

[制 剂]

仁术微乳凝胶膏剂的制备

刘帝灵<sup>1</sup>, 朱 莉<sup>2</sup>, 林 吉<sup>1</sup>, 杨 帆<sup>2</sup>, 余志和<sup>3</sup>, 张 军<sup>1\*</sup>  
(1. 广州中医药大学新药开发研究中心, 广东 广州 510006; 2. 广东药科大学, 广东 广州 510006;  
3. 中山市黄圃人民医院, 广东 中山 528306)

**摘要:** **目的** 将仁术脐贴基质改制成微乳凝胶膏剂, 并通过其透皮吸收与止泻作用进行验证。 **方法** 制备仁术处方(砂仁、苍术、肉桂、丁香)挥发油微乳, 正交试验考察聚丙烯酸钠(NP-700)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP-K90)、甘羟铝、甘油用量对制备工艺的影响。以桂皮醛和丁香酚为指标, 改良的 Franz 扩散池法研究凝胶膏剂的体外透皮吸收。通过番泻叶致小鼠腹泻模型, 评价凝胶膏剂的止泻作用。 **结果** 最佳条件为 0.4 g PVP-K90, 1.0 g NP-700, 0.08 g 甘羟铝, 6 g 甘油。与仁术脐贴比较, 凝胶膏剂中桂皮醛、丁香酚的透皮吸收速率分别提高了 3.54、4.06 倍, 24 h 累积透过率分别提高了 2.86、2.84 倍。其止泻作用显著优于同浓度低剂量仁术脐贴(含 0.97% 挥发油), 并与后者高剂量(含 10% 挥发油)相当。 **结论** 所制备的仁术微乳凝胶膏剂透皮吸收快、止泻效果好、皮肤相容性佳, 兼备微乳与凝胶膏剂的优点。

**关键词:** 仁术微乳凝胶膏剂; 桂皮醛; 丁香酚; 工艺优化; 透皮吸收; 止泻作用

**中图分类号:** R944      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2016)12-2570-05

**doi:**10.3969/j.issn.1001-1528.2016.12.009

Preparation of Renzhu Microemulsion Cataplasm

LIU Di-ling<sup>1</sup>, ZHU Li<sup>2</sup>, LIN Ji<sup>1</sup>, YANG Fan<sup>2</sup>, YU Zhi-he<sup>3</sup>, ZHANG Jun<sup>1\*</sup>  
(1. Research & Development Center for New Chinese Drugs, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 2. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 3. Huangpu People's Hospital of Zhongshan City, Zhongshan 528306, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To change the umbilical paste substrate of Renzhu Formula into microemulsion cataplasm and to verify its percutaneous absorption and antidiarrheal effect. **METHODS** Orthogonal test was used for investigating the effects of varied dosages of sodium polyacrylate (NP-700), polyvinyl pyrrolidone (PVP-K90), aluminium glycinate and glycerin on the microemulsion process of volatile oils extracted from Renzhu Formula. With cinnamaldehyde and eugenol as indicative constituents, modified Franz diffusion cell was applied to studying the *in vitro* percutaneous absorption of cataplasm. The cataplasm's antidiarrheal effect was evaluated through diarrhea mice model induced by senna. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 0.4 g PVP-K90, 1.0 g NP-700, 0.08 g aluminium glycinate and 6g glycerin. The percutaneous absorption rates of cinnamaldehyde and eugenol in cataplasm were increased to 3.54 times and 4.06 times more than those in Renzhu Umbilical Paste, and the 24 h accumulated penetrating rates of them were increased to 2.86 times and 2.84 times more, respectively. The microemulsion cataplasm displayed its antidiarrheal superiority than low-dosed Renzhu Umbilical Paste at the same concentration (containing 0.97% volatile oil), which was almost similar to the high dose paste (containing 10% volatile oil). **CONCLUSION** With rapid percutaneous absorption, good antidiarrheal effect and ideal skin compatibility, the prepared Renzhu Microemulsion Cataplasm has the quality of both microemulsion and cataplasm.

收稿日期: 2016-01-04

基金项目: 广东省省部产学研结合项目(2013B090500119); 2015 年高水平大学建设专项资金(2050205); 国家自然科学基金面上项目(81274191)

作者简介: 刘帝灵(1990—), 男, 硕士生, 从事中药新药研究与开发。Tel: (020) 39358519, E-mail: 1044563486@qq.com

\* 通信作者: 张 军(1971—), 男, 研究员, 博士生导师, 从事中药新药研究与开发。Tel: (020) 39358519, E-mail: zhjxsh@aliyun.com

2570

**KEY WORDS:** Renzhu Microemulsion Cataplasm; cinnamaldehyde; eugenol; process optimization; percutaneous absorption; antidiarrheal effect

仁术脐贴由砂仁、苍术、肉桂、丁香挥发油组成,具有化湿运脾,温中止泻的功效,课题组前期已制备以蜂蜡、凡士林为基质的常规贴剂。微乳是一种由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂组成的热力学稳定的液液分散体系,对水溶性和脂溶性成分均具有较好的溶解性,生物利用度高<sup>[1]</sup>,以水溶性高分子材料为基质制备的新型外用凝胶膏剂载药量大,对皮肤刺激性小,重复揭贴性好,患儿顺应性高<sup>[2-3]</sup>。为了促进有效成分的透皮吸收和使用的方便,本实验在仁术处方挥发油微乳的基础上制备凝胶膏剂(巴布剂),以期结合微乳与凝胶膏剂的优点,并研究其透皮吸收与止泻作用,为同类制剂的研究提供参考。

## 1 材料

1.1 仪器 LC-20A 高效液相色谱仪,配置 UV 检测器、LC-20AT 泵、SIL-20A 自动进样器、Labsolution 色谱工作站(日本岛津公司);HC-3018 高速离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司);Nano-Zetasize 3000HS 激光粒度分析仪(英国马尔文仪器有限公司);CP225D 电子分析天平(十万分之一,瑞士 Mettler Toledo 公司);CZY-G 初黏力测试仪、CZY-65 持黏力测试仪(济南兰光机电技术有限公司);水浴锅(郑州英峪领科仪器设备有限公司)。

1.2 试剂 苍术采自江苏茅山;肉桂、丁香均购自广东和翔制药有限公司(批号 110801、111201、120601);砂仁购自玉林市华济中药饮片有限公司(批号 11070035);番泻叶购自广州中医药大学第一附属医院药房,以上药材均由广州中医药大学中药学院卢文彪教授鉴定为正品。Plasdone K90(批号 032300132)、Viscomate NP 700(批号 440170A)(美国 Ashland 公司);Kolliphor © HS 15(批号 16087036WO,德国 BASF 公司);桂皮醛(批号 110710-201016,含有量 > 99%)、丁香酚(批号 110725-201112,含有量 > 99%)对照品(广东省药品检验所)。丁桂儿脐贴(亚宝药业集团股份有限公司)。HPLC 所用试剂为色谱纯;水为超纯水;其他试剂为分析纯。

1.3 动物 SPF 级 NIH 小鼠,雄性,体质量 18 ~ 22 g,购自广东省医学实验动物中心,动物许可证号 SCXK(粤)2013-0020。

## 2 制剂工艺优化

2.1 仁术处方挥发油制备 取砂仁、苍术、肉桂和丁香粉末适量,加入适量水浸泡 30 min,在 100 ℃ 条件下回流提取,收集挥发油,密封避光保存,备用。按比例称取上述挥发油(砂仁挥发油 23.4%、苍术挥发油 23.9%、肉桂挥发油 20.1%、丁香挥发油 32.6%),置于棕色量瓶中,超声 5 min。摇匀,放冷,即得。

2.2 仁术处方挥发油微乳制备 通过优选乳化剂、助乳化剂种类以及绘制伪三元相图,确定微乳处方为 21.28% solutol HS15、21.28% 1,2-丙二醇、53.19% 水、4.25% 挥发油。按处方比例将 solutol HS15 和 1,2-丙二醇加入挥发油中,混匀,0.45 μm 微孔滤膜滤过,得到油相,再将其与水混合,常温下 1 400 r/min 搅拌 20 min,即得。经肉眼观察,微乳呈淡黄色透明液体,具有丁达尔现象;经激光粒度测定仪测定,微乳平均粒径为 65.3 nm, Zeta 电位为 -16.43 mV;高速离心加速试验、盐、pH 及水浴常规考察均显示微乳稳定,未见分层,仍呈澄清透明状。

### 2.3 仁术微乳凝胶膏剂工艺

#### 2.3.1 评价指标

2.3.1.1 综合感官评价<sup>[4]</sup> 以皮肤追随性、渗布程度、黏着性、膜残留为指标。

2.3.2 药物与基质加入顺序考察<sup>[5]</sup> 将 NP700、甘羟铝、甘油搅拌均匀,作为 A 相;将 PVP-K90 溶于水后,加入 EDTA-2Na(乙二胺四乙酸二钠),作为 B 相。固定微乳用量为 4 g,其他条件不变,以综合感官评分为指标,考察不同加药顺序对凝胶膏剂成型的影响。结果,将 A 相与 B 相混匀后再加入微乳在黏性上优于微乳中先加入 B 相,再加入 A 相(或先加入 A 相,再加入 B 相),故此实验均采用该方法制备凝胶膏剂。

2.3.3 制备方法<sup>[6-7]</sup> 室温下将 A 相与 B 相混匀后,加入“2.2”项下微乳,搅拌均匀,加入酒石酸继续搅拌,制得膏体。取 2.5 g,以 2.5 cm 左右半径或 5 cm × 5 cm 面积涂布于无纺布上,盖上铝箔-聚乙烯复合膜,即得。

2.3.4 单因素试验 在确定加入顺序的基础上,按照微乳用量 4 g、水 6 g、酒石酸 0.002 g、EDTA-2Na 0.02 g,以综合感官评分为指标,对凝胶

膏剂中 NP-700、PVP-K90、甘油、甘羟铝用量进行单因素试验，筛选其范围分别为 1.0 ~ 1.4、0.2 ~ 0.4、5.5 ~ 6.5、0.07 ~ 0.09 g。

2.3.5 正交试验<sup>[4,7]</sup> 在“2.3.2”、“2.3.4”项基础上，以综合感官评价为指标，正交试验考察 PVP K90 (A)、NP 700 (B)、甘羟铝 (C)、甘油 (D) 用量对凝胶膏剂工艺的影响，因素水平见表 1，试验设计及结果见表 2，方差分析见表 3。

表 1 因素水平  
Tab. 1 Factors and levels

水平	因素			
	A PVP K90/g	B NP 700/g	C 甘羟铝/g	D 甘油/g
1	0.2	1.0	0.07	5.5
2	0.3	1.2	0.08	6.0
3	0.4	1.4	0.09	6.5

表 2 试验设计及结果  
Tab. 2 Design and results of tests

试验号	A	B	C	D	综合得分
1	1	1	1	1	30
2	1	2	2	2	28
3	1	3	3	3	20
4	2	1	2	3	31
5	2	2	3	1	25
6	2	3	1	2	25
7	3	1	3	2	35
8	3	2	1	3	32
9	3	3	2	1	29
K <sub>1</sub>	26	32	29	28	—
K <sub>2</sub>	27	28.33	29.33	29.3	—
K <sub>3</sub>	32	24.67	26.67	27.67	—
R	6.00	7.33	2.67	1.67	—

表 3 方差分析  
Tab. 3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
A	62.000	2	13.285	>0.05
B	80.667	2	17.285	>0.05
C	12.667	2	2.714	>0.05
D(误差)	4.667	2	1.000	—

注： $F_{0.05}(2, 2) = 19.0$

由表 2 可知，各因素对工艺的影响依次为 B > A > C > D。由表 3 可知，各因素均无显著性影响 ( $P > 0.05$ )。最终，确定最佳处方为 A<sub>3</sub>B<sub>1</sub>C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>，即 PVP-K90 0.4 g、NP-700 1.0 g、甘羟铝 0.08 g、甘油 6 g。

2.3.6 验证试验<sup>[8]</sup> 采用优选工艺制备 3 批凝胶膏剂，按照《中国药典》2010 版一部附录 XII E 贴剂黏附力测定方法（第一法和第二法），评价其初黏力与持黏力，并进行综合感官评价。结果，凝胶

膏剂成型性良好，黏性较佳，表明该工艺合理适宜。

3 体外透皮吸收研究

3.1 桂皮醛和丁香酚含有量测定

3.1.1 色谱条件<sup>[9]</sup> Phenomenex C<sub>18</sub> 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm)；体积流量 1.0 mL/min；检测波长 230 nm；柱温室温；流动相乙腈 (A) -水 (B)，梯度洗脱 (0 ~ 3 min, 45% ~ 60% A；3 ~ 10 min, 60% A；10 ~ 12 min, 60% ~ 80% A；12 ~ 25 min, 80% A；25 ~ 30 min, 80% ~ 45% A；30 ~ 35 min, 45% A)。

3.1.2 混合对照品溶液制备 精密称取对照品桂皮醛 0.275 50 g、丁香酚 0.535 00 g，甲醇溶解并定容至 50 mL 棕色量瓶中，即得 (桂皮醛 0.055 1 mg/mL、丁香酚 0.107 0 mg/mL)。

3.1.3 供试品溶液制备 取仁术微乳凝胶膏剂或仁术脐贴透皮接受液 1 mL，0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得。

3.1.4 标准曲线绘制 精密吸取“3.1.2”项下混合对照品溶液 2、4、8、10、16、20 μL 进样，记录峰面积，以含有量 (μg) 为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归，得到标准曲线分别为桂皮醛  $Y = 2\,512\,873.913\,5\,X + 25\,910.263\,2$  ( $r = 0.999\,7$ )，在 0.110 2 ~ 1.102 0 μg 范围内呈良好的线性关系；丁香酚  $Y = 2\,059\,477.117\,4\,X - 17\,741.052\,6$  ( $r = 0.999\,9$ )，在 0.213 6 ~ 2.136 0 μg 范围内呈良好的线性关系。

3.1.5 精密度、稳定性、加样回收率试验 3 种试验所测得的 RSD 均不超过 2%，符合相关要求。

3.2 离体鼠皮制备<sup>[10]</sup> 取体质量 20 g 左右的 NIH 小鼠，处死后剃除鼠毛，剪下腹部皮肤，除去皮下脂肪层、血管及残留物，生理盐水洗净，并检查其完整性。生理盐水漂洗后，置 -20 ℃ 冰箱中冷冻保存，备用。

3.3 仁术微乳凝胶膏剂制备 同“2.3.3”项。

3.4 仁术脐贴制备 按 7 : 2 比例称取羊毛脂和白蜂蜡，共 9.903 g，置于 70 ℃ 水浴锅中，水浴加热至熔融状态，取出，冷却至适宜温度，加入“2.1”项下挥发油 0.097 g，混合均匀，放冷。取膏体 2.5 g，以 2.5 cm 左右半径涂布于无纺布上，盖上铝箔-聚乙烯复合膜，即得。

3.5 透皮吸收实验 实验装置采用改良 Franz 扩散池，供给池内径 2 cm，有效扩散面积 3.14 cm<sup>2</sup>，膏体涂抹厚度 2 mm，接受池容积 18 mL。将新鲜

离体鼠皮固定在供给池下端，角质层面向上，涂抹膏体，使其与皮肤接触而无气泡。再将供给池固定于接受池上，接受池内充满接收液（含 30% 乙醇-生理盐水）<sup>[10]</sup>，整个系统置于（32.0 ± 0.2）℃ 恒温水浴中，磁力搅拌，转速 200 r/min。于 2、4、6、8、10、12、24 h 精密吸取接收液 1 mL，补充相应量的空白接收液，0.45 μm 微孔滤膜过滤，滤液直接进行 HPLC 分析，并计算桂皮醛、丁香酚单位面积累积渗透量  $Q_n$ （μg/cm）和累积透过率  $W$ （%），计算公式如下，实验平行 3 次。

$$Q_n = \frac{C_n \times V_0 + \sum_{i=1}^{n-1} (C_i \times V_i)}{A}$$
$$W\% = \frac{Q_n \times A}{S} \times 100\%$$

其中， $C_n$  为第  $n$  个取样点的药物质量浓度， $C_i$  为第

$i$ （ $i \leq n - 1$ ）个取样点的药物质量浓度， $V_0$  为接收液总体积， $V_i$  为每次取样体积， $A$  为皮肤扩散面积， $S$  为膏体中桂皮醛或丁香酚含量。

以时间  $t$ （h）为横坐标， $Q_n$ （μg/cm）为纵坐标，绘制桂皮醛、丁香酚经皮渗透曲线。动力学模型包括 Higuchi 方程、零级动力学、一级动力学等，对结果进行拟合，比较拟合度  $R^2$ ，判断本实验所拟合的药动力学模型，从而求出透皮速率  $J$  [（μg/（cm<sup>2</sup> · h））<sup>[11]</sup>。

3.6 实验结果 由表 4 可知， $Q_n$  与  $t$  线性关系良好，表明桂皮醛、丁香酚体外渗透药动学符合零级释放方程。与仁术脐贴比较，凝胶膏剂中两者透皮吸收速率分别提高了 3.54、4.06 倍，24 h 累积透过率分别提高了 2.86、2.84 倍，具有明显的促渗透作用，结果见图 1 和图 2。

表 4 透皮吸收比较（ $n=3$ ）

Tab. 4 Comparison of transdermal absorption（ $n=3$ ）

成分	样品	回归方程	$R^2$	透皮吸收速率/ [（μg·cm <sup>-2</sup> ·h <sup>-1</sup> ）]	24 h 累积透过率/%
桂皮醛	仁术微乳凝胶膏剂	$Y=7.959\ 9X+42.945$	0.952 5	7.96	53.52
	仁术脐贴	$Y=2.249\ 1X-2.501\ 3$	0.985 8	2.25	18.71
丁香酚	仁术微乳凝胶膏剂	$Y=11.018X+40.177$	0.960 7	11.02	46.92
	仁术脐贴	$Y=2.721\ 7X+8.498\ 7$	0.958 6	2.72	16.53

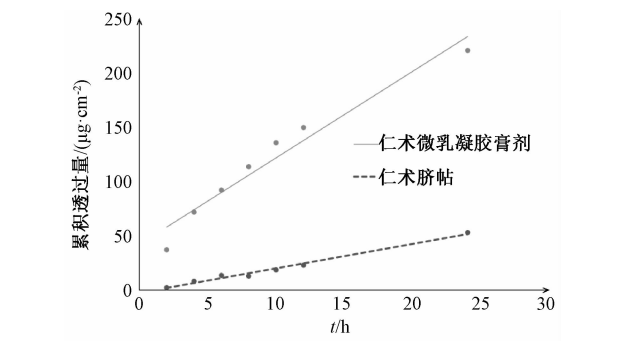


图 1 桂皮醛透皮吸收曲线

Fig. 1 Transdermal absorption curves of cinnamaldehyde

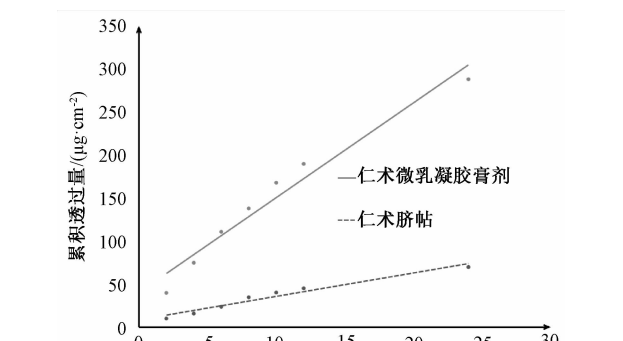


图 2 丁香酚透皮吸收曲线

Fig. 2 Transdermal absorption curves of eugenol

4 止泻作用评价

- 4.1 仁术微乳凝胶膏剂制备 同“2.3.3”项（含挥发油 0.97%）。
- 4.2 低剂量仁术脐贴制备 同“3.4”项（含挥发油 0.97%）。
- 4.3 高剂量仁术脐贴制备 同“3.4”项（含挥发油 10%）。
- 4.4 空白基质制备 同“3.4”项（不含挥发油）。
- 4.5 实验动物及分组 取 NIH 小鼠 50 只，随机

分成仁术微乳凝胶膏剂组、丁桂儿脐贴组、低剂量仁术脐贴组、高剂量仁术脐贴组和模型组，每组 10 只。

4.6 实验方法 给药前各组动物禁食，同时给予蒸馏水，4 h 后称定体质量，按 0.2 g/只剂量在各组小鼠的腹部分别涂抹相应膏体，并控制敷贴面积为 3 cm<sup>2</sup>。给药 2 h 后，番泻叶浸出液灌胃（0.3 mL/10 g），单笼观察，笼下铺吸水纸进行湿粪计数，每隔 1 h 记录累计湿粪数，并及时更换吸水纸，以湿粪多少表示腹泻程度，连续观察 4 h。

4.7 实验结果 采用  $t$  检验,通过 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,结果见表 5。由表可知,仁术微乳凝胶膏剂组药效显著优于同浓度低剂量(含挥发油 0.97%)仁术脐贴组,并与后者高剂量组(含挥发油 10%)相当。

表 5 止泻作用比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	结果		
	2 h	3 h	4 h
模型组	0	1.8±1.5	8.6±2.5 <sup>+++</sup>
丁桂儿脐贴组	0.5±1.5	2.5±2.7	4.8±3.4 <sup>**</sup>
低剂量仁术脐贴组	0.1±0.3	2.9±2.4	6.7±1.8 <sup>+++</sup>
仁术微乳凝胶膏剂组	0	1.3±2.0	3.5±2.5 <sup>***</sup>
高剂量仁术脐贴组	0.1±0.3	0.7±0.7	3.3±2.3 <sup>***</sup>

注:与模型组比较,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ ;与仁术微乳凝胶膏剂组比较,\*\*\* $P < 0.001$

5 讨论

前期课题组考察了以卡波姆 U10、U941 和 NP-700 为主要基质的凝胶膏剂黏性,发现采用 NP-700 基质制备者黏性较佳。甘羟铝能提供  $Al^{3+}$ ,与 NP-700 中的羧基交联,从而形成交联型基质,但若用量过少,交联不完全,膏体内聚力差,黏性增加;用量过多,交联过度,膏面黏性降低<sup>[12]</sup>。甘油既可溶解 A 相中的基质,又可起到滋润皮肤的作用。PVP-K90 作为黏合剂<sup>[13]</sup>,具有优良的黏合效果。因此,本实验选择 NP-700、甘羟铝、甘油及 PVP-K90 作为影响因素,以期制备成型性良好、黏性较佳、皮肤适应强的凝胶膏剂。

透皮吸收实验显示,与仁术脐贴(常规脂溶性基质)相比,仁术微乳凝胶膏剂能更好地促进药物经皮吸收,其原因可能为微乳可增加处方药物的溶解度,而且其水油两性基团更能增强药物在角质层的流动性<sup>[2]</sup>,并且水溶性凝胶膏剂亦有利于挥发油从中释放及透皮吸收,并且还可能与具有促进药物吸收的 1,2-丙二醇有关<sup>[14-15]</sup>。

药效实验表明,仁术微乳凝胶膏剂止泻作用显著优于同浓度仁术脐贴,并与浓度高出近 10 倍的后者相当,这可能与止泻成分在微乳凝胶膏剂中的透皮吸收速率更快,累计透过率更高有关。

综上所述,本实验制得的仁术微乳凝胶膏剂兼备微乳与凝胶膏剂的优点,具有良好的涂展性,重

复揭贴性好,透皮吸收速率快,累计透过率高,止泻效果显著,可为同类制剂的研究提供参考。

参考文献:

[1] 贾晓斌,贾东升,施 峰,等.环淫羊藿苷元微乳的制备及肠吸收研究[J].中国中药杂志,2010,35(4):435-438.

[2] 章烨雯,王 琼,于竞新,等.止痛微乳凝胶膏的制备及体外评价[J].北京中医药大学学报,2015,38(4):253-259,291.

[3] 程红梅,付正英,王长菊,等.多指标正交试验优选乳痛消凝胶膏剂的制备工艺研究[J].中医药导报,2015,21(1):59-61.

[4] 宣伟东,袁志仙,成 熙.正交试验法优选生姜抗晕凝胶膏剂的制备工艺[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(7):53-55.

[5] 刘宣麟,何承辉,邢建国,等.复方没食子凝胶膏剂制备工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(20):39-42.

[6] 白 洁,陆 洋,杜守颖,等.川芎贴膏制备工艺及其体内外评价研究[J].中华中医药杂志,2013,28(5):1259-1266.

[7] 吴静澜,郭璐玫,龚 艳,等.三七总皂苷透皮凝胶膏剂的制备和含量测定[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(7):20-23.

[8] 朱力阳,马 建,涂 禾,等.丁桂凝胶膏剂的制备工艺研究[J].成都中医药大学学报,2013,36(3):21-23.

[9] 刘 璇,张振海,陈 彦,等.秋水仙碱微乳的制备及体外经皮渗透研究[J].中草药,2011,42(10):1963-1967.

[10] 付文艳,杨维旭,翁高雅,等.高山红景天挥发油对盐酸小檗碱体外透皮吸收的影响[J].中成药,2013,35(5):1101-1104.

[11] 马晓莉,曹松云,仇金龙,等.大蒜硝黄膏中芒硝体外经皮渗透实验研究[J].中成药,2014,36(7):1542-1545.

[12] 朱春赞,张娣丹,张永太,等.雷公藤多苷凝胶膏剂的处方优化[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(12):16-18.

[13] 李玲慧,黄海波,楼步青,等.正交实验法优选双黄巴布剂的基质配方[J].现代中药研究与实践,2010,24(3):55-57.

[14] 魏玉辉,张建萍,段好刚,等.苦豆子总碱温敏凝胶的制备及体外评价[J].中成药,2015,37(10):2318-2320.

[15] 周 密,徐晓勇,马凤森,等.雷公藤涂膜剂的制备及其体外透皮试验[J].中成药,2015,37(3):526-529.