

## 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

李伟泽<sup>1,2</sup>, 赵宁<sup>1</sup>, 师湘月<sup>1</sup>, 孔朋<sup>2</sup>, 梁泽<sup>2</sup>, 康瀚方<sup>1</sup>, 李金杰<sup>1</sup>

1. 西安医学院, 陕西 西安 710021

2. 山西丰源药业有限公司, 山西 芮城 044600

**摘要:** **目的** 通过对以挥发油为主要成分的中药巴布剂的中试生产过程进行系统研究, 为含挥发油中药巴布剂的中试生产提供一种合理可行的制备方法, 以期促进我国中药巴布剂的快速发展。 **方法** 对含挥发油的中药分别采用水蒸气蒸馏法、乙醇回流提取法与 CO<sub>2</sub> 超临界流体萃取法提取, 将 3 种提取物分别制备成巴布剂, 考察不同提取方式对于巴布剂成型工艺与质量的影响; 将水蒸气蒸馏法所得蒸馏液采用胶束增溶, 并考察胶束增溶后对于巴布剂质量的影响。 **结果** 3 种不同提取方式对于巴布剂成型工艺与质量影响不同: 水蒸气蒸馏法所得提取物制备过程易于进行, 且巴布剂外观均匀一致、黏性良好、膏体柔软, 不足之处为蒸馏液久置后发生油水分离而导致批次间有效成分的量差异过大; 采用胶束增溶后, 不仅能够完全避免久置后由于发生油水分离而导致的批次间差异过大的问题, 还能够显著减少有效成分的挥发损失而提高其稳定性 ( $P < 0.01$ )。乙醇回流提取法所得提取物由于在室温下发生分层析出现象, 制备过程需要水浴加热, 且加入真空搅拌器后极难与其他物料混合均匀; 因而导致制备过程不易控制, 巴布剂外观色泽差异大易出现黑斑, 且膏体柔软性降低。CO<sub>2</sub> 超临界流体萃取法所得提取物含有大量的油脂性杂质, 提取物呈半固体状而致使其不易与其他物料混合均匀, 还降低了巴布剂的黏性; 且能耗大, 生产成本较高。 **结论** 将含挥发油的中药采用水蒸气蒸馏法得到蒸馏液, 再将蒸馏液采用胶束增溶技术得到胶束增溶体系, 以胶束增溶体系作为制备巴布剂的水相应用, 是一种合理可行的巴布剂中试生产方法, 值得广泛推广与应用。

**关键词:** 挥发油; 中药; 胶束增溶; 巴布剂; 中试生产

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)19-2677-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.19.009

## Application of micellar solubilization technology in pilot production of Chinese materia medica cataplasma containing volatile oil

LI Wei-ze<sup>1,2</sup>, ZHAO Ning<sup>1</sup>, SHI Xiang-yue<sup>1</sup>, KONG Peng<sup>2</sup>, LIANG Ze<sup>2</sup>, KANG Han-fang<sup>1</sup>, LI Jin-jie<sup>1</sup>

1. Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

2. Fengyuan Pharmaceutical Co., Ltd., Ruicheng 044600, China

**Abstract: Objective** Through the studies on pilot production of the cataplasma of Chinese materia medica (CMM) containing volatile oil, to provide a rational and feasible preparation technology for the pilot production of CMM cataplasma, so as to promote the development of CMM cataplasma. **Methods** The CMM containing volatile oil was extracted by steam distillation method (SDM), ethanol reflux extraction (ERE), and CO<sub>2</sub> supercritical fluid extraction (SFE), respectively. The extracts were prepared to cataplasma in order to investigate the effects of extracting methods on the preparation process and quality of CMM cataplasma. The effects of micellar solubilization in the distilled liquid of STM on the quality of cataplasma such as adhesiveness, flexibility, and stability were also investigated. **Results** There was the significant difference among the groups of STM, ERE, and SFE on the quality of cataplasma. The extract by STM was beneficial to the preparation process and enhancement of the quality of cataplasma obviously, while the distilled liquid by STM would cause some limitations such as oil-water separation and volatile oil volatilization losses, which could contribute to obvious difference among batches. These disadvantages by STM would be overcome by the adoption of micellar solubilization technology and the stability would be increased ( $P < 0.01$ ); segregation happened for the extract by ERE at room temperature, thereby, the water bath heating was needed in the preparation; this characteristics would cause the homogeneous

收稿日期: 2013-04-23

基金项目: 山西省科技厅“创新药物研制”重大专项(20121101014); 西安医学院科研计划-扶植专项(12FZ01); 陕西省教育厅大学生创新创业训练计划项目(201211840013); 西安医学院大学生科研项目(12DXS02)

作者简介: 李伟泽, 博士, 副教授, 研究方向为药物新剂型与新技术。Tel: (029)86177546 E-mail: weizeli@126.com

appearance of cataplasma due to some black spots, lower flexibility of matrix, and the preparation was not easy to control; the extract by SFE contained a lot of impurity of grease and performed half solid. As a result, it was very difficult to blend the extract by SFE with other materials uniformly, the adhesive force of cataplasma was also reduced. In addition, the cost of higher energy consumption and production was another disadvantage for SFE. **Conclusion** The STM followed by micellar solubilization would be a feasible preparation technology for the pilot production of CMM cataplasma containing volatile oil, so it is worth popularizing and applying widely.

**Key words:** volatile oil; Chinese materia medica; micellar solubilization; cataplasma; pilot production

挥发油是一类广泛存在于中药材中的活性成分,具有极其显著而广泛的药理活性,还可以作为药用辅料如防腐剂<sup>[1]</sup>与透皮吸收促进剂<sup>[2-4]</sup>等,其不溶于水,易溶于有机溶剂、易挥发、易氧化而稳定性较差。巴布剂(cataplasma)属于新型透皮给药载体,具有载药量大、无刺激、无过敏与药物透皮吸收效率高等显著优点,是传统透皮给药载体如黑膏药、糊剂和橡胶膏等的替代品,因而成为近年来的研究热点和焦点。但是,目前关于巴布剂产业化过程的研究报道较少<sup>[5-6]</sup>,而关于以挥发油为主要成分的中药材巴布剂的中试生产研究报道尚属空白;大多数的研究报道主要集中在基础性的小试研究,这与实际中试生产存在较大的偏差,因而可借鉴性较低。

胶束是当表面活性剂在水溶液中的浓度达到临界胶束浓度后,在水分子对其亲油基团排斥力(疏水作用)的作用下,过剩的表面活性剂分子依靠范德华力聚集在一起,形成亲油基团向内、亲水基团向外的有序组合体——胶束;形成胶束后,一些难溶性药物就可以进入到胶束的疏水性液体内核而溶解度显著增加,这种利用胶束增加难溶性药物在水中溶解度的技术就是胶束增溶技术。胶束增溶体系是一个透明的热力学和动力学稳定体系,因而胶束增溶技术在药剂学领域有着广泛的应用。本实验对以挥发油为主要成分的中药材巴布剂的中试生产过程进行了多年的系统研究与探索,并经过多个此类巴布剂品种的中试生产进行了验证和修正,为含挥发油中药巴布剂的中试生产找到了一种合理可行的制备方法;本实验以“腹泻康”巴布剂(药物组方为丁香、肉桂和广藿香)的中试生产为例,并以其君药丁香的主要药效成分丁香酚为定量测定与质量评价的指标,详细报道了含挥发油中药材巴布剂中试生产的制备方法,以期促进巴布剂这一新型透皮给药载体在我国中药透皮给药领域的发展与应用。

## 1 仪器与材料

ZJ—50型真空搅拌混合机、GST—II型涂布切

割机(温州市皓丰机械有限公司); HA220—5006超临界萃取装置(南通市华安超临界萃取有限公司); 蒸馏装置与回流提取设备(常熟市中药制药机械总厂); JEM—2000EX透射电镜(日本电子光学公司); ZEM—5002型光子相关光谱仪(英国马尔文仪器有限公司); HIC—10ASP高效液相色谱仪(岛津, SPD—10A检测器); HS—50L恒温恒湿箱(无锡市意尔达试验设备制造有限公司); 巴布剂黏性检测装置(按照《中国药典》2010年版自制)。

丙三醇(河北华旭药业有限公司); 甘氨酸铝、聚丙烯酸钠(美国国际特品公司); 聚维酮(河南博爱新开元有限公司); 陶瓷粉(山东正元纳米材料有限公司); EDTA(天津市科密欧化学试剂有限公司); 柠檬酸(安徽华源生物药业有限公司); 聚山梨酯80(南京威尔化工有限公司)。无纺布(上海一蓝无纺布制造有限公司); 双硅纸(江苏宇宣工业有限公司)。丁香酚对照品(批号110725-200711,中国药品生物制品检定所), 甲醇(色谱纯)。丁香、肉桂和广藿香, 购自西安万寿路药材市场, 经西安医学院赵宁讲师鉴定, 均符合《中国药典》2010年版要求。

## 2 方法与结果

### 2.1 丁香酚定量测定方法的建立

**2.1.1 色谱条件** 色谱柱为Zorbax Eclipse C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水(70:30); 体积流量1.0 mL/min; 检测波长280 nm; 进样量10 μL。

**2.1.2 线性关系考察** 取丁香酚对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成含丁香酚250 μg/mL的对照品溶液。精密吸取对照品溶液3、5、7、10、15、20 μL, 分别注入液相色谱仪中测定, 以峰面积积分值(Y)对进样量(X)进行线性回归, 得回归方程为 $Y=1\ 273\ 762.43 X-11\ 942.26$ , 线性范围为0.75~5.00 μg,  $r=0.999\ 6$ 。

**2.1.3 供试品溶液的制备** 取供试品1片, 仔细剔除背衬层, 剥离得到膏体层, 取1 g, 精密称定, 置

具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50 mL,密塞,称定,超声处理 25 min,放冷,再称定,用甲醇补足减失的质量;再加入甲醇 50 mL,重复操作 1 次,将 2 次甲醇提取液合并,并定容至 100 mL,通过 0.22  $\mu\text{m}$  有机系滤膜滤过,滤液作为供试品溶液。

**2.1.4 精密度试验** 精密吸取供试品溶液 10  $\mu\text{L}$ ,重复进样 6 次,丁香酚峰面积的 RSD 为 1.26%,表明精密度良好。

**2.1.5 稳定性试验** 将丁香酚对照品溶液与供试品溶液分别在 0、2、4、8、12、24 h 进样,对照品与供试品溶液中丁香酚峰面积的 RSD 分别为 1.33%、1.78%,结果表明稳定性良好。

**2.1.6 重复性试验** 取同一批次的“腹泻康”巴布剂 6 片,按样品定量测定方法分别测定丁香酚的量,其平均值为 0.121%,RSD 为 0.75%。

**2.1.7 加样回收率试验** 将 10、15、20 mL 丁香酚对照品溶液与适量的聚山梨酯 80 混合均匀后加入到巴布剂基质中,按照“2.1.3”项方法制备供试品溶液,经测定丁香酚的平均回收率为 92.6%,RSD 为 0.81%。

## 2.2 中药材的提取方法

挥发油是一类难溶于水的易挥发性油状液体,易溶于有机溶剂和高体积分数的乙醇溶液,常用的提取方法有水蒸气蒸馏法、有机溶剂提取法、超临界流体萃取法、吸收法和压榨法等。根据各种提取方法的特点及所需设备情况,我国制药企业实际生产中应用最多的就是前 3 种方法,因此,本实验采用了水蒸气蒸馏法(STM)、乙醇回流提取法(ERE)与  $\text{CO}_2$  超临界流体萃取法(SFE)提取含挥发油的中药材。

**2.2.1 STM** 采用企业 STM 的既定提取工艺,称取处方量的丁香、肉桂和广藿香共 40 kg,投入提取罐,加入纯化水 380 kg,浸泡 40 min,回流进行蒸馏,收集乳白色蒸馏液(DL) 70 kg,备用。

蒸馏液胶束增溶溶液(DL+MS)的制备及观察:在乳白色 DL 中加入聚山梨酯 80,边加边搅拌直至溶液澄清透明,备用;取适量样品液滴于铜载网上,晾干,置于 2.0%磷钨酸溶液中染色,用滤纸吸取多余的染色液,晾干,置于透射电镜下观察(图 1);另取适量样品液注入光子相关光谱仪,测定其表面电位。

水蒸气 DL 为具有浓烈芳香味的乳白色液体,随着放置时间的延长会发生油水分离,形成挥发油

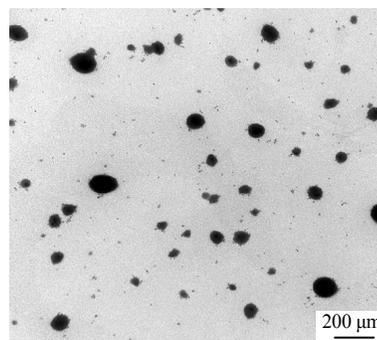


图 1 挥发油胶束的透射电镜照片

Fig. 1 TEM images of micellars for volatile oil

部分上浮、部分下沉的透明溶液,且通过普通手动搅拌无法使挥发油重新分散均匀。DL+MS 外观为具有乳光的澄清溶液,随着放置时间延长其外观无任何变化;增溶挥发油后的胶束为大小均匀且粒径约 100 nm 左右的圆球型结构(图 1),其表面 Zeta 电位为 -75.6 mV。

**2.2.2 ERE** 采用企业 ERE 的既定提取工艺,称取处方量的丁香、肉桂和广藿香共 40 kg,投入提取罐,加入 90%乙醇 300 kg,浸泡 40 min,回流提取 2 次,每次 60 min,将 2 次醇提液合并,减压浓缩至清膏,备用。清膏在室温下放置后,产生分层现象,即形成上层为固化的硬膜、中层为流动性浸膏、下层为粘稠的胶状物,且不能通过搅拌而混合均匀;水浴加热后可混匀,但放置室温后又分层。

**2.2.3 SFE** 采用企业 SFE 的既定提取工艺,称取处方量的丁香、肉桂和广藿香共 40 kg,在萃取压力 15 MPa、温度 40  $^{\circ}\text{C}$ 、分离压力 6.9 MPa、萃取时间 3 h 的条件下提取,得到提取物,备用。SFE 提取物为棕褐色的半固体油脂状,用手触摸捻搓具有油腻性。

## 2.3 中药巴布剂的制备

**2.3.1 巴布剂的制备与性能检测** 巴布剂的制备方法及其黏附性、残留性的检测参考前期研究结果<sup>[5]</sup>与《中国药典》2010 年版<sup>[7]</sup>方法,其中将 STM 所得 DL 及 DL+MS 作为制备巴布剂的水相使用,其余操作过程均不变。

**2.3.2 药材不同提取方法对于巴布剂成型工艺与质量的影响** 结果见表 1 和图 2。不同的提取方法对于巴布剂成型工艺具有不同的影响,由于巴布剂处方中含有大量的水相,而水蒸气蒸馏法提取的 DL 主要成分为水,因而本实验首次提出将 DL 作为制备巴布剂的水相使用,这样避免了由于挥发油的量

表 1 不同提取方法对于巴布剂成型工艺与质量的影响

Table 1 Effects of different extraction methods on production process and quality of cataplasma

提取方法	提取物性状	生产过程状况	巴布剂质量
STM (DL)	开始为乳白色, 放置后逐渐发生油水分层、油滴析出, 乳白色消失	制备过程易于进行和控制, 基质易于混合均匀; 混合时间短, 能耗低	外观均匀、黏性良好, 膏体柔软
STM (DL+MS)	始终为带有乳光的澄清透明液体, 无油水分离现象, 稳定性良好	制备过程易于进行和控制, 基质易于混合均匀; 混合时间短, 能耗低	外观均匀、黏性良好, 膏体柔软细腻
ERE	在室温下发生分层现象, 即上层为固化的硬膜、中层为流动性浸膏、下层为黏稠的胶状物	提取物需要水浴加热, 且极难与其他物料混合均匀; 混合时间较长, 设备负荷大、能耗高	膏面有黑斑或黑点而影响外观, 膏体黏性低
SFE	呈棕褐色的半固体油脂状, 油腻性大	提取物油脂性大, 不易与其他物料混合均匀; 混合时间较长, 设备负荷大、能耗高	巴布剂黏性差, 膏体柔软性低

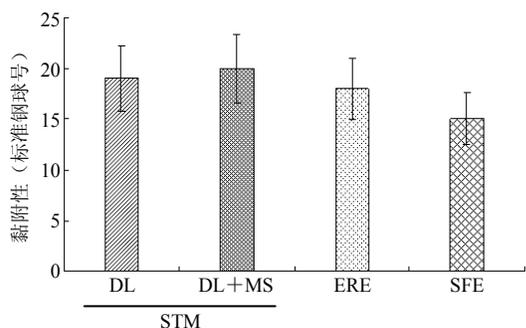


图 2 不同提取方法对于巴布剂黏性的影响 (n=3)

Fig. 2 Effects of different extraction methods on adhesiveness of cataplasma (n=3)

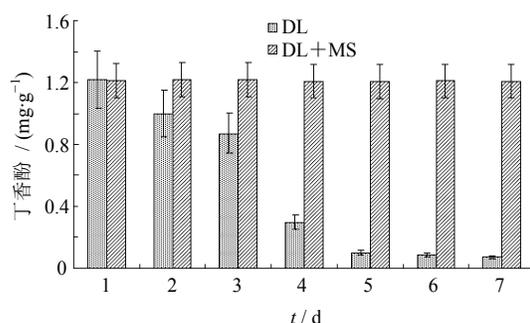


图 3 DL 与 DL+MS 放置不同时间对丁香酚的影响 (n=3)

Fig. 3 Effects of storage time on eugenol content for DL and DL+MS (n=3)

低而进行油水分离操作的困难, 并简化了生产工序、降低了生产成本。由图 2 可知, 采用 STM 制备的 DL 及 DL+MS 所制得的巴布剂黏性优于 ERE 与 SFE 提取物制备的巴布剂黏性, 尽管差异不显著 ( $t$  检验,  $P > 0.05$ ), 但黏附性的微小差异对于巴布剂与皮肤之间的黏附作用影响较大; 其中 DL+MS 所制得的巴布剂黏性稍高于 DL, 其原因是形成胶束的聚山梨酯 80 具有增塑的作用, 能够通过提高巴布剂膏体的柔软性而间接促进其黏附作用的发生。另外, ERE 与 SFE 的生产成本较 STM 高且操作过程繁琐, 因而确定 STM 是以挥发油为主要成分的中药材制备巴布剂时的理想提取方法。

**2.3.3 DL 及 DL+MS 对于巴布剂中丁香酚的量均匀性的影响** 由图 3 可知, DL 放置不同时间对于巴布剂中丁香酚的量具有极其显著的影响 ( $t$  检验,  $P < 0.01$ ), 其原因是乳白色的 DL 是一个热力学和动力学不稳定体系, 随着放置时间延长, 分散在 DL

中的挥发油液滴会由于热力学不稳定性而发生合并, 而当合并到一定程度时则由于动力学不稳定而发生沉降或上浮, 产生油水分离现象。在生产过程中每次提取时中药材投料量较大, 所得到的 DL 量也较大, 而制备巴布剂过程中并不能一次性将 DL 投料使用, 因而, 发生油水分离后部分挥发油沉降于底部、部分漂浮于上部, 且每次量取 DL 时的手动搅拌无法使挥发油重新分散均匀, 因而就会造成批次间有效成分的量差异显著。而将 DL 制成 DL+MS 后就成为一个透明的热力学和动力学稳定的胶体溶液体系<sup>[8]</sup>, 挥发油以纳米胶束的形式均匀地分散在溶液中不会因放置时间的延长而发生油水分离, 因而, 以 DL+MS 为水相制备的巴布剂不同批次间有效成分的量无显著差异 ( $t$  检验,  $P > 0.05$ ), 利于巴布剂的质量控制。因此, 采用 STM 提取 DL, 再将 DL 采用纳米胶束增溶, 以 DL+MS 作为制备巴布剂的水相使用, 是含挥发油中药材巴布剂中试生产的一种理想方法。

#### 2.4 纳米胶束对于巴布剂中挥发油稳定性的影响

采用前期研究巴布剂的制备方法<sup>[5]</sup>,将STM所得DL以及DL+MS作为水相使用,其余操作不变,分别制备3批“腹泻康”巴布剂。将所制备的巴布剂置于恒温恒湿箱中[温度(40±2)℃,相对湿度(75±5)%]放置6个月,于1、2、3、4、5、6个月分别取样并测定其中丁香酚的量,以0个月的量为参照计算放置不同时间后丁香酚在巴布剂基质中的质量分数,结果见图4。

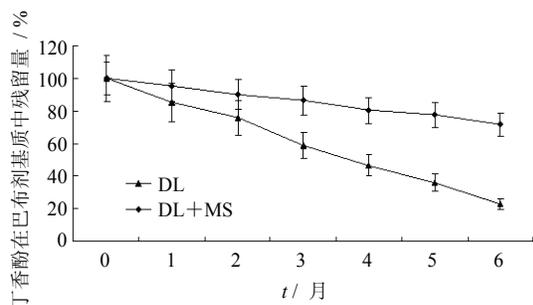


图4 DL与DL+MS对巴布剂中丁香酚量的影响(n=3)

Fig. 4 Effects of DL and DL + MS on eugenol content of cataplasma (n=3)

由图4可知,DL与DL+MS 2组丁香酚的残留量均随着放置时间的延长而降低,但DL+MS组丁香酚的残留量始终高于DL组,在第6个月时DL+MS组是DL组的3倍左右,两者之间存在显著性差异(*t*检验, $P<0.05$ ),表明胶束能够显著延长挥发油的释药时间,提高挥发油的稳定性而利于延长巴布剂的有效期;其原因是挥发油进入到胶束内核的疏水性液态空间,被表面活性剂分子形成的机械膜包围,避免了直接与外界物质包括氧气、巴布剂基质等直接接触,致使挥发油不易扩散挥发与发生氧化反应而提高了挥发油的稳定性。

### 3 讨论

本实验研究并报道了以挥发油为主要成分的中药巴布剂中试生产的制备工艺。研究发现采用ERE与SFE所得提取物对于巴布剂的质量有着不良影响,如制备过程不易混合均匀、膏体的黏性降低、膏面产生黑斑或黑点而影响制剂的外观;另外,二者生产成本较高、操作过程繁琐复杂,因而对于一般的中小企业不易推广应用。本实验将以挥发油为主要成分的中药材采用STM提取DL,再将DL采用纳米胶束增溶得到DL+MS,DL+MS属于胶体溶液的范畴,是一个热力学和动力学稳定的体系;而挥发油进入到胶束内核的液态空间后能够均匀地

分散在DL中,不会随着放置时间的延长而产生油水分离现象,也不易扩散挥发与发生氧化反应,因而有利于巴布剂质量的控制与稳定性的提高。采用这种思路的理论依据是巴布剂最大的特点在于成品制剂含有大量的水分,且制备过程中需要大量的水分作为溶媒与分散介质使用;以挥发油为主要成分的中药材经水蒸气蒸馏后所得DL的主要成分就是水分,因而,本研究首次提出将DL作为制备巴布剂的水相使用,这样不仅避免了传统水蒸气蒸馏过程中需要进行油水分离的繁琐操作,也使巴布剂制备过程中无需使用纯化水而降低了生产成本、简化了生产工序。但需要注意的是DL的用量需要根据制备巴布剂所需要的水相用量确定,因而为了保证挥发油提取充分,必要时可将提高初次DL的体积然后再进行重蒸馏,以有效控制DL的体积并保证挥发油的量;DL采用聚山梨酯80增溶后形成纳米胶束体系,不仅增加了挥发油的稳定性,同时由于聚山梨酯80的加入,其通过增塑剂的作用能够进一步提高巴布剂基质的柔软性而有利于巴布剂与皮肤之间发生黏性作用,且其随体性(即巴布剂随贴敷部位体位变化而发生与之相适应变形的能力)提高而不易脱落,从而利于巴布剂疗效的发挥,但如果巴布剂基质柔软性过强可以通过降低处方中甘油的用量进行调整。

巴布剂是一种新型透皮给药载体,具有载药量大、无刺激、无过敏与药物透皮吸收效率高等显著优点而成为近年来新药开发的研究热点。另外,由于巴布剂载药量大、相容性好,还能够与脂质体<sup>[9]</sup>、微乳<sup>[10]</sup>、微针阵列<sup>[11]</sup>以及瞬间电脉冲<sup>[12]</sup>等新技术结合成为新型释药系统的研究热点。本实验通过对以挥发油为主要成分的中药材巴布剂的中试生产进行了多年的系统研究与探索,并经过企业多个巴布剂品种的中试生产进行了验证和修正,从而为含挥发油的中药材巴布剂中试生产提供了一种成熟、简单、合理、可行的制备方法,值得推广应用。

#### 参考文献

- [1] 张兆旺. 中药药剂学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008.
- [2] 孙成考. 8种中药挥发油对布洛芬促透作用的比较分析 [J]. 医学综述, 2012, 18(18): 3120-3122.
- [3] 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): 914-919.
- [4] 李扬, 王阳, 刘科攀. 中药挥发油作为透皮吸收促进剂的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(6):

- 474-477.
- [5] 李伟泽, 张光伟, 赵 宁, 等. 中药水凝胶巴布剂产业化工艺技术攻关研究 [J]. 中草药, 2012, 43(10): 1928-1933.
- [6] 潘林梅, 郭立玮, 袁铸人, 等. 中药巴布剂产业化问题探讨 [J]. 中国药房, 2007, 30(18): 2394-2396.
- [7] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [8] 苏德森, 王思玲. 物理药剂学 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004.
- [9] Touitou E, Dayan N, Bergelson L, *et al.* Ethosomes-novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties [J]. *J Controlled Release*, 2000, 65(3): 403-418.
- [10] 管咏梅, 赵 益, 陈丽华, 等. 雷公藤微乳凝胶释药性能研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 1-3.
- [11] 甄小龙, 刘 婷, 杨文婧, 等. 青藤碱水凝胶贴剂的微针经皮给药的研究 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 892-896.
- [12] 郝保华, 王彦玲, 李伟泽, 等. 青风藤电离巴布剂电致孔透皮给药的药动学研究 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1060-1062.