

雷公藤红素纳米结构脂质载体的制备及其体外透皮研究

袁菱¹, 周蕾¹, 陈彦^{1,2*}, 张振海², 吴青青¹, 曹伟¹

1. 江苏大学药学院, 江苏 镇江 212013

2. 国家中医药管理局中药释药系统重点研究室, 江苏省中医药研究院中药新型给药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

摘要: 目的 制备雷公藤红素纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carriers, NLC), 考察其性质并进行体外透皮研究。方法 采用溶剂挥发法制备雷公藤红素 NLC, 并对其微观形态、粒径、Zeta 电位、包封率及体外释放行为进行研究, 用 Franz 扩散池考察其透皮吸收行为, HPLC 法测定雷公藤红素的量。结果 雷公藤红素 NLC 平均粒径为 (132.3 ± 25) nm, Zeta 电位为 (-26.5 ± 3.4) mV, 包封率为 $(88.64 \pm 0.37)\%$, NLC 的微观形貌呈类球形粒子。雷公藤红素 NLC 中药物的体外释放符合 Higuchi 方程 ($Q = 0.096 2 t^{1/2} - 0.040 6$, $r = 0.995 1$), 其 12 h 药物累积透皮量虽低于雷公藤红素溶液, 但皮肤滞留量是雷公藤红素溶液的 11.59 倍。结论 所制备的雷公藤红素 NLC 可以显著增加药物在皮肤中的滞留量, 有望开发为雷公藤红素的新型局部给药制剂。

关键词: 雷公藤红素; 纳米结构脂质载体; 体外透皮吸收; 溶剂挥发法; 局部给药

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)08-1514-05

Preparation of tripterine-loaded nanostructured lipid carrier and its *in vitro* transdermal absorption

YUAN Ling¹, ZHOU Lei¹, CHEN Yan^{1,2}, ZHANG Zhen-hai², WU Qing-qing¹, CAO Wei¹

1. School of Pharmacy, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

2. Key Laboratory of New Drug Delivery Systems of Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Key Laboratory of Drug Delivery System of Chinese Materia Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: Objective To prepare tripterine-loaded nanostructured lipid carrier (NLC) and investigate its properties and transdermal absorption behavior. **Methods** The solvent evaporation method was used to prepare tripterine-loaded NLC. The morphology, particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency (EE), and *in vitro* release were examined, respectively. The transdermal absorption of tripterine-loaded NLC was evaluated using Franz diffusion cells and tripterine content was determined by HPLC. **Results** The obtained tripterine-loaded NLC assumed spherical shape with the average particle size of (132.3 ± 25) nm, Zeta potential of (-26.5 ± 3.4) mV, and the EE of $(88.64 \pm 0.37)\%$. Drug release profile *in vitro* was in accordance with Higuchi equation ($Q = 0.096 2 t^{1/2} - 0.040 6$, $r = 0.995 1$). Compared with tripterine solution, tripterine-loaded NLC had lower cumulative transdermal amount in 12 h, however, the skin retention amount was 10.59 times more. **Conclusion** These results indicate that the prepared tripterine-loaded NLC with increased skin retention amount could be developed into a novel preparation of tripterine for focal administration.

Key words: tripterine; nanostructured lipid carrier (NLC); *in vitro* transdermal absorption; solvent evaporation method; focal administration

雷公藤红素 (tripterine, 又名南蛇藤素) 是来源于中药雷公藤的一种三萜类色素, 对多种自身免疫系统疾病如类风湿性关节炎、皮肤病、器官移植排异等有效, 抗肿瘤作用尤为显著。文献报道, 雷公藤红素的抑瘤作用 (65%~93%) 超过紫杉醇, 是一种新的蛋白酶抑制剂^[1]。但其毒性较大, 口服

给药会引起胃肠道刺激, 且易产生全身性的不良反应^[2], 此外, 雷公藤红素为难溶性物质, 口服体内吸收极差, 体外释放度小^[3], 上述各种因素严重限制了雷公藤红素的应用范围。纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carrier, NLC) 是从固体脂质纳米粒发展而来的一种新型的纳米载药系统, 相比于

收稿日期: 2011-12-05

基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目 (SBK201022193); 江苏省中医药领军人才项目 (LJ200913)

作者简介: 袁菱 (1989—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新型给药系统。Tel: 15850520767 E-mail: yuanl.china@sina.com

*通讯作者 陈彦 Tel: (025)85637809 E-mail: ychen202@yahoo.com.cn

网络出版时间: 2012-07-06 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120706.1711.003.html>

其他载体系统具有稳定性高、控制释放和良好的生物相容性等优点,与固体脂质纳米粒相比,其包封率高,药物不易泄漏,并具有皮肤靶向性^[4]。将雷公藤红素制备成纳米结构脂质载体,并应用于透皮制剂,可以避免口服给药引起的胃肠道刺激,降低雷公藤红素全身性的不良反应。目前,有关雷公藤红素经皮渗透的研究在国内外未见报道。

本实验在课题组既往研究的基础上^[5],为了更有利于纳米粒的透皮吸收,对脂质进行了调整,选用双硬脂酸甘油酯(Precirol ATO-5)、辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol)为混合脂质作为载体,采用溶剂挥发法制备了雷公藤红素 NLC,考察了制得的雷公藤红素 NLC 的粒径、Zeta 电位、包封率以及体外释放等性质,并采用 Franz 扩散池对雷公藤红素 NLC 的体外透皮行为进行了研究,为开发雷公藤红素透皮给药制剂提供新的研究思路与方法。

1 仪器与材料

Agilent 1200 高效液相色谱仪,包括柱温箱、在线脱气机、四元泵及二极管阵列检测器(美国 Agilent 公司);85—2 型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器厂);Tecna 12 型透射电子显微镜(Philips Company, Holland);D—800LS 智能药物溶出仪(天津大学无线电厂);浆液装置(天津大学无线电厂精密仪器厂);TP—3 药物透皮扩散试验仪(上海黄海仪器厂);Nano—ZS 型马尔文激光散射粒径测定仪(英国马尔文公司);AL—204 电子天平(梅特勒-托利多);0.22 μm 微孔滤膜(上海 Millipore 分离技术有限公司);Pall 离心超滤管(美国 Pall 公司)。

双硬脂酸甘油酯(Precirol ATO-5, Gattefosse 公司),泊洛沙姆-188、无水乙醇、丙酮、聚山梨酯 80(中国医药集团上海试剂分公司);雷公藤红素(质量分数 99%,南京泽朗医药科技有限公司);辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol, Gattefosse 公司);维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS, Sigma 试剂公司);磷脂(江苏曼氏科技有限公司);甲醇和乙腈为色谱纯;水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

雄性昆明种小鼠,体质量(22 ± 2) g,上海斯莱克实验动物有限责任公司,动物使用许可证号:SCXK(沪)2007-0005。

2 方法与结果

2.1 雷公藤红素 NLC 及空白 NLC 的制备

取 15 mg 雷公藤红素、180 mg Precirol ATO-5(固态脂质)、60 mg Labrasol(液态脂质)、30 mg

卵磷脂和 30 mg TPGS、2 mL 无水乙醇和 10 mL 丙酮于烧杯中,65 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴上加热使其充分溶解,构成有机相;另取 1% 泊洛沙姆-188 溶液 25 mL,水浴加热至与有机相相同温度,构成水相。将有机相在 1 000 r/min 搅拌下用 5 号针头缓慢注入水相中, (65 ± 2) $^{\circ}\text{C}$ 恒温搅拌,使有机溶剂挥发,4 h 后将所得的半透明乳液置于冰浴下搅拌,2 h 后得雷公藤红素 NLC 混悬液。同法制得不含雷公藤红素的空白 NLC 混悬液。

2.2 雷公藤红素 NLC 微观形态考察

吸取雷公藤红素 NLC 混悬液少许滴于有支持膜的铜网上,稍干后用 2% 磷钨酸负染,滤纸吸铜网边缘多余液体,稍干后,用透射电镜观察其形貌并记录照片。通过透射电镜照片可观察到所制备的纳米粒为大小较均一、圆整度较好的类球形粒子。电镜照片见图 1。

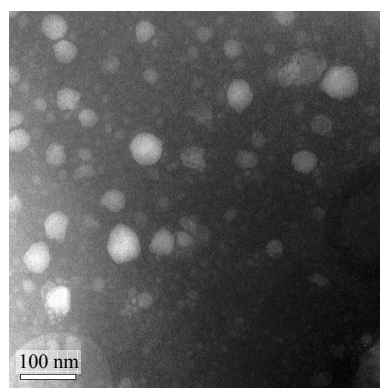


图 1 雷公藤红素 NLC 透射电镜照片

Fig. 1 TEM photograph of tripterine-loaded NLC

2.3 雷公藤红素 NLC 粒径及 Zeta 电位考察

室温条件下,取雷公藤红素 NLC 混悬液适量,超纯水稀释后用马尔文激光散射粒径测定仪测定粒径,在 U 型电泳池中测定其 Zeta 电位,结果见图 2,测得的雷公藤红素 NLC 的平均粒径为 (132.3 ± 25) nm, Zeta 电位为 (-26.5 ± 3.4) mV。

2.4 雷公藤红素 NLC 包封率的测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent HC-C₁₈ 柱(150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm),柱温 25 $^{\circ}\text{C}$,流动相为乙腈-0.4% 磷酸水溶液(80:20),检测波长 425 nm,体积流量 1.0 mL/min,进样量 20 μL 。

2.4.2 溶液的配制

(1) 空白体系溶液的配制:精密量取不含雷公藤红素的空白 NLC 0.5 mL,加甲醇破乳并定容至

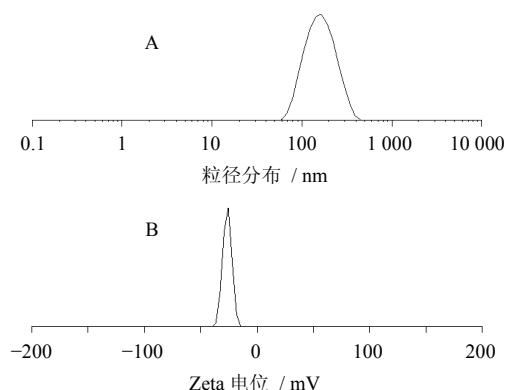


图2 雷公藤红素 NLC 的粒径 (A) 和 Zeta 电位 (B) 分布图

Fig. 2 Particle size distribution (A) and Zeta potential (B) of tripterine-loaded NLC

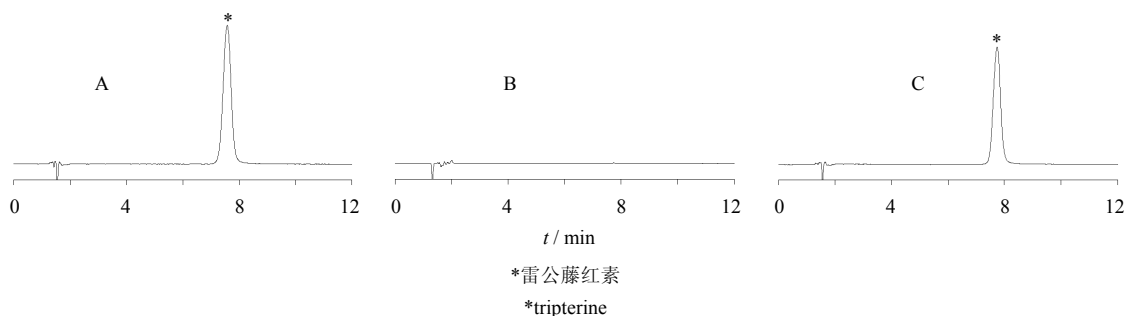


图3 雷公藤红素对照品 (A)、空白 NLC (B) 和雷公藤红素 NLC (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 3 HPLC chromatograms of tripterine reference substance (A), blank NLC (B), and tripterine-loaded NLC (C)

对照品溶液。按上述色谱条件测定，记录峰面积。以雷公藤红素的质量浓度为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归，得线性回归方程 $Y = 45.996X - 2.749$ ， $r = 0.9998$ ，表明雷公藤红素在 $0.1 \sim 64.0 \mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.4.4 精密度试验 精密吸取“2.4.2”项下质量浓度分别为 $8, 16, 32 \mu\text{g/mL}$ 的雷公藤红素溶液 $20 \mu\text{L}$ ，日内重复进样 6 次，日间连续 6 d 进样，测定雷公藤红素的峰面积，计算得日内精密度 RSD 分别为 1.48% 、 0.79% 、 0.92% ，日间精密度 RSD 分别 1.02% 、 0.63% 、 0.78% 。

2.4.5 稳定性试验 精密吸取“2.4.2”项下的雷公藤红素 NLC 供试品溶液，分别在 $0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 \text{ h}$ 进样测定雷公藤红素的峰面积，计算得其 RSD 为 0.87% ，表明雷公藤红素 NLC 供试品在 24 h 内稳定。

2.4.6 重复性试验 取同一样品溶液 6 份，按供试品溶液的处理方法制备成待测液后，按“2.4.1”项下方法测定，雷公藤红素质量浓度的 RSD 为 0.47% 。

2.4.7 空白回收率试验 精密量取“2.4.3”项下的

1 mL ，离心后取上清液 0.5 mL 于 5 mL 量瓶中，用甲醇稀释至刻度，即得空白体系溶液。

(2) 供试品溶液的配制：精密量取 0.6 mg/mL 雷公藤红素 NLC 混悬液 0.5 mL ，加甲醇破乳并定容至 1 mL ，离心后取上清液。取 0.5 mL 破乳液于 10 mL 量瓶中，甲醇稀释至刻度，即得供试品溶液。

上述溶液分别进样 $20 \mu\text{L}$ ，将所得谱图进行比较，见图 3。

2.4.3 线性关系考察 精密称量 105°C 干燥至恒定质量的雷公藤红素对照品 10 mg 于 10 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容，得 1 mg/mL 雷公藤红素储备液。精密量取雷公藤红素储备液适量，用甲醇分别配成 $0.1, 1.0, 8.0, 16.0, 32.0, 64.0 \mu\text{g/mL}$ 雷公藤红素

雷公藤红素储备液 $0.4, 0.6, 0.8 \text{ mL}$ 各 3 份，分别加入 0.5 mL 空白 NLC 中，加入甲醇定容至 1 mL ，离心后取上清液。取 0.5 mL 破乳液于 10 mL 量瓶中，用甲醇稀释至刻度。进样检测，计算雷公藤红素回收率，测得平均回收率分别为 $(98.2 \pm 0.3)\%$ 、 $(97.8 \pm 0.2)\%$ 、 $(98.9 \pm 0.4)\%$ ，RSD 分别为 0.93% 、 0.79% 、 0.87% 。

2.4.8 包封率的测定 精密量取雷公藤红素 NLC 混悬液 (0.6 mg/mL) 0.5 mL 置于 pall 离心超滤管内管中， 3500 r/min 离心 20 min ，取外管中超滤液，用甲醇定容至 1 mL ，按雷公藤红素的色谱条件进样测定，计算游离药物量 ($W_{\text{游}}$)。另取 0.5 mL 雷公藤红素 NLC，用甲醇破乳，并定容至 1 mL ，离心后取上清液进样检测，计算总药量 ($W_{\text{总}}$)。重复测定包封率 3 次，测得的雷公藤红素 NLC 平均包封率为 $(88.64 \pm 0.37)\%$ 。

$$\text{包封率} = (W_{\text{总}} - W_{\text{游}}) / W_{\text{总}}$$

2.4.9 包封率测定中回收率的测定^[6] 分别精密移取“2.4.3”项下的雷公藤红素储备液 $0.4, 0.6, 0.8 \text{ mL}$ 置于 1 mL 量瓶中，加入空白 NLC 0.5 mL ，加入甲

醇定容至 1 mL, 配成 0.4、0.6、0.8 mg/mL 3 个质量浓度的样品各 3 份。分别取 0.5 mL 置于 pall 离心超滤管内管中, 3 500 r/min 离心 20 min, 取外管中超滤液, 用甲醇定容至 1 mL, 按雷公藤红素的色谱条件进样测定, 计算游离雷公藤红素量 ($W_{\text{游}}$)。进样检测计算游离雷公藤红素回收率, 测得平均回收率分别为 $(97.2 \pm 0.4) \%$ 、 $(96.8 \pm 0.3) \%$ 、 $(98.7 \pm 0.3) \%$, RSD 分别为 0.88%、0.96%、0.67%。

2.5 体外释放试验

分别精密量取 2 mL 雷公藤红素溶液 (0.6 mg/mL, 含 0.5% 聚山梨酯 80 及 15% 乙醇)、雷公藤红素 NLC 混悬液, 置于透析袋中, 密封两端, 其中一端固定在溶出仪的搅拌桨下端, 溶出介质为含 20% 乙醇的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液, 介质体积 10 mL, 水浴温度 $(37 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$, 搅拌转速 400 r/min。分别在溶出的 1、2、4、8、10、12、18、24、36、48 h, 取释放液 1 mL, 进样检测, 并立即补加等量的新鲜接收介质。

雷公藤红素溶液及 NLC 混悬液的体外释放曲线见图 4。结果表明, 雷公藤红素溶液的释放较雷公藤红素 NLC 快, NLC 在前 12 h 释放较快, 但在 12 h 后, 持续缓慢释放, 48 h 时 NLC 的累积释药率为 60.08%, 而溶液的累积释药率为 88.94%。分别用零级模型、一级模型、Higuchi 模型及 Ritger-Pappas 模型对各时间点累积释药率进行拟合, 发现雷公藤红素溶液的体外释药规律符合零级方程 ($Q=0.0162t+0.1309$, $r=0.9938$), 雷公藤红素 NLC 体外释药规律符合 Higuchi 方程 ($Q=0.0962t^{1/2}-0.0406$, $r=0.9951$), 说明制得的雷公藤红素 NLC 具有缓释作用。

2.6 体外透皮试验^[7-8]

取体质量合格的健康昆明种小鼠, 脱颈处死, 剪净腹毛, 然后剥离此处皮肤, 剔除皮下脂肪组织和血管, 用生理盐水冲洗干净后即用于; 将皮肤夹于 Franz 扩散池中间, 角质层面向供给池, 真皮层面向接收液; 供给池分别注入 1 mL 雷公藤红素溶液 (0.6 mg/mL, 含 0.5% 聚山梨酯 80 及 15% 乙醇)、雷公藤红素 NLC 混悬液, 接收池中加入 10 mL 含 20% 乙醇的 pH 6.8 磷酸盐缓冲液, 并在接收池中加入磁力搅拌子; Franz 池固定在透皮仪上, 夹层以 $(37 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$ 水浴保温, 磁力搅拌子以 400 r/min 的速率搅拌。分别于 12 h 内, 每隔 1 h 取接收液 1 mL, 立即补加等量的新鲜接收介质。接收液蒸干^[9], 用甲

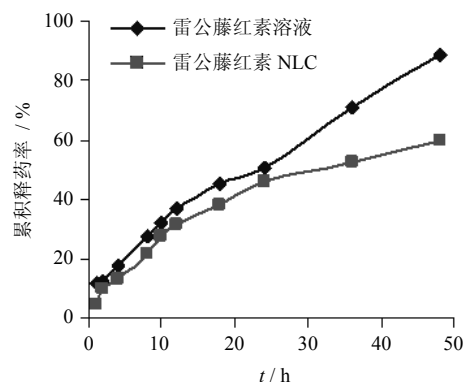


图4 雷公藤红素溶液及其 NLC 混悬液的体外释放曲线 ($n=3$)

Fig. 4 *In vitro* release curves of tripterine solution and tripterine-loaded NLC suspension ($n=3$)

醇定容至 1 mL, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 进样检测, 由线性回归方程计算质量浓度, 并计算累积透皮量 (Q_n , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$); 以 Q_n 对渗透时间 t 进行线性回归, 所得方程即为透皮动力学方程^[10], 所得斜率即为透皮速率常数 (J_s , $\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$)。

$$Q_n = (C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_i) / A$$

C_n 为 t 时间雷公藤红素质量浓度, C_i 为 t 时间之前雷公藤红素质量浓度, V_0 为接收液的总体积, V_i 为每次取样的体积, A 为有效扩散面积 (0.789 cm^2)

体外透皮试验结束后, 分别取下鼠皮, 用蒸馏水及 75% 乙醇轻轻擦拭皮肤表面, 以去除残余药物, 用滤纸吸干水分, 将皮肤剪碎, 移入 1 mL 离心管中, 加 0.5 mL 无水乙醇, 涡旋 5 min 后, 超声 60 min, 3 000 r/min 离心 10 min, 将上清液倾入 1 mL 量瓶中, 用无水乙醇定容, 滤过, 取续滤液 20 μL 进样检测。通过峰面积测定药物质量浓度, 计算雷公藤红素皮肤滞留量。

雷公藤红素溶液与雷公藤红素 NLC Q_n 随时间变化曲线见图 5。表 1 为雷公藤红素溶液与雷公藤红素 NLC 的透皮动力学方程、透皮参数和雷公藤红素皮肤滞留量数据。结果表明, 雷公藤红素 NLC 与雷公藤红素溶液的透皮吸收存在显著差异, J_s 及 Q_{12} 虽低于雷公藤红素溶液, 但其皮肤滞留量显著提高, 达雷公藤红素溶液的 11.59 倍。

3 讨论

NLC 是由固态脂质和与其空间不相容的液态脂质混合组成, 具特殊的纳米结构, 可以显著提高难溶性药物的溶解度, 载药量较固体脂质纳米粒高并能控制药物释放。此外, NLC 具有皮肤靶向性及良

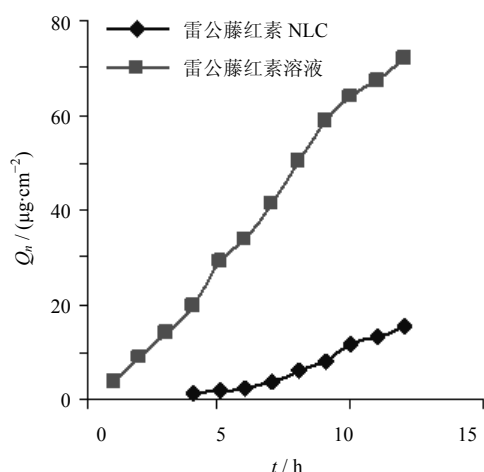


图5 雷公藤红素溶液与其NLC经皮 Q_n - t 关系图 ($n=3$)
Fig. 5 Transdermal Q_n - t relationship profiles of tripterine solution and tripterine-loaded NLC ($n=3$)

表1 雷公藤红素溶液与其NLC的透皮动力学方程及透皮参数 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 1 Transdermal dynamic equations and permeability parameters of tripterine solution and tripterine-loaded NLC ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

剂型	$Q_{12} / (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	渗透动力学方程	$J_s / (\mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2})$	皮肤滞留量 / $(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$
雷公藤红素溶液	71.96 ± 4.83	$Q = 6.61t - 4.41$	6.61	0.47 ± 0.13
雷公藤红素 NLC	15.35 ± 1.54	$Q = 1.89t - 8.00$	1.89	5.45 ± 0.53

雷公藤红素 NLC 体外释放研究结果表明药物在前期不存在突释现象, 与雷公藤红素溶液相比, 药物从脂质中的释放表现为持续、缓慢的释放行为, 可缓慢增加雷公藤红素在皮肤组织中的质量浓度, 避免不良反应的发生。透皮吸收结果表明, 与雷公藤红素溶液相比, 载药 NLC 可显著增加药物在皮肤中的滞留量, 在皮肤角质层形成药物储库。雷公藤红素溶液与雷公藤红素 NLC 体外释放与透皮率存在的差异性, 说明雷公藤红素 NLC 透皮并不是简单的药物释放, 可能是制剂先进入皮肤, 形成药物储库, 随后与皮肤的脂质发生相互作用, 进而透过皮肤, 达到治疗效果。此外, NLC 不含刺激性辅料, 对皮肤无刺激, 将雷公藤红素包裹于 NLC 中, 也可降低雷公藤红素的皮肤刺激性^[12]。因此, 将 NLC 作为雷公藤红素的载体, 应用于新型局部给药制剂, 具有较大的研究价值。

参考文献

[1] 陈铭祥, 冯玉静, 王定勇, 等. 雷公藤红素的研究进展 [J]. 中成药, 2010, 32(3): 473-476.
[2] 夏玲红, 崔 岚. 雷公藤红素的药理作用研究进展 [J]. 医药导报, 2009, 28(6): 730-732.

好的皮肤黏附性与生物相容性, 故其在透皮给药系统的研究中日益受到关注。

本实验采用 Precirol ATO-5、Labrasol 为混合脂质制备了雷公藤红素 NLC, 所得纳米粒粒径小, 包封率较高, 电镜观察其形状近球形。Zeta 电位较高, 有效地避免了粒子间的聚集。实验中采用 Labrasol 为液体脂质、TPGS 为表面活性剂, 此二者均为聚乙二醇脂肪酸甘油酯类化合物, 具有亲水和亲油双亲性, 其亲脂基能以多种方式同角质层相互作用, 或使药物直接分配进入角质层的脂质中, 或脂质载体本身插入角质层的脂质区, 破坏角质层脂质的双分子层结构, 从而促进药物的渗透; 另一方面, 其亲水基也可与角质层发生水合作用, 亦可增加药物的渗透性^[11]。

[3] 张登海, 杨春欣, 秦万章, 等. 雷公藤红素研究20年回顾 [A]. 第四次全国雷公藤学术会议论文汇编 [C]. 上海: 中国中西医结合学会, 2004.
[4] 刘 凯, 孙 进, 何仲贵. 新型纳米结构脂质载体系统的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(3): 236-242.
[5] Zhou L, Chen Y, Zhang Z, et al. Preparation of tripterine nanostructured lipid carriers and their absorption in rat intestine [J]. Pharmazie, 2012, 67(4): 304-310.
[6] 李 翔, 陈 颖, 王雅晖, 等. 多西紫杉醇纳米结构脂质载体中主药含量及包封率测定 [J]. 中国药房, 2008, 19(22): 1743-1745.
[7] 饶跃峰, 郇 锋, 梁文权. 非那甾胺醇质体的体外经皮渗透研究 [J]. 中国药学杂志, 2004, 39(12): 923-925.
[8] 刘 璇, 张振海, 陈 彦, 等. 秋水仙碱微乳的制备及体外经皮渗透研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1963-1967.
[9] 高成林, 蒋 俊, 贾晓斌, 等. 小儿腹泻脐贴膏的体外释放与透皮行为研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 674-676.
[10] 陈 彦, 吴青青, 张振海, 等. 熊果酸醇质体的制备和体外透皮研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(8): 988-991.
[11] 龙华丽, 张钧寿, 张 瑛. 聚乙二醇脂肪酸甘油酯在药剂学上的应用 [J]. 药学进展, 2004, 28(6): 262-266.
[12] 陈 锋, 金日显, 陈燕军. 纳米结构脂质载体的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(6): 456-460.