

## •制剂与炮制•

## “葛花-枳椇子”药对总黄酮微乳的制备及质量评价

熊耀坤<sup>1</sup>, 李睿<sup>1</sup>, 万娜<sup>1</sup>, 高文军<sup>1\*</sup>, 王晓雅<sup>2</sup>, 谢敏<sup>1</sup>, 张芹<sup>1</sup>, 杨思<sup>1</sup>, 张华<sup>2\*</sup>

(1. 江西中医药大学 药学院, 江西 南昌 330004;

2. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004)

【摘要】“葛花-枳椇子”药对中黄酮类有效部位因其不稳定特性,在体内生物利用度较低,该研究利用具有两性载体性质的微乳解决此问题。通过油相与乳化剂、助乳化剂的滴定配伍试验进行伪三元相图的绘制,筛选空白微乳的处方组成;以平均粒径、PDI 为评价指标,采用星点设计-效应面法优化处方;得到投药量较高的载药微乳,对其理化性质、外观形态、稳定性进行质量评价。结果发现,以丁酸乙酯为油相、聚山梨酯 80(吐温 80)为表面活性剂、无水乙醇为助表面活性剂时,得到的微乳区域面积最大,  $K_m$  在结果相差较小时选择 1:4 以保证制剂的使用安全性;利用星点设计-效应面法优化的处方组成为丁酸乙酯(16.28%) - 吐温 80(9.59%) - 无水乙醇(38.34%)。当投药量达到体系总质量 3% 时制得的总黄酮微乳外观澄清透明,其平均粒径、PDI、电位分别为(74.25±1.58) nm、0.277±0.043、(-0.08±0.07) mV,透射电镜(TEM)下载药微乳呈圆球形,均匀分布;离心稳定性与温度稳定性良好,未见分层、破乳现象;显著提高了总黄酮的体外溶出度。

【关键词】总黄酮;微乳;伪三元相图;星点设计-效应面法

Preparation and quality evaluation of total flavonoids microemulsion of  
"Pueraria lobata-Hovenia dulcis"XIONG Yao-kun<sup>1</sup>, LI Rui<sup>1</sup>, WAN Na<sup>1</sup>, GAO Wen-jun<sup>1\*</sup>, WANG Xiao-ya<sup>2</sup>, XIE Min<sup>1</sup>, ZHANG Qin<sup>1</sup>,  
YANG Si<sup>1</sup>, ZHANG Hua<sup>2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine under Ministry of Education,  
Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

【Abstract】The effective components of flavonoids in the "Pueraria lobata-Hovenia dulcis" drug pair have low bioavailability *in vivo* due to their unstable characteristics. This study used microemulsions with amphoteric carrier properties to solve this problem. The study drew pseudo-ternary phase diagrams through titration compatibility experiments of the oil phase with emulsifiers and co-emulsifiers and screened the prescription composition of blank microemulsions. The study used average particle size and PDI as evaluation indicators, and the central composite design-response surface method (CCD-RSM) was used to optimize the prescription; high-dosage drug-loaded microemulsions were obtained, and their physicochemical properties, appearance, and stability were evaluated. The results showed that when ethyl butyrate was used as the oil phase, polysorbate 80 (tween 80) as the surfactant, and anhydrous ethanol as the cosurfactant, the maximum microemulsion area was obtained. When the difference in results was small,  $K_m$  of 1:4 was chosen to ensure the safety of the prescription. The prescription composition optimized by the CCD-RSM was ethyl butyrate (16.28%), tween 80 (9.59%), and anhydrous ethanol (38.34%). When the dosage reached 3% of the system mass, the total flavonoid microemulsion prepared had a clear and transparent appearance, with average particle size, PDI, and potential of (74.25±1.58) nm, 0.277±0.043, and (-0.08±

【收稿日期】2023-05-25

【基金项目】国家自然科学基金项目(81860771);江西省自然科学基金杰出青年基金项目(20224ACB216017);江西中医药大学首批校级创新团队项目(CXTD22006);江西中医药大学校级创新创业项目(X202310412269X)

【通信作者】\* 高文军,讲师,主要从事中药制药关键技术研究,E-mail: 1462815413@qq.com; \* 张华,博士,教授,主要从事食品关键技术研究,E-mail: 76787657@qq.com

【作者简介】熊耀坤,博士,副教授,主要从事中药制剂关键技术与新剂型研究,E-mail: daxiong5927@163.com

0.07) mV, respectively. The microemulsion was spherical and evenly distributed under transmission electron microscopy. The centrifugal stability and temperature stability were good, and there was no layering or demulsification phenomenon, which significantly improved the *in vitro* dissolution of total flavonoids.

**[Key words]** total flavonoids; microemulsion; pseudo-ternary phase diagram; central composite design-response surface method (CCD-RSM)

DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20230614.301

葛花为豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi、甘葛藤 *P. thomsonii* Benth. 的花; 枳椇子为鼠李科枳椇属植物北枳椇 *Hovenia dulcis* Thunb.、枳椇 *H. acerba* Lindl 和毛果枳椇 *H. trichocarpa* Chun et Tsiang 的成熟种子。两者性平味甘, 归胃经, 都具有清热利尿、解渴、解酒排毒的功效; 其主要有效成分为皂苷和异黄酮类, 能协调免疫系统和内分泌系统<sup>[1-3]</sup>。明代《本草纲目》载“葛花、枳椇子消酒积”, 现代研究也主要集中在其水提或醇提部位对乙醇摄入人体后消除的影响, 缓解急性酒精肝中毒即“醉酒”的症状<sup>[4-6]</sup>。另有研究表明葛花水提物与醇提物部位中的总黄酮后者可达 46.46%<sup>[7]</sup>; 枳椇子中黄酮类物质为 27.61 mg·g<sup>-1</sup><sup>[8]</sup>。随着研究的深入, 黄酮类化合物在临床方面展现出丰富的药理活性<sup>[9]</sup>, 但黄酮类化合物因自身的溶解度与稳定性较差, 体内过程对其生物利用度影响较大, 导致药物的疗效降低<sup>[10]</sup>, 因此迫切需要研发一种新型的药物制剂解决以上问题。

微乳具有黏度小、热力学稳定、界面张力低、增溶能力强等显著优点, 有效改善药物的分散性与热不稳定性从而达到缓释效果, 提高生物利用度, 作为药物载体工具拥有广阔的前景<sup>[11-12]</sup>。研究表明微乳可以提高混合有效成分的溶解度和稳定性<sup>[13]</sup>, 同时药物经包载后具有一定的长效释放作用, 有助于其在目标组织的靶向富集<sup>[14]</sup>。经微乳包埋以后可以有效提高“葛花-枳椇子”中总黄酮的生物利用度, 增强其解酒护肝功效, 为解酒护肝靶向药物制剂的开发奠定研究基础。

## 1 材料

“葛花-枳椇子”醇提物(实验室自制); 聚山梨酯 80(吐温 80, 批号 20200601, 天津市大茂化学试剂厂); 无水乙醇(批号 2006259, 西陇科学股份有限公司); 丁酸乙酯(批号 J2129695, 上海阿拉丁生化科技有限公司); 正丁醇(批号 1409122, 西陇化工股份有限公司); 亚油酸乙酯(批号 220115, 江苏奥奇

海洋生物工程有限公司); 蓖麻油聚氧乙烯醚(cremophor EL, EL35, 批号 RH345217, 上海易恩化学技术有限公司); 聚氧乙烯氢化蓖麻油(ethoxylated hydrogenated castor oil, RH40, 批号 12566375L0, 巴斯夫股份公司); 1,2-丙二醇(批号 2103011, 西陇科学股份有限公司); 鸢尾苷对照品(批号 RFS-S02611803014, 纯度 ≥ 98%, 成都瑞芬思德丹生物科技有限公司); 透析袋(批号 829S021, 北京索莱宝科技有限公司); 超纯水(实验室自制)。

Nano-S 型马尔文纳米粒度仪(英国马尔文公司); 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); 85-2 型恒温磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司); TGL-46B 型高速离心机(上海安亭科学仪器厂); LHH-SS-I 型综合药品稳定性试验箱(上海一恒科学仪器有限公司); Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦公司); JEM-2100 型透射电子显微镜(日本 JEOL 公司)。

## 2 方法

### 2.1 空白微乳伪三元相图的绘制

采用水滴定法来制备微乳, 将乳化剂、助乳化剂按一定比例( $K_m = 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4$ )混合, 利用磁力搅拌器搅拌 5 min 得到混合乳化剂, 将油相和混合乳化剂按照 1:9、2:8、3:7、4:6、5:5、6:4、7:3、8:2、9:1 的比例依次投放, 在室温 25℃ 的条件下充分搅拌, 向混匀的体系中加入水滴定, 待体系由浑浊变为澄清或由澄清变为浑浊时, 表明体系此时已到达临界转相点, 记录此时的油相、混合乳化剂和水相的质量分数<sup>[11]</sup>。将油(O)、混合乳化剂(S/A)和水(W)相作为伪三元相图的 3 个顶点, 根据各组分在临界点时的质量分数, 连接各记录点形成微乳区域(ME), 比较面积大小初步筛选处方<sup>[15]</sup>。

### 2.2 星点设计-效应面法优化处方

按 2.1 项下绘制的伪三元相图结果, 初步确定的空白微乳的处方以丁酸乙酯为油相, 吐温 80 为乳化剂, 无水乙醇为助乳化剂,  $K_m = 1:4$ , 选择纯水作为

水相。根据星点设计-效应面法的方案设计原理,选择丁酸乙酯质量百分比( $X_1$ )、水相质量百分比( $X_2$ )作为影响微乳形成的因素,微乳的平均粒径( $Y_1$ )、多分散系数 PDI( $Y_2$ )作为考察指标,进行 2 因素 5 水平试验设计,记录数据分别绘制三维效应曲面图和二维等高线图,对数据结果进行模型拟合及优化,预测出空白微乳的最优处方组成。根据优化出来的最佳处方工艺平行制备 3 批空白微乳,测定其粒径和 PDI,比较预估值和实际值,计算相对偏差,判断拟合方程是否具有较好的预测性<sup>[16-17]</sup>。

### 2.3 总黄酮微乳投药量的确定

按 2.2 项下优化出的最佳处方工艺制备空白微乳,将不同质量的“葛花-枳椇子”醇提物溶于水相后进行滴定,采用水滴定法分别制备载药量为 1%、2%、3%、4% 总黄酮微乳,初步观察其外观特征,以粒径和 PDI 为标准确定最佳载药量。

### 2.4 总黄酮微乳的理化性质考察

**2.4.1 物理表征测定** 利用马尔文纳米粒度仪测量总黄酮微乳的粒径、多分散系数及电位。

**2.4.2 TEM 形态测定** 取适量载药微乳加无水乙醇稀释适当的倍数,滴加微乳液滴到有支持膜的铜网上,晾干后再滴加 2% 磷钨酸溶液进行染色,用滤纸吸去多余液体于透射电镜下观察形态。

**2.4.3 O/W 与 W/O 型鉴定** 采用染色法、稀释法鉴别总黄酮微乳的构型。取相同体积的总黄酮微乳液 2 份,分别加入亚甲基蓝染料和苏丹红染料溶液各 2 滴,静置相同时间进行观察。根据红色染料和蓝色染料的扩散速度判断微乳的构型,若苏丹红染料扩散较快,则微乳为 W/O 型,若亚甲基蓝染料扩散较快,则微乳为 O/W 型;吸取同等条件乳液 2 份,分

别加入大量油相或水相稀释,若在油相中仍然保持澄清透明,在水相中浑浊,则为 W/O 型,反之则为 O/W 型<sup>[18]</sup>。

**2.4.4 稳定性测定** 将制成的总黄酮微乳以 6 000  $r \cdot \min^{-1}$  离心 30 min,观察其外观形态,并用纳米粒度仪测量总黄酮微乳的粒径和多分散系数 PDI,判断其离心稳定性。平行制备 3 份总黄酮微乳,将其分别放置在 4、25、60  $^{\circ}\text{C}$  下避光保存,观察其外观形态,利用纳米粒度仪测量总黄酮微乳的粒径和 PDI,判断其温度稳定性。

### 2.5 体外释放度研究

利用透析袋法测定“葛花-枳椇子”总黄酮微乳的体外释放行为。精密称取载药微乳 2 mL 与相同总黄酮含量的醇提物分别置于处理好的透析袋中(截留相对分子质量为 3 500 kDa),全完浸入 200 mL 的 PBS 接收溶液,37  $^{\circ}\text{C}$  恒温搅拌 200  $r \cdot \min^{-1}$ ,于 0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 h 吸取释放介质 2 mL 制样,同时补加相同体积空白介质;利用 HPLC 测定总黄酮中鸢尾苷的含量,计算其累积释放率。

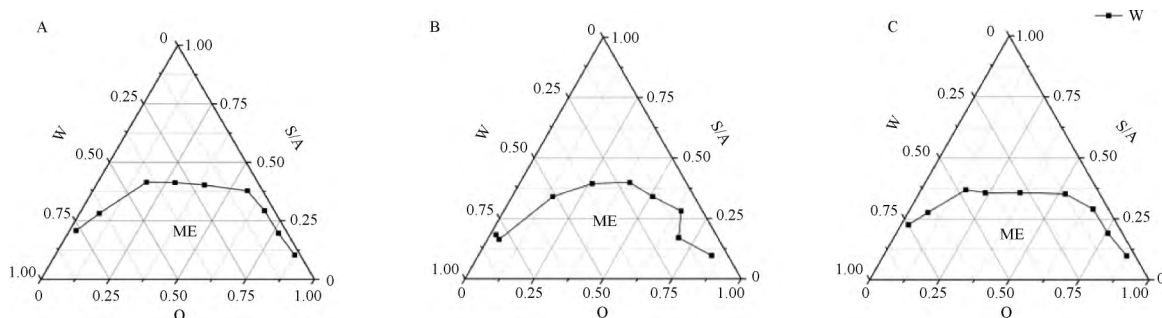
### 2.6 数据处理

利用 Origin 2021 绘制伪三元相图,用 Design-Expert 12.0.3.0 进行星点设计。

## 3 结果

### 3.1 空白微乳伪三元相图的绘制

**3.1.1 油相的筛选** 以吐温 80 为乳化剂、无水乙醇为助乳化剂,分别以丁酸乙酯、亚油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯为油相,  $K_m = 2:1$  时制备微乳,并绘制伪三元相图,其结果见图 1。当丁酸乙酯为油相时,微乳区(ME)的面积最大,且最大含水量较高,表明丁酸乙酯更容易与各混合乳化剂形成微乳,因此选取丁酸乙酯作为空白微乳的油相。



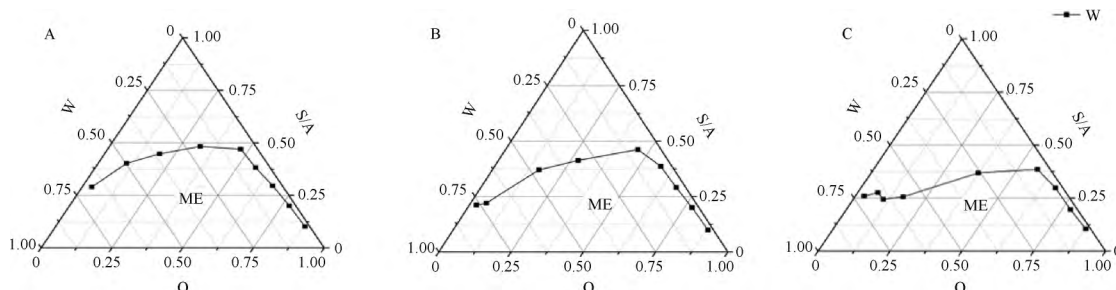
A. 丁酸乙酯为油相; B. 亚油酸乙酯为油相; C. 肉豆蔻酸异丙酯为油相。O: 油; S/A: 混合乳化剂; W: 水相; ME: 微乳区域(图 2~5 同)。

图 1 不同油相时的微乳体系伪三元相图

Fig.1 Pseudo-ternary phase diagram of microemulsion system with different oil phases

**3.1.2 乳化剂的筛选** 根据油相筛选试验结果,以丁酸乙酯为油相、正丁醇为助乳化剂,分别以吐温 80、EL35、RH40 为乳化剂, $K_m = 2:1$  时制备微乳,并绘制伪三元相图,其结果见图 2。当吐温

80 为乳化剂时,微乳区的面积最大,且最大含水量较高,表明吐温 80 作为乳化剂时,可以更好地调节微乳体系,因此选取吐温 80 作为空白微乳的乳化剂。



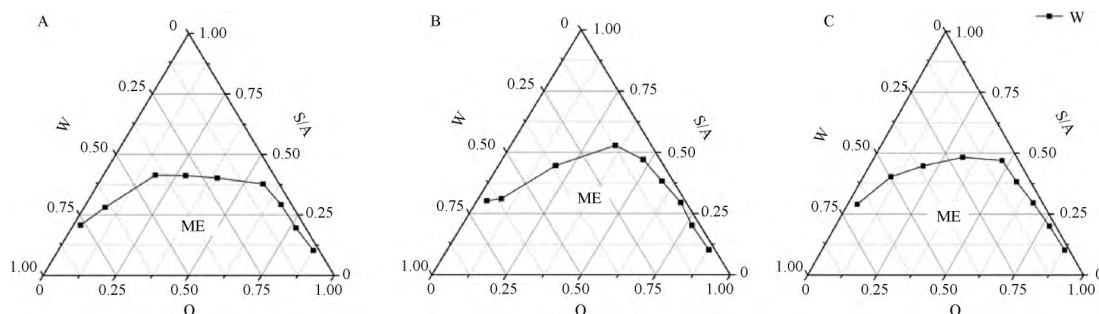
A.吐温 80 为乳化剂; B.EL35 为乳化剂; C.RH40 为乳化剂。

图 2 不同乳化剂时的微乳体系伪三元相图

Fig.2 Pseudo-ternary phase diagram of microemulsion system with different emulsifiers

**3.1.3 助乳化剂的筛选** 根据油相筛选和乳化剂筛选的试验结果,选择以丁酸乙酯为油相、吐温 80 为乳化剂,分别以无水乙醇、1,2-丙二醇、正丁醇为助乳化剂, $K_m = 2:1$  时制备微乳,并绘制伪三元相图,

其结果见图 3。三者中 1,2-丙二醇形成的微乳区域面积最大,但相较同是短链一元醇的无水乙醇而言,其对人体的毒性也较大<sup>[19]</sup>,因此,为降低毒副作用,本实验选取无水乙醇作为空白微乳的助乳化剂。



A.无水乙醇为助乳化剂; B.1,2-丙二醇为助乳化剂; C.正丁醇为助乳化剂。

图 3 不同助乳化剂时的微乳体系伪三元相图

Fig.3 Pseudo-ternary phase diagram of microemulsion system with different co-emulsifiers

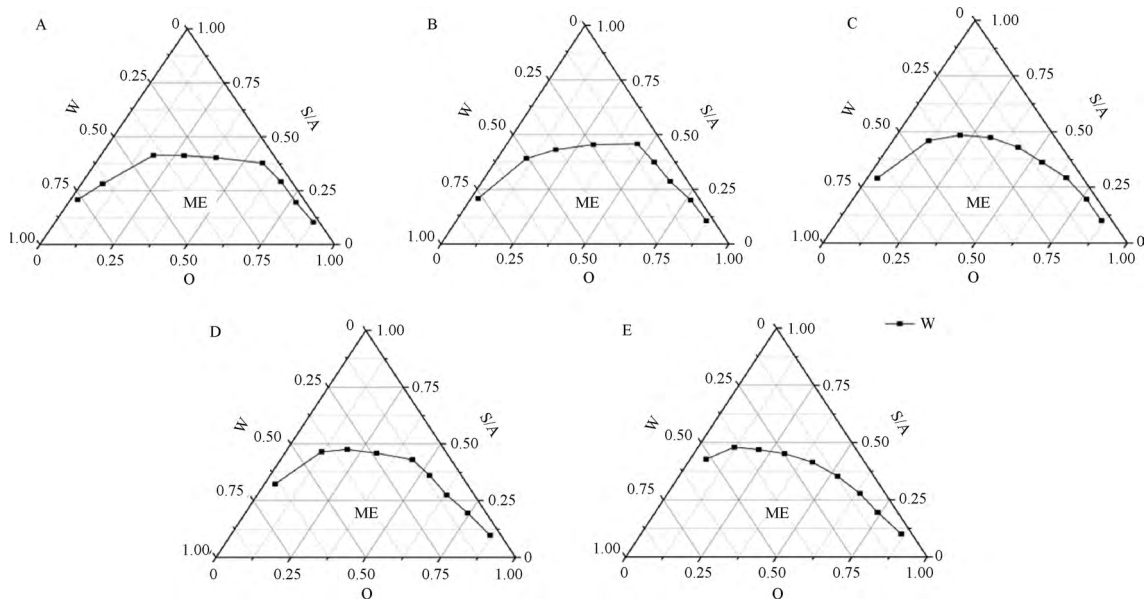
**3.1.4  $K_m$  的筛选** 根据油相筛选、乳化剂筛选以及助乳化剂筛选的实验结果,以丁酸乙酯为油相、吐温 80 为乳化剂,无水乙醇为助乳化剂,分别以  $K_m = 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4$  时制备微乳,并绘制伪三元相图,其结果见图 4。当  $K_m = 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4$  时,都具有较大的微乳区,但考虑吐温 80 的使用安全性,故选取  $K_m = 1:4$  时作为空白微乳的  $K_m$ 。

### 3.2 星点设计-效应面法优化处方

**3.2.1 优化试验设计** 2 因素 5 水平星点设计试验因素水平表见表 1,试验安排及结果见表 2。运用

Design Expert 10.0 进行模型的拟合及数据分析,即得评价指标与自变量之间的函数关系。回归方程如下:  $Y_1 = 56.68 - 0.82X_1 + 3.68X_2 - 3.11X_1X_2 - 15.29X_1^2 - 17.01X_2^2$  ( $R^2 = 0.9133, P = 0.0013 < 0.01$ );  $Y_2 = 0.22 - 3.175X_1 - 3.408X_2 + 0.054X_1X_2 + 0.032X_1^2 + 0.077X_2^2$  ( $R^2 = 0.8651, P = 0.0059 < 0.01$ )。结果表明,该模型拟合效果较好。

**3.2.2 优化结果** 根据上述拟合方程,采用 Design Expert 10.0 软件作三维效应面。因变量相对于自变量的效应面三维图及等高线图见图 5、6。当油相



A.2:1; B.1:1; C.1:2; D.1:3; E.1:4。

图 4 不同  $K_m$  时的微乳体系伪三元相图

Fig.4 Pseudo-ternary phase diagram of microemulsion system at different  $K_m$

表 1 因素水平

Table 1 Factor level

| 水平     | $X_1 / \%$ | $X_2 / \%$ |
|--------|------------|------------|
| -1.414 | 5.75       | 29.70      |
| -1     | 8.83       | 31.50      |
| 0      | 16.30      | 35.70      |
| 1      | 23.70      | 40.10      |
| 1.414  | 26.80      | 41.80      |

含量固定时 随着水相的增加 粒径先变大再变小由此 PDI 则先变小再变大 ,表明当微乳体系粒径增大时 微乳的分散系数变小 ,微乳体系更加单一 ,因此最终确定含油量 16.28% ,含水量 35.79% 为优化处方。

**3.2.3 优化结果验证** 根据优化得出的最佳处方工艺平行制备 3 批空白微乳 ,其粒径和 PDI 平均值分别为 ( 57.62±0.23) nm、0.215±0.004 ,与理论值 56.39 nm、0.229 接近 ( 相对偏差分别为 2.2%、6.1%) ,表明工艺稳定可靠。

**3.3 投药量的确定**

按 2.3 项下的方法制备不同质量分数的总黄酮微乳 ,其粒径和 PDI 结果见表 3。随着总黄酮质量分数的增大 体系外观由黄色至褐色 ,1%~3% 体系澄清透明未见分层浑浊现象 ,当总黄酮 4% 时体

表 2 试验设计安排与指标测试 (  $\bar{x} \pm s$   $n=3$  )

Table 2 Experimental design arrangement and index test (  $\bar{x} \pm s$  ,  $n=3$  )

| No. | $X_1$  | $X_2$  | $Y_1$      | $Y_2$       |
|-----|--------|--------|------------|-------------|
| 1   | 0      | 0      | 50.53±4.19 | 0.262±0.031 |
| 2   | 0      | -1.414 | 22.11±1.75 | 0.388±0.016 |
| 3   | 1      | -1     | 18.85±0.55 | 0.290±0.030 |
| 4   | 0      | 0      | 56.38±1.64 | 0.198±0.014 |
| 5   | 1.414  | 0      | 26.46±1.28 | 0.263±0.004 |
| 6   | 0      | 0      | 69.83±0.53 | 0.205±0.012 |
| 7   | -1     | -1     | 15.75±3.28 | 0.355±0.017 |
| 8   | 1      | 1      | 25.91±1.86 | 0.403±0.075 |
| 9   | 0      | 0      | 55.65±0.23 | 0.193±0.004 |
| 10  | -1     | 1      | 35.25±0.27 | 0.252±0.011 |
| 11  | 0      | 1.414  | 24.14±0.53 | 0.379±0.008 |
| 12  | -1.414 | 0      | 26.66±0.48 | 0.324±0.029 |
| 13  | 0      | 0      | 51.01±0.19 | 0.258±0.023 |

系浑浊呈磨砂质感 ,振荡可见明显颗粒沉淀且粒径大于 100 nm ,不符合微乳的稳定结构 ,因此确定投药量为 3%。

**3.4 总黄酮微乳的理化性质表征**

**3.4.1 物理特性测定** 室温下 ,空白微乳外观呈透明状 载药微乳呈现黄色透明状 将总黄酮微乳进行 3 次测量实验 测得的粒径、PDI 及电位的平均值分别为 ( 74.25±2.19) nm、0.277±0.023、( -0.079±

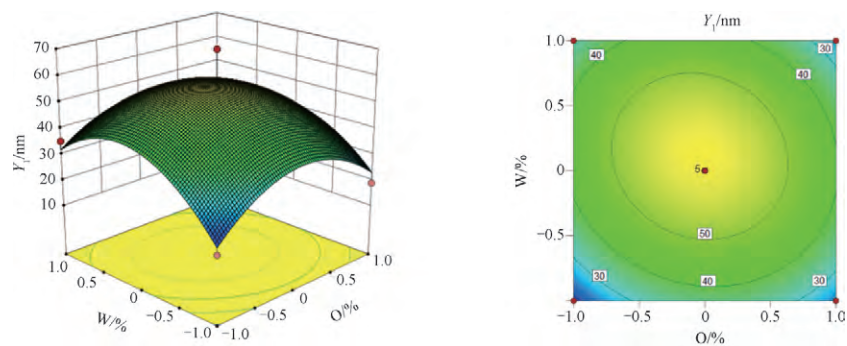


图 5 各因素对  $Y_1$  影响的三维效应面图及等高线图  
Fig.5 Three-dimensional effect surface and contour map of influence of various factors on  $Y_1$

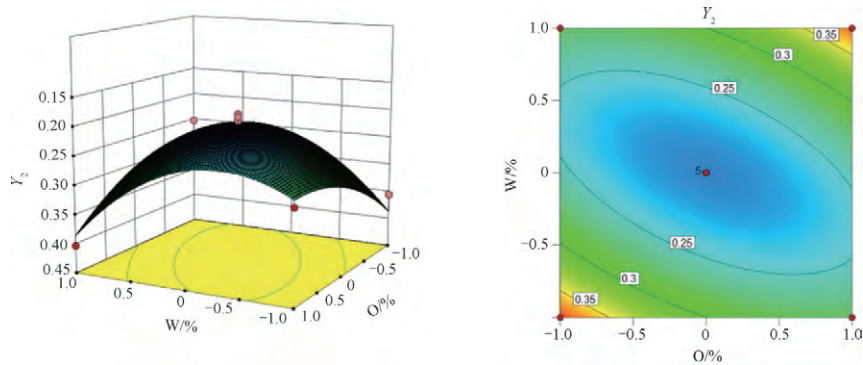


图 6 各因素对  $Y_2$  影响的三维效应面图及等高线图  
Fig.6 Three-dimensional effect surface and contour map of influence of various factors on  $Y_2$

表 3 不同投药量微乳的粒径与 PDI(  $\bar{x} \pm s$   $n=3$  )  
Table 3 Particle size and PDI of microemulsion with different drug loads (  $\bar{x} \pm s$   $n=3$  )

| 载药量 / % | 粒径 / nm     | PDI         |
|---------|-------------|-------------|
| 1       | 54.92±0.52  | 0.261±0.005 |
| 2       | 68.69±1.39  | 0.293±0.025 |
| 3       | 74.25±1.58  | 0.277±0.043 |
| 4       | 290.90±5.46 | 0.646±0.051 |

0.065) mV。

**3.4.2 透射电镜形态表征** 透射电镜下总黄酮微乳的液滴呈球形,粒径在 100 nm 以内,均匀分散,见图 7。

**3.4.3 微乳构型鉴定** 相同体积、相同时间内苏丹红扩散的速度是亚甲基蓝的 2 倍,表明总黄酮微乳为 W/O 型;同等条件下,利用油相稀释总黄酮微乳结果仍然澄清透明,水相稀释则出现明显的絮凝和

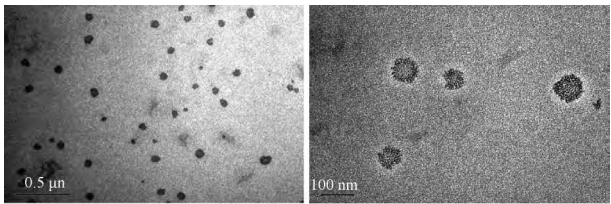


图 7 总黄酮微乳的透射电镜  
Fig.7 TEM results of total flavonoids microemulsion

分层现象,也表明了总黄酮微乳为 W/O 型。  
**3.4.4 稳定性测定** 按 2.4.4 项下条件离心,总黄酮微乳离心后未出现分层现象,外观澄清透明,平行 3 次测得粒径为 ( 60.97±0.17 ) nm, PDI 为 0.255±0.025,表明其离心稳定性良好。同样在 4、25、60 ℃ 条件下放置 24 h 后,平行 3 次测得其粒径分别为 ( 71.87±4.97 )、( 74.25±2.19 )、( 75.53±6.32 ) nm, PDI 分别为 0.270±0.043、0.227±0.021、0.237±0.023,无明显变化,表明其温度稳定性良好。

### 3.5 体外释放度研究

在前期实验中课题组发现鸢尾苷在“葛花-枳椇子”总黄酮提取物中含量较高,与文献报道结果一致<sup>[2]</sup>。建立了鸢尾苷 HPLC 含量测定方法,方法学考察结果如下:以峰面积为  $Y$ ,浓度为  $X$  进行拟合,回归方程为  $Y=21.224X+24.505$ ,  $R^2=0.9992$ ,鸢尾苷的高、中、低浓度平均重复性 RSD 为 0.61%,日内与日间的平均稳定性 RSD 为 1.6%,加样回收平均 RSD 为 1.7%,表明其方法学稳定可行。体外释放结果见图 8,在同样的时间内载药微乳的累积释放率高于简单醇提物的累积释放率,且在 4 h 就达到 80% 左右,随后保持稳定释放,最高可达  $90.23\% \pm 1.74\%$ ,符合总黄酮微乳的一般溶出规律<sup>[20]</sup>,证明总黄酮微乳制剂具有提高药物溶出的功能<sup>[21-22]</sup>。

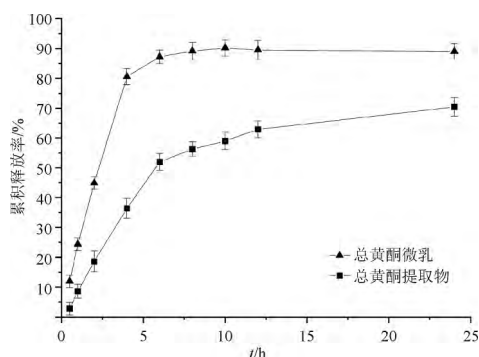


图 8 总黄酮微乳中鸢尾苷的体外释放曲线( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Fig.8 *In vitro* release curve of tectoridin in total flavonoid microemulsion( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

## 4 讨论

“葛花-枳椇子”作为解酒护肝的经典药对常采用水提液或醇提液直接配伍用药,然而其有效成分黄酮类化合物的不稳定特性限制了疗效发挥,研究改善稳定性、提高生物利用度具有重要意义。近年来,微乳在工业、日化、食品、药品领域及临床医学方面的应用日益广泛,在药物的递送、缓释、包埋等方面有望发展成为优良的给药载体,应用于口服、黏膜、透皮等给药方式中均可提升药物的相容性与稳定性<sup>[23-24]</sup>。

微乳体系中水相与油相在表面活性剂的存在下互相渗透结合形成胶束结构,相似相溶使得药物被包裹在其中利用其结构特性达到提高溶出度、增加渗透率、增强稳定性的目的<sup>[25]</sup>;目前联合用药的微乳制剂也被广泛关注,但中药复方制剂因其高度复

杂的组分体系导致载药量普遍过低<sup>[26-27]</sup>。现有的总黄酮脂质体在温度的影响下稳定性较差,需要低温才能延长保存时间<sup>[28]</sup>,而热稳定体系的微乳可以有效的解决总黄酮制剂温度稳定性问题,但需要考虑表面活性剂物质毒性和用量限制问题。

在研究的过程中,采用单因素考察方法初步确定制剂处方成分组成,在对体系影响较小的情况下选择合适的  $K_m$ ,减少表面活性剂的用量,提高安全性;通过星点设计-效应面法优化空白微乳的处方工艺以期筛选更加稳定的体系构成,使得增大投药量的同时也确保微乳体系不会随着目标成分的增加而发生破乳或结构改变等不稳定现象;体外释放度实验中,同等时间内载药微乳的累积释放率高于醇提物的累积释放率,这可能与有效成分被包埋有关,减少了温度、氧气等不稳定因素的影响,减少降解,从而提高药物的含量;同时由于微乳中表面活性剂的存在,增加了药物的溶解度,进而提高溶出度,以上研究为“葛花-枳椇子”解酒护肝药品和保健食品的开发提供了实验依据和研究基础。

### 【参考文献】

- [1] 王丽,翟兴,钟赣生,等. 基于网络药理学的“葛花-枳椇子”药对治疗酒精性肝病作用机制研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2022, 24(3): 1075.
- [2] 朱卫丰,李佳莉,孟晓伟,等. 葛属植物的化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1311.
- [3] 徐方方,刘博,张晓琦. 枳椇属化学成分和药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 4827.
- [4] 许皖. 葛花、枳椇子及其配伍对急性酒精性肝损伤小鼠保护作用的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [5] 刘阳,赵珊珊,樊硕,等. 葛花枳椇子配伍使用对急性酒精中毒小鼠醉酒症状行为学及脑纹状体和海马神经递质的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(5): 1213.
- [6] 李怡文,刘阳,柳海艳,等. 葛花枳椇子配伍使用对醉酒小鼠体内乙醇代谢过程的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(8): 1885.
- [7] 王瑶,裴香萍,刘海霞,等. 葛花不同提取物总黄酮含量与保肝作用药效关系研究[J]. 山西中医, 2016, 32(9): 49.
- [8] 王彦平,袁贵英,陈月英,等. 枳椇子营养成分和总黄酮含量分析及评价[J]. 食品研究与开发, 2016, 37(24): 21.
- [9] 郭萌,张晴,闫丽萍,等. 黄酮类化合物为主要活性成分的单味药和复方中药及其药理作用[J]. 沈阳医学院学报, 2018, 20(6): 558.
- [10] 孙旭. 黄酮类化合物生物利用度影响因素研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3231.
- [11] LAWRENCE M J, REES G D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2000, 45

- (1): 89.
- [12] WANG W T, YAN R, TAN S Z, et al. Preparation of an O/W microemulsion system with tanshinone II<sub>A</sub>: based on the cloud point thermodynamics[J]. J Mol Liq, 2018, 272: 151.
- [13] 李鑫, 余玲, 刘霞, 等. 黄连-干姜有效组分自微乳给药系统的制备与评价[J]. 中草药, 2023, 54(1): 51.
- [14] 韩华, 梁绿圆, 季珂, 等. 共载姜黄素/小檗碱自微乳给药系统的制备及评价[J]. 中国药房, 2022, 33(20): 2487.
- [15] 马永强, 黎晨晨, 王鑫, 等. 番茄红素微乳液制备及降解动力学研究[J]. 包装工程, 2023, 44(5): 139.
- [16] 王华华, 陈家琦, 直炜炜, 等. 星点设计-效应面法优化莪术油纳米乳的处方工艺及其体外抗肿瘤活性研究[J]. 中国药师, 2022, 25(4): 566.
- [17] 王镜, 朱君君, 申宝德, 等. 银杏内酯 B 新型纳米混悬冻干粉速溶膜的制备及质量评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(22): 5504.
- [18] 张婷, 赵苏安, 王贺. 食品级微乳液的制备及其稳定性研究进展[J]. 农产品加工, 2019, 8(16): 67.
- [19] 陈健. 蓝莓花青素拮抗化学性肝损伤及相关机制研究[D]. 北京: 北京林业大学, 2013.
- [20] 吕志阳, 陈静, 陈璟, 等. 葛根总黄酮自微乳的制备工艺及体外释放研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(11): 2658.
- [21] 张婷, 王镜, 申宝德, 等. 共载细叶远志皂苷和  $\beta$ -细辛醚自微乳的制备及体外质量评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(24): 5988.
- [22] 钟芮娜, 汪小涵, 王欣桐, 等. 石菖蒲挥发油自纳米乳的制备与质量评价[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 4062.
- [23] 韩冰, 郑野, 徐嘉, 等. 微乳体系的制备及其稳定性研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2020, 46(24): 284.
- [24] 黎绫, 龙爱平, 王碧霞, 等. 微乳给药系统的应用进展[J]. 湘南学院学报(医学版), 2020, 22(3): 69.
- [25] SOLANS C, MORALES D, HOMS M. Spontaneous emulsification[J]. Curr Opin Colloid In, 2016, 22: 88.
- [26] 李霞, 郭弘, 毛登烜, 等. 2 种丹参酮 II<sub>A</sub>-黄芪甲苷共载纳米给药系统的制备及体外抗肿瘤活性比较[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(3): 672.
- [27] 陈云艳, 马睿, 卜晓阳, 等. 基于“药辅合一”的紫杉醇-薏苡仁油微乳的制备及含量测定[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(8): 1064.
- [28] 薛宇彤, 郑锦秀, 邵莹, 等. 山楂叶总黄酮中医食疗制剂制备工艺研究[J]. 护理研究, 2022, 36(20): 3689.

[责任编辑 孔晶晶]