

## • 制剂与炮制 •

## 异补骨脂素纳米结构脂质载体的 制备及其体外透皮研究

庞建云<sup>1,2</sup>, 刘肖<sup>1,2</sup>, 申宝德<sup>2,3</sup>, 沈成英<sup>2</sup>, 连王权<sup>2,3</sup>, 刘娟<sup>1,2</sup>,  
胡春晓<sup>1,2</sup>, 钟芮娜<sup>1,2</sup>, 许润春<sup>1\*</sup>, 袁海龙<sup>2\*</sup>

(1. 成都中医药大学 药学院, 四川 成都 611137;

2. 中国人民解放军空军总医院 药学部, 北京 100142;

3. 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)

**[摘要]** 为增加异补骨脂素的皮肤透过量及滞留量, 提高其生物利用度。该文采用高压均质法制备异补骨脂素纳米结构脂质载体(IPRN-NLC), 以包封率、载药量及平均粒径为评价指标, 运用正交实验优化最佳处方。采用Franze扩散池法考察IPRN-NLC的体外透皮。结果表明, 最优处方固液脂质比为7:3, 药脂比1:30, 表面活性剂1%, 制备的IPRN-NLC平均包封率为(90.25±0.73)%, 平均载药量为(1.56±0.27)%, 平均粒径为(305±1.57) nm; 体外透皮实验显示IPRN-NLC提高了IPRN的皮肤透过量, 且皮肤滞留量是IPRN(水)溶液的3倍。采用高压均质法制备的IPRN-NLC提高了IPRN的皮肤透过量及滞留量, 在经皮给药领域具有广阔的应用前景。

**[关键词]** 异补骨脂素; 纳米结构脂质载体; 体外透皮; 皮肤滞留量

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20170507.001

### Preparation of isopsoralen loaded nanostructured carrier and its *in vitro* transdermal permeation characteristics

PANG Jian-yun<sup>1,2</sup>, LIU Xiao<sup>1,2</sup>, SHEN Bao-de<sup>2,3</sup>, SHEN Cheng-ying<sup>2</sup>, LIAN Wang-quan<sup>2,3</sup>,  
LIU Juan<sup>1,2</sup>, HU Chun-xiao<sup>1,2</sup>, ZHONG Rui-na<sup>1,2</sup>, XU Run-chun<sup>1\*</sup>, YUAN Hai-long<sup>2\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

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

3. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** To increase the permeation and retention of isopsoralen in skin, and improve its bioavailability. Isopsoralen loaded nanostructure liquid carrier (IPRN-NLC) was prepared by high pressure homogenization and optimized by orthogonal experiment with the encapsulation efficiency, drug loading and average particle size as the evaluation indexes. The *in vitro* transdermal permeation of IPRN-NLC was evaluated by Franze diffusion cells. The results showed that solid-liquid lipid ratio of optimum IPRN-NLC formulation was 7:3, drug-lipid ratio of 1:30, 1% surfactant. Under these conditions, IPRN-NLC had an average encapsulation of (90.25±0.73)%, drug loading of (1.56±0.27)% and an average particle size of (305±1.57) nm. The *in vitro* transdermal permeation results showed that IPRN-NLC could increase the amount of IPRN permeated through skin, with 3 times of the epidermal retention as compared with

**[收稿日期]** 2017-03-29

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81573697); 全军重大科研项目计划项目[军后综(2016)450]

**[通信作者]** \* 许润春, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药炮制新工艺及炮制原理, E-mail: 309786953@qq.com; \* 袁海龙, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新型给药系统, Tel: (010) 66928505, E-mail: yhlpharm@126.com

**[作者简介]** 庞建云, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂、新剂型、新技术研究, E-mail: 1063804092@qq.com

IPRN solution. From the results we can know that the IPRN-NLC prepared by high pressure homogenization can improve the permeation and accumulation of IPRN in the skin, with wide application prospects in the field of transdermal administration.

**[Key words]** isopsoralen; nanostructured lipid carrier; *in vitro* transdermal permeation; skin retention

白癜风是由皮肤和毛囊处的黑素细胞内酪氨酸酶的功能减退、丧失所引起的一种常见的色素障碍性皮肤病<sup>[1]</sup>。黑色素合成减少是白癜风发病的直接原因,而酪氨酸酶是皮肤黑素生物合成的关键酶,因此提高酪氨酸酶的活性是治疗白癜风的关键<sup>[2]</sup>。补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实,可用于治疗白癜风、斑秃、牛皮癣以及瘤样皮肤病<sup>[3-5]</sup>。补骨脂中香豆素类成分异补骨脂素(isopsoralen, IPRN)具有光敏性,可以提高酪氨酸酶的活性,促进黑色素合成,是治疗白癜风的主要药效成分<sup>[6]</sup>。然而,IPRN为难溶性物质,不易透皮且在皮肤表皮层滞留量少,生物利用度低,严重制约了其在皮肤领域的应用。

纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)是从固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)发展而来的一种新型纳米给药系统<sup>[7-8]</sup>。NLC是将差异较大的液体脂质加到固体脂质中,增加晶体的混乱度,为药物提供更多容纳空间,不仅提高了载药量,还避免了放置过程中药物泄漏、包封率的降低,提高了药物的稳定性<sup>[9-10]</sup>。同时,NLC具有良好的皮肤黏附性,覆盖于皮肤后会在皮肤表面形成一层稠密的薄膜,发挥水合效应,从而促进药物的透皮吸收,提高了药物的生物利用度,因此NLC是经皮给药的一种良好的载体,越来越受到广泛的关注<sup>[11]</sup>。

为增加其在皮肤的滞留量,提高药物的生物利用度,充分发挥药物的疗效,本实验采用高压均质法将IPRN制成纳米结构脂质载体,通过正交试验优化处方,并对IPRN-NLC的体外透皮性能进行评价。

## 1 材料

Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);TB-215D电子天平(1/10万,丹佛仪器(北京有限公司));恒温磁力搅拌器(DF-101S集热式恒温加热磁力搅拌器);Nicom380 Z3000纳米激光粒度仪(苏州微流纳米生物技术有限公司);TP-6智能透皮试验仪(天津市鑫洲科技有限公司)

IPRN原料药(质量分数98%,陕西金泰生物工程有限公司,批号xh20160415),IPRN对照品(中国

食品药品检定研究院,批号110738-201614),单硬脂酸甘油酯(GMS,阿法埃莎化学有限公司),Migly-ol® 812(广州威希化工有限公司,批号150420),山嵛酸甘油酯(ATO888,法国嘉法狮,批号158355),大豆磷脂(上海太伟药业有限公司,批号20150201),中碳链三甘酯(MCT,北京风礼精求商贸有限责任公司,批号24561),聚氧乙烯氢化蓖麻油RH40(北京风礼精求商贸有限责任公司,批号19049768EO),蓖麻油(天津市光复精细化工研究所,批号141120),色谱甲醇、乙腈,其他试剂为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 含量测定的方法学建立

#### 2.1.1 色谱条件

Kromasil 100-5C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm, 82592),柱温 25 °C,流动相为乙腈-0.1%磷酸水(38:62),检测波长 246 nm,体积流量 1.0 mL · min<sup>-1</sup>,进样量 10 μL。

#### 2.1.2 溶液的配制

**2.1.2.1 供试品溶液的配制** 精密量取 1 mL IPRN-NLC 至 10 mL 量瓶中,加甲醇破乳并定容至刻度,1万 r · min<sup>-1</sup>离心 10 min,0.45 μm 的微孔滤膜滤过后即得 IPRN-NLC 供试品溶液;同法制得空白 NLC 供试品溶液。

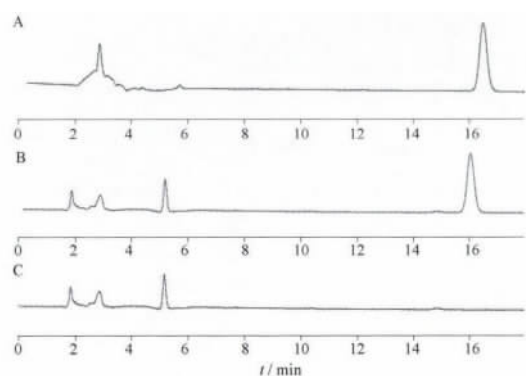
**2.1.2.2 对照品贮备液的制备** 精密称取 IPRN 对照品适量,置 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解并定容至刻度线,即得 0.404 g · L<sup>-1</sup>的 IPRN 对照品储备液,置 4 °C 冰箱中保存备用。

#### 2.1.3 专属性考察

分别取对照品溶液、供试品溶液,在上述色谱条件下分别进样 10 μL,记录色谱图,结果见图 1。IPRN-NLC 的保留时间与对照品保留时间一致,在该检测条件下,空白 NLC 对 IPRN 的含量测定无干扰。

#### 2.1.4 线性关系考察

精密吸取 IPRN 对照品贮备液适量,用甲醇分别配置成质量浓度为 1.617, 8.085, 16.17, 24.255, 32.34 mg · L<sup>-1</sup> IPRN 溶液。按上述色谱条件进行测



A. 对照品; B. IPRN-NLC; C. 空白 NLC。

图 1 异补骨脂素纳米结构脂质载体的 HPLC

Fig. 1 HPLC of IPRN-NLC

定,记录峰面积。以 IPRN 的质量浓度为横坐标 ( $X$ ) 峰面积为纵坐标 ( $Y$ ) 绘制标准曲线,得线性回归方程  $Y = 8\ 613.509\ 16X - 0.091\ 94$ ,  $R^2 = 0.999\ 9$ , 结果表明 IPRN 在  $1.617 \sim 32.34\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  线性关系良好。

### 2.1.5 精密度考察

精密吸取质量浓度为  $16.17\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的 IPRN 对照品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件进样,平行测定 6 次,计算精密度。结果精密度的 RSD 为 0.22%,表明仪器的精密度良好。

### 2.1.6 重复性考察

按照 2.1.2 项下方法平行制备 6 份供试品溶液进样检测,记录峰面积,计算 RSD。重复性 RSD 为 0.080% ( $n=6$ ),表明该试验方法重复性较好。

### 2.1.7 稳定性试验

取 2.1.2 项下的 IPRN-NLC 供试品溶液,分别在 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 进样测定,记录峰面积。结果 RSD 为 0.36%,表明 IPRN-NLC 供试品在 24 h 内稳定。

### 2.1.8 回收率测定

精密吸取 0.6, 0.8, 1.0 mL IPRN 对照品溶液于 10 mL 量瓶中,分别加入 0.5 mL 空白 NLC,加甲醇超声破乳 0.5 h 后定容至刻度线,即得质量浓度分别为  $0.970\ 2$ ,  $1.293\ 6$ ,  $1.617\ \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  供试品溶液。按 2.1.1 项色谱条件进样,分别测定 3 次,计算回收率。测得平均回收率分别为 101.2%, 98.62%, 100.9%, RSD 分别为 0.65%, 0.35%, 0.33%, 表明该方法回收率良好,制剂辅料对 IPRN 的测定无影响。

## 2.2 IPRN 在不同固液脂质中溶解度的测定

测定 IPRN 在不同液体脂质、固体脂质中的溶解度。取过量 IPRN 原料药于安瓿瓶中,分别加入 5 mL Miglyol<sup>®</sup> 812、油酸、蓖麻油、MCT、橄榄油、矿物油,混匀,置恒温磁力搅拌器中,以  $200\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  搅拌 24 h 后,以  $5\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min,取 100  $\mu\text{L}$  上清液于 10 mL 量瓶中,甲醇定容,过  $0.45\ \mu\text{m}$  微孔滤膜,进行 HPLC 分析。分别将相同质量的不同固体脂质分别加热到  $75\ ^\circ\text{C}$  后,在搅拌的条件下向熔融基质中加入过量的 IPRN,IPRN 在不同脂质中的溶解度见表 1。结果表明,IPRN 在 MCT 和 ATO888 中溶解度较大,且 MCT 和 ATO888 有较强的亲和力,故选择 MCT 为液体脂质,ATO888 为固体脂质。

表 1 IPRN 在不同脂质中的溶解度

Table 1 Solubility of IPRN in different lipids

脂质	溶解度/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$
ATO888	38.43
GMS	44.36
硬脂酸	28.14
Miglyol <sup>®</sup> 812	11.9
油酸	10.32
蓖麻油	15.22
橄榄油	9.07
矿物油	0.93
MCT	16.14

## 2.3 IPRN-NLC 的制备

### 2.3.1 高压均质法制备 IPRN-NLC

采用高压均质法制备 IPRN-NLC<sup>[12]</sup>。精密称取处方量 ATO888, MCT 于  $77\ ^\circ\text{C}$  水浴加热到熔融状态,再加入 IPRN 原料药 35 mg,搅拌混匀溶解后作为油相。另称取处方量聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40、大豆卵磷脂于 100 mL 烧杯中,加入 70 mL 蒸馏水,水浴加热至与油相相同的温度,作为水相。在  $77\ ^\circ\text{C}$  条件下,用 1 mL 注射器将水相缓慢匀速注入到搅拌速度为  $1\ 200\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  的油相中,继续搅拌 0.5 h,将得到的初乳在  $1\ \text{万}\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  下高速剪切 3 次,每次 1 min,然后在 88 MPa 条件下,高压均质循环 6 次,在室温下冷却,即得 IPRN-NLC。同法制得不含 IPRN 的空白 NLC。

### 2.3.2 粒径及多分散指数 (PI) 的测定

在室温条件下取 IPRN-NLC 适量,经过稀释后,采用 Winner-802 纳米激光粒度仪测定 IPRN-NLC 的

粒径及PI,测定温度25℃(n=3)。

### 2.3.3 包封率及载药量的测定

本实验采用超滤离心法测定IPRN-NLC的包封率和载药量。精密量取IPRN-NLC分散液0.5 mL,置3万截留相对分子质量的离心超滤管内管中,于1万 r · min<sup>-1</sup>离心10 min,外管滤液置于2 mL量瓶中,甲醇定容至刻度,过0.45 μm微孔滤膜,按HPLC条件进行测定含药量,为W<sub>离</sub>。另取0.5 mL分散液置10 mL量瓶内,甲醇超声破乳30 min,定容至刻度,过0.45 μm微孔滤膜,按HPLC条件进行测定含药量,为W<sub>总</sub>。包封率和载药量计算如下。

$$\text{包封率} = (W_{\text{总}} - W_{\text{游}}) / W_{\text{总}} \times 100\%$$

$$\text{载药量} = (W_{\text{总}} - W_{\text{游}}) / (W_{\text{脂质总量}} + W_{\text{总}} - W_{\text{离}}) \times 100\%$$

式中,W<sub>总</sub>为异补骨脂素纳米脂质载体分散液中的总药量,W<sub>游</sub>为游离药物量,W<sub>脂质总量</sub>为固体脂质及液体脂质的总量。

### 2.3.4 IPRN-NLC 处方优化

**2.3.4.1 试验设计** 在单因素考察结果的基础上,选择药脂比(A)、固液脂质比(B)、表面活性剂浓度(C)为考察因素,以粒径、载药量及包封率为评价指标,采用L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交实验优化IPRN-NLC处方。因本实验为多评价指标的优化试验,包封率及载药量越大越好,而粒径较小时为好,因此,利用综合评分法将各指标统一综合考察。L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交试验因素水平见表2,结果见表3,以载药量、包封率和粒径为评价指标,利用综合加权评分法筛选最佳处方。载药量在制剂中占重要地位,其加权为50;包封率和粒径次之,分别为30、20,总分为100分,以此分为标准对正交试验进行综合加权分析,综合评分 = 50 × (y<sub>i1</sub> - y<sub>1min</sub>) / (y<sub>1max</sub> - y<sub>1min</sub>) + 30 × (y<sub>i2</sub> - y<sub>2min</sub>) / (y<sub>2max</sub> - y<sub>2min</sub>) + 20 × (y<sub>i3</sub> - y<sub>3min</sub>) / (y<sub>3max</sub> - y<sub>3min</sub>)。

表2 单因素试验因素水平

Table 2 Factors and levels of orthogonal design

水平	A	B	C
	药脂比	固液脂质比	表面活性剂浓度/%
1	1/30	8:2	0.5
2	1/40	7:3	1
3	1/50	6:4	2

方差分析见表4,结果表明,极值R反应各因素对实验结果的影响程度,R越大,影响就越大,

表3 正交试验安排及结果

Table 3 Results of orthogonal design

No.	A	B	C	D	y <sub>i1</sub>	y <sub>i2</sub>	y <sub>i3</sub>	综合评分
					包封率/%	载药量/%	粒径/nm	
1	1	1	1	1	83	1.28	380.00	52.71
2	1	2	2	2	91	1.61	345.65	91.71
3	1	3	3	3	95	1.64	215.12	78.97
4	2	1	2	3	89.4	0.91	350.12	40.47
5	2	2	3	1	92.75	1.05	241.94	43.46
6	2	3	1	2	92.34	0.80	223.32	24.19
7	3	1	3	2	95.5	1.18	213.56	52.62
8	3	2	1	3	81	1.35	342.27	51.05
9	3	3	2	1	92.58	1.20	340.33	62.51
K <sub>1</sub>	74.46	48.6	42.65	52.89				
K <sub>2</sub>	36.04	62.07	64.89	56.17				
K <sub>3</sub>	55.39	55.22	58.35	56.83				
R	38.42	13.47	22.25	3.94				

注:D.空白。

即A > C > B > D,其中各因素水平影响度为A<sub>1</sub> > A<sub>3</sub> > A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub> > B<sub>3</sub> > B<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> > C<sub>3</sub> > C<sub>1</sub>。药脂比(A)和表面活性剂浓度(C)对实验结果有显著影响(P < 0.05),为主要影响因素,固液脂质比(B)影响不大。最终确定最优处方为A<sub>1</sub>B<sub>2</sub>C<sub>2</sub>,即药脂比为1:30,固液脂质比为7:3,表面活性剂的浓度为1%。

表4 方差分析

Table 4 Results of analysis of variance

方差来源	离差平方和	均方	F	P
A	2 215.811	1 107.905	112.095	0.009
B	235.521	117.76	11.915	0.077
C	858.184	429.092	43.414	0.023
误差	19.767	9.884		

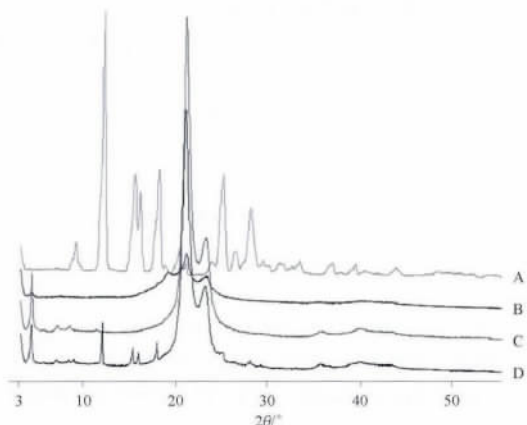
注:自由度均为2。

**2.3.4.2 处方验证** 以最优处方制备3批IPRN-NLC,分别测其包封率、载药量、及粒径。结果显示平均包封率为(90.25 ± 0.73)%、载药量为(1.56 ± 0.27)%、粒径为(305 ± 1.57) nm,表明具有较好的重复性。

### 2.3.5 X射线衍射分析(XRD)

采用X射线衍射(XRD)对IPRN原料药、IPRN-NLC、固态脂质ATO888及IPRN的物理混合物进行表征。分别取适量的上述样品,置于载玻片上压实后,进行XRD分析,结果见图2。由图可知,IPRN在0~40°有多个衍射峰,固态脂质ATO888在20~

25°有 2 个衍射峰,与 IPRN 原料药 XRD 图相比,IPRN 物理混合物在 0 ~ 40°的衍射峰显著减弱,可能是一部分 IPRN 已包裹于脂质中,而从 IPRN-NLC 的 XRD 峰形中可以看出 IPRN 的衍射峰完全消失,表明 IPRN 已被包裹于 NLC 中,以无定型状态存在。



A. IPRN 原料药;B. IPRN-NLC;C. ATO888;D. 物理混合物。

图 2 IPRN-NLC 的 XRD 图

Fig. 2 XRD patterns of IPRN-NLC

## 2.4 体外透皮试验

### 2.4.1 离体皮肤处理方法

取 SD 大鼠,用 10% 水合氯醛麻醉后,剃毛,剥离腹部皮肤,小心剔除皮下脂肪和结缔组织及血管后,用生理盐水冲洗干净,检查其完整性后即可用。

### 2.4.2 透皮扩散试验方法

采用改良的 Franz 扩散池进行试验。将制备好的离体皮肤用滤纸吸干表面水分后固定于 Franz 扩散池的供给池和接受池之间,角质层面向供给池。接受池中加入 13 mL 含 20% 乙醇的 pH 7.4 磷酸盐缓冲液,在接受池中加入磁力搅拌子并排出气泡,使皮肤和接受液充分接触,转速为 350 r · min<sup>-1</sup>,水浴温度为 (37 ± 0.2) °C,扩散池的有效透皮面积为 1.418 cm<sup>2</sup>。供给池分别注入适量 IPRN-NLC 和 IPRN(水)溶液后开始计时,于 0.083,0.25,0.5,0.75,1,2,3,5,7,10,12,24 h 从接受池中取样 1 mL,同时补加同温等量的空白接受液。样品过 0.45 μm 滤膜后进样分析,并计算单位面积的累计透过量(Q<sub>t</sub>)。将 Q<sub>t</sub>对时间 t 进行线性回归,即得透皮动力学方程,所得斜率为透皮速率常数(J<sub>s</sub>, μg · h<sup>-1</sup> · cm<sup>-2</sup>)。Q<sub>t</sub>的计算公式如下。

$$Q_t = \frac{V_i C_i + \sum_{i=1}^{t-1} V_s C_i}{A}$$

式中 Q<sub>t</sub>为 t 时间的累积透过量, V<sub>i</sub>代表接受液的体积(13 mL), C<sub>i</sub>为每个取样点质量浓度(g · L<sup>-1</sup>), V<sub>s</sub>为取样体积(1 mL), C<sub>i</sub>为第 i 次取样测得的接受液中药物浓度, A 为扩散渗透面积(cm<sup>2</sup>)。

体外透皮试验结束后,分别取下鼠皮,用棉签轻轻擦拭皮肤表面,以去除残留药物,生理盐水反复冲洗,滤纸吸干水分,剪下有效皮肤面积,并将皮肤剪碎,移入 5 mL 离心管中,精密加 2 mL 无水甲醇,涡旋 5 min 后,超声 30 min,3 000 r · min<sup>-1</sup>离心 10 min,过 0.45 μm 滤膜进样检测。记录峰面积,计算 IPRN-NLC 和 IPRN 溶液皮肤滞留量。

IPRN 溶液及其 NLC 的透皮结果见图 3,表 5。结果表明,IPRN 溶液及其 NLC 的透皮吸收存在显著性差异,不仅 IPRN-NLC 的 Q<sub>24</sub>及 J<sub>s</sub>明显高于 IPRN 溶液,且表皮滞留量是 IPRN 溶液的 3 倍,说明 NLC 促进了 IPRN 的透皮吸收,提高在的皮肤滞留量,有利于药物充分发挥疗效。

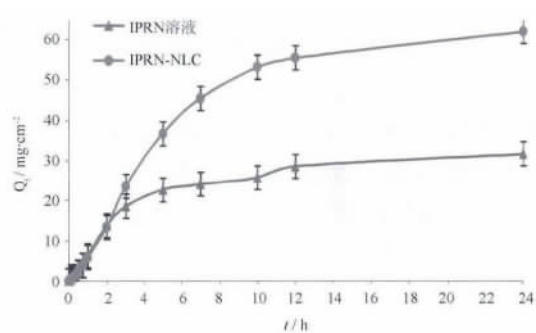


图 3 IPRN 溶液与 IPRN-NLC 经皮 Q<sub>t</sub>-t 关系 (n=3)

Fig. 3 Transdermal Q<sub>t</sub>-t relationship profiles of IPRN solution and IPRN-NLC

表 5 IPRN 溶液与 IPRN-NLC 的透皮参数(̄x ± s, n=3)

Table 5 The permeability parameters of IPRN-NLC and IPRN solution(̄x ± s, n=3)

剂型	Q <sub>24</sub>	J <sub>s</sub>	皮肤滞留量
	/μg · cm <sup>-2</sup>	/μg · h <sup>-1</sup> · cm <sup>-2</sup>	/μg · cm <sup>-2</sup>
IPRN 溶液	31.7 ± 10.81	1.49 ± 0.33	0.39 ± 0.11
IPRN-NLC	62.18 ± 0.68	3.13 ± 0.28	1.17 ± 0.09

## 3 讨论

在 IPRN-NLC 的制备过程中,油相和水相的混

合时的温度需要大于混合脂质熔点,如果油相加入到水相中,油相会先凝固,使油相分散不均匀,会有较大的粒子形成,而水相加入油相则形成的粒子较均匀,所以本实验采用水相加入到油相的方法<sup>[13]</sup>。制备 NLC 常用的几种固体脂质中,IPRN 在 GMS 和 ATO888 中溶解度较大,但以 GMS 为固体脂质时,制备的 NLC 不稳定,放置过程中也会产生沉淀,而 ATO888 制备的 NLC 具有良好的稳定性,且 IPRN 在 ATO888 中有较高的溶解度,固本实验以 ATO888 为药物载体。

IPRN-NLC 的包封率随固液脂质比的降低先增加后降低,可能因为固体脂质减少液体脂质适量增加,液体脂质扰乱固体脂质的固有晶格结构,为药物提供更多的容纳空间,提高药物的包封率;当固液脂质比降为 1 时,体系中形成纳米粒减少,不足以吸附表面活性剂,使多余的表面活性剂形成胶束,增加了药物在水相中的溶解度,导致包封率和载药量降低。

透皮实验研究表明,与 IPRN 溶液相比,IPRN-NLC 显著增加了药物的皮肤透过量及在皮肤中的滞留量,可能是 NLC 可以与皮肤发生水合作用,进而促进药物的透皮吸收,也可能是 NLC 通过毛囊进入皮肤,在皮肤中形成药库,然后缓慢释放药物。此外,NLC 中无刺激性辅料,对皮肤无刺激性,将 IPRN 包裹于 NLC 中不仅降低了其对皮肤的刺激性,而且提高了皮肤滞留量,使药物充分发挥疗效。因此将 NLC 作为 IPRN 的载体,应用于新型皮肤局部给药制剂,具有较大的研究价值。

#### [参考文献]

[1] Niu C, Pang G X, Li G, et al. Synthesis and biological evaluation of furocoumarin derivatives on melanin synthesis in murine B16 cells for the treatment of vitiligo [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, (24):5960.

- [2] Zhou J, Shi W, Li L H, et al. Detection of misdistribution of tyrosinase from melanosomes to lysosomes and its upregulation under psoralen/ultraviolet A with a melanosome-targeting tyrosinase fluorescent probe [J]. *Anal Chem* 2016, 88(8):4557.
- [3] 中国药典. 一部[S]. 2015:187.
- [4] 白鸽,曹学丽,谭莉,等. 补骨脂素和异补骨脂素的分离纯化研究[J]. *北京工商大学学报:自然科学版* 2009, 27(5):1.
- [5] 陈小川,李紫薇,唐慧娴,等. 基于 UHPLC 技术的补骨脂指纹图谱研究[J]. *世界科学技术——中医药现代化*, 2014(4):865.
- [6] Conforti F, Marrelli M, Menichini F, et al. Natural and synthetic furanocoumarins as treatment for vitiligo and psoriasis [J]. *Curr Drug Ther* 2009, 4(1):38.
- [7] 郑娟,沈成英,庞建云,等. 丹参酮 II<sub>A</sub> 纳米结构脂质载体的处方优化及其体外透皮研究[J]. *中国中药杂志* 2016, 41(17):3232.
- [8] Rhythm A, Sameer S, Katiyar, et al. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carrier-based nanotherapeutics in treatment of psoriasis: a comparative study [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, 14(2):165.
- [9] Pardeike Jana, Hommoss Aiman, Muller R H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products [J]. *Int J Pharm* 2009, 366(1/2):170.
- [10] Lav K, Kamla P. Development of thermodynamically stable nanostructured lipid carrier system using central composition design for zero order permeation of econazole nitrate through epidermis [J]. *Pharm Dev Technol* 2013, 18(3):634.
- [11] Pardeike J, Schwabe K, Muller R H. Influence of nanostructured lipid carriers (NLC) on the properties of the Cutanova Nanorepari Q10 cream and the *in vivo* skin hydration effect [J]. *Int J Pharm*, 2010, 396(1/2):166.
- [12] Jia L J, Zhang D R, Li Z Y, et al. Nanostructured Lipid carriers for parenteral delivery of silybin: biodistribution and pharmacokinetic studies [J]. *Colloids Surface B*, 2010, 80(2):213.
- [13] 杜广胜. TPGS 乳化的尼美舒利纳米结构脂质载体的研究[D]. 天津:天津大学, 2013.

[责任编辑 孔晶晶]