

联用纳米技术与促渗剂改善滇白珠提取物的透皮行为

王皎^{1,2},杨月蕊¹,鲁晓蓉¹,折改梅³,王文革^{1,2}

(1. 云南中医药大学 中药学院,云南 昆明 650500; 2. 云南中医药大学 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室,云南 昆明 650500; 3. 北京中医药大学 中药学院,北京 100029)

摘要: 为探究纳米制剂技术和促渗剂对滇白珠提取物透皮性能的影响,分别采用介质研磨法和薄膜分散法,将提取物制备成纳米混悬液和纳米脂质体,测定了其中总黄酮和水杨酸类成分的载药量与包封率。随后,通过 Franz 扩散池法,进一步评估这 2 种制剂在小鼠皮肤上的累积渗透率和皮内滞留量。结果发现,24 h 内,脂质体水杨酸累积渗透量是纳米混悬液的 1.34 倍;皮内滞留量为纳米混悬液的 3.78 倍;不同促渗剂对累积渗透量的影响按照氮酮 \approx 薄荷醇 $>$ 丙二醇 $>$ 无促渗剂的顺序递减,但对皮内滞留量的影响基本可忽略。水杨酸类成分的渗透和滞留均显著高于总黄酮。因此,纳米制剂技术、促渗剂及活性成分的性质均对体外透皮行为产生不同程度的影响,采取综合策略可提高中药制剂的经皮吸收性能。

关键词: 滇白珠;脂质体;纳米混悬液;透皮性能;相互作用

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-8513(2024)06-0705-07

民族药滇白珠为杜鹃花科白珠树属植物滇白珠(*Gaultheria leucocarpa* var. *yunnanensis*)的干燥根或全草,又名满山香、透骨草,是瑶药五大经典药中的“下山虎”^[1]。目前已上市的滇白珠相关制剂包括滇白珠糖浆、金骨莲胶囊、复方透骨香乳膏、枫荷除痹酊,其主要功效为祛风湿、活血瘀,临床主要用于治疗风湿类疾病。滇白珠含有水杨酸甲酯糖苷类、黄酮类、萜类、木脂素类等多种化学成分,其中水杨酸类和黄酮类成分具有明确的抗炎、镇痛作用^[2-4],是滇白珠的主要活性成分。

与口服、注射等途径相比,经皮给药具有避免肝脏首过效应、延长有效作用时间和稳定血药浓度等优势。但多数药物的经皮渗透性不佳,难以达到有效治疗浓度,特别是对于水溶性和油溶性均较差的药物。由于经皮给药制剂在载药量和皮肤渗透方面存在极大限制,选择合适的透皮促渗手段提高其有效成分浓度成为制剂研究的关键。目前常用的促渗手段包括物理方法(微针、离子导入、电致孔和超声波导入等)^[5-6]、化学方法(氮酮、丙二醇等促渗剂)和各类药剂学方法(纳米制剂技术)^[7]。药剂学中常采用纳米技术促进药物透皮吸收,其中纳米结晶载药量高,能显著改善皮肤渗透性^[8];而脂质体技术能包载不同类型药物,并作为“储药库”在角质层累积^[9-10]。因此,这 2 种技术在药物透皮吸收中的应用较广泛。

本研究将滇白珠提取物分别制备为纳米混悬液和脂质体,重点比较 2 种纳米制剂技术和不同促渗剂对其活性成分体外透皮释放行为的影响,旨在为滇白珠相关经皮给药制剂的研发提供参考依据。

1 仪器与材料

1.1 实验仪器与设备

超声波清洗器(上海冠特超声仪器有限公司),T6 新世纪 PC-紫外分光光度计北京普析通用仪器,SF-

收稿日期:2023-03-09.

基金项目:国家自然科学基金(81660665);云南省科技厅重大科技专项计划(202103AC100005);云南省科技厅基础研究计划中医联合专项重点项目(202001AZ070001-011);云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202205AC160038)。

作者简介:王皎(1977-),女,硕士,实验员。主要从事中药药剂学研究。

通信作者:王文革(1977-),女,博士,教授。主要从事天然产物相互作用与高效递释研究。

折改梅(1976-),女,博士,研究员。主要从事中(民族)药药效成分和新药创制研究。

TDL 低速台式大容量离心机(上海菲恰尔分析仪器有限公司),TK-24BL 型透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司),90Plus PALS 激光粒度仪(布鲁克海文),N-1200B 旋转蒸发器(上海泉杰仪器有限公司),EU-K1-20TF 实验室超纯水机(南京欧凯环境科技有限公司).

1.2 试剂与试药

羟丙甲基纤维素(上海运宏化工制剂辅料技术有限公司),吐温 80(广东光华科技股份有限公司),L-薄荷醇、1,2-丙二醇、芦丁对照品、水杨酸对照品(源叶生物科技有限公司),PEG400、二甲基亚砜、三氯甲烷、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氢氧化钠、硝酸铝(天津市风船化学试剂科技有限公司),氮酮(天津市大茂化学试剂厂),卵磷脂(麦克林生物试剂有限公司),胆固醇(罗恩生物试剂有限公司),乙醇(天津市致远化学试剂有限公司),甲醇(广东光华科技股份有限公司),实验用水均为超纯水.除非特别说明,所配制的试液均以质量分数表示.

1.3 实验材料

尾叶滇白珠乙醇提取物(北京中医药大学折改梅研究员课题组提供)、昆明小鼠若干(动物许可证号:SYXK(滇)K2022-0004).

2 实验方法

2.1 溶剂筛选

初步考察滇白珠提取物在 12 种溶剂中的溶解性,包括水、体积分数为 95% 乙醇、2% 吐温 80 水溶液、薄荷醇-冰片共熔物(物质的量比 1:1)、5% 氮酮、丙二醇、1% SDS 水溶液、50% PEG400、油酸、肉豆蔻酸异丙酯、二甲基亚砜和 3% 精氨酸,为后续研究提供参考.参考《中国药典》2020 版凡例项下溶解度测定方法,称取 10 mg 提取物粉末,加入少量溶剂,超声 30 s 后观察溶解情况.逐渐增加溶剂用量直至粉末完全溶解或无法继续溶解;记录溶剂总体积,并估算粗略溶解度.结果表明,10 mg 滇白珠提取物在 0.5 mL 上述溶剂中均不能完全溶解,但乙醇中的溶解量较多且溶解较快.

随后,筛选乙醇水溶液的体积分数.称取 10 mg 提取物粉末,分别加入 300 μ L 体积分数为 30%、50%、70% 和 95% 的乙醇溶液,40 Hz 超声 30 min 观察粉末溶解情况;补加溶剂至 1 500 μ L.超声溶解步骤同上,6 000 r/min 离心 8 min,观察未溶解的粉末量;取适量上清液,经 0.45 μ m 微孔滤膜过滤,并使用紫外分光光度计在 284 nm 波长下测定吸光度值(此波长为提取物溶液的最大吸收波长).

2.2 滇白珠含量测定方法学研究

2.2.1 最大吸收波长的确定

精密称取适量水杨酸对照品,用 PBS 溶液(pH=7.3)配制成质量分数为 0.02 mg/mL 的溶液;精密称取滇白珠提取物,用 PBS 溶液(pH=7.3)溶解稀释成 0.50 mg/mL 的溶液,超声 30 min 作为供试液;使用紫外分光光度计上分别测定上述溶液在 190~800 nm 范围内的最大吸收波长.同法配制芦丁对照品并对滇白珠提取物溶液进行显色处理^[11].先与 1 mL 5% 亚硝酸钠溶液反应 6 min;再 1 mL 10% 硝酸铝溶液反应 6 min;最后加 10 mL 4% 氢氧化钠溶液加水定容,反应 15 min 后,进行紫外光谱测定.

2.2.2 方法学考察

精密称取水杨酸对照品 50.00 mg,加 10 mL PBS 溶液(pH=7.3)溶解,置 100 mL 量瓶中加水定容至刻度;再精密吸取 0.200、0.600、1.000、1.400、1.800 和 2.200 mL 分别置 25 mL 量瓶中,加水至刻度摇匀,配制成质量浓度为 0.004、0.012、0.020、0.028、0.036 和 0.044 mg/mL 的溶液.分别在 296 nm 处测定吸光度 A ,绘制标准曲线,得回归方程为 $A = 0.007 + 24.382C$ ($R^2 = 0.9999$).取 6 份 0.10 mg/mL 的水杨酸对照品溶液进行精密度试验,并分别于 0、2、4 和 6 h 测定稳定性;取 6 份 0.10 mg/mL 的滇白珠供试液测定重现性.

芦丁对照品溶液按照上述相同方法,配制成质量浓度为 0.01、0.03、0.05、0.07、0.09 和 0.11 mg/mL 的溶液;分别在 508 nm 处测定吸光度 A ,绘制标准曲线.

2.3 滇白珠提取物的纳米混悬液及脂质体的制备

采用介质研磨法制备纳米混悬液^[12-13].称取适量羟丙甲基纤维素(HPMC)分别与吐温 80 按照不同质量比例(0:1、1:1、1:2 和 2:3)混合均匀作为助悬剂,加入 10 mL 纯水,配制物质的量分数约为 1% 的助悬剂.称

取 10 mg 滇白珠提取物粉末, 与上述助悬剂以 1:10 质量比混合均匀, 置于 25 mL 小烧杯中, 在磁力搅拌器中调速至 (20 ± 5) r/s, 至少研磨 4 h 以上以除去氧化铅珠. 在不同时间点取样, 置于显微镜下观察并比较粒径形态和尺寸. 结果发现, 研磨时间 8 ~ 16 h 后, 粒径形态变化基本稳定; 当助悬剂质量比为 1:1 时, 粒径达到最小值, 体系均匀稳定. 因此确定 1:1 为制备滇白珠纳米混悬液的最佳助悬剂比例.

采用薄膜分散法制备脂质体^[14]. 分别称量 40 mg 滇白珠提取物、胆固醇, 120 mg 豆磷脂, 混合研磨均匀后置于 15 mL 离心管中, 加入 10 mL 氯仿, 40 kHz 超声 30 min. 上清液转移至旋蒸瓶中, 在 40 °C 水浴中减压蒸发除去有机溶剂. 当瓶壁形成均匀薄膜时, 继续抽真空 15 min, 随后加入 20 mL PBS 缓冲液 (pH = 7.3) 进行薄膜清洗; 将该膜超声处理 30 min, 经过 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 获得脂质体.

2.4 外观形态的表征

分别对滇白珠纳米混悬液及脂质体进行外观观察和微观形态分析. 透射电子显微镜 (TEM) 制样前, 需要将样品适当稀释, 通过 0.45 μm 微孔滤膜, 然后使用磷钨酸溶液进行负染, 最后晾干.

2.5 粒径、Zeta 电位、载药量和包封率的测定

取滇白珠的纳米混悬液或脂质体, 适当稀释后, 使用激光粒度仪分别测定粒径、多分散指数 (PDI)、Zeta 电位, 平行测定 3 次.

取 15 mL 滇白珠脂质体, 10 000 r/min 高速离心 15 min, 取 450 μL 上清液至超滤离心管 (3KD) 中, 再次以 10 000 r/min 高速离心 15 min, 取上清液备用; 另取 1 mL 脂质体, 加入 4 mL 甲醇进行破乳; 上述溶液按 2.2 项下方法, 在 296 和 508 nm 处分别测量吸光度, 计算药物质量浓度; 进一步按公式 (1) 和公式 (2) 计算滇白珠提取物脂质体的载药量 (DL, μg/mL) 和包封率 (EE, %).

$$DL = \text{总药物质量浓度} - \text{游离药物质量浓度}. \quad (1)$$

$$EE = DL / \text{总药物质量浓度} \times 100\%. \quad (2)$$

2.6 体外透皮实验研究

按照上述 2.3 项下制备得滇白珠纳米混悬液 (记为 NC). 分别用 1% 氮酮、1% 薄荷醇、1% 丙二醇和纯水将滇白珠纳米混悬液稀释至 5 mg/mL. 采用透皮扩散试验仪, 设置上室为供给池, 下室为接受池, 扩散池容积 7 mL, 有效扩散面积 2.92 cm², 在 (37 ± 0.5) °C 下恒温水浴, 并以 300 r/min 磁力恒速搅拌.

实验前, 使用推毛器剃除小鼠毛发, 并通过脱颈法处死小鼠. 剪下其背部皮肤, 小心剥离皮下脂肪及黏膜组织, 反复用生理盐水冲洗干净后, 将皮肤保存在适量生理盐水中, 置于 -80 °C 冰箱保存. 每组实验平行使用 3 只小鼠. 使用前, 将冻存的鼠皮解冻, 检查皮肤有无破损, 并固定于供给池和接受池之间, 角质层朝上并密封. 接受池中放入磁子, 并加入 PBS 缓冲液 (pH 7.3), 确保真皮层充分接触接受液, 排除气泡. 向供给池中加入 1 mL 待测样品. 分别于 1、2、4、6、8、10、12 和 24 h 取出 2 mL 接受液, 并及时补充等量新鲜介质. 取出的接收液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 按“2.4”项下紫外分光光度法测定其质量浓度. 并利用下列公式分别计算单位面积累积渗透量 (Q_n , μg/cm), 稳态渗透速率 (J_s , μg/(cm² h)). 按照以上方法分别对含有不同透皮吸收促进剂的滇白珠纳米混悬液与脂质体 (药物质量浓度均为 5 mg/mL, 以提取物计) 进行透皮吸收实验, 每组实验平行 3 次^[15].

$$Q_n = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i}{A}. \quad (3)$$

$$J_s = \frac{dQ}{dT}. \quad (4)$$

式 (3)、(4) 中, A 为扩散池上部鼠皮有效渗透面积, V 为接受池所能乘装接受液体积, V_i 为每个时间点取样量, C_n 为第 n 次取样时接收液中药物质量浓度, C_i 为第 i 次取样时接收液中药物质量浓度. 以时间 t 为横坐标, 单位面积累积渗透量 Q_n 为纵坐标绘制累积渗透曲线. 对所得曲线进行线性回归, 累积渗透曲线的斜率即为经皮渗透速率 J_s (μg/(cm² h)).

体外透皮实验结束后, 沿着扩散池有效透皮面剪下小鼠皮肤, 用浸有生理盐水的棉签轻轻擦去鼠皮表面残留药物, 将处理好的鼠皮剪碎后置于具塞试管中, 精密加入 70% 乙醇 3.00 mL, 超声处理 30 min, 用体积分数为 70% 乙醇补足摇匀, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 分光光度法测定其吸光度. 皮肤滞留量按式 $Q_s = V$

C/A 计算,皮肤滞留量式中 V 为提取鼠皮液总体积, C 为鼠皮提取液药物总质量浓度, A 为扩散渗透面积 (2.92 cm^2).

对不同剂型体外透皮实验结果进行独立样本 t 检验. 将未加促渗剂的混悬液与其他各组比较, 若 $P < 0.01$, $P < 0.05$ 则认为具统计学差异, 通过此分析, 探讨不同剂型和促渗剂添加对透皮促渗效果的影响.

3 实验结果与讨论

3.1 溶剂筛选结果

图1为滇白珠在不同体积分数的乙醇溶液中的吸光度(284 nm , $n=3$). 可以看出, 吸光度值按照 $50\% > 70\% > 95\% > 30\%$ 的顺序依次降低. 因此, 选择体积分数为 50% 的乙醇作为溶剂. 溶剂筛选结果表明, 滇白珠提取物在常用溶剂中的溶解性不足, 即使在二甲基亚砷中的溶解度也低于 30 mg/mL . 由于该提取物为中等极性物质, 在体积分数为 50% 的乙醇中溶解性相对较好, 这可能与其制备方法有关^[2]. 其较差的溶解性对制剂配制和后续透皮吸收研究不利.

3.2 滇白珠含量测定方法学研究结果

3.2.1 最大吸收波长确定结果

如图2所示, 水杨酸对照品溶液与滇白珠提取物供试样品1在(296 ± 1) nm 处有最大吸收, 芦丁对照品溶液与滇白珠提取物供试样品2在(508 ± 1) nm 处有最大吸收.

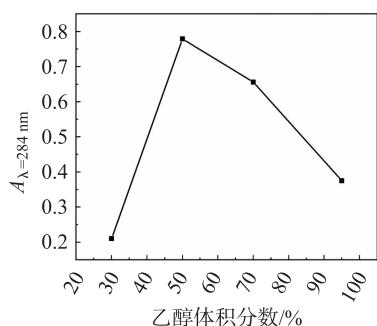


图1 滇白珠的吸光度

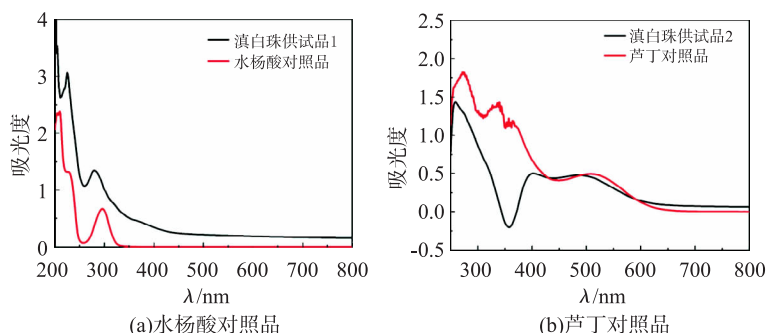


图2 滇白珠提取物紫外分光光度图

3.2.2 方法学考察结果

表1为水杨酸和总黄酮质量分数测定回归方程方法学考察表. 结果表明, 水杨酸和芦丁对照品溶液分别在 $4 \sim 44$ 和 $10 \sim 98.3 \text{ mg/L}$ 的质量浓度范围内均呈现良好的线性关系. 精密性、重现性和稳定性考察均符合要求, 说明该法简便可行.

表1 含量测定回归方程及方法学考察表

成分	波长/ nm	回归方程	R^2	精密度的 RSD/%	稳定性的 RSD/%	重复性的 RSD/%
水杨酸	296 ± 1	$A = 0.007 + 24.382C$	0.9999	0.66	0.85	0.67
总黄酮	508 ± 1	$A = -0.0004 + 8.14C$	0.9999	0.30	1.04	0.57

3.3 滇白珠提取物的纳米混悬液及脂质体外观形态观测

如图3所示, 滇白珠提取物的混悬液外观呈淡黄色(图3a), 其脂质体则呈淡乳白色(图3b), 二者均有明显的丁达尔效应. TEM 表征结果显示, 二者均呈类球形, 混悬液中的提取物粒径较大, 在 $130 \sim 280 \text{ nm}$ 内; 而脂质体粒径较小($40 \sim 100 \text{ nm}$), 外观圆整均匀.

3.4 粒径、Zeta 电位、载药量和包封率测定结果

如表2所示, 滇白珠纳米混悬液平均粒径为 454.79 nm , 多分散指数(PDI)平均为 0.212 , 脂质体平均粒径为 468.2 nm , PDI 平均为 0.262 . 两者粒径均值相差较小, 且均一性较好.

纳米混悬液的 Zeta 电位约 5.54 mV , 脂质体的 Zeta 电位约 -37.94 mV , 脂质体相较于纳米混悬液电位绝对值更大, 表明其体系更稳定. 滇白珠纳米混悬液和脂质体的粒径测量结果相较于透射电镜粒径略大, 这

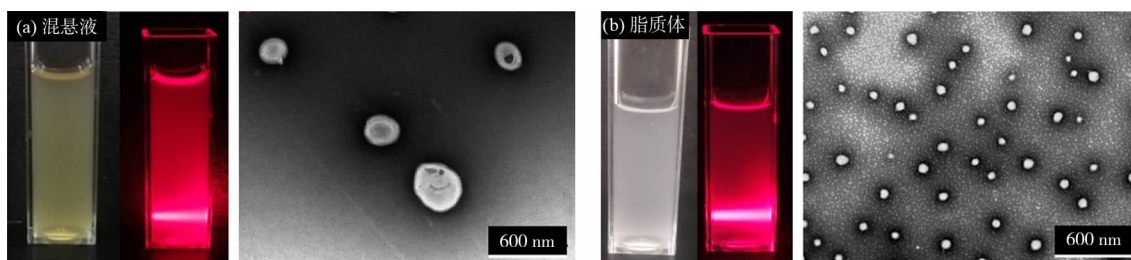


图3 滇白珠纳米混悬液和脂质体的外观及 TEM 图

可能是在 TEM 拍摄前经过稀释和 $0.45 \mu\text{m}$ 滤膜过滤处理, 且拍摄过程中样品经过晾干导致粒径有所变化。

脂质体载药量和包封率结果如表 2 所示, 总黄酮载药量约为 163.60%, 水杨酸载药量约为 14.15%, 二者差异较大; 但包封率差异较小, 均在 81% 左右。

表 2 滇白珠样品粒径、电位、载药量和包封率

供试品	粒径均值/nm	PDI 均值	Zeta 电位均值/mV	成分	DL/(g · mL ⁻¹)	EE/%
纳米混悬液	454.79	0.212	5.54	—	—	—
脂质体	468.2	0.262	-37.94	水杨酸	14.15	81.50
				总黄酮	163.60	80.61

3.5 体外透皮实验

体外透皮实验结果显示, 与空白组相比, 添加不同促渗剂的滇白珠纳米混悬液透皮促渗效果提升不明显 (表 3 和图 4), 这可能由于空白组中, 稳定剂吐温 80 自身具有一定促渗作用。然而, 与未添加促渗剂的纳米混悬液组相比, 添加促渗剂的纳米混悬液在渗透速率和渗透量方面有所增加, 透皮吸收效果得到改善。

对未添加促渗剂的纳米混悬液、添加不同促渗剂的纳米混悬液和脂质体在 24 h 内的累计透过量进行 T 检验。结果发现以水杨酸为指标时, 未加促渗剂的纳米混悬液组与其余各组之间 $P < 0.05$, 均具显著性差异; 以总黄酮为指标时, 除与 1% 丙二醇组 ($P = 0.814$) 相比, 无显著性差异外, 其余组均存在显著差异, 这表明添加促渗剂和改变剂型均能有效促进滇白珠提取物的透皮吸收。

表 3 滇白珠脂质体和不同纳米混悬液皮肤渗透系数

成分	供试品类别	$Q-t$ 方程	R^2	$J_s/(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1})$	$Q_{24}/(\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2})$
水杨酸	混悬液 + 1% 氮酮	$Q = 1.5679t + 40.533$	0.8224	1.57	78.16
	混悬液 + 1% 薄荷醇	$Q = 1.6143t + 40.293$	0.9083	1.61	79.04
	混悬液 + 1% 丙二醇	$Q = 1.5318t + 35.862$	0.9456	1.53	72.63
	混悬液	$Q = 1.4092t + 28.951$	0.9823	1.41	62.77
	脂质体	$Q = 2.6554t + 20.155$	0.7956	2.66	83.88
总黄酮	混悬液 + 1% 氮酮	$Q = 0.9254t + 20.966$	0.7039	0.93	38.21
	混悬液 + 1% 薄荷醇	$Q = 0.9303t + 20.504$	0.7300	0.93	38.59
	混悬液 + 1% 丙二醇	$Q = 0.6995t + 15.437$	0.9528	0.70	31.27
	混悬液	$Q = 0.6974t + 14.198$	0.9780	0.70	30.38
	脂质体	$Q = 1.4158t + 9.3267$	0.7318	1.42	34.61

如图 4 所示, 添加不同促渗剂的滇白珠提取物纳米混悬液与空白组相比, 其药物 Q_s 差异并不显著, 而脂质体组的药物 Q_s 显著高于纳米混悬液组, 水杨酸和总黄酮质量分数约为纳米混悬液组的 3 倍, 表明脂质体组能够促进滇白珠的皮肤渗透和滞留, 有利于透皮吸收。

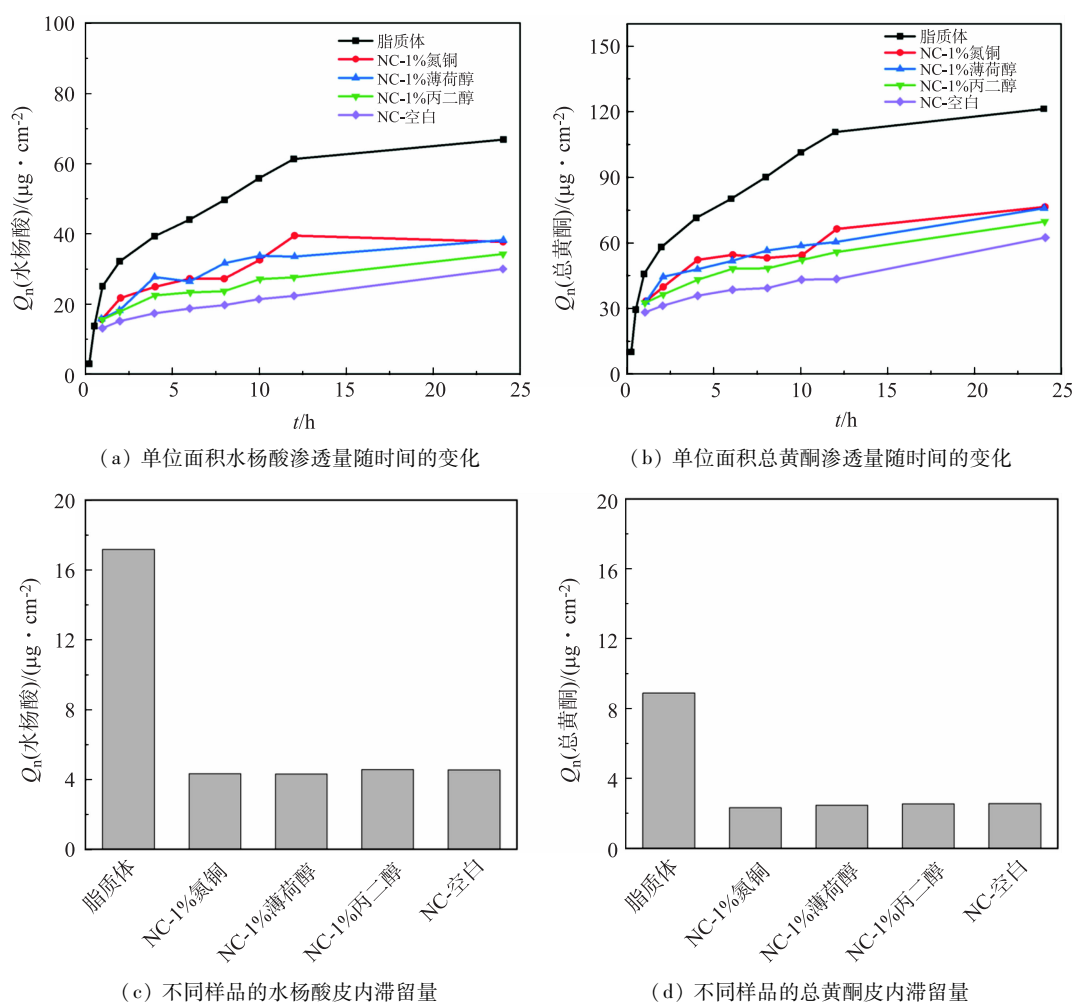


图4 滇白珠脂质体和不同纳米混悬液的体外透皮渗透曲线及皮内滞留量
($n=3$ 纳米混悬液、脂质体载药量均换算为 5 mg/mL)

4 讨论

不同促渗剂对滇白珠提取物的透皮吸收效果具有差异,氮酮和薄荷醇的促渗效果优于丙二醇和无促渗剂,但促渗剂对皮肤内滞留量的影响较小.与脂质体相比,纳米混悬液能显著提高水杨酸和总黄酮的累积渗透量和皮内滞留量.尽管水杨酸与黄酮的理化性质不同,但在纳米技术和促渗剂的作用下,表现出相似的透皮变化趋势,累积透过量及皮内滞留量均高于总黄酮,这可能由于黄酮溶解性极低,而水杨酸类极性适中,与皮肤组织亲和性更高.鉴于中药提取物透皮吸收的复杂性,尤其是在多成分配方中,不同组分的透皮性能可能存在显著差异.本研究为滇白珠外用制剂的开发奠定了基础.未来研究应进一步探索纳米技术和化学促渗剂对不同成分透皮吸收的具体影响,以优化其外用制剂的性能.

参考文献:

- [1] 农志欢,苏华,何飞,等.滇白珠活性部位对腹泻大鼠结肠组织病理学和水通道蛋白3表达的影响[J].中药药理与临床,2021,37(6):54-58.
- [2] 何婷,赵怡程,李鹏跃,等.滇白珠抗炎镇痛活性部位的化学成分研究[J].中草药,2017,48(17):3469-3474.
- [3] 肖壮,朱成华,唐涛,等.滇白珠的药理、毒副作用研究及开发应用进展[J].中国药房,2017,28(26):3726-3729.
- [4] 刘小琳,颜晓云,谢勇武,等.超声波辅助低共熔溶剂提取金银花总黄酮的研究[J].云南民族大学学报(自然科学版),2023,32(4):415-420.
- [5] 王锐,张贝贝,杨婧,等.经皮给药系统中促渗方法的研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(5):2855-2858.
- [6] HAO Y, LI W, ZHOU X, et al. Microneedles - based transdermal drug delivery systems: a review[J]. Journal of Biomedical

- Nanotechnology, 2017, 13(12): 1581 – 1597.
- [7] 马宏丹,王露,郭东艳. 经皮给药系统与新载体的研究进展[J]. 陕西中医, 2017, 38(9): 1319 – 1320.
- [8] 牟东升,廖园,周小顺,等. 纳米结晶药物的研究进展[J]. 医药导报, 2020, 39(9): 1257 – 1261.
- [9] CHEN Y, WU Q, ZHANG Z, et al. Preparation of curcumin – loaded liposomes and evaluation of their skin permeation and pharmacodynamics[J]. Molecules, 2012, 17(5): 5972 – 87.
- [10] ZHANG Y, LIANG R, LIU C. Improved stability and skin penetration through glycosomes loaded with glycyrrhetic acid [J]. International Journal of Cosmetic Science, 2022, 44(2): 249 – 261.
- [11] 李思齐,田景振,侯林. 银桑颗粒提取工艺及包合工艺研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 116 – 119.
- [12] 方宇奇,高崇凯,易军,等. 氟苯尼考纳米结晶的制备及其药剂学性质的考察[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(9): 1065 – 1071.
- [13] 李雨荷,陈小钰,黄妮,等. 槲皮素脂质体制备工艺研究[J]. 农产品加工, 2020, 4(7): 31 – 33.
- [14] 陈观凤,杨馥桢,郑中杰,等. 黄藤素脂质体的制备及其体外透皮研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(1): 115 – 119.
- [15] 朱溶月,杨魏静,常道潇,等. 甘草酸对姜黄素凝胶体外透皮性能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3607 – 3609.

Improved transdermal behavior of *Gaultheria leucocarpa* extract via combined application of nanotechnology and permeation enhancers

WANG Jiao^{1,2}, YANG Yue-rui¹, LU Xiao-rong¹,
SHE Gai-mei³, WANG Wen-ping^{1,2}

(1. School of Chinese Materia Medica and Yunnan Key Laboratory of Southern Medicinal Resource, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 3. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: To investigate the effect of nanotechnology and penetration enhancers on the *in vitro* transdermal performance of *Gaultheria leucocarpa* var. *yunnanensis* extract, the extract was formulated into a nano – suspension and a nano – liposome using media milling and thin – film dispersion methods, respectively. The drug loading and encapsulation efficiency of total flavonoids and salicylic acid components were measured. Subsequently, the Franz diffusion cell method was used to further evaluate the cumulative permeation rate and skin retention of these two formulations on mouse skin. The results showed that within 24 h, the cumulative permeation of salicylic acid in the liposome was 1.34 times that of the nano – suspension, while the skin retention was 3.78 times higher. The effects of different penetration enhancers on the cumulative permeation volume decrease in the order of azone ≈ menthol > propylene glycol > no penetration enhancer, but their effect on skin retention was negligible. The permeation and retention of salicylic acid were significantly higher than those of total flavonoids. Therefore, nanotechnology, penetration enhancers, and the properties of active ingredients all have varying effects on *in vitro* transdermal behavior, and a comprehensive strategy should be adopted to improve the transdermal absorption performance of traditional Chinese medicine formulations.

Key words: *Gaultheria leucocarpa* var. *yunnanensis*; liposomes; nano – suspension; transdermal properties; interaction

(责任编辑 韩 冬)