

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.012

# 盐酸西替利嗪脂质体凝胶的制备及初步药理学研究\*

徐晓玲<sup>1</sup>, 黄雪峰<sup>2</sup>, 萧伟斌<sup>2</sup>, 姜志辉<sup>2</sup>, 王兴旺<sup>2</sup>, 王冰<sup>1</sup>, 袁进<sup>1,2,Δ</sup>

(1. 南方医科大学药学院, 广东 广州 510515; 2. 中国人民解放军南部战区总医院, 广东 广州 510010)

**摘要:**目的 探讨盐酸西替利嗪脂质体凝胶的制备方法, 并进行质量评价和初步药效考察。方法 采用薄膜分散法制备盐酸西替利嗪脂质体溶液, 在单因素试验基础上以大豆卵磷脂与胆固醇质量比、盐酸西替利嗪用量、水化时间、磷酸盐缓冲液(PBS)用量为考察因素, 包封率为考察指标, 采用正交试验优化脂质体制备处方; 以卡波姆-940为凝胶基质制备盐酸西替利嗪脂质体凝胶, 观察其外观性状, 测定pH, 并通过离心试验及温度试验观察凝胶的稳定性。取24只C57BL/6小鼠, 分为空白对照组(等体积生理盐水)、阳性对照组(5%米诺地尔酊, 1 mL/次)、实验组(盐酸西替利嗪脂质体凝胶, 1 g/次), 脱毛24 h后各组涂相应药物或生理盐水, 每日1次, 连续18 d。实验过程中, 观察小鼠背部脱毛部位皮肤颜色变化及毛发生长情况, 并于第4, 6, 10, 13 d拍照; 给药过程中, 密切观察小鼠给药部位皮肤是否出现红肿、水疱或溃烂等接触性皮炎症状, 以及小鼠生活习性等方面的改变。**结果** 盐酸西替利嗪脂质体最佳制备工艺为, 大豆卵磷脂250 mg, 胆固醇50 mg, 盐酸西替利嗪25 mg, PBS 5 mL, 水化温度50 ℃, 水化0.5 h; 在该条件下制备的脂质体平均包封率为74.11%, 平均载药量为5.12%, 粒径为(174.6 ± 1.2) nm, Zeta电位为(-43.2 ± 1.6) mV, 多分散系数为0.263 ± 0.013。脂质体凝胶处方为, 卡波姆-940 0.2 g, 盐酸西替利嗪脂质体溶液10 mL, 甘油2 g, 尼泊金乙酯16 mg, 加蒸馏水至20 g, 加三乙醇胺0.35 g调pH和稠度。制得的脂质体凝胶稳定性良好。初步药效实验结果表明, 该脂质体凝胶可缩短模型小鼠皮肤变灰及毛发初长时间, 且小鼠无接触性皮炎症状及生活习性改变。**结论** 该盐酸西替利嗪脂质体凝胶制备工艺简单, 质量稳定, 改善模型小鼠的脱发效果较好。该结果可为雄激素性脱发经皮制剂的开发提供依据。

**关键词:** 雄激素性脱发; 盐酸西替利嗪; 脂质体凝胶; 正交试验; 包封率

中图分类号: R976; R943; R96

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)12-0047-06

## Preparation and Pharmacological Research of Cetirizine Hydrochloride Liposome Gel

XU Xiaoling<sup>1</sup>, HUANG Xuefeng<sup>2</sup>, XIAO Weibin<sup>2</sup>, JIANG Zhihui<sup>2</sup>, WANG Xingwang<sup>2</sup>, WANG Bing<sup>1</sup>, YUAN Jin<sup>1,2</sup>

(1. School of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong, China 510515; 2. General Hospital of Southern Theater Command of PLA, Guangzhou, Guangdong, China 510010)

**Abstract: Objective** To investigate the preparation method of the cetirizine hydrochloride liposome gel, and to evaluate its quality and efficacy. **Methods** The cetirizine hydrochloride liposome solution was prepared by the thin-film dispersion method. Based on the single factor test, the formulation of the liposome was optimized by the orthogonal test with the mass ratio of soybean lecithin to cholesterol, the dosage of cetirizine hydrochloride, hydration time, the dosage of phosphate buffer solution (PBS) as the factors and with the entrapment rate as the index. Cetirizine hydrochloride liposome gel was prepared with carbomer-940 as gel matrix. The stability of cetirizine hydrochloride liposome gel was evaluated by observing appearance properties, determining pH value, centrifugal test and temperature test. Twenty-four C57BL/6 mice were divided into the blank control group (equal volume of normal saline), the positive control group (5% minoxidil tincture, 1 mL each time) and the experimental group (cetirizine hydrochloride liposome gel, 1 g each time). 24 h after depilation, the mice in each group were coated with corresponding drugs or normal saline once a day for 18 d. During the experiment, the changes in skin color and hair growth at the back depilation site of mice were observed, and photos were taken on the fourth, sixth, tenth and thirteenth days. During the administration, the skin of mice at the administration site was closely observed to judge whether there were contact dermatitis symptoms such as swelling, blisters or ulcers, and the changes in living habits of mice were observed. **Results** The optimal preparation process of cetirizine hydrochloride liposomes was as follows: 250 mg of soybean lecithin, 50 mg of cholesterol, 25 mg of cetirizine hydrochloride, 5 mL of PBS hydrated at 50 ℃ for 0.5 h. The average entrapment rate of the liposome solution prepared under this condition was 74.11%, the average drug loading was 5.12%, the particle size was (174.6 ± 1.2) nm, the Zeta potential was (-43.2 ± 1.6) mV, and the polydispersity index (PDI) was 0.263 ± 0.013. The formulation of liposome gel was as follows: 0.2 g of carbomer-940, 10 mL of cetirizine hydrochloride liposome solution, 2 g of glycerol, 16 mg of ethyl paraben, adding distilled water to 20 g, and finally adding 0.35 g of triethanolamine to adjust pH and consistency. The prepared liposome gel had good stability. The results of the preliminary pharmacodynamic test showed that the liposome gel could shorten the time of skin graying and hair growth of model

\*基金项目: 广东省广州市科技计划项目[202002030446]。

第一作者: 徐晓玲, 女, 硕士研究生, 研究方向为临床药学与药物制剂, (电子信箱)327332101@qq.com。

Δ通信作者: 袁进, 男, 硕士研究生, 副主任药师, 研究方向为药事管理与临床药学, (电子信箱)yuanjin-888@163.com。

mice, and the mice had no contact dermatitis symptoms and life habits changes. **Conclusion** The cetirizine hydrochloride liposome gel prepared in this study has the advantages of simple process, stable quality, which can significantly improve the alopecia in model mice. The results of the study can provide a basis for the development of transdermal preparations for androgenic alopecia.

**Key words:** androgenic alopecia; cetirizine hydrochloride; liposome gel; orthogonal test; entrapment rate

因脱发带来的精神压力,可对人们的生活产生严重负面影响,因此改善脱发的需求激增<sup>[1]</sup>。雄激素性脱发(AGA)是最常见脱发类型<sup>[2]</sup>,指南推荐男性口服非那雄胺和外用米诺地尔,女性口服环丙孕酮、螺内酯和外用米诺地尔,但AGA治疗周期长,患者用药依从性差。长期使用口服药物会引起严重的药品不良反应,如螺内酯可致电解质紊乱、性欲降低;植发费用高昂且为有创手术;外用米诺地尔为油性药物、不易清洗,女性患者使用后出现局部多毛等表现<sup>[3]</sup>。故寻找新的药物作用靶点成为当前AGA治疗的热点。盐酸西替利嗪属第2代组胺(H<sub>1</sub>)受体选择性拮抗剂,为临床常用且安全的抗过敏药物<sup>[4]</sup>。国外多项研究报道,局部使用西替利嗪乙醇溶液治疗AGA疗效良好<sup>[5-6]</sup>。但乙醇溶液剂对皮肤刺激性较强,且难透过头皮角质层,降低了西替利嗪的潜在疗效<sup>[7]</sup>。本研究中针对乙醇溶液剂的缺点,制备了一种新型且使用方便、安全无毒、具有皮肤靶向作用的盐酸西替利嗪脂质体凝胶剂。现报道如下。

## 1 仪器、试药与动物

### 1.1 仪器

Agilent 1100型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);RV10型旋转蒸发器(德国IKA公司);BP211D型分析天平(上海精科天平有限公司);SHZ-D III型循环水式真空泵(湖南省予华仪器有限公司);H-2050R型高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);KPQ-1200型超声清洗仪(广州市科普超声电子技术有限公司);PHS-3C型pH计(上海仪电科学仪器股份有限公司);Zetasizer Nano ZS型粒径分析仪(英国Malvern仪器公司);H-7650型透射电子显微镜(日本Hitachi公司)。

### 1.2 试药

盐酸西替利嗪原料药(批号为C805576,规格为25 g,含量98%),卡波姆-940(批号为S31102,规格为250 g),均购自上海麦克林生化科技有限公司;盐酸西替利嗪对照品(中国食品药品检定研究院,批号为6HVN-XRT2,规格为100 mg,含量99.6%);米诺地尔酊(商品名蔓迪,浙江万晟药业有限公司,规格为60 mL);磷酸盐缓冲液(PBS,美国Gibco公司,规格为500 mL, pH7.4);大豆卵磷脂(批号为S30869,卵磷脂含量≥10%)、胆固醇(批号为S11040,含量95%),规格均为100 g,均购自上海源叶生物科技有限公司;甲醇、乙腈均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

### 1.3 动物

SPF级雄性C57BL/6小鼠24只,购自广东省医学实验动物中心,实验动物生产许可证号SCXK(粤)2018-0002。实验期间小鼠饲养于温度(25±1)℃、相对湿度(50±5)%环境中,并进行适应性喂养。实验动物使用经医院动物中心伦理学管理委员会批准。

## 2 方法与结果

### 2.1 脂质体含量、包封率及载药量测定

#### 2.1.1 含量测定

色谱条件:色谱柱为Waters Symmetry® C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-水(40:60, V/V);流速为1.0 mL/min;检测波长为232.11 nm;柱温为25℃;进样量为20 μL。

溶液制备:取盐酸西替利嗪对照品适量,加流动相溶解,制成对照品溶液。取大豆卵磷脂及胆固醇适量,置茄形瓶中,加10 mL氯仿溶解并定容,于50℃水浴条件下减压旋转蒸发10 min得药膜,将含一定量盐酸西替利嗪的PBS加入药膜中,水浴中磁力搅拌水化,冷却至室温,超声(功率1 200 W,频率40 kHz,下同)处理5 min,经0.45 μm滤膜挤压滤过,即得盐酸西替利嗪脂质体溶液<sup>[8]</sup>。

方法学考察:以盐酸西替利嗪质量浓度(X, μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 34.21X + 25.85$  ( $R^2 = 0.9996$ ,  $n = 5$ )。结果表明,盐酸西替利嗪质量浓度在5.0~100.0 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好;精密性、稳定性、重复性试验结果的RSD均小于1.0%;平均加样回收率为98.20%,RSD为0.81% ( $n = 6$ )。

#### 2.1.2 包封率及载药量测定

精密吸取盐酸西替利嗪脂质体溶液100 μL,加甲醇900 μL,涡旋5 min,超声处理5 min,12 000 r/min离心30 min,精密吸取上清液20 μL进样,按2.1.1项下色谱条件进样测定,得所制备脂质体中包封药物的总含量 $W_2$ ;精密吸取盐酸西替利嗪脂质体溶液1 000 μL,12 000 r/min离心30 min,取上清液100 μL,加甲醇定容至1 000 μL,涡旋5 min,取20 μL进样,按2.1.1项下色谱条件进样测定,得所制备脂质体中包封药物的游离药含量 $W_1$ 。包封率(%) =  $(W_2 - W_1) / W_2 \times 100\%$ ;载药量(%) =  $(W_2 - W_1) / W_3 \times 100\%$  ( $W_3$ 为材料总质量和药物总质量之和)<sup>[9]</sup>。

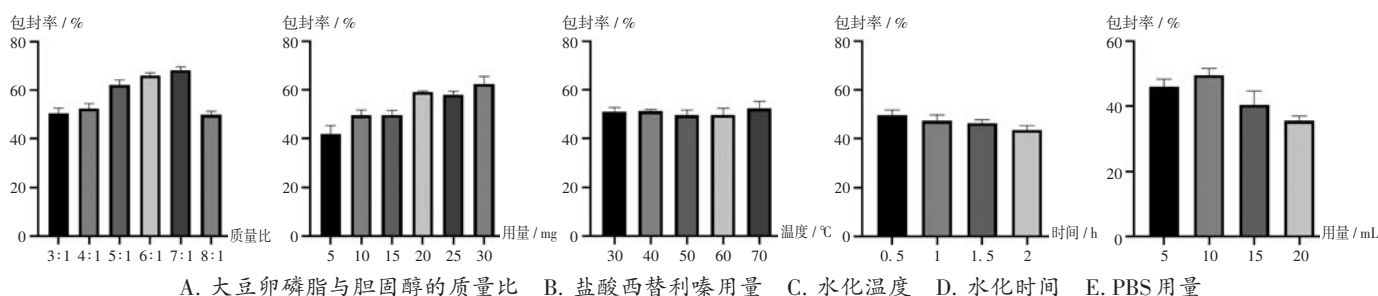


图1 单因素试验结果

A. Mass ratio of soybean lecithin to cholesterol B. Dosage of cetirizine hydrochloride C. Temperature of hydration D. Time of hydration E. Dosage of PBS

Fig. 1 Results of the single factor test

## 2.2 脂质体处方优化

### 2.2.1 单因素试验

以包封率为考察指标,大豆卵磷脂与胆固醇的质量比(简称质量比,1 = 50 mg)、盐酸西替利嗪用量(简称用量)、水化时间、水化温度及PBS用量为考察因素,采用单因素试验初步确定因素范围,结果见图1。可见,包封率并未因水化温度的升高而产生明显变化,故后续试验选定水化温度为50 °C。

### 2.2.2 正交试验

以质量比(因素A)、用量(因素B)、水化时间(因素C)、PBS用量(因素D)为考察因素,以包封率为考察指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优选盐酸西替利嗪脂质体制备工艺。因素与水平见表1。

表1 因素与水平表

Tab. 1 Factors and their levels

水平	因素A	因素B(mg)	因素C(h)	因素D(mL)
1	5:1	20	0.5	5
2	6:1	25	1.0	10
3	7:1	30	1.5	15

正交试验结果见表2,方差分析结果见表3。可见,因素B,C,D对包封率均有显著影响( $P < 0.05$ ),各因素对包封率影响强度为 $C > D > B > A$ ,最佳处方及最佳制备工艺为 $A_1B_2C_1D_1$ ,即大豆卵磷脂250 mg,胆固醇50 mg,盐酸西替利嗪25 mg,PBS 5 mL,水化温度50 °C,水化0.5 h。

### 2.2.3 验证试验

按最优处方及最佳制备工艺,平行制备3批盐酸西替利嗪脂质体样品,按2.1.2项下方法计算包封率及载药量。结果见表4,表明该制备工艺简单合理,结果稳定可靠。

## 2.3 脂质体理化性质考察

### 2.3.1 微观形态

取按最佳制备工艺制备的盐酸西替利嗪脂质体溶液适量,滴加在铜片上,用1%磷钨酸钠溶液负染并晾干,采用透射电子显微镜(TEM)观察。结果见图2。

可见,脂质体均匀分布,表面光滑,外观形态圆整,且可观察到明显的磷脂双分子层结构。

表2  $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果( $n = 9$ )

Tab. 2 Design and results of the  $L_9(3^4)$  orthogonal test ( $n = 9$ )

列号	因素A	因素B	因素C	因素D	包封率(%)
1	1	1	1	1	74.06
2	1	2	2	2	62.45
3	1	3	3	3	50.32
4	2	1	2	3	56.23
5	2	2	3	1	65.39
6	2	3	1	2	62.03
7	3	1	3	2	53.54
8	3	2	1	3	69.35
9	3	3	2	1	63.03
$K_1$	62.28	61.28	68.48	67.49	
$K_2$	61.22	65.73	60.57	59.34	
$K_3$	61.97	58.46	56.42	58.63	
$R$	1.06	7.27	12.06	8.86	

表3 方差分析结果

Tab. 3 Results of the ANOVA

方差来源	离差平方和	自由度	F值	P
A	1.788	2	1.000	> 0.05
B	80.619	2	45.089	< 0.05
C	225.342	2	126.030	< 0.05
D	145.476	2	81.362	< 0.05
误差	1.79	2		

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

Note:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ 。

表4 盐酸西替利嗪脂质体重现性考察(% ,  $n = 3$ )

Tab. 4 Results of the reproducibility test of cetirizine hydrochloride liposomes (% ,  $n = 3$ )

指标	1	2	3	$\bar{X}$	RSD
包封率	74.91	72.79	74.62	74.11	1.55
载药量	5.13	5.14	5.10	5.12	0.41

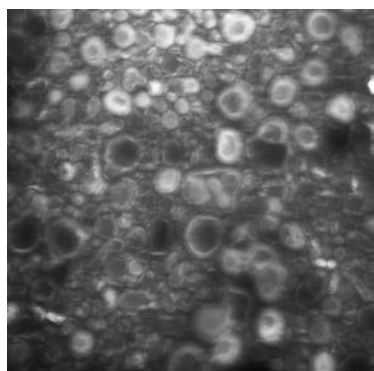


图2 盐酸西替利嗪脂质体电镜图

Fig. 2 Electron microscope image of cetirizine hydrochloride liposomes

### 2.3.2 粒径及 Zeta 电位测定

取按最佳制备工艺制备的盐酸西替利嗪脂质体溶液适量,倍比稀释,采用 Zetasizer Nano ZS 型粒径分析仪测定脂质体粒径及 Zeta 电位。结果脂质体粒径为  $(174.6 \pm 1.2)$  nm,多分散系数为  $0.263 \pm 0.013$ , Zeta 电位为  $(-43.2 \pm 1.6)$  mV。结果见图3。

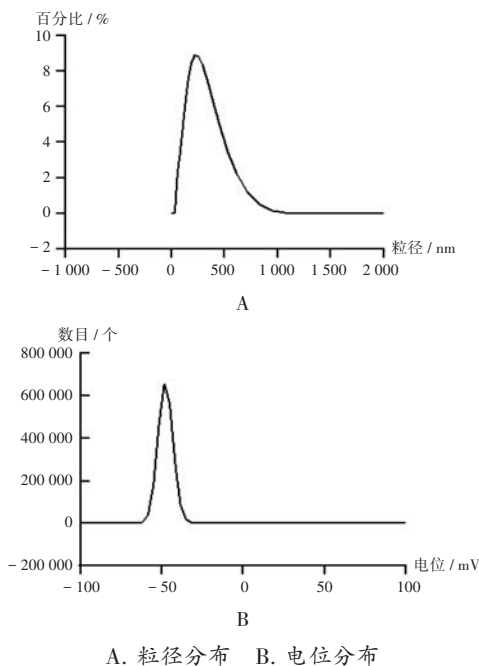


图3 盐酸西替利嗪脂质体粒径及电位分布图

A. Particle size distribution B. Potential distribution

Fig. 3 Particle size and potential distribution of cetirizine hydrochloride liposomes

## 2.4 脂质体凝胶

### 2.4.1 制备

称取 5 g 4% 空白凝胶基质,置烧杯中,加按最佳制备工艺制备的盐酸西替利嗪脂质体溶液 10 mL,加甘油 2 g,再加尼泊金乙酯(防腐剂)16 mg,加蒸馏水定量至 20 g,搅拌均匀,加适量三乙醇胺调 pH 及稠度,搅拌均

匀,即得盐酸西替利嗪脂质体凝胶。

### 2.4.2 稳定性

性状考察:取3批盐酸西替利嗪脂质体凝胶各适量,观察外观,发现本品为淡黄色半透明状半固体制剂,细腻均匀,且无成团颗粒。

凝胶 pH:取3批盐酸西替利嗪脂质体凝胶各 1 g,加水 20 mL,搅拌均匀,使用 pH 计测 pH,发现本品 pH 为 6.5,较稳定,且对人体皮肤刺激性小。

离心试验:取3批盐酸西替利嗪脂质体凝胶各 1 g,置 2 mL 离心管中,3 500 r/min 离心 30 min,发现本品离心后均外观均匀,无分层或凝聚现象。

温度试验:取3批盐酸西替利嗪脂质体凝胶剂各适量,分别于  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  放置 48 h、 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  放置 48 h 及  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  放置 6 h 后,发现本品均无凝固或分层现象,性质较稳定。

稳定性试验结果见图4。

## 2.5 药效学考察

### 2.5.1 材料与方法

模型复制:小鼠背部固定部位剃毛,用脱毛膏除尽残余绒毛,面积约为  $2\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ 。

分组与给药:将 24 只小鼠随机分为空白对照组(等体积生理盐水)、阳性对照组(5% 米诺地尔酊, 1 mL/次)和实验组(盐酸西替利嗪脂质体凝胶, 1 g/次),各 8 只。各组小鼠脱毛 24 h 后开始涂相应药物或生理盐水,每日 1 次,连续 18 d。

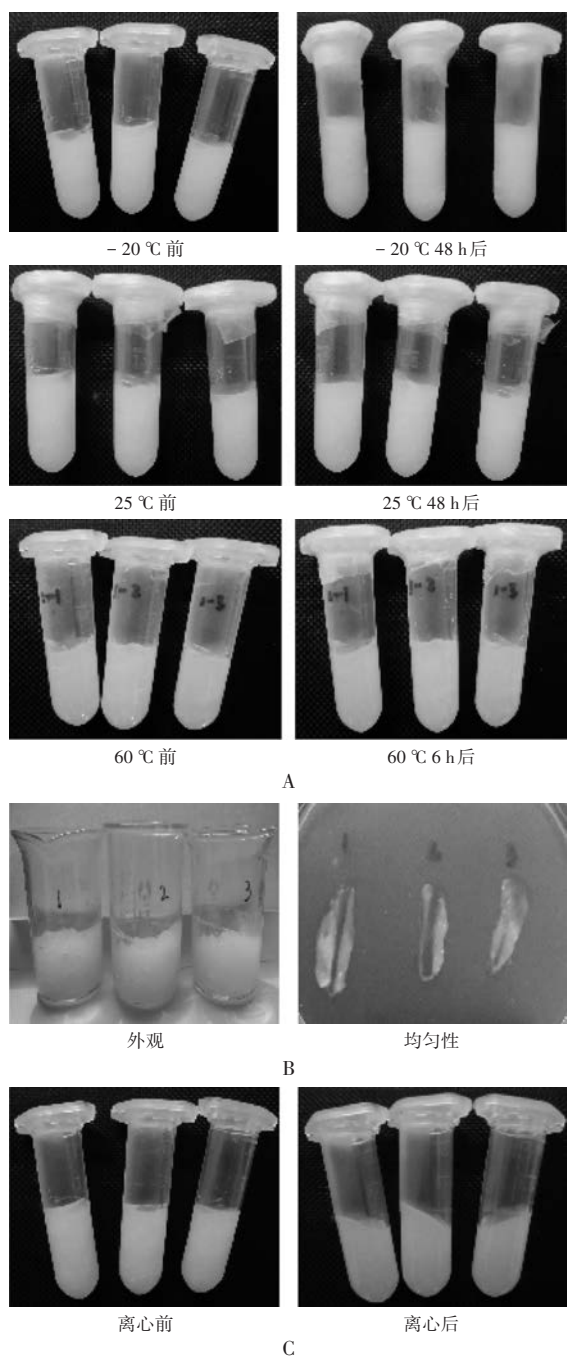
观察指标:实验过程中,观察小鼠背部脱毛部位皮肤颜色变化及毛发生长情况,并于给药后第 4, 6, 10, 13 d 拍照;给药过程中,密切观察小鼠给药部位皮肤是否出现红肿、水疱或溃烂等接触性皮炎症状;观察小鼠生活习性等方面的改变。

### 2.5.2 统计学处理

采用 GraphPad Prism 8 统计学软件分析。计量资料以  $\bar{X} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Tukey 检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2.5.3 实验结果

连续给药 5~6 d 后,实验组小鼠开始出现较明显的灰色皮肤,阳性对照组小鼠出现散落的浅灰色斑块,空白对照组小鼠仅局部出现较浅灰色皮肤;连续涂药 10 d 后,实验组小鼠皮肤接近全部变灰且有较多绒毛长出,阳性对照组小鼠背部皮肤也接近全变灰及有绒毛生长,空白对照组小鼠背部出现灰色皮肤但不均匀,未见绒毛长出。给药过程中,小鼠均未出现红肿、水疱或溃烂等接触性皮炎症状。结果见表 5 及图 5。



A. 温度试验 B. 性状考察 C. 离心试验  
图4 盐酸西替利嗪脂质体凝胶稳定性试验结果

A. Temperature test B. Character investigation C. Centrifugal test

Fig. 4 Results of the stability test of cetirizine hydrochloride liposomes

### 3 讨论

脂质体因为结构多样性、生物相容性、生物降解性、无毒性和无免疫原性而被广大科研人员用作药物传递系统。盐酸西替利嗪水溶性好而脂溶性差,较难透过皮肤屏障,将其制备成脂质体,可利用脂质体良好的透皮特性<sup>[10]</sup>,促进药物吸收,在皮肤表层形成药物储存库,稳定释放药物,提高疗效。包封率是脂质体质量控制的一个重要指标,脂质体包封率越大,越易满足临床

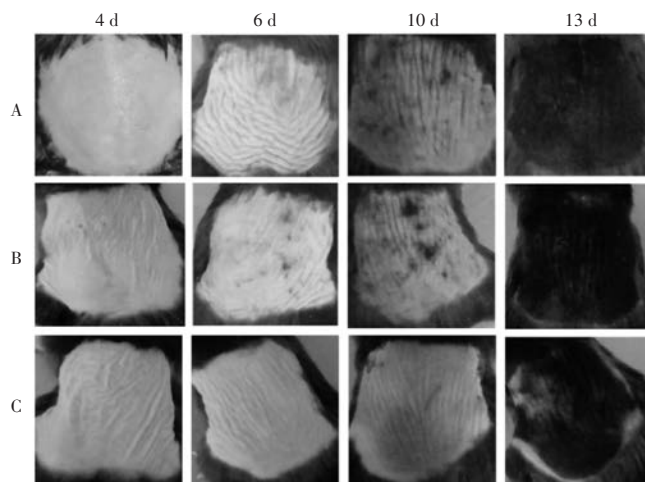
表5 小鼠皮肤颜色及生长变化时间( $\bar{X} \pm s, d, n = 8$ )

Tab. 5 Time of skin color change and growth in mice ( $\bar{X} \pm s, d, n = 8$ )

组别	皮肤变灰	毛发初长
空白对照组	6.875 ± 0.354	10.625 ± 0.744
阳性对照组	6.125 ± 0.991	10.250 ± 1.165
实验组	5.000 ± 1.069 <sup>#</sup>	8.625 ± 1.302 <sup>#</sup>

注:与空白对照组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those in the blank control group, <sup>#</sup> $P < 0.05$ .



A. 实验组 B. 阳性对照组 C. 空白对照组

图5 小鼠皮肤颜色及毛发变化

A. Experimental group B. Positive control group C. Blank control group

Fig. 5 Change plot of mice's skin color and hair

需要。故本研究中以包封率为考察指标,采用薄膜分散法制备盐酸西替利嗪脂质体,通过高速离心法测定脂质体的包封率,其操作简便且准确率高<sup>[11]</sup>。

对制备工艺的处方进行优化,是提高脂质体质量的关键步骤,影响制剂质量的各个因素是相互作用的,故制剂的最优制备工艺并不是最佳单因素的简单组合。本研究中通过单因素试验确定了大豆卵磷脂与胆固醇的质量比、盐酸西替利嗪用量、水化时间和PBS用量这4个因素对脂质体包封率影响较大的范围,后以正交试验法考察各因素相互作用下对脂质体包封率的影响,最后得到理想的处方,且该处方工艺经验证制备得到的脂质体质量稳定。

用于医疗用途的脂质体粒径为50~450 nm<sup>[12]</sup>,本研究中制备的脂质体粒径为(174.6 ± 1.2) nm,符合要求。有研究表明,1个50~250 nm脂质双分子层包裹了1个大的水核,非常适用于包裹亲水性药物<sup>[13]</sup>,盐酸西替利嗪为水溶性药物,且透射电镜观察到其脂质体中心呈阴影状,说明药物被较好地包裹在了脂质体水核层中,可穿透头皮角质层到达作用部位,从而提高了药物的生物利用度。脂质体通过表面电荷的作用可较好地分散在体系中,防止其聚集和絮凝,使其处于稳定状

态,且组织学研究显示,带负电荷的脂质体通过角质层和毛囊扩散到真皮和毛囊下部的速率比阳性囊泡快<sup>[14]</sup>。因此,本研究中测得,带负电荷的盐酸西替利嗪脂质体的快速渗透有助于药物快速到达皮肤毛囊部位,从而发挥疗效。且透射电镜下测得的粒径平均值与粒度仪测得的粒径值接近,说明以优化处方制备的脂质体重现性好且稳定性高。

由于脂质体难以附着在皮肤表层,而凝胶制剂与皮肤接触时,可将皮肤表层迅速润湿,药物得以扩散并透过表皮<sup>[15]</sup>。因此将盐酸西替利嗪脂质体与凝胶相结合制备出用于治疗AGA的盐酸西替利嗪脂质体凝胶新型制剂,本研究中处方选用卡波姆-940为凝胶基质,所得盐酸西替利嗪脂质体凝胶质地清爽易涂抹。脂质体凝胶的用药形式保证了药物在皮层的保留量及保留时间<sup>[16-17]</sup>,且局部经皮给药可避免口服用药过程中的首过效应,从而提高药物的生物利用度。且该凝胶pH为6.5,与皮肤表面的pH接近,降低了经皮制剂对皮肤的刺激性,提高了用药依从性。

药效研究中,选用C57BL/6小鼠复制脱发模型。此类小鼠毛发处于休止期时皮肤呈粉红色,毛发进入生长期时黑色素在皮层沉淀皮肤呈灰色,故可通过其皮肤颜色的变化推断出毛发所处的生长周期<sup>[18-19]</sup>。本研究结果表明,盐酸西替利嗪脂质体凝胶对C57BL/6小鼠表现出明显的毛发生长促进作用,可缩短小鼠背部毛发由休止期进入生长期的时间,且与目前市面上治疗脱发的推荐用药米诺地尔酊相比,能以较低的载药量在更短时间内使毛发由休止期进入生长期。说明与酒精搽剂比较,脂质体凝胶表现出较好的生物利用度,且用药量更小,可降低药物的毒副作用,表现出明显的用药优势,为脱发的临床治疗提供了更多选择。

综上所述,盐酸西替利嗪作为临床使用较成熟的抗组胺药物,安全性较高,开发其新疗效,扩大老药适应症,可实现更多的药用价值。本研究为盐酸西替利嗪新剂型的开发提供了依据,也为AGA的临床药物治疗提供了更多选择。在此基础上,可进一步考察该脂质体凝胶的透皮吸收效果、药物代谢动力学特点及治疗雄激素脱发的具体作用机制,为新型药物的临床应用提供更完善的依据。

#### 参考文献

[1] SALIM S, KAMALASANAN K. Controlled drug delivery for alopecia: A review[J]. *J Control Release*, 2020, 325: 84 - 89.  
[2] 胡志奇, 苗勇. 中国人雄激素性脱发诊疗指南[J]. *中国美容整形外科杂志*, 2019, 30(1): 8 - 12.  
[3] 张建中. 中国雄激素性秃发诊疗指南[J]. *临床皮肤科杂志*,

2014, 43(3): 182 - 186.

[4] BLAISS MS, BERNSTEIN JA, KESSLER A, et al. The Role of Cetirizine in the Changing Landscape of IV Antihistamines: A Narrative Review[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 178 - 192.  
[5] ROSSI A, CAMPO D, FORTUNA MC, et al. A preliminary study on topical cetirizine in the therapeutic management of androgenetic alopecia [J]. *J Dermatolog Treat*, 2018, 29(2): 149 - 151.  
[6] CARE G, FORTUNA MC, MAGRI F, et al. A new treatment of alopecia induced by palbociclib: Topical cetirizine [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(2): 460 - 463.  
[7] 管咏梅, 沈倩, 许攀, 等. 中药经皮制剂皮肤毒性的研究进展[J/OL]. *中华中医药学刊*. (2021-12-14)[2022-01-17]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20211213.1811.016.html>.  
[8] 姜海涛, 杨欣冉, 金家乐. 来氟米特脂质体凝胶的工艺优化及体外透皮吸收实验研究[J]. *中国药理学杂志*, 2020, 18(6): 269 - 277.  
[9] 管圆圆, 林贵梅, 邵伟. 盐酸普萘洛尔脂质体凝胶的制备及评价[J]. *药物生物技术*, 2014, 21(6): 525 - 529.  
[10] MAGHRABY GMME, WILLIAMS AC, BARRY BW. Interactions of surfactants (edge activators) and skin penetration enhancers with liposomes [J]. *Int J Pharm*, 2004, 276(1/2): 143 - 161.  
[11] 鞠静红, 张志荣, 韩静, 等. 穿琥宁脂质体包封率的测定[J]. *中国医药工业杂志*, 2008, 39(7): 514 - 516.  
[12] ETHERIDGE ML, CAMPBELL SA, ERDMAN AG, et al. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products [J]. *Nanomedicine - UK*, 2013, 9(1): 1 - 14.  
[13] IMMORDINO ML, DOSIO F, CATTEL L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential [J]. *Int J Nanomedicine*, 2006, 1(3): 297 - 315.  
[14] OGISO T, YAMAGUCHI T, IWAKI M, et al. Effect of positively and negatively charged liposomes on skin permeation of drugs [J]. *J Drug Target*, 2001, 9(1): 49 - 59.  
[15] 江蕾蕾, 江昌照, 王秀敏, 等. 难溶性药物凝胶制剂研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(9): 1118 - 1124.  
[16] 夏爱晓, 孙渊, 孟贤. 新型药物凝胶剂研究进展[J]. *药学实践杂志*, 2015, 33(3): 205 - 208.  
[17] 时军, 黄嗣航, 王小燕, 等. Z-综合评分法优化丹皮酚阳离子脂质体凝胶剂制备工艺[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(3): 32 - 35.  
[18] 杨淑霞, 马圣清, 钟志红, 等. C57BL/6小鼠毛发周期动物模型的建立[J]. *中华皮肤科杂志*, 1999, 32(4): 34 - 35.  
[19] 杨亚军, 王冬春, 周秋贵, 等. 水溶性米诺地尔对C57BL/6小鼠毛发生长影响的研究[J]. *海峡药学*, 2007, 19(7): 34 - 36.

(收稿日期: 2022-01-19; 修回日期: 2022-03-22)