

微粉硅胶对固体自微乳化给药系统小肠吸收的影响

宦 娣¹, 易 涛^{1,2*}, 刘 颖¹, 肖 璐¹, 何吉奎¹

(1. 西南大学药学院, 重庆 400715; 2. 澳门科技大学澳门药物及健康应用研究所, 澳门 000853)

摘要: 固体载体对固体自微乳化给药系统 (solid self-microemulsifying drug delivery systems, S-SMEDDS) 的体内外性质有重要影响。本文探讨微粉硅胶对 S-SMEDDS 药物吸收的影响, 为选择适宜固体载体提供依据。通过研究微粉硅胶对小肠脂解和 S-SMEDDS 体外释放的影响, 并采用新型体外脂解-吸收模型研究微粉硅胶对 S-SMEDDS 离体小肠吸收的影响。结果发现微粉硅胶既能提高脂解速率, 增加脂解后水性分散相中药物分配, 促进药物吸收; 又会延缓 S-SMEDDS 体外释药, 影响药物的吸收速度; 最终导致对 S-SMEDDS 的离体小肠吸收没有显著性影响。而且微粉硅胶对脂解和释药的影响都与其用量有关, 这提示微粉硅胶适合作为 S-SMEDDS 的固体载体, 其用量需要进一步筛选优化。

关键词: 微粉硅胶; 自微乳化给药系统; 小肠吸收; 体外脂解模型; 吲哚美辛

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 04-0466-06

Influence of silica on intestinal absorption of solid self-microemulsifying drug delivery systems

HUAN Di¹, YI Tao^{1,2*}, LIU Ying¹, XIAO Lu¹, HE Ji-kui¹

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Southwest University, Chongqing 400715, China; 2. Macau Institute for Applied Research in Medicine and Health, Macau University of Science and Technology, Macau 000853, China)

Abstract: Solid carriers had important effects on the properties of solid self-microemulsifying drug delivery systems (S-SMEDDS). In order to make the basis for further development of S-SMEDDS, the influences of silica on the absorption of S-SMEDDS were investigated. An *in vitro* lipolysis model was used to evaluate the influence of silica on self-microemulsifying drug delivery system digestion from intestinal tract. S-SMEDDS containing silica were prepared by extrusion/spheronization. The drug release and absorption were investigated. The results showed that lipolysis rate and drug concentration in aqueous phase after intestinal lipolysis both increased by adding silica, which was benefit to drug absorption. And silica was not benefit to absorption for slowing drug release. Consistently, there was no significant influence of silica on intestinal absorption. This study implied that the influences of silica on lipolysis rate and drug release were both amount dependent and it is suggested that silica could be used as the solid carrier but the proportion needs to be optimized.

Key words: silica; self-microemulsifying drug delivery system; intestinal absorption; *in vitro* lipolysis model; indomethacin

收稿日期: 2010-11-12.

基金项目: 重庆市自然科学基金资助项目 (CSTC2009BB5106); 重庆高校优秀成果转化资助项目 (KJ08B06); 中央高校基本科研业务费专项资金项目 (XDJK2009C076); 西南大学博士基金项目 (SWUB2008032).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-23-68251225, E-mail: konglingwater@hotmail.com

自微乳化给药系统 (self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS) 能够显著提高水难溶性药物的口服生物利用度^[1]。但由于 SMEDDS 生产过程复杂、服用不便、剂型单一^[2]以及 SMEDDS 口服后可被胃液稀释分散、小肠脂肪酶的脂解消化而导致部分药物从体系中沉淀出来, 不利于药物吸收^[3]等缺点限制了发展。

为克服 SMEDDS 的缺点, 人们^[4-6]研制了固体自微乳化给药系统 (solid self-microemulsifying drug delivery systems, S-SMEDDS)。通过添加各种固体辅料可将传统的 SMEDDS 制成固体制剂且可使用包衣技术制备缓控释剂^[7]。同时, 选择合适的固体辅料将 SMEDDS 固化, 可抑制水难溶性药物在胃肠道内结晶沉淀。固体载体的选择是 S-SMEDDS 能否保持传统液体 SMEDDS 原有体内外优点的重要影响因素^[8]。

微粉硅胶具有良好的生物相容性、稳定性以及亲水性。最近的研究显示, 微粉硅胶能延缓药物的释放, 并且有助于降低药物的沉淀, 原因可能是其独特的网状交联结构^[9]; 加入微粉硅胶可以提高 SMEDDS 的口服生物利用度^[10], 但具体机制尚不明确。

吡啶美辛是水难溶性药物, 口服生物利用度低, 制成 SMEDDS 可以提高其口服生物利用度, 近期研究^[11]表明, 采用固体载体将吡啶美辛传统液体 SMEDDS 制成固体 SMEDDS 后, 仍能保持其原有优点。本文以吡啶美辛为模型药物制备液体 SMEDDS, 在此基础上以微粉硅胶为主要固体载体制备自微乳化微丸 (self-microemulsifying pellets, SMEP), 考察微粉硅胶对 SMEDDS 小肠脂解和 SMEP 体外释药两方面的影响, 再采用评价脂质递药系统的新型体外脂解-吸收模型^[12]研究微粉硅胶对 SMEP 小肠吸收的影响, 以探讨微粉硅胶对药物吸收的影响机制。

材料与amp;方法

试剂与仪器 激光粒度分析仪 (Zetasizer Nano ZS90, 英国马尔文公司); 超高速冷冻离心机 (CP100MX 型, 日本日立公司); TitraLab pH-stat 滴定仪 (854 型, 雷迪美特有限公司); 高速冷冻离心机 (Multifuge 1L-R, 美国热力集团); 轴向单螺杆挤出机 (E-50, 重庆市英格造粒包衣技术有限公司); 多功能滚圆机 (CGC-350, 重庆市英格造粒包衣技术有限公司); 药物溶出度仪 (RCZ-6B2, 上海黄海药检仪器有限公司); Agilent 1200 高效液相色谱系统 (四元泵、紫外检测器、自动进样器、Agilent 化学工作站, 美

国 Agilent 公司)。

牛磺脱氧胆酸钠 (NaTDC, 纯度 97%, Sigma, USA); 猪胰酶干粉 (8U, Sigma, USA); Tris-maleate (纯度 >99.5%, Sigma, USA); 蛋黄磷脂 (PC, 纯度 >80%, 注射级, 上海艾韦特有限公司); 4-溴苯硼酸 (4-BPB, 纯度 97%, Alfa, USA); 吡啶美辛 (indomethacin, IMC, 纯度 >99.5%, 北京紫竹药业有限公司); Capmul MCM (Abitec, USA); 聚氧乙烯醚蓖麻油 (Cremophor EL, Gattefossé, France); 二乙二醇单乙基醚 (Transcutol HP, Gattefossé, France); 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol, Gattefossé, France); 微粉硅胶 (Silica, 浙江中维药业有限公司); 微晶纤维素 (MCC, 101 型, 西安北方惠安化学工业有限公司); 羟丙甲基纤维素 (HPMC, 规格 50cp, 上海卡乐康公司); 甲醇 (色谱纯, 天津市四友精细化学品研制有限公司); 其余试剂都为分析纯。

IMC 的含量测定方法^[13] Agilent 1200 高效液相色谱系统, 色谱柱为 Easy Guard 预柱 (4.6 mm × 10 mm), Platisil ODS 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.4% 冰醋酸溶液 (80 : 20); 流速为 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长为 260 nm; 柱温 30 °C; 进样量 10 μL。

液体 SMEDDS 和 SMEP 的制备 精密称取表面活性剂 Labrasol、Cremophor EL 和助溶剂 Transcutol 适量, 加入 IMC (溶解度的 50%), 待药物完全溶解后加入油 Capmul MCM, 混匀后缓慢震荡至形成透明均一的溶液。

称取处方量的载药 SMEDDS 与一定量微粉硅胶混匀, 再与 MCC 混匀, 以 1% HPMC 溶液为黏合剂制软材, 用 0.8 μm 的挤出孔筛, 65 r·min⁻¹ 挤出, 650 r·min⁻¹ 滚圆 2 min 制备微丸。将制得的微丸于 50 °C 烘干, 即得 SMEP。

药物溶解度的测定 取过量的 IMC 加入胆盐混合胶束溶液, 参照文献^[14], 将 1.25 mmol·L⁻¹ 蛋黄磷脂溶于装有适量氯仿的圆底烧瓶中, 旋转蒸发除去氯仿, 在瓶底形成一层薄膜, 再加入 5 mmol·L⁻¹ NaTDC 和消化液 10 mL (50 mmol·L⁻¹ Tris-maleate、150 mmol·L⁻¹ NaCl、5 mmol·L⁻¹ CaCl₂·6H₂O), 搅拌 12 h 至形成黄色透明溶液, 简称 PC/NaTDC) 中, 密封后涡旋, 40 °C 水浴 30 min, 37 °C 恒温摇床振摇 72 h, 8 000 r·min⁻¹ 下离心 10 min, 精密称取上清液, 流动相稀释, HPLC 测定药物含量。避光操作。同法测定 IMC 在加入 3% (w/v) 微粉硅胶的 PC/NaTDC、不加入微粉硅胶的 SMEDDS 以及含 3% 微粉硅胶的

SMEDDS 脂解后水性分散相中的溶解度。

体外脂解实验 参考文献[14], 利用 pH-stat 滴定仪 (恒定 pH 7.5, 37 °C, 0.2 mol·L⁻¹ NaOH 滴定液) 模拟体外脂解实验。将不同用量的微粉硅胶分散于 PC/NaTDC (9 mL) 中, 加入载药 SMEDDS 250 mg, 37 °C 搅拌 15 min 后调 pH 至 7.5, 加入 10 000 TBU (1 TBU 相当于每分钟能分解三丁酸甘油酯产生 1 μmol 脂肪酸所需的酶量) 的胰酶提取液, 开始模拟肠道脂解反应。30 min 后加入 9 μL·mL⁻¹ 的 4-BPB (0.5 mol·L⁻¹ 甲醇溶液) 终止反应。记录整个脂解过程中不同时刻消耗 NaOH 滴定液的体积, 并将消化产物在 334 000×g (37 °C) 条件下超高速离心 30 min, 分离水性分散相、油相和沉淀相, HPLC 测定各相中药物含量。同法测定不加入微粉硅胶时载药 SMEDDS 的体外脂解, 作为对照。

SMEP 的体外释放度测定 参照中国药典 2010 版二部中 IMC 肠溶片的释放度测定方法, 测定 IMC SMEP 的体外释放度。以 pH 6.8 的磷酸盐缓冲液 900 mL 为释放介质, 温度为 37 °C, 转速为 100 r·min⁻¹, 定时取样 4 mL, 并及时补充等温同体积的空白介质。样品用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, HPLC 测定续滤液的药物含量, 计算累积释放百分率。

SMEP 离体小肠吸收的测定 采用本实验室建立的新型体外脂解-吸收模型^[12]测定 SMEP 离体小肠吸收。取健康的 SD 大鼠, 禁食 24 h (自由给水), 腹腔注射水合氯醛 1 mL·100 g⁻¹, 完全麻醉后打开腹腔, 自幽门下 1 cm 处起剪取大约 5~7 cm 的肠段, 放入 37 °C 通氧的生理盐水中, 洗净小肠内容物表面并清除浆膜层外面的脂肪组织。用圆头细玻璃棒将肠段翻转使黏膜层在外, 结扎肠段一端, 另一端结扎在塑料管上 (呈口袋状), 移入 37 °C 肠组织培养液 (Tris-maleate 50 mmol·L⁻¹、NaCl 150 mmol·L⁻¹、CaCl₂·6H₂O 10 mmol·L⁻¹、PC 1.25 mmol·L⁻¹、NaTDC 5 mmol·L⁻¹、KCl 5.5 mmol·L⁻¹、葡萄糖 15 mmol·L⁻¹, pH 7.5) 中, 向肠囊内注入同温的肠组织培养液适量, 与此同时加入不含微粉硅胶的 SMEP 和胰酶提取物, 开启全自动恒 pH 滴定仪 (pH 恒定 7.5), 分别在不同时间点取出小囊内液, -20 °C 冷冻保存待用, 补充同温同体积的新鲜肠组织培养液。HPLC 测定样品中药物浓度, 计算药物累积吸收值。同法测定处方中含 50% 微粉硅胶的 SMEP (相当于测定体系中含 3% 微粉硅胶) 的离体小肠吸收。

统计学方法 所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 使用

SPSS13.0 对数据进行处理, $P < 0.05$ 有显著性差异。

结果与讨论

1 IMC 的含量测定方法

IMC 的加权回归方程为 $A = 25.672 12 C + 11.217 86$ ($n = 8$), $r = 0.999 95$, 说明在 1.2~240 mg·L⁻¹ 内峰面积与浓度线性关系良好。空白辅料对 IMC 的测定无干扰, 方法专属性好; 日内精密性 RSD < 2.0%, 日间精密性 RSD < 2.5%; 平均回收率为 101.17%; IMC 在 37 °C、避光条件下稳定性良好。

2 药物溶解度

增加水难溶性药物在胃肠道中的溶解度是 SMEDDS 提高药物吸收的重要原因之一。测定微粉硅胶对 IMC 在胆盐胶束溶液和水性分散相中的溶解度的影响 (表 1)。结果显示, 加入一定量微粉硅胶 (体系的百分比) 后, PC/NaTDC 和 SMEDDS 脂解后水性分散相对药物的增溶作用明显提高 ($P < 0.05$)。原因可能是微粉硅胶能加快脂解速率; 而脂质制剂的脂解产物能够与内源性胆盐、卵磷脂等相互作用产生单层囊泡, 片层结构等各种形态的中间结构, 这些结构有利于提高对药物的溶解能力^[15]。

Table 1 Equilibrium solubilities at 37 °C of indomethacin (IMC) in PC/NaTDC (silica absence or containing 3% silica), and in aqueous phases obtained from drug-free SMEDDS digested (silica absence or containing 3% silica) ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$). * $P < 0.05$ vs PC/NaTDC (silica absence); # $P < 0.05$ vs aqueous phase from SMEDDS digested (silica absence)

Phase	Equilibrium solubility/mg·g ⁻¹
PC/NaTDC (silica absence)	2.08 ± 0.06
PC/NaTDC (containing 3% silica)	3.32 ± 0.24*
Aqueous phase from SMEDDS digested (silica absence)	4.94 ± 0.04
Aqueous phase from SMEDDS digested (containing 3% silica)	6.68 ± 0.11#

3 体外脂解实验

3.1 微粉硅胶对 SMEDDS 脂解速率的影响 脂解产生的脂肪酸 (FA) 可被 NaOH 中和, 两者化学计量关系是 1 : 1, 故可通过加入 NaOH 的量算得 FA 的摩尔量。加入不同比例微粉硅胶后进行 SMEDDS 的体外脂解, 记录不同时间释放 FA 的摩尔量 (图 1)。

将不同时间段内释放 FA 的摩尔量与反应时间进行线性回归, 所得斜率 (K) 为脂解速率。结果 (表 2) 显示, SMEDDS 的体外脂解可分为两期, 即前 5 min

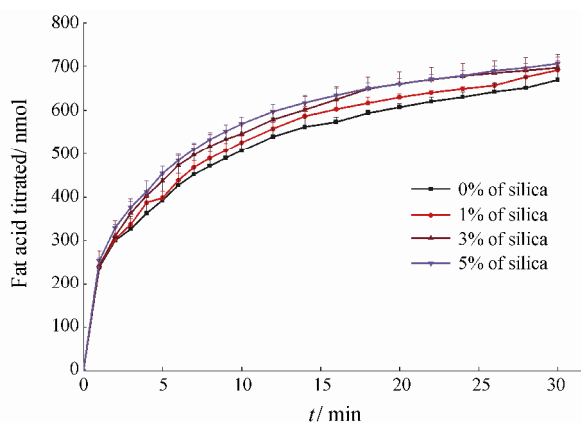


Figure 1 Effect of different concentrations of silica on the time dependence of lipase-mediated digestion of SMEDDS ($n = 3$)

Table 2 Effect of silica on the lipolysis rate of SMEDDS ($n = 3$). * $P < 0.05$ vs 1% of silica or 0% of silica (in 0–5 min); # $P < 0.05$ vs 0% of silica (in 0–5 min)

Formulation	Period	$K/ \text{nmol} \cdot \text{min}^{-1}$	r
0% of silica	0–5 min	67.67	0.885 2
	6–30 min	9.38	0.973 6
1% of silica	0–5 min	70.39	0.889 5
	6–30 min	9.60	0.966 3
3% of silica	0–5 min	77.70*	0.912 8
	6–30 min	9.22	0.962 2
5% of silica	0–5 min	79.90#	0.907 7
	6–30 min	8.60	0.960 5

为脂解快速期, 5 min 后进入脂解慢速期。

统计分析发现, 加入 1% 微粉硅胶与不加入微粉硅胶相比, SMEDDS 的前 5 min 脂解速率无显著性差异 ($P > 0.05$)。而当微粉硅胶的加入量增至 3% 时, 脂解速率显著提高 ($P < 0.05$); 继续增加微粉硅胶用量至 5% 时, 脂解速率比微粉硅胶 3% 时略有提高, 但没有显著性差异 ($P > 0.05$)。影响脂解速率的主要因素可能是胰脂肪酶接触到作用底物的速度, 即接触到 SMEDDS 乳化产生的油水界面的速度。微粉硅胶粒径小, 比表面积大, 亲水性强, 能够吸附于 SMEDDS 乳化产生的乳滴表面, 使得胰脂肪酶接触乳滴的速率加快。当加入微粉硅胶的量少时, 不足以吸附于乳滴, 脂解速率没有显著性增加; 随着微粉硅胶用量增加, 可吸附更多的乳滴, 脂解速率显著性提高; 但加入量过多时可被吸附的乳滴饱和, 则脂解速率不再有明显变化。

3.2 微粉硅胶对 SMEDDS 脂解程度的影响 脂解过程中不加入脂解抑制剂 4-BPB, 记录 FA 不再增加时的最终释放量 (表 3)。结果显示微粉硅胶的加入量

对 FA 的释放总量无显著性影响 ($P > 0.05$)。这说明微粉硅胶影响脂解速率, 但不影响脂解程度。

Table 3 The ultimate amounts of fat acid (FA) ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Amount of silica	FA / nmol
0%	799.80 \pm 31.24
1%	795.60 \pm 64.09
3%	758.27 \pm 29.48
5%	738.67 \pm 30.51

3.3 微粉硅胶对 SMEDDS 脂解后药物分配行为的影响 SMEDDS 脂解后可能存在三相: 水性分散相、油相和沉淀相, 分配进入水性分散相的药物越多, 越有利于吸收。通过研究微粉硅胶对 SMEDDS 脂解后药物分配行为的影响, 可以推测其体内吸收的差异。

分别测定在脂解反应体系中不加入微粉硅胶和加入 3% 微粉硅胶时, SMEDDS 体外脂解后水性分散相中药物占投药量的百分比 (图 2), 结果显示加入 3% 微粉硅胶时, 水性分散相中有 (93.10 \pm 0.24)% 的药物, 显著高于不加微粉硅胶时水性分散相中 (87.51 \pm 1.55)% 的药物 ($P < 0.05$)。这是由于微粉硅胶能够提高脂解速率, 进而提高 SMEDDS 脂解后水性分散相对药物的增溶作用。有研究^[16]显示脂质制剂的脂解速率提高, 有利于药物吸收。

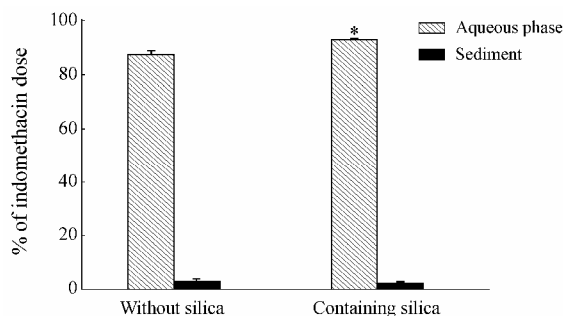


Figure 2 Distribution of IMC in the aqueous phase and the sediment after *in vitro* lipolysis ($n = 3$). * $P < 0.05$ vs aqueous phase without silica

4 SMEP 的体外释放度

为进一步考察微粉硅胶对 SMEDDS 的影响, 通过挤出滚圆法制备了含不同比例微粉硅胶的 SMEP (微粉硅胶量按处方总量的百分比计), 同法制得不含微粉硅胶的 SMEP 作为参比, 分别测定体外释放度 Q (图 3)。

采用相似因子法 (f_2) 比较不同制剂的体外释放曲线, 判断微粉硅胶对体外释药行为的影响 (表 4)。结果表明, 与不含微粉硅胶的 SMEP 相比, 处方中含

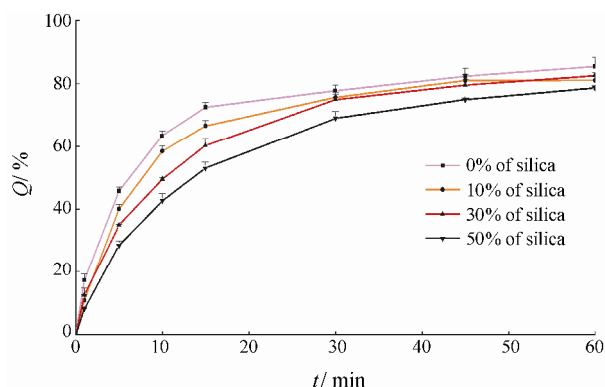


Figure 3 Effect of different concentrations of silica on drug release of IMC self-microemulsifying pellets

Table 4 Comparison between drug release of different amounts of silica by f_2 factors

Comparison	f_2 value	Result
0% vs 10%	66.44	Similarity
0% vs 30%	52.38	Similarity
0% vs 50%	41.68	Difference

50%微粉硅胶的 SMEP 体外释放行为有显著差异, 微粉硅胶延缓了药物的体外释放。

5 SMEP 的离体小肠吸收

以上研究表明微粉硅胶一方面有利于增加体外脂解速率以及脂解后进入水性分散相中的药物量, 有利于药物吸收; 另一方面又会延缓 SMEP 的体外释药。因此采用本实验室建立的新型体外脂解-吸收模型来评价微粉硅胶对 SMEP 药物吸收的影响, 分别测定体外释放有明显差异的处方, 即处方中微粉硅胶含量为 0% 和 50% 的 SMEP 的离体小肠吸收, 计算累积吸收率 (图 4)。

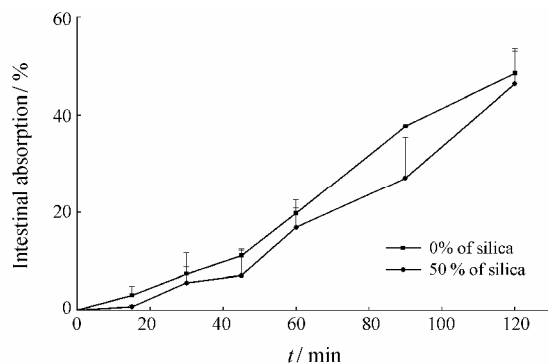


Figure 4 Effect of different concentrations of silica on drug intestinal absorption of IMC self-microemulsifying pellets ($n = 3$)

对两种 SMEP 各时间点的累积吸收量进行统计学分析, 发现在 0~120 min 内累积吸收量均无显著性

差异 ($P > 0.05$), 显示处方中加入微粉硅胶对 SMEP 的离体小肠吸收没有显著性影响。这与文献^[10]报道的结果不一致。这可能主要是由于 SMEP 的脂解、药物释放和吸收同时进行, 虽然微粉硅胶能增加脂解速率以及脂解后进入水性分散相中的药物量, 促进药物吸收; 但是它同时延缓了药物释放, 影响药物的吸收速度, 共同作用的结果导致 SMEP 的小肠吸收没有显著性变化。而文献^[10]中采用喷雾干燥法制备微粉硅胶 S-SMEDDS, 其体外释放迅速, 2 min 内累积释放量达到 80% 以上, 明显快于本实验制备的微丸, 微粉硅胶的加入没有影响药物释放, 因此也不会影响药物吸收。这提示, 在以微粉硅胶为固体载体制备 S-SMEDDS 时, 有必要考虑其对体内释药行为的影响, 筛选优化处方用量, 以避免对药物吸收造成不利影响。

还需要指出的是, 由于体外脂解-吸收模型主要模拟小肠生理环境, 而 SMEP 口服后首先会在胃中被胃液稀释分散, 到达小肠后药物释放对吸收的影响可能会减弱。文献^[10]报道将喷雾干燥法制得的 S-SMEDDS 给予大鼠灌胃, 发现微粉硅胶有利于提高 S-SMEDDS 的口服生物利用度。因此作者下一步将进行体内药动学研究, 以进一步探讨微粉硅胶及其用量对 SMEP 药物吸收的影响。

结论

固体载体对 S-SMEDDS 的体内外性质有重要影响。本研究结果显示, 微粉硅胶一方面通过增加体外脂解速率以及脂解后进入水性分散相中的药物量, 促进药物吸收; 另一方面又会延缓自微乳化微丸的体外释药, 影响药物的吸收速度。两者综合作用下, 微粉硅胶对自微乳化微丸的小肠吸收没有显著性影响。而且微粉硅胶对 S-SMEDDS 的脂解、释药的影响都与其用量有关, 这提示微粉硅胶适合作为 S-SMEDDS 的固体载体, 但必须对其用量进行筛选优化。作者将进一步研究药物释放对 S-SMEDDS 吸收的影响, 并采用体内药动学方法来探究微粉硅胶及其用量对口服生物利用度的影响, 以揭示固体载体对吸收的影响规律, 为选择合适载体制备 S-SMEDDS 提供依据。

References

- [1] Gursory RN, Benita S. Self-emulsifying drug delivery systems (SMEDDS) for improved oral delivery of lipophilic drugs [J].

- Biomed Pharmacother, 2004, 58: 173–182.
- [2] Newton M, Petersson J, Podczek F, et al. The influence of formulation variables on the properties of pellets containing a self-emulsifying mixture [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 90: 987–995.
- [3] Porter CJH, Pouton CW, Cuine JF, et al. Enhancing intestinal drug solubilization using lipid-based delivery systems [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008, 60: 673–691.
- [4] Patil P, Paradkar A. Porous polystyrene beads as carriers for self-emulsifying system containing loratadine [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2006, 7: E199–E205.
- [5] Tuleu C, Newton M, Rose J. Comparative bioavailability study in dogs of a self-emulsifying formulation of progesterone presented in a pellet and liquid form compared with an aqueous suspension of progesterone [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93: 1495–1502.
- [6] Abdalla A, Mader K. Preparation and characterization of a self-emulsifying pellet formulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2007, 66: 220–226.
- [7] Cheng YC, Zhou JP, Lü HX, et al. An overview of solid self-emulsifying drug delivery system [J]. *Prog Pharm Sci (药学进展)*, 2008, 32: 68–75.
- [8] Yi T, Jiang LW, Yang XL, et al. A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 70: 439–444.
- [9] Boltri L. Enhancement and modification of etoposide release from crospovidone particles loaded with oil-surfactant blends [J]. *Pharm Dev Technol*, 1997, 2: 373–381.
- [10] Balakrishnan P, Lee BJ, Oh DH, et al. Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid self-emulsifying drug delivery system (SMEDDS) [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72: 539–545.
- [11] Simovic S, Hui H, Song YM, et al. An oral delivery system for indomethacin engineered from cationic lipid emulsions and silica nanoparticles [J]. *J Control Release*, 2010, 143: 367–373.
- [12] Liu Y, Yi T, Huan D, et al. Evaluate and optimize the new *in vitro* intestinal absorption models using grey relational analysis [J]. *Grey System*, 2010, 22: 233–238.
- [13] Liu Y, Yi T, Huan D, et al. Use of an *in vitro* lipolysis model to evaluate type I lipid formulations [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2010, 45: 1307–1311.
- [14] Sek L, Porter CJH, Charman WN, et al. Characterization and quantification of medium chain and long chain triglycerides and their *in vitro* digestion products, by HPTLC coupled with *in situ* densitometric analysis [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2001, 25: 651–661.
- [15] Fatourosa DG, Bergenstahl B, Mullertza A. Morphological observations on a lipid-based drug delivery system during *in vitro* digestion [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 31: 85–94.
- [16] Tan A, Simovic S, Davey AK, et al. Silica nanoparticles to control the lipase-mediated digestion of lipid-based oral delivery systems [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7: 522–532.