

三黄地榆油微乳凝胶的制备及其治疗烫伤药效学初探

果秋婷¹, 闫海英², 朱钰叶¹, 李 昱¹, 孙艺方¹, 朱五福^{3*}

1. 咸阳职业技术学院 医学院, 陕西 咸阳 712000

2. 空军第九八六医院第五门诊部, 陕西 西安 710061

3. 江西科技师范大学 药学院, 江西 南昌 330013

摘要:目的 制备三黄地榆油微乳凝胶剂, 并评价其对大鼠深Ⅱ度烫伤创面愈合作用的治疗效果。方法 通过评估三黄地榆油在油相、乳化剂和助乳化剂中的溶解性能及相容性, 确定了三黄地榆油自乳化释药系统的处方组成, 并采用伪三元相图法获得其处方用量; 在透射电镜下观察了三黄地榆油微乳的微观结构, 通过马尔文激光粒度仪测定了微乳的粒径分布及Zeta电位; 并以卡波姆940作为凝胶基质将三黄地榆油微乳制备成凝胶剂; 建立大鼠深Ⅱ度烫伤模型, 比较空白微乳凝胶、三黄地榆油微乳凝胶(1 g, 含三黄地榆油13 mg)、三黄地榆油(13 mg)和京万红烫伤药膏(1 g)对大鼠创面的愈合效果。结果 通过评估各辅料对三黄地榆油的溶解能力及相容性, 分别选择油酸乙酯、聚山梨酯80和异丙醇作为三黄地榆油自乳化释药系统的油相、乳化剂和助乳化剂, 处方比例为7:2:1; 三黄地榆油自乳化释药系统加水搅拌后即可形成淡黄色透明状微乳液, 在透射电镜下可观察到微乳呈规则圆球状, 分散性良好, 平均粒径为 (48.5 ± 4.9) nm, PDI为 (0.106 ± 0.006) , Zeta电位为 (-21.3 ± 0.9) mV。药效学研究结果显示, 与模型组和空白微乳凝胶组比较, 三黄地榆油、京万红烫伤药膏、三黄地榆油微乳凝胶组大鼠创面愈合率均显著增加($P < 0.05$), 脱痂时间、愈合时间均显著减少($P < 0.05$), 病理学改变显著改善; 与三黄地榆油、京万红烫伤药膏组比较, 三黄地榆油微乳凝胶组大鼠创面愈合率显著增加, 脱痂时间、愈合时间均显著减少($P < 0.05$)。结论 成功制备三黄地榆油微乳凝胶, 其具有促进烫伤创面愈合的作用。

关键词: 三黄地榆油; 自乳化释药系统; 微乳; 凝胶; 深Ⅱ度烫伤; 愈合

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)08-1674-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.015

Preparation of SanhuangDiyu oil microemulsion gel and evaluation of pharmacodynamics in treating eczema

GUO Qiuting¹, YAN Haiying², ZHU Yuye¹, LI Yu¹, SUN Yifang¹, ZHU Wufu³

1. Xianyang Vocational & Technical College, Xianyang 712000, China

2. Fifth Outpatient Department of Air Force No.986 Hospital, Xi'an 710061, China

3. School of Pharmacy, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China

Abstract: Objective To prepare Sanhuang Diyu oil microemulsion gels and evaluate its effect on deep second-degree scald wound healing in rats. **Methods** By evaluating the solubility and compatibility of Sanhuang Diyu oil in the oil phase, emulsifiers and co-emulsifiers, the formulation composition of Sanhuang Diyu oil self-emulsifying drug delivery systems was determined and its formulation was obtained by the pseudo-ternary phase diagram method. The microemulsion of Sanhuang Diyu oil microemulsion was observed under a transmission electron microscope, and the particle size distribution and Zeta potential of the microemulsion were measured by Malvern laser particle size analyzer. The Carbomer 940 was used as a gel matrix to prepare Sanhuang Diyu oil microemulsion gels. A rat model of deep second degree scald was established. The wound healing effect of blank microemulsion gel, three yellow and ground oil microemulsion gel (1 g, 13 mg of Sanhuang oil), SanhuangDiyu oil (13 mg) and Beijing Wan Hong scald ointment (1 g) were compared. **Results** By evaluating the solubility and compatibility of various excipients for Sanhuang Diyu oil, Ethyl Oleate, Tween 80 and Isopropanol were selected as the oil phase, emulsifier and co-emulsifier of Sanhuang Diyu oil self-

收稿日期: 2021-04-30

基金项目: 陕西省科技厅项目(2019SF-310); 陕西省教育厅项目(18JK1211)

第一作者: 果秋婷, 女, 硕士, 副教授, 主要从事新剂型与新制剂研究。E-mail: applecricy@163.com

*通信作者: 朱五福, 博士, 教授。E-mail: zhuwufu-1122@163.com

emulsifying drug delivery systems, and the formulation ratio was 7:2:1. Sanhuang Diyu oil self-emulsifying drug delivery systems could form a light yellow transparent microemulsion after adding water and stirring. Under the transmission electron microscope, the microemulsion was spherical with uniform particle size. The average particle size was (48.5 ± 4.9) nm, and the Zeta potential was (-21.3 ± 0.9) mV. The pharmacodynamic studies show that, compared with model group and blank microemulsion group, wound healing rate of SanhuangDiyu oil, Beijing Wan Hong scald ointment and Sanhuang oil microemulsion gel group were significantly increased ($P < 0.05$), the time of callus removal and healing time were significantly reduced ($P < 0.05$), and pathological changes were significantly improved. Compared with SanhuangDiyu oil and Beijing Wan Hong scald ointment group, the healing rate of Sanhuang oil microemulsion gel group increased significantly, the time of callus removal and healing time were significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion** Sanhuang Diyu oil microemulsion gels had the effect of promoting the healing of scald wounds, and it was worthy of further development and research.

Key words: Sanhuang Diyu oil; self-emulsifying drug release systems; microemulsion; gels; deep second-degree scald; healing

烫伤是由高温固体、液体或蒸气等对皮肤、黏膜等部位所致的损伤,组织烫伤后会出现红肿、热痛、水泡、糜烂、破溃等症状。根据组织损伤深度,可分为:I度烫伤、浅II度烫伤、深II度烫伤和III度烫伤,烫伤组织需要及时处理,防止出现不良后果^[1]。三黄地榆油是将黄柏、黄芩、大黄、地榆、冰片、五倍子、罂粟壳7味中药在香油中通过加热提取得到的用于治疗烫伤的经典验方^[2-3],已被《中医皮肤病学简编》收载,方中黄柏、黄芩、大黄、地榆经药理研究表明对各种致病菌均有较强的抑制作用,可以预防烫伤后的感染;地榆具有收敛、收缩毛细血管、消肿止痛的功效,同时又可促使上皮生长;冰片防腐防痒、止痛收敛。因此本组方在针对烧烫伤方面具有抑菌、消炎、抗感染等作用,疗效显著,具有较好的临床疗效^[2]。然而,由于三黄地榆油油腻性大,与分泌物不易混合,不易洗除,对于渗出液的组织烫伤不适用。微乳是一种透明或半透明、低黏度的热力学稳定体系,既能提高水难溶性药物和脂溶性药物的溶解度,又能提高生物利用度,增强不稳定药物的稳定性,同时微乳粒径小且均匀,可促进大分子药物在体内的吸收,使被包容的药物分散度提高,提高药物的透皮吸收^[4]。因此,可以通过制剂手段将三黄地榆油包载于水性基质的微乳中,使伤口处于湿润环境,有利于组织愈合^[5]。本研究针对三黄地榆油制剂本身的油腻性,不便于皮肤给药的问题,将其制备成微乳凝胶,为三黄地榆油的临床应用提供一种新途径。

1 材料

1.1 主要仪器

Agilent-1200 高效液相色谱系统(安捷伦科技有限公司);Malvern Zetasizer Nano ZS90 纳米粒径分析仪(英国 Malvern 公司);JEM-F200 场发射透射电子显微镜(日本电子株式会社);JIDI-20D 台式多

用途高速离心机(广州吉迪仪器有限公司)。

1.2 药物与主要试剂

三黄地榆油(参照文献自制^[2],批号 20201203);京万红烫伤药膏(批号 212534,每支装 20 g,天津达仁堂京万红药业有限公司);油酸乙酯(江西益普生药业有限公司);蓖麻油(江西阿尔法高科药业有限公司);玉米油(上海瑞楚生物科技有限公司);大豆油(湖南尔康制药股份有限公司);聚氧乙烯蓖麻油(巴斯夫辅料公司);聚山梨酯 80(巴斯夫辅料公司);聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯(嘉法狮贸易有限公司);无水乙醇、异丙醇(国药集团);卡波姆(Carbopol 940,路博润特种化工有限公司)。

1.3 实验动物

雄性 8 周龄 Wistar 大鼠,体质量 180~200 g,购自成都达硕实验动物有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(川)2020-030。

2 方法与结果

2.1 溶解性实验

通过测定三黄地榆油于不同油相(油酸乙酯、大豆油、蓖麻油和玉米油)、乳化剂(聚氧乙烯蓖麻油、聚山梨酯 80 和聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯)和助乳化剂(无水乙醇和异丙醇)中的溶解性,确定三黄地榆油自乳化释药系统的处方组成。根据表 1 所列的辅料种类,各取 1 mL 辅料加入到 5 mL 离心管中,每支离心管中均加入三黄地榆油 1 mL,密封,涡旋混合 5 min,5 000 r/min 离心 10 min,取出观察溶液分层或沉淀情况^[6-7]。

由实验结果可知,三黄地榆油能够与油相中的油酸乙酯、蓖麻油、大豆油,乳化剂中的聚氧乙烯蓖麻油、聚山梨酯 80 和聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯,助乳化剂异丙醇相互溶解,高速离心无分层,也无沉淀析出。初步选择油酸乙酯、蓖麻油、大豆油作为

表1 三黄地榆油在不同辅料中的溶解性
Table 1 Solubility of Sanhuang Diyu oil in different excipients

种类	辅料名称	分层/沉淀
油相	油酸乙酯	互溶
	大豆油	互溶
	蓖麻油	互溶
	玉米油	分层
乳化剂	聚氧乙烯蓖麻油	互溶
	聚山梨酯80	互溶
	聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯	互溶
助乳化剂	无水乙醇	沉淀
	异丙醇	互溶

油相,聚氧乙烯蓖麻油、聚山梨酯80和聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯作为乳化剂,异丙醇作为助乳化剂进行进一步研究。

2.2 相容性研究

按照不同质量比例 2:6:2、2:5:3、2:4:4 称取“2.1”项所选择的油相、乳化剂和助乳化剂加入到试管中,涡旋混合 5 min,放置在室温下平衡 24 h 后,3 500 r/min 离心 10 min 后观察混合物外观;同时在磁力搅拌(50 r/min)下取 1 mL 具有透明外观的混合物放入 100 mL 水(37 °C)中,观察形成微乳液的过程和外观,使用目视分级法评价自乳化效果,外观评价将其分为4个等级^[8]:A级,在1 min内快速形成微乳液,其外观透明或略带蓝色;B级,在1 min内快速形成微乳液,其外观略微透明或蓝白色;C级,在2 min内形成亮白色乳液(外观与牛奶相似);D级,超过2 min才能形成暗淡的灰白色乳状液。结果见表2。

乳化剂中聚氧乙烯蓖麻油与所选的油相均表现出较差的乳化能力,自乳化评价均为C级;同样,油相中蓖麻油与所选的乳化剂均表现出较差的乳化能力,自乳化评价也均为C级;而油酸乙酯可以与聚山梨酯80可形成了良好的微乳状液,自乳化评价为A级。因此,确定三黄地榆油自乳化释药系统的油相选择油酸乙酯,乳化剂为聚山梨酯80,助乳化剂为异丙醇。

2.3 伪三元相图的绘制

使用水滴定法绘制三黄地榆油自乳化释药系统的伪三元相图^[9-10]。分别按照乳化剂和助乳化剂质量比(K_m)为1:1、2:1、3:1称取乳化剂和助乳化剂,涡旋混合 3 min,形成乳化剂混合物(S_{mix}),再分别按照质量比为9:1.8:2.7:3.6:4.5:5.4:6.3:7.2:8:1:9

表2 不同比例油相/乳化剂/助乳化剂形成微乳能力的外观评级

Table 2 Appearance evaluation of ability of oil/surfactant/co-surfactant to form microemulsion in different ratios

油相	乳化剂:助 乳化剂	乳化剂		
		聚氧乙烯 蓖麻油	聚山梨酯80	聚乙二醇-15 羟 基硬脂酸酯
蓖麻油	2:6:2	C	C	C
	2:5:3	C	C	C
	2:4:4	C	C	C
大豆油	2:6:2	C	B	B
	2:5:3	C	C	B
	2:4:4	C	C	B
油酸乙酯	2:6:2	C	A	A
	2:5:3	C	A	B
	2:4:4	C	A	B

助乳化剂为异丙醇

co-emulsifier was isopropanol

称取油相和 S_{mix} ,涡旋混合 3 min;取 1 mL 上述混合物滴加水,50 r/min 磁力搅拌,观察形成微乳液的外观,使用目视分级法评价自乳化效果,使用 Origin 8.0 软件将能够形成A级和B级点的绘制成伪三元相图,以相图中微乳液形成的自乳化区域面积大小为指标,确定 K_m 值及各组分比例,结果见图1。

由伪三元相图可知,处方中 K_m 为1:1和3:1时形成的乳化区域面积均较小, K_m 在2:1时能够形成较大的乳化区域面积。因此最终确定三黄地榆油自乳化释药系统处方组成为:油酸乙酯为油相,聚山梨酯80为乳化剂,异丙醇为助乳化剂,配比为7:2:1。

2.4 三黄地榆油自乳化释药系统的制备

称量油酸乙酯 7 g、聚山梨酯80 2 g 和异丙醇 1 g 加入到烧杯中,混合均匀,形成透明状油性溶液;另称取 5 g 三黄地榆油加入到烧杯中,混合均匀,即得到三黄地榆油自乳化释药系统,备用。

2.5 质量评价

2.5.1 粒径分布和 Zeta 电位测定 取三黄地榆油自乳化释药系统 1 mL 加入 100 mL 水中,搅拌分散形成淡黄色微乳,移取 100 μ L 上述溶液至聚苯乙烯样品池中,加水稀释,通过 Malvern Zetasizer Nano ZS90 纳米粒径分析仪测定微乳的粒径分布(检测波长 635.0 nm,测定温度 25 °C,入射角 90°)和 Zeta 电位,每份样品测定 3 次,取平均值。结果见图2。

经测定三黄地榆油自乳化释药系统形成的微

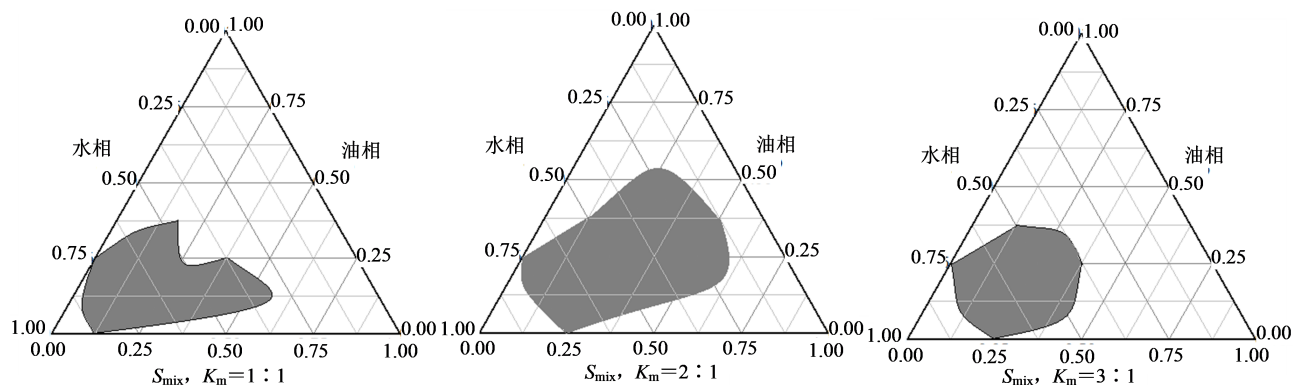


图1 油/乳化剂/助乳化剂/水构成的伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of oil/surfactant/co-surfactant/water

乳粒径为 (48.5 ± 4.9) nm, 聚合物分散性指数(PDI)为 (0.106 ± 0.006) , 说明微乳的粒径较小且分布较为均匀; Zeta 电位为 (-21.3 ± 0.9) mV, 说明微乳表面带有较强的负电荷, 微乳间存在静电斥力作用, 可避免相互吸附聚集^[11]。

2.5.2 微观形态观察 按照“2.5.1”项下方法将三

黄地榆油自乳化释药系统搅拌分散成微乳, 取微乳少量加水稀释, 将样品滴加到碳涂覆的铜网格表面, 用滤纸吸取多余的水分, 红外灯下烘干, 用 20 mg/mL 的磷钨酸负染 30 s, 红外灯下烘干, 将样品放置在透射电镜下观察微乳的微观形态, 并拍摄照片(图3)。电镜照片显示, 三黄地榆油微乳呈

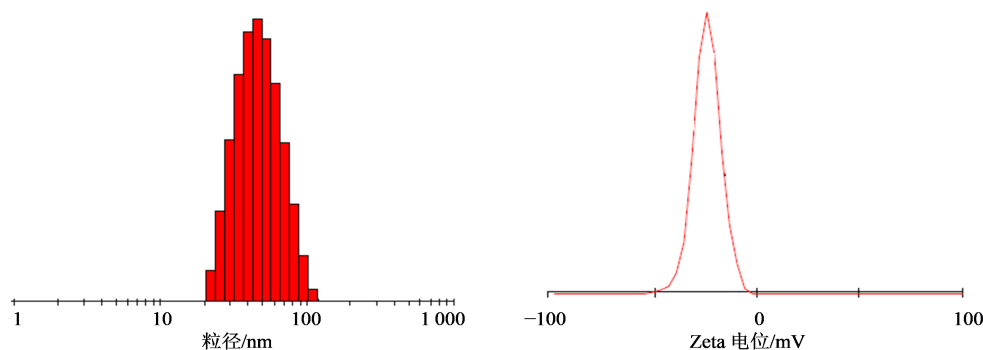


图2 三黄地榆油微乳的粒径分布和 Zeta 电位图

Fig. 2 Particle size distribution and Zeta potential of Sanhuang Diyu oil microemulsion

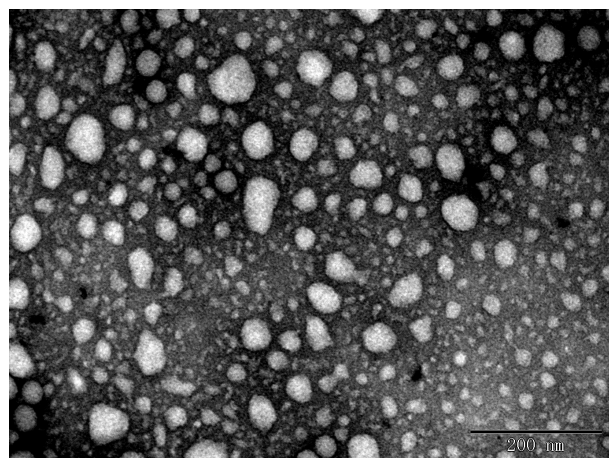


图3 三黄地榆油微乳透射电镜照片

Fig. 3 Transmission electron microscope photo of Sanhuang Diyu oil microemulsion

规则圆球状, 表面光滑, 无聚集, 分散性良好。

2.6 三黄地榆油微乳凝胶的制备

按照“2.4”项下处方制备三黄地榆油自乳化释药系统, 按照 1:5 的比例加入水搅拌分散形成微乳; 另取卡波姆 2 g 加入到 50 mL 水中, 充分溶胀形成澄清状黏稠溶液; 取三黄地榆油微乳与卡波姆溶液按照体积比为 1:5 充分混合, 取三乙胺加入到上述溶液中, 调节 pH 值至 6.0 左右, 即制备得到三黄地榆油微乳凝胶^[12]。

2.7 药效学评价

2.7.1 对创面愈合的影响 取 Wistar 大鼠 30 只, ip 100 mg/mL 水合氯醛麻醉, 并使用 100 mg/mL 硫化钡在大鼠背部脱毛, 面积约为 3 cm × 3 cm。隔日, 大鼠经同法麻醉后用自制烫伤仪(蒸汽温度 95 °C)对背部脱毛处皮肤进行烫伤处理, 烫伤时间为 10 s,

烫伤面积约等于脱毛面积,建立大鼠深Ⅱ度烫伤模型^[13]。将烫伤大鼠随机分为模型组(创面外涂生理盐水)、空白微乳凝胶(1 g,不含三黄地榆油,制备方法同“2.6”项)组、三黄地榆油(13 mg,经植物油稀释后外涂)组、京万红烫伤药膏(0.2 g)组、三黄地榆油微乳凝胶(1 g,含三黄地榆油 13 mg)组。药物用量通过预实验研究确定,可以满足对烫伤创面的足够覆盖。

每天换药 1 次,连续用药 20 d,每次换药前通过描记称质量法^[14]测定烫伤面积,计算创面愈合率(结果见表 3),并记录每组大鼠烫伤的脱痂时间和愈合时间,结果见表 4。

创面愈合率=(初始烫伤面积-各时相点面积)/初始烫伤面积

在相同时间点,与模型组和空白微乳凝胶组比较,三黄地榆油、京万红烫伤药膏、三黄地榆油微乳凝胶组大鼠创面愈合率均显著增加($P<0.05$);与三

黄地榆油、京万红烫伤药膏组比较,三黄地榆油微乳凝胶组大鼠创面愈合率均显著增加($P<0.05$)。

与模型组和空白微乳凝胶组比较,三黄地榆油、京万红烫伤药膏、三黄地榆油微乳凝胶组大鼠脱痂时间、愈合时间均显著减少($P<0.05$);与三黄地榆油、京万红烫伤药膏组比较,三黄地榆油微乳凝胶组大鼠脱痂时间、愈合时间均显著减少($P<0.05$)。说明三黄地榆油微乳凝胶对大鼠深Ⅱ度烫伤创面的愈合具有显著促进作用。

2.7.2 HE 染色及结果 各组取创面中心至创缘正常皮肤间的新生肉芽组织,用 4% 多聚甲醛固定 24 h。用 4% 多聚甲醛固定 24 h。将组织标本分别用 75%、85%、95%、无水乙醇梯度脱水,透明,石蜡包埋,切成 4 μm 厚的组织切片,将组织切片展于 43 $^{\circ}\text{C}$ 的水中。将组织切片放入 60 $^{\circ}\text{C}$ 恒温鼓风干燥箱烤 2~4 h,脱蜡后放入梯度酒精中浸泡,并放入蒸馏水中水化数分钟,使用常规方案将组织切片用苏木精、伊红

表 3 各组烫伤创面愈合率结果($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 3 Results of burn wound healing rate in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	创面愈合率/%			
	5 d	10 d	15 d	20 d
模型	6.3 $\pm$ 1.1	10.6 $\pm$ 0.9	42.2 $\pm$ 4.3	64.1 $\pm$ 5.1
空白微乳凝胶	5.7 $\pm$ 0.7	9.1 $\pm$ 1.1	35.4 $\pm$ 3.1	57.3 $\pm$ 3.9
三黄地榆油	9.2 $\pm$ 0.8 [#]	27.9 $\pm$ 2.8 [#]	57.8 $\pm$ 5.5 [#]	91.3 $\pm$ 6.2 [#]
京万红烫伤药膏	9.6 $\pm$ 0.9 [#]	26.9 $\pm$ 3.1 [#]	54.6 $\pm$ 5.9 [#]	89.1 $\pm$ 5.2 [#]
三黄地榆油微乳凝胶	10.3 $\pm$ 0.6 [#]	31.3 $\pm$ 2.6 ^{#▲△}	68.2 $\pm$ 4.8 ^{#▲△}	95.6 $\pm$ 6.7 ^{#▲}

与模型组比较:[#] $P<0.05$;与空白微乳凝胶组比较:[#] $P<0.05$;与京万红烫伤药膏组比较:[▲] $P<0.05$;与三黄地榆油组比较:[△] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs model group; [#] $P<0.05$ vs blank microemulsion group; [▲] $P<0.05$ vs Jingwanhong scald ointment group; [△] $P<0.05$ vs

SanhuangDiyu Oil

表 4 各组烫伤创面脱痂时间和愈合时间结果($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 4 Results of scab removal time and healing time of scald wounds in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	脱痂时间/d	愈合时间/d
模型	25.9 $\pm$ 1.2	36.1 $\pm$ 3.5
空白微乳凝胶	26.1 $\pm$ 2.6	35.9 $\pm$ 2.8
京万红烫伤药膏	16.9 $\pm$ 3.3 [#]	25.6 $\pm$ 2.3 [#]
三黄地榆油	15.9 $\pm$ 1.4 [#]	27.1 $\pm$ 1.7 [#]
三黄地榆油微乳凝胶	13.5 $\pm$ 1.9 ^{#▲△}	20.8 $\pm$ 1.1 ^{#▲△}

与模型组比较:[#] $P<0.05$;与空白微乳凝胶组比较:[#] $P<0.05$;与京万红烫伤药膏组比较:[▲] $P<0.05$;与三黄地榆油组比较:[△] $P<0.05$

^{*} $P<0.05$ vs model group; [#] $P<0.05$ vs blank microemulsion group; [▲] $P<0.05$ vs Jingwanhong scald ointment group; [△] $P<0.05$ vs Sanhuang Diyu Oil

染色,脱水完成后将组织切片密封于二甲苯中,最后进行封片并在显微镜下观察皮肤组织变化。HE 染色结果如图 4 所示,模型组及空白微乳凝胶组大鼠皮损表皮增生明显,棘层肥厚,真皮层出现较多炎性细胞浸润,并伴随血管扩张、充血,为炎性增生性改变;京万红烫伤药膏组小鼠表皮部分略有增生、真皮结构大部分恢复,基本无水肿、充血及淋巴细胞浸润;三黄地榆油及其微乳凝胶组大鼠表皮增生和细胞水肿明显减轻。

3 讨论

微乳是由油相、乳化剂、助乳化剂和水相构成的热力学稳定的新型给药系统,该系统具有较高的载药能力,促进药物释放与吸收,近年来已成为局

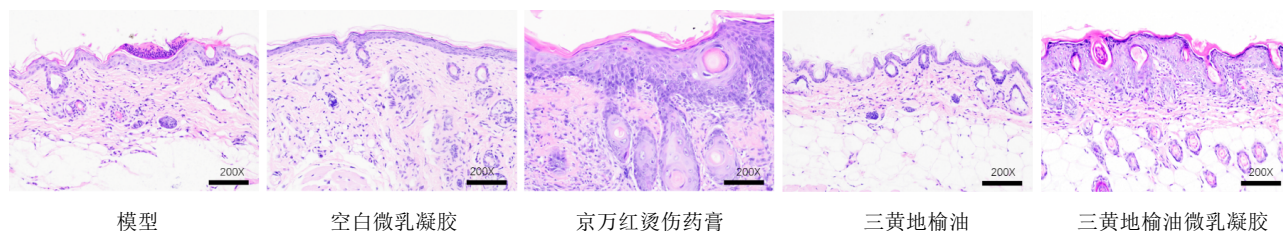


图4 不同处理组病理组织学观察(HE染色)

Fig. 4 Histopathological observation of different treatment groups (HE staining)

部外用制剂的研究热点^[15-16]。将微乳分散到水性凝胶基质中,可以改善微乳与皮肤黏附性,延长药物作用时间,提高药物治疗效果^[17-19]。本研究结合三黄地榆油自身理化性质及烫伤组织的生理特性,将其制备成微乳凝胶。实验结果显示,制备的三黄地榆油微乳的平均粒径为 (48.5 ± 4.9) nm, PDI为 (0.106 ± 0.006) , Zeta电位为 (-21.3 ± 0.9) mV,呈规则圆球状,分散性良好。药效学结果显示,三黄地榆油微乳凝胶对大鼠创面的愈合率、脱痂时间和愈合时间均优于市售的京万红烫伤药膏,说明三黄地榆油微乳凝胶对大鼠深II度烫伤创面的愈合具有显著促进作用。通过本实验研究发现,将三黄地榆油制备成微乳凝胶,可以具有一定治疗烧烫伤的作用,为三黄地榆油的临床应用提供一种新途径。已有文献结果表明^[18]微乳凝胶制备中由于需要加入三乙醇胺,pH值可能会对其稳定性产生影响,因此本课题组考察了pH值对其稳定性的影响,pH值为6时,微乳的粒径未见明显增大;当 $pH > 8.5$,微乳粒径出现了明显增大,说明pH值对其稳定性产生了一定的影响。因此在制备微乳凝胶剂过程中应注意三乙醇胺的滴加速度,防止局部pH值过高影响微乳体系稳定性。本研究对三黄地榆油的微乳凝胶制备工艺及药效学进行了初步研究,但缺乏对其质量标准的研究,后续还将对其质量标准及体外释放行为进行研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 杨胜群,熊茜,邹俊波,等. 中药在烧烫伤治疗中的应用及作用机制研究进展[J]. 中南药学, 2015(11): 1182-1186.
Yang S Q, Xiong Q, Zou J B, et al. Research progress in the application and mechanism of traditional Chinese medicine in the treatment of burns and scalds [J]. Cent South Pharm, 2015(11): 1182-1186.
- [2] 果秋婷,张小飞. Box-Behnken响应面法优化三黄地榆油中盐酸小檗碱的提取工艺[J]. 中国药师, 2017, 20(1): 56-59.
Guo Q T, Zhang X F. Box-Behnken response surface method to optimize the extraction process of berberine hydrochloride from Sanhuangdiyu oil [J]. China Pharm, 2017, 20(1): 56-59.
- [3] 果秋婷,张小飞,边敏琦,等. 基于网络药理学-分子对接探究三黄地榆油治疗烧烫伤的作用机制研究[J]. 中国药师, 2021, 24(1): 46-53.
Guo Q T, Zhang X F, Bian M Q, et al. Based on network pharmacology-molecular docking to explore the mechanism of action of Sanhuang Diyu oil in treating burns and scalds [J]. China Pharm, 2021, 24(1): 46-53.
- [4] 刘丽芳. 冰纳米乳制剂研究及其安全性和药效学评价[D]. 长沙: 中南大学, 2011.
Liu L F. Research on van ice nanoemulsion preparation and its safety and pharmacodynamic evaluation [D]. Changsha: Central South University, 2011.
- [5] Basha M, AbouSamra M M, Awad G A. A potential antibacterial wound dressing of cefadroxil chitosan nanoparticles in situ gel: Fabrication, *in vitro* optimization and *in vivo* evaluation [J]. Polym Bull, 2018, 544(1): 129-140.
- [6] 陈宇悍,闫鹏举,张菁楠,等. Box-Behnken响应面法优化满山红油自乳化释药系统研究[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(6): 63-66, 78.
Chen Y H, Yan P J, Zhang J N, et al. Box-Behnken response surface method to optimize the self-emulsifying drug release system of Manshan red oil [J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med, 2019, 31(6): 63-66, 78.
- [7] 张鹏宇. 香附挥发油及其自乳化释药系统的初步研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2019.
Zhang P Y. A preliminary study on the volatile oil of *Cyperus rotundus* and its self-emulsifying drug release system [D]. Xi'an: Shaanxi Normal University, 2019.
- [8] Hu X, Lin C, Chen D, et al. Sirolimus solid self-microemulsifying pellets: formulation development, characterization and bioavailability evaluation [J]. Int J Pharm, 2012, 438(1/2): 123-133.
- [9] Rosso A, Almouazen E, Pontes J, et al. Supersaturable self-microemulsifying delivery systems: an approach to

- enhance oral bioavailability of benzimidazole anticancer drugs [J]. Drug Deliv Transl Res, 2021, 11(2): 675-691.
- [10] 郝菲, 姚晨, 张燕, 等. 阿齐沙坦自微乳化释药系统的制备与质量评价 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 647-651.
- Hao F, Yao C, Zhang Y, et al. Preparation and quality evaluation of Azilsartan self-microemulsified drug delivery system [J]. Northwest Pharm J, 2019, 34(5): 647-651.
- [11] Du X, Gao N, Song X. Bioadhesive polymer/lipid hybrid nanoparticles as oral delivery system of raloxifene with enhance intestinal retention and bioavailability [J]. Drug Deliv, 2021, 28(1): 252-260.
- [12] 黄俊梓, 郝堂娜, 李昀, 等. 卢立康唑微乳凝胶剂的制备与体外透皮性评价 [J]. 华西药学杂志, 2020, 35(6): 589-594.
- Huang J Z, Hao T N, Li Y, et al. Preparation of luliconazole microemulsion gel and evaluation of in vitro permeability [J]. West China J Pharm Sci, 2020, 35(6): 589-594.
- [13] 郇科, 白博, 白晓智, 等. 大鼠深II度烫伤合并创面感染模型的构建 [J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(10): 866-871.
- Xun K, Bai B, Bai X Z, et al. Construction of a rat model of deep second degree scald with wound infection [J]. Chin J Infect Control, 2018, 17(10): 866-871.
- [14] 王忠萍. 草鱼鱼鳞明胶缓释膜的制备、性质和对烫伤创面愈合作用研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- Wang Z P. Preparation, properties and effect of grass carp fish scale gelatin sustained-release film on scald wound healing [D]. Wuhan: Hubei University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [15] Shinde U A, Modani S H, Singh K H. Design and development of repaglinide microemulsion gel for transdermal delivery [J]. AAPS PharmSciTech, 2018, 19(1): 315-325.
- [16] Cao M, Ren L, Chen G. Formulation optimization and *ex vivo* and *in vivo* evaluation of celecoxib microemulsion-based gel for transdermal delivery [J]. AAPS PharmSciTech, 2017, 18(6): 1960-1971.
- [17] Sahoo S, Pani N R, Sahoo S K. Microemulsion based topical hydrogel of sertaconazole: formulation, characterization and evaluation [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2014, 120: 193-199.
- [18] 王景雁, 马书伟, 赵馨雨, 等. 复方甘草微乳凝胶剂的制备与药效学评价 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21): 5193-5199.
- Wang J Y, Ma S W, Zhao X Y, et al. Preparation and pharmacodynamic evaluation of compound licorice microemulsion gel [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(21): 5193-5199.
- [18] 贺智勇, 邹弢, 罗田, 等. 基于薄荷油为油相的红花提取物自微乳凝胶递送系统制备研究 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2922-2928.
- He Z Y, Zou T, Luo T, et al. Preparation of self-microemulsion gel drug delivery system of Carthamus tinctorius extract based on Mentha haplocalyx oil as oil phase [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(11): 2922-2928

【责任编辑 兰新新】