

# 6种甘草酸盐乳膏中甘草酸的体外经皮渗透特性比较<sup>△</sup>

涂碎萍<sup>1,2\*</sup>, 侯雅琴<sup>1,2</sup>, 边原<sup>1,2</sup>, 封永莉<sup>1,2</sup>, 李晋奇<sup>1,2</sup>, 张丽娟<sup>1,2</sup>, 陈璐<sup>1,2#</sup>(1.电子科技大学附属医院/四川省人民医院药学部, 成都 610072; 2.个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072)

中图分类号 R961.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1205-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.13

**摘要** 目的:比较6种甘草酸盐乳膏剂中甘草酸的体外经皮渗透特性,为其进一步开发利用提供参考。方法:以改良的Franz扩散池和离体大鼠皮进行体外经皮渗透试验,采用高效液相色谱(HPLC)法测定6种甘草酸盐(甘草酸单铵、甘草酸二铵、甘草酸单钾、甘草酸二钾、甘草酸三钠、甘草酸二钠)乳膏剂中甘草酸24 h累积渗透量,并计算其透皮吸收速率以评价6种甘草酸盐乳膏剂的透皮特性。结果:6种甘草酸盐在大鼠皮肤的24 h累积渗透量大小顺序为甘草酸三钠(23.933  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )>甘草酸二钾(22.952  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )>甘草酸二钠(15.424  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )>甘草酸单钾(10.703  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )>甘草酸二铵(9.557  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )>甘草酸单铵(1.621  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ );经皮渗透速率快慢的顺序为甘草酸三钠[1.010 2  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ]>甘草酸二钾[0.974 5  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ]>甘草酸二钠[0.641 2  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ]>甘草酸二铵[0.399 9  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ]>甘草酸单钾[0.362 8  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ]>甘草酸单铵[0.072 6  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ]。结论:6种不同甘草酸盐乳膏剂中,甘草酸三钠体外经皮渗透速率最高。

**关键词** 甘草酸盐;乳膏剂;高效液相色谱法;透皮吸收

## Comparison of *in vitro* Percutaneous Permeation Characteristics of Glycyrrhizic Acid in 6 Kinds of Glycyrrhetate Creams

TU Suiping<sup>1,2</sup>, HOU Yaqin<sup>1,2</sup>, BIAN Yuan<sup>1,2</sup>, FENG Yongli<sup>1,2</sup>, LI Jing<sup>1,2</sup>, ZHANG Lijuan<sup>1,2</sup>, CHEN Lu<sup>1,2</sup>(1.The Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China/Dept. of Pharmacy, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China; 2.Sichuan Key Lab of Personalized Drug Therapy, Chengdu 610072, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare *in vitro* percutaneous permeation characteristics of glycyrrhizic acid in 6 kinds of glycyrrhetate creams, and to provide reference for further development and utilization. METHODS: Modified Franz diffusion cell and isolated rat skin were adopted for *in vitro* percutaneous permeation test. 24 h accumulative permeation of glycyrrhizic acid in 6 kinds of glycyrrhetate creams (monoammonium glycyrrhizinate, diammonium glycyrrhizinate, monopotassium glycyrrhizinate, dipotassium glycyrrhizinate, trisodium glycyrrhizinate, disodium glycyrrhetate) were determined by HPLC. The permeation characteristics of 6 kinds of glycyrrhetate creams were evaluated by calculating percutaneous absorption rate. RESULTS: 24 h accumulative permeation of 6 kinds of glycyrrhetate in rat skin in descending order was as follows: trisodium glycyrrhizinate (23.933  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) > dipotassium glycyrrhizinate (22.952  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) > disodium glycyrrhizinate (15.424  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) > monopotassium glycyrrhizinate (10.703  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) > diammonium glycyrrhizinate (9.557  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) > monoammonium glycyrrhizinate (1.621  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ). The percutaneous permeation rate in descending order was as follows as trisodium glycyrrhizinate [1.010 2  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ] > dipotassium glycyrrhizinate [0.974 5  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ] > disodium glycyrrhizinate [0.641 2  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ] > diammonium glycyrrhizinate [0.399 9  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ] > monopotassium glycyrrhizinate [0.362 8  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ] > monoammonium glycyrrhizinate [0.072 6  $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$ ]. CONCLUSIONS: The permeation rate of trisodium glycyrrhizinate is the highest among 6 kinds of glycyrrhetate creams *in vitro*.

**KEYWORDS** Glycyrrhetate; Cream; HPLC; Percutaneous absorption

皮炎湿疹是临床常见的皮肤病,病程长、易反复,严重影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。甘草酸是传统中药甘草的有效

提取成分,具有皮质激素样作用,有保肝解毒、抗炎、抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等作用<sup>[2-5]</sup>。甘草酸单铵、甘草酸二铵、甘草酸单钾、甘草酸二钾、甘草酸三钠、甘草酸二钠是甘草酸常见的6种盐,在临床上甘草酸盐是治疗湿疹的常见药物,多以静脉注射给药为主。但其口服或注射易出现蓄积,引起如水肿、低血钾、高血压及心脏异

<sup>△</sup>基金项目:四川省科技厅科技支撑计划项目(No.2013SZ0137)

\*药师,硕士研究生。研究方向:药物分析及个体化药物治疗。

E-mail:992084392@qq.com

#通信作者:主任药师,硕士。研究方向:个体化药物治疗。

E-mail:50796877@qq.com

常等症<sup>[4-5]</sup>。将甘草酸盐制成经皮给药的乳膏剂具有靶向、无创、缓释及无肝首关效应等优点,可提高患者的依从性<sup>[6]</sup>。本试验通过比较6种不同甘草酸盐乳膏剂中甘草酸体外经皮渗透结果以筛选出透皮性好的甘草酸盐,为进一步研制甘草酸盐外用制剂提供试验参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Waters2695 高效液相色谱(HPLC)仪(美国 Waters 公司)、BP211D 电子天平(德国 Sartorius 公司);优普 UPR-II-5T 超纯水器(成都超纯科技有限公司);Biosharp 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜(Biosharp 生物科技有限公司);RYJ-6B 药物透皮扩散试验仪(上海黄海药检仪器有限公司);HC-2518 高速离心机(安徽中科中佳科技有限公司);W201D 恒温水浴锅(上海申顺生物科技有限公司)。

### 1.2 药材与试剂

甘草酸单铵对照品(成都普思生物科技有限公司,批号:PS0061-0020,纯度:98.5%);甘草酸单铵、甘草酸二铵、甘草酸单钾、甘草酸二钾、甘草酸三钠、甘草酸二钠原料药均购自湖北恒绿源科技有限公司(批号:HLY20160305-33、HLY20160305-31、HLY20160305-12、HLY20160305-13、HLY20160524-05、HLY20160306-35,纯度:均大于98%);甘油、硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、十六醇、十二烷基硫酸钠、羟苯乙酯原料药均购自湖南尔康制药股份有限公司(批号:000120161004、101820161001、105620160103、105120160502、102420160105、10362016-0101,纯度:均大于99%);白凡士林原料药(南昌白云药业有限公司,批号:20160101,纯度:99%);甲醇、乙腈均为色谱纯;磷酸、乙醇为分析纯,水为纯化水。

### 1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠 20 只,  $\delta$ , 体质量 180~200 g, 由四川省人民医院实验动物研究所提供, 实验动物生产合格证号:SCXK(川)2015-030。

## 2 方法与结果

### 2.1 乳膏剂的制备

2.1.1 空白乳膏剂 取 70 g 单硬脂酸甘油酯、140 g 硬脂酸、85 g 白凡士林、20 g 十六醇、1 g 羟苯乙酯混合,于水浴上加热至 70  $^{\circ}\text{C}$  左右,制得油相;10 g 十二烷基硫酸钠、85 g 甘油溶于适量纯化水中,并加热至 70  $^{\circ}\text{C}$  左右,得水相;将油相缓缓加入水相中,不断搅拌,凝固,即得空白乳膏剂。

2.1.2 6 种甘草酸盐乳膏剂 取 6 种甘草酸盐原料药各 5 g, 分别置于研钵中,以等量递加原则加入“2.1.1”项下制备的空白乳膏剂适量,顺时针研磨,即得甘草酸盐乳膏剂,经含量测定其中甘草酸含量为 10%,置于冰箱(4  $^{\circ}\text{C}$ )中保存。使用前用玻璃棒混匀,避免药物沉降。

### 2.2 甘草酸盐含量测定方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱:Phenomenex  $\text{C}_{18}$ (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ );流动相:乙腈-含 0.05% 磷酸盐缓冲液(35:65, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:252 nm;柱温:30  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量:20  $\mu\text{L}$ 。

2.2.2 甘草酸单铵标曲贮备液的制备 精密称取甘草酸单铵对照品 10 mg,用 90% 甲醇溶液溶解定容至 10 mL 量瓶中,摇匀,即得质量浓度为 1 mg/mL 的甘草酸单铵标曲贮备液(甘草酸质量=甘草酸单铵质量/1.02)。取质量浓度为 1 mg/mL 甘草酸单铵标曲贮备液适量,以含 20% 乙醇的生理盐水溶液稀释,摇匀,即得质量浓度为 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的甘草酸单铵标曲贮备液,置于冰箱(4  $^{\circ}\text{C}$ )中保存。

2.2.3 甘草酸单铵质控贮备液的制备 精密称取甘草酸单铵对照品 10 mg,用 90% 甲醇溶液溶解定容至 10 mL 量瓶中,摇匀,即得质量浓度为 1 mg/mL 的甘草酸单铵质控贮备液。取质量浓度为 1 mg/mL 的甘草酸单铵质控贮备液适量,以含 20% 乙醇的生理盐水溶液稀释,摇匀,即得高、中、低质量浓度(45.00、7.50、0.47  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )的甘草酸单铵质控贮备液,置于冰箱(4  $^{\circ}\text{C}$ )中保存。

2.2.4 样品处理 取 6 种甘草酸盐乳膏剂的透体吸收液各 200  $\mu\text{L}$ , 分别加入 400  $\mu\text{L}$  二氯甲烷,涡旋 3 min, 14 000 r/min 离心 5 min(离心半径 6 cm), 取上清液 20  $\mu\text{L}$  进样。

2.2.5 标准曲线的制备 取质量浓度为 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的甘草酸单铵标曲贮备液适量,加入含 20% 乙醇的生理盐水溶液稀释,摇匀,分别制得质量浓度为 60.00、30.00、15.00、7.50、3.75、1.87、0.94、0.47、0.23、0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$  工作液,按“2.2.4”项下方法处理,进样测定。以各质量浓度溶液对照品峰面积积分值( $y$ )对质量浓度( $x$ ,  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )进行线性回归,得回归方程  $y=1.80\times 10^4x+1.39\times 10^2$  ( $R^2=0.9992$ )。结果表明,甘草酸单铵质量浓度在 0.12~60.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  范围内线性关系良好。

2.2.6 系统适用性试验 分别取质量浓度为 7.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的甘草酸单铵标曲贮备液、“2.1.1”项下空白乳膏剂、“2.1.2”项中的甘草酸二钠乳膏剂,按“2.2.4”项下方法处理后,按“2.3.2”项下方法处理 24 h 后,再按“2.2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱。结果表明,乳膏基质中的物质对测定无干扰,色谱峰形对称,峰宽小于 0.5 min,与杂质分离度良好。色谱图见图 1。

2.2.7 方法学考察 制备低、中、高质量浓度(45.00、7.50、0.47  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )质控样品进行方法学考察,结果,日内精密度试验的  $\text{RSD}\leq 1.79\%$  ( $n=6$ ), 日间精密度的  $\text{RSD}\leq 1.93\%$  ( $n=3$ ); 常温下 5 d 内稳定性试验的  $\text{RSD}\leq 1.53\%$  ( $n=3$ ); 平均加样回收率为 96.5%,  $\text{RSD}\leq 0.72\%$  ( $n=9$ ), 均符合相关要求。

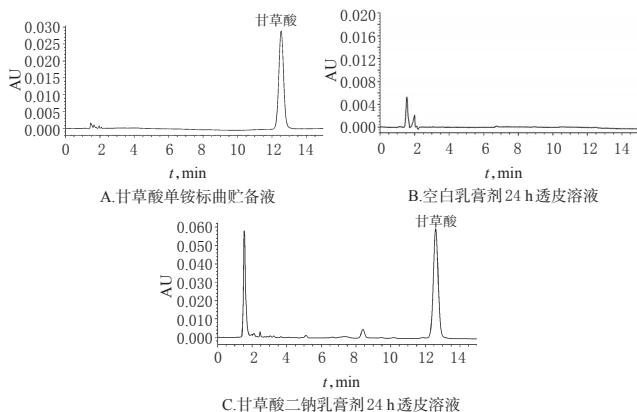


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

### 2.3 体外透皮试验

2.3.1 离体皮肤制备 取20只SD大鼠,迅速摘眼球处死,将腹部毛剃尽,剪下腹部皮肤,小心去除皮下组织和脂肪,用生理盐水清洗干净,保存于生理盐水中冷藏,24 h内使用,使用前检查皮肤的完整性<sup>[7-8]</sup>。

2.3.2 累积渗透量( $Q$ )和透皮速率计算结果 取“2.3.1”项下SD大鼠皮肤,用生理盐水冲洗,自然固定在Franz扩散池上,有效扩散面积为 $3.14\text{ cm}^2$ ,使皮肤表面面向供药室,皮肤里层与接受液刚好接触。接受液为脱气并预热( $32\text{ }^\circ\text{C}$ )的含20%乙醇的生理盐水溶液<sup>[8-11]</sup>,磁力搅拌转速为 $500\text{ r/min}$ ,接受室水浴温度为 $32\text{ }^\circ\text{C}$ 。供药室中先加入适量生理盐水,透皮 $30\text{ min}$ 排除皮肤内空气及杂质后,重新换入脱气并预热( $32\text{ }^\circ\text{C}$ )的含20%乙醇的生理盐水溶液。精密称取含药乳膏 $0.5\text{ g}$ ,均匀涂抹于供药室大鼠皮肤上,6种甘草酸盐乳膏与皮肤完全接触。分别于 $0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、10、12、24\text{ h}$ 时取样 $0.5\text{ mL}$ ,并及时补充 $0.5\text{ mL}$ 接受液。接受液用 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 水系微孔滤膜滤过,弃去初滤液,收集滤液,作为测定用的供试品溶液。按照下列公式计算各时间点6种甘草酸盐乳膏剂的 $Q$ <sup>[12-13]</sup>:

$$Q = \frac{V_0(c_n + \frac{V}{V_0} \sum_{i=1}^{n-1} c_i)}{A} = \frac{c_n \times V_0 + V \times \sum_{i=1}^{n-1} c_i}{A}$$

式中, $A$ 为接收池面积, $V_0$ 为接收液总体积, $V$ 为取样体积, $n$ 为取样次数, $i$ 为取样时间。 $c_i$ 为 $i$ 时间取样时接受液的药物质量浓度, $c_n$ 为 $n$ 次取样时接收液中药物质量浓度。对药物渗透曲线( $Q-t$ )作切线,切线的斜率即为经皮渗透速率( $J$ )。24 h内不同时间累积渗透量见表1;累积渗透量与时间关系的方程式见表2;累积渗透量与时间的关系见图2。

表1、表2结果显示,在相同乳化体系中,6种甘草酸盐的 $Q$ 大小为甘草酸三钠>甘草酸二钾>甘草酸二钠>甘草酸单钾>甘草酸二铵>甘草酸单铵; $J$ 快慢为

甘草酸三钠>甘草酸二钾>甘草酸二钠>甘草酸二铵>甘草酸单钾>甘草酸单铵。通过HPLC法测定6种甘草酸盐乳膏剂中甘草酸体外透皮量,结果发现以上6种不同甘草酸盐乳膏剂中甘草酸三钠和甘草酸二钾的体外经皮透皮率相对较高。

表1 6种甘草酸盐乳膏体外累积渗透量比较

Tab 1 Comparison of in vitro accumulative permeation among 6 kinds of glycyrrhetate creams

样品	$Q, \mu\text{g}/\text{cm}^2$											
	0.25 h	0.5 h	0.75 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h	
甘草酸单钾	1.836	2.368	2.481	2.120	3.061	3.991	4.661	4.941	5.835	6.596	10.703	
甘草酸二钾	0.627	1.656	0.708	1.003	2.191	4.914	8.015	10.331	12.205	12.862	22.952	
甘草酸二钠	0.064	0.190	0.565	1.464	2.371	3.313	4.466	5.696	7.678	8.296	15.424	
甘草酸二铵	0	0.314	0.657	0.775	1.789	2.817	2.807	4.093	5.326	5.681	9.557	
甘草酸三钠	0.595	1.117	1.880	1.643	3.209	5.755	8.461	10.018	12.665	15.043	23.933	
甘草酸单铵	0	0	0	0	0.724	1.181	1.125	1.068	1.146	1.449	1.621	

表2 6种甘草酸盐乳膏的经皮渗透速率

Tab 2 Percutaneous properties of 6 kinds of glycyrrhetate creams

样品	$Q-t$ 回归方程	$r$	$J, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$
甘草酸单钾	$Q=0.3628t+2.1580$	0.990 2	0.362 8
甘草酸二钾	$Q=0.9745t+0.9738$	0.978 2	0.974 5
甘草酸二钠	$Q=0.6412t+0.5093$	0.989 4	0.641 2
甘草酸二铵	$Q=0.3999t+0.5839$	0.970 5	0.399 9
甘草酸三钠	$Q=1.0102t+1.3743$	0.980 6	1.010 2
甘草酸单铵	$Q=0.0726t+0.3034$	0.666 4	0.072 6

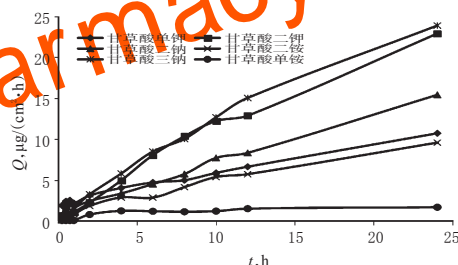


图2 6种甘草酸盐乳膏渗透曲线比较

Fig 2 Comparison of permeation curves of 6 kinds of glycyrrhetate creams

### 3 讨论

本试验采用等量递加法将甘草酸盐原料药加入空白基质,以适量甘油和水改善黏度,研磨后制备成含药量达10%的甘草酸盐乳膏剂,研究其体外经皮渗透性。试验结果表明,在相同制备方法下,相同质量浓度的6种甘草酸盐乳膏剂其药物累积渗透量及经皮渗透率差异较大。原因可能与6种甘草酸盐乳膏剂的黏度及大鼠皮肤上分布的离子通道相关<sup>[14-15]</sup>。

药物透过角质层速度是药物经皮吸收的主要限速步骤。而多数研究显示,药物透过角质层主要通过细胞间质途径,忽略了上皮细胞膜的离子载体和通道蛋白对药物透过性的影响。通道蛋白是横跨细胞膜的亲水性通道,允许适当大小的离子顺浓度梯度通过。离子通道

的特殊结构,只允许特定离子通过<sup>[16-17]</sup>。本试验结果中, $Q$ 大小为甘草酸三钠>甘草酸二钾>甘草酸二钠>甘草酸单钾; $J$ 快慢为甘草酸三钠>甘草酸二钾>甘草酸二钠>甘草酸单钾。显示不同甘草酸盐所含金属离子的单位摩尔数越多,其乳膏剂的累积渗透量与透皮吸收速率越高。结果提示其透皮吸收特性可能与上皮细胞膜上该金属离子的离子载体和通道蛋白的数量与细胞膜两侧浓度差相关。

药物在基质中的状态影响其吸收量,6种甘草酸盐乳膏剂中甘草酸单铵的乳膏剂黏度最大。通过调整水与甘油的比例、加入氮酮等仍无法改善其乳膏剂黏度。其原因与物理性质相关。甘草酸单铵难溶于水,在水包油型的乳膏基质中与基质亲和性差,不易分散且不易涂抹。为改善其缺陷,目前常用凝胶剂<sup>[17]</sup>或是乙醇脂质体作为甘草酸单铵载体,以改善甘草酸单铵的难溶于水的特点,从而提高其经皮渗透速率。

预试验结果表明,含10%、15%乙醇的生理盐水溶液对相关药物透皮参数无影响,但随着乙醇体积分数的增加,对相关参数的影响增大,含50%乙醇的生理盐水溶液可显著提高透皮速率。当乙醇体积分数超过20%时,正常皮肤表面的褶皱逐渐消失,并伴有脱落的鳞片状物、毛囊口扩展。因此,在大鼠皮肤的体外透皮试验中,接受液中乙醇体积分数超过20%时,将影响皮肤正常生理结构从而改变其屏障特性,因此接受液中的乙醇体积分数应控制在20%以下<sup>[18]</sup>。

本试验结果表明,6种不同的甘草酸盐乳膏剂具有不同的体外透皮特性,其中甘草酸三钠和甘草酸二钾的体外经皮渗透速率相对较高,可为进一步研制甘草酸盐外用制剂提供数据参考。

#### 参考文献

[1] 陈坤顺,李祥.复方甘草苷注射液的应用风险与防范[J].中国药物经济学,2013,8(8):32-33.  
[2] 于辉,李春香,宫凌涛,等.甘草的药理作用概述[J].现代生物医学进展,2006,6(4):77-79.  
[3] 韩瑶聘,王彬,王政雨,等.甘草酸药理作用的研究进展[J].中国新药杂志,2012,21(21):81-82.  
[4] 郝飞.甘草酸国外研究进展[J].中国药房,2001,12(8):

500-501.

[5] 任立.甘草酸单铵凝胶剂的研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2005.  
[6] MANTOVANI A, RICCIARDI C, STAZI AV, et al. Teratogenicity study of ammonium glycyrrhizinate in the Sprague-Dawley rat[J]. *Food Chem Toxicol*, 1988, 26(5): 435-440.  
[7] 陈璐,曾明辉.不同基质的氟他胺凝胶剂中氟他胺体外透皮特性比较[J].成都医学院学报,2015,10(1):35-43.  
[8] 李育卿,魏玉辉.甘草酸单铵乙醇脂质体凝胶对小鼠湿疹的疗效[J].中成药,2012,34(4):640-645.  
[9] 杨金艳,吴诗惠,罗明霞.益肤凝胶透皮吸收促进剂的筛选研究[J].中药药理与临床,2011,27(2):115-118.  
[10] 田璐,张蜀,林华庆,等.经皮给药制剂体外透皮扩散试验方法的研究进展[J].中国药房,2012,23(29):2761-2764.  
[11] 兰颐,王琼,安静,等.接受液中的乙醇浓度对药物体外透皮试验的影响[J].中国中药杂志,2013,38(16):2597-2600.  
[12] 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):2721-2723.  
[13] 王森,朱卫丰,欧水平,等.促透剂对良肤乳膏中丹皮酚、白鲜碱、樟酮和甘草次酸的体外透皮吸收及皮肤滞留量的影响[J].中国中药杂志,2009,34(14):1178-1182.  
[14] 许景峰,赵维娟,张楠,等.100种药物透皮吸收行为的实验研究及经验回归方程的推论[J].中国药理学杂志,1998,33(2):86-91.  
[15] 任立,丁平田,陈黎赞.甘草酸单铵凝胶的制备及含量的测定[J].中国药理学杂志,2005,3(3):165-168.  
[16] 李昱晖,项蕾红.离子通道对皮肤屏障修复的影响[J].国际皮肤性病杂志,2010,36(2):89-91.  
[17] 靳士晓.基于中药难溶性有效成分甘草酸的磷脂/胆盐混合纳米胶束新型给药系统的研究[D].成都:成都中医药大学,2013.  
[18] 金春英.水+混合溶剂体系的液液相平衡及在分离中的应用[D].泉州:华侨大学,2005.

(收稿日期:2017-08-29 修回日期:2018-01-26)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅