

# 芩柏乳膏制备工艺研究

范 峥<sup>1</sup> 刘玉娟<sup>2</sup> 吴 清<sup>2</sup> 吴剑坤<sup>1</sup>

(1. 首都医科大学附属北京中医医院药学部, 北京 100010; 2. 北京中医药大学, 北京 102488)

**【摘要】**目的 对芩柏软膏进行制剂工艺优化, 选出最优处方及制备工艺。方法 首先筛选空白基质处方和提取液加入比例, 随后以乳膏的硬度、稠度、外观性状、涂展性、稳定性、流变学测试、显微观察等为指标, 采用单因素结合 D-最优混料设计试验优选最佳基质处方, 并单因素考察乳膏制备工艺参数。结果 芩柏乳膏基质处方为硬脂酸 3 g, 单硬脂酸甘油酯 4 g, 白凡士林 2 g, 十八醇 4 g, 甘油 6 g, 吐温-80 (Tween-80) 3 g, 黄芩和关黄柏提取液 (每 1 g 含生药 0.8 g) 18 g; 制备方式: 取甘油、黄芩提取液、Tween-80 加热至 70~80 °C, 缓缓加入相同温度的关黄柏提取液、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、白凡士林、十八醇的油相中, 保持相同温度以 250 r/min 乳化 15~20 min (70~80 °C), 室温下继续搅拌至冷却即得芩柏乳膏。结论 以该工艺制得的芩柏乳膏质地均匀, 外观细腻, 易于清洗, 质量稳定, 该制备工艺操作简便, 稳定可行。

**【关键词】**芩柏乳膏; 制备工艺; D-最优混料设计

**DOI:** 10.16025/j.1674-1307.2023.06.013

首都医科大学附属北京中医医院的院内制剂芩柏软膏 (京药制字 Z20053387) 来源于皮外科中医泰斗赵炳南先生的临床经验方<sup>[1]</sup>, 已使用达半个多世纪。芩柏软膏由黄芩、关黄柏组成, 具有清热解毒、利湿消肿之功效, 常用于治疗银屑病、毛囊炎、皮炎、湿疹等疾病<sup>[2]</sup>, 疗效显著, 适应证广, 不良反应小, 是皮肤科常用外用制剂。传统的制备工艺简单, 将黄芩与关黄柏饮片粉碎后直接加入凡士林基质中混匀即得, 有效成分难以释放, 利用率低, 且软膏油腻, 易污染衣物, 患者体验感不好, 依从性差。基于 O/W 乳剂型软膏具有易清洗、易涂布、无油腻性、性质稳定, 且药物释放、渗透较快的特点, 因此本研究用 O/W 乳剂型软膏代替其油脂型软膏, 对芩柏软膏进行制剂工艺优化, 现报告如下。

## 1 材料和仪器

### 1.1 仪器

DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器 (北京科伟永兴仪器有限公司), C-MAG HS4 型加热磁力搅拌器 (艾卡仪器设备有限公司), BH-2 型光学显微镜 (Olympus, Tokyo, Japan), TMS-PRO 物性分析仪 (美国 FTC 公司)。

### 1.2 试剂和药品

液体石蜡 (批号 20200325)、十八醇 (批号 20190822)、单硬脂酸甘油酯 (批号 20200603)、硬脂酸 (批号 20200923)、丙三醇 (批号 20170912)、白凡士林 (批号 20200608)、羊毛脂 (批号 20180515)、吐温-80 (Tween-80, 批号 20191010) 均购自天津市光复精细化工研究所。三乙醇胺 (批号 20190902)、十二烷基硫酸钠 (批号 20190827) 均购自天津市福晨化学试剂厂。PEG-40 氢化蓖麻油 (源叶生物, 批号 C10749628), TEFOSE 63 [嘉法狮 (上海) 贸易有限公司, 批号 175649], 芩柏方浓缩液 (每 1 g 含生药 0.8 g, 实验室自制)。

## 2 方法

### 2.1 乳膏主观评分标准

根据 2020 版《中国药典》<sup>[3]</sup>, 建立了以外观、涂展性、稳定性为主的乳膏评分规则, 具体包括外观性状、涂展性、离心稳定性、耐寒稳定性、耐热稳定性, 每项最高 10 分。因为离心是否分层最能反映乳膏的贮存稳定性, 故将离心稳定性的权重系数设为 0.3, 乳膏剂一般不受低温影响, 因此将耐寒稳定性的权重系数设为 0.1, 剩余 3 项的权重系数均设为 0.2, 具体评分标准<sup>[4]</sup>见表 1。

**基金项目:**北京市属医院科研培育计划项目 (PZ2022007)

**作者简介:**范峥, 39 岁, 硕士, 副主任药师、主治医师。研究方向: 中药的合理使用。

**通信作者:**吴剑坤, E-mail: wujiankun@bjzhongyi.com

**引用格式:**范峥, 刘玉娟, 吴清, 等. 芩柏乳膏制备工艺研究[J]. 北京中医药, 2023, 42(6): 643-647.

表 1 乳膏评分标准

指标	分值			
	优(8~10)	良(6~8)	中(3~6)	差(0~3)
外观	有光泽,均匀细腻,无气泡,半固态,软硬适宜	表面光滑,较细腻,有少量气泡或颗粒,半固态,较硬	表面略粗糙,有颗粒感,液态,流动性弱	表面颗粒感严重,膏体粗糙发硬或呈液态,流动性强
涂展性	易涂抹,均匀一致,不泛白	涂布性稍差,泛白,有油腻膜层	较难涂抹,均匀性差或黏度稀薄,泛白严重	难涂抹,成胶块状,或过于稀薄
稳定性	均匀外观不变,无油水分层	外观不均匀,轻微分层	分层明显	分层严重

## 2.2 空白基质处方筛选

在 O/W 型乳膏剂中,多以三乙醇胺、十二烷基硫酸钠、Tween-80 等为乳化剂。经查阅文献及

前期预实验,筛选到表 2 所示 10 个较优且具有广泛代表性的处方<sup>[5-6]</sup>,并对其进行外观及稳定性考察。

表 2 10 个基质处方(g)

处方		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
油相	硬脂酸	4	3	3	0	1	4	3	2	0	5
	单硬脂酸甘油酯	5	6	6	4	9	0	2	2	3	0
	液体石蜡	2	0	0	0	4	0	6	3	0	4
	白凡士林	4	2	2	0	0	5	2	2	0	2
	羊毛脂	0	0	0	5	0	3	0	0	2	0
	十八醇	0	3	3	5	4	3	0	4	6	4
乳化剂	Tween-80	3	3	0	0	0	0	0	2	0	3
	TEFOSE-63	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
	PEG-40 氢化蓖麻油	0	0	0	0	0	3	0	5	0	0
	三乙醇胺	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0
	十二烷基硫酸钠	0	0	4	4	0	0	0	0	0	0
	甘油	4	5	5	8	6	7	6	3	2	8
水相(加水至 40 g)	丙二醇	2.5	0	0	0	0	0	0	0	7	0

## 2.3 含提取液乳膏筛选

基于本节“2.2”项下筛选出来的空白基质处方,以药液代替水制备含药乳膏。制备方法为称取处方量的水相和油相分别置于 2 个烧杯中,按照芩柏方处方配比称取黄芩和关黄柏提取液,将关黄柏提取液加入油相,黄芩提取液加入水相,加热至 85℃,搅拌均匀后将水相加入油相,用 200 r/min 搅拌乳化 15 min 后,继续搅拌至冷却即得。以表 1 评分标准,筛选与提取液相容性最好的一组空白基质。

固定基质质量不变,增大提取液的质量,制备不同加药量的乳膏,对其进行外观性状、涂展性及稳定性考察;采用质构仪对其进行硬度、黏度、黏附性及涂布性考察<sup>[7-8]</sup>;采用光学显微镜观察乳膏内部微观结构。

## 2.4 单因素结合 Plackett-Burman 筛选辅料用量

在初步筛选出芩柏膏基质处方的基础上,先采用单因素试验考察各辅料用量范围,然后以 Plackett-Burman 试验分析各辅料对芩柏膏成型的

影响。对芩柏膏成型无显著影响的辅料质量相对固定不变,对于具有显著影响的辅料,取高低两个质量水平,为后续 D-最优混料设计实验提供依据。

## 2.5 D-最优混料设计优化芩柏膏基质处方

选取 Plackett-Burman 试验所筛选出的显著性影响因素作为考察对象,设定高低水平相对应的值,运用 Design-Expert 软件,进行 D-最优混料实验进一步优化芩柏膏基质处方<sup>[9]</sup>。

## 2.6 成型工艺参数研究

单因素考察乳化温度(60~100℃)、乳化时间(5~35 min)和乳化时的转速(100~300 r/min)对乳膏剂成型性的影响。

## 3 结果

### 3.1 空白基质处方筛选

处方 1、2、6 综合评分较高。其余处方评分较低,如处方 5 质地较硬,外观粗糙,处方 7 在制备过程中三乙醇胺与硬脂酸反应造成的发泡现象严重,导致加热乳化阶段搅拌不均匀,处方 8 质地较

黏稠, 不易推开涂抹。见表 3。

表 3 空白基质处方评分结果(分,  $n=3$ )

处方编号	外观	涂展性	离心稳定性	耐寒稳定性	耐热稳定性	综合评分
1	7.67	7.67	7.67	10.00	8.33	8.03
2	8.00	8.67	8.67	10.00	9.33	8.80
3	5.33	3.67	4.00	10.00	6.33	5.27
4	5.33	5.33	5.00	10.00	7.67	6.17
5	3.33	2.67	4.33	8.00	4.67	4.23
6	8.33	7.67	8.33	10.00	7.67	8.23
7	0.00	2.33	2.67	7.33	4.00	2.80
8	3.67	4.00	5.33	10.00	7.67	5.67
9	6.67	7.33	6.00	10.00	8.00	7.20
10	4.33	6.67	7.67	10.00	7.67	7.03

### 3.2 含提取液乳膏筛选

处方 1、6 膏体较处方 2 膏体稀薄, 质地黏软, 外观、涂展性及稳定性稍差, 故选择处方 2 为芩柏膏空白基质处方, 即硬脂酸 3 g, 单硬脂酸甘油酯 6 g, 白凡士林 2 g, 十八醇 3 g, Tween-80 3 g, 甘油 5 g。见表 4。

表 4 含提取液乳膏评分结果(分,  $n=3$ )

处方编号	外观	涂展性	离心稳定性	耐寒稳定性	耐热稳定性	综合评分
1	6.67	6.67	7.33	8.00	7.67	7.20
2	7.67	8.00	8.33	9.33	8.33	8.23
6	7.00	7.00	8.00	8.33	7.33	7.50

3.2.1 外观及稳定性考察: 制备不同加药量的 1~4 号乳膏后常温放置, 3 d 后, 3 号、4 号出现药液在乳膏表面渗出现象, 1 号、2 号外观保持不变、无渗出。当提取液的总量为 18 g 时, 综合评分最高。见表 5。

表 5 不同加药量乳膏评分结果(分,  $n=3$ )

编号	提取液总量(g)	外观	涂展性	离心稳定性	耐寒稳定性	耐热稳定性	综合评分
1	13	7.67	8.33	8.00	8.67	8.33	8.13
2	18	7.67	8.00	8.33	9.33	8.33	8.23
3	23	6.67	7.67	7.33	8.67	7.33	7.40
4	28	6.33	7.00	7.33	8.33	7.33	7.17

3.2.2 流变学测试结果: 随着加药量的增加, 乳膏的硬度、稠度、黏性指数、黏聚性及涂布性均呈下降的趋势, 与主观涂布性感受相符合。见表 6。

表 6 不同加药量乳膏质构仪测试结果( $n=3$ )

编号	提取液总量(g)	硬度(N)	稠度(N·mm)	黏性指数(N·mm)	黏聚性(N)	涂布性(N/mm)
1	13	2.456	4.996	7.653	1.875	0.175
2	18	1.649	4.013	3.675	1.226	0.104
3	23	1.334	3.284	3.911	0.950	0.081
4	28	0.813	1.411	2.006	0.675	0.069

3.2.3 显微镜观察结果: 提取液质量为 13、18、23 g 时, 显微镜下可见分布均匀的乳滴结构, 且粒子圆整, 无大于 180 mm 的颗粒, 可以维持乳膏的稳定; 当提取液质量为 28 g 时, 乳膏的乳滴变大且不规则, 分布不均, 可能与乳化不足, 油滴聚并有关。见图 1。

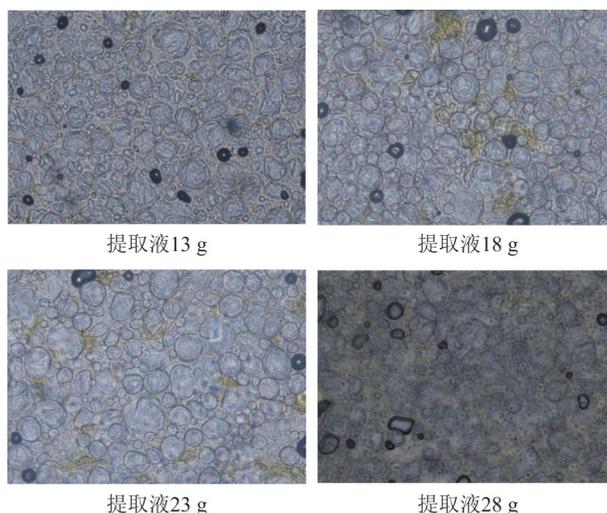


图 1 不同加药量乳膏的光学显微镜下观察结果(400×)

综合乳膏外观、稳定性、质构仪及显微观察结果, 选择加入 18 g 提取液为最佳芩柏乳膏处方, 即硬脂酸 3 g, 单硬脂酸甘油酯 6 g, 白凡士林 2 g, 十八醇 3 g, Tween-80 3 g, 甘油 5 g, 提取液 18 g (9 g 黄芩提取液、9 g 关黄柏提取液)。

### 3.3 单因素 Plackett-Burman 试验筛选辅料用量

3.3.1 单因素试验: 依据表 1 评分标准对单因素实验制得的乳膏进行主观评价, 筛选出各辅料用量范围。见表 7。

3.3.2 Plackett-Burman 实验: 以乳膏剂单因素考察结果外观评分大于 6 为依据, 每个因素取高低 2 个水平, 采用 Plackett-Burman 实验设计 ( $n=12$ ) 考察各辅料对芩柏膏的外观、稳定性、硬度、黏度等物理特性是否具有显著性影响, 实验结果见表 8, 方差分析结果见图 2。从图 2 中可以看出,

表 7 单因素考察辅料不同用量结果(n=3)

因素	用量(g)
硬脂酸	2.00~6.00
单硬脂酸甘油酯	4.00~8.00
白凡士林	2.00~4.00
十八醇	2.00~4.00
甘油	2.00~8.00
Tween-80	2.00~4.00

影响硬度的主要因素为硬脂酸、单硬脂酸甘油酯；影响稠度和黏性指数的主要因素为十八醇；影响涂布性的主要因素为单硬脂酸甘油酯；对离心稳定性影响较大的因素为 Tween-80；单硬脂酸甘油酯、甘油对外观影响较大。以主观评分为主，硬度、黏度等质构评分为辅，得出硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、十八醇为影响芩柏膏质量的主要因素，以这 3 个因素为研究对象，采用 D-最优混料设计实验进一步优化芩柏膏的辅料配比。结合单因素实验，以综合评分最大值为依据，固定白凡士林质量为 2 g、甘油质量为 6 g、Tween-80 质量为 3 g。

表 8 Plackett-Burman 实验结果

编号	硬度 (N)	稠度 (N·mm)	黏性指数 (N·mm)	涂布性 (N/mm)	外观	耐热稳定性	耐寒稳定性	离心稳定性
1	0.539	1.414	2.488	0.042	1.00	3.33	8.67	3.00
2	0.641	1.541	2.566	0.043	2.17	0.33	7.00	3.67
3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.00	3.00	9.00	1.00
4	1.300	3.092	3.901	0.091	6.33	2.00	10.00	9.67
5	1.083	2.687	3.958	0.081	3.33	4.33	8.33	6.67
6	1.151	2.788	3.495	0.079	6.00	0.00	9.67	8.83
7	1.223	2.891	3.466	0.086	8.67	9.33	10.00	9.67
8	1.293	3.121	3.741	0.090	8.67	0.33	10.00	8.83
9	0.963	2.635	2.939	0.090	6.33	3.00	9.00	9.00
10	1.260	3.137	3.321	0.096	6.00	6.00	9.00	5.50
11	0.951	2.415	3.596	0.074	7.67	1.33	9.00	10.00
12	0.953	2.509	2.839	0.077	9.83	2.33	9.33	9.50

3.4 D-最优混料设计优化芩柏膏处方

按照表 1 评分标准对所制备芩柏乳膏进行主观评分，评分结果见表 9。

应用 Design-Expert 11.0 软件，对综合评分结果进行模型拟合，二项式模型的 P 为 0.008 3，失拟度为 0.284 7，表明所建立的方程具有统计学意义。拟合结果为  $Y=4.41A+6.55B+8.33C+3.12AB+5.50AC+1.48BC$  ( $R^2=0.9044$ )，说明该模型可以

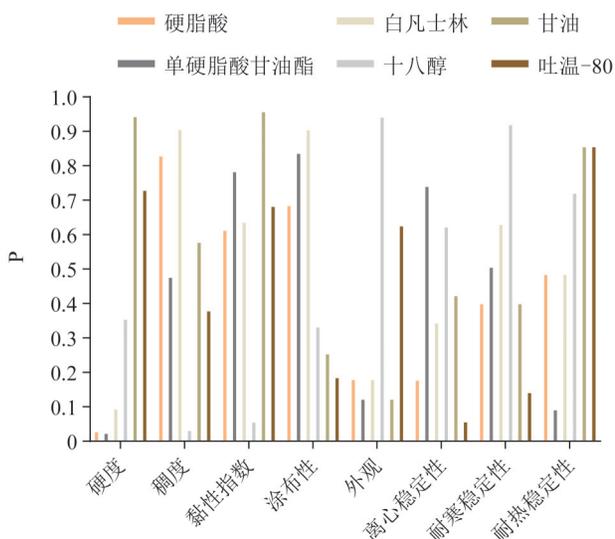


图 2 Plackett-Burman 实验设计影响因素显著性分析图

表 9 D-最优混料实验设计评分(分)

编号	外观性状	涂展性	离心稳定性	耐寒稳定性	耐热稳定性	综合评分
1	8.40	8.20	7.20	8.20	6.90	7.68
2	7.60	7.70	8.70	7.40	7.30	7.87
3	9.00	8.70	7.70	9.50	5.90	7.98
4	6.40	4.90	8.00	7.20	6.30	6.64
5	7.30	7.30	7.20	8.70	6.20	7.19
6	4.40	7.70	7.00	7.40	6.00	6.46
7	4.40	7.20	6.10	8.30	6.40	6.26
8	3.20	3.50	5.00	6.40	5.10	4.50
9	8.00	5.60	7.80	7.90	4.20	6.69
10	5.40	8.80	6.20	6.70	3.00	5.97
11	7.80	7.86	4.60	5.30	6.70	6.38
12	6.30	8.60	8.00	8.50	4.20	7.07
13	5.90	8.30	7.30	8.10	5.40	6.92
14	6.10	5.10	6.60	8.10	5.90	6.21
15	6.20	4.50	6.20	5.50	3.90	5.33
16	6.90	6.80	7.00	8.50	6.80	7.05

准确预测实验结果，方程拟合度良好。

采用 Design-Expert 11.0 中 Numerical 功能，得到预测的最优组合为：硬脂酸 3 g，单硬脂酸甘油酯 4 g，白凡士林 2 g，十八醇 4 g，甘油 6 g，Tween-80 3 g，提取液 18 g。经验证，实测值和预测值结果相近，说明软件预测的模型可靠，表明 D-最优混料设计可以准确地预测乳膏基质的最优配比。

3.5 制备工艺参数考察

乳化时间为 15、25 min 时，乳膏的主观评分最高。对乳化温度进行考察时发现，温度为 60 ℃

时,油相不能完全融化;温度为 90、100 °C 时,制得的乳膏较粗糙,颗粒感严重;乳化温度为 70、80 °C 时,乳膏的主观评分最高。对乳化转速进行

考察时,乳化转速为 250 r/min 时,乳膏的主观评分最高。见图 3。

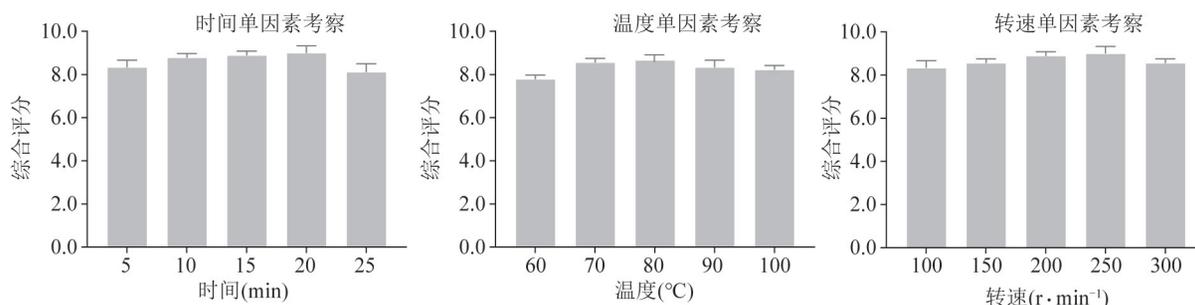


图3 芩柏膏成型工艺单因素实验综合评分(n=3)

结合乳膏主观评分结果,推测随着乳化时间的延长、乳化温度的升高,乳膏内部的交联结构会变强,利于乳膏稳定。但是乳化时间过长、温度过高,乳膏会因失水导致涂敷时有颗粒感,因此选择乳化时间为 15~20 min,乳化温度为 70~80 °C。乳化转速过低时,会影响搅拌效果,乳化转速过高时,可能破坏乳化时所形成的凝胶网状结构,最终选择芩柏膏的乳化转速为 250 r/min。

#### 4 讨论

本研究首先对芩柏膏空白基质处方、药物与基质配比进行考察,然后采用单因素、Plackett-Burman 及 D-最优混料设计试验对基质处方中各辅料的配比进行了优化,考察了芩柏乳膏的成型工艺参数,最终确定基质处方及制备方式,制得的芩柏乳膏呈黄色,外观均匀细腻,易于涂布。

芩柏乳膏中含有黄芩苷、汉黄芩苷等黄酮类成分以及小檗碱、巴马汀等生物碱类成分,二者可产生絮状沉淀,影响乳膏成型<sup>[10-11]</sup>。因此本研究探索将黄芩提取液、关黄柏提取液分别与水相、油相混匀后,再制备乳膏制剂,外观及稳定性效果良好。在乳膏剂成型工艺研究中,引入流变特性指标及显微结构辅助主观评分作为筛选指标,相较仅采用主观评分作为乳膏剂的筛选指标,更加客观合理。在芩柏膏处方配比优化阶段,先采用单因素结合 Plackett-Burman 实验筛选出具有显著性影响的辅料,最后进行 D-最优混料设计,可以排除无关因素,缩减实验次数,增加拟合方程

准确度。后续将继续进行芩柏乳膏质量控制研究以及药效学研究,以为院内制剂开发提供参考和依据。

#### 参考文献

- [1] 北京中医医院.赵炳南临床经验集[M].北京:人民卫生出版社,2006:316.
- [2] 张云云,周冬梅,王莒生,等.芩柏凝胶外用治疗血热证银屑病临床疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病杂志,2013,12(4):226-228.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].北京:中国医药科技出版社,2020.
- [4] 杨扬.双唑泰阴道用乳膏剂的制备、质量标准研究和稳定性考察、安全性评价[D].锦州:锦州医科大学,2017.
- [5] 赵春丽,申孝灵,晏合吕,等.白及提取物乳膏剂的处方筛选研究[J].山东化工,2020,49(17):21-24.
- [6] 潘雪琴,朱淑敏,陈淑仪,等.复方马缨丹液晶乳膏制备及镇痛抗炎作用研究[J].广东化工,2019,46(17):7-9.
- [7] 张婉,唐嘉雯,罗嵘,等.质构仪和流变仪测试膏霜产品与感官评价结果的相关性研究[J].日用化学品科学,2019,42(6):23-29.
- [8] 吴伟都,朱慧,欧凯,等.测试条件对搅拌型酸乳质构特性测定的影响[J].乳业科学与技术,2019,42(1):8-12.
- [9] 李学娥,张蜀,邓红,等.基于AHP-CRITIC法赋权的星点设计-效应面法优化瓜子金乳膏处方及其质量评价[J].中国药房,2020,31(21):2615-2621.
- [10] 周爱珍,尹华,王知青.大黄、黄芩与黄柏药对配伍提取工艺的研究[J].中国中药杂志,2012,37(4):461-465.
- [11] 许继艳,李硕.正交试验优选黄芩中总黄酮的提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(12):69-71.

#### Study on preparation technology of Qinbai Cream

FAN Zheng, LIU Yu-juan, WU Qing, WU Jian-kun

(收稿日期: 2022-09-06)