

· 研究报告 ·

镰形棘豆总黄酮理化性质及体外经皮渗透性的研究

蔡小辉, 曾棋平, 杨丽娜, 曹毅祥, 陈锦珊 (中国人民解放军联勤保障部队第九〇九医院/厦门大学附属东南医院制剂科, 福建 漳州 363000)

[摘要] 目的 考察镰形棘豆总黄酮的溶解度、表观油水分配系数等理化常数, 研究其体外经皮渗透性能, 为指导其经皮给药剂型设计和制备提供参考。方法 采用紫外分光光度法测定镰形棘豆总黄酮在水及不同溶剂中的溶解度, 同时测定其在正辛醇/水缓冲溶液中的 P 值, 以大鼠离体皮肤为模型, 采用双室渗透扩散装置考察其经皮渗透情况。结果 镰形棘豆总黄酮在甲醇、乙醇及 pH 5.0~7.4 的磷酸盐缓冲液中溶解度较好。镰形棘豆总黄酮的 P 值与溶液 pH 有一定关系, 当 pH 值在 2.5~7.4 时, 随着 pH 值的增加, 总黄酮的 $\lg P$ 值逐渐减小且基本控制在 0.38~1.34 之间。24 h 药物累积透过量为 $155.44 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 时滞为 $(11.52 \pm 0.95) \text{h}$ 。结论 镰形棘豆总黄酮水溶性差, 较易溶于甲醇、乙醇及 pH 5.0~7.4 的磷酸盐缓冲液, 其皮肤透过性不高, 累积透过率较低, 且有一定的时滞, 经皮给药剂型设计时需综合考虑以上特点。

[关键词] 镰形棘豆总黄酮; 理化性质; 溶解度; 表观油水分配系数; 经皮渗透性

[中图分类号] R917

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2019)05-0440-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.05.010

Physicochemical properties and percutaneous penetration of total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge

CAI Xiaohui, ZENG Qiping, YANG Lina, CAO Yixiang, CHEN Jinshan (Department of Pharmacy, No. 909 Hospital of Joint Service Support Force/Southeast Hospital Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou 363000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the physicochemical constants such as the solubility and the apparent oil-water partition coefficient of total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge and study the *in vitro* percutaneous permeability for providing the reference for the design and preparation of transdermal drug formulations. **Methods** The solubility of total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge in water and different solvents were determined by ultraviolet spectrophotometry. The apparent oil-water partition coefficient of n-octanol/water buffer solution was also determined. Percutaneous penetration of total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge was investigated by a double-chamber osmotic diffusion device with rat isolated skin as a model. **Results** The total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge had good solubility in methanol, ethanol and phosphate buffer at pH 5.0-7.4. The apparent oil-water partition coefficient (P) of total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge had a certain relationship with the pH of the solution. At 2.5-7.4, the $\lg P$ value of total flavonoids decreased with increasing pH value and the $\lg P$ value is between 0.38 and 1.34. The cumulative amount of drug in 24 hours is $155.44 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ and the time lag was $(11.52 \pm 0.95) \text{h}$. **Conclusion** The total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge had poor water solubility, but were more soluble in ethanol, methanol and phosphate buffer at pH 5.0-7.4. The skin permeability was not high, and the cumulative transmittances was low with a time lag. The above characteristics should be considered comprehensively in the design of transdermal drug dosage forms.

[Key words] total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge; physicochemical properties; solubility; the apparent oil-water partition coefficient; percutaneous permeability

镰形棘豆 *Oxytropis falcata* Bunge, 系豆科棘

豆属多年生无茎草本植物。据《晶珠本草》记载, 镰形棘豆以根及根茎或全草入药, 被誉为“草药之王”, 是我国青藏高原常用的民间草药之一^[1]。研究表明镰形棘豆主要药理成分有黄酮类、生物碱类、甾体等, 其中黄酮类具有镇痛抗炎、抗氧化、抑菌等生物活性, 在抗肿瘤、抗 2 型糖尿病及防紫外线晒伤等领域已有较多的研究^[2-4]。课题组前期研究发现镰形

[基金项目] 原南京军区科技创新项目(14MS085); 漳州市自然科学基金(ZZ2018J15)

[作者简介] 蔡小辉, 硕士, 药师, 研究方向: 医院制剂研发, Tel: (0596)2975793, Email: 263983109@qq.com

[通讯作者] 陈锦珊, 副主任药师, 研究方向: 医院药学, Email: cjs18659341758@163.com

棘豆总黄酮(total flavonoids from *Oxytropis falcata* Bunge, TFOFB)干预大鼠深Ⅱ度烧伤具有良好效果^[5-6]。而 TFOFB 的指标性成分之一——2',4'-二羟基查尔酮也具有抗炎、镇痛、止血、抗肿瘤、抗菌等多种作用。因此, TFOFB 具有良好的开发前景, 但其与体内吸收、分布、代谢密切相关的溶解度(S)、表观油/水分配系数(LogP)、体外透皮性质等重要理化参数尚未见文献报道。本研究以 TFOFB 含量为指标, 考察 TFOFB 的溶解度、油水分分配系数等理化常数, 其中包括 2',4'-二羟基查尔酮的溶解度、油水分分配系数, 并研究 TFOFB 体外经皮渗透性能, 为下一步经皮给药剂型设计和制备提供实验依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

AUW120D 电子分析天平(精确至 0.01 mg, 日本岛津公司); UV-2550 紫外可见分光光度计(日本岛津公司); LD5-2A 离心机(北京医用离心机厂); SHZ-B 水浴恒温振荡器(常州科迈实验仪器有限公司); DLF30 连续性粉碎机(温州顶历医疗器械有限公司); PHS-3C 型 pH 计(杭州雷磁分析仪器厂); TP-3A 型智能药物透皮扩散实验仪(巩义市科瑞仪器有限公司)。

1.2 试剂

镰形棘豆(购自青海西宁, 经联勤保障部队 909 医院/厦门大学附属东南医院郑绍忠副主任药师鉴定为豆科棘豆属植物镰形棘豆); 芦丁对照品(纯度: 92.6%, 中国食品药品检定研究院, 批号: 100080-200707), 2',4'-二羟基查尔酮对照品(纯度: 99.5%, 湖北巨胜科技有限公司, 批号: 20171121), 甲醇、乙醇、正丁醇、正辛醇、乙酸乙酯、氯仿、石油醚、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸氢二钠、氯化钠、氢氧化钠、三氯化铝、醋酸钠、硫化钠(分析纯), 生理氯化钠溶液为灭菌制剂(科室自制), 水为纯化水(科室自制)。

1.3 实验动物

清洁级 Wistar 大鼠, 雄性, 体重(225±25)g, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 实验动物许可证号: SCXK(沪)2012-0002。

2 方法与结果

2.1 TFOFB 含量测定方法学的建立^[7]

2.1.1 对照品溶液的制备

取干燥至恒重的芦丁对照品约 10 mg, 精密称

定, 置 50 ml 量瓶中。加 60% 乙醇适量, 置 80℃ 水浴中加热, 使溶解, 放冷, 加 60% 乙醇稀释至刻度, 摇匀, 制成 0.2 mg/ml 的对照品溶液, 备用。

2.1.2 线性关系考察

精密量取“2.1.1”项下不同体积的对照品溶液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 ml 分别置入 6 支 25 ml 量瓶中, 各加 0.1 mol/L 三氯化铝溶液 3 ml 与 1 mol/L 醋酸钠溶液 5 ml, 甲醇定容至刻度, 摇匀, 放置 5 min, 同时以相应试剂为空白, 在 273 nm 波长处测定吸光度。以浓度(X, μg/ml)为横坐标, 吸光度值(Y)为纵坐标, 绘制标准曲线, 得回归方程为 $Y=0.035X-0.127(r=0.9999)$ 。结果表明, 芦丁对照品溶液在 8.0~48.0 μg/ml 范围内与吸光度呈良好的线性关系。

2.1.3 TFOFB 含有量测定

精密移取 TFOFB 纯化液 1.0 ml 置 25 ml 量瓶中, 按照标准曲线的制作方法进行显色, 即加入 0.1 mol/L 三氯化铝溶液 3 ml 及 1 mol/L 醋酸钠溶液 5 ml, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 放置 5 min, 以相应试剂为空白, 在 273 nm 波长处测定吸光度。

2.1.4 精密度试验

精密量取对照品溶液 3.0 ml, 按照“2.1.2”项下方法显色, 连续测定 6 次, 根据标准曲线计算 TFOFB 含量, 计算 RSD (n=6), 结果 RSD 为 0.98%, 表明仪器精密度良好。

2.1.5 稳定性试验

精密量取待测溶液 1.0 ml 置 25 ml 量瓶中, 依“2.1.3”项下方法显色, 在 120 min 内, 每隔 20 min 测定一次吸光度, 计算 RSD。结果 RSD 为 1.21%, 表明 TFOFB 纯化液在 120 min 内稳定性良好。

2.1.6 重复性试验

称取 6 份 TFOFB 上样液, 在优化工艺条件下上样和洗脱, 并按“2.1.3”项下方法操作, 测得 TFOFB 含有量 RSD 为 1.03%, 表明该方法重复性良好。

2.1.7 加样回收率试验

将芦丁对照品溶液加到最优提取工艺条件下得到的样品溶液(TFOFB 含量为 23.21 mg/g)中, 然后按“2.1.3”项下方法显色, 测定溶液吸光度, 测得平均回收率为 100.70%, RSD 为 1.24% (n=6)。

2.2 HPLC 测定 2',4'-二羟基查尔酮

2.2.1 对照品溶液的制备

取 2',4'-二羟基查尔酮对照品适量, 精密称定, 置于 50 ml 棕色量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 制成 164.0 μg/ml 的对照品溶液。摇匀, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.2.2 供试品溶液的制备

精密吸取 TFOFB 纯化液 1 ml, 置 10 ml 量瓶中, 加甲醇适量, 超声 5 min, 摇匀并以甲醇稀释至刻度, 经 0.45 μm 滤膜滤过, 即得。

2.2.3 色谱条件

采用 Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm), 以乙腈-0.2% 甲酸 (50:50) 为流动相, 流速 1.0 ml/min; 进样量 10 μl ; 柱温 30℃, 检测波长 365 nm。

2.2.4 线性关系考察

精密吸取对照品溶液 0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、10.0 ml 至 10 ml 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 按“2.2.3”项下色谱条件进样分析, 记录色谱峰面积, 以峰面积对质量浓度 ($\mu\text{g/ml}$) 进行线性回归, 得 2',4'-二羟基查尔酮的回归方程 $Y=84.108X-20.184$, $r=0.9999$, 表明 2',4'-二羟基查尔酮在 8.2~164.0 $\mu\text{g/ml}$ 范围内与峰面积呈良好的线性关系。

2.2.5 精密度试验

分别取低、中、高质量浓度的 2',4'-二羟基查尔酮对照品溶液 (15.8、126.4、252.8 $\mu\text{g/ml}$), 用 HPLC 法在 365 nm 波长处连续测定 6 次峰面积, 计算日内精密度, 分别在 5 d 内每天用 HPLC 测定峰面积, 计算日间精密度。结果 2',4'-二羟基查尔酮低、中、高 3 个质量浓度的日内精密度分别为 1.58%、0.86%、0.75%; 日间精密度分别为 1.98%、0.95%、1.03%, 表明仪器精密度良好。

2.2.6 稳定性试验

取同一供试品溶液, 按“2.2.3”项下色谱条件在 0、1、2、4、6、12 h 进样测定峰面积, 共测定 6 次, 分别测定 2',4'-二羟基查尔酮峰面积值, 结果 2',4'-二羟基查尔酮峰面积值 RSD 为 1.08%, 表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.2.7 重复性试验

按供试品溶液的制备方法制备 6 份 TFOFB-CPL 溶液, 每份测定 3 次, 记录色谱峰面积, 计算得 2',4'-二羟基查尔酮质量分数的 RSD 为 0.78%。

2.2.8 回收率试验

分别精密吸取供试品溶液 1 ml 共 9 份, 置于 10 ml 量瓶中, 分别加入 3 份 1 ml 低、中、高质量浓度的 (32.5、75.0、150 $\mu\text{g/ml}$) 对照品溶液, 混匀, 再加入甲醇稀释至刻度, 超声 5 min, 经 0.45 μm 滤膜滤过, 用 HPLC 测定峰面积并计算加样回收率。结果低、中、高质量浓度的 2',4'-二羟基查尔酮的回收率分别为 102.35%、101.08%、100.05%, RSD 分别为 0.78%、1.25%、1.32% ($n=3$)。

2.3 TFOFB 的提取及纯化^[7-8]

精密称取适量镰形棘豆粗粉, 置圆底烧瓶中, 加入 20 倍量 66% 乙醇回流提取 2 次, 每次 84 min, 过滤, 合并滤液, 作为上样液。以 D-101 大孔树脂上柱, 上样浓度为 275 mg/g, 洗脱剂为 80% 乙醇, 洗脱液减压浓缩真空干燥, 得纯度为 69.08% 的总黄酮粉末。

2.4 TFOFB 溶解度的测定

精密称定 TFOFB 粉末或 2',4'-二羟基查尔酮 0.1 g, 分别加入水、甲醇、乙醇、正丁醇、乙酸乙酯、氯仿、石油醚和不同 pH 的磷酸盐缓冲液各 10 ml 制成过饱和溶液, 于 (37±1)℃、100 r/min 恒温水浴中机械振荡, 24 h 后取样, 分别进行含量测定, 计算 TFOFB 及 2',4'-二羟基查尔酮在不同溶剂中的溶解度, 结果见表 1。由结果可知, 与纯化水相比, TFOFB 在甲醇、乙醇及 pH 5.0~7.4 的磷酸盐缓冲液中溶解度较好; 2',4'-二羟基查尔酮难溶于水, 在乙醇等有机试剂中溶解度显著提高。

表 1 TFOFB 在不同溶剂中的溶解度 ($\bar{x}\pm s$, mg/ml)

溶剂	TFOFB 溶解度	2',4'-二羟基查尔酮溶解度
纯化水	4.38±0.01	0.01±0.0005
甲醇	7.89±0.01	8.64±0.03
乙醇	7.56±0.02	9.71±0.03
正丁醇	3.21±0.01	8.21±0.04
乙酸乙酯	1.90±0.02	9.22±0.02
氯仿	1.15±0.01	0.94±0.04
石油醚	0.25±0.01	0.21±0.03
磷酸盐缓冲液		
pH 1.2	4.67±0.03	—
pH 2.5	6.11±0.02	—
pH 5.0	8.10±0.03	—
pH 6.8	7.10±0.01	—
pH 7.4	7.02±0.03	—
pH 8.0	6.64±0.02	—

2.5 TFOFB 表观油水分配系数的测定

取适量水或不同 pH 的磷酸盐缓冲液于锥形瓶中, 加入等量的正辛醇, 在振荡器上常温振荡 24 h, 使其互相饱和, 静置分层后, 分离两相, 分别保存备用。取适量的 TFOFB 7 份及 2',4'-二羟基查尔酮 1 份, 分别加入被正辛醇饱和的水或缓冲溶液中, 静置后于 4 000 r/min 离心 15 min, 精密吸取上清液 5 ml 置于锥形瓶中, 再分别加入被水/缓冲溶液饱和的正辛醇 5 ml, 于快速混匀器上混匀 10 min, 静置 1 h, 静置后取下层水相溶液以及混合前的水相溶液进行含量测定, 分析 TFOFB 及 2',4'-二羟基查

尔酮在平衡前后的质量浓度,计算表观油水分配系数(P)公式为:

$$P = (C_0 - C_1)/C_1$$

式中, C_0 和 C_1 分别为混合前后下层水相中 TFOFB 的质量浓度。结果见表 2。由结果可知,当 pH 值在 2.5~7.4 时,随着 pH 值的增加,总黄酮的 $\log P$ 值逐渐减小。TFOFB 的 $\log P$ 值在 0.38~1.34 之间。而 2',4'-二羟基查尔酮的 $\log P$ 值为 2.50。

表 2 TFOFB 在不同 pH 缓冲液中的表观油水分配系数(LogP)

溶剂	TFOFB	2',4'-二羟基查尔酮
纯化水	0.38	2.45
磷酸盐缓冲液		
pH 1.2	0.91	—
pH 2.5	1.34	—
pH 5.0	0.80	—
pH 6.8	0.70	—
pH 7.4	0.53	—
pH 8.0	0.72	—

2.6 TFOFB 体外经皮渗透性能研究^[9]

2.6.1 供试品的制备

取 TFOFB 适量,精密称定,加 60%乙醇制备浓度为 10 mg/ml 的供试品溶液。

2.6.2 接收液的选择

以不同溶剂作为接收液,通过考察供试品经皮渗透后的浓度,从而选出适宜的接收液,结果见表 3。

2.6.3 离体皮肤的制备

取同一批次的健康大鼠,适应性喂养 1 周后,用 6%Na₂S 溶液将大鼠胸腹部脱毛,断颈处死,剪下腹部皮肤,去除皮下组织和黏液组织后洗净,置于生理盐水中,放置于冰箱 4℃ 保存备用。

2.6.4 经皮渗透性实验

将制备好的大鼠皮肤角质层朝上固定在改良的 Franz 扩散池上,保持真皮层和接收液密切接触,并确保接收室中无气泡,接收池(扩散面积为 3.4 cm²,容积为 20 ml)中加入 50%乙醇生理盐水作为接收液,内置一磁力搅拌棒,将接收池置于磁力搅拌器上,搅拌速率为 300 r/min,水浴温度为(37±1)℃。分别于 1、2、4、6、8、12、24 h 从接收池中吸取 5 ml,同时补充等量接收液,以满足漏槽条件。取出的接收液依法测定,计算药物累积透过量(Q_n)。透皮实验结束后,取下皮肤,用接收液将皮肤表面残留的供给液洗净,剪碎,加甲醇 5 ml 超声提取 2 次,每次

30 min,取上清液进行紫外分析测定,计算药物的皮肤滞留量(Q_s)和累积透过率(Q),平行操作 3 份,以不同时间的药物累积透过量($Q_n, \mu\text{g}/\text{cm}^2$)对取样时间(t)作曲线,并对曲线中的直线部分进行线性回归,求出的直线斜率即为稳态透皮速率 [$J_s, \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \cdot \text{h})$],直线与 X 轴的交点为时滞(t_{lag}, h)。结果见表 4。药物累积透过量 Q_n 的计算公式为:

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

式中, A 为有效扩散面积, V 为接收液总体积, ρ_n 为第 n 次取样时接收液中药物的质量浓度, ρ_i 为第 i 次取样时接收液中药物的质量浓度, V_i 为取样体积;

$$Q_s = V\rho / A; Q = (Q_{24} \cdot A) / M$$

式中, V 为皮肤提取液总体积, ρ 为皮肤提取液中药物的质量浓度, M 为供给室药液质量。

表 3 接收液的考察试验($n=3, \mu\text{g}/\text{ml}$)

溶剂	TFOFB 溶解度
生理盐水	15.55
40%乙醇生理盐水	22.39
50%乙醇生理盐水	25.64
60%乙醇生理盐水	24.08

表 4 TFOFB 由体外经皮渗透参数($n=3$)

参数	TFOFB
Q_t 方程	$Q=4.613X+52.97$
r	0.969 5
$Q_{24}/(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2})$	155.44
$Q/10^{-4}$	176.16±11.43
$J_s/(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1})$	4.55±0.05
t_{lag}/h	11.52±0.95
$Q_s/(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2})$	45.71±3.56

3 讨论

黄酮类化合物是镰形棘豆的主要活性成分,目前已分离得到的黄酮类化合物多达 20 余种。TFOFB 具有抗氧化、抗纤维化、抑菌等作用,还可作为药效成分用于开发抗紫外线晒伤及抗深 II 度烧伤的外用制剂^[2,6]。药物理化性质的研究是药物制剂设计的基本要素之一,因此,研究 TFOFB 的溶解度与表观油水分配系数具有重要意义,溶解度可影响制剂的吸收和生物利用度,而表观油水分配系数与制剂活性成分的溶解、吸收、分布、转运密切相关。

(下转第 449 页)

sponge *Stylissa sp.* [J]. Heterocycles, 2017, 95(2): 799-806.

[20] 刘雷明, 王国亮, 王建华, 等. AoGDW 肽固相合成工艺研究 [J]. 化学试剂, 2009, 31(11): 871-874.

[21] RIJKERS D T S, KRUIJTZER J A W, KILLIAN J A, et al. A convenient solid phase synthesis of S-palmitoyl transmembrane peptides [J]. Tetrahedron Lett, 2005, 46 (19): 3341-3345.

[22] CHEN Y, LIU C, LIU N, et al. Total synthesis and antibacterial study of cyclohexapeptides desotamide B, wollamide B and their analogs [J]. Chem Biodivers, 2017, 15(1): e1700414.

[23] LIU C, ZOU Y, SONG H, et al. Arylboronate ester protected amino acids as orthogonal building blocks for fmoc solid phase peptide synthesis [J]. Eur J Org Chem, 2017, 2017 (39): 5916-5920.

[24] HUMPHREY J M, CHAMBERLIN A R. Chemical synthesis of natural product peptides: coupling methods for the incorporation of non-coded amino acids into peptides [J]. Chem Rev, 1997, 97(6): 2243-2266.

[25] LIU C, CHEN X, ZHI X, et al. Structure-based development of an osteoprotegerin-like glycopeptide that blocks RANKL/RANK interactions and reduces ovariectomy-induced bone loss in mice [J]. Eur J Med Chem, 2018, 145: 661-672.

[26] HU H, XUE J, SWARTS B M, et al. Synthesis and antibacterial activities of N-glycosylated derivatives of tyrocidine A, a macrocyclic peptide antibiotic [J]. J Med Chem, 2009, 52(7): 2052-2059.

[收稿日期] 2018-10-31 [修回日期] 2019-02-13

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 443 页)

本次研究表明, TFOFB 溶液的亲脂性强于亲水性, 且在弱酸及中性条件下的溶解度较好; 其单体成分 2', 4'-二羟基查尔酮也具有较好的亲脂性。有研究报道, 若化合物的 $\log P$ 值过低 ($\log P < -2$) 则无法穿过脂质膜, $\log P$ 值过高 ($\log P > 3$) 则会因为脂溶性强而难以从细胞另一侧的膜释放出来, 最适宜经皮吸收的 $\log P$ 值为 2.6^[10]。本研究中, TFOFB 的 $\log P$ 值在 0.38~1.34 之间, 表明其具有一定的皮肤透过性, 但透过性不高, 无法实现最适宜经皮吸收的目标。而其单体成分 2', 4'-二羟基查尔酮的 $\log P$ 值为 2.24, 表明透皮吸收性较好。此外, 体外透皮实验得出 TFOFB 累积透过率较低, 且有一定的时滞, 表明 TFOFB 经皮渗透性能差。

综上所述, 若将 TFOFB 开发成经皮给药制剂, 必须综合考察药效成分特点、制剂剂型及制备工艺等进行系统研究。比如, 可加入一定量的表面活性剂、增溶剂、透皮促进剂或物理方法来增强药物的经皮吸收, 也可考虑脂质体、微乳、纳米粒等经皮给药新型载体。其中, 脂质体具有类脂双分子层结构, 可携带药物渗透进入不规则的脂质双分子层, 促进药物透过皮肤, 增加药物的经皮渗透量; 微乳是一种胶体分散体系, 可增加药物溶解度, 提高药物浓度梯度, 促进角质层脂质双层的流动性, 并且其分散相可作为药物储库; 纳米粒是用适宜的高分子材料制成的固态胶体分散系统, 除了可在皮肤形成储库外, 还可通过改变药物在载体-皮肤中的分配系数调控药物的透皮吸收过程。总之, 新型载体可增加药物溶解性, 促进药物的透皮吸收, 同时具有药物储库功

能, 有助于活性成分透过表皮层, 滞留于真皮层, 进而提高制剂的生物利用度。

【参考文献】

[1] 魏学红, 金莉. 藏药镰形棘豆的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(11): 1535-1538.

[2] 陈锦珊, 杨钦磊, 刘晓玲, 等. 藏药镰形棘豆的化学成分、药理作用及毒理学研究进展 [J]. 中国药房, 2016, 27(28): 3945-3948.

[3] 钱江, 陈锦珊, 胡永狮, 等. 镰形棘豆防晒霜对海训官兵日晒伤防护研究 [J]. 东南国防医药, 2012, 14(2): 105-107.

[4] LOU C H, YANG G M, CAI H, et al. 2', 4'-Dihydroxychalcone-induced apoptosis of human gastric cancer MGC-803 cells via down-regulation of survivin mRNA [J]. Toxicol In Vitro, 2010, 24(5): 1333-1337.

[5] LIN X F, CHEN K J, SHI H K, et al. Therapeutic effect and mechanism of Oxytropis falcata gel on deep second-degree burn in rats [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017: 3729547.

[6] 王艺红, 蔡小辉, 曾棋平, 等. 藏药镰形棘豆抗深 II 度烧伤活性部位筛选 [J]. 解放军药学报, 2018, 34(1): 11-14.

[7] 曾棋平, 王艺红, 蔡小辉, 等. 星点设计-效应面法优化镰形棘豆总黄酮的提取工艺 [J]. 中国药师, 2017, 20(5): 801-804.

[8] 蔡小辉, 曾棋平, 杨丽娜, 等. 正交法优化大孔树脂纯化镰形棘豆中总黄酮的工艺 [J]. 解放军药学报, 2018, 34(5): 387-389.

[9] 李俊生, 吕佳佳, 王兴慧, 等. 黄芩总黄酮及其单体的溶解性及体外经皮渗透性能研究 [J]. 中草药, 2014, 45(2): 200-207.

[10] 乔建卫, 裴广庆, 刘向东, 等. 黄芩总黄酮溶解度和表观油水分配系数的测定 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(24): 2026-2028.

[收稿日期] 2018-12-27 [修回日期] 2019-06-12

[本文编辑] 李睿旻