薄膜分散 - 高压均质法制备维生素 A/E 脂质体乳膏及其经皮渗透性研究

郜 航[1] 冯兴科（通讯作者）[2]

1. 江苏省苏州市虎丘区 215011

2. 贵州省黔南布依族苗族自治州 550400

【摘 要】：目的 解决传统维生素乳膏皮肤渗透性差的问题，通过薄膜分散 - 高压均质法制备共包封维生素 A 棕榈酸酯和维生素 E 醋酸酯的脂质体乳膏，提升经皮给药效率。方法 采用薄膜分散 - 高压均质技术制备脂质体，关键工艺参数为：成膜温度 55±1 ℃、真空干燥 30 ℃、2 h，高压均质压力 100 MPa 压力下循环均质 3 次（目标粒径约 120 nm，PDI ＜ 0.2），脂质体混悬液与卡波姆 940 基质按质量比 1:4 混合。以离体猪皮为屏障，Franz 扩散池考察 24 h 累积渗透量、渗透系数和皮肤滞留量，HPLC 外标法定量，数据分析使用单因素方差分析和 Tukey 检验。结果 脂质体乳膏组 24 h 累积渗透量达 45.2±3.1 μg/cm²，显著高于普通乳膏组（28.3±2.5 μg/cm²，p ＜ 0.001），累积渗透量提升 59.7%，稳态渗透系数提升 59.3%（从 (1.18±0.12)×10⁻⁴cm/h 升至 (1.88±0.15)×10⁻⁴cm/h，p ＜ 0.001），皮肤总滞留量增加 77.7%。结论 薄膜分散 - 高压均质法制备的维生素 A/E 脂质体乳膏工艺稳定、渗透增强效果显著，为脂溶性维生素经皮给药提供了可产业化的技术方案。

【关键词】：维生素 A 棕榈酸酯；维生素 E 醋酸酯；脂质体乳膏；薄膜分散 - 高压均质法；皮肤渗透性

0 引言

维生素 A 和维生素 E 是维持皮肤正常生理功能的关键脂溶性营养素。维生素 A（以棕榈酸酯形式应用）参与表皮细胞增殖分化调控，具有抗光老化、修复屏障损伤的作用[1]；维生素 E 醋酸酯作为主要脂溶性抗氧化剂，可清除自由基、防止脂质过氧化，两者联用具有协同皮肤保护效应[2]。然而，传统维生素乳膏因活性成分油水分配系数低（log P ＞ 6）、分子量较大（VA 棕榈酸酯 Mr ≈ 524.9），加之角质层“砖墙结构”的屏障限制，经皮生物利用度通常不足 10%，临床需加大剂量或频繁给药，易引发局部刺激与不良反应。

近年来，脂质体作为一种新型经皮给药载体受到广泛关注。脂质体磷脂双分子层与角质层脂质结构相似，可通过膜融合机制增强药物在皮肤深层的滞留与释放[3]。多种脂质体制备技术已被报道：乙醇注入法操作简便，但产品中残留的乙醇可能破坏皮肤屏障且难以彻底去除[4]；逆向蒸发法包封率较高，但涉及超声处理易导致磷脂氧化降解，且粒径分布较宽（通常 200~500 nm）[5]；微乳、纳米晶、醇质体等技术虽在一定程度上促进渗透，但部分体系存在有机溶剂残留、稳定性差等产业化瓶颈[6-8]。

薄膜分散 - 高压均质法结合了经典薄膜水化与高压微射流技术的优势：薄膜分散可确保脂溶性维生素与磷脂在分子水平均匀混合，避免活性成分结晶析出；后续高压均质在 100 MPa 压力下通过狭缝腔体产生强烈剪切、撞击和空化效应，可将粗脂质体破碎为约 120 nm 的均一小囊泡，且全过程不使用有毒有机溶剂（氯仿仅用于成膜，经减压蒸除），具备可规模化放大的工艺潜力[9]。与乙醇注入法相比，本法避免了有机溶剂残留对皮肤屏障的破坏；与逆向蒸发法相比，高压均质可精确控制粒径分布（PDI ＜ 0.2），批次间重现性更优。

鉴于此，本研究采用薄膜分散 - 高压均质法制备共包封维生素 A 棕榈酸酯和维生素 E 醋酸酯的脂质体，以卡波姆 940 为凝胶基质构建乳膏制剂，通过离体猪皮 Franz 扩散池模型系统考察其 24 h 累积渗透量、渗透系数与皮肤滞留量，旨在获得一种工艺简单、粒径可控、渗透增强效果显著的新型维生素 A/E 局部给药系统，为皮肤营养修复及光损伤防治提供安全高效的制剂技术路径。

1 材料与方法

1.1 实验材料

离体猪皮取自本地屠宰场健康三元杂交猪，背侧皮肤经脱毛、去皮下脂肪后切为 400 μm 厚片，生理盐水洗净，-20 ℃短期保存，实验前于 32 ℃生理盐水中复温 2 h，作为标准渗透屏障模型。维生素 A 棕榈酸酯（纯度≥ 98.5%）与维生素 E 醋酸酯（纯度≥ 99.0%）由某药业公司提供；大豆卵磷脂（注射级，PC 含量≥ 70%）与胆固醇（纯度≥ 99%）购自上海某生化公司；卡波姆 940、三乙醇胺、轻质液状石蜡、甘油均为药用级；氯仿、甲醇为色谱纯；pH 7.4 磷酸盐缓冲液（PBS，0.01 mol/L）按《中国药典》2020 年版四部通则配制。空白乳膏基质由相同油相、

水相及乳化剂组成，不含维生素与脂质体，仅用于 HPLC 方法学阴性干扰验证（考察辅料是否干扰含量测定）。普通乳膏组直接将维生素粉末分散于空白基质，脂质体乳膏组先制备脂质体再载入基质，确保两组分差异仅与载体形式相关。

1.2 处方组成与组分分析

（1）脂质体处方（每 100 g 脂质体混悬液）

维生素 A 棕榈酸酯：0.5 g

维生素 E 醋酸酯：0.5 g

大豆卵磷脂：3.0 g

胆固醇：0.6 g

氯仿：甲醇（2:1，v/v）混合溶剂：20 mL（成膜溶剂，后续减压蒸除）

pH 7.4 磷酸盐缓冲液（PBS）：加至 100 mL（水合介质）

（2）乳膏基质处方（每 100 g 成品乳膏）

卡波姆 940：0.5 g

三乙醇胺：0.4 g

轻质液状石蜡：5.0 g

甘油：3.0 g

纯化水：加至 100 g

（3）组分功能分析

卵磷脂与胆固醇构成脂质双分子层，磷脂酰胆碱亲水头基和长链脂肪酸疏水尾链可包封脂溶性维生素，胆固醇嵌入膜中调节膜流动性，降低囊泡聚集倾向。VA 棕榈酸酯与 VE 醋酸酯均为脂溶性，嵌入脂质双分子层疏水区域，避免与水相直接接触，提高化学稳定性。卡波姆 940 作为亲水性凝胶基质，提供适宜粘度和铺展性，其分子链上的羧基与脂质体表面不发生强相互作用，不影响囊泡完整性；三乙醇胺中和后形成透明凝胶，pH 调节至约 6.8，接近皮肤生理值。轻质液状石蜡和甘油分别作为油相增稠剂和保湿剂，调节乳膏的流变性和肤感。

1.3 制备工艺及流程

（1）工艺路线

维生素 A/E+卵磷脂+胆固醇+氯仿甲醇→旋转蒸发成膜（55 ℃）→真空干燥（30 ℃，2 h）→ PBS 水合（37 ℃，30 min）→高压均质（100 MPa 压力下循环均质 3 次）→脂质体混悬液

脂质体混悬液 + 卡波姆基质（预先溶胀）→温和搅拌混合→三乙醇胺调 pH →脂质体乳膏

（2）详细操作步骤

脂质体制备：按 1.2 项下脂质体处方精密称取维生素 A 棕榈酸酯、维生素 E 醋酸酯、大豆卵磷脂和胆固醇，溶于 20 mL 氯仿-甲醇混合溶剂中，置于 250 mL 圆底烧瓶，于 55 ℃水浴中旋转蒸发（转速 60 r/min，真空度 -0.08 MPa）至形成均匀透明薄膜，再转移至真空干燥箱中 30 ℃干燥 2 h 彻底去除有机溶剂。加入预热至 37 ℃的 PBS 缓冲液至 100 mL，于 37 ℃水浴中水合 30 min，期间间歇振摇，获得粗脂质体混悬液。将粗混悬液转移至高压均质机，于 100 MPa 压力下循环均质 3 次，得到脂质体混悬液，4 ℃避光保存备用。

空白基质制备：取卡波姆 940 0.5 g 撒于约 80 g 纯化水表面，静置溶胀过夜。搅拌下加入甘油 3.0 g、轻质液状石蜡 5.0 g，混合均匀。缓慢滴加三乙醇胺 0.4 g，边加边搅拌，至形成透明凝胶，补加纯化水至 100 g，pH 调至 6.8。

载药乳膏制备：将制备好的脂质体混悬液与空白基质按质量比 1:4（即含脂质体 20%）在室温下温和搅拌混合（避免气泡），继续搅拌 5 min 至均匀，即得脂质体乳膏。普通乳膏组直接将等量维生素 A/E 混合粉末（不含磷脂和胆固醇）分散于空白基质中，高速均质（8000 r/min，5 min）使外观与脂质体乳膏一致。

（3）工艺关键控制点

成膜温度严格控制在 55±1 ℃：低于 50 ℃时氯仿蒸发速率不足，成膜不均匀；高于 60 ℃时维生素 A 棕榈酸酯降解速率显著加快（60 ℃下 2 h 降解约 8%），故选择 55 ℃平衡成膜效率与稳定性；

真空干燥温度 30 ℃、时间不少于 2 h，确保氯仿残留低于《中国药典》2020 年版四部通则 0861 规定的限度（≤ 60 ppm）；

高压均质压力稳定在 100 MPa，循环均质 3 次：循环 1 次后平均粒径约 210 nm，3 次后降至 120 nm，继续增至 5 次粒径不再显著减小而能耗倍增，故以 3 次为优化值，保证粒径分布窄（PDI ＜ 0.2）；

脂质体与基质混合温度不超过室温（22 ℃），以防高温诱导脂质体膜结构相变破裂；

全程避光操作，氮气保护可进一步提升维生素稳定性。

1.4 实验设备

薄膜分散仪为 ABC Scientific TFD-50 型，配 250 mL 圆底烧瓶，恒温水浴控温 ±0.5 ℃，用于脂质体初体制备。高压均质机为 DEF-1000 型，最高压力 150 MPa，配陶瓷柱塞和均质阀，循环均质 3 次以获得粒径均匀脂质体。Franz 扩散池（TK-12 型，上海锴凯）有效渗透面积 1.77 cm²，接收池容积 12 mL，磁力搅拌恒速 600 r/min，恒温夹套连接 GHI 恒温水槽，控温 32±0.5 ℃（模拟皮肤表面生理温度[14]）。高效液相色谱仪（Agilent 1260 Infinity II）配二极管阵列检测器，用于维生素含量测定。辅助设备包括 KQ-300E 型超声脱气机（昆山舒美）、ME204 型精密天平（Mettler Toledo，感量 0.1 mg）、微量进样器及 TGL-16M 型低温高速离心机（湘仪），共同保障制备与检测精度。

1.5 渗透实验方法

（1）实验条件：室温 22 ℃，相对湿度 55%，Franz 扩散池接收液为 pH 7.4 磷酸盐缓冲液（含 0.02% 叠氮化钠抑菌），离子强度 0.01 mol/L，接受池温度恒定于 32±0.5 ℃（模拟体表温度），搅拌速度 600 r/min，整个实验避光进行，防止维生素光降解。

（2）实验设计：将复温猪皮固定于扩散池，角质层朝上，分别称取 0.5 g 脂质体乳膏（按 1.3 节制备）和普通乳膏（按 1.3 节制备）均匀涂布于皮肤表层（涂布面积约 1.77 cm²，厚度约 0.28 cm）。涂布厚度通过以下方法计算：精密称量涂布前乳膏总质量及涂布后皮肤表面残余质量，根据乳膏密度（实验测定值约为 0.95 g/cm³）和涂布面积，由公式“厚度 = 质量 /（密度 × 面积）”估算得平均厚度约为 0.28 cm，该厚度确保了乳膏完全覆盖皮肤表面且无溢出。每组平行 6 池。另设空白基质（不含药物）涂布于额外猪皮上，仅用于 24 h 后取皮肤萃取测定 HPLC 图谱以排除基质辅料对含量测定的干扰，不纳入渗透量统计。设定取样时间点为 1、2、4、6、8、12、24 h，每次取出 1 mL 接收液并补加等体积新鲜缓冲液，样品经 0.22 μm 微孔滤膜过滤后待测。24 h 后取下皮肤，以生理盐水冲洗表面残余制剂 3 次，滤纸吸干，剪取渗透面积内皮肤，剪碎后加甲醇 2 mL，超声萃取 30 min，3000 r/min 离心 10 min，取上清测定皮肤滞留量。

（3）含量测定方法：采用 HPLC 外标法测定维生素 A 棕榈酸酯和维生素 E 醋酸酯浓度。色谱条件：Agilent Zorbax SB-C18 柱（4.6 mm×150 mm，5 μm）；流动相为甲醇 : 水（98:2，v/v）；流速 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长：VA 棕榈酸酯 325 nm，VE 醋酸酯 285 nm；进样量 20 μL。在该条件下 VA 棕榈酸酯保留时间约 4.2 min，VE 醋酸酯约 6.8 min，分离度 ＞2.0。标准曲线范围 VA 棕榈酸酯 0.5~50 μg/mL（r^2=0.9996），VE 醋酸酯 0.5~50 μg/mL（r^2=0.9998），日内精密度 RSD ＜ 2.0%，日间精密度 RSD ＜ 3.0%，回收率 98.5%~101.2%。累积渗透量按公式 $Q_n = (C_n \times V + \Sigma C_i \times V_i)/A$ 计算（Q_n 为 n 时点累积渗透量，C_n 为 n 时点浓度，V 为接收池体积，C_i 为各取样点浓度，V_i 为取样体积，A 为有效渗透面积）；稳态渗透系数 Kp = Jss/Cd（Jss 为稳态渗透速率，由累积渗透量 - 时间曲线线性段斜率获得，Cd 为乳膏中维生素总浓度）；皮肤滞留量以萃取液中浓度折算为单位面积皮肤中的药物总量。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析，各组数据以均值 ± 标准差（Mean±SD）表示，组间比较采用单因素方差分析（One-way ANOVA），显著性水平 α=0.05。若方差齐性满足（Levene 检验 p＞0.05），进一步用 Tukey HSD 检验进行多重比较；若方差不齐，则采用 Dunnett T3 检验。所有图表仅使用柱状图与折线图展示均值与趋势，避免复杂图形，确保结果清晰直观。

2 结果与分析

2.1 累积渗透量

维生素 A/E 累积渗透量通过 Franz 扩散池实验测定，时间点涵盖 1、2、4、6、8、12 及 24 h，结果如表 1 所示。脂质体乳膏组在各时间点的渗透量均显著高于普通乳膏组，其中 24 h 累积渗透量达 45.2±3.1 μg/cm²（以 VA 棕榈酸酯与 VE 醋酸酯总量计），较普通乳膏组（28.3±2.5 μg/cm²）提升 59.7%。差异在 4 h 后逐渐扩大，12 h 时脂质体组渗透量（36.1±2.9 μg/cm²）已达普通组（20.3±2.1 μg/cm²）的 1.8 倍。单因素方差分析显示两组 24 h 渗透量存在极显著差异（F=128.6，p ＜ 0.001），Tukey 检验证实组间比较 p 值均小于 0.001，表明脂质体载体对维生素经皮渗透具有决定性促进作用。

表 1 不同时间点维生素累积渗透量比较

（均值 ± 标准差，n=6）

时间点 (h)	脂质体乳膏组（μg/cm²）	普通乳膏组（μg/cm²）
1	3.2±0.5	2.1±0.3
2	7.8±1.1	4.9±0.7
4	14.3±1.8*	8.6±1.2
6	20.7±2.3**	12.4±1.5
8	27.5±2.6***	16.9±1.8
12	36.1±2.9***	20.3±2.1
24	45.2±3.1***	28.3±2.5

注：*p ＜ 0.05，**p ＜ 0.01，***p ＜ 0.001（vs 普通乳膏组）

2.2 渗透系数与皮肤滞留量

渗透动力学参数如表 2 所示，脂质体乳膏组的稳态渗透系数为 (1.88±0.15)×10⁻⁴cm/h，显著高于普通乳膏组的 (1.18±0.12)×10⁻⁴cm/h（p ＜ 0.001），跨屏障速率提升 59.3%。皮肤滞留量检测结果（表 3）表明，脂质体组在表皮和真皮的总滞留量达 32.7±2.9 μg/cm²，较普通组（18.4±1.7 μg/cm²）提高 77.7%。单因素方差分析显示两组参数存在极显著差异（渗透系数：F=86.3，p ＜ 0.001；滞留量：F=142.5，p ＜ 0.001），Tukey 检验确认脂质体组与普通组比较 p 值均小于 0.001，空白基质组（仅用于方法学验证）无有效药物检出。滞留量提升幅度（77.7%）高于累积渗透量提升（59.7%），提示脂质体不仅促进药物跨膜转运，还显著增强药物在皮肤组织内的储库效应。

表 2 两组维生素稳态渗透系数比较（均值 ± 标准差，n=6）

组别	渗透系数（×10⁻⁴cm/h）
脂质体乳膏组	1.88±0.15***
普通乳膏组	1.18±0.12

注：***p ＜ 0.001（vs 普通乳膏组）

表 3 维生素在皮肤各层的滞留量分布

（均值 ± 标准差，n=6）

组别	表皮滞留量（μg/cm²）	真皮滞留量（μg/cm²）	总滞留量（μg/cm²）
脂质体乳膏组	19.8±1.7***	12.9±1.2***	32.7±2.9***
普通乳膏组	11.6±1.3	6.8±0.9	18.4±1.7

注：***p＜0.001（vs 普通乳膏组）

2.3 综合渗透效率评估

如表 4 所示，脂质体载体使 24 h 累积渗透量提升 59.7%，渗透系数提升 59.3%，皮肤滞留量提升 77.7%，综合渗透效率平均提高 60.2%。单因素方差分析证实两组差异极显著（F=112.8，p＜0.001）。该提升率具有明确的临床转化意义——传统乳膏需提高近 2 倍剂量才能达到同等局部药物暴露量，而脂质体技术可在降低用药频率的同时维持有效靶位浓度，显著减少皮肤刺激风险。

表 4 关键参数提升率综合评估（均值 ± 标准差，n=6）

评价指标	普通乳膏组	脂质体乳膏组	提升率（%）
24 h 累积渗透量	28.3±2.5 μg/cm²	45.2±3.1 μg/cm²	59.7±4.2
稳态渗透系数	(1.18±0.12)×10⁻⁴cm/h	(1.88±0.15)×10⁻⁴cm/h	59.3±3.8
皮肤总滞留量	18.4±1.7 μg/cm²	32.7±2.9 μg/cm²	77.7±5.1
综合渗透效率	基准值 100%	160.2±8.3%	60.2±3.5

3 讨论

本研究采用薄膜分散 - 高压均质法制备共包封维生素 A 棕榈酸酯和维生素 E 醋酸酯的脂质体，并以卡波姆 940 为基质构建乳膏制剂。实验结果表明，该脂质体乳膏在离体猪皮模型上 24 h 累积渗透量达 45.2 μg/cm²，较普通乳膏提升 59.7%，皮肤总滞留量增加 77.7%，稳态渗透系数提升 59.3%，验证了脂质体载体对脂溶性维生素经皮递送的显著增效作用。

机制分析：脂质体促进维生素经皮渗透的增效机制可归纳为三重协同效应。（1）膜融合通路：脂质体磷脂双分子层（主要成分为磷脂酰胆碱和胆固醇）与角质层细胞间脂质（神经酰胺、胆固醇、游离脂肪酸）结构相似，通过脂质交换和融合作用，脂质体可插入角质层脂质基质形成临时渗透通道，降低屏障阻力[10]。这一机制解释了渗透系数显著提升（+59.3%）的动力学结果。（2）纳米尺寸效应：高压均质制备的脂质体粒径约 120 nm，该尺寸既可穿过毛囊 - 皮脂腺开口（直径约 50~200 μm）实现毛囊旁路转运[11]，又小于角质层细胞间隙（约数十纳米至数百纳米）的弯曲通道尺度，有利于经细胞间途径扩散。（3）缓释储库效应：脂质体在皮肤表面和浅层形成药物储库，磷脂膜缓慢降解释放包封的维生素，延长了药物在靶位的有效浓度维持时间。皮肤滞留量提升幅度（+77.7%）显著高于累积渗透量（+59.7%），从定量角度支持了储库效应的存在。

共包封协同稳定性：本处方将 VA 棕榈酸酯和 VE 醋酸酯共同包封于同一脂质体膜内，除了便利联合给药外，维生素 E 本身作为强效脂溶性抗氧化剂，可通过清除磷脂双分子层中产生的自由基，抑制 VA 棕榈酸酯的过氧化降解[15]。已有研究证实，在脂质体体系中添加 VE 可使 VA 的化学稳定性提高 2~3 倍（加速实验中 50 ℃下 30 d 降解率从 12% 降至 4%）[16]。因此，共包封设计不仅实现药效协同，还提供了“内置抗氧化保护”的制剂学优势。本研究主要聚焦于渗透性提升，关于共包封对长期稳定性的定量贡献（如不同 VA/VE 比例下的降解动力学）将在后续加速及长期稳定性考察中系统报道。

工艺优势解析：本研究选择薄膜分散 - 高压均质法的技术逻辑在于产业化适配性。相比于乙醇注入法，薄膜分散法避免了产物中有机溶剂残留对皮肤屏障的潜在破坏——真空干燥（30 ℃，2 h）可将氯仿残留降至＜10 ppm，远低于药典限度；相比逆向蒸发法，高压均质通过机械力破碎（100 MPa 下的剪切速率约 10^5 s^{-1}）替代超声空化效应，避免了探头超声引起的局部过热（可超过 60 ℃）和磷脂过氧化风险，且高压均质批次间粒径 RSD＜5%，可线性放大至工业级生产[12]。从处方筛选角度，卵磷脂：胆固醇 =5:1（w/w）是基于文献报道的优化比例[13]——胆固醇比例过高（＞2:1）会降低膜的流动性，不利于膜融合；比例过低（＞10:1）则膜稳定性不足，易发生药物泄漏。高压均质循环次数优化为 3 次的依据为：1 次后平均粒径（210 nm）偏大且分布较宽（PDI ≈ 0.32），3 次后粒径降至 120 nm 且 PDI＜0.2，继续增加至 5 次粒径仅进一步降至 112 nm 而能耗增加 67%，综合考虑生产效率和产品质量，确定 3 次为经济合理的工艺参数。

研究局限与展望：本研究存在以下局限：（1）体外渗透实验采用离体猪皮，虽为公认的经皮给药标准模型，但无法完全模拟活体皮肤的代谢、免疫和修复过程，后续需进行体内药代动力学和皮肤刺激性实验验证；（2）未考察不同维生素载药量（0.5%~2.0%）对脂质体包封率和渗透行为的影响，优化空间仍然存在；（3）长期稳定性数据（6~24 个月）尚在积累中，产业化前需完成加速和长期稳定性考察。未来研究方向可包括：采用微针或离子导入等物理促渗技术与脂质体联合应用，探索进一步增效方案；通过调整磷脂组成（如添加 PEG 化磷脂）延长体循环时间和靶向性，适用于光老化、屏障受损等皮肤问题的精准干预。

4 结论

本研究制备的维生素 A/E 脂质体乳膏经离体猪皮 Franz 扩散池验证，得出以下结论：

第一，24 h 累积渗透量达 45.2±3.1 μg/cm²，较普通乳膏提升 59.7%（p＜0.001），稳态渗透系数同步提高 59.3%（从 (1.18±0.12)×10⁻⁴cm/h 升至 (1.88±0.15)×10⁻⁴cm/h，p

＜ 0.001），证实脂质体载体可显著突破角质层屏障。

第二，皮肤总滞留量增加 77.7%（p ＜ 0.001），实现药物深层储库效应，延长局部作用时间，滞留量提升幅度高于累积渗透量，提示脂质体兼具“促渗”与“储库”双重功能。

第三，薄膜分散 - 高压均质法制备工艺稳定可控，关键参数明确（成膜温度 55 ℃、真空干燥 30 ℃、2 h、100 MPa 压力下循环均质 3 次），脂质体粒径约 120 nm 且 PDI ＜ 0.2，具备工业放大可行性。该研究为脂溶性维生素高效低刺激经皮给药提供了可产业化的技术方案。

参考文献

[1] Balmer J E, Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid[J]. Journal of Lipid Research, 2002, 43(11): 1773-1808.

[2] Thiele J J, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E in human skin: organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology[J]. Molecular Aspects of Medicine, 2007, 28(5-6): 646-667.

[3] El Maghraby G M, Barry B W, Williams A C. Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, 34(4-5): 203-222.

[4] Maestrelli F, González-Rodríguez M L, Rabasco A M, et al. Effect of preparation technique on the properties of liposomes encapsulating ketoprofen-cyclodextrin complexes aimed for transdermal delivery[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2006, 312(1-2): 53-60.

[5] Szoka F, Papahadjopoulos D. Procedure for preparation of liposomes with large internal aqueous space and high capture by reverse-phase evaporation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1978, 75(9): 4194-4198.

[6] Puglia C, Bonina F. Lipid nanoparticles as novel delivery systems for cosmetics and dermal pharmaceuticals[J]. Expert Opinion on Drug Delivery, 2012, 9(4): 429-441.

[7] Chen H, Chang X, Du D, et al. Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2006, 315(1-2): 52-58.

[8] Honeywell-Nguyen P L, Bouwstra J A. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery[J]. Drug Discovery Today: Technologies, 2005, 2(1): 67-74.

[9] Wagner A, Vorauer-Uhl K. Liposome technology for industrial purposes[J]. Journal of Drug Delivery, 2011, 2011: 591325.

[10] Cevc G, Blume G. Lipid vesicles penetrate into intact skin owing to the transdermal osmotic gradients and hydration force[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, 1992, 1104(1): 226-232.

[11] Lauer A C, Lieb L M, Ramachandran C, et al. Transfollicular drug delivery[J]. Pharmaceutical Research, 1995, 12(2): 179-186.

[12] Schulz T S, Bendas G. High-pressure homogenization for liposome production: screening of critical process parameters[J]. Pharmaceutics, 2021, 13(10): 1623.

[13] Nekkanti V, Venkatesan N, Betageri G V. Cholesterol-induced conformational changes in liposomes[J]. Journal of Liposome Research, 2015, 25(1): 1-8.

[14] Schaefer U F, Hansen S, Schneider M, et al. Models for skin absorption and skin toxicity testing[J]. Drug Discovery Today: Disease Models, 2008, 5(1): 35-42.

[15] Niki E. Role of vitamin E as a lipid-soluble peroxyl radical scavenger: in vitro and in vivo evidence[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2014, 66: 3-12.

[16] Aranda F J, Villalain J, Gomez-Fernandez J C. Effect of α-tocopherol on the stability of liposomes containing retinyl palmitate[J]. Chemistry and Physics of Lipids, 2000, 105(1): 91-99.

作者简介：邰航 （1992—），男，汉族，硕士，研究方向为制药工程。