

· 药剂与工艺 ·

盐酸青藤碱醇质体的制备及其性质考察

韩腾飞¹, 程亮¹, 危红华¹, 宋艳丽¹, 李莎莎¹, 鞠大宏², 赵宏艳², 刘梅洁², 郝保华^{1*}

1. 西北大学生命科学学院 中药系, 陕西 西安 710069

2. 中国中医科学院 中医基础理论研究所, 北京 100700

摘要:目的 研究盐酸青藤碱醇质体的最佳制备工艺,并考察不同促渗剂对其体外经皮渗透的影响和该制剂的皮肤过敏性。方法 采用注入法制备盐酸青藤碱醇质体,以包封率为评价指标,通过正交设计优化最佳制备工艺;同时对其形态、Zeta 电位、粒径大小进行分析;以氮酮为阳性促渗剂,研究丁香精油等不同促渗剂预处理离体小鼠腹部皮肤 24 h 后,对盐酸青藤碱 24 h 累积渗透量的影响。以豚鼠为动物模型,进行皮肤过敏性试验。结果 所得青藤碱醇质体平均包封率为 (66.18 ± 1.84)%, 平均粒径为 (102.2 ± 10.4) nm, Zeta 电位为 (-52.4 ± 1.5) mV。2%丁香酚预处理皮肤组,盐酸青藤碱醇质体 24 h 的累积渗透量为 412.493 2 μg/cm², 大约是醇质体组(未促渗)的 1.6 倍、水溶液组(未促渗)的 5.8 倍。该制剂外用对皮肤无致敏性。结论 优选得到的盐酸青藤碱醇质体处方和制备工艺合理,醇质体稳定性良好,经皮给药安全。2%丁香酚可显著提高盐酸青藤碱的体外渗透效果。

关键词: 盐酸青藤碱; 醇质体; 促渗剂; 丁香酚; 皮肤过敏性

中图分类号: R283.6; R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2012)07-1300-06

Investigation on preparation of sinomenine hydrochloride ethosomes and its properties

HAN Teng-fei¹, CHENG Liang¹, WEI Hong-hua¹, SONG Yan-li¹, LI Sha-sha¹, JU Da-hong², ZHAO Hong-yan², LIU Mei-jie², HAO Bao-hua¹

1. Department of Chinese Materia Medica, College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China

2. Institute of Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To optimize the preparation technology of sinomenine hydrochloride ethosomes (SHEs) and evaluate the effect of different penetration enhancers on transdermal permeation *in vitro* and its skin allergy reaction. **Methods** SHEs were prepared by ethanol injection method; Orthogonal test was used to optimize the preparation method with entrapment efficiency (EE) as the evaluation index. The forms, Zeta potential, and particle size were analyzed. Azone was used as a positive penetration enhancer to study the effect of different penetration enhancers, such as clove oil after pretreatment of isolated mouse abdominal skin for 24 h being applied on the accumulative permeation quantity of ethosomes in sinomenine hydrochloride in 24 h. The cobaya experimental model was used for allergic study of SHEs. **Results** The average EE, particle size, and Zeta potential of SHEs were (66.18 ± 1.84)%, (102.2 ± 10.4) nm, and (-52.4 ± 1.5) mV, respectively. The accumulative permeation amount of SHEs in 24 h was 412.493 2 μg/cm² after 2% eugenol pretreatment 24 h, which was about 1.6 times of that in the blank group, 5.8 times of that in sinomenine hydrochloride water solution. No allergic reaction was observed in *in vitro* experiment. **Conclusion** The selected formulation and preparation technology of SHEs are rational. SHEs are stable and safe. Eugenol (2%) could achieve the best transdermal penetration of sinomenine hydrochloride *in vitro*.

Key words: sinomenine hydrochloride; ethosomes; penetration enhancers; eugenol; skin hypersensitivity

收稿日期: 2011-12-28

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项 (2009ZX09502-019); 陕西省教育厅产业培育项目 (2010JC20)

作者简介: 韩腾飞 (1986—), 男, 陕西蓝田人, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂。Tel: 15398012711 E-mail: hxtqxl@126.com

*通讯作者 郝保华 E-mail: haobaohua@126.com

网络出版时间: 2012-04-23 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120423.1121.003.html>

盐酸青藤碱是从青风藤 *Sinomenii Caulis* 中提取的生物碱单体的盐酸盐^[1], 具有抗炎、免疫抑制、镇痛、降血压、抗心律失常等药理作用^[2]。临床常用于治疗类风湿性关节炎, 但是口服给药有严重的胃肠道不良反应和肝肾损伤, 同时对心脏也有一定的毒性^[3]。为了提高疗效, 降低不良反应, 近年来研究开发了许多透皮吸收制剂如凝胶剂^[4]、脂质体制剂^[5]等, 但至今尚未见盐酸青藤碱醇质体经皮给药的相关报道。与普通脂质体相比较, 醇质体具有更强的促透皮吸收作用, 是一种具有多层囊泡结构、流动性高、易于变形, 能够携带药物突破皮肤角质层屏障, 加之无毒性及无皮肤刺激性, 是各种大分子、水溶性药物透皮给药的理想载体^[6]。透皮促渗剂的应用已成为增强药物经皮吸收的常用方法, 但一些合成的促渗剂如亚砷类等有着强烈的臭味和过敏反应, 不良反应较大^[7], 而中药挥发油类以其促渗作用强、起效快、不良反应小等优点备受关注^[8]。丁香油芳香开窍, 是一种良好的天然促渗剂, 具有与盐酸青藤碱相类似的抗炎镇痛作用, 将其用于盐酸青藤碱的经皮给药, 两者可能产生协同的药理作用^[9]。

本实验制备了盐酸青藤碱醇质体, 并分别以丁香油及其单组分丁香酚、檀香醇、 β -石竹烯分别作为促渗剂, 研究盐酸青藤碱醇质体的透皮特性。另外, 本实验还进行了皮肤过敏性试验, 为开发性状稳定、安全高效、透过量高的盐酸青藤碱醇质体制剂提供了依据。

1 仪器与材料

岛津 LC—20AT 高效液相色谱仪 (日本岛津); JEM—2000EX 透射电子显微镜 (日本电子公司); Zetasizer Nano ZS 动态激光散射仪 ZEN3600 (英国 Malvern 公司); 78—1 型磁力加热搅拌器 (江苏省金坛市正基仪器有限公司); AG—285 电子天平 (德国 METTLER 公司); FJ—200 高速分散匀质机 (上海标本模型仪器厂)。

盐酸青藤碱 (质量分数 $\geq 99.8\%$, 西安小草植物科技有限责任公司), 大豆卵磷脂、胆固醇 (天津市博迪化工有限公司), 丁香油 (国药集团化学试剂有限公司), 丁香酚 (苏州亚科化学试剂股份有限公司), β -石竹烯 (上海沪宇生物科技有限公司), 檀香醇 (苏州华凯化工), 氮酮 (上海恒远生化试剂有限公司), 2, 4-二硝基氯苯 (Sigma 公司); 甲醇、乙二胺为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。

昆明种小鼠 (雌雄随机, 体质量 18~22 g)、豚鼠 (雌雄兼用, 体质量 250~300 g) 均由第四军医大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK (军) 2007-007。

2 方法与结果

2.1 醇质体的制备

2.1.1 盐酸青藤碱醇质体的制备 采用乙醇注入法制备。精密称取处方量的大豆卵磷脂、胆固醇、无水乙醇, 置入密封锥形瓶中, 于磁力搅拌器上持续搅拌至溶解完全。采用蒸馏水溶解 0.3 g 盐酸青藤碱后, 在密闭条件下将水溶液缓慢细流注入锥形瓶乙醇溶液中, 磁力搅拌 600 r/min, 维持乳化温度 30 °C, 待水溶液注完后继续磁力搅拌 30 min, 再高速匀质 (10 000 r/min) 10 min, 0.22 μm 滤膜滤过, 即得。4 °C 保存, 30 d 未见分层沉淀。

2.1.2 空白醇质体的制备 采用乙醇注入法制备。精密称取处方量的大豆卵磷脂、胆固醇、无水乙醇, 置入密封锥形瓶中, 于磁力搅拌器上持续搅拌至溶解完全。在密闭条件下, 将蒸馏水缓慢细流注入锥形瓶中, 磁力搅拌 600 r/min, 维持乳化温度 30 °C, 待水溶液注完后继续磁力搅拌 30 min, 再高速匀质 (10 000 r/min) 10 min, 0.22 μm 滤膜滤过, 即得。

2.2 盐酸青藤碱定量分析

2.2.1 HPLC 色谱条件 Shim-pack VP-ODS C_{18} 色谱柱 (150 mm \times 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水-乙二胺 (55:45:0.5), 体积流量 0.5 mL/min, 检测波长 262 nm, 柱温 30 °C, 进样量 20 μL 。

2.2.2 线性关系考察 精密称取一定量盐酸青藤碱对照品, 用流动相稀释配制质量浓度分别为 1、5、10、20、40、60、80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液, 各精密移取 20 μL 进样测定; 以峰面积积分值 (Y) 为纵坐标, 质量浓度为横坐标 (X) 进行线性回归, 得回归方程 $Y=35\ 779.45 X+662.33$, $r=0.999\ 7$, 表明盐酸青藤碱在 1.0~80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 线性关系良好。

2.2.3 对照品溶液的制备 精密称取干燥至质量恒定的盐酸青藤碱对照品 5 mg, 置 100 mL 量瓶中, 用甲醇定容至刻度, 制得 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液。

2.2.4 供试品溶液的制备 精密吸取盐酸青藤碱醇质体溶液 1.0 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加入甲醇, 超声 10 min, 用甲醇定容至刻度, 即得供试品溶液。

2.2.5 空白对照溶液 精密吸取空白醇质体溶液 1.0 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加入甲醇, 超声 10 min, 并用甲醇定容至刻度, 即得空白对照溶液。

2.2.6 专属性试验 精密吸取对照品溶液、供试品溶液和空白对照液各 20 μL，进样测定，记录色谱图（见图 1）。结果显示，在该色谱条件下盐酸青藤碱能达到基线分离且峰形稳定，醇质体辅料不干扰

盐酸青藤碱的测定。

2.2.7 精密度试验 精密吸取同一质量浓度的供试品溶液，按上述色谱条件测定，重复进样 6 次，以盐酸青藤碱峰面积计算，其 RSD 为 1.26%。

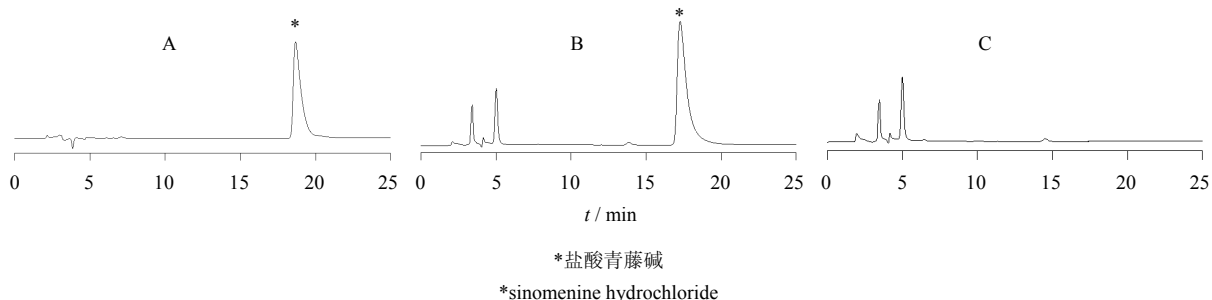


图 1 盐酸青藤碱对照品 (A)、盐酸青藤碱醇质体 (B) 和空白醇质体 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of sinomenine hydrochloride reference substance (A), SHEs (B), and blank ethosomes (C)

2.2.8 稳定性试验 取同一质量浓度供试品溶液分别在 0、4、6、8、12 h 进样测定，盐酸青藤碱峰面积的 RSD 为 1.86%，结果表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

标优化处方。试验设计及结果见表 1，方差分析见表 2。

2.2.9 重复性试验 取同一批次样品 5 份，依法制备供试品溶液，分别进样测定盐酸青藤碱的量，其 RSD 为 1.33%，结果表明本方法重复性良好。

根据直观分析可知对包封率影响因素大小依次为 C>B>A，方差分析显示各因素对包封率均无显

2.2.10 回收率试验 制备空白醇质体，分别加入不同量的盐酸青藤碱对照品溶液于量瓶中，甲醇破乳，并稀释定容，使盐酸青藤碱质量浓度分别为 10、40、80 μg/mL，每个质量浓度各配制 3 份。按上述色谱条件测定，结果低、中、高质量浓度（10、40、80 μg/mL）的平均回收率分别为 100.08%、100.04%、99.85%；RSD 分别为 1.08%、1.21%、1.14%。

2.3 包封率的测定

精密吸取 1.0 mL 醇质体混悬液，置离心管中，8 000 r/min 离心 60 min，取上清液，0.22 μm 微孔滤膜滤过，进样 20 μL，测定，计算游离药物质量 ($m_{游}$)；测定样品中盐酸青藤碱的总质量 ($m_{总}$) 时，吸取 1.0 mL 醇质体混悬液以甲醇为醇质体消解液，使混悬液澄清，0.22 μm 微孔滤膜滤过，进样 20 μL，测定，计算即得醇质体中药物的 $m_{总}$ ，再根据下式计算包封率。

$$\text{包封率} = (m_{总} - m_{游}) / m_{总}$$

2.4 正交设计优化醇质体处方

根据预试验，在确定了滴速、乳化温度、均质转速等基础上，以无水乙醇用量 (A)、大豆磷脂用量 (B)、胆固醇用量 (C) 为考察因素，每个因素各取 3 个水平进行 $L_9(3^4)$ 正交设计，以包封率为指

表 1 $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果

Table 1 Design and results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A / mL	B / g	C / g	D (误差)	包封率 / %
1	35 (1)	2.0 (1)	0.1 (1)	(1)	40.8
2	35 (1)	2.5 (2)	0.2 (2)	(2)	66.3
3	35 (1)	3.0 (3)	0.4 (3)	(3)	51.4
4	40 (2)	2.0 (1)	0.2 (2)	(3)	53.6
5	40 (2)	2.5 (2)	0.4 (3)	(1)	51.4
6	40 (2)	3.0 (3)	0.1 (1)	(2)	50.1
7	45 (3)	2.0 (1)	0.4 (3)	(2)	41.7
8	45 (3)	2.5 (2)	0.1 (1)	(3)	47.2
9	45 (3)	3.0 (3)	0.2 (2)	(1)	49.5
K_1	158.5	136.1	138.1	141.7	
K_2	155.1	164.9	169.4	158.1	
K_3	138.4	151.0	144.5	152.2	
R	20.1	28.8	31.3	16.4	

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	77.162	2	1.677	无
B	138.296	2	3.006	无
C	182.296	2	3.963	无
D (误差)	46.000	2		

$$F_{0.05(2, 2)} = 19.00$$

著影响。综合得出盐酸青藤碱醇质体的最佳处方为 $A_1B_2C_2$ ，即含 0.3 g 盐酸青藤碱的 100 mL 盐酸青藤碱醇质体中无水乙醇体积为 35 mL，大豆磷脂 2.5 g，胆固醇 0.2 g。

2.5 验证试验

按正交设计得出的最佳处方工艺制备 3 批盐酸青藤碱醇质体，测定其包封率分别为 $(64.86 \pm 2.23)\%$ 、 $(66.65 \pm 1.58)\%$ 、 $(67.04 \pm 1.72)\%$ ($n=3$)，平均包封率为 $(66.18 \pm 1.84)\%$ 。

2.6 形态观察

吸取少量醇质体，稀释至适当质量浓度后，滴于铜网上，然后用 3% 磷钨酸负染，自然挥干，用透射电镜观察样品的形态，结果见图 2。盐酸青藤碱醇质体外观形态为球形或近球形囊泡。

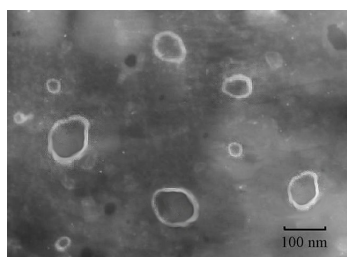


图 2 盐酸青藤碱醇质体在透射电子显微镜下的形态

Fig. 2 Morphology of SHEs under TEM

2.7 粒径分布与表面电位

取醇质体适量，经稀释，用激光动态散射仪测定粒径和 Zeta 电位，结果见图 3、4。结果显示醇质体的粒径峰为一对称的单峰，大小分布均匀，其粒径为 (102.2 ± 10.4) nm；盐酸青藤碱醇质体荷电

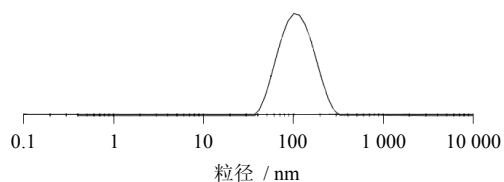


图 3 粒径分布图

Fig. 3 Particle size distribution

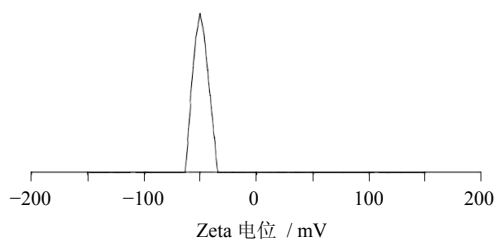


图 4 表面电位图

Fig. 4 Particle surface potential

性为负电荷，电位为 (-52.4 ± 1.5) mV。

2.8 盐酸青藤碱醇质体体外透皮试验

2.8.1 试验小鼠皮肤处理 小鼠脱颈处死，分离完整腹部皮肤，剔除皮下脂肪，用生理盐水冲洗干净，得试验用新鲜全皮，滤纸吸干皮肤表面，解剖镜下剪取适当大小未损伤的皮肤备用。

2.8.2 促渗剂预处理离体皮肤方法^[10] 配制氮酮、丁香油、丁香酚、 β -石竹烯、檀香醇各 2% 的溶液作为促渗剂，然后将皮肤夹在 Franz 扩散池的给药室和接收室之间，在给药室内加入等量的以上促渗剂溶液。确保促渗剂溶液扩散至整个皮肤表面并与皮肤接触 24 h 后，倒出促渗剂溶液，再用生理盐水洗净皮肤表面及给药室后立即使用。

2.8.3 体外透皮试验 将小鼠皮肤置 Franz 立式扩散池上（有效扩散面积为 3.14 cm^2 ），角质层朝供给池，真皮层朝接收池；于供给池中加入 4 mL 样品液（含盐酸青藤碱 3 mg/mL ），以生理盐水作为接收液，再将扩散池置于 $(32 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 的恒温水浴槽中，磁力搅拌器置于水浴槽下并以 300 r/min 搅拌。分别于 0.5、1、2、4、8、12、24 h 取样 0.5 mL 并补加等量的新鲜接收液。将取得的样品经 $0.22 \mu\text{m}$ 滤膜滤过后，取 $20 \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪测定峰面积，代入回归方程求出药物质量浓度，计算药物累积渗透量 (Q)。根据每个取样点样品的质量浓度，依下式计算单位面积累积渗透量 Q 。

$$Q = (C_n V + V_0 \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / A$$

C_n 和 C_i 分别为第 n 、 i 个取样点测得的药物质量浓度 ($\mu\text{g/mL}$)， V 和 V_0 分别为接收池体积和取样体积 (mL)， A 为渗透面积 (cm^2)

按上述体外透皮试验方法，分别考察：

(1) 未促渗条件下盐酸青藤碱醇质体与其水溶液经皮渗透的比较，结果见图 5。可知 24 h 时，醇质体的累积透过量为 $261.9704 \mu\text{g/cm}^2$ ，是水溶液的 3.7 倍，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，表明醇质体能够显著提高水溶性盐酸青藤碱的经皮透过量，是其理想的透皮给药载体。

(2) 以 2% 的氮酮、丁香油、丁香酚、 β -石竹烯、檀香醇溶液分别预处理小鼠腹部皮肤，对以醇质体为载体时盐酸青藤碱经皮渗透的影响，结果见图 6。可知 24 h 时，丁香酚对盐酸青藤碱醇质体促渗后累积渗透量达 $412.4932 \mu\text{g/cm}^2$ ，约是未经促渗的醇质体组 (t -test, $P < 0.05$) 的 1.6 倍。与氮酮组比较，两

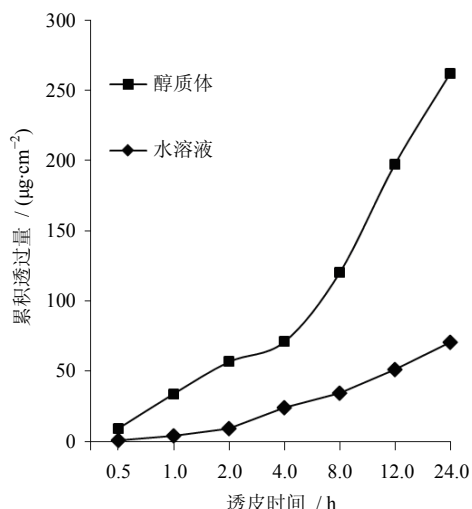


图 5 不同剂型对盐酸青藤碱累积透过量的影响

Fig. 5 Effects of different preparations on accumulative permeation amount of sinomenine hydrochloride

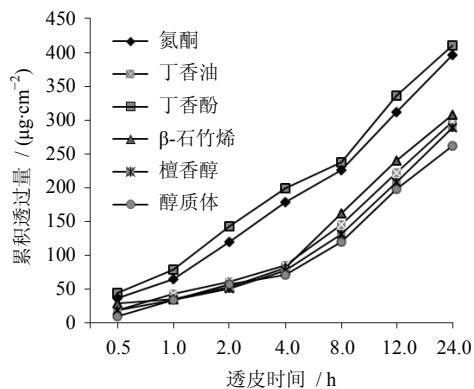


图 6 不同促渗剂对盐酸青藤碱累积渗透量的影响

Fig. 6 Effects of different penetration enhancers on accumulative permeation amount of sinomenine hydrochloride

者之间虽无显著差异 (t -test, $P > 0.05$), 但是整个试验过程中丁香酚组的累积透过量均大于氮酮, 说明丁香酚对醇质体的促渗效果优于氮酮。另外, 对丁香油、檀香醇及 β -石竹烯和醇质体组透过量进行比较, 四者两两之间无显著差异 ($P > 0.05$), 表明丁香酚是丁香油作为促渗剂最有效的成分, 对盐酸青藤碱促渗效果最好。

(3) 2%丁香酚预促渗皮肤后, 对盐酸青藤碱水溶液经皮渗透的影响, 结果见图 7。可见 24 h 时, 丁香酚预促渗水溶液组的药物累积透过量为盐酸青藤碱水溶液的 3.12 倍, 二者之间差异显著 ($P < 0.05$), 但略低于未经促渗的醇质体组。结果表明, 醇质体结合丁香酚的促渗作用能够极大促进盐酸青藤碱的透皮吸收。

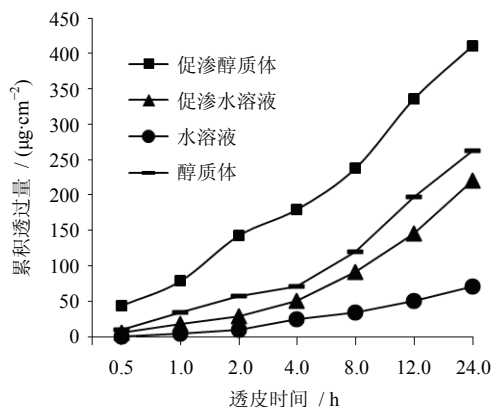


图 7 丁香酚对盐酸青藤碱累积透过量的影响

Fig. 7 Effects of eugenol on accumulative permeation amount of sinomenine hydrochloride

2.9 皮肤过敏性试验^[11]

取豚鼠 40 只, 随机分为 4 组, 每组 10 只。于动物背部左侧去毛区, 分别给予盐酸青藤碱醇质体、盐酸青藤碱水溶液、空白醇质体 (4 mL/只) 及阳性对照 1% 2, 4-二硝基氯苯 (0.1 mL/只) 进行致敏接触, 药物接触 6 h, 第 7 天和第 14 天同法各重复给药 1 次。于末次给药后 14 d, 进行激发接触给药: 于背部右侧去毛区, 均匀涂抹对应受试药物, 阳性对照组改用 0.1% 2, 4-二硝基氯苯 (0.1 mL/只), 6 h 后洗净药物, 即刻观察, 然后分别于 24、48、72 h 再次观察皮肤过敏反应, 并记录观察结果。

皮肤过敏反应评分标准^[12]: 无红斑 0 分, 红斑勉强可见 1 分, 明显可见 2 分, 重度红斑 3 分, 紫红色红斑并有焦痂形成 4 分; 无水肿 0 分, 水肿勉强可见 1 分, 中度水肿 2 分, 重度水肿 3 分, 严重水肿 4 分。

过敏反应平均值 = (红斑形成总分 + 水肿形成总分) / 合计动物数

过敏率 = 有过敏反应的动物数 / 受试动物总数

以此评分标准进行评价, 结果表明, 阳性对照组 10 只动物全部出现红斑水肿, 致敏率为 100%。盐酸青藤碱醇质体组, 盐酸青藤碱水溶液组及空白醇质体组豚鼠涂药部位在 0~72 h 无红斑、水肿现象, 致敏率为 0%。表明盐酸青藤碱制备为醇质体对豚鼠未产生过敏反应。

3 讨论

通过对盐酸青藤碱醇质体制备工艺的正交设计结果可知, 无水乙醇、磷脂量及胆固醇对包封率均有影响。适量体积分数的乙醇可以增加膜的流动性, 促使包封率提高。但是, 乙醇体积分数过高时包封

率反而降低,可能是由于部分磷脂溶解于乙醇导致囊泡膜变得易漏。另外,少量胆固醇的加入,能够提高醇质体包封率、增强稳定性。这可能是由于胆固醇的加入增大了脂质层硬度的缘故。

体外透皮试验结果可知,醇质体能够显著提高盐酸青藤碱的经皮累积透过量,较其水溶液 24 h 透过量提高了 2.7 倍,是盐酸青藤碱良好的透皮给药载体。另外,本实验以芳香开窍的丁香油等促渗剂预处理皮肤,以期提高盐酸青藤碱的经皮累积透过量。实验结果证明,丁香油、丁香酚、 β -石竹烯及檀香醇对盐酸青藤碱醇质体均具有一定程度的促渗作用,丁香酚促渗作用最强。采用丁香酚促渗时,盐酸青藤碱以醇质体为载体的 24 h 累积透过量大约是水溶液组(未经促渗)的 5.8 倍。与氮酮相比较,丁香酚组在整个实验过程中累积透过量均大于氮酮组,证明丁香酚对盐酸青藤碱以醇质体为载体对药物促渗效果优于氮酮,促透效果最佳。

本实验采用促渗剂预处理皮肤进行渗透试验,一方面有利于主药的精确检测,提高分析方法的准确度,对准确研究盐酸青藤碱的透皮特性具有重要的意义;另一方面由于不同促渗剂起效时间各不相同,具有时滞现象^[13],故本实验选择促渗剂预处理皮肤方法研究丁香油对盐酸青藤碱的体外经皮渗透的影响。此外,由于人体表平均温度为 32 °C^[14],故整个透皮试验于 32 °C 恒温条件下进行,不仅可以真实模拟人体皮肤环境,更能够真实反映药物的体外透皮特性。

参考文献

- [1] 姜素芳,姚瑶,陶昱斐,等. 盐酸青藤碱多囊脂质体的制备及其释放特性研究 [J]. 中草药, 2008, 39(8): 1158-1161.
- [2] 祝清芬,谢元超,范治云. 盐酸青藤碱喷雾剂主要药效学试验 [J]. 中成药, 2005, 27(2): 231-232.
- [3] 韩文霞,李伟泽,汪兴军,等. 盐酸青藤碱纳米柔性脂质体的制备及其性质研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 671-675.
- [4] 王华洋,李岩,魏海,等. 青藤碱的制剂与药代动力学研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(10): 84-89.
- [5] 郑杭生,佐拉·沙肯迪克,王湘林,等. 离心沉淀-离心超滤法测定盐酸青藤碱脂质体的包封率 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1523-1527.
- [6] Godin B, Touitou E. Ethosomes: new prospects in transdermal delivery [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2003, 20(1): 63-102.
- [7] 张仲源,张惠生,张丽敏. 促进透皮吸收的中药材(三) [J]. 中医外治杂志, 2010, 19(4): 63-64.
- [8] 李莉,韩国柱. 中草药挥发油类透皮吸收促进作用研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2008, 17(11): 914-918.
- [9] 李锦绣. 丁香现代药理研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2002, 18(6): 54.
- [10] 刘洪卓,王永军,杨婷媛,等. 化学促渗剂预处理与电致孔联用促进大鼠皮肤滞留环孢素 A [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(13): 1015-1018.
- [11] 丰艳梅,王敏春,车晓侠. 复方虎杖烧伤凝胶的毒性实验 [J]. 现代中药研究与实践, 2011, 25(3): 34-35.
- [12] 中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则 [S]. 2005.
- [13] 徐群为,周学敏,郝钦,等. 皮肤经促渗剂预处理对双氯芬酸钾渗透的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 1998, 29(2): 68-70.
- [14] 张英丰. 青藤碱贴剂透皮吸收实验接收液的筛选 [J]. 现代医药卫生, 2010, 26(16): 2403-2405.