

正交试验法优化祖师麻凝胶膏组方及其体外透皮特性研究

韩 锋, 李孟琼, 徐 明, 刘楚红, 赖文燕*

广州市力鑫药业有限公司, 广东 广州 510535

摘 要: 目的 采用正交试验优化祖师麻凝胶膏的组方, 并研究其体外透皮吸收行为。方法 以初黏度、膏体强度和释放度为考察指标, 综合评分, 采用 $L_{18}(3^7)$ 正交试验对空白基质辅料的用量进行优化, 确定最佳处方组合并进行验证试验。采用改良的 Franz 扩散池, 通过体外透皮试验, 采用 HPLC 法同时测定最佳处方中瑞香苷、瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷、祖师麻甲素的体外透皮渗透量。结果 优选出祖师麻凝胶膏黏合剂最佳组方为卡波姆 980、聚维酮 K30、二氧化硅、阿拉伯胶、聚维酮 K90、明胶、聚乙二醇 400 比例为 8:3:4:12:8:10:8, 体外透皮行为符合零级动力学过程。结论 采用优选的黏合剂组方制备的凝胶膏剂的黏附性、膏体强度、释药性能等均良好, 具有较好的使用舒适度, 可作为祖师麻凝胶膏的基础制剂组方使用, 并可以为新型凝胶膏剂的开发提供技术参考。

关键词: 祖师麻凝胶膏; 组方; 正交试验; 释放度; 瑞香苷; 瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷; 祖师麻甲素; 体外透皮吸收

中图分类号: R944.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)03-0447-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.03.005

Optimization of Zushima Gel Paste by orthogonal test and its trans-dermal characteristics *in vitro*

HAN Feng, LI Meng-qiong, XU Ming, LIU Chu-hong, LAI Wen-yan

Guangzhou Lixin Pharmaceutical Co., Ltd., Guangzhou 510535, China

Abstract: Objective To optimize the formulation of Zushima Gel Paste by orthogonal test and study its trans-dermal absorption behavior *in vitro*. **Methods** The initial viscosity, paste strength, and release degree were used as indexes, and the dosage of blank matrix excipients was optimized by $L_{18}(3^7)$ orthogonal test to determine the optimal formulation combination and carry out validation test. The *in vitro* trans-dermal permeation of daphnetin, daphnetin-8-O- β -D-glucoside, and daphnetin in the optimal formulation was simultaneously determined by HPLC method using a modified Franz diffusion cell. **Results** The optimum formulation of Zushima Gel Paste was carbomer 980, polyvinyl K30, micronized silica gel, acacia, polyvinyl K90, gelatin, and polyethylene glycol 400 with proportion of 8:3:4:12:8:10:8. The *in vitro* transdermal behavior conformed to the Zero-order kinetic process. **Conclusion** The gel paste prepared with the optimized adhesive formula has good adhesion, ointment strength, and drug release performance, and has good use comfort. It can be used as the basic preparation formula of Zushima Gel Paste, and can provide technical reference for the development of new gel ointment.

Key words: Zushima Gel Paste; formulation combination; orthogonal test design; release; daphnetin; daphnetin-8-O- β -D-glucoside; daphnetin; *in vitro* trans-dermal absorption

祖师麻为西北地区的民间药, 甘肃民间自采自用历史已久, 使用不当会对皮肤及其附件、消化系统、循环系统、神经系统造成不同程度中毒的影响, 如丘疹、恶心呕吐、上腹不适、心悸、口唇紫绀、头晕、过敏性休克、全身麻木、紧束感、抽搐等^[1]。祖师麻凝胶膏是采用祖师麻总香豆素为原料制备

的中药水溶性基质贴膏, 具有显著的镇痛、抗炎和活血化瘀的功效^[2]。本研究作为现代中药新药开发项目将开发一种新型凝胶膏剂。该制剂采用水溶性高分子材料相互连接作为骨架结构, 经科学配比, 制备高性能的新型透皮制剂。凝胶膏具有载药量大、有一定导湿性、贴敷舒适、对皮肤无刺激和致

收稿日期: 2020-12-29

基金项目: 广州市科技计划项目 (201902010012)

作者简介: 韩 锋, 男, 副研究员, 硕士, 从事中药新药研究开发。E-mail: hanf@lxpharma.cn

*通信作者: 赖文燕, 从事仿制药和创新药境内外合作交流、立项及知识产权管理工作。E-mail: laiwy@lxpharma.cn

敏性且可以反复揭贴、不污染衣物等特性,显著提高了外用贴剂的使用舒适性^[3]。本实验制备祖师麻凝胶膏,采用 $L_{18}(3^7)$ 正交试验以初黏度、膏体强度和释放度为考察指标,综合评分,对凝胶膏剂各辅料的用量进行优化,优选最佳组方配比,并通过体外透皮试验验证,为祖师麻凝胶膏研究提供制剂技术支持,并为新的外用贴剂的开发提供参考。

1 仪器与材料

Waters Alliance HPLC e2695 型、2489UV/Vis Detector; 初黏力测试仪(济南兰光机电技术发展中心); Precisa EP225SM-DR 电子天平(瑞士普利塞斯公司); TK-12D 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司); RC8MD 溶出试验仪、RZQ-8D 取样收集系统(天津市天大天发科技有限公司)。

贴膏剂用防黏膜(通华凯新材料科技有限公司,批号 HKPET20200110-0016); 医用全方位弹性布(四面弹)(杭州余杭旺盛织造厂,批号 202001047); 甘油(湖南尔康制药股份有限公司,批号 000120191109); 氢氧化钠(湖南尔康制药股份有限公司,批号 100920191114); 二氧化硅(湖州展望药业股份有限公司批号,20190722); 聚乙二醇 400(湖南尔康制药股份有限公司,批号 102820191101); 明胶(甘肃阿敏生物清真明胶有限公司,批号 20180402); 阿拉伯胶(湖北葛店人福药用辅料有限责任公司,批号 F202C190701); 聚维酮 K30(博爱新开源医疗科技股份有限公司,批号 C190904110); 聚维酮 K90(BASF SE,批号 95556697V0); 卡波姆 980(Lubrizol,批号 0102284158); 祖师麻总香豆素(经 HPLC 法测定其中瑞香苷、瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷、祖师麻甲素分别不低于 18.0%、13.0%、9.0%,总量不少于 50%,批号 200901); 瑞香苷(批号 200801,质量分数 98.0%)、瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷(批号 200802,质量分数 98.3%)对照品均为自制,祖师麻甲素(批号 110900-201607,质量分数 98.8%)对照品购自中国食品药品检定研究院; 甲醇、甲酸为色谱级,其他试剂均为分析纯。

猪皮购自临西县敬德农产品销售有限公司,面积为 $20\text{ cm} \times 30\text{ cm}$,取皮部位为腹部和背部,厚度 $0.8 \sim 1.0\text{ mm}$, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻密封保存。雄性巴马小型猪,普通级,1 月龄,体质量 3 kg ,由中国科学院动物研究所提供,中国食品药品检定研究院检测,许可证号 SCXK(京)2018-0005。

2 方法与结果

2.1 祖师麻凝胶膏的制备

使用祖师麻总香豆素为原料,加入到空白基质中混合均匀,经压制、切割、晾置而成。空白基质组方包括塑形剂、黏合剂、保湿剂、稀释剂、pH 值调节剂、促渗透剂^[4]。经适用性试验研究,明胶、桃胶、聚维酮 K90、聚丙烯酸钠、卡波姆 980、卡波姆 940 均具有较好的内聚力,可以作为塑形剂; 桃胶、聚维酮 K90、聚维酮 K30、聚丙烯酸钠、部分中和聚丙烯酸钠、卡波姆 980、卡波姆 940、阿拉伯胶具有较好的黏性,可以作为黏合剂; 高岭土、二氧化硅、陶白土等均具有较好的稳定性,可以作为稀释剂; pH 值调节剂可以使用氢氧化钠; 促渗透剂可以选择乙二醇、氮酮、樟脑、薄荷脑、冰片等。本实验根据多种辅料的理化性质确定采用明胶、聚维酮 K90、卡波姆 980、聚维酮 K30、阿拉伯胶、二氧化硅、氢氧化钠、月桂氮草酮、甘油、聚乙二醇 400 对祖师麻凝胶膏剂进行组方研究。

2.2 正交试验优化基质组方

凝胶膏基质组方是影响制剂性能的重要因素。研究结果表明,祖师麻凝胶膏基质组方中卡波姆 980、聚维酮 K90 在单独和按不同比例配伍作为主要原料使用时,制剂均具有良好的黏附力,药物释放度合格,但制剂的赋形性均不合格,脱膏现象严重,在卡波姆 980 与聚维酮 K90 配伍使用且加入适量的 PEG 400 可以显著提高制剂的赋形性,增加制剂的弹性,明显改善脱膏现象,同时对制剂的黏附力稍有影响; 加入明胶后,制剂的赋形性显著提高,膏体变硬,皮肤追随性和贴敷舒适性均显著降低,同时黏附力显著降低,在加入适量聚维酮 K30 后制剂黏附力显著提高,加大使用量时制剂的黏附力提高并不明显,加入阿拉伯胶后,卡波姆 980 分散速度显著提高,大大缩短放置时间,对制剂性质无显著的影响; 加入二氧化硅后,制剂中药物释放度明显提高,制剂赋形性显著提高,制剂弹性和柔软度增加,贴敷舒适性有所提高。

结果表明,组方中卡波姆 980、聚维酮 K90、PEG 400 组成了较为稳固的支撑结构,使得制剂体系的赋形性、弹性、硬度得到显著提升,保证了制剂具有一定的黏附力和赋形性; 聚维酮 K30、阿拉伯胶进一步提高了制剂的黏附力; 明胶进一步提高了制剂的赋形性; 二氧化硅在提高制剂赋形性的同时降低了明胶的用量,提高了制剂中药物的释放

度,提高了制剂的弹性和吸湿能力,使得制剂贴敷舒适度得到提高。根据上述试验结果,采用正交试验设计法对基质组成进行优化考察。

2.2.1 考察指标 初黏度:取本品3片,照《中国药典》2020年版四部 0952 黏附力测定法第一法测定。取供试品置于倾斜角为 15°的倾斜板中央,3片均能粘住的钢球球号为准。

膏体强度:将凝胶膏贴敷于垂直的不锈钢板上,下端2 cm处悬挂750 g砝码,测定其在1 min内移动的距离。

释放度:取本品照释放度测定法[《中国药典》2020年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第四法(浆碟法)],以900 mL生理盐水为释放介质,转速为100 r/min,依法操作,经8 h,取溶液5 mL滤过,精密量取续滤液1 mL,加50%甲醇稀释至10 mL,摇匀。另取瑞香素-8-O-β-D-葡萄糖苷对照品,加50%甲醇制成12 μg/mL的溶液,作为对照品溶液。分别取供试品溶液、对照品溶液,以含10%生理盐水的50%甲醇为空白,照紫外-可见分光光

度法,在320 nm波长处测定吸光度值。得回归方程: $Y=39.449X+0.0258$; $r=0.9997$;线性范围:4.03~20.16 μg/mL。重复性试验的吸光度RSD值为0.53%;稳定性试验中对照品和供试品溶液的吸光度RSD值分别为0.76%、0.75%;重现性试验中质量分数的RSD值为1.03%;回收率试验中平均回收率为102.22%,RSD值为1.18%。计算每片瑞香素-8-O-β-D-葡萄糖苷的释放量。

释放度 = $(AX \times CR/AR) \times (900 \times 10/1000) \times (1/CS)$

CR为对照品溶液的质量浓度;AR为对照品溶液的吸光度值;CS为每片实际含总香豆素量(mg/片);AX为供试品溶液的吸光度值

综合评分标准:综合评分满分100分。初黏力测试以能粘住1号球计6分,能粘住2号球计12分,能粘住3号球计18分,以此类推;膏体强度以不移动为满分计50分,每下滑1 cm减5分计算。综合评分为初黏力和膏体强度两项相加。

2.2.2 因素与水平 采用 $L_{18}(3^7)$ 正交试验对各种黏合剂的用量进行考察,因素和水平见表1。

表1 因素与水平

Table 1 Factors and levels

水平	因素						
	卡波姆 980 (A)	聚维酮 K30 (B)	二氧化硅 (C)	阿拉伯胶 (D)	聚维酮 K90 (E)	明胶 (F)	PEG 400 (G)
1	4	3	2	4	8	10	4
2	8	6	4	8	10	15	8
3	12	9	8	12	12	20	12

2.2.3 正交试验设计 按照因素与水平制备凝胶膏,并进行初黏度、膏体强度和释放度的检测,结果见表2。

根据实验结果可知,基质组方最佳配比为 $A_2B_1C_2D_3E_1F_1G_2$,即卡波姆980、聚维酮K30、二氧化硅、阿拉伯胶、聚维酮K90、明胶、PEG 400比例为8:3:4:12:8:10:8。制备的样品释放度无显著差异,均符合规定。

2.3 其他单因素考察

2.3.1 氢氧化钠用量考察 按组方称取3份辅料制备凝胶膏。3份基质分别加入相当于卡波姆980质量0.2、0.3、0.5倍的氢氧化钠,考察制剂性质,结果见表3。结果表明,在加入相当于卡波姆980质量0.3倍氢氧化钠时,制剂体系的pH值与人体皮

肤相近,同时制剂性状和释药性能均良好。

2.3.2 甘油用量考察 按组方称取3份辅料制备凝胶膏。3份基质分别加入相当于卡波姆980质量2.5、5.0、7.5倍的甘油,考察制剂性质,结果见表4。结果表明,在加入相当于卡波姆980质量5倍甘油时,制剂性状良好,不易失水变硬,黏附性好,释药性能良好。

2.3.3 基质最大载药量考察 按组方称取3份辅料制备凝胶膏空白基质。分别称取空白基质100 g,加入祖师麻总香豆素溶液,根据制剂性状考察基质最大载药量,结果见表5。结果表明,每100克基质最大载药量为12.0 g。当大于12 g时,制剂混合困难,黏性下降。所以每100克空白基质加入提取物的量应为0~12 g。

表 2 正交试验设计安排和结果
Table 2 Arrangement and results of orthogonal test

试验	A	B	C	D	E	F	G	初黏度 评分	膏体强 度评分	综合 评分	释放 度/%
1	1	1	1	1	1	1	1	30	35	65	90.42
2	1	2	2	2	2	2	2	48	22	70	92.33
3	1	3	3	3	3	3	3	42	14	56	92.33
4	2	1	1	2	2	3	3	54	41	95	90.51
5	2	2	2	3	3	1	1	54	38	92	95.02
6	2	3	3	1	1	2	2	54	42	96	95.12
7	3	1	2	1	3	2	3	48	44	92	85.33
8	3	2	3	2	1	3	1	42	38	80	92.24
9	3	3	1	3	2	1	2	54	42	96	90.32
10	1	1	3	3	2	2	1	48	44	92	95.02
11	1	2	1	1	3	3	2	54	38	92	88.59
12	1	3	2	2	1	1	3	54	41	95	95.21
13	2	1	2	3	1	3	2	42	38	80	88.11
14	2	2	3	1	2	1	3	36	39	75	92.14
15	2	3	1	2	3	2	1	36	36	72	91.66
16	3	1	3	2	3	1	2	42	40	82	86.10
17	3	2	1	3	1	2	3	36	44	80	88.30
18	3	3	2	1	2	3	1	30	45	75	90.03
综 合 评 分	k_1	470.0	506.0	500.0	495.0	496.0	505.0	476.0			
	k_2	510.0	489.0	504.0	494.0	503.0	502.0	516.0			
	k_3	505.0	490.0	481.0	496.0	486.0	478.0	493.0			
	$k_1/3$	78.3	84.3	83.3	82.5	82.7	84.2	79.3			
	$k_2/3$	85.0	81.5	84.0	82.3	83.8	83.7	86.0			
	$k_3/3$	84.2	81.7	80.2	82.7	81.0	79.7	82.2			
	R	6.7	2.8	3.8	0.3	2.8	4.5	6.7			
释 放 度	k_1	553.9	535.5	539.8	541.6	549.4	549.2	554.4			
	k_2	552.6	548.6	546.0	548.1	550.4	547.8	540.6			
	k_3	532.3	554.7	553.0	549.1	539.0	541.8	543.8			
	$k_1/3$	92.3	89.2	90.0	90.3	91.6	91.5	92.4			
	$k_2/3$	92.1	91.4	91.0	91.3	91.7	91.3	90.1			
	$k_3/3$	88.7	92.4	92.2	91.5	89.8	90.3	90.6			
	R	3.6	3.2	2.2	1.2	1.9	1.2	2.3			

根据前期研究确定了祖师麻凝胶膏的最佳组方,即卡波姆 980、聚维酮 K30、二氧化硅、阿拉伯胶、聚维酮 K90、明胶、PEG 400、氢氧化钠、甘油比例为 8:3:4:12:8:10:8:2.4:40,祖师麻凝胶膏中祖师麻总香豆素的加入量为每 100 克

基质加入 0~12 g。

2.4 最佳处方工艺验证

按照确定的组方比例,称取辅料 3 份,制备祖师麻凝胶膏,进行组方验证,结果见表 6。结果表明,处方工艺较稳定。

表 3 氢氧化钠用量的影响

Table 3 Effect on amounts of NaOH

用量/倍	基质 pH 值	初黏度	膏体强度	释放度/%
0.2	4.1	8	1.5	95.12
0.3	5.2	8	1.3	90.51
0.5	8.5	9	1.6	80.72

表 4 甘油用量的影响

Table 4 Effect on amounts of glycerin

用量/倍	制剂性状	初黏度	膏体强度	释放度/%
2.5	易失水, 变干、变硬	8	1.2	95.50
5.0	不易失水, 黏附性好	8	1.5	95.41
7.5	黏性大, 容易脱膏	10	4.6	95.50

表 5 空白制剂最大载药量的影响

Table 5 Effect on amounts of glycerin maximum drug loading of blank preparation

祖师麻总香豆素加入量/g	初黏度	膏体强度	释放度/%
1.2	9	1.8	95.28
6.0	9	2.1	93.17
12.0	7	3.2	94.82

表 6 处方工艺验证结果

Table 6 Results of the best prescription technology

批号	初黏度	膏体强度	释放度/%
200101	8	1.7	96.25
200102	8	1.9	95.87
200103	8	1.6	96.66

2.5 体外透皮试验研究

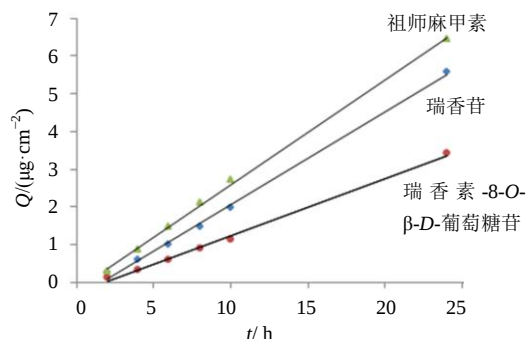
购买处理完毕并于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存巴马小型猪皮。取 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷冻保存的猪皮, 剪取需要的面积, 置生理盐水中解冻, 清理残存的皮下组织, 剪取合适的面积固定于改良 Franz 扩散池(有效透过面积 1.33 cm^2)上, 角质层面向上, 用于贴敷凝胶膏贴。取批号 200101 祖师麻凝胶膏(凝胶膏规格为 $96\text{ cm}^2/\text{片}$, 含瑞香苷、瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷、祖师麻甲素 39.37、17.46、11.26 mg/片), 将祖师麻凝胶膏剪取相同的面积, 紧密贴敷于猪皮角质层上, 向加有转子的扩散池中注入接收液乙醇-生理盐水(30:70), 排除气泡, 置于透皮仪中, 设置温

度 $(32\pm 1)\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、转速 350 r/min 进行试验。分别于 2、4、6、8、10、24 h 从扩散池中取出 2 mL 接收液, 同时补加空白接收液, 并排出扩散池内气泡。样品以 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过后进行 HPLC 法测定其中瑞香苷、瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷、祖师麻甲素的质量浓度^[5], 并计算各取样点累积透过量(Q), 以 $Q-t$ 作图, 对各取样点数据进行分析^[6-7], 得 3 个指标成分的渗透曲线方程, 结果见表 7。从拟合的直线斜率得出祖师麻凝胶膏中瑞香苷、瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷、祖师麻甲素的体外透皮速率分别为 0.25 、 0.15 、 $0.28\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$, 体外透皮行为符合零级动力学过程。见图 1。

表 7 各成分的渗透曲线方程

Table 7 Permeability curve equation of components

成分	方程	r
瑞香苷	$Y=0.2459X-0.4018$	0.9987
瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷	$Y=0.1520X-0.2795$	0.9981
祖师麻甲素	$Y=0.2759X-0.1064$	0.9980

图 1 祖师麻凝胶膏中瑞香苷、瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷、祖师麻甲素的体外透皮渗透曲线 ($n=6$)Fig. 1 *In vitro* transdermal permeation curves of daphne glycoside, daphnetin-8-O- β -D-glucoside, and daphnetin in Zushima Gel Paste ($n=6$)

3 讨论

3.1 凝胶膏基质组方对制剂性能的影响

凝胶膏基质组方是影响制剂性能的重要因素。通过优化考察采用不同性质的高分子材料相互作用形成较为稳固的支撑结构, 使得制剂体系的赋形性、弹性、硬度得到显著提升, 进一步提高了制剂的黏附力和赋形性, 提高了制剂中药物的释放度, 提高了制剂的弹性和吸湿能力, 使得制剂贴敷舒适度得到提高。本研究通过组方优化使得祖师麻凝胶

膏基质具有良好的释药性能,实现了高黏附力、低刺激过敏反应、使用舒适方便的设计。

3.2 凝胶膏基质组方对载药量的影响

本研究中,祖师麻凝胶膏基质在载药量增加10倍后仍能保持较好的黏附力,膏体赋形性、弹性、硬度都符合要求。分析其原因主要是基质的组方不仅具有稳定的结构,同时具有较强的乳化作用,对水溶性成分、脂溶性成分均具有很强的溶解作用,最大限度地实现了对活性成分的包和作用,很好地调高了基质的载药量。

3.3 凝胶膏基质组方对药物成分的影响

凝胶膏基质起到承载和转运药物成分的作用,应具备良好的药物相容性^[8]。本研究发现,祖师麻凝胶膏具有很好的水溶性,水溶性成分回收率符合要求;同时基质对于脂溶性成分 also 具有很强的承载能力和释放能力,并且脂溶性成分回收率符合要求。祖师麻凝胶膏中指标成分8 h释放度平均值达到95%以上。

3.4 凝胶膏基质组方对药物成分体外透皮吸收的影响

制剂的透皮吸收特性决定于药物成分的油水分配系数和基质的组方^[9]。基质组方对水溶性成分、油溶性成分均具有良好的承载能力,在制剂基质中各成分均具有良好的溶解性,提高了贴敷部位活性成分的浓度,进而为药物活性成分的释放提供了条件。本实验结果表明,祖师麻凝胶膏以瑞香苷、瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷、祖师麻甲素3个不同极性的活性成分作为体外透皮试验的指标成分,以全面地反映制剂中不同极性成分的透皮特性。从实验结

果来看,虽然祖师麻甲素的含量较低,但其渗透速率仍是最快的,说明药物成分的理化性质是决定其透皮吸收的最主要因素;同时由于瑞香苷含量高,局部浓度大,同样具有较快的渗透速率,通过技术手段可以促进大极性、大分子活性成分的透皮渗透速率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 白云飞,林志健,张冰,等.祛风湿类中药饮片安全问题分析与用药警戒思考[J].中华中医药杂志,2016,31(10): 4117-4123.
- [2] 朱红梅,刘涛,何秋蓉,等.中药经皮凝胶的研究进展[J].中成药,2018,40(8): 1811-1814.
- [3] 孟鸽飞,柴蓉蓉,丁佳宁,等.中药凝胶贴膏基质处方的研究进展[J].药学实践杂志,2018,36(6): 484-498.
- [4] 阙慧卿,陈梦玲,钱丽萍,等.贴剂溶出度的研究进展[J].药物评价研究,2011,34(5): 388-391.
- [5] 徐明,赖文燕,李孟琼,等.HPLC法测定祖师麻凝胶膏剂中瑞香苷、瑞香素-8-O- β -D-葡萄糖苷、祖师麻甲素和7-羟基香豆素[J].现代药物与临床,2021,36(2): 236-239.
- [6] 王长菊,付正英.乳痛宁巴布剂的制备及体外透皮释放研究[J].西部中医药,2015,28(3): 40-42.
- [7] 胡晓歌,杜建靓,安娜,等.被动和主动促渗透技术在中药经皮给药领域的应用进展[J].上海中医药大学学报,2019,33(3): 93-96.
- [8] 庞黎玲,熊维政,李磊,等.中药化学成分经皮渗透特性研究的现状与分析[J].中医学报,2019,34(4): 737-741.
- [9] 蔺莉,吴红彦,石晓峰,等.祖师麻凝胶膏剂的镇痛抗炎药效学评价[J].西部中医药,2016,29(12): 20-22.

[责任编辑 解学星]