

## 黄连软膏制备工艺优选

关志宇, 陈丽华\*, 王森, 管咏梅, 杨俊免  
(江西中医学院, 南昌 330004)

**[摘要]** 目的: 优化黄连软膏的制备工艺。方法: 以浸膏得率、总生物碱含量、综合评分为评价指标, 选取乙醇体积分数、乙醇用量、提取时间和提取次数为考察因素, 采用正交试验优选提取工艺; 通过稳定性考察, 比较5个不同软膏基质处方对黄连软膏成型性与质量的影响。结果: 黄连、黄柏最佳提取工艺为6倍量70%乙醇提取2次, 每次1.5 h; 软膏基质组成为十八烷醇、液体石蜡、白凡士林、单硬脂酸甘油酯、吐温-80、司盘-60、甘油、双蒸水。结论: 优选的黄连、黄柏生物碱提取工艺和软膏成型工艺稳定可行, 可推广应用于大生产。

**[关键词]** 正交设计; 提取工艺; 软膏剂; 处方

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)17-0036-03

## Optimization of Preparation Technology for Huanglian Ointment

GUAN Zhi-yu, CEHN Li-hua\*, WANG Sen, GUAN Yong-mei, YANG Jun-mian  
(Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize preparation process of Huanglian ointment. **Method:** With yield of extract, the content of total alkaloid and composite score as indexes, extraction technology was optimized by orthogonal test with the concentration of ethanol, solid-liquid ratio, extraction time and extraction times as factors; Effect of five different ointment matrix prescriptions on formation and quality of Huanglian ointment was compared by stability experiment. **Result:** Optimum extraction process was: extracted 2 times with 6 times the amount of 70% ethanol, 1.5 h per time; Ointment matrix composition as follows: octadecanol, liquid paraffin, white petrolatum, glycerin monostearate, Tween-80, Span-60, glycerin, double distilled water. **Conclusion:** This optimized extraction technology and ointment molding process was stable and feasible, it could be applied to large-scale production.

**[Key words]** orthogonal design; extraction process; ointment; prescription

湿疹是一种常见的皮肤炎性皮肤病, 病程迁延难愈、易复发, 病因及发病机制较复杂, 涉及体内、外多种因素, 是发生在皮肤的一种迟发型变态反应。现代医学对湿疹尚无特效疗法, 多采用对症治疗。本文中中药复方源于临床验方, 以黄连为君药, 黄柏等为臣药, 配以冰片, 主治痈肿疔疮, 对湿疹、湿疮等治

疗效果显著。为更好地使用和推广本复方制剂, 满足临床需要, 本文考察了主要药材的提取工艺, 并探讨不同基质对该中药复方的质量影响, 为其进一步研究与生产提供实验依据。

### 1 材料

BSA124S型电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司), UV-2100型双光束紫外分光光度计(日本日立公司), HKCB-3型恒控磁力搅拌器(温州市医疗器械厂), DW-3-60W型数显无级恒速搅拌器(巩义市英峪予华仪器厂), 黄连、黄柏等药材(购自江西省黄庆仁栈华氏饮片厂, 经江西中医学院刘荣华教授鉴定为正品药材), 盐酸小檗碱对照品(中国药品生物制品检定所, 批号110713-200208), 水为双蒸水, 其余试剂均为分析纯。

**[收稿日期]** 20120420(009)

**[基金项目]** 江西省自然科学基金项目(2007GQY2288); 江西中医学院校级课题(jzjg2011-15)

**[第一作者]** 关志宇, 博士研究生, 讲师, 从事药物新剂型的研究, Tel: 0791-87118645, E-mail: adlaiguan@yahoo.com.cn

**[通讯作者]** \* 陈丽华, 博士, 教授, 从事经皮给药系统研究, Tel: 0791-87118645, E-mail: chllly98@163.com

## 2 方法与结果

### 2.1 总生物碱的测定<sup>[1]</sup>

**2.1.1 对照品溶液的配制<sup>[2]</sup>** 精密称取盐酸小檗碱对照品 28.0 mg,置 25 mL 量瓶中,加适量甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 0.5 mL 至 25 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,即得。

**2.1.2 标准曲线的制备** 精密吸取盐酸小檗碱对照品溶液 1,2,3,4,5 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,以 1% 盐酸甲醇液为空白对照,于 349 nm 波长处测定吸光度(A)。以对照品质量浓度为横坐标,A 为纵坐标,得回归方程  $A = 0.0812X + 0.0351$  ( $r = 0.9996$ ),盐酸小檗碱的质量浓度在 2.6 ~ 13.0 mg·L<sup>-1</sup> 线性关系良好。

**2.1.3 供试品的制备** 精密称取黄连、黄柏提取物 0.006 g,置 10 mL 量瓶中,加入 1% 盐酸甲醇溶液适量,超声 30 min,取出,放冷,用 1% 盐酸甲醇溶液定容,滤过,精密量取续滤液 1 mL 溶液于 25 mL 量瓶中,用甲醇定容,即得。

**2.1.4 供试品的测定** 将供试品按 2.1.2 项下方法进行测定,计算总生物碱(以盐酸小檗碱计)含量。

### 2.2 黄连、黄柏提取工艺优选

**2.2.1 提取物的制备<sup>[3]</sup>** 在预试验基础上,采用乙醇回流法提取黄连、黄柏中总生物碱。按处方比例称取黄连、黄柏,共 40 g。按正交设计试验加入一定体积分数乙醇溶液进行提取。提取液滤过、合并,回收乙醇,浓缩液于 60 °C 减压干燥,得干膏粉,计算浸膏得率,备用。

**2.2.2 正交试验设计** 采用 L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>) 正交表安排试验,因素水平见表 1,试验安排与结果见表 2。以总生物碱质量、浸膏得率为考察指标,并采用综合评分法对结果进行统计学处理<sup>[4-5]</sup>,总生物碱质量和浸膏得率权重系数分别为 0.6,0.4,方差分析见表 3。

表 1 黄连、黄柏提取工艺优选正交试验因素水平

水平	A 乙醇 体积分数/%	B 乙醇 用量/倍	C 提取 时间/h	D 提取 数/次
1	50	6	1.0	1
2	70	8	1.5	2
3	90	10	2.0	3

由表 2,3 结果可知,影响提取效果的因素顺序为  $A > D > B > C$ ,最佳提取工艺为 A<sub>2</sub>B<sub>3</sub>C<sub>3</sub>D<sub>2</sub>。以极差最小的 C 因素为误差项进行方差估算,结果 A, D 因素有显著性差异,考虑生产成本,最终确定提取工艺 A<sub>2</sub>B<sub>1</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>,即加 6 倍量 70% 乙醇回流提取 2 次,

表 2 黄连、黄柏提取工艺优选正交试验安排

No.	A	B	C	D	浸膏得率总生物碱		综合评分
					/g·g <sup>-1</sup>	/g	
1	1	1	1	1	0.132	1.468	61.52
2	1	2	2	2	0.199	1.978	86.73
3	1	3	3	3	0.216	2.201	93.44
4	2	1	2	3	0.197	2.286	92.06
5	2	2	3	1	0.149	1.668	69.64
6	2	3	1	2	0.215	2.382	95.93
7	3	1	3	2	0.147	1.616	67.90
8	3	2	1	3	0.132	1.514	62.63
9	3	3	2	1	0.104	1.203	49.60
K <sub>1</sub>	241.69	221.48	220.08	180.76			
K <sub>2</sub>	257.63	219.00	228.39	250.56			
K <sub>3</sub>	180.13	238.97	230.98	248.13			
R	25.833	5.830	3.633	23.267			

表 3 综合评分方差分析

方差来源	SS	MS	f	F	P
A	116.66	558.33	2	51.65	<0.05
B	78.98	39.49	2	3.65	
C(误差)	21.62	10.81	2		
D	1046.30	523.15	2	48.40	<0.05

每次 1.5 h。

**2.2.3 验证试验** 按处方量称取黄连、黄柏药材,按最佳提取工艺进行 3 批验证试验,结果综合评分分别为 96.07,96.85,95.89,RSD 0.51%,表明该提取工艺稳定可靠。

### 2.3 基质配方的筛选

#### 2.3.1 评价方法

**2.3.1.1 稳定常数<sup>[6-7]</sup>** 分别取离心前、后离心管底部软膏 0.05 g,用水稀释 5 000 倍,于 200 nm 波长处利用紫外分光光度计测定离心前吸光度(A<sub>0</sub>)和离心后吸光度(A),利用公式  $K_e = \frac{A_0 - A}{A} \times 100\%$  求稳定常数,稳定常数越大越不稳定。

**2.3.1.2 涂抹分散性、肤感试验** 取适量试样,在掌背小心涂抹,比较其铺展难易性,观察涂抹后皮肤的油性。

**2.3.1.3 耐热耐寒** 将一定量软膏置 45 °C 恒温箱中 24 h 与 -15 °C 恒温放置 24 h 观察稠度、色泽、均匀性变化及有无霉变及油水分离现象。

**2.3.1.4 离心** 将一定量软膏放入离心管中离心 20 min(4 000 r·min<sup>-1</sup>),观察有无分层硬化现象。

**2.3.1.5 综合评分** 评价标准 100 分,稳定常数 40 分,涂抹分散性、肤感试验 20 分,耐热耐寒 20 分,离心结果 20 分。评分标准见表 4。

表 4 黄连软膏评分项目及标准

评分项目	评分指标			
稳定常数	0 ~ 0.04 (36 ~ 40 分)	0.04 ~ 0.08 (31 ~ 35 分)	0.08 ~ 0.16 (21 ~ 30 分)	> 0.16 (20 分以下)
涂抹分散性、 肤感试验	颜色变化严重不均匀涂 抹有颗粒感 (1 ~ 5 分)	颜色较均匀, 涂抹无颗粒感 (6 ~ 10 分)	颜色较均匀, 涂抹无颗粒感 较细腻 (11 ~ 15 分)	颜色均匀, 涂抹细腻 (16 ~ 20 分)
耐热耐寒	有析出物, 颜色变化明显 (1 ~ 5 分)	有析出物, 颜色变化不明显 (6 ~ 10 分)	无析出物, 颜色有变化 (11 ~ 15 分)	无析出物, 颜色物变化 (16 ~ 20 分)
离心结果	分层颜色不均匀 (1 ~ 5 分)	分层颜色较均匀 (6 ~ 10 分)	不分层颜色较均匀 (11 ~ 15 分)	不分层颜色均匀 (16 ~ 20 分)

**2.3.2 基质处方的制备** 分别取油相、水相于烧杯和具塞锥形瓶内, 水浴加热至 80 ℃, 将提取物加入油相中搅拌均匀, 将水相缓缓加入至油相内, 于 80 ℃ 搅拌 5 min (1 500 r·min<sup>-1</sup>)<sup>[8]</sup>, 取出混合后的基质置碾钵内沿同一方向碾磨冷却至 40 ℃ 左右, 加入用少量无水乙醇溶解的冰片, 继续研磨至完全冷却。基质总质量约 200 g, 载药量 5%, 处方组成见表 5, 各处方制备的软膏制剂稳定性见表 6。

表 5 黄连软膏基质处方组成

材料	处方组成与材料用量/g				
	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5
十二烷基硫酸钠	1.048				
十八烷醇	24.053	12.060			
液体石蜡	25.135	18.004	40.019	22.924	
白凡士林	24.941	12.002	27.019		20.067
硬脂酸			20.035	22.854	
三乙醇胺			6.232	10.008	
蓖麻油				19.992	
单硬脂酸甘油酯		11.918			5.034
羊毛脂					5.180
Tween-80		8.883			24.064
Span-60	4.003	3.191			6.054
乳化剂 OP				30.016	
甘油	0.129	19.839	20.422	40.164	20.069
双蒸水	110.915	112.270	92.036	54.302	100.066

表 6 黄连软膏稳定性试验

处方	稳定常数	涂抹分散性、 肤感试验	耐热耐寒	离心结果	总分
1	28	12	15	11	66
2	39	17	18	19	93
3	23	16	11	10	60
4	35	12	13	9	69
5	36	17	18	19	90

由表 6 结果可知, 2, 5 号基质处方各项指标均优于其他处方, 未出现离心试验分层、稳定常数降低、寒热破坏影响质量等现象; 2 号处方稳定常数略优于 5 号处方。

### 3 讨论

中药复方成分较复杂, 由于溶媒等提取工艺条件的不同, 所得到的浸膏表现“极性”, 或亲水亲油性能有所差异, 对软膏剂的基质组成、成型与稳定性产生一定影响, 为了保证制剂生产的稳定性, 同时简化工艺, 本实验首先对黄连、黄柏提取工艺进行优化, 并在此基础上对软膏制剂处方进行探讨。

在基质的选择过程中, 本文根据药物的性质、基质和乳化剂的特点, 协调好三者的亲水亲油平衡值<sup>[9]</sup>, 通过预试验假设药物所需 HLB 值分别为 10, 11, 12, 13, 结果证明 HLB 值处在 12 ~ 13 的基质最为稳定, 故选择文中 5 个处方进行比较试验。2, 5 号处方制剂均具有较好的稳定性, 但油相组成却具有较大差异, 为探讨适合本中药复方的软膏剂最佳基质处方, 课题组将在后续工作中进一步研究。

### [参考文献]

- [1] 齐宁利, 朱卫丰, 廖正根, 等. 正交设计优选黄连中盐酸小檗碱的提取工艺[J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(2): 59.
- [2] 许沛虎, 高媛, 张雪琼. 正交试验法优选黄连生物碱提取工艺[J]. 医药导报, 2008, 27(4): 446.
- [3] 应懿, 何志红, 周世文. 正交试验优化提取黄连中小檗碱型生物碱[J]. 中国药房, 2007, 18(9): 670.
- [4] 范成杰, 江道峰, 凌宗士. 响应面法优化黄芩中黄芩苷闪式提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 48.
- [5] 关志宇, 濮存海, 赵开军. 活血止痛胶囊中冰片 β-环糊精包合物的工艺研究[J]. 中药材, 2006, 29(1): 66.
- [6] 初阳, 陈涛啦, 冯婉玉. 正交试验优选透明质酸钠乳膏的处方工艺[J]. 中国医药导报, 2011, 8(6): 57.
- [7] 关志宇, 王森, 管咏梅. 黄连软膏处方优化与流变学测定[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 10.
- [8] 李虹, 李革晖, 张玉蓓. 洁肤爽剂基质组成及工艺的优选[J]. 中成药, 2003, 25(3): 188.
- [9] 任智, 陈志荣, 吕德伟. 非离子活性剂乳液稳定性 HLB 规则研究[J]. 浙江大学学报, 2001, 35(5): 471.

[责任编辑 全燕]