

星点设计优选归红活血凝胶膏剂基质处方

徐如冰 马政瑶 贾永艳

(河南中医药大学药学院, 郑州, 450000)

摘要 目的:优化归红活血凝胶膏剂的基质处方。方法:采用单因素考察法考察各个因素对基质性能的影响。选择影响最大的3个因素作为星点设计的考察因素,以综合评分为考察指标,进行实验预测最优处方,并进行验证。结果:归红活血镇痛凝胶膏剂基质的最佳配比为:NP-700 2.38 g, PVP-K90 2.25 g, 甘油铝 1.0 g, 酒石酸 0.15 g, EDTA 0.025 g, 高岭土 2 g, 甘油 19 g, 1,2-丙二醇 8 g, CMC-Na 红花水提溶液 43 g, 中药浸提物 10 g。结论:按最佳基质处方配比制备的凝胶膏剂外观平整光滑,黏度适中,皮肤追随性好,性能良好。

关键词 凝胶贴膏剂;基质处方;单因素试验;星点设计

Central Composite Design in Optimized Selection of Matrix Formulation of Guihong Huoxue Gel Paste

Xu Rubing, Ma Zhengyao, Jia Yongyan

(College of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Objective: To optimize the matrix formulation of the Guihong Huoxue gel paste. **Methods:** The effects of various factors on the properties of matrix were investigated by single factor investigation. The three factors with largest effects were selected as the study factors of central composite design. The optimal prescription was predicted by the comprehensive score, and would be verified by clinical practice. **Results:** Guihong Huoxue analgesic gel paste matrix optimum of ratio was: NP-700 2.38 g, PVP-K90 2.25 g, aluminium glycinate 1 g, tartaric acid 0.15 g, EDTA 0.025 g, kaolin 2 g, glycerin 19 g, propylene glycol 8 g, CMC-Na-water extract of safflower 43 g, ointment 10 g. **Conclusion:** The Guihong Huoxue of the optimal preparation matrix formula of analgesic gel paste looks smooth, moderate viscosity, good skin following and good performances.

Key Words Gel paste; Matrix formulation; Single-factor; Central composite design

中图分类号: R284.1 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.047

凝胶贴膏剂是指将中药提取物、化学药物与适合的亲水性基质混合均匀后,涂布到背衬材料上制成的一种药物剂型,源自泥罨剂,20世纪70年代,日本医药学者采用水溶性高分子材料作为泥罨制剂的基质^[1],被称为定型巴布剂,创造了较为可观的经济效益。80年代打入欧美市场^[2]。我国在80年代初期对中药巴布剂开始进行研究^[3],2015年版《中华人民共和国药典》改称为凝胶贴膏剂^[4]。该剂型具有载药量较大、可以反复粘贴、给药剂量易于控制、血药浓度平稳、使用方便快捷等优点^[5],促进我国皮肤外用制剂的二次开发^[6]。归红活血方剂来源于临床验方,处方中包含当归、红花、防风、白芷等药味,原方以散剂应用于临床,活血化瘀效果显著,用以治疗跌打损伤,瘀血肿痛。笔者运用现代制药技术将其制成凝胶贴膏剂,以达到高效、长效的目的。凝胶膏剂的基质对主药的疗效有很大影响,因此选用合适的基质及其配比非常重要^[7]。实验中以初黏力,持黏力,剥离强度为指标,筛选较优的基质处方,

采用单因素考察结合星点设计优选归红活血凝胶贴膏剂基质处方。所优选处方性能稳定,适合于工业化生产。

1 仪器与试药

1.1 仪器 BSA124S型电子分析天平(赛多利斯科学仪器(北京)有限公司),DK-S22型恒温水浴锅(上海习仁科学仪器有限公司),DHG-9123A型电热鼓风恒温干燥箱(郑州生元仪器有限公司),LHS-150HC型恒温恒湿箱(上海天呈试验仪器制造有限公司),CZY-G型初黏力测试仪(济南兰光机电技术有限公司),GB 308-77型测试钢球(济南兰光机电技术有限公司),CZY-6S型持黏力测试仪(济南兰光机电技术有限公司),BLD-200N型电子剥离试验机(济南兰光机电技术有限公司)

1.2 试药 乙醇(天津市恒兴化学试剂制造有限公司生产),1,2-丙二醇(天津市致远化学试剂有限公司生产),丙三醇(天津市致远化学试剂有限公司生产),聚乙烯吡咯烷酮 PVP-K90(上海森君

基金项目:河南省协同创新中心创新基金项目(201521)——呼吸疾病诊疗与新药研发

作者简介:徐如冰(1991.06—),女,硕士,研究方向:中药学,E-mail:heibingcaiyou@163.com

通信作者:贾永艳(1965.09—),女,本科,教授,硕士研究生导师,研究方向:药物制剂新技术与新剂型研究,E-mail:hnzyjyy@126.com

化工制剂辅料有限公司生产), 乙二胺四乙酸 EDTA (广州千益精细化工有限公司生产), 酒石酸 (广州千益精细化工有限公司生产), 柠檬酸 (广州千益精细化工有限公司生产), 甘羟铝 (上海麦克林实业有限公司生产), 氯化铝 (广州千益精细化工有限公司生产), 高岭土 (上海麦克林实业有限公司生产), 硅藻土 (广州千益精细化工有限公司生产), 聚丙烯酸钠 VISCOMATE NP-700 (上海森君化工制剂辅料有限公司生产), 聚丙烯酸钠 VISCOMATE NP-800 (上海森君化工制剂辅料有限公司生产), 羧甲基纤维素钠 CMC-Na (天津市致远化学试剂有限公司生产), 卡波姆 (天津市致远化学试剂有限公司生产)。

2 方法与结果

2.1 空白凝胶贴膏的制备 将 NP-700、PVP-K90、EDTA、甘羟铝、高岭土分散于一定量的甘油中作为 A 相, 将酒石酸溶解于一定量的 CMC-Na 水溶液中作为 B 相, A、B 两相各自在一定温度水浴搅拌, 搅拌均匀后, 将 B 相加入到 A 相中继续搅拌一定时间后, 脱气泡, 涂布, 即得。

2.2 考察指标的确立

2.2.1 外表及感官 实验过程中观察基质水浴搅拌时有无胶块, 有无未溶的固体砂砾摩擦声, 基质混匀时交联时间长短, 涂布时膏体软硬程度、表面是否平整、气泡是否较多。总分为 10 分, 各项评价占 2 分。膜残留是将凝胶膏剂与聚酯薄膜分离后薄膜上残留的膏体量, 分无、较少、一般、较多和多 5 个等级。总分为 10 分, 各等级差为 2 分。皮肤追随性是将凝胶膏剂贴于手臂上用力甩十下观察是否脱落, 需重复试验。总分为 10 分, 不脱落为满分, 部分脱落或脱落相应减分。皮肤残留是将凝胶膏剂贴于手臂上反复粘贴后观察皮肤上残留的膏体量, 分无、较少、一般、较多和多 5 个等级。总分为 10 分, 各等级差为 2 分。

2.2.2 初黏力的测定^[8] 本实验采用济南兰光机电技术有限公司的 CZY-G 型初黏力测试仪和 GB 308-77 型测试钢球进行初黏力的测定。方法来自《中华人民共和国药典》2015 版第四部通则 0952 黏附力测定法第一法。采用滚球斜坡停止法测定初黏力。

2.2.3 持黏力的测定^[9] 本实验采用济南兰光机电技术有限公司 CZY-6S 型持黏力测试仪进行持黏力的测定。方法来自《中华人民共和国药典》2015 版第四部通则 0952 黏附力测定法第 2 法。

2.2.4 剥离强度的测定^[9] 本实验采用济南兰光机电技术有限公司 BLD-200N 型电子剥离试验机进行剥离强度的测定。方法来自《中华人民共和国药典》2015 版第四部通则 0952 黏附力测定法第三法。

2.2.5 综合评分标准^[9] 初黏力、持黏力和剥离强度的倒数将最大值定值为 10, 其他按比例计算得到。总评分 = 初黏力 $\times 0.3$ + 持黏力 $\times 0.3$ + 剥离强度⁻¹ $\times 0.3$ + 感官评分 $\times 0.1$ 。

2.3 单因素考察试验 凝胶膏剂的基质主要有骨架材料、黏合剂、增稠剂、交联剂、交联调节剂、填充剂和保湿剂等。基质中各组分性质不同, 在基质中发挥的作用也不相同, 选用合适的基质种类及合适的比例对凝胶膏剂的成形性、黏度、皮肤追随性等有较大影响。经查阅资料结合预实验, 本实验选用 NP-700 作为骨架材料, 采用 CMC-Na、PVP-K90 混合作为增稠剂, 采用甘羟铝作为交联剂, 酒石酸、EDTA 为交联调和剂、高岭土作为填充剂, 甘油: 丙二醇 (2:1) 为保湿剂。

2.3.1 NP-700 用量的考察 固定 PVP-K90, 甘羟铝, 酒石酸, EDTA, 高岭土, 甘油, 丙二醇, CMC-Na 水溶液的用量, NP-700 用量分别为 2.25、3.00、3.75、4.50、5.25 g。实验发现, 随着 NP-700 用量的增加, 膏体硬度逐渐增加。同时初黏力先增加后降低, 持黏力逐渐减少, 剥离强度也越来越小, 当 NP-700 用量在 3.75 g 时综合评分最高。

2.3.2 PVP-K90 用量的考察 固定 NP-700, 甘羟铝, 酒石酸, EDTA, 高岭土, 甘油, 丙二醇, CMC-Na 水溶液的用量, PVP-K90 用量分别为 0、0.75、1.50、2.25、3.00 g。实验发现, 随着 PVP-K90 用量的增加, 搅拌时黏度越来越大, 初黏力逐渐增加, 持黏力也逐渐增加, 剥离强度先增加后减少, 当 PVP-K90 用量在 2.25 g 时综合评分最高。

2.3.3 甘羟铝用量的考查 固定处方中各成分用量, 甘羟铝用量分别为 0、0.25、0.50、0.75、1.00 g。实验发现, 随着甘羟铝用量的增加, 膏体硬度逐渐增加, 初黏力先增加后降低, 初黏力逐渐增加, 剥离强度逐渐减小, 当甘羟铝用量在 1.00 g 时综合评分最高。

2.3.4 酒石酸用量的考察 固定处方中各成分用量, 酒石酸用量分别为 0、0.05、0.10、0.15、0.20 g。实验发现, 随着酒石酸用量的增加, 交联速度逐渐加快, 涂布时较困难, 初黏力先增加后降低, 持黏力先减小后增加, 剥离强度逐渐减小, 当酒石酸用量在 0.15 g 时综合评分最高。

2.3.5 EDTA 用量的考察 固定处方中各成分用量,EDTA 用量分别为 0、0.012、0.025、0.038、0.050 g。实验发现,随着 EDTA 用量的增加,膜残留逐渐减少,初黏力无明显差异,持黏力先增加后降低,剥离强度逐渐减小,当 EDTA 用量在 0.025 g 时综合评分最高。

2.3.6 高岭土用量的考察 固定处方中各成分用量,高岭土用量分别为 0、1.25、2.50、3.75、5.00 g。实验发现,随着高岭土用量的增加,膏体颜色逐渐增白,初黏力先增加后降低,持黏力也是先增加后降低,剥离强度逐渐增大,当高岭土用量在 2.5 g 时综合评分最高。

2.3.7 甘油、丙二醇用量的考察 固定处方中各成分用量,甘油:丙二醇为 2:1,总重分别为 20、25、30、35、40 g。实验发现,随着醇用量的增加,膏体硬度越来越软,膜残留逐渐增多,初黏力先增加后降低,持黏力逐渐降低,玻璃强度逐渐降低,当醇量在 17.7 g 时综合评分最高。

2.3.8 CMC-Na 水溶液用量的考察 固定处方中各成分用量,CMC-Na 水溶液用量分别为 23.5、28.5、33.5、38.5、43.5 g。实验发现,随着 CMC-Na 水溶液用量的增加,初黏力先增加后降低,持黏力先降低后增加,剥离强度逐渐增加,当 CMC-Na 水溶液用量在 43 g 时综合评分最高。

2.3.9 实验结果 由实验得出基质处方中各成分的最佳范围,且在评分中可看出 NP-700、高岭土和保湿剂的用量对基质性质的影响较大,所以选取这 3 个因素进行星点设计试验,进一步优选处方。

2.4 星点设计试验 通过单因素考察试验得出 NP-700、高岭土和保湿剂的用量是对基质性质的影响较大的 3 个因素,选取这 3 种影响因素进行星点设计试验^[10],其他基质用量选用单因素考察中综合得分最高的比例用量,设计实验、分析数据并预测最优处方后进行验证。

2.4.1 试验方法 采用星点设计软件 Design-Expert 安排试验,试验选取 NP-700(A)、高岭土(B)和甘油(C)的用量等 3 个因素作为星点设计试验的考察指标,甘油与丙二醇比固定为 2:1。其余基质选用单因素考察中综合得分最高的用量,进行优化实验。

称取 NP-700、PVP-K90、甘羟铝、EDTA、高岭土、甘油、1,2-丙二醇为 A 相,酒石酸、CMC-Na 红花水提液,醇提药膏为 B 相,将两相置 60 ℃ 水浴锅水浴加热并沿单方向匀速搅拌 5 min,将 B 相迅速加入 A 相中搅拌均匀,脱气泡后涂布,置 60 ℃ 烘箱中烘 3 h

后放置过夜,测其初黏力、持黏力及剥离强度。

表 1 星点设计-响应面法因素水平表

考察因素	水平代码				
	-1.682	-1	0	1	1.682
NP-700(A)	1.00	1.56	2.38	3.19	3.75
高岭土(B)	0.00	0.76	1.88	2.99	3.75
甘油(C)	12	13.62	16	18.38	20

表 2 星点设计-响应面法实验设计及结果

Std	Run	Factor1	Factor2	Factor3	Response1	Response2	Response3	OD 值
		A: NP700 g	B: 高岭土 g	C: 甘油 g	初黏力 N	持黏力 s	剥离强度 KN·m ⁻¹	
9	1	-1.682	0	0	12	2	0.14	0.57
2	2	1	-1	-1	8	1	0.17	0.21
19	3	0	0	0	9	9	0.2	0.46
8	4	1	1	1	11	7	0.21	0.52
5	5	-1	-1	1	11	0	0.17	0.38
3	6	-1	1	-1	9	11	0.11	0.70
10	8	1.682	0	0	9	6	0.22	0.33
16	9	0	0	0	11	6	0.11	0.68
6	10	1	-1	1	10	1	0.12	0.45
20	11	0	0	0	9	1	0.17	0.28
18	12	0	0	0	8	2	0.23	0.13
7	13	-1	1	1	10	2	0.21	0.30
12	14	0	1.682	0	7	3	0.21	0.13
17	15	0	0	0	9	1	0.22	0.18
13	16	0	0	-1.682	9	1	0.19	0.24
1	17	-1	-1	-1	9	2	0.15	0.35
11	18	0	-1.682	0	10	5	0.06	0.68
4	19	1	1	-1	9	2	0.14	0.37
15	20	0	0	0	12	1	0.18	0.46

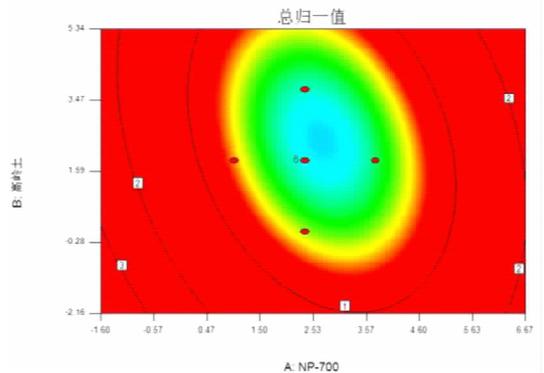


图 1 总归一值与 AB 等值线图

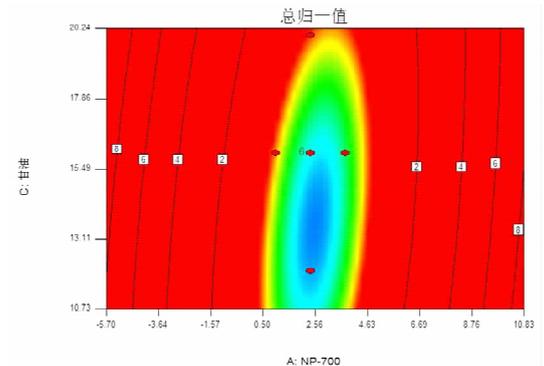


图 2 总归一值与 AC 等值线图

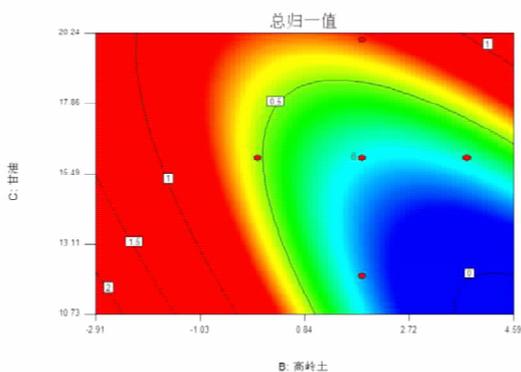


图3 总归一值与BC等值线图

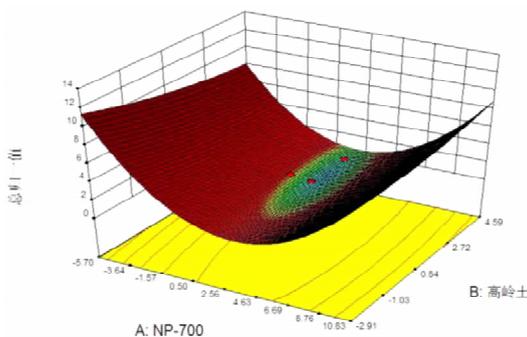


图4 总归一值与AB关系3D图

通过星点设计软件 Design-Expert 计算得出:

$$OD = 0.28 - 0.079 * A - 0.06 * B + 0.14 * C + 0.033 * AB - 0.044 * AC + 0.009 * BC + 0.079 * A^2 + 0.049 * B^2 + 0.061 * C^2$$

试验结果中, R-Squared 值为 91.49%, 回归 P 值为 0.000, 失拟 P 值为 0.739, 方程拟合效果好, 试验结果和预测值较为接近。经过星点试验预测归红活血镇痛凝胶膏剂空白基质最优处方 NP-700 2.38 g, PVP-K90 2.25 g, 甘羟铝 1.0 g, 酒石酸 0.15 g, EDTA 0.025 g, 高岭土 2 g, 甘油 19 g, 1,2-丙二醇 8 g, CMC-Na 红花水提溶液 43 g, 浸膏 10 g。

2.4.2 验证试验 验证实验中, 平行 3 次, 膏剂外观平整光滑, 黏度适中, 膜残留较少, 皮肤追随性好, 初黏力、持黏力、剥离强度较优且接近预测值, 所以此处方为最优处方。

3 结果

归红活血镇痛凝胶贴膏剂基质处方优化后的制备方法为: 称取处方量 NP-700、PVP-K90、甘羟铝、EDTA、高岭土、甘油、1,2-丙二醇为 A 相, 酒石酸、CMC-Na 红花水提溶液, 醇提药膏为 B 相, 将两相置 60℃ 水浴锅水浴加热并沿单方向匀速搅拌 5 min, 将 B 相迅速加入 A 相中搅拌均匀, 脱气泡后涂布, 置 60℃ 烘箱中烘 3 h。最佳配比为: NP-700 2.38 g, PVP-K90 2.25 g, 甘羟铝 1.0 g, 酒石酸 0.15 g, EDTA 0.025 g, 高岭土 2 g, 甘油 19 g, 1,2-丙二醇 8 g,

CMC-Na 红花水提溶液 43 g, 浸膏 10 g。

4 讨论

凝胶贴膏剂的质量要求中对初黏力、持黏力、剥离强度、外观性状等均有要求, 选择单一指标不能全面反映产品质量, 故选择综合评分作为评价指标, 经实验验证达到较好的实验结果。

凝胶膏剂的基质中各组分比例和性质各不相同, 在基质中所起作用各异, 选用合适的基质种类及合适的比例对凝胶膏剂的成形性、黏度、皮肤追随性等有较大影响^[11-14]。实验中 NP-700、NP-800 作为候选骨架材料进行比较, 发现, NP-700 组初黏力与 NP-800 组无明显差异, 但持黏力、剥离强度等方面明显优于 NP-800 组。对 CMC-Na、卡波姆、PVP-K90 为候选增稠剂进行比较, 实验发现, 卡波姆组膜残留和皮肤残留较多, 外观性能较差, 同时加入 PVP-K90 可以降低分子内聚力, 故采用 CMC-Na、PVP-K90 混合作为增稠剂。实验采用酒石酸、柠檬酸、EDTA 为候选交联调和剂进行比较。实验发现, 柠檬酸组初黏力较好但持黏力较差且外观性能较差; 酒石酸组初黏力一般但持黏力较好、外观优良, 用量不宜过多; EDTA 加入少量即可有效调节交联速度, 故试验采用 EDTA 辅助酒石酸作为交联调和剂。对甘油、丙二醇为候选保湿剂进行比较, 保湿剂用量固定, 考察甘油, 甘油: 丙二醇 1:1, 2:1, 1:2, 丙二醇对凝胶膏剂性质的影响。实验发现, 随着甘油用量的减少、丙二醇用量的增加, 基质初黏力逐渐增加, 持黏力、剥离强度逐渐降低, 但甘油比例降低到一定量时初黏力也会由增大再变小。所以试验采用甘油、丙二醇混合使用作为保湿剂, 且最佳比例为 2:1。

单因素试验中, 各成分的改变对基质性质均有影响, 其中对膏体性质影响最大的 3 个因素为 NP-700 用量、高岭土用量、醇用量。考虑到成分之间的相互作用, 将影响较小的成分固定用量, 将这 3 个成分作为星点设计的影响因素设计实验, 经方程拟合预测得出最优处方, 更有说服力。星点设计实验中, 方程拟合效果好, 试验结果和预测值较为接近, 由此确定最优处方。

参考文献

- [1] 刘淑芝. 中药巴布剂研究现状分析及展望[J]. 中医外治杂志, 2005, 14(5): 3-5.
- [2] 贾伟, 高文远. 中药巴布剂的研究现状[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(1): 7-11.
- [3] 王群, 曹晓慧. 中药巴布剂的临床研究进展[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2373-2374.

(下接第 2469 页)

物中丹参酮Ⅱ_A和隐丹参酮在不同pH缓冲液中的溶解度均较小,由图4可以看出,二者在酸性条件下溶解度趋势较为平稳,在pH值接近于8时降低,当pH>9时溶解度又逐渐上升呈平稳趋势,而二者的油水分配系数则呈锯齿状变化。丹参酮Ⅱ_A和隐丹参酮单体化合物脂溶性较强,但由本实验结果图6可以看出,二者的lgP值在-1到0之间,而文献报道^[15]药物吸收的最佳范围是-1<lgP2,说明通脉散瘀处方中丹参酮Ⅱ_A和隐丹参酮的渗透性与单体化合物比较有较大改变,能够透过脂质膜进入全身发挥药效,具体原因仍待分析。

由平衡溶解度及表观油水分配系数测定结果可知,通脉散瘀提取物及指标成分的平衡溶解度和表观油水分配系数受pH值影响较大,部分指标的渗透性较差,故在处方设计时应注意调节pH值及添加合适的吸收促进剂,以提高通脉散瘀处方的透皮吸收效果。

参考文献

- [1]徐兰,何双凤,孙勇兵,等.杏香兔耳风提取物基本理化性质研究[J].中成药,2012,34(6):1061-1067.
- [2]乔建卫,裴广庆,刘向东,等.黄芩总黄酮溶解度和表观油水分配系数的测定[J].中国医院药学杂志,2013,33(24):2026-2031.
- [3]黄海英,于定荣,王春国,等.斯皮诺素表观油水分配系数的测定[J].药物分析杂志,2014,34(3):497-502.
- [4]朱美玲,刘洋,曹燕飞,等.葛根芩连片主要活性成分的溶解度及

油水分配系数的测定[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(12):2686-2692.

- [5]胡昌勤,潘瑞雪.溶出度试验评价/预测固体口服制剂生物等效性的研究进展[J].中国新药杂志,2014,23(1):44-50.
- [6]张洪超,李伟,马晓慧,等.丹参水溶性成分间相互转化及相互作用研究进展[J].医学综述,2014,20(9):1647-1652.
- [7]吴玉强,王志萍,熊万娜,等.秋水仙碱油水分配系数和平衡溶解度的测定[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(5):64-67.
- [8]李慧芳,张冬,曲文君,等.4种黄酮类中药有效成分BCS分类及吸收机制的初步研究[J].中国中药杂志,2016,41(7):1198-1202.
- [9]李俊生,吕佳佳,王兴慧,等.黄芩总黄酮及其单体的溶解性及体外经皮渗透性能研究[J].中草药,2014,45(2):200-205.
- [10]朱慧,耿婷,张丽,等.荆芥内酯平衡溶解度和油水分配系数的测定[J].中国中药杂志,2010,35(23):3144-3148.
- [11]任玉芳,毕仁杰,项峰.注射用丹参多酚酸盐与其他药物配伍禁忌分析[J].中国医药,2016,11(3):427-430.
- [12]范雪亮.丹参多酚酸盐药理及临床应用[J].中国医药,2012,7(10):1343-1344.
- [13]王景雁,兰颐,林红梅,等.薄荷醇对不同logP值中药有效成分经皮吸收的促透研究[J].中国新药杂志,2016,25(2):202-205.
- [14]彭九嫒,柴尧,潘旻,等.丹参中酚酸类成分在不同工艺条件下转化关系[J].2016,22(5):67-72.
- [15]郁丹红,贾晓斌.相似性分析用于丹参二萜醌组分平衡溶解度和油水分配系数的研究[J].中国中药杂志,2013,38(12):1860-1867.

(2016-07-20 收稿 责任编辑:洪志强)

(上接第2465页)

- [4]傅静娟,刘志辉,罗会盛,等.凝胶膏剂的研究进展[J].中国民族民间医药,2011,20(14):12-13.
- [5]马维娜,谷福根.药用凝胶剂的研究进展[J].实用药物与临床,2014,17(12):1624-1628.
- [6]刘淑萍.巴布剂的研究进展及临床应用[J].现代预防医学,2010,37(16):3188-3189.
- [7]张萍,付强,任永申,等.近五年中药巴布剂的研究进展[J].中国现代中药,2007,9(1):30-35.
- [8]宋艳丽.盐酸青藤碱醇质体与脂质体水凝胶膏剂制备与体外透皮行为[D].西安:西北大学,2014:38.
- [9]吴俊洪.痛经舒凝胶膏剂的研制[D].广州:广州中医药大学,

2014:45-46.

- [10]梁劲康,黎婉婉,胡巧红,等.三子巴布剂基质配方优化与体外释放特性考察[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(17):18-23.
- [11]胡燕,罗斌,李云龙.一种新型巴布剂基质配方的优选[J].2014,20(6):33-35.
- [12]罗云,熊志伟,梁新丽,等.重楼总皂苷巴布剂的基质处方优化及含量测定[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(22):5-9.
- [13]周艳,黄志辉,区展龙,等.跌打祛风膏基质处方的优化研究[J].中药材,2016,39(4):846-849.
- [14]林欣媛,储晓琴,桂双英.正交试验法优选复方青藤巴布剂的基质处方[J].中草药,2017,48(16):3347-3352.

(2016-10-27 收稿 责任编辑:张文婷)