

布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶的处方筛选与体外释放研究

袁海玲^{1,2*}, 杨焯², 张双金¹, 魏国一², 周燕¹, 武新安^{1#}(1.兰州大学第一医院, 兰州 730000; 2.兰州军区兰州总医院安宁分院, 兰州 730070)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)10-1389-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.10.29

摘要 目的:制备布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶,研究其体外释放特性。方法:以泊洛沙姆407(P407)和泊洛沙姆188(P188)为凝胶基质,采用冷溶法制备布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶;以胶凝温度为指标,以P407、P188比例(g/100 ml)与布洛芬二元醇脂质体的加入量为因素,采用正交试验对布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶处方进行优化;采用Franz扩散池法比较布洛芬乙醇溶液、布洛芬二元醇脂质体、布洛芬P407二元醇脂质体温敏凝胶和优选制备的布洛芬P407/P188二元醇脂质体温敏凝胶的体外释放特性。结果:最优处方为32% P407、3.2% P188及2.5 ml的布洛芬二元醇脂质体,所制温敏凝胶的胶凝温度为(32.1±0.5)℃;体外释放结果显示,与布洛芬乙醇溶液及布洛芬二元醇脂质体比较,优选制备的温敏凝胶具有明显缓释作用,其12 h内累积释放度为(40.9±0.43)%,24 h内累积释放度为(60.76±0.58)%,符合一级释药模型;布洛芬P407二元醇脂质体温敏凝胶和优选制备的温敏凝胶的体外释放特性无明显差异。结论:成功制得具有温敏特性和明显缓释作用的布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶。

关键词 布洛芬;二元醇脂质体;温敏凝胶;体外释放度;泊洛沙姆407;泊洛沙姆188

Study on Formulation Screening and *in vitro* Drug Release of Ibuprofen Binary Ethosome Thermosensitive Gel

YUAN Hai-ling^{1,2}, YANG Xuan², ZHANG Shuang-jin¹, WEI Guo-yi², ZHOU Yan¹, WU Xin-an¹(1.The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2.Anning Branch of General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou 730070, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Ibuprofen binary ethosome thermosensitive gel (BETG) and investigate its *in vitro* drug release characteristics. METHODS: Poloxamer 407 (P407) and poloxamer 188 (P188) were used as the gel matrix to prepare Ibuprofen BETG by a cold dissolution method. With the gelatinization temperature as the index and the proportion (g/100 ml) of P407 and P188 as well as the volume of the ibuprofen binary ethosome as the factors, orthogonal test was adopted to optimize the formulation of Ibuprofen BETG. Franz diffusion cell method was employed to compare the *in vitro* drug release characteristics of the ibuprofen ethanol solution, ibuprofen binary ethosome, Ibuprofen P407 BETG and Ibuprofen P407/P188 BETG prepared by the optimal method. RESULTS: The optimal formulation was as follows as P407 of 32%, P188 of 3.2%, ibuprofen binary ethosome of 2.5 ml, gelatinization temperature of the thermosensitive gel was (32.1±0.5)℃. According to the results of *in vitro* drug release, compared with the ibuprofen ethanol solution and ibuprofen binary ethosome, the thermosensitive gel prepared by the optimal method had an obvious sustained-release effect, with 12 h cumulative drug release rate of (40.9±0.43)% and 24 h cumulative drug release rate of (60.76±0.58)%, being in conformity with first-order release model. There was no obvious difference in the *in vitro* drug release characteristics between Ibuprofen P407 BETG and the thermosensitive gel prepared by the optimal method. CONCLUSIONS: Ibuprofen BETG which is thermosensitive and has an obvious sustained-release effect has been successfully prepared.

KEYWORDS Ibuprofen; Binary ethosome; Thermosensitive gel; *in vitro* release rate; Poloxamer 407; Poloxamer 188

[4] 孙艳平,焦晓黎,吴秉纯. 8味中药提取物体外抗肺炎支原体的试验研究[J]. 陕西中医, 2008, 29(6): 727.

[5] 张俊威,姚琳,蒙艳丽,等. 桔梗总皂苷体外抗肺炎支原体作用实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 868.

[6] 李妍,张崇禧,魏建和,等. 桔梗总皂苷含量测定方法研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1 580.

[7] 夏新华. 复方中药“舒胸片”多组分在大孔树脂上吸附-脱

* 副主任药师。研究方向:药物制剂与新剂型。电话:0931-8996523。E-mail:aliceyuanhailing@163.com

通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:药物分析及药物新制剂与新剂型。电话:0931-8616392。E-mail:xinanwu6511@163.com

吸附性能及其动力学的研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2006: 33-43.

[8] 方建国,万进,汤杰,等. 大孔吸附树脂分离纯化大青叶有机酸部位的实验研究[J]. 中国药房, 2007, 18(16): 1 214.

[9] 雷雪,刘富岗,杨云. 大孔吸附树脂纯化贯叶连翘提取物的工艺[J]. 中成药, 2012, 34(9): 1 696.

[10] 徐小燕,潘林梅. 影响大孔吸附分离的因素及其在中药制备工艺中的应用[J]. 中国药房, 2007, 18(9): 719.

[11] 罗琳,窦志华,丁安伟,等. 多指标正交试验优选复方五仁醇胶囊含药血清的制备方法[J]. 中草药, 2009, 40(2): 238.

(收稿日期:2014-09-01 修回日期:2014-11-18)

(编辑:刘萍)

布洛芬具有解热、镇痛及抗炎作用,口服给药常会引起胃肠道不良反应,甚至导致肝、肾功能的损伤,而传统的外用制剂由于皮肤固有的屏障作用,药物很难经由皮肤渗透到血液,因而达不到有效的血药浓度。有报道,二元醇脂质体可显著增强药物的透皮能力,有望成为一种稳定性好、刺激性小的经皮给药系统;但二元醇脂质体为液态溶液,作为经皮给药制剂直接应用于皮肤时在皮肤表面滞留时间短,不利于药物的吸收,且给药不方便^[1-3]。

温度敏感型原位凝胶(简称温敏凝胶)是一种对温度变化敏感的智能型高分子聚合物凝胶,其可随贮藏条件和用药部位的温度变化发生相转变,形成非化学交联的半固体或固体状态凝胶^[4-5]。其与皮肤黏膜具有较好的生物相容性,可较长时间与作用部位皮肤紧密黏附,从而延长药物在机体给药部位的滞留时间,有利于药物充分吸收,提高药物的生物利用度;此外,其制备工艺简单、安全性良好且使用方便^[6]。因此,本试验先将布洛芬制备成二元醇脂质体,再进一步将其制备成温敏凝胶并考察其体外释放特性,为布洛芬新型经皮给药剂的研制提供依据。

1 材料

1.1 仪器

LCZA型高效液相色谱(HPLC)仪系统(日本岛津公司);数显恒温磁力搅拌器(金坛市大地自动化仪器厂);WMY-01型数字温度计(上海医用仪表厂);AL204型电子分析天平(上海博特勒-托利多仪器有限公司);RYJ-12B型药物透皮扩散测试仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

布洛芬原料药(山东新华制药股份有限公司,批号:11013001,含量:≥99.8%);大豆磷脂(上海爱康精细化工有限公司,批号:1007S02,含量:>90%);甲醇(美国Dima公司,色谱纯);乙醇(天津市富宇精细化工有限公司);1,2-丙二醇(天津市北辰方正试剂厂);泊洛沙姆407(P407)、泊洛沙姆188(P188)均购自美国Sigma公司;其他试剂均为分析纯,水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 布洛芬测定方法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Kromasil C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-醋酸铵缓冲液(冰醋酸调pH至2.5)(60:40),流速:1.0 ml/min;检测波长:263 nm;进样量:20 μl;柱温:40 ℃。

2.1.2 溶液的制备 称取干燥至恒质量的布洛芬原料药约10 mg,精密称定,置于10 ml量瓶中,用甲醇溶解,得质量浓度为1 000 mg/L的对照品贮备液,使用时稀释至相应质量浓度,作为对照品溶液。精密吸取布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶1.0 g,置于50 ml量瓶中,加入甲醇溶解并定容至刻度,即得供试品溶液。精密吸取空白温敏凝胶1.0 g,置于50 ml量瓶中,加入甲醇溶解并定容至刻度,即得空白对照溶液。

2.1.3 专属性试验 精密吸取对照品溶液、供试品溶液和空白对照溶液各20 μl,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱。结果显示,在该色谱条件下,布洛芬能达到基线分离,空白温敏凝胶对布洛芬的测定无干扰,色谱图见图1。

2.1.4 标准曲线的制备 精密量取对照品贮备液适量,用甲醇稀释制成质量浓度分别为6.25、12.5、25、50、75、100、150、

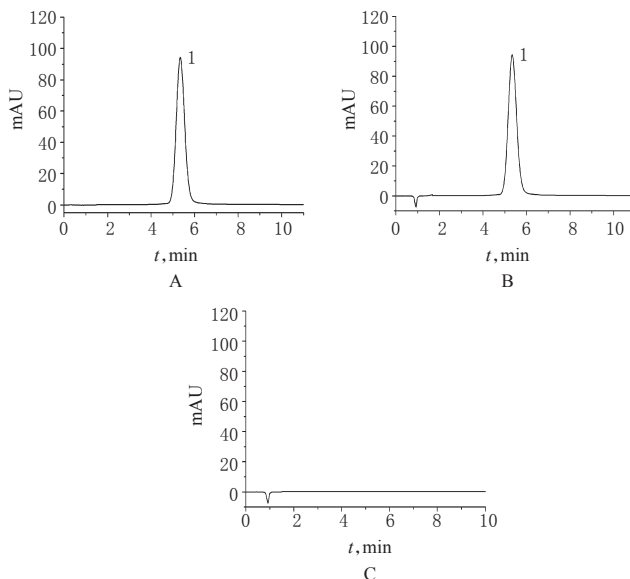


图1 高效液相色谱图

A.对照品溶液;B.供试品溶液;C.空白对照溶液;1.布洛芬

Fig 1 HPLC chromatograms

A. reference control solution; B. sample solution; C. blank control solution; 1. ibuprofen

200 mg/L的对照品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱。以布洛芬质量浓度(*c*)为横坐标、峰面积(*A*)为纵坐标,进行线性回归,得回归方程为 $A=1\ 818.9c+924.43$ ($r=0.999\ 9$)。结果表明,布洛芬检测质量浓度在6.25~200 mg/L范围内与峰面积呈良好线性关系。

2.1.5 回收率试验 取空白温敏凝胶,分别加入不同量的布洛芬对照品贮备液,用甲醇溶解并稀释成低、中、高质量浓度(12.5、75、180 mg/L)的样品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,计算回收率。结果,低、中、高质量浓度样品溶液的平均回收率分别为(94.96±2.40)%、(99.87±2.01)%、(97.65±1.64)%,RSD均小于2.76%,表明该方法回收率良好,符合测定要求。

2.1.6 精密度的试验 精密量取布洛芬对照品贮备液适量,用甲醇稀释成低、中、高质量浓度(12.5、75、180 mg/L)的对照品溶液,分别于同日进样测定5次,考察日内精密度的;每日测定1次,连续测定5 d,考察日间精密度的。结果,平均日内RSD为2.06%($n=5$),平均日间RSD为1.88%($n=5$),表明该方法精密度的良好。

2.2 布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶的制备

2.2.1 布洛芬二元醇脂质体的制备 根据前期试验结果表明,当乙醇与丙二醇的体积比为7:3时,制得的二元醇脂质体的包封率最高,且透皮吸收能力最强^[1]。因此,本研究确定处方中乙醇与丙二醇的体积比为7:3,采用注入法^[1,7]制备布洛芬二元醇脂质体。称取布洛芬原料药约100 mg,磷脂约300 mg,精密称定,溶于4.5 ml醇相中(乙醇-丙二醇比为7:3, *V/V*),置于磁力搅拌器上,密闭搅拌下使溶解,边搅拌边缓慢逐滴注入5.5 ml蒸馏水,注完后继续搅拌20 min,整个制备过程保持温度30 ℃,将制得的布洛芬二元醇脂质体冷却至室温即可。

2.2.2 P407布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶的制备 采用冷溶法^[8]制备。称取P407 1.0 g,置于西林瓶中,加入蒸馏水2.0 ml,

使其被水润湿,然后将其放入2~4℃的冰箱中保存24 h以上,直至得到澄清、无团块、分散均匀的P407空白凝胶溶液。将盛有P407空白凝胶的西林瓶放入冰水浴中,开启电磁搅拌,在不断搅拌中加入布洛芬二元醇脂质体3.0 ml,20 min后,得P407布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶。测得其胶凝温度为(31.8±1.1)℃($n=3$)。

2.2.3 P407/P188布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶的制备 采用冷溶法^[6]制备。称取处方量的P407、P188置于西林瓶中,其余按“2.2.2”项下方法操作,制备成P407/P188布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶。

2.3 胶凝温度的测定

采用搅拌子法^[9]。将适量布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶溶液加入具塞西林瓶中,瓶塞中间插入精度为0.1℃的温度计并使其水银球完全浸没于温敏凝胶溶液中;同时于西林瓶中放置固定尺寸(10 mm×5 mm)的搅拌子,将西林瓶放入冰水浴中,开启电磁搅拌并调节搅拌转速为500 r/min,保持水浴缓慢升温,升温速度约为1℃/2 min。磁力搅拌子完全停止转动的温度即为胶凝温度,平行测定3次,取平均值。

2.4 P407/P188布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶处方优化

2.4.1 单因素试验 ①P407比例(g/100 ml,下同)的考察。固定P188的比例为3%、布洛芬二元醇脂质体的量为3 ml,分别以26%、28%、30%、32%、34%的P407制备温敏凝胶,并测定其胶凝温度。结果表明,随着P407比例的升高,温敏凝胶的胶凝温度逐渐降低;当P407的比例为30%时,温敏凝胶的胶凝温度最接近人体皮肤温度(约为32℃)。②P188比例的考察。固定P407的比例为30%、布洛芬二元醇脂质体的量为3 ml,分别以2.6%、2.8%、3.0%、3.2%、3.4%的P188制备温敏凝胶,并测定其胶凝温度。结果表明,随着P188比例的升高,温敏凝胶的胶凝温度逐渐升高;当P188的比例为2.8%时,温敏凝胶的胶凝温度最为接近人体皮肤温度。③布洛芬二元醇脂质体加入量的考察。固定P407的比例为30%、P188的比例为2.8%,分别以2.0、2.5、3.0、3.5、4.0 ml的布洛芬二元醇脂质体制备温敏凝胶,并测定其胶凝温度。结果表明,随着布洛芬二元醇脂质体加入量的增加,温敏凝胶的胶凝温度逐渐升高;当布洛芬二元醇脂质体的加入量为4.0 ml时,在预定范围内无法测到胶凝温度;当布洛芬二元醇脂质体的加入量为2.5 ml时,温敏凝胶的胶凝温度最为接近人体皮肤温度。

2.4.2 正交试验 根据单因素实验结果,以胶凝温度为指标,以P407比例(A,%)、P188比例(B,%)及布洛芬二元醇脂质体的加入量(C,ml)为因素,选取 $L_9(3^4)$ 表进行正交试验。因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A, %	B, %	C, ml
1	28	2.8	2.0
2	30	3.0	2.5
3	32	3.2	3.0

由于人体的皮肤温度约为32℃,皮肤外用温敏凝胶的胶凝温度应以接近皮肤温度为衡量凝胶的重要指标,故本试验选择胶凝温度偏离32℃的绝对值为标准对正交试验结果进行分析。所测定样品中各因素水平的绝对值越小,则水平越佳。正交试验结果与极差分析见表2;方差分析见表3。

表2 $L_9(3^4)$ 正交试验结果

Tab 2 Results of $L_9(3^4)$ orthogonal test

试验号	A, %	B, %	C, ml	D(空白)	胶凝温度,℃	胶凝温度偏离32℃的绝对值
1	1	1	1	1	40.0	8.0
2	1	2	2	2	40.9	8.9
3	1	3	3	3	42.8	10.8
4	2	1	2	3	33.0	1.0
5	2	2	3	1	34.8	2.8
6	2	3	1	2	35.6	3.6
7	3	1	3	2	28.4	3.6
8	3	2	1	3	30.0	2.0
9	3	3	2	1	32.3	0.3
K_1	9.233	4.900	4.533	3.700		
K_2	2.467	4.567	3.400	5.367		
K_3	1.967	4.200	5.733	4.600		
R	7.266	0.700	2.333	1.667		

表3 方差分析

Tab 3 Variance analysis

变异来源	离均差平方和	自由度	F	P
A	98.842	2	23.669	<0.05
B	0.736	2	0.176	
C	8.169	2	1.956	
D	4.176	2		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

Note: $F_{0.05}(2,2)=19.00$

正交试验结果显示,各因素对温敏凝胶的胶凝温度影响大小次序为A>C>B;方差分析结果显示,P407比例对胶凝温度影响最大,具有显著性差异($P<0.05$)。各因素最优组合为 $A_3B_3C_2$,即温敏凝胶的最优处方为32% P407、3.2% P188、2.5 ml布洛芬二元醇脂质体。按最优处方制备3批温敏凝胶,测定其凝胶温度,结果平均胶凝温度为(32.1±0.5)℃。

2.5 布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶的体外释放性质考察

采用Franz扩散池法^[10]考察布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶释放度。将透析膜(截留相对分子质量5 000)用固定夹固定于扩散池两池间,分别于给药池中准确加入布洛芬乙醇溶液、二元醇脂质体、P407二元醇脂质体温敏凝胶、P407/P188二元醇脂质体温敏凝胶0.60、0.60、1.20、1.40 g(含主药量均为6 mg),使其均匀分布于半透膜的表面。将加入凝胶的扩散池置于32℃烘箱中10 min,使液态凝胶变为固态凝胶,然后将4种给药系统的扩散池均置于(32±1)℃的恒温水浴中,向接收池中加入已预热至(32±1)℃的45%乙醇溶液作为接收液,并使其与半透膜充分接触,接收池中置一搅拌子以150 r/min的转速转动。于规定的时间点取接收液0.2 ml,同时及时补充等量恒温的45%乙醇溶液。将取得的样品经0.45 μm滤膜滤过,取20 μl进样测定。分别测定3批样品,计算各样品不同时间点的累积释放度(Q),结果见图2。

由图2可知,布洛芬乙醇溶液在3 h内释药已接近100%,说明透析袋对药物基本无吸附作用。在同样的释放介质中,布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶中药物释放与布洛芬二元醇脂质体相比有显著延缓,P407二元醇脂质体温敏凝胶与P407/P188二元醇脂质体温敏凝胶12 h内累积释放度分别为(43.3±0.23)%和(40.9±0.43)%,24 h内累积释放度分别为(62.9±0.34)%和(60.76±0.58)%,而二元醇脂质体12 h内累积释放度为(56.37±0.18)%,24 h内累积释放度为(75.80±0.45)%。

说明二元醇脂质体温敏凝胶具有更好的缓释效果。

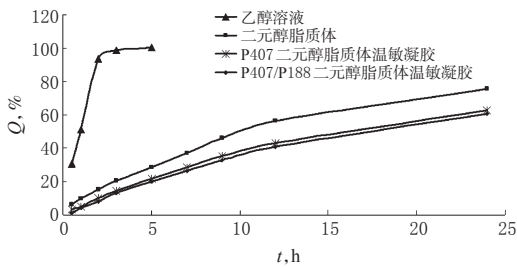


图2 布洛芬不同制剂体外累积释放曲线($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig 2 Cumulative *in vitro* drug release curves of different ibuprofen preparations ($\bar{x} \pm s, n=3$)

采用数学处理方法对P407/P188布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶不同时间(t)与累积释放度(Q)进行方程拟合,探讨其体外释药曲线。以回归系数 r 为评价标准, r 的绝对值越大,拟合程度越好。结果显示,P407/P188布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶体外释药为缓释,符合一级释药模型。药物释放拟合方程见表4(表中 UQ 为剩余释放度)。

表4 药物释放拟合方程

Tab 4 Fitted equation of drug release

模型	方程	r
零级	$Q=2.553 2t+5.099$	0.975 4
一级	$\lg(UQ)=-0.095t+2.093 5$	0.985 0
Higuchi	$Q=14.645t^{1/2}-11.217$	0.998 0
Hixon-Crowell	$(UQ)^{1/3}=-0.052 5t+4.591 1$	0.991 9

3 讨论

温敏凝胶作为智能化载体材料,用于局部外用给药时,应确保其在室温下为液体,而在给药部位能形成半固体凝胶态,因此选择合适的胶凝温度至关重要。药物量、P407与P188的比例均对温敏凝胶的胶凝温度影响较大,但胶凝温度主要取决于P407与P188的比例。P407与P188是最常用的两种温敏材料,其配合使用可制得优良的温敏凝胶剂。本试验结果表明,P407与P188合用时,随着P407比例升高,凝胶体系的胶凝温度降低;随着P188比例的增加,胶凝温度会升高,这一结果与文献报道^[11]相一致。

本试验以胶凝温度为考察对象对处方进行优化,结果表明,当布洛芬二元醇脂质体加入量为2.5 ml、P407和P188比例分别为32.0%和3.2%时,制备的布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶的胶凝温度为 $(32.1 \pm 0.5) ^\circ\text{C}$ 。此胶凝温度在体温条件下易于形成凝胶,而在室温下为液体,便于给药。体外释放结果表明,P407/P188布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶的释药速度明显慢于二元醇脂质体,说明P407/P188二元醇脂质体温敏凝胶能够更好地减缓药物释放速度,达到更好的缓释效应。原因可能是:二元醇脂质体中药物的释放速度仅受脂质体控制,而二元醇脂质体温敏凝胶中药物的释放是由凝胶溶蚀及二元醇脂质体双重作用控制。二元醇脂质体凝胶剂中的药物一部分以游离形式分布于凝胶网络结构,另一部分则被包封于凝胶中的二元醇脂质体中。包封于凝胶中二元醇脂质体中的药物释

放需要两步完成,首先药物从脂质体中释放到凝胶网络结构中,然后药物再从凝胶中溶蚀释放^[12];二元醇脂质体可进一步增加胶凝强度及凝胶的黏度,从而使凝胶溶蚀速度减慢,药物缓慢释放^[13]。布洛芬P407/P188二元醇脂质体温敏凝胶与P407二元醇脂质体温敏凝胶的释药速度无显著性差异,但有文献报道^[4]单独使用P407溶液无法得到理想的胶凝温度,且凝胶的机械强度差、溶蚀速度快、作用时间短。

本试验所制备的布洛芬二元醇脂质体温敏凝胶具有明显的缓释作用,有利于延长药物在局部的作用时间,提高药物生物利用度,但其透皮吸收动力学有待进一步研究。

参考文献

- [1] 袁海玲,胡继民,武新安,等.布洛芬二元醇脂质体的制备与评价[J].中国医院药学杂志,2012,32(14):1 111.
- [2] Zhang JP, Wei YH, Zhou Y, *et al.* Ethosomes, binary ethosomes and transfersomes associated terbinafine hydrochloride: a comparative study[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2012, 35(1): 109.
- [3] 王慧.盐酸阿莫罗芬乙醇脂质体及尼古丁二元醇脂质体的制备及评价[D].兰州:兰州大学,2010.
- [4] 项佳音,杨洪军,熊欣,等.常见温度敏感型原位凝胶载体的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(2):252.
- [5] Ma SW, Zhao M, Liu HX, *et al.* Pharmacokinetic effects of baicalin on cerebral ischemia-reperfusion after iv administration in rats[J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(1): 53.
- [6] 陈美婉,余思琴,杨志文,等.纳米银温敏喷雾凝胶的毒性试验研究[J].药物评价研究,2011,34(3):174.
- [7] Zhou Y, Wei YH, Liu HX, *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of ethosomal total alkaloids of sophora alopecuroides loaded by a transmembrane pH-gradient method [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, 11(3): 1 350.
- [8] Qi HY, Chen WW, Huang CY, *et al.* Development of a poloxamer analogs/carbopol-based *in situ* gelling and mucoadhesive ophthalmic delivery system for puerarin[J]. *Int J Pharm*, 2007, 337(1/2): 178.
- [9] 宋成君,王莹,王春艳,等.黄芩温度敏感凝胶剂的研究[J].中国中药杂志,2008,33(6):628.
- [10] 高萌,徐红,鲍旭,等. RP-HPLC法测定姜黄素温敏凝胶的含量及体外释放度[J].中国药房,2012,23(11):979.
- [11] 鞠凤阁,朱照静,王丽娟,等.双氯芬酸钠眼用温敏凝胶的处方优化及体外释放[J].中国医院药学杂志,2009,29(7):541.
- [12] 郑杭生,黄绳武,徐莲英.全缘千里光碱脂质体及其凝胶剂的体外释药比较研究[J].中成药,2013,35(9):2 027.
- [13] 谢志勇.耳用司帕沙星脂质体原位凝胶的制备及体外释药的研究[J].广东药学院学报,2011,27(3):224.

(收稿日期:2014-10-30 修回日期:2014-12-11)

(编辑:邹丽娟)