秋水仙碱类脂囊泡的制备及其经皮渗透性考察

廖士季[1]，廖朗坤[1]，胡艳萍[1]，邱玉琴[1,2]*

（1. 广东药科大学药学院，广东广州 510006；2. 广东省局部精准药物递药制剂工程技术研究中心，广东广州 510006）

摘要：采用 pH 梯度法制备秋水仙碱（**1**）类脂囊泡，并通过单因素试验以包封率为评价指标筛选非离子表面活性剂组成和胆固醇含量。结果表明，最优处方中 Span-60、Tween-80 和胆固醇质量比为 2 ∶ 2 ∶ 1。该优化制品平均粒径为（689.0±3.7）nm，ζ 电位为（－14.11±0.45）mV，包封率为（78.82±0.64）%。初步稳定性试验表明，该制品于 4 ℃贮存 90 d 的包封率无明显变化，泄漏率 <10%。采用改良 Franz 扩散池试验，比较 **1** 水溶液及其类脂囊泡的体外透皮性能。结果显示，**1** 类脂囊泡的体外累积透过量、稳态渗透速率和皮肤滞留量分别为水溶液组的 2.08、1.74 和 1.69 倍。大鼠经皮吸收试验表明，**1**-NS 较 **1** 水溶液能显著增强 **1** 的透皮性能，且具有一定的缓释作用。

关键词：秋水仙碱；类脂囊泡；透皮给药系统；经皮渗透性；药动学

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2022）03-0352-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.03.011

Preparation and Percutaneous Permeability of Colchicine Niosomes

LIAO Shiji[1], LIAO Langkun[1], HU Yanping[1], QIU Yuqin[1,2]*

（*1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006;*

2. Guangdong Provincial Engineering Research Center for Partial Precise Drug Delivery, Guangzhou 510006）

ABSTRACT: The colchicine niosomes（**1**-NS）were prepared by pH gradient method and the formulation parameters, namely the composition of non-ionic surfactants and amount of cholesterol, were optimized by single factor experiment with encapsulation efficiency（EE）as the indicator. The mean particle size, ζ potential and EE of the optimal **1**-NS with the carrier consisted of Span-60, Tween-80 and cholesterol at a mass ratio of 2∶2∶1 were（689.0±3.7）nm,（－14.11±0.45）mV and（78.82±0.64）%, respectively. Preliminary stability test showed that the EE of the optimal **1**-NS had no obvious changes during the storage at 4 ℃ for 90 d, and the leakage rate was lower than 10%. A modified Franz diffusion cell test was carried out to compare the transdermal performances of **1** aqueous solution and **1**-NS *in vitro*. The results showed that the cumulative amount, steady-state permeation rate and skin retention of **1**-NS *in vitro* were 2.08, 1.74 and 1.69 times as high as those of the aqueous solution. The results of percutaneous absorption in rats showed that **1**-NS could significantly enhance the transdermal property of **1** and had a certain sustained-release effect compared with **1** aqueous solution.

Key Words: colchicine; niosome; transdermal drug delivery system; percutaneous permeability; pharmacokinetics

秋水仙碱（colchicine，**1**）是一种生物活性显著的水溶性环庚三烯酚酮类生物碱（tropolone alkaloids），在临床上长期用于治疗急性痛风，也可治疗心包炎、白斑、食道癌、宫颈癌等疾病[1—3]。目前国内市售剂型只有 **1** 的普通片，然而其治疗剂量与中毒剂量非常接近，过量服用易产生明显的消

收稿日期：2021-04-08

基金项目：国家自然科学基金项目（31300763）、广东大学生科技创新培育专项资金项目（pdjh2019b0256）

作者简介：廖士季（1997—），女，硕士研究生，专业方向：药物经皮给药系统。

通信作者：邱玉琴（1984—），女，博士，副研究员，从事药物新剂型与新技术的研究。

E-mail：qiuyq2001@163.com

化道和肝刺激肾功能损害等不良反应[4]，临床应用受限。

经皮给药系统可使药物透过皮肤吸收进入体循环来达到治疗效果，从而避免口服给药带来的首过效应和胃肠道刺激等问题[5]，并能使血药浓度长期维持在治疗窗内，减轻全身不良反应[6]。因此，开发 **1** 的经皮制剂有望降低血药浓度的波动，避免发生不良反应。

然而，由于皮肤角质层的屏障作用，大多数药物经皮递送的效率较低，无法达到治疗剂量。目前有文献报道利用脂质体、醇质体等药物载体来促进 **1** 的经皮渗透[7—8]。但由于磷脂易氧化，脂质体类载体存在一定的稳定性问题，且普通脂质体难以进入皮肤深层；醇质体中高浓度的乙醇可能带来皮肤刺激性问题。因此还需要开发性能更优的药物载体来促进 **1** 的经皮渗透。此外，**1** 的生物利用度低，在体内较难检测，目前报道的 **1** 透皮性能研究大多局限于体外，体内研究较少。因此，研发 **1** 新型经皮给药系统并系统评价其体外和体内透皮性能，具有较大的应用价值。

类脂囊泡（niosomes，NS）是由非离子型表面活性剂自组装形成的载体，结构和特点与脂质体相似，亦有成本低、结构稳定、毒性低等优点，可作为脂质体类经皮给药系统的替代载体[9]。本研究通过制备 **1**-NS 以提高 **1** 的透皮性能，并评价其体内和体外经皮渗透效果，为 **1** 新型经皮给药系统的研究提供帮助。

1 仪器与试药

Scientz-II D 型超声波细胞粉碎机（宁波新芝生物科技股份有限公司）；UV-2550 型紫外 - 可见分光光度计（日本 Shimadzu 公司）；DelsaNano 型纳米粒度分析仪（美国贝克曼库尔特有限公司）；JEM-2100 型高分辨透射电镜（日本电子株式会社）；1260 型高效液相色谱仪（美国安捷伦公司）；TK-24BL 型透皮扩散试验仪（垂直型，上海锴凯科技贸易有限公司）。

1 原料药（上海迈瑞尔化学技术有限公司，含量 98%，批号 76887132）；Span-60 和胆固醇（纯度 95%）（上海麦克林生化科技有限公司）；Tween-60（分析纯，天津致远化学试剂有限公司）；Tween-80（药用级，上海阿拉丁生化科技有限公司）；脱毛膏（利洁时家化有限公司，规格 200 g，批号 20231008 03X）；乙腈为色谱纯，其他试剂为分析纯。

健康雄性 SD 大鼠［(200±20) g，SPF 级，由南方医科大学实验动物中心提供，生产许可证号为 SCXK（粤）2016-0041］。

2 方法与结果

2.1 **1**-NS 的制备

通过 pH 梯度法结合乙醇注入法制备 **1**-NS[10]。首先称取一定量的非离子型表面活性剂、胆固醇和 **1** 于烧杯中，加入无水乙醇 2.5 ml 溶解，在 60 ℃恒温搅拌（640 r/min）下将上述溶液以 1 ml/min 的速度注入枸橼酸缓冲液（pH 4）10 ml 中，继续搅拌至乙醇挥尽。以 1 mol/L 碳酸氢钠溶液调至 pH 7，封闭后继续搅拌 30 min，探头冰浴超声（285 W，开启 4 s，关闭 3 s）7 min 即得。

2.2 **1**-NS 的处方优化

2.2.1 包封率（EE）的测定

取一定浓度的 **1** 水溶液 400 μl 于超滤管（截留分子量 1×10^5）内，离心（6 729×*g*）10 min 后弃去初滤液，使超滤膜预饱和[11]，再加入 **1**-NS 400 μl 于超滤管内，离心（6 729×*g*）30 min。将外管滤液全部转移至 100 ml 量瓶中，用无水乙醇定容，经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后在 349 nm 波长下测定游离药物的含量。此外用无水乙醇将未经超滤的 **1**-NS（400 μl）破乳，经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后测定其总药量。平行试验 3 次，计算 **1**-NS 的 EE。

2.2.2 非离子型表面活性剂的组成

根据表 1 处方，分别称取不同组成的非离子型表面活性剂共 100 mg，均加入胆固醇 15 mg 和 **1** 30 mg，照“**2.1**”项下方法制备 **1**-NS，并测定其 EE。由表 1 可知，Span-60 ∶ Tween-80 质量比为 1 ∶ 1 时所得 **1**-NS 的 EE 最高，可达（78.28±2.57）%，且外观是带有蓝色乳光的白色混悬液。

2.2.3 胆固醇用量

分别称取胆固醇 5、10、15、20、25、50 mg，以及非离子型表面活性剂（Span-60 ∶ Tween-80=1 ∶ 1）100 mg 和 **1** 30 mg，溶于无水乙醇中，照“**2.1**”

表 1　非离子型表面活性剂组成及占比对 EE 的影响（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Tab.1　Effects of Composition and Proportion of Nonionic Surfactants on EE ($\bar{x}\pm s$, n=3)

非离子型表面活性剂的组成及质量占比			EE/%
Span-60	Tween-60	Tween-80	
1	0	0	40.46±1.51
0	1	0	41.57±1.47
0	0	1	23.64±2.53
1	1	0	40.29±6.28
1	0	1	78.28±2.57
1	0	3	68.12±0.43
3	0	1	42.74±3.77

项下方法制备各目标 **1**-NS，并测定 EE，结果见图 1A。筛选出 EE 较高的 4 组 **1**-NS（即 10、15、20、25 mg 组），分别测定其在 4 ℃和室温贮存 48 h 后的 EE，与初始 EE 比较，计算泄漏率（leakage rate，LR），结果见图 1B 和 1C。

结果显示，随胆固醇用量的增加，**1**-NS 的 EE 呈先升后降的趋势，胆固醇为 10、15、20、25 mg 时 **1**-NS 的 EE 达到 75% 以上。因胆固醇对 NS 稳定性的影响较大，进一步考察上述 **1**-NS 的药物泄漏情况。结果表明，虽胆固醇为 10 mg 时制品的 EE 最高，但在 4 ℃和室温贮存 48 h 期间 LR 也高；胆固醇为 25 mg 时 **1**-NS 在 4 ℃和室温贮存 48 h 的 LR 均小于 10%，表明其稳定性较好。因此，确定胆固醇用量为 25 mg，该条件下 **1**-NS 的 EE 为 (78.82±0.64) %。以下试验均采用该条件下所得的 **1**-NS（即 Span-60、Tween-80 和胆固醇质量比为 2 ∶ 2 ∶ 1）进行。

2.3　1-NS 的表征

2.3.1　粒径、多分散性指数（PDI）和 ζ 电位

将新鲜制备的 **1**-NS 稀释一定倍数后置纳米粒度分析仪中测定粒径（入射角 165 °）、PDI 和 ζ 电位（导电系数为 400 μs），检测温度为 25 ℃，结果分别为 (689.0±3.7) nm、0.226±0.009 和 (－14.11±0.45) mV（n=3），表明照优化处方制备的 **1**-NS 粒径为纳米级，且分布均匀，表面带有负电荷。

2.3.2　微观形态

取适量 **1**-NS 置专用铜网上进行吸附，用 2% 磷钨酸溶液负染后挥干，通过透射电镜（TEM）观察并拍摄 **1**-NS 形态，结果见图 2。可见 **1**-NS 呈完整的类球状，大小均一，分散均匀，粘连少。

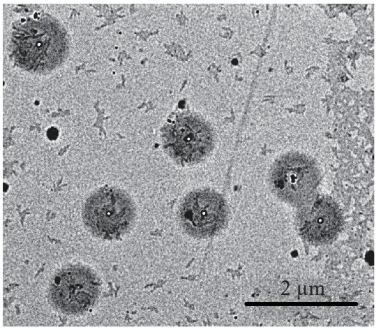
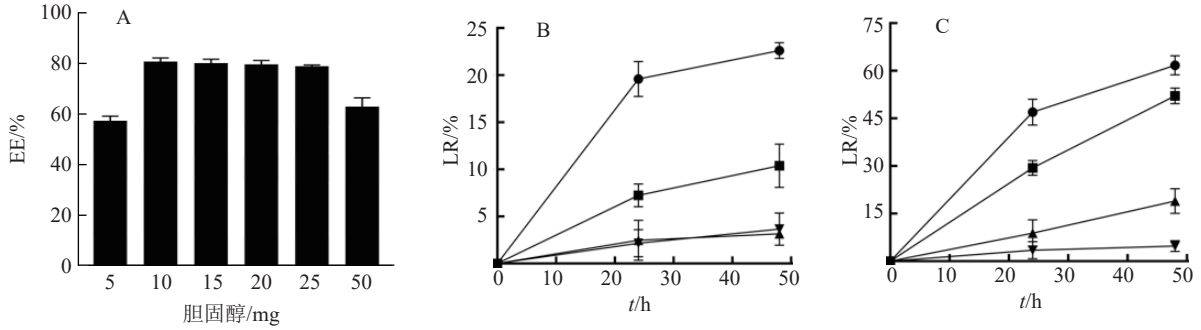


图 2　1-NS 透射电镜照片（×2 500）

Fig.2　TEM Image of **1**-NS (×2 500)



A：胆固醇用量不同处方的 EE，B：4 ℃贮存的泄漏曲线，C：室温贮存的泄漏曲线

●－ 10 mg；■－ 15 mg；▲－ 20 mg；▼－ 25 mg

图 1　不同用量胆固醇制得 1-NS 的 EE 和泄漏曲线（n=3）

Fig.1　EE Values and Leakage Curves of **1**-NS Prepared with Various Amounts of Cholesterol (n=3)

2.4 **1**-NS 处方的稳定性考察

将 **1**-NS 分为 2 组，1 组于 4 ℃贮存，另 1 组于室温贮存；分别于 0、7、14、30、60、90 d 时取样测定 EE。

结果如图 3 所示，**1**-NS 在 4 ℃贮存 90 d 期间的 EE 变化小，LR 小于 10%；而在室温贮存 90 d 期间 EE 变化大，d7 时 LR 大于 10%。因此，该制剂适宜 4 ℃冷藏。

2.5 体外透皮性能研究

2.5.1 色谱条件

色谱柱 Diamonsil C_{18} 柱（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相 乙腈∶水（35 ∶ 65）；检测波长 349 nm；流速 1.0 ml/min；柱温 室温；进样量 20 μl。

2.5.2 线性试验及方法学验证

精密称取一定量的 **1** 原料药，用甲醇溶解后稀释得 120 μg/ml 的贮备液，再用甲醇稀释得质量浓度（*c*）分别为 0.03、0.12、0.6、1.2、6、12、24 μg/ml 的系列标准溶液，并照“**2.5.1**”项下色谱条件进样测定。以 *c* 为横坐标、峰面积 *A* 为纵坐标，进行线性回归，得回归方程为 *A*=52.102*c* − 2.856 3，*r*=0.999 9，线性范围为 0.03 ～ 24 μg/ml。低、中、高浓度样品的加样回收率分别为（95.84±0.74）%、（103.45±0.91）%、（103.88±1.38）%（*n*=3），RSD< 2%，提示方法回收率良好；本法日内、日间 RSD< 2%，满足检测要求。

2.5.3 离体大鼠皮肤的处理

用剃毛刀和脱毛膏去除大鼠背部毛，脱毛 12 h 后处死大鼠，用组织剪剥离大鼠背部皮肤，再刮除皮下脂肪，皮肤于 −20 ℃冷冻贮存。

2.5.4 体外透皮试验

冷冻保存的鼠皮于 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液（PBS，pH 7.4）中解冻后用滤纸吸干水分，然后将皮肤角质层面向给药池（0.785 cm^2），固定在改良 Franz 扩散池的给药池与接收池之间；吸取一定体积的 **1** 水溶液或 **1**-NS（均相当于含 **1** 500 μg）作用于角质层表面，密封给药池，使接收池充满 PBS（满足漏槽条件）。在 37 ℃水浴、300 r/min 转速的条件下试验，分别于 1、2、4、6、8、12、24 h 时从接收池内取出全部样品溶液（及时补充同温等量的 PBS）。样品经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后照“**2.5.1**”项下条件进行含量测定，计算各时间点单位面积皮肤的累积透过量 Q_t，绘制 Q_t-*t* 曲线（图 4），对直线部分进行线性回归，得到的斜率即稳态渗透速率 J_{st}。待第 24 h 时的透皮样品取出后移除给药池中的药物，皮肤取下后用棉签吸干表面水分，将给药部位的皮肤剪碎后加入甲醇 2 ml，超声提取 1 h，上清液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后测定 **1** 含量，计算单位面积皮肤滞留量 Q_r。平行试验 4 次。结果见表 2。可见 **1**-NS 组的 $Q_{24\,h}$ 是 **1** 水溶液组的 2.08 倍，有显著差异（P<0.01）；且 **1**-NS 组的 J_{st} 和 Q_r 分别是 **1** 水溶液组的 1.74 和 1.69 倍。由该结果可知，**1**-NS 的体外经皮渗透性能优于 **1** 水溶液。

2.6 体内透皮吸收试验

2.6.1 给药与取样

取同批大鼠 15 只，随机分成 3 组，分别为 **1** 水溶液灌胃给药组、**1** 水溶液透皮给药组及 **1**-NS 透

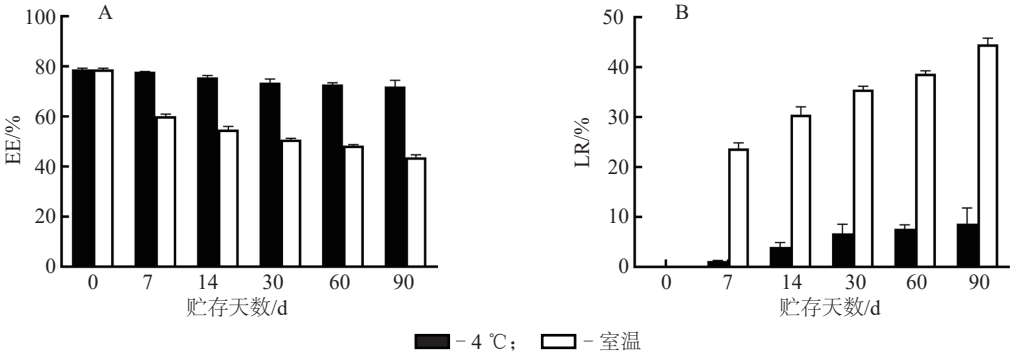


图 3 **1-NS 在 4 ℃和室温贮存 90 d 期间的 EE**（A）**和 LR**（B）（*n*=3）

Fig.3 EE Values（A）and LR Values（B）of **1**-NS Stored at 4 ℃ and Room Temperature for 90 Days（*n*=3）

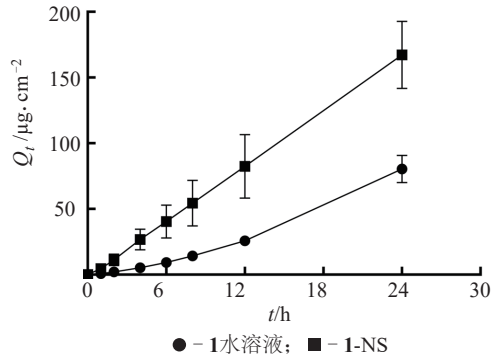


图 4　1 水溶液和 1-NS 的透皮曲线（*n*=4）
Fig.4　Transdermal Penetration Profiles of **1** Aqueous Solution and **1**-NS（*n*=4）

表 2　1 水溶液和 1-NS 的体外渗透参数（$\bar{x}\pm s$，*n*=4）
Tab.2　Transdermal Penetration Parameters of **1** Aqueous Solution and **1**-NS ($\bar{x}\pm s$, *n*=4)

样品	$Q_{24\,h}$/μg·cm^{-2}	J_{ss}/μg·(cm^2·h)$^{-1}$	Q_r/μg·cm^{-2}
1水溶液	80.40±10.33	4.04	6.67±1.13
1-NS	167.21±25.48[1)]	7.03	11.28±4.47

注：[1)] 与 **1** 水溶液相比，有显著差异（*P*<0.01）

皮给药组。给药前均禁食 12 h，并将后 2 组大鼠的背部毛发脱除。灌胃组给予大鼠 **1** 16 mg/kg；其他 2 组则均先裁剪 5.5 cm×8.5 cm 的无纺布，吸取一定体积含 **1** 水溶液或 **1**-NS（均相当于含 **1** 24 mg），敷贴在大鼠背部的毛发脱除区，并用手术贴膜和胶布缠绕固定，480 min 后去除。各组给药后 5、15、30、60、120、240、360 和 480 min 时从大鼠眼眶静脉丛取血 500 μl，离心（10 766×*g*）5 min 分离血浆，血浆样品于 –20 ℃贮存。

2.6.2　血浆样品处理

精密吸取“**2.6.1**”项下的血浆样品 200 μl，加入乙腈 300 μl，涡旋混合后离心（13 458×*g*）10 min，取全部上清液用氮气吹干（55 ℃），加入流动相 150 μl 涡旋复溶，离心（13 458×*g*）5 min，取上清液照“**2.5.1**”项下条件进样检测，计算 **1** 含量。

2.6.3　专属性试验

取 **1** 甲醇对照液（0.34 μg/ml），以及照“**2.6.2**”项下步骤处理后的大鼠空白血浆、**1** 标准血浆样品（2.42 μg/ml）、**1** 水溶液灌胃 5 min 后血浆样品、**1** 水溶液和 **1**-NS 透皮 30 min 后的血浆样品各 20 μl，照“**2.5.1**”项下条件进行检测，所得色谱图如图 5 所示，可见在选定的色谱条件下，血浆内源性物质对 **1** 的含量测定无干扰。

2.6.4　线性试验

将“**2.5.2**”项下的 **1** 贮备液（120 μg/ml）用甲醇稀释成质量浓度分别为 0.3、0.6、1.2、3、6、12、24 μg/ml 的 **1** 系列标准溶液，分别精密量取 20 μl 于离心管中，加入空白血浆 180 μl，照“**2.6.2**”项下步骤处理，制得 **1** 质量浓度（*c*）分别为 0.04、0.08、0.16、0.4、0.8、1.6、3.2 μg/ml 的标准血浆样品，分别照“**2.5.1**”项下条件检测。结果表明，**1** 在 0.04 ～ 3.2 μg/ml 范围内与峰面积（*A*）线性关系良好，所得回归方程为 *A*=39.986*c* – 0.812 1，*r*=0.999 5，定量限为 0.04 μg/ml（*S*/*N*>5）。

2.6.5　精密度、准确率和方法回收率试验

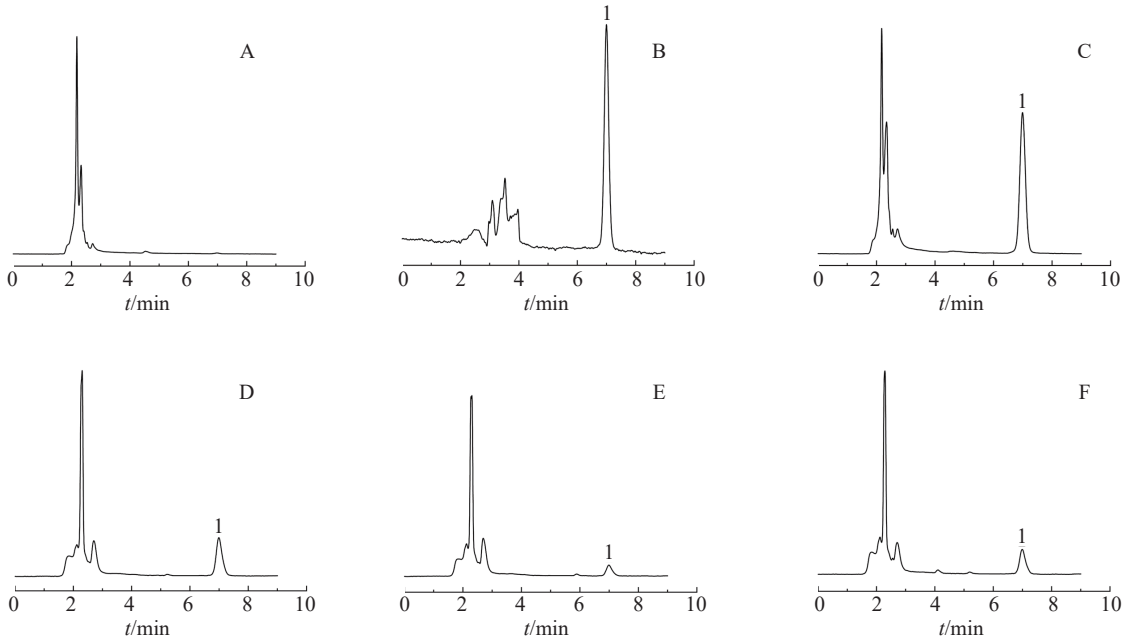
照“**2.6.4**”项下方法配制含 **1** 分别为 0.08、0.4、1.6 μg/ml 的质控血浆样品，于同日内 5 个时间点进样测定，计算得日内 RSD 分别为 3.47%、2.87% 和 9.06%；连续 3 d 测定，计算得日间 RSD 分别为 4.20%、3.14% 和 0.29%。日内、日间 RSD 均低于 15%，符合相关要求。此外，计算得 3 种浓度样品的测量准确度分别为（113.30±3.93）%、（101.28±2.91）% 和（100.16±9.06）%（*n*=5），均在 85%～115% 范围内，符合相关要求。与相同质量浓度的 **1** 对照液的峰面积相比，计算得回收率分别为（91.11±3.51）%、（87.25±2.56）% 和（86.19±7.85）%（*n*=3），也符合相关要求。

2.6.6　稳定性试验

取“**2.6.5**”项下的质控血浆样品，室温放置，分别于 1、2、4、8 h 时取样照“**2.6.2**”项下步骤处理并进样分析，计算得各浓度质控血浆样品中 **1** 质量浓度的 RSD 分别为 3.35%、2.07% 和 4.47%；质控血浆样品反复冻融 3 次，每次冷冻 24 h 后融化取样，照“**2.6.2**”项下方法处理后进样检测，计算得 RSD 分别为 5.10%、2.72% 和 1.15%。以上 RSD 均小于 15%，说明样品的室温短期稳定性和冻融稳定性较好。

2.6.7　药动学试验结果

绘制各组大鼠血浆中的药 - 时曲线，并通过



A：空白血浆，B：**1** 甲醇对照液（0.34 μg/ml），C：**1** 标准血浆样品（2.42 μg/ml），D：**1** 水溶液灌胃 5 min 后血浆样品，E：**1** 水溶液透皮 30 min 后血浆样品，F：**1**-NS 透皮 30 min 后血浆样品

1－**1**

图 5 专属性试验色谱图

Fig.5 Chromatograms for Specificity Test

DAS 2.0 软件计算相关药动学参数。最后以 **1** 水溶液灌胃给药组作为参比，计算经皮给药组的相对生物利用度 *F*。结果见图 6 和表 3。

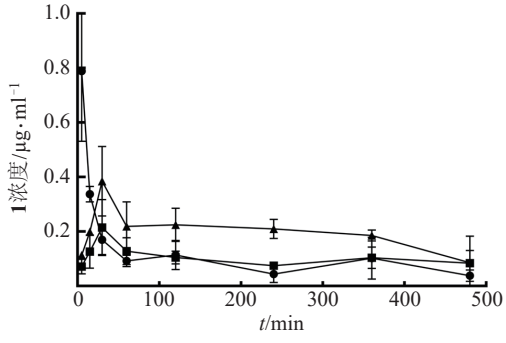
表 3 各组的药动学参数（$\bar{x}\pm s$，n=5）

Tab.3 Pharmacokinetic Parameters in Each Group ($\bar{x}\pm s$, n=5)

药动学参数	**1**水溶液灌胃	**1**水溶液透皮	**1**-NS透皮
t_{max}/min	5	30	30
$MRT_{0\to480\ min}$/min	168.00±15.05	201.52±5.87[1)]	207.50±24.24[1)]
$AUC_{0\to480\ min}$/μg·(ml·min)$^{-1}$	47.56±6.19	55.48±9.73	90.66±18.80[1)]
c_{max}/μg·ml^{-1}	0.79±0.26	0.21±0.10	0.38±0.13
F/%	–	15.55±2.70	25.41±5.27

注：[1)] 与 **1** 水溶液灌胃给药组相比，有显著性差异（P<0.05）

由图 6 和表 3 结果可知，**1** 水溶液灌胃给药组大鼠的血药浓度快速达到峰值，达峰后 **1** 在体内迅速消除，$MRT_{0\to480\ min}$ 为（168.00±15.05）min。而 **1** 水溶液和 **1**-NS 通过透皮给药均能够显著（P<0.05）延长 **1** 在大鼠体内的 $MRT_{0\to480\ min}$，产生一定的缓释效果，同时 t_{max} 延长，血药浓度峰值减小，药 - 时曲线相对平稳。在透皮给药组中，**1**-NS 透皮组的 $AUC_{0\to480\ min}$ 显著高于 **1** 水溶液透皮组（P<0.05），其 c_{max} 和 *F* 亦有所提高，分别为 **1** 水溶液透皮组的 1.81、1.63 倍，说明 **1** 制成 NS 后可有效促进 **1** 的经皮吸收，提高药物的体内生物利用度。



●－**1**水溶液灌胃；■－**1**水溶液透皮；▲－**1**-NS透皮

图 6 大鼠血浆中的药 - 时曲线（n=5）

Fig.6 Drug Plasma Concentration-time Curves of Rats (n=5)

3 讨论

水溶性药物通过被动载药法制备 NS 时 EE 较低，且易造成药物泄露，而采用主动载药法则有利于提高 EE。**1** 与咪喹莫特同为弱碱性药物，适于用 pH 梯度主动载药法制备 NS[12]。

试验表明，囊材组成对 **1**-NS 形成的影响较大。采用 Span-60 与 Tween-80（1 ∶ 1）的组合，**1**-NS 的 EE 较高，原因可能为：① Span-60 的亲水亲油平衡（hydrophilic-lipophilic balance，HLB）值为 4.7，疏水烷基链长，在溶剂中浑浊且不稳定。Tween-80 的 HLB 值虽为 15，亲水性好，但不适合制备 NS，需添加 Span-60 调节 HLB 值至小于 14，以促进其分子在 **1** 表面的吸附[13]；② Tween-80 的凝胶 - 液相转变温度（TC）低，增加了 NS 膜结构的无序性，导致药物容易泄露，而 Span-60 的 TC 较高，可改善 NS 膜的结构[14—15]。**1**-NS 的 EE 随胆固醇用量增加呈先升后降的趋势，经分析，胆固醇上的羟基可与表面活性剂上的烷基形成氢键，故添加适量胆固醇可升高 TC 值、增加 NS 膜的稳定性、减少药物泄露，但过量胆固醇会与药物竞争 NS 内的空间，导致药物的 EE 减小[13]，因此在保证 NS 的稳定性条件下宜选择较低的胆固醇含量。

体内外透皮研究结果表明，**1**-NS 较 **1** 水溶液能显著增加 **1** 的透皮性能，原因是：① Span-60 和 Tween-80 对皮肤的刺激性低，可通过溶解角质层的活性成分和破坏角质细胞来促进药物的渗透[16]；② NS 可减少皮肤表面的水分散失，增加角质层的水合作用，疏松角质细胞排列的紧密度；③ NS 的磷脂双分子层结构和纳米级的粒径有助于其与角质细胞融合及穿透角质细胞间隙等[17]。

目前国内有多项临床研究表明，在治疗急性痛风时，口服小剂量 **1** 的疗效和大剂量给药无显著性差异，且不良反应发生率显著降低[18]。因此，能够平缓 **1** 血浆浓度的剂型更有利于减少不良反应的发生。比较经皮给药组和灌胃给药组的药动学试验结果，可见经皮给药具有一定的药物缓释效果，能更长时间地发挥药物的治疗作用，并可避免口服给药产生的首过效应和胃肠道不良反应。此外，**1**-NS 透皮给药组的 $AUC_{0\to480\ min}$、c_{max}、F 均较 **1** 水溶液组高，表明 **1** 可通过制成 NS 提高药物皮肤递送效率，更长时间维持药物的治疗效果。

致谢：广东药科大学科研启动基金给予资助。

参考文献：

[1] PASCART T, RICHETTE P. Colchicine in gout: an update [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, **24**(6): 684-689.

[2] ANZENGRUBER F, GRAF V, HAFNER J, *et al*. Efficacy and safety of colchicine in inflammatory skin diseases: a retrospective, monocentric study in a large tertiary center [J]. *J Dermatolog Treat*, 2021, **32**(1): 104-109.

[3] LIN Z Y, KUO C H, WU D C, *et al*. Anticancer effects of clinically acceptable colchicine concentrations on human gastric cancer cell lines [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2016, **32**(2): 68-73.

[4] KARAMANOU M, TSOUCALAS G, PANTOS K, *et al*. Isolating colchicine in 19th century: an old drug revisited [J]. *Curr Pharm Des*, 2018, **24**(6): 654-658.

[5] 刘　基, 王　媚, 王　露, 等. 经皮给药系统研究进展[J]. 现代中医药, 2018, **38**(6): 156-159.

[6] 周健鹏. 吲哚美辛贴片的质量研究[D]. 天津大学硕士学位论文, 2010.

[7] 张　楠, 宋　辉, 汪志强, 等. 冰片修饰的秋水仙碱醇质体的制备及体外扩散性评价[J]. 中国药房, 2018, **29**(7): 902-906.

[8] 宋三孔, 宋　霞, 王晓飞, 等. 秋水仙碱 2 种醇质体贴剂的制备及其质量评价[J]. 中草药, 2013, **44**(17): 2380-2385.

[9] MADNI A, RAHIM M A, MAHMOOD M A, *et al*. Enhancement of dissolution and skin permeability of pentazocine by proniosomes and niosomal gel [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(4): 1544-1553.

[10] 胡　杰, 吴珍珍, 胡克菲, 等. 马钱子总碱囊泡的制备与评价[J]. 中国中药杂志, 2011, **36**(14): 1955-1958.

[11] BELOQUI A, SOLINÍS MÁ, DES RIEUX A, *et al*. Dextran-protamine coated nanostructured lipid carriers as mucus-penetrating nanoparticles for lipophilic drugs [J]. *Int J Pharm*, 2014, **468**(1/2): 105-111.

[12] 时　军, 张慧迪, 吴秀君, 等. 基于 pH 梯度载药技术的咪喹莫特脂质体的制备工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, **35**(3): 325-329.

［13］ BASIRI L, RAJABZADEH G, BOSTAN A. α-Tocopherol-loaded niosome prepared by heating method and its release behavior［J］. *Food Chem*, 2017, **221**: 620-628.

［14］ YUKSEL N, BAYINDIR Z S, AKSAKAL E, *et al*. *In situ* niosome forming maltodextrin proniosomes of candesartan cilexetil: *in vitro* and *in vivo* evaluations［J］. *Int J Biol Macromol*, 2016, **82**: 453-463.

［15］ MOGHASSEMI S, HADJIZADEH A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review［J］. *J Control Release*, 2014, **185**: 22-36.

［16］ STRATI F, NEUBERT R H H, OPÁLKA L, *et al*. Non-ionic surfactants as innovative skin penetration enhancers: insight in the mechanism of interaction with simple 2D stratum corneum model system［J］. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **157**: 105620.

［17］ ZHANG Y T, ZHANG K, WU Z H, *et al*. Evaluation of transdermal salidroside delivery using niosomes via *in vitro* cellular uptake［J］. *Int J Pharm*, 2015, **478**(1): 138-146.

［18］ 蔡 炜. 不同剂量秋水仙碱治疗痛风性关节炎的效果比较［J］. 中国现代医生, 2018, **56**(35): 121-123.