

盐酸丁卡因凝胶的制备及评价研究

陶敏^{1,2}, 彭龙^{1,2}, 王琦^{1,2}, 周朝阳^{1,2}, 李志平², 肖若蕾^{1*}, 梅兴国^{1,2*}

1. 湖北科技学院, 湖北 咸宁 437100

2. 军事科学院军事医学研究院, 北京 100850

摘要: 目的 通过体外经皮渗透试验和药效学评价研究, 筛选盐酸丁卡因凝胶的最佳处方。方法 采用 Valin-Chien 双室渗透扩散池, 以大鼠离体皮肤为透过介质, 以 8 h 的累积渗透量为指标, 考察促渗剂氮酮、丙二醇及中和剂三乙醇胺用量对体外透皮性能的影响, 筛选出最优处方。并采用小鼠热板法对最佳处方制备的凝胶与市售制剂进行对比, 进行药效学评价。结果 最优处方的组成为: 盐酸丁卡因 5 g, 卡波姆 1 g, 乙醇 20 g, 聚山梨酯-80 6 g, 氮酮 1 g, 丙二醇 10 g, 三乙醇胺 6 g, 纯化水补足至 100 g。以最优处方制得的凝胶 8 h 的累积渗透量和渗透速率分别为 $(416.9 \pm 9.95) \mu\text{g}/\text{cm}^2$, $(69.18 \pm 1.27) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ 。与市售制剂相比较, 小鼠痛阈值在给药后 2 h 内显著提高。结论 制得的盐酸丁卡因凝胶基本性质良好, 具有较佳的体外经皮渗透性, 可进一步开发利用。

关键词: 盐酸丁卡因; 凝胶; 处方优化; 经皮渗透; 药效学

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)08-1551-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.08.011

Preparation and evaluation of tetracaine hydrochloride gel

TAO Min^{1,2}, PENG Long^{1,2}, WANG Qi^{1,2}, ZHOU Chaoyang^{1,2}, LI Zhiping², XIAO Ruolei¹, MEI Xingguo^{1,2}

1. Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China

2. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Abstract: **Objective** To optimize the formulation of tetracaine hydrochloride gel and evaluate its characters both *in vitro* and *in vivo*. **Methods** The effects of azone amount, propylene glycol amount, and triethanolamine amount on the permeation ability, cumulative permeation rate and steady-state permeation rate at 8 h of tetracaine hydrochloride gel were evaluated using the Valin-Chien permeation cell with isolated skin. The pharmacodynamics of the optimized tetracaine hydrochloride gel was also evaluated in mice compared with the commercial preparation. **Results** The optimal formulation was composed with 5 g tetracaine hydrochloride, 20 g ethanol, 6 g Tween 80, 1 g azone, 10 g propylene glycol, 6 g triethanolamine, and purified water to 100 g. The accumulative permeation amount and penetration rate of the optimal tetracaine hydrochloride gel were $(416.9 \pm 9.95) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ and $(69.18 \pm 1.27) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ at 8 h. The pain threshold of mice was significantly improved within 2h after administration of the optimal tetracaine hydrochloride gel compared with that of the commercial preparation. **Conclusion** The ideal properties, better transdermal permeation *in vitro* and increased pharmacodynamics in mice were observed for the optimal tetracaine hydrochloride gel, which indicated that the tetracaine hydrochloride gel in this paper could be further developed and utilized.

Key words: tetracaine hydrochloride; gel; prescription optimization; transdermal permeation; pharmacodynamics

局部麻醉药是能够在保持患者意识清醒的情况下, 可逆性阻断神经轴突内冲动传导, 从而使局部组织感觉尤其是痛觉暂时消失的一类药物^[1-3]。结合经皮制剂自身的特点, 将局麻药制成经皮给药

剂型具有无损伤、无痛、穿透力强的优势。其中, 盐酸丁卡因(tetracaine hydrochloride)属于酯类局麻药, 其特点是起效快、作用时间长^[4-5]。盐酸丁卡因常见剂型主要有片剂、胶浆、注射剂以及凝胶剂, 其

收稿日期: 2019-03-04

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2012ZX09301003-001-009)

第一作者: 陶敏(1993—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为药物制剂及质量研究。E-mail: ddtao79@126.com

*通信作者: 肖若蕾, 女, 副教授, 硕士生导师。Tel: (0715)8272135 E-mail: yxyxl@163.com

梅兴国, 男, 教授, 博士生导师。Tel: (010)66932644 E-mail: newdds@126.com

中凝胶剂在临床应用较为广泛,多应用于静脉穿刺或静脉插管前的皮肤局部麻醉^[6-7]。目前大多数有关盐酸丁卡因凝胶的研究主要是从改善起效时间和稳定性问题入手,解决其存在的局限性。且结合国内市场销售情况,盐酸丁卡因凝胶目前上市的品种仅有舒桐,产品类型较单一,其起效时间大于30 min^[8-9]。因此,本实验从关键影响因素和工艺参数角度出发,通过优化处方和制备工艺,期望筛选出起效时间更短、局麻镇痛作用效果更好的制剂,有助于下一步的开发应用。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1200 高效液相色谱仪;pH计(Mettler Toledo);电子天平(上海越平科学仪器有限公司);循环水式多用真空泵(巩义市英峪予华仪器厂);TK-6H1型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司);超声恒温槽(上海比朗仪器有限公司);DV-III 博勒飞实验室标准黏度计(东南科仪)。

1.2 试药

盐酸丁卡因对照品(Toronto Research Chemicals, Canada, 批号3-JTN-63-1);盐酸丁卡因凝胶(湖北汇瑞药业股份有限公司,批号180501);盐酸丁卡因原料药(北京市燕京药业有限公司,批号LH180130);卡波姆-980(北京凤礼精求);无水乙醇(北京市通广精细化工公司);丙二醇、聚山梨酯-80、氮酮(国药集团化学试剂有限公司);三乙醇胺(SIGMA-ALDRICH);自制纯化水(军事科学院军事医学研究院去离子水制备室);乙腈、甲醇(色谱纯,赛默飞世尔科技(中国)有限公司);十二烷基磺酸钠、硫酸钠、硫酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司)。

1.3 动物

健康Wistar大鼠,雄性,体质量(200±20)g,购自军事科学院军事医学研究院实验动物中心,动物合格证号:SCXK(京)2016-0002。

2 方法

2.1 凝胶的制备

卡波姆在处方量的纯化水和乙醇中搅拌充分溶胀后,加入聚山梨酯-80搅拌均匀;取盐酸丁卡因原料药溶解在纯化水和丙二醇的混合物中,缓慢滴加处方量的三乙醇胺,搅拌均匀。将盐酸丁卡因与三乙醇胺混合物缓慢滴加到溶胀的卡波姆中,边加边搅拌;加入氮酮搅拌均匀,纯化水补加至全量即可。

2.2 体外经皮渗透试验

2.2.1 大鼠离体皮肤的制备 取雌性Wistar大鼠,体质量(200±20)g,使用电动刮毛器剃掉大鼠腹部皮肤外侧绒毛,断颈处死,使用外科手术剪将腹部皮肤取下,并小心剔除皮下脂肪与组织,剪成合适大小,用生理盐水浸泡,置于4℃冰箱中过夜,备用,使用前解冻。

2.2.2 体外透皮试验 将解冻后的大鼠皮肤用生理盐水浸润,滤纸吸干。缚于Valian-Chien双室渗透池的2室之间,真皮层面向接受池,表皮层面涂上凝胶,外加一层无纺布固定,并用弹簧夹把双室的双口固定,接受室中加入25 mL生理盐水,使用前超声脱气。循环水浴温度为(32±0.5)℃,接受池内放置搅拌子1粒,搅拌转速200 r/min。分别于0.5、1、2、4、6、8 h从接受池中吸取渗透液2 mL,同时补加生理盐水2 mL。将取得的待测液用0.22 μm水相微孔滤膜过滤,进样分析。采用HPLC法测定浓度,若样品浓度过高,应适当稀释后进样。

2.2.3 数据处理 样品按照“2.3”项下色谱条件进行含量测定,按照以下公式计算单位面积内药物累积渗透量(Q),并对结果进行拟合,以 Q 为纵坐标, t 为横坐标作图,得药物累积渗透曲线。以平衡后的 Q 对 t 进行线性回归, Q - t 曲线上直线部分的斜率即为药物的渗透速率 J ,直线与横坐标的交点为迟滞时间 t_{lag} 。

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

Q :药物单位面积透过量(μg/cm); C_n 和 C_i :第 n 次和第 $n-1$ 取样测得的接收液中药物浓度(μg/cm³);接收液体积(mL); V_i 每次取样体积(mL); A :有效透过面积(cm²)

2.3 分析方法

2.3.1 色谱条件 Agilent 5 TC C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为甲醇-乙腈-水(20:28:52)含0.5%硫酸钠、0.02%十二烷基磺酸钠、硫酸0.06%(硫酸调节pH至2.6);检测波长为312 nm;柱温为30℃;体积流量为1.0 mL/min;进样量为20 μL。

2.3.2 标准曲线的绘制 精密称取20 mg的盐酸丁卡因对照品于100 mL量瓶中,加入生理盐水溶解并稀释定容至刻度,摇匀后,作为200 μg/mL对照品储备液。精密移取对照品储备液,按不同比例稀释,得到浓度依次为0.2、1、2、10、20、40、50 μg/mL的标

准液,按照“2.2”项下色谱条件依次进样,记录色谱图。

2.3.3 回收率试验 精密吸取对照品储备液,按比例稀释成浓度依次为0.2、10、40 $\mu\text{g/mL}$ 的标准液,各3份,作为低中高3组浓度,用0.22 μm 的微孔滤膜过滤后,按照“2.2”项下色谱条件进样,每组连续进样2针,记录峰面积,计算回收率。

2.4 处方影响因素考察

2.4.1 凝胶基质的选择 本实验选择卡波姆-980作为凝胶基质,卡波姆-980因其良好的黏合性、增稠性、保湿性以及化学安全性等优势而在凝胶剂广泛应用^[10-12]。因此,初步确定选择卡波姆作为胶凝剂。进一步考察卡波姆不同用量对凝胶外观、黏稠度等基本性质的影响。

2.4.2 促渗剂的选择 选择氮酮作为渗透促进剂,研究其对盐酸丁卡因凝胶透皮的影响。制备含不同比例氮酮(0%、0.5%、1%、1.5%)的盐酸丁卡因凝胶,进行体外经皮渗透实验,同时与市售制剂进行比较,考察氮酮对凝胶经皮渗透的影响。

2.4.3 保湿剂的选择 选择丙二醇作为保湿剂,考察其对盐酸丁卡因凝胶的外观和体外经皮渗透的影响。制备含不同比例丙二醇(2.5%、5%、7.5%、10%)的盐酸丁卡因凝胶,进行体外经皮渗透实验,同时与市售制剂进行比较,考察丙二醇对凝胶经皮渗透的影响。

2.4.4 中和剂的选择 选择三乙醇胺和氢氧化钠溶液作为pH调节剂。预实验结果显示,氢氧化钠溶液作为中和剂时需严格控制加入的速度和量,否则极易析出白色胶状物,且对凝胶的pH影响较大。制备含不同比例三乙醇胺(5%、6%、6.5%、7.5%)的盐酸丁卡因凝胶,进行体外经皮渗透实验,同时与市售制剂进行比较,考察三乙醇胺对凝胶经皮渗透的影响。

2.5 正交试验及处方优化

2.5.1 正交试验设计 在单因素考察和文献调研的基础上,选择对药物透皮速率和8 h累积透皮率影响较大的3个因素,即氮酮、丙二醇和三乙醇胺,采用 $L_9(3^4)$ 正交设计对所选因素的用量进行筛选。

2.5.2 最优处方重复试验 按照优化后的处方制备3批盐酸丁卡因凝胶(批号:181008、181010、181012)进行体外经皮渗透实验。

2.6 药效学评价

小鼠热板实验^[13-14],取昆明种雌性小鼠,置于恒温(55 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$ 热板上,以小鼠舔后足或跳出时间作为小鼠痛阈值。给药前,每只小鼠测痛阈值2次,间

隔30 min,取给药前痛阈平均值在5~30 s内小鼠40只,然后随机均分成空白对照组、空白凝胶组、自制凝胶组和市售凝胶组,每组10只。分别将受试物涂布于小鼠后足,并敷上无纺布密封,0.5 g/只,测试前擦除残留物并分别于给药后0.5、1、2、4、6 h测定小鼠的痛阈值。为防止烫伤,测定时间上限为60 s。最后采用SPASS 19.0进行数据分析,各组数据用 $\bar{x}\pm s$, $n=10$ 表示,组间比较采用 t 检验分析。

3 结果

3.1 分析方法

3.1.1 标准曲线的绘制 以盐酸丁卡因的浓度(X)为横坐标,峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。得TC的线性回归方程为 $Y=102.15X-19.667(r=0.9999)$ 。结果表明,盐酸丁卡因在浓度0.2~50 $\mu\text{g/mL}$ 与峰面积线性关系良好。

3.1.2 回收率 以外标法计算回收率,结果盐酸丁卡因的平均回收率为99.375%,RSD为0.96%($n=9$),表明该方法准确度高。

3.2 处方影响因素

3.2.1 凝胶基质的选择 卡波姆用量为1 g时,外观呈透明状,黏稠度适宜,易涂抹;卡波姆用量为0.8 g时,凝胶黏稠度过小,流动性和涂展性不佳,不符合基本要求,卡波姆用量为1.2 g时,流动性差,涂布困难,故选择1 g的卡波姆-980作为胶凝剂。见表1。

表1 不同用量卡波姆的黏度结果($n=3$)

Table 1 Viscosity results of different amounts of carbomer($n=3$)

卡波姆/g	黏度/(mPa·s)	RSD/%
0.8	1290	0.78
1.0	5620	0.18
1.2	9870	0.10

3.2.2 促渗剂的选择 凝胶的累积透过量在一定范围内随氮酮的用量增加而增大,且与市售制剂相比有明显优势,加入氮酮明显提高了盐酸丁卡因的经皮累积透过量 and 透过速率,且凝胶外观良好。结果见图1。

3.2.3 保湿剂的选择 与市售制剂相比,不同用量的丙二醇对于药物的透皮释放具有一定的影响,因此,丙二醇可作为后续优化处方的考察因素。结果见图2。

3.2.4 中和剂的选择 不同用量的三乙醇胺对凝胶的黏稠度和体外累积透过量有影响,因此,最终选择三乙醇胺作为中和剂。结果见图3。

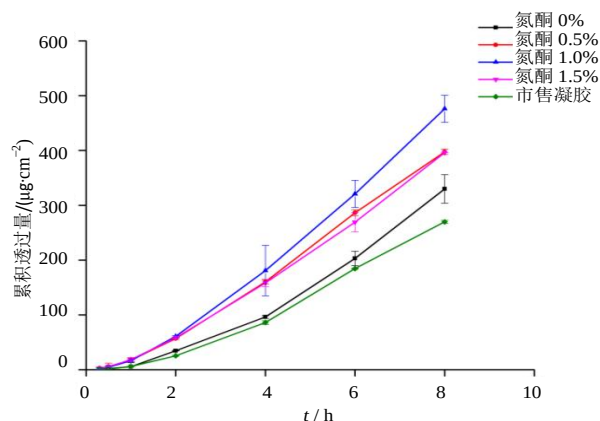


图1 氮酮含量对盐酸丁卡因经皮累积透过量的影响($n=3$)
Fig.1 Accumulative permeation amount of tetracaine hydrochloride with different percentages of azone ($n=3$)

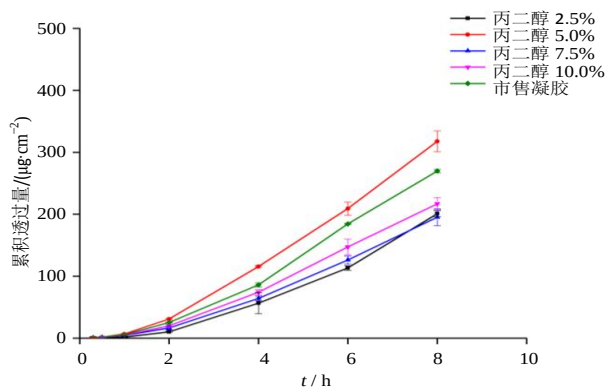


图2 丙二醇用量对盐酸丁卡因经皮累积透过量的影响($n=3$)
Fig.2 Accumulative permeation amount of tetracaine hydrochloride with different percentages of propylene glycol ($n=3$)

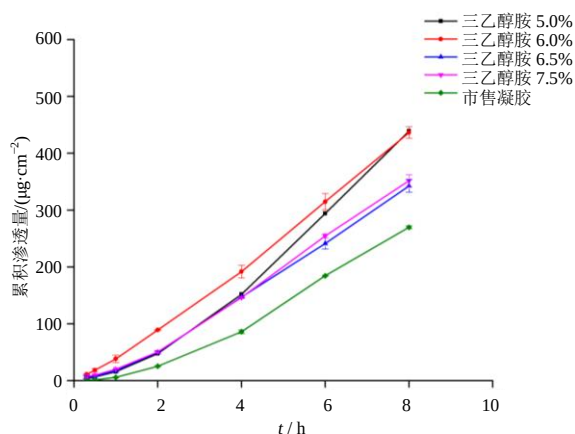


图3 三乙醇胺含量对盐酸丁卡因经皮累积透过量的影响($n=3$)
Fig.3 Accumulative permeation amount of tetracaine hydrochloride with different percentages of triethanolamine ($n=3$)

3.3 正交试验及处方优化

3.3.1 正交试验设计 以8 h累积透皮率为考察指

标,因素水平设计见表2,实验结果及分析见表3和表4。同时累积透过量-时间的释放曲线见图4,方程拟合结果见表5。

表2 正交试验因素水平表

Table 2 Orthogonal experiment design

水平	因素		
	A 氮酮/%	B 丙二醇/%	C 三乙醇胺/%
1	0.5	5	5
2	1	7.5	5.5
3	1.5	10	6

表3 正交实验结果分析

Table 3 Results and analysis of orthogonal experiment

序号	因素				累积透过量/ ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	375.1
2	1	2	2	2	366.6
3	1	3	3	3	398.2
4	2	1	2	3	398.5
5	2	2	3	1	427.9
6	2	3	1	2	405.2
7	3	1	3	2	383.2
8	3	2	1	3	355.9
9	3	3	2	1	370.4
均值1	379.97	385.6	378.733	391.137	
均值2	410.54	383.477	378.5	385.003	
均值3	369.83	391.263	403.107	384.2	
极差	40.71	7.786	24.607	6.937	

表4 方差分析结果

Table 4 Analysis of variance

因素	偏差平方和	自由度	F	P
A	2 694.649	2	27.719	<0.05
B	97.214	2	1	
C	1 199.602	2	12.34	
误差	97.21	2		
$F_{0.05}(2,2)=19.00$				

根据实验结果可知,因素对体外皮肤渗透速率的影响程度为 $A>C>B$,即氮酮的用量对盐酸丁卡因凝胶的累积透过量的影响最明显,其次是三乙醇胺,丙二醇影响最小。且氮酮为显著因素,其他为非显著因素。而体外经皮渗透释放曲线和动力学参数提示,不同处方对渗透速率和累积透过量结果有影响。结合直观分析和方差分析综合考虑,确定

表5 正交试验处方与市售凝胶的经皮渗透动力学参数

Table 5 Permeation dynamic parameters of orthogonal test prescription and commercially available gel

序号	线性方程	r^2	$J/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	t_{lag}/h
处方1	$Y=60.72X-111.8$	0.999 7	60.72	1.84
处方2	$Y=69.18X-185.2$	0.999 6	69.18	2.68
处方3	$Y=63.94X-117.3$	0.997 1	63.94	1.83
处方4	$Y=68.42X-151.5$	9.998 8	68.42	2.21
处方5	$Y=69.41X-70.50$	0.998 4	69.41	1.02
处方6	$Y=60.57X-79.24$	0.997 5	60.57	1.31
处方7	$Y=65.70X-146.8$	0.996 8	65.70	2.23
处方8	$Y=63.80X-162.0$	0.989 8	63.80	2.53
处方9	$Y=63.90X-141.5$	0.999 9	63.90	2.21
市售凝胶	$Y=45.95X-95.64$	0.998 3	45.95	2.08

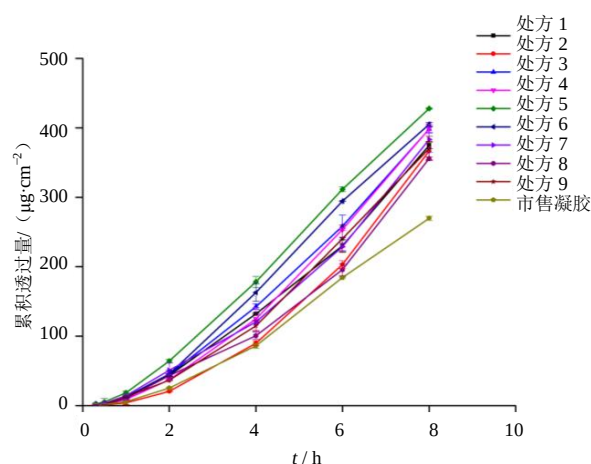


图4 正交试验处方与市售凝胶的释放曲线

Fig.4 Release curve of orthogonal test prescription and commercially available gel

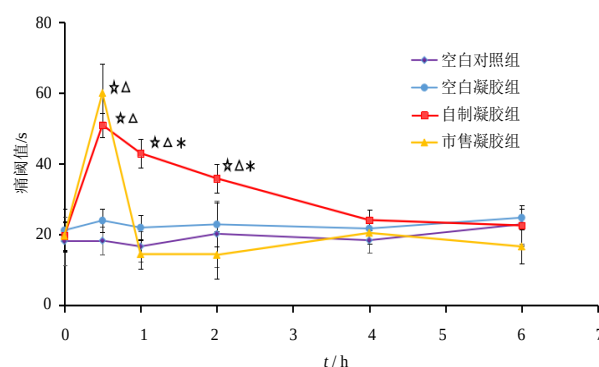
最优处方组合为 $A_2B_3C_3$,即处方中氮酮、丙二醇和三乙醇胺的含量分别为1、10、6 g。

3.3.2 最优处方重复试验 3批自制凝胶体外透皮累积透过量实测值与预测值偏差较小,表明该处方合理,方法可行。结果见表6。

3.4 药效学评价

在小鼠热板镇痛试验中,与空白对照和空白凝胶组相比,自制凝胶和市售凝胶组在给药后显著提

高了小鼠的痛阈值。而与市售凝胶组对比,自制凝胶组给药后1、2 h小鼠对热痛阈时间仍显著延长。结果显示,小鼠痛阈值随时间变化,自制凝胶组在0.5 h发挥最佳镇痛效果,后续开始缓慢下降。结果见图5。



与空白对照组比较: * $P<0.05$;与空白凝胶组比较: $\Delta P<0.05$;与市售凝胶比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs blank control group; $\Delta P<0.05$ vs blank gel group; * $P<0.05$ vs commercially available gel

图5 小鼠热板试验给药前后对痛阈值的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)Fig.5 Effect of pain threshold before and after administration on mouse hot plate test ($\bar{x}\pm s, n=10$)

4 讨论

关于处方影响因素,根据前期预实验考察以及文献调研的结果,初步确定处方组成中凝胶基质、促渗剂、保湿剂和中和剂等辅料的用量对盐酸丁卡因凝胶的外观和体外经皮渗透有影响,因此通过单因素实验研究进一步深入研究其影响的规律。其中,医用高分子辅料卡波姆因其优良的性质应用广泛,是凝胶基质材料的较好选择本实验以卡波姆为胶凝剂制备的凝胶外观良好,粘度适宜。经皮渗透促进剂作为改善药物透皮吸收的首选方法,具有处

表6 验证试验结果

Table 6 Results of validation tests

批号	$Q/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$		
	预测值	实测值	误差/%
181008	420.5	427.6	1.69
181010	420.5	415.3	1.24
181012	420.5	407.9	3.00

方设计灵活、操作简便且可避免物理方法造成的皮肤生理性损伤^[15-17]。其中氮酮和丙二醇为较常用的渗透促进剂,有研究报道二者联合使用可发挥协同作用增加药物的透过率^[18-19]。本实验中氮酮的加入显著提高了盐酸丁卡因的体外累积透过量,而丙二醇不仅能增加药物的溶解度,还发挥了促渗作用,有利于凝胶的经皮吸收。中和剂三乙醇胺的加入调节了凝胶的黏稠度,制备的凝胶呈透明澄清状,同时发挥了调节剂pH的作用。

本实验经过大量的预实验,最终确定了辅料的加入顺序和制备工艺是关键影响因素。实验过程中发现,卡波姆在50℃加热低速搅拌适当时间后,继续搅拌直至溶胀,利用加热条件耗时短,溶胀更完全,无结块现象。将三乙醇胺滴加至盐酸丁卡因水溶液中,需严格控制滴加的速度,且边加边高速搅拌,避免局部浓度过高出现白色絮状沉淀。

结合体外经皮渗透试验和药效学试验,与市售凝胶相比,自制的盐酸丁卡因凝胶累积透过量 and 渗透速率有明显改善,达到了本实验的初衷。且本实验优化的盐酸丁卡因凝胶对小鼠的痛阈值有明显改善,在给药后作用维持时间更长,可起到术后镇痛的作用。本研究从制剂处方和工艺的角度出发进行讨论,为开发出更加适合临床需求的盐酸丁卡因凝胶提供了参考。但影响凝胶基本性质和药效的因素种类很多,因此,后续需再进行深入的验证和探讨。

参考文献

- [1] 郑彬,余守章.局麻药在麻醉和镇痛领域的研究新进展[J].广东医学,2016,37(12):1754-1756.
- [2] Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2015, 31(4): 450.
- [3] Boyce R A, Kirpalani T, Mohan N. Updates of topical and local anesthesia agents [J]. Dent Clin North Am, 2016, 60(2): 445-471.
- [4] 张碧玫,许建春,姜红.盐酸丁卡因凝胶剂的研制和质量控制[J].中国现代应用药学,2003,20(3):201-203.
- [5] Young K D. Topical anaesthetics: What's new? [J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2015, 100(2): 105-110.
- [6] 宋学.盐酸丁卡因凝胶作为喉罩润滑剂的临床应用[J].内蒙古中医药,2012,31(18):83.
- [7] 冯淑玲.盐酸丁卡因凝胶的制备及临床应用[J].海峡药学,2004,16(5):35-35.
- [8] 张立成,陈晶,何艳萍,等.盐酸丁卡因注射液稳定性分析[J].宁夏医学杂志,2009,31(4):349-350.
- [9] 刘关言.丁卡因凝胶处方研究[D].大连:大连理工大学,2016.
- [10] 王敏.卡波姆凝胶剂的临床应用研究进展[J].医学综述,2013,19(6):1078-1080.
- [11] 郭红叶,伊博文,闫小平,等.新型辅料卡波姆在凝胶剂中应用现状[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(17):371-374.
- [12] Jain S, Patel N, Madan P, et al. Formulation and rheological evaluation of ethosome-loaded carbopol hydrogel for transdermal application [J]. Drug Developm Industr Pharm, 2016, 42(8): 1315-1324.
- [13] 江霞云,马凤森,吴小娟,等.辣椒碱乳剂剂的体外经皮渗透、镇痛作用及刺激性研究[J].中草药,2018,49(7):1569-1575.
- [14] 王敏,林茂,邓英杰,等.盐酸丁卡因脂质体凝胶皮肤刺激性实验及药效[J].遵义医学院学报,2015,38(6):599-603.
- [15] 朱克旭,刘新兰.国内外经皮吸收制剂的研究进展[J].中国药事,2013,27(2):205-208.
- [16] Amjadi M, Mostaghaci B, Sitti M. Recent advances in skin penetration enhancers for transdermal gene and drug delivery [J]. Curr Gene Ther, 2017, 17(2): 139.
- [17] 袁园,张莉,陈晓.新型经皮渗透促进剂及作用机制的研究进展[J].中国新药杂志,2010,19(2):118-122.
- [18] Williams A C, Barry B W. Penetration enhancers [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64: 128-137.
- [19] 宛超,黄明亚.月桂氮酮的促渗和抑菌作用研究进展[J].中国药房,2013,24(13):1239-1242.