

· 药剂与炮制 ·

## 基于相同载体体系的中药成分自乳化制剂的制备及其体外透皮吸收特性考察

梁静娴<sup>1</sup>, 吕邵娃<sup>1</sup>, 朱婷<sup>1</sup>, 关显桐<sup>1</sup>, 武元群<sup>1</sup>, 李永吉<sup>1\*</sup>, 李英鹏<sup>2\*</sup>  
(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 天津中医药大学, 天津 300193)

**[摘要]** 目的:制备同时适合于黄芩素、黄连素及大蒜素 3 种中药成分的自乳化载体体系,并考察这 3 种自乳化制剂的体外透皮吸收效果。方法:采用饱和溶解度法、伪三元相图法、正交试验筛选最佳的空白处方组成及基质用量。以 Franz 扩散池和离体大鼠皮肤进行体外透皮吸收试验,采用 HPLC 分别测定 3 种自乳化制剂中黄芩素、黄连素及大蒜素的累积透皮渗透量,并分别与黄芩素散剂、黄连素散剂及大蒜素散剂进行比较。结果:最佳处方为油酸乙酯-聚氧乙烯氢化蓖麻油 40-聚乙二醇 400 载体体系,所形成的自乳化制剂粒径适宜,其微观形态呈较规整的球形。透皮吸收 10 h,黄芩素、黄连素及大蒜素 3 种自乳化制剂的药物透皮速率分别为 6.898 6, 7.600 4, 190.040  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , 累积透皮渗透量分别为 71.38, 85.54, 1 795.16  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。结论:成功制备了不同种类中药成分均能使用的自乳化载体体系,且该自乳化制剂的体外透皮吸收效果良好,可为后续中药复方自乳化制剂的制备及其透皮给药吸收研究提供实验依据。

**[关键词]** 自乳化; 散剂; 透皮吸收特性; 黄芩素; 黄连素; 大蒜素; 基质处方

**[中图分类号]** R22;R94;R28;C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)11-0121-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190315

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.0931.006.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-16 16:16

## Preparation of Self-emulsifying Preparations of Chinese Medicinal Ingredients Based on Identical Carrier System and Investigation of Their Transdermal Absorption Characteristics *in Vitro*

LIANG Jing-xian<sup>1</sup>, LYU Shao-wa<sup>1</sup>, ZHU Ting<sup>1</sup>, GUAN Xian-tong<sup>1</sup>, WU Yuan-qun<sup>1</sup>,  
LI Yong-ji<sup>1\*</sup>, LI Ying-peng<sup>2\*</sup>

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;  
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare self-emulsifying carrier system which was suitable for three Chinese medicinal ingredients (baicalein, berberine and allicin), and investigate transdermal absorption effect *in vitro* of these three self-emulsifying preparations. **Method:** The optimum formulation and dosage were screened by the saturated solubility method, pseudo-ternary phase diagram method and orthogonal experiment. Transdermal absorption test *in vitro* was carried out with excised rats skin and Franz diffusion cell. The cumulative penetration amounts of baicalein, berberine and allicin in the identical self-emulsifying system were determined by HPLC and compared with baicalein powder, berberine powder and allicin powder, respectively. **Result:** The optimum

**[收稿日期]** 20180803(007)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81671411);国家自然科学基金青年科学基金项目(81703710);天津市自然科学基金绿色通道项目(17JCYBJC41800)

**[第一作者]** 梁静娴,在读硕士,从事中药药剂学研究,E-mail:642317280@qq.com

**[通信作者]** \*李永吉,博士,教授,从事中药传统剂型、新型给药系统研究,E-mail:liyongji2009@163.com;

\*李英鹏,博士,讲师,从事中药药剂学研究,E-mail:li\_ying\_peng@hotmail.com

formulation was ethyl oleate-cremophor RH40-polyethylene glycol (PEG) 400. The self-emulsifying preparation had a suitable particle size with a relatively regular spherical shape. At 10 h of transdermal absorption, the transdermal rates of baicalein, berberine and allicin in identical self-emulsifying system were 6.898 6, 7.600 4, 190.040  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ , the cumulative penetration amounts of them were 71.38, 85.54, 1 795.16  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ , respectively. **Conclusion:** The self-emulsifying carrier system is prepared successfully, which can be used by different kinds of Chinese medicinal ingredients, and the transdermal absorption effect *in vitro* of these self-emulsifying preparations is good, which can provide experimental basis for the preparation and transdermal absorption of self-emulsifying preparation of Chinese herbal compound.

[**Key words**] self-emulsifying; powder; transdermal absorption characteristics; baicalein; berberine; allicin; matrix prescription

自乳化制剂是由药物、油相、表面活性剂及助表面活性剂组成的一类浓缩制剂,临用前加水可自发形成 O/W 型乳剂,该给药系统通过提高药物溶解度、降低表面张力,使药物的渗透浓度梯度提高,继而增加药物的渗透性<sup>[1]</sup>。目前,自乳化制剂在中药口服制剂中的报道甚多<sup>[2]</sup>,且仅局限于中药单体成分的应用,在中药复方透皮给药制剂研究中尚未有相关报道<sup>[3]</sup>。

本课题组前期通过对经典处方以及文献的查阅与整理,综合筛选出外用复方制剂中常用的 3 种不同类型中药成分作为模型药物,即黄酮类成分黄芩素、生物碱类成分黄连素及挥发油成分大蒜素,这 3 种中药单体成分外用均具有抗菌、消炎的作用<sup>[4-6]</sup>,在黑膏药中的应用尤为普遍。本实验拟采用饱和溶解度法、伪三元相图法以及正交试验,以期 3 种不同类型的中药成分提供一个均能使用的自乳化载体体系,并考察该自乳化制剂的体外透皮吸收效果,旨在证明同一个自乳化载体体系可适用于不同种类的中药成分,为后续中药复方自乳化制剂的制备及其透皮给药吸收特性研究提供实验依据。

## 1 材料

LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司), Nano S90 型激光粒度分析仪(英国马尔文仪器公司),CM-120 型透射电子显微镜(荷兰飞利浦公司),HC-188 型透皮吸收试验仪(天津市正通科技有限公司),ME155DU 型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],RT-10 型磁力搅拌器[艾卡(广州)仪器设备有限公司]。

黄芩素、黄连素及大蒜素对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 111595-201607,110713-201612,100384-201403,纯度均  $\geq 98\%$ ),黄芩素、黄连素和大蒜素散剂(实验室自制,批号均为 171227),肉豆蔻酸异丙酯(IPM,国药集团化学试剂

有限公司),油酸、聚乙二醇 400(PEG400)和无水乙醇(天津市天力化学试剂有限公司),油酸乙酯(ethyl oleate,玛雅试剂有限公司),聚氧乙烯化蓖麻油 40(cremophor RH40,北京凤礼精求商贸有限责任公司),聚山梨酯-80(tween-80)和 tween-20(天津市光复精细化工研究所),丙二醇(PG,天津市致远化学试剂有限公司),水为娃哈哈纯净水,甲醇和乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量( $200 \pm 20$ ) g,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供,许可证号 SYXK(黑)2013-012。动物实验的开展经黑龙江中医药大学实验动物伦理委员会批准,批准号 DWLL20151108001。

## 2 方法与结果

**2.1 黄芩素的 HPLC 测定**<sup>[7]</sup> 色谱条件为 Diamonsil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ),流动相甲醇-0.1% 磷酸溶液(60 : 40),检测波长 273 nm,流速 1.0 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>,柱温 35  $^{\circ}\text{C}$ ,进样量 10  $\mu\text{L}$ 。用 0.02 g  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 黄芩素储备液配制质量浓度分别为 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 的系列对照品溶液,按上述色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程  $Y = 32\ 103X - 21\ 249$  ( $R^2 = 0.999\ 5$ ),线性范围 1.0 ~ 10.0 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup>;精密度的 RSD 0.6%,加样回收率 101.86% (RSD 1.7%)。

**2.2 黄连素的 HPLC 测定**<sup>[8]</sup> 色谱条件为 Diamonsil C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ),流动相乙腈-0.05 mol  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾溶液(50 : 50),检测波长 345 nm,流速 1.0 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>,柱温 30  $^{\circ}\text{C}$ ,进样量 10  $\mu\text{L}$ 。用 0.02 g  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 黄连素储备液配制质量浓度分别为 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 10.0 mg  $\cdot$  L<sup>-1</sup> 的系列对照品溶液,按上述色谱条件测定,以峰面积为纵坐标,质量浓度为横坐标,得回归方程  $Y =$

37 307X - 57 359 ( $R^2 = 0.999 6$ ), 线性范围 1.0 ~ 10.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 精密度的 RSD 0.3%, 加样回收率 100.17% (RSD 1.6%)。

**2.3 大蒜素的 HPLC 测定**<sup>[9]</sup> 色谱条件为 Diamonsil  $\text{C}_{18}$  色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 流动相 甲醇-水 (80 : 20), 检测波长 220 nm, 流速 1.0  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , 柱温 30  $^{\circ}\text{C}$ , 进样量 10  $\mu\text{L}$ 。用大蒜素储备液 (0.20  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 配制质量浓度分别为 1.0, 40.0, 80.0, 120.0, 160.0, 200.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的系列对照品溶液。按上述色谱条件测定, 以峰面积为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 得回归方程  $Y = 8 959X + 4 913$  ( $R^2 = 0.999 1$ ), 线性范围 1.0 ~ 200.0  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ , 精密度的 RSD 0.5%, 加样回收率 102.25% (RSD 1.2%)。

**2.4 自乳化制剂的制备**

**2.4.1 溶解度的考察** 将过量的黄芩素、黄连素及大蒜素分别加入到 2 mL 的各种油相、表面活性剂和助表面活性剂中, 超声 10 min 后, 置于 37  $^{\circ}\text{C}$  恒温水浴振荡器中震荡 24 h 以达到平衡, 于 1 万  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 5 min, 取上清液, 用流动相稀释适宜的倍数, 采用 HPLC 测定并计算其溶解度, 见表 1。结果发现黄芩素、黄连素及大蒜素在 ethyl oleate 及 cremophor RH40 中均有较大的溶解度, 故选择 ethyl oleate 为油相, cremophor RH40 为表面活性剂。而在助表面活性剂中, PEG400 和 PG 对这 3 种中药成分均有较大的溶解能力, 故采用伪三元相图进一步筛选。

表 1 黄芩素、黄连素及大蒜素在不同溶媒中的溶解度

Table 1 Solubility of baicalcin, berberine and allicin in different solvents  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

溶媒分类	溶媒	黄芩素	黄连素	大蒜素
油相	IPM	0.63	-	10.92
	油酸	0.47	-	29.73
	ethyl oleate	0.83	0.08	37.60
表面活性剂	cremophor RH40	23.82	9.77	49.88
	tween-80	11.12	2.43	46.96
	tween-20	7.41	2.98	26.77
助表面活性剂	PEG400	61.74	11.84	69.27
	无水乙醇	10.35	3.69	38.10
	PG	10.94	37.10	36.37

**2.4.2 伪三元相图的绘制** 采用伪三元相图法进一步筛选自乳化制剂处方。将表面活性剂和助表面活性剂按一定的质量比 ( $K_m$ ) 混合,  $K_m$  分别设定为 1 : 1, 1 : 2, 2 : 1, 1 : 3, 3 : 1, 再将混合表面活性剂分别

与油相按质量比 9 : 1, 8 : 2, 7 : 3, 6 : 4, 5 : 5, 4 : 6, 3 : 7, 2 : 8, 1 : 9 准确混合得系列溶液。取适量加至 50 倍量水中, 于 37  $^{\circ}\text{C}$  缓慢磁力搅拌, 记录形成澄清或淡蓝色乳光液体的临界点时各组分的质量分数, 通过 Origin 8.0 软件绘制伪三元相图。根据伪三元相图成乳面积大小的显示, 最终确定空白自乳化制剂处方为 ethyl oleate-cremophor RH40-PEG400 ( $K_m = 3 : 1$ ), 见图 1。

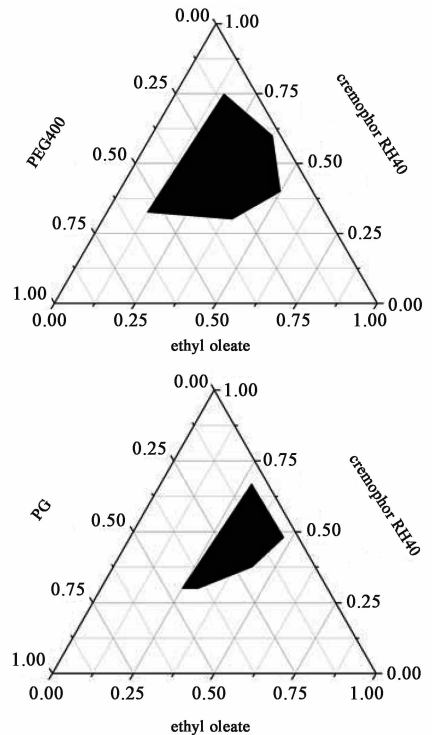


图 1 空白自乳化制剂的伪三元相

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagrams of blank self-emulsifying preparation

**2.4.3 正交试验优化自乳化制剂处方** 根据初步筛选的处方, 采用正交试验, 以外观评分 ( $A_1$ ) 与粒径、多分散系数 (PDI) 评分 ( $A_2$ ) 为评价指标, 采用综合评分法进行评价, 综合评分 =  $A_1 + A_2$ , 对 ethyl oleate, cremophor RH40 及 PEG400 的用量进行筛选。外观呈澄清透明或微泛蓝光为 5 分; 呈蓝白色为 4 分; 呈亮白色奶状为 3 分; 呈暗灰白色, 略带油状为 2 分; 无法形成均一体为 1 分。粒径分布均匀, 平均粒径 100 ~ 300 nm, PDI < 0.20 计为 30 分; 粒径分布较均匀, 平均粒径 100 ~ 500 nm, PDI 0.20 ~ 0.30 计为 20 分; 粒径分布呈多重峰, PDI > 0.30 计为 10 分。综合评分越高, 则表明自乳化制剂质量越好。试验安排及结果见表 2, 方差分析见表 3。结果发现各因素对自乳化制剂影响的大小

顺序为  $B > C > A$ 。方差分析表明因素  $A, B, C$  均对处方工艺有显著性差异, 确定最优处方组合选择为  $A_3B_2C_3$ , 即 ethyl oleate 用量 0.70 g, cremophor RH40 用量 0.90 g, PEG400 用量 0.30 g。

表 2 不同成分自乳化制剂处方优化的正交试验分析

Table 2 Orthogonal experimental analysis on prescription of self-emulsifying preparation

No.	A ethyl oleate/g	B cremophor RH40/g	C PEG400/g	D (空白)	综合评分 /分
1	0.30	0.50	0.10	1	14
2	0.30	0.90	0.20	2	25
3	0.30	1.30	0.30	3	23
4	0.50	0.50	0.20	3	15
5	0.50	0.90	0.30	1	34
6	0.50	1.30	0.10	2	13
7	0.70	0.50	0.30	2	34
8	0.70	0.90	0.10	3	35
9	0.70	1.30	0.20	1	21

表 3 综合评分的方差分析

Table 3 Variance analysis of comprehensive score

方差来源	SS	MS	F	P
A	174.22	87.11	60.31	<0.05
B	262.89	131.44	91.00	<0.05
C	193.56	96.78	67.00	<0.05
D(误差)	2.89	1.44		

注:  $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ 。

**2.4.4 自乳化制剂的制备** 按照空白处方称取处方量的 ethyl oleate, cremophor RH40 及 PEG400, 均匀搅拌 30 min。精密称取空白自乳化制剂 3 份, 向其中分别缓慢地加入过量的黄芩素、黄连素及大蒜素, 于 37 °C 恒温下 110 r·min<sup>-1</sup> 磁力搅拌 10 min, 即分别得黄芩素、黄连素及大蒜素自乳化制剂。

### 2.5 自乳化制剂的质量评价

**2.5.1 粒径的测定** 分别取适量黄芩素、黄连素及大蒜素自乳化制剂, 用水稀释到一定的倍数, 采用激光粒度分析仪进行测定。结果黄芩素、黄连素及大蒜素自乳化制剂的粒径分别为 (116.80 ± 8.91), (109.25 ± 4.05), (145.05 ± 8.55) nm。

**2.5.2 形态学的观察** 将载有薄层碳网的圆片置于滤纸片上, 在圆片上分别滴加少量黄芩素、黄连素及大蒜素自乳化制剂, 静置 10 min, 使其自然挥干, 用透射电子显微镜观察并拍摄照片。结果表明三者

形态均为较规整的球形, 大小较均匀, 见图 2。

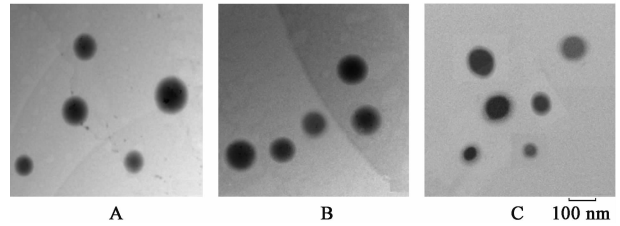


图 2 黄芩素自乳化制剂 (A), 黄连素自乳化制剂 (B) 及大蒜素自乳化制剂 (C) 的透射电子显微镜 (×40 000)

Fig. 2 TEM of baicalein self-emulsifying preparation (A), berberine self-emulsifying preparation (B) and alliin self-emulsifying preparation (C) (×40 000)

**2.6 体外透皮吸收试验** SD 大鼠背部脱毛, 处死后立即剪下背部皮肤, 并将皮下的脂肪、筋膜以及黏液组织除去, 选择无任何损伤的新鲜皮肤, 用生理盐水洗净, 将处理过的大鼠皮肤浸泡在生理盐水中, 于 -20 °C 冰箱保存, 备用。采用 Franz 扩散池, 将处理好的大鼠皮肤置于供给池与接收池之间, 用夹子固定, 皮肤的真皮侧面向接收池。Franz 扩散池有效渗透面积 0.785 cm<sup>2</sup>, 接收介质为生理盐水-乙醇 (80:20) 混合液, 接收池体积 5 mL。温度设定 37 °C, 搅拌速度 300 r·min<sup>-1</sup>。分别取 2.4.4 项下自乳化制剂稀释液以及等质量浓度的黄芩素、黄连素和大蒜素散剂, 缓慢地加至供给池中, 分别于 1, 2, 4, 6, 8, 10 h 取接收液 1 mL, 同时向接收池中补充等量等温的生理盐水-乙醇 (80:20) 混合液。样品用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 分别按 2.1 ~ 2.3 项下色谱条件测定, 记录峰面积并计算单位面积累积透皮透量 (Q)。

$$Q = (C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_0) / A$$

式中  $C_n$  为第  $n$  个取样点测得的药物质量浓度,  $C_i$  为第  $i$  个取样点测得的药物质量浓度,  $V$  和  $V_0$  分别为接收池体积 (5 mL) 和取样液体积 (1 mL),  $A$  为扩散池的扩散面积。以  $Q$  对时间  $t$  作线性回归, 所得直线的斜率即为稳态透皮速率常数 ( $J_{ss}$ )。

**2.6.1 黄芩素自乳化制剂及其散剂的比较** 黄芩素自乳化制剂及其散剂的体外透皮吸收情况见表 4,  $Q-t$  曲线见图 3。结果表明黄芩素自乳化制剂及其散剂的  $J_{ss}$  分别为 6.898 6, 1.734 5 μg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>,  $Q_{10h}$  分别为 71.38, 20.11 μg·cm<sup>-2</sup>。

**2.6.2 黄连素自乳化制剂及其散剂的比较** 黄连素自乳化制剂及其散剂的体外透皮吸收情况见表 4,  $Q-t$  曲线见图 4。结果表明黄连素自乳化制剂及其散剂的  $J_{ss}$  分别为 7.600 4, 3.357 3 μg·cm<sup>-2</sup>·h<sup>-1</sup>,

表 4 黄芩素、黄连素、大蒜素自乳化制剂及其散剂的体外透皮吸收性能比较

Table 4 Comparison of *in vitro* transdermal absorption performance of baicalein, berberine and allicin self-emulsifying preparations and their powders

成分	剂型	回归方程	$R^2$	$J_{ss}$ / $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$
黄芩素	自乳化制剂	$Q = 6.8986t - 1.1796$	0.9894	6.8986
	散剂	$Q = 1.7345t + 3.2753$	0.9909	1.7345
黄连素	自乳化制剂	$Q = 7.6004t - 8.2235$	0.9229	7.6004
	散剂	$Q = 3.3573t + 4.6108$	0.9622	3.3573
大蒜素	自乳化制剂	$Q = 190.040t - 232.20$	0.9823	190.040
	散剂	$Q = 84.329t - 115.01$	0.9807	84.329

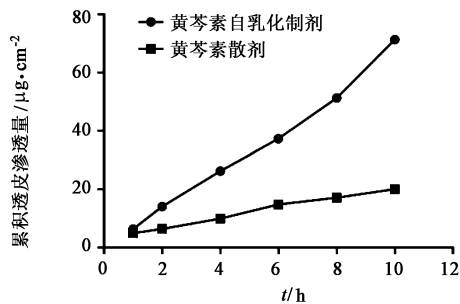


图 3 黄芩素自乳化制剂及黄芩素散剂的体外透皮吸收曲线 ( $n = 3$ )  
Fig. 3 *In vitro* transdermal absorption curves of baicalein self-emulsifying preparation and baicalein powder ( $n = 3$ )

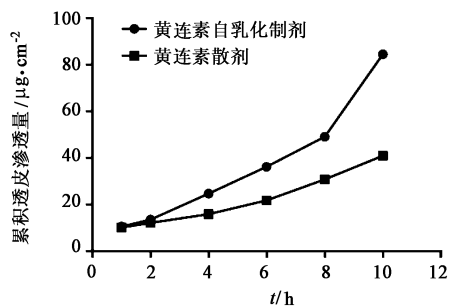


图 4 黄连素自乳化制剂及黄连素散剂的体外透皮吸收曲线 ( $n = 3$ )  
Fig. 4 *In vitro* transdermal absorption curves of berberine self-emulsifying preparation and berberine powder ( $n = 3$ )

$Q_{10h}$  分别为 84.54, 40.96  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。

**2.6.3 大蒜素自乳化制剂及其散剂的比较** 大蒜素自乳化制剂及其散剂的体外透皮吸收情况见表 4,  $Q-t$  曲线见图 5。结果表明大蒜素自乳化制剂及其散剂的  $J_{ss}$  分别为 190.040, 84.329  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1}$ ,  $Q_{10h}$  分别为 1795.16, 781.60  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。

### 3 讨论

本实验拟将黄芩素、黄连素及大蒜素这 3 种中

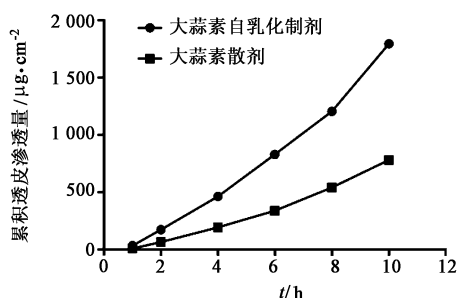


图 5 大蒜素自乳化制剂及大蒜素散剂的体外透皮吸收曲线 ( $n = 3$ )  
Fig. 5 *In vitro* transdermal absorption curves of allicin self-emulsifying preparation and allicin powder ( $n = 3$ )

药单体成分制备成相同载体体系的自乳化制剂,并简化其制备前期较为复杂繁琐的处方筛选过程,故自乳化制剂处方的选择及用量的确定就显得尤为重要。目前,自乳化制剂处方筛选过程大部分是先确定药物饱和溶解度<sup>[10]</sup>,再以伪三元相图法<sup>[11]</sup>进行处方优化。鉴于此,本实验在常规的饱和溶解度法及伪三元相图法制备自乳化制剂的基础上,又采用了正交试验对自乳化制剂进行处方优化,结果表明此方法筛选的自乳化载体体系同时适合 3 种不同类型的中药成分,对中药成分自乳化制剂的应用具有突破性意义,后续将对中药复方成分自乳化制剂的制备作进一步研究和探讨。

将 3 种中药成分制备成外用自乳化透皮给药制剂,可提高药物的体外透皮渗透量,表明该自乳化体系有效地改善了中药成分的透皮吸收性质。其可能原因有 2 个方面:①有研究表明药物在不同基质中的理化性质是有差别的,继而会影响其药效<sup>[12]</sup>;该自乳化载体体系的基质中含有 cremophor RH40 和 PEG400,可大大降低药物的表面张力,使药物更易于在皮肤表面分散,继而增加药物的透皮渗透量。②药物在表皮和真皮间的扩散是影响其体外透皮渗透量最关键的因素,其扩散过程主要依靠浓度梯度的被动扩散<sup>[13]</sup>;O/W 型乳剂因具有独特的结构会使其对 3 种中药成分产生显著的增溶作用<sup>[14]</sup>,从而使药物以过饱和的状态作用于皮肤上,因此可增加皮肤内外药物的浓度梯度,利于药物的被动扩散,继而使药物体外透皮渗透量增加。从渗透量上分析可知,本实验制备的自乳化透皮给药制剂不仅可以提高药物体外透皮渗透量,还可持续长时间较高剂量的释放药物。这是因为自乳化载体体系是贮库体系,药物从自乳化体系析出后进行透皮吸收,使得药物释放更持久<sup>[15]</sup>。本实验可为开发适用于中药复方成分的外用透皮给药制剂提供一定

的参考。在后续外用透皮给药制剂的研究中,可考虑将自乳化体系作为中药复方成分的新型药物载体之一。

[参考文献]

[ 1 ] Badran M M, Taha E I, Tayel M M, et al. Ultra-fine self nanoemulsifying drug delivery system for transdermal delivery of meloxicam: dependency on the type of surfactants[J]. *J Mol Liq*, 2014, 190:16-22.

[ 2 ] 王钰乐,张永萍. 自乳化释药系统及其在难溶性中药成分中的应用[J]. *贵阳中医学院学报*, 2016, 38(2): 95-98.

[ 3 ] 苏菊,吴朝花,姜丰,等. 丹皮酚自微乳经皮给药系统的处方优选及药剂学性质评价[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(17):11-16.

[ 4 ] 辛文好,宋俊科,何国荣,等. 黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(6):647-653, 659.

[ 5 ] 胡诚毅,莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(20):213-219.

[ 6 ] FENG Y H, ZHU X T, WANG Q H, et al. Allicin enhances host pro-inflammatory immune responses and protects against acute murine malaria infection [J]. *Malar J*, 2012, doi:10. 1186/1475-2875-11-268.

[ 7 ] 董武军,刘玉玲. HPLC 法测定黄芩素静脉注射亚微乳剂的含量[J]. *药物分析杂志*, 2009, 29(12): 2120-2122.

[ 8 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:304.

[ 9 ] 徐云峰,刘清飞,陈曦,等. 大蒜素自微乳的制备与质量评价[J]. *中国新药杂志*, 2008, 17(22):1940-1944.

[ 10 ] Ali F R, Shoaib M H, Yousuf R I, et al. Design, development, and optimization of dexibuprofen microemulsion based transdermal reservoir patches for controlled drug delivery[J]. *Biomed Res Int*, 2017, doi: 10. 1155/2017/4654958.

[ 11 ] Subongkot T, Ngawhirunpat T. Development of a novel microemulsion for oral absorption enhancement of all-trans retinoic acid [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 5585-5599.

[ 12 ] 魏红,付正,陈龙华,等. 微乳基质对苦参碱经皮渗透的影响[J]. *中国医药工业杂志*, 2010, 41(7): 513-517.

[ 13 ] Singh G, Ghosh B, Kaushalkumar D, et al. Screening of venlafaxine hydrochloride for transdermal delivery: passive diffusion and iontophoresis[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2008, 9(3):791-797.

[ 14 ] Sodalee K, Sapsuphan P, Wongsirikul R, et al. Preparation and evaluation of alpha-mangostin solid self-emulsifying drug delivery system [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2016, 11(1):225-226.

[ 15 ] Dalmora M E, Dalmora S L, Oliveira A G. Inclusion complex of piroxicam with  $\beta$ -cyclodextrin and incorporation in cationic microemulsion. *In vitro* drug release and *in vivo* topical anti-inflammatory effect[J]. *Int J Pharm*, 2001, 222(1):45-55.

[责任编辑 刘德文]