·研究报告·

基于体外溶出度与体内生物利用度的西罗莫司增溶技术研究

张雪婷[1,2], 云　超[1,2], 陈珍珍[1,2], 陶　春[1], 宋洪涛[1]（1. 福建医科大学福总临床医学院 / 第九〇〇医院药学科, 福建 福州, 350025; 2. 福建医科大学药学院, 福建 福州, 350108）

［摘要］ **目的**　评价不同增溶技术对西罗莫司(sirolimus, SRL)的体外溶出与体内吸收的影响。**方法**　选取固体分散体(SD)、包合物(IC)、自微乳(SMEDDS)和纳米结构脂质载体(NLC)为 SRL 的增溶技术。SRL-SMEDDS 和 SRL-NLC 已在前期研究中获得最优处方。另外, 以包封率、体外溶出度等为指标, 筛选 SRL-SD 和 SRL-IC 的处方工艺。分别采用 0.4% SDS, 水, 及 pH 1.2、pH 4.5、pH 6.8、pH 7.4 缓冲液为溶出介质, 考察市售制剂 Rapamune®, 以及自制的各增溶制剂的溶出曲线。采用比格犬体内药动学试验, 考察上述制剂的体内吸收度。**结果**　在 0.4% 十二烷基硫酸钠(SDS)中, 各制剂在 2 h 的溶出度均超过 80%。在 pH 1.2 的介质中, 无法测得 SRL-SD 的溶出度, 而 IC、SMEDDS 和 NLC 的溶出度呈先增大后减小的趋势。在其他介质中, SRL 的溶出度均有所降低, 而 SRL-IC 显示了最佳的溶出度, 未出现明显的降低趋势。体内药动学试验结果显示, 原料药、SRL-SD、SRL-IC、SRL-NLC 和 SRL-SMEDDS 的相对生物利用度分别为 9.1%、18.7%、33.2%、78.0%、97.6%。**结论**　SD、SMEDDS、NLC、IC 均可提高 SRL 的体外溶出度和体内吸收度, 其中, SMEDDS 对 SRL 的生物利用度改善最为明显。

［关键词］ 西罗莫司; 固体分散体; 包合物; 自微乳; 纳米结构脂质载体; 溶出度; 生物利用度
［中图分类号］ R927　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1006-0111(2020)05-0441-06
［DOI］ 10.12206/j.issn.1006-0111.201910022

Study on sirolimus solubilization technology based on in vitro dissolution and in vivo bioavailability

ZHANG Xueting[1,2], YUN Chao[1,2], CHEN Zhenzhen[1,2], TAO Chun[1], SONG Hongtao[1]（1. Department of Pharmacy, Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China; 2. College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China）

［**Abstract**］ **Objective**　To evaluate the effects of different solubilizing techniques on the in vitro dissolution and in vivo pharmacokinetics of Sirolimus (SRL). **Methods**　Solid dispersions (SD), inclusion complex (IC), self-micro emulsifying drug delivery system (SMEDDS) and nano-structured lipid carrier (NLC) were selected as the solubilization technology for SRL. SRL-SMEDDS and SRL-NLC have obtained the optimal prescription in the previous studies. Additionally, the formulation process of SRL-SD and SRL-IC was screened by using inclusion rate and dissolution profiles as indicators. 0.4% SDS, water and buffer solutions with pH 1.2, 4.5, 6.8, 7.4 were used as dissolution media. The dissolution profile of the commercially available formulation Rapamune® and the lab-made solubilized preparations were investigated. The in vivo absorption of the above preparations was examined using a pharmacokinetic test in Beagle dogs. **Results**　In 0.4% SDS, the dissolution of each preparation exceeded 80% in 2 h. In the medium of pH 1.2, the dissolution of SRL-SD could not be measured while the dissolution of IC, SMEDDS and NLC increased first and then decreased. In other media, the dissolution of the SRL was reduced. The SRL-IC showed the best dissolution without a significant decrease. The relative bioavailability of APIs, SRL-SD, SRL-IC, SRL-NLC and SRL-SMEDDS were 9.1%, 18.7%, 33.2%, 78.0%, and 97.6% respectively in vivo pharmacokinetic tests. **Conclusion**　SD, SMEDDS, NLC, and IC can improve the in vitro dissolution and in vivo absorption of SRL. Among them, SMEDDS has the most significant improvement in the bioavailability of SRL.

［**Key words**］ sirolimus; solid dispersion; inclusion complex; SMEDDS; nano-structured lipid carrier; dissolution; bioavailability

［基金项目］ 福建省自然科学基金面上项目 (2018J01347); 福建医科大学启航基金项目 (2017XQ1202); 福州总医院院立项目 (2017Q06); 福建省科技计划引导性项目 (2019Y0071)

［作者简介］ 张雪婷, 硕士研究生, Email: Caroltingg@163.com
［通讯作者］ 陶　春, 博士, 主管药师, 研究方向: 药物新剂型与制剂新技术, Email: pleciestao@163.com; 宋洪涛, 博士, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 药物新剂型与制剂新技术, Email: sohoto@vip.163.com

西罗莫司(sirolimus, SRL),又称雷帕霉素,是第三代免疫抑制剂,在临床上常用于抑制肝、肾等器官移植后的免疫排斥反应。SRL 属于生物药剂学分类Ⅱ类药物,在水中的溶解度极低,而渗透性良好[1-4]。SRL 药理活性高,但因水溶性差,且易被肠壁和肝中的 CYP3A4 同工酶广泛代谢,致使其口服生物利用度较低。这是临床应用 SRL 的重要缺陷之一。目前,已上市的 SRL 制剂主要是纳米结晶片,生物利用度约为 17%[5-7]。

通过适当的制剂技术提高 SRL 在胃肠道中的溶解度,可提高其口服生物利用度。在前期研究中,课题组分别独立进行了含 SRL 的自微乳(self-microemulsifying drug delivery system, SMEDDS)、固体分散体(solid dispersion, SD)和纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)的构建,均显著改善了 SRL 的体外溶出。本实验在前期研究的基础上,新增环糊精衍生物对 SRL 的增溶研究,结合体外溶出度和体内生物利用度,综合分析和评价各增溶制剂的优势和缺陷,从而为解决口服难溶性药物的研究提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1200 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); Starter 2C 型 pH 计 (上海奥豪斯仪器公司); RCZ-6BZ 型药物溶出仪 (上海黄海药检仪器公司); 真空冷冻干燥箱 (北京博医康试验仪器公司); NS1001L2K 高压匀质机 (意大利 NiroSoavi 公司); UV-2800AH 型紫外可见分光光度仪 (上海优尼科仪器有限公司); 液相色谱-质谱联用仪 (美国 AB-SCIEX 有限公司)。

1.2 试剂

SRL 对照品 (含量 99.9%)、SRL 原料药 (含量 99.6%), 购自福建科瑞药业有限公司; 子囊霉素对照品 (上海齐奥化工科技有限公司), Rapamune®(美国惠氏制药)。聚乙二醇 6000(PEG 6000)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP K30)均购自国药集团化学试剂有限公司; 聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物 (Poloxamer 188)、聚氧乙烯 35 蓖麻油 (Cremophor EL)、聚氧乙烯氢化蓖麻油 (Cremophor RH40)均购自德国 BASF 公司; 油酸聚乙二醇甘油酯 (Labrafil M1944CS)、二乙二醇单乙基醚 (Transcutol P)、辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol)、棕榈酸硬脂酸甘油酯 (Precirol ATO5)、月桂酸聚乙二醇甘油酯 (Gelucire 44/14) 均购自法国 GATTEFOSSE 公司; HP-β-CD、DM-β-CD、SBE-β-CD(山东滨州智源生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 SRL 含量测定方法

采用高效液相色谱仪(HPLC)测定样品中的 SRL 含量[8]。色谱柱为 Eclipse XDB-C_{18}(150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-甲醇-水(45∶34∶21), 流速为 1 ml/min, 检测波长为 278 nm, 柱温为 50 ℃, 进样量为 20 μl。配制浓度为 2、4、8、12、16、20 μg/ml 的 SRL 对照品溶液, 得标准曲线为 Y=54.712X+1.221, r=0.999 9, 表明在 2~20 μg/ml 浓度范围内线性关系良好。另外, 精密度、回收率符合要求。

2.2 SRL 增溶方法

2.2.1 SRL-SMEDDS 的制备

参考前期研究[9], 称取 1 g SRL 原料药, 加入 19 g 的助乳化剂 Transcutol HP, 超声至全部溶解后, 加入 22 g 油相 Labrafil M1944CS 及 39 g 乳化剂 Cremophor EL, 涡旋混匀, 得到淡黄色澄清溶液, 即 SRL-SMEDDS。

2.2.2 SRL-NLC 的制备

参考前期研究[10-11], 取 Gelucire44/14 和 Crodamol GTCC 在 75 ℃ 水浴中完全熔融后, 加入 SRL 原料药搅拌均匀成澄明油相, 再将同温度吐温−80 的水溶液迅速倒入油相, 以 300 r/min 搅拌 30 min 制备初乳, 再经高压匀质机 90 MPa 乳匀 5 次, 即得 SRL-NLC 分散液, 其中 SRL 为 0.21%, Gelucire44/14:Crodamol GTCC(1∶2.1), 脂质总量为 10%, 吐温−80 为 7.33%。随后, 将 SRL-NLC(42.6%)加入微晶纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(50%, 4∶1)中, 研磨混合并放置过夜以充分吸附, 加入甘露醇(冻干保护剂, 3%), 经冷冻干燥过夜后, 所得固体粉末中加入低取代羟丙基纤维素(崩解剂, 4%)和二氧化硅(助流剂, 0.4%)即得固化纳米脂质体。

2.2.3 SRL-SD 的制备

采用溶剂-熔融法制备 SRL-SD。称取载体材料, 于 80 ℃ 水浴加热熔融, 滴入 SRL 乙醇溶液, 充分混匀, 待乙醇挥发完全后, 迅速将其倾倒于冰浴条件下的不锈钢板上成薄膜, 固化, 再于−18 ℃ 放置 4 h 后, 将固体分散体从不锈钢板上刮下, 置真空干燥器中干燥, 待脆化后研细, 过 80 目筛, 即得 SRL-SD。以载体种类、药物-载体比例为考察因素, 以 0.4% SDS 中的溶出度为指标, 对 SRL-SD 进行单因素分析。

2.2.4 SRL-IC 的制备

称取适量 β-环糊精衍生物溶于去离子水中，缓慢滴加 SRL 乙醇溶液，在一定温度下磁力搅拌至澄清透明，减压挥发 4 h，使乙醇挥发完全，再置于 4 ℃ 冰箱冷藏 12 h，降低 SRL 的溶解度，从而使游离的 SRL 发生结晶。经 0.22 μm 微孔滤膜过滤除去结晶，滤液冷冻干燥 24 h，所得固体研磨细化，过 80 目筛，即得 SRL-IC。

称取一定量的 SRL-IC 置 10 ml 容量瓶中，加入 50% 甲醇水溶液，超声至全部溶解后，定容至刻度，并采用 HPLC 测定 SRL 含量，根据公式：包封率（%）=[（SRL 投入量-SRL 测定量）/ SRL 投入量]×100%，进行计算。以环糊精衍生物的种类、浓度、温度、乙醇体积和投药量为考察因素，以包封率为指标，对 SRL-IC 进行单因素分析。

2.3　体外溶出试验

参考《中国药典》2015 年版四部通则 0931 项下溶出度与释放度测定法，考察 SRL 原料药、市售片（Rapamune®）、SRL-SMEDDS、SRL-NLC、SRL-IC 及 SRL-SD 的溶出曲线。除市售片外，其余样品均装入硬胶囊中，每个胶囊含 1 mg SRL。采用桨法，搅拌速度为 100 r/min，溶出介质体积为 250 ml，分别以 0.4% SDS、水、pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、pH 7.4 磷酸盐缓冲液为溶出介质。将两颗胶囊或药片置于沉降篮中，投入溶出介质，在 10、30、45、60、90、120 min，吸取 2 ml 介质，并补充等温等体积的介质，采用 HPLC 测定样品中的药物含量，绘制溶出曲线。

2.4　体内药代动力学试验

选用比格犬为实验动物，采用 6 周期 6 交叉实验设计，进行 SRL 原料药、市售片（Rapamune®）、SRL-SMEDDS、SRL-NLC、SRL-IC 及 SRL-SD 的药代动力学试验。给药剂量为 1 mg SRL，实验动物试验开始前 12 h 禁食不禁水，给药 4 h 后自由饮水，2 次给药间隔 2 周以上的清洗期。于给药前，0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48 及 72 h 分别经前肢小静脉采血 2 ml，置于含肝素和 EDTA 的抗凝管中，−20 ℃ 保存备用。血样处理与测定方法参照课题组前期研究[12]。

3　结果

3.1　SRL-SD 的制备

3.1.1　载体种类

如图 1A 所示，不同载体材料制备的 SRL-SD 的溶出曲线显示了明显的差异，溶出速率为 PEG6000>F68>PVP　K30>HPMC606>HPMC-AS-MF。同时，各载体材料的溶出度均不理想（≤50%），因此进一步考察采用二元载体制备 SRL-SD。

选择 PEG6000 联合 F68 制备二元载体固体分散体[13]，两者比例为 3∶1、2∶1、1∶1、1∶2、1∶3。随 PEG6000/F68 比例的增大，则 SRL 溶出度呈增大趋势，在 PEG6000/F68 为 2∶1 时的溶出度达到最大（图 1B）。

3.1.2　药物-载体比例

在 PEG6000/F68=2∶1 的基础上，进一步考察药物-载体比例对 SRL-SD 溶出的影响。药物-PEG6000/F68 载体比例为 1∶2∶1、1∶4∶2 及 1∶6∶3 所制的 SRL-SD 的溶出曲线相似，没有明显差别，2 h 的溶出度都接近 100%（图 1C）。因此优选载药量最大，即药物- PEG6000/F68 载体比例为 1∶2∶1。

3.2　SRL-IC 的制备

3.2.1　β-环糊精衍生物种类

在其他条件相同的情况下，HP-β-CD、SBE-β-CD 和 DM-β-CD 对 SRL 的包封率分别为（11.21±3.35）%、（8.24±3.11）% 和（31.86±3.26）%，见图 2A。因此，优选 DM-β-CD 制备 SRL-IC。

3.2.2　温度

采用 DM-β-CD 制备 SRL-IC，考察不同温度对包封率的影响。结果显示（图 2B），温度越低，包封率越高，10 ℃ 条件下制备的 SRL-IC 的包封率显著高于 30 ℃ 和 50 ℃（P<0.01），为（58.61±4.16）%。因此，优选 10 ℃ 制备 SRL-IC。

3.2.3　环糊精衍生物浓度

DM-β-CD 的浓度由 200 mg/ml 增大至 300 mg/ml，SRL 的包封率由（52.12±4.17）% 增大至（58.61±4.11）%（P<0.05，图 2C）。进一步增大 DM-β-CD 的浓度至 600 mg/ml，包封率没有明显变化（P>0.05）。因此，优选 DM-β-CD 的浓度为 300 mg/ml 制备 SRL-IC。

3.2.4　乙醇体积

乙醇体积由 0.5 ml 增大至 2 ml，包封率呈增大趋势（图 2D）。因此，优选乙醇体积为 0.5 ml 制备 SRL-IC。

3.2.5　投药量

SRL 的投药量 6 mg 增大至 8 mg，包封率显著降低，6 mg SRL 的包封率为（95.21±1.10）%，见图 2E。因此，优选 SRL 的投药量为 6 mg。

3.3　体外溶出度

考察 SRL-SD、SRL-IC、SRL-SMEDDS 及 SRL-

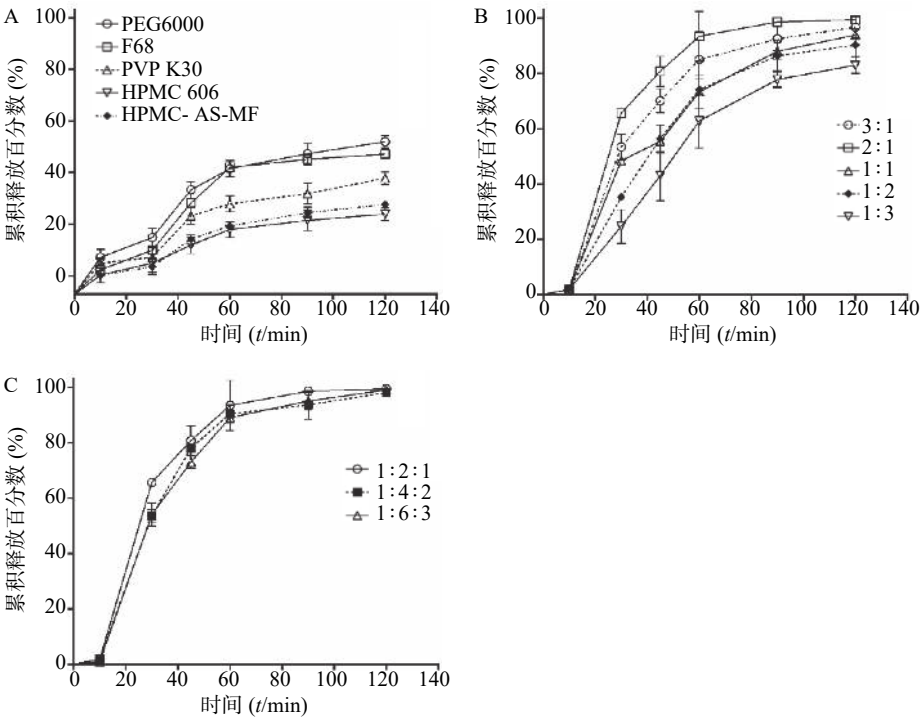

图 1　单因素考察固体分散体的制备对体外溶出曲线的影响

A. 单一载体种类的影响; B. 二元载体比例的影响; C. 药物与载体比例的影响

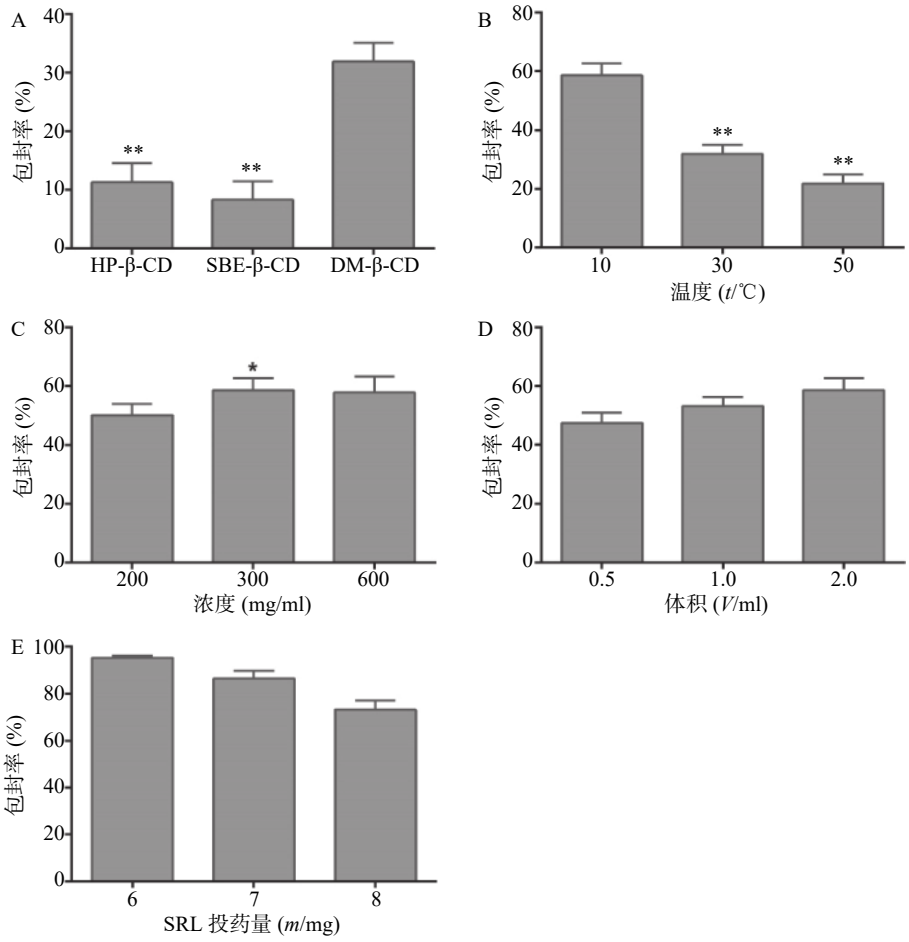

图 2　单因素考察包合物的制备工艺对包合率的影响

A.β-环糊精衍生物种类的影响, $^{**}P<0.01$, 与 DM-β-CD 比较; B. 温度的影响, $^{**}P<0.01$, 与 10 ℃ 比较; C. 环糊精衍生物浓度的影响, $^{*}P<0.05$, 与 200 mg/ml 比较; D. 乙醇体积的影响; E. SRL 投药量的影响

NLC 在不同介质中的溶出曲线。如图 3 所示，在 0.4% SDS 中，各制剂在 2 h 的溶出度均超过 80%，尤其是 SMEDDS 和 NLC 的溶出度接近 100%。

在 pH 6.8 和水中，SRL-SD 的溶出速率减小，2 h 的溶出度分别为(65.00±4.90)% 和(76.70±1.95)%。在 pH 4.5 和 pH 7.4 的介质中，SRL-SD 的溶出在 1 h 达到最大值，分别为(53.20±4.34)% 和(55.20±4.34)%，随后溶出度逐渐降低。在 pH 1.2 的介质中，未检测到 SRL。

在水、pH 4.5、pH 6.8 和 pH 7.4 中，SRL-IC 在 40 min 内的溶出速率有所减小，但 2 h 的累积溶出没有明显变化，均在 80% 以上。在 pH 1.2 的介质中，SRL-IC 的溶出度在 30 min 达到最大值，为(49.84±7.21)%，随后溶出度逐渐降低。

SRL-SMEDDS 和 SRL-NLC 显示了与 SRL-SD 相似的溶出趋势，即在水和 pH 6.8 中的溶出度低于 0.4% SDS，但大于 80%。在 pH 4.5 和 pH 7.4 的介质中，溶出达到峰值(约 80%)后逐渐降低。

3.4　比格犬体内药动学试验

SRL 血药浓度-时间曲线见图 4，经 DAS 3.2.6 软件处理后，具体参数见表 1。

以原料药为参比制剂，SRL-SD、SRL-IC、SRL-SMEDDS、SRL-NLC、Rapamune®的相对生物利用度分别为 332.8%、522.9%、1 228.6%、1 537.1%、1 574.3%，表明各增溶方法都显著提高了 SRL 的生物利用度。

以市售纳米晶片 Rapamune®为参比制剂，SRL-SD、SRL-IC、SRL-NLC、SRL-SMEDDS 的相对生物利用度分别为 18.7%、33.2%、78.0%、97.6%，可见在各增溶方法中，SMEDDS 对 SRL 体内吸收的作用最显著，与市售制剂相当。

4　讨论

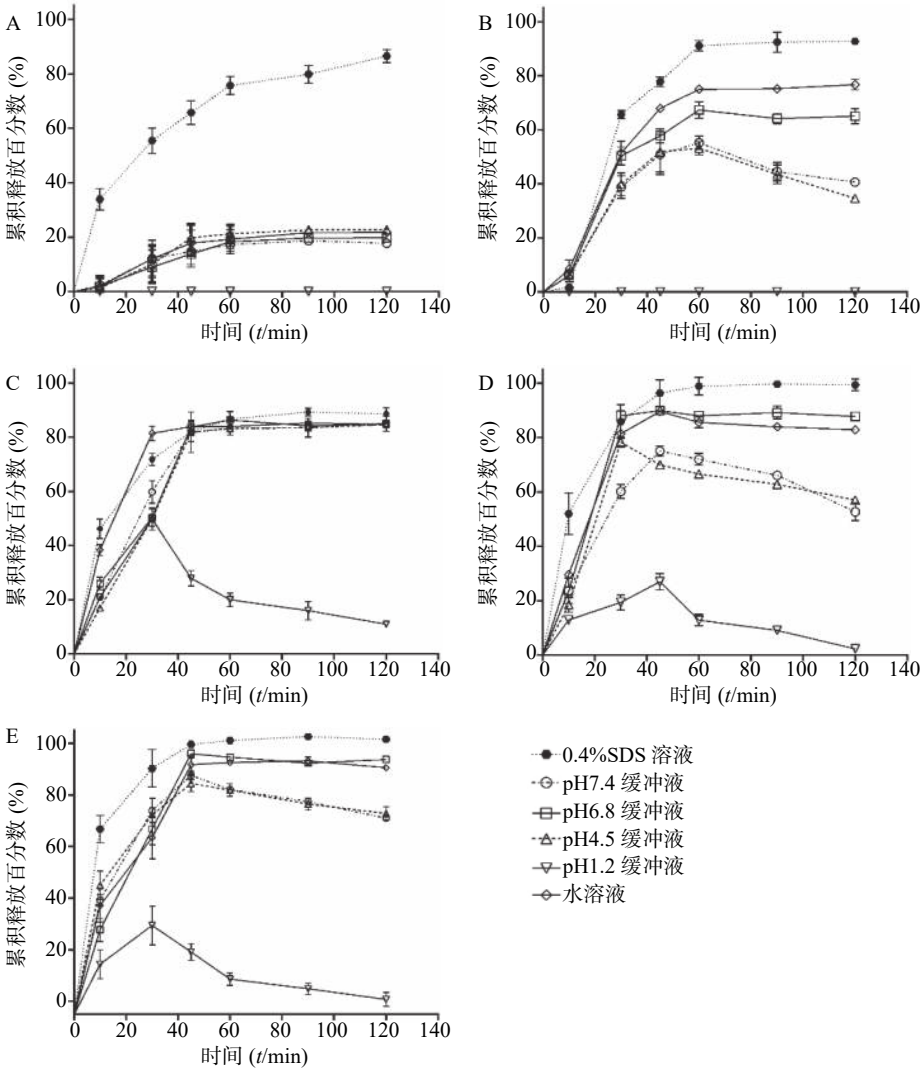

图 3　不同增溶制剂的西罗莫司在溶出介质中的溶出曲线图 (*n*=3)

A. Rapamune®; B. SRL-SD; C. SRL-IC; D. SRL-SMEDDS; E. SRL-NLC

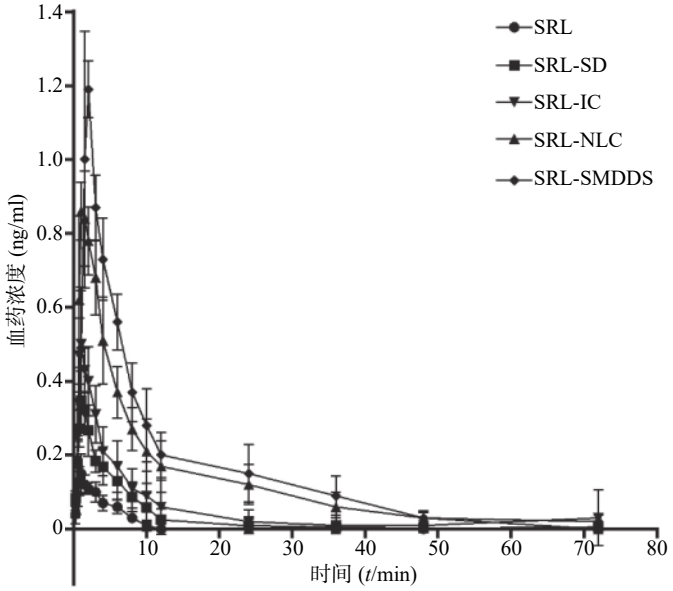

图 4　参比制剂与受试试剂平均血药浓度-时间曲线 (*n*=6)

表 1　非房室模型体内药动学参数（$\bar{x}\pm s$）

参数	SRL	SRL-SD	SRL-IC	SRL- NLC	SRL-SMEDDS	Rapamune®
$AUC_{0\to72}$(μg·h/ml)	0.70±0.13	2.06±0.79	3.66±2.64	8.60±2.03	10.76±1.57	11.02±2.73
$AUC_{0\to t}$(μg·h/ml)	0.73±0.15	2.07±0.81	3.78±2.84	8.67±1.95	11.15±2.11	11.75±3.13
$t_{1/2}$ (*t*/h)	16.53±1.50	14.50±2.15	20.64±5.45	8.97±6.87	12.97±5.67	14.54±5.67
t_{max}(*t*/h)	1.04±0.25	1.25±0.28	1.04±0.25	1.13±0.31	1.50±0.38	1.83±0.26
c_{max} (ng/ml)	0.16±0.05	0.36±0.05	0.53±0.13	0.90±0.09	1.23±0.07	1.28±0.13

本研究同时制备和比较了 SRL 的 4 种增溶制剂，均显示了良好的体外溶出度。同时，各制剂都提高了 SRL 的生物利用度，但体内吸收程度有较明显的差异。

首先，SRL 本身的性质是影响体内吸收的重要因素。在理化性质方面，SRL 在电解质溶液中可发生开环水解，特别是在强酸和碱性条件下，降解速率显著增加[14]。在生理因素方面，SRL 是肠道内 CYP3A4 酶和 P 糖蛋白的底物，对肠道吸收有较大影响[15]。

其次，制剂本身的特点对体内吸收有重要影响。SMEDDS 和 NLC 均可形成纳米级的脂质微粒，在胃肠道消化后可形成乳糜胶束[16-17] 均减轻了胃肠液的 pH 对 SRL 的降解作用，因此 SMEDDS 和 NLC 对脂质微粒中的 SRL 有一定的保护作用。相比之下，SD 中的 SRL 快速释放后，载体材料失去了对药物的隔离保护作用，导致 SRL 在极短的时间内发生降解。另外，环糊精的空腔可以容纳药物分子[18]，不仅提高了 SRL 的溶解度，而且降低了 H^+和 OH^-对 SRL 的作用概率，减缓了 SRL 的降解。本研究的体外溶出试验也证实了不同增溶制剂中 SRL 稳定性的差异。

同时，SMEDDS 的辅料 Labrafil M1944 CS 和 Cremophor EL[9, 19-21] 和 NLC 中的脂质及其代谢产物能够抑制 CYP3A4 酶的代谢和 P 糖蛋白外排，消化后形成的乳糜胶束还可通过淋巴途径吸收[22]，从而提高了生物利用度[10-11]。

另外，由于 SRL 分子量较大，分子结构可能仅有部分插入环糊精的空腔中。因此，尽管环糊精提高了 SRL 的溶出度，但包合物的稳定性较差，进入胃肠道后，药物可被胃肠液中的成分替换[23]，导致 SRL 加速降解或发生重结晶，进而生物利用度下降。

【参考文献】

[1] RIAL M D E L C, ABBUD-FILHO M, GONÇALVES R T, et al. Individualizing early use of sirolimus in renal transplantation[J]. Transplant Proc, 2010, 42(10): 4518-4525.

[2] TOSO C, MERANI S, BIGAM D L, et al. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2010, 51(4): 1237-1243.

(下转第 457 页)

Development, 1997.
[17] 田逸君. 雷公藤内酯醇的遗传毒性研究[D]. 第二军医大学, 2016.
[18] 田逸君, 张天宝, 朱玉平, 等. 聚乙二醇修饰降纤酶的遗传毒性评价[J]. 中国新药与临床杂志, 2012, 31(5): 281-284.
[19] 张培培, 苏敏, 崔佳丽, 等. HPLC-MS/MS法测定Beagle犬血浆中灯盏乙素酶解产物灯盏乙素苷元[C]. 2016年第六届全国药物毒理学年会论文集, 2016.
[20] 严婷. 纤溶活性化合物FGFC1的药效学和毒理学的研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2014.
[21] HONG Z Y, YU S S, WANG Z J, et al. SCM-198 ameliorates cognitive deficits, promotes neuronal survival and enhances CREB/BDNF/TrkB signaling without affecting aβ burden in AβPP/PS1 mice[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8): 18544-18563.
[22] SONG X J, WANG T C, ZHANG Z C, et al. Leonurine exerts anti-inflammatory effect by regulating inflammatory signaling pathways and cytokines in LPS-induced mouse mastitis[J]. Inflammation, 2015, 38(1): 79-88.
[23] HUANG L Q, YANG X, PENG A L, et al. Inhibitory effect of leonurine on the formation of advanced glycation end products[J]. Food Funct, 2015, 6(2): 584-589.
[24] 梁博志, 罗建华, 杨冬花, 等. 益母草碱作用及机制研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(4): 93-96.

［收稿日期］ 2020-04-21 ［修回日期］ 2020-06-28
［本文编辑］ 李睿旻

(上接第 446 页)

[3] CHATEL M A, LARKIN D F. Sirolimus and mycophenolate as combination prophylaxis in corneal transplant recipients at high rejection risk[J]. Am J Ophthalmol, 2010, 150(2): 179-184.
[4] POUTON C W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system[J]. Eur J Pharm Sci, 2006, 29(3-4): 278-287.
[5] RICCIUTELLI M, DI MARTINO P, BARBONI L, et al. Evaluation of rapamycin chemical stability in volatile-organic solvents by HPLC[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 41(3): 1070-1074.
[6] BALAKRISHNAN P, LEE B, OH D H, et al. Enhanced oral bioavailability of dexibuprofen by a novel solid Self-emulsifying drug delivery system (SEDDS)[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 72(3): 539-545.
[7] CHO H Y, CHOI J H, OH I J, et al. Self-emulsifying drug delivery system for enhancing bioavailability and lymphatic delivery of tacrolimus[J]. J Nanosci Nanotechnol, 2015, 15(2): 1831-1841.
[8] 余越, 陶春, 杨海跃, 等. 不同孔径介孔二氧化硅纳米粒的制备及其用于固化西罗莫司自微乳[J]. 药学学报, 2017, 52(6): 985-991.
[9] HU X W, LIN C, CHEN D X, et al. Sirolimus solid self-microemulsifying pellets: formulation development, characterization and bioavailability evaluation[J]. Int J Pharm, 2012, 438(1-2): 123-133.
[10] 吴昊, 宋洪涛. 西罗莫司纳米结构脂质载体分散液的制备及其体外释放度考察[J]. 药学实践杂志, 2012, 30(3): 189-193.
[11] 吴昊, 张晶, 宋洪涛. 西罗莫司纳米脂质载体固化制剂的制备[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(7): 562-567.
[12] 刘志宏, 胡雄伟, 张晶, 等. 西罗莫司固体自微乳化给药系统的体内外评价[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(20): 2369-2375.
[13] 霍涛涛, 张美敬, 陶春, 等. 基于多组分评价的雷公藤提取物固体分散体的制备及体外表征[J]. 中草药, 2018, 49(1): 128-134.
[14] SUN M H, SI L Q, ZHAI X Z, et al. The influence of co-solvents on the stability and bioavailability of rapamycin formulated in self-microemulsifying drug delivery systems[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2011, 37(8): 986-994.
[15] 侯明明, 宋洪涛, 周欣. 免疫抑制剂药物基因组学的研究进展[J]. 中国药房, 2009, 20(31): 2471-2473.
[16] 董文雪, 何军, 杨亚妮. 自微乳释药系统研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2011, 42(12): 948-954.
[17] 刘建清, 张晶, 赵佳丽, 等. 纳米结构脂质载体促进难溶性药物口服吸收机制的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(4): 254-256, 277.
[18] 王学功. 几种β-环糊精衍生物的合成及对药物分子的包结作用[D]. 天津: 天津大学, 2005.
[19] 刘志宏, 胡雄伟, 陶春, 等. 西罗莫司自乳化给药系统及其固体化研究[J]. 药学实践杂志, 2016, 34(2): 142-147, 170.
[20] GUMASTE S G, PAWLAK S A, DALRYMPLE D M, et al. Development of solid SEDDS, IV: effect of adsorbed lipid and surfactant on tableting properties and surface structures of different silicates[J]. Pharm Res, 2013.
[21] LEE D H, YEOM D W, SONG Y S, et al. Improved oral absorption of dutasteride via Soluplus®-based supersaturable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS)[J]. Int J Pharm, 2015, 478(1): 341-347.
[22] 刘静. 自微乳释药系统在西药制剂中的应用[J]. 中国药业, 2018, 27(1): 4-8.
[23] 徐晓琰, 恽菲, 狄留庆, 等. 环糊精包合药物胃肠道转运过程及机制研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(10): 2062-2065.

［收稿日期］ 2019-10-10 ［修回日期］ 2020-01-03
［本文编辑］ 李睿旻