

纳米混悬凝胶剂在中药经皮给药中的应用进展

申宝德^{1,2}, 沈成英², 徐玲霞¹, 朱卫丰^{1*}, 袁海龙^{2*}

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 中国人民解放军空军总医院 药学部, 北京 100142

摘要: 纳米混悬凝胶剂(NS-gel)是基于纳米混悬体系的分子凝胶剂,是将纳米混悬剂或纳米混悬剂固体化所得纳米粉末与凝胶基质及其他辅料混合均匀制成的凝胶制剂,具有纳米混悬剂和凝胶剂的双重优势。综述 NS-gel 的制备与评价、影响其经皮给药吸收的因素,以及其在中药经皮给药中的应用进展,并对 NS-gel 研究存在的问题进行分析,以期 NS-gel 在中药经皮给药中的深入研究与发展提供借鉴和思考。

关键词: 纳米混悬凝胶剂; 中药; 经皮给药; 凝胶机制; 生物利用度

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)23-5012-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.23.030

Application progress on nanosuspension based gel in transdermal drug delivery of Chinese materia medica

SHEN Bao-de^{1,2}, SHEN Cheng-ying², XU Ling-xia¹, ZHU Wei-feng¹, YUAN Hai-long²

1. Key Lab of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China

2. Department of Pharmacy, Air Force General Hospital, PLA, Beijing 100142, China

Abstract: Nanosuspension based gel (NS-gel) is molecular gel based on nanosuspension system. NS-gel is developed by incorporating nanosuspension or nano powders obtained by solidification of nanosuspension with gel matrix and other excipients, which has dual advantages of nanosuspension and gel. This paper reviews the preparation and evaluation of NS-gel, the factors influencing the transdermal absorption of NS-gel and its application progress in transdermal drug delivery of Chinese materia medica (CMM), and analyzes the problems of NS-gel research, so as to provide reference and thinking for the further study and development of NS-gel in transdermal drug delivery of CMM.

Key words: nanosuspension based gel; Chinese materia medica; transdermal drug delivery; gel mechanism; bioavailability

中药经皮给药是指在中医药理论的指导下,采用适宜的方法和基质,将中药或中药复方的药材细粉或药材经过合理的提取、分离、纯化等工艺所得到的有效部位、有效成分或其提取物制成的通过皮肤表面给药,从而通过局部或透过皮肤、黏膜的吸收发挥全身治疗作用的一种给药方式^[1-3]。与其他常规的给药途径相比,经皮给药具有避免肝脏首关效应及胃肠灭活、减少血药浓度波动、降低毒副反应、给药方便、患者顺应性好等优点^[4-5]。

然而,受皮肤角质层屏障功能的影响,仅有少数

药物适于经皮给药,多数药物经皮给药后,并不能透过皮肤达到有效治疗浓度。近年来,通过化学(前体药物)、物理(超声、电致孔、离子导入、微针等)及制剂(经皮吸收促进剂、脂质体、固体脂质纳米、纳米结构脂质载体、纳米乳、纳米混悬剂等)方法促进经皮吸收的研究不断发展,扩大了经皮给药的适用范围^[6-9]。纳米混悬凝胶剂(nanosuspension based gel, NS-gel)作为一种新型纳米经皮给药制剂,能够促进药物透皮吸收及提高局部给药生物利用度,具有较好的临床应用前景。本文综述了 NS-gel 的制备、评价

收稿日期: 2017-06-20

基金项目: 后勤科研重点项目(BKJ16J025); 国家自然科学基金项目(81573697)

作者简介: 申宝德, 博士研究生, 研究方向为中药制剂与工程技术研究。E-mail: shenbaode@163.com

*通信作者 朱卫丰, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药经皮给药新剂型与新技术研究。Tel: (0791)87118614 E-mail: zwf0322@126.com
袁海龙, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新型给药系统研究。Tel: (010)66928505 E-mail: yhlpharm@126.com

及影响其经皮给药吸收的因素,并总结了其在中药经皮给药中的应用研究,对其研究中存在的问题进行了分析,以期 NS-gel 在中药经皮给药中的深入研究提供参考和借鉴。

1 NS-gel 概述

NS-gel 是基于纳米混悬体系的分子凝胶剂,将纳米混悬剂或纳米混悬剂固体化所得纳米粉末与凝胶基质及其他辅料混合均匀制成的凝胶制剂^[10-11]。NS-gel 一般由药物纳米混悬剂、凝胶基质及其他辅料(包括保湿剂、渗透促进剂、防腐剂、pH 调节剂)等组成。常用的凝胶基质有卡波姆、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、聚环氧乙烷等一些高分子聚合物^[12-13]。

NS-gel 结合了纳米混悬剂和凝胶剂 2 种制剂的优势,将纳米混悬剂与凝胶基质结合制成 NS-gel,纳米粒分散在凝胶的三维网状结构中,能够减少纳米粒的聚集而增加其稳定性,提高纳米混悬剂保湿性及黏附性,便于透皮给药,同时改善药物的溶出,促进药物的透皮吸收。NS-gel 不但具有纳米混悬剂所具备的增加难溶性药物的溶解度、改善溶出和生物利用度、提高药效的特点,而且具有凝胶剂的生物兼容性好、黏附性好、对皮肤和黏膜无刺激性等优点^[14]。

2 NS-gel 的制备及评价

NS-gel 是纳米混悬剂和凝胶剂的有机结合,NS-gel 的制备包含纳米混悬剂的制备和凝胶剂的制备 2 个部分,其评价内容则主要是凝胶剂的质量评价及透皮与药效评价,同时评价纳米混悬剂凝胶化后的主要特征的变化,是否能够维持纳米混悬剂的原有特征及优势。

2.1 纳米混悬剂的制备

按照纳米混悬剂中纳米粒的形成方式的不同,可将纳米混悬剂的制备方法分为 2 类:分散法(top-down)和凝聚法(bottom-up)^[15-17]。Top-down 技术是指在外力的作用下将大的药物颗粒分散破碎到纳米尺寸的方法,主要包括介质研磨法和高压均质法等^[18]。Bottom-up 技术是将溶液中药物分子聚集形成纳米粒的方法,主要包括沉淀法、乳化法和微乳法等^[19]。此外,还有将 2 种方法进行结合用于制备纳米混悬剂,如沉淀法-高压均质联合技术、冷冻干燥-高压均质联合技术和介质研磨-高压均质联合技术等^[20]。在纳米混悬剂的制备中通常加入适宜的稳定剂通过静电斥力和/或空间排斥作用抑制纳

米混悬剂中纳米粒的聚集和沉降,维持纳米混悬剂体系的稳定,常用的稳定剂包括表面活性剂如十二烷基硫酸钠、泊洛沙姆、聚山梨酯等,以及聚合物如聚维酮、TPGS、羟丙甲纤维素等^[21]。

2.2 凝胶剂的制备

凝胶剂的制备工艺较简单,多采用 2 种方法^[14]:一种是先将凝胶基质经水、乙醇、甘油等溶剂溶胀,然后加入药物和其他辅料混匀而得;另一种则是直接以药物的溶液或混悬液溶胀凝胶基质,再加入其他辅料。制备 NS-gel 时,可将凝胶基质预先溶胀后与固化后的药物纳米混悬粉末及其他辅料混匀,也可将纳米混悬剂直接与预先溶胀好的凝胶基质及其他辅料混匀而得。前者多了一步纳米混悬剂的固体化工艺,增加了操作难度及成本;后者工艺更为简单,且纳米混悬剂易在凝胶基质中混匀,得到的凝胶剂细腻、均匀,但是往往需要制备高浓度的药物纳米混悬剂,以保证 NS-gel 的载药量。Shen 等^[22-23]采用 2 种方法制备灵芝三萜 NS-gel,第 1 种方法是将灵芝三萜纳米混悬剂先进行冻干,得到冻干粉末,然后与溶胀好的凝胶基质及其他辅料混匀,得到灵芝三萜 NS-gel;第 2 种则是直接以灵芝三萜纳米混悬剂与预先溶胀好的凝胶基质及其他辅料混匀。二者相比,后者减少了冻干工艺,简化了操作,且制备的 NS-gel 更细腻、均匀。

2.3 NS-gel 的评价

Ns-gel 属于凝胶剂的一种,可按《中国药典》2015 年版第四部通则 0114 凝胶剂项下有关规定进行质量检查与评价,如外观、涂展性、pH、含量均一性等。此外,Ns-gel 最为突出的特点就是纳米混悬技术的应用,能否维持 NS-gel 中纳米混悬剂的特点具有重要意义。因此,还需要评价 Ns-gel 中纳米混悬剂的特征变化,一般的评价内容包括:再分散性、形态、晶型、体外溶出(释放)及离体或在体透皮吸收评价与药效评价等。

2.3.1 再分散性 维持 NS-gel 良好的再分散性是 NS-gel 制备成功的关键。可以通过测定比较纳米混悬剂凝胶化前后的粒径,评价 NS-gel 的再分散性。测定粒径的主要方法有光子相关光谱(PCS)和激光衍射技术(LD)。

2.3.2 形态 以扫描电镜(SEM)观察 NS-gel 的表面形态和大小,比较与粒径分析结果的一致性。也可观察纳米粒在凝胶中的聚集及分散状态,评价 NS-gel 的均一性。

2.3.3 晶型 晶型的变化可以判断制备工艺和处方对药物的影响。药物由晶态转变为无定形态可以增加难溶性药物的饱和溶解度,进而改善其释放和吸收。X-射线衍射法(XRD)可用于区别晶态和非晶态;差示扫描量热法(DSC)可通过不断加热或降温分析样品的熔融分解情况以及是否有转晶或混晶现象。通过 XRD 和 DSC 分析可比较药物、纳米混悬剂和 NS-gel 晶型差异。

2.3.4 体外溶出(释放)和透皮吸收 纳米混悬剂凝胶化后,嵌入到凝胶基质的网格结构中。凝胶基质的网格结构及黏附性通常会阻碍药物纳米混悬剂的再分散及释放,从而影响药物的经皮吸收。NS-gel 体外溶出(释放)和透皮吸收可分别采用透析法和扩散池法评价。

2.3.5 药效活性 一般根据药物的不同药理作用,采用不同的模型评价 NS-gel 的药效活性,通过比较普通自制制剂或市售制剂与 NS-gel 的活性差异,可评价 NS-gel 改善药理活性的显著性。

3 影响 NS-gel 经皮给药吸收的因素

3.1 皮肤

皮肤是组成复杂的多功能(保护、感觉、调温、分泌和排泄等)边界器官,其生理学特性是影响药物经皮吸收的主要因素之一。影响药物吸收的皮肤生理学因素主要有水化作用、温度、代谢和储库、皮肤状况(病变或损伤)、用药部位、皮肤厚度、附属器密度、血液供应和微循环等^[24]。研究表明水化作用能增加亲脂性分子的通透性^[25]。温度在适宜范围内的升高可引起血管扩张、血流增加,进而促进药物的经皮吸收。皮肤受损,则药物吸收大大加快;某些皮肤病如牛皮癣使皮肤角质层致密化,则药物的渗透性降低。

3.2 药物的理化性质

有学者指出理想的经皮吸收药物应具备以下理化性质^[26]:①水溶解度大于 1 mg/mL;②油水分配系数在 10~1 000;③相对分子质量小于 500;④熔点低于 200 °C;⑤饱和水溶液的 pH 值在 5~9;⑥给药剂量小于 10 mg/d。然而,能够同时满足上述条件且具有治疗作用的化合物非常少,不过随着一些化学、物理及制剂促透技术的应用,上述内容已不再是绝对的限制条件。Shen 等^[27]考察了 4 种不同理化性质的难溶性中药成分纳米混悬剂的透皮吸收情况,并分析了稳态透皮速率(J)与各理化参数间的相关性,结果显示 4 种难溶性中药成分制成纳米

混悬剂后 J 及累积透皮吸收量均显著增加; $\log P$ 和 pK_a 对难溶性中药成分的纳米混悬剂体外透皮吸收影响显著, $\log P$ 值在 3 左右及 pK_a 值越大时,透皮吸收越好。将纳米混悬剂结合凝胶基质制成 NS-gel 后,如果药物的释放行为接近,则上述结论同样适用 NS-gel 的经皮给药吸收。

3.3 粒径与稳定性

纳米混悬剂是通过减小药物粒径,增加难溶性药物溶出从而促进药物吸收。液体纳米混悬剂极不稳定,容易聚集、沉降,固化后稳定性增高。NS-gel 是半固体制剂,纳米粒均匀地分布在凝胶网格中,但在储存过程中仍然可能产生聚集和沉降。若 NS-gel 中纳米粒子成为微米级别则无法产生促进药物经皮吸收的作用而失去纳米化的意义。因此,粒径及稳定性也是影响 NS-gel 经皮吸收的重要因素。Ghosh 等^[28]考察了增溶剂、凝胶基质、粒径对 NS-gel 的经皮稳态渗透速率的影响,结果显示增溶剂和凝胶基质对纳米混悬剂的粒径有较大影响,且三者对 NS-gel 的经皮稳态渗透速率均有显著影响。

3.4 处方组成

在 NS-gel 的组成中,凝胶基质和经皮吸收促进剂均能促进 NS-gel 中药物的经皮吸收。凝胶基质因具有保湿性而能够增加皮肤的水化作用进而促进药物的吸收。经皮吸收促进剂对药物的经皮吸收影响较大,不同的经皮吸收促进剂可以通过不同途径促进药物的经皮吸收。常用的透皮吸收促进剂主要通过以下 3 种机制促进药物经皮吸收^[29]:①破坏皮肤角质层脂质的有序排列,扩大角质层细胞间通道的通透性,如氮酮;②与角质细胞内的蛋白质作用,提高细胞内通道的通透性,如二甲基亚砜;③促进药物分配进入角质层,如丙二醇或乙醇。此外,处方中各种物质如凝胶基质、稳定剂(表面活性剂或聚合物稳定剂)、保湿剂、pH 调节剂等均可通过影响 NS-gel 的粒径及药物的释放进而影响药物的经皮吸收^[28]。

4 NS-gel 在中药经皮给药中的应用研究

4.1 灵芝三萜

灵芝三萜类化合物作为灵芝的主要活性成分之一,主要包括灵芝酸、赤芝酸、灵芝醇、灵芝内酯等^[30]。现代药理研究表明,灵芝三萜类化合物具有保肝、抗肿瘤、抗 HIV-1 及 HIV-1 蛋白酶活性、抗组织胺释放、抑制血管紧张素、抗氧化等作用^[30]。韩晋等^[31]研究发现灵芝三萜类化合物具有抗冻伤作用。然而,灵芝三萜难溶于水,释放慢,限制了

药物的经皮吸收,影响了灵芝三萜抗冻伤疗效。

沈成英等^[11,14,22]以卡波姆为凝胶基质,采用高压均质法联合凝胶化技术制备灵芝三萜 NS-gel (GLT-NS-gel),通过 Box-Behnken 设计优化处方,制得的 GLT-NS-gel 细腻、均匀,灵芝三萜纳米粒均匀地分布在凝胶网格中;优化后的 GLT-NS-gel 体外累积透过量和皮肤滞留量分别是灵芝三萜普通凝胶的 3.43 倍和 4.70 倍,且所制得的 GLT-NS-gel 对皮肤无刺激,抗冻伤疗效明显增加。此外,为了进一步提高疗效,Shen 等^[23]在使用 GLT-NS-gel 治疗冻伤的同时辅以低频超声技术,结果表明超声对 GLT-NS-gel 的药物释放无影响,但能显著促进 GLT-NS-gel 的经皮吸收,提高抗冻伤疗效。

4.2 小檗碱

小檗碱是从中药黄连中提取的一类异喹啉类生物碱,具有广泛的抗菌、抗炎和抗病毒等药理活性^[32],对革兰阴性和阳性菌均有良好的抑制作用。但是,与灵芝三萜一样存在水溶性差的问题。

徐和等^[33-34]通过接枝共聚合反应制备 *N*-异丙基丙烯酸酰胺/海藻酸钙共聚合水凝胶,并与纤维素织物交联形成水凝胶复合织物,并利用该水凝胶的低温溶胀特性,通过物理吸附技术包埋具有抗菌、抗炎作用的活性成分盐酸小檗碱。但盐酸小檗碱难溶于水,不易直接载入水凝胶网络结构。该研究结合纳米混悬技术优势,将盐酸小檗碱制备成纳米混悬液,以减小小檗碱粒径,使其顺利通过水凝胶孔道载入其结构中,发挥药效作用。研究结果显示小檗碱纳米粒被包埋进入水凝胶三维结构中,而非表面上,制得的小檗碱纳米混悬水凝胶复合织物具有温敏特性,且有一定的缓释作用,能促进伤口的愈合和防止感染。

4.3 光甘草定

光甘草定是光果甘草中的主要黄酮类成分之一,生物学特性广泛,具有抗氧化、抗炎、抗动脉粥样硬化、皮肤美白等作用^[35]。光甘草定可通过抑制酪氨酸酶的活性,达到美白效果,在化妆品领域享有“美白黄金”的美誉。然而,光甘草定难溶于水、稳定性差,难以透过皮肤角质层,达到预期的美白效果。

胡进等^[36-37]采用反溶剂沉淀法结合高速剪切制备光甘草定纳米混悬液,进一步以 1%卡波姆 934P 为凝胶基质制得载药纳米结晶凝胶剂,并进行系统评价。结果显示制得的光甘草定纳米结晶凝胶剂呈

半透明状态,黏度大于 5 Pa·s,具假塑性流体特征;光甘草定纳米结晶凝胶剂的体外稳态透皮速率较普通混悬液凝胶剂和物理共混液凝胶剂分别提高了 9.76 倍和 6.42 倍,且室温放置 3 个月后无沉淀或聚集现象,稳定性较好,有望提高光甘草定的皮肤美白效果。此外,该制剂多次给药后对大鼠背部皮肤无刺激性。

4.4 熊果酸

熊果酸是存在于天然植物中的一种香树脂醇型五环三萜类化合物,具有抗炎、抗菌、抗感染、保肝、降低血糖、抗肿瘤等多种生物学效应^[38-41]。但熊果酸在水中基本不溶,口服生物利用度低,极大地影响了疗效发挥。

钦富华等^[42]将熊果酸制成 NS-gel,以期提高其经皮渗透性能,使熊果酸可以直接作用于乳腺部位而充分发挥治疗乳腺癌的作用。首先采用反溶剂沉淀联合高压均质法制备熊果酸纳米混悬剂(UA-NS),再以卡波姆 940 为基质制成凝胶剂(UA-NS-gel);采用 Franz 扩散池法进行体外透皮实验,比较 UA-NS-gel 和熊果酸凝胶剂(UA-gel)的体外经皮渗透量及滞留量。研究结果显示 UA-NS-gel 24 h 药物经皮渗透量和滞留量分别为 $(104.40 \pm 6.48) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和 $(138.08 \pm 19.39) \mu\text{g}/\text{cm}^2$,显著高于 UA-gel 的经皮渗透量 $(28.56 \pm 2.16) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 和滞留量 $(70.51 \pm 14.77) \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($P < 0.05$)。表明将熊果酸制成 NS-gel,能够有效地增加药物的皮肤渗透性能和皮肤的滞留量。

4.5 其他

除上述研究报道外,还有丹参酮 II_A、葫芦素 B 以及槲皮素等难溶性中药 NS-gel 的报道^[43-45],结果均表明 NS-gel 可显著增强难溶性药物经皮给药生物利用度。此外,尚有橙皮素、白藜芦醇等难溶性中药纳米混悬剂经皮给药的研究报道^[46-47],但纳米混悬剂的保湿性、黏附性差,将其进一步制成凝胶剂,可成为较适宜的经皮给药制剂,用于局部或全身疾病的治疗。

5 NS-gel 在中药经皮给药中的发展趋势

5.1 从有效成分向有效部位及有效组分发展

目前,NS-gel 在中药经皮给药中的研究大部分为中药有效成分的研究,仅有灵芝三萜 1 个有效部位的研究报道^[11,14,22-23]。中药及其复方成分复杂,单一有效成分 NS-gel 的研究无法满足中药经皮给药研究及应用的需求,应加强中药有效部位及有效

组分 NS-gel 的研究。然而, 中药成分复杂, 发展中 药有效部位及有效组分 NS-gel 面临诸多问题, 如多 成分、多组分的精确定量分析, 多成分、多组分的 同步释放, 纳米化后粒子的理化性质和生物学特性 的改变, 应用过程如何体现中医药理论的指导意义 等问题。因此, 应结合中医药理论, 深入开展中药 有效部位及有效组分 NS-gel 的基础研究, 充分发挥 中药多成分的协同效应, 建立系统的中药 NS-gel 的 体内外研究方法, 推动 NS-gel 在中药经皮给药研 究及应用中的快速发展。

5.2 深入开展中药 NS-gel 的透皮吸收机制及体内外相关性等基础研究

中药 NS-gel 的研究多集中于处方工艺、理化性 质表征及体外透皮, 仅有极少量的体内评价研究。 NS-gel 的关键技术之一是纳米混悬技术, 通常认为 纳米混悬技术是通过减小药物粒径, 增加难溶性药 物的饱和溶解度, 改善药物的溶出, 提高局部用药 浓度, 促进药物的吸收。然而, 已有研究表明, 溶 解度不是影响纳米混悬剂经皮吸收及皮肤滞留的唯 一关键因素, 纳米混悬剂能够以纳米粒的状态富集 于毛囊内, 也可以以完整纳米粒形式经皮吸收^[48-49]。 NS-gel 是纳米混悬剂的半固体化形式, 尚无吸收机 制的研究报道。NS-gel 所载药物是释放为分子后吸 收, 还是以纳米粒形式吸收, 主要的吸收途径是什 么, 影响吸收的关键因素及规律等诸多问题尚不清 楚。因此有必要对中药 NS-gel 开展深入的基础研 究, 明确中药 NS-gel 透皮吸收机制与吸收途径, 探 索影响中药 NS-gel 透皮吸收的关键因素及规律等 问题, 为中药 NS-gel 的临床转化提供坚实基础。

5.3 建立系统有效的中药 NS-gel 的质量评价体系

中药 NS-gel 的研究相对较少, 评价方法与内容过 于局限。目前对于中药 NS-gel 的评价主要包括理化性 质表征如粒径、SEM、XRD 和 pH、均一性、体外释 放以及离体经皮渗透性等^[22,36], 大部分评价内容都是 针对纳米混悬剂的评价及体外评价方法, 缺乏系统的 在体评价手段、体内外相关性研究及稳定性控制研 究。应结合中药 NS-gel 的应用, 建立有效的体内评价 方法, 探索体内外相关性; 建立系统有效的中药 NS-gel 质量评价以及安全性评价体系, 多方面综合评 价中药 NS-gel, 为其走向临床提供有效支撑。

6 结语

NS-gel 是一种新型的经皮给药制剂, 能够显著 增加难溶性药物的经皮渗透量及皮肤滞留量, 提高

药物经皮给药生物利用度, 具备纳米混悬剂和凝胶 剂的双重优势。相对于其他纳米载体凝胶制剂, NS-gel 具有载药量高、制备工艺简单、易于产业化 等特点。NS-gel 载药量高的特点尤其适用于难溶性 中药有效组分及有效部位的新型外用制剂的开发。 然而, 目前对于 NS-gel 的研究相对较少, 其稳定性、 质量控制、透皮吸收机制及体内外相关性等均值得 深入研究。纳米混悬技术作为 NS-gel 的主要制备技 术, 在短短 20 余年时间实现了多个制剂产品上市且 有数十个产品进入临床研究阶段, 已上市及临床研 究阶段的产品包含口服、注射、经皮等多种给药途 径, 显示了广阔而良好的应用前景^[50]。因此, 深入 开展 NS-gel 在中药经皮给药中的应用研究, 明确其 透皮吸收机制及体内外相关性, 探索影响 NS-gel 透皮吸收的关键因素及其规律, 建立有效完善的中 药 NS-gel 的质量控制体系, 具有重要而深远的意 义, 也将是 NS-gel 研究的重要方向。

参考文献

- [1] 陈慧芳, 吴其国, 胡叶青. 中药经皮给药制剂中促透剂 的研究进展 [J]. 广西中医药大学学报, 2017, 20(1): 69-72.
- [2] 刘桂廷, 朱庆文, 李海燕, 等. 中药经皮给药的促透方 法研究进展 [J]. 中医外治杂志, 2016, 25(4): 43-45.
- [3] 王艳宏, 王 锐, 管庆霞, 等. 中药经皮给药的研究思 路 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(9): 1906-1908.
- [4] 白 毅, 杜丽娜, 冯 雪, 等. 天然药物经皮给药系统 研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(16): 1377-1381.
- [5] Münch S, Wohlrab J, Neubert R H H. Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 119: 235-342.
- [6] Ita K B. Prodrugs for transdermal drug delivery-trends and challenges [J]. *J Drug Target*, 2016, 24(8): 671-678.
- [7] Chen J, Jiang Q D, Chai Y P, et al. Natural terpenes as penetration enhancers for transdermal drug delivery [J]. *Molecules*, 2016, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21121709>.
- [8] Alexander A, Dwivedi S, Giri T K, et al. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery [J]. *J Control Release*, 2012, 164(1): 26-40.
- [9] Vogt A, Wischke C, Neffe A T, et al. Nanocarriers for drug delivery into and through the skin-Do existing technologies match clinical challenges? [J]. *J Control Release*, 2016, 242: 3-15.
- [10] Venkataraman M, Nagarsenker M. Silver sulfadiazine

- nanosystems for burn therapy [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(1): 254-264.
- [11] 沈成英, 中宝德, 徐平华, 等. 灵芝三萜纳米混悬凝胶剂的制备及其体外透皮研究 [J]. 中草药, 2014, 45(19): 2770-2775.
- [12] 郑立红, 李淑莉. 中药凝胶膏剂研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(4): 134-136.
- [13] 赖宝林, 王利胜, 张 升, 等. 中药凝胶剂的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 211-213.
- [14] 沈成英. 中药难溶性有效部位灵芝三萜纳米凝胶透皮给药系统的构建与评价 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [15] Kumar Singh S, Vaidya Y, Gulati M, *et al*. Nanosuspension: principles, perspectives and practices [J]. *Curr Drug Deliv*, 2016, 13(8): 1222-1246.
- [16] Suri G S, Kaur A, Sen T. A recent trend of drug-nanoparticles in suspension for the application in drug delivery [J]. *Nanomedicine*, 2016, 11(21): 2861-2876.
- [17] 贺艳丽, 张迎庆. 难溶性药物纳米混悬剂的制备方法 [J]. 中国药房, 2016, 27(4): 556-559.
- [18] Zhang X, Chiu Li L, Mao S. Nanosuspensions of poorly water soluble drugs prepared by top-down technologies [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(3): 388-407.
- [19] Du J, Li X, Zhao H, *et al*. Nanosuspensions of poorly water-soluble drugs prepared by bottom-up technologies [J]. *Int J Pharm*, 2015, 495(2): 738-749.
- [20] Salazar J, Müller R H, Möschwitzer J P. Combinative particle size reduction technologies for the production of drug nanocrystals [J]. *J Pharm (Cairo)*, 2014, 2014: 265754.
- [21] Wang Y, Zheng Y, Zhang L, *et al*. Stability of nanosuspensions in drug delivery [J]. *J Control Release*, 2013, 172(3): 1126-1141.
- [22] Shen C Y, Xu P, Shen B D, *et al*. Nanogel for dermal application of the triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* (GLT) for frostbite treatment [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(2): 610-618.
- [23] Shen C Y, Shen B D, Shen G, *et al*. Therapeutic effects of nanogel containing triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum* (GLT) using therapeutic ultrasound (TUS) for frostbite in rats [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(8): 2643-2650.
- [24] 薛冰心, 吴纯洁. 影响药物经皮吸收的客观因素 [J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(16): 2479-2483.
- [25] Björklund S, Engblom J, Thuresson K, *et al*. A water gradient can be used to regulate drug transport across skin [J]. *J Control Release*, 2010, 143(2): 191-200.
- [26] Naik A, Kalia Y N, Guy R H. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function [J]. *Pharm Sci Technol Today*, 2000, 3(9): 318-326.
- [27] Shen C Y, Li R, Shen B D, *et al*. Influence of drug physicochemical characteristics on *in vitro* transdermal absorption of hydrophobic drug nanosuspensions [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41(12): 1997-2005.
- [28] Ghosh I, Michniak-Kohn B. Influence of critical parameters of nanosuspension formulation on the permeability of a poorly soluble drug through the skin-a case study [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14(3): 1108-1117.
- [29] 陈 军, 刘 培, 蒋秋冬, 等. 中药挥发油作为透皮吸收促进剂的现状与展望 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3651-3655.
- [30] 李国华, 李 晔, 梅锡玲, 等. 灵芝三萜类化合物研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1858-1862.
- [31] 韩 晋, 周 旭, 袁海龙, 等. 复方灵芝乳膏对兔耳轻度冻伤治疗作用的初步研究 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(9): 689-692.
- [32] Wang K, Feng X, Chai L, *et al*. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 139-157.
- [33] 徐 和. 基于水凝胶复合织物流体新载体的中药有效成分缓释给药系统的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [34] Xu H, Yuan X D, Shen B D, *et al*. Development of poly (*N*-isopropylacrylamide)/alginate copolymer hydrogel-grafted fabrics embedding of berberine nanosuspension for the infected wound treatment [J]. *J Biomater Appl*, 2014, 28(9): 1376-1385.
- [35] Simmler C, Pauli G F, Chen S N. Phytochemistry and biological properties of glabridin [J]. *Fitoterapia*, 2013, 90: 160-184.
- [36] 胡 进. 光甘草定纳米结晶凝胶剂的制备与评价 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016.
- [37] Wang W P, Hu J, Sui H, *et al*. Glabridin nanosuspension for enhanced skin penetration: Formulation optimization, *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Pharmazie*, 2016, 71(5): 252-257.
- [38] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸降血糖药理作用及其机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2016, 13(1): 8-12.
- [39] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的抗炎及其变态反应 [J]. 抗感染药学, 2011, 8(4): 235-240.
- [40] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸保肝药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2012, 9(1): 13-19.
- [41] 王 涛, 邵敬伟, 郭养浩. 熊果酸抗肿瘤作用及其机制研究进展 [J]. 药物生物技术, 2008, 15(2): 148-151.

- [42] 钦富华, 俞佳丹, 计竹娃, 等. 熊果酸纳米混悬凝胶剂的制备及其体外透皮研究 [J]. 广东药学院学报, 2017, 33(3): 285-289.
- [43] 靳世英. 抗肿瘤药物丹参酮 II_A 纳米混悬凝胶剂的制备及其透皮吸收研究 [A] // 第九届全国免疫学学术大会论文集 [C]. 济南: 中国免疫学会, 2014.
- [44] Hatahet T, Morille M, Hommoss A, *et al.* Dermal quercetin smartCrystals[®]: Formulation development, antioxidant activity and cellular safety [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 102: 51-63.
- [45] 陈芳, 沈成英, 申宝德, 等. 葫芦素 B 纳米混悬凝胶剂的制备及其体外透皮研究 [J]. 解放军药学报, 2015, 31(1): 49-52.
- [46] Mishra P R, Al Shaal L, Müller R H, *et al.* Production and characterization of Hesperetin nanosuspensions for dermal delivery [J]. *Int J Pharm*, 2009, 371(1): 182-189.
- [47] Sinico C, Pireddu R, Pini E, *et al.* Enhancing topical delivery of resveratrol through a nanosizing approach [J]. *Planta Med*, 2017, 83(5): 476-481.
- [48] Vidlářová L, Romero G B, Hanuš J, *et al.* Nanocrystals for dermal penetration enhancement-effect of concentration and underlying mechanisms using curcumin as model [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 104: 216-225.
- [49] Corrias F, Schlich M, Sinico C, *et al.* Nile red nanosuspensions as investigative model to study the follicular targeting of drug nanocrystals [J]. *Int J Pharm*, 2017, 524(1): 1-8.
- [50] Kumar Singh S, Vaidya Y, Gulati M, *et al.* Nanosuspension: Principles, perspectives and practices [J]. *Curr Drug Deliv*, 2016, 13(8): 1222-1246.