

[科研报道]

杏香兔耳风乳膏处方的优化及质量评价

陈欣悦¹, 贺文娟¹, 邹会林², 屈思元², 宋红萍^{1*}
(1. 武汉市第四医院药学部, 湖北 武汉 430030; 2. 湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430061)

摘要: **目的** 优化杏香兔耳风乙醇提取物乳膏处方, 并对其进行质量评价。**方法** 以十八醇用量、单硬脂酸甘油酯用量、角鲨烷用量、peg40 氢化蓖麻油用量为影响因素, 稳定性、pH 值、外观性状、保湿性、延展性的综合评分为评价指标, 采用 D-型最优混料设计结合 AHP-CRITIC 法优化处方。再测定熊果苷含量, 采用流变仪对其流变学特性进行评价。**结果** 最优处方为十八醇用量 1.152 g, 单硬脂酸甘油酯用量 3.348 g, 角鲨烷用量 10 g, peg40 氢化蓖麻油用量 0.5 g, 综合评分 97.34 分, 熊果苷平均含量为 1.84 mg/g, 处方为剪切变稀的非牛顿流体。**结论** 所得杏香兔耳风乳膏稳定性保湿性良好、质量可控, 可为其进一步开发利用提供依据。

关键词: 杏香兔耳风乳膏; 处方; D-最优混料设计; AHP-CRITIC 法; 熊果苷; 流变学特性

中图分类号: R944 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)05-1610-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.05.036

杏香兔耳风为菊科兔耳风属植物杏香兔耳风 *Ainsliaea fragrans* Champ. 的干燥全草, 具有抑菌抗炎、祛腐生肌、修复创面的功效, 外用可治疗毒蛇咬伤、水肿、中耳炎, 长期用于止血、分散血块, 是江西特色优势药材之一^[1-2]。现代药理学研究发现, 杏香兔耳风浸膏可以降低局部致痛致炎因子 PGE2 水平^[3]; Lin 等^[4]发现, 杏香兔耳风提取物表现出与阿奇霉素、环丙沙星等临床一线抗生素相似的抗菌活性。

课题组前期从杏香兔耳风中分离得到较高含量的熊果苷单体^[5-6], 约占正丁醇部位的 2.79%, 是杏香兔耳风中发挥抗炎抑菌活性的重要成分^[7]。基于此, 本实验参考外用将鲜全草捣碎敷于患处用法, 将杏香兔耳风的流浸膏制成乳膏剂, 用于治疗皮肤炎症及皮肤疮。本研究运用 D-型最优混料设计研究各辅料的最优配比, 将杏香兔耳风制成一种质量可控、使用方便、顺应性好的乳膏, 以期为其进一步应用于临床提供参考。

1 材料

1.1 仪器 JJ-1 型精密定时电动搅拌器 (金坛市荣华仪器制造有限公司); DK-8D 型三孔电热恒温水浴锅 (上海一恒科技有限公司); T214 型电子分析天平 (美国 Denver 公司); PHS-3C 型 PH 计 (上海越平科学仪器有限公司); 101-1B 型电热鼓风干燥箱 (浙江力辰仪器科技有限公司); 16K 型台式离心机 (珠海黑马医学仪器有限公司); LC-

20AT 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司); 超声波清洗机 (上海船舶电子设备研究所); DHR-1 型旋转流变仪 (美国 Waters 公司)。

1.2 试剂与药物 杏香兔耳风全草于 2020 年 10 月采自江西, 经华中科技大学同济医学院药学院张长弓教授鉴定为正品, 标本存放于华中科技大学同济医学院药学院天然药化教研室。熊果苷对照品 (批号 A0210AS, 纯度 ≥ 98%, 大连美仑生物技术公司)。甘油 (批号 000120170707)、羟苯乙酯 (批号 103620190801)、十八醇 (批号 20191004)、十二烷基硫酸钠 (批号 101420180801)、单硬脂酸甘油酯 (批号 105620181104) (湖南尔康制药股份有限公司); 水溶性维生素 E (批号 190210, 北京贝丽莱斯生物科技有限公司); peg40 氢化蓖麻油 (批号 C10749628)、角鲨烷 (批号 C11172562)、尿囊素 (批号 C30626041)、L-抗坏血酸棕榈酸酯 (批号 C11528027) (上海麦克林生化科技有限公司); 三乙醇胺 (批号 20180901, 江西阿尔法高科药业有限公司); 硬脂酸 (批号 20190805, 湖州展望药业有限公司)。

2 方法与结果

2.1 流浸膏制备 取干燥的粉碎药材适量, 过 1 号筛, 95% 乙醇冷浸提取 3 次, 每次 7 d, 合并提取液, 减压浓缩至无醇味后萃取, 即得 (30 g)。

2.2 处方制备 按基质处方量准确称取甘油、水溶性维生

收稿日期: 2021-10-19

基金项目: 湖北省卫生健康委员会 2019-2020 年度面上项目 (WJ2019M018)

作者简介: 陈欣悦 (1996—), 女, 硕士, 初级药师, 从事药物新剂型研究。Tel: 15002731109, E-mail: fiona_chenxinyue@163.com

* 通信作者: 宋红萍 (1968—), 女, 硕士, 主任药师, 从事药物新剂型与生物药剂学研究。Tel: (027) 68835014, E-mail: songhongping@126.com

网络出版日期: 2022-03-28

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220325.1840.014.html>

素 E、十二烷基硫酸钠、羟苯乙酯、尿囊素、三乙醇胺，作为水相，适量纯化水搅拌均匀，水浴加热至 85 ℃；硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、角鲨烷、十八醇、peg 40 氢化蓖麻油、*L*-抗坏血酸棕榈酸酯作为油相，加热至 82 ℃开始融化，将温度略高的水相缓慢倒入油相，不断搅拌至初乳形成，体系温度降低至 50 ℃左右，控制 pH 值在 5~7 范围内，将杏香兔耳风流浸膏加到基质中，搅拌均匀，装样，于阴凉处保存。

2.3 乳膏评价体系建立 基于 2020 年版《中国药典》四部通则 0109 乳膏剂项下要求^[8]，从乳膏耐高温、耐寒、离心稳定性、外观、延展性、pH 值、保湿性这 7 个方面建立评分标准^[9-10]，具体见表 1，再将膏体置于（50±1）℃干燥

表 1 乳膏基质评分标准

稳定性	pH	外观	延展性	保湿性	评分/分
未有变化	5.7~6.3	色泽均匀,质地光滑细腻,黏稠度适宜	极好	水分上升>20%	9~10
轻微软化或有油滴析出	5.5~5.7、6.3~6.5	色泽均匀,质地较为细腻,略微黏稠	好	水分上升 15%~20%	7~8
部分软化或有油滴析出,变色	5.3~5.5、6.5~6.7	色泽均匀,质地较硬,有油腻感	一般	水分上升 10%~15%	5~6
严重油滴析出并软化	5.0~5.3、6.7~7.0	色泽较为不均,质地粗糙,有颗粒感,有油滴析出,成形性不佳	较差	水分上升<10%	3~4
油水分层,软化	<5.0、>7.0	色泽不均匀,质地较稀,有颗粒感,无法成形	极差	无变化或降低	1~2

2.4 指标权重确立

2.4.1 AHP 法 将“2.3”项下 7 个评价指标分为 5 个层次，耐高温、耐低温、离心为 1 个层次，外观，涂展性，pH 值，保湿性分别为另 4 个层次，各层次的优先顺序为稳定性>外观>延展性>保湿性>pH 值，得到层次结构模型^[11]，采用标度法将 5 个层次（ $n=5$ ）的评价因素的重要性依次两两比较，构建判断矩阵见表 2。通过 R 语言（版本号 3.6.3）方根法测得稳定性、外观、延展性、保湿性、pH 值的权重系数分别为 0.34、0.23、0.21、0.09、0.13，最大特征值 $\lambda_{\max}$ 为 5.30，计算一致性指标（CI）^[12]，公式为 $CI = (\lambda_{\max} - n) / (n - 1)$ ，得到一致性指标为 0.08，查表可得平均随机一致性指标（RI）在 $n=5$ 时为 1.12，计算一致性比率（CR），公式为 $CR = CI / RI$ ，得到 CR 为 0.07<0.1，表明矩阵通过一致性检验，所得权重系数值有效。

表 2 乳膏评价优先判断矩阵

评价指标	稳定性	外观	延展性	保湿性	pH 值
稳定性	1	3	2	2	2
外观	1/3	1	1	3	3
延展性	1/2	1	1	2	2
保湿性	1/2	1/3	1/2	1	1/2
pH 值	1/2	1/3	1/2	2	1

2.4.2 CRITIC 权重法 采用 SPSS 20.0 软件中的归一法消除量纲对数据进行标准化处理，计算评价指标的变异性 and 冲突性，公式为 $R_j = \sum (1 - r_{ij})$ 、 $C_j = \sigma_j \sum (1 - r_{ij}) = \sigma_j R_j$ 、 $\omega_j = C_j / \sum C_j$ ，其中变异性以标准差 σ_j 表示，标准差越大，权重越大；冲突性以指标间的相关系数 R_j 来衡量，相关性越强，冲突性越低，权重越小； C_j 表示第 j 个指标的信息量； r_{ij} 表示 2 个指标 i 和 j 之间的相关性； ω_j 为各指标的权重值^[13]，结果见表 3。

箱中放置 24 h 以评价高温稳定性；冰箱冷冻层（-20±1）℃中放置 24 h，恢复至室温后观察膏体因低温试验性状变化情况，根据有无油滴析出、水油分层现象以评价耐寒稳定性，4 500 r/min 离心 30 min；观察在高速离心状态下出现乳化体系时，是否会被破坏乳膏离心稳定性。PH 计测得范围应在 5~7，接近 6 为最佳 pH 值。取等量乳膏置于同等面积 1 cm² 方格中，将 100 g 玻璃板及补重砝码至于乳膏上，计时 1 min 后测延展的长宽之和以观察延展性，延展面积大于 4 cm² 时表示延展性极好。取适量乳膏涂抹于手臂，1 h 后擦干表皮残留，皮肤水分测试仪测量手臂水分前后变化以评价保湿性。

表 3 乳膏评分 CRITIC 计算结果

参数	稳定性	外观	延展性	保湿性	pH 值
σ_j	0.23	0.30	0.32	0.30	0.26
R_j	3.25	3.00	2.56	3.32	4.14
C_j	0.76	0.90	0.83	1.00	1.08
ω_j	0.16	0.20	0.18	0.22	0.24

2.4.3 AHP-CRITIC 复合权重计算 AHP 法结合实验者主观判断和经验导入模型，人为因素较强，而 CRITIC 法过于依赖样本数据而忽略了不同指标的重要程度，因此将评分结果采用主观与客观赋权相结合的方式，以弥补单一赋权的缺点，使最终评价结果更为科学公正^[14-15]。复合权重的计算公式为 $W_{\text{复合-}ij} = (W_{\text{AHP-}ij} \times W_{\text{CRITIC-}ij}) / (\sum W_{\text{AHP-}ij} \times W_{\text{CRITIC-}ij})$ ，其中 $W_{\text{AHP-}ij}$ 为 AHP 法下各指标权重系数， $W_{\text{CRITIC-}ij}$ 为 CRITIC 法下各指标权重系数，测得稳定性、外观、延展性、保湿性、pH 值综合权重系数分别为 0.30、0.23、0.20、0.11、0.16。

2.5 D-最优混料设计 按照文献 [16] 报道，根据预实验结果确定处方辅料用量为甘油 5.3 g、维生素 E 0.25 g、尿囊素 0.5 g、三乙醇胺 0.2 g、羟苯乙酯 0.05 g、硬脂酸 4.48 g、*L*-抗坏血酸棕榈酸酯 0.2 g、十二烷基硫酸钠 0.1 g，总量为 50 g。

peg 40 氢化蓖麻油为重要乳化剂，角鲨烷为主要油相，十八醇、单硬脂酸甘油酯兼具辅助乳化以及调整乳膏稠度的重要成分，对乳膏的质地塑型影响较大。通过单因素试验，确定上述 4 种辅料的 最佳范围分别为十八醇用量（A）0~4 g、单硬脂酸甘油酯用量（B）1~5 g、角鲨烷用量（C）5.5~10 g、peg 40 氢化蓖麻油用量（D）0.1~0.5 g，辅料总量 15 g。采用 Design Expert 8.0.6 软件进行 D-最优混

料设计,以耐高温试验 (Y_1)、耐寒试验 (Y_2)、高速离心 (Y_7) 为评价指标,按“2.4.3”项下方法计算复合权重和 (Y_3)、外观 (Y_4)、pH 值 (Y_5)、延展性 (Y_6)、保湿性 综合评分,结果见表 4。

表 4 试验设计与结果

试验号	A 十八醇/g	B 单硬脂酸甘油酯/g	C 角鲨烷/g	D peg 40 氢化蓖麻油/g	Y_1 耐高温试验	Y_2 耐寒试验	Y_3 高速离心	Y_4 外观	Y_5 pH 值	Y_6 延展性	Y_7 保湿性	M 综合评分/分
1	0	5	9.9	0.1	10	8	9	10	3	10	6	81.55
2	3.5	1	10	0.5	6	9	8	7	7	8	8	75.07
3	3.17	4.17	7.26	0.4	9	10	8	6	8	6	7	73.23
4	0	4.7	10	0.3	10	10	7	9	8	10	4	84.90
5	4	5	5.9	0.1	10	8	8	5	5	3	6	58.10
6	3.5	1	10	0.5	6	9	10	8	8	8	5	77.70
7	4	1	9.9	0.1	5	10	8	6	9	6	4	67.52
8	4	3	7.5	0.5	5	8	8	8	7	6	2	64.87
9	4	5	5.5	0.5	9	9	8	7	7	5	2	65.52
10	0	5	9.5	0.5	7	9	9	10	8	9	6	85.48
11	2	5	7.7	0.3	8	10	9	7	8	6	2	70.08
12	1.17	4.045	9.385	0.4	10	10	10	8	10	8	10	91.34
13	4	5	5.5	0.5	8	8	9	8	9	5	2	70.04
14	3.17	2.17	9.26	0.4	6	9	10	8	6	6	9	74.98
15	1.95	2.95	10	0.1	8	10	9	8	9	10	8	88.53
16	4	5	5.9	0.1	7	8	10	5	5	3	5	56.01
17	2.17	4.17	8.46	0.2	5	9	8	8	10	5	7	74.13
18	3.17	3.17	8.46	0.2	7	10	8	8	9	5	3	71.14
19	4	1	9.9	0.1	5	10	8	6	9	4	5	64.66
20	0	5	9.5	0.5	8	9	9	10	6	9	6	83.31

采用 Design Export 8.0.6 软件对加权处理后的综合评分进行模型拟合^[9],发现二项式效果最佳 ($P<0.000\ 1$),失拟项不显著 ($P=0.315\ 4$),校正决定系数 (R^2) 为 0.940 2>0.8,变异系数 (CV) 为 3.24%,表明用该模型解释的结果可靠,可用来代表真实点对试验结果进行预测,优度较好。多元二次回归模型方程为 $M=-15.714\ 09A-4.309\ 21B+11.919\ 76C+517.643\ 87D+3.841\ 23AB+0.086\ 55AC-32.587\ 54AD-0.332\ 21BC-30.155\ 46BD-36.717\ 89CD$ 。

以综合评分响应值最高为目标,最优处方为十八醇用量 1.152 g,单硬脂酸甘油酯用量 3.348 g,角鲨烷用量

10 g,peg 40 氢化蓖麻油用量 0.5 g,综合评分 97.34 分。按上述处方和“2.2”项下工艺进行 3 批验证试验,测得综合评分与预测值 97.34 分的偏差分别为 3.87%、2.05%、0.55%,表明该模型可用于预测乳膏辅料最佳比例。

2.6 载药性能考察 按“2.5”项下优化处方和“2.2”项下工艺制备香杏兔耳风乳膏,设置投药量为 5%、10%、20%,计算综合评分,结果见表 5。由此可知,所得乳膏外观均色泽均匀,颜色随投药量增加人逐渐加深,无颗粒物,质地光滑细腻,黏稠度适宜无油腻感;载药量为 10%时综合评分最高,但增至 20%时反而降低。因此,在保证乳膏各方面性能的前提下,最优载药量确定为 10%。

表 5 载药性能考察结果

载药量/%	高温		低温		离心		pH 值		外观	延展性	保湿性	综合评分/分
	现象	评分/分	现象	评分/分	现象	评分	数值	评分/分				
5	无变化	9	无变化	10	无变化	10	6.25	9	10	8	8	91.26
10	轻微软化	8	无变化	10	无变化	10	6.08	10	10	10	9	96.91
20	水油分层	5	无变化	10	液体析出	7	5.89	9	10	10	9	89.35

2.7 质量评价

2.7.1 色谱条件 Symmetry C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相甲醇-水 (10:90);体积流量 1.0 mL/min;柱温 30 ℃;检测波长 286 nm;进样量 10 μL。

2.7.2 溶液制备

2.7.2.1 对照品溶液 精密称取熊果苷对照品适量,置于 50 mL棕色量瓶中,10%甲醇定容至刻度,混匀,即得 (该成分质量浓度为 366 μg/mL)。

2.7.2.2 供试品溶液 取“2.5”项下乳膏适量,加入 1612

10%甲醇,45 ℃水浴加热至膏体溶解,超声处理 30 min,0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得。

2.7.2.3 流浸膏溶液 取“2.1”项下流浸膏适量,少量甲醇溶解后 10%甲醇定容至 50 mL,0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得。

2.8 方法学考察

2.8.1 线性关系考察 精密吸取“2.7.2.1”项下对照品溶液 0.1、0.5、1、2、4、8 mL,置于 25 mL 棕色量瓶中,10%甲醇稀释,在“2.7.1”项色谱条件下进样测定。以对

照品质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归, 得方程为 $Y = 8\,213.490\,1X + 1\,415.297\,9$ ($R^2 = 1.000\,0$), 在 $1.46 \sim 117.12\,\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好。以信噪比为 3, 测得检测限为 $24.33\,\text{ng/mL}$; 以信噪比为 10, 测得定量限为 $80.30\,\text{ng/mL}$ 。

2.8.2 稳定性试验 取“2.7.2.2”项下供试品溶液适量, 室温下于 0、2、4、6、8、10、24 h 在“2.7.1”项色谱条件下进样测定, 测得熊果苷峰面积 RSD 为 1.63%, 表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.8.3 重复性试验 精密称取同一批乳膏 (批号 20210104) 6 份, 按“2.7.2.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.7.1”项色谱条件下进样测定, 测得熊果苷峰面积 RSD 为 0.77%, 表明该方法重复性良好。

2.8.4 精密度试验 取“2.7.2.1”项下对照品溶液适量, 在“2.7.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 连续 3 d, 测得日内精密度 RSD 为 0.44% ~ 1.36%, 日间精密度 RSD 为 0.61% ~ 2.38%, 表明仪器精密度良好。

2.8.5 加样回收率试验 精密称取未加主药的空白软膏 9 份, 每份 0.2 g, 按比例添加 2.4、3、3.6 mg 对照品, 每个水平按“2.7.2.2”项下方法平行制备 3 份供试品溶液, 在“2.7.1”项色谱条件下进样测定, 计算回收率。结果, 熊果苷平均加样回收率为 100.36%, RSD 为 1.77%。

2.8.6 样品含量测定 按“2.7.2.2”项下方法制备 3 批供试品溶液, 在“2.7.1”项色谱条件下进样测定, 计算含量, 结果见表 6。由此可知, 熊果苷含量稳定, 分布均匀。

表 6 熊果苷含量测定结果 (mg/g, $n=3$)

批号	含量	平均值
20201013	1.85	1.84
20210102	1.81	
20210103	1.83	

2.9 流变学特性考察

2.9.1 流动扫描 取适量乳膏至平板模具 (锥板间隙 0.5 mm) 上, 设定剪切速率 $100/\text{s} \sim 0.1/\text{s}$, 温度 $25\,^{\circ}\text{C}$ [17-18], 检测动力黏度 (η)、内部剪切应力 (σ) 随剪切速率 (γ) 的变化情况, 并对数据进行 Weissenberg-Rabinowitsch 校正, 结果见图 1。再采用 Trios 4.4.1 软件对 $\sigma\text{-}\gamma$ 曲线进行拟合, 发现 Power-Law 幂律方程 ($\sigma = k \times \gamma^n$) 的拟合度最优, 其中 k 为稠度系数, n 为非牛顿指数, 方程为 $\sigma = 26.51\gamma^{0.384\,4}$ ($R^2 = 0.993\,3$), 其中 $n < 1$, 表明乳膏为剪切变稀的假塑性流体。

2.9.2 振幅扫描 取适量乳膏至平板模具上, 设定扫描角频率 $1\,\text{rad/s}$, 剪切应力 ($\tilde{\gamma}$) $0.1\% \sim 100\%$, 温度 $25\,^{\circ}\text{C}$, 进行应变扫描 [17-18], 检测储能模量 (G')、损耗模量 (G'')、复数黏度 (η^*) 随 $\tilde{\gamma}$ 的变化情况, 结果见图 2。由此可知, $\tilde{\gamma}$ 在 $0.13\% \sim 1.08\%$ 范围内为杏香兔耳风乳膏的线性黏弹区, 此时 G' 、 G'' 均不依赖于 $\tilde{\gamma}$ 而改变, 而且 $G' > G''$, 以弹性特征为主; η^* 在此剪切范围内平稳, 表明乳膏稳定性良好, 便于存储; 当 $\tilde{\gamma}$ 升至 1.28% 时, G' 、 G'' 、 η^* 均随着 $\tilde{\gamma}$

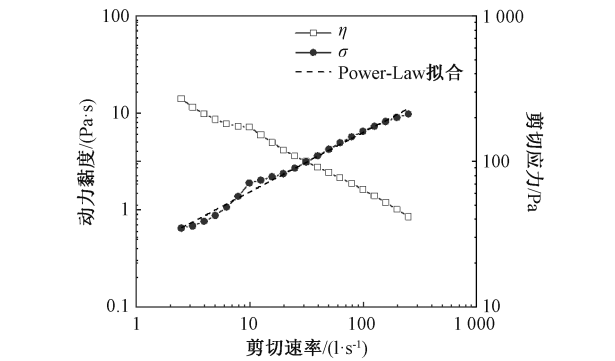


图 1 杏香兔耳风乳膏流变曲线

增加而降低, 此时 G' 降低速度大于 G'' ; 当 $\tilde{\gamma}$ 升至 10% 时 $G' < G''$, 乳膏表现出较好的挤出性以及可涂抹性; 在更高 $\tilde{\gamma}$ 下相当于膏体在手中不断摩擦铺展的过程, η^* 随着 $\tilde{\gamma}$ 增加不断降低, 稠度变稀能很好地在皮肤上推开, 表明乳膏具有良好的肤感。

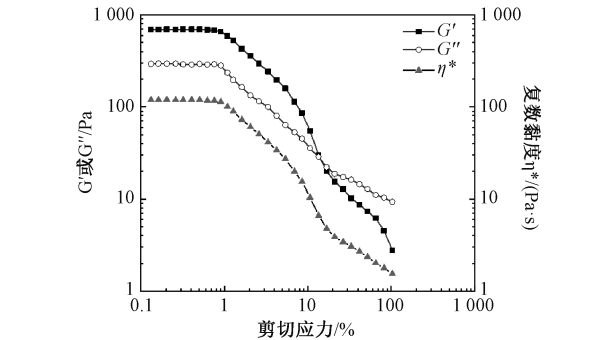


图 2 乳膏动态模量及复数黏度随剪切应力的变化曲线

2.9.3 频率扫描 取适量乳膏至平板模具上, 设定温度 $25\,^{\circ}\text{C}$, 频率范围 $0.1 \sim 100\,\text{rad/s}$, 根据线性黏弹区将剪切应力固定在 0.5%, 检测 G' 、 G'' 、 η^* 随振荡频率 (ω) 的变化情况, 结果见图 3。由此可知, G' 始终大于 G'' , 而且均随频率增加而上升, 表明乳膏稳定良好; η^* 随振荡频率增加而不断降低, 符合乳膏剪切变稀的特性。

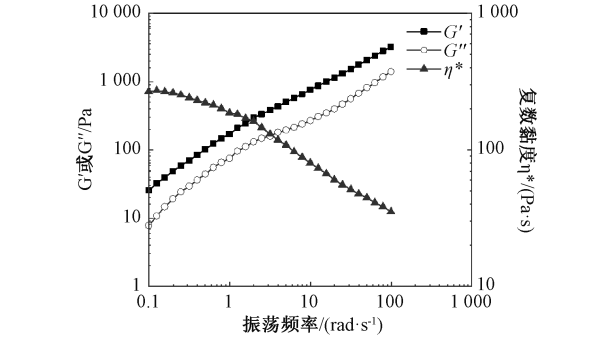


图 3 乳膏动态模量及复数黏度随振荡频率的变化曲线

2.9.4 温度扫描 设定剪切应力 0.5%, 振荡频率 $1\,\text{Hz}$, 以 $2\,^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 速率在 $5 \sim 50\,^{\circ}\text{C}$ 范围内进行温度扫描 [17-18], 检测 G' 、 G'' 、 η^* 随温度的变化情况, 结果见图 4。由此可知, 在 $16 \sim 39\,^{\circ}\text{C}$ 范围内, 3 个变量数值均较稳定; 温度低

于 16 ℃ 时，三者均出现波动；高于 39 ℃ 时，三者均降低，乳膏内部结构或性质随温度发生了改变。因此，乳膏适宜在 16~39 ℃ 范围内保存或进行流变学相关测试。

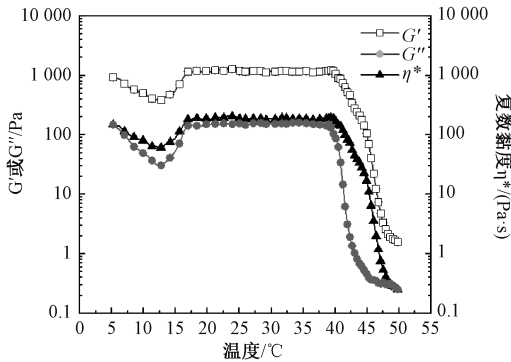


图 4 乳膏动态模量及复数黏度随振温度的变化曲线

2.9.5 触变性测试 设定测量温度 25 ℃，第一阶段剪切速率为 1/s，连续剪切 25 s，然后将第二阶段剪切速率增至 100/s，连续剪切 90 s，最后阶段将剪切速率调回至 1/s，连续剪切 90 s，检测剪切变稀后动力黏度（ η ）的恢复情况，用于判断乳膏触变性，结果见图 5。由此可知，在低剪切速率下随着时间延长， η 缓慢降低；当剪切速率突然增至 100/s 时， η 也随之骤然降低；当恢复至低剪切速率时， η 又能很快上升至与第一阶段相近的数值，表明乳膏较为稳定，剪切速率对其内部结构及性质无明显影响。

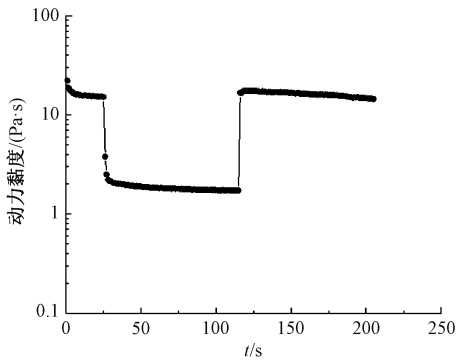


图 5 乳膏触变性测试结果

3 讨论

杏香兔耳风乳膏配方中添加的角鲨烷能抑制细菌的滋生，在皮肤表面形成天然的保护屏障；尿囊素协同杏香兔耳风中酚酸类成分杀菌促进伤口愈合，减轻药物对于皮肤的刺激，增加配方体系的安全性，peg 40 氢化蓖麻油能极大的缩短乳化的时间，在水相加入油相的瞬间即可形成初乳。本实验采用 D-型最优混料设计在保证实验精度的前提下以较少实验次数得到较为准确的配方预测模型。此外，本研究采用组合赋权的方式进行评分，最大限度的挖掘系统规律，得到的复合权重相较单一赋权更为科学准确。

本研究对杏香兔耳风乳膏质量评价主要包括乳膏中熊果苷的含量的测定以及流变学特性的考察。通过观察乳膏

的动态模量以及动力黏度等指标随剪切应力，振荡频率，温度的改变，更为全面的评价乳膏处方的稳定性并模拟了乳膏在实际运用时的特性。进行流动扫描时，测量乳膏剂这类具有屈服应力的非牛顿流体，对结果进行了 Rabinowitsch 校正以避免平行板流场不均匀对黏度测量的影响，测得的乳膏黏度有剪切变稀的特性。流变学测试为配方的改进以及工艺参数的调整提供了参考。经优化所得的处方具有较好的稳定性，容易储存，便于工业生产以及运输，后续本课题组将继续对杏香兔耳风乳膏进行药效以及毒理方面的研究。

参考文献：

- [1] 江西省卫生厅. 江西省中药材标准[S]. 南昌：江西科学技术出版社，1996：122.
- [2] 谢宗万，范崔生，朱兆仪. 全国中草药汇编[M]. 北京：人民卫生出版社，1975：421-422.
- [3] 易剑峰. 杏香兔耳风对宫颈炎大鼠宫颈黏膜 PGE₂ 及外周血 T 淋巴细胞亚群表达的影响[J]. 中华中医药杂志，2007，22(11)：806-808.
- [4] Lin X B, An X F, Wang L L, et al. *Ainsliaea fragrans* Champ. extract prevents cervicitis in BALB/c mice and regulates MyD88-NF-κB signaling pathway in MALP-2-stimulated RAW264.7 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113684.
- [5] Lei L, Xue Y B, Liu Z, et al. Coumarin derivatives from *Ainsliaea fragrans* and their anticoagulant activity[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13544.
- [6] 陈欣悦，毕晓宾，刘 阳，等. 杏香兔耳风化学成分研究[J]. 中药材，2021，44(3)：608-611.
- [7] 李冬冬. 杏香兔耳风抗菌活性成分作用机制研究[D]. 开封：河南大学，2015.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：11.
- [9] 曲 彤，康 希，郝慧汇，等. D-最优混料设计制备姜黄疗癣乳膏及其体外透皮特性研究[J]. 中药材，2020，43(6)：1434-1440.
- [10] 陈 邈，李黎仙，孔祥烨，等. 基于 D-最优混料设计的膏霜基质优化及其流变学特征研究[J]. 广东化工，2020，47(6)：77-80.
- [11] 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.
- [12] 刘自远，刘成福. 综合评价中指标权重系数确定方法探讨[J]. 中国卫生质量管理，2006，18(2)：44-46；48.
- [13] 李 江，孙韶阳，王 飘，等. 消瘤止痛凝胶制备工艺的优化[J]. 中成药，2021，43(4)：853-857.
- [14] 张 娇，蒋倩倩，张伯言，等. 基于 AHP-CRITIC 法正交优选乌甘袋泡茶提取工艺及抗炎作用研究[J]. 中草药，2020，51(8)：2177-2184.
- [15] 张 琳，周 欣，闫 丹，等. 基于 CRITIC-AHP 权重分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选陈皮饮片炮制工

艺[J]. 中草药, 2018, 49(16): 3829-3834.

[16] 李 江, 陈凌云, 李 军. AHP-CRITIC 结合 Box-Behnken 和 D-Optimal 设计优选芪龙愈创凝胶的制备工艺[J]. 中药材, 2020, 43(10): 2510-2515.

[17] 王永洁, 孙铭忆, 邓莉莉, 等. 基于 AHP-CRITIC 的 D-最

优混料设计优化复方黄芪乳膏处方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 110-116.

[18] 吴晓鸾, 马建芳, 任飞亮, 等. 普罗雌烯乳膏流变学性质质量控制方法的建立[J]. 中国医药工业杂志, 2019, 50(2): 220-225.

3 种离子液体对超声辅助水蒸气蒸馏提取马齿苋挥发油的影响

扈本荃, 唐一梅, 郑立昊, 王 娜, 白鲁源, 王程峰
(西安医学院药学院, 陕西 西安 710021)

摘要: **目的** 考察 1-丁基-3-甲基咪唑溴 ([BMIM] Br)、1-己基-3-甲基咪唑溴 ([HMIM] Br)、1-辛基-3-甲基咪唑溴 ([OMIM] Br) 离子液体对超声辅助水蒸气蒸馏提取马齿苋挥发油的影响。**方法** 以离子液体与水比例为 1: 60 提取挥发油, GC-MS 法分析成分。**结果** 3 种离子液体提取所得挥发油的提取率均比水提取高, 其中 [HMIM] Br、[OMIM] Br 提取后成分也多于水提取。**结论** 1-烷基-3-甲基咪唑溴类离子液体有助于马齿苋挥发油提取。**关键词:** 马齿苋; 挥发油; 超声辅助水蒸气蒸馏提取; 1-丁基-3-甲基咪唑溴 ([BMIM] Br) 离子液体; 1-己基-3-甲基咪唑溴 ([HMIM] Br) 离子液体; 1-辛基-3-甲基咪唑溴 ([OMIM] Br) 离子液体; GC-MS
中图分类号: R284. 2 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)05-1615-05
doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2023. 05. 037

离子液体是一种由有机阳离子与无机或有机阴离子组成, 熔点一般低于 100 ℃, 是在室温或接近室温下呈液态的盐^[1], 具有溶剂与催化剂的双重功能, 有学者将其与超临界流体 CO₂、双水相合称为三大绿色溶剂^[2]。它可溶解纤维素, 在提取中草药时可破坏植物中的细胞壁, 与传统溶剂相比提取效率更高, 性质更稳定, 并且通常不与被提取成分发生反应^[3], 广泛应用于中药提取^[4-8]。

马齿苋功效清热解毒、止血凉血^[9], 具有抑菌、抗炎、抗氧化、降血脂等药理作用, 含黄酮、多糖、生物碱、挥发油等成分。前期报道, 马齿苋挥发油可显著影响辣椒素诱导的 Trpv1 通道过表达, 从而对湿疹瘙痒起到作用, 有望成为相关治疗的新靶点^[10], 如今该类成分不仅被广泛应用于各类护肤品中, 还在防治婴幼儿蚊虫叮咬、防痱止痒方面有着较好的功效^[11-12]。

目前, 马齿苋挥发油提取方法大多采用水蒸气蒸馏, 但提取率较低。本实验分别以 1-丁基-3-甲基咪唑溴 ([BMIM] Br)、1-己基-3-甲基咪唑溴 ([HMIM] Br)、1-辛基-3-甲基咪唑溴 ([OMIM] Br) 离子液体为溶剂, 采用超声辅助水蒸气蒸馏法提取马齿苋挥发油, 以期为该类成分进一步研究提供依据。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 7890A-5975C 气相质谱联用仪 (美国

Agilent 公司); DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器 (郑州长城科工贸有限公司); MH-1000 调温型电热套 (北京科伟永兴仪器有限公司)。

1.2 试剂与药物 1-丁基-3-甲基咪唑溴 ([BMIM] Br)、1-己基-3-甲基咪唑溴 ([HMIM] Br)、1-辛基-3-甲基咪唑溴 ([OMIM] Br) 离子液体 (自制)。马齿苋购自药材市场, 经西安医学院药学院生药教研室张彦老师鉴定为正品。甲醇、正己烷为色谱纯 (天津市科密欧化学试剂有限公司); 其余试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 挥发油提取 称取药材粗粉 80 g, 置于圆底烧瓶中, 分别以水、离子液体溶液 (1: 60) 为提取溶剂, 料液比为 1: 8, 在 40 ℃下超声提取 30 min, 浸泡 2 h, 水蒸气蒸馏法提取 10 h, 乙醚萃取并弃去下层, 无水硫酸钠除水, 减压旋蒸除去溶剂, 收集挥发油, 计算提取率, 公式为提取率 = $\frac{\text{挥发油质量}}{\text{药材质量}} \times 100\%$ 。

2.2 GC-MS 分析条件 参考文献 [13-14] 报道。

2.2.1 色谱 HP-5MS 石英毛细管柱 (30 m × 250 μm × 0.25 μm); 程序升温 (初始温度 50 ℃, 保持 2 min, 以 5 ℃/min 升至 140 ℃, 保持 3 min, 以 3 ℃/min 升至 220 ℃, 保持 5 min); 进样量 1.0 μL; 分流比 10: 1; 载气