

## 促进药物经皮吸收的方法研究进展

杨红<sup>1,2</sup>,任冬冬,周天鸿<sup>1</sup> (1.暨南大学生命科学技术学院,广东 广州 510632, 2.广东药学院基础学院,广东 广州 510006)

**[摘要]** 目的 介绍经皮给药系统中促进药物经皮吸收的一些方法。方法 查阅国内外相关文献,对经皮给药制剂的透皮促进方法进行了归纳分析。结果 透皮促进方法是经皮给药制剂研制的关键。结论 随着新方法和新技术的不断涌现,经皮给药制剂这一具有多种优点的给药形式可望在治疗领域发挥重要的作用。

**[关键词]** 经皮给药系统;透皮促进方法;研究进展

**[中图分类号]** R94 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)02-0097-05

自1981年美国Alza公司的东莨菪碱贴剂上市以来,经皮给药制剂已成为研究热点。经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是指经皮肤给药,使药物通过皮肤各层进入体循环并达到有效血药浓度,从而产生全身或局部治疗作用,实现疾病治疗或预防的一类制剂。而由于人体皮肤角质层的屏障作用,许多药物的皮肤渗量不能满足治疗要求,因此促进透皮吸收的研究,在经皮给药制剂的研制过程中受到广泛重视。近年来,许多促进药物经皮吸收的技术和方法广泛发展,本文将对此进行综述。

### 1 促进药物经皮吸收的物理化学方法

**1.1 透皮促渗剂** 透皮促渗剂是促进药物经皮吸收研究的首选,在其作用机制上,目前被广泛接受的是Barry提出的脂质蛋白分配理论。近年来开发了大量的新型促渗剂和中药促渗剂,如氮酮、壳聚糖和柠檬油等等。

氮酮是目前常用的新型且安全有效的透皮促渗剂,研究表明其作用机制可能是由于与皮肤角质层间质的脂质发生作用,增加其流动性,减小了药物的扩散阻力<sup>[1]</sup>。氮酮最佳促透浓度为0.1%~5%,对亲水性药物作用大于亲脂性药物,起效缓慢,滞后时间可达2~10 h,但作用时间可长达几日,制剂组分能显著影响其促透作用,另外,凡士林也会减弱其促透作用。高金波等<sup>[2]</sup>研究水溶性氮酮和月桂氮酮对盐酸环丙沙星透皮吸收的影响,结果表明2%的水溶性氮酮、1%的月桂氮酮对盐酸环丙沙星均有显著的透皮吸收促进作用,且

2%的水溶性氮酮对盐酸环丙沙星的透皮吸收效果最好。壳聚糖也是一种新型促渗剂,壳聚糖是目前研究最多的多糖类天然高分子,对于生物体来说,壳聚糖具有优良的生物相容性和降解性。何文等<sup>[3]</sup>以N-三甲基壳聚糖为促渗剂,研究其对雌二醇凝胶的透皮促进作用,结果表明,N-三甲基壳聚糖与2%氮酮的促渗效果相似。

中药或天然植物本身就有一定的促渗作用,它们大多属于芳香类且具有挥发性。如柠檬油则是属于中药促渗剂,据文献报道,动物体内实验表明,以柠檬油为促渗剂的贴片效果明显优于普通贴片<sup>[4]</sup>。薄荷醇属于单萜类化合物,也是常用的中药促渗剂。朱建平等<sup>[5]</sup>采用多波长面积积分紫外分光光度法研究了薄荷醇的透皮吸收促进作用,结果与不含促透剂的对照组比较,薄荷醇可显著提高酮康唑的经皮渗透,3%的薄荷醇可以使酮康唑的透皮吸收率增加2.16倍。其它的中药促渗剂还有冰片、桉油、松节油、土荆芥油、川芎醚提取物以及小豆蔻丙酮提取物等。近年来,由于中药经皮促进剂具有效果好、副作用小等特点,从中药中寻找经皮吸收促进剂已日益引起人们的重视。

另外,研究发现,按一定比例把部分促渗剂组合成二元或多元的复合促渗剂,可取得比单一促渗剂更好的促渗效果。黄绳武等<sup>[6]</sup>对氮酮、十六醇、月桂醇硫酸钠、丙二醇4种透皮吸收促进剂单独应用和任意两种合用的促进效果进行考察,结果氮酮和丙二醇以2%:1.5%混合的促进效果最好。习丹等<sup>[7]</sup>研究了不同促渗剂对咪康唑透皮吸收作用,使用了不同浓度的月桂氮酮、油酸、薄荷脑和丙二醇及混合物,结果表明,促渗强弱顺序依次为2%氮酮+5%油酸、3%氮酮+3%丙二醇、2%氮酮+3%丙二醇、3%氮酮+5%油酸、2%氮酮+5%薄荷脑、3%氮酮+5%薄荷脑、2%氮酮、3%氮酮、1%氮酮、5%

**[基金项目]** 广州市科技计划重点项目(2008Z1-E681);广东省科技计划项目(2009B030801343)。

**[作者简介]** 杨红(1965-),女,教授,博士研究生。E-mail: yanghong@gdpu.edu.cn

**[通讯作者]** 周天鸿。Tel: (020) 85228003, E-mail: tzth@jnu.edu.cn

油酸、3%丙二醇、5%薄荷脑,说明复合促渗剂优于单一促渗剂。

**1.2 离子导入法** 离子导入法是指在电场的作用下,将带电荷的化合物导入皮肤的一种方法。通常是借助于穿透组织的低压(通常 10V 或更低)、持续恒定电流来增加药物渗透,不引起皮肤生理性质改变。本法使 TDDS 系统的适用范围扩展至多肽、蛋白质等药物,且能通过调整电流大小调整药物透皮的转运速率。

J Rastogi 等<sup>[8]</sup>研究了离子导入法对生物分子多肽胰岛素的经皮吸收作用,发现其可促进胰岛素的经皮吸收速率。刘洁等<sup>[9]</sup>应用此法对 80 例乳腺增生患者进行治疗,将中药(药物组成:柴胡、元胡、皂角刺、山慈姑、三棱、莪术、穿山甲等)研粉后加入适量新鲜蜂蜜及 75% 医用酒精调成稀糊状,再敷于双层纱布上制成药垫,生理盐水浸润药垫后,置于乳腺增生患处,使用光电离子治疗仪进行辅助治疗,对照组患者则服用乳块消胶囊。连续治疗 60 d 后发现治疗组的总有效率为 94.8%,明显高于对照组的 82.9%。

本法的影响因素很多,如药物自身性质、电流和电压强度、离子强度、皮肤阻抗等,药物须解离成带电的离子或非离子型胶体微粒才能经皮肤导入。美国 FDA 于 1995 年批准上市的用于局部麻醉的利多卡因/肾上腺素复方离子导入药 *bntocaine* 是由电池、药液和带电极的水凝胶三部分组成,适用于儿科治疗<sup>[10]</sup>。Travanti Phama 公司利用自己研发的 *wearable electronic disposable drug* 技术研制的贴片采用固定的输出电容和超薄电池,并采用厚度不超过 2 mm 的柔软透气的织品<sup>[11]</sup>。该技术研制的贴片经动物试验表明,可以取得和皮下注射一致的治疗效果<sup>[10]</sup>。

皮肤角质层由富含脂质的角质细胞组成,含水量仅约 20%,是电的不良导体,当电流通过时,角质层产生阻抗,甚至会刺激皮肤,阻碍药物离子的透皮转运。为解决皮肤的刺激和极化问题,近年尝试用交流电或脉冲电流代替直流电进行药物导入的技术。General Medical 公司开发的 *Lectro* 贴片,状如磁盘,采用周期性的交流电,可消除长时间应用电流对皮肤造成的不适。研究表明,电流频率在 0.002 7 ~ 10 Hz 时,可消除造成皮肤不适的离子<sup>[12]</sup>。

**1.3 电穿孔技术** 电穿孔技术是指当施加高压脉冲电场于脂质双分子层或细胞膜上时,可使之产生暂时性的水性通道,从而增加脂质双分子层膜或细胞膜通透性。这种暂时通道的存在,可极大地缩短药物经皮给药的迟滞时间,克服了普通经皮给药制

剂的一大弱点。1993 年首次报道用电穿孔技术可以使钙黄绿素的经皮渗透通量比被动扩散提高 4 个数量级<sup>[13]</sup>。运用复合技术可进一步提高药物的促渗速率,有文献报道,该法与离子导入法合用能显著增强离子药物导入的转运速率<sup>[14,15]</sup>。目前报道的以此法经皮给药的有荧光素、多肽和蛋白质、多糖、寡核苷酸和基因,但安全性、起效时间、药物渗透剂量等是该技术面临的重要问题。

影响本法的因素较多,如电压、脉冲数、脉冲时间、波形等。脉冲电压是最重要因素,一般来说,电压小于 100 V 时,主要是离子导入;大于 100 V 时,则以电致孔为主。以色列 TransPhama Medical 公司的 *ViaDem* 系统是一项应用无线电频率转运药物的技术,运用该系统开发的格拉司琼 (*granisetron*) 透皮给药系统,给药 9 h 即达稳态血药浓度,与不用该系统的贴剂组对照,结果表明该系统血药浓度无峰谷现象。

**1.4 超声波导入技术** 超声波导入技术是以超声波为动力促使药物透过完整皮肤的一种方法,主要是通过改变皮肤角质层结构或通过皮肤的附属器产生药物的传递透过通道来起作用,最大特点是可在短时间内增加药物吸收。宋玲等<sup>[16]</sup>用超声波药物导入治疗创伤后皮肤红斑瘢痕,将治疗瘢痕的药膏涂于创伤部位,以超声头按摩 15 ~ 20 min, 1 次 / 2 d, 10 次为一个疗程,结果表明,超声波药物导入能迅速解除创伤后红斑、痒痛症状,软化瘢痕,抑制瘢痕增生。

影响超声导入的因素主要有超声频率、时间、药物的性质和剂型等。超声频率越低,超声时间越长,越容易促进药物的吸收。2004 年美国上市销售的一种利多卡因采用了 *Sontra Medical* 公司开发的超声促渗技术 *SonoPrep*,该技术使用一个直接作用于皮肤的具有超声波触角的手持配件进行药物的输送,可使角质层的运输能力增加 100 倍。临床试验也表明,使用该技术可以使局麻起效时间由 1 h 缩短到 5 min<sup>[17]</sup>。

**1.5 微针阵列技术** 微针阵列技术是一种高效的物理辅助型经皮给药技术,近年来成为蛋白质多肽等大分子药物经皮给药研究的热点领域。其促渗机制为通过微针的穿刺在皮肤角质层形成微米级的孔洞阵列,从而实现药物的导入,但该技术的难点在于微针的设计、加工及材料选择等。Lee 等<sup>[18]</sup>用羧甲基纤维素钠或者直链淀粉制备可生物降解的微针,得到的微针不仅有足够的强度进入皮肤,还可起到缓释药物的作用。李晓光等<sup>[19]</sup>研究了一种无痛微针透皮贴片对局部应用利多卡因的促渗作用,通过

与模拟贴片的对比,测定局部应用 2%利多卡因注射液前后的疼痛评分,结果表明无痛微针透皮贴片对局部应用利多卡因具有一定的透皮促渗作用。

Macroflux技术由 Alza公司开发,适合大分子药物给药。该微针采用钛合金为材质,针长 330  $\mu\text{m}$ , 190针/ $\text{cm}^2$ ,该产品与离子导入贴片合用比后者单用时,药物的渗透速率提高了 100倍。研究显示,该系统具有良好的生物利用度和生物相容性<sup>[20]</sup>。

**1.6 其他** 穴位透皮给药:穴位透皮给药是将药物制成一定剂型,作用于某些穴位,利用药物对穴位的刺激作用和药理作用,从而达到调整机体和治疗疾病的方法。刘建平等<sup>[21]</sup>研究穴位对氨茶碱经皮吸收的影响,结果表明,与对照组相比,“肺俞”和“膻中”给药后皮肤电阻较低,氨茶碱透皮浓度较高。磁导入技术:印度学者 Murthy在 1999年研究了该项技术,他用苯甲酸作为透磁模型药物,在鼠腹部给药,将鼠腹部暴露于磁场中,证明了提高电磁场强度可以提高苯甲酸的经皮渗透率。激光技术:一定强度的激光照射在靶材料表面,可产生高振幅的压力波(pressure wave)。经皮给药用压力波的振幅通常为 30~100 Mpa, Doukas等<sup>[22]</sup>研究表明此种压力波对人体较安全。激光技术主要用于局麻药的经皮给药,将其应用于胰岛素等生物大分子给药,也取得了较好疗效。热穿孔技术:热穿孔技术系采用脉冲加热法在角质层中形成亲水性通道以增加皮肤渗透性的一种技术,与其有关的透皮剂型则处在临床试验阶段。电极扫描系统:Novosis公司研制的 ESS(电极扫描系统)贴片,使得电场在贴片内部产生,避免了离子导入法可能会引起的灼烧感等不良反应,并且使得药物在与皮肤的接触界面处于过饱和状态,保证了药物的最大吸收。

## 2 药剂学方法

**2.1 脂质体** 近年来,脂质体作为经皮局部给药载体,已经成为经皮给药领域的焦点。脂质体作为一种定向药物载体,属于靶向给药系统,适合体内降解、无毒性、无免疫原性,特别是大量实验数据证明脂质体作为药物载体可以提高药物治疗指数,降低药物毒性和减少药物副作用,并能减少药物剂量。脂质体作为经皮给药载体具有如下特点:靶向性;缓释性;安全性。旷英姿等<sup>[23]</sup>对茶多酚脂质体体外透皮实验研究说明药物经包封后,能穿透皮肤,在短时间内较快达到一定药量,然后缓慢持久地释放药量,即作用迅速持久,使药物在病变部位缓慢释放,增加局部药物浓度,从而提高治疗效果。谭敏等<sup>[24]</sup>对丙酸氯倍他素脂质体的药效和安全性进行

了评价,通过建立豚鼠慢性皮炎湿疹模型,外用丙酸氯倍他素脂质体和丙酸氯倍他素软膏进行比较,结果表明丙酸氯倍他素脂质体较传统丙酸氯倍他素乳膏疗效更好,安全性更高。

大量实验表明,脂质体促透作用的强弱与其脂质体晶态、平均粒径大小、脂质体稳定性、组成成分和制备方法等有很大关系。保持脂质体的完整性才能充分发挥其促透作用,因此提高脂质体的稳定性是增加药物透皮能力的关键,制备脂质体时要合理选用处方。刘辉等<sup>[25]</sup>研究了脂质体处方和制备方法对阿昔洛韦棕榈酸酯脂质体稳定性的影响,通过对不同处方组成和制备方法对阿昔洛韦棕榈酸酯脂质体在 4 和 25 分别贮存 90 d和 180 d后的稳定性的影响的研究,得出结论:脂质体的稳定性与制剂处方和制备方法密切相关。

脂质体作为经皮给药的载体具有显著的促渗效果,尤其是对多肽和蛋白质类大分子药物。但是蛋白质多肽类等水溶性药物的包封率较低,在制备过程中由于与有机溶剂接触,也易造成蛋白质多肽类药物的变性,因此将脂质体用于多肽和蛋白质类给药时要特别注意这种情况。

**2.1.1 非离子表面活性剂囊泡** 非离子表面活性剂囊泡是由非离子形式的两亲性物质和胆固醇在亲水介质中自组装形成的具有闭合双分子层膜结构的封闭结构,它具有减小皮肤表面张力的性质,可在一定程度上对经皮药物起促渗作用。能够提高药物的生物利用度,增加药物在角质层、上皮组织的停留时间,延长药物在用药部位的作用时间<sup>[26]</sup>。

**2.1.2 其他** 传递体:传递体也称为柔性纳米脂质体,具有高度的变形能力,粒径多为几十个纳米,外观为胶体溶液。在外力的作用下,传递体与相同体积的纯水通过孔径数倍小于传递体直径的高分子膜的时间几乎相同,而普通脂质体通过高分子膜的时间明显延长。李湘斌等<sup>[27]</sup>进行载氨氯地平传递体外透皮释药研究,结果表明其采用的制备方法完全可行,且传递体能有效地促进苯磺酸氨氯地平的皮肤渗透。醇质体:醇质体为高乙醇含量(20%~50%)的柔性脂质体。醇质体能显著地促进渗透,增加药物在皮肤中的滞留量。随着醇质体内醇的含量增加,其渗透速率增加,醇质体内药物含量增加,渗透速率也增加。

**2.2 微乳** 微乳是由油水两相和表面活性剂及助表面活性剂组成的光学上均一、热力学及动力学稳定的体系,可使难溶药物在制剂中的含量显著增大,还可使活性物质的渗透速率增加,吸收明显加快。微乳用于经皮给药已成为目前药剂学研究的热点。

李熙等<sup>[29]</sup>对青藤碱微乳体外透皮特性进行了研究,将浓度 50 mg/ml 的青藤碱对照组溶液以及含 50 mg/ml 的青藤碱微乳溶液,分别进行 8 h 体外经皮渗透实验,考察微乳对青藤碱透皮速率及累积释放药量的影响。结果表明,微乳对青藤碱的透皮有明显的促进作用。

微乳的透皮机制通常为:微乳对药物有良好的溶解性,可增大微乳与皮肤间的浓度梯度;微乳界面张力较低,易润湿皮肤,改变角质层的结构;作用于毛囊以增大其开口,有利于药物透过和吸收。

微乳的组成(如表面活性剂、油水两相等)以及微乳的结构(如 O/W 型、W/O 型等)都会影响到微乳的透皮效果。Park 等<sup>[30]</sup>用 Labrasol 为表面活性剂,分别以油酸、乙酸甘油酯等为油相制备吡罗昔康微乳,结果表明油酸对药物的溶解能力较佳,该体系的微乳渗透率为不含油酸体系的 77 倍。

以微乳为载体的透皮制剂目前只适用于低分子量药物,近年来,一些研究者提出了微乳凝胶的概念,即将微乳加到凝胶基质(如卡波姆 940 等)中形成的凝胶。该系统与常规微乳相比,可能更适于作为水溶性药物透皮给药。Chen 等<sup>[31]</sup>将适量黄原胶凝胶基质加入到布洛芬微乳制成微乳水凝胶,放置 3 个月后物理性状无显著改变,显示了良好的稳定性。

**2.3 其他** 环糊精包合物:由于环糊精具有表面活性,因此将药物制成环糊精包合物可以提高药物的溶解度、渗透性,从而促进药物的经皮吸收。纳米粒:载药纳米粒可以提高药物的靶向性,改善药物的生物膜穿透能力,近年来研究较多的有固体脂质纳米粒、壳聚糖纳米粒等。

### 3 讨论

作为经皮给药制剂研发的关键,经皮促进方法越来越得到药学研究者的重视。近年来,针对一般经皮给药系统制剂的药物透皮吸收率较低的问题,发展了许多促进药物经皮吸收的理化及药剂学方法和技术,这些方法技术各有优缺点,促渗效果也各不相同。而近年对毛囊等附属器的研究,则提示了促渗可通过毛囊而非单纯的角质层。可见,对 TDDS 的作用途径及机制等的基础研究亦是非常必要的,这对于更好地研究开发 TDDS 提供了合理的切入点和基础保证。另外,我国医药理论博大精深,如穴位治疗、针灸推拿等,因此,利用有利的天然优势,融合各学科所长,也将会是促进促渗方法发展,使 TDDS 得到更好的发展和完善的一条途径。随着促进药物经皮吸收的多种方法技术的发展,经皮给药系统

(TDDS)这一具有多种优势的给药形式可望在治疗领域发挥重要的作用。

### 【参考文献】

- [1] Norlen L, Engkom J. Structure related aspects on water diffusivity of fatty acid-soap and skin lipid model systems[J]. *J Control Release*, 2000, 63 (1-2): 2132.
- [2] 高金波,侯艳秋,周海瑞. 氮酮对盐酸环丙沙星透皮吸收影响的研究[J]. *黑龙江医药科学*, 2009, 32 (1): 1.
- [3] 何文,张冕,毕熙,等. N-三甲基壳聚糖对雌二醇凝胶透皮促进作用的体外研究[J]. *中国药房*, 2007, 18 (7): 505.
- [4] Charoo NA, Anwer A, Kohlik, *et al* Transdermal delivery of flurbiprofen: permeation enhancement, design, pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in albino rats[J]. *Pharm Dev Technol*, 2005, 10 (3): 343.
- [5] 朱建平,杨燕. 薄荷醇促进酮康唑透皮吸收的研究[J]. *华西药理学杂志*, 2000, 15 (1): 36.
- [6] 黄绳武,宋宵宏. 中药复方制剂心安康贴剂的透皮吸收促进剂选择研究[J]. *中国药师*, 2003, 6 (7): 391.
- [7] 习丹,张瑛,胡建新,等. 不同促渗剂对咪康唑透皮吸收作用的研究[J]. *江西医药*, 2009, 44 (2): 162.
- [8] J Rastogi SK, Singh J. Effect of chemical penetration enhancer and iontophoresis on the invitro percutaneous absorption enhancement of insulin through porcine epidermis[J]. *Pharm Dev Technol*, 2005, 10 (1): 97.
- [9] 刘洁,杨东鹰,姚爱民. 中药离子导入法治疗乳腺增生病 80 例[J]. *新疆中医药*, 2009, 27 (2): 43.
- [10] Singh S An overview of transdermal drug delivery[J]. *Drug Deliv Rep Autumn/Winter*, 2005: 35.
- [11] Anderson CR, Anderson CJ, Sembrich WL, *et al* Controlled dosage drug delivery[P]. US, 7031768, 2006, 04: 18.
- [12] Brown MB, Martin GP, Jones SA, *et al* Dermal and transdermal drug delivery systems: current and future prospects[J]. *Drug Deliv*, 2006, 13 (3): 175.
- [13] Prausnitz R, Bose VG, Langer R, *et al* Electroporation of mammalian skin: A mechanism to enhance transdermal drug delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1993, 90: 10504.
- [14] Li GL, De Vries JJ, Van Steey TJ, *et al* Transdermal iontoporetic delivery of apomorphine in patients involved by surfactant formulation pretreatment[J]. *J Control Release*, 2005, 101 (1-3): 199.
- [15] Denet AR, Vanbever R, Preat V. Skin electroporation for transdermal and topical delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56 (5): 659.
- [16] 宋玲,陈焕英. 超声波药物导入治疗创伤后皮肤红斑瘢痕的临床疗效[J]. *热带医学杂志*, 2005, 5 (2): 243.
- [17] Custer L, Elstrom TA, Kellogg SC, *et al* System, method, and device for non-invasive body fluid sampling and analysis[P]. US, 7066884, 2006, 06: 27.
- [18] Lee JW, Park JH, Prausnitz MR. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2008, 29 (13): 2113.
- [19] 李晓光,赵荣生,秦泽莲,等. 无痛微针透皮贴片对局部应用利多卡因的促渗作用[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17 (7): 597.

(下转第 136 页)

表 2 土鳖虫药材中尿囊素、尿嘧啶的含量测定结果 (n=3)

批号	尿嘧啶 (mg/g)	尿囊素 (mg/g)
08802901	0.027 4	0.058 9
08120701	0.026 1	0.058 2
08041305	0.025 9	0.060 1
08813101	0.026 5	0.059 1
08110607	0.026 7	0.058 6

### 3 讨论

3.1 检测波长的选择 根据土鳖虫中尿囊素的 UV 扫描图谱看出,尿囊素在 210 nm 处有最大吸收波长,而尿嘧啶在 205 nm、256 nm 处均有最大吸收,综合考虑同时测定这两种成分,故确定检测波长为 205 nm。见图 2。

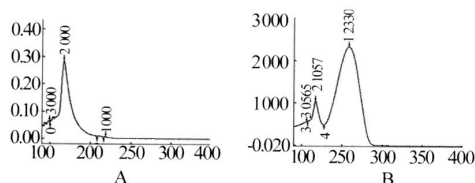


图 2 尿囊素 (A)和尿嘧啶 (B)的紫外光谱图

3.2 色谱柱的选择 曾试验了 Discovery C<sub>18</sub> (250 mm ×4.6 mm, 5 μm)柱, Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub> (150 mm ×4.6 mm, 5 μm)柱等色谱柱,结果发现,尿囊素在 C<sub>18</sub>柱上的保留时间很短,不能与其他杂质成分分离进行含量测定。又试验了将其进行衍生化后在反相 C<sub>18</sub>柱上进行分析的方法,结果发现衍生化方法前处理过程多,操作繁琐,包括水解和衍生化等多重步骤,可操作性差,尔后选用 AlltimaNH<sub>2</sub> (150

mm ×4.6 mm, 5 μm)色谱柱试验,结果发现尿囊素和尿嘧啶在该柱上均能与其他物质的色谱峰分开,峰形良好,故本文最终选用 Alltima NH<sub>2</sub> (150 mm ×4.6 mm, 5 μm)色谱柱进行分析。

3.3 流动相的选择 曾试验了乙腈水 (88:12),乙腈水 (90:10),乙腈水 (92:8)等流动相系统,结果发现选择乙腈水 (88:12)作为流动相时,尿嘧啶的出峰时间较早,可能造成杂质干扰,选择乙腈水 (92:8)作为流动相时,尿囊素和尿嘧啶的保留时间变化不大,但峰形较差,选择乙腈水 (92:10)作为流动相时,尿囊素和尿嘧啶与其他物质的峰完全分离,峰形较好。综合考虑,最终确定乙腈水 (90:10)作为本方法的流动相。

3.4 柱温的选择 曾考察了不同柱温对尿嘧啶和尿囊素分离的影响,结果发现,当柱温为 25、30、40 时,尿嘧啶和尿囊素的峰形较差,并且有其他物质峰的干扰,当柱温为 35 时,尿囊素和尿嘧啶的峰形较好,与其他物质峰可以完全分开。所以最终选择 35 作为柱温。

3.5 本研究建立的 HPLC方法,同时测定土鳖虫药材中尿嘧啶和尿囊素的含量,该法精密度高,操作简便、准确可靠,为土鳖虫药材的全面质量控制提供了参考。

### 【参考文献】

[1] 中国药典 2005年版 [S]. 一部. 2005.  
 [2] 李伟,文红梅,钟进,等. HPLC测定地龙中次黄嘌呤、黄嘌呤、尿嘧啶、尿苷的含量 [J]. 中药材, 1996, 19(12): 625  
 [收稿日期] 2009-09-06  
 [修回日期] 2009-11-30

(上接第 100页)

[20] Lin WQ, Cormier M, Samiee A, et al. Transdermal delivery of antisense oligonucleotides with microprojection patch (Macroflux) technology [J]. Pharm Res, 2001, 18 (12): 1789.  
 [21] 刘建平,徐斌,杨彬. 穴位对氨茶碱经皮吸收的影响 [J]. 中国针灸, 2003 (6): 355.  
 [22] Doukas AG, Kollias N. Transdermal drug delivery with a pressure wave [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56 (5): 559.  
 [23] 旷英姿,马全红. 茶多酚脂质体透皮实验研究 [J]. 株洲工学院学报, 2006, 20 (2): 28.  
 [24] 谭敏,胡敢,王昆. 丙酸氯倍他素脂质体的药效和安全性评价 [J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34 (4): 463.  
 [25] 刘辉,汤韧,何晓霞,等. 脂质体处方和制备方法对阿昔洛韦棕榈酸酯脂质体稳定性的影响 [J]. 药学报, 2002, 37 (7): 563.  
 [26] 杨惊宇,严冬,罗杰英,等. 新型药物剂型——微乳 [J]. 中

国医学工程, 2005, 13 (4): 378.  
 [27] 李湘斌,毕津莲. 载氨氯地平传递体透皮释药研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18 (10): 1371.  
 [28] Manconi M, Sinico C, Valenti D, et al. Niosomes as carriers for tretinoin. A study into the in-vitro cutaneous delivery of vesicle-incorporated tretinoin [J]. Int J Pharm, 2006, 311 (1): 11.  
 [29] 李熙,刘玉亭,吴淑梅,等. 青藤碱微乳透皮特性的研究 [J]. 中成药, 2008, 30 (8): 1119.  
 [30] Park ES, Cui Y, Yun BJ, et al. Transdermal delivery of piroxicam using microemulsions [J]. Arch Pharm Res, 2005, 28 (2): 243.  
 [31] Chen HB, Chang XL, Du DR, et al. Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery [J]. Int J Pharm, 2006, 315 (1-2): 52.

[收稿日期] 2009-07-03  
 [修回日期] 2009-10-12