

正交实验优选苦参碱胃内漂浮颗粒的制备工艺

刘彩^{1,3}, 李平^{1,2*}, 李玉民^{1,2}, 黄媛梅^{1,3} (1.兰州大学第二医院, 兰州 730030; 2.甘肃省消化系肿瘤重点实验室, 兰州 730030; 3.兰州大学药学院, 兰州 730000)

摘要: 目的 制备苦参碱胃内漂浮颗粒, 并对其性能进行研究。方法 以羟丙基甲基纤维素(hydroxy propyl methylcellulose HPMC)、十八醇(octadecyl alcohol OA)为主要材料, 采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选制备工艺, 对其漂浮性和释药特性进行评价。结果 优选的最佳工艺为羟丙基甲基纤维素与总辅料的质量比: 2:3; 十八醇: 7%; 含 0.8% 的 PEG-4000 的包衣液乙基纤维素(ethyl cellulose, EC)浓度: 4%; 包衣增重: 1:6。所制备的漂浮颗粒在 12 h 内具有明显的漂浮性, 并呈现良好的缓释特性, 释药过程符合一级动力学方程。结论 该制剂有明显的胃内漂浮性和缓释效果, 可作为胃部肿瘤治疗的给药剂型。

关键词: 苦参碱; 制备; 正交试验; 性能; 漂浮颗粒

中图分类号: R944.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)09-0973-05

Optimization Preparing Procedures of Gastric Floating Granules Loaded with Matrine

LIU Cai^{1,3}, LI Ping^{1,2*}, LI Yumin^{1,2}, HUANG Yuanmei^{1,3} (1.Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 2.Key Laboratory of Digestive System Tumors, Lanzhou 730030, China; 3.Pharmacy College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the gastric floating granules loaded matrine and to evaluate its properties. **METHODS** Using HPMC and octadecyl alcohol OA as major matrix, the optimal formulation of gastric floating granules loaded matrine was selected by $L_9(3^4)$ orthogonal design. Also, the two main properties of cumulative release and floating ability were comprehensively considered. **RESULTS** The optimum preparing procedures for this granules were followed as 2:3 HPMC, 7% OA, 4% coating EC contained 0.8% PEG-4000, and coating weight gain approaching 1:6. The granules presented satisfactory sustained release characteristics within 12 h *in vitro*, and occupied a significant floating characteristic, the release behavior followed with first-order kinetics. **CONCLUSION** The granules showed sustained release effect and floating ability. This product could be used as a new therapeutic dosage form for stomach tumor.

KEY WORDS: matrine; preparation; orthogonal design; properties; floating granules

胃内漂浮颗粒是根据流体动力学(HBS)原理制备的一种特殊缓释制剂, 口服后不同于一般缓释制剂沉于胃底, 而是能漂浮于胃液之上。这对一些胃部的特殊疾病如胃癌及胃溃疡的治疗都有特殊意义^[1-3]。研究表明, 决定漂浮制剂滞留时间的因素有起漂时间和持续漂浮时间^[4-5]。

苦参碱是从豆科植物苦参、苦豆子、广豆根中提取分离得到的一种生物碱^[6], 具有镇痛、免疫抑制、抗心律失常、抗肿瘤等药理作用^[7-11], 临床上常用于急慢性肝炎及恶性肿瘤的治疗^[12-13]。近年来, 对苦参碱抗胃部肿瘤的一系列实验研究表明, 其抗肿瘤机制主要为抑制肿瘤增殖^[14]、诱导肿瘤分化和凋亡^[15]、抑制肿瘤浸润和远端转移^[16]、

减轻肿瘤诱发的恶病质和抑制肿瘤耐药性^[17]、抑制端粒酶活性等^[18]。苦参碱系非细胞毒性药物^[19], 目前应用于临床的主要有注射剂、片剂及胶囊剂等剂型^[20]。由于苦参碱既可溶于水, 又能溶于亲脂性溶剂, 而普通口服制剂受胃排空等因素的影响, 致使其在胃部局部滞留时间短, 胃内吸收较少, 药效维持时间较短, 需频繁给药, 且血药浓度波动较大, 易引起不良反应, 起不到应有的临床治疗效果。为此, 本文以羟丙基甲基纤维素(HPMC)作为亲水性凝胶作为骨架材料, 加入十八醇(OA)作为助漂剂, 通过正交实验优选研究了苦参碱胃内漂浮颗粒最佳制备工艺, 以期利用其疏水性和漂浮性, 达到胃部局部定位释药作用。由

基金项目: 甘肃省科技支撑计划项目(0708NKCA129); 甘肃省消化系肿瘤重点实验室项目(lzujbky-2011-t03-07); 天津市东丽区人民政府创业苗圃专项资助项目(2011DL-LD-0011)

作者简介: 刘彩, 女, 硕士生 Tel: (0931)8942043 E-mail: 375434338@163.com **通信作者:** 李平, 男, 博士, 主任药师, 硕士 Tel: (0931)8942043 E-mail: gsliping@163.com

此既可延长苦参碱在胃内的滞留时间,又可增加苦参碱在胃内局部的药物释放量,可望达到提高药物生物利用度,提高苦参碱临床疗效,减少用药次数和剂量、降低药物毒副作用和不良反应的目的^[1-3]。

1 仪器与试药

1.1 仪器

电热恒温水浴锅(江苏金坛市大地自动化仪器厂); ZRS-8G 智能溶出实验仪(天津大学无线电厂); Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); ZORBAX Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱(美国安捷伦公司, 4.6 mm×250 mm, 5 μm); UMX2 型电子天平(瑞士 METTLER TOLEDO 公司); C202B 型电热保温干燥箱(重庆实验设备厂); KS-300EI 科生牌医用超声波清洗机(宁波海曙科生超声设备有限公司)。

1.2 试药

乙基纤维素(EC, 成都鸿瑞化工有限公司, 分析纯, 批号: 20120420); 羟丙基甲基纤维素(HPMC, 天津市光复精细化工研究所, 分析纯, 批号: 20110331); 十八醇(OA, 天津博迪化工股份有限公司, 批号: 20110311, 纯度 90.0%); 苦参碱对照品(中国药品生物制品检定所, 批号: 200508); 苦参碱原料药(宁夏盐池制药厂, 批号: 100827, 纯度 98.0%)。

2 方法

2.1 正交试验设计

为确定苦参碱胃内漂浮颗粒的最佳制备工艺,在单因素试验考察的基础上,以 HPMC 质量(A)、OA 浓度(B),包衣增重(C)及包衣液 EC 浓度(D)为考察因素,以起漂时间和累积释放度为考察指标,依照 L₉(3⁴)正交试验方案进行试验,对制备工艺进行优选,确定最佳参数。因素水平见表 1。

表 1 正交实验设计 L₉(3⁴)

Tab 1 Factors and levels table of orthogonal test

水平	A	B	C	D
1	1/3	5%	1/8	2%
2	1/2	6%	1/6	4%
3	2/3	7%	1/10	6%

2.2 苦参碱胃内漂浮颗粒的制备

称取处方量的乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素以及十八醇与 12%苦参碱(苦参碱与总辅料的质

量比)混合均匀。加入适量黏合剂 3%羟丙基甲基纤维素制软材,过 20 目筛制湿颗粒,40 目筛除去细粉后二次制粒,20 目筛整粒。湿颗粒于 40 ℃下干燥 1.5 h。

将一定量的乙基纤维素溶解于乙醇中,并加入一定的 PEG4000,完全溶解后作为包衣溶液。40 ℃下包衣完成后,颗粒继续干燥 2 h,即得。

2.3 标准曲线的绘制

精密称取干燥至恒重的苦参碱对照品 9.9 mg,置 25 mL 量瓶中,加 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液溶解后,稀释至刻度,得浓度为 0.396 mg·mL⁻¹ 的对照品储备液。精密吸取上述储备液 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 mL 置于 10 mL 量瓶中,加 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液稀释至刻度,分别配制成浓度为 0.004 95, 0.009 9, 0.019 8, 0.039 6, 0.079 2, 0.158 4, 0.316 8 mg·mL⁻¹ 的系列溶液,摇匀,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,分别精密量取 5 μL 续滤液注入高效液相色谱仪中,依法测定苦参碱在 220 nm 波长处的峰面积,以苦参碱对照品峰面积为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线,并进行标准曲线方程回归处理。

2.4 漂浮性能

取按正交试验表所制得的苦参碱胃内胃漂浮颗粒,置于恒定温度 37 ℃,在恒定转速为 75 r·min⁻¹, 900 mL 的 0.1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液中,模拟胃蠕动条件下观察其漂浮性能,取漂浮缓释颗粒置于转篮中,自转篮放入起观察起漂时间及持续漂浮时间。

2.5 体外释放性能考察

精密称取按正交试验表所制得的苦参碱胃内漂浮颗粒 50 mg,按中国药典 2010 年版二部附录释放度测定法中第一法规定进行累积释放度测定。将样品置于 500 mL pH 1.5 的模拟人工胃液中,控制转速为 100 r·min⁻¹,温度为 37.0±0.5 ℃,依法测定,于 1, 2, 4, 8, 12, 18, 24 h,分别定点精密量取释放溶液 1mL,并同时补充相同温度、相同体积的空白释放介质 1 mL,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,精密量取续滤液 5 μL,注入高效液相色谱仪,测定苦参碱在 220 nm 波长处的峰面积,并代入标准曲线方程计算累积释放度,根据测定结果绘制释放曲线。药物累积释放度=[R_t/L]×100。其中, R_t 表示 t 时间内药物的累

计释放量, L 表示最初载入的药物总量。

3 结果

3.1 苦参碱标准曲线

以峰面积(A)为纵坐标, 浓度(C)为横坐标, 得标准曲线方程为 $A=2\,203.3C+55.262$, $r=0.999\,9$, 表明浓度在 $0.004\,95\sim0.316\,8\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内, 线性关系良好。

3.2 苦参碱胃内漂浮颗粒漂浮性的研究

体外漂浮情况观察: 取漂浮颗粒置于转篮中, 自转篮放入起观察起漂时间及持续漂浮时间, 颗粒在 6 s 内起漂, 持续时间在 $8\sim11\text{ h}$ 。

3.3 苦参碱胃内漂浮颗粒释放性能研究

3.3.1 色谱条件 ZORBAX Eclipse XDB- C_{18} 色谱柱(美国安捷伦公司, $4.6\text{ mm}\times250\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$); 检测波长: 220 nm ; 流动相: 甲醇: 0.1% 磷酸 = $70:30$ (三乙胺调 $\text{pH } 6.0$); 流速: $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 进样量 $5\text{ }\mu\text{L}$; 柱温: $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

3.3.2 加样回收率试验 取已知含量苦参碱胃内漂浮颗粒适量, 精密称定, 共 9 份, 3 份 1 组, 分别加入相当于所称颗粒中苦参碱含量的 80% , 100% , 120% 的苦参碱对照品, 混匀, 制成高、中、

低 3 个浓度各 3 份, 按照标准曲线制备方法测定峰面积。结果苦参碱平均回收率为 99.30% , RSD 为 1.0% , 表明该方法准确度好。

3.3.3 精密度试验 取对照品溶液, 分别等量 $5\text{ }\mu\text{L}$ 进样 6 次, 按上述实验方法项下的色谱条件测定苦参碱的峰面积, 同日进行测定, 计算日内差。后进行 5 d 测定, 计算日间差。结果表明在 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸溶液中, 日内和日间精密度的平均 RSD 分别为 0.61% , 1.23% 。

3.3.4 稳定性试验 同一批样品, 制成供试液, 在室温下放置, 每隔 2 h 进样 1 次, 每次 $5\text{ }\mu\text{L}$, 5 次进样峰面积的 RSD 为 0.71% 。

3.3.5 正交实验优化制备工艺结果 根据中国药典 2010 年版中缓释制剂释放度要求^[21]及漂浮颗粒综合评分, 重点考察 2 个时间点的累计释放量和颗粒的起漂时间: 该漂浮颗粒在 2 h 释药 30% , 在 12 h 释药 90% , 起漂时间 3 s , 以所制颗粒在 2 h 和 12 h 的累积释药百分率 Q_2 和 Q_{12} 及起漂时间 T 与理想值偏差之和 Y 为考察指标, 即 $Y=|Q_2-30\%|\times100+|Q_{12}-90%|\times100+|T-3|$ 。 Y 值越小, 达到的缓释效果和漂浮性越好。结果见表 2 , 方差分析见表 3 。

表 2 正交实验结果

Tab 2 Results of orthogonal tests

试验号	A	B	C	D	评分结果		
					起漂时间/s	释放性能($2/12$)/%	总分
1	1	1	1	1	1	42.94/82.63	22.31
2	1	2	2	2	2	24.59/92.43	8.84
3	1	3	3	3	1	16.22/92.20	17.98
4	2	1	2	3	4	21.30/93.70	13.4
5	2	2	3	1	2	43.66/93.10	17.76
6	2	3	1	2	3	27.61/94.30	6.69
7	3	1	3	2	1	32.40/91.08	5.48
8	3	2	1	3	1	32.41/91.79	6.2
9	3	3	2	1	6	29.38/91.52	5.14
K_1	16.377	13.730	11.733	15.070			
K_2	12.617	10.933	9.127	7.003			
K_3	5.607	9.937	13.740	12.527			
R	10.770	3.793	4.613	8.607			

3.3.6 方差分析 根据评分标准 Y , 由表 2 可知, 各因素的影响大小顺序为: $A>D>C>B$, 最优组合为 $A_3B_3C_2D_2$ 。即羟丙基甲基纤维素质量比: $2:3$; 十八醇质量比: 7% ; 包衣增重: $1:6$; 含 0.8% 的

PEG-4000 的 EC 浓度: 4% 。由方差分析结果可知, 与作为助漂剂的十八醇含量相比, 其他 3 个因素对苦参碱胃内漂浮颗粒的漂浮性能均没有显著影响。

表 3 方差分析结果

Tab 3 Results of analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值
A	179.271	2	89.635 5	7.726
B	23.204	2	11.602	1.000
C	32.104	2	16.052	1.384
D	102.047	2	51.0235	4.398

注: $F_{0.05(2,2)}=19.00$

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

3.4 验证实验

按照优选的最佳制备工艺和“2.2”项下制备方法进行试验,平行实验 3 次。结果 3 次实验制得胃内漂浮缓释颗粒漂浮性和累计释放度较好,与正交试验结果一致。测得的平均起漂时间为 3 s,平均持续时间为 8.5 h,平均总分为 4.25。

3.5 体外释放度

按照优选的处方制备的苦参碱胃内漂浮缓释颗粒在人工胃液中 2 h 的平均累积释放度 $\leq 30\%$ 。颗粒均在 3 s 内起漂,且持续时间 >8 h,8 h 的溶出度 $>80\%$,符合胃内漂浮颗粒的质量要求。因此本实验制备的苦参碱胃内漂浮颗粒具有明显的漂浮性能和良好的缓释性,释放曲线平缓,可持续、稳定的释放药物。结果见图 1 和表 4。

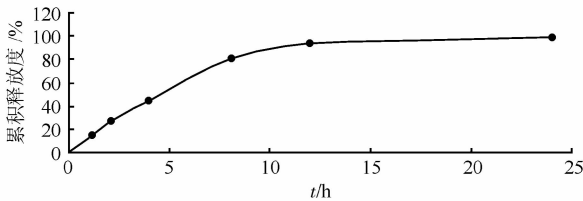


图 1 苦参碱胃内漂浮颗粒的释放曲线($n=3$)

Fig 1 Release curves of gastric floating granules loaded matrine($n=3$)

表 4 苦参碱胃内漂浮颗粒的释放性能测定($n=3$)

Tab 4 Tested results of release of gastric floating granules loaded matrine($n=3$)

释放度 2 h/ %	平均值/ %	RSD/ %	释放度 8 h/ %	平均值/ %	RSD/ %
26.96			80.04		
26.63	26.95	1.16	82.68	81.24	1.65
27.26			80.99		

对优选处方制备的胃内漂浮颗粒不同时间累积释药百分率按不同模型拟合,结果见表 5。苦参碱从胃内漂浮颗粒中的释放更符合一级方程,释药机制为扩散和骨架溶蚀共同作用。

表 5 苦参碱胃内漂浮颗粒体外模型拟合

Tab 5 Regress equations of release curves of floating granules containing matrine *in vitro*

模型	拟合方程	相关系数
零级	$Q=0.0411t+0.195 5$	0.884 4
一级	$lgQ=-0.1811t+0.028 7$	0.996 9
Higuchi	$Q=0.231 9t^{1/2}+0.012 3$	0.965 8

4 讨论

本实验以 EC 为漂浮颗粒膜控释材料,在颗粒中加入了亲水凝胶阻滞剂 HPMC、疏水阻滞剂 EC、助漂剂十八醇以及渗透活性物质 PEG-4000。当体液通过包衣膜的释放孔道进入颗粒内后,苦参碱和 PEG-4000 形成饱和溶液,颗粒内外产生压差,苦参碱的饱和溶液经释药孔不断地向介质扩散,颗粒剂骨架逐渐水化并溶蚀,直至骨架完全溶蚀,其释药行为符合一级动力学行为。苦参碱易溶于水,颗粒中羟丙基甲基纤维素遇体液水化成凝胶形成屏障使药物的释放减慢,乙基纤维素阻滞了羟丙基甲基纤维素和苦参碱水化作用,加强对药物的缓释作用。

试验发现,水溶性药物苦参碱,其胃内缓释漂浮颗粒通过颗粒剂中加入黏度适宜的亲水凝胶剂和疏水阻滞剂,并且用乙基纤维素包衣液包衣制得,该缓释漂浮制剂呈现出良好的缓释性和明显的漂浮性,且该颗粒的释药行为稳定、可维持药效达 12 h 以上。该制备工艺稳定、释药平缓、重现性好,药物释放达到预期效果,适用于临床胃部肿瘤治疗的给药剂型,预期可减少药物不良反应和并发症,提高生物利用度,增强临床治疗效果。

REFERENCES

[1] BINDSEIL K U, JAKUPOVIC J, VANDER P D. Pure compound libraries: a new perspective for natural product based drug discovery [J]. Drug Discov Today, 2001, 6(16): 840-847.

[2] PAN L, CHAI H, KINGHOM A D. The continuing search for antitumor agents from higher plants [J]. Phytochemistry Letters, 2010, 3(1): 1-8.

[3] YUE D F, WANG J R. Research progress of the natural products against prostate cancer [J]. Chin J Nat Med(中国天然药物), 2011, 9(2): 81-89.

[4] YASUNORI S, YOSHIKI K, HIROFUMI T, et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of riboflavin-containing microballoons for a floating controlled drug delivery system in healthy humans [J]. J Control Release, 2004, 98(1): 75- 85.

[5] SINGH B N, KIM K H. Floating drug delivery system: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention [J]. J Control Release, 2000, 63(3): 235-259.

- [6] FU G, FANG Q, FENG B L, et al. Matrine-imprinted monolithic stationary phase for extraction and purification of matrine from *Sophorae flavescens* ait [J]. J Chromatogr B, 2011, 879(13/14): 894-900.
- [7] KAMEI J, XIAO P, OHSAWA M, et al. Antinociceptive effects of(+) -matrine in mice [J]. Eur J Pharmacol, 1997, 337(2-3): 223-226.
- [8] LIU J Y, HU J H, ZHU Q G, et al. Effect of matrine on the expression of substance P receptor and inflammatory cytokines production in human skin keratinocytes and fibroblasts [J]. Int Immunopharmacol, 2007, 7(6): 816-823.
- [9] DAI Z J, GAO J, JI Z Z, et al. Matrine induces apoptosis in gastric carcinoma cells *via* alteration of Fas/FasL and activation of caspase-3 [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 123(1): 91-96.
- [10] ZHANG L L, LI P, LI Y M, et al. Preparation and characterization of magnetic alginate-chitosan hydrogel beads loaded matrine [J], Drug Dev Ind Pharm, 2012, 38(7): 872-882.
- [11] HE X, WEI X C, TIAN Y C, et al. Advances in Synthesis and Biological Activity of Matrine and Its Derivatives [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2011, 28(9): 816-823
- [12] CHEN W Z, LIN Y, XIE W F. Research progress of matrine in the anti-tumor mechanism [J]. J Oncol(肿瘤学杂志), 2002, 8(1): 4-6.
- [13] WAN X Y, LUO M, LI X D, et al. Hepatoprotective and anti-hepatocarcinogenic effects of glycyrrhizin and matrine [J]. Chemico-Biological Interactions, 2009, 181(1): 15-19.
- [14] LEI J H, JIANG H, CAI Y. Matrine inhibited proliferation of gastric cancer cells SGC-7901 [J]. Clinical Engineering(临床医学工程), 2011, 18(8): 1158-1160.
- [15] DAI Z J, GAO J, JI Z Z, et al. Matrine induces apoptosis in gastric carcinoma cells *via* alteration of fas/fasL and activation of caspase-3 [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 123(1): 91-96.
- [16] LIU P. Researched the inhibitive mechanisms of growth and metastasis about matrine on human gastric carcinoma cell line SGC-7901 transplantation tumor in nude mice [D]. Chengdu: Zhongnan University, 2010.
- [17] WANG J X, WANG H, LV P T. Effect of matrine and oxymatrine on the drug resistance in human gastric cancer SGC7901/VCR cell line *in vitro* [J]. Hebei Med J(河北医药), 2012, 34(23): 3537-3539.
- [18] LI F E, ZHU L Q, YE H J, et al. Matrine-induced apoptosis and effect on telomerase activity in human gastric carcinoma cells SGC-7901 [J]. Chin J Mod Med(中国现代医学杂志), 2005, 15(12): 1809-1812.
- [19] GAO H. The clinical nurse how to prevent cytotoxic drugs [J]. China Contem Med(当代医学), 2010, 16(4): 106-107.
- [20] ZHU Z X, LIANG Q W. Preparation and release of matrine sustained-release tablets [J]. Acad J Guangdong Coll Pharm(广东药学院学报), 2008, 24(6): 569-571.
- [21] Ch.P(2010)Vol II(中国药典 2010 年版. 二部) [S]. 2010: 201-203.

收稿日期: 2013-01-21

甘草酸二铵脂质囊泡的体外经皮渗透研究

严俊, 王萍萍, 陈晓瑾*, 任白鹭(杭州市儿童医院, 杭州 310014)

摘要: 目的 考察不同种类的甘草酸二铵(DG)脂质囊泡的体外经皮渗透情况, 并制备脂质囊泡凝胶剂。方法 分别采用非质子传递溶剂法制备磷脂复合物, 薄膜分散法制备柔性脂质体, 注入法制备醇质体, 并测定粒径; 采用改良的 Franz 扩散池, 以离体人皮进行经皮渗透实验; HPLC 测定接收液和皮肤组织中药物含量。最后, 将皮肤渗透性较好的囊泡处方制备成凝胶剂, 考察凝胶的经皮渗透情况。结果 DG 磷脂复合物 24 h 累计透过量为 $(8.07 \pm 5.42) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$, 其余处方透过量中均未检测到药物。24 h 药物在皮肤中的累积量大小顺序为磷脂复合物 > 醇质体 > 柔性脂质体 > 水溶液。DG 磷脂复合物凝胶透皮效果与卡波姆浓度有关, 0.5%卡波姆处方的皮肤中药物滞留量为 1%卡波姆处方的 2.2 倍, 降低卡波姆的浓度不但能提高 DG 在表皮层的含量, 而且还能使药物进一步渗透至真皮层。结论 磷脂复合物能显著促进 DG 在皮肤中的渗透, 并增加药物在皮肤中的蓄积。采用 0.5%卡波姆制备磷脂复合物凝胶具有较好的经皮渗透性。

关键词: 甘草酸二铵; 磷脂复合物; 醇质体; 柔性脂质体; 凝胶; 经皮渗透

中图分类号: R944.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2013)09-0977-04

Study on Transdermal Permeation and Skin Accumulation of Diammonium Glycyrrhizinate Vesicular Carriers

YAN Jun, WANG Pingping, CHEN Xiaojin*, REN Bailu(Hangzhou Children's Hospital, Hangzhou 310014, China)

基金项目: 杭州市卫生局项目(2009B021)

作者简介: 严俊, 女, 副主任药师 Tel: (0571)85463980
(0571)85463948 E-mail: xiaojinchen@163.com

E-mail: yanjun@hz.cn

*通信作者: 陈晓瑾, 女, 硕士, 主管药师

Tel: