

· 综述 ·

经皮给药系统促透方法及其联用研究进展

张超, 韩丽*, 张定堃, 张芳, 郝月莆

(成都中医药大学中药资源系统研究与开发利用省部级重点实验室培育基地, 成都 611137)

[摘要] 查阅近年来国内外有关经皮给药系统的文献, 介绍纳米载体和物理促透法的作用机制, 及各种促透方法联用研究进展。透皮促透方法在经皮给药系统中的应用, 改善了药物的皮肤渗透性差, 克服了皮肤角质层屏障等问题。而且几种促透方法联用可发挥协同作用使促透效果更佳, 推动了经皮给药系统的发展。经皮给药系统具有无首过效应、血药浓度稳定、毒副作用小等优点。近年来多种促透新方法和新技术被用于经皮给药系统, 提高药物的渗透能力, 使得大部分药物经皮制剂的开发成为可能, 今后应加强对透皮促透方法联用及其作用机制的研究, 有望推动经皮给药制剂的发展。

[关键词] 经皮给药系统; 纳米载体; 物理方法; 促透机制; 联合应用

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)07-0231-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2014070231

Research Progress on Penetration Methods and its Combination of Transdermal Drug Delivery System

ZHANG Chao, HAN Li*, ZHANG Ding-kun, ZHANG Fang, HAO Yue-pu

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM) Key Laboratory of System Research and Development of TCM Resources, Chengdu 611137, China)

[Abstract] This paper discusses the penetration methods and its combination research progress of transdermal drug delivery system. Search the recent years domestic and foreign literature on TDDS, the penetration mechanism of Nano drug carrier systems, physical methods and the combination research progress are introduced in this paper. The use of transdermal penetration methods in TDDS, improve the poor skin permeability of the drug and overcome the problems of the skin stratum corneum barrier. Furthermore, the combinations of several methods is much better than any other one, promote the development of TDDS. TDDS has the advantage of no first-pass effect, stable plasma concentration and little drug side effects. In recent years, a variety of new methods and technologies had been used in TDDS to enhance drug penetration, making it becomes possible that the majority of drug to develop transdermal formulations, the research of transdermal penetration methods combination and its mechanism should be strengthened in future, expecting to promote the development of transdermal formulations.

[Key words] transdermal drug delivery system; nano carriers; physical methods; transdermal mechanism; combined application

[收稿日期] 20130510(020)

[基金项目] 国家科技“重大新药创制”专项(2009ZX09103-307)

[第一作者] 张超, 硕士, 从事中药新技术、新工艺、新制剂研究, Tel: 028-61800127, E-mail: 595268664@qq.com

[通讯作者] * 韩丽, 教授, 硕士生导师, 从事中药新技术、新工艺、新制剂研究, Tel: 028-61800127, E-mail: hanliy@163.com

经皮给药系统(transdermal drug delivery system, TDDS)是指通过皮肤表面给药, 以达到局部或全身治疗作用的一种给药新途径, 是继片剂、注射剂之后第三代药物制剂开发研究的重点和热点之一。药物的经皮吸收主要有皮肤附属器和角质层途径二种。角质层在皮肤面积中占较大比例, 经皮给药贡献大, 是药物经皮吸收的主要途径。总体结构由细胞间质

和角质细胞组成,共同形成了致密的“砖墙”结构,“砖墙”结构的曲折度以及细胞间脂质层的有序排列是皮肤屏障的主要来源^[1]。药物以直接穿过角质细胞和通过角质细胞间的脂质层两种方式穿过角质层,但由于角质层较大的细胞扩散阻力,不利于药物分子通过,因此,如何改善药物的皮肤渗透性,克服皮肤角质层屏障,是经皮给药制剂研究开发的关键与难点。

目前,传统的物理和化学促渗方法在改善药物的经皮渗透特性促进药物经皮吸收中应用广泛,通过增加药物的溶解度、扩散系数以及贮库效应来提高透皮制剂的透过率。但也存在一些问题,如化学促透剂用量过大会产生一些毒副作用。纳米载体促透力强、稳定性好,是一种很好的经皮给药系统,开发潜力巨大。笔者从纳米载体给药系统以及与物理、化学促透方法相结合的角度,对现代促透方法的研究进展予以综述,以期推动经皮给药制剂系统的发展。

1 纳米载体的透皮促渗

1.1 脂质体 脂质体目前多用于皮肤局部给药,促透作用机制主要有 3 种:①水合机制,脂质体可增加角质层湿化,促进皮肤的水合作用,使角质细胞间脂质层有序结构发生改变,致密程度降低,增强药物的渗透性。②融合机制,脂质体所含磷脂与皮肤角质层脂质有高度相容性,可发生融合作用,改变其组成和结构,增大脂质间隙,促进药物透皮吸收。③穿透机制,脂质体能直接穿透角质细胞进入皮肤深层。此外,还可经皮肤附属器中的通道直接进入皮肤下层,达到透皮作用^[2]。Wang Y 等^[3]制备了盐酸利多卡因 TAT-共轭聚合物脂质体(LID-TAT-PL),体外实验表明,皮肤通透量大约比溶液和常规脂质体高 4.17,1.75 倍。

1.2 醇质体 醇质体是由磷脂、乙醇和水构成的具有类脂双分子层的结构的囊泡。醇质体的促透机制主要与高浓度乙醇以及醇质体结构有关。乙醇促透的机制是:①增加了药物在脂质层的溶解度,改变了角质层脂质分子的紧密排列,促进药物透入皮肤深层。②使醇质体膜的柔性和流动性增强,经皮传递过程易于变形穿透皮肤屏障。此外,醇质体与角质层脂质发生融合作用,也可促进药物的透皮吸收。Bodade S S 等^[4]制备了抗糖尿病药瑞格列奈(RPG)醇质体,体外渗透试验表明,在 64%~97%的给药剂量下,和游离药物及其水醇溶液相比具有显著的更高渗透量。刘广等^[5]制备了延胡索乙素柔性脂

质体,体外透皮试验,12 h 内累积渗透量 2 121 μg 明显高于对照组酞剂的 1 153 μg 。

1.3 传递体 传递体的发现,使得渗透进入皮肤的药物相对分子质量界限达到 100 万,使大分子药物经皮经行全身给药成为可能。传递体促透作用机制主要用两种^[6]:①皮肤角质层存在水化梯度,非闭合条件下,传递体以水化梯度为驱动力,携带药物通过角质层屏障。②传递体的变形作用,凭借高度形变性和较强的穿透能力,改变角质层结构,促进药物通透。胡英等^[7]用薄膜分散法制备槲皮素传递体,体外渗透实验表明,24 h 药物累积渗透量和皮内滞留量明显高于药物的丙二醇溶液。

1.4 非离子表面活性剂囊泡 非离子表面活性剂囊泡是以非离子表面活性剂作为成膜材料,通过自身闭合作用形成的双分子层结构的囊泡状载体。通过囊泡对药物的包裹以及表面活性剂良好的促渗透作用,可增加药物的透皮量,减少时滞。其促透机制可能在于改变了角质层的超微结构,产生或改变了药物的皮肤渗透途径。Boinpally 等^[8]制备了粒径为 88.1 nm 的有局部免疫抑制的环孢菌素 A 卵磷脂囊泡,体外渗透实验显示,透皮速率明显高于环孢菌素 A 纳米乳。

1.5 脂质纳米粒 脂质纳米粒促透机制,目前认为可能主要有以下几种^[9]:①脂质纳米粒良好的皮肤黏附性,增加了药物与皮肤角质层的接触时间,黏附作用与粒径成正比。②脂质纳米粒在皮肤表面堆积产生“覆盖效应”,减少表皮水分蒸发,增加水合作用,利于药物通透。③非离子型表面活性剂的促透作用。熊欣等^[10]制备了灯盏花素固体脂质纳米粒载体凝胶,体外渗透试验发现,固体脂质纳米粒(SLN)凝胶 24 h 单位面积累积透皮量高于普通凝胶。

1.6 微乳 微乳可通过以下机制促进药物经皮渗透:①改变角质层脂质双分子层有序排列,增加其流动性。②增加药物溶解度,产生较高通透浓度梯度。③改变了角质层中的水性通道。④微乳能够以完整结构由毛囊透过皮肤。⑤微乳的特殊组成降低了乳液表面张力,使其具有良好的润湿性。秦剑等^[11]制备了左金微乳凝胶和水凝胶,体外透皮试验,微乳凝胶中吴茱萸碱、巴马汀、小檗碱的经皮渗透速率比水凝胶分别提高了 10,36,26 倍。李西林等^[12]研究了高乌甲素微乳的体外透皮能力,结果显示,微乳的载药量和渗透系数分别为 5.21 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,12.74 $\text{cm}\cdot\text{h}^{-1}$,具有良好的透皮性能。

1.7 聚合物胶束 聚合物胶束是由一类两亲性分子(如嵌段聚合物、长循环磷脂等)通过自组装形成的,含亲水片段和疏水片段的胶束^[13]。有良好的热力学和动力学稳定性,具有载药量大、稳定性好、生物相容性好等优点。Spemath等^[14]将磷脂胶束用于促进双氯芬酸透皮吸收,药物的透皮速率有显著提高,透皮时滞明显缩短。Xue B等^[15]采用薄膜水化法制备抗肿瘤药物冬凌草甲素(oridonin, ORI)胶束,体外渗透实验表明,相比ORI饱和水溶液表现出更好的透皮性能。

2 物理方法的透皮促渗

2.1 离子导入法 离子导入法是利用外加电场的驱动作用,控制导入电流的强度,将带电或中性药物粒子经由电极定位导入皮肤,并进入局部组织或体循环的一种物理促渗方法^[16]。主要通过皮肤附属器促进药物渗透,其促透作用机制为:①电场力作用,外加电场作用使得皮肤角质层两侧形成电压降,产生驱动力促使带电药物透过皮肤。②电渗流作用,电压作用下膜两侧液体发生定向移动,形成电渗流,推动带电或中性粒子透过皮肤。③电流诱导作用,诱导使角质层发生短暂的、可逆的结构紊乱,由此产生的孔道,成为药物离子转运的新通道。Kollig S等^[17]考察了离子导入法对模型药物盐酸司来吉兰(selegiline hydrochloride, SH)的离体皮肤渗透情况,结果表明,施加离子导入法($0.5 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$)SH的皮肤通透量 $[(65.10 \pm 5.04) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}]$ 显著高于被动扩散 $[(2.29 \pm 0.05) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}]$ 。

2.2 微针技术 微针分为空心 and 实心两种,空心微针可直接加载药物,刺入皮肤后通过微孔道释药。实心微针的表面可包覆药物实现载药,通过经其预处理的皮肤中诱导产生微通道增加药物渗透。促透机制为微针阵列作用于皮肤上产生数百条穿越皮肤角质层的微通道,有效降低皮肤的屏障作用,增加了药物的渗透力。甄小龙等^[18]考察了在微针作用下对青藤碱水凝胶贴剂透皮的影响。体外渗透试验表明,采用 $100 \mu\text{m}$ 微针、 $200 \mu\text{m}$ 微针预处理皮肤后青藤碱透皮速率分别是未经针预处理的40.7、52.4倍。

2.3 超声导入法 超声导入法是指药物分子在超声波($1 \text{ MHz}, 1 \sim 3 \text{ W} \cdot \text{cm}^{-2}$)的作用下,通过皮肤进入组织的一种物理促渗方法。该法具有在短时间内即可增加药物的透皮吸收的特点。促透作用机制为:①致热作用,超声波传递导致皮肤表面温度升高,细胞膜通透性改变,药物吸收增加。②机械作

用,超声波高速振动过程中,改变角质层脂质层有序结构,增加渗透性。③声微流作用,在超声波作用下,使周围微粒和液体发生旋转和流动,产生声微流促使药物向皮肤及其附属器的通道流动和转运。④空化作用,施加超声时,角质层中的气泡中心不断振动,造成角质层脂质双分子层结构排列的无序化,药物进入无序化的脂质区域形成的暂时性水性通道。李小晶等^[19]研究发现,施加超声波15 min后,马钱子处理组小鼠离体皮肤的累计渗透量 $[(32.10 \pm 4.20) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}]$ 明显高于未经超声处理组 $[(66.40 \pm 6.20) \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}]$ 。

2.4 电致孔法 电致孔法是通过施加瞬时高电压脉冲电场($10 \mu\text{s} \sim 100 \text{ ms}, 100 \sim 1000 \text{ V}$)于脂质双分子层,使之形成暂时的、可逆的亲水性孔道而增加细胞膜的渗透性的方法。其作用机制可能为在高压脉冲电场的作用下,角质层结构改变,产生可逆渗透性孔道,孔道的大小及维持时间受电压、脉冲数和脉冲时间的影响^[20]。

3 纳米载体与物理促透方法联用

3.1 纳米粒与离子导入法联用 Tomoda K等^[21]考察了PLGA纳米粒和离子导入法联用对雌二醇经大鼠皮肤的渗透性的影响。结果发现,PLGA纳米粒加载的雌二醇和雌二醇自由分子相比,增加了雌二醇的渗透量。当施加离子导入法后,渗透率比其通过简单的扩散透过皮肤的量要高得多。

3.2 纳米粒与微针技术联用 张玮等^[22]考察微针阵列对纳米粒经皮给药的促渗作用,结果显示,皮肤中纳米粒的滞留量,微针组表皮 $125.99 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$,真皮 $55.31 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$,皮肤中总量 $181.30 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 均高于对照组表皮 $42.15 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$,真皮 $32.76 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$,皮肤中总量 $74.91 \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。与微针联用可显著增加纳米粒的皮肤内递送量,纳米粒在皮肤中缓慢释放药物有利于局部皮肤给药。

3.3 脂质体与离子导入法联用 脂质体和离子导入法联用果也很显著。离子导入法通过外加电场产生的驱动力促进药物皮肤传导,调整电流的大小还可以调整药物透皮的转运速率,达到控制释放的目的。脂质体是适合局部给药的药物载体。Kajimoto K等^[23]利用带电的脂质体与离子导入法联用研究对模型药物胰岛素的经皮传导。结果显示,两种技术联用的促渗效果明显优于单用其中一种技术的效果,在糖尿病大鼠皮肤中的胰岛素的透过量显著增加。

3.4 脂质体与微针技术联用 目前研究虽已证实脂质体和微针技术都可以提高药物的经皮通透量,

但是关于二者联用促进药物导入的研究报道还很少,其作用机制也不清楚。邱玉琴^[24]评估了弹性脂质体和微针技术联用时的抗肿瘤药物多烯紫杉醇(DTX)的促透作用。单独使用DTX弹性脂质体的稳态渗透速率是常规脂质体的3倍。通过与微针技术联用,其稳态渗透速率是对照溶液的1.7倍,且时滞仅为常规脂质体的1/4,可见二者联用协同作用明显。

4 纳米载体与化学促透方法联用

4.1 非离子表面活性剂囊泡与促渗剂联用 透皮吸收促进剂(penetration enhancers, PE)通过使皮肤蛋白变性及溶解皮肤角质层脂质,破坏角质细胞间质有序排列,屏障作用发生逆转,促进药物在角质层的扩散性,透皮吸收率增加。杜立峰等^[25]考察了非离子表面活性剂囊泡与不同单一或复合促渗剂联用对肉桂挥发油的经皮渗透效果,结果显示,与复合促渗剂联用时的透皮速率为对照组1.30倍高于与单一促渗剂联用的1.17倍。

4.2 传递体与促渗剂联用 Rajan R等^[26]研究了传递体与促渗剂联用对抗真菌剂酮康唑(KTZ)透皮吸收的影响,结果表明,传递体制剂改善了KTZ的释放和渗透,加入促渗剂后促透作用显著增强,表明传递体与促渗剂联合应用产生了协同效应。

5 物理促透方法联用

5.1 离子导入与微针技术联用 微针和离子导入法联用的效果也很显著,通过离子导入,使离子型药物沿着微针预先诱导的微孔道穿过皮肤角质屏障,增加药物的渗透量。Sachdeva V等^[27]研究了离子导入和微针对醋酸亮丙瑞林经皮渗透作用。微针单独治疗6h后检测到药物质量浓度 $[(0.98 \pm 0.08) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}]$ 显著高于被动扩散 $[(0.36 \pm 0.22) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}]$ 。治疗结束后,二者联合应用和离子导入法单独治疗检测到的药物质量浓度为 $[(3.54 \pm 0.08) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}]$ 和 $[(3.47 \pm 0.03) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}]$ 是微针单独治疗的3倍以上,具有显著意义($P < 0.05$)。和离子导入法单独治疗相比,联合治疗导致更快的药物渗透。

5.2 离子导入与电致孔法联用 离子导入与电致孔作为常见物理促透方法具有不同特点,前者主要作用于药物,利用皮肤已存在的通道促透,而后者则主要作用于皮肤,是在角质层中诱导新的孔道促透,两者联合使用时,具有协同促透的效果。滕海峰等^[28]联合应用电致孔法和离子导入法研究对模型药物生物大分子胰岛素的经皮导入。结果显示,两种方法联用时胰岛素的渗透速率 $[(19.63 \pm$

$6.37) \times 10^{-1} \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}]$ 显著高于电致孔、离子导入单用时的 $(8.66 \pm 0.40) \times 10^{-1} \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 与 $(1.83 \pm 0.07) \times 10^{-1} \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

6 展望

目前,许多口服生物利用度低或其他方式给药存在严重副作用的药物通过经皮给药途径取得了满意的疗效,但是对于大多数药物,经皮渗透率低仍是其经皮制剂开发的难点。随着经皮给药研究的深入,经皮制剂的促透方法学研究取得了很大进步。除了传统的物理化学促透方法,新型纳米载体以其促透性强、稳定性好等优点被广泛应用于经皮给药系统。此外,对于透皮促透方法联合应用研究者也进行了一些尝试,认为联用后药物经皮渗透量和透皮速率的提高主要是通过协同作用产生的。但是,目前研究者多研究各种促透方法单用对药物促透的作用机制,而对于它们联用时的协同作用机制还没有相关研究报道。近年来,对于中药促渗剂的研究越来越多,相比化学促渗剂具有效果好、副作用小、无污染等优点,作为中药复方组成部分用于经皮给药系统时,可以同时发挥促透和治疗的双重作用,对于减少辅料用量,改善药物渗透性具有重要意义。笔者认为今后应加强对中药成分的促透机制,现代促透技术联用及其作用机制的深入研究,相信这将会为现代中药经皮给药制剂的研究及开发应用开拓广阔的空间。

[参考文献]

- [1] 高天文,廖文俊. 皮肤组织病理学入门[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:5.
- [2] 方世平,杨宝玉. 药剂学促进透皮吸收技术的机制[J]. 中国医院药学杂志,2000,20(12):750.
- [3] Wang Y, Su W, Li Q, et al. Preparation and evaluation of lidocaine hydrochloride-loaded TAT-conjugated polymeric liposomes for transdermal delivery[J]. Int J Pharm, 2013, 441(1/2):748.
- [4] Bodade S S, Shaikh K S, Kamble M S, et al. A study on ethosomes as mode for transdermal delivery of an antidiabetic drug[J]. Drug Deliv, 2013, 20(1):40.
- [5] 刘广,齐娜,孙考祥,等. 延胡索乙素柔性脂质体的制备与透皮吸收[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):37.
- [6] Barry B W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery[J]. Eur J Pharm Sci, 2001, 14(2):101.
- [7] 胡英,许娇娇. 槲皮素传递体的制备及体外透皮性能研究[J]. 中成药,2012,34(6):1048.

- [8] Boinpally R R, Zhou S L, Devraj G, et al. Iontophoresis of lecithin vesicles of cyclosporin A [J]. *Int J Pharm*, 2004, 274(1/2) :185.
- [9] Sch fer-Korting M, Mehnert W, Korting H C. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(6) :427.
- [10] 熊欣, 项佳音, 尹晓琴, 等. 灯盏花素脂质载体凝胶的小鼠在体透皮及皮肤局部药代动力学考察 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(5) :49.
- [11] 秦剑, 刘淑芝, 张强, 等. 左金微乳凝胶与水凝胶体外释放和经皮渗透特性的研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2009, 15(12) :40.
- [12] 李西林, 栾晶, 王慧, 等. 高乌甲素微乳体外透皮吸收 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(10) :52.
- [13] 蒋小红, 黄嫒, 黄雄, 等. 载药体系-聚合物胶束的应用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(10) :220.
- [14] Spemath A, Aserin A, Sintov A C, et al. Phosphatidylcholine embedded micellar systems: Enhanced permeability through rat skin [J]. *J Colloid Inter Sci*, 2008, 318(2) :421.
- [15] Xue B, Wang Y, Tang X, et al. Biodegradable self-assembled MPEG-PCL micelles for hydrophobic oridonin delivery *in vitro* [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2012, 8(1) :80.
- [16] Kalia Y N, Naik A, Garrison J, et al. Iontophoretic drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, 56(5) :619.
- [17] Kolli C S, Chadha G, Xiao J, et al. Transdermal iontophoretic delivery of selegiline hydrochloride *in vitro* [J]. *J Drug Target*, 2010, 18(9) :657.
- [18] 甄小龙, 刘婷, 杨文婧, 等. 青藤碱水凝胶贴剂的微针经皮给药的研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(6) :892.
- [19] 李小晶, 汪洋. 超声促进中药透皮的实验研究 [J]. *实用医技杂志*, 2008, 15(13) :1650.
- [20] Escobar-Chávez J J, Bonilla-Martínez D, Villegas-González M A, et al. Electroporation as an efficient physical enhancer for skin drug delivery [J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(11) :1262.
- [21] Tomoda K, Watanabe A, Suzuki K, et al. Enhanced transdermal permeability of estradiol using combination of PLGA nanoparticles system and iontophoresis [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2012, 97(1) :84.
- [22] 张玮, 高静, 朱全刚, 等. 微针阵列技术对纳米粒经皮给药的促透作用 [J]. *第二军医大学学报*, 2010, 31(12) :1341.
- [23] Kajimoto K, Yamamoto M, Watanabe M, et al. Noninvasive and persistent transfollicular drug delivery system using a combination of liposomes and iontophoresis [J]. *Int J Pharm*, 2011, 403(1/2) :57.
- [24] 邱玉琴. 多烯紫杉醇经皮给药系统的设计与评价 [D]. 北京:中国科学院研究生院, 2009.
- [25] 杜立峰, 许东航, 胡宗权, 等. 肉桂油非离子表面活性剂囊泡经皮给药系统的研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 29(16) :1348.
- [26] Rajan R, Vasudevan D T. Effect of permeation enhancers on the penetration mechanism of transdermal gel of ketoconazole [J]. *J Adv Pharm Technol Res*, 2012, 3(2) :112.
- [27] Sachdeva V, Zhou Y, Banga A K. *In vivo* transdermal delivery of leuprolide using microneedles and iontophoresis [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2013, 14(2) :180.
- [28] 滕海峰, 李津明, 王双霞, 等. 电致孔-离子导入技术对胰岛素经皮给药促透作用的研究 [J]. *黑龙江医药*, 2011, 24(5) :705.

[责任编辑 邹晓翠]