

基于AHP-CRITIC的D-最优混料设计优化维药驱虫斑鸠菊乳膏处方研究

马晓玲^{1,2}, 罗玉琴¹, 阿不拉江·图拉克¹, 刘戈宇¹, 吴涛^{1*}, 阿吉艾克拜尔·艾萨^{1,2*}

1. 中国科学院新疆理化技术研究所 新疆特有药用资源利用重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830011

2. 中国科学院大学, 北京 100049

摘要: 目的 筛选和优化驱虫斑鸠菊乳膏剂的处方。方法 将白凡士林、液体石蜡和单硬脂酸甘油酯(GMS)在75℃水浴中加热至融化混合均匀作为油相;驱虫斑鸠菊有效部位(VAEP)先以聚氧乙烯40氢化蓖麻油(RH40)润湿后再加入水和二乙二醇单乙醚(Transcutol P)作为水相,水相在75℃水浴中加热后以细流状加入油相中,边加边搅拌,自水浴取出后继续搅拌至半固体状即得乳膏剂。以外观性状、涂展性、离心稳定性、耐寒耐热稳定性为评价指标,采用层次分析法(AHP)-基于指标相关性的指标权重确定方法(CRITIC)混合加权法确定各评价指标的权重系数,结合D-最优混料设计优化驱虫斑鸠菊乳膏的处方。按照最优处方制备不同载药量(1%、2%、4%、8%、16%)的乳膏,进行综合评分;制备载药量分别为1%、2%和4%的乳膏,4℃放置30 d,以HPLC法对乳膏中斑鸠菊大苦素和3,5-二咖啡酰奎宁酸的含量变化率进行初步考察。结果 按AHP-CRITIC混合加权法得到外观性状、涂展性、耐热耐寒稳定性和离心稳定性的权重系数分别为13.18%、16.01%、38.93%、31.89%,结合D-最优混料设计确定驱虫斑鸠菊乳膏的最优处方为液体石蜡10%、凡士林45.48%、GMS 7.83%、RH40 10.31%、Transcutol P 6.65%、水19.73%。驱虫斑鸠菊乳膏最大载药量为4%。乳膏中斑鸠菊大苦素和3,5-二咖啡酰奎宁酸含量变化率在30 d内均<4.3%。结论 优化后的驱虫斑鸠菊乳膏外观均匀、半透明、细腻柔软,易于涂抹,稳定性好,制备工艺稳定可行。

关键词: 驱虫斑鸠菊乳膏; D-最优混料设计; AHP-CRITIC; 处方优化; 稳定性; 斑鸠菊大苦素; 3, 5-二咖啡酰奎宁酸
中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)04-0721-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.04.004

Optimization of formulation of *Vernonia anthelmintica* cream by D-optimal mixture design based on AHP-CRITIC analysis

MA Xiaoling^{1,2}, LUO Yuqin¹, TURAK Abulajiang¹, LIU Geyu¹, WU Tao¹, AISA Aj Akbar^{1,2}

1. State Key Laboratory Basis of Xinjiang Indigenous Medicinal Plants Resource Utilization, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Urumqi 830011, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: **Objective** To screen and optimize the matrix prescription of *Vernonia anthelmintica* cream. **Method** Heating white vaseline, liquid paraffin, and glycerol monostearate (GMS) in a 75 °C water bath until they are melted and mixed evenly as an oil phase. The effective fraction of *V. anthelmintica* (VAEP) was first moistened with polyoxyethylene 40 hydrogenated castor oil (RH40), and then added with water and diethylene glycol monoethyl ether (Transcutanol P) as the aqueous phase. The aqueous phase was heated in a water bath at 75 °C, and then added in a thin stream to the oil phase, stirring while adding. After being taken out of the water bath, continue stirring until it was semi solid to obtain the cream. The weight coefficients of each evaluation index were determined using the Analytic Hierarchy Process (AHP)-Index Weight Determination Method Based on Index Correlation (CRITIC) hybrid weighting method, using the appearance characteristics, spreadability, centrifugal stability, and cold and heat resistance stability as evaluation indicators. The formulation of *V. anthelmintica* cream was optimized using the D-optimal mixture design. Prepare creams with different drug loads (1%, 2%, 4%, 8%, and 16%) according to the optimal prescription, and conduct comprehensive scoring. The cream with drug loading of 1%, 2%, and 4% was prepared and placed for 30 d at 4 °C. The content change rate of vernonin and 3,5-dicaffeoylquinic acid in the cream was preliminarily investigated by HPLC. **Results** According to AHP-

收稿日期: 2022-12-30

基金项目: 中国科学院生物资源规划项目资助(KFJ-BRP-007-011)

第一作者: 马晓玲(1985—),女,博士研究生,研究方向为中药制剂研究。E-mail: maxiaoling18@mails.ucas.ac.cn

*共同通信作者: 吴涛(1982—),男,研究员,研究方向为中药民族药新药研发。E-mail: wutao@ms.xjb.ac.cn

阿吉艾克拜尔·艾萨(1965—),男,研究员,研究方向为天然药物研发。E-mail: haji@ms.xjb.ac.cn

CRITIC mixed weighting method, the weight coefficients of appearance characteristics, spreadability, heat and cold resistance stability, and centrifugal stability were 13.18%, 16.01%, 38.93%, and 31.89%, respectively. Combined with D-optimal mixture design, the optimal formulation of *V. anthelmintica* cream was determined to be liquid paraffin 10%, vaseline 45.48%, GMS 7.83%, RH40 10.31%, Transitol P 6.65%, and water 19.73%. The maximum drug loading of *V. anthelmintica* cream was 4%. The change rate of the content of vernonia macrocephalin and 3, 5-dicaffeoylquinic acid in the cream was less than 4.3% within 30 d. **Conclusion** The preferred *V. Anthelmintica* cream was uniform, translucent, delicate and soft, and easy to spread, with good stability, and the preparation process was stable and feasible.

Key words: *Vernonia anthelmintica* cream; D-optimal mixture design; AHP-CRITIC; formulation optimization; stability; vernonin; 3, 5-dicaffeoylquinic acid

维医治疗白癜风具有独到之处且疗效显著,目前主要用于治疗白癜风的维药有驱虫斑鸠菊注射液、复方卡力孜然酊、复方驱虫斑鸠菊丸、驱白巴布期片等,驱虫斑鸠菊 *Vernonia anthelmintica* (L.) Willd. 是维医用于白癜风治疗的核心药材^[1-5]。还有众多以驱虫斑鸠菊为君药的医院制剂,例如复方驱虫斑鸠菊擦剂、白热斯丸等均在临床表现上效果显著。本课题组前期对驱虫斑鸠菊的化学成分及其抗白癜风活性部位进行了系统研究^[6-10],明确驱虫斑鸠菊有效部位(*V. anthelmintica* effective part, VAEP)主要由咖啡酰奎宁酸类、倍半萜内酯二聚体类和黄酮类化合物构成。在含有驱虫斑鸠菊的制剂中,目前临床治疗白癜风最常用的药物为驱虫斑鸠菊注射液,疗效较好,但存在不易携带、使用不便等特点,而与其相比,中药外用制剂在治疗白癜风方面具有使用方便、不良反应小等特点。为提高患者用药依从性,本研究将VAEP制成使用方便、易于涂布的乳膏剂,使其能在白癜风这种病程长、容易反复发作的疾病中发挥作用,为治疗白癜风的创新型维药研制提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

Z-150型均质乳化机(上海兴创科学仪器设备有限公司);EX324型奥豪斯天平(奥豪斯仪器常州有限公司);DHG-9070A型鼓风干燥箱(上海齐欣科学仪器有限公司);202-IES型电热恒温干燥箱(北京市永光明医疗仪器厂);ZYJ-180型中药轧扁机(康华制药机械有限公司);DNT-0.2型多功能提取浓缩机组(浙江温兄机械阀业有限公司);060072型CC系列色谱设备(江阴市金确层析设备有限公司)。

1.2 药材及主要试剂

驱虫斑鸠菊药材种子产自新疆和田地区墨玉县,经中国科学院新疆生态地理研究所冯缨研究员鉴定为菊科斑鸠菊属植物驱虫斑鸠菊 *V. anthelmintica* (L.) Willd. 的成熟种子。标本存放于中国科学院新疆理化所干旱区植物资源化学重点实验室。单硬脂酸甘油酯(GMS,批号20210630)购

自上海山浦化工有限公司;白凡士林(批号20210607)、轻质液体石蜡(批号20190205)均购自南昌白云药业有限公司;聚氧乙烯40氢化蓖麻油(RH40,批号20220110)购自北京凤礼精求医药股份有限公司;二乙二醇单乙醚(Transcutol P,批号13225237)购自上海麦克林生化科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 VAEP的制备

按照课题组已报道的方法制备VAEP^[11]:干燥的驱虫斑鸠菊药材以中药轧扁机进行破碎处理,称质量后以1:12的料液比进行回流提取,溶剂为80%乙醇,提取温度为75~80℃,每次提取时间3 h,提取2次,滤过,合并滤液后60℃减压浓缩至生药0.21 g·mL⁻¹。再以色谱柱进行纯化:提取液以水分散后上样,浓度为每100毫升上样溶液中生药量约10 g,依次经3倍柱体积(BV)水除杂,3BV 60%乙醇洗脱并收集洗脱液,再以60℃减压浓缩后50℃真空干燥即得。经HPLC法检测,VAEP中含斑鸠菊大苦素约20%、含3,5-二咖啡酰奎宁酸约15%、含4,5-二咖啡酰奎宁酸约4%。

2.2 剂型选择依据

经预试验发现VAEP中所含有斑鸠菊大苦素、3,5-二咖啡酰奎宁酸和4,5-二咖啡酰奎宁酸等成分与乙醇、丙二醇、三乙醇胺、硬脂酸等常用水包油型乳膏剂辅料不相容,与苯甲酸钠、山梨酸钾和尼泊金酯类等常用防腐剂不相容,为实现制剂质量的稳定可控,考虑制备不需加入防腐剂的油包水型乳膏剂。

2.3 乳膏的制备

按处方量,将白凡士林、液体石蜡和GMS在75℃水浴中加热至融化混合均匀作为油相;VAEP先以RH40润湿后再加入水和Transcutol P作为水相,水相在75℃水浴中加热后以细流状加入油相中,边加边搅拌,自水浴取出后继续搅拌至半固体状即得乳膏剂。

2.4 评价指标的建立

经文献查阅分析^[12-17],采用外观、延展性和稳定性等指标进行评价。外观性状:肉眼观察乳膏是否

颜色均匀、质地是否细腻或是否有粗颗粒;延展性:取等量乳膏置于面积1 cm²方格中,将100 g玻璃板压至乳膏上,计时1 min后测延展的长、宽之和(X)以考察延展性;耐热稳定性:将一定量乳膏置于55 °C烘箱中24 h后取出,恢复至室温后观察是否有分层及颜色

变化现象;离心稳定性:一定量乳膏置于离心管中,4 500 r·min⁻¹离心30 min,观察是否有分层和颜色变化现象;耐寒稳定性:将一定量乳膏置于-20 °C冰箱中放置24 h,取出,恢复至室温后观察是否有分层及颜色变化现象。评分标准见表1。

表1 乳膏剂处方筛选评分标准

Table 1 Comprehensive scoring criteria for cream prescription screening

评分	外观性状	延展性(X)	耐热/耐寒/离心稳定性
9~10	颜色均匀、质地光滑细腻、黏稠度适宜	极好($X \geq 4.0$)	无变化
7~8	颜色均匀、质地较细腻、略微黏稠	好($3.5 \leq X < 4.0$)	轻微软化或轻微析出
5~6	颜色均匀、质地欠细腻、稠度欠佳	一般($3.0 \leq X < 3.5$)	软化或有颜色变化
3~4	颜色均匀、质地粗糙、轻度颗粒感	较差($2.5 \leq X < 3$)	严重析出并软化
1~2	颜色不均、不成型、颗粒感明显	极差($X < 2.5$)	分层

2.5 D-最优混料设计

根据预试验结果优选出了各物料的用量范围:GMS 1~10 g、白凡士林30~60 g、液体石蜡10~30 g、RH40 5~15 g、Transcutol P 1~10 g、水5~20 g。在此基础上,将VAEP用量固定为1 g,乳膏剂总量固定为100 g,应用Design-Expert 8.0.5软件进行D-最优混料设计。在考察时,发现油包水型乳膏在耐寒实验中非常稳定,故将耐寒耐热稳定性归属于1个指标。各设计方案乳膏的外观性状、涂展性、离心稳定性、耐寒耐热稳定性评分见表2。

2.6 指标权重的确定

2.6.1 层次分析法(AHP)确定权重^[18] 根据基质处方在考察指标的差别大小,将其作为权重指标予以量化,确定各指标的优先顺序为:耐寒耐热稳定性=离心稳定性>外观形状>延展性。构建成对比较的判断优先矩阵,赋予各项指标间的相对评分,指标成分比较的优先矩阵见表3,采用和积法求解。耐寒耐热稳定性、离心稳定性、外观性状、延展性的权重系数分别为33.33%、33.33%、22.22%、11.11%,最大特征根(λ)为4.00,一致性指标(CI)为0.001,由 $n=4$ 查表得随机一致性指标(RI)为0.89,一致性比率(CR)为0.001(<0.1),即指标优先比较矩阵通过一致性检验,表明各评价指标权重系数有效。

2.6.2 CRITIC确定权重^[19] 对各实验测定结果进行数据归一化处理,消除单位量纲后以SPSS 24.0软件得到各指标的相关系数矩阵,计算对比强度、冲突性、综合权重与权重,经CRITIC计算得外观性状、延展性、耐寒耐热稳定性和离心稳定性的权重分别为14.26%、34.65%、28.09%、23.01%。见表4。

2.6.3 AHP-CRITIC复合权重计算^[20-21] 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,为使最终评价结果更科学,以复合权重系数计算各实验综合评分。

$$W_{\text{复合-}ij} = (W_{\text{AHP-}ij} \times W_{\text{CRITIC-}ij}) / (\sum W_{\text{AHP-}ij} \times W_{\text{CRITIC-}ij})$$

$W_{\text{AHP-}ij}$ 为AHP法各指标权重系数, $W_{\text{CRITIC-}ij}$ 为CRITIC法各指标权重系数,测得外观性状、延展性、耐寒耐热稳定性、离心稳定性的综合权重系数分别为13.18%、16.01%、38.93%、31.89%。

2.6.4 3种评价结果的比较 分别采用AHP、CRITIC和AHP-CRITIC复合权重计算的权重系数对乳膏处方的D-最优混料实验数据进行赋权处理,综合评分见表5。采用SPSS 24.0软件对3种赋权方法计算得到的综合评分结果进行相关系数分析,结果AHP与CRITIC之间的相关系数为0.980,AHP与AHP-CRITIC混合加权法之间的相关系数为0.997,CRITIC与AHP-CRITIC混合加权法之间的相关系数为0.983,而经两两比较相关性均显著($P < 0.05$),即3种赋权法得到的评分结果具备一致性。再以SPSS 24.0软件对3种赋权方法所得权重系数进行相关分析,结果AHP与CRITIC之间的相关系数为-0.346,呈负相关且相关性不显著,即所反映的信息不具叠加性,所以认为使用AHP-CRITIC混合加权法更合理。

2.7 模型的拟合与验证

采用Design-Expert 8.0.6.1软件对加权处理后的综合评分进行模型拟合,结果显示,以二次方程拟合时,具有显著的统计学意义($P = 0.007\ 5 < 0.05$,失拟项 $= 0.162\ 2 > 0.05$, $R^2 = 0.9048$),拟合方程为 $Y = -104.617\ A + 1.546\ B + 9.115\ C + 6.207$

表2 处方优化的D-最优混料实验(n=3)

Table 2 D-optimal mixture test analysis on optimization of formulation (n=3)

编号	GMS (A)/g	白凡士林(B)/g	液体石蜡(C)/g	RH40 (D)/g	Transcutol P(E)/g	水(F)/g	评分			
							外观性状	延展性	耐寒耐热稳定性	离心稳定性
1	1.00	51.80	10.00	9.40	7.80	20.00	5.7±0.6	5.7±0.6	7.3±0.6	3.0±0.0
2	5.99	38.40	30.00	15.00	1.00	9.61	5.7±0.6	8.7±0.6	7.7±0.6	8.7±0.6
3	8.46	57.67	10.00	7.40	1.00	15.48	10.0±0.0	8.7±0.6	8.7±0.6	9.3±0.6
4	6.62	31.12	27.90	15.00	7.86	11.49	7.7±0.6	9.3±0.6	1.3±0.6	9.0±0.0
5	10.00	30.00	30.00	15.00	10.00	5.00	7.3±0.6	9.3±0.6	1.7±0.6	8.7±0.6
6	1.00	35.94	23.70	15.00	8.21	16.15	3.7±0.6	9.0±0.0	1.3±0.6	2.3±0.6
7	3.85	60.00	10.90	15.00	3.96	6.29	9.3±0.6	8.7±0.6	7.7±0.6	8.0±0.0
8	1.00	51.80	10.00	9.40	7.80	20.00	5.7±0.6	6.3±0.6	5.3±0.6	2.3±0.6
9	3.80	36.95	27.96	8.17	9.58	13.54	7.3±0.6	9.3±0.6	1.3±0.6	7.3±0.6
10	1.00	45.14	24.70	9.90	1.00	18.27	5.7±0.6	9.3±0.6	2.7±0.6	1.3±0.6
11	1.00	46.38	30.00	10.97	6.65	5.00	3.3±0.6	8.7±0.6	2.3±0.6	1.0±0.0
12	7.64	47.99	27.35	5.00	1.00	11.03	7.3±0.6	9.0±0.0	4.3±0.6	9.3±0.6
13	1.00	60.00	17.28	5.00	5.79	10.94	3.7±0.6	9.3±0.6	1.3±0.6	1.3±0.6
14	10.00	35.72	30.00	5.00	1.00	18.28	9.7±0.6	8.7±0.6	8.7±0.6	9.3±0.6
15	10.00	44.71	19.51	11.32	4.57	9.88	5.7±0.6	6.3±0.6	1.3±0.6	9.0±0.0
16	5.53	45.30	18.73	5.00	5.45	20.00	7.0±1.0	8.7±0.6	6.7±0.6	8.7±0.6
17	10.00	60.00	10.00	5.00	10.00	5.00	5.7±0.6	5.3±0.6	8.3±0.6	6.7±0.6
18	9.19	32.90	21.89	15.00	1.02	20.00	9.0±0.0	7.7±0.6	7.3±0.6	9.3±0.6
19	5.99	30.00	30.00	10.78	6.05	17.18	9.7±0.6	9.3±0.6	8.7±0.6	9.3±0.6
20	6.14	56.66	22.20	8.37	1.63	5.00	9.0±1.0	9.3±0.6	9.0±0.0	8.3±0.6
21	3.85	60.00	10.90	15.00	3.96	6.29	5.7±0.6	6.0±0.0	9.3±0.6	7.0±1.0
22	10.00	30.38	23.44	6.19	10.00	20.00	7.7±0.6	7.3±0.6	7.7±0.6	8.3±0.6
23	5.53	45.30	18.73	5.00	5.45	20.00	7.7±0.6	8.7±0.6	8.0±1.0	9.3±0.6
24	10.00	30.38	23.44	6.19	10.00	20.00	7.7±0.6	6.7±0.6	6.0±1.0	8.3±0.6
25	10.00	52.35	10.00	10.22	7.09	10.34	7.3±0.6	8.7±0.6	7.3±0.6	9.3±0.6
26	9.28	40.72	10.00	15.00	9.11	15.90	5.7±0.6	6.0±1.0	9.3±0.6	7.3±0.6
27	1.24	53.25	24.69	5.00	10.00	5.82	3.7±0.6	9.3±0.6	5.7±0.6	2.3±0.6
28	4.66	48.11	17.36	10.31	10.00	9.55	5.7±0.6	9.0±1.0	3.3±0.6	3.7±0.6
29	1.00	45.14	24.70	9.90	1.00	18.27	2.0±0.0	9.0±1.0	1.3±0.6	1.3±0.6
30	1.00	34.00	30.00	5.00	10.00	20.00	3.3±0.6	8.7±0.6	1.7±0.6	1.3±0.6
31	8.08	40.22	30.00	5.00	8.85	7.85	5.7±0.6	9.3±0.6	9.3±0.6	8.3±0.6

表3 指标成对比较的判断优先矩阵

Table 3 Priority matrix for comparison on index pairs

	外观 性状	延展性	耐寒耐热稳 定性	离心稳 定性
外观性状	1	2	1/2	1/2
延展性	1/2	1	1/4	1/4
耐寒耐热稳定性	2	4	1	1
离心稳定性	2	4	1	1

$D-18.027$ $E+17.349$ $F+1.202$ $AB+1.133$ $AC+1.066$ $AD+1.417$ $AE+1.127$ $AF-0.145$ $BC-0.073$ $BD+0.195$ $BE-0.237$ $BF-0.229$ $CD+0.095$ $CE-$

表4 相关指标数据的CRITIC计算

Table 4 Relative index data of cream calculated by CRITIC

指标	指标变异性	指标冲突性	信息量	权重/%
外观性状	0.262	1.610	0.421	14.26
延展性	0.327	3.130	1.024	34.65
耐寒耐热稳定性	0.409	2.030	0.830	28.09
离心稳定性	0.410	1.657	0.680	23.01

$0.372 CF+0.067 DE-0.189 DF-0.015 EF$ 。

以综合评分响应值最高为目标,最优处方为GMS 7.83%、白凡士林 45.48%、液体石蜡 10.00%、RH40 10.31%、Transcutol P 6.65%、水 19.73%,综合

表5 3种赋权法的综合评分

Table 5 Synthetical scores of three weighting methods

编号	AHP	CRITIC	AHP-CRITIC	编号	AHP	CRITIC	AHP-CRITIC
1	53.328	55.912	54.332	17	68.882	64.46	69.380
2	79.992	82.922	82.162	18	82.214	80.926	80.622
3	92.213	91.435	91.327	19	92.213	91.435	91.327
4	61.105	66.111	57.547	20	86.658	87.708	86.820
5	62.216	67.494	60.122	21	73.326	70.734	74.874
6	28.886	44.300	29.952	22	78.881	76.543	78.407
7	83.325	84.899	82.927	23	87.769	88.583	88.691
8	43.329	47.993	43.357	24	72.215	70.925	70.621
9	52.217	60.083	49.851	25	78.881	81.539	79.587
10	36.663	50.469	37.185	26	73.326	70.734	74.874
11	26.664	43.382	29.338	27	45.551	58.345	49.417
12	68.882	73.112	67.908	28	46.662	57.372	46.752
13	25.553	41.999	26.763	29	21.109	39.147	24.127
14	92.213	91.435	91.327	30	26.664	43.382	29.338
15	53.328	52.864	50.108	31	79.992	83.430	82.866
16	78.881	81.539	79.587				

评分99.54。按上述处方和“2.3”项下工艺进行3批验证实验,计算偏差。

偏差=(预测值-实际值)/预测值

结果如表6所示,测得综合评分与预测值99.54分的偏差分别为0.46%、3.43%、1.48%,证明该模型可用于预测乳膏辅料最佳配比。

2.8 载药性能的考察

在保证乳膏剂的外观及稳定性的前提下,按照“2.7”项下处方和方法分别制备不同载药量(1%、2%、4%、8%、16%)的乳膏,对乳膏进行综合评分,考察乳膏的载药性能,结果见表7。结果表明,乳膏载药量在1%时乳膏外观均匀细腻,容易涂抹,各项理化性质稳定,Y最高,乳膏性能较为稳定,当载药量达到4%时,乳膏的性能变化明显,Y开始下降,因此可将最大载药量定为4%。

2.9 乳膏稳定性初步考察

按照“2.7”项下处方和方法制备载药量分别为

表6 验证实验结果

Table 6 Results of validation experiment

试验号	评分				综合评分	偏差/%
	外观性状	延展性	耐寒耐热稳定性	离心稳定性		
1	10	10	10	10	100.0	0.46
2	10	10	9	9	96.1	3.43
3	10	10	9	10	98.1	1.48

1%、2%和4%的乳膏,4℃保存,以HPLC法^[7]对乳膏中斑鸠菊大苦素和3,5-二咖啡酰奎宁酸的含量变化率进行初步考察,结果见表8。结果表明,按此法制备的乳膏内主成分含量变化率在30 d内均<4.3%,说明主成分含量在30 d内稳定。

表7 载药性能考察

Table 7 Study on drug-loading performance

载药量/%	评分				综合评分
	外观性状	延展性	耐寒耐热稳定性	离心稳定性	
1	10	10	9	9	92.9
2	9	9	9	9	90.0
4	8	9	8	9	84.8
6	5	6	5	9	64.4
8	5	5	5	9	62.8
10	5	4	4	9	57.3

表8 乳膏30 d内的主成分含量变化率

Table 8 Change rate of main component content of cream within 30 d

载药量/%	斑鸠菊大苦素含量变化率/%		3,5-二咖啡酰奎宁酸含量变化率/%	
	10 d	30 d	10 d	30 d
1	2.7	3.8	2.3	2.7
2	3.1	3.2	2.6	3.9
4	2.3	4.3	2.0	3.7

3 讨论

本研究在预试验阶段针对驱虫斑鸠菊有效部位中的主要成分3,5-O-二咖啡酰奎宁酸、4,5-O-二咖啡酰奎宁酸和斑鸠菊大苦素分别对乳膏常用辅料进行原辅料相容性检查,筛选了与主成分相容的辅料:RH40、白凡士林、液体石蜡、GMS、Transcutol P等。在添加次序上,由于斑鸠菊大苦素不溶于水,且其独特的内酯结构易发生碱水解和醇水解,为保证药物的质量稳定可控,在制备外用制剂时需要首先使用RH40润湿有效部位后再加入水以达到增溶目的。RH40具有良好的乳化、增溶作用,加之具有无毒、无刺激性、易降解等特点,在医药领域得到广泛应用,已被《中国药典》2020年版收载。而GMS作为含多元醇结构的表面活性剂,如若将其先加入水相中再与油相混合后会引制剂中斑鸠菊大苦素成分的降解,故将其与油相共融,再将含有效部位的水相缓慢加入油相能保证有效部位中各主成分含量稳定。

对于半固体制剂来说,常见评价指标多为外观均匀性、涂展性、皮肤适应性等感官评价指标,在多指标的综合加权评价中,需要在实验中建立一个客观准确的评价模型,确定各评价指标的权重系数尤为重要。AHP作为处理定性指标和系统地建立评估程序的主观赋权法,CRITIC赋权法可以充分考虑各数据间的对比强度和冲突性继而能确切反映指数效用值,根据二者特点^[22-23],本研究采用AHP-CRITIC混合加权法对各指标评分结果进行综合权重分析,解决了主观因素对综合评分值的影响,为中药制剂外用感官评价提供新的方案,提高了制剂工艺研究和处方的优化效率。

关于外用制剂的处方成型研究中,目前常用的设计方法包含星点设计、均匀设计、正交设计和D-最优混料设计等^[24-26]。其中D-最优混料设计可满足各实验指标只与各成分的比例有关,而与成分总量无关,可以在给定范围内同步优化出基质配方中每一因素的最优取值,具有实验次数少、预测参数准确度高、多指标同步优化的特点^[27]。故本研究选择以D-最优混料设计来优化驱虫斑鸠菊乳膏剂的处方。

本研究确定驱虫斑鸠菊乳膏的最优处方为液体石蜡10%、白凡士林45.48%、GMS 7.83%、RH40 10.31%、Transcutol P 6.65%、水19.73%,最大载药量为4%。优化后的驱虫斑鸠菊乳膏外观均匀、半透明、细腻柔软,易于涂抹,稳定性好,制备工艺稳定可行。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突
参考文献

- [1] 罗林, 张晏源, 王程, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS联合网络药理学探讨驱虫斑鸠菊注射液诱导黑色素积累的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1606-1619.
Luo L, Zhang Y Y, Wang C, et al. Melanogenesis of quality markers in *Vernonia anthelmintica* injection based on UPLC-Q-TOF-MS combined network pharmacology [J]. China J Chin Mat Med, 2023, 48(6): 1606-1619.
- [2] 刘宗洋, 咎珂, 吴霞, 等. 维药驱虫斑鸠菊化学成分、质量控制及其药理活性的研究进展[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(2): 199-208.
Liu Z Y, Zan K, Wu X, et al. Research progress on phytochemical, quality control and pharmacological effects of Uyghur medicine *Fructus Vernoniae* [J]. Chin J Pharm Anal, 2020, 40(2): 199-208.
- [3] 曾文浩, 屈保平, 张星平, 等. 驱虫斑鸠菊治疗白癜风研究进展[J]. 中医药学报, 2016, 44(2): 96-101.
Zeng W H, Qu B P, Zhang X P, et al. Research advances of treating vitiligo with *Vernonia anthelmintica* [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2016, 44(2): 96-101.
- [4] Baig N, Sultan R, Qureshi S A. Antioxidant and anti-inflammatory activities of *Centratherum anthelminticum* (L.) Kuntze seed oil in diabetic nephropathy via modulation of Nrf-2/HO-1 and NF- κ B pathway [J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1): 301.
- [5] 刘宗洋, 咎珂, 沙拉麦提·艾力, 等. 驱虫斑鸠菊HPLC特征图谱和6个成分含量测定[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 910-915.
Liu Z Y, Zan K, Aili S L M T, et al. HPLC specific chromatogram of *Vernonia anthelmintica* and determination of six components [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(4): 910-915.
- [6] 阿不拉江·图拉克. 驱虫斑鸠菊化学成分及其生物活性研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2016.
Tulake A B L J. Studies on chemical constituents and biological activities of *Vernonia anthelmintica* [D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2016.
- [7] 祖力皮牙·买买提. 驱虫斑鸠菊有效组分的制备工艺优化及其质量标准研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2019.
Maimaiti Z L P Y. Optimization of preparation technology and quality standard of effective components of *Vernonia anthelmintica* [D]. Beijing: University of Chinese Academy of Sciences, 2019.
- [8] Maimaiti Z, Turak A, Aisa H A. Two new compounds from the seeds of *Vernonia anthelmintica* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2017, 19(9): 862-868.
- [9] Turak A, Maimaiti Z, Ma H R, et al. Pseudo-disquiterpenoids from seeds of *Vernonia anthelmintica* and their biological activities [J]. Phytochem Lett, 2017, 21: 163-168.
- [10] Turak A, Maimaiti Z, Aisa H A. A new kaurane diterpene from the seeds of *Vernonia anthelmintica* [J]. Chem Nat Compd, 2018, 54(3): 475-477.
- [11] 阿吉艾克拜尔·艾萨, 祖力皮牙·买买提, 阿不拉江·图拉克, 等. 驱虫斑鸠菊中分离的倍半萜类化合物在制备治疗白癜风的藥物中的用途: 中国, CN109939106A [P]. 2019-06-28.
Aisa A J A K B E, Maimaiti Z L P Y, Tulake A B L J, et al. Use of sesquiterpenoids isolated from *Vernonia anthelmintica* in the preparation of drugs for treating vitiligo: CN109939106A [P] 2019-06-28.
- [12] 陈欣悦, 贺文娟, 邹会林, 等. 香兔耳风乳膏处方的优化及质量评价[J/OL]. 中成药, 2022. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20220325.1840.014.html>.
Chen X Y, He W J, Zou H L, et al. Optimization and quality evaluation of *Ainsliaea fragrans* Champ cream [J/OL]. Chin Tradit Pat Med, 2022. <https://kns.cnki.net/>

- kcms/detail/31.1368.R.20220325.1840.014.html.
- [13] 豆妮娜, 马海艳, 李岑, 等. 中空纤维离心超滤-HPLC法测定盐酸环丙沙星凝胶剂的含量 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(11): 1104-1107.
- Dou N N, Ma H Y, Li C, et al. Determination of ciprofloxacin hydrochloride gel by centrifugal ultrafiltration and HPLC [J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(11): 1104-1107.
- [14] 沈英, 黄雅菲, 俞平, 等. 阿立哌唑纳米混悬剂口溶膜的制备与质量评价 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(4): 549-553.
- Shen Y, Huang Y F, Yu P, et al. Preparation and quality evaluation of aripiprazole nanosuspension orodispersible films [J]. Northwest Pharm J, 2020, 35(4): 549-553.
- [15] 刘媛媛. 温敏型眼用葛根素原位凝胶的制备与质量评价 [J]. 华西药学杂志, 2019, 34(3): 132-136.
- Liu Y Y. Preparation and quality evaluation of *in situ* thermosensitive ophthalmic gels of puerarin [J]. West China J Pharm Sci, 2019, 34(3): 132-136.
- [16] 王萌, 高卫华. 盐酸环丙沙星壳聚糖纳米粒原位凝胶的制备与评价 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2263-2268.
- Wang M, Gao W H. Preparation and evaluation of ciprofloxacin hydrochloride chitosan nanoparticles *in situ* gels [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2263-2268.
- [17] 张璐, 李兆玉, 蔡文腾, 等. 星点设计-效应面法优化黄玉膏成型工艺研究 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 467-474.
- Zhang L, Li Z Y, Cai W T, et al. Optimization of molding process of Huangyu ointment by central composite design-response surface methodology [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(4): 467-474.
- [18] 赵婷婷, 何承辉, 谭梅娥, 等. 基于多指标权重分析和单因素-正交实验优选前列颗粒醇提工艺 [J]. 化学与生物工程, 2020, 37(12): 45-50.
- Zhao T T, He C H, Tan M E, et al. Optimization in ethanol extraction process of Qianlieshuang Granules based on multi-index weight analysis and single factor-orthogonal experiments [J]. Chem Bioeng, 2020, 37(12): 45-50.
- [19] 李喆, 刘博男, 张超, 等. 多指标综合评价结合层次分析法优化酸枣仁炒制工艺 [J]. 中成药, 2020, 42(8): 2089-2094.
- Li Z, Liu B N, Zhang C, et al. Cooking process optimization for *Ziziphus jujuba* by multi-index comprehensive evaluation with analytic hierarchy process [J]. Chin Tradit Pat Med, 2020, 42(8): 2089-2094.
- [20] 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.
- Wang Y J, Sun M Y, Deng L L, et al. Optimization of formulation of Fufang Huangqi cream by D-optimal mixture design based on AHP-CRITIC analysis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(3): 110-116.
- [21] 王丹, 马冬妮, 张文广, 等. 蓉参通便口服液的制备工艺及中试生产研究 [J]. 华西药学杂志, 2022, 37(6): 613-618.
- Wang D, Ma D N, Zhang W G, et al. Study on preparation technology and pilot production of Rongshen Tongbian oral liquid [J]. West China J Pharm Sci, 2022, 37(6): 613-618.
- [22] Jalgaonkar K, Mahawar M K, Vishwakarma R K, et al. Optimization of process condition for preparation of sapota bar using refractance window drying method [J]. Dry Technol, 2020, 38(3): 269-278.
- [23] 崔琳琳, 冯巧巧, 曹玲, 等. 覆盆子生药粉湿热灭菌工艺优化及不同灭菌方式对质量影响研究 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(5): 918-925.
- Cui L L, Feng Q Q, Cao L, et al. Optimization of moist heat sterilization technology for *Rubus chingii* and quality impact research for different sterilization methods [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(5): 918-925.
- [24] 夏新风, 张天翼, 胡佳亮, 等. 基于感官评价的中药制剂工艺实验设计研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(18): 1687-1691.
- Xia X F, Zhang T Y, Hu J L, et al. Research progress in experimental design of TCM preparation technology based on sensory evaluation [J]. Chin J New Drugs, 2021, 30(18): 1687-1691.
- [25] 曲彤, 康希, 郝慧汇, 等. D-最优混料设计制备姜黄痔瘻乳膏及其体外透皮特性研究 [J]. 中药材, 2020, 43(6): 1434-1440.
- Qu T, Kang X, Hao H H, et al. Preparation of Jianghuang Liaoxian cream by D-optimal mixture design and *in vitro* transdermal characteristics research [J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(6): 1434-1440.
- [26] 曹思玮, 叶浩婷, 林秋晓, 等. 星点设计-效应面法优化丁芪止痛凝胶膏剂基质处方研究 [J]. 中药材, 2022(9): 2194-2197.
- Cao S W, Ye H T, Lin Q X, et al. Optimization of matrix recipe of Added Dingqi Cataplasms by central composite design-response surface method [J]. J Chin Med Mat, 2022(9): 2194-2197.
- [27] 崔春利, 贺晓燕, 李佳怡, 等. D-最优混料设计制备长药八宝止痒乳膏 [J]. 华西药学杂志, 2022, 37(2): 144-148.
- Cui C L, He X Y, Li J Y, et al. Preparation of Changyao Babao antipruritic cream by D-optimal mixture design [J]. West China J Pharm Sci, 2022, 37(2): 144-148.