

柚皮苷脂质体凝胶的处方制备工艺及质量控制研究

王海燕*, 梁利香, 李娟, 陈月华, 陈琼[#](信阳农林学院生物技术系, 河南 信阳 464000)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)34-4856-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.34.34

摘要 目的: 优选柚皮苷脂质体凝胶处方制备工艺, 并建立其质量控制方法。方法: 以包封率为指标, 采用单因素试验考察柚皮苷脂质体的制备方法, 正交试验对脂质体处方中的磷脂质量浓度、磷脂-胆固醇质量比及脂药比水平进行优化; 以成型性、涂展性、稳定性的综合评分为指标, 采用正交试验对凝胶处方中的卡波姆用量、三乙醇胺用量和载药量进行优化; 初步建立凝胶的质量控制方法。结果: 确定柚皮苷脂质体制备方法为乙醇注入法; 脂质体的优化处方条件为磷脂质量浓度 30 mg/ml、磷脂-胆固醇质量比 3:1、脂药比 10:1; 凝胶的优化处方条件为卡波姆 0.30 g、三乙醇胺 1.0 g、载药量 1.0 g/20 g。验证试验中脂质体平均包封率为 40.19% (RSD=0.10%, n=3); 凝胶综合评分为 9.8, 柚皮苷平均含量为 0.58% (占标示量的 96.67%)。建立了该制剂的鉴别、含量测定等质量控制方法。结论: 本优化处方可行, 制剂质量可控。

关键词 柚皮苷; 脂质体; 凝胶; 制备; 处方; 优化; 正交试验; 质量控制

Study on the Preparation Process and Quality Control of Naringin Liposome Gel

WANG Hai-yan, LIANG Li-xiang, LI Juan, CHEN Yue-hua, CHEN Qiong (Dept. of Biotechnology, Xinyang College of Agriculture and Forestry, Henan Xinyang 464000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the preparation process of Naringin liposome gel, and to establish the quality control method of the gel. METHODS: The preparation method of Naringin liposome was investigated by single factor test with encapsulation percentage as index. The phosphatide concentration, the proportion of phosphatide to cholesterol and the proportion of phosphatide to drug in the liposomes were optimized by orthogonal design. Using formability, spread performance and stability as comprehensive evaluation indicator, the dosage of carbopol and triethanolamine and drug-loading amount in the gels were optimized by orthogonal design. The quality control method of the gel was established preliminarily. RESULTS: Naringin liposomes were prepared by the method of ethanol injection; the optimal formulation of the liposomes was as follows as phosphatide 30 mg/ml, the proportion of phosphatide to cholesterol 3:1, the proportion of phosphatide to drug 10:1; that of the gels was as follows as carbopol 0.30 g, triethanolamine 1.0 g, drug-loading amount 1.0 g/20 g. Average encapsulation efficiency of validation test was 40.19% for Liposome (RSD=0.10%, n=3); comprehensive score was 9.8, average content of naringin was 0.58% (accounting for 96.67% of label amount) for gels. The quality control method of the preparation was established, i.g. identification, content determination. CONCLUSIONS: The optimal preparation formulation is feasible, and the preparation is controllable in quality.

KEYWORDS Naringin; Liposome; Gel; Preparation; Formulation; Optimization; Orthogonal design; Quality control

- for drug delivery of tacrolimus: an overview[J]. *Int J Pharm Investig*, 2012, 2(4): 169.
- [2] Lee YJ, Kim SW, Seo KY. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases[J]. *Am J Ophthalmol*, 2013, 155(5): 804.
- [3] Onumah N, Kircik L. Pimecrolimus cream and tacrolimus ointment in the treatment of atopic dermatitis: a pilot study on patient preference[J]. *Am J Drugs Dermatol*, 2013, 12(10): 1 145.
- [4] Yamanaka M, Yokota S, Lwao Y, et al. Development and evaluation of a tacrolimus cream formulation using a binary solvent system[J]. *Int J Pharm*, 2014, 464(1/2): 19.
- [5] 吴燕, 张福成, 林敏. 他克莫司软膏的基质处方优选及含量测定[J]. *中国药房*, 2011, 22(9): 826.
- [6] 周彦彬, 何花, 赵欢喆, 等. 甲氨蝶呤非离子表面活性囊泡的构建及表征[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(16): 1 946.
- [7] Bayindir ZS, Yuksel N. Characterization of niosomes prepared with various nonionic surfactants for paclitaxel oral delivery[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(4): 2 049.
- [8] Junyaprasert VB, Singhsa P, Suksiriworapong J, et al. Physicochemical properties and skin permeation of Span 60/Tween 60 niosomes of ellagic acid[J]. *Int J Pharm*, 2012, 423(2): 303.
- [9] Balakrishnan P, Shanmugam S, Lee WS, et al. Formulation and in vitro assessment of minoxidil niosomes for enhanced skin delivery[J]. *Int J Pharm*, 2009, 377(1/2): 1.
- [10] DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: a review [J]. *Allergy and Asthma Proceedings*, 2012, 33(3): 227.
- (收稿日期: 2015-08-21 修回日期: 2015-10-09)
(编辑: 林静)
- * 讲师, 硕士。研究方向: 中药制剂新技术与新剂型。E-mail: 512201369@qq.com
[#] 通信作者: 副教授。研究方向: 中药制剂新技术。E-mail: 599299467@qq.com

柚皮苷又名柚苷、柑橘苷、异橙皮苷,全称为柚皮素-7-O-新橙皮糖苷,是一种双氢黄酮类化合物,主要存在于芸香科植物葡萄柚、橘、橙的果皮和果肉中,也是骨碎补、枳实、枳壳、化橘红等中药的主要有效成分之一^[1]。现代药理研究表明,柚皮苷具有多种生物学活性和药理作用,包括抗炎^[2-3]、抗过敏^[4-5]等作用。脂质体是由磷脂双分子定向排列而成的直径几纳米至几微米的超细粒子,双分子层内外分别包封脂溶性和水溶性药物,能使药物具有靶向性,提高和延长疗效,缓和毒性,避免耐药性产生和改变给药途径等^[6]。脂质体作为一种新型药物载体,在皮肤病治疗方面,具有增加难溶性药物溶出度^[7]、对皮肤组织具有靶向性、长效缓释性并可降低药物毒副作用等优点^[8];目前已有柚皮苷脂质体制备工艺的报道^[9],也有将柚皮苷制成外用乳膏的报道^[10]。凝胶剂作为新型药物制剂,具有良好的生物相容性,对药物释放具有缓释、控释作用,制备工艺简单且易于涂布使用,局部给药后易吸收、不污染衣物,稳定性较好^[11]。为此,本课题组利用柚皮苷的抗炎、抗过敏活性,拟以柚皮苷脂质体为模型药物,将其开发成外用制剂柚皮苷脂质体凝胶,对其剂型进行改革,填补国内柚皮苷凝胶剂型的空白,为扩大柚皮苷临床应用提供试验依据。本试验先以包封率为指标,采用正交试验对柚皮苷脂质体的制备方法进行研究,再对柚皮苷脂质体凝胶处方进行优化,报道如下。

1 材料

1.1 仪器

1100型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);S21-1型磁力搅拌器(上海予腾生物科技有限公司);RE-3000A型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);SHB-3型循环水多用真空泵(郑州杜甫仪器厂);ZSBB-712型恒温水浴(上海智城分析仪器制造有限公司);PB602-S型电子天平[瑞士梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];SCQ-8201E型超声清洗仪(上海声彦超声波仪器设备有限公司)。

1.2 药品与试剂

柚皮苷原料药(上海源叶生物科技有限公司,批号:76674-20-1,纯度:>99.0%);柚皮苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110722-200309,纯度:>99.0%);卡波姆(型号:940,廊坊聚通化工有限公司,批号:20120116);甲醇为色谱纯,胆固醇、卵磷脂、乙醇、乙酸乙酯、丙酮、冰醋酸、三乙醇胺、羧苯乙酯、甘油、月桂氮草酮、三氯化铝等均为分析纯,纯化水系自制。

2 方法与结果

2.1 柚皮苷脂质体的制备

基本处方组成:柚皮苷 40 mg,磷脂 400 mg,胆固醇 100 mg。分别采用以下方法制备脂质体。

2.1.1 薄膜分散法 将药物、磷脂、胆固醇等类脂质溶于二氯甲烷中,室温减压蒸干溶剂,使在烧瓶内壁形成均匀薄膜,加入磷酸盐缓冲液,不断旋转烧瓶,至形成均匀分散的淡黄色半透明胶体溶液,即得淡黄色脂质体。

2.1.2 逆相蒸发法 将药物、磷脂等膜材溶于二氯甲烷中,加入磷酸盐缓冲液(水溶液-有机溶剂之比为1:3)进行短时超声,直至形成稳定的W/O型乳剂。然后减压蒸发除去有机溶

剂,达到胶态后,滴加磷酸盐缓冲液,旋转助瓶壁上的凝胶脱落,减压后继续蒸发,即得脂质体溶液。

2.1.3 乙醇注入法 将药物、磷脂、胆固醇等充分溶解于乙醇中,快速注入恒温搅拌中的磷酸盐缓冲液,继续搅拌挥去有机溶剂,再通过孔径为0.45 μm微孔滤膜过滤,即得脂质体溶液。

2.1.4 包封率测定 取上述3种方法制得的脂质体,按文献[12]方法,采用葡聚糖凝胶柱层析法测定其包封率,包封率=经柱分离的脂质体中含药量/总药量×100%。结果薄膜分散法包封率为23.08%,逆相蒸发法为20.05%,乙醇注入法为40.21%。即相同条件下,乙醇注入法优于其他两种方法。以下以乙醇注入法制备脂质体。

2.1.5 正交试验优化脂质体处方 选用乙醇注入法制备柚皮苷脂质体,参考文献[13]及在单因素考察的基础上选择磷脂质量浓度(A)、磷脂-胆固醇质量比(B)和脂药比(C)为考察因素,按L₉(3⁴)正交表进行试验。因素与水平见表1,正交试验设计安排及结果见表2,方差分析见表3。

表1 脂质体处方优化正交试验因素与水平

Tab 1 Factor and level of orthogonal experiment of the liposomes formulation optimization

水平	因素		
	A(磷脂质量浓度),mg/ml	B(磷脂-胆固醇质量比),g/g	C(脂药比),g/g
1	20	3:1	6:1
2	30	4:1	8:1
3	40	5:1	10:1

表2 脂质体处方优化正交试验设计及结果

Tab 2 Design and results of orthogonal experiment of the liposomes formulation optimization

序号	A	B	C	D	包封率,%
1	1	1	1	1	33.82
2	1	2	2	2	29.60
3	1	3	3	3	31.71
4	2	1	2	3	40.16
5	2	2	3	1	38.05
6	2	3	1	2	35.93
7	3	1	3	2	31.71
8	3	2	1	3	25.37
9	3	3	2	1	29.60
K ₁	95.13	105.69	95.12		
K ₂	114.14	93.02	99.36		
K ₃	86.68	97.24	101.47		
R	9.15	4.22	2.12		

表3 脂质体处方优化正交试验方差分析结果

Tab 3 Analysis results of variance of the liposomes formulation optimization

方差来源	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
A	131.87	2	65.94	33.14	显著
B	27.75	2	13.88	6.97	
C	6.97	2	3.49	1.75	
D	3.98	2	1.99		

注: F_{0.05}(2,2)=19.00; F_{0.01}(2,2)=99.00

Note: F_{0.05}(2,2)=19.00; F_{0.01}(2,2)=99.00

由表2、表3结果分析可知,各因素对柚皮苷脂质体包封率影响的主次顺序为A>B>C,即磷脂质量浓度为为主要影响因

素且具显著性,其次为磷脂-胆固醇质量比,脂药比影响最小。确定的最优工艺条件为A₂B₁C₃,即磷脂质量浓度为30 mg/ml、磷脂-胆固醇质量比为3:1、脂药比为10:1。

制备方法为:取柚皮苷30 mg、磷脂溶液10 ml(30 mg/ml,相当于磷脂300 mg)、胆固醇100 mg充分溶解于适量乙醇中,快速注入恒温搅拌中的磷酸盐缓冲液,继续搅拌挥去有机溶剂,再通过孔径为0.45 μm微孔滤膜过滤,即得脂质体溶液。

2.1.6 验证试验 按上述制备方法平行制备3份柚皮苷脂质体,测定包封率,结果分别为40.18%、40.23%、40.15%,平均包封率为40.19%(RSD=0.10%,n=3)。该值高于正交试验表中任一条件下的包封率,表明该脂质体处方工艺可行且稳定。

2.2 柚皮苷脂质体凝胶的制备

2.2.1 柚皮苷脂质体凝胶防腐剂用量的选择 固定载药量为1.0 g/20 g(每20 g凝胶中含柚皮苷脂质体1.0 g),以卡波姆0.30 g、三乙醇胺1.0 g、甘油0.4 g、10%月桂氮草酮无水乙醇溶液2 g,制成凝胶20 g,同法制备5份,分别加入5%羟苯乙醇溶液0、0.2、0.3、0.4、0.5 g,搅匀。

以细菌数、霉菌数和酵母菌作为考察指标,将所制凝胶置于无菌白色透明玻璃容器中并密封,于室温下放置0、30 d后,按薄膜过滤法检查,结果见表4。

表4 防腐剂用量考察结果

Tab 4 The amount of preservatives

编号	5%羟苯乙醇溶液,g	菌数,CFU	
		0 d	30 d
1	0	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数<1	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数为2 000
2	0.2	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数<1	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数为100
3	0.3	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数<1	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数<1
4	0.4	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数<1	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数<1
5	0.5	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数<1	每1 g凝胶中细菌数、霉菌和酵母菌数<1

由表4可见,选择5%羟苯乙醇溶液用量为0.3 g即可达到防腐要求。

2.2.2 正交试验优化凝胶处方 在参考文献[14-15]及前期单因素考察的基础上,选取影响凝胶剂质量的卡波姆用量(A)、三乙醇胺用量(B)和载药量(C)为考察因素(各水平取值均指制成20 g凝胶时的用量;载药量指制成20 g凝胶时加入柚皮苷脂质体的量),按L₉(3⁴)正交表进行试验,采用综合评分法对正交试验数据进行分析。综合评分标准见表5,因素与水平见表6,正交试验设计安排及结果见表7,方差分析见表8。

表5 综合评分标准

Tab 5 Comprehensive scoring criteria

指标	评分			
	优	良	中	差
成型性(5分)	均匀、细腻、表面光滑(4.5~5分)	均匀、细腻度和表面光滑度欠佳(3.0~4.4分)	均匀性、细腻性、表面光滑性稍差(2.0~2.9分)	干涸或液化(0~1.9分)
涂展性(2.5分)	易于涂布(2.0~2.5分)	涂布性能稍差(1.5~1.9分)	涂布性能差(1~1.4分)	太稠涂布困难或太稀药物流失(0~0.9分)
稳定性(2.5分)	稳定性好(2.0~2.5分)	稳定性稍差(1.5~1.9分)	稳定性一般(1~1.4分)	稳定性差,出现不均匀或液化等(0~0.9)

由表7、表8可知,柚皮苷脂质体凝胶中各因素影响的主次顺序为C>A>B,即载药量为主要影响因素且具显著性,三乙醇胺用量影响最小。确定的最优处方为A₂B₁C₃,即卡波姆

表6 凝胶处方优化正交试验因素与水平

Tab 6 Factor and level of orthogonal experiment of the gels formulation optimization

水平	因素		
	A(卡波姆),g	B(三乙醇胺),g	C(载药量),g
1	0.20	0.8	0.6
2	0.30	0.9	0.8
3	0.40	1.0	1.0

表7 凝胶处方优化正交试验设计及结果

Tab 7 Design and results of orthogonal experiment of the gels formulation optimization

序号	因素				结果			
	A	B	C	D	成型性(5分)	涂展性(2.5分)	稳定性(2.5分)	综合评分
1	1	1	1	1	3.3	1.3	1.6	6.2
2	1	2	2	2	3.8	1.9	2.0	7.7
3	1	3	3	3	4.6	2.2	2.3	9.1
4	2	1	2	3	4.2	2.2	2.1	8.5
5	2	2	3	1	4.9	2.4	2.4	9.7
6	2	3	1	2	4.0	2.0	2.0	8.0
7	3	1	3	2	4.5	2.1	2.2	8.8
8	3	2	1	3	3.7	1.7	2.0	7.4
9	3	3	2	1	4.5	2.4	2.4	9.3
K ₁	23.0	23.5	21.6					
K ₂	26.2	24.8	25.5					
K ₃	25.5	26.4	27.6					
R	1.1	1.0	2.0					

表8 凝胶处方优化正交试验方差分析结果

Tab 8 Analysis results of variance of the gels formulation optimization

方差来源	离均差平方和	自由度	均方差	F	P
A	1.89	2	0.95	19.0	
B	1.41	2	0.71	14.2	
C	6.18	2	3.09	61.8	显著
D	0.09	2	0.05		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.0$; $F_{0.01}(2,2)=99.0$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.0$; $F_{0.01}(2,2)=99.0$

0.30 g、三乙醇胺1.0 g、载药量1.0 g/20 g(即每20 g凝胶含柚皮苷脂质体1.0 g)。

2.2.3 验证试验 按优选的处方工艺,制备总量为20 g凝胶3批:称取基质卡波姆0.3 g置于小烧杯中,加入甘油0.4 g,搅拌均匀使其全部润湿,加入纯化水适量使完全溶胀,得空白凝胶,备用。另称取柚皮苷脂质体1.0 g,加入5%羟苯乙醇溶液0.4 g和10%月桂氮草酮无水乙醇溶液2.0 g,混匀,加至空白凝胶中,搅拌使其分布均匀,加入1.0 g三乙醇胺,搅拌均匀,即得。制备3批凝胶,放置30 d后观察。结果其外观均匀、细腻,易涂展,成型性良好,综合评分分别为9.8、9.9、9.8,平均值9.8,微生物限度检测均符合规定。

2.3 柚皮苷脂质体凝胶的质量控制

2.3.1 性状 本品为淡黄色半固体凝胶。

2.3.2 鉴别 (1)吸取经处理后的供试品溶液和对照品溶液各5 μl,分别点于同一硅胶G薄层板上,以乙酸乙酯-丙酮-冰醋酸-水(8:4:0.2:1)为展开剂,展开,取出,晾干,喷以5%三氯化铝乙醇溶液,105 ℃加热1 min,置于紫外光灯(365 nm)下检

视。供试品在与对照品色谱相应的位置上,显相同颜色的荧光斑点。(2)在“2.3.4”项下记录的色谱图中,供试品主峰的保留时间与对照品峰的保留时间一致。

2.3.3 检查 应符合凝胶剂项下的有关规定^[16]。

2.3.4 含量测定 (1)色谱条件。参考2010年版《中国药典》(一部)“骨碎补”含量测定项下色谱条件^[16]。(2)供试品溶液制备。取本品0.1 g,精密称定,置于锥形瓶中,加甲醇30 ml,加热回流3 h,放冷,滤过,滤液置于50 ml量瓶中,用少量甲醇分多次洗涤容器,洗液滤入同一量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,以微孔滤膜(0.45 μm)滤过,取续滤液,即得。(3)方法学考察。按相关方法进行。结果柚皮苷的线性回归方程为 $y=13\ 482x-6.548$ (y 为峰面积, x 为质量浓度, $r=0.999\ 3$),检测线性范围为5.8~58 μg/ml,定量限为5.8 μg/ml;精密度试验中柚皮苷峰面积的RSD为1.53%($n=6$);稳定性试验中柚皮苷峰面积的RSD为1.93%($n=6$),供试品溶液在24 h内稳定性良好;回收率试验中低、中、高质量浓度的平均回收率为100.83%(RSD=1.98%, $n=3$);专属性试验中各成分不干扰主成分的测定。

测定3批凝胶中柚皮苷含量,结果分别为0.54%、0.61%、0.59%,平均值为0.58%,占标示量的96.67%,符合质量要求。

3 讨论

近几年来,对中药有效成分的研究与开发成了一个热点,本文即对中药有效成分柚皮苷进行相关制剂研究,为其开发成外用制剂提供基础。

中药水性凝胶剂具有美观、易涂布、不油腻、易洗除等优点。影响凝胶剂成型的因素有载药量、基质、pH调整剂(如三乙醇胺)以及保湿剂等用量等。本试验以凝胶的成型性、涂展性和稳定性3个指标的综合作用进行评价,利用正交试验设计系统地考察了影响凝胶质量的工艺条件,制备出柚皮苷脂质体凝胶。柚皮苷脂质体凝胶具有制备简单,使用、携带方便等优点,且患者依从性高。

卡波姆具有易于涂展、黏附性好、易清洗、无油腻感、能吸收组织渗出液、对皮肤无刺激性等特点,常作为凝胶剂骨架材料被广泛用于缓控释经皮制剂的制备,其用量会直接影响凝胶黏度和药物的释放,一般选用质量分数为0.5%~2.0%^[17]。

本试验处方中选用甘油作为保湿剂、10%月桂氮草酮无水乙醇溶液作为促透剂。

本研究在实验室条件下制备了柚皮苷脂质体凝胶剂,按优选工艺条件制备的凝胶外观、涂展性、稳定性等均符合规定,但作为新剂型,还有待进一步对其刺激性、药物的透皮吸收、药物的体外抗菌作用进行相关考察。

参考文献

[1] 苏玲,刘启德.柚皮苷生物活性和药代动力学研究新进展[J].中国医药技术经济与管理,2008,2(10):74.

- [2] Amaro MI, Rocha J, Vila-Real H, et al. Anti-inflammatory activity of naringin and the biosynthesised naringenin by naringinase immobilized in microstructured materials in a model of DSS-induced colities in mice[J]. *Food Res Int*, 2009, 42(8):1 010.
- [3] Ribeiro IA, Rocha J, Sepodes B, et al. Effect of naringin enzymatic hydrolysis towards naringin on the antiinflammatory activity of both compounds[J]. *J Mol Catal B: Enzym*, 2008, 52(3):13.
- [4] Lee CH, Jeong TS, Choi YK, et al. Anti-atherogenic effect of citrus flavonoids, naringin and naringenin, associated with hepatic ACAT and aortic VCAM-1 and MCP-1 in high cholesterol-fed rabbits[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284(3):681.
- [5] 冯宝民,蒋革,贾景明,等.柚皮苷和新橙皮苷抗过敏作用的研究[J].大连大学学报,2005,26(4):63.
- [6] 赵春海.脂质体发展及应用[J].酿酒,2006,33(1):44.
- [7] 向大雄,赵梦丹,罗杰英,等.皮肤局部用脂质体的制备与评价[J].中国药房,2005,16(5):384.
- [8] 董平,曾抗.脂质体皮肤外用的研究进展[J].广东医学,2003,24(2):1 380.
- [9] 张家娟,高尚.柚皮苷脂质体制备工艺研究[J].内蒙古中医药,2013,19(4):117.
- [10] 陈逸生,张坤水,刘学功,等.柚皮苷乳膏制备工艺研究[J].中药材,2011,34(11):1 796.
- [11] 何琪莹.局部药用凝胶剂的研究新进展和新应用[J].中国药物与临床,2006,6(5):384.
- [12] 高晓黎,季兴梅.葡聚糖凝胶柱层析法测定脂质体包封率的方法探讨[J].中国药学杂志,2003,38(7):515.
- [13] 许洁,杨志强.环孢素A脂质体及其体外释药方法学考察[J].抗感染药学,2008,5(4):222.
- [14] 冯淑华,李可意,张彦文,等.美洛昔康脂质体凝胶剂的研制与质量评价[J].中国现代应用药学杂志,2008,25(2):122.
- [15] 李娜,买尔丹·马合木提.新疆紫草提取物凝胶剂的制备及质量考察[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(1):14.
- [16] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:239、附录 I M.
- [17] 徐和,戴领,沈成英,等.苦参碱凝胶剂的制备及体外释药特性考察[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(1):8.

(收稿日期:2015-01-29 修回日期:2015-06-04)

(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅