

三七素体外经皮渗透特性研究

李琳^{1,2}, 杨晓艳^{1,2}, 杨野^{1,2}, 崔秀明^{1,2}, 王承潇^{1,2*}

1. 昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 云南 650500

2. 昆明道地药材可持续发展利用重点实验室, 昆明 云南 650500

摘要: **目的** 研究三七素的理化性质及渗透促进剂对三七素体外透皮性能的影响。**方法** 采用摇瓶法测定三七素的表观溶解度及油水分配系数; 采用 Franz 扩散池法, 以小鼠皮和猪皮为模型皮肤, 采用 HPLC 法测定三七素, 评价最佳促渗剂。**结果** 三七素水溶性强, $\lg P$ 值低, 三七素在皮肤上体外释放符合 Higuchi 方程; 在小鼠皮上的渗透效果比猪皮好; 通过对促渗剂种类和用量的筛选, 发现 5% *N*-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 促渗效果最好。**结论** 三七素具有一定的经皮吸收能力, 其经皮吸收与药物在皮肤中的扩散速率有关, 5% NMP 显著增加三七素经皮渗透速率。

关键词: 三七素; 透皮吸收; 促渗剂; *N*-甲基-2-吡咯烷酮; 扩散速率

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)17-2563-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.17.010

Percutaneous permeation characteristic research of dencichine

LI Lin^{1,2}, YANG Xiao-yan^{1,2}, YANG Ye^{1,2}, CUI Xiu-ming^{1,2}, WANG Cheng-xiao^{1,2}

1. Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

2. Kunming Key Laboratory for Sustainable Development and Utilization of Genuine Medicinal Materials, Kunming 650500, China

Abstract: Objective To evaluate the percutaneous absorption properties of dencichine. **Methods** Shaking flask method was used to determine the apparent solubility and oil-water partition coefficient of dencichine. The Franz diffusion cell method was adopted and skin of mice and pig was used as the model skin. The content of dencichine and optimized penetration enhancer were determined using HPLC. **Results** Dencichine is water soluble with a low $\lg P$ value. Dencichine showed a better penetrability in mice skin than in pig skin. The permeation profiles of dencichine can be fitted well by Higuchi model. The significant percutaneous absorption for dencichine is 5% NMP. **Conclusion** Dencichine shows the certain percutaneous absorption ability. And the skin permeation profiles are related with the diffusion rate of the drug in skin. The permeability rate could be promoted by 5% NMP.

Key words: dencichine; permeation absorption; permeation enhancer; *N*-methyl-2-pyrrolidone; diffusion rate

三七是我国名贵中药材, 据《本草纲目》记载, 三七“止血散血定痛, 金刃箭伤、跌扑杖疮、血出不止者, 嚼烂涂, 或为末掺之, 其血即止”, 表明三七外用具有显著的止血功能。在现代的中药制剂中, 云南白药气雾剂、创可贴等止血功效外用制剂中均含有三七。近年来, 已有大量文献针对三七的体外经皮渗透活性做出研究^[1-4]。三七素 (dencichine, β -*N*-oxalyl-*L*- α , β -dimainopropinoic acid) 作为三七中止血活性最强的单体成分^[5], 能够显著影响凝血系统的凝血因子和血小板聚集, 从而缩短凝血时间和

出血时间^[6-9]。但目前针对三七素的体外透皮吸收特性研究领域尚属空白。因此本实验对三七素皮肤渗透特性做出研究, 为三七素在经皮给药系统中的开发和应用提供理论基础和实验依据。

1 仪器与材料

YB-P6 智能透皮试验仪, 天津天光光学仪器有限公司; LC-20A 高效液相色谱仪, 日本岛津公司; ZWY-111B 恒温振荡培养箱, 上海智城分析仪器制造有限公司。

三七素对照品, 批号 MR91890, 相对分子质量

收稿日期: 2015-03-30

基金项目: 云南省应用基础研究计划青年项目 (2014FD012); 云南省人才培养项目 (KKS201326118); 昆明理工大学分析测试中心基金 (20140681)

作者简介: 李琳 (1988—), 女, 湖北京山人, 硕士在读, 研究方向为中药材质量控制及品质评价。E-mail: muziwanglin1101@163.com

*通信作者 王承潇 (1985—), 男, 博士, 讲师, 主要从事中药药物制剂研究。E-mail: wx1192002@126.com

为 176.13, HPLC 测定质量分数 $\geq 98\%$, 上海铭睿生物有限公司; 水溶性月桂氮草酮 (azone, AZ), 砀山县龙精细化工有限公司; *N*-甲基-2-吡咯烷酮 (*N*-methyl-2-pyrrolidone, NMP), 西陇化工股份有限公司; 薄荷脑 (menthol)、1,2-丙二醇 (propylene glycol, PG), 天津市致远化学试剂有限公司; 色谱级甲醇, 美国 Sigma 公司; 水为超纯水; 其他试剂为分析级。

昆明种小鼠, 体质量 (20 ± 2) g, 雌性, 昆明医科大学实验动物中心提供; 猪, 体质量 (30 ± 2) kg, 雌性, 购于当地屠宰场。

2 方法与结果

2.1 分析方法的建立

2.1.1 色谱条件 岛津 LC-20AB 高效液相色谱仪, Thermo Scientific Hypersil GOLD C₁₈ 色谱柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相为 0.3% 四丁基氢氧化铵 (A)-甲醇 (B) (磷酸调 pH 值为 4.0), 梯度洗脱: 0~15 min, 15%~20% A; 15~25 min, 20%~15% A; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μ L; 柱温 25 $^{\circ}$ C; 检测波长 220 nm。

2.1.2 线性关系考察 取适量三七素对照品, 精密称定, 用水定容于 10 mL 量瓶中, 制成质量浓度为 0.88 mg/mL 的三七素对照品储备液。精密吸取储备液 2、20、100、400、1 000 μ L 加水分别配制成质量浓度为 1.76、17.60、88.00、176.00、352.00、880.00 μ g/mL 三七素对照品溶液。分别精密吸取上述对照品溶液 10 μ L, 按“2.1.1”项色谱条件测定。以峰面积积分值为纵坐标 (*Y*), 质量浓度为横坐标 (*X*) 进行线性回归, 得三七素的回归方程为 $Y=2 \times 10^6 X-3\,079$, $r=0.999\,3$, 表明三七素在 1.76~880.00 μ g/mL 线性关系良好。

2.1.3 供试品溶液的制备 将体外经皮实验取出的接收液用 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。

2.1.4 精密度试验 精密称取“2.1.2”项下 880.00 μ g/mL 对照品溶液, 连续进样 6 次, 进样体积 10 μ L, 记录峰面积, 结果三七素峰面积的 RSD 为 0.78%, 表明仪器的精密度良好。

2.1.5 重复性试验 取三七素对照品溶液 5 份, 经体外皮肤实验的接收液, 按上述色谱条件测定峰面积, 计算 RSD 值为 3.58% ($n=5$), 结果表明该方法的重复性良好。

2.1.6 稳定性试验 取同一供试品溶液, 按照上述色谱条件分别于 0、1、2、4、8、12、24、36、48 h

进样, 每次 10 μ L, 按“2.1.1”项下色谱条件测定三七素峰面积, 计算其 RSD 为 0.94%, 结果表明供试品溶液中三七素在 48 h 内稳定性良好。

2.1.7 加样回收率试验 精密称取已知质量浓度三七素供试品 1 mL, 分别加入 88.00、35.20、17.60 μ g/mL 三七素对照品溶液 1 mL, 配制成 2 mL 溶液, 按上述液相条件进样 10 μ L, 测定峰面积, 按回归方程计算回收率, 结果平均回收率为 98.4%, RSD 为 2.1%。

2.1.8 三七素的测定 分别取三七素对照品溶液、三七素透皮接收液以及空白皮肤接收液各 10 μ L, 按“2.1.1”项下色谱条件测定, 色谱图见图 1。

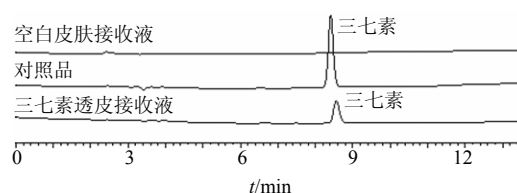


图1 三七素透皮吸收 HPLC 对比色谱图

Fig. 1 Comparison on dencichine transdermal absorption by HPLC

2.2 三七素理化性质测定^[10]

2.2.1 三七素表观溶解度的测定 称取过量的三七素对照品于 25 mL 锥形瓶中, 加入超纯水 14 mL, 超声 30 min, 配制过饱和溶液, 并于 36.5 $^{\circ}$ C 下 350 r/min 搅拌 24 h 后, 使达到饱和状态, 量取 1 mL 上述溶液 4 份, 在 3 000 r/min 条件下离心 5 min, 取上清液, 0.45 μ m 微孔滤膜滤过, 按“2.1”项下方法测定。结果得到三七素表观溶解度为 (981.04 ± 17.61) mg/mL。

2.2.2 三七素油水分配系数的测定 精密称取三七素过饱和溶液 5 mL, 加入正辛醇 5 mL, 摇匀, 超声 10 min, 并于 37 $^{\circ}$ C 摇床中闭光振动 24 h, 静置至溶液分层, 取下层 1 mL, 过 0.45 μ m 微孔滤膜, 按“2.1.1”项下色谱条件测定三七素质量浓度。根据公式 $P=(C_0-C_w)/C_w$ (其中 C_0 为药物在水相中的原始质量浓度, C_w 为萃取后药物在水相中的质量浓度) 计算三七素油水分配系数为 $\lg P=-1.66 \pm 0.04$ 。

2.3 三七素体外经皮渗透实验

2.3.1 供试皮肤制备 取昆明种小鼠剪去腹部毛发, 处死后剥离腹部皮肤, 去除皮下脂肪及黏液组织, 用生理盐水清洗, 拭干。另取猪耳背皮肤, 去

除皮下脂肪、组织，用生理盐水清洗，拭干。放置-20℃冰箱冷藏备用。实验前 24 h 先将小鼠皮及猪皮在室温下自然解冻，用生理盐水清洗干净，用滤纸吸干表面水分，并在实验前对皮肤完整性和均匀性进行检查。

2.3.2 供试药液制备 取一定量的三七素对照品，用水溶解制成一定质量浓度的供试药液（约为 0.7 mg/mL）。

2.3.3 三七素溶液经皮肤渗透实验^[11] 将处理好的皮肤（小鼠皮、猪皮）固定于 Franz 扩散池中，角质层面向供药池，并以配套的铁夹夹紧 2 个半池，在接收池中加入 0.01 mol/L 的 PBS（pH 7.4）溶液 15 mL，加入磁子，池内温度控制为 36.5℃，恒温磁力搅拌，加样前平衡 30 min，排除接收池中气泡。分别在实验开始的 0.5、1、2、4、6、8、10、12 h 时取样 1 mL，每次取样完毕后，补加等体积、等温度的 PBS 于接收池中。将已经取好的样品过 0.45 μm 微孔滤膜，待 HPLC 液相检测。按下列公式计算单位面积累积渗透量（ Q ，mg·cm⁻²），结果见表 1。

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

C_n 、 C_i 为第 n 个和第 i 个取样点测得的药物质量浓度， V_n 为扩散池体积（15.0 mL）， V_i 为每次取样的体积（1.0 mL）， A 为皮肤扩散面积（1.327 cm²）

2.3.4 三七素经皮渗透动力学研究 对三七素在不同皮肤下不同时间点 Q 进行零级方程（ $Q_t/Q_\infty = kt$ 拟合）、一级方程 [$\ln(Q - Q_t) = \ln Q_\infty - kt$] 以及 Higuchi 方程拟合（ $Q_t/Q_\infty = kt^{1/2}$ ），结果见表 2。通过 3 种拟合动力学方程线性关系及相关系数可知，

表 1 三七素的 Q ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 1 Q of dencichine ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

时间/h	Q /(mg·cm ⁻²)	
	小鼠皮	猪皮
0.5	0.014±0.013	0.008±0.008
1	0.060±0.015	0.019±0.004
2	0.123±0.036	0.030±0.002
4	0.204±0.038	0.051±0.003
6	0.245±0.033	0.063±0.008
8	0.272±0.039	0.078±0.008
10	0.310±0.048	0.092±0.006
12	0.338±0.067	0.100±0.005

三七素过饱和溶液在 0~12 h 内小鼠皮的 Q_t/Q_∞ 与 $t^{1/2}$ 拟合度最高，因此三七素溶液体外透皮吸收方程符合 Higuchi 方程。

2.3.5 不同皮肤对三七素溶液经皮渗透性能考察 三七素溶液在小鼠皮和猪皮的 Q 、稳态流量（ J ，mg·cm⁻²·h^{-1/2}）、渗透系数（ P_m ，cm·h^{-1/2}）的考察，结果见表 3。根据 Higuchi 曲线斜率计算 J 和 P_m （ $P_m = J/C$ ， C 为供试溶液质量浓度），结果可知，三七素在小鼠皮中渗透效果高于猪皮。

2.4 常用促渗剂对三七素体外经皮渗透性能的影响

取“2.3.2”项下的三七素溶液作为对照液。分别精密加入适量促渗剂，配制成 5% AZ、5% PG、5% NMP、5% 薄荷脑^[12]作为供试液。采用“2.3.3”项下方法测定各促渗剂对三七素溶液 Q 、 J 、 P_m 和促渗倍数（enhancement ratio, ER）的影响（表 4、5）；结果表明不同促渗剂促渗能力大小为 5% NMP>5% 薄荷脑>5% PG>5% AZ。再选择促渗效果较好

表 2 三七素经皮渗透动力学拟合方程

Table 2 Fitting percutaneous dynamic equation of dencichine

拟合方程	方程表达式	小鼠皮		猪皮	
		拟合方程	r	拟合方程	r
零级	$Q_t/Q_\infty = kt$	$y = 0.0359x + 0.0694$	0.9219	$y = 0.0106x + 0.0169$	0.9768
一级	$\ln(Q - Q_t) = \ln Q_\infty - kt$	$y = 0.0493x + 0.0603$	0.9581	$y = 0.0116x + 0.0150$	0.9825
Higuchi	$Q_t/Q_\infty = kt^{1/2}$	$y = 0.1565x - 0.0683$	0.9868	$y = 0.0451x - 0.0214$	0.9977

表 3 三七素经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Table 3 Percutaneous permeability parameters of dencichine ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

皮肤	Q /(mg·cm ⁻²)	J /(mg·cm ⁻² ·h ^{-1/2})	P_m /(cm·h ^{-1/2})
小鼠皮	0.338±0.067	0.027±0.005	0.039±0.007
猪皮	0.120±0.062	0.008±0.003	0.011±0.008

的促渗剂 NMP 进行不同浓度渗透性考察^[11]，发现 3 种用量 NMP 促渗剂对三七素均有促渗作用，其促渗能力大小为 5% NMP>3% NMP>1% NMP。对不同促渗剂和不同用量 NMP 促渗剂时间点 Q 进行 Higuchi 方程拟合（表 6），结果表明相关系数（ r ）均在 0.98 以上。

表4 促渗剂对三七素的 Q 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 4 Effect of permeation enhancers on cumulative transdermal amount of dencichine ($\bar{x} \pm s, n=3$)

促渗剂	$Q/(\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2})$							
	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h
对照	0.014±0.013	0.060±0.015	0.123±0.036	0.204±0.038	0.245±0.033	0.272±0.039	0.310±0.048	0.338±0.067
5%薄荷脑	0.127±0.017	0.229±0.031	0.318±0.021	0.409±0.041	0.479±0.440	0.530±0.042	0.581±0.043	0.606±0.042
5% PG	0.095±0.026	0.174±0.047	0.249±0.060	0.306±0.089	0.368±0.031	0.417±0.068	0.466±0.064	0.492±0.053
5% NMP	0.095±0.015	0.197±0.022	0.285±0.024	0.391±0.178	0.468±0.017	0.523±0.005	0.585±0.007	0.637±0.003
5% AZ	0.049±0.032	0.086±0.058	0.148±0.040	0.201±0.040	0.249±0.087	0.303±0.023	0.387±0.030	0.423±0.035
1% NMP	0.060±0.024	0.110±0.063	0.140±0.069	0.185±0.080	0.219±0.093	0.274±0.133	0.295±0.133	0.351±0.133
3% NMP	0.067±0.028	0.118±0.047	0.191±0.072	0.301±0.092	0.358±0.034	0.433±0.109	0.468±0.110	0.513±0.090

表5 促渗剂经皮渗透动力学参数 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 5 Percutaneous penetration parameters with permeation enhancers ($\bar{x} \pm s, n=3$)

促渗剂	$Q/(\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2})$	$J/(\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1/2})$	$P_m/(\text{cm} \cdot \text{h}^{-1/2})$	ER
对照	0.338±0.067	0.027±0.005	0.039±0.007	—
5%薄荷脑	0.606±0.042	0.038±0.017	0.054±0.024	1.385
5% PG	0.492±0.053	0.032±0.013	0.046±0.019	1.179
5% NMP	0.637±0.003	0.043±0.008	0.061±0.011	1.564
5% AZ	0.423±0.035	0.031±0.008	0.044±0.011	1.128
1% NMP	0.351±0.134	0.023±0.009	0.033±0.013	0.846
3% NMP	0.513±0.090	0.038±0.006	0.054±0.008	1.385

表6 不同促渗剂的方程拟合表达式 ($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 6 Equation fitting expression with different permeation enhancers ($\bar{x} \pm s, n=3$)

促渗剂	零级拟合方程	一级拟合方程	Higuchi 拟合方程
对照	$y=0.0359x+0.0694, r=0.9219$	$y=0.0493x+0.0603, r=0.9581$	$y=0.1565x-0.0683, r=0.9868$
5%薄荷脑	$y=0.0517x+0.2725, r=0.9082$	$y=0.1212x+0.2121, r=0.9798$	$y=0.2626x+0.0725, r=0.9878$
5% PG	$y=0.0429x+0.2003, r=0.9306$	$y=0.0789x+0.1899, r=0.9803$	$y=0.1861x+0.0378, r=0.9864$
5% NMP	$y=0.0584x+0.2199, r=0.9349$	$y=0.1470x+0.1304, r=0.9914$	$y=0.2528x+0.0008, r=0.9904$
5% AZ	$y=0.0423x+0.0830, r=0.9826$	$y=0.0652x+0.0540, r=0.9875$	$y=0.1781x+0.0663, r=0.9853$
1% NMP	$y=0.0309x+0.1079, r=0.9747$	$y=0.0440x+0.0994, r=0.9854$	$y=0.1309x-0.0025, r=0.9858$
3% NMP	$y=0.0511x+0.1355, r=0.9511$	$y=0.0927x+0.0973, r=0.9920$	$y=0.2204x-0.0554, r=0.9967$

因此,不易透过角质层。

皮肤的渗透系数只与药物性质和皮肤性质有关,值越大,则药物的经皮渗透越容易。小鼠皮和猪皮是药物经皮渗透研究中2种常用的皮肤模型。据文献报道,猪皮的角质层厚度约为26 μm ,而小鼠皮角质层厚度仅为6 μm 左右^[16]。三七素在小鼠皮 J 为0.027 $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1/2}$,经皮 P_m 为0.039 $\text{cm} \cdot \text{h}^{-1/2}$;而猪皮 J 仅为0.008 $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1/2}$,相对应的经皮 P_m 值为0.011 $\text{cm} \cdot \text{h}^{-1/2}$,说明三七素在小鼠皮透皮能力

3 讨论

经皮给药是由皮肤吸收进入全身血液循环^[13-15],而皮肤表面可视角质层是亲脂性很强的生物膜,药物的理化性质对经皮吸收能力有决定性作用。通常来说,相对分子质量小,lg P 值在2~3的药物具有较好的经皮渗透特性。三七素是一种特殊的非蛋白质氨基酸,相对分子质量小,为176.13;溶解度大,表观溶解度为981.04 mg/mL ;lg P 值小,为-1.66±0.04,说明三七素亲水性强,对生物膜的渗透作用较弱。三七素虽然相对分子质量较小,有利于透过皮肤障碍,但是其lg P 值很小,与皮肤相容性很差,

强于猪皮。同时,猪皮表面含油脂成分高,猪皮角质层厚于小鼠皮,水溶性物质三七素难从猪皮角质层中渗透过去^[17-19]。各种动物之间的解剖差异很大,不同动物的角质层厚度、单位面积汗腺数量与毛孔数量等均不同。本实验表明,三七素在小鼠皮中具有更好的经皮渗透特性。

通过考察三七素溶液体外渗透曲线,反映了三七素在皮肤的渗透特征^[20]。采用零级、一级以及Higuchi方程对渗透曲线进行拟合,以相关系数作为

评判标准,得出 Higuchi 方程>一级方程拟合>零级方程。Higuchi 模型是基于 Fick 扩散定律的药物释放模型,是目前常见药物释放模型中应用最多的一种。皮肤是药物经皮渗透的主要屏障,药物经皮吸收速率往往被皮肤的屏障作用所限制。皮肤作为药物贮库和限速膜,三七素在其中的扩散速率和扩散行为决定了药物的经皮吸收能力^[21-22]。因此,三七素的体外经皮吸收可看作从通过皮肤限速膜的扩散与释放,三七素在皮肤中的扩散模型与 Higuchi 方程拟合较好。

为了增加三七素在皮肤上的通透性,选择了4种不同的促渗剂进行促渗作用评价,发现 NMP 对三七素的透皮吸收具有促进作用,说明 NMP 能够改变三七素在皮肤溶解性,促进药物在角质层的通透性。通过 Higuchi 方程拟合, r 为 0.990 4。5% NMP 的 Q 达到 0.637 mg/cm^2 ,与对照组 0.338 mg/cm^2 相比,增加了近 1 倍, P_m 为 $0.131 \text{ cm/h}^{1/2}$ 、 J 为 $0.187 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1/2}$ 。

参考文献

- [1] 张梅,宋芹,钟华,等.三七水凝胶透皮贴剂的初步研究[J].成都中医药大学学报,2005,28(3): 60-61.
- [2] 白志华,方晓玲.三七总皂苷中人参皂苷 R_g 体外透皮吸收的实验研究[J].中成药,2006,28(5): 639-642.
- [3] 徐白,沈蕴琪,方晓玲,等.三七总皂苷复方脂质体凝胶剂的制备及皮肤给药研究[J].中国临床药理学杂志,2007,16(3): 144-148.
- [4] 方蓉,郑杭生,陈思思.离体皮肤渗透法测定三七总皂苷传递体经皮吸收特性[J].中草药,2015,46(4): 513-519.
- [5] Kosuge T, Yokota M, Ochiai A. Studies on antihemorrhagic principles in the crude drugs for hemostatics. II. On antihemorrhagic principle in *Sanchi Ginseng Radix* [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1981, 101(7): 629-632.
- [6] 张玉萍,余琼.三七素的止血活性及其神经毒作用实验研究[J].山东中医杂志,2010(29): 43-45.
- [7] 王珍,杨靖亚,宋书杰,等.三七素对凝血功能的影响及止血机制[J].中国新药杂志,2014,32(3): 356-359.
- [8] 郑璐,郑健,刘庆荣,等.红参中水溶性成分三七素的生理活性研究[J].中成药,2001,23(12): 905-906.
- [9] 山丽梅,赵艳玲,肖小河,等.三七止血活性与商品规格划分的相关分析[J].中草药,2011,42(9): 1779-1783.
- [10] 刘然.辣椒素理化性质及体外透皮性能的研究[J].中国药理学杂志,2012,47(24): 2008-2011.
- [11] 胡晓.不同促渗剂对复方积雪草苷凝胶膏剂透皮吸收的影响[J].中国医院药学杂志,2013,33(7): 543-537.
- [12] 刘婷婷.不同促渗剂对盐酸利多卡因巴布剂透皮吸收的影响[J].中国医院药学杂志,2008,28(3): 198-200.
- [13] 张定,王承潇,韩伟,等.咪唑类离子液体对三七中痕量成分人参皂苷 R_h 的体外经皮促渗作用研究[J].中草药,2014,45(20): 2917-2923.
- [14] 许文佳,赵修华,祖元刚,等.反溶剂法制备甘草酸纳米粒的表征与体外透皮特性研究[J].中草药,2014,45(8): 1068-1071.
- [15] 郑银,王亚静.芒果苷脂质体的理化性质和体外经皮渗透性能的研究[J].现代药物与临床,2014,29(2): 147-150.
- [16] 郑俊民.经皮给药新剂型[M].北京:人民卫生出版社,2006.
- [17] 王胜春.透皮速率测定中影响透皮吸收的因素[J].国外医药,1989,10(2): 99-101.
- [18] 贾卫哺,张嫣,李楠.甲硝唑经皮给药制剂的体外质量守恒研究[J].中药药业,2012,21(23): 10-12.
- [19] 汪静.卡波三醇软膏皮肤渗透研究[D].长春:吉林大学,2013.
- [20] 段红,翟科峰,邢建国.雪莲巴布剂体外透皮特性的研究[J].时珍国医国药,2011,22(3): 637-638.
- [21] 张玲莉,王军,何文,等.盐酸青藤碱醇质体凝胶与脂质体凝胶体外经皮渗透动力学比较研究[J].中国药师,2012,15(12): 1678-1681.
- [22] 郭咸希,何文.尼美舒利脂质体凝胶的研制及体外经皮渗透动力学考察[J].中国药理学杂志,2008,43(1): 35-39.