

苦参总黄酮脂质体凝胶剂的制备工艺研究

杨志欣, 卞士嘉, 王闻文, 汲丽丽, 王艳宏*

黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 目的 优化苦参总黄酮脂质体凝胶剂的制备工艺, 并进行质量评价。方法 薄膜分散制备苦参总黄酮脂质体, 以苦参总黄酮的封装率为指标, 正交试验优化处方; 以脂质体凝胶剂的成型性、涂展性、光泽度、均匀度、pH值及稳定性等综合评分为指标, 星点设计-效应面法优化苦参总黄酮脂质体凝胶的处方及制备工艺; 通过离心试验、低温试验、热恒温试验考察苦参总黄酮脂质体凝胶剂稳定性, 检测其pH值。结果 苦参总黄酮脂质体的最佳处方为: 卵磷脂与胆固醇比为9:1, 磷酸缓冲盐pH值为7.0, 苦参总黄酮的质量为0.05 g; 平均封装率83.45%, 平均粒径173.00 nm。苦参总黄酮脂质体凝胶剂最佳处方为: 卡波姆0.20 g、甘油2.59 g、三乙醇胺0.20 g, 其脂质体凝胶剂的稳定性良好, 当温度超过60℃时, 凝胶剂的颜色变浅, pH值为6.53。结论 优化后的苦参总黄酮脂质体凝胶制备工艺简单可行, 质量稳定, 为苦参总黄酮经皮制剂的开发提供依据。

关键词: 苦参总黄酮; 脂质体; 脂质体凝胶; 星点设计效应面

中图分类号: R944 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2201-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.009

Study on preparation of total flavone liposome gel of *Sophora flavescens*

YANG Zhixin, BIAN Shijia, WANG Wenwen, JI Lili, WANG Yanhong

College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: **Objective** The preparation process of the total flavonoid liposome gel of *Sophora flavescens* was optimized and the quality was evaluated. **Methods** *Sophora flavescens* flavonoid liposomes was prepared by film dispersion, the encapsulation rate of total flavone of *Sophora flavescens* was used as an index to optimize the formulation by orthogonal test. Based on the formation of liposome gel, pH and stability as the index, the star point design-effect surface method was used to optimize the formulation and preparation process of the total flavonoid liposome gel of *Sophora flavescens*. Evaluate the product by its stability (centrifuge test, low temperature test and thermostatic test) and pH value. **Results** The best prescription for total flavonoids of *Sophora flavescens* was: lecithin to cholesterol ratio of 9:1, phosphate buffer salt pH of 7.0, the quality of total flavonoids of *Sophora flavescens* was 0.05 g; average encapsulation efficiency of 83.45%, the particle size was 173 nm; The best prescription of *Sophora flavescens* total flavonoid liposome gel was: carbomer 0.20 g, glycerol 2.59 g, triethanolamine 0.20 g. **Conclusion** The optimized preparation process of total flavonoid liposome gel of *Sophora flavescens* L. was simple and feasible, and provides a basis for the development of this plant transdermal preparation.

Key words: total flavonoids from *Sophora flavescens*; liposome; gel; central composite design and response surface method

槐属豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 为中国传统植物药, 具清热燥湿, 祛风杀虫, 利尿之功^[1]。研究表明苦参中的总黄酮(total flavonoids from *Sophora flavescens*, TF)结构为异戊二烯类黄酮, 具有明显的抗菌^[2-3]、抗炎^[4-6]等活性, 且可抑制皮肤黑色素瘤(SK-MEL-2)^[4], 抑制酪氨酸酶等^[7], 提示TF在

治疗皮肤瘙痒、皮肤黑色素瘤以及美白皮肤等方面有较大的开发潜力。本课题组前期研究表明, TF经皮渗透性较差^[8], 一定程度上影响其临床应用。

脂质体为常用的药物载体, 突出的类脂双分子层结构使其具有广泛的药物包载能力^[9], 但脂质体溶液的流动性不适宜长时间停留在皮肤上。凝胶

收稿日期: 2020-03-23

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(H2016057, H2017066); 黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”项目(2012, 2018)

第一作者: 杨志欣(1974—), 女, 博士, 教授, 从事药物新剂型与新药研究。E-mail: zhixin.y@163.com

*通信作者: 王艳宏(1972—), 女, 教授, 从事中药性味及新剂型研究。Tel: (0451)87266893 E-mail: wang.yanhong@163.com

剂是一种近年来研究较多的新型药物制剂,系指药物与适宜基质制成具有凝胶特性的半固体或稠厚液体制剂^[10]。凝胶剂能较长时间地与病变部位紧密黏附,生物相容性良好、外形美观、使用方便、易于涂抹,局部给药后易于吸收,有制备工艺简单、稳定性好等优点^[11]。将脂质体分散在凝胶基质中制备成脂质体凝胶剂,形成多贮库型系统,解决流动性问题^[12],具备提高药物滞留时间、稳定性及缓释性的优点^[13]。同时,对于提高难溶性药物的生物利用度效果明显^[14]。基于此,本研究拟结合脂质体、凝胶2种技术开展TF经皮制剂的研究,优化制备工艺,并对TF脂质体凝胶剂的稳定性初步评价,为其经皮制剂的开发提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

PB-10型pH计(德国Sartorius公司);WFZ UV-480ZH型紫外可见分光光度计(上海博讯实业有限公司医疗设备厂);SB-5200D探头超声(昆山市超声仪器有限公司);FA2004分析电子天平(上海良平仪器有限公司);H2050R台式高速冷冻离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);Zetasizer Nano-ZS90激光粒度分析仪(马尔文仪器有限公司);N-1100旋转蒸发器(上海爱朗有限公司);DF-101Z集热式恒温加热磁力搅拌器(郑州长城科工贸有限公司);KQ-250DB型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药物与主要试剂

苦参(2019年购自哈药集团世一堂制药厂,经黑龙江中医药大学药学院王振月教授鉴定为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根);苦参酮对照品(实验室自制,经紫外、红外、核磁共振及质谱技术鉴定为苦参酮单体,质量分数>98%,批号20161022);TF(实验室自制,以苦参酮计,质量分数>40%,批号20160508);胆固醇(上海惠世生化试剂有限公司,批号20181208);大豆卵磷脂(北京奥博星生物技术有限股份司,批号SY-SI-160101);无水乙醇(天津市天力化学试剂有限公司,批号20180921);卡波姆-940(上海麦克林生物科技有限公司,批号54182-57-8);甘油(天津市基准化学试剂有限公司,批号20180608);三乙醇胺(天津市富宇精细化工有限公司,批号20181206);磷酸二氢钾(天津博迪化工股份有限公司,批号20170108);氢氧化钠(天津市大陆化学试剂厂,批号20181108)。

2 方法与结果

2.1 TF脂质体混悬液的制备

2.1.1 TF的制备 取干燥的苦参50 g,醋酸乙酯200 mL超声处理30 min,滤过;残渣用醋酸乙酯150 mL继续超声处理合并2次滤液,回收溶剂至干得固体粉末即为TF提取物^[15]。

2.1.2 TF脂质体的制备 取适量TF、胆固醇和大豆卵磷脂精密称定后,置于烧杯中,加入25 mL无水乙醇溶解后转移至旋蒸瓶中,旋转蒸发(水浴温度40℃,转速40 r/min)至形成均匀的脂质膜除尽无水乙醇,加入10 mL磷酸盐缓冲溶液(浓度为0.01 mol/L)于旋蒸瓶中,混合均匀,磁力搅拌(水浴温度45℃,转速40 r/min)充分水合1 h,将混悬液探头超声5 min,过0.45 μm滤膜,即得TF脂质体混悬液。

2.2 空白脂质体的制备

不加入TF,其余同“2.1.2”项下。

2.3 TF的含量测定

2.3.1 对照品溶液的制备 取干燥至恒质量的苦参酮对照品适量,无水乙醇配制成苦参酮466.4 μg/mL的对照品溶液。

2.3.2 供试品溶液的制备 精密量取“2.1”项下制备的TF脂质体溶液1.0 mL(苦参总黄酮质量浓度为5 mg/mL),甲醇超声破乳1 h,定容于25 mL量瓶中,即得供试品溶液。

2.3.3 显色方法和测定波长^[16] 称取250 mg镁粉置于15 mL具塞刻度试管(15℃冷水浴),精密加入供试品溶液1.0 mL,3.5 mL浓盐酸缓慢滴加入试管,摇匀,无水乙醇加至10.0 mL,摇匀后置沸水浴中加热60 min后立即终止反应,放冷后无水乙醇补足至10.0 mL,摇匀,滤过,取续滤液在紫外可见分光光度计478 nm处测定苦参酮的吸光度(*A*)值。

2.3.4 标准工作曲线的绘制 分别取苦参酮对照品溶液1、2、3、4、5 mL,无水乙醇溶液分别溶解定溶于10 mL量瓶中。按“2.3.3”项下显色条件测定其*A*值。以质量浓度(*C*)为横坐标,*A*值为纵坐标,绘制标准工作曲线,线性回归方程为 $A=0.060\ 64\ C+0.024\ 95$ ($r=0.999\ 4$),线性质量浓度范围为4.66~23.32 μg/mL。

2.3.5 方法学考察 取供试品溶液,按“2.3.3”项下的显色条件,显色后重复测定6次,RSD为1.17%,表明仪器精密性良好;分别在0、2、4、6、8、10、12 h测定同一个供试品溶液的*A*值,RSD为0.59% ($n=6$),表明供试品溶液在12 h内稳定性良好;按“2.3.2”项下方法制备6份供试品溶液,按“2.3.3”

项下的显色条件测定 A 值,RSD为2.03%,表明该方法重复性良好;取0.5 mL的供试品溶液6份,分别加入0.5 mL的苦参酮对照品溶液(93.28 $\mu\text{g/mL}$)混匀,甲醇超声破乳,按“2.3.3”项下的显色条件测定 A 值,其平均加样回收率为98.32%,RSD为2.56%,加样回收率符合要求。

2.4 TF脂质体包封率的测定

精密量取按“2.1”项下方法制备的TF脂质体溶液1.0 mL,于10 000 r/min转速下,离心1 h,取沉淀滴加甲醇溶解并定容至10 mL,并超声破乳1 h。按“2.3.3”项下的显色条件测定 A 值,即为包封的药物量(W);另精密量取按“2.1”项下方法制备的TF脂质体溶液1 mL,滴加甲醇稀释至10 mL,并超声破乳1 h,按“2.3.3”项下的显色条件测定 A 值,即为脂质体中的总药物量(M)。

$$\text{包封率} = W/M$$

2.5 脂质体处方优化

本课题组前期采用比较实验法考察了磷酸盐缓冲溶液浓度、磷酸盐缓冲溶液用量、磷酸盐缓冲溶液pH值、大豆卵磷脂与胆固醇比例、TF用量等对包封率的影响。在预试验基础上,选取3个对包封率影响较大的因素,即大豆卵磷脂与胆固醇的用量比例(A)、磷酸缓冲液的pH值(B)、苦参总黄酮用量(C),以TF包封率为指标, $L_9(3^4)$ 正交实验优化处方。因素水平见表1,正交试验结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素水平
Table 1 Factor level

水平	A	B	C/g
1	3:1	6	0.05
2	6:1	7	0.08
3	9:1	8	0.12

如表2极差分析结果所示,各因素对包封率的影响为 $A>B>C$;如表3结果所示,A因素对包封率影响显著($P<0.05$),综合考虑得出最优处方为 $A_3B_2C_1$,即卵磷脂与胆固醇用量比为9:1,磷酸缓冲液的pH值为7.0,TF的量为0.05 g。

2.6 工艺验证

按“2.5”项最优处方制备3批TF脂质体,按“2.4”项下包封率的测定方法,测得其平均包封率为83.45%。采用激光粒径分析仪,测得其平均粒径为173 nm,粒径图见图1。表明优化后的工艺及条件重复性良好,合理可用。

表2 正交试验结果

Table 2 Orthogonal test results

实验号	因素			包封率/%
	A	B	C	
1	1	1	1	76.51
2	1	2	2	78.24
3	1	3	3	73.13
4	2	1	2	75.05
5	2	2	3	78.33
6	2	3	1	79.64
7	3	1	3	80.88
8	3	2	1	83.68
9	3	3	2	82.43
K_1	75.960	77.480	79.943	
K_2	77.673	80.083	78.573	
K_3	82.330	78.400	77.447	
R	6.370	2.603	2.496	

表3 方差分析结果

Table 3 Analysis of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	F 临界值	显著性
A	65.197	2	6.833	4.46	$P<0.05$
B	10.457	2	0.376	4.46	$P>0.05$
C	13.065	2	0.485	4.46	$P>0.05$
误差	8.789				

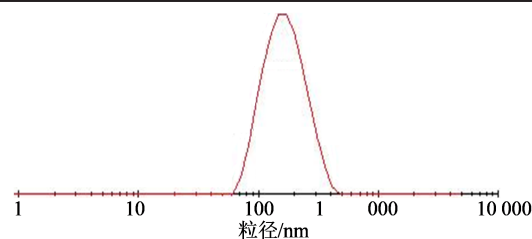


图1 TF脂质体的粒径

Fig. 1 Particle size diagram of total flavonoid liposomes in *Sophora Flavescens*

2.7 TF脂质体凝胶的制备综合评价方法

《中国药典》2015年版(四部)规定,凝胶剂外观应均匀、细腻,且在常温时可保持胶状、不干涸或液化^[1]。参考相关文献报道^[17],确定考察指标为凝胶剂的成型性、涂展性、光泽度、均匀度、pH值及稳定性,考察凝胶剂的成型情况。本实验综合评分(Y)满分为15.0分,其中成型性占2.0分、涂展性占2.0分、光泽度占3.0分、均匀度占3.0分、pH值占2.0分、稳定性占3.0分(离心1.0分、热恒温1.0分、低温1.0分),综合评分标准见表4。

2.8 星点设计-效应面法优化

2.8.1 实验设计 前期比较实验法预试验结果表

表4 综合评分标准

Table 4 Comprehensive scoring criteria

指标	优	良	中	差
成型性(2.0分)	能形成凝胶(2.0分)	—	—	不能形成凝胶(0分)
涂展性(2.0分)	易于涂布(1.6~2.0分)	可涂布但细腻度较差(0.6~1.5分)	可涂布但涂布性差(0.3~0.5分)	黏性大不宜涂布(0~0.2分)
光泽度(3.0分)	表面光滑、有光泽(2.1~3.0分)	表面平整、有光泽(1.6~2.0分)	表面无光泽(0.6~1.5分)	无光泽且表面不平整(0分)
均匀度(2.0分)	细腻(1.6~2.0分)	较细腻(0.6~1.5分)	较粗糙(0.3~0.5分)	粗糙(0分)
pH值(2.0分)	6.0~6.5(2.0分)	—	6.6~7.0(1.0分)	<6.0或>7.0(0分)
离心(1.0分)	无分层现象(1.0分)	—	—	分层(0分)
高温(1.0分)	无分层现象(1.0分)	—	—	分层(0分)
低温(1.0分)	无分层现象(1.0分)	—	—	分层(0分)

明,卡波姆-940的用量、甘油的用量及三乙醇胺的用量这3个因素对TF脂质体凝胶的制备有显著的影响。本实验采用3因素,即卡波姆-940的用量(X_1)、甘油的用量(X_2)及三乙醇胺的用量(X_3),按照“2.7.1”项下综合评分(Y)为指标进行中心点、析因设计点、极值点(即0, +1, -1, +1.68和-1.68)这5水平的星点-效应面法设计。因素水平见表5,实验安排及结果见表6。

表5 因素水平表

Table 5 Factor level table

水平	X_1	X_2	X_3
-1.68	0.03	0.82	0.03
-1.00	0.10	1.50	0.10
0	0.20	2.50	0.20
+1.00	0.30	3.50	0.30
+1.68	0.37	4.18	0.37

表6 星点设计及各响应值

Table 6 Star point design and response values

编号	X_1 /mg	X_2 /mg	X_3 /mg	Y
1	0.03	2.5	0.20	6.5
2	0.10	1.5	0.10	9.2
3	0.10	3.5	0.10	9.8
4	0.10	1.5	0.30	8.8
5	0.10	3.5	0.30	9.6
6	0.20	0.82	0.20	10.5
7	0.20	4.18	0.20	11.2
8	0.20	2.5	0.03	12.3
9	0.20	2.5	0.37	12.6
10	0.20	2.5	0.20	14.7
11	0.20	2.5	0.20	14.8
12	0.20	2.5	0.20	14.9
13	0.20	2.5	0.20	15.0
14	0.20	2.5	0.20	15.0
15	0.20	2.5	0.20	15.0
16	0.30	1.5	0.10	10.0
17	0.30	3.5	0.10	9.7
18	0.30	1.5	0.30	9.5
19	0.30	3.5	0.30	10.2
20	0.37	2.5	0.20	5.0

2.8.2 模型拟合与方差分析 以 X_1 、 X_2 、 X_3 为自变量,以 Y 为响应值,通过Design-Expert V8.0.6软件对数据进行分析处理以及多元线性和二次多项式回归拟合。其方程为 $Y=14.89-0.038 X_1+0.22 X_2 X_3-6.990 \times 10^{-3}-0.12 X_1 X_2+0.075 X_1 X_3+0.15 X_2 X_3-3.1 X_1^2-1.38 X_2^2-0.82 X_3^2$ 。借助Design-Expert V8.0.6软件对表6的结果进行统计分析,方差分析结果见表7。 P 值小于0.000 1,说明该模型显著影响指标。对于综合评分,其决定系数 R^2 为0.987 8,说明该方程拟合度较好。校正决定系数 R^2_{adj} 为0.975 6,说明该模型能解释97.56%的响应值。故此模型可用于TF脂质体凝胶剂处方的分析和预测。

2.8.3 效应面分析 由表7方差分析结果可知,

表7 响应面二次模型的方差分析

Table 7 Variance analysis of response surface quadratic model

来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	166.24	9	18.47	91.04	<0.000 1
X_1	0.020	1	0.020	0.099	0.760 0
X_2	0.65	1	0.65	3.20	0.104 0
X_3	6.673×10^{-3}	1	6.673×10^{-4}	3.289×10^{-3}	0.955 4
$X_1 X_2$	0.13	1	0.13	0.62	0.450 7
$X_1 X_3$	0.045	1	0.045	0.22	0.647 8
$X_2 X_3$	0.18	1	0.18	0.89	0.368 4
X_1^2	146.27	1	146.27	720.94	<0.000 1
X_2^2	27.55	1	27.55	135.80	<0.000 1
X_3^2	9.62	1	9.62	47.42	<0.000 1
残差	2.03	10	0.20		
失拟项	1.95	5	0.39	24.36	0.001 6
纯误差	0.080	5	0.016		
合计	168.27	19			
$R^2=$	0.987 8		$R^2_{adj}=$	0.975 6	

X_1^2 ($P < 0.0001$)、 X_2^2 ($P < 0.0001$)、 X_3^2 ($P < 0.0001$) 对 Y 的影响显著,是模型的显著项。其对综合评分的影响结果见图2。根据 Box-ehnken 效应面设计实验结果,得出的最优处方即卡波姆-940用量为0.20 g,甘油用量为2.59 g,三乙醇胺用量为0.20 g。

2.8.4 验证性试验 按照“2.8.3”项最优处方制备3批TF脂质体凝胶剂,并对其进行综合评分,结果分别为14.21、14.23、14.35,则其平均值为14.26,与预测值14.27的相对误差分别是0.42%、0.28%、0.55%,符合要求,表明该模型可较好预测分析TF脂质体凝胶剂的制备工艺。

2.9 凝胶剂的初步稳定性评价

2.9.1 性状 TF脂质体凝胶剂外观平整光滑且呈浅黄色透明状,外观见图3。将其涂布于皮肤上,易于涂布,细腻均匀且没有颗粒胶团。

2.9.2 pH值的测定 分别取3份按“2.8.4”项下的方法制备的TF脂质体凝胶剂0.5 g,于10 mL蒸馏水中超声,待其充分溶解后,测定其平均pH值为6.53。

2.9.3 离心试验 分别取按“2.8.4”项下的方法制备的TF脂质体凝胶剂3份至于离心管中,4 000 r/min离心30 min后,观察凝胶剂无分层的现象。

2.9.4 低温试验 分别取按“2.8.4”项下的方法制备的TF脂质体凝胶剂3份,置于冰箱($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$)冷藏24 h后,反复3次,观察凝胶剂无分层的现象。

2.9.5 热恒温试验 分别取按“2.8.4”项下的方法制备的TF脂质体凝胶剂3份,密封置于 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的水浴锅内加热6 h后,凝胶剂无分层和结块的现象;当温度超过 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,凝胶剂的颜色变浅。

2.10 初步稳定性实验

在室温条件下考察TF脂质体凝胶的稳定性,考察其性状、pH值、离心稳定性。将3批TF脂质体凝胶密封于室温下放置30 d,并在第5、15、30天取样考察,与第0天比较。结果表明,在室温条件下,TF脂质体凝胶的各项考察指标基本上无明显的变化,说明其稳定性良好。

3 讨论

本课题组考察了逆向蒸发法、薄膜分散法制备TF脂质体。结果显示,逆向蒸发法不仅操作步骤繁琐,且易造成TF泄露,降低包封率;薄膜分散法操作简单,对脂溶性的TF包封性好,且不易泄露。故实验中采用无水乙醇与胆固醇和卵磷脂共同溶解形成薄膜来制备脂质体。

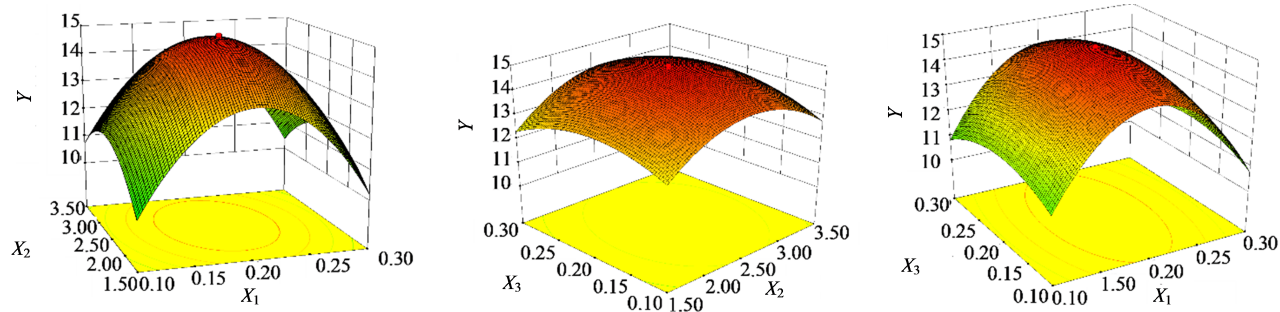


图2 卡波姆-940(X_1)、甘油(X_2)、三乙醇胺(X_3)用量对综合评分影响(Y)的响应曲面

Fig. 2 Response surfaces of effects of amount of carbomer-940(X_1), glycerol(X_2), and triethanolamine(X_3) on comprehensive score(Y)



图3 TF脂质体凝胶外观

Fig. 3 Appearance of total flavonoid liposome gel of *Sophora flavescens*

卡波姆-940具备短流变性、高黏度、高清澈度,低耐离子性及耐剪切性等多种优势^[18]。故本实验用其作为凝胶剂的基质材料。文献研究表明,TF为弱酸性物质^[19],酸性环境下容易发生析出,因此本实验采用的工艺为预先将卡波姆-940置于磷酸盐缓冲溶液(pH值为6.5)进行溶胀,再加入TF脂质体,以防止TF析出。

稳定性试验表明,TF脂质体凝胶剂高温条件下($60\text{ }^{\circ}\text{C}$)颜色变浅,推测其药物含量可能会降低,因此建议低温保存。本研究所优化的工艺条件制备的TF凝胶剂其外观、涂展性、稳定性等均良好,在

此基础上拟进一步对刺激性、透皮吸收、体外抗菌等开展深入研究。

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 四部. 2015.
- [2] 赵慧娟, 孙文基. 苦参中黄酮类化合物的化学成分及药理研究进展[J]. 中药材, 2005, 28(3): 247-251.
- [3] 杨志欣, 李霞, 单柏松, 等. 苦参总黄酮的研究进展[J]. 中成药, 2016, 38(5): 1119-1123.
- [4] 赵慧娟, 孙文基. 苦参中黄酮类化合物的化学成分及药理研究进展[J]. 中草药, 2005, 28(3): 247-251.
- [5] 刘鹏飞, 程爱卿, 邓天昇, 等. 苦参中总黄酮含量的测定及分布研究[J]. 中成药, 2007, 29(4): 596-598.
- [6] 张丽华, 陈燕, 范莹盈, 等. 苦参水提物激活Nrf2/HO-1信号通路抑制炎症和氧化应激机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(1): 157-162.
- [7] 孟林, 赵存刚, 刘进, 等. 苦参成分及药理作用研究进展[J]. 中国科技信息, 2012(20): 128.
- [8] 杨志欣, 王海威, 张文君, 等. 苦参总黄酮含量测定方法的优化[J]. 中成药, 2017, 39(5): 946-951.
- [9] 周婷, 黎春燕, 李运, 等. 正交设计法优化羟基喜树碱脂质体处方工艺[J]. 中药材, 2019, 42(9): 2128-2132.
- [10] 宋艳丽, 徐坤, 韩腾飞, 等. 甘草次酸固体脂质纳米凝胶的制备及体外透皮效应[J]. 中成药, 2014, 36(5): 952-956.
- [11] 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.
- [12] 赖滢滢, 周若鹏, 张英丰, 等. 蛇床子素脂质体凝胶剂的制备及其体外透皮试验的初步研究[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(1): 5-8.
- [13] 史亚军, 张小飞, 果秋婷. Box-Behnken效应面法优化紫杉醇长循环脂质体处方及制备工艺[J]. 中药材, 2015, 38(12): 2606-2610.
- [14] 周彤. 复方紫草凝胶剂的制备与研究[D]. 天津: 天津工业大学, 2017.
- [15] 杨志欣, 程静, 张文君, 等. 苦参总黄酮磷脂复合物的制备及优化[J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(3): 342-346.
- [16] 候立强, 杨志欣, 张文君, 等. 苦参总黄酮自微乳处方优化[J]. 中药材, 2019, 42(12): 2887-2893.
- [17] 陈积, 赵小倩, 田应彪. 复方莪术油脂脂质体凝胶的制备及体外透皮作用[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(7): 830-838.
- [18] 谷薇薇. Box-Behnken响应面法优化芒果苷凝胶处方的研究[J]. 中药材, 2019, 42(10): 2364-2367.
- [19] 黄琦. 苦参黄酮类化合物的提取分离和生物活性研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2017.