

- Parasitology*, 2015, 142(3): 473-479.
- [8] 韦继勇, 李毅成, 熊 锋, 等. 纤细薯蓣皂苷对破骨细胞的分化及其骨吸收功能的影响[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(4): 664-669.
- [9] 孙怀竹, 梁金玲, 许天阳, 等. 干燥对不同药用部位中草药化学成分影响的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(2): 246-250.
- [10] 武 洁, 何子剑, 邢玉霞, 等. 多指标正交试验法优选加味败藤颗粒的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 23-26.
- [11] 徐 睿, 程铭恩, 彭华胜. 黄精的品质评价及其“辨状论质”考[J]. 中成药, 2023, 45(4): 1241-1245.
- [12] 程 翔, 李先喜, 梅桂林, 等. 基于外观性状和指标性成分划分枸杞子不同产地[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(3): 27-31.
- [13] 余亦婷, 王沁雪, 戴婧雅, 等. 黄芪药材不同干燥方式对其饮片的提取动力学影响[J]. 中草药, 2022, 53(11): 3306-3313.
- [14] 张 宁, 缪艳燕, 徐 剑, 等. 基于 Kalman 滤波法结合可视化评价三七物质组微波提取动力学特征[J]. 中国医院药理学杂志, 2022, 42(1): 14-18.
- [15] 祁玉芳, 范星晨, 汪思晨, 等. 基于 AHP-CRITIC 复合加权法优选厚朴姜炙工艺及姜炙前后化学成分变化研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(14): 3806-3814.
- [16] 曾晓涛, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于 AHP-CRITIC 综合赋权法的地锦草质量标志物量化辨识[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5193-5202.
- [17] 王梦伟, 王梦珂, 李蒙恩, 等. 基于 AHP-CRITIC 法的清炒白术物性参数与有效成分相关性研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(9): 37-45; 265.
- [18] 徐若颖, 豆市蓉, 曹彦刚, 等. 盐小茴香制备工艺优化[J]. 中成药, 2023, 45(1): 17-23.
- [19] 宋发军. 甾体药物源植物薯蓣属植物中薯蓣皂苷元的研究及生产状况[J]. 中成药, 2003, 25(3): 232-234.
- [20] 张 杰, 胡天宇, 沈国亮, 等. 穿山龙中原薯蓣皂苷杂质的分离与鉴定[J]. 中成药, 2015, 37(12): 2682-2686.
- [21] 陈朝荣, 王剑波, 尤晓舟, 等. 不同炮制加工方法对穿山龙药材皂苷类成分的影响[J]. 中南药学, 2020, 18(4): 672-675.

清热解毒刮痧膏制备工艺优化

陈卫卫, 凌玉妙, 吴昌顺, 刘相岑, 黄俊善, 庞宇舟*
(广西中医药大学, 广西南宁 530022)

摘要: 目的 优化清热解毒刮痧膏制备工艺。方法 以料液比、乙醇体积分数、提取时间为影响因素, 紫丁香苷、长梗冬青苷含量和干膏率为评价指标, AHP-CRITIC 复合加权法结合正交试验优化提取工艺。以单硬脂酸甘油酯用量、白凡士林用量、蜂蜡用量、司盘-80 与吐温-80 比例为影响因素, 外观、涂抹延展性、离心稳定性、耐寒耐热性的综合评分为评价指标, 正交试验优化成型工艺。以乳化温度、乳化时间、搅拌速度为影响因素, 外观、涂抹延展性、离心稳定性、耐寒耐热性的综合评分为评价指标, 正交试验优化乳化条件。**结果** 最佳条件为处方量药材加 14 倍量 50% 乙醇加热回流提取 2 次, 每次 1 h, 合并滤液, 回收乙醇后浓缩成 1 g/mL 药液, 再采用乳化法分别将油相 (4% 单硬脂酸甘油酯、3% 白凡士林、5% 蜂蜡、8% 司盘-80、47% 轻质液状石蜡)、水相 (6% 吐温-80、8% 甘油、0.1% 羟苯乙酯、14% 药液、4% 月桂氮草酮、蒸馏水 0.9%) 在 60 ℃ 下熔融, 将水相缓缓加到油相中, 200 r/min 乳化 15 min 直至得到均匀的乳膏。**结论** 该方法合理、稳定、可行, 可为清热解毒刮痧膏后续开发成医疗机构制剂提供科学依据。

关键词: 清热解毒刮痧膏; 制备工艺; 正交试验; AHP-CRITIC 复合加权法

中图分类号: R944

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)10-3218-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.10.007

收稿日期: 2025-03-30

基金项目: 广西中医药多学科交叉创新团队项目 (GZKJ2304); 庞宇舟桂派中医大师传承工作室项目 (GZY2024007); 广西壮瑶药重点实验室自主研发课题 (GXZYZZ2022-18)

作者简介: 陈卫卫 (1969—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事药物新制剂、新剂型研发工作。E-mail: 630893310@qq.com

* 通信作者: 庞宇舟 (1963—), 男, 教授, 博士生导师, 从事民族药 (壮药) 制剂及其新药研发工作。E-mail: pangyz422@sina.com

Optimization of preparation process for Qingre Jiedu Guasha Ointment

CHEN Wei-wei, LING Yu-miao, WU Chang-shun, LIU Xiang-cen, HUANG Jun-shan, PANG Yu-zhou*

(Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi 530022, China)

KEY WORDS: Qingre Jiedu Guasha Ointment; preparation process; orthogonal test; AHP-CRITIC composite weighting method

壮医中的痧病是指由于体弱气虚,感受疠气、霉气、痧雾暑气等外邪,或饮食不洁,内伤肠胃,导致气机阻滞、血运不畅、阴阳失调所产生的以痧点和胀累感为主症的一类病症,刮痧排毒疗法是八桂庞氏毒病学术流派创始人庞宇舟教授凝练而成的常用治疗方法^[1-2],其中清热解毒方为经验方,方中千里光、三叉苦、山芝麻、救必应性味苦寒,能清热毒、除湿毒、解痧毒,善于治疗痧病,为主药;鹅不食草、冰片是针对痧病表现为热证者而设,为母药;木蝴蝶、蒲公英性味甘寒,能通龙路、调谷道、清热毒、除湿毒,加强主药解痧毒之功,为帮药,诸药合用,共奏清解热毒功效,用于热毒所致痧病。临床上将清热解毒方经水提浓缩后,将药液涂于患者背部等部位,辅以山茶油刮痧,可通道路、调气血、排毒邪,达到排毒治病的目的,但水提液润滑性差,刮痧时皮肤易受损,并且不易透皮,从而影响药物吸收,虽然山茶油有润滑作用而利于刮痧,但其脂溶性强,与水提液不能混匀,同时操作复杂。因此,本实验将清热解毒方制成经皮吸收的W/O乳剂型基质——清热解毒刮痧膏,不仅方便操作,而且有利于提高疗效,并优化该制剂制备工艺,旨在为该方后续开发成医疗机构制剂提供参考。

1 材料

1.1 仪器 LC-2030 Plus 高效液相色谱仪(岛津马来西亚工厂); ML204T/02 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; SQP 电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]; MS-H-Pro+ LCD 数控加热型磁力搅拌器(上海化科有限公司); UPH-IV-20TN 优普系列超纯水机(四川优普超纯科技有限公司)。

1.2 试剂与药材 紫丁香苷(批号 MUST-22011212,纯度 99.09%)、长梗冬青苷(批号 MUST-2205121,纯度 91.2%)对照品均购自成都曼思特生物科技有限公司。95%乙醇(成都市科隆

化学品有限公司);乙腈[色谱纯,赛默飞世尔科技(中国)有限公司];磷酸(分析纯,成都金山化学试剂有限公司);甲醇(分析纯,四川西陇科学有限公司);白凡士林(商丘市亮峰卫生用品有限公司);司盘-80(北京清源食品添加剂有限公司);蜂蜡、单硬脂酸甘油酯(天津市大茂化学试剂厂);轻质液状石蜡(吉林市吉化江城油脂化工有限责任公司);吐温-80(天津市富宇精细化工有限公司);甘油、羟苯乙酯(山东优索化工科技有限公司);月桂氮草酮(湖北科捷制药有限公司)。救必应、千里光、三叉苦、山芝麻、鹅不食草等药材均购自广西仙茱中药科技有限公司和广西玉林市玉州区中药材市场,经广西中医药大学宁小清正高级实验师鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 提取工艺优化

2.1.1 紫丁香苷、长梗冬青苷含量测定 采用 HPLC 法。

2.1.1.1 色谱条件 Welchrom C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相乙腈(A)-0.1%磷酸(B),梯度洗脱,程序见表1;体积流量 1.0 mL/min;柱温 30℃;检测波长 210 nm;进样量 10 μL。理论塔板数按紫丁香苷计,不低于 3 000。

表1 梯度洗脱程序

Tab.1 Gradient elution programs

时间/min	A 乙腈/%	B 0.1%磷酸/%
0~10	10~18	90~82
10~15	18~30	82~70
15~42	30~50	70~50

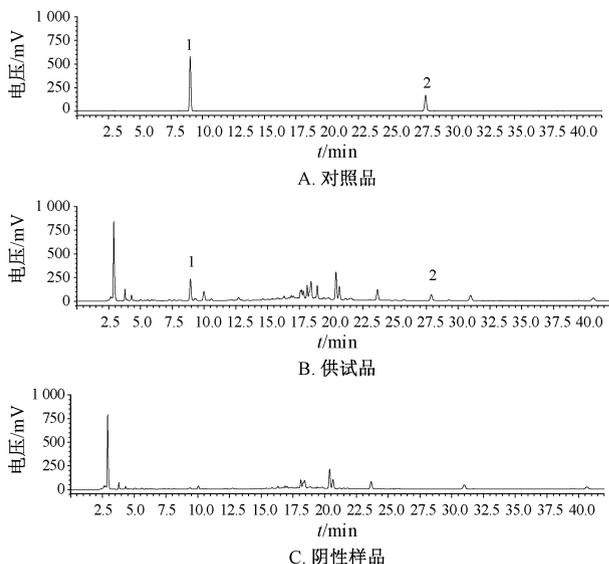
2.1.1.2 对照品溶液制备 精密称取紫丁香苷、长梗冬青苷对照品适量,置于 5 mL 量瓶中,50%甲醇溶解,定容,摇匀,制成两者质量浓度分别为 0.61、2.32 mg/mL 的溶液,即得。

2.1.1.3 供试品溶液制备 精密称取处方量药材,加 10 倍量 70%乙醇浸泡 1 h,加热回流提取 1 h,过滤,回收乙醇至无醇味,精密吸取 5 mL,置于

蒸发皿中，水浴挥干，50%甲醇溶解至10 mL量瓶中，定容至刻度，摇匀，0.22 μm微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

2.1.1.4 阴性样品溶液制备 按照处方比例，精密称取缺救必应的其余药材，制成阴性样品，按“2.1.1.3”项下方法制备，即得。

2.1.1.5 专属性考察 精密吸取对照品、供试品、阴性样品溶液适量，在“2.1.1.1”项色谱条件下进样测定，结果见图1。由此可知，各成分与其他组分均达到基线分离，阴性无干扰，表明该方法专属性良好。



1. 紫丁香苷 2. 长梗冬青苷
1. syringin 2. pedunculoside

图1 各成分HPLC色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of various constituents

2.1.1.6 方法学考察 ①线性关系考察：分别精密吸取“2.1.1.2”项下对照品溶液0.06、0.12、0.24、0.48、0.96、1.20 mL，50%甲醇定容至2 mL量瓶中，在“2.1.1.1”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，得方程分别为紫丁香苷 $Y=29\ 818\ 592.829\ 5X+6\ 367.052\ 0$ ($r=0.999\ 9$)、长梗冬青苷 $Y=3\ 263\ 376.320\ 0X-18\ 813.764\ 2$ ($r=0.999\ 7$)，分别在0.018 3~0.366、0.069 6~1.392 0 mg/mL范围内线性关系良好。

②精密度试验：精密吸取同一份对照品溶液，在“2.1.1.1”项色谱条件下进样测定6次，测得紫丁香苷、长梗冬青苷峰面积RSD分别为0.04%、0.03%，表明仪器精密度良好。

③稳定性试验：按“2.1.1.3”项下方法制备

供试品溶液，室温下于0、2、4、8、16、24 h在“2.1.1.1”项色谱条件下进样测定，测得紫丁香苷、长梗冬青苷含量RSD分别为1.31%、0.18%，表明溶液在24 h内稳定性良好。

④重复性试验：按“2.1.1.3”项下方法平行制备6份供试品溶液，在“2.1.1.1”项色谱条件下进样测定，测得紫丁香苷、长梗冬青苷含量RSD分别为0.62%、0.66%，表明该方法重复性良好。

⑤加样回收率试验：精密吸取各成分含量已知的本品6份，每份2.5 mL，精密加入等量对照品溶液，按“2.1.1.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，紫丁香苷、长梗冬青苷平均加样回收率分别为103.84%、102.15%，RSD分别为0.79%、1.26%。

2.1.1.7 干膏率测定 精密吸取供试品溶液50 mL，置于干燥至恒重的蒸发皿中，水浴浓缩至膏状，转移到105℃烘箱中干燥3 h，取出，放到干燥器中冷却30 min，迅速精密称定质量，计算干膏率，公式为干膏率=[(干膏质量/取样体积)×(药液体积/药材质量)]×100%。

2.1.2 正交试验 根据单因素试验结果，固定提取次数2次。再选择对提取工艺影响较大的乙醇体积分数(A)、料液比(B)、提取时间(C)作为影响因素，救必应主要有效成分紫丁香苷、长梗冬青苷含量及干膏率作为评价指标，采用 $L_9(3^4)$ 正交表优化提取工艺，因素水平见表2，结果见表3。

表2 提取工艺正交试验因素水平

Tab. 2 Factors and levels for orthogonal test of extraction process

水平	因素			
	A 乙醇体积分数/%	B 料液比	C 提取时间/h	D(空白)
1	50	1:12	0.5	1
2	60	1:14	1.0	2
3	70	1:16	1.5	3

2.1.2.1 AHP法确定权重系数 依据全方主帮带药配伍原则及药理活性强弱，确定各评价指标优先顺序为紫丁香苷含量>长梗冬青苷含量>干膏率，判断矩阵见表4。再采用SPSSAU数据科学分析平台(<https://spssau.com>)进行AHP层次分析，测得各评价指标权重系数分别为0.571 4、0.285 7、0.142 9，一致性比率CR=0<0.10，表明判断矩阵一致性可接受，所得权重系数有效。

表3 提取工艺正交试验设计与结果

Tab. 3 Design and results for orthogonal test of extraction process

试验号	A	B	C	D(空白)	含量/(mg·g ⁻¹)		干膏率/%
					紫丁香苷	长梗冬青苷	
1	1	1	1	1	2.629 4	7.912 3	18.06
2	1	2	2	2	3.008 7	8.516 6	19.82
3	1	3	3	3	1.888 1	9.272 2	20.83
4	2	1	2	3	2.393 1	8.590 6	19.08
5	2	2	3	1	2.265 0	9.023 8	20.31
6	2	3	1	2	1.921 8	8.074 9	18.22
7	3	1	3	2	2.476 0	8.789 5	17.95
8	3	2	1	3	2.833 4	8.435 0	17.42
9	3	3	2	1	2.260 3	8.474 9	18.06
k ₁	86.327	85.183	83.447	82.867	—	—	—
k ₂	78.860	90.773	86.973	84.700	—	—	—
k ₃	85.727	74.957	80.493	83.347	—	—	—
R	7.467	15.816	6.480	1.833	—	—	—

表4 各评价指标判断矩阵

Tab. 4 Judgment matrices for various evaluation indices

评价指标	紫丁香苷含量	长梗冬青苷含量	干膏率
紫丁香苷含量	1.000	2.000	4.000
长梗冬青苷含量	0.500	1.000	2.000
干膏率	0.250	0.500	1.000

2.1.2.2 CRITIC法确定权重系数 将表3数据进行归一化处理,并计算指标成分值,公式为成分值=(指标实测值-指标最小值)/(指标最大值-指标最小值)×100,再将归一化后的数据导入SPSSAU数据科学分析平台(<https://spssau.com>)进行CRITIC权重分析,结果见表5。

表5 CRITIC法所得各评价指标参数

Tab. 5 Parameters for various evaluation indices obtained by CRITIC method

评价指标	紫丁香苷含量	长梗冬青苷含量	干膏率
变异性	0.338	0.314	0.352
冲突性	2.604	1.597	1.588
信息量	0.879	0.501	0.559
权重	0.453 3	0.258 3	0.288 4

2.1.2.3 AHP-CRITIC复合加权法确定权重系数 将“2.1.2.1”“2.1.2.2”项下方法所得权重系数代入公式 $\omega_{AHP-CRITIC_{ij}} = \omega_{AHP_{ij}} \omega_{CRITIC_{ij}} / \sum \omega_{AHP_{ij}} \omega_{CRITIC_{ij}}$,测得紫丁香苷含量、长梗冬青苷含量、干膏率权重系数分别为0.692 5、0.197 3、0.110 2。

2.1.2.4 赋权方法比较 计算表3数据的综合评分,公式为综合评分=(紫丁香苷含量/紫丁香苷含量最大值)×X₁+ (长梗冬青苷含量/长梗冬青苷含量最大值)×X₂+ (干膏率/干膏率最大值)×X₃,其中X₁~X₃分别为各评价指标权重系数,结果见表6,再进行相关系数分析。结果,AHP法、CRITIC法、AHP-CRITIC复合加权法所得综合评分

有显著相关性(P<0.05),但AHP法、CRITIC法相关系数为0.888,表明两者相关性不显著(P>0.05),即其所反映的信息不具有叠加性,故本实验采用AHP-CRITIC复合加权法确定权重系数。

表6 综合评分测定结果

Tab. 6 Results for comprehensive score determination

试验号	AHP法	CRITIC法	AHP-CRITIC复合加权法
1	86.70	86.66	86.91
2	96.98	96.50	97.86
3	78.72	83.12	74.21
4	85.01	86.40	83.45
5	84.75	87.38	82.08
6	73.88	76.67	71.05
7	86.42	86.64	85.19
8	91.75	90.30	92.38
9	81.43	82.67	79.61

2.1.2.5 数据分析 由表7可知,各因素影响程度依次为料液比>乙醇体积分数>提取时间。由表8可知,因素A、B有显著影响(P<0.05),故确定最优工艺为A₁B₂C₂,即药材加14倍量50%乙醇回流提取2次,每次1h。

表7 提取工艺直观分析结果

Tab. 7 Results for visual analysis of extraction process

试验号	A	B	C	D	综合评分/分
1	1	1	1	1	86.91
2	1	2	2	2	97.86
3	1	3	3	3	74.21
4	2	1	2	3	83.45
5	2	2	3	1	82.08
6	2	3	1	2	71.05
7	3	1	3	2	85.19
8	3	2	1	3	92.38
9	3	3	2	1	79.61
k ₁	86.327	85.183	83.447	82.867	—
k ₂	78.860	90.773	86.973	84.700	—
k ₃	85.727	74.957	80.493	83.347	—
R	7.467	15.816	6.480	1.833	—

表8 提取工艺方差分析结果

Tab. 8 Results for analysis of variance of extraction process

来源	离均差平方和	自由度	F 比	F 临界值	P 值
A	103.262	2	19.041	19.000	<0.05
B	386.000	2	71.178	19.000	<0.05
C	63.150	2	11.645	19.000	>0.05
误差	5.42	2	—	—	—

2.1.2.6 验证试验 按上述优化工艺进行3批验证试验,结果见表9,可知该工艺合理稳定。

2.2 成型工艺优化

2.2.1 药液制备 按“2.1.2”项下优化工艺提取,合并滤液,回收乙醇至无醇味,浓缩至1 g/mL,即得。

2.2.2 制剂制备 采用乳化法,将水相和油相在60℃下熔融,把前者缓慢加到后者中乳化15 min,

表10 各评价指标评分标准

Tab. 10 Scoring standards for various evaluation indices

评价指标	操作方法	<70分	70~80分	80~90分	90~100分
外观	取供试品适量,观察外观是否色泽均匀、细腻,静置是否发生自然分层,记录结果并评分	色泽不均匀、不细腻,静置分层	色泽较均匀、较细腻,静置基本不分层	色泽基本均匀、细腻,静置不分层	色泽均匀、细腻,静置不分层
涂抹延展性	取供试品适量,涂抹于手背部,观察涂布是否有颗粒感、稠厚度,记录结果并评分	无法涂布延展,极稠或极稀	涂布有轻度颗粒感,较稠或较稀	涂布基本无颗粒感,略稠或略稀	涂布性好,无颗粒感,稠度适中
离心稳定性	取供试品2 g,置于离心管中,4 000 r/min离心15 min,观察是否发生分层,记录结果并评分	膏体明显分层	膏体轻微分层	膏体基本不分层	膏体不分层
耐寒性	取供试品2 g,置于离心管中,分别在-15、20℃下静置12 h,观察供试品是否发生分层,记录结果并评分	油水分离	油水轻度分离	油水略分离	油水不分离
耐热性	取供试品2 g,置于离心管中,在55℃下静置6 h,观察供试品是否发生分层,记录结果并评分	油水分离	油水轻度分离	油水略分离	油水不分离

2.2.4 处方筛选 通过查阅文献[3-4]结合单因素试验,固定油相中轻质液状石蜡用量47%,以及水相中甘油用量8%,羟苯乙酯用量0.1%,纯水用量0.9%,1 g/mL药液用量14%,月桂氮革酮用量4%,再选择对基质质量影响较大的单硬脂酸甘油酯(A)、白凡士林(B)、蜂蜡(C)用量及乳化剂司盘-80与吐温-80比例(D)作为影响因素,采用L₉(3⁴)正交表筛选处方,因素水平见表11,结果见表12,方差分析见表13。

表11 成型工艺正交试验因素水平(I)

Tab. 11 Factors and levels for orthogonal test of formulation process (I)

水平	A 单硬脂酸甘油酯用量/%	B 白凡士林用量/%	C 蜂蜡用量/%	D 司盘-80与吐温-80比例
1	3	3	3	8:2
2	4	4	4	8:4
3	5	5	5	8:6

表9 提取工艺验证试验结果(n=3)

Tab. 9 Results for verification tests of extraction process (n=3)

试验号	紫丁香苷含量/(mg·g ⁻¹)	长梗冬青苷含量/(mg·g ⁻¹)	干膏率/%	综合评分/分
1	2.089 4	8.530 1	20.55	99.06
2	2.061 0	8.822 9	19.96	98.45
3	2.047 7	8.956 6	19.85	98.24
平均值	2.07	8.77	20.12	98.58
RSD/%	1.03	2.49	1.87	0.43

取出,搅拌至冷凝,即得。

2.2.3 评价指标确定 按表10进行评分,再计算综合评分,公式为综合评分=外观得分×20%+涂抹延展性得分×20%+离心稳定性得分×30%+耐寒性得分×10%+耐热性得分×20%。

表12 成型工艺正交试验设计与结果(I)

Tab. 12 Design and results for orthogonal test of formulation process (I)

试验号	A	B	C	D	综合评分/分
1	1	1	1	1	65
2	1	2	2	2	70
3	1	3	3	3	91
4	2	1	2	3	98
5	2	2	3	1	91
6	2	3	1	2	99
7	3	1	3	2	93
8	3	2	1	3	88
9	3	3	2	1	78
K ₁	75.333	85.333	84	78	—
K ₂	96	83	82	87.333	—
K ₃	86.333	89.333	91.667	92.333	—
R	20.667	6.333	9.667	14.333	—

表 13 成型工艺方差分析结果 (I)

Tab. 13 Results for analysis of variance of formulation process (I)

来源	Ⅲ类平方和	自由度	均方	F 值	P 值
修正模型	1 176. 889	8	147. 111	—	—
截距	66 392. 111	1	66 392. 111	—	—
A	641. 556	2	320. 778	160. 388 888 9	<0. 01
B	61. 556	2	30. 778	15. 388 888 89	>0. 05
C	156. 222	2	78. 111	39. 055 555 56	<0. 05
D	317. 556	2	158. 778	79. 388 888 89	<0. 05
误差	0	0	—	—	—
总计	67 569	9	—	—	—
修正后总计	1 176. 889	8	—	—	—

由表 12~13 可知, 各因素影响程度依次为 A>

表 14 成型工艺验证试验结果 (I)

Tab. 14 Results for verification tests of formulation process (I)

处方	外观	涂抹延展性	离心稳定性	耐寒性	耐热性
$A_2B_3C_3D_3$	色泽均匀、细腻, 静置不分层	涂布性好, 无颗粒感, 稠度适中	基质不分层	油水不分离	油水不分离
			基质不分层	油水不分离	油水不分离
			基质不分层	油水不分离	油水不分离
$A_2B_1C_3D_3$	色泽均匀、细腻, 静置不分层	涂布性好, 无颗粒感, 稠度适中	基质不分层	油水不分离	油水不分离
			基质不分层	油水不分离	油水不分离
			基质不分层	油水不分离	油水不分离
$A_2B_3C_1D_2$	色泽均匀、细腻, 静置不分层	较稠厚, 无颗粒感, 涂布不如前两者	基质不分层	油水不分离	油水不分离
			基质轻微分层	油水不分离	油水不分离
			基质轻微分层	油水不分离	油水不分离

2. 2. 5 乳化条件筛选 根据文献 [4-8] 报道和预实验结果, 选择对乳膏成型影响较大的乳化时间 (A)、乳化温度 (B)、搅拌速度 (C) 作为影响因素, 采用 $L_9(3^4)$ 正交表筛选乳化条件, 因素水平见表 15, 结果见表 16, 方差分析见表 17。

表 15 成型工艺正交试验因素水平 (II)

Tab. 15 Factors and levels for orthogonal test of formulation process (II)

水平	A 乳化温度/℃	B 乳化时间/min	C 搅拌速度/ ($r \cdot \min^{-1}$)	D(空白)
1	60	15	200	1
2	70	30	400	2
3	80	45	600	3

由表 16~17 可知, 各因素影响程度依次为 A>C>B, 最优乳化条件为 $A_1B_3C_1$, 但均无显著影响 ($P>0. 05$)。本实验将 $A_1B_3C_1$ 分别与表 13 中综合评分较高的第 1 组 ($A_1B_1C_1$)、第 6 组 ($A_2B_3C_1$)、第 7 组 ($A_3B_1C_2$) 进行比较, 结果见表 18。

由表 18 可知, 不同乳化条件下综合评分相近, 考虑到乳化温度不宜过高, 乳化时间、搅拌速度应适宜, 最终确定为 $A_1B_1C_1$, 即乳化温度 60 ℃, 乳化时间 15 min, 搅拌速度 200 r/min。

D>C>B, 最优处方为 $A_2B_3C_3D_3$; 除 B 以外, 其余因素均有显著影响 ($P<0. 05$), 故最优处方修正为 $A_2B_1C_3D_3$ 。本实验分别将 $A_2B_3C_3D_3$ 、 $A_2B_1C_3D_3$ 和表 12 中综合评分最高的第 6 组 ($A_2B_3C_1D_2$) 进行比较, 结果见表 14。

由此可知, $A_2B_3C_3D_3$ 、 $A_2B_1C_3D_3$ 所得制剂的品质优于 $A_2B_3C_1D_2$ 所得, 而且前两者无明显差异。最终确定, 最优处方为油相组成白凡士林 3%、司盘-80 8%、蜂蜡 5%、单硬脂酸甘油酯 4%、轻质液状石蜡 47%, 水相组成吐温-80 6%、甘油 8%、羟苯乙酯 0. 1%、纯水 0. 9%、1 g/mL 药液 14%、月桂氮革酮 4%。

表 16 成型工艺正交试验设计与结果 (II)

Tab. 16 Design and results for orthogonal test of formulation process (II)

试验号	A	B	C	D	综合评分/分
1	1	1	1	1	95
2	1	2	3	2	95
3	1	3	2	3	90
4	2	1	3	3	73
5	2	2	2	1	73
6	2	3	1	2	98
7	3	1	2	2	99
8	3	2	1	3	81
9	3	3	3	1	80
K_1	93. 333	89	91. 333	82. 667	—
K_2	81. 333	83	87. 333	97. 333	—
K_3	86. 667	89. 333	82. 667	81. 333	—
R	12	6. 333	8. 667	16	—

表 17 成型工艺方差分析结果 (II)

Tab. 17 Results for analysis of variance of formulation process (II)

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
截距	68 295. 111	1	68 295. 111	288. 842	<0. 05
A	216. 889	2	108. 444	0. 459	>0. 05
B	76. 222	2	38. 111	0. 161	>0. 05
C	112. 889	2	56. 444	0. 239	>0. 05
残差	472. 889	2	236. 444	—	—

表 18 成型工艺验证试验结果 (II)

Tab. 18 Results for verification tests of formulation process (II)

乳化条件	外观	涂抹延展性	离心稳定性	耐寒性	耐热性	综合评分/分
A ₁ B ₃ C ₁	色泽均匀、细腻,静置不分层	涂布性好,无颗粒感,稠度适中	膏体不分层	油水不分离	油水不分离	97
A ₁ B ₁ C ₁	色泽均匀、细腻,静置不分层	涂布性好,无颗粒感,稠度适中	膏体不分层	油水不分离	油水不分离	98
A ₂ B ₃ C ₁	色泽均匀、细腻,静置不分层	涂布性好,无颗粒感,稠度适中	膏体不分层	油水不分离	油水不分离	96
A ₃ B ₁ C ₂	色泽均匀、细腻,静置不分层	涂布性好,无颗粒感,稠度适中	膏体不分层	油水不分离	油水不分离	98

3 讨论

3.1 基质选择 软膏剂基质有油脂性、水溶性、乳剂型 3 种类型,其中乳剂型由水相、油相、乳化剂组成,不论药物在油相或水相中都更易透皮吸收^[9-10],并且相比于 O/W 型, W/O 型润滑性更强,有利于刮痧,不易损伤皮肤^[10-12]。因此,本实验将清热解毒方改为 W/O 乳剂型基质。

3.2 提取工艺中评价指标选择及权重分析 清热解毒方中救必应为主药,所含紫丁香苷、长梗冬青苷的药理作用^[13-15]与全方清热解毒功效相对应,故本实验以两者含量为评价指标,并参照文献^[16-19]报道优化测定条件。

计算评价指标权重系数的方法有多种,其中 AHP 法^[20]是人为确定各指标的重要性,主观性较强; CRITIC 法^[21]从实际数据出发,在多方案比较时为了避免不同方案间权重差异过大而导致决策失误,采用专家打分来计算相对于最高、最低分的重要性权值,并按其大小排序,从而确定优先次序,但它忽视决策者经验; AHP-CRITIC 复合加权法融合上述 2 种方法的优点,主客观并重,其结果稳定性和可靠性更高。因此,本实验采用该方法计算评价指标权重系数。

3.3 成型工艺中评价指标选择 清热解毒刮痧膏外观应均匀细腻,静置不分层,稠度适中,易涂布,无颗粒感,润滑性好,刮痧顺利,不易损伤皮肤。离心稳定性实验是将制剂在 4 000 r/min 下离心 15 min,若无油水分离,表示其稳定性良好。耐热耐寒性实验可反映膏体在贮存过程中能否适应不同温度的环境,过冷、过热都可能会降低其稳定性。因此,本实验选择外观、涂抹延展性、离心稳定性、耐寒性、耐热性作为清热解毒刮痧膏的质量评价指标^[9,22]。

参考文献:

[1] 庞宇舟. 壮医湿毒病研究与防治[M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2020.
 [2] 蒋祖玲, 庞宇舟. 壮医“内去外引”解毒法刍议[J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(6): 1-3.
 [3] 徐雪. 中药复方抗湿疹乳膏的制备及经皮释药特性研

究[D]. 扬州: 扬州大学, 2015.
 [4] 杜磊. 回药烫伤膏制备工艺研究与质量评价[D]. 西安: 陕西科技大学, 2015.
 [5] 李永吉, 彭代银. 高等学校中药学类专业实验操作指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017.
 [6] 白光耀, 塔娜, 熊慧, 等. 珠卡赛辛乳膏制备工艺[J]. 医药导报, 2017, 36(7): 774-777.
 [7] 赵莹, 翟明, 李苑华, 等. 中药复方止癬乳膏的提取及制备工艺优选[J]. 中国药业, 2021, 30(21): 44-47.
 [8] 单红芳, 于杰. 探究西替利嗪乳膏处方及其制备工艺[J]. 海峡药学, 2021, 33(3): 11-13.
 [9] 杨明. 中药药剂学(新世纪第五版)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
 [10] 方亮. 药剂学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
 [11] 祁金玉, 李娜坤, 刘黎瑶, 等. 紫苏叶提取物乳膏剂的处方研究[J]. 天津农学院学报, 2018, 25(3): 65-69.
 [12] 乐嘉豫. 皮肤科外用药物治疗原则[J]. 上海医药, 2018, 39(23): 15-18.
 [13] 姚会婷, 苏凤艳, 姚慧敏. RP-HPLC 法同时测定五加参口服液 10 个成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2023, 43(2): 201-208.
 [14] 林亚美, 支红欣, 孙霁曩, 等. 基于层次分析-熵权法优化刺五加多组分超声提取工艺[J]. 食品工业科技, 2023, 44(20): 239-249.
 [15] 刘振杰, 谭小青, 覃喜军, 等. 救必应 HPLC 指纹图谱及体外抗病毒活性的谱效关系研究[J]. 中药材, 2020, 43(11): 2718-2723.
 [16] 张鑫, 陈衍斌, 许刚, 等. 龙生蛭胶囊的 HPLC 指纹图谱及其化学模式识别研究[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(3): 553-558.
 [17] 周杨, 刘会佳, 王晓蕾. HPLC 法测定补虚通瘀颗粒中紫丁香苷的含量[J]. 黑龙江医药, 2022, 35(6): 1289-1291.
 [18] 魏秀丽, 徐恩民, 庞云露, 等. 超高效液相色谱法测定救必应末中紫丁香苷和长梗冬青苷含量[J]. 山东农业科学, 2019, 51(2): 136-142.
 [19] 刘振杰, 谭小青, 许琼明, 等. 救必应的一测多评方法构建[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(12): 2900-2903.
 [20] 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.
 [21] 曲彤, 袁培培, 张琳, 等. 基于 AHP-熵权法结合 D-最优设计响应面法优化玄参蒸制工艺[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2325-2331.
 [22] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.