基于“药辅合一”制备归桂自微乳载药系统Δ

李　燕[1*]，王　滨[1]，王慧凯[2]，高新富[1]，宫凯凯[3]，高俊玲[1]，丁长玲[4#]（1.滨州医学院附属医院药学部，山东 滨州 256603；2.滨州市中医院康复科，山东 滨州　256601；3.滨州医学院附属医院医学研究中心，山东 滨州 256603；4.滨州医学院附属医院国家药物临床试验机构，山东 滨州　256603）

中图分类号　R94；R283.6　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）18-2235-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.18.12

摘　要　目的　制备归桂（即当归-桂枝）自微乳载药系统（AC-SMEDDS），优化其处方并表征所得制剂。**方法**　以当归和桂枝的混合挥发油（以下简称“归桂混合挥发油”）为油相和模型药物，在乳化剂、助乳化剂筛选及两者质量比范围优化的基础上，以油相（归桂混合挥发油）占比、乳化剂与助乳化剂质量比为因素，挥发油含量、粒径、乳化时间的综合评分为指标，采用中心复合设计-效应面法优化处方；对优化后AC-SMEDDS的形态、粒径、载药量和包封率、稳定性等参数进行表征。**结果**　AC-SMEDDS的最优处方为油相占比30%、乳化剂（EL-40）与助乳化剂（乙醇）质量比9∶1。验证实验表明，3批AC-SMEDDS的平均粒径为（148.33±1.53）nm，乳化时间为（18.44±0.11）s；综合评分为0.68，与预测值（0.70）的相对误差为2.86%。按最优处方所制AC-SMEDDS为淡黄色，均匀、澄清液体，透射电镜下可见边缘半透明的球形微粒；以藁本内酯、桂皮醛计，载药量分别为（7.58±0.03）、（4.17±0.01）mg/g，包封率分别为（93.25±0.01）%、（88.89±0.02）%；10 000 r/min离心5 min或4、25 ℃下放置7 d均无分层或沉淀产生，藁本内酯、桂皮醛含量稳定；以水稀释50、100、200倍对粒径均无明显影响。**结论**　成功制备了AC-SMEDDS并优化了其处方，所得制剂的稳定性良好。

关键词　药辅合一；归桂自微乳载药系统；处方优化；中心复合设计-效应面法

Preparation of *Angelica-Cinnamomum* self-microemulsion drug delivery system based on the concept of “unification of drugs and excipients”

LI Yan[1], WANG Bin[1], WANG Huikai[2], GAO Xinfu[1], GONG Kaikai[3], GAO Junling[1], DING Changling[4]（1. Dept. of Pharmacy, Binzhou Medical University Hospital, Shandong Binzhou 256603, China; 2. Dept. of Rehabilitation, Binzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong Binzhou 256601, China; 3. Medical Research Center, Binzhou Medical University Hospital, Shandong Binzhou 256603, China; 4. National Drug Clinical Trial Agency, Binzhou Medical University Hospital, Shandong Binzhou, 256603, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To prepare *Angelica-Cinnamomum*（*Angelica sinensis-Cinnamomum cassia*）self-microemulsion drug delivery system（AC-SMEDDS）, and to optimize its formulation and characterize its preparation. **METHODS** Using *Angelica-Cinnamomum* mixed volatile oil as oil phase and model drug, on the basis of selecting emulsifier and co-emulsifier and the optimization of their mass ratio range, the formulation was optimized with central composite design-response surface methodology using the ratio of oil phase（*Angelica-Cinnamomum* mixed volatile oil）, mass ratio of emulsifier and co-emulsifier as factors, the comprehensive score of volatile oil content, particle size and emulsifying time as index. Morphology, particle size, drug loading, entrapped efficiency and stability of optimized AC-SMEDDS were characterized. **RESULTS** The optimum formulation of AC-SMEDDS contained the ratio of oil phase was 30%, and the mass ratio of emulsifier（EL-40）and co-emulsifier（ethanol）was 9∶1. Results of validation tests showed that the average particle size of AC-SMEDDS was（148.33±1.53）nm, and emulsifying time was（18.44±0.11）s. The comprehensive score was 0.68, relative deviation of which from the predicted value（0.70）was 2.86%. AC-SMEDDS prepared by optimal formulation was faint yellow, uniform and transparent liquid, and spherical particals with translucent edge were observed under transmission electron microscope. Calculated by ligustilide and cinnamaldehyde, the drug loading was（7.58±0.03）and（4.17±0.01）mg/g, and entrapped efficiency was（93.25±0.01）% and（88.89±0.02）%, respectively. No stratification or precipitation occurred after centrifugation at the speed of 10 000 r/min or placing within 7 days at 4 and 25 ℃. The contents of ligustilide and cinnamaldehyde were stable. Its particle size had no significant change after 50, 100 and 200 times dilution by purified water. **CONCLUTIONS** AC-SMEDDS is prepared successfully and

Δ **基金项目** 山东省卫生健康委员会中医药科技发展计划项目（No.2019-0520）

＊**第一作者** 主管中药师。研究方向：中药新剂型的开发。电话：0543-3257550。E-mail：guoyupeng001@126.com

通信作者 主任药师。研究方向：中药新剂型的开发。电话：0543-3258371。E-mail：dingling256603@163.com

its formulation is optimized. The stability of the preparation is good.

KEYWORDS unification of drugs and excipients; *Angelica-Cinnamomum* self-microemulsion drug delivery system; formulation optimization; central composite design-response surface methodology

当归为伞形科植物当归 *Angelica sinensis*（Oliv.）Diels的干燥根，桂枝为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl的干燥嫩枝。当归行气养血，与桂枝温阳化气相须为用，可除寒湿、止痹痛[1]。痹证是由风、寒、湿侵袭机体而致脉络闭阻，久之滞于血脉经络，从而引起的以肢体关节及肌肉酸痛、麻木、屈伸不利等为主症的一类病症，其治疗以温补气血为主，核心用药包括桂枝、当归、炙甘草等药材[2-3]。有学者通过分析古今医案中桂枝类方剂的配伍规律发现，该类方剂治疗关节疼痛的核心药对包括桂枝-当归、桂枝-附子、桂枝-甘草[1]。

当归、桂枝的主要药效物质为挥发油[4-5]。挥发油在常温下不稳定，且易在制剂过程中损失，而开发成适宜剂型则可有助于提高挥发油的稳定性[6]。自微乳载药系统（self-microemulsion drug delivery system，SMEDDS）由油相、乳化剂和助乳化剂以适宜比例混匀后自发形成，具热力学稳定、黏度低、高速离心、无相分离等特点，可增大挥发油的溶解度，提高其稳定性[7]。

“药辅合一”即“药之为辅”，指部分中药可通过利用其形、色、气、味等理化特性和助悬、分散、吸附、助磨、增稠等功能特性来作为辅料以辅助制剂的成型与稳定[8]。本课题组前期研究发现，当归、桂枝饮片等量混匀后提取的挥发油（以下简称“归桂混合挥发油”）可作为SMEDDS的油相。基于此，本研究拟将归桂混合挥发油同时作为油相和模型药物，制备归桂自微乳载药系统（*Angelica-Cinnamomum* SMEDDS，AC-SMEDDS），优化其处方并表征所得制剂，为研发相关新剂型和扩大中药挥发油应用途径提供思路。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有LC-20AT型高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司）、HT7700型透射电镜（日立Hitachi公司）、Matersizer 3000型激光粒度分析仪（英国Malvern有限公司）等。

1.2 主要药品与试剂

当归饮片（批号20210310）、桂枝饮片（批号20210123）均购自亳州市甄药源中药科技有限公司，经滨州市中医院妇产科王君教授鉴定分别为伞形科植物当归 *A. sinensis*（Oliv.）Diels的干燥根和樟科植物肉桂 *C. cassia* Presl的干燥嫩枝。

藁本内酯对照品（批号B20492，纯度≥98%）、桂皮醛对照品（批号B21481，纯度≥98%）均购自上海源叶生物科技有限公司；蓖麻油聚氧乙烯（40）醚（EL-40，批号090000001100）购自临沂绿森化工有限公司；氢化蓖麻油聚氧乙烯（40）醚（CO-40，批号089618007420）、聚乙二醇400（PEG400，批号089790003160）均购自山东优索化工科技有限公司；聚氧乙烯40氢化蓖麻油（RH-40，批号100589021004）购自江苏省海安市石油化工厂；丙二醇（PG，批号100420190303）、聚山梨酯80（TW-80，批号101720191103）均购自湖南尔康制药股份有限公司；乙醇（批号20200929）购自国药集团化学试剂有限公司；乙腈为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 归桂混合挥发油和当归、桂枝挥发油的制备

将当归、桂枝饮片粉碎，取粗粉等量混匀，加10倍量水，浸泡100 min，以水蒸气蒸馏法提取5 h[9]，即得归桂混合挥发油（得率为0.417%）。同法制得当归挥发油、桂枝挥发油（得率分别为0.381%、0.472%）。

2.2 AC-SMEDDS、当归挥发油-SMEDDS、桂枝挥发油-SMEDDS的制备

取处方量的归桂混合挥发油，置于含混合乳化剂（乳化剂和助乳化剂以一定质量比混合）的具塞西林瓶中，以400 r/min搅拌至形成均匀、澄清且流动性好的淡黄色溶液，即得AC-SMEDDS。取处方量的当归挥发油或桂枝挥发油，同法处理，即得当归挥发油-SMEDDS、桂枝挥发油-SMEDDS。

2.3 藁本内酯的含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱条件参考文献[10]：以Waters Symmetry C_{18}（4.6 mm×150 mm，5 μm）为色谱柱，以乙腈-水（63∶37，*V*/*V*）为流动相；柱温为25 ℃；流速为1 mL/min；检测波长为326 nm；进样量为10 μL。

2.3.2 溶液的制备 （1）取藁本内酯对照品20 mg，用乙腈溶解并定容于2 mL量瓶中，制得藁本内酯质量浓度为10 mg/mL的对照品储备液。（2）取“2.2”项下AC-SMEDDS（乳化剂为EL-40，助乳化剂为乙醇，两者质量比为9∶1）适量，以10 000 r/min离心5 min，取上清液0.1 g，加乙腈定容于10 mL量瓶中，即得供试品溶液。（3）取“2.2”项下桂枝挥发油-SMEDDS适量，按“2.3.2（2）”项下方法制备阴性溶液。

2.3.3 方法学考察 参照2020年版《中国药典》（四部）相关要求进行专属性、线性关系考察和精密度、稳定性、重复性、加样回收率试验[9]。结果显示，供试品中藁本内酯色谱峰与相邻色谱峰的分离度均大于1.5，且阴性溶

液对测定无干扰（图略）；藁本内酯的回归方程为y=18 283.01x－329 124.40（R^2=0.999 7），其检测质量浓度的线性范围为25～125 μg/mL；精密度、稳定性（12 h）、重复性、加样回收率试验的RSD均小于2%。

2.4 桂皮醛的含量测定

2.4.1 色谱条件 色谱条件参考文献[11]：以Waters Symmetry C_{18}（4.6 mm×250 mm，5 μm）为色谱柱，以乙腈-0.1%磷酸溶液（34∶66，V/V）为流动相；柱温为25 ℃；流速为1 mL/min；检测波长为290 nm；进样量为10 μL。

2.4.2 溶液的制备 （1）取桂皮醛对照品20 mg，用乙腈溶解并定容于2 mL量瓶中，制得桂皮醛质量浓度为10 mg/mL的对照品储备液。（2）供试品溶液的配制同“2.3.2（2）”项。（3）取当归挥发油-SMEDDS适量，按“2.3.2（3）”项下方法制备阴性溶液。

2.4.3 方法学考察 参照2020年版《中国药典》（四部）相关要求进行专属性、线性关系考察和精密度、稳定性、重复性、加样回收率试验[9]。结果显示，供试品中桂皮醛色谱峰与相邻色谱峰的分离度均大于1.5，且阴性溶液对测定无干扰（图略）；桂皮醛的回归方程为y=61 936.90x+906 046.75（R^2=0.999 8），其检测质量浓度的线性范围为20～140 μg/mL；精密度、稳定性（8 h）、重复性、加样回收率试验的RSD均小于2%。

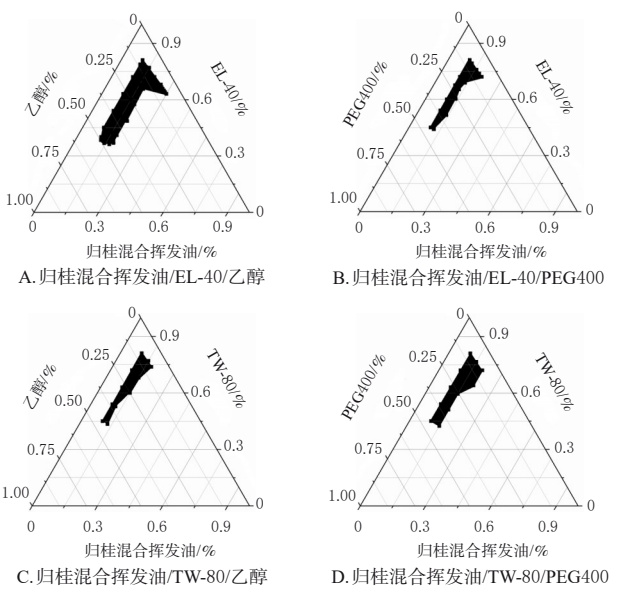
2.5 乳化剂和助乳化剂的筛选

2.5.1 乳化剂和助乳化剂的初筛 取“2.1”项下归桂混合挥发油0.5 g，与不同乳化剂（EL-40、TW-80、CO-40、RH-40）或助乳化剂（乙醇、PEG400、PG）1 g混合，分别置于具塞西林瓶中，涡旋混匀24 h，以10 000 r/min离心5 min，取上清液0.1 mL，用乙腈定容于10 mL量瓶中，即得归桂混合挥发油溶于不同辅料的样品溶液。取上述样品溶液，分别按“2.3”“2.4”项下方法测定藁本内酯、桂皮醛的含量并按下式计算两者溶解度：溶解度＝藁本内酯或桂皮醛的质量（mg）/溶剂体积（mL）。取溶解度大者为目标辅料，每份样品重复3次。结果（表1）显示，藁本内酯在各辅料中的溶解度依次为乙醇＞PEG400＞EL-40＞TW-80＞CO-40＞PG＞RH-40，桂皮醛在各辅料中的溶解度依次为EL-40＞TW-80＞乙醇＞RH-40＞PEG400＞CO-40＞PG，故初步确定EL-40、TW-80为待选乳化剂，乙醇、PEG400为待选助乳化剂。

2.5.2 乳化剂与助乳化剂质量比的筛选 固定归桂混合挥发油、混合乳化剂[乳化剂和助乳化剂的质量比分别为9∶1、8∶2、7∶3、6∶4、5∶5]的总质量为1 g，涡旋混匀，加水100 mL，考察归桂混合挥发油与混合乳化剂质量比为1∶9、2∶8、3∶7、4∶6、5∶5时各体系的分散情况，绘制归桂混合挥发油/EL-40/乙醇、归桂混合挥发油/EL-40/PEG400、归桂混合挥发油/TW-80/乙醇、归桂混合挥发油/TW-80/PEG400的伪三元相图（可形成自微乳的区域用黑色表示）。结果（图1）显示，当以EL-40为乳化剂、乙醇为助乳化剂时，自微乳区域面积最大。同时笔者在前期研究中发现，当乳化剂和助乳化剂的质量比为1∶9、2∶8、3∶7、4∶6时，只能形成白色的乳浊液体系；而当两者质量比为9∶1、8∶2、7∶3、6∶4、5∶5时，则可形成均一、透明的微乳液。因此，本研究确定EL-40为乳化剂、乙醇为助乳化剂，并结合前期预实验结果进一步将两者质量比的优化范围缩小为15∶2～9∶1。

表1 归桂混合挥发油在不同辅料中的溶解度（$\bar{x}\pm s$，n=3）

辅料	藁本内酯/(mg/mL)	桂皮醛/(mg/mL)
EL-40	5.32±0.04	2.14±0.02
TW-80	4.19±0.02	1.77±0.01
RH-40	3.86±0.02	1.47±0.01
CO-40	4.17±0.01	0.78±0.01
乙醇	7.62±0.05	1.65±0.02
PEG400	5.76±0.02	1.32±0.01
PG	3.90±0.01	0.75±0.01



A.归桂混合挥发油/EL-40/乙醇 B.归桂混合挥发油/EL-40/PEG400
C.归桂混合挥发油/TW-80/乙醇 D.归桂混合挥发油/TW-80/PEG400

图1 不同体系的伪三元相图

2.6 AC-SMEDDS处方的优化

结合前期研究和上述实验结果，本研究进一步以油相（即归桂混合挥发油）占比（A）、乳化剂与助乳化剂质量比（B）为因素，以平均粒径（Y_1）、挥发油含量（即挥发油在AC-SMEDDS中的质量百分比，Y_2）、乳化时间（Y_3）为指标[12]，采用中心复合设计-效应面（central composite design-response surface methodology，CCD）法优化处方，具体因素与水平见表2。采用层次分析法构建判断矩阵并利用SPSSAU软件计算得Y_1、Y_2、Y_3的权重系数分别为0.29、0.57、0.14，同时得最大特征根为3，一致性比例因子为0（＜0.01），提示权重系数赋值合理[13]。按下式对各指标进行归一化处理：平均粒径的归一值（Y_{11}）＝（200－

Y_1)/200，挥发油含量的归一值(Y_{21})＝Y_2/31，乳化时间的归一值(Y_{31})＝(30－Y_3)/30(式中，各常数项为Y_1～Y_3实测最大值经取整后所得)；再按下式计算综合评分(Y)：$Y=Y_{11}\times0.29+Y_{21}\times0.57+Y_{31}\times0.14$，$Y$越大表示处方组成越理想[14]。结果见表3。

表2　AC-SMEDDS处方优化的因素与水平

水平	A/%	B/(g/g)	水平	A/%	B/(g/g)
−1.414	20.00	15:2	1	29.39	439:50
−1	21.61	193:25	1.414	31.00	9:1
0	25.50	33:4			

表3　AC-SMEDDS处方优化的实验设计与结果

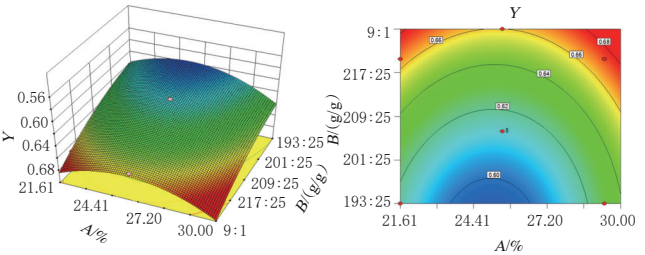
序号	A	B	Y_1/nm	Y_2/%	Y_3/s	Y
1	−1	−1	89.0	21.6	16.2	0.621
2	1	−1	149.6	29.4	25.5	0.634
3	−1	1	84.7	25.6	23.3	0.670
4	1	1	136.4	29.4	20.3	0.678
5	−1.414	0	71.5	20.0	8.8	0.653
6	1.414	0	151.2	31.0	24.3	0.667
7	0	−1.414	131.3	25.5	25.6	0.589
8	0	1.414	105.4	25.5	19.5	0.655
9	0	0	128.5	25.5	22.2	0.609
10	0	0	128.8	25.5	20.4	0.617
11	0	0	127.7	25.5	21.5	0.614
12	0	0	129.1	25.5	22.0	0.609
13	0	0	130.9	25.5	20.5	0.613

使用Design-Expert 8.0.6软件回归拟合，得二元二次回归方程为$Y=0.610+0.005A+0.023B-0.001AB+0.026A^2+0.007B^2$。同时，对其进行方差分析，结果(表4)显示，模型的P小于0.000 1，提示其拟合良好；失拟项的P为0.069 0，提示残差对优化结果的影响不明显；A、B、A^2、B^2均为显著项($P<0.05$)，表明考察因素与指标之间并非简单的线性关系。此外，本模型的精密度良好($R^2=0.975\ 5$)、变异系数较低(0.92%)，可较好地反映因素A、B与综合评分之间的关系。

表4　方差分析结果

来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	9.45×10^{-3}	5	1.89×10^{-3}	55.71	<0.000 1
A	2.08×10^{-4}	1	2.08×10^{-4}	6.14	0.042 4
B	4.34×10^{-3}	1	4.34×10^{-3}	127.99	<0.000 1
AB	6.25×10^{-6}	1	6.25×10^{-6}	0.18	0.680 6
A^2	4.79×10^{-3}	1	4.79×10^{-3}	141.24	<0.000 1
B^2	3.64×10^{-4}	1	3.64×10^{-4}	10.73	0.013 6
残差	2.37×10^{-4}	7	3.39×10^{-5}		
失拟项	1.90×10^{-4}	3	6.34×10^{-5}	5.37	0.069 0
纯误差	4.72×10^{-5}	4	1.18×10^{-5}		
总和	9.68×10^{-3}	12			

根据模型绘制效应面图和等高线图，考察两因素的交互作用。效应面图(图2A)显示，综合评分随乳化剂与助乳化剂质量比的增加呈非线性升高的趋势，且曲面较为平滑；随着油相占比的增加，综合评分先降低后升高；等高线图(图2B)显示，其曲线接近圆形，表明因素A、B之间的交互作用不明显。



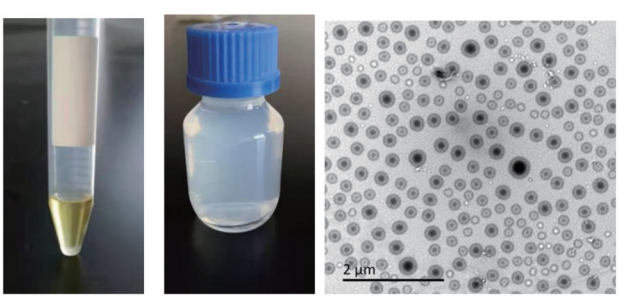
A. 效应面图　　B. 等高线图

图2　两因素交互作用的效应面图和等高线图

采用Design-Expert 8.0.6软件求解上述二元二次方程，得模型预测的最优处方为油相占比29.39%，乳化剂与助乳化剂质量比439:50。考虑到工业生产实际，本研究最终确定最优处方为油相占比30%，乳化剂(EL-40)与助乳化剂(乙醇)质量比9:1。按此条件平行制备3批AC-SMEDDS，测得平均挥发油含量为30%，平均粒径为(148.33±1.53)nm，乳化时间为(18.44±0.11)s；3批样品的综合评分为0.68，与预测值(0.70)的相对误差为2.86%，提示该处方可行。

2.7　AC-SMEDDS的质量评价

2.7.1　外观和微观形态观察　按“2.6”项下最优处方制备AC-SMEDDS，观察其外观和微观形态。结果显示，AC-SMEDD为淡黄色液体，略黏稠，均匀、澄清且流动性好(图3A)；加水稀释后，所得微乳液呈半透明状，均匀，带淡蓝色乳光(图3B)；将上述微乳液滴于碳膜铜网上，用2%磷钨酸溶液复染，置于透射电镜下观察，可见其微粒呈边缘半透明的球形，无粘连(图3C)。



A. AC-SMEDDS外观　B. 微乳液外观　C. AC-SMEDDS微观形态

图3　AC-SMEDDS的外观和微观形态

2.7.2　载药量和包封率的测定　取按最优处方所制的AC-SMEDDS 0.1 g，用乙腈定容于2 mL量瓶中，按“2.3”“2.4”项下方法测定其中藁本内酯、桂皮醛的含量并计算载药量：载药量＝制剂所含藁本内酯(或桂皮醛)的质量(mg)/制剂总质量(g)[9]。另取上述AC-SMEDDS 0.1 g，用水定容于2 mL量瓶中，以10 000 r/min离心5 min，取上清液0.4 mL，用乙腈定容于2 mL量瓶中，按“2.3”“2.4”项下方法测定其中藁本内酯、桂皮醛的含量并计算包封率：包封率＝微乳制剂包封的藁本内酯(或桂皮醛)的质量/微乳制剂中包封与未包封藁本内酯(或桂皮醛)的总量×100%[9]。样品重复测定3次。结果显示，分别

以藁本内酯、桂皮醛计，AC-SMEDDS的载药量为（7.58±0.03）、（4.17±0.01）mg/g，包封率为（93.25±0.01）%、（88.89±0.02）%。

2.7.3　稀释倍数对粒径的影响　取按最优处方所制的AC-SMEDDS 0.1 g，分别加水稀释50、100、200倍，涡旋混匀，用激光粒度分析仪测定粒径，重复3次。结果显示，各稀释样品的粒径均稳定于（149.01±1.03）nm。

2.7.4　稳定性考察　（1）离心稳定性考察：取按最优处方所制的AC-SMEDDS 0.1 g，加适量水，以10 000 r/min离心5 min。此过程中，未见沉淀或油滴析出。（2）初步稳定性考察：取按最优处方所制的AC-SMEDDS适量，分别于4、25 ℃密封保存，再于第0、1、3、5、7天时以10 000 r/min离心5 min，观察外观性状并按“2.3”“2.4”项下方法测定其中藁本内酯、桂皮醛含量。每样品重复测定3次。结果显示，在4或25 ℃下放置7 d内，各样品均为均匀、澄清的淡黄色液体，离心未见沉淀或油滴析出；藁本内酯、桂皮醛含量分别为（7.58±0.91）、（4.17±1.14）mg/g。

3　讨论

藁本内酯、桂皮醛为当归、桂枝挥发油发挥抗菌消炎作用的主要药效成分[4－5]，将两者作为AC-SMEDDS的指标性成分可全面反映制剂的质量。考虑到两者均为热不稳定成分，为验证水蒸气蒸馏法提取的可行性，本研究前期按“2.1”项下方法平行提取归桂混合挥发油3次，测得提取率的RSD为0.88%，藁本内酯、桂皮醛含量的RSD分别为0.71%、0.56%，提示水蒸气蒸馏法稳定、可行。

选择适宜的辅料是成功制备SMEDDS的关键。药用微乳所用辅料要求毒性低、乳化效果好，且亲水亲油平衡值高的乳化剂可促进微乳的形成[15]。本课题组前期在预实验中分别考察了归桂混合挥发油与等量RH-40、EL-40、TW-80、CO-40、乙醇、PEG400、PG、甘油混合后的体系状态，结果显示，归桂混合挥发油在甘油中的溶解度最低，故将该辅料剔除。

在此基础上，本研究以归桂混合挥发油为油相和模型药物，基于“药辅合一”理念制备了AC-SMEDDS，并对其处方进行了优化：首先，通过测定溶解度和绘制伪三元相图筛选出乳化剂（EL-40）和助乳化剂（乙醇），并得出两者质量比的优化范围为15∶2～9∶1。其次，以油相占比、乳化剂与助乳化剂质量比为因素，以SMEDDS稳定性评价重要指标（挥发油含量、粒径、乳化时间）的综合评分为指标，采用CCD法优化得其最优处方为油相占比30%、乳化剂与助乳化剂质量比9∶1。最后，对按最优处方所制AC-SMEDDS的质量进行初步评价，结果显示，以藁本内酯、桂皮醛计，其载药量分别为（7.58±0.03）、（4.17±0.01）mg/g，包封率为（93.25±0.01）%、（88.89±0.02）%，且样品稳定性良好。但由于时间有限，所制AC-SMEDDS的加速试验和长期稳定性试验有待于后续完善。

综上所述，本研究成功制备了AC-SMEDDS并优化了其处方，所得制剂的稳定性良好。

参考文献

[1] 谭政. 桂枝类方治疗痛证的配伍特点研究[D]. 昆明：云南中医药大学，2020.

[2] 王冰，杨鹏举. 黄帝内经素问[M]. 北京：学苑出版社，2014：545.

[3] 杨钊田. 温病学派代表医家痹证用药规律研究[D]. 北京：中国中医科学院，2015.

[4] 张贵君. 中药鉴定学[M]. 2版. 北京：科学出版社，2009：119.

[5] 肖培根. 新编中药志：第三卷[M]. 北京：化学工业出版社，2002：575.

[6] 王晓禹，吴国泰，杜丽东，等. 中药挥发油新型制剂及其质量控制的研究现状[J]. 中国药房，2021，32(20)：2551-2555.

[7] 仲粒，李小芳，刘罗娜，等. 自微乳技术在中药制剂中的应用及其固化研究进展[J]. 中药与临床，2019，10(增刊2)：53-58，64.

[8] 张定堃，傅超美，林俊芝，等. 中药制剂的“药辅合一”及其应用价值[J]. 中草药，2017，48(10)：1921-1929.

[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[S]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：233-234，475，480-483.

[10] 苗爱东，梁乾德，王升启. SPE-HPLC测定四物合剂中藁本内酯的含量[J]. 中成药，2005，27(6)：737-738.

[11] 许亚玲，罗曼，周兰，等. RP-HPLC法测定小建中片中桂皮醛的含量[J]. 中国药房，2012，23(32)：3044-3046.

[12] 赖章婷，丁海波，蒋且英，等. 水飞蓟宾过饱和自微乳给药系统的制备及体外质量评价[J]. 中草药，2019，50(17)：4091-4099.

[13] 郑淑晶，王佳，胡德，等. 桂枝芍药知母汤提取工艺的优化[J]. 中国药房，2022，33(2)：179-184.

[14] 陈绪龙，梁新丽，丁海波，等. 姜黄素过饱和自纳米乳的制备与体外质量评价[J]. 中国中药杂志，2020，45(15)：3672-3680.

[15] KALLAKUNTA V R，BANDARI S，JUKANTI R，et al. Oral self emulsifying powder of lercanidipine hydrochloride：formulation and evaluation[J]. Powder Technol，2012，221：375-382.

（收稿日期：2022-01-30　修回日期：2022-08-10）

（编辑：张元媛）