

· 药剂与炮制 ·

丹皮酚自微乳经皮给药系统的处方优选及药剂学性质评价

苏菊^{1,2}, 吴朝花¹, 姜丰¹, 沈祥春¹, 陶玲^{1*}, 茅向军^{2*}

(1. 贵州医科大学 贵州省普通高等学校天然药物药理与成药性评价特色重点实验室, 贵阳 550025;
2. 贵州省食品药品检验所, 贵阳 550004)

[摘要] **目的:**制备丹皮酚自微乳给药系统并评价其透皮吸收特性。**方法:**采用加乳化剂滴定法绘制伪三元相图,筛选乳化剂、助乳化剂的种类及其各组分比例,考察丹皮酚自微乳的最大载药量,丹皮酚自微乳最优处方加入50倍量水乳化后,通过透射电镜观察丹皮酚自微乳的外观形态,利用激光粒度仪测定粒径分布及Zeta电位,采用Franz扩散池法考察丹皮酚自微乳的透皮吸收特性。**结果:**丹皮酚自微乳以薄荷油为油相,乳化剂为聚山梨酯-80,助乳化剂为无水乙醇,以上各组分比例为2:6:2,最大载药量 $100\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$,丹皮酚自微乳加水乳化后,外观为规整的球形,分布较均匀,粒径 $(63.2\pm 0.27)\text{ nm}$,Zeta电位 $(0.14\pm 0.29)\text{ mV}$;透皮吸收12 h时,丹皮酚自微乳的单位面积累计经皮渗透量 $589.10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。**结论:**制备的丹皮酚自微乳给药系统澄清透明、粒径适宜、性质稳定,符合自微乳制剂的要求,且体外透皮吸收效果较好。

[关键词] 薄荷油;丹皮酚;自微乳;透皮吸收;聚山梨酯-80;累计经皮渗透量;粒径

[中图分类号] R283.6;R94;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)17-0011-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017170011

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170609.1500.004.html>

[网络出版时间] 2017-06-09 15:00

Preparation of Paeonol Self-microemulsion Transdermal Delivery System with Peppermint Oil as Carrier

SU Ju^{1,2}, WU Chao-hua¹, JIANG Feng¹, SHEN Xiang-chun¹, TAO Ling^{1*}, MAO Xiang-jun^{2*}

(1. Key Laboratory of Pharmacology and Pharmacological Evaluation of Natural Medicines in Guizhou Province, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China;
2. Guizhou Institute for Food and Drug Control, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To prepare paeonol self-microemulsion system and evaluate its transdermal absorption characteristics. **Method:** The pseudo-ternary phase diagram was prepared by adding the emulsifier titration method, the types and components of emulsifiers and co-emulsifier were screened, and the maximum drug loading of paeonol self-microemulsion was determined. The appearance of the microemulsion was observed by transmission electron microscopy (TEM). The particle size distribution and Zeta potential of the microemulsion were determined by laser scattering particle size analyzer. The transdermal absorption characteristics of paeonol self-microemulsion were investigated by Franz diffusion cell method. **Result:** Taking peppermint oil as the oil phase, tween-80 as the emulsifier and absolute ethanol as the co-emulsifier, and the ratio of these components was 2:6:2. The maximum drug loading of paeonol self-microemulsion was $100\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$, its appearance was regular

[收稿日期] 20170224(008)

[基金项目] 贵州省高层次创新型人才项目(黔科合人才[2015]4029号);贵阳市科技计划项目(筑科合同[20141001]12号);贵州省高等教育教学创新团队项目(黔教合人才团队字[2014]31);贵州省科技创新团队项目(黔科合人才团队[2015]4025号)

[第一作者] 苏菊,在读硕士,食品药品检验关键技术研究,Tel:18285140703,E-mail:1362159675@qq.com

[通讯作者] *茅向军,博士,主任药师,从事药物质量控制技术研究,Tel:0851-86808857,E-mail:1074459931@qq.com;

*陶玲,硕士,教授,从事药物新剂和型新技术、中药民族药新药开发研究,Tel:0851-886416160,E-mail:649511230@qq.com

spherical, the average particle size was (63.2 ± 0.27) nm and the Zeta potential was (0.14 ± 0.29) mV. The cumulative release amount of paeonol in the self-microemulsion was $589.10 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ per unit area at 12 h.

Conclusion: The prepared paeonol self-microemulsion system is clear and transparent with stable properties, its particle size is suitable, which is in accordance with the requirement of self-microemulsion preparation, and the transdermal absorption effect of this preparation is good.

[**Key words**] peppermint oil; paeonol; self-microemulsion; transdermal absorption; tween-80; cumulative transcutaneous permeation amount; particle size

丹皮酚又称牡丹酚,是从毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* 的根皮和萝藦科植物徐长卿 *Cynanchum paniculatum* 干燥根或全草中提取分离出来的活性成分,具有镇静、催眠、解热、镇痛、抗炎、抗过敏和抗菌等药理活性^[1-3]。其可用于治疗湿疹、过敏性皮炎等皮肤疾病,且临床采用的是软膏剂;还可治疗风湿性关节炎、类风湿性关节炎等疾病引起的关节酸痛、颈椎腰椎增生、肌肉痛及神经痛,临床采用的是片剂和注射剂。由于丹皮酚自身的水不溶性及其易升华等特点^[4],导致片剂生物利用度低,注射剂具有病人顺应性和安全性差、成本和价格较高等缺点,治疗效果以及稳定性等都有一定的不足,使其临床应用受到了一定的限制。

自微乳药物传递系统(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)是由脂溶性或水难溶性药物、油相、乳化剂和助乳化剂所组成的一种浓缩微乳,临用前用水稀释,或在给药部位遇水后自发形成微乳,能提高药物溶解度,降低表面张力,增加生物膜的穿透性,从而增加药物的生物利用度^[5-6];自微乳还具有热力学稳定性的优势,避免了微乳在贮存过程中的分层等稳定性差的问题,能显著提高药物的稳定性,还能增加药物对角质层屏障的透过,增加药物的渗透性^[7]。随着环孢素 A 自微乳的成功上市,以及自微乳使用方便、稳定性好、制备简单、易于工业化生产等优点,使得该剂型的研究倍受关注。

薄荷油为唇形科植物薄荷 *Mentha haplocalyx* 的新鲜茎和叶经水蒸气蒸馏而得,具有清凉止痒、解痉、抗炎镇痛、抗微生物和抗病毒等药理活性,传统多利用其芳香走窜的特性,而发挥“率领群药、直达病所”之功,在中药外用制剂中已被应用广泛^[8-10]。现代研究表明薄荷油还具有经皮促透剂的作用,已成功用于某些药物的经皮吸收促进剂,如 L-肉碱、左旋延胡索乙素等。

传统微乳或自微乳常用的油相材料有大豆油、中链甘油三酯等油脂性载体,及其 2 种或 2 种以上混合应用,但均有涂抹后油腻、易污染衣物等缺点,

且脂溶性药物不宜从油相中释放。有关丹皮酚微乳及微乳凝胶的研究报道中,油相主要有丁香油^[11]、肉豆蔻酸异丙酯^[12-13]、三辛酸/癸酸甘油酯^[14]和油酸乙酯^[15],尚无以薄荷油为油相的丹皮酚微乳制剂的相关报道,而且以挥发油为油相的微乳研究也较为少见。本实验尝试使用薄荷油作为自微乳传递系统的油相,既可以发挥薄荷油促进透皮吸收的作用,还可能协同发挥抗菌消炎的作用,为皮肤或深部的炎症肿胀治疗提供一种新制剂选择。患者于临用前加适当水稀释,喷洒(雾)于皮肤即可,操作简单,极大地提高了患者的顺应性,相对于软膏剂,薄荷油油相具有清爽、不黏稠的特点。

1 材料

ME104/02 型分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司号],XH-C 型漩涡混合器(金坛市白塔新宝仪器厂),UPW-UP-10 型纯水仪(成都天萃宁科技有限公司),Bettersize 2000 型激光粒度仪(丹东百特仪器有限公司),RYJ-6B 型药物透皮扩散试验仪(上海黄海药检仪器有限公司),Zeta PALS 型电位仪(美国布鲁克海文公司),JEM-2100 型透射电子显微镜(日本 JEOL 公司),UV-2700 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司),80-2 型低速离心机(上海手术器械厂)。

注射用大豆磷脂[磷脂酰胆碱(PC) = 90%,批号 201601032,上海太伟药业有限公司],泊洛沙姆(F68,德国巴斯夫公司),15-羟基硬脂酸聚乙二醇(Kolliphor HS 15,上海协泰化工有限公司,批号 03394588Q0),1,2-丙二醇(天津市恒兴化学试剂制造有限公司,批号 20160103),聚乙二醇 400(PEG400,西陇化工股份有限公司,批号 1001211),丹皮酚对照品(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号 D1619066,纯度 98%),丹皮酚原料药(西安通泽生物科技有限公司,纯度 98%),聚山梨酯-80[tween-80,重庆川东化工(集团)有限公司化学试剂厂],水为蒸馏水,试剂均为分析纯。

SPF 级雄性昆明种小鼠,体重 (20 ± 2) g,由

贵州医科大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(黔)2012-0001。动物实验经贵州医科大学实验动物伦理委员会批准。

2 方法与结果

2.1 丹皮酚的含量测定

2.1.1 储备液的配制 精密称取丹皮酚对照品 5 mg,置于 100 mL 棕色量瓶,加适量生理盐水(NS)超声溶解并定容,得 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 储备液。

2.1.2 最大吸收波长的确定 配制一定质量浓度的丹皮酚 NS 溶液,以 NS 作为空白对照,在 200 ~ 400 nm 进行扫描,结果选取检测波长 275 nm。

2.1.3 线性关系考察 精密吸取 2.1.1 项下储备液 1.0,1.7,2.4,3.1,3.8,4.5 mL,分别置于 25 mL 棕色量瓶,加 NS 定容,得 2.0,3.4,4.8,6.2,7.6,9.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 系列丹皮酚对照品溶液,以 NS 为空白对照,于 275 nm 测定吸光度 A ,以 A 为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程 $Y = 0.0879X + 0.0078$ ($R^2 = 0.9999$),线性范围 2.0 ~ 9.0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.1.4 精密度试验 精密吸取 $4.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 丹皮酚对照品溶液,于 275 nm 处连续测定 6 次 A ,计算 RSD 0.2%,表明仪器精密度良好。

2.1.5 重复性试验 分别取低、中、高质量浓度 ($2.0, 4.8, 7.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 丹皮酚对照品溶液各 6 份,于 275 nm 处测定 A ,计算低、中、高质量浓度样品 A 的 RSD 分别为 1.1%,0.3%,1.1%,表明该方法重复性良好。

2.1.6 稳定性试验 取同一供试品溶液,室温放置,分别于制备后 0,2,4,6,8,12 h 于 275 nm 处测定 A ,计算 RSD 0.7%,表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.1.7 回收率试验 精密吸取丹皮酚对照品储备液 1.0,2.4,3.8 mL,加入已知丹皮酚质量分数 ($2.0 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 的丹皮酚 NS 溶液中,配制低、中、高样品溶液各 3 份,于 275 nm 处测定 A ,结果低、中、高质量浓度的平均回收率分别为 99.7%,99.9%,99.8%,RSD 分别为 1.1%,0.8%,0.6%。

2.2 丹皮酚自微乳处方的筛选

2.2.1 伪三元相图的绘制 采用加乳化剂滴定法绘制伪三元相图。精密称取乳化剂与助乳化剂适量,以一定的质量比 (K_m) 混匀,形成混合乳化剂;分别称取适量水与薄荷油按一定 K_m 混合,加入适量丹皮酚,超声使溶解;涡旋下滴加混合乳化剂,记录油水体系由浑浊变为澄清时所加混合乳化剂的质量,以混合乳化剂为 1 个顶点,油相及水为另外 2 个顶点,利用 Origin 7.5 软件绘制伪三元相图,以形成微乳区域面积大小为指标,筛选自微乳处方组成。

2.2.2 乳化剂考察 固定薄荷油为油相,无水乙醇为助乳化剂,乳化剂与助乳化剂的 $K_m = 1:1$,考察 tween-80, Kolliphor HS 15, F68 为乳化剂对形成微乳区域面积 (S) 大小的影响,结果表明 tween-80 形成的微乳面积较大,见图 1。

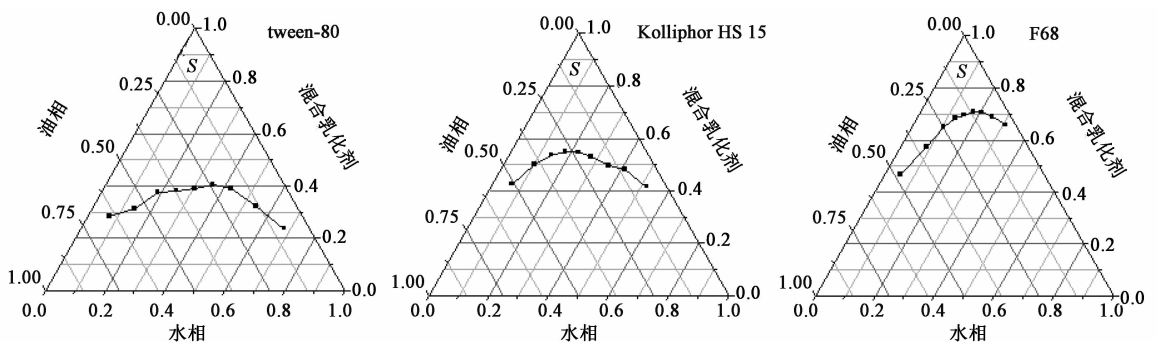


图 1 丹皮酚自微乳的乳化剂考察的伪三元相

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagrams of emulsifiers screening for paeonol self-microemulsion

2.2.3 助乳化剂考察 根据乳化剂考察结果,固定 tween-80 为乳化剂,薄荷油为油相,乳化剂与助乳化剂的 $K_m = 1:1$,考察助乳化剂分别为无水乙醇,1,2 丙二醇,PEG400 对形成微乳区域面积大小的影响。结果表明无水乙醇形成的微乳面积较大,见图 2。

2.2.4 乳化剂与助乳化剂的 K_m 考察 根据乳化

剂与助乳化剂考察结果,选取 tween-80 为乳化剂,无水乙醇为助乳化剂,设置乳化剂与助乳化剂的 K_m 分别为 4:1,3:1,2:1,1:1,1:2,1:3,考察乳化剂与助乳化剂不同比例对形成微乳区域面积大小的影响。结果表明乳化剂与助乳化剂的 K_m 为 4:1,3:1 时,2 个比例形成微乳面积大小相近,均较好,见图 3。

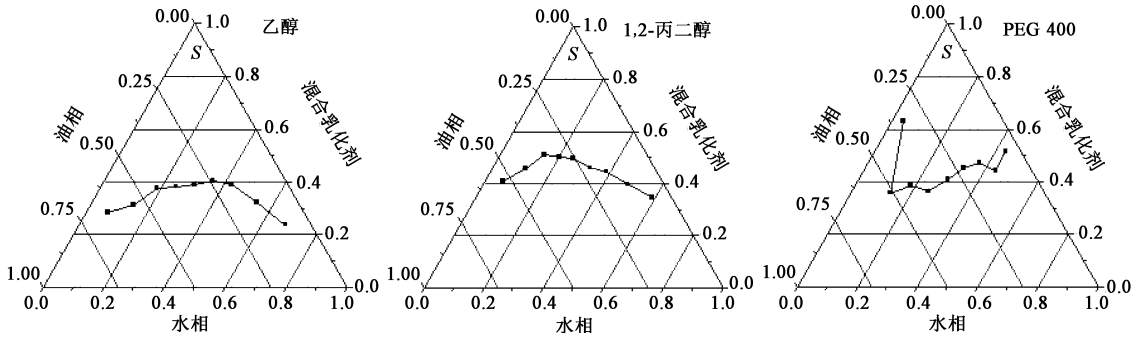


图 2 丹皮酚自微乳的助乳化剂考察的伪三元相

Fig. 2 Pseudo-ternary phase diagrams of co-emulsifiers screening for paeonol self-microemulsion

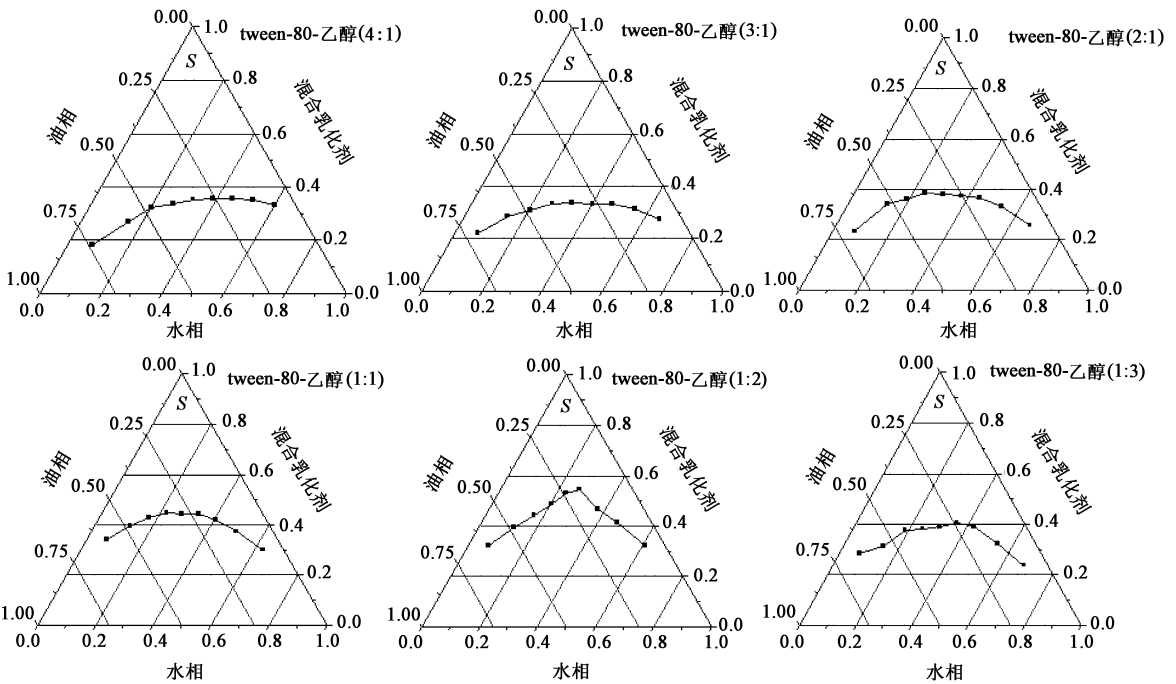


图 3 丹皮酚自微乳的乳化剂与助乳化剂配伍比例考察的伪三元相

Fig. 3 Pseudo-ternary phase diagrams of emulsifier to co-emulsifier ratio screening for paeonol self-microemulsion

2.2.5 丹皮酚自微乳处方的确定 处方中乳化剂比例越高,毒性越大,故选取乳化剂与助乳化剂比例为 3:1 进行下一步考察。以薄荷油为油相, tween-80 与无水乙醇质量比为 3:1 为混合乳化剂,按 K_m 分别为 9:1, 8:2, 7:3, 6:4, 5:5, 4:6, 3:7, 2:8, 1:9 称取薄荷油与混合乳化剂,涡旋混匀,室温滴加水至 50 mL。结果表明油相与混合乳化剂的 K_m 为 2:8, 1:9 时形成了澄清透明的微乳体系, 3:7 为淡乳白色, 其余比例均为乳白色体系, 根据形成微乳颜色和表面活性剂用量综合评价^[16], 选择油相与混合乳化剂的 $K_m = 2:8$ 。

2.2.6 最大载药量的确定 分别精密称取 6 份薄荷油, tween-80, 无水乙醇 K_m 为 2:6:2 的体系, 总质量均为 2 g, 涡旋混匀, 置于 10 mL 离心管中, 分别

加入丹皮酚原料药 120, 160, 200, 220, 240, 260 mg, 超声使溶解完全, 吸取自微乳 1.0 g, 缓慢滴加水 50 mL 使之形成微乳, 观察微乳体系的颜色变化, 以澄清透明为指标, 确定自微乳的最大载药量。结果表明丹皮酚加入量为 120, 160, 200 mg 时微乳体系为澄清透明, 加入量为 220, 240, 260 mg 时微乳体系为淡乳白色。故确定最大载药量 $100 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

2.3 丹皮酚自微乳的药剂学性质评价

2.3.1 外观形态 肉眼观察丹皮酚自微乳在 4, 25, 37 °C 时, 以及加入 10, 20, 50, 100 倍量水的外观变化。结果表明在 4 °C 时, 丹皮酚自微乳为淡黄色稍黏稠液体, 在 25, 37 °C 时均为淡黄色、透明、流动性较好的油状溶液。加入 10, 20, 50, 100 倍量水后, 形成的微乳体系颜色均为澄清透明, 流动性良好。

2.3.2 透射电镜考察 称取最优处方的自微乳 1.0 g, 缓慢加入水 50 mL, 形成丹皮酚微乳。将载有聚乙烯醇缩甲醛支持膜的铜网置于蜡板上, 在膜上滴加微乳液 2 μL , 自然晾干。取 1 滴 2% 磷钨酸 (NaOH 调 pH 7.4) 滴在蜡板上, 将晾干的铜网倒覆于染液上, 负染 1 min, 用水冲洗, 滤纸吸干, 透射电镜观察, 结果表明微乳为规整的球形, 分布较均匀, 见图 4。

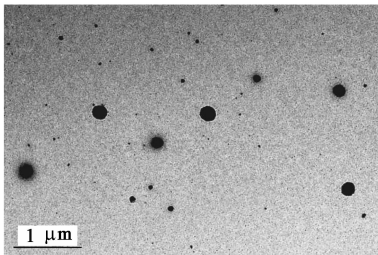


图 4 丹皮酚自微乳的透射电镜

Fig. 4 Transmission electron microscopy of paeonol self-microemulsion

2.3.3 粒径分布和 Zeta 电位的测定 称取最优处方的丹皮酚自微乳 1.0 g, 缓慢滴加水 50 mL, 形成丹皮酚微乳, 测定其粒径分布和 Zeta 电位。结果表明丹皮酚微乳的粒径 (63.2 ± 0.27) nm, Zeta 电位 (0.14 ± 0.29) mV。

2.3.4 离心稳定性 制备最优处方丹皮酚自微乳 3 份, 搅拌下缓慢滴加处方量水, 形成微乳, 各取 10 mL 置离心管中, 于 $5\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 15 min, 外观仍为澄清透明的微乳体系。

2.4 小鼠体外经皮渗透试验 采用 Franz 扩散池法进行丹皮酚自微乳透皮吸收试验。昆明种小鼠适应性饲养 3 d 后, 小鼠腹部脱毛, 静养 24 h, 处死剥离腹部皮肤, 立即去除皮下脂肪和组织, 选取无损伤的新鲜皮肤, 用 NS 洗净, 备用。Franz 扩散池有效渗透面积 2.8 cm^2 , 接收介质为 NS, 接收池体积 6.5 mL 。分别取微乳体系 2 mL, 丹皮酚饱和水溶液、丹皮酚软膏适量, 缓慢加至供给池中, 供给池温度 (32 ± 1) $^{\circ}\text{C}$, 搅拌速度 $300\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 分别于 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12 h 将接收液全部取出 (同时补充等温等量生理盐水), 加 NS 定容, 于 275 nm 处测定, 计算单位面积累计经皮渗透量 (Q_n)。

$$Q_n = (C_n V_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i) / A$$

式中 C_n 为第 n 个取样点药物的校正质量浓度, C_i 为第 i 个取样点测得的药物质量浓度, V_n 和 V_i 分别为接收池的体积 (6.5 mL) 和取样体积 (6.5 mL), A 为扩散池的扩散面积。丹皮酚自微乳、丹皮酚

饱和水溶液、丹皮酚软膏 12 h 的 $Q_{12\text{h}}$ 分别为 $589.10, 262.36, 429.52\ \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, 自微乳的释放量分别为丹皮酚饱和水溶液和丹皮酚软膏的 2.25, 1.37 倍。见图 5。

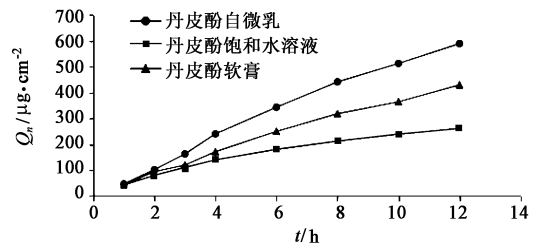


图 5 丹皮酚自微乳、丹皮酚饱和水溶液、丹皮酚软膏 12 h 内丹皮酚的单位面积累计经皮渗透量

Fig. 5 Cumulative transcutaneous permeation amount of paeonol in paeonol self-microemulsion, paeonol saturated aqueous solution, paeonol ointment per unit area in 12 h

3 讨论

本实验选取毒副作用较小的乳化剂 Kolliphor HS 15, F68, tween-80 进行丹皮酚自微乳经皮给药系统的乳化性能考察, 结果表明 tween-80 在该实验条件下有较好的乳化能力。虽然 F68 的亲水亲油平衡值 (hydrophilic lipophilic balance, HLB) 能满足 O/W 型微乳形成的要求, 但 F68 自微乳体系在室温下会析出, 在可选择的油相和助表面活性剂范围内无法形成微乳; 而且 F68 加入后还增加了体系黏稠度, 可能是由于 F68 对油相的增溶能力、乳化能力较弱所致^[17-18]。

在自微乳药物传递系统中, 无水乙醇, 1, 2 丙二醇和 PEG400 等可用作助表面活性剂, 使表面活性剂及药物的界面张力降低。在黏度较大、流动性较差的助表面活性剂 1, 2 丙二醇和 PEG400 体系中, 含这些助表面活性剂处方的自微乳加水稀释后黏度大、透明度差、微乳粒径较大, 不利于药物的溶出^[19], 结合伪三元相图的结果, 选择了助乳化效果较好的无水乙醇作为助乳化剂。透皮吸收试验结果表明制备的丹皮酚自微乳经皮给药的 Q_n 与丹皮酚软膏相比, 透皮吸收效果好。可能是由于薄荷油具有经皮促进剂的作用, 促进了丹皮酚的透皮吸收; 且薄荷油易挥发, 在皮肤上无残留, 感觉清爽而不油腻; 本研究使用薄荷油作为自微乳给药系统的油相可为其他自微乳递送系统的制备提供一定的参考价值。

[参考文献]

[1] 胡云飞, 徐国兵. 牡丹皮及其主要成分丹皮酚的药理作用研究进展[J]. 安徽医药, 2014, 18(4): 589-592.

- [2] 姜玉才,彭永练,陈莉敏.丹皮酚及其结构类似物的修饰与抗炎活性研究[J].天然产物研究与开发,2015,27(5):886-889.
- [3] 刘继勇,韩盈,胡晋红,等.基于微乳凝胶新载体的丹皮酚经皮给药系统的构建及药代动力学研究[J].药学学报,2012,47(2):244-249.
- [4] 唐涛,臧巧真,龙凯花,等.壳聚糖修饰的丹皮酚 PEG-PLGA 纳米粒的制备及其体外释药性能考察[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(6):8-11.
- [5] Asharal K C, Paun J S, Soniwala M M, et al. Micro-emulsion based emulgel: a novel topical drug delivery system[J]. Asian Pac J Trop Dis, 2014, 4 (Suppl 1) : S27-S32.
- [6] Rohrer J, Partenhauser A, Hauptstein S, et al. Mucus permeating thiolated self-emulsifying drug delivery systems[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2016, 98:90-97.
- [7] Badran M M, Taha E I, Tayel M M, et al. Ultra-fine self nanoemulsifying drug delivery system for transdermal delivery of meloxicam: dependency on the type of surfactants[J]. J Mol Liq, 2014, 190:16-22.
- [8] 张荣发,杨宗发,江尚飞.薄荷油的药理毒理作用研究进展[J].中国药业,2012,21(19):1-3.
- [9] 苑如,王喆,宋小莉,等.薄荷油乳剂经皮给药对小鼠耳肿胀的保护作用[J].山东中医杂志,2014,33(4):296-298.
- [10] 吴波,任静,杨妍,等.薄荷油-羟丙基- β -环糊精包合物的制备与验证[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):25-27.
- [11] 开伟华,桂双英.O/W型丹皮酚微乳处方设计及质量评价[J].中成药,2012,34(12):2313-2317.
- [12] 韩盈,刘继勇,李凤前,等.丹皮酚微乳的制备及经皮吸收研究[J].中国医药工业杂志,2009,40(9):671-675.
- [13] 刘继勇,韩盈,杨明,等.丹皮酚微乳凝胶剂的制备及体外透皮特性研究[J].中国中药杂志,2009,34(29):2730-2733.
- [14] 卫世杰,霍务贞,陈庆堂.丹皮酚自乳化片的制备和溶出度考察[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):29-31.
- [15] 姜素芳,张雪萍,周学军.丹皮酚自微乳的制备和评价[J].中成药,2012,34(5):835-838.
- [16] 张南生,胡卢丰,郭虹,等.伪三元相图研究人参皂苷 Rg₃ 自微乳释药系统的处方组成[J].中华中医药学刊,2015,33(4):954-957.
- [17] 宋金春,王玉广.马钱子碱微乳的制备及其体外透皮吸收的研究[J].中国药学杂志,2006,41(12):928-931.
- [18] 张焕滨,崔升森,郭静.穿心莲内酯自乳化释药系统的研制及其在 Caco-2 细胞模型的转运机制研究[J].亚太传统医药,2016,12(1):12-15.
- [19] 王浩,崔名全,尹蓉莉,等.穿琥宁自乳化给药系统处方筛选及评价[J].世界科学技术—中医药现代化,2015,17(3):712-718.

[责任编辑 刘德文]