

• 专论 •

口服自乳化释药系统及其在中药制剂中的应用

钱一鑫,唐景玲,孙进,张天虹,何仲贵*

(沈阳药科大学药学院 生物药剂学研究室,辽宁 沈阳 110016)

摘要: 自乳化释药系统是提高强疏水性药物溶出的有效载体系统之一。中药作为国之瑰宝,在防病治病方面有其独特的优势。随着组合化学和高内涵筛选技术的进步,将会发现越来越多的新药。然而诸多中药或化合物因其强疏水性及较低的口服生物利用度,而使其在临床上的应用受到限制,以自乳化释药系统作为该类药物的载体,将会给这一类药物带来巨大的市场潜能。现系统地综述口服自乳化释药系统的研究内容及最新进展。

关键词: 口服自乳化释药系统;生物利用度;中药

中图分类号: R945.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)10-1441-06

Oral self-emulsifying drug delivery system and its application to preparations of Chinese materia medica

QIAN Yi-xin, TANG Jing-ling, SUN Jin, ZHANG Tian-hong, HE Zhong-gui

(Department of Biopharmaceutics, School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Key words: oral self-emulsifying drug delivery system; bioavailability; Chinese materia medica

口服给药是临床用药最常用的给药途径,然而大多数具有良好应用前景的药物因其强疏水性,溶出成为该类药物胃肠道吸收的限速步骤,呈现出较低的生物利用度(bioavailability)。为了提高该类药物的溶出度,人们尝试将药物制备成环糊精包合物、 π 键供(受)体络合物,或采用成盐、微粉化等方法,但这些方法易受工业化生产及稳定性等诸多因素的限制。近年来,可提高难溶性药物口服生物利用度的胶束增溶和脂质载体系统受到广泛关注,如:油溶液、表面活性剂分散体系、自乳化系统、脂质体等,尤其是自乳化释药系统。

1 自乳化释药系统的处方组成

自乳化释药系统(self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS)是由油相、表面活性剂(surfactant, SA)、助表面活性剂(cosurfactant, CoSA)组成的固体或液体剂型,其基本特征是在胃肠道内或环境温度适宜(通常指 37℃)及温和搅拌的情况下,自发乳化成粒径为 5 μm 左右的乳剂^[1]。当含亲水性 SA (HLB>12) 较高(>40%)或同时使用 CoSA 时,在轻微搅动下可制得精细的乳剂(粒径<100 nm),则被称为自微乳化释药系统(Self-micro-

emulsifying drug delivery systems, SMEDDS)^[1]。SEDDS 制剂可提高难溶性药物和脂溶性药物的溶解度,促进药物的吸收速度和程度,提高药物的生物利用度,同时可以避免水不稳定性药物的水解及药物对胃肠的不良刺激。SEDDS 还具有服用方便、制备简单、适合大规模生产等优点。

可供自乳化系统选择的辅料很多,但只有一些特殊组合才能得到最佳的自乳化体系,表 1 列举一些 S(M)EDDS 处方组成。

1.1 药物: SEDDS 中的药物为难溶性或脂溶性药物,要求药物在油溶液或油/SA 复合系统中性质稳定。药物对自乳化系统的影响程度因药物的性质而异,可能会改变油/SA 的最佳比例,所以必须进行处方前溶解度和相图试验。如果药物能和水分子竞争 SA 乙氧基链的氢键结合作用,则该药物包合在 SEDDS 中就会影响其自乳化效果。如果药物疏水性很强,不太可能和 SA 发生作用,则即使在较高浓度下对 SEDDS 影响也很小或几乎没有^[13]。

1.2 油相: 油是 SEDDS 处方中最重要的辅料之一,油相在 SEDDS 中的质量分数一般为 35%~70%,要求其安全、稳定,能以较少的用量溶解处方

收稿日期: 2006-04-07

基金项目: 国家“863”攻关项目(2004AA2Z3250); 辽宁省教育厅研究项目(2004D266)

* 通讯作者 何仲贵(1965—),男,宁夏盐池人,沈阳药科大学药剂教研室教授,博士,博士生导师,主要从事生物药剂学与新剂型研究。

Tel: (024)23986321 E-mail: hezhonggui@gmail.com

量的药物,即使在低温贮藏条件下也不会有药物析出,且容易被处方中 SA 乳化。食用油可作为“天然”的脂类材料,具有安全的优点,但其溶解药物的能力和自乳化能力都有限。经修饰和水解的植物油,具有高度的流动性、良好的溶解性和自乳化能力。目前常采用长链和中链不同饱和度的甘油三酯油类来设计自乳化剂型,聚乙二醇甘油酯类(labrafils)具有类似

SA 的两亲性,易于乳化(表 2),Manisha 等^[14]以 danazol 和 mefenamic acid 为模型药物、聚山梨酯 80 为 SA,考察不同 HLB 的油(聚乙二醇甘油酯)-SA 混合物与药物溶解度的关系,结果表明 HLB 与药物溶解度存在线性关系,HLB 越高溶解药物能力越大。

1.3 表面活性剂: SEDDS 一般采用高 HLB 的非离

表 1 用于脂溶性药物口服给药的 S(M)EDDS 处方分析

Table 1 Formula analysis of S(M)EDDS designed for oral delivery of lipophilic drugs

类 型	油 相	表面活性剂(SA)	助表面活性剂(CoSA)	药 物	药物质量分数/%	参考文献
SEDDS	甘油单油酸酯和 双油酸酯	聚山梨酯 80、固体聚乙二醇 甘油单酯、双酯、三酯	—	昂唑司特	7.5	2
SEDDS	肉豆蔻酸异丙酯	聚山梨酯 80、聚乙二醇-8-甘 油辛酸/癸酸酯、十二烷基硫 酸钠	—	尼群地平	1.12	3
SEDDS	油酸乙酯	聚山梨酯 85	—	莪术油	37.5	4
SEDDS	月见草油	聚山梨酯 85	丙二醇	月见草油	33	5
SEDDS	橄榄油	聚山梨酯 85	甘油	水飞蓟素	20	6
荷正电 SEDDS	油酸乙酯	聚山梨酯 85	乙醇	环孢素	10	7
过饱和 SEDDS	二油酸甘油酯	聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇 400	乙醇	紫杉醇	5.7~6.25	8
SMEDDS	氢化玉米油	聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚乙二 醇甘油酯	乙醇	环孢素 A	10	9
SMEDDS	甘油三酯	聚氧乙烯蓖麻油、亚油酸甘油酯	乙醇	卤泛群	5	10
SMEDDS	油酸乙酯	聚山梨酯 80	二乙二醇单乙醚	葛根黄酮	19.4	11
SMEDDS	中链三酸甘油酯	聚山梨酯 80	二甲基异山梨酯	尼莫地平	4.9	12

表 2 Labrifil oils 的物理化学性质和主要脂肪酸组成^[14]

Table 2 Physicochemical properties and main fatty acid composition of Labrifil oils^[14]

油类商品名(相对分子质量)	主要脂肪酸/%	聚乙二醇类型	亲水亲油 平衡值	水中溶解度 (20℃)	黏度(20℃)/ (mPa·s)
Labrasol (430)	辛酸(C8)50~80 癸酸(C10)20~50	聚乙二醇 400	14	溶解	80~110
Labrafac CM 10 (440)	辛酸(C8)50 癸酸(C10)50	聚乙二醇 200	10	分散	20~90
Labrafil WL 2609 BS (850)	油酸(C18:1)24~34 亚油酸(C18:2)53~63	聚乙二醇 400	6	分散	80~120
Labrafil M 1944 CS (530)	油酸(C18:1)58~68 亚油酸(C18:2)22~32	聚乙二醇 8	4	分散	75~95
Labrafil M 2125 CS (682)	油酸(C18:1)24~34 亚油酸(C18:2)53~63	聚乙二醇 6	4	分散	70~90
Labrafac Lipophile WL 1349 (504)	辛酸(C8)50~80 癸酸(C10)20~50	—	1	不溶解	25~35

子 SA。高 HLB SA 的亲水性是立即形成水包油乳滴和乳滴在水溶性环境中扩散所必需的。最常采用的 SA 有聚山梨酯 80、聚氧乙烯油酸酯、不同种类的液体或固体乙氧基聚氧乙烯甘油酯,还有液态卵磷脂、聚氧乙烯蓖麻油、椰子油 C₈/C₁₀聚乙二醇甘油酯、聚氧乙烯(25)甘油三油酸酯等。SEDDS 要在胃肠道内自乳化并维持乳剂状态,处方内必须要有 30%~60% 的 SA,但大量的 SA 可能会刺激胃肠道,所以选择 SA 时,应充分考虑 SA 的安全性和自乳化性能。

1.4 助表面活性剂: SEDDS 中的 CoSA 可以辅助溶解药物,降低表面张力,增加界面膜流动性,调节 HLB 值并起到助乳化作用。CoSA 分子可嵌入 SA 分子中,从而共同形成微乳的界面膜,由此形成的微乳乳滴直径可小于 100 nm。可作为口服 SEDDS 助表面活性剂的物质有:乙醇、丙二醇、异丙醇、甘油、聚乙二醇、乙二醇单乙基醚、聚乙二醇-8-甘油辛酸/癸酸酯等。SEDDS 最终常制成软胶囊或硬胶囊剂型,如果含有乙醇或其他挥发性成分,则这些物质可能会穿透囊壳,并导致亲脂性药物沉淀。但如果选用

无醇处方,又可能降低对那些亲脂性药物的溶解力,因此需要作综合考虑。

2 SEDDS 的形成机制

SEDDS 的形成机制尚无定论,界面膜-液晶相理论^[1,15,16]是目前用来解释自乳化机制的主要理论之一。油和 SA 混合以后,可形成澄清、各自同性的 SEDDS,或形成油状分散体系,这取决于油和 SA 的特性及油/SA 的比例。形成 SEDDS 需要两个条件:较低的油水界面张力和较显著的油水界面的破裂。当符合这两个条件之一时,外部只需要提供很小的能量,乳剂就可自发形成。这种自乳化性质对界面结构的要求是进行表面剪切时无阻力。当将油相混合物(油/非离子型 SA)加入水中,形成在油和水之间的界面。随着水分渗入,最终所有靠近界面的成分形成液晶相,液晶相的量依赖于油相混合物中 SA 的浓度。界面液晶相一旦形成,水分迅速渗入界面,在轻微的的搅拌下,引起界面的破裂和乳滴的形成。研究表明,液晶相在油溶液中的分散系透明,有双折射现象,在 SEDDS 的自乳化中起到关键作用,在水渗透入油溶液中起到架桥作用。其他 SEDDS 形成机制还包括增溶理论、热力学理论和界面张力说等^[1]。

3 SEDDS 的质量评价

3.1 自乳化速度:是评价混合物自发形成稳定微乳或分散相为粒径均一精细乳滴能力的一个指标。据文献报道^[17],自乳化效率的测定可以通过目测观察或用浊度变化来测量自乳化的平衡时间。Pouton^[17]建议通过评价自乳化的速率和分散后的粒径来评价自乳化的效率。

3.2 乳剂粒径:是评价自乳化性能好坏的一个重要指标,它决定了药物释放和吸收的速率与程度。乳剂粒径越小,油水界面的面积越大,则自乳化后所得乳剂的稳定性越好。可通过粒径测定仪或透射电镜测定所形成乳剂的粒径。目前粒径分析的稀释倍数并没有一个统一的规定,Craig^[18]使用光子相关分光光度计(photon correlation spectroscopy,PCS),稀释 2 000 倍来测定粒径大小,而 Khoo^[19]使用相同仪器稀释 200 倍来测定粒径大小,Kommuru^[20]使用粒径分析仪(malvern particles size analyzer),则稀释 1 000 倍来测定大小。

3.3 乳剂粒子极性:极性反映药物对油或水的亲和力及相互之间作用力的类型,极性可促使药物快速释放到水相中^[21]。乳剂粒子的极性与 SA 的 HLB 值有关,SA 中脂肪酸不饱和度、链长和亲水基因的相对分子质量,都可影响乳滴极性。

3.4 假三元相图:通过假三元相图可确定微乳存在区域的宽度,反映制剂在水性介质中稀释的潜能。随着水的加入,用肉眼可判断微乳的形成。甲基蓝染色法和电导法可判断所形成微乳的类型^[22]。本课题组采用假三元相图的方法,以聚山梨酯 80 为 SA、油酸乙酯为油相考察了 CoSA (Transcutol P 和 PEG400)对葛根黄酮 SMEDDS 形成的影响,观察是否形成均一、透明的溶液,同时取各处方约 0.2 mL,加入到 300 mL 蒸馏水中,用磁力搅拌器搅匀,观察是否形成澄清透明的溶液,将能形成澄清溶液的处方确定为相图中可形成微乳的点(图 1)^[11]。

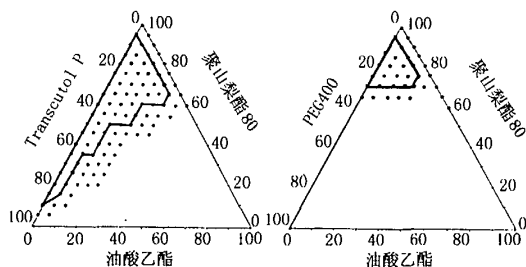


图 1 自微乳化假三元相图(实线区域:微乳存在区域,实心点:处方组成)

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagrams indicating efficient self-microemulsification region (Region of efficient self-microemulsification is bound to solid line, and filled circles represent compositions which were evaluated)

3.5 药物的释放速率:药物的释放速率由制剂在水性介质(pH 1.2 或 7.4)中的体外溶出实验测定,所选择的处方应具有较高的溶出速率。通常体外释药的动力学实验还可采用以下方法:透析袋扩散法、总体液平衡反向透析法、离心超滤法、低压超滤法等。药物从乳滴中释放的速率与粒径、极性有密切关系,可用如下公式表示^[1]: $Q_t = f[1/(r \times k)]$,其中 Q_t 为不同时刻下从油滴扩散入水中的药物量; r 为油滴半径; k 为油水分配系数。 r 越小, k 越小,则药物释放速率越快。

本课题组采用溶出度测定法(《中国药典》2000 年版附录 X C 第一法),以 900 mL 蒸馏水为溶出介质,转速为 100 r/min,考察了葛根黄酮自微乳化软胶囊的自乳化速率,结果表明葛根黄酮自微乳化软胶囊 10 min 时累积溶出度即可达 90% 以上,而市售愈风宁心片 60 min 的累积溶出度不足 30%,说明将葛根黄酮制成自微乳化软胶囊后,溶出度较市售愈风宁心片有明显提高^[11]。

4 SEDDS 提高脂溶性药物的口服吸收

胃肠道的消化运动可提供体内自乳化所需的搅动,因此 SEDDS 在与胃肠液接触时可形成微小的乳滴。SEDDS 有利于提高生物利用度的机制大致有以下几个方面^[20]:①提高了药物的溶解度并改善其溶出;②在胃肠液稀释下分散形成精细的乳剂,增大了界面积;③表面张力降低有利于通过胃肠壁的水化层,使药物能直接和胃肠上皮细胞接触;同时增加了肠道上皮细胞的流动性,促进药物吸收;④促进药物经淋巴吸收,避免首过效应等。

4.1 油相对药物吸收的影响:油相对口服生物利用度的影响非常复杂,包括降低胃排空速率,提高药物溶出,保护乳滴中药物不发生化学变化和不被酶降解,以及促进高脂溶性药物的脂蛋白形成等。甘油三酯的酸链长度、饱和度、脂质体积都有可能影响药物吸收。碳链长小于 12 个碳原子的短链和中链脂肪酸不易形成乳糜微粒,经细胞被动扩散通过肠壁,并转运至体循环。然而,长链脂肪酸和甘油单酯在小肠上皮细胞被重新酯化为甘油三酯,并形成乳糜微粒,以胞吐形成从肠细胞进入淋巴管^[22]。

第 1 代环孢素 SEDDS 制剂山地明以橄榄油为油相、聚乙二醇甘油酯为 SA、乙醇为 CoSA。第 2 代 Sandimum Neoral (新山地明)软胶囊,以氢化玉米油为油相、聚乙二醇甘油酯和聚氧乙烯蓖麻油衍生物为 SA、甘油或乙醇为 CoSA。由于所用油相和 SA 不同,新一代环孢素在体内可自微乳化,形成粒径更小的微乳,故其生物利用度为水/油型乳剂软胶囊的 170%~233%,平均给药剂量减少了 16%,排斥反应发生率由 54%下降到 40%^[23]。

最近一项研究以半乳糖酯(galactolipids, GL, 具有良好自乳化性质且长期使用安全)为 SA,考察不同种类和不同比例的油相对环孢素口服生物利用度的影响。神经鞘磷脂、胆固醇和中链三酸甘油酯组成处方的环孢素几乎没有吸收,而以燕麦油为油相的 SEDDS 与参比制剂 Sandimum Neoral 生物等效^[24]。

4.2 表面活性剂对药物吸收的影响:SA 是影响 SEDDS 中药物口服吸收的一个重要因素。SA 能够改变小肠上皮细胞膜的流动性和细胞间紧密连接,从而增加药物的膜渗透性及改善药物吸收^[20]。肠细胞膜上的 P-糖蛋白(P-gp)外排作用和肠细胞色素 P₄₅₀ (CYP₄₅₀)所催化的一相代谢反应也是影响药物口服生物利用度的一个重要因素。某些 SA 可以抑制 P-gp 和 CYP3A 的活性,如水溶性维生素 E(TPGS)和 12-羟基-硬脂酸聚乙氧基衍生物可分别将 P-gp 和 CYP 酶的共同底物秋水仙碱的 AUC 提高 2 倍和 4 倍^[25]。

在处方中加入聚山梨酯 80、Myrj52 或 Brij30 也能够有效抑制 P-gp 的外排作用,促进表阿霉素的口服吸收^[26]。此外,Pluronic PE8100 和 6100、聚山梨酯 20、Cremophor EL、PEG300 等辅料也能够抑制 P-gp 的外排作用^[26~28]。因此,在设计 SEDDS 处方时,可选择适宜的 SA 以提高药物口服生物利用度。

4.3 脂酶分解对药物吸收的影响:目前,脂解作用对 SEDDS 口服吸收的影响机制仍存在争议。由于脂质会被胰脂酶所降解,一方面^[22],部分药物可能会溶解于胆酸盐和磷脂混合形成的胶束中,当混合胶束和微乳进入肠壁水化层与小肠上皮细胞接触时,它们可通过胞饮、扩散或胞吞作用而促进吸收。药物最终通过门静脉或淋巴转运而进入体循环。另一方面^[21],脂质被胰脂酶脂解后,可能会降低对药物的溶解性,引起药物沉淀和减慢吸收速率。

除上述影响因素外,SEDDS 所形成的乳滴粒径大小、乳滴所带电荷、SEDDS 的可稀释性、过饱和和 SEDDS 中的沉淀抑制剂、制备工艺等都会影响 SEDDS 的口服生物利用度。

5 SEDDS 在中药制剂发展中的应用

为促进中药新剂型的发展,提高水难溶性中药的口服吸收,本课题组以中链三酸甘油酯为油相、聚山梨酯 80 为 SA、丙二醇为 CoSA,将银杏叶提取物(GBE)制成自微乳化软胶囊。GBE 自微乳化软胶囊和 GBE 普通片剂口服给药后,银杏萜内酯(白果内酯、银杏内酯 A 和 B)在 Beagle 犬体内二者的相对生物利用度为 143%~154%(图 2)^[29]。

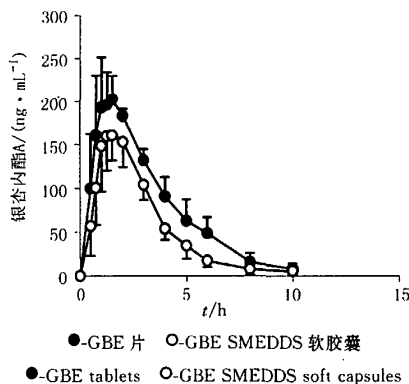


图 2 分别单剂量口服给药(GBE 自微乳化软胶囊和 GBE 普通片,相当 800 mg GBE)后银杏内酯 A 的血药浓度-时间曲线($n=6$)^[29]

Fig. 2 Ginkgolide A blood concentration-time profiles of either self-emulsifying soft capsules or tablets following oral administration of a single dose of 800 mg GBE in dogs ($n=6$)^[29]

愈风宁心片和葛根黄酮自微乳化软胶囊口服给药后,葛根素在 Beagle 犬体内后者比前者 C_{max} 提高 1.65 倍 ($P < 0.05$), t_{max} 缩短 48% ($P < 0.05$)。愈风宁心片的绝对生物利用度为 $(33.0 \pm 7.3)\%$ 。葛根黄酮自微乳化软胶囊的绝对生物利用度为 $(82.3 \pm 15.5)\%$, 其相对生物利用度为 $(249 \pm 43)\%$ (图 3)^[11]。

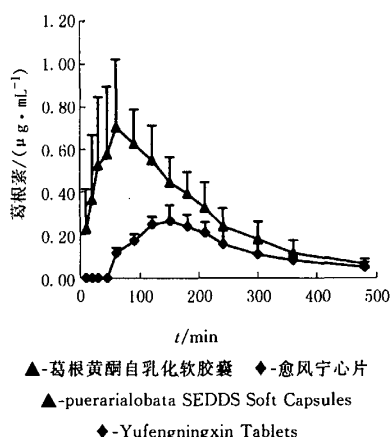


图 3 口服两种制剂(葛根黄酮自微乳化软胶囊和愈风宁心片)后葛根素的血药浓度-时间曲线($n=6$)^[15]

Fig. 3 Mean blood concentration-time curves of puerarin after oral administration of two preparations ($n=6$)^[15]

莜术油是一种具有刺激性的抗肿瘤、抗病毒药物,李国栋等^[4]用 SEDDS 技术解决了莜术油口服刺激性大、生物利用度差等问题,因其本身为油,可直接将其作油相,按一定比例与相应的 SA 混合形成均一的药液,必要时加入 CoSA,即成为中药挥发油释药系统。最近,You 等^[30]根据球晶造粒原理,采用乳化溶剂扩散法制备了莜术油的自乳化微球。该微球由莜术油、HPMCAS-LG、Aerosil 200 和滑石粉组成,并能在 pH 6.8 的磷酸缓冲液中形成稳定的乳剂。健康家兔体内药动学表明,莜术油 SEDDS 与传统莜术油比较,其口服相对生物利用度为 157.5%。

6 结语

随着组合化学和高内涵筛选技术的进步,将会发现越来越多的新药。传统中药作为国之瑰宝,在防治病方面有其独特的优势。但许多化合物或中药因其水溶性差而限制了临床上的应用,以 SEDDS 作为该类药物的载体,将会给这一类药物带来巨大的市场潜能。针对 SEDDS 中所使用 SA 和 CoSA 会产生细胞毒性的特点,当前研究重点是开发高效低毒的 SA 和 CoSA,特别是新型注射用 SA,它对于研

究注射用 SEDDS 显得非常重要。SEDDS 固体制剂的研究,采用改良的三元相图法研究乳剂形成条件,建立体外方法考察 SEDDS 口服后体内变化过程等,也将成为今后研究的重点方向。国外已有 Sandimmune[®], Sandimmune Neoral[®](环孢素 A), Norvir[®](利托那韦)和 Fortovase[®](沙奎那韦)几个产品上市,随着研究工作的不断深入,将有中药 SEDDS 产品上市。

References:

- [1] Li L, Wang Z Y, Mo F K. Recent development of self-emulsifying drug delivery system [J]. *China Pharm* (中国药业), 2005, 14(2): 25-27.
- [2] Hauss D J, Fogal S E, Ficorilli J V, et al. Lipid-based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTb inhibitor [J]. *J Pharm Sci*, 1998, 87: 164-169.
- [3] Ji H Y, Zhang J S. Studies on optimizing the formula of nitrendipine self-emulsifying drug delivery system [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2004, 35(3): 211-214.
- [4] Li G D, Xu F, Shen A J, et al. Self-emulsifying preparation of curcuma oil [J]. *Acad J Second Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2002, 23(8): 896-898.
- [5] Li G D, Fan W, Lu G H, et al. Self-emulsifying preparation of evening primrose oil [J]. *Acad J Second Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2004, 25(3): 320-322.
- [6] Long X Y, Yang F, Li L, et al. Formulation and dissolution evaluation design of self-emulsifying drug delivery system for silymarin [J]. *China Pharm* (中国药师), 2004, 7(7): 496-498.
- [7] Gershanik T, Haltner E, Lehr C M, et al. Charge-dependent interaction of self-emulsifying oil formulations with Caco-2 cell monolayers: binding, effects on barrier function and cytotoxicity [J]. *Int J Pharm*, 2000, 211: 29-36.
- [8] Gao P, Rush B D, Pfund W P, et al. Development of a supersaturable SEDDS (S-SEDDS) formulation of paclitaxel with improved oral bioavailability [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92: 2395-2407.
- [9] Westesen K. Phase diagram of tyloxapol and water-1 [J]. *Int J Pharm*, 1994, 102: 91-100.
- [10] Holm R, Porter C J H, Edwards G A, et al. Examination of oral absorption and lymphatic transport of halofantrine in a triple-cannulated canine model after administration in self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing structured triglycerides [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 20: 91-97.
- [11] Cui S M. Study on the Pharmacokinetics of Puerarin and Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems Soft Capsule of Pueraria lobata [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2004.
- [12] Yin J. The Research of SMEDDS Capsule of Nimodipine [D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2004.
- [13] Pouton C W. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Adv Drug Del Rev*, 1997, 25(4): 47-58.
- [14] Devani M, Ashford M, Craig D Q. The emulsification and solubilisation properties of polyglycolysed oils in self-emulsifying formulations [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56(3): 307-316.
- [15] Xu C, Zhang J S. Recent development of self-emulsifying drug delivery system [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2001, 25(1): 21-24.

- [16] Zhou Q H, Ping Q N. Self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Prog Pharm Sci* (药学进展), 2001, 25(3): 134-138.
- [17] Pouton C W. Self-emulsifying drug delivery systems: assessment of the efficiency of emulsification [J]. *Int J Pharm*, 1985, 27(3): 335-348.
- [18] Craig D Q M, Barker S A, Banning D, *et al.* An investigation into mechanisms of self-emulsification using particle size analysis and low frequency dielectric spectroscopy [J]. *Int J Pharm*, 1995, 114(1): 103-110.
- [19] Khoo S M, Humberstone A J, Porter C J H, *et al.* Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine [J]. *Int J Pharm*, 1998, 167: 155-164.
- [20] Kommuru T R, Gurley B, Khan M A, *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment [J]. *Int J Pharm*, 2001, 212(1): 233-246.
- [21] Shen X, Su W. Self-emulsifying and self-microemulsifying drug delivery systems [J]. *Fudan Univ J: Med Sci* (复旦大学学报:医学版), 2003, 30(2): 180-183.
- [22] Gursoy R N, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58(3): 173-182.
- [23] Cui J, Zhai G X, Zou M. The study and application of microemulsion drug delivery systems [J]. *Food Drug* (食品与药品), 2005, 7(1A): 23-26.
- [24] Odeberg J M, Kaufmann P, Kroon K G, *et al.* Lipid drug delivery and rational formulation design for lipophilic drugs with low oral bioavailability, applied to cyclosporine [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 20(4-5): 375-382.
- [25] He Y X, Cheng G, Sun J. Developments on formulation strategies to increase oral drug bioavailability [J]. *Chin J Pharm* (中国药理学杂志), 2003, 1(4): 165-171.
- [26] Lo Y L. Relationships between the hydrophilic-lipophilic balance values of pharmaceutical excipients and their multidrug resistance modulating effect in Caco-2 cells and rat intestines [J]. *J Controlled Release*, 2003, 90: 37-48.
- [27] Bogman K, Erne-Brand F, Alsenz J, *et al.* The role of surfactants in the reversal of active transport mediated by multidrug resistance proteins [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(6): 1250-1261.
- [28] Hugger E D, Novak B L, Burton P S, *et al.* A comparison of commonly used polyethoxylated pharmaceutical excipients on their ability to inhibit P-glycoprotein activity *in vitro* [J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(9): 1991-2002.
- [29] Tang J L, Sun J, Sun Y H, *et al.* LC-ESI-MS Determination of bilobalide and ginkgolides in canine plasma [J]. *Chromatographia*, 2006, 63: 53-58.
- [30] You J, Cui F D, Li Q P, *et al.* A novel formulation design about water-insoluble oily drug: preparation of zedoary turmeric oil microspheres with self-emulsifying ability and evaluation in rabbits [J]. *Int J Pharm*, 2005, 288: 315-323.

• 会议报道 •

中国药理学学会制药工业专业委员会第十二届学术会议 中国药学会应用药理专业委员会第二届学术会议暨 2006 国际生物医药与生物技术论坛(香港)在香港召开

中国药理学学会制药工业专业委员会第十二届学术会议、中国药学会应用药理专业委员会第二届学术会议暨 2006 国际生物医药与生物技术论坛(香港)于 2006 年 8 月 4 日至 10 日在香港理工大学召开。会议由中国药理学学会制药工业专业委员会和中国药学会应用药理专业委员会主办,香港理工大学应用生物与化学科技系、香港理工大学现代中药研究所、香港理工大学国家中药及分子药理学重点实验室(深圳)承办,香港保健协会和香港百草堂有限公司协办。会议邀请了多位国内外知名学者、院士和教授为大会做学术报告和提供咨询活动,来自内地高等院校、科研院所、工厂企业近 200 位代表出席了会议。

中国药理学学会制药工业专业委员会理事长、中国药科大学刘国卿教授致开幕词。香港赛马会中药研究院有限公司副总裁徐宏喜博士,国家食品药品监督管理局程鲁榕教授,国家新药及保健食品审评委员会李连达院士,天津药物研究院刘昌孝院士、汤立达院长,中国药科大学副校长王广基教授、刘国卿教授,香港理工大学应用化学系钱忠明教授,江苏省血液研究所阮长耿院士,湖南长沙中南大学临床药理研究所周宏灏院士,重庆陪都药业股份有限公司总裁唐良平高级工程师,加拿大雷克海德大学副校长王睿教授,美国耶鲁大学夏莹教授,香港长江生命科技有限公司谢伟东教授,哈尔滨医科大学校长杨宝峰教授,中国医学科学院医药生物技术研究所邵永苏院士先后做了精彩的学术报告。报告内容涉及新药和保健食品研发与报批的相关政策和问题,药理学、生物医药、生物科技领域的最新研究进展和研究成果等方面。

本次会议收到学术论文及论文摘要 200 多篇,内容涉及到药理学、毒理学、药剂学、药动学、药物分析、临床药理学等方面。评选出一、二、三等奖优秀论文共 12 篇,并颁发了奖金及获奖证书。与会代表一致认为,本次会议内容丰富,收获很大。

会议期间,制药工业专业委员会和应用药理专业委员会还召开了理事会,初步商定了学会下一步的工作和活动计划。

(中国药科大学 李晖)