

中药凝胶贴膏基质选择及挥发油加入方式研究进展

王奕博, 杜梓萱, 黄特辉, 杜媛媛, 蔡梦如, 曲昌海, 尹兴斌, 倪 健*

北京中医药大学中药学院, 北京 100102

摘 要: 凝胶贴膏属于新型透皮给药载体, 可以克服传统橡皮膏、黑膏药使用不便、刺激性强等缺点, 是中药现代化的重要一环, 但目前其发展被基质辅料种类、挥发性药物处理方式等关键因素制约。对 2000—2017 年与中药凝胶贴膏基质优化和挥发油处理方式有关的文献共 254 篇进行整理, 以凝胶贴膏基质种类及辅料配比范围、优化基质配比的实验设计方法、凝胶贴膏中挥发油处理方式 3 个方面进行综述, 并对其中存在的问题进行讨论, 以为后续研究提供借鉴。

关键词: 凝胶贴膏剂; 基质配比; 实验设计方法; 挥发油; 辅料

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)11-2715-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.11.034

Research progress on selection of matrix and adding methods of volatile oil in Chinese materia medica cataplasma

WANG Yi-bo, DU Zi-xuan, HUANG Te-hui, DU Yuan-yuan, CAI Meng-ru, QU Chang-hai, YING Xing-bin, NI Jian

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: Cataplasma is a new transdermal drug delivery carrier, playing a significant role in the modernization of Chinese materia medica (CMM). It can overcome many shortcomings such as inconvenient use and intense irritation in traditional adhesive plaster and black plaster. However, the development of cataplasma is restricted by some crucial factors like the types of auxiliary materials and the processing ways of volatile medicine. A total of 254 articles related to CMM cataplasma optimization and the volatile oil treatment published from 2000 to 2017 were collected and sorted in this paper. The matrix types and excipients ratio scope, the experiment design method of optimized ratio of base material, and the processing ways of volatile oil in cataplasma were summarized, and then the existing problems in these three aspects mentioned above were discussed with view to giving reference for follow-up studies.

Key words: cataplasma; matrix formulation; experiment design method; volatile oil; excipients

凝胶贴膏指原料药物与适宜的亲水性基质混匀后涂布于背衬材料上制成的贴膏剂^[1], 由背衬、膏体和防黏膜组成, 在《中国药典》2000 年版第一次被收录时称为“巴布剂”, 《中国药典》2010 年版修订为“凝胶膏剂”, 《中国药典》2015 年版修订为“凝胶贴膏”。凝胶贴膏属于新型透皮给药载体, 具有使用方便、载药量大、保湿性强、刺激小、耐老化及药物透皮吸收效率高等显著优点, 可以作为传统橡皮膏、黑膏药的替代品, 成为近年来的研究热点和焦点^[2-3]。但凝胶贴膏的发展受到了膏体基质种类多样、中药成分复杂等多种因素的影响^[4], 目前很多

研究集中于优化这 2 个关键环节。在基质种类方面, 确定合理辅料种类及比例才能保证制剂的稳定有效, 一般的基质配方包含 6~10 种材料^[5]; 选用合适的优化设计方法才能起到事半功倍的效果。在中药成分方面, 中成药数据库中含挥发油最多的外用制剂即是外用液体制剂和贴膏剂^[6], 如何在水溶性凝胶贴膏中提高挥发油稳定性并确保其疗效成为研究重点。笔者以“巴布剂”“凝胶膏”和“凝胶贴膏”为关键词在中国知网上检索 2000—2017 年与中药凝胶贴膏基质优化和挥发油处理方式有关的文献共 254 篇, 从近年来凝胶贴膏基质种类及辅料配比范

收稿日期: 2018-02-08

基金项目: 北京市科学技术委员会“十病十药”研发项目 (Z171100001717014)

作者简介: 王奕博 (1994—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: 13164227164

*通信作者 倪 健, 博士生导师。E-mail: njtcm@263.net

围、基质配比实验设计方法、凝胶贴膏中挥发油处理方式 3 个方面进行综述,找出目前最常用的凝胶贴膏基质种类及合理的辅料配比范围,比较 3 种优化设计的优点与不足,总结不同的挥发油处理方式,以期后续研究提供一定的借鉴。

1 凝胶贴膏基质种类及辅料配比范围

1.1 凝胶贴膏基质种类

凝胶贴膏基质可分为 2 类,即非交联型基质和交联型基质。在 2006 年前国内凝胶贴膏的研究基本均为非交联型基质,随着研究的深入和合成高分子材料的普及,交联型基质逐渐成为凝胶贴膏的主流。非交联型基质主要由天然高分子材料及其衍生物如明胶、西黄耆胶、羧甲基纤维素钠等组成,此类型基质环境湿度过高则容易吸潮,导致膏体变稀,当皮肤汗液较多时膜残留性差,也容易污染衣物^[5]。交联型基质利用化学交联作用使基质形成水不溶性的交联凝胶结构,提高了其内聚程度,进而保证了良好的赋型性,其性能优于非交联型基质,已成为主流基质种类,且其辅料种类复杂,交互作用远多于非交联型基质,本文仅就交联型基质辅料种类及配比进行总结。

1.2 交联型基质辅料类别及用量范围

交联型基质辅料主要包括骨架材料、增稠剂、交联剂、交联调节剂、pH 调节剂、填充剂、保湿剂和透皮促进剂等。骨架材料与交联剂反应形成凝胶网络结构,能提高膏体内聚力强度,交联调节剂调节反应速度。增稠剂可调节膏体黏度和稠度。填充

剂可以适度增加强度并吸附药物。保湿剂可以促进皮肤水合作用,且可以改变膏体黏度。交联型基质根据凝胶骨架的不同又可分为 3 类,即聚丙烯酸及其钠盐型、卡波姆型及二者混合型。

1.2.1 聚丙烯酸钠型基质辅料 聚丙烯酸钠型基质的相关研究占交联型基质的 88%,是最常用的交联型基质,本文共整理 65 篇优化聚丙烯酸钠型基质的文献,计算其各类辅料占基质比值(仅有少数文献中记载水的用量,故在统计中不将其列入基质总量)。因文献差异较大,利用 SAS 软件除去极值文献,共得到 38 篇数据差异较小的文献计算辅料用量,其基质辅料类别、材料及大致用量如表 1 所示,很多研究者在此种类型的基质中加入卡波姆但未调节 pH 值,故不将其视为凝胶骨架而作为增稠剂。

可以发现聚丙烯酸钠型基质必要的组成部分为凝胶骨架、交联剂和保湿剂,而交联调节剂对基质成型也有很大影响,故本研究在去除极值和不去除极值 2 种情况下对凝胶骨架与交联剂、交联调节剂和保湿剂的比例进行了进一步整理(表 2)。不去除极值的 65 篇文献计算得到的比值中位数和平均数相差很大,得到的结果显然是不准确的,而去除极值的 38 篇文献计算得到的比值中位数和平均数大致相同,有一定实际意义。

笔者以表 2 中去除极值组的中位数和平均数为比例制备了 2 批($n=3$)含水量为 35%的凝胶膏剂,具体制备过程如下:将 NP-700 均匀分散在甘油中得到 A 相,氢氧化铝加入 A 相搅匀后得到 B 相,

表 1 聚丙烯酸钠型基质辅料类别、材料及用量范围

Table 1 Types, materials, and range of dosage of sodium polyacrylate matrix excipient

类别	材料	用量(质量比)	类别	材料	用量(质量比)
凝胶骨架	聚丙烯酸钠、NP-700(50%中和聚丙烯酸)	8%~24%	交联调节剂	柠檬酸、酒石酸、EDTA	0~2.37%
增稠剂	卡波姆、明胶、聚乙烯醇、交联聚维酮、羧甲基纤维素钠等	0~16%	保湿剂	甘油、丙二醇等	66%~88%
交联剂	甘羟铝、氢氧化铝、三氯化铝等	0.33%~1.75%	填充剂	高岭土、微粉硅胶、氧化锌	0~15%

表 2 不同统计方法下基质主要成分的质量比

Table 2 Mass ratio of main components of matrix by different statistical approaches

类别	去除极值		不去除极值	
	中位数	平均数	中位数	平均数
凝胶骨架:交联剂	22.50	22.83	20.00	26.76
凝胶骨架:交联调节剂	24.50	31.09	23.30	44.20
凝胶骨架:保湿剂	0.18	0.18	0.18	0.25

酒石酸溶解于水中得到 C 相，将 C 相缓慢倒入 B 相，边加边搅 5 min 后用自制涂布器涂布于无纺布上，静置交联 3 d 后按《中国药典》2015 年版通则 0952 第一法测定初黏力，助滚段及测定段皆为 100

mm，斜面倾斜角为 30°，具体处方量及结果见表 3。得到的 2 批贴膏追随性好且不流膏、不透布，2 组贴膏黏性大致相同，说明可以将此 2 种比例作为设计原点进行更深入地优化。

表 3 按不同比例制备的凝胶贴膏处方量及初黏力

Table 3 Prescription volume and initial adhesion of cataplasma matrix prepared according to different ratios

组别	NP-700/g	氢氧化铝/g	酒石酸/g	甘油/g	水/g	初黏力（钢球号）
中位数组	5	0.22	0.20	27.78	17.88	17
平均数组	5	0.22	0.16	27.78	17.85	16

1.2.2 卡波姆型和混合型基质辅料 很多文献虽然用到卡波姆但并无其他说明，根据其制备方法不能判断是交联型基质还是仅以卡波姆作为增稠剂，处方明确的以卡波姆为凝胶骨架的文献只有 8 篇。此类基质多以三乙醇胺为 pH 值调节剂，将 pH 值调节为 7~8，进而使卡波姆分子链弥散伸展，表现出较大黏性，而不使用交联剂及交联调节剂，其他辅料种类与聚丙烯酸钠型基质大致相同。

2 基质配比实验设计方法

凝胶贴膏基质组成复杂，若使用析因设计实验次数多且效率低下。近年来对优化基质的研究逐渐增多，不断深入。目前凝胶贴膏基质优化方法主要有正交设计、均匀设计、响应面法，还有极少数使用其他优化方法，如混料设计等。

2.1 凝胶贴膏基质配比研究变化趋势

本文统计了 2006—2017 年涉及到优化基质的文献 164 篇，发文数和年份间的关系如图 1 所示，总体上近年来对基质配比的研究呈上升趋势，可以发现 2009 年及以后基质配比的研究大量增加，可能

与《中国药典》2010 年版将巴布剂改名为凝胶膏剂从而吸引了研究者的关注有关，而 2015 年后基质研究减少，说明目前对凝胶贴膏的研究已逐步深入，由基质研究转变为药理及药物代谢研究。

2.2 优化基质常用的设计方法

正交设计采取部分实验来代替全面试验的方法，挑选出有代表性的实验点进行实验^[7]。其优点是当实验因素较多时可以成倍减少实验次数，实验次数至少为因素水平的平方，且实验数据均匀分散，整齐可比，可以进行直观分析；缺点是减少实验次数是以牺牲分析各因素的部分或大部分交互作用为代价的。均匀设计单纯从均匀性出发，不考虑实验点的整齐可比性。其优点在于实验次数少，在因素和水平相同的情况下，均匀设计须进行的实验数远低于正交设计，次数仅为水平的一次方^[8]，适合于多因素、多水平的实验，且在进行多元回归方程时可以考虑不同因素间的相互作用；缺点则是实验次数过少，回归时误差较大，同时也有学者认为其优化效率不如正交设计^[9]。响应面法是一种综合实验设计和数学建模的优化方法，通过对具有代表性的局部各点进行实验，回归拟合全局范围内因素与结果间的函数关系，并且取得各因素最优水平值^[10]，其较为常用的实验设计方法有 Box-Behnken Design (BBD) 和星点设计 (CCD)，BBD 的优点是每个因素只有 3 水平，3 因素的 BBD 是十分经济的，但当因素数大于 5 时一般不推荐使用 BBD。CCD 对因素和水平的组合具有广泛的适用性，并且得到的回归方程与实际结果具有良好的拟合性，是研究多因素问题的有力工具^[11]。

2.3 不同设计方法变化趋势

2006—2017 年间研究者优化基质配比所用实验设计比例如图 2 所示，可以发现在优选基质配比的实验设计中，正交设计法所占比例总体呈下降趋

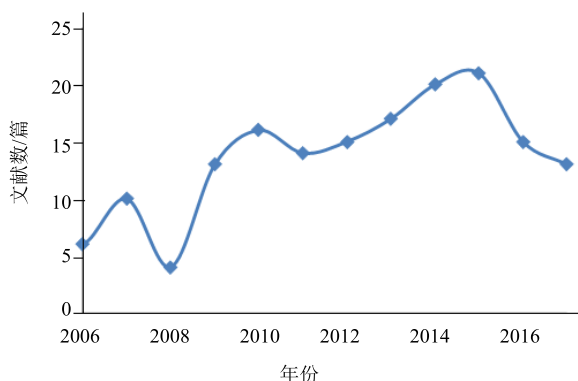


图 1 2006—2017 年优化基质的文献数

Fig. 1 Number of literatures for optimizing matrix from 2006 to 2017

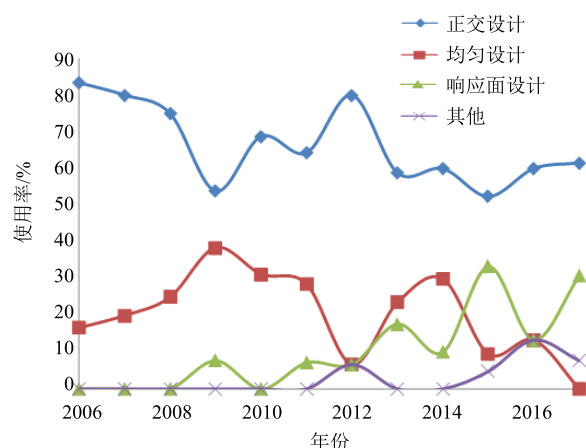


图 2 2006—2017 年各优化方法使用率

Fig. 2 Proportion of different experiment design methods from 2006 to 2017

势, 均匀设计法占比也呈下降趋势, 响应面法占比呈上升趋势, 这说明随着对凝胶贴膏基质研究的不断深入, 响应面法优化基质配比得到了越来越多研究者的重视, 这也和 3 种实验设计的特点有关: 正交设计是使用最为广泛且结果易于处理的优化方法, 但大部分研究者使用 $L_9(3^4)$ 正交表进行实验, 并未考虑各因素间的交互作用, 而凝胶贴膏基质中骨架材料、交联剂和交联调节剂之间有重要的交互作用, 高分子辅料和保湿剂间也存在相互作用, 不考虑交互作用仅使用简单的 4 因素 3 水平实验很难得到良好的优化结果, 随着其他更适合基质配比优化方法的普及, 正交设计在基质优化方面的应用减少是理所应当的。均匀设计在多因素多水平实验中可以显著减少实验次数, 且可以通过多元非线性回归考虑因素间交互作用, 但均匀设计表使用上不够清晰有效, 且误差较大, 更适用于实验前期^[9]。响应面法适用性广泛, 回归方程拟合性好, 且可以考虑复杂的交互作用, 更适用于基质配比的优化设计, 但引进国内时间短, 直到 2009 年后才被研究者使用。此后其应用逐年增多, 说明响应面法是被研究者认可并不断应用的更适合优化基质配比的设计方法。

3 凝胶贴膏中挥发油处理方式

现代研究表明辛香药中大多含有挥发油, 其具有多种药理活性, 同时也是一类良好的促透剂^[12]。但挥发油具有一定的挥发性, 不易与水溶性凝胶贴膏基质溶合, 久置会产生“泛油”现象, 降低药效, 且挥发油的加入会降低膏体黏性^[13]。如何在增加挥发性药物稳定性的同时尽量不减少其释放和促透作用成为研究重点。

3.1 挥发油常用处理方式

在本研究搜集整理的 33 篇主药中含挥发油的文献中^[13-45], 凝胶贴膏制备过程中对挥发油的处理方式及使用比例见图 3。可以发现大多数研究并未考虑挥发油如何在膏体中保持稳定, 最基本的直接加入法仅能保证药物足量混入膏体。而将挥发油溶于基质辅料如甘油、丙二醇或乙醇中可以保证挥发油在整个凝胶贴膏混合溶剂系统中分散均匀, 保证其质量以及稳定性^[28]。填充剂吸附法也仅能保证挥发油可以均匀混入膏体, 并不能很好地解决其稳定性问题。其余 3 种方法皆可以增加挥发油稳定性, 改善膏体形状: β -环糊精包合法可使挥发油固体粉末化, 增强其在膏体中的稳定性, 利于药物从皮肤表皮到真皮层的释放^[46], 降低挥发油对皮肤的刺激性并减少其对基质形状的影响^[13,23]; 微乳对水溶和脂溶性成分均具有较好的溶解性, 生物利用度高^[18], 但微乳中大量的表面活性剂和助表面活性剂也可能影响基质成型^[26]; 胶束增溶法可直接在含挥发油的芳香水液中操作, 极大地增加了挥发油稳定性, 适用于中试生产^[24]。

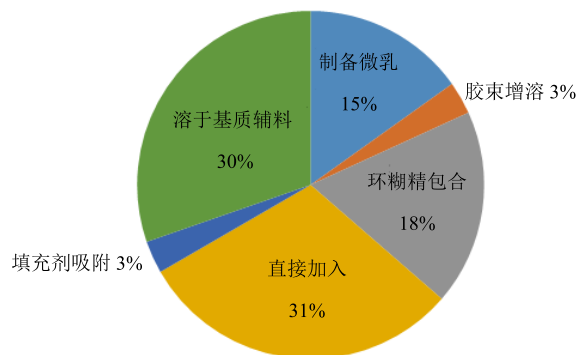


图 3 凝胶贴膏中常用挥发油处理方式及比例

Fig. 3 Common processing ways and proportion of volatile oil in cataplasma

3.2 挥发油常用处理方式的特点及不足

β -环糊精包合法和微乳法可以增加挥发油在制剂中的稳定性, 但对其释放和促渗透作用有一定影响, 目前对此研究无统一看法。富志军等^[13]考察了丁香挥发油经羟丙基- β -环糊精包合前后凝胶贴膏膏体黏度、综合感官、样品中挥发油保留率以及丁香酚体外释放和经皮渗透, 发现包合组可以提高制剂稳定性, 减少对膏体的影响并促进透皮渗透, 但 12 h 内的累积释放量和释放速率皆低于不包合组。郑德俊等^[19]以小鼠热板法、冰醋酸致痛法、二甲苯致耳肿胀法比较空白对照组、马钱子煎膏组、马钱

子巴布剂组及马钱子- β -环糊精巴布剂组的抗炎镇痛作用,发现 β -环糊精巴布剂组作用最显著,认为 β -环糊精的加入并未影响马钱子的透皮药效,同时还具有一定的促进渗透作用。李学敏等^[47]以欧前胡素和阿魏酸为指标性成分考察了止痛凝胶膏剂中水溶性成分和脂溶性成分的释放,结果显示 O/W 型微乳止痛凝胶膏对欧前胡素和阿魏酸的释放有促进作用,挥发性成分与基质相容性好,认为微乳技术有助于促进处方中脂溶性成分和水溶性成分的同步释放。曾照亿等^[48]比较了挥发油不同加入方式(直接加入法、O/W 型微乳法和 β -环糊精包合法)对凝胶贴膏剂的影响,同时对比了 3 者的体外释放度和稳定性,认为挥发油的加入对凝胶贴膏剂基质的物理性质、体外释放量及稳定性均有一定影响,其中微乳法对基质的黏附性影响较小、稳定性较佳,但该方法有效成分的体外累积透过量不及直接加入法制备的凝胶贴膏剂, β -环糊精包合法效果介于直接加入和制成微乳之间。杜茂波等^[49]发现挥发油的不同加入方式(直接加入法、O/W 型微乳法和 β -环糊精包合法)对莼连巴布膏的初黏力均有影响,尤以挥发油直接加入影响最大;对挥发油保留量影响方面,以环糊精包合样品对挥发油的保留量最大;挥发油对体外透皮吸收的影响方面,以直接加入法指标成分 24 h 的累积透过量最大。可以发现相关文献对挥发油包合、制成微乳后可以增加制剂稳定性均呈肯定态度,但对于是否影响药物释放及药效意见不一,这可能与各研究者所选用的指标化合物或基质组成不同有关,对此还需要更深入全面的研究。

4 讨论与结论

很多凝胶贴膏基质优化研究的文献可能出于保密考虑不公布辅料具体比例,此类文献不参与统计;同时贴膏含水量和载药量也鲜有报道,故在统计基质总量时不考虑水和药物。本文参考文献过多,故“凝胶贴基质种类及辅料配比范围”和“基质配比实验设计方法”项下文献数量统计所用参考文献未列出。在统计基质辅料范围时发现部分文献的某些辅料种类比例极高或极低,且凝胶骨架、保湿剂占比不服从正态分布($P < 0.01$),故去除含凝胶骨架、交联剂、保湿剂 3 者比例的最大、最小 10% 文献,将 65 篇文献缩减为 38 篇。缩减后文献中凝胶骨架、保湿剂占比分布服从正态分布($P > 0.15$),且凝胶骨架与交联剂、交联调节剂、保湿剂比值的平均数与中位数相近,笔者依此比值制备的凝胶膏剂性状

良好,故认为得到的统计结果有一定实际意义。

正交设计法因在国内接受度高、使用方便,虽然使用比例总体呈下降趋势,但目前仍是优化凝胶贴膏基质的最常用方法。正交法减少实验次数是以不考虑交互作用为代价的,若要考虑凝胶骨架与交联剂、保湿剂的交互作用,大部分研究者使用的 $L_9(3^4)$ 正交表并不能满足需要。交联剂用量多少可以显著改变基质黏性和内聚力,部分文献研究中却发现交联剂的用量并非显著影响因素,究其原因其实是实验设计中最低的交联剂用量就可以达到相当高的交联水平,再增加用量自然无显著性影响,保湿剂的用量选择上也存在这一问题。正交设计也可以使用多元回归的方式求得最优解,但目前无相关文献使用此法。均匀设计法在极大减少试验次数的前提下可以使用多元回归的方式得到各因素间的相互作用,但其精密度不够,预测性较差,更适用于实验前期,故而使用频率历年来无太大变化。响应面法作为一种优化方法,考虑了实验随机误差,同时将复杂的未知的函数关系在小区域内用简单的一次或二次多项式模型来拟合,计算简便,但其优化效果与因素取值范围是否合理有很大关系,随着凝胶贴膏的研究不断深入,各辅料用量已存在合理区间,响应面法的应用越来越多。 D -最优混料设计要求各组分之和为一个固定值,更适合于凝胶贴膏的优化,同时其信息量充分、预测参数精密度高^[50],试验次数较均匀设计多,也是一种有潜力的优化基质配比方法。

近年来交联型凝胶贴膏基质已成为主流,辅料大致用量的质量比为凝胶骨架 8%~24%、增稠剂 0~16%、交联剂 0.33%~1.75%、交联调节剂 0~2.37%、保湿剂 66%~88%、填充剂 0%~15%,研究者可以此为范围进行基质的初步优化,也可以将凝胶骨架-交联剂-交联调节剂-保湿剂 1:0.044:0.041:5.56 这一比例作为原点进行基质优化。在优选基质配比的实验设计中,正交设计法使用率总体呈下降趋势,均匀设计法大致稳定,响应面法呈上升趋势。使用正交设计优化基质时应尽量留出交互作用列以期得到良好的优化效果,使用均匀设计得到最佳比例后可以在此结果基础上进一步优化得到更准确的结果,使用响应面法设计试验时应通过预实验确定合适的辅料比例。挥发油在凝胶贴膏中的处理方式多半较为原始,环糊精包合法和制成微乳法虽能增加挥发油在基质中的稳定性,但其对药物释放促透作用的影响尚有争论,仍需要更多研究。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
- [2] Shen S, Liu S Z, Zhang Y S, *et al.* Compound antimalarial ethosomal cataplasm: Preparation, evaluation, and mechanism of penetration enhancement [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, doi: 10.2147/IJN.S83402.
- [3] Wang J, Zhang H Q, An D Y, *et al.* Rheological characterization of cataplasm bases composed of cross-linked partially neutralized polyacrylate hydrogel [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2014, 15(5): 1149-1154.
- [4] 杨华生, 黎晓丽, 吴璐, 等. 中药凝胶贴膏质量研究进展与思考 [J]. 中医外治杂志, 2016, 25(3): 3-5.
- [5] 梁秉文, 刘淑芝, 梁文权. 中药经皮给药制剂技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2013.
- [6] 张建林, 陶玲, 管咏梅, 等. 中药挥发油的促透皮吸收作用及在外用制剂研究中的问题分析 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5263-5269.
- [7] 刘瑞江, 张业旺, 闻崇炜, 等. 正交试验设计和分析方法研究 [J]. 实验技术与管理, 2010, 27(9): 52-55.
- [8] 方开泰. 均匀设计及其应用 [J]. 数理统计与管理, 1994(1): 57-63.
- [9] 张里千. 关于正交设计与均匀设计的比较 (I) [J]. 数理统计与管理, 1995(1): 25-29.
- [10] 李莉, 张赛, 何强, 等. 响应面法在试验设计与优化中的应用 [J]. 实验室研究与探索, 2015, 34(8): 41-45.
- [11] 杨文雄, 高彦祥. 响应面法及其在食品工业中的应用 [J]. 中国食品添加剂, 2005(2): 68-71.
- [12] 王艳宏, 刘书博, 王锐, 等. 中药挥发油促透皮吸收及透皮吸收作用的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 192-199.
- [13] 富志军, 祝星, 陈笑. 挥发油包合对温脐巴布剂质量的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(10): 2083-2087.
- [14] 章烨雯, 王琼, 于竞新, 等. 止痛微乳凝胶膏的制备及体外评价 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(4): 253-259.
- [15] 黄雨威, 王利胜, 兰小群, 等. 促渗剂对消喘巴布剂中白芥子体外透皮吸收特性的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(21): 1754-1757.
- [16] 刘聪敏, 白洁, 杜守颖, 等. 止痛凝胶膏剂的制备及体外释放考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15): 5-9.
- [17] 宣伟东, 袁志仙, 成熙. 正交试验法优选生姜抗晕凝胶膏剂的制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 53-55.
- [18] 刘帝灵, 朱莉, 林吉, 等. 仁术微乳凝胶膏剂的制备 [J]. 中成药, 2016, 38(12): 2570-2574.
- [19] 郑德俊, 潘娅. 马钱子- β -环糊精巴布剂的制备及其抗炎镇痛作用研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(4): 79-81.
- [20] 陈红梅. 清凉活化巴布剂挥发性成分 β -环糊精包合物的工艺研究 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(8): 1711-1712.
- [21] 潘娅, 周莉玲. 九分巴布剂挥发油 β -环糊精包合物的质量研究 [J]. 中成药, 2009, 31(11): 1687-1689.
- [22] 张丽芬, 刘志承, 叶碧霞, 等. 活血舒筋巴布贴膏剂的基质优选研究 [J]. 中国药业, 2011, 20(16): 48-49.
- [23] 赵妹, 张慧月, 赵雪梅. 活血凝胶贴膏成型工艺研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(5): 52-55.
- [24] 李伟泽, 赵宁, 师湘月, 等. 胶束增溶技术在含挥发油中药巴布剂试生产中的应用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2677-2682.
- [25] 张晓伟, 杨丹, 刘丹华, 等. 十一酸睾酮外用微乳巴布剂的质量控制和体外透皮效果 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 22-24.
- [26] 张广唱, 郭殷锐, 王剑, 等. 降血压水包油微乳巴布剂的制备 [J]. 中成药, 2015, 37(9): 1921-1926.
- [27] 葛月宾, 熊莹, 徐海燕, 等. 艾叶油乳-水凝胶贴膏剂的制备与透皮研究 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3661-3665.
- [28] 许可, 许沛虎, 曹智华, 等. 丁萘巴布剂基质的设计 [J]. 中成药, 2007, 29(12): 1768-1771.
- [29] 张传辉, 贾成友, 李微, 等. 三七接骨凝胶膏剂的制备及体外透皮特性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 654-664.
- [30] 周晖, 王东凯. α -细辛脑巴布剂的制备和体外经皮渗透性的研究 [J]. 华西药理学杂志, 2006, 21(5): 452-453.
- [31] 邹玉繁, 张健泓, 汪小根. 均匀设计法优选广藿香酮巴布剂基质和透皮促进剂 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3): 342-346.
- [32] 宋瑞民, 刘峰. Box-Behnken 设计优选紫草烧伤凝胶膏剂成型工艺 [J]. 新疆中医药, 2013, 31(4): 71-73.
- [33] 朱力阳, 马建, 涂禾, 等. 丁桂凝胶膏剂的制备工艺研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(3): 21-23.
- [34] 田宇光. 川芎嗪与冰片处方配比与组合物的巴布剂基质处方的正交设计优化研究 [J]. 生物技术世界, 2014(2): 109-110.
- [35] 李争艳, 袁小淋, 张荣平, 等. 复方龙血竭巴布剂体外释放和透皮吸收的研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(2): 94-96.
- [36] 官清, 张珩, 焦韵苹. 香莲康肤贴的制备工艺研究 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(25): 49-50.
- [37] 鲍建军, 陈永财, 周斌. 乳癖康巴布剂的制备及临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(11): 2432-2434.
- [38] 潘娅, 周莉玲. 均匀设计法联合 Excel 优选九分巴布剂的基质配比 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 1-4.
- [39] 吴朔, 张诚. 金刚散巴布剂的研制 [J]. 亚太传统

- 医药, 2014, 10(19): 29-30.
- [40] 张袁森, 翟淑娟, 张文贵, 等. 复方蕲艾巴布剂制备工艺研究 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(5): 1904-1905.
- [41] 刘林, 方永奇, 薛中峰, 等. β -细辛醚巴布剂制备工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6): 42-45.
- [42] 袁伟彬, 施佳平, 黄晓冰, 等. 关节炎巴布剂处方的筛选研究 [J]. 新中医, 2012, 44(1): 120-122.
- [43] 陶德林, 易建勇. 生姜提取物巴布剂的成型处方研究 [J]. 海峡药学, 2012, 24(8): 19-20.
- [44] 白洁, 陆洋, 杜守颖, 等. 川芎贴膏制备工艺及其体外评价研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1259-1266.
- [45] 诗滔, 赵欣, 金宏飞, 等. 一种巴布剂基质配方的制备工艺研究 [J]. 广州化工, 2017, 45(21): 56-57.
- [46] Radu C D, Parteni O, Ochiuz L. Applications of cyclodextrins in medical textiles-review [J]. *J Control Release*, 2016, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.12.046.
- [47] 李学敏, 王琼, 兰颐, 等. 微乳技术对止痛凝胶膏剂中成分释放和含量变化的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(16): 2614-2617.
- [48] 曾照亿, 刘佳, 肖芳, 等. 挥发油 3 种加入方式对止痛凝胶贴膏剂基质及体外释放度的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 20-25.
- [49] 杜茂波, 刘淑芝, 易红, 等. 挥发油不同加入方式对莫连巴布膏膏体状态的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(12): 57-59.
- [50] 章烨雯, 于竞新, 王景雁, 等. D-最优混料设计结合多种力学指标优化柴梔凝胶贴膏的基质处方及其体外释放透皮研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1046-1053.

(上接第 2714 页)

- [16] 张丽. 地奥心血康联合苯磺酸氨氯地平治疗冠心病心绞痛的临床疗效评价 [J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(2): 123-124.
- [17] 付帮林, 匡冬梅. 地奥心血康联合苯磺酸氨氯地平对冠心病心绞痛的治疗效果分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(4): 2038-2040.
- [18] 徐永金. 地奥心血康胶囊联合单硝酸异山梨酯缓释片治疗不稳定型心绞痛临床疗效分析 [J]. 新中医, 2016, 48(4): 26-28.
- [19] 崔华民. 地奥心血康联合苯磺酸氨氯地平治疗冠心病稳定型心绞痛并血脂异常疗效分析 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(1): 32-34.
- [20] 孟庆芝, 李蓓武, 刘高华. 地奥心血康治疗冠心病疗效探讨 [J]. 中国危重病急救医学, 1992, 4(2): 100-101.
- [21] 吴强. 地奥心血康治疗心绞痛 35 例临床分析 [J]. 工企医刊, 1995, 8(3): 43.
- [22] 徐佳华, 刘庆杰, 王崧. 地奥心血康治疗心绞痛 108 例临床观察 [J]. 黑龙江医学, 1996(2): 15-16.
- [23] 孙玉芝, 倪慧芹, 王哲. 地奥心血康和复方丹参治疗冠心病、心绞痛远期疗效观察 [J]. 中国药业, 1999, 8(1): 46-47.
- [24] 黄子辉. 地奥心血康胶囊治疗冠心病心绞痛的临床分析 [J]. 家庭医药: 医药论坛, 2009(1): 24-25.
- [25] 曲世华. 地奥心血康治疗冠心病 30 例疗效观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2006, 22(2): 20.
- [26] 王丹. 地奥心血康软胶囊治疗冠心病心绞痛 (心血瘀阻型) 的临床观察 [J]. 中外健康文摘, 2010, 7(5): 267-268.
- [27] Yu Y N, Hu S Y, Li G X, *et al.* Comparative effectiveness of Di'ao Xin Xue Kang Capsule and Compound Danshen Tablet in patients with symptomatic chronic stable angina [J]. *Sci Rep*, 2014, doi: 10.1038/srep07058.