

# 复方独一味凝胶贴膏的处方优化和制备工艺研究

王 森<sup>1</sup>, 欧水平<sup>2\*</sup>, 袁 涛<sup>3</sup>

<sup>1</sup>遵义医学院; <sup>2</sup>遵义医学院附属医院, 遵义 563003; <sup>3</sup>江西青峰药业有限公司, 赣州 341008

**摘要:**以初黏力、赋形性、综合感官为评价指标, 采用 Box-Behnken 设计对基质处方进行优化, 以流变性为评价指标筛选载药量, 采用延压法涂布制备, 考察物料添加顺序、搅拌速度与时间、干燥温度和时间等工艺参数。优选的基质处方为 Viscomate™ NP-700 5.0 g、甘羟铝 0.14 g、甘油 25 g、EDTA 0.2 g, 载药量 84 g 浸膏。制备的复方独一味凝胶贴膏的外观光滑平整, 具有适宜的黏附性, 无膜残留, 皮肤追随性较好, 制备工艺简单、稳定、可行。

**关键词:** 复方独一味凝胶贴膏; Box-Behnken 设计; 基质处方; 流变性

中图分类号: R283.6

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.8.027

## Optimization and Preparation of Prescriptions of Compound Duyiwei Gel Plasters

WANG Sen<sup>1</sup>, OU Shui-ping<sup>2\*</sup>, YUAN Tao<sup>3</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Zunyi Medical University; <sup>2</sup>First Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003, China; <sup>3</sup>Jiangxi Qinfeng Pharmaceutical Co. Ltd, Jiangxi, Ganzhou 341008, China

**Abstract:** Taking the initial adhesion, forming property and comprehensive sense as evaluation indexes to optimize the matrix formulation of Compound Duyiwei Gel Plasters. Using the rheological property as evaluation indexes to screen the drug loading. Calendering processing was used to prepare Compound Duyiwei Gel Plasters, and the process parameters, including the material adding order, stirring speed and time, drying temperature and time, were investigated. The preferred matrix formulation was as follows: Viscomate™ NP-700 5.0 g, Aluminium glycinate 0.14 g, glycerol 25 g, EDTA 0.2 g, and the drug loading was 84 g fluid extract. The compound Duyiwei gel plasters prepared by the optimized prescription and preparation technique was smooth, with appropriate adhesion and without residual behavior, and was feasible for following the skin.

**Key words:** Compound duyiwei gel plasters; Box-Behnken design; matrix formulation; rheological property

复方独一味凝胶贴膏由独一味、白花秦艽、镰形棘豆、唐古特乌头组方而成, 有祛风除湿, 活血通络, 消肿止痛功效, 用于治疗痛风性关节炎有良效。本品原为藏医经验方, 临床以粉末调敷, 药材利用率不高, 有效成分透皮吸收有限, 使用不便, 限制了临床应用。方中独一味和白花秦艽分别含有山柰苷甲酯、8-O-乙酰山柰苷甲酯和马钱苷酸、龙胆苦苷为代表的环烯醚萜苷类成分, 具有镇痛、抗炎、止血等作用<sup>[1-3]</sup>; 镰形棘豆中黄酮类成分主要有抗炎止痛、清热解毒等药理作用, 代表性成分 2', 4'-二羟查耳酮<sup>[4]</sup>; 唐古特乌头主要药效成分为内酯型二萜生物碱, 包括异叶乌头碱、苯甲酰异叶乌头碱、阿替辛、大

麦芽碱、关附甲素等<sup>[5]</sup>, 具有抗炎、镇痛等药理作用<sup>[6,7]</sup>。本文拟将处方药味进行提取后制成凝胶贴膏, 以扩大用药范围和提高顺应性。前期设计和优化了独一味、白花秦艽和镰形棘豆合提工艺: 8 倍量的 90% 乙醇回流提取 2 次, 第 1 次 40 min, 第 2 次 30 min; 以及唐古特乌头单提工艺: 加 30 倍量 0.1 mol/L 盐酸水溶液在 30 °C 环境下浸泡过夜, 提取液浓缩至 0.1 g/mL, AB-8 大孔树脂纯化, 60% 乙醇洗脱制备总碱。进一步选择交联型凝胶贴膏基质, 以部分中和的聚丙烯酸钠 (NP-700) 为骨架材料, 甘羟铝为交联剂, 酒石酸、EDTA 为交联调节剂, 甘油为保湿剂; 以初黏力、赋形性, 以及皮肤追随性、膏体性状、有无气泡、皮肤膜残留、透布程度等综合感官指标为评价指标, 采用 Box-Behnken 设计对影响基质成型的骨架材料、交联剂、保湿剂进行配比优化; 以流变性为评价指标, 考察载药量对凝胶贴膏性能的

收稿日期: 2016-02-01 接受日期: 2016-05-24

基金项目: 江西中医药大学合作项目 (G-057)

\* 通讯作者 Tel: 86-851-28609168; E-mail: oushuiping1208@126.com

影响,从而优选出最佳基质处方,为研制性质稳定、工艺可行的复方独一味凝胶贴膏奠定基础。

## 1 仪器与材料

EUROSTAR 20 digital 搅拌机[艾卡(广州)仪器设备有限公司],BS124S 电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),MCR101 流变仪(奥地利安东帕有限公司),HH-4 数字显示恒温水浴锅(常州市国华仪器有限公司),DRK129 初黏力测试仪(济南德瑞克仪器有限公司),SH250S 型恒温恒湿培养箱(重庆四达实验仪器有限公司)。

Viscomate™ NP-700(日本昭和电工株式会社),甘羟铝(日本协和化学有限公司),EDTA(西陇化工股份有限公司),甘油(西陇化工股份有限公司),酒石酸(西陇化工股份有限公司),双蒸水(自制),复方独一味流浸膏(自制)。

## 2 实验方法

### 2.1 复方独一味浸膏制备

按处方量称取独一味、镰形棘豆、白花秦艽粉末,加入 8 倍量 90% 乙醇溶液加热回流提取 2 次,第一次提取为 40 min,第二次提取为 30 min,合并提取液,回收乙醇至一定体积时(每 1 mL 含生药 2.0 g),静置,过滤,用石油醚萃取出至无色后得提取液 I。称取唐古特乌头粉末,加入 30 倍量的 0.1 mol/L 酸水于 30 °C 浸泡过夜,过滤后浓缩至 0.1 g/mL,以 3~4 倍柱体积/小时通过 AB-8 型大孔吸附树脂柱,先用 8 倍柱体积蒸馏水洗去杂质,再用 6~7 倍柱体积 60% 乙醇以 2~3 倍柱体积/小时洗脱,收集洗脱液,回收乙醇至一定体积时(每 1 mL 含生药 0.5 g)即得提取液 II。将 I 与 II 按处方量进行混合,备用。

### 2.2 凝胶贴膏基质制备

取处方量的甘羟铝、EDTA 加入甘油中混匀,再加入 NP-700,继续搅拌均匀后得到 A 相;酒石酸微热溶解于适量的蒸馏水中得到 B 相;再将 B 相分次加入 A 相中,在 50 °C 下搅拌 20 min,采用延压法涂布于医用无纺布上,覆于隔离膜干燥成型后,包装。

### 2.3 评价指标的选择与测定

凝胶贴膏基质应具有一定的黏性,还要有良好的涂展性、均匀性、细腻程度且皮肤残留小。参照《中国药典》2015 年版四部贴膏剂的制剂通则<sup>[8]</sup>,测定成型基质的初黏力、赋形性,并对成型基质进行综

合感官评分,以三者测定结果进行综合评价,对复方独一味凝胶贴膏基质处方进行优化。

#### 2.3.1 初黏力试验

采用斜披滚球法测定,通过将一不锈钢钢球从置于 15° 倾斜板上的供试品膏体面滚过,以其能够粘住的最大球号钢球来评价其初粘力的大小。以测定的最大值为 25 分,小一号球的为 20 分,以此类推。

#### 2.3.2 赋形性试验

取供试品 1 片,置于 37 °C、相对湿度 64% 的恒温恒湿箱中 30 min,取出,将供试品固定在与水平面成 60° 的一平整钢板上,放置 24 h,观察膏面有无流淌现象。根据有无流淌现象分为好、较好、一般、较差、差,以无流淌现象为好,评分依次为 25、20、15、10、5 分。

#### 2.3.3 综合感官评分

采用盲法评分法<sup>[9,10]</sup>对皮肤追随性、膏体性状、有无气泡、皮肤膜残留、透布程度五个方面进行评分。①皮肤追随性:取成型凝胶贴膏 3 片,每次取一片贴于手背,用力甩动 10 次,一次未脱落者为满分;②膏体性状:膏体软硬适度,光滑细腻者为满分;③有无气泡:膏体表面有无气泡、气泡多少和大小现象评定;④皮肤膜残留:膏体揭除后,无残留、膏面不破裂者为满分;⑤透布程度:肉眼观察凝胶贴膏涂布一定时间后,无透布者为满分。每一项满分为 10 分,根据现象分为好、较好、一般、较差、差,评分依次对应为 10、8、6、4、2 分。

### 2.4 Box-Behnken 设计优化基质处方

根据文献和预实验结果,以凝胶骨架、交联剂和保湿剂为考察对象,选取对凝胶贴膏基质影响较大的 NP-700( $X_1$ )、甘羟铝( $X_2$ )、甘油( $X_3$ )用量进行基质处方优化,采用 Design-Expert 8.0 软件中 Box-Behnken 设计方法安排试验,因素与水平见表 1,按“2.1”项下方法制备凝胶贴膏基质,进行初黏力、赋形性测定和综合感官评分,三者得分相加之和为该处方基质总分。

### 2.5 验证试验

按 Box-Behnken 设计优化的处方,制备 3 批凝胶贴膏基质,进行初黏力、赋形性测定和综合感官评分。

### 2.6 基质载药量的考察

制备不同载药量的凝胶贴膏(含复方独一味流浸膏分别为 68、84、100 g,折算为干浸膏分别为

表 1 Box-Behnken 设计中的因素与水平  
Table 1 Factors and levels in the Box-Behnken design

水平 Level	(X <sub>1</sub> ) NP-700 (g)	(X <sub>2</sub> ) 甘羟铝 Aluminium glycinate (g)	(X <sub>3</sub> ) 甘油 Glycerol (g)
-1	4.0	0.10	25
0	4.5	0.15	30
1	5.0	0.20	35

8.19 g、6.55 g、9.83 g),膏体制备完成后立即采用 MCR101 流变仪测定其黏弹性。测试模式为振荡扫描,剪切应力为 0~500 Pa,频率为 1 Hz,温度为 25 ± 0.1 °C,每种样品取 3 份,每份扫描 1 次。

### 2.7 干燥温度与时间的考察

根据凝胶贴膏生产常用干燥温度,选择 40 °C 为干燥温度,考察不同干燥时间对凝胶贴膏膏体黏弹性的影响。采用 MCR101 流变仪测定不同干燥时间的含药凝胶贴膏的 G\* 与 η\*。扫描模式为振荡扫描,剪切应力 60 Pa,频率为 1 Hz,温度为 40 ± 0.1 °C,测试时间为 0、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、2

2 h,每种样品取 3 份,每份扫描 1 次。

## 3 实验结果

### 3.1 Box-Behnken 设计的数据处理与优化

Box-Behnken 设计的初黏力、赋形性测定和综合感官的总评分结果见表 2,以总评分为响应变量,对凝胶贴膏基质处方 X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>3</sub> 为自变量进行多元回归模型拟合,模型方程为:

$$Y = -293.41 + 98.35X_1 + 333.00X_2 + 6.965X_3 - 36.00X_1X_2 - 1.10X_1X_3 + 3.60X_2X_3 - 5.83X_1^2 - 843.33X_2^2 - 0.042X_3^2 (r = 0.9919)。$$

表 2 Box-Behnken 试验设计与结果

Table 2 Design and results of Box-Behnken experiments

试验号 No.	X <sub>1</sub> (g)	X <sub>2</sub> (g)	X <sub>3</sub> (g)	总分 Total scores
1	4.00(-1)	0.15(0)	25.00(-1)	67.4
2	5.00(0)	0.15(0)	25.00(-1)	80.0
3	4.00(-1)	0.15(0)	35.00(1)	72.4
4	5.00(1)	0.15(0)	35.00(1)	74.6
5	4.00(-1)	0.10(-1)	30.00(0)	66.6
6	5.00(1)	0.10(-1)	30.00(0)	75.6
7	4.00(-1)	0.20(1)	30.00(0)	71.6
8	5.00(1)	0.20(1)	30.00(0)	77.0
9	4.50(0)	0.10(-1)	25.00(-1)	72.6
10	4.50(0)	0.10(-1)	35.00(1)	71.6
11	4.50(0)	0.20(1)	25.00(-1)	72.8
12	4.50(0)	0.20(1)	35.00(1)	75.4
13	4.50(0)	0.15(0)	30.00(0)	71.6
14	4.50(0)	0.15(0)	30.00(0)	77.2
15	4.50(0)	0.15(0)	30.00(0)	76.0

模型方差分析结果见表 3,拟合模型具有显著性,F 值为 33.65,P 值为 0.0006 < 0.05,模型相关系数良好,失拟项 F 值较小,不显著,说明该模型对试

验结果拟合良好,实验误差小;X<sub>1</sub>、X<sub>2</sub>、X<sub>1</sub>X<sub>3</sub> 项具有显著性,各因素对凝胶贴膏基质质量的影响次序为 NP-700 > 甘羟铝 > 甘油,其中 NP-700 影响最显著。

采用 Design-Expert 8.0 软件绘制三维效应面图, 见图 1。根据多元线性回归拟合方程可以直观地反映各因素的交互作用以及对响应值的影响, 可得到拟合曲面最大值, 以总分最大为为优化目标选择最佳

基质配方, 得到最佳处方条件为  $X_1 = 5.0$ 、 $X_2 = 0.14$ 、 $X_3 = 25$ , 即 NP-700 5.0 g、甘羟铝 0.14 g、EDTA 0.2 g、甘油 25 g。

表 3 拟合模型方差分析

Table 3 ANOVA of Model

方差来源 Source	平方和 Sum of Squares	自由度 df	均方 Mean Square	F 值 F Value	P 值 p-value
模型 Model	186.36	9	20.71	33.65	0.0006 *
$X_1$	111.00	1	111.00	180.40	<0.0001 *
$X_2$	13.52	1	13.52	21.97	0.0054 *
$X_3$	0.045	1	0.045	0.073	0.7976
$X_1 X_2$	3.24	1	3.24	5.27	0.0702
$X_1 X_3$	30.25	1	30.25	49.16	0.0009 *
$X_2 X_3$	3.24	1	3.24	5.27	0.0702
$X_1^2$	7.85	1	7.85	12.76	0.0160 *
$X_2^2$	16.41	1	16.41	26.67	0.0036 *
$X_3^2$	4.14	1	4.14	6.72	0.0487 *
残差 Residual	3.08	5	0.62		
失拟项 Lack of Fit	1.69	3	0.56	0.81	0.5929
净误差 Pure Error	1.39	2	0.69		
总离差 Cor Total	189.44	14			

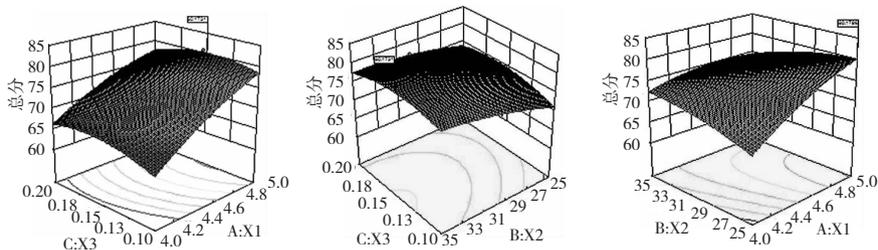


图 1 因素交互作用的三维响应面图

Fig. 1 3D response surface plots showing the interactive effect of different factors

### 3.2 验证试验

按 Box-Behnken 设计优化的处方: NP-700 5.0 g、甘油 25 g、甘羟铝 0.14 g、EDTA 0.2 g、酒石酸 0.2 g, 制备 3 批样品, 所制得凝胶贴膏基质膏面光洁, 黏附力、剥离强度适中, 无膜残留, 均匀性、涂展性、皮肤追随性均较好, 证明了 Box-Behnken 设计优化模型的可靠性。

### 3.3 基质载药量的考察

不同载药量凝胶贴膏的复数模量(A)和复数黏度(B)变化见图2, 结果表明所有样品的线性黏弹区均在 0~100 Pa 范围内, 随着复方独一味浸膏的加

入, 凝胶贴膏的复数模量(composite modulus,  $G^*$ )和复数黏度(complex viscosity,  $\eta^*$ )均有不同程度的下降, 说明浸膏加入削弱了基质交联结构的黏弹性, 直接影响制剂的黏附性能。综合考虑临床疗效与制剂黏附性能, 选择基质载药量为 84 g 流浸膏较为适宜。

### 3.4 浸膏与基质的添加顺序

经实验宜采用以下顺序添加复方独一味浸膏: 按“2.1”项下方法制备 A 相和 B 相, 备用; 将复方独一味流浸膏分次加入 A 相中, 搅拌均匀, 再加入 B 相, 所制得的凝胶贴膏膏体细腻, 色泽均匀, 提取物

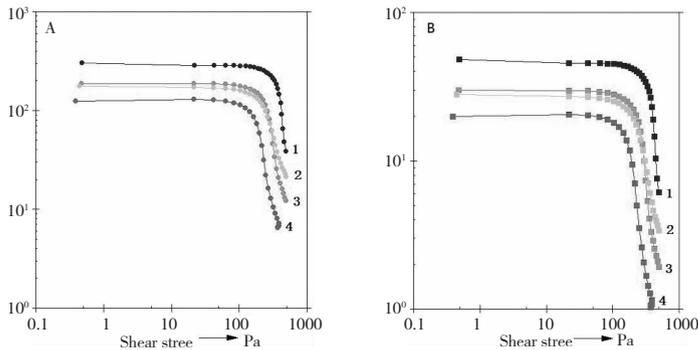


图2 不同载药量凝胶贴膏的复数模量(A)和复数黏度(B)变化图

Fig. 2 The composite modulus (A) and complex viscosity (B) variations of different drug loadings

注:1:空白基质;2:载药量 68 g 流浸膏;3:载药量 84 g 流浸膏;4:载药量 100 g 流浸膏

Note:1:matrix;2:drug loading:68 g fluid extract;3:drug loading:84 g fluid extract;4:drug loading:100 g fluid extract

与基质相容性较好。

### 3.5 搅拌速度与时间的选择

通过实验发现,当搅拌速度为 300 rpm,均匀搅拌 20 min 时,复方独一味浸膏与凝胶贴膏基质混和均匀、膏体细腻且无气泡。

### 3.6 干燥温度与时间的考察

不同干燥时间制备的凝胶贴膏膏体黏弹性见图

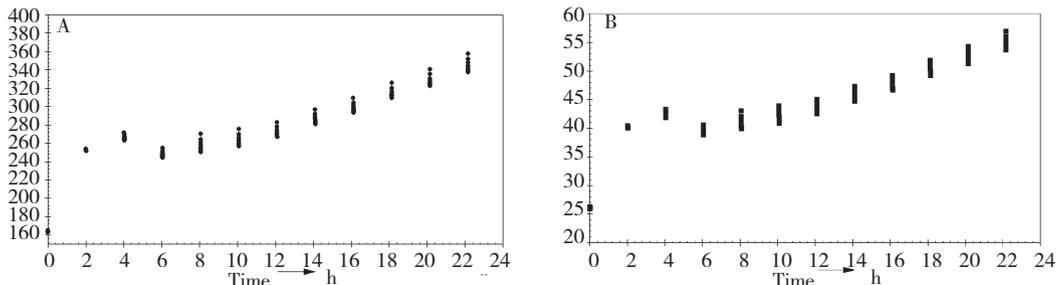


图3 40 °C 环境下凝胶贴膏复数模量(A)和复数黏度(B)随时间的变化图

Fig. 3 The composite modulus(A) and complex viscosity (B) variation of different drug loadings in 40 °C

## 4 讨论

本文以成型凝胶贴膏基质的初黏力、赋形性、并结合综合感官为评价指标,通过响应面 Box-Behnken 法对基质处方进行优化,得到最优处方为 NP-700 5.0 g,甘油 25 g,甘羟铝 0.14 g,EDTA 0.2 g。再通过药物与基质的添加顺序、搅拌速度与时间、干燥温度与时间、载药量与干燥时间等工艺参数考察,确定痛风巴布剂的制备工艺顺序为:将处方量的 EDTA、甘羟铝加入甘油中,充分混合均匀,再依次加入 NP-700、药物提取液、酒石酸,得到的膏体在 50 °C 下以 300 rpm 的速度搅拌 20 min 后,延压法涂布于无纺

布上。结果表明,随着干燥时间的延长,膏体中的水分慢慢散失,体系逐步发生交联反应,并经历了快速期、缓慢期、平缓期 3 个过程,使得膏体的  $G^*$  和  $\eta^*$  增加<sup>[11]</sup>。但干燥时间太长,膏体的柔性降低、硬度增加,黏附性不足,严重影响产品质量。综合考虑凝胶贴膏的保湿性与黏附性,选择 40 °C 干燥 12 h 较为合适。

布上,40 °C 环境下干燥 12 h,包装成型即可。

基质决定了凝胶贴膏的黏附性、涂展性、柔软性以及载药和释药性能,基质处方研究是凝胶贴膏研究的基础和核心;中药凝胶贴膏多为复方制剂,所含成分复杂,性质各异,中药浸膏的加入势必影响基质的性能,基质应有适宜的载药量,并与中药浸膏有良好的相容性;制备过程中各组分的添加顺序、搅拌速度和时间、炼和温度、烘干温度和时间,对凝胶贴膏的性能也有一定的影响。因此,处方和工艺是制备性能优良的凝胶贴膏的关键,需因药而异,结合药物性质,选择合理的基质处方,适宜的制备工艺<sup>[12]</sup>。

复方独一味凝胶贴膏为交联型基质,以部分中

和的聚丙烯酸钠(NP-700)为骨架材料,甘羟铝为交联剂,提供 $Al^{3+}$ 与NP-700的羧基发生交联,形成三维网状结构的凝胶基质<sup>[11,13]</sup>。NP-700、甘羟铝的用量对初黏力、赋形性和皮肤追随性、膏体性状、有无气泡、皮肤残留、透布程度等性能有极显著性影响。甘油作为保湿剂能与凝胶中的水结合,防止水分的蒸发和损失,使膏体保持较高的含水量,长时间维持基质的性能。

凝胶基质的黏弹性是重要的流变学性质,可迅速和精确地反映基质的内部行为<sup>[11]</sup>,当复方独一味凝胶贴膏的基质载流浸膏量为100 g时, $G^*$ 和 $\eta^*$ 降低程度较大,严重影响凝胶贴膏基质的黏附性,可能超出基质的最大载药范围,减少基质的交联密度,使得凝胶贴膏的弹性下降,易产生黏性差、残留多、易烂膏、透布严重等现象。

凝胶贴膏制备过程中,为了使中药提取物与凝胶贴膏基质更好的相容,提取液或浸膏需在凝胶贴膏成型之前加入;适宜的搅拌速度和时间,一方面可以减少气泡的形成,另一方面可以避免过快或长时间搅拌所形成的高剪切力破坏凝胶骨架而导致的黏性降低。温度对交联反应速率影响较大,温度升高利于交联反应的进行,但是温度过高又会导致凝胶贴膏膏体水分严重散失、硬度增加,进而使凝胶贴膏的黏性降低而不利于贴敷。膏体制备完成膏体开始交联, $G^*$ 和 $\eta^*$ 增加,黏弹性增强,应在膏体制备完成尽快完成涂布。随着干燥时间的延长,膏体中水分的散失能帮助凝胶贴膏避免冷流,但水分散失会导致膏体柔性降低且不利于化学性交联反应的进行,影响膏体的黏接性能。

Box-Behnken设计既能考察各个因素对效应的影响以及各影响间的交互作用,也可以进行各个因素的最优化,比单因素考察全面客观<sup>[2]</sup>。本实验采用Box-Behnken设计-效应面优化法对凝胶贴膏基质处方进行优化,并确定了适宜的载药量和最佳制备工艺,为复方独一味凝胶贴膏的开发应用提供参考。

#### 参考文献

1 Jia Y(贾诩), Li MX(李茂星), Tao R(陶锐), et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of iridoid glycosides from Tibetan medicine *Lamiophlomis rotata* in Balb/C mice. *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志), 2015, 8: 635-639.

2 Qiu JG(邱建国), Li MX(李茂星), Zhang QL(张泉龙), et al. Optimization of the extraction process of Tibetan medicine *Lamiophlomis rotata* by orthogonal test. *China Pharm* (中国药房), 2014, 25: 1760-1763.

3 Wang L(王笠), Xu L(许亮). Pharmacognosy progression *Gentiana straminea* Maxim. *Chin J Ethnomed Ethnopharm* (中国民族民间医药), 2015, 24(6): 17-19.

4 Wu C(吴诚), Xu HQ(许惠琴). Experimental study on the effect of anti-inflammatory and hemostasis of 2',4'-dihydroxy chalcone in *Oxytropis falcate* Bunge. *J Pharm Prac* (药学实践杂志), 2015, 28: 431-433.

5 Luo M(罗明), Li C(李春), Lin LM(林丽美), et al. Research progress on Tibetan medicinal herb Ponkar. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2012, 12: 298-302.

6 Jia QW(贾庆文), Yan B(闫滨), Wang L(王璐). Toxicity study on aconitum drug and overview on *Aconitum tanguticum* (Maxim.) Stapf. *Food Drug* (食品与药品), 2012, 7: 299-302.

7 Ai C(艾嫦), Zhu YY(朱妍妍), Zhao CQ(赵长琦). Recent advances on chemical constituents, pharmacological study and the endophytes of Genus *Aconitum*. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2012, 24: 248-259.

8 Chinese Pharmacopoeia Commission (国家药典委员会). Pharmacopoeia of People's Republic of China (中华人民共和国药典). Beijing: China Medical Science Press, 2015. Vol IV, 22-23, 130-132.

9 Li Z(李智), Yu JY(于金英), Jiao Y(蒋瑶), et al. Optimization of matrix recipe of Bitongting Cataplasm by Box Behnken Design. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2015, 27: 226-231.

10 Lu J(鹿静), Wei XY(魏希颖), Zhang Q(张琼), et al. Optimization of formulation of breviscapine cataplasm. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2013, 3: 504-507.

11 Hou XM(侯雪梅), Ding BY(丁宝月), Cai Q(蔡霖), et al. Cross-linking mechanism of the matrix of hydrogel patch. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2012, 6: 785-790.

12 Song LH(宋立华), Liu SZ(刘淑芝). Advances in Traditional Chinese Medicine Cataplasm. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2015, 22: 133-136.

13 Onuki Y, Nishikawa M, Morishita M, et al. Development of photocrosslinked polyacrylic acid hydrogel as an adhesive for dermatological patches; involvement of formulation factors in physical properties and pharmacological effects. *Int J Pharm*, 2008, 349: 47-52.