

· 药剂与炮制 ·

川芎眼用微乳原位凝胶的流变学及释放动力学分析

杜茂波, 刘亚梅, 何爱萍, 姚瑶, 刘淑芝*
(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的:研究考察川芎眼用微乳原位凝胶的流变学及释放动力学行为,为该制剂的后续研究与开发提供参考。方法:使用 MCR 102 型流变仪考察川芎眼用微乳原位凝胶的流体性质及线性粘弹区域。体外释放度采用改良 Franz 扩散池法,以半透膜为释放膜,川芎嗪、藁本内酯为指标成分,取样时间点分别为 0.5,1,2,4,6,8 h。结果:川芎眼用微乳原位凝胶是一种假塑性流体并存在线性粘弹区域。以剪切力为指标,确定的线性粘弹区域为 0~302.74 Pa,以形变为指标得到的线性粘弹区域范围为 0~7.45%。在临界点时,其储能模量(G')等于损耗模量(G''),均为 2 976.60 Pa;临界剪切力为 302.74 Pa;临界形变 7.45%。8 h 内 6 份样品中川芎嗪的平均累积释放量 33.71 μg ,平均累积释放率 90.08%,释放动力学遵循 Higuchi 方程。8 h 内 6 份样品中藁本内酯平均累积释放量为 68.46 μg ,平均累积释放率为 84.32%,其释放动力学遵循零级动力学方程。结论:川芎眼用微乳原位凝胶具有较好的粘弹性,并在一定范围内可以发生可逆形变。川芎嗪释放动力学是川芎嗪的理化性质与基质骨架共同作用的结果,藁本内酯的释放动力学主要受其理化性质的影响。

[关键词] 流变学;线性粘弹区域;眼用原位凝胶;微乳;川芎方;川芎嗪;藁本内酯

[中图分类号] R283.6;R945;R285.5;R284;O37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)24-0023-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017240023

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170926.1055.034.html>

[网络出版时间] 2017-09-26 10:55

Investigation on Rheology and Release Kinetics of Chuanqi Ophthalmic Microemulsion *in situ* Gel

DU Mao-bo, LIU Ya-mei, HE Ai-ping, YAO Yao, LIU Shu-zhi*

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** In this paper, the rheology and release kinetics of Chuanqi ophthalmic microemulsion *in situ* gel were investigated. **Method:** The fluid properties and linear viscoelastic regions of this preparation were investigated by MCR 102 rheometer. The release kinetics of Chuanqi ophthalmic microemulsion *in situ* gel was evaluated by modified Franz diffusion cell method, the ligustrazine and ligustilide were selected as the indicators, and semi-permeable membrane was used as a barrier. **Result:** Chuanqi ophthalmic microemulsion *in situ* gel was a pseudoplastic fluid and it had a linear viscoelastic region. The range of the linear viscoelastic region was 0-302.74 Pa while shear stress as an indicator. The range of the linear viscoelastic region was 0-7.45% while strain as an indicator. At the critical point, the storage modulus (G') = the loss modulus (G'') = 2 976.60 Pa, critical shear force was 302.74 Pa and critical strain was 7.45%. The release amount of ligustrazine was 33.71 μg within 8 h and its average cumulative release rate was 90.08%, the release kinetics followed Higuchi equation. The release amount of ligustilide was 68.46 μg within 8 h, its release rate was 84.32%, and its release kinetics followed zero-order kinetics equation. **Conclusion:** Chuanqi ophthalmic microemulsion *in situ*

[收稿日期] 20170726(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373977)

[第一作者] 杜茂波,博士,助理研究员,从事中药制剂及外用新剂型研究,E-mail:mbdu@icmm.ac.cn

[通讯作者] *刘淑芝,研究员,博士生导师,从事中药制剂及外用新剂型研究,Tel:010-84043227,E-mail:liushuzhi2004@sina.com

gel has excellent viscoelasticity, and the deformation is reversible in a certain range. The release kinetics of ligustrazine is result from synergistic effect of its physicochemical properties and matrix skeleton, but the release kinetics of ligustilide is mainly affected by its physicochemical properties.

[Key words] rheology; linear viscoelastic region; ophthalmic *in situ* gel; microemulsion; Chuanqi prescription; ligustrazine; ligustilide

川芎眼用微乳原位凝胶源自临床有效方,由川芎、黄芪 2 味药组成,具有益气养血的功能,临床用于治疗老年黄斑变性病(AMD)。目前,已上市的治疗 AMD 的药物^[1]有雷珠单抗、阿瓦斯汀、哌加他尼钠、康柏西普、阿柏西普以及七叶洋地黄双苷滴眼液,上述药物均为化学药品。上述制剂中除了七叶洋地黄双苷滴眼液之外,其他制剂均为玻璃体注射剂。由于直接作用于给药部位,玻璃体注射剂在显效的同时,其副作用也相对较大。玻璃体注射剂价格昂贵,每支的价格在几千元到几万元不等;玻璃体注射剂使用频繁,一般每月需要注射 1 次,也有 2 ~ 3 个月注射 1 次的,患者耐受性差;玻璃体注射剂在使用中会对眼球造成一定的损伤,具有一定的风险。七叶洋地黄双苷滴眼液属于局部给药制剂,克服了玻璃体注射剂价格高昂及对眼球造成损伤的缺点;但其生物黏附性较差,在眼睛里保留的时间较短,极易被消除,且其穿透眼球的生理结构到达后眼部位也较为困难。

目前,还没有用以治疗 AMD 的中药上市,本课题组拟将川芎方制成一种眼用微乳原位凝胶,用以解决上述治疗 AMD 的制剂所存在的问题,为中药治疗 AMD 提供一种尝试。原位凝胶是一类特殊的凝胶,其可以发生可逆化的相转变;根据转变因素的不同,原位凝胶可分为温度敏感性凝胶^[2]、离子敏感性凝胶^[3]和 pH 敏感性凝胶等^[4]。流变学系指研究物体变形和流动的科学,该概念是 1929 年 Bingham 提出的^[5]。混悬剂、乳剂、胶体溶液、软膏剂、凝胶剂等制备过程中都涉及到了流变学理论。流体分为牛顿流体和非牛顿流体。牛顿流体具有以下特点:一般为低分子的纯液体或稀溶液;在一定温度下,牛顿流体的黏度(η)是一个常数,其只是温度的函数;牛顿流体的黏度随温度升高而减小。大部分流体不符合牛顿定律,称为非牛顿流体。根据流动曲线的不同,非牛顿流体又可分为塑性流动、假塑性流动、胀性流动及触变流动。川芎眼用微乳原位凝胶是一种温度敏感性凝胶,考察其形变后流体类型及线性粘弹范围具有重要的实际应用价值。

释放动力学研究的是药物从基质中释放出来的

药物量及释放规律。释放动力学一般应用 Pepps 方程进行判定。Pepps 方程的一般表示方法为 $\ln Q = n \ln t + b$, 式中 n 为释放参数,是表示释放机制的特征参数,与制剂的骨架的形状有关。当 $n < 0.45$ 时,为骨架溶蚀作用;当 $0.45 < n < 0.89$ 时,为非 Fick 扩散;当 $n > 0.89$ 时,为 Fick 扩散,即药物扩散^[6]。此外,Pepps 方程还可反映药物释放动力学方面的情况,当 $n > 0.66$ 时,药物即以零级动力学释放为主,而当 $n = 1$ 时,药物释放完全呈现零级动力学^[7]。本实验拟对川芎眼用微乳原位凝胶的流变学及体外释放行为进行考察,以获得其特征参数,为该制剂的后续研究提供前期基础。

1 材料

2487 型高效液相色谱仪(美国沃特世公司),TK-24BL 型透皮扩散试验仪(上海楷凯科技贸易有限公司),MCR 102 型流变仪和 PP50 型转子[奥地利安东帕(中国)有限公司]。川芎眼用微乳原位凝胶(自制),川芎嗪、藁本内酯对照品(武汉天植生物技术有限公司,批号分别为 CFS201601, CFS201602, 纯度均 $\geq 98\%$),透析袋(北京经科宏达生物技术有限公司,截留相对分子质量 7 kDa, 10 ~ 29 °C 储存),川芎、黄芪饮片(北京仟草中药饮片有限公司,经中国中医科学院中药研究所杜茂波助理研究员鉴定,分别为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* 的干燥根茎,豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* 的干燥根茎),水为纯净水,甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂为分析纯。

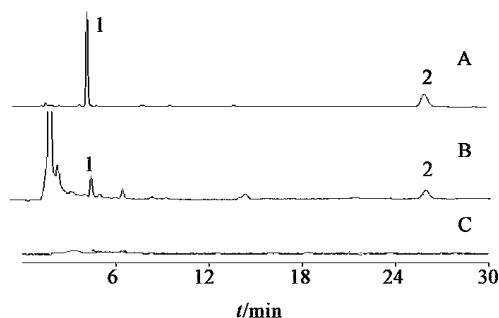
2 方法与结果

2.1 川芎嗪、藁本内酯的含量测定

2.1.1 色谱条件^[8] 采用 Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μ m),藁本内酯、川芎嗪的检测波长分别为 328 nm 和 295 nm,柱温 30 °C,流动相甲醇-水(60:40),流速 1 mL·min⁻¹。见图 1,2。

2.1.2 对照品溶液的配制 称取川芎嗪、藁本内酯对照品各 1 mg,精密称定,置于 50 mL 量瓶中,加甲醇配成 20 mg·L⁻¹的混合对照品溶液。

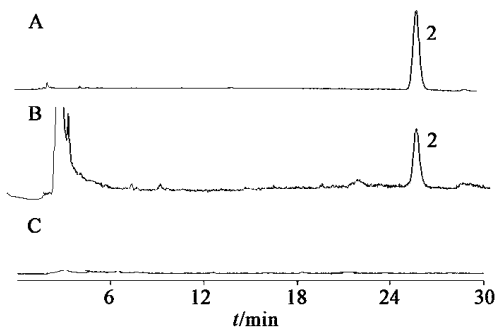
2.1.3 供试品溶液的配制 称取川芎眼用微乳原位凝胶样品 0.2 g,精密称定,置于 50 mL 锥形瓶中,



A. 对照品; B. 供试品; C. 空白样品; 1. 川芎嗪; 2. 藁本内酯

图 1 川芎眼用微乳原位凝胶于 295 nm 处的 HPLC

Fig. 1 HPLC of Chuanqi ophthalmic microemulsion in situ gel at 295 nm



A. 对照品; B. 供试品; C. 空白样品; 2. 藁本内酯

图 2 川芎眼用微乳原位凝胶在 328 nm 处的 HPLC

Fig. 2 HPLC of Chuanqi ophthalmic microemulsion in situ gel at 328 nm

精密加入甲醇 25 mL, 超声处理 30 min, 滤过, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 取续滤液, 即得。

2.2 川芎眼用微乳原位凝胶的制备^[9] 称取适量川芎醇提取物(自制, 川芎和黄芪用 95% 乙醇提取), 加入油酸, 聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40, 聚乙二醇 400 及丙二醇适量, 制成微乳部分, 备用; 称取适量川芎水提取物适量, 加泊洛沙姆 407, 明胶及水, 制成原位凝胶部分, 备用; 将适量微乳部分与原位凝胶部分混合均匀, 制成川芎眼用微乳原位凝胶。按 2.1 项下方法测得川芎眼用微乳原位凝胶中川芎嗪、藁本内酯的质量分数分别为 74.86, 162.38 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

2.3 流变行为考察

2.3.1 流体性质考察 稳态剪切可从较广的范围反映出非均相内部结构演化。一般要求眼用凝胶在静态时有较高的屈服应力, 以免其从皮肤表面流掉。在使用时, 又要求具有较好的流动性(即剪切变稀行为), 也就是常说的假塑性流体。使用 MCR 102 型流变仪自带的 flow curve 模块, 将川芎眼用微乳原位凝胶样品置于平板上, 于 32 $^{\circ}\text{C}$ 稳定 5 min, 设定剪切速率 1 ~ 500 s^{-1} , 每 6 s 测定 1 次, 绘制剪切速率-黏度曲线, 见图 3。结果显示川芎眼用微乳原位凝胶的黏度随剪切速率的增大而减小, 属于流体中的假塑性流体, 具有剪切变稀的特性。

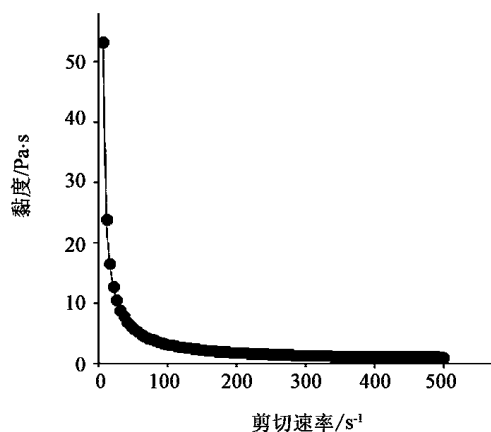


图 3 川芎眼用微乳原位凝胶的剪切速率-黏度曲线

Fig. 3 Viscosity-shear rate curve of Chuanqi ophthalmic microemulsion in situ gel

2.3.2 线性粘弹区间的确定^[10-12] 要确定凝胶线性粘弹区间, 就要引入动态流变学的概念。动态流变学即小应变流变学, 其过程具有非破坏性, 不会对材料造成影响或破坏。凝胶体系形态结构的细微变化就会有明显的响应。其可以提供凝胶的储能模量 (G'), 损耗模量 (G''), 线性粘弹区域等凝胶粘弹特性的相关信息。当凝胶处于线性粘弹区域时, 其 $G' > G''$; 当凝胶处于线性粘弹区域的临界点时, 其 $G' = G''$, 此时, 可以估算出二者的大小, 估算出凝胶可以形变的最大值, 计算可以保持凝胶线性粘弹性的最大剪切力; 当凝胶处于线性粘弹区域外时, 其 $G' < G''$ 。

震荡应力扫描是 MCR 102 型流变仪中震荡扫描模式中的 1 种, 其可以确定凝胶的线性粘弹范围、临界模量、最小形变范围以及最大剪切力。将川芎眼用微乳原位凝胶样品置于平板上, 于 32 $^{\circ}\text{C}$ 稳定 5 min, 采用 oscillation amplitude sweep 模块进行试验。角频率 (ω) 100 $\text{r}\cdot\text{s}^{-1}$, 振幅即形变范围处于 0.1% ~ 1 000%, $|\text{Slope}| = 5\text{Pt./dec}$, 结果见图 4, 5。

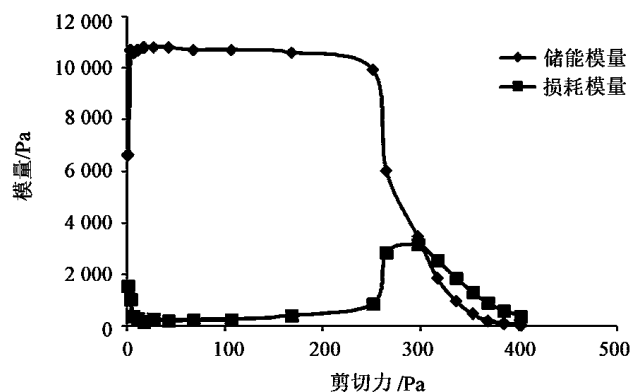


图 4 川芎眼用微乳原位凝胶模量-剪切力曲线

Fig. 4 Modulus-shear force curves of Chuanqi ophthalmic microemulsion in situ gel

由图 4 可知, 川芎眼用微乳原位凝胶存在剪切

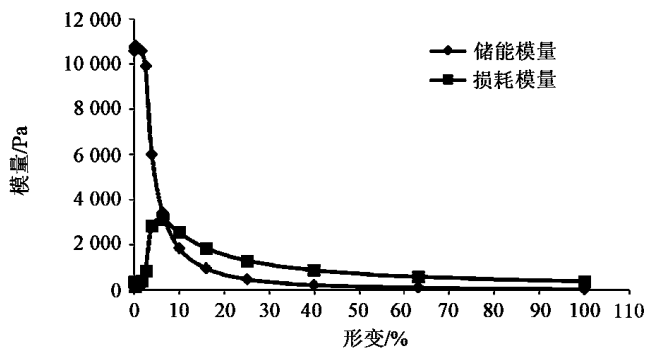


图 5 川芪眼用微乳原位凝胶模量-形变曲线

Fig. 5 Modulus-strain curves of Chuanki ophthalmic microemulsion *in situ* gel

力的线性粘弹区域,并给出了 G' 与 G'' 随剪切力变化的相关信息。在剪切力较小时, G' 随剪切力的增大缓慢下降, G'' 随剪切力的增加而缓慢上升;当剪切力达到 251 Pa 时, G' 随剪切力的增大显著下降, G'' 随剪切力的增加而显著上升,直到两者相等为止。在线性粘弹区域外, G'' 随着剪切力的增大反而下降。选择剪切力 < 300 Pa 的第 1 个点为起点,分别对 G' 及 G'' 进行方程拟合,得拟合方程分别为 $Y = 1 \times 10^9 e^{-0.042X}$ ($r = 0.9962$) 和 $Y = 0.127X^2 - 116.56X + 26596$ ($r = 0.998$),计算川芪眼用微乳原位凝胶的临界剪切力 302.74 Pa,此时 $G' = G'' = 2976.60$ Pa,临界剪切力范围 0 ~ 302.74 Pa。川芪眼用微乳原位凝胶的临界值远远大于文献[13-14]中报道的剪切力 0.2 Pa,说明在正常情况下川芪眼用微乳原位凝胶可以保持其相变后的状态。在外力的作用下发生形变,当外力撤去后也能很快恢复。

由图 5 可知,在线性粘弹区域内, G' 随着形变的增大而下降, G'' 随着形变的增大而增大,直至两者达到临界值时两者相等;在线性粘弹区域外, $G' < G''$, G' 和 G'' 均随着形变的增大而减小。 G' 与 G'' 的交点与临界剪切力的交点是一致的,结果发现 6.32% 为拟合的起点。分别对 G' 及 G'' 进行方程拟合,得拟合方程分别为 $Y = 68351X^{-1.562}$ ($r = 0.9988$) 和 $Y = 14462X^{-0.764}$ ($r = 0.9957$),估算川芪微乳原位凝胶的临界形变值 7.45%, $G' = G'' = 2976.60$ Pa,临界形变范围为 0 ~ 7.45%。

2.4 体外释放试验^[15-16] 取透析袋将其裁成 3 cm × 3 cm 的小块,置于水中浸泡 24 h,用水反复冲洗 3 次;再置于 50% 乙醇中浸泡 24 h,用水反复冲洗 3 次;再置于水中,煮 30 min,放冷至室温,剪开成单层,用水反复冲洗 3 次,置于吸水纸上将水吸干,备用。使用垂式 Franz 扩散池,接收液为聚乙二醇 400-95% 乙醇-水(1:3:6)。将处理好的半透膜

固定于扩散装置的扩散室和接收室之间,称取川芪眼用微乳原位凝胶 0.5 g 置于半透膜上,使其分布均匀,在接收室中注满接收液,排尽气泡。磁力搅拌器转速设定为 400 r·min⁻¹,水浴温度 32 °C,扩散池体积 18 mL,有效扩散面积 2.834 cm²。分别在 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 h 取样,取样时将接收室中的液体全部倒出,同时补加等温等体积的新鲜接收液;将倒出液体过 0.22 μm 微孔滤膜,测定川芎嗪、藁本内酯的含量,计算累积释放量,绘制体外释放曲线,见图 6。

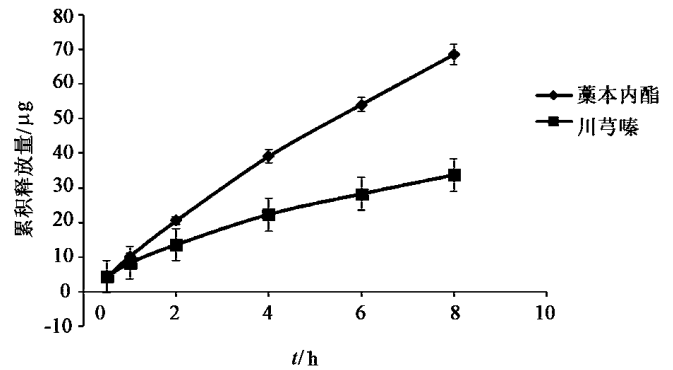


图 6 川芪眼用微乳原位凝胶的体外释放曲线($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 6 *In vitro* release curves of active ingredients in Chuanki ophthalmic microemulsion *in situ* gel($\bar{x} \pm s, n = 6$)

由图 6 可知,8 h 内 6 份样品川芎嗪的平均累积释放量为 33.71 μg,平均累积释放率 90.08%。6 份样品中川芎嗪的释放曲线较为一致,川芎嗪在各个取样点的累积释放量的离散程度也较为理性,均匀分布在均值的两侧。8 h 内 6 份样品藁本内酯平均累积释放量 27.38 μg,平均累积释放率 33.73%。藁本内酯的累积释放率是不很理想,可能是此接收液的漏槽条件不理想。后根据文献报道的条件^[17]及预试验的结果将藁本内酯接收液的条件改为聚乙二醇 400-乙醇-水(1:4:5)的复合体系,按 2.4 项下条件重新进行体外释放试验。结果 8 h 内 6 份样品藁本内酯平均累积释放量 68.46 μg,平均累积释放率 84.32%。6 份样品中藁本内酯的释放曲线较为一致,藁本内酯在各个取样点的累积释放量的离散程度也较为理想,均匀分布在均值的两侧。以 6 份样品中川芎嗪、藁本内酯的累积释放量(Q)对时间 t 进行方程拟合,见表 1。结果发现川芎嗪释放动力学符合 Higuchi 方程,此外,Pepps 方程拟合的相关系数也较为理想;藁本内酯的释放动力学符合零级方程,Pepps 方程拟合的相关系数也比较理想。

川芎嗪 Pepps 方程拟合得到的 $n = 0.7229$,说明其释放为非 Fick 扩散,说明其释放行为是药物成分与基质骨架溶蚀共同作用的结果,即川芎嗪的理

表 1 川芎眼用微乳原位凝胶中有效成分累积释放量与时间的拟合方程

Table 1 Fitting equation between cumulative release amounts of active ingredients in Chuanqi ophthalmic microemulsion *in situ* gel and time

拟合方程	藁本内酯	川芎嗪
零级	$Q = 3.4097t + 0.9084$ ($r = 0.9970$)	$Q = 3.8355t + 4.7278$ ($r = 0.9887$)
一级	$\ln Q = 0.3289t + 1.0213$ ($r = 0.9166$)	$\ln Q = 0.2418t + 1.8329$ ($r = 0.9199$)
Higuchi	$Q = 12.1540t^{1/2} - 7.9389$ ($r = 0.9965$)	$Q = 13.8320t^{1/2} - 5.5068$ ($r = 0.9997$)
Pepps	$\ln Q = 0.9864\ln t + 1.3354$ ($r = 0.9966$)	$\ln Q = 0.7229\ln t + 2.0657$ ($r = 0.9973$)

化性质及基质的种类均会对其释放行为产生影响。Pepps 方程揭示的释放规律与 Higuchi 方程是一致的,因为 Higuchi 方程就是反映药物与基质共同作用的方程之一。藁本内酯 Pepps 方程拟合得到的 $n = 0.9864$,说明其释放为 Fick 扩散,说明其释放行为是药物作用的结果,即藁本内酯的理化性质对其释放行为起决定作用。释放动力学方面, $n > 0.66$,与 $n = 1$ 十分接近,说明其释放动力学为零级动力学。Pepps 方程揭示的释放动力学规律与零级方程拟合揭示的释放动力学规律是一致的。

3 讨论

在川芎眼用微乳原位凝胶体外释放研究中,首先使用人工泪液和生理盐水作为接收液进行试验,结果川芎嗪、藁本内酯在人工泪液中 8 h 的累积释放率分别为 25%,21%,在生理盐水中 8 h 的累积释放率分别为 19%,17%。根据文献报道选择了聚乙二醇 400-95%乙醇-水(1:3:6)为接收液^[15-16],结果川芎嗪在此接收液中 8 h 的累积释放率达到了 90.08%,藁本内酯在此条件下 8 h 的累积释放率为 33.73%。根据文献[17]中报道的条件及前期预试验的结果,确定了聚乙二醇 400-乙醇-水(1:4:5)作为考察藁本内酯释放的接收液,结果藁本内酯在该接收液中的累积释放率达到了 84.32%。

本文通过体外释放度对川芎眼用微乳原位凝胶动力学进行考察,结果发现 6 份样品中川芎嗪、藁本内酯的释放规律接近。川芎嗪释放动力学符合 Higuchi 方程,川芎嗪的理化性质与基质共同决定了其释放行为;藁本内酯释放动力学符合零级方程,其释放行为由藁本内酯的理化性质决定。川芎眼用微乳原位凝胶体系中川芎嗪、藁本内酯的平均累积释放率分别为 90.08%及 84.32%,初步说明该凝胶中的有效成分可以足量从体系中释放出来。拟合动力

学方程发现,指标成分川芎嗪、藁本内酯的释放动力学均接近零级释放,初步说明该凝胶中的有效成分可以持续、稳定地从体系中释放出来。综上所述,川芎微乳原位凝胶具有较好的粘弹性及较为理想的释放行为,为该制剂的后续研究奠定了基础。

[参考文献]

- [1] 杜茂波,刘淑芝,许凯,等. 治疗老年黄斑变性病的药物制剂概述[J]. 中国中药杂志,2017,42(4):628-633.
- [2] El-Kamel A H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of Pluronic F127-based ocular delivery system for timolol maleate[J]. *Int J Pharm*,2002,241(1):47-55.
- [3] WU H Y, LIU Z D, PEGN J J, et al. Design and evaluation of baicalin-containing *in situ* pH-triggered hydrogelling system for sustained ophthalmic drug delivery[J]. *Int J Pharm*,2011,410(1/2):31-40.
- [4] Bonferoni M C, Chetoni P, Giunchedi P, et al. Carrageenan-gelatin mucoadhesive systems for ion-exchange based ophthalmic delivery: *in vitro* and preliminary *in vivo* studies[J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2004,57(3):465-472.
- [5] 毕殿洲. 药剂学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,1999:66.
- [6] 王宝才,刘效栓,李喜香. 溃平宁胃内漂浮片的制备工艺研究[J]. 西部中医药,2015,28(5):40-43.
- [7] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:253.
- [8] 刘芳,王宇红,蔡川,等. HPLC-DAD 法同时测定脑健胶囊中 4 种指标成分含量[J]. 中医学报,2014,29(6):772-775.
- [9] 杜茂波,沈硕,陈强,等. 粒径法筛选微乳固体型表面活性剂[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(22):137-139.
- [10] 王剑,李伟,田景振,等. 填充剂对凝胶贴膏基质流变学特性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(23):24-27.
- [11] Peyrelasse J, Lamarque M, Habas J P, et al. Rheology of gelatin solutions at the sol-gel transition[J]. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*,1996,53(6):6126-6133.
- [12] QIAO C, CHEN G, LI Y, et al. Viscosity properties of gelatin in solutions of monovalent and divalent salts[J]. *Korea-Aust Rheol J*,2013,25(4):227-231.
- [13] 王静波. 眼部的剪切力效应[J]. 中华眼底病杂志,2010,26(3):297-299.
- [14] Kaji Y, Oshika T, Usui T, et al. Effect of shear stress on attachment of corneal endothelial cells in association with corneal endothelial cell loss after laser iridotomy[J]. *Cornea*,2005,24(8 Suppl):S55-S58.
- [15] 刘树扬,冯伟红,杜茂波,等. 中药复方双秦眼用凝胶体外释药性能[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(8):9-11.
- [16] 杜茂波,刘淑芝,李曼玲,等. 黄连巴布剂体外释放和透皮行为的研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(8):969-972.
- [17] 王小芳,郭建博,徐晖,等. 川芎和香附超临界 CO₂ 提取物及其制剂的体外经皮透过性[J]. 中国药剂学杂志:网络版,2011(5):91-97.

[责任编辑 刘德文]