

均匀设计筛选吲哚美辛亲水凝胶贴剂的基质处方^Δ

谢伟杰*,张永萍#,徐 剑(贵阳中医学院药学院,贵阳 550002)

中图分类号 O648.17;R971⁺.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)10-1382-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.10.23

摘要 目的:筛选吲哚美辛亲水凝胶贴剂的基质处方。方法:以外观、初黏力、柔软性、保湿性为指标,利用混合水平的均匀设计筛选贴剂的基质处方,并进行验证试验和贴剂离体透皮试验评价贴剂质量。结果:优选基质处方为聚乙烯醇 7.686 g、聚乙烯吡咯烷酮 9.662 g、甘油 19.992 g、明胶 9.999 g、羧甲基纤维素钠 13.997 g、卡波姆 3.000 g、羟丙甲基纤维素 1.500 g。所制贴剂表面平整光滑,基质均匀,色泽良好,黏附力较强,柔软性良好(失水率为 11.9%);能缓慢释药 48 h,离体透皮释放行为符合 Higuchi 动力学模型($R^2=0.9869$)。结论:成功制得吲哚美辛亲水凝胶贴剂,其能缓控药物释放,性质良好。

关键词 均匀设计;吲哚美辛;贴剂;基质处方;成型工艺

Matrix Formulation Screening of Indomethacin Hydrophilic Gel Patch by Uniform Design

XIE Weijie, ZHANG Yongping, XU Jian (School of Pharmacy, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To screen the matrix formulation of Indomethacin hydrophilic gel patch. METHODS: Using appearance, adhesion, softness, moisture retention as indexes, mixed level of uniform design was used to screen matrix formulation of patch, verification test and *in vitro* transdermal test were used to evaluate the patch quality. RESULTS: Optimized matrix formulation was as follow as PVA of 7.686 g, PVP of 9.662 g, glycerol of 19.992 g, gelatin of 9.999 g, CMC-Na of 13.997 g, carbomer of 3.000 g, HPMC of 1.500 g. The prepared patch had smooth surface, uniform matrix, good color, strong adhesion, good softness (water loss rate of 11.9%). It can be slowly released for 48 h. The *in vitro* transdermal release fitted the Higuchi model ($R^2=0.9869$). CONCLUSIONS: Indomethacin hydrophilic gel patch is successfully prepared, which can slowly release drug with overall good quality.

KEYWORDS Uniform design; Indomethacin; Patch; Matrix formulation; Forming technology

如果未来的溯源条形码能将药品本位码、批号及监管码涵盖其中,其实用性会大大加强。

参考文献

- [1] 国务院.中华人民共和国药品管理法[EB/OL].(2015-04-24) [2016-02-20].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1030/124980.html>.
- [2] 徐帆,徐贵丽,陈光,等.医院抗菌药物分级管理系统的开发与应用[J].中国药房,2013,24(13):1165-1167.
- [3] 刘姗姗,杨樟卫,刘正跃,等.基于药品电子监管码建立的医院特殊管理药品追溯系统[J].药学服务与研究,2014,14(6):414-417.
- [4] 孙大峰,何忠金,潘志勇.药品编码的现状与思考[J].卫生信息化论坛,2011,6(4):74-75.
- [5] 徐珽,唐尧,宋毅,等.13位数药品编码的形成与应用[J].中国医院药学杂志,2006,26(5):620-621.
- [6] 王雷,冯东建.利用信息技术促进药品编码发展[J].中国药师,2007,10(9):64-67.
- [7] 谢旭东,刘广军.统一药品编码在医疗机构药品比对中的应用分析[J].中国医院药学杂志,2014,34(5):408-410.
- [8] 马晓宇,莫颖宁.关于我国实施药品电子监管的思考[J].中国药事,2014,28(9):977-980.
- [9] 邹瑛,宋金春,刘强.医院药品编码的研究[J].中国药师,2008,11(3):357-358.
- [10] 国家食品药品监督管理总局.关于暂停执行2015年1号公告药品电子监管有关规定的公告[EB/OL].(2016-02-20) [2016-07-12].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/144781.html>.
- [11] 国家食品药品监督管理总局.总局公开征求对药品经营质量管理规范修订的意见[EB/OL].(2016-02-20)[2016-07-12].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0778/144780.html>.

^Δ 基金项目:贵州省高层次创新型“百层次人才”培养计划项目(No.黔科合人才[2015]4030号);贵州省普通高等学校工程研究中心项目(No.黔教合KY字[2014]22号)

* 硕士。研究方向:药物新制剂与新剂型的开发。电话:0851-5652056。E-mail:76351383@qq.com

通信作者:教授。研究方向:药物新制剂与新剂型的开发。电话:0851-5652056。E-mail:642055255@qq.com

(收稿日期:2016-06-02 修回日期:2016-08-15)

(编辑:刘 萍)

吲哚美辛为非甾体类抗炎、解热、镇痛药,抗炎、解热作用明显,其抗炎作用较氢化可的松强2倍,临床上对炎症性疼痛有良好的镇痛作用,主要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,同时可能引起神经副作用、肾损伤等问题,限制了其在临床上的应用。吲哚美辛的分子量为357.79,熔点为155~162℃,在生物药剂学分类系统(BCS)中属于第二类“低溶解性高渗透性”^[1-2]。为了减小其口服给药毒副作用,目前采用经皮给药的研究报道较多。由于亲水凝胶基质制备工艺成熟、皮肤亲和力较好、基质构成骨架、释放易控制,故本研究采用亲水凝胶基质制备了吲哚美辛亲水凝胶贴剂,以达到缓控药物释放及避免胃肠道不良反应的目的。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);TK-12B型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司);初黏力测定装置和中药巴布剂成型机(由贵阳中医学院药物制剂实验室提供)。

1.2 药品与试剂

吲哚美辛原料药(批号:YY-17J6C1,纯度:>99.5%) 和羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、羟丙甲基纤维素(HPMC)、聚乙烯醇1750(PVA-1750)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP) K30、卡波姆940均购于上海源叶生物科技有限公司,均为分析纯;PVA-124(进口分装,广州医药站化学试剂公司,批号:920315,分析纯);明胶、三乙醇胺、丙三醇、丙二醇均为分析纯;纯净水为娃哈哈纯净水,其他用水为贵阳中医学院药物制剂实验室自制蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 工艺路线

吲哚美辛亲水凝胶贴剂制备流程图见图1。

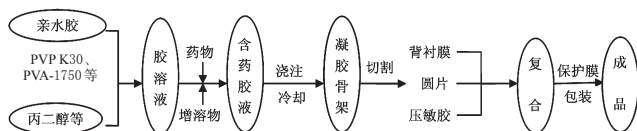


图1 吲哚美辛亲水凝胶贴剂制备流程图

Fig 1 Preparation flow of Indomethacin hydrophilic gel patch

2.2 制备工艺

参考文献[3-6],采用流涎法作为成型工艺。对基质辅料处理及加入药物过程为:(1)PVA-1750,用适量85%乙醇浸泡过夜,醇解后滤过,沥干,重复1次,50℃烘干,备用;(2)称适量(1)项下PVA-1750与明胶于6~8倍量水中溶胀过夜,85~90℃水浴加热30min,制成混合胶溶液A;(3)称适量PVP K30、CMC-Na与卡波姆940,混合,于6~8倍量水中过夜溶胀,溶解,加热至80℃,制成混合胶溶液B;(4)各取适量甘油与丙二醇,

混合,按1g卡波姆940:1.35g三乙醇胺的比例加入三乙醇胺,然后加入适量吲哚美辛原料药,搅拌使药物溶解完全,加热至80℃保存,作为混合胶溶液C;(5)将混合胶溶液B、C对应加入混合胶溶液A中,边加边搅拌,并加水至600g,搅拌均匀,作为30贴制剂的混合亲水凝胶液;(6)将混合亲水凝胶液于50℃水浴保温,静置4h,排除气泡;(7)最后于每个空白贴剂胶圈中浇注含药混合胶液20g,延展,冷冻2h,自然晾干50~60h,形成厚度一致、均匀、色泽统一的贴剂薄片。贴剂规格:直径7cm的圆形贴片,载药量为12.5mg。

2.3 成型指标评价

参阅文献[4-6],初步筛选采用贴剂基质处方的成型性作为评价指标,分别进行外观评价、初黏力测定、柔软性评价、保湿性测定。评分标准见表1。

表1 评分标准

Tab 1 Scoring criteria

指标	最好	较好	好	一般	较差	很差
	25分	20分	15分	10分	5分	0分
外观性	++++	+++	++	+	0	-
初黏力(球号)	≥9号	8号~<9号	7号~<8号	6号~<7号	4号~<6号	<3号
柔软性(次数)	≥45	40~<45	30~<40	12~<30	5~<12	<5,或过柔,呈黏膏
保湿性(M _t)	<7.0%	>8%~<15%	>12%~<25%	>27%~<35%	>35%~<45%	>50%

2.3.1 外观性(Y₁) 分别用“+”对贴剂的外观进行评价。贴剂表面光滑整洁、整体均匀一致记1个“+”,色泽好记1个“+”,反复折叠后表面平整、无褶皱记1个“+”,无气泡、无颗粒团块记1个“+”,以上均不达标记为“0”,如果贴剂难以成型、外观差记为“-”。

2.3.2 初黏力(Y₂) 贴剂应有很好的黏性,贴于皮肤后不易揭离。参考2015年版《中国药典》(四部)通则0952第一法,采用球斜坡法测定贴剂的初黏力,以所用小球的型号进行评分,小球号数越大,初黏力越好。

2.3.3 柔软性(Y₃) 贴剂成型面体应有一定弹性,坚实且反折时没有裂纹,贴于皮肤表面有舒适感。以反复折叠贴剂至出现折痕、断裂、变形等现象的次数进行评分,折叠次数越多,评分越高,柔软性越好。

2.3.4 保湿性(Y₄) 参考化妆品保湿性研究方法(失水率测定法)^[5-6]评价保湿性。将贴剂置于35℃干湿条件下48h后测定贴剂基质失水量 $\Delta M = M_0 - M_1$,失水率 $M_t = \Delta M / M_0 \times 100\%$,式中 M_0 为初始质量, M_1 为48h后质量。基于 M_t 值大小,评价贴剂的保湿性, M_t 值越小,保湿性越好。

2.4 混合水平的均匀设计试验

2.4.1 试验设计 采用混合水平的均匀设计试验^[4-10]对基质处方中主要辅料进行初步筛选,即PVA-1750、PVP K30、甘油、明胶、CMC-Na、卡波姆940、HPMC用量;除以上因素外,各组处方中丙二醇量按与甘油量比例加入。利用均匀设计的混合水平因素表安排各辅料用量(用量为30贴的辅料量,每贴载药量为12.5mg),以成型

指标的综合评分 $Y(Y=Y_1/Y_{1max} \times 100 \times 0.2 + Y_2/Y_{2max} \times 100 \times 0.4 + Y_3/Y_{3max} \times 100 \times 0.1 + Y_4/Y_{4max} \times 100 \times 0.3)$ 作为指标,采用 DPS 7.05 软件安排均匀设计试验。混合水平的均匀设计因素与水平见表 2,试验安排与结果见表 3。

表 2 混合水平的均匀设计因素与水平

Tab 2 Factors and levels of mixed level of uniform design

因素	水平					
	N ₁	N ₂	N ₃	N ₄	N ₅	N ₆
X ₁ (PVA-1750,g)	2	5	8	11	14	17
X ₂ (PVP K30,g)	2	6	10	14		
X ₃ (甘油,g)	5	10	15	20		
X ₄ (明胶,g)	1	4	7	10		
X ₅ (CMC-Na,g)	2	6	10	14		
X ₆ (卡波姆940,g)	1	2	3			
X ₇ (HPMC,g)	1	2	3			

表 3 混合水平的均匀设计试验安排与结果(n=3)

Tab 3 Arrangement and results of mixed level of uniform design(n=3)

编号	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	外观性 (Y ₁)	初黏力 (Y ₂)	柔软性 (Y ₃)	保湿性 (Y ₄)	综合评分(Y)
1	5.00	6.00	10.00	1.00	14.00	1.00	2.00	10.00	8.00	8.00	8.00	43.33
2	14.00	10.00	15.00	4.00	2.00	1.00	2.00	6.00	5.00	8.00	5.00	28.83
3	17.00	6.00	15.00	7.00	10.00	1.00	1.00	8.00	1.00	3.00	15.00	34.50
4	2.00	6.00	15.00	7.00	2.00	3.00	3.00	5.00	15.00	15.00	15.00	67.50
5	14.00	10.00	5.00	4.00	14.00	3.00	3.00	4.00	15.00	1.00	5.00	42.17
6	5.00	10.00	20.00	10.00	14.00	2.00	1.00	20.00	20.00	15.00	20.00	100.00
7	11.00	14.00	15.00	1.00	6.00	3.00	1.00	10.00	15.00	12.00	15.00	70.50
8	8.00	2.00	5.00	4.00	2.00	2.00	1.00	10.00	8.00	10.00	6.00	41.67
9	2.00	14.00	5.00	7.00	10.00	2.00	2.00	8.00	15.00	5.00	5.00	48.83
10	8.00	14.00	10.00	10.00	6.00	1.00	3.00	5.00	15.00	8.00	10.00	55.33
11	11.00	2.00	20.00	1.00	10.00	2.00	3.00	15.00	8.00	7.00	15.00	58.17
12	17.00	2.00	10.00	10.00	6.00	3.00	2.00	6.00	15.00	3.00	10.00	53.00

2.4.2 回归分析 根据实验数据,分别以指标 Y₁~Y₄和 Y 作为因变量,各因素 X₁~X₇作为自变量,利用 DPS 7.05 软件进行二次多项式逐步回归法分析^[11-13]。获得因变量与自变量间的二次多项式回归方程为: Y₁=15.400-1.189X₃-0.490X₅+0.034 7X₃²-0.032 3X₁X₅+0.047 1X₁X₆+0.014 0X₂X₆+0.086 5X₃X₅-0.007 48 X₄X₆-0.105X₄X₇-0.005 68X₅X₆(R=0.999 9, P=0.003 5); Y₂=-6.823+2.020X₁+0.210X₅-0.111X₁X₁-0.029 8X₅²-0.160X₁X₇+0.049 6X₂X₃-0.037 9X₃X₄+0.784X₄X₆+0.041 8X₅X₆+0.288X₅X₇(R=0.999 9, P=0.009 8); Y₃=15.338-1.505X₂+0.164X₅-1.245X₆²-0.038 2X₁X₅-0.474X₁X₆+0.450 4X₁X₇+0.587X₂X₇+0.988X₃X₆-0.746X₃X₇-0.056 6X₄X₅(R=0.999 9, P=0.015 0); Y₄=20.668-1.033X₃-8.520 8X₆-0.024 2X₁²-0.011 2X₅X₅+0.080 0X₁X₅-0.011 4X₂X₅-0.022 2X₂X₇+0.784X₃X₆+0.047 5X₁X₅-0.139X₅X₇(R=0.999 9, P=0.003 5); Y=16.812+3.447X₁+0.542X₅-0.302X₁²-0.006 9X₅²+0.150X₁X₁+0.012 4X₂X₃-0.005 5X₃X₄+1.038X₃X₆-0.163X₃X₇+0.144X₄X₅(R=0.999 9, P=0.006 2)。综合评分 Y 与自变量间二次项回归分析

结果见表 4。

表 4 二次项逐步回归分析结果

Tab 4 Quadratic regression analysis results

因素	偏相关系数	t	P
X ₁	0.999 9	67.302 5	0.000 2
X ₅	0.988 1	6.435 8	0.023 3
X ₁ ²	-0.999 9	112.412 8	0.000 1
X ₅ ²	-0.827 7	1.474 9	0.278 2
X ₁ X ₅	0.999 7	39.294 2	0.000 6
X ₃ X ₅	0.994 0	9.101 2	0.011 9
X ₄ X ₅	-0.811 2	1.387 2	0.299 8
X ₅ X ₆	0.999 9	218.310 5	0.000 1
X ₅ X ₇	-0.999 4	28.597 4	0.001 2
X ₅ X ₈	0.999 5	31.010 7	0.001 0

结合以上结果并本着“成本节约”原则,确定吡啶美辛亲水凝胶贴剂的基质处方:PVA-1750 7.686 g、PVP K30 9.662 g、甘油 19.992 g、明胶 9.999 g、CMC-Na 13.997 g、卡波姆 940 3.000 g、HPMC 1.500 g。

2.4.3 验证试验 按筛选的基质处方制备 3 批吡啶美辛亲水凝胶贴剂,分别按“2.3”项下方法评价其成型指标,结果贴剂表面平整、光滑、无褶皱,基质均匀一致,色泽良好,无气泡,黏附力较强,柔软性良好,结果见表 5。

表 5 验证试验结果

Tab 5 Results of verification test

批次	外观	初黏力(球号)	柔软性(次数)	失水率,%
1	+++	8	40	12.4
2	+++	8	45	11.1
3	+++	9	43	12.3
均值	+++	8	42	11.9
评分	20	22	20	20.0

2.5 离体透皮试验

2.5.1 色谱条件 采用高效液相色谱法测定吡啶美辛含量。其中,色谱柱为 Diamonsil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-0.1%磷酸水(60:40),流速为 1 mL/min,紫外分光检测器,检测波长为 228 nm,柱温为 35 ℃,进样量为 10 μL。在该色谱条件下,吡啶美辛的出峰时间为(9.0±0.3) min,理论板数不低于 4 000,其色谱峰与相邻杂质峰的分度度≥2.5。

2.5.2 透皮条件 采用 Franz 透皮扩散装置检测 6 批次吡啶美辛亲水凝胶贴剂的离体透皮情况。接收池体积为 7.0 mL,接触面积为 2.92 cm²;以硝酸纤维素膜为透皮介质,孔径 0.45 μm,用肉豆蔻酸异丙酯浸渍过夜,除去表面油脂后用于离体透皮试验;pH 7.3 磷酸盐缓冲液作为接收液,离体皮肤固定在扩散池上,角质层向外,剪取固定大小贴剂,紧贴于离体皮肤角质层,确保无气泡存在;水浴恒温至(36±1) ℃,电磁恒速搅拌 320 r/min;分别于 2、4、6、8、12、16、24、48 h 取样 2 mL,同时补入等质量空白接收液;将取的接收液用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,作为供试品,进样测定吡啶美辛峰面积,计算累积透过量(Q)。Q=(c_n×V+∑_{i=1}ⁿ⁻¹ c_i×V_i)/A,式中 V 为接收池体积

(mL), A 为接触面积(cm^2), c_n 为第 n 个取样点的浓度, c_i 为第 i 个取样点的浓度, V_i 为取样体积(mL)。

2.5.3 结果 以 $Q(\mu\text{g}/\text{cm}^2)$ 对取样时间 t 作图, 绘制透皮曲线, 同时采用零级、一级、Higuchi 动力学模型对透过情况进行拟合。吲哚美辛亲水凝胶贴剂的离体透皮曲线见图 2, 透皮动力学模型拟合结果见表 6。

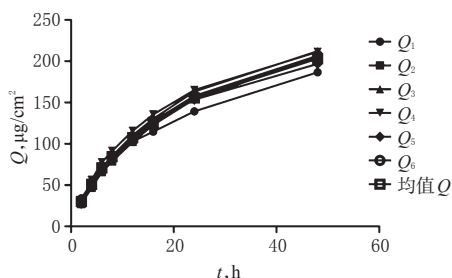


图 2 吲哚美辛亲水凝胶贴剂的离体透皮曲线($n=6$)

Fig 2 *in vitro* transdermal curve of Indomethacin hydrophilic gel patch ($n=6$)

表 6 吲哚美辛亲水凝胶贴剂的透皮动力学模型拟合结果

Tab 6 Kinetics model fitting of *in vitro* transdermal diffusion of Indomethacin hydrophilic gel patch

组号	零级动力方程	一级动力方程	Higuchi 动力方程
1	$Q=3.106 6t+51.44(R^2=0.911 1)$	$\ln(Q)=0.030 7t+4.00(R^2=0.719 5)$	$Q=27.545t^{0.5}+1.69(R^2=0.990 1)$
2	$Q=3.713 5t+44.51(R^2=0.913 7)$	$\ln(Q)=0.036 5t+3.89(R^2=0.703 3)$	$Q=32.893t^{0.5}-4.84(R^2=0.990 9)$
3	$Q=3.767 5t+50.63(R^2=0.909 4)$	$\ln(Q)=0.034 2t+4.01(R^2=0.728 4)$	$Q=33.405t^{0.5}-9.70(R^2=0.988 3)$
4	$Q=3.702 6t+54.56(R^2=0.878 8)$	$\ln(Q)=0.034 3t+4.03(R^2=0.645 4)$	$Q=33.222t^{0.5}-6.10(R^2=0.977 9)$
5	$Q=3.483 2t+49.10(R^2=0.885 9)$	$\ln(Q)=0.034 6t+3.94(R^2=0.668 7)$	$Q=31.174t^{0.5}-7.69(R^2=0.980 8)$
6	$Q=3.666 9t+49.50(R^2=0.903 2)$	$\ln(Q)=0.034 7t+3.97(R^2=0.694 3)$	$Q=32.614t^{0.5}-9.58(R^2=0.987 6)$
均值	$Q=3.573 4t+49.96(R^2=0.901 1)$	$\ln(Q)=0.034 1t+3.98(R^2=0.694 5)$	$Q=31.809t^{0.5}-7.70(R^2=0.986 9)$

由图 2、表 6 可知, 所制备的吲哚美辛亲水凝胶贴剂能缓慢透皮释放 48 h, 透皮释放行为符合 Higuchi 动力学模型($R^2=0.986 9$)。

3 讨论

经皮给药中甘油与丙二醇合用常用比例是 1:1、1:2^[3-6]。笔者对两种比例进行考察时发现, 1:1 合用使吲哚美辛亲水凝胶贴剂变得更柔软、与皮肤更亲和, 因此决定按 1:1 合用甘油与丙二醇。其中, 卡波姆 940 需按 1:1.35 加入三乙醇胺后才形成凝胶, 随 pH 增到 7.3 所制凝胶初黏力达到相关要求; 由于吲哚美辛显酸性, 基于前

期关于 BCS 理论研究, 利用有机碱-三乙醇胺调节吲哚美辛的溶解度, 使其全部溶解后再加入混合胶液中, 可提高其透皮效果。因此, 三乙醇胺用量为 1.4 倍卡波姆 940 的量。

笔者研究发现, HMPG 使基质呈现泛泡沫化, 结合回归模型分析, 其对贴剂成型无显著影响, 故后期可以考虑从处方中去除 HPMG。

参考文献

- [1] Nilufer T, Haritha M, Hongling Z. Biopharmaceutics classification system-based biowaivers for generic oncology drug products: case studies[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015, 16(1):5-9.
- [2] 李素丽, 刘桂卿. 吲哚美辛凝胶剂体外透皮特性的初步研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(52):154-155.
- [3] 罗明生, 高天惠, 宋民宪. 中国药用辅料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006:276-342.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015:480.
- [5] 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):176-178.
- [6] 祝冬青, 孔庆新. 均匀设计法优选葛根总黄酮提取工艺[J]. 中国药房, 2009, 20(3):190-191.
- [7] 陈艳, 许景峰, 王金萍, 等. 均匀设计法优化抗晕动中药处方[J]. 中国药房, 2010, 21(7):607-609.
- [8] 赖先荣, 吴秦西, 向永臣, 等. 均匀设计优选藏药如达胃宁的组方[J]. 中国药房, 2010, 21(19):1734-1736.
- [9] 董晓晨, 赵文明. 均匀设计试验筛选阿替洛尔分散片的处方[J]. 中国药房, 2013, 24(41):3906-3909.
- [10] 何凤慈, 陈亮, 宋宏宇. 度米芬渗透泵片的研制[J]. 中国药房, 2005, 16(22):18-20.
- [11] 李智勇, 邱建永, 欧阳炜, 等. 均匀设计法优选桂龙凝胶膏剂的基质处方[J]. 今日药学, 2014, 24(10):712-715.
- [12] 谢伟杰, 张永萍, 徐剑, 等. 罐疗作为经皮给药物理促渗新技术的研究状况[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2015, 17(7):1530-1536.
- [13] 李明艳, 胡丽芳. 白芥平喘凝胶膏剂基质配比考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22):29-31.

(收稿日期:2016-07-07 修回日期:2016-09-01)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅