

# 冰片修饰的秋水仙碱醇质体的制备及体外扩散性评价<sup>Δ</sup>

张楠\*, 宋辉, 汪志强, 张宇佳, 郑稳生<sup>#</sup>(北京协和医学院/中国医学科学院药物研究所/药物传输技术及新型制剂北京市重点实验室, 北京 100050)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0902-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.09

**摘要** 目的:制备冰片修饰的秋水仙碱醇质体,并评价其体外扩散效果。方法:采用超声注入-探头超声法制备冰片修饰的秋水仙碱醇质体,并对其表征。采用气相色谱法测定冰片含量并计算其在醇质体中修饰率;高效液相色谱法测定秋水仙碱含量并计算其在醇质体中的包封率。分别考察秋水仙碱乙醇溶液、秋水仙碱-冰片乙醇溶液、未加冰片修饰的秋水仙碱醇质体和冰片修饰的秋水仙碱醇质体经皮扩散1、3、6、8、12、16、24、48 h后的累积渗透量和渗透速率。结果:所制冰片修饰的秋水仙碱醇的平均粒径约为(110.4±5.1) nm,多分散系数为0.110±0.030, Zeta电位为(2.33±0.20) mV,形状近似球形,为多层囊泡结构,秋水仙碱包封率为56.12%,冰片修饰率达9.85%。体外扩散试验表明冰片修饰的秋水仙碱醇质体经皮扩散48 h后的单位面积累积渗透量为103.52 μg/cm<sup>2</sup>,渗透速率分别是未加冰片修饰的秋水仙碱醇质体的1.26倍、秋水仙碱-冰片乙醇溶液的1.77倍、秋水仙碱乙醇溶液的5.14倍。结论:制备的冰片修饰的秋水仙碱醇质体粒径小、粒径分布窄、冰片修饰率高,且经皮渗透效果良好。

**关键词** 秋水仙碱;冰片修饰;醇质体;制备;修饰率;体外扩散;包封率;累积渗透量

## Preparation and *in vitro* Transdermal Permeation Evaluation of Borneol-modified Colchicine Ethosome

ZHANG Nan, SONG Hui, WANG Zhiqiang, ZHANG Yujia, ZHENG Wensheng (Peking Union Medical College/Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences/Beijing Key Lab of Drug Delivery Technology and Novel Formulation, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare borneol-modified colchicine ethosome, and to evaluate its *in vitro* transdermal permeation. METHODS: Borneol-modified colchicine ethosome was prepared with ultrasonic injection-probe ultrasonic method, and its ethosome was characterized. The content and modification rate of borneol in borneol-modified colchicine ethosome was determined by GC; content and encapsulation rate of colchicine was determined by HPLC. Accumulative permeability and permeation rate were investigated for colchicine ethanol solution, colchicine-borneol-ethanol solution, colchicine ethosome without borneol-modification, borneol-modified colchicine ethosome after diffused for 1, 3, 6, 8, 12, 16, 24, 48 h. RESULTS: The average particle size of borneol-modified colchicine ethosome was about (110.4±5.1) nm, polydispersity index was 0.110±0.030, Zeta potential was (2.33±0.20) mV, prepared ethosome is approximately spherical in shape and multilaminar vesicles in structure. Encapsulation rate of colchicine was 56.12% and modification rate was 9.85%. The *in vitro* diffusion tests showed that after diffused for 48 h, accumulative permeability per unit area of borneol-modified colchicine ethosome was 103.52 μg/cm<sup>2</sup>; permeation rate was 1.26 times as colchicine ethosome without borneol-modification, 1.77 times as colchicine-borneol-ethanol solution and 5.14 times as colchicine ethanol solution. CONCLUSIONS: Prepared borneol-modified colchicine ethosome has small particle size, narrow particle size distribution, high modification rate and good transdermal permeation.

**KEYWORDS** Colchicine; Borneol-modified; Ethosome; Preparation; Modification rate; *in vitro* diffusion; Encapsulation rate; Accumulative permeability

秋水仙碱(Colchicine)是适用于肝、肾功能正常,但不能使用非甾体抗炎药的痛风患者的特效药。但其治疗痛风急性发作的毒性较大、治疗指数狭窄,目前国内市售剂型只有普通片剂,每日服药次数多、服药方法复杂、口服后血药浓度波动较大。经皮给药能够避免肝的

首关效应和胃肠道刺激,在实现无创给药的同时能随时中断给药,提高了药物生物利用度和患者的依从性。此外,经皮给药具有缓释作用,可减少给药次数,并能维持血浆中药物浓度长时间处于治疗窗内<sup>[1]</sup>。可见,秋水仙碱经皮剂型的研究可以改善其严重不良反应的发生,具有重大的临床意义。

然而,由于皮肤角质层的存在,大多数药物无法渗透入皮肤。因此,需要应用多种促渗技术来扩大经皮给药的用药范围,其中包括制备脂质体等新型递送载体。但是,由于传统意义上的脂质体携带药物深入渗透过皮

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家科技重大专项子课题(No.2014ZX09507006);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(No. 2017-I2M-1-011)

\* 硕士研究生。研究方向:新型药物制剂的关键技术。E-mail: natinanan@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:研究员,博士。研究方向:中药、化学药物制剂关键技术。E-mail: zhengwensheng@imm.ac.cn

肤的效果并不理想,需要独特设计的载体才能达到通透皮肤的目的<sup>[2]</sup>。醇质体是近十几年来在脂质体的基础上发展起来的一种新型制剂,即是一种含有高浓度的醇类(乙醇、丙二醇或异丙醇或其混合物)的脂质体。已有较多报道证明,相比于普通的脂质体,醇质体具有制备方法简单、稳定性高、粒径小、透皮效率高、显著促进药物进入皮肤深层、无明显刺激性等优点,是具有较大开发和应用前景的新型透皮给药系统<sup>[1-3]</sup>。

冰片(Borneol)是一种小分子脂溶性单萜类中药,已被报道与多种中药配伍使用时可以促进药物透过生物性屏障以达到药物在机体内的最佳分布和吸收。笔者根据冰片能够打开角质层的作用<sup>[3]</sup>,制备了冰片修饰的醇质体,采用气相色谱法测定其中冰片的含量并计算修饰率,以评价其体外透皮效果,为秋水仙碱经皮给药制剂的开发提供依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

SCIENTZ 超声波细胞破碎仪(宁波新芝生物科技股份有限公司);7820A 气相色谱仪(美国 Agilent 公司);2487&2695 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司);H7650 透射电子显微镜、TM4000 台式扫描电镜(日本日立有限公司);Nano ZSP 系列激光散射粒度仪(英国 Malvern 仪器公司);TP-6 智能透皮试验仪(天津市鑫洲科技有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

秋水仙碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:101176-201202,纯度:93.6%);秋水仙碱原料药(武汉神曲生物化工有限公司,批号:201402,纯度:≥98%);蛋黄卵磷脂[艾伟拓(上海)医药科技有限公司,批号:AL1508,纯度:98%];冰片(江西雪松天然药用油有限公司,批号:EB1620105,纯度:97%);试验用水为娃哈哈纯净水,其他试剂均为分析纯。

### 1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠 6 只,♂,体质量(200±10)g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2012-0001。

## 2 方法与结果

### 2.1 冰片修饰醇质体的制备和表征

2.1.1 醇质体的制备 分别称取 160 mg 蛋黄卵磷脂、16 mg 冰片+160 mg 蛋黄卵磷脂、16 mg 冰片+16 mg 秋水仙碱原料药+160 mg 蛋黄卵磷脂,溶于 3.04 mL 乙醇中,在密闭条件下以 20 mL/h 的速度分别注入 5.44、5.42、5.40 mL 水,25℃下超声(250 W,40 kHz)15 min,并将得到的液体在冰浴下探头超声(150 W,50 Hz,超声 2 s 间隔 3 s)5 min,0.22 μm 滤膜过滤,分别制得空白醇质体(BLANK-ES)、冰片修饰的空白醇质体(BLANK-bES)、

冰片修饰的秋水仙碱醇质体(COL-bES)<sup>[4]</sup>。

2.1.2 粒径和 Zeta 电位的测定 取“2.1.1”项下 BLANK-ES、BLANK-bES、COL-bES,用纯净水按体积比为 1:1 稀释后,使用 Nano ZSP 系列激光散射粒度仪测定其粒径和 Zeta 电位。结果,BLANK-ES、BLANK-bES、COL-bES 的平均粒径分别为(104.9±3.4)、(109.9±4.7)、(110.4±5.1) nm(RSD 分别为 3.2%、4.3%、4.6%,n=3),多分散系数(PDI)分别为 0.072±0.02、0.132±0.021、0.110±0.030(RSD 分别为 27.8%、15.9%、27.2%,n=3),Zeta 电位分别为(1.86±0.64)、(2.04±0.29)、(2.33±0.20) mV(RSD 分别为 6.53%、14.2%、8.6%,n=3)。结果表明,所制备的醇质体粒径较小,且粒径分布范围较窄。COL-bES 的粒径和电位分布图见图 1。

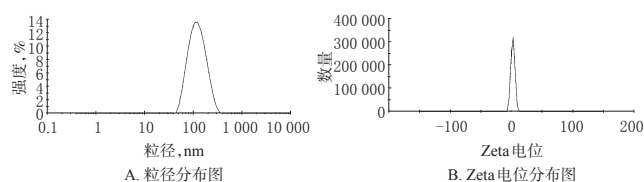


图1 COL-bES的粒径和Zeta电位分布图

Fig 1 Particle size and Zeta potential distribution of COL-bES

2.1.3 形态观察 吸取制备的 COL-bES 溶液少许滴于有支持膜的铜网上,用滤纸吸铜网边缘多余液体,待稍干后,采用透射电镜和扫描电镜观察样品形态。结果显示,所制备 COL-bES 与文献报道<sup>[5]</sup>一致,形状近似球形,为多层囊泡结构,具备典型醇质体的结构,详见图 2。

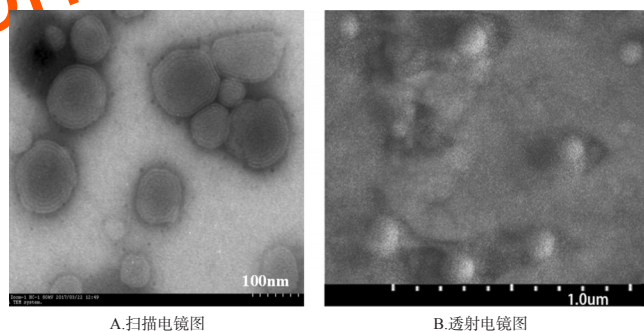


图2 COL-bES的扫描电镜图与透射电镜图

Fig 2 TEM and SEM of COL-bES

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 BLANK-bES、BLANK-ES、COL-bES 破乳液 精密量取 BLANK-bES、BLANK-ES、COL-bES 各 0.1 mL,分别置于 10 mL 量瓶中,加无水乙醇超声破乳并定容至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 冰片对照品溶液 精密称取 5 mg 冰片,置于 10 mL 量瓶中,用无水乙醇溶解并定容至刻度,摇匀,即得。

### 2.3 冰片含量测定方法的建立

2.3.1 色谱条件 色谱条件按照 2015 版《中国药典》(一部)方法<sup>[6]</sup>并按文献[7]进行优化。色谱柱:DB-WAX

(30.0 m×320 μm×0.15 μm);检测器:火焰离子检测器(FID);柱温:130 ℃;检测器温度:250 ℃;分流比:50:1;载气:N<sub>2</sub>, 40 mL/min;尾吹:20 mL/min;柱流速:1.0 mL/min;进样量:1 μL;进样口温度:200 ℃。

2.3.2 专属性考察 取冰片对照品溶液、BLANK-bES和BLANK-ES破乳液各1 μL,按“2.3.1”项下条件进样测定。结果,冰片的出峰时间为3.09 min,醇质体脂质未出峰,对冰片测定无影响,色谱图见图3。

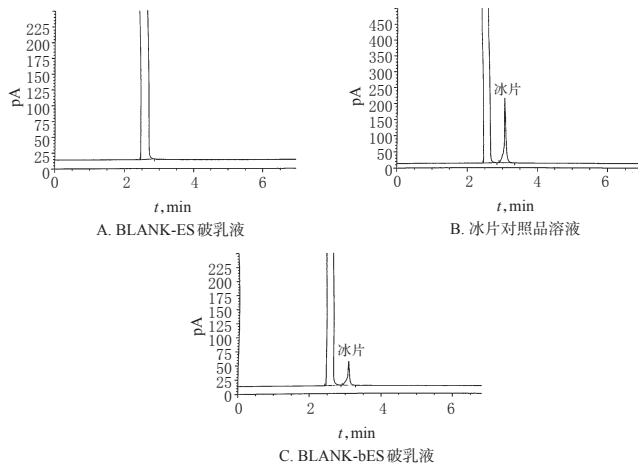


图3 气相色谱图

Fig 3 GC chromatograms

2.3.3 线性关系考察 精密称取冰片50.32 mg,置于10 mL量瓶中,无水乙醇溶解并定容至刻度,摇匀,作为贮备液。取适量贮备液分别制成质量浓度为10.64、53.20、106.40、266.00、532.00、1 064.00、5 320.00 μg/mL的供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以冰片质量浓度为横坐标(x, μg/mL)、峰面积为纵坐标(y)进行线性回归,得回归方程为 $y=1.795x-33.78$  ( $R^2=0.9998$ )。表明冰片检测质量浓度线性范围为10.64~5 320.00 μg/mL。

2.3.4 方法学考察 按照相关要求进行操作,分别考察精密度、稳定性与准确度。结果,精密度试验的RSD为1.35% ( $n=6$ ),8 h稳定性试验的RSD为1.5% ( $n=6$ ),平均加样回收率为100.10% ( $RSD=0.53%$ ,  $n=9$ ),均符合相关要求。

## 2.4 COL-bES中冰片修饰率的测定

按照“2.1.1”项下方法制备3批COL-bES。各吸取100 μL置于已脱水的G15葡聚糖凝胶微柱上,每管使用200 μL纯净水洗脱,收集前5管洗脱液至洗脱液中无乳光,将洗脱液合并为1管,加入5 mL无水乙醇超声(250 W, 40 kHz)30 min破乳<sup>[8]</sup>,随后使用无水乙醇定容至10 mL量瓶中。精密量取上述溶液1 μL,按“2.3.1”项下条件进样测定,计算冰片修饰率[冰片修饰率(%)=洗脱液中冰片的质量/总卵磷脂质量×100%]。结果,3批COL-bES中冰片的平均修饰率为9.85% ( $RSD=0.8%$ ,  $n=3$ ),与冰片的理论修饰率(10%)接近,表明本试验制

备的醇质体冰片修饰率高,冰片几乎无损失。

## 2.5 秋水仙碱的含量测定

2.5.1 色谱条件及系统适用性试验 色谱柱: Intersil C-8(250 mm×3.0 mm, 3 μm);流动相: 45%甲醇溶液;检测波长: 254 nm;柱温: 25 ℃;流速: 1.0 mL/min;进样量: 20 μL。在此色谱条件下,取“2.2”项下BLANK-bES破乳液和COL-bES破乳液进样测定。结果,理论板数以秋水仙碱计为5 000,分离度较好,色谱图见图4。

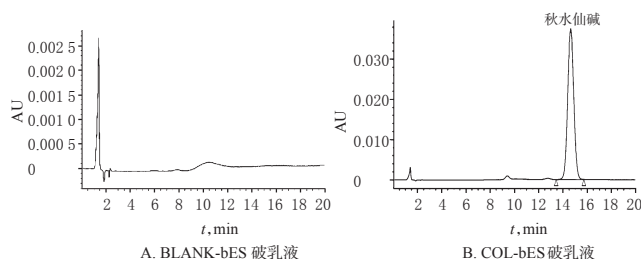


图4 高效液相色谱图

Fig 4 HPLC chromatograms

2.5.2 线性关系考察 称取0.025 g秋水仙碱对照品于25 mL量瓶中,加适量水超声至完全溶解,加水定容,往复振荡至完全混匀,得秋水仙碱质量浓度为1 mg/mL的贮备液。取贮备液加水分别制成质量浓度为500、200、100、50、20、15、10、5、2 μg/mL的供试品溶液。按照“2.5.1”项下条件进样测定,记录峰面积。以秋水仙碱质量浓度为横坐标(x, μg/mL)、峰面积为纵坐标(y)进行线性回归,得回归方程为 $y=73\ 905x+1\ 485.2$  ( $R^2=0.9999$ )。表明秋水仙碱检测质量浓度线性范围为2~500 μg/mL。

2.5.3 方法学考察 按照相关要求进行操作,分别考察精密度、稳定性与准确度。结果,日内、日间精密度的RSD分别为1.45%、1.50% ( $n=6$ ),24 h稳定性试验的RSD为1.21% ( $n=6$ ),平均加样回收率为99.71% ( $RSD=1.43%$ ,  $n=9$ ),均符合相关要求。

## 2.6 COL-bES包封率的测定

吸取100 μL COL-bES置于已脱水的G15葡聚糖凝胶微柱上,每管使用200 μL纯净水洗脱,收集前5管洗脱液至洗脱液中无乳光,将洗脱液合并为1管,加入5 mL无水乙醇超声(250 W, 40 kHz)30 min破乳,随后使用无水乙醇定容至10 mL量瓶中,按“2.5.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,计算洗脱液中秋水仙碱的浓度和包封率[包封率(%)=洗脱液中秋水仙碱的质量/总秋水仙碱质量×100%]。结果,COL-bES的平均包封率为56.12% ( $n=3$ )。

## 2.7 冰片修饰的秋水仙碱醇质体的体外扩散评价

2.7.1 离体鼠皮的制备 取6只SD大鼠,用小动物专用脱毛膏进行腹部脱毛,脱毛后并用生理盐水洗净,饲养24 h后,用手术刀剥离腹部皮肤,分离皮下组织和脂肪,剃毛器再次剔除毛发,选用无破损皮肤浸泡于生理盐水

中,置于4℃冰箱中保存,备用,24 h内使用。

**2.7.2 大鼠体外透皮试验** 取预先制备好的离体鼠皮,固定于双室扩散池之间,角质层面向供给池,裁剪掉多余面积的鼠皮,使用接收池加满生理盐水作为接收液,排空气泡,平衡30 min后更换接收液,供给池内分别加入秋水仙碱乙醇溶液(最终乙醇体积分数为36%)、秋水仙碱-冰片乙醇溶液(最终乙醇体积分数为36%)、未经冰片修饰的秋水仙碱醇质体(COL-ES)、COL-bES各3份,保证每份中秋水仙碱质量浓度一致,每份加至供给池正好被填满(7 mL);接收池加入7 mL生理盐水。用小磁粒不断搅拌接收液以确保药物均匀分散,分别于1、3、6、8、12、16、24、48 h测定药物透皮量。每个时间点从接收池取样1 mL,同时取出同体积新鲜接收液加入到接收池中进行稀释校正,按照“2.5.1”项下色谱条件进样测定,计算秋水仙碱的累积透皮量( $M$ ) [ $M = \sum_{i=1}^n C_i V / A$ ,其中 $n$ 为取样次数, $C_i$ ( $\mu\text{g/mL}$ )为第 $i$ ( $i=1, 3, 6, 8, 12, 16, 24, 48$ )h时取样液的质量浓度, $V$ 为接受池容积(7 mL), $A$ 为透皮扩散面积( $2.01 \text{ cm}^2$ )]<sup>[4,8]</sup>和扩散速率( $J, J = M/t, t$ 为透皮时间)<sup>[9]</sup>, $M-t$ 曲线见图5。

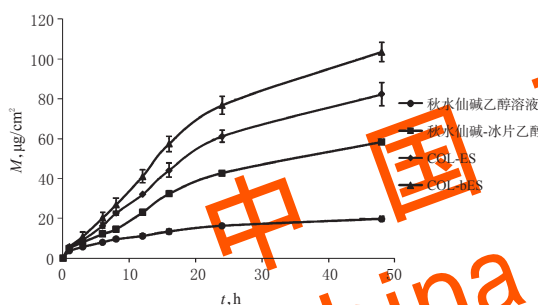


图5  $M-t$ 曲线( $n=3$ )

Fig 5  $M-t$  curves( $n=3$ )

**2.7.3 皮内滞留量的确定** 48 h后,取下皮肤用水洗净,剪下用药部位,并用75%乙醇棉球擦干皮肤表面,剪碎皮肤,加入10 mL无水乙醇,超声提取,经0.22  $\mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤后,取续滤液按“2.5.1”项下条件进样测定浓度,并计算总质量,计算单位面积皮内的滞留量<sup>[4]</sup>。相关经皮渗透参数见表1。

表1 经皮渗透参数( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab 1 Transdermal permeation parameters( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

样品	$M$ , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	$J$ , $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$	48 h后的单位面积皮内滞留量, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
秋水仙碱乙醇溶液	$20.16 \pm 1.21$	0.42	$6.47 \pm 1.9$
秋水仙碱-冰片乙醇溶液	$58.38 \pm 1.08$	1.22	$8.32 \pm 2.3$
COL-ES	$82.34 \pm 5.82$	1.72	$13.91 \pm 6.9$
COL-bES	$103.52 \pm 4.80$	2.16	$15.77 \pm 6.5$

结果表明,累积透皮量以及单位面积皮内滞留量大小顺序均为COL-bES>COL-ES>秋水仙碱-冰片乙醇

溶液>秋水仙碱乙醇溶液。48 h内COL-bES的 $J$ 是秋水仙碱乙醇溶液的5.14倍,是秋水仙碱-冰片乙醇溶液的1.77倍,是COL-ES的1.26倍。

### 3 讨论

醇质体作为一种新型脂质类给药载体,其促进经皮渗透效果要明显优于其他脂质类载体<sup>[10-11]</sup>。虽然相比于脂质体,醇质体由于含有高浓度的醇,药物易泄露<sup>[12]</sup>,但醇质体的包封率大小对其渗透效果并无明显影响。

本试验中使用的超声注入-探头超声法是在既往研究<sup>[5,13-17]</sup>基础上进行改进后所得。前期试验表明,超声注入所得醇质体粒径要小于磁力搅拌注入法,采用探头超声法后在进一步降低粒径的同时,能够降低醇质体的PDI,使粒径范围变窄。笔者有前期研究中筛选了柱温、检测器温度、进样器温度和分流比等多个气相色谱条件,发现柱温对冰片出峰有明显的影响。当柱温超过150℃时,冰片的峰形会分裂,因此最终选择了130℃的柱温。在前期研究中发现,冰片浓度过高会影响醇质体的稳定性,通过筛选发现当冰片占总体系质量的0.2%时,对醇质体的粒径和稳定性无明显影响;同时有文献表明<sup>[18]</sup>,当冰片占脂质总量的10%左右时,具有促进药物渗透的效果。因此本研究中冰片占总体系质量的0.2%,脂质占总体系质量的2%。本试验中COL-bES体系内的乙醇和冰片都是传统的经皮促渗剂。为确定COL-bES系统的促渗效果,本试验选择秋水仙碱乙醇溶液和秋水仙碱-冰片乙醇溶液作为对照,试验证明,在含有相同体积分数乙醇的情况下,醇质体的渗透效果要强于乙醇溶液,而冰片修饰的醇质体渗透效果要优于无修饰的醇质体渗透效果。

综上,本研究选用冰片来修饰醇质体,具有良好的修饰效果,且能够有效地促进醇质体携带药物透入皮肤,有良好的研究前景。

### 参考文献

- [1] DELGADO-CHARRO MB, GUY RH. Effective use of transdermal drug delivery in children[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 2014. DOI:10.1016/j.addr.2013.11.014.
- [2] CEVC G, GEBAUER D, STIEBER J, et al. Ultraflexible vesicles, transfersomes, have an extremely low pore penetration resistance and transport therapeutic amounts of insulin across the intact mammalian skin[J]. *BBA-Biomembranes*, 1998, 1368(2):201-215.
- [3] 吴军,刘荻,马卓.不同促渗剂对雷公藤红素醇质体体外透皮吸收的研究[J].湖北工业大学学报,2015,30(5):8-11.
- [4] 宋三孔,宋霞,魏立明,等.秋水仙碱醇质体贴剂的制备及其体外透皮释药[J].中国医院药学杂志,2012,32(12):926-929.
- [5] TOUITOU E, DAYAN N, BERGELSON L, et al. Etho-

# 精氨酸白桦脂酸的制备及其对三阴性人乳腺癌细胞MDA-MB-231增殖的影响<sup>Δ</sup>

张丽娟<sup>1\*</sup>, 刘永红<sup>1</sup>, 古同男<sup>1</sup>, 钟家亮<sup>2#</sup> (1.首都医科大学燕京医学院基础医学学系, 北京 101300; 2.中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 上海 201203)

中图分类号 R943;R361<sup>+.3</sup> 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0906-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.10

**摘要** 目的:制备精氨酸白桦脂酸,并考察其对三阴性人乳腺癌细胞MDA-MB-231增殖的影响。方法:以精氨酸为增溶载体,采用共研磨法将等摩尔比的白桦脂酸与精氨酸制成精氨酸白桦脂酸。采用粉末X射线衍射法、红外光谱法、差示扫描量热法对精氨酸白桦脂酸进行表征;比较白桦脂酸和精氨酸白桦脂酸的溶解度;采用MTT法检测15、30、60、120 μg/mL的白桦脂酸、精氨酸白桦脂酸和5-氟尿嘧啶(5-FU)对MDA-MB-231细胞增殖的影响。结果:所制精氨酸白桦脂酸为不同于精氨酸与白桦脂酸物理叠加的新的物相,其中白桦脂酸的羧基与精氨酸中氨基进行了成盐反应,其未见明显的熔点峰。白桦脂酸几乎不溶于水,精氨酸白桦脂酸水溶液中白桦脂酸的溶解度为50.72 μg/mL。与白桦脂酸比较,精氨酸白桦脂酸对MDA-MB-231细胞的增殖抑制率明显升高( $P < 0.05$ ),且与5-FU比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:成功制得溶解度较好的精氨酸白桦脂酸,其对MDA-MB-231细胞的增殖具有抑制作用。**关键词** 精氨酸白桦脂酸;表征;增溶;三阴性人乳腺癌细胞MDA-MB-231;增殖抑制

## Preparation of Arginate Betulinic Acid and Its Effect of the Proliferation of Triple-negative Human Breast Cancer Cell MDA-MB-231

ZHANG Lijuan<sup>1</sup>, LIU Yonghong<sup>1</sup>, GU Tongnan<sup>1</sup>, ZHONG Jiali<sup>2</sup> (1. Dept. of Basic Medicine, Yanjing Medical College, Capital Medical University, Beijing 101300, China; 2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China)

- somes-novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties[J]. *J Control Release*, 2000, 65(3): 403-418.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015: 59-60.
- [7] 肖麟, 黄小兰, 阳文武, 等. 气相色谱法测定新雪片中冰片含量[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(5): 39-40.
- [8] 李艳婷, 吴雯, 安原初, 等. 吡啶美辛醇质体的研制与质量评价[J]. 中国医药工业杂志, 2013, 44(10): 1005-1009.
- [9] 罗丽萍, 王军, 何文. 酮洛芬醇质体体外经皮渗透研究[J]. 中国药师, 2012, 15(9): 1225-1227.
- [10] 安珂瑶, 孙勇. 醇质体的研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(5): 463-465.
- [11] 王森, 欧水平, 朱卫丰, 等. 柔性脂质体在中药经皮给药制剂中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1): 30-34.
- [12] ZHANG Y, NG W, FENG X, et al. Lipid vesicular nano-carrier: quick encapsulation efficiency determination and transcutaneous application[J]. *Int J Pharm*, 2017, 516(1/2): 225-230.
- [13] 杨飞, 李芳, 焦海胜, 等. 秋水仙碱醇质体凝胶的制备及质量控制[J]. 中国药房, 2009, 20(1): 50-52.
- [14] 何一鸣, 何卓儒, 朱秀城, 等. 盐酸特比萘芬二元醇质体的制备及体外评价[J]. 广东药学院学报, 2015, 31(2): 139-144.
- [15] 吕青志, 刘德胜, 李洪娟. 醋酸泼尼松龙醇质体的制备及经皮渗透性研究[J]. 中国药房, 2013, 24(21): 1947-1949.
- [16] 傅秀娟, 王芳, 刘艳. 注入-超声法制备吡啶美辛醇质体的方法研究[J]. 泸州医学院学报, 2012, 35(6): 583-586.
- [17] 朱希聪, 张为, 林兰英, 等. 雷公藤甲素醇质体体外透皮性能和在体抗炎活性的研究[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2012, 28(4): 277-279.
- [18] 吴红兵, 王绍宁, 石莉, 等. 冰片对齐多夫定棕榈酸酯脂质体在小鼠体内分布的影响[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(8): 590-593.

<sup>Δ</sup> 基金项目:国家新药创制重大专项基金(No.2012ZX09102101-011);首都医科大学燕京医学院科研启动基金(No.2015)

\* 副教授, 硕士。研究方向:天然产物作用机制、分子生物学。电话:010-81487904。E-mail: zhanglijuan@ccmu.edu.cn

# 通信作者:副研究员, 博士。研究方向:新药研发、药物质量分析。电话:021-62793151。E-mail: 13482599366@163.com

(收稿日期:2017-08-23 修回日期:2018-01-25)

(编辑:刘明伟)