

光纤溶出法在吲哚美辛凝胶膏剂释放度检测中的应用*

邢绍蓉¹, 陈华^{2**}, 左宁²

(1. 烟台大学, 烟台 264000; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

摘要 目的: 建立光纤溶出法对吲哚美辛凝胶膏剂释放度进行检测。**方法:** 光纤溶出法使用光纤溶出仪按照中国药典桨碟法实验, 以 0.9% 氯化钠溶液 - 乙醇 (50:50) 为释放介质, 温度为 32 °C, 体积为 900 mL, 转速为 100 r·min⁻¹。对各取样时间点获得的样品平行进行 HPLC 法测定, 通过测定结果的比较来验证光纤溶出法的准确性, 并通过不同工艺处方的样品依法检验来验证光纤溶出法的区分性。**结果:** 光纤溶出法通过比较所获得的释放曲线, HPLC 法与光纤溶出法释放相关性良好, 而不同工艺处方的样品之间差异显著。**结论:** 所建立的光纤溶出法准确简便, 对不同工艺处方的样品也有一定的区分性。

关键词: 透皮给药系统; 透皮贴剂; 非甾体抗炎药; 凝胶膏剂; 吲哚美辛; 释放度; 释放曲线; 高效液相色谱法; 光纤溶出法

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793 (2017) 05-0771-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.05.04

Application of optical fiber dissolution instrument in the test of release of indomethacin cataplastm*

XING Shao-rong¹, CHEN Hua^{2**}, ZUO Ning²

(1. Yantai University, Yantai 264000, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

Abstract Objective: To establish a method using optical fiber dissolution instrument to test the release of indomethacin cataplastm. **Methods:** The test was carried out using the paddle over disk method with optical fiber dissolution instrument. The medium was 900 mL of the mixture of 0.9% NaCl solution and ethanol (50:50), the temperature was 32 °C and the rotation speed was 100 r·min⁻¹. After analyzing the samples at special time point by HPLC, the accuracy of optical fiber dissolution method was evaluated by comparing the results. The discrimination of the method was justified by comparing the results from samples made by different formulation. **Results:** By comparing the dissolution profiles, it showed the good correlation between HPLC and optical fiber dissolution methods while the distinguish difference existed within samples made by different formulation. **Conclusion:** The optical fiber dissolution method is accurate and convenient. The method can distinguish the samples made by different formulations.

Keywords: transdermal drug delivery system; transdermal patch; nonsteroidal antiinflammatory drugs; cataplastm; indomethacin; release; dissolution profile; high performance liquid chromatography; optical fiber dissolution method

* 国家重大新药创制 (2015ZX09303001002)

** 通信作者 Tel: (010) 53851622; E-mail: chenhua@nifdc.org.cn

第一作者 Tel: 18766565195; E-mail: xingshr@126.com

透皮给药系统 (transdermal drug delivery system, TDDS) 也被叫作“贴剂”,这种剂型可以将有效剂量的药物透过患者的皮肤,从而达到治疗的目的,是药物可产生全身性或局部作用的一种薄片状制剂^[1]。与注射剂和口服制剂相比,透皮贴剂在增加患者的顺应性和避免首过效应方面有着巨大的优势。自从1981年东莨菪碱贴剂上市,透皮吸收贴剂就以其独特的优点成为全球重点开发的给药系统。贴剂作为一种特殊的剂型,其释放度是直接影响作用效果的一项重要质控指标。凝胶膏剂是贴剂的一种,系指提取物、饮片细粉或化学药物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^[2]。凝胶膏剂具有透气性好,过敏率低,使用方便,患者依从性高等特点,该剂型已展现出较高的临床应用价值^[3-4]。

吲哚美辛 (indomethacin) 又名消炎痛,为非甾体抗炎药,是最强的环氧酶制剂之一,有突出的消炎作用。吲哚美辛含量测定方法通常有高效液相色谱法^[5]、气相色谱法^[6]、紫外分光光度法^[7]等。吲哚美辛凝胶膏剂为水凝胶贴剂,主要用于缓解局部软组织疼痛。与传统的贴片剂型相比,具有载药量大,适用范围广,贴敷性与保湿性好,无致敏与刺激性,可反复揭帖,安全性好等优点^[8]。

光纤溶出法是利用光纤溶出仪对药物释放度进行实时、在线、全自动的检测方法,是药物溶出度自动检测技术的最新发展之一。光纤溶出法是通过光纤将特定波长的紫外光引入位于溶出杯的探头中,根据探头中溶出液对紫外光的吸收程度进行定量,其基本原理是朗伯比尔定律。光纤溶出仪为了增加仪器对不同样品的通用性,可以通过不同光程探头来达到合适的吸光度,然后根据吸光度来计算溶出度。目前虽然有一些文献有关于凝胶膏剂释放度研究^[9-10],基本上都是对于中药凝胶膏剂,并且使用的检查装置大多使用 Franc 扩散池进行研究,此类研究也大多属于成药前的考察,而2015年版中国药典^[11]要求对凝胶膏剂进行释放度的考察,对于制剂的质量控制应该使用药典规定的装置而不是标准化欠缺的扩散池装置,目前很少有使用法定溶出装置对凝胶膏剂的质量控制方面的研究^[12]。本文旨在建立一个快速简便的吲哚美辛凝胶膏剂释放度测定方法光纤溶出法,能够快速便捷测得吲哚美辛凝胶膏剂的释放度,且对不同工艺的样本有一定的区分性。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪 (Agilent 公司), Shodex ODS C₁₈ 色谱柱, 150 mm × 4.6 mm, 3 μm; 十八烷基硅烷键合硅胶 (Shodex 公司); 708DS 溶出度仪 (Agilent 公司), Mettler-XS205DU 电子天平 (Mettler-Toledo 公司)。

1.2 试药

L1 为正常生产条件下的吲哚美辛凝胶膏剂,将其作为对照组样本, L2-L5 为不同储存条件下对照组样本, L6-L11 为厂家按需求定制的样本; 吲哚美辛对照品由中国食品药品检定研究院提供,批号 100258-200904, 含量为 100.0%; 水为实验室自制超纯水, 甲醇为色谱纯, 其余试剂均为优级纯或分析纯。

2 方法与结果

2.1 释放方法的建立

2.1.1 释放介质的选择 根据以往实验经验,选择释放介质离子种类、离子浓度与有机相比比例为考察条件。首先,选择氯化钠溶液与 pH 6.8 磷酸盐缓冲液进行考察,根据释放曲线选择离子种类为氯化钠;其次,选择 0.9% 氯化钠溶液与 4.0% 氯化钠溶液进行考察,根据释放量与更接近体内环境的原则,选择离子浓度为 0.9% 氯化钠溶液;最后,对 0.9% 氯化钠溶液-乙醇 (50:50)、0.9% 氯化钠溶液-乙醇 (80:20)、0.9% 氯化钠溶液进行考察,根据释放量、释放速率、释放介质中样品的状态,选择释放介质为 0.9% 氯化钠溶液-乙醇 (50:50)。

2.1.2 装置的选择 根据该药品注册标准,选择 2015 年版中国药典四部附录中释放度测定法第三法:浆碟法。

2.1.3 试验参数的选择 转速对制剂的释放效率影响明显,考察 50 r·min⁻¹ 和 100 r·min⁻¹ 转速下的溶出情况,根据注册标准与释放量,选择转速为 100 r·min⁻¹。释放介质的体积多选择 900 mL,故试验释放介质选定为 900 mL。释放温度选择为体表温度 32 ℃。

2.1.4 样品尺寸的选择 根据光纤溶出仪测量探头配置大小、释放介质体积、样品标示量,选择最大直径为 6 cm 的样品大小。

2.2 溶液的制备

2.2.1 线性考察溶液 精密称取吲哚美辛对照品 24.04 mg,置于 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解定容至刻

度,即得储备溶液;准确移取储备溶液 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,用释放介质稀释定容至刻度,即得溶液①。准确移取溶液① 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,用释放介质稀释定容至刻度,即得释放度测定对照溶液。准确量取溶液① 0.1、0.15、0.3、0.6、0.8、1、1.2、1.5、2 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,用释放介质稀释定容至刻度,即得质量浓度分别为 0.961 6、1.442 4、2.884 8、5.769 6、7.692 8、9.616、11.539 2、14.424、19.232 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的线性考察溶液。

2.2.2 释放介质 精密量取 0.9% 氯化钠溶液 500 mL,加入无水乙醇 500 mL,混合均匀,量取 900 mL 作为释放介质。

2.2.3 样品处理 剪裁样品直径为 6 cm 的圆形,使用双面胶固定于碟片之上,将其置于规定的释放介质当中。

2.2.4 空白溶液 将空白贴剂剪裁为直径 6 cm 的圆形,与“2.2.3”项下同法操作,即得空白溶液。

2.3 HPLC 法的建立与验证

2.3.1 色谱条件 色谱柱:Shodex ODS C_{18} (150 mm \times 4.6 mm, 3 μm); 流动相:甲醇-0.01% 磷酸溶液 (67:33); 流速:1 mL $\cdot\text{min}^{-1}$; 柱温:35 $^{\circ}\text{C}$; 检测波长:254 nm; 进样量:10 μL 。

2.3.2 线性关系考察 取线性考察溶液,在上述色谱条件下分别进样测定,以吡啶美辛质量浓度为横坐标,以峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,求得回归方程:

$$A=2.408 \times 10^4 C+3.283 \quad r=0.9999$$

由此可知,吡啶美辛质量浓度在 0.9616~19.232 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内,线性良好。

2.3.3 精密度试验 取质量浓度为 9.616 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的线性考察溶液,在上述色谱条件下,连续进样 6 针,计算峰面积的 RSD 为 0.10%,表明精密度良好。

2.3.4 最小检出量 取质量浓度为 0.961 6 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的线性考察溶液,进样 1 针,得到 S/N 为 54.0,计算得最小检出量为 0.53 ng。

2.3.5 中间精密度 取质量浓度为 5.769 6、7.692 8、9.616、11.539 2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的线性考察溶液,连续进样 6 针,计算得 RSD 分别为 0.12%、0.05%、0.10%、0.04%,表明精密度良好。

2.3.6 回收率试验 分别取溶液① 0.8、1.0、1.2 mL (分别相当于测定值的 80%、100% 和 120%),每个浓度各 3 份共 9 份,分别置于 10 mL 量瓶中,用空白溶

液稀释并定容至刻度,过 0.45 μm 滤膜,取续滤液进行测定,计算回收率,平均回收率 ($n=9$) 为 101.6%, RSD=1.3%,回收率符合要求。

2.4 光纤溶出法的建立与验证

2.4.1 光纤溶出仪条件 释放介质:0.9% 氯化钠溶液-乙醇 (50:50); 转速:100 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$; 检测波长为 254 nm。

2.4.2 线性关系考察 取线性考察溶液,在上述光纤溶出法条件下,分 6 条通路分别进行测定,以吡啶美辛质量浓度为横坐标,以吸光度为纵坐标,绘制标准曲线,分别求得 6 个溶出杯回归方程:

$$A=36.80C+0.0214 \quad r=0.9995$$

$$A=36.03C+0.0267 \quad r=0.9995$$

$$A=36.18C+0.0285 \quad r=0.9996$$

$$A=36.25C+0.0315 \quad r=0.9996$$

$$A=36.79C+0.0276 \quad r=0.9997$$

$$A=36.62C+0.0277 \quad r=0.9998$$

由此可知,在该光纤测定条件下,6 条通路中,吡啶美辛质量浓度在 0.961 6~19.232 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内,线性良好。

2.4.3 精密度试验 取质量浓度为 9.616 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的线性考察溶液,在上述色谱条件下连续读数 6 针,计算六溶出杯峰面积的 RSD 分别为 1.3%、1.1%、1.7%、1.3%、1.4%、1.2%。

2.4.4 中间精密度 取质量浓度为 5.769 6、7.692 8、9.616、11.539 2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的线性考察溶液,连续进样 6 针,计算得 RSD 分别为 1.0%、1.1%、0.89%、0.92%。

2.4.5 回收率试验 分别取溶液① 0.8、1.0、1.2 mL (分别相当于测定值的 80%、100% 和 120%),每个浓度各 3 份共 9 份,分别置于 10 mL 量瓶中,用空白溶液稀释定容至刻度,过 0.45 μm 滤膜,取续滤液进行读数测定,计算回收率,6 个通道的平均回收率 ($n=9$) 为 103.6%、102.6%、101.6%、102.0%、102.1%、100.5%,RSD 分别为 2.6%、2.2%、1.2%、2.1%、1.82%、2.4%。

2.5 光纤溶出法与 HPLC 法比较

2.5.1 绘图法比较 按照以上的色谱条件与释放度测定条件,剪裁样品大小为直径 6 cm,选取 20 min 及 1、2、3、4、6、8、10 h 作为取样点,分别采用 HPLC 法和光纤溶出法对释放液进行测量,得到了 2 条释放曲线,见图 1。从该图可以直观地看出光纤溶出法与 HPLC 法所得到的释放曲线相似性。

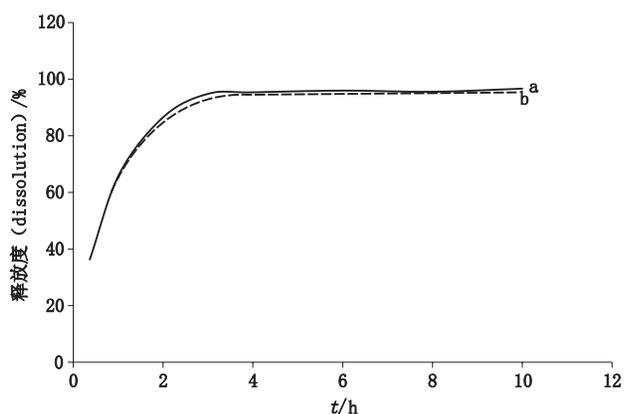


图1 相同样品分别使用光纤溶出法(a)与HPLC法(b)测定得到的释放曲线

Fig. 1 Dissolution profiles of same samples analyzed by fiber optic method (a) and HPLC method (b)

2.5.2 对单一溶出点测定的比较 以同一释放点测定结果按不同方法分为两组,对均值进行一致性检验。从具体的数据看出光纤溶出法与HPLC法的释放度的区别,具体释放度数据非常相近,见表1。

表1 HPLC法与光纤溶出法溶出度比较(n=6)

Tab. 1 Comparison of dissolution in HPLC method and optical fiber method

时间 (time)/h	光纤溶出法释放度 (dissolution of fiber optic)/%	HPLC法释放度 (dissolution of HPLC)/ %
0.33	36.3	35.6
1	66.8	67.7
2	87.2	84.9
3	95.2	93.4
4	95.7	94.3
6	96.6	94.8
8	96.0	94.9
10	97.6	95.2

2.5.3 对释放曲线进行模型拟合后对整体测定的比较 以释放曲线整体测定结果按不同方法分为两组进行Weibull拟合,对重要参数进行相关性检验。Weibull分布是可靠性分析和寿命检验的理论基础,它可以拟合两参数,进行模拟比较,是一种连续型分布^[13]。得到了两组数据的特征参数,见表2。通过拟合,得到了两组数据的相关系数为0.9998,相关系数在0.99以上,表明光纤溶出法与HPLC法没有明显的差别。

表2 光纤溶出法与HPLC法特征参数(n=6)

Tab. 2 HPLC and optical fiber characteristic parameters

参数 (parameter)/h	光纤溶出法 (optical fiber method)	HPLC法 (HPLC method)
T_{25}	0.192	0.178
T_{50}	0.559	0.559
T_d	0.872	0.901
T_{75}	1.297	1.379
T_{80}	1.554	1.675

2.6 对不同处方工艺贴剂释放度检测的区分性

2.6.1 释放曲线结果 得到了几种不同工艺处方的产品,总结见表3。

按照以上的溶出测定条件,剪裁样品大小为直径6 cm,进行测定。取样时间定为前1 h每5 min读数1次,后续7 h内皆15 min读数1次。所得到的释放曲线如图2。

2.6.2 不同工艺处方分析 L1为不作处方工艺改变的样本;L2为60℃加热1周,高温会使得凝胶内部结构发生变化,从而能显著地影响释放度;L3~L5都为物理上的变化,使其水分减少、温度降低,但都不会改变其内部物质状态和结构,所以并不显著地影响其释放度;L6、L7中氮酮为促渗剂的一种,它可降低角质层细胞间脂质排列的有序性形成孔道^[14-15],L7中添加氮酮可以升高药物的释放度^[16-17]。L8~L11都为改变工艺参数,根据该吡啶美辛凝胶膏剂生产工艺资料可知,该4种工艺的改变理论上都可以降低药物的释放度。根据得到的图3可看出,所建立的光纤释放度检测方法可以有效地区分不同工艺的吡啶美辛凝胶膏剂产品,与理论上不同工艺处方对释放度的改变一致。在后续的实验中可以取光纤溶出浆法,以便快速简便得到溶出结果。

3 讨论

3.1 有机相比比例

对于释放介质中有有机相比比例的选择,由于在有机相比比例低于50%时,样品在释放介质中会吸水膨胀、介质变浑浊影响光纤溶出法的测定,初步猜测凝胶膏剂的骨架遭到了破坏。综合该吡啶美辛凝胶膏剂进口注册标准,选择为50%。更加合适的有机相比比例,在后续的试验中会继续探究。

表 3 不同储存条件与工艺处方吲哚美辛凝胶膏剂

Tab. 3 Different storage conditions and process formulations indomethacin cataplasm list

组别 (group)	编号 (No.)	储存条件或工艺变化 (storage conditions or technological change)
对照组 (control group)	L1	正常样本 (normal sample)
测试组 (test group)	L2	正常样本 60 °C 加热 1 周 (the normal samples were heated at 60 °C for one week)
	L3	正常样本放置于冰箱 4 °C 冷藏 1 周 (the normal samples were placed in a refrigerator at 4 °C for one week)
	L4	正常样本放置于冰箱 -18 °C 冷冻 1 周 (the normal sample was placed in a refrigerator at -18 °C for one week)
	L5	正常样本在温度 25 °C 湿度 10% 环境下放置 1 周 (the normal samples were placed for 1 week at a temperature of 25 °C and a humidity of 10%)
	L6	正常样本处方下, 不含氮酮 (the normal sample formulation is free of ketone)
	L7	正常样本处方下, 增加氮酮含量 (increase the ketone content in the normal sample formulation)
	L8	改变正常样本处方里混合机搅拌速度为 $3 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 以下 (decrease the mixing speed below $3 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$)
	L9	改变正常样本处方, 将混合机搅拌时间整体设为 5 min (decrease the mix time to 5 min)
	L10	改变正常样本处方, 将吲哚美辛原料药以结晶形式添加到膏体中 (different from the normal sample prescription, add the indomethacin in crystalline form into the paste)
	L11	改变正常样本处方, 将固化温度设为 50 °C, 保存 12 d (increase the curing temperature to 50 °C and keep 12 days)

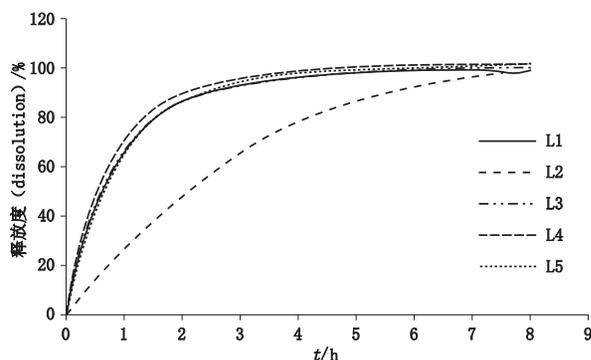


图 2 不同储藏处理后吲哚美辛凝胶膏剂释放曲线
Fig. 2 Dissolution profiles of indomethacin cataplasm treated in different stored condition

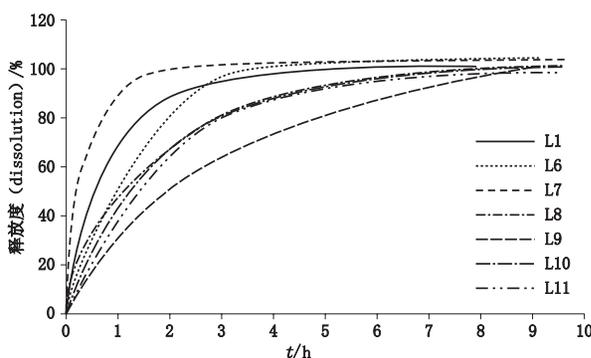


图 3 不同生产工艺吲哚美辛凝胶膏剂释放曲线
Fig. 3 Dissolution profiles of indomethacin cataplasm made in different processes

3.2 水分

该凝胶膏剂中水分含量较高, 经测定约为 56%, 在释放过程中会失水, 对测定结果会有一些的影响。

3.3 光纤溶出仪

光纤溶出仪对释放度进行直接读数测定有一定的局限性。首先, 朗伯比尔定律针对的是稀溶液, 浓度大、吸光度大的时候, 曲线偏离会很严重, 朗伯比尔定律不适用; 其次, 光纤溶出仪可以检测释放介质中加了表面活性剂的样品的释放度, 只是加了表面活性剂后, 溶媒容易产生气泡, 做实验前一定要将气泡从光纤探头上排出。释放介质也要一直保持澄清, 浑浊会影响仪器的读数测定。但是该法的操作简单快速, 可以自动处理数据等众多优点, 可以满足普通科研工作的要求, 有越来越多的科研工作者选择了这种省时省力的仪器。

参考文献

[1] 陈华, 左宁, 南楠. 透皮贴剂黏附力检测方法的简述[J]. 药物分析杂志, 2014, 34(8): 1343
CHEN H, ZUO N, NAN N. Discussion on adhesion test for transdermal delivery system[J]. Chin J Pharm Anal, 2014, 34(8): 1343

[2] 杨莉. 透皮的研究进展与临床应用[J]. 继续医学教育, 2006, 20

- (28): 82
 YANG L. Research progress and clinical application of transdermal patch [J]. *Contin Med Educ*, 2006, 20(28): 82
- [3] 徐月红, 叶卉, 官素桃, 等. 白芥子涂方凝胶膏剂的体外释放及透皮特性研究 [J]. *中成药*, 2011, 33(12): 2068
 XU YH, YE H, GUAN ST, *et al.* Study on the *in vitro* release and transdermal characteristics of white mustard paste [J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2011, 33(12): 2068
- [4] 董礼, 徐希明, 余江南, 等. 中药凝胶膏剂研究概述 [J]. *中国药师*, 2011, 14(1): 129
 DONG L, XU XM, YU JN, *et al.* Overview of traditional Chinese medicine gel ointment [J]. *China Pharm*, 2011, 14(1): 129
- [5] 张晓璐, 戴夕娣, 丁健. 高效液相色谱法测定复方吡罗昔康乳膏中吡罗昔康的含量 [J]. *药物分析杂志*, 2007, 27(8): 1269
 ZHANG XL, DAI XD, DING J. RP-HPLC determination of indomethacin in compound in indomethacin cream [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2007, 27(8): 1269
- [6] 叶红英. 气相色谱法测定新癩片中吡罗昔康的含量 [J]. *海峡药学*, 2003, 15(3): 34
 YE HY. Determination of indomethacin in Xinhuang tablets by gas chromatography [J]. *J Strait Pharm*, 2003, 15(3): 34
- [7] 中国药典 2000 年版. 二部 [S]. 2000: 295
 ChP 2000. Vol II [S]. 2000: 295
- [8] 龚受基, 郭文乔, 李小娟, 等. 正交试验法优化雪灵芝巴布剂配方 [J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(14): 1176
 GONG SJ, GUO WQ, LI XJ, *et al.* Optimization of kansuanduort cataplasm formulation using orthogonal design [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2009, 29(14): 1176
- [9] 朱力阳, 马建, 涂禾, 等. 丁桂凝胶膏剂与丁桂活络膏体外释放及透皮特性比较研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(15): 2223
 ZHU LY, MA J, TU H, *et al.* Comparison of release and transdermal behavior *in vitro* between Dinggui gel paste and Dinggui Huoluo rubber patch [J]. *Chin Tradit Herb drugs*, 2015, 46(15): 2223
- [10] 张锦炳, 李周, 张艳, 等. 温经止痛凝胶膏剂体外释放度及透皮特性的研究 [J]. *中国医药导报*, 2016, 13(3): 35
 ZHANG JB, LI ZH, ZHANG Y, *et al.* Study on release and permeation behavior of Wenjingzhitong Gel Paste *in vitro* [J]. *Chin Med Rep*, 2016, 13(3): 35
- [11] 中国药典 2015 年版. 四部 [S]. 2015: 22
 ChP 2015. Vol IV [S]. 2015: 22
- [12] 陈鹰, 陈湖海, 徐亨隽, 等. 复方双氯芬酸辣椒凝胶贴膏的质量控制及体外透皮 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(18): 1499
 CHEN Y, CHEN HH, XU HJ, *et al.* Quality control and transdermal penetration *in vitro* of compound diclofenac capsaicin cataplasm [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2011, 31(18): 1499
- [13] 郭波涛, 王文昌, 李辉智, 等. Weibull 分布拟合的经验似然方法 [J]. *中国卫生统计*, 2009, 26(1): 7
 GUO BT, WANG WC, LI HZ, *et al.* Empirical likelihood method for fitting Weibull distribution [J]. *Chin J Health Stat*, 2009, 26(1): 7
- [14] KANNO Y, OKADA H, YAMAJI Y, *et al.* Angiotensin-converting-enzyme inhibitors slow down renal decline in IgA nephropathy, independent of tubulointerstitial fibrosis at presentation [J]. *QJM*, 2005, 98(3): 199
- [15] ASABA K, TOJO A, ONOZATO ML, *et al.* Long-term renal prognosis of IgA nephropathy with therapeutic trend shifts [J]. *Intern Med*, 2009, 48(11): 883
- [16] 李雨辰, 曹岩, 王悦, 等. 盐酸利多卡因纳米高分子脂质体的制备与体外透皮实验研究 [J]. *天津医药*, 2013, 41(4): 341
 LI YC, CAO Y, WANG Y, *et al.* Preparation and *in vitro* transdermal permeation of lidocaine hydrochloride nanoparticles [J]. *Tianjin Med J*, 2013, 41(4): 341
- [17] 丁水生, 肖学成, 李金, 等. 丙酸氟替卡松乳膏体外透皮吸收量测定 [J]. *医学导报*, 2012, 31(12): 1613
 DING SH, XIAO XC, LI J, *et al.* Determination of *in vitro* percutaneous absorption of fluticasone propionate cream [J]. *Her Med*, 2012, 31(12): 1613

(本文于 2017 年 1 月 13 日收到)