

## · 中药外用制剂研究 ·

## 芙蓉方乳膏剂处方优化及流变学研究

王灵敏 邓莉莉 王昕怡 李婷婷 郝逗逗 李鑫 梅凯 刘霞 吴清

**【摘要】** 目的 将芙蓉膏改为乳剂型软膏,选出最优处方,并对其进行流变学研究。方法 采用 Plackett-Burman 实验筛选出显著性影响的辅料,结合 D-最优混料设计进行处方优化制备芙蓉膏,并对其进行流变学评价,建立流变参数物理指纹图谱。结果 (1)确定芙蓉膏基质处方:3.14 g 硬脂酸、1.30 g 单硬脂酸甘油酯、4.00 g 白凡士林、8.00 g 十八醇、12.00 g 甘油、3.67 g Tween-80、0.52 g Span-80、37.37 g 提取液(0.8 g 生药/g)、0.07 g 尼泊金乙酯。(2)流变学测试说明芙蓉膏属于假塑性流体,具有剪切变稀特性、抗高温能力、较好的存储稳定性和极强的触变性。(3)构建了 10 批芙蓉膏的物理指纹图谱,通过 SPSS 软件计算结果表明 10 批芙蓉膏的相似度均大于 0.950,证明芙蓉膏制备工艺稳定。结论 将芙蓉膏改为乳剂型软膏,并引入流变学评价,建立了流变参数物理指纹图谱,为中药乳膏剂的处方优化及质量评价提供了新的研究思路和方法。

**【关键词】** 芙蓉膏; 流变学; 物理指纹图谱; 处方优化; 质量评价

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2022.07.002

**Formulation optimization and rheological study of *Furong* ointment**

WANG Lingmin, DENG Lili, WANG Xinyi, LI Tingting, HAO Doudou, LI Xin, MEI Kai, LIU Jia, WU Qing

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Corresponding author: WU Qing, E-mail: qwu@vip.sina.com

**【Abstract】 Objective** To change the *Furong* ointment to an emulsion type ointment, select the optimal formulation and carry out the rheological study. **Methods** Plackett-Burman experiment was used to screen out the excipients with significant influence, and combined with D-optimal mixture design to optimize the formulation to prepare *Furong* ointment, and rheological method was carried out to establish the physical fingerprint of rheological parameters. **Results** (1) Determined *Furong* ointment base formula: 3.14 g stearic acid, 1.30 g glycerol monostearate, 4.00 g white vaseline, 8.00 g octadecyl alcohol, 12.00 g glycerol, 3.67 g Tween-80, 0.52 g Span-80, 37.37 g extract (0.8 g crude drug/g) and 0.07 g Nipagin ethyl ester. (2) *Furong* ointment is a pseudoplastic fluid with shear thinning properties, suitable storage stability, high temperature resistance and strong thixotropy. (3) By establishing the physical fingerprint of rheological parameters, the stability of the preparation process of the *Furong* ointment was proved. **Conclusion** This paper has changed the *Furong* ointment into emulsion ointment, including the rheological evaluation and establishing the physical fingerprint of the rheological parameters, which would provide new research guidelines and methods for the formulation optimization and quality evaluation of traditional Chinese medicine ointment.

**【Key words】** *Furong* ointment; Rheological study; Physical fingerprint; Formulation optimization; Quality evaluation

作者单位: 102488 北京中医药大学中药学院[王灵敏(硕士研究生)、邓莉莉(硕士研究生)、王昕怡(硕士研究生)、李婷婷(硕士研究生)、郝逗逗(博士研究生)、李鑫(硕士研究生)、梅凯(硕士研究生)、刘霞、吴清]

作者简介: 王灵敏(1999-), 2021 级在读硕士研究生。研究方向: 中药新剂型与新技术研究。E-mail: 1244683983@qq.com

通信作者: 吴清(1965-), 博士, 教授, 博士生导师。研究方向: 中药新剂型与新技术研究。E-mail: qwu@vip.sina.com

芙蓉方(木芙蓉叶、大黄、黄连、泽兰、关黄柏、黄芩、冰片)为北京中医医院名老中医赵炳南的经验方,临床广泛应用于治疗疮疡肿毒之热毒蕴结证<sup>[1]</sup>。本方作为院内制剂使用时,现有剂型为油脂型软膏,其制备及使用过程中存在有效成分利用度低、软膏油腻性强、易污染衣物、患者顺应性差等问题。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、穿透较快的特点<sup>[2]</sup>,使用乳剂型软膏代替油脂型软膏,可以改善患者使用时的油腻感,对提高其作用疗效和改善患者用药依从性方面具有重要意义。

流变学是研究材料流动及变形规律的学科,可以借助流变仪及质构仪获得材料随应力、应变、温度和时间的变化所产生的变形、流动等力学变化曲线,从而求得材料的黏弹性、稠度、硬度、涂布性等流变物理特性参数<sup>[3,4]</sup>。由于乳膏剂的主观评价标准难以统一,无法客观科学地对其质量进行评定,引入流变学指标辅助主观评分作为筛选指标,可以客观、统一地评价乳膏剂质量。综上,本文在文献筛选及预实验的基础上选取了乳膏的基本处方,以 Plackett-Burman 实验确定各辅料用量,结合 D-最优混料设计优化处方,并对其进行流变学研究,建立流变参数物理指纹图谱,为制备质量稳定的芙蓉膏奠定了良好的基础。

## 1 仪器与材料

### 1.1 实验仪器

Mettler AE 240 型万分之一电子天平(梅特勒托利多仪器上海有限公司);JY20002 电子天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司);BT 125D 电子分析天平(北京赛多利斯公司);RE-501 型旋转蒸发仪(北京神泰伟业仪器设备有限公司);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);TMS-PRO 物性分析仪(美国 FTC 公司);RheoWin HAAKE Viscotester IQ Air 型流变仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]。

### 1.2 实验试剂

芙蓉方浓缩液(0.8 g 生药/g;实验室自制;黄连、关黄柏加 10 倍 60% 乙醇,大黄、木芙蓉叶、黄芩、泽兰加 8 倍 70% 乙醇,分别回流提取 2 次,每次 2 小时,减压浓缩备用);芙蓉膏(实验室自制);黄连(批号:90531001)、关黄柏(批号:93870401)、

大黄(批号:96261101)、泽兰(批号:93260901)、黄芩(批号:90551001),均购于北京三和药业有限公司;木芙蓉叶(北京仟草中药饮片有限公司,批号:180502006);冰片(北京鹤延龄药业发展有限公司,批号:1803110);白凡士林(南昌白云药业有限公司,批号:20170704);尼泊金乙酯(生工生物工程股份有限公司,批号:MC1205S2011J);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)、Tween-80(批号:20191010)、Span-80(批号:20200402)、丙三醇(批号:20170912),均购自天津市光复精细化工研究所。

## 2 方法与结果

### 2.1 基本处方及制备方法

本文经查阅文献<sup>[5-7]</sup>及前期预实验基础,确定乳膏的基本处方为:2.0 g 硬脂酸、6.0 g 单硬脂酸甘油酯、4.0 g 液体石蜡、2.0 g 白凡士林、4.0 g 十八醇、8.0 g 甘油、3.0 g Tween-80、0.5 g Span-80、0.06 g 尼泊金乙酯、40.5 g 芙蓉方浓缩液(0.8 g 生药/g)。

制备方式<sup>[8,9]</sup>:将水相(Tween-80、Span-80、甘油、尼泊金乙酯)加热至 85℃,与大黄、木芙蓉叶、泽兰、黄芩提取液混合均匀;将油相(硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液体石蜡、白凡士林、十八醇)加热至相同温度,与黄连、关黄柏提取液混合均匀;再将水相边加边搅拌倒入油相中,以 300 r/分钟转速乳化 15 分钟(85℃),常温下继续搅拌,待温度降至约 40℃ 时,加入适量乙醇溶解的冰片,继续搅拌至冷却即得。

### 2.2 评价指标及评价方法

2.2.1 主观评分标准 根据文献调研及 2020 版《中华人民共和国药典》<sup>[10]</sup>中乳膏剂项下的规定,乳膏剂应均匀细腻,具有适当的黏稠度且易于涂布,由此建立了以外观、涂展性、稳定性为主的乳膏主观评分规则,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 10 分,其中离心是否分层最能反映乳膏的贮存稳定性,因此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,剩余三项的权重系数均设为 0.2。具体评分标准<sup>[11]</sup>见表 1。

2.2.2 物理特性参数测定 质构仪是一种多功能

物性分析仪,可通过压缩、穿刺、剪切及拉伸等多种测试模式,表征材料的硬度、黏附性、弹性、内聚性等多种流变性能指标<sup>[12]</sup>。本文通过探头筛选、测试距离考察及方法精密度、重复性测试,确定了质构仪测试乳膏时的参数:测试探头为锥角 90°的锥形探头、测试距离 7 mm、测前高度 30 mm、测试速度 60 mm/分钟、测试后速度 600 mm/分钟、感应力 50 N、触发力 0.075 N、采样频率 1000 Hz,该方法稳定可行,可用于后续实验中对芙蓉膏进行质构特性测试。

### 2.3 辅料用量确定

以单因素实验评分结果为依据,每因素取两水平(硬脂酸 0.00 g、8.00 g,单硬脂酸甘油酯 0.00 g、

4.00 g,液体石蜡 0.00 g、6.00 g,白凡士林 2.00 g、6.00 g,十八醇 4.00 g、8.00 g,甘油 4.00 g、12.00 g,复合乳化剂 2.50 g、5.50 g),其中复合乳化剂为 Tween-80 与 Span-80 质量比 7:1。采用 Plackett-Burman 实验设计( $n=12$ )考察各辅料对芙蓉膏的外观、稳定性及硬度、黏度等物理特性是否具有显著性影响。实验安排见表 2,实验结果见表 3,方差分析结果见图 1。

以主观评分为主,硬度、黏度等质构评分为辅,由图 1 可固定对结果无显著影响的因素,即 4.00 g 白凡士林、8.00 g 十八醇、12.00 g 甘油;而硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、液体石蜡、复合乳化剂为影响芙蓉膏质量的主要因素。

表 1 乳膏主观评分标准

指标	分值(分)			
	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

表 2 Plackett-Burman 实验设计安排

编号	用量(g)						
	硬脂酸	单硬脂酸甘油酯	液体石蜡	白凡士林	十八醇	甘油	乳化剂
1	0.00	0.00	0.00	6.00	4.00	12.00	5.50
2	0.00	0.00	6.00	2.00	8.00	12.00	2.50
3	0.00	0.00	0.00	2.00	4.00	4.00	2.50
4	8.00	4.00	6.00	2.00	4.00	4.00	5.50
5	8.00	4.00	0.00	6.00	8.00	12.00	2.50
6	8.00	0.00	6.00	6.00	4.00	12.00	5.50
7	8.00	0.00	0.00	2.00	8.00	4.00	5.50
8	0.00	4.00	6.00	2.00	8.00	12.00	5.50
9	0.00	4.00	6.00	6.00	4.00	4.00	2.50
10	8.00	4.00	0.00	2.00	4.00	12.00	2.50
11	8.00	0.00	6.00	6.00	8.00	4.00	2.50
12	0.00	4.00	0.00	6.00	8.00	4.00	5.50

表 3 Plackett-Burman 实验设计结果

编号	硬度	稠度	黏聚性	黏性指数	涂布性	外观	耐热稳定性	耐寒稳定性	离心稳定性
1	0.539	1.414	0.686	2.488	0.042	1.00	3.33	8.67	3.00
2	0.641	1.541	0.749	2.566	0.043	2.17	0.33	7.00	3.67
3	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.00	3.00	9.00	1.00
4	1.300	3.092	1.021	3.901	0.091	6.33	2.00	10.00	9.67
5	1.083	2.687	0.846	3.958	0.081	3.33	4.33	8.33	6.67

续表

编号	硬度	稠度	黏聚性	黏性指数	涂布性	外观	耐热稳定性	耐寒稳定性	离心稳定性
6	1.151	2.788	0.981	3.495	0.079	6.00	0.00	9.67	8.83
7	1.223	2.891	0.849	3.466	0.086	8.67	9.33	10.00	9.67
8	1.293	3.121	0.998	3.741	0.090	8.67	0.33	10.00	8.83
9	0.963	2.635	0.839	2.939	0.090	6.33	3.00	9.00	9.00
10	1.260	3.137	0.811	3.321	0.096	6.00	6.00	9.00	5.50
11	0.951	2.415	0.784	3.596	0.074	7.67	1.33	9.00	10.00
12	0.953	2.509	0.701	2.839	0.077	9.83	2.33	9.33	9.50

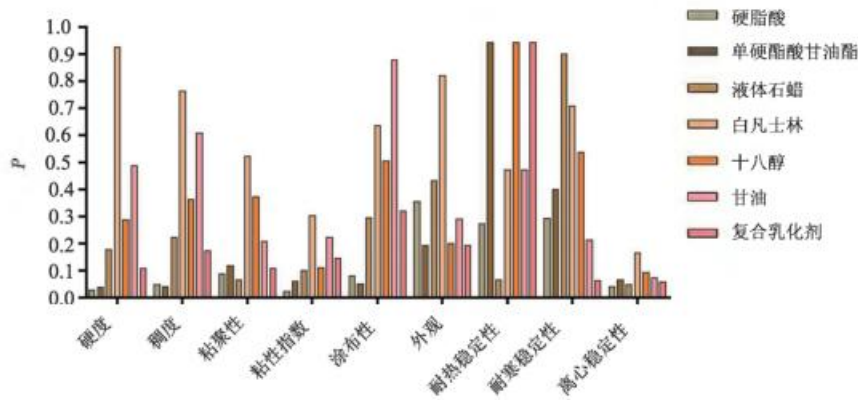


图1 Plackett-Burman 实验设计影响因素显著性分析图

2.4 优化芙蓉膏处方

选取影响芙蓉膏质量的四个主要因素作为考察对象,以单因素实验较高综合评分为依据,设定四个因素在高低两个水平对应的值(硬脂酸 2.00 g、6.00 g,单硬脂酸甘油酯 0.00 g、4.00 g,液体石蜡 0.00 g、4.00 g,复合乳化剂 2.50 g、5.50 g,提取液 35.58 g、40.50 g)。运用 Design-Expert 软件,进行 D-最优混料实验,进一步优化芙蓉膏处方(固定除白凡士林、十八醇及甘油后的芙蓉膏基质总量为 46.00 g)。实验安排见表 4,评分结果见表 5。

2.4.1 模型拟合 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 0.0087,失拟度为 0.5579,表明所建立的方程具有统计学意义。拟合结果为  $Y = 4.73X_1 + 4.08X_2 + 7.86X_3 + 0.3782X_4 + 5.56X_5 + 3.44X_1X_2 - 3.78X_1X_3 + 16.87X_1X_4 + 8.92X_1X_5 - 0.4249X_2X_3 + 22.02X_2X_4 + 6.51X_2X_5 + 9.77X_3X_4 + 4.52X_3X_5 + 15.04X_4X_5$  ( $R^2 = 0.8699$ ,  $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5$  代表因素 A、B、C、D、E),说明该模型可以准确预测实验结果,方程拟合度良好。

表 4 D-最优混料实验设计安排

编号	用量(g)				
	硬脂酸	单硬脂酸甘油酯	液体石蜡	乳化剂	提取液
1	3.21	1.21	1.17	3.87	36.54
2	2.00	2.92	0.00	5.50	35.58
3	2.00	0.77	1.07	3.65	38.50
4	4.92	0.00	0.00	5.50	35.58
5	4.11	0.00	2.16	2.50	37.23
6	2.00	0.00	0.00	5.50	38.50
7	2.00	0.00	0.00	3.50	40.50
8	6.00	0.00	1.92	2.50	35.58
9	4.92	0.00	0.00	5.50	35.58
10	2.00	0.00	2.92	5.50	35.58
11	3.87	2.01	0.00	2.50	37.61
12	2.00	0.00	2.92	5.50	35.58
13	2.00	0.00	0.00	5.50	38.50
14	2.00	2.07	3.85	2.50	35.58
15	3.63	3.46	0.83	2.50	35.58
16	6.00	1.92	0.00	2.50	35.58
17	2.00	0.00	0.00	3.50	40.50
18	2.00	2.92	0.00	5.50	35.58
19	3.92	0.00	4.00	2.50	35.58
20	2.00	0.00	3.00	2.50	38.50
21	4.96	0.00	0.00	2.50	38.54
22	5.70	0.00	0.00	3.63	36.67
23	2.00	2.71	1.75	2.50	37.04
24	2.00	2.33	0.00	2.50	39.17
25	2.00	4.00	0.00	3.54	36.46

表 5 D-最优混料实验设计评分 ( $n=5$ ,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	4.90	3.50	6.40	7.10	5.60	5.43
17	5.00	8.10	8.60	8.50	6.30	7.31
18	7.30	8.10	7.50	8.00	7.80	7.69
19	6.10	7.00	6.60	6.90	5.00	6.29
20	5.60	9.40	8.60	8.50	6.20	7.67
21	6.50	8.50	5.90	8.80	8.50	7.35
22	7.20	6.40	9.10	9.50	8.00	8.00
23	7.60	7.90	4.90	8.70	7.26	6.89
24	8.50	8.70	4.80	6.70	6.00	6.75
25	6.90	6.80	7.00	8.50	6.80	7.05

2.4.2 最优基质处方及验证实验 采用 Design-Expert 11.0 中 Numerical 功能, 设定综合评分的理想响应值为最大, 得到预测的最优组合为: 3.14 g 硬脂酸, 1.30 g 单硬脂酸甘油酯, 0.00 g 液体石蜡, 4.00 g 白凡士林, 8.00 g 十八醇, 12.00 g 甘油, 4.19 g 乳化剂 (3.67 g Tween-80, 0.52 g Span-80), 37.37 g 提取液。

为了检验模型的可靠性以及软件设计给出的最优组合预测值与实际值的差异, 根据所得最优组合制备 3 批样品进行验证, 三批样品的综合评分分别为 8.60、8.70、8.60, 与预测值 8.30 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。同时, 实验中观察到最终制备得到的乳膏外观均匀细腻, 涂展性良好, 稳定性考察结果表明乳膏内部结构较为稳定。

## 2.5 流变特性评价

乳膏剂的流变学评价中常借助流变仪进行稳态剪切流动试验、动态剪切流动试验及蠕变测试来描述乳膏的屈服应力、触变性以及黏弹性等; 借助

质构仪描述人手使用乳膏时的触感<sup>[4, 13]</sup>。其中稳态剪切流动试验主要是测定黏度函数和第一法向应力差函数; 动态剪切流动是对材料施加正弦剪切应变(或应力)作为动态响应加以测定, 主要测定溶液的损耗模量和存储模量等<sup>[14]</sup>; 蠕变测试是记录材料的形变随时间的变化, 以表征材料的触变性及抗结构破坏的能力。本实验取适量芙蓉膏置于流变仪的平板模具上, 采用 C35 2°/Ti 型转子, 设置流变仪的转子与底座间隙为 0.1 mm, 对芙蓉膏进行稳态剪切试验、动态剪切试验及蠕变测试。

2.5.1 稳态剪切试验 在温度 25 °C, 剪切速率 0.1 s<sup>-1</sup> ~ 50 s<sup>-1</sup> 间, 对芙蓉膏进行稳态剪切速率( $\dot{\gamma}$ )扫描, 测定剪切黏度( $\eta$ )及剪切应力( $\tau$ )随剪切速率的变化情况, 见图 2。

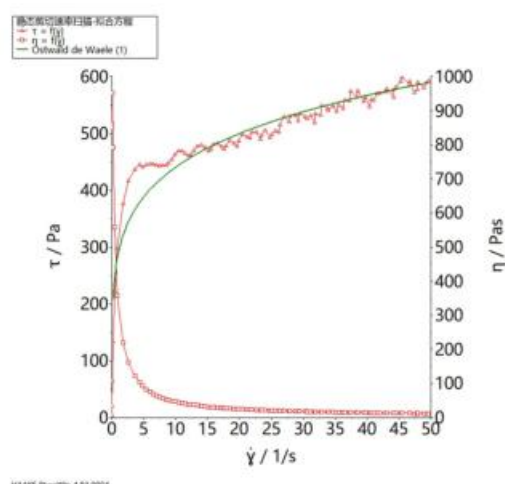


图 2 芙蓉膏稳态剪切流变曲线图

将图 2 流变曲线中  $\dot{\gamma}$  与  $\tau$  数据进行 Ostwald-de Wale 幂律方程  $\tau = K \cdot \dot{\gamma}^n$  拟合 ( $K$  为稠度系数, 表征流体的黏稠度;  $n$  为非牛顿系数, 表征材料偏离牛顿流体特性的程度,  $n < 1$  为假塑性流体,  $n > 1$  为胀流体,  $n = 1$  为牛顿流体), 得拟合方程  $\tau = 289.7 \cdot \dot{\gamma}^{0.1818}$  ( $R^2 = 0.9612$ ), 表明芙蓉膏较黏稠, 属于假塑性流体, 具有剪切变稀的特性, 利于制剂生产环节的灌装、涂抹。从图 2 中可以看出黏度随剪切速率增大呈下降趋势, 进一步证明芙蓉膏具有剪切变稀的特性。

2.5.2 动态剪切试验 应变( $\gamma$ )扫描: 在温度 25 °C, 频率 1 Hz, 应变 0.001 ~ 1 内, 对芙蓉膏作动态剪切应变扫描, 测定储存模量( $G'$ )、损耗模量( $G''$ )、相位角( $\delta$ )、复数粘度( $|\eta^*|$ )随  $\gamma$  变化情况, 见图 3, 以此确定芙蓉膏的线性黏弹区(LVR)<sup>[15]</sup>, 为其他

动态剪切试验提供合适的应变条件。结果表明,芙蓉膏的 LVR 为 0.1% ~ 1%,当  $\gamma(\%) > 1\%$  时,芙蓉膏开始产生屈服, $G'$  和  $G''$  开始急剧大幅度下降,且  $G'$  相较  $G''$  下降幅度大, $\delta$  急剧上升且大于  $45^\circ$ ,此时样品性质以黏性特征为主。 $|\eta^*|$  随形变的增大而下降,代表芙蓉膏具有剪切变稀的特性,且随着形变的不断增大,其由弹性特征转变为以黏性特征为主。

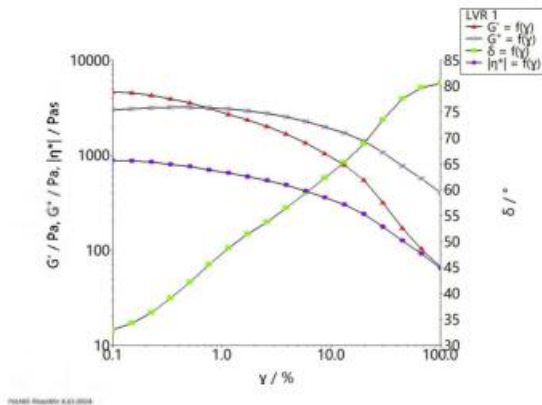


图3 芙蓉膏动态剪切应变扫描图

频率( $f$ )扫描:依据确定的 LVR,固定应变  $\gamma = 0.003$ ,在温度  $25^\circ\text{C}$ ,频率  $0.1\text{ Hz} \sim 50\text{ Hz}$  内,对芙蓉膏进行动态剪切频率扫描,测定  $G'$ 、 $G''$  及  $|\eta^*|$  随  $f$  的变化情况,见图 4。结果表明,随着  $f$  增大,芙蓉膏的  $G'$  及  $G''$  呈逐步上升的趋势, $G'$  较  $G''$  上升幅度大,且一直大于  $G''$ ,说明芙蓉膏弹性性质以及黏性性质良好,在长期储存过程中可以保持结构稳定。此外, $|\eta^*|$  随  $f$  的增大逐渐下降,进一步证明了芙蓉膏剪切变稀的性质,与稳态剪切实验结果相符合。

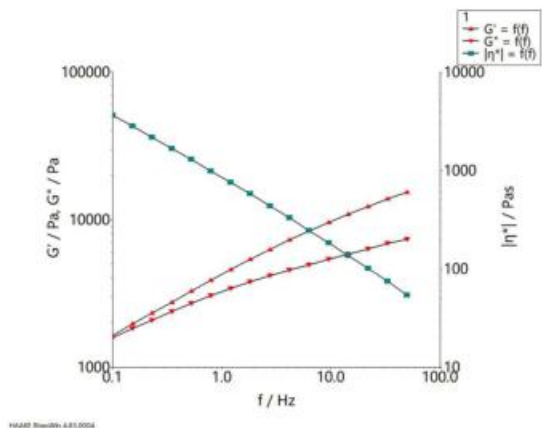


图4 芙蓉膏动态剪切频率扫描图

温度( $T$ )扫描:在动态剪切试验中,固定测试频率为  $1\text{ Hz}$ ,应变  $0.3\%$ ,以  $0.075^\circ\text{C/s}$  的升温速率在  $15^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$  范围内对芙蓉膏进行温度扫描,测定

$G'$ 、 $G''$  及  $|\eta^*|$  随温度的变化情况,见图 5。结果表明随着温度的上升, $G'$ 、 $G''$  及  $|\eta^*|$  均呈下降的趋势,这说明芙蓉膏在高温剪切下其致密三维网状结构受到一定的破坏。在温度  $15^\circ\text{C} \sim 60^\circ\text{C}$  内, $G'$  始终大于  $G''$ ,且  $G''$  下降的幅度更大,代表乳膏始终以固体性质占主导地位。当温度高于  $50^\circ\text{C}$  时, $G'$ 、 $G''$  及  $|\eta^*|$  开始出现急剧下降的现象,说明芙蓉膏内部结构受高温影响被破坏严重,提示芙蓉膏贮存温度应在  $50^\circ\text{C}$  以下。 $|\eta^*|$  随着温度的升高而减小,这可能是因为低温下分子之间排列相对紧密,温度升高加快了分子热运动,分子间距增大,从而导致体系黏度下降。

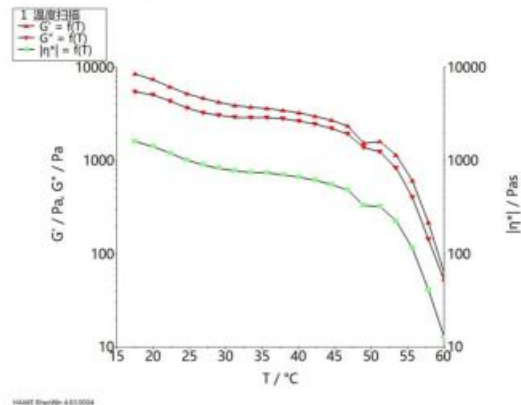


图5 芙蓉膏动态剪切温度扫描图

2.5.3 蠕变测试 设定乳膏的测试应力为  $50\text{ N}$ ,施加应力时间为  $300\text{ s}$ ,回复时间为  $600\text{ s}$ ,对芙蓉膏进行蠕变性测试,得到形变关于时间的函数,见图 6。结果显示撤去应力后,乳膏的形变有所回复,但是无法完全回复,说明芙蓉膏触变性较强,在外界施加的力破坏了芙蓉膏内部凝胶网状结构的情况下,乳膏结构会难以恢复至初始状态。试验后的芙蓉膏室温下放置三天有液体析出,证明内部结构已发生改变。

### 2.6 物理指纹图谱的建立

自制 10 批芙蓉膏,以其在流变仪动态剪切模式下的黏弹性参数结合质构仪测试所得物性参数(存储模量、损耗模量、复数黏度、硬度、稠度、黏聚性、黏性指数、涂布性),采用雷达图绘制 10 批芙蓉膏的物理指纹图谱,以相似度评价结果表征芙蓉膏的制备工艺稳定性及可重复性。

2.6.1 10 批芙蓉膏动态剪切试验 采用“2.5.2”项下应变扫描方法,逐一对 10 批芙蓉膏进行动态剪切应变扫描,测定  $G'$ 、 $G''$  随应变的变化情况,以确定 10 批芙蓉膏的 LVR,见图 7。结果显示 10 批芙蓉膏

的 LVR 为 0.1% ~ 1%。

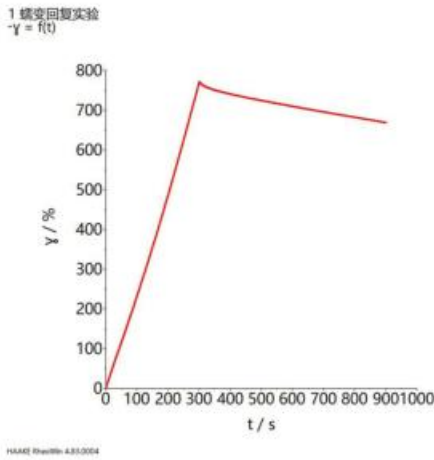


图 6 芙蓉膏蠕变测试图

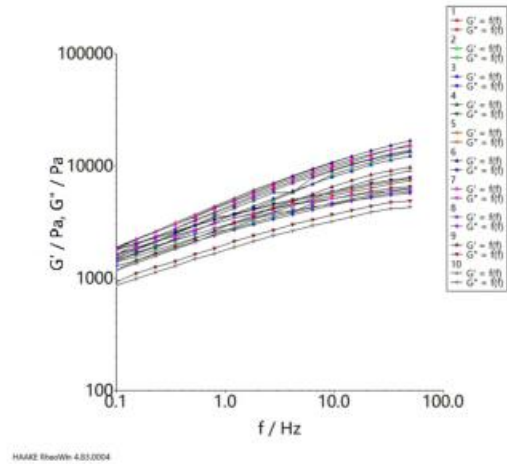


图 8 10 批芙蓉膏动态剪切频率扫描图( $\gamma = 0.003$ )

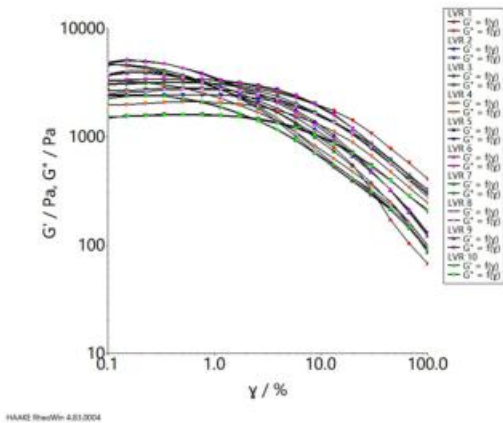


图 7 10 批芙蓉膏动态剪切应变扫描图

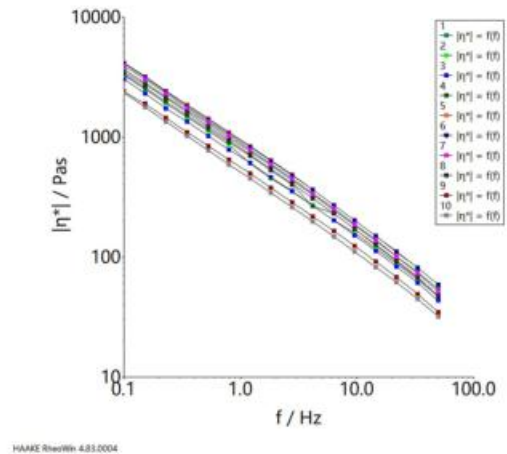


图 9 10 批芙蓉膏动态剪切频率扫描图( $\gamma = 0.003$ )

依据确定的 LVR, 固定应变  $\gamma = 0.003$ , 采用“2.5.2”项下频率扫描方法, 逐一对 10 批芙蓉膏进行动态剪切频率扫描,  $G'$  及  $G''$  随  $f$  的变化见图 8,  $|\eta^*|$  随  $f$  的变化见图 9。依据动态剪切频率试验, 得到  $\gamma = 0.003$   $f = 0.1$  Hz 情况下, 10 批芙蓉膏  $G'$ 、 $G''$  及  $|\eta^*|$ , 见表 6。

表 6 10 批芙蓉膏  $G'$ 、 $G''$  及  $|\eta^*|$  测定值( $f = 0.1$  Hz)

编号	$G'$ (Pa)	$G''$ (Pa)	$ \eta^* $ (Pa·s)
S1	1630.353	1577.831	3610.959
S2	1513.173	1386.698	3266.604
S3	1405.953	1278.742	3024.732
S4	1501.226	1454.294	3326.548
S5	1881.701	1815.113	4161.052
S6	1856.873	1775.424	4088.798
S7	1816.766	1621.247	3875.375
S8	1609.313	1441.195	3438.236
S9	1170.659	924.323	2373.926
S10	1170.013	864.610	2315.406

2.6.2 10 批芙蓉膏质构仪测试试验 采用“2.2.2”项下质构仪测试参数条件, 测定 10 批芙蓉膏的硬度、黏度等物理特性, 每个样品重复测定两次, 取平均值, 结果见表 7。

表 7 10 批芙蓉膏质构仪测试试验

编号	硬度(N)	稠度(N·mm)	黏聚性(N)	黏性指数(N·mm)	涂布性(N·mm <sup>-1</sup> )
S1	1.258	3.636	1.044	4.706	0.082
S2	1.224	3.625	1.063	4.258	0.085
S3	1.265	3.614	1.000	4.381	0.080
S4	1.243	3.321	0.985	4.191	0.069
S5	1.056	2.910	0.936	4.375	0.062
S6	1.183	3.263	1.022	4.559	0.075
S7	1.374	3.753	1.164	5.024	0.078
S8	1.336	3.612	1.172	5.135	0.079
S9	1.153	2.966	0.940	3.985	0.061
S10	1.215	3.096	0.958	4.025	0.063

2.6.3 芙蓉膏物理指纹图谱的构建 通过上述流变特性指标的测定,选取 8 个物理参数构建物理指纹图谱,分别为存储模量、损耗模量、复数黏度、硬度、稠度、黏聚性、黏性指数、涂布性,用来表征乳膏的内部结构稳定性、黏弹性及涂展性等。为便于分析,将上述 8 个物理特性指标实测值标准化至 0~10 范围内,各指标的标准化转化方法见表 8。将指标进行标准化转化,绘制 10 批芙蓉膏的物理指纹图谱雷达图(S1~S10),取 10 批乳膏各指标标准化转化后的参数平均值绘制雷达图(R),作为对照物理指纹图谱,见图 10。

2.6.4 芙蓉膏物理指纹图谱的相似度分析 将 10 批芙蓉膏的物理指纹图谱与对照指纹图谱进行相似度分析,采用 SPSS 19.0 聚类分析中的夹角余弦计算方法计算相似度,相似度越接近于 1,表明各批芙蓉膏的物理性质越接近。结果可知,10 批芙蓉膏之间的物理指纹图谱相似度均大于 0.950;与对照

指纹图谱相比,相似度分别为 0.999、0.998、0.999、1.000、0.998、0.999、0.998、0.999、0.995、0.995,均大于 0.990,表明各批芙蓉膏的流变特性差异较小,其流变特性较为稳定,进一步证明了芙蓉膏制备工艺的稳定性。

表 8 流变参数物理质量指标的标准化转化方法

指标	单位	数值范围	转化方式
存储模量( $G'$ )	Pa	20000~0	$10-(v/2000)$
损耗模量( $G''$ )	Pa	10000~0	$10-(v/1000)$
复数黏度( $1\eta^*$ )	Pa·s	10000~0	$10-(v/1000)$
硬度	N	10~0	$v$
稠度	N·mm	10~0	$v$
黏聚性	N	10~0	$v$
黏性指数	N·mm	10~0	$v$
涂布性	N·mm <sup>-1</sup>	0.1~0	$100v$

注:  $v$  表示范围的某一值。

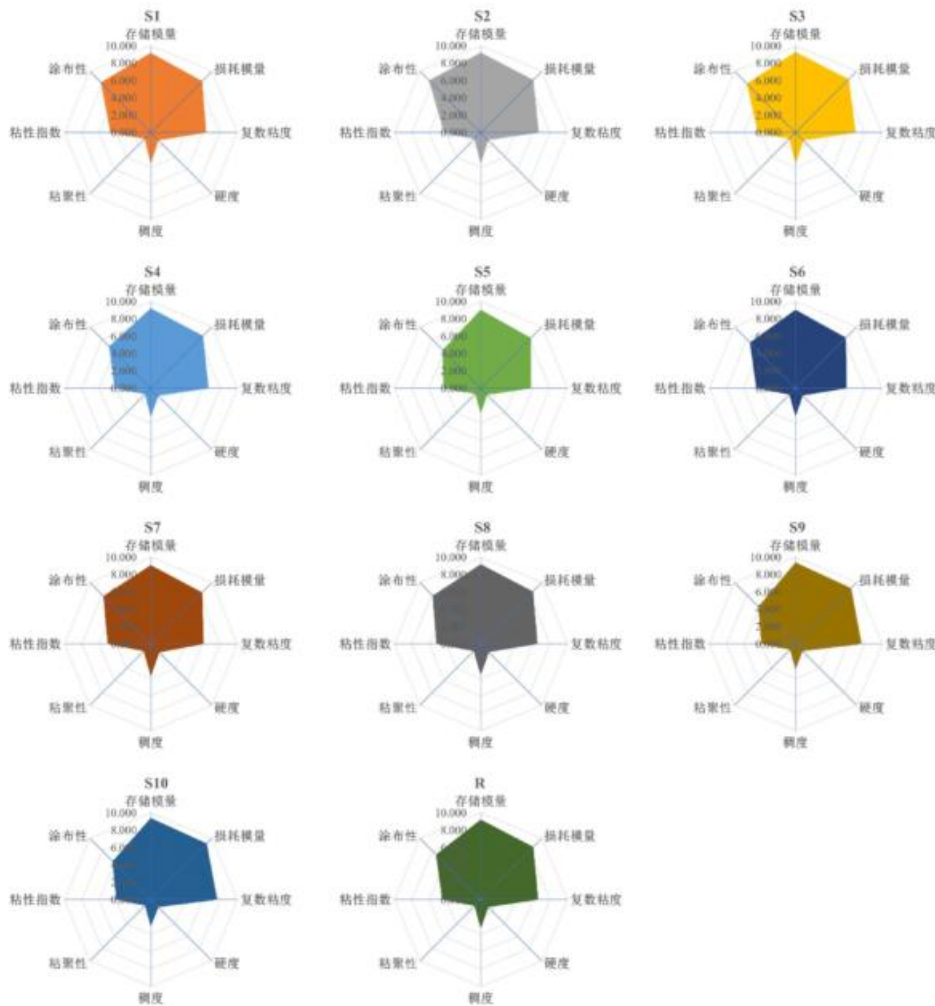


图 10 芙蓉膏物理指纹图谱及对照指纹图谱



### 3 讨论

物理指纹图谱是一种综合表征粉体物理性质的评价系统<sup>[16]</sup>,在中药粉体、药用辅料、制剂成型工艺质量评价和制剂处方设计中广泛应用<sup>[17]</sup>,但在中药乳膏剂的质量一致性评价中应用研究较少。因此,本研究采用物理指纹图谱相似度结果评估不同批次乳膏剂物理性质的一致性,可为中药乳膏剂质量评价体系的完善提供新思路。物理指纹图谱所包含的参数越多,则表征的信息越丰富,但是需要的时间、测试成本也越高。因此,选取关键质量指标既可以获取目标信息,也可以节约成本。本研究选取了主要的 8 个流变学指标(存储模量、损耗模量、复数黏度、硬度、稠度、黏聚性、黏性指数、涂布性)绘制雷达图,直观展现芙蓉膏的整体流变性能。并以物理指纹图谱相似度评价结果评估不同批次乳膏剂物理性质的一致性,结果表明 10 批芙蓉膏之间的物理指纹图谱相似度均大于 0.950,与对照指纹图谱相比相似度均大于 0.990,证明芙蓉膏制备工艺的稳定性。

此外,本研究在乳膏剂处方优化及工艺考察阶段引入流变学指标,辅助主观评分作为筛选指标,与仅采用主观评分作为乳膏剂的筛选指标相比,更加客观、科学、合理。在流变学测试中,通过稳态剪切试验说明芙蓉膏属于假塑性流体,具有剪切变稀的特性,利于生产、灌装、涂抹;通过动态剪切试验说明芙蓉膏在低频及高频下均稳定,有利于存储,且在 50 ℃ 以下具有较好的抗高温能力;蠕变测试说明芙蓉膏具有极强的触变性。

综上,本文通过对芙蓉方乳膏剂的处方优化与流变学研究,为中药乳膏剂的制备和质量评价提供了新的研究思路和方法。

#### 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, 1975:47.
- [2] 方亮. 药剂学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 247-249.
- [3] 孟凡敏. 基于 O/W 型乳剂基质的盐酸阿莫罗芬乳膏的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [4] Larrea-Wachtendorf D, Di N G, Ferrari G. Effects of processing conditions and glycerol concentration on rheological and texture properties of starch-based hydrogels produced by high pressure processing (HPP) [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 159: 590-597.
- [5] 魏宁. 甘草乳膏的制备工艺与质量标准研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2015.
- [6] 贺亚静. 复方利多卡因乳膏经皮渗透比较研究及处方优化 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [7] 刘潇. 麻杏乳膏的质量标准与主要药效学研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [8] 梁晓阳, 庄忠宝, 张晓云, 等. O/W 型山金车软膏剂的制备及体外评价 [J]. *应用化工*, 2016, 45(7): 1395-1399.
- [9] 姬涛, 李怀平, 魏永义. 青鹏软膏基质处方的优选及稳定性考察 [J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24(23): 16-17.
- [10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [11] 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.
- [12] 李瑶瑶, 张凯旋, 熊皓舒, 等. 质构仪在药物制剂研究中的应用进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(21): 226-234.
- [13] 高雅, 洪燕龙, 鲜洁晨, 等. 物性测试仪用于制剂软材特征物理性质的表征方法研究 [J]. *药学学报*, 2012, 47(8): 1049-1054.
- [14] 高丽琼, 舒文娟, 高缘, 等. D-最优混料设计优化阿莫罗芬自乳化基质乳膏及乳膏流变学研究 [J]. *中南药学*, 2010, 8(7): 481-486.
- [15] Savic S, Tamburic S, Kovacevic A, et al. Natural Surfactant-Based Emulsion Systems: The Influence of Common Pharmaceutical Excipients on Colloidal Structure and Physical Stability [J]. *Journal of Dispersion Science & Technology*, 2008, 29(9): 1276-1287.
- [16] 滕凯旋, 傅豪, 王中昌, 等. 基于物理指纹图谱的养胃颗粒浸膏质量一致性评价方法 [J]. *中草药*, 2022, 53(3): 712-719.
- [17] 张煜皓, 王雅雯, 宿军慧, 等. 中药粉体物理指纹图谱研究进展 [J]. *分析测试学报*, 2021, 40(1): 139-148.

(收稿日期: 2022-04-24)

(本文编辑: 邱灵慧)