

应用 Box-Behnken 设计-响应面法优化 复方白鲜皮软膏剂的成型工艺*

杨娟¹, 甄世福², 袁文珺¹, 柴露露³, 陈娟江³, 魏其云^{1△}

1 兰州市中医医院, 甘肃 兰州 730050; 2 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050;

3 兰州大学药学院, 甘肃 兰州 730000

[摘要] 目的: 优选复方白鲜皮湿疹方的软膏剂成型工艺。方法: 通过预实验, 以软膏外观均匀度、稳定性、涂展性为评价指标进行综合评分, 从油脂性、水溶性和乳剂型(W/O型和O/W型)基质中筛选出最佳基质类型; 采用单因素实验和Box-Behnken设计-响应面法优选制备工艺, 对油相和水相的用量进行优化, 确定最佳的基质处方。结果: Box-Behnken响应面模型 $P < 0.0001$, 失拟项 $P > 0.05$, 该模型显著性高且拟合程度良好; 经Design-Expert软件分析, 最优制备工艺参数为: 白凡士林1.600 g, 羊毛脂1.102 g, 液状石蜡1.799 g, 甘油3.600 g, 根据实际制备情况, 选取白凡士林1.60 g, 羊毛脂1.10 g, 液状石蜡1.79 g, 甘油3.60 g; 工艺验证试验的OD平均值为8.66, 与预测值有较小偏差, 3批样品的综合评分均大于25, 表明软膏剂的稳定性、涂布性、均匀性良好。结论: 运用Box-Behnken设计-响应面法优选的复方白鲜皮软膏剂成型工艺稳定可行。

[关键词] 复方白鲜皮软膏剂; 基质; Box-Behnken设计-响应面法; 成型工艺

[中图分类号] R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2025)04-0001-05

Optimization of the Molding Process of Compound *Baixianpi* Ointment Using the Box-Behnken Design-response Surface Methodology

YANG Juan¹, ZHEN Shifu², YUAN Wenjun¹, CHAI Lulu³, CHEN Juanjiang³, WEI Qiyun^{1△}

1 Lanzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

2 Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China;

3 College of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Abstract Objective: To optimize the molding process for the ointment of compound *Baixianpi* (*dictamni cortex*) eczema formula. Methods: The uniformity, stability, and spreadability of ointment were used as evaluation indicators to conduct the comprehensive scoring in the pre-experiment, and the best matrix type was selected from the oil-based, water-soluble and emulsion (W/O type and O/W type) matrix; Single factor experiment and Box-Behnken design-response surface methodology were used to optimize the preparation process, including the amount of oil phase and water phase, and then to determine the best matrix prescription. Results: The Box-Behnken design-response surface model $P < 0.0001$, and $P > 0.05$ for the test of lack-of-fit, indicating high significance and good fit; The analysis using Design-Expert software revealed that the optimal parameters of the preparation process were: petrolatum 1.600 g, lanolin 1.102 g, liquid paraffin 1.799 g and glycerin 3.600 g, based on actual preparation conditions, 1.60 g of petrolatum, 1.10 g of lanolin, 1.79 g of liquid paraffin, and 3.60 g of glycerin were selected; the average OD value from the process validation trials was 8.66, with a small deviation from the predicted value, the comprehensive scores for all three batches of samples were greater than 25, indicating good stability, spreadability, and uniformity of the ointment. Conclusion: The molding process of compound *Baixianpi* ointment, optimized by Box-Behnken design-response surface methodology, is stable and feasible.

Keywords compound *Baixianpi* ointment; matrix; Box-Behnken design-response surface methodology; the molding process

复方白鲜皮湿疹方为兰州市中医医院结合多年临床经验筛选出的经验方, 由白鲜皮、地肤子、苦参、马齿苋、蛇床子、蒲公英、金银花等12味药材组成, 具有清热凉血、抗菌消炎、收湿敛疮、止痒的功效, 主要治疗湿疹、湿疮等, 临床疗效确切^[1-3]。该方目前只能以传统汤剂对患者熏蒸或热敷, 其临床适用范围受限, 近年来大量的中药方

剂被开发为软膏剂, 该剂型具有载药量大、使用和携带方便等优点^[4-5]。该湿疹方在临床应用过程中疗效确切且安全性高, 本研究根据临床应用需求将其开发为软膏剂, 进一步扩大其应用范围, 提高患者用药依从性。本课题组在前期研究确定该方的最佳提取工艺为: 乙醇浓度50%、溶剂倍数11倍、提取时间2 h、提取次数3次^[6], 故在此基础上

进行膏剂的成型工艺研究。

软膏是一种高黏度的外用药物,其理化性质、质量和疗效与基质的选择密切相关^[7]。软膏剂常用基质类型有油脂型、水溶型和乳剂型(O/W和W/O型)3类,其制备方法主要有研和法、熔和法、乳化法^[8]。良好的基质处方应具有较好的涂展性、润滑性、稳定性和释药性,本研究主要根据中药提取物、基质、皮肤的性质选择最佳的基质类型,进而确定制备方法,成型工艺优选分为3部分:基质类型筛选、用量考察和处方优化。基质处方筛选中常使用正交试验或单因素实验法^[7],本实验以涂布、离心、耐寒试验的综合评分为评价标准,初步筛选基质类型,再进行单因素考察。采用Box-Behnken设计-效应面法建立的非线性数学模型预测性好,目前已被广泛应用于中药制剂研究领域^[9-14]。本研究基于单因素实验结果,应用Box-Behnken设计-响应面法对复方白鲜皮乳膏剂的基质处方进行优化。

1 材料

1.1 实验仪器 XSE205DU型电子天平(赛多利斯公司);101-1AS型电热鼓风干燥箱(北京科伟);HH-S型数显恒温水浴锅(江苏正基仪器有限公司);KQ-500E型超声波清洗机(昆山舒美);冰箱(海尔集团公司);200目筛。

1.2 试药 复方白鲜皮湿疹方提取物课题组自制;白矾(陇西百宝药业),白凡士林(江西益普生药业有限公司,批号:20190301);液体石蜡(南昌白云药业有限公司,批号:20200401);羊毛脂(上海华庭羊毛脂厂,批号:181011);甘油(湖南尔康制药有限公司,批号:20170707);羧甲基纤维素钠(安徽山河药用辅料有限公司,批号:190415);苯甲酸钠(湖北葛店人福药用辅料有限公司,批号:F305C180102);吐温80(湖南尔康制药有限公司,批号:20180302);单硬脂酸钠(湖南尔康制药有限公司,批号:20180701);硬脂酸(湖南华日制药有限公司,批号:20190103);十八醇(湖南尔康制药有限公司,批号:20180302);三乙醇胺(江西阿尔法高科药业有限公司,批号:20180503);羟苯乙酯(湖南尔康制药有限公司,批号:20180801)。

2 实验方法

2.1 基质制备^[15-16] 通过前期预实验,确定复方白鲜皮湿疹方软膏剂的制备工艺为:复方白鲜皮提取物细粉(200目筛)、白矾(200目筛)、羟苯乙酯用水和少量乙醇溶解备用;将白凡士林、液体石蜡、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂混合加热至75℃(油相);三乙醇胺、甘油和蒸馏水混合加热

至75℃(水相),继而加入中药细粉和白矾(200目筛)搅拌均匀;在75℃不断搅拌下将油相加入水相中,30min后停止加热,继续搅拌直至冷却至室温,即得。

2.2 评分标准^[17] 按2020版《中华人民共和国药典》第4部,以软膏的外观均匀度、稳定性、延展性为考察指标,各指标评分之和为综合评分,满分为30分。涂布试验:考察软膏的色泽、混合均匀度、涂抹细腻度以及皮肤的舒适程度等,得分范围0~10分;离心试验:称取软膏适量,置于离心管中,离心半径5cm,3500r/min离心10min,观察是否出现油水分层、药物沉淀等现象,无变化7.5~10分,变粗5~7.5分,析出油滴2.5~5分,油水分离、药物沉淀0~2.5分;耐寒性测试:将适量的软膏放入小试管中,密封,冷冻于-15℃的冰箱,24h后取出,观察软膏中外形色泽是否变化、中药成分和基质是否分离,无明显变化7.5~10分,变硬5~7.5分,有油滴析出2.5~5分,油水分层0~2.5分。

2.3 单因素实验 前期预实验发现软膏剂的性质主要受白凡士林、液体石蜡、甘油和羊毛脂的影响,按“2.2”项下软膏剂的质量评价标准,采用单因素考察分别对软膏质量综合评分的影响。本试验根据预实验设计的上述4种基质用量的筛选范围分别为:白凡士林0.4、0.8、1.2、1.6、2.0g;羊毛脂0.2、0.6、1.0、1.4、1.8g;液状石蜡0.6、1.0、1.4、1.8、2.2g;甘油2.0、2.4、2.8、3.2、3.6g,筛选结果用于下一步筛选。

2.4 Box-Behnken设计-响应面法优化制备工艺^[18-22] 通过前期单因素实验,不同因素及水平值已确定,以白凡士林(A)、羊毛脂(B)、液状石蜡(C)、甘油(D)为自变量,以涂布、低温、离心评分的OD值为响应值,运用Design-Expert 8.0软件进行Box-Behnken响应面设计4因素3水平试验方案,见表1。采用Design-Expert 8.05b软件的星点设计方案安排复方白鲜皮湿疹膏的成型工艺条件,对复方白鲜皮湿疹膏制备工艺进行优化,确定最佳制备工艺条件,见表2。

表1 Box-Behnken设计因素水平					g
水平	因素				
	A	B	C	D	
1	0.4	0.2	0.6	2.0	
2	1.0	0.7	1.2	2.8	
3	1.6	1.2	1.8	3.6	

表2 Box-Behnken 实验设计及响应值

RUN	A(g)	B(g)	C(g)	D(g)	低温 (℃)	离心 (rpm)	涂布 (cm ²)	OD 值
1	1.6	0.7	1.8	2.8	7.8	7.5	8.8	8.11
2	0.4	1.2	1.2	2.8	8.5	6.1	8.4	7.74
3	1.0	0.2	1.8	2.8	8.2	7.9	8.6	8.27
4	1.0	0.7	0.6	3.6	7.9	7.2	8.1	7.77
5	1.0	0.7	1.8	3.6	7.6	6.1	8.4	7.47
6	1.0	0.7	1.8	2.0	7.9	7.4	8.0	7.79
7	1.0	0.7	1.2	2.8	8.1	7.5	7.9	7.84
8	1.0	0.7	1.2	2.8	8.5	7.3	7.4	7.70
9	0.4	0.7	1.2	3.6	8.6	5.0	8.8	7.60
10	1.0	0.7	1.2	2.8	8.1	7.5	7.9	7.84
11	1.0	0.7	1.2	2.8	8.1	7.5	7.9	7.77
12	1.0	0.2	1.2	3.6	6.2	6.6	7.6	6.88
13	0.4	0.7	0.6	2.8	6.8	6.9	7.8	7.23
14	1.6	1.2	1.2	2.8	8.1	7.4	8.5	8.05
15	1.0	0.7	1.2	2.8	8.6	7.3	7.5	7.84
16	1.0	0.2	1.2	2.0	7.1	7.5	7.5	7.38
17	1.0	0.2	0.6	2.8	6.7	6.3	7.9	7.06
18	0.4	0.7	1.8	2.8	8.9	7.1	9.2	8.48
19	0.4	0.7	1.2	2.0	2.4	4.0	7.8	5.04
20	1.0	0.7	0.6	2.0	6.8	7.6	8.4	7.68
21	1.0	1.2	1.8	2.8	8.5	2.4	8.6	6.71
22	1.6	0.7	1.2	2.0	7.4	7.1	7.9	7.51
23	1.6	0.2	1.2	2.8	8.4	7.6	7.9	7.96
24	1.6	0.7	0.6	2.8	7.9	6.1	8.4	7.56
25	1.0	1.2	1.2	3.6	7.4	7.6	8.1	7.74
26	1.0	1.2	0.6	2.8	7.4	7.5	7.4	7.43
27	0.4	0.2	1.2	2.8	7.1	7.5	7.9	7.54
28	1.0	1.2	1.2	2.0	6.9	7.9	8.0	7.64
29	1.6	0.7	1.2	3.6	7.7	8.0	8.8	8.23

3 结果

3.1 单因素实验结果分析 单因素实验结果表明:随白凡士林的用量增大,低温试验评分增加、涂布试验评分先增加后降低,表明有析出油滴、油水分层现象,因此选择0.4、1.0、1.6 g进一步筛选,评分结果见图1(A);羊毛脂用量增大,各项指标评分结果均下降,表明膏体会出现均匀度下降、

分层、外形色泽等变化,因此选择0.2、0.7、1.2 g进一步筛选,评分结果见图1(B);液状石蜡用量超过1.8 g,低温和涂布试验评分迅速下降,因此选择0.6、1.2、1.8 g进一步筛选,评分结果见图1(C);甘油用量增大,膏体质量发生微小变化,因此选择2.0、2.8、3.6 g进一步筛选,评分结果见图1(D)。

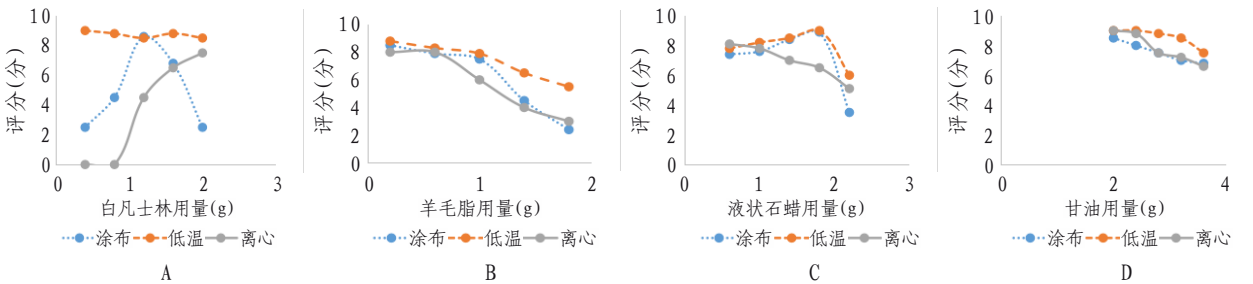


图1 涂布、低温、离心试验评分结果

3.2 Box-Behnken 设计结果分析

3.2.1 线性拟合和方差分析 应用 Design Expert 8.0.6 软件,以OD值为响应值,分别对四个因素即白凡士林(A)、羊毛脂(B)、液状石蜡(C)、甘油(D)进行数据拟合分析,得到回归方程: $Y=13.22341-2.83861A-0.91917B-3.32014C-1.15354D-0.80000AB-0.11806AC+1.18750AD+3.250002BC-0.64375BD+0.28646CD$ 。该模型 $P<0.0001$,失拟项 $P>0.05$,说明此模型显著性高且拟合程度良好,对制备工艺的分析与预测可以用该模型;A和C无显著性影响,B和D因素有显

著性影响($P<0.01$)。以上结果表明,各因素对该方有效成分提取率的影响并不是单纯的线性关系,对其制备工艺显著性影响由大到小的排列顺序应为 $D>B>C>A$,方差分析结果见表3。
3.2.2 效应面绘制 根据回归方程拟合模型,固定4个变量中的2个变量,利用软件 Design-Expert 8.0.6 绘制另外两个变量对OD影响的三维响应面图,可以更直观反映响应值与各因素以及各因素之间的交互关系,见图2。经 Design-Expert 软件分析,最优制备工艺参数为:白凡士林 1.600 g,羊毛脂 1.102 g,液状石蜡 1.799 g,甘油

3.600 g。根据实际情况,选取白凡士林1.60 g,羊毛脂1.10 g,液状石蜡1.79 g,甘油3.60 g。

3.3 验证试验 按Box-Behnken设计-响应面法优化的最佳成型工艺条件,制备3批软膏剂进行

平行3次的验证试验,平均OD值为8.66,与理论预测值接近;3批样品的综合评分均大于25,表明软膏剂的稳定性、涂布性、均匀性良好。本研究优化的最佳成型工艺条件稳定可行。见表4。

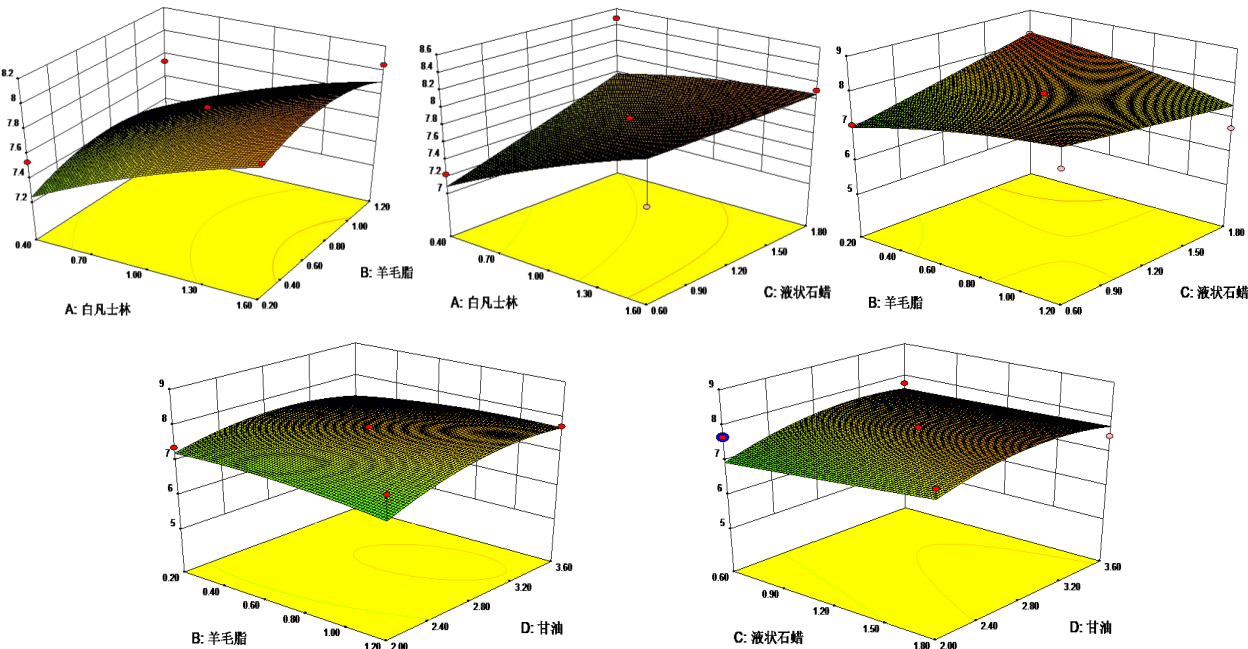


图2 白凡士林、羊毛脂、液状石蜡、甘油对复方白鲜皮乳膏剂成型工艺的等高线和响应面

表3 回归模型方差分析

项目	SS	f	MS	F	P	项目	SS	f	MS	F	P
模型	6.91	10	0.69	3.10	0.0177	BC	3.8	1	3.80	17.06	0.0006
A	0.2	1	0.20	0.90	0.3558	BD	0.27	1	0.27	1.19	0.2897
B	0.43	1	0.43	1.93	0.1821	CD	0.076	1	0.07	0.34	0.5675
C	0.56	1	0.56	2.53	0.1293	残差	4.01	18	0.22		
D	0.04	1	0.041	0.18	0.6737	失拟项	3.23	14	0.23	1.18	0.4835
AB	0.23	1	0.23	1.03	0.3228	纯误差	0.78	4	0.20		
AC	7.23E-03	1	7.23E-03	0.03	0.8591	总变异	10.93	28			
AD	1.3	1	1.30	5.83	0.0266						

表4 验证试验结果

批次	涂布试验	离心试验	耐寒试验	综合评分	OD值
20201005	9.1	8.1	8.4	25.6	8.59
20201006	9.0	8.2	8.7	25.9	8.67
20201007	8.8	8.4	8.9	26.1	8.71

4 讨论

4.1 基质类型筛选 软膏剂由药物、附加剂和基质组成,基质作为软膏剂的赋形剂对于制剂整体质量有重要影响。常见的软膏剂可分为油脂性基质、水溶性基质和乳剂型基质三大类,其中乳剂型基质又可分为W/O型和O/W型^[23],各基质的用量和比例对膏剂的释放、生物利用度及稳定性均具有

重要的影响。本研究在预试验中以软膏外观、色泽、涂展性为指标,在油脂性基质(白凡士林、液状石蜡、羊毛脂)、水溶性基质(羧甲基纤维素钠、苯甲酸钠、甘油)、W/O型基质(白凡士林、吐温-80、硬脂酸单硬脂酸甘油酯、液状石蜡)和O/W型基质(白凡士林、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液体石蜡、三乙醇胺、羊毛脂)中进行筛选,结果表明O/W型基质的综合评分最高;且O/W型基质更加容易清洗,药物的释放和皮内渗透较快,水分的存在可增强润滑性、易于涂布,故采用O/W型基质,其制备方法采用乳化法。本研究的基质处方中,硬脂酸和三乙醇胺可形成O/W型乳化剂;单硬脂酸甘油酯作为辅助乳化剂;凡士林对皮肤具有软化和保

护作用,但吸水性差,通过加入适量羊毛脂可改善其吸水性能,同时有利于药物渗透进入皮肤;液体石蜡用于调节膏体稠度;为了提高其润滑性,根据本方主要用于皮肤表面且需要较大面积涂布的特点,故采用水包油性乳膏。

4.2 乳化条件的选择 本实验采用80℃的乳化温度时软膏剂中的有效成分含量会下降,故最终将膏剂的乳化温度控制在75℃;参考文献^[19-21],乳化时间选择30 min时膏剂的涂展性和稳定性较好。

4.3 基质处方优化 通过预实验确定了本方剂的软膏基质类型和初步处方,为了获得更优的膏剂基质质量,进行Box-Behnken设计-响应面法优化膏剂成型处方和工艺。采用单因素考察白凡士林、液体石蜡、甘油和羊毛脂分别对膏剂质量综合评分的影响,以综合评分(Y)为因变量,初步筛选出4种基质的用量范围,再进一步筛选优化处方比例及制备工艺。响应面优化法通过对实验过程的回归拟合和响应曲面、等高线的绘制^[22-23],可方便地求出相应于各因素水平的响应值,本实验采用Box-Behnken设计,建立了复方白鲜皮软膏剂的基质评价指标,确定了各基质的最佳用量。同时进行了验证试验,结果表明实测值与预测值有较小偏差,说明该回归模型建立合理,具有良好的预测性,可用于复方白鲜皮软膏剂的成型工艺优化。

综上所述,复方白鲜皮软膏剂的制备处方为:中药提取物0.42 g,白矾0.33 g,白凡士林1.60 g,硬脂酸2.00 g,单硬脂酸甘油酯0.80 g,液体石蜡1.79 g,三乙醇胺0.08 g,羊毛脂1.10 g,甘油3.60 g,羟苯乙酯0.06 g,氮酮0.80 g,加蒸馏水至20.00 g。本实验确立了复方白鲜皮软膏剂的初步成型工艺,该工艺稳定性良好,为该剂型的批量生产提供参考,同时为复方白鲜皮湿疹方新剂型(如贴膏剂)的开发提供了一定的研究基础。

参考文献

- [1] 冯彦,王红丽. 中药金银花的药用成分及临床药理研究[J]. 中医临床研究,2014,6(6):95-96.
- [2] 张家燕. 中药金银花的药用成分及药理作用分析[J]. 中国医药指南,2019,17(17):177-178.
- [3] 曹玺珉,吴昊,张晋,等. 黄连黄柏提取液中3种生物碱的原位生成离子液体微萃取及HPLC测定[J]. 应用化学,2013,30(12):1489-1493.
- [4] 陈金锋,姜蕾,王坤,等. 中药软膏剂质量控制及稳定性评价方法浅析[J]. 云南中医学院学报,2017,40(1):66-73.
- [5] 彭孟凡,白明,苗明三,等. 膏剂临床外用现状与特点分析[J]. 中华中医药杂志,2021,36(4):2313-2316.

- [6] 魏其云,甄世福,杨志军,等. Box-Behnken设计-响应面法优化复方白鲜皮湿疹方提取工艺[J]. 中医导报,2021,27(9):55-59.
- [7] 王恒,赵雪芹,刘欣欣,等. 软膏剂常用优化方法的研究进展[J]. 中国民族民间医药,2021,30(3):54-59.
- [8] 喻超. 软膏剂制备及含量测定的研究进展[J]. 广东化工,2017,44(16):174-175.
- [9] 郑杰,颜秋萍,谭伟,等. 响应面法优选活血风湿巴布剂基质配方[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(23):20-24.
- [10] 杨俊,徐应淑,徐小婷. 应用Box-Behnken设计优选虎耳草软膏剂成型工艺[J]. 遵义医学院学报,2016,39(1):81-84.
- [11] 邓玉莹,邵炳豪,位雪,等. Box-Behnken设计响应面法优化土元凝胶贴膏基质研究[J]. 中国现代中药,2021,23(10):1809-1815.
- [12] 刘思延,阚永军,胡娟,等. 十二时辰软膏剂制备工艺研究[J]. 中国民族民间医药,2019,28(22):62-66.
- [13] 周艺林,刘淑兰,夏新华. 复方柴金解毒片成型工艺的优化[J]. 中成药,2021,43(11):3113-3118.
- [14] 陀海燕,曾佩琴,谭振恩,等. 星点设计-效应面法优选促孕颗粒的成型工艺[J]. 中药材,2020,43(1):161-164.
- [15] 李思琪,程嘉奇,何先林,等. 中药驱螨软膏剂癬螨灵的制备及质量评价[J]. 中国兽药杂志,2020,54(12):44-49.
- [16] 陶思宇,张永萍,赵南,等. 复方黄苦膏成型工艺研究[J]. 中国民族民间医药,2020,29(2):15-18.
- [17] 郭童童. 膝痹膏的制备工艺、质量标准及其皮肤安全性评价研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2019.
- [18] 张炜华,岳宝森,李江英,等. 养心膏收膏成型工艺研究的Box-Behnken设计-响应曲面法优化[J]. 时珍国医国药,2017,28(5):1118-1122.
- [19] 张荣榕,赵或,马翠霞,等. 采用Box-Behnken响应面法优化金鉴灵软膏的制备工艺及其初步药效研究[J]. 中国新药杂志,2019,28(19):2411-2419.
- [20] 刘彤,王雪萌,刘黎瑶,等. 当归提取物软膏剂的工艺处方研究[J]. 天津农学院学报,2019,26(1):64-68.
- [21] 戴晨,朱治文,陈建,等. 构树皮提取物软膏的制备及含量测定[J]. 牡丹江医学院学报,2021,42(4):120-128.
- [22] 康丽,许蕊蕊,齐梵琨,等. 姜紫丹乳膏的制备工艺及其对银屑病小鼠模型的药效学研究[J]. 中国医药导刊,2021,23(3):203-208.
- [23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:11-12.

收稿日期:2024-10-24

*基金项目:兰州市卫生健康科技发展项目(2019-025)。

作者简介:杨娟(1988—),女,主管药师。研究方向:中药新制剂开发与应用。

△通讯作者:魏其云(1970—),男,副主任医师。研究方向:中药新制剂开发与应用。Email:546719207@qq.com。