

D-最优混料设计优化美洲大蠊乳膏的基质配方研究

张臻, 傅超美*, 胡慧玲, 盛菲亚, 廖婉, 高飞, 徐晓秋

成都中医药大学, 四川 成都 611137

摘要: 目的 优化美洲大蠊乳膏的基质配方。方法 采用 D-最优混料设计, 以空白乳膏基质的外观、涂展性、离心稳定性、耐寒稳定性和耐热稳定性 5 个指标对基质进行评价, 确定最优基质配方; 同时对主药美洲大蠊药材提取物的加药量进行考察。结果 美洲大蠊乳膏的基质配方为甘油 11.00 g、硬脂酸 14.00 g、三乙醇胺 3.50 g、液体石蜡 18.00 g、石蜡 10.00 g、水 43.50 g; 主药加药量为 1 g。结论 D-最优混料设计可以较为简便且全面地同步优化出基质配方中每一因素的最优取值, 进而使整个配方在外观及物理性质上达到最优。

关键词: D-最优混料设计; 美洲大蠊; 基质配方; 乳膏; 涂展性; 稳定性

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)12-1574-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.12.010

Matrix formulation optimizing of *Periplaneta americana* Cream by D-optimal mixture design

ZHANG Zhen, FU Chao-mei, HU Hui-ling, SHENG Fei-ya, LIAO Wan, GAO Fei, XU Xiao-qiu

Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Objective To optimize the matrix formulation of *Periplaneta americana* Cream. **Methods** To optimize the blank matrix formulation by D-optimal mixture design, using presentation, spread property, centrifugal stability, cold stability, and thermostability as evaluating indicators, and to investigate the dosage of *P. americana* extract. **Results** The matrix formulation of *P. americana* Cream was as follows: glycerol 11.00 g, stearic acid 14.00 g, triethanolamine 3.50 g, atolein 18.00 g, petrolin 10.00 g, water 43.50 g, and the amount of *P. Americana* extract 1.0 g. **Conclusion** D-optimal mixture design is an effective and systematic method which could optimize the matrix formulation to reach the optimum presentation and physical property.

Key words: D-optimal mixture design; *Periplaneta americana* L.; matrix formulation; cream; spread property; stability

现代研究表明美洲大蠊 *Periplaneta americana* L. 的化学成分主要有蛋白质与氨基酸、矿物元素、维生素、脂肪与脂肪酸、几丁质等^[1]。其提取物主要具有组织修复、改善微循环、清除自由基、消肿、抗炎镇痛及增强免疫等功效^[2-7]。因其提取物水溶性好, 能迅速溶解于乳膏的水相中, 且 O/W 型乳膏较 W/O 型乳膏油腻性更小、更易洗除, 本实验将美洲大蠊提取物制成 O/W 型乳膏, 针对性地局部给药治疗痤疮、色斑等疾病。通过文献调研^[8-13]和预试验研究, 本研究初步筛选出 5 组较为常用且综合得分较高的 O/W 型美洲大蠊乳膏配方基质, 采用 D-最优混料设计对乳膏基质的处方进行筛选和优化。

D-最优混料设计是一种将 D-最优化设计应用

于混料试验中的设计方法, 该方法具有试验次数少、信息量充分、参数预测精度高、多目标同步优化的特点^[14-15]。本研究前期通过实验筛选出其中 1 组基质为 5 组基质中的最优基质, 确定其为 D-最优混料设计的实验配方, 对其进行优化。

1 仪器与材料

DGG—9240 恒温干燥箱(上海森杏实验有限公司); DZKW—4 电子恒温水浴锅(北京中兴伟业仪器有限公司); TGL—16G 高速台式离心机(广州永程实验仪器有限公司); DL—360 超声波清洗器(上海之信仪器有限公司); BCD—205 冰箱(Electrolux 股份有限公司); BP211D 电子天平(德国 Sartorius 公司)。

收稿日期: 2012-12-26

作者简介: 张臻(1987—), 女, 助教, 研究方向为中药学。E-mail: clairezhang18@gmail.com

*通信作者 傅超美(1961—), 男, 博士生导师, 研究方向为药剂学。E-mail: chaomeifu@126.com

网络出版时间: 2013-06-04 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20130604.1805.008.html>

美洲大蠊药材提取物(实验室自制,象牙白色的细腻粉末,气微腥,味微咸;水分不得超过7.0%;按干燥品计算含总氨基酸为8.69%);液体石蜡(批号20090510)、硬脂酸(批号20090420)、甘油(批号20111001)、三乙醇胺(批号20100101)、石蜡(批号20110410)均购自成都市科龙化工试剂厂。

2 方法与结果

2.1 D-最优混料设计^[16-24]

对初步筛选出5组较为常用且综合得分较高的O/W型乳膏配方基质进行预试验筛选,确定以其中1组配方为基础配方进行D-最优混料设计优化。在采用D-最优混料设计优化配方前,各因素需要有一个较优范围以便于保证优化设计的精确性,采用单因素设计,通过外观、涂展性、离心稳定性、耐寒稳定性、耐热稳定性等指标的评价,分别优选每一因素的范围作为设计范围,结果见表1。

表1 影响因素与水平
Table 1 Factors and levels

因素	物料	最低值 / g	最高值 / g
A	甘油	4	18
B	硬脂酸	10	14
C	三乙醇胺	3	6
D	液体石蜡	12	24
E	石蜡	4	16
F	水	22	67

2.2 样品评分方法

采用加权综合评分法,利用外观、涂展性、离心稳定性、耐寒稳定性和耐热稳定性5个指标对基质样品评分。

2.2.1 外观评价 肉眼观察基质是否色泽亮丽有光泽、是否细腻或是否有粗颗粒。“好”占该项总分的100%，“较好”占该项总分的50%，“差”占该项总分的25%。

2.2.2 涂展性 取适量样品涂抹于手部皮肤观察是否能迅速涂抹均匀,不泛白色油腻膜层、油腻感是否明显。“好”占该项总分的100%，“较好”占该项总分的50%，“差”占该项总分的25%。

2.2.3 离心稳定性 以10 000 r/min,离心30 min,观察是否有油水分层现象。“无变化”占该项总分的100%，“基质变粗”占该项总分的50%，“分层”占该项总分的25%。

2.2.4 耐寒稳定性 将制备好的样品于-10℃冰

箱中放置12 h观察是否有油水分层现象。“无变化”占该项总分的100%，“基质变粗”占该项总分的50%，“分层”占该项总分的25%。

2.2.5 耐热稳定性 将制备好的样品于45℃烘箱中放置12 h观察是否有油水分层现象。“无变化”占该项总分的100%，“基质变粗”占该项总分的50%，“分层”占该项总分的25%。

根据预试验得知,基质配方在外观上相差较大而在涂展性方面差别不明显,因此将外观的权重系数设为30%,总分100分,涂展性的权重系数设为10%,总分100分,离心稳定性、耐寒稳定性和耐热稳定性3个指标都是评价基质配方稳定性的指标,因此各指标均占20%的权重系数,总分100分。5项指标总分为100分。

2.3 基质处方筛选

2.3.1 制备方法 按D-最优混料设计(表2)中的配方用量,将油相和水相分别在80℃水浴中加热30 min,将水相加入油相中,采用先快后慢的速度,同一方向搅拌至冷凝,静置,即得。

2.3.2 模型拟合 利用Design-expert 7.0软件设计出混料设计各试验方案(表2)。根据方案表进行试验,结果见表2。

利用Design-expert 7.0软件,将加权评分后的结果进行模型拟合。根据拟合结果,二项式拟合具有统计学意义($P=0.017$ $0<0.05$),线性模型与三项式模型都无统计学意义,因此选择二项式模型对结果进行拟合。优化后的拟合方程总评(overall desirability, OD)值= $22.5978A+332.9581B+181.5153C-21.3695D-67.8711E+7.5689F-4.3819AB-1.9909AC+0.6275AE-0.2075AF-5.9887BC-3.6171BD-4.0092BE-4.3503BF-1.5340CD-2.2733CF+1.5164DE+0.3585DF+0.8664EF$ ($P=0.0042<0.01$, $r=0.8778$),且失拟度为0.1131,符合要求。OD线性关系图见图1。

2.3.3 绘制效应面及优化基质配方 根据预试验可知,硬脂酸(B)和三乙醇胺(C)2个因素的变化对基质的试验结果影响较大,为重要因素,根据软件的统计结果也可知,当有这两者因素时P值较小。因此,根据拟合方程绘制的硬脂酸和三乙醇胺2个因素的等高图和3D图见图2。

由Design-expert 7.0软件和图2-a,优选出对配方基质影响较大的2个重要因素B、C的范围分别为B 13.205~14.036 g、C 3.088~6.015 g;根据图

表2 D-最优混料设计试验
Table 2 D-optimal mixture design test

编号	用量 / g						外观	涂展性	稳定性			OD
	甘油	硬脂酸	三乙醇胺	液体石蜡	石蜡	水			离心	耐寒	耐热	
1	18	10	6	24	16	26	0	5	10	0	10	45
2	4	14	3	12	16	51	5	10	10	5	0	55
3	18	10	3	24	4	41	10	10	10	10	10	100
4	14.5	11	5.25	21	13	35.25	0	5	10	5	10	55
5	4	14	6	24	16	36	0	0	10	0	0	20
6	11	14	3	12	16	44	5	10	10	10	10	85
7	4	10	6	12	16	52	10	10	10	5	0	70
8	11	10	3	12	4	60	10	10	10	10	10	100
9	4	10	3	24	16	43	10	10	10	5	0	70
10	18	14	6	12	16	34	0	0	20	0	0	40
11	4	10	3	24	16	43	5	10	10	5	0	55
12	4	14	3	24	4	51	2.5	5	10	10	10	72.5
13	11	14	6	24	16	29	0	5	10	0	0	100
14	11	12	4.5	18	10	44.5	5	10	10	10	10	85
15	4	10	3	12	10	61	5	10	10	5	10	75
16	4	10	6	24	4	52	5	10	10	0	10	65
17	4	12	3	12	4	65	10	10	10	10	10	100
18	18	14	3	12	4	49	0	10	10	10	10	70
19	18	10	6	12	4	50	2.5	10	10	10	10	77.5
20	4	14	6	12	4	60	10	10	10	10	10	100
21	18	10	3	12	16	41	10	10	10	10	10	100
22	7.5	13	5.25	15	7	52.25	10	10	10	5	0	70
23	4	10	3	18	4	61	10	10	10	10	10	100
24	18	14	3	24	16	25	0	0	10	5	0	30
25	4	10	3	12	10	61	5	10	10	10	10	85
26	4	10	4.5	12	4	65.5	5	10	0	5	10	55
27	18	14	6	24	4	34	0	5	10	0	10	45
28	11	14	3	24	4	44	2.5	5	10	10	10	72.5
29	4	10	4.5	12	4	65.5	5	10	10	5	10	75
30	4	12	3	12	4	65	5	10	10	5	10	100
31	4	10	3	18	4	61	10	10	10	10	10	100

2-b 优选出 B 13.710~14.043 g、C 3.016~3.437 g；根据图 2-c 优选出 B 13.494~14.031 g、C 3.003~3.309 g；根据图 2-d 优选出 B 13.510~14.308 g、C 2.849~5.937 g。通过软件对非重要因素 A、D、E 和 OD 值进行指定，指定值分别为 A 11 g、D 18 g、E 10 g，OD 值 100。因素 F 的值由软件根据另外 5 个因素的取值随机确定。最终结合以上的 B、C 筛选范围和软件提供的最优配方筛选出最优的基质配

方：甘油 11.00 g、硬脂酸 13.91 g、三乙醇胺 3.21 g、液体石蜡 18.00 g、石蜡 10.00 g、水 44.87 g。结合实际操作，最终设定优选基质配方：甘油 11.00 g、硬脂酸 14.00 g、三乙醇胺 3.50 g、液体石蜡 18.00 g、石蜡 10.00 g、水 43.50 g。

2.4 验证试验

按优化基质配方重复试验 5 次，对试验样品进行评分，结果分别为 85 分、100 分、100 分、100 分、

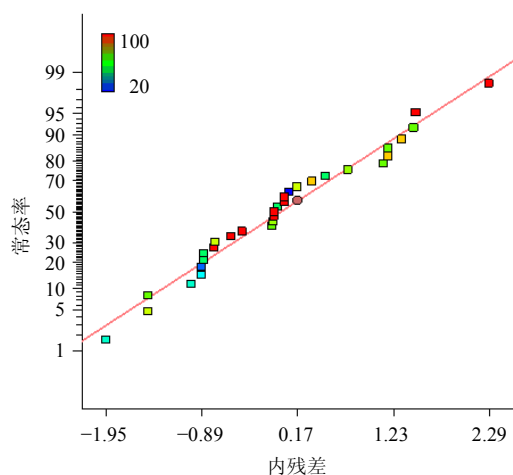


图 1 OD 线性关系图

Fig. 1 Linear relationship of OD

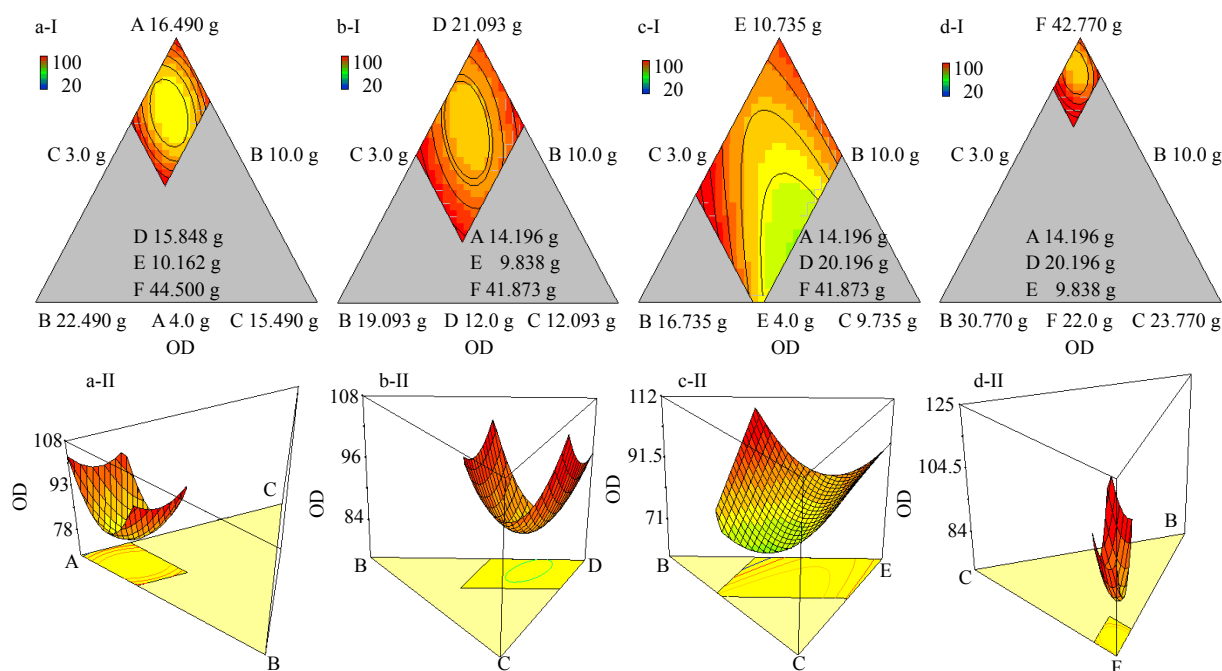


图 2 甘油 (A)、硬脂酸 (B)、三乙醇胺 (C)、液体石蜡 (D)、石蜡 (E) 和水 (F) 的 OD 等高图 (I) 和 3D 图 (II)

Fig. 2 Contour (I) and 3D graphs (II) of OD values of glycerol (A), stearic acid (B), triethanolamine (C), atolein (D), petrolin (E), and water (F)

最大加药量, 因此确定主药美洲大蠊药材提取物的加药量为 1%。

3 讨论

本研所需优化的乳膏基质处方因素较多, 若采用的单因素试验和正交试验都不能对这种类型的处方在同一时间段进行全面、立体地筛选处方, 会暴露出信息遗漏的缺点。因此, 本试验考虑采用 *D*-最优混料设计来优化乳膏的基质来避免这种多因素间的相互交叉干扰现象, 此设计方法试验次数少、信息量充分、参数预测精度高、可多目标同步优化,

100 分。与验证结果相比较, 预测值 (100.39 分) 与实测值的偏差 [偏差 = (预测值 - 实测值) / 预测值] 分别为 15.33 分、0.39 分、0.39 分、0.39 分、0.39 分, 平均偏差为 3.38 分。

2.5 主药量确定及其对所筛选基质的影响考察

按“2.3”项筛选出的基质处方配制空白基质 6 份, 分别于 80 °C 水浴加热使水相和油相溶解, 30 min 后将水相取出, 待水相冷却至 30 °C 左右, 分别加入 0.5%、1%、2%、3%、4%、5% 的美洲大蠊药材提取物, 再将水相加入油相中, 采用先快后慢的速度, 同一方向搅拌至冷凝, 静置。观察并记录制剂性状, 结果见表 3。结果表明, 1% 加药量在保持样品的良好性状和物理性质的同时也是该基质的

优化出的基质工艺稳定, 产品在外观、使用及稳定性上均较优。

此外, 在进行主药加入量考察时, 基质的物理性状随着主药量的加入变化非常明显, 加入越多主药, 基质颜色明显加深且流动性变大, 因此对此类中药提取物加入量进行考察时因小范围梯度上设置考察梯度, 确保迅速准确获得预期结果。

根据混料设计的方法, 预测值一般会是在 100 正负一段范围内。本试验的打分指标是以“好”、“差”等主观离散变量进行打分, 所得分数不能形成一系

表3 加药量考察结果

Table 3 Investigation on dosage of extract

含药量 / %	外观性状	涂展性	稳定性		
			离 心	耐 寒	耐 热
0.5	光泽, 细腻, 乳白色	好	无油水分层	无明显变化	无明显变化
1	光泽, 细腻, 象牙白色	好	无油水分层	无明显变化	无明显变化
2	光泽, 细腻, 淡黄色	较好	无油水分层	稍变干	无明显变化
3	干燥, 细腻, 棕黄色	较好	无油水分层	稍变干	稍有沉淀析出
4	干燥, 粗糙, 棕黄色	差	无油水分层	变干	稍有沉淀析出
5	干燥, 粗糙, 棕黄色	差	无油水分层	变干	稍有沉淀析出

列连续值, 因此试验的实测值在各个指标都为“好”时, 会达到 100 分, 而有 1 个指标被打分为“较好”时, 则总分立即减为 85 分, 因此在验证试验的 5 组试验中第 1 组会和其他 4 组分差较大, 但实际在评价时 5 组试验差别并不大, 只是 1 组评价指标中获得了“好”和“较好”的差距就引起了 15 分的总分差。

参考文献

- [1] 周 琼. 美洲大蠊 (*Periplaneta americana* L.) 资源开发利用的研究 [D]. 福州: 福建农林大学, 2008.
- [2] 甘 平, 张旭强, 何 旭, 等. 美洲大蠊醇提物对小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(2): 123-128.
- [3] 焦春香, 张成桂, 刘光明, 等. 美洲大蠊提取物中抗衰老活性部位抗氧化活性的初步分析 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(6): 1389-1391.
- [4] 蓝江林, 周先治, 卓 侃, 等. 美洲大蠊 (*Periplaneta americana* L.) 抗菌肽杀菌作用初步观察 [J]. 福建农林大学学报, 2004, 33(2): 166-168.
- [5] 胡艳芬, 吕小满, 王玉梅, 等. 美洲大蠊药用价值研究进展 [J]. 医学综述, 2008, 14(18): 2822-2824.
- [6] 肖小芹, 汪世平, 徐绍锐, 等. 美洲大蠊提取物抗炎、镇痛作用的实验研究 [J]. 中国病原生物学杂志, 2007, 2(2): 140-143.
- [7] 高黎黎, 王鲁平, 李光辉. 康复新的临床新用途 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(7): 1390-1393.
- [8] 董银卯. 化妆品配方设计与生产工艺 [M]. 北京: 中国纺织出版社, 2007.
- [9] 贺孟泉. 美容化妆品学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [10] 美 努. 替硝唑软膏的工艺研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2009.

- [11] 高亚男. 良肤软膏的药学研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [12] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [13] 沈 鸿, 张继明. 乳膏基质不同处方的筛选 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(9): 877.
- [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): 491-495.
- [15] 王跃生, 查青林, 王金钱, 等. 混料设计在 SAS 软件中的实现及其在优化断血流分散片处方配比中的应用 [J]. 江西中医学院学报, 2007, 19(1): 61-63.
- [16] 李艳民, 郑 琳, 林 滔. 3 种乳化法对水包油型乳膏基质质量的影响 [J]. 中国使用医药, 2008, 3(26): 172.
- [17] 马彬昌. 联苯苄唑软膏基质的选择及稳定性试验 [J]. 华西药学杂志, 2005, 20(5): 451-452.
- [18] 冯 琳, 袁 成, 王景祥. 乳膏剂的超声波破乳法测定 [J]. 中国医药工业杂志, 1994, 25(10): 460.
- [19] 郑高云, 吴 旭, 李钰珑, 等. 促进伤口愈合的蛻皮甾酮乳膏的制备及量效分析 [J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(5): 828-831.
- [20] 靳文仙. LBH 复方软膏的研制与分析 [D]. 天津: 天津大学, 2007.
- [21] 邵海峰. 湿疹一号软膏的研制与质量研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2008.
- [22] 边海疆. 莪术残油软膏剂的制备工艺及质量标准研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2010.
- [23] 苏 华, 潘 璟, 夏曙辉, 等. 复方曲安奈德乳膏的处方筛选及稳定性考察 [J]. 制剂技术, 2010, 19(19): 39-41.
- [24] 高剑锋. 复方儿茶软膏的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2007.