理润和中精油微乳凝胶制备与质量评价

陈海燕[1, 2]，刘春燕[3]，杨　明[1, 2]，黄小英[1, 4]，伍振峰[1, 2*]，卢　意[1*]

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室，江西 南昌　330004
2. 经典名方现代中药创制全国重点实验室，江西 南昌　330004
3. 江西中医药大学药学院，江西 南昌　330004
4. 江西古香今韵大健康产业有限公司，江西 南昌　330029

摘　要：目的　构建理润和中精油 O/W 型微乳凝胶经皮给药系统并优化处方工艺，系统评价其理化性质、稳定性及多成分体外透皮行为，探究该体系对中药挥发油的稳定化与多成分缓释效果。**方法**　采用伪三元相图筛选乳化剂与助乳化剂，结合 Box-Behnken 设计-响应面法（Box-Behnken design-response surface methodology，BBD-RSM）优化微乳处方；以聚山梨酯-80、无水乙醇、卡波姆-940 及超纯水为基质制备微乳凝胶，并考察其外观、粒径、多分散指数（polydispersity index，PDI）、ζ 电位、流变学特性及稳定性；采用 Franz 扩散池法，以藁本内酯、丁香酚、芳樟醇、厚朴酚为指标成分，比较微乳凝胶与纯精油的体外透皮动力学，计算稳态透皮速率（J_{ss}）、48 h 累积透过量（Q_{48}）及皮肤滞留量（Q_s）。由于小鼠皮肤个体差异，透皮参数以中位数（median）和四分位距（interquartile ranges，IQR）表示，采用 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。**结果**　最优微乳处方为油相 32.00%、水相 23.00%、聚山梨酯-80 34.41%、无水乙醇 10.59%（聚山梨酯-80 与无水乙醇的质量比为 K_m 3.25）；微乳平均粒径为（26.19±0.35）nm，PDI 为 0.115±0.012，呈 O/W 型。2.25%卡波姆-940 制备的微乳凝胶成型性与铺展性优良，粒径为（81.04±0.79）nm。流变学结果显示，该凝胶具有典型的剪切变稀特性和良好的温度稳定性。影响因素与冻融循环试验显示，理润和中精油微乳凝胶物理稳定性良好，粒径及 PDI 无显著改变；4 种特征活性成分在高温、高湿、强光及反复冻融下含量显著下降，光照与温度波动对藁本内酯、厚朴酚影响最显著，要求制剂避光恒温储存，防止冻融。体外透皮结果显示，微乳凝胶中 4 种指标成分的 J_{ss} 均显著低于纯精油组（P＜0.01），仅为精油的 12.9%～39.9%，表明其具备明显的缓释特征。此外，微乳凝胶有效改变了药物分布行为：其 4 种成分的 Q_s 均高于精油组，其中芳樟醇在凝胶组中的相对皮肤滞留率达到 14.09%，显著高于精油组的 0.79%。**结论**　理润和中精油微乳凝胶处方合理、性质稳定，具有优良的流变学特性和多成分缓释能力，并在皮肤局部显著滞留，减少药物进入体循环，提升经皮给药的平稳性与安全性，适用于中药挥发油局部外用制剂的开发。

关键词：理润和中精油；微乳；微乳凝胶；Box-Behnken 设计-响应面法；体外透皮；伪三元相图；藁本内酯；丁香酚；芳樟醇；厚朴酚

中图分类号：R283.6　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)22 - 8898 - 15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.22.008

Preparation and quality evaluation of Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel

CHEN Haiyan[1, 2], LIU Chunyan[3], YANG Ming[1, 2], HUANG Xiaoying[1, 4], WU Zhenfeng[1, 2], LU Yi[1]

1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
2. National Key Laboratory of Creation of Modern Chinese Medicine with Classical Formula, Nanchang 330004, China
3. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
4. Jiangxi Guxiang Jinyun Great Health Industry Co., Ltd., Nanchang 330029, China

收稿日期：2026-07-02

基金项目：职业早期青年科技人才项目（20252BEJ730067）；国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目（Zyyzdxk-2023109）；江西中医药大学博士科研启动基金资助（2024BSZR038）；江西省科技厅“科技＋中医药”联合计划项目（2023KZI01009）

作者简介：陈海燕，硕士研究生，主要从事中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。E-mail: 15203041601@163.com

***通信作者：**卢　意，内聘副教授，主要从事中医香疗学/中药药理研究。E-mail: luyi950913@163.com

伍振峰，教授，博士生导师，主要从事中药新剂型与新技术/中药制药装备研究。E-mail: zfwu527@163.com

Abstract: Objective An O/W microemulsion gel transdermal delivery system of Lirun Hezhong essential oil was constructed, and its formulation and processing parameters were optimized. The physicochemical properties, stability and *in vitro* transdermal permeation behavior of multiple components of the system were systematically evaluated to explore its stabilizing effect on herbal essential oil and the sustained-release profile of multi-components. **Methods** Emulsifiers and co-emulsifiers were screened by constructing a pseudo-ternary phase diagram, and the microemulsion formulation was optimized using a Box-Behnken design combined with response surface methodology (BBD-RSM). The microemulsion gel was prepared with a matrix composed of polysorbate-80, absolute ethanol, Carbomer-940, and ultrapure water. Its appearance, particle size, polydispersity index (PDI), ζ potential, rheological properties, and stability were investigated. Franz diffusion cells were used to compare the *in vitro* skin permeation kinetics of the microemulsion gel with those of the pure essential oil, using ligustilide, eugenol, linalool, and magnolol as marker components. The steady-state skin permeation rate (J_{ss}), 48 h cumulative permeation amount (Q_{48}), and skin retention amount (Q_s) were calculated. Because of individual differences among mouse skin samples, transdermal parameters were expressed as medians and interquartile ranges (IQRs), and the Mann-Whitney U test was used for between-group comparisons. **Results** The optimal microemulsion formulation consisted of 32.00% oil phase, 23.00% water phase, 34.41% polysorbate-80, and 10.59% absolute ethanol (K_m = 3.25, where K_m is the mass ratio of polysorbate-80 to absolute ethanol). The microemulsion had an average particle size of (26.19 ± 0.35) nm and a PDI of 0.115 ± 0.012, and was of the O/W type. The microemulsion gel prepared with 2.25% Carbomer-940 showed excellent formability and spreadability, with a particle size of (81.04 ± 0.79) nm. The influencing factor test and freeze-thaw cycling test showed that the Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel had good physical stability, with no significant changes in particle size or PDI. However, the contents of the four characteristic active ingredients decreased significantly under high temperature, high humidity, intense light, and repeated freeze-thaw cycling. Light exposure and temperature fluctuation had the most pronounced effects on ligustilide and magnolol, indicating that the preparation should be stored protected from light at a constant temperature and protected against freeze-thaw cycling. *In vitro* skin permeation results showed that the J_{ss} values of the four marker components in the microemulsion gel were significantly lower than those of the pure essential oil group ($P < 0.01$), corresponding to only 12.9%—39.9% of the values in the pure essential oil group. This indicated that the microemulsion gel had pronounced sustained-release characteristics. In addition, the microemulsion gel altered drug distribution behavior: the Q_s values of the four components were higher than those of the essential oil group, and the relative skin retention rate of linalool in the gel group reached 14.09%, significantly higher than the 0.79% observed in the essential oil group. **Conclusion** The Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel is rationally formulated and stable. It exhibits excellent rheological properties and multicomponent sustained-release capacity, achieves significant skin drug retention, reduces drug entry into the systemic circulation, and improves the stability and safety of transdermal administration. Therefore, it is suitable for the development of topical preparations of TCM volatile oils.

Key words: Lirun Hezhong essential oil; microemulsion; microemulsion gel; Box-Behnken design-response surface methodology; *in vitro* transdermal permeation; pseudo-ternary phase diagram; ligustilide; eugenol; linalool; magnolol

复方精油是由多种中药挥发油依据中医配伍理论组合而成的复杂体系，因其兼具芳香透散特性和多靶点药理活性，在经皮给药系统中展现出独特的应用价值[1]。现代研究表明，藁本内酯、丁香酚、芳樟醇及厚朴酚等活性成分具有抗炎、镇痛、抗菌及抗氧化等多种药理作用，使其在皮肤疾病、肌肉骨骼疼痛及神经系统功能障碍等局部治疗领域备受关注[2-5]。然而，中药挥发油普遍存在理化性质不稳定、挥发性强、水溶性差、生物膜透过性低以及皮肤刺激性大等问题，严重制约了其临床转化与产业化应用[6]。因此，开发一种能够稳定装载并可控释放复方精油的经皮给药载体，成为该领域解决的关键问题。

微乳作为一种由油相、水相、乳化剂和助乳化剂自发形成的热力学稳定、各向同性的胶体分散体系，其液滴粒径通常为 10～100 nm[7]。凭借其纳米尺度的微观结构，微乳不仅能够显著增溶脂溶性药物、提高其生物利用度，还可降低界面张力、增强药物与皮肤的接触面积，改善药物在皮肤局部的分布与滞留，实现缓释[8]。然而，普通微乳因流动性过强，难以在给药部位实现长效滞留，限制了其在局部治疗中的临床应用。

微乳凝胶是将微乳嵌入亲水性凝胶网络中所形成的复合给药系统，兼具微乳的高增溶能力与凝胶的良好黏附性和生物相容性，能够实现药物在皮肤表面的长效滞留与持续释放，为复方精油的经皮递送提供了理想结构[9]。将微乳与凝胶相结合，可使微乳液均匀分散在凝胶基质的三维网状结构中，具备滞留时间长[10]、真皮层储量高等优势[11-12]。微乳凝胶作为中药挥发油经皮给药载体已有较多研

究报道，但针对复方精油多成分在微乳凝胶的释放同步性定量评价上存在不足。

前期课题组研究结果表明，以藁本内酯、丁香酚、芳樟醇及厚朴酚为主要成分的理润和中精油可通过调节胃肠道激素分泌及胃肠动力改善化疗后肠胃功能障碍[13]。化疗药毒损伤脾胃，易致湿浊内阻、气滞腑闭，虚实夹杂，治疗宜行气燥湿、和中通腑。理润和中精油以平胃散行气和中、燥湿运脾的治法为组方依据，结合化疗后肠燥血虚的病机特点，依托前期预实验及专利研究开展药味筛选与配比优化，最终确立该组方。因此本研究以含藁本内酯、丁香酚、芳樟醇、厚朴酚的理润和中精油为模型，联用伪三元相图与 Box-Behnken 设计-响应面法（Box-Behnken design-response surface methodology，BBD-RSM）优化微乳处方，制备微乳凝胶。以理润和中精油中的 4 种成分为指标系统评价理化性质、稳定性、体外透皮行为，以期为同类复方精油制剂的质量评价与质量控制提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

ZNCL-BS140 型磁力搅拌器，巩义市予华仪器有限责任公司；Nano-S 型马尔文纳米粒度仪，英国马尔文公司；KX-V/HDP 型研究型数控体外经皮渗透实验系统，大连科翔科技开发有限公司；Agilent 1260 高效液相色谱仪，美国安捷伦公司；菲罗门 SuperLu C_{18} 色谱柱（序列号 1087B50209，250 mm×4.6 mm，5 μm），广州菲罗门科学仪器有限公司。

1.2 材料

陈皮，批号 20250712，湖南省弘华中药饮片有限公司；厚朴（批号 250901）、丁香（批号 250701），湖南省国卓中药饮片有限公司；广藿香（批号 25040706）、白术（批号 25081701）、紫苏叶（批号 25033104）、当归（批号 25091605），江西彭氏国药堂饮片有限公司；上述饮片均由生产企业按照《中国药典》2020 年版一部标准进行检验，附中药饮片合格证；经江西中医药大学杨明教授鉴定，陈皮为芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮，厚朴为木兰科木兰属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.的干燥干皮、根皮及枝皮，丁香为桃金娘科丁香属植物丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb.的干燥花蕾，广藿香为唇形科刺蕊草属植物广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.的干燥地上部分，白术为菊科苍术属植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz.的干燥根茎，紫苏叶为唇形科紫苏属植物紫苏 *Perilla frutescens* (L.) Britt.的干燥叶（或带嫩枝），当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根。

对照品厚朴酚（批号 AFDC20561）、丁香酚（批号 AFCI0152）、芳樟醇（批号 AFBL1351）、藁本内酯（批号 AZEF2902），质量分数均≥98.0%，成都埃法生物有限公司。理润和中精油，实验室自制；聚山梨酯-20（批号 20250618）、三聚甘油单油酸酯（批号 SJG250610）、油酸（批号 YS20250702），国药集团化学试剂有限公司；氢化蓖麻油聚氧乙烯醚-40（RH40，批号 RH40-250308）、聚山梨酯-80（批号 A25072001）、司盘-80（批号 20250520）、苏丹红（批号 SDH250628）、亚甲基蓝（批号 JJL250805）、1,2-丙二醇（批号 20240623），上海阿拉丁生化科技股份有限公司；司盘-20（批号 SP20250415）、正丁醇（批号 20230105）、1,3-丁二醇（批号 20250703）、无水乙醇（批号 25050903）、卡波姆-940（批号 20240325），陶氏化学中国投资有限公司。乙腈为色谱纯，湖北弗顿科学技术有限公司；其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 理润和中精油的制备

按质量比 10∶30∶20∶15∶8∶12∶5，分别称取白术、陈皮、厚朴、当归、紫苏、广藿香、丁香药材共 100 g，粉碎成粗粉，过 2 号筛，置于 10 L 圆底烧瓶中，加 10 倍量超纯水浸泡 2 h，连接挥发油提取器与回流冷凝管，加热回流提取 10 h，收集挥发油，即得理润和中精油 833.9 mg，得率为 8.339 mg/g。所得精油置于棕色玻璃瓶中，于 4 ℃冰箱密封保存，备用。

2.2 理润和中精油微乳制备处方的筛选及优化

2.2.1 微乳的制备 精密称取处方比例的理润和中精油（油相）与超纯水（水相），置于磁力搅拌器中，在 300 r/min 条件下，于室温下搅拌至充分混匀；将表面活性剂与助表面活性剂预先混合均匀，在持续搅拌条件下，将该混合液缓慢滴加至上述油水混合液中，直至体系呈均一、澄清透明的液体，即得理润和中精油 O/W 型微乳。

2.2.2 乳化剂的筛选 根据卢博成等[14]的研究并经实验优化，固定乳化剂与助乳化剂的质量比（K_m）为 3∶1，以无水乙醇为助乳化剂，以伪三元相图微乳区面积及外观稳定性为评价指标，考察聚山梨酯-

20、聚山梨酯-80、司盘-20、司盘-80、RH40 对体系稳定性的影响。伪三元相图中曲线围成的面积越大表明该乳化剂在更宽处方组成范围内可形成稳定微乳[15]。外观观察结果（表 1）显示，聚山梨酯-80 与 RH40 在 9∶1～1∶9 的全水油比范围内均能形成澄清透明的体系，无分层、浑浊现象，表现出优异的稳定性；聚山梨酯-20 仅在高水相比例下保持澄清，随油相比例增加逐渐出现半澄清或静置分层，稳定性窗口较窄；而司盘-20 与司盘-80 在所有配比下均呈现乳白、发黄、浑浊或分层，无法形成稳定微乳。

综合三元相图区域面积（图 1）与外观稳定性（表 1），聚山梨酯-80 的微乳形成区域面积最大，且

表 1　乳化剂初步筛选结果

Table 1　Preliminary screening results of emulsifiers

乳化剂	水相-油相	外观	乳化剂	水相-油相	外观	乳化剂	水相-油相	外观
聚山梨酯-20	9∶1	澄清透明	司盘-20	9∶1	乳白，浑浊，静置分层	RH40	9∶1	澄清透明
	8∶2	澄清透明		8∶2	乳白，浑浊		8∶2	澄清透明
	7∶3	半澄清透明		7∶3	颜色发黄，浑浊		7∶3	澄清透明
	6∶4	半澄清透明		6∶4	颜色发黄，浑浊，黏稠		6∶4	澄清透明
	5∶5	半澄清透明，静置分层		5∶5	颜色发黄，浑浊，静置分层		5∶5	澄清透明
	4∶6	半澄清透明，静置分层		4∶6	颜色发黄，浑浊，静置分层		4∶6	澄清透明
	3∶7	半澄清透明，静置分层		3∶7	颜色发黄，浑浊，静置分层		3∶7	澄清透明
	2∶8	半澄清透明，静置分层		2∶8	颜色发黄，浑浊，静置分层		2∶8	澄清透明
	1∶9	半澄清透明		1∶9	颜色发黄，浑浊，静置分层		1∶9	澄清透明
聚山梨酯-80	9∶1	澄清透明	司盘-80	9∶1	颜色发黄，分层，浑浊			
	8∶2	澄清透明		8∶2	颜色发黄，分层，浑浊			
	7∶3	澄清透明		7∶3	颜色发黄，浑浊，黏稠			
	6∶4	澄清透明		6∶4	颜色发黄，浑浊，黏稠			
	5∶5	澄清透明		5∶5	颜色发黄，浑浊，黏稠			
	4∶6	澄清透明		4∶6	浑浊			
	3∶7	澄清透明		3∶7	浑浊			
	2∶8	澄清透明		2∶8	浑浊			
	1∶9	澄清透明		1∶9	浑浊			

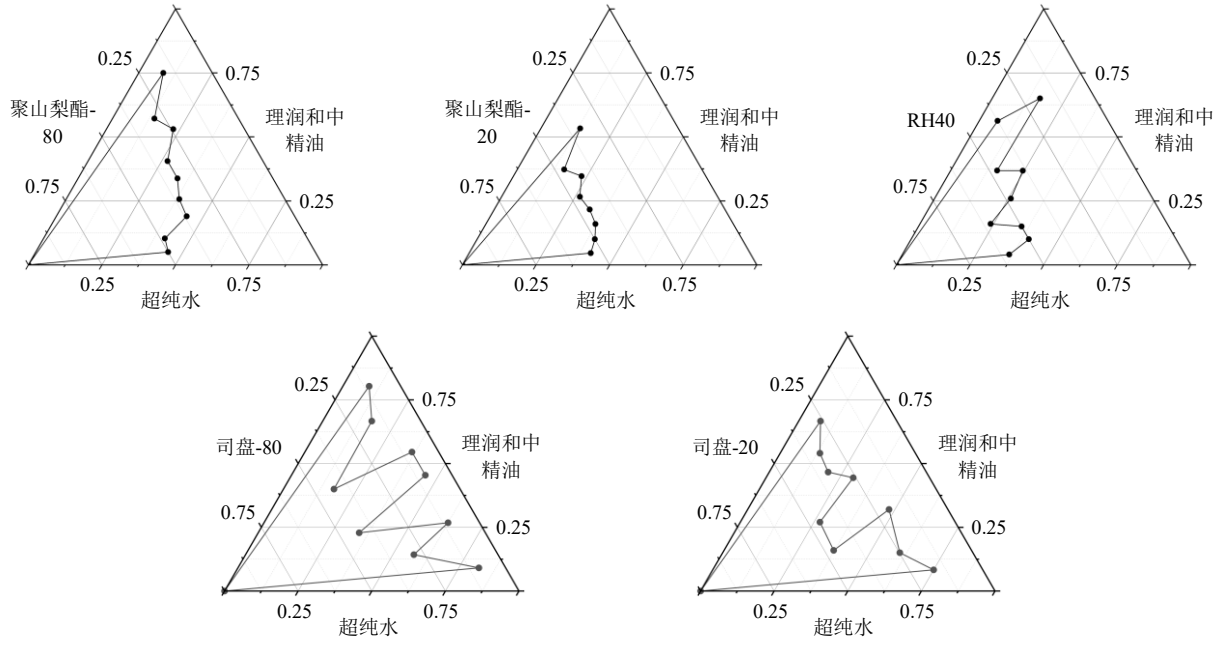


图 1　不同乳化剂的伪三元相图

Fig. 1　Pseudo-ternary phase diagrams of different emulsifiers

在全比例范围内体系均保持澄清透明，优于 RH40。此外，RH40 虽安全性较好，但本体系中聚山梨酯-80 在微乳区面积更优，且为药典收载辅料，具有毒性低、生物相容性好等优点，符合经皮给药系统的安全性要求。因此，优选聚山梨酯-80 作为后续微乳制剂的乳化剂。

2.2.3　助乳化剂的筛选　据李春梅等[16]研究并经实验优化，以聚山梨酯-80 为乳化剂，以油酸、正丁醇、1,2-丙二醇、1,3-丁二醇、无水乙醇、三聚甘油单油酸酯为候选助乳化剂开展单因素筛选，以伪三元相图微乳区面积为评价指标，优选适配本微乳体系的助乳化剂。伪三元相图结果（图 2）显示，1,2-丙二醇、无水乙醇和 1,3-丁二醇对应的微乳稳定区域面积大，可在较宽处方范围内形成澄清透明的微乳；正丁醇与三聚甘油单油酸酯的微乳区面积次之；油酸的微乳区面积最小，助乳化效果最弱。综合评价，1,2-丙二醇、无水乙醇和 1,3-丁二醇均可作为本微乳体系的助乳化剂。综合黏度差距、挥发性、实验操作与成本等考量，选择无水乙醇作为助乳化剂，用于后续处方优化。

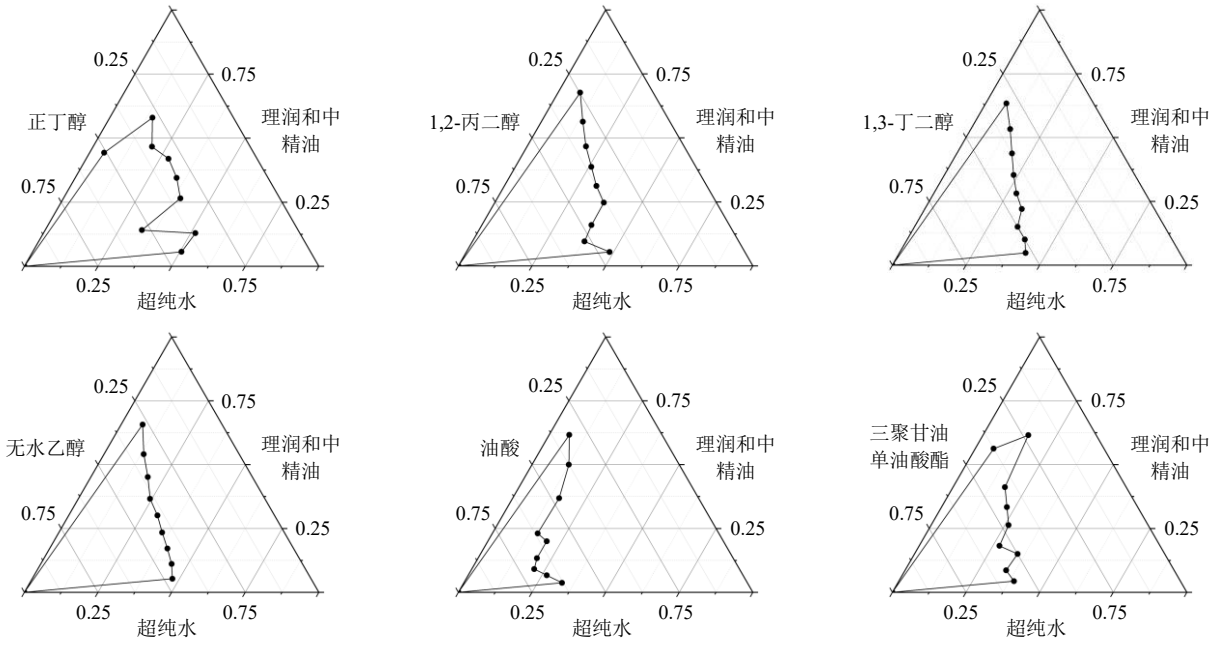


图 2　不同助乳化剂的伪三元相图

Fig. 2　Pseudo-ternary phase diagrams of different co-emulsifiers

2.2.4　K_m 值的筛选[17]　在上述研究结果的基础上，进一步考察 K_m 值对微乳形成区域的影响，设置 K_m 1.5∶1、2.0∶1、2.5∶1、3.0∶1、3.5∶1、4.0∶1 共 6 组梯度，通过构建超纯水-油相-复配乳化剂（S_m，乳化剂＋助乳化剂）的伪三元相图，评价不同 K_m 值下微乳形成区域的面积、分布连续性及水油比的适配性，以筛选最优 K_m 配比。伪三元相图结果（图 3）显示，随 K_m 值增大，微乳稳定区域面积先增大后趋于稳定。K_m 3.5∶1、4∶1 对应的微乳区面积最大，分布连续且可兼容更广的水油配比；低 K_m 值下微乳区显著收窄，对高油相处方兼容性差。综合微乳区域特征与后续优化需求，选取 K_m 2.5∶1、3∶1、3.5∶1 作为核心梯度进入下一阶段处方优化。

2.2.5　BBD-RSM 优化理润和中精油微乳处方[18]　以聚山梨酯-80 为乳化剂、无水乙醇为助乳化剂，以 S_m 总用量（X_1）、油相理润和中精油用量（X_2）及 K_m 值（X_3）为考察因素，以微乳的粒径、多分散指数（polydispersity index，PDI）为评价指标，采用 BBD-RSM 进行优化与验证，试验设计与结果见表 2。使用 Design-Expert 12 软件进行单因素方差分析，$P<0.05$ 时认为差异具有统计学意义。将粒径与 PDI 进行归一化处理（PDI 大于 0.2 为 0 分），二者权重均设为 0.5，计算综合评分，结果见表 2。

方差分析结果（表 3）显示，该回归模型显著（$P<0.05$），失拟项不显著（$P>0.05$），表明模型拟合良好，试验误差较小；交互项 *BC* 对综合评分的影响显著（$P<0.05$）。响应面分析结果（图 4）表明，固定 X_1 不变时，X_2 与 X_3 的交互作用可明显改变综合评分，曲面呈现先升高后降低的拱形趋势，说明在考察范围内综合评分存在极大值区域；其余

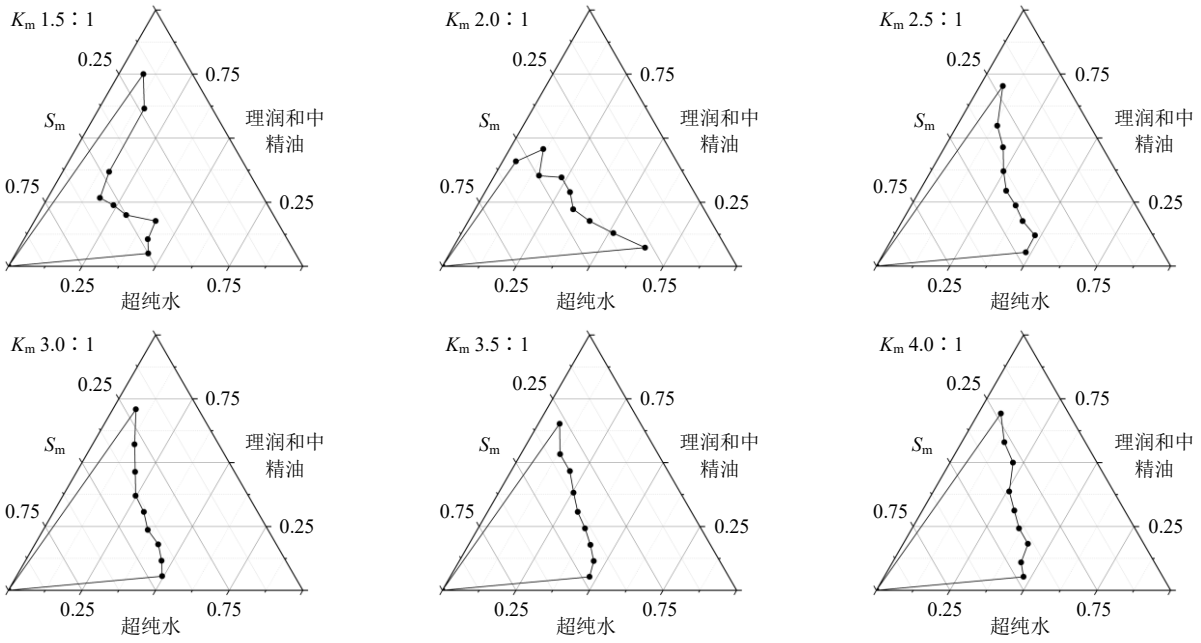


图 3　不同 K_m 值的伪三元相图

Fig. 3　Pseudo-ternary phase diagram for different K_m values

表 2　BBD-RSM 试验设计及结果

Table 2　BBD-RSM experimental design and results

试验号	X_1/%	X_2/%	X_3	粒径/nm	PDI	综合评分
1	40 (−1)	16 (−1)	3.0 (0)	29.06	0.223	0.255
2	50 (+1)	16	3.0	20.43	0.230	0.500
3	40	40 (+1)	3.0	30.70	0.159	0.539
4	50	40	3.0	28.20	0.142	0.660
5	40	28 (0)	2.5 (−1)	32.31	0.272	0.163
6	50	28	2.5	26.61	0.214	0.325
7	40	28	3.5 (+1)	25.76	0.163	0.667
8	50	28	3.5	22.55	0.267	0.440
9	45 (0)	16	2.5	31.57	0.146	0.552
10	45	40	2.5	38.04	0.204	0.000
11	45	16	3.5	30.08	0.158	0.559
12	45	40	3.5	29.26	0.101	0.749
13	45	28	3.0	24.89	0.123	0.809
14	45	28	3.0	26.63	0.175	0.608
15	45	28	3.0	28.00	0.131	0.697
16	45	28	3.0	24.26	0.111	0.862
17	45	28	3.0	25.42	0.123	0.794

表 3　方差分析结果

Table 3　Results of variance analysis

来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	0.770 4	9	0.085 6	4.060 0	0.039 1
X_1	0.000 7	1	0.000 7	0.031 6	0.864 0
X_2	0.056 5	1	0.056 5	2.680 0	0.145 8
X_3	0.000 8	1	0.000 8	0.038 7	0.849 6
X_1X_2	0.003 9	1	0.003 9	0.183 2	0.681 5
X_1X_3	0.037 9	1	0.037 9	1.800 0	0.221 9
X_2X_3	0.137 7	1	0.137 7	6.530 0	0.037 8
X_1^2	0.116 2	1	0.116 2	5.510 0	0.051 3
X_2^2	0.041 7	1	0.041 7	1.980 0	0.202 4
X_3^2	0.150 8	1	0.150 8	7.150 0	0.031 8
残差	0.147 6	7	0.021 1		
失拟项	0.106 7	3	0.035 6	3.480 0	0.130 1
纯误差	0.040 9	4	0.010 2		
总误差	0.918 0	16			

2 组交互面的响应变化相对平缓，与方差分析显著性规律一致。基于模型全域寻优得到 2 组代表性候选处方：处方 1：X_1 45.00%，X_2 28.00%，X_3 3.0，综合评分最高 0.862，分散性能最优，但油相占比较低；处方 2：X_1 45.00%，X_2 32.00%，X_3 3.25，模型预测综合评分为 0.816。该处方综合评分略低于处方 1，但其油相占比更高，可承载更多理润和中精油，且综合评分更稳定（表 2、4）更契合本研究挥发油经皮递送制剂的开发目标。综合权衡微乳分散性能与精油负载潜力，本研究选取该处方作为最优处方开展后续验证。结合实际配制要求，依据 K_m 值对 S_m 组分进行拆分，最终确定处方各组分占比：油相 32.00%、水相 23.00%、聚山梨酯-80 34.41%、无水乙醇 10.59%。

2.2.6　理润和中精油微乳优化处方验证　经模型预测与试验验证（表 4），最优处方下微乳实测粒径为（25.93±0.10）nm，PDI 为 0.128±0.005，实测值与

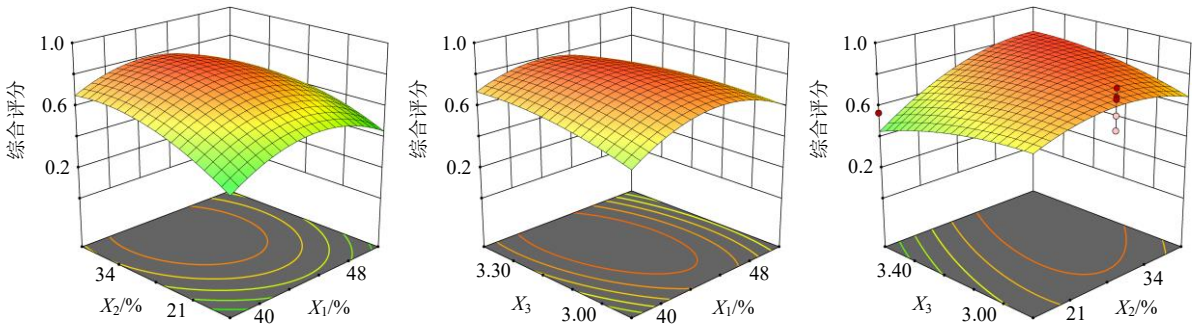


图 4　因素交互作用对综合评分影响的三维响应面图

Fig. 4　Three-dimensional response surface plots of interactive effects of factors on comprehensive score

表 4　微乳处方验证

Table 4　Validation of microemulsion formulation

项目	粒径/nm	PDI	综合评分
预测值	–	–	0.816
试验1	25.98	0.124	0.775
试验2	25.81	0.134	0.751
试验3	26.00	0.126	0.769
$\bar{x} \pm s$	25.93±0.10	0.128±0.005	0.765±0.013
RSD/%	0.4	4.1	1.6

预测值偏差极小，证明该优化模型准确可靠，所得处方稳定性佳。

2.3　理润和中精油微乳的评价

2.3.1　微乳外观评价　取适量新制备的微乳样品，置于洁净透明容器中，于自然光下肉眼观察体系颜色、澄清度，观察是否存在分层、浑浊、沉淀及油相析出等现象；同时采用激光笔照射样品，观察是否出现丁达尔光路，初步判断分散体系类型。优化后微乳制剂呈均一透明的淡黄色至橙黄色液体（图 5-A），无浑浊、沉淀、分层或油滴漂浮，流动性良好，展现出典型热力学稳定微乳的宏观特征。丁达尔效应观察（图 5-B）显示，激光照射体系时可见清晰光路，证实其为纳米级胶体分散体系[19]。提示 BBD-RSM 优化得到的聚山梨酯-80/无水乙醇复配处方可有效促进油相与水相的均一互溶，所制微乳体系稳定性佳、分散均匀。

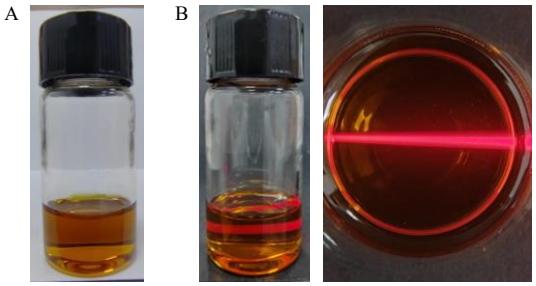


图 5　微乳外观 (A) 及丁达尔效应 (B)

Fig. 5　Appearance (A) and Tyndall effect (B) of microemulsion

2.3.2　微乳类型鉴别　参考文献报道[20]，选择苏丹红和亚甲基蓝进行染色处理，其中，苏丹红是脂溶性染料，易溶于脂溶性溶液；亚甲基蓝是水溶性染料，易溶于水溶性溶液。取按照“2.2.6”项下方法制备的理润和中精油微乳样品 2 份，分别滴加苏丹红和亚甲基蓝染料，亚甲基蓝在理润和中精油微乳中扩散快于苏丹红（图 6），证明所制备的微乳为 O/W 型微乳。

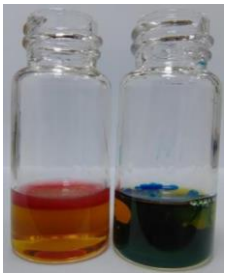


图 6　微乳类型鉴别

Fig. 6　Identification of microemulsion types

2.3.3　微乳粒径、PDI 及 ζ 电位测定　采用马尔文纳米粒度仪测定理润和中精油微乳的粒径、PDI、ζ 电位。将按照“2.2.6”项下方法制备的理润和中精油微乳样品，分别加入粒径样品池和 ζ 电位样品池中进行检测，且重复测定 3 次，结果见图 7。3 批优化后微乳的平均粒径为（26.19±0.35）nm，PDI 为 0.115±0.012，ζ 电位为（−5.86±0.44）mV，批次间重复性良好。粒径分布图呈单峰窄分布，无明显大颗粒或团聚峰，PDI＜0.2，表明体系分散均一性优异；ζ 电位分布集中，颗粒表面带负电荷。所用乳化剂聚山梨酯-80 为非离子型，该微乳体系的主要稳定机制为空间位阻稳定，而非静电排斥，较低 ζ 电位符合非离子乳化剂稳定微乳的典型特征[21]。综合

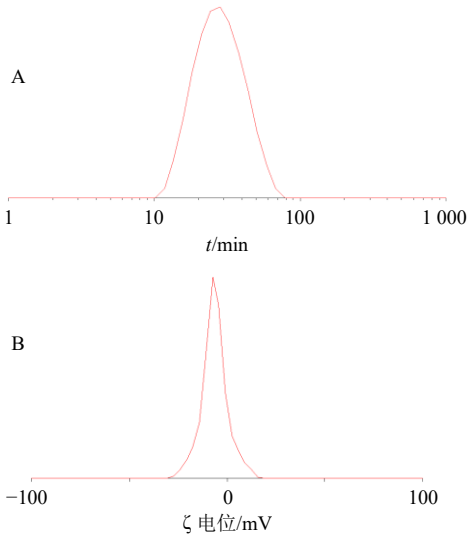


图 7 微乳的粒径分布 (A) 和 ζ 电位分布 (B)

Fig. 7 Particle size distribution (A) and ζ potential distribution (B) of microemulsion

结果显示，所制微乳为粒径均一、稳定性良好的纳米级胶体分散体系，符合制剂质量要求。

2.3.4 微乳离心稳定性考察 参考文献报道方法[22]进行微乳离心稳定性考察。将按照“2.2.6”项下方法制备好的理润和中精油微乳在 10 000 r/min 条件下离心（离心半径 8.4 cm）20 min，通过比较离心前后样品外观、粒径、PDI 及 ζ 电位变化来评价微乳的力学稳定性。

由图 8 可见，离心前后，样品外观仍为均一透明淡黄色液体，无浑浊、分层或沉淀。由“2.3.3”项测定结果可知，离心前微乳样品的平均粒径为（26.19±0.35）nm，PDI 为 0.115±0.012，ζ 电位为（−5.86±0.44）mV；而离心后平均粒径为（23.52±0.21）nm，PDI 为 0.168±0.005，ζ 电位为（−7.26±1.11）mV；离心后，PDI 虽小幅上升，但仍小于 0.2。结果表明，该微乳体系在高速离心下仍可维持良好



图 8 离心前后理润和中精油微乳外观

Fig. 8 Appearance of Lirun Hezhong essential oil microemulsion before and after centrifugation

的宏观与胶体稳定性，处方设计科学合理，力学稳定性优异。

2.3.5 微乳室温储存稳定性考察 为考察理润和中精油微乳的室温储存稳定性，将微乳于室温储存条件分别考察储存第 1、5、7、20、30 天时微乳的粒径及 PDI，观察微乳是否出现分层或浑浊现象。结果（表 5）显示，30 d 内微乳粒径稳定维持在 24.41～25.07 nm，PDI 介于 0.110～0.127，处于分散性优良区间。第 30 天时微乳的粒径和 PDI 结果与初始第 0 天的结果相比差异均无统计学意义。表明该微乳体系在室温储存条件下可保持良好的胶体稳定性与分散均一性，具备优异的长期储存潜力。

表 5 室温储存稳定性

Table 5 Stability at room temperature

t/d	粒径/nm	PDI	*t*/d	粒径/nm	PDI
0	24.83±0.35	0.115±0.018	7	25.07±0.19	0.115±0.014
1	24.41±0.27	0.110±0.008	20	24.42±1.80	0.116±0.017
5	24.48±0.10	0.114±0.007	30	24.39±0.72	0.127±0.015

2.4 理润和中精油微乳凝胶的制备及理化性质考察

2.4.1 微乳凝胶的制备[23] 根据文献报道，选择卡波姆-940 作为凝胶基质[24]。取处方量卡波姆-940 粉末，均匀撒布于理润和中精油微乳体系表面，室温静置过夜，使卡波姆-940 充分溶胀，制得微乳凝胶。

2.4.2 微乳凝胶基质用量的筛选 以凝胶的外观性状、成型性、铺展性、黏稠度等为评价指标，考察不同用量（1.75%、2.00%、2.25%、2.50%）的卡波姆-940 对微乳凝胶的影响。其中，外观性状包括是否澄清透明、有无分层等。结果（表 6）显示，4 组样品均澄清透明，无明显浑浊；1.75%与 2.00%用量下体系流动性强、延展性差、黏稠度不足，2.50%用量下黏稠度过强且出现颗粒感；2.25%卡波姆-940 制备的微乳凝胶无流动性、延展性较强、黏稠度适中且无颗粒感，综合性能最优，故优选 2.25%卡波姆-940 作为微乳凝胶的基质用量。

2.4.3 微乳凝胶制备处方的确定及验证 取质量分

表 6 凝胶基质卡波姆-940 用量筛选

Table 6 Selection of gel matrix Carbomer-940 dosages

卡波姆-940 用量/%	外观性状	流动性	延展性	黏稠度	颗粒感
1.75	澄清透明	有	差	稀	无
2.00	澄清透明	有	差	较稀	无
2.25	澄清透明	无	较强	适中	无
2.50	澄清透明	无	较强	较强	有

数 2.25%卡波姆-940，平铺在 1 g 微乳表面，尽量全面覆盖，静置过夜即可得到微乳凝胶。采用马尔文纳米粒度仪对理润和中精油微乳凝胶的粒径、PDI 进行测定，结果见表 7。

表 7　微乳凝胶处方验证

Table 7　Validation of microemulsion gel formulation

试验号	粒径/nm	PDI
1	81.88	0.167
2	82.63	0.155
3	82.78	0.164
$\bar{x}\pm s$	82.43±0.48	0.162±0.006

2.4.4　微乳凝胶粒径、PDI 及 ζ 电位的测定　按照“2.4.3”项下方法制备理润和中精油微乳凝胶，然后将凝胶样品稀释 100 倍，采用动态光散射法测定其粒径、PDI 与 ζ 电位，重复测定 3 次，结果见表 8 和图 9。样品平均粒径为（81.04±0.79）nm，处于纳米尺度范围，有利于活性成分经皮肤角质层渗透；平均 PDI 为 0.153±0.017，小于 0.2，结合粒径分布图谱可见体系呈单一尖锐特征峰，表明微乳液滴粒径分布狭窄，颗粒均一性良好。ζ 电位均值为（−18.37±0.47）mV，液滴表面带微弱负电荷，颗粒间静电排斥作用较弱，可进一步证明体系稳定主要来源于凝胶基质与乳化剂构筑的空间位阻效应。此外，电位分布图显示，样品电位集中分布于负值区间，无杂峰出现，体系带电性质均一。因此，本实验制得的精油微乳凝胶粒径小、分散均匀，具备良好透皮潜力。

表 8　理润和中精油微乳凝胶粒径、PDI 及 ζ 电位结果

Table 8　Results of particle size, PDI and ζ potential of Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel

试验号	粒径/nm	PDI	ζ电位/mV
1	80.16	0.133	−18.20
2	81.26	0.165	−18.90
3	81.70	0.160	−18.00
$\bar{x}\pm s$	81.04±0.79	0.153±0.017	−18.37±0.47

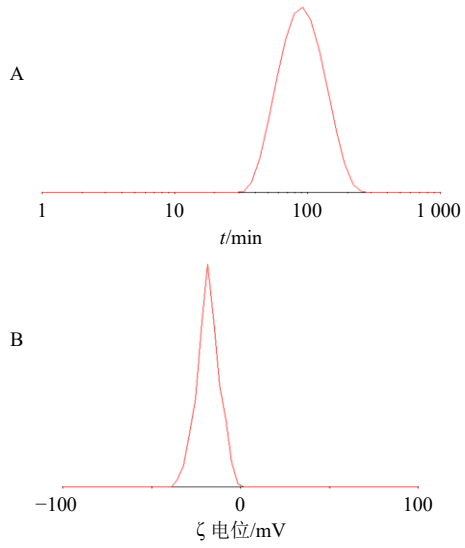


图 9　微乳凝胶的粒径分布（A）和 ζ 电位分布（B）

Fig. 9　Particle size distribution (A) and ζ potential distribution (B) of microemulsion gel

2.4.5　微乳凝胶流变学特性考察　为评价微乳凝胶的涂抹铺展性、结构稳定性及皮肤滞留潜力，本研究对应变（角频率 10 rad/s，温度 25 ℃）、角频率（应变 5%，温度 25 ℃）和温度（应变 5%，角频率 6.28 rad/s，升温速率 2 ℃/min）进行了流变学扫描，结果见图 10，关键参数汇总见表 9。

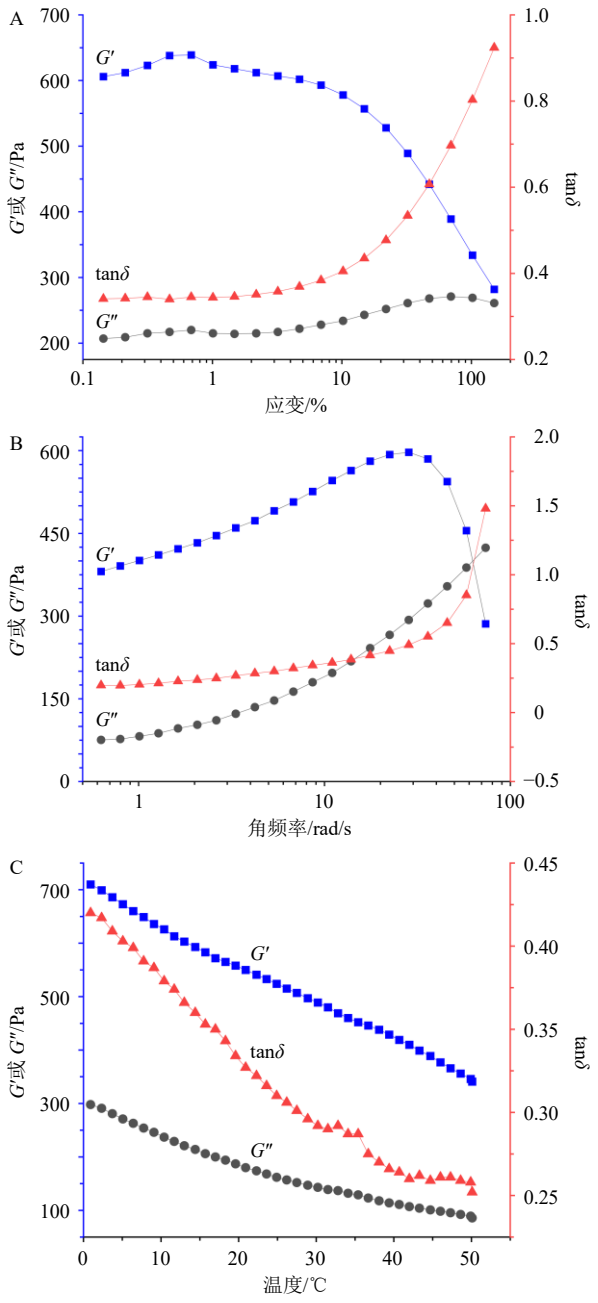
应变扫描结果（图 10-A）显示，该微乳凝胶体系在低应变区呈现典型的凝胶态（$G'>G''$，$\tan\delta<1$）。当应变超过线性黏弹区（linear viscoelastic region，LVR）后，G'急剧下降，$\tan\delta$ 迅速增大，表明凝胶网络发生破坏。由表 9 可知，其屈服应力为 44～63 Pa，处于外用凝胶适宜范围，提示该凝胶在静置时能保持结构完整以抵抗重力流失，而在涂抹剪切下能发生结构破坏，便于均匀铺展。

频率扫描结果（图 10-B）表明，在较宽频率范围内体系始终保持弹性主导（$G'>G''$，$\tan\delta<1$）。复数黏度随角频率增加显著下降，呈现明显的剪切变稀特征；当频率进一步升高后，G'与 G''发生交叉（表 9），体系由弹性主导转变为黏性主导。这一流变行为印证了凝胶在涂抹时黏度迅速下降、易于铺展，静置时黏度较高，有利于皮肤滞留。

温度扫描结果（图 10-C）证实，在 0～50 ℃时，G'始终大于 G''，$\tan\delta<1$。结合表 11 可知，在室温（25 ℃）、皮肤温度（32 ℃）及体温（37 ℃）下，体系均能维持稳定的凝胶态，且升温后模量适度下降。这表明该微乳凝胶在室温至体温下均能保持结构稳定，有利于在皮肤表面滞留，同时在皮肤温度下具有良好的涂抹顺应性。

2.5　理润和中精油微乳凝胶中藁本内酯、丁香酚、厚朴酚及芳樟醇定量测定方法的建立

2.5.1　对照品溶液的制备　精密称定藁本内酯、丁香酚、芳樟醇及厚朴酚对照品各 20 mg，分别置于 10 mL 量瓶中，加甲醇至刻度线，摇匀，即得单一对照品储备溶液，各取单标 200 μL 混合即可得到混合对照品溶液。



A-应变扫描曲线；B-频率扫描曲线；C-温度扫描曲线。*G*′-储能模量；*G*″-损耗模量；tan*δ*-损耗因子。

A-strain scanning curves; B-frequency scanning curves; C-temperature scanning curve; *G*′-storage modulus; G″-loss modulus; tan*δ*-loss factor.

图 10 理润和中精油微乳凝胶流变学特性考察

Fig. 10 Investigation on rheological properties of Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel

2.5.2 供试品溶液的制备[18] 取微乳凝胶 1.000 g，精密称定，置于 15 mL 离心管中，加甲醇 5 mL，涡旋混匀后于冰水中超声（功率 300 W、频率 40 kHz）处理 10 min，在 10 000 r/min 条件下离心 10 min。精密吸取上清液 1 mL，置于 10 mL 量瓶中，加甲醇至刻度，过 0.22 μm 微孔滤膜，即得供试品溶液。

表 9 微乳凝胶流变学关键参数

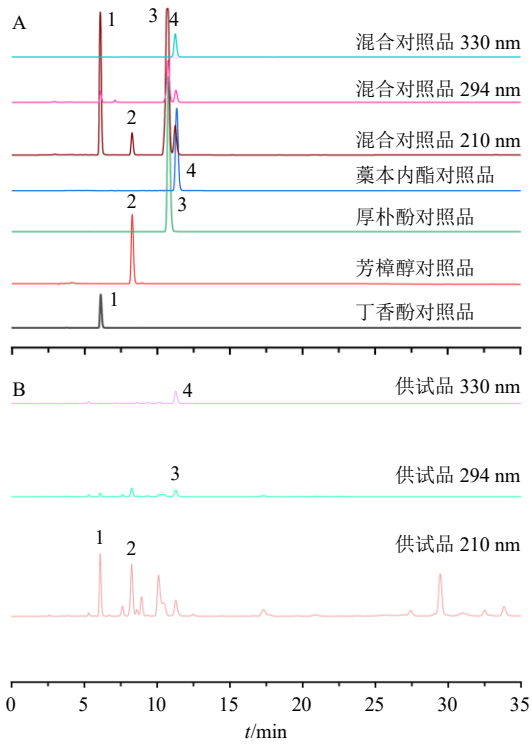
Table 9 Key rheological parameters of microemulsion gel

参数	数值	意义
LVR	0.016%～6.900%	结构稳定范围
LVR内*G*′	590～639 Pa	弹性主导
LVR内*G*″	192～228 Pa	黏性较小
LVR内tan*δ*	0.330～0.380	凝胶态
屈服应力	44～63 Pa	适中，利于铺展与滞留
150%应变tan*δ*	0.924	接近流动点但未液化
频率扫描*G*′＞*G*″	0.628～58.000 rad/s	结构稳定
复数黏度	10.3～618.0 Pa·s	剪切变稀
25 ℃ *G*′/*G*″/tan*δ*值	524/162/0.31	室温凝胶
32 ℃ *G*′/*G*″/tan*δ*值	469/137/0.29	皮肤温度凝胶
37 ℃ *G*′/*G*″/tan*δ*值	446/123/0.28	体温仍凝胶
0～50 ℃	*G*′＞*G*″	热稳定

2.5.3 色谱条件 参考文献方法[25-27]，藁本内酯检测波长为 330 nm，厚朴酚检测波长为 294 nm，丁香酚及芳樟醇检测波长为 210 nm。除检测波长不同，其余检测条件相同。C_{18} 色谱柱，柱温 25 ℃，流动相为乙腈-超纯水，梯度洗脱：0～20 min，70%乙腈；20～25 min，70%～85%乙腈；25～35 min，85%～90%乙腈；体积流量 0.8 mL/min；进样量 10 μL。

2.5.4 线性关系考察 精密吸取“2.5.1”项下对照品母液适量，加甲醇稀释成系列质量浓度，分别按“2.5.3”项下色谱条件进样检测，以峰面积为纵坐标（*Y*），质量浓度为横坐标（*X*）进行线性回归，得到相应回归方程分别为藁本内酯 $Y=12\ 247.0\ X+9.047\ 5$，$R^2=0.999\ 8$，线性范围 1.5～100.0 μg/mL；丁香酚 $Y=112\ 603.0\ X+116.76$，$R^2=0.999\ 5$，线性范围 1.5～100.0 μg/mL；芳樟醇 $Y=9\ 205.0\ X+35.228$，$R^2=0.999\ 5$，线性范围 3.1～200.0 μg/mL；厚朴酚 $Y=20\ 900.0\ X+14.529$，$R^2=0.999\ 7$，线性范围 0.75～200.00 μg/mL。

2.5.5 专属性考察 分别取丁香酚、芳樟醇、藁本内酯、厚朴酚各单一对照品溶液及混合对照品溶液，分别在 210、294、330 nm 波长下进行检测。结果（图 11-A）显示，4 种目标成分色谱峰均能良好分离，无峰重叠干扰。210 nm 波长下 4 个成分均有较强紫外响应，可实现多组分同步检测；294 nm 对丁香酚、厚朴酚灵敏度较高；330 nm 选择性更强，仅厚朴酚与藁本内酯出峰。供试品色谱（图 11-B）中，各目标成分对应保留时间处可见特征色谱峰，制剂辅料等基质在目标峰位置无明显干扰。结果表



1-丁香酚；2-芳樟醇；3-厚朴酚；4-藻本内酯。

1-eugenol; 2-linalool; 3-magnolol; 4-ligustilide.

图 11　各对照品（A）与理润和中精油微乳凝胶供试品（B）的 HPLC 专属性色谱图

Fig. 11　HPLC specific chromatograms of reference substances (A) and samples of Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel (B)

明本 HPLC 方法专属性良好，适用于理润和中精油中丁香酚、芳樟醇、藻本内酯、厚朴酚的含量测定。因此，确定选择 330 nm 波长为藻本内酯检测波长，294 nm 波长为厚朴酚检测波长，210 nm 波长为丁香酚及芳樟醇检测波长。

2.5.6　理润和中精油中 4 种指标成分的测定　精密称取理润和中精油 20 mg，加甲醇溶解至 10 mL，摇匀，即得精油供试品溶液，质量浓度为 2 mg/mL。按照“2.5.3”项下色谱条件进样测定，使用外标法计算各成分质量浓度。经计算 2 mg/mL 理润和中精油中丁香酚、芳樟醇、厚朴酚及藻本内酯 4 种指标成分的质量分数分别为 15.080 7、187.180 3、7.000 1、37.927 2 mg/g。

2.6　微乳凝胶稳定性考察

根据《中国药典》2025 年版要求，对微乳凝胶进行 20 d 稳定性考察，分别考察微乳凝胶在−20～25 ℃冻融循环、高温［（50±2）℃］、高湿［25 ℃，（90±5）%］及强光照射［照度（4 500±500）lx，光源总照度不低于 1.2×10^6 lx·h，近紫外灯能量不低于 200 W·h/m^2］条件下的粒径、PDI 和有效成分含量变化情况。结果（表 10～13）显示，理润和中精油微乳凝胶在所有因素下粒径均稳定，PDI 均小于 0.2，胶体分散体系未发生破乳、聚集，物理稳定性良好。与初始组相比，高温、高湿、强光照射的条件下，4 种特征活性成分含量均极显著下降（P＜0.001、0.001），降解强度为强光＞高湿＞高温；冻融循环条件下，经 3 次循环，粒径与 PDI 无明显波动，但丁香酚、芳樟醇、厚朴酚、藻本内酯含量显

表 10　理润和中精油微乳凝胶高温稳定性考察（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Table 10　Investigation on high temperature stability of Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel ($\bar{x}\pm s$, n = 3)

t/d	粒径/nm	PDI	质量分数/(mg·g^{-1})			
			丁香酚	芳樟醇	厚朴酚	藻本内酯
0	84.66±0.19	0.143±0.013	7.258±0.166	107.225±1.483	7.343±0.864	22.396±0.661
5	85.00±0.64	0.146±0.006	6.421±0.018***	94.860±0.181***	6.254±0.600**	19.159±0.316***
10	84.65±0.87	0.140±0.004	6.471±0.018***	93.711±0.267***	5.737±0.017***	18.490±0.063***
20	83.69±0.78	0.160±0.006	6.052±0.014***	88.835±0.108***	5.428±0.008***	17.592±0.021***

与第 0 天相比较：$^{**}P$＜0.01　$^{***}P$＜0.001；表 11、12 同。

$^{**}P$ < 0.01　$^{***}P$ < 0.001 *vs* day 0; same as tables 11, 12.

表 11　理润和中精油微乳凝胶高湿稳定性考察（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Table 11　Investigation on high humidity stability of Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel ($\bar{x}\pm s$, n = 3)

t/d	粒径/nm	PDI	质量分数/(mg·g^{-1})			
			丁香酚	芳樟醇	厚朴酚	藻本内酯
0	84.66±0.19	0.143±0.013	7.258±0.166	107.225±1.483	7.343±0.864	22.396±0.661
5	86.06±0.60	0.150±0.003	6.622±0.018***	98.182±0.281***	6.238±0.019**	20.047±0.060***
10	86.21±1.40	0.153±0.005	6.010±0.008***	85.642±0.126***	5.286±0.006***	17.039±0.022***
20	83.32±0.36	0.143±0.006	5.678±0.015***	81.633±0.304***	4.986±0.031***	16.266±0.063***

表 12 理润和中精油微乳凝胶强光照稳定性考察（$\bar{x} \pm s$，$n = 3$）

Table 12 Investigation on intense light stability of Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

t/d	粒径/nm	PDI	质量分数/(mg·g^{-1})			
			丁香酚	芳樟醇	厚朴酚	藁本内酯
0	84.66±0.19	0.143±0.013	7.258±0.166	107.225±1.483	7.343±0.864	22.396±0.661
5	85.65±0.67	0.163±0.017	6.107±0.016***	90.628±0.281***	3.555±0.037***	11.360±0.041***
10	85.77±0.77	0.143±0.009	5.806±0.024***	83.006±0.323***	3.171±0.041***	2.893±0.314***
20	85.14±0.64	0.145±0.009	5.573±0.059***	78.590±3.063***	2.800±0.009***	2.805±0.009***

表 13 理润和中精油微乳凝胶−20～25 ℃冻融循环稳定性考察（$\bar{x} \pm s$，n =3）

Table 13 Investigation on stability of Lirun Hezhong essential oil microemulsion gel under −20—25 ℃ freeze-thaw cycle ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

冻融循环次数	粒径/nm	PDI	质量分数/(mg·g^{-1})			
			丁香酚	芳樟醇	厚朴酚	藁本内酯
0	81.04±0.79	0.153±0.017	7.654±0.056	112.870±0.717	7.163±0.037	23.118±0.100
1	82.43±0.48	0.162±0.006	7.544±0.027*	110.192±0.273***	6.880±0.058***	22.508±0.098***
2	80.45±0.59	0.154±0.010	6.063±0.023***	86.693±0.386***	5.415±0.005***	17.542±0.066***
3	81.08±1.07	0.156±0.012	5.888±0.035***	82.145±0.284***	5.106±0.007***	16.525±0.006***

与第 0 次冻融循环相比较：*P<0.05 ***P<0.001。

*P < 0.05 ***P < 0.001 *vs* 0 freeze-thaw cycle.

著降低（P<0.05、0.001），第 2 次循环后成分降幅明显增大。成分整体敏感性为藁本内酯>厚朴酚>芳樟醇>丁香酚。藁本内酯与厚朴酚对光照、冻融温度变化最为敏感。该微乳凝胶载体可维持物理结构稳定，但活性成分易受光、温度波动发生降解，制剂需避光、恒温密封储存，避免反复冻融。

2.7 微乳凝胶体外透皮试验[28]

2.7.1 离体皮肤的制备 取健康 KM 小鼠，用动物剃毛器剃掉腹部毛发，用眼科剪小心剪去短毛，处死后立即剥离腹部皮肤，用蘸有生理盐水的棉花或纱布小心擦去脂肪组织及血液，置于锡箔纸上固定，于−20 ℃储存备用。

2.7.2 体外透皮试验 以纯理润和中精油作为对照组，对比考察微乳凝胶中藁本内酯、丁香酚、芳樟醇、厚朴酚 4 种指标成分的体外透皮与皮肤滞留行为。采用 Franz 扩散池，扩散池体积 12 mL，扩散面积 1.85 cm^2，转速 300 r/min，接收介质为 20%乙醇生理盐水，扩散池水浴温度为（32.0±0.5）℃。将皮肤平铺于扩散池上，角质层朝上固定，用接收液平衡 30 min，取微乳凝胶 1.5 g 均匀涂在皮肤上，平行 5 份，分别于 2、4、6、8、10、12、24、36、48 h 取样 1 mL，取样后补充等接收介质 1 mL 并排除接收池中的气泡。取得的样品过 0.22 μm 滤膜备用，按照“2.5.3”项下色谱条件进样测定，计算单位面积累积透过量（Q_n）及皮肤滞留量（Q_s）。

$$Q_n = (VC_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i V_i)/A$$

$$Q_s = VC/A$$

Q_n 为第 n 个时间点的单位面积累积透过量，Q_s 为单位面积皮肤滞留量，A 为有效透过面积，C_i 为 i 个时间点测得的接收液质量浓度，V 为接收池体积，V_i 为取样体积

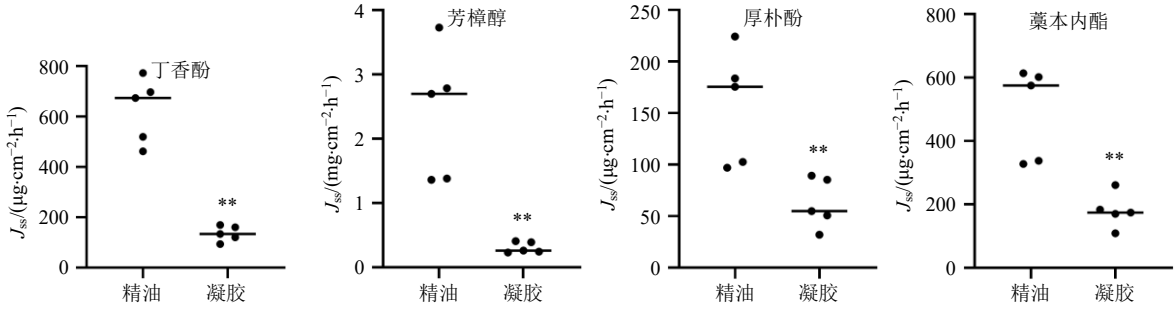
随透皮时间延长，各组 Q_n 逐步增大，是典型的经皮渗透累积特征。在相同时间节点下，微乳凝胶组 4 种指标成分的 Q_n 整体低于纯精油组。进一步考察皮肤滞留特征，由表 14 可知，4 种成分在微乳凝胶组中的 Q_s 均高于对应的精油组。其中，芳樟醇在凝胶中的 Q_s 达到 1 293.87 μg/cm^2，显著高于精油组的 488.89 μg/cm^2，藁本内酯、丁香酚、厚朴酚均呈现相同趋势。进一步计算皮肤滞留占比（Q_s/Q_{48}）评价成分分配特征，4 种成分在微乳凝胶组中的皮肤滞留占比均高于对应的精油组。丁香酚在精油组中的滞留占比仅为 0.46%，而凝胶组提升至 2.21%；芳樟醇由 0.79%提升至 14.09%，厚朴酚由 1.65%提升至 5.32%，藁本内酯由 1.66%提升至 5.18%。

以 $Q_{2\sim48\,h}$ 对时间 t 作曲线，并对曲线中的直线部分进行线性回归，求出的直线斜率即为稳态透皮速率（J_{ss}）。由图 12 可知，微乳凝胶组的 J_{ss} 均显著低于精油组（P<0.01）。纯精油体系虽然成分渗透速率快、48 h 接收侧累积渗透总量更高，个体渗透离散程度偏大；制备成微乳凝胶后，在降低稳态透皮速率的同时，各组数据离散程度有所减小。结果

表 14　微乳凝胶、精油中丁香酚、芳樟醇、厚朴酚、藁本内酯皮肤渗透动力学参数 (n = 5)

Table 14　Skin permeation kinetic parameters of eugenol, linalool, magnolol, ligustilide in microemulsion gel and essential oil (n = 5)

样品	成分	方程	r^2	Q_{48}/(μg·cm^{-2}) [中位数 (四分位距)]	J_{ss}/(μg·cm^{-2}·h^{-1})	Q_s/(μg·cm^{-2})
微乳凝胶	丁香酚	Q_n＝135.507 2 t－588.694	0.992 8	3 120.818 9 (3 026.529 3，3 701.852 8)	135.507 2	68.967 6
	芳樟醇	Q_n＝307.689 0 t－302.760	0.989 0	9 182.343 6 (7 446.247 9，10 267.145 5)	307.689 0	1 293.874 9
	厚朴酚	Q_n＝62.481 6 t－75.106	0.989 6	1 510.935 9 (1 485.315 0，2 053.840 5)	62.481 6	80.421 3
	藁本内酯	Q_n＝179.776 0 t－784.052	0.989 3	5 014.590 4 (4 921.697 7，6 168.138 2)	179.776 0	259.796 8
精油	丁香酚	Q_n＝625.186 0 t－2 200.880	0.996 1	9 818.987 4 (8 964.160 2，9 920.279 8)	625.186 0	44.957 2
	芳樟醇	Q_n＝2 391.880 0 t－10 565.420	0.990 2	61 665.189 9 (43 521.384 1，65 099.344 9)	2 391.880 0	488.887 6
	厚朴酚	Q_n＝156.579 6 t－668.232	0.992 2	3 931.357 6 (2 944.514 8，3 953.481 5)	156.579 6	64.893 8
	藁本内酯	Q_n＝491.310 0 t－2 106.680	0.981 3	12 113.502 4 (9 104.096 5，12 320.915 7)	491.310 0	200.917 6



每个点代表 1 只独立小鼠（n=5），横线代表中位数；与精油组比较：$^{**}P$<0.01（Mann-Whitney U 检验）。

Each point represents an independent mouse (n = 5), and horizontal line represents median; $^{**}P$ < 0.01 essential oil group (Mann-Whitney U test).

图 12　微乳凝胶与精油 J_{ss} 对比 (中位数)

Fig. 12　Comparison of J_{ss} between microemulsion gel and essential oil (median)

提示，微乳凝胶的三维网络结构有效限制了药物向接收液的分配，促使药物在角质层和表皮层大量蓄积，发挥缓释作用。

2.7.3　微乳凝胶体外透皮释放动力学模型拟合　为探究微乳凝胶中活性成分的体外透皮释放规律，本研究对稳态阶段（6～12 h）的累积透过量（Q_t）与时间（t）进行了零级动力学模型拟合，拟合方程及参数见表 14。结果显示，4 种指标成分在微乳凝胶和精油中的透皮过程均较好地符合零级动力学方程，相关系数（R^2）均大于 0.98，表明药物在稳态阶段的透皮速率呈恒速释放特征。从拟合方程的斜率（即 J_{ss}）来看，微乳凝胶组中 4 种成分的 J_{ss} 均显著低于精油组（P<0.01）。具体而言，微乳凝胶中丁香酚、芳樟醇、厚朴酚和藁本内酯的 J_{ss} 分别为 135.51、307.689、62.48、179.78 μg/(cm^2·h)，仅为对应精油组的 21.7%、12.9%、39.9%和 36.6%。这一动力学特征表明，微乳凝胶的三维网状骨架结构显著减缓了药物的释放速率。药物需从凝胶基质中扩散释放，再分配进入皮肤，从而实现了平稳的零级缓释。

结合前述的 Q_n 与 Q_s 结果可知，微乳凝胶在降低透皮速率的同时增加了皮肤内的药物蓄积，进一步证实其作为局部缓释储库制剂的可行性。此外，为确证体外透皮数据的量级合理性，本研究对数据进行了理论最大释放量估算。以涂抹 1.5 g 精油或 1.5 g 凝胶计，根据精油中各个指标成分的质量浓度及微乳凝胶油相占比计算。

3　讨论

研究通过伪三元相图结合 Box-Behnken 响应面法，成功构建了以聚山梨酯-80 和无水乙醇为复合乳化剂、卡波姆-940 为基质的理润和中精油 O/W 型微乳凝胶。该体系粒径均一，影响因素与冻融循环试验表明，理润和中精油微乳凝胶物理稳定性良好，粒径及 PDI 无显著改变；但 4 种特征成分在高温、高湿、强光及反复冻融条件下含量显著下降，光照与温度波动对藁本内酯、厚朴酚影响最大，提示制剂应避光、低温阴凉通风处保存，避免反复冻融。流变学结果显示，该凝胶具有典型的剪切变稀特性和良好的温度稳定性，兼顾了涂抹铺展性与皮肤滞留潜力。体外透皮动力学拟合表明，4 种指标

成分的透皮过程均符合零级动力学方程（R^2＞0.98）。微乳凝胶组的稳态透皮速率显著低于纯精油组（P＜0.01），仅为精油组的 12.9%～39.9%。这一缓释特征归因于凝胶三维网络结构的扩散屏障作用，降低了局部浓度峰值，有望减少对皮肤刺激性。微乳凝胶在降低透皮速率的同时，显著增强了皮肤局部滞留。4 种成分在凝胶组中的皮肤滞留量（Q_s）均高于精油组。其中芳樟醇在凝胶组中的相对皮肤滞留率达到 14.09%，显著高于精油组的 0.79%。这表明微乳凝胶通过微乳-凝胶双重结构，有效限制了药物向受体液的分配，促使药物在角质层和表皮层蓄积，对于需要局部长效治疗的皮肤疾病具有重要意义。

此外，为确证体外透皮数据的量级合理性，本研究对数据进行了理论最大释放量估算。以涂抹 1.5 g 精油或 1.5 g 微乳凝胶计（假设精油密度约为 1 g/mL），根据精油中各指标成分的质量浓度及凝胶油相占比（32%）计算：1.5 g 精油中丁香酚、芳樟醇、厚朴酚及藁本内酯的理论最大载药量分别约为 22.621 0、280.770 5、10.500 2、56.890 8 mg。结合 Franz 扩散池有效面积（1.85 cm^2）换算，其单位面积理论最大释放量（Q_{max}）分别约为 12 227.566 6、151 767.841 3、5 675.787 0、30 751.786 2 μg/cm^2。本研究中精油组实测的 48 h 累积透过量（Q_{48}）分别为 9 818.987 424、61 665.189 94、3 931.357 641、12 113.502 37 μg/cm^2，占对应理论最大释放量的比例分别为 80.30%、40.63%、69.27%及 39.39%。对于微乳凝胶组，其理论单位面积最大释放量分别为 3 912.821 3、48 565.709 2、1 816.251 8、9 840.571 6 μg/cm^2，实测 Q_{48} 占比分别为 79.76%、18.91%、83.19%及 50.96%，精油组及微乳凝胶组均处于合理的释放区间。

本研究的体外透皮数据计算准确、量级客观可信，未出现异常放大。这一结果同时也印证了微乳凝胶的网络结构对药物释放起到了良好的限速作用，保障了数据可信度与制剂的缓释特征。综上所述，理润和中精油微乳凝胶处方合理、性质稳定，兼具缓释性能与皮肤储库效应，为解决中药精油易挥发、稳定性差的制剂学难题提供了有效途径。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈军, 姚俊宏, 王裔惟, 等. 基于药性表征思路的中药挥发油经皮外用“药辅兼济”研究模式 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2015-2020.

[2] Li C M, Xie Z, He S Q, *et al*. Ligustilide from *Radix Angelicae Sinensis* prevents the migration of vascular smooth muscle A7r5 cells based on network pharmacology and experimental verification [J]. *J Holist Integr Pharm*, 2022, 3(2): 139-152.

[3] 刘鹏. 丁香酚防治牙周炎的药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(11): 2669-2672.

[4] 贾音, 任晨曦, 夏悠楠, 等. 厚朴酚的药理作用研究现状 [J]. 生物化工, 2023, 9(3): 170-174.

[5] 成福, 张秋寒, 唐晓莲, 等. 芳樟醇体外抗红色毛癣菌活性及机理研究 [J]. 中国真菌学杂志, 2022, 17(6): 441-447.

[6] 赖华彰, 陈水燕, 周伟成, 等. 纳米制剂技术改善中药精油稳定性的研究进展与思考 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 641-652.

[7] 刘君, 王雅娟, 李兴贞, 等. 吐温/短链醇/丁酸乙酯/水微乳体系相行为及微观结构 [J]. 中国食品学报, 2022, 22(11): 77-87.

[8] Souza de Araujo G R, Mendonça da Cruz Macieira G, Xavier de Oliveira D, *et al*. Microemulsions formed by PPG-5-CETETH-20 at low concentrations for transdermal delivery of nifedipine: Structural and *in vitro* study [J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2022, 214: 112474.

[9] 刘慧, 殷佳, 王静宜, 等. 中药挥发油微乳凝胶剂的研究进展 [J]. 中国药房, 2022, 33(22): 2812-2816.

[10] 王英舟, 余瑞锋, 肖晶晶, 等. 黄芩苷微乳凝胶的稳定性和流变学考察 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(15): 1967-1973.

[11] 陈莉, 吴浪琴, 邹欢, 等. 阿魏酸微乳-温敏凝胶经皮给药制剂的制备与评价 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(4): 604-610.

[12] Niu J X, Yuan M, Gao P P, *et al*. Microemulsion-based keratin-chitosan gel for improvement of skin permeation/retention and activity of curcumin [J]. *Gels*, 2023, 9(7): 587.

[13] 江西中医药大学. 一种中药复方精油及其制备方法与应用: CN122398909A [P]. 2026-07-17.

[14] 卢博成, 程丽媛, 彭小航, 等. 蕲艾精油纳米乳的制备及伪三元相图的绘制 [J]. 湖北科技学院学报（医学版), 2024, 38(4): 297-300.

[15] 张耀允. 香附四物复方挥发油微乳和微乳凝胶的研制及质量评价 [D]. 武汉: 武汉轻工大学, 2025.

[16] 李春梅, 刘佳雯, 张馨元, 等. 共载小檗碱/胡椒碱自微乳给药系统的构建及评价 [J]. 中国药房, 2024, 35(24): 2990-2997.

[17] 宋欢, 韩燕, 蔡君. 超临界花椒油微乳的配制及其稳定性研究 [J]. 香料香精化妆品, 2013(2): 29-32.

[18] 周益, 杨蕊萍, 梅佳华, 等. 罗通定微乳凝胶的研制及初步药效学研究 [J]. 中南药学, 2025, 23(9): 2473-2480.

[19] Franses E I, Scriven L E, Miller W G, *et al*. Interpreting the appearance of dispersed systems: I. Model dispersions of polymer latex microspheres [J]. *J Am Oil Chem Soc*, 1983, 60(5): 1029-1042.

[20] 赵淑月, 邱智东, 刘锐, 等. 苍术挥发油对失眠小鼠的作用机制研究及其微乳制备 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3175-3186.

[21] Zhang T, Wang Q, Yang Y, *et al*. Revealing the contradiction between DLVO/XDLVO theory and membrane fouling propensity for oil-in-water emulsion separation [J]. *J Hazard Mater*, 2024, 466: 133594.

[22] 吕应年, 何宇辉, 田乐, 等. 半边旗口服微乳剂的质量控制及稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2899-2901.

[23] 陈婷婷. 广藿香油微乳凝胶的制备及其药效学评价 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2025.

[24] 牛佳, 尉广飞, 董林林. 火麻仁油微乳凝胶面膜的制备及初步评价 [J]. 广东化工, 2022, 49(1): 77-8

[25] 刘云华, 易进海, 邵华武, 等. 替代对照品法同时测定川芎中丁苯酞和藁本内酯的含量 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(5): 758-762.

[26] 朱远锋, 孙全明, 谭艳萍. HPLC 法测定十香止痛丸中 5 种成分的含量 [J]. 西北药学杂志, 2018, 33(6): 749-751.

[27] 王琳. 易权利, 何兵. HPLC 测定花椒挥发油中芳樟醇的含量 [J]. 广东化工, 2021, 48(13): 204-205.

[28] 肖芳, 管咏梅, 陶玲, 等. 雷公藤配伍白芍对雷公藤提取物透皮吸收的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 34-39.

[责任编辑 郑礼胜]