

Box-Behnken 响应面法优化“三六九”复方膏剂的制备工艺

傅宏伟, 傅强, 李慧, 沈洪梁(绍兴市中西医结合医院, 浙江 绍兴 312030)

摘要: 目的 优化“三六九”方剂中挥发油组分的提取工艺, 制备“三六九”缓释凝胶膏剂。方法 采用 Box-Behnken 效应面法, 以“三六九”组方挥发油得率为响应指标, 原料粒度、萃取温度、萃取时间为考察因素, 结合二项式方程拟合试验结果以确定组方挥发油提取的最优提取条件, 并采用乳化超声-旋转蒸发法制备基于 β -环糊精纳米脂质载药的凝胶膏剂, 以感官评价、赋型性测定、皮肤追随性、耐寒性评价、耐热性评价作为其质量评价标准。结果 “三六九”方剂挥发油的最佳处方工艺为原料粒度过 40 目筛, 萃取时间 3 h, 萃取温度 50 $^{\circ}\text{C}$ 。提取得到挥发油量 $(0.469\pm 0.021)\text{mL}$, 即挥发油得 $(1.78\pm 0.08)\mu\text{L}\cdot\text{g}^{-1}$ 。评价结果显示, “三六九”凝胶膏剂具有稳定的赋型性、耐热性与耐寒性, 同时具有较好的黏性与皮肤适贴性。结论 Box-Behnken 响应面优化法应用简便、预测性好, 制备得到的“三六九”凝胶膏剂质量较好。

关键词: “三六九”凝胶膏剂; 乳化超声-旋转蒸发法; 纳米脂质载药系统; Box-Behnken 响应面法; 质量控制

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)14-1957-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223088

引用本文: 傅宏伟, 傅强, 李慧, 等. Box-Behnken 响应面法优化“三六九”复方膏剂的制备工艺[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(14): 1957-1962.

Formulation Optimization of “Three-Six-Nine” Ointment by Box-Behnken Response Surface Method

FU Hongwei, FU Qiang, LI Hui, SHEN Hongliang(*Shaoxing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Shaoxing 312030, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the extraction process of volatile oil components in “Three-Six-Nine” ointment to prepare the “Three-Six-Nine” sustained-release gel paste. **METHODS** The Box-Behnken response surface method was used to optimize the extraction process of the volatile oil of the “Three-Six-Nine” ointment. The receiving rate of the volatile oil was taken as the evaluation indicator, and the particle size of raw material, extraction temperature and extraction time were taken as the investigation factors. The binomial equation was used to fit the experimental results to verify the optimal extraction conditions. The nano-lipid drug delivery system based on β -cyclodextrin was prepared by emulsification ultrasound-rotary evaporation method. The quality evaluation criteria were sensory evaluation, formativity measurement, skin followability, cold resistance evaluation and heat resistance evaluation. **RESULTS** The best extraction process of the volatile oil of “Three-Six-Nine” ointment was as follows: raw material particle size over 40 mesh screen, with extraction time of 3 h and extraction temperature of 50 $^{\circ}\text{C}$. The amount of volatile oil extracted was $(0.469\pm 0.021)\text{mL}$, the yield of volatile oil was $(1.78\pm 0.08)\mu\text{L}\cdot\text{g}^{-1}$. The results implied “Three-Six-Nine” ointment shown stable formability, heat and cold resistance, and had good adhesion and skin adhesion. **CONCLUSION** Box-Behnken response surface optimization method is simple and predictable, the prepared “Three-Six-Nine” gel paste has good quality.

KEYWORDS: “Three-Six-Nine” gel paste; emulsification ultrasound-rotary evaporation method; nano-lipid drug delivery system; Box-Behnken response surface method; quality control

随着中国老龄化加剧, 颈椎病、腰椎间盘突出、腰肌劳损等骨、软组织损伤等各类骨科外伤及“腰腿痛”的发生率不断升高, 严重影响患者的生活质量。“三六九”外用复方膏剂源于《里西房方药集》和《下方寺伤科医录》^[1], 基于传统方剂及临床实践经验整理形成由姜黄、大黄、防风、甘松等中药为主药^[2], 是具有活血化瘀、祛瘀止痛、行气导滞、接骨续筋等功效的中药复方外用贴膏剂^[3]。该贴膏剂外敷使用, 主要用于颈腰背部疼痛、

骨折不愈合、腰椎间盘突出等运动系统疾病的治疗^[2,4]。目前, “三六九”外用复方膏剂主要为传统黑膏药, 经药料提取-炼油-下丹成膏-去“火毒”-摊涂等工艺制成^[5], 需加热后敷于患处。虽然传统黑膏药具有载药量高、皮肤黏附力强等优点, 但其也具有弹性不足、遇潮易发霉、长时间放置易变硬, 过敏率高等不足。

凝胶膏剂又称巴布剂, 是以水溶性高分子聚合物为基质骨架材料的外用贴剂, 由背衬(常用无

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2019ZB130); 国家教育部产学研合作协同育人项目(202102242032)

作者简介: 傅宏伟, 男, 主任中医师 E-mail: 121984860@qq.com

帆布、弹力布)、膏体、防黏膜(膏体表面的隔离膜)组成^[6-7],其采用高分子水溶性基质,皮肤生物相容性好,且载药量大;其次,凝胶膏剂基质配方较全面,更易使皮肤角质层软化,可改善药物的释放性能和透皮性能;因此凝胶膏剂的透气性、黏附性和保湿性都优于传统中药膏剂,具有对皮肤刺激性小、体感舒适、无致敏性、可反复揭贴使用、膏剂剥离后皮肤表面无残留、不污染皮肤,临床使用方便等特点,适用于中药传统复方膏剂的现代化研究与开发^[8-9]。

超临界流体在实验条件下的流体物性介于气液之间,如具有与液体相近的溶解能力和传热系数,与气体相近的黏度系数和扩散系数^[10],通过改变温度压力等操作条件将目标物质富集,即可确定最佳的分离提纯操作条件,使得超临界流体技术在改善“三六九”等以挥发油为主要药效物质基础的中药组方的萃取和提纯方面表现出较大的潜力,因此本研究拟将传统“三六九”外用复方膏剂在运用超临界流体技术的基础上改制成凝胶膏剂,充分发挥“三六九”中药组方的药效作用,为“三六九”复方膏剂工艺的优化提供参考。

1 仪器与试剂

DL-400 循环冷却器、R-100-VN 旋转蒸发仪(郑州长城科工贸有限公司);AL104 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];LGJ-10D 冷冻干燥机(北京四环科学仪器厂有限公司);CL-2 型超临界 CO₂ 流体萃取机(北京合世科贸有限责任公司);FJ200-SH 高速均质机(上海标本仪器有限公司)。

姜黄、大黄、甘松、黄柏等药材均购自河北省安国中药材市场,经浙大城市学院蒋剑平教授鉴定为正品;分析纯无水乙醇(天津市大茂化学试剂厂,批号:20200823);β-环糊精(山东西亚化学工业有限公司,批号:B4147);卡波姆、NP700、高岭土、甘羟铝、甘油等均为医用级辅料,购自上海化学试剂采购供应站试剂厂。

2 方法和结果

2.1 “三六九”方剂挥发油组分提取工艺及单因素研究

2.1.1 提取工艺 分别精密称取姜黄 36.0 g、大黄 36.0 g、防风 24.0 g、甘松 12.0 g、黄柏 6.0 g、山奈 6.0 g 等 23 味饮片共计 264.0 g,粉碎过筛处理后装入不锈钢网筒并置于超临界 CO₂ 萃取反应釜

中,设定萃取釜压力 15 MPa,分离釜压力 5 MPa,调整两者反应温度一致并保持恒定,同时控制二氧化碳流量。萃取完成后将黄褐色挥发油萃取物从分离釜出口接收并称量,计算挥发油得率,挥发油得率=挥发油量(mL)/供试品量(g)。

2.1.2 萃取温度研究 按“2.1.1”项下制备方法制备挥发油,控制二氧化碳流量为 200 L·h⁻¹、原料粒度 60 目、萃取时间 3 h,考察萃取温度为 30, 40, 50 °C 时对挥发油得率的影响。结果显示,当萃取温度为 50 °C 时,挥发油量最大为 (0.456±0.024)mL,挥发油得率最高为 (1.73±0.09)μL·g⁻¹。萃取温度为 40 °C 时与 30 °C 下的各指标数据差距较大,说明萃取温度在 30 °C 时挥发油的提取可能不充分,而与 50 °C 时的指标数据接近,意味着仅仅通过提升温度对萃取挥发油得率影响有限。因此,选择萃取温度为 40~50 °C。结果见表 1。

表 1 萃取温度对挥发油得率的影响($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 1 Effect of extraction temperature on extraction yield of volatile oil($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

萃取温度/°C	挥发油量/mL	挥发油得率/μL·g ⁻¹
30	0.228±0.028	0.86±0.11
40	0.448±0.019	1.70±0.07
50	0.456±0.024	1.73±0.09

2.1.3 二氧化碳流量研究 按“2.1.1”项下制备方法制备挥发油,控制反应温度 50 °C、原料粒度 60 目、萃取时间 3 h,考察二氧化碳流量为 200, 250, 300 L·h⁻¹ 时对挥发油得率的影响。结果显示,二氧化碳流量对挥发油得率基本无影响,在制备中也发现,二氧化碳流量增加,挥发油得率无明显差异,且易造成反应釜压力影响。因此,选择二氧化碳流量为 200 L·h⁻¹。结果见表 2。

表 2 二氧化碳流量对挥发油得率的影响($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 2 Effect of carbon dioxide flow rate on extraction yield of volatile oil($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

二氧化碳流量/L·h ⁻¹	挥发油量/mL	挥发油得率/μL·g ⁻¹
200	0.449±0.019	1.70±0.07
250	0.467±0.027	1.77±0.10
300	0.460±0.022	1.74±0.08

2.1.4 萃取时间研究 按“2.1.1”项下制备方法制备挥发油,控制二氧化碳流量为 200 L·h⁻¹、原料粒度 60 目、反应温度 50 °C,考察萃取时间为 1, 2, 3 h 时对挥发油得率的影响。结果显示,萃取

时间越长,挥发油得率越高。当萃取时间为 3 h 时,挥发油得率提高明显,达 $(1.73\pm0.05)\mu\text{L}\cdot\text{g}^{-1}$ 。因此,萃取时间选择范围为 1~3 h。不同萃取时间的结果见表 3。

表 3 萃取时间对挥发油得率的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)
Tab. 3 Effect of extraction time on extraction yield of volatile oil($\bar{x}\pm s, n=3$)

萃取时间/h	挥发油量/mL	挥发油得率/ $\mu\text{L}\cdot\text{g}^{-1}$
1	0.361 $\pm$ 0.033	1.37 $\pm$ 0.13
2	0.441 $\pm$ 0.029	1.67 $\pm$ 0.11
3	0.457 $\pm$ 0.013	1.73 $\pm$ 0.05

2.1.5 原料粒度研究 按“2.1.1”项下制备方法制备挥发油,控制二氧化碳流量为 $200\text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ 、反应温度 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、萃取时间 3 h,考察原料经 40, 60, 100 目筛过筛后对挥发油得率的影响。检测过筛 100 目的药材发现,挥发油提取受限,挥发油得率较低。当过筛药材为 40 目时,药材的挥发油得率最高,因此原料粒度选择范围确定为 40~60 目。原料粒度对挥发油得率的影响见表 4。

表 4 原料粒度对挥发油得率的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)
Tab. 4 Effect of raw material particle size on extraction yield of volatile oil($\bar{x}\pm s, n=3$)

原料粒度/目	挥发油量/mL	挥发油得率/ $\mu\text{L}\cdot\text{g}^{-1}$
40	0.454 $\pm$ 0.029	1.72 $\pm$ 0.11
60	0.436 $\pm$ 0.042	1.65 $\pm$ 0.16
100	0.253 $\pm$ 0.026	0.96 $\pm$ 0.10

2.2 响应面法优化提取“三六九”方剂工艺

2.2.1 试验设计与结果 采用 Box-Behnken 响应面法,以原料粒度(A)、萃取温度(B)、萃取时间(C)为试验考察因素,在处方单因素考察结果的基础上,确定取值范围,萃取温度:40~50 $^{\circ}\text{C}$;萃取时间:1~3 h;原料粒度:20~60 目。以挥发油量、挥发油得率(Y)为指标,按“2.1”项下方法制备挥发油,以期获得较高得率的挥发油提取工艺。因素水平见表 5,试验设计及结果见表 6。

表 5 Box-Behnken 试验因素及水平
Tab. 5 Factors and levels of Box-Behnken response surface method

因素	水平		
	-1	0	1
A(原料粒度)/目	20	40	60
B(萃取温度)/ $^{\circ}\text{C}$	40	45	50
C(萃取时间)/h	1	2	3

表 6 星点试验设计与结果
Tab. 6 Design and results of Box-Behnken test

序号	原料粒度/目	萃取温度/ $^{\circ}\text{C}$	萃取时间/h	挥发油量/mL	挥发油得率/ $\mu\text{L}\cdot\text{g}^{-1}$
1	60	50	2	0.411	1.55
2	40	45	2	0.451	1.70
3	60	45	3	0.458	1.73
4	40	50	3	0.475	1.79
5	20	45	3	0.445	1.68
6	40	45	2	0.472	1.78
7	20	50	2	0.466	1.76
8	20	45	1	0.409	1.55
9	60	40	2	0.419	1.58
10	60	45	1	0.345	1.30
11	40	45	2	0.451	1.69
12	40	45	2	0.437	1.65
13	40	40	3	0.451	1.70
14	40	45	2	0.428	1.62
15	20	40	2	0.424	1.59
16	40	50	1	0.371	1.40
17	40	40	1	0.387	1.46

2.2.2 模型方程的建立与方差分析 经 Design-Expert 10.0.1 软件对试验结果进行多元拟合分析,得到对原料粒度(A)、萃取温度(B)以及萃取时间(C)3 个变量的二次多项回归方程为 $Y=-0.052A+0.021B+0.15C-0.050AB+0.075AC+0.038BC-0.045A^2-0.023B^2-0.078C^2+1.69$,方差分析及显著性结果见表 7。

表 7 方差分析及显著性检验
Tab. 7 Analysis of variance and significance test

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P	显著性
模型	0.28	9	0.031	12.93	0.001 4	显著
A(原料粒度)	0.022	1	0.022	9.16	0.019 2	
B(萃取温度)	3.61×10^{-3}	1	3.61×10^{-3}	1.50	0.260 2	
C(萃取时间)	0.18	1	0.18	73.51	<0.000 1	
AB	0.010	1	0.010	4.15	0.081 0	
AC	0.023	1	0.023	9.34	0.018 4	
BC	5.63×10^{-3}	1	5.63×10^{-3}	2.34	0.170 3	
A ²	8.62×10^{-3}	1	8.62×10^{-3}	3.58	0.100 3	
B ²	2.18×10^{-3}	1	2.18×10^{-3}	0.91	0.373 1	
C ²	0.025	1	0.025	10.57	0.014 0	
残差	0.017	7	2.41×10^{-3}			
失拟项	2.18×10^{-3}	3	7.25×10^{-4}	0.20	0.893 1	不显著
误差	0.015	4	3.67×10^{-3}			
总离差	0.30	16				

由表 7 数据可得出结论,本试验模型 $P=0.041 5<0.05$,失拟项 $P=0.746 2>0.05$,表明本研究选取模型真实可靠。因 $P_C<P_A<P_B$,故 3 个因素对挥发油提取率的影响程度为 $C>A>B$ 。 $R^2=0.943 3$, $R^2_{\text{adj}}=$

0.870 3, 表示该模型可以解释 87.03%响应值的变化, 证明该模型拟合程度好, 可用于分析和预测“三六九”方剂挥发油的提取。

2.2.3 响应面结果分析 经 Design-Expert 10.0.1 软件分析, 根据拟合结果绘制因素对挥发油提取率影响趋势的三维响应面图, 见图 1。响应面图的陡

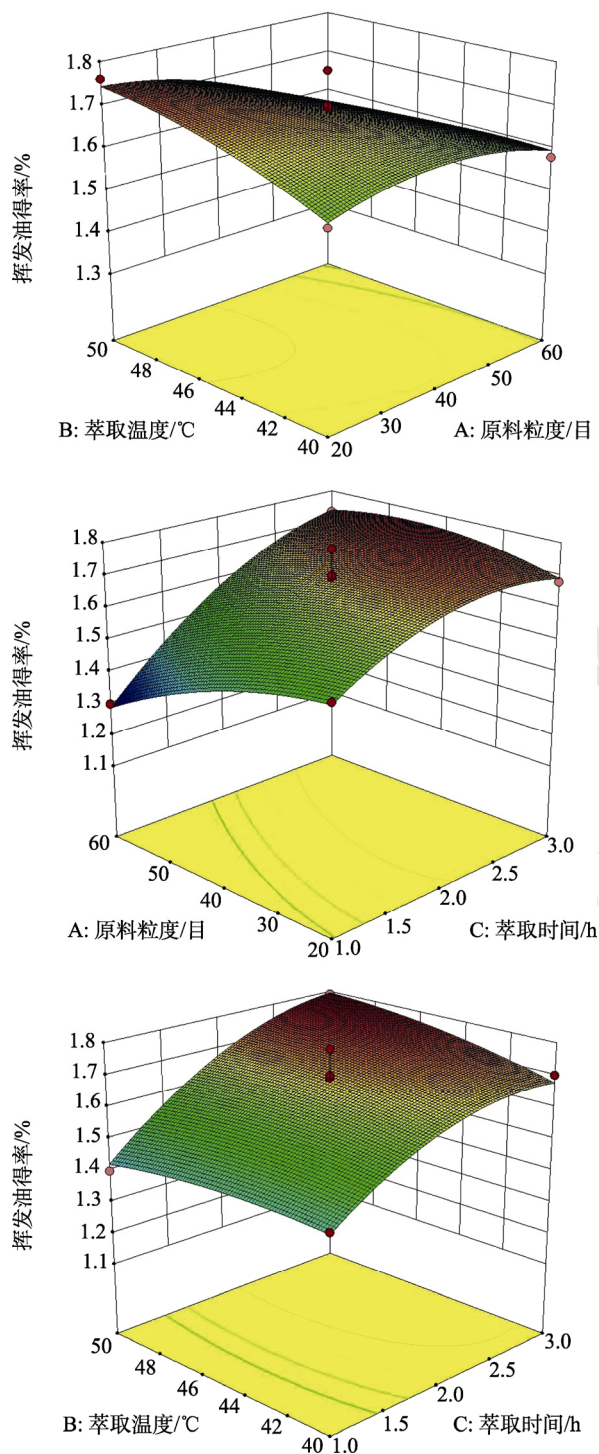


图 1 因素与挥发油得率之间的响应面图

Fig. 1 Response surface plot between factors and volatile oil yield

峭程度可直接反映各影响因素交互作用强弱。由三维效应图可见, AC 的陡峭程度比 AB、BC 大, 说明 AC 的交互作用较强, 与表 7 的显著性结果一致。

2.2.4 最佳工艺验证 根据 Design-Expert 10.0.1 软件分析得提取“三六九”方剂挥发油的最佳工艺: 原料粒度过 40 目筛, 萃取时间 3 h, 萃取温度 50 ℃。采用最佳提取工艺做 3 组平行试验, 得到挥发油量 (0.469 ± 0.021) mL, 即挥发油得率为 $(1.78 \pm 0.08) \mu\text{L} \cdot \text{g}^{-1}$, 与模型预测值 1.793% 接近, 且相差 $\leq 2\%$, 表明模型预测性良好, 稳定可靠, 该方法可用于“三六九”方剂挥发油的提取。

2.3 “三六九”缓释凝胶膏剂制剂工艺

本研究将传统膏剂改制成“三六九”缓释凝胶膏剂, 其质量关键在于其基质选择和配比。根据“2.2”项下的研究基础, 称取姜黄 36.0 g、大黄 36.0 g、防风 24.0 g、甘松 12.0 g、黄柏 6.0 g、山奈 6.0 g 等 23 味饮片共计 264.0 g, 并提取活性成分。精密称取 β -环糊精, 与蒸馏水混合, 配制环糊精的饱和溶液; 另精密称取上述所提取的中药活性成分, 加入一定量的无水乙醇溶解, 然后在均匀搅拌下将所制得的中药活性成分乙醇溶液缓慢添加至环糊精饱和溶液中。采用乳化超声-旋转蒸发法在一定温度孵育下, 搅拌 1~3 h, 使其成均匀混悬液。随后将其与按文献方法制备的一定量固体脂质体^[11]置于玻璃烧杯中, 10 000~20 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 高速均质机分散处理, 探头低温超声 10~20 min 后, 低温干燥制备基于 β -环糊精的纳米脂质载药系统。

本研究选取卡波姆、NP700、高岭土、甘油、甘羟铝等组成缓释凝胶膏剂的基质, 按下述方法制备凝胶膏剂: 将卡波姆、NP700、高岭土、甘羟铝等加入甘油, 搅拌研磨均匀作为 A 相; 配制柠檬酸水溶液作为 B 相, 备用; 将上述制备的活性成分纳米脂质载体慢慢加入 A 相中, 搅拌均匀后, 将 B 相滴加到 A 相中, 恒温滴加研匀, 研磨 30 min 后, 观察膏剂成型, 将其铺展在衬底上, 30~50 ℃ 烘干, 剪裁并密封备用。

2.4 “三六九”缓释凝胶膏剂质量控制及评价

2.4.1 专家遴选及参考依据 本研究共邀请了来自浙江省中医院、衢州市食品药品检验研究院、浙江大学药学院、浙大城市学院医学院等从事中药质量研究、中药检验和中药材鉴定的 6 名专家,

从业平均年限 21 年，其中 2 人从事三甲中医院药房工作，1 人从事食品药品检验工作，3 人从事中药教学与产品开发工作。本次调查问卷，在参考“德尔菲法”与中国药典 2020 年版的基础上，通过市场调查并参考相关中药鉴定资料，筛选出对中药膏剂感官评价的重要指标共 4 项，拟出专家咨询表，作为专家评判过程的参考依据，并根据其对中药缓释凝胶膏剂质量控制的熟悉程度与评价依据计算其权重，即权威系数=(熟悉程度+评价依据)/2，结果见表 8。权威系数 ≥ 0.7 视为可接受值，反之则放弃纳入最终统计。

表 8 专家权威系数统计结果

Tab. 8 Results of experts authority coefficient statistical

专家	熟悉程度	评价依据	权威系数
1	0.80	0.60	0.70
2	1.00	0.80	0.90
3	0.60	0.80	0.70
4	1.00	0.80	0.90
5	0.60	0.40	0.50
6	0.80	0.80	0.80

2.4.2 感官评价 依据表 9 所示评价标准记录每位专家对 3 个批次 3 个样品的外观评价、气泡状态、反复揭帖性与舒适性 4 个标准计分 3 次，结果见表 10，各指标综合得分见图 2。

表 9 感官评价标准

Tab. 9 Sensory evaluation standards

标准	1~4 分	5~7 分	8~10 分
外观评价	难剥离、有残留	难剥离或微残留	易剥离、无残留
气泡状态	气泡多且大	气泡少或小	气泡少且小
反复揭帖性	不恢复、黏性差	可恢复、黏性差	易恢复、黏性好
舒适性	有紧绷、有疼痛	有紧绷或疼痛感	无紧绷和疼痛

表 10 感官评价得分($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 10 Sensory evaluation score($\bar{x} \pm s, n=3$)

专家	外观评价	气泡状态	反复揭帖性	舒适性
1	9.00 $\pm$ 0.82	8.67 $\pm$ 0.47	7.33 $\pm$ 1.25	8.67 $\pm$ 0.47
2	8.00 $\pm$ 0.82	9.00 $\pm$ 0.82	6.00 $\pm$ 0.82	8.33 $\pm$ 0.47
3	8.33 $\pm$ 0.47	8.33 $\pm$ 0.47	8.67 $\pm$ 0.94	9.00 $\pm$ 0.00
4	9.00 $\pm$ 0.82	8.00 $\pm$ 0.82	7.67 $\pm$ 0.94	9.00 $\pm$ 0.82
5	9.67 $\pm$ 0.47	8.67 $\pm$ 0.47	6.67 $\pm$ 0.47	9.33 $\pm$ 0.47
均值	8.80 $\pm$ 0.91	8.53 $\pm$ 0.72	7.27 $\pm$ 1.29	8.67 $\pm$ 0.62

2.4.3 赋型性测定 制备 3 批样品，按照中国药典 2020 年版的要求，取供试膏剂 1 片，置于温度 37℃、相对湿度 64% 的恒温恒湿箱中 30 min，取

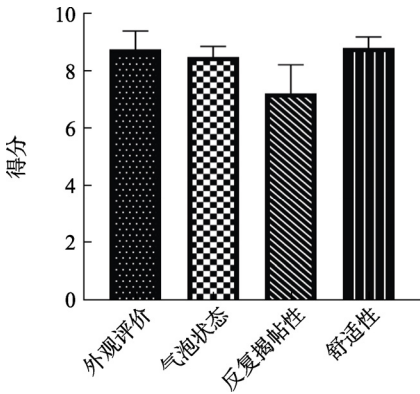


图 2 感官评价指标得分($\bar{x} \pm s, n=5$)

Fig. 2 Scores of sensory evaluation indexes($\bar{x} \pm s, n=5$)

出，用夹子将供试品固定在一平整钢板上，钢板与水平面的倾斜角为 60 度，放置 24 h，观察膏面。结果显示，3 批样品膏面均无明显流淌与油水分离现象，表明本膏剂赋型性稳定且良好。

2.4.4 皮肤追随性 取凝胶膏剂贴于手腕部，用力甩 10 次，观察其脱落情况。评价结果显示，凝胶膏剂皮肤追随性良好，无脱黏掉落，结合其反复揭帖性结论可得，该膏剂具有良好的黏性与皮肤适帖性。

2.4.5 耐热性评价 对凝胶膏剂进行耐热评价，取凝胶膏剂 6 片，除去背衬，置于 55℃烘箱中恒温 6 h，冷却后，观察膏剂的渗油现象。研究结果显示，膏剂表面无渗油或少渗油现象，表观无油水分离现象，膏面依然保有良好黏性，表明该膏剂具有良好的耐热性。

2.4.6 耐寒性评价 取凝胶膏剂 6 片，除去背衬，置于-15℃冰箱中，放置 24 h。研究结果显示，布面无膏体透过，表观无油水分离现象，膏面依然保有良好黏性，表明该膏剂具有良好的耐热性。

3 讨论

骨、软组织损伤的抗炎治疗常常是首选疗法。本研究中膏剂共由姜黄、大黄、防风、黄柏、甘松、赤芍、山奈、乳香、没药、白芷、元胡索、生蒲黄、天花粉、五加皮、大茴香、青皮、木香、合欢皮、细辛、番木鳖、羌活、丁香与肉桂等共计 23 味药材组成，其中多味药材中所富含的挥发油已有研究证明具有抗炎、抗菌与促进血液循环等药理作用。《本草纲目》^[12]记载片子姜黄能入手臂治痛，其兼理血中之气可知。其主要成分姜黄素能行气破瘀、通经止痛，根茎含有丰富的挥发油，具有抗炎、抗菌、抗风湿与促进血液循环等作用^[13]，是其发挥增加骨密度、改善骨的病理形

态等作用的主要物质基础^[14]；山柰主要成分为黄酮类化合物山柰酚，可以抑制炎症因子的表达^[15]；防风提取物中的挥发性化合物具有显著的抗炎能力并能显著延长凝血时间^[16]；《本草拾遗》^[17]记载甘松有理气止痛的功效；大黄的主要成分蒽醌衍生物类具有祛瘀、解毒、抗炎及泻下等药理活性^[18]，挥发油中主要含有机酸(酯)类具有抗菌、平滑肌解痉等药理活性^[19]。

Box-Behnken 响应面法是近年来国内外药学工作中常用的一种实验设计方法^[20-21]，通过数学模型绘制响应面并优化试验条件，提高了试验精度。本研究采用 Box-Behnken 响应面法优化得到超临界 CO₂ 流体萃取法提取“三六九”方剂中挥发油组分的最佳工艺，即原料粒度过 40 目筛，萃取温度 50℃，萃取 3 h。

本研究将传统膏剂改制成缓释凝胶膏剂并选取感官评价、赋型性测定、皮肤追随性、耐寒性评价、耐热性评价共 5 项研究作为“三六九”凝胶膏剂的质量评价指标，其中感官评价由 5 名权威系数≥70%的专家完成。结果显示，本研究所得凝胶膏剂感官评价较好，具有稳定的赋型性、耐热性与耐寒性，同时还具有较好的黏性与皮肤适贴性，表明本研究所得“三六九”凝胶膏剂不仅制备工艺较简单，而且质量也比较好。

REFERENCES

- [1] 傅宏伟.《里西方药集》《下方寺伤科医录》点校本[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2015.
- [2] SHEN Q R, FU H W, DONG J, et al. Shaoxing “369” traumatology overview of the treatment achievement[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2010, 28(10): 2101-2103.
- [3] SHEN L, SHAN F J, XU X F, et al. Clinical study on Sanliujiu gel in the treatment of blood stasis syndrome of the third lumbar transverse process syndrome[J]. Zhejiang J Tradit Chin Med(浙江中医杂志), 2022, 57(7): 490-492.
- [4] FU Y H, FU J H, FU H W. Experience in treating 97 cases of tenosynovitis of radial styloid process[J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2001, 10(8): 736.
- [5] LU X D. Characteristics of “369” traumatology drugs in Shaoxing[J]. J Zhejiang Coll Tradit Chin Med(浙江中医学院学报), 1988, 12(5): 9-10.
- [6] PAN L M, GUO L W, YUAN Z R, et al. On the industrialization of cataplasma, A Chinese traditional medicine[J]. China Pharm(中国药房), 2007, 18(30): 2394-2396.
- [7] XU M, MA W B. Research and new direction of cataplasma[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2007, 25(6): 1272-1274.
- [8] 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.
- [9] GE P. Clinical application of external application therapy[J]. Chin J Rural Med Pharm(中国乡村医药), 2018, 25(11): 30.
- [10] LI K, XU Z M. A review of current progress of supercritical fluid technologies for e-waste treatment[J]. J Clean Prod, 2019(227): 794-809.
- [11] YANG X L, YANG B, LI C L, et al. Preparation and *in vitro* transdermal diffusion characteristics of paclitaxel nanoliposomes gels[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(2): 156-161.
- [12] (明)李时珍. 本草纲目[M]. 赵尚华, 赵怀舟, 点校. 北京: 中华书局, 2021.
- [13] DOSOKY N S, SETZER W N. Chemical composition and biological activities of essential oils of *Curcuma species*[J]. Nutrients, 2018, 10(9): 1196.
- [14] ZHANG Y, LI D M, XING Y. Research progress on pharmacological effects and carriers of curcumin[J]. China Pharm(中国药房), 2015, 26(13): 1850-1853.
- [15] 胡俊青, 胡晓. 黄柏化学成分和药理作用的现代研究[J]. 当代医学, 2009, 15(7): 139-141.
- [16] LI W, LI L, LIU Y Y, et al. Experimental study of pharmacological action of active composition of radfx saposnikovia[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2006, 12(6): 29-31.
- [17] (唐)陈藏器.《本草拾遗》辑释[M]. 尚志钧, 辑释. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2004.
- [18] ZHANG K X, YAO Q Y, WU F M, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of medicinal plants in genus Rheum[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2022, 31(6): 555-566.
- [19] ZHANG P, CHENG G Y, CHENG W P. Talking about the clinical application of Gan song[J]. Acta Chin Med Pharmacol (中医药学报), 2015, 43(2): 99-100.
- [20] HAO C, ZHAI L H, DONG H C, et al. Optimization of the extraction process of Scutellaria baicalensis by ionic liquids with Box-behnken response surface methodology and anti-inflammatory evaluation[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2021, 30(11): 1031-1037.
- [21] AYINUER M, GAO L, HUO S X, et al. Optimization of centrifugal extraction technology of verbascoside by Box-Behnken response surface methodology[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(23): 3086-3091.

收稿日期: 2022-08-09

(本文责编: 李艳芳)