

载药量对后交联祖师麻凝胶贴膏剂流变学及体外经皮渗透特性的影响

万玲娟¹, 周广芬², 王继龙¹, 魏舒畅^{1*}, 李真真¹, 冉鑫¹, 何红杰¹

1. 甘肃中医药大学甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 甘肃 兰州 730000

2. 山东药品食品职业学院, 山东 淄博 255011

摘要:目的 通过载药量对后交联凝胶贴膏流变学及体外经皮渗透特性的影响, 考察后交联凝胶贴膏基质的载药量。方法 采用流变学技术测定不同载药量时胶料的各项流变学参数, 并以祖师麻乙醇提取物为模型药物, 以祖师麻甲素的累积透过率及皮肤滞留率为指标, 对成品贴膏进行体外经皮渗透试验, 确定基质载药量。结果 当载药量在 4.0%~12.4%时, 含药胶料的结构强度、黏弹性、耐温耐剪切性及抗变形能力、稳定性均符合要求, 其中以载药量为 6.8%时最佳; 祖师麻甲素的累积透过率随载药量逐渐增大, 皮肤滞留率分别变化不明显。结论 通过比较流变学及体外经皮渗透试验结果, 确定基质处方的最佳载药量为 6.8%。

关键词: 祖师麻; 后交联; 凝胶贴膏; 流变学特性; 经皮渗透性; 载药量; 祖师麻甲素; 结构强度; 黏弹性; 稳定性

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)19-5873-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.19.010

Effect of drug loading on rheology and *in vitro* transdermal penetration properties of post-crosslinking *Daphnes Giraldii Cortex* gel plaster

WAN Ling-juan¹, ZHOU Guang-fen², WANG Ji-long¹, WEI Shu-chang¹, Li Zhen-zhen¹, RAN Xin¹, HE Hong-jie¹

1. Research Center of Traditional Chinese Medicine Pharmaceutical Technology and Engineering of Gansu Province, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Shandong Drug and Food Vocational College, Zibo 255011, China

Abstract: Objective The effect of drug loading on the rheology and *in vitro* transdermal penetration of the post-crosslinking gel plaster was investigated. **Methods** Rheological technology was used to determine the rheological parameters of the adhesive with different drug loading, using the ethanol extract of *Daphnes Giraldii Cortex* as the model drug and the cumulative penetration rate and skin retention rate of daphnetin as the indexes, *in vitro* transdermal penetration test was conducted to determine the substrate loading rate of the finished plaster. **Results** When the drug loading was between 4.0% and 12.4%, the structural strength, viscoelasticity, temperature resistance, shear resistance, deformation resistance and stability of the drug containing adhesive met the requirements, and the best drug loading was 6.8%. The cumulative penetration rate of daphnetin increased gradually with the drug loading, but the skin retention rate did not change significantly. **Conclusion** By comparing the results of rheology and *in vitro* transdermal penetration test, the optimal drug loading of matrix prescription was determined to be 6.8%.

Key words: *Daphnes Giraldii Cortex*; post-crosslinking; gel plaster; rheological properties; transdermal permeation; drug loading; daphnetin; structural strength; viscoelasticity; stability

祖师麻 *Daphnes Giraldii Cortex* 始载于《陕西中药志》^[1], 具有祛风除湿、散瘀止痛之功效, 临床常用于治疗风湿痹痛、关节炎、类风湿性关节痛。祖师麻中的主要化学成分为香豆素类、二萜类、木脂素类等, 以祖师麻甲素为代表的香豆素类具有明显

的抗炎镇痛、抗血栓、抗凝血等药理作用^[2]。本实验所制备的祖师麻凝胶贴膏剂 (*Daphnes Giraldii Cortex* gel plaster, DGCGP) 所用基质为一种后交联亲水性贴膏基质, 该基质不含水分、载药量大、无过敏性、可反复揭贴, 由于基质交联反应发生在制

收稿日期: 2021-02-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82060721); 甘肃省基础研究创新群体项目 (1506RJIA034); 研究生创新基金项目 (2020CX40)

作者简介: 万玲娟, 女, 博士研究生, 从事中药制剂工艺研究。Tel: 18298419389 E-mail: 2207395753@qq.com

*通信作者: 魏舒畅 (1969—), 男, 教授, 从事中药制剂工艺研究。Tel: 13893467387 E-mail: wshch006@163.com

剂使用过程中,很好地克服了巴布膏生产时交联速度难控制的缺点^[3]。载药量是 DGC GP 成型过程中的最关键参数之一,决定着制剂成型工艺的成败。本实验在前期研究确定的基质组成基础上,比较了不同载药量下胶料的流变学特性变化,并采用 Strat-M™ 人工膜对成品贴膏进行了体外经皮渗透特性研究,本研究结果可为后交联祖师麻凝胶贴膏剂的载药量确定提供依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Waters e2695 高效液相色谱仪,美国沃特世公司;RYJ-12B 型药物透皮扩散试验仪,上海黄海药检仪器有限公司;LC-XTG-1000 连续式热熔胶涂布贴合试验机,上海立岑机械设备有限公司;NH-1D 实验用捏合机,南通福斯特机械制造有限公司;安东帕 MCR302 高级流变仪,奥地利安东帕有限公司;YP1002N 电子天平,上海精密科学仪器有限公司。

1.2 材料

卡波姆 940 (批号 20190502),广州康乔汉普药业有限公司;聚维酮 K90 (PVP K90,批号 18528456P0),德国巴斯夫化工集团有限公司;聚乙二醇 400 (PEG400,批号 20180601)、丙二醇 (批号 20180510),江西益普生药业有限公司;祖师麻流浸膏 (批号 20180301),甘肃泰康制药有限责任公司。

祖师麻甲素对照品,批号 110900-200405,质量分数以 98.8%计,中国食品药品检定研究院;默克密理博 Strat-M™ 膜,上海必泰生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 DGC GP 胶料的制备方法

中药浸膏的加入会严重影响凝胶基质的黏弹性,加入量多则贴膏易烂膏、渗布,量少则无法保证药效^[4]。本实验分别对载药量为 4.0%、6.8%、9.6%、12.4% (S1~S4) 的胶料进行考察,以确定后交联凝胶基质的最佳载药量。胶料制备过程如下:准确称取处方量的 PVP K90 和卡波姆 940 等以等量递增法混匀,得固体组分;准确称取处方量的 PEG400、丙二醇和不同量祖师麻流浸膏混匀,得到一组药量不同的液体组分。设定捏合机温度、搅拌桨转速及混合时间,加入液体及固体组分混合。将混合好的胶料取部分样密封,在流变仪上测试相关参数。其余胶料经涂布、切割制成一组含药量不同的贴膏,密封,室温下放置备用。

2.2 相关流变学指标的选择

2.2.1 弹性模量 (elastic modulus, G') 和黏性模量 (viscosity modulus, G'') 弹性模量反映胶料的弹性特征;黏性模量反映胶料的黏性特征。

2.2.2 复合模量 (complex modulus, G^*) 复合模量 $G^*=(G'^2+G''^2)^{1/2}$,表征胶料抵抗切应变的能力,能反映胶料的交联程度、硬度及柔顺性等^[5-6]。

2.2.3 高频率与低频率下弹性模量的比值 (G' , $G'_{\omega=100}/G'_{\omega=0.1}$) G' 值与剥离强度负相关,比值越小,剥离强度越大,胶料的黏接力越强^[7-8]。贴膏贴于皮肤是一个低速的过程,此时贴膏应有一定的初黏性,低频下具有较高 G'' 值的贴膏,初黏力更大。

2.2.4 蠕变柔量 ($J(t)$) 及蠕变回复率 ($J(t)\%$) $J(t)$ 是与时间相关的物理常数,它能表明胶料的柔性; $J(t)\%$ 表示的是回复的应变与最大应变的比值 $\times 100$,反映胶料变形后的回复程度,回复率越大,贴膏皮肤追随性越好,在使用过程中越稳定。

2.2.5 屈服应力 (yield stress, τ) 在材料拉伸或压缩过程中,当应力达到一定值时,应力有微小的增加,而应变却急剧增长的现象称为屈服,使材料发生屈服时的正应力就是材料屈服应力^[9]。

2.2.6 损耗系数 ($\tan\delta$, $\tan\delta=G''/G'$) 也称正切损耗角,表示聚合物分子链段在运动时受到内摩擦力的作用大小^[10]。

2.3 胶料的流变学特性考察

采用安东帕 MCR302 高级流变仪,在接近人体体表温度 (32.0 ± 0.1) °C 下测试。选用转子为 PP25 SN56550,夹具间距设定为 1 mm。

2.3.1 振幅扫描 动态振荡试验都需要在线性黏弹区 (linear viscoelastic region, LVR) 内进行, LVR 即样品的模量不随剪切应力或应变的变化而改变的区域。在应变为 0.01%~100%,频率为 1 Hz 的条件下,进行振幅扫描,得到图 1。从图 1 可得, S2 胶料的 LVR 最大,说明其稳定性最大,受到剪切时结构不易被破坏。4 种胶料 LVR 的最大剪切应力值 (τ) 由大到小分别为 S2>S3>S1>S4,具体数据见表 1。

2.3.2 频率扫描 振荡模式下,在 LVR 内选应变 (γ) 为 1%,角频率 (ω) 为 100~0.1 rad/s,进行频率扫描,得到图 2。由图 2 可知,无论是 $G''_{\omega=0.1}$ 或是 $G'_{\omega=100}$, S2 胶料的值均是最大的,说明其初黏力、剥离强度及内聚力最好。具体数据见表 1。

2.3.3 不同温度下胶料 $\tan\delta$ 值的测定 动态模式

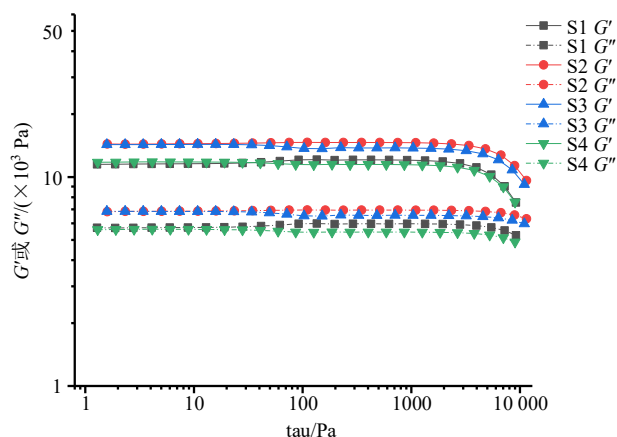


图 1 振幅扫描曲线

Fig. 1 Amplitude sweep curve

表 1 不同载药量胶料的 τ 、 G^* 、 $G''_{\omega=0.1}$ 、 G 、 J_t 、 $J_t\%$ 及 τ 值Table 1 τ , G^* , $G''_{\omega=0.1}$, G , J_t , $J_t\%$ and τ values of adhesive with different drug loading

处方	τ/Pa	G^*/Pa	$G''_{\omega=0.1}/\text{Pa}$	G	J_t/Pa^{-1}	$J_t\%$	τ/Pa
S1	1 339.2	13 392	1 770.2	9.32	0.001 033	44.30	316.15
S2	1 610.4	16 104	2 211.5	7.64	0.000 695	51.29	507.58
S3	1 504.2	15 042	2 079.2	7.70	0.000 785	49.41	437.68
S4	1 264.6	12 646	1 898.4	8.21	0.000 719	45.14	369.48

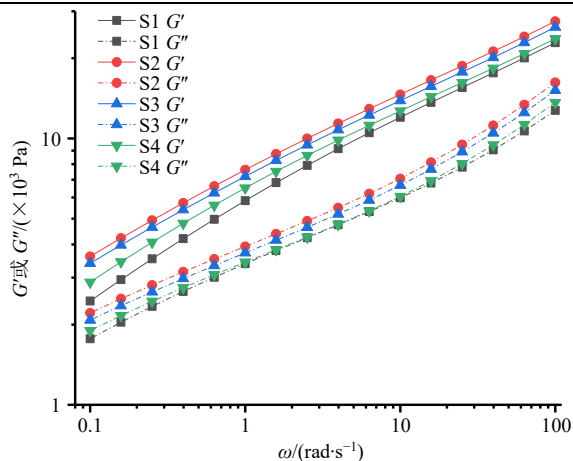


图 2 频率扫描曲线

Fig. 2 Frequency sweep curve

下,在固定频率 1 Hz,应变 1%,温度 25~85 ℃ 的条件下,进行温度扫描(图 3)。随着温度升高,胶料的 G' 和 G'' 均不断下降, $\tan\delta$ 值不断升高,这是由于温度升高,分子热运动程度加剧,高分子链之间网络结构被破坏造成的。由图可得 S2 胶料的耐温性最好。

2.3.4 蠕变测试 根据胶料的 LVR 设定测试应力为 200 Pa,施加应力时间为 300 s,回复时间 600 s,

得到 J_t 随时间的变化曲线(图 4)。S2 胶料的 J_t 值最小,说明其不易发生形变,保型性好; $J_t\%$ 值也最大,说明其形变回复性能好,具体 J_t 及 $J_t\%$ 值如下表 1 所示。

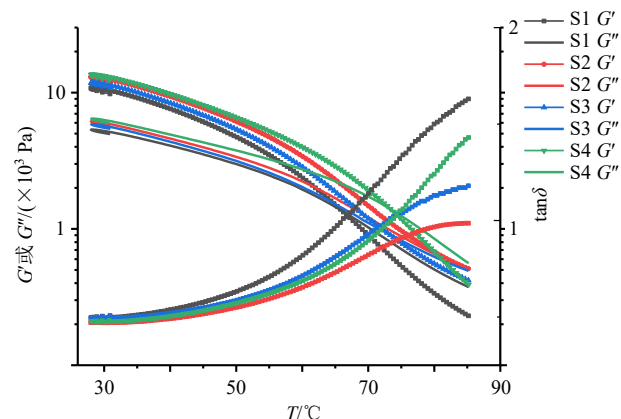


图 3 温度扫描曲线

Fig. 3 Temperature sweep curve

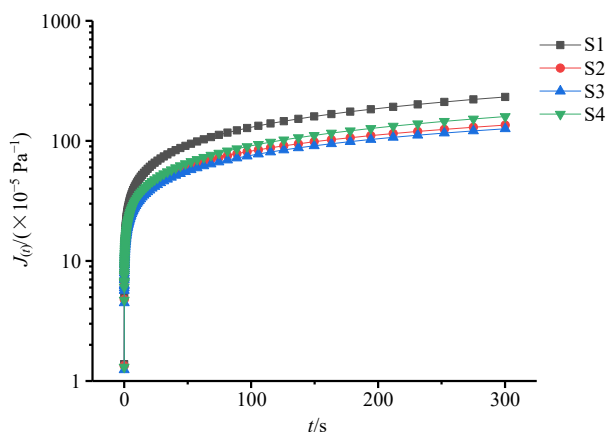


图 4 蠕变柔量随时间的变化图

Fig. 4 Variation of creep compliance with time

2.3.5 旋转模式下的 τ 测定 τ 能够反映胶料的抗变形能力,具有较高 τ 值的贴膏抗变形性能更强。设剪切应力范围为 1~1000 Pa,测定 τ ,得到图 5,黏度(η)不再增加时对应的应力为 τ 。S2 胶料的 τ 值最大,刚性最强,具体数据见表 1。

2.4 体外透皮试验及参数计算^[11-13]

2.4.1 透皮扩散试验用渗透介质 选择 Strat-M™ 人工膜进行 DGCGP 中活性成分祖师麻甲素的体外扩散试验。

2.4.2 体外透皮吸收试验测定 取贴膏剪成大小与供给池相同的圆片,贴于 Strat-M™ 膜上,将 Strat-M™ 膜固定于供给池与接收池之间。接收池内加入 8 mL 磷酸盐缓冲液(PBS)溶液(pH 7.4),排除皮肤与接收池间的气泡,在恒温(32.0±0.5)℃、转

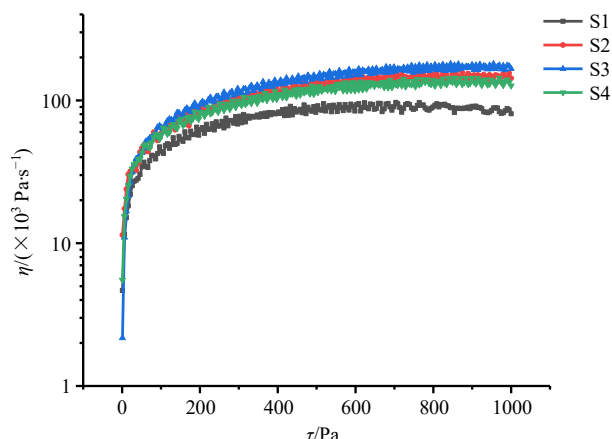


图 5 屈服应力测试曲线

Fig. 5 Yield stress test curve

速 500 r/min 下启动并计时。在设定时间 2、4、6、8、10、12、24、30、36、48 h 分别从接收池取样 2 mL, 并立即补充等体积 32 ℃ 接收液。取出样品用 0.22 μm 微孔滤膜滤过后用 HPLC 法测定各时间祖师麻甲素质量浓度。

2.4.3 单位面积累积渗透量 (Q_n) 测定 体外透皮吸收实验结束后, 按下式计算 Q_n 。

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

A 为有效扩散面积 (2.2 cm²), V 为接受室容积 (8 mL), V_i 为每次取样体积, C_n 为第 n 次取样时接收液中的药物质量浓度 (μg/mL), C_i 为第 i 次取样时接收液中的药物质量浓度 (μg/mL)

以时间 t (h) 为横坐标, Q_n (μg/cm²) 为纵坐标, 制作曲线, 对曲线中的直线部分进行回归分析, 得 Q_n - t 方程, 其斜率即为药物的稳态渗透速率 [J , μg/(cm²·h)]。

2.4.4 皮肤滞留率 (Q_s) 和累积透过率 (Q) 测定 体外透皮吸收实验结束后, 取下皮肤, 用生理盐水洗净, 剪碎给药部分, 加一定量的甲醇超声后离心, 取上清液, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 测定祖师麻甲素含量, 按公式计算 Q_s ; 用同样的方法处理给药贴膏并按公式计算 Q 。

$$Q_s = V_1 C_1 / VC$$

$$Q = A Q_n / VC$$

V_1 为皮肤提取液总体积, C_1 为皮肤提取液中祖师麻甲素的质量浓度, V 为给药贴膏提取液总体积, C 为给药贴膏提取液中祖师麻甲素的质量浓度

2.5 样品测定

2.5.1 色谱条件 色谱柱为 Waters Symmebry-C₁₈

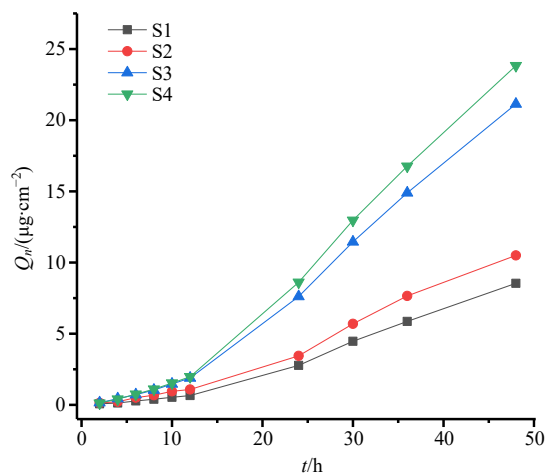


图 6 不同载药量下祖师麻甲素的经皮渗透曲线

Fig. 6 Percutaneous permeability curve of daphnetin under different drug loading

(250 mm×4.6 mm, 5 μm) 柱; 流动相为 0.1% 磷酸水溶液-甲醇 (68:32); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 ℃; 检测波长 327 nm, 进样量 20 μL。

2.5.2 对照品溶液的制备 精密称取祖师麻甲素对照品 5.92 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加 85% 甲醇溶解并定容, 得到祖师麻甲素对照品储备液。

2.5.3 供试品溶液的制备 按“2.4.2”项下在设定时间取接收液 2 mL, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液即得。

2.5.4 系统适用性试验 取上述对照品及供试品溶液, 按“2.5.1”项色谱条件测定, 结果显示样品中祖师麻甲素分离度良好 (图 7), 与其相邻色谱峰分离度大于 1.5, 理论塔板数以祖师麻甲素峰面积计算不低于 3000。

2.5.5 线性关系考察 精密吸取上述祖师麻甲素对照品储备液, 逐步稀释成质量浓度分别为 0.95、2.37、4.74、5.92、11.84、23.68 μg/mL 的对照品溶液, 分别吸取 10 μL, 按“2.5.1”项下色谱条件进行 HPLC 测定。以质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 作回归曲线, 得祖师麻甲素回归方程 $Y = 40.965 X - 12.575$, $r = 0.9997$, 祖师麻甲素在 0.95~23.68 μg/mL 呈良好的线性关系。

2.5.6 精密度试验 精密吸取同一对照品溶液, 重复进样 6 次, 计算得祖师麻甲素峰面积的平均 RSD 值为 2.13%, 表明仪器精密度良好。

2.5.7 稳定性试验 取“2.4.2”项下 48 h 的透皮接收液作为供试品溶液, 于 0、2、4、8、12、24 h 进样测定, 结果峰面积的平均 RSD 值为 2.74%, 表明

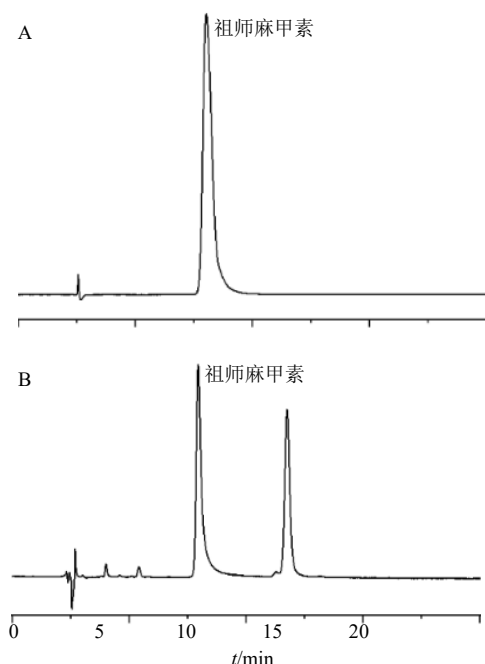


图 7 祖师麻甲素对照品溶液 (A) 和后交联祖师麻凝胶贴膏经皮渗透接收液 (B) 的 HPLC 图

Fig 7 HPLC of daphnetin reference substance (A) and transdermal receiving fluid post-crosslinking *Daphnes Giraldii* Cortex gel paster percutaneous penetration (b)

该供试品溶液在室温条件 24 h 内稳定。

2.5.8 重复性试验 取“2.4.2”项下的透皮接收液适量共 6 份, 进样测定。计算得祖师麻甲素质量浓度的平均 RSD 为 2.31%, 表明该方法重复性良好。

2.5.9 加样回收率试验 取已测定的透皮接收液分别精密加入 80%、100%、120% 的祖师麻甲素对照品溶液, 每个质量浓度制备 3 份样品, 按“2.5.1”项色谱条件测定并计算回收率。结果显示, 各质量浓度的平均加样回收率分别为 96.9%、99.0%、101.3%, RSD 分别为 2.47%、1.69%、2.28%。

2.6 结果分析

由表 1 可知, 载药量升高时, 胶料的稳定性、抗变形能力、初黏力、剥离强度及耐温耐剪切性也会明显提高, 当载药量达到 6.8% 再增加载药量时, 胶料的各项性能反而下降, 故载药量为 6.8% 时性能最佳。由表 2 可知, 随着载药量提高, 祖师麻甲素的渗透系数及累积透过率也随之增大, 载药量为 12.4% 的渗透系数及累积透过率均最大; 载药量由 6.8% 增加至 9.6% 时的累积透过率变化很小, 说明增大载药量对祖师麻凝胶贴膏的经皮渗透性没有显著促进作用。

表 2 不同载药量下祖师麻甲素体外经皮渗透的动力学参数 ($n = 3$)

Table 2 Kinetic parameters of daphnetin *in vitro* transdermal infiltration under different drug loads ($n = 3$)

处方	$Q_{48}/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$Q-t$ 方程	r	$J/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	$Q_s/\%$	$Q/\%$
S1	8.54	$Q=0.188\ 0\ t-1.0\ 137$	0.987\ 4	0.188\ 0	15.13	22.91
S2	10.50	$Q=0.231\ 6\ t-1.0\ 828$	0.988\ 8	0.231\ 6	12.85	25.61
S3	21.14	$Q=0.470\ 2\ t-2.3\ 839$	0.990\ 9	0.470\ 2	12.65	26.50
S4	23.83	$Q=0.532\ 8\ t-2.7\ 838$	0.990\ 8	0.532\ 8	16.53	32.83

3 讨论

分析流变学测试结果发现载药量由 4.0% 增大到 6.8% 时, 胶料性能增强, 但当载药量增加至 9.6% 甚至 12.4% 时, 其性能又逐步下降。这说明提取物对后交联凝胶贴膏的成型及性能影响显著, 分析其原因可能与提取物在凝胶性基质中的存在状态有关。祖师麻流浸膏系用乙醇提取, 其提取溶剂与后交联凝胶贴膏基质中的液体组分 PEG400、丙二醇等的溶解性能具有一定差异, 因此提取物在基质中只能部分溶解, 当载药量较小时不溶部分作为填充剂又可稳定凝胶三维网状结构, 改善基质性能, 当载药量太高时不溶物会减少高分子间的接触机会使物理缠结点减少, 分子链间易发生滑动, 造成三维网状结构强度减弱, 性能下降。

Dahlquist 的黏性标准提出^[14], $J_0 > 10^{-5}\ \text{Pa}^{-1}$ 的胶黏剂样品显示出了适当的剪切强度性能, 本实验 J_0 值均在 $10^{-5}\ \text{Pa}^{-1}$ 以上, 说明利用该基质制成的贴膏具有良好的皮肤追随性, 不会溢边和漏膏。沈瑞雪等^[15]认为, G 值应较高, 以 $5 < G < 300$ 为宜, 4 批胶料均在范围内; G' 值应小于 $3.3 \times 10^5\ \text{Pa}$, 否则黏结性就会消失, 本实验中 G' 值最大为 $14\ 547\ \text{Pa}$, 符合要求。以上均说明该基质对乙醇提取物有较强的载药能力, 最大载药量可达 12.4%。但由透皮结果可知就祖师麻而言载药量过大会造成原料药浪费, 故以 6.8% 为最佳。

分析体外透皮实验结果, 本实验测定了 DGCGP 48 h 内的经皮渗透情况 (图 6), 前 12 h 内祖师麻甲素的透皮速率较缓, 12 h 后则以较高的速率恒速透

过皮肤。表明后交联凝胶贴膏基质在 12~48 h 内有很好的释药性能,且后交联凝胶贴膏基质吸汗透气,不妨碍皮肤生理功能,可长时间贴敷,利用该基质有利于将祖师麻开发为长效外用制剂。载药量与贴膏胶料中的浓度正相关,载药量太低会造成药物透皮速率及释药时间不足,载药量过高会影响贴膏性能。本实验载药量由 4.0%增加到 12.4%时,皮肤滞留率相差不大,但药物的累积透过率仅增加了 1.4 倍,增大载药量的透皮效果并不显著,综合流变学及透皮测试结果,确定最佳载药量为 6.8%。

祖师麻甲素为香豆素类化合物极性相对较小,亲脂性基质对其有较强的滞留作用,释放能力有限,因此已有文献对亲脂性基质制成的制剂进行透皮特性考察时都使用含有机溶剂的接收液^[16]。但含有机溶剂的接受液实验结果的与实际透皮情况相差甚远。本实验所用后交联亲水凝胶作为基质与祖师麻甲素极性相差较大,用 PBS 溶液作为接收液即可获得较好的透皮效果,结果更具参考价值。

文献表明,皮肤渗透性大小依次为大鼠皮肤>猪皮肤>人皮肤^[17],猪皮比鼠皮更接近人的皮肤,但不易获得,鼠皮存在批次间差异。本实验选 Strat-M™ 膜作为渗透介质,与各种动物皮肤相比,这种人造膜的皮肤渗透性更接近人的皮肤($R^2=0.99$)^[18],所得结果更具有可靠性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 白玮,张娇,叶潇,等. 祖师麻的研究进展 [J]. 现代中医药, 2017, 37(5): 113-116.
- [2] 范彬,石晓峰,李爽. 不同透皮促进剂对祖师麻体外透皮吸收的影响 [J]. 中成药, 2014, 36(3): 631-634.
- [3] 魏舒畅. 一种后交联凝胶贴膏基质及其制备含药物贴膏剂的方法: CN106344926A [P]. 2017-01-25.
- [4] 张莹莹,刘伟,周文杰,等. 少腹逐瘀凝胶贴膏剂基质处方优化及体外透皮特性研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4284-4292.
- [5] 王剑. 巴布剂基质的流变学研究及应用 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [6] 韩霜,冯松浩,马旭伟,等. 中药凝胶贴膏剂的研究进展及在产品开发中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5197-5204.
- [7] 侯雪梅,丁宝月,蔡溱,等. 水凝胶贴剂基质交联机制的研究 [J]. 药学报, 2012, 47(6): 785-790.
- [8] 管咏梅,宋昕祁,刘佳,等. 解郁安神凝胶贴膏剂的处方优选与质量评价 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5731-5738.
- [9] 侯雪梅. 凝胶贴剂基质的机理和应用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [10] 唐敏锋,范晓东,唐中华. 交联型聚丙烯酸酯压敏胶乳液的合成及其粘接性能的研究 [J]. 中国胶粘剂, 2005, 14(9): 1-6.
- [11] 朱力阳,马建,涂禾. 丁桂凝胶膏剂与丁桂活络膏体外释放及透皮特性比较研究 [J]. 中草药, 2015, 46(15): 2223-2227.
- [12] 张传辉,贾成友,李微,等. 三七接骨凝胶膏剂的制备及体外透皮特性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 654-664.
- [13] 刘志辉,李俊生,郑啸,等. 透皮促渗剂对黄芩总黄酮凝胶膏剂成分体外经皮渗透的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(18): 2703-2711.
- [14] Ho K Y, Dodou K. Rheological studies on pressure-sensitive silicone adhesives and drug-in-adhesive layers as a means to characterise adhesive performance [J]. *Int J Pharm*, 2007, 333(1/2): 24-33.
- [15] 沈瑞雪,章俊云,林国钊,等. 压敏胶流变学行为与体外黏附性能相关性 [J]. 世界临床药物, 2017, 38(1): 56-59.
- [16] 杜茂波,毛著鸿,沈硕,等. 工艺变更对祖师麻关节止痛膏体外释放及经皮渗透的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(8): 135-141.
- [17] Kaur L, Singh K, Paul S, *et al*. A mechanistic study to determine the structural similarities between artificial membrane Strat-M™ and biological membranes and its application to carry out skin permeation study of amphotericin B nanoformulations [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(4): 1606-1624.
- [18] 岑月眉,闻萍,李久盛,等. 体外实验用人工皮肤模型的研究简介 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(9): 1543-1549.

[责任编辑 郑礼胜]