

辣椒碱乳胶剂的体外经皮渗透、镇痛作用及刺激性研究

江霞云¹, 马凤森^{1,2*}, 吴小娟¹

1. 浙江工业大学药学院, 浙江 杭州 310014

2. 浙江中医药大学附属第三医院, 浙江 杭州 310009

摘要: **目的** 制备辣椒碱乳胶剂, 并对其体外经皮渗透性能、镇痛作用和皮肤刺激性进行考察。**方法** 采用改良 Franz 扩散池, 通过单因素法考察了不同促渗剂对乳胶剂的体外经皮渗透行为的影响, 确定最佳处方, 并考察辣椒碱乳胶剂透皮吸收行为; 采用热板法考察其镇痛作用; 选择家兔为动物模型, 评价辣椒碱乳胶剂的皮肤刺激性。**结果** 薄荷油、桉叶油和氮酮 3 种促渗剂均无显著促渗作用, 故最终乳胶剂的优化处方不含促渗剂。体外透皮实验显示, 市售乳膏、自制凝胶剂和乳胶剂三者的 24 h 累积渗透率分别为 18.98%、37.04%、54.75%。在热板法实验中, 市售乳膏和乳胶剂高剂量给药 30、60、90 min 后对热板致小鼠疼痛的抑制率分别为 14.07%、14.49%、16.81%, 18.63%、22.50%、25.57%。家兔皮肤刺激性实验结果表明乳胶剂无明显的皮肤刺激性。**结论** 辣椒碱乳胶剂具有良好的透皮性能且无皮肤刺激性, 乳胶剂中、高剂量具有良好的镇痛活性, 为研发辣椒碱及其新型局部给药制剂提供依据。

关键词: 辣椒碱; 乳胶剂; 经皮渗透; 镇痛作用; 刺激性

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)07-1569-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.07.013

Study of capsaicin emulgel on *in vitro* transdermal permeation, analgesic actions, and irritation

JIANG Xia-yun¹, MA Feng-sen^{1,2}, WU Xiao-juan¹

1. College of Pharmaceutics, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

2. The Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310009, China

Abstract: **Objective** To prepare capsaicin emulgel and investigate its transdermal delivery ability *in vitro*, analgesic effect and skin irritation. **Methods** The effect of different penetration enhancers on the percutaneous permeation of emulgel *in vitro* was investigated by using the modified Franz diffusion cell. The optimal prescription was determined and the transdermal absorption of capsaicin emulgel was investigated; Analgesic effect was tested by hot plate method; The rabbit skin irritation test was used to evaluate the safety of capsaicin emulgel. **Results** Peppermint oil, eucalyptus oil, and azone three kinds of penetration enhancers had no significant effect on enhancing permeation effect, so the final formulation of the emulgel was optimized without penetration enhancers. *In vitro* transdermal test showed that the cumulative permeation quantity of commercially available creams, self-made gels and emulgel was 18.98%, 37.04%, and 54.75%, respectively. In the hot plate method, the inhibitory rates of commercially available creams and high dose of emulgel after oral administration of 30, 60, and 90 min were 14.07%, 14.49%, 16.81%, 18.63%, 22.50%, and 25.57%. The skin irritation test results indicated that emulgel has no irritation to the rabbit skin. **Conclusion** Capsaicin emulgel has good percutaneous permeability without skin irritation, the middle and high dose of emulgel have good analgesic activity, which will supply evidence for the selection for the local transdermal formulations of capsaicin.

Key words: capsaicin; emulgel; percutaneous penetration; analgesic effect; irritation

辣椒碱 (capsaicin) 是一种香草酰胺类生物碱, 主要通过影响神经肽 P 物质的释放、合成和贮藏达到镇痛作用^[1-2], 不产生药物依赖性。辣椒碱属于生

物药剂学分类系统 (BCS) 分类的 II 类药物, 具有低溶解性和高亲脂性, 有高度肝首关效应, 且半衰期过短 (大鼠体内辣椒碱的半衰期为 7.06 min, 新

收稿日期: 2017-11-15

基金项目: 浙江省重点科技创新团队项目 (2013TD15)

作者简介: 江霞云 (1992—), 女, 在读硕士, 研究方向为透皮新剂型。Tel: 15958025645 E-mail: 2609466074@qq.com

*通信作者 马凤森 (1962—), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向为药物制剂新剂型与新技术。Tel: (0571)88320218 E-mail: merrigen@126.com

西兰兔为 12.44 min), 所以局部给药仍是辣椒碱主要的给药方式^[2-3]。目前上市的辣椒碱市售制剂主要有乳膏、软膏、凝胶、贴片等, 但均存在给药频繁、膏体易擦除、副作用严重等情况^[4-5]。

凝胶剂是指药物与一定的辅料制成的均一或混悬或乳剂型的半固体制剂^[6-7]。近年来, 凝胶因其具有良好的触变性、水溶性、不油腻、容易涂开、易于去除、无污染等优点成为药学领域研究的热点之一^[8]。其中凝胶给药系统的主要研究对象是有机凝胶, 其分为 3 种: 亲脂性有机凝胶、亲水性有机凝胶和乳剂型有机凝胶。其中乳剂型有机凝胶又称为乳胶剂, 是将乳液与凝胶混合均匀制备而成的乳白色稠状半固体。因此, 其兼具乳液和凝胶的性质, 而且凝胶可以使乳液更加稳定。作为经皮给药制剂, 乳胶剂具有多种优势, 如乳液中的油相可作为难溶性药物的载体, 增加药物的溶解性, 并对水不稳定药物有一定的保护作用; 将乳液分散至凝胶中, 增加了乳液的黏度, 使其稳定性得到提高; 以乳胶剂作为透皮给药的载体, 乳液中的油相可以使药物更易通过角质层, 而且一些油相 [如肉豆蔻酸异丙酯 (IPM)、油酸等] 同时具有促渗作用^[9]。因此乳胶剂在经皮吸收制剂研究方面的应用日益广泛。目前乳胶剂已用于格列苯脲^[10]、联苯苄唑^[11]、噻丙嗪^[12]、格列吡嗪^[13]等药物的经皮制剂研究, 已经成功上市的药物有扶他林等。本研究旨在提高辣椒碱的经皮渗透性并降低其副作用, 减少刺激性, 增加患者的依从性, 将辣椒碱制成乳胶剂, 评价其体外透皮行为, 以镇痛作用作为药效学评价指标, 同时对其皮肤刺激性进行安全性评价, 为保证临床安全合理用药提供实验依据。

1 仪器与材料

515-717-486 高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; LQ-3103A 电子天平, 上海瑶新电子科技有限公司; FA1604S 分析天平, 上海天平仪器厂; JY92-II N 超声波细胞粉碎机, 宁波新芝生物科技股份有限公司; SK06G 超声波清洗器, 上海科导超声仪器有限公司; RYJ-12B 药物透皮扩散试验仪, 上海黄海药检仪器有限公司; 78-1 磁力加热搅拌器, 杭州仪表电机厂。

对照品辣椒碱, 批号 110839-201205, 质量分数 97.5%, 中国食品药品检定研究院; 辣椒碱原料, 质量分数 95%, 批号 HS20151005, 湖北恒硕化工有限公司; 0.025% 市售辣椒碱乳膏, 批号 160601,

长春普华制药股份有限公司; IPM, 上海阿拉丁试剂有限公司; 卡波姆 934, 北京海淀会友精细化工厂; 聚山梨酯 80, 无锡市亚泰联合化工有限公司; 其余试剂均为色谱纯或分析纯。ICR 小鼠, 雄雌各半, 体质量 (20.0±2.0) g, 购自浙江省实验动物中心, 动物生产许可证号 SCXK (浙) 2014-0001, 动物合格证号 No1703220002。家兔, 新西兰种, 12 只, 雌雄各半, 体质量 2.0~2.4 kg, 购自浙江省实验动物中心, 动物生产许可证号 SCXK (浙) 2014-0001, 动物合格证号 No.0017929。

2 方法与结果

2.1 辣椒碱 HPLC 测定

色谱条件^[14]: 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以乙腈-0.1% 磷酸水溶液 (37:63) 为流动相; 检测波长为 280 nm; 柱温为 25 °C; 体积流量为 1.0 mL/min。

经系统的方法学验证^[14], 表明本测定方法的专属性 (分离度大于 1.5, 乳胶剂中辅料对主峰的检测无干扰, 且空白皮肤溶出物对辣椒碱的测定没有影响)、准确度 (加样回收率为 100.72%, RSD 为 0.79%)、精密度 (RSD 为 1.16%)、线性方程 ($Y=503\,548X+4\,636.8$, $r=1.000\,0$, $n=6$) 和样品溶液稳定性 (样品在 24 h 内的峰面积 RSD 为 1.68%) 均符合要求 (图 1)。

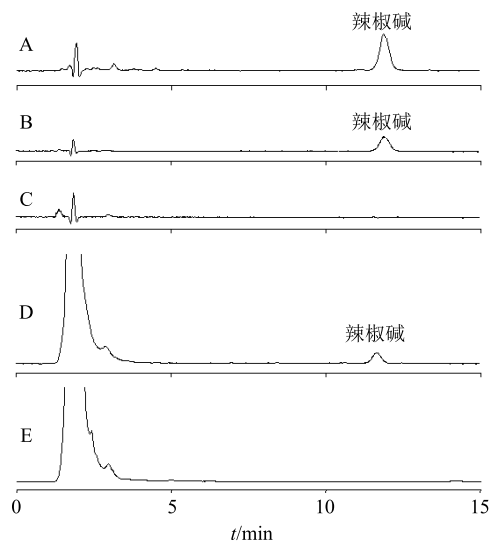


图 1 辣椒碱对照品 (A)、辣椒碱乳胶剂 (B)、空白乳胶剂 (C)、乳胶剂透皮接收液 (D)、空白乳胶剂透皮接收液 (E) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of capsaicin reference substance (A), capsaicin emulgel (B), blank capsaicin emulgel (C), emulgel receiving liquid (D), and blank emulgel receiving liquid (E)

2.2 辣椒碱乳胶剂的制备

2.2.1 促渗剂的种类及用量选择 根据相关文献,对辣椒碱经皮渗透有较好促进作用的促渗剂主要有萜类和氮酮^[15-16],故选择桉叶油、薄荷油和水溶性氮酮 3 种促渗剂进行筛选。由于不同的促渗剂的最佳促渗浓度不同,需考察不同浓度促渗剂的促渗效果。本实验考察了 1%、3%、5% 3 种用量的促渗剂对辣椒碱的促渗效果,以体外经皮渗透为指标考察最佳浓度。不同促渗剂种类及用量制备的辣椒碱乳胶剂体外经皮渗透实验结果见图 2~4。

由图 2~4 可知,所选 3 种促渗剂对辣椒碱均无促渗作用,其中薄荷油和氮酮甚至会抑制辣椒碱的经皮渗透性,而且在一定范围内,浓度越高抑制作用越明显,而桉叶油抑制作用随浓度增加而减弱,甚至消失。用 pH 计测定无促渗剂辣椒碱乳胶剂、1%薄荷油乳胶剂、3%薄荷油乳胶剂、5%薄荷油乳胶剂、1%桉叶油乳胶剂、3%桉叶油乳胶剂、5%桉叶油乳胶剂、1%氮酮乳胶剂、3%氮酮乳胶剂、5%氮酮乳胶剂的 pH 值分别为 7.45、6.81、6.56、6.32、6.15、6.10、5.89、7.08、7.01、6.88。可以看到添加促渗剂之后,乳胶剂体系 pH 值都有下降。据文献报道^[9,13,17-19]和本实验发现,药物油水分配系数($\log P$ 值)在 3 左右的时候,药物乳胶剂中添加促渗剂后,导致药物 $\log P$ 值和体系 pH 值发生改变,抑制药物的透皮效率,分析原因可能是由于油相体积小,溶解亲脂性物质能力有限,促渗剂与乳液油相中的非离子型药物竞争,影响药物的电离平衡,并转化为水相中离子型药物。

由于没有筛选出具有显著促渗作用的促渗剂,所以最终处方不加促渗剂。

2.2.2 辣椒碱乳胶剂的制备 根据单因素实验和前期预试验确定了辣椒碱乳胶剂的最终处方:辣椒碱

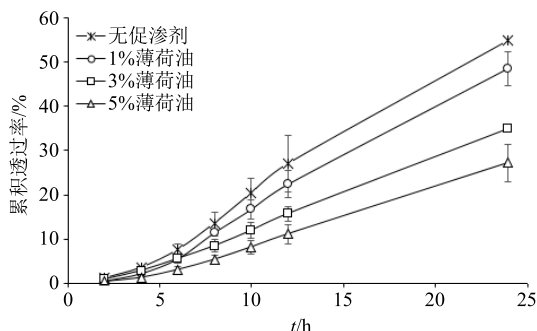


图 2 以薄荷油为促渗剂的辣椒碱经皮渗透曲线 ($n = 3$)
Fig. 2 Percutaneous penetration curve of capsaicin with peppermint oil as penetration enhancer ($n = 3$)

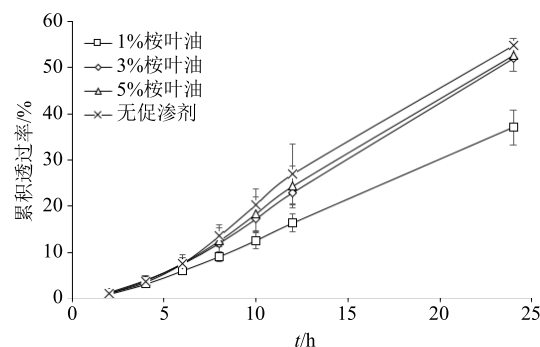


图 3 以桉叶油为促渗剂的辣椒碱经皮渗透曲线 ($n = 3$)
Fig. 3 Percutaneous penetration curve of capsaicin with eucalyptus oil as penetration enhancer ($n = 3$)

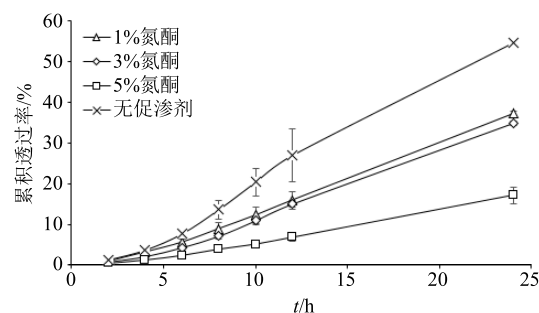


图 4 以氮酮为促渗剂的辣椒碱经皮渗透曲线 ($n = 3$)
Fig. 4 Percutaneous penetration curve of capsaicin with azone as penetration enhancer ($n = 3$)

4.08 mg、IPM 0.5 g、聚山梨酯-80 0.25 g、丙二醇 0.25 g、甘油 0.3 g、卡波姆 934 0.115 g、水 10 g。制备工艺:称取 4.08 mg 辣椒碱,加入 0.5 g IPM 溶解后,再加入 0.25 g 聚山梨酯-80,于 50~60 °C 水浴下磁力搅拌 (600 r/min),另称取处方剩余纯化水于同温度下保温,慢慢将水相滴加到油相中,形成初乳。初乳用细胞破碎器超声,功率设置在 600~900 W (超声 5 s,间隔 3 s,共 10 次),重复 3 次,得终乳;将上述终乳与凝胶基质 (0.115 g 卡波姆 934 加入 5 g 纯化水溶胀过夜而成) 混合均匀,加入 0.25 g 丙二醇和 0.3 g 甘油,混合均匀后用三乙醇胺调节 pH 值为 6.0~7.5,制成含药量 0.025% 的辣椒碱乳胶剂,备用。

同法制备不含辣椒碱的空白乳胶剂,备用。

2.3 辣椒碱乳胶剂的质量评价

2.3.1 外观 辣椒碱乳胶剂为乳白色黏稠半固体,均匀细腻,稠度适宜,易于洗除和涂布。

2.3.2 鉴别 取辣椒碱乳胶剂 1 g,用乙醚 20 mL 溶解。取溶液 1 滴,置于滤纸上,晾干后滴加 2 滴 0.1 mol/L 的氢氧化钠溶液,置 365 nm 紫外灯光下

检测, 显蓝色荧光。

2.3.3 pH 值 取辣椒碱乳胶剂 0.1 g, 平行 3 份, 用纯化水溶解后, 置于 25 mL 量瓶中定容, 依法测定(《中国药典》2015 年版四部通则 0631), pH 值为 7.28 ± 0.07 。

2.3.4 离心实验 取辣椒碱乳胶剂 10 g, 装入带刻度的离心管内, 以 5 000 r/min 离心 30 min, 乳胶无分层现象。

2.3.5 低温稳定性试验 取辣椒碱乳胶剂 10 g, 装入离心管密封, 置于 4 °C 恒温条件下放置, 于第 1、5、10 天考察样品性状、均匀性, 各指标均未发生变化。

2.3.6 高温稳定性试验 取辣椒碱乳胶剂 10 g, 装入离心管密封, 置于 60 °C 恒温条件下放置, 于第 1、5、10 天考察本样品的性状、均匀性, 各指标均未发生变化。

2.4 辣椒碱凝胶剂的制备^[20]

取 3.21 mg 辣椒碱溶解在无水乙醇中, 与 0.5 g 甘油混合后再与凝胶基质(0.1 g 卡波姆 934 过夜溶胀在 5 g 水中而成)混合, 加入剩余水, 再加入 0.02 g 三乙醇胺, 制成含药量 0.025% 的辣椒碱凝胶剂, 备用。

2.5 乳胶剂和自制凝胶剂及市售乳膏的透皮比较

2.5.1 离体皮肤制备 取雄性 ICR 小鼠(18~20 g), 7% Na₂S 溶液脱毛。次日处死, 剪取背部皮肤, 剔除皮下脂肪层。以生理盐水洗净, 备用。

2.5.2 离体透皮实验 采用改良的 Franz 扩散池, 30%乙醇-生理盐水为接收液, (37.0±1.0) °C。在供给池中的皮肤表面加入 0.5 g 的乳胶剂、自制凝胶剂和市售乳膏, 分别于 2、4、6、8、10、12、24 h 取出 5 mL 接收液, 同时补加同体积同温度的新鲜接收液。HPLC 法测定接收介质中辣椒碱的含量, 并计算累积透皮量(Q_n)和稳态透皮速率常数(J_s)。

$$Q_n = V_0 C_n + \sum_{i=1}^{n-1} V C_i$$

Q_n 为第 n 个取样点的累积透皮量(μg), C_n 、 C_i 为第 n 个和第 i ($i \leq n-1$) 个取样点的辣椒碱浓度($\mu\text{g/mL}$), $V_0=7$ mL 为接收室的体积(mL), $V=5$ mL 为取样的体积, 有效扩散面积为 2.3 cm^2

以辣椒碱的 Q_n 对渗透时间(t)进行线性回归, 所得斜率即为辣椒碱的稳态透皮速率常数 [J_s , $\mu\text{g}/(\text{h} \cdot \text{cm}^2)$], 直线与 X 轴的交点为滞后时间(T_L , h), 结果见表 1。透皮曲线见图 5。表 1 显示市售乳膏的

表 1 各制剂中辣椒碱的经皮渗透参数 ($n=3$)

Table 1 Percutaneous permeation parameters of capsaicin from various vehicles ($n=3$)

剂型	Q_n - t 方程	$Q_n/\%$	$J_s/(\mu\text{g} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2})$	T_L/h
乳胶剂	$Q_n = 2.31 t - 0.77$	54.75	1.01	0.33
凝胶剂	$Q_n = 16.95 t^{1/2} - 16.11$	37.04	0.93	1.40
市售乳膏	$Q_n = 1.06 t - 0.08$	20.18	0.46	0.08

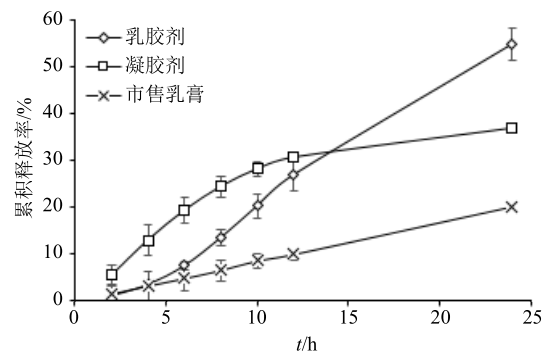


图 5 各制剂中辣椒碱的经皮渗透曲线 ($n=3$)

Fig. 5 Percutaneous permeation profiles of capsaicin from various vehicles ($n=3$)

T_L 较短, 仅为 0.08 h, 但其 J_s 较其他 2 组低。而乳胶剂的 J_s 最大, 其 T_L 较长。图 5 可得在体外 24 h 透皮实验过程中, 乳胶剂具有更强的促渗透能力, 乳胶剂累积透皮率达 54.75%, 是市售乳膏的 2.88 倍、凝胶剂的 1.5 倍。但在 12 h 以内, 凝胶剂的透过量大于乳胶剂, 这可能与凝胶剂的透过符合 Higuchi 方程有关, 可能原因是卡波姆 934 为水溶性聚合物凝胶基质, 与皮肤接触时, 皮肤表层迅速被湿润, 药物以被动扩散方式通过皮肤角质层。

2.6 乳胶剂对热板致小鼠疼痛的影响

取 ICR 雌性小鼠, 置于 (55±1) °C 的热板上, 测定每只小鼠的痛阈(指小鼠从足接触热板到其舔足的反应时间), 间隔 30 min 重复 2 次, 选择疼痛反应潜伏期在 5~30 s 的小鼠为合格鼠^[21]。取合格的 ICR 雌性小鼠 50 只, 每组 10 只, 随机分为 5 组: 模型组(空白乳胶剂), 阳性对照组(0.025% 市售辣椒碱乳膏, 0.208 mg/kg), 辣椒碱乳胶剂低剂量组(0.104 mg/kg)、中剂量组(0.208 mg/kg)、高剂量组(0.416 mg/kg)。用 7% Na₂S 对小鼠背部脱毛不小于 2 cm×2 cm, 12 h 后涂抹上述药物, 每天给药 2 次, 间隔 6 h (第 2 次给药结束后用 50%乙醇清洁给药部位), 连续 4 d。于末次给药后测定 60、90、120 min 痛阈值。超过 60 s 无反应者, 痛阈按 60 s 计。比较给药前后痛阈值的变化, 并进行 t 检

验分析, 结果见表 2。由表 2 可知与空白乳胶剂组比较, 辣椒碱乳胶剂高、中、低剂量组和市售乳膏组均能提高给药后小鼠不同时间的痛阈值; 与市售乳膏组比较, 辣椒碱乳胶剂中、高剂量对小鼠痛阈值的提高作用更加明显。空白乳胶剂组小鼠在不同时间点的痛阈值差异较大, 分析可能跟小鼠的耐受性有关, 随着时间的延长, 小鼠对热板所致的疼痛敏感, 耐受性降低, 则痛阈值降低。

2.7 皮肤刺激性实验

健康新西兰家兔 6 只, 雌雄各半, 体质量 2.0~2.4 kg, 背部脊柱两侧各剃毛约 9 cm² 的正方形面积, 随机分为 2 组, 其中 1 组为完整皮肤组 (家兔编号 1、2、5), 另 1 组将去毛部位皮肤消毒后用针

头划破至刚渗血 (呈 “#” 字形), 作为破损皮肤组 (家兔编号 3、4、6)。24 h 后, 完整皮肤组与破损皮肤组均在左侧脱毛区贴敷空白乳胶剂作为对照, 右侧贴敷辣椒碱乳胶剂, 给药面积均为 6.25 cm², 用半透膜固定。贴敷 4 h 后, 除去受试物并用温水清洁。每日给药 1 次, 连续 7 d。在每次去除药物后 1 h、再次贴敷前及末次给药去除受试物后 1、24、48、72 h 肉眼观察并记录涂敷部位红斑、水肿等刺激反应发生情况。按照皮肤刺激反应评分标准对家兔给药部位进行刺激性评价^[22-23], 结果见表 3。由表 3 可知辣椒碱乳胶剂对正常完整皮肤无刺激性, 对破损皮肤有轻微刺激性, 但这种刺激性随着用药时间的延长而消失。

表 2 辣椒碱乳胶剂对热板法致小鼠疼痛的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effect of Capsaicin emulsion on pain of mice in hot plate test ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	基础痛阈值/s	给药后痛阈值/s		
			60 min	90 min	120 min
空白乳胶剂	—	15.21 ± 3.71	14.16 ± 7.38	12.80 ± 3.25	10.03 ± 3.27
市售辣椒碱乳膏	0.208	12.70 ± 2.72	14.70 ± 2.49	14.49 ± 6.49	16.81 ± 3.57*
辣椒碱乳胶剂	0.104	12.56 ± 3.90	13.43 ± 4.84	16.64 ± 4.37	18.63 ± 2.12**
	0.208	12.88 ± 3.98	17.34 ± 5.41	18.53 ± 2.87**	22.54 ± 6.77**△
	0.416	13.59 ± 1.25	18.63 ± 6.60	22.50 ± 4.60**△	25.57 ± 7.37**△

与基础痛阈值比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与市售辣椒碱乳膏比较: △ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs basal pain threshold; △ $P < 0.05$ vs commercial capsaicin cream group

表 3 乳胶剂皮肤刺激实验评分结果

Table 3 Evaluation of skin irritation degree

组别	皮肤情况	刺激反应评分									
		1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	8 d	9 d	10 d
空白乳胶剂	完整皮肤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	破损皮肤	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
辣椒碱乳胶剂	完整皮肤	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	破损皮肤	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0

3 讨论

本研究发现, 在优化乳胶剂处方促渗剂的选择及用量中, 所选择的 3 种促渗剂对辣椒碱均无促进作用, 其中薄荷油和氮酮甚至会抑制辣椒碱的经皮渗透性, 而且在一定范围内, 浓度越高抑制作用越明显, 而桉叶油抑制作用随浓度增加而减弱, 甚至消失。

郝保华等^[24]在研究促渗剂对辣椒碱巴布剂透皮吸收的影响时发现, 桉叶油、冰片、薄荷醇、氮酮 4 种促透剂对辣椒碱都有一定程度的促进作用,

其中作用效果最佳的是桉叶油, 本实验结果与之不相符。此外对加入促渗剂的辣椒碱乳胶剂 pH 值进行测定, 发现 pH 值降低, 乳胶剂添加促渗剂之后, 导致药物体系 pH 值发生改变 (碱性药物-辣椒碱乳胶剂体系 pH 值降低, 而酸性药物美洛昔康乳胶剂体系 pH 值升高^[17]), 这与 Shokri 等^[19]在研究促渗剂对吡罗昔康乳胶剂透皮吸收的影响相一致, 该报道发现桉叶油和二乙二醇单乙醚均抑制吡罗昔康的透皮吸收, 认为是促渗剂与乳液油相中的非离子型药物竞争, 影响药物的电离平衡, 并转化为水相中

离子型药物, 体系 pH 值发生改变, 故对药物透皮效率均无促进作用。乳胶剂的具体透皮机制还需要进一步深入研究。

体外透皮实验结果表明, 乳胶剂的 24 h 累积透过率为 54.75%, 是市售乳膏的 2.88 倍、凝胶剂的 1.5 倍, 说明在体外 24 h 透皮实验过程中, 乳胶剂具有更强的促渗透能力。但在 12 h 以内, 凝胶剂的透过量大于乳胶剂, 通过曲线拟合, 乳胶剂的透过符合零级速率方程, 而凝胶剂符合 Higuchi 速率方程, 即渗透的初期凝胶外层吸附的药物呈现突释效应, 原因可能是卡波姆为水溶性聚合物凝胶基质, 在其与皮肤接触时, 皮肤表层迅速被湿润, 药物以被动扩散方式通过皮肤角质层。而乳胶剂可能通过破坏皮肤角质层层脂结构, 减弱药物经皮吸收的屏障作用, 从而起到促渗的作用。

辣椒碱具有长效镇痛作用, 但所表现出的疼痛抑制率不仅和给药途径有关, 还与动物来源、药效学模型、制剂等有关^[25-32]。实验设计中醋酸扭体法和热板法因操作方便、简单易行, 故应用最为广泛, 但对于不同镇痛效果和镇痛机制的药物, 产生的疼痛抑制率不同。热板法是经典的疼痛造模法, 对组织损伤最小、重复性好, 适用于神经病理性疼痛, 针对麻醉性镇痛药, 对甾体类抗炎药不敏感。扭体法疼痛模型一般适用于急性或手术后疼痛, 针对弱镇痛药, 其因个体差异而缺乏特异性, 需与其他疼痛模型实验进行比较及参考。故采用小鼠热板法考察辣椒碱乳胶剂镇痛作用, 结果表明中、高剂量辣椒碱乳胶剂均具有显著的镇痛作用。此外进行家兔皮肤刺激性考察, 辣椒碱乳胶剂对正常完整皮肤无刺激性, 对破损皮肤有轻微刺激性, 但这种刺激性随着用药时间的延长而消失, 为制备辣椒碱乳胶剂及其临床安全合理用药提供了实验依据。

参考文献

- [1] 党元野, 陈修平, 张庆文, 等. 辣椒碱的药理作用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2009(4): 84-89.
- [2] 刘本臣. 辣椒碱的研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(12): 1917-1918.
- [3] 陈孝储, 刘 蒙, 蒋长增, 等. 辣椒碱制剂及其应用研究 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2011, 20(3): 227-230.
- [4] 吴培诚, 彭学东. 低刺激辣椒碱凝胶的镇痛消炎作用初探 [J]. 国际医药卫生导报, 2008, 14(7): 82-84.
- [5] Harding L M, Murphy A, Kinnman E, et al. Characterization of secondary hyperalgesia produced by topical capsaicin jelly—a new experimental tool for pain research [J]. *Eur J Pain*, 2001, 5(4): 363-371.
- [6] 申宝德, 沈成英, 徐玲霞, 等. 纳米混悬凝胶剂在中药经皮给药中的应用进展 [J]. 中草药, 2017, 48(23): 5012-5018.
- [7] 张丽华. 外用凝胶剂的研究进展 [J]. 海峡药学, 2016, 28(1): 8-10.
- [8] 董 莉, 蒋金珩, 郭 菲, 等. 复方库拉索芦荟多糖凝胶剂处方工艺研究及其体外释药特性评价 [J]. 中草药, 2016, 47(24): 4345-4350.
- [9] 荣 蓉. 联苯苄唑和酮洛芬乳胶剂的研制 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [10] 马 蕊, 蒋宇轩, 牛喜草, 等. 格列本脲乳胶剂的制备及初步药效学 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(11): 845-849.
- [11] 荣 蓉, 陈继平, 刘淑琴, 等. 联苯苄唑乳胶剂的制备及质量考察 [J]. 中国药理学杂志: 网络版, 2008, 6(5): 219-226.
- [12] 王凯平, 张 玉, 张 翼, 等. 恶丙噻乳胶剂的制备、含量测定及抗炎作用研究 [J]. 中国现代应用药学, 2001, 18(6): 447-448.
- [13] 谭 喆, 方 亮, 张晶颖. 格列吡嗪乳胶处方筛选及初步药动-药效学 [J]. 沈阳药科大学学报, 2010, 27(3): 174-179.
- [14] 张鹏威, 高文远, 张 莉, 等. 辣椒碱微乳动物体外、在体透皮实验 [J]. 中国药房, 2009, 20(4): 266-268.
- [15] 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): 964-966.
- [16] Warisnoicharoen W, Lansley A B, Lawrence M J. Nonionic oil-in-water microemulsions: The effect of oil type on phase behaviour [J]. *Int J Pharm*, 2000, 198(1): 7-27.
- [17] 张晶颖. 美洛昔康乳胶剂的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [18] López-Cervantes M, Escobar-Chávez J J, Casas-Alancaster N, et al. Development and characterization of a transdermal patch and an emulgel containing kanamycin intended to be used in the treatment of mycetoma caused by *Actinomyces madurae* [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2009, 35(12): 1511-1521.
- [19] Shokri J, Azarmi S, Fasihi Z, et al. Effects of various penetration enhancers on percutaneous absorption of piroxicam from emulgels [J]. *Res Pharm Sci*, 2012, 7(4): 225-234.
- [20] 刘晓阳, 刘锡联, 曹丰亮, 等. 酮咯酸氨丁三醇凝胶剂体外经皮渗透研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(1): 56-58.
- [21] 谢明华. 利多卡因微乳凝胶外用制剂的制备及药效学

- 评价 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [22] 刘 森. 青风藤巴布剂的研究 [D]. 西安: 西北大学, 2009.
- [23] 杨基森. 巴布剂 [M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 2005.
- [24] 郝保华, 马 玲. 促透剂对辣椒碱巴布剂透皮吸收的影响 [J]. 中草药, 2005, 36(7): 1016-1017.
- [25] 吴东海, 吉海旺, 沈 霖. 辣椒碱软膏治疗关节痛 135 例 [J]. 中华医学研究杂志, 2005, 5(2): 115-117.
- [26] Sharma S K, Vij A S, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin [J]. *Eur J Pharm*, 2013, 720(1/3): 55-62.
- [27] Hayes A G, Skingle M, Tyers M B. Effects of single doses of capsaicin on nociceptive thresholds in the rodent [J]. *Neuropharmacology*, 1981, 20(5): 505-511.
- [28] 许莉妍, 朱 靖. 辣椒碱的抗炎镇痛作用研究 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(7): 942-944.
- [29] 吴铁松, 沈时鹏, 吴丽霞. 辣椒碱柔性脂质体三种给药途径的镇痛作用研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(3): 267-269.
- [30] 吴明光. 新型长效镇痛药辣椒碱研究进展 [J]. 中国新药杂志, 1994, 3(4): 10-13.
- [31] Gamse R. Capsaicin and nociception in the rat and mouse (possible role of substance P) [J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 1982, 320(3): 205-216.
- [32] 纪良霞. 辣椒碱的提取和合成研究 [D]. 南宁: 广西大学, 2006.