

乌拉草总黄酮脂质体凝胶剂的制备工艺研究

苏婷¹, 赵燕², 毕野¹, 高羚毓¹, 贾瑞欣¹, 包正¹, 李鹤¹, 邱智东^{1*}

1. 长春中医药大学药学院, 吉林 长春 130117

2. 兰州和盛堂制药股份有限公司, 甘肃 兰州 730000

摘要: 目的 优化乌拉草总黄酮脂质体凝胶剂的制备工艺, 并进行质量评价。方法 乙醇注入法制备乌拉草总黄酮(CMTF)脂质体, 以包封率为指标, 正交试验优化处方; 以脂质体凝胶剂的外观、涂展性、均匀度、黏稠度等综合评分为指标, 采用Box-Behnken响应面法优化CMTF脂质体凝胶剂的处方及制备工艺。通过观察性状、pH值、铺展性及可洗除性, 以及离心试验、耐寒及耐热试验, 考察CMTF脂质体凝胶剂稳定性; 观察其对大鼠正常及破损皮肤的刺激性。结果 CMTF脂质体的最佳制备工艺为: 大豆磷脂与胆固醇的质量比为5:3, 大豆磷脂与CMTF的质量比为4:1, 注入体积比例1:10; 平均包封率为89.41%, 粒径为(119.7±3.82) nm, Zeta电位为(-20.80±0.40) mV。CMTF脂质体凝胶剂的最佳处方为: 1 g CMTF脂质体、2 g卡波姆940、20 g甘油、2 g三乙醇胺、10 mL水, 该脂质体凝胶剂的稳定性良好, 无皮肤刺激性。结论 优化后的CMTF脂质体凝胶剂制备工艺简单, 质量稳定, 为CMTF经皮制剂的开发提供依据。

关键词: 乌拉草总黄酮; 脂质体; 凝胶; Box-Behnken响应面法; 稳定性; 刺激性

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)05-0990-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.05.012

Preparation of liposome Gel of *Carex meyeriana* Total Flavonoid

SU Ting¹, ZHAO Yan², BI Ye¹, GAO Lingyu¹, JIA Ruixin¹, BAO Zheng¹, LI He¹, QIU Zhidong¹

1. College of Pharmacy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

2. Lanzhou Heshengtang Pharmaceutical Co., Ltd, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To optimize the formulation of of *Carex meyeriana* Total Flavonoid Liposome Gel and evaluate its quality. **Methods** The total flavonoid of *Carex meyeriana* Kunth (CMTF) liposomas was prepared by ethanol injection method, the encapsulation rate of CMTF was used as an index to optimize the formulation by orthogonal test. Based on the formation of appearance, malleability, uniformity and viscosity as the index, the Box-Behnken response surface method was used to optimize the formulation and preparation process of the CMTF liposome gel. The stability of CMTF liposome gel was investigated by observing its properties, pH value, spreading property, washable property, and centrifugal test, cold resistance test and heat resistance test. The irritation to normal and damaged skin of rats was observed. **Results** The optimum technological conditions of CMTF liposome gel was: soybean lecithin to cholesterol ratio of 5:3, soybean lecithin to CMTF ratio of 4:1, the injection volume ratio of 1:10; average encapsulation efficiency of 89.41%, the particle size was (119.7±3.82) nm and the Zeta was (-20.80±0.40) mV. The best formulation of CMTF liposome gel was: 1 g of CMTF liposome freeze-dried powder, 2 g of carbomer 940, 20 g of glycerol, 2 g of triethanolamine, 10 mL of water. The liposome gel has good stability and no skin irritation. **Conclusion** The optimized liposome gel was simple in preparation and stable in quality, which provided a basis for the development of transdermal preparations of CMTF.

Key word: *Carex meyeriana* Total Flavonoid (CMTF); liposome; gel; Box-Behnken response surface method; stability; irritating

乌拉草 *Carex meyeriana* Kunth, 又称靛靛草, 是莎草科薹草属植物的全草, 是保暖除湿的传统中药, 具有祛寒除湿、活络止痛、抗菌等功效^[1-2]。研究发现乌拉草总黄酮(*Carex meyeriana* Total

收稿日期: 2021-01-30

基金项目: 吉林省科技厅项目(20200602034ZP); 吉林省发展和改革委员会项目(2020C007)

第一作者: 苏婷(1989—), 女, 工程师, 博士研究生, 从事药物新剂型与新技术研究。E-mail: suting_1989@126.com

*通信作者: 邱智东(1965—), 男, 教授, 博士生导师, 从事药物新剂型与新技术研究。Tel: 13843091218 E-mail: qzdczy@163.com

Flavonoid, CMTF)具有较好抗菌、抗氧化活性^[1],但其水溶性及经皮透过性较差,一定程度影响其临床应用及保健功能开发。

皮肤局部用药治疗的关键在于药物透过角质层而达到病变部位,并维持一定时间。脂质体将药物包裹在类脂质双分子薄膜中所生成的超微球形载体剂,具有生物膜相似结构,但脂质体溶液具有流动性,不能在皮肤表面铺展,不宜长时间驻留于皮肤^[3],限制了药物的吸收利用。凝胶剂是建立在传统膏药的基础上结合新型辅料和现代化技术开发的新剂型,与传统膏药相比,凝胶剂能较长时间地与病变部位紧密黏附,易于涂抹,生物相容性良好,局部给药后透皮吸收快速,稳定性好,制备工艺简单等特点^[4]。此外,将脂质体分散在凝胶基质中制备成脂质体凝胶剂,延长药物皮肤滞留时间,提高难溶性药物的生物利用度,同时形成多贮库型系统增强缓释性及稳定性^[5-7]。

因此,本研究拟采用脂质体、凝胶技术,开展CMTF经皮制剂的研究,优化CMTF脂质体凝胶剂制备工艺,并对其稳定性及皮肤刺激性初步评价,为其经皮制剂的开发提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

紫外可见分光光度计(TO-755A上海分析仪器总厂);New Classic MS电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];KQ-500B型超声清洗器(昆山市超声仪器有限公司);Zetasizer Nano Zs 90激光粒度仪(英国马尔文公司)。

1.2 主要试剂

乌拉草(20191001批,吉林省吉林市采收,东经126.57,北纬43.87),经长春中医药大学翁丽丽教授鉴定为乌拉草 *Carex meyeriana* Kunth;甲醇、氢氧化钠、硝酸铝、亚硝酸钠、甘油(北京化工厂);芦丁对照品(批号100080-200707,质量分数98%,中国药品生物制品检定研究院);乙醇(成都市科隆化学品有限公司);大豆磷脂[艾伟拓(上海)医药科技有限公司];胆固醇(上海源叶生物科技有限公司);卡波姆940、三乙醇胺(罗恩试剂)。

1.3 实验动物

SPF级SD大鼠,雄性,体质量(200±20)g,由长春市亿斯试验动物技术有限责任公司提供,质量检测单位为吉林省试验动物质量检测中心,许可证号SCXK(吉)-2020-0007,实验已通过长春中医药大学动物实验伦理审查。

2 方法

2.1 CMTF脂质体混悬液的制备

2.1.1 CMTF提取物制备 称取乌拉草粗粉适量,加入10倍量70%乙醇进行2次回流提取,每次1h,滤过,合并2次滤液,回收乙醇,60℃减压干燥。取上述提取物5g,加50mL水溶解,超声20min,上样于预处理的D101树脂(径高比为1:10),流出液舍弃,加约8倍量的水充分洗脱,将洗脱液弃去后,再加8倍量的50%乙醇进行洗脱,收集洗脱液,回收使用乙醇,在60℃条件下减压干燥,即得CMTF提取物。

2.1.2 CMTF脂质体制备 采用乙醇注入法作为CMTF脂质体混悬液的制备方法。精密称取一定量的CMTF、胆固醇和大豆卵磷脂精密称定,加入5mL无水乙醇超声溶解,将其注缓慢入到50mL超纯水中,磁力搅拌至无水乙醇挥发完全,即得。空白脂质体不加入CMTF,其余方法相同。

2.2 CMTF的含量测定方法

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称定芦丁对照品10mg,于50mL量瓶中,加入适量甲醇,超声使溶解,加甲醇至刻度,摇匀,即得。

2.2.2 供试品溶液制备 精密称定待测样品0.5g,加入10mL甲醇超声(功率250W,频率33kHz)20min,静置室温,补足失质量。精密量取2mL续滤液,置25mL量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,即得。

2.2.3 标准曲线的绘制 精密吸取芦丁对照品溶液1、2、3、4、5、6mL,分别加入25mL量瓶中,移液管准确移取蒸馏水加入各量瓶至6mL,再使用移液管准确移取5%亚硝酸钠溶液1mL加至其中,充分混合均匀,静置6min,再准确移取10%硝酸铝溶液1mL,充分混合均匀,静置6min,再准确移取NaOH试液10mL,再加蒸馏水至刻度,充分摇匀混合,静置15min,再以相应的试剂作为空白,按照紫外-可见分光光度法,测定500nm波长处吸光度(A)值,以质量浓度为横坐标,以A值为纵坐标,绘制标准曲线为 $Y=13.062X-0.0108$, $R^2=0.9996$,标准曲线结果显示,在8~48μg/mL范围内芦丁对照品溶液质量浓度和A值线性关系良好。

2.2.4 精密度试验 取供试品溶液,按“2.2.3”项下的显色条件,显色后重复测定6次,RSD为1.54%,表明仪器精密度良好。

2.2.5 重复性试验 按“2.2.3”项下方法制备6份供试品溶液,分别测定A值,RSD为1.32%,表明该方法重复性良好。

2.2.6 稳定性试验 分别在0、2、4、6、8、10、12 h按“2.2.3”项下方法制备测定同一个供试品溶液的A值,RSD为1.72%(n=6),表明供试品溶液在12 h内稳定性良好。

2.2.7 加样回收率实验 取0.5 mL的供试品溶液6份,分别加入0.5 mL的对照品溶液(0.016 mg/mL)混匀,甲醇超声破乳,按“2.2.3”项下条件测定A值,其平均加样回收率为98.67%,RSD为1.44%,加样回收率符合要求。

2.3 CMTF脂质体包封率的测定

精密量取CMTF脂质体溶液2.0 mL,10 000 r/min离心0.5 h,上清液无明显乳光,取上清液1 mL,置25 mL量瓶中,按“2.2.3”项下自“移液管准确移取蒸馏水加入各量瓶至6 mL”方法测定A值,带入标准曲线,测定游离药物的量。另取1 mL CMTF脂质体溶液至10 mL量瓶中,加入适量甲醇破乳,定容至刻度,混匀,取1 mL,置25 mL量瓶中相同操作测定A值,带入标准曲线,测定脂质体药物总量。采用质量包封率算法,按照公式计算包封率。

$$\text{包封率} = 1 - \frac{W_{\text{游离药量}}}{W_{\text{总药量}}}$$

2.4 CMTF脂质体工艺优化及质量评价

2.4.1 正交设计法优化脂质体处方 通过 $L_9(3^4)$ 正交设计优选CMTF脂质体的最佳制备工艺^[8],选取3个对包封率影响较大的因素,以CMTF包封率为指标优化处方。采用乙醇注入法制备CMTF脂质体,分别精密量取处方量的大豆磷脂、胆固醇以及CMTF,加入适量无水乙醇,超声使其全部溶解,用注射器吸取全部溶液,将其缓慢注入到固定体积的超纯水中,磁力搅拌5 h使有机试剂挥发完全,既得到CMTF脂质体混悬液。因素水平见表1,正交试验结果见表2,方差分析结果见表3。

表1 因素水平表

Table 1 Factors and levels

水平	大豆磷脂与胆固醇质量比(A)	大豆磷脂与CMTF质量比(B)	注入体积比例(C)
1	5:1	1:1	1:6
2	5:3	2:1	1:8
3	5:5	4:1	1:10

如表2极差分析结果所示,各因素对包封率的影响为B>A>C;如表3结果所示,因素B对包封率影响极显著(P<0.01),综合考虑得出最优处方为A₂B₃C₃,即大豆磷脂与胆固醇的质量比为5:3,大豆磷脂与CMTF的质量比为4:1,注入体积比例1:10。

表2 $L_9(3^4)$ 正交实验结果

Table 2 Orthogonal test arrangement and results

试验号	A	B	C	D	包封率/%
1	1	1	1	1	83.46
2	1	2	2	2	86.52
3	1	3	3	3	88.42
4	2	1	2	3	84.82
5	2	2	3	1	88.94
6	2	3	1	2	89.18
7	3	1	3	2	85.48
8	3	2	1	3	87.70
9	3	3	2	1	89.84
K_1	258.40	253.76	260.34	262.24	
K_2	262.94	263.16	261.18	261.18	
K_3	263.02	267.44	262.84	260.94	
R	1.54	4.56	0.83	0.43	
S	4.66	32.65	1.08	0.32	

表3 正交试验方差分析表

Table 3 Analysis result of variance

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	显著性
A	4.66	2	2.33	14.61	
B	32.65	2	16.32	102.33	**
C	1.08	2	0.54	3.38	
D	0.32	2	0.16	1.00	

$F_{0.05(1,2)}=19$,*表示差异性显著; $F_{0.01(1,2)}=99$,**表示差异性极显著

$F_{0.05(1,2)}=19$, * means significant difference; $F_{0.01(1,2)}=99$, ** means very significant difference

2.4.2 脂质体验证性试验及质量评价 根据正交设计优选出的最佳制备工艺条件,采用乙醇注入法制备CMTF脂质体,分别精密量取处方量的20 mg大豆磷脂、12 mg胆固醇、5 mg CMTF,加入5 mL无水乙醇,超声使其全部溶解,用注射器吸取全部溶液,将其缓慢注入到50 mL的超纯水中,磁力搅拌5 h使有机试剂挥发完全,既得到CMTF脂质体混悬液。平行制备3批样品,包封率分别为89.69%、89.57%、88.98%,平均包封率为89.41%,RSD值为0.425%,小于2%,说明正交试验优选的工艺合理、稳定可行。

CMTF提取物脂质体混悬液经适当稀释,利用粒度分析仪,对制备得到的脂质体混悬液进行粒径测定,测得其平均粒径为(119.7±3.82)nm。对制备得到的脂质体混悬液进行电位测定,Zeta电位为(-20.80±0.40)mV(图1)。表明优化后的工艺及条件重复性良好,合理可用。

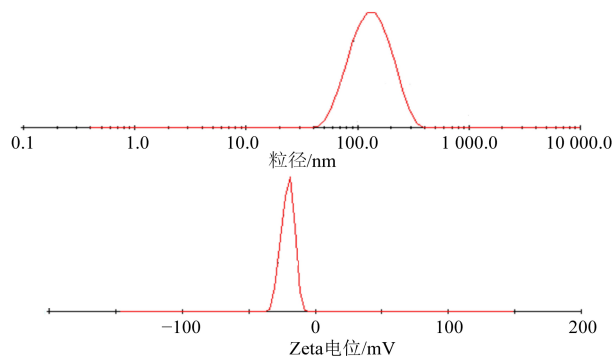


图1 CMTF脂质体粒径及Zeta电位测定结果

Fig. 1 CMTF liposome particle size and Zeta potential determination measurement results

2.5 CMTF脂质体凝胶剂制备及质量评价

2.5.1 响应面法优化凝胶处方 《中国药典》规定,凝胶剂外观应均匀、细腻,且在常温时可保持胶状、不干涸或液化。综合评分=外观性状得分×0.2+涂展性得分×0.3+均匀度得分×0.2+黏稠度得分×0.3,参考相关文献报道^[4,9-11],确定考察指标及评分标准见表4。

表4 凝胶处方筛选综合评分标准

Table 4 Comprehensive scoring criteria for gel prescription screening

指标	4分	3分	2分	1分
外观	表面光滑,有光泽	表面有小颗粒,有光泽	表面有颗粒,无光泽	表面粗糙,无光泽
涂展性	顺滑,易于涂抹	涂布性较好	较难涂布	涂布性差
均匀度	均匀细腻	较细腻	较粗糙	粗糙
黏稠度	适中	略稠或略稀	较稠或较稀	严重结块或过稀

采用Box-Behnken设计和响应面法对凝胶处方进行优化,设计优化卡波姆940用量(A)、甘油用量(B)、三乙醇胺用量(C)^[4,12-13]。取适量卡波姆940加水适量浸泡过夜,搅拌使溶胀,搅拌下滴加三乙醇胺适量调节pH值6~7,加入适量甘油制成凝胶基质,另取1g CMTF脂质体冻干粉加水使溶解,搅拌下加入凝胶基质中,加水10 mL搅匀。因素与水平见表5,试验设计安排与结果见表6。

表5 因素水平表

Table 5 Factors and levels

水平	卡波姆940/g(A)	甘油/g(B)	三乙醇胺/g(C)
-1	1	10	1
0	2	15	2
1	3	20	3

表6 Box-Behnken设计试验与结果

Table 6 Design and results of Box-Behnken experiment

编号	A	B	C	综合评分
1	1	10	2	1.9
2	3	10	2	3.1
3	1	20	2	3.4
4	3	20	2	3.6
5	1	15	1	1.5
6	3	15	1	2.0
7	1	15	3	1.8
8	3	15	3	2.3
9	2	10	1	2.1
10	2	20	1	3.4
11	2	10	3	2.1
12	2	20	3	3.4
13	2	15	2	3.5
14	2	15	2	3.5
15	2	15	2	3.5
16	2	15	2	3.3
17	2	15	2	3.5

2.5.2 响应面优化分析 采用Design-Expert 12对“2.5.1”项数据进行分析,以综合评分对自变量进行模型拟合,并通过 r 等对拟合模型进行评价,通过比较各拟合方程的拟合度,得到二次多项式回归方程 $Y=3.46+0.3000A+0.5750B+0.0750C-0.2500AB-0.6550A^2+0.1950B^2-0.9050C^2$, $R^2=0.9849$, $R_{Adj}^2=0.9654$, $R_{Pred}^2=0.8071$, $F=50.63$, $P<0.0001$,表明模型差异有统计学意义;失拟项 $P=0.0877>0.05$,失拟项不显著,说明该模型拟合度和可信度均有效,试验误差小,可以用此模型对CMTF脂质体凝胶的处方优化进行分析和预测。

方差分析如表7所示,卡波姆940用量、甘油用量、三乙醇胺用量之间的交互作用对综合评分的影响,A、B、AB、A²、B²、C²项对响应值Y具有显著影响($P<0.05$),而C、AC、BC项对其无显著影响。通过Design-Expert 12软件绘制评价指标综合评分随因素变化的等高线图和响应面图(见图2、3)。

2.5.3 脂质体凝胶剂验证性试验及质量评价 利用Design-Expert 12版软件优化处方,得到CMTF脂质体凝胶剂的最优处方:卡波姆用量为2.038 g,甘油用量为20.000 g,三乙醇胺用量为2.041 g,此时综合评分为4.233分。根据实际应用确定最佳工艺:取2g卡波姆940加水适量浸泡过夜,搅拌使溶胀,搅拌下滴加三乙醇胺2g,加入20g甘油制成凝胶基

表7 方差分析结果

Table 7 Analysis result of variance

项目	平方和	自由度	均方差	F值	P值	显著性
回归模型	9.24	9	1.03	50.63	< 0.000 1	极显著
A	0.720 0	1	0.720 0	35.49	0.000 6	极显著
B	2.65	1	2.65	130.39	< 0.000 1	极显著
C	0.045 0	1	0.045 0	2.22	0.180 0	
AB	0.250 0	1	0.250 0	12.32	0.009 9	极显著
AC	0.000 0	1	0.000 0	0.000 0	1.000 0	
BC	0.000 0	1	0.000 0	0.000 0	1.000 0	
A ²	1.81	1	1.81	89.05	< 0.000 1	极显著
B ²	0.160 1	1	0.160 1	7.89	0.026 2	显著
C ²	3.45	1	3.45	170.00	< 0.000 1	极显著
剩余	0.142 0	7	0.020 3			
失拟值	0.110 0	3	0.036 7	4.58	0.087 7	不显著
误差	0.032 0	4	0.008 0			
总和	9.38	16				

质,另取1 g CMTF 脂质体冻干粉加水使溶解,搅拌下加入凝胶基质中,加水10 mL 搅匀,即得。平行制

备3批样品,并分别进行质量评价。

(1)性状:观察CMTF 脂质体凝胶剂外观及成型情况,结果表明CMTF 脂质体凝胶外观平整光滑且呈浅黄色透明状,细腻均匀且没有颗粒胶团,见图4。

(2)pH值的测定:分别取3份CMTF 脂质体凝胶剂0.5 g,于10 mL 蒸馏水中超声,待其充分溶解后,测定其平均pH值为7.5±0.5。

(3)铺展性及可洗除性:将CMTF 脂质体凝胶剂均匀涂抹于手上,观察是否能涂抹均匀,并于水龙头上清洗20 s,观察能否清洗,重复3次。结果表明,CMTF 脂质体凝胶易于涂布,黏度适中,并能完全洗净。

(4)离心试验:分别称取5 g CMTF 脂质体凝胶剂于离心管中,6 000 r/min 离心15 min,取出。结果表明,3批凝胶均未出现分层及颜色变化。

(5)耐寒试验:分别称取5 g CMTF 脂质体凝胶剂于-20 °C 冰箱中放置48 h 取出。结果表明,3批凝胶均未出现分层及颜色变化。

(6)耐热试验:分别称取5 g CMTF 脂质体凝胶

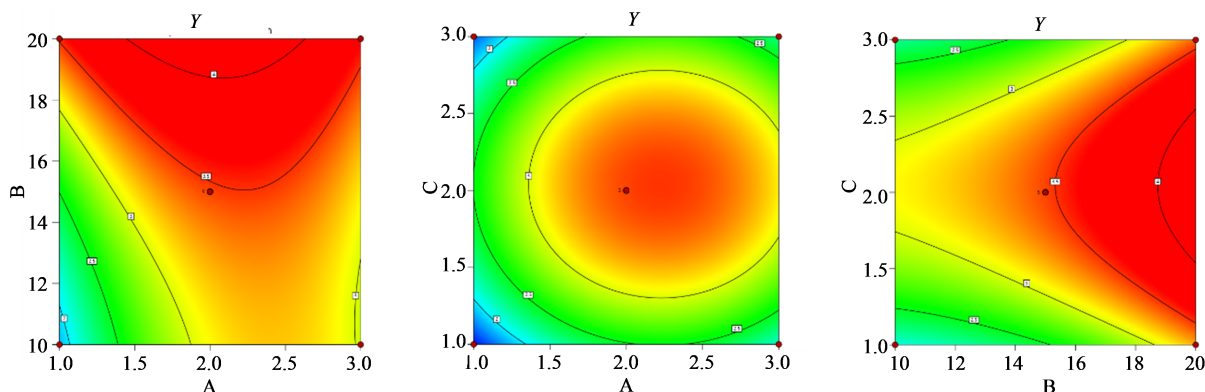


图2 卡波姆940(A)、甘油(B)和三乙醇胺(C)对综合评分(Y)影响的等高线图

Fig. 2 Contour plot of effects of carbomer 940 (A), glycerol (B), and triethanolamine (C) on comprehensive evaluation (Y)

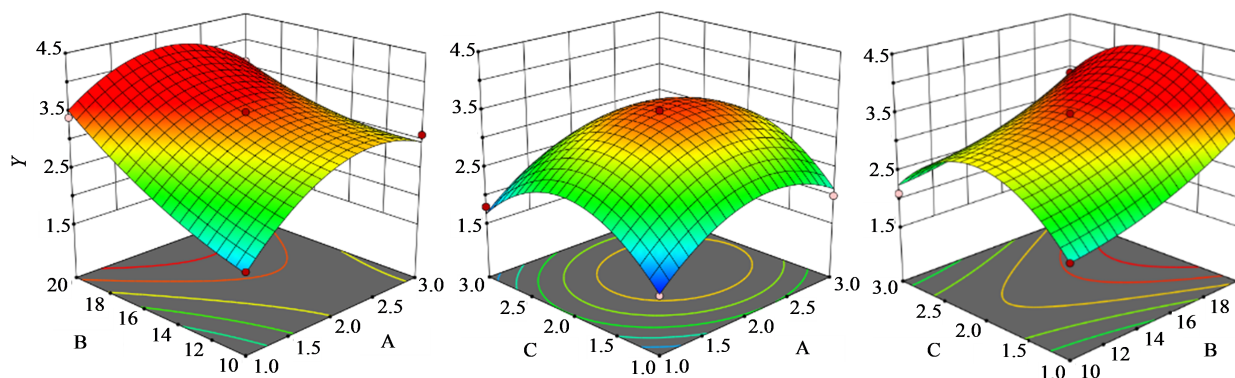


图3 卡波姆940(A)、甘油(B)和三乙醇胺(C)对综合评分(Y)影响的响应面图

Fig. 3 Response surface graph of effects of carbomer 940 (A), glycerol (B), and triethanolamine (C) on comprehensive evaluation (Y)

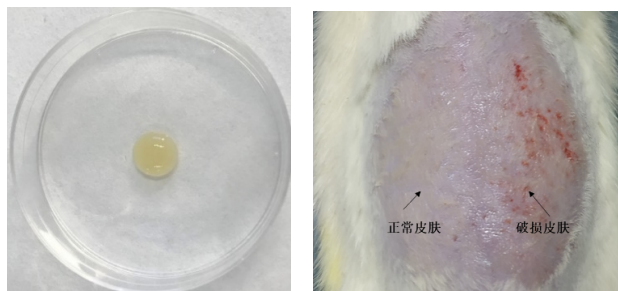


图4 CMTF脂质体凝胶外观及皮肤刺激性试验

Fig. 4 Appearance of CMTF liposome gel and skin irritation test

剂,于55℃水浴中放置2h取出。结果表明,3批凝胶未出现分层及颜色变化。

上述结果说明,所得实验结果重现性好,制备工艺稳定。

2.5.4 皮肤刺激性试验 (1)单次给药皮肤刺激性试验 选取12只SD大鼠,雌雄各半,将其随机分为基质对照组和CMTF脂质体凝胶剂组,每组雌雄各3只。试验前,将两组大鼠的腹部毛发剃除约25cm²,左右等分,左侧作为正常皮肤,右侧为损伤皮肤(用400号的纱布纸摩擦造成局部擦伤至渗血,见图4)。次日,基质对照组大鼠在正常及损伤皮肤上分别涂抹3g空白基质(不加CMTF,其他制备操作同CMTF脂质体凝胶剂),CMTF脂质体凝胶剂组大鼠在正常及损伤皮肤上分别涂抹3g CMTF脂质体凝胶剂,以无菌纱布固定,6h后用无菌温水清洗皮肤。分别于停药后1、24、48、72h对给药部位的红斑、水肿等情况进行观察。

结果表明,基质对照和CMTF脂质体凝胶剂作用于大鼠正常皮肤和破损皮肤后均无红斑,无焦痂形成,无皮肤隆起、水肿等刺激性表现,提示CMTF脂质体凝胶剂单次给药对大鼠完整皮肤和破损皮肤均无刺激性。

(2)多次给药皮肤刺激性试验 选取12只SD大鼠,雌雄各半,分组方法、试验动物皮肤处理方法同“单次给药皮肤刺激性试验”。次日,基质对照组大鼠在正常及损伤皮肤上分别涂抹3g空白基质,CMTF脂质体凝胶剂组大鼠在正常及损伤皮肤上分别涂抹3g CMTF脂质体凝胶剂,以无菌纱布固定,每天1次,连续给药7d,末次给药24h后用无菌温水清洗皮肤。分别于停药后1、24、48、72h观察给药部位情况。

试验结果表明,基质对照和CMTF脂质体凝胶剂作用于大鼠正常皮肤和破损皮肤后均无红斑,无

皮肤隆起、水肿等刺激性表现,皮肤渗血破损恢复,提示CMTF脂质体凝胶剂多次给药对大鼠完整皮肤和破损皮肤均无刺激性。

3 讨论

临床上传统外用制剂包括膏剂、洗剂、搽剂等,易出现涂布不均、污染衣物等情况,而凝胶剂能够克服上述剂型临床应用的局限性。脂质体凝胶剂局部给药后,患处表面皮肤吸收良好,可以避免口服给药存在的肝脏首关效应和胃肠道的破坏,脂质体凝胶剂增加皮肤滞留时间,使药物缓释透皮,提高生物利用度。

本研究采用乙醇注入法可制得粒径较大的脂质体,可将该脂质体的溶液通过高压均质机加工制取,即能够获得粒径小并且均一的单室脂质体,制成凝胶剂后均一性良好。选取卡波姆940作为凝胶基质,其短流变性、高黏度、高清澈度,低耐离子性及耐剪切性,无皮肤刺激性,适用于凝胶及膏霜。另外,采用Box-Behnken响应面法,以多元二次方程来拟合因素和效应值之间的函数关系,优化所得脂质体凝胶剂的稳定性良好。

本研究采用紫外检测法以总黄酮含量为指标考察脂质体包封率,在后续建立脂质体凝胶剂质量标准时,考虑完善含量测定指标,结合活性进一步跟踪其具体活性成分的含量,提高质控水平。本研究制备脂质体凝胶剂载药量约为3.5mg/g,在此基础上课题组拟开展抗氧化活性、抗菌活性方面的系统研究,进一步完善乌拉草总黄酮脂质体凝胶剂的用药依据,并考察该制剂透皮吸收情况,为乌拉草总黄酮经皮制剂的开发、临床应用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王洪彪. 乌拉草黄酮化学成分分析及其抗氧化和抑菌活性研究 [D]. 长春: 吉林化工学院, 2020.
Wang H B. Study on the chemical constituents and antioxidant and bacteriostatic activities of flavonoids from *Carex meyeriana* Kunth [D]. Changchun: Jilin Institute of Chemical Technology, 2020.
- [2] 门乘百. 乌拉草保湿美白产品配方筛选及功能性评价 [D]. 长春: 吉林化工学院, 2020.
Men C B. Screening formula and functional evaluation of moisturizing and whitening products from *Carex Meyeriana* Kunth [D]. Changchun: Jilin Institute of Chemical Technology, 2020.
- [3] 杨志欣, 卞士嘉, 王闻文, 等. 苦参总黄酮脂质体凝胶剂

- 的制备工艺研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 2201-2206.
- Yang Z X, Bian S J, Wang W W, et al. Study on preparation of total flavone liposome gel of *Sophora flavescens* [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(11): 2201-2206.
- [4] 李越, 吴中宝, 杨艳玲, 等. Box-Behnken 响应面法优选红景天昔乳剂凝胶处方工艺并研究其对烫伤的治疗作用 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(4): 609-614, 635.
- Li Y, Wu Z B, Yang Y L, et al. Optimization of formulation of salidroside emulsion gel by box-behnken response surface methodology and pharmacodynamic study on wound healing [J]. Mod Chin Med, 2020, 22(4): 609-614, 635.
- [5] 吕希坤, 乐园, 张成桂. 美洲大蠊提取物柔性脂质体凝胶的制备及其性能研究 [J]. 高校化学工程学报, 2020, 34(5): 1221-1227.
- Lv X K, Le Y, Zhang C G. Preparation and properties of periplaneta americana extracts encapsulated with ultradeformable liposomal gel [J]. J Chem Eng Chin Univ, 2020, 34(5): 1221-1227.
- [6] 杨佳丽, 赵阳, 杜丽, 等. 马齿苋鲜品凝胶制备及其对小鼠湿疹的初步作用 [J]. 药学研究, 2019, 38(7): 378-381, 406.
- Yang J, Zhao Y, Du L, et al. Preparation of fresh *Portulaca oleracea* gel and its preliminary effect on eczema in mice [J]. J Pharm Res, 2019, 38(7): 378-381, 406.
- [7] 张志勤, 王栋, 韩国柱. 正交设计试验优选绿茶提取物脂质体的制备 [J]. 中国医药指南, 2018, 16(15): 43-44.
- Zhang Z Q, Wang D, Han G Z. Preparation of green tea extract liposomes by orthogonal design [J]. Guid China Med, 2018, 16(15): 43-44.
- [8] 阙慧卿, 陈洪, 彭华毅, 等. 雷公藤内酯醇纳米脂质体温敏凝胶的制备与鼻腔黏膜渗透性考察 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3517-3522.
- Que H Q, Chen H, Peng H Y, et al. Preparation of triptolide nano liposome thermosensitive gel and its penetrability through nasal mucosa [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(17): 3517-3522.
- [9] 崔雪惠, 陈世洪, 邱金娣, 等. 欧前胡素柔性脂质体凝胶的制备及质量评价 [J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1074-1079.
- Cui X H, Chen S H, Qiu J D, et al. Preparation and quality evaluation of imperatorin ultradeformable liposomes gel [J]. J China Pharm, 2020, 31(9): 1074-1079.
- [10] 范九梅. 构树叶醇提取物凝胶剂的制备和抗炎作用研究 [D]. 武汉: 湖北工业大学, 2018.
- Fan J M. Study on preparation and anti-inflammatory effect of alcohol extract gels from the leaves of *Artemisia argyi* L. [D]. Wuhan: Hubei University of Technology, 2018.
- [11] 孟佳敏. 新七白祛斑凝胶的制备工艺及质量标准研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- Meng J M. Study on preparation technology and quality standard of Xinqibai freckle removing gel [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2019.
- [12] 谷薇薇. Box-Behnken 响应面法优化芒果昔凝胶处方的研究 [J]. 中药材, 2019, 42(10): 2363-2366.
- Gu W W. Optimization of mangiferin gel formulation by Box-Behnken response surface methodology [J]. J Chin Med Mater, 2019, 42(10): 2363-2366.
- [13] Bi Y, Xia H X, Li L L, et al. Liposomal Vitamin D3 as an anti-aging agent for the skin [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(7): 311.

[责任编辑 兰新新]