技术方法 文章编号:0253-3626(2009)06-0735-04

# 盐酸格拉司琼微乳的制备及其体外经皮渗透研究

张雪梅,余 瑜,赵 领,钟晓东,梁 艳,李必波
(重庆医科大学药学院药物化学与生物材料研究室 重庆高校药物工程研究中心,重庆 400016)

【摘 要】目的:研制新型盐酸格拉司琼(Granisetron hydrochloride,GH)水包油(O/W)型微乳透皮剂。方法:利用伪三元相图方法研究微乳中十四酸异丙酯(Isopropyl myristate,IPM)、卵磷脂(Phosphatidyl choline,PC)、吐温 80(Tween80,T80)、乙醇(Ethanol,Eth)、水的组成及配比;采用正交设计实验,以影响微乳质量的原辅料为考察因素,以各种原辅料的不同用量为考察水平,以经皮渗透稳态流量、时滞和累积渗透量为指标,经体外经皮渗透实验,筛选出最佳处方。结果:GH微乳的最佳处方为 A2B1C2,即 IPM/ Km 为 1∶6、Km 为 3∶1、GH为 5.0%。结论:微乳具有较强的促进 GH经皮渗透作用,有望成为 GH的新型透皮给药制剂。

【关键词】盐酸格拉司琼;微乳;伪三元相图;经皮渗透
【中国图书分类法分类号】R94 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-11-25

# Study on preparation of granisetron hydrochlorid microemulsion and its percutem permeation in vitro

*ZHANG Xue-mei, et al*
(*Department of Pharmacochemistry and Biomaterial, Chongqing Engineering Research Center of Drug, College of Pharmacy, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*:To prepare O/W granisetron hydrochloride (GH)microemulsion of a new type transdermal delivery system. *Methods*: The microemulsion was prepared with the formulation containing isopropyl myristate-phosphatidyl choline-tween80-ethanol-water by the pseudo-ternary phase diagram.Quality of feedstock and adjuvant was selected as investigation factor.Dosage was selected as investigation level.The permeation steady state flux, lag time and cumulative permeation quantity of GH were selected as indices, Orthogonal tests were carried out to obtain the optimum formulation. *Results*:The optimum formulation of GH was A2B1C2 that IPM/Km, Km and GH were 1:6, 3:1, 5.0%. *Conclusion*:These results indicated that the studied microemulsion system with high osmosis acoss nude rabbits skin could be a potential vehicle for the transdermal delivery of GH.

【Key words】Granisetron hydrochlorid; Microemulsion; Pseudo-ternary phase diagram; Percutem permeation

盐酸格拉司琼(Granisetron hydrochloride,GH)是一种强效并有高选择性的 5-HT 受体拮抗剂,具有高效、低毒、安全等优点,最常见的不良反应是头痛和便秘。由英国史克-比切姆公司研制生产,1997 年进入中国市场,现已上市剂型有片剂、胶囊剂、注射剂,且有透皮给药制剂巴布剂的研究报道[1]。临床用于预防和治疗放化疗引起的剧烈呕吐及腹部手术引起的呕吐,但由于口服给药首过效应明显且呕吐患者往往服药困难,注射给药顺应性差且有创伤等问题。近年来,微乳作为一种新型的透皮给药制剂,其特点是粒径通常小于 100 nm;具有透皮速率高、时滞短;既具有亲脂性又具有亲水性,与角质层的细胞间脂质双分子层有更高的相容性,可携带药物穿透角质层进入体循环而发挥全身治疗作用[2]。国内外已将微乳用于布洛芬、酮洛芬、丁卡因等透皮制剂的研究[3~5]。为了避免首过效应,减轻不良反应,提高患者顺应性,方便临床使用,本文拟将 GH 制成 O/W 型透皮微乳,利用伪三元相图方法研究微乳中辅料的组成及配比,采用正交设计实验,经体外经皮渗透研究,筛选出 GH 微乳的最佳处方,为体内研究奠定基础。

作者介绍:张雪梅(1975- ),女,主管药师,硕士,研究方向:药物新技术、新剂型和制剂新材料。
通讯作者:余 瑜,男,教授,E-mail:yuyu3519@163.com。
基金项目:国家自然科学基金(30772595)。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品与试剂

GH（重庆凯林制药有限公司，批号:040701）；IPM（浙江物美化学品有限公司，批号:070312）；PC（北京奥星博生物技术有限公司，批号:080402）；T80（上海申宇医药化工有限公司，批号:061250）；Eth（重庆川东化工有限公司化学试剂厂，批号:080121）；甲醇（江苏汉邦科技有限公司，批号:071128）；其他辅料均为药用规格，试剂为分析纯，高效液相试剂为色谱纯。

### 1.2 仪器

高效液相色谱仪（Agilent 1100 四元泵，VWD 检测器）；TGL-16G 台式离心机（上海安亭科学仪器厂）；85-2 恒温磁力搅拌器（上海青浦沪西仪器厂）；DDS-11C 数显电导率仪（上海虹益仪器仪表有限公司）；TK-6A 型透皮扩散试验仪（上海德莘实业有限公司）。

### 1.3 动物

新西兰大白兔，SPF 级，雌雄不分，体重 1.8 ~ 2.2 kg，由重庆医科大学实验动物中心提供。

### 1.4 微乳的制备

1.4.1 微乳的伪三元相图研究[6] 在具塞平底锥形瓶中，加入一定比例的表面活剂 PC、T80 与助表面活性剂 Eth，搅拌使 PC 完全溶解，再从 1:9、2:8、…、9:1 加入油相 IPM 搅拌，使体系充分均匀，搅拌下滴加蒸馏水，观察到澄清透明的微乳形成。利用电导率确定形成 O/W 型微乳的油相范围[7]。当固定油相时，采用此方法依次筛选出表面活性剂和助表面活性剂，记录系统状态的变化，用 Origin7.5 软件绘制伪三元相图以确定微乳区的界限，(PC+T80)/Eth (Km)为一个顶点，其余两顶点为水相和油相。

1.4.2 GH微乳的制备 按处方比例将 PC、T80 和 Eth 置于具塞平底锥形瓶中，在 25℃恒温磁力搅拌器下搅拌，再加 IPM 搅拌至体系充分均匀，得溶液Ⅰ；另取 GH溶于水中，得溶液Ⅱ。将Ⅱ于搅拌下缓慢滴入Ⅰ中，即得淡黄色透明的 GH 微乳液。

### 1.5 GH 微乳的透皮实验[8]

1.5.1 离体兔皮肤的制备 取新西兰大白兔，除去腹部毛，静养 2 d 后耳缘静脉注射空气处死，立即剥离腹部皮肤，剔除皮下组织和脂肪，生理盐水漂洗干净后浸泡于生理盐水中，4℃保存 24 h 内使用。

1.5.2 体外透皮实验 采用 Franz 双室透皮扩散装置。将预处理的兔腹皮平整固定在供给池与接受池之间，角质层面向供给池，真皮层面向接受池，且与接受液液面接触无气泡，供给池内为被考察物质。有效渗透面积为 2.54 $cm^2$，接受液为 pH 7.40 磷酸盐等渗缓冲液，接受池体积为 6.80 ml。开动电磁搅拌器和恒温水浴，并保持搅速（300 r/min）和温度（37℃ ± 1℃）恒定。分别于 0.5、1、2、3、4、6、8、10、12、24 h 将接受液全部取出，同时补充等温等体积新鲜接收液。所取样品经 0.45 μm 滤膜过滤，高速离心后，取上清液用 HPLC 法测定 GH 的含量。

### 1.6 GH 含量的测定

1.6.1 色谱条件 色谱柱:Phenomenex LUNA C18(250 mm × 4.6 mm,5 μm)；流动相:甲醇 - 磷酸盐缓冲液(0.02 mol/L 磷酸二氢钾，3%三乙胺调 pH 至 3.0)46:54(V/V)；流速:1.0 ml/min；柱温:25℃；检测波长:302 nm。

1.6.2 标准曲线 精密称取 GH对照品 50.01 mg，用双蒸水溶解，移至 50 ml 容量瓶中，用双蒸水稀释至刻度，摇匀，作为储备液。再用 pH 7.40 磷酸盐缓冲液分别稀释成 0.500 1,1.000 2,5.001 0,20.004 0,50.010 0,100.020 0,500.100 0 mg/L 的系列对照品溶液。分别取对照品溶液进样 20 μl，以峰面积 A 对 GH浓度 C 进行线性回归，得标准曲线方程。

1.6.3 回收率测定 按标准曲线方法，分别配制低、中、高 3 种浓度（0.500 1 mg/L,50.010 0 mg/L,500.100 0 mg/L）的 GH 磷酸盐缓冲液，按给定的色谱条件，每份浓度样品分别测定 3 次，测得浓度，计算其回收率。

1.6.4 精密度测定 按“1.6.3”项下方法配制 3 种浓度的 GH 溶液，依法进样测定，1 d 内各重复测定 5 次，计算日内 RSD；另于 1 周内对上述样品每天各测定 1 次，并计算日间 RSD。

1.6.5 样品的检测 按“1.5.2”项所得的上清液，直接进样 20 μl。按标准曲线方程计算浓度 C，再推算出累积渗透量 Q、稳态流量 Jss 以及时滞 Tlag。

$Q=(\sum Cn \times V)/A$，其中 Cn 为第 n 个取样点测得的药物浓度；V 为取样体积，即接受池体积；A 为渗透面积。以 Q 对时间 $t$ 作线性回归，得拟合方程为:$Q= Jsst-JssTlag$，按此方程计算 Jss 和 Tlag。

### 1.7 正交实验

在伪三元相图基础上，考察了 W/O 和 O/W 两种类型的微乳经皮渗透情况，选择透皮效果较好的 O/W 型微乳，结合微乳载药量的考察，选择影响微乳质量较显著的 3 个主要因素即 IPM/Km(A)、Km(B)及 GH(C)作为考察因素。每一因素确定 3 个水平采用 L9(33)正交实验设计，固定 PC/T80=1:4、水相用量 + 载药量 =66.7%制备 GH 水包油微乳。精密量取含 GH15.00 mg 的正交微乳，置于扩散池中进行兔离体皮肤渗透实验，以微乳的透皮稳态流量、时滞和累积渗透量为指标，筛选最佳处方。

### 1.8 GH 微乳与其凝胶、混悬液、水溶液的透皮考察

按最佳处方制备 O/W 型 GH 微乳。由于微乳体系中 IPM 和 PC 可以作为促透剂使用，为考察在微乳的透皮行为中，是否由这 2 种成分促进药物透过皮肤，将制备的微乳超声分散破坏其微乳结构，形成混悬液，同时制备相同药物含量的 GH 水溶液及其凝胶剂。供给池中 GH 均为 15.00 mg，对比研究 GH 微乳、凝胶、混悬液、水溶液的经皮渗透行为。

## 2 结 果

### 2.1 微乳伪三元相图的绘制

根据 1.4.1 项实验数据，绘制 GH 微乳的伪三元相图，见图 1。由图 1 可见，当 PC/T80=1:4 时，Km 为 3:1，4:1，5:1 时微乳区域较大。

2.2 HPLC 测定 GH 含量

GH 微乳透皮的 HPLC 色谱图峰形良好，理论塔板数以 GH 计不少于 8 000，在此色谱条件下，微乳辅料对GH的测定无干扰，见图 2。以峰面积 A 对GH浓度 C 进行线性回归，得标准曲线方程：A=31.996C+19.241，r=0.999 9。结果显示，在 0.500 1 ~ 500.100 0 mg/L 范围内药物浓度与峰面积线性关系良好。方法回收率为 100.06%，日内 RSD 为 0.53%，日间 RSD 为 1.08%。

2.3 正交试验

进行 9 个正交处方的经皮渗透实验，对比研究其体外透皮行为。体外透皮总评分以稳态流量、时滞和累积渗透量各占 100 分加权求和而得，满分为 300 分，评分标准见表 1，正交实验结果见表 2。

由表 2 可知，微乳中 GH 的经皮渗透符合零级模式（$r$>0.99），IPM/ Km（A 因素）是影响 GH 微乳经皮渗透性的最主要因素，其 1:6 最佳，各因素对 GH 微乳经皮渗透性影响大小的顺序依次为 A>B >C，极差分析的结果为 A2B1C2。根据正交试验结果，筛选出的最佳处方为处方 4，与极差分析的结果一致，即 IPM/ Km 为 1:6、Km 为 3:1、GRN 为 5.0%。

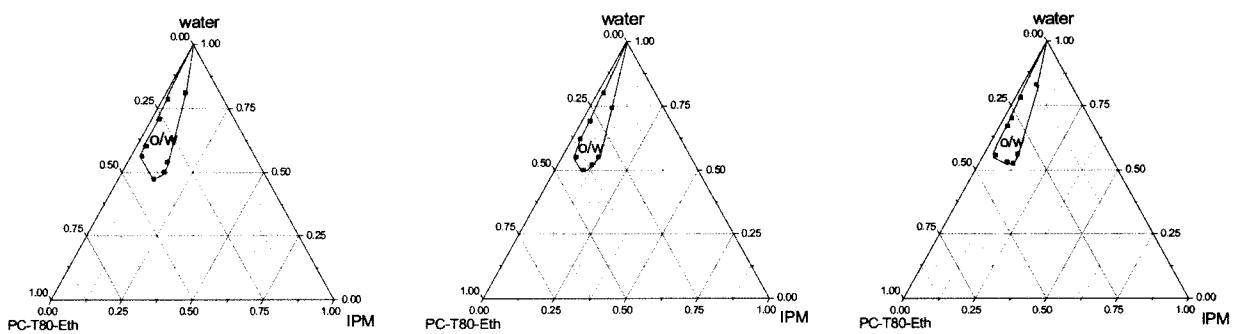
2.4 GH 微乳与其凝胶、混悬液、水溶液的透皮考察

以累积渗透量 Q（μg/cm²）为纵坐标，时间 t(h)为横坐标作图，得到 4 种剂型的 GH 累积渗透量 - 时间曲线，结果见图 3。

经 $t$ 检验显示，GH 微乳的稳态流量、累积渗透量均显著大于 3 个对照组（$P$<0.01），而时滞显著小于 3 个对照组（$P$<0.01）。GH 微乳的经皮渗透符合零级模式（$r$>0.99）。由此表明微乳经皮渗透作用较强。

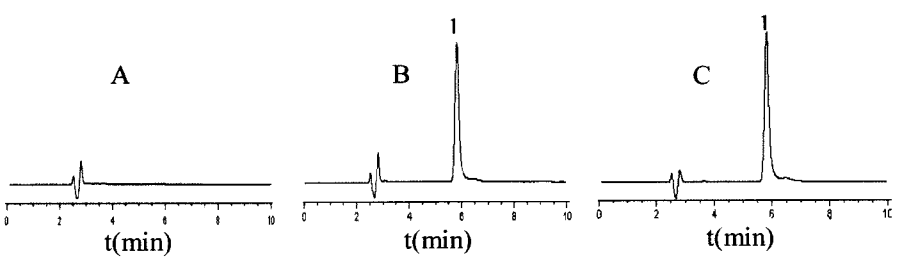
## 3 讨 论

制备微乳所选用的 IPM 对皮肤有极好的渗透、滋润和软




A. Km 3:1；B. Km 4:1；C. Km 5:1

**图 1 25℃时不同 Km 的 GH 微乳伪三元相图**




A. 空白微乳透皮液；B. GH 微乳透皮液；C. GH 对照品；1. GH

**图 2 GH 微乳透皮的 HPLC 图**

**表 1 体外透皮评分标准**

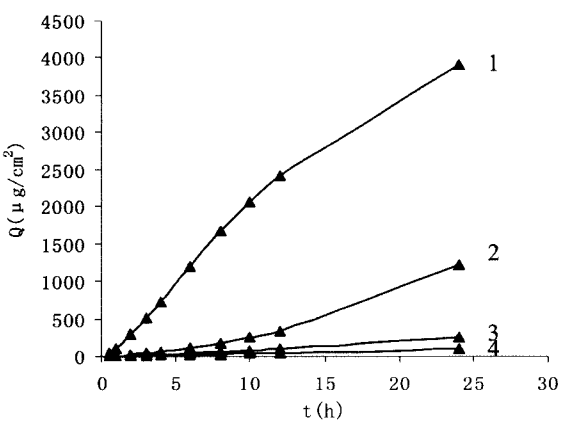
| 稳态流量 [μg/(cm²·h)] | 评分 | 时滞 (h) | 评分 | 累积渗透量 (μg/cm²) | 评分 |
|---|---|---|---|---|---|
| <40 | 20 | 0~0.5 | 100~80 | < 1 000 | 20 |
| 40~80 | 20~40 | 0.5~1.0 | 80~60 | 1 000~2 000 | 20~40 |
| 80~120 | 40~60 | 1.0~1.5 | 60~40 | 2 00 0~3 000 | 40~60 |
| 120~160 | 60~80 | 1.5~2.0 | 40~20 | 3 00 0~4 000 | 60~80 |
| 160~200 | 80~100 | >2.0 | 20 | >4 000 | 80~100 |

表 2 正交实验结果

| 处方编号 | IPM/Km A | Km B | GH C(%) | 拟合方程 | 稳态流量 [μg/(cm²·h)] | 时滞 (h) | 累积渗透量 (μg/cm²) | 总评分 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 1:7 | 3:1 | 4.0 | Q=98.64t-145.82($r$=0.996 2) | 98.64 | 1.48 | 2 236.34 | 134.85 |
| 2 | 1:7 | 4:1 | 5.0 | Q=73.51t-113.71($r$=0.995 6) | 73.51 | 1.55 | 1 662.24 | 108.00 |
| 3 | 1:7 | 5:1 | 6.0 | Q=69.11t-100.61($r$=0.996 3) | 69.11 | 1.46 | 1 568.32 | 107.53 |
| 4 | 1:6 | 3:1 | 5.0 | Q=164.48t-32.68($r$=0.999 8) | 164.48 | 0.20 | 3 911.38 | 252.47 |
| 5 | 1:6 | 4:1 | 6.0 | Q=103.32t-127.08($r$=0.997 5) | 103.32 | 1.23 | 2 365.17 | 149.76 |
| 6 | 1:6 | 5:1 | 4.0 | Q=84.66t-87.03($r$=0.998 6) | 84.66 | 1.03 | 1 952.33 | 140.18 |
| 7 | 1:5 | 3:1 | 6.0 | Q=143.40t-219.83($r$=0.995 8) | 143.40 | 1.53 | 3 244.44 | 175.39 |
| 8 | 1:5 | 4:1 | 4.0 | Q=94.46t-116.37($r$=0.997 9) | 94.46 | 1.23 | 2 161.13 | 141.25 |
| 9 | 1:5 | 5:1 | 5.0 | Q=110.69t-153.26($r$=0.996 7) | 110.69 | 1.38 | 2 518.56 | 150.52 |
| $K_1$ | 350.38 | 562.71 | 416.28 | | | | | |
| $K_2$ | 542.41 | 399.01 | 510.99 | | | | | |
| $K_3$ | 467.16 | 398.23 | 432.68 | | | | | |
| R | 192.03 | 164.48 | 94.71 | | | | | |

表 3 4 种剂型的 GH 透皮数据统计结果（$n$=3）

| 剂型 | 拟合方程 | 稳态流量 [μg/(cm²·h)] | 时滞 (h) | 累积渗透量 (μg/cm²) |
|---|---|---|---|---|
| GH 微乳 | $Q$=164.48t-32.68($r$=0.999 8) | 164.48 | 0.20 | 3 911.38 |
| GH 混悬液 | $Q$=59.21t-168.07($r$=0.950 3) | 59.21 | 2.84 | 1 464.36 |
| GH 凝胶为 | $Q$=10.56t-20.02($r$=0.984 3) | 10.56 | 1.90 | 253.62 |
| GH 水溶液 | $Q$=4.16t-4.91($r$=0.995 1) | 4.16 | 1.18 | 98.44 |




1. GH 微乳；2. GH混悬液；3. GH凝胶；4. GH水溶液

**图 3 4 种剂型的 GH 平均累积经皮渗透量-时间曲线（$n$=3）**

化作用，且预实验发现 IPM 对 GH 和 PC 均有较高的溶解度。PC 为生物膜的组成成分，对皮肤和粘膜具有很强的亲和力，且对皮肤无毒性或刺激性，具有促进药物透皮吸收作用。在正交试验中，当 IPM 用量不变时，随着 Km 由 3:1 增至 5:1 时，药物的透皮明显减弱。这是因为适量表面活性剂能增加药物溶解，而表面活性剂相对过多则形成胶团阻碍药物的释放[5]。当 Km=3:1 时，随着油相量的增加，GH的经皮渗透先增大后减小，表明 IPM 虽然对皮肤有极好的渗透作用，但其渗透效果并不随浓度增大而线性增加，存在最佳浓度值，当其质量分数超过该值时，渗透效果反而下降。另外，皮肤的吸收过程也存在“饱和”现象，当皮肤面积一定时吸收的量是有限的，并不随载体药量的增加而无限量增加，这与文献[9]报道相一致。

在透皮对比实验中，GH微乳的稳态流量和 24 h 累积渗透量均最大，而时滞最小。其中发现，GH微乳和相同配比的 GH 混悬溶液的经皮渗透有显著性差异，由此表明单纯的油相、表面活性剂和助表面活性剂并不是微乳透皮的主要促透因素，这可能与微乳完整的结构相关。例如，人体皮肤对用甘油三酯、大豆卵磷脂、正丁醇制备的 O/W 型酮洛芬微乳有较好的耐受性，其透皮速率也明显高于普通乳剂和卡波姆凝胶[10]。微乳作为透皮给药制剂的载体，其促渗作用机制主要为：(1)增溶及提高渗透浓度梯度。(2)微乳完整结构经毛囊透皮吸收。(3)微乳中的某些组分具有促透作用。(4)油相的种类及用量可改变药物的亲和力，有利于药物进入角质层[11]。药物透皮可经角质层和毛囊两条途径，角质层细胞是由脂质双分子层组成，是药物经皮渗透的限速因素。GH微乳一旦进入角质层，溶解在 IPM 中的GH能直接分配进角质层的脂质中；另一方面，GH微乳的亲水成分能使角质层发生水合作用，能增加皮肤对 GH的吸收；微乳对GH较高的渗透作用可能归因于微乳疏水区和亲水区的共同作用[12]。GH微乳粒径与毛囊大小相近，制备时又选用与毛囊皮脂相容的 IPM 为油相，所以

技术方法 文章编号:0253-3626(2009)06-0739-04

# 单一屋尘螨特异性免疫治疗变应性鼻炎的免疫机制探讨

刘 虹[1],洪苏玲[1],杨玉成[2],刘鸿翔[2],申 迹[2]
(1.重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科,重庆 400016,2.第三军医大学西南医院心胸外科,重庆 400037)

【摘 要】目的:探讨单一屋尘螨变应原疫苗(简称,阿罗格)特异性免疫治疗常年性变应性鼻炎的疗效、安全性及可能机制。方法:常年性变应性鼻炎(Perennial allergic rhinitis,PAR)患者 30 例,其中对屋尘螨呈强阳性的患者 18 例(A 组),对花粉、真菌等呈强阳性的患者 12 例(B 组),健康对照组 20 例,对比观察各组阿罗格特异性免疫治疗变应性鼻炎前后症状、体征、临床疗效,同时检测血清 IL-4、IL-10、IFN-γ、TGF-$\beta_1$ 和特异性 IgE(sIgE)等免疫学指标的变化情况。结果:(1)30 例 PAR 患者,特异性免疫治疗后总有效率 83.3%(25 例),显效率 60.0%(18 例),无效率 6.0%(2 例)。(2)30 例常年性变应性鼻炎患者共进行 990 次脱敏治疗,1 例发生全身反应,共发生 2 次,总发生率 0.2%(2/990),14 例发生局部反应,共发生 14 次,总发生率 1.4%(14/990),局部和全身反应均较轻。(3)与治疗前相比,治疗后血清 IFN-γ、TGF-$\beta_1$ 治疗后升高,但没有恢复到健康对照组水平,较健康对照组低;而 IL-4、IL-10 降低,但比健康对照组高;sIgE 较治疗前明显下降,治疗前后各项指标比较均有统计学意义($P<0.01$)。但 A 组、B 组各项指标比较,无统计学意义($P>0.05$)。结论:阿罗格屋尘螨变应原特异性免疫治疗变应性鼻炎是一种安全有效的方法,能调节变应性鼻炎患者体内 Th1/Th2 细胞因子的失平衡状态,并可能与血清中其他特异性抗体发生交叉抗原反应,这为变应性鼻炎免疫治疗提供了理论依据。

【关键词】变应性鼻炎;变应原特异性免疫治疗;阿罗格屋尘螨变应原疫苗;共同抗原;交叉反应
【中国图书分类法分类号】R765.21 【文献标识码】A 【收稿日期】2008-10-08

作者介绍:刘 虹(1979- ),女,硕士,
研究方向:特异性免疫治疗变应性鼻炎。
通讯作者:洪苏玲,女,教授,E-mail:hsl-prof@163.com。
基金项目:国家"十五"攻关项目(2004BA720A19-02)。

GH 能在微乳介导下穿透毛囊进入皮肤。选取的 PC 具有特有的多分子聚集结构,能与 IPM 形成相互缠绕的网络结构[13],增加GH在油相的溶解度,可形成较高的浓度梯度,从而得到较高的透皮速率。由此表明,微乳具有促进GH经皮渗透作用,有望成为 GH的新型透皮给药制剂。

## 参 考 文 献

[1] 柳正青,胡晋红,朱全刚.盐酸格拉司琼巴布剂的制备及大鼠透皮释药性能研究[J].中国医药工业杂志,2006,37(8):534-536.
[2] 张立超,胡晋红.微乳透皮给药系统的研究进展[J].国外医学药学分册,2004,31(1):44-48.
[3] 陈华兵,翁 婷,常雪灵,等.布洛芬微乳的制备及其透皮吸收研究[J].中国药学杂志,2004,39(1):43-45.
[4] Changez M,Varshney M. Aerosol - OT microemulsions as transdermal carriers of tetracain hydrochlorid[J] .Drug Dev Ind Pharm,2000,26(5):507-512.
[5] Rheer S,Choi J G,Park E S,et al.Transdermal delivery of ketoprofen using microemulsion[J].Int J Pharm,2001,228(1/2):161-170.
[6] 陆杨燕,夏 强,夏 勇,等.载药微乳液相行为的研究[J].物理化学学报,2005,21(1):98-101.
[7] YUAN Y,LI S M,YU L M,et al.Physicochemieal properties and evaluation of microemulsion systems of transdermal delivery meloxicam[J].CHEM.RES.CHINESE U.,2007,23(1):81-86.
[8] Varaporn B J,Prapaporn B b,Sarunyoo S,et al.Transdermal delivery of hydrophobic and hydrophilic local anesthetics from o/w and w/o Brij 97-based microemulsions[J].J Pharm Pharmaceut Sci,2007,10(3):288-298.
[9] 陈 玲,周建平.微乳的处方因素对伊维菌素体外透皮性能的影响[J].中国药学杂志,2006,41(15):1154- 1157.
[10] Paolino D,Ventura CA,Nistico S,et al.Lecithin microemulsions for the topical administration of ketoprofen percutaneous absorption through human skin and in vivo human skin tolerability[J].Int J Pharm,2002,244(1-2): 21-31.
[11] 陈华兵,翁 婷,杨祥良.微乳在现代药剂学中的研究进展[J].中国医药工业杂志,2004,35(8):502-506.
[12] 王晓黎,蒋雪涛.微乳在药剂学上的应用[J].解放军药学学报,2000,16(2):88-91.
[13] Dreher F,Walde P,Luisi PL,et al.Human skin irritation studies of a lecithin microemulsion gel and of lecithin liposomes[J]. Skin Pharmacol,1996,9(2):124-129.

(责任编辑:关蕴良)