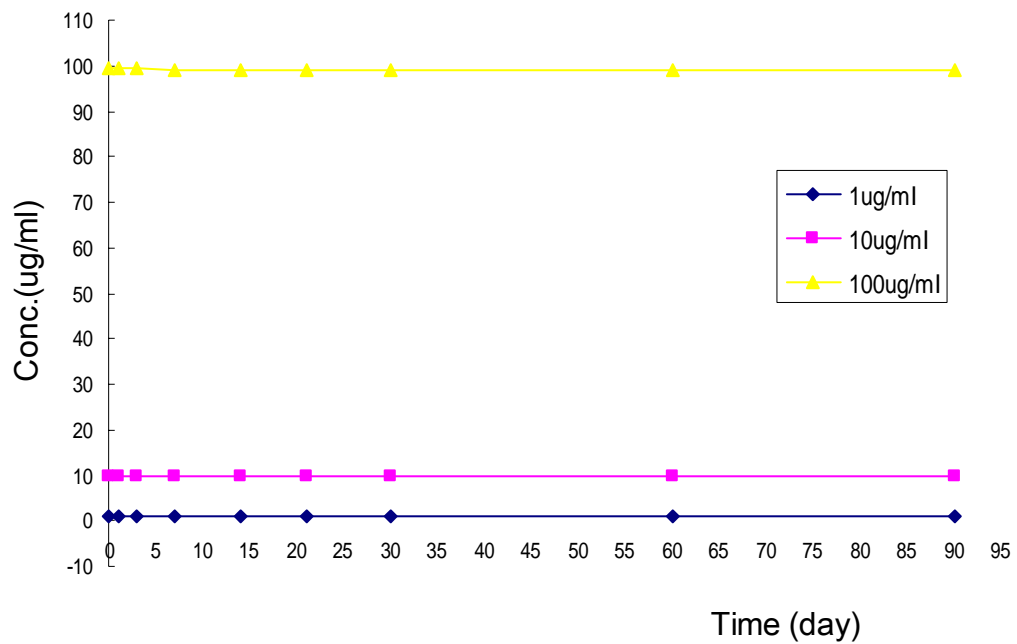
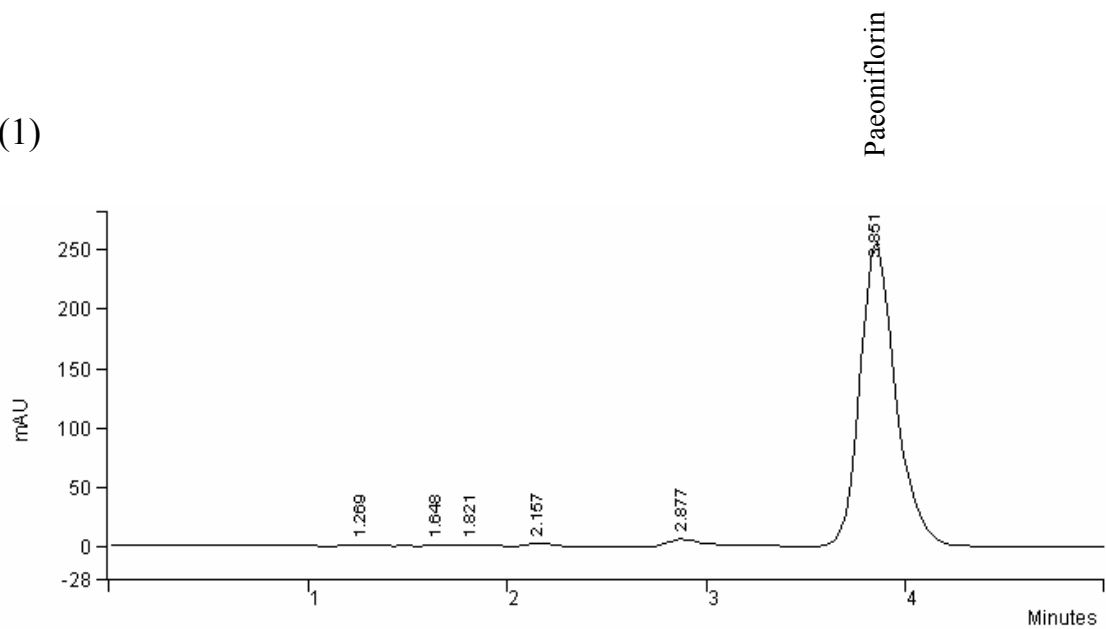
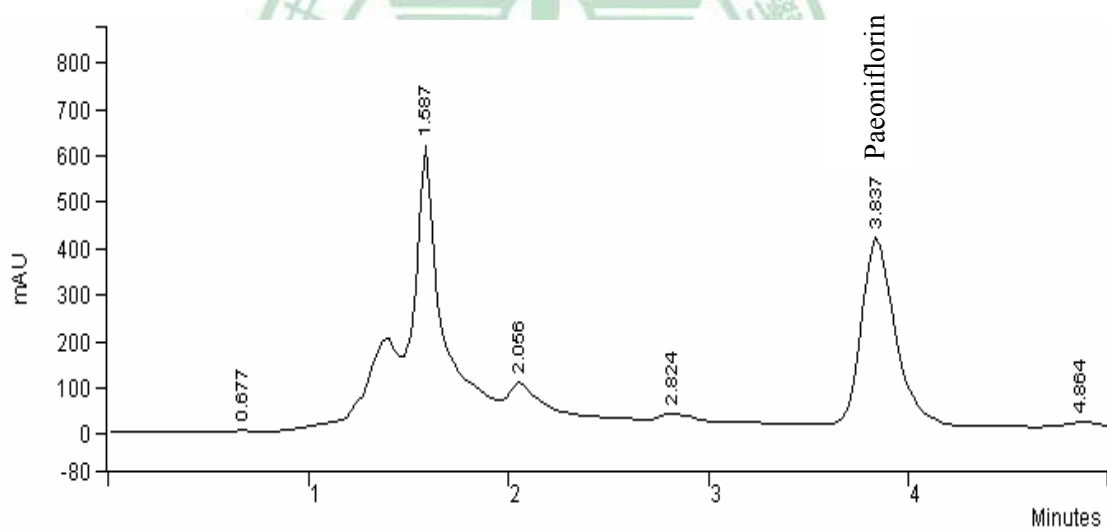


圖 15. Paeoniflorin 在 4°C 之安定性試驗

(1)



(2)



(1) Paeoniflorin 對照標準溶液

(2) 原藥材赤芍檢品溶液

圖 16. 原藥材赤芍所含芍藥苷(Paeoniflorin)之定量試驗

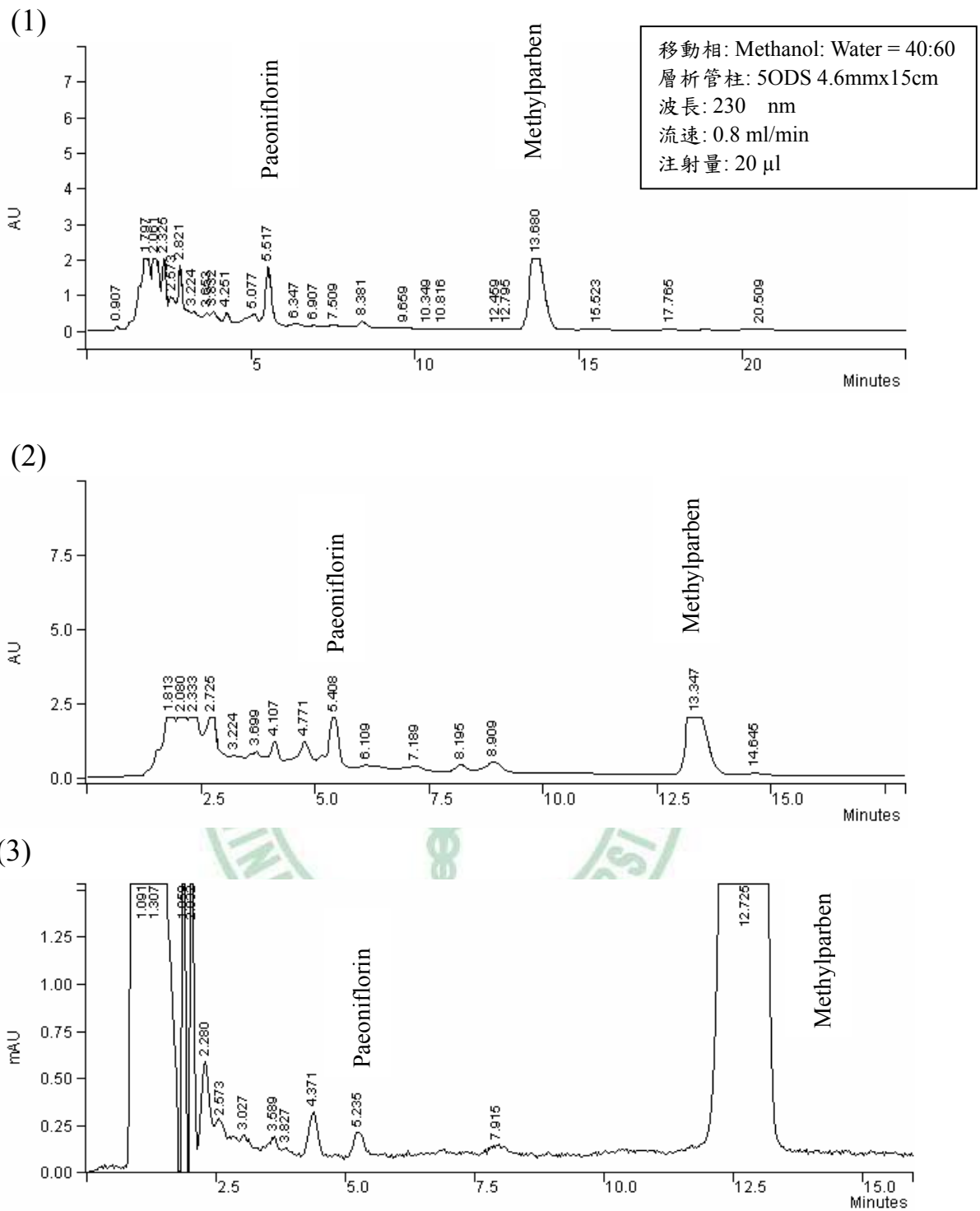
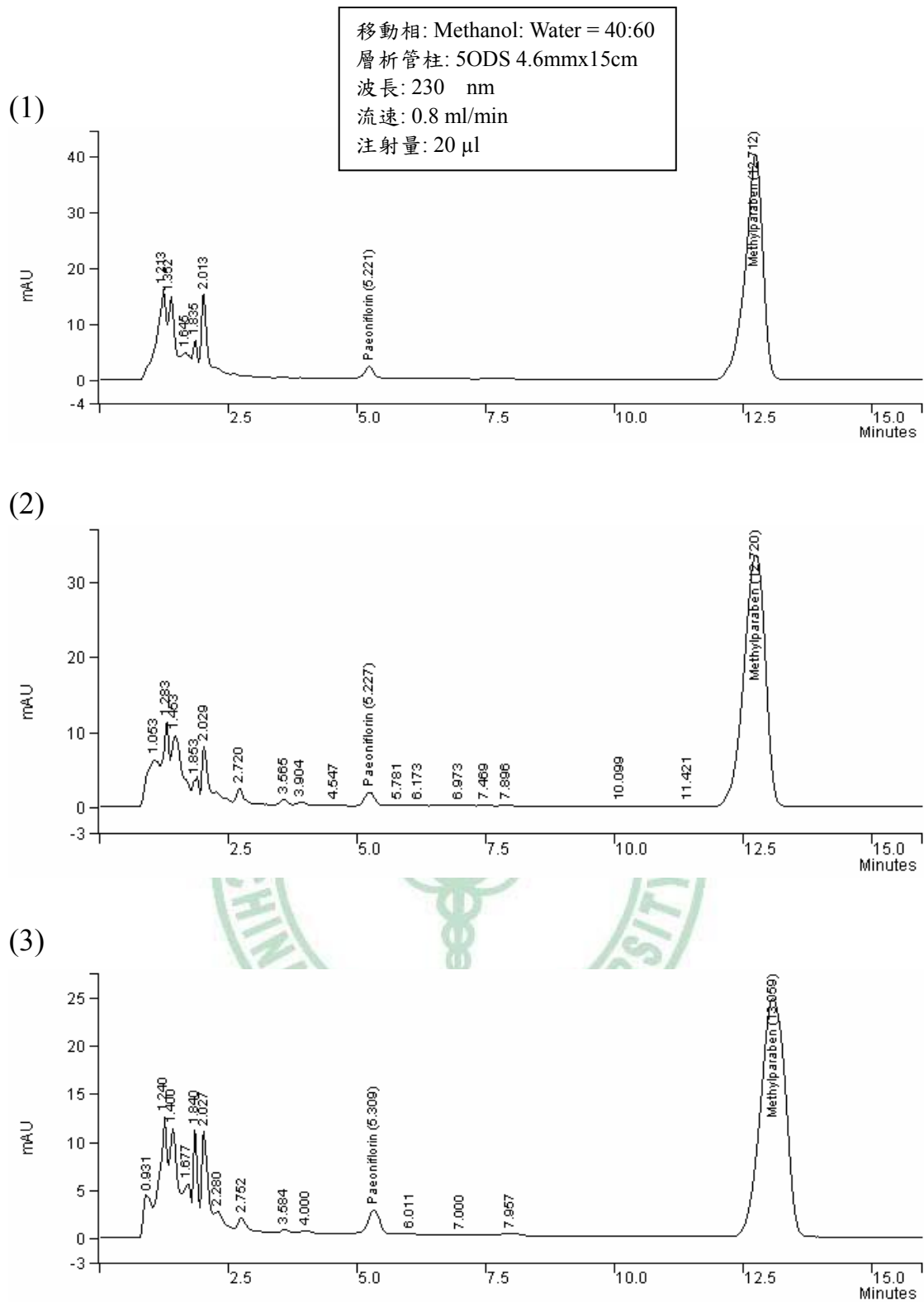


圖 17. 濃縮抽提液中指標成分芍藥苷(Paeoniflorin)之定量分析

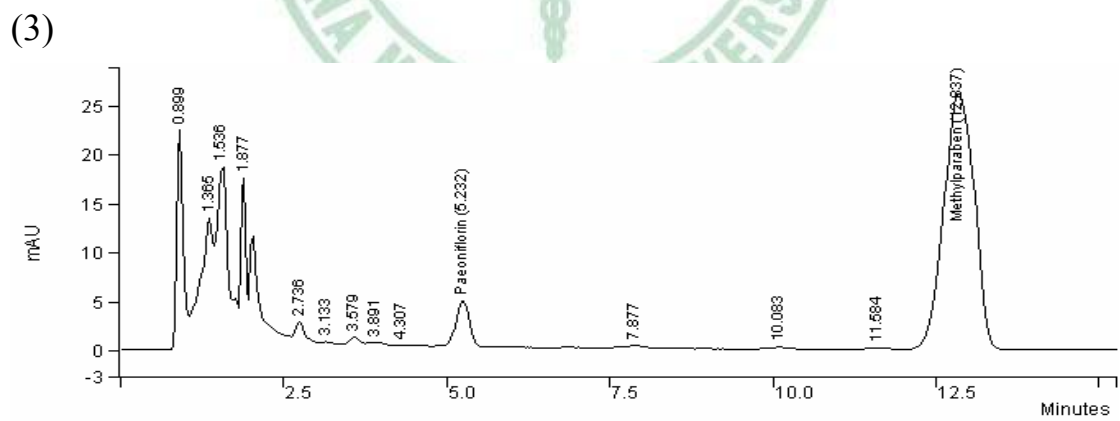
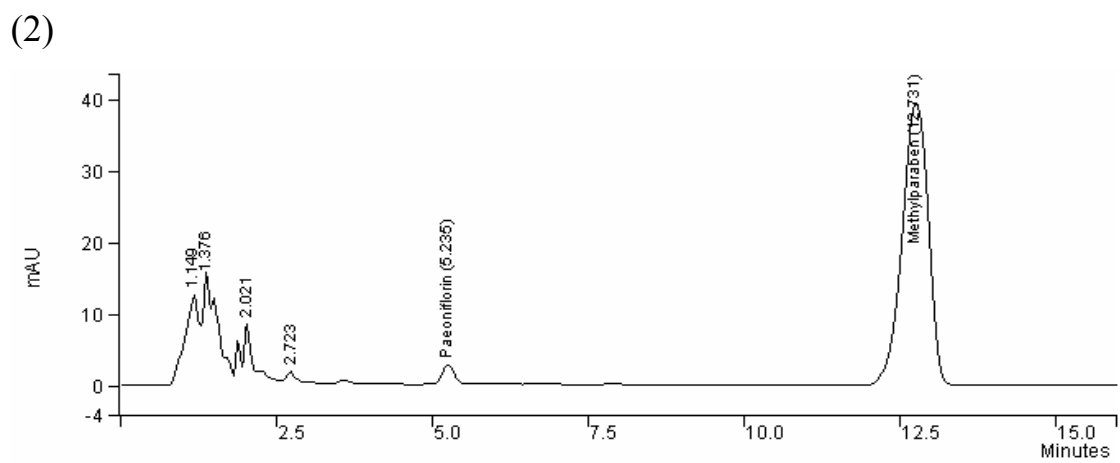
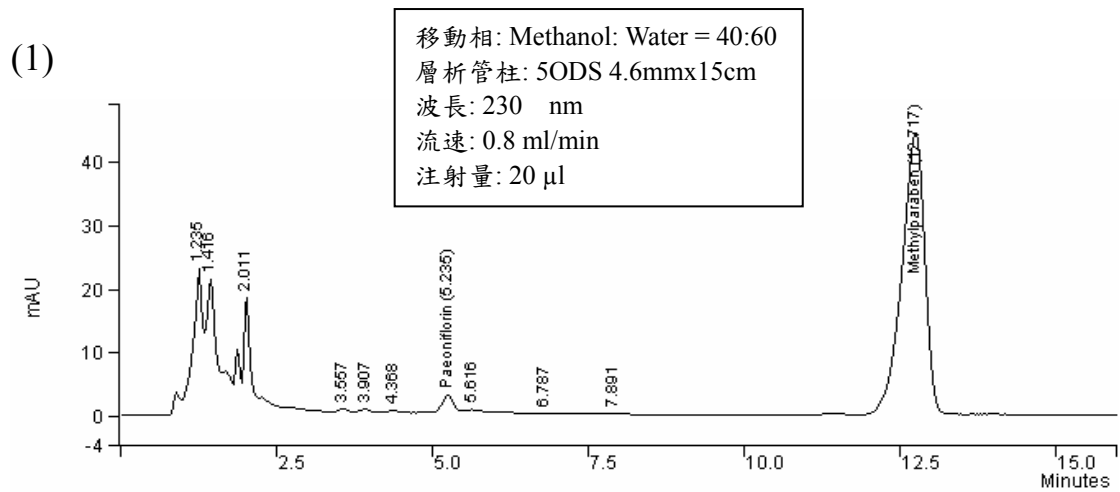


(1) 水抽提 with Cabopol 940

(2) 水抽提 with Acacia

(3) 水抽提 with Resin

圖 18. 水抽提所製備之貼片其指標成分之定量分析

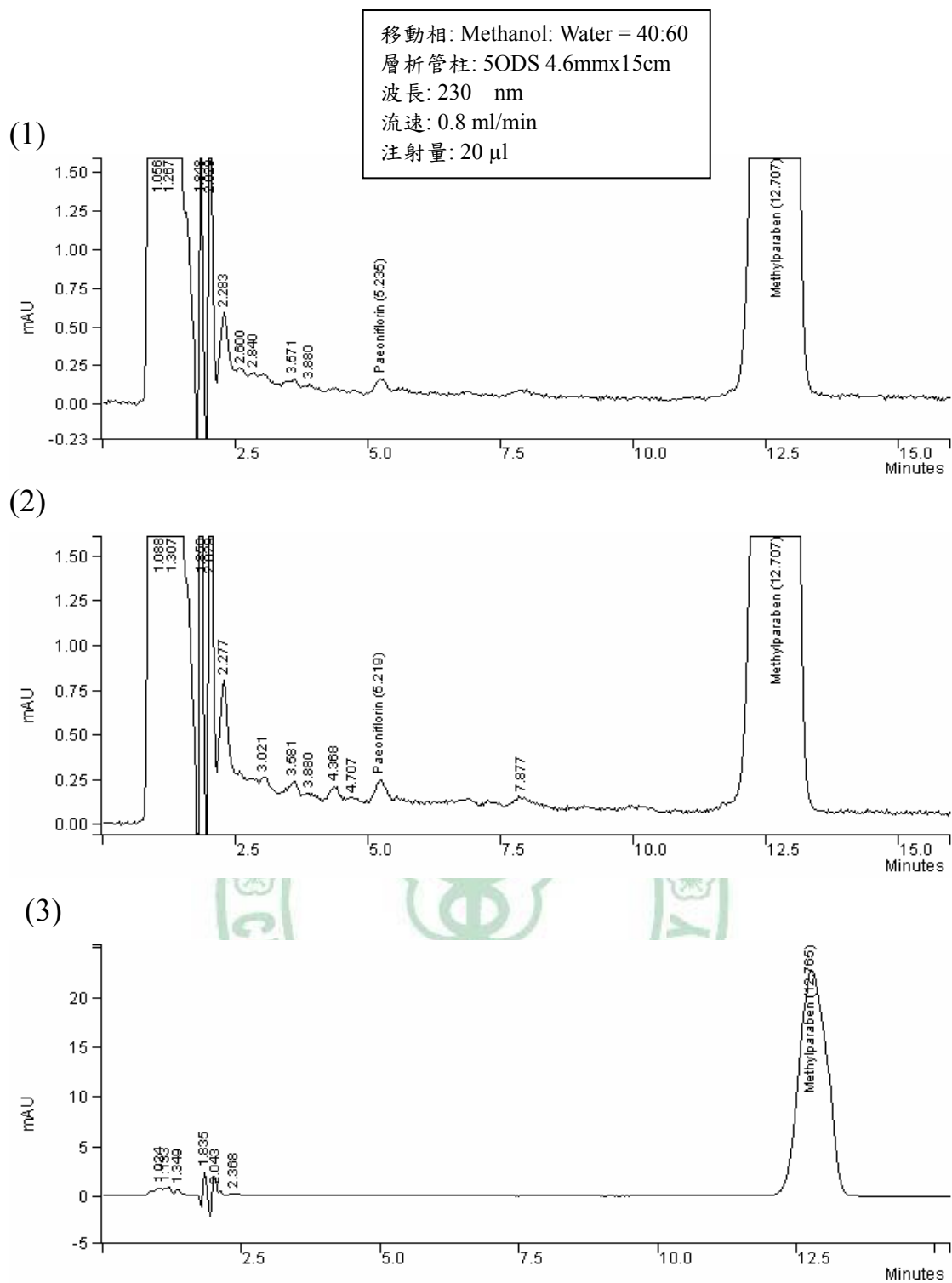


(1) 50% 乙醇抽提 with Cabopol 940

(2) 50% 乙醇抽提 with Acacia

(3) 50% 乙醇抽提 with Resin

圖 19. 50% 乙醇抽提所製備之貼片其指標成分之定量分析



(1) 麻油抽提 with Cabopol 940

(2) 麻油抽提 with Acacia

(3) 麻油抽提 with Resin

圖 20. 麻油抽提所製備之貼片其指標成分之定量分析

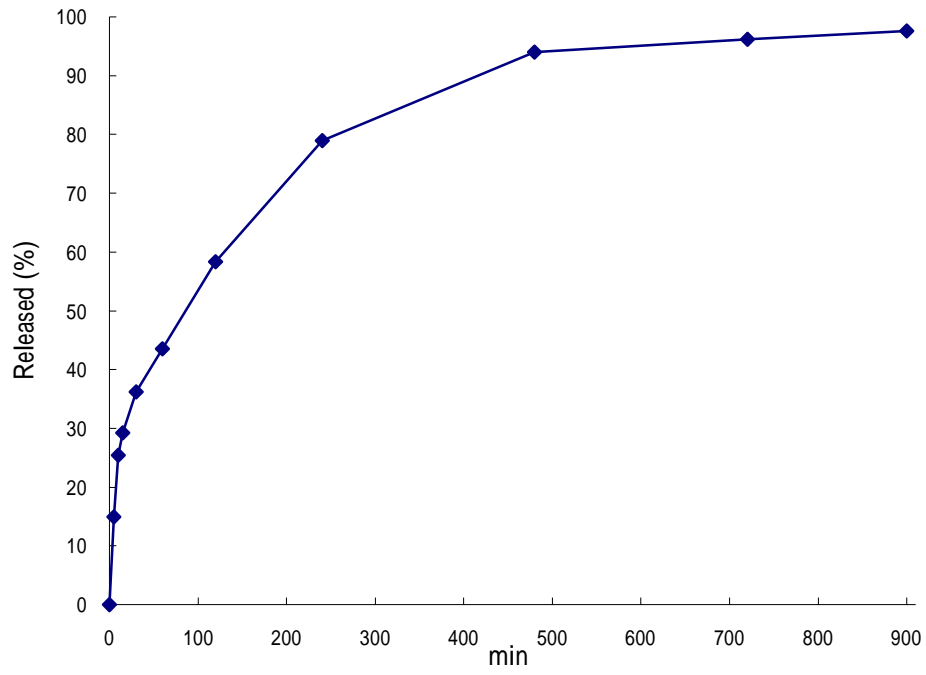


圖 21. Dissolution profile of Paeoniflorin from W1 formulation

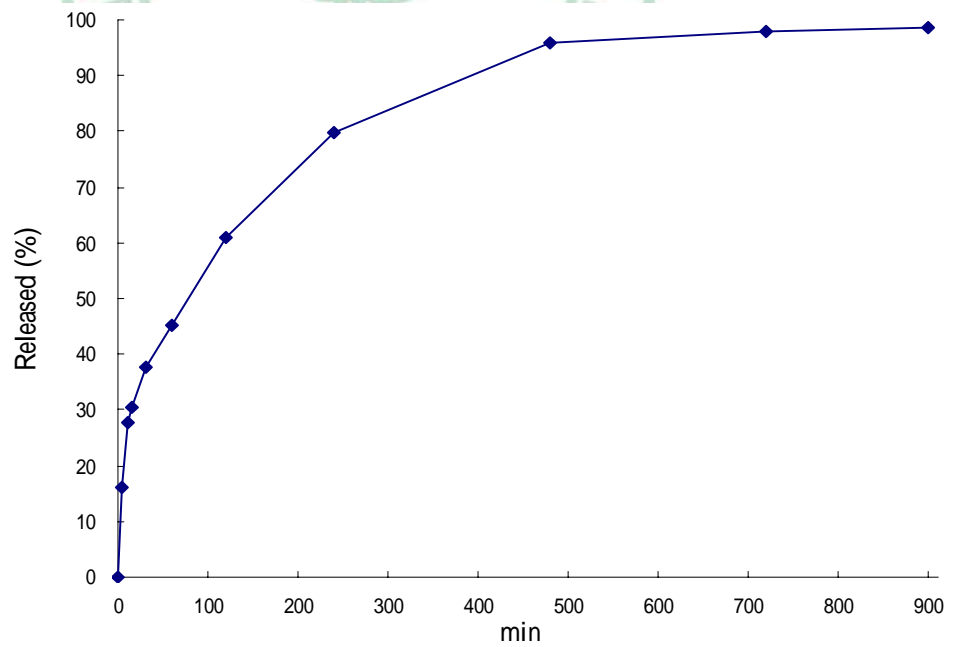


圖 22. Dissolution profile of Paeoniflorin from W2 formulation

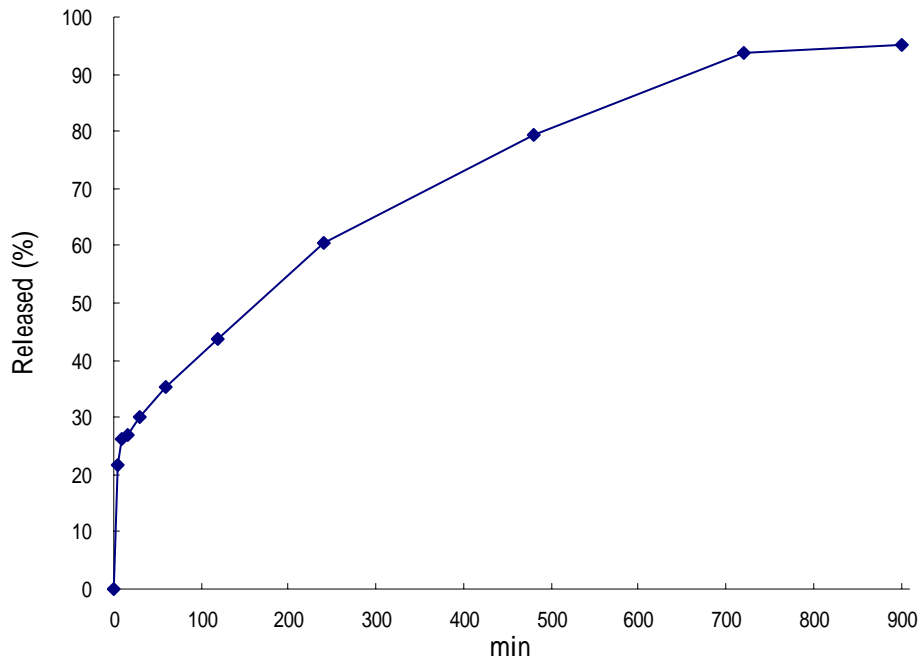


圖 23. Dissolution profile of Paeoniflorin from W3 formulation

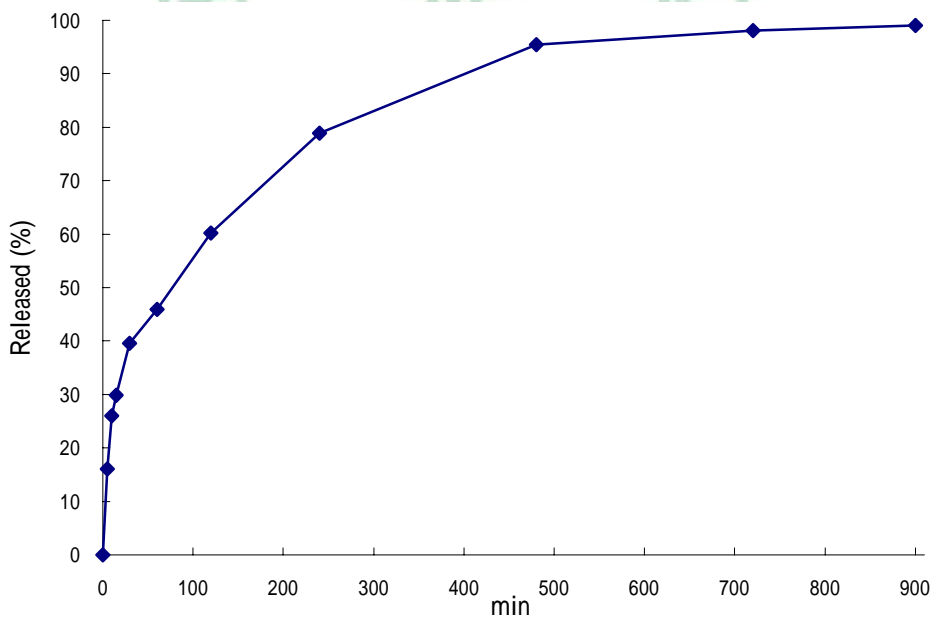


圖 24. Dissolution profile of Paeoniflorin from E1 formulation

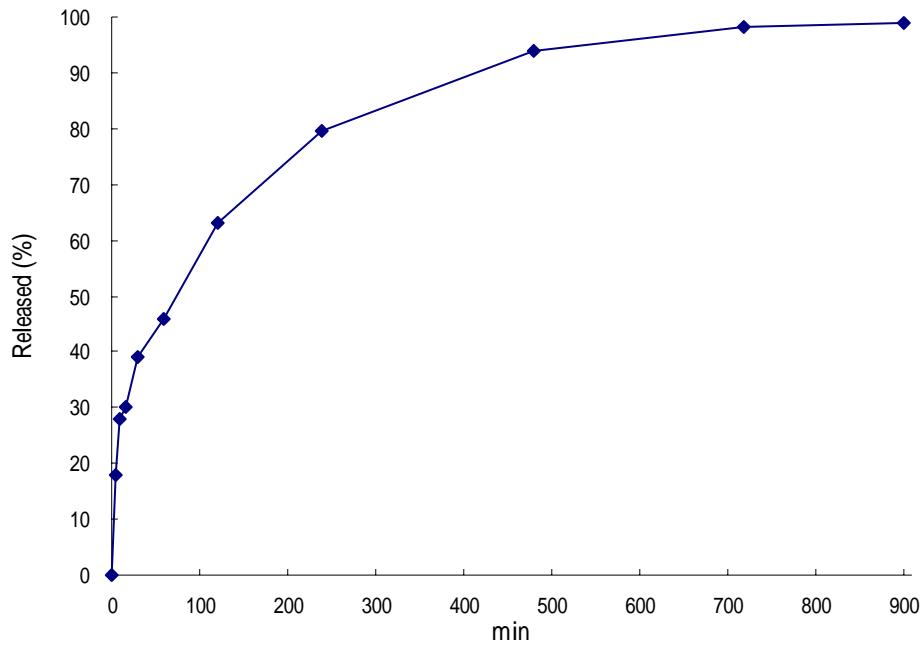


圖 25. Dissolution profile of Paeoniflorin from E2 formulation

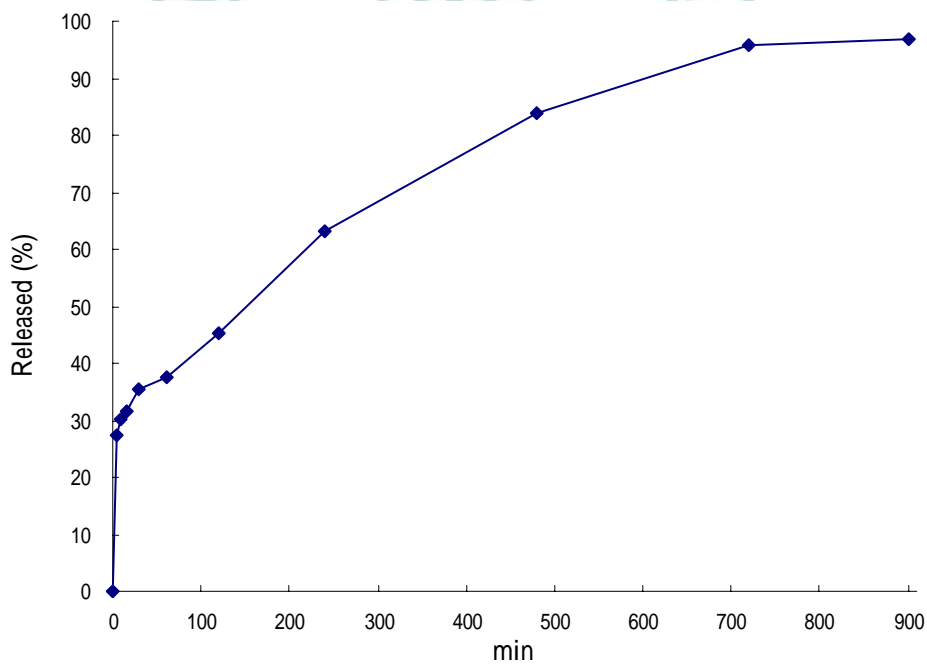


圖 26. Dissolution profile of Paeoniflorin from E3 formulation

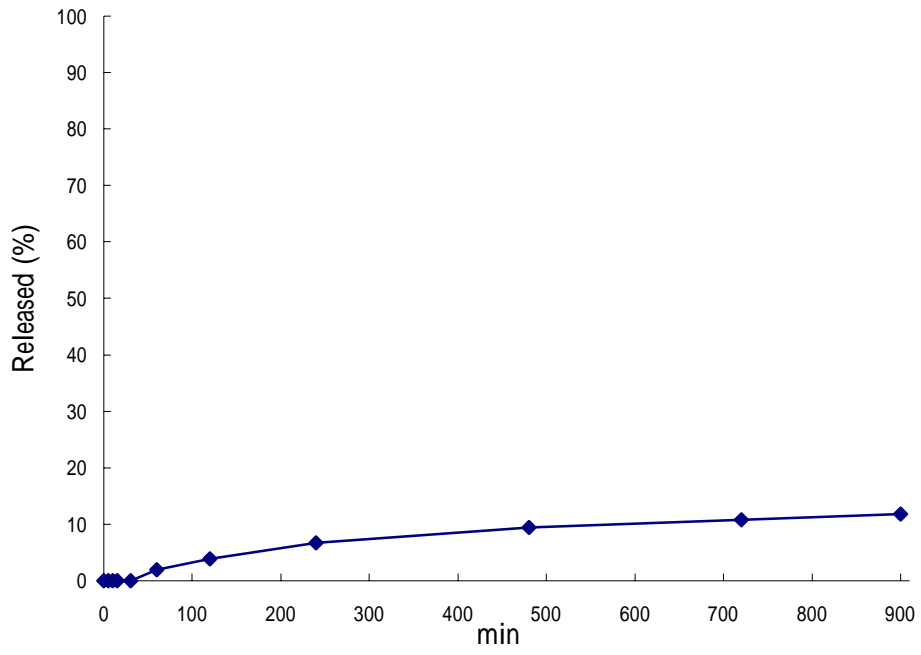


圖 27. Dissolution profile of Paeniflorin from S1 formulation

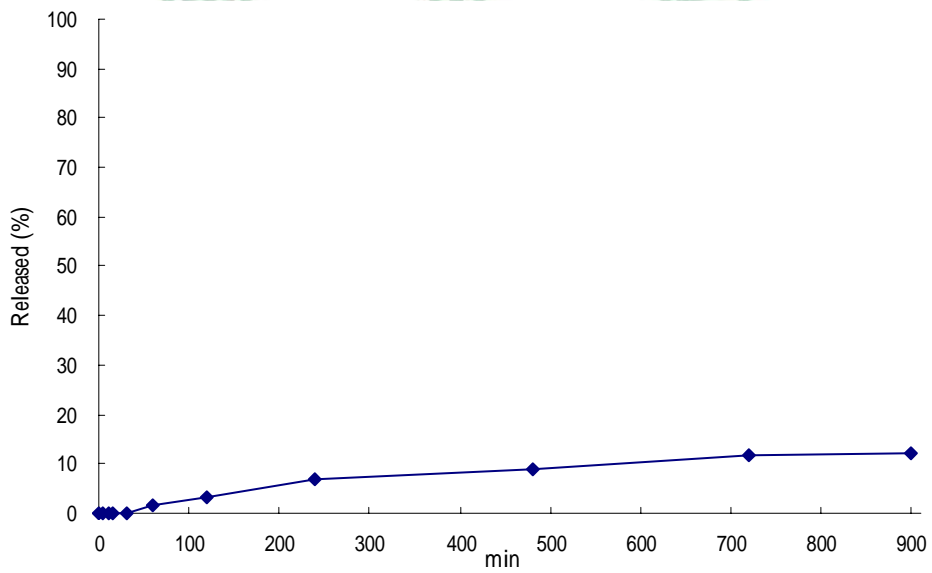


圖 28. Dissolution profile of Paeniflorin from S2 formulation

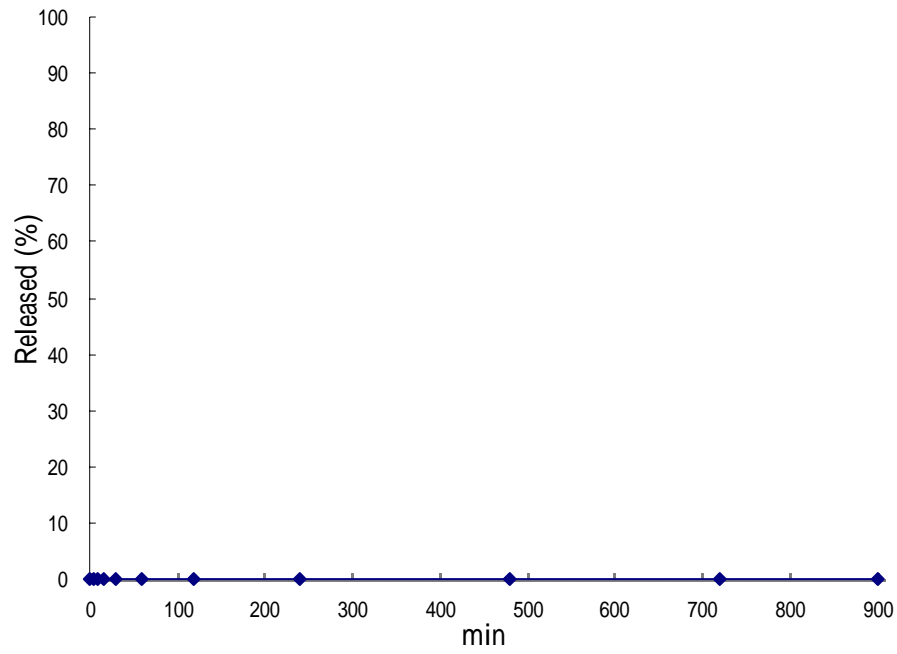


圖 29. Dissolution profile of Paeoniflorin from S3 formulation

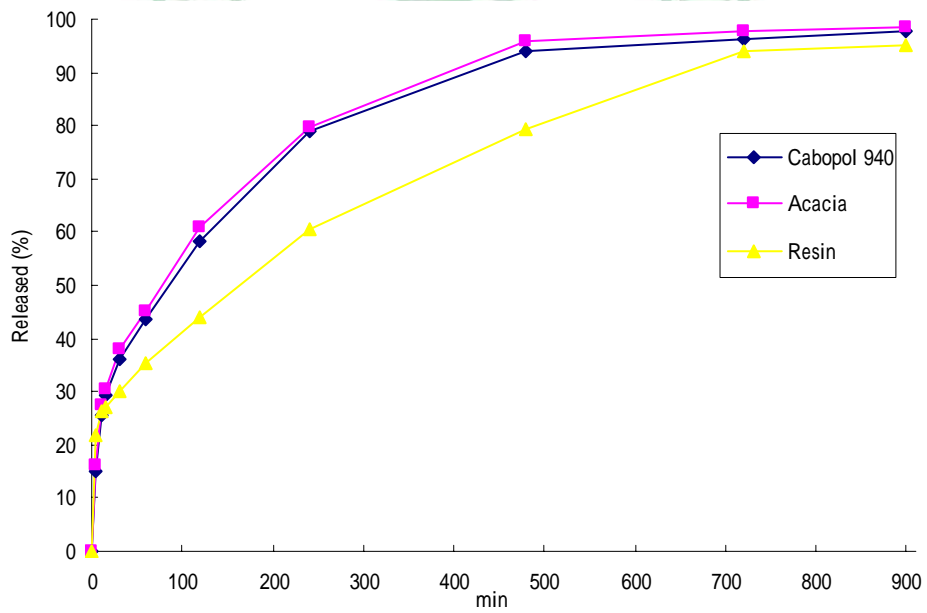


圖 30. Dissolution profile of Paeoniflorin from Water extract

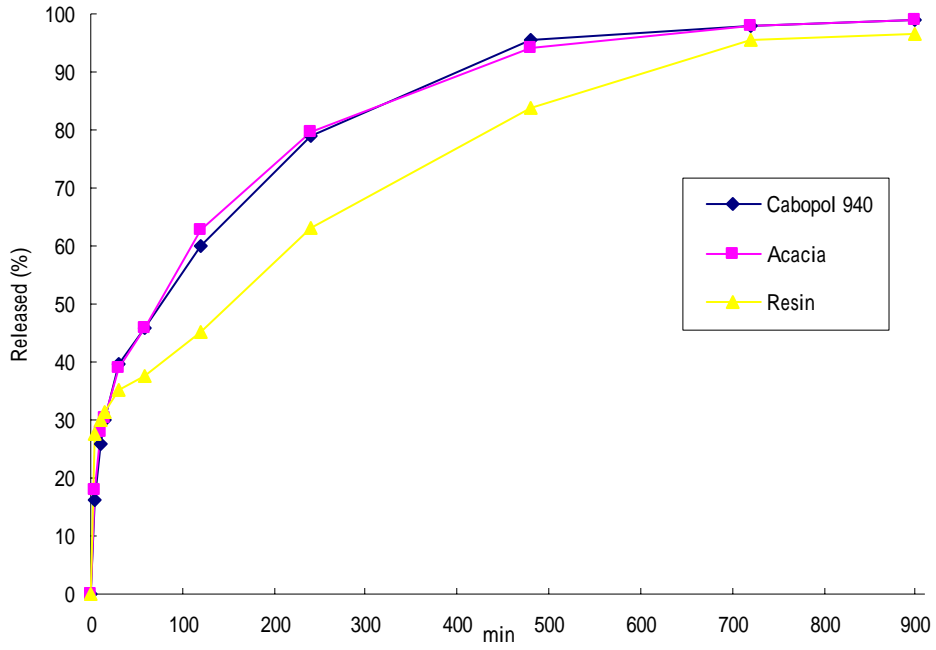


圖 31 Dissolution profile of Paeoniflorin from 50% Ethanol extract

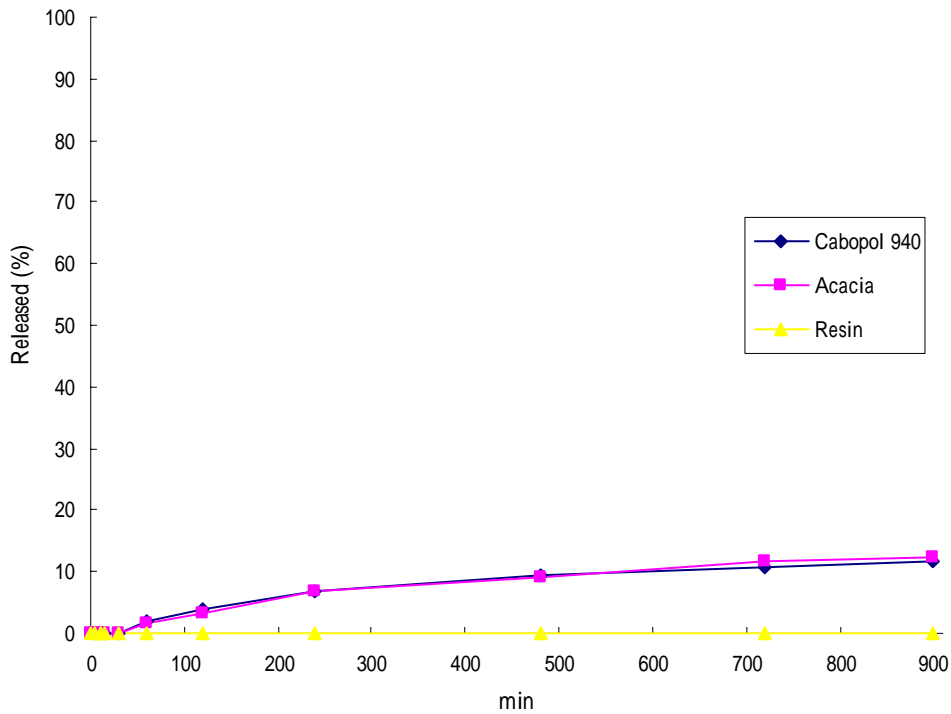


圖 32. Dissolution profile of Paeoniflorin from Sesame oil extract

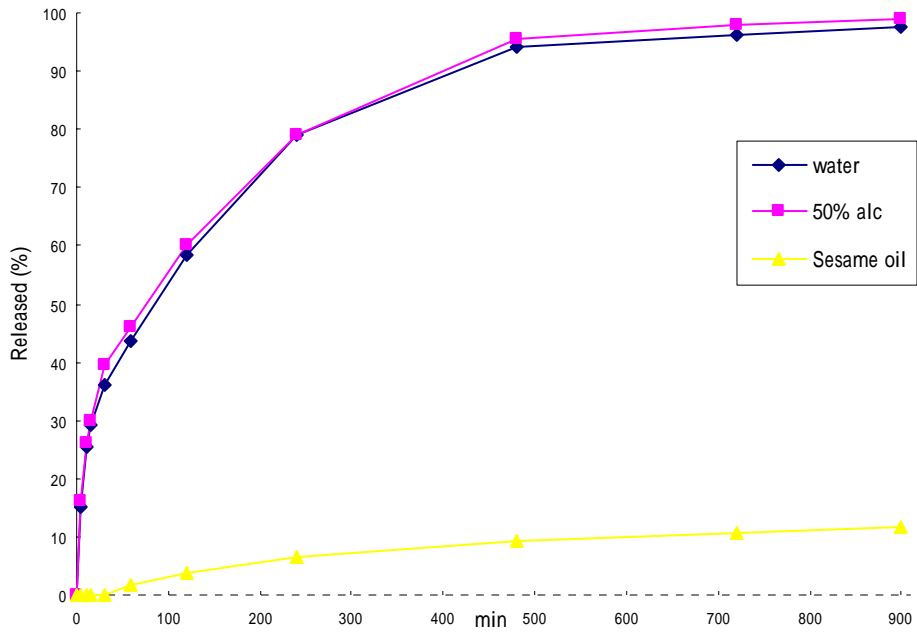


圖 33. Dissolution profile of Paeniflorin from Cabopol 940

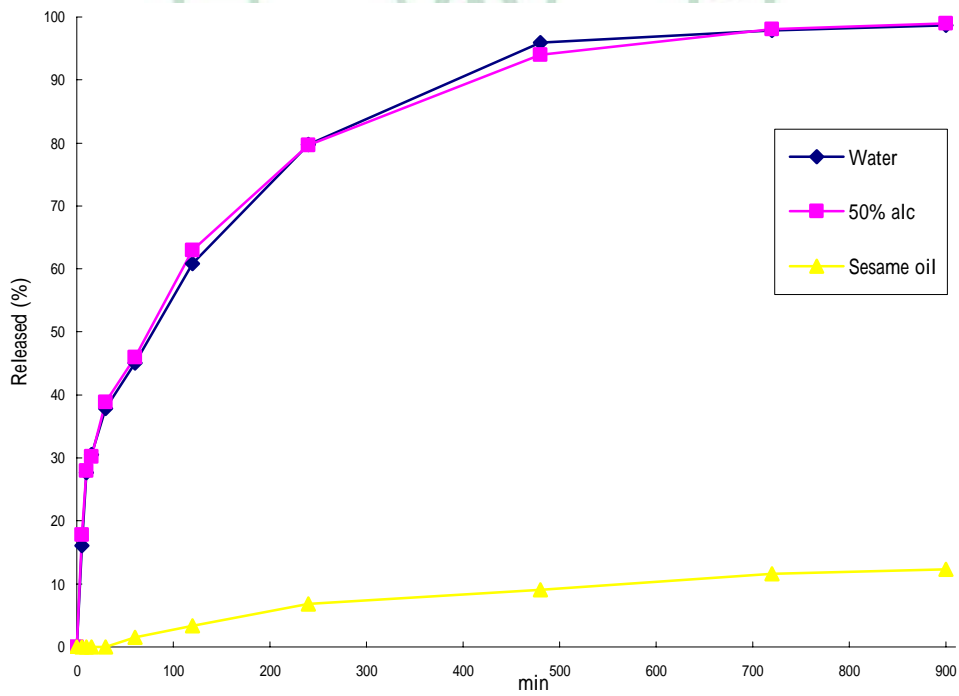


圖 34. Dissolution profile of Paeniflorin from Acacia

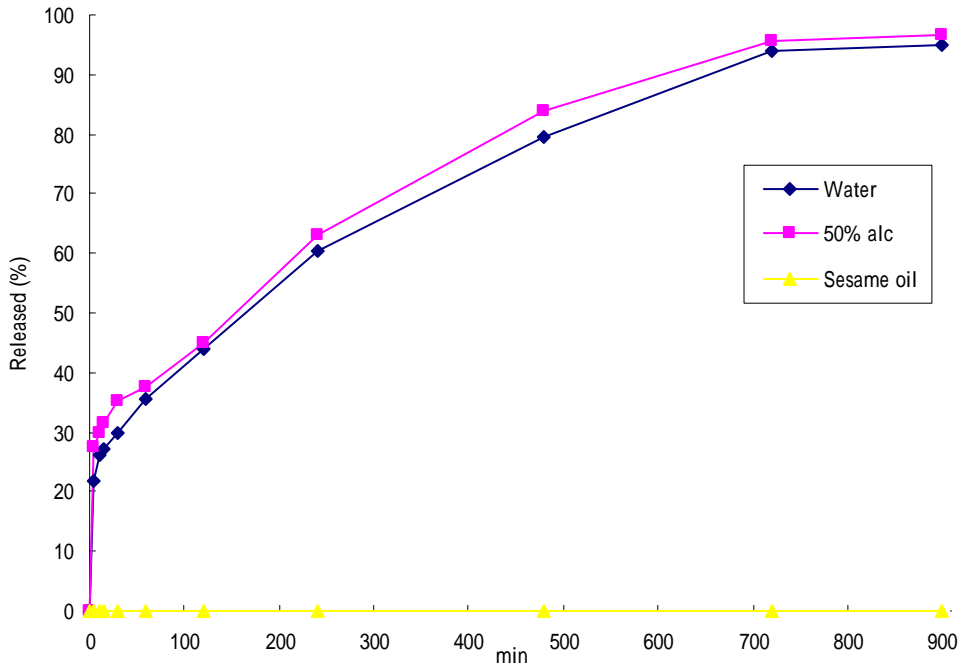


圖 35. Dissolution profile of Paeoniflorin from Resin

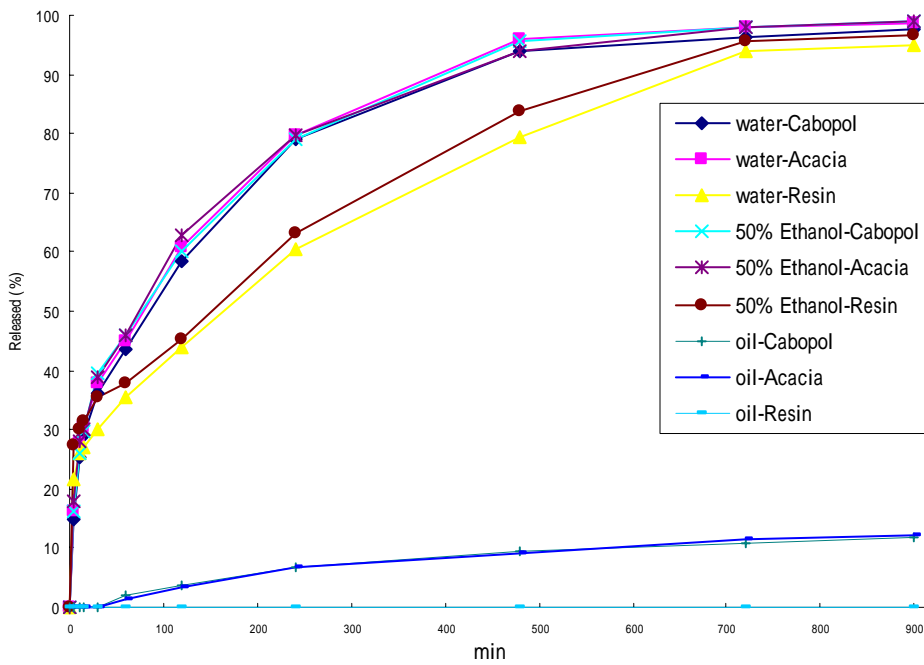


圖 36. Dissolution profile of Paeoniflorin from all formulation

參考文獻

1. 肖詩鷹等：國內外中藥市場分析；中國醫藥科技出版社. 2003: 3-48
2. Kitagawa S, Hosokai A, Kaseda T, Yamamoto N, Kaneko Y, Matsuoka E. Permeability of Benzoic Acid Derivatives in Excised Guinea Pig Dorsal Ski, and Effects of L-methanol. Int. J. Pharm. 1998;161:115-122
3. 孟寶武, 孟聰子與孟慶恆：中膏藥藥膏摻藥全書；遼寧科學科技出版社. 1996: 224
4. 陳農：《黃帝內經》原貌探尋；醫古文知識. 1995, (2): 26-29
5. 孟慶云：《周易》與《傷寒論》；中醫研究. 1995, (2): 9-12
6. 王效菊：《備急千金要方》《千金翼方》傳染病証治析要；河南中醫. 1996, (1): 23-25
7. 李時珍：《本草綱目》對中醫外治法及外用藥的貢獻；時珍國藥研究. 1996, 7 (3): 133
8. 張潤玉：《理瀹駢文》外治法淺析；浙江中醫學院學報. 1994, (5): 43-44
9. 滕佳林, 米杰編：外治中藥的研究與應用；上海科學技術出版社. 2004: 3-6
10. Zaffarona A. U.S. Patent 3,598,122, August 10, 1971 Shaw, J. E., Prevo M.E., Amkuraut A. A., 1987. Testing of controlled-release transdermal dosage forms, Product development and clinical trials. Archives dermatology 123: 1548-1556
11. Pfister, W.R., 1997. In: Ghosh, T.K., Pfister, W.R., Yum, S.I., (Eds.), Transdermal and topical drug delivery system. Interpharm Press,

- Buffalo Grove, IL, USA: 33-112
12. Barry B.W., 1993. Dermatological formulations: Percutaneous absorption. Marcel Dekker, Inc., New York: 2-53
 13. Chein, Y. W., 1987. Advances in transdermal systemic medication. In: Chein, Y. W., (Eds.), Transdermal controlled systemic medication. Marcel Dekker, Inc., New York: 3-47.
 14. Kydonieus, A.F., 1987. Fundamentals of transdermal drug delivery. In: Kydonieus, A. F., Berner, B., (Eds.), Transdermal delivery of drug, Vol. 1. CRC press LLC, U.S.A: 3-6
 15. 王光清: 中國膏藥學; 陝西科學技術出版社. 2001 : 18-26
 16. 家庭用自製軟膏-中黃膏、神仙太乙膏; 明通醫藥. 1982, 53: 42
 17. 加味太乙膏熬製法治驗; 中醫藥學報. 1989, 89 (2): 55
 18. 李西林, 沈紅藝, 徐蓮英: 中藥穴位敷貼透皮給藥的研究概況; 上海中醫藥雜誌. 2001, (1): 47-49
 19. 劉祖舜: 從穴位藥效研究經穴; 南京中醫大學學報. 1994, 10 (1):41-43
 20. 董洪濤, 李靜: 經絡穴位經皮給藥系統的机理研究; 甘肅中醫. 1999, 12 (5): 58-59
 21. 松原英多: 貼藥健康法; 暖流出版社. 台北. 1997: 46-48
 22. 加瀨建造: 膠布治癒頑固慢性病; 大展出版社. 台北. 1996: 94-95
 23. Sanders, J. E., Goldstein, B. S., Leotta, D.F., Richards, K. A., 1999. Image processing techniques for quantitative analysis of skin structures. Computer methods and programs in biomedicine. 59: 167-180
 24. Meier, W., Hoppe, U., 1995. Texture analysis of human skin. Skin

Pharmacology.8:252-256

25. Lubowe, I.I., 1963. New hope for your skin. Dutton, New York.
26. 王文憲: 最新解剖生理學; 合記圖書出版社. 台北. 2004: 363-370
27. Remington: The science and practice of pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000, p.836-937
28. Fitzpatrick, J. E., Aeling, J.L., 1996, Dermatology secrets. Book Promotion & Service CO.; LTD: 6-64
29. 光井武夫: 新化妝品學; 合記圖書出版社. 台北. 2004: 1-30
30. 陸彬等: 藥物新劑型與新技術; 人民衛生出版社. 北京. 1998:353-380
31. Scheuplein, R. J., Blank, i.H., 1971. Permeability of the skin Physio. Rev.51:702
32. Kydonieus, A. F., Whille, J.J., Murphy, G. F., 2000. Fundamental conceptis in transdermal delivery of drug. In: Kydonieus, A.F., Wille, J. J., (Eds.), Biochemical modulation of skin reactions: transdermal, topical, cosmetics. CRC press LLC, U.S.A. : 1-12
33. Foldvari, M., 2000. Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. PSTT. 3 (12): 417-425
34. Franz, T.J., Lehman, P.A., 2000. The skin as a barrier: Strcuture and function. In: Kydonieus, A. F., Wille, J.J., (Eds.), Biochemical modulation of skin reactions: transdermal, topical, consmetics. CRC press LLC, U.S.A.: 16-30
35. Parker, F., 1992. Structure & fuction of the skin. In: Orkin, M., Maibach, H. I., Dahl, M. V. (Eds.), Dermatology, 5th edn. Appleton & Lange, USA :1-14

- 36.鄒志東：芻議內經中的美容理論基礎；北京中醫。 1995, (6) : 42-44
- 37.Barry, B. W., 1983. Dermatological formulations: Percutaneous absorption. Marcel Dekker, Inc., New York: 2-35.
- 38.Ille, B., Scheafer, H., Wepierre, J., Doucet, O., 1991. Follicles play an important role in percutaneous absorption. J. Pharm. Sci. 80(5): 424
- 39.Behl, C.R., Bellantone, N.H., Flynn, G.L., 1985. Influence of age on percutaneous absorption of substance. In: Bronaugh, R. L., Maibach, H.I. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York: 3-82
- 40.Bissett, D. L., 1987. Anatomy and biochemistry of skin. In: Kydonieus, A. F., Berner, B.(Eds.), Transdermal delivery of drug, Vol. 1. CRC press LLC, U.S.A. pp. 30-40
- 41.Paker, F., Wester, R.C., 1991. Structure & function of skin. In: Orkin, M., Howard, I., Maibach, M. V., (Eds.), Dermatology. Prentice-Hall international Inc. London.: 2-125
- 42.曹汝智：中西醫結合皮膚美容學；學苑出版社。北京。2000: 227
- 43.Rassner, G., Walter, H. C. Burgdorf, 1994. Atlas of dermatology. Lea & Febiger, Tokyo.: 2-74
- 44.徐家杰，張魁恒：皮膚疾病護理；五南圖書出版有限公司。台北。2001: 18-35
- 45.Remington, 2000. The science and practice of pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore: 836-937
- 46.李俊仁：實用外科學；金名出版社。台北。2002 : 263-285
- 47.徐慶，梁弘權：現代應用藥學； 1989, 6 (6) : 753
- 48.明，陳寶功：外科正宗；力行出版社。台北。1996 : 055-056

49. 中國中醫研究院、廣州中醫學院主編：實用中醫辭典；知音出版社. 1996: 129, 784.
50. Wu, H.K. Sheu, S.J., 1996. Capillary electrophoretic determination of the constituents of *Paeoniae Radix*. *Journal of Chromatography*. 753(1): 139-146
51. Okuyama, T. Takata, M. Takahashi, K. Ishikawa, T. Miyasaka, K. Kaneyama, N., 1989. High-performance liquid chromatographic analysis of naturally occurring glycosides and saponins. *Journal of Chromatography*. 466: 390-398
52. 馬栓全：太乙膏臨床應用；陝西中醫 1993, 14(2): 83
53. 管淑蘭：加味太乙膏治療流行性腮腺炎 200 例療效比較；濱州醫學院學報. 1998, 18(2): 91
54. 符彥成等：蟾酥二黃散太乙膏敷貼治療急性乳腺炎 166 例；陝西中醫 1997, 18(5): 201
55. 國家醫藥管理局中草藥情報中心編：藥物有效成分手冊；人衛出版社 1986 : 111-798
56. Ishida H. Takamatsu M. Tsuji K. Kosuge T., 1987. Studies on Active Substances in Herbs Used for Oketsu (“Stagnant Blood”) in Chinese Medicine VI. On the Anticoagulative Principle in *Paeoniae Radix*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 35(2) : 849-852,
57. Hsu FL. Lai CW. Cheng JT., 1997. Antihyperglycemic effects of paeoniflorin and 8-debenzoylpaeoniflorin, glucosides from the root of *Paeonia lactiflora*. *Planta Medica*. 63(4):323-325
58. Liang J. Zhou A. Chen M. Xu S., 1990. Negatively regulatory effects of paeoniflorin on immune cells. *European. Journal of Pharmacology*.

183:901-902

59. Kobayashi M. Ueda C. Aoki S. Taiima K. Tanaka N. Yamahara J. , 1990. Anticholinergic action of paeony root and its active constituents. *Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical.* 110(12): 964-968
60. Tsai HY. Lin YT. Chen YF. Chen CF. , 1997. The interactions of paeoniflorin and veratrine on isolated rat atria. *Journal of Ethnopharmacology.* 57(3): 169-176, 1997
61. Dezaki K. Kimura I. Miyahara K. Kimura M., 1995. Complementary effects of paeoniflorin and glycyrrhizin on intracellular Ca^{2+} mobilization in the nerve-stimulated skeletal muscle of mice. *Japanese Journal of Pharmacology.* 69(3):281-284
62. 陳發奎主編：常用中草藥有效成分含量測定；人民衛生出版社 1997: 118-197, 151-165, 610-619
63. 林丹紅：台灣地區中藥製造業現代化管理探索；明通醫藥 1995, 220: 6-9
64. 項琪、程剛、楊潔、陳濟民：白芍煎劑在大鼠體內的藥物動力學；瀋陽藥科大學學報 1999, 16 (4): 250-253
65. 蔣學華、劉世端、徐萍、鄭琰：反相高效液相色譜法測定血漿中芍藥苷的含量；中成藥 1993 , 15 (2): 29-30
66. 陳光亮、陳崇宏、張源、李俊、趙維中、張維中、張運芳、徐叔云：芍藥苷的藥代動力學研究；中國藥理學通報 1990, 6 (5): 299-302
67. 陳光亮、陳崇宏、徐叔云、戴利明：芍藥苷的藥代動力學研究；安徽醫科大學學報 1991, 26 (1): 65-66
68. 陳光亮、陳崇宏、徐叔云、戴利明：芍藥苷在兔和大鼠體內的藥代

- 動力學研究; 中國藥理學通報 1992, 8 (4): 278-280
69. Chen LC. Lee MH. Chou MH. Lin MF. Yang LL., 1999. Pharmacokinetic study of paeoniflorin in mice after oral administration of Paeoniae radix extract. *Journal of Chromatography B, Biomedical Sciences & Applications*. 735 (1): 33-40
70. 陳心霞: 黃芩湯之藥物動力學及生體可用率研究; 中國醫藥學大學中國藥學研究所藥學碩士論文. 2001: 20-24
71. 行政院衛生署藥物食品檢驗局: 中藥檢驗方法專輯(十一), 1999: 5-7
72. 行政院衛生署藥物食品檢驗局: 中藥檢驗方法專輯(十一), 1999: 44-45
73. 行政院衛生署藥物食品檢驗局: 中藥檢驗方法專輯(十一), 1999: 55-57
74. 行政院衛生署中醫藥委員會: 中醫藥膠布及藥酒製劑研究; 2004, 22 (7): 15-16
75. 韓國柱: 中草藥藥代動力學; 中國醫藥科技出版社. 1999 : 358-360
76. 國家醫藥管理局中草藥情報中心編: 植有效成分手冊; 人民衛生出版社. 1986
77. 行政院衛生署藥政處: cGMP 確效作業基準說明會(二); 2000: 29-45
78. 行政院衛生署: 中華中藥典第五版補篇(中藥集)草案; 2003: 278-280
79. 江志強: 藥物劑型和給藥體系; 中國醫藥科技出版社. 2003: 289-307
80. 楊云松等: 透皮控制給藥研究; 高分子通報. 2002, 1: 49-54
81. 經濟部工業局: 中藥製劑技術與實習培訓班; 2001: 262-268
82. 方嘉佑: Flurbiprofen 水性凝膠之生體外及生體內經皮吸收研究;

2001: 2-85

- 83.張惠淇：中藥美白化粧品其安全、品質與療效之評估；中國醫藥大學中國藥學研究所碩士論文. 2002
- 84.楊惠雯：含中藥美容製劑療效之臨床評估；中國醫藥大學藥物化學研究所碩士論文. 2003
- 85.張有邑：含中藥化妝品之製劑研究；中國醫藥大學藥物化學研究所碩士論文. 2004
- 86.陳鈺如：水性經皮給藥系統之配方研究；中國醫藥大學藥物化學研究所碩士論文. 2003
- 87.郭奕廷：中藥促進傷人癒合之研究；中國醫藥大學中國藥學研究所碩士論文. 2005
- 88.王朝陽：四逆湯錠劑之製劑學研究；中國醫藥大學中國藥學研究所碩士論文. 2002
- 89.陳怡如：芍藥苷在家兔內之藥物動力學研究；台北醫學院藥學研究所碩士論文. 1999
- 90.王瑜真，孫成春，俞學忠：凝膠劑的研製現狀；實用醫藥雜誌. 2003, 20(8): 626-628
- 91.方和桂：適用於中藥外用的劑型-凝膠劑；中國藥業. 2002, 11(8): 25-26
- 92.馬桔雲，趙晶岩，高勇彬：中藥凝膠劑的研究進展；2003, 25(4): 328-329
- 93.蔣京柒等：反相高效液相色譜法測定血漿中芍藥苷含量；中成藥. 1993, 15(2): 29-30
- 94.行政院衛生署：中華藥典第五版；2000: 38-40