

pH对吲哚美辛理化性质和离体透皮参数的影响^Δ

张永萍*, 徐 剑#, 吴静澜, 谢伟杰(贵阳中医学院药学院, 贵阳 550002)

中图分类号 R913 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)34-4770-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.34.06

摘要 目的:研究不同pH对吲哚美辛理化性质和离体透皮参数的影响。方法:采用高效液相色谱法进行定量分析,测定pH分别为5.0、5.8、6.5、7.3、8.0下吲哚美辛的溶解度、表观油水分配系数(K_{app})和吲哚美辛凝胶的离体透皮参数[渗透速率(J_s)和4、12、24 h累积渗透量(Q_{4h} 、 Q_{12h} 、 Q_{24h})],通过复相关分析法与回归模型确定pH、溶解度、 K_{app} 与离体透皮参数的相关性。结果:吲哚美辛凝胶离体透皮模型符合零级动力学模型,pH与溶解度、 K_{app} 具有良好线性模型($r \geq 0.892 0$),相关性良好($r \geq 0.968 0$);pH、溶解度、 K_{app} 与离体透皮参数之间基本呈指数模型,以pH 7.3为调节临界点的对应 K_{app} 为3.34。结论:调节pH,可改善吲哚美辛的溶解度与 K_{app} ;调节分子-离子存在形式,可提高吲哚美辛的 Q 和 J_s 。

关键词 pH;吲哚美辛;理化性质;离体透皮参数;相关性

Effects of pH Value on Physicochemical Property and *in vitro* Transdermal Parameters of Indomethacin

ZHANG Yongping, XU Jian, WU Jinglan, XIE Weijie (School of Pharmacy, Guiyang College of TCM, Guiyang 550002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study effects of different pH values on physicochemical property and *in vitro* transdermal parameters of indomethacin. METHODS: HPLC method was used for quantitative analysis; solubility, apparent partition coefficient (K_{app}) and *in vitro* transdermal parameters [permeation rate (J_s) and 4, 12, 24 h accumulative permeation amount (Q_{4h} , Q_{12h} , Q_{24h})] of Indomethacin gel were determined at pH 5.0, 5.8, 6.5, 7.3, 8.0. The multiple correlation analysis and regression model were used to determine the correlations of pH, solubility, K_{app} and transdermal parameters. RESULTS: Indomethacin gel *in vitro* transdermal model fully complied with zero-order kinetic model; and pH was good linear relationship with solubility and K_{app} ($r \geq 0.892 0$), showing good correlation ($r \geq 0.968 0$); the exponential model relationships were shown among pH, solubility, K_{app} and *in vitro* transdermal parameters; using pH 7.3 as the critical point, corresponding K_{app} was equal to 3.34. CONCLUSIONS: Adjusting pH can improve the solubility and K_{app} of indomethacin; adjusting existing form of molecular ion can increase Q and J_s of indomethacin.

KEYWORDS pH; Indomethacin; Physicochemical property; *in vitro* transdermal parameters; Correlation

吲哚美辛(Indomethacin),属于吲哚类生物碱,略显酸性,按生物药剂学分类系统(BCS)划分属于第二类,高渗透性低溶解性;作为非甾体抗炎、解热、镇痛药,其抗炎、解热作用明显,常用于治疗风湿性关节炎;但口服给药具有严重的胃肠道不

良反应,存在神经副作用、致肾损伤等问题^[1-2]。为了减小其毒副作用,对其经皮给药方法的研究较多。基于此,本文研究了pH对吲哚美辛理化性质与离体透皮参数的影响,以期为新型吲哚美辛亲水凝胶贴剂的经皮给药开发研究奠定基础。

- [7] 王佳洁,匡泽民,王绿娅,等.红细胞分布宽度与高血压靶器官损害研究进展[J].现代生物医学进展,2016,16(5):998.
- [8] 兰红斌,袁惠平.复方罗布麻片治疗高血压的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(3):292.
- [9] Cheng C, Zheng Z, Shi C, et al. Advanced glycation end-products reduce podocyte adhesion by activating the renin-angiotensin system and increasing integrin-linked kinase[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(6):1 494.

- [10] Seravalle G, Mancina G, Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension and hypertension-related cardiovascular disease[J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2014, 21(2):89
- [11] 刘欣,殷惠军. β -arrestin介导的血管紧张素 II 受体信号通路与心血管疾病[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(2):205.
- [12] 柏丹娜,高延,王海昌,等. Inpp5f抑制血管紧张素 II 诱导的心肌细胞肥大反应[J].心脏杂志,2016,28(2):145.
- [13] 蔡晓娜,屈百鸣.以肾素-血管紧张素-醛固酮系统为靶点的高血压治疗新方法[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(1):63.

^Δ基金项目:贵州省高层次创新型人才培养项目(No.黔科合人才[2015]4030号)

*教授,硕士生导师。研究方向:药物新制剂与新剂型。E-mail: zgygpg@126.com

#通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:药物新制剂与新剂型。E-mail: twt8489@126.com

(收稿日期:2016-06-13 修回日期:2016-08-25)

(编辑:林 静)

1 材料

1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);TK-12B型透皮扩散仪(上海铂凯科技贸易有限公司);TGL-16B型台式离心机(上海安亭科学仪器厂,离心半径:6.0 cm)。

1.2 药品与试剂

吲哚美辛对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100258-200904,纯度:99.9%);吲哚美辛原料药(上海源叶生物科技有限公司,批号:YY-10944,纯度:99.5%);苯扎溴铵(江西德成制药有限公司,医用级,批号:20111016);甲醇为色谱纯,磷酸为优级纯,正辛醇、硫化钠及其他试剂均为分析纯。

1.3 动物

昆明种小鼠,SPF级,体质量为18~25 g,♀♂兼用,由第三军医大学实验动物中心提供,合格证号为SCXK(军)2012-0011。

2 方法与结果

2.1 色谱条件^[3-5]

色谱柱:Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:甲醇-0.1%磷酸水(80:20,V/V),流速:1 ml/min;可变波长检测器(VWD检测器),检测波长:228 nm;柱温:35℃;进样量:10 μl。

2.2 溶液的制备

2.2.1 缓冲液 参考2015年版《中国药典》(四部)通则8003项^[6],制备pH分别为5.0、5.8、6.5、7.3、8.0的磷酸盐缓冲液(PBS),室温静置,贮存,备用。

2.2.2 对照品溶液 精密称取吲哚美辛对照品适量,用pH为7.3的PBS溶解后定容,制备成57.80 μg/ml的吲哚美辛标准品溶液,根据需要再稀释至不同浓度。

2.2.3 供试品溶液 取离体透皮接收液,0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品溶液。

2.2.4 阴性样品溶液 取空白凝胶(不含吲哚美辛)的离体透皮接收液,0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液作为阴性样品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性试验 取供试品溶液、对照品溶液、阴性样品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱。

2.3.2 线性关系考察 取吲哚美辛对照品制备成5.78、8.67、11.56、17.34、23.12、28.9、34.68、46.24、57.80 μg/ml的标准品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以质量浓度(x)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标,绘制标准曲线。

2.3.3 精密性、稳定性、重复性与加样回收率试验 取对照品与供试品,分别按相关规定考察仪器精密性、24 h样品稳定性、重复性和加样回收率。

2.4 溶解度的测定

参考2015年版《中国药典》(四部)凡例中“溶解度试验法”^[3]操作。精密称取过量吲哚美辛原料药,置于50 ml量瓶中,加入不同pH(5.0、5.8、6.5、7.3、8.0)的PBS,在(25±2)℃下电热恒温振荡水槽匀速振荡4 h,当观察到底部溶质有部分不溶物且不再减少时,认为已被饱和溶解;室温条件静置2 h后,取上清液2 ml,12 000 r/min离心12 min,经0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品。

2.5 表观油水分配系数(K_{app})的测定

采用“摇瓶法”^[4-6]。制备不同pH(5.0、5.8、6.5、7.3、8.0)的

含吲哚美辛饱和溶解的PBS,饱和质量浓度为c₀。分别精密取10 ml含吲哚美辛饱和溶解的PBS,再加入等体积被水饱和的正辛醇,密封口。在(25±2)℃下匀速振荡24 h,两相平衡,静置4 h,取下层含吲哚美辛的PBS 2 ml,12 000 r/min离心12 min,经0.45 μm微孔滤膜过滤,取续滤液作为供试品。检测其中吲哚美辛的质量浓度c_水,计算K_{app},K_{app}=(c₀-c_水)/c_水。

2.6 离体透皮试验

2.6.1 离体皮肤制备与保存 取小鼠脱毛,脱颈部处死,剥取腹部皮肤,去除皮下脂肪、血管等附属组织,置于1%苯扎溴铵溶液(新洁尔灭)中浸泡30 min防腐,取出后生理盐水冲洗,加入适量20%甘油,剪成适当大小,密封袋包装,-20℃冷冻保存。

2.6.2 吲哚美辛凝胶制备^[7] 以明胶2.805 g、聚乙烯醇4.353 g、羧甲基纤维素钠2.504 g、甘油14.871 g、氧化锌0.139 g作为凝胶基质,分别加不同pH的PBS至100 g,制得载药量均为12.5 mg的不同pH的吲哚美辛凝胶。

2.6.3 累积渗透量(Q)的测定 采用Franz装置^[8],接收池体积7.0 ml,接触面积2.92 cm²,不同pH(5.0、5.8、6.5、7.3、8.0)的PBS为接收液,每种接收液重复6次。将离体皮肤固定,剪去多余的边缘,精密称定2.0 g不同pH的吲哚美辛凝胶,紧贴于离体皮肤角质层和膜一侧上面,确保无气泡存在,顶端用塑料薄膜密封。设置水浴恒温为(37±1)℃,转速为300 r/min,分别于1、2、4、6、8、10、12、16、24 h精密取样2 ml,同时补充相应pH的等温等体积PBS,测定其中吲哚美辛的浓度,计算Q。Q=(c_n×V+∑_{i=1}ⁿ⁻¹ c_i×V_i)/A,式中Q为单位面积累积渗透量(μg/cm²),V为接收池体积,A为接收池接触面积,c_n为第n个取样点质量浓度,c_i为第i个取样点浓度,V_i为接收液体积。绘制离体透皮曲线,采用零级动力学模型对曲线进行拟合分析,其斜率即为渗透速率(J_s)。

2.7 相关性分析^[9-10]

以pH与吲哚美辛溶解度、pH与吲哚美辛K_{app}、pH与吲哚美辛离体透皮参数作变化曲线图,分析不同pH对吲哚美辛理化性质和离体透皮参数的影响。采用复相关性分析法对吲哚美辛溶解度、K_{app}与pH相关性进行评价分析,采用Pearson复相关性分析法对溶解度、K_{app}、pH与离体透皮参数相关性进行评价分析。各数据分析均采用SPSS 19.0软件。

2.8 回归分析^[11]

以pH为自变量(X)、溶解度与K_{app}为因变量(Y),利用SPSS 19.0进行三者线性回归模型分析。结合pH表示氢质子浓度的指数形式,对pH、溶解度、K_{app}与离体透皮参数采用线性回归模型分析,无实际统计学意义,故采用指数回归模型进行拟合分析;分别以LN(pH)、LN(溶解度)、N(K_{app})为自变量(X),透皮参数LN(Q)为因变量(Y),采用逐步法进行回归拟合。

3 结果

3.1 方法学考察结果

吲哚美辛的出峰时间约为8 min,阴性样品对其测定无干扰;吲哚美辛的回归方程为y=23.594x+1.22(r=0.999 6),检测质量浓度的线性范围为5.78~57.80 μg/ml;仪器精密性、24 h样品稳定性与重复性试验的峰面积RSD依次为0.23%、1.24%、2.57%(n=6);加样回收率为99.8%,RSD=0.18%

($n=6$)。高效液相色谱图见图1。

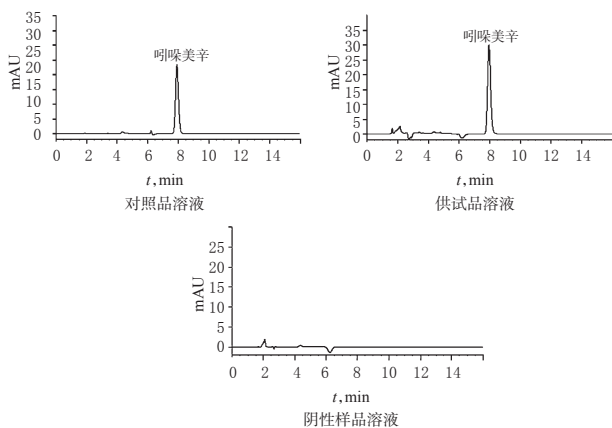


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

3.2 溶出度与 K_{app} 检测结果

不同pH下吲哚美辛的溶解度和 K_{app} 的检测结果见表1。

表1 不同pH下吲哚美辛的溶解度和 K_{app} 的检测结果($n=3$)

Tab 1 The solubility and K_{app} of indomethacin at different pH values ($n=3$)

| pH | 溶解度, mg/100 ml | K_{app} |
|-----|----------------|-----------|
| 5.0 | 1.267 | 633.20 |
| 5.8 | 5.745 | 382.63 |
| 6.5 | 40.343 | 16.64 |
| 7.3 | 112.277 | 3.34 |
| 8.1 | 316.400 | 1.59 |

3.3 离体透皮参数检测结果

24 h内吲哚美辛凝胶的离体透皮符合零级动力学模型, $r \geq 0.9920$, 属于控释释放制剂。不同pH下吲哚美辛凝胶的离体透皮曲线见图2, 不同pH下吲哚美辛凝胶的离体透皮参数的检测结果见表2。

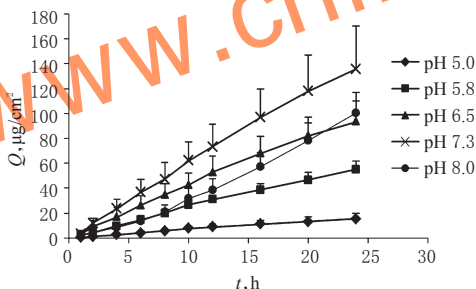


图2 不同pH下吲哚美辛凝胶的离体透皮曲线($n=6$)

Fig 2 The transdermal curves of indomethacin at different pH values *in vitro* ($n=6$)

表2 不同pH下吲哚美辛凝胶的离体透皮参数的检测结果($n=6$)

Tab 2 The transdermal parameters of indomethacin at different pH values *in vitro* ($n=6$)

| pH | 零级动力学方程 | r | $J_s, \mu g/(h \cdot cm^2)$ | $Q_{4h}, \mu g/cm^2$ | $Q_{12h}, \mu g/cm^2$ | $Q_{24h}, \mu g/cm^2$ |
|-----|--------------------|--------|-----------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 5.0 | $y=0.6605x+0.1482$ | 0.9940 | 0.6600 | 2.47 | 8.87 | 15.32 |
| 5.8 | $y=2.3283x+0.9018$ | 0.9970 | 2.3280 | 9.61 | 30.97 | 55.15 |
| 6.5 | $y=3.9883x+1.7912$ | 0.9970 | 3.9880 | 16.93 | 52.90 | 93.40 |
| 7.3 | $y=5.8308x-3.9436$ | 1.0000 | 5.8310 | 23.66 | 73.42 | 135.80 |
| 8.0 | $y=4.2947x-8.7181$ | 0.9920 | 4.2950 | 8.16 | 38.75 | 100.38 |

3.4 相关性分析结果

(1)当pH为5.0~8.0时,随pH升高,吲哚美辛的溶解度呈一定指数曲线模型增加;当pH大于7.3后,溶解度的增加幅度(斜率)变大。pH与溶解度存在正向线性相关($r=0.8920$)。(2)pH与 K_{app} 存在负向线性相关($r=-0.8930$)。(3)当pH为5.0~7.3时,随pH升高,吲哚美辛凝胶的 J_s 、 Q_{4h} 、 Q_{12h} 、 Q_{24h} 均呈一定线性增加;当pH大于7.3后则逐渐减小,说明pH 7.3为吲哚美辛的pH调节临界点,其对应的 $K_{app}=3.34$ 。pH、 K_{app} 与吲哚美辛凝胶离体透皮参数存在良好相关性,其他参数相关性不显著。不同pH下吲哚美辛溶解度、 K_{app} 和吲哚美辛凝胶离体透皮参数变化的曲线见图3。pH、溶解度、 K_{app} 、离体透皮参数相关性分析结果见表3。

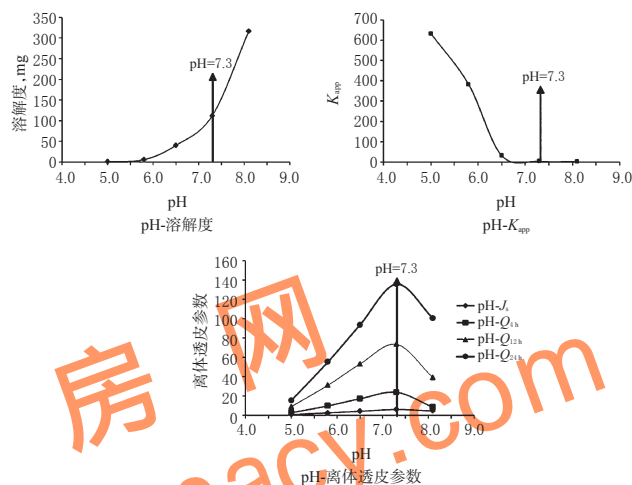


图3 不同pH下吲哚美辛溶解度、 K_{app} 和吲哚美辛凝胶离体透皮参数变化的曲线

Fig 3 The curves for solubility and K_{app} of indomethacin and *in vitro* transdermal parameters of Indomethacin gel at different pH values

表3 pH、溶解度、 K_{app} 、离体透皮参数相关性分析

Tab 3 The correlation among pH, solubility, K_{app} and *in vitro* transdermal parameters

| 参数 | r | P单侧 | 显著性 |
|-----------------------|---------|-------|-----|
| pH-溶解度 | 0.8920 | 0.021 | * |
| pH- K_{app} | -0.8930 | 0.021 | * |
| K_{app} -溶解度 | -0.6220 | 0.131 | |
| pH- J_s | 0.6600 | 0.113 | |
| pH- Q_{4h} | 0.8530 | 0.033 | * |
| pH- Q_{12h} | 0.8530 | 0.033 | * |
| pH- Q_{24h} | 0.8530 | 0.033 | * |
| K_{app} - Q_{4h} | -0.7380 | 0.077 | |
| K_{app} - Q_{12h} | -0.8570 | 0.032 | * |
| K_{app} - Q_{24h} | -0.9410 | 0.009 | ** |
| K_{app} - J_s | 0.9390 | 0.009 | ** |
| 溶解度- Q_{4h} | 0.0430 | 0.472 | |
| 溶解度- Q_{12h} | 0.2620 | 0.335 | |
| 溶解度- Q_{24h} | 0.5370 | 0.175 | |
| 溶解度- J_s | 0.5380 | 0.175 | |

注: *表示在0.05水平(单侧)上显著相关; **表示在0.01水平(单侧)上显著相关

Note: * means significant correlation at 0.05 (unilateral); ** means significant correlation at 0.01 (unilateral)

3.5 回归分析结果

溶解度、 K_{app} 与pH具有良好线性回归模型, $r \geq 0.8920$ 。各

自变量与离体透皮参数间指数回归模型拟合性基本良好,排除部分干扰因素,pH-溶解度、pH- K_{app} 、pH- Q_{24h} 、pH- J_s 、溶解度- Q_{24h} 、溶解度- J_s 均呈现较好指数关系模型, $r \geq 0.8$, $P \leq 0.05$ 。溶解度、 K_{app} 与pH的线性回归模型分析结果见表4,溶解度、 K_{app} 、pH、离体透皮参数的线性回归模型分析结果见表5。

表4 溶解度、 K_{app} 与pH的线性回归模型分析结果

Tab 4 Analysis of regression model for solubility and K_{app} at different pH values

| 参数 | 线性回归模型 | r | F | 模型显著性 | t值 | r显著性 |
|---------------|------------------------|---------|--------|-------|--------|-------|
| pH-溶解度 | $y=96.274x-534.427$ | 0.892 0 | 11.720 | 0.042 | 3.423 | 0.042 |
| pH- K_{app} | $y=-211.383x+1589.922$ | 0.893 0 | 11.808 | 0.041 | -3.436 | 0.030 |

表5 溶解度、 K_{app} 、pH、离体透皮参数的线性回归模型分析结果

Tab 5 Analysis of regression model for solubility, K_{app} , pH and *in vitro* transdermal parameters

| 参数 | 指数回归模型 | r | F | 模型显著性 | t值 | r显著性 |
|-----------------------|-----------------------------------|---------|--------|-------|-------|-------|
| pH-溶解度 | $y=11.740x+7.967 \times 10^{-9}$ | 0.994 0 | 269.59 | 0.000 | 16.42 | 0.000 |
| pH- K_{app} | $y=-13.895x+5.162 \times 10^{12}$ | 0.968 0 | 43.97 | 0.007 | -6.63 | 0.007 |
| pH- Q_{24h} | $y=2.961x+0.038$ | 0.647 0 | 2.16 | 0.238 | 1.47 | 0.238 |
| pH- Q_{12h} | $y=3.351x+0.065$ | 0.784 0 | 4.80 | 0.116 | 2.19 | 0.116 |
| pH- Q_{6h} | $y=4.034x+0.035$ | 0.885 0 | 10.87 | 0.046 | 3.30 | 0.046 |
| pH- J_s | $y=4.035x+0.001$ | 0.887 0 | 11.09 | 0.045 | 3.33 | 0.045 |
| K_{app} - Q_{24h} | $y=-0.202x+18.802$ | 0.643 0 | 2.02 | 0.251 | -1.42 | 0.251 |
| K_{app} - Q_{12h} | $y=-0.226x+71.461$ | 0.758 0 | 4.06 | 0.137 | -2.11 | 0.137 |
| K_{app} - Q_{6h} | $y=-0.268x+158.394$ | 0.846 0 | 7.53 | 0.071 | -2.74 | 0.071 |
| K_{app} - J_s | $y=-0.269x+6.786$ | 0.849 0 | 7.77 | 0.069 | -2.79 | 0.069 |
| 溶解度- Q_{24h} | $y=0.263x+4.058$ | 0.679 0 | 2.57 | 0.207 | 1.60 | 0.207 |
| 溶解度- Q_{12h} | $y=0.293x+12.962$ | 0.808 0 | 5.65 | 0.098 | 2.38 | 0.098 |
| 溶解度- Q_{6h} | $y=0.347x+20.851$ | 0.899 0 | 12.64 | 0.038 | 3.60 | 0.038 |
| 溶解度- J_s | $y=0.347x+20.851$ | 0.901 0 | 13.00 | 0.037 | 3.61 | 0.037 |

4 讨论

BCS是基于药物体外溶解性与肠道渗透性两方面对药物进行分类而形成的分类系统。除了皮肤屏障作用外,药物自身理化性质,包括溶解性、分子态、晶型等,对透皮特性产生重要影响,此对应药物的溶解性与跨膜转运特性,可用于指导经皮给药制剂设计。

由于吡罗美辛具有良好的脂溶性,几乎不溶于水,且显酸性,酸度系数为4.5。根据BCS,通过调节pH的手段改善吡罗美辛分子-离子存在形式,以改变其溶解度;根据Fick定律,提高透皮扩散皮肤两侧浓度差 ΔC (即为 dC/dx),可提高透皮动力,一定范围内能提高吡罗美辛的透皮效果。但由于皮肤主要屏障结构(角质层),主要由类脂和角质蛋白类结构组成,属于脂溶性,而吡罗美辛分子-离子形式本身具有更明显的水溶性,会阻碍药物透过角质层。因此,在溶解性与脂溶性两者之

间存在一个平衡界限,即提高药物溶解性与保持药物脂溶性之间平衡最佳值,以 K_{app} 表示。本研究结果表明,吡罗美辛存在pH 7.3临界值与 K_{app} 为3.34,两者恰相一致。

本研究回归分析结果表明,指数模型基本可以用于预测分析pH、 K_{app} 、溶解度与离体透皮参数间的变化趋势。基于BCS,通过建立pH与 K_{app} 、溶解度曲线、透皮参数之间数学模型关系,计算获得最佳pH、 K_{app} ,获得酸碱性药物最优透皮效果,即通过回归模型计算获得最佳pH、 K_{app} ,再通过制剂手段改善药物分子-离子存在形式,以提高药物透皮吸收。

综上,调节pH,可改善吡罗美辛的溶解度与 K_{app} ;调节分子-离子存在形式,可提高吡罗美辛的 Q 和 J_s 。

参考文献

- [1] 张青,徐群为,张静,等.吡罗美辛固体分散体的制备和理化性质的研究[J].中国医院药学杂志,2007,27(9):1203.
- [2] 赵晓军.吡罗美辛乳膏的制备及体外透皮特性和药效学研究[D].锦州:辽宁医学院,2015:17-21.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:9.
- [4] 熊耀坤,梁爽,杜焰,等.HPLC法测定洋川芎内酯I的平衡溶解度和表观油水分配系数[J].药物分析杂志,2012,32(9):1644.
- [5] 徐文,孙进,张婷婷,等.HPLC法测定冬凌草甲素平衡溶解度和表观油水分配系数[J].沈阳药科大学学报,2007,24(4):220.
- [6] 刘海燕,黄志军,梁颖,等.常用透皮吸收促进剂对盐酸西替利嗪经皮渗透性能的影响[J].中国药房,2016,27(1):41.
- [7] 杨芳芳,孟宪生,张永萍,等.盐酸川芎嗪水凝胶透皮贴剂的初步研究[J].辽宁中医药大学学报,2009,11(9):176.
- [8] 李璐,蔡丽娟,杨金荣,等.吡罗美辛巴布剂小鼠离体皮肤透皮吸收实验研究[J].天津医药,2011,39(2):165.
- [9] 王晓丽,周末汇.吡罗美辛理化性质的测定及研究pH对其经皮渗透活性的影响[J].中国现代药物应用,2012,6(20):117.
- [10] 戴丽莉,葛朝伦,孙奇,等.中药汤剂煎药机加液量数学模型的初步研究[J].中国药房,2016,27(1):18.
- [11] 俞吉,朱瑞,董妍君,等.骨疏灵颗粒不同配伍对淫羊藿苷含量的影响[J].中国药房,2016,27(1):79.

(收稿日期:2016-02-26 修回日期:2016-05-13)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅