

自乳化药物递送系统研究概述

杨志欣¹, 张 蕾¹, 王 鑫¹, 王 莹¹, 程 静¹, 侯立强^{2*}

1. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘要: 自乳化药物递送系统具有制备简单、减少胃肠道刺激、改善药物口服吸收、提高药物稳定性及生物利用度等优势, 常作为解决疏水性和亲脂性药物口服吸收的重要策略。根据近年国内外相关文献, 归纳整理自乳化释药系统的处方筛选与优化、质量评价、制剂新技术等内容; 分析已上市药物应用情况, 探究其发展瓶颈, 以期为进一步深入探究自乳化递药系统的发展, 自微乳制剂的上市应用提供有价值参考。

关键词: 自乳化递药系统; 研究现状; 处方设计; 质量评价; 制剂新技术

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2019) 03-0563-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.036

General introduction of research on self-emulsifying drug delivery systems

YANG Zhixin¹, ZHANG Lei¹, WANG Xin¹, WANG Ying¹, CHENG Jing¹, HOU Liqiang²

1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Abstract: Self-emulsifying drug delivery system has the advantages of simple preparation, reduced gastrointestinal irritation, improved oral absorption, improved drug stability and bioavailability, which is often used as an important strategy to solve the oral absorption of hydrophobic and lipophilic drugs. According to the relevant literatures at domestic and foreign in recent years, the optimization of formulation, quality evaluation, and the new technology of preparations of self-emulsifying drug release system were summarized to analyze the application situation of listed drugs and explore its development bottleneck. It is expected to provide valuable reference for further research on the development of self-emulsifying drug delivery system and the marketing application of self-microemulsion preparation.

Key words: self-microemulsion drug delivery system; research status; prescription design; quality evaluation; new technology of preparations

自乳化药物递送系统(self-emulsifying drug delivery system, SEDDS)或自微乳化药物递送系统(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)是由亲脂性或疏水性药物、油相、表面活性剂和助表面活性剂组成,在胃肠道蠕动的内环境条件下,自发乳化形成的粒径小于500 nm的水包油(O/W)型乳剂^[1]。该系统主要解决了水难溶性药物在胃肠道内快速分散、溶解与吸收的问题,显著提高口服生物利用度^[2]。SEDDS的设计源于1980年Armstrong和James提出药物脂质释药系统的概

念^[3],即由溶解在两种或更多赋形剂(三酰甘油类、表面活性剂或助乳化剂)中药物组成的混合物,借助胃肠道消化过程保持溶解状态,从而提高疏水性药物生物利用度。2000年,Pouton将SEDDS列为脂质释药系统的第III类^[4-5]。由于该技术自身的优势,1994年Neoral[®]即在德国上市,现已上市的SEDDS药物主要为免疫抑制剂环孢素A、维生素类制剂异维A酸和人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂等^[6],已经上市的药物见表1。目前,研究者对SEDDS进行了更为深入的研究与开发,积累了大量

收稿日期: 2018-08-14

基金项目: 国家教育部春晖计划(Z2008-1-15016); 黑龙江省自然科学基金(H2016057, H2017066); 黑龙江省教育厅骨干教师基金(1251 G058); 黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”项目(2012)

第一作者: 杨志欣, 博士, 教授, 研究方向为新剂型与新药开发。Tel: (0451)87266893 E-mail: zhixin.y@163.com

*通信作者: 侯立强, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中药新药开发及医院药学。E-mail: hlqyk@163.com

表 1 已上市的 SEDDS 药物
Table 1 Listed drugs of SEDDS

商品名	活性成分	研发公司	适应症	不良反应	剂型或剂量
Neoral	环孢素 A	Novartis	移植	损伤肝胆系统; 消化系统	胶囊; 口服液/100 mg
Kaletra	洛匹那韦; 利托那韦	Abbvie	人类免疫缺陷病毒-1	上呼吸道感染; 胃肠道反应	胶囊; 口服液/33.3 mg
Vesanoid	异维甲酸	Roche	急性早幼粒细胞白血病	严重致畸作用	胶囊; 口服液/10 mg

研究资料。通过对处方优化、质量评价、剂型新技术研究等方面进行整理,以期为进一步推动 SEDDS 的应用提供参考。

1 处方筛选与优化

SEDDS 处方设计基本原则是以保证制剂对药物具有溶解乳化能力的前提下,选用简单、有效、少量、低毒的辅料制备处方^[7]。自乳化过程与表面活性剂(surfactant, SA)、助表面活性剂(cosurfactant, CoSA)的性质及浓度、油/SA 比值、SA/CoSA 比值等有关^[5]。

1.1 处方组成

油相、SA 以及 CoSA 是 SEDDS 基本处方组成。SA 是影响药物体内形成自微乳的重要因素,常用 SA 有聚氧乙烯蓖麻油类(RH)、聚氧乙烯油酸酯类、聚山梨酯-80(Tween-80)以及液态卵磷脂等^[8-13]。SA 是 SEDDS 产生细胞毒性的主要原因^[14],而安全无毒的天然乳化剂是研究方向之一^[15]。黄嗣航等^[16-17]采用阿拉伯胶代替 50% 的 Tween-80 分别制备盐酸小檗碱和葛根素自微乳,降低了胃肠道毒性。在自乳化系统中,需要 CoSA 协助 SA 具有负表面张力而形成微乳,实现将亲水性表面活性剂和疏水性药物溶解在 SEDDS 基质中^[18]。目前常用的 CoSA 有乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇(PEG)及聚甘油酯等^[18]。

刘丹等^[19]根据溶解度筛选银杏黄酮组分自微乳处方时,无水乙醇溶解度均显著高于其他助乳化剂,其 SEDDS 直接作为黏合剂制备微丸,减少了辅料的使用。SEDDS 中要求油相安全且稳定,能以较少的量溶解处方量的药物,即使在低温贮藏条件下也不会使药物析出,一般选择对药物有高溶解度的辅料^[7]。对于有些中药含有挥发油的复方或本身即为挥发油,可以直接作为处方中的油相,成为中药挥发油 SEDDS^[20]。王超等^[21]制备 β -榄香烯自微乳时由于 β -榄香烯为挥发油类成分,经考察溶解度可直接作为油相使用,提高了载药量。

1.2 处方优化方法

1.2.1 伪三相图法 伪三相图是将 3 个顶点所代表

的混合物替代三元相图中的纯物质,来确定有效的成乳区域,是研究微乳形成区域的基础工具。苏菊等^[22]采用伪三元相图考察乳化剂与助乳化剂比例,筛选丹皮酚自微乳的处方,以油相薄荷油、乳化剂 Tween-80、助乳化剂无水乙醇(2:6:2),具有较好的药剂学性质,小鼠体外透皮试验 SEDDS 体外释药量是其软膏剂的 1.37 倍。

1.2.2 正交试验 多因素多水平的正交试验设计法在自乳化处方选择和优化应用较多。卢秀霞等^[23]在丹参酮 II_A 自微乳的处方制备工艺研究中,以油、SA 和 CoSA 为考察因素,通过设计 $L_9(3^4)$ 的正交试验筛选出辅料为油酸乙酯、Tween-80 和 PEG4400,绘制伪三元相图确定辅料比例为 5:4:1,以增溶剂为参比制剂比较体外溶出度,SEDDS 制剂释药迅速、完全。

1.2.3 响应面分析方法 响应面分析方法(response surface analysis method, RSM)最常用的方法有星点设计(central composite design, CCD)和 Box-Behnken 设计(Box-Behnken design, BBD),具有所需试验次数较少,可以分析各因素之间的相互作用,试验设计和结果表达方面效果较好,预测能力好等特点。陈笑等^[24]采用操作简单的 CCD-RSM 优化莲心总碱自微乳处方,通过验证试验和载药量考察表明方法预测性良好。Box-Behnken 试验设计具有试验点都在安全区域内,无需多次连续试验等特点,更适用于有安全要求的处方。张南生等^[25]以载药量和粒径为指标,采用 Box-Behnken 试验设计法优化人参皂苷 Rg₃ 自乳化制剂的最优处方,预测值与测量值相符,方法预测性好。

1.2.4 单纯形网格法 以空间图形淘汰法通过因素间量的相互约束来影响指标进行处方优选。杨露等^[26]采用单纯形网格法优选柿叶总黄酮自微乳处方,以粒径、多分散指数及载药量为评价指标,考察油相、乳化剂、助乳化剂的比例,最佳处方的累计溶出率 89.09%,5 min 内累计释放 6%。

1.2.5 其他方法 其他方法还有 D-最优混料设计、定量构效关系、高通量筛选等。柯秀梅等^[27]制备姜

黄素类组分自微乳时,以载药量、粒径和乳化时间为指标,采用D-最优混料设计优化 SEDDS 处方,实现对多组分的同时增溶。陶婉君等^[28]通过对定量构效关系的研究,考察了 SEDDS 处方中乳化剂与助乳化剂的用量比、油相和助乳化剂的含量是影响自微乳乳化能力、粒径大小的主要因素。

1.2.6 小结 适用条件是辅料已确定,考察处方组成的比例,单纯形网格法要求处方量恒定。星点设计、Box-Behnken 设计及单纯形网面法的评价方法均为响应曲面法,预测能力好。表2列出5种常用优化方法的评价手段、特点与不足的比较分析^[22-26]。

表2 5种 SEDDS 处方优化方法的比较

Table 2 Comparison on optimization methods of five SEDDS prescription

处方优化方法	评价方法	优点	不足之处
伪三元相图 ^[22]	乳化区域的二维相图	简单易用,设备要求低	需与其他方法结合应用
正交试验 ^[23]	评价分数极差分析、方差分析	高效、快速、经济	不能考察因素间的相互作用
星点设计 ^[24]	响应曲面法	线性及非线性模型	因子分析精度差
BBD 设计 ^[25]	响应曲面法	各因素及其交互作用分析	仅用于非线性模型
单纯形网面法 ^[26]	响应曲面法	确定最佳区域有优势	各水平差距大,拟合能力差

2 质量评价

自微乳的质量评价主要包括表征指标和释药研究。

2.1 表征指标

自微乳的评价指标主要包括粒径、Zeta 电位、透光率、载药量、自乳化效率、稳定性以及口服生物利用度等。刘开萍等^[29]对制备的蜘蛛香总缬草三酯自微乳的外观、粒径、电位、包封率、溶出度以及稳定性等进行质量评价,SEDDS 可显著改善蜘蛛香总缬草三酯的溶出度。金栋等^[30]通过对灵芝孢子油自微乳的粒径、电位、自乳化时间以及载药量进行质量评价研究,粒径越大的自微乳乳化时间越长,但电位及载药量无显著改变。

2.2 释药研究

SEDDS 释药研究包括体外法、体内法和在体法。体外法用于研究 SEDDS 的机制及预测体内释药行为,包括脂解法、透析法和反向透析法^[31]。脂解法通过体外模拟消化过程,判断药物在胃肠道溶解吸收情况;透析法是将 SEDDS 和分散介质混合装入透析袋中,测定分散介质的药物含量;反向透析法是将装有释放介质的透析袋浸入 SEDDS 的释放介质中,测定透析袋内溶液的药物含量。由于透析袋内容积有限,反向透析法较透析法能更好地反映体内情况。

蒋瑶等^[32]对壳聚糖-海藻酸钠凝胶玉红自乳化缓释微囊进行体外释放度评价时,30 min 内 SMEDDS 剂型达到 100% 释放,而微囊在 24 h 的累计释放率约为 97%,理论上证明 SMEDDS 具有良好释药效果,其微囊剂型具有缓释作用。王可兴等^[33]在考察

紫杉醇自微乳滴丸的制备工艺中,考察体外释药以蒸馏水、pH 1.2 盐酸、pH 6.8 磷酸盐缓冲液(PBS)为溶出介质,3种介质中均在 30 min 达到较大累计释放率,pH 6.8 的 PBS 溶液释药量最高,理论上证明滴丸在胃肠道 pH 条件下释放良好。

体内法是通过测定药物动力学参数,以评估提高生物利用度的程度^[34]。李芳等^[35]对石杉碱甲自微乳溶液与其悬浮液作对比,正常、盐水处理及环己酰亚胺处理的大鼠相对生物利用度为 209.65%、202.21% 及 127.26%,结果表明显著提高石杉碱甲生物利用度和肠内淋巴管的吸收。有人考察蛇床子素固体 SMEDDS 的释药情况,用雄性新西兰兔进行体内药理学考察,比混悬液和液体 SMEDDS 的生物利用度分别提高了 205% 和 152%,表明固体自微乳制剂可有效提高水溶性差的蛇床子素生物利用度^[36]。

在体法常用大鼠在体肠灌注法^[37],需要一定数量的试验以减少个体差异。Mamadou 等^[38]对制备的白藜芦醇液体和半固体 SMEDDS 通过测定在体肠灌注法的电反应参数,表明可能由于抑制了肠细胞代谢而显著提高了白藜芦醇的肠道渗透性。对于 SEDDS 的释药机制,体外研究仅作为模拟释药,需要通过体内研究进一步确定,体内释药与体外释药的相关性还有待于进一步研究^[38]。

3 新型制剂技术

目前展开研究得新型制剂技术包括固体自微乳、过饱和自微乳、正电荷自微乳、自双乳化递药系统、磷脂复合物自微乳和复方自微乳。

3.1 固体自微乳

将自微乳与固化辅料混合制成的固体制剂称

为固体自微乳释药系统(solid self-microemulsion drug delivery system, SSMEDDS)。制备的剂型有固体分散体、片剂、微丸、微球等;载体材料包括水溶性、脂溶性、荷电性;固化方法有离子凝胶吸附法、挤出滚圆法、液固压缩技术、球晶造粒技术、熔融制粒法等^[39-42]。水溶性差的柿叶总黄酮,作为治疗脑血管病类疾病具有显著疗效的主要药效成分,杨露等^[43]研究其吸收差、生物利用度低问题时,以微晶纤维素PH 101为固化材料结合液固压缩技术,采用Box-Behnken效应面法筛选柿叶总黄酮自微乳液固压缩片的最佳处方,显著提高药物溶出度。

3.2 过饱和自微乳

在自微乳系统中加入促过饱和的聚合物沉淀抑制剂,使自微乳中析出的药物在局部区域实现过饱和状态的过饱和自微乳(supersaturated self-microemulsion delivery system, S-SEDDS),促过饱和物质有聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、水溶性纤维聚合物如羟丙甲基纤维素(HPMC)等^[44]。严敏嘉等^[45]采用单纯形网格法优化穿心莲内酯自微乳的处方,为改善穿心莲内酯自微乳短时间内大量析出,加入HPMC K4M沉淀抑制剂,优化的S-SEDDS处方在16 h内无析晶情况,加入1.0% HPMC K4M的S-SEDDS能明显提高体外溶出度,理化性质与普通自微乳无显著差异。

3.3 正电荷自微乳

随着SEDDS的深入研究,出现了正电荷自微乳释药系统(positive charge self-microemulsion drug delivery system, PO-SEDDS),即在处方中加入壳聚糖、油胺、硬脂酰胺等阳离子物质^[46-47]使乳化后的微乳带正电,增加表面带负电的小肠细胞对药物的吸收^[48]。陈威宇等^[49]研究发现,在带负电荷的SEDDS中加入2%的油胺45℃水浴搅拌制备PO-SEDDS粒径增大极小,缩短了自乳化时间,在体大鼠单向肠灌流试验表明PO-SEDDS能更显著促进细梗香草皂苷B在小肠的吸收。

3.4 自双乳化递药系统

由水包油包水(W/O/W)组成的双相自乳化复合体系称自双乳化递药系统(self-double-emulsifying drug delivery system, SDEDDS),药物分散被油膜包封的内部水相液滴中,这种结构可以保护溶解在内层水相的药物,并表现出提高低渗透性药物的口服生物利用度的优势^[50-51]。吕良忠^[52]等为改善水溶性药物羟基红花黄色素A(HSYA)的生物利用度低问题,由HSYA、大豆磷脂、中链三酰甘油、

Tween-80、油酸和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯组成的W/O乳剂,加入0.5%明胶溶液的内水相,制备成自双乳化递药系统的溶液剂,体内药理学考察HSYA-SDEDDS相对生物利用度提高2.17倍。

3.5 磷脂复合物自微乳

将药物与磷脂结合得复合物制备成的磷脂复合物自微乳(self-microemulsifying drug delivery system of phospholipid complex, PC-SMEDDS),改善药物的水溶性和渗透性^[10]。徐旖旎等^[53]对阿司匹林在SD大鼠体内的药理学考察,比较阿司匹林混悬液与PC-SMEDDS各项指标的差异,结果PC-SMEDDS比混悬液的达峰时间缩短42%,峰浓度提高3.39倍,相对生物利用度为后者的367.57%,推测药理学指标的改善得益于磷脂和自乳化的双重作用。

3.6 复方自微乳

一般来说,药物疏水性越强对SEDDS的影响越小,处方越复杂,得到的微乳粒径可能越小,但自乳化也越容易受到药物的影响^[5]。因此,复方制剂不仅要考察药物与辅料之间的比例,处方组成与处方比例也是研究的一部分。祁利平等^[54]对由大黄、黄柏、苦参、侧柏、泽兰等组成的治疗关节肿痛的方剂痛痹舒自微乳释药系统基质组成的研究,处方组成为甘油、RH40/Tween-80(1:1)、肉豆蔻酸异丙酯,证实了混合乳化剂溶解性强于单一的乳化剂,改善了药物的溶解度、稳定性及载药量等问题。

3.7 小结

在SMEDDS基础上研究开发出的新剂型SSMEDDS、S-SEDDS、PO-SEDDS、SDEDDS、PC-SMEDDS等,不仅具备SMEDDS增加药物溶解度和提高生物利用度的优点,还能改善SMEDDS的不足,5种自微乳剂型的特点见表3。

4 结语

4.1 药物的上市现状

在表1所列的上市药物中,Neoral作为器官移植和自身免疫缺陷病的处方治疗药物使用;1995年Kaletra上市以来,作为治疗人类免疫缺陷病毒-1(HIV-1)感染的处方药物;而作为治疗白血病的Vesanoid其不良反应严重,已停止生产。而中药自微乳制剂的发展,2004年由辽宁信达项目统筹有限公司进行新药申请注册的银杏叶自微乳化软胶囊(受理号X0404496)^[55]于2007被退审。自用于重症疾病的三类SEDDS制剂上市后,还没有新药问世。国内外关于自微乳研究的难溶性药物极广泛,

表3 5种 SEDDS 新剂型的特点

Table 3 Features of five new SEDDS dosage forms

剂型	适用范围	主要特点
SSMEDDS ^[40]	疏水性药物	性质更稳定、胃肠刺激减小、服用方便;贮存时间延长
S-SEDDS ^[46]	疏水性药物	减少SA的用量,提高安全性,减少不良反应
PO-SEDDS ^[49]	疏水性药物	增加表面带负电的小肠细胞的吸收, 对细胞紧密连接有较大影响,存在制剂稀释倍数依赖性
SDEDDS ^[51]	水溶性、低渗透性药物	保护溶解在内层水相中的药物,可用于成分复杂的中药复方
PC-SMEDDS ^[10]	疏水性药物	改善药物的水溶性和渗透性,更有效的提高生物利用度

其药物上市品种与研究成果形成极大反差,原因可能包括以下几个方面:已成为研究热点的高浓度SA和CoSA的刺激性、毒性问题;代替的SA存在粒径变大、乳化能力差的问题;助表面活性剂的挥发性,存在药物出现沉淀的制剂稳定性问题;由于药物极低的生物利用度,存在较大个体差异问题;需长期使用的中药可能存在潜在的不良反应问题;还存在尚未明确的作用机制,最终剂型对辅料的影响,成本昂贵,贮存运输对制剂稳定性的影响等问题。目前主要的解决方法为:一方面通过优化SEDDS处方实现降低SA和CoSA的用量;另一方面用具有乳化能力的低毒性辅料替代部分SA和CoSA。

4.2 展望

SEDDS的研究,在处方筛选与优化方面研究已较成熟,不断改进辅料的选择问题,改善优化方法,从简单的制备技术到过饱和、正电荷等自微乳新技术的研究已经越来越多样。中药SEDDS方面的研究也逐渐增加,从单体药物的个数增加到复方药物研究,从单一的口服自微乳液到片剂、微丸、滴丸等不同剂型的研究,中药自微乳制备的相关专利申请在逐年增加。

随着SEDDS研究的不断深入,具有性质温和、稳定性好、刺激性小、安全性高的天然乳化剂的出现将会加速该剂型的发展。且有些中药成分也有较好的乳化能力及药理协同作用,对于研究难溶性中药单体或多组分改善生物利用度低的问题更具有实际意义,作为大部分中药的载体系统的新型制剂具有良好的开发前景。

参考文献

- [1] Constantinides P P. Lipid microemulsions for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspects [J]. Pharm Res, 1995, 12(11): 1561-1572.
- [2] Shah N H, Carvajal M T, Patel C I, et al. Self-emulsifying

drug delivery systems (SEDDS) with polyglycolized glycerides for improving *in vitro* dissolution and oral absorption of lipophilic drugs [J]. Int J Pharm, 1994, 106 (1): 15-23.

- [3] Armstrong N A, James K C. Drug release from lipid-based dosage forms I [J]. Int J Pharm, 1980, 6(3): 195-204.
- [4] Pouton C W. Lipid formulations for oral administration of drugs: non-emulsifying, self-emulsifying and 'self-microemulsifying' drug delivery systems [J]. Eur J Pharm Sci, 2000, 11(Suppl 2): S93-S98.
- [5] Pouton C W. Formulation of self-emulsifying drug delivery systems [J]. Adv Drug Deliv Rev, 1997, 25(1): 47-58.
- [6] Gibaud S, Attivi D. Microemulsions for oral administration and their therapeutic applications [J]. Exp Opin Drug Deliv, 2012, 9(8): 937-951.
- [7] Pouton C W, Porter C J. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60 (6): 625-637.
- [8] 邹 娅,徐应淑,张德华,等.地榆皂苷自乳化药物传递系统的制备及质量评价[J].中草药,2018,49(6): 1317-1323.
- [9] 周 立,刘裕红,贾 俊.难溶性中药姜黄素自乳化微球的制备及性质考察[J].临床合理用药杂志,2015,8 (15): 31-33.
- [10] 杨志欣,张文君,刘明玉,等.三叶豆紫檀苷磷脂复合物自微乳研制及跨膜转运研究[J].中草药,2016,47(4): 573-579.
- [11] Bhattacharyya A, Bajpai M. Oral bioavailability and stability study of a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) of amphotericin B [J]. Curr Drug Deliv, 2013, 10(5): 542-547.
- [12] Gu Z, Shi X, Omari-Siaw E, et al. Self-microemulsifying sustained-release pellet of *Ginkgo biloba* extract: Preparation, invitro, drug release and pharmacokinetics study in beagle dogs [J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2017, 37: 184-193.

- [13] Djekic L, Jankovic J, Čalija B, et al. Development of semisolid self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDSs) filled in hard capsules for oral delivery of aciclovir [J]. *Int J Pharm*, 2017, 528(1): 372-380.
- [14] Rebello S, Asok A K, Mundayoor S, et al. Surfactants: toxicity, remediation and green surfactants [J]. *Environ Chem Lett*, 2014, 12(2): 275-287.
- [15] Cornaire G, Woodley J, Hermann P, et al. Impact of excipients on the absorption of *P*-glycoprotein substrates *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 2004, 278(1): 119-131.
- [16] 黄嗣航, 龙晓英, 袁飞, 等. 含天然乳化剂的盐酸小檗碱自微乳的制备与体内外性能评价 [J]. *中国新药杂志*, 2012, 21(23): 2794-2799.
- [17] 黄嗣航, 龙晓英, 袁飞, 等. 含天然乳化剂的新型葛根素自微乳与传统自微乳体内外性能的对比研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(17): 1530-1534.
- [18] Vishal P. Self micro-emulsifying drug delivery system: A lipid based drug delivery system [J]. *Int J Pharm Sci Res*, 2016, 7(2): 443-452.
- [19] 刘丹, 张露, 张振海, 等. 银杏黄酮组分自微乳-微丸释药系统的构建 [J]. *中草药*, 2017, 48(16): 3377-3383.
- [20] 杨波, 周阳, 王福玲, 等. 纳米载药系统在中药挥发油中的研究进展 [J]. *药学研究*, 2018, 37(1): 46-49.
- [21] 王超, 李兆明, 苗建武, 等. 含皂苷的 β 皂甙香烯自微乳制备工艺的研究 [J]. *中成药*, 2011, 33(3): 435-438.
- [22] 苏菊, 吴朝花, 姜丰, 等. 丹皮酚自微乳经皮给药系统的处方优选及药剂学性质评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(17): 11-16.
- [23] 卢秀霞, 何琳, 陈锦娜, 等. 丹参酮II_A口服自微乳的制备及其体外溶出度评价 [J]. *中草药*, 2014, 45(22): 3256-3265.
- [24] 陈笑, 富志军. 星点设计-效应面法优化莲心总碱自微乳处方 [J]. *中成药*, 2016, 38(7): 1490-1495.
- [25] 张南生, 郭虹, 孙卫军, 等. Box-Behnken 试验设计法优化人参皂苷R_g自乳化释药系统和质量评价 [J]. *中草药*, 2015, 46(23): 3500-3506.
- [26] 杨露, 李小芳, 罗佳, 等. 单纯形网格法优选柿叶总黄酮自微乳处方 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(24): 13-17.
- [27] 柯秀梅, 杨荣平, 郭响香, 等. 自乳化释药系统(SEDDS)对姜黄素类组分增溶作用的研究 [J]. *中草药*, 2014, 45(7): 935-941.
- [28] 陶婉君, 李沉纹, 尹宗宁. 基于定量构效关系设计自乳化系统 [J]. *物理化学学报*, 2011, 27(1): 71-77.
- [29] 刘开萍, 程盛勇, 郁林娜, 等. 蜘蛛香总缙草三酯自微乳的制备及质量评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11): 16-21.
- [30] 金栋, 胡容峰, 周安, 等. 灵芝孢子油自微乳的制备及其质量评价 [J]. *安徽中医药大学学报*, 2017, 36(6): 89-92.
- [31] Thi T D, Van S M, Barillaro V, et al. Formulate-ability of ten compounds with different physicochemical profiles in SMEDDS [J]. *J Eur Fed Pharm Sci*, 2009, 38(5): 479-488.
- [32] 蒋瑶, 王云红, 裴太蓉, 等. 壳聚糖-海藻酸钠-靛玉红自微乳缓释微囊制备、评价及体外释放的研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(7): 1171-1176.
- [33] 王可兴, 秦翠英, 韩静, 等. 紫杉醇自微乳滴丸的制备及体外释放考察 [J]. *药学实践杂志*, 2016, 34(4): 330-333.
- [34] Bernkop-Schnürch A, Jalil A. Do drug release studies from SEDDS make any sense? [J]. *J Contr Rel Offic*, 2018, 271: 55-59.
- [35] Li F, Hu R, Wang B, et al. Self-microemulsifying drug delivery system for improving the bioavailability of huperzine A by lymphatic uptake [J]. *Acta Pharm Sin*, 2017 (B 7): 353-360.
- [36] 翟雪珍, 黄恋琦, 刘松, 等. 雷帕霉素自微乳释药系统的大鼠在体单向灌流肠吸收 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(3): 217-221.
- [37] Mamadou G, Charrueau C, Dairou J, et al. Increased intestinal permeation and modulation of presystemic metabolism of resveratrol formulated into self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2017, 521(1/2): 150-155.
- [38] Sun C, Gui Y, Hu R, et al. Preparation and pharmacokinetics evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery system (S-SMEDDS) of osthole [J]. *Aaps Pharmscitech*, 2018, 19(5): 1-10.
- [39] 孙娟娟, 张靖, 郭清清, 等. 固体自微乳载体、固体化方法及稳定性研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(16): 1645-1648, 1654.
- [40] Cho W, Kim M S, Kim J S, et al. Optimized formulation of solid self-microemulsifying sirolimus delivery systems [J]. *Int J Nanomed*, 2013, 8(default): 1673-1682.
- [41] Attama A A, Nzekwe I T, Nnamani P O, et al. The use of solid self-emulsifying systems in the delivery of diclofenac [J]. *Int J Pharm*, 2003, 262(1/2): 23-28.
- [42] 靖博宇, 郑霞, 杨瑞, 等. 中药固体自乳化药物传递系统的发展及应用 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2014, 16(3): 214-216.
- [43] 杨露, 李小芳, 罗佳, 等. 柿叶总黄酮自微乳液固压缩片的处方研究 [J]. *中药材*, 2017, 40(3): 660-664.
- [44] Gao P, Morozowich W. Development of supersaturable self-emulsifying drug delivery system formulations for improving the oral absorption of poorly soluble drugs [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2006, 3(1): 97-110.
- [45] 严敏嘉, 李小芳, 吴超群, 等. 穿心莲内酯过饱和自微乳释药系统的制备及体外评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*

- 志, 2018, 24(10): 8-14.
- [46] Gershanik T, Benita S. Positively charged self-emulsifying oil formulation for improving oral bioavailability of progesterone [J]. Pharm Develop Technol, 1996, 1(2): 147-157.
- [47] Gershanik T, Haltner E, Lehr C M, et al. Charge-dependent interaction of self-emulsifying oil formulations with Caco-2 cells monolayers: binding, effects on barrier function and cytotoxicity [J]. Int J Pharm, 2000, 211(1): 29-36.
- [48] Singh B, Bandopadhyay S, Kapil R, et al. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): formulation development, characterization, and applications [J]. Crit Rev Therap Drug Carr Syst, 2009, 26(5): 427-521.
- [49] 陈威宇, 钱亚芳, 谷满仓, 等. 不同电荷自乳化递药系统对细梗香草皂苷 B 小肠吸收的研究 [J]. 科技通报, 2015, 31(11): 110-113.
- [50] Qi X, Wang L, Zhu J, et al. Self-double-emulsifying drug delivery system (SDEDDS): A new way for oral delivery of drugs with high solubility and low permeability [J]. Int Pharm, 2011, 409(1): 245-251.
- [51] Wang X, Jiang S, Wang X, et al. Preparation and evaluation of nattokinase-loaded self-double-emulsifying drug delivery system [J]. Asian J Pharm Sci, 2015, 10(5): 386-395.
- [52] Lv L Z, Tong C Q, Lv Q, et al. Enhanced absorption of hydroxysafflor yellow A using a self-double-emulsifying drug delivery system: *in vitro* and *in vivo* studies [J]. Int J Nanomed, 2012, 7(default): 4099-4107.
- [53] 徐旖旎, 王 益, 严俊丽, 等. 阿司匹林磷脂复合物自微乳在大鼠体内的药动学及生物利用度研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(31): 4373-4376.
- [54] 祁利平, 董艳艳, 张景姣, 等. 复方痛痹舒自微乳释药系统基质组成的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3359-3365, 3376.
- [55] CFDA. 药品注册进度查询 [EB/OL]. (2007-11-01) [2018-08-22]. <http://sq.cfda.gov.cn/datasearch/schedule/search.jsp?tableId=43&tableName=TABLE43&columnName=COLUMN464,COLUMN475&title=%D2%A9%C6%B7%D7%A2%B2%E1%BD%F8%B6%C8%B2%E9%D1%AF>.