

广藿香酮传递体的制备及质量评价^Δ

马丽娜^{1,2*}, 吴智敏^{1,2}, 杨 畅¹, 郭淑娟¹, 陈丽萍¹, 乔延江^{1,2#}, 史新元^{1,2#} (1.北京中医药大学中药学院, 北京 102488; 2.北京中医药大学中药学院中药信息系, 北京 102488)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)01-0050-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.01.11

摘要 目的:制备广藿香酮传递体并对其质量进行评价。方法:采用薄膜分散法制备广藿香酮传递体;以广藿香酮的累积透过量(Q_n)、累积透过率(PR)为评价指标,筛选处方中表面活性剂种类、表面活性剂用量及广藿香酮用量;以最优处方制备广藿香酮传递体,观察其形态、粒径分布和Zeta电位并测定包封率。结果:广藿香酮传递体的最优处方为表面活性剂为胆酸钠,胆酸钠用量为0.25 g,广藿香酮用量为15 mg。最优处方制备的广藿香酮传递体呈乳白色混悬液,其平均粒径为 (115.6 ± 3.65) nm(RSD=3.20%, $n=3$),多分散系数(PDI)为 0.185 ± 0.008 (RSD=4.30%, $n=3$),Zeta电位为 (-13.76 ± 0.225) mV(RSD=1.70%, $n=3$),广藿香酮的包封率为 $(46.01 \pm 0.40)\%$ (RSD=0.87%, $n=3$), Q_n 为 (378.76 ± 0.61) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RSD=0.20%, $n=3$),PR为 $(89.02 \pm 0.96)\%$ (RSD=1.10%, $n=3$)。结论:制备的广藿香酮传递体质量符合要求,可为后续广藿香酮新剂型的研究提供参考。

关键词 广藿香酮;传递体;薄膜分散法;制备;包封率;质量评价;累积透过量

Preparation and Quality Evaluation of Pogostone Transfersomes

MA Lina^{1,2}, WU Zhimin^{1,2}, YANG Chang¹, GUO Shujuan¹, CHEN Liping¹, QIAO Yanjiang^{1,2}, SHI Xinyuan^{1,2} (1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of TCM, Beijing 102488, China; 2. Dept. of TCM Information, School of TCM, Beijing University of TCM, Beijing 102488, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare pogostone transfersomes, and to evaluate its quality. METHODS: Film dispersion method was used to prepare pogostone transfersomes. Using the accumulative penetration volume (Q_n) and accumulative penetration ratio (PR) of pogostone as evaluation indexes, the types of surfactant, formulation were screened in respects of the dosage of surfactant and the dosage of pogostone. The pogostone transfersomes were prepared with optimal formulation; the morphology, particle size distribution and Zeta potential were observed and the entrapment efficiency was measured. RESULTS: The optimal formulation was as follows as the sodium cholate was selected as surfactant; the dosage of sodium cholate was 0.25 g; the dosage of pogostone was 15 mg. The optimal pogostone transfersomes were ivory-white suspension; average particle size was (115.6 ± 3.65) nm (RSD=3.20%, $n=3$); PDI was 0.185 ± 0.008 (RSD=4.30%, $n=3$); Zeta potential was (-13.76 ± 0.225) mV (RSD=1.70%, $n=3$); entrapment efficiency of pogostone was $(46.01 \pm 0.40)\%$ (RSD=0.87%, $n=3$); Q_n was (378.76 ± 0.61) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (RSD=0.20%, $n=3$); PR was $(89.02 \pm 0.96)\%$ (RSD=1.10%, $n=3$). CONCLUSIONS: Prepared pogostone transfersomes are in line with quality requirements, which can provide reference for the further study of new dosage form of pogostone.

KEYWORDS Pogostone; Transfersome; Film dispersion method; Preparation; Entrapment efficiency; Quality evaluation; Accumulative penetration volume

广藿香是唇形科植物广藿香 [*Pogostemoncablin* (Blanco) Benth.] 的干燥地上部分,为四大南药之一,味辛、微温,归脾、胃、肺经,具有芳香化浊、和中止呕、发表解暑的功效^[1]。广藿香酮是广藿香的主要有效成分之

一,在体外抗真菌试验中,广藿香酮对癣菌和白色念珠菌均有明显的抑菌和杀菌效果^[2]。目前,广藿香酮市售与在研剂型包括膜剂、巴布剂等经皮给药制剂,凭借其独特优势(方便快捷、避免首关效应等)在药物制剂领域越来越受到重视^[3];但由于皮肤的屏障作用,经皮给药往往存在渗透速率低的问题,因此,研究者也一直在尝试新的技术来改善药物的皮肤渗透性。

传递体又称为柔性纳米脂质体或变形脂质体,是在脂质体中加入了表面活性剂(如胆酸钠、脱氧胆酸钠、聚山梨酯80等)制备而成,与传统脂质体相比,传递体具有

^Δ 基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No.7162122)

* 硕士研究生。研究方向:中药信息学。E-mail:15662660168@163.com

#a 通信作者:教授,博士,博士生导师。研究方向:中药质量控制与中药信息学。E-mail:yjqiao@263.net

#b 通信作者:教授,博士,博士生导师。研究方向:药用辅料研究。E-mail:shixinyuan01@163.com

高度变形性及水化梯度驱动力,更易传递药物进入皮肤^[4],因此,传递体的开发为经皮给药制剂的研究提供了一个更广阔的领域。

本文以广藿香酮的累积透过量(Q_n)和累积透过率(RP)为指标,通过正交试验优化广藿香酮传递体的处方,并在此基础上对优化处方制备的广藿香酮传递体进行了质量评价,以期为广藿香酮的经皮给药新剂型提供参考。

1 材料

1.1 仪器

BS110S电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);DZF-6050型真空干燥箱、恒温振荡器(上海一恒科技有限公司);Liposofast-basic脂质体挤出器(加拿大Avestin公司);ZetaNano粒径分析仪(英国Malvern公司);TP-6透皮扩散试验仪(天津市鑫洲科技有限公司);1200高效液相色谱仪(美国Agilent公司);JEM-1230透射电镜(日本Jeol公司);RE-52旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂)。

1.2 药品与试剂

广藿香酮对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号:ST07461020MG,纯度: $\geq 98\%$);大豆卵磷脂、胆酸钠(批号:C10082496、C10074114)均购自上海麦克林生化科技有限公司;脱氧胆酸钠、聚山梨酯80(批号:T1608Q45848、Z12M8Y35944)均购自上海源叶生物科技有限公司;维生素E(北京梦怡美生物科技有限公司,批号:20160419V114);乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

SD大鼠, δ ,体质量180 g,由斯贝福(北京)生物技术有限公司提供。动物生产许可证号:SCXK(京)20160002。每日早晚喂食,自由摄食饮水,明暗交替模拟白天和黑夜,室温饲养,湿度为50%左右。

2 方法与结果

2.1 广藿香酮传递体的制备

(1)广藿香酮传递体:称取处方量的大豆卵磷脂、表面活性剂、维生素E及广藿香酮对照品,以无水乙醇溶解,置于旋转蒸发器上减压蒸发溶剂(50 r/min,40℃)形成浅黄色均匀干薄膜,40℃真空干燥过夜除去痕量的溶剂,然后加入预热的生理盐水10 mL,恒温振荡器振摇使其充分水化(200 r/min,40℃),室温下溶胀2 h,挤压依次通过0.45、0.22 μm 的微孔滤膜及100 nm的聚碳酸酯膜,即得广藿香酮传递体,置于4℃冰箱中贮存,备用。(2)空白广藿香酮传递体:按上述方法制备不加广藿香酮对照品的空白传递体。

2.2 广藿香酮含量测定方法的建立

2.2.1 色谱条件 色谱柱为Waters Xbridge C₁₈(250 mm \times 4.6 mm,5 μm);流动相为乙腈-0.2%磷酸溶液(60:40, V/V);检测波长为310 nm;流速为1 mL/min;柱温为35℃;进样量为20 μL 。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称量广藿香酮对照品5 mg置于5 mL的量瓶中,用甲醇溶解并定容至刻度,经0.22 μm 微孔滤膜滤过,制成质量浓度为1 mg/mL的对照品母液。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密吸取“2.1”项下广藿香酮传递体混悬液200 μL ,甲醇稀释至2 mL,超声30 min(功率:200 W,频率:45 kHz,下同),摇匀,经0.22 μm 微孔滤膜滤过,得供试品溶液。

2.2.4 阴性样品溶液的制备 精密吸取“2.1”项下空白传递体混悬液200 μL ,甲醇稀释至2 mL,超声30 min,摇匀,经0.22 μm 微孔滤膜滤过,得阴性样品溶液。

2.2.5 专属性试验 分别取“2.2.2”“2.2.3”“2.2.4”项下溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。结果,广藿香酮对照品溶液和供试品溶液在各自图谱上相应位置出峰,且无其他杂质干扰。理论板数按广藿香酮峰计不低于3 000,阴性样品溶液在相应位置未见出峰,表明采用该色谱条件测定广藿香酮专属性良好。高效液相色谱图见图1。

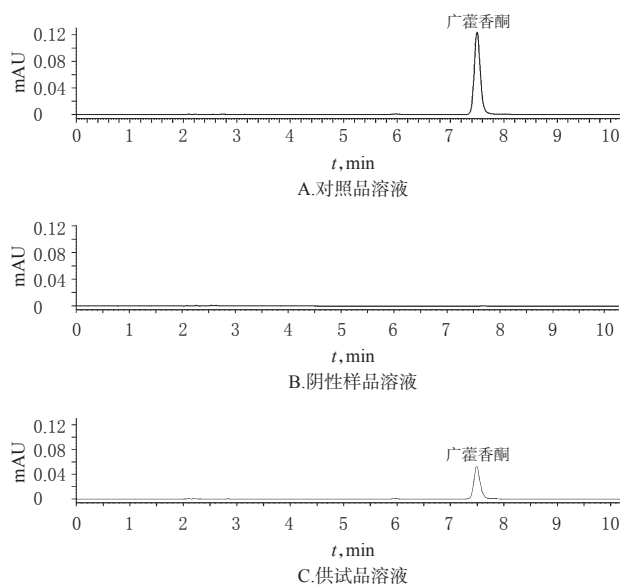


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.2.6 线性关系考察 精密吸取“2.2.2”项下溶液,加入甲醇制备成广藿香酮终质量浓度为118、59、29.5、11.8、1.18 $\mu\text{g/mL}$ 的系列溶液。按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图。以峰面积(y)对广藿香酮的质量浓度(x)进行线性回归,得回归方程为 $y=49\ 117x+4\ 577.7$ ($R^2=0.999\ 6$),表明广藿香酮在检测质量浓度1.18~

118 μg/mL 范围内呈良好线性关系。

2.2.7 精密度、重复性、稳定性试验 精密吸取“2.2.2”项下溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析。结果,在精密度试验中,广藿香酮峰面积的RSD为0.21% ($n=6$),表明仪器精密度良好;在重复性试验中,广藿香酮峰面积的RSD为1.1% ($n=6$),表明本方法重复性良好;在稳定性试验中,广藿香酮含量的RSD为1.3% ($n=6$),表明样品在7 h内稳定性良好。

2.2.8 加样回收试验 精密吸取已知质量浓度的传递体供试品溶液9份,分别精密加入相应量的高、中、低3个质量浓度的广藿香酮对照品溶液,用甲醇稀释定容,摇匀,经0.22 μm微孔滤膜滤过,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,计算加样回收率。结果,低质量浓度下的加样回收率为102.1% (RSD=1.3%, $n=9$);中质量浓度下的加样回收率为103.1% (RSD=1.3%, $n=9$);高质量浓度下的加样回收率102.3% (RSD=1.4%, $n=9$),表明本方法准确度良好。

2.3 广藿香酮传递体体外经皮试验

2.3.1 离体皮肤制备 取大鼠,乙醚麻醉处死,置于解剖盘中,固定四肢,暴露腹部,用电动剃毛器对腹部脱毛(注意不伤及角质层)^[6],将脱毛后的皮肤剪下,棉球擦拭除去多余的脂肪组织,4℃保存,备用,在1周内用完。

2.3.2 经皮渗透试验 采用改良的Franz扩散池装置,将大鼠腹部皮肤固定于供给池与接收池之间(扩散面积3.14 cm²,接收池体积18 mL),角质层面向供给池,选择50%乙醇作为接收液。供给池保持32℃恒温水浴,池内磁力搅拌转速为350 r/min,平衡10 min后,更换新的接收液。在供给池一侧分别加入2 mL不同处方制备的广藿香酮传递体,分别在21 h(经前期预实验发现该时间点的 Q_n 最大)取样1 mL,每次取样后补充1 mL的接收液。用0.22 μm微孔滤膜过滤所取样品,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,并计算广藿香酮的质量浓度。计

算广藿香酮的 Q_n 和PR,其中, $Q_n = \frac{c_n V + \sum_{i=1}^{n-1} c_i V_i}{A}$ (c_n 为第 n

个取样点测得的药物质量浓度, V 为接收池体积; c_i 为第 i 个取样点测得的药物浓度, V_i 为取样体积, A 为皮肤的有效扩散面积); $PR = Q_n/M$ (M 为皮肤单位面积初始载药量)。

2.4 广藿香酮传递体的处方优化

2.4.1 正交试验 影响传递体质量的主要因素包括磷脂和表面活性剂的种类、磷脂与表面活性剂的用量、磷脂与药物的比率、胆固醇的含量以及带电介质的引入等^[6-9]。笔者综合前期预试验结果,选择表面活性剂种类(A)、表面活性剂用量(B)和广藿香酮用量(C)3个因素

进行优化,为了使各组间传递体囊材总质量的一致性,笔者将大豆卵磷脂和表面活性剂的总用量控制为1 g,处方中维生素E的用量设定为2 mg。以广藿香酮的 Q_n 和PR为指标,设计 $L_9(3^4)$ 正交试验法优化处方。因素与水平见表1,正交试验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A(表面活性剂种类)	B(表面活性剂用量),g	C(广藿香酮用量),mg
1	胆酸钠	0.15	5
2	脱氧胆酸钠	0.20	10
3	聚山梨酯80	0.25	15

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal tests

编号	因素				指标	
	A	B	C	D(空白)	$Q_n, \mu\text{g}/\text{cm}^2$	PR, %
1	1	1	1	1	77.75	40.98
2	1	2	2	2	183.17	46.32
3	1	3	3	3	394.81	89.49
4	2	1	2	3	128.62	31.67
5	2	2	3	1	278.62	44.82
6	2	3	1	2	137.50	70.49
7	3	1	3	2	169.20	16.84
8	3	2	1	3	60.81	27.57
9	3	3	2	1	140.70	31.89
Q_n	K_1	218.576	125.191	92.020	165.688	
	K_2	181.582	174.199	150.832	163.293	
	K_3	123.569	224.337	280.875	194.746	
	R	95.007	99.146	188.855	31.453	
PR	K_1	58.930	29.831	46.347	39.230	
	K_2	48.993	39.572	36.631	44.553	
	K_3	25.433	63.957	50.381	49.576	
	R	33.497	34.126	13.750	10.346	

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

因素	自由度	Q_n			PR		
		离均差平方和	F	P	离均差平方和	F	P
A	2	27 521	34.1	<0.01	3 590	41.1	<0.01
B	2	29 490	36.5	<0.01	3 740	42.8	<0.01
C	2	112 069	138.6	<0.01	590	6.78	0.016
D	2	3 678			310		

由表2和表3结果可知,以 Q_n 为评价指标,各因素对其的影响效果依次为 $C>B>A$,因素C对 Q_n 有显著影响,最优处方为 $A_1B_3C_3$ 。以PR为评价指标,各因素对其的影响效果依次为 $B>A>C$,因素B、A对PR有显著影响,最优处方为 $A_1B_3C_3$ 。分别以广藿香酮的 Q_n 和PR为指标筛选出的最优处方均为 $A_1B_3C_3$,故选此为最优处方,即选取胆酸钠为表面活性剂,胆酸钠用量为0.25 g,广藿香酮用量为15 mg。

2.4.2 验证试验 根据最优处方制备3批样品,按“2.3.2”项下方法进行经皮试验并测定广藿香酮的 Q_n 和PR。结

果,最优处方制备的广藿香酮传递体 Q_n 为 $(378.76 \pm 0.61) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($\text{RSD}=0.2\%$, $n=3$), PR 为 $(89.02 \pm 0.96)\%$ ($\text{RSD}=1.1\%$, $n=3$), 提示该处方下广藿香酮传递体经皮透过量较稳定。

2.5 广藿香酮传递体的质量评价

2.5.1 外观形态 取“2.4.2”项下制备的广藿香酮传递体适量,蒸馏水稀释,然后取1滴置于特制铜网上,静置5 min,再用1%磷钨酸负染,并用滤纸去多余染液,于透射电镜下观察拍照。结果,广藿香酮传递体为乳白色混悬液,久置有轻微分层现象;透射电镜下观察为大小不一的囊泡,小囊泡多呈球形,大囊泡大多呈不规则椭圆形,表明制备的广藿香酮传递体符合要求。广藿香酮传递体透射电镜图见图2。

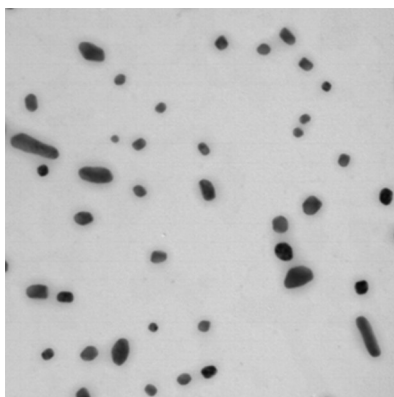


图2 广藿香酮传递体的透射电镜图($\times 20\ 000$)

Fig 2 Transmission electron micrograph of pogostone transfersomes($\times 20\ 000$)

2.5.2 粒径与Zeta电位 取“2.4.2”项下制备的广藿香酮传递体各1 mL,用生理盐水稀释10倍,以粒径分析仪测定其粒径及Zeta电位。结果,广藿香酮传递体的平均粒径为 $(115.6 \pm 3.65) \text{ nm}$ ($\text{RSD}=3.20\%$, $n=3$), 多分散性系数(PDI)为 0.185 ± 0.008 ($\text{RSD}=4.30\%$, $n=3$), 表明广藿香酮传递体的粒径分布比较均匀;Zeta电位为 $(-13.76 \pm 0.225) \text{ mV}$ ($\text{RSD}=1.70\%$, $n=3$), 表明广藿香酮传递体表面带荷负电,可提高传递体的分散性,有利于其稳定性。

2.5.3 包封率 采用超滤离心法测定广藿香酮传递体的包封率^[10-11]。取“2.4.2”项下制备的广藿香酮传递体300 μL 于2 mL超滤离心管中,4 000 r/min离心10 min,不更换超滤单元,重复上述操作2次,取最后一次上清液20 μL ,稀释到一定倍数后,按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,测定游离药物的含量,再计算包封率。包封率 = (传递体中广藿香酮药物总量 - 游离药物含量) / 传递体中广藿香酮药物总量 $\times 100\%$ 。结果,优化处方制备的广藿香酮传递体的包封率为 $(46.01 \pm 0.40)\%$ ($\text{RSD}=0.87\%$, $n=3$)。

3 讨论

传递体常用的制备方法有很多,其中薄膜分散法操作简单,重复性好,且去除有机溶剂较彻底,常用于脂溶性药物的研究。因此,笔者选择薄膜分散法作为广藿香酮传递体的制备方法,以 Q_n 和 PR 为指标,采用正交试验设计,优化广藿香酮传递体的处方,筛选出了最优处方为表面活性剂为胆酸钠,胆酸钠用量为0.25 g,广藿香酮用量15 mg。优化后处方制备的广藿香酮传递体粒径分布均匀,Zeta电位小于-10 mV,符合混悬液稳定性的粒径和电位要求^[10]。

表面活性剂的种类和用量^[12-13]对传递体性质影响较大。笔者选用的胆酸钠与脱氧胆酸钠为离子型表面活性剂,聚山梨酯80为非离子型表面活性剂,最终根据处方优化筛选出的最优表面活性剂为胆酸钠。前期预试验采用聚山梨酯80制备的传递体电位为-2 mV左右,其余两种离子型表面活性剂的传递体电位均小于-10 mV。表面活性剂用量是决定传递体变形性的主要因素,用量太低,传递体变形性不足;而用量太高,传递体结构会被破坏^[14]。本试验优化后的胆酸钠用量为0.25 g,其与大豆卵磷脂的比例为1:3,使得传递体具有较高的变形性,可促进药物较快、较多地渗透。

广藿香酮为亲脂性药物,最优处方制备的广藿香酮传递体包封率不高,相关研究如魏燕等^[15]测定了亲脂性药物青藤碱传递体的包封率,其包封率也仅仅为39.8%,同样存在经皮透过率高但包封率不高的现象;也有研究表明未被包封于传递体中的游离药物可通过与脂质囊泡结合的方式以高速率随囊泡进入皮肤,即封闭效应^[16]。

本试验优化了广藿香酮传递体的处方,所制备的广藿香酮传递体稳定性较好,质量符合要求,可为后续广藿香酮新剂型的研究提供参考。

参考文献

- [1] 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,2015:45.
- [2] 梁海春. 广藿香有效成分体外抗真菌作用研究[D]. 广州:广州中医药大学,2012.
- [3] 周容,周莉莉,钟思雨,等. 提高脂质体主动靶向性材料的研究进展[J]. 中国药房,2017,28(16):2265-2269.
- [4] 毛雨婷,纪宏宇,郑东友,等. 新型脂质体在经皮给药系统中的应用[J]. 中国药师,2015,18(12):2141-2144.
- [5] 方蓉,郑杭生,陈思思. 离体皮肤渗透法测定三七总皂苷传递体经皮吸收特性[J]. 中草药,2015,46(4):513-519.
- [6] 常翠,陈思思,杨宏图,等. 三七总皂苷传递体的处方优化研究[J]. 中药材,2015,38(12):2602-2605.
- [7] 卢耀文,杨升云,龙晓英,等. 处方组成对槲皮素传递体透

HPLC-PDA法同时测定大黄蛰虫丸中6种成分的含量

张桂平^{1*},王东旭²(1.南阳市食品药品检验所,河南南阳 473061;2.南阳市第二人民医院检验科,河南南阳 473000)

中图分类号 R286.0;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)01-0054-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.01.12

摘要 目的:建立同时测定大黄蛰虫丸中苦杏仁苷、芍药苷、黄芩苷、甘草酸、大黄素及大黄酚含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为Welchrom-C₁₈,流动相为甲醇-0.1%磷酸(梯度洗脱),流速为1.0 mL/min,柱温为30℃,检测波长为210 nm(苦杏仁苷)、230 nm(芍药苷、黄芩苷)和250 nm[甘草酸(以甘草酸铵计)、大黄素、大黄酚],进样量为10 μL。结果:苦杏仁苷、芍药苷、黄芩苷、甘草酸、大黄素及大黄酚检测质量浓度线性范围分别为21.028~157.71、12.052~90.390、34.288~257.16、8.252 0~61.890、3.272 0~24.540、4.768 0~35.760 μg/mL(r 均 \geq 0.999 2);检测限分别为0.105 0、0.121 0、0.068 6、0.082 5、0.024 6、0.0179 μg/mL;定量限分别为0.263 0、0.362 0、0.171 0、0.268 0、0.065 5、0.047 7 μg/mL;精密密度、稳定性(12 h)、重复性试验的RSD均 $<$ 2.00%($n=6$);加样回收率分别为96.01%~100.76%、97.09%~101.86%、99.70%~101.99%、96.29%~99.52%、98.47%~102.14%、97.19%~99.16%,RSD分别为1.63%、1.50%、0.82%、1.35%、1.35%、0.69%($n=6$)。结论:该方法准确、简便、重复性好,可用于同时测定大黄蛰虫丸中苦杏仁苷、芍药苷、黄芩苷、甘草酸、大黄素及大黄酚的含量。

关键词 大黄蛰虫丸;苦杏仁苷;芍药苷;黄芩苷;甘草酸铵;大黄素;大黄酚;高效液相色谱法;含量测定

Simultaneous Determination of 6 Kinds of Constituent in Dahuang Zhechong Pills by HPLC-PDA

ZHANG Guiping¹, WANG Dongxu² (1.Nanyang Institute for Food and Drug Control, Henan Nanyang 473061, China; 2.Dept. of Laboratory, Nanyang Second General Hospital, Henan Nanyang 473000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for amygdalin, paeoniflorin, baicalin, glycyrrhizic acid, emodin and chrysophanol in Dahuang zhechong pills. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Welchrom C₁₈ with mobile phase consisted of methanol-0.1% phosphoric acid (gradient elution) at the flow rate of 1.0 mL/min. The column temperature was set at 30 °C, and the detection wavelengths were set at 210 nm (amygdalin), 230 nm (paeoniflorin, baicalin) and 250 nm [glycyrrhizic acid (calculated with ammonium glycyrrhizinate), emodin, chrysophanol]. The sample size was 10 μL.

- 皮作用的影响[J].中国医药工业杂志,2017,48(4):523-528.
- [8] AHADA, ALSALH AA, ALMOHIZEA AM, et al. Formulation and characterization of novel soft nanovesicles for enhanced transdermal delivery of eprosartan mesylate[J]. *Saudi Pharm J*, 2017, 25(7):1040-1046.
- [9] 孙珊珊,王慧云,王飞飞,等.阿德福韦酯纳米脂质载体的制备及处方优化[J].中国药房,2017,28(16):2259-2261.
- [10] 余荧蓝,郑智元,伊宸辰,等.青蒿素长循环脂质体的制备及体外性质评价[J].药学学报,2018,53(6):1002-1008.
- [11] 庄英华,张中文,韩伟,等.超滤离心法测定连翘酯苷脂质体包封率[J].中国新药杂志,2012,21(18):2209-2211, 2216.
- [12] 吴玉,张会,陈军,等.香豆素-6传递体的变形性与体外透皮性质的相关性研究[J].南京中医药大学学报,2016,32(4):375-378.
- [13] 韩翠艳,金珊珊,王晓丽,等.盐霉素纳米结构脂质载体的制备及处方优化[J].中国药房,2018,29(3):317-321.
- [14] SIMOES SI, TAPADAS JM, MARQUES CM, et al. Permeabilisation and solubilisation of soybean phosphatidylcholine bilayer vesicles, as membrane models, by polysorbate, tween 80[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, 26(3/4): 307-317.
- [15] 魏燕,张永生,郑抗生,等.盐酸青藤碱传递体的制备及其对大鼠类风湿性关节炎的药效评价[J].中草药,2017,48(23):4872-4879.
- [16] 郑俊民.经皮给药新剂型[M].北京:人民卫生出版社,2006:192.

* 主管药师,硕士。研究方向:中药制剂与中药质量标准。电话:0377-63160399。E-mail:342612402@qq.com

(收稿日期:2018-07-09 修回日期:2018-10-26)
(编辑:唐晓莲)