

盐酸普萘洛尔凝胶的制备与处方优化[△]

张丽华^{1,2*}, 黄爱文¹, 张敏新¹, 王烈¹, 宋洪涛^{1#}(1.南京军区福州总医院药学科, 福州 350025; 2.福建卫生职业技术学院, 福州 350101)

中图分类号 R943; R979.1; R944.1^{†5} 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)01-0099-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.01.32

摘要 目的: 为了避免口服给药可能发生的肝脏首关效应及全身不良反应, 制备盐酸普萘洛尔凝胶, 并进行处方优化。方法: 以水溶性氮酮为渗透促进剂, 羟丙甲纤维素 K4M 为凝胶基质制备盐酸普萘洛尔凝胶。单因素考察法筛选盐酸普萘洛尔凝胶处方中的主药浓度、pH、保湿剂等; 以 8 h 的累积渗透量和稳态渗透速率为指标, 采用星点设计法对水溶性氮酮和羟丙甲纤维素 K4M 的浓度进行优化, 并对最优处方进行验证。结果: 最优处方为盐酸普萘洛尔 3 g、水溶性氮酮 1.64 g、丙二醇 10 g、羟丙甲纤维素 K4M 2.61 g、甘油 10 g、羟苯乙酯 0.1 g, 加水至 100 g, pH 为 5.0~6.5; 所制凝胶 8 h 的累积渗透量和稳态渗透速率分别为 290.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、36.90 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。结论: 成功制得渗透效果较好的盐酸普萘洛尔凝胶。

关键词 盐酸普萘洛尔; 凝胶; 制备; 处方优化; 累积渗透量; 稳态渗透速率

Preparation and Formulation Optimization of Hydrochloride Propranolol Gel

ZHANG Li-hua^{1,2}, HUANG Ai-wen¹, ZHANG Min-xin¹, WANG Lie¹, SONG Hong-tao¹(1. Dept. of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China; 2. Fujian Health College, Fuzhou 350101, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Hydrochloride propranolol gel, and to optimal the formulation in order to avoid first pass effect and systemic ADR result from oral administration. METHODS: Hydrochloride propranolol gel was prepared using water-soluble azone as penetration enhancer and HPMC K4M as matrix. The concentration of hydrochloride propranolol, pH and moisturizing agents were screened by single factor investigation. The concentration of penetration enhancer water-soluble azone and HPMC K4M were optimized by central composite design using 8 h accumulative transdermal amount and steady penetration rate as index. The optimal formulation was validated. RESULTS: The optimal formulation was as follows: hydrochloride propranolol 3 g, water-soluble azone 1.64 g, propylene glycol 10 g, HPMC K4M 2.61 g, glycerol 10 g, ethyl hydroxybenzoate 0.1 g, add water to 100 g, pH 5.0-6.5. 8 h accumulative transdermal amount and steady penetration rate of prepared gel were 290.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ and 36.90 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$. CONCLUSIONS: Hydrochloride propranolol gel with good penetration propriety has been prepared successfully.

KEYWORDS Hydrochloride propranolol; Gel; Preparation; Formulation optimization; Accumulative transdermal amount; Steady penetration rate

血管瘤是婴幼儿最常见的良性肿瘤, 发病率约为 10%, 其中 2/3 发生于头颈部^[1]。大多数血管瘤可在无任何治疗干预下自发消退, 最终消退率约为 80%, 但剩余 20% 的血管瘤仍会影响机体功能甚至危及生命, 因此需要积极治疗。血管生成因子有很多, 目前已发现的与增生期婴幼儿血管瘤关系最密切的是血管内皮细胞生长因子(VEGF)^[2]。

口服普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤效果显著、耐受性好, 但在血管瘤治疗的较长用药周期内仍有心率减慢、腹泻、睡眠改变、血糖降低等不良反应^[3]。与其他给药途径相比, 经皮给药更方便, 且能避免口服给药可能发生的肝脏首关效应及全身不良反应。有研究报道, 外用普萘洛尔对浅表血管瘤有效, 这提示了浅表血管瘤治疗的关键是局部药物浓度的高低, 因此

治疗婴幼儿血管瘤并不是必须使用全身给药^[4]。本课题制备了外用的盐酸普萘洛尔凝胶, 其给药方便, 避免了全身不良反应, 提高了婴幼儿长期用药的安全性。

1 材料

1.1 仪器

Tp-5 透皮扩散实验仪(上海锴凯科技贸易有限公司); 1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)。

1.2 药品与试剂

盐酸普萘洛尔对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100783-200401, 纯度: 99.2%); 盐酸普萘洛尔原料药(常州亚邦制药有限公司, 批号: 20100915, 纯度: >98%); 羟丙甲纤维素 K4M、羟丙甲纤维素 K15M(上海卡乐康包衣技术有限公司); 泊洛沙姆 407、卡波姆 934、卡波姆 940、卡波姆 974、卡波姆 1342(北京凤礼精求商贸有限责任公司); 十二烷基硫酸钠(国药集团化学试剂有限公司); 油酸、丙二醇、水溶性氮酮、氮酮(天津博迪化工有限公司); 甘油、羟苯乙酯(南昌白云药业有限公司); 甲醇为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。

[△] 基金项目: 福建省科技计划项目(No. 闽财指[2011]671); 福建省中青年教育科研项目(No. JB13322)

* 讲师, 硕士。研究方向: 药物新剂型与制剂新技术。电话: 0591-22859972。E-mail: 421304479@qq.com

通信作者: 教授, 博士研究生导师。研究方向: 药物新剂型与制剂新技术。电话: 0591-22859459。E-mail: sohoto@vip.163.com

1.3 动物

SD大鼠, ♂, 体质量(200±20) g, 均由上海斯莱克实验动物有限公司提供, 合格证号为SCXK(沪) 2012-008。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent C₁₈ (200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-十二烷基硫酸钠溶液(7.14 g 十二烷基硫酸钠, 用3 ml 磷酸加水稀释至1 000 ml, 三乙胺调pH至3.0)(75:25), 流速: 1.0 ml/min; 柱温: 25 ℃; 检测波长: 290 nm; 进样量: 20 μl。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品贮备液。取盐酸普萘洛尔对照品约10 mg, 精密称定, 置于250 ml量瓶中, 加适量75%甲醇溶液, 超声使溶解, 加75%甲醇溶液稀释至刻度, 摇匀, 即得对照品贮备液, 4 ℃避光保存。

2.2.2 供试品溶液。取盐酸普萘洛尔凝胶0.033 g(约含普萘洛尔1.0 mg), 精密称定, 置于50 ml量瓶中, 加适量75%甲醇溶液, 超声10 min使溶解, 加75%甲醇溶液稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2.3 阴性对照溶液。取处方量不含盐酸普萘洛尔的空白辅料0.033 g, 精密称定, 置于50 ml量瓶中, 加适量75%甲醇溶液, 超声10 min使溶解, 加75%甲醇溶液稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.3 方法专属性考察

取对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液, 经0.45 μm微孔滤膜滤过, 取续滤液进样测定, 记录色谱。结果理论板数按盐酸普萘洛尔峰计为3 989, 对称因子为0.82, 空白辅料对盐酸普萘洛尔的测定无干扰, 色谱图见图1。

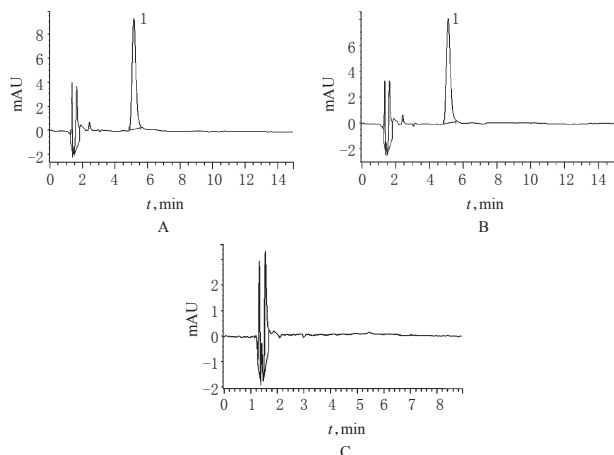


图1 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性对照; 1. 盐酸普萘洛尔

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; C. negative control; 1. hydrochloride propranolol

2.4 线性关系考察

取对照品贮备液, 加流动相配制质量浓度分别为2、4、8、16、32 μg/ml的系列标准溶液, 分别取20 μl进样测定, 记录峰面积。以峰面积(A)为纵坐标、质量浓度(c)为横坐标进行线性回归分析, 得回归方程为: $A = 21.523c - 1.5372$ ($r = 0.9999$, $n = 5$)。结果表明, 盐酸普萘洛尔检测质量浓度的线性范围为

2~32 μg/ml; 按色谱峰信噪比3计, 检测限为0.05 μg/ml; 按信噪比10计, 定量限为0.17 μg/ml。

2.5 重复性试验

平行配制6份供试品溶液, 经0.45 μm微孔滤膜滤过后进样, 测定盐酸普萘洛尔的峰面积。结果盐酸普萘洛尔峰面积的RSD为1.82% ($n = 6$), 表明该方法重复性良好。

2.6 回收率试验

取盐酸普萘洛尔对照品约8、10、12 mg(分别为标示量的80%、100%、120%), 各3份, 精密称定, 分别置于250 ml量瓶中, 加入处方量空白凝胶基质, 再加适量流动相稀释至刻度, 摇匀, 经0.45 μm微孔滤膜滤过; 精密移取1 ml续滤液至10 ml量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 得低、中、高质量浓度的溶液, 滤过后进样测定, 记录峰面积, 计算平均回收率。结果盐酸普萘洛尔的平均回收率为98.6%, RSD为0.76% ($n = 3$)。

2.7 经皮累积渗透量的测定

采用改良Franz扩散池, 将大鼠皮肤固定于供给池和接收池之间, 有角质层的一面向上。供给池中加入盐酸普萘洛尔凝胶, 接收池中加入15 ml 0.9%生理氯化钠溶液, 于1、2、3、4、5、6、7、8 h分别取样2 ml, 经0.45 μm微孔滤膜滤过后进样, 测定盐酸普萘洛尔含量, 同时补加等量的0.9%生理氯化钠溶

液。按公式计算累积渗透量^[5]: $Q_n = \frac{c_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} c_i \times V}{A}$, 式中 c_n 为第 n 个取样点测得的药物浓度; V_0 为接收池的体积; c_i 为第 i 个取样点测得的药物浓度; V 为取样体积; A 为渗透面积。以单位面积累积渗透量(Q_n)为纵坐标、渗透时间(t)为横坐标, 绘制累积渗透曲线。取曲线中的直线部分进行线性回归分析, 所得方程的斜率即为稳态透皮速率(J_s)。

2.8 处方因素考察

2.8.1 pH对盐酸普萘洛尔经皮渗透性的影响^[6]。分别称取盐酸普萘洛尔原料药1.5 g, 溶于50 ml水中, 用磷酸盐缓冲液(PBS)分别调pH为4.5、5.5、6.5、7.5、8.5、9.5、10.5, 加入供给池中, 接收池加入15 ml 0.9%生理氯化钠溶液, (32±1) ℃保温, 分别于1、2、3、4、5、6、7、8 h从接收池中取样2 ml, 滤过后进样测定, 同时补加等量等温的0.9%生理氯化钠溶液。结果盐酸普萘洛尔在上述pH下8 h的累积渗透量(Q_{8h})分别为671.77、567.30、532.05、493.71、60.88、46.00、23.91 μg/cm², 表明在pH 4.5~7.5条件下盐酸普萘洛尔的经皮渗透性较好。而婴幼儿的皮肤pH为5.0~6.5, 故将处方的pH控制在5.0~6.5。

2.8.2 主药浓度对盐酸普萘洛尔经皮渗透性的影响。为确定凝胶中盐酸普萘洛尔的浓度, 分别考察了1%、2%、3%、4%的盐酸普萘洛尔水溶液对盐酸普萘洛尔经皮渗透性的影响。结果上述浓度盐酸普萘洛尔水溶液 Q_{8h} 分别为143.21、441.72、508.70、559.50 μg/cm², 表明主药浓度与其经皮渗透性呈正相关。但药物浓度从3%增加到4%时, 累积渗透量增加并不明显, 故将主药浓度定为3%。

2.8.3 渗透促进剂的筛选^[7-9]。选择最为常用的渗透促进剂丙二醇、水溶性氮酮、氮酮和油酸, 研究其对盐酸普萘洛尔凝胶透皮的影响。经过预试验选择促渗透效果较好的水溶性氮酮作为渗透促进剂, 并选择其质量分数范围为0~3%对渗透促

进剂进行优化。结果表明,水溶性氮酮与丙二醇合用促渗效果更好,因此处方中可加入10%丙二醇。

2.8.4 凝胶基质的选择。分别以不同量的卡波姆934、卡波姆940、卡波姆974、卡波姆1342、泊洛沙姆407、羟丙甲纤维素K4M、羟丙甲纤维素K15M为凝胶基质,以凝胶的外观、累积渗透量为考察指标,选择适宜的凝胶基质并考察凝胶基质的用量。结果表明,羟丙甲纤维素凝胶外观透明且累积渗透量较高,故选择羟丙甲纤维素作为凝胶基质。在羟丙甲纤维素K4M、羟丙甲纤维素K15M中,羟丙甲纤维素K4M制备的凝胶外观透明、黏度适宜、易涂抹,故选择羟丙甲纤维素K4M作为凝胶基质。羟丙甲纤维素K4M浓度为2.5%时,凝胶基质黏度适宜;浓度小于2.5%时,凝胶基质黏度偏小;浓度大于3.5%时,凝胶基质黏度偏大,不易涂抹。故选择羟丙甲纤维素K4M浓度为2.5%~3.5%。

2.8.5 保湿剂的筛选。选择常用的保湿剂甘油、丙二醇、丁二醇、透明质酸等,考察其在羟丙甲纤维素K4M中的保湿性能。分别加入5%甘油、10%甘油、5%丙二醇、5%丁二醇、0.2%透明质酸作为保湿剂,制备凝胶^[9]。将所制得的凝胶用医用注射器以2 ml/cm²的剂量,均匀涂抹于同等大小的3M膜上,涂抹面积约2 cm×2 cm,将涂有凝胶的3M膜放置于相对湿度(RH)为23%、43%、84%的环境中,25℃条件下放置48 h后精确称取各样品,根据放置后样品的质量差计算失水率,由失水率评价其保湿性能。结果表明,10%甘油具有较好的保湿性能,因此拟选择10%甘油作为凝胶剂的保湿剂,结果见表1。

表1 保湿剂的筛选结果(48 h失水率,%)

Tab 1 The selection of moisturizing agents (48 h rate of water loss, %)

保湿剂	凝胶剂外观	RH		
		23%	43%	84%
5%甘油	透明凝胶状	83.96	75.98	66.41
10%甘油	透明凝胶状	77.71	54.45	54.36
5%丙二醇	透明凝胶状	91.70	67.64	52.24
5%丁二醇	透明凝胶状	90.79	85.04	52.35
0.2%透明质酸	白色浑浊	91.64	87.16	59.29

2.9 制备工艺

称取处方量羟丙甲纤维素K4M加适量超纯水搅拌均匀溶胀过夜备用,即为基质A;另称取处方量的盐酸普萘洛尔原料药溶于适量水中为溶液1,称取羟苯乙酯加甘油溶解再将处方量渗透促进剂水溶性氮酮、丙二醇加入搅匀为溶液2;将溶液1、溶液2缓缓加入溶胀好的基质A中,加水至100 g,搅拌至均匀即得。

2.10 处方优化

在单因素考察的基础上,采用星点设计-效应面法,以 Q_{8h} 和 J_s 为指标,对渗透促进剂水溶性氮酮(A)、凝胶基质羟丙甲纤维素K4M的浓度(B)进行优化,因素水平取值见表2,结果见表3。

表2 星点设计试验的因素水平取值

Tab 2 Factors and levels in central composite design test

因素	水平				
	-1.414	-1	0	1	1.414
A, %	0	0.44	1.50	2.56	3.00
B, %	2.5	2.65	3.00	3.35	3.50

表3 星点设计试验的结果

Tab 3 Results of central composite design test

序号	A, %	B, %	$Q_{8h}, \mu\text{g}/\text{cm}^2$	$J_s, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$
1	2.56	3.35	152.40	19.29
2	2.56	2.65	239.57	32.53
3	0.44	3.35	116.21	15.46
4	0.44	2.65	212.43	25.11
5	3.00	3.00	231.43	27.82
6	0	3.00	133.41	16.50
7	1.50	3.50	153.78	19.53
8	1.50	2.50	295.44	39.68
9	1.50	3.00	248.34	33.01
10	1.50	3.00	293.53	37.62
11	1.50	3.00	267.36	33.15
12	1.50	3.00	214.44	26.19
13	1.50	3.00	203.45	25.23

根据拟合优度(r 最大)和置信度($P < 0.05$)分别对各拟合方程进行判断,最终得到最优方程均为二次多项式方程,即:
 $Q_{8h} = 140.20 + 127.60A + 135.93B + 6.21AB - 44.89A^2 - 47.21B^2$
($r = 0.9466, P < 0.05$),
 $J_s = 1.98 + 26.16A + 23.44B - 2.41AB - 45.59A^2 - 6.36B^2$
($r = 0.9415, P < 0.05$)。采用Origin Pro.8软件绘制以上拟合方程的三维效应面图和二维等高线图,结果见图2、图3。

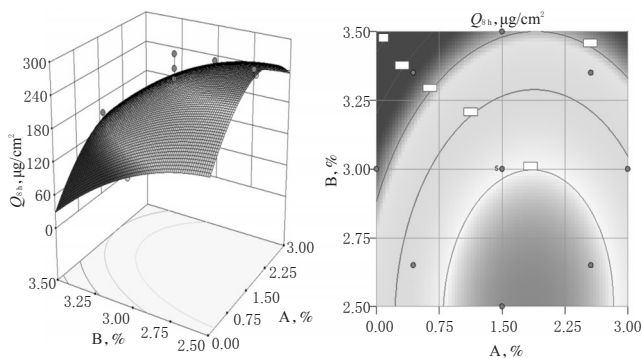


图2 A、B对 Q_{8h} 的量效应面图和等高线图

Fig 2 The response surface and contour lines of A and B to Q_{8h}

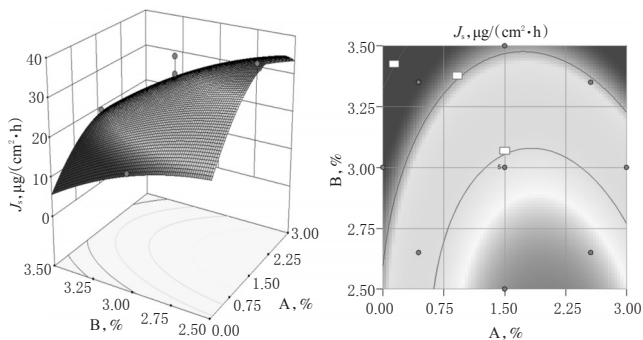


图3 A、B对 J_s 的量效应面图和等高线图

Fig 3 The response surface and contour lines of A and B to J_s

由图2、图3可知,随着基质浓度的增加, Q_{8h} 、 J_s 反而减小;随着水溶性氮酮浓度的增加, Q_{8h} 、 J_s 先增加后减小。将回归结果进行方差分析,结果显示,对盐酸普萘洛尔凝胶体外经皮渗透性能影响的主次顺序为 $B > A$,即羟丙甲纤维素K4M浓度

对盐酸普萘洛尔凝胶体外经皮渗透性能的影响($P < 0.05$)大于水溶性氮酮浓度的影响($P > 0.05$)。软件系统提供的优化方案为:①A: 1.80%, B: 2.54%; ②A: 1.81%, B: 2.50%; ③A: 1.64%, B: 2.61%。结合效应面优化结果,再综合考虑到取得相同效果前提下加入最少量渗透促进剂的原则,最终处方(100 g)定为:盐酸普萘洛尔 3% (3 g)、羟丙甲纤维素 K4M 2.61% (2.61 g)、水溶性氮酮 1.64% (1.64 g)、丙二醇 10% (10 g)、甘油 10% (10 g)、羟苯乙酯 0.1% (0.1 g), pH 控制为 5.0~6.5。

2.11 处方验证

按照最终处方配制 3 批盐酸普萘洛尔凝胶,分别测定其 Q_{8h} 和 J_s ,通过比较实测值与预测值,对模型的准确性进行验证,结果见表 6。结果 3 批样品的 Q_{8h} 和 J_s 的预测值与实测值之间的误差均小于 5%,表明建立的模型具有良好的预测性,可用于凝胶处方的优选。

表 4 验证试验结果

Tab 4 Results of validation tests

指标	编号	预测值	实测值	误差, %
$Q_{8h}, \mu\text{g}/\text{cm}^2$	①	297.11	291.10	2.02
	②	296.94	284.36	4.24
	③	298.97	294.85	1.38
$J_s, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$	①	38.97	39.12	-0.38
	②	38.97	34.23	1.22
	③	38.82	37.36	3.97

3 讨论

本研究在预试验中分别考察了盐酸普萘洛尔及普萘洛尔在不同 pH 条件下的溶解度、油水分配系数和各自的 Q_{8h} 。理化性质研究表明,在不同 pH 条件下盐酸普萘洛尔的溶解度均大于普萘洛尔,尤其在 pH 5.0~6.5 时,随着 pH 的增加,盐酸普萘洛尔溶解度与普萘洛尔溶解度的比值逐渐增大;不同 pH 条件下普萘洛尔的 $\lg P$ 均高于盐酸普萘洛尔,但在 pH 5.0~6.5 时,二者的差距随着 pH 的增加逐渐缩小。为进一步考察何种原料药更适合做成外用凝胶剂,笔者分别将两种原料药按照相同处方制备成乳剂,并将 pH 控制在 5.0~6.5 进行体外渗透试验,结果表明盐酸普萘洛尔乳剂的 Q_{8h} 为 $(203.31 \pm 35.21) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,而普萘洛尔乳剂的 Q_{8h} 为 $(171.27 \pm 43.13) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。因此,最终选择盐酸普萘洛尔作为原料药制备凝胶剂。

皮肤是限制体外物质吸收入体内的生理屏障,大多数药物透过该屏障的速度都很小,一般给药后几小时才能起效,且多数药物不能达到有效治疗浓度,尤其是水溶性药物的皮肤透过率极低。盐酸普萘洛尔为水溶性药物,其治疗婴幼儿血管瘤疗效确切,若能提高其经皮渗透量,使其在皮肤中形成贮库,既能使药物更好地治疗局部疾病,又能避免口服给药可能发生的肝脏首关效应及全身不良反应。因此,选择合适的渗透促进剂在相同给药剂量下可提高疗效。杨柳等^[10]报道了氮酮、油酸、丙二醇、氮酮与油酸混合物、氮酮与丙二醇混合物、油酸与丙二醇混合物这 6 种渗透促进剂对盐酸普萘洛尔乳

膏透皮性能的影响,结果表明这 6 种渗透促进剂均可增强盐酸普萘洛尔局部给药的透皮吸收作用,其中以油酸的促渗透作用最好。而本研究结果则显示,水溶性氮酮对盐酸普萘洛尔凝胶的促渗作用较强。这是因为水溶性氮酮与乳膏基质中的凡士林具有较强的亲和力,降低了其向角质层分配的比例,从而影响了促渗效果。而本研究选择了凝胶这一剂型,排除了凡士林的干扰,并且由于水溶性氮酮对于亲水性药物的促渗作用强于亲脂性药物,因此本研究中水溶性氮酮对盐酸普萘洛尔凝胶的促渗作用最强。

在凝胶基质的选择上,分别考察了卡波姆、泊洛沙姆和羟丙甲纤维素这 3 种材料。结果发现,不同型号的卡波姆与盐酸普萘洛尔混合,当加入三乙醇胺调节基质 pH 时,由于三乙醇胺与药物发生了中和反应,使得药物析出,并产生分层现象,故卡波姆不适合作为盐酸普萘洛尔凝胶的基质。泊洛沙姆作为凝胶基质,药物的累积渗透量偏低,表明泊洛沙姆可能阻碍了药物的释放。以羟丙甲纤维素为基质制备的凝胶外观透明且累积渗透量较高,故选择羟丙甲纤维素作为凝胶基质。

参考文献

- [1] Buckmiller L, Dyamenahalli U, Richter GT. Propranolol for airway hemangiomas: case report of novel treatment [J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(10): 2 051.
- [2] 陈晓东,林晓曦. 婴幼儿血管瘤发病机制的研究进展[J]. *组织工程与重建外科杂志*, 2010, 6(3): 175.
- [3] Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, et al. Role of propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngo-tracheal hemangioma [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 73(8): 1 168.
- [4] Bonifazi E, Colonna V, Mazzotta F, et al. Propranolol in rapidly growing hemangiomas [J]. *Eur J Pediatr Dermatol*, 2008, 18(3): 185.
- [5] 张志华,何周康,何世英. 盐酸普萘洛尔凝胶的制备及质量评价[J]. *中南药学*, 2012, 10(5): 345.
- [6] 孙镜沂,孙永超,丁平田. 促渗剂对咪喹莫特体外经皮渗透的影响[J]. *沈阳药科大学学报*, 2008, 25(2): 85.
- [7] 贾世聪. 局部用利多卡因凝胶的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2001: 24-25.
- [8] 张丽华,宋洪涛,王烈,等. 渗透促进剂对盐酸普萘洛尔体外经皮渗透的影响[J]. *中国药房*, 2014, 25(1): 10.
- [9] 刘玉兰,王娟,张吉平. 皮肤保湿剂及其性能评价方法的研究[J]. *日用化学工业*, 1999, 1(5): 52.
- [10] 杨柳,王爱武,苗杰,等. 6 种透皮吸收促进剂对盐酸普萘洛尔乳膏透皮吸收性能的影响[J]. *中国药房*, 2013, 24(29): 2 721.

(收稿日期: 2014-02-11 修回日期: 2014-05-20)

(编辑: 邹丽娟)