

辣椒碱经皮给药的研究进展

毕建云^{1,2*}, 刘善新^{2#}, 苏 酪²(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 山东中医药研究院, 济南 250014)

中图分类号 R943;R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)43-4115-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.43.28

摘要 目的:为辣椒碱透皮制剂的开发和研究提供理论参考。方法:根据文献资料,综述国内、外学者关于辣椒碱透皮给药特性、影响因素及改善其透皮性能方法等方面的研究状况。结果:辣椒碱具有一定的透皮性能,但其单纯透皮不能完全达到疾病的治疗量,有必要采用一些传统方法来改善其经皮通透性;对辣椒碱透皮吸收的影响因素的实验研究,主要集中在对其药物性质及透皮制剂等方面。结论:选择将辣椒碱制备成透皮制剂,在改善其用药刺激性及发挥治疗作用方面具有广阔的前景。

关键词 辣椒碱;经皮给药;研究进展

经皮给药系统(Transdermal therapeutic systems)是药物经皮肤吸收进入人体血液循环并达到有效血药浓度,实现疾病治疗或预防作用的控释药物系统。该系统避免了药物吸收的首关效应,可降低患者个体间及个体内的差异,维持稳定的血药浓度,还可随时中断给药,是一种非常方便的无创伤给药途径。

辣椒碱(Capsaicin)又称辣椒素,是从茄科植物辣椒的成熟果实中提取到的一种极其辛辣的香草酰胺类生物碱。它几乎不溶于水,易溶于甲醇、乙醇和丙酮等有机溶剂^[1]。现代研究表明,辣椒碱具有显著的消炎镇痛、保肝及增强肝功能的效果^[2-4],可诱发肿瘤细胞凋亡而具有抗肿瘤效果^[5];能刺激瞬态电压感受器阳离子通道(TRPV1)降低P物质的产生而引起止痒作用^[6];还能干扰凝血因子VIII和IX,抑制血小板聚集,具有保护心血管^[7]等作用。国外研究表明,辣椒碱经皮给药后对冠状动脉疾病及镇痛效果更加明显^[8-9]。为开发辣椒碱的外用透皮剂型,国内、外学者对其透皮吸收进行了研究,现对其综述如下。

1 辣椒碱经皮给药的特性

辣椒碱半衰期短,并具有高度的肝脏首关效应,口服不是最佳的给药途径^[10-11]。而未经透皮吸收促进剂(PE)处理的辣椒碱,12 h经皮累积透过量可达82.33 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ^[12],显示其具有一定的透皮性能。其透皮渗透符合一级动力学模式,扩散系数显著大于分配系数,主要以扩散方式透过鼠皮^[13]。同时,辣椒碱本身及其衍生物诺香草胺(Nonivamide)可作为其他药物的PE^[14-15]。但是,外用辣椒碱常会产生不同程度的皮肤刺激性,如皮肤刺痛、瘙痒、局部区域充血以及神经源性的炎症反应,是限制其临床应用的主要因素^[16-17]。

2 辣椒碱透皮吸收的影响因素

2.1 药物性质

2.1.1 药物质量浓度 张枚等^[13]研究发现,质量浓度在一定程度上能够对辣椒碱的经皮透过量产生影响,但该影响不与质量浓度成正比。5 mg/ml辣椒碱溶液的稳态流量、渗透系数明显高于10 mg/ml的辣椒碱,且滞留时间短,表现扩散系数大,表现分配系数较小,适宜辣椒碱的体外吸收。原因可能是药

物质量浓度增加到一定范围时,皮肤对药物的吸收会出现饱和和现象,甚至会抑制药物的透过。

2.1.2 脂水分配系数 辣椒碱脂水分配系数相对较大,真皮层为其经皮渗透的限速层,药物较多地积聚于该层而难以渗透吸收,特别是皮肤含水量高时,其渗透时滞会大大延长^[13]。因此,可考虑采用有效的促透剂,应用外亲水的磷酸复合物或亲水性和疏水性兼具的脂质体为载体等方法来增加其透皮性能,进而与其较好的扩散行为结合,透过皮肤进入血液循环达到治疗疾病的目的。

2.2 透皮剂型与基质

2.2.1 透皮剂型影响 研究表明,将辣椒碱制备成不同的透皮剂型可有效降低其副作用,增加其透皮性能^[18]。目前,已有研究采用辣椒碱乳膏、水凝胶等传统透皮制剂来改善其皮肤刺激性,但渗透速率低依然是阻碍其发展的主要因素^[19]。新型载体纳米乳、传递体及环糊精等的应用,可同时改善以上缺点,某些新型制剂还兼具速释和控释的效果。因此,剂型因素的考察和选择需综合考虑辣椒碱所发挥的不同的药理作用及其机体的顺应程度两个方面。

2.2.2 基质影响 基质处方是各种透皮剂型研究的基础,可直接影响药物的释放、穿透、吸收。朱鲲鹏等^[20]采用均匀设计法,以黏着力为评价指标,筛选出复方辣椒碱巴布剂的最佳配比为:胶黏剂、赋形剂、填充剂、软化剂、保湿剂(8:8:4:3:5, V/V/V/V/V),基质具有良好的涂展性、保湿性,且黏着力良好。Wang C等^[21]研究发现,在热塑性弹性体(TPE)的基础上,选用苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯(SIS)共聚物,联合增黏树脂和增塑剂作为辣椒碱透皮基质,对豚鼠皮肤无刺激作用,同时还可延长治疗期,增强药物的药理作用。

3 改善辣椒碱经皮通透性的方法

药物的透皮吸收过程可以分为三个阶段:药物从主体的释放、药物渗透穿过角质层以及透过表皮和真皮进入血管。辣椒碱虽然本身就具有一定的透皮作用,但是透过皮肤的药物含量并没有完全达到治疗量。因此,选择合理的方法来改善其经皮通透性具有重要的意义。综合研究发现,一般可选用的有化学、药剂学、物理方法及三种方法联用。

3.1 化学方法

3.1.1 采用PE处理 采用PE处理是现在促透研究中最常用的一种化学方法。张鹏威等^[12]考察发现,萘类和氮酮对辣椒碱透皮吸收均有促透作用,其中樟脑的增渗比最大,优于氮酮,

* 硕士研究生。研究方向:中药新制剂与新剂型。电话:0531-82949812。E-mail:bjy1217@126.com

通信作者:副研究员。研究方向:中药新制剂与新剂型。电话:0531-82949812。E-mail:liushanxin66@163.com

而尿素对其经皮渗透有阻滞作用。原因可能是尿素作为一种水化剂,可增强皮肤的水化作用,而对于强脂溶性的辣椒碱就表现出阻碍作用。郝保华等^[22]以月桂氮酮为对照,筛选辣椒碱巴布剂的PE。结果,以桉叶油对辣椒碱促透效果最为突出,其次为冰片、薄荷、氮酮。

3.1.2 高分子材料 经皮给药系统中除了主药、PE和溶剂外,还需要控制药物释放速率的高分子材料(控释膜或骨架材料)。静电纺纳米纤维是纺织工业中的一种材料,现在开始在医药行业崭露头角。Opanasopit P等^[23]采用静电纺纳米纤维技术制备了辣椒提取物的聚乙烯醇(PVA)和醋酸纤维素(CA)两种纳米纤维(直径251~368 nm)贴剂,并对其透皮情况进行了考察。结果发现,药物在两种纤维中的释放动力学均遵循Higuchi方程,属缓、控释制剂。且药物于PVA纳米纤维中24 h(60%)的渗透量高于CA纳米纤维(20%)。这就预示了PVA和CA纳米纤维应用于辣椒碱作为缓、控释透皮新材料的可能。

3.2 药剂学方法

3.2.1 传递体(Transfersomes) 它又称柔性纳米脂质体,为自聚集泡囊,即在普通脂质体磷脂成分中加入表面活性剂而得。与普通脂质体比较,它具有适宜的柔韧性、亲水性和渗透性,可转运各种极性及不同分子质量的药物透过皮肤^[24-26]。近年来,传递体用于大分子药物传递的研究取得了令人满意的结果^[27]。龙晓英等^[28]制备了辣椒碱传递体泡囊,并对其体外皮肤渗透性进行了考察。结果表明,该泡囊累积透皮量显著高于霜剂和混悬液,皮肤种类及皮肤的不同层次均能影响其透皮性能。Tavano L等^[29]在脂质体中加入一定比例的混合表面活性剂,获得了一个特定的亲水亲油平衡值、尺寸、形态和药物截留效率,应用于辣椒碱的局部给药,有效地促进了其在皮肤的释放。

3.2.2 环糊精包合物 β -环糊精由于其特殊的“内疏水,外亲水”的结构,可与皮肤上某些脂质成分发生逆性结合,连同对皮肤的水化作用,从而改善皮肤的通透性,提高药物的透过速率。同时,环糊精还可在一定条件下改变药物的晶型^[30-31]。现代研究表明,HP- β -CD因具有良好的生物相容性,已成为替代环糊精的新型包合材料。袁易^[32]制备了含HP- β -CD的辣椒碱凝胶剂,与上市辣椒碱软膏比较,HP- β -CD能与辣椒碱发生较强的相互作用,在辣椒碱凝胶中作为增溶剂和促渗剂,可显著促进辣椒碱的皮肤渗透性,且不会对家兔的完整皮肤产生刺激性。Zi P等^[33]在辣椒碱的透皮研究中发现,2.2%的HP- β -CD对其增溶和促透效果最好,过量时不仅会阻碍药物的透皮吸收,而且会对鼠皮造成损害,因此环糊精的用量也是研究中需要考察的一项。

3.2.3 微乳制剂 微乳是一种具有开发潜力的新型透皮给药运载工具,根据乳滴大小可分为纳米乳(粒径10~100 nm)和亚微乳(粒径100~1 000 nm)。Huang YB等^[34]选择聚山梨酯80和司盘20作为表面活性剂,乙醇作为助表面活性剂,异丙基肉豆蔻酸酯(IPM)为油相,制备成醋酸钠辣椒碱(SNA)O/W型微乳,药物于微乳中的综合透皮性能要优于挥发性载体(25%乙醇缓冲液)中渗透高3.7~7.1倍。张莉等^[35]以具有两亲性的苯甲醇作油相,分别以乙醇、丙二醇和正丁醇作助表面活性剂,单纯形法优化处方,最终制得的辣椒碱纳米乳具有良好的透皮性能。Zhang P等^[36]以苯醇为油相、丙二醇和乙醇作为助

表面活性剂,制备了不含表面活性剂的辣椒碱微乳,结果其皮肤渗透性良好,且渗透速率与苯醇和水的含量成正比。以上微乳研究中,省略表面活性剂既节约了成本,又增加了用药的安全性。

3.2.4 立方液晶纳米粒和立方相凝胶 立方液晶的形成需要两亲性脂质液晶材料,与水接触后一般先自发形成热力学稳定的脂质双层,再重组成为具有各种形状和结构的液晶体系。彭新生等^[37]选择立方液晶纳米粒为辣椒碱的载体,较软膏剂药物皮肤滞留量增加,皮肤靶向性得到了极大提高,适合于局部用药。Peng X等^[38]制备了由甘油酸酯、PG和水三相组成的辣椒碱透皮立方相凝胶。通过偏振光显微镜(PLM)和小角X射线散射(SAXS)确认了其内部结构,辣椒碱分布于脂质双分子层中,立方相凝胶的膨胀作用为药物主要的透皮机制。药物释放遵循Higuchi方程,属控释制剂,可达到安全用药的目的。

3.3 物理学方法

离子导入法(Iontophoresis)又称离子电渗法,是利用直流电将离子型药物由电极定位导入皮肤或黏膜、进入组织或血液循环的一种经皮给药方法。它是全身性经皮给药装置,可调节电流的大小控制释药速率,达到安全用药的目的。辣椒碱透皮设计应用此法时,一般选择将其制备成辣椒碱衍生物,如SNA或丙酸钠辣椒碱(SNP)等。Fang JY等^[39]发现,SNP与甲基纤维素(MC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)形成聚合物,采用离子导入法连续开/关循环模式,药物透皮能力大大提高,可改善其渗透时滞及局部刺激性等缺点,特别适合治疗骨关节炎等疾病。

3.4 多种技术联用

3.4.1 PE、纳米乳与超声联用 研究者在不断的实践中发现,促透方法联用具有不可比拟的优越性,促透效果比单用更为显著。姜展等^[40]采用亲水亲油平衡法制备辣椒碱纳米乳凝胶,正交设计筛选PE。体外经皮渗透研究结果显示:采用1%氮酮、20% PG、20%甘油与1%聚乙二醇400(PEG-400)为复合PE,联合1.5 W(305 kHz)超声,其纳米乳凝胶前2 h累积渗透量为无超声作用下的2倍以上,24 h的累积渗透量约为其3.5倍。这可能是由于PE的联合促透及超声波的空化效应和热效应,使得细胞间隙的脂质双分子层结构受到干扰,从而使药物易于透过皮肤角质层,达到促透效果。林於等^[41]选择相同的促透剂与辣椒碱纳米凝胶剂配合毫米波促透,进行体外透皮实验。结果表明,毫米波照射纳米乳凝胶可显著提高药物透皮释放速率,表现出速释与缓释的双重作用。毫米波价格低廉,在辅助外用药物透皮时兼具缓解关节、肌肉、神经疼痛的作用和改善机体功能等临床价值。

3.4.2 离子导入、电致孔与聚乙烯膜联用 电致孔法(Electroporation)又称电穿孔技术,它施加瞬时的高电压脉冲电场于细胞膜等脂质双分子层,使之形成暂时的、可逆的亲水性孔道而增加细胞及组织膜的通透性的过程。其不仅可提高药物的通透速率,还可缩短药物经皮通透的时滞,常与离子导入法合用起到协同促透作用^[42]。Fang JY等^[43]以SNA为模型药物,研究发现离子导入法对其透皮吸收具有促进作用。其迂曲度(Gurley数)、孔径大小和电流密度联合产生的效应,诱导电穿孔超高分子量聚乙烯膜(Solupor)又对药物经皮渗透产生了一定的控释效果,使辣椒碱更适合于产生局部或全身治疗作用。

4 结语

目前,国内、外对辣椒碱经皮给药的研究报道逐渐增多,其透皮影响因素的研究及改善其透皮性能的方法应用,促进了其透皮制剂的研究和开发。但是,药物经皮给药的刺激性问题仍然是限制其发展的主要因素。通过改变基质处方、对药物进行化学修饰、选择新的促透方法来增加辣椒碱透皮制剂的体外物理、化学稳定性,改善其刺激性,对其经皮给药的意义十分重大。相比于以上离体透皮研究,如今在体透皮、皮肤匀浆、三维荧光光谱技术等实验方法的快速发展,相信能为辣椒碱的经皮渗透研究带来新的方向。

参考文献

- [1] Prado CM, da Rocha GZ, Leick-Maldonado EA, et al. Inactivation of capsaicin-sensitive nerves reduces pulmonary remodeling in guinea pigs with chronic allergic pulmonary inflammation [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2011, 44(2):130.
- [2] Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 107(4):490.
- [3] Maihofner C, Heskamp ML. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8% cutaneous patch in 1 044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(6):673.
- [4] Avraham Y, Zolotarev O, Grigoriadis NC, et al. Cannabinoids and capsaicin improve liver function following thioacetamide-induced acute injury in mice [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(12):3 047.
- [5] Anandakumar P, Kamaraj S, Jagan S, et al. Capsaicin alleviates the imbalance in xenobiotic metabolizing enzymes and tumormarkers during experimental lung tumorigenesis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 331(1/2):135.
- [6] Wang H, Papoiu AD, Coghill RC, et al. Ethnic differences in pain, itch and thermal detection in response to topical capsaicin: African Americans display a notably limited hyperalgesia and neurogenic inflammation[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(5):1 023.
- [7] Hopps JJ, Dunn WR, Randall MD. Vasorelaxation to capsaicin and its effects on calcium influx in arteries [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 681(1/2/3):88.
- [8] Colvin AC, Wang CF, Soens MA, et al. Prolonged cutaneous analgesia with transdermal application of amitriptyline and capsaicin [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2011, 36(3):236.
- [9] Fragasso G, Palloschi A, Piatti PM, et al. Nitric-oxide mediated effects of transdermal capsaicin patches on the ischemic threshold in patients with stable coronary disease [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 4(3):340.
- [10] Watanabe T, Ohnuki K, Kobata K. Studies on the metabolism and toxicology of emerging capsinoids[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2011, 7(5):533.
- [11] Suresh D, Srinivasan K. Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats[J]. *Indian J Med Res*, 2010, 131(3):682.
- [12] 张鹏威,张莉,徐贵华,等.促渗剂对辣椒碱经皮渗透的影响[J].海南医学院学报,2010,16(8):964.
- [13] 张枚,张莉,陈莉,等.离体透皮接受液中辣椒碱的测定及体外透皮性能研究[J].武警医学院学报,2009,18(4):300.
- [14] Parhi R, Suresh P, Mondal S, et al. Novel penetration enhancers for skin applications: a review [J]. *Curr Drug Deliv*, 2012, 9(2):219.
- [15] Fang JY, Fang CL, Hong CT, et al. Capsaicin and nonivamide as novel skin permeation enhancers for indomethacin[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2001, 12(3):195.
- [16] Sikand P, Shimada SG, Green BG, et al. Similar itch and nociceptive sensations evoked by punctate cutaneous application of capsaicin, histamine and cowhage [J]. *Pain*, 2009, 144(1/2):66.
- [17] Liu BY, Tsai TL, Ho CY, et al. Role of TRPA1 and TRPV1 in the ROS-dependent sensory irritation of superior laryngeal capsaicin-sensitive afferents by cigarette smoke in anesthetized rats[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(3):364.
- [18] 陈孝储,刘蒙,蒋长增,等.辣椒碱制剂及其应用研究[J].武警医学院学报,2011,20(3):227.
- [19] 刘可春,刘昌衡,王希敏,等.辣椒碱软膏基质及其配方的优选试验研究[J].山东科学,2004,17(2):33.
- [20] 朱鲲鹏,张岭,张莉,等.复方辣椒碱巴布剂基质的优选[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(9):48.
- [21] Wang C, Liu R, Tang X, et al. A drug-in-adhesive matrix based on thermoplastic elastomer: evaluation of percutaneous absorption, adhesion, and skin irritation [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2011, 13(4):1 179.
- [22] 郝保华,马玲,徐花荣,等.几种辛香中药对辣椒碱巴布剂促透皮吸收作用的研究[J].天然产物研究与开发,2006,18(4):637.
- [23] Opanasopit P, Sila-On W, Rojanarata T, et al. Fabrication and properties of capsicum extract-loaded PVA and CA nanofiber patches [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18(5):1 140.
- [24] Gupta A, Aggarwal G, Singla S, et al. Transfersomes: a novel vesicular carrier for enhanced transdermal delivery of sertraline: development, characterization, and performance evaluation [J]. *Sci Pharm*, 2012, 80(4):1 061.
- [25] Rattanapak T, Young K, Rades T, et al. Comparative study of liposomes, transfersomes, ethosomes and cubosomes for transcutaneous immunisation: characterisation and in vitro skin penetration[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(11):1 560.
- [26] Vinod KR, Kumar MS, Anbazhagan S, et al. Critical issues related to transfersomes-novel vesicular system [J].

紫外谱线组法在中药研究中的应用进展

刘 帅^{1,2*}, 王爱武^{1#}, 杨 柳^{1,2}, 赵雪梅¹(1. 山东大学附属省立医院药剂科, 济南 250021; 2. 山东中医药大学药学院, 济南 250355)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)43-4118-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.43.29

摘要 目的:为紫外谱线组(UASLG)法更好地应用于中药研究提供参考。方法:查阅相关文献,对UASLG法近年来在中药鉴别、中成药质量控制、中药复方配伍研究及中药配方颗粒研究中的应用进展进行综述。结果与结论:UASLG法在易混中药材的鉴别、部分中成药的质量控制中已得到广泛应用,药学工作者应认识到UASLG法的优势,使其在中药质量标准现代化研究中发挥应有的作用。

关键词 紫外谱线组法;中药鉴别;中成药质量控制;中药复方配伍;中药配方颗粒

紫外谱线组(Ultraviolet absorption spectra lines group, UASLG)法又可称为“内像法”,是山东中医药大学袁久荣教授集多年研究中药的科学实践经验和研究成果,着眼于中药所含化学成分对光吸收的宏观整体效应,将传统中医药理论的整体观与现代紫外光谱技术相结合,创立的从物质分子水平

上控制中药内在质量的方法^[1]。早期的研究中,研究人员均采用单一溶剂紫外光谱谱线法,结果发现某些不同中药材的同溶剂紫外光谱图相同,如薄荷与泽兰的石油醚浸取液紫外谱线的吸收峰分别为 $\lambda_{\max}^{\text{meq}}$ (276 ± 2)、(325 ± 3)nm, 226 sh nm,薄荷与五加皮的水浸泡液的紫外光谱吸收峰分别为 $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ (285 ± 1)、

- Acta Sci Pol Technol Aliment*, 2012, 11(1):67.
- [27] Guo J, Ping Q, Sun G, *et al.* Lecithin vesicular carriers for transdermal delivery of cyclosporin A [J]. *Int J Pharm*, 2000, 194(2):201.
- [28] 龙晓英, 罗佳波, 严志红, 等. 局部用辣椒碱传递体的制备及体内外评价 [J]. *药学学报*, 2006, 41(5):461.
- [29] Tavano L, Alfano P, Muzzalupo R, *et al.* Niosomes vs microemulsions: new carriers for topical delivery of Capsaicin [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, 87(2):333.
- [30] Chen X, Sun X, Ren K, *et al.* Enhanced aqueous solubility and bioavailability of capsaicin by the preparation of an inclusion complex [J]. *Arzneimittel Forschung*, 2010, 60(9):571.
- [31] Lopodota A, Cutrignelli A, Trapani A, *et al.* Effects of different cyclodextrins on the morphology, loading and release properties of poly (DL-lactide-co-glycolide) -microparticles containing the hypnotic agent etizolam [J]. *J Microencapsul*, 2007, 24(3):214.
- [32] 袁易. 以羟丙基- β -环糊精为增溶剂和促渗剂制备的辣椒碱凝胶的研究 [J]. *药学服务与研究*, 2009, 9(5):363.
- [33] Zi P, Yang X, Kuang H, *et al.* Effect of HP- β -CD on solubility and transdermal delivery of capsaicin through rat skin [J]. *Int J Pharm*, 2008, 358(1/2):151.
- [34] Huang YB, Lin YH, Lu TM, *et al.* Transdermal delivery of capsaicin derivative-sodium nonivamide acetate using microemulsions as vehicles [J]. *Int J Pharm*, 2008, 349(1/2):206.
- [35] 张莉, 张鹏威, 石峰, 等. 辣椒碱纳米乳的制备及大鼠透皮实验研究 [J]. *中国药房*, 2009, 20(34):2657.
- [36] Zhang P, Gao W, Zhang L, *et al.* In vitro evaluation of topical microemulsion of capsaicin free of surfactant [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(12):2316.
- [37] 彭新生, 周艳芳, 韩珂, 等. 辣椒碱立方液晶纳米粒的制备及体外评价 [R]//第十一届全国青年药学工作者最新科研成果交流会论文集. 杭州:中国药学会, 2012.
- [38] Peng X, Wen X, Pan X, Wang R, *et al.* Design and in vitro evaluation of capsaicin transdermal controlled release cubic phase gels [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2010, 11(3):1405.
- [39] Fang JY, Kuo CT, Huang YB, *et al.* Transdermal delivery of sodium nonivamide propionate by iontophoresis [J]. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21(10):1117.
- [40] 姜展, 刘新, 林於, 等. 复方辣椒碱超声灸疗纳米乳凝胶剂的研究 [J]. *中成药*, 2011, 33(1):1883.
- [41] 林於, 骆云鹏, 姜展, 等. 复方辣椒碱毫米波凝胶剂的研究 [J]. *中药材*, 2012, 35(8):1330.
- [42] Jung G, Hug M, Halter C, *et al.* Diffusion of small molecules into medaka embryos improved by electroporation [J]. *BMC Biotechnol*, 2013, 13(1):53.
- [43] Fang JY, Huang YB, Wang HY, *et al.* Electrically-assisted skin permeation of two synthetic capsaicin derivatives, sodium nonivamide acetate and sodium nonivamide propionate, via rate-controlling polyethylene membranes [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(9):1695.

(收稿日期:2013-06-02 修回日期:2013-07-23)

* 硕士。研究方向:中药合理应用的临床与实验。E-mail: liushuai523518@163.com

通信作者:主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:中药合理应用的临床与实验。电话:0531-68776460。E-mail:wangw66@163.com