

白花丹巴布剂的基质处方优选及其体外透皮吸收研究

林世源, 黄慧琳, 陈卉*, 唐堂(桂林医学院药学院, 广西 桂林 541004)

摘要: 目的 优选白花丹巴布剂的最佳基质处方, 确定透皮促进剂。方法 在单因素试验基础上, 以感官评分、初黏力、持黏力的综合评分为评价指标, 采用均匀设计法对白花丹巴布剂处方中各组分的用量进行优化; 并采用 Franz 扩散池法进行体外透皮吸收试验, 筛选透皮促进剂的种类及用量。结果 最佳基质处方为白花丹浸膏 2.0 g, 聚丙烯酸钠 0.938 g, 甘羟铝 0.137 g, 甘油 8.6 g, 酒石酸 0.04 g, 蒸馏水 6.0 g, 高岭土 0.5 g; 以 5%薄荷油作为透皮促进剂时渗透效果较好。结论 以最优处方制得的白花丹巴布剂黏着力适中, 膏体均匀、易涂布, 皮肤追随性较好, 制备工艺稳定可行。

关键词: 白花丹; 巴布剂; 均匀设计法; 基质处方; 透皮促进剂

中图分类号: R283.6

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)16-1963-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.16.007

引用本文: 林世源, 黄慧琳, 陈卉, 等. 白花丹巴布剂的基质处方优选及其体外透皮吸收研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(16): 1963-1967.

Optimization of Matrix Formulation and *in Vitro* Transdermal Absorption of *Plumbago Zeylanica* Cataplasm

LIN Shiyuan, HUANG Huilin, CHEN Hui*, TANG Tang(School of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541004, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the best matrix formulation and determine transdermal enhancer of *Plumbago zeylanica* cataplasm. **METHODS** The optimal preparation was selected by uniform design, independent variables were the amount of the matrix formulation component part in *Plumbago zeylanica* cataplasm, and the comprehensive score of appearance, viscosity and continued viscosity used as indexes were dependent variable. Transdermal absorption experiment *in vitro* were carried out by Franz diffusion pool method to optimize the types and dosages of transdermal enhancers. **RESULTS** The best matrix formulation in *Plumbago zeylanica* cataplasm was 2.0 g *Plumbago zeylanica* extract, 0.938 g sodium polyacrylate, 0.137 g dihydroxy aluminum, 8.6 g glycerin, 0.04 g tartaric, 6.0 g water, 0.5 g kaolinite. The cataplasm transdermal absorption was enhanced by 5% peppermint oil. **CONCLUSION** The optimized cataplasm has good viscosity, homogeneity, coating and adhesive ability. The preparation technology is stable and feasible.

KEYWORDS: *Plumbago zeylanica* L.; cataplasm; uniform design; matrix formulation; transdermal enhancers

白花丹为白花丹科植物白花丹(*Plumbago zeylanica* L.)的全草或根。其味辛、苦、涩, 性温, 有毒; 具有祛风除湿、行气活血、消肿解毒的功效^[1-2]。白花丹为多民族医常用药材, 民间应用广泛, 根能祛风除湿, 治疗风湿骨痛、腰腿痛等; 叶多外用, 散瘀消肿、治跌打扭伤等, 临床运用白花丹鲜品外敷治疗类风湿性关节炎取得了良好的效果^[3-4]。

巴布剂是由中药提取物或饮片细粉与适宜的亲水性基质混匀后, 涂布于背衬材料上制成的贴膏剂, 由背衬、膏体、防黏膜 3 层组成^[5]。作为一种新型的经皮给药制剂, 巴布剂具有载药量大,

透皮吸收好; 给药剂量可控, 使用方便; 对皮肤无过敏、刺激反应; 可反复揭贴, 随时终止给药, 用药安全性好等诸多优点^[6], 符合中药多组分、大剂量的用药特点, 适用于白花丹治疗类风湿性关节炎的民间用药形式。考虑到白花丹鲜品外敷存在使用不方便、透皮吸收效果差、对皮肤刺激性大等缺陷, 结合巴布剂的上述特点, 本实验拟将其开发成透皮吸收制剂。在单因素试验的基础上, 本实验以感官评分、初黏力和持黏力的综合评分为评价指标, 采用均匀设计法对白花丹巴布剂基质处方进行优化, 并采用 Franz 扩散池法进行体外透皮吸收试验, 筛选透皮促进剂的种类及用量,

基金项目: 广西壮族自治区八桂学者专项经费项目(桂财教函[2017]143 号); 广西自然科学基金项目(2018GXNSFBA281044); 广西大学生创新创业训练计划项目(201810601083)

作者简介: 林世源, 男, 硕士, 助理研究员 Tel: (0773)2303446

E-mail: linsy0914@163.com

*通信作者: 陈卉, 女, 博士, 讲师

Tel:

(0773)2303446 E-mail: chenhuicherry1987@163.com

为产品的研究与开发提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

LC-20AD 型高效液相色谱仪(日本岛津); RYJ-20C 型药物透皮扩散试验仪(上海黄海药检仪器有限公司); CZY-GY 初黏力测定仪(labthink 兰光); 持黏力测试仪(自制); BT224S 型电子分析天平(德国赛多利斯); EYELA N1300V 旋转蒸发仪(东京理化); KQ5200DA 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 材料

实验用白花丹药材购自广西玉林, 经桂林医学院黄德青副教授鉴定为白花丹科植物白花丹 *Plumbago zeylanica* L. 的根; 聚丙烯酸钠 AP-40F(日本住友精化株式会社, 批号: 40160602); 高岭土(天津市光复精细化工研究所, 批号: 20161202); 甘羟铝(日本协和化学工业株式会社, 批号: SG-0486); 甘油(西陇科学公司, 批号: 180315); 酒石酸(西陇科学公司, 批号: 170116); 压花膜、水刺布均购自新乡市圣方堂医疗器械有限公司; 95%乙醇(西陇科学公司, 批号: 2017101001); 甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 白花丹浸膏的制备

称取白花丹根药材粗粉, 加 12 倍量 70%乙醇, 70~80 °C 热浸回流提取 3 次, 每次 1 h, 过滤, 合并 3 次滤液, 减压浓缩回收乙醇, 浓缩至每克浸膏含 2 g 生药, 即得。

2.2 白花丹巴布剂的制备

称取聚丙烯酸钠和甘羟铝, 依次加入适量甘油中, 充分混合均匀, 作为 I 相; 酒石酸溶于蒸馏水中形成 II 相; 白花丹浸膏为 III 相。先将 I 相与 III 相混合均匀, 加入高岭土搅拌, 再将 II 相缓慢滴入, 边加边搅拌, 滴加完后, 继续搅拌约 15 min, 至膏体可拉丝并富有弹性时, 即刻涂布, 盖膜, 密封保存。

2.3 处方工艺筛选

2.3.1 巴布剂质量评价方法的建立 ①感官评分: 以透布程度、涂展性、均匀性、皮肤追随性为主观考察指标, 各指标满分为 25 分, 总分 100 分。透布程度: 肉眼观察巴布剂涂布一定时间后, 无透布者为满分 25 分; 涂展性: 用玻璃棒手工涂布时, 膏体不聚集成块、断条, 易涂布, 为满分

25 分; 均匀性: 所制备的膏体均匀、无块斑, 为满分 25 分; 皮肤追随性: 将成型的巴布剂贴于手腕背部, 用力甩 10 下不脱落为满分 25 分, 分数依据甩手的次数减少依次减少。巴布剂感官评分的具体标准见表 1。

表 1 巴布剂感官评分标准

Tab. 1 Sensory scoring criteria of cataplasma

分数/分	透布程度	涂展性	均匀性	皮肤追随性 (甩手次数)
21~25	无透布	极易涂布	很均匀	10
16~20	少许透布	较易涂布	比较均匀	7~9
11~15	局域透布	易涂布	均匀	5~6
6~10	严重透布	难涂布	不均匀	3~4
0~5	透布严重	无法涂布	严重不均匀	0~2

②初黏力测定^[7-8]: 参照中国药典 2015 年版第四部通则 0952 第一法, 采用滚球斜坡停止法测定巴布剂的初黏力。板上绘有 2 条相隔 10 mm 的水平线, 上线为钢球起始位置的标记, 下线为巴布剂固定的标记, 将巴布剂剪成长为 8 cm, 宽为 5 cm, 除去盖膜, 上端用双面胶固定在板上 2 条水平线的下线位置, 膏面向上。调节底座使钢板表面与水平面成 30°倾斜, 从大到小的顺序取钢球从水平线的上线自由滚落。记录巴布剂能黏住的最大钢球号, 以所有巴布剂中测得的最大值为 100 分, 其余与之相比计算得分。

③持黏力测定: 采用自制的持黏力测试仪进行测试, 将巴布剂剪成长 5 cm、宽 4 cm, 黏着在垂直不锈钢板, 用约 2 kg 重物在巴布剂上来回滚压 3 次, 以确保黏贴无气泡存在。下端挂 100 g 砝码, 用秒表记录巴布剂滑移直至脱离的时间, 时间越长, 说明持黏力越大。本实验以测试时间 > 20 min 为满分 100 分, 其余的与之相比计算得分。

④综合评分标准: 以感官评分、初黏力和持黏力的综合评分为评价指标, 权重系数分别为 0.4, 0.5, 0.1, 计算公式: 综合评分=感官评分×0.4+初黏力×0.5+持黏力×0.1。

2.3.2 处方量的初步确定 根据单因素试验, 初步确定各因素的用量范围为白花丹浸膏 1.4~2.0 g, 聚丙烯酸钠: 甘羟铝=15: 1, 聚丙烯酸钠和甘羟铝总量 1.0~2.2 g, 甘油 5.6~8.6 g, 酒石酸 0.01~0.04 g, 蒸馏水 6.0~9.0 g, 高岭土 0.5~2.0 g。

2.3.3 白花丹巴布剂基质处方优化 根据预试验的结果, 选取聚丙烯酸钠、甘羟铝、甘油、酒石酸、高岭土、蒸馏水制备白花丹巴布剂, 考察巴

布剂的感官评分、初黏力和持黏力,以各指标得分的综合评分值作为评价指标,选用 7 因素 4 水平,进行 16 次试验,采用 $U^{16}(16^7)$ 均匀设计表,对白花丹巴布剂的基质处方进行优化,优选最佳处方。各因素及水平见表 2。按“2.2”项下方法制备,对巴布剂进行感官评分,并测定初黏力和持黏力,结果见表 3。

2.3.4 数据的处理与结果 将上述实验数据以感官评分、初黏力和持黏力的综合评分为应变量,处方各因素为变量,利用 SPSS 统计软件进行多元逐步回归分析,建立回归模型,模型回归方差分析见表 4,从概率值 $P<0.001$ 可知,拟合的回归方程具有统计学意义。综合评分的回归方程为 $Y=-100.775+12.172X_4+54\ 896.913X_5X_5+4\ 865.031X_3$

$X_3-3.179X_2X_2$, $R^2=0.951$ 。由方程可知,巴布剂基质的综合得分与甘羟铝(X_3)、甘油(X_4)、酒石酸(X_5)的加入量呈正相关,与聚丙烯酸钠(X_2)加入量呈负相关。采用 Excel 2016 对回归方程进行规划求解,求出最优组合,得到 Y 值最高标准时各个因素的取值 $X_2=0.938$, $X_3=0.137$, $X_4=8.6$, $X_5=0.04$ 。

根据以上分析结果,方程中因素 X_1 、 X_6 和 X_7 被剔除,说明在考察范围内,浸膏、蒸馏水和高岭土的用量对基质综合指标的影响不大,综合考虑巴布剂制备的实际情况,如外观、保湿性、涂展性、膏体残留以及载药量等,确定白花丹巴布剂的最优处方为白花丹浸膏 2.0 g,聚丙烯酸钠 0.938 g,甘羟铝 0.137 g,甘油 8.6 g,酒石酸 0.04 g,蒸馏水 6.0 g,高岭土 0.5 g。

表 2 均匀设计因素水平表

Tab. 2 Factors and levels of uniform design

水平	因素						
	浸膏(X_1)	聚丙烯酸钠(X_2)	甘羟铝(X_3)	甘油(X_4)	酒石酸(X_5)	蒸馏水(X_6)	高岭土(X_7)
1~4	1.40	0.938	0.062	5.60	0.01	6.00	0.50
5~8	1.60	1.313	0.087	6.60	0.02	7.00	1.00
9~12	1.80	1.688	0.112	7.60	0.03	8.00	1.50
13~16	2.00	2.063	0.137	8.60	0.04	9.00	2.00

表 3 均匀设计试验方案及结果

Tab. 3 Test and results of uniform design

编号	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	感官评分	初黏力	持黏力	综合评分
1	1.40	0.938	0.062	6.60	0.04	9.00	2.00	90	80	100	86
2	1.40	0.938	0.087	8.60	0.03	9.00	2.00	95	90	0	83
3	1.40	1.313	0.112	6.60	0.02	8.00	2.00	73	40	100	59
4	1.40	1.313	0.137	8.60	0.01	8.00	2.00	95	100	90	97
5	1.60	1.688	0.062	6.60	0.04	7.00	1.50	90	80	100	86
6	1.60	1.688	0.087	8.60	0.03	7.00	1.50	85	90	10	80
7	1.60	2.063	0.112	6.60	0.02	6.00	1.50	69	10	100	43
8	1.60	2.063	0.137	8.60	0.01	6.00	1.50	85	90	5	80
9	1.80	0.938	0.062	5.60	0.04	9.00	1.00	95	40	100	68
10	1.80	0.938	0.087	7.60	0.03	9.00	1.00	95	80	0	78
11	1.80	1.313	0.112	5.60	0.02	8.00	1.00	72	10	100	44
12	1.80	1.313	0.137	7.60	0.01	8.00	1.00	95	80	30	81
13	2.00	1.688	0.062	5.60	0.04	7.00	0.50	75	30	100	55
14	2.00	1.688	0.087	7.60	0.03	7.00	0.50	80	80	15	74
15	2.00	2.063	0.112	5.60	0.02	6.00	0.50	75	0	100	40
16	2.00	2.063	0.137	7.60	0.01	6.00	0.50	85	80	100	84

表 4 模型回归方差分析

Tab. 4 Variance analysis of model regression

因素	平方和	自由度	均方差	F 值	显著性
回归	4 213.064	4	1 053.266	25.974	0.000
残差	446.054	11	40.550	—	—
总共	4 659.117	15	—	—	—

2.3.5 验证试验 按“2.3.4”项下优化的巴布剂基质处方,采用“2.2”项下方法制备 3 批白花丹巴布剂样品,按“2.3.1”项下评价方法进行测定、评分,并计算感官评分、初黏力和持黏力的综合评分,验证试验结果见表 5。结果表明,3 批巴布

剂样品感官评分、初黏力、持黏力以及综合评分均无明显差异,巴布剂外观性状良好,具有一定的黏着性,可反复揭帖,且无膏体残留,符合巴布剂要求。说明优选出的处方工艺稳定可行、重复性好。

表 5 验证试验结果

试验号	感官评分	初黏力	持黏力	综合评分
1	95	100	90	97
2	95	90	100	93
3	95	100	100	98

2.4 白花丹醌的含量测定

2.4.1 色谱条件及系统适用性试验 采用 Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 甲醇-水(70:30)为流动相, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 254 nm, 柱温 30 ℃, 进样量 20 μL。在此色谱条件下, 白花丹醌与相邻色谱峰分离度良好, 且阴性无干扰。结果见图 1。

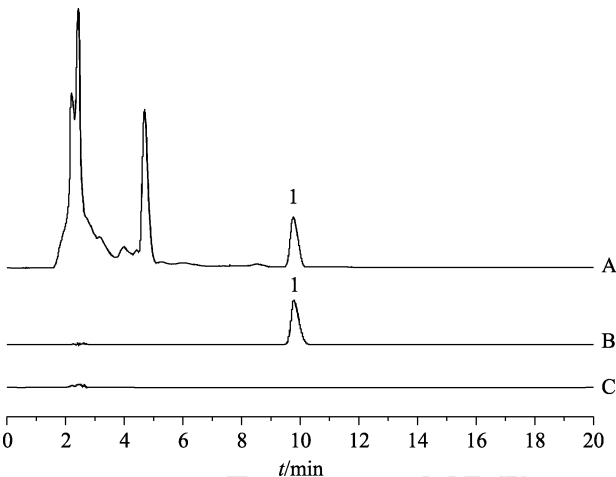


图 1 白花丹巴布剂 HPLC 色谱图

A-供试品; B-对照品; C-空白供试品; 1-白花丹醌。

Fig. 1 HPLC chromatograms of *Plumbago zeylanica* cataplasma

A-sample; B-reference substance; C-blank sample; 1-plumbagin.

2.4.2 标准曲线的建立 取白花丹醌对照品溶液, 按“2.4.1”项下色谱条件分别进样 2, 4, 8, 12, 16, 20 μL, 测定不同进样量下白花丹醌的峰面积值。以进样量为横坐标(X), 其对应峰面积为纵坐标(Y)绘制标准曲线, 得白花丹醌的回归方程为 $Y=3\,367.6X-2\,529.9(r=1.000\,0)$, 表明白花丹醌在 0.039 56~0.395 6 μg 内线性关系良好。

2.5 体外透皮吸收试验

皮肤是人体的天然屏障, 对巴布剂经皮吸收有较大影响。透皮促进剂的主要作用机制是通过

干扰角质层脂质双层结构, 从而增加脂质的流动性^[9], 有利于药物透过皮肤屏障进入人体内发挥疗效。本实验将采用 Franz 扩散池法, 通过 HPLC 测定各时间点白花丹醌成分的皮肤透过量进行评价, 筛选合适的透皮促进剂及其用量。

2.5.1 透皮促进剂种类的筛选 常用的透皮促进剂种类较多, 根据药物性质特点不同, 促透效果也有强有弱。在预实验中选择氮酮、薄荷油、丙二醇和冰片作为透皮促进剂, 发现只有氮酮和薄荷油对白花丹巴布剂中白花丹醌有促透效果, 而丙二醇和冰片没有促透作用。因此选择氮酮和薄荷油作为白花丹巴布剂的促透剂, 并进一步考察其用量的影响。

2.5.2 透皮促进剂的用量考察 根据“2.3.5”优化的处方条件, 分别加入用量为 1%, 3%, 5% 的氮酮和薄荷油制备白花丹巴布剂。采用 Franz 扩散池进行体外透皮吸收试验, 接收液为 20% 乙醇生理盐水, 选择大鼠腹部皮肤作为透皮屏障, 接收池体积为 6.5 mL, 接收面积为 2.54 cm²; 将巴布剂贴在处理好的大鼠皮肤上, 真皮层朝向接收池(确保与液面没有气泡), 在 32 ℃ 下恒温, 转速设置为 300 r·min⁻¹, 分别于给药后 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 取样 1 mL, 同时补加等量恒温的接收液, 样品经 3 000 r·min⁻¹ 离心 5 min, 取上清液注入 HPLC, 测定样品中白花丹醌的含量。并根据以下公式计算单位面积累积渗透量(Q_n), 结果见表 6 和图 2。

$$Q_n = (VC_n + V_0 \sum_{i=1}^{n-1} C_i) / S$$

其中, Q_n 为第 n 个取样点白花丹醌的单位面积累积渗透量, C_n 为第 n 个取样点接收液中白花丹醌的浓度, C_i 为第 $i(i \leq n-1)$ 个取样点接收液中白花丹醌的浓度, V 为接收池体积, V_0 是每次取样体积, S 为药物扩散时的有效接触面积。

表 6 不同透皮促进剂对白花丹醌累积渗透量的影响($n=3$)
Tab. 6 Accumulative permeation amount of plumbagin with different transdermal enhancers($n=3$)

透皮促进剂	累积渗透量 $Q_n/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$						
	2 h	4 h	6 h	8 h	10 h	12 h	24 h
1%氮酮	0.118 8	0.456 8	0.750 8	0.957 4	0.945 3	0.904 1	0.985 1
3%氮酮	0.135 4	0.476 9	0.765 2	1.085 0	1.321 0	1.487 0	1.520 0
5%氮酮	0.069 7	0.246 2	0.359 4	0.487 3	0.607 0	0.645 6	0.700 9
1%薄荷油	0.486 1	1.016 0	1.455 0	1.776 0	1.990 0	2.132 0	2.333 0
3%薄荷油	0.413 0	1.125 0	1.897 0	2.643 0	3.371 0	3.946 0	6.935 0
5%薄荷油	0.727 7	1.721 0	2.682 0	3.716 0	4.666 0	5.505 0	9.909 0

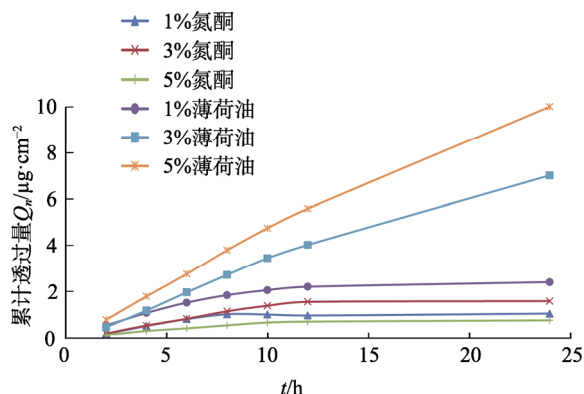


图2 不同透皮促进剂对白花丹醌体外累积渗透量-时间曲线

Fig. 2 Plumbagin accumulative release curve of different transdermal enhancers *in vitro*

由表6和图2可知,白花丹巴布剂中白花丹醌的累积渗透量随着透皮时间的延长而增加。相比氮酮,薄荷油对白花丹巴布剂的促透效果影响更大,随着透皮促进剂用量的增加而增大,其中5%薄荷油的促透效果最好;而氮酮对白花丹巴布剂的促透效果不显著,促渗透效果与氮酮浓度没有显示相关性,最佳促渗透浓度水平为3%。

3 讨论

巴布剂的基质处方是影响巴布剂成型和质量的关键因素,由于巴布剂基质组成多,性质和作用又各不相同,影响因素较多,若要全面考察各因素,一般的设计方法如正交设计、星点设计等进行的试验次数多且复杂。考虑到均匀设计法可选因素多、试验水平广、试验次数少,适用于巴布剂基质处方的优化。因此,在预试验确立基质组成的基础上,本实验以感官评分、初黏力和持黏力的综合评分值作为评价指标,采用均匀设计法对白花丹巴布剂的基质处方进行优化。

在实验过程中发现,甘油、蒸馏水对初黏力起正相关作用,聚丙烯酸钠与甘羟铝、pH调节剂(酒石酸)之间有交互作用,且影响作用较大。当交联组分聚丙烯酸钠与甘羟铝用量过多时,导致交联反应剧烈,聚集成团,使得基质黏性降低,且无法涂布。酒石酸为pH调节剂,混合膏体的酸碱性与交联反应有关,其pH值越低,交联速度越快,膏面黏着性越差、越不利于涂布。高岭土为无机填充剂,可以调节巴布剂的成型性和涂展性。通过单因素试验筛选保湿剂的类型,比较了1,2-丙二醇与甘油2种保湿剂单独使用和1:1混合使用对巴布剂性质的影响,结果发现使用单一保湿剂甘油与混合保湿剂在各项指标评价下无明显差

异,且优于1,2-丙二醇,结合实际考虑选择甘油作为保湿剂,适宜的用量可以使巴布剂具有较好的保湿效果。为使巴布剂的载药量符合要求,在保证巴布剂能够成型的条件下,浸膏量应尽可能大。在单因素试验中,分别考察了加入1.4~2.2 g的浸膏对巴布剂成型的影响,结果发现当浸膏的加入量>2.0 g,巴布剂易透布,难以成型,综合均匀设计试验的结果,确定浸膏的加入量为2.0 g。

本研究采用HPLC测定白花丹巴布剂中标成分白花丹醌的含量,在供试品溶液的制备过程中,以甲醇为溶媒,选用了简便易行的超声法提取,并考察了超声时间(10, 20, 30, 40 min)对提取效果的影响。结果表明超声处理20 min样品中白花丹醌已基本溶出完全,该方法制备供试品溶液重复性好。在此基础上进行了白花丹巴布剂的体外透皮吸收试验,考察了透皮促进剂的种类及用量,发现氮酮和薄荷油对白花丹醌具有促渗透作用,薄荷油的促透效果尤为明显,且用量<5%呈明显正相关,这可能与通过加速表皮角质层结构变化,可逆打乱细胞间脂质有序排列而降低屏障作用有关,同时也符合中药“芳香走窜”的特性。

REFERENCES

- [1] CAI L M, TAN Z C, YUAN S C, et al. Studies on anti-inflammatory and analgesic effects of Baihuadan analgesic spray [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med(广州中医药大学学报), 2017, 34(5): 724-728.
- [2] 陈少锋, 赵湘培, 余胜民, 等. 瑶药白花丹炮制前后急性毒性的研究[J]. 中国民族医药杂志, 2017, 23(2): 65-66.
- [3] 刘圆, 钟熠, 高泽文, 等. 白花丹药材的研究进展[J]. 华西药学报, 2006, 21(1): 71-73.
- [4] 史岑慧. 白花丹治疗类风湿性关节炎的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [5] ZHENG L H, LI S L. Research progress in TCM gel paste [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2017, 24(4): 134-136.
- [6] 鹿静. 灯盏花素巴布剂研制[D]. 西安: 陕西师范大学, 2013.
- [7] LU J W, XIA J, QIU J S, et al. Studies on adhesion method of cataplasms [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2016, 38(2): 309-314.
- [8] 中国药典. 四部[S]. 2015: 130-132.
- [9] PANG X C, CHENG R Z, ZHAO J, et al. Research progress of transdermal drug delivery system of traditional Chinese medicine and the application of new formulations [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(3): 286-291.

收稿日期: 2019-08-01

(本文责编: 沈倩)