

金铁锁总皂苷醇质体凝胶的制备及评价

尹子丽¹, 李秀楠¹, 吴 倩¹, 张记璇³, 陈凌云^{3*}, 王海云³

(1. 云南中医药大学云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南 昆明 650000;

2. 云南中医药大学中药学院, 云南 昆明 650000;

3. 云南自由贸易试验区晋之威医药科技有限公司, 云南 昆明 650217)

【摘要】目的 优化金铁锁总皂苷醇质体凝胶的制备工艺, 并对其质量及安全评价。**方法** 以综合评分为主要考察指标, 以卡波姆 940、甘油、丙二醇用量为考察因素设计响应面实验, 优化金铁锁总皂苷醇质体凝胶处方, 对最优处方凝胶进行质量评价, 对比醇质体凝胶及普通凝胶透皮性能, 并以家兔皮肤刺激性实验对其进行用药安全评价。**结果** 金铁锁总皂苷醇质体凝胶最优处方为卡波姆 940 比例 1.95%、甘油比例 7.69%、丙二醇比例 5.75%。所制得的金铁锁总皂苷醇质体凝胶外观为乳白色、半透明状, 且具有良好的物理稳定性和光稳定性, 平均综合评分为 91.0933 分。金铁锁总皂苷醇质体凝胶的 Q_{2h} 为 $118 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, 金铁锁总皂苷凝胶的 Q_{2h} 为 $83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。皮肤刺激性实验显示家兔皮肤刺激评分为 0, 病理切片无组织病理学改变。**结论** 建立的金铁锁总皂苷醇质体凝胶制备方法稳定可行, 所制备的醇质体可有效促进药物的透皮性能, 并具有用药安全性, 具备进一步应用于临床用药的潜能。

【关键词】 金铁锁总皂苷; 醇质体; 凝胶; 处方优化; 质量评价; 安全评价

DOI 标识: doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2024.13.13

【中图分类号】 R283 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-0805(2024)13-2993-06

金铁锁总皂苷是石竹科植物金铁锁 *Psammosilene tunicoides* W. C. Wu et C. Y. Wu 主要化学成分之一, 是金铁锁的特征性成分和活性成分^[1-3]。金铁锁总皂苷镇痛、抗炎作用显著, 并可促进和调节小鼠细胞免疫功能^[4-8], 具有较高的临床应用价值。但金铁锁有毒, 口服金铁锁会造成大鼠心、肺和肾的损伤, 金铁锁总皂苷口服具有急性毒性, 小鼠中毒后嗜睡, 无力, 呼吸急促, 毛耸立, 呼吸衰竭而死, 金铁锁总皂苷还对黏膜具有强刺激性, 并具有强溶血性^[9,10], 限制了金铁锁总皂苷的临床应用。

在目前的药物输送系统中, 脂质体以其良好的生物相容性备受青睐, 脂质体是由磷脂和胆固醇组成的磷脂双分子层构成的封闭囊泡, 能够将水溶性药物和脂溶性药物包裹在囊泡中, 可以包裹难溶性药物穿透皮肤, 避免了口服给药可能的毒副作用, 提高了临床疗效。含醇质体 (ethosomes) 是指含醇量高的脂质体, 醇质体在高浓度乙醇中可以保持结构稳定, 能够促进药物的透皮吸收, 将醇质体分散在凝胶体系中, 凝胶骨架可以提高醇质体的稳定性, 国内外有相关的研究报告^[11-16]。基于此, 本研究将金铁锁总皂苷制备成醇质体凝胶, 并用响应面法考察了脂质体和凝胶的制备工艺, 进行了质量评价, 对比了金铁锁总皂苷醇质体凝胶

和金铁锁总皂苷凝胶的累积渗透量, 为金铁锁总皂苷的进一步开发利用提供了制剂条件。为保证金铁锁总皂苷醇质体凝胶临床用药的安全性, 本文通过动物实验, 对金铁锁总皂苷醇质体凝胶的皮肤刺激性进行制剂安全性评价, 为临床使用提供参考依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

YRE2000A 型旋转蒸发仪 (巩义市予华仪器有限公司); EX225DZH 型电子天平 (奥豪斯仪器有限公司); KQ-400B 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); UV1800PC 型紫外分光光度计 (上海菁华科技仪器); TK-24BL 型透皮扩散试验仪 (上海铂凯科技贸易有限公司); Sorvall ST 8R 型高速离心机 (赛默飞世尔科技有限公司); Q24R 型组织匀浆机 (鼎昊源科技有限公司); 90PlusPALS 型激光粒度仪 (美国布鲁克海文仪器公司)。

1.2 药品与试剂

金铁锁总皂苷为实验室前期提取物; 鱼精蛋白, 1009B022, Solarbio; 卵磷脂, C14209041 (上海麦克林生化科技有限公司); 胆固醇, C12884515 (上海麦克林生化科技有限公司); 卡波姆 940, C12550650 (上海麦克

收稿日期: 2024-04-26; 修订日期: 2024-09-06

基金项目: 云南省科技厅-云南中医药大学应用基础研究联合专项 (202001A2070001-034)

作者简介: 尹子丽 (1982-), 女 (白族), 云南大理人, 云南中医药大学云南省傣医药与彝医药重点实验室高级实验师, 博士学位, 主要从事中药民族药资源开发与利用研究工作。

*通讯作者简介: 陈凌云 (1970-), 男 (汉族), 湖南怀化人, 云南中医药大学中药学院教授, 硕士学位, 主要从事中药制剂开发研究工作。

林生化科技有限公司);脱毛膏,20220328(利洁时家化有限公司);2,4-二硝基氯苯,EV672(吉林省九鼎医药有限公司),致敏浓度 1% 2,4-二硝基氯苯,激发浓度 0.1% 2,4-二硝基氯苯;其他试剂均为常规分析纯试剂。

1.3 实验动物

普通级日本大耳白兔,实验动物生产许可证号:SYXK(滇)K2020-0004,实验动物合格证号:kmu220319,来源于昆明医科大学。

2 方法与结果

2.1 金铁锁总皂苷醇质体的制备

根据实验室前期探索,制备方法为薄膜分散法。处方为金铁锁总皂苷、卵磷脂、胆固醇、磷酸盐缓冲液(PBS,pH=6.8)。磷脂比为 6:1,脂药比为 5:1,PBS:无水乙醇为 1:1,磷脂质量浓度为 10 mg/mL,水化温度为 45℃。

2.2 金铁锁总皂苷醇质体凝胶的制备

参考凝胶剂制备方法^[17],称取 1.0 g 卡波姆 940,均匀分散于 25 mL 蒸馏水中,过夜,使之充分溶胀,得到凝胶基质。取 50 mL 金铁锁总皂苷醇质体与凝胶基质、甘油、丙二醇混合均匀,然后用三乙醇胺调节其 pH 值呈中性,即得。

2.3 Box-Behnken 响应面法优化凝胶制备工艺及结果

2.3.1 实验设计

选择卡波姆 940 用量(A,%)、甘油用量(B,%)、丙二醇用量(C,%)作为影响因素,综合评分作为评价指标,计算公式为综合评分 $Y = [(\text{制剂得分}/\text{最大值}) \times 0.5 + (\text{透皮积累量}/\text{最大值}) \times 0.5] \times 100$,满分为 100 分,根据预实验,制剂得分和透皮积累量的最大值分别是 90 分,120 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,运用响应面法优化处方,建立多元二次回归方程数学模型。实验因素水平见表 1。以综合评分为响应值 Y(分),实验安排及结果见表 2。

表 1 BBD 设计因素水平表 %

水平	A 卡波姆用量	B 甘油用量	C 丙二醇用量
-1	1	5	4
0	2	7.5	6
1	3	10	8

2.3.2 模型拟合

采用 Design-Expert 8.0.6 软件对表 1 中各因素水平进行多元线性回归和二项式拟合,得到多元二次回归模型: $Y = 90.56 - 2.27A + 2.05B - 4.37C + 6.14AB - 4.12AC + 4.50BC - 11.81A^2 - 7.66B^2 - 15.23C^2$ 。对模型采用 F 检验进行方差分析及模型系数显著性检查,结果见表 3 及表 4。

2.3.3 效应面分析

方差分析模型的 $P < 0.0001$,相关系数显著,表明该模型具有统计学意义;失拟项 $P > 0.05$ 表明不显著,说明该模型在整个回归区域内拟合良好,可用于后续优化及分析;多元相关系数 R^2 为 0.9846,表明模型拟合度较好,可准确预测实际情况;校正决定系数为 0.9647,表明模型可解释 96.47% 的效应值变化;因素 A、B、C、AB、AC、BC、 A^2 、 B^2 、 C^2 皆对综合评分有显著影响($P < 0.05$),影响程度依次为 $C > A > B$ 。根据二项式拟合方程,借助 Design-Expert 8.0.6 统计软件在固定其中 2 个因素编码值为中值的情况下绘制其余两因素对包封率影响趋势的三维响应面与二维等高线图,结果见图 1。

表 2 BBD 实验方案及结果

编号	A	B	C	制剂得分	透皮积累量/ $\mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2}$	综合评分
1	1	5	6	67.2	96.06	77.36
2	3	5	6	31.7	97.95	58.42
3	1	10	6	52.6	101.4	71.47
4	3	10	6	60.8	103.97	77.1
5	1	7.5	4	46.6	96.17	65.96
6	3	7.5	4	54.6	99.5	71.79
7	1	7.5	8	45.9	91.2	63.5
8	3	7.5	8	28.2	89.22	52.84
9	2	5	4	57.7	102.23	74.65
10	2	10	4	49.6	95.73	67.44
11	2	5	8	36.8	92.26	58.89
12	2	10	8	60.3	86.85	69.69
13	2	7.5	6	79.5	116.03	92.51
14	2	7.5	6	87.8	103.76	92.01
15	2	7.5	6	82.1	105.28	89.48
16	2	7.5	6	79.4	111.35	90.51
17	2	7.5	6	77.9	107.98	88.27

表 3 方差分析表

方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值
Model	2530.15	9	49.58	< 0.0001
A	41.13	1	7.25	0.0309
B	33.54	1	5.92	0.0453
C	152.43	1	26.88	0.0013
AB	150.92	1	26.62	0.0013
AC	67.98	1	11.99	0.0105
BC	81.09	1	14.30	0.0069
A^2	586.94	1	103.52	< 0.0001
B^2	247.17	1	43.59	0.0003
C^2	976.23	1	172.18	0.0001
残差	39.69	7		
失拟项	27.37	3	2.96	0.1607
误差项	12.32	4		
总差	2569.84	16		

2.3.4 效应面优化和预测

在各因素范围内,以综合评分的最大值为目标得到最优处方:卡波姆 940 用量 1.95%、甘油用量 7.69%、丙二醇用量 5.75%,预测综合评分 90.9673 分。

表 4 误差分析表

统计项目	数值
标准差	2.38
均值	74.23
变异系数/%	3.21
预测误差平方和	457.17
决定系数	0.9846
校正决定系数	0.9647
预测决定系数	0.8221
精密度	20.692

2.4 金铁锁总皂苷醇质体凝胶的质量评价

2.4.1 形态

取金铁锁总皂苷醇质体于透射电镜下观察并拍照。结果,金铁锁总皂苷醇质体粒径外观呈球状,结构完整。其透射电镜图见图 2。

2.4.2 粒径及 Zeta 电位

取金铁锁总皂苷醇质体适量,加水稀释,摇匀,采用纳米粒度电位分析仪测定其粒径和 Zeta 电位,平行测定 3 次。结果,金铁锁总皂苷醇质体的平均粒径为 $(191.63 \pm 35.16) \text{ nm}$ ($RSD = 1.09\%$, $n = 3$);平均电位为 $(-23.96 \pm 2.03) \text{ mV}$ ($RSD = 0.87\%$, $n = 3$),多分散系数为 (0.193 ± 0.021) ($RSD = 1.51\%$, $n = 3$)。

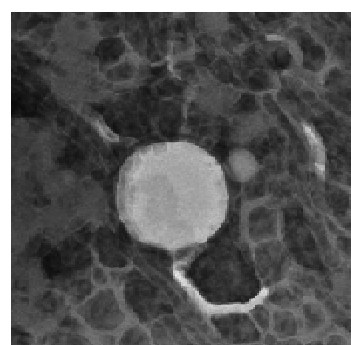


图 2 金铁锁总皂苷醇质体透射电镜图

2.4.3 pH 值

取金铁锁总皂苷醇质体凝胶于烧杯中,加 50 mL 水稀释,测定其 pH 值。平行 3 份操作。结果,金铁锁总皂苷醇质体凝胶的 pH 为 (6.79 ± 0.05) 。

2.4.4 离心稳定性

取金铁锁总皂苷醇质体凝胶置于 EP 管之中,以 3000 r/min 离心 30 min,观察其分层情况,发现无分层、药物析出、出现沉淀等现象,表明试剂离心稳定性良好。

2.5 透皮性能对比

2.5.1 离体皮肤制备

将小鼠脱颈椎处死,刮净腹部毛发后取下皮肤,去除皮下脂肪和血管,生理盐水清洗干净,置于 -20°C 冰箱中冷藏。透皮实验前取出,放到 37°C 生理盐水中自然解冻,浸泡 30 min,再用生理盐水冲洗干净,滤纸吸干备用^[16]。

2.5.2 操作步骤

采用 TK-24BL 型透皮扩散试验仪、Franz 扩散池,设置温度为 $(37 \pm 0.2)^\circ\text{C}$,透皮面积为 3.14 cm^2 ,接受池体积为 5.0 mL,接收液为 pH6.8 的 PBS。将小鼠离体皮肤固定于接收池上,取适量金铁锁总皂苷醇质体凝胶、金铁锁总皂苷凝胶加入供给池中,使其紧贴于皮肤角质层一侧,在扩散池的供给池和接收池之间固定皮肤,各平行 6 份,接收池中注入接收液,使液面完全与皮肤内层接触,在恒温 $(37 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 、300 r/min 下磁力搅拌,于 1,2,4,6,8,10,12h 各吸取 2 mL 透皮接收液,并补加同体积新鲜接收液,取出的接收液加入 8% 乙醇过滤除蛋白后置于 10mL 容量瓶中,显色,以空白凝胶同法接收液显色为空白,在 546 nm 处测定吸光度值计算含量。以单位面积累积渗透量为纵坐标,时间为横坐标绘制累积渗透曲线,见图 3。

2.5.3 结果分析

由图 3 可知,金铁锁总皂苷醇质体凝胶的 Q_{12h} 为 $118 \mu\text{g}/\text{cm}^2$,金铁锁总皂苷凝胶的 Q_{12h} 为 $83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$,金铁锁总皂苷醇质体凝胶的累积渗透量明显比金铁锁总皂苷凝胶高,故将金铁锁总皂苷做成醇质体以后制

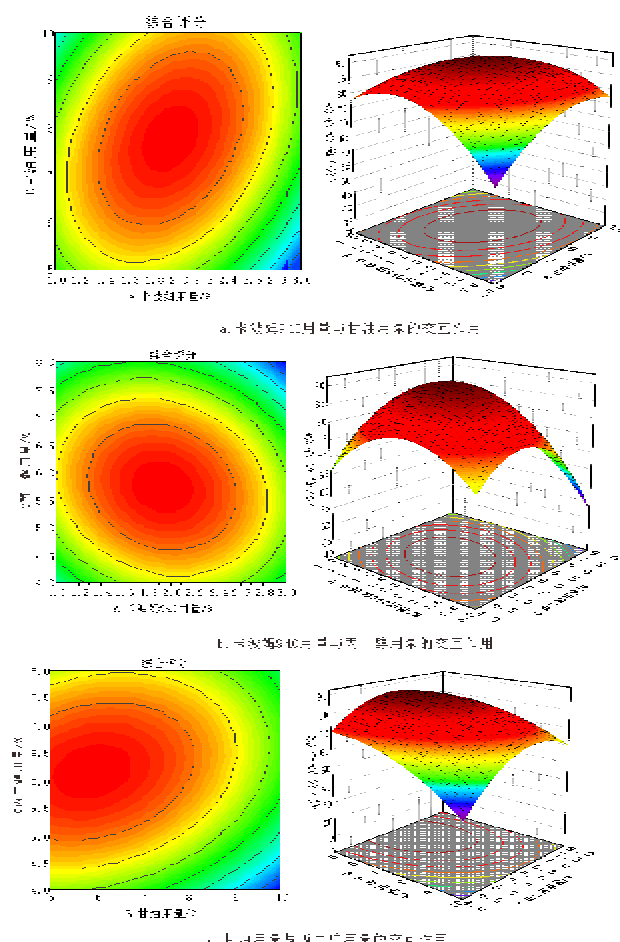


图 1 各因素响应面曲线图

备凝胶可以更好的促进皮肤吸收。

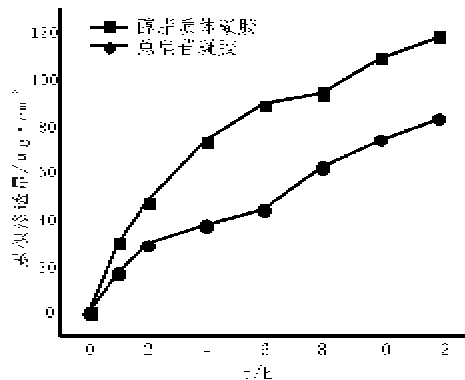


图3 金铁锁总皂苷累积渗透量

2.6 皮肤刺激性实验

2.6.1 实验分组与给药

选择皮肤完好无破损的日本大耳白兔，将其单笼分开饲养5d后，取4只适应性好、雌雄各半的家兔，随机分成2组，分别为完整皮肤组与破损皮肤组。给药前24 h在兔子背部两侧分别选3块3 cm×3 cm的区域进行剃毛，由上至下分别标号为左1、右1、左2、右2、左3、右3，并用温和无刺激的脱毛膏脱毛处理，1d后脱毛处无刺激性红点产生，进行药物皮肤刺激性验证。完整的皮肤组除毛后待用，不再进行处理，用75%乙醇对破损皮肤组进行消毒后，以皮肤渗血为标准，用无菌针头在两侧除毛分区划“#”字，确保两侧的损伤程度一致。取2 mL金铁锁总皂苷醇质体凝胶涂搽于各组家兔左1、右1位置，2 mL空白脂质体凝胶涂搽于各组家兔左2、右2位置，用生理盐水作为空白对照涂搽于各组家兔左3、右3位位置。将两层无菌纱布缠绕在每组给药位置，再加上一层牛皮纸，用生产合格无刺激的医用胶布固定。敷贴4 h后将给药部位清洗干净，肉眼观察家兔皮肤刺激情况并作记录。每日上午9时、下午3时给药2次，同部位给药，连续给药7d，停药后继续观察7d。

2.6.2 观察指标

给药期间每天观察给药部位情况并记录评分两次，给药前1 h记录1次，清洁药物1 h后记录1次。根据相应给药部位的红斑以及水肿的直观表现，包括

但不限于皮肤破溃流脓、角质增厚、皮肤菲薄、色素沉着等明显刺激性情况进行评分。按照皮肤刺激反应评分标准规定的评分标准进行评判^[11]，标准见表5~6，根据评分结果完成刺激性评价。末次给药清除药物后72 h，采用空气栓塞法处死家兔，取给药部位皮肤及皮下组织，进行HE染色，光学显微镜下观察拍照，采集病理图像。

表5 皮肤刺激性评价标准

红斑	水肿	分值	平均分	评价
无红斑	无水肿	0	0~0.49	无刺激
极少数红斑	勉强可见	1	0.5~2.99	轻度刺激
中度红斑	明显可见 (边缘高出皮肤周围)	2	3.0~5.99	中度刺激
大面积红斑	皮肤隆起1mm， 轮廓清晰	3	6.0~8.0	严重刺激
紫色红斑 并形成焦痂	皮肤隆起 1mm以上，或有 水泡或破溃	4		

每组家兔最高分值 = Max(红肿) + Max(水肿) = 8 分
每组刺激指数平均值 = (红斑总分 + 水肿总分) / 动物数量

表6 皮肤刺激强度评价标准

分值	评价
0~0.49	无刺激性
0.5~2.99	轻度刺激性
3.0~5.99	中度刺激性
6.0~8.0	强度刺激性

每组刺激指数平均值 = (红斑总分 + 水肿总分) / 动物数量

2.6.3 结果分析

完整皮肤家兔的药物组、空白对照组与生理盐水组以及破损皮肤家兔的药物组、空白对照组与生理盐水组在给进行药期间和恢复观察期间，均未出现观察指标中刺激现象与其他异常现象，判断皮肤刺激评分为0，皮肤刺激强度为无刺激性。表7中列出了刺激结果均值的计算结果，表8中列出了刺激强度分数。可见金铁锁总皂苷包裹在醇脂质体中给药无刺激性，凝胶性能温和无刺激性。家兔皮肤组织HE染色病理图见图4。

表7 皮肤刺激性评分(̄x±s)

组别	皮肤刺激反应评分								结束给药后			
	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d		1h	24h	48h	72h
完整皮肤药物组	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0
完整皮肤基质组	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0
完整皮肤空白组	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0
破损皮肤药物组	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0
破损皮肤基质组	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0
破损皮肤空白组	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0

n=6

表 8 皮肤刺激强度评分

组别	皮肤刺激强度								结束给药后			
	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d		1h	24h	48h	72h
完整皮肤药物组	无	无	无	无	无	无	无		无	无	无	无
完整皮肤基质组	无	无	无	无	无	无	无		无	无	无	无
完整皮肤空白组	无	无	无	无	无	无	无		无	无	无	无
破损皮肤药物组	无	无	无	无	无	无	无		无	无	无	无
破损皮肤基质组	无	无	无	无	无	无	无		无	无	无	无
破损皮肤空白组	无	无	无	无	无	无	无		无	无	无	无

n = 6

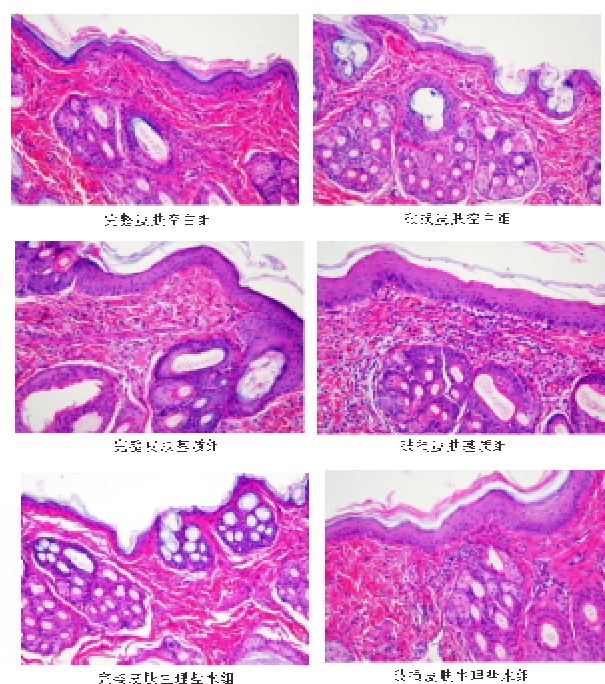


图 4 各组家兔组织病理观察(HE)

3 讨论

金铁锁具有镇痛、抗炎、调节细胞免疫功能的作用,金铁锁总皂苷具有一定的急性毒性,对黏膜有强刺激性,因此有必要进行金铁锁总皂苷外用制剂的开发。前期研究表明,金铁锁总皂苷类成分难以透皮吸收,且不稳定。醇质体制作工艺简单,包封率高,适用于多种药物,且能促进药物的透皮吸收,增加药物的皮肤滞留量,可用于金铁锁总皂苷的透皮吸收;凝胶剂是广泛用于皮肤的给药的常用剂型,可以增加醇质体的稳定性,将所制备得的金铁锁总皂苷醇质体再进一步制备成为凝胶还可以方便患者用药,增加患者的依从性。由实验结果可知,金铁锁总皂苷醇质体凝胶透皮实验的累积透过量明显高于金铁锁总皂苷凝胶,而预实验结果显示金铁锁总皂苷醇质体在凝胶中渗漏率低,更加稳定。

Box - Behnken 响应面法较之正交设计与均匀设计

能克服实验受限于所设定的水平值,不能很好地考察各因素之间的相互作用的缺点。制备出粒径小,Zeta 电位绝对值较大,形状圆整、包封率高的醇质体是制备凝胶的先决条件,本实验通过 Box - Behnken 响应面法考察醇质体的制备工艺,以最优工艺制备的醇质体,通过制剂透皮积累量的综合评分为指标进行凝胶制备工艺的考察,成功优化了金铁锁总皂苷醇质体凝胶的处方,该制剂具有外观均匀细腻,有良好的粘附性、涂展性、稳定性和透皮性能,可作为金铁锁总皂苷制剂的参考。

金铁锁总皂苷醇质体凝胶作为一种透皮凝胶剂,其首要作用部位为体表皮肤,凝胶中的有效成分及基质、辅料等可能对皮肤造成刺激、过敏等不良反应,因此有必要在制剂研究的初期建立动物模型进行外用制剂安全性的探究。在皮肤刺激实验与皮肤过敏试验中,金铁锁总皂苷醇质体凝胶使用过程中均未出现红斑和水肿反应,表明金铁锁包裹进醇质体中,再进一步制备成药性温和的凝胶,有效的避免了金铁锁总皂苷的口服毒性,通过进一步临床实验观察及评价,有望开发成一种新药。

参考文献:

- [1] 赵鑫,王丹,朱瑞良,等.金铁锁的化学成分和药理活性研究进展[J].中草药,2006,37(5):796.
- [2] Wen B, Li B, Suen YH. Chemical Constituents from the Aerial Parts of *Psammosilene tunicoides* [J]. Nat. Prod. Res. Dev, 2014, 26(5):675.
- [3] 毛泽玲,沈云亨,周李刚.金铁锁的化学成分与生物活性的研究进展[J].中华中医药学刊,2016,34(12):2883.
- [4] 陈海卡,邓伟,周兴悦,等.金铁锁基于 NF- κ B 信号通路的体外抗炎作用机制研究[J].云南中医学院学报,2022,45(1):50.
- [5] 何志明,程建军,钱子刚,等.基于 MH7A 细胞迁移、凋亡及 NLRP3 炎性小体探讨金铁锁总皂苷治疗类风湿关节炎的作用机制[J].中药材,2021,44(9):2173.
- [6] 邓伟,钱子刚,刘武林,等.金铁锁及其总皂苷体内抗炎作用分析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(7):165.
- [7] 王学勇,张元,许建阳,等.金铁锁总皂苷镇痛作用及其对佐剂性关节炎大鼠 c-fos 基因的表达式的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(3):94.
- [8] 王学勇,许建阳,邱德文,等.金铁锁总皂苷抗炎镇痛作用及作用

- 机理研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(5): 56.
- [9] 王霖, 张雪, 孔令雷, 等. 仙茅等有毒记载的祛风除湿中药毒性的历史认识与评价[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 157.
- [10] 王学勇, 邱德文, 蒋朝晖. 苗族药物金钱铁链研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(11): 77.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 药物刺激性、过敏性、溶血性研究技术指导原则[S], 2014.
- [12] 肖卫红, 徐宏峰, 张耕, 等. 高乌甲素脂质体凝胶的制备及体外释药特性研究[J]. 中国药房, 2018, 29(15): 2049.
- [13] 郑抗生, 黄靖武, 徐莲英. 全缘千里光载脂质体及其凝胶剂的体外释药比较研究[J]. 中成药, 2013, 35(9): 2027.
- [14] 崔雪惠, 陈世洪, 邱金焱, 等. 欧前胡素柔性脂质体凝胶的制备及质量评价[J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1074.
- [15] 李彩霞, 王雪纯, 余喻先, 等. 中药新型外用制剂的研究进展[J]. 中国药房, 2022, 33(3): 372.
- [16] Tavitou E, Dayan N, Bergelson L, et al. Ethosomes – novel vesicular carriers for enhanced delivery: characterization and skin penetration properties[J]. J Control Release, 2000, 65: 403.
- [17] 王鹏, 汤秀丽, 羊波, 等. 紫杉醇脂质体凝胶剂的制备及其镇痛抗炎作用[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(3): 281.
- [18] 雷雅婷, 张也, 刘隆基, 等. 湿疹凝胶制备工艺优化及质量评价[J]. 中成药, 2022, 44(6): 1745.

Preparation and evaluation of *Psammosilene tunicoids* total saponins ethosome gels

YIN Zi-li¹, LI Xiu-nan¹, WU Qian¹, ZHANG Ji-xuan², CHEN Ling-yun^{2*}, WANG Hai-yun³

(1. Yunnan University of Chinese Medicine, Yunnan Key Laboratory of Dai Medicine and Yi Medicine, Kunming Yunnan 650500, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming Yunnan 650500, China; 3. Yunnan Free Trade Zone Ruizhicheng Pharmaceutical Technology Co. Ltd., Kunming Yunnan 650217, China)

Abstract; Objective To optimize the formulation and preparation technology of *Psammosilene tunicoids* total saponins ethosomes gels, and to evaluate its quality and safety. **Methods** The response surface experiment was designed with the comprehensive score as the main evaluation index, and the proportion of carbomer 940, glycerol and propyl glycol as the investigation factors to optimize the prescription of *Psammosilene tunicoids* total saponins ethosome gels. Evaluate the quality of the best prescription gels, and compared the transdermal performance of ethosome gel with the ordinary gel. And evaluated the drug safety by the rabbit skin irritation experiment. **Results** The optimal prescription of *Psammosilene tunicoids* total saponins ethosome gels was carbomer 940 proportion of 1.95%, glycerol proportion of 7.69% and propyl glycol proportion of 5.75%. The prepared ethosome gels of *Psammosilene tunicoids* total saponins were milky white, translucent, and has good physical stability and light stability, the average comprehensive score was 91.0933. The Q_{12h} of *Psammosilene tunicoids* ethosome gels was $118 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, The Q_{12h} of *Psammosilene tunicoids* total saponins gels was $83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. The skin irritation test showed that the rabbit skin irritation score was 0, and there were no histopathological changes in the pathological sections. **Conclusion** The established preparation method of *Psammosilene tunicoids* total saponins ethosome gels was stable and feasible, and the preparation of *Psammosilene tunicoids* total saponins ethosome could effectively promote the transdermal performance of drugs. And it had medication safety and the potential for further application in clinical medication.

Key words: *Psammosilene tunicoids* total saponins; Ethosome; Gel; Prescription optimization; Quality evaluation; Safety evaluation

(责任编辑: 杜国安)