

辛夷挥发油鼻腔醇质体喷雾剂的制备及其质量评价

吴艳丽, 危红华, 张朵朵, 李莎莎, 宋艳丽, 郝保华*

西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069

摘要: 目的 研究剔除 α -松油醇后的辛夷挥发油(VOMF)醇质体喷雾剂的最佳制备处方, 并考察其性质和鼻黏膜纤毛毒性。方法 采用注入法制备 5% VOMF 醇质体, 以包封率和载药量为考察指标, 采用正交设计法对 VOMF 醇质体的制备处方进行优化, 并对醇质体形态、粒径大小分布、Zeta 电位、稳定性等进行评价; 以在体蟾蜍口腔上腭纤毛在药物溶液作用下持续摆动时间(PVD)和持续运动率(PPV)评价不同组给药后的鼻黏膜纤毛毒性。结果 最优处方组合为大豆磷脂用量 1.5%, 胆固醇用量 0.15%, 乙醇用量 36%。质量评价结果表明醇质体圆整均匀, Zeta 电位为 (-55.9 ± 2.1) mV, 喷雾后醇质体平均粒径下降, 包封率基本无变化。鼻黏膜纤毛毒性研究表明该制剂基本无鼻黏膜纤毛毒性。结论 注入法制备的剔除 α -松油醇后的 VOMF 醇质体工艺简单、可靠, 产品稳定性好, 基本无鼻黏膜纤毛毒性, 表明该制剂可用于鼻腔给药。

关键词: 辛夷; 辛夷挥发油; 醇质体喷雾剂; 正交试验; 注入法; 纤毛毒性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)10-1393-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.10.008

Preparation of nasal ethosome sprays of volatile oil in *Magnoliae Flos* and evaluation of its quality

WU Yan-li, WEI Hong-hua, ZHANG Duo-duo, LI Sha-sha, SONG Yan-li, HAO Bao-hua

College of Life Science, Northwest University, Xi'an 710069, China

Abstract: Objective To study the optimal preparation process of nasal ethosome sprays of volatile oil in *Magnoliae Flos* after removing α -terpineol alcohol (VOMF) and to investigate its characteristics and mucociliotoxicity. **Methods** The 5% VOMF ethosome was prepared with ultrasonic injection method, and the orthogonal test was used to design the formulations of VOMF ethosome which was evaluated by entrapment efficiency and drug loading as indexes. Quality evaluation included appearance, particle diameter distribution, Zeta potential, entrapment efficiency (EE), and stability. The persistent vibration duration (PVD) and percentage of persistent vibration (PPV) *in situ* toad oral palate cilia were observed to evaluate the mucociliotoxicity administered by various constituents. **Results** The optimal preparation was 1.5% of phospholipid, 0.15% of cholesterol, and 36% of ethyl alcohol. The quality evaluation showed that the ethosome was round and uniform, while the mean Zeta potential was (-55.9 ± 2.1) mV. The average particle diameter was getting smaller, the EE had no change, and no mucociliotoxicity was found after spraying. **Conclusion** Ultrasonic injection method used to prepare VOMF ethosome is rational and stable and it can be used for nasal administration.

Key words: *Magnoliae Flos*; volatile oil in *Magnoliae Flos*; ethosome sprays; orthogonal test; injection method; mucociliotoxicity

辛夷 *Magnoliae Flos* 为木兰科 (Magnoliaceae) 木兰属 *Magnolia* L. 植物望春花 *Magnolia biondii* Pamp.、玉兰 *Magnolia denudata* Desr. 或武当玉兰 *Magnolia sprengeri* Pamp. 的干燥花蕾, 有祛风发散、通鼻窍之功效^[1]。现代药理研究表明, 辛夷挥发油 (volatile oil of *Magnoliae Flos*, VOMF) 具有收敛和改善微循环作用, 以及对过敏性慢反应物、

组胺和乙酰胆碱引起的收缩均有对抗作用^[2]。但 VOMF 中所含的 α -松油醇为毒性成分, 对黏膜和纤毛有较大的刺激性^[3]。本课题组前期采用硅胶柱色谱法对 VOMF 进行分离处理, 剔除其中的 α -松油醇^[3], 得到无 α -松油醇 VOMF。本实验所用制剂用药均为无 α -松油醇 VOMF。

近年来, 已研究开发了许多治疗变异性鼻炎的

收稿日期: 2013-12-24

基金项目: 陕西省重点科技创新团队: 基于秦巴优势中草药资源的新药创制创新团队 (2013KCT-24); 陕西省教育厅产业培育项目 (2010JC20)

作者简介: 吴艳丽 (1989—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新型给药系统及新制剂研究。Tel: 18291949048 E-mail: wyl1989_925@126.com

*通信作者 郝保华 E-mail: haobaohua@126.com

VOMF 新型经鼻给药剂型, 如 β -环糊精包合物、纳米脂质体等^[4-6], 但查阅文献, 尚未见其醇质体制剂的相关研究报道, 而醇质体作为包封药物的一种新型载体, 与普通脂质体相比其粒径较小、结构稳定、包封率高、变形性高、透过量多, 有更好的柔性, 易于携带药物穿过黏膜, 是良好的鼻腔给药载体^[7]。因此, 本实验先将剔除 α -松油醇的 VOMF 制备成醇质体, 再结合传统鼻用喷雾剂药物定量准确、鼻腔内分布均匀、吸收快、使用方便等特点^[8], 将其制备成醇质体喷雾剂, 并对其质量进行考察, 为进一步研究相关制剂提供参考, 具有重要的意义。

1 仪器和材料

RE—52AA 旋转蒸发仪, 上海亚荣生化仪器厂; GCMS-QP2010 气-质联用色谱仪, 日本岛津; 78—1 型磁力加热搅拌器, 江苏省金坛市正基仪器有限公司; FJ—200 高速分散匀质机, 上海标本模型仪器厂; LG16—W 高速离心机, 北京医用离心机厂; Zeta sizer ZEN 3600 型激光粒度仪, 英国 Malvern 公司; JEM—2000EX 透射电子显微镜, 日本电子公司; 喷雾瓶, 西安化玻仪器有限公司。

β -蒎烯 (分析对照品, 质量分数 98%, 阿拉丁试剂有限公司); VOMF (水蒸气蒸馏法提取, 辛夷药材购自西安市万寿路药材市场, 经西北大学胡正海教授鉴定为望春花 *Magnolia biondii* Pamp. 的干燥花蕾, 出油率为 2.1%); 大豆卵磷脂, 天津市博迪化工有限公司; 聚乙二醇辛基苯基醚 (Triton X-100), 陕西森佛生物科技有限公司; 盐酸麻黄碱 (批号 050914-1), 沈阳第一制药厂; 去氧胆酸钠 (批号 060814, 北京华美生物工程公司); 无水乙醇 (色谱醇); 0.22 μm 微孔滤膜, 上海新亚药业有限公司; 其余试剂均为分析纯。

中华大蟾蜍 *Bufo bufo gargarizans* Cantor, 普通级, 体质量 50~60 g, 雌雄不限, 由西安交通大学实验动物中心提供, 许可证号: 医动字第 08-016。

2 方法和结果

2.1 VOMF 醇质体喷雾剂的制备

采用注入法^[9]制备无 α -松油醇 VOMF 醇质体, 将处方量的大豆卵磷脂、挥发油、胆固醇溶于一定量的无水乙醇中, 置于 600 r/min 磁力搅拌器上, 维持乳化温度 30 $^{\circ}\text{C}$, 在密闭容器中用注射器以细流状缓慢注入定量的蒸馏水, 注射完后继续搅拌 30 min, 再高速匀质 (10 000 r/min) 10 min, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过即得, 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存。取所制得的醇质体

分装于 10 mL 鼻腔给药喷雾瓶中, 即得。

2.2 空白醇质体的制备

按“2.1”项下方法, 不加挥发油, 制备空白醇质体。

2.3 包封率和载药量的测定

2.3.1 包封率测定方法建立 用 GC 法测定 VOMF 醇质体的包封率和载药量^[7]。

2.3.2 线性关系考察 选取 β -蒎烯作为内参物, 利用气相色谱仪测定纯 β -蒎烯溶液的 GC 图谱。GC 的条件为炉温 150 $^{\circ}\text{C}$; 检测器温度 200 $^{\circ}\text{C}$; 进样器温度 240 $^{\circ}\text{C}$ 。精密称取 β -蒎烯对照品 10 mg, 置于 10 mL 量瓶中, 用无水乙醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得质量浓度为 1 mg/mL 的对照品溶液。分别精密吸取 0.2、0.4、0.8、1.2、1.6 mL 置于 10 mL 量瓶中, 用无水乙醇稀释至刻度, 摇匀。分别精密吸取 1 μL , 进行 GC 检测, 以色谱峰面积为纵坐标 (Y), 进样量为横坐标 (X) 进行线性回归, 得回归方程为 $Y=15\,909\,679\,X+4\,709$, $r=0.999\,8$, 线性范围为 20~160 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3.3 供试品溶液的制备 精密吸取 VOMF 醇质体 0.5 mL 于 10 mL 量瓶中, 加入适量 Triton X-100 超声后定容至刻度, 即得供试品溶液。

2.3.4 精密度试验 取“2.3.3”项下质量浓度为 2.5 mg/mL 的供试品溶液, 按“2.3.2”中的色谱条件测定, 重复进样 6 次, 以 β -蒎烯的峰面积计算, 其 RSD 值为 1.57%, 表明仪器精密度良好。

2.3.5 稳定性试验 取“2.3.3”项下质量浓度为 2.5 mg/mL 的供试品溶液, 照上述色谱条件分别在 0、2、4、6、8、10、12 h 进样, 其 RSD 值为 1.36%, 结果表明溶液至少在 12 h 内稳定。

2.3.6 重复性试验 取同批样品 6 份, 分别制备供试品溶液并按色谱条件进行测定, 记录峰面积, β -蒎烯峰面积的 RSD 值为 1.50%, 说明该方法重复性良好。

2.3.7 回收率试验 取空白醇质体溶液, 分别加入不同量的 β -蒎烯对照品溶液于量瓶中, Triton X-100 破乳并稀释定容成 20、80、160 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液, 每一质量浓度测定 3 次。测得平均回收率分别为 99.02%、98.24%、98.56%, RSD 值分别为 0.96%、1.34%、1.26%, 符合要求。

2.3.8 包封率和载药量测定 制备一组相同的 VOMF 醇质体, 把醇质体平均分成 2 份, 其中 1 份通过高速离心和滤膜滤过法分离, 测定溶液中所含

的 VOMF 中 β -蒎烯的量 (W_1)。另 1 份通过加入一定量的 Triton X-100 使醇质体充分破坏, 释放出包封的 VOMF, 然后测定总的 VOMF 中 β -蒎烯的量 (W_2); 以 W_3 表示醇质体的总质量, 再根据下式计算包封率和载药量。

$$\text{包封率} = (W_2 - W_1) / W_2$$

$$\text{载药量} = (W_2 - W_1) / W_3$$

2.4 正交试验优选处方

2.4.1 试验设计及结果 根据预试验结果, 以磷脂

用量 (A)、乙醇用量 (B) 和胆固醇用量 (C) 为考察因素, 各取 3 个水平进行 $L_9(3^4)$ 正交设计, 以包封率和载药量的综合评分为考察指标。评分标准为满分 100 分, 载药量和包封率各占 50%; 包封率得分以各试验号包封率除最高包封率, 再乘 100 得到, 载药量得分按同法计算, 综合评分将包封率和载药量 2 项得分相加即得。采用直观分析方法筛选醇质体的最佳处方。试验设计及结果见表 1, 方差分析见表 2。

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 / %	B / %	C / %	D (空白)	包封率 / %	载药量 / %	综合评分
1	1.5 (1)	30 (1)	0.10 (1)	(1)	52.45	2.61	85.44
2	1.5 (1)	33 (2)	0.15 (2)	(2)	53.19	2.79	88.88
3	1.5 (1)	36 (3)	0.20 (3)	(3)	58.55	2.96	96.11
4	2.5 (2)	30 (1)	0.15 (2)	(3)	43.75	2.75	80.20
5	2.5 (2)	33 (2)	0.20 (3)	(1)	44.45	2.98	84.38
6	2.5 (2)	36 (3)	0.10 (1)	(2)	46.93	3.21	90.08
7	3.5 (3)	30 (1)	0.20 (3)	(2)	34.07	2.74	71.77
8	3.5 (3)	33 (2)	0.10 (1)	(3)	39.34	2.65	74.87
9	3.5 (3)	36 (3)	0.15 (2)	(1)	42.96	3.04	84.04
K_1	270.43	237.41	250.39	253.86			
K_2	254.66	248.13	253.12	250.73			
K_3	230.68	270.23	252.26	251.18			
R	39.75	32.82	2.73	3.13			

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

误差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	267.088	2	139.910	$P < 0.01$
B	186.720	2	97.810	$P < 0.05$
C	1.299	2	0.680	
D (误差)	1.909	2		

$$F_{0.05}(2, 2) = 19.00 \quad F_{0.01}(2, 2) = 99.00$$

由试验结果可知, 各考察因素对该醇质体的包封率和载药量双项综合指标中因素 A 对综合指标的影响最大, 具有极显著性; 因素 B 的影响次之, 也具有显著性; 因素 C 的影响不具有显著性差异。因此, 确定最优处方为 $A_1B_3C_2$, 即大豆磷脂用量为 1.5%, 乙醇用量为 36%, 胆固醇用量为 0.15%, 按此处方制得的该醇质体载药量为 2.96%。

2.4.2 最优处方验证 按正交试验设计得到的优化处方, 制备 3 批无 α -松油醇 VOMF 醇质体, 按“2.3.8”项下方法测得包封率分别为 58.45%、57.72%、

59.48%, 平均包封率为 $(58.55 \pm 1.88)\%$, 平均载药量为 $(2.96 \pm 0.04)\%$ 。故所制得该醇质体包封率和载药量稳定, 所确定的优化工艺合理可行, 稳定可靠, 具有可操作性和重现性。

2.5 VOMF 醇质体的性质考察

2.5.1 形态观察 将制备得到的 VOMF 醇质体样品稀释至 35 倍, 吸取混悬液少许滴于有支持膜的铜网上, 稍干后用磷钨酸负染色法染色, 滤纸吸铜网边缘多余液体后置于透射电镜下观察样品的大小及形态。由透射电镜 (TEM) 照片 (图 1) 可见, VOMF 醇质体为近球状小囊泡, 外形圆整光滑, 形态分布均一。

2.5.2 Zeta 电位及粒径大小与分布 取制备得到的适量醇质体, 滴入盛样器, 采用电位测定仪测定醇质体的 Zeta 电位 (图 2), 结果显示 Zeta 电位为 $(-55.9 \pm 2.1) \text{ mV}$; 采用激光粒度仪测定醇质体的平均粒径为 $(186.7 \pm 1.9) \text{ nm}$, 粒径分布如图 3-A 所示。

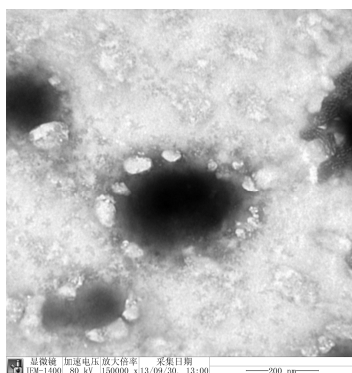


图1 VOMF醇质体电镜照片

Fig. 1 Transmission electron microscope of VOMF ethosome

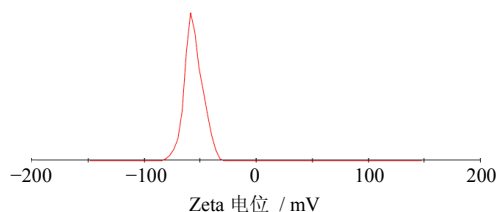


图2 醇质体 Zeta 电位分布图

Fig. 2 Zeta potential distribution of ethosome

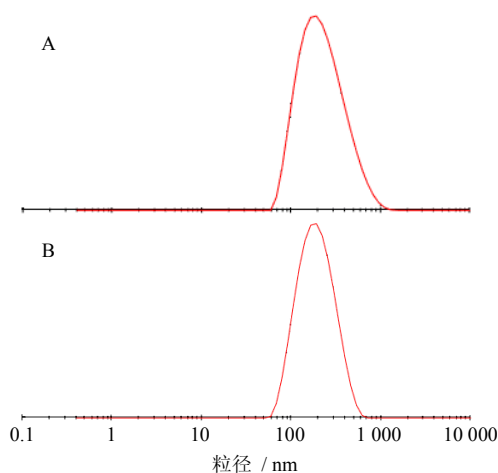


图3 喷雾前 (A) 和喷雾后 (B) 粒径分布图

Fig. 3 Particle size distribution before (A) and after (B) spraying

2.5.3 醇质体的稳定性实验^[3]

(1) pH 值测定：取制得的醇质体用精密 pH 计测定。

(2) 过氧化值的测定：采用丙二醛检测法，通过测定磷脂氧化产物丙二醛的量及其与放置时间的关系，间接地考察醇质体膜材的氧化程度，利用丙二醛在酸性条件下与硫代巴比妥酸 (TBA) 反应生成红色产物，在 534 nm 处有特异吸收的特点，测定其吸光度 (*A*) 值可得出丙二醛的量。具体方法：称取三氯乙酸 (TCA) 30 g，TBA 0.75 g，加 0.25

mol/L 盐酸 200 mL，温热溶解，滤过后得到 TCA-TBA-HCl 溶液。精密量取醇质体混悬液 0.8 mL，混匀，100 °C 水浴加热 30 min，放冷，加入 TCA-TBA-HCl 溶解，转移至 10 mL 量瓶中，定容至刻度，混匀后以 4 000 r/min 的速度离心 5 min，以 TCA-TBA-HCl 试液为空白，测定其 534 nm 处 *A* 值，即为过氧化值。

将 4 °C 保存的醇质体分别在 0、1、2、4、6 个月定时取样，检测药物包封率、pH 值、过氧化值，结果见表 3。由表 3 可知，随着放置时间的延长，其包封率及 pH 值有下降的趋势，过氧化值则有所增加。但各项指标变化不大，说明该醇质体在 4 °C 条件下稳定性良好。

表3 醇质体的稳定性 (*n*=3)Table 3 Stability of ethosomes (*n*=3)

时间	包封率 / %	pH 值	过氧化值
0 个月	58.55±1.88	6.67	0.243
1 个月	58.34±2.45	6.65	0.244
2 个月	58.02±3.97	6.63	0.246
4 个月	57.79±1.06	6.58	0.249
6 个月	57.70±3.62	6.55	0.252

2.6 喷雾过程对醇质体的影响

2.6.1 喷雾过程对粒径的影响 用激光散射法测定 VOMF 醇质体喷雾前、后的粒径及粒度分布情况，其结果见图 3。醇质体粒径较小且均匀，喷雾后粒径分布范围明显变窄，160 nm 左右的粒子所占的比例明显增加，平均粒径由原来的 186.7 nm 减少到 172.8 nm，多分散指数也由原来的 0.207 降低到 0.195。由结果可知，该醇质体喷雾后粒子更加细小而均匀。

2.6.2 喷雾过程对包封率的影响 取“2.4.2”项下制备的 3 批醇质体用同一喷雾瓶进行雾化，收集喷雾液，测定醇质体喷雾后的平均包封率为 (58.59±0.63) %，由结果可知经喷雾器雾化后其醇质体包封率基本不变。

2.7 鼻黏膜纤毛毒性研究

中华大蟾蜍 35 只，随机分为 7 组，每组 5 只。以生理盐水为空白对照，选用公认无纤毛毒性的 1% 盐酸麻黄碱作为阴性对照品，有严重纤毛毒性的 1% 去氧胆酸钠作为阳性对照品^[10-11]。以纤毛运动持续时间 (persistent vibration duration, PVD) 和纤毛持续运动率 (percentage of persistent vibration, PPV)

作为指标,综合评价 VOMF 原油、无 a-松油醇 VOMF 及其醇质体喷雾剂和空白醇质体的鼻黏膜纤毛毒性。将蟾蜍仰卧固定在蛙板上,以止血钳牵拉使其口腔张开,于上腭黏膜处分别滴加上述 7 组溶液各 0.5 mL,使完全浸没上腭,接触 0.5 h 后用生理盐水冲洗干净,剪取上腭黏膜 3 mm×3 mm,用 25 ℃生理盐水冲洗干净药物后,小心分离上腭黏膜,随即用生理盐水洗净杂物。然后使纤毛面向上平铺于载玻片上,于黏膜表面滴加生理盐水,盖上盖玻片,光学显微镜下观察纤毛运动情况。将黏膜置于预先用少量蒸馏水饱和的层析缸中,密闭,环境温度 25 ℃,此后每隔适当时间取出上腭标本于光学显微镜下观察,记录从给药开始至纤毛运动停止所持续的时间,即 PVD。以各给药组的 PVD 除以生理盐水组的 PVD 即得 PPV,PPV 越高,则表示药物对纤毛的毒性越小。由表 4 可知,与生理盐水组比较,VOMF 原油组的 PVD 为 432 min,具有显著性差异;与 VOMF 原油组比较,无 a-松油醇 VOMF 组的 PVD 增加了 185 min,PPV 也由原来的 57.4%增加到 82.0%;将无 a-松油醇 VOMF 制备成醇质体喷雾剂后其 PPV 达到 92.2%,与空白醇质体比较无显著性差异。这些结果表明,空白醇质体鼻腔给药无纤毛毒性,VOMF 原油组具有显著的纤毛毒性,而无 a-松油醇 VOMF 醇质体喷雾剂组从给药开始至纤毛运动停止所持续的时间明显延长。

表 4 各组纤毛 PVD 和 PPV ($\bar{x} \pm s, n = 5$)Table 4 PVD and PPV in each group ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	PVD / min	PPV / %
生理盐水	752.4±58.3	100.0
1%盐酸麻黄碱	741.3±47.2	98.6
1%去氧胆酸钠	8.2±3.4**	1.1
VOMF 原油	432.6±62.3*	57.4
无 a-松油醇 VOMF	617.2±42.5	82.0
醇质体喷雾剂	693.5±51.7 ^{△△}	92.2
空白醇质体	711.6±41.5	94.6

与生理盐水组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与原油组比较: ^{△△} $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs saline group; ^{△△} $P < 0.01$ vs VOMF group

3 讨论

醇质体的平均粒径与药物包封率是评价药物传递系统的重要参数,实验发现乙醇和磷脂量可直接影响醇质体的包封率,且乙醇量过低不利于醇质体对药物的包封,胆固醇在制备过程中可增强醇质体

的稳定性,这与相关研究的结论基本一致^[12]。本实验制得的醇质体通过电镜观察,其形状规则近似球形,粒径理想。Zeta 电位为 (-55.9 ± 2.1) mV,表明醇质体粒子表面带负电荷,这在一定程度上阻止了醇质体粒子的聚集,保证了混悬液的稳定性,显示处方工艺可行,但由于是首次将 VOMF 中的毒性成分 a-松油醇剔除后制备成醇质体,其包封率和载药量相对较低,因此,其制备工艺有待进一步提高。

纤毛毒性试验显示,VOMF 原油直接鼻腔给药后具有显著的纤毛毒性,而经分离处理后的挥发油成分与 VOMF 原油相比,纤毛毒性明显下降,纤毛持续运动百分率达到 82.0%,这可能与剔除挥发油中的毒性成分密切相关。本实验将其制备成醇质体后基本无纤毛毒性,也表明醇质体可以安全用于鼻腔给药,这与相关研究结论基本一致^[13]。

参考文献

- [1] 王永慧,叶 方,张秀华. 辛夷药理作用和临床应用研究进展 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(16): 12-14.
- [2] 李 战,吴 敏. 辛夷和苍耳子的临床药理研究进展 [J]. 上海第二医科大学学报, 2004, 24(5): 393-394.
- [3] 豆菁菁. 辛夷挥发油不同活性部位的抗炎抑菌作用及其纳米脂质体的制备 [D]. 西安: 西北大学, 2012.
- [4] 杨明霞,邢建国,毛新民. 辛蒿凝胶剂挥发油 β -环糊精包合物的实验研究 [J]. 中成药, 2004, 26(11): 951-953.
- [5] 吴 敏,刘 娟,张 欣. 辛夷挥发油纳米脂质体的制备工艺研究 [J]. 中西医结合学报, 2007, 5(3): 314-317.
- [6] 李莎莎,宋艳丽,危红华,等. 传明酸传递体的制备及其性质考察 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3141-3146.
- [7] 安珂瑶,孙 勇. 醇质体的研究进展 [J]. 中国药房, 2011, 22(5): 463-465.
- [8] 黄瑞红,肖大立. 盐酸西替利嗪鼻腔喷雾剂质量标准研究 [J]. 现代医药卫生, 2009, 25(20): 3407-3408.
- [9] 韩腾飞,程 亮,危红华,等. 盐酸青藤碱醇质体的制备及其性质考察 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1300-1305.
- [10] 林华庆,宋 涛,王东凯,等. 利巴韦林鼻用温敏凝胶的鼻腔纤毛毒性研究 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(6): 1258-1260.
- [11] 王晓丹,王 晖,吴江锋,等. 复方地西洋对蟾蜍鼻黏膜纤毛毒性作用的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 255-258.
- [12] 韩腾飞,闫菁华,豆婧婧,等. 甘草次酸醇质体的制备研究 [J]. 西北药学杂志, 2012, 27(1): 64-66.
- [13] 宋艳丽,韩腾飞,李莎莎,等. 栀子苷经鼻给药醇质体喷雾剂的制备及其体外鼻黏膜渗透性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(9): 1105-1110.