

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.15.002

文章编号: 1005-8982(2020)15-0007-06

复方核黄素眼用即型凝胶的兔眼内药效学研究*

张玉琴, 曾嵘, 许敏

(中南大学湘雅医院 药理学部, 湖南 长沙 410008)

摘要: **目的** 考察复方核黄素眼用即型凝胶的药效作用。**方法** 在钴蓝光下观察经荧光素钠染色后的复方核黄素眼用即型凝胶在新西兰兔眼表的滞留时间;采用眼刺激评分量表进行评分,考察复方核黄素眼用即型凝胶单次给药后1、24、48和72h的眼表刺激性及多次给药后第7和14天对眼表造成的累积或持续损害;用0.25%氢氧化钠溶液复制角膜损伤模型,将12只新西兰兔随机分为模型组、滴眼液组和即型凝胶组,模型复制后每组兔右眼分别滴入相应的药物,左眼作为正常空白对照。分别在模型复制后第1、3、5、7天观察兔的角膜损伤恢复情况,第7天将兔处死,取角膜组织进行HE染色,观察组织形态学变化,评估药物对角膜损伤恢复的疗效。**结果** 复方核黄素眼用即型凝胶眼表滞留时间(306.0 ± 33.3)s比滴眼液的眼表滞留时间(9.67 ± 2.52)s长($P < 0.05$);即型凝胶对兔眼表无刺激性;模型复制成功后,即型凝胶组与模型组比较,损伤恢复状况在第5和第7天差异均有统计学意义($P < 0.05$);模型复制后第7天,与正常空白对照比较,即型凝胶组和滴眼液组的眼表损伤已逐渐恢复。**结论** 复方核黄素眼用即型凝胶能延长药物的眼表保留时间,不具有眼部刺激性,可促进角膜损伤恢复。

关键词: 眼疾病;复方核黄素;即型凝胶;药效学

中图分类号: R771;R97

文献标识码: A

Studying on pharmacodynamics of the compound riboflavin in situ forming eye gel in rabbit eyes*

Yu-qin Zhang, Rong Zeng, Min Xu

(Department of Pharmacy, Xiangya Hospital Central South University,
Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To study pharmacodynamics of the compound riboflavin in situ forming eye gel. **Methods** We observed the retention time of compound riboflavin eye gel in New Zealand rabbit's eye surface after fluorescein staining under cobalt blue light. Eye stimulation scale was used to score and investigate the ocular surface irritation of compound riboflavin in situ forming eye gel for 1 h, 24 h, 48 h and 72 h after single administration of the in situ eye gel and the cumulative or sustained damage was used to the ocular surface on the 7th day and 14th day after multiple administration of the drug. Corneal injury model was made with 0.25% NaOH solution. Twelve New Zealand rabbits were randomly divided into three groups: model group, eye drops group and in situ eye gel group. The right eye of the rabbits were with the corresponding drug, and the left were used as the blank control. Corneal injury was inspected on the 1st, 3rd, 5th and 7th day after modeling. The rabbits were sacrificed on the 7th day and the corneal tissue was taken for HE staining. The histomorphologic changes were observed to evaluate the therapeutic effect of drugs on corneal injury recovery. **Results** The retention time of compound riboflavin ophthalmic in situ gel was (306.0 ± 33.3) s, and that in eye drops was (9.67 ± 2.52) s, which was shorter than the previous one ($P <$

收稿日期: 2020-02-12

* 基金项目: 中南大学硕士生自主创新项目 (No: 2016zzts524)

[通信作者] 曾嵘, Tel: 18900747090; E-mail: 1520864679@qq.com

0.05). The in situ eye gel was with no irritation to the rabbit eye surface. After the successful modeling of corneal injury, there were significant differences between the in situ eye gel group and the model group on the 5th day and the 7th day ($P < 0.05$). It was discovered that the ocular surface damage of the type gel group and the eye drops group was gradually recovered on the 7th day after the model was made when compared with blank control group. **Conclusion** The gel significantly increased the retention time of the drug with no irritation. It is found that compound riboflavin in situ ophthalmic gel can benefit to corneal injury repair.

Keywords: eye diseases; compound riboflavin; in situ gel; pharmacology

眼的生理结构存在泪液屏障、角膜屏障及血眼屏障,会导致药物在眼表流失迅速,常规滴眼液中药物在眼表的滞留时间只有几秒钟。生物利用度低,在目标区域难以获得最佳的有效药物浓度是眼科药物治疗的主要问题之一^[1-3]。眼用即型凝胶是在 20 世纪 80 年代提出的一种新剂型,由不同响应机制的高分子材料载药形成的一种滴眼剂,以滴眼液的形式入眼,在眼表受温度、离子浓度、pH 值等变化的影响而快速形成凝胶的一种眼用制剂^[4-7],兼具有滴眼液和凝胶剂的优点,给药剂量准确,眼表滞留时间长,药物流失少,生物利用度高,患者的舒适度和依从性都得到了改善^[8-12]。

复方核黄素眼用即型凝胶的基础方是中南大学湘雅医院自制剂的复方核黄素滴眼液(原名角膜营养液),其主要成分核黄素对角膜上皮细胞的发育和健康有重要作用,对不同原因造成的角膜损伤具有修复作用。针对复方核黄素滴眼液在眼表流失迅速、生物利用度低等不足,本研究将传统滴眼液通过剂型改良制备成复方核黄素即型凝胶,该即型凝胶外观澄清,透明,呈橘黄色,在室温下为溶液状,35℃下可发生胶凝,形成均匀、细腻的凝胶^[8]。本研究从药物在眼表的滞留时间、对眼表的刺激性及对角膜损伤的疗效等方面对复方核黄素眼用即型凝胶的药效学进行探讨,现报道如下。

1 材料与方 法

1.1 动物与仪器

新西兰兔 12 只,体重 2.5 ~ 3.0 kg (湖南斯莱克景达实验动物有限公司,合格证号:43608300000587);钴蓝光笔(柯来视爱眼护眼中心)。

1.2 试剂和药品

眼用荧光素钠试纸(天津晶明新技术开发有限公司),生理盐水(科伦药业,250 ml,批号:20171121),氢氧化钠 NaOH(国药集团,500 g,批号:20150706),盐酸利多卡因注射液(广东邦民制药有限公司,5 ml,批号:17020202),戊巴比妥钠(德

国 Merck 公司,5 g,批号:9221JD35),复方核黄素眼用即型凝胶(湘雅医院药学部实验室自制,5 ml,批号:20170701,核黄素磷酸钠含量:0.094%),复方核黄素滴眼液(湘雅医院药学部实验室自制,5 ml,批号:20170713,核黄素磷酸钠含量:0.097%)。

1.3 兔眼表滞留时间计算

将 6 只 2.5 ~ 3.0 kg 新西兰兔随机分为两组,每组 3 只。每次取制备的复方核黄素即型凝胶或复方核黄素滴眼液 1 滴,分别滴至荧光素钠试纸,蘸入兔眼表,采用秒表进行计时,在钴蓝光照射下观察兔眼表荧光消失的时间^[12-13],重复 3 次,取其均值。

1.4 兔眼表刺激性实验

选择 5 只新西兰兔,各滴入 1、2 滴所制备的眼用即型凝胶放入兔右眼的结膜囊中,使其上眼睑和下眼睑微闭几秒,以左眼为正常空白对照,采用眼刺激评分量表进行评分与分级^[14],见表 1、2。考察单次给药后 1、24、48 和 72 h 的兔结膜、角膜、虹膜的损伤情况,以及 2 次/d 给药后第 7 和 14 天即型凝胶对兔眼表的累积或持续损害。

表 1 刺激性评分量表

| 评分 | 症状 |
|-----------|---------------------------------|
| 角膜 | |
| 0 | 无溃疡或浑浊 |
| 1 | 散在或弥漫性浑浊(除了轻微的浑浊,光泽正常),虹膜纹路清晰可见 |
| 2 | 半透明区易分辨,虹膜轻微模糊 |
| 3 | 出现灰白色半透明区,虹膜细节不可见,瞳孔大小几乎难以辨认 |
| 4 | 角膜不透明,虹膜无法辨认 |
| 虹膜 | |
| 0 | 正常 |
| 1 | 褶皱明显加深,充血,肿胀,角膜周围轻度充血,虹膜对光有反应 |
| 2 | 出血,严重破坏,虹膜对光没反应 |

续表 1

| 评分 | 症状 |
|-----|-----------------|
| 球结膜 | |
| 0 | 正常 |
| 1 | 血管充血 |
| 2 | 血管充血且呈深红色, 不易辨认 |
| 3 | 弥漫性血管充血, 且呈紫红色 |
| 角膜 | |
| 0 | 正常 |
| 1 | 轻微肿胀 |
| 2 | 明显水肿, 部分眼睑外翻 |
| 3 | 肿胀, 眼睑半闭合 |
| 4 | 肿胀, 眼睑超过半闭合 |

表 2 刺激性评分分级表

| 得分范围 | 刺激性分级 |
|------------|-------|
| 0 ~ 3 分 | 无刺激性 |
| >3 ~ 8 分 | 轻度刺激性 |
| >8 ~ 12 分 | 中度刺激性 |
| >12 ~ 16 分 | 重度刺激性 |

1.5 角膜损伤的疗效观察

将 12 只新西兰兔随机分为复方核黄素眼用即型凝胶组 (简称即型凝胶组)、复方核黄素滴眼液组 (简称滴眼液组) 和模型组。所有兔右眼均采用 NaOH 进行角膜损伤模型的复制, 左眼做空白对照^[8], 滴眼液组和即型凝胶组在模型复制后均采用相应的药物滴眼, 1、2 滴 / 次, 2 次 / d, 模型组模型复制后不进行处理。模型复制方法: 首先采用 3% 戊巴比妥按 1 mg/kg 体重耳缘静脉给药麻醉, 1% 利多卡因滴右眼, 蘸取 0.25 mol/L NaOH 置于兔右眼角膜涂抹均匀, 30 s 后用生理盐水冲洗^[15-17]。模型复制后 1 d 可肉眼观察到所有兔眼睑无明显损伤, 部分兔结膜稍红肿, 并通过荧光素染色检查符合《职业性化学性眼灼伤诊断标准》^[14] 轻度化学性眼灼伤特征。

在模型复制后第 1、3、5 和 7 天采用荧光素钠染色分别观察其眼表损伤恢复情况。采用荧光素钠试纸蘸取 1 滴生理盐水, 滴入兔眼结膜囊内, 使其上下眼睑闭合几秒后睁开, 用钴蓝光笔照射眼表, 观察眼表着色, 正常角膜无明显角膜着色荧光点, 损伤角膜有着色, 根据荧光素染色评分标准进行评分^[13]。第 7

天将所有兔空气栓塞处死, 取完整眼角膜组织, 放入 10% 甲醛固定液中固定 24 h, 行 HE 染色, 观察角膜组织形态学变化。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.00 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用秩和检验或重复测量设计的方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 兔眼表滞留时间的比较

复方核黄素滴眼液的眼表平均滞留时间为 (9.67 ± 2.52) s, 复方核黄素即型凝胶的眼表滞留时间为 (306.00 ± 33.30) s, 经秩和检验, 差异有统计学意义 (单侧 $\alpha = 0.05$, $P = 0.005$), 复方核黄素眼用即型凝胶的眼表滞留时间长于复方核黄素滴眼液。见表 3。

表 3 即型凝胶组与滴眼液组眼表滞留时间的比较 s

| 即型凝胶组 | | 滴眼液组 | |
|---------|-----------|---------|----------|
| 滞留时间 | 秩 | 滞留时间 | 秩 |
| 341.20 | 10 | 12.10 | 1 |
| 335.31 | 11 | 10.46 | 2 |
| 323.57 | 12 | 10.48 | 3 |
| 321.89 | 13 | 10.22 | 4 |
| 303.88 | 14 | 9.98 | 5 |
| 300.76 | 15 | 9.48 | 6 |
| 281.23 | 16 | 8.85 | 7 |
| 281.18 | 17 | 7.85 | 8 |
| 272.90 | 18 | 7.56 | 9 |
| $n_1=9$ | $T_1=126$ | $n_2=9$ | $T_2=45$ |

2.2 即型凝胶对无兔眼表刺激性

在用复方核黄素眼用即型凝胶单次滴眼后的 1、24、48 和 72 h 及累积滴眼后的第 7 和 14 天观察即型凝胶对兔眼表的损伤情况。实验过程中眼刺激性得分均为 0 分, 即型凝胶滴眼后, 兔角膜仍然透明, 无浑浊, 虹膜纹理清晰, 无水肿, 结膜无充血, 无异常分泌物, 结果提示, 该即型凝胶对眼部无刺激。

2.3 角膜损伤的疗效比较

兔角膜损伤模型复制后 1 d 可肉眼观察到所有兔眼睑无明显损伤, 部分兔结膜稍红肿, 并通过荧光

素钠染色检查符合轻度化学性眼灼伤特征。即型凝胶组、滴眼液组与模型组在模型复制后的第 1、3、5 和 7 天的评分比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点的荧光素钠染色评分有差异 ($F=19.41, P=0.000$)。②3 组的荧光素钠染色评分有差异 ($F=81.67, P=0.001$),第 5 和第 7 天即型凝胶组和滴眼液组比模型组的眼表荧光素钠评分低,相对愈合效果较好。③3 组的荧光素钠评分变化趋势有差异 ($F=19.15, P=0.000$) (见表 4)。第 1 天即可观察到荧光素钠染色呈片状,得分最高,之后荧光素钠染色面积逐渐缩小,得分下降 (见图 1)。(正常角膜无明显角膜着染荧光点,左眼空白对照荧光素钠染色检查评分均为 0,该组数据不需计入统计分析)。

表 4 荧光素钠染色评分结果 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 第 1 天 | 第 3 天 | 第 5 天 | 第 7 天 |
|-------|-------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| 模型组 | 7.50 ± 0.58 | 6.25 ± 0.97 | 4.00 ± 0.82 | 2.25 ± 0.50 |
| 即型凝胶组 | 7.25 ± 0.96 | 4.75 ± 1.26 | 2.25 ± 0.96 [†] | 1.25 ± 0.96 [†] |
| 滴眼液组 | 7.50 ± 1.30 | 5.00 ± 1.83 | 2.00 ± 0.82 [†] | 1.00 ± 0.82 [†] |

注:†与同时时间的模型组比较, $P < 0.05$ 。



模型复制前 (无着染) 模型复制后 (片状着染)

图 1 兔角膜荧光素钠染色结果

2.4 角膜损伤恢复的组织形态学变化

正常角膜由上皮层、前弹力层、基质层、后弹力层和内皮层构成。经 HE 染色镜检正常角膜组织上皮细胞之间相邻紧密,细胞核完整,无明显空隙。基质层内胶原细胞排列整齐、规则,内皮细胞与基质层细胞之间连接紧密。而模型组角膜上皮细胞连接中断,细胞结构发生破坏,形成细胞缺失,基质层细胞排列较紊乱,细胞间隙增大,内皮细胞发生脱离。即型凝胶组角膜上皮层细胞中的翼状上皮细胞存在缺损,尚未完全恢复,基质层、内皮层完好。而滴眼液组可观察到上皮细胞中的基底细胞与基质细胞之间联系疏松,基质层和内皮层无明显变化 (见图 2)。结果提示,复方核黄素眼用即型凝胶和复方核黄素滴眼液对兔眼表碱损伤动物模型的角膜修复有促进作用。

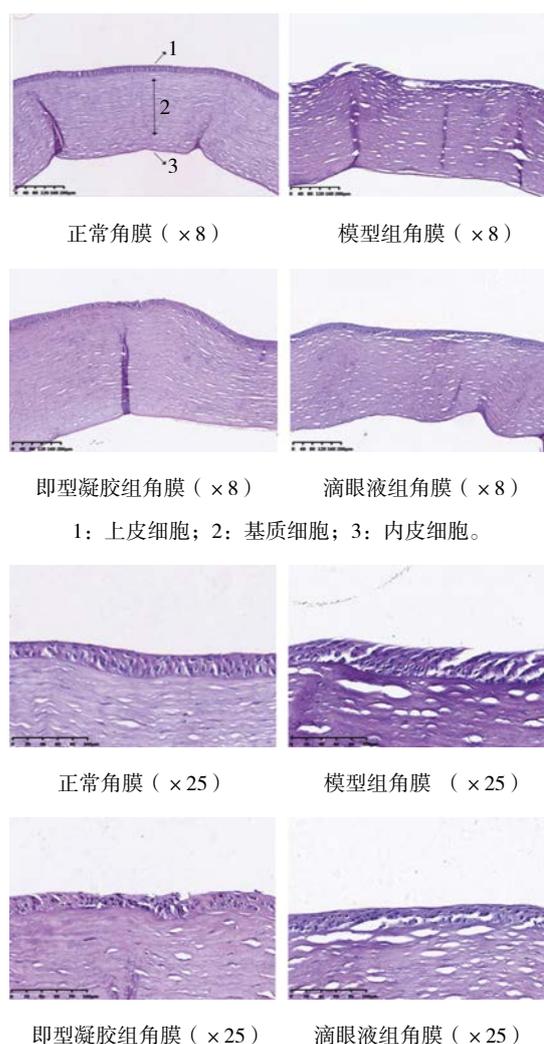


图 2 兔角膜 HE 染色图

3 讨论

眼睛具有特殊的解剖和生理特性,它涉及不同的防御屏障,药物需要通过不同的防御屏障才到达眼内组织^[18]。眼用经典剂型(溶液、混悬液或软膏)在角膜前区域滞留时间较短^[2],药物通过眼睑移动迅速从眼皮上去除,经鼻泪吸收至全身血液循环或通过结膜途径吸附到全身循环,只有不到 3% ~ 5% 的药物被吸收进入眼内组织^[19],因此经典剂型局部给药生物利用度低。为提高药物在眼部的生物利用度,药剂学研制出如纳米粒、脂质体、树状大分子、植入物、隐形眼镜、纳米悬浮液、微针和即型凝胶等多种药物缓释系统来满足不同的临床需求^[20-21],提高眼部用药的疗效和患者的依从性。

即型凝胶给药系统是以液体状态存在,可用常规滴眼形式用药,滴眼后以液体形式进入眼睛,与角膜

接触后形成不易流动的半固体凝胶^[9], 可避免药物在角膜前迅速消除^[23], 减少药物流失, 延长药物在角膜前区域滞留时间, 增加药物与作用部位接触的时间, 提高其生物利用度, 减少用药次数, 使患者的舒适度和依从性也都得到了改善。文献报道即型凝胶可以提高影响眼睛表面和前段疾病的治疗效果, 如青光眼, 白内障, 干眼病, 葡萄膜炎, 以及眼部微生物感染等^[22]。

本研究的复方核黄素眼用即型凝胶是以核黄素为主药, 泊洛沙姆 407 和甲基纤维素为基质材料的温度敏感型眼用即型凝胶^[8], 它在室温下呈现溶液状, 在体温附近即发生溶液-凝胶转化, 成为不能流动的半固体凝胶。本实验结果提示复方核黄素眼用即型凝胶在兔眼表刺激性实验中不具有刺激性。本研究复方核黄素眼用即型凝胶其眼表滞留时间比滴眼液的眼表滞留时间长, 提示复方核黄素眼用即型凝胶具有很好的缓释作用, 能延长药物的眼表滞留时间, 提高其生物利用度。

本研究采用的复方核黄素眼用即型凝胶的主药核黄素能促进角膜上皮细胞的发育和健康^[24], 具有抗氧化, 增强免疫、健康皮肤和毛发等功能^[25]。本研究通过复制新西兰兔角膜损伤模型, 使兔角膜呈现轻度损伤, 角膜损伤部位荧光素钠眼表着染呈片状; 在荧光素钠染色实验中, 即型凝胶组和滴眼液组与模型组荧光素钠染色评分在术后第 5 和 7 天比较有统计学意义, 表明复方核黄素眼用即型凝胶能加速角膜损伤的愈合。本研究结果表明在模型复制后第 7 天, 即型凝胶组角膜损伤比模型组轻, 提示复方核黄素眼用即型凝胶能够促进模型兔的眼表碱损伤角膜修复, 表明复方核黄素眼用即型凝胶和复方核黄素滴眼液对眼表碱损伤的动物模型具有促进角膜修复的效果。本文仅从药物滞留时间、对眼表刺激性和角膜损伤的疗效等方面进行考察, 考察指标有限, 未能全面反映复方核黄素滴眼液与复方核黄素眼用即型凝胶之间的疗效差异, 有待后续进一步的研究。

参 考 文 献:

- [1] PESCIANA S, SONVICO F, SANTI P, et al. Therapeutics and carriers: the dual role of proteins in nanoparticles for ocular delivery[J]. *Curr Top Med Chem* 2015;15(4):369-385
- [2] SALIMI A, PANAHI-BAZAZ M.R, PANAHI-BAZAZ E. A novel microemulsion system for ocular delivery of azithromycin: Design, characterization and ex-vivo rabbit corneal permeability[J]. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2017, 12: e13938.
- [3] MOISSEIEV E, LOEWENSTEIN A. Drug delivery to the posterior segment of the eye[J]. *Dev Ophthalmol*, 2017, 58: 87-101.
- [4] 刘原, 张敏, 黄滔敏, 等. 年龄相关性黄斑变性眼用新制剂的研究进展 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2019, 3(19): 202-205.
- [5] FRINGS A, SCHARGUS M. Recovery from amiodarone-induced cornea verticillata by application of topical heparin[J]. *Cornea*, 2017, 36(11): 1419-1422.
- [6] CAMPOCHIARO P A. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2015, 49: 67-81.
- [7] YIN Y M, CUI F D, MU C F, et al. Docetaxel microemulsion for enhanced oral bioavailability: preparation and in vitro and in vivo evaluation[J]. *J Control Release*, 2009, 140(2): 86-94.
- [8] 许敏, 曾嵘, 雷群芳, 等. 复方核黄素眼用即型凝胶的研制及其含量测定 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(13): 1579-1584.
- [9] 陈光宇, 何群, 颜学军, 等. 新目安眼用即型凝胶与普通凝胶兔眼内药动学特性比较研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(9): 1050-1054
- [10] 张婧, 高书亮, 刘亚丽, 等. 丹皮酚磺酸钠即型凝胶角膜透过性及其对小鼠免疫性结膜炎治疗作用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(11): 1158-1161.
- [11] ABD E, NOURA H, ABOUELMAGD S A, et al. Dual-responsive lidocaine in situ gel reduces pain of intrauterine device insertion[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 16(538): 279-286.
- [12] DESTRUER P L, ZENG N, MAURY M, et al. In vitro and in vivo evaluation of in situ gelling systems for sustained topical ophthalmic delivery: state of the art and beyond[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(4): 638-651.
- [13] GU X J, LIU X, CHEN Y Y, et al. Involvement of NADPH oxidases in alkaline burn-induced corneal injury[J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(1): 75-82.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 职业性化学性眼灼伤诊断标准及处理原则 [J]. *化工劳动保护*, 1998(2): 38-40.
- [15] MAHMOUD M O, NERMIN E E, AMANI M EL S, et al. Development and evaluation of in-situ nasal gel formulations of nanosized transferosomal sumatriptan: design, optimization, in vitro and in vivo evaluation[J]. *Drug Design Development and Therapy*, 2019, 7(13): 4413-4430.
- [16] THAKUR K, TOMAR S K, SINGH A K, et al. Riboflavin and health: A review of recent human research[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(17): 3650-3660.
- [17] 敦洁宁, 冉勇, 何晓明, 等. 秦皮温敏眼用即型凝胶的制备与体内外研究 [J]. *中国药学杂志*, 2016(19): 1671-1677.
- [18] 周峰, 谢明华, 周红琴, 等. 去甲斑蝥素温敏型原位凝胶的制备及其体外释放特性 [J]. *中国临床药学杂志*, 2017(3): 177-180.
- [19] 王通, 柳时, 张秀英. 负载顺铂的泊洛沙姆温敏凝胶用于小鼠宫颈癌的局部化疗 [J]. *应用化学*, 2017(10): 1127-1133.
- [20] DENG H Z, DONG A J, SONG, J B, et al. Injectable thermosensitive hydrogel systems based on functional PEG/PCL block polymer for local drug delivery[J]. *Journal of Controlled*

- Release, 2019, 10(297): 60-70.
- [21] AHMED M A, MOHAMED S A, MOHAMED K, et al. Effect of cervical lidocaine prilocaine cream on pain perception during copper T380A intrauterine device insertion among parous women: a randomized double-blind controlled trail[J]. Contraception, 2017, 3(95): 251-256.
- [22] REHAM W H, RANIA A B S, NEVINE S A, et al. Intranasal Surface-Modified Mosapride Citrate-Loaded nanostructured lipid carriers (MOS-SMNLCS) for treatment of reflux diseases: in vitro Optimization, pharmacodynamics, and pharmacokinetic studies[J]. AAPS Pharmscitech, 2018, 8(19): 3791-3808.
- [23] GURURAJ C A, USHA Y N, MEHTA C, et al. Localized in situ nanoemulgel drug delivery system of quercetin for periodontitis: development and computational simulation[J]. Molecules, 2018, 6(23): 1363-1365.
- [24] 姜浩, 赵琳, 杨丽, 等. 原发性闭角型青光眼患者用药依从性及其疾病感知和药物信念的关系研究 [J]. 中华眼科杂志, 2017, 53(2): 109-114.
- [25] ALAA E E, SALAH S, MAHMOUD G. Proniosomal gel-derived niosomes: an approach to sustain and improve the ocular delivery of brimonidine tartrate; formulation, in-vitro characterization, and in-vivo pharmacodynamic study[J]. Drug Delivery, 2019, 1(26): 509-521.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 张玉琴, 曾嵘, 许敏. 复方核黄素眼用即型凝胶的兔眼内药效学研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(15): 7-12.