

# 乳膏液晶胶网微观结构形成理论与表征的研究进展

姜旭, 王森, 朱卫丰\*, 陈丽华, 管咏梅, 吴德智

(江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

**[摘要]** 对乳膏液晶胶网结构的形成理论、组成要素、稳定机制及微观结构的表征进行介绍, 为乳膏液晶胶网微观结构形成理论与表征的研究提供参考。检索近年来国内外乳膏液晶胶网微观结构的相关文献, 结果显示此类结构的乳膏由表面活性剂、两亲性化合物和水形成, 其结构分为亲水凝胶相、亲脂凝胶相、自由水相和分散相, 通过偏振光显微镜和冷冻-透射电镜清晰地观察到其内部微观结构。液晶胶网理论能诠释乳膏的内部构造, 从而能进一步解释乳膏稳定性机制。这种具有液晶胶网结构的乳膏运用显微技术将其表征出来, 更加直观形象地观察到其内部微观结构, 为以后研究这类液晶胶网结构提供了一定的参考。有序排列的液晶胶网结构比普通乳膏制剂有更好的稳定性、缓释性与保湿性等优良的物理化学性能, 对于优化生产、药物活性成分的传递与释放、皮肤水合作用及其通透性, 具有十分重要的意义。

**[关键词]** 液晶胶网结构; 层状液晶; 亲水凝胶相; 亲脂凝胶相; 冷冻-透射电镜; 偏光显微镜

**[中图分类号]** R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)20-0330-08

**[doi]** 10.11653/syjf2013200330

## Research Progress on Cream with Liquid Crystalline Gel Network Microstructure Formation Theory and Characterization

JIANG Xu, WANG Sen, ZHU Wei-feng\*, CHEN Li-hua, GUAN Yong-mei, WU De-zhi  
(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry  
of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** This paper focuses on a cream with liquid crystalline gel network structure formation theory, elements stabilizing mechanism and microstructure characterization reviewed. Cream mainly composed of the surfactant, an amphiphilic compound and water is formed, creams with liquid crystalline gel network structures are supposed to be four-phase systems, including the hydrophilic gel phase, the lipophilic gel phase, bulk water phase and dispersed phase, through a polarized light microscopy and cryo-transmission electron microscope (Cryo-TEN) can be clearly observed to its internal structure.

**[Key words]** liquid crystalline gel network; lamellar liquid crystalline; hydrophilic gel phase; lipophilic gel phase; Cryo-TEM; polarized light microscope

人们熟知的传统乳膏剂型, 药典定义为乳剂型基质制成的软膏<sup>[1]</sup>, 即指药物溶解或分散于乳剂型基质中形成均匀的半固体制剂<sup>[2]</sup>。乳剂型软膏是

常用皮肤外用制剂, 具有药物容易释放并透过皮肤、与皮肤亲和性好、易于洗除的优点。而本文所阐述的具有液晶胶网结构 (liquid crystalline gel

**[收稿日期]** 20121208(005)

**[基金项目]** 国家“十一五”科技支撑计划项目(2008BA153B071); 江西省学科学术和技术带头人培养计划专项(20123BCB22007); 江西省卫生厅中医药科研基金项目(2010A097); 江西省自然科学基金项目(20122BAB205071); 江西中医学院研究生教育创新计划项目(JZYC11B06)

**[第一作者]** 姜旭, 在读硕士, 从事中药外用制剂研究, Tel:0791-87118614, E-mail:490146145@qq.com

**[通讯作者]** \*朱卫丰, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事中药外用新剂型、新制剂的设计、制备和评价的关键技术研究, Tel:0791-87118614, E-mail:zwf0322@126.com

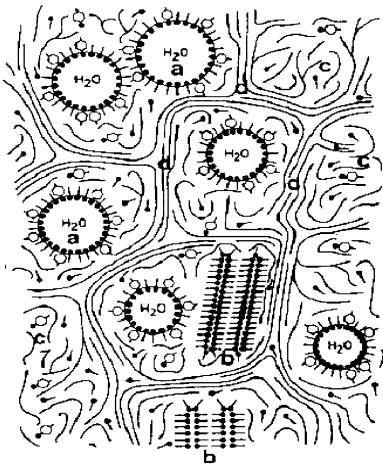
network)<sup>[3]</sup>的乳膏不是传统乳状液理论所描述的由液滴相互作用形成的,而是由乳化剂分子在油-水界面形成有序分子排列的液晶胶网结构所构成的复杂多相体系。这类制剂由于液晶的外观性质,大多属于层状液晶,其黏度易于皮肤涂抹,因而作为皮肤局部外用制剂在医药、化妆品领域应用较广。本文就形成乳膏液晶胶网的微观结构理论进行探讨,并对其表征方法进行阐述。

### 1 液晶胶网微观结构的形成理论

乳膏是非均相体系,由不相混溶的水相(极性液相)和油相(类脂)组成。若该体系是非极性液体(油相)分散在水性介质中,称为W/O型乳膏。这里的“油相”是指所有的类脂物质,也包括化学性质不类似油类的烃类物质;而极性液体分散在油相中,称为O/W型乳膏。极性液体有时不一定是水<sup>[4]</sup>。

对于含有液晶胶网结构的乳膏,国外早已有研究报道。W/O型乳膏内部结构如图1所示,W/O型乳化剂(羊毛脂)、两亲性化合物(十六十八醇)、烃类物质(白凡士林)和水组成的体系形成以下4种相态<sup>[5-7]</sup>。

水滴分散相:由羊毛脂和十六十八醇组成的混合乳化剂稳定,亲水基团指向水的内部,其疏水基团指向亲脂性连续相中;结晶相:由过量的乳化剂构成的结晶;亲脂性连续外相:其中溶解有部分乳化剂;亲脂凝胶相:给予W/O型乳膏体系较好的铺展性。

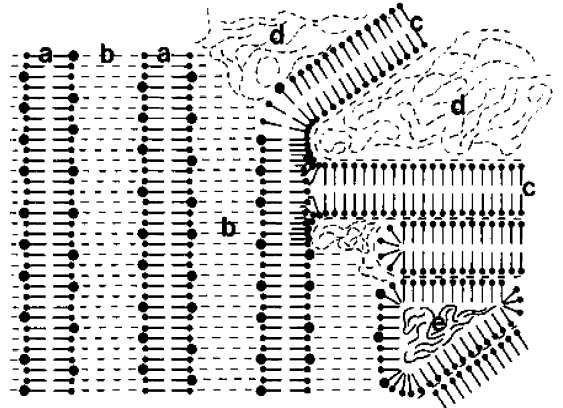


a. 水滴分散相; b. 结晶相; c. 亲脂性连续外相; d. 亲脂凝胶相

图1 W/O型乳膏的液晶胶网结构示意图

对于O/W型乳膏,其结构示意图如图2,由以下4相所构成<sup>[8-11]</sup>。①结晶/亲水凝胶相:是由表面活性剂和两亲性化合物组成的双分子层<sup>[12]</sup>。水分子插入双分子层中形成层间结合水。②自由水相:是水分子结合成为自由水,与亲水凝胶相中双分子

层间被固定的结合水处于平衡状态,这两种水形成该体系的连续相(外相)。层间被固定的结合水呈现出不同于自由水相的物理化学和生物药剂学特性,结合水能够促进皮肤局部用制剂和化妆品的补水能力,影响扩散速率及药物活性成分的穿透能力<sup>[13]</sup>。③脂凝胶相:是除亲水凝胶相外,多余的两亲性化合物构建具有亲脂特性的基体。④油滴分散相:主要由亲脂凝胶相机械地固定形成的内相<sup>[14]</sup>。



a. 表面活性剂和两亲化合物所构成的双分子层;  
b. 层间结合水; a + b. 亲水凝胶相;  
c. 亲脂凝胶相(由多余的两亲化合物构成);  
d. 自由水; e. 油滴分散相

图2 O/W型乳膏的液晶胶网结构示意图

Junginger<sup>[15-16]</sup>认为其中占主导地位的是亲水凝胶相和亲脂凝胶相,两相共同建立液晶双分子层,双分子层以疏水基团彼此直接地指向对方的方式排列,同样,其极性基团也是如此(图2,a)。亲水凝胶相包含两亲性化合物和表面活性剂,坚固的亲水基团与疏水基团彼此疏远(图2,a)。水分子插入到由两亲性化合物与表面活性剂构成的双分子层之间,形成层间结合水(图2,b)。亲水凝胶相中的层间结合水分子与自由水相中的水分子(图2,d)处于平衡状态。两种类型的水构成该体系的连续相。图2中a与b共同构成亲水凝胶相;除亲水凝胶相外,多余的两亲性化合物建立具有亲脂特性的基体,称为亲脂凝胶相(图2,c),它可固定分散相油滴(图2,e),因其中只含有两亲性化合物,故只能形成含水的半水合物。亲水凝胶相依靠其极性基团的亲水性,具有较强的溶胀能力,而亲脂凝胶相没有或只有微弱的溶胀能力。

在制备含液晶胶网结构的O/W型乳膏时,有些文献错误报道了乳膏中双分子层状液晶相的存在。了解O/W型多相乳液的显微结构及其性质,要特别注意各种层状液晶相和凝胶相,同样也要关

注发生在这种乳液中的其他结晶相。Eccleston G M<sup>[17]</sup>认为必须要区分层状凝胶相与层状液晶相。层状相是在特定条件下,通过一系列表面活性物质,在水中表面活性分子被层层的水分离开,排列形成双分子层。双分子层的烃链展现多种物理状态,其中最重要的是有序凝胶相(gel phase)和无序液晶相(liquid crystal phase),如图 3<sup>[17]</sup>。在凝胶相中,烃链被包裹在旋转长轴的六角形晶格中;在液晶相中,烃链是无序的,类似液体状。从有序凝胶相向无序液晶相转变的温度,即双分子层中长烃链溶解的温度,称为渗透温度  $T_c$ 。渗透温度  $T_c$  会随烃链长度增加而升高,当存在不饱和链或支链时,  $T_c$  则会下降。液晶相是发生在渗透温度之上,而凝胶相是发生在渗透温度之下,可分别表示为  $L_\alpha$  相与  $L_\beta$  相。

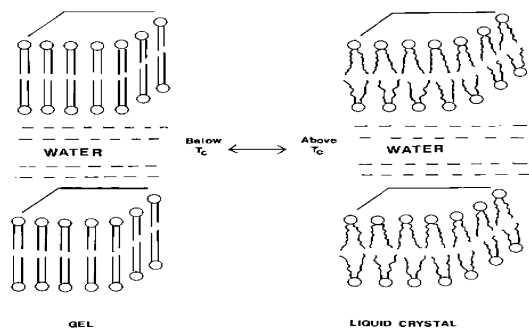


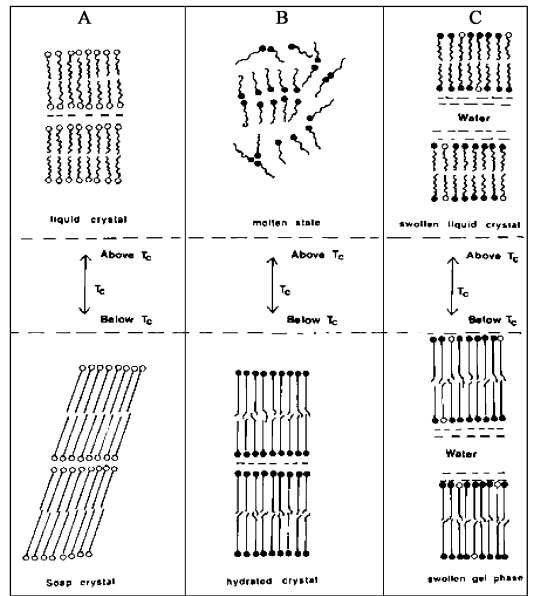
图 3 凝胶相-液晶相转变示意

## 2 液晶胶网结构的组成要素

Barry 等<sup>[18]</sup>研究含液晶胶网结构的乳膏或乳液主要是由表面活性剂、两亲性化合物和水三元体系所组成。

**2.1 表面活性剂** 如大豆卵磷脂,是天然、极性的表面活性剂,由不饱和 C16 ~ C<sub>18</sub> 氨基酸的同系物组成,具有较低的渗透温度( -22 °C),对皮肤刺激性小,可用于局部外用制剂<sup>[19]</sup>。但是,合成的表面活性剂不能形成双分子层凝胶相,原因是其化学结构通常要比天然的简单,大多只含有一个由 C12 ~ 18 个碳原子组成的烃链。在水溶液中,随着表面活性剂浓度增加,可形成各种各样的结构,其中包括双分子层净相(neat phase)。在净相中,烃链是无序的或处于液晶状态,类似于上述所描述在渗透温度之上的液晶相。其中水层厚度受限制是因多余的水会引起相态向胶束溶液转变。净相冷却至渗透温度以下,表面活性物质就会结晶析出(图 4, a)。Savić S<sup>[20]</sup>研究天然的烷基多聚葡萄糖苷类表面活性剂,可与中等极性或非极性的油酯形成由层状液晶相( $L_\alpha$ )和层状凝胶相( $L_\beta$ )的协同效应稳定的乳液。

同样,天然的蔗糖酯多层乳化剂<sup>[21]</sup>也可形成液晶胶网结构,阻止乳液分层与油滴聚,同时增加体系黏度。由硬脂酸形成的乳膏溶胀能力是由结构中层状液晶相( $L_\alpha$ )控制,但其在较大应力下结构遭破坏而无溶胀能力,故处于亚稳态<sup>[22]</sup>。



a. 亲水表面活性剂:渗透温度以下是肥皂结晶,渗透温度以上是液晶;b. 两亲化合物:渗透温度以下是含水结晶,渗透温度以上是熔化物;c. 两亲性化合物结合少量表面活性剂:渗透温度以下是溶胀凝胶相,渗透温度以上是溶胀液晶相

图 4 混合乳化剂在渗透温度之上和之下形成的相态

**2.2 两亲性化合物** 两亲性化合物,如长链醇、酸类、单甘脂,都具强亲脂性,在水溶液中能形成双分子层。两亲性分子在高温时,液晶相先与其熔化物分离,然后在较窄的温度范围内稳定。两亲性分子的烃链是不旋转的( $\beta$ 形式)或倾斜的( $\gamma$ 形式),在较低温度下, $\beta$ 形式和 $\gamma$ 形式共存(图 4, b)。两亲性化合物在渗透温度以下形成的含水结晶(图 4, b)通常不称为凝胶相,由于相当强的范德华力平衡双分子层之间渗透性斥力,造成其溶胀能力受限。它们以微小结晶分散于水中,被称为“凝聚胶相”(coagel phase)<sup>[17]</sup>。

**2.3 混合乳化剂** 表面活性剂与两亲性化合物组成的混合乳化剂在特定的情况下,如存在带电荷基团,也可形成凝胶相。当温度加热到烃链熔点,即渗透温度  $T_c$ ,凝胶相会转变为溶胀的液晶相(图 4, c)。溶胀使其双分子层间具有较高含水量,层间的溶胀是带电基团存在的情况下发生。电荷可能来自两亲性化合物本身可电离的极性基团,也可能来自离子型表面活性剂。即使非离子表面活性剂具有较强的

亲脂性,也不会影响其双分子层间的溶胀能力<sup>[23-24]</sup>。然而,盐的加入会降低双分子层间的溶胀能力<sup>[25]</sup>。表面活性剂与两亲化合物(如脂肪族醇类、酸类或单酸甘油酯)作混合乳化剂的比例通常在1:2~1:20,能够形成稳定的乳膏,同时随着两亲性化合物比例增加,结构中的层间结合水减少,自由水增加<sup>[26]</sup>。

### 3 液晶胶网结构的稳定机制

Dos S O 等<sup>[27]</sup>认为层状液晶相形成于分散相油滴周围,如图5,提出液晶胶网结构稳定乳膏的两大机制:第一,液晶使油滴之间的范德华力降低,第二,由于出现黏弹性的液晶相,将延缓其油滴液膜变薄防止液滴聚并。Rydhag. L 等<sup>[28]</sup>证明,由于油-水界面上吸附了大量的带电基团,分散相油滴周围的液晶相双分子层中溶胀进入大量水,所形成的乳膏稳定性会进一步增强。

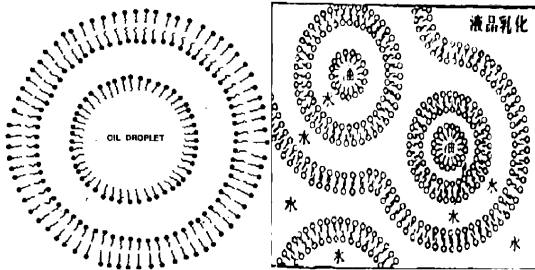


图5 分散相油滴周围的层状液晶示意

乳膏是由表面活性剂、两亲性化合物、水、油等组分制备,依靠均质,并冷却到室温成型的,油-水界面吸附的单分子液膜稳定乳膏体系。在冷却过程中,两亲性化合物逐渐不溶于油相,并扩散到含水胶束溶液中,形成球型混合胶束或层状液晶,进一步稳定乳膏,其中一小部分油也会被溶解。当温度下降到渗透温度以下时,对大多数脂肪族醇类和表面活性剂体系,在40~50℃,液晶相会转变为凝胶相,未反应的脂肪醇沉淀,形成复杂的黏弹性凝胶网络。可能在贮存期间,未反应的结晶脂肪醇和表面活性剂溶液之间会进一步相互作用,形成凝胶相。这种凝胶相的双分子层作为坚硬的基体聚集在油滴周围。如图6。

液晶胶网结构的黏弹性阻止油滴聚且控制体系的稠度,有利于体系载药和稳定。由于亲水凝胶相溶胀能力不同,使得自由水和结合水的比例不同,从而影响药物的释放以及对皮肤水合作用,结合水能显著改变皮肤的通透性。此外,油的极性以及药物的性质影响结构的层状液晶相和层状凝胶相,同样也

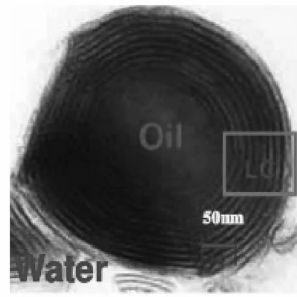


图6 聚集在油滴周围的液晶双分子层(×400)

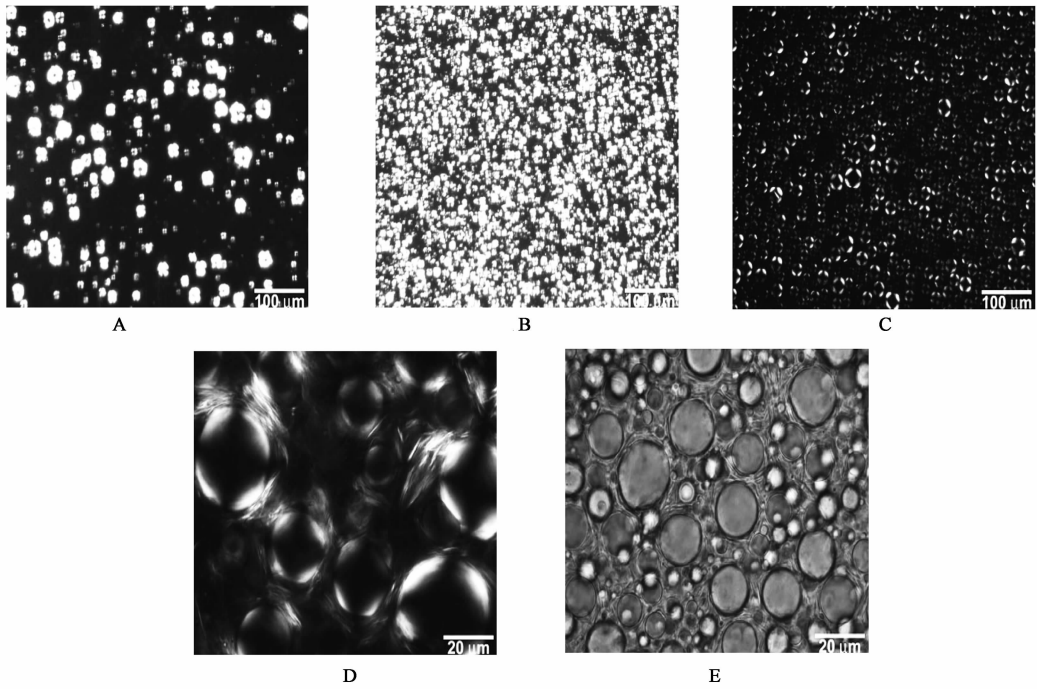
影响外用制剂中不同水分的热力学活性、皮肤水合及渗透作用<sup>[29]</sup>。极性小的肉豆蔻酸异丙酯和非极性的轻质液体石蜡促进氢化可的松药物进入皮肤,可直接通过相互作用于角质层中脂质层,也可间接改善皮肤水合作用<sup>[30]</sup>。Savić S D 等<sup>[31]</sup>研究十六十八烷基聚葡萄糖苷、十六十八醇、中链三酸甘油酯及水形成的乳膏,发现随着中链三酸甘油酯含量增加,外层自由水减少,层间结合水增加,表明油相加入有利于液晶双分子层的溶胀,从而形成更多的结合水。

### 4 液晶胶网结构的微观表征

随着科学技术水平日益提高,乳膏中的液晶胶网结构可用偏光显微镜(polarized light microscopy)和冷冻透射电镜(cryo-transmission electron microscope)表征,能更加直观地观察到乳膏内部的液晶胶网结构。

**4.1 偏振光显微镜技术(PLM)** 偏光显微镜技术是观察和判断液晶的首选方法,因其使用方便,通过液晶的光学双折射现象可直观地观察到乳膏中的液晶胶网结构。

Savić S 等<sup>[32]</sup>对以十六十八烷基聚葡萄糖苷和十六十八醇为混合乳化剂制备的乳膏进行偏光显微镜(PLM)观察,发现其连续相中均匀分布着各向异性的油滴。如图7 a, b, c, d 所示<sup>[32]</sup>,图中“镶嵌结构”、“油斑”和“洋葱环”在两亲性化合物、表面活性剂和水组成的体系中,将其称之为“扭曲马尔他十字”(distorted maltese crosses)<sup>[33]</sup>。通过光学显微镜(OLM)观察,如图7 e,油滴和凝胶网络结构均匀分散在连续相中,包围着较大的油滴和较小油滴的絮状物。处于多层凝胶相中心的油滴在进入连续相后,表现出更多定向自由度。油滴边缘的双折射现象表明除存在黏弹性凝胶相外,还存在层状液晶相。随着混合表面活性剂的比例增加,其浓度逐步增加,“马尔他十字”的数量也随之增多,如图7a, b。这会各向异性的镶嵌结构和部分脂肪醇的结晶,导致乳膏稠度变成蜡状。



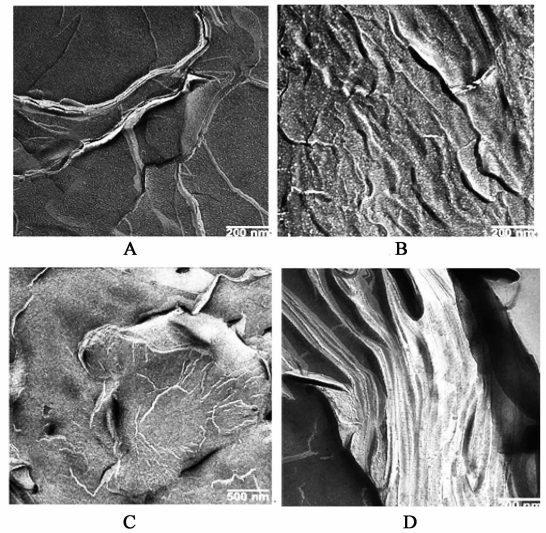
A ~ D. PLM; E. OLM

图 7 电子显微镜下乳膏的油滴 (×400)

Savic S 等<sup>[34]</sup>研究 O/W 型乳膏进一步证明,其稳定性是黏弹性的层状亲水凝胶相和由十六十八醇的半水合物,即两亲性化合物构建的亲脂凝胶网络以及油滴周围的层状液晶的协同作用。

**4.2 冷冻-透射电镜技术 (Cryo-TEM)** 透射电子显微镜 (TEM) 是观察微观结构最直观、可靠的方法,但在高真空环境下水分的逸失可能会导致样品结构的改变<sup>[35]</sup>。液晶不能直接在电镜下进行观察,除了电镜的高真空环境会使液晶结构改变外,其主要原因<sup>[36]</sup>还有:液晶一般由轻元素组成,在电镜下观察衬度不够;高能电子束打在液晶体系上,可能会诱导化学反应,从而引起液晶相结构的变化。故需要特别的技术加以改善,冷冻断裂法与电子透射显微镜技术结合能较好的克服这种缺陷<sup>[37]</sup>。冷冻-透射显微镜技术<sup>[38]</sup>是将样品快速冷冻后使其断裂,让溶剂稍微挥发使断面结构更清晰,然后用铂-碳金属沉积复制出断裂面,在电镜下观察复制出的碳膜从而确定液晶的结构。冷冻-透射电镜技术可直观地观察到在相转变温度之上与之下的相结构<sup>[39]</sup>。

Savic S<sup>[32]</sup>研究由十六十八烷基聚葡萄糖苷和十六十八醇为混合乳化剂形成的,无论是二元体系还是含油相(中链三酸甘油酯)的三元体系,其在 TEM 技术下的显微照片都显示出多层平板结构,有序排列在连续相中。如图 8A, B, C, D<sup>[32]</sup>, 广泛分布的层状平板,是典型的有序凝胶相结构。



A. 含 8.25% 乳化剂/水的二元体系; B. 含 20% 乳化剂/水的二元体系;  
C ~ D. 含 20% 甘油三酯/8.75% 乳化剂/水的三元体系

图 8 TEM 显微照片<sup>[32]</sup>

Junginger 等<sup>[40]</sup>用 Cryo-TEM 观察含 70% 水的亲水软膏 DAB 8, 其结构如图 9。清晰的断层平面展示出其表面活性剂双分子层的疏水结构,清晰地看到混合结晶双分子层的亲脂表面区域(图 9A, a)结构较脆弱,亲水凝胶相的层间结合水层(图 9A, b)具有不规则且坚硬的波状结构,亲水凝胶相的断裂边缘(图 9A, c)呈层状排列。这种不规则形状的结合水层(图 9A, b)是由于在玻璃化态下冷冻(-100℃),冷冻水升华行为<sup>[41]</sup>。进一步放大其内部

结构,能清晰地看到呈层状排列的亲水凝胶相断裂层边缘阶梯状高度和凸起(图9B,b)<sup>[40]</sup>。

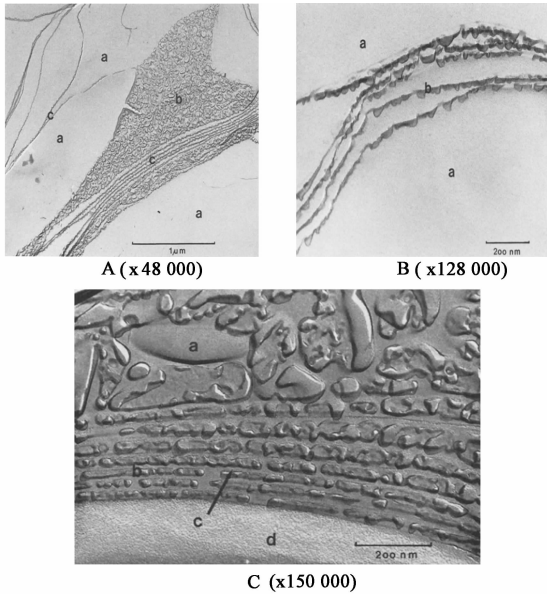


图9 亲水软膏 DAB 8 的 Cryo-TEM 的显微照片

在图9C中,亲水凝胶相交替层断裂面几乎成直角。自由水(图9C,a)陷入亲水凝胶相中,层间结合水层(图9C,b)与表面活性剂双分子层(图9C,c)清晰可见,两者形成了亲水凝胶相(b+c),图9C中的d则是亲脂表面区域的断裂面。

从以上描述可以看出,冷冻断裂技术结合透射电子显微镜观察乳膏中微观结构,是一种非常直观可靠的方法,但最大的困难是制备样品过程中冷却速度问题,为使乳膏在冷却过程中保持原有结构,通常要求冷却速度在 $10^4$  K/s以上。

## 5 结语

液晶胶网理论能诠释乳膏的内部构造,从而能进一步解释乳膏稳定性机制。这种具有液晶胶网结构的乳膏运用显微技术将其表征出来,更加直观形象地观察到其内部微观结构,为以后研究这类液晶胶网结构提供了一定的参考。有序排列的液晶胶网结构比普通乳膏制剂有更好的稳定性、缓释性与保湿性等优良的物理化学性能,对于优化生产、药物活性成分的传递与释放、皮肤水合作用及其通透性,也具有十分重要的意义。

## [参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:化学工业出版社, 2010.  
 [2] 崔福德. 药剂学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2012:288.  
 [3] Vućinić-Milanković N, Savić S, Vuleta G, et al.

Natural surfactant-based emulsion vehicles: A correlation between colloidal structure and *in vitro* release of diclofenac diethylamine[J]. J Dispersion Sci Technol, 2010, 31(8):1077.  
 [4] 郑俊明. 经皮给药新剂型[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:392.  
 [5] Grossmann A. Influence of manufacturing process parameters on the physical properties of an oil-in-water cream [D]. Tübingen: Eberhard Karls Universität Tübingen, 2007:3.  
 [6] Daniels R, Knie U. Galenics of dermal products-vehicles, properties and drug release[J]. JDDG, 2007, 5(5):367.  
 [7] Marangon A. Downscaling of semisolid characterization: Establishment of a systematic and integrated approach to accelerate the development of topical products [D]. Tübingen: Universität Tübingen, 2011:104.  
 [8] Tang W, Bhushan B. Adhesion, friction and wear characterization of skin and skin cream using atomic force microscope [J]. Colloids Surf B: Biointerfaces, 2010, 76(1):1.  
 [9] Korhonen M. Rheological properties of pharmaceutical creams containing sorbitan fatty acid ester surfactants [D]. Finland: University of Helsinki, 2004:11.  
 [10] Bharat B. Nanotribological and nanomechanical properties of skin with and without cream treatment using atomic force microscopy and nanoindentation [J]. J Colloid Interface Sci, 2012, 367(1):1.  
 [11] Tang W, Bhushan B, Ge S. Friction, adhesion and durability and influence of humidity on adhesion and surface charging of skin and various skin creams using atomic force microscopy [J]. J Microscopy, 2010, 239(2):99.  
 [12] Vucinic-Milankovic N, Savic S, Vuleta G, et al. The physicochemical characterization and *in vitro/in vivo* evaluation of natural surfactants-based emulsions as vehicles for diclofenac diethylamine [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33(3):221.  
 [13] Makai M, Csanyi E, Dekany I, et al. Structural properties of nonionic surfactant/glycerol/paraffin lyotropic liquid crystals [J]. Colloid Polym Sci, 2003, 281(9):839.  
 [14] Ballmann C, Müller B W. Stabilizing effect of cetostearyl alcohol and glycerylmonostearate as Co-emulsifiers on hydrocarbon-free O/W glyceride creams [J]. Pharm Dev Technol, 2008, 13(5):433.  
 [15] Junginger H, Akkermans A, Heering W. The ratio of interlamellarly fixed water to bulk water in O/W creams [J]. J Soc Cosmet Chem, 1984, 35(1):45.  
 [16] Junginger H E. Colloidal structures of O/W creams [J]. Pharm World Sci, 1984, 6(4):141.

- [17] Eccleston G M. Multiple-phase oil-in-water emulsions [J]. J Soc Cosmet Chem, 1990, 41:1.
- [18] Barry B W. Structure and rheology of emulsions stabilised by mixed emulsifiers [J]. Rheologica Acta, 1971, 10(1):96.
- [19] Rydhag L. The importance of the phase behaviour of phospholipids for emulsion stability [J]. Fette Seifen Anstrichmittel, 1979, 81(4):168.
- [20] Savić S, Tamburić S, Savić M M. From conventional towards new-natural surfactants in drug delivery systems design; current status and perspectives [J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2010, 7(3):353.
- [21] Luu M T, Mercier M, Thau P. Sucrose ester multilamellar emulsifiers for skin moisturization [J]. Cosmetics & Toiletries, 2010, 125(10):48.
- [22] Ka S, B S, Ni B. Investigation of factors affecting physicochemical properties of palm-olein creams using optimisation technique-quality by design [J]. J Appl Pharm, 2011, 3(3):301.
- [23] Hauser H. Some aspects of the phase behaviour of charged lipids [J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1984, 772(1):37.
- [24] Krog N, Borup A P. Swelling behaviour of lamellar phases of saturated monoglycerides in aqueous systems [J]. J Sci Food Agric, 1973, 24(6):691.
- [25] Eccleston G M. The importance of mesomorphic (lamellar) phases in emulsion stability [J]. J Cosmet Sci, 2001, 52(2):142.
- [26] Kónya M, Sorrenti M, Ferrari F, et al. Study of the microstructure of oil/water creams with thermal and rheological methods [J]. J Therm Anal Calorim, 2003, 73(2):623.
- [27] Dos S O, Da R P. Influence of surfactant on the thermal behavior of marigold oil emulsions with liquid crystal phases [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2007, 33(5):543.
- [28] Rydhag L, Wilton I. The function of phospholipids of soybean lecithin in emulsions [J]. J Amer Oil Chem Soc, 1981, 58(8):830.
- [29] Otto A, Wiechers J W, Kelly C L, et al. Effect of Emulsifiers and their liquid crystalline structures in emulsions on dermal and transdermal delivery of hydroquinone, salicylic acid and octadecenedioic acid [J]. Skin Pharmacol Physiol, 2010, 23(5):273.
- [30] Savić S, Savić M, Tamburić S, et al. An alkylpolyglucoside surfactant as a prospective pharmaceutical excipient for topical formulations; The influence of oil polarity on the colloidal structure and hydrocortisone *in vitro/in vivo* permeation [J]. Eur J Pharm Sci, 2007, 30(5):441.
- [31] Savić S D, Savić M M, Vesić S A, et al. Vehicles based on a sugar surfactant; Colloidal structure and its impact on *in vitro/in vivo* hydrocortisone permeation [J]. Int J Pharm, 2006, 320(1/2):86.
- [32] Savić S, Vuleta G, Daniels R, et al. Colloidal microstructure of binary systems and model creams stabilized with an alkylpolyglucoside non-ionic emulsifier [J]. Coll Pol Sci, 2005, 283(4):439.
- [33] Savić S, Milica L, Ivana J, et al. An alkyl polyglucoside-mixed emulsifier as stabilizer of emulsion systems; The influence of colloidal structure on emulsions skin hydration potential [J]. J Colloid Interface Sci, 2011, 358(1):182.
- [34] Savić S, Tamburić S, Kovacević A, et al. Natural surfactant-based emulsion systems; The influence of common pharmaceutical excipients on colloidal structure and physical stability [J]. J Dispersion Sci Technol, 2008, 29(9):1276.
- [35] C. C. M. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2004, 58(2):343.
- [36] Vinson P K, Bellare J R, Davis H T, et al. Direct imaging of surfactant micelles, vesicles, discs, and ripple phase structures by cryo-transmission electron microscopy [J]. J Colloid Interface Sci, 1991, 142(1):74.
- [37] Savić S, Weber C, Savić M M, et al. Natural surfactant-based topical vehicles for two model drugs: Influence of different lipophilic excipients on *in vitro/in vivo* skin performance [J]. Inter J Pharm, 2009, 381(2):220.
- [38] Burey P, Bhandari B R, Rutgers R P G, et al. Confectionery gels: A review on formulation, rheological and structural aspects [J]. Inter J Food Prop, 2009, 12(1):176.
- [39] Spornath L, Regev O, Levi-Kalishman Y, et al. Phase transitions in O/W lauryl acrylate emulsions during phase inversion, studied by light microscopy and cryo-TEM [J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2009, 332(1):19.
- [40] Jungfinger H, Heering W, Führer C, et al. Elektronenmikroskopische untersuchungen über den kolloidchemischen Aufbau von Salben und Cremes [J]. Colloid & Polymer Science, 1981, 259(5):561.
- [41] Franks F, Asquith M H, Hammond C C, et al. Polymer cryoprotectants in the preservation of biological ultrastructure. I. Low temperature states of aqueous solutions of hydrophilic polymers. [J]. J Microscopy, 1977, 110(3):223.

[责任编辑 邹晓翠]

# 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 透皮吸收研究进展

毕建云<sup>1</sup>, 韩莉<sup>2\*</sup>, 刘善新<sup>2</sup>, 王平<sup>2</sup>

(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 山东中医药研究院, 济南 250014)

**[摘要]** 基于人参皂苷 R<sub>g1</sub> 药理作用的不断发现和中药透皮制剂的不断发展, 对人参皂苷 R<sub>g1</sub> 透皮吸收研究进行整理。文章查阅了近几年来的国内外相关资料, 从透皮给药的选择、影响透皮吸收的因素以及透皮吸收促进剂等方面对人参皂苷 R<sub>g1</sub> 的透皮吸收研究状况进行整理分析。结果显示人参皂苷 R<sub>g1</sub> 具有一定的透皮性能; 影响其透皮吸收的因素繁多, 而剂型与基质的选择为决定性因素; 开发和选择不同化学、中药以及复合促透剂来改善其透皮性能具有重要研究意义。人参皂苷 R<sub>g1</sub> 透皮吸收的研究能为其新型透皮制剂的开发和临床合理应用提供理论依据。

**[关键词]** 人参皂苷 R<sub>g1</sub>; 透皮吸收; 促进剂

**[中图分类号]** R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)20-0337-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013200337

## Literature Review of Transdermal Absorption in Ginsenoside R<sub>g1</sub> from Notoginseng Radix et Rhizoma

BI Jian-yun<sup>1</sup>, HAN Li<sup>2\*</sup>, LIU Shan-xin<sup>2</sup>, WANG Ping<sup>2</sup>

(1. Pharmaceutical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;

2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

**[Abstract]** As the ever-accelerated discovering of ginsenoside R<sub>g1</sub>'s pharmacological activities and updating of traditional chinese medicine percutaneous preparation, recent relevant references and information were summarized, and further analyzed and reviewed in this paper. Research conditions of transdermal absorption in ginsenoside R<sub>g1</sub> was summarized briefly, which generally included choices of cutaneous penetration, influence factors of transdermal absorption and penetration enhancers. The results showed that ginsenoside R<sub>g1</sub> has a certain transdermal performance. Factors affecting its transdermal are numerous, which the matrix is selected as the decisive factor. Development and selection of different chemical, medicine and composite penetration enhancers to improve ginsenoside R<sub>g1</sub>'s transdermal performance are significant. Transdermal absorption of ginsenoside R<sub>g1</sub> will provided reasonable theoretical basis for its new transdermal preparations and clinical application.

**[Key words]** ginsenoside R<sub>g1</sub>; transdermal absorption; accelerator

人参皂苷 R<sub>g1</sub> 是三七、人参等中药的主要有效成分, 能促进牙髓细胞的增殖和分化<sup>[1]</sup>、对炎症性疾病具有强大的干预能力, 减少糖皮质激素的副作用<sup>[2]</sup>、抗氧化, 延缓衰老, 增强记忆力<sup>[3]</sup>、对皮肤纤

维细胞及神经模型 PC-12 细胞均具有保护作用<sup>[4]</sup>、增强巨噬细胞的吞噬功能, 具有免疫促进作用<sup>[5]</sup>、抑制 CaN 信号通路, 抗压力超负荷所致左心室肥厚, 有利于血管重构<sup>[6-7]</sup>、能抑制皮肤黑素细胞增

**[收稿日期]** 20130115(002)

**[基金项目]** 山东省中医药科技发展计划项目(2011-154, 2009-128); 山东省科技发展计划项目(2010GSF10278); 济南市青年科技明星计划项目(济科合字[2011]第 01-0117 号)

**[第一作者]** 毕建云, 在读硕士, 从事中药新制剂、新剂型研究, Tel:0531-82949812, E-mail:bjy1217@126.com

**[通讯作者]** \* 韩莉, 副研究员, 从事中药药理研究, Tel:0531-82949812, E-mail:wangpingjinan@163.com