

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

贺智勇^{1,4}, 邹 弢^{1,2}, 罗 田¹, 李婉蓉¹, 杨佳佳¹, 刘 学¹, 肖 婷¹, 周 雪¹, 吴林菁¹,
刘 文^{1,3}, 沈祥春^{1*}, 陶 玲^{1*}

1. 贵州医科大学药学院 贵州省天然药物资源高效利用工程中心, 贵州省高等学校天然药物药理与成药性评价特色重点实验室, 贵州医科大学-贵阳市联合重点实验室, 天然药物资源优效利用重点实验室, 贵州 贵阳 550025
2. 贵州省骨科医院, 贵州 贵阳 550002
3. 贵州医科大学附属医院, 贵州 贵阳 550004
4. 宫崎大学医学部 機能制御学講座 物質科学分野 日本宮崎県宮崎市清武町木原 5200 番地 889-1692, 日本

摘要: 目的 制备以薄荷油 (*Mentha haplocalyx* oil, MPO) 为油相的红花提取物 (*Carthamus tinctorius* extract, CTE) 自微乳凝胶递送系统 (CTE-SMEDDS-BGs)。方法 以 MPO 为油相, CTE 为水相, 采用伪三元相图法优选载药自微乳处方, 采用单因素法筛选凝胶工艺与处方, 并对其外观性状、黏度和 pH 值进行评价。结果 所得 CTE-SMEDDS-BGs 最佳处方工艺: F68 为乳化剂, 无水乙醇为助乳化剂, 乳化剂与助乳化剂比例 (K_m) 为 1:1, 乳化剂和助乳化剂总量 (TS) 与 MPO 的比例为 8:2, 卡波姆 2%, 甘油 6%, CTE 5 mL。处方量自微乳加入溶胀后的凝胶基质, 三乙胺调节 pH 值至 6.0 即得 CTE-SMEDDS-BGs; 其外观为黄色半透明、黏稠度适中、均匀细腻、不油腻, 易涂展的胶状凝胶, 黏度为 4.98×10^4 mPa·s (RSD 为 1.53%), pH 为 6.04 (RSD 为 0.44%)。结论 制得的薄荷油为油相的 CTE-SMEDDS-BGs, 制备简便, 方法稳定, 符合凝胶局部外用制剂要求。

关键词: 红花提取物; 薄荷油; 自微乳; 凝胶; 递送系统; 伪三元相图法; 局部外用

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)11-2922-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.11.010

Preparation of self-microemulsion gel drug delivery system of *Carthamus tinctorius* extract based on *Mentha haplocalyx* oil as oil phase

HE Zhi-yong^{1,4}, ZOU Tao^{1,2}, LUO Tian¹, LI Wan-rong¹, YANG Jia-jia¹, LIU Xue¹, XIAO Ting¹, ZHOU Xue¹,
WU Lin-jing¹, LIU Wen^{1,3}, SHEN Xiang-chun¹, TAO Ling¹

1. Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, High Educational Key Laboratory of Natural Medicinal Pharmacology and Druggability of Guizhou Province, Guizhou Medical University-Guiyang Key Laboratory of Natural Medicine Resources, Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicinal Resources, School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, China
2. Guizhou Orthopedics Hospital, Guiyang 550002, China
3. Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China
4. Division of Chemistry, Department of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, 5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki 889-1692, Japan

Abstract: Objective To prepare the self-microemulsion gel drug delivery system of *Carthamus tinctorius* extract based on *Mentha haplocalyx* oil as oil phase. **Methods** *M. haplocalyx* oil was used as the oil phase, and *C. tinctorius* extract was used as the water phase. The prescription of self-microemulsion were optimized by pseudo-ternary phase diagram, the process and prescription of gel

收稿日期: 2020-01-03

基金项目: 贵州省天然药物成药性人才基地 [黔人颁发(2018)3号]; 贵州省高层次创新型人才“百层次”人才项目 [黔科合人才(2015)4029号]; 贵州省科技厅国际合作项目 [黔科合外G字(2012)7041号]

作者简介: 贺智勇(1992—), 男, 硕士, 讲师, 主要从事药物制剂新剂型与新技术研究。Tel: 18300859989 E-mail: 254964684@qq.com

*通信作者 陶 玲(1975—), 女, 教授, 硕士生导师, 主要从事药物制剂新剂型与新技术研究。Tel: 15285581860 E-mail: 649511230@qq.com
沈祥春(1973—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事生化药理和心血管药理研究。Tel: (0851)88416149 E-mail: shenxiangchun@126.com

were screened by single-factor method and the appearance, viscosity and pH value were evaluated. **Results** The optimal formulation of CTE-SMEDDS-BGs was as following: F68 was the emulsifier, anhydrous ethanol was the co-emulsifier, the K_m ratio was 1 : 1, and the total amount of emulsifier and co-emulsifier to *M. plocalyx* oil was 8 : 2, carbopol-980 was 2%, glycerin was 6%, and *C. tinctorius* extract was 5 mL. The CTE-SMEDDS-BGs was obtained by adding the CTE-SMEDDS into swelling gel matrix and triethylamine was used to adjust the pH to 6.0. The characteristics of appearance were yellow translucent, moderate viscosity, uniform and delicate, non-greasy, and easy to spread on the skin, the viscosity was 4.98×10^4 mPa·s (RSD was 1.53%), pH was 6.04 (RSD was 0.44%). **Conclusion** The CTE-SMEDDS-BGs with *M. plocalyx* oil as oil phase is simple and stable, and meets the requirements of gel topical preparations.

Key words: *Carthamus tinctorius* extract; *Mentha haplocalyx* oil; self-microemulsion; gel; delivery system; pseudo-ternary phase diagram; topical application

贵州省骨科医院应用红花注射液穴位注射治疗腰椎间盘突出症效果显著,与文献报道一致^[1-2];但注射给药方式病人顺应性差,同时中药注射液刺激性等副作用大,不适宜于长期使用。自微乳递送系统 (self-microemulsion drug delivery system, SMEDDS) 是由油相、乳化剂与助乳化剂按适当比例组成,遇适宜水相可自发形成透明或半透明的、低黏度、各向同性且热力学稳定的油水混合系统^[3-5]。SMEDDS 中的乳化剂或助乳化剂能够提高药物的溶解度,保持油相稳定性;乳化后形成的乳滴具有较大的比表面积以及较低的表面张力,容易通过皮肤水化层,促进药物对皮肤细胞的穿透性,进而促进药物的吸收,实现提高生物利用度的目的;同时还具有增加皮肤深层滞留性,提高药物稳定性等优点。SMEDDS 制备工艺简单,还可进一步制成多种剂型^[6-10]。

随着现代药剂学发展,凝胶剂是近年来研究较多的一种透皮给药新剂型,具有黏附性佳、易洗脱、释药快等诸多优点^[11]。自微乳凝胶 (self-microemulsion drug delivery system-based gels, SMEDDS-BGs) 成功地结合了微乳和凝胶剂两者的优点,进一步降低了自微乳乳液中油相和水相的界面张力,提高水相黏度,增加了微乳的稳定性和皮肤黏附性、滞留性,并产生长效缓释作用,是一种极具发展潜力的透皮给药剂型^[12-18]。

薄荷油 (*Mentha haplocalyx* oil, MPO) 为唇形科薄荷属草本植物薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq. 的新鲜茎和叶经水蒸气蒸馏而得到的水难溶性挥发性物质。现代研究表明, MPO 具有改变皮肤角质层结构,使皮肤的屏障作用减弱,促进药物经皮吸收的作用,因此,在外用制剂中广泛用作透皮吸收促进剂^[19-20];同时还具有一定的消肿镇痛作用。实验室前期以 MPO 为油相进行了丹皮酚自微乳递送系统

研究,促进药物渗透效果显著^[21]。

本研究采用具有良好透皮吸收促进作用的 MPO 为油相,红花提取物 (*Carthamus tinctorius* extract, CTE) ^[22] 为水相制备红花提取物自微乳 (CTE-SMEDDS), 再进一步制备自微乳凝胶递送系统 (CTE-SMEDDS-BGs), 以期直接涂布于皮肤,提升患者用药的自主性,提高药物的皮肤黏附能力、透皮吸收程度和病人的顺应性。

1 仪器与材料

1.1 试药

红花提取物,参照红花注射液提取工艺进行(具体制备方法参照《部颁标准中药成方制剂》20 册 WS3-B-3825-98;质控指标:本品 1 mL 含总黄酮和羟基红花黄色素 A 分别不低于 0.20 mg 和 0.10 mg); MPO, 上海源叶生物科技有限公司,批号 B11A9C58236;泊洛沙姆 188 (F68),德国巴斯夫有限公司,批号 WPAK539B; 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯 (Kolliphor HS 15, HS15),德国巴斯夫有限公司,批号 25612368E0;聚山梨酯 80 (Tween-80, T80),重庆江川化工有限公司,批号 20150805;无水乙醇,国药集团化学试剂有限公司,批号 20180822;甘油,浙江遂昌惠康药业有限公司,批号 20180116; 1,2-丙二醇,天津市瑞金特化学品有限公司,批号 20181017;聚乙二醇 400 (PEG400),上海市申博化学有限公司,批号 1001211;大豆磷脂,上海太伟药业股份有限公司,批号 204708022;磷钨酸,天津市大茂化学试剂厂,批号 20171021;卡波姆-980,广州胜欣化工科技有限公司,质量分数 99.9%。

1.2 仪器

08-2G 型恒温磁力搅拌器,上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司; NanoBrook 90 plus PALS 型激光粒度分析仪,美国布鲁克海文仪器有限公司;

UPW-UP-10 型纯水仪, 成都天萃宁科技有限公司; BT-9300H 型粒径测定仪, 辽宁丹东百特仪器有限公司; JEM-2100 透射电子显微镜 (TEM), 日本 JEOL 公司; ME104/02 型分析天平, 梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司; PHS-3C 型 pH 计, 上海雷磁仪器有限公司; NDJ-1 型旋转式黏度仪, 邦西仪器科技 (上海) 有限公司; SHZ-88 型水浴恒温振荡器, 江苏省金坛市医疗仪器厂; XH-C 型旋涡混合器, 金坛市白塔新宝仪器厂。

2 方法与结果

2.1 CTE-SMEDDS 处方考察

2.1.1 伪三元相图的绘制 固定体系质量为 1.0 g, 以 MPO 作为自微乳油相, 乳化剂与助乳化剂比例 (K_m) 按 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 配制, 乳化剂和助乳化剂总量 (TS) 与油相比例为 1:1, 分别在 37 °C 混匀, 逐滴加入同温度 CTE (记录滴加体积), 取能形成均一体系的处方, 记录乳剂由澄清变浑浊, 再由浑浊变澄清或带乳光时加入的 CTE 的质量。以 TS 为 1 个顶点、油相及 CTE 为另外 2 个顶点, Origin 9.0 软件绘制伪三元相图, 以形成自微乳区域面积大小 (图中 ME 标注区域) 为评价指标, 面积越大乳化效果越好。

2.1.2 乳化剂种类的考察 采用无水乙醇作为助乳

化剂, 固定 K_m 为 1:1, 油相和 TS 比例分别为 9:1、8:2、7:3、6:4、5:5、4:6、3:7、2:8、1:9, 分别以大豆磷脂、HS15、F68、T80 作为乳化剂, 按照 “2.1.1” 项方法进行乳化剂种类的考察。结果表明, F68 为乳化剂时, 伪三元相图中自微乳形成区域面积最大, 乳化效果最好, 粒径范围最窄, 结果见表 1。

2.1.3 助乳化剂种类的考察 根据上述考察结果, 采用 F68 作为乳化剂, K_m 为 1:1, 油相和 TS 比例分别为 9:1、8:2、7:3、6:4、5:5、4:6、3:7、2:8、1:9, 按 “2.1.1” 项方法进行助乳化剂分别为无水乙醇、1,2-丙二醇、PEG400 的考察。结果表明, 1,2-丙二醇以及 PEG400 的助乳化效果较差, 因此选择无水乙醇作为助乳化剂。结果见表 1。

2.1.4 K_m 的考察 根据上述考察结果, F68 作为乳化剂, 无水乙醇作为助乳化剂, K_m 分别为 2:1、1:2、1:1、1:3、1:4、2:3、3:2、4:1, 按 “2.1.1” 项方法进行 K_m 的考察。试验结果表明, K_m 为 2:1、1:1、1:3 时, 所得 CTE-SMEDDS 区域面积均较大, 但是当 K_m 为 1:1 时, 形成的自微乳粒径范围更窄, 因此选择 $K_m=1:1$, 结果见表 1。

2.1.5 MPO 与 TS 比例考察 在上述处方考察的基础上, 采用 F68 为乳化剂, 无水乙醇为助乳化剂,

表 1 不同处方 CTE-SMEDDS 区域面积

Table 1 CTE-SMEDDS domain shares of different formulations

处方	乳化剂				助乳化剂			K_m												微乳区域面积占比/%
	大豆磷脂	F68	HS15	T80	1,2-丙二醇	PEG400	无水乙醇	2:1	1:2	1:1	1:3	1:4	2:3	3:2	4:1					
1	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	66.69
2	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	80.19
3	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	63.64
4	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	78.25
5	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	不成乳
6	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	不成乳
7	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	81.61
8	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	73.38
9	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	81.19
10	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	81.06
11	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	78.05
12	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	76.36
13	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	76.21
14	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	不成乳

“+”代表该处方包含此类乳化剂、助乳化剂及对应的 K_m 比例, “-”代表不包含

Each combination was composed of a emulsifier, a co-emulsifier and K_m identified by a “+”, “-” represents not included

$K_m=1:1$, 总质量为 1 g, 分别称取 MPO 与 TS 混合液, 质量比分别为 9:1、8:2、7:3、6:4、5:5、4:6、3:7、2:8、1:9, 按“2.1.1”项方法考察 MPO 油相与 TS 最佳比例。实验结果表明, 当 TS 与 MPO 比例为 8:2 时, 混合乳化剂用量最少, 且载药量最高, 粒径和粒径范围最佳。结果见图 1。

2.1.6 CTE 加入量的考察 根据 CTE-SMEDDS 最佳处方以及参考红花注射剂临床用药剂量 (临床用量为 2~20 mL), 考察 CTE 加入量分别为 2.0、5.0、10.0、15.0、20.0 mL 时对 CTE-SMEDDS 形成的影响, 以及放置 24 h 的稳定性。综合最佳处方和稳定性结果, 选择 10 mL 作为 CTE 的最大加入量, 结果见表 2。

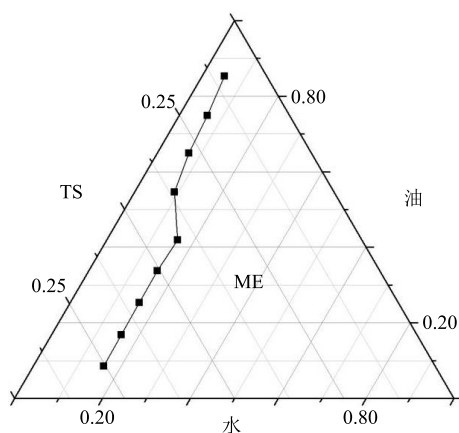


图 1 MPO 与 TS 比例考察的伪三元相图 ($n=3$)

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagrams of different ratio of *M. plocalyx* oil to K_m ($n=3$)

表 2 CTE 加入量的考察结果

Table 2 Screening result of amount of CTE

CTE 加入量/mL	外观	放置 24 h 后离心稳定性
2	黄色均一体系	未见分层和沉淀
5	黄色均一体系	未见分层和沉淀
10	黄色均一体系	未见分层和沉淀
15	黄色均一体系	有分层, 上层有泡沫状物质漂浮
20	黄色均一体系	有分层, 上层有泡沫状物质漂浮

2.1.7 CTE-SMEDDS 最优处方验证 综合以上实验结果, 确定最佳处方, 油相为 MPO (20%), F68 为乳化剂 (40%), 无水乙醇为助乳化剂 (40%), $K_m=1:1$, TS 与 MPO 比例为 8:2, CTE 加入量为 191.9 mg, 按最优处方比例重复 3 次, CTE-SMEDDS 区域面积为 81.19%, RSD 为 1.29%, 结果表明, 该处方和工艺制备所得 CTE-SMEDDS 稳

定, 重复性好。

2.2 CTE-SMEDDS 的药剂学性质评价

2.2.1 外观及形态考察 按照最优处方制备 CTE-SMEDDS, 振摇混匀, 目测观察其外观颜色。结果表明 CTE-SMEDDS 外观呈淡黄色, 稀释后呈半透明状态。

2.2.2 粒径考察 取最优处方制备所得 CTE-SMEDDS, 稀释适宜倍数, 用布鲁克海文激光粒度分析仪测定其粒径及多分散系数 (PDI)。结果表明, CTE-SMEDDS 平均粒径为 (368.52 ± 0.01) nm, RSD 为 1.25% ($n=3$), PDI 为 0.297 ± 0.277 , RSD 为 2.06% ($n=3$)。结果见图 2。

2.2.3 Zeta 电位测定 取最优处方制备所得 CTE-SMEDDS, 稀释适宜倍数, 用布鲁克海文激光粒度分析仪测定 Zeta 电位。结果表明, Zeta 电位为 (-0.43 ± 0.15) mV, RSD 为 1.38% ($n=3$)。结果见图 3。

2.2.4 TEM 观察 CTE-SMEDDS 形态 按照最优处

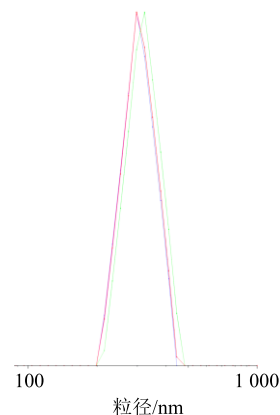


图 2 CTE-SMEDDS 粒径分布

Fig. 2 Particle size distribution of CTE-SMEDDS

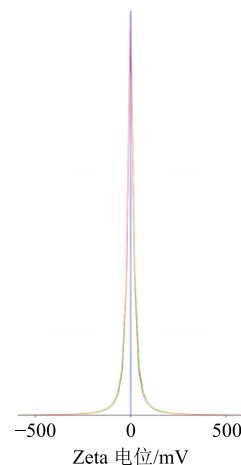


图 3 CTE-SMEDDS 的 Zeta 电位

Fig. 3 Zeta potential of CTE-SMEDDS

方制备 CTE-SMEDDS, 稀释适宜倍数, 取适量置于铜网上, 滤纸吸走多余水分, 2%的磷钨酸钠负染 15 min, 晾干后置于透射电镜下观察外观形态。结果表明其外观形态呈圆形或者类圆形, 无黏连。结果见图 4。

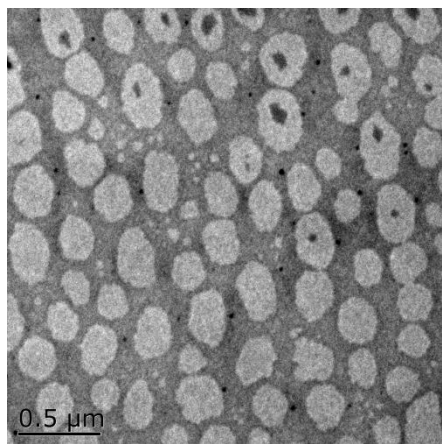


图 4 CTE-SMEDDS 的 TEM 图

Fig. 4 TEM of CTE-SMEDDS

2.3 CTE 自微乳凝胶 (CTE-SMEDDS-BGs) 的制备^[23]

2.3.1 制备工艺的考察 固定 CTE-SMEDDS 稀释倍数 (CTE 加入量) 为 10 倍, 卡波姆-980 (0.5%)、甘油适量 (5%), 加入 20% 三乙醇胺适量调节 pH 值。以 CTE-SMEDDS-BGs 外观、黏稠度、涂展性以及油腻性为指标, 采用以下 3 种方法进行制备工艺的考察。

方法 1: 将处方量的 CTE、卡波姆-980、甘油混合, 水浴加热至 37 °C 并搅拌, 持续 24 h, 溶胀得到凝胶基质, 将处方量的 CTE-SMEDDS 加入至凝胶基质中, 搅拌, 调节 pH 值至 6.0。

方法 2: 将处方量 CTE-SMEDDS、甘油混合, 搅拌得到 CTE-SMEDDS 基质, 加入处方量的卡波姆-980, 同法溶胀, 搅拌, 调节 pH 值至 6.0。

方法 3: 将卡波姆-980、甘油及处方量一半的提取液混合, 同法溶胀得到凝胶基质, 将 CTE-SMEDDS 加入凝胶基质, 搅拌, 调节 pH 值至 6.0。

综合 CTE-SMEDDS-BGs 外观、黏稠度、涂展性和油腻性各项指标, 采用方法 3 更易于形成凝胶, 且黏稠度适宜, 易于涂展, 涂布于皮肤不油腻。因此, 选择方法 3 进行 CTE-SMEDDS-BGs 的制备考察。

2.3.2 卡波姆-980 用量考察 根据上述考察结果, 采用方法 3 制备 CTE-SMEDDS-BGs, 固定稀释倍

数、甘油用量、pH 值, 考察卡波姆-980 用量 0.6%、1.0%、2.0%、3.0% 对 CTE-SMEDDS-BGs 外观及黏稠度等的影响。结果表明, 卡波姆-980 用量较低时, 不易形成凝胶, 但随着卡波姆-980 用量的升高, 黏稠度增加, 涂展性变差, 综合考虑各项指标, 当卡波姆-980 用量为 2.0% 时, 黏稠度好, 涂展性好, 涂布于皮肤不油腻^[24]。因此, 选择卡波姆-980 用量为 2.0% 进行下一步考察。

2.3.3 甘油用量考察 根据上述考察结果, 固定稀释倍数、pH 值、卡波姆-980 用量, 按“2.3.2”项方法考察甘油用量为 6%、10%、16%、20% 时对 CTE-SMEDDS-BGs 外观及黏稠度等的影响。从结果可知, 甘油用量越高, CTE-SMEDDS-BGs 在皮肤的油腻感随之增加, 根据《中国药典》2015 年版药用辅料通则的规定, 药用辅料在使用途径和使用量下经合理评估后, 经筛选尽可能用较小的用量, 因此, 综合以上原则, 选择甘油用量为 6% 适宜。

2.3.4 pH 值考察 根据上述考察结果, 固定稀释倍数、卡波姆-980 用量、甘油用量, 按“2.3.2”项方法考察 pH 值为 4.0、5.0、6.0、7.0 时对 CTE-SMEDDS-BGs 外观及黏稠度等的影响。结果表明, pH 值为 4.0 时, 黏度较小, pH 值为 5.0 和 6.0 时, 黏度适中, 另外, 皮肤用药 pH 值也不宜过低, 因此确定凝胶的 pH 值为 6.0。

2.3.5 CTE-SMEDDS-BGs 最佳处方和工艺验证试验 根据上述实验结果, 确定 CTE-SMEDDS-BGs 最佳处方为, 选择方法 3 制备 CTE-SMEDDS-BGs, 卡波姆用量为 2%, 甘油用量为 6%, 加入 5 mL CTE 混合, 水浴加热至 37 °C 并搅拌, 持续 24 h, 溶胀得到凝胶基质, 将处方量的 CTE-SMEDDS 加入至凝胶基质中, 搅拌, 三乙胺调节 pH 值至 6.0 即得 CTE-SMEDDS-BGs, 按此重复 3 次, 外观性状稳定, 重复性好。

2.4 CTE-SMEDDS-BGs 的评价

2.4.1 外观性状 根据最佳处方工艺制备 CTE-SMEDDS-BGs, 观察其外观性状为黄色半透明、黏稠度适中、均匀细腻、涂布于皮肤不油腻, 且易于涂展的胶状凝胶。

2.4.2 黏度测定 取最佳处方和工艺制备所得 3 批 CTE-SMEDDS-BGs 适量, 置于 NDI-1 旋转型黏度仪测定其黏度, 结果表明黏度平均值为 4.98×10^4 mPa·s, RSD 值为 1.53% ($n=3$)。

2.4.3 pH 值测定 根据《中国药典》2015 年版制

剂通则关于凝胶剂的规定,取 3 批 CTE-SMEDDS-BGs 适量,置于 PHS-3C 型 pH 计测定其 pH 值,结果表明 3 批 CTE-SMEDDS-BGs 的 pH 平均值为 6.04, RSD 值为 0.44% ($n=3$)。

3 讨论

红花注射液穴位注射治疗腰椎间盘突出症有显著的治疗效果,但是该疾病长期反复发作,中药注射液顺应性差,且不良反应较多。MPO 具有较好的透皮吸收促进作用,同时还有一定的抗炎和镇痛协助作用,但由于其水溶性差,与 CTE 不能混溶,故本研究采用自微乳制备方法,将薄荷油以乳滴的形式分散在药物水提液中,进行具备一定缓释性能的 CTE-SMEDDS-BGs 皮肤给药系统递送系统制备和药剂学性能研究,以期为方便患者使用,达到长期多次给药,减轻患者痛苦,增加依从性的临床剂型研究提供参考。

乳化剂和助乳化剂的种类对于微乳成乳能力的影响较大。F68 是聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物,作为非离子型乳化剂,其表面活性与结构有关,而 F68 聚氧乙烯占 80%,其中聚氧乙烯链段比例越大,亲水亲油平衡值 (HLB) 值越高,表面活性越强,更易形成 O/W 型微乳。在优选助乳化剂时,伪三元相图结果表明, F68 乳化效果最好,形成微乳区域面积最大,可能所用油相薄荷油与 F68 性质相近有关,有待进一步分析和研究;而 MPO 在 1,2-丙二醇中溶解性很小或者不溶,导致使用 1,2-丙二醇作为助乳化剂时成乳性较差。与此同时, F68 应用于外用制剂时,其与皮肤相容性佳,无毒,无刺激性,可增加皮肤通透性,促进外用制剂中药物的吸收^[25]。调节凝胶制剂适宜的 pH 值范围有利于减小皮肤刺激性,同时由于卡波姆分子结构中含有一定比例的酸性基团,采用三乙胺等碱性物质中和后,才开始溶胀从而形成凝胶,黏度增加。当 pH 值为 6~12 时可获得最大黏度,综合 pH 值考察结果, pH 值为 6 时,黏度、涂展性和油腻感均适中。

参考文献

- [1] 王来银. 红花注射液的临床应用概况 [J]. 中国药物经济学, 2013, 9(4): 477-478.
- [2] 高志成, 胡 晔, 李焱生, 等. 钩活术配合红花穴位注射治疗腰椎间盘突出症的临床观察 [J]. 中国康复, 2015, 30(6): 448-450.
- [3] 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.
- [4] 轩肖玉, 王亚静, 张伟玲, 等. 芒果苷自微乳给药系统的制备及其大鼠体内药动学研究 [J]. 药物评价研究, 2013, 36(3): 166-170.
- [5] 傅春升, 李洪松, 张学顺. 苦参碱固体自微乳制剂的制备及其评价 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(4): 511-514.
- [6] 张 怡, 成雨竹, 区展纶, 等. 橘红素自微乳给药系统的制备及体内吸收研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(8): 833-837.
- [7] 张晓晨, 孙敬蒙, 白彩萍, 等. 姜油树脂自微乳载药体系的设计、表征及体外释放研究 [J]. 华西药学杂志, 2019, 34(2): 136-140.
- [8] 李婉蓉, 王 菲, 陈建波, 等. 1,8-桉叶油素自微乳给药系统的制备及质量评价和细胞摄取研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2418-2426.
- [9] Tiwari N, Sivakumar A, Mukherjee A, *et al.* Enhanced antifungal activity of Ketoconazole using rose oil based novel microemulsion formulation [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018, 47: 434-444.
- [10] Shukla T, Upmanyu N, Agrawal M, *et al.* Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1477-1494.
- [11] 马闪闪, 张志锋, 吕露阳, 等. 白花丹醌传递体凝胶的制备及其体外透皮研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3625-3631.
- [12] Ghorbanzadeha M, Farhadiana N, Golmohammadzadeh S, *et al.* Formulation, clinical and histopathological assessment of microemulsion based hydrogel for UV protection of skin [J]. *Colloids Surf B*, 2019, 179: 393-404.
- [13] Froelich A, Osmalek T, Kunstman P, *et al.* Design and study of poloxamer-based microemulsion gels with naproxen [J]. *Colloids Surf A*, 2019, 562: 101-112.
- [14] 朱红梅, 刘 涛, 何秋蓉, 等. 中药经皮凝胶的研究进展 [J]. 中成药, 2018, 40(8): 1811-1814.
- [15] 余雅婷, 朱卫丰, 陈丽华, 等. 雷公藤甲素微乳凝胶的制备及体外透皮性能考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(13): 1087-1091.
- [16] 熊慧敏, 杨响光, 张 琳. 积雪草苷自微乳凝胶的制备与体外透皮研究 [J]. 华西药学杂志, 2019, 34(1): 27-32.
- [17] 谢明华, 葛 敏, 高建青. 自微乳凝胶经皮给药制剂的研究与应用进展 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 764-768.
- [18] 卢秀霞, 潘婷婷, 洪于琦, 等. 茶树油自微乳凝胶的制备及其质量评价 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 1892-1900.

- [19] 苑 如, 王 喆, 宋小莉, 等. 薄荷油乳剂经皮给药对小鼠耳肿胀的保护作用 [J]. 山东中医杂志, 2014, 33(4): 296-298.
- [20] 兰 颐, 王景雁, 陶 野, 等. 薄荷油与薄荷醇促进中药成分经皮吸收的对比研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1516-1522.
- [21] 苏 菊, 吴朝花, 姜 丰, 等. 丹皮酚自微乳经皮给药系统的处方优选及药剂学性质评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 11-16.
- [22] 王 瑜, 史亚军, 邹俊波, 等. 红花提取物磷脂复合物的制备及其透膜性研究 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4084-4090.
- [23] 姜 丰, 王 益, 严俊丽, 等. 香茅醇自微乳凝胶的制备及体外抗菌试验 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 8-13.
- [24] 郭红叶, 伊博文, 闫小平, 等. 新型辅料卡波姆在凝胶剂中的应用现状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 371-374.
- [25] Demirci S, Doğan A, Karakuş E, *et al.* Boron and Poloxamer (F68 and F127) containing hydrogel formulation for burn wound healing [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2015, 168(1): 169-180.