

天芷金黄凝胶膏剂制备工艺的优化

王贤儿, 谭娥玉, 张玉娥, 李绮婷, 关琴笑
(江门市五邑中医院, 广东 江门 529000)

摘要: 目的 优化天芷金黄凝胶膏剂制备工艺。方法 以 NP-700、甘羟铝、甘油、PVP-K90、DL-酒石酸、纯水、药液用量为影响因素, 基质涂展性、外观均匀性、赋形性、皮肤追随性、反复揭贴性、固化时间、初黏力、持黏力、剥离强度的综合评分为评价指标, 均匀设计结合主成分分析优化制备工艺。结果 最佳条件为 NP-700、甘羟铝、甘油、PVP-K90、DL-酒石酸、纯水、药液用量比例 0.107 8 : 0.004 2 : 0.533 9 : 0.103 0 : 0.002 2 : 0.029 8 : 0.219 1, 综合评分为 5.928 4, 所得凝胶膏剂外观色泽均一, 黏性适合贴敷要求, 质量稳定可靠。结论 该方法科学全面, 可为制备天芷金黄凝胶膏剂提供借鉴。

关键词: 天芷金黄凝胶膏剂; 制备; 均匀设计; 主成分分析

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2021)11-3125-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.11.035

天芷金黄膏为江门市五邑中医院临床使用多年的院内制剂, 由大黄、黄柏、天花粉、姜黄等 10 味中药组成, 原方出自《外科正宗》中的如意金黄散^[1], 具有清热解毒、消肿止痛之功效, 可用于热毒瘀滞肌肤所致的疮疡肿痛、丹毒流注及跌打损伤, 症见红、肿、热、痛均可用。课题组旨在克服原剂型涂布不便、污染衣物等缺点, 将其研制成应用轻便、贴敷舒适、与皮肤相容性好、易于透皮吸收的凝胶膏剂^[2], 前期已采用层次分析结合正交设计筛选最优提取工艺^[3], 采用一测多评法对其有效成分含量进行测定。本实验将在此基础上, 采用有限制的混料均匀设计结合主成分分析优化天芷金黄凝胶膏剂制备工艺, 以期为其其他多指标中药制剂制备工艺的优选提供借鉴。

1 材料

1.1 仪器 ME104 电子分析天平 [梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; WH-800 超声波清洗机 (济宁万和超声电子设备有限公司, 功率 800 W, 频率 40 kHz); Best-S30 超纯水机 (芷昂仪器上海有限公司); DF-101S 集热式恒温磁力搅拌器、TGL-16 GB 高速台式离心机 (上海安亭科学仪器厂); RE-2000A 旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); 初黏力、持黏力、剥离强度钢板测试装置 (自制)。

1.2 试剂与药物 天芷金黄膏由江门市五邑中医院制剂室提供 (粤药制字 Z20070176), 组方药材天花粉、黄柏、大黄、姜黄、白芷、厚朴、陈皮、苍术、制天南星、甘草均购自广州市集芝宝中药有限公司, 经江门市五邑中医院药学部张玉娥主任中药师鉴定为正品。聚丙烯酸钠 (NP-700) 购自日本昭和电工株式会社; 甘羟铝、聚乙烯薄膜购自广州拜澳生物科技有限公司; PVP-K90 购自山东优索化

工科技有限公司; 甘油购自国药集团化学试剂有限公司; DL-酒石酸购自天津市永大化学试剂有限公司。水为超纯水; 乙醇为分析纯。

2 方法与结果

2.1 提取液制备 参考文献 [3] 报道, 按处方比例称取陈皮 22 g、厚朴 22 g、制天南星 22 g、苍术 22 g、甘草 22 g、姜黄 56 g、大黄 56 g、黄柏 56 g、天花粉 112 g, 加 10 倍量 80% 乙醇提取 2 次, 每次 30 min, 合并提取液, 减压浓缩至相对密度为 1.2 (70 ℃), 即得。经 HPLC 法测定, 盐酸小檗碱、姜黄素、芦荟大黄素、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚含量分别不低于 150、110、15、20、30、12 μg/mL。

2.2 凝胶膏剂制备 参考文献 [4-5] 报道, 称取处方量 NP-700、甘羟铝, 分散于处方量甘油中, 作为 A 相; 取适量纯化水, 依次加入 PVP-K90、酒石酸, 充分溶解后加入“2.1”项下提取液, 作为 B 相, 将 B 相缓慢加入到 A 相中, 搅拌, 涂布于无纺布上, 室温下放置成型, 即得。

2.3 质量评价

2.3.1 评价指标 查阅 2015 年版《中国药典》四部通则^[6]和文献 [7-8], 将评价指标分为 2 类以方便评价统计, 第 1 类为主观非量化评价指标, 如基质涂展性、外观均匀性、赋形性、皮肤追随性、反复揭贴性; 第 2 类为客观可量化评价指标, 如固化时间、膜残留性、初黏力、持黏力、剥离强度。按照评分要求计算各指标得分, 采用主成分分析对其进行综合评价, 总因子得分即为综合评分。

2.3.2 评分要求

2.3.2.1 基质涂展性 基质极易搅拌, 极易涂布, 为 10

收稿日期: 2020-05-22

基金项目: 广东省中医药管理局项目 (20172136)

作者简介: 王贤儿 (1989—), 女, 硕士, 主管中药师, 从事中药制剂研发工作。Tel: (0750) 3509827, E-mail: wangxianer0407@163.com

分; 基质易搅拌, 可涂布, 为 7.5 分; 基质搅拌、涂布稍困难, 为 5 分; 基质搅拌非常困难, 可涂布, 为 2.5 分; 基质搅拌难, 无法涂布, 为 0 分。

2.3.2.2 外观均匀性 基质均匀细腻, 无白色颗粒状、表面光滑平整, 为 10 分; 基质均匀, 有少量白色颗粒, 表面不平整, 为 7.5 分; 基质不均匀, 有较多白色颗粒, 表面凹凸不平整, 为 5 分; 基质色泽不均匀, 有白色结块, 为 2.5 分; 基质有块状物突起, 为 0 分。

2.3.2.3 赋形性 取凝胶膏剂 1 片, 置于温度 37 ℃、相对湿度 64% 的恒温恒湿箱中 30 min, 取出, 用夹子将其固定在平整钢板上, 钢板与水平面的倾斜角为 60°, 放置 24 h, 观察膏面有无流淌现象, 无流淌 10 分, 流淌最严重 0 分, 根据其严重程度依次递减 2 分差额评分。

2.3.2.4 反复揭贴性 取凝胶膏剂 1 片, 贴于健康青年手臂上, 反复揭贴, 在 10 次及 10 次以上后黏性仍较好为 10 分, 8~9 次为 8 分, 依次递减, 0~1 次为 0 分。

2.3.2.5 皮肤追随性 取凝胶膏剂 1 片, 贴于健康青年手腕上, 用均一力量向下甩 10 次不脱落为 10 分, 9 次为 9 分, 依次递减, 0 次为 0 分。

2.3.2.6 固化时间 第 1、2 天可揭膜为 10 分, 第 3 天可揭膜为 8 分, 第 4 天可揭膜为 6 分, 第 5 天可揭膜为 4 分, 第 6 天可揭膜的为 2 分, 第 7 天及以后可揭膜为 0 分。

2.3.2.7 膜残留性 取凝胶膏剂 1 片, 揭去防黏层, 另取 7 cm × 5 cm 防黏层, 精密称定质量 m_1 后将其覆盖于膏体上, 500 g 金属板压 20 min 后揭开取下, 精密称定质量 m_2 , 计算膜前后质量差异, 即为膜残留性, 残留率 = $[(m_2 - m_1) / m_1] \times 100\%$, 最小值为满分 10 分, 其余得分与其相比较 $[(\text{最小值} / \text{测得值}) \times 10]$, 即为其膜残留性得分。

2.3.2.8 初黏力 根据 2015 年版《中国药典》四部, 将凝胶膏剂适当剪裁, 除去防黏层, 置于长 30 cm、与水平面成 30° 的斜面滚球筒装置中央, 将不锈钢球从光滑斜面同一起点处滚下, 当其经过放有凝胶膏剂膏体黏着面时

记录可黏住质量, 最大值为 10 分, 其余得分与其比较 $[(\text{测得值} / \text{最大值}) \times 10]$, 即得初黏力得分。

2.3.2.9 持黏力 将凝胶膏剂剪裁成 7 cm × 5 cm 的块状, 上端 6 cm × 5 cm 为实验区域, 下端 2 cm × 5 cm 为自由端, 用于悬挂重物。揭开防黏层, 将膏体黏轻贴于表面光洁的不锈钢板上, 500 g 金属板压 20 min 后将实验板竖直放置, 用绑住连接着 200 g 砝码棉绳的轻质小钩针挂于下端自由端的边界线处, 测定凝胶膏剂基质开始脱落所需时间, 以最大值为 10 分, 其余与其比较 $[(\text{测得值} / \text{最大值}) \times 10]$ 计算得分。

2.3.2.10 剥离强度 将凝胶膏剂剪裁成 7 cm × 5 cm 块状, 上端 1 cm × 5 cm 作为自由端, 下端 6 cm × 5 cm 为实验区域, 揭去防黏层, 膏体覆盖于光洁的不锈钢板上, 用均一力度将 500 g 金属筒在供试品上来回滚压 10 次, 将实验板竖直放置 20 min, 用绑住连接着 20 g 砝码棉绳的轻质小钩针挂于上端自由端的边界线处, 测定凝胶膏剂基质完全剥离不锈钢板上所需时间, 以最小值为 10 分, 其余与其比较 $[(\text{测得值} / \text{最小值}) \times 10]$ 计算得分。

2.4 制备工艺优化

2.4.1 单因素试验 本实验比较了均匀设计法的几种方式, 最终选择较为灵活的有限限制混料均匀设计^[9-10]。固定其他因素不变, 改变其中 1 种因素, 按照上述方法制备凝胶膏剂, 以“2.3.1”和“2.3.2”项下综合评分为指标, 确定各因素范围分别为 $0.066 \leq X_1$ (NP-700 用量) ≤ 0.138 6、 $0.0015 \leq X_2$ (甘羟铝用量) ≤ 0.005 6、 $0.5875 \leq X_3$ (甘油用量) ≤ 0.689 5、 $0.066 \leq X_4$ (PVP-K90 用量) ≤ 0.275 9、 $0.0019 \leq X_5$ (DL-酒石酸用量) ≤ 0.012 3、 $0.1251 \leq X_6$ (纯水用量) ≤ 0.204 4、 $0.2069 \leq X_7$ (药液用量) ≤ 0.343 5、 $X_1 + X_2 + X_3 + X_4 + X_5 + X_6 + X_7 + X_8 + X_9 + X_{10} = 100\%$ 。

2.4.2 设计方案 参考文献 [9-10] 报道, 在“2.4.1”项限制条件下, 采用 $U_{16}(16^6)$ 均匀设计表, 通过 DPS 7.05 软件安排试验^[11], 结果见表 1。

表 1 有限制的混料均匀设计结果

试验号	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	得分 F
N1	0.075 9	0.002 7	0.488 3	0.089 2	0.005 2	0.072 4	0.266 3	4.004 2
N2	0.077 0	0.003 7	0.570 2	0.071 4	0.006 1	0.047 7	0.224 0	5.526 4
N3	0.072 4	0.001 8	0.488 5	0.101 6	0.008 5	0.094 7	0.232 5	4.389 5
N4	0.088 7	0.003 9	0.490 1	0.093 7	0.005 4	0.089 0	0.229 1	3.247 5
N5	0.081 4	0.005 0	0.543 7	0.114 0	0.004 1	0.004 1	0.247 8	4.733 7
N6	0.072 9	0.004 4	0.506 5	0.081 1	0.010 6	0.075 7	0.248 7	3.970 7
N7	0.103 3	0.002 8	0.489 5	0.098 7	0.010 8	0.019 9	0.275 2	4.226 3
N8	0.093 8	0.003 4	0.489 4	0.080 4	0.011 7	0.093 3	0.228 0	4.771 5
N9	0.075 9	0.003 0	0.490 2	0.107 6	0.003 3	0.111 6	0.208 4	4.120 4
N10	0.068 7	0.002 1	0.530 7	0.093 5	0.006 7	0.038 7	0.259 6	4.523 5
N11	0.093 8	0.004 9	0.487 8	0.111 7	0.008 2	0.048 0	0.245 7	4.160 7
N12	0.078 5	0.003 6	0.488 7	0.101 4	0.003 8	0.055 3	0.268 8	2.996 4
N13	0.096 4	0.002 2	0.488 6	0.086 3	0.002 7	0.085 7	0.238 1	5.441 9
N14	0.107 8	0.004 2	0.533 9	0.103 0	0.002 2	0.029 8	0.219 1	5.938 3
N15	0.094 0	0.002 6	0.544 6	0.089 6	0.008 0	0.012 5	0.248 7	1.572 1
N16	0.090 0	0.001 6	0.513 9	0.112 3	0.005 4	0.066 2	0.210 6	4.531 5

2.4.3 数据处理 参考文献 [11] 报道。

2.4.3.1 相关性分析 采用 DPS7.05 软件进行 Bartlett 球形检验,发现 $P < 0.05$,提示各指标之间存在显著相关性,可进行因子分析以评价各变量之间的共性。

2.4.3.2 主成分分析 参考文献 [12] 报道。采用 DPS7.05 软件对表 1 数据进行主成分分析,发现前 5 种成分的特征值大于 1,累积方差贡献率仅为 80.377%,故最终提取前 6 种,此时累积方差贡献率 > 85%,可反映各指标大部分信息,结果见表 2。

表 2 主成分特征值及方差贡献率

试验号	特征值	百分率/%	累计百分率/%
1	2.186 9	21.869 3	21.869 3
2	1.861 5	18.615 1	40.484 4
3	1.575 3	15.752 7	56.237 1
4	1.259 5	12.595 0	68.832 1
5	1.154 5	11.544 9	80.377 0
6	0.886 2	8.862 3	89.239 3
7	0.683 3	6.832 9	96.072 2
8	0.253 9	2.539 4	98.611 6
9	0.125 9	1.259 2	99.870 7
10	0.012 9	0.129 3	100

表 3 特征向量矩阵

指标	因子 1	因子 2	因子 3	因子 4	因子 5	因子 6	因子 7	因子 8	因子 9	因子 10
Z(1)	-0.390 3	-0.167 3	0.175 0	0.473 0	0.357 9	0.183 2	0.316 0	0.377 0	-0.084 5	-0.393 2
Z(2)	0.428 9	-0.101 5	0.139 2	-0.162 5	0.395 5	0.456 5	0.458 8	-0.059 9	-0.146 8	0.399 4
Z(3)	0.134 2	-0.334 2	0.468 0	0.101 0	-0.348 3	0.349 7	-0.382 6	0.382 8	0.263 2	0.187 8
Z(4)	0.192 3	0.211 7	0.480 5	0.146 7	0.039 7	-0.624 7	0.339 0	0.119 7	0.341 1	0.168 3
Z(5)	0.121 3	0.508 5	0.070 7	0.513 4	-0.287 3	0.099 6	-0.055 3	0.048 3	-0.558 8	0.219 3
Z(6)	0.379 3	0.121 5	0.020 3	-0.080 0	0.575 0	-0.188 8	-0.545 9	0.329 0	-0.188 7	-0.162 6
Z(7)	0.021 7	0.501 8	0.013 6	-0.506 2	-0.235 9	0.222 3	0.238 5	0.480 8	0.055 9	-0.308 3
Z(8)	0.461 2	0.202 2	-0.290 2	0.417 5	0.003 9	0.263 0	0.010 9	-0.176 5	0.533 9	-0.319 9
Z(9)	0.160 4	-0.278 3	-0.621 9	0.124 8	-0.142 3	-0.222 4	0.187 8	0.555 4	-0.007 9	0.284 5
Z(10)	-0.459 8	0.402 2	-0.153 1	0.045 5	0.321 7	0.178 4	-0.187 4	0.109 4	0.386 7	0.519 0

采用 DPS7.05 软件,得到回归方程为综合评分 $Y = 64.313 056 1 - 11 142.704 058X_2 - 1 166.148 248 9X_4 - 3 896.649 697X_5 - 833.412 559 9X_1^2 + 6 282.520 646X_4^2 + 28 080.332 701X_5^2 - 88.529 811 33X_6^2 + 56 753.922 941X_1X_2 - 8 252.369 196X_1X_5 + 1 420.767 160 1X_1X_6 + 11 647.211 512X_2X_3 + 5 071.401 602X_3X_6 + 15 998.571 350X_5X_7 - 363.291 942 3X_6X_7$,系统调整后相关系数 r 为 1.000 0, P 值为 $0.002 5 < 0.05$,表明方程的相关性较好,可用于评价指标和各个因素之间的关系,各因素对综合评分的影响见表 4。由此可知, X_2 (甘羟铝用量)、 X_4 (PVP-K90 用量)、 X_5 (DL-酒石酸用量)、 X_1X_2 、 X_1X_5 、 X_1X_6 、 X_2X_3 、 X_5X_6 、 X_5X_7 、 X_6X_7 有显著影响 ($P < 0.05$)。根据 DPS7.05 分析结果结合实际情况,最终确定最优工艺为 NP-700、甘羟铝、甘油、PVP-K90、DL-酒石酸、纯水、药液用量比例 0.107 8 : 0.004 2 : 0.533 9 : 0.103 0 : 0.002 2 : 0.029 8 : 0.219 1。

2.5 验证试验 按“2.2”和“2.4.3.2”项下优化工艺制备 3 批凝胶膏剂,按“2.4.3.2”项下方法测得综合评分分别为 5.912 3、5.941 3、5.931 5,平均值 5.928 4,表明

以主成分因子得分与其方差贡献率乘积之和相加,作为得分 F ,计算公式为 $F = 0.218 7F_1 + 0.186 2F_2 + 0.157 5F_3 + 0.126 0F_4 + 0.115 4F_5 + 0.088 6F_6$ 。特征化向量矩阵见表 3,采用 DPS7.05 软件计算主成分系数,公式分别为 $F_1 = -0.263 9Z_1 + 0.290 0Z_2 + 0.090 7Z_3 + 0.130 0Z_4 + 0.082 0Z_5 + 0.256 5Z_6 + 0.014 7Z_7 + 0.311 9Z_8 + 0.108 5Z_9 - 0.310 9Z_{10}$ 、 $F_2 = -0.122 6Z_1 - 0.074 4Z_2 - 0.244 9Z_3 + 0.155 2Z_4 + 0.372 7Z_5 + 0.089 1Z_6 + 0.367 8Z_7 + 0.148 2Z_8 - 0.204 0Z_9 + 0.294 8Z_{10}$ 、 $F_3 = 0.139 4Z_1 + 0.110 9Z_2 + 0.372 9Z_3 + 0.382 8Z_4 + 0.056 3Z_5 + 0.016 2Z_6 + 0.010 8Z_7 - 0.231 2Z_8 - 0.495 5Z_9 - 0.122 0Z_{10}$ 、 $F_4 = -0.421 5Z_1 - 0.144 8Z_2 + 0.090 0Z_3 + 0.130 7Z_4 + 0.457 5Z_5 - 0.071 3Z_6 - 0.451 0Z_7 + 0.372 0Z_8 + 0.111 2Z_9 + 0.040 5Z_{10}$ 、 $F_5 = 0.333 1Z_1 + 0.368 1Z_2 - 0.324 2Z_3 + 0.036 9Z_4 - 0.267 4Z_5 + 0.535 1Z_6 - 0.219 5Z_7 + 0.003 6Z_8 - 0.132 4Z_9 + 0.299 4Z_{10}$ 、 $F_6 = 0.194 6Z_1 + 0.484 9Z_2 + 0.371 5Z_3 - 0.663 6Z_4 + 0.105 8Z_5 - 0.200 6Z_6 + 0.236 1Z_7 + 0.279 4Z_8 - 0.236 2Z_9 + 0.189 5Z_{10}$,结果见表 3。

表 4 各因素对综合评分的影响

交互因素	r	t	P
$r(y, X_2)$	-0.998 9	21.403 8	0.002 2
$r(y, X_4)$	-0.998 6	19.132 1	0.002 7
$r(y, X_5)$	-0.999 8	56.308 6	0.000 3
$r(y, X_1^2)$	-0.999 1	22.957 5	0.001 9
$r(y, X_4^2)$	0.998 9	20.953 5	0.002 3
$r(y, X_5^2)$	0.990 8	7.301 1	0.018 2
$r(y, X_6^2)$	-0.940 0	2.754 6	0.110 4
$r(y, X_1X_2)$	0.999 8	46.852 2	0.000 5
$r(y, X_1X_5)$	-0.997 2	13.278 8	0.005 6
$r(y, X_1X_6)$	0.999 6	35.292 0	0.000 8
$r(y, X_2X_3)$	0.995 9	11.067 8	0.008 1
$r(y, X_5X_6)$	0.996 0	11.178 1	0.007 9
$r(y, X_5X_7)$	0.999 7	43.181 3	0.000 5
$r(y, X_6X_7)$	-0.996 4	11.688 8	0.007 2

工艺稳定可靠,而且所得制剂外观平整光滑,黏性能满足贴敷给药需求。

3 讨论

凝胶膏剂作为具有诸多优良性能、可工业化生产的经

皮给药剂型^[13]，正成为近几年经皮给药载体领域的研究热点，它一般以水溶性高分子材料为基质，而且种类在5种以上，简单正交设计远远不能满足其制备工艺的优选，而且相关评价指标较多，综合加权评分法也不足以体现因素与因素、指标与指标之间的交互关系，以及因素对综合评价结果的影响^[9-11]。因此，本实验通过预实验确定各因素的上下限后，选择应用灵活、有限制的混料均匀设计，同时结合主成分分析进行主成分因子分析得出综合评分，再通过各因素对综合评分的影响及实际试验情况，最终得到科学可信的最终优选方案。

结果显示，甘羟铝、PVP-K90、DL-酒石酸用量对综合评分有显著性影响；NP-700与甘羟铝、酒石酸用量之间均存在显著交互作用，这与凝胶膏剂的交联作用原理一致，NP-700作为主要高分子材料，承担着膏体骨架作用，但它需要与甘羟铝中的Al³⁺发生交联反应才能具有一定黏性，故两者用量关系紧密。但凝胶膏剂只有NP-700作为骨架材料往往是不够的，通常会加入其他基质（如明胶、卡波姆、PVPK-90、透明质酸等）^[14]，本实验采用PVPK-90，并以酒石酸作为水相交联剂，发现可与NP-700等制成的油相形成稳定的膏体系统。

参考文献：

[1] 陈实功. 外科正宗[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：44-45.
[2] 宋立华，刘淑芝. 中药凝胶膏剂的研究进展分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2015，21(22)：133-136.
[3] 谭娥玉，关琴笑，王贤儿，等. 天芷金黄凝胶贴膏提取工艺的优化[J]. 中成药，2019，41(8)：1946-1949.
[4] 杜媛媛，王奕博，蔡梦如，等. 中心点复合设计响应面法

优化丁桂贴膏处方研究[J]. 中药材，2019，42(7)：1611-1616.
[5] 周欣，康希，唐丽婧，等. D-最优混料设计制备川芎油微囊止痛凝胶膏剂及其药效学初步考察[J]. 中草药，2019，50(22)：5455-5461.
[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：22-23.
[7] 陈求芳，郭丽冰，蔡东鹏，等. 多枝雾水葛凝胶膏剂制备工艺优化和总黄酮测定[J]. 中成药，2020，42(1)：180-184.
[8] 许润春，贺亚男，裴瑾，等. 川乌-花椒挥发油凝胶贴膏的成型工艺及配伍增效机制研究[J]. 中草药，2020，51(6)：1517-1529.
[9] 吴玉梅，陈晓兰，魏文珍，等. 均匀设计法优选木芙蓉凝胶膏剂处方及其质量标准研究[J]. 辽宁中医药大学学报，2016，18(5)：77-80.
[10] Zhang Y P, Wang Z H, Xu J, et al. Optimization of the extraction and purification of *Corydalis yanhusuo* WT Wang based on the Q-marker uniform design method[J]. *BMC Chem*, 2020, 14(1): 9.
[11] 唐启义. DPS数据处理系统——实验设计、统计分析及数据挖掘[M]. 2版. 北京：科学出版社，2010.
[12] 王璐璐，刘炳周，王满，等. 主成分分析结合均匀设计法用于优选桂芍巴布贴制备工艺的研究[J]. 中草药，2016，47(10)：1682-1689.
[13] Li W Z, Han W X, Hao X L, et al. An optimized and feasible preparation technique for the industrial production of hydrogel patches [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(3): 1072-1083.
[14] 胡燕，罗斌，李云龙. 一种新型凝胶膏剂基质配方的优选[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20(6)：33-35.