

## • 药剂与工艺 •

## 含聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯的秋水仙碱醇质体的制备及其体外透皮效果研究

朱亚楠<sup>1,2</sup>, 王 满<sup>2,3</sup>, 王璐璐<sup>2,3</sup>, 鞠建明<sup>1,2\*</sup>, 张振海<sup>1,2\*</sup>

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210046
2. 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028
3. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230031

**摘要:** 目的 制备并优化含聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯 (TPGS) 的秋水仙碱醇质体, 并考察其作为秋水仙碱经皮给药载体的可行性。方法 采用注入超声法制备含 TPGS 秋水仙碱醇质体, 微柱离心法测定包封率, 并以包封率为评价指标, 采用均匀设计试验优化该醇质体处方, 并考察其理化性质; 采用 Franz 扩散装置比较含 TPGS 秋水仙碱醇质体与普通秋水仙碱醇质体、秋水仙碱 30%乙醇溶液的透皮性能。结果 优化的含 TPGS 秋水仙碱醇质体处方为秋水仙碱 20 mg、大豆磷脂 350 mg、TPGS 50 mg、乙醇体积分数为 36.44%。按优化后处方制得的含 TPGS 秋水仙碱醇质体的平均包封率为 (74.71 ± 2.18)%, 粒径为 (89.6 ± 3.5) nm, 多分散指数为 0.201 ± 0.008, Zeta 电位为 (-34.6 ± 2.7) mV。体外透皮实验中普通秋水仙碱醇质体的累积渗透药量为 (64.49 ± 5.61) μg/cm<sup>2</sup>, 稳态透皮速率为 (2.84 ± 0.23) μg/(cm<sup>2</sup>·h), 皮内滞留量为 (128.22 ± 11.64) μg/cm<sup>2</sup>; 而含 TPGS 秋水仙碱醇质体的累积渗透药量为 (91.36 ± 7.11) μg/cm<sup>2</sup>, 稳态透皮速率为 (4.73 ± 0.38) μg/(cm<sup>2</sup>·h), 皮内滞留量为 (182.84 ± 14.37) μg/cm<sup>2</sup>, 均明显高于普通秋水仙碱醇质体。结论 含 TPGS 秋水仙碱醇质体包封率高, 促进秋水仙碱透皮吸收效果明显, 有望成为秋水仙碱经皮给药的新载体。

**关键词:** 秋水仙碱; 聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯; 醇质体; 均匀设计; 体外透皮

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2015)24 - 3655 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.24.007

## Preparation of colchicine ethosomes containing TPGS and *in vitro* transdermal permeation

ZHU Ya-nan<sup>1,2</sup>, WANG Man<sup>2,3</sup>, WANG Lu-lu<sup>2,3</sup>, JU Jian-ming<sup>1,2</sup>, ZHANG Zhen-hai<sup>1,2</sup>

1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China
2. Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China
3. Anhui University of Chinese Medicine College of Pharmaceutical Sciences, Hefei 230031, China

**Abstract: Objective** To prepare and optimize the prescription of colchicine ethosomes containing *D*-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS) and to investigate its feasibility as a carrier for transdermal drug delivery. **Methods** The colchicine ethosomes containing TPGS were prepared by the injection-sonication method. And the encapsulation efficiency (EE) was determined by minicolumn centrifugation method. The prescription of ethosomes was optimized by uniform design with EE as the evaluation index, and the physicochemical properties of the optimized ethosomes were investigated. Characterization of the vesicles was based on particle size, Zeta potential, entrapment efficiency, and transmission electron microscopy (TEM). The transdermal permeation

收稿日期: 2015-07-01

基金项目: 江苏省“333 高层次人才培养工程”科研专项 (2011III-2651)

作者简介: 朱亚楠, 硕士研究生, 研究方向为中药新剂型、新工艺。Tel: 18351895663 E-mail: zyn5663@163.com

\*通信作者 鞠建明, 博士, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药新剂型、新工艺及中药材质量控制。

Tel: (025)85639640 E-mail: jjm405@sina.com

张振海, 博士, 副研究员, 研究方向为药剂学新技术。Tel: (025)85637805 E-mail: davidpharm@aliyun.com

characteristics of ethosomes, colchicine 30% ethanol solution, and colchicine ethosomes containing TPGS were compared by using Franz diffusion cells. **Results** The optimized formulation was as follows: The contents of soybean phospholipid and TPGS were 350 and 50 mg, respectively. In addition, the concentration of ethanol was 36.44%. The average EE, particle size, polydispersity index, and Zeta potential were  $(74.71 \pm 2.18)\%$ ,  $(89.6 \pm 3.5)$  nm,  $0.201 \pm 0.008$ , and  $(-34.6 \pm 2.7)$  mV, respectively. The *in vitro* experiment showed that the transdermal flux, permeation rate, and skin deposition of colchicine ethosomes were  $(64.49 \pm 5.61)$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $(2.84 \pm 0.23)$   $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ,  $(128.22 \pm 11.64)$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , and the transdermal flux, permeation rate, and skin deposition of colchicine ethosomes containing TPGS were  $(91.36 \pm 7.11)$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $(4.73 \pm 0.38)$   $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ , and  $(182.84 \pm 14.37)$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , respectively, which was significantly higher than those in ethosomes. **Conclusion** The colchicine ethosomes containing TPGS show high EE and obviously enhance the percutaneous absorption of colchicine, which might be a potential carrier for transdermal drug delivery.

**Key words:** colchicine; *D*- $\alpha$ -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS); ethosomes; uniform design; *in vitro* transdermal permeation

秋水仙碱为百合科植物丽江山慈菇 *Iphigenia indica* Kunth et Benth. 的球茎中提取到的一种生物碱<sup>[1]</sup>, 是治疗急性痛风性关节炎的首选药物。由于秋水仙碱毒性较大, 将其制备成透皮制剂, 有利于发挥其局部治疗作用, 同时可避免口服引起的胃肠道反应、骨髓毒性反应等严重副作用<sup>[2-4]</sup>。

醇质体 (ethosomes) 是一种新型的含有一定量小分子醇且具有囊泡结构的纳米给药载体, 具有变形性强、包封率高、刺激性小等优点, 用于经皮给药能显著提高透皮吸收速率和药物皮内滞留量, 具有延缓药物释放的作用<sup>[5-7]</sup>。

聚乙二醇 1000 维生素 E 琥珀酸酯 (TPGS) 是由维生素 E 琥珀酸和聚乙二醇酯化而成, 是一种具有较高安全性的非离子型表面活性剂, 可显著提高纳米药物制剂的包封率<sup>[8-9]</sup>。本实验通过均匀设计试验优化含 TPGS 秋水仙碱醇质体处方, 并对含 TPGS 秋水仙碱醇质体、普通秋水仙碱醇质体及秋水仙碱 30%乙醇溶液的体外经皮渗透性能进行比较, 为秋水仙碱经皮给药制剂的研制提供实验依据<sup>[10-12]</sup>。

## 1 仪器与材料

Waters 高效液相色谱仪, Alliance2695 四元泵及自动进样系统, 2996 二极管矩阵检测器, Empower 色谱工作站; AT201 型 1/10 万电子天平, 瑞士梅特勒公司; Milli-Q 型纯水器, 美国 Millipore 公司; 78-1 型磁力加热搅拌器, 江苏省金坛市荣华仪器制造有限公司; Zetasizer Nano-ZS 90 型马尔文激光散射粒径测定仪, 英国马尔文公司; JY92-2D 超声波细胞粉碎仪, 宁波新芝生物科技股份有限公司; YB-P6 智能透皮试验仪, 天津市鑫洲科技有限公司, 有效扩散面积  $0.785 \text{ cm}^2$ , 接收池体积 10 mL; JEM-2100 透射电镜, 日本电子公司; Microfuge-16 离心机, Beckman 公司。

秋水仙碱原料药, 批号 20140320, 质量分数  $\geq$

98%, 南京泽朗医药科技有限公司; 秋水仙碱对照品, 批号 101176-201202, 由中国食品药品检定研究院提供, 质量分数  $>98\%$ , 供定量测定用。注射用大豆磷脂, 上海太伟药业有限公司; 葡聚糖凝胶 (Sephadex G-50), 北京瑞达恒辉科技发展有限公司; TPGS, Sigma 公司。甲醇为色谱纯; 水为超纯水; 其余试剂均为分析纯。

实验动物为昆明种小鼠, 雄性, 体质量 18~22 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证号 SCXK (京) 2013-0015。

## 2 方法与结果

### 2.1 醇质体的制备

采用注入超声法制备: 称取秋水仙碱 20 mg、大豆磷脂 350 mg 和 TPGS 50 mg, 加入 7.3 mL 无水乙醇, 置于磁力搅拌器上, 完全溶解后, 在密闭条件下缓慢细流注入 12.7 mL 水, 保持温度为  $30^\circ\text{C}$ , 待水注完后继续磁力搅拌 10 min, 然后冰水浴条件下探头式超声 5 min (200 W, 超声 5 s, 停 5 s), 将得到的样品冷藏、备用<sup>[13]</sup>, 即得含 TPGS 秋水仙碱醇质体。同法制备不含 TPGS 的普通秋水仙碱醇质体及不含秋水仙碱的空白含 TPGS 醇质体。

### 2.2 秋水仙碱的测定

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱为 Alltima C<sub>18</sub> 柱 (250 mm  $\times$  4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相为甲醇-水 (60:40); 体积流量为 1 mL/min; 检测波长为 254 nm; 柱温  $35^\circ\text{C}$ ; 进样量 20  $\mu\text{L}$ 。

**2.2.2 对照品溶液的制备** 精密称取秋水仙碱对照品适量, 加甲醇超声溶解、定容, 制成质量浓度为 109.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的对照品储备液。

**2.2.3 方法专属性** 分别取适量秋水仙碱对照品溶液、含 TPGS 秋水仙碱醇质体溶液和空白含 TPGS 醇质体溶液, 加甲醇稀释, 超声破乳, 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 按“2.2.1”项色谱条件进样测定。

秋水仙碱色谱峰峰形良好，辅料及溶剂对药物测定无干扰（图 1）。

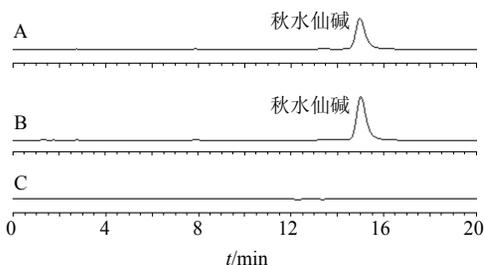


图 1 秋水仙碱对照品 (A)、含 TPGS 秋水仙碱醇质体 (B) 和空白含 TPGS 醇质体 (C) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of colchicines (A), ethosomes containing TPGS (B), and blank ethosomes (C)

**2.2.4 线性范围考察** 精密吸取秋水仙碱对照品储备液，依次稀释成含秋水仙碱 109、87.2、65.4、43.6、21.8、10.9  $\mu\text{g/mL}$  的系列对照品溶液，分别取系列对照品溶液 20  $\mu\text{L}$ ，注入液相色谱仪，测定峰面积。以进样量为横坐标 ( $X$ )，峰面积为纵坐标 ( $Y$ )，绘制标准曲线，求得回归方程为  $Y=1.59 \times 10^6 X - 1.08 \times 10^5$ ， $r=0.9998$ ，结果表明，秋水仙碱进样量在 0.218~2.180  $\mu\text{g}$  与峰面积呈良好的线性关系。

**2.2.5 精密度试验** 取秋水仙碱对照品溶液，连续重复进样 6 次，其 RSD 为 0.36%，表明仪器精密度良好。

**2.2.6 重复性试验** 取同一批次含 TPGS 秋水仙碱醇质体 6 份，加甲醇稀释，超声破乳，微孔滤膜滤过，取续滤液，按“2.2.1”项色谱条件进样检测。结果 RSD 为 2.1%，表明该方法重复性良好。

**2.2.7 稳定性试验** 取同一供试品溶液，分别于 0、2、4、6、8、10 h 进样检测。结果 RSD 为 1.2%，表明供试品溶液在 10 h 内稳定性良好。

**2.2.8 加样回收率试验** 制备空白含 TPGS 醇质体，分别加入不同量的秋水仙碱对照品溶液于量瓶中，用甲醇破乳、稀释定容，使秋水仙碱质量浓度分别为 21.08（低）、52.70（中）、84.32（高） $\mu\text{g/mL}$ ，每个质量浓度各配制 3 份。进样检测，结果低、中、高质量浓度的秋水仙碱的平均回收率分别为 99.7%、101.5%、100.8%，RSD 分别为 2.8%、2.2%、2.5%。

**2.3 包封率的测定**

采用微柱离心法测定包封率。取含 TPGS 秋水仙碱醇质体混悬液 0.5 mL，从 Sephadex G-50 微柱凝胶顶端加入，每次用 0.5 mL 水在 3 000 r/min 的条件下离心 3 min，洗脱 2 次，收集带有乳光的洗脱液于 25 mL 量瓶，甲醇定容，微孔滤膜滤过，进样检测，计算包封药物量 ( $W_{包}$ )<sup>[14]</sup>。取含 TPGS 秋水仙碱醇质体混悬液 0.5 mL，不经微柱离心，甲醇稀释相同倍数，微孔滤膜滤过，进样检测，计算醇质体中药物总量 ( $W_{总}$ )，计算包封率 (包封率 =  $W_{包}/W_{总}$ )。

取与含 TPGS 秋水仙碱醇质体中秋水仙碱质量浓度相同的秋水仙碱溶液 0.5 mL，按上述方法过 Sephadex G-50 微柱凝胶，收集滤液，甲醇定容至 25 mL，微孔滤膜滤过，进样检测，峰面积为  $A_{后}$ 。取秋水仙碱溶液 0.5 mL，不经微柱离心，甲醇稀释相同倍数，微孔滤膜滤过，进样检测，峰面积为  $A_{前}$ ，计算微柱凝胶对游离秋水仙碱的吸附率 [ $(A_{前} - A_{后})/A_{前}$ ]<sup>[15]</sup>，结果为 99.2%，表明微柱凝胶对游离秋水仙碱的吸附性能良好。

由表 1 可知，含 TPGS 秋水仙碱醇质体、普通秋水仙碱醇质体的包封率平均值分别为 74.71%、58.26%。含 TPGS 秋水仙碱醇质体与普通秋水仙碱醇质体比较，包封率显著增加 ( $P < 0.01$ )。

表 1 包封率、粒径、多分散指数及 Zeta 电位测定结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 1 Determination of EE, particle size, polydispersity index, and Zeta potential ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

样品	包封率/%	平均粒径/nm	多分散指数	Zeta 电位/mV
普通秋水仙碱醇质体	58.26 $\pm$ 2.32	117.3 $\pm$ 4.7	0.413 $\pm$ 0.014	-26.3 $\pm$ 2.3
含 TPGS 秋水仙碱醇质体	74.71 $\pm$ 2.18**	89.6 $\pm$ 3.5**	0.201 $\pm$ 0.008	-34.6 $\pm$ 2.7

与普通秋水仙碱醇质体比较: \*\* $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs ethosomes

**2.4 均匀设计试验与处方优选**

根据文献及预试验结果，选择对含 TPGS 秋水仙碱醇质体制备影响较显著的 3 个因素：大豆磷脂用量 (A)、TPGS 用量 (B)、乙醇体积分数 (C)

作为考察对象。上述各因素取 5 水平，以包封率为考察指标，采用  $U_5(5^3)$  均匀设计表<sup>[16]</sup>进行试验，因素水平、试验方案及结果见表 2，方差分析结果见表 3。利用 SPSS 16.0 统计软件对上述均匀设计试验

表 2 均匀设计试验方案及结果

Table 2 Test and results of uniform design

试验号	A/mg	B/mg	C/%	包封率/%
1	200 (1)	35 (2)	35 (4)	69.56
2	250 (2)	45 (4)	30 (3)	71.83
3	300 (3)	30 (1)	25 (2)	62.48
4	350 (4)	40 (3)	20 (1)	60.27
5	400 (5)	50 (5)	40 (5)	74.71

表 3 方差分析表

Table 3 Analysis of variance

方差来源	平方和	自由度	F 值	显著性
回归来源	152.078	3	6 466	$P < 0.01$
剩余	0.008	1		
总和	152.086	4		

$$F_{0.01}(3, 1) = 5 403$$

结果进行逐步回归分析, 得回归方程为  $Y = -0.146 + 3.134 C - 0.043 C^2 + 0.378 B$ ,  $r = 1.000$ ,  $F = 6 466$ 。

由表 3 可知, 回归方程经  $F$  检验,  $F = 6 466 > F_{0.01}(3, 1) = 5 403$ , 故回归方程具有极显著意义, 且复相关系数  $r = 1.000$ , 表明该回归方程对试验过程拟合情况良好, 可以据其预测包封率。

由回归方程可知, 影响提取包封率的各因素作用大小顺序为乙醇体积分数 (C) > TPGS 量 (B)。其中大豆磷脂量 (A) 无显著影响作用。根据回归方程求出最佳参数为 TPGS 50 mg、乙醇体积分数为 36.44%。结合实际生产, 拟确定最优处方为大豆磷脂 350 mg、TPGS 50 mg、乙醇体积分数为 36.44%, 按回归方程计算, 预测包封率为 75.85%。按优化后处方制备 3 批含 TPGS 秋水仙碱醇质体, 测定其包封率, 分别为 73.24%、76.61%、74.89%。由此可知, 验证结果与回归方程预测结果基本接近, 优选处方稳定可行, 重复性好。

### 2.5 粒径与 Zeta 电位考察

取适量含 TPGS 秋水仙碱醇质体采用激光散射粒径测定仪测定粒径和 Zeta 电位, 结果见表 1 和图 2。与普通醇质体相比, TPGS 醇质体平均粒径显著减小 ( $P < 0.01$ ), 且更均匀。

### 2.6 形态观察

将醇质体滴于铜网上, 滴加 3% 的磷钨酸溶液进行负染, 自然晾干, 透射电镜观察醇质体形态并拍照, 结果见图 3。由图 3 可知, TPGS 醇质体外观呈球形或近球形囊泡, 粒子大小较均一, 粒径较普通醇质体稍小, 与激光散射粒径测定仪测定的粒径

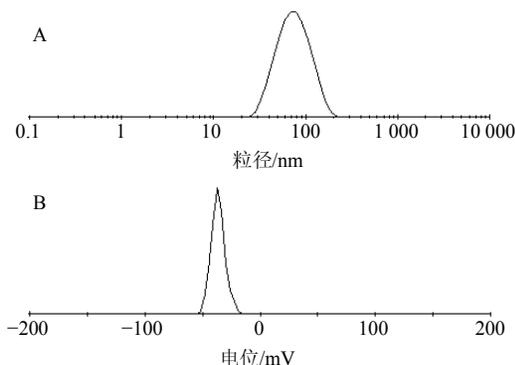


图 2 含 TPGS 秋水仙碱醇质体的粒径分布 (A) 和 Zeta 电位 (B)

Fig. 2 Size distribution (A) and Zeta potential (B) of colchicine ethosomes containing TPGS

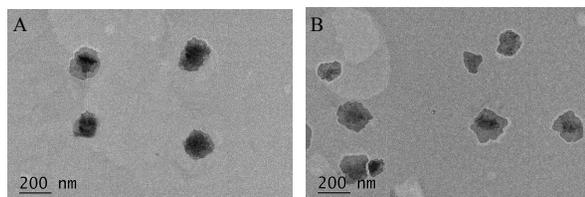


图 3 含 TPGS 秋水仙碱醇质体 (A) 和普通秋水仙碱醇质体 (B) 透射电镜照片

Fig. 3 Transmission electron micrographs of ethosomes containing TPGS (A) and ethosomes (B)

结果基本一致。

### 2.7 体外透皮实验

小鼠脱颈处死, 剃去腹部皮肤上的毛, 剥离腹部皮肤, 去除皮下脂肪和粘连物, 保证皮肤完整性, 生理盐水漂洗干净后备用。将皮肤置于 Franz 扩散装置上, 角质层面向供给池, 真皮层面向接收液, 透皮扩散面积为  $0.785 \text{ cm}^2$ , 接收液为 10 mL 生理盐水, 使液面与皮肤内层紧密接触, 恒温水浴  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ , 500 r/min 磁力搅拌。供给池分别注入 0.2 mL 含 TPGS 秋水仙碱醇质体、0.2 mL 普通秋水仙碱醇质体和 0.2 mL 秋水仙碱 30% 乙醇溶液 (秋水仙碱质量浓度均为  $1 \text{ mg/mL}$ )。分别于 1、2、3、4、6、8、12、18、24 h 时间点取样 1 mL, 并立即补充等量空白接收液<sup>[17]</sup>。样品经微孔滤膜滤过后, 进样检测, 计算单位面积累积渗透药量 ( $Q_n, \mu\text{g}/\text{cm}^2$ )。

$$Q_n = (\rho_n V + \sum_{i=1}^{n-1} \rho_i V_i) / A$$

$\rho_n$  为第  $n$  个取样点测得的秋水仙碱质量浓度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),  $\rho_i$  为第  $i$  个取样点测得的秋水仙碱质量浓度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),  $V$  为接收池体积 (10 mL),  $V_i$  为取样体积 (1 mL),  $A$  为透皮扩散面积 ( $0.785 \text{ cm}^2$ )

以时间  $t$  为横坐标,  $Q_n$  为纵坐标, 绘制经皮渗透曲线, 以秋水仙碱  $Q_n$  对  $t$  进行线性回归, 所得回归方程的斜率即为稳态透皮速率 [ $J_s, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ ].

采用皮肤剪碎法测定皮内滞留量, 于 24 h 取下皮肤, 生理盐水洗去表面残留物, 剪碎皮肤, 10 mL 甲醇浸润 24 h, 再超声提取 3 次, 每次 20 min, 合并提取液, 水浴蒸干, 10 mL 甲醇超声溶解 20 min, 微孔滤膜滤过, 进样检测, 计算单位面积皮内药物滞留量 ( $Q_s, \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ). 以普通秋水仙碱醇质体、秋水仙碱 30%乙醇溶液作为对照, 研究含 TPGS 秋水仙碱醇质体的经皮渗透性质, 结果见图 4 和表 4.

含 TPGS 秋水仙碱醇质体可提高药物的  $Q_n$ . 秋水仙碱在不同载体中 24 h 的  $Q_n$  由大到小的顺序依次为含 TPGS 秋水仙碱醇质体 > 普通秋水仙碱醇质体

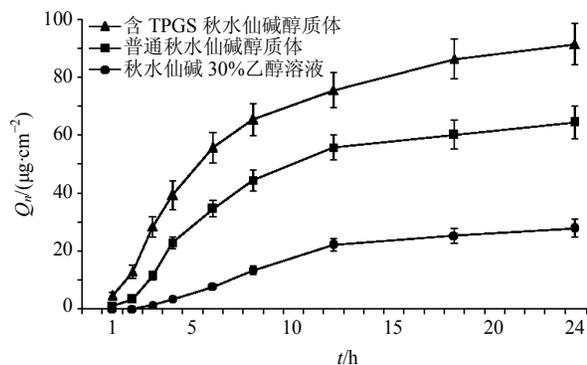


图 4 含 TPGS 秋水仙碱醇质体和对照制剂的经皮渗透曲线 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Fig. 4 Cumulative permeation curves of colchicine penetrating through mice skin from ethosomes containing TPGS and control groups ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

表 4 TPGS 醇质体和对照制剂的经皮渗透参数 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 4 Permeation parameters of colchicine ethosomes containing TPGS and control preparation ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	$Q_n/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$	$J_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{h}^{-1})$	$Q_s/(\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2})$
秋水仙碱 30%乙醇溶液	$27.91 \pm 3.03$	$1.38 \pm 0.11$	$105.17 \pm 8.12$
普通秋水仙碱醇质体	$64.49 \pm 5.61$	$2.84 \pm 0.23$	$128.22 \pm 11.64$
含 TPGS 秋水仙碱醇质体	$91.36 \pm 7.11$	$4.73 \pm 0.38$	$182.84 \pm 14.37$

体 > 秋水仙碱 30%乙醇溶液。其中, 含 TPGS 秋水仙碱醇质体的  $Q_n$  为  $(91.36 \pm 7.11) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 分别是普通秋水仙碱醇质体、秋水仙碱 30%乙醇溶液的 1.42、3.27 倍, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。含 TPGS 秋水仙碱醇质体可提高药物的  $J_s$ 。由表 4 可知含 TPGS 秋水仙碱醇质体的  $J_s$  为  $(4.73 \pm 0.38) \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$ , 分别是普通秋水仙碱醇质体、秋水仙碱 30%乙醇溶液的 1.67、3.43 倍, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。由 24 h 的  $Q_s$  的结果可知, 含 TPGS 醇质体可明显提高  $Q_s$ , 其顺序为含 TPGS 秋水仙碱醇质体 > 普通秋水仙碱醇质体 > 秋水仙碱 30%乙醇溶液。其中含 TPGS 秋水仙碱醇质体的  $Q_s$  为  $(182.84 \pm 14.37) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , 分别是普通秋水仙碱醇质体、秋水仙碱 30%乙醇溶液的 1.43、1.74 倍, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

TPGS 作为一种新型非离子表面活性剂已被 FDA 批准为安全的药用辅料, 研究发现, TPGS 具有很多特性, 如作为吸收促进剂、黏膜免疫佐剂及多药耐药逆转剂等, TPGS 也可应用于前体药物、胶束、脂质体提高制剂的溶解度、渗透性及稳定性, 从而实现缓、控释及靶向作用。

均匀设计是常用的试验设计方法, 其实验点在实验范围内充分分散, 可大大减少实验次数, 具有方便、适用、预测性好等优点, 非常适合用于处方筛选、药理药效筛选等研究中多因素、多水平试验。通过对 TPGS 醇质体处方优化的均匀设计结果可知, 乙醇体积分数、TPGS 量对包封率均有影响。适量的乙醇可以增加膜的流动性, 促使包封率提高。但是, 乙醇体积分数过高时包封率反而降低, 可能是由于部分磷脂溶解于乙醇, 导致囊泡膜变薄。

本研究曾采用透析法测定醇质体中药物包封率, 但透析法耗时较长, 所耗介质较多, 实验效率极低, 且长时间透析也易导致药物渗漏, 故最终采用微柱离心法测定药物包封率。实验证明, 微柱离心法能较迅速地分离醇质体和游离药物, 且方法简单, 易于操作, 所得包封率较高, 重现性良好。

本实验表明, 秋水仙碱在 TPGS 醇质体中  $Q_n$ 、 $J_s$  及  $Q_s$  均明显高于普通醇质体, 原因可能有以下 2 个方面: TPGS 的存在使得所制备的醇质体粒径较小, 而且均匀; 药物包封率较高。

### 参考文献

[1] 中国药典 [S]. 二部. 2010.  
[2] 杨效宇, 赵佩, 李兰兰, 等. 两种秋水仙碱醇质体

- 的制备及评价 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(11): 844-848.
- [3] Slobodnick A, Shah B, Pillinger M H, *et al.* Colchicine: old and new [J]. *Am J Med*, 2015, 128(5): 461-470.
- [4] Shen L N, Zhang Y T, Wang Q, *et al.* Enhanced *in vitro* and *in vivo* skin deposition of apigenin delivered using ethosomes [J]. *Int J Pharm*, 2014, 460(1/2): 280-288.
- [5] 施晓琴, 赵继会, 王志东, 等. 醇质体在经皮给药方面的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12): 352-355.
- [6] 陈彦, 吴青青, 张振海. 熊果酸醇质体的制备和体外透皮研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(8): 988-991.
- [7] Mbah C C, Builders P F, Attama A A. Nanovesicular carriers as alternative drug delivery systems: ethosomes in focus [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(1): 45-59.
- [8] 郑楠楠, 吴琳华, 唐景玲. 聚乙二醇维生素E琥珀酸酯在药剂学中的应用进展 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(16): 1373-1376.
- [9] Guo Y, Luo J, Tan S, *et al.* The applications of vitamin E TPGS in drug delivery [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 49(2): 175-186.
- [10] 王文喜, 张楠, 单伟光, 等. 聚乙二醇1000维生素E琥珀酸酯修饰多柔比星脂质体的制备和性质 [J]. 中国药学杂志, 2011, 46(17): 1340-1344.
- [11] Zhu X, Li F, Peng X, *et al.* Formulation and evaluation of lidocaine base ethosomes for transdermal delivery [J]. *Anesth Analg*, 2013, 117(2): 352-357.
- [12] 夏晓静, 包汝泼, 黄悦. 经去氧胆酸钠修饰的白桦脂酸醇质体的制备及其体外透皮效果研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1407-1411.
- [13] 姜素芳, 胡姣艳, 何丽华. 盐酸青藤碱醇质体的制备及其体外经皮渗透研究 [J]. 中草药, 2012, 43(9): 1738-1741.
- [14] 王素芳, 刘利萍, 边可君. 微柱凝胶离心-HPLC测定酮康唑醇质体包封率 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(6): 527-530.
- [15] 于燕燕, 赵继会, 冯年平, 等. 微柱离心-HPLC法测定鬼臼毒素醇质体的包封率研究 [J]. 中草药, 2010, 41(10): 1634-1637.
- [16] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表 [M]. 北京: 科学出版社, 1994.
- [17] 于燕燕, 赵继会, 冯年平, 等. 鬼臼毒素醇质体的体外经皮渗透特性研究 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 74-77.