

制川乌凝胶膏剂基质处方优化及体外释放研究^Δ

吴璐*, 吴维刚, 江亭, 王希霖, 杨华生[#](江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)01-0037-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.01.10

摘要 目的: 优化制川乌凝胶膏剂基质处方工艺并考察其体外释放特性。方法: 以初黏力、剥离强度、感官评价的综合评分为评价指标, 采用星点设计-响应面法优化制川乌凝胶膏剂基质中聚丙烯酸钠(NP700)、甘羟铝、酒石酸、聚乙烯吡咯烷酮K90(PVP K90)的比例。采用改良的Franz扩散池法, 以制川乌中6种酯型生物碱[苯甲酰新乌头原碱(BM)、苯甲酰乌头原碱(BA)、苯甲酰次乌头原碱(BH)、新乌头碱(MT)、次乌头碱(HT)、乌头碱(AT)]的累积释放量为评价指标, 进行制川乌凝胶贴膏剂的体外释放试验。结果: 优化的基质处方为NP700-甘羟铝-酒石酸-PVP K90(1.72:0.10:0.02:1.65, m/m/m/m); 验证试验中BM、BA、BH、MT、HT、AT 6种酯型生物碱的含量分别为52.77、28.52、28.78、8.81、8.75、8.21 μg/g, 综合评分为118.67 ± 1.33(RSD=4.62%, n=3)。BM的体外释放行为符合Higuchi方程, 其余5种生物碱体外释放行为符合零级动力学方程, BM、BA、BH、MT、HT、AT 12 h累积释放量分别为12.04、2.95、3.55、2.64、2.48、1.97 μg/cm²。结论: 优化基质处方所制备的制川乌凝胶膏剂外观、黏着力及体外释放效果良好。本研究可为制川乌的新剂型开发提供依据。

关键词 制川乌; 凝胶膏剂; 基质处方优化; 星点设计; 体外释放; 酯型生物碱

Study on Optimization of Formulation Matrix of Processed *Aconitum carmichaelii* Hydrogel Patch and Its *in vitro* Drug Release

WU Lu, WU Weigang, JIANG Ting, WANG Xilin, YANG Huasheng(College of Pharmacy, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize formulation matrix of processed *Aconitum carmichaelii* hydrogel patch, and to investigate its *in vitro* drug release. METHODS: The ratio of NP700, dihydroxyaluminum aminoacetate, tartaric acid and PVP K90 in processed *A. carmichaelii* hydrogel patch matrix was optimized by central composite design-response surface method (CCD-RSM) with initial adhesion, peel strength and sensory evaluation as evaluation indexes. The modified Franz diffusion cell method was used for *in vitro* drug release test processed *A. carmichaelii* hydrogel patch using accumulative release amount of six ester type alkaloids benzene [benzoyl mesaconine (BM), benzoyl aconitine (BA), benzoylhy paconine (BH), mesaconitine (MT), hy paconitine (HT) and aconitine (AT)] as evaluation indexes. RESULTS: The optimal matrix formulation was NP700-dihydroxyaluminum aminoacetate-tartaric acid- PVP K90 (1.72:0.10:0.02:1.65, m/m/m/m). In validation test, the contents of six ester type alkaloids were 52.77, 28.52, 28.78, 8.81, 8.75, 8.21 μg/g (RSD < 5%, n=3), comprehensive score was 118.67 ± 1.33 (RSD=4.62%, n=3). The release behavior of BM *in vitro* conformed to the Higuchi equation. The release behaviors of other 5 alkaloids were consistent with the Higuchi equation. 12 h accumulative release amounts of BM, BA, BH, MT, HT and AT were 12.04, 2.95, 3.55, 2.64, 2.48, 1.97 μg/cm², respectively. CONCLUSIONS: The processed *A. carmichaelii* hydrogel patch prepared by matrix prescription is good in appearance, adhesion and *in vitro* release. The research can provide a basis for the development of new dosage form of processed *A. carmichaelii*.

KEYWORDS Processed *Aconitum carmichaelii*; Hydrogel patch; Matrix formulation optimization; Central composite design; *In vitro* drug release; Ester type alkaloids

制川乌为毛茛科乌头属植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Dex. 的干燥母根炮制品。现代研究表明, 制川乌中含有毒性较强的双酯型生物碱乌头碱(Aconitine),

AT)、次乌头碱(Hypaconitine, HT)、新乌头碱(Mesaconitine, MT)及毒性较低的单酯型生物碱苯甲酰乌头原碱(Benzoylaconine, BA)、苯甲酰次乌头原碱(Benzoylhy-

煎颗粒中芒果苷、辛弗林的含量[J]. 中南药学, 2014, 12

Δ 基金项目: 江西省卫生和计划生育委员会科技计划项目(No.20163008); 江西省教育厅科学技术研究项目(No.GJJ150836)

* 讲师。研究方向: 中药新剂型、中药传统理论。电话: 0791-87118658。E-mail: 1033147985@qq.com

通信作者: 副教授, 博士。研究方向: 中药新剂型、中药传统理论。电话: 0791-87118645。E-mail: yanghuasheng456@126.com

(3): 265-267.

[14] 宁娜, 韩建军. 地骨皮的化学成分与药理作用[J]. 现代药物与临床, 2010, 25(3): 172-176.

[15] 杨韵, 徐波. 牡蛎的化学成分及其生物活性研究进展[J]. 中国现代中药, 2015, 17(12): 1345-1349.

(收稿日期: 2017-06-08 修回日期: 2017-08-10)

(编辑: 刘柳)

aconine, BH)、苯甲酰新乌头原碱(Benzoylmesaconine, BM),以及毒性更低的脂型生物碱。AT、HT、MT为制川乌中药理活性成分,同时亦是毒性成分,常引起神经和心脏毒性。由于口服毒性较大^[1-3],制川乌在外用制剂中,尤其是在传统橡皮膏与黑膏药中应用更为广泛,主要用于治疗风湿痹症^[4]。传统橡皮膏、黑膏药剂型与现代凝胶膏剂比较,在载药量、皮肤刺激性方面有一些缺陷。凝胶膏剂的基质主要为亲水性高分子材料,对中药提取物的亲和性更好^[5]。本试验将制川乌生物碱提取物制备成凝胶膏剂,采用星点设计-响应面法对凝胶膏剂基质处方进行优化,并对优化处方基质制备的凝膏的体外释放行为进行了研究,为制川乌外用新剂型开发提供基础。

1 材料

1.1 仪器

Agilent1260 高效液相色谱仪,包含 Agilent 化学工作站(美国 Agilent 公司);YB-P6 智能透皮试验仪(天津药典标准仪器厂);BS110S 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

1.2 对照品与试剂

BM(批号:111795-201102)、BA(批号:111794-201102)、BH(批号:111796-201002)、MT(批号:110799-201106)、HT(批号:110798-201307)、AT(批号:101720-201111)对照品均购自中国食品药品检定研究院,纯度均大于98%;聚丙烯酸钠(NP700,陕西太白山制药有限责任公司);甘羟铝(陕西太白山制药有限责任公司);丙三醇(国药集团化学试剂有限公司);酒石酸(西陇化工股份有限公司);聚乙烯吡咯烷酮 K90(PVP K90,天津市博迪化工有限公司);水为自制纯化水,其他试剂均为分析纯。

1.3 药材

制川乌饮片购自江西恒源药业集团有限公司,产地四川,经江西中医药大学付小梅教授鉴定为毛茛科植物乌头母根的炮制加工品^[6];制川乌生物碱提取液为自制液^[7-8],含 BM、BA、BH、MT、HT、AT 分别为 593.56、320.8、323.69、110.39、98.44、92.32 μg/mL。

2 方法与结果

2.1 凝胶膏剂的制备

A相制备:分别称取处方量的PVP K90、酒石酸以及制川乌提取液,混合均匀后加入剩余量的水,即得。

B相制备:分别称取处方量的甘油、NP700、甘羟铝,将NP700和甘羟铝均匀分散于甘油中,即得。

将A相一次性加入B相中,快速研磨,待混合均匀后将其涂于带背衬层的无纺布上,室温放置24 h,即得。

2.2 凝胶膏剂质量评价方法的建立

2.2.1 感官评分 参考文献[9-10]的方法,以膏体外观的均匀性、稠度、涂展性、皮肤追随性和反复揭贴与残留性为主观考察指标,每个指标20分。

2.2.2 初黏力评分 参考2015年版《中国药典》(四部)

通则0952黏附力测定第一法测定^[11]。记录供试品能黏住的最大球号。评分标准为:14号小球计60分;13号小球计48分;12号小球计36分;11号小球计24分;10号小球计12分;9号及以下小球计0分。

2.2.3 剥离强度评分 参考2015年版《中国药典》(四部)通则0952黏附力测定第三法测定^[11]。记算剥离强度。评分标准为:3.3~3.8 N计20分;2.8~3.3 N计16分;2.3~2.8 N计12分;1.8~2.3 N计8分;1.3~1.8 N计4分;1.3 N以下计0分。

2.2.4 评分指标 在单因素试验中以感官评价和初黏力为评价指标,在星点设计-效应面法优化试验中以基质的感官评价、初黏力和剥离强度的综合评分为评价指标,综合评分=感官评分+剥离强度评分+初黏力评分^[12-13]。

2.3 单因素试验

按照“2.1”项下方法制备凝胶膏剂,以感官评价和初黏力为评价指标,对凝胶膏剂性能影响较大的NP700、甘羟铝、甘油、酒石酸、PVP K90用量5个因素选取合适的水平进行考察,固定其他成分含量不变,加水至100 g。结果,按综合评分≥60分确定各组分的用量范围分别是:NP700 0.65~2.65 g、甘羟铝 0.05~0.17 g、甘油 6~10 g、酒石酸 0.015~0.110 g、PVP K90 0.6~1.8 g。单因素试验设计与结果见表1。

表1 单因素试验设计与结果
Tab 1 Design and results of single factor tests

辅料种类	用量, g	指标评分					综合评分		
		初黏力	均匀性	稠度	涂展性	皮肤追随性		反复揭贴与残留	
NP700	0.65	36	16	8	12	12	8	92	
	1.15	36	16	12	16	16	16	112	
	1.65	36	16	16	16	12	12	108	
	2.15	24	12	16	12	12	12	88	
	2.65	24	12	12	8	12	12	80	
	3.15	0	8	8	4	4	8	32	
	0.01	0	8	12	8	8	12	48	
	0.05	48	12	12	12	12	16	112	
	0.09	24	12	16	8	12	16	88	
甘羟铝	0.13	24	16	8	8	8	12	76	
	0.17	12	8	12	8	8	12	60	
	0.21	0	4	4	4	8	16	36	
	甘油	2	0	4	4	4	4	0	16
		6	24	12	12	8	12	8	76
		10	24	12	16	12	12	8	84
		14	12	4	4	12	12	4	48
		18	12	4	4	8	8	4	40
		22	12	0	0	4	4	0	20
酒石酸	0.015	24	12	16	8	8	8	76	
	0.035	24	16	16	12	12	8	88	
	0.060	24	16	12	12	12	12	88	
	0.085	12	12	8	16	8	12	68	
	0.110	12	12	8	12	8	8	60	
	0.135	0	8	4	4	4	4	24	
	PVP K90	0.2	12	8	12	8	8	8	56
		0.6	24	16	16	12	12	16	96
		1.0	24	12	12	12	12	12	84
1.4		12	12	12	8	8	12	64	
1.8		24	8	12	8	8	8	68	
2.2		24	4	8	8	4	4	52	

2.4 星点设计-响应面法优化基质处方

2.4.1 试验设计 单因素考察甘油加入量为6 g时,凝胶膏剂成型性好,因此,固定甘油的加入量为6 g。在此基础上,以综合评分为指标,考察NP700(X_1)、甘羟铝(X_2)、酒石酸(X_3)、PVP K90(X_4)的最优用量。按“2.1”项下方法制备凝胶膏基质,按“2.2”项下方法计算各指标得分。因素与水平见表2。星点设计与结果见表3。

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素			
	X_1, g	X_2, g	X_3, g	X_4, g
-1	0.65	0.05	0.015	0.6
0	1.65	0.11	0.06	1.2
1	2.65	0.17	0.110	1.8

表3 星点设计与结果($n=3$)

Tab 3 Design and results of CCD($n=3$)

试验号	因素				指标			
	X_1, g	X_2, g	X_3, g	X_4, g	初黏力评分	剥离强度评分	感官评分	综合评分
1	0	1	-1	0	36	16	60	112
2	-1	0	-1	0	24	12	56	92
3	1	-1	0	0	48	8	44	100
4	0	0	0	0	48	12	64	124
5	1	1	0	0	24	8	56	88
6	0	1	1	0	36	8	48	92
7	0	0	-1	1	48	16	52	116
8	0	0	1	1	36	12	56	104
9	0	0	0	0	36	8	72	116
10	0	-1	1	0	36	12	60	108
11	0	0	0	0	36	8	72	116
12	0	0	1	-1	24	4	56	84
13	-1	1	0	0	24	12	52	88
14	0	0	-1	-1	12	8	64	84
15	0	-1	0	1	36	8	68	112
16	0	0	0	0	36	8	72	116
17	0	0	0	0	36	8	68	112
18	1	0	1	0	36	4	44	84
19	1	0	0	1	36	4	48	88
20	-1	0	0	-1	24	4	52	80
21	0	1	0	1	48	4	60	112
22	0	-1	0	-1	48	4	56	108
23	0	-1	-1	0	36	16	56	108
24	-1	-1	0	0	36	8	52	96
25	0	1	0	-1	24	8	44	76
26	1	0	0	1	60	4	44	108
27	-1	0	1	0	36	8	48	92
28	1	0	-1	0	36	12	56	104
29	-1	0	0	1	24	8	48	80

2.4.2 线性拟合与方差分析 采用Design-Expert 8.06软件进行多元回归拟合,得到的基质综合评分(Y)与基质因素变量的二次回归方程模型为 $Y=3.67+58.92X_1+71.39X_2+736.87X_3+56.03X_4-16.67X_1X_2-100X_1X_3+8.33X_1X_4-1666.67X_2X_3+222.22X_2X_4-100X_3X_4-17.4X_1^2-1361.11X_2^2-2960X_3^2-30.28X_4^2$ 。方差分析结果说明该模型显著($P<0.0001, R^2=0.9109$),预测好(失拟项 $P=0.2575>0.05$),试验稳定性好(变异系数 $CV=5.78%$),详见表4。

表4 方差分析结果

Tab 4 Analysis of variance

误差来源	离均差平方和	自由度	F	P
模型	4780.53	14	10.23	<0.0001
X_1	876.11	1	26.24	0.0002
X_2	4.73	1	0.13	0.7229
X_3	388.70	1	11.64	0.0042
X_4	255.05	1	7.64	0.0152
X_1X_2	4.00	1	0.12	0.7344
X_1X_3	100.00	1	2.99	0.1055
X_1X_4	100.00	1	2.99	0.1055
X_2X_3	100.00	1	2.99	0.1055
X_2X_4	256.00	1	7.67	0.0151
X_3X_4	36.00	1	1.08	0.3167
X_1^2	1963.85	1	58.81	<0.0001
X_2^2	155.74	1	4.66	0.0486
X_3^2	355.20	1	10.64	0.0057
X_4^2	770.66	1	23.08	0.0003
残差	467.47	14		
失拟差	390.67	10	2.03	0.2575
纯误差	76.80	4		
总和	5248.00	28		
$R^2=0.9109$				
$CV=5.78%$				

2.4.3 响应面法优化试验 根据“2.4.2”项下结果,选择对模型有显著作用的 X_1, X_3, X_4 及交互作用显著的 $X_1X_3, X_2X_3, X_1X_4, X_3X_4$ 绘制响应面的三维图和等高线图,详见图1。

由图1A可知,NP700与PVP K90、NP700和甘羟铝、NP700和酒石酸的三维图曲面陡峭,且等高线图呈椭圆形,说明各因素之间存在交互作用。

2.4.4 验证试验 利用Design-Expert 8.06软件优化处方为NP700 1.72 g、甘羟铝0.10 g、PVP K90 1.65 g、酒石酸0.02 g。其预测最大综合评分为118.78。按照最优处方条件制备3批样品进行验证,样品中制川乌6种酯型生物碱BM、BA、BH、MT、HT、AT的含量分别为52.77、28.52、28.78、8.81、8.75、8.21 $\mu\text{g/g}$,结果显示综合评分为 118.67 ± 1.33 ($RSD=4.62%, n=3$),与预测值的相对误差为0.09%,提取模型预测较好,结果见表5。

2.5 制川乌6种酯型生物碱含量测定方法建立及体外释放试验

参考文献[8,14]的方法。

2.5.1 色谱条件 Kromasil C_{18} 色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相A:四氢呋喃300 mL+乙腈500 mL,流动相B:醋酸铵0.77 g+纯化水1000 mL+冰醋酸0.5 mL,梯度洗脱(0~48 min, 15% A; 48~49 min, 26% \rightarrow 35% A; 49~58 min, 35% A; 58~65 min, 35% \rightarrow 15% A);流速:1 mL/min;检测波长:230 nm;柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;进样量:40 μL 。

2.5.2 混合对照品溶液的制备 精密称取AT、HT、MT、BA、BH和BM对照品适量,用0.01 mol/L盐酸水溶液制成质量浓度分别为54.4、151.2、134.4、50.8、49.2、331.2 $\mu\text{g/mL}$ 的混合液对照品溶液,即得。

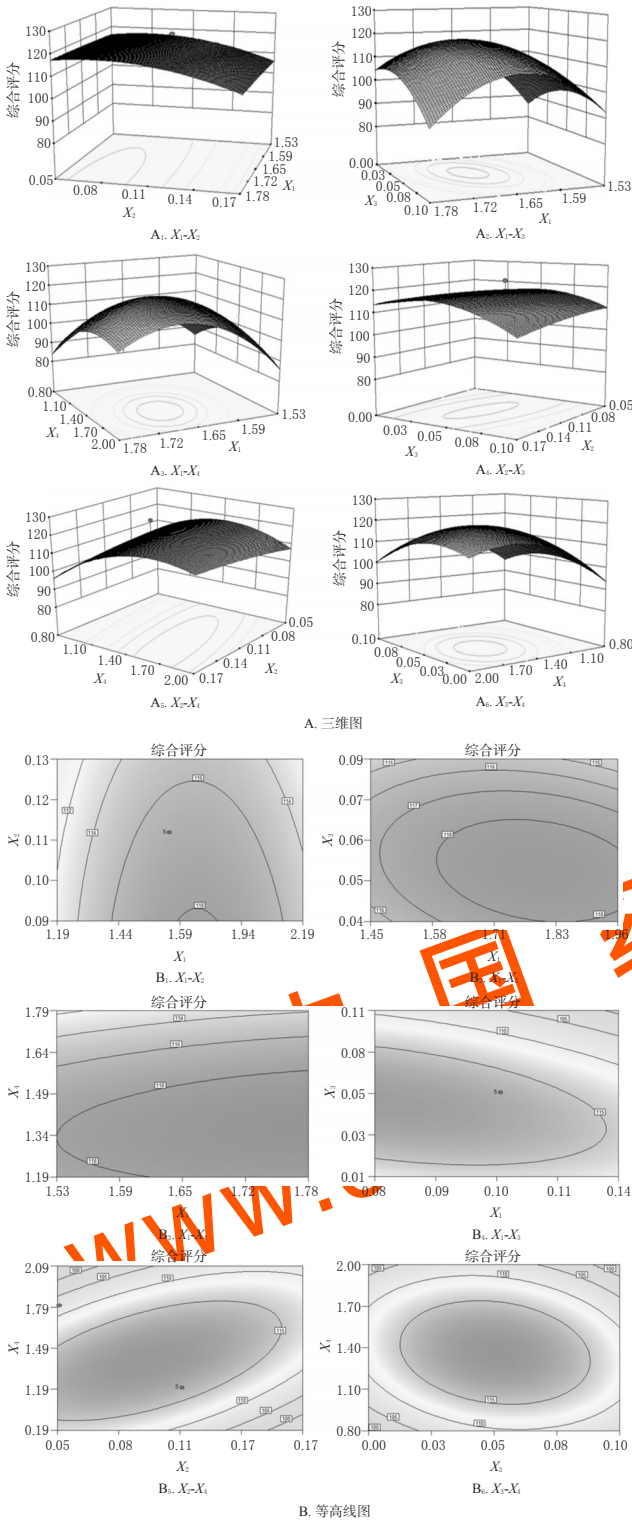


图1 各因素交互作用响应面三维图和等高线图
Fig 1 Three-dimensional response surface plot and contour plot of factor interaction effect

表5 验证试验结果 ($n=3$)

Tab 5 Results of validation tests ($n=3$)

试验号	NP700,g	甘羟铝,g	酒石酸,g	PVP K90,g	初黏力,分	剥离强度,分	感官评分,分	综合评分
1	1.72	0.10	0.02	1.65	36	8	72	116
2	1.72	0.10	0.02	1.65	48	8	68	124
3	1.72	0.10	0.02	1.65	48	4	64	116

2.5.3 样品溶液的制备 取表3中各膏剂,加氨试剂调节pH 10左右,用氯仿萃取5次,每次10 mL,合并氯仿,低温蒸干,残渣用2 mL 0.01 mol/L 盐酸溶液溶解,过滤后按“2.5.1”项下色谱条件进样测定。

2.5.4 空白对照溶液的制备 取空白接收液15 mL,加氨试剂调节pH 10左右,用氯仿萃取5次,每次10 mL,合并氯仿,低温蒸干,残渣用0.01 mol/L 盐酸溶液2 mL溶解,过滤后按“2.5.1”项下色谱条件进样测定。

2.5.5 方法学考察 按“2.5.1”项下色谱条件,对接收液中BM、BA、BH、MT、HT和AT等6种生物碱含量测定方法进行考察,结果6种生物碱线性关系良好,进样量线性范围分别为8.28~165.60、6.35~127.00、12.30~123.00、6.72~134.40、7.56~151.20、8.16~81.60 ng/mL,精密度试验中RSD均小于2% ($n=6$),重复性试验中RSD值均小于3% ($n=3$),16 h内稳定性试验中RSD值均小于2% ($n=6$),空白样品对6中生物碱含量测定无干扰,分离度均大于1.5,色谱图见图2。

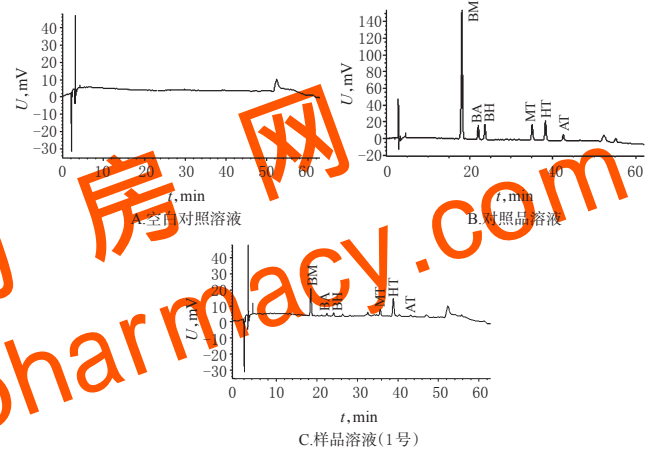


图2 高效液相色谱图

Fig 2 HPLC chromatograms

2.5.6 体外释放试验 按优化后处方制备制川乌凝胶贴膏,用0.8 μm 微孔滤膜替代皮肤,将凝胶贴膏贴于微孔滤膜上,采用改良Franz扩散池法进行试验。扩散池的有效面积为1.76 cm^2 ,15 mL生理盐水作为接收液,温度控制在 $(37 \pm 0.2)^\circ\text{C}$,磁搅拌转速为300 r/min。于0.5、1.4、6、8、12 h取出全部接收液,同时补充空白接收液。按“2.5.3”项下方法制备样品,按“2.5.1”项下条件测定峰面积并计算累积释放量(Q)^[15]。

2.5.7 数据处理与分析 单位面积下 Q 的计算公式为 $Q_n = (\sum C_i \cdot V) / A$,以 Q_n 对 t 做曲线,并对曲线进行拟合。式中 C_i 是第 i 个取样点测得的药物质量浓度。本试验中, $i=0.5、1、4、6、8、12$; V 为15 mL; A 为1.76 cm^2 。绘制 $Q-t$ 曲线,结果见图3。

凝胶膏剂中BM、BA、BH、MT、HT、AT的12 h Q 值分别为12.04、2.95、3.55、2.64、2.48和1.97 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($n=6$)。对上述释放数据进行拟合,结果见表6。

由表6可知,BM的体外释放规律符合Higuchi方程,提示其释放的主要形式是扩散,且具有缓释效应。

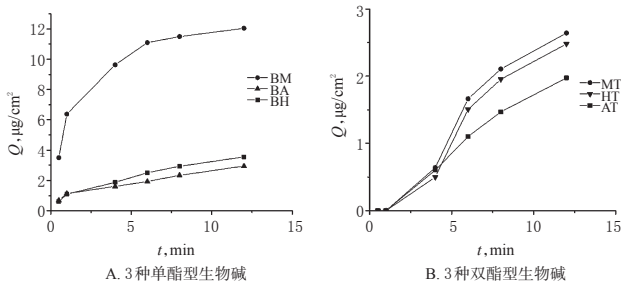


图3 6种生物碱成分的 $Q-t$ 曲线

Fig 3 Accumulative release-time curve of six alkaloids

表6 6种成分的 $Q-t$ 模型拟合方程

Tab 6 Accumulative release-time model fitting equation of six components

生物碱种类	拟合方程	方程类型	R^2
BM	$Q=3.032 0t^{1/2}+2.732 7$	Higuchi方程	0.907 2
BA	$Q=0.185 1t+0.800 8$	零级方程	0.976 1
BH	$Q=0.250 9t+0.777 5$	零级方程	0.962 6
MT	$Q=0.251 0t-0.143 0$	零级方程	0.958 6
HT	$Q=0.235 9t-0.165 5$	零级方程	0.957 1
AT	$Q=0.181 8t-0.097 1$	零级方程	0.986 2

BA、BH、MT、HT、AT的体外释放规律符合零级动力学方程,提示药物基本上是恒速缓慢释放,释放过程与药物浓度无关。

3 讨论

本试验在用单因素试验筛选基质处方用量时发现, NP700、甘羟铝、甘油、酒石酸、PVP K90等辅料的用量对凝胶膏剂性能的影响并不是单纯的线性关系,辅料的用量存在一定的最佳范围。另外,辅料之间可能也存在一些交互作用,比如甘羟铝与酒石酸的用量对NP700交联的影响,可能是影响凝胶膏剂性能的关键。综合以上因素,笔者采用星点设计-响应面优化法进行凝胶基质最优处方的筛选,该方法能对影响因素进行非线性拟合,并能同时考虑多个因素对试验结果的影响,通过响应面图反映结果较为直观,且对结果预测较好,比较适合用于凝胶膏剂处方的优化。

通过体外释放试验发现,制川乌凝胶膏剂中BM的主要释药方式为自由扩散,而其他5种生物碱为缓慢恒速释放;此外,3种单酯型生物碱在用药后1h内具有一定突释效应,3种双酯型生物碱的释放具有时滞性。6种成分释放行为的差异可能与其含量和化学结构有关。BM含量远高于其他5种生物碱,从含量较高的凝胶骨架中以扩散的方式缓慢释放到含量较低的接受液中;其他5种生物碱由于含量低,无法自由扩散,凝胶骨架对其释放产生了控释作用。单酯型生物碱水溶性较强,比较容易释放到接收液中,因此有突释效应;双酯型生物碱亲脂性较强,较难从凝胶骨架中释放到接收液中,因此产生了时滞效应。

凝胶膏剂属于经皮给药制剂,2015年版《中国药典》(四部)对经皮给药制剂的药物释放没有明确规定。目前,多采用Franz扩散池法研究经皮给药制剂中药物的

体外透皮行为。本试验在参考文献基础上,用0.8 μm的微孔滤膜代替皮肤,研究制川乌凝胶膏剂中6种生物碱的体外释放行为,可初步反映制川乌凝胶膏剂体外释放的特征,为经皮给药制剂的体外释放研究与质量评价方法提供参考。课题组将进一步研究制川乌凝胶膏剂的体外透皮释药特征与局部药动学特征,并进行体内外相关性研究。

综上,本试验制备的制川乌凝胶膏剂基质载药量高,外观、黏着力及体外释放效果良好;本研究为制川乌的新剂型开发提供了基础,并为制川乌凝胶膏剂的应用提供了依据。

参考文献

- [1] 王景红,刘菁华,汪文琪,等.类风湿关节炎常用药物及其不良反应[J].中国药房,2014,25(48):4601-4603.
- [2] 孙晨,奇锦峰,余文浩,等.10种肾毒性中药对小鼠肾脏有机阴离子转运体的影响[J].中国药房,2015,26(19):2673-2676.
- [3] 曹国琼,张永萍,徐剑,等.乌头的药理与毒理作用及减毒的研究进展[J].贵州农业科学,2013,41(2):61-64.
- [4] 师彬,王平,毕建云,等.乌头生物碱类成分透皮吸收的研究进展[J].中国药房,2014,25(23):2176-2178.
- [5] 宋立华,刘淑芝.中药凝胶膏剂的研究进展分析[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(22):133-136.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:40.
- [7] 张聿梅,鲁静,蒋渝,等.川乌和制川乌中单酯及双酯型生物碱成分的含量测定[J].药物分析杂志,2005,25(7):807-812.
- [8] 杨华生,梁秉文,黎晓丽,等.制川乌配伍白芍对6种乌头生物碱经皮吸收的影响[J].中成药,2015,37(9):1917-1921.
- [9] 孙影,于子轩,严俊芳,等.巴布剂基质配比的研究[J].辽宁医学院学报,2008,29(4):292-294.
- [10] 范彬,石晓峰,蔺莉,等.祖师麻凝胶膏剂基质处方的优化[J].中成药,2016,38(7):1632-1636.
- [11] 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,2015:130.
- [12] 王宏丽,别海燕,司传平,等.星点设计-响应面法优化盐酸氮草斯汀温敏型原位凝胶滴鼻剂处方[J].中国药房,2016,27(1):98-100.
- [13] 林媛媛,刘静,王冬梅,等.Box-Behnken试验设计法优化宝泻灵凝胶膏剂处方及其体外透皮特性研究[J].中草药,2014,45(9):1238-1244.
- [14] 王超群,翟宏焱,朱玉,等.HPLC法同时测定经痛舒颗粒中3种单酯型生物碱的含量[J].中国药房,2015,26(9):1250-1252.
- [15] 周燕萍,瞿娇,杨全伟,等.癌痛巴布剂中细辛脂素释放度和离体透皮率的测定[J].中国药房,2016,27(4):482-484.

(收稿日期:2017-03-23 修回日期:2017-11-15)

(编辑:刘明伟)