·中药工业·

沙棘籽油微乳的处方筛选及制备工艺研究△

韩立柱[1]，高欢[1]，胡坤霞[1]，汪芸兰[1]，唐志书[1]，宋逍[1]，段玺[2*]
1. 陕西中医药大学，陕西　咸阳　712046；
2. 陕西中医药大学 附属医院，陕西　咸阳　712000

［**摘要**］　**目的**：建立沙棘籽油微乳维生素 E 的含量测定方法，优化沙棘籽油微乳处方组成及其配比。**方法**：采用 HPLC 测定沙棘籽油在不同油相、乳化剂、助乳化剂中的溶解度；观察滴入水相后体系的外观形态变为澄清时的加水量，绘制伪三元相图，获得最佳处方组成；以乳化剂、油相和助乳化剂的用量百分比为自变量，沙棘籽油微乳中维生素 E 含量和沙棘籽油微乳的粒径为响应值，采用 Box-Behnken 响应面法优化沙棘籽油微乳最佳处方配比。**结果**：沙棘籽油微乳最佳处方组成及最佳处方配比为聚氧乙烯氢化蓖麻油（RH40）∶聚乙二醇-400（PEG400）∶肉豆蔻酸异丙酯（IPM）∶水 = 18∶6∶12∶64，维生素 E 质量浓度为 0.004 mg·mL^{-1}，粒径为 81.173 nm。**结论**：所建立的含量测定方法操作简便、准确；所制沙棘籽油微乳载药量较高，粒径较小，可显著增加沙棘籽油的溶解度，所得微乳稳定性好。

［**关键词**］　沙棘籽油；微乳；伪三元相图；Box-Behnken 响应面法；粒径
［**中图分类号**］　R282　　［**文献标识码**］　A　　［**文章编号**］　1673-4890（2020）12-2072-08
doi：10.13313/j.issn.1673-4890.20190916006

Study on Formulation and Preparation Technology of Sea Buckthorn Seed Oil Microemulsion

HAN Li-zhu[1], GAO Huan[1], HU Kun-xia[1], WANG Yun-lan[1], TANG Zhi-shu[1], SONG Xiao[1], DUAN Xi[2*]
1. *Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712046, *China*;
2. *Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712000, *China*

［**Abstract**］　**Objective**: To establish a method for the determination of vitamin E in sea buckthorn seed oil microemulsion and optimize the formulation and ratio of sea buckthorn seed oil microemulsion. **Methods**: HPLC method was used to determine the solubility of sea buckthorn seed oil in different oil phases, emulsifiers and co-emulsifiers. The amount of water added was measured as the appearance of the system to become clear after dripping water phase, and the pseudo-ternary phase diagram was drawn, and the optimal formula composition was obtained. With the percentage of emulsifier, oil phase and co-emulsifier as independent variables, vitamin E content and particle size of sea buckthorn seed oil microemulsion were the response values. Box-Behnken response surface method was used to optimize the optimal formula ratio of sea buckthorn seed oil microemulsion. **Results**: The optimal formulation and ratio of sea buckthorn seed oil microemulsion was polyoxyethylene hydrogenated castor oil∶polyethylene glycol-400∶isopropyl myristic acid∶water = 18∶6∶12∶64, the vitamin E content was 0.004 mg·mL^{-1}, the particle size was 81.173 nm. **Conclusion**: The method is simple and accurate for the determination of microemulsion of sea buckthorn seed oil. The prepared sea buckthorn seed oil has high drug loading and small particle size, which can significantly increase the solubility of sea buckthorn seed oil, and the obtained microemulsion has good stability.

［**Keywords**］　sea buckthorn seed oil; microemulsion; pseudo-ternary phase diagram; Box-Behnken response surface method; particle size

沙棘为胡颓子科酸刺属的灌木，别名醋柳、黑刺、酸刺。中国是最早利用沙棘资源的国家之一。早在公元 8 世纪，《四部医典》就已出现对沙棘医药用途的记载[1]。沙棘具有祛痰利肺、养

△［**基金项目**］　国家中医药管理局中药制剂三级实验室项目（1008）；陕西省中药基础与新药研究重点实验室项目（1008）；陕西省中药制药重点学科专项（1008）
*［**通信作者**］　段玺，主治医师，研究方向：临床检验诊断学；Tel：（029）32083572，E-mail：465038301@qq.com

胃健脾、活血祛瘀的药理功效[2]。沙棘籽油可从沙棘籽中提取，是棕红色或棕黄色的透明油状液体，为沙棘有效成分的浓缩物质，其中包含维生素 E、胡萝卜素、不饱和脂肪酸、黄酮类、酚类及甾体类等多种活性物质[3]，具有抗辐射、抗肿瘤、保护肝脏、调血脂、抗疲劳、增强人体免疫力、抗菌等特殊药理性能，并有促进伤口愈合、缓解冠心病和心绞痛等功效，也可用做化妆品美容基料[4-6]。

微乳是由药物、乳化剂、助乳化剂、油相、水相按照一定比例形成的粒径为 1 ~ 100 nm 的均相分散系统[7-8]。微乳简单来说可以分为 3 种类型，即水包油型微乳、油包水型微乳以及双连续相型微乳[9]。本研究通过 Box-Behnken 响应面法优化了水滴定法制备沙棘籽油微乳的方法，得到了沙棘籽油微乳的最佳处方组成和制备工艺。该方法制备的沙棘籽油微乳外观呈澄清或半透明状液体，提高了沙棘籽油的溶解度和生物利用度，为沙棘籽油微乳的制备工艺优化及其开发应用提供参考[10]。

1　仪器与试药

1.1　仪器

Ulti Mate 3000 型高效液相色谱仪（赛默飞世尔科技公司）；Zetasizer Nano ZS 型粒度分析仪（马尔文仪器公司）；Vortex-Genie2 型漩涡混合器（北京卓信宏业仪器设备有限公司）；CJB-DS 型磁力搅拌器（上海越众仪器设备有限公司）；800 型离心机（上海手术器械十厂）；SHZ-B 型恒温振荡器（国华仪器制造有限公司）；N-1300 型旋转蒸发器（东京理化器械株式会社）；600Y 型高速多功能粉碎机（永康市铂欧五金制品有限公司）；BSA224S 型分析天平（赛多利斯科学仪器有限公司）。

1.2　试药

维生素 E 对照品（批号：S26A7I20052，纯度 ≥ 97%）、肉豆蔻酸异丙酯（IPM，批号：Y17D10S106142）、棕榈酸异丙酯（IPP，批号：T18J10T80193）、聚氧乙烯氢化蓖麻油（RH40，批号：Y18A10S86157）、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯（批号：D04M11L109245）均来源于上海源叶生物有限公司；聚山梨酯-80（天津市科密欧化学试剂有限公司，分析纯）；聚乙二醇-400（PEG400，天津市科密欧化学试剂有限公司，分析纯）；甲醇（赛默飞世尔科技公司，色谱纯）；其余试剂为分析纯。

沙棘籽为山西吕梁野生沙棘，经陕西中医药大学药学院宋逍教授鉴定为胡颓子科植物沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. 的干燥成熟种子。

2　方法与结果

2.1　沙棘籽油的提取

沙棘籽挑选去除杂质，恒温干燥箱中干燥，粉碎机粉碎，过四号筛，备用。精密称取一定量沙棘籽粗粉，加入 10 倍量的石油醚，80 ℃水浴连续回流提取 6 h，回收溶剂，得棕黄色沙棘籽油液体[11]，备用。

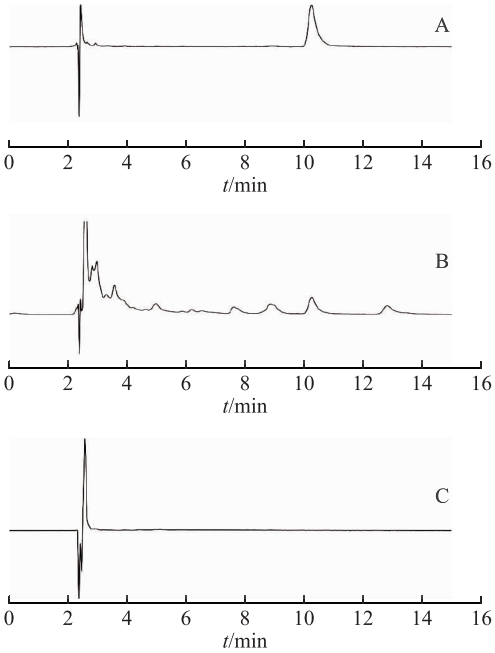
2.2　沙棘籽油维生素 E 含量测定

2.2.1　色谱条件　色谱柱：Agilent ZORBAX SB-C_{18}（250 mm × 4.6 mm，5 μm）；流动相：甲醇；检测波长：292 nm；流速：1.0 mL·min^{-1}；柱温：30 ℃[12-13]。

2.2.2　对照品溶液的制备　取维生素 E 对照品 20 mg 置于 25 mL 量瓶中，加无水乙醇稀释至量瓶刻度线，超声 20 min 混合均匀，再精密移取 10 mL 的浓溶液置于 50 mL 的量瓶中，加无水乙醇稀释至刻度线，超声 20 min 混合均匀。最终得到质量浓度为 0.16 mg·mL^{-1}的维生素 E 对照品溶液。

2.2.3　供试品溶液的制备　取沙棘籽油 5 g 置 50 mL 锥形瓶中，加入无水乙醇 20 mL，抗坏血酸 2 g，在 100 ℃加热条件下使沸腾；将 40 g 氢氧化钾溶于 50 mL 蒸馏水中，取 10 mL 氢氧化钾溶液加入至锥形瓶中，回流 30 min；待其冷却至室温后将其移入分液漏斗中，加入蒸馏水 50 mL，100 mL 乙醚提取，然后再用 50 mL 乙醚提取 2 次，最后将 3 次提取得到的乙醚液合并，用蒸馏水不断洗涤直至乙醚呈中性，然后加入无水硫酸钠 3.01 g，进行抽滤，除去其中不溶物，滤液在 80 ℃水浴微热蒸干，将残渣用无水乙醇溶解于 10 mL 量瓶中并稀释至刻度线，超声 20 min 使其分散均匀，用微孔滤膜滤过，取续滤液，得供试品溶液。

2.2.4　系统适用性试验　取无水乙醇、供试品溶液、对照品溶液各 10 μL，按照 **2.2.1** 项下色谱条件进行实验。结果表明，维生素 E 的保留时间约为 10.22 min，样品中维生素 E 与其他组分可以分离完全，无水乙醇对维生素 E 测定无影响，理论塔板数按维生素 E 色谱峰计均不低于 5000，符合规定，色谱图见图 1。



注：A. 对照品溶液；B. 供试品溶液；C. 溶剂。

图 1　维生素 E HPLC 图

2.2.5　线性关系考察　取制得的对照品溶液，加无水乙醇依次进行 2 倍稀释，按照 **2.2.1** 项下色谱条件测定，以含量为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y），进行线性回归。得到线性回归方程为 $Y = 53.533X + 0.300\,4$，$r = 0.999\,5$。表明维生素 E 质量浓度为 0.006 162 5 ~ 0.197 200 0 mg·mL^{-1}，线性关系良好。

2.2.6　精密度试验　取 **2.2.2** 项下对照品溶液，在 **2.2.1** 项下色谱条件下重复进样 6 次，记录维生素 E 的峰面积，并计算 RSD，结果 RSD 为 2.07%。

2.2.7　稳定性试验　取同一批供试品溶液，在室温下放置，分别于 0、2、4、8、12、16 h 进样 10 μL，依法测定。记录维生素 E 的峰面积并计算 RSD，结果 RSD 为 0.42%，表明样品溶液在室温放置 16 h 内基本稳定。

2.2.8　重复性试验　分别精密称取同一批样品 6 份，按照 **2.2.3** 项下的方法制备，依法测定峰面积值并用回归方程计算含量，结果维生素 E 的平均质量浓度为 0.026 4 mg·mL^{-1}，RSD 为 0.45%。

2.2.9　回收率试验　取 6 份已知含量的 5 g 供试品，置于 50 mL 圆底烧瓶，分别加入与样品中待测成分含有量相当的对照品，按照 **2.2.3** 项下方法进行供试品制备，依法测定，结果见表 1。维生素 E 的平均回收率为 99.87%，RSD 为 2.93%。

表 1　维生素 E 加样回收试验结果（$n = 6$）

称样量/mL	已知量/mg	对照品加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
2	0.025 5	0.026 6	0.054 4	104.5	99.87	2.93
2	0.025 1	0.026 6	0.049 5	95.8		
2	0.025 8	0.026 6	0.052 5	100.1		
2	0.025 0	0.026 6	0.051 4	99.6		
2	0.025 9	0.026 6	0.051 5	98.1		
2	0.025 4	0.026 6	0.052 6	101.1		

2.3　沙棘籽油溶解度测定

取 2 mL 离心管分别加入 1 g 沙棘籽油和各组乳化剂、助乳化剂、油相 1 mL，超声 20 min 使其分散均匀，25 ℃振荡 24 h 后 2000 r·min^{-1}离心 15 min（离心半径为 10 cm），取离心后的上清液 1 mL 于 10 mL 棕色量瓶中，加无水乙醇定容，超声 15 min 使其分散均匀，过微孔滤膜，取续滤液，于高效液相色谱仪进样，检测维生素 E 的峰面积，计算沙棘籽油中维生素 E 在不同基质中的溶解度[14]，结果见表 2。

表 2　维生素 E 在不同基质中的溶解度

mg·mL^{-1}

类别	试剂	维生素 E 溶解度
油相	IPM	0.003 812
	IPP	0.003 794
	大豆油	0.003 085
乳化剂	RH40	0.011 509
	辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯	0.000 581
	聚山梨酯 80	0.003 540
助乳化剂	无水乙醇	0.001 933
	甘油	0.007 352
	PEG400	0.009 076

2.4　基质选择

2.4.1　油相的选择　以 RH40 为乳化剂，PEG400 为助乳化剂，将 RH40 与 PEG400 以质量比为 2∶1 组成的混合乳化剂与 IPM、IPP、大豆油这 3 个油相按照质量比为 1∶9、2∶8、3∶7、4∶6、5∶5、6∶4、7∶3、8∶2、9∶1 用磁力搅拌器混合均匀，磁力搅拌的同时加水滴定至形成澄清透明的微乳，记录加水量，绘制伪三元相图，筛选其最优油相，结果见图 2。

2.4.2　乳化剂的选择　以 IPM 为油相，以 PEG400 为助乳化剂，RH40、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯、聚

山梨酯 80 分别与 PEG400 以质量比为 2∶1 作为混合乳化剂，油相与混合乳化剂按 1∶9、2∶8、3∶7、4∶6、5∶5、6∶4、7∶3、8∶2、9∶1 进行混合，用加水滴定法，判断由浑浊变为澄清的临界点，记录此时的加水量。绘出伪三元相图，伪三元相图中积分面积最大即为最优乳化剂，结果见图 3。

2.4.3　助乳化剂选择　以 IPM 为油相，以 RH40 为乳化剂，RH40 与无水乙醇、甘油、PEG400 以质量比为 2∶1 作为混合乳化剂，油相与混合乳化剂按1∶9、2∶8、3∶7、4∶6、5∶5、6∶4、7∶3、8∶2、9∶1 进行混合，分散均匀，判断由浑浊变为澄清的临界点，记录此时的加水量。绘出伪三元相图，结果见图 4。

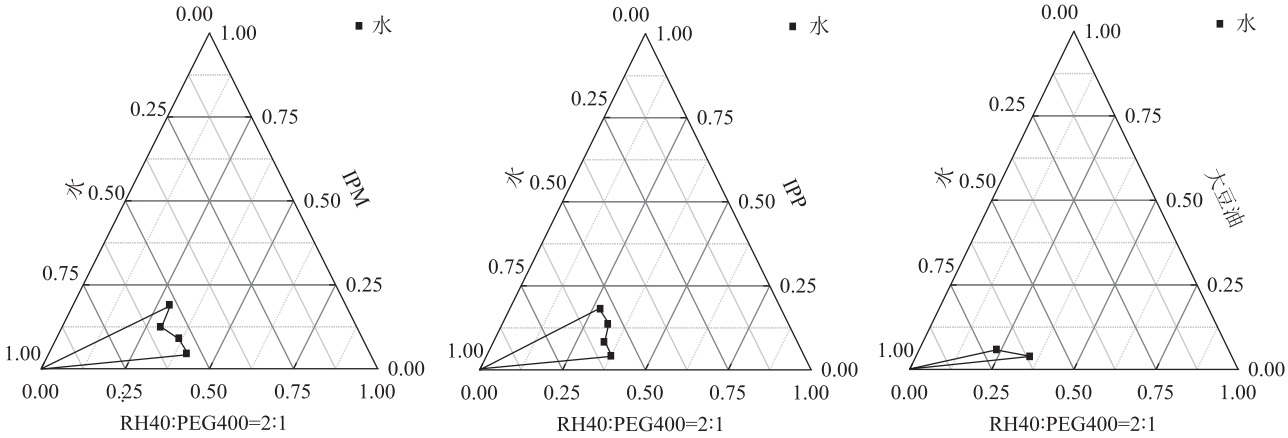


图 2　不同油相所得的伪三元相图

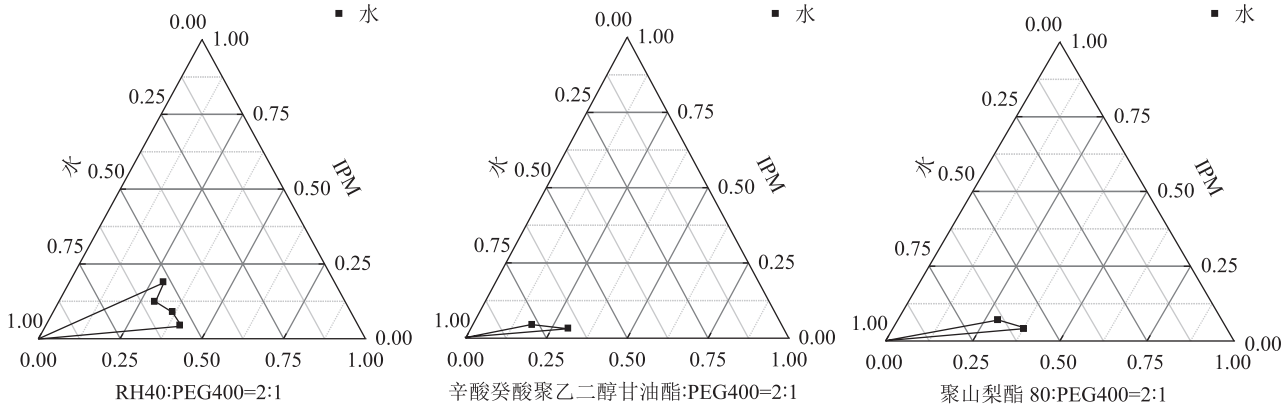


图 3　不同乳化剂所得的伪三元相图

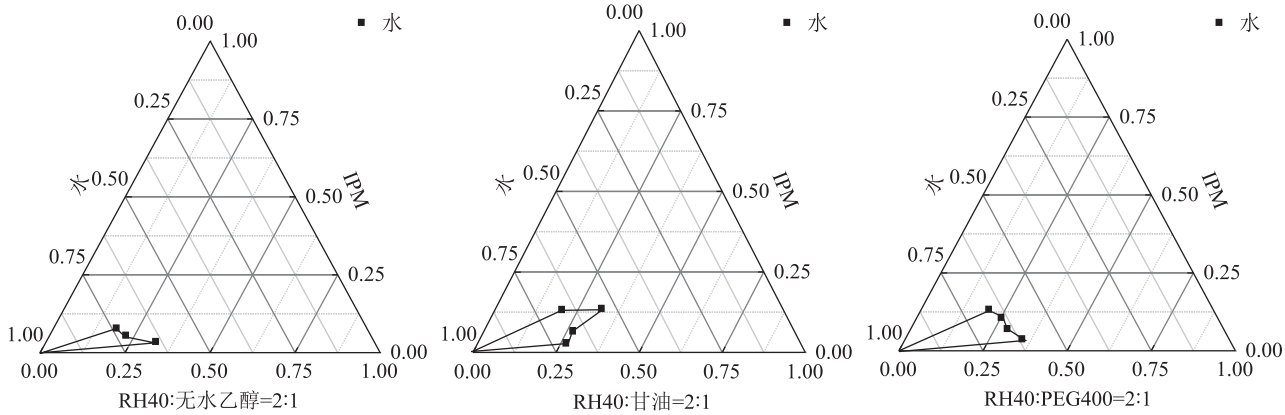


图 4　不同助乳化剂所得的伪三元相图

2.4.4　质量比的选择　以 IPM 为油相，以 RH40 为乳化剂，以 PEG400 为助乳化剂，乳化剂与助乳化剂分别按照质量比为 2∶1、3∶1、4∶1 混合得混合乳化剂，油相与混合乳化剂按 1∶9、2∶8、3∶7、4∶6、5∶5、6∶4、7∶3、8∶2、9∶1 进行混合，判断由浑浊变为澄清的临界点，记录此时的加水量。通过以上数据可以绘出伪三元相图，结果见图 5。

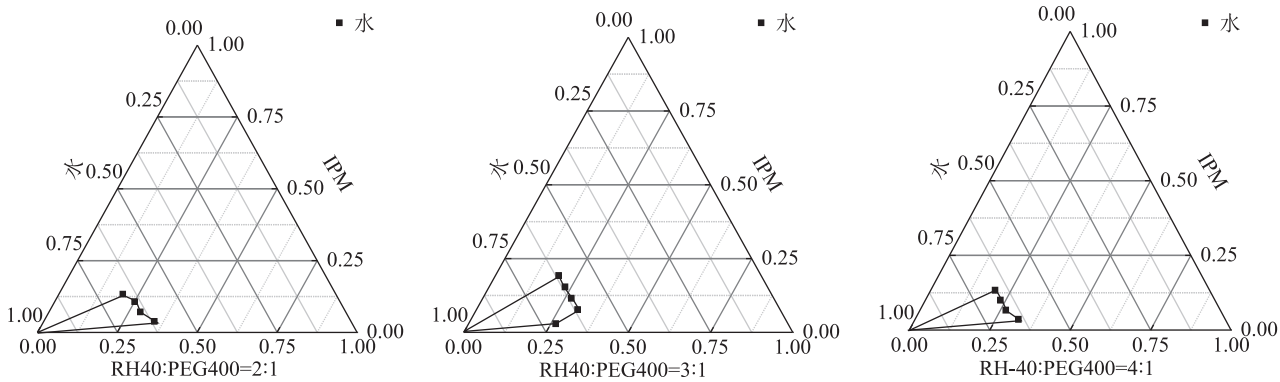


图 5　不同乳化剂和助乳化剂质量比(Km)绘制的伪三元相图

2.5　沙棘籽油微乳处方的优化

2.5.1　Box-Behnken 响应面法　根据 **2.4** 项下实验结果，选择最佳沙棘籽油微乳处方组成，绘制伪三元相图，可明确各相含量范围，应用 Box-Behnken 响应面法对实验方法进行设计，用 RH40(A)、PEG400(B)和 IPM(C)的质量分数为自变量，以维生素 E 含量和微乳粒径作为响应值，用软件对实验进行设计，确定沙棘籽油微乳的最佳处方用量[15-16]，设计结果见表 3。

表 3　沙棘籽油微乳 Box-Behnken 试验设计

编号	A/%	B/%	C/%	载药量/mg·mL^{-1}	粒径/nm
1	18.77	7.69	2.940	0.001 938	41.758 6
2	23.08	7.69	11.085	0.002 980	63.463 6
3	14.46	6.23	19.230	0.002 737	49.449 9
4	18.77	6.23	11.085	0.004 030	89.722 4
5	18.77	6.23	11.085	0.002 976	83.722 4
6	18.77	6.23	11.085	0.004 020	80.722 4
7	14.46	7.69	11.085	0.002 730	59.486 1
8	18.77	4.77	2.940	0.001 379	61.253 6
9	23.08	6.23	19.230	0.003 333	41.427 4
10	14.46	6.23	2.940	0.002 504	59.017 4
11	23.08	6.23	2.940	0.002 120	19.994 9
12	23.08	4.77	11.085	0.002 490	67.958 6
13	14.46	4.77	11.085	0.002 171	67.981 1
14	18.77	6.23	11.085	0.002 930	76.722 4
15	18.77	4.77	19.230	0.002 132	61.686 1
16	18.77	6.23	11.085	0.003 290	80.722 4
17	18.77	7.69	19.230	0.003 468	32.191 1

2.5.2　模型拟合　按照上述试验安排，称取实验设计比例的 IPM、RH40 和 PEG400 混合，用水加至 15 mL，此时微乳为澄清透明，加入过量的沙棘油，形成淡黄色透明或半透明液体，超声 20 min 使其混合均匀，然后以 2000 r·min^{-1}离心 15 min(离心半径为 10 cm)，取上清液 1.0 mL 于 10 mL 棕色量瓶中，加甲醇稀释定容，测定维生素 E 含量；另外将沙棘籽油微乳稀释，然后使用激光粒度仪测定粒径[17]。利用 Design Expert 10.0.7 软件对测得的维生素 E 含量和粒径进行二项式拟合，方差分析结果见表 4～5。

表 4　沙棘籽油微乳载药量响应面回归模型方差分析

来源	平方和	自由度	均方	*F* 值	*P* 值
模型	6.928×10^{-6}	9	7.698×10^{-7}	3.920	0.043
A	7.625×10^{-8}	1	7.625×10^{-8}	0.390	0.553
B	1.083×10^{-6}	1	1.083×10^{-6}	5.520	0.051
C	1.748×10^{-6}	1	1.738×10^{-6}	8.850	0.021
AB	1.190×10^{-9}	1	1.190×10^{-9}	0.006	0.940
AC	2.402×10^{-7}	1	2.401×10^{-7}	1.220	0.305
BC	1.519×10^{-7}	1	1.509×10^{-7}	0.770	0.410
A^2	1.789×10^{-7}	1	1.789×10^{-7}	0.910	0.372
B^2	1.782×10^{-6}	1	1.781×10^{-6}	9.070	0.020
C^2	1.375×10^{-6}	1	1.366×10^{-6}	6.950	0.034
残差	1.375×10^{-6}	7	1.964×10^{-7}		
失拟项	1.930×10^{-7}	3	6.432×10^{-8}	0.220	0.879
纯误差	1.182×10^{-6}	4	2.965×10^{-7}		
总误差	8.303×10^{-6}	16			

表 5　沙棘籽油微乳粒径响应面回归模型方差分析

来源	平方和	自由度	均方	*F* 值	*P* 值
模型	5 239.050	9	582.120	6.410	0.011
A	232.090	1	232.090	2.560	0.154
B	480.190	1	480.191	5.290	0.045
C	0.930	1	0.930	0.010	0.922
AB	4.000	1	4.000	0.044	0.840
AC	240.250	1	240.257	2.650	0.148
BC	25.000	1	25.000	0.280	0.616
A^2	624.130	1	624.130	6.880	0.034
B^2	123.920	1	123.919	1.370	0.281
C^2	3 224.870	1	3 224.870	35.520	0.001
残差	635.450	7	90.780		
失拟项	542.250	3	180.743	7.760	0.038
纯误差	93.200	4	23.302		
总误差	5 874.500	16			

在因素为载药量时，得到的二元回归方程：$Y = 3.449 \times 10^{-3} + 9.762 \times 10^{-5}\ A + 3.680 \times 10^{-4}\ B + 4.661 \times 10^{-4}\ C - 1.725 \times 10^{-5} AB + 2.450 \times 10^{-4}\ AC + 1.943 \times 10^{-4}\ BC - 2.061 \times 10^{-4}\ A^2 - 6.504 \times 10^{-4}\ B^2 - 5.696 \times 10^{-4}\ C^2$，在交互项中 C、$B^2$、$C^2$ 差异有统计学意义，A、B、AB、AC、BC、A^2 差异无统计学意义，比较 *F* 值可知各因素对响应值的影响大小为 C > B > A，由显著性大小可知，此设计模型拟合状态良好，模型可用于沙棘籽油微乳载药量实验设计。

在因素为粒径时，得到的二元回归方程：$Y = 82.322 - 5.386\ A - 7.747\ B + 0.341\ C + 1.000\ AB + 7.750\ AC - 2.500\ BC - 12.175\ A^2 - 5.425\ B^2 - 27.675\ C^2$，交互项中 B、$A^2$、$C^2$ 差异有统计学意义，A、C、AB、AC、BC、B^2 差异无统计学意义，由显著性大小可知，此设计模型拟合状态良好，可用于分析沙棘籽油微乳最佳处方设计。

2.5.3　响应面优化　采用 Design Expert 10.0.7 软件绘制 IPM、RH40 和 PEG400 的不同比例对应不同响应值的效应曲面图，将 IPM、RH40 和 PEG400 中的 1 个自变量固定，得出其中另外 2 个因素对维生素 E 含量及粒径的效应曲面图，得出沙棘籽油微乳最佳处方的各基质的量，结果见图 6～7。

2.5.4　验证实验　由响应面分析结果得最佳处方比例为 RH40∶PEG400∶IPM∶水（18.735∶6.327∶12.352∶62.586），进一步检验响应面模型的准确度，将处方条件调整为 RH40 添加量 19%，PEG400 添加量 6%，IPM 添加量 12%，水添加量 63%，用磁力搅拌器使得其混合均匀，呈透明或半透明状水样液体，在磁力搅拌器搅拌的同时滴入沙棘籽油，平行 3 份，得淡黄色沙棘籽油微乳。按照色谱条件测定维生素 E 的平均质量浓度为 0.004 $mg \cdot mL^{-1}$（RSD = 2.45%），粒径平均值为 81.173 nm（RSD = 2.87%），见图 8。结果与回归方程的预测值基本接近，证实了该数学模型预测的准确性，故采用响应面法优化沙棘籽油微乳的制备工艺具有实践和理论可行性。

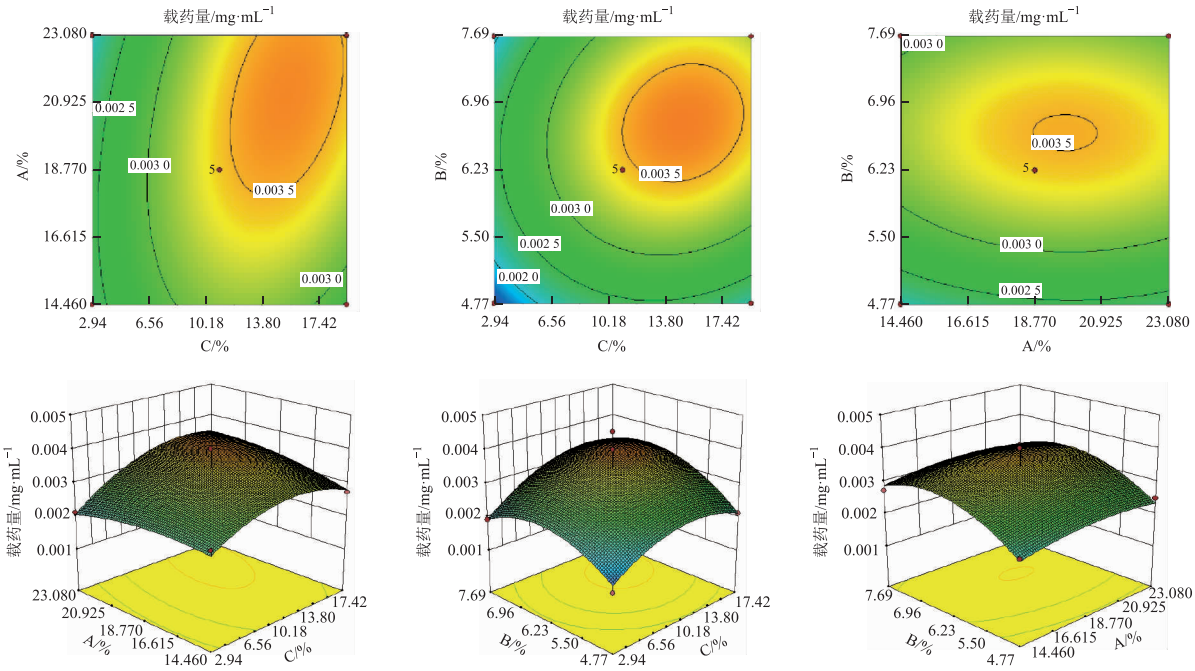


图 6　沙棘籽油微乳载药量响应面和等高线图

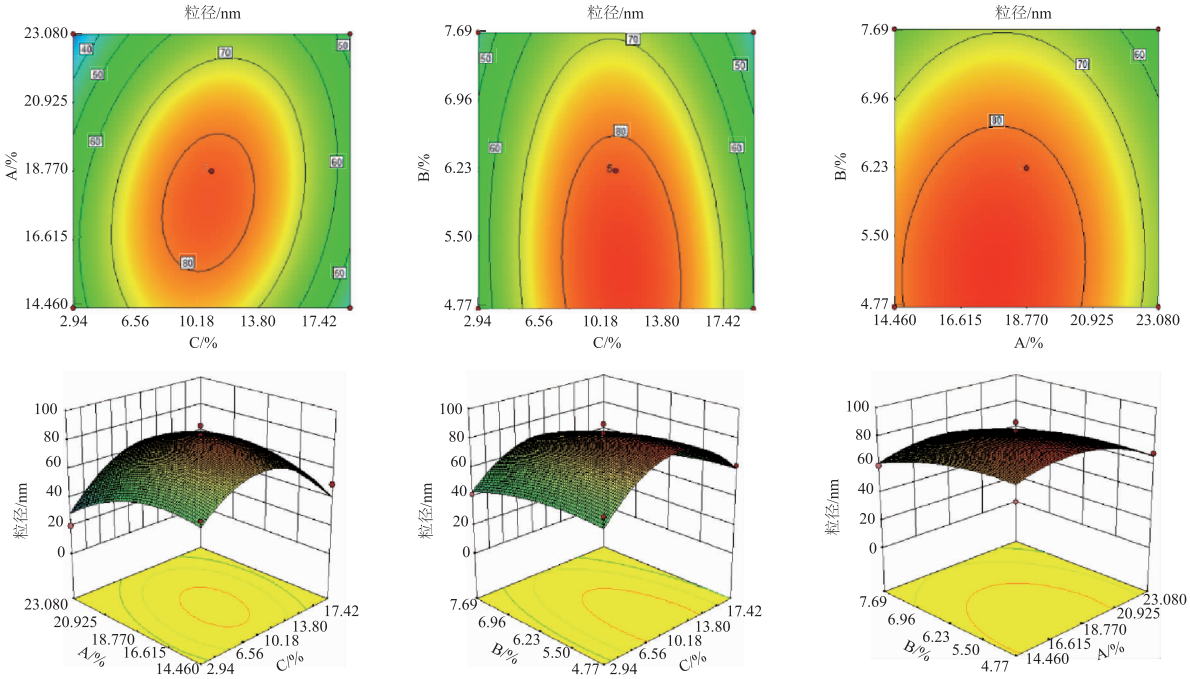


图 7　粒径响应面和等高线图

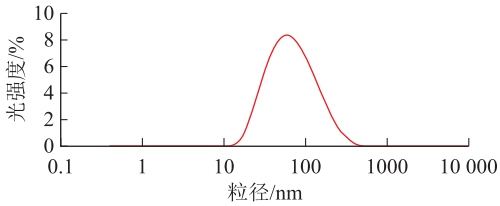


图 8　沙棘籽油微乳粒径图

2.6　稳定性考察

根据优化后的最佳工艺制备沙棘籽油微乳，以高温条件(60 ℃)、低温条件(4 ℃)和离心条件进行 10 d 的快速稳定性考察[18]。

2.6.1　温度对微乳稳定性的影响　分别取 3 批沙棘籽油微乳置于 60 ℃和 4 ℃环境中，分别于第 1、3、5、7、10 天观察是否有分层现象，测定其维生素 E 含量和粒径，结果见表 6。结果表明，在高温和低温条件下放置，维生素 E 含量影响无明显变化，微乳的粒径变化不大，表明所制得微乳稳定性良好。

表 6　沙棘籽油微乳稳定性试验结果

时间	维生素 E 质量浓度/mg·mL^{-1}		粒径/nm	
	60 ℃	4 ℃	60 ℃	4 ℃
第 1 天	0.003 96	0.004 26	84.622	83.752
第 3 天	0.003 64	0.003 81	85.837	85.361
第 5 天	0.003 80	0.003 75	84.594	86.642
第 7 天	0.003 57	0.003 68	83.216	84.271
第 10 天	0.003 42	0.003 61	85.457	86.398

2.6.2　离心实验　取 3 批沙棘籽油微乳 10 mL，置于离心管中，室温下 3000 r·min^{-1}离心 30 min(离心半径为 10 cm)，观察微乳无分层现象。

3　讨论

微乳是一个自发形成的各向同性、透明、热力学稳定的分散体系，体系能否形成微乳，关键取决于水、油、表面活性剂和助表面活性剂的种类和比例。本研究以微乳作为药物载体，将沙棘籽油制备成沙棘籽油微乳，以外观、滴入油相中澄清度为指标，筛选乳化剂、助乳化剂和油相种类；记录基质的相变点绘制伪三元相图，研究微乳相及其他状态的分布区域情况，考察不同组分配比时的性状变化，乳化剂和助乳化剂质量比(Km)筛选时，随着 Km 值的增大，微乳区域面积呈先增大后减小的趋势，当质量比为 3∶1 时所得区域面积最大，可能是 RH40 相对含量增加时，乳化能力增强，能够促进微乳的形成；当质量比为 4∶1 时，PEG400 相对含量减少，体系增溶能力减弱、黏度增加，不利于微乳的形成；通过微乳相面积的大小判断微乳体系的相对稳定程度，确定沙棘籽油微乳最佳基质用量范围。在伪三元相图的基础上通过 Box-Behnken 响应面法进一步确定各基质的用量，以 RH40、PEG400 和 IPM 用量设计实验，这3 种因素对维生素 E 含量和粒径的影响不是简单的线性关系，特别是因素之间存在交互作用的，载

药量和粒径结果的二项式拟合结果均具有显著性差异，经优化后得到基质的最佳配比；预测模型和验证实验的结果基本一致，保证了该制备工艺稳定可行，沙棘籽油微乳的含量测定方法线性、稳定性和加样回收率结果的 RSD 均小于 3%，表明此方法稳定性良好，可用于维生素 E 的含量测定。综上，本研究制备得沙棘籽油微乳工艺过程较为简单、稳定可靠，能够改善沙棘籽油溶解度较低的问题，增加其生物利用度，具有较高的临床应用价值，为沙棘的综合开发利用提供参考。

参考文献

[1] 刘鑫,朱丹,牛广财,等. 超声波-微波协同萃取沙棘籽油工艺优化[J]. 包装工程,2019,40(5):34-44.

[2] 朱彦蓉,陈洁,刘建明,等. 沙棘籽油提取工艺的优化及体外抗氧试验[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(14):8-10.

[3] 魏文慧,于长青,张晓雪,等. 超临界萃取沙棘籽油及脂肪酸组成研究[J]. 现代食品,2019(8):160-165.

[4] 彭琪,黄瑞娟,李燕峰,等. 气相色谱质谱法测定沙棘籽油中的塑化剂 DBP 含量[J]. 中国检验检测,2018,26(5):9-11,39.

[5] 郑满荣,吕晓玲,王建新,等. 3 种沙棘油的主要成分及抗氧化能力比较[J]. 食品研究与开发,2018,39(8):24-29.

[6] 李晓红,黄瑜,于佳丽. 亚临界法萃取沙棘籽油的工艺研究[J]. 山东工业技术,2017(19):283.

[7] 李蔚,王春洪. 自微乳及其在中药制剂中的应用[J]. 中国药业,2012,21(6):94-96.

[8] 龙凯花,王春柳,李晔,等. Box-Behnken 响应面法优化穿心莲内酯自微乳的制备工艺[J]. 中国药房,2018,29(24):3372-3375.

[9] 魏红,魏昱,袁超,等. 微乳技术在中药领域中的应用[J]. 中国中药杂志,2008,33(19):2287-2290.

[10] 吴顺芹,李三鸣,赵国斌. 微乳及其在药剂学中的应用[J]. 沈阳药科大学学报,2003,20(5):381-385.

[11] 孟少华,宫照斌,顾文清,等. 水代法提取沙棘籽油的工艺研究[J]. 食品科技,2013,38(2):163-166.

[12] 刘怀永. 沙棘籽油软胶囊功效成分分析及增强免疫功能研究[D]. 福州:福建医科大学,2014.

[13] 崔亚娟,徐响,高彦祥. 高效液相色谱法检测沙棘籽油中 VE 含量[J]. 食品科技,2007(7):208-212.

[14] 刘伟,张莹莹,周文杰,等. 复方彻清膏微乳的制备及稳定性研究[J]. 中草药,2018,49(14):3252-3260.

[15] 孙林芳,郑广娟,冯兵,等. 白术挥发油微乳的制备[J]. 中成药,2015,37(4):889-895.

[16] 李华妮,郑连营,葛文静,等. 正交试验、响应面法优化加味三根汤的提取工艺比较[J]. 中国现代中药,2019,21(8):1089-1093.

[17] 魏秀芳. 黄芩苷眼用微乳制剂的制备及其性质评价[D]. 广州:广州中医药大学,2016.

[18] 仲粒,李小芳,廖艳梅,等. 甘草黄酮自微乳化释药系统的制备及其质量评价[J]. 中草药,2019,50(13):3044-3051.

（收稿日期：2019-09-16　　编辑：王笑辉）

（上接第 2071 页）

[4] 何微,王建芬,杜玉菲,等. 基于酪氨酸酶抑制活性的八白散组方研究[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(9):1009-1011.

[5] 陶丽莉,刘洋,吴金昊,等. 化妆品美白功效评价方法研究进展[J]. 日用化学品科学,2015,38(3):15-21.

[6] 官兴丽,罗理勇,曾亮. 天然产物的美白作用及其机理研究进展[J]. 食品工业科技,2011,32(5):432-435,439.

[7] 童仁东. 新八白散的研究开发[D]. 昆明:云南中医学院,2017.

[8] 谢惠英,陈保华,张金涛. 几种植物提取物在化妆品中的应用现状[J]. 香料香精化妆品,2012,38(3):50-53.

[9] 马姣. 酪氨酸酶抑制剂的筛选及其作用机理的研究[D]. 郑州:郑州大学,2018.

[10] 延永,张亦琳,李玉萌,等. 白芷与茯苓美白保湿面膜的制备及性能研究[J]. 香料香精化妆品,2019,45(1):65-68.

（收稿日期：2019-11-28　　编辑：王笑辉）