

辅料羟丙基甲基纤维素-硬脂酸作为辣椒素透皮凝胶基质的研究

陈小云^{1,2}, 张振海¹, 胡琴¹, 蒋艳荣^{1,2}, 贾晓斌^{1,2*}

1. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点研究室, 江苏 南京 210028
2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

摘要: 目的 评价辅料羟丙基甲基纤维素-硬脂酸 (HPMC-硬脂酸) 作为辣椒素透皮凝胶基质的适用性, 并对制剂处方进行优化。方法 以 HPMC-硬脂酸为基质制备了辣椒素透皮凝胶, 通过正交设计试验, 对基质处方进行优化, 并考察其体外经皮渗透性能和稳定性。结果 所制备的凝胶为白色半透明胶体, 正交试验筛选出的优化处方组成为 1% HPMC-硬脂酸、15% 丙二醇、10% 甘油, 辣椒素 12 h 累积渗透量为 275.45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。结论 以 HPMC-硬脂酸为基质制备的辣椒素凝胶性质稳定, 具有良好的适用性和经皮渗透性能, 有望成为辣椒素的新型透皮给药制剂。

关键词: 羟丙基甲基纤维素-硬脂酸; 辣椒素; 累积渗透量; 基质; 透皮制剂

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)03-0296-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.03.012

Study on HPMC-stearic acid as matrix for capsaicin transdermal gel

CHEN Xiao-yun^{1,2}, ZHANG Zhen-hai¹, HU Qin¹, JIANG Yan-rong^{1,2}, JIA Xiao-bin^{1,2}

1. Key Laboratory of New Drug Delivery System of Chinese Meteria Medica, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China
2. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: Objective To evaluate the applicability of hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC)-stearic acid as matrix for capsaicin transdermal gel and to optimize the formula. **Methods** HPMC-stearic acid was added as the matrix for the preparation of capsaicin transdermal gel, the formula was optimized by orthogonal design and its permeation ability *in vitro* and stability were investigated. **Results** The prepared gel was white translucent colloid. The best formula optimized by orthogonal test was 1% HPMC-stearic acid, 15% propylene glycol, and 10% glycerol, and the cumulative permeation quantity *in vitro* at 12 h was 275.45 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. **Conclusion** The capsaicin transdermal gel has good stability and percutaneous permeability, which may be a promising new dosage form for transdermal delivery of capsaicin.

Key words: hydroxypropyl methyl cellulose-stearic acid; capsaicin; cumulative permeation quantity; matrix; transdermal delivery

中药凝胶剂是一种新型中药外用制剂, 具有稳定性好、不良反应少、涂展性好, 无油腻感等优点。目前常用的凝胶基质有卡波姆、羧甲基纤维素钠等, 但其在盐或酸碱环境中黏度会降低, 因此制备过程中通常需加入稳定剂和 pH 调节剂^[1-2]。羟丙基甲基纤维素-硬脂酸 (HPMC-硬脂酸) 是在 HPMC 上引入了疏水的 C₁₈ 基团制成的, 具有优良的生物相容性和生物可降解性, 能够形成具有流体摇变性凝胶, 成形效果佳, 延展性好, 使用触感佳, 与酒精互溶性好, 具有一定的表面活性特性和高耐盐性, 适用于

较高浓度盐分体系, 在酸碱环境中也可稳定使用^[3]。目前此类产品如 *sangelose* 已上市。该辅料已广泛应用于化妆品的研制生产, 但在医药行业中应用较少。

辣椒素 (capsaicin) 是一种含香草酰胺的生物碱, 其药理作用十分广泛, 其中较为突出的是其强而持久的镇痛作用^[4-5], 目前已经有多个辣椒素镇痛药品上市。由于辣椒素存在着首关效应强、半衰期短、胃肠道刺激等缺陷^[6], 经皮给药是其较为合适的给药方式^[7], 可以避免肝脏的首关效应, 维持稳定持久的血药浓度, 降低其不良反应。本实验旨在以

收稿日期: 2012-05-15

基金项目: 江苏省中医药领军人才专项 (2006); 国家中医药管理局中药释药系统重点研究室开放课题 (2011NDDCM)

作者简介: 陈小云, 硕士研究生, 研究方向为中药药剂新剂型研究。Tel: 15850519215 E-mail: chenxy1190@163.com

*通信作者 贾晓斌 Tel/Fax: (025)85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

网络出版时间: 2012-11-17 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20121117.1456.005.html>

辅料 HPMC-硬脂酸为基质制备辣椒素凝胶, 筛选最优处方, 并对凝胶进行稳定性考察, 为研制辣椒素经皮给药新制剂提供实验依据。

1 仪器与材料

TP-3 透皮扩散仪 (南京新联电子设备有限公司); Agilent 1200 高效液相色谱仪 (包括四元泵, 自动进样器, DAD 二极管阵列检测器); UV-2450 型紫外分光光度计 (日本岛津); 超声机 (昆山市超声仪器有限公司); pH 计 (上海精密科学仪器有限公司); BP-211D 分析电子天平 (德国 Sartorius 公司, 十万分之一); XP205 电子天平 (梅特勒托利多, 百万分之一); 充电式修剪器。

辣椒素 (西安小草植物科技有限责任公司, 批号 XC111224, 相对分子质量 305.4, HPLC 测定质量分数为 98%); 辣椒素对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 110839-200403); HPMC-硬脂酸 (吉世科贸易有限公司, 规格 60 L, 批号 B1413); 无水乙醇和无水 CaCl_2 等试剂均购自国药集团化学试剂有限公司; 甲醇为色谱纯, 水为高纯水, 其余试

剂均为分析纯。

昆明种小鼠, 雄性, 体质量 (22 ± 2) g; 家兔, 雄性, 体质量 (2.5 ± 0.5) kg; 均购自上海斯莱克实验动物有限责任公司。动物许可证: SCXK (沪) 2007-0005。

2 方法与结果

2.1 辣椒素凝胶的制备

称取 1.00 g 辣椒素溶于 10 mL 无水乙醇, 加入处方量的丙二醇、甘油混合均匀, 将处方量的 HPMC-硬脂酸均匀分散于混合溶液中, 加纯化水至 100.00 g 使其充分溶胀, 即得辣椒素凝胶。

2.2 辣椒素的测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 HEDERA ODS-2 C_{18} 柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水-磷酸 (85:15:0.1); 体积流量 1.0 mL/min, 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长 281 nm。在此色谱条件下, 取“2.2.3”项下对照品溶液、“2.2.2”项下供试品溶液及空白凝胶溶液分别进样。色谱图见图 1。

2.2.2 供试品溶液和空白凝胶溶液的制备 取辣椒

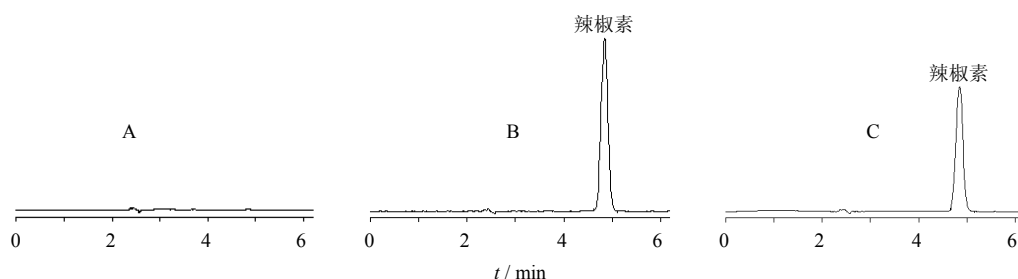


图 1 空白凝胶 (A)、辣椒素对照品 (B) 和辣椒素凝胶供试品 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of blank gel (A), capsaicin reference substance (B), and capsaicin gel sample (C)

素凝胶适量 (0.97 g, 约相当辣椒素 8.36 mg), 精密称定, 置 250 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 超声, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 备用。按“2.1”项下操作方法称取处方中除辣椒素外的其余各组份制备空白凝胶, 精密称取与辣椒素凝胶等量的此空白凝胶, 按供试品溶液制备的方法制备空白凝胶溶液。

2.2.3 线性关系考察 精密称取辣椒素对照品 4.21 mg, 置 100 mL 量瓶中, 用甲醇定容至刻度, 得质量浓度为 42.10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 辣椒素对照品溶液。分别精密吸取对照品溶液 0.5、1.0、2.5、4.0、5.0、7.5 mL 至 10 mL 量瓶中, 用甲醇稀释并定容, 摇匀, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取滤液以 HPLC 测定其对应的峰面积, 以质量浓度 (C) 为横坐标, 对应的峰面积 (A) 为纵坐标进行线性回归, 得回

归方程 $A = 17.969 C + 16.782$, $r = 0.9997$, 结果表明辣椒素在 2.105~31.575 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 线性关系良好。

2.2.4 精密度试验 精密吸取供试品溶液, 重复进样 6 次, 测定其峰面积, 得 RSD 为 1.48%, 表明该方法精密度良好。

2.2.5 稳定性试验 精密吸取供试品溶液, 分别在 0、2、4、6、8、12 h 进样, 测定其峰面积, 得 RSD 为 1.46%, 表明该供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.2.6 重复性试验 精密称取同一份辣椒素凝胶 6 份, 平行配制一定质量浓度的 6 份供试品溶液, 分别进样, 测定峰面积, 计算得辣椒素质量分数的 RSD 为 1.95%, 表明重复性好。

2.2.7 回收率试验 精密称取已测定的辣椒素凝胶, 制备成供试品溶液 6 份, 分别加入对照品溶液适量, 精密吸取混合溶液 1 mL, 用甲醇定容至 10

mL, 分别进样, 测定并计算平均回收率及 RSD, 结果分别为 96.32% 和 2.48%。

2.3 辣椒素凝胶的体外透皮试验

2.3.1 离体皮肤的制备 取体质量为 22 g 左右的小鼠, 处死, 剃净腹部体毛, 剥离腹部无损伤皮肤, 除去皮下脂肪及黏液组织, 选取完整皮肤, 用生理盐水反复冲洗干净至无白色浑浊, 置于 -20 °C 冰箱中保存, 1 周内使用。

2.3.2 体外透皮渗透试验 采用 Franz 扩散装置, 取小鼠皮肤, 将其平整地固定在供给池和接收池之间, 角质层面向供给池, 真皮层面向接收池, 两池有效面积为 2.008 9 cm², 接收池容积约 20 mL, 接收液为含 0.3% 聚山梨酯 80 的生理盐水, 封口膜密封, 搅拌子转速为 300 r/min, 水浴温度 (37±0.5) °C。取 0.5 g 凝胶均匀涂布在角质层上, 排除接收池内气泡。启动磁力搅拌器并计时, 分别于 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 h 时取样 1 mL, 同时补以同体积的空白接收液。将取得的样品用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取滤液 HPLC 法测定其中辣椒素的质量浓度, 再按公式计算单位面积药物累积渗透量 (Q_n)。

$$Q_n = (C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_i) / A$$

C_n 为第 n 个取样点质量浓度的测量值 (μg/mL), C_i 为第 i 个取样点以前质量浓度的测量值 (μg/mL), V 为接收液的总体积 (mL), V_i 为每次取样的体积 (mL), A 为扩散渗透面积 (cm²)

2.4 单因素考察试验

通过单因素考察试验对凝胶的处方进行初步筛选, 固定其他因素, 改变某一条件, 以凝胶剂 12 h 累积渗透量 (Q_{12}) 为评价指标, 安排试验, 其结果见表 1。

处方 1~4 考察不同用量的 HPMC-硬脂酸对凝胶 Q_{12} 的影响。结果显示随着 HPMC-硬脂酸用量的提高, 辣椒素的 Q_{12} 呈下降趋势, 这可能是由于随着基质用量的提高, 凝胶剂的黏度增大, 交联度增大, 使得辣椒素在凝胶骨架中扩散的阻力增大, 从而降低了其扩散速率, 药物的 Q_{12} 也随之降低。

处方 2、5、6 考察不同用量的丙二醇对凝胶 Q_{12} 的影响。结果表明随着其用量的增大, 辣椒素的体外 Q_{12} 逐渐增大, 当用量为 15 g 时促渗作用较强, 此后随着其用量的继续增大, 其促渗作用无显著增强。

表 1 不同因素对凝胶 Q_{12} 影响的试验结果 ($n=3$)

Table 1 Effects of different factors on Q_{12} of gel ($n=3$)

处方	HPMC-硬脂酸 / g	丙二醇 / g	甘油 / g	无水乙醇 / mL	$Q_{12} / (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$
1	0.5	10	10	10	281.92± 9.42
2	1	10	10	10	253.57± 7.73
3	2	10	10	10	227.20± 4.24
4	3	10	10	10	195.33± 8.91
5	1	15	10	10	276.82± 11.35
6	1	20	10	10	279.57± 7.53
7	1	20	1	10	255.42± 7.99
8	1	20	5	10	265.11± 4.52
9	1	20	10	5	240.35± 6.14
10	1	20	10	15	283.42± 9.63

甘油可作为增湿剂、促渗剂。处方 6、7、8 考察不同用量的甘油对凝胶 Q_{12} 的影响。结果显示, 随着甘油用量的增大, 辣椒素的体外 Q_{12} 逐渐增大。

处方 6、9、10 考察不同无水乙醇用量对凝胶 Q_{12} 的影响。结果显示, 5 mL 与 10 mL 乙醇用量结果相差较大, 可能是当乙醇用量为 5 mL 时, 凝胶剂中的辣椒素有所析出, 而处方 6、10 结果无显著差别, 因此确定处方中乙醇用量为 10 mL。

2.5 正交试验筛选处方

在单因素考察的基础上, 通过正交试验设计对凝胶剂中 HPMC-硬脂酸用量(A)、丙二醇用量(B)和甘油用量(C)进行筛选, 每个因素选取 3 个水平, 采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排 9 个处方分别制成凝胶剂, 以凝胶剂 Q_{12} 为评价指标进行试验。正交试验方案及结果见表 2, 方差分析见表 3。

对正交试验结果进行直观分析和方差分析, 表明各因素对 Q_{12} 的影响顺序为 A>B>C, 最佳处方为 $A_1B_2C_3$, 即凝胶处方为 HPMC-硬脂酸用量为 1.0%, 丙二醇用量为 15%, 甘油用量为 10%。该处方制备的凝胶外观均匀, 呈白色半透明状, 体外渗透性能好。

2.6 验证试验

考虑到试验误差和实际生产, 尚需对试验结果加以验证。按上述正交试验优化结果制得 3 批凝胶样品, 进行体外渗透试验, 以各时间点的 Q_n 为纵坐标, 取样时间为横坐标, 作体外累积渗透曲线(图 2)。结果 3 批凝胶的 Q_{12} 分别为 (280.11±6.43)、(269.82±6.89)、(276.43±9.81) μg/cm² ($n=3$), 与正交试验结果相符, 说明优选的处方条件正确、

表 2 正交试验设计与结果

Table 2 Design and results of orthogonal tests

处方	A / %	B / %	C / %	D (空白)	$Q_{12} / (\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$
1	1 (1)	10 (1)	1 (1)	(1)	240.51
2	1 (1)	15 (2)	5 (2)	(2)	271.69
3	1 (1)	20 (3)	10 (3)	(3)	279.57
4	2 (2)	10 (1)	5 (2)	(3)	226.66
5	2 (2)	15 (2)	10 (3)	(1)	257.12
6	2 (2)	20 (3)	1 (1)	(2)	243.91
7	3 (3)	10 (1)	10 (3)	(2)	195.33
8	3 (3)	15 (2)	1 (1)	(3)	220.17
9	3 (3)	20 (3)	5 (2)	(1)	214.24
K_1	791.77	662.50	704.59	711.87	
K_2	727.69	748.98	712.59	710.93	
K_3	629.74	737.72	732.02	726.40	
R	162.03	86.48	27.43	15.47	

表 3 方差分析

Table 3 Analysis of variance

方差来源	离均差平方和	自由度	F 值	显著性
A	4 439.352	2	88.527	$P < 0.05$
B	1 473.736	2	29.388	$P < 0.05$
C	132.659	2	2.645	
D (误差)	50.147	2		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

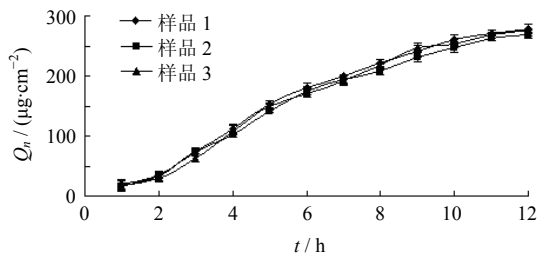


图 2 辣椒素凝胶的体外渗透曲线

Fig. 2 *In vitro* release curves of capsaicin gel

可靠，制备工艺稳定。

2.7 pH 值对不同基质辣椒素凝胶黏度的影响

本研究中尝试比较以卡波姆与 HPMC-硬脂酸为基质制备的辣椒素凝胶的差异，经查阅文献发现卡波姆的黏度极易受 pH 值影响，一般 pH 值在 5~11 凝胶比较稳定。因此，分别以 0.5%卡波姆和 1% HPMC-硬脂酸为基质制得辣椒素凝胶 A、B，用氢氧化钠和稀盐酸作为 pH 调节剂调节相应的 pH 值，以凝胶黏度为指标考察 pH 值对不同基质的辣椒素凝胶的影响，结果见表 4。以卡波姆为基质制备的辣椒素凝胶黏度易受 pH 值影响，原因可能是卡波

姆为丙烯酸类聚合物，含有很多羧基，随着 pH 值的增加，卡波姆逐渐被中和，羧基逐渐离子化，负电荷的相互排斥作用使分子链逐渐弥散伸展，凝胶的黏度随之不断增大^[8]。而以 HPMC-硬脂酸为基质制备的辣椒素凝胶的黏度不易受其 pH 值的影响，HPMC-硬脂酸的烷基长链在水中相互作用，形成交错架桥，在各种 pH 值环境中黏度无太大变化，均可使用，因此，HPMC-硬脂酸作为辣椒素凝胶基质具有一定的优势。

表 4 pH 值对不同基质的辣椒素凝胶黏度的影响 (n=3)

Table 4 Effect of pH value on viscosity of different kinds of capsaicin gel (n=3)

pH 值	黏度 / (Pa·s)	
	凝胶 A	凝胶 B
3	7.12 ± 0.01	25.04 ± 0.03
4	18.37 ± 0.02	26.81 ± 0.01
5	38.28 ± 0.02	26.20 ± 0.04
6	42.63 ± 0.07	26.57 ± 0.06
7	45.31 ± 0.04	25.80 ± 0.04
8	46.85 ± 0.03	25.59 ± 0.02

2.8 凝胶稳定性试验

2.8.1 酸碱度测定 按照最佳处方制备 3 批辣椒素凝胶样品，各取 2 g 于小烧杯中，加水 50 mL 制备均匀溶液，测定 pH 值。结果 pH 值分别为 6.96 ± 0.24 、 6.82 ± 0.63 、 6.87 ± 0.38 ($n=3$)。

2.8.2 离心试验 按照最佳处方制备 3 批辣椒素凝胶样品，各取适量置于离心管中，在 2 500 r/min 离心 30 min，均无分层现象。

2.8.3 耐热耐寒试验 按照最佳处方制备 3 批辣椒素凝胶样品，各取适量于密闭离心管中，分别置于 $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ 烘箱和 $(-15 \pm 2)^\circ\text{C}$ 冰箱中，24 h 后取出，恢复室温。结果在 $(60 \pm 2)^\circ\text{C}$ 条件下放置 24 h 后，辣椒素量下降，颜色无变化，无分层、沉淀现象；而在 $(-15 \pm 2)^\circ\text{C}$ 条件下存放时，颜色和辣椒素量均无明显变化，也无分层、沉淀现象，说明辣椒素凝胶剂在低温状态下比较稳定。定量测定结果见表 5，对两组数据进行 t 检验，结果有显著性差异 ($P < 0.01$)。

2.8.4 室温留样观察 按照最佳处方制备 3 批辣椒素凝胶样品，各取适量于密闭离心管中，室温下放置，并于 0、1、2、3 个月末分别取样，观察。结果颜色无变化，无分层、沉淀现象；定量测定结果见表 6。

表5 耐热耐寒试验结果 (n=3)

Table 5 Heat/cold test of capsaicin (n=3)

样品	辣椒素 / %	
	(60±2) °C	(-15±2) °C
1	94.71±0.38	98.93±0.93
2	96.34±0.82	99.14±0.67
3	96.09±0.40	99.56±0.51

表6 室温留样观察结果 (n=3)

Table 6 Samples of capsaicin at room temperature (n=3)

样品	辣椒素 / %			
	0个月	1个月	2个月	3个月
1	100.38±0.34	99.29±0.76	100.04±0.52	99.97±0.29
2	98.96±0.19	98.60±0.42	99.01±0.57	98.65±0.55
3	99.72±0.28	98.19±0.42	98.68±0.49	99.52±0.15

2.9 凝胶皮肤刺激性试验

取健康雄性家兔，剃去背部毛，取辣椒素凝胶剂和空白凝胶适量分别涂于脊柱两侧对称剃毛处，并用纱布覆盖固定。24 h后拆开，观察涂药部位，均未见水泡、皮疹、红肿等现象。

3 讨论

凝胶剂的成型工艺一般为首先将 HPMC-硬脂酸加适量水溶胀，后将辣椒素加入其中搅拌均匀，并加入其他添加剂，加水至处方量。但在实验过程中发现用此种工艺制备凝胶时辣椒素易析出，且产生块状物质。所以改用“2.1”项下制备方法，制备的凝胶较均匀。

本实验中采用适量的无水乙醇作为溶媒，由于辣椒素为水难溶性药物^[9]，处方中加入甘油和丙二醇仍不能使其完全溶解，所以加入一定量无水乙醇，增加其溶解性。同时乙醇具有一定的促渗作用，且挥发后凝胶黏度增大，有利药物在皮肤上滞留。

0.5% HPMC-硬脂酸黏度较小，不宜黏附于皮肤上；1% HPMC-硬脂酸制备的凝胶黏度适中，具有良好的渗透性，此时处于高度溶胀的 HPMC-硬脂酸有较大的空隙，药物分子容易通过。丙二醇是一种常用的透皮促进剂，同时具有保湿作用，且对辣椒素的溶解也有益，毒性和刺激性均较小。丙二醇促渗透的机制可能是由于其渗入角质层形成积蓄，增加药物在角质层中的溶解和分配，从而提高了药物的渗透效果^[10-11]。甘油保湿效果较好，刺激性小，起润湿和防冻作用，制备辣椒素凝胶时加入适量甘油可使凝胶更加均匀、细腻，同时可增加凝

胶的透明度。

本实验研究结果表明以新一代纤维素类材料 HPMC-硬脂酸为基质制备的辣椒素凝胶剂配方合理，制备方法简单易行，外观均匀细腻，无毒、无刺激性，对皮肤温和且不会产生黏着感，稳定性好，易涂展，易洗除，不污染衣物，透皮性能好，同时辣椒素以一定的速率缓慢持续地释放，减少了给药次数，降低不良反应，避免口服给药的缺陷，提高患者的顺从性，是一类理想的凝胶基质材料，具有一定的市场应用前景。本实验为某些药物的透皮给药制剂的研究与发展提供参考。

参考文献

- [1] 曾祖平, 何薇, 杜雯, 等. 正交设计法优选苓柏凝胶基质配方 [J]. 中成药, 2007, 29(6): 833-835.
- [2] Lim S J, Lee J H, Piao M G, *et al.* Effect of sodium carboxymethylcellulose and fucidic acid on the gel characterization of polyvinylalcohol-based wound dressing [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(7): 1073-1081.
- [3] Ghosal K, Chandra A, Rajabalaya R, *et al.* Mathematical modeling of drug release profiles for modified hydrophobic HPMC based gels [J]. *Pharmazie*, 2012, 67(2): 147-155.
- [4] Aykanat V, Gentgall M, Briggs N, *et al.* Intradermal capsaicin as a neuropathic pain model in patients with unilateral sciatica [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 73(1): 37-45.
- [5] 尹芹芹, 张文胜. 辣椒素与疼痛: 致痛与镇痛 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2010, 31(2): 145-149.
- [6] Luqman S, Meena A, Marler L E, *et al.* Suppression of tumor necrosis factor- α -induced nuclear factor κ B activation and aromatase activity by capsaicin and its analog capsazepine [J]. *J Med Food*, 2011, 14(11): 1344-1351.
- [7] Bajaj S, Whiteman A, Brandner B. Transdermal drug delivery in pain management [J]. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*, 2011, 11(2): 39-43.
- [8] 熊佳佳, 王柏. 卡波姆凝胶流变学特性及其影响因素研究 [J]. 海峡药学, 2006, 18(4): 34-37.
- [9] Yan H, Wang Z, Wang J K. Correlation of solubility and prediction of the mixing properties of capsaicin in different pure solvents [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2012, 51(6): 2808-2813.
- [10] 蔡铮, 黄娟, 吴越, 等. 天麻苷元体外透皮特性与皮肤刺激性研究 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 266-270.
- [11] 周蕾, 陈彦, 张振海, 等. 不同促渗剂对芍药苷透皮吸收的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(9): 2100-2103.