

简单方便,但是药物的载药量和包封率始终偏低。考虑到槐定碱属于弱碱性药物,尝试采用 pH 梯度法(属于主动载药法)来提高其载药量和包封率。通过用酸性溶媒柠檬酸溶解槐定碱,使其以盐的形式存在于脂质体的内水相中而无法透过脂质双分子层进入外水相,同时再将外水相用氢氧化钠溶液调节到中性,并让脂质体在温水中孵化,使得脂质双分子层进入相变的状态,从而加快外水相中的药物进入内水相,从而提高药物的载药量和包封率。

目前,已有众多研究表明,槐定碱具有抑制肿瘤细胞增殖,对肿瘤细胞有直接杀伤作用,特别是对消化道癌、肺癌、恶性淋巴瘤等具有较好的抗肿瘤作用。李雪梅等研究发现槐定碱对 Lewis、肺癌 S180 实体等多种动物移植肿瘤具有抑制作用,同时对人类白血病细胞株、表皮癌株也有一定的抑制作用^[9]。本实验研究发现槐定碱对 PC3 细胞、A549 细胞、MCF7 细胞 IC₅₀ 值分别为 (2.07±0.18), (2.28±0.02), (2.24±0.08) mmol·L⁻¹, 这结果与梁磊等^[10]报道槐定碱对人结肠癌 SW620 细胞的 IC₅₀ 值为 2.8 mmol·L⁻¹ 相当,说明其抗肿瘤作用不强,单独使用无法达到有效治疗效果,限制了其临床应用。同时当阳离子脂质体作为槐定碱的载体时,其抗肿瘤作用明显增强,这可能是由于阳离子脂质体的磷脂双分子层与肿瘤细胞膜类似,有利于阳离子脂质体与细胞进行融合,从而使得药物更易于进入细胞内,提高药物浓度而发挥抗肿瘤作用。而且研究发现空白阳离子脂质体对肿瘤细胞的不存在明显的抑制作用,说明

该材料具有较好的生物相容性。根据本研究结果,将进一步进行药效学及药动学的相关研究,从而开发适合临床应用的槐定碱新制剂。

REFERENCES

- [1] HU P Y, ZHENG Q, CHEN H, et al. Pharmacokinetics and distribution of sophoridine nanoliposomes in rats [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2012, 21(22): 2662-2666.
- [2] LIANG L, WANG X Y, ZHANG X H, et al. Sophoridine exerts an anti-colorectal carcinoma effect through apoptosis induction *in vitro* and *in vivo* [J]. Life Sci, 2012, 91(25/26): 1295-1303.
- [3] ZUO Y L, XIAO R Z, WANG R R. Advances in active targeting liposomes[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(10): 1151-1156.
- [4] TROS DE ILARDUYA C, SUN Y, DUZGUNES N. Gene delivery by lipoplexes and polyplexes [J]. Eur J Pharm Sci, 2010, 40(3): 159-170.
- [5] SCHLEGELA A, LARGEUAU C, BIGEY P, et al. Anionic polymers for decreased toxicity and enhanced *in vivo* delivery of siRNA complexed with cationic liposomes [J]. J Control Release, 2011, 152(3): 393-401.
- [6] IOZZO R V, SAN ANTONIO J D. Heparan sulfate proteoglycans: heavy hitters in the angiogenesis arena [J]. J Clin Invest, 2001, 108(3): 349-355.
- [7] THORPE P E. Targeting anionic phospholipids on tumor blood vessels and tumor cells [J]. Thromb Res, 2010, 125(Suppl 2): S134-137.
- [8] KIM J Y, SHIM G, CHOI H W, et al. Tumor vasculature targeting following co-delivery of heparin-taurocholate conjugate and suberoylanilide hydroxamic acid using cationic nanolipoplex [J]. Biomaterials, 2012, 33(17): 4424-4430.
- [9] LI X M, WU Y, CHEN S G, et al. The effects of anti cancer of Sophoridine [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学报), 1987, 8(2): 153-158.
- [10] LIANG L, ZHANG X H, WANG X Y, et al. Effect of sophoridine on proliferation and apoptosis of human colon adenocarcinoma cells(SW620) [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2008, 24(6): 782-787.

收稿日期: 2014-08-06

利多卡因微乳凝胶剂的制备及初步药效学研究

谢明华^{1,2}, 蔡鑫君³, 封玲⁴, 葛敏^{2*}, 高建青^{1*} (1.浙江大学, 杭州 310058; 2.杭州市余杭区第一人民医院, 杭州 311100; 3.浙江省中西医结合医院, 杭州 310003; 4.浙江中医药大学, 杭州 310000)

摘要: 目的 制备利多卡因微乳凝胶剂, 并对其药效学及皮肤刺激性进行初步研究。方法 以油酸乙酯为油相, 聚山梨酯-80 为表面活性剂, 无水乙醇为助表面活性剂, 用水滴定的方法制备利多卡因微乳。以卡波姆 940 为凝胶骨架, 采用直接溶胀法制备利多卡因微乳凝胶。采用 Zetasizer Nano-ZS90 马尔文激光粒度仪测定微乳的粒径。采用日立 H-7650 透射电子显微镜观察微乳的形态。采用热板法观察该药对小鼠的镇痛作用。采用连续给药的方法, 考察该药对家兔正常皮肤与

基金项目: 杭州市余杭区科技计划项目(201209); 浙江省药学会医院药学专项科研基金项目(2012ZYY17)

作者简介: 谢明华, 男, 硕士生, 主管药师 Tel: (0571)89369507 E-mail: xmh53072@163.com *通信作者: 高建青, 男, 博士, 教授 Tel: (0571)88208437 E-mail: gaojianqing@zju.edu.cn 葛敏, 女, 主管药师 Tel: (0571)89369508 E-mail: gm682013@sina.com

破损皮肤的刺激性。**结果** 利多卡因微乳凝胶外观为白色透明凝胶态,微乳呈圆球形,微乳粒径 $<100\text{ nm}$ 。利多卡因微乳凝胶剂能延长热板致痛的潜伏期,对家兔皮肤无刺激性。**结论** 利多卡因微乳凝胶剂具有较好的局麻镇痛作用和安全性。

关键词: 利多卡因微乳凝胶剂; 镇痛; 药效学; 皮肤刺激性

中图分类号: R943

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2015)04-0442-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.04.014

Preparation and Preliminary Pharmacodynamics of Lidocaine Gel-microemulsion

XIE Minghua^{1,2}, CAI Xinjun³, FENG Ling⁴, GE min^{2*}, GAO Jianqing^{1*} (1.Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.The First People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311100, China; 3.Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310003, China; 4.Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare lidocaine gel-microemulsion, and study the pharmacodynamic effects of lidocaine gel-microemulsion. **METHODS** To use ethylis oleate as oil phase, Polysorbate 80 as surfactant, ethanol as cosurfactant, we prepared lidocaine microemulsion by water titration method. With Carbopol 940 as a substrate, we prepared microemulsion-based gel of lidocaine by direct swelling method. To measure particle size of lidocaine microemulsion with Zetasizer Nano-ZS90. With transmission electron microscope, to observe the lidocaine microemulsion morphologic. With hot plate, the antinociception effects of the drug in mice was observed. To study the Skin irritation by the method of continuous administration of the drug. **RESULTS** The appearance of lidocaine gel-microemulsion was transparent white gel, the shape of microemulsion was sphere, Particle size of microemulsion was less than 100 nm. Lidocaine gel-microemulsion had the significant effect of the analgesic, it caused no irritability to rabbit skin. **CONCLUSION** Lidocaine gel-microemulsion has good analgesic effects and safety.

KEY WORDS: lidocaine gel-microemulsion; analgesic; pharmacodynamic; skin irritation

利多卡因又名赛罗卡因,可用于多种形式的局部麻醉,是一种常用局麻药,能够暂时阻断神经纤维的传导而具有麻醉作用,使疼痛阈值升高,从而缓解局部疼痛,具有起效快、穿透能力及扩散性较高、止痛作用迅速、作用时间长、刺激性较小且毒性低等特点^[1-2]。微乳作为一种新型给药载体,具有增加药物的溶解度、增加药物经皮渗透量、提高药物稳定性、延长药物作用时间等优点^[3]。有报道显示微乳在局部应用时能提高药物的穿透性及其皮肤深层的滞留^[4],所以针对局部镇痛药物是一个良好的载体,但微乳流动性强,作为经皮给药载体黏附性差,依据凝胶良好的黏附性,将微乳进一步制备成微乳凝胶,可解决微乳作为经皮给药载体黏附性差、皮肤上涂展性差、滞留作用时间短等问题^[5]。本实验将利多卡因制备成微乳凝胶经皮给药制剂,并根据其临床应用,采用经典的镇痛实验,对利多卡因微乳凝胶剂的药效进行初步考察,并进一步对其皮肤刺激性进行研究。

1 仪器和材料

1.1 仪器

G&G T1000 型电子天平(美国双杰兄弟集团

有限公司); SY-1210 型数显恒温水浴槽(美国精骐集团有限公司); Zetasizer Nano-ZS90 马尔文激光粒度仪(英国马尔文仪器有限公司); 日立 H-7650 透射电子显微镜[日立高新技术(上海)国际贸易有限公司]; XS105 型分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; DF-101S 集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司)。

1.2 材料与试剂

利多卡因原料药(武汉远成共创科技有限公司,批号: 20130902, HPLC 含量: 99.41%); 卡波姆 940(青岛天力源生物科技有限公司); 盐酸利多卡因原料药(中国食品药品检定研究院,批号: 100341-201403); 油酸乙酯[阿拉丁试剂(上海)有限公司]; 聚山梨酯-80(上海凌峰化学试剂有限公司); 无水乙醇(成都市科龙化工试剂厂); 3%硫化钠(天津市北辰方正试剂厂); 水为去离子水。

1.3 动物

ICR 小鼠,♀,体质量 $(22.0 \pm 1.7)\text{g}$,采购自浙江省医学科学院,许可证号: SCXK(浙)2014-0001。新西兰大白兔,♀♂各半,体质量 $(2.2 \pm 0.1)\text{kg}$,采购自浙江省农业科学院,许可证号: SCXK(浙)2010-0047。

2 方法

2.1 利多卡因微乳、微乳凝胶的制备

2.1.1 利多卡因微乳的制备 根据前期预试验确定了利多卡因微乳的处方和制备方法, 利多卡因微乳的处方为 4%油酸乙酯, 15%聚山梨酯-80, 9%无水乙醇, 70%去离子水, 2%利多卡因。按处方配比将利多卡因先加入油相油酸乙酯、表面活性剂聚山梨酯-80 和助表面活性剂无水乙醇中溶解, 在室温下采用磁力搅拌器边搅拌边缓慢滴加水到含药相中, $300 \text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 恒速搅拌至澄清透明, 即得澄清透明的 2%利多卡因微乳。

2.1.2 利多卡因微乳凝胶剂的制备 根据“2.1.1”项下方法制备得到微乳, 然后再加入 0.5%卡波姆 940 至微乳中, 待其充分溶胀后, 搅拌均匀即得白色透明的利多卡因微乳凝胶^[6]。

2.2 利多卡因微乳粒径的测定和透射电镜形态观察

采用马尔文 Zetasizer Nano-ZS90 激光粒度仪, 在 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下对利多卡因微乳进行粒径及其分布测定。透射电镜形态观察: 采用负染色法制备样品, 滴 1 滴含药微乳液滴于覆有 Formvar 膜的铜网上, 自然晾干 30 min, 再滴加 2%磷钨酸 1 滴, 自然晾干 10 min, 用滤纸吸走多余的液体, 置于日立 H-7650 透射电子显微镜下观察微乳的形态。

2.3 利多卡因微乳凝胶剂对小鼠热痛模型的镇痛作用^[7-9]

ICR 小鼠经适应性饲养后, 进行痛阈值的筛选。先使水浴槽水面接触热板, 调节恒温装置, 使水温控制在 $(55.0\pm 0.5)^{\circ}\text{C}$, 热板恒温 30 min。每次置 1 只小鼠于热板上, 小鼠自放在热板上至出现舔后足所需时间作为该鼠的痛阈值。剔除舔后足时间 $<5\text{ s}$ 或 $>30\text{ s}$ 或跳跃者。

将初试合格的小鼠, 重新称重, 随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组, 凝胶组(2%利多卡因), 溶液组(2%盐酸利多卡因), 微乳凝胶低、中、高剂量组(利多卡因微乳凝胶含量分别为 1%, 2%, 4%)。重复测定其正常阈值, 取 3 次的平均值作为该鼠给药前痛阈值。每只鼠背部剃毛约 1 cm^2 , 每只鼠给药 0.15 g, 空白对照组给予清水, 给药后分别记录 15, 30, 45, 60, 90, 120 min 时小鼠的痛反应(舔后足或抬后足并回头)时间, 如小鼠在热板上 60 s 无反应, 按 60 s 计算。

实验数据均采用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 SPSS13.0 统

计软件进行单因素方差分析, 比较给药组均数与空白对照之间的统计学差异。

2.4 利多卡因微乳凝胶剂对家兔皮肤刺激性实验^[10-12]

家兔于受试前 24 h 采用 3%硫化钠脱去背部脊柱两侧, 并以脊柱中线两侧对称。8 只兔子按♀♂随机分为完整皮肤组与破损皮肤组。损伤皮肤组在去毛处以无菌针头划井字, 以划破表皮不流血为宜, 控制左右两侧皮肤的破损程度基本保持一致。试验采用同体左右侧自身对比法, 家兔左侧上部涂抹 4%利多卡因微乳, 右侧上部为空白对照, 涂抹空白微乳制剂。家兔左侧中部涂抹 4%利多卡因微乳凝胶剂, 右侧中部为空白对照, 涂抹空白微乳凝胶剂。家兔左侧下部为空白区, 即未给药区域。

给药方案: 采用连续 7 d 给药, 每只动物单笼饲养, 每天取受试物 0.5 mL(g)直接涂布于对应的去毛皮肤上, 然后用二层纱布($2.5\text{ cm}\times 2.5\text{ cm}$)和一层玻璃纸覆盖, 再用无刺激性胶布和绷带加以固定, 每天贴敷给药 24 h, 于第 8 天用温水洗去残留受试物, 停药后观察 3 d, 每天观察涂抹部位有无红斑和水肿等情况。

观察指标: 对于以上观察结果, 按皮肤刺激反应评分标准进行刺激反应评分, 皮肤刺激反应评分标准如下: 无红斑 0 分, 轻度红斑(勉强可见), 1 分, 中度红斑(明显可见)2 分, 重度红斑 3 分, 紫红色红斑到轻度焦痂形成 4 分; 无水肿 0 分, 轻度水肿(勉强可见)1 分, 中度水肿(明显隆起)2 分, 重度水肿(皮肤隆起 1 mm, 轮廓清楚)3 分, 严重水肿(皮肤隆起 1 mm 以上并有扩大)4 分, 最高总分值 8 分。计算出各组平均分后, 按皮肤刺激强度评分标准进行皮肤刺激强度评价, 皮肤刺激强度评分标准如下: 0~0.49, 无刺激性; 0.5~2.99, 轻度刺激性; 3.0~5.99, 中度刺激性; 6.0~8.0, 强刺激性。

3 结果

3.1 利多卡因微乳的粒径与外观

按“2.2”项下方法测得利多卡因微乳的粒径 $<100\text{ nm}$, 采用激光粒度仪测得的平均粒径为 $(66.83\pm 16.27)\text{ nm}$, 聚分散指数为 0.118 ± 0.025 , 粒径分布图见图 1。利多卡因微乳电镜照片见图 2, 由图 2 可见, 所得的微乳形态规整, 几呈球形, 粒径多在 70 nm 左右。

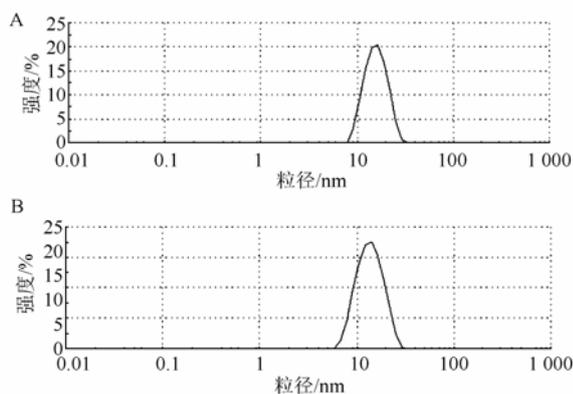


图1 微乳粒径分布图

A-空白微乳; B-载药微乳。

Fig. 1 droplet size distribution of microemulsion

A-blank microemulsion; B-drug loaded microemulsion.

3.2 利多卡因微乳凝胶剂对小鼠热痛模型的镇痛作用

利多卡因微乳凝胶剂各剂量组均能明显抑制热板所致的小鼠足痛, 延长痛阈值, 微乳凝胶中、高剂量组在 15, 30, 45, 60, 90 min 时, 与空白对照组和溶液组比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 利多卡因微乳凝胶剂对 ICR 小鼠痛阈值的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 The effect of Lidocaine Gel-microemulsion on antinociception of heat pain in ICR mice model($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	体重/g	给药前痛阈值/s	给药后痛阈值/s					
			15 min	30 min	45 min	60 min	90 min	120 min
空白对照组	22.1±1.9	14.7±8.7	14.5±5.7	15.0±2.4	15.5±3.7	15.5±3.7	14.7±4.7	15.3±2.0
凝胶组	21.9±1.7	13.4±4.1	21.0±8.2	27.2±12.0	22.7±12.1	20.5±5.8	18.3±10.8	16.0±5.5
溶液组	21.9±1.9	14.4±7.1	14.7±2.9	17.0±3.1	22.3±10.0	20.2±5.1	16.5±4.5	15.5±3.1
微乳凝胶								
低剂量组	21.9±1.6	15.5±8.1	20.2±5.6	27.7±11.0	18.8±5.5	19.2±3.4	17.8±2.3	17.7±7.7
中剂量组	22.1±1.4	16.9±7.3	29.8±16.2 ¹⁾³⁾	39.2±16.5 ^{1),3)}	35±21.2 ¹⁾²⁾³⁾	31.5±19.9 ¹⁾²⁾³⁾	26.7±10.4 ¹⁾³⁾	21.7±10.3
高剂量组	22.1±1.8	15.1±4.6	31.0±18.3 ¹⁾³⁾	39.8±18.7 ^{1),3)}	37.5±20.3 ¹⁾²⁾³⁾	36.8±18.5 ¹⁾²⁾³⁾	28.3±16.2 ¹⁾³⁾	22.3±14.4

注: 与空白对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与凝胶组比较, ²⁾ $P < 0.05$; 与溶液组比较, ³⁾ $P < 0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with the gel group, ²⁾ $P < 0.05$; compared with the solution group, ³⁾ $P < 0.05$.

表2 利多卡因微乳凝胶剂等4种制剂皮肤刺激性实验评分表(红斑/水肿)

Tab. 2 Evaluation score of lidocaine gel-microemulsion with four preparations on skin irritation of rabbits(redness/edema)

制剂	完整皮肤						破损皮肤					
	雄1	雄2	雌1	雌2	刺激强度评分	刺激强度	雄1	雄2	雌1	雌2	刺激强度评分	刺激强度
利多卡因微乳	2/0	4/0	0/0	1/0	1.75	轻度刺激性	0/0	0/0	1/0	4/3	2	轻度刺激性
空白微乳	0/0	0/0	0/0	0/0	0	无刺激性	0/0	0/0	0/0	0/0	0	无刺激性
利多卡因微乳凝胶	0/0	0/0	0/0	1/0	0.25	无刺激性	0/0	0/0	0/0	1/1	0.5	轻度刺激性
空白微乳凝胶	0/0	0/0	0/0	1/0	0.25	无刺激性	0/0	0/0	0/0	1/1	0.5	轻度刺激性

4 讨论

本研究通过踏板法实验来考察利多卡因微乳凝胶制剂的镇痛作用。镇痛实验表明, 低、中、

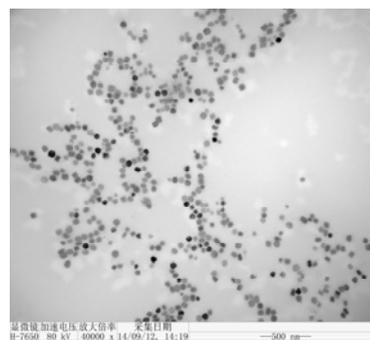


图2 利多卡因微乳电镜照片(40 000×)

Fig. 2 TEM picture of lidocaine microemulsion(40 000×)

高剂量的微乳凝胶剂均能剂量依赖性地提高小鼠痛阈值, 并且在相同给药量下, 中、高剂量的微乳凝胶在 45 min 和 60 min 时与空白对照组、凝胶组

3.3 利多卡因微乳凝胶剂对家兔皮肤刺激性影响

按“2.4 项下”皮肤刺激反应评分标准评价, 观察家兔涂抹部位的红斑和水肿情况, 各组皮肤评分及强度评分结果见表 2。利多卡因微乳对正常完整皮肤有轻度刺激性, 利多卡因微乳凝胶剂对正常完整皮肤没有刺激性, 利多卡因微乳及微乳凝胶对破损皮肤均有轻度刺激性。

(2%利多卡因)、溶液组(2%盐酸利多卡因)比较差异均具有统计学意义($P<0.05$), 以上结果表明中、高剂量的微乳凝胶的镇痛效果较凝胶好。这主要是由于微乳凝胶不仅提高了微乳的黏度, 改善微乳与皮肤的黏附性和涂展性, 还增加了局部滞留时间和药物的经皮渗透量^[5,13-14]。

皮肤刺激性实验结果表明, 高剂量的微乳对正常完整皮肤有轻度刺激性, 高剂量的微乳凝胶对正常完整皮肤没有刺激性, 但高剂量的微乳及微乳凝胶对破损皮肤均有轻度刺激性, 这表明利多卡因微乳凝胶有更好的安全性。原因是微乳凝胶可克服微乳因水分易蒸发导致表面活性剂浓度升高, 皮肤刺激性增强^[15]。

综上所述, 利多卡因微乳凝胶局部外用制剂表现出较好的镇痛作用, 表明利多卡因经皮吸收效果良好, 开发其为一种局部经皮给药制剂具有一定的临床应用价值。

REFERENCES

[1] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 327-335.
[2] RICHARDS D, ARONSON J. Oxford Handbook of Practical Drug Therapy(牛津临床药物治疗手册) [M]. ZHAI S D, translation. Beijing: people's medical publishing house, 2006: 690-694.
[3] ZHANG S Q, TIAN Q P. Preparation of high solubilizable Microemulsion of naproxen and its solubilization mechanism [J]. Int J Pharm, 2012, 426(1-2): 202-210.
[4] WU H, RAMACHANDRAN C, WEINER N D, et al. Topical transport of hydrophilic compounds using water-in-oil nanoemulsions [J]. Int J Pharm, 2001, 220(1/2): 63-75.

[5] 吴晓辉, 刘玉玲. 微乳作为经皮给药载体的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(22): 1681-1685.
[6] XU Z. The investigation of naproxen gel-microemulsion transdermal delivery system and its preliminary pharmacodynamics evaluation [D]. Shanxi: Shanxi Medical University, 2010.
[7] HUANG S Z, HU P, MA G X, et al. Study on Anti-gout Effects of Fubitong Capsules [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(3): 290-293.
[8] MAO L, ZHANG L, LIU Q, et al. Study on analgesic effects of alcohol extract of root of *Jasminum sambac*(L.) Ait [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2014, 32(3): 641-644.
[9] YE Y, LI M Y, GUO Y. Virtual analysis of interaction of resveratrol oligomer with Fos/Jun and its analgesic activity in mice [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2014, 23(1): 80-85.
[10] ZHANG Q Q, LIU P, YU S M, et al. Effect of Xianghuahuru gels on mammary hyperplasia rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(6): 647-650.
[11] JIN W. The preparation of liposomal gel of nano-silver and its quality evaluation and in vitro antimicrobial activity and safety evaluation [D]. Shanxi: Shanxi Medical University, 2013.
[12] 国家食品药品监督管理局. 化学药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则[S]. 2005.
[13] GANNU R, PALEM C R, YAMSANI V V, et al. Enhanced bioavailability of lacidipine via microemulsion based transdermal gels: Formulation optimization, *ex vivo* and *in vivo* characterization [J]. Int J Pharm, 2010, 38(1/2): 231-241.
[14] SOLIMAN S M, ABDEL MALAK N S, EL-GAZAYERLY O N, et al. Formulation of microemulsion gel systems for transdermal delivery of celecoxib: *In vitro* permeation, anti-inflammatory activity and skin irritation tests [J]. Drug Discov Ther, 2010, 4(6): 459-471.
[15] SAHOO S, PANI N R, SAHOO S K. Microemulsion based topical hydrogel of sertaconazole: formulation, characterization and evaluation [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2014(120): 193-199.

收稿日期: 2014-09-14

不同内酯型比例 9-硝基喜树碱对胆汁排泄的影响

陆姗姗¹, 胡蓉蓉¹, 顾薇¹, 陈军¹, 杨希雄^{2*} (1.南京中医药大学药学院药物制剂研究室, 南京 210023; 2.荆楚理工学院靶向抗肿瘤药物湖北省协同创新中心, 湖北 荆门 448000)

摘要: 目的 考察 9-硝基喜树碱(9-nitrocamptothecin, 9-NC)不同形式(内酯型或羧酸盐型)给药对胆汁排泄的影响。方法 建立 HPLC 测定胆汁中 9-NC 浓度的方法, 比较不同内酯型比例的 9-NC 溶液以 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量静脉注射后大鼠胆汁中原形药物的排泄量。结果 静脉注射 100%, 75%, 50%, 25%, 0%内酯型比例的 9-NC 在 8 h 内的胆汁累积排泄百分数分别为(7.03±2.23)%, (13.36±0.83)%, (22.68±4.83)%, (28.01±6.71)%, (32.65±2.82)%。结论 9-NC 羧酸盐型更易经胆汁途径排泄。

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2012FFA083); 湖北省教育厅自然科学类重点科研项目(D20114301); 江苏省教育厅高校青蓝工程资助项目(苏教师(2014)23号)

作者简介: 陆姗姗, 女, 硕士生 Tel: 15996311969 E-mail: shizhe_lu@163.com *通信作者: 杨希雄, 男, 博士, 教授 Tel: (0724)2355813 E-mail: yxixiong163@163.com