

# 接受液中聚乙二醇400体积分数对药物体外透皮试验的影响

杜梓萱<sup>1</sup>, 王奕博<sup>1</sup>, 高利利<sup>1</sup>, 尹兴斌<sup>1</sup>, 曲昌海<sup>1</sup>, 冯欣<sup>2</sup>, 倪健<sup>1\*</sup>

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100026)

**[摘要]** 目的:考察接受液中不同体积分数聚乙二醇(PEG)400对药物体外透皮试验的影响。方法:选择5-氟尿嘧啶为模型药物,通过配制不同体积分数的PEG400磷酸盐缓冲液(PBS)作为接受液,接收室不加药,大鼠皮肤按正常操作条件处理12 h,后续用PBS置换出含PEG400的接受液,加药测定药物透皮吸收情况并计算相关透皮参数;采用扫描电镜观察离体大鼠皮肤在经含PEG400的接受液处理12 h后皮肤角质层形态变化。结果:体积分数为10%、15%和40%的PEG400-PBS组未影响相关药物透皮参数,体积分数为20%和30%的PEG400-PBS组的药物稳态透皮速率和累积透过量均明显高于PBS组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );扫描电镜结果显示,当PEG400体积分数 $> 20\%$ 时,正常皮肤表面的褶皱逐渐消失,并伴有脱落的鳞片状物,同时30%PEG400-PBS组和40%PEG400-PBS组皮肤极度皱缩。结论:大鼠皮肤体外透皮试验中,接受液中PEG400用量应控制在20%以下。

**[关键词]** 接受液;聚乙二醇400;体外透皮试验;扫描电镜;磷酸盐缓冲液;5-氟尿嘧啶

**[中图分类号]** R22;R283.6;R284;R94;R285;P575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)01-0196-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20181803

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180628.1747.006.html>

**[网络出版时间]** 2018-06-29 11:55

## Effect of PEG400 Concentration in Receiving Solution on Drug Transdermal Test *in Vitro*

DU Zi-xuan<sup>1</sup>, WANG Yi-bo<sup>1</sup>, GAO Li-li<sup>1</sup>, YIN Xing-bin<sup>1</sup>, QU Chang-hai<sup>1</sup>, FENG Xin<sup>2</sup>, NI Jian<sup>1\*</sup>

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;  
2. Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of varying concentrations of polyethylene glycol (PEG) 400 in receiving solution on *in vitro* transdermal test of drugs. **Method:** 5-Fluorouracil (5-FU) was selected as a model drug, by preparing different concentrations of PEG400-phosphate buffer solution (PBS) as the receiving solution, the receiving chamber did not add drug, the excised rat skins were treated with various additives for 12 h, then replaced by PBS and added the saturated model drug into the donor compartment to determine the transdermal parameters of the drug. Meanwhile, scanning electron microscopy (SEM) was employed to monitor the effect of PEG400 with different concentration on the stratum corneum of rat skin. **Result:** The 10%, 15% and 40% PEG400-PBS groups had no significant effect on *in vitro* transdermal absorption parameters of the 5-FU. The steady transdermal rate and cumulative penetration rate of the drug in 20% and 30% PEG400-PBS groups were significantly higher than that in the PBS group ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). SEM indicated that wrinkle of the intact rat skin gradually disappeared and a number of flakes were desquamated from the skin when the concentration of PEG400 was above 20% in receiving solution. Meanwhile, 30% PEG400-PBS group and 40% PEG400-PBS group were extremely wrinkled. **Conclusion:** In the rat skin transdermal test, the concentration of PEG400 in

**[收稿日期]** 20180501(004)

**[基金项目]** 北京市科技计划项目(Z151100003815016)

**[第一作者]** 杜梓萱,在读硕士,从事中药制药新技术与新剂型研究,Tel:010-64286640,E-mail:18810821002@163.com

**[通信作者]** \*倪健,博士,教授,博士生导师,从事中药制药新技术与体内过程研究,Tel:010-64286640,E-mail:njtem@263.net

receiving solution should be controlled below 20%.

[Key words] receiving liquid; polyethylene glycol 400; *in vitro* transdermal test; scanning electron microscopy; phosphate buffer solution; 5-fluorouracil

体外透皮试验在经皮制剂处方筛选及相关影响因素考察等方面具有重要应用价值<sup>[1]</sup>,选择合理的体外透皮试验条件有利于准确反映药物经皮吸收特征;对于亲水性药物,常选用生理盐水或磷酸盐缓冲液作为接受液,但对于在上述接受液中溶解度较小的药物,常加入一定添加剂以增加药物的溶解度,常用的有乙醇<sup>[2-3]</sup>,牛血清白蛋白(BSA)<sup>[4]</sup>,非离子表面活性剂(苜泽 98,泊洛沙姆 188,聚山梨酯-80 等)<sup>[4-6]</sup>和聚乙二醇 400(PEG400)<sup>[7-8]</sup>等。大部分研究对接受液添加剂的筛选多集中在其增溶效果方面,而忽略了添加剂是否会破坏皮肤自身屏障性质。兰颐等<sup>[1,9]</sup>系统研究了乙醇体积分数对皮肤性质的影响,也初步探索了部分非离子表面活性剂对皮肤的影响。

PEG400 常选用的体积分数为 10% ~ 40%,目前尚无研究讨论不同体积分数 PEG400 对皮肤结构的影响,即是否在增加药物溶解度的同时破坏皮肤结构从而改变实验结果。本实验选用 5-氟尿嘧啶作为模型药物,以经含不同体积分数 PEG400 接受液处理后的皮肤作为屏障,考察药物透皮参数和皮肤结构变化,分析不同体积分数 PEG400 对皮肤的影响,以找出皮肤最大的 PEG400 耐受浓度,为水溶性较低药物的体外透皮试验中接受液的选择提供实验依据。

## 1 材料

TK-20D 型药物透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司),UltiMate 3000 型高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技有限公司),S-4700 型扫描电镜(日本日立公司),TLE204102 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司),CP-7800 型剃毛器(科德士电子厂)。5-氟尿嘧啶(5-FU)对照品(中国食品药品检定研究院,批号 100187-201203,纯度 99.6%),5-FU 原料药(北京偶合科技有限公司,批号 120325),磷酸盐缓冲液(PBS,北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司,批号 7A3001200),聚乙二醇 400(PEG400,江西益普生药业有限公司,批号 20170202),戊二醛(国药集团化学试剂有限公司,批号 20170829),娥酸、薇婷脱毛膏(利洁时家化有限公司),庆大霉素硫酸盐(上海源叶生物科技有限公司,批号 Y2008C46146),水为娃哈哈纯净水,甲

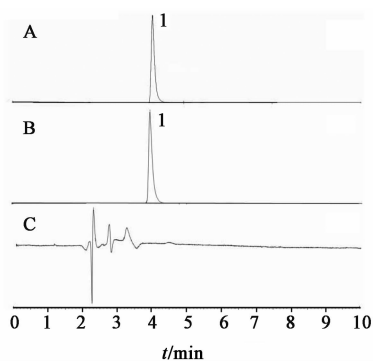
醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

雄性 SD 大鼠,体质量(200 ± 20)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2012-0001。本文涉及的动物实验均符合实验动物福利伦理审查指南的要求。

## 2 方法与结果

### 2.1 5-FU 的含量测定

2.1.1 色谱条件<sup>[10]</sup> Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相水(磷酸调节 pH 3.5)-甲醇(95:5),流速 1.0 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 265 nm,柱温 30 °C,进样量 10 μL。5-FU 的相对保留时间约 3.97 min,接受液中其他成分对其无干扰,见图 1。



A. 对照品;B. 供试品;C. 空白 PBS;1. 5-FU

图 1 24 h 后 PBS 接受液中 5-FU 的 HPLC

Fig.1 HPLC of 5-FU in PBS receiving liquid after 24 h

2.1.2 线性关系考察 精密称取 5-FU 对照品适量,加 PBS 制成质量浓度分别为 0.001,0.01,0.02,0.04,0.05,0.08,0.1 g·L<sup>-1</sup>的对照品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件进样分析。以峰面积为纵坐标,5-FU 质量浓度为横坐标,得标准曲线  $Y = 527.54X + 0.13$  ( $r = 0.9999$ ),线性范围 0.001 ~ 0.1 g·L<sup>-1</sup>。

2.1.3 精密度试验 取低、中、高质量浓度的 5-FU 对照品溶液(0.001,0.05,0.1 g·L<sup>-1</sup>),每个质量浓度取 6 个样本,连续测定 3 d。结果低、中、高 3 个质量浓度的 5-FU 日内精密度的 RSD 分别为 0.9%,0.1% 和 0.3%,日间精密度的 RSD 分别为 0.5%,0.2% 和 0.2%,表明仪器精密度良好。

2.1.4 稳定性试验 取 5-FU 原料药适量,用 PBS 配制成质量浓度为 0.05 g·L<sup>-1</sup>的样品溶液,分别于 0,2,4,8,12,24 h 按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算

5-FU 峰面积的 RSD 1.5%, 表明样品溶液在 24 h 内基本稳定。

**2.1.5 重复性试验** 按 2.1.4 项下方法制备样品溶液 6 份, 按 2.1.1 项下色谱条件进样分析, 计算 5-FU 的平均质量浓度  $0.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , RSD 1.5%, 表明该方法重复性良好。

**2.1.6 加样回收试验** 取 5-FU 原料药适量, 共 6 份, 均按质量比 1:1 加入适量 5-FU 对照品, 按 2.1.4 项下方法制备样品溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件测定, 结果平均加样回收率 98.20%, RSD 2.9%。

## 2.2 鼠皮的处理

**2.2.1 离体鼠皮的制备** 取雄性 SD 大鼠脱颈处死, 用电动剃毛器剃去腹部鼠毛, 脱毛膏脱去碎毛, 用 PBS 反复清洗干净, 取腹部皮肤, 将其置于表面皿上, 仔细擦去皮下脂肪层, 经 PBS 数次洗涤后用滤纸吸干, 鼠皮临用现制。

**2.2.2 不同体积分数的 PEG400 处理鼠皮** 用 PBS 分别配制不同体积分数的 PEG400 溶液, 即 10%, 15%, 20%, 30%, 40% 的 PEG400-PBS, 加入适量庆大霉素硫酸盐, 使其质量浓度为  $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。采用改进型 Franz 立式双室渗透扩散池进行透皮扩散试验, 上室为接受室, 下室为扩散室, 有效扩散面积  $1.77 \text{ cm}^2$ , 扩散室体积 8 mL。将 2.2.1 项下离体鼠皮固定于接收室与扩散室之间, 角质层面向接收室, 用马蹄夹固定, 实验前先对光观察皮肤是否有破损, 若出现破损, 则此块皮肤不参加实验。扩散室内加入预热至  $32 \text{ }^\circ\text{C}$  的不同体积分数 PEG400-PBS 8 mL, 排除气泡, 使液体紧贴皮肤, 置于透皮扩散仪内处理 12 h, 扩散仪夹层水浴温度保持在  $(32 \pm 0.5) \text{ }^\circ\text{C}$ , 于  $(300 \pm 0.5) \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  恒速电磁搅拌。

## 2.3 体外透皮吸收试验

**2.3.1 试验设计** 离体大鼠皮肤经过 2.2.2 项下方法处理后, 倒掉扩散室中不同体积分数的 PEG400-PBS, 用 PBS 冲洗 3 遍后, 加入预热至  $32 \text{ }^\circ\text{C}$  的 PBS 8 mL, 接收室中加入饱和 5-FU 原料药供试药液 2 mL, 用保鲜膜封紧上部开口与取样口。在预定的时间 (0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 24 h) 从接受池取样 1 mL, 并随即补充等量预热至  $32 \text{ }^\circ\text{C}$  的 PBS, 样品液经  $0.45 \text{ }\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 按 2.1.1 项下色谱条件测定。

**2.3.2 透皮扩散曲线比较** 所测样品峰面积根据标准曲线计算药物质量浓度, 计算 5-FU 的单位面积累积透过量 ( $Q$ )。计算公式中  $C_n$  为第  $n$  个取样点

测得的药物质量浓度,  $C_i$  为第  $i$  个取样点测得的药物质量浓度,  $A$  为扩散池有效渗透面积,  $V$  为扩散池体积。药物稳态透皮速率 ( $J$ ) 为  $Q$  对时间  $t$  作图直线部分的斜率。同时测定未处理组 (即离体大鼠鼠皮不经处理直接加药透皮测定) 及 PBS 组 (即 PBS 作扩散液处理 12 h 后加药测定) 的药物透皮吸收情况。各处理组透皮吸收曲线见图 2, 透皮吸收参数见表 1。结果发现与 PBS 组相比, 体积分数为 10%, 15% 和 40% 的 PEG400-PBS 组处理皮肤 12 h 并未影响相关药物透皮参数; 而体积分数为 20% 和 30% 的 PEG400-PBS 组的  $J$  及  $Q_{24 \text{ h}}$  已经发生显著改变 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ); 同时发现随着 PEG400 体积分数的增加, 药物的  $Q_{24 \text{ h}}$  呈先增大后减小的趋势, 以 20% PEG400-PBS 组的药物累积透过量最大。

$$Q = V(C_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / A$$

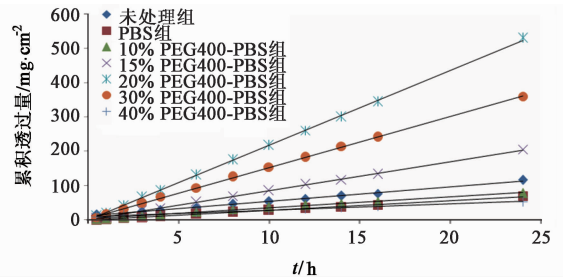


图 2 不同组别扩散液处理后 5-FU 的透皮吸收曲线 ( $n=4$ )  
Fig. 2 Transdermal absorption curves of 5-FU after being treated with different diffusion solution ( $n=4$ )

表 1 不同组别扩散液作用皮肤 12h 后 5-FU 的透皮吸收参数 ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

Table 1 Transdermal parameters of 5-FU after being treated with different diffusion liquid for 12 h ( $\bar{x} \pm s, n=4$ )

组别	$J/\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$	累积透过量/ $\mu\text{g}$
未处理	$2.37 \pm 1.49$	$116.12 \pm 69.10$
PBS	$1.59 \pm 0.87$	$69.52 \pm 37.30$
10% PEG400-PBS	$1.82 \pm 0.80$	$77.91 \pm 32.88$
15% PEG400-PBS	$4.78 \pm 1.30$	$205.68 \pm 54.13$
20% PEG400-PBS	$12.35 \pm 5.18^{2)}$	$530.29 \pm 222.86^{2)}$
30% PEG400-PBS	$8.44 \pm 3.41^{1)}$	$359.99 \pm 141.87^{1)}$
40% PEG400-PBS	$1.05 \pm 0.33$	$52.16 \pm 12.99$

注: 与 PBS 组相比 <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.3.3 透皮扩散模型拟合** 采用 OriginPro 2017 软件对上述各体积分数 PEG400-PBS 处理后的  $Q$  对  $t$  进行模型拟合, 见表 2。结果发现除 40% PEG400-PBS 组外, 其他各组均能很好的拟合零级方程曲线 ( $r > 0.99$ ); 而 40% PEG400-PBS 组以零级方程、

一级方程和 Higuchi 方程进行拟合效果皆不理想, 拟合 Ritger-Peppas 方程后发现释放参数

$n = 0.4973$ , 接近 0.5, 说明该组药物的透皮行为以 Fick 扩散为主<sup>[13]</sup>。

表 2 5-FU 累积透过量-时间模型的拟合方程

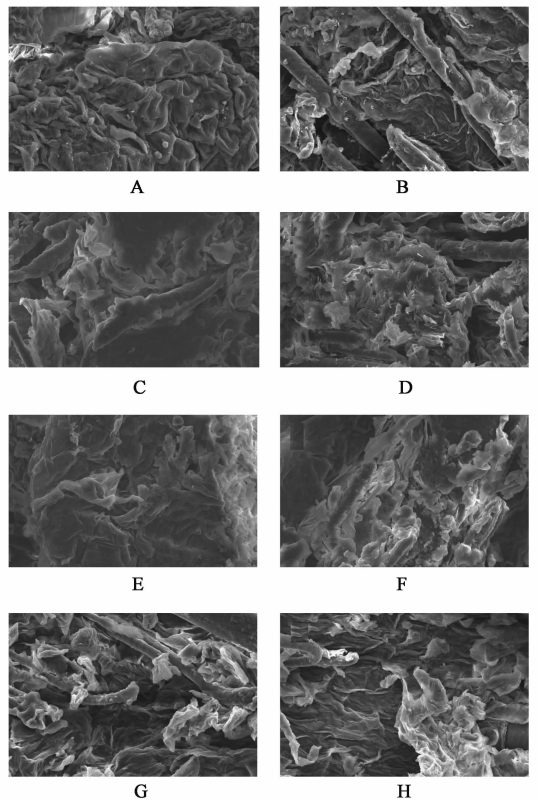
Table 2 Fitting equations of cumulative penetration amount-time models of 5-FU

组别	零级方程	一级方程	Higuchi 方程	Ritger-Peppas 方程
未处理	$Q = 4.1927t + 12.4293$ ( $r = 0.9974$ )	$Q = -161707.8135(1 - e^{-0.00003t})$ ( $r = 0.9148$ )	$Q = 22.4083t_{1/2} - 11.0886$ ( $r = 0.9258$ )	$\ln(Q/100) = 0.5170\ln t - 1.7735$ ( $r = 0.9289$ )
PBS	$Q = 2.8108t + 0.2390$ ( $r = 0.9980$ )	$Q = 17387.3335(1 - e^{0.0002t})$ ( $r = 0.9979$ )	$Q = 15.0940t_{1/2} - 15.7146$ ( $r = 0.9362$ )	$\ln(Q/100) = 0.9569\ln t - 3.4598$ ( $r = 0.9996$ )
10% PEG400-PBS	$Q = 3.2192t + 2.4349$ ( $r = 0.9940$ )	$Q = 212.9497(1 - e^{0.0186t})$ ( $r = 0.9976$ )	$Q = 17.6114t_{1/2} - 16.6847$ ( $r = 0.9716$ )	$\ln(Q/100) = 0.9672\ln t - 3.2510$ ( $r = 0.9965$ )
15% PEG400-PBS	$Q = 8.4682t + 0.6230$ ( $r = 0.9995$ )	$Q = 28738.0445(1 - e^{0.0003t})$ ( $r = 0.9994$ )	$Q = 45.6526t_{1/2} - 47.9070$ ( $r = 0.9458$ )	$\ln(Q/100) = 0.9942\ln t - 2.4426$ ( $r = 0.9997$ )
20% PEG400-PBS	$Q = 21.8509t - 0.3415$ ( $r = 0.9996$ )	$Q = -9578.7145(1 - e^{-0.0022t})$ ( $r = 0.9997$ )	$Q = 117.5693t_{1/2} - 124.9629$ ( $r = 0.9418$ )	$\ln(Q/100) = 0.9925\ln t - 1.5057$ ( $r = 0.9999$ )
30% PEG400-PBS	$Q = 14.9432t + 3.4063$ ( $r = 0.9995$ )	$Q = 3230.8038(1 - e^{0.0049t})$ ( $r = 0.9996$ )	$Q = 80.8691t_{1/2} - 83.0401$ ( $r = 0.9538$ )	$\ln(Q/100) = 0.9993\ln t - 1.8614$ ( $r = 0.9984$ )
40% PEG400-PBS	$Q = 1.8532t + 9.4361$ ( $r = 0.9863$ )	$Q = 55.5007(1 - e^{0.0828t})$ ( $r = 0.9242$ )	$Q = 10.2271t_{1/2} - 1.8029$ ( $r = 0.9828$ )	$\ln(Q/100) = 0.4973\ln t - 2.3527$ ( $r = 0.9871$ )

**2.4 离体皮肤扫描电镜观察** 将 2.2.2 项下处理后的鼠皮用 PBS 清洗干净, 将皮肤剪成适宜大小后置于 2.5% 戊二醛固定液中进行初固定, 然后用 PBS 漂洗 3 次后再用 1% 锇酸进行固定, 采用不同体积分数乙醇脱水, CO<sub>2</sub> 临界点干燥, 利用离子溅射喷金镀膜, 最后所制得样品在 500 倍的扫描电镜下观察并拍照, 见图 3。结果发现正常皮肤表面呈褶皱状, 纹理较为清晰; 未处理组, PBS 组, 10% PEG400-PBS 组和 15% PEG400-PBS 组没有明显差异, 皮肤表面褶皱明显, 并有规律排列; 而 20% PEG400-PBS 组皮肤褶皱不明显, 皮肤表面出现脱落的鳞片状物, 毛囊口扩展; 30% PEG400-PBS 组和 40% PEG400-PBS 组皮肤极度皱缩, 表面出现大量鳞片状脱落物。

**3 讨论**

本文旨在研究 PEG400 对皮肤自身屏障性质的影响, 而非考察 PEG400 对脂溶性药物的增溶作用, 即先用不同体积分数的 PEG400-PBS 处理鼠皮, 之后将扩散室中 PEG400-PBS 换为 PBS, 再加入药物检测其透皮吸收情况, 从而利用药物的  $J$  和  $Q$  来反映皮肤自身屏障性质的改变。5-FU 在水中溶解度可达到  $12.41 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 且其透皮吸收良好, 国内外也多以其作为亲水性药物代表进行透皮吸收试验, 故本实验选择 5-FU 为模型药物, 从而保证以 PBS 作为接受液时能为其透皮吸收提供漏槽条件<sup>[11]</sup>。



A. 正常皮肤组; B. 未处理组; C. PBS 组; D. 10% PEG400-PBS 组; E. 15% PEG400-PBS 组; F. 20% PEG400-PBS 组; G. 30% PEG400-PBS 组; H. 40% PEG400-PBS 组

图 3 不同处理组离体大鼠皮肤的扫描电镜 (×500)

Fig. 3 SEM of isolated rat skin in different treatment groups (×500)

为了防止皮肤在长时间透皮过程中发生腐烂,在配制 PBS 和 PBS-PEG400 的过程中加入适量庆大霉素硫酸盐,使其质量浓度为  $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,以达到抑菌的目的<sup>[12]</sup>。

有研究报导过高体积分数的乙醇会导致皮肤通透性增加,且与乙醇体积分数呈量效关系<sup>[1]</sup>,但本文发现随着 PEG400 体积分数的增加,皮肤通透性呈先增大后减小的趋势,以 20% PEG400-PBS 组的  $J$  和  $Q_{24 \text{ h}}$  为最大,40% PEG400-PBS 组药物透皮参数却和 PBS 组相近。结合 SEM 结果可以发现,20% PEG400-PBS 能改变大鼠皮肤正常生理结构,而 30% PEG400-PBS 和 40% PEG400-PBS 能使大鼠皮肤极度皱缩,大量出现脱屑,这可能因为高体积分数 PEG400 溶液渗透压远高于大鼠皮肤所能耐受的范围,故而使大鼠皮肤失水皱缩且难以复原,说明虽然 40% PEG400-PBS 组药物的  $J$  和  $Q_{24 \text{ h}}$  与 PBS 组相比无显著性差异,但也对大鼠皮肤造成了破坏,改变了其自身屏障性质。

饱和药液的透皮行为理论上应是符合零级动力学方程,但 40% PEG400-PBS 组以零级方程、一级方程和 Higuchi 方程进行拟合效果皆不理想。Ritger-Peppas 方程原型为  $Q = kt^n$ ,两边取对数得到  $\ln Q = n \ln t + \ln k$ ,其中  $n$  为释放参数。 $n = 0.5$  时表明透皮行为接近 Fick 扩散; $0.5 < n < 1.0$  时属于一种异常释放,即扩散和骨架溶蚀的叠加; $n = 1$  时属于零级释放<sup>[13-14]</sup>。通过拟合 Ritger-Peppas 方程发现 40% PEG400-PBS 组的  $n = 0.4973$ ,接近 0.5,其透皮行为接近 Fick 扩散,说明过大的 PEG400 体积分数会改变皮肤屏障行为,进而产生更复杂的透皮行为。透皮实验中接受液添加剂的选择会对结果产生极大的影响,在过去的研究中对接受液添加剂的筛选多集中在其增溶效果方面,忽略了高浓度添加剂可能也会改变药物的透皮行为。本实验利用药物相关透皮参数及皮肤形态学的变化,判断接受液对药物透皮试验的影响,结果表明二者具有一定的相关性,同时证明以 PEG400 作为接受液时,其体积分数宜选择  $< 20\%$ 。

#### [参考文献]

[1] 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.

[2] 王艳宏,齐笑,关枫,等.马钱子总碱中 2 种成分的平衡溶解度、油水分配系数、体外透皮特性[J].中成药,2017,39(10):2034-2038.

[3] 罗国平,闫梦茹,孟会宁,等.地肤子总皂苷凝胶剂的制备及体外透皮吸收实验研究[J].应用化工,2017,46(12):2420-2423.

[4] Bronaugh R L, Stewart R F. Methods for *in vitro* percutaneous absorption studies III: hydrophobic compounds[J]. J Pharm Sci, 1984, 73(9): 1255-1258.

[5] Challapalli P V, Stinchcomb A L. *In vitro* experiment optimization for measuring tetrahydrocannabinol skin permeation[J]. Int J Pharm, 2002, 241(2): 329-339.

[6] Moloney S J. The *in vitro* percutaneous absorption of glycerol trioleate through hairless mouse skin [J]. J Pharm Pharmacol, 1988, 40(11): 819-821.

[7] 霍仕霞,高莉,彭晓明,等.高良姜素的体外透皮吸收特性研究[J].中国药房,2017,28(19):2631-2634.

[8] 李璐,周建明,杨一帆,等.复方南星止痛膏活性成分在不同接收介质中的透皮扩散行为比较[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(3):1-7.

[9] 兰颐,王琼,安静,等.不同接受液对药物体外透皮试验的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(13):7-10.

[10] 张迪,郭宏伟,孙宽,等.HPLC法测定复方氟尿嘧啶注射液含量及有关物质[J].中国药师,2012,15(3):356-358.

[11] LI G F, Kaminyama F, LIU L J, et al. Influence of different layers of skin on the percutaneous absorption of drugs with different lipophilicity[J]. Mil Med Res, 2002, 17(2): 152-156.

[12] 卓如意,董伟,张旭,等.靶向硫酸庆大霉素的制备及体外抗菌试验[J].动物医学进展,2008,29(1):36-38,52.

[13] Costa P, Sousa-Lobo J M. Modeling and comparison of dissolution profiles[J]. Eur J Pharm Sci, 2001, 13(2): 123-133.

[14] 王艳宏,刘书博,王锐,等.中药挥发油促透皮吸收及透皮吸收作用的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(3):192-199.

[责任编辑 刘德文]