

·文献综述·

儿童用凝胶贴膏的研究进展

文敏¹,肖瑞飞²,王璐²,刘金玲³,左亚杰^{2*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;
3.长沙和阳医疗器械贸易有限公司,湖南长沙410013)

[摘要] 本文从凝胶贴膏在儿童用药的应用情况、作用机制、基质组成与配比以及儿童用凝胶贴膏的特点等方面,综述了近年凝胶贴膏在儿童用药的研究与应用情况,并对开发应用前景提出展望,以期为进一步的研究提供参考。

[关键词] 凝胶贴膏;新剂型;儿童用药;作用机制;基质组成

[中图分类号] R283.6

[文献标识码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.11.024

Research Progress of Gel Plaster for Children

WEN Min¹, XIAO Ruifei², WANG Lu², LIU Jinling³, ZUO Yajie^{2*}

(1.Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;2.The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;3. Changsha Heyang Medical Trading Company Limited, Changsha, Hunan 410013, China)

[Abstract] This paper reviews the researches and application of medication in gel plaster for children from the application, mechanism of action, the ratio of matrix composition and characteristics of using gel plaster, etc. Aimed to provide a reference for further research and present prospects for the development and application of the gel plaster for children.

[Keywords] gel plaster; new dosage forms; pediatric drug; mechanism of action; matrix composition

凝胶贴膏(原巴布膏剂)^[1-3]系指原料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。水凝胶巴布剂^[4](hydrogel cataplasm)为透皮给药制剂的新剂型,属于缓控释制剂的范畴。具有载药量大、与皮肤生物相容性好、药物释放性能好、使用方便、不污染衣物以及适合于各种类型的药物分子、药效显著等优点^[5],特别适合于儿童使用。本文在应用、作用机制、基质组成与配比方面,综述了近年来国内外科工作者对儿童用凝胶贴膏的研究成果,并对其优缺点以及开发应用前景展开讨论。

1 凝胶贴膏在儿童辅助用药的应用情况

目前凝胶贴膏(巴布剂)在治疗儿童胃肠道疾病、呼吸道感染、哮喘、鼻炎等方面、具有显著优势,甚至在治疗儿童过敏性紫癜等方面也有一定的应用。且凝胶贴膏往往与西医的常规治疗或中药汤剂、颗粒剂、糖浆剂联合治疗儿童疾病,给药形式大多为穴位贴敷。

1.1 胃肠道疾病

徐沙沙等^[6]采用复方丁香开胃贴结合微生态制剂及肠粘膜保护剂治疗50例小儿腹泻,22例治愈,11例显效,9例有效,治疗组总有效率为95.45%,高于对照组的83.72%,差异有统计学意义。张春华等^[7]采用自拟中药贴剂联合利巴韦林,双八面蒙脱石粉等常规对症治疗方法治疗100例婴幼儿轮状病毒肠炎,治疗组总有效率85%,对照组总有效率76%,说明中药贴剂对婴幼儿轮状病毒肠炎具有很好的辅助治疗作用。周源等^[8]研究得出中药巴布剂FXN能显著降低小鼠腹泻指数,降低小鼠血清IL-1 β 、TNF- α 的含量,使低浓度醋酸所致的腹腔毛细血管通透性的增加,并能上调结肠上皮细胞中AQP4的表达,说明该中药巴布剂FXN具有良好的抗腹泻、抗炎及镇痛作用。

1.2 呼吸道感染

1.2.1 上呼吸道感染 急性上呼吸道感染(AURI)系由各种病原引起的上呼吸道炎症,是小儿最常见的疾病^[9]。胡丹^[10]使用兵兵退热贴治疗50例小儿发

[收稿日期] 2016-04-07

[基金项目] 湖南省科技计划重点项目(2013SK2026);长沙市科技计划重点项目(k1307164-31)。

[作者简介] 文敏,女,在读硕士研究生,研究方向:中药制剂及新药开发。

[通讯作者] *左亚杰,男,主任药师,教授,Email:yajiezuo@163.com。

热,对照组采取常规方法(冰袋擦敷等)退热,治疗组在常规治疗基础上贴敷兵兵退热贴,结果对照组的总有效率为76.00%,明显低于治疗组的88.00%,且差异具有统计学意义,说明该凝胶贴膏剂具有良好的退热效果。吴宏图^[11]使用小儿退热贴敷脐治疗122例小儿外感发热,对照组予口服布洛芬混悬液3 mL,观察组予印堂、曲池或大椎穴敷小儿退热贴,观察组退热总有效率明显优于对照组,说明小儿退热贴治疗效果优于口服的布洛芬混悬液。

1.2.2 下呼吸道感染 (1)肺炎 南春红等^[12]采用敷胸巴布剂治疗40例肺炎患者,治疗组及对照组均在常规治疗、护理基础上,治疗组于病灶部位贴敷胸巴布剂(大黄、玄明粉=1:1),对照组于病灶部位敷等量的敷胸散(大黄、玄明粉=1:1),结果治疗组总疗效为90%,对照组80%,两组在治疗肺炎患儿咳嗽、痰壅症状以及肺部啰音消失天数上有统计学差异,就止咳、化痰方面疗效敷胸巴布剂明显优于敷胸散。徐睿霞^[13]采用妥洛特罗贴剂治疗120小儿喘息性肺炎,对照组采取常规治疗,观察组在常规治疗基础上于背部、胸部或上臂贴1片妥洛特罗贴剂(0.5 mg/贴),结果对照组呼吸困难消失时间和血氧饱和度回复至正常时间均长于观察组,说明该凝胶贴膏剂对小儿喘息性肺炎具有一定的治疗作用。

(2)支气管炎 何丽芸^[14]应用小儿清热宣肺贴膏治疗108例儿童急性支气管炎,对照组给予抗感染及常规治疗,治疗组在此基础上于胸背贴小儿清热宣肺贴膏,治疗组总有效率(93.5%)高于对照组(84.3%),差异有显著性统计学意义,而且治疗组在退热、咳嗽、咯痰改善及肺部罗音吸收方面均早于对照组,且无明显不良反应。说明小儿清热宣肺贴膏对儿童急性支气管炎具有良好的治疗作用。徐赛红等^[15]应用平喘止咳贴联合穴位揉贴对小儿喘息性支气管炎进行护理,对照穴位揉贴护理组疗效优于常规护理组,差异具有统计学意义。

1.3 哮喘

对于哮喘,吸入给药因为直接进入靶部位,疗效更好、不良反应少。但吸入制剂给药时要求患者有较高的协同性,故常用于成人及12岁以上儿童^[16]。而外用制剂在婴幼儿哮喘方面具有使用方便、顺应性高等无法取代的优势。

林舜娜等^[17]采用纳米穴位贴结合雾化吸入糖皮质激素治疗42例小儿哮喘,观察组的哮喘日间症状评分、夜间症状评分显著低于对照组日间症状评分及夜间症状评分,差异有统计学意义,且在胸穴部位贴上纳米穴位贴可减少糖皮质激素的使用剂量,可减少过量应用糖皮质激素而引起患儿的不适,说明纳米穴位贴不仅疗效确切,而且不良反应较少。

1.4 鼻炎

韩建新等^[18]采用温鼻巴布剂治疗60例小儿过敏性鼻炎,对照组在常规治疗基础上采用汤剂(黄芪、葛根、白术、桂枝、防风)治疗,治疗组在对照组基础上于脾俞、大椎等穴位贴温鼻巴布剂,治疗组显效30例,有效25例,总有效率91.7%,明显高于对照组的66.7%,且差异有统计学意义,说明温鼻巴布剂对小儿过敏性鼻炎具有很好的治疗作用。

1.5 过敏性紫癜

董薇薇^[19]在清紫巴布剂的药学研究中提到,该方具有清热凉血、化瘀消斑的作用,主治过敏性紫癜。且在过敏性试验中,清紫巴布剂皮肤激发接触后未观察到豚鼠出现流涕、喷嚏、哮喘、站立不稳或休克等现象,72 h内未出现皮肤红斑、水肿;在局部刺激性试验中,清紫巴布剂对豚鼠的致敏率为0%,说明清紫巴布剂几乎无致敏性。

1.6 联合用药

李荣^[20]用补肾健脾方联合中药穴位贴敷法治疗小儿哮喘;丁倩^[21]使用对乙酰氨基酚栓与退热贴联合治疗小儿发热;唐进^[22]采用平喘止咳贴佐治小儿支气管哮喘;罗世杰等^[23]应用小儿清热宣肺贴膏联合桑菊饮加减方口服治疗小儿急性支气管炎;张霞等^[24]在应用抗生素(青霉素或先锋霉素)的基础上采用红外止咳贴治疗60例小儿肺炎等,均疗效确切,适合儿童用药。

2 儿童用凝胶贴膏的作用机制研究

儿科生物药剂学中,凝胶贴膏剂中药物的透皮吸收过程分为:释放、穿透及吸收进入血液循环3个阶段^[4],即药物从基质中脱离出来并扩散释放到皮肤表面;药物穿透角质层屏障;药物通过表皮和真皮被血管吸收(主要途径)3个步骤^[25-26]。其中主要研究促进药物的经皮渗透和体内外经皮渗透。

凝胶贴膏中有效成分首先从以水溶性高分子聚合物作为主要基质的骨架中以一级或近零级速率释放出来,使药物始终处于活性状态,延长有效作用时间,提高药物活性成分渗透而发挥作用并维持最佳血药浓度。

促进药物经皮吸收的方法有3种:药剂学方法、物理方法、化学方法。常用的物理方法^[27-29]:离子导入法、电致孔法、无针喷射给药、微针法、超声波法、磁导入技术等;常用的化学方法:加入一些透皮促进剂,如月桂氮卓酮类、二甲基亚砷、中药挥发油类等;常用的药剂学方法:将制剂制成微乳、脂质体、纳米粒(固体脂质纳米粒)等。对各方法的作用机制进行阐述如下。

2.1 物理方法

主要是通过改变皮肤的通透性^[27-29]而影响药物的透皮吸收。

2.2 化学方法

通过透皮促进剂以改善皮肤的通透性增加药物的透皮吸收^[30-31]。它是增加药物透皮吸收最经济、最简单的方法。比如透皮促进吸收剂氮酮、二甲基亚砜^[32-35],其作用机制包括:(1)作用于角质层的脂质双分子层,干扰破坏脂质分子的有序排列,增加脂质的流动性,从而有助于药物分子的扩散;(2)促进剂溶解角质层的类脂,影响药物在皮肤的分配或促进皮肤的水化而提高药物的透皮速率,使药物有效成分更好的渗透并到达病灶;(3)使角质层细胞蛋白质变形而打开其密集的结构,增加其通透性;(4)作为药物的助溶剂以提高药物在角质层的热力学活性;(5)增加药物在水性介质中向角质层的分配。中药芳香性挥发油作为天然透皮促进吸收剂,其促进药物透皮吸收的机理可能是因其性味芳香,行散走窜,透达经络,开宣毛窍,不仅具有促渗透作用而且还有一定的治疗作用。

2.3 药剂学方法

以脂质体为例,其作用机制包括:(1)穿透机制:脂质体作为转运药物的载体,由于其自身粒径大小和结构决定其靶向性和淋巴定向性,其穿透皮肤浓度不一样,把药物带入的深度也不一样;(2)水合作用:脂质体提供外源性脂质双层膜而使角质细胞间的结构改变,脂质双层中疏水性尾部排列紊乱而使脂溶性药物可以通过扩散和毛细血管的作用进入细胞间隙,使角质层湿化和水合作用加强;(3)融合:脂质体的膜插入细胞膜的脂质层中而释放出水相内容物到细胞内,在多层脂质体存在的情况下,脂质体内膜层与胞浆接触,脂质体与亚细胞器之间相互作用^[36]。

目前,关于凝胶贴膏剂的作用机制虽有一部分研究报道,但是体内外药动学和药代学还缺乏实验数据,需进一步研究。

3 儿童用凝胶贴膏的组成与配比

凝胶贴膏基质用材料主要有骨架基质、粘合剂、填充剂、保湿剂、透皮促进吸收剂等。其次有 pH 值调节剂、交联调节剂、抑菌剂以及表面活性剂等。儿童用凝胶贴膏与普通凝胶贴膏在基质组成上最大的不同,是要针对儿童皮肤较薄、透皮吸收率较成人高等本身生理特点,结合儿童的代谢能力及过敏程度选择安全的辅料。如保湿剂中的聚乙二醇对皮肤有一定的刺激性,长时间使用可致皮肤脱水干燥,故儿

童用凝胶贴膏中的保湿剂常用甘油;渗透促进剂中二甲基亚砜有异臭及对皮肤的刺激性,长时间及大量使用可引起肝损坏或神经毒性,而月桂氮卓酮对皮肤刺激性小,更适合儿童。表面活性剂中非离子型对皮肤的刺激性最小,如吐温。

3.1 骨架及粘合剂

常用的骨架有聚丙烯酸及其钠盐、卡波姆等,常用量 3%~10%。粘合剂有天然高分子材料及其衍生物,如明胶、西黄蓍胶、羧甲基纤维素钠。合成高分子材料如聚维酮、聚乙烯醇,常用量约 10%~20%^[37-38]。如吉小欣等^[39]在妥洛特罗亲水型贴剂处方中选用卡波姆作和聚丙烯酸钠的交联物作为骨架基质。

3.2 保湿剂及填充剂

常用的保湿剂有甘油、聚乙二醇、丙二醇或者甘油与丙二醇的混合物等,常用量 30%~50%。填充剂有高岭土、二氧化钛、微粉硅胶、氧化锌等,常用量约 5%。王文忠等^[40]在紫草巴布剂基质处方的优化一文中选用甘油和丙二醇的混合物作为保湿剂,其保湿效果比单用甘油更佳。

3.3 渗透促进剂

目前使用较多的渗透促进剂为氮酮、二甲亚砜、丙二醇以及芳香精油(如薄荷油、桉叶油)等,常用量为 1%~6%^[41-42]。

3.4 其他

抑菌剂^[43-44]:尼泊金酯类、苯甲酸等;其中交联型凝胶贴膏剂基质还包括交联剂:高价金属盐,主要为铝盐,如:结晶氯化铝、甘氨酸铝、硫酸铝,常用量 0.1%~0.5%;pH 值调节剂:枸橼酸、酒石酸等。

3.5 配比

凝胶贴膏基质由多种物质组成,其性质与作用也各有不同,加上药物本身的性质差异,使基质处方对其成型具有决定性的作用。儿童用凝胶贴膏其常用的基质有聚丙烯酸钠、聚维酮、羧甲基纤维素钠、卡波姆、明胶、甘油和微粉硅胶、氮酮等。吉小欣等^[39]在妥洛特罗亲水型贴剂处方的优化中采用卡波姆:PANA:甘油:高岭土:柠檬酸为 0.5:6:37.5:0.8:0.2;王文忠等^[40]在紫草巴布剂基质处方的优化一文中处方配比为明胶:阿拉伯胶:PVA:CMC-Na:聚维酮:甘油:1,2-丙二醇为 1.0:1.0:1.0:0.4:0.4:5.2:3.92(质量比)。优化后的处方质量更稳定,载药量更大、粘附性和感官更佳。

4 小结

4.1 凝胶贴膏儿童用药的优势

凝胶贴膏作为一种经皮给药系统,优势如下^[45-49]:(1)可避免首过消除和胃肠道不良反应,适合治疗窗

窄的药物给药;(2)有效避免针头恐惧症以及儿童对口服药的不顺从性^[49],适合儿童给药;(3)凝胶贴膏与其他外用制剂一样具有疗效显著、用量少、相对安全、副作用少、易透皮吸收等优点,尤其作为发挥全身作用的新型外用制剂,弥补了起局部作用(如气雾剂、喷雾剂、滴剂等)的外用制剂局限性的缺点;(4)更突出的是使用方便,不适感较小,患者顺应性强,在减少用药次数的同时取得较好的疗效^[50];(5)具有背衬材料,避免了软膏等制剂由于儿童好动导致的药物被衣物擦除,从而影响疗效、污染衣物等问题;(6)其带有适度的粘附性,基质毒性以及过敏性较小,避免了黑膏药制剂与橡胶膏剂等黏附性过大,或是含有毒性、皮肤刺激性成分,从而引起皮肤不适的缺点。正因为凝胶膏剂在儿童用药方面具有显著优点,所以其应用十分广泛。

4.2 凝胶贴膏的安全性要求与处方基质的优选趋势

儿童处于生长发育的重要阶段,特别是婴幼儿时期,肝肾功能、中枢神经系统及内分泌系统的发育尚不健全,药物在其体内呈现的药动学和药效学特点与成人有较大差别,儿童皮肤较薄,透皮吸收率较成人高^[51-52];对许多药物的代谢、排泄和耐受性较差,药品不良反应发生率比较高,因此,儿童用凝胶贴膏基质应选用无毒或低毒、无致敏性的辅料。如选择甘油作为保湿剂;月桂氮卓酮作为促渗透剂。

4.3 其他制剂制成凝胶贴膏剂型的趋势

儿童对药品的可接受性会影响药物治疗的安全性和有效性^[53]。从制剂的适用性、安全性、方便性、合理性、生物利用度等角度来看,敷贴型散剂、穴位贴、橡皮膏、软膏等都更适合制成凝胶贴膏剂^[54-55]。

4.4 凝胶贴膏儿童用药的展望

凝胶贴膏与新型技术和新方法的结合,如柔性脂质体、微乳、微针以及超声波、离子导入法或电致孔、纳米技术等,不仅可进一步提高其透皮给药效果,起到缓释或控释作用,而且大大的提高了安全性,扩大药物给药范围,特别适合儿童。但对于早产儿,由于其未成熟和迅速生成的皮肤障碍功能等特点,使微针和超声波导入该类技术也具有一定的挑战性。虽然如此,凝胶贴膏与新技术的结合必将成为研究的热点和未来凝胶贴膏制剂的发展方向。

凝胶贴膏剂能同单液儿科制剂^[49]一样(其给药体积改变药物剂量),通过特定方法有效且方便地调节给药剂量使之适用于婴幼儿,如通过给药量折算成贴膏面积,建立时效、量效曲线方程,从而确定给药量、时间与儿童年龄、体重之间的方程,同时也考虑特殊儿童皮肤的状况—部分儿童皮肤异于常人或皮肤屏障功能受损(如皮肤湿疹、溃疡或烫伤),这无

疑将扩大凝胶贴膏在儿童用药的应用。设立小儿个性化用药系统^[56],使疗效确切,因人而异,因地制宜。

参考文献:

- [1] 中国药典 2015 年版四部[S].北京:中国医药科技出版社,2015: 22-23.
- [2] 中国药典 2010 年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:附录 8-9.
- [3] 中国药典 2005 年版一部[S].北京:化学工业出版社,2005:附录 9.
- [4] 李伟泽,张光伟,赵宁,等.中药水凝胶巴布剂产业化工艺技术研究[J].中草药,2012,43(10):1928-1933.
- [5] 张兆旺.中药药剂学[M].北京:中国中医药出版社,2003:318-319.
- [6] 徐沙沙,张向峰.复方丁香开胃贴治疗小儿腹泻病临床观察[J].中国中医急症,2014,23(12):2289-2290.
- [7] 张春华,马真芳,李浩志.自拟中药贴剂治疗轮状病毒肠炎临床观察[J].现代中西医结合杂志,2013,22(8):862-864.
- [8] 周源,薛照芸,李承,等.中药巴布剂 FXN 抗腹泻作用研究[J].中药材,2014,37(12):2272-2275.
- [9] Chiara M, Angela P, Marina P, et al. Pidotimod for the prevention of acute respiratory infections in healthy children entering into daycare: A double blind randomized placebo-controlled study[J]. Pharmacological Research, 2015,97:79-83.
- [10] 胡丹.兵兵退热贴治疗小儿发热 50 例[J].中国药业,2014,23(5):77-78.
- [11] 吴宏图.小儿退热贴治疗外感发热临床疗效观察[J].医学理论与实践,2009,22(11):1303,1306.
- [12] 南春红,王雪峰.敷胸巴布剂治疗小儿肺炎疗效观察及护理研究[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(9):136-138.
- [13] 徐睿霞.妥洛特罗贴剂对喘息性肺炎的疗效观察[J].中国医药指南,2013,11(25):401-402.
- [14] 何丽芸.小儿清热宣肺贴膏治疗儿童急性支气管炎 108 例疗效观察[J].云南中医中药杂志,2014,35(2):38-39.
- [15] 徐赛红,林亚媛,朱忆祥.平喘止咳贴联合穴位揉贴小儿喘息性支气管炎的护理[J].检验医学与临床,2012,9(22):2895-2896.
- [16] Floris Grasmeyer, Anne H. de Boer. The dispersion behaviour of dry powder inhalation formulations cannot be assessed at a single inhalation flow rate [J]. International Journal of Pharmaceutics,2014,465(1-2):165-168.
- [17] 林舜娜,钟富珍,林蔓彬.纳米穴位贴在小儿哮喘中的应用效果观察[J].医疗保健器具,2014,21(2):217-218.
- [18] 韩建新,王少锋,朱少华.温鼻巴布剂治疗小儿过敏性鼻炎疗效观察[J].湖北中医杂志,2011,33(7):35-36.
- [19] 董薇薇.清紫巴布剂的药学研究[D].合肥:安徽中医药大学,2013.
- [20] 李荣.补肾健脾方联合中药穴位贴敷法治疗小儿哮喘[J].中医临床研究,2014,20(6):27-28.
- [21] 丁倩.对乙酰氨基酚栓与退热贴联合使用对小儿退热疗效的观察[J].医学信息,2013,26(6):548.
- [22] 唐进.平喘止咳贴佐治小儿支气管哮喘效果观察[J].中国药物经济学,2014(11):146-147.
- [23] 罗世杰,韩勤学.小儿清热宣肺贴膏治疗急性支气管炎 80 例[J].现代中医药,2013,33(6):42-43.
- [24] 张霞,陈静,熊小丽.红外止咳贴治疗小儿肺炎临床观察[J].时珍国医国药,2005,16(12):1290-1291.
- [25] Hannah B. Paediatric biopharmaceutics classification system: Current status and future decisions [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 469(2/5): 251-253.

- [26] 刘建平,李 高.生物药剂学与药物动力学[M].北京:人民卫生出版社.2011.78-80.
- [27] Ana PP, Maria JA, Priscila S, et al. Topical amphotericin B in ultradeformable liposomes: Formulation,skin penetration study, antifungal and antileishmanial activity in vitro [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2016, 139(1): 190-198.
- [28] Yasuhiro H, Takeshi N, Quan YS. Performance and characteristics e-valuation of a sodium hyaluronate-based microneedle patch for a transcutaneous drug deli-very system [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2013, 441(2): 570-579.
- [29] Djabr A, Guy RH, Delgado-Charro MB. Passive and iontophoretic transdermal delivery of phenobarbita: implications in paediatric therapy [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2012, 435(1): 76-82.
- [30] Djabri A, Guy RH, Delgado-Charro MB. Transdermal iontophoresis of ranitidine:an opportunity in paediatric drug therapy [J].International Journal of Pharmaceutics, 2012, 435(1): 27-32.
- [31] Watkinson AC. A commentary on transdermal drug delivery systems in clinical trials [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013, 102(9): 3082-3088.
- [32] Kazumasa H, Diar M, Jonathan H, et al. Influence of lidocaine hydrochloride and penetration enhancers on the barrier function of human skin[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 477(1/2): 416-420.
- [33] Diar M, Kazumasa H, Jonathan H, et al. Influence of skin penetration enhancers on skin barrier function and skin protease activity [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014, 51(23): 118-122.
- [34] 富志军,祝 星,陈 笑.挥发油包合对温脐巴布剂质量的影响[J].中成药,2014,36(10):2083-2087.
- [35] Adamo F, Valentina B, Gian CC, et al. Control of Transdermal Permeation of Hydrocortisone Acetate from Hydrophilic and Lipophilic Formulations [J]. AAPS PharmSciTech, 2008, 9 (3): 762-768.
- [36] 袁 雍,黄 萍,杨秀丽.脂质体经皮局部给药研究进展[J].中国药师,2014,17(7):1227-1231.
- [37] Cai B, Engqvist H, Bredenberg S. Development and evaluation of a tamp-ering resistant transdermal fentanyl patch [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 488(1): 102-107.
- [38] Cavallaria C, Brigidib P, Fini A. Ex-vivo and in-vitro assessment of mucoadhesive patches containing the gel-forming polysaccharide psyllium for buccal delivery of chlorhexidine base[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015.
- [39] 吉小欣,高 申.妥洛特罗亲水型贴剂处方的优化[J].第二军医大学学报,2005,26(5):570-571.
- [40] 王文忠,王玉翠,郑 平.紫草巴布剂基质处方的优化[J].中成药, 2013,35(4):861-864.
- [41] Taghizadeh SM, Moghimi-Ardakani A, Mohamadnia F. A statistical experimental design approach to evaluate the influence of various penetration enhancers on transdermal drug delivery of buprenorphine[J]. Journal of Advanced Research, 2015, 6(2): 155-162.
- [43] Williams AC, Barry BW. Penetration enhancers [J].Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, 64: 128-137.
- [43] Mani-Lopez E, Palou E, Lopez-Malo A. Preservatives:Classifications and Analysis [J]. Refer-ence Module in Food Science, from Encyclopedia of Food and Health, 2016:497-504.
- [44] Ding XJ, Xie N, Zhao S, et al. Simultaneous determination of ten preservatives in ten kinds of foods by micellar electrokinetic chromatography[J]. Food Chemistry,2015, 181: 207-214.
- [45] Delgad MB, o-Charro, Richard HG. Effective use of transdermal drug delivery in children [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, 73: 63-82.
- [46] Osuntokun B. Clinical trials in pediatrics: The drug delivery dimension[J]. Advanced drug deliveryreviews, 2006, 58(1):90-105.
- [47] Daniel BS, Mgr. Necessity of Rethinking Oral Pediatric Formulations[J]. Clinical therapeutics, 2014, 36(2): 180-183.
- [48] Santovena A, Hernández-Paiz Z, Farina JB. Design of a pediatric oral formulation with a low proportion of hydrochlorothiazide[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2012, 423 (2): 360-361, 360-364.
- [49] Tom S, Ernest TB, Jennifer W. A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms--An application for paediatric dosage form selection [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2012, 435(2): 115-123.
- [50] 陈 明.儿科临床用药乱象治理[N].医药经济报.2014-5-28(008).
- [51] 凌家杰,谭洁璐,张宝林,等.新生儿中药应用剂量的验证性后续研究[J].湖南中医药大学学报,2011,31(3):10-16.
- [52] Minami-Hori M, Honma M, Fujii M, et al. Developmental alterations of physical properties and components of neonatal - infantile stratum corneum of upper thighs and diaper-covered buttocks during the 1st year of life[J]. Journal of Dermatological Science, 2013, 73(1): 67-73.
- [53] Liu F, Ranmal S, Hannah K. Formulation factors affecting acceptability of oral- medicines in children[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2015, 492(2): 341-343.
- [54] Havenaar R, Anneveld B, Lidwien M. Hanff. In vitro gastrointestinal model (TIM) with predictive power, even for infants and children?[J]. International Journal of Pharmaceutics,2013,457(1):327-332.
- [55] El-Nabarawi MA, Bendas ER, Randa TA. El Rehem, et al. Transdermal drug delivery of paroxetine through lipid-vesicular formulation to Augment its bioavailability[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2013, 443(1-2): 307-317.
- [56] Provenza N, Calpena AC, Mallandrich M. Permeation studies through porcine small intestine of furosemide solutions for personalised paediatric administration [J]. International Journal of Pharmaceutics, 2014, 475(1): 208-213.