

驻极体与化学促渗剂对美洛昔康促渗作用的比较研究

侯雪梅¹, 崔黎丽^{1*}, 江 健², 李国栋¹, 梁媛媛², 宋茂海², 孔玉秀¹, 程 亮²

(1. 第二军医大学药学院无机化学教研室, 上海 200433; 2. 第二军医大学基础部数理化学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的:**比较驻极体与化学促渗剂对美洛昔康的促渗作用。**方法:**以美洛昔康贴剂为对照组,以加化学促渗剂的美洛昔康贴剂、驻极体美洛昔康贴剂和加入化学促渗剂的驻极体美洛昔康贴剂为实验组,利用改良的 Franz 扩散池,用紫外分光光度仪于 362 nm 处测定各类贴剂中主药的光密度并求算其 10 h 内的累积渗透量,并与对照组 10 h 内累积渗透量相比,比较驻极体与化学促渗剂对美洛昔康的体外促渗能力及驻极体与化学促渗剂的协同作用。**结果:**(1)1%、3%、5% 氮酮美洛昔康贴剂作用离体皮肤 10 h,其累积渗透量分别为对照组的 1.20、1.33、1.26 倍($P<0.05$),促渗能力由大到小依次排序为:3% 氮酮>5% 氮酮>1% 氮酮;(2)除 20% 丙二醇外,化学促渗剂(1%、3%、5% 氮酮,10% 油酸乙酯,1% 薄荷油,30% 二甲亚砜)对美洛昔康均有促渗作用;其中以 10% 油酸乙酯促渗能力最强,为对照组的 1.86 倍($P<0.05$);(3)驻极体对美洛昔康的促渗作用优于选用的化学促渗剂,为对照组的 2.16 倍($P<0.05$);(4)驻极体可增强化学促渗剂的促渗作用,加入化学促渗剂的驻极体美洛昔康贴剂与加化学促渗剂的美洛昔康贴剂相比,其促渗能力提高到 1.14~2.82 倍($P<0.05$)。**结论:**驻极体具有优良的药物透皮吸收促进作用,可作为一种新型促渗方法用于体外透皮。

[关键词] 驻极体;美洛昔康;贴剂;化学促渗剂;累积渗透量

[中图分类号] R 971.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)07-0709-05

Comparison of electret and chemical enhancers in enhancing transdermal delivery of meloxicam

HOU Xue-mei¹, CUI Li-li^{1*}, JIANG Jian², LI Guo-dong¹, LIANG Yuan-yuan², SONG Mao-hai², KONG Yu-xiu¹, CHENG Liang²
(1. Department of Inorganic Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Physics and Mathematics, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

[ABSTRACT] **Objective:** To compare the effects of electret and chemical enhancers in enhancing the transdermal delivery of meloxicam. **Methods:** The study was divided into 4 groups, including meloxicam patch group (control), chemical enhancer + meloxicam patch group, electret meloxicam patch, and electret + chemical enhancer + meloxicam patch group. The *in vitro* skin permeation of meloxicam from patches was examined by using a modified Franz diffusion cell. Ultraviolet spectrophotometry (362 nm) was used to analyze the drug concentration in the receptor. The 10 h-cumulated permeation amount of meloxicam from patches was calculated in 3 experimental groups and were compared with that the control group. The enhancing abilities of electret and chemical enhancers were compared and the synergistic effect of them was assessed. **Results:** (1) 1%, 3% and 5% azones showed 1.20, 1.33, and 1.26 fold-increases in the 10 h-cumulated permeation of meloxicam respectively as compared with control group ($P<0.05$). (2) Most of the chemical enhancers used in this study (1%, 3% and 5% azones, 10% ethyl oleate, 1% menthol, and 30% sulphoxiade), except for 20% propylene glycol, had enhancing effect on transdermal delivery of meloxicam. Ethyl oleate (10%) was proven to be the most potent enhancer, showing a 1.86-fold cumulated permeation that of the control group ($P<0.05$); (3) Electret was more potent than the chemical enhancers in promoting meloxicam transdermal delivery, showing a 2.16-fold cumulated permeation that of control group ($P<0.05$); (4) Electret improved the enhancing effect of chemical enhancers in this study. The cumulated permeation of meloxicam in electret + chemical enhancer + meloxicam patch group was 1.14-2.82 folds that of the chemical enhancer + meloxicam patch group ($P<0.05$). **Conclusion:** Electret has a good promoting effect for transdermal drug delivery and can be used as a novel enhancer in transdermal delivery of drugs.

[KEY WORDS] electret; meloxicam; patch; chemical enhancers; cumulated permeation amount

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(7): 709-713]

美洛昔康是一种高效非甾体抗炎药(NSAID),主要用于治疗类风湿性关节炎和骨关节炎^[1]。市场上有针剂、片剂和胶囊剂。作为第一个上市的 COX-2 抑制剂,其具有良好的抗炎作用和极小的胃肠道不良反应。但它并无胃肠道黏膜保护作用,不适于有胃肠道疾病的患者^[2]。据报道^[3],美洛昔康口服能

[基金项目] 国家自然科学基金(50577066);军队“十一五”科技攻关项目(06H022)。Supported by National Natural Science Foundation of China(50577066) and Project of the “11th Five-Year Plan” for Tackling Scientific Program of PLA(06H022)。

[作者简介] 侯雪梅,硕士。E-mail:houxue mei98@126.com

* Corresponding author. E-mail:cuilili39@hotmail.com

增加肠的通透性,对肝脏也有一定的不良反应。

经皮给药系统是控制释放药物通过完整皮肤的一种药物剂型,药物可绕过胃肠道进入血液循环,发挥局部或全身的治疗作用。但由于皮肤的天然屏障效应,有治疗意义的药物如美洛昔康难以通过皮肤给药达到治疗效果。用于促进药物的经皮渗透方法有很多,这些促渗方法包括:(1)物理方法,离子导入和电致孔技术等;(2)化学方法,前体药物的合成;(3)生物学方法,皮肤角质层的水合、脱脂或剥离等;(4)药剂学方法,添加适宜促渗剂的方法等^[4-6]。其中,药剂学方法是迄今研究最多也应用最广的经皮渗透促进方法。常用的化学促渗剂有氮酮、油酸乙酯、薄荷油、丙二醇、二甲亚砜等,其促渗的基本机制是通过可逆的改变角质层的结构或者通过增加药物在皮肤中的溶解度来促进药物的吸收^[7]。

驻极体是一类能够长期储存空间电荷和偶极电荷的功能电介质材料^[8],利用驻极体的静电效应和微电流能改变皮肤角质层内的脂质双层排列方式,形成大量暂时的可渗透的新孔道^[9-10]。因此,驻极体有望作为新型的物理促渗方法用于药物的经皮吸收。

本实验以美洛昔康为模型药物,通过比较研究驻极体与化学促渗剂对美洛昔康的经皮吸收,阐明驻极体促渗美洛昔康的机制,为开发新型关节炎镇痛贴剂驻极体美洛昔康贴剂奠定理论基础。

1 材料和方法

1.1 仪器和试剂、动物 改良 Franz 扩散池(复旦大学玻璃仪器厂);FA1004 型电子天平(上海天平仪器厂);Cary100 紫外分光光度计(美国 Varian 公司)。栅控电晕充电系统(CORONATROL, Model 152A, Monroe Electronics Co. USA),SD803 表面电位计(机械电子部上海电动工具厂)。

美洛昔康原料(上海康鸣高科技有限公司,批号:20060201,纯度 99.6%);柠檬酸丁酯(上海化学试剂公司,纯度 $\geq 99.0\%$);Eudragit E100(德国 Röhm 公司赠送);氮酮(福建寿宁美菲思生物化学制品厂,纯度 $\geq 99.0\%$);丙二醇(上海国药集团化学试剂有限公司,纯度 $\geq 99.0\%$);油酸乙酯(上海飞祥化工厂,纯度 $\geq 98.0\% \sim 102.0\%$);薄荷醇(上海新华香料厂,纯度 $\geq 99.0\%$);二甲亚砜(上海国药集团化学试剂有限公司,纯度 $\geq 99.0\%$);其他均为分析纯。

Sprague-Dawley(SD) 雄性大鼠,购自第二军医大学实验动物中心。

1.2 驻极体材料 聚丙烯膜(polypropylene,PP),日本东丽株式会社(TORAY FAN. BO.)生产的

商品膜,膜厚 13 μm 。

1.3 贴剂的制备

1.3.1 空白贴剂的制备 (1)0.250 g Eudragit E100 用 4 ml 丙酮溶解后放置过夜,然后加入 0.125 g 柠檬酸丁酯。取所有待考察的化学促渗剂(氮酮、油酸乙酯、薄荷醇、二甲亚砜、丙二醇)适量加入该液体中,混合均匀;(2)将该液体铺于 8 cm \times 16 cm 聚丙烯膜(PP)膜上,自然干燥 12 h,覆盖防粘层。

1.3.2 美洛昔康贴剂(对照组)的制备 (1)0.250 g Eudragit E100 用 4 ml 丙酮溶解后放置过夜,然后加入 0.125 g 柠檬酸丁酯,溶解后,边搅拌边加入 0.645 g 美洛昔康混合均匀,得黄色透明黏稠液体;(2)与空白贴剂(2)相同。

1.3.3 加化学促渗剂的美洛昔康贴剂(实验组 A)的制备 (1)与对照组(1)相同;(2)在该液体中分别加入化学促渗剂(1%、3%、5%氮酮、10%油酸乙酯、1%薄荷醇、30%二甲亚砜、20%丙二醇),分别制备得 7 种不同的液体;(3)与空白贴剂(2)相同,制备得 7 种含不同化学促渗剂的美洛昔康贴剂。

1.3.4 驻极体美洛昔康贴剂(实验组 B)的制备 (1)和(2)与对照组(1)和(2)相同;(3)对美洛昔康贴剂实施常温电晕充电,用表面电位计测量,使加在药物上的表面电压稳定在 -150 V ,制备得驻极体美洛昔康贴剂。

1.3.5 加化学促渗剂的驻极体美洛昔康贴剂(实验组 C)的制备 (1)、(3)与实验组 A(1)、(3)相同;(4)与实验组 B(3)相同,制备得 7 种驻极体美洛昔康贴剂。

1.4 贴剂的体外透皮特性考察

1.4.1 鼠皮的处理 将健康的雄性大鼠(200~250 g)用乙醚麻醉,用电动剃毛刀去其腹部鼠毛,处死,立即剥离皮肤,用脱脂棉去除皮下脂肪组织和粘连物,用生理盐水反复冲洗干净,将鼠皮平铺在两层滤纸中,再用铝箔包好,存放于 $-25\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱中待用。

1.4.2 检测波长的选择 将美洛昔康原料溶于磷酸缓冲液(PBS,pH=7.8)中,在 200~500 nm 波长范围内进行紫外扫描;将鼠皮用 PBS 浸泡 12 h,以 0.45 μm 孔径的微孔滤膜过滤,滤液于同样波长范围内进行紫外扫描;将空白贴剂剪碎,浸泡于磷酸缓冲液中 12 h,以 0.45 μm 孔径的微孔滤膜过滤,滤液在同样波长范围内进行紫外扫描。

1.4.3 标准曲线的建立 称取 0.150 g 美洛昔康,溶于少量 DMF 中,然后慢慢滴加到鼠皮在 PBS (pH=7.8)中的浸泡液中,并用其定容到 250 ml。移取 0.06、0.08、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.2、1.6、

2.0、2.4 ml 于 10 ml 的容量瓶中,用 PBS 稀释至刻度,在 362 nm 下测定其光密度值(D),以 D 值对浓度进行线性回归,得标准曲线方程。

1.4.4 回收率的测定 配制高、中、低 3 种浓度的美洛昔康溶液(溶剂为鼠皮在 PBS 中的浸泡液),在 362 nm 处测其 D 值。代入上述标准曲线方程,求得量和实投量之比,即为回收率。

1.4.5 各组贴剂体外累积渗透量测定 美洛昔康为烯醇酰胺类弱酸性药物,不易溶于水,在偏碱性的条件下溶解度增加,为了保证其在透皮实验中大部分时间点的药物浓度均在定量线以上和保证理想的漏槽条件,本文选择接受介质为 pH=7.8 磷酸缓冲液(pH<8 的环境不会破坏皮肤的屏障作用)。将配制好的各组(对照组、实验组 A、B、C)贴剂粘贴在已剥离的新鲜的大鼠皮肤的角质层上,利用改良的 Franz 扩散池,控制水浴温度(32 ± 0.5) $^{\circ}\text{C}$,磁力搅拌速度为 320 r/min,在 1、2、4、6、8 和 10 h 取样,每次取样 4 ml,并补充等量的接受介质,用紫外分光光度仪于 362 nm 处测定其 D 值。考虑到鼠皮不同部位及个体之间的差异性,实验中每个处方体外累积

渗透量实验重复 4 次。

美洛昔康的体外累积渗透量(Q)可依据下面的公式计算:

$$c_{\text{correct}} = c_n + V_0/V \sum_{i=n-1}^{i=1} c_i$$

$$Q = c_{\text{correct}} \times V/A$$

式中 V 为接受室容积, V_0 为取样体积, c 为供给室美洛昔康浓度, c_n 为第 n 点的实测浓度, c_{correct} 为第 n 点的校正浓度, $\sum c_i$ 为该取样点前测定浓度之和, Q 为美洛昔康在 n 时间内的累积渗透量(本实验中, $V=6.4$ ml, $V_0=4$ ml, $A=3.14$ cm 2)。

1.5 统计学处理 组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 检测波长的选择 图 1A~1C 分别为美洛昔康、鼠皮溶出物、空白贴剂在 200~500 nm 波长范围内的紫外扫描图。在 362 nm 处美洛昔康有最大吸收,而鼠皮溶出物、空白贴剂在此波长对美洛昔康的测定无干扰,故选择 362 nm 处测定美洛昔康的含量。

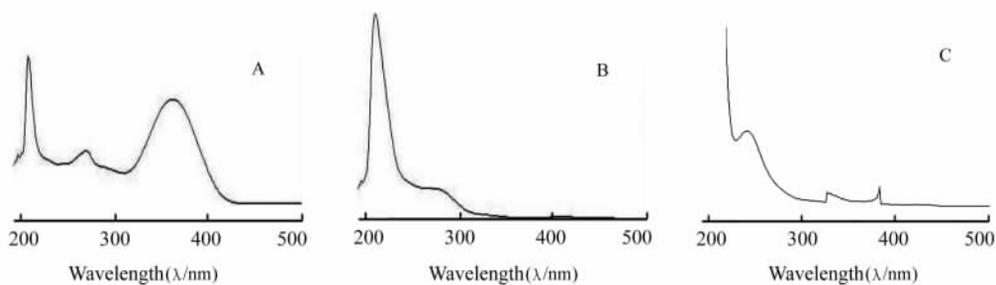


图 1 美洛昔康原料(A)、鼠皮溶出物(B)及空白贴剂(C)的紫外扫描图

Fig 1 The ultraviolet images of meloxicam(A), rat skin (B) and blank patch(C) in PBS(pH=7.8)

2.2 标准曲线方程 以 D 值对浓度进行线性回归,得标准曲线方程: $D=0.059c+0.007$ ($n=3$), $r=0.999$,可见在 0.3624~14.496 $\mu\text{g/ml}$ 内两者具有良好的线性关系。

2.3 回收率 结果见表 1,可见鼠皮溶出物对美洛昔康加样回收率无影响。

2.4 化学促渗剂对美洛昔康体外透皮吸收的影响

图 2 为实验组 A 中不同浓度氮酮的美洛昔康贴剂与对照组美洛昔康贴剂 10 h 内的体外累积渗透量图。1%、3%、5% 氮酮美洛昔康贴剂作用离体皮肤 10 h,其累积渗透量分别为 (16.41 ± 2.66)、(18.51 ± 6.76)、(17.58 ± 5.37) $\mu\text{g/cm}^2$,分别是对照组 (13.93 ± 5.55) $\mu\text{g/cm}^2$ 的 1.20、1.33、1.26 倍 ($P<0.05$),促渗能力由大到小排序为:3% 氮酮>5%

氮酮>1% 氮酮。图 3 为实验组 A 中不同化学促渗剂(除氮酮外)的美洛昔康贴剂与对照美洛昔康贴剂的体外累积渗透量图。除 20% 丙二醇对美洛昔康的体外透皮有轻微的抑制作用外,其余化学促渗剂对美洛昔康均有促渗作用。其中,10% 油酸乙酯的促渗能力最强,为对照组的 1.86 倍 ($P<0.05$)。

2.5 驻极体对美洛昔康体外透皮吸收的影响 图 4 给出了驻极体与 10% 油酸乙酯美洛昔康贴剂作用离体皮肤 10 h 的体外累积渗透量图。驻极体美洛昔康贴剂作用离体皮肤 10 h 的体外累积渗透量为 (30.15 ± 4.49) $\mu\text{g/cm}^2$,分别为对照组、10% 油酸乙酯实验组 A 的 2.16 倍 ($P<0.05$) 和 1.16 倍 ($P<0.05$)。表明对美洛昔康而言,驻极体具有比化学促渗剂更好的促渗能力。

2.6 驻极体对化学促渗剂促渗能力的影响 表2给出了实验组A和实验组C 10 h内的体外累积渗透量的实验结果。实验发现;实验组C 10 h内的体外累积渗透量高于实验组A,增渗倍数在1.14~2.82倍之间。

表1 美洛昔康方法回收率

Tab 1 Recovery rate of meloxicam

(n=3, $\bar{x} \pm s$)

Add amount ($\rho_B/\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Found ($\rho_B/\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	Recovery (%)
1.208	1.20 ± 0.09	99.17 ± 0.19
7.248	7.24 ± 0.05	99.89 ± 0.17
12.08	12.01 ± 0.03	99.45 ± 0.14

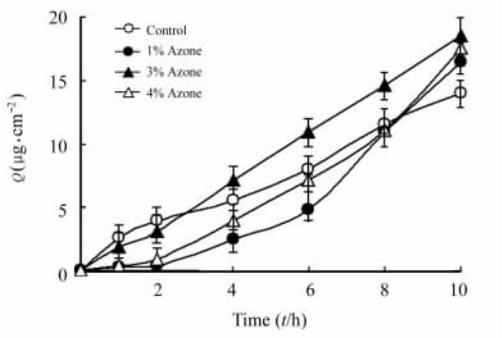


图2 不同浓度氮酮对美洛昔康透皮吸收的影响
Fig 2 Effect of different concentrations of azone on permeation of meloxicam through rat skin

n=4, $\bar{x} \pm s$

表2 实验组A与实验组C 10 h美洛昔康体外累积透皮量

Tab 2 10 h-cumulated permeation of meloxicamin *in vitro* in group A and C

Chemical enhancers	Cumulated permeation amount of meloxicamin ($\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$, 10 h, n=4)		Increased folds
	Group A	Group C	
1% Azone	16.41 ± 2.66	23.32 ± 2.24	1.42 *
3% Azone	18.51 ± 6.76	52.13 ± 5.88	2.82 * *
5% Azone	17.58 ± 5.37	22.04 ± 2.34	1.25 *
10% Ethyl oleate	25.94 ± 5.29	63.12 ± 7.55	2.43 * *
20% Propylene glycol	11.23 ± 3.00	22.90 ± 6.07	2.04 *
1% Menthol	19.10 ± 4.91	28.75 ± 6.33	1.51 *
30% Sulphoxide	17.38 ± 5.72	19.81 ± 4.34	1.14

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs group A

3 讨论

氮酮对亲水和亲脂性药物都有促渗作用。氮酮的促渗效应呈强的浓度依赖性,也往往受到药物载体的影响。本研究中,3%氮酮的促渗作用最强,为对照组的1.33倍($P < 0.05$)。这可能是因为在美洛昔康在不同浓度的氮酮中,其溶解度也有差异,在3%氮酮中其溶解度可能相对大一些;也可能是因为美洛昔康与不同浓度氮酮共同作用于皮肤,对皮肤

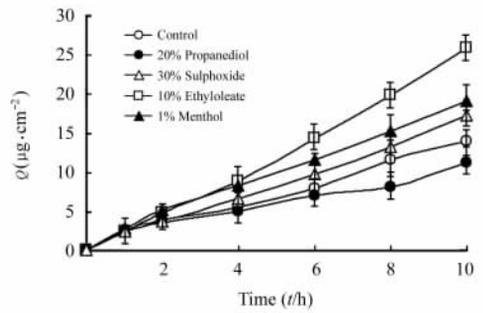


图3 化学促渗剂对美洛昔康透皮吸收的影响
Fig 3 Effect of chemical enhancers on permeation of meloxicam through rat skin

n=4, $\bar{x} \pm s$

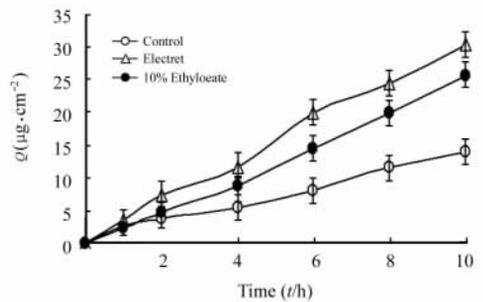


图4 驻极体与10%油酸乙酯对美洛昔康体外透皮吸收的影响

Fig 4 Effect of 10% ethyl oleate and electret on permeation of meloxicam through rat skin

n=4, $\bar{x} \pm s$

结构的影响亦不同。Afouna等^[11]认为:在经皮给药系统中,氮酮的促渗作用可能与药物的分配参数、细胞膜的渗透性、磷酸化等因素相互影响。氮酮对美洛昔康的具体而确切促渗机制还有待进一步研究。

常用的化学促渗剂对美洛昔康均有不同程度的促渗作用。其中,10%油酸乙酯促渗能力最强,为对照组的1.86倍($P < 0.05$)。油酸乙酯属于脂肪酸类化合物,具有油酸一样的渗透促进效果。10%油酸乙酯对美洛昔康的促渗作用可能是因为:一方面,

由于相似相溶原理, 10%油酸乙酯增加了美洛昔康在皮肤中的溶解度和皮肤中的保留量; 另一方面, 美洛昔康为亲脂性药物, 油酸乙酯作用于脂质双分子层的疏水尾基团, 它们插入这些整齐排列的疏水链之间, 改变其有序状态, 增加脂质的流动性, 从而有利于脂性药物的扩散^[12]。丙二醇在透皮制剂中经常用作溶媒或载体, 对药物起到溶解或混合作用。单独作为促渗剂时适合于那些在丙二醇中有较大溶解度的极性药物^[12]。美洛昔康为亲脂性药物, 在丙二醇中几乎不溶, 这可能是在本实验中丙二醇促渗效果不佳的原因之一。

驻极体对美洛昔康的促渗作用优于选用的化学促渗剂, 为对照组 2.16 倍 ($P < 0.05$)。驻极体是能够长期提供静电场和微电流的生物电介质材料。驻极体作用离体皮肤, 它产生的静电场和微电流可导致角质层状类脂层的结构改变和皮肤附属器毛囊口的拓宽, 使皮肤产生大量新孔道, 而且能使新增的孔道持续开放; 同时还增加了脂质分子的流动性^[9-10]。这些结果可直接导致角质层结构的改变, 从而促进了药物的渗透。此外, 驻极体的促渗效果还可能与药物所带电荷的性质有关。本实验中选用的模型药物美洛昔康属弱酸性药物, 带负电荷。负极性驻极体产生的静电场对负极性美洛昔康具有相斥作用, 导致美洛昔康通过皮肤的药量增加。

虽然驻极体可增强化学促渗剂的促渗作用, 但这种作用并不全表现为协同作用。如加 10%油酸乙酯驻极体贴剂和加 3%氮酮驻极体贴剂中, 驻极体与化学促渗剂表现为协同作用。这两种驻极体贴剂中, 美洛昔康体外透皮量比实验组 B 和与它们相对应的实验组 A 体外透皮量都要大且超过这两种剂型单纯的加和。但本实验中考察的其他几种化学促渗剂(1%薄荷油、30%二甲亚砷、20%丙二醇、5%氮酮、1%氮酮)却并没与驻极体表现为协同作用。在本实验研究的时间段内, 驻极体的加入只是增强化学促渗剂的促渗作用, 但却抑制了驻极体的促渗作用。实验组 C(除 10%油酸乙酯且驻极的贴剂和 3%氮酮且驻极的贴剂外)的 10 h 内美洛昔康体外累积渗透量都比实验组 B($30.15 \mu\text{g}/\text{cm}^2$)的体外累积渗透量要小。这可能是由于: 化学促渗剂种类的不同, 对驻极体电场的屏蔽作用的程度也不同; 药物在皮肤角质层中形成了药物贮库, 驻极体与化学促渗剂的作用在 10 h 的时间段内没有充分显示出来;

或者是因为这些化学促渗剂与驻极体有某些共同的促渗途径, 它们的合用导致了驻极体的部分经皮促渗途径被抑制。特别是氮酮, 由于氮酮浓度的不同导致了驻极体与它相互影响方式的不同。这说明化学促渗剂种类和浓度的不同均会影响到驻极体与化学促渗剂的相互作用。这方面的机制还有待于进一步的研究。

以上实验结果提示我们: 驻极体作为经皮给药系统的促渗方法有很好的应用前景。本实验综合考虑驻极体与 10%油酸乙酯的相互作用, 决定选择 10%油酸乙酯和驻极体作为美洛昔康贴剂的促透剂。美洛昔康驻极体贴剂的药动学和药效学实验正在研究中。

[参考文献]

- [1] Prouse P J, Bevis P J, Bluhmki E, et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of meloxicam tablets in patients with osteoarthritis[J]. *Clinic Therapeut*, 1996, 18: 429-439.
- [2] 王庆利, 盛春元, 赵桂宏. 新型非甾体抗炎药 COX-2 选择性抑制剂的研究及应用进展[J]. *中国药房*, 2001, 12: 304-306.
- [3] 王从容, 赵 娥. 美洛昔康凝胶的制备[J]. *中国医院药学杂志*, 2005, 25: 369-370.
- [4] Burgess S E, Zhao Y, Sen A, et al. Resealing of electroporation of porcine epidermis using phospholipids and poloxamers[J]. *Int J Pharm*, 2007, 336 : 269-275.
- [5] Wu X M, Todo H, Sugibayashi K. Effects of pretreatment of needle puncture and sandpaper abrasion on the *in vitro* skin permeation of fluorescein isothiocyanate (FITC)-dextran[J]. *Int J Pharm*, 2006, 316: 102-108.
- [6] Barichello J M, Handa H, Kisyuku M, et al. Inducing effect of liposomalization on the transdermal delivery of hydrocortisone: creation of a drug supersaturated state[J]. *J Contr Rel*, 2006, 115: 94-102.
- [7] Wang Y P, Thakur R, Fan Q X, et al. Transdermal iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 60: 179-191.
- [8] 夏钟福. 驻极体[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 2-7.
- [9] 崔黎丽, 江 键, 张 利, 等. 驻极体促进水杨酸甲酯的体外透皮释药[J]. *第二军医大学学报*, 2001, 22: 415-417.
- [10] 韩 冬, 崔黎丽, 李国栋, 等. 利多卡因驻极体凝胶贴剂的研究 [D]. 中国优秀硕士学位论文全文数据库, 2005: 1-53.
- [11] Afouna M I, Fincher T K, Zaghoul A A, et al. Effect of azone upon the *in vivo* antiviral efficacy of cidofovir or acyclovir topical formulations in treatment/prevention of cutaneous HSV-1 infections and its correlation with skin target site free drug concentration in hairless mice[J]. *Int J Pharm*, 2003, 253: 159-168.
- [12] 梁秉文. 经皮给药制剂[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1992: 146-153.

[收稿日期] 2007-03-20

[修回日期] 2007-05-14

[本文编辑] 尹 茶