

# 基于含水量-电导率拟合曲线模型优化丹参酮提取物微乳的研究

钟文嘉, 黄益穗, 刘灼波(广州中医药大学第一附属医院, 广东省中医临床研究院, 广州 510405)

**摘要:**目的 证实“含水量-电导率拟合曲线”模型测定微乳水包油(O/W)型相临界点的精确性,进一步使用该模型优化丹参酮提取物微乳。方法 以“含水量-电导率拟合曲线”模型确定微乳转变为O/W型的相临界点,根据微乳油相、总表面活性剂、水相占比,使用Origin 2021软件绘制伪三元相图,筛选成乳区域大的各相配比;以微乳的平均粒径、多分散系数(PDI)为考察指标,星点设计-响应面法优化微乳;采用高速离心和4、25℃下静置60 d,考察微乳的稳定性。结果 优化后的微乳处方为(含药油相为18.11%,聚山梨酯80为61.21%,1,2-丙二醇为20.68%,临界点含水量为64.29%), $K_m$ 为2.96,配制温度为27.4℃,不同实验条件下微乳的稳定性均良好。结论 “含水量-电导率拟合曲线”模型确定的O/W型相临界点精确性高,优化后的微乳稳定性好,达到了预期的研究目标。

**关键词:**星点设计-响应面法;目测法;“含水量-电导率拟合曲线”模型;丹参酮

doi:10.11669/cpj.2024.03.009 中图分类号:R944 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)03-0256-07

## Optimization Based on Water Content Conductivity Fitting Curve Model Study on Tanshinone Microemulsion

ZHONG Wenjia, HUANG Yisui, LIU Zhuobo(*The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Clinical Research Academy of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To verify the accuracy of the “water content-conductivity fitting curve” model for determining the critical point of microemulsion O/W phase, and to further use this model to optimize the microemulsion of tanshinone extract. **METHODS** The “water content-conductivity fitting curve” model was used to determine the phase critical point of microemulsion into O/W type. According to the proportion of microemulsion oil phase, total surfactant and water phase, the pseudo ternary was drawn using Origin 2021 software. The phase diagram was used to screen out the proportions of the larger milk-forming areas; the average particle size and PDI of the microemulsion were used as the inspection indicators, and the star point design-response surface method was used to optimize the microemulsion; high-speed centrifugation and standing at 4℃ and 25℃ for 60 days, to examine the stability of the microemulsion. **RESULTS** The optimized microemulsion formulation was (18.11% medicated oil phase, 61.21% Tween 80, 20.68% 1,2-propanediol, the water critical point is 64.29%),  $K_m$  was 2.96, preparation temperature was 27.4℃, under different experimental conditions, the stability of the microemulsion was good. **CONCLUSION** The O/W phase critical point determined by the “water content-conductivity fitting curve” model has high accuracy, and the optimized microemulsion has good stability, which achieves the expected research goals.

**KEY WORDS:** central composite design-response surface methodology; visual inspection method; “water content-conductivity fitting curve” model; tanshinone

丹参酮提取物(tanshinone, TAN)是丹参脂溶性部位主要有效成分的统称,具有良好的抗菌、消炎、止痛功效<sup>[1]</sup>,现代药理学研究表明,其具有抗细胞凋亡、抑制神经炎症等作用<sup>[2]</sup>。TAN水溶性差,制成传统的片剂、胶囊剂等口服不容易被吸收,制成水包油(O/W)型微乳后,不仅解决了口服不易吸收的问题,而且提高了其生物利用度<sup>[3]</sup>。微乳是油相,水相,表面、助表明活性剂按一定比例配制成的、粒径介于10~100 nm之间的热力学稳定体系<sup>[4]</sup>,微乳

的配制,相与相间转变的“临界点”的选定是关键。目前,关于微乳的报道<sup>[5-6]</sup>,大多是以“目测法”混浊到澄清作为微乳由油包水(W/O)型转变为O/W型的相临界点;国内已有学者证实<sup>[7-8]</sup>“含水量-电导率拟合曲线”模型比“目测法”作为相临界点的判断更为精确,由于该方法相比传统的“目测法”操作更为繁琐,一直没有被广泛使用。本研究采用目前微乳研究较为先进的检测手段(测平均粒径、多分散系数、生物透射电镜等),证实“含水量-电导率拟合曲

基金项目:广东省中医药局科研项目资助(20222054)

作者简介:钟文嘉,男,学士,主管中药师 研究方向:中药新药与制剂工艺研究 Tel:(020)36591401

线”模型相比“目测法”,测得的微乳由 W/O 型转变为 O/W 型相临界点更为精确,有助于扩大该方法的适用性和适应性,为中药微乳制剂的工业化发展提供借鉴,现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

Hitachi HT7700 型透射式电子显微镜(日本日立公司);MALVERN-Zetasizer Nano ZS90 型纳米粒径电位分析仪(英国马尔文公司);MS204S 分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司);DDS-11A 型数显电导率仪(上海雷磁创意仪器有限公司)等。

### 1.2 试药

丹参(批号:2201001,岭南中药饮片有限公司);肉豆蔻酸异丙酯(IPM,阿拉丁公司);油酸(OA)、油酸乙酯(EO);聚山梨酯 80(Tween 80)、十二烷基硫酸钠(SDS)、聚乙二醇 400(PEG400)、1,2-丙二醇、聚氧乙烯化蓖麻油(RH40)均为分析纯;纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 TAN 工艺设定

查阅文献[9-11],TAN 脂溶性强且受热不稳定,本研究通过前期实验摸索,设定的 TAN 提取工艺为:添加丹参药材 10 倍量的体积分数 95% 的乙醇作为提取溶剂,提取温度设定为 80 ℃,提取时间设定为 2 h。具体操作如下:将丹参药材饮片粗碎后过 50 目筛,备用,另取圆底烧瓶,加入粗碎后的丹参药材和体积分数 95% 乙醇,浸泡 1 h,置恒温水浴锅提取,药液经过滤后使用旋转蒸发器回收乙醇,将获得的浸膏置真空干燥箱,(-0.08 MPa,60 ℃)下干燥至恒重,粉碎,过 100 目筛,备用。

### 2.2 “目测法”和“含水量-电导率拟合曲线”模型比较

**2.2.1 “目测法”和“含水量-电导率拟合曲线”操作方法** 目前,有文献关于微乳相临界点的选定还是基于“目测法”,即体系“由混浊至澄清”或者“由澄清变混浊再变澄清”<sup>[12]</sup>作为微乳由 W/O 型转变为 O/W 型的相临界点。国内外已有报道,建立微乳的“含水量-电导率拟合曲线”模型,当电导率获得最大值时,对应的含水量即为微乳由 W/O 型转变为 O/W 型的相临界点(图 1 处方 A 电导率值顶点)<sup>[13]</sup>。为验证该理论的可靠性及适用性,预试验中选定了 3 个实验室摸索出的稳定空白微乳,在此

基础上分别采用“目测法”和“含水量-电导率拟合曲线”模型,分别测定空白微乳和含药微乳由 W/O 型转变为 O/W 型时的相临界点。操作方法如下:以处方 A(表 1)为例,“目测法”,将表面活性剂、助表面活性剂、油相按比例混匀,配成微乳原液 10 g,再缓慢添加纯化水、搅拌、观察,当溶液由混浊变为澄清,记录添加纯化水的量,以此作为微乳完全转变为 O/W 型的相临界点;“含水量-电导率拟合曲线”模型,将表面活性剂、助表面活性剂、油相按比例混匀,配成微乳原液 10 g,每次添加 0.5 g 的纯化水,600 r·min<sup>-1</sup>下搅拌 20 s,测电导率,记录,重复上述操作,直至含水量为 80%,将获得的含水量-电导率值通过 Excel 软件绘制“含水量-电导率拟合曲线”模型,将电导率最大值对应的含水量作为微乳完全转变为 O/W 型的相临界点。将上述 2 种方法获得的 O/W 型临界点含水量,各自重新配制微乳,将获得的微乳,各取适量,纯化水稀释 100 倍后,测平均粒径、多分散系数(PDI)。

**2.2.2 “目测法”和“含水量-电导率拟合曲线”模型考察微乳** 按“2.2.1”项下的方法,先由 1 人分别使用“目测法”和“含水量-电导率拟合曲线”模型测微乳完全转变为 O/W 型时的相临界点;接着,剩余 2 人参考上述操作方法各自单独完成实验,最后将 3 人获得的不同相临界点的结果取均值。结果见表 1,可见,“目测法”测定的 O/W 型相临界点比“含水量-电导率拟合曲线”模型靠前,平均粒径和 PDI 则“目测法”整体大于“含水量-电导率拟合曲线”模型,将处方 A-F 的微乳各取适量,分别滴入苏丹试剂和亚甲基蓝试剂,静置 10 min,可见亚甲基蓝扩散速度明显大于苏丹,表明上述微乳均为 O/W 型微乳。以上实验证实了“目测法”确定的临界点不是真正的 O/W 型微乳的相临界点,此时,体系尚处于 W/O 和 O/W 双连续相型,而“含水量-电导率拟合曲线”模型测得微乳的相临界点更加精确,验证了使用“含水量-电导率拟合曲线”模型研究丹参酮提取物的可行性。由图 1 可见,起始阶段,微乳的电导率随着含水量的增加先缓慢、后迅速攀升,说明起始阶段,大量油相存在,导电性差,随着含水量的增加,带电的液滴增加了碰撞的机会,体系导电性增加但增加较为缓慢,当含水量到达渗透阈值后,体系带电液滴碰撞的机会显著上升从而导电性增加迅速,当导电性到达峰值后,随着含水量的增加,带电液滴由于被稀释,碰撞机会开始减少从而导电性下降。

表 1 “目测法”和“含水量-电导率拟合曲线”模型比较结果

Tab. 1 Comparison of “visual method” and “water content-conductivity fitting curve” model

Prescription	Prescriptions composition Oil + surfactant + cosurfactant + water(g)	Visualization			Conductivity-water content curve		
		Critical moisture content/%	Particle size /nm	PDI	Critical moisture content /%	Particle size /nm	PDI
A	0.5OA + 6.3Tween80 + 3.2propanediol	59.18	22.68	0.141	69.23	18.82	0.122
B	1.0IPM + 4.5RH40 + 4.5PEG400	56.62	27.06	0.172	67.21	25.79	0.153
C	0.9OA + 6.8RH40 + 2.3dehydrated alcohol	62.96	26.19	0.157	73.33	23.81	0.139
D	0.3TAN + 0.2OA + 6.3Tween80 + 3.2propanediol	64.29	23.84	0.167	72.60	20.43	0.151
E	0.3TAN + 0.7IPM + 4.5RH40 + 4.5PEG400	60.78	35.59	0.213	71.43	28.62	0.196
F	0.3TAN + 0.6OA + 6.8RH40 + 2.3 dehydrated alcohol	65.52	29.64	0.191	74.36	25.31	0.180

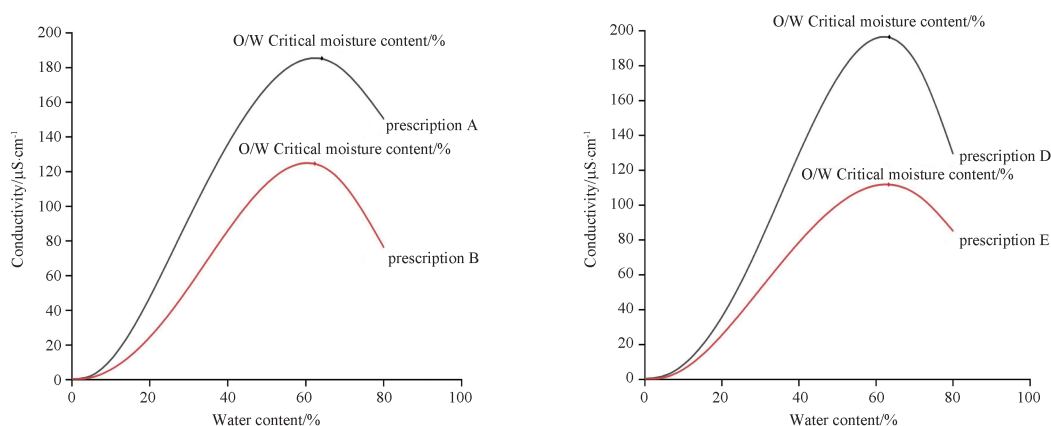


图 1 空白微乳和含药微乳的含水量-电导率曲线

Fig. 1 The water content-conductivity curves of blank microemulsion and drug-containing microemulsion

### 2.3 油相、表面、助表面活性剂的筛选

将 TAN 和 OA 按照 1:1, 1:2, 1:3……1:n 的比例, 分别搅拌、超声 1 h 助溶, 观察混合效果, 筛选出 TAN 已完全溶解的澄清透明溶液, 测得 TAN 在该溶剂中的最大溶解比(即溶质不变, 溶剂越小); 按上述方法, 分别测定 TAN 在 IPM、EO、RH40 等中的最大溶解比, 结果见表 2, 最佳油相为 OA, 表面活性剂为 Tween80、助表面活性剂为 1,2-丙二醇。

表 2 丹参酮(TAN)提取物在各辅料中的最大溶解比

Tab. 2 The maximum dissolution ratio of TAN

Type	Accessories	Maximum dissolution ratio
Oil	OA	1:8
	IPM	1:11
	EO	1:9
Surfactant	RH40	1:7
	Tween80	1:5
	SDS	1:8
Cosurfactant	PEG400	1:9
	Propanediol	1:7
	Dehydrated alcohol	1:10

### 2.4 $K_m$ 值的选定

按“2.3”项方法, 选定 TAN-OA = 1:8 的比例配制含药油相, 备用。采用固定  $K_m$  (表面活性剂与助表面活性剂的质量比) 为 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 按含药油相、总表面活性剂比为 1:9, 9:1, 2:8, 8:2, 3:7, 7:3, 4:6, 6:4, 5:5, 配成 10 g 的微乳原液, 具体操作方法如下: 将表面活性剂、助表面活性剂在  $(25 \pm 1)^\circ\text{C}$  下,  $600 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  磁力搅拌均匀, 再加入含药油相  $600 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  搅拌 10 min, 40 KHz 超声 10 min, 然后, 滴入 0.5 g 的纯化水,  $600 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  搅拌 20 s, 测定电导率, 记录, 重复上述操作, 直至微乳含水量为 80% 时, 将获得的含水量-电导率值通过 Excel 软件绘制“含水量-电导率拟合曲线”模型, 将电导率值的顶点对应的含水量作为微乳 O/W 型的相临界点, 以该临界点重新配制微乳, 将获得的微乳, 纯化水稀释 100 倍后测平均粒径、PDI, 平均粒径在 10 ~ 100 nm 之间为合格微乳, 此外, 静置 24 h 后观察微乳是否出现分层, 分层的微乳处方予以剔除, 剩余合格的微乳处方, 使用软件 Origin 2021 建立伪三元相图, 见图 2。

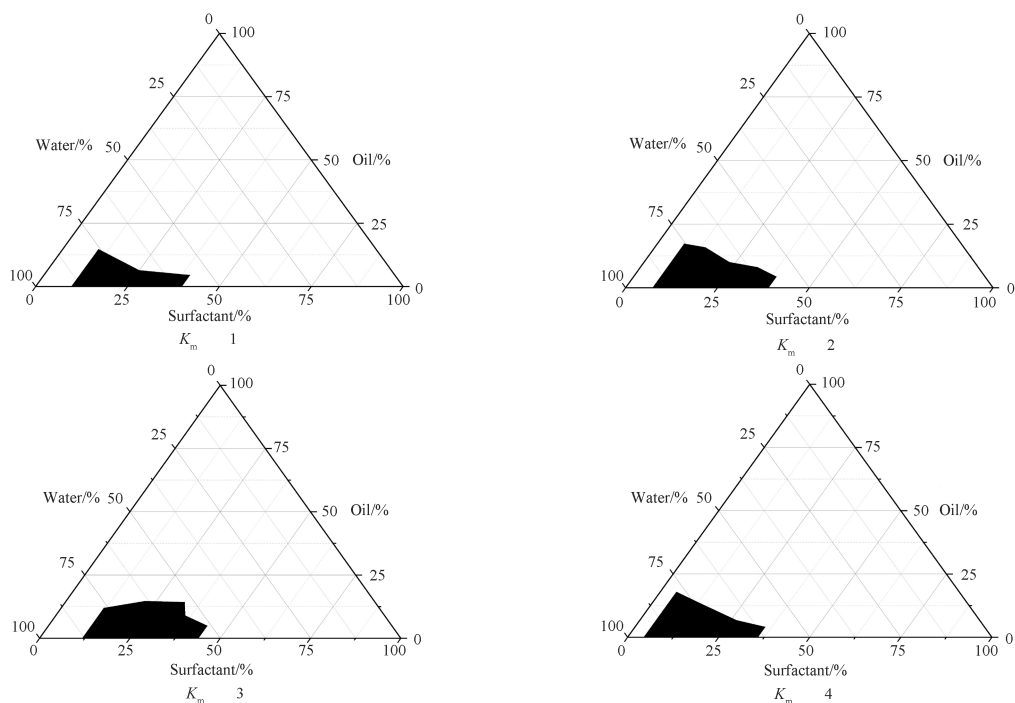


图2 不同  $K_m$  的微乳伪三元相图

Fig. 2 Pseudo-ternary phase diagrams of microemulsion with different  $K_m$

## 2.5 星点设计-响应面法工艺筛选

**2.5.1 单因素考察** 星点设计因素水平见表3。“2.4”项下的结果表明,  $1:1 < K_m < 4:1$  可以获得较大的微乳区域,故最大  $K_m$  选定为4,最小  $K_m$  选定为1;其次,含药油相  $< 10\%$  时,微乳的载药量偏小,含药油相  $> 50\%$  时,容易形成凝胶,难于获得合格微乳(平均粒径介于  $10 \sim 100$  nm),故含药油相最大选定为  $50\%$ ,最小选定为  $10\%$ ;最后,实验过程中发现温度对微乳的成乳有一定的影响,适当提高温度可以减少乳化时间,但过高的温度可能破坏微乳的稳定性且容易出现气泡分散在微乳体系中,因此选定最低配制温度为室温 ( $25 \pm 1$ )  $^{\circ}\text{C}$ ,最高配制温度为 ( $37 \pm 1$ )  $^{\circ}\text{C}$ 。

表3 不同考察因素下星点设计因素水平表

Tab. 3 Factor level setting of central composite experimental design with different inspection factors

Level	Examining factors		
	A (Oil)/%	B ( $K_m$ )	C (Temperature)/ $^{\circ}\text{C}$
-1.682	10	1	25
-1	18.11	1.61	27.4
0	30	2.5	31
1	41.89	3.39	34.6
1.682	50	4	37

**2.5.2 工艺设计和结果** 使用软件 Design-Expert 12.0 对表3的考察因素进行星点设计-响应面法工艺设计,结果见表4,根据表4的工艺组合配制微乳,将得到的实验结果分别进行方差分析,结果见表5~6。

表4 不同考察因素下筛选工艺和结果

Tab. 4 Experimental design and results with different inspection factors

Sample	A/ (Oil)/%	B/ ( $K_m$ )	C/ (Temperature)/ $^{\circ}\text{C}$	Particle Size /nm	PDI
1	18.11	1.61	27.4	22.48	0.096
2	41.89	1.61	27.4	41.37	0.184
3	18.11	3.39	27.4	19.32	0.076
4	41.89	3.39	27.4	46.31	0.236
5	18.11	1.61	34.6	23.31	0.092
6	41.89	1.61	34.6	26.63	0.177
7	18.11	3.39	34.6	21.61	0.078
8	41.89	3.39	34.6	49.22	0.263
9	10	2.5	31	15.32	0.062
10	50	2.5	31	30.62	0.216
11	30	1	31	36.91	0.129
12	30	4	31	44.58	0.185
13	30	2.5	25	32.64	0.073
14	30	2.5	37	26.49	0.091
15	30	2.5	31	29.86	0.084
16	30	2.5	31	28.66	0.071
17	30	2.5	31	28.42	0.092
18	30	2.5	31	30.69	0.086
19	30	2.5	31	33.67	0.099
20	30	2.5	31	33.96	0.102

表5 不同考察因素下平均粒径的方差分析

Tab. 5 Results of ANOVA of the average particle size with different inspection factors

Source	Sum of squares	Freedom	Mean square	F	P
Model	1 417. 29	9	157. 48	10. 53	0. 000 5
A	769. 92	1	769. 92	51. 46	<0. 000 1
B	92. 64	1	92. 64	6. 19	0. 032 1
C	26. 58	1	26. 58	1. 78	0. 212 1
AB	131. 14	1	131. 14	8. 77	0. 014 3
AC	27. 94	1	27. 94	1. 87	0. 201 7
BC	45. 65	1	45. 65	3. 05	0. 111 3
A <sup>2</sup>	109. 66	1	109. 66	7. 33	0. 022 0
B <sup>2</sup>	179. 16	1	179. 16	11. 97	0. 006 1
C <sup>2</sup>	2. 63	1	2. 63	0. 175 5	0. 684 1
Residual	149. 61	10	14. 96	-	-
Misfit term	120. 28	5	24. 06	4. 10	0. 073 8
Error	29. 33	5	5. 87	-	-
Total variance	1 566. 90	19	-	-	-

表6 不同考察因素下PDI的方差分析

Tab. 6 Results of ANOVA of PDI with different inspection factors

Source	Sum of squares	Freedom	Mean square	F	P
Model	0. 068 7	9	0. 007 6	21. 50	<0. 000 1
A	0. 044 2	1	0. 044 2	124. 58	<0. 000 1
B	0. 002 9	1	0. 002 9	8. 10	0. 017 3
C	0. 000 2	1	0. 000 2	0. 480 8	0. 503 8
AB	0. 003 7	1	0. 003 7	10. 42	0. 009 0
AC	0. 000 1	1	0. 000 1	0. 170 5	0. 688 4
BC	0. 000 2	1	0. 000 2	0. 563 6	0. 470 1
A <sup>2</sup>	0. 007 2	1	0. 007 2	20. 24	0. 001 1
B <sup>2</sup>	0. 011 9	1	0. 011 9	33. 42	0. 000 2
C <sup>2</sup>	0. 000 1	1	0. 000 1	0. 1910	0. 671 3
Residual	0. 003 5	10	0. 000 4		
Misfit term	0. 002 9	5	0. 000 6	4. 58	0. 060 2
Error	0. 000 6	5	0. 000 1		
Total variance	0. 072 2	19			

表5~6均显示模型具有极其显著性( $P < 0.01$ )、失拟项不具显著性( $P > 0.05$ ),表明该数学模型对真实情况的模拟得比较精确<sup>[14-15]</sup>,获得的响应面结果分析图见图3。分别对平均粒径、PDI的实验结果进行多元二次回归分析,得到公式1~2。

$$\text{平均粒径} = 30.871 + 7.508A + 2.605B - 1.395C + 4.049AB - 1.869AC + 2.389BC - 2.759A^2 + 3.526B^2 - 0.427C^2 \quad \text{公式(1)}$$

$$\text{PDI} = 0.088 + 0.057A + 0.015B + 0.003C + 0.022AB + 0.003AC + 0.005BC + 0.022A^2 + 0.029B^2 + 0.002C^2 \quad \text{公式(2)}$$

通过软件分析,得到最小平均粒径和PDI分别为18.53 nm、0.054,考虑到平均粒径对微乳工艺筛选的

影响程度大于PDI,最终确定最优组合为A/含药油相18.11%,B/ $K_m$ 为2.96,C/配制温度为27.4℃,对应的平均粒径为18.66 nm、PDI为0.080。

**2.5.3 最优组合验证** 对“2.5.2”项获得的最优组合(含药油相为18.11%,Tween80为61.21%,1,2-丙二醇为20.68%)进行3批次工艺验证,测得临界点含水量为64.29%。将制得的3批次微乳各取适量,稀释100倍后测平均粒径、PDI、Zeta电位,见表7,结果表明平均粒径、PDI和预测结果非常接近,说明筛选的工艺可靠,Zeta电位检测结果,表明3批次微乳均稳定,进一步验证了筛选工艺的可靠性。

## 2.6 微乳的外观形态和类型鉴定

**2.6.1** 取“2.5.3”项下微乳适量到铜网上,静置

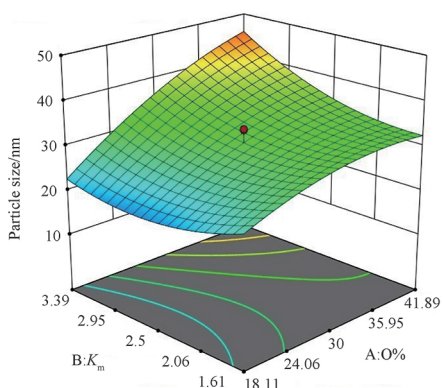


图3 考察因素 A、B 对粒径、PDI 的响应面分析图

Fig. 3 Response surface of A, B to particle size and PDI

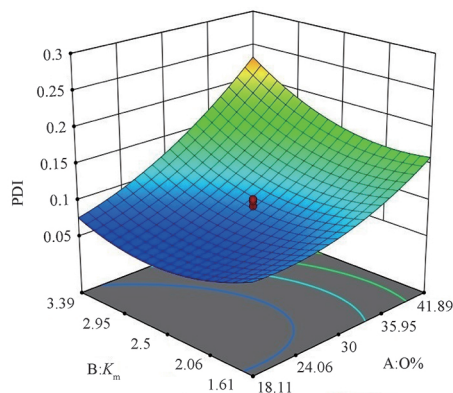


表7 丹参酮提取物微乳最优工艺的验证结果.  $n = 3$

Tab. 7 Results of optimal design with tanshinone microemulsion.  $n = 3$

Assessment indicators	Sample			$\bar{x}$	$s$
	1	2	3		
Average particle size/nm	18.11	18.72	17.94	18.26	0.41
PDI	0.083	0.087	0.077	0.082	0.05
Zeta potential/mV	-13.45	-13.63	-13.72	-13.60	0.14

10 min, 然后滤纸吸干并滴加 2% 的磷钨酸负染 10 min, 室温挥干, 最后使用生物透射电镜观察及拍摄微乳的形态, 可见透射电镜下的微乳圆整度好, 粒度均匀, 无大面积粘连, 见图 4。

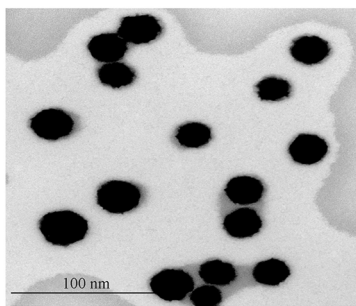


图4 最优丹参酮提取物微乳的电镜图

Fig. 4 Electron microscope graphs of the optimal tanshinone microemulsion

**2.6.2 微乳的类型鉴定** 取“2.5.3”项微乳适量, 分别滴入 10 滴苏丹试剂和亚甲基蓝试剂, 采用方式 A 静置 10 min、方式 B 超声 1 min, 可见亚甲基蓝扩散速度明显大于苏丹试剂, 苏丹试剂始终停留在液面, 表明该微乳为 O/W 型微乳, 见图 5。

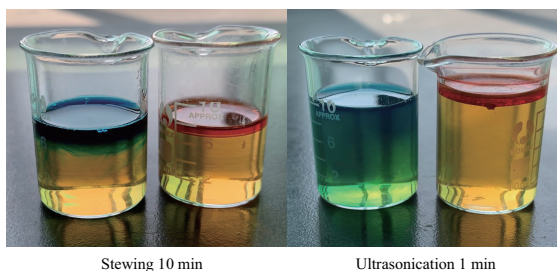


图5 最优丹参酮提取物水包油(O/W)型微乳鉴别图

Fig. 5 Microemulsion identification graph of O/W with the optimal tanshinone microemulsion

## 2.7 稳定性的考察

**2.7.1 不同转速的离心考察** 每次取“2.5.3”项微乳适量, 加入离心管, 分别进行 3 000、5 000  $r \cdot \min^{-1}$  离心 30 min, 试验样品平行 3 份, 结果未见微乳分层, 表明微乳的稳定性良好。

**2.7.2 不同温度的考察** 每次取“2.5.3”项微乳适量, 加入离心管并拧紧瓶盖, 分别于冰箱(4  $^{\circ}C$ )、室温(25  $^{\circ}C$ )下贮存 60 d, 2 种实验条件下, 样品平行 3 份, 实验结果取均值。结果表明: 2 种条件下微乳的外观均无明显变化, 4  $^{\circ}C$  下平均粒径由 17.94 nm 增加至 (18.51  $\pm$  0.12) nm、PDI 值由 0.077 增加至 (0.080  $\pm$  0.04); 25  $^{\circ}C$  下平均粒径由 17.94 nm 增加至 (20.67  $\pm$  0.19) nm, PDI 值由 0.077 增加至 (0.082  $\pm$  0.07), 表明微乳的稳定性良好。

## 3 讨论

目前, 微乳的报道关于“相临界点”的判断以“目测法”居多, 该方法受主观因素的影响很大, 难以达成统一的标准, 因此, 亟需寻找更为可靠的方式来确定“相临界点”。有报道提到建立“含水量-电

导率拟合曲线”模型确定“相临界点”<sup>[7-8]</sup>,但是前期的研究没有直观的指标来证实该模型的精确性,单纯使用电导率值的变化规律来证实其精确性,说服力不够。其次,“含水量-电导率拟合曲线”模型操作较“目测法”繁琐,因此,一直没有被广泛使用。当前,考察微乳最为直观、简便的方式还是测平均粒径和 PDI,本研究使用“目测法”“含水量-电导率拟合曲线”模型分别测得微乳的 O/W 型相临界点,通过比较 2 种方式制得微乳的平均粒径、PDI,证实了“含水量-电导率拟合曲线”模型关于 O/W 型相临界点的判断更为精确。此外,本研究采用了“最大溶解比”的方法,对油相,表面活性剂、助表面活性剂进行了筛选,该方法相比高效液相测药物溶解度的方法更为简便,虽然测量精度不如后者,但是能够满足筛选要求,可以将该方法加以推广。再者,实验过程中还发现温度较高(>40℃)时,微乳溶液中出现气泡的情况,提示实验者配制微乳的过程要控制好温度。此外,部分微乳静置 24 h 后,重新出现混浊、分层,这种情况对伪三元相图的绘制有一定的影响,要加以注意。最后,微乳的载药量小,对于中药微乳制剂的研发依旧是个难点,过高的载药量会造成微乳的平均粒径陡然增大,不利于其稳定性,因此,配制微乳不能一味地追求微乳的载药量,要开发稳定、可靠的中药微乳,必须对有效部位进行精制提纯,这给中药微乳的工业化推广带来一定的难度,本研究可对微乳的工业化发展提供一定的借鉴。

## REFERENCES

- [ 1 ] WANG J, LI P, PU S J. Content of Tanshinones in *Salvia miltiorrhiza* of different geographic origins and life cycles[J]. *J Guangzhou Med Univ*(广州医科大学学报),2021,49(5): 97-101.
- [ 2 ] WANG Z Y, SUN Y Y, DENG X Q, et al. Research progress on liposoluble constituents of tanshinone and their intervention mechanisms in ischemic stroke[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2022,53(4): 1181-1190.
- [ 3 ] ZHAO Y N, HAN Y F, LIANG J K, et al. Preparation of self-microemulsion of vanillin[J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2022,44(5): 1588-1593.
- [ 4 ] SUN W W, WANG X H, WANG Y H, et al. Preparation of ost-hole microemulsion by orthogonal test[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊),2015,33(7): 1713-1715.
- [ 5 ] WANG Y P, CHEN M, WANG X Z. Preparation and quality evaluation of avilamycin self-emulsifying microemulsion[J]. *Chin Pharm J*(中国药理学杂志),2017,52(20): 1848-1854.
- [ 6 ] ZHAO H R, ZHANG P, LIU S J, et al. Study on preparation technology of rutin self-microemulsifying system by pseudo-ternary phase diagram[J]. *China Pharm*(中国药师),2016,19(7): 1255-1258.
- [ 7 ] LI G H, ZHAO Z C, JIANG M Y, et al. Response surface optimization of honokiol self-microemulsifying drug delivery system and quality evaluation[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2022,53(2):362-371.
- [ 8 ] LI D T, ZHANG L J, TANG H M, et al. Application of conductivity-water content curve to research Guangdong *Vaccaria segetalis* extract as a model drug of O/W-type microemulsion[J]. *Chin J Hosp Pharm*(中国医院药学杂志),2016,36(1): 20-24.
- [ 9 ] LI Y, ZHAO Z C, LIN S Q, et al. Research progress of main chemical components and extraction and separation methods of *salvia miltiorrhiza* bge[J]. *Acta Chin Med Pharm*(中医药学报),2021,49(1):106-111.
- [ 10 ] HUANG D H. Study on extraction process optimization and activity of tanshinone from *Salvia miltiorrhiza*. [D]. Hefei: Anhui Agricultural University,2018.
- [ 11 ] HUANG R, PU Q R, REN G L, et al. Study on optimization of extraction technology of *salvia miltiorrhiza* percolation by multi-index comprehensive weighting scoring method[J]. *Yunnan J Tradit Chin Med Mater Med*(云南中医中药杂志),2018,39(2): 69-72.
- [ 12 ] MA S W, WANG Y J, CHEN C, et al. Optimize preparation of compound licorice microemulsion with D-optimal design[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志),2018,43(6): 1131-1138.
- [ 13 ] XIANG D W, TANG T T, PENG J H, et al. Comparison of conductivity-water content curve and visual methods for ascertainment of the critical water content of O/W microemulsions formation[J]. *Acta Pharm Sin*(药学报),2010,45(8): 1052-1056.
- [ 14 ] ZHANG J N, HU Y Q, ZHANG J W, et al. Preparation of the oral self-microemulsion by effective method of Box-Behnken response surface method[J]. *West China J Pharm Sci*(华西药学杂志),2018,33(4):359-363.
- [ 15 ] WANG L H, YING Z Q, SUN B B, et al. Optimization of processing technology of honey wheat bran based on Box-Behnken response surface methodology[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药),2021,52(12):3538-3543.

(收稿日期:2022-09-13)