

柿蒂中齐墩果酸、熊果酸微波辅助提取工艺的优化

郑丹丹¹, 李福帅¹, 张超², 张立华¹, 吕慧¹, 王占一¹, 王京龙^{1*}

(1. 枣庄学院, 山东 枣庄 277160; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355)

摘要: **目的** 优化柿蒂中齐墩果酸、熊果酸微波辅助提取工艺。**方法** 以齐墩果酸、熊果酸得率为评价指标, 料液比、乙醇体积分数、微波时间、微波功率为影响因素, Box-Behnken 响应面法优化提取工艺。**结果** 最佳条件为料液比 1: 28, 乙醇体积分数 70%, 微波时间 6.5 min, 微波功率 700 W, 齐墩果酸、熊果酸得率分别为 0.170%、0.368%。**结论** 该方法稳定可靠, 可用于微波辅助提取齐墩果酸和熊果酸。
关键词: 柿蒂; 齐墩果酸; 熊果酸; 微波辅助提取; Box-Behnken 响应面法
中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)10-2296-07
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.10.003

Optimization of microwave-assisted extraction process for oleanolic acid and ursolic acid from *Kaki Calyx*

ZHENG Dan-dan¹, LI Fu-shuai¹, ZHANG Chao², ZHANG Li-hua¹, LÜ Hui¹, WANG Zhan-yi¹, WANG Jing-long^{1*}

(1. Zaozhuang University, Zaozhuang 277160, China; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

KEY WORDS: *Kaki Calyx*; oleanolic acid; ursolic acid; microwave-assisted extraction; Box-Behnken response surface method

柿蒂为柿树科植物柿 *Diospyros kaki* Thunb. 的干燥宿萼, 功效降逆止呃, 可治疗胃寒气滞的呃逆^[1], 还具有明显的镇静、抗生育作用^[2], 近年来研究表明其活性物质是以齐墩果酸、熊果酸为代表的三萜酸^[3], 其中前者为五环三萜类化合物, 具有降血脂^[4]、改善认知功能障碍^[5]等生物活性; 后者既有抗菌活性, 也是最新发现的、来源于天然产物的高活性肿瘤化疗增敏药物及潜在抗肿瘤活性因子^[6], 此外还具有明显抗氧化活性, 对中枢神经系统有安定作用^[7-8], 以及对 α -糖苷酶的抑制作用^[9]。

前期报道, 超声辅助提取技术被广泛用于柿蒂中齐墩果酸、熊果酸的提取^[3,9]; 微波辅助萃取技术具有操作简单、用时短、提取率高等优点, 作为新技术也在中药活性成分提取中得到了成功应

用^[10-11], 但尚无提取上述 2 种成分的报道。因此, 本实验对柿蒂中齐墩果酸、熊果酸的微波辅助提取工艺进行优化, 旨在为后续研究及工业化生产提供理论依据, 也为相关资源开发提供借鉴。

1 材料

Agilent 1260 高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); XH-200A 电脑微波固液相合成/萃取仪 (北京祥鹄科技发展有限公司); UV-4802 双光束紫外-可见分光光度计 [尤尼柯 (上海) 仪器有限公司]; MF-1000 小型薄膜旋转蒸发器 (山东爱博科技贸易有限公司)。柿蒂购自枣庄市天天好医药连锁有限公司, 经枣庄学院李思健教授鉴定为柿树科植物柿 *Diospyros kaki* Thunb. 的干燥宿萼。熊果酸 (批号 20160810, 含量 $\geq 98\%$)、齐墩果酸 (批号 20180320, 含量 $\geq 98\%$) 对照品 (上海如吉

收稿日期: 2018-10-13

基金项目: 山东省重点研发计划项目 (2016GSF202010); 山东省自然科学基金 (ZR2018LH020); 山东省高等学校科技计划项目 (J18KA305); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (201710904091)

作者简介: 郑丹丹 (1989—), 女, 博士生, 讲师, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: 18265283189, E-mail: zddsdu@163.com

*** 通信作者:** 王京龙 (1988—), 男, 博士, 副教授, 研究方向为中药新药研发与中药炮制原理。Tel: 17863253981, E-mail: jlwang8121@163.com

生物科技有限公司)。冰乙酸、乙酸铵为分析纯(天津市风船化学试剂科技有限公司);高氯酸为分析纯(天津市鑫源化工有限公司);香草醛为分析纯(天津市大茂化学试剂厂);甲醇、乙腈为色谱纯(天津市科密欧化学试剂有限公司)。

2 方法与结果

2.1 总三萜含有量测定

2.1.1 对照品溶液制备 精密称定取熊果酸对照品适量,甲醇稀释并定容至 100 mL,即得(0.1 mg/mL)。

2.1.2 供试品溶液制备^[12] 取适量药材粗粉(过 40 目筛)置于索式提取器中,石油醚(60~90℃)脱脂 1.5 h,取出晾干,称取 5 g,按一定料液比加入适量提取剂,置于微波合成萃取仪中,调节适当的微波参数进行提取,结束后过滤,滤液转移至 100 mL 量瓶中,将洗涤容器和残渣的乙醇滤液合并,少量乙醇定容至刻度,摇匀,即得(0.05 g/mL)。

2.1.3 吸光度测定 精密吸取“2.1.2”项下供试品溶液 0.50 mL,置于 10 mL 具塞试管中,60℃水浴蒸干,精密加入新配制的 5% 香草醛-冰醋酸 0.30 mL、高氯酸 1.00 mL,60℃水浴 15 min,移入冰水浴中冷却至室温,再加入 5.00 mL 冰醋酸摇匀,15 min 后于 548 nm 波长处测定吸光度。

2.1.4 方法学考察 精密吸取“2.1.1”项下对照品溶液 0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8 mL,按“2.1.3”项下方法测定,以溶液质量浓度为横坐标(X),吸光度为纵坐标(A)进行回归,得方程为 $A = 47.837X + 0.0044$ ($R^2 = 0.9990$),在 0.00476~0.0127 mg/mL 范围内线性关系良好。另外,仪器精密度 RSD 为 0.8%;重复性 RSD 为 1.69%;反应后 2 h 内稳定性良好, RSD 为 2.0%;平均加样回收率为 103.60%, RSD 为 2.8%。综上所述,方法学验证符合相关要求。

2.2 齐墩果酸、熊果酸含有量测定

2.2.1 对照品溶液制备 精密称取齐墩果酸、熊果酸对照品适量,甲醇稀释并定容至 50 mL,即得(0.1、0.2 mg/mL)。

2.2.2 供试品溶液制备 取“2.1.2”项下供试品溶液适量,过 0.45 μm 微孔滤膜,即得(0.05 g/mL)。

2.2.3 色谱条件 Hypersil ODS C_{18} 色谱柱(4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μm);流动相甲醇-0.2% 乙酸铵(85:15);体积流量 0.6 mL/min;柱温

25℃;检测波长 210 nm;进样量 20 μL ,色谱图见图 1。理论塔板数按各成分色谱峰计均大于 8 000,分离度均大于 1.7。

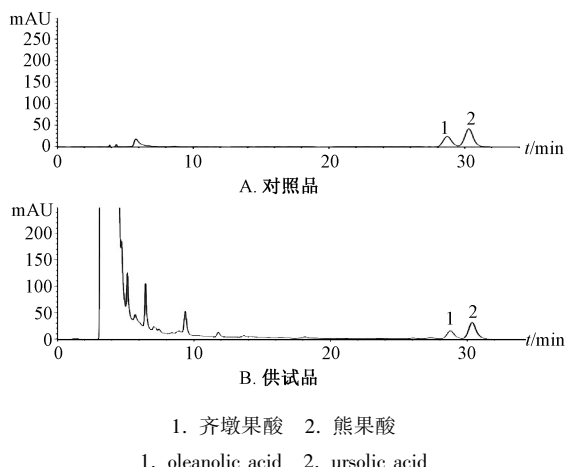


图 1 各成分 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of various constituents

2.2.4 方法学考察 精密量取“2.2.1”项下对照品溶液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 mL,定容至 10 mL,在“2.2.3”项色谱条件下进样测定,以溶液质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)进行回归,得齐墩果酸、熊果酸方程分别为 $Y = 16740X + 93.767$ ($R^2 = 0.9998$)、 $Y = 16248X - 40.8$ ($R^2 = 0.9996$),分别在 0.01~0.06、0.02~0.12 mg/mL 范围内线性关系良好。齐墩果酸精密度 RSD 为 1.25%;重复性 RSD 为 1.6%;16 h 内稳定性良好, RSD 为 1.6%;平均加样回收率为 99.75%, RSD 为 1.28%,而熊果酸精密度 RSD 为 0.96%;重复性 RSD 为 1.7%;16 h 内稳定性良好, RSD 为 1.2%;平均加样回收率为 101.5%, RSD 为 0.98%。综上所述,方法学验证符合相关要求。

2.3 单因素试验

2.3.1 料液比 取脱脂后药材粉末 5 g,固定乙醇体积分数 70%,微波功率 650 W,微波时间 6 min,按“2.1.3”项下方法测得料液比 1:20、1:24、1:28、1:32、1:36 下总三萜得率分别为 0.37%、0.44%、0.48%、0.43%、0.39%。由此可知,该成分得率随着料液比增大呈先上升后下降趋势,在 1:28 时最高,而在 1:20、1:36 时较小,故选择 1:24、1:28、1:32 进行响应面试验。

2.3.2 乙醇体积分数 取脱脂后药材粉末 5 g,固定料液比 1:20,微波功率 650 W,微波时间 6 min,按“2.1.3”项下方法测得乙醇体积分数

50%、60%、70%、80%、90% 下总三萜得率分别为 0.35%、0.45%、0.46%、0.43%、0.40%。由此可知,该成分得率随着乙醇体积分数增大呈先上升后下降趋势,在 60%、70%、80% 时较高,其中 70% 时最高,故选择 60%、70%、80% 进行响应面试验。

2.3.3 微波时间 取脱脂后药材粉末 5 g,固定料液比 1 : 20,微波功率 650 W,乙醇体积分数 70%,按“2.1.3”项下方法测得微波时间 4、5、6、7、8 min 下总三萜得率分别为 0.37%、0.45%、0.46%、0.44%、0.38%。由此可知,该成分得率随着微波时间延长呈先上升后下降趋势,在 5、6、7 min 时较高,其中 7 min 时最高,故选择 5、6、7 min 进行响应面试验。

2.3.4 微波功率 取脱脂后药材粉末 5 g,固定料液比 1 : 20,微波时间 6 min,乙醇体积分数 70%,按“2.1.3”项下方法测得微波功率 450、550、

650、750、850 W 下总三萜得率分别为 0.33%、0.39%、0.47%、0.37%、0.34%。由此可知,该成分得率随着微波功率增大呈先上升后下降趋势,在 450 W 时较低,升至 850 W 时又明显下降,故选择 550、650、750 W 进行响应面试验。

2.4 Box-Behnken 响应面法优化 在单因素试验基础上,以料液比 (A)、乙醇体积分数 (B)、微波时间 (C)、微波功率 (D) 为影响因素,齐墩果酸得率 (Y₁)、熊果酸得率 (Y₂) 为评价指标,通过 Design Expert V. 8.0.6 软件设计四因素三水平试验,因素水平见表 1^[11],结果见表 2。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

水平	因素			
	A 料液比	B 乙醇/%	C 微波时间/min	D 微波功率/W
-1	1 : 24	60	5	550
0	1 : 28	70	6	650
1	1 : 32	80	7	750

表 2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

试验号	A	B	C	D	Y ₁ 齐墩果酸得率/%	Y ₂ 熊果酸得率/%
1	1	0	-1	0	0.038	0.186
2	0	0	0	0	0.168	0.362
3	0	0	1	-1	0.080	0.268
4	-1	-1	0	0	0.064	0.246
5	-1	0	0	-1	0.028	0.212
6	0	0	0	0	0.146	0.355
7	0	0	0	0	0.158	0.365
8	0	0	1	1	0.162	0.362
9	-1	0	1	0	0.042	0.228
10	0	0	-1	1	0.096	0.282
11	0	-1	0	-1	0.076	0.264
12	1	0	1	0	0.107	0.295
13	-1	0	0	1	0.087	0.275
14	0	1	0	-1	0.026	0.214
15	1	1	0	0	0.028	0.216
16	0	0	-1	-1	0.084	0.272
17	1	0	0	1	0.078	0.260
18	0	-1	0	1	0.134	0.328
19	-1	0	-1	0	0.052	0.236
20	0	-1	-1	0	0.155	0.345
21	0	-1	1	0	0.104	0.292
22	1	0	0	-1	0.070	0.218
23	0	0	0	0	0.164	0.360
24	1	-1	0	0	0.056	0.242
25	0	1	1	0	0.132	0.312
26	0	1	-1	0	0.079	0.265
27	0	1	0	1	0.108	0.286
28	-1	1	0	0	0.044	0.225
29	0	0	0	0	0.146	0.342

然后，通过 Design-Expert V. 8. 0. 6 软件对表 2 数据进行拟合，得回归方程分别为 $Y_1 = 0.16 + 5.833 \times 10^{-3}A - 0.014B + 0.010C + 0.025D + 0.020AC + 0.026BC + 0.018CD - 0.071A^2 - 0.032B^2 - 0.018C^2 - 0.030D^2$ 、 $Y_2 = 0.36 - 4.167 \times 10^{-4}A - 0.017B + 0.014C + 0.029D - 1.250 \times 10^{-3}AB + 0.029AC - 5.250 \times 10^{-3}AD + 0.025BC + 2.000 \times 10^{-3}BD + 0.021CD - 0.087A^2 - 0.038B^2 - 0.024C^2 - 0.037D^2$ 。

齐墩果酸得率方差分析见表 3，可知回归模型高度显著（ $F = 13.79$ ， $P < 0.000\ 1$ ），失拟项 $P =$

$0.123\ 8 > 0.05$ ，表明模型拟合度较好；D、BC、 A^2 、 B^2 、 D^2 有极显著影响（ $P < 0.01$ ），B、AC、 C^2 有显著影响（ $P < 0.05$ ），各因素影响程度依次为 $D > B > C > A$ 。熊果酸得率方差分析见表 4，可知回归模型高度显著（ $F = 20.93$ ， $P < 0.000\ 1$ ），失拟项 $P = 0.091\ 1 > 0.05$ ，表明模型拟合度较好；B、C、D、AC、BC、 A^2 、 B^2 、 C^2 、 D^2 有极显著影响（ $P < 0.01$ ），CD 有显著影响（ $P < 0.05$ ），各因素影响程度依次为 $D > B > C > A$ 。响应面分析见图 2~3。

表 3 齐墩果酸得率方差分析

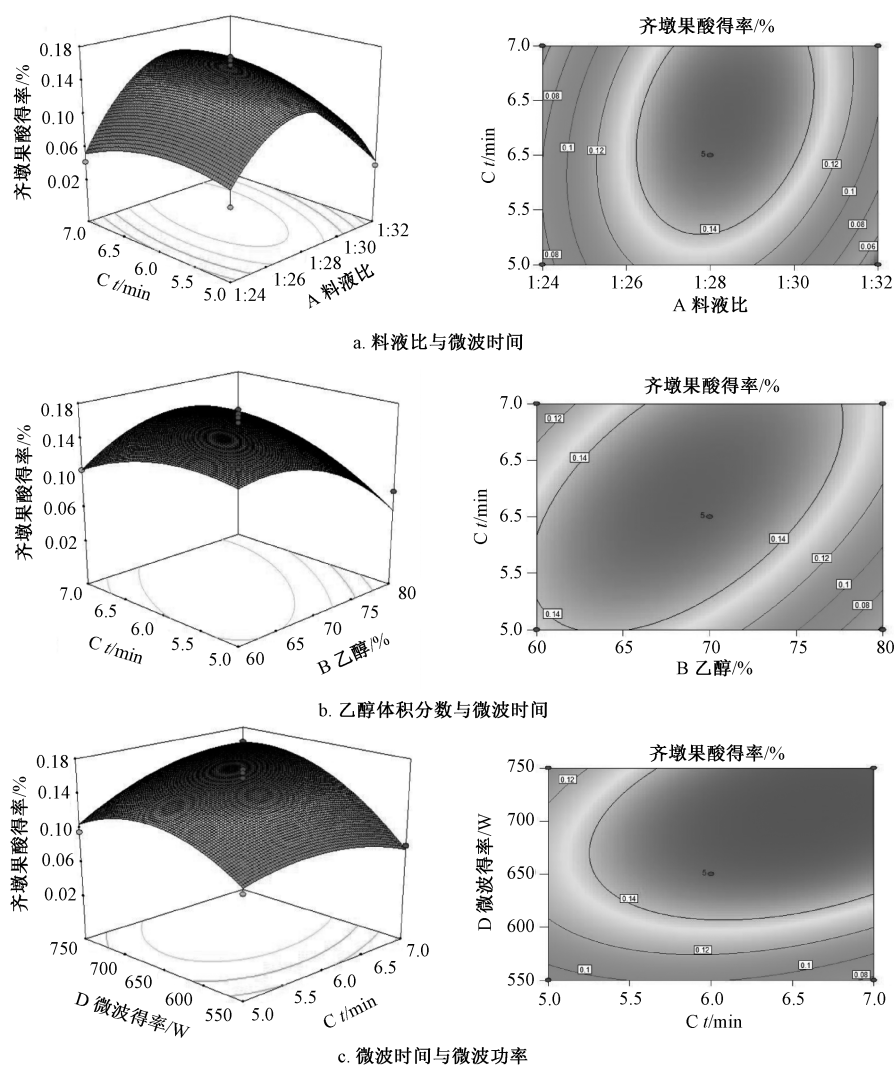
Tab. 3 Analysis of variance for oleanolic acid yield

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.054	14	3.865×10^{-3}	13.79	$<0.000\ 1$
A	4.083×10^{-4}	1	4.083×10^{-4}	1.46	0.247 4
B	2.187×10^{-3}	1	2.187×10^{-3}	7.80	0.014 4
C	1.261×10^{-3}	1	1.261×10^{-3}	4.50	0.052 3
D	7.550×10^{-3}	1	7.550×10^{-3}	26.94	0.000 1
AB	1.000×10^{-6}	1	1.000×10^{-6}	3.568×10^{-3}	0.953 2
AC	1.560×10^{-3}	1	1.560×10^{-3}	5.57	0.033 4
AD	6.503×10^{-4}	1	6.503×10^{-4}	2.32	0.150 0
BC	2.704×10^{-3}	1	2.704×10^{-3}	9.65	0.007 7
BD	1.440×10^{-4}	1	1.440×10^{-4}	0.51	0.485 3
CD	1.225×10^{-3}	1	1.225×10^{-3}	4.37	0.055 3
A^2	0.033	1	0.033	116.78	$<0.000\ 1$
B^2	6.656×10^{-3}	1	6.656×10^{-3}	23.75	0.000 2
C^2	2.023×10^{-3}	1	2.203×10^{-3}	7.22	0.017 7
D^2	5.998×10^{-3}	1	5.998×10^{-3}	21.40	0.000 4
残差	3.924×10^{-3}	14	2.803×10^{-4}	—	—
失拟项	3.512×10^{-3}	10	3.512×10^{-4}	3.42	0.123 8
误差项	4.112×10^{-3}	4	1.028×10^{-4}	—	—
总离差	0.058	28	—	—	—

表 4 熊果酸得率方差分析

Tab. 4 Analysis of variance for ursolic acid yield

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.078	14	5.565×10^{-3}	20.93	$<0.000\ 1$
A	2.083×10^{-4}	1	2.083×10^{-4}	7.836×10^{-3}	0.930 7
B	3.300×10^{-3}	1	3.300×10^{-3}	12.41	0.003 4
C	2.437×10^{-3}	1	2.437×10^{-3}	9.17	0.009 0
D	9.919×10^{-3}	1	9.919×10^{-3}	37.31	$<0.000\ 1$
AB	6.250×10^{-6}	1	6.250×10^{-6}	0.024	0.880 3
AC	3.422×10^{-3}	1	3.422×10^{-3}	12.87	0.003 0
AD	1.102×10^{-4}	1	1.102×10^{-4}	0.41	0.530 0
BC	2.500×10^{-3}	1	2.500×10^{-3}	9.40	0.008 4
BD	1.600×10^{-4}	1	1.600×10^{-4}	0.060	0.809 8
CD	1.764×10^{-3}	1	1.764×10^{-3}	6.64	0.022 0
A^2	0.049	1	0.049	185.66	$<0.000\ 1$
B^2	9.235×10^{-3}	1	9.235×10^{-3}	34.74	$<0.000\ 1$
C^2	3.809×10^{-3}	1	3.809×10^{-3}	14.33	0.002 0
D^2	8.872×10^{-3}	1	8.872×10^{-3}	33.37	$<0.000\ 1$
残差	3.722×10^{-3}	14	2.659×10^{-4}	—	—
失拟项	3.395×10^{-3}	10	3.395×10^{-4}	4.16	0.0911
误差项	3.268×10^{-3}	4	8.170×10^{-4}	—	—
总离差	0.082	28	—	—	—



注：左图为三维曲面图，右图为等高线图
图 2 各因素响应面图（齐墩果酸得率）

Fig. 2 Response surface plots for various factors (oleanolic acid yield)

2.5 验证试验 通过 Design-Expert V. 8.0.6 软件进行分析，得到齐墩果酸最优提取工艺为料液比 1：28.37，乙醇体积分数 71.65%，微波时间 6.78 min，微波功率 713.29 W，得率 0.167%；熊果酸最优提取工艺为料液比 1：28，乙醇体积分数 69.80%，微波时间 6.56 min，微波功率 700 W，得率 0.369%，可知 2 种成分工艺参数非常接近，考虑到可操作性，将两者统一调整为料液比 1：28，乙醇体积分数 70%，微波时间 6.5 min，微波功率 700 W。然后，取脱脂后药材粉末 5 g，按照优化工艺进行 3 次验证试验，结果见表 5，可知工艺稳定可行。

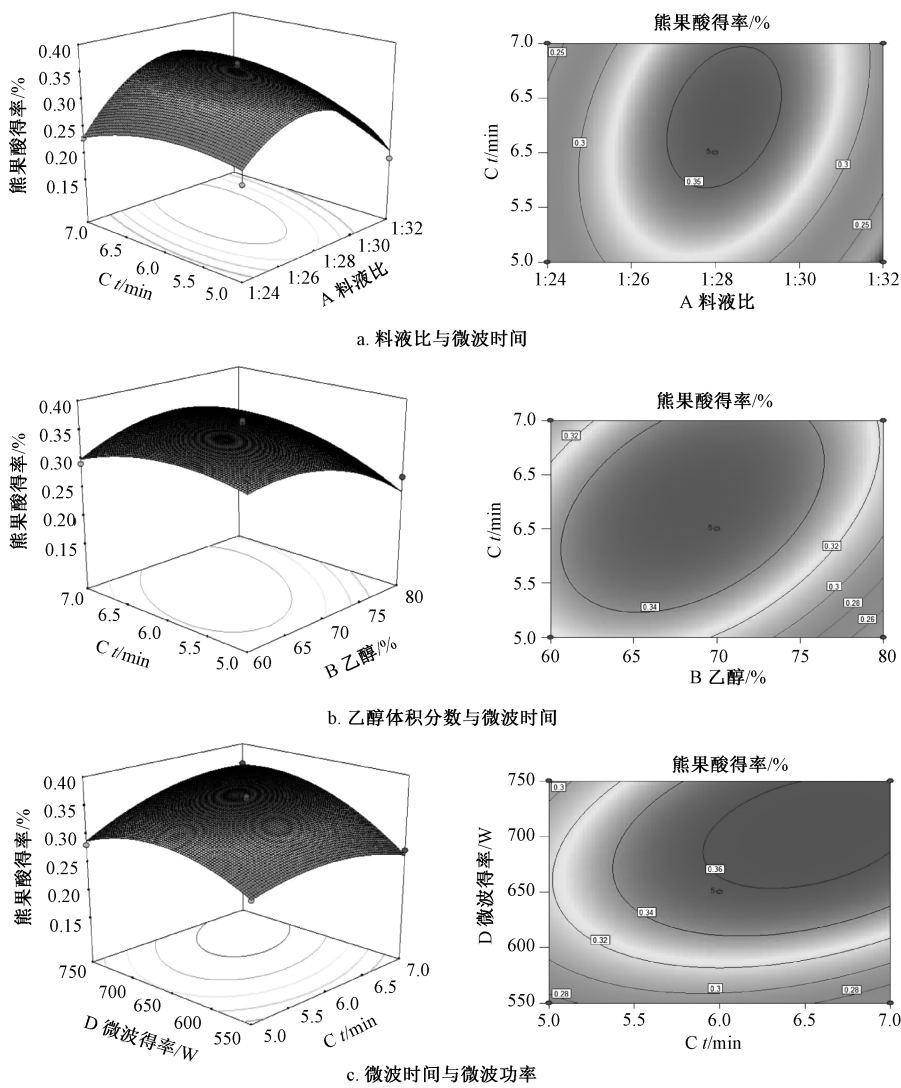
3 讨论

微波辅助提取法能大大提高效率，由常规的 1~2 h 降低到 6~7 min，可为齐墩果酸、熊果酸提

表 5 验证试验结果 (n=3)					
Tab. 5 Results of verification tests (n=3)					
成分	得率/%			平均值/%	RSD/%
	1	2	3		
齐墩果酸	0.174	0.166	0.170	0.170	2.4
熊果酸	0.362	0.370	0.364	0.365	1.1

取工艺优化降低成本。本实验发现，各因素对成分得率的影响程度依次为微波功率>乙醇体积分数>微波时间>料液比。

由于齐墩果酸和熊果酸为一对同分异构体，化学性质相近，故两者最优提取工艺也非常相似，可高效地同时提取两者。同时，HPLC 分析时在流动相中加入 0.2% 乙酸铵^[13]，可起到反相离子对作用，从而改善上述 2 种成分的分离效果^[14]，并且其理论塔板数均大于 8 000，分离度达到 1.7，符



注：左图为三维曲面图，右图为等高线图
图3 各因素响应面图（熊果酸得率）

Fig. 3 Response surface plots for various factors (ursolic acid yield)

合含有量测定要求。2015 年版《中国药典》中柿蒂尚无药效成分定量控制的规定，而本方法简便可行，可为相关方法的建立提供借鉴。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部 [S]. 北京：中国医药科技出版社，2015.

[2] 熊海涛，唐志华，郑行望. 火焰原子吸收光谱法测定柿蒂中微量元素[J]. 理化检验（化学分册），2010，46(10)：1211-1212.

[3] 蒋 莺. 柿蒂中三萜类化合物提取、纯化工艺及 α-葡萄糖苷酶抑制作用初步研究[D]. 长沙：湖南农业大学，2013.

[4] Luo H Q, Shen J, Chen C P, et al. Lipid-lowering effects of oleanolic acid in hyperlipidemic patients[J]. Chin J Nat Med, 2018, 16(5)：339-346.

[5] Jeon S J, Lee H J, Lee H E, et al. Oleanolic acid ameliorates

cognitive dysfunction caused by cholinergic blockade via TrkB-dependent BDNF signaling[J]. Neuropharmacology, 2017, 113 (Pt A)：100-109.

[6] Bergamin L S, Figueiró F, Dietrich F, et al. Interference of ursolic acid treatment with glioma growth: an in vitro and in vivo study[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811：268-275.

[7] López-Hortas L, Pérez-Larrán P, González-Muñoz M J, et al. Recent developments on the extraction and application of ursolic acid. A review[J]. Food Res Int, 2018, 103：130-149.

[8] Wang X T, Gong Y, Zhou B, et al. Ursolic acid ameliorates oxidative stress, inflammation and fibrosis in diabetic cardiomyopathy rats[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 97：1461-1467.

[9] 莫元涛，邓丽丽，赵秋华. 正交试验优选柿蒂中齐墩果酸的提取工艺研究[J]. 医药前沿，2014(17)：261

[10] 王月亮，陈 凯，李 慧，等. 石菖蒲无溶剂微波提取工艺的优化研究及其挥发性成分的 GC-MS 分析[J]. 中草药，2016，47(3)：414-419.

[11] 王正宽, 刘 圆, 周 茆, 等. 中试规模下 Box-Behnken 法优化延胡索微波提取工艺[J]. 中草药, 2015, 46(16): 2394-2399.

[12] 任 蕾, 冯海燕, 杨晓辉, 等. 分光光度法测定柿蒂中总三萜酸的含量[J]. 石家庄学院学报, 2014, 16(6): 28-30.

[13] 林轶男, 金慧子, 苏 娟. 高效液相色谱法测定山楂精降脂片中齐墩果酸和熊果酸含量[J]. 药学实践杂志, 2015, 33(5): 448-450; 466.

[14] 李维霞, 魏 佳, 苏玉红, 等. 高效液相色谱法测定巴旦木青皮提取物中齐墩果酸和熊果酸[J]. 食品科学, 2016, 37(10): 151-157.

金银花总黄酮自微乳处方的优化

赵惠茹, 石大玉, 靖 会, 肖 呈, 周 喆, 张一帆
(西安医学院药学院, 陕西 西安 710021)

摘要: 目的 优化金银花总黄酮自微乳处方。方法 以油相、乳化剂、助乳化剂比例为影响因素, 平均粒径、多分散指数、载药量为评价指标, 单纯形网格法优化处方。**结果** 最佳处方为油相(油酸乙酯)、乳化剂(吐温-80)、助乳化剂(1, 2-丙二醇)比例 10:45:45, 平均粒径、多分散指数、载药量分别为 45.63 nm、0.315、12.506 mg/g。**结论** 该方法稳定可靠, 预测性好, 可用于筛选金银花总黄酮自微乳处方。
关键词: 金银花; 总黄酮; 自微乳; 处方; 单纯形网格法
中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)10-2302-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.10.004

Formulation optimization for self-microemulsions of total flavonoids from *Lonicera japonica*

ZHAO Hui-ru, SHI Da-yu, JING Hui, XIAO Cheng, ZHOU Zhe, ZHANG Yi-fan
(College of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

KEY WORDS: *Lonicera japonica* Thunb.; total flavonoids; self-microemulsions; formulation; simplex lattice method

金银花为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花, 为临床常用中药, 具有疏散风热、清热解毒的功效^[1], 其总黄酮有抗氧化、抗炎、抗心律失常、抑菌、保肝等作用^[2-3], 但其水溶性差, 相关口服制剂(金银花糖浆、复方金银花颗粒等)生物利用度低, 从而限制药效发挥, 影响临床应用。文献[4-6]报道, 将金银花总黄酮制成自微乳可能会提高其水溶性, 但目前尚无相关研究。

自微乳是由油相、乳化剂、助乳化剂组成的一种新型药物载体, 在温和搅拌下遇水可自乳化成粒

径小于 100 nm 的水包油型乳剂, 在增加难溶性药物溶解度、促进药物吸收、提高生物利用度、避免药物水解和对胃肠道不良刺激方面具有明显优势, 近年来已广泛用于药物制剂开发中^[7-8]。其中, 筛选处方是最核心的部分, 故本实验拟将金银花总黄酮制成自微乳, 并采用单纯形网格法优化其处方, 为相关新剂型研发提供参考。

1 材料

1.1 仪器

ZEN3600 型激光粒度仪(英国 Malvern 公司); UV762 型紫外可见分光光度计(上海佑科仪器仪表有限公司); KQ5200E 型超声波清洗器