

Ferulic acid nanoethosomes: preparation, characterization, and performance of skin penetration in vitro

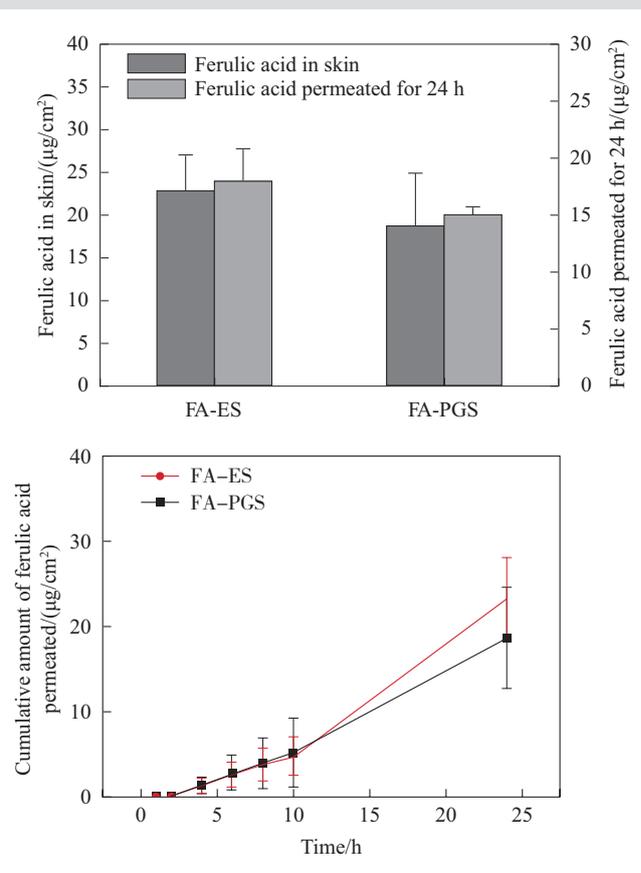
Mengjie Deng¹, Guobin Yi¹, Ran Lv², Yafeng Liu², Dawei Ye², Jiazhi Chen^{2,*}

(1. School of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou, Guangdong 510006, China;

2. Guangdong Provincial Key Laboratory of Industrial Surfactant, Institute of Chemical Engineering, Guangdong Academy of Sciences, Guangzhou, Guangdong 510665, China)

Abstract: The transdermal delivery and antioxidant of ferulic acid nanoethosomes prepared by microfluidization were studied. Firstly, the effects of edge-activators (Tween-80, and sucrose palmitate) and lecithin on the encapsulation efficiency of ferulic acid nanoethosomes were investigated by the response surface method. When lecithin, sucrose palmitate and Tween-80 are optimized at the ratio of 0.68% : 0.51% : 0.25% (w/%) , the ferulic acid nanoethosomes demonstrate better characteristics of small particle size of (104.5 ± 0.7) nm, uniform particle size distribution with PDI of 0.05 ± 0.01, high encapsulation efficiency of 88.8% ± 2.6%, and high storage stability for 60 days at 25 °C. Secondly, the antioxidant ability and the skin penetration property of ferulic acid and its nanoethosomes were evaluated by DPPH free radical scavenging tests and in vitro transdermal assays using Franz diffusion cells, respectively. The IC₅₀ values of ferulic acid and its nanoethosomes are 8.7 and 11.7 μg/mL, respectively, indicating that the ferulic acid nanoethosomes exhibit enhanced antioxidant activity. It is found that the nanoethosomes have better skin permeability and their skin adsorption amount and accumulated permeation amount of the nanoethosomes are (18.2 ± 3.5) μg/cm² and (25.3 ± 3.2) μg/cm², which are 1.2 times and 1.4 times higher than that of the ferulic acid propylene glycol solution, respectively. The prepared ferulic acid nanoethosomes have the advantages of uniform particle size, high encapsulation efficiency and storage stability, enhanced antioxidant ability and skin permeability, and can be extended to the preparation of other phenolic acid nanoethosomes and applied as transdermal carriers for antioxidant, anti-aging, and whitening cosmetics.

Key words: ferulic acid; nanoethosomes; microfluidization; antioxidant; skin penetration



Received: November 2, 2022; Revised: October 26, 2023.

*Corresponding author. Tel.: +86-20-32376448, E-mail: chenjiazhi@gderi.com.

广东省科学院打造综合产业技术创新中心行动专项(2022GDASZH-2022010105); 广东省基础与应用基础研究基金项目(2022A1515012584)

阿魏酸纳米醇质体的制备、表征及体外经皮吸收研究

邓梦洁¹, 易国斌¹, 吕 冉², 柳亚锋², 叶大威², 陈佳志^{2,*}

(1. 广东工业大学 轻工化工学院, 广东 广州 510006;

2. 广东省科学院化工研究所 广东省工业表面活性剂重点实验室, 广东 广州 510665)

摘要: 研究了微射流技术制备的阿魏酸纳米醇质体经皮递送和抗氧化性能。首先, 采用响应面法研究了卵磷脂、边缘活化剂(蔗糖棕榈酸酯、吐温-80)对阿魏酸纳米醇质体包封率的影响, 优化得到: 卵磷脂、蔗糖棕榈酸酯与吐温-80为0.68% : 0.51% : 0.25% (w/v)时, 所制备的阿魏酸纳米醇质体粒径小且分布均匀((104.5 ± 0.7) nm), PDI为0.05 ± 0.01, 包封率高(88.8% ± 2.6%), 稳定性高(25 °C稳定存放60天)。其次, 采用DPPH自由基清除实验和Franz扩散池体外透皮实验分别评价了阿魏酸纳米醇质体的抗氧化性能和经皮递送性能, 阿魏酸纳米醇质体的IC₅₀值为8.7 μg/mL, 抗氧化活性略高于阿魏酸丙二醇水溶液(IC₅₀值为11.7 μg/mL); 阿魏酸纳米醇质体皮肤滞留量和累积透过量分别为(18.2 ± 3.5) μg/cm²和(25.3 ± 3.2) μg/cm², 分别是阿魏酸丙二醇水溶液的1.2倍和1.4倍。研究发现, 制备的阿魏酸纳米醇质体粒径均一、包封率高、稳定性好且抗氧化性高、经皮吸收性能好, 有望用于酚酸类天然活性物经皮递送系统, 及其抗氧化、抗衰老、美白等功效化妆品。

关键词: 阿魏酸; 纳米醇质体; 微射流; 抗氧化; 经皮吸收

中图分类号: TQ658 **文献标识码:** A **文章编号:** 2097-2806 (2023) 11-1285-08

酚酸类化合物是最广泛存在的植物次生代谢产物之一, 超过31种植物源酚酸类化合物已用于皮疹、黑色素瘤等皮肤疾病有效治疗, 在医学、美容等领域学术界和产业界引起极大关注^[1]。酚酸类化合物具有抗氧化、炎症抑制、抗衰老等生物活性, 甚至能够调节许多与细胞分裂、周期停滞、自噬、凋亡和炎症有关的信号通路, 包括非黑色素瘤和黑色素瘤皮肤癌^[2]。但是, 酚酸类化合物普遍存在水溶性低、光/热等稳定性差、环境敏感、生物利用度低等共性问题^[3,4]。为了提高酚酸的水溶性、稳定性、生物利用度, Baccarin等人^[5]用超声法制备了石榴皮多酚(没食子酸和鞣花酸)纳米乳, 石榴皮多酚纳米乳中没食子酸在皮肤角质层的滞留量比游离的没食子酸增加了2.2倍, 石榴皮纳米乳中没食子酸在皮肤表皮和真皮的含量分别为1.8和1.4 μg/cm²。

醇质体是一种新型可变形磷脂囊泡, 主要由磷脂、20%~45% (w/v) 乙醇或低链醇组成, 具有较强的流动性、变形性, 相对于传统脂质体表现出更优异的经皮渗透性能^[6]。Yuel等人^[7]用含有30%乙醇的醇质体包裹了迷迭香酸, 与传统脂质体的经皮渗透作用对比, 醇质体以及传统脂质体的粒径分布分别为(192.0 ± 2.0) nm和(202.0 ± 1.1) nm, 醇质体的皮肤表观渗透系数为6.2 ± 0.3, 高于传统脂质体组5.2 ± 0.5和水溶液组5.1 ± 0.3。使用乙醇制备醇质体, 虽然对脂溶性药物的载药量大, 但是乙醇在化妆品配方中的使用具有一定的局限性。因此, 本文将采用1, 2-丙二

醇来制备醇质体, 可以降低皮肤刺激性, 并增强保湿作用, 加入非离子表面活性剂——吐温-80以及蔗糖棕榈酸酯制备了含有25% (w/v) 丙二醇的阿魏酸纳米醇质体(FA-ES), 通过响应面设计实验优化阿魏酸纳米醇质体的包封率, 考察阿魏酸纳米醇质体的理化性质、储存稳定性以及抗氧化能力, 对阿魏酸纳米醇质体的透皮性能进行研究。

1 实验部分

1.1 主要试剂、材料与仪器

阿魏酸(99%)、吐温-80, 上海麦克林生化科技有限公司; 大豆卵磷脂(90%), 上海阿拉丁生化科技有限公司; 蔗糖棕榈酸酯(≥95%), 新加坡Compass foods; 1, 2-丙二醇(99%), 浙江玛雅试剂有限公司; 1, 1-二苯基-2-苦基肼(DPPH), 上海远业生物科技有限公司; 聚乙二醇-400, Solarbio-美谷生物科技(浙江)有限公司; 二月龄雌性巴马香猪皮肤, 临西县敬德农产品销售有限公司; 无水乙醇, 分析纯, 广州嘉旋生物科技有限公司; 本实验所用水为实验室反渗透膜水处理系统。

NanoGenizer-II型动态微射流高压均质机, 美国Genizer公司; 1260 Infinity II型高效液相色谱仪, 美国安捷伦公司; KX-V/HDP型透皮扩散仪, 大连科翔科技开发有限公司; Zetasizer激光粒度分析仪, 英国马尔文公司; Talos F200C型透射电子显微镜, 美国FEI公司。

1.2 实验方法

1.2.1 阿魏酸纳米醇质体的制备

采用动态高压微射流均质技术制备0.1% (w/v) 阿魏酸纳米醇质体。取处方量的卵磷脂 (PC)、阿魏酸、表面活性剂 (吐温-80、蔗糖棕榈酸酯) 溶解于 1, 2-丙二醇中。在 35 °C 下充分搅拌溶解, 将水相缓慢加入, 置于磁力搅拌器上搅拌 30 min, 转速为 750 r/min。将充分搅拌的混合液用动态高压微射流均质机均质一次, 得到阿魏酸纳米醇质体。动态高压微射流均质机的工作原理是将加压气流分成两部分, 每一部分通过细孔并在 FY-12 相互作用室中以 137.9 MPa 的压力相互撞击或碰撞一周。将所制备的阿魏酸纳米醇质体在 25 °C 下避光保存。以相同方法制备空白醇质体。

1.2.2 阿魏酸纳米醇质体的处方优化

根据预实验考察结果, 选取卵磷脂含量 (A)、蔗糖棕榈酸酯含量 (B)、吐温-80 含量 (C) 3 个因素, 以阿魏酸纳米醇质体的包封率 (Y) 为响应值, 根据 Box-Behnken 试验设计原理, 设计 3 因素 1 水平响应面试验。

通过多元线性回归分析, 建立了所有因变量的多项式方程。试验因素和水平见表 1。

表 1 Box-Behnken 试验因素水平

Tab. 1 Box-Behnken test factor level

水平	因素		
	A (卵磷脂含量/%)	B (蔗糖棕榈酸酯含量/%)	C (吐温-80 含量/%)
-1	0.1	0.4	0.1
0	0.5	0.5	0.25
1	0.9	0.6	0.4

1.2.3 结构形貌

采用冷冻透射电子显微镜观察阿魏酸纳米醇质体的表面形态。对铜网进行亲水预处理, 将样品溶液滴在铜网上, 等待 5 秒左右用滤纸吸去大部分的液体, 只在铜网上留下薄薄一层。铜网和液体薄层迅速插入液态乙烷中进行速冻。将冻好的铜网转移到液氮环境中的冷冻透射电子显微镜下, 并始终保持在液氮环境中 (-160 °C 以下), 观察醇质体的形态。

1.2.4 粒径、PDI、Zeta 电位

用纳米粒度仪检测醇质体的粒径、多分散性指数 (PDI) 和 Zeta 电位^[8], 将阿魏酸纳米醇质体用纯水稀释 100 倍, 用 Zetasizer 激光粒度分析仪立即测量所制备的样品粒径分布, 同时用 Zetasizer 激光粒度分析仪测量样品的 Zeta 电位。所有测量均在 25 °C 下进行, 测量三次。

1.2.5 包封率的测定

1) 阿魏酸分析方法的建立

采用高效液相色谱法测量阿魏酸的含量^[9]。色谱条件: 高效液相色谱仪, 包括真空脱气器、四元泵、自动取样器、恒温柱和紫外-可见检测器, 液相色谱柱为 Supersil ODS2 C₁₈ 柱 (250 mm, 4.6 mm, 5 μm)。流动相为甲醇 (色谱纯) 和 0.1% (v/v) 磷酸水溶液 (60 : 40 V/V)。温度为 35 °C, 流速为 0.8 mL/min。进样量为 10 μL, 检测波长为 325 nm。

线性关系考察: 吸取阿魏酸对照品溶液, 加入色谱级的甲醇逐级稀释为 9.92, 24.8, 49.6, 99.2, 248 μg/mL, 进样测定, 以峰面积 (Y) 对质量浓度 (X) 进行线性回归, 得到线性方程, 结果表明阿魏酸在 9.92~248 μg/mL 内与峰面积线性关系良好。

2) 包封率的测定

采用超滤离心法测定阿魏酸纳米醇质体的包封率^[10], 取 0.2 mL 阿魏酸纳米醇质体于超滤管 (截留分子量: 10 kDa) 上端, 8 000 r/min 离心, 用高效液相色谱测定滤液峰面积, 连续测定 3 次。包封率 (Entrapment efficiency, EE) 由公式 (1) 计算:

$$EE = \frac{c_{\text{总}} - c_{\text{游}}}{c_{\text{总}}} \times 100\% \quad (1)$$

式中, $c_{\text{游}}$ 为未包载于醇质体内阿魏酸的浓度; $c_{\text{总}}$ 为醇质体体系中阿魏酸的总浓度。

1.2.6 阿魏酸纳米醇质体的储存稳定性

将阿魏酸纳米醇质体在 25 °C 下放置 60 天, 评价其储存稳定性。分别于第 7 天、第 14 天、第 28 天、第 60 天吸取样品, 测定样品的粒径、PDI、Zeta 电位和包封率等理化性质, 以评价脂质体在 25 °C 下的稳定性^[11]。

1.2.7 阿魏酸纳米醇质体的体外抗氧化性能

采用文献^[12]的方法, 用相对稳定的自由基 DPPH 测定了阿魏酸丙二醇 (丙二醇为 25% (w/v)) 水溶液 (FA-PGS) 和阿魏酸纳米醇质体的自由基清除活性 (用 IC₅₀ 值反映抗氧化能力, 数值越小, 抗氧化性越强)。在 2.2 mL 无水乙醇中加入 0.2 mL 阿魏酸丙二醇水溶液和阿魏酸纳米醇质体 (96, 120, 240, 480, 720 μg/mL) 的受试样品。混合后加入 1.6 mL 的 DPPH 溶液 (60 μg/mL)。在室温下避光放置 20 min, 通过测量 517 nm 处吸光度的变化来确定阿魏酸丙二醇水溶液和阿魏酸纳米醇质体的 DPPH 自由基清除活性。对照溶液中含有等量的空白醇质体 (或丙二醇 (25% (w/v)) 水溶液) 和 DPPH 溶液。空白溶液为等量的空白醇质体 (或丙二醇 (25% (w/v)) 水溶液) 和 3.8 mL 无水乙醇。用公式 (2) 评价 DPPH 的消除率:

$$\text{DPPH的消除率} = \frac{A_{\text{对照}} - A_{\text{样品}}}{A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}}} \times 100\% \quad (2)$$

式中, $A_{\text{对照}}$ 是反应后对照溶液的吸光度, $A_{\text{样品}}$ 是反应后样品的吸光度, $A_{\text{空白}}$ 是空白溶液的吸光度。

1.2.8 阿魏酸纳米醇质体的透皮性能研究

体外透皮实验采用Franz垂直扩散池,有效扩散面积为 1.77 cm^2 ,接受池体积为 10 mL 。仪器设置参数为:转速 450 r/min ,温度 $32.5 \text{ }^\circ\text{C}$ 。以二月龄雄性巴马香猪背部皮肤为模型,物理方式去除毛发,保证皮肤角质层完整,皮肤表面无损伤, $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 下保存,实验前室温解冻,用生理盐水清洗干净,剪为边长 3 cm 的正方形备用^[13]。释放介质为含有 $2\% \text{ (w\%)}$ 聚乙二醇-400的PBS缓冲液。供给池分别加入 1 mL 阿魏酸丙二醇水溶液(FA-PGS)和阿魏酸纳米醇质体(FA-ES)。所有受试制剂都含有 $0.1\% \text{ (w\%)}$ 的阿魏酸。在预定的时间点(1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 h)从接受池中取样 2 mL 待测,并补充等量的释放介质。

采用皮肤剪碎法测定阿魏酸的皮肤滞留量^[14]。24 h后,从扩散池中取出皮肤,用含有 $2\% \text{ (w\%)}$ 聚乙二醇-400的PBS缓冲液清洗残留药物。晾干皮肤,用剪刀剪成小块,用 3 mL 的甲醇超声。得到的混合物通过 $0.22 \text{ }\mu\text{m}$ 的滤膜,滤液用高效液相色谱系统进行分析。

2 结果与讨论

2.1 阿魏酸纳米醇质体包封率的响应面优化

2.1.1 响应面实验设计以及结果

采用Design Expert 13.0软件中的Box-Behnken对阿魏酸纳米醇质体包封率响应面试验进行设计,试验设计与结果如表2所示。

表2 响应面实验设计以及结果

Tab.2 Design and results of Box-Behnken experiment

序号	因素			Y (EE%)
	A (卵磷脂含量%)	B (蔗糖棕榈酸酯含量%)	C (吐温-80含量%)	
1		0.4	0.25	40.95
2	0.1	0.5	0.4	45.21
3	0.1	0.5	0.1	37.15
4	0.1	0.6	0.25	45.44
5	0.5	0.6	0.1	71.95
6	0.5	0.4	0.4	71.59
7	0.5	0.5	0.25	84.95
8	0.5	0.5	0.25	85.52

续表

序号	因素			Y (EE%)
	A (卵磷脂含量%)	B (蔗糖棕榈酸酯含量%)	C (吐温-80含量%)	
9	0.5	0.5	0.25	82.34
10	0.5	0.5	0.25	84.95
11	0.5	0.5	0.25	85.52
12	0.5	0.4	0.1	80.03
13	0.5	0.6	0.4	77.47
14	0.9	0.4	0.25	79.73
15	0.9	0.5	0.4	71.29
16	0.9	0.6	0.25	83.37
17	0.9	0.5	0.1	80.03

2.1.2 方差分析

用Design Expert 13.0软件对表2数据进行回归拟合,得到阿魏酸纳米醇质体的包封率回归方程模型如下:

$$Y = 84.66 + 17.64A + 0.7413B + 0.1188C - 0.2125AB - 3.064C + 3.49BC - 20.13A^2 - 2.15B^2 - 7.24C^2 \quad (3)$$

由表3可知,该回归模型具有极显著性($P < 0.001$),模型决定系数 $R^2 = 0.9904$,校正决定系数 $R_{\text{Adj}}^2 = 0.9780$,说明模型与真实实验拟合度良好。回归方程结果显示,A变量及二次项 A^2 对阿魏酸纳米醇质体包封率影响均极显著($P < 0.001$),表明卵磷脂含量对阿魏酸包封率的高低有极度密切的关系,交互项AC和BC对阿魏酸纳米醇质体包封率的影响显著($P < 0.05$),表明卵磷脂含量和吐温-80含量、蔗糖棕榈酸酯含量和吐温-80含量相互作用能影响阿魏酸纳米醇质体包封率的高低。根据F值可知,三个因素对包封率影响的顺序为: $A > B > C$ 。

表3 包封率的方差分析

Tab.3 Response surface analysis of variance of EE

方差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	4 634.75	9	514.97	80.03	<0.000 1
A	2 489.36	1	2 489.36	386.87	<0.000 1
B	4.40	1	4.40	0.68	0.44
C	0.11	1	0.11	0.02	0.90
AB	0.18	1	0.18	0.03	0.87
AC	37.52	1	37.52	5.83	0.05
BC	48.72	1	48.72	7.57	0.03
A^2	1 706.26	1	1 706.26	265.17	<0.000 1
B^2	19.52	1	19.52	3.03	0.13

续表

方差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
C^2	220.89	1	220.89	34.33	0.00
残差	45.04	7	6.43		
失拟	38.01	3	12.67	7.21	0.04
纯误差	7.03	4	1.76		
总和	4 679.79	16			

$R^2=0.9904, R_{Adj}^2=0.9780$

2.1.3 响应面分析

如图1所示, 当卵磷脂(PC)含量保持不变, 随着蔗糖棕榈酸酯(SPE)含量的增加, 包封率呈现先增加后趋于平缓的趋势; 当蔗糖棕榈酸酯含量保持不变, 随着卵磷脂含量的增加, 包封率呈现先增加后趋于平缓的趋势。当吐温-80(TW-80)含量保持不变, 随着卵磷脂含量增加, 包封率先增加后趋于平缓; 当卵磷脂含量保持不变, 随着吐温-80含量增加, 包封率先增加后趋于平缓。

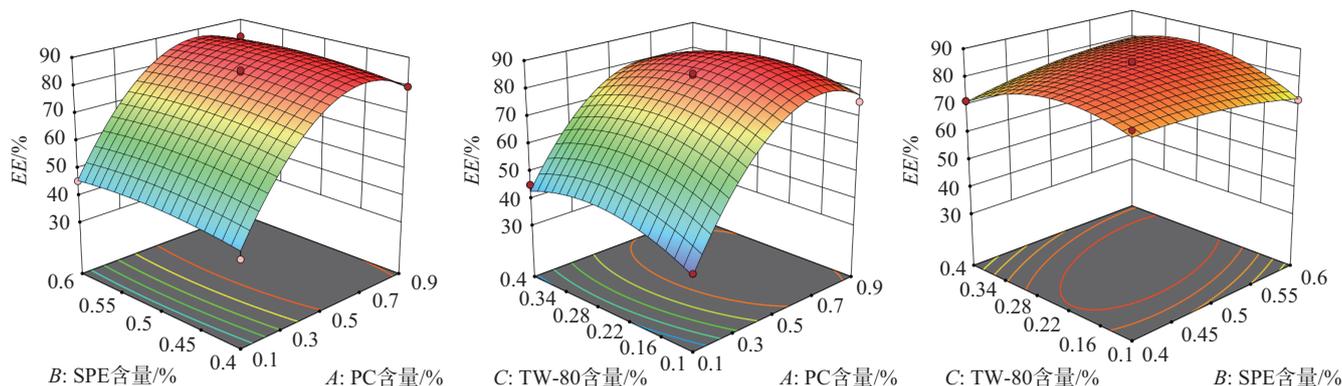


图 1 包封率的响应面模型

Fig. 1 Response surface methodology of EE

2.1.4 最佳组成以及验证

在响应面设计的因素范围内, 分析得到阿魏酸纳米醇质体包封率的最佳组成条件为: 0.68% (w%) 的卵磷脂、0.51% (w%) 的蔗糖棕榈酸酯、0.25% (w%) 的吐温-80, 在此条件下, 预测包封率为 88.6%。为检测预测结果的可靠性, 采用上述最佳组成条件进行 3 次试验验证, 制备所得醇质体包封率为 $88.8\% \pm 2.6\%$, 与预测值的相对误差为 0.3%, 与预测结果相近, 表明模型可靠。

2.2 阿魏酸纳米醇质体的外观形态以及微观结构

如图2a所示, 阿魏酸纳米醇质体为透明乳状液, 泛蓝光。用冷冻透射电子显微镜观察了阿魏酸纳米醇质体的表面形态。从图2b中的冷冻透射电子显微镜结果可以看出, 阿魏酸纳米醇质体样品的结构是规则的球形, 纳米颗粒大小均匀, 约为 100 nm, 属于单层囊泡, 此结果与粒径分布测试结果基本一致。从外观和冷冻透射电子显微镜图像可以推断, 采用微射流

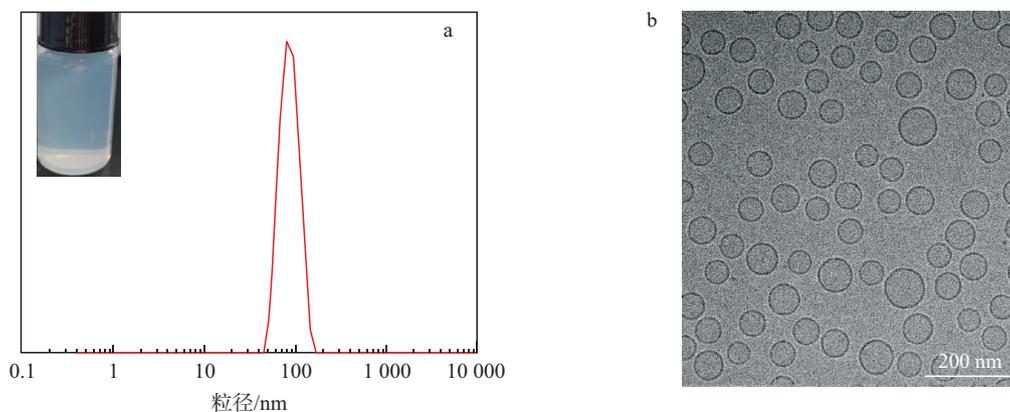


图 2 阿魏酸纳米醇质体的粒径分布和外观形态 (a), 冷冻透射电镜 (b)

Fig. 2 Particle size distribution (a) and Cryo-TEM image (b) of ferulic acid nanoethosomes

成功地制备了粒径较小、分散均匀的阿魏酸纳米醇质体。

2.3 阿魏酸纳米醇质体的理化性质

如图 3a 所示, 阿魏酸纳米醇质体的粒径为 (104.4 ± 0.7) nm。从图 2a 中的粒径分布可以看出阿魏酸纳米醇质体是单分散的。从图 3a~c 可以看出, 阿魏酸纳米醇质体的 PDI 值以及包封率分别为 0.05 ± 0.01 和

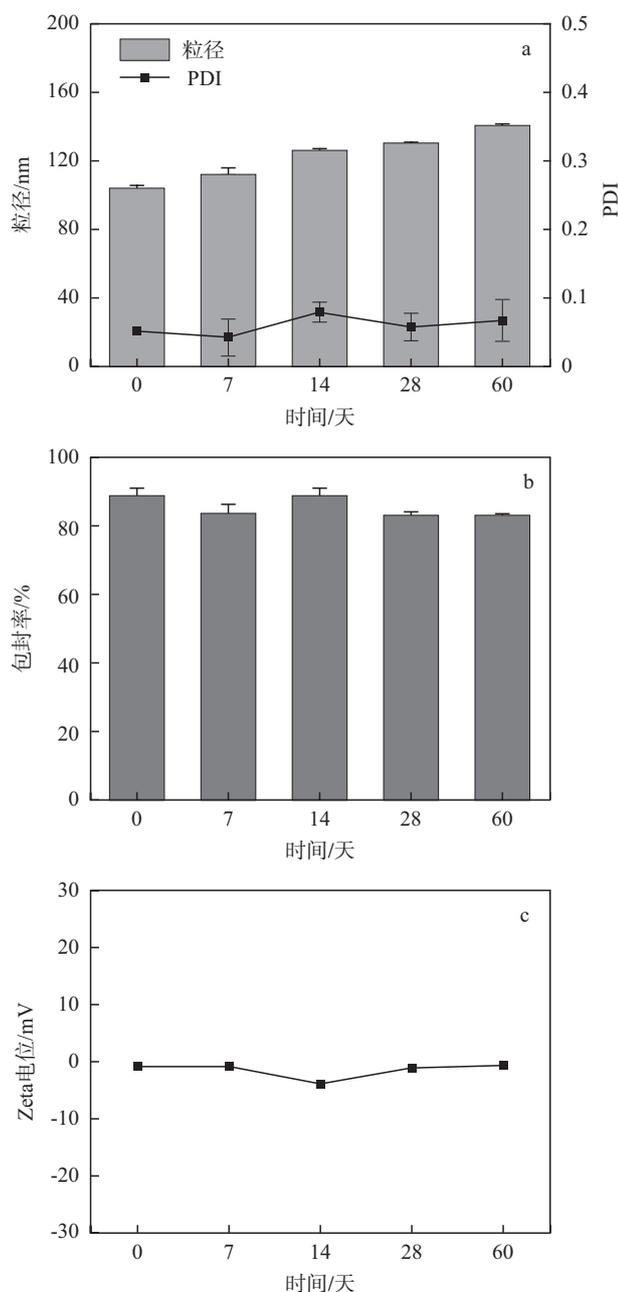


图 3 阿魏酸纳米醇质体的粒径以及 PDI (a), 包封率 (b), Zeta 电位 (c)

Fig. 3 Particle size and PDI (a), entrapment efficiency (b) and Zeta potential (c) of nanoethosomes loaded with ferulic acid of different time

$88.8\% \pm 2.6\%$, 较低的 PDI 值说明阿魏酸纳米醇质体粒径分布均一, 接近于单分散体系。阿魏酸纳米醇质体的 Zeta 电位为 (-1.1 ± 0.1) mV, 为中性电荷。

2.4 阿魏酸纳米醇质体的储存稳定性

0.1% (w/w) 阿魏酸纳米醇质体在不同储存时间下的理化性质如图 3 所示。如图 3a~c 所示, 在 25 °C 下避光储存 60 天后, 阿魏酸纳米醇质体的粒径由 (104.4 ± 0.7) nm 增至 (140.9 ± 0.4) nm, Zeta 电位由 (-1.1 ± 0.1) mV 变为 (-1.0 ± 0.2) mV, 没有明显变化。阿魏酸纳米醇质体的包封率由 0 天的 $88.8\% \pm 2.6\%$ 降至 60 天的 $83.4\% \pm 0.2\%$, 未见明显的阿魏酸渗漏。上述结果表明微射流制备的阿魏酸纳米醇质体具有较高的稳定性。

2.5 阿魏酸纳米醇质体的抗氧化性能

采用 DPPH 自由基清除能力 (IC_{50}) 评价 FA-PGS 和 FA-ES 的抗氧化活性, 其值越小表示自由基清除能力越强, 抗氧化活性越强。如图 4 所示, FA-ES 的 IC_{50} 值为 $8.7 \mu\text{g/mL}$, FA-PGS 的 IC_{50} 值为 $11.7 \mu\text{g/mL}$, FA-ES 的 IC_{50} 值略低于 FA-PGS, 表明 FA-ES 的抗氧化活性略高于 FA-PGS。

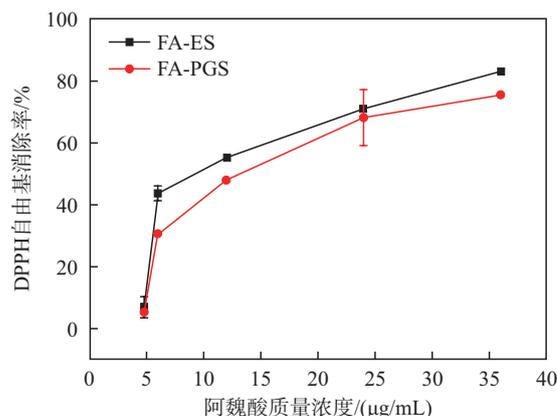


图 4 阿魏酸丙二醇水溶液以及阿魏酸纳米醇质体的 DPPH 自由基清除率

Fig. 4 DPPH free radical scavenging capacity of FA-PGS and FA-ES at various mass concentrations

2.6 阿魏酸纳米醇质体的透皮性能实验

为了评价阿魏酸纳米醇质体的经皮吸收性能, 采用 Franz 垂直扩散池测试皮肤滞留量和累积透皮量, 结果如图 5a 所示。阿魏酸的 Q_{24} 值 (24 小时阿魏酸的累积透皮量) 分别为 $(18.7 \pm 3.4) \mu\text{g/cm}^2$ 和 $(25.3 \pm 3.2) \mu\text{g/cm}^2$, FA-ES 的累积透皮量约为 FA-PGS 的 1.4 倍。由图 5b 可知, 24 h 后, FA-ES 的皮肤滞留量为

(18.2 ± 3.5) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, FA-PGS的皮肤滞留量为(14.9 ± 0.7) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。FA-ES的皮肤滞留量约为FA-PGS的1.2倍。这可能是因为纳米醇质体的粒径较小以及纳米醇质体的可变形性: 1) 纳米醇质体能够扰乱角质层的脂质组织, 降低细胞间脂质密度, 其可变形能力

较强, 可以穿透角质层, 从而可以被皮肤深层蓄积和被皮肤细胞摄取^[15, 16]; 2) FA-ES的颗粒尺寸小于300 nm, 它容易透过角质层进入皮肤表皮及其底部, 并滞留在皮肤内, 发挥缓释作用, 达到更好地治疗局部皮肤病的目的^[17, 18]。

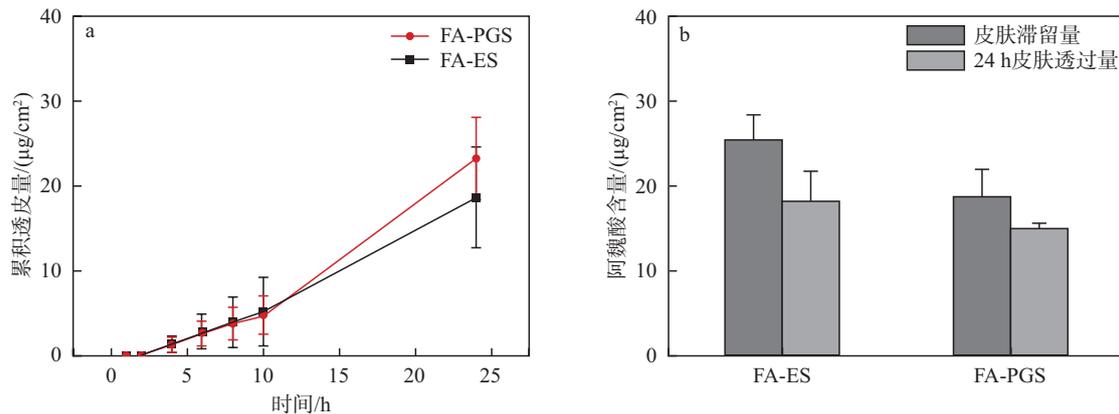


图 5 阿魏酸丙二醇水溶液以及阿魏酸纳米醇质体的体外透皮性能 (a: 阿魏酸累积透皮量; b: 阿魏酸在皮肤的滞留量)

Fig. 5 In vitro skin permeation and deposition of FA-PGS and FA-ES after 24 h of topical administration (a, ferulic acid skin permeation; b, ferulic acid content in the skin)

3 结论

本文采用微射流技术制备了粒径小且均一、包封率高、稳定性好的阿魏酸纳米醇质体。在本实验条件下, 通过响应面优化得到阿魏酸纳米醇质体的最佳配比: 卵磷脂、蔗糖棕榈酸酯与吐温-80为0.68% : 0.51% : 0.25% (w%), 所测得的阿魏酸纳米醇质体粒径为(104.5 ± 0.7) nm, PDI为 0.05 ± 0.01 , 包封率为 $88.8\% \pm 2.6\%$, 具备较好的稳定性(25 °C下稳定储存60天)以及高的抗氧化性能。阿魏酸纳米醇质体的累积透皮量以及皮肤滞留量分别是阿魏酸丙二醇水溶液的1.4倍和1.2倍, 提高了阿魏酸的经皮递送性能。该纳米醇质体在医药、化妆品等领域具有广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] Zdunska K, Dana A, Kolodziejczak A, et al. Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application [J] . Skin Pharmacology and Physiology, 2018, 31 (6) : 332-336.
- [2] Ge X Z, Jing L Z, Zhao K, et al. The phenolic compounds profile, quantitative analysis and antioxidant activity of four naked barley grains with different color [J] . Food Chemistry, 2021, 335: 127655.
- [3] Figueroa-Robles A, Antunes-Ricardo M, Guajardo-Flores D, et al. Encapsulation of phenolic compounds with liposomal improvement in the cosmetic industry [J] . International Journal of Pharmaceutics, 2021, 593: 120125.
- [4] Jia Z H, Dumont M J, Orsat V, et al. Encapsulation of phenolic compounds present in plants using protein matrices [J] . Food Bioscience, 2016, 15: 87-104.
- [5] Baccarin T, Lemos-Senna E. Potential application of nanoemulsions for skin delivery of pomegranate peel polyphenols [J] . AAPS PharmSciTech, 2017, 18 (8) : 3307-3314.
- [6] Abdulbaqi I M, Darwis Y, Khan N A, et al. Ethosomal nanocarriers: the impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials [J] . International Journal of Nanomedicine, 2016, 11: 2279-2304.
- [7] Yucel C, Karatoprak G S, Degim I T. Anti-aging formulation of rosmarinic acid-loaded ethosomes and liposomes [J] . Journal of Microencapsulation, 2019, 36 (2) : 180-191.
- [8] Yongtai Z, Qing X, Li Y Y, et al. CD44 assists the topical anti-psoriatic efficacy of curcumin-loaded hyaluronan-modified ethosomes: a new strategy for clustering drug in inflammatory skin [J] . Theranostics, 2019, 9 (1) : 48-64.
- [9] Wen Haibo, Zheng Jinkun, Li Qingde, et al. Simultaneous determination of catalpol and ferulic acid in compound shengdanling oral liquid by HPLC [J] . Strait Pharmaceutical Journal, 2022, 34 (5) : 46-48.
- [10] Hallan S S, Sguizzato M, Mariani P, et al. Design and characterization of ethosomes for transdermal delivery of caffeic acid [J] . Pharmaceutics, 2020, 12 (8) : 740.
- [11] Chen X, Zou L Q, Niu J, et al. The stability, sustained release and cellular antioxidant activity of curcumin nanoliposomes [J] . Molecules, 2015, 20 (8) : 14293-14311.
- [12] Zou L Q, Liu W, Liu W L, et al. Characterization and bioavailability of tea polyphenol nanoliposome prepared by combining an ethanol

- injection method with dynamic high-pressure microfluidization [J] .
Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62 (4): 934-941.
- [13] Liu Yafeng, Liu Daizheng, Xie Zhenming. Transdermal absorption and safety assessment of six commonly used sun-screening agents [J] .
China Surfactant Detergent & Cosmetics, 2021, 51 (11): 1088-1094.
- [14] Niu J X, Yuan M, Li H Y, et al. Pentapeptide modified ethosomes for enhanced skin retention and topical efficacy activity of Active Ingredient [J] .
Drug Delivery, 2022, 29 (1): 1800-1810.
- [15] Godin B, Toutou E. Mechanism of bacitracin permeation enhancement through the skin and cellular membranes from an ethosomal carrier [J] .
Journal of Controlled Release, 2004, 94 (2/3): 365-379.
- [16] Toutou E, Godin B, Dayan N, et al. Intracellular delivery mediated by an ethosomal carrier [J] .
Biomaterials, 2001, 22 (22): 3053-3059.
- [17] Faisal W, Soliman G M, Hamdan A M. Enhanced skin deposition and delivery of Active Ingredient using ethosomal preparations [J] .
Journal of Liposome Research, 2018, 28 (1): 14-21.
- [18] Verma D D, Verma S, Blume G, et al. Particle size of liposomes influences dermal delivery of substances into skin [J] .
International Journal of Pharmaceutics, 2003, 258 (1/2): 141-151.

(编辑: 周 婷)