

夫西地酸微乳凝胶的制备与体外抗菌活性研究

李 喻

武汉市红十字会医院 药剂科, 湖北 武汉 430015

摘 要: 目的 制备夫西地酸微乳凝胶并评价其体外抗菌活性。方法 通过考察夫西地酸在不同油相、表面活性剂和助表面活性剂中的平衡溶解度, 确定夫西地酸微乳的处方组成, 并进一步通过伪三元相图获得其处方用量; 以卡波姆 941 作为凝胶基质制备夫西地酸微乳凝胶。使用激光粒度仪在 25 °C 测定微乳的粒径分布以及 Zeta 电位; 透射电子显微镜下观察微乳的形貌; 使用黏度计和 pH 计在 25 °C 测定微乳凝胶的黏度及 pH 值; 透析法测定夫西地酸微乳和夫西地酸微乳凝胶的体外药物溶出速率; 以外观、黏度和 pH 值作为指标, 考察夫西地酸微乳凝胶在 4、25 °C 下 3 个月内的物理稳定性; Mueller-Hinton 肉汤稀释法测定夫西地酸微乳凝胶和夫西地酸原料药对金黄色葡萄球菌的最小抑菌浓度 (MIC); 通过抑菌圈实验比较夫西地酸原料药和夫西地酸微乳凝胶的体外抗菌活性。结果 根据各辅料对夫西地酸溶解性, 选择油酸乙酯、聚山梨酯 80 和异丙醇分别作为夫西地酸微乳的油相、表面活性剂和助表面活性剂, 配比为 6:2:2; 夫西地酸微乳外观为淡蓝色半透明状溶液, 在透射电镜下可观察到其呈规则球形, 粒径分布均匀, 平均粒径为 (105.4 ± 2.9) nm, Zeta 电位为 (-16.9 ± 0.6) mV; 夫西地酸微乳的黏度为 (0.0277 ± 0.0005) Pa·s, 黏度过低, 而夫西地酸微乳凝胶的黏度为 (5.6145 ± 0.0361) Pa·s; 夫西地酸微乳中的药物在 15 min 内已完全溶出, 而夫西地酸微乳凝胶中的药物溶出速度明显减慢, 在 240 min 时溶出达到 90% 左右; 夫西地酸微乳凝胶 3 个月内物理性质稳定。夫西地酸微乳凝胶、原料药对金黄色葡萄球菌的 MIC 分别为 0.12、0.40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 抑菌圈直径分别为 (33.7 ± 0.6) 、 (27.5 ± 0.7) mm。结论 制备的夫西地酸微乳凝胶理化性质较好, 体外抗菌活性显著, 有潜力成为夫西地酸局部外用给药新剂型。

关键词: 夫西地酸; 微乳凝胶; 抗菌活性; 抑菌圈; 局部给药

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 11-2269-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.11.014

Preparation and *in vitro* antibacterial activity evaluation of fusidic acid microemulsion gels

LI Yu

Department of Pharmacy, Red Cross Hospital of Wuhan, Wuhan 430015, China

Abstract: Objective To prepare fusidic acid microemulsion gels and evaluate its *in vitro* antibacterial activity. **Methods** By evaluating the balance solubility of fusidic acid in different oils, surfactants and co-surfactant, the formulation composition of fusidic acid microemulsion was determined, and its formulation dosage was further obtained by pseudo-ternary phase diagram. The fusidic acid microemulsion gels were prepared with Carbomer 941 as a matrix. The particle size distribution and Zeta potential of microemulsion were measured by laser particle size analyzer at 25 °C. The morphology of microemulsion was observed under transmission electron microscope. The viscosity and pH values of the microemulsion gel were measured at 25 °C using a viscosity meter and a pH meter. The dissolution rate of fusidic acid microemulsion and fusidic acid microemulsion gel *in vitro* was determined by dialysis method. The physical stability of fusidic acid microemulsion gel at 4 °C and 25 °C for three months was investigated with the appearance, viscosity and pH values as indexes. The minimum inhibitory concentration (MIC) of fusidic acid microemulsion gel and fusidic acid API against *Staphylococcus aureus* was determined by Mueller-Hinton broth dilution method. The antibacterial activity of fusidic acid API and fusidic acid microemulsion gel *in vitro* was compared by bacteriostatic zone assay. **Results** According to the solubility of fusidic acid in various excipients, the ethyl oleate, Tween 80 and isopropyl alcohol were selected as oil phase, surfactant and co-surfactant of fusidic acid microemulsion, respectively, and the formulation ratio was 6:2:2. The fusidic acid microemulsion was spherical and its particle size distribution was uniform under the transmission electron microscope, the average

收稿日期: 2022-04-22

第一作者: 李 喻, 研究方向为医院药学。E-mail: whliyu1987@163.com

particle size was (105.4±2.9) nm and Zeta potential was (-16.9±0.6) mV. The viscosity of fusidic acid microemulsion was (0.027 7±0.000 5) Pa·s, which was too low, while the viscosity of fusidic acid microemulsion was (5.614 5±0.036 1) Pa·s. The drugs in fusidic acid microemulsion were completely dissolved within 15 min, while the dissolution rate of drugs in fusidic acid microemulsion gel was significantly slowed down, reaching about 90% at 240 min. The physical properties of fusidic acid microemulsion gel were stable within three months. The MIC of fusidic acid microemulsion gel and API against *S. aureus* were 0.12 and 0.40 µg·mL⁻¹, respectively, and the diameters of inhibition zones were (33.7±0.6) and (27.5±0.7) mm, respectively. **Conclusion** Fusidic acid was prepared into microemulsion gels, the physicochemical properties were good, the *in vitro* antibacterial activity was significant. It was expected to be a novel vehicle for the topical use of fusidic acid.

Key words: fusidic acid; microemulsion gels; antibacterial activity; inhibition zone; local administration

夫西地酸(FA)是一种具有甾体骨架结构的抗生素^[1],其通过抑制细菌蛋白质合成而起到抑制或杀灭细菌的作用,临床上用于治疗皮肤烧伤感染^[2]和慢性骨关节感染^[3]。然而,夫西地酸水中溶解度较低,不适合直接皮肤外用给药^[4]。微乳(MEs)是由油相、表面活性剂、助表面活性剂和水相构成的水包油(O/W)型热力学稳定的胶体体系^[5],与传统剂型相比,微乳具有增强药物溶解度、良好的热力学稳定性和较高的透皮渗透性等优势^[6]。同时为了提高皮肤黏附性和涂展性,可以将微乳制备成水凝胶以增加制剂的黏度,使其更易涂抹在皮肤表面^[7]。基于以上考虑,本研究将夫西地酸制备成微乳凝胶,并通过抑菌圈实验评价其体外抗菌活性。

1 材料

1.1 主要仪器

Zetasizer Nano ZS90 激光粒度仪(英国马尔文公司);ZRS-6ST型溶出仪(天津市精拓仪器科技有限公司);YCL-30AF型往复式水浴摇床(上海捷呈实验仪器有限公司);JEM-2010型透射电子显微镜(日本JEOL公司);DHP-9052型电热恒温培养箱(上海捷呈实验仪器有限公司);NDJ-T型触摸屏黏度计(上海尼润智能科技有限公司);DDS-307型pH计(上海雷磁仪器有限公司);透析管(截留相对分子质量为1×10⁴,赛默飞世尔科技公司)。

1.2 药物及主要试剂

夫西地酸(四川海思科制药有限公司,批号20210412,质量分数为98.7%);辛酸/癸酸甘油三酯、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油均由巴斯夫应用化工有限公司惠赠;异丙醇单辛酸酯、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、单辛酸甘油酯均由嘉法狮贸易有限公司惠赠;油酸乙酯(国药集团化学试剂公司);聚山梨酯80(南京威尔化工有限公司);聚乙二醇400(辽宁奥克医药辅料股份有限公司);异丙醇(南京威尔化工有限公司);卡波姆941(路博润公司);营养琼脂培养基、大豆酪蛋白琼脂培养基和硫

乙醇酸盐流体培养基均由北京谱析标准技术有限公司提供;超纯水(实验室自制)。

1.3 菌株

金黄色葡萄球菌标准菌株(ATCC 25923)。

2 方法与结果

2.1 夫西地酸的溶解度测定

通过测定夫西地酸在不同油相、表面活性剂和助表面活性剂中的溶解度,以选择最佳成分来设计处方,从而最大限度地提高夫西地酸的溶解能力^[8]。将过量的夫西地酸原料药分别加入到表1所示的辅料中,涡旋混合均匀,再将混合物放到磁力搅拌器上持续搅拌24 h,取混合物4 000 rmin⁻¹离心10 min,上清液经0.22 µm微孔滤膜滤过,续滤液加入甲醇适当稀释,采用如下色谱条件^[9][Hypersil GOLD™ C₁₈柱(250 mm×4.6 mm,5 µm),流动相为0.01 mol·L⁻¹磷酸溶液-乙腈-甲醇(16:64:20),体积流量为1 mL·min⁻¹,检测波长为235 nm,柱温为40℃]测定药物含量,计算药物在每种辅料中的平衡溶解度。每份样品重复测定3次,取平均值。

如表1所示,油相中夫西地酸在油酸乙酯中的溶解度最大;表面活性剂中聚山梨酯80对夫西地酸

表1 夫西地酸在各种油、表面活性剂和助表面活性剂中的溶解度
Table 1 Solubility of fusidic acid in various oils, surfactants and co-surfactants

种类	组分	溶解度/(mg·g ⁻¹)
油相	辛酸/癸酸甘油三酯	7.6±0.2
	异丙醇单辛酸酯	9.3±0.3
	肉豆蔻酸异丙酯	1.7±0.2
	单辛酸甘油酯	3.6±0.1
	油酸乙酯	14.1±0.2
表面活性剂	聚氧乙烯蓖麻油	19.7±0.3
	聚氧乙烯氢化蓖麻油	18.3±0.2
	聚山梨酯80	23.1±0.3
助表面活性剂	聚乙二醇400	45.4±0.5
	异丙醇	537.9±1.2

具有较高的溶解能力;而在助表面活性剂中,异丙醇对夫西地酸溶解度最高。因此,选择油酸乙酯、聚山梨酯80和异丙醇作为夫西地酸微乳处方组成,并进行处方用量考察。

2.2 伪三元相图的绘制

根据夫西地酸的溶解度测试结果,分别选择油酸乙酯、聚山梨酯80和异丙醇作为夫西地酸微乳的油相、表面活性剂和助表面活性剂,并通过伪三元相图法来绘制夫西地微乳的自微乳化区域,并最终确定其处方配比^[10]。首先将表面活性剂和助表面

活性剂按照质量比(K_m)分别为3:1、2:1、1:1和1:2进行混合,再将这4种比例的表面活性剂混合物(S_{mix})分别按照质量比为1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1与油相均匀混合,最后取超纯水加入到每组混合物中,采用玻璃棒轻轻搅拌,观察自乳化性能及外观,并记录自乳化时间,同时根据表2自乳化效果评估标准进行评价^[11],选择能够形成I、II和III级的处方作为可接受标准,并使用Origin 8.0软件绘制自微乳化区域,结果见图1。

表2 自乳化效果评估标准

Table 2 Visual assessment of efficiency of self-emulsification

级别	自乳化性能及外观	自乳化时间/min
I	快速乳化,外观为清澈或略带蓝色溶液	<1
II	快速乳化,外观为蓝白色溶液	<2
III	乳化时间延长,外观为亮白色乳液,类似牛奶状	<3
IV	乳化速度慢,外观为暗淡的灰白色乳液,略带少量油滴	>3
V	很难乳化或不乳化,液面漂浮大量油滴	>3

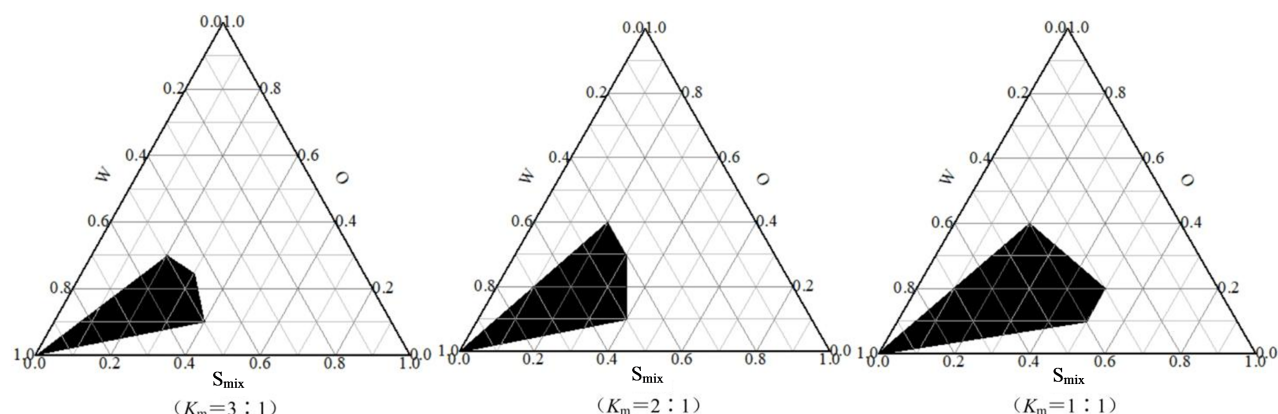


图1 油(O)/ S_{mix} /水(W)构成的伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of oil (O)/ S_{mix} /water (W)

如图1显示,随着 K_m 由3:1降低到1:1,自乳化区域面积逐渐增加,较大面积的自乳化区域表明体系具有很强的自乳化能力^[12],但是,当 K_m 降低到1:2时出现相分离现象,因此确定 K_m 为1:1。基于上述研究结果,在图1中 $K_m=1:1$ 的伪三元相图阴影部分(自乳化区域)内取一点,并使配比为整数,确定夫西地酸微乳的处方组成为:油酸乙酯为油相,聚山梨酯80为表面活性剂,异丙醇为助表面活性剂,配比为6:2:2。

2.3 夫西地酸微乳的制备

按照处方量称取油酸乙酯6 g、聚山梨酯80 2 g和异丙醇2 g加入到100 mL具塞试管中,涡旋混合5 min,得到均匀透明的油性溶液;另称取夫西地酸

原料药0.5 g加入到具塞试管中,继续涡旋混合5 min,使药物完全溶解;按照质量比为1:10称取去离子水加入到具塞试管中,轻轻振摇约1 min,即得到外观为淡蓝色半透明状夫西地酸微乳溶液,低温保存,备用。

2.4 夫西地酸微乳凝胶的制备

称取卡波姆941 1 g均匀分散到80 mL去离子水中,低温过夜保存,待卡波姆941完全溶胀后,向溶液中加入三乙醇胺调节pH值至6.5~7.0,加水定容至100 mL,搅拌均匀,即得到浓度为1%的卡波姆941黏稠状凝胶溶液;取夫西地酸微乳50 mL加入到上述卡波姆941凝胶溶液中,充分搅拌,静置2 h,即得到外观呈半透明状夫西地酸微乳凝胶,低温保

存,用于进一步实验研究。

2.5 夫西地酸微乳及凝胶的理化性质评价

2.5.1 微乳粒径分布及Zeta电位测定 取夫西地酸微乳200 μL 加入到样品池中,再加入2.5 mL超纯水,轻轻振摇,混匀,使用Zetasizer Nano ZS90激光粒度仪在环境温度为25 $^{\circ}\text{C}$ 条件下测定微乳的粒径分布以及Zeta电位。测定结果如图2所示,夫西地酸微乳的粒径为 $(105.4 \pm 2.9)\text{nm}$,粒径较小,Zeta电位为 $(-16.9 \pm 0.6)\text{mV}$ 。

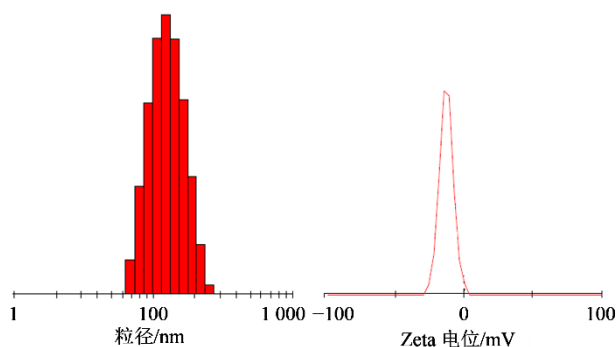


图2 夫西地酸微乳的粒径分布及Zeta电位

Fig. 2 Particle size distribution and Zeta potential of fusidic acid microemulsion

2.5.2 微乳形态观察 取少量夫西地酸微乳用超纯水稀释,取1滴稀释液滴加到镀膜铜网上,均匀铺展,静置10 min,用滤纸吸取多余水分,再加入1滴2%磷钨酸水溶液染色5 min,用滤纸吸去多余水分,自然干燥,在透射电子显微镜下(加速电压为80 kV)观察微乳的形貌,并拍照。

图3结果表明,夫西地酸微乳呈规则球形,表面光滑,粒径大部分在50~90 nm。在透射电镜下观察到的夫西地酸微乳粒径比激光粒度仪测定的结果要小,这是由于激光粒度仪测定的是处于液体状态下的微乳粒径,而透射电镜则是观察到脱水后处于干燥状态下的微乳粒径,因此观察的粒径有所减小^[13]。

2.5.3 凝胶物理性质评价 取夫西地酸微乳、卡波姆941凝胶以及夫西地酸微乳凝胶,观察外观,并使用黏度计和pH计在25 $^{\circ}\text{C}$ 条件下测定样品的黏度及pH值,结果见表3。

测定结果显示,夫西地酸微乳的黏度为 $(0.0277 \pm 0.0005)\text{Pa}\cdot\text{s}$,黏度过低,很难长时间黏附到皮肤表面;而夫西地酸微乳凝胶的黏度为 $(5.6145 \pm 0.0361)\text{Pa}\cdot\text{s}$,经涂抹测试,该黏度不仅有利于凝胶涂布,而且有利于凝胶黏附到皮肤表面。

2.6 体外溶出考察

使用透析法测定夫西地酸微乳和夫西地酸微

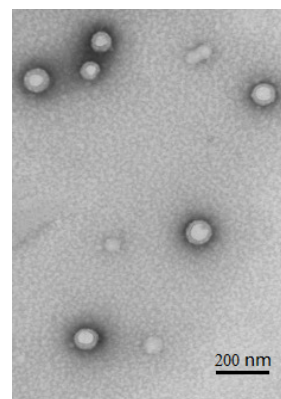


图3 夫西地酸微乳透射电镜照片

Fig. 3 Transmission electron microscope photo of fusidic acid microemulsion

表3 微乳及凝胶理化性质($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 3 Physical and chemical properties of hydrogel formulation ($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	黏度/ $(\text{Pa}\cdot\text{s})$	pH值
夫西地酸微乳	0.0277 ± 0.0005	5.44 ± 0.02
卡波姆941凝胶	8.6366 ± 0.0473	6.83 ± 0.04
夫西地酸微乳凝胶	5.6145 ± 0.0361	6.57 ± 0.02

乳凝胶的体外药物溶出速率^[14]。选择pH 5.2磷酸盐缓冲液作为溶出介质,体积为500 mL,温度为 $(32.0 \pm 0.5)^{\circ}\text{C}$ ^[15],分别取夫西地酸微乳和夫西地酸微乳凝胶(药物含量均为20 mg)加入到透析管中,并将透析管固定在溶出杯底部,开启搅拌桨,转速为50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$,分别在设定的时间点(5、10、15、30、45、60、90、120、180、240 min)取出5 mL溶出介质(补加同温同体积空白水溶液),经0.22 μm 微孔滤膜滤过,滤液经适当稀释后,HPLC法测定药物含量,方法同“2.1”项,绘制药物溶出曲线,结果见图4。

溶出曲线结果显示,夫西地酸微乳中的药物在15 min内已完全溶出,而夫西地酸微乳凝胶中的药物溶出速率明显减慢,在240 min时药物溶出达到了90%左右。根据体外溶出行为,可初步推测夫西地酸微乳凝胶在用药部位也会表现出缓释行为,这样有利于延长药物在用药部位的作用时间,减少给药次数,增加抑菌效果。

2.7 稳定性研究

以外观、黏度和pH值作为指标,考察了夫西地酸微乳凝胶在不同温度(4、25 $^{\circ}\text{C}$)条件下的物理稳定性,结果见表4。

稳定性结果显示,夫西地酸微乳凝胶在不同温

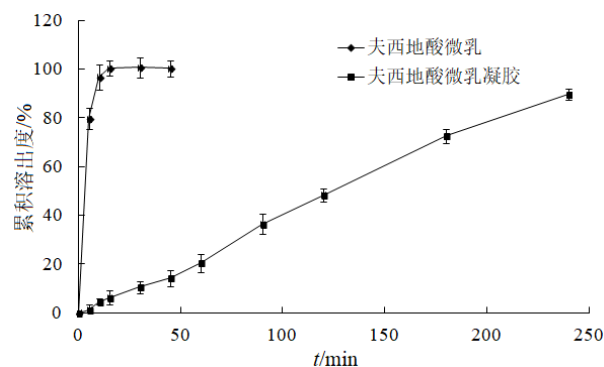


图4 夫西地酸微乳和夫西地酸微乳凝胶在pH 5.2磷酸盐缓冲液的药物溶出曲线($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 4 Drug dissolution profiles of fusidic acid microemulsion and gels in pH 5.2 phosphate buffer ($\bar{x} \pm s, n=6$)

表4 夫西地酸微乳凝胶稳定性结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 4 Stability results of fusidic acid microemulsion gels ($\bar{x} \pm s, n=3$)

t/月	4 °C		25 °C	
	黏度/(Pa·s)	pH	黏度/(Pa·s)	pH
0	5.593 7±0.041 2	6.53±0.01	5.593 7±0.041 2	6.53±0.01
1	5.609 3±0.038 5	6.50±0.03	5.597 2±0.035 7	6.49±0.01
2	5.594 1±0.047 8	6.55±0.01	5.611 9±0.038 0	6.51±0.02
3	5.602 8±0.035 9	6.48±0.02	5.604 2±0.040 8	6.52±0.01

度条件下储存,外观均未发生变化,为半透明状黏稠凝胶液体,其黏度和pH也很稳定,说明以卡波姆941作为凝胶基质能够长时间维持夫西地酸微乳凝胶物理性质稳定^[16]。

2.8 最小抑菌浓度(MIC)测定

使用Mueller-Hinton肉汤稀释法测定夫西地酸微乳凝胶和夫西地酸原料药对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, ATCC 25923)的MIC。取8支无菌试管分别加入夫西地酸微乳凝胶和肉汤,混匀,再向8支试管中加入一定量肉汤进行稀释,使夫西地酸质量浓度依次为0.04、0.08、0.12、0.16、0.24、0.40、1.20、2.40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$;同法操作,另取8支无菌试管分别加入夫西地酸原料药(采用2% DMSO溶解,质量浓度为40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)和肉汤,混匀,再向8支试管中加入一定量肉汤进行稀释,使夫西地酸质量浓度依次为0.04、0.08、0.12、0.16、0.24、0.40、1.20、2.40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$;取浓度为 1×10^6 CFU·mL⁻¹的金黄色葡萄球菌各20 μL 分别加入到上述16支试管中,在35 °C环境中培养18 h,通过肉眼观察肉汤的浊度,判断夫西地酸原料药和夫西地酸微乳凝胶对金

黄色葡萄球菌的MIC。结果显示,夫西地酸微乳凝胶对金黄色葡萄球菌的MIC为0.12 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,夫西地酸原料药对金黄色葡萄球菌的MIC为0.4 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,说明夫西地酸微乳凝胶对金黄色葡萄球菌表现出更好的抗菌效果。

2.9 体外抑菌活性比较

采用琼脂扩散法^[17]比较夫西地酸原料药和夫西地酸微乳凝胶对金黄色葡萄球菌的体外抗菌活性。取熔融状培养基均匀平铺到3个培养皿中,室温下凝固,再将浓度为 1×10^6 CFU·mL⁻¹的金黄色葡萄球菌均匀地涂抹到凝固的培养基表面,在37 °C条件下培养24 h后取出,在每份培养基中各取3个直径为6 mm的圆孔,将经灭菌过的直径为6 mm滤纸片放入到培养基的小孔中,并分别在滤纸上加入卡波姆941凝胶(空白对照)、夫西地酸原料药以及夫西地酸微乳凝胶(药物含量均为0.5 mg),37 °C培养24 h后取出,用游标卡尺测定抑菌圈直径,取平均值。

图5抑菌圈实验结果显示,夫西地酸原料药和夫西地酸微乳凝胶对金黄色葡萄球菌均有较强的抑菌作用,而卡波姆941凝胶几乎无抑菌作用;经测定夫西地酸原料药形成的抑菌圈直径为 $(27.5 \pm 0.7) \text{ mm}$ ($n=3$),而夫西地酸微乳凝胶形成的抑菌圈直径为 $(33.7 \pm 0.6) \text{ mm}$ ($n=3$),说明夫西地酸微乳凝胶对金黄色葡萄球菌的抑菌效果要强于夫西地酸原料药。

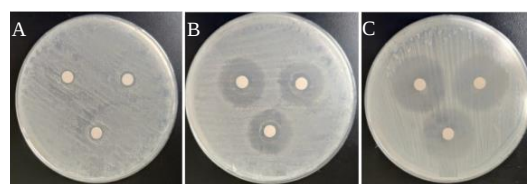


图5 卡波姆941凝胶(A)、夫西地酸原料药(B)以及夫西地酸微乳凝胶(C)对金黄色葡萄球菌形成的抑菌圈

Fig. 5 Zone of inhibition of Carbopol 941 gels (A), fusidic acid (B), and fusidic acid microemulsion gels (C) on *S. aureus* bacterial strains

3 讨论

烧伤是由过热或腐蚀性化学品引起的皮肤损伤,皮肤组织感染是烧伤的主要并发症,如果未及时采取治疗手段,不仅会延迟伤口愈合过程,还可能对患者的生命造成严重威胁。皮肤组织感染主要是由金黄色葡萄球菌所致,夫西地酸是目前用于治疗烧伤较为有效的一种抗生素^[18],然而由于其属于生物药剂学分类系统(BCS)II药物,在水中的

溶解度仅为 $127.6 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ^[18], 临床应用受到限制。本研究使用油酸乙酯为油相、聚山梨酯 80 为表面活性剂、异丙醇为助表面活性剂, 将夫西地酸制备成微乳, 提高了其溶解度, 制备的微乳粒径较小, 显微镜下呈规则球形。

卡波姆为聚烷基蔗糖或聚烷基季戊四醇与丙烯酸交联聚合物的共聚物, 由于其分子结构中含有 52%~68% 的羧基团, 因此具有一定的酸性, 用碱中和使其羧基离子化, 由于负电荷的相互排斥作用, 分子链弥散伸展, 呈极大的膨胀状态, 诱发出黏性^[19]。卡波姆分为多个型号, 其中卡波姆 941 分散性好, 增稠性能高, 透明度良好, 且没有黏连感, 因此本研究选择卡波姆 941 作为凝胶基质。制备的夫西地酸微乳凝胶不仅有利于涂布, 而且有利于黏附到皮肤表面, 初步推测其在用药部位会表现出缓释行为, 有利于延长药物在用药部位的作用时间, 减少给药次数, 增加抑菌效果。

与夫西地酸原料药相比, 夫西地酸微乳凝胶 MIC 值明显降低, 抑菌圈直径增加, 说明其对金黄色葡萄球菌抑菌活性明显增强, 这可归因于微乳显著提高了夫西地酸的溶解性, 且微乳具有纳米级粒径, 比表面积巨大, 极易吸附在细菌表面, 提高了药物的渗透性, 抑制细菌的蛋白质合成, 达到良好的抑菌活性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 肖永红, 王琪, 张明, 等. 夫西地酸对葡萄球菌体外抗菌作用研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(3): 172-177.
Xiao Y H, Wang Q, Zhang M, et al. *In vitro* antibacterial effects of fusidic acid against *Staphylococcus* spp [J]. Chin J Antibiot, 2008, 33(3): 172-177.
- [2] Thakur K, Sharma G, Singh B, et al. Cationic-bilayered nanoemulsion of fusidic acid: An investigation on eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* 33 591 infection in burn wound [J]. Nanomedicine, 2018, 13(8): 825-847.
- [3] Wadhwa S, Singh B, Sharma G, et al. Liposomal fusidic acid as a potential delivery system: A new paradigm in the treatment of chronic plaque psoriasis [J]. Drug Deliv, 2016, 23(4): 1204-1213.
- [4] Thakur K, Sharma G, Singh B, et al. Chitosan-tailored lipidic nanoconstructs of fusidic acid as promising vehicle for wound infections: An explorative study [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 115: 1012-1025.
- [5] Hamed R, Al-Adhami Y, Abu-Huwaij R. Concentration of a microemulsion influences the mechanical properties of ibuprofen *in situ* microgels [J]. Int J Pharm, 2019, 570: 118684.
- [6] Shinde U A, Modani S H, Singh K H. Design and development of repaglinide microemulsion gel for transdermal delivery [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2018, 19 (1): 315-325.
- [7] Froelich A, Osmalek T, Snela A, et al. Novel microemulsion-based gels for topical delivery of indomethacin: Formulation, physicochemical properties and *in vitro* drug release studies [J]. J Colloid Interface Sci, 2017, 507: 323-336.
- [8] Gao P, Jiang Z J, Luo Q, et al. Preparation and evaluation of self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of cepharanthine [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2021, 22 (7): 245.
- [9] 陈念芬, 王延东, 陈茂玲. 高效液相色谱法测定夫西地酸眼用乳剂的含量 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(22): 72-73.
Chen N F, Wang Y D, Chen M L. Determination of fusidic acid ophthalmic emulsion by HPLC [J]. China Med Her, 2009, 6(22): 72-73.
- [10] 张然, 杨冰, 廖茂梁, 等. 双氢青蒿素自微乳给药系统的制备及其评价 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1291-1302.
Zhang R, Yang B, Liao M L, et al. Preparation and evaluation of dihydroartemisinin self-microemulsion drug delivery system [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(5): 1291-1302.
- [11] 果秋婷, 闫海英, 朱钰叶, 等. 三黄地榆油微乳凝胶的制备及其治疗烫伤药效学初探 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1674-1680.
Guo Q T, Yan H Y, Zhu Y Y, et al. Preparation of Sanhuang Diyu oil microemulsion gel and evaluation of pharmacodynamics in treating eczema [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(8): 1674-1680.
- [12] 仲粒, 李小芳, 廖艳梅, 等. 甘草黄酮自微乳化释药系统的制备及其质量评价 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3044-3051.
Zhong L, Li X F, Liao Y M, et al. Preparation and quality evaluation of licorice flavonoids self-microemulsifying drug delivery system [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(13): 3044-3051.
- [13] Thakkar H, Nangesh J, Parmar M, et al. Formulation and characterization of lipid-based drug delivery system of raloxifene-microemulsion and self-microemulsifying drug delivery system [J]. J Pharm Bioallied Sci, 2011, 3 (3): 442-448.
- [14] 黄庆德, 姚娜, 胡建萍, 等. 灯盏花素微乳凝胶剂的体外释放度考察 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(10): 1212-1215.

- Huang Q D, Yao N, Hu J P, et al. *In vitro* release investigation of breviscapine microemulsion-based gel [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2014, 31(10): 1212-1215.
- [15] Fang C W, Tsai L C, Fu Y S, et al. Gel-based microemulsion design and evaluation for topical application of rivastigmine [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2020, 21(4): 298-304.
- [16] Suhail M, Wu P C, Minhas M U. Using carbomer-based hydrogels for control the release rate of diclofenac sodium: Preparation and *in vitro* evaluation [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13(11): E399.
- [17] 王志新, 宏丹, 刘洋, 等. 琼脂扩散法定量测定多黏菌素对霉菌的抑菌活力 [J]. 现代食品科技, 2019, 35(6): 251-257.
- Wang Z X, Hong D, Liu Y, et al. Quantitative determination of the antifungal activity of polymyxin against mold fungi by agar infusion method [J]. Mod Food Sci Technol, 2019, 35(6): 251-257.
- [18] 徐丽丽, 时圣明, 李伟, 等. 夫西地酸联合抗生素抗菌作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1427-1430.
- Xu L L, Shi S M, Li W, et al. Research progress on antibacterial function of fusidic acid combined with other antibiotics [J]. Drugs Clin, 2015, 30(11): 1427-1430.
- [18] 朱丽丹. 夫西地酸纳米混悬剂原位凝胶的制备与评价 [J]. 西北药学杂志, 2019, 34(6): 792-797.
- Zhu L D. Preparation and evaluation of *in situ* gels of fusidic acid nanosuspensions [J]. Northwest Pharm J, 2019, 34(6): 792-797.
- [19] Singla A K, Chawla M, Singh A. Potential applications of carbomer in oral mucoadhesive controlled drug delivery system: A review [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000, 26(9): 913-924.

[责任编辑 兰新新]