

外用制剂的药动学研究进展

阙慧卿¹, 钱丽萍¹, 林 绥^{1*}, 谢义财², 彭华毅¹, 郭舜民¹

1. 福建省医学科学研究院 福建省医学测试重点实验室, 福建 福州 350001

2. 福建医科大学, 福建 福州 350001

摘要: 目前药动学研究方兴未艾, 国内对药动学技术要求越来越高。综述了外用制剂的药物吸收、分布、代谢和排泄等过程各自的研究进展; 对外用制剂的应用现状和代谢特点进行了介绍, 重点归纳了药物有效成分的药动学研究方法和检测技术。同时还指出药动学研究的重要性和今后外用制剂药动学研究中应该解决的问题。

关键词: 药动学; 外用制剂

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2012)05-0378-05

Research advance on pharmacokinetics of external preparation

QUE Hui-qing¹, QIAN Li-ping¹, LIN Sui¹, XIE Yi-cai², PENG Hua-yi¹, GUO Shun-min¹

1. Fujian Provincial Key Laboratory of Medical Analysis, Fujian Academy of Medical Sciences, Fuzhou 350001, China

2. Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Abstract: At present, pharmacokinetic research is still at the exploratory stage, and the domestic demand for pharmacokinetic technique is increasing. The research progress on drug absorption, distribution, metabolism, and excretion of external preparation were reviewed; Application status and metabolic characteristics of external preparation were introduced; And the pharmacokinetic study and detection methods of effective ingredient were mainly summarized. At the same time, the paper also pointed out the importance of future pharmacokinetic studies and the problems to be solved.

Key words: pharmacokinetics; external preparation

药物代谢动力学(又称“药物动力学”或“药动学”)是研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程及其变化规律的科学。从20世纪中叶创建到现在,药动学已得到了很大的发展,并在新药开发和临床用药个体化过程中发挥巨大作用。由于药动学研究的大部分工作内容为生物样品测试,而生物样品的特点是药物浓度低、干扰成分多、样本数量大,所以国内对药动学研究分析技术的要求较高。随着外用制剂的广泛应用,临床对外用制剂的药动学研究逐步深入,所采用的分析方法也更受关注。一个好的分析方法必须具备灵敏、快速和高专属性等特点,而分析前的样品处理,如血液、器官肌肉组织等的预处理技术,也直接影响分析结果的准确性。20世纪从化学分析到光谱分析,再到色谱分析,体内药物浓度测定技术得到一次次质的飞跃。

放射同位素标记、放射免疫技术和酶联免疫技术^[1-2]的应用也使微量药物的浓度测定成为可能。21世纪以来串联接口技术不断成熟,液-质联用仪、气-质联用仪、液相色谱-飞行时间质谱联用仪等新技术在药动学研究领域得到越来越多的应用。除此之外,高效毛细管电泳(EC)技术、微透析(MC)技术也分别在药物或代谢物的分离、在体药物溶出、分布等试验方面发挥了各自的优势。核磁共振(NMR)技术以其快速和高分辨力等特点赢得许多药学工作者的青睐。本文综述近年来外用制剂体内药物浓度分析的技术方法及其应用。

1 外用制剂药动学研究及其应用

根据药物在体内经历的不同药动学过程,本文将外用制剂的药动学研究进展划分为药物吸收、分布、代谢、排泄4个部分,分别加以阐述。

收稿日期: 2012-06-18

基金项目: 福建省科技重大专项(2009YZ0001-1-3); 福建省医学创新项目(2009-CX-16); 福建省省属公益类科研院所基本科研专项(2011R1034-3)

*通讯作者 林 绥 Tel: 13605948318 E-mail: linsui_syy@sina.com.cn

1.1 药物吸收

药物由给药部位进入血液循环的过程称为药物吸收 (absorption)。外用制剂是通过动物体表给药以产生局部或全身性作用的一类制剂。不同给药方式药物吸收的快慢依次为: 吸入>肌肉注射>皮下注射>口服>直肠>皮肤。显然, 经皮给药的外用制剂药效受吸收情况的影响明显大于口服制剂和注射剂。近年来, Caco-2 细胞培养技术在药物吸收研究中的应用推动了药物吸收研究的快速发展^[3]。朱学慧等^[4]早在 2004 年就评价过各种 CYP3A 选择性探针药物的特点以及 CYP3A 的肠道首关效应, 阐明 CYP3A 对临床合理用药的指导意义, 以及在选择性探针研究中的应用。

1.2 药物分布

药物分布 (distribution) 是指药物吸收后随血液循环到各组织间液 (interstitial fluid) 和细胞内液 (intracellular fluid) 的过程。药物体内分布与药物血浆蛋白结合率有关, 受细胞膜屏障的影响很大, 如脑部分布是受血脑屏障的影响, 胎盘分布受胎盘屏障影响, 此外血-睾屏障也影响某些药物的分布。目前药物分布的研究主要应用于靶向制剂的设计^[5]。

1.3 药物代谢

药物代谢 (metabolism) 即药物分子被机体吸收后, 在机体作用下发生的化学结构转化。代谢过程是药物研发产业链中的重要环节, 贯穿药物研究过程的始终。代谢的意义在于能把外源性物质 (包括药物和毒物) 进行化学处理使之失活并排出体外。药物的作用、不良反应、毒性、给药剂量、给药方式、药物作用的时间、药物的相互作用等对代谢具有重要的影响。目前研究的主要内容是 P450 酶系统^[6]。对 CYP3A4 不同功能的遗传学基础研究, 有助于针对不同病人制订正确的给药剂量, 既能使患者得到最佳治疗效果, 又能使药物不良反应减少到最低, 从而达到高效、低毒的治疗效果。

1.4 药物排泄

药物排泄 (excretion) 主要有肾排泄、肝胆排泄、肠排泄和其他途径。肾排泄包括肾小球滤过、肾小管分泌、肾小管重吸收 3 个过程, 肾排泄在关于药物解毒机制的研究方面较详尽。叶江浩等^[7]研究发现, 肾脏转运体介导抗病毒药物的肾排泄, 通过介导药物的摄取和排出, 肾脏转运体在调节体内常用抗病毒药物浓度时发挥重要的作用。肠排泄的

研究主要针对直肠癌等肠道恶性肿瘤的治疗。最新的嵌入式智能排泄系统^[8]设计的完成, 为一切肛门失禁提供了最终解决方案, 与药物治疗和手术修复相比有不可替代的作用。为满足临床需要, 药物的排泄研究还要考虑多种其他途径, 如呼吸系统、汗腺、唾液腺、乳腺和泪腺等的排泄, 但由于这些不是主要的排泄方式, 因此研究较少。

2 外用制剂使用现状及其动力学研究方法

外用制剂剂型较多, 且是中药应用较广的一类制剂, 不良反应少, 是临床用药的重要组成部分。中药成分复杂, 外用制剂可明显减小许多中药的不良反应, 但外用制剂在临床使用过程中依旧存在很多问题。因此, 外用制剂的药代动力学研究具有重要的现实意义。

2.1 外用制剂应用现状

目前, 外用制剂有着明显的特色和优势, 值得给予重视并积极探索新制剂。外用制剂常用于皮肤科、五官科、口腔科、肛肠科等疾病的治疗。高昱等^[9]采用胶原贴敷料治疗面部激素依赖性皮炎, 取得满意疗效; 林雯雯等^[10]在治疗急慢性牙周炎、牙龈炎、牙槽感染等口腔感染疾病中展示了甲硝唑外用制剂广阔的前景; 张春霞等^[11]利用外用制剂的特点, 使用外用制剂药物治疗女性阴道炎, 发现药物局部浓度高、制剂剂量低且安全有效, 得到较高的临床评价。很多药物的外用制剂在临床上的应用范围越来越广, 因其较好的临床疗效而得到医药工作者的重视。肖正儒等^[12]强调了多塞平外用制剂产品研制和开发的重要临床意义; 王中予^[13]也提出近几年医务工作者结合临床需要, 研制出的多种外用剂型较好地解决了药物的首关效应、生物利用度等问题, 证明外用制剂有着良好的市场前景。

2.2 药动学研究采用的方法

易成文等^[14]对药动学的研究方法进行了归纳, 共分两类。一类针对成分尚不明确的药物进行研究, 即生物等效法。但其理论体系及方法均不成熟, 重现性、可比性也不尽如人意, 且无法解决药物的脏器分布、代谢途径两大关键问题; 另一类针对成分明确的药物进行研究, 即血药浓度法。这类方法通过研究血药浓度的变化规律, 认知药理作用强度的变化规律。杨翠翠等^[15]在药物有效成分研究方法的相关文献中重点阐述了血药浓度法在药动学研究中的重要地位, 并提出改善检测技术, 建立药动学新模型才能解决研究中遇到的更多方法学问题。

2.3 外用制剂体内代谢动力学的特点

外用制剂要在体内发挥作用,必须透过皮肤表层才能实现。因此外用制剂的体内代谢一般都要经过吸收、分布、代谢、排泄等过程,但是由于给药剂型、给药部位、吸收部位、分布情况、代谢器官组织、消除方式和途径等不同,各种药物有其特殊的药动学规律。外用制剂经皮给药系统(TTS)^[16]在经皮肤给药后,药物迅速穿透皮肤,进入血循环而起全身治疗作用。TTS具有超越一般给药方法的药动学优点。该给药方法可以不经肝脏的“首关效应”和胃肠道的破坏,且皮肤间层还有储存作用,使药物浓度曲线平缓,避免“峰谷现象”,提供可预定的和较长的作用时间,维持稳定持久的血药浓度,且毒性和不良反应小,使用方便。林绥等^[17]通过HPLC法分析,发现雷公藤内酯醇生物贴也可以避免肝脏首关效应,而且具有透皮吸收率高、可避免胃肠道刺激等优点,体内药时曲线为开放二室模型。

3 药动学检测和分析技术

对于外用制剂和其他剂型的药物,药动学研究方法都分为体内药物浓度法和生物效应法。前者采用化学分析方法检测药物有效成分在体内的经时浓度变化,并拟合模型计算药动学参数。常用方法有分光光度法、原子吸收法、薄层色谱法、气相色谱法、HPLC法、免疫测定法、同位素标记法等。后者常用的方法有药物累计法、药理效应法、微生物指标法、效量半衰期法等。外用制剂与其他制剂的主要药动学差异在于药物的吸收和分布,其体内的代谢和排泄过程基本一致。药动学的研究技术有很多,在此仅举出常用方法及检测技术。

3.1 血液的处理和检测

外用制剂有效成分进入血液后,进行血液处理的主要目的是除去血样中的蛋白质、还原性有机物和金属离子等的干扰。如何对血样进行处理、提取血中药物,要根据具体需求进行摸索,尽量减少损失。这与口服药、注射药等其他剂型药物的处理目的是一致的。康学东等^[18]在大鼠研究实验中采集和处理血液的方法是:先称体质量,隔夜禁食12 h,脱臼处死所有大鼠,股动脉采血,3 500 r/min离心10 min,分离血清,于-25℃冰箱内保存,检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)。廖艳等^[19]运用先进的全自动生化分析仪测定所有采集的大鼠血浆中的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和血清总胆红素(STB)水平;陈移姣等^[20]

以咖啡因做模板分子,采用水溶液悬浮聚合法制备用于色谱分离的微米级分子印迹聚合物微球(MIPMs);顾健腾等^[21]用乙醚麻醉大鼠,从心脏采集全血,并立即加入去离子水,涡旋混匀后储存于4℃冰箱待用。之后向稀释的全血样中加入甲醇,涡旋混匀,加入乙腈液涡旋混匀,离心后取上清液进样。动物血细胞的变形性小、脆性大,在采血以及血样保存过程中易发生溶血,且血细胞离体后还继续进行新陈代谢。因此,采血后血细胞与血清共存会导致血清生化成分的变化。对这种情况,王军等^[22]用血清快速分离胶明显缩短实验动物血液凝固时间。分离胶可很快将血清与血细胞隔离,分离效果好,保证了血清化学成分的稳定。此外将经处理的血样与口腔给药(如阿替洛尔鼻用凝胶剂^[23]、环孢素A栓剂^[24]等其他外用制剂)的血样进行药-时曲线的对比检测,发现药效成分基本可以达到相同的效果。

3.2 动物脏器的处理和提取

外用制剂药效成分可经吸收、分布后进入动物脏器(主要是在肝脏、肾脏等)发挥作用。动物脏器的处理不同于血液,需要进行更细致的梯度离心、富集、脱盐和分离过程,才能保证下一步研究的顺利进行。实验常处理的动物样品有肝脏、肾脏、肺组织以及其他组织等。张薇等^[25]在检测病理状态的肝脏时,在各检测时间点将大鼠麻醉,分别取肝组织,置10%中性甲醛液中固定,再经组织脱水、透明处理、石蜡包埋,4 μm切片后HE染色,显微镜下观察肝脏病理变化;赵艳等^[26]为检查药物对肝组织CYP3A1、CYP2E1 mRNA表达的影响,将大鼠肝脏取出置于液氮中保存,并按总RNA提取试剂盒操作步骤,从100 mg大鼠肝脏组织中提取总RNA,观察组织情况。此外,部分外用制剂可以不经过肝脏的首关消除,且避免胃肠道等对药物的分解作用,提高生物利用度,减少用药剂量,进而有效减少不良反应的发生。杜小莉等^[27]在考察沙丁胺醇气雾剂生物等效性实验中,通过肺部给药,吸药后每隔一段时间测定肺功能及心率来指示哮喘患者肺功能,并反映药物对患者病情的影响。肾脏的处理过程非常相似。徐明登等^[28]的肾脏实验是将切片用4%中性甲醛固定,常规石蜡包埋切片,HE染色后镜检;而李丽等^[29]则是在15%中性福尔马林液中固定肾组织。梁恒^[30]运用匀浆法提取小鼠肾脏组织蛋白,用4℃预冷生理盐水清洗新鲜小鼠肾脏至发

白, 除去表面包膜, 用滤纸吸干, 称量, 加入裂解液, 冰浴下匀浆至无可见组织块, 冰上静置后, 离心取上清液, 用 Lowery 法确定蛋白总量。

3.3 药动学常用的检测技术

外用制剂的药动学研究对先进的仪器很依赖。在仪器分析法中, 质谱法与 HPLC 法的联用一直倍受青睐。曲斌等^[31]归纳了现代质谱法在药动学研究中的应用, 指出随着质谱技术与 HPLC 联用接口技术的成熟, 液-质联用技术已成为药动学研究的通用技术手段。离子化技术的发展, 四极杆质谱仪、离子阱质谱仪、飞行时间质谱仪及其有机组合的新型串联仪器, 能够同时提供药物及其代谢物的相对分子质量、结构及准确的定量信息, 为解决生物分析领域的复杂问题提供了途径。近年来, 微透析技术及其延伸技术在药动学研究中得到广泛应用。多位点微透析技术^[32]在药动学研究中的应用使活体状态下连续观察血液和机体特定部位的游离血药浓度变成可能。该技术更真实地反映药物在机体吸收、分布、代谢、排泄的过程; 安潇等^[33]将基于微透析技术的支气管动脉灌注卡铂的药动学研究与静脉给药相比较, 发现支气管动脉灌注并不影响卡铂代谢的基本变化趋势。动脉给药可以使卡铂的吸收相缩短, 峰浓度升高, 但对分布相影响不大, 而消除相明显延长。李范珠等^[34]用脑微透析技术采集大鼠纹状体细胞外液透析液, 并利用 HPLC 法测定 LD 浓度, 证明了微透析技术适用于大鼠纹状体细胞外液 LD 的药动学研究。药物的体内代谢快慢与药物本身的溶出度也有关, 邵凤等^[35]用样本药物溶出试验仪测定 3 种基质、5 个浓度的试样, 研究不同基质阿昔洛韦 (ACV) 外用制剂的药物溶出度, 为开发新的 ACV 外用制剂提供依据。同位素标记法是常用的检测技术之一, 最常用的同位素是碘。Iodogen 法是利用放射性 ^{125}I 标记 RGD-4CY 进行药物分布与药物代谢研究的一种检测技术^[36]。样品上 SEP-PAK- C_{18} 柱, 分别用甲醇、双蒸水和三氟乙酸 (TFA) 洗涤; 标记后的混合物用 TFA 淋洗、乙腈洗脱, 再经冷冻干燥后用 PBS 溶液稀释、分装, 置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱一段时间后测定标记物的标记率、放射化学纯度, 并计算比活度, 可测出其比活度与放射化学纯度。

4 小结

外用制剂具有减小药物不良反应, 提升治疗效果, 增加患者依从性等优点, 且外用制剂在未来新

剂型研发推广中具有光明的应用前景, 尤其是皮肤病和癌症治疗等毒性较大药物的临床应用。国内外外用制剂药动学研究方法和研究技术依旧存在欠缺。中药外用的情况较多, 药物自身的特殊性和复杂性使得其药动学研究较一般化学纯物质的研究更为困难, 如针对单味药材和复方制剂^[37], 化学成分研究已经很困难, 而建立在化学成分研究基础上的药动学研究也就更为困难。药学工作者在面对药动学研究的实际问题时, 需要结合药物本身的特点, 采用不同方法来进行药物吸收、分布、代谢和排泄等各个具体过程的研究。对于外用制剂未来研发的方向, 除要关注剂型的合理选择外, 还应关注辅料的选择和处理, 以及加强工艺筛选的研究, 制剂安全性研究更是重中之重。不同情况下给药需注意许多问题, 如黏膜或腔道用药时, 应考虑所选剂型是否利于药物到达用药部位、是否能在病变部位有一定的停留时间、是否易于均匀分散在病变部位、所用的机制是否对黏膜有刺激等^[38]; 而对于一些适应症的急性炎症渗出期, 使用涂膜剂或膜剂, 应充分考虑是否会影响渗出物的排泄等问题。此外, 对用药剂量有严格要求的制剂, 医药工作者还应考虑所选剂型是否有利于用药剂量的准确、或药物释放是否稳定等因素。外用制剂在中药的应用非常普遍, 然而外用制剂药动学的研究进展并不乐观。为使外用制剂能在未来拥有更广阔的市场前景和经济效益, 外用制剂的药动学研究尚待深入。

参考文献

- [1] 聂 华. 酶联免疫斑点检测技术研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(1): 82-84.
- [2] 赵海燕, 张晓莉, 郭 韵, 等. (酶联免疫吸附法) 系统性红斑狼疮患者血清增殖诱导配体水平的检测及其临床意义 [J]. 吉林大学学报, 2011, 37(1): 105-108.
- [3] 张向荣, 张逸凡, 张大放. 体外 Caco-2 细胞膜型在药物吸收中的应用进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2004, 24(12): 773.
- [4] 朱学慧, 娄建石. 细胞色素 P450 3A 选择性探针药物的评价 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, Apr: 9(4): 365-369.
- [5] 李艳慧, 马利宏, 矫云辉. 靶向制剂的研究进展 [J]. 中国健康月刊, 2011, 30(1): 128.
- [6] 李艳梅. 细胞色素氧化酶 CYP3A4 基因多态性研究进展 [J]. 儿科药学杂志, 2011, 17(6): 49-52.
- [7] 叶江浩, 刘克辛. 肾脏转运体介导抗病毒药物肾排泄的研究进展 [J]. 药学评价, 2011. (12): 28-31.

- [8] 李鲁彬, 黄琮轩. 嵌入式智能排泄系统的设计 [J]. 微型机与应用, 2011, 30(4): 96-98.
- [9] 高 昱, 舒春梅, 安荣真, 等. 胶原贴敷料治疗面部激素依赖性皮炎疗效观察 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2009, 25(4): 235.
- [10] 林雯雯, 张 静, 文燕萍. 甲硝唑外用制剂在口腔科的临床应用 [J]. 中国药业, 2008, 17(24): 63.
- [11] 张春霞, 陈庆华. 阴道炎治疗药物及其外用制剂研究进展 [J]. 综述评论, 2010, 31(6): 381-386.
- [12] 肖正儒, 常惠礼, 李爱光. 多塞平外用制剂研究概况 [J]. 广东药学, 2004, 14(3): 28-30.
- [13] 王中予. 氧氟沙星外用制剂的开发与应用 [J]. 药学实践杂志, 1999, 17(4): 225-226.
- [14] 易成文, 朱培霞. 中药药物代谢动力学研究现状及问题分析 [J]. 中国药物与临床, 2009, 9(8): 733-734.
- [15] 杨翠翠, 李 林. 中药有效成分药物代谢动力学研究方法 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(9), 2006-2008.
- [16] 孙亦群, 陈孝银, 周莉玲. 经皮给药系统的研究进展 [J]. 安徽中医学院学报, 2001, 20(3): 62-64.
- [17] 林 绥, 邓思珊, 阙慧卿, 等. HPLC 法测定雷公藤内酯醇生物贴中雷公藤内酯醇 [J]. 中草药, 2010, 41(9): 140-143.
- [18] 康学东, 余臣祖, 朱 瑾, 等. 化浊颗粒治疗大鼠非酒精性脂肪肝的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 200-202.
- [19] 廖 艳, 彭双清, 张立实. 抗结核病药物利福平致大鼠肝脏损伤的基因表达谱分析 [J]. 中国新药杂志, 2011, 2(13): 1212-1216.
- [20] 陈移姣, 周兴国, 李桂玲. 悬浮聚合法制备咖啡因分子印迹聚合物微球及其性能研究 [J]. 中草药, 2005, 36(5): 692-695.
- [21] 顾健腾, 陶国才, 鲁开智, 等. 大鼠微量血样异丙酚浓度的测定 [J]. 中华麻醉学杂志, 2007, 27(1): 87-89.
- [22] 王 军, 朱新勤, 弥艾莉. 血清快速分离胶提高实验动物血样质量的研究 [J]. 中药药理与临床, 2000, 16(5): 48-49.
- [23] 赵 泉, 郭 霞, 邓树海, 等. 阿替洛尔鼻用凝胶剂在兔体内的药动学 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(9): 685-686.
- [24] 刘 东, 方淑贤, 贺国芳, 等. 家兔体内环孢素 A 微囊剂的药动学 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(2): 87-89.
- [25] 张 薇, 高东伟, 朱向辉, 等. 大剂量低分割照射大鼠局部肝脏的早期实验研究 [J]. 西南国防医药, 2011, 21(9): 936-939.
- [26] 赵 艳, 朴宏鹰, 褚晓杰, 等. 黄药子与甘草配伍对大鼠肝脏 CYP3A1、CYP2E1 mRNA 表达的影响 [J]. 中国中医药科技, 2011, 18(4): 304-305.
- [27] 杜小莉, 朱 珠, 许文兵, 等. 药动学和药效学方法考察沙丁胺醇气雾剂的生物等效性 [J]. 临床药学, 2003, 38(4): 282-285.
- [28] 徐明灯, 袁心刚, 吴盛德, 等. 三聚氰胺 (酸) 对肾脏毒性的实验研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(10): 1365-1365.
- [29] 李 丽, 俞诗源, 马建博, 等. 三聚氰胺对仔鼠肾脏组织结构 and 超氧化物歧化酶过氧化氢酶活性及丙二醛含量的影响 [J]. 解剖学报, 2011, 42(1): 91-98.
- [30] 梁 恒, 黄黎明, 邢建宇, 等. 山茱萸提取物对慢性肾炎小鼠的药理作用及蛋白质组学效应的实验研究 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(10), 1144-1149.
- [31] 曲 斌, 姜宝娜. 现代质谱法在药物代谢动力学研究中的应用 [J]. 大连医科大学学报, 2005, 27(1): 68-72.
- [32] 吴兆恩, 王丹巧. 多位点微透析技术在药代动力学研究中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(13): 1765-1768.
- [33] 安 潇, 肖湘生. 基于微透析技术的支气管动脉灌注卡铂的药物代谢动力学研究 [J]. 首都医科大学学报, 2007, 28(6): 737-742.
- [34] 李范珠, 冯 健. 脑微透析技术及其在脑内药动学中的应用 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(6): 405-407.
- [35] 陈 运, 邵 凤, 张崇璞. 阿昔洛韦外用制剂的溶出度试验 [J]. 中国药理学杂志, 1998, 33(4): 237-239.
- [36] 郑秀海, 董家鸿, 李前伟, 等. 125I-RGD-4CY 体内生物学分布与药物代谢动力学研究 [J]. 消化外科, 2004, 3(6): 443-445.
- [37] 黄芳华. 从美国首个被批准植物药探讨中药药代动力学研究与评价策略 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(7): 932-935.
- [38] 金 芳. 中药外用制剂研制及质量评价中应注意的问题 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2934-2936.