

# 新伤湿敷液醇提工艺优化

张喜利<sup>1,2</sup>, 梁慧慧<sup>1</sup>, 刘文龙<sup>1,2\*</sup>

(1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208; 2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208)

**摘要:** **目的** 优化新伤湿敷液醇提工艺。**方法** 基于质量源于设计 (QbD) 理念, 以乙醇体积分数、提取时间、料液比为影响因素, 原儿茶酸、儿茶素、羟基红花黄色素、五味子醇甲、马兜铃酸、大黄素含量及浸膏得率的综合评分为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化醇提工艺。**结果** 最佳条件为乙醇体积分数 67%, 提取时间 3 h, 料液比 1:26, 综合评分为 94.81 分。**结论** 该方法稳定可靠, 可用于醇提新伤湿敷液。

**关键词:** 新伤湿敷液; 醇提工艺; Box-Behnken 响应面法; 质量源于设计 (QbD)

**中图分类号:** R284.2 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)12-4071-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.12.036

新伤湿敷液由钻骨风、虎杖、红花、白芍、黄芪、铁箍散、千年健、寻骨风、见风消、小血藤等饮片组成, 其疗效显著。本复方制剂是其乙醇浸提液制得的液体制剂, 用湿药液纱布敷于患处, 可明显减轻患者肿胀疼痛和缩短围手术期。新伤湿敷液的传统提取工艺为是采用 75% 乙醇浸渍 20 d, 此法效率低, 且高醇度可能导致部分患者皮肤过敏。因此, 提高产品生产效率、降低隐患十分重要。

采用质量源于设计 (QbD) 理念对制剂处方工艺进行优化时, 可管理最终产品质量风险, 提高生产效率, 节约生产成本<sup>[1-2]</sup>, 它以目标产品质量特性描述为起点, 对药物质量特性、有效性深入研究分析<sup>[3]</sup>。结合熵权结合变异系数法权衡浸膏得率与 6 种有效成分含量指标, 用以评价指标间的对比强度和冲突性为基础, 确定各指标的客观权重<sup>[4-5]</sup>, 同时采用鱼骨图分析法对影响新伤湿敷液醇提工艺的关键质量属性的各类因素进行分析, 筛选关键工艺参数, 最后再拟合 Box-Behnken 设计, 筛选出最优新伤湿敷液醇提工艺<sup>[6]</sup>, 以期为其临床应用奠定基础。

## 1 材料

1.1 仪器 Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 配置 Agilent 1260 型色谱分析工作站、UV 检测器 (美国 Agilent 公司); DZF-6020B 型真空干燥箱 (广东宏展科技有限公司); DZTW 电子调温电热套 (北京市永光明医疗仪器有效公司); RHP-400 型中药粉碎机 (永康市荣浩工贸有限公司); 15B243 型超声波清洗机 (宁波新芝生物科技股份有限公司); SHZ-DⅢ型真空式旋转蒸发仪 (巩义市予华仪器有限责任公司)。

1.2 试剂与药物 钻骨风、虎杖、红花等复方饮片均由湖南省常德市第一中医医院提供, 经湖南中医药大学药学院

炮制教研室石继连教授鉴定为正品。儿茶素、大黄素、原儿茶酸、羟基红花黄色素、五味子醇甲对照品 (纯度 ≥ 98%, 批号 P02A9F57645、T02S8F42983、H21J9Z64031、R03J10F77660、Y14F10H80840, 上海源叶生物科技有限公司); 马兜铃酸 A 对照品 (批号 110746-201309, 中国食品药品检定研究院)。甲醇、乙腈为色谱纯 (美国天地公司); 无水乙醇为分析纯 (湖南汇虹试剂有限公司); 水为纯净水 [华润怡宝饮料 (中国) 有限公司]。

## 2 方法与结果

2.1 有效成分含量测定 采用 HPLC 法。

2.1.1 色谱条件 ACQUITY UPLC® HSS T3 色谱柱 (1.8 μm, 2.1 mm × 100 mm); 流动相 0.1% 磷酸 (A) - 乙腈 (B), 梯度洗脱 (0~3 min, 1%~10% B; 3~6 min, 10% B; 6~9 min, 10%~25% B; 9~12 min, 25% B; 12~15 min, 25%~40% B; 15~18 min, 40% B; 18~21 min, 40%~50% B; 21~24 min, 50%~60% B; 24~27 min, 60%~10% B; 27~30 min, 10% B); 柱温 30 ℃; 检测波长 210、254、300 nm; 进样量 1 μL。色谱图见图 1。

2.1.2 供试品溶液制备 取新伤湿敷液复方药材 30 g, 研成较细粉末, 用布袋包装后, 将药物浸泡于 75% 乙醇中 (料液比 1:8), 在干燥室温环境条件下放置 7 d, 以上操作反复 2 次, 取 2 次浸泡液合并混合, 得新伤湿敷液浸提液样品溶液。将样品溶液浓缩挥近干后置入干燥箱中, 60 ℃ 恒温干燥至恒定质量得干浸膏。取 0.050 g 干浸膏, 使用色谱甲醇溶解并稀释至 0.010 g/mL, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 即得供试品溶液, 备用。

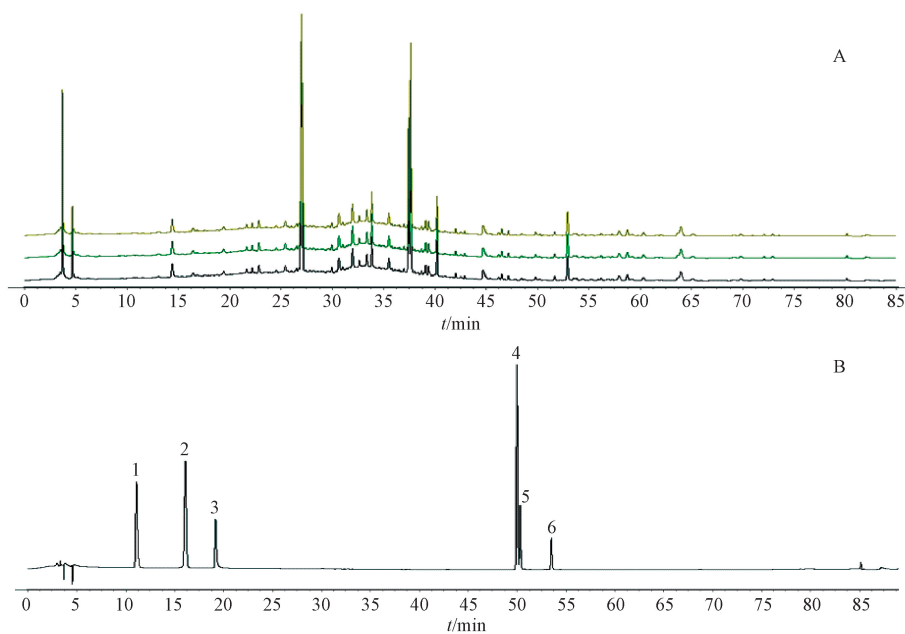
2.1.3 对照品溶液制备 分别取 6 种对照品各约 2 mg, 精密称定后用甲醇定容至 10.0 mL, 即得。

收稿日期: 2023-08-17

基金项目: 湖南省自然科学基金 (2021JJ30514, 2023JJ60474); 长沙市自然科学基金 (kq2208191)

作者简介: 张喜利 (1977—), 女, 硕士, 高级工程师, 从事中药质量研究。E-mail: xiaoli610@126.com

\* 通信作者: 刘文龙 (1977—), 男, 博士, 教授, 从事药剂学研究。E-mail: dragon5240@126.com



1. 原儿茶酸 2. 儿茶素 3. 羟基红花黄色素 4. 五味子醇甲 5. 马兜铃酸 A 6. 大黄素

图 1 供试品 (A)、对照品 (B) 溶液 HPLC 色谱图

2.1.4 精密度试验 取“2.1.3”项下对照品溶液适量，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得原儿茶酸、儿茶素、羟基红花黄色素、五味子醇甲、马兜铃酸 A、大黄素色谱峰保留时间 RSD 为 0.552% ~ 1.296%，峰面积 RSD 为 3.118% ~ 7.908%，表明仪器精密度良好。

2.1.5 稳定性试验 取“2.1.2”项下同一供试品溶液适量，于 1、2、4、6、8、12、24 h 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得原儿茶酸、儿茶素、羟基红花黄色素、五味子醇甲、马兜铃酸 A、大黄素色谱峰保留时间 RSD 为 0.079% ~ 0.327%，峰面积 RSD 为 0.177% ~ 9.974%，表明溶液在 24 h 稳定性良好。

2.1.6 重复性试验 取同一批新伤湿敷液复方 6 份，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，测得原儿茶酸、儿茶素、羟基红花黄色素、五味子醇甲、马兜铃酸 A、大黄素色谱峰保留时间 RSD 为 0.684% ~ 1.506%，峰面积 RSD 为 0.568% ~ 9.228%，表明该方法重复性较好。

2.1.7 加样回收率试验 精密量取新伤湿敷液提取液 1 mL，分别精密加入原儿茶酸、儿茶素、羟基红花黄色素、五味子醇甲、马兜铃酸 A、大黄素对照品溶液适量，加乙醇定容至 10 mL，平行制备 9 份，摇匀，过 0.22 μm 微孔滤膜，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，进样量 10 μL，计算回收率。结果，原儿茶酸、儿茶素、羟基红花黄色素、五味子醇甲、马兜铃酸 A、大黄素平均加样回收率分别为 99.88%、100.34%、99.53%、100.24%、99.75%、100.72%，RSD 分别为 1.43%、1.04%、1.42%、1.36%、1.82%、1.05%。

2.2 含量测定 精密称取已干燥至恒定质量的干浸膏 0.050 g，甲醇溶解并稀释定容至 5.0 mL，即得浸膏含量为

0.010 g/mL 的供试品溶液，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定，得到各供试品溶液的 HPLC 色谱图。结合 6 种混合对照品的 HPLC 色谱图，分析其相对保留时间及对应的色谱峰峰面积，即可计算出样品中有效成分的含量。

2.3 浸膏得率测定 精密称取新伤湿敷液复方药粉适量，使用乙醇回流提取法进行提取，得到相应的醇提液，将此醇提液使用真空旋转蒸发仪挥去溶剂至浓稠液后，转移至蒸发皿（已干燥至恒定质量）中，将此蒸发皿置入真空干燥箱，60 ℃ 恒温干燥至恒定质量，将其冷却至室温后迅速精密称定，得干浸膏质量，然后计算浸膏得率，公式为浸膏得率 = (干浸膏质量 / 新伤湿敷液复方药粉质量) × 100%。

2.4 熵权法计算权重系数 熵权法是一种客观赋权方法，在具体使用过程中，根据各指标数据的分散程度，利用信息熵计算出各指标的熵权，再对熵权进行一定的修正，从而得到较为客观的指标权重。根据公式 (1) 进行无量纲处理，其中  $X_{ab}$  是在第  $a$  次实验中  $b$  指标试验值， $m_b$  为该组指标中的最小值， $M_b$  为该组指标中的最大值。再根据公式 (2) 建立偏离度矩阵  $P$ ，其中  $n$  为成分数量；根据公式 (3) 计算标准信息熵  $e$ ；根据公式 (4) 计算信息效用值；最后根据公式 (5) 将信息效用值归一化，即可获得各指标的熵权  $W_1$ ， $W_{1b}$  为第  $b$  项指标的权重系数， $m$  为试验指标个数。

$$\widetilde{X}_{ab} = (X_{ab} - m_b) / (M_b - m_b) \tag{1}$$
$$P_{ab} = \widetilde{X}_{ab} / \sum_{i=1}^n \widetilde{X}_{ab} \tag{2}$$
$$e_b = - \frac{1}{\ln(n)} \times \sum_{i=1}^n [P_{ab} \times \ln(P_{ab})] \tag{3}$$
$$c_b = 1 - e_b \tag{4}$$

$$w_{1b} = c_b / \sum_{b=1}^m c_b$$

(5)

2.5 变异系数法计算权重系数 根据公式 (6) (7) 计算各评价指标的权重  $W_2$ , 其中  $S_b$  是第  $b$  个指标的标准偏差,  $x_{ab}$  为第  $b$  个指标中的每 1 个,  $\bar{x}_b$  是第  $b$  个指标的平均值。

$$S_b = \sqrt{\sum (x_{ab} - \bar{x}_b)^2 / n - 1}$$

(6)

$$w_{2b} = s_b / \sum_{b=1}^m s_b$$

(7)

2.6 熵权变异系数法耦合权重系数 根据最小信息熵原理, 将通过传统熵权法、变异系数法分别计算得到的权重进行耦合, 根据拉格朗日乘子法<sup>[7]</sup>, 按照公式 (8) 计算组合权重  $W$ 。

$$W_b = \sqrt{W_{1b} W_{2b}} / \sum_{b=1}^m \sqrt{W_{1b} W_{2b}}$$

(8)

2.7 QTPP 分析 以 QbD 理念中的产品研发思路为指导, 确定一些影响力较大的质量属性为关键质量属性。用风险评估鱼骨图法探究可能影响新伤敷湿液的质量风险因素, 主要包括设备、环境和人员等不可控风险因素以及物料、处方配比和制备工艺等可控因素, 初步对各因素潜在风险因素进行定性评估和标记, 见图 2。

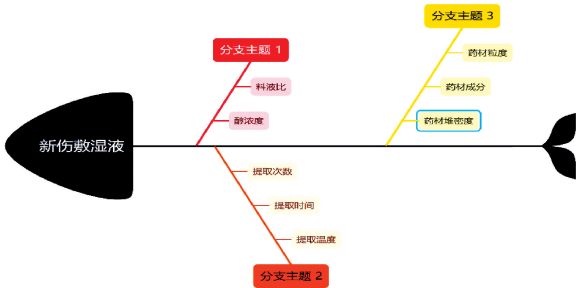


图 2 新伤敷湿液工艺质量关键因素鱼骨图

2.8 头脑风暴法试验筛选关键影响因素 通过对新伤敷湿液混悬液处方及制备工艺的分析, 以料液比 ( $X_1$ )、乙醇体积分数 ( $X_2$ )、药材粒度 ( $X_3$ )、药材成分 ( $X_4$ )、堆积密度 ( $X_5$ )、提取次数 ( $X_6$ ), 提取时间 ( $X_7$ )、提取温度 ( $X_8$ ) 为考察对象, 以 6 种有效成分含量与浸膏量作为评价指标, 利用头脑风暴法筛选出对新伤敷湿液性质影响较显著因素考察, 本实验以提取时间, 料液比和乙醇体积分数为自变量, 以 6 种有效成分含量及浸膏得率为因变量, 筛选最优乙醇提取的工艺参数。所得实验数据首先进行无量纲标准化处理, 公式为标准化数据 = [ (实测值-最低值) / (最高值-最低值) ] ×100; 然后采用熵权变异系数法耦合权重系数计算 6 种有效成分和浸膏得率的权重系数, 以此评价新伤湿敷液醇提各工艺的优劣。

2.9 单因素试验

2.9.1 乙醇体积分数 按新伤湿敷液处方配比称取拟醇提的药物 30 g, 分别加入 60%、70%、80%、90% 乙醇, 料液比 1:10, 提取时间 1 h, 按“2.8”项下方法计算综合评分, 结果得 70% 乙醇体积分数的综合评分最高, 故将乙醇体积分数 60%、70%、80% 作为响应面设计的水平。

2.9.2 提取时间 按新伤湿敷液处方配比称取拟醇提的药物 30 g, 加入 70% 乙醇, 料液比 1:10, 提取时间分别为 1、2、3、4 h, 按“2.8”项下方法计算综合评分, 结果得提取时间 2 h 的综合评分最高, 故将提取时间 1、2、3 h 作为响应面设计的水平。

2.9.3 料液比 按新伤湿敷液处方配比称取拟醇提的药物 30 g, 加入 70% 乙醇, 料液比 1:5、1:10、1:15、1:20, 提取时间 1 h, 按“2.8”项下方法计算综合评分, 结果得料液比 1:20 的综合评分最高, 故将料液比 1:15、1:20、1:25 作为响应面设计的水平。

2.10 Box-Behnken 响应面法 参考文献 [8] 报道。

在单因素试验基础上, 以乙醇体积分数 ( $A$ )、提取时间 ( $B$ )、料液比 ( $C$ ) 为影响因素, 原儿茶酸、儿茶素、羟基红花黄色素、五味子醇甲、马兜铃酸、大黄素含量及浸膏得率的综合评分 ( $Y$ ) 为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化醇提工艺, 因素水平见表 1, 结果见表 2。

表 1 因素水平

| 水平 | A 乙醇/% | B 提取时间/h | C 料液比 |
|----|--------|----------|-------|
| -1 | 60     | 1        | 1:15  |
| 0  | 70     | 2        | 1:20  |
| 1  | 80     | 3        | 1:25  |

采用 Design Expert 8.0 软件<sup>[9]</sup> 对表 2 数据进行二次回归拟合, 得方程为  $Y = 89.53 - 6.23A + 5.68B + 3.81C + 2.11AB - 1.74AC + 2.51BC - 10.15A^2 - 3.63B^2 - 2.89C^2$ , 方差分析<sup>[10-11]</sup> 见表 3。由此可知, 模型  $F = 7.28$ ,  $P < 0.05$ , 具有高度显著性; 失拟项  $P > 0.05$ , 表明该模型稳定;  $R^2 = 0.9035$ ,  $R^2_{adj} = 0.7794$ , 表明该模型能解释 77.94% 响应值变化, 拟合程度较好, 可用于分析预测; 各因素影响程度依次为  $A > C > B$ , 即乙醇体积分数 > 料液比 > 提取时间。响应面分析<sup>[11]</sup> 见图 3~5。

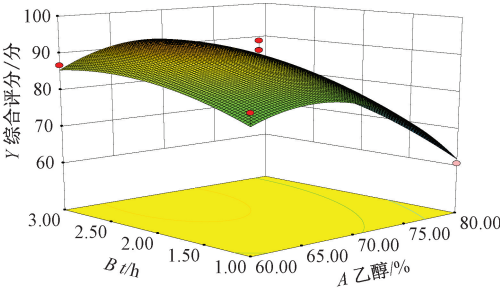


图 3 乙醇体积分数 ( $A$ )、提取时间 ( $B$ ) 对综合评分的影响

最终确定, 最优工艺乙醇体积分数 67%, 提取时间 3 h, 料液比 1:26, 综合评分为 95.94 分。取 3 批样品, 按上述优化工艺进行醇提, 测得平均综合评分为 94.81 分, RSD 为 2.51%, 与理论值 95.94 分接近, 表明该工艺稳定可靠, 可用于新伤湿敷液的临床制备<sup>[12-14]</sup>。

3 讨论

本实验采用质量源于设计 (QbD) 理念结合 Box-Behnken 响应面法, 通过考察新伤湿敷液复方的浸膏得率

表 2 试验设计与结果

| 编号 | A 乙醇/<br>% | B 提取<br>时间/h | C 料液比  | 浸膏得率/% | 含量/(mg·g <sup>-1</sup> ) |       |         |       |        |        | Y 综合<br>评分/分 |
|----|------------|--------------|--------|--------|--------------------------|-------|---------|-------|--------|--------|--------------|
|    |            |              |        |        | 原儿茶酸                     | 儿茶素   | 羟基红花黄色素 | 五味子醇甲 | 马兜铃酸 A | 大黄素    |              |
| 1  | 60         | 2            | 1 : 15 | 18.000 | 0.339                    | 1.788 | 7.140   | 0.185 | 1.741  | 12.163 | 76.77        |
| 2  | 60         | 2            | 1 : 25 | 18.767 | 0.236                    | 1.912 | 8.300   | 0.708 | 0.325  | 12.903 | 84.18        |
| 3  | 80         | 1            | 1 : 20 | 18.233 | 0.283                    | 1.642 | 6.957   | 1.600 | 0.647  | 11.209 | 60.49        |
| 4  | 60         | 3            | 1 : 20 | 17.867 | 4.215                    | 0.331 | 0.254   | 0.220 | 14.818 | 0.154  | 86.79        |
| 5  | 70         | 1            | 1 : 25 | 17.400 | 0.293                    | 1.714 | 7.042   | 1.664 | 0.604  | 10.958 | 79.46        |
| 6  | 70         | 2            | 1 : 20 | 18.467 | 0.278                    | 1.562 | 5.097   | 2.356 | 0.965  | 16.019 | 83.12        |
| 7  | 70         | 3            | 1 : 15 | 18.333 | 0.330                    | 1.372 | 3.431   | 0.587 | 0.189  | 10.891 | 81.53        |
| 8  | 70         | 3            | 1 : 25 | 17.833 | 0.282                    | 1.430 | 4.641   | 1.549 | 0.597  | 10.07  | 97.85        |
| 9  | 70         | 2            | 1 : 20 | 16.667 | 0.226                    | 1.224 | 3.802   | 0.598 | 0.231  | 9.689  | 93.63        |
| 10 | 80         | 3            | 1 : 20 | 17.000 | 0.253                    | 1.045 | 2.802   | 0.550 | 0.202  | 10.224 | 74.05        |
| 11 | 80         | 2            | 1 : 25 | 18.500 | 0.333                    | 1.369 | 4.225   | 0.183 | 1.770  | 10.587 | 72.73        |
| 12 | 80         | 2            | 1 : 15 | 15.267 | 0.233                    | 1.154 | 1.947   | 0.220 | 1.563  | 12.079 | 72.28        |
| 13 | 70         | 2            | 1 : 20 | 17.700 | 0.329                    | 1.277 | 3.556   | 0.184 | 1.598  | 9.847  | 91.13        |
| 14 | 60         | 1            | 1 : 20 | 15.767 | 0.303                    | 1.225 | 1.508   | 0.212 | 1.648  | 12.546 | 81.67        |
| 15 | 70         | 2            | 1 : 20 | 19.300 | 0.326                    | 1.335 | 5.304   | 0.190 | 1.680  | 10.499 | 88.68        |
| 16 | 70         | 2            | 1 : 20 | 15.000 | 0.239                    | 0.148 | 2.422   | 1.273 | 0.389  | 6.898  | 91.07        |
| 17 | 70         | 1            | 1 : 15 | 18.767 | 0.222                    | 1.318 | 6.461   | 0.165 | 1.467  | 7.731  | 73.19        |

表 3 方差分析

| 来源             | 离均差平方和   | 自由度 | 均方     | F 值   | P 值     |
|----------------|----------|-----|--------|-------|---------|
| Y              | 1 302.83 | 9   | 144.76 | 7.28  | 0.007 9 |
| A              | 310.75   | 1   | 310.75 | 15.63 | 0.005 5 |
| B              | 257.76   | 1   | 257.76 | 12.96 | 0.008 7 |
| C              | 115.90   | 1   | 115.90 | 5.83  | 0.046 5 |
| AB             | 17.81    | 1   | 17.81  | 0.90  | 0.375 5 |
| AC             | 12.11    | 1   | 12.11  | 0.61  | 0.460 7 |
| BC             | 25.25    | 1   | 25.25  | 1.27  | 0.296 9 |
| A <sup>2</sup> | 433.50   | 1   | 433.50 | 21.80 | 0.002 3 |
| B <sup>2</sup> | 55.46    | 1   | 55.46  | 2.79  | 0.138 8 |
| C <sup>2</sup> | 35.15    | 1   | 35.15  | 1.77  | 0.225 4 |
| 残差             | 139.18   | 7   | 19.88  | —     | —       |
| 失拟             | 75.63    | 3   | 25.21  | 1.59  | 0.325 1 |
| 误差             | 63.55    | 4   | 15.89  | —     | —       |
| 综合值            | 1 442.02 | 16  | —      | —     | —       |

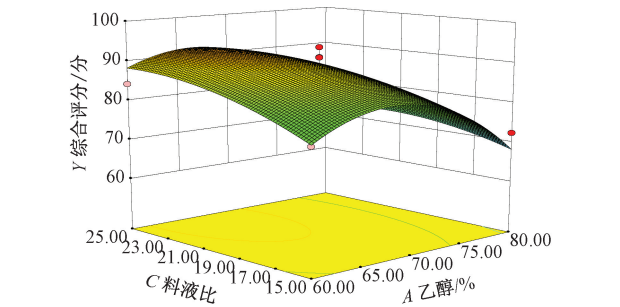


图 4 乙醇体积分数 (A)、料液比 (C) 对综合评分的影响

及有效成分的含量,优化了新伤湿敷液的工艺<sup>[15]</sup>。由于评价指标多,选择熵权-变异系数法,使评价结果更具协调

4074

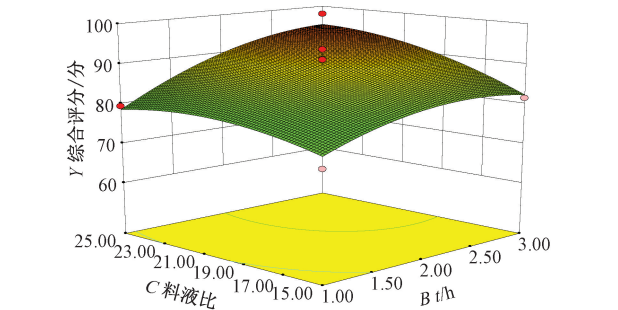


图 5 提取时间 (B)、料液比 (C) 对综合评分的影响

性、兼容性和科学性<sup>[16-17]</sup>。在对浸膏得率及有效成分含量影响较大的 3 个因素中,乙醇体积分数是主要的影响因素,其次是料液比,在考察乙醇最佳体积分数的单因素实验过程中,当乙醇体积分数达到 90% 时,提取得新伤湿敷液较为浓稠,猜测多为挥发油和酯类等成分,因新伤湿敷液使用时为纱布湿敷,而人体的皮肤角质层是类脂质分子形成的多层脂质双分子层<sup>[18-19]</sup>,结构致密,无血管和淋巴管,故能有效透皮吸收的药物成分主要为挥发油和酯类<sup>[20]</sup>,但 90% 乙醇提取效率较低,其浸膏得率和有效成分含量较低,而 70% 乙醇提取的药液虽较为稀薄,但其浸膏得率和有效成分的含量较高,而且其与挥发油协同在一起发挥较强的透皮吸收的功效,故权衡多种因素,选用 70% 乙醇提取作为醇浓度单因素实验的最佳条件。

在考察料液比的单因素实验中,相同的提取液浓度和提取时间下,料液比越高,所提取得浸膏及有效成分越高。但料液比越高,对生产工艺的要求及生产所耗费的成本越高,故综合多因素考虑,仅选用 1 : 20 料液比作为单因素实验的最佳条件。而经过 Design-Expert 8.0 软件处理实验数

据所得到的最优工艺中料液比为 1：26。在生产工艺和生产成本允许的情况下，可考虑通过增加料液比，获得更好的提取效率。

参考文献：

[ 1 ] Cunha S, Costa C P, Moreira J N, *et al.* Using the quality by design ( QbD ) approach to optimize formulations of lipid nanoparticles and nanoemulsions: A review[J]. *Nanomedicine*, 2020, 28; 102206.

[ 2 ] Peterson J J, Lief K. The ICH Q8 definition of design space: A comparison of the overlapping means and the Bayesian predictive approaches[J]. *Stat Biopharm Res*, 2010, 2( 2 ): 249-259.

[ 3 ] Taghipour Y D, Hajialyani M, Naseri R, *et al.* Nanoformulations of natural products for management of metabolic syndrome [ J ]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14; 5303-5321.

[ 4 ] 鲁 静,牛晓静,王梦珂,等. 基于 AHP-熵权 TOPSIS 混合加权法和均匀设计法优化何首乌九蒸九制炮制工艺[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41( 7 ): 70-74.

[ 5 ] 赵玥瑛,王昌海,张泽康,等. Box-Behnken 设计-响应面法结合基准关联度和 AHP-熵权法优化经典名方小承气汤的提取工艺[J]. 中草药, 2022, 53( 20 ): 6472-6480.

[ 6 ] 肖凤琴,弓佩含,刘玉婷,等. 响应面法优选复方红参丹富氧分散片的最佳提取工艺及活性研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34( 4 ): 1780-1785.

[ 7 ] 陈红光,李晓宁,李晨洋. 基于变异系数熵权法的水资源系统恢复力评价——以黑龙江省 2007—2016 年水资源情况为例[J]. 生态经济, 2021, 37( 1 ): 179-184.

[ 8 ] 陈振东,毛 艳,顾政一,等. 复方一枝蒿滴鼻剂提取工艺的优化[J]. 中成药, 2018, 40( 4 ): 957-961.

[ 9 ] 朱雨薇,陈 超,王淑美,等. D-最优设计响应面法优选复

方脑得生提取工艺[J]. 时珍国医国药, 2017, 28( 1 ): 1-3.

[ 10 ] 张 美,熊 瑞,崔园园,等. 星点设计-响应面法联合正交试验优化配方颗粒平胃散的提取工艺[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31( 12 ): 5307-5311.

[ 11 ] 邵 晶,孙政华,郭 玫,等. Box-Behnken 设计-响应面法优化参芪复方总多糖醇沉工艺[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47( 8 ): 1012-1015; 1038.

[ 12 ] 单丽芳,曹 蕾,杨红梅,等. Box-Behnken 响应面法优选参芪复方颗粒的水提工艺[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28( 4 ): 568-574.

[ 13 ] 王 远,陈 良,刘志雯,等. 响应面法优选清喉利咽口含片的提取工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22( 4 ): 20-23.

[ 14 ] 徐 璐,汪 涛,郭巧生,等. 响应面法优化超声辅助法提取昆仑雪菊色素的工艺研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39( 24 ): 4792-4797.

[ 15 ] 李 颖,纪 莎,高锦娟,等. 星点设计-效应面法优化复方巴戟天生骨颗粒提取工艺[J]. 中药材, 2014, 37( 10 ): 1863-1867.

[ 16 ] 李 超. 基于模糊 AHP-熵权法的邯郸市水资源系统恢复力评价[J]. 水科学与工程, 2023( 1 ): 76-79.

[ 17 ] 臧泽鹏,黄晓鹏,马国军,等. 基于熵权-变异系数法对不同干燥方式下当归干燥特性及理化性质的评价[J]. 中草药, 2022, 53( 23 ): 7403-7413.

[ 18 ] 颜 红,宫思璠,于 亮,等. 脂质体作为药物载体的最新研究进展[J]. 药物生物技术, 2023, 30( 3 ): 325-330.

[ 19 ] 石 晶,冯 云,亓 玺,等. 常用化妆品成型技术( V ) ——仿生物膜: 脂质体[J]. 日用化学工业( 中英文), 2022, 52( 11 ): 1162-1168.

[ 20 ] 庞晓晨,成睿珍,赵 静,等. 中药透皮给药系统研究进展及其新剂型的应用[J]. 中国新药杂志, 2019, 28( 3 ): 286-291.