

正交试验法优选复方青风藤巴布剂的基质处方

林欣媛¹, 储晓琴^{1,2}, 桂双英^{1,2,3*}

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230012

2. 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 安徽 合肥 230012

3. 新安医学教育部重点实验室, 安徽 合肥 230012

摘要: 目的 优选复方青风藤巴布剂(CQC)的基质处方。方法 以综合感官为评价指标, 对基质的种类和用量进行单因素试验; 在单因素考察结果的基础上结合初黏力和持黏力指标, 采用正交试验法优选 CQC 基质处方; 并采用 Franz 扩散池法进行体外透皮吸收实验筛选促渗剂。结果 优选 CQC 的基质处方为聚丙烯酸钠(NP-700) 2.5 g, 甘油 11 g, 甘羟铝 0.08 g, 酒石酸 0.08 g, 聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K90 0.8 g, 交联聚乙烯吡咯烷酮(PVPP) 0.5 g, 水 20 g, 干浸膏 4.2 g; 以 3% 氮酮作为促渗剂时促渗效果较好。结论 优选的基质处方切实可行, 制备的 CQC 黏着力适中, 无残留, 膏体性状、皮肤追随性均良好。

关键词: 复方青风藤; 巴布剂; 单因素实验; 正交试验; 基质处方; 促渗剂

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)16-3347-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.16.015

Optimization of matrix prescription of Compound Qingfengteng Cataplast by orthogonal test method

LIN Xin-yuan¹, CHU Xiao-qin^{1,2}, GUI Shuang-ying^{1,2,3}

1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

2. Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

3. Key Laboratory of Xin'an Medicine, Ministry of Education, Hefei 230012, China

Abstract: **Objective** To optimize the matrix prescription of Compound Qingfengteng Cataplast (CQC). **Methods** Taking the comprehensive senses as evaluation index, the types and dosage of the matrix were investigated by single factor. Further combined with the initial viscosity and holding viscosity index to optimize the matrix prescription of CQC by orthogonal test, and *in vitro* transdermal absorption experiments were carried out by Franz diffusion pool method to screen penetration enhancers. **Results** The optimal formulation of CQC was as follows: 2.5 g of NP-700, 11 g of glycerin, 0.08 g of glycine aluminum, 0.08 g of tartaric acid, 0.8 g of PVP K90, 0.5 g of PVPP, 20 g of water, and 4.2 g of dry extract. 3% nitrile as a penetration agent could enhance penetration action. **Conclusion** The preferred matrix prescription is practicable; CQC adhesion is moderate, no residue, paste traits, skin followability are good.

Key words: Compound Qingfengteng; cataplast; single factor test; orthogonal test; matrix prescription; penetration enhancers

复方青风藤巴布剂(Compound Qingfengteng Cataplast, CQC)由青风藤 *Sinomenii Caulis* 和桂枝 *Cinnamomi Ramulus* 组成, 青风藤可祛风湿、通经络^[1]; 桂枝具有温经通脉、散寒止痛的功效^[1], 二者配伍后可增强祛风除湿、散寒止痛的作用。本课题组前期已筛选出青风藤配伍桂枝治疗佐剂性关

节炎(adjuvant-induced arthritis, AA)大鼠的最佳配比为 4:1。巴布剂是以水溶性高分子材料为基质的一种新型外用贴剂, 具有载药量大、使用方便、反复粘帖、不易过敏、血药浓度稳定、无污染等特点^[2-3]。本研究以综合感官、初黏力和持黏力为评价指标, 在单因素实验考察结果的基础上, 采用正交

收稿日期: 2017-07-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81274099)

作者简介: 林欣媛(1991—), 女, 硕士研究生。

*通信作者 桂双英, 女, 教授, 主要从事制剂新技术与新剂型研究。E-mail: guishy0520@126.com

试验法优选 CQC 的基质处方。

1 仪器与材料

电子天平, 上海佑科仪器仪表有限公司; 数显电子恒温水浴锅, 环宇科学仪器厂; 真空干燥箱, 上海博迅实业有限公司医疗设备厂; 初黏力测试仪, 济南格瑞特测试仪器有限公司; 持黏力测试仪, 济南格瑞特测试仪器有限公司; 超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; TK-12D 型透皮扩散试验仪, 上海锴凯科技贸易有限公司; Franz 扩散池, 实验室订制。聚丙烯酸钠 (NP-700), 日本昭和电工株式会社; 甘油, 国药集团化学试剂有限公司; 甘羟铝, 上海麦克林生化科技有限公司; 酒石酸, 汕头市达濠化工厂; 交联聚乙烯吡咯烷酮 (交联聚维酮, PVPP), 安徽山河药用辅料股份有限公司; 丙二醇, 江西益普生药业有限公司; 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP) K90, 广东粤美化工有限公司; 生理盐水, 开开援生制药有限公司; 水合氯醛, 光复精细化工研究所; 硫化钠, 无锡市展望化工试剂有限公司; 氮酮, 郑州津北化工有限公司。

SD 大鼠, 雄性, 体质量 (200±20) g, 由安徽医科大学实验动物中心提供, 动物合格证号:

SYXK (皖) 2016-0002。

2 方法与结果

2.1 空白巴布剂的制备

取处方量骨架材料、交联剂、填充剂加入甘油中, 搅拌均匀, 作为 A 相; 取处方量增黏剂加适量水溶解, 再加入交联调节剂充分溶解, 作为 B 相; 将 B 相缓慢一次性加入 A 相中, 搅拌均匀后涂布于无纺布上, 放置成型, 即得。

2.2 巴布剂评价指标

以综合感官、初黏力和持黏力为评价指标, 进行综合评分^[4-5]。根据各指标的影响情况确定综合感官评分占 40 分, 初黏力、持黏力评分各占 30 分, 其中综合感官评价又包含以下 5 个方面: 外观性状 (10 分)、涂展性 (9 分)、膜残留量 (7 分)、皮肤追随性 (7 分) 和反复粘贴性 (7 分)^[6-7]。具体的评分标准见表 1。

2.3 单因素实验

采用单因素实验法, 按“2.1”项下方法制备巴布剂, 以综合感官评分为评价指标, 优选每个因素的最佳用量范围。单因素实验设计与结果见表 2。结果确定各基质的最佳用量范围分别为 NP-700 2~

表 1 评分标准

Table 1 Scoring criteria

指标	分值	评分方法
外观性状	0~10	膏体均匀, 柔软, 稠度适中, 表面光洁, 有弹性, 无颗粒状胶团, 气泡少且小, 无渗布情况为 10 分; 涂布后透布迅速, 或放 10 min 后透布十分明显均为 0 分; 其他与外观性状满分者相比较而得相应分值
涂展性	0~9	膏体黏基力好, 涂布时膏体不断条为 9 分; 膏体黏基力太差, 断条严重无法涂布为 0 分; 其他与涂展性满分者相比较而得相应分值
膜残留量	0~7	巴布剂揭贴于皮肤后, 无残留膏体, 膏面完整为 7 分; 揭贴后, 残留 10% 的膏体为 6 分; 揭贴后, 残留 20% 的膏体为 5 分; 揭贴后, 残留 30% 的膏体为 4 分; 揭贴后, 残留 40% 的膏体为 3 分; 揭贴后, 残留 50% 的膏体为 2 分; 揭贴后, 残留 60% 的膏体为 1 分; 揭贴后, 膏体残留皮肤量超过 60% 为 0 分
皮肤追随性	0~7	巴布剂贴手背, 甩 10 下不脱落者为 7 分; 甩 10 下脱落 1 次为 6 分; 甩 10 下脱落 2 次为 5 分; 甩 10 下脱落 3 次为 4 分; 甩 10 下脱落 4 次为 3 分; 甩 10 下脱落 5 次为 2 分; 甩 10 下脱落 6 次为 1 分; 甩 10 下脱落超过 6 次为 0 分
反复粘贴性	0~7	巴布剂反复多次揭贴后仍具较好黏性, 甩 10 下不脱落者为 7 分; 甩 10 下脱落 1 次为 6 分; 甩 10 下脱落 2 次为 5 分; 甩 10 下脱落 3 次为 4 分; 甩 10 下脱落 4 次为 3 分; 甩 10 下脱落 5 次为 2 分; 甩 10 下脱落 6 次为 1 分; 反复多次揭贴后基本无黏性, 甩 10 下脱落超过 6 次为 0 分
初黏力	0~30	30 分: 27 号球以上; 24~29 分: 24~26 号球; 18~23 分: 21~23 号球; 12~17 分: 18~20 号球; 6~11 分: 15~17 号球; 0~5 分: 15 号球以下
持黏力	0~30	30 分: 150 s 以上; 24~29 分: 120~149 s; 18~23 分: 90~119 s; 12~17 分: 60~89 s; 6~11 分: 30~59 s; 0~5 分: 小于 30 s

表 2 单因素实验考察结果
Table 2 Results of single factor experiment

辅料种类	辅料用量/g	评分					综合感官评分
		外观性状	涂展性	膜残留量	皮肤追随性	反复粘贴性	
NP-700	1	0	3	6	2	3	14
	2	8	7	7	7	6	35
	3	8	6	7	7	6	34
	4	5	3	6	0	2	16
	5	2	0	5	0	2	9
甘油	6	2	5	7	7	2	23
	9	8	7	7	7	7	36
	12	7	7	7	7	7	35
	15	0	4	7	7	7	25
PVP K90	0.0	6	7	7	7	5	32
	0.4	6	7	7	7	6	33
	0.8	8	7	7	7	7	36
	1.2	6	5	7	7	6	31
水	15	5	5	7	7	7	31
	20	8	8	7	7	7	37
	25	7	6	7	7	7	34
	30	7	6	7	7	7	34
甘羟铝	0.04	3	4	2	5	5	19
	0.08	8	8	7	7	7	37
	0.12	8	7	7	7	7	36
	0.16	5	5	7	6	4	27
	0.20	4	4	7	5	3	23
酒石酸	0.04	3	3	5	7	6	24
	0.08	8	8	7	7	7	37
	0.12	8	9	6	7	7	37
	0.16	4	6	4	7	5	26
	0.20	3	6	3	7	4	23
PVPP	0.00	4	6	7	7	6	30
	0.20	6	7	7	7	7	34
	0.40	7	8	7	7	7	36
	0.60	8	7	7	7	7	36
	0.80	5	6	7	7	5	30

3 g, 甘羟铝 0.08~0.12 g, 酒石酸 0.08~0.12 g, 甘油 9~12 g, PVPP 0.4~0.6 g, PVP K90 0.8 g, 水 20 g。

2.4 正交试验设计

2.4.1 正交试验设计^[8-10] 根据单因素考察的结果, 以综合感官评分、初黏力评分和持黏力评分为评价指标, 选用 $L_{18}(3^7)$ 正交表进行试验, 考察 NP-700 (A)、甘油 (B)、甘羟铝 (C)、酒石酸 (D)、PVP K90 (E) 和 PVPP (F) 用量对巴布剂成型的影响, 因素水平见表 3。按正交表进行正交试验, 并按“2.1”项下空白巴布剂的制备方法制备空白巴布剂, 每组平行 3 次。按“2.2”项下的评价方法, 对每组实验进行评分, 最终以综合评分结果进行统计学分析, 综合评分=综合感官评分+初黏力评分+持黏力评分。正交试验设计与结果见表 3。

2.4.2 数据处理及结果 对结果进行方差分析, 并考察因素 A、B、C、D、E、F 对综合评分的主效应, 结果见表 4。由表 4 可知, 因素 A、B、C、E 对实验结果综合评分具有统计学意义 ($P<0.01$), 因素 D、F 对实验结果综合评分无统计学意义 ($P>0.05$)。

结合表 3 中极差 R 可知, 各因素的影响大小为 $C>A>E>B>F>D$, 且 $C_1>C_2>C_3$, $A_3>A_2>A_1$, $E_2>E_1>E_3$, $B_3>B_2>B_1$, $F_2>F_1>F_3$, $D_1>D_3>D_2$, 为了适应生产需求, 减少膏体固化时间, 提高生产效率, 便于包装, 结合前面单因素考察的结果, 最终确定 $A_3B_3C_1D_1E_2F_2$ 为空白巴布剂的最佳基质处方, 即 NP-700 2.5 g, 甘油 11 g, 甘羟铝 0.08 g, 酒石酸 0.08 g, PVP K90 0.8 g, PVPP 0.5 g。

2.5 CQC 的制备

分别称取青风藤 360 g, 桂枝 90 g, 按优选提取工艺 (6 倍量的 90%乙醇, 提取 3 次, 每次 1.5 h) 进行乙醇回流提取^[11], 合并提取液并减压浓缩至干浸膏。

取 4.2 g 中药干浸膏加入甘油中, 分散均匀, 其余按“2.4”项优选的巴布剂的制备方法制备, 将膏体均匀涂布于无纺布上, 盖上防黏层, 室温下放置 1~2 d, 即得。

2.6 促渗剂的选择

按 CQC 的制备方法, 将促渗剂加入到甘油中, 分别制备含以下不同用量及种类促渗剂 [1%、3%、

表 3 正交试验设计与结果

Table 3 Design and results of orthogonal test

试验号	A/g	B/g	C/g	D/g	E/g	F/g	G (空白)	总分 1	总分 2	总分 3
1	1.5 (1)	9 (1)	0.08 (1)	0.08 (1)	0.7 (1)	0.4 (1)	(1)	76	76	69
2	1.5 (1)	10 (2)	0.10 (2)	0.10 (2)	0.8 (2)	0.5 (2)	(2)	78	72	72
3	1.5 (1)	11 (3)	0.12 (3)	0.12 (3)	0.9 (3)	0.6 (3)	(3)	57	59	56
4	2.0 (2)	9 (1)	0.08 (1)	0.10 (2)	0.8 (2)	0.6 (3)	(3)	78	86	91
5	2.0 (2)	10 (2)	0.10 (2)	0.12 (3)	0.9 (3)	0.4 (1)	(1)	76	77	79
6	2.0 (2)	11 (3)	0.12 (3)	0.08 (1)	0.7 (1)	0.5 (2)	(2)	71	73	76
7	2.5 (3)	9 (1)	0.10 (2)	0.08 (1)	0.9 (3)	0.5 (2)	(3)	70	70	74
8	2.5 (3)	10 (2)	0.12 (3)	0.10 (2)	0.7 (1)	0.6 (3)	(1)	68	63	66
9	2.5 (3)	11 (3)	0.08 (1)	0.12 (3)	0.8 (2)	0.4 (1)	(2)	91	94	95
10	1.5 (1)	9 (1)	0.12 (3)	0.12 (3)	0.8 (2)	0.5 (2)	(1)	59	56	54
11	1.5 (1)	10 (2)	0.08 (1)	0.08 (1)	0.9 (3)	0.6 (3)	(2)	65	68	65
12	1.5 (1)	11 (3)	0.10 (2)	0.10 (2)	0.7 (1)	0.4 (1)	(3)	68	67	60
13	2.0 (2)	9 (1)	0.10 (2)	0.12 (3)	0.7 (1)	0.6 (3)	(2)	65	63	63
14	2.0 (2)	10 (2)	0.12 (3)	0.08 (1)	0.8 (2)	0.4 (1)	(3)	69	68	66
15	2.0 (2)	11 (3)	0.08 (1)	0.10 (2)	0.9 (3)	0.5 (2)	(1)	79	83	76
16	2.5 (3)	9 (1)	0.12 (3)	0.10 (2)	0.9 (3)	0.4 (1)	(2)	68	62	65
17	2.5 (3)	10 (2)	0.08 (1)	0.12 (3)	0.7 (1)	0.5 (2)	(3)	88	88	88
18	2.5 (3)	11 (3)	0.10 (2)	0.08 (1)	0.8 (2)	0.6 (3)	(1)	78	91	88
K_1	1 177	1 245	1 455	1 312	1 287	1 325	1 314			
K_2	1 339	1 315	1 310	1 301	1 386	1 327	1 305			
K_3	1 407	1 361	1 156	1 308	1 248	1 269	1 302			
R	230	116	299	11	138	58	12			

表 4 方差分析结果

Table 4 Results of variance analysis

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	P 值
A	1 841.778	2	920.889	41.433	$P < 0.01$
B	379.111	2	189.556	8.529	$P < 0.01$
C	2 484.111	2	1 242.056	55.883	$P < 0.01$
D	3.444	2	1.722	0.077	$P > 0.05$
E	562.333	2	281.167	12.650	$P < 0.01$
F	120.444	2	60.222	2.710	$P > 0.05$
G (空白)	4.333	2	2.167	0.097	
误差	911.278	41	22.226		

$$F_{0.05}(2, 41) = 3.22 \quad F_{0.01}(2, 41) = 5.17$$

5%氮酮 (AZ), 3%、6%、9%丙二醇 (PG), 2% AZ+2% PG、2% AZ+4% PG、2% AZ+6% PG] 的巴布剂^[12-14]。采用改良的 Franz 扩散池进行体外透皮吸收实验, 接收液为乙醇-PBS (3:7), 选择大鼠腹部皮肤为渗透屏障。该扩散池由供给室和接

收室组成, 皮肤置于两室接合处, 接受室左右两边各有一玻璃管, 用于取样和加样。接收室体积为 19.0 mL, 接收面积为 3.14 cm²。将巴布剂贴在处理好的大鼠皮肤的角质层面, 真皮层朝向接收室, 接收室盛放经超声处理后的接收液。每个处方分别平行实验 3 次, 置 (32±1)°C 恒温水浴中, 转速为 200 r/min, 分别于给药后的 0.5、1、2、4、6、8、10、12、24、48 h 吸取接受液 0.5 mL 置于 1.5 mL 的 EP 管内, 同时补充等体积同温的接收液。接收液经 12 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 分别测定青藤碱和桂皮醛的量。根据公式计算单位面积累积渗透量 (Q_n)^[15]。

$$Q_n = (VC_n + V_0 \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / S$$

Q_n 为第 n 个取样点青藤碱/桂皮醛的单位面积累积渗透量, C_n 为第 n 个取样点接收液中青藤碱/桂皮醛的质量浓度, C_i 为第 i ($i \leq n-1$) 个取样点接收液中青藤碱/桂皮醛的质量浓度, V 为接收室体积 (19 mL), V_0 为取样体积 (0.5 mL), S 为药物扩散时的有效透过面积 (3.14 cm²)

通过 HPLC 测定接收液中青藤碱和桂皮醛量进行筛选^[16-18]。实验结果见图 1、2。结果发现当加入 3% AZ 作为促渗剂时,可以同时提高青藤碱和桂皮醛的 Q_n ,且制备的 CQC 的综合感官、初黏力和持黏力均能符合要求。因此,本实验确定选用 3% AZ 作为 CQC 的促渗剂。

2.7 验证试验

按“2.5”项下 CQC 的制备方法,并加入 3% AZ 作为促渗剂,分别制备 3 批 CQC,并按“2.2”项下的评价方法分别对 3 批 CQC 进行综合感官、初黏力和持黏力考察,结果表明优选的基质处方切实可行,制备的 CQC 符合要求。结果见表 5。

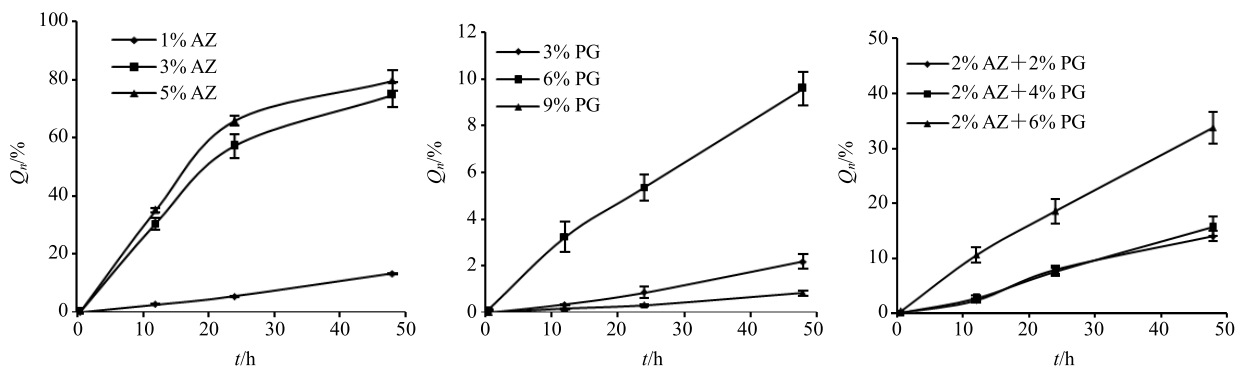


图 1 不同促渗剂对青藤碱 Q_n 的影响

Fig. 1 Effect of different enhancers on Q_n of sinomenine

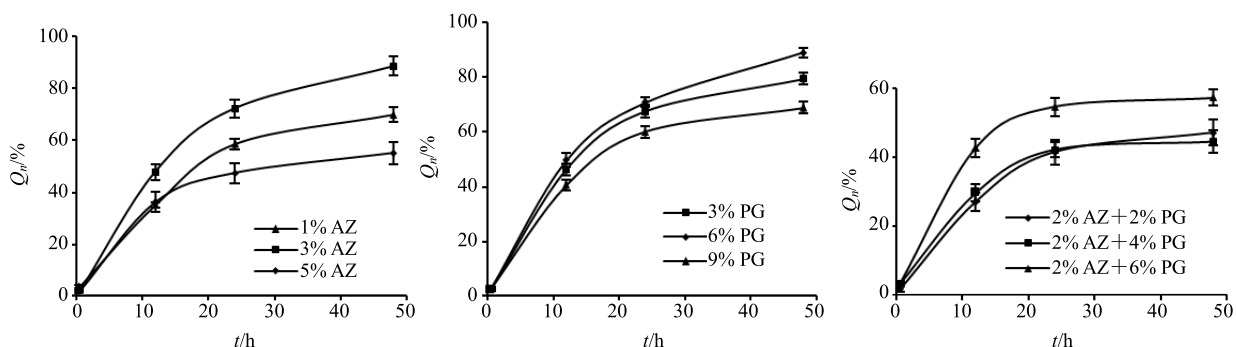


图 2 不同促渗剂对桂皮醛 Q_n 的影响

Fig. 2 Effect of different enhancers on Q_n of cinnamaldehyde aldehyde

表 5 验证试验结果 ($n = 3$)

Table 5 Results of verification test ($n = 3$)

批号	评分			
	综合感官	初黏力	持黏力	综合评分
20161219	33	26	27	86
20161220	33	27	28	88
20161221	31	27	29	87

3 讨论

巴布剂的形成主要是靠 NP-700 中的 -COOH 与甘氨酸铝中的 Al^{3+} 发生交联而产生胶凝。由方差结果可知,交联剂是影响巴布剂成型最关键的因素。当交联剂用量过少时,基质无法交联完全,膏体固化时间延长,基质内聚力差,容易出现烂膏、脱膏和膜残留量大等情况;当交联剂用量过多时,基质交联过度,内聚力过大,膏体成团,难以涂布,黏

性下降。本研究通过采用正交试验法优选而得的基质处方交联速度适宜,膏体柔软,易于涂布,制备的巴布剂贴敷舒适,黏性好。

目前,常用的促渗剂主要为 AZ、PG、油酸和一些中药挥发油类,由于复方中含有桂枝,其有效成分为桂皮醛,属挥发油类,亦常作促渗剂使用,故本实验只选取常用的 2 种进行考察;从实验结果可知,在不加任何促渗剂的情况下,桂皮醛的透皮率接近 50%,远远大于青藤碱的透皮率,究其原因可能桂皮醛是挥发性成分,加之又是小分子化合物,相对分子质量只有 132.15,为亲脂性成分,故容易通过皮肤上的磷脂双分子层,进入体内,这和中医上概括桂枝的功效有解肌开腠不谋而合,这也证实了桂皮醛确实可以作为促渗剂使用;相比之下,青藤碱在不加任何促渗剂的情况下,其透皮量非常低,

原因可能是相对分子质量较大,为329.38,属吗啡烷类生物碱,空间结构较大,难以透过皮肤角质层^[19];实验发现AZ和PG对桂皮醛的促渗作用显著,透皮率可达90%以上;对于青藤碱而言,PG对青藤碱的促渗作用不明显,AZ对青藤碱的作用较好,透皮率在70%~80%左右。本实验亦发现随着促渗剂的用量增大,膏体变稀,透布也越明显;当AZ的用量为3%时,既能保证巴布剂的外观性状和黏性符合要求,又能同时明显提高青藤碱和桂皮醛的 Q_n ,保证该制剂具有良好的透皮效果。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 郑俊民. 经皮给药新剂型 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [3] 李伟泽, 赵宁, 师湘月, 等. 胶束增溶技术在含挥发油中药巴布剂试生产中的应用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(19): 2677-2682.
- [4] 周艳, 黄志辉, 区展龙, 等. 跌打祛风膏基质处方的优化研究 [J]. 中药材, 2016, 39(4): 846-849.
- [5] 林媛媛, 刘静, 王冬梅, 等. Box-Behnken 试验设计法优化宝泻灵凝胶膏剂处方及其体外透皮特性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1238-1244.
- [6] 刘淑芝, 费虹, 郭春燕, 等. 均匀设计法优选中药巴布剂基质配方 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(1): 17-18.
- [7] 鹿静, 魏希颖, 张琼, 等. 灯盏花素巴布剂的处方优选 [J]. 中成药, 2013, 35(3): 504-507.
- [8] 张广唱, 郭殷锐, 王剑, 等. 降血压水包油微乳巴布剂的制备 [J]. 中成药, 2015, 37(9): 1921-1926.
- [9] 薛彩红, 罗远, 梁健钦. 优化壮药六味巴布剂的处方及制备工艺 [J]. 中药材, 2013, 36(10): 1694-1697.
- [10] 杜丽娜, 朱伟南, 刘晓妍, 等. 防治哮喘用白芥子涂法复方巴布剂的制备及体内外研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4596-4602.
- [11] 林欣媛, 杨转转, 储晓琴, 等. 正交试验优选复方青风藤巴布剂的提取工艺 [J]. 安徽中医药大学学报, 2017, 36(1): 85-88.
- [12] 马平勃, 黄中伟. 透皮促进剂对青藤碱凝胶体外透皮吸收的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(2): 7-8.
- [13] 刘强, 万新祥. 促进剂及压敏胶对青藤碱透皮吸收的影响 [J]. 解放军药科学学报, 2000, 16(2): 71-73.
- [14] 李智勇, 陈雪婷, 王洛临. 不同透皮促进剂对桂龙凝胶膏剂中桂皮醛体外透皮促进作用研究 [J]. 广西中医药大学学报, 2015, 18(4): 62-65.
- [15] 李伟泽, 闫菁华, 赵宁, 等. 盐酸青藤碱在微针阵列作用下的透皮给药研究 [J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(7): 767-771.
- [16] 周莉玲, 李锐, 刘强. 青藤碱透皮吸收接收液和实验皮肤的选择研究 [J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(1): 40-43.
- [17] 高鹏飞, 尹爱武. 肉桂油巴布剂的研制及体外经皮渗透性实验 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 25-28.
- [18] 张先洲, 祝红达, 孟书舫, 等. 青藤碱微乳的制备及其体外经皮渗透研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(19): 2007-2010.
- [19] 周刚, 吕庆红. 高效液相色谱法测定通经活络片中青藤碱的含量 [J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(4): 562-565.