

厚朴酚与和厚朴酚透皮吸收的差异性^{*}

张瑞涛^{1,2}, 吴振刚³, 赵军², 张旻², 刘雪英⁴, 王庆伟^{2,5}

(1. 陕西中医药大学药学院, 咸阳 712046; 2. 第四军医大学唐都医院药剂科, 西安 710038; 3. 华北理工大学药学院, 唐山 063000; 4. 第四军医大学药学院药物化学教研室, 西安 710032; 5. 西安文森医药科技有限公司, 西安 710038)

摘要 **目的** 研究同分异构体厚朴酚与和厚朴酚在不同促透剂条件下渗透动力学参数的差异性。**方法** 以体外大鼠腹部皮肤作为透皮屏障, 改良 Franz 扩散池法, 乙醇-0.9% 氯化钠溶液 (30 : 70) 作为透皮吸收体系接收液, 不同浓度薄荷醇、月桂氮 酮、二乙二醇单乙基醚 (Transcutol.P) 作为促透剂, 反相高效液相色谱 (RP-HPLC) 法测定接收液中厚朴酚与和厚朴酚浓度。**结果** 厚朴酚与和厚朴酚在不同促透剂的作用下具有显著性差异。以月桂氮 酮为促透剂, 厚朴酚比和厚朴酚的透皮性能较好; 薄荷醇对厚朴酚与和厚朴酚具有较为相似的促透作用; 促透剂 Transcutol.P 对厚朴酚具有明显的抑制作用, 对和厚朴酚具有较强的促透作用。**结论** 在不同促透剂的作用下, 同分异构体厚朴酚与和厚朴酚具有显著的透皮差异性, 可能与两者分子结构有关。

关键词 同分异构体; 厚朴酚; 和厚朴酚; 月桂氮 酮; 薄荷醇; 二乙二醇单乙基醚; 促透剂

中图分类号 R969.1 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2018)06-0654-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.06.003

Difference of Transdermal Absorption Between Magnolol and Honokiol

ZHANG Ruitao^{1,2}, WU Zhengang³, ZHAO Jun², ZHANG Yang², LIU Xueying⁴, WANG Qingwei² (1. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China; 2. Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China; 3. College of Pharmacy, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China; 4. Department of Medicine Chemistry, School of Pharmacy, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 5. Xi'an WenSen Pharmaceutical Technology Co., Ltd, Xi'an 710038, China)

ABSTRACT Objective To investigate the difference of osmotic kinetic parameters of magnolol and honokiol on different permeation enhancers. **Methods** Isolated rat abdominal skins were served as transdermal barrier. Improved Franz diffusion cell method was applied. Ethanol-0.9% sodium chloride solution (30 : 70) was served as a receiving solution transdermal absorption system, different concentrations of menthol, azone, transcutol.P as penetration enhancer. Magnolol and honokiol concentration in the receiving solution were determined by RP-HPLC. **Results** Magnolol and honokiol have significant differences under the action of different transdermal enhancers. When Azone served as permeation enhancer, magnolol had better transdermal property than honokiol. Menthol had a similar permeability effect on magnolol and honokiol. However, transderol.P exerted a significant inhibitory effect on magnolol while a potent permeation enhancing effect on honokiol. **Conclusion** Different transdermal enhancers exert different transdermal effects on magnolol and honokiol, which may be related to the different molecular structures.

KEY WORDS Isomer; Magnolol; Honokiol; Azone; Menthol; Transcutol.P; Penetration enhancer

厚朴酚 (magnolol) 与和厚朴酚 (honokiol) 是中药厚朴的主要效应成分, 具有广泛的药理活性, 如抗菌、抑制血小板聚集等作用。随着对厚朴酚与和厚朴酚的深入研究, 其临床应用可能超越中药厚朴对腹胀便秘、

食积气滞等疾病的治疗范畴^[1]。厚朴酚与和厚朴酚为同分异构体, 两者在大鼠体内的药动学参数存在较大差异, 且厚朴酚与和厚朴酚的体内半衰期时间较短^[2-3], 适合制备透皮给药制剂, 但两者相关透皮参数是否存在差异, 笔者未见文献报道。笔者在本研究拟选用 3 种常用促透剂月桂氮 酮、薄荷醇和二乙二醇单乙基醚 (Transcutol.P), 探讨厚朴酚与和厚朴酚的经皮给药相关参数的差异性, 为开发厚朴相关经皮给药制剂提供依据。

1 仪器与材料

1.1 实验动物 雄性 SD 大鼠, 无特定病原体 (SPF) 级, 体质量 180~220 g, 第四军医大学实验动物中心提

收稿日期 2017-11-01 修回日期 2017-12-16

基金项目 * 陕西省中医药管理局课题项目 (15-JC016); 第四军医大学科技引擎计划成果转化项目 (2015FHB03)

作者简介 张瑞涛 (1988-), 男, 陕西铜川人, 药师, 硕士, 研究方向: 药物代谢动力学和经皮给药。电话: 029-84777648, E-mail: 20691227@qq.com。

通信作者 王庆伟 (1969-), 男, 陕西乾县人, 副主任药师, 博士, 研究方向: 药物代谢动力学和经皮给药。电话: 029-84777716, E-mail: wqwlxy@163.com。

供,实验动物生产许可证号:SCXK(军)2012-0007,大鼠给予标准饲料,自由饮水,室温 25℃,相对湿度 40%~50%。

1.2 试剂 厚朴酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110729-201513);和厚朴酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110730-201614);厚朴酚原料(陕西慈缘生物技术有限公司,纯度:98.0%,批号:CY161212);和厚朴酚原料(陕西慈缘生物技术有限公司,纯度:98.0%,批号:CY161207);月桂氮酮(天门科捷制药有限公司,批号:110404);Transcutol.P(法国嘉法狮公司,批号:450724003);薄荷醇(北京化工科技股份有限公司,批号:20130829);0.9%氯化钠溶液(华仁药业有限公司,批号:161221R1);乙腈、甲醇为色谱纯;水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

1.3 仪器 安捷伦 1200 液相色谱系统(美国安捷伦有限公司,VWD 紫外检测器);智能透皮实验仪(天津药典实验设备有限公司,型号:YB-P6);电子天平(赛多利斯科学仪器有限公司,型号:CP225D,感量:0.01 mg);酸度计(上海大普仪器有限公司,型号:PHS-3C);超声波清洗器(浙江昆山市超声仪器有限公司,型号:KQ5200DE 型);超纯水系统(美国密理博有限公司,型号:Milli-Q Advantage A10)。

2 方法与结果

2.1 厚朴酚与和厚朴酚分析方法的建立

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Inertsil ODS-3(150 mm×

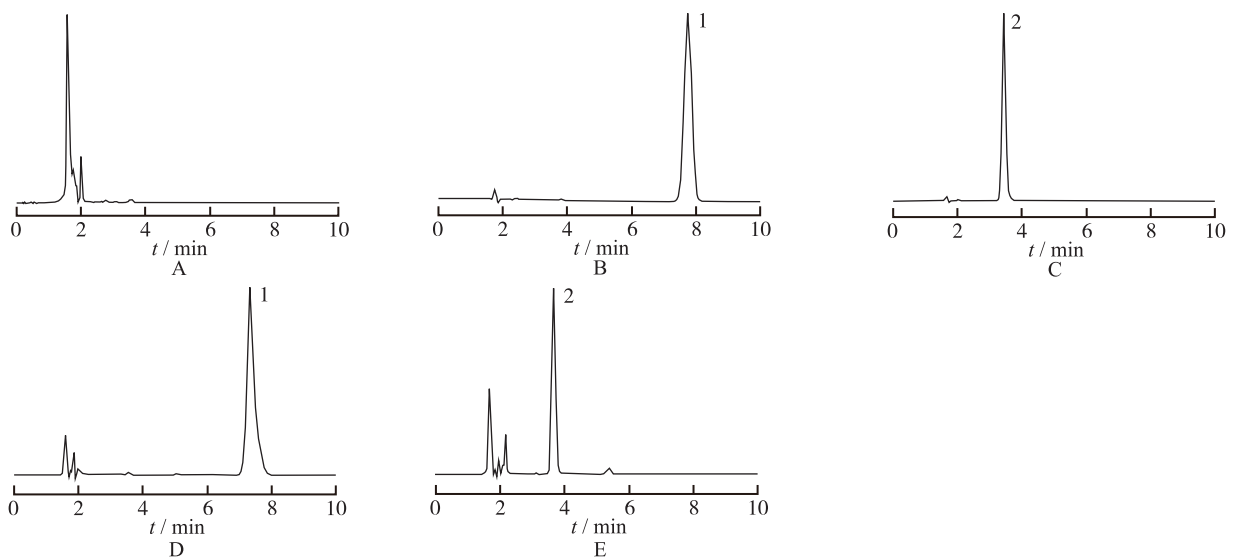
4.6 mm,5 μm);C₁₈ 保护柱(10 mm×4.6 mm);流动相:甲醇-0.1%磷酸(72:28);流速:1.0 mL·min⁻¹;检测波长:294 nm;进样量:10 μL;柱温:30℃。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称定厚朴酚对照品 5.33 mg,甲醇溶解并定容至 25 mL,制备成含厚朴酚 213.2 μg·mL⁻¹的对照品储备液。精密称定和厚朴酚对照品 3.75 mg,甲醇溶解并定容至 25 mL,制备成含和厚朴酚 150.0 μg·mL⁻¹的对照品储备液。

2.1.3 供试品溶液的制备 分别精密称定厚朴酚与和厚朴酚原料约 10 mg,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50 mL,密塞,称定质量,超声处理 30 min,放冷,再称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,用孔径 0.45 μm 的微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.1.4 专属性实验 依照上述色谱条件,分别取适当浓度厚朴酚对照品溶液、和厚朴酚对照品溶液、空白接收液、厚朴酚透皮接收液、和厚朴酚透皮接收液适量进样,记录高效液相色谱图。在该色谱条件下,厚朴酚与和厚朴酚色谱峰分别与其基线分离完全且没有干扰峰,厚朴酚峰保留时间为 7.72 min,和厚朴酚保留时间为 3.82 min,接收液中的其他成分及皮肤组织中的成分不干扰厚朴酚与和厚朴酚测定,见图 1。

2.1.5 标准曲线的制备 精密量取厚朴酚对照品储备液适量,用甲醇分别稀释成浓度为 1.065,2.130,5.325,10.65,42.60,213.0 μg·mL⁻¹ 厚朴酚对照品溶液。在上述色谱条件下进样分析,记录厚朴酚色谱峰



A.空白接收液;B.厚朴酚对照品;C.和厚朴酚对照品;D.厚朴酚样品;E.和厚朴酚样品;1.厚朴酚;2.和厚朴酚

图1 厚朴酚与和厚朴酚 HPLC 色谱图

A.blank reception solution;B.magnolol control;C.honokiol control;D.magnolol sample;E.honokiol sample;1.magnolol;2.honokiol

Fig.1 HPLC chromatogram of magnolol and honokiol

面积。以厚朴酚色谱峰面积 (Y) 对浓度 (X) 进行回归, 回归方程为: $Y = 15.39X + 3.700$ ($r = 0.999$), 厚朴酚在 $1.065 \sim 213.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内线性关系良好。

精密量取和厚朴酚对照品储备液适量, 用甲醇分别稀释成浓度为 $0.750, 1.500, 3.750, 7.500, 30.00, 150.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的和厚朴酚对照品溶液。在上述色谱条件下进样分析, 记录厚朴酚色谱峰面积。以厚朴酚色谱峰面积 (Y) 对浓度 (X) 进行回归, 回归方程为: $Y = 11.38X + 6.400$ ($r = 0.999$), 和厚朴酚在 $0.750 \sim 150.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内线性关系良好。

2.1.6 精密度实验 取适量厚朴酚与和厚朴酚供试品溶液, 稀释 10 倍, 分别进样 6 次, 每次进样 $10 \mu\text{L}$, 按“2.1.1”项色谱条件测定, 厚朴酚峰面积 RSD 为 2.65%, 和厚朴酚峰面积 RSD 为 2.27%, 表明该方法的精密度良好。

2.1.7 回收率实验 取空白透皮接收液 36 份, 分为两组, 分别加入厚朴酚与和厚朴酚对照品溶液, 制成低、中、高浓度的系列溶液, 按“2.1.3”项方法处理, 进样测定, 计算回收率。厚朴酚低、中、高浓度的回收率分别为 96.4%, 98.3%, 98.7%, 和厚朴酚低、中、高浓度的回收率分别为 92.1%, 92.9%, 99.1%。

2.2 透皮吸收实验

2.2.1 体外大鼠皮肤的制备 腹腔注射 1% 戊巴比妥钠 $1 \text{ mL} \cdot (200 \text{ g})^{-1}$ 麻醉大鼠, 用剃毛刀除去腹部毛发, 剪取剑突以下腹部去毛皮肤, 除去皮下脂肪组织和黏膜, 用 0.9% 氯化钠溶液冲洗 3 次, 直至皮肤洗液无白色浑浊为止, 即获得实验用新鲜皮肤, 用滤纸吸干皮肤表面的 0.9% 氯化钠溶液, 解剖镜下选取适当大小没有损坏的皮肤备用。

2.2.2 药液的制备 依据实验要求, 分别在 0.9% 氯化钠溶液中加入不同量促透剂, 制备成分别含月桂氮酮、薄荷醇、Transcutol.P 为 1.0%, 3.0%, 5.0% 溶液。称取厚朴酚 20.0 mg 或和厚朴酚 20.0 mg, 加入上述各种溶液 1.0 mL 中混合均匀, 得到含药饱和溶液; 将 0.9% 氯化钠溶液中加入厚朴酚 20.0 mg 或和厚朴酚 20.0 mg 作为对照组。

2.2.3 透皮吸收实验 将大鼠皮肤自然固定在 Franz 扩散池上 (接收池容积为 17.0 mL, 有效渗透面积为 1.67 cm^2), 皮肤角质层朝上, 固定好装置, 接收池里注入乙醇-0.9% 氯化钠溶液 (30 : 70), 排净空气, 使真皮一侧与接收液之间没有气泡, 系统温度设置为 $37.0 \text{ }^\circ\text{C}$, 转速为 $300 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。温度恒定, 系统稳定后, 供给池分别加入上述药液 1.0 mL, 开始计时, 分别于 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 从取样管抽取接收液 1.0 mL, 每次取样

后补加 $37.0 \text{ }^\circ\text{C}$ 的新鲜接收液 1.0 mL, 并排除接收池中气泡。接收液样品滤过后进行 HPLC 分析, 依据标准曲线计算样品中厚朴酚或和厚朴酚浓度, 按下式计算单位面积累计透过量 (Q_n)。

$$Q_n = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i}{A}$$

C_n 为第 n 个取样点测得的药物浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$); V 为接收液体积 (17.0 mL); C_i 为第 i 个取样点测得的药物浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$); V_i 为取样体积 (1.0 mL); A 为实验渗透面积 (1.67 cm^2)。

将 Q_n 对时间 t 进行回归, 所得 Q_n-t 方程即为透皮释药动力学方程, 其斜率即为药物的渗透速率 [J_s , $\mu\text{g} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]。药物的渗透系数为 $K_p = J_s / C$, C 为供药池的药物浓度; 药物的增渗倍数为 $\text{ER} = K_p / K_{p0}$, K_p 为加透皮促进剂后药物的渗透系数, K_{p0} 为药物固有的渗透系数^[4-8]。由于实验均配制为同一浓度的药液, 所以增渗倍数 ER 为透皮速率常数之比, 即 $\text{ER} = J_{\text{促透剂组}} / J_{\text{对照组}}$ 。

2.3 不同浓度促透剂的促透结果 无促透剂时, 厚朴酚与和厚朴酚均可透过皮肤, 但两者存在差异, 和厚朴酚比厚朴酚的透皮性能较好; 与 0.9% 氯化钠溶液组比较, 在促透剂月桂氮酮作用下, 厚朴酚与和厚朴酚透皮性均提高, 差异有统计学意义, 月桂氮酮对厚朴酚的增渗倍数远高于和厚朴酚, 相同条件下厚朴酚增渗倍数以 3% 月桂氮酮为最高; 与 0.9% 氯化钠溶液组比较, 在促透剂薄荷醇的作用下, 厚朴酚与和厚朴酚的透皮性均提高, 薄荷醇对和厚朴酚的增渗倍数略等于厚朴酚, 差异无统计学意义; 与 0.9% 氯化钠溶液组比较, 在促透剂 Transcutol.P 的作用下, 厚朴酚透皮性降低, 而和厚朴酚透皮性提高比较明显, 和厚朴酚以 1% 的 Transcutol.P 为最高。结果见表 1, 2, 图 2, 3。

3 讨论

不同促透剂即使浓度相同对同一药物经皮吸收有不同的促透效果。以增渗倍数为指标比较, 对于厚朴酚, 月桂氮酮 > 薄荷醇 > Transcutol.P; 其中, 以 3% 月桂氮酮最好, 月桂氮酮浓度达 5%, 增渗倍数反而减小, 不同浓度 Transcutol.P 反而抑制厚朴酚的皮肤渗透性。对于和厚朴酚, Transcutol.P > 月桂氮酮 > 薄荷醇。但是, 相同浓度的相同促透剂对厚朴酚与和厚朴酚的促透作用有明显差异。

皮肤角质层的紧密结构是限制皮肤体内外物质交流的主要屏障, 以及角质层对经皮吸收物质的储库效应导致缓慢吸收, 因此, 体外物质透过角质层的速度也

表 1 厚朴酚渗透动力学参数
Tab.1 Penetration kinetic parameters of magnolol

促透剂	浓度/ %	Q - t 方程	$J_{ss}/$ [$\mu\text{g} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]	r	增渗倍数 (ER)
0.9%氯化钠溶液	...	$Q = 9.329t - 27.93$	9.329	0.949 4	1
月桂氮 酮	1.0	$Q = 114.4t - 268.3$	114.4	0.802 8	12.26
	3.0	$Q = 138.0t - 316.4$	138.0	0.846 9	14.79
	5.0	$Q = 72.56t - 157.0$	72.56	0.878 4	7.78
薄荷醇	1.0	$Q = 8.493t - 23.84$	8.493	0.965 5	0.91
	3.0	$Q = 21.36t - 58.66$	21.36	0.964 6	2.29
	5.0	$Q = 25.11t - 67.74$	25.13	0.968 6	2.69
Transcutol.P	1.0	$Q = 7.278t - 25.90$	7.278	0.915 1	0.78
	3.0	$Q = 8.016t - 26.65$	8.016	0.928 7	0.86
	5.0	$Q = 7.683t - 25.80$	7.683	0.928 2	0.82

表 2 和厚朴酚的渗透动力学参数
Tab.2 Penetration kinetic parameters of honokiol

促透剂	浓度/ %	Q - t 方程	$J_{ss}/$ [$\mu\text{g} \cdot (\text{cm}^2)^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$]	r	增渗倍数 ER
0.9%氯化钠溶液	...	$Q = 10.54t - 33.47$	10.54	0.945 4	1.00
月桂氮 酮	1.0	$Q = 36.84t - 70.96$	36.84	0.978 3	3.49
	3.0	$Q = 36.07t - 83.27$	36.06	0.952 8	3.42
	5.0	$Q = 24.79t - 20.61$	24.79	0.984 8	2.35
薄荷醇	1.0	$Q = 22.77t - 73.07$	22.77	0.947 3	2.16
	3.0	$Q = 24.05t - 76.77$	24.05	0.948 8	2.28
	5.0	$Q = 32.36t - 109.2$	32.36	0.931 6	3.07
Transcutol.P	1.0	$Q = 87.75t - 220.0$	87.75	0.973 4	8.33
	3.0	$Q = 65.11t - 190.4$	65.11	0.952 2	6.18
	5.0	$Q = 64.43t - 202.8$	64.43	0.935 2	6.11

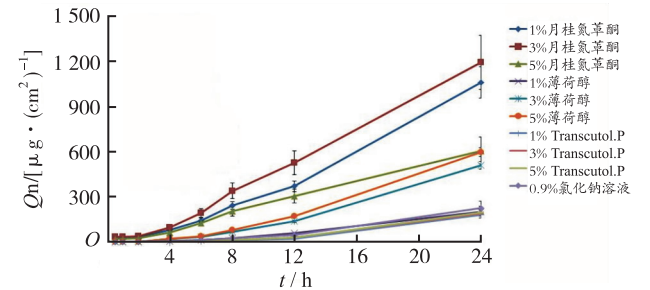


图 2 厚朴酚单位面积累计透过量 ($\bar{x} \pm s, n=5$)
Fig.2 Cumulative permeation amount per unit area of magnolol

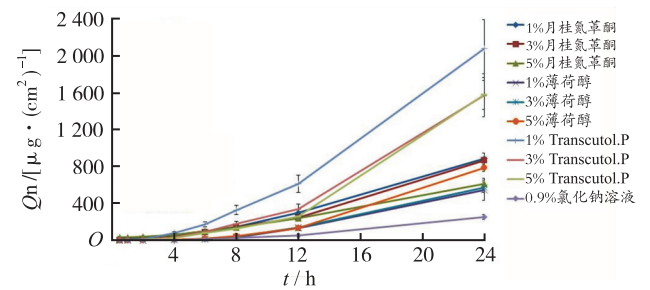


图 3 和厚朴酚单位面积累计透过量 ($\bar{x} \pm s, n=5$)
Fig.3 Cumulative permeation amount per unit area of honokiol

是经皮吸收的主要限速步骤。拟透过皮肤的药物本身特性如分子量、极性、脂水分配系数及药物在基质中状态等也是影响经皮吸收的主要因素。

厚朴酚与和厚朴酚属同分异构体,为苯环上引入了羟基和烯丙基的联苯类化合物,分子化学结构上两个酚羟基位置不同,厚朴酚为对称结构,由于几何构

象、电子结构、解离常数和电化学反应性质不同,作用的生物靶分子、细胞毒性存在选择性,抗氧化、抑制增殖、抗焦虑与抗抑郁、抗过敏等药理活性均存在差异^[9-12]。无促透剂的情况下,厚朴酚与和厚朴酚的皮肤渗透性存在差异,说明皮肤对两者的透过和储库效应也可能存在选择性。

月桂氮 酮是一种高亲脂性化合物。通过挤入脂质双层,改变或破坏脂质,从而导致角质层脂质流动性增加来发挥其渗透促进作用。月桂氮 酮不是均匀分布在整个皮肤上,可以单独存在,或者作为脂质双层内的结构域存在。与无促渗剂比较,月桂氮 酮对厚朴酚与和厚朴酚都均有较强的促渗作用,但是对厚朴酚的促渗作用更强。

薄荷醇可以增加皮肤角质形成细胞(KC)的细胞膜流动性,改变 KC 的微丝骨架结构,细胞体积缩小,细胞间隙增大^[13];也可能是通过改变角质层中脂质的构象,使角质层脂质双分子层的流动性增加、有序致密结构改变,降低皮肤屏障作用,从而使药物的透过性增加^[14]。与无促透剂组比较,薄荷醇对厚朴酚与和厚朴酚具有促透作用。但相同浓度的薄荷醇,对厚朴酚与和厚朴酚的促透效应存在差异,对和厚朴酚的促透效应比对厚朴酚的效果较好。

Transcutol.P 是一个功能强大的溶剂,具有亲水性和亲脂性溶剂混溶的优势。Transcutol.P 影响角质层的脂质膨胀,同时保持脂质双层结构,特别是亲脂性药物往往溶于膨胀的脂质,在皮肤内形成一个储存区^[15],因此,Transcutol.P 被广泛用作外用制剂中的共溶剂,提高药物在皮肤内的储库效应而提高渗透浓度^[16-17]。厚朴酚与和厚朴酚为几何同分异构体,和厚朴酚的解离常数较厚朴酚大,即和厚朴酚的脂溶性较大,因此,在 Transcutol.P 的作用下,和厚朴酚皮肤透过性较好。

药物经皮吸收是皮肤与药物分子以及促透剂分子之间相互作用的动态过程。3 种促透剂对厚朴酚与和厚朴酚的促透作用均呈现结构性差异,其中,月桂氮 酮与 Transcutol.P 对同分异构体的厚朴酚与和厚朴酚促渗透结果相反,其机制有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 刘可云,董志,朱毅.厚朴酚与和厚朴酚的药理学研究现状[J].中成药,2006,28(5):716-718.
- [2] 袁成,梁爱君,曾林,等.厚朴酚与和厚朴酚在大鼠体内的药代动力学[J].解放军药科学学报,2003,19(4):258-261.
- [3] 马莎莎,邵玉凤,吴祥猛,等.LC-MS/MS 法研究厚朴酚与和厚朴酚在大鼠体内的药动学行为[J].质谱学报,

2013,34(1):23-28.

- [4] 刘梅,王庆伟,刘雪英,等.八角茴香挥发油经皮渗透性及对布洛芬透皮吸收的影响[J].医药导报,2011,30(3):294-297.
- [5] 周晓伟,姜茹,王庆伟,等.香附挥发油体外促硝西泮透皮作用研究[J].医药导报,2012,31(7):867-870.
- [6] 刘楠楠,郭淑云,王庆伟,等.香附挥发油透皮特性及对对乙酰氨基酚的促透皮作用[J].医药导报,2013,32(9):1127-1130.
- [7] 王庆伟,张京,刘雪英,等.当归挥发油对尼莫地平透皮吸收的影响[J].医药导报,2010,29(11):1397-1400.
- [8] 张京,刘雪英,刘琳娜,等.当归挥发油对兔皮肤的透皮吸收研究[J].医药导报,2009,28(12):1527-1529.
- [9] 党学良,赵军,李晰,等.不同促透剂对 Ex-RAD 凝胶体外透皮吸收的影响[J].医药导报,2016,35(10):1050-1054.
- [10] 蔡淑娴,黄建安,刘仲华,等.厚朴酚与和厚朴酚类化合物药效的分子机制[J].经济林研究,2008,26(4):99-103.
- [11] 保志娟,戴琳,苗兆涛,等.紫外吸光光度法测定厚朴酚及和厚朴酚的解离常数[J].云南大学学报(自然科学版),2004,26(1):66-69.
- [12] 刘澄铭,职文倩,任静,等.和厚朴酚、厚朴酚、栀子苷、绿原酸和黄芪甲苷对人和大鼠体外 CYP1A2、CYP3A 和 CYP2D 的抑制作用[J].中国现代应用药学,2016,33(7):871-875.
- [13] 保志娟,杨雪琼,邹永明,等.厚朴酚与和厚朴酚清除 DPPH 的作用[J].云南大学学报(自然科学版),2005,27(1):60-63.
- [14] 黄钊.薄荷醇通过影响皮肤 KC 内 PLC 活性而产生促透作用的研究[D].广州:广东药学院,2013:22-52.
- [15] 薛漫清,梁庆,黄钊,等.利用 ATR-FTIR 变化探讨薄荷醇对皮肤角质层结构的影响[J].中草药,2012,43(12):2474-2477.
- [16] GODWIN D A, KIM N H, FELTON L A. Influence of Transcutol® on the skin accumulation and transdermal permeation of ultraviolet absorbers [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2002, 53(1): 23-27.
- [17] TROMMER H, NEUBERT R H. Overcoming the stratum corneum: the modulation of skin penetration. A review [J]. Skin Pharmacol Physiol, 2006, 19(2): 106-121.