

· 药剂与炮制 ·

基于 AHP-CRITIC 的 D-最优混料设计优化复方黄芪乳膏处方

王永洁¹, 孙铭忆¹, 邓莉莉¹, 赵颖¹, 刘鑫¹, 刘欣妍¹, 刘葭¹, 吴清^{1*}, 李园^{2*}

(1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488; 2. 中日友好医院, 北京 100029)

[摘要] 目的:优化复方黄芪乳膏的处方并对其流变学性质进行评价。方法:以复方黄芪乳膏的外观性状、涂展性和稳定性作为评价指标,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),AHP-CRITIC混合加权法确定各评价指标的权重系数,结合D-最优混料设计优化复方黄芪乳膏的处方,并对其流变学性质进行评价。结果:按AHP-CRITIC混合加权法得到外观性状、涂展性和稳定性的权重系数分别为0.185,0.282和0.532,D-最优混料设计得到复方黄芪乳膏最优基质处方为液体石蜡3.70 g,白凡士林2.00 g,硬脂酸2.00 g,十二烷基硫酸钠5.90 g,甘油6.00 g,提取液20.40 g。复方黄芪乳膏流变学参数为非牛顿指数 <1 ,储能模量 $>$ 损耗模量。结论:优选的基质处方稳定可行。复方黄芪乳膏外观良好,是剪切变稀型非牛顿流体,黏度和延展性符合工业生产及临床应用的需要。

[关键词] 复方黄芪乳膏; D-最优混料设计; 层次分析法; 基于指标相关性的指标权重确定方法; 流变学; 涂展性; 稳定性

[中图分类号] R22;R94;R28;C37;O37 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2020)03-0110-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20192248

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190802.0909.001.html>

[网络出版时间] 2019-08-02 10:20

Optimization of Formulation of Fufang Huangqi Cream by D-optimal Mixture Design Based on AHP-CRITIC Analysis

WANG Yong-jie¹, SUN Ming-yi¹, DENG Li-li¹, ZHAO Ying¹, LIU Xin¹, LIU Xin-yan¹,
LIU Jia¹, WU Qing^{1*}, LI Yuan^{2*}

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize the matrix prescription of Fufang Huangqi cream and evaluate its rheological properties. **Method:** With appearance, spreadability and stability as evaluation indexes, the weighting coefficient of each evaluation index was determined by analytic hierarchy process (AHP), criteria importance through intercriteria correlation method (CRITIC) and AHP-CRITIC mixed weighting method. The formulation of Fufang Huangqi cream was optimized by D-optimal mixture design and its rheological properties were evaluated. **Result:** The weight coefficients of appearance, spreadability and stability according to AHP-CRITIC mixed weighting method were 0.185, 0.282 and 0.532, respectively. According to D-optimal mixture design based on AHP-CRITIC analysis, the optimized formulation of Fufang Huangqi cream was liquid paraffin of 3.70 g, vaseline of 2.00 g, stearic acid of 2.00 g, sodium dodecyl sulfate of 5.90 g, glycerin of 6.00 g and extract of 20.40 g. The rheological parameters of Fufang Huangqi cream was non-newtonian index <1 , storage modulus $>$ loss modulus.

[收稿日期] 20190530(007)

[基金项目] 北京市科委“十病十药”研发项目(Z161100001816015)

[第一作者] 王永洁,在读硕士,从事中药新剂型与新技术研究,E-mail:wyl110794@163.com

[通信作者] *吴清,教授,博士生导师,从事中药新剂型与新技术研究,E-mail:qw@vip.sina.com;

*李园,副主任医师,博士,从事中西医结合肿瘤内科研究,E-mail:ly7821@sina.cn

Conclusion: The preferred matrix formulation is stable and feasible. Fufang Huangqi cream has good appearance and is a shear thinning non-newtonian fluid. Its viscosity and ductility meet the needs of industrial production and clinical application.

[Key words] Fufang Huangqi cream; D-optimal mixture design; analytic hierarchy process; criteria importance through intercriteria correlation method; rheology; spreadability; stability

复方黄芪水浸膏由黄芪、牵牛子、莪术等共 8 味药材组成,是针对癌性腹水患者进食差、痛苦大而开发的中药外敷方^[1-3],尤其适用于不能口服药物的患者,能有效减轻患者腹部胀满等不适症状,缓解痛苦,进而提高患者的生活质量^[4-5]。但浸膏剂的稳定性差、携带不便且易霉变等性质限制了其临床运用。乳膏剂与浸膏剂相比,具有使用方便、性质稳定等优点。其中 O/W 型乳膏剂易清洗、无油腻性,药物释放、穿透较快,易于涂布^[6-7]。因此,在确保该方临床疗效的基础上,选择 O/W 型乳膏剂为本方的制剂类型。

本实验以复方黄芪乳膏的外观性状、涂展性、离心稳定性、耐寒稳定性、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)以及 AHP-CRITIC 混合加权法进行权重系数分配^[8-10],通过 D-最优混料设计实验^[11-12]对其基质处方进行优化,并对其流变学性质进行评价,以期为复方黄芪乳膏的后续研究和生产提供依据^[13]。

1 材料

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(广州)仪器设备有限公司],HAAKE Viscotester iQ AIR 型流变仪[赛默飞世尔科技(中国)有限公司],BT125D 型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]。

黄芪、牵牛子、莪术等共 7 味饮片均购自北京本草方源药业有限公司,冰片购自北京同仁堂股份有限公司,经北京中医药大学中药学院刘春生教授鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》相关项下要求;液体石蜡、十二烷基硫酸钠(SDS)(天津市福晨化学试剂厂,批号分别为 20180107,20160720),硬脂酸(成都化夏化学试剂有限公司,批号 2016122802),丙三醇(天津市光复科技发展有限公司,批号 20170912),白凡士林(南昌白云药业有限公司,批号 20170704),聚山梨酯-80[tween-80,阿法埃莎(中国)化学有限公司,批号 10215836],尼泊金乙酯[生工生物工程(上海)股份有限公司,批号

MC1205S2011J]。

2 方法与结果

2.1 提取液的制备 称取处方量饮片,共 76 g,加 12 倍量水煎煮 3 次,每次 1 h,滤过,合并滤液,减压浓缩至相对密度 1.00 ~ 1.05 (60 °C),加入乙醇使含醇量达 60%,搅匀,冷藏 24 h,滤过,减压回收乙醇,备用。

2.2 复方黄芪乳膏的制备 分别称取水相(含处方量的饮片提取液、甘油、乳化剂)和油相(液体石蜡、白凡士林、硬脂酸)置于烧杯中,待水相水浴加热至 85 °C 时缓缓将其加入到已加热至相同温度的油相中,边加边向同一方向搅拌至完全乳化,待温度降至约 40 °C 时,加入用适量乙醇溶解的冰片,搅拌至冷却,即得。

2.3 基质处方的筛选^[14-17] 在乳膏剂的制备中,油相多选择硬脂酸、白凡士林、液体石蜡等,中药提取液作为外水相,为防止其水分蒸发导致乳膏硬化,故加入一定量的保湿剂,其中甘油价廉易得且保湿效果较好,已被广泛应用于皮肤制剂中,故选择甘油作为保湿剂。方中冰片是良好的促透剂,故处方中不再加入其他促透剂。乳化剂是乳膏成型的关键所在,故基质处方的筛选主要集中在乳化剂的筛选上。在 O/W 型乳化剂基质中,多使用 SDS, tween-80 以及三乙醇胺和有机酸皂化反应产生的乳化剂等,在查阅文献以及预试验基础上,选择 3 种基质处方进行考察,通过对乳膏外观性状的观察选择效果较好的基质处方,见表 1。结果发现处方 2 优于其他两组基质处方,故选择其作为待优化处方。

2.4 评价指标的评分标准 以乳膏的外观性状、涂展性、离心稳定性、耐寒稳定性、耐热稳定性为指标进行考察。外观性状:肉眼观察基质是否色泽均匀、质地是否细腻或是否有粗颗粒;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,是否泛白色油腻膜层及油腻感是否明显;离心稳定性:取一定量乳膏置于离心管中,4 000 r·min⁻¹离心 30 min,观察是否有油水分层、膏体变色现象;耐寒稳定性:将一定量乳膏置于 -15 °C 冰箱中放置 24 h,取出,

表 1 复方黄芪乳膏的基质处方及外观评价

Table 1 Substrate formulation and appearance evaluation of Fufang Huangqi cream

No.	基质处方	外观
1	液体石蜡 8 g, 白凡士林 4 g, 硬脂酸 4 g, 三乙醇胺 2 g, 甘油 4 g, 水 22 g	膏体稠度适中, 呈棕褐色, 光泽度一般, 有小颗粒, 易涂抹
2	液体石蜡 4 g, 白凡士林 4 g, 硬脂酸 2 g, SDS 4 g, 甘油 4 g, 水 22 g	膏体稠度适中, 呈棕褐色, 有光泽, 细腻光滑, 易涂抹
3	液体石蜡 8 g, 白凡士林 4 g, 硬脂酸 2 g, tween-80 4 g, 甘油 4 g, 水 22 g	较稀, 不易成型

恢复至室温后观察是否有油水分层、膏体变色现象;
耐热稳定性: 将一定量乳膏置于 45 ℃ 烘箱中 24 h,

取出, 恢复至室温后观察是否有油水分层、膏体变色现象。见表 2。

表 2 复方黄芪乳膏评价指标的评分标准

Table 2 Scoring standards of evaluation indexes of Fufang Huangqi cream

评价指标	1~3 分	4~7 分	7~10 分
外观性状	色泽不均匀, 严重颗粒感	色泽基本均匀, 轻度颗粒感	色泽完全均匀, 无颗粒感
涂展性	不易涂抹, 泛白色油腻膜, 油腻感明显	易涂抹, 油腻感明显	易涂抹, 无油腻感
耐寒、耐热、离心稳定性	油水分层, 膏体变色明显	油水分层, 膏体变色不明显	无油水分层, 膏体不变色

2.5 指标权重的确立

2.5.1 AHP 确定权重^[18-21] AHP 是基于层次分析的评估方法, 使用数学逻辑思维对多个目标信息进行分析, 在处理信息的过程中将同层次的信息进行配对比较, 并以上一层次中某个信息为对比准则, 计算出各信息间相对重要性的比例, 构建成对比较判别矩阵, 计算各信息相对于上一层次信息的权重比例。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, 即将 5 个指标分为 3 个层次, 并确定各指标的优先顺序为稳定性(离心稳定性 = 耐寒稳定性 = 耐热稳定性) > 外观形状 > 涂展性, 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, 复方黄芪乳膏指标成分比较的优先矩阵见表 3。采用算术平均法求解^[22], 稳定性、外观性状、涂展性的权重系数分别为 0.595, 0.223, 0.182, 最大特征根(λ)为 3.009, 一致性指标(CI)为 0.005, 由 $n = 3$ 查表得随机一致性指标(RI)为 0.580, 一致性比率(CR)为 $0.009 < 0.1$, 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。

表 3 复方黄芪乳膏指标成对比较的判断优先矩阵

Table 3 Priority matrix for comparison on index pairs of Fufang Huangqi cream

权重指标	稳定性	外观性状	涂展性
稳定性	1	2	3
外观性状	1/2	1	2
涂展性	1/3	1/2	1

2.5.2 CRITIC 确定权重^[23-24] CRITIC 是一种以评价指标间的对比强度及冲突性作为基础, 通过计算标准差将对比强度及冲突性体现出来的计算方法, 可客观反映各评价指标的权重值。采用最小-最大标准化法对各评价指标的实验测定结果进行数据标准化处理。指标成分值 = $[(\text{实测值} - \text{最小值}) / (\text{最大值} - \text{最小值})] \times 100$, 消除单位量纲后, 采用 SPSS 20.0 软件得到各评价指标的相关系数矩阵(A), 计算对比强度(σ_j), 冲突性(R_j), 综合权重(C_j)与权重(W_j), 式中 r_{ij} 表示评价指标 i 和 j 之间的相关系数, $i, j = 1, 2, 3, \dots, n$, 见表 4。结果发现经 CRITIC 计算得到外观性状、涂展性、稳定性的客观权重分别为 0.254, 0.473, 0.273。

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0.14 & 0.68 \\ 0.14 & 1 & -0.105 \\ 0.68 & -0.105 & 1 \end{bmatrix}$$

$$R_j = \sum_{i=1}^n (1 - r_{ij})$$

$$c_j = \sigma_j \sum_{i=1}^n (1 - r_{ij}) = \sigma_j R_j$$

$$w_j = c_j / \sum_{i=1}^n c_j$$

2.5.3 AHP-CRITIC 混合加权法计算权重 通过 AHP 和 CRITIC 分别计算得到复方黄芪乳膏中外观性状、涂展性、稳定性的相关权重系数, 计算公式为复合权重($W_{\text{复合-}ij}$) = $W_{\text{AHP-}ij} W_{\text{CRITIC-}ij} / \sum W_{\text{AHP-}ij} W_{\text{CRITIC-}ij}$, 结果三者的复合权重分别为 0.185, 0.282, 0.532。

2.5.4 综合评价结果的比较 分别采用 AHP,

表 4 复方黄芪乳膏相关指标数据的 CRITIC 计算

Table 4 Relative index data of Fufang Huangqi cream calculated by CRITIC

考察指标	外观性状	涂展性	稳定性
σ_j	20.656	23.129	18.397
R_j	1.180	1.965	1.425
C_j	24.374	45.448	26.216
W_j	0.254	0.473	0.273

CRITIC 及 AHP-CRITIC 混合加权法计算的权重系数对复方黄芪乳膏处方的 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 20.0 软件

表 5 复方黄芪乳膏 3 种赋权法的综合评分

Table 5 Synthetical scores of three weighting methods for Fufang Huangqi cream

No.	AHP	CRITIC	AHP-CRITIC	No.	AHP	CRITIC	AHP-CRITIC
1	73.969	88.057	76.713	17	77.688	89.763	80.040
2	66.184	42.483	58.085	18	85.125	93.176	86.693
3	71.565	64.438	68.871	19	80.575	81.345	79.637
4	88.844	94.882	90.020	20	66.531	84.645	70.060
5	77.688	89.763	80.040	21	85.125	93.176	86.693
6	100.000	100.000	100.000	22	77.688	89.763	80.040
7	96.281	98.294	96.673	23	74.716	83.856	77.802
8	81.406	91.470	83.366	24	88.103	91.512	89.637
9	77.688	89.763	80.040	25	57.611	74.493	62.641
10	58.179	56.782	57.036	26	18.200	47.323	28.225
11	85.125	93.176	86.693	27	88.844	94.882	90.020
12	80.575	81.345	79.637	28	88.013	84.757	86.290
13	80.575	81.345	79.637	29	92.563	96.588	93.347
14	76.856	79.639	76.310	30	88.844	94.882	90.020
15	80.575	81.345	79.637	31	64.128	61.026	62.218
16	77.604	75.437	77.399				

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 0.804, AHP 与 AHP-CRITIC 混合加权法之间的相关系数为 0.981, CRITIC 与 AHP-CRITIC 混合加权法之间的相关系数为 0.900, 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。采用 SPSS 20.0 软件对 3 种赋权方法所得权重系数分析,结果 AHP 与 CRITIC 之间的相关系数为 -0.51, 二者呈负相关,相关性不显著,即所反映的信息不具叠加性。从主观和客观 2 个方面考虑, AHP-CRITIC 混合加权法较单一赋权法更为科学、合理、稳定。

2.6 乳膏基质处方的优化

2.6.1 D-最优混料设计 根据预试验研究结果优选出了各物料的用量范围,其中液体石蜡 2~4 g, 白凡士林 2~6 g, 硬脂酸 1~2 g, SDS 3~6 g, 甘油 3~6 g, 提取液 16~29 g。在此基础上,将乳膏剂总量固定为 40 g,应用 Design-Expert 11 软件进行 D-最优混料设计,以乳膏的外观性状、涂展性、离心稳定性、耐寒稳定性及耐热稳定性为评价指标,对其基质处方进行优选,按 2.5.3 项下权重系数计算综合评分,见表 6。

2.6.2 模型拟合 应用 Design-Expert 11 软件对综

合评分结果进行模型拟合,结果发现二次式拟合模型具有显著的统计学意义 ($P = 0.0272 < 0.05$),故选择二次式模型对实验结果进行模型拟合。综合评分 = $-266.9A - 65.35B - 4396.89C - 355.47D + 466.59E + 88.23F + 217.36AB + 6582.83AC + 1142.97AD - 510.94AE + 310.93AF + 5166.73BC + 742.79BD - 558.84BE + 202.55BF + 6476.61CD + 4650.04CE + 4668.21CF + 154.88DE + 462.43DF - 468.23EF$ (模型 $P = 0.0036$, 失拟度 0.2649, $R^2 = 0.9198$),说明该模型拟合程度良好,可用于复方黄芪乳膏基质处方的预测。

表 6 复方黄芪乳膏处方优化的 D-最优混料试验分析 (n=3)

Table 6 D-optimal mixture test analysis on optimization of formulation of Fufang Huangqi cream (n=3)

No.	A 液体石蜡 /g	B 白凡士林 /g	C 硬脂酸 /g	D SDS /g	E 甘油 /g	F 提取液 /g	外观	涂展性	稳定性		综合评分 /分
									离心	耐热	
1	2.00	6.00	1.00	3.00	4.25	23.75	10	10	7	5	76.713
2	4.00	2.00	1.00	6.00	5.10	21.90	8	6	9	7	58.085
3	2.00	2.00	1.00	5.40	3.00	26.60	8	8	8	7	68.871
4	2.00	3.84	2.00	4.45	3.00	24.71	10	10	8	8	90.020
5	3.22	6.00	1.53	4.25	3.44	21.56	10	10	8	5	80.040
6	2.00	2.00	1.82	6.00	6.00	22.18	10	10	10	9	100.000
7	4.00	2.00	1.87	5.46	3.00	23.67	10	10	10	8	96.673
8	2.96	2.00	2.00	4.35	4.76	23.93	10	10	7	7	83.366
9	3.22	6.00	1.54	4.25	3.44	21.55	10	10	8	5	80.040
10	2.00	6.00	1.00	6.00	5.73	19.27	7	8	7	5	57.036
11	2.00	3.53	1.00	3.00	5.66	24.81	10	10	7	8	86.693
12	3.61	2.00	1.00	3.00	3.00	27.39	10	9	7	8	79.637
13	3.61	2.00	1.00	3.00	3.00	27.39	10	9	7	8	79.637
14	4.00	6.00	2.00	5.51	6.00	16.49	10	9	9	5	76.310
15	2.00	2.00	1.00	3.00	5.12	26.88	10	9	7	8	79.637
16	2.06	2.10	1.00	6.00	4.12	24.72	7	9	9	7	77.399
17	4.00	2.35	1.50	3.00	6.00	23.15	10	10	7	6	80.040
18	2.00	4.84	1.00	3.00	3.00	26.16	10	10	7	8	86.693
19	4.00	6.00	2.00	4.76	4.21	19.03	10	9	10	5	79.637
20	4.00	4.23	2.00	3.00	3.42	23.35	10	10	7	3	70.060
21	2.00	6.00	2.00	6.00	3.00	21.00	10	10	10	5	86.693
22	3.12	3.89	1.04	4.43	6.00	21.52	10	10	7	6	80.040
23	2.98	3.98	1.55	6.00	4.24	21.25	7	10	9	5	77.802
24	2.98	3.98	1.55	6.00	4.24	21.25	8	10	10	7	89.637
25	2.65	6.00	2.00	3.00	6.00	20.35	6	10	7	3	62.641
26	4.00	6.00	1.00	3.00	4.92	21.08	0	10	0	3	28.225
27	2.00	4.49	1.70	4.48	4.80	22.53	10	10	7	9	90.020
28	2.00	2.00	1.77	3.00	3.00	28.23	10	9	7	10	86.290
29	2.96	2.00	2.00	4.35	4.76	23.93	10	10	8	9	93.347
30	2.00	4.49	1.70	4.48	4.80	22.53	10	10	7	9	90.020
31	4.00	5.12	1.00	6.00	3.00	20.88	8	8	8	5	62.218

注:耐寒稳定性的评分均为 10 分;综合评分 = 0.185X + 0.282Y + 0.532Z, X, Y, Z 分别为外观性状、涂展性、稳定性标准化处理的数据;标准化数据 = [(实测值 - 最小值) / (最大值 - 最小值)] × 100。

2.6.3 验证试验 以综合评分最高值为优化目标,应用 Design-Expert 11 软件对基质处方进行优选,得到最优基质处方为液体石蜡 3.70 g,白凡士林 2.00 g,硬脂酸 2.00 g,十二烷基硫酸钠 5.90 g,甘油 6.00 g,提取液 20.40 g。按上述基质处方进行 3 次验证试验,计算偏差 [偏差 = (预测值 - 实测值) /

预测值 × 100%], 结果综合评分预测值与实测值的偏差分别为 4.5%、1.2% 和 1.2%, 表明所建立的数学模型可以准确地预测复方黄芪乳膏基质的最优配比。

2.7 流变学研究

2.7.1 稳态剪切试验 取适量复方黄芪乳膏置于

平板模具上,用 C35 2°/Ti 型转子,设定温度 32 ℃,剪切速率(r)处于 2 ~ 500 s^{-1} ,检测随剪切速率的增加,乳膏黏度(η)及内部剪切应力(τ)的变化情况,见图 1。将图 1 中 r 与 τ 数据进行 Ostwald-de Wale 幂律方程 $\tau = K \times r^n$ 拟合,式中 K 为稠度系数, K 越大,表明越黏稠; n 为非牛顿指数,表示流体偏离牛顿流体特性的程度,假塑性流体 $n < 1$,流体 $n > 1$,牛顿流体 $n = 1$ 。得拟合方程 $\tau = 34.18 \times r^{0.4582}$ ($R^2 = 0.9922$),表明复方黄芪乳膏属于假塑性流体,具有剪切变稀的特性,便于乳膏生产、灌装以及涂抹使用。

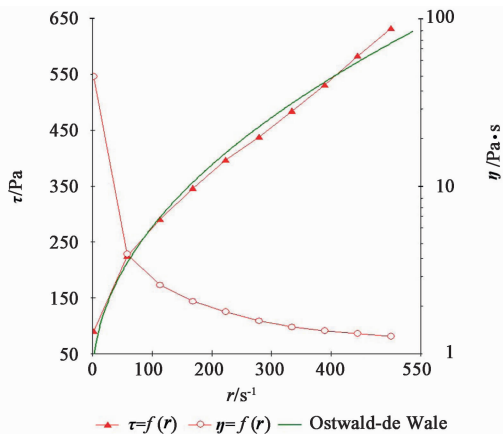


图 1 复方黄芪乳膏的流变曲线
Fig.1 Rheological curve of Fufang Huangqi cream

2.7.2 动态剪切试验 取适量复方黄芪乳膏置于平板模具上,用 C35 2°/Ti 型转子,设定温度 32 ℃,频率(f)处于 0 ~ 48 Hz,检测储能模量(G'),损耗模量(G'')及复合黏度(η^*)随频率的变化情况,见图 2。结果发现随 f 的增大, G' 和 G'' 均呈上升趋势,且 G' 大于 G'' ,说明乳膏具有较好的稳定性,有利于存储。此外,乳膏的 η^* 随 f 的增加而降低,这与稳态剪切试验中该乳膏剪切变稀的结论是一致的。

3 讨论

在多指标的综合加权评价中,确定各评价指标的权重系数尤为重要。目前,计算权重系数的方法有很多,主要包括主观赋权法和客观赋权法 2 类。主观赋权法较为常用的有 AHP 和 Delphi 法,与 Delphi 法相比,AHP 可避免冗长的信息交流和反馈修正过程,实现将复杂的问题系统化、层次化。客观赋权法较为常用的有 CRITIC,主成分分析法等。其中,主成分分析法可将研究对象的多个相关指标化为少数几个相互无关的综合指标,而 CRITIC 则会充分考虑数据间的对比强度和冲突性^[25]。根据各赋权方法的特点,本文采用较为常用的主客观综合

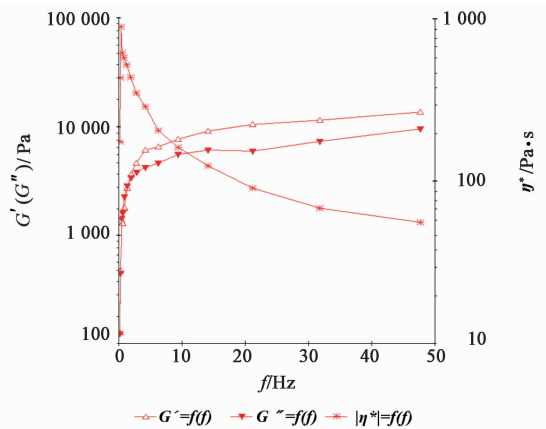


图 2 复方黄芪乳膏的流变性能曲线
Fig.2 Rheological performance curve of Fufang Huangqi cream

评价方法,即 AHP-CRITIC 混合加权法对各评价指标的测定结果进行综合权重分析,既可以避免 AHP 强烈的主观臆断,体现出客观的数据信息,也避免了 CRITIC 对指标间轻重关系的忽视,反映了评价指标的分级,二者联合将 2 种赋权方法的优点最大化,增强了总体评价结果的科学性和合理性,可为中药复方制剂处方筛选研究提供参考^[26]。

在中药制剂研究中,不同的试验设计方法有不同的优势和适宜性,为了获取最佳的处方配比和最佳的工艺条件,选择适宜的试验设计方法尤为重要^[27]。星点设计与正交设计、均匀设计相比有较高的实验精度,但当考察的因素数 > 3 个时,试验次数则大大增加;与其他设计相比,D-最优混料设计可满足各试验指标只与各个成分的比例有关,而与成分的总量无关,可以在给定范围内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,具有试验次数少、参数预测精度高、多目标同步优化的特点^[12-13]。故本文利用 D-最优混料设计优化复方黄芪乳膏的基质处方。

流变学指从应力、应变、温度和时间等方面来研究物质变形和(或)流动的物理学。针对乳膏剂进行流变学研究,可以分析其内部结构及预测其稳定性,两种最常用的试验方法是稳态剪切试验和动态剪切试验^[28]。本文通过稳态剪切试验将剪切速率与剪切应力数据进行 Ostwald-de Wale 幂律方程拟合,结果发现 $n < 1$,说明复方黄芪乳膏属于假塑性流体,且随剪切速率的增加,乳膏黏度逐渐降低,具有剪切变稀的特性。在动态剪切试验中,乳膏中的弹性结构能抵抗外力,表现为储能模量大于损耗模量,说明稳定性较好。本文只通过流变学研究对成型后复方黄芪乳膏进行了质量评价,后续会考虑

将流变学参数作为优选基质处方或优化制备工艺的评价指标,以增加指标的多样性,研究出更加适合临床的外用制剂。

[参考文献]

[1] 李佩文,张代钊,王素芬,等. 中药消水方外敷治疗癌性腹水的研究[J]. 中医杂志,1991,32(7):28-30.

[2] 李佩文,谭煌英,万冬桂,等. 中药消水膏外敷治疗癌性腹水 120 例临床及实验研究[J]. 中医杂志,2000,41(6):358-359.

[3] 苏菲,刘芳,娄彦妮,等. 中医外治法在晚期肿瘤胸腹腔积液患者中的应用进展[J]. 中日友好医院学报,2017,31(6):369-371.

[4] 刘猛,贾立群. 李佩文教授中医外治肿瘤并发症的临床经验初探[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(11):1390-1391.

[5] 张勇. 李佩文教授中药外治法治疗肿瘤经验举隅[J]. 光明中医,2013,28(11):2258-2259.

[6] 杨俊. 虎耳草软膏剂的制备及抗慢性湿疹作用研究[D]. 遵义:遵义医学院,2017.

[7] 祁金玉,李娜坤,刘黎瑶,等. 紫苏叶提取物乳膏剂的处方研究[J]. 天津农学院学报,2018,25(3):65-69.

[8] 李锐华,孙增涛,王永香,等. 运用 AHP 结合熵权法优化疏风定喘颗粒炙麻黄组的醇沉工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(20):1-5.

[9] 贾成友,李微,张传辉,等. 基于多指标权重分析和正交设计法优选白黄泄热止痢片复方提取工艺[J]. 中草药,2016,47(6):917-922.

[10] 刘书斌,张宏武,冯晓莉,等. 基于 AHP 法优化的熵权 TOPSIS 模型对不同产地黄花菜药材质量的综合评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(6):168-174.

[11] 李慧婷,伍振峰,张小飞,等. 基于 QbD 理念应用混料设计法优化逍遥片的制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(15):36-42.

[12] 马书伟,王永洁,陈桢,等. D-最优混料设计优化复方甘草微乳制备工艺的研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(6):1131-1138.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 肖芳,管咏梅,陶玲,等. 雷公藤配伍白芍对雷公藤提

取物透皮吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(22):34-39.

[17] 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.

[18] Dalalah D, AL-Oqla F, Hayajneh M. Application of the analytic hierarchy process (AHP) in multi-criteria analysis of the selection of cranes[J]. Jordan J Mech Ind Eng,2010,4(5):567-578.

[19] ZHAO Q H, ZHOU X, XIE R F, et al. Comparison of three weighing methods for evaluation of the HPLC fingerprints of Cortex Fraxini[J]. J Liq Chromatogr R T, 2011,34(17):2008-2009.

[20] ZHOU S J, LIU B, MENG J. Quality evaluation of raw Moutan Cortex using the AHP and gray correlation-TOPSIS method[J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13(51):528-533.

[21] Kim K, Kyung T, Kim W, et al. Efficient management design for swimming exercise treatment[J]. Korean J Physiol Pharmacol,2009,13(6):497-502.

[22] 张琳,周欣,闫丹,等. 基于 CRITIC-AHP 权重分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选陈皮饮片炮制工艺[J]. 中草药,2018,49(16):3829-3834.

[23] Diakoulaki D, Mavrotas G, Papayannakis L. Determining objective weights in multiple criteria problems: the critic method[J]. Comput Oper Res,1995,22(7):763-770.

[24] ZHOU G S, MA J Y, TANG Y P, et al. Multi-response optimization of ultrasonic assisted enzymatic extraction followed by macroporous resin purification for maximal recovery of flavonoids and ginkgolides from waste *Ginkgo biloba* fallen leaves [J]. Molecules, 2018, 23(5):E1029.

[25] 阎小妍,孟虹,汤明新. 综合评价中不同赋权方法的比较探讨[J]. 中国卫生质量管理,2006,13(4):58-60.

[26] 刘小妹,程中琴,施崇精,等. 基于 AHP-CRITIC 法的正交设计优选参膝口服液提取工艺[J]. 中草药,2018,49(11):2577-2583.

[27] 王跃生,欧阳旭,王丹辉,等. 数学模式试验设计方法的优缺点比较及其在中药研究应用中的适宜性分析[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(2):207-210.

[28] Tadros T. Application of rheology for assessment and prediction of the long-term physical stability of emulsions [J]. Adv Colloid Interface Sci,2004,108-109:227-258.

[责任编辑 刘德文]