

# 星点设计-效应面法优化黄玉膏成型工艺研究

张璐, 李兆玉, 蔡文腾, 陶华明<sup>\*</sup> (南方医科大学中医药学院, 广东省中药制剂重点实验室, 广东省中药制剂技术工程实验室, 广州 510515)

**摘要:** 目的 运用星点设计-效应面法优化黄玉膏剂的配方基质及工艺参数。方法 采用单因素试验、正交试验, 以总黄酮、黄芩苷、大黄素、盐酸小檗碱作为指标成分, 优化处方提取工艺及基质组成; 采用星点设计-效应面法, 以软膏的感官评价和膏剂稳定常数的综合评分为考察指标, 优化黄玉膏基质中甘油、单硬脂酸甘油酯和辛酸/癸酸甘油三酯(caprylic/capric triglyceride, GTCC)的最佳配比。结果 优选的最佳基质配比为丙二醇 13.3%, 甘油 20.55%, 单硬脂酸甘油酯 7.75%, GTCC 23.78%。结论 通过单因素、正交试验、星点设计-效应面法 3 种优化工艺, 获得的新型黄玉膏外观均匀细腻, 黏度适中, 稳定性良好。

**关键词:** 黄玉膏; 基质优化; 星点设计-效应面法

中图分类号: R944.2+1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)04-0467-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.006

引用本文: 张璐, 李兆玉, 蔡文腾, 等. 星点设计-效应面法优化黄玉膏成型工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 467-474.

## Optimization of Molding Process of Huangyu Ointment by Central Composite Design-response Surface Methodology

ZHANG Lu, LI Zhaoyu, CAI Wenteng, TAO Huaming<sup>\*</sup> (School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine Pharmaceuticals, Guangdong Provincial Engineering Laboratory of Chinese Medicine Preparation Technology, Guangzhou 510515, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To optimize the matrix formula and technological parameter of Huangyu Ointment by using the central composite design-response surface methodology. **METHODS** Single factor experiment and orthogonal experiment were used to optimize the extraction process and matrix composition with total flavonoids, baicalin, emodin and berberine hydrochloride as index components. With the sensory score and stability constant of ointment as evaluation indices, chose the best matching of glycerin, glycerin monostearate and caprylic/capric triglyceride(GTCC) by central composite design-response surface methodology. **RESULTS** The optimum formula consisted of 13.3% propylene glycol, 20.55% glycerin, 7.75% glycerin monostearate and 23.78% GTCC. **CONCLUSION** According to the single factor, orthogonal test and central composite design-response surface methodology, the new formula of Huangyu Ointment have acquired with uniform and delicate appearance, and it have appropriate viscosity and good stability.

**KEYWORDS:** Huangyu Ointment; formula optimization; the central composite design-response surface method

黄玉膏处方来源于《北京市中药成方选集》<sup>[1]</sup>, 古法制剂工艺: 大黄 5 钱, 黄柏 5 钱, 黄芩 5.5 钱, 当归 5.5 钱, 栀子 5.5 钱; 用香油 16 两, 将 5 味药材炸枯, 过滤去滓, 兑白蜡 2.5 钱制成膏剂。黄玉膏具有祛热消肿, 凉血解毒的功能, 主治疮疡红肿坚硬, 唇角干痛, 鼻孔生疮。黄玉膏在民间记载了多种同名不同方膏剂, 其处方、制法、功能主治及适应证均不相同。其中《医学探骊集》卷六记载: “黄玉膏, 处方为黄连 1 两(煎汁熬膏), 蜂蜜 2 两, 青羊胆 3 个(取汁), 熊胆 5 分, 冰片 4 分, 麝香 2 分。将药物共合一处, 调匀, 用瓶盛之备用点之。功能主治暴发火眼, 轻则作痒, 重则赤痛, 再重则肿痛”。《慈禧光绪医方选议》记

载<sup>[2]</sup>: “加味黄玉膏, 处方为川黄连 1 钱, 黄柏 3 钱, 白僵蚕 3 钱, 乳香 2 钱, 香白芷 3 钱, 槐枝 3 钱, 白鲜皮 3 钱, 生草 1.5 钱。其制法为以香油 3 两、脂油 4 两, 将药炸枯, 滤去药渣, 兑猪胆汁 3 钱、白蜡 5 钱熬化, 再入梅花冰片 8 分, 共合为膏。临床用于清热解毒, 燥湿止痒。主治痘疮, 皮肤疮疡”。民老中医周停先生验方记载<sup>[3]</sup>: “周氏黄玉膏, 处方为罂粟壳 60 g、当归 120 g、白芷 20 g、甘草 10 g、黄柏 15 g、紫草 10 g, 制法为将麻油 50 g 炼沸无水分后, 加入中药材炸至呈现黑色捞出过滤, 油冷却至 65 ℃时, 加入冰片少许, 黄蜡 30 g 溶化后搅匀装瓶备用, 主治烫烧伤”。

黄玉膏处方中黄芩、黄柏、大黄、栀子属于

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20212142, 20212143); 大学生创新创业训练计划项目(S202012121085, 201912121044)

作者简介: 张璐, 女, 硕士, 高级实验师

E-mail: ulgnahz@163.com

<sup>\*</sup>通信作者: 陶华明, 男, 博士, 副教授

E-mail: taohm@smu.edu.cn

清热药,具有抗病原微生物、抗细菌毒素等作用,能够治疗由于感染而引起的口角炎,并且不易产生耐药性<sup>[4]</sup>。方中黄芩常与黄连、黄柏、栀子等配伍,为治疗皮肤疮痈等外科热毒症的常用药;黄柏不管内服还是外用都对疮疡肿毒具有良好的效果;栀子可用来治疗火毒疮疡、红肿热痛等病症;大黄内服可泻下清热,外用可用于热毒疮疡、丹毒及烧烫伤的治疗;当归既能活血消肿止痛,又能补血生肌,为外科常用药,可用于痈疽疮疡<sup>[5]</sup>。诸药合用,既可活血祛瘀、清热解毒,又能补血生肌,外用对于因热毒而引起的疮疡红肿坚硬、唇角干痛、鼻孔生疮等皮肤病有较好的治疗效果<sup>[6]</sup>。

目前黄玉膏的制备工艺相关研究比较少,古法黄玉膏制备过程中使用成膏基质多为植物油、动物油、白蜡用熔融法制备而成,获得的软膏外观油腻,粗糙,涂展性较差,不易吸收。而星点设计-效应面法广泛用于药物制剂研究、处方筛选与优化等实验中,应用较为成熟且具有鲜明的特点<sup>[7-8]</sup>。本实验针对古法制剂缺点,以软膏的感官评价和膏剂稳定常数的综合评分为考察指标,采用星点设计-效应面法优化黄玉膏基质中甘油、单硬脂酸甘油酯和辛酸/癸酸甘油三酯(caprylic/capric triglyceride, GTCC)的最佳配比。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

JA2003 型电子天平(上海佑科仪器仪表有限公司);8454 紫外分光光度计、Agilent1290 系列高效液相仪(美国 Agilent 公司);5804R 台式高速离心机(德国 Eppendorf 公司);KQ-500 超声清洗仪器(昆山超声波仪器有限公司);HH-601 数显超级恒温水浴锅(常州金坛仪器有限公司);F570 超低温冰箱(Eppendorf 公司);DRL-2 乳化机(上海迪真化工设备有限公司);101-3AB 电热恒温鼓风干燥箱(天津泰斯特仪器仪表有限公司);HC-700T2 小型多功能粉碎机(金华永泰红太阳机电有限公司)。

### 1.2 试药

栀子(批号:200101)、大黄(批号:191101)、黄芩(批号:191201)、黄柏(批号:200401)均购自广州康圣药业有限公司;当归(广东省药材公司,批号:D1819811);丙二醇、三乙醇胺、甘油、甲基纤维素、羊毛脂、白凡士林、鲸蜡硬脂醇聚氧乙烯-25、单硬脂酸甘油酯、卡波姆 940、油溶氮酮(99%)、GTCC、二氧化钛、苯甲酸钠、尼泊金

复合酯均为医用级辅料;无水乙醇均为分析纯;蒸馏水为自制双蒸水。

## 2 方法与结果

### 2.1 乳膏基质的筛选

根据文献[8]中基质用法用量分别对油脂型基质、水溶性基质和乳剂型基质的配比进行实验,通过对细腻度、黏稠度、涂展性等外观性状进行检查,初步筛选出适宜的基质处方。

**2.1.1 水溶性基质软膏的制备** 根据文献<sup>[9]</sup>处方称取甘油 5.0 g、苯甲酸钠 0.2 g 置于 50 mL 烧杯中,加入 20 mL 蒸馏水,水浴加热使其溶解均匀;在室温中冷却至 30 ℃左右,再加入甲基纤维素 3.0 g,边加边搅,放置室温,即得水溶性基质软膏。

**2.1.2 油脂型基质软膏的制备** 根据文献<sup>[10]</sup>处方称取 10 g 凡士林和 1.0 g 羊毛脂置于 50 mL 烧杯中,于 70 ℃水浴锅中加热至熔融状态并搅拌均匀,然后冷却即得油脂型基质软膏。

**2.1.3 乳剂型基质软膏的制备** 根据文献<sup>[11]</sup>拟定处方:GTCC、单硬脂酸甘油酯、医药用油溶性氮酮、鲸蜡硬脂醇聚氧乙烯-25、二氧化钛为油相;卡波姆 940、甘油、丙二醇、蒸馏水为水相;防腐剂为尼泊金复合酯;pH 调节剂为三乙醇胺。

制备:①先将水相甘油、丙二醇和卡波姆 940 置于 100 mL 烧杯中混合均匀,再加入适量蒸馏水混匀,溶胀过夜。次日置于 80 ℃的水浴锅中加热,保温备用。②将油相 GTCC、单硬脂酸甘油酯、医药用油溶性氮酮、鲸蜡硬脂醇聚氧乙烯-25、二氧化钛置于 100 mL 烧杯中于 80 ℃的水浴锅中加热溶解。③将①加入②中,边加边搅,快速搅拌 20 min。④再趁热用三乙醇胺调节膏体 pH 至中性,最后加蒸馏水定重至 100 g,快速搅拌至室温,静置待完全冷却后即得 O/W 型乳剂型基质软膏。

**2.1.4 乳膏基质筛选结果** 以膏体的质感以及体验感为判断依据得出:水溶性基质过黏稠,难以涂展;油脂性基质膏体较硬,易酸败,难以清洁;乳剂型基质,皮肤延展性好,易吸收,无油腻感,易于清洗,外观形状优于前者。因此,本实验最终选择 O/W 型乳剂型基质。

### 2.2 乳膏基质配比筛选

**2.2.1 正交试验优化基质配比** 根据“2.1”项下乳膏基质筛选结果可知,新制乳膏为 O/W 型乳剂型基质,采用  $L_9(3^4)$  正交表对基质中水相甘油与丙二醇、乳化剂鲸蜡硬脂醇聚氧乙烯-25 与单硬脂酸

甘油酯的进行配比优选,以膏体感官综合评价为指标(评价方法参照中国药典 2020 年版四部通则“0109 乳膏剂”项下规定),因素与水平见表 1,正交试验结果见表 2,方差分析结果见表 3。

表 1 因素和水平

Tab. 1 Factors and levels

| 水平 | A<br>甘油/% | B<br>丙二醇/% | C<br>鲸蜡硬脂醇<br>聚氧乙烯-25/% | D<br>单硬脂酸<br>甘油酯/% |
|----|-----------|------------|-------------------------|--------------------|
| 1  | 1         | 1          | 1                       | 1                  |
| 2  | 2         | 2          | 2                       | 2                  |
| 3  | 3         | 3          | 4                       | 3                  |

表 2 正交试验结果

Tab. 2 Results of orthogonal experiment

| 因素 | A     | B     | C     | D     | 总分  |
|----|-------|-------|-------|-------|-----|
| 1  | 1     | 1     | 1     | 1     | 6.9 |
| 2  | 1     | 2     | 2     | 2     | 7   |
| 3  | 1     | 3     | 3     | 3     | 7.2 |
| 4  | 2     | 1     | 2     | 3     | 7   |
| 5  | 2     | 2     | 3     | 1     | 7.1 |
| 6  | 2     | 3     | 1     | 2     | 6.9 |
| 7  | 3     | 1     | 3     | 2     | 7.3 |
| 8  | 3     | 2     | 1     | 3     | 7.5 |
| 9  | 3     | 3     | 2     | 1     | 7.2 |
| k1 | 7.033 | 7.067 | 7.100 | 7.067 |     |
| k2 | 7.000 | 7.200 | 7.067 | 7.067 |     |
| k3 | 7.333 | 7.100 | 7.200 | 7.233 |     |
| R  | 0.333 | 0.133 | 0.133 | 0.166 |     |

表 3 方差分析结果

Tab. 3 Results of variance analysis

| 因素 | 偏差平方和 | 自由度 | F 比   | F 临界值 | 显著性        |
|----|-------|-----|-------|-------|------------|
| A  | 0.202 | 2   | 6.966 | 6.94  | $P < 0.05$ |
| B  | 0.029 | 2   | 1     | 6.94  |            |
| C  | 0.029 | 2   | 1     | 6.94  |            |
| D  | 0.056 | 2   | 1.931 | 6.94  |            |
| 误差 | 0.058 | 4   |       |       |            |

**2.2.2 乳膏基质配比筛选结果** 由表 2~3 结果可知,最佳基质配比为 A3B2C3D3,甘油与丙二醇比例为 3 : 2,鲸蜡硬脂醇聚氧乙烯-25 与单硬脂酸甘油酯比例为 4 : 3,混合后亲水亲油平衡值为 10.54,确定乳剂为 O/W 型乳剂型基质。其余乳膏基质用量通过文献常规用量进行单因素试验,最终确定卡波姆(保湿剂)0.5%, GTCC(稳定剂)25%,医用油性氮酮(透皮吸收剂)2%,尼泊金复合酯(防腐剂)0.2%,二氧化钛(调色剂)0.2%。由表 3 结果可知,影响乳膏稳定性最显著的因素是甘油用量,其次为丙二醇用量。

**2.2.3 药液的制备** 运用正交试验对黄玉膏处方进行了工艺条件优化,将乙醇浓度(60%~80%)、提

取次数(1~3 次)、回流时间(40~120 min)、加醇量(6~8 倍)作为考察指标,运用 HPLC、UV 对结果中总黄酮、黄芩苷、大黄素、盐酸小檗碱成分进行分析<sup>[12-13]</sup>,最终确定最优提取工艺为大黄 2.3 g、黄柏 2.3 g、黄芩 2.5 g、当归 2.5 g、栀子 2.5 g 加入 6 倍量 70%乙醇,回流提取 2 次,每次 120 min,滤液浓缩至 20 mL,备用。将提取液与古法油炸药物提取液中有效成分含量进行比较,70%乙醇提取处方工艺远高于古法油炸提取处方工艺,结果见表 4。

表 4 古法提取工艺与 70%乙醇提取工艺比较

Tab. 4 Comparison of ancient extraction process and 70% ethanol extraction process

| 试验方法      | 有效成分含量/mg·g <sup>-1</sup> |         |         |         |
|-----------|---------------------------|---------|---------|---------|
|           | 总黄酮                       | 黄芩苷     | 盐酸小檗碱   | 大黄素     |
| 古法提取工艺    | 4.275 2                   | 0.509 7 | 0.071 7 | 0.010 5 |
| 70%乙醇提取工艺 | 5.712 0                   | 0.852 1 | 0.872 0 | 0.133 9 |

**2.2.4 乳膏的制备** ①先将甘油(20 g)、丙二醇(13.3 g)、卡波姆 940(0.5 g)和提取液(20 mL)置于干燥烧杯中混合均匀,并溶胀过夜,作为水相,并置于水浴锅中加热至 80 ℃,水浴保温备用。②将单硬脂酸甘油酯(6 g)、鲸蜡硬脂醇聚氧乙烯-25(8 g)、GTCC(25 g)、医药用油性氮酮(2 g)、尼泊金复合酯(0.2 g)、二氧化钛(0.2 g)置于另一个干燥的烧杯中水浴加热至 80 ℃左右,待完全溶解后,水浴保温备用,作为油相。③将溶解均匀后的②缓慢加入①中,边加边搅拌均匀 20 min,待温度降至 60 ℃时用三乙醇胺调节膏体 pH 至中性,最后加蒸馏水至总量 100 g,在冷水中快速搅拌 30 min,即得新型的 O/W 型乳膏剂黄玉膏。

## 2.3 评价指标

**2.3.1 感官评价** 中国药典 2020 年版四部通则“0109 乳膏剂”项下规定:乳膏剂①应具有适当的黏稠度,应易涂布于皮肤或黏膜上,不融化,而且黏稠度随季节变化应很小;②基质应均匀、细腻,涂于皮肤或黏膜上应无刺激性。所以将从铺展性、渗透性、滋润性、均匀性、刺激性以及黏稠度这几个方面考察基质<sup>[14]</sup>,评分细则见表 5。

**2.3.2 乳剂的稳定性** 乳剂的稳定性常数表示为乳剂离心前后的光密度变化百分率,用  $K_e$  表示,其表达式为  $K_e = \frac{A_0 - A}{A} \times 100\%$ ,式中  $A_0$  为未离心前乳剂稀释液的吸光度; $A$  为离心后乳剂稀释液的吸光度。

表 5 乳膏基质感官评价分析

Tab. 5 Sensory evaluation and analysis of ointment matrix

| 铺展性 | 渗透性 | 滋润性 | 均匀性    | 刺激性 | 黏稠度 | 得分 |
|-----|-----|-----|--------|-----|-----|----|
| 好   | 易渗  | 好   | 均匀、细腻  | 正常  | 良好  | 10 |
| 较好  | 较易  | 较好  | 较均匀、细腻 | 瘙痒  | 较稠  | 7  |
| 较差  | 较难  | 较差  | 不均、较细腻 | 丘疹  | 较稀  | 5  |
| 差   | 差   | 差   | 不均、不细腻 | 水疱  | 太稀  | 0  |

测定方法:取适量乳剂置于 2 mL 的离心管中,以 4 000 r·min<sup>-1</sup> 的速度离心 10 min,然后从离心管的底部取出约 0.02 g 乳剂,用蒸馏水稀释一定的倍数,并定容至 100 mL 的量瓶中;以蒸馏水为对照组,用比色法在 280 nm 处检测其吸光度  $A$ ,同法测定原乳剂稀释液的吸光度  $A_0$ ,代入公式计算  $Ke$ 。 $Ke$  值越小,乳剂越稳定。

**2.3.3 综合评分标准的建立** 感官评价的总分  $X$ =铺展性 $\times 0.2$ +渗透性 $\times 0.1$ +滋润性 $\times 0.1$ +均匀性 $\times 0.2$ +刺激性 $\times 0.1$ +黏稠度 $\times 0.3$ ;选择 5 人进行感官实验评价,取 5 人的平均值  $a$  作为感官评价的总分。

稳定常数  $Ke$  值的评分标准:根据预试验,总分为 10 分,在 0~50%,每隔 5%,分值递减 1 分,0~5%分值为 10 分,依次递减;结果为负数、结果 $>50\%$ 以及离心后分层的都计为 0 分。

本实验重点在于改良古方黄玉膏的剂型,让它有更加舒适的涂抹感,因而对两者给予不同的比重,建立评分公式为  $Y=0.6a+0.4b$ 。式中  $a$  为感官评价的平均分, $b$  为稳定常数  $Ke$  的分值。

## 2.4 星点设计

**2.4.1 方法** 根据单因素试验的结果,选取甘油( $X_1$ )、单硬脂酸甘油酯( $X_2$ )、GTCC( $X_3$ )3 个因素进行考察,甘油的用量为 15%~35%,单硬脂酸甘油酯的用量为 3%~9%,GTCC 的用量为 20%~30%,使用 Design-Expert 8.0.6 软件进行试验设计,3 因素 5 水平进行试验,其中  $r$  取 1.682。因素水平见表 6,试验设计见表 7。

**2.4.2 结果与分析** 以“2.2.2”项下的方法制备 O/W 型基质,以“2.3”项下的评价指标进行评价,得到的星点设计试验结果见表 8。

以表 9 中星点设计结果的综合评分值  $Y$  为因变量,甘油、单硬脂酸甘油酯、GTCC 为自变量,应用软件 Design Expert 8.0.6 对实验数据进行二项式拟合,并且对其中各项进行方差分析(表 7),通过  $t$  检验,去除不显著项,最后得到拟合方程为  $Y=-33.576\ 07+12.557\ 16A-7.339\ 18B-8.514\ 47C-1.432\ 10AB-0.374\ 54AC+2.194\ 41BC-0.085\ 175B^2-0.269\ 33B^2+0.336\ 2C^2+0.054\ 14ABC-0.071\ 218BC^2$

表 6 因素水平表

Tab. 6 Factors and levels

| 因素        | - $r$ | -1  | 0  | +1  | + $r$ |
|-----------|-------|-----|----|-----|-------|
| 甘油/%      | 15    | 17  | 20 | 23  | 25    |
| 单硬脂酸甘油酯/% | 3     | 4.2 | 6  | 7.8 | 9     |
| GTCC/%    | 20    | 22  | 25 | 28  | 30    |

表 7 星点设计试验安排表

Tab. 7 Experiment schedule of central composition design

| 实验号   | 甘油/% | 单硬脂酸甘油酯/% | GTCC/% |
|-------|------|-----------|--------|
| 1     | 23   | 7.8       | 28     |
| 2     | 23   | 7.8       | 22     |
| 3     | 23   | 4.2       | 28     |
| 4     | 23   | 4.2       | 22     |
| 5     | 17   | 7.8       | 28     |
| 6     | 17   | 7.8       | 22     |
| 7     | 17   | 4.2       | 28     |
| 8     | 17   | 4.2       | 22     |
| 9     | 25   | 6.0       | 25     |
| 10    | 15   | 6.0       | 25     |
| 11    | 20   | 9.0       | 25     |
| 12    | 20   | 3.0       | 25     |
| 13    | 20   | 6.0       | 30     |
| 14    | 20   | 6.0       | 20     |
| 15~20 | 20   | 6.0       | 25     |

表 8 星点设计结果

Tab. 8 Results of central composition design

| 组别 | 感官评价 | $Ke$ 值/% | $Ke$ 分值 | 综合评分 $Y$ |
|----|------|----------|---------|----------|
| 1  | 5.6  | 19.0     | 7       | 6.2      |
| 2  | 6.1  | 3.1      | 10      | 7.7      |
| 3  | 8.1  | -0.62    | 0       | 4.9      |
| 4  | 8.6  | 40.0     | 3       | 6.4      |
| 5  | 5.7  | -2.4     | 0       | 3.4      |
| 6  | 8.2  | 12       | 8       | 8.1      |
| 7  | 5.8  | 7.8      | 9       | 7.1      |
| 8  | 6.9  | -2.4     | 0       | 4.1      |
| 9  | 7.4  | 27.4     | 5       | 6.4      |
| 10 | 8.9  | -0.45    | 0       | 5.3      |
| 11 | 8.1  | 14.7     | 8       | 8.1      |
| 12 | 5    | -26.9    | 0       | 3.0      |
| 13 | 6.5  | -13.2    | 0       | 3.9      |
| 14 | 7.9  | 18.9     | 7       | 7.5      |
| 15 | 8.2  | 12.3     | 8       | 8.1      |
| 16 | 8.9  | 10.2     | 8       | 8.5      |
| 17 | 8.8  | 10.4     | 8       | 8.5      |
| 18 | 8.2  | 3.3      | 9       | 8.5      |
| 19 | 8.1  | 16.3     | 7       | 7.7      |
| 20 | 9.4  | 16.3     | 7       | 8.4      |

表 9 回归方差分析结果

Tab. 9 Analysis result of variance

| 变异来源            | 平方和   | 自由度   | 均和    | $F$ 值 | $P$ 值       |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| 模型              | 63.93 | 11    | 5.81  | 24.07 | $<0.000\ 1$ |
| A               | 1.39  | 1     | 1.39  | 5.74  | 0.043 5     |
| B               | 13.01 | 1     | 13.01 | 53.86 | $<0.000\ 1$ |
| C               | 8.47  | 1     | 8.47  | 35.08 | 0.000 4     |
| AB              | 0.66  | 1     | 0.66  | 2.74  | 0.136 5     |
| AC              | 0.21  | 1     | 0.21  | 0.87  | 0.377 0     |
| BC              | 7.41  | 1     | 7.41  | 30.70 | 0.000 5     |
| A <sup>2</sup>  | 8.47  | 1     | 8.47  | 35.07 | 0.000 4     |
| B <sup>2</sup>  | 10.97 | 1     | 10.97 | 45.45 | 0.000 1     |
| C <sup>2</sup>  | 9.68  | 1     | 9.68  | 40.10 | 0.000 2     |
| ABC             | 7.41  | 1     | 7.41  | 30.70 | 0.000 5     |
| BC <sup>2</sup> | 4.41  | 1     | 4.41  | 18.27 | 0.002 7     |
| 残差              | 1.93  | 1.93  | 8     | 0.24  |             |
| 失拟项             | 1.40  | 1.40  | 3     | 0.47  | 0.071 5     |
| 纯误差             | 0.53  | 0.53  | 5     | 0.11  |             |
| 总和              | 65.86 | 65.86 | 19    |       |             |

(式中A为甘油,B为单硬脂酸甘油酯,C为GTCC, $(r=0.985\ 2, P<0.000\ 1)$ 二项式拟合效果较好,相关系数较高,以此作为本次研究的预测模型。

由表 9 回归方程模型的方差分析结果可知,该模型的  $F$  值为 24.07,  $P<0.000\ 1$ ,表明该拟合方程模型差异极显著;而且该方程中 A, B, C, BC,  $A^2$ ,  $B^2$ ,  $C^2$ , ABC,  $BC^2$  项的  $P<0.05$ ,具有显著性差异。失拟项的  $F$  值为 4.43,  $P$  值为 0.017 5,失拟项不显著,表明该二项式回归方程拟合效果良好,能够较好地应用于本次实验的分析与预测中。

**2.4.3 最优处方配比的预测** 根据拟合方程,用软件 Design Expert 8.0.6 绘制甘油、单硬脂酸甘油酯、GTCC 3 个因素与综合评分  $Y$  值之间的三维效应曲面图和等高线图,从中得到新型黄玉膏的最优配比:甘油的用量比例为 20.55%,单硬脂酸甘油酯的用量比例为 7.75%,GTCC 的用量比例为 23.78%, $Y$  的预测值为 9.324 24,结果见图 1。

**2.4.4 验证试验** 按“2.4.3”项下的最佳配比制备 3 份黄玉膏,按照“2.3”项下的评分标准进行评分,得到的数据及分析结果见表 10。

将最优处方代入方程得到  $Y$  值的预测值,根据试验结果求算其偏差值,偏差(%)=(预测值-实测值)/预测值 $\times 100\%$ 。 $Y$  值的预测值为 9.324 24,用

9.32 代入偏差计算;其平均实测值为 9.15,平均偏差为 1.77%,表明实测值与预测值相近,建立的模型具有较好的预测性,因而该最优处方配比可以作为新型黄玉膏的基质处方。

表 10 验证试验的结果( $n=3$ )

Tab. 10 Result of verification test( $n=3$ )

| 感官评价 | Ke 值/% | Ke 分值 | Y 值  | 偏差/% |
|------|--------|-------|------|------|
| 9.2  | 5.4    | 9     | 9.12 | 2.1  |
| 9.1  | 2.6    | 10    | 9.46 | -1.5 |
| 8.8  | 6.1    | 9     | 8.88 | 4.7  |

**2.4.5 乳膏剂物理性质检测** 按照古法制备黄玉膏:称取大黄 5 钱、黄柏 5 钱、黄芩 5.5 钱、当归 5.5 钱、栀子 5.5 钱,取麻油 16 两将上药炸枯,过滤,加入白蜡 2 两 5 钱,置油内融化,搅拌均匀,冷却即得。对古法黄玉膏和“2.4.4”项下新制黄玉膏进行稳定性试验<sup>[15]</sup>,包括耐热稳定性、抗冻稳定性、常温稳定性、离心稳定性、pH 值测定及熔程实验。

**2.4.5.1 耐热稳定性** 分别取 1 份古法黄玉膏和 3 份新制黄玉膏,各取 5 g 分别置于乳膏盒中,密封,然后将其置于 $(54\pm 2)^{\circ}\text{C}$ 的恒温箱中,放置 30 d;然后取出,待其恢复室温后再观察有无颗粒变粗、油水分离的现象。结果显示古法黄玉膏膏体表面有水滴,新制黄玉膏均无分层现象。

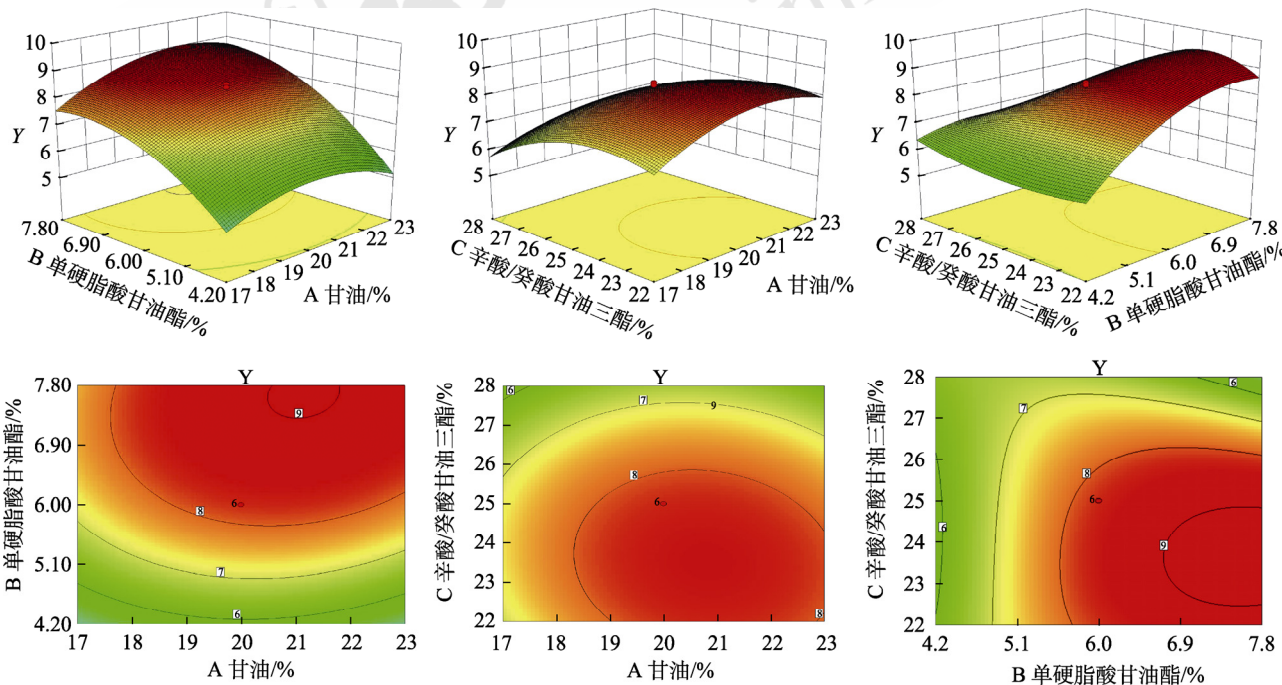


图 1 各基质配比的效应面图和等高线图

Fig. 1 Effect surface map and contour map of each matrix ratio

**2.4.5.2 耐寒稳定性** 分别取 1 份古法黄玉膏和 3 份新制黄玉膏,各取 5 g 分别置于乳膏盒中,密封,将其置于-4 °C 的冰箱中放置 30 d;然后取出,待其恢复室温后再观察有无颗粒变粗、油水分离的现象。结果显示,古法黄玉膏膏体硬化,难以涂展,新制黄玉膏无分层现象。

**2.4.5.3 室温稳定性** 分别取 1 份古法黄玉膏和 3 份新制黄玉膏,各取 5 g 分别置于乳膏盒中,密封,然后将其置于室温中放置 30 d;观察有无颗粒变粗、油水分离的现象。结果显示,古法黄玉膏与新制黄玉膏均无分层现象。

**2.4.5.4 离心稳定性** 分别取 1 份古法黄玉膏和 3 份新制黄玉膏,各 1.4 g 置于 2 mL 离心管中,以 3 750 r·min<sup>-1</sup> 的速度离心 5 h,相当于 1 年的自然分层的效果<sup>[16]</sup>。结果显示,新型黄玉膏无分层现象,而古法制膏分层明显。

**2.4.5.5 pH 值的测定** 由于软膏基质制备时加入三乙醇胺进行软膏黏度调节,因此对软膏酸碱度进行测定,以免引起刺激。按中国药典 2020 年版四部通则 0631 方法进行测定,精密称定 3 份新制黄玉膏各 4 g 于 20 mL 蒸馏水中超声 30 min,使分散均匀,然后用酸度计进行测定,结果显示 4 种膏剂 pH 值分别为 6.30, 6.85, 6.92, 6.80,符合规定要求。

**2.4.5.6 熔点的测定** 用提勒管式熔点测定装置(图 2)进行测定,将古法黄玉膏及新制黄玉膏各取 3 份进行测定,以水作为传温液,按中国药典 2020 年版四部通则 0612 第三法测定膏剂熔点<sup>[17]</sup>。结果显示 3 种新制黄玉膏熔点测定结果均接近凡士林(46~54 °C)熔程,古法制膏由于含有白蜡,熔点高于凡士林熔程,结果见表 11。

通过星点设计-效应面法筛选出来的最佳处方制备的新型黄玉膏相对于古法制膏来说质量外观性状较好,更加稳定,更加耐受寒冷条件,而且稳定期较长,但需要常温或者低温储存。因此,本方法的方程拟合效果好,方法有效。

表 11 熔点测定结果

Tab. 11 Measurement results of melting point

| 制膏方法   | 1    | 2    | 3    | 平均值  |
|--------|------|------|------|------|
| 古法制膏   | 61.0 | 60.8 | 61.2 | 61.0 |
| 新法制膏 1 | 52.3 | 51.9 | 51.5 | 51.9 |
| 新法制膏 2 | 52.7 | 52.0 | 51.9 | 52.2 |
| 新法制膏 3 | 51.3 | 52.2 | 51.7 | 51.7 |

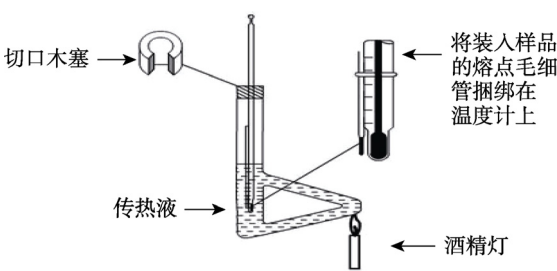


图 2 提勒管式熔点测定装置

Fig. 2 Tiller tube melting point measuring device

### 3 讨论

#### 3.1 设计方法的选择

处方优化常用的方法有均匀设计、正交设计、中心复合试验设计法、Box-Behnken 设计-效应面法、星点设计-效应面法等,但是前两者受主观因素影响较大,而且只适用于线性方程的拟合<sup>[18]</sup>;中心复合设计比 Box-Behnken 试验能更好地拟合相应曲面,因为中心复合设计的设计过程中,有很多点会超出原定的水平,所以在实验室条件下,最好做中心复合设计。而星点设计-效应面法的实验次数少,实验周期短,建立的数学模型及其效应面不仅可以进行线性拟合,还可以进行多元非线性拟合,它给出的优化结果是一个区域范围,给处方优化有更多的选择,能够得到良好的拟合模型。星点设计-效应面优化法具有直观、方便、预测性精确等的优点<sup>[19]</sup>。

#### 3.2 处方提取工艺的选择

古法黄玉膏提取工艺制备的软膏外观性状不理想、稳定性差、储存时间短,尤其是夏天炎热时易酸败、变色、分层、走油。另外古法制膏法中用油将药物“炸枯”,此方法存在弊端:①高温破坏了处方中大量有效成分,香油油炸提取的药液颜色较深,影响膏剂外观及疗效;②“炸枯”操作在生产中较难标准化,产业化;③油炸温度分为低油温(85~120 °C)、中油温(120~180 °C)、高油温(180~240 °C),如果将药物炸枯需要用高温长时间炸制,焦糊药材容易产生致癌物质<sup>[20]</sup>。本次实验对黄玉膏处方提取工艺进行了优化,处方中大黄、黄芩、黄柏、当归、栀子 5 味药主要有效成分为黄酮类、生物碱类、蒽醌类、挥发油、有机酸等,均有清热燥湿、泻火解毒的功效<sup>[21-23]</sup>。通过文献可知,这些成分乙醇提取率优于水提取效果<sup>[24-28]</sup>。因此笔者运用正交试验考察乙醇浓度、

提取次数、回流时间、加醇量等工艺条件,选取黄芩苷、大黄素、盐酸小檗碱、总黄酮作为指标成分,运用 HPLC、UV 对各成分进行分析,比较了传统油炸药物与 70%乙醇提取前后各含量成分变化,最终确定黄玉膏提取条件为“5 味药材加入 6 倍量 70%乙醇,加热回流 120 min,提取 2 次”为最佳提取条件。该方法操作简单方便,有效可行,用该方法得到的最佳基质组方制备的新型黄玉膏均匀细腻,黏度适宜,稳定性良好。

### 3.3 处方基质的选择

①处方中加入三乙醇胺可以增加卡波姆的稠度<sup>[29]</sup>,从而增加乳剂的黏稠度,而且还可以调节乳剂的 pH 值,因为卡波姆的水溶液为酸性,常用剂量;②水包油型乳剂要具有一定的保湿性,所以加入甘油和丙二醇混合作为保湿剂,而且丙二醇还具有抗冻性,可以提高膏体的稳定性;③因为药材提取液颜色过深,因此加入 0.2%二氧化钛(调色剂)以求改善其外观色泽,然而效果甚微,在后续的实验中可以考虑加入活性炭进行脱色<sup>[30]</sup>;④油性氮酮为一种新型高效、安全无毒的透皮吸收促进剂,对亲水和亲油性药物均有明显的透皮作用,可以增强黄玉膏的药效;⑤GTCC 是由辛酸/癸酸和甘油酯化而成的高纯度油脂。其作为滋润油脂,有着良好的铺展性,使用后皮肤摸起来有着滑而不腻的感觉,能够较快速地被吸收。使护肤品均匀细腻,令使用者拥有光泽润滑的皮肤。GTCC 可用作护肤品的保湿因子、稳定剂、防冻剂和均质剂。从而增加新制黄玉膏的吸收度以及增强其使用感。

### 3.4 药量的选择

本次试验选择的古方,因此处方计量单位需要换算成现代计量单位,通过文献查找将单位转换为<sup>[31]</sup>—钱=3 g,一两=30 g,一分=0.3 g。

### 3.5 熔点测定试验

采用中国药典 2020 年版附录四通则 0612 第三法测定膏剂熔点时,乳膏取用量及在温度计顶端附着厚度较难控制,按照供试品的第一滴脱离温度计为止,作为软膏熔融温度,同一份供试品需要进行 3 次以上才能获得较好的熔点,通过文献查找也发现有部分文章对软膏附着长度及厚度做了相关实验进行验证,说明这部分确实是操作方法中需要注意的难点<sup>[32-33]</sup>。

## 4 小结

本研究对黄玉膏处方提取工艺进行优化,比较不同提取条件对方中有效成分的影响,确定最优的提取工艺。运用正交设计结合星点-效应面法对膏剂基质成型工艺进行筛选,并确定乳膏基质的种类、用法用量,通过考察基质感官综合评价、稳定性、体外释放度等因素,综合评价优选最佳处方基质。

## REFERENCES

- [1] 北京市公共卫生局. 北京市中药成方选集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1961.
- [2] 陈可冀. 慈禧光绪医方选议[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011.
- [3] 杨宏伟, 高继霞, 张连生, 等. 黄玉膏治疗中小面积烧伤 77 例疗效观察[J]. 中国社区医师, 2009, 25(2): 36.
- [4] 赵艳波, 于少棠. 中西医结合治疗顽固性口角炎体会[J]. 中国民间疗法, 2016, 24(1): 60-61.
- [5] 周学林. 周氏黄玉膏治疗中小面积烧伤 100 例[J]. 河北中医, 1990, 12(5): 16.
- [6] SONG J Y, ZHU Q W, XIA T J. Research progress on form of external use of Chinese medicine in the treatment of dermatosis[J]. J Extern Ther Tradit Chin Med(中医外治杂志), 2018, 27(1): 55-56.
- [7] SHI C, SHEN S S, HUANG H F, et al. Application of central composite design and response surface methodology in prescription screening and optimization[J]. Mech Electr Inf(机电信息), 2014(32): 41-46.
- [8] LI P C, LIU T, WU Y, et al. Optimization of extraction technology from compound Huanghuai based on coagulation activity and central composite design response surface methodology[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(2): 290-297.
- [9] WU W, MIAO M S. The characteristics and research importance of external dosage form[J]. China J Chin Med(中医学报), 2011, 26(1): 108-110.
- [10] ZHU C J, HAN W, LYU J K, et al. Thinking the characteristics of the surgery of the external use of Chinese medicine formulations and dosage forms of innovation[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2018, 34(14): 1728-1731.
- [11] 程万清, 叶小文. 乳膏剂的研究进展[J]. 医药导报, 2008, 27(3): 312-314.
- [12] 苏焕鑫, 黄凯霞, 桑延霞. 超声辅助乙醇回流提取黄芩中总黄酮的工艺优化[J]. 广东化工, 2016, 43(24): 19-20, 34.
- [13] 苏静华, 张超, 孙磊, 等. HPLC 法同时测定黄连上清片的黄芩-黄连-黄柏药对中 9 个指标性成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2015(11): 1940-1945.
- [14] TSAI H C, SHU H C, HUANG L C, et al. A randomized clinical trial comparing a collagen-based composite dressing versus topical antibiotic ointment on healing full-thickness skin wounds to promote epithelialization[J]. Formos J Surg, 2019, 52(2): 52.
- [15] ZHANG H Y, ZHAO M, CHEN F F, et al. Optimization of

- matrix formulation for Qushi Zhiyang gel by central composite design-response surface methodology[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2018, 20(4): 72-75.
- [16] 李范珠, 李永吉. 中药药剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 164.
- [17] 中国药典. 四部[S]. 2020: 82-83.
- [18] 李云雁, 胡传荣. 试验设计与数据处理(第 2 版)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008.
- [19] HUANG Y, LI X J, HU W J, et al. Prescription optimization of Shuangganqingyan tablet by central composite design-response surface methodology[J]. Guangxi Sci(广西科学), 2019, 26(5): 588-593.
- [20] 霍寿喜. 食品温度影响味觉和健康[J]. 烹调知识, 2020(12): 16-17.
- [21] HUANG Y, XU X L, ZHANG Z R, et al. Orthogonal test for effect of water and alcohol extracting process to anthraquinone content in Rhubarb[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2003, 25(4): 15-18.
- [22] BI Y S, ZHANG S Y, LIU T Q, et al. Optimization of extraction process for *Scutellaria baicalensis* in Tuishao granules by orthogonal test[J]. Pharm J Chin People's Liberation Army(解放军药学学报), 2016, 32(6): 518-520.
- [23] 卢葳, 田淑琴, 吴晗. 优选大黄醇提工艺的正交试验报告[J]. 四川畜牧兽医, 2009, 36(12): 25-26.
- [24] 李升林, 张东向, 孙岩. 提取溶剂对黄芩苷提取率影响的研究[J]. 林区教学, 2012(1): 122-123.
- [25] LI X K, FENG S, ZHENG Y C, et al. Research progress on chemical constituents and bioactivity of *Phellodendri Chinensis* Cortex and *Phellodendri Amurensis* Cortex[J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2019, 42(5): 1033-1037.
- [26] SHI Y P, KONG H T, LI H N, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Gardenia jasminoides* and predictive analysis on quality marker(Q-marker)[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50(2): 281-289.
- [27] LI C Y, HAN L P, ZHOU T J, et al. Effects of different extracting methods on the content of total flavones in *Polygonum cillinerve*[J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2018, 30(8): 23-25.
- [28] SHEN L J, YANG X J, DU J, et al. Optimizing ethanol extraction technology for no sugar Runfei granules by orthogonal experiment design[J]. Chin J Bioch Pharm(中国生化药物杂志), 2015, 35(9): 158-160, 163.
- [29] 何银舟. 卡波姆的特性及其在药剂学中应用的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(15): 180-181.
- [30] MENG M, WANG X Y, LIU Q X, et al. Formula optimization of Kuhuano ointment matrix by central composite design-response surface methodology[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2011, 18(6): 52-54.
- [31] 许国振. 古今中药剂量换算的考证[J]. 中医文献杂志, 2010, 28(2): 23-24.
- [32] XIAO J, LIU C, XIE Y Y, et al. Research on methods for melting point determination of white vaselin[J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2017, 18(6): 472-476.
- [33] HUANG C Y, CHEN M H, CAI M M, et al. Comparison of three methods for determining melting point in Chinese pharmacopoeia 2015[J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2015, 16(6): 412-416.

收稿日期: 2021-03-25  
(本文责编: 蔡珊珊)