

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.08.010

# 伪三元相图结合 CCD 响应面法优化辛夷油微乳处方\*

黄琼<sup>1</sup>,李媛媛<sup>1</sup>,石锦峰<sup>1</sup>,许锦涛<sup>1</sup>,董自波<sup>1,2Δ</sup>

(1. 江苏海洋大学药学院,江苏 连云港 222005; 2. 江苏省海洋药用资源开发工程研究中心,江苏 连云港 222005)

**摘要:**目的 优选辛夷油微乳处方。方法 以辛夷油为油相、蒸馏水为水相,借助伪三元相图,选择合适的乳化剂和助乳化剂及其配比范围;以油相质量分数、固定乳化剂与助乳化剂比例( $K_m$ 值)为考察因素,以乳滴粒径及聚合物分散性指数(PDI)为评价指标,采用中心复合设计响应面法优选上述两因素的最佳比例。结果 优选的辛夷油微乳处方为以辛夷油为油相、聚氧乙烯醚蓖麻油为乳化剂、PEG400为助乳化剂,三者比例为34.39:30.71:34.90。所得微乳的理论平均粒径为44.34 nm, PDI为0.250。结论 优选的辛夷油微乳处方客观、合理、稳定、可靠。

**关键词:**辛夷油微乳;伪三元相图;中心复合设计响应面法;处方优化

中图分类号:R943

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)08-0042-05

## Optimization of the Prescription of Magnoliae Flos Oil - Based Microemulsion by Pseudo - Ternary Phase Diagram Combined with CCD Response Surface Method

HUANG Qiong<sup>1</sup>, LI Yuanyuan<sup>1</sup>, SHI Jinfeng<sup>1</sup>, XU Jintao<sup>1</sup>, DONG Zibo<sup>1,2</sup>

(1. Department of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang, Jiangsu, China 222005; 2. Jiangsu Marine Pharmaceutical Resources Development Engineering Research Center, Lianyungang, Jiangsu, China 222005)

**Abstract: Objective** To optimize the prescription of Magnoliae Flos oil - based microemulsion. **Methods** Appropriate emulsifier and co - emulsifier and their ratio range were selected by pseudo - ternary phase diagram with the Magnoliae Flos oil as oil phase and the distilled water as water phase. The mass fraction of oil phase, the ratio of fixed emulsifier and co - emulsifier ( $K_m$  value) as investigation factors, the best ratio of them was optimized by central composite design (CCD) response surface method with the droplet size and polymer dispersity index (PDI) as evaluation indexes. **Results** The optimal Magnoliae Flos oil - based microemulsion prescription was as follows: Magnoliae Flos oil as oil phase, polyoxyethylene ether castor oil as emulsifier, PEG400 as co - emulsifier, the ratio of them was 34.39:30.71:34.90. The theoretical average particle size of microemulsion was 44.34 nm, PDI was 0.250. **Conclusion** The optimal Magnoliae Flos oil - based microemulsion prescription has the good advantage of objectivity, rationality, stability and reliability.

**Key words:** Magnoliae Flos oil - based microemulsion; pseudo - ternary phase diagram; central composite design response surface method; prescription optimization

辛夷具有散风寒、通肺窍功效,主治风寒头痛、鼻塞、鼻渊、鼻流涕等症,其药用成分主要集中于挥发油中<sup>[1]</sup>。微乳(ME)是油相、水相、乳化剂、助乳化剂按一定比例混合,自发形成的各向同性、热力学稳定的体系,粒径为10~100 nm,可提高水难溶性及脂溶性药物的溶解

度,粒径小且分布均匀,提高生物利用度,增强稳定性,且存储方便<sup>[2-3]</sup>。将挥发油与一定比例的乳化剂与助乳化剂制成水包油型微乳(O/W),可改善前者的溶解性,使其在体内维持恒定有效的血药浓度<sup>[4-5]</sup>。中心复合设计(CCD)响应面法集数学和统计学方法为一体,具有显

\*基金项目:江苏省教育厅高校优秀科技创新团队项目[苏教科函[2019]7号]。

第一作者:黄琼,女,在读硕士研究生,研究方向为中药制剂工艺及质量控制,(电子信箱)hqzz0703@163.com。

Δ通信作者:董自波,男,博士研究生,研究员,研究方向为抗炎免疫调控机制、中药新剂型及新药开发、中成药经典方组方优化与二次开发,(电子信箱)dongzibo999@163.com。

[20] 鲍峻峻,许建明,胡咏梅,等. 左氧氟沙星经胃转运、分布特点的研究[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(1):90-96.

[21] 胡咏梅,张珊珊,张磊,等. Ussing chamber 技术评价 P-糖蛋白及有机阳离子转运体对左氧氟沙星跨胃黏膜转运的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(17):1732-1735.

[22] BAIETTO L, CORCIONE S, PACINI G, et al. A 30 - years review on pharmacokinetics of antibiotics: is the right time for

pharmacogenetics? [J]. Current Drug Metabolism, 2014, 15(6):581-598.

[23] MERINO G, ALVAREZ AI, PULIDO MM, et al. Breast cancer resistance protein (BCRP / ABCG2) transports fluoroquinolone antibiotics and affects their oral availability, pharmacokinetics, and milk secretion [J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34(4):690-695.

(收稿日期:2021-07-07;修回日期:2021-10-11)

著优势<sup>[6]</sup>。本研究中采用伪三元相图法<sup>[7]</sup>联合 CCD 响应面法筛选和优化辛夷油微乳处方。现报道如下。

1 仪器及试药

1.1 仪器

JJ444BC 型电子分析天平(上海赛多利斯贸易有限公司);Zetasizer Nano - ZS90 型激光粒度仪(英国 Malvern 公司);KDM 型调温加热套(山东鄞城华鲁电热仪器有限公司);ZNCL - GS 型智能磁力搅拌器(上海凌科实业发展有限公司)。

1.2 试药

聚氧乙烯醚蓖麻油(EL35,批号为 L13056975)、聚氧乙烯氢化蓖麻油(RH40,批号为 C13263123)、吐温 80(TW80,批号为 C11595187)、聚乙二醇 400(PEG400,批号为 C12919100),均购自上海麦克林生化科技公司;无水乙醇(批号为 20200805)、甘油(批号为 20191014),均购自国药集团化学试剂有限公司;辛夷药材饮片(亳州中药材总公司中西药公司,批号为 20210320)。

2 方法与结果

2.1 辛夷油提取

采用水蒸气蒸馏法提取<sup>[8-10]</sup>。取药材样品 50 g,置 1 000 mL 圆底烧瓶中,加入药材 9 倍量的水,浸泡 0.5 h,以加热套加热回流提取挥发油,煮沸后调节电压至微沸,提取 3 h,即得辛夷油。

2.2 乳化剂与助乳化剂初筛

将不同乳化剂、助乳化剂与油相按一定比例组合,观察乳化情况,初步筛选乳化剂与助乳化剂。固定乳化剂与助乳化剂比例( $K_m$  值)为 1:1,油相、乳化剂与助乳化剂混合液的总质量为 1.0 g,制备乳化剂与助乳化剂总量( $T_s$ )和乳化剂比例分别为 7:3,6:4,5:5 的混合液,混匀,缓慢加入 35℃ 蒸馏水,磁力温和搅拌,稀释至 10 mL。目测外观判断等级并记录。判断标准<sup>[11]</sup>:A,迅速乳化,形成澄清或泛蓝的微乳;B,迅速乳化,形成蓝白色微乳;C,分散乳化稍慢,形成白色乳剂;D,分散乳化较慢,油相与水相无法形成均一体系。结果显示,所选乳化剂与助乳化剂与油相均有一定相容性,但有些不能形成微乳。乳化剂 EL35 所在体系乳化情况良好;RH40 与 TW80 的混合液体体系乳化较慢,遇水形成白色奶状乳剂。故确定乳化剂为 EL35。助乳化剂为 PEG400 或甘油所在体系乳化效果优于无水乙醇所在体系,故助乳化剂选用 PEG400 或甘油。结果见表 1。

2.3 乳化剂筛选

以辛夷油为油相、EL35 为乳化剂,分别与助乳化剂 PEG400、甘油组成三元系统绘制伪三元相图。固定  $K_m$  值为 1:1,油相、乳化剂与助乳化剂混合液的总质量为 1.0 g,  $T_s$  与油相的比例按 9:1,8:2,7:3,6:4,5:5,4:6,

表 1 油相、乳化剂与助乳化剂在不同比例下的乳化情况  
Tab. 1 Emulsification of oil phase, emulsifier and co - emulsifier in different ratios

| 组成                  | 7:3 | 6:4 | 5:5 | 评价 |
|---------------------|-----|-----|-----|----|
| 辛夷油 - RH40 - 无水乙醇   | C   | C   | C   |    |
| 辛夷油 - RH40 - PEG400 | C   | C   | C   |    |
| 辛夷油 - RH40 - 甘油     | C   | C   | C   |    |
| 辛夷油 - EL35 - 无水乙醇   | C   | C   | C   |    |
| 辛夷油 - EL35 - PEG400 | B   | B   | A   | 好  |
| 辛夷油 - EL35 - 甘油     | B   | A   | B   | 好  |
| 辛夷油 - TW80 - 无水乙醇   | C   | C   | C   |    |
| 辛夷油 - TW80 - PEG400 | C   | B   | C   |    |
| 辛夷油 - TW80 - 甘油     | C   | C   | C   |    |

3:7,2:8,1:9 制备不同质量比例的混合物。按不同比例称取辛夷油、乳化剂与助乳化剂,置 50 mL 小烧杯中,30℃ 下 450 r/min 磁力搅拌,混匀,滴加蒸馏水,观察溶液由澄清变浑浊再变澄清的现象,待溶液澄清不再变化时记录滴加的水量。采用 Origin 9.0 软件连接可形成微乳的点,绘制伪三元相图,比较形成微乳的区域大小,选择助乳化剂。详见图 1。在相同条件下,A 图中能形成微乳的面积较大,故选择 PEG400 作为助乳化剂。

2.4 CCD 响应面法优选<sup>[12-13]</sup>

以辛夷油为油相、EL35 为乳化剂、PEG400 为助乳

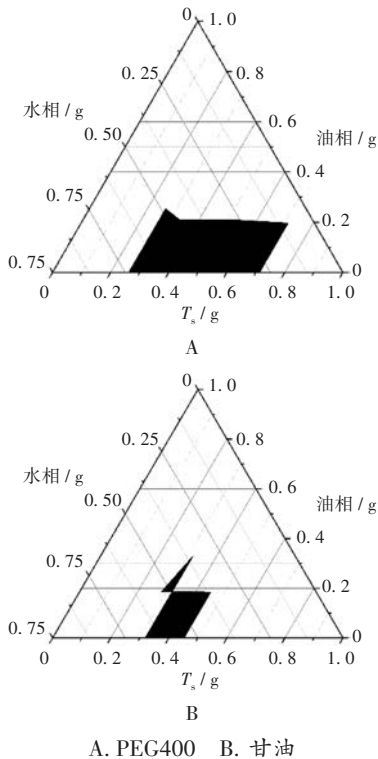


图 1 不同助乳化剂绘制的伪三元相图  
A. PEG400 B. Glycerol

Fig. 1 Pseudo - ternary phase diagram of different co - emulsifiers

化剂组成三元系统绘制伪三元相图。变换 $K_m$ 值,油相、 $T_s$ 的总质量为1.0 g时, $T_s$ 与油相的比例按9:1,8:2,7:3,6:4,5:5,4:6,3:7,2:8,1:9制备不同质量比例的混合物。按不同比例,称取辛夷油、乳化剂与助乳化剂,置50 mL小烧杯中,30℃下450 r/min磁力搅拌,混匀,滴加蒸馏水,观察溶液由澄清变浑浊再变澄清的现象,待溶液澄清不再变化时记录滴加的水量。用Origin 9.0软件连接可形成微乳的点,绘制伪三元相图。结果见图2。可见,变换 $K_m$ 值为3:1时,稀释过程中会出现黏度大的凝胶相,形成微乳的时间变长,当 $K_m$ 值为1:3时,混合体系形成微乳的点极少,难以绘制伪三元相图。结果显示,不同 $K_m$ 值,混合体系能形成微乳的区域为油相质量分数在30%~60%范围内,因此选取对微乳粒径及聚合物分散性指数(PDI)有显著影响的2个因素[油相质量分数( $X_1$ )和 $K_m$ 值( $X_2$ )]作为自变量,以乳滴粒径及PDI为评价指标(因变量 $Y$ ),采用二因素五水平的CCD响应面法优化处方。根据有效微乳区域确定因素的极大值和极小值,各因素水平代码值和实际操作量值见表2。按CCD响应面法原理安排13次试验,试验设计与结果见表3。采用Design-Expert 8.0软件,对表3试验结果进行非线性回归(二项式公式拟合),方差分析结果见表4和表5。

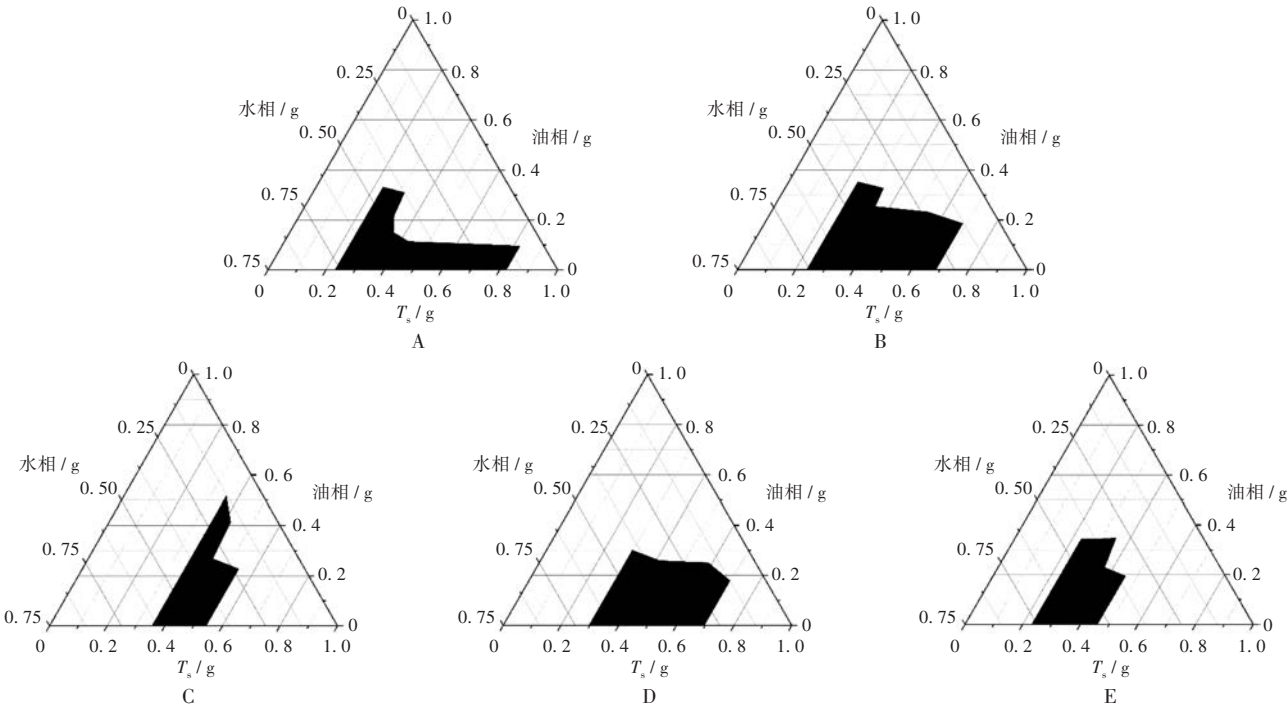
拟合方程： $Y_{\text{粒径}} = -248.860 + 14.602 X_1 - 12.234 X_2 + 0.523 X_1 X_2 - 0.180 X_1^2 - 2.012 X_2^2$

表2 因素与水平

| 水平     | $X_1$ (%) | $X_2$ |
|--------|-----------|-------|
| -1.414 | 30.00     | 0.50  |
| -1     | 34.39     | 0.87  |
| 0      | 25.00     | 1.75  |
| +1     | 55.61     | 2.63  |
| +1.414 | 60.00     | 3.00  |

表3 CCD响应面法试验设计与结果

| 序号 | $X_1$  | $X_2$  | 粒径(nm) | PDI   |
|----|--------|--------|--------|-------|
| 1  | -1.414 | 0      | 29.23  | 0.120 |
| 2  | 0      | 0      | 52.79  | 0.253 |
| 3  | -1     | -1     | 44.97  | 0.250 |
| 4  | 1      | 1      | 38.66  | 0.481 |
| 5  | 0      | -1.414 | 46.52  | 0.546 |
| 6  | -1     | 1      | 39.21  | 0.382 |
| 7  | 1.414  | 0      | 4.78   | 0.316 |
| 8  | 1      | -1     | 24.87  | 0.522 |
| 9  | 0      | 0      | 61.28  | 0.297 |
| 10 | 0      | 1.414  | 62.15  | 0.697 |
| 11 | 0      | 0      | 58.55  | 0.284 |
| 12 | 0      | 0      | 62.56  | 0.291 |
| 13 | 0      | 0      | 55.22  | 0.243 |



A.  $K_m = 1:2$  B.  $K_m = 2:1$  C.  $K_m = 3:2$  D.  $K_m = 3:1$  E.  $K_m = 2:3$

图2 不同 $K_m$ 比例绘制的伪三元相图

A.  $K_m = 1:2$  B.  $K_m = 2:1$  C.  $K_m = 3:2$  D.  $K_m = 3:1$  E.  $K_m = 2:3$

Fig. 2 Pseudo-ternary phase diagrams of different  $K_m$  ratios

表4 粒径回归方程方差分析结果

Tab. 4 Results of the analysis of the variance of the particle size regression equation

| 方差来源           | 离差平方和     | 自由度 | 均方        | F值      | P值         | 显著性 |
|----------------|-----------|-----|-----------|---------|------------|-----|
| 模型             | 3 443. 83 | 5   | 688. 77   | 40. 56  | < 0. 000 1 | **  |
| A - $X_1$      | 381. 32   | 1   | 381. 32   | 22. 45  | 0. 002 1   | **  |
| B - $X_2$      | 113. 51   | 1   | 113. 51   | 6. 68   | 0. 036 2   | *   |
| AB             | 95. 55    | 1   | 95. 55    | 5. 63   | 0. 049 5   | *   |
| A <sup>2</sup> | 2 845. 20 | 1   | 2 845. 20 | 167. 53 | < 0. 000 1 | **  |
| B <sup>2</sup> | 16. 88    | 1   | 16. 88    | 0. 99   | 0. 351 9   |     |
| 残差             | 118. 88   | 7   | 16. 98    |         |            |     |
| 失拟项            | 52. 19    | 3   | 17. 40    | 1. 04   | 0. 464 4   |     |
| 纯误差            | 66. 70    | 4   | 16. 67    |         |            |     |
| 总离差            | 3 562. 71 | 12  |           |         |            |     |

注: \* $P < 0. 05$ , \*\* $P < 0. 01$ 。表5同。

Note: \* $P < 0. 05$ , \*\* $P < 0. 01$ (for Tab. 4 - 5).

表5 PDI回归方程方差分析结果

Tab. 5 Results of Analysis of variance of the PDI regression equation

| 方差来源           | 离差平方和  | 自由度 | 均方       | F值      | P值         | 显著性 |
|----------------|--------|-----|----------|---------|------------|-----|
| 模型             | 0. 30  | 5   | 0. 059   | 74. 64  | < 0. 000 1 | **  |
| A - $X_1$      | 0. 053 | 1   | 0. 053   | 66. 38  | < 0. 000 1 | **  |
| B - $X_2$      | 0. 012 | 1   | 0. 012   | 14. 65  | 0. 006 5   | **  |
| AB             | 0. 007 | 1   | 0. 007   | 9. 46   | 0. 017 9   | *   |
| A <sup>2</sup> | 0. 006 | 1   | 0. 006   | 8. 21   | 0. 024 2   | *   |
| B <sup>2</sup> | 0. 20  | 1   | 0. 20    | 257. 69 | < 0. 000 1 | **  |
| 残差             | 0. 006 | 7   | 0. 000 8 |         |            |     |
| 失拟项            | 0. 003 | 3   | 0. 001   | 1. 85   | 0. 278 5   |     |
| 纯误差            | 0. 002 | 4   | 0. 000 6 |         |            |     |
| 总离差            | 0. 30  | 12  |          |         |            |     |

$$Y_{\text{PDI}} = -0. 383 + 0. 040 X_1 - 0. 522 X_2 + 0. 005 X_1 X_2 - 0. 000 3 X_1^2 + 0. 221 X_2^2$$

模型 $P$ 值 $< 0. 05$ 表示显著,失拟项 $P$ 值 $> 0. 05$ 表示不显著,即该模型在被研究的回归区域内拟合较好;若多元相关系数( $R^2$ )越大,则相关性越好;变异系数( $CV$ ) $< 10\%$ ,表示试验的可信度和精确度较高;精密度是有效信号与噪声的比值, $> 4$ 视为合理<sup>[12]</sup>。由表6和表7可见,试验的拟合回归方程符合以上几个原则,适应性较好。根据拟合的方程,采用Design - Expert 8. 0软件绘制油相质量分数与 $K_m$ 值对粒径和PDI影响的等高线图及3D响应面图。详见图3。

由图3可知,固定 $K_m$ 值,随着油相的增加,粒径先增大后减小;当 $X_1$ 一定且不超过45%时, $K_m$ 值的变化对粒径影响偏小,当 $X_1$ 一定且超过45%时,粒径随着 $K_m$ 值的增大而明显增大;固定 $K_m$ 值,随着油相的增加,PDI逐

表6 粒径回归方程误差分析结果

Tab. 6 Results of analysis of the error of the particle size regression equation

| 项目       | 数值      | 项目               | 数值       |
|----------|---------|------------------|----------|
| Std. Dev | 4. 12   | R - Squared      | 0. 966 6 |
| Mean     | 44. 68  | Adj R - Squared  | 0. 942 8 |
| CV(%)    | 9. 22   | Pred R - Squared | 0. 866 6 |
| PRESS    | 475. 33 | Adeq Precision   | 18. 724  |

表7 PDI回归方程误差分析结果

Tab. 7 Results of analysis of the error of the PDI regression equation

| 项目       | 数值     | 项目               | 数值       |
|----------|--------|------------------|----------|
| Std. Dev | 0. 028 | R - Squared      | 0. 981 6 |
| Mean     | 0. 36  | Adj R - Squared  | 0. 968 4 |
| CV(%)    | 7. 81  | Pred R - Squared | 0. 911 8 |
| PRESS    | 0. 027 | Adeq Precision   | 29. 928  |

渐增大;当 $X_1$ 一定时,随着 $K_m$ 值的增大,PDI先减小后增大。由Design Expert 8. 0软件分析优化出的最优结果为 $X_1$ 为34. 39%、 $X_2$ 为0. 88,即油相占34. 39%、乳化剂占30. 71%、助乳化剂占34. 90%。预测出该最优处方的粒径理论值为44. 34 nm,PDI为0. 250。

### 2. 5 验证试验

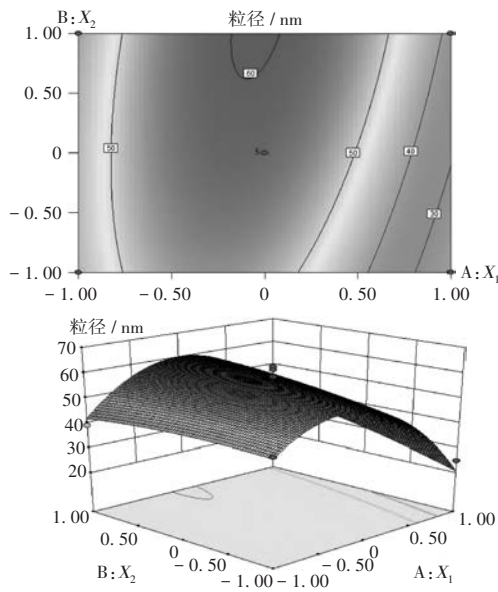
按最佳工艺条件进行3次验证试验,结果见表8,粒径分布见图4。得到的粒径平均值为44. 22 nm,与理论预测值(44. 34 nm)相差0. 27%,PDI平均值为0. 251,与理论预测值(0. 250)相差0. 4%,表明该响应面模型有效,可靠性好。

### 3 讨论

本研究中以辛夷油为油相、EL35为乳化剂、PEG400为助乳化剂,以油相质量分数 $X_1$ 和 $K_m$ 值( $X_2$ )为自变量,以微乳粒径及PDI为评价指标,进行CCD响应面试验设计,采用响应面法对制备工艺进行优化,得最佳处方,油相占34. 39%,乳化剂占30. 71%,助乳化剂占34. 90%。预测出该最优处方的粒径理论值为44. 34 nm,PDI为0. 250。经验证,实测值与预测值的偏差小于10%,响应面模型有效、可靠。

本研究中, $K_m$ 值较大时,稀释过程中会出现黏度大的凝胶相,形成微乳的时间变长; $K_m$ 值较小时,形成微乳的时间变短,且形成的微乳更加澄清;但 $K_m < 0. 5$ 时,混合体系形成微乳的点极少,难以绘制伪三元相图。 $K_m$ 值一定时,油相质量占比越大,形成微乳的时间逐渐变长,当油相质量占比超过一定范围,





a. 油相质量分数与  $K_m$  值对粒径的影响  
b. 油相质量分数与  $K_m$  值对PDI的影响

图3 等高线图及3D响应面图

a. Effect of oil phase mass fraction and  $K_m$  value on particle size  
b. Effect of oil phase mass fraction and  $K_m$  value on PDI

Fig. 4 Contour map and 3D response surface map

难以形成微乳。均匀设计与正交试验设计方法目前使用较多,采用线性模型进行拟合,呈试验次数较少,但精确度较低,预测性也较差。CCD响应面法试验次数少,且试验精度高,预测性也较好,应用于药学研究的效果较好<sup>[14]</sup>。

当乳化剂与助乳化剂种类及质量比不同时,形成微乳的性质及特点均会产生较大差异,影响微乳粒径,也影响载药的质量和药效的发挥<sup>[15]</sup>。本研究中通过伪三元相图结合CCD响应面法优化的辛夷油微乳处方客

表8 工艺验证试验结果

Tab. 8 Results of the test of process validation tests

| 序号 | 油相(%) | EL35(%) | PEG400(%) | 粒径(nm) | PDI   |
|----|-------|---------|-----------|--------|-------|
| 1  | 34.89 | 30.11   | 33.60     | 44.92  | 0.251 |
| 2  | 33.58 | 31.35   | 35.12     | 44.47  | 0.245 |
| 3  | 35.07 | 29.95   | 34.71     | 43.28  | 0.258 |

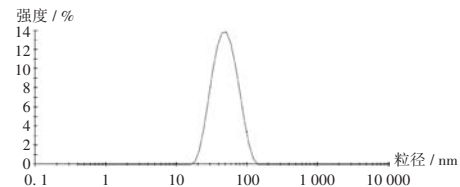


图4 油相:EL35:PEG400为34.39:30.71:34.90时体系的粒度分布图

Fig. 4 Oil phase:EL35:PEG400 was 34.39:30.71:34.90: A plot of the granularity distribution of the system

观、合理、稳定、可靠,且方法操作简便。

#### 参考文献

- [1] 张行. 辛夷化学成分及其抗过敏活性研究[D]. 上海:上海中医药大学,2019.
- [2] 陈曦文,卢昊,张欣,等. 单纯形网格法优化设计高良姜素自微乳处方[J]. 中药材,2020,43(11):2753-2758.
- [3] 李蔚,王春洪. 自微乳及其在中药制剂中的应用[J]. 中国药业,2012,21(6):94-96.
- [4] 杨蒙蒙,张琰,刘新友,等. 中药挥发油微乳与伪三元相图的研究[J]. 中药材,2011,34(8):1288-1292.
- [5] 仲粒,李小芳,刘罗娜,等. 自微乳技术在中药制剂中的应用及其固化研究进展[J]. 中药与临床,2019,10(Z2):53-58.
- [6] 张权,饶秋华,沈晴晴,等. 基于中心组合设计的颗粒流平直节理模型宏-细观参数相关性研究[J]. 中南大学学报(自然科学版),2021,52(3):779-789.
- [7] 罗国平,妙苗,白杨,等. 伪三元相图法优化复方丁香油微乳制备工艺[J]. 中国药业,2020,29(7):87-89.
- [8] 李欧,金尧,蔡小燕,等. 中药挥发油提取技术研究概况[J]. 中兽医医药杂志,2017,36(2):30-32.
- [9] 柴俊雯,刘玉,郭玫,等. 超声技术在中药挥发油提取中的应用[J]. 中兽医医药杂志,2017,36(2):32-35.
- [10] 喻芬,万娜,伍振峰,等. 减压提取及其联合技术在中药挥发油中的研究进展[J]. 中草药,2020,51(13):3561-3568.
- [11] 袁惠卿,蒋曙光. 星点设计效应面法优化非洛地平自微乳给药系统[J]. 中国现代应用药学,2021,38(6):710-714.
- [12] 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.
- [13] 方俊涛. 响应曲面方法中试验设计与模型估计的比较研究[D]. 天津:天津大学,2011.
- [14] 邱颖,朱玲,孙晓英. 星点设计-效应面优化法与正交设计和均匀设计的比较及其在药剂研究中的应用[J]. 海峡药学,2011,23(2):18-20.
- [15] 王传邦,刘亭亭,牟丽秋,等. 新型微乳载药系统的研究进展和应用前景[J]. 中国药业,2016,25(1):5-10.

(收稿日期:2021-07-14;修回日期:2021-10-24)