

试验次数少, 节约成本^[11]。

REFERENCES

- [1] CHEN Q Q. Quick U.S. A Fast Guild to Anticancer Drug Substances, Drug Products and Their Chemical Synthesis(美国抗癌药物化学合成速查) [M]. Beijing: Science Press, 2009, 249-250.
- [2] MIU L L, FAN Y, HUANG Z Y, et al. Phase II trial of improved regimen with gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志), 2012, 15(1): 1-5.
- [3] SUN S F, GUO W Y, CHEN Y, et al. Study on stearyl alcohol derivatives modified liposome and mouse liver targeting drug analysis [J]. Liaoning Med Univ(辽宁医学院学报), 2010, 31(5): 393-396.
- [4] ZHOU Q M, LIU L C, ZHANG D S, et al. Preparation and characterization of gemcitabine liposome injections [J]. Pharmazie, 2012, 67(10): 844-847.
- [5] ZHANG Y J, DENG Y H, YANG Q. Preparation of sunitinib malate liposomes with transmembrane ammonium sulfate gradient [J]. Chin J New Drug(中国新药杂志), 2012, 21(5): 563-570.
- [6] LIU Y, XIAO H, JIN X, et al. Preparation and characterization of curcumin liposomes [J]. Chin J New Drug(中国新药杂志), 2013, 22(15): 1815-1824.
- [7] LIU Y, GUO W Y. Optimization of oxaliplatin liposome formulation by Box-Behnken experimental design [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(11): 1196-1202.
- [8] XIE X Y, LI Y, LI Y K, et al. Box-Behnken experimental design to optimize micromization process of celecoxib by air jet mill [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(7): 836-839.
- [9] LEI W, YU C Q, LIN H Q, et al. Optimized preparation of tacrolimus transfersomes by Box-Behnken response surface method [J]. Her Med(医药导报), 2014, 33(3): 355-360.
- [10] ANG Z Z, WANG Z Z, WU K, et al. Preparation of rivastigmine liposome and its pharmacokinetics in rats after intranasal administration [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2011, 46(7): 859-863.
- [11] CHENG Y, WU Q, YU Q Q, et al. Formula optimization of Docetaxel long-circulation liposomes by Box-Behnken design and response surface method [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2012, 43(10): 1946-1950.

收稿日期: 2014-08-25

低频超声波促进重酒石酸卡巴拉汀经皮渗透的研究

梁哲浩¹, 梁漪², 俞振伟³, 应晓英², 王华^{2*}, 梁文权²(1.浙江省中医院, 杭州 310006; 2. 浙江大学, 杭州 310058; 3.浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 杭州 310016)

摘要: 目的 研究低频超声波对重酒石酸卡巴拉汀(rivastigmine hydrogen tartrate, RHT)经皮渗透的促进作用。方法 通过对小鼠、大鼠、小型猪和乳猪皮肤性能的考察, 选择乳猪腹部皮肤进行经皮渗透实验。采用 20 kHz 的超声波, 于单室扩散池中测定 2% 的 RHT 水溶液的经皮渗透速率, 考察超声波强度和暴露时间的影响。结果 当超声波暴露时间为 3 min 时, 超声波强度从 2 W·cm⁻² 增加到 11 W·cm⁻², 超声波对 RHT 的促渗倍数从 9.15 倍增加到 84.79 倍。超声波强度为 2 W·cm⁻² 时, 超声时间从 3 min 增加到 30 min, 促渗倍数从 9.15 倍增加到 42.85 倍。结论 低频超声波对 RHT 有很强的经皮渗透促进作用, 增加超声的功率或者延长超声的时间, 均能够明显增强超声对 RHT 的促渗作用。

关键词: 重酒石酸卡巴拉汀; 超声波; 经皮给药; 皮肤

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)04-0455-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.04.017

Study on Enhancements of Low Frequency Ultrasound to Percutaneous Permeability of Rivastigmine Hydrogen Tartrate

LIANG Zhehao¹, LIANG Yi², YU Zhenwei³, YING Xiaoying², WANG Hua^{2*}, LIANG Wenquan²(1.Zhejiang Traditional Chinese Medicine Hospital, Hongzhou 310006, China; 2.Zhejiang University, Hongzhou 310058, China; 3.Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the promoting effect of low frequency ultrasound on percutaneous penetration of rivastigmine hydrogen tartrate. **METHODS** Through investigating the skin performance of mice, rats, miniature pig and suckling pig, the suckling pig abdominal skin was used in percutaneous experiments. The percutaneous permeability of 2%

作者简介: 梁哲浩, 男, 主治医师 Tel: (0571)87068001 E-mail: wanghua@zju.edu.cn

Tel: (0571)87068001 E-mail: drugabc@163.com

*通信作者: 王华, 男, 工程师 Tel:

中国现代应用药学 2015 年 4 月第 32 卷第 4 期

Chin J Mod Appl Pharm, 2015 April, Vol.32 No.4

• 455 •

rivastigmine tartrate solution was determined in one-chamber diffusion cell using 20 kHz ultrasound. The effects of ultrasonic intensity and exposure time on enhancement were evaluated. **RESULTS** When the ultrasonic exposure time of 3 min, ultrasonic intensity was increased from 2 to 11 W·cm⁻², the enhance rate increased to 84.79 times from 9.15 times. Ultrasonic intensity of 2 W·cm⁻², ultrasonic time increased from 3 to 30 min, the enhance rate increased from 9.15 to 42.85 times. **CONCLUSION** Low frequency ultrasound can be effectively used to enhance transdermal delivery of rivastigmine hydrogen tartrate. The increase of ultrasonic intensity or extension of ultrasonic time, can significantly enhance the penetration effect. **KEY WORDS:** rivastigmine hydrogen tartrate; ultrasound; transdermal drug delivery; skin

阿尔茨海默病是老年人的常见病^[1-2], 随着人口老龄化, 患病率逐渐上升。由于此病影响患者的认知功能、记忆功能、语言功能、视空间功能、社会生活能力、个人生活自理能力和情感人格等, 给患者个人、家庭和社会带来很大的负担。重酒石酸盐卡巴拉汀是一种氨基甲酸类脑选择性胆碱酯酶抑制剂, 可特异性地抑制脑乙酰胆碱及丁酰胆碱的降解, 增加大脑皮质胆碱水平, 从而改善阿尔茨海默病患者的认知功能、日常生活能力和疾病的严重程度^[3]。口服重酒石酸盐卡巴拉汀绝对生物利用度为 35.5%, 它的主要不良反应有恶心、腹泻、便秘等胃肠道不良反应, 临床研究中恶心发生率为 23.1%, 呕吐发生率为 17.0%^[4]。经皮给药可以避免肝首过效应和药物在胃肠道的降解, 避免血药浓度的峰谷现象, 降低不良反应。国外已经有卡巴拉汀贴片上市, 临床应用能显著降低不良反应发生率^[5-6]。卡巴拉汀在国内并不是批准的药物, 因此本研究探索以重酒石酸卡巴拉汀(rivastigmine hydrogen tartrate, RHT)经皮给药。由于卡巴拉汀重酒石酸盐为离子型药物, 难以渗透通过皮肤的角质层, 本研究尝试应用超声波促进它的经皮渗透。近年来超声波被用作药物输送的工具, 越来越多地被研究。已有报道超声波对大分子药物和水溶性小分子药物有很好的经皮渗透促进作用^[7-9], 低频率超声波的促透效率大于高频超声波^[10-11], 本研究使用 20 kHz 的超声波进行 RHT 的经皮渗透实验。

实验动物皮肤的选择对经皮渗透研究结果的意义影响很大。常见应用的动物有小鼠、大鼠、小型猪等。小鼠皮肤与人皮肤差异大, 小型猪皮肤为有关机构推荐的经皮给药研究用皮肤, 但小型猪皮肤有粗大的毛孔, 水溶性药物的经皮渗透速率较大, 有文献报道水溶性药物尼可地尔在乳猪皮肤中的渗透系数与人皮肤很接近^[12]。因为乳猪不是标准的实验动物, 对它皮肤的渗透性能报道很少。因此本研究对乳猪皮肤的结构和 RHT 经

皮渗透性能与小鼠、大鼠、小型猪皮肤进行比较, 在此基础上应用乳猪皮肤考察超声波对 RHT 经皮渗透的影响, 探讨 RHT 经皮给药的可能性。

1 仪器与材料

TK-12A 型透皮扩散测试仪(上海凯偕科技贸易公司); Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); AL204 电子天平(上海梅特勒-托利多公司); Eppendorf-Minispin 型离心机(德国艾本德公司); 超声导入仪(自行设计, 委托加工); JEM-1230 型透射电镜(日本 JEOL); Ultracut E 超薄切片机(奥地利 Reichert-Jung)。

RHT(浙江华海药业股份有限公司, 批号: 5579-06-004, 含量: 99.9%); SPI-CHEM 环氧树脂包埋剂(美国 Structure Probe Inc.); 四氧化锇(英国 Johnson Matthey Chemicals Ltd.); 其他试剂为分析纯, 高效液相试剂为色谱纯。

乳猪(大三元, ♂, 体质量 1.5~2.0 kg, 杭州文兴养殖场); SD 大鼠[♂, 体质量 200~220 g, 浙江大学实验动物中心, 实验动物合格证号: SCXK(浙)2010-1-012]; ICR 小鼠[♂, 体质量 19~22 g, 浙江大学实验动物中心, 实验动物合格证号: SCXK(浙)2010-1-012]; 巴马小型猪[♂, 体质量 15 kg, 上海妙迪生物科技有限公司, 实验动物合格证号: SCXK(浙)2010-0028]。

2 方法

2.1 离体动物皮肤的制备

将小鼠、大鼠、乳猪和小型猪处死后, 腹部用电剪去毛, 剥取腹部皮肤, 剥离皮下组织, 冷冻于-80℃冰箱中, 备用。

2.2 皮肤样品的透射电镜观察

皮肤样品在 2.5%的戊二醛溶液中固定, 用 pH 7.0 的 0.1 mol·L⁻¹ 磷酸缓冲液漂洗样品 3 次, 用 1% 的四氧化锇溶液固定样品 1.5 h; 用 pH 7.0 的 0.1 mol·L⁻¹ 磷酸缓冲液漂洗样品 3 次; 乙醇梯度脱水, 再用丙酮置换。包埋剂梯度渗透, 加热固化, 超薄切片, 经柠檬酸铅溶液和醋酸双氧铀 50%乙

醇饱和溶液染色, 电镜观察, 拍照。

2.3 体外经皮渗透实验

取冷冻的皮肤置于生理盐水中解冻, 洗净, 将其固定在透皮扩散池的供应室与接受室之间。在供应室加入 2% 的 RHT 溶液, 密封。接受室加入生理盐水溶液作为接受介质, 排尽气泡。循环水保持 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 。搅拌子以 $300\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度搅拌, 分别于 2, 4, 6, 8, 12, 24 h 取 1 mL 接受液, 并补充等量同温的接受液。取得的接受液 $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取上清液 $20\text{ }\mu\text{L}$ 进样, HPLC 测定药物含量。透皮累积渗透量 Q 按下式计算:

$$Q_i = C_i V + \sum_{j=1}^{i-1} C_{j-1} \times V_j$$

式中 V 为接受室体积, V_i 为每次取样体积, C_i 为第 i 次取样时接受液中的药物浓度。以单位面积累积渗透量(Q)为纵坐标, 时间(t)为横坐标作图, 得药物累积渗透曲线。对所得曲线的直线部分进行回归, 求出斜率, 即为药物的稳态渗透速度 $J(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$ 。

2.4 RHT 分析方法的建立

2.4.1 色谱条件 采用 Agilent 1100 系列色谱仪, 以 Dikma C_{18} 为色谱柱($4.6\text{ mm}\times 150\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$), 柱温 40°C , 流动相为乙腈- $0.05\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠(22:78), 检测波长为 214 nm , 流速为 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 进样量为 $20\text{ }\mu\text{L}$ 。

2.4.2 线性关系考察 精密称取一定量的 RHT, 用流动相配制成浓度为 3, 30, 60, 120, 180, 240, $300\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 系列对照品溶液, 按先前所述色谱条件进行测定, 进样 $20\text{ }\mu\text{L}$, 以峰面积积分值(A)为纵坐标, 浓度(C)为横坐标进行回归, 得标准曲线。

2.4.3 精密度的考察 精密称取 RHT 适量, 用空白透皮接受液溶解, 配成 3, 60, $180\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个

浓度, 按“2.4.1”项下色谱条件测定。分别在同一天内和连续 3 d 测定 RHT 的日内和日间精密度。

2.4.4 回收率的考察 精密称取重酒石酸可巴拉汀适量, 用空白透皮接受液溶解, 配成 3, 60, $180\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个浓度, 按“2.4.1”项下色谱条件测定浓度。

2.4.5 稳定性试验 取 3, 60, $180\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 3 个浓度供试品溶液, 在配制后 2, 4, 8, 12, 24 h 取样, 依法测定, 记录峰面积, 计算相对标准偏差。

2.5 超声介导的经皮渗透

在透皮扩散仪上安装超声导入仪, 固定超声探头, 调节探头高度, 使探头浸入供给室药物溶液中, 且探头底面距离皮肤表面 5 mm 。在透皮实验开始时即对扩散池内的离体皮肤进行超声处理, 采用 75% 的占空比, 超声波暴露 0.5 min , 间歇 1.5 min 。根据设计参数, 调节超声波作用时间和强度。其余按“2.3”项下方法操作。应用实验数据求得稳态渗透速度后, 计算超声波对药物经皮渗透的促渗倍数(ER):

$$\text{ER} = J_E/J_0$$

J_E 为使用超声后药物的稳态渗透速率, J_0 为不使用超声的药物稳态渗透速率。

3 结果

3.1 透射电镜(TEM)观察

采用 TEM 观察各种动物的皮肤形态, 结果显示, 各种动物皮肤角质层的厚度大小为小型猪>乳猪>大鼠>小鼠。小型猪和乳猪的表皮形态与人表皮相似。结果见图 1。

3.2 RHT 分析方法

3.2.1 色谱条件 按“2.4.1”项下色谱条件, 对卡巴拉汀 HPLC 测定方法进行方法学验证, 结果表明各种动物皮肤浸出成分与主药峰能很好分离, 不干扰对卡巴拉汀的分析, 结果见图 2。

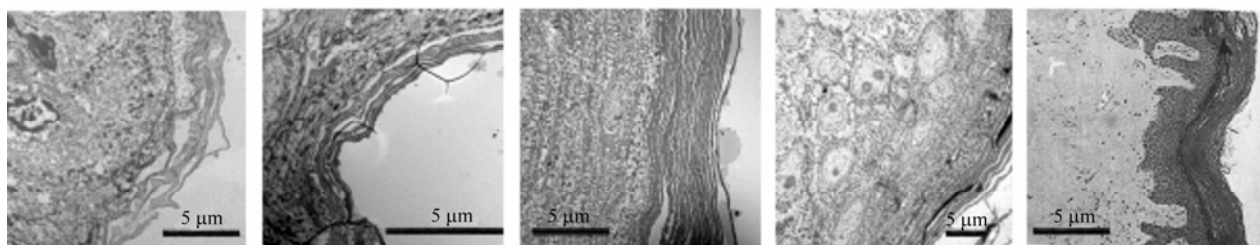


图 1 不同动物皮肤的透射电镜图

A-小鼠; B-大鼠; C-小型猪; D-乳猪; E-人^[7]。

Fig. 1 TEM images of different animal skins

A-mouse; B-rat; C-miniature pig; D-suckling pig; E-human^[7]。

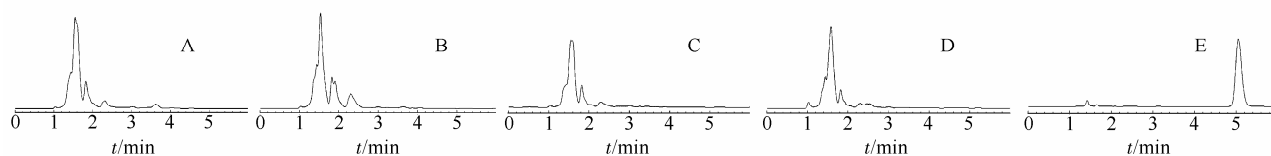


图2 RHT及皮肤浸出液的HPLC图

A-小鼠; B-大鼠; C-小型猪; D-乳猪; E-RHT。

Fig. 2 HPLC chromatogram of skin extract and RHT

A-mouse; B-rat; C-miniature pig; D-suckling pig; E-RHT.

3.2.2 线性范围 RHT 浓度在 $3\sim 300\ \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 内, 峰面积积分值与浓度有良好的线性关系, 标准曲线方程: $A=41.453C+5.686$, $r=0.999\ 8$ 。

3.2.3 精密度和回收率 样品日内精密度 RSD 为 0.86%, 日间精密度 RSD 为 0.99%, 精密度达到分析要求。回收率测定结果表明, 高、中、低浓度测定的回收率结果分别为 $(102.36\pm 0.78)\%$ 、 $(100.23\pm 0.62)\%$ 和 $(99.32\pm 0.88)\%$ 。

3.2.4 稳定性试验 结果表明供试品溶液 24 h 内稳定性良好, 峰面积的平均 RSD 为 0.82%。

3.3 RHT 在不同动物皮肤中的渗透速率

2% RHT 溶液在不同动物皮肤中的渗透速率为: 小鼠>大鼠>小型猪>乳猪。其中小鼠皮肤的渗透速率远大于其他 3 种皮肤, 而小型猪与大鼠相近。由于大鼠皮肤的渗透性一般都大于人皮肤, 小型猪又较难获得, 因此选择乳猪皮肤进行超声波介导的 RHT 经皮渗透实验。结果见表 1。

表1 RHT 在不同动物皮肤中的经皮渗透参数($n=4$, $\bar{x}\pm s$)
Tab. 1 Permeation parameters of RHT through different skins($n=4$, $\bar{x}\pm s$)

皮肤来源	稳态透皮速率(J)/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	药物 24 h 的累积渗透量(Q_{24})/ $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$
小鼠	11.30 ± 2.10	252.41 ± 46.74
大鼠	1.77 ± 0.57	34.87 ± 12.35
小型猪	1.36 ± 0.33	30.75 ± 6.79
乳猪	0.18 ± 0.02	4.40 ± 0.51

3.4 超声强度对 RHT 经皮渗透的影响

保持超声频率 20 kHz 和累积超声时间 3 min 不变, 调整超声强度依次为 2, 6.7, $11\ \text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$, 比较超声强度对超声促渗作用的影响, 渗透参数见表 2, 渗透曲线见图 3。

3.5 超声时间对 RHT 经皮渗透的影响

保持超声频率 20 kHz 和超声强度 $2\ \text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$ 不变, 调整累积超声时间依次为 3, 12, 30 min, 比较超声使用时间对超声促渗作用的影响, 渗透参数见表 3, 渗透曲线见图 4。

表2 超声强度对 RHT 经皮渗透参数的影响($n=4$, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Influence of ultrasound intensities on permeation parameters of RHT($n=4$, $\bar{x}\pm s$)

超声强度/ $\text{W}\cdot\text{cm}^{-2}$	$J/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	$Q_{24}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	ER
对照组	0.18 ± 0.02	4.40 ± 0.51	1.00
2	1.63 ± 0.31	33.52 ± 3.40	9.15
6.7	6.80 ± 1.16	157.62 ± 25.03	38.16
11	15.12 ± 2.44	345.68 ± 59.01	84.79

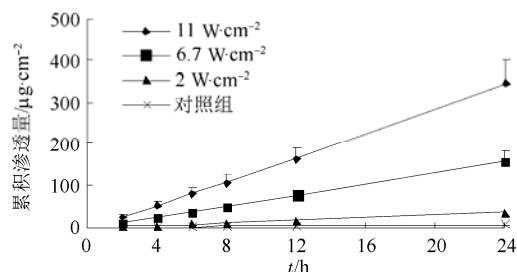


图3 超声强度对 RHT 渗透曲线的影响

Fig. 3 Influence of ultrasound intensities on penetration profile of 2% RHT

表3 超声时间对 RHT 经皮渗透参数的影响($n=4$, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Influence of ultrasound with different working time on permeation parameters of RHT($n=4$, $\bar{x}\pm s$)

超声时间	$J_s/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$	$Q_{24}/\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$	ER
对照组	0.18 ± 0.02	4.40 ± 0.51	1.00
3 min	1.63 ± 0.31	33.52 ± 3.40	9.15
12 min	4.11 ± 0.95	90.06 ± 20.01	23.03
30 min	7.64 ± 0.68	167.28 ± 14.75	42.85

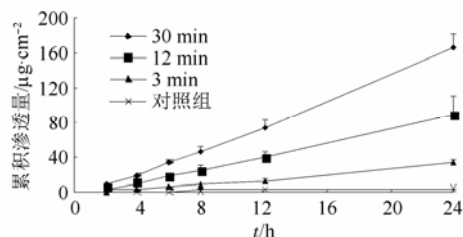


图4 超声时间对 RHT 渗透曲线的影响

Fig. 4 Influence of ultrasound with different working time on penetration profile of 2% RHT

3.6 超声能量和促渗倍数关系

为了比较超声强度与超声作用时间对促渗倍数影响的大小, 将超声强度与超声作用时间的乘积定义为总能量(E), 即:

$$E=I \times t$$

式中 I 为超声强度($\text{W} \cdot \text{cm}^{-2}$), t 为超声作用时间(s)。将表 2 和表 3 的有关数据换算后组成表 4。从中可见, 改变超声强度, 当总能量从 360 J 增加到 1 980 J 时, 促渗倍数从 9.15 提高到 84.79; 而改变超声作用时间, 当总能量从 360 J 增加到 3 600 J 时, 促渗倍数从 9.15 提高到 42.8; 超声作用时间组的总能量是超声强度组的近 1 倍, 而超声作用时间组的促渗倍数只有超声强度组的二分之一。因此, 超声强度对 RHT 经皮渗透的影响显著大于超声作用时间。

表 4 超声能量和促渗倍数关系

Tab. 4 Relationship between ultrasonic energy and enhance rate

超声强度组		超声作用时间组	
总能量/J	促渗倍数	总能量/J	促渗倍数
360	9.15	360	9.15
1 206	38.16	1 440	23.03
1 980	84.79	3 600	42.80

4 讨论

在小鼠、大鼠、小型猪和乳猪 4 种动物皮肤中, 小鼠皮肤角质层的厚度要明显小于其他动物, 因而渗透性最好; 大鼠皮肤角质层厚度居中; 小型猪和乳猪的皮肤角质层最厚, 其中小型猪略厚于乳猪。经皮实验结果显示, RHT 在小鼠皮肤中的渗透速率最大, 大鼠与小型猪相近, 乳猪最小。在卡巴拉汀饱和水溶液的经皮渗透实验中, 大鼠与小型猪的透皮速率有很大差异, 大鼠腹部皮肤的渗透速率为 $125.82 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, 而小型猪和乳猪分别为 $62.45 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 与 $51.66 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。RHT 与卡巴拉汀在小型猪皮肤中实验结果的差异, 可能由于水溶性的 RHT 易于透过有粗大毛孔的小型猪皮肤有关。因此药物在各种动物皮肤中渗透率的大小, 与药物的性质有关。鉴于伦理上的原因, 不能用人皮肤作对照实验, 因而本研究的实验结果对乳猪皮肤在经皮给药研究中的应用有一定的参考价值。

促进药物经皮渗透的常用方法是使用经皮吸收促进剂, 但对水溶性药物的促透作用不强。物理促透方法如离子导入、低频超声波和电致孔等技术, 适合于水溶性与大分子药物。电致孔技术不适用于患者自身给药, 离子导入需要在整个给药时段施加电场, 超声波介导经皮给药促透作用时间长。超声波对药物渗透增强作用主要取决于 3

个的超声参数: 频率、强度和应用时间^[13-14]。本研究采用总能量评价超声强度与超声作用时间对促渗倍数影响的结果, 有助于超声参数的选择。

国外已有 RHT 的碱基卡巴拉汀的经皮给药贴片 Exelon Patch 上市, 其剂量有 $4.6 \text{ mg} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$ ^[15]。根据本实验结果, 使用直径为 4.37 cm 的超声波暴露面积, 可能达到相同的剂量水平。因此在超声波介导下, 经皮给药可能成为 RHT 的新给药方法。

REFERENCES

- [1] 吴佳莹, 羊红玉, 赵青威, 等. 抗阿尔茨海默病的新靶点及药物研发进展[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(19): 1615-1618.
- [2] MAO Z, ZHOU D S, ZHOU P, et al. Hospital infection situation and pathogen characteristics and drug resistance analysis of three hospitals' Alzheimer's patients in Zhejiang province [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(12): 1359-1363.
- [3] BUMS A, SPIEGEL R, QUARG P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimers disease [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2004, 19(4): 243-249.
- [4] TSE FL, LAPLANCHE R. Absorption, metabolism, and disposition of [14C]SDZ ENA 713, an acetylcholinesterase inhibitor, in minipigs following oral, intravenous, and dermal administration [J]. Pharm Res, 1998, 15(10): 1614-1620.
- [5] AGNES L F, YIE W C, SHUN J L. Transdermal delivery of treatment for alzheimer's disease development, clinical performance and Future prospects [J]. Drugs Aging, 2008, 25(9): 761-775.
- [6] KURZ A, FARLOW M, LEFEVRE G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: a review [J]. 2009, 3(5): 799-805.
- [7] PARK D, PARK H, SEO J, et al. Sonophoresis in transdermal drug deliveries [J]. Ultrasonics, 2014, 54(1): 56-65.
- [8] LIANG Z, LIANG W, SUN H. Enhancing topical delivery of lidocaine hydrochloride using sonophoresis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(4): 437-441.
- [9] AZAGURY A, KHOURY L, ENDE G, et al. Ultrasound mediated transdermal drug delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 72(1): 127-143.
- [10] TEZEL A, SENS A, TUCHSCHERER J, et al. Frequency dependence of sonophoresis [J]. Pharm Res, 2001, 18(12): 1694-1700.
- [11] MITRAGOTRI S, KOST J. Low-frequency sonophoresis: A review [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2004, 56(5): 589-601.
- [12] SATO K, SUGIBAYASHI K, MORIMOTO Y. Species differences in percutaneous absorption of nicorandil [J]. J Pharm Sci, 1991, 80(2): 104-107.
- [13] AHMADI F, MCLOUGHLIN I V, CHYUHAN S. Bio-effects and safety of low-intensity, low-frequency ultrasonic exposure [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2012, 108(1): 119-138.
- [14] POLAT B E, HART D, LANGER R, et al. Ultrasound-mediated transdermal drug delivery: mechanisms, scope and emerging trends [J]. J Control Release, 2011, 152(2): 330-348.
- [15] DILLON S. Rivastigmine Transdermal Patch [J]. Drugs, 2011, 71 (9): 1209-1231.

收稿日期: 2014-10-08