助乳化剂对“药辅合一”策略的油酸自乳化递送系统的影响

舒荔珍[1, 2, 3, 4, 5, 6]，刘永珍[1, 2, 3, 4, 5, 6]，贺智勇[1, 2, 3, 4, 5, 6]，陈　英[1, 2, 3, 4, 5, 6]，王玉娥[1, 2, 3, 4, 5, 6]，吴兴杰[1, 2, 3, 4, 5, 6]，郭欠欠[1, 2, 3, 4, 5, 6]，肖　婷[1, 2, 3, 4, 5, 6]，韦春乐[1, 2, 3, 4, 5, 6]，徐方舟[1, 2, 3, 4, 5, 6]，沈祥春[1, 2, 3, 4, 5, 6*]，陶　玲[1, 2, 3, 4, 5, 6*]

1. 贵州医科大学药学院，贵州 贵安新区　561113
2. 贵州省特色天然药物资源高效利用工程中心，贵州 贵安新区　561113
3. 贵州省天然药物成药性研究国际科技合作基地（联合实验室），贵州 贵安新区　561113
4. 贵州省高等学校天然药物药理与成药性评价特色重点实验室，贵州 贵安新区　561113
5. 贵州医科大学-贵阳市联合重点实验室，贵州 贵安新区　561113
6. 天然药物资源优效利用重点实验室，贵州 贵安新区　561113

摘　要：目的　基于“药辅合一”理念，探究油状活性成分油酸自身为油相构建自乳化递送系统（self-emulsifying drug delivery system，OA@SEDDS）过程中，无水乙醇、甘油、聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）400、1,2-丙二醇（1,2-propylene glycol，PG）4 种助乳化剂对 OA@SEDDS 界面膜结构、乳化行为及环境耐受性的影响，为脂肪酸类活性成分的理性处方设计提供依据。**方法**　采用伪三元相图法筛选 4 种助乳化剂构建的 OA@SEDDS 处方，结合傅里叶变换红外光谱（Fourier transform infrared spectroscopy，FTIR）、^{1}H 核磁共振（^{1}H nuclear magnetic resonance，^{1}H-NMR）、二维核磁共振（nuclear Overhauser effect spectroscopy，NOESY）及分子对接技术等，解析 SEDDS 界面分子间相互作用。通过动态光散射、流变学测试及加速稳定性实验，评估制剂的理化性质与应激稳定性。**结果**　无水乙醇体系展现出最宽的乳化区域与最佳的稀释稳定性。FTIR 证实油酸羧基的去质子化是形成稳定离子对的关键，体现了油酸作为“药辅合一”组分在界面电荷调控中的核心作用。NOESY 与分子对接结果证实，无水乙醇与聚山梨酯-80 界面的结合能（−1.812 kJ/mol）相对最低，并与油酸羧酸根离子在界面形成高密度的氢键网络，显著提升了界面膜的均一性。流变学数据显示，无水乙醇体系表现出适宜的模量与剪切稀化行为，赋予制剂良好的流动性；而 PEG400 体系则因长链缠结表现出高弹性模量，不利于快速乳化。在应激稳定性方面，碱性条件（pH 9）通过破坏油酸离子对结构导致普遍破乳，而盐离子耐受性则体现了非离子表面活性剂的空间位阻优势。**结论**　助乳化剂通过调控界面氢键网络密度与离子对空间邻近度决定 OA@SEDDS 的性能。无水乙醇体系因构建了“适度流动性”兼具“适中相互作用强度”的界面膜，实现了综合性能的最佳平衡。揭示了以活性成分自身为油相的 SEDDS 界面动态非平衡特性的重要性，为开发耐受复杂生理环境的脂肪酸基自乳化制剂提供了理论指导。

关键词：油酸；自乳化递送系统；助乳化剂；分子间相互作用；稳定性；药辅合一；环境耐受性；脂肪酸

中图分类号：R283.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)21 - 8444 - 14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.21.006

Influence of co-emulsifiers on oleic acid self-emulsifying delivery system with the strategy of “combination of medicine and adjuvant”

SHU Lizhen[1, 2, 3, 4, 5, 6], LIU Yongzhen[1, 2, 3, 4, 5, 6], HE Zhiyong[1, 2, 3, 4, 5, 6], CHEN Ying[1, 2, 3, 4, 5, 6], WANG Yu’e[1, 2, 3, 4, 5, 6], WU Xingjie[1, 2, 3, 4, 5, 6], GUO Qianqian[1, 2, 3, 4, 5, 6], XIAO Ting[1, 2, 3, 4, 5, 6], WEI Chunle[1, 2, 3, 4, 5, 6], XU Fangzhou[1, 2, 3, 4, 5, 6], SHEN Xiangchun[1, 2, 3, 4, 5, 6], TAO Ling[1, 2, 3, 4, 5, 6]

1. School of Pharmacy, Guizhou Medical University, Gui’an New District 561113, China
2. Efficient Utilization Engineering Center for Characteristic Natural Medicinal Resources in Guizhou Province, Gui’an New

收稿日期：2026-06-08

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82660902）；国家自然科学基金资助项目（82260827）；贵州省科技计划项目黔科合基础项目（ZK[2022]380）；贵州省科技计划项目黔科合基础项目（MS[2025]564）；贵州省科技创新基地，黔科合中引地项目（[2023]003）；贵州省高层次创新型人才百层次人才黔科合平台人才项目（GCC[2023]048）；贵州省卫生健康委员会项目（Grant No.: 126）；贵州医科大学高层次人才科研启动基金项目（校博合 J 字（2023）026 号）；贵州医科大学高层次人才科研启动基金项目（校博合 J 字（2026）004 号）

作者简介：舒荔珍，女，硕士研究生，主要从事药物递送系统研究。E-mail: 2605200660@qq.com

***通信作者：**陶　玲（1975—），女，博士，教授，从事药物递送系统研究。E-mail: 649511230@qq.com

沈祥春（1973—），男，博士，教授，从事心脑血管药物药理、天然功能物质化学生物学领域研究。E-mail: shenxiangchun@126.com

District 561113, China
3. International scientific and technological cooperation base for the research of natural medicine properties in Guizhou Province. (union laboratory), Gui'an New District 561113, China
4. Key Laboratory of Pharmacology and Drugability Evaluation of Traditional Chinese Medicine in Higher Education Institutions in Guizhou Province, Gui'an New District 561113, China
5. Joint Key Laboratory of Guizhou Medical University and Guiyang City, Gui'an New District 561113, China
6. The State Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicinal Resources, Gui'an New District 561113, China

Abstract: Objective Guided by the "combination of medicine and adjuvant" concept, this study investigates the mechanisms by which four co-emulsifiers-anhydrous ethanol (EtOH), glycerol, polyethylene glycol (PEG) 400, and 1,2-propylene glycol (PG)-influence interfacial film structure, emulsification behavior, and environmental tolerance during the construction of a self-emulsifying drug delivery system (OA@SEDDS) using oleic acid (OA), an oily active ingredient, as the oil phase. The findings aim to provide a rationale for the rational formulation design of fatty acid-based active ingredients. **Methods** Pseudo-ternary phase diagrams were employed to screen OA@SEDDS formulations prepared with the four co-emulsifiers. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), ^{1}H nuclear magnetic resonance (NMR), nuclear Overhauser effect spectroscopy (NOESY), and molecular docking were utilized to elucidate intermolecular interactions at the SEDDS interface. Physicochemical properties and stress stability were evaluated through dynamic light scattering, rheological measurements, and accelerated stability testing. **Results** The EtOH-based system exhibited the broadest emulsification region and optimal dilution stability. FTIR analysis confirmed that deprotonation of the OA carboxyl group was critical for forming stable ion pairs, underscoring OA's central role as a "combination of medicine and adjuvant" component in modulating interfacial charge. NOESY and molecular docking revealed that EtOH possessed the lowest binding energy (−1.812 kJ/mol) at the Tween-80 interface and formed a high-density hydrogen-bonding network with OA carboxylate ions, significantly enhancing interfacial film homogeneity. Rheological data indicated that the EtOH system displayed suitable modulus values and shear-thinning behavior, conferring favorable flowability; in contrast, the PEG400 system exhibited high elastic modulus due to long-chain entanglement, hindering rapid emulsification. In terms of stress stability, alkaline conditions (pH 9) lead to universal emulsion breakdown occurred via disruption of OA ion-pair structures, whereas salt tolerance reflected the steric stabilization advantage of non-ionic surfactants. **Conclusion** Co-emulsifiers govern OA@SEDDS performance by modulating interfacial hydrogen-bonding network density and spatial proximity of ion pairs. The EtOH system achieved an optimal overall balance by forming an interfacial film characterized by "moderate fluidity" and "appropriate interaction strength". This study highlights the importance of dynamic non-equilibrium interfacial properties in SEDDS where the active ingredient itself serves as the oil phase, offering theoretical guidance for developing fatty acid-based self-emulsifying formulations capable of withstanding complex physiological environments.

Key words: oleic acid; self-emulsifying drug delivery system; co-emulsifier; intermolecular interaction; stability; combination of medicine and adjuvant; environmental tolerance; fatty acid

油酸作为一种天然药用植物中常见的单不饱和脂肪酸，其本身具有的调节血脂、抗炎等药理活性受到重视，如地黄中提取的油酸可以通过大鼠肉瘤病毒癌基因同源物（rat sarcoma virus oncogene homolog，Ras）/丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinases，MAPKs）/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ，PPARγ）信号通路抑制炎症和氧化应激，从而减轻脂多糖诱导的急性肾损伤[1]。适宜的剂型有利于其临床作用的充分发挥。

自乳化药物递送系统（self-mulsifying drug delivery system，SEDDS）是由油相、乳化剂和助乳化剂组成的均一混合物。在体温环境下，体液中适宜蠕动或温和搅拌可自发形成微乳或纳米乳[2]，具有生物利用度高、载药效率高、稳定性好、药物分散度高、制备工艺简单等优点[3-5]；还可实现靶向递送或降低系统不良反应[6-7]，已成为一种极具潜力的新型亲脂性药物载体，临床价值已通过多个案例得到验证，如榄香烯自微乳递送系统、环孢素 A 口服肽类及蛋白质药物的递送[8-9]。油酸因其良好的脂溶性和生物相容性[10-11]，在药物递送领域常被用作制剂的油相载体，能有效增溶难溶性药物，并可能促进肠道淋巴吸收[12]。基于这一特性，油酸成为构建"药辅合一"双功能 SEDDS 的理想候选油相。SEDDS 处方因素中，助乳化剂扮演着至关重要的角色。它能插入乳剂表面，调节其曲率与流动性，从而直接影响自乳化效率、乳滴粒径、体系稳定性及药物的体内外命运[13-15]。但是，目前助乳化剂研究

多集中于通过伪三元相图筛选处方并评价其宏观药剂学性能[16]，其如何通过与油相分子、乳化剂的相互关系影响 SEDDS，仍缺乏深入的机制阐释。

以油酸为油相时，其羧基的界面取向行为同样可能受助乳化剂基团的干扰，进而影响乳化效率。实验室前期以油酸为油相，聚山梨酯-80 为乳化剂，选取可用于 iv 给药的无水乙醇、甘油、聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）400、1,2-丙二醇（1,2-propylene glycol，PG）4 种助乳化剂，分别进行了 4 种 OA@SEDDS 的构建，并探究 4 种助乳化剂对油酸自乳化递送系统（oleic acid SEDDS，OA@SEDDS）乳滴粒径大小及分布等物理性能，微观分子间相互作用（氢键、疏水作用）及稳定性的影响，拟为具有活性的油脂类成分“药辅合一”的 SEDDS 构建提供实验参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

ME104 型分析电子天平，梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司；UPW-UP-10 型纯水仪，成都天莘宁科技有限公司；XH-C 型旋涡混合器，江苏金坛市白塔新宝仪器厂；Eclipse Ni 型光学显微镜，日本尼康公司；NanoBrook 90 Plus PALS 型纳米激光粒度仪，美国布鲁克海文有限公司；Avance NEO 600 型核磁共振波谱仪，瑞士布鲁克有限公司；Nicolet iS5 型傅里叶变换红外光谱仪，美国赛默飞世尔科技公司；PHS-25 型 pH 计，上海雷磁仪器有限公司；DHR20 型旋转流变仪，美国 TA 公司。

1.2 试剂

聚山梨酯-80（Tween-80，T80），批号 1215E013，北京索莱宝试剂有限公司；油酸（批号 251011D2）、PEG400（批号 240419C1），西陇科学股份有限公司；无水乙醇，批号 20241108，成都金山化学试剂有限公司；甘油，批号 20250212，浙江遂昌惠康药业有限公司；PG（批号 C15097150）、二甲基亚砜-d_6（批号 C15762173），上海麦克林生化科技有限公司；氯化钠，批号 20241021，天津市科密欧化学试剂有限公司；氘代水，批号 TLWB01016，青岛腾龙微波科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 伪三元相图考察助乳化剂体系

根据实验室前期考察结果，固定总体系质量为 1 g，油酸为油相，确定 T80 为乳化剂。分别以无水乙醇、甘油、PEG400、PG 为助乳化剂，乳化剂与助乳化剂质量比（K_m）为 3∶1，配制混合乳化剂（mixed emulsifier，S_m）。油相与 S_m 比分别为 1∶9、2∶8、3∶7、4∶6、5∶5、6∶4、7∶3、8∶2、9∶1，在室温下涡旋混匀，然后缓慢滴加超纯水至 8 mL。通过目视法记录判定相变点时所需的水量，再分别以油相、水相、S_m 为伪三元相图的 3 个顶点，使用 Origin 9.0 软件进行伪三元相图的绘制，以乳化区域（灰色区域）面积大小为评价指标。结果表明，乳化区域面积大小依次为 PEG400（PEG）-OA@SEDDS、甘油（glycerol，G）-OA@SEDDS、无水乙醇（EtOH，E）-OA@SEDDS、PG-OA@SEDDS。当油酸：S_m 为 1∶9 时，4 种助乳化剂 OA@SEDDS 体系的粒径和 PDI 均较小，且室温放置 24 h 内未分层，因此选择油酸和 S_m 的比例为 1∶9 构建的 4 种助乳化剂 OA@SEDDS（无水乙醇体系、甘油体系、PEG400 体系、PG 体系）进行后续实验，结果见图 1、2。

2.2 OA@SEDDS 药剂学性能评价

2.2.1 外观形态观察 采用“2.1”项下方法构建的 4 种 OA@SEDDS。取适量样品滴加于载玻片，置于光学显微镜（100×）下观察初始乳滴形态。结果显示，无水乙醇体系乳滴数量多，密度较高，分布相对均一；而甘油、PEG400 及 PG 体系乳滴分布较为稀疏，且可见部分液滴聚并。结果见图 3。

2.2.2 粒径测定 采用“2.1”项下构建的 4 种助乳化剂 OA@SEDDS，用适量超纯水稀释，每个样品平行制备 3 份，采用布鲁克海文纳米粒径仪测定其体积累积分布中位粒径（50th percentile particle diameter，D_{50}）、多分散系数（polydispersity index，PDI）及 ζ 电位。结果表明，D_{50} 分别为（158.32±2.82）、（157.01±11.69）、（180.37±6.55）、（153.93±3.73）nm（n=3）；PDI 分别为 0.208±0.013、0.295±0.008、0.233±0.016、0.249±0.029（n=3），均小于 0.3，其中无水乙醇体系 PDI 最小。结果见图 4。

2.2.3 稳定性考察 按照“2.1”项下方法，临用前配制 4 种 OA@SEDDS，分别转移至带螺旋盖的玻璃试管中盖紧密封，室温放置，分别于放置 0、2、4、6、8、10、12、24、48 h 取样，每个样品平行制备 3 份，采用布鲁克海文纳米粒径仪测定其 D_{50} 和 PDI，考察不同放置时间对粒径及 PDI 的影响；按体积比分别用超纯水稀释 100、200、400、600、800 倍，每个样品平行制备 3 份，测定其 D_{50}、PDI，考察不同稀释倍数对粒径及 PDI 的影响，结果见图 5。结果表明，4 种 OA@SEDDS 在 48 h 内的物理稳定

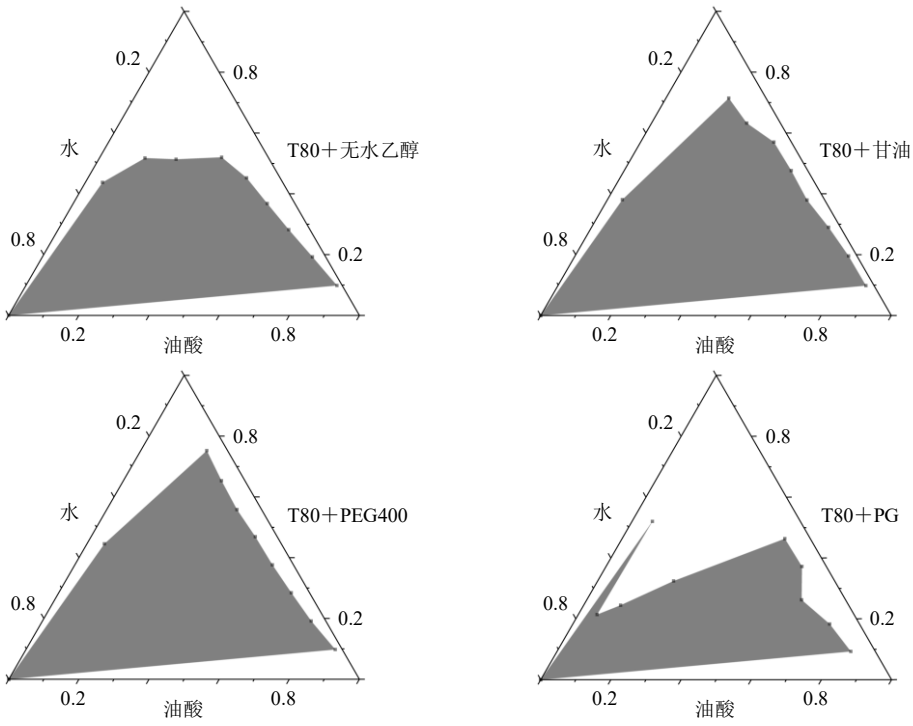


图 1　4 种助乳化剂构建的 OA@SEDDS 伪三元相图 (图中灰色区域为乳液区)

Fig. 1　Pseudo-ternary phase diagram of OA@SEDDS constructed by four kinds of emulsifiers (gray area in diagram is emulsion area)

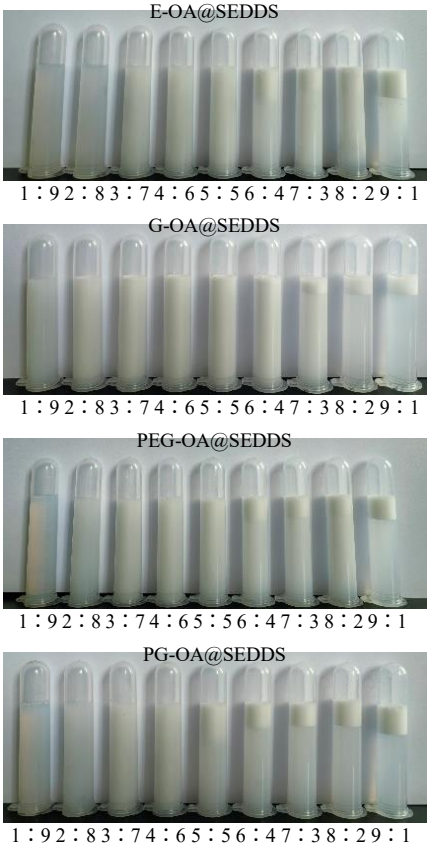


图 2　4 种助乳化剂构建的 OA@SEDDS 图片

Fig. 2　OA@SEDDS pictures constructed by four kinds of emulsifiers

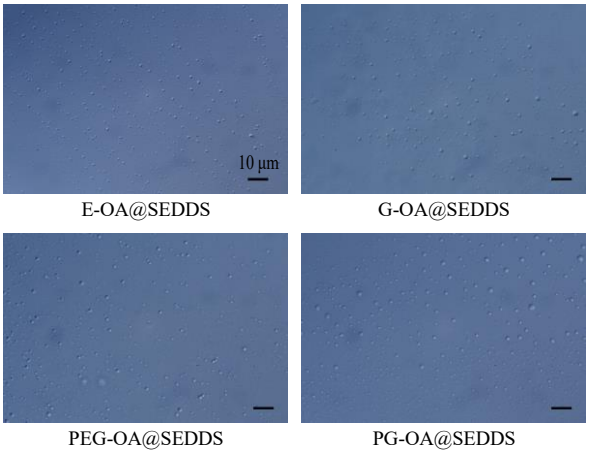


图 3　4 种 OA@SEDDS 的外观形态

Fig. 3　Appearance of four kinds of OA@SEDDS

性总体较好，但各体系间存在一定差异。在放置稳定性方面，无水乙醇体系的粒径仅在较小范围内轻微波动，稳定性最佳；甘油体系的粒径在后期呈平缓下降趋势，可能与体系的进一步均质化有关；PEG400 体系与 PG 体系的粒径在前期有一定波动，但在后期趋于平稳，所有体系在观察期间均未出现明显的聚集或粒径增长。在稀释稳定性方面，无水乙醇体系同样表现最佳，粒径波动最小；甘油体系的粒径变化较为平缓；PEG400 体系的粒径随稀释倍数增加逐渐上升，表明稀释过程中乳滴易发生聚集；PG

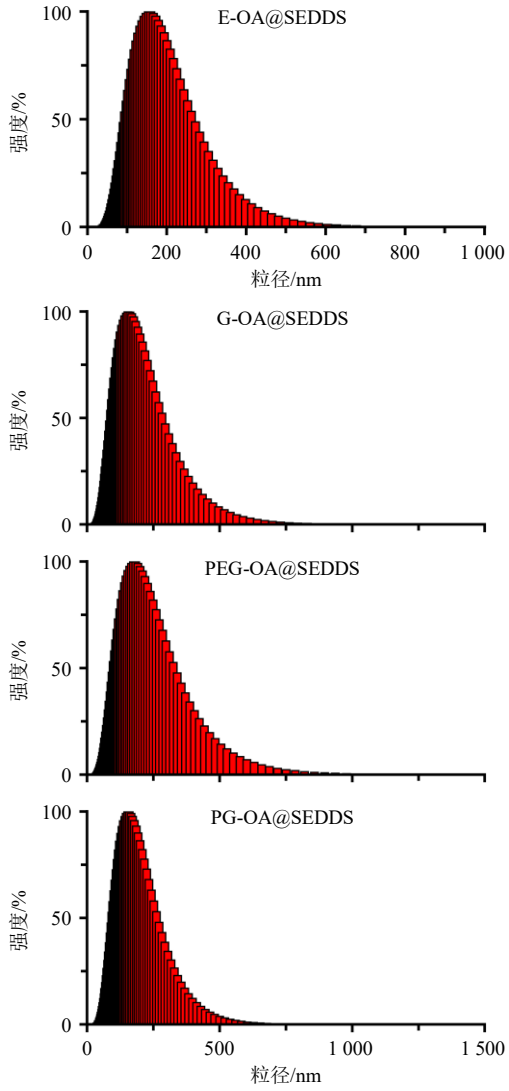


图 4　4 种 OA@SEDDS 的粒径分布

Fig. 4　Particle size of four types of OA@SEDDS

体系在 100～600 倍稀释下粒径保持稳定，但在 800 倍稀释时显著增大，说明高倍稀释条件下其稳定性下降。综上所述，4 种助乳化剂在 OA@SEDDS 中均能维持结构稳定，其中无水乙醇体系的整体稳定性最好，而 PEG400 体系的稳定性相对最差。

2.3　傅里叶变换红外光谱（Fourier transform infrared spectroscopy，FTIR）分析

检测样品分别为油酸、T80 和无水乙醇、甘油、PEG400、PG 的单一化合物，油酸分别与 T80 及 4 种助乳化剂按处方比例混合的物理混合物，以及 4 种助乳化剂的 OA@SEDDS 体系。使用 Thermo Scientific Nicolet iS5 光谱仪测定红外光谱，烘干 KBr，样品与 KBr 按 1∶100 比例混合研磨压片，压片后放入检测器中检测。每个光谱扫描 32 次，扫描波数范围为 4 000～400 cm^{-1}，结果见图 6。FTIR 结

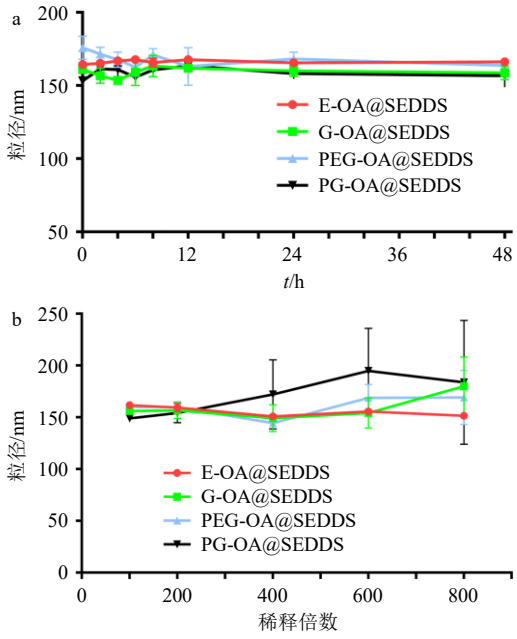


图 5　4 种 OA@SEDDS 的放置稳定性（a）和稀释稳定性（b）（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Fig. 5　Placement stability (a) and dilution stability (b) of four OA@SEDDS ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

果揭示了各组分特征峰及其在形成 OA@SEDDS 过程中的相互作用变化。油酸的特征吸收峰包括 2 926、2 852 cm^{-1} 处的亚甲基（CH_2）伸缩振动，1 705 cm^{-1} 附近的羧基（C＝O）伸缩振动，1 457 cm^{-1} 处的碳碳双键（C＝C）伸缩振动，以及 1 287 cm^{-1} 处的碳氧单键（C-O）伸缩振动。T80 的主要特征峰为 3 494 cm^{-1} 处的羟基（O-H）伸缩振动，在 2 925、2 855 cm^{-1} 处的亚甲基（CH_2）伸缩振动，1 736 cm^{-1} 附近的酯基 C＝O 伸缩振动，1 248 cm^{-1} 处的醚键（C-O-C）伸缩振动，以及 1 094 cm^{-1} 附近的 C-O 伸缩振动。各助乳化剂的特征峰如下，无水乙醇在 3 329 cm^{-1} 处显示 O-H 伸缩振动，在 2 975、2 879 cm^{-1} 处显示甲基（CH_3）伸缩振动，并在 1 089、1 050 cm^{-1} 附近显示 C-O 伸缩振动；甘油在 3 330 cm^{-1} 附近显示强而宽的 O-H 伸缩振动，在 2 930 cm^{-1} 附近显示 C-O 伸缩振动，并在 1 030 cm^{-1} 附近显示 C-O 伸缩振动与 O-H 弯曲振动；PEG400 在 3 450 cm^{-1} 附近显示强而宽的 O-H 伸缩振动，在 2 870 cm^{-1} 附近显示 C-O 伸缩振动，并在 1 100 cm^{-1} 附近显示强而宽的 C-O-C 伸缩振动；PG 在 3 330 cm^{-1} 附近显示强而宽的 O-H 伸缩振动，在 2 933 cm^{-1} 附近显示碳氢（C-H）伸缩振动，并在 1 040 cm^{-1} 附近显示 C-O 伸缩振动与 O-H 弯曲振动。

在物理混合物中，所有助乳化剂与 T80 的 O-H

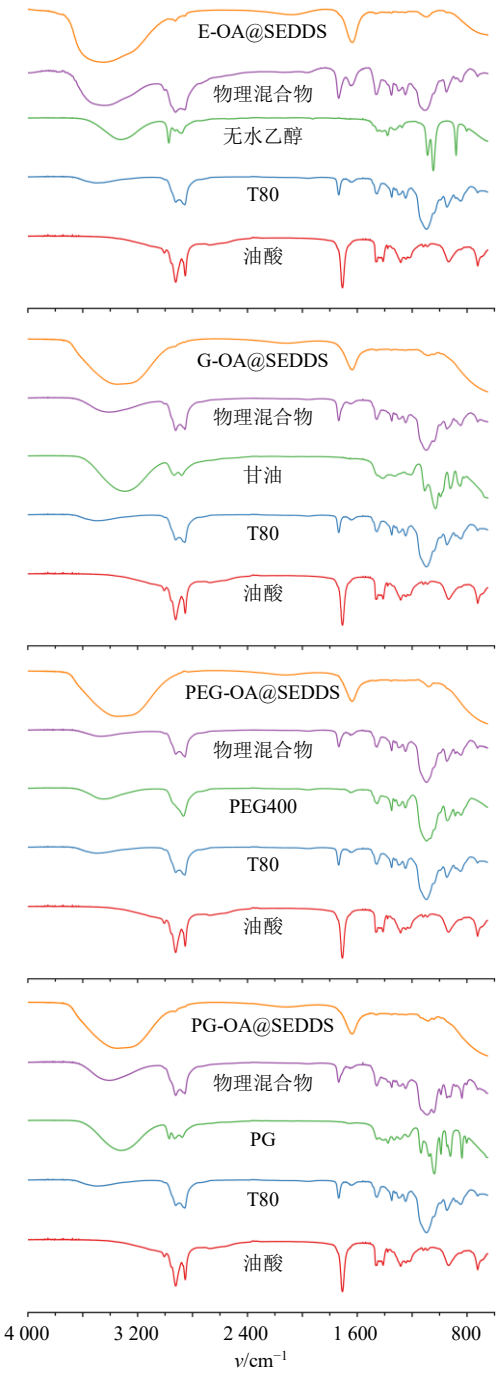


图 6　4 种 OA@SEDDS 的 FTIR 图谱

Fig. 6　FTIR spectra of four types of OA@SEDDS

伸缩振动峰均发生合并与位移，无水乙醇、甘油、PEG40 和 PG 体系中，O-H 伸缩振动峰分别位移至 3 467、3 382、3 470、3 410 cm^{-1}，表明初步形成了分子间氢键。在最终形成的 OA@SEDDS 中，羧基的去质子化通过 C＝O 伸缩振动的显著变化得到了直接证实。所有体系的 C=O 伸缩振动峰均显著位移至约 1 640 cm^{-1} 附近，无水乙醇、甘油、PEG400 和 PG 体系的具体位移值分别为 1 637、1 642、1 643、1 641 cm^{-1}，该位移是羧酸根离子对称与反对称伸缩振动耦合的典型特征，证明油酸向 T80 的聚氧乙烯链发生了质子转移。同时油酸的 C＝C 双键伸缩振动峰发生位移与减弱，这是由于羧基转变为羧酸根离子后电子云分布改变，导致原有 C＝C 与 C＝O 间的共轭效应被削弱或重组，从而引起双键振动模式变化。O-H 伸缩振动峰进一步发生位移，在无水乙醇、甘油、PEG400 和 PG 体系中分别位移至 3 524、3 350、3 368、3 350 cm^{-1}，且峰形展宽与强度增加，证实了由乳化剂、助乳化剂及水分子共同参与的氢键网络得以形成并强化，以无水乙醇体系的变化最为显著。T80 的碳氧及醚键相关振动峰发生位移，表明其聚氧乙烯链中的醚键与醇键参与了分子间相互作用；在 PEG400 体系中，CH_2 伸缩振动信号强度显著降低，且峰形变锐，此现象并非 CH_2 基团缺失，而是由于 PEG400 分子在 OA@SEDDS 的疏水内核或界面层中发生构象重排与有序堆积所致。PEG400 作为高相对分子质量聚合物，在受限环境中其长链段运动自由度受限，倾向于形成更为规整的螺旋或折叠构象，这种有序化结构导致其红外消光系数改变，从而使表观吸光度大幅下降，这与 PEG400 作为助乳化剂被紧密包埋于胶束内部的物理状态相符。在界面取向方面，所有 OA@SEDDS 中 T80 的聚氧乙烯链及相应助乳化剂的 O-H 均朝向水相，可通过氢键与水合氢离子结合，其醚氧原子也可能与氢氧根离子产生弱相互作用。

2.4　^{1}H 核磁共振（^{1}H nuclear magnetic resonance，^{1}H-NMR）

采用核磁共振分析使用 Bruker Avance NEO 600 光谱仪解析各组 SEDDS 中分子相互关系。

2.4.1　^{1}H-NMR　样品同“2.3”项。各取 100 μL 样品置于 Ep 管中，分别加入 500 μL 的氘代 DMSO，反复吹打混合均匀，转入 5 mm 核磁共振样品管中，选用 37 ℃（人体生理温度）作为可追溯的基准参照温度，该温度设定既可通过降低脂基质黏度抑制峰展宽、提高积分与归属可靠性，又能避免室温波动引入的批次间差异。所有样品在 37 ℃下均保持澄清且无相分离现象，因此，确定在 37 ℃下检测 ^{1}H-NMR 图谱。结果见图 7。^{1}H-NMR 图谱结果表明，在 4 种助乳化剂形成的 OA@SEDDS ^{1}H-NMR 中，均观察到油酸羧基质子峰（s_7）消失，该现象与 FTIR 结果相互印证，均表明羧基发生了去质子化。油酸的羧基质子向 T80 聚氧乙烯链的醚氧原子发生

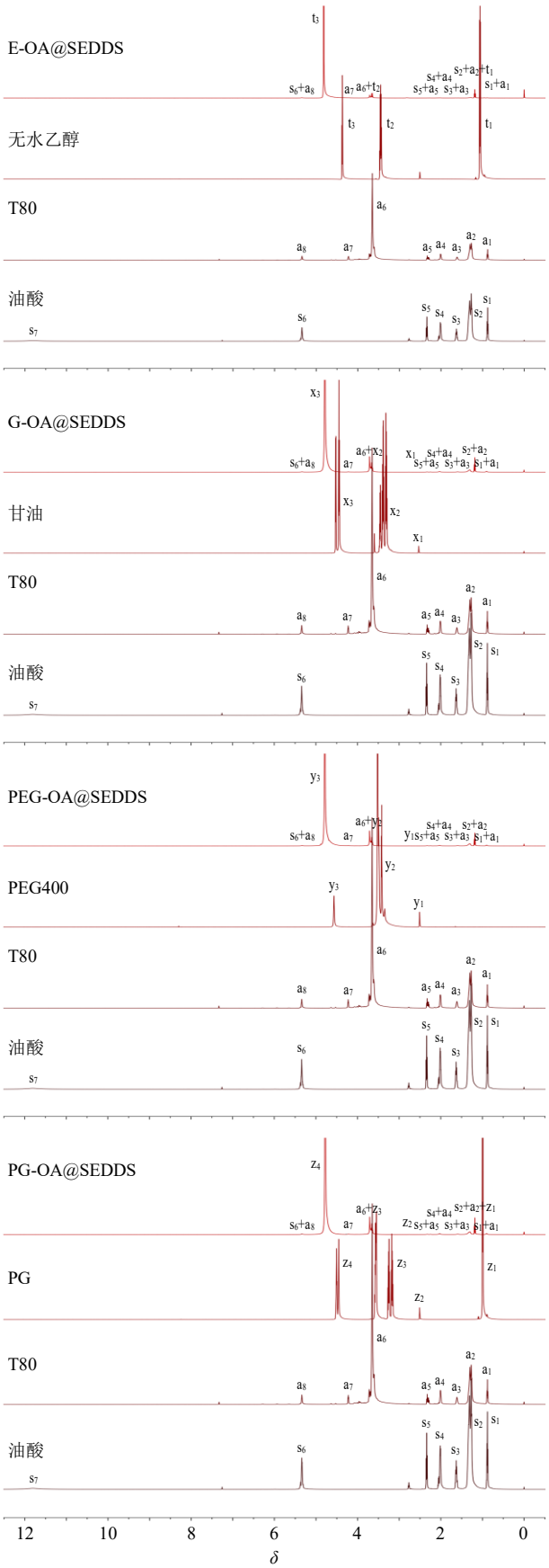


图 7　4 种 OA@SEDDS 的 ^{1}H-NMR

Fig. 7　^{1}H-NMR of four types of OA@SEDDS

转移，生成了羧酸根离子并与聚氧乙烯链段形成稳定的离子对复合物，导致 T80 聚氧乙烯链（a_6）信号向高场发生位移，其在无水乙醇、甘油、PEG400、PG 体系中化学位移分别为 δ 0.20、0.11、0.11 和 0.12，反映了离子对形成后电子云密度的重分布及聚氧乙烯链构象的改变。疏水内核由油酸与 T80 的长烷基链共同构成，相应 CH_2（s_2、a_2）信号均向高场移动，表明形成了紧密堆积的低极性有序结构。亲水区域及动态界面层包含 T80 的聚氧乙烯链、山梨醇酐环极性头部及各助乳化剂分子。其中，无水乙醇的 O-H（t_3）与 CH_2（t_2）信号显著低场位移且 O-H 峰与水峰合并；甘油的各类质子信号显著低场位移且 O-H 峰（x_3）与水峰合并；PEG400 的 CH_2（y_1）与末端 O-H（y_2）信号明显低场位移且 O-H 峰与水峰合并；PG 的所有质子信号均显著低场位移且 O-H 峰（z_4）与水峰合并。

2.4.2　NOESY　由于氘代 DMSO 是一种强氢键受体，能与油酸及乳化剂中的羧基、羟基和羰基发生竞争性溶剂化，从而破坏 OA@SEDDS 体系中原本存在的分子间氢键网络[17]；同时，DMSO 会显著削弱疏水相互作用，导致微乳滴界面结构解体[18]，使 NOESY 图谱仅能反映溶剂化单分子的状态，而无法体现制剂内部的真实空间邻近关系，因此，另取 4 种助乳化剂对应的 OA@SEDDS 各 100 μL 样品，加入 500 μL 氘代水，同样经吹打混匀后转入 5 mm 核磁共振样品管，在 37 ℃下采集 NOESY 图谱，结果见图 8、9。NOESY 图谱结果表明，在相同的实验条件下，无水乙醇体系图谱的交叉峰信号最强，甘油体系和 PG 体系图谱的信号强度次之，PEG400 体系图谱的交叉峰信号最弱。在无水乙醇体系的 NOESY 图谱中观察到多重交叉峰，表明 T80 与油酸之间，无水乙醇与 T80 之间均存在广泛的分子间相互作用。T80 的多个特征基团（包括 a_1、a_2、a_3、a_4、a_5、a_6、a_7、a_8）与油酸的不同基团（如 s_1、s_2、s_4、s_5、s_6）之间均出现交叉峰；无水乙醇的 t_1、t_2 和 t_3 也与 T80 的上述基团显示出交叉峰。除 T80 与油酸的广泛交叉峰外，油酸羧基邻位亚甲基质子（s_5）与 T80 聚氧乙烯链的 a_6 质子显示强交叉峰，直接证实了离子对复合物的形成。同时，无水乙醇的羟基质子（t_3）与 T80 的 a_6、a_7 质子也存在明确空间接近，表明无水乙醇通过氢键锚定于界面。在甘油体系的 NOESY 图谱中同样可见丰富的交叉峰，反映甘油、T80 与油酸三者间的相互作用，其中 T80 各特征基

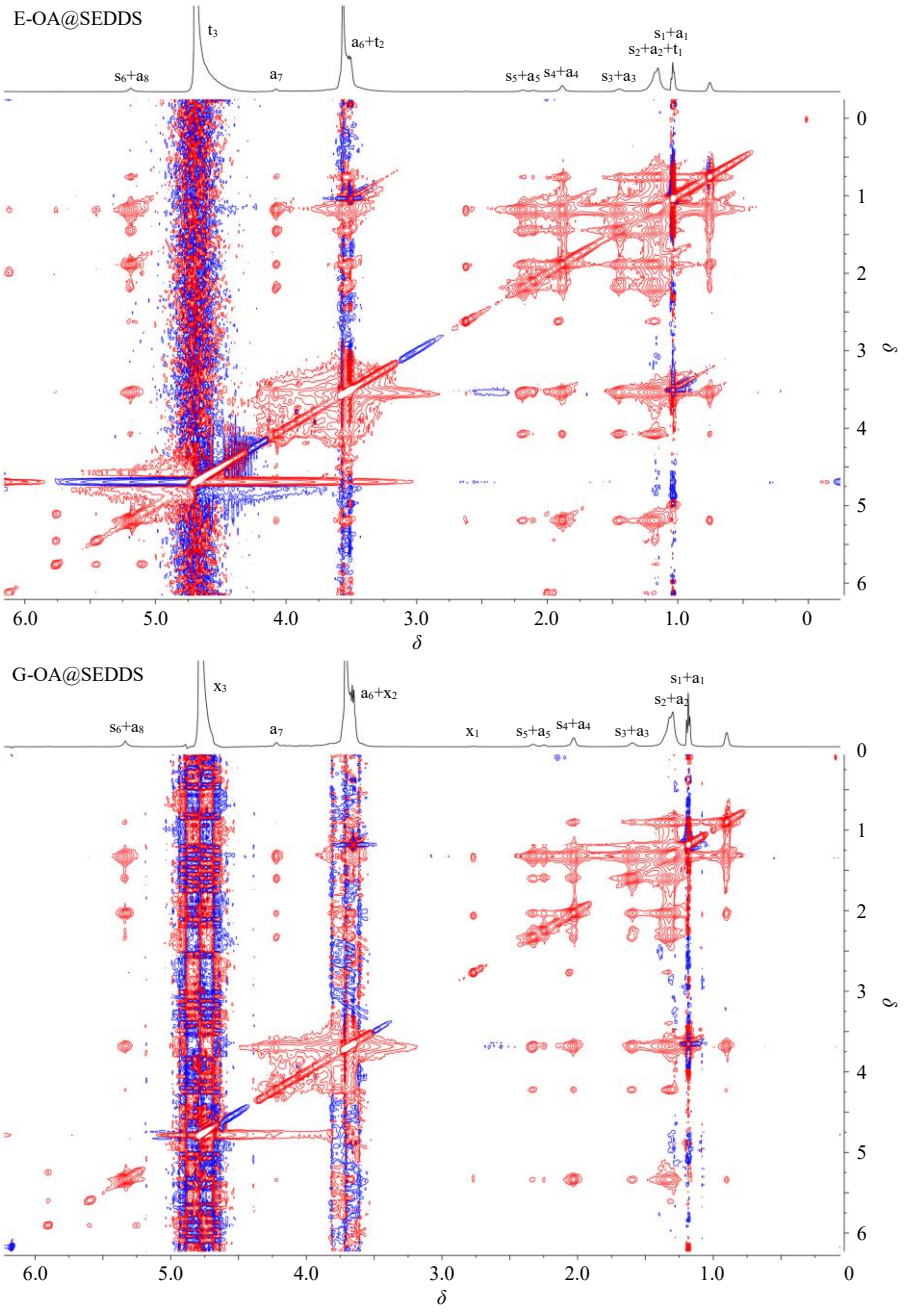


图 8　E-OA@SEDDS 和 G-OA@SEDDS 的 NOESY 图谱

Fig. 8　NOESY spectra of E-OA@SEDDS and G-OA@SEDDS

团与油酸相应基团之间存在交叉峰，而甘油羟基质子（x_3）与 T80 的 a_6 质子交叉峰显著，且甘油末端质子（x_3）与油酸的 s_2 质子亦有接触，揭示了甘油同时桥接乳化剂与油相的三元相互作用网络。对于 PEG400 体系，其 NOESY 图谱显示 T80 与油酸之间存在广泛的交叉峰，且 PEG400 的 y_1 及 y_2 基团均与 T80 多个基团有交叉峰。PEG400 末端羟基质子（y_2）与 T80 的 a_6 质子仍可见交叉峰，反映了长链聚合物的弱吸附。在 PG 体系的 NOESY 谱中亦观察到交叉峰，表明 T80 与油酸之间以及 PG（z_1、z_2、z_3 和 z_4）与 T80 之间存在分子间相互作用，PG 的羟基质子（z_4）与 T80 的 a_6 质子及油酸的 s_2 质子均存在交叉峰，证实了 PG 甲基的疏水锚定与羟基的亲水定向。^{1}H-NMR 的化学位移变化与 NOESY 的空间接近性证据相互印证，确立了 OA@SEDDS 中羧酸根离子-聚氧乙烯链离子对为核心，多元醇氢键网络为辅助的界面相互作用模型。

2.5　流变学考察

为了研究不同助乳化剂构建的 SEDDS 流变特性，选择 DHR20 旋转流变仪（美国 TA Instruments）

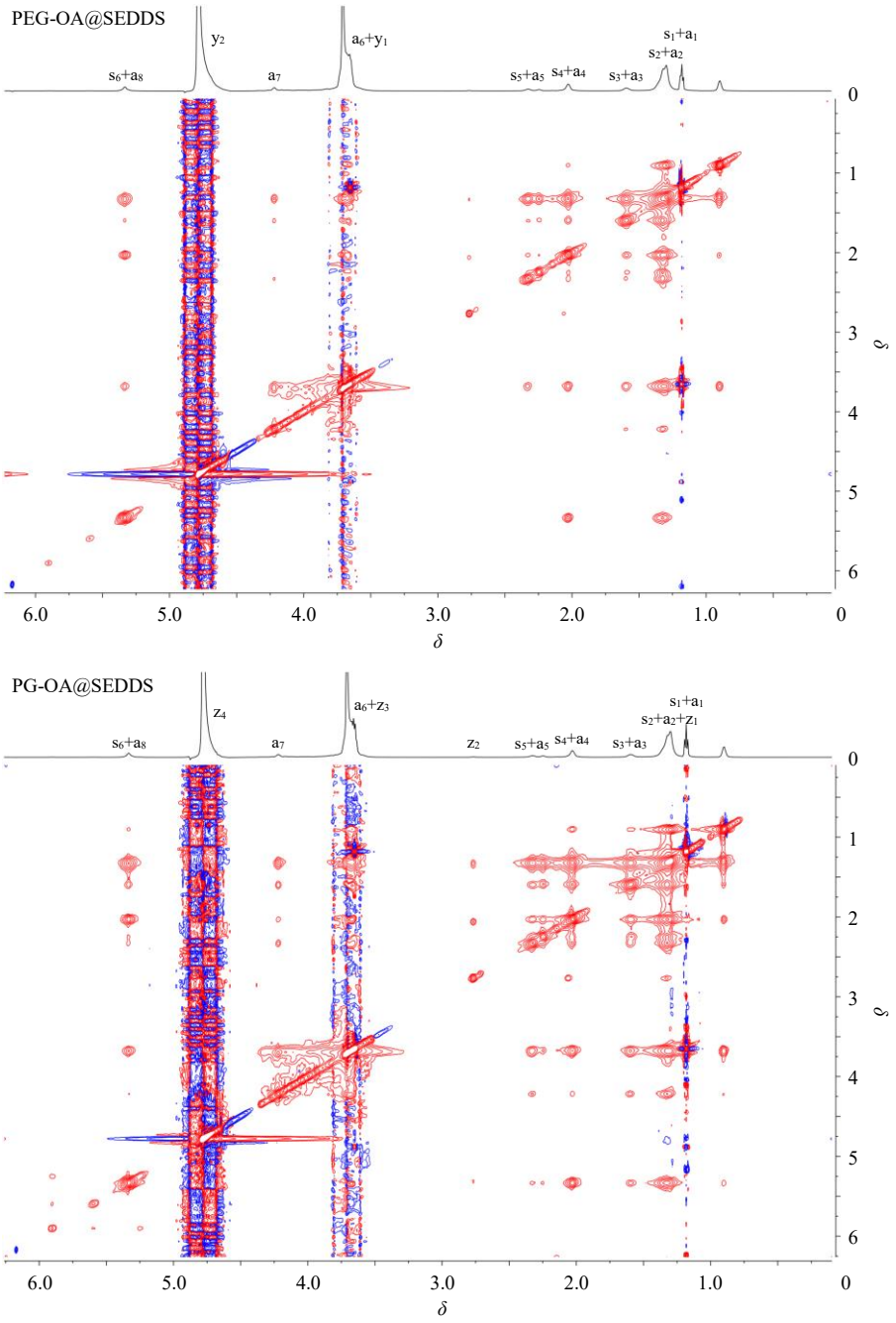


图 9　PEG-OA@SEDDS 和 PG-OA@SEDDS 的 NOESY 图谱

Fig. 9　NOESY spectra of PEG-OA@SEDDS and PG-OA@SEDDS

来评估 4 种 OA@SEDDS 体系的表观黏度、储能模量（G'）和损耗模量（G''）。在 0.01～1 000 s^{-1} 的剪切速率范围内测量乳液的表观黏度，而 G'和 G''是在 0.1～100 rad/s 的频率范围内测量。结果（图 10）表明，4 种 OA@SEDDS 均表现出典型的剪切稀化行为，属于非牛顿流体，其表观黏度随剪切速率升高而下降，表明所有体系内部均存在可被剪切力破坏的弱相互作用网络。然而，各体系的流变特性存在明显差异。在初始状态下，甘油体系的黏度最高，而 PEG400 体系的初始黏度较低且随剪切速率的变化最为平缓。在高剪切速率下，PEG400 与 PG 体系达到的最终平台黏度较高，显示出更稳定的内部结构；而甘油与无水乙醇体系的平台黏度则降至更低水平，表明其结构更易于被剪切力彻底破坏。这些差异揭示了不同助乳化剂对 SEDDS 微观结构的影响：甘油倾向于形成强但易被破坏的结构，PEG400 有助于构建更稳固的体系，而无水乙醇则导致结构在剪切下快速崩解。

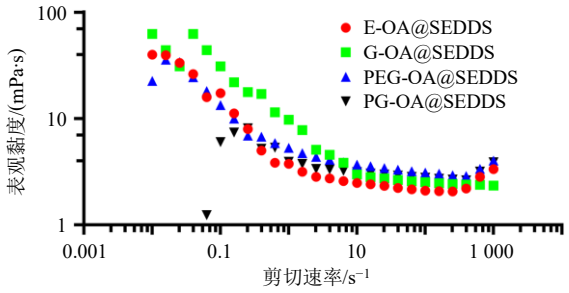


图 10　4 种 OA@SEDDS 的表观黏度

Fig. 10　Apparent viscosity of four types of OA@SEDDS

通过对 4 种 OA@SEDDS 的频率扫描分析，可以深入理解不同助乳化剂对其微观结构和力学行为的影响机制。所有体系在频率扫描（图 11）中均表现出相似的黏弹性转变特征，在角频率约 39.8 rad/s 处发生 *G*′和 *G*″的交点。在低频区（低于 39.8 rad/s），体系表现为 *G*′主导的黏性液体行为；而在高频区（高于 39.8 rad/s），则转变为 *G*′主导的弹性固体行为，表明各体系内部均存在具有可逆网络结构。助乳化剂的分子特性不同导致网络的不同力学强度与动态响应行为。无水乙醇作为小分子助乳化剂，其体系的 *G*′和 *G*″在整个频率范围内均相对较低，尤其在低频区 *G*″明显高于 *G*′，表明其形成的界面膜较弱，液滴间相互作用力较小，结构易于破坏且重建迅速，对应其较快的剪切稀化响应。甘油体系在低频区同样为 *G*″高于 *G*′，且其模量绝对值最低，说明尽管甘油能通过强氢键参与形成网络，但该网络强度很弱、易流动，与其在剪切下最剧烈的黏度下降行为一致；PEG400 体系的 *G*′在整个频率范围内最高，显示出最强的弹性特征，可能是由于其长分子链在界面吸附及体相中产生的空间位阻与缠结效应，从而构建了强韧而稳定的网络结构，因此其在流动中表现出最平缓的剪切稀化行为。PG 体系的数据段变化趋势显示其网络强度与 PEG400 体系相近，表明其也能形成较强的网络结构，但初始界面可能存在不稳定性。综上所述，助乳化剂通过调控界面膜的机械强度、氢键相互作用及空间缠结效应来影响 SEDDS 网络的结构强度与动力学行为，从而在宏观上表现出不同的流变特性。

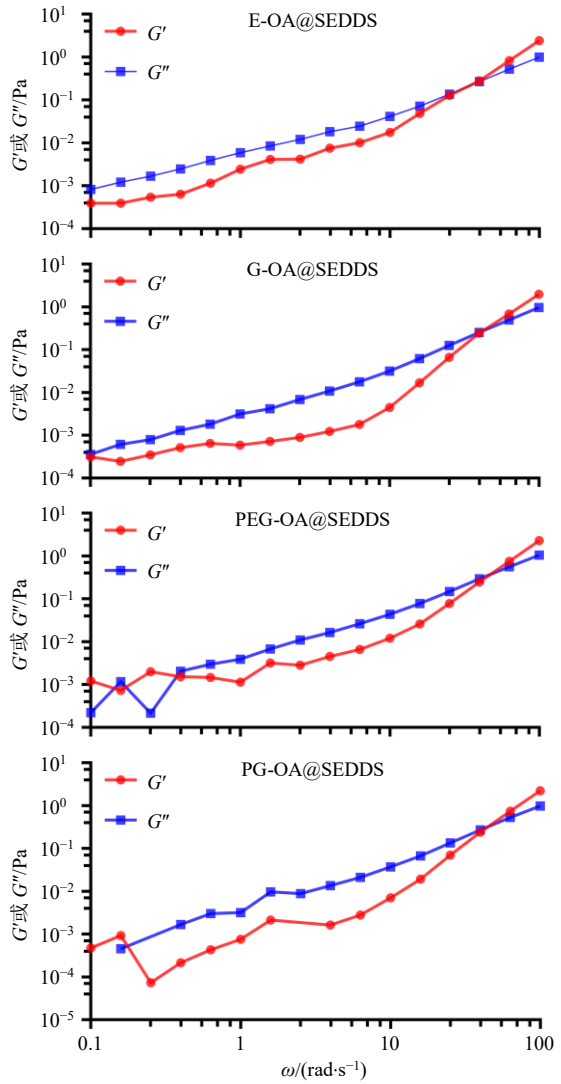


图 11　4 种 OA@SEDDS 的 *G*′和 *G*″图像

Fig. 11　Images of *G*′ and *G*″ of four types of OA@SEDDS

2.6　分子对接研究

采用 AutoDock Vina 软件进行分子对接，以验证乳化剂 T80 与 4 种助乳化剂无水乙醇、甘油、PEG400、PG 的结合能力。从 PubChem 数据库获取 T80 及各助乳化剂的分子结构。其中，T80 采用平均聚氧乙烯链长 *n*＝20 的简化模型；鉴于 PEG400 为聚合物，对接时以其代表性寡聚片段（*n*＝9 二聚体）进行模拟，以反映其与 T80 的局部相互作用特征。使用 AutoDockTool 为分子添加氢原子和电荷，并合并非极性氢原子。结果见图 12。由于 T80 为无定形混合物，并参考 SEDDS 的界面组装特性，将其聚氧乙烯链及山梨醇环区域设为柔性对接区域，手动指定可旋转键（疏水尾链保持刚性），助乳化剂则设为全柔性。由于 T80 不存在固有的晶体学结合口袋，将格点盒子中心设定于其极性头基区（山梨醇环与聚氧乙烯链）的几何中心，盒子尺寸设为 3.5 nm×3.5 nm×3.5 nm，以确保完全覆盖潜在结合界面。对接过程采用软件内置的默认经验打分函数。选取满足低能量条件的构象，分别将 T80 与 4 种助乳化剂进行分子对接。对接所得结合亲和力 Affinity 值即代表两者的结合能，结合能越低，表明配体与

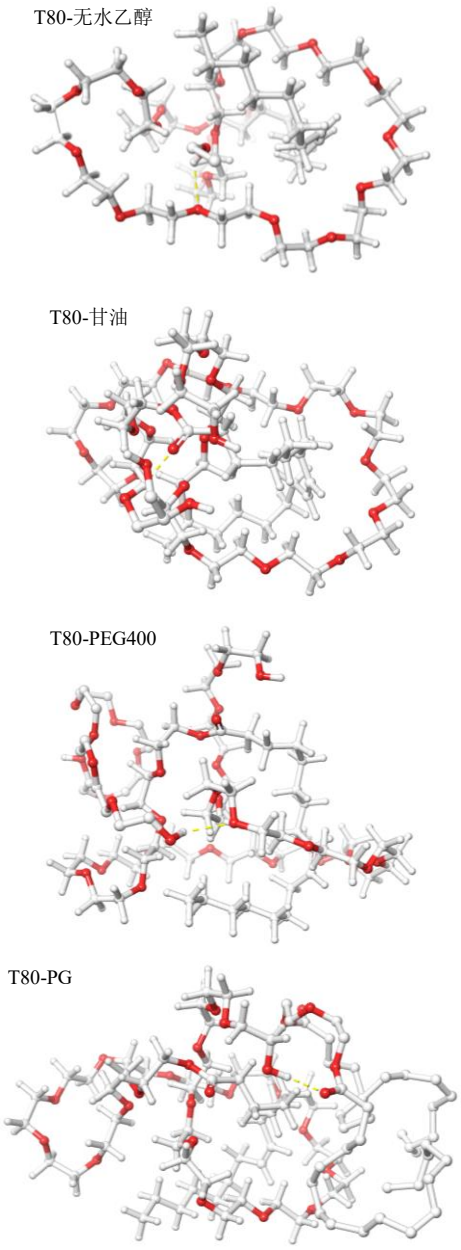


图 12　T80 与 4 种助乳化剂的分子对接

Fig. 12　Molecular docking of T80 with four co-emulsifiers

受体的结合越稳定。最后，通过在线分析平台 PLIP v2.3.0 分析受体-配体复合物的相互作用模式，并导出 pse 格式文件，使用 PyMOL 软件进行可视化。结果表明，4 种助乳化剂均未深入 T80 的疏水尾链区，而是锚定于其亲水头基的外围。所有助乳化剂主要依靠其羟基与 T80 PEO 链段的醚键形成氢键。T80 与 4 种助乳化剂无水乙醇、甘油、PEG400、PG 的结合能分别为−1.812、−1.714、−1.696、−1.776 kJ/mol。其中，T80 与无水乙醇的对接结合能最低，可能由于无水乙醇分子尺寸最小，其结合过程伴随极小的构象熵损失导致的，表明其较小的空间位阻有利于形成最优的氢键几何构型；甘油虽含多个羟基，但其较大的空间位阻限制了与 T80 同时形成理想的氢键网络，导致其结合能较高（−1.714 kJ/mol）；T80 与 PEG400 的结合能最高，可能与长链聚乙二醇分子链缠结导致的构象熵损失有关；PG 的甲基引入额外的疏水作用和立体位阻，故结合能略高，难以像无水乙醇那样深入界面核心。分子对接所得结合能的绝对值显著低于典型的强氢键或疏水相互作用能（通常为−10～−50 kJ/mol），这反映了 SEDDS 体系的界面作用特征。在 SEDDS 体系中，助乳化剂并非作为高亲和力配体与乳化剂牢固结合，而是作为界面修饰剂，通过大量弱且可逆的非共价相互作用分布于油/水界面。此类低强度的结合能足以降低界面自由能、促进乳化，同时又允许分子在界面上保持必要的流动性，这对实现制剂的快速自乳化至关重要。若结合能过强，则意味着界面膜过于刚性且固定，反而不利于微乳的形成与分散。因此，分子对接结果从热力学角度合理地阐释了所选助乳化剂在界面上的动态吸附行为。

2.7　热稳定性

根据预实验结果，加热过程中粒径随时间的变化发现，体系在 10～15 min 内即达到热平衡，30 min 足以反映体系在持续受热下的稳态响应，且与文献报道的短时热应激测试标准一致[19]。分别将临用前制备的 4 种 OA@SEDDS（5 mL）置于带螺旋盖的密封玻璃试管中，并分别在 40、70、90 ℃下加热 30 min，加热全程保持密封，每个样品平行制备 3 份。采用布鲁克海文纳米粒径仪对其 D_{50}、PDI 进行测定，考察 4 种助乳化剂相应的 OA@SEDDS 热稳定性的影响，结果见表 1。结果表明，4 种体系均表现出良好的热稳定性，其 PDI 在整个温度范围内均维持较低水平。其中，无水乙醇体系的粒径增加最为显著，但在 70 ℃时其 PDI 降至最低，表明液滴分布趋于均一，但并非稳定性提升。无水乙醇作为低沸点助乳化剂，即使在密封条件下，70 ℃时仍有微量无水乙醇挥发，导致 T80 在界面膜中的有效浓度相对升高，界面膜弹性增强，促使小液滴发生瞬时融合，从而减少了粒径分布的离散度。当温度升至 90 ℃时，剧烈的热运动破坏了界面膜的完整性，引起液滴聚集，粒径显著增大。甘油体系和 PG 体系因沸点较高、不易挥发，在温度变化过程中保持了界面组成的相对稳定，从而表现出对温度不敏感的优异稳定性。

表 1 不同温度下 4 种 OA@SEDDS 的 D_{50} 和 PDI 变化（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 1 Changes of D_{50} and PDI of four OA@SEDDS at different temperatures ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

体系	D_{50}/nm				PDI			
	25 ℃	40 ℃	70 ℃	90 ℃	25 ℃	40 ℃	70 ℃	90 ℃
E-OA@SEDDS	161.83±2.72	159.27±1.46	195.49±1.98	297.89±5.66	0.234±0.010	0.264±0.020	0.139±0.050	0.211±0.070
G-OA@SEDDS	157.01±11.69	172.74±9.09	156.87±5.13	160.31±6.71	0.295±0.010	0.273±0.020	0.218±0.060	0.275±0.050
PEG-OA@SEDDS	180.37±6.55	162.25±6.26	170.16±6.44	201.13±8.03	0.233±0.008	0.218±0.060	0.212±0.040	0.199±0.030
PG-OA@SEDDS	153.93±3.73	153.23±8.26	160.92±8.49	170.20±9.90	0.249±0.030	0.267±0.010	0.190±0.030	0.195±0.020

2.8 盐离子稳定性

将临用前制备的 4 种 OA@SEDDS 各 5 mL 分别置于玻璃试管中，各加入浓度为 100、300、500、700 mmol/L 的 NaCl 溶液各 5 mL。将混合物于室温下静置 2 h，每个样品平行制备 3 份，采用布鲁克海文纳米粒径仪测定其 D_{50} 及 PDI，考察盐离子对各 OA@SEDDS 体系稳定性的影响，结果见表 2。结果表明，4 种不同助乳化剂构建的 OA@SEDDS 对盐离子均表现出良好的耐受性。其中，无水乙醇体系的粒径随盐浓度升高呈平缓下降趋势，且 PDI 始终维持在较低水平，表明其结构稳定、分散性良好。甘油体系的粒径在较小范围内波动，PDI 进一步降低，说明其在盐离子存在下分散均匀性有所改善。PEG400 体系的粒径与 PDI 整体波动较小。PG 体系呈现粒径缓慢下降而 PDI 持续降低的趋势。以上现象可归因于盐离子对界面水化层的重构作用。在无水乙醇体系中，低沸点的无水乙醇赋予界面膜较高的流动性，盐离子通过竞争水分子削弱了无水乙醇羟基的水化层，促使小液滴发生均匀的瞬时融合，导致粒径下降。在甘油体系中，甘油的多羟基结构与 T80 形成致密氢键网络，盐离子部分脱除水化层后，界面膜排列更为紧密，液滴分散均匀性得以提升。PEG400 体系则主要依靠长链 PEG 的空间位阻实现稳定，盐离子对其水化层的扰动较弱，故粒径与多分散指数整体保持稳定。在 PG 体系中，盐离子打破了甲基的弱疏水作用与羟基的水化作用之间的平衡，疏水相互作用增强导致粒径缓慢下降，但液滴聚集过程较为均匀。所有体系均未出现剧烈的絮凝或分层，表明 OA@SEDDS 的空间位阻稳定机制对盐离子干扰具有较强的抵抗能力，这与其以非离子表面活性剂为主的界面组成特性相符。

2.9 pH 值稳定性考察

将临用前制备的 4 种 OA@SEDDS（5 mL）分别转移至玻璃试管中，使用 0.1 mol/L NaOH 溶液或 0.1 mol/L HCl 溶液将乳剂的 pH 值分别调节至 3、5、7 和 9，每个样品平行制备 3 份，室温放置 2 h，采用布鲁克海文纳米粒径仪对其 D_{50}、PDI 进行测定，考察 4 种助乳化剂相应的 OA@SEDDS 的 pH 稳定性的影响，结果见表 3。结果表明，在酸性至中性条件（pH 3～7）下，无水乙醇、PEG400 和 PG

表 2 不同盐离子浓度下 4 种 OA@SEDDS 的 D_{50} 和 PDI 变化（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 2 Changes of D_{50} and PDI of four OA@SEDDS under different salt ion concentrations ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

体系	D_{50}/nm					PDI				
	0	100 mmol·L^{-1}	300 mmol·L^{-1}	500 mmol·L^{-1}	700 mmol·L^{-1}	0	100 mmol·L^{-1}	300 mmol·L^{-1}	500 mmol·L^{-1}	700 mmol·L^{-1}
E-OA@SEDDS	162.01±4.36	156.08±4.07	158.62±1.93	148.79±4.63	141.93±2.66	0.265±0.003	0.248±0.007	0.233±0.030	0.252±0.020	0.188±0.004
G-OA@SEDDS	151.83±3.15	136.49±15.86	150.60±4.13	151.39±3.38	153.31±4.38	0.217±0.030	0.161±0.030	0.165±0.020	0.178±0.010	0.177±0.020
PEG-OA@SEDDS	177.58±1.04	170.58±4.54	160.72±2.77	166.85±6.22	161.01±3.93	0.260±0.007	0.238±0.008	0.202±0.010	0.201±0.010	0.240±0.050
PG-OA@SEDDS	153.13±5.03	158.27±1.61	152.69±6.42	148.29±3.34	147.39±3.77	0.259±0.040	0.235±0.010	0.197±0.004	0.186±0.040	0.174±0.040

表 3 不同 pH 值下 4 种 OA@SEDDS 的 D_{50} 和 PDI 变化（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 3 Changes of D_{50} and PDI of four OA@SEDDS at different pH values ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

体系	D_{50}/nm				PDI			
	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9
E-OA@SEDDS	173.40±3.81	176.72±1.96	167.74±1.17	6 592.86±1 215.96	0.226±0.004	0.215±0.040	0.228±0.030	0.734±0.690
G-OA@SEDDS	159.91±5.14	164.05±1.74	2 830.12±4 678.96	0.94±1.14	0.233±0.040	0.272±0.030	0.464±0.030	0.275±0.050
PEG-OA@SEDDS	160.75±5.68	165.53±1.34	121.36±5.09	0.99±0.91	0.234±0.020	0.280±0.020	0.331±0.060	0.850±0.740
PG-OA@SEDDS	148.18±3.82	144.21±4.06	116.73±3.12	0.73±1.04	0.186±0.030	0.253±0.020	0.461±0.060	0.190±0.260

体系均能保持结构完整，粒径分布较为稳定。在碱性环境（pH 9）中，4 种 OA@SEDDS 均发生破坏，无水乙醇-体系呈现典型的聚集现象，乳剂由澄清转为浑浊，管底出现肉眼可见的絮状沉淀，粒径急剧增大，PDI 值达 0.734；而 PEG400 体系与 PG 体系乳白色外观消失，转变为半透明的上清液与油状下层的分离状态，粒径急剧降低。甘油体系在 pH 7 时已出现浑浊，至 pH 9 时转变为完全破乳，形成明显的油水分层界面。

3 讨论

“药辅合一”是传统中药独特的用药理念、制药经验与哲学智慧的重要表现形式[20]。如柴胡引药入肝和牛膝引药下行等在大量中药典籍和传统中药处方、现代研究报道中屡见不鲜。油状液体是中药中常见的一种存在形式，SEDDS 是其良好的载体形式。实验室前期基于“药辅合一”理念，成功构建了基于 1,8-桉叶油素、艳山姜挥发油等天然油状活性成分的 SEDDS[21-22]。但是处方机制的现代研究尚不够透彻。

本研究证实，精准调控油-水-乳化剂三元界面组成是 OA@SEDDS 实现高效乳化与长期稳定的核心[23]。基于伪三元相图筛选，含无水乙醇体系展现出最宽广的稳定乳化区域及最优的放置与稀释稳定性，表明其能有效抵抗奥斯特瓦尔德熟化乳滴聚集。经典理论认为，短链醇类可通过降低界面张力促进微乳形成[24]。

本研究进一步表明，当油相本身具有活性时，界面离子对的形成机制将取代单纯的界面张力降低成为主导因素。FTIR 与 ^{1}H-NMR 证实，油酸羧基去质子化形成的离子对复合物是界面稳定的化学基础，NOESY 进一步验证了该离子对的紧密空间邻近。NOESY 最强交叉峰及最低分子对接结合能（−1.812 kJ/mol）揭示了其微观机制。NOESY 强度的显著差异可反映了助乳化剂的界面渗透深度[25]，小分子无水乙醇紧密锚定 T80 聚氧乙烯链，构建高密度氢键网络，这与粒径均一性高度吻合。4 种助乳化剂表现出不同化学特异性，无水乙醇通过强氢键深度参与网络构建；甘油和 PG 充当油相与乳化剂的“分子桥梁”；PEG400 则因长链特性在疏水内核有序排列，削弱了其界面修饰能力。

微观结构差异决定了环境应激响应。流变学考察显示，无水乙醇体系低模量与显著剪切稀化符合其适中氢键网络特征；甘油网络强度不足致黏度衰减快；PEG400 的高模量源于长链缠结而非界面吸附[26]。在 SEDDS 的研发中，体系需耐受复杂的化学与物理环境挑战[27]。评估并理解 SEDDS 在不同环境应力下的稳定性行为与失效机制，对其处方设计具有重要指导意义[28]。稳定性测试表明，无水乙醇因低沸点挥发破坏界面平衡，而 pH 9 时普遍破乳归因于离子对重新质子化。正如研究指出，非离子 SEDDS 对 pH 的敏感性常源于油相本身的电离特性[29]。各体系在盐离子胁迫下均保持稳定，凸显非离子表面活性剂的空间位阻优势。

综上，非离子型 SEDDS 界面膜并非越刚硬越好，适度的流动性与适中的相互作用强度是平衡性能的关键。鉴于微乳液界面的动态非平衡特性，静态解析需审慎对待，未来应结合原位表征量化界面动态参数。本研究为理性设计耐受复杂生理环境的脂肪酸基自乳化制剂提供了理论依据，实验室后期将继续进行不同理化性质药物对“药辅合一”OA@SEDDS 构建影响因素考察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Singh P K, Gari M, Choudhury S, *et al*. Oleic acid prevents isoprenaline-induced cardiac injury: Effects on cellular oxidative stress, inflammation and histopathological alterations [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2020, 20(1): 28-48.

[2] Singh S, Bajpai M, Mishra P. Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS): An emerging dosage form to improve the bioavailability of poorly absorbed drugs [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2020, 37(4): 305-329.

[3] Buya A B, Beloqui A, Memvanga P B, *et al*. Self-nano-emulsifying drug-delivery systems: From the development to the current applications and challenges in oral drug delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(12): 1194.

[4] Schmidt M R, Ebert M L, Kiechle M A, *et al*. Self-emulsifying delivery systems for oral administration of exenatide: Hydrophobic ion pairs *vs*. Dry reverse micelles [J]. *Int J Pharm*, 2025, 678: 125711.

[5] de Oliveira M C, Bruschi M L. Self-emulsifying systems for delivery of bioactive compounds from natural origin [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2022, 23(5): 134.

[6] Huang X Z, Feng L Z, Lu X F, *et al*. Development and optimization of a self micro-emulsifying drug delivery system (SMEDDS) for co-administration of sorafenib and curcumin [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(5): 1609-1625.

[7] Arshad A, Arshad S, Alamgeer, *et al*. Zeta potential changing self-nanoemulsifying drug delivery systems: A

newfangled approach for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2024, 655: 123998.

[8] 闫贝贝. 榄香烯自微乳给药系统的研究 [D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2020.

[9] Ritschel W A. Microemulsion technology in the reformulation of cyclosporine: The reason behind the pharmacokinetic properties of Neoral [J]. *Clin Transplant*, 1996, 10(4): 364-373.

[10] Phechkrajang C, Phiphitphibunsuk W, Sukthongchaikool R, *et al*. Development of miconazole-loaded microemulsions for enhanced topical delivery and non-destructive analysis by near-infrared spectroscopy [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(6): 1637.

[11] Kawamura A, Saijyo M, Bayarkhuu B, *et al*. Fabrication of hyperbranched-polyglycidol-Fe_3O_4 nanocomposite labeled with fluorescein isothiocyanate via rapid ligand exchange reaction [J]. *Polymer*, 2024, 294: 126724.

[12] Baldi A, Chaudhary M, Sethi S, *et al*. Armamentarium of nanoscaled lipid drug delivery systems customized for oral administration: In silico docking patronage, absorption phenomenon, preclinical status, clinical status and future prospects [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 170: 637-647.

[13] Barbosa G D, Razavi S, Eastoe J, *et al*. The effects of surfactant tail branching on oil-water interfacial tension reduction [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2026, 706: 139727.

[14] Saleh A, Afzal K B, Veider F, *et al*. About the impact of hydrophilic organic solvents on the emulsifying properties of self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2025, 217: 114877.

[15] Silva-Neto A F, de Carvalho Amaral A R, de Alencar Danda L J, *et al*. Decoding excipients in lipid-based self-emulsifying drug delivery systems: Insights into physicochemical properties and therapeutic outcomes [J]. *Int J Pharm*, 2025, 683: 126018.

[16] Wang L Z, Yan W R, Tian Y R, *et al*. Self-microemulsifying drug delivery system of phillygenin: Formulation development, characterization and pharmacokinetic evaluation [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(2): 130.

[17] Takis P G, Papavasileiou K D, Peristeras L D, *et al*. Unscrambling micro-solvation of -COOH and -NH groups in neat dimethyl sulfoxide: Insights from 1 spectroscopy and computational studies [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2017, 19(21): 13710-13722.

[18] Sharma V, Cantero-López P, Yañez-Osses O, *et al*. Effect of cosolvents DMSO and glycerol on the self-assembly behavior of SDBS and CPC: An experimental and theoretical approach [J]. *J Chem Eng Data*, 2018, 63(8): 3083-3096.

[19] Kim T E, Lee J H, Kim Y J, *et al*. Simultaneous quantitation and stability evaluation of cholecalciferol and α-tocopherol in vitamin-fortified nanoemulsions by UHPLC-MS/MS coupled with QuEChERS extraction [J]. *ACS Food Sci Technol*, 2025, 5(1): 306-316.

[20] 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.

[21] 李婉蓉, 王菲, 陈建波, 等. 1,8-桉叶油素自微乳给药系统的制备及质量评价和细胞摄取研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2418-2426.

[22] 吴朝花, 严俊丽, 王益, 等. 艳山姜挥发油自乳化释药系统的优化及评价 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3970-3976.

[23] Ahamed M S, Tang C E, Liu S L, *et al*. Recent progress on the application of imine-based surfactants in emulsion systems: From delivery systems to pH-responsive platforms [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2026, 347: 103711.

[24] Guan X, Sheng Y F, Jiang H, *et al*. Water-in-oil high internal phase Pickering emulsions formed by spontaneous interfacial hydrolysis of monomer oil [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 623: 476-486.

[25] Totland C, Blokhus A M. Swollen micelles and alcohol-surfactant co-adsorption: Structures and mechanisms from liquid- and solid-state ^1H-^1H NMR spectroscopy [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2017, 19(11): 7708-7713.

[26] Muñoz Resta I, Manzano V E, Cecchi F, *et al*. Supramolecular assembly of pH-sensitive triphenylene derived π-gelators and their application as molecular template for the preparation of silica nanotubes [J]. *Gels*, 2016, 2(1): 7.

[27] van Staden D, du Plessis J, Viljoen J. Development of a self-emulsifying drug delivery system for optimized topical delivery of clofazimine [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 523.

[28] Tung N T, Tran C S, Nguyen V T, *et al*. Effect of compositions on stability, lipid digestion, and bioavailability of progesterone-loaded self-nanoemulsifying drug delivery systems [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2026, 116: 107951.

[29] Šahinović M, Hassan A, Kristó K, *et al*. Quality by design-based development of solid self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) as a potential carrier for oral delivery of lysozyme [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3): 995.

[责任编辑 郑礼胜]