实验设计在自微乳化给药系统处方优化中的应用

史春爽[1,2]，张 宁[2]，刘 玥[1,3]，李 蕾[1,2]，李春雷[1,2]*

（1. 河北医科大学药学院，河北石家庄 050017；2. 石药集团中奇制药技术（石家庄）有限公司，河北石家庄 050035；
3. 河北医科大学第二医院药学部，河北石家庄 050004）

摘要：自微乳化给药系统（SMEDDS）是提高难溶性药物溶解度和生物利用度的有效方法之一。处方筛选以及优化是开发该类制剂的关键。实验设计（DoE）可以评估自变量及其相互作用对因变量的主要影响，因而被广泛应用于处方优化。文章主要概述了几种实验设计方法的原理、优缺点及其在 SMEDDS 处方优化中的应用，着重介绍了 D- 最优混合物设计，以期为 SMEDDS 的处方优化方法选择提供参考。

关键词：自微乳化给药系统；处方优化；实验设计；D- 最优混合物设计

中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)10-1329-07

引用：史春爽，张 宁，刘 玥，等．实验设计在自微乳化给药系统处方优化中的应用［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(10)：1329-1335．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.003

Application of Design of Experiment in Formulation Optimization of Self-microemulsifying Drug Delivery System

SHI Chunshuang[1,2], ZHANG Ning[2], LIU Yue[1,3], LI Lei[1,2], LI Chunlei[1,2]*

(*1. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017; 2. CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., Ltd.,Shijiazhuang 050035; 3. Dept. of Pharmacy, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050004*)

ABSTRACT: Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) is one of the effective approaches to improve the solubility and bioavailability of poorly soluble drugs. The formulation screening and optimization is the key steps in the development of SMEDDS products. Design of experiment (DoE) methods are employed to evaluate the main effects of independent variables and their interactions on response variables in formulations, therefore they are widely used in formulation optimization. This review summarizes the principles, advantages and disadvantages of several experimental design methods and their application in SMEDDS products development, focusing on the D-optimal mixtures design, in order to provide some references for the selection of SMEDDS formulation optimization methods.

Key Words: self-microemulsifying drug delivery system; formulation optimization; design of experiment; D-optimal mixture design

目前，超过 50%的上市药物和 90%的候选药物水溶性差[1]、口服生物利用度低，导致新药的临床应用面临严峻挑战。脂基给药系统（lipid-based drug delivery systems，LBDDS）[2]是提高难溶性药物口服生物利用度和溶解度的常用制剂方法，包括脂质体、微乳、固体脂质纳米颗粒、自乳化给药系统（self-emulsifying drug delivery system，SEDDS）或自微乳化给药系统（self-microemulsifying drug delivery system，SMEDDS）等。其中，SMEDDS 是由油、表面活性剂、助表面活性剂和药物组成的各向同性混合物[3]。当 SMEDDS 暴露于水性介质中，在温

收稿日期：2023-11-30

作者简介：史春爽（1998—），女，硕士研究生，专业方向：载药脂肪乳剂。

通信作者：李春雷（1976—），男，博士，博士生导师，从事药物新剂型与新技术研究。

E-mail：shichunshuang@qq.com

和搅拌的条件下，可迅速形成 O/W 型微乳液 [4]。在 SMEDDS 的制备过程中，其液滴尺寸、PDI、药物的释放速率、生物利用度等与处方中赋形剂的选择、用量均有较大关系 [5]。因此，筛选合适的赋形剂并进行处方优化是 SMEDDS 制备过程中的关键步骤。选择合适的实验设计（design of experiment，DoE）方法进行处方优化可以大幅提高科研效率、产品质量，加快 SMEDDS 产品的工业转化。

DoE [6] 是一种统计方法，与传统的单因素试验相比，可通过较少的试验次数得到预期的结果，显著加快产品的处方研究。SMEDDS 可看作三组分混合物系统，适合采用混合物实验设计进行优化。以信息矩阵行列式最大化为最优准则的 D- 最优混合物设计是目前应用最广泛的一种混合物实验设计方法；它最小化了与模型中系数评估相关的方差，并根据最优准则产生了最佳可能子集，从而得到最优的混合物组成比例 [7]。本文总结了几种 DOE 方法的原理、优缺点及其在 SMEDDS 处方优化中的应用，着重介绍了混合物设计中 D- 最优混合物设计的应用，以期为 SMEDDS 的处方优化选择提供参考。

1　SMEDDS 的处方筛选

1.1　单因素试验

根据药物在辅料中的溶解度，进行单因素试验，初步筛选出用于制备 SMEDDS 的处方成分（自变量）。在设计含有多种辅料的 SMEDDS 时，应以获得最大的载药量为指标进行筛选，关注 SMEDDS 中油相的整体药物溶解能力，而不是药物在单个辅料中的溶解度 [8]。

1.2　伪三元相图的绘制

在溶解度试验的基础上，构建伪三元相图以确定微乳区，确定混合物中各组分的用量范围 [9]。构建伪三元相图的常用方法是加水滴定法，即将表面活性剂与助表面活性剂照一定的质量比混合得到混合物（S_{mix}）后，再将每种 S_{mix} 与油相按照不同的质量比（一般为 1 ∶ 9、2 ∶ 8、3 ∶ 7、4 ∶ 6、5 ∶ 5、6 ∶ 4、7 ∶ 3、8 ∶ 2 和 9 ∶ 1）进行混合，加水滴定，目视观察该体系的清晰度和流动性，确定混合物由浊变清的临界点 [10]，记录临界点时各成分的比例。图 1 显示了 SMEDDS 中油相、水相和 S_{mix} 的伪三元相图示意图。

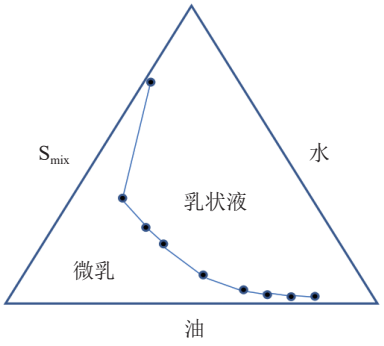


图 1　SMEDDS 的伪三元相图示意图

Fig.1　Schematic Pseudoternary Phase Diagram of SMEDDS

2　SMEDDS 的处方优化

通过伪三元相图确定微乳区后，可得到各组分的用量范围，但精确的组分用量需要采用 DoE 优化后确定。SMEDDS 的处方优化指标一般包括以下几点：①较大的载药量；②在胃肠道环境中快速自微乳化形成小粒径液滴的能力；③减小乳剂液滴尺寸随水性介质 pH 值和电解质浓度改变而产生的波动；④避免或减少药物在生理环境中的降解或代谢。

2.1　D- 最优混合物设计

最优混合物设计的内容包括 2 个方面：①将实际问题的物理模型转化为数学模型，选择合适的设计变量，列出目标函数和约束条件；②采用合适的最优化设计方法，求解数学模型，将问题转化为在给定的约束条件下求目标函数的极大值、极小值或最大值、最小值。D- 最优混合物设计是在给定的因子空间区域内，使信息矩阵的行列式达到极大化，使广义方差最小化。

在 D- 最优混合物设计中，各组分的质量分数总和必须等于 100%，因此适用于各组分比例对试验结果均有显著影响的情况。在这种 DoE 中，自变量是混合物中各组分的质量分数，因变量是产品的目标特性 [11—12]。D- 最优混合物设计利用了评估模型参数无偏估计的优势，减少了试验次数，是响应面法用

于优化复杂过程的一种有效技术[13]。引入D-最优混合物设计和可取性函数优化SMEDDS处方，可快速确定具有目标特性的制剂中各组分最终的比例。

根据溶解度研究和SMEDDS伪三元相图，通常选择油相质量分数（X_1）、表面活性剂质量分数（X_2）和助表面活性剂质量分数（X_3）作为自变量。处方中X_1、X_2、X_3三者之和保持不变（为100%），各组分的比例可变。将试验的设定目标作为因变量（Y_1、Y_2、Y_3……），如液滴大小、PDI、释药速率等。根据软件提示的试验次数进行试验，并将自变量与因变量结果用统计软件拟合，得到不同的数学模型（线性、二次、三次模型等），并计算其统计学参数，利用期望函数预测优化后独立因素的期望结果。在拟合模型中，X_1、X_2、X_3项的系数与因变量（Y_1、Y_2、Y_3……）有统计学相关性，系数为正表示协同效应，系数为负表示拮抗效应，且系数越大，自变量对因变量的影响就越大。

GOO等[14]优化了负载胰岛素络合物的SMEDDS处方组成，期望达到口服递送多肽类药物的目的。该研究以液滴尺寸（Y_1）、胰岛素对肠道酶的稳定性（Y_2）和胰岛素在介质中的泄漏量（Y_3）为因变量，保持自变量总和为100%，通过改变自变量进行了17次试验，再将结果用Design-Expert 11软件拟合，所得三次模型的标准差（statistical dispersion，SD）和预测残差的平方和（predicted residual error sum of square，PRESS）最小、R^2最大，表明该拟合模型的预测精度最高。采用该模型优化处方，分析每个自变量对因变量影响的方差结果，线性效应参数的F检验显示出极显著差异（P<0.000 1），表明至少有1个自变量对因变量产生显著影响。在所有的线性效应中，X_1是所有因变量的主要影响因素。为了将胰岛素络合物成功地包封到SMEDDS中，SMEDDS应该为其提供足够的脂质空间。因此，以Y_1最小、Y_2最大、Y_3最小为原则，基于期望函数对自变量进行优化，得到当X_1为9.31%、X_2为49.77%、X_3为40.92%时，胰岛素对肠道酶的稳定性显著提高的结论。SON等[15]采用D-最优混合物设计优化负载替米沙坦的SMEDDS处方，将9次试验数据按照三次模型拟合，得到每个因变量的多项式回归方程，并对线性效应参数进行相应分析。结果显示，在所有的回归方程中，X_1的回归系数最大，是影响因变量最重要、最关键的自变量。X_1与粒径（Y_1）和药物溶解度（Y_2）呈正相关，与药物释放率（Y_3）呈负相关，即随着X_1的减少，粒径减小、药物溶解度降低，同时药物释放率增大。粒径越小，胃肠道吸收效果越好，但同时需要保证药物在油相中具有良好的溶解度。因此，以粒径最小、溶解度最大和释放率最大为原则，利用期望函数对自变量的取值进行优化，得到X_1、X_2、X_3分别为14.9%、59.9%和26.1%时函数期望值为0.854，表明优化结果具有可靠性和准确性。

相较于其他剂型的处方优化，D-最优混合物设计在SMEDDS的处方优化中具有独特的优势。由于SMEDDS仅包含三组分，通过D-最优混合物设计优化后可以直接得到最优的处方组成。而其他剂型如胶囊剂、片剂等，由于处方组成复杂多样，应用D-最优混合物设计就不能得到最终的处方配比，需要与其他DoE方法相结合，工作量明显增大。一些研究[16—18]中采用D-最优混合物设计优化片剂的处方组成，只考察了处方中某几种成分对制剂目标特性的影响，并未考虑处方中其他辅料（如淀粉、滑石粉、氢氧化钠等）的影响，得到的处方配比对于产品特性来说可能并不是最优的；而在SMEDDS的处方优化中，D-最优混合物设计能考虑到所有辅料成分对产品目标特性的影响，更适用。

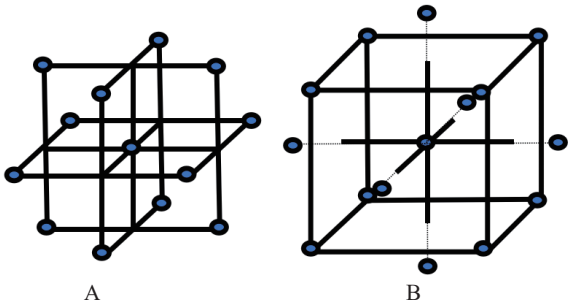
2.2 Box-Behnken设计（Box-Behnken design，BBD）

BBD是响应面法的一种，通过在各组分的高、低水平之间加入一组中心点来构建试验方案。一般来说，BBD需要至少3个独立因素，分别有3个水平[19]。试验次数n可按式①计算得到。

$$n=2k(k-1)+C_0 \quad ①$$

式中：k是因子数量，C_0是中心点重复试验次数。分布如图2A所示。

CHO等[20]应用BBD探讨了X_1、X_2、X_3 3个自变量的主效应、交互效应和二次效应，并以液滴尺寸（Y_1）、PDI（Y_2）和15 min时累积释放率（Y_3）



A　　B

A—BBD；B—CCD。

图 2　BBD 和 CCD 三因素立方体示意图

Fig.2　Schematic Diagrams of Three-factor Cube for BBD and CCD

为指标，优化处方。采用三因素三水平的 BBD 进行 17 次试验，将每个因变量与自变量的关系用二阶二次方程模型拟合。结果显示，各因变量的 P 值均小于 0.05，表明拟合效果较好，最终得到了替米沙坦 SMEDDS 的优化处方配比。在 17 次试验中，不包括三因素同时处于最高水平（X_1 为 40 g、X_2 为 80 g、X_3 为 30 g）和最低水平（X_1 为 20 g、X_2 为 50 g、X_3 为 5 g）的情况，避免了极端条件可能引起的偏差；同时在中心点处进行了 5 次试验，便于对整个设计空间的预测方差进行更均匀的评估。张婷等 [21] 在制备并优化共负载细叶远志皂苷和 β- 细辛醚的 SMEDDS 研究中，采用 BBD 进行了 17 次试验，分别以细叶远志皂苷负载量（Y_1）、β- 细辛醚负载量（Y_2）和粒径（Y_3）为因变量，将试验结果用二次多项式拟合。结果显示，Y_1（R^2=0.987 8，P<0.000 1）和 Y_3（R^2=0.996 3，P<0.000 1）的拟合模型具有显著影响；而 Y_2 模型的拟合度较差，各因素的影响不显著，表明 β- 细辛醚在油相中的溶解度足够大，不受处方组分配比的影响。优化所得的处方可使水难溶性药物在胃肠道快速分散、溶解和吸收，显著提高口服生物利用度。该研究也进行了单纯形格点设计的考察，虽然所需试验次数少，但各水平间的差距较大，拟合效果较差；而 BBD 法不需要多次连续试验，预测性良好，更适用。

2.3　中心复合设计（central composite design，CCD）

CCD 是包括中心点并使用一组轴点（又称为星形点）扩充的因子设计。通常要基于预试验结果，添加轴点和中心点来进行构建，适用于多因素多水平分析。k 个因子试验次数（n）的分布如图 2B 所示 [22—23]，包括：①立方体点，即为每个因子的二水平全因子（+1 或 －1）试验的点，可用于评估主效应和双向交互效应，试验次数为 2^k；②星（轴）点，即为位于坐标轴上，坐标为 $+\alpha$ 或 $-\alpha$（α=$2^{k/4}$）的点，其试验次数为 $2k$；③中心点，即所有因子都处于中间水平的点，可用于估计纯试验误差和模型的二次项，试验次数为 C_p。总试验次数 n 为上述三者之和。

LI 等 [24] 以 X_1 和表面活性剂与助表面活性剂的质量比作为自变量，以增溶能力（Y_1）和液滴尺寸（Y_2）为因变量。采用 CCD 进行了 13 次试验，并进行数据模型拟合和响应面分析。结果显示，以 Y_1 最大、Y_2 最小为目标，当 10- 羟基喜树碱（10-hydroxy-camptothecin，HCPT）用量为 1.9 mg/g 时，所得的 HCPT-SMEDDS 优化处方为：油酸乙酯、D-α- 生育酚聚乙二醇 1000 琥珀酸酯和 PEG400 的质量比为 20.3 ∶ 39.5 ∶ 40.2。最终，将 HCPT 设置为 1.7 mg/g，略低于最大溶解量，以避免过饱和现象。

2.4　单纯形格点设计

三组分系统的单纯形格点设计用二维空间中的等边三角形表示。如图 3 所示，每个顶点（A、B、C）代表含有 1 种组分的最大量、另外 2 种组分的最小量，各顶点之间线段（AB、BC、AC）的 3 个中点表示含有 2 个顶点所代表的 2 种组分待考察用量范围内的中间值，中心点（ABC）表示含有每种组分 1/3 量的处方。该方法适用于组分总量一定，因变量受组分比例影响处方的优化 [25]。

ZHAO 等 [26] 采用单纯形格点设计优化芹菜素 -SMEDDS 的组成。选取聚氧乙烯蓖麻油 EL（Cremophor® EL）（表面活性剂）、二乙二醇单乙基醚（Transcutol® HP）（助表面活性剂）和丙二醇辛酸酯（Capryol™ 90）（油相）的质量分数作为自变量，以芹菜素 -SMEDDS 的溶解度（Y_1）和 SMEDDS 经蒸馏水稀释后所得微乳液的平均粒径（Y_2）为因变量，进行优化。根据软件给出的溶解度与粒径拟合模型分析，随着配方中油相质量分数的增加，芹菜素的粒径增大、溶解度降低。为获得合适的粒径和高溶

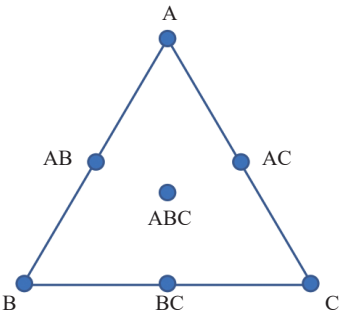


图 3 三组分系统的单纯形格点实验设计

Fig.3 Simplex Lattice Experimental Design for Three-component Systems

解度，将油相质量分数设定为 10%。根据所得的 2 个拟合模型，构建油相为 10%时体系溶解度和平均粒径的等值线图，得到粒径为 10 ～ 50 nm 和溶解度为 15.3 ～ 15.7 mg/g 的体系中表面活性剂和助表面活性剂浓度的最佳区域。最终的优化处方组成为：表面活性剂质量分数 60%、助表面活性剂质量分数 30%和油相质量分数 10%。通过方程计算得到的 SMEDDS 平均粒径和平衡溶解度预测值与试验实测值接近，说明单纯形格点设计可准确预测试验结果。

2.5 析因设计

析因设计是将试验中所涉及的全部试验因素的各水平全面组合，形成不同的试验条件，每个试验条件需要进行 2 次或 2 次以上的独立重复试验 [27]。它与混合物设计的主要区别在于每个因素都可以独立于其他因素进行调整。试验次数 N 的表达式为 $N=n^k$；式中：n 为水平个数，k 为因素个数。

CHALIKWAR 等 [28] 在制备橙皮苷固体自微乳的研究中，以 X_1 和表面活性剂与助表面活性剂质量比（K_m）为自变量，进行了两因素三水平的析因设计，考察了处方自变量对乳化时间（Y_1）、粒径大小（Y_2）、ζ 电位（Y_3）和 PDI（Y_4）等因变量的影响。根据得到每个因变量的数学模型，各因子与响应之间均存在显著的交互作用。例如，X_1 和 K_m 对乳化过程影响较大，X_1 的增加导致乳化时间增加，然而当 K_m 从 1 ∶ 1 增加到 3 ∶ 1 时，乳化时间缩短；X_1 的增加使粒径增大，而 K_m 的增加有利于油滴的稳定，可降低油水相间的界面张力，从而减小粒径。因此，选择合适的油相质量分数、K_m 对控制乳化时间、粒径、PDI 和 ζ 电位至关重要。最终得到 X_1 为 30%和 K_m 为 2 ∶ 1 的优化处方组成。YEOM 等 [29] 使用基于聚合物的过饱和 SMEDDS 提高缬沙坦的口服生物利用度，利用两因素三水平的析因设计优化处方。以 SMEDDS 用量和泊洛沙姆 407 用量为自变量，平均液滴尺寸（Y_1）、15 min 时累积释放率（Y_2）和过饱和 SMEDDS 总量（Y_3）为因变量，使 Y_3 最小、Y_2 最大，以达到提高药物溶出度和减少过饱和 SMEDDS 体积的目的。最终得到的优化处方为：SMEDDS 131.5 mg，泊洛沙姆 407 13.15 mg；所得因变量的预测值和试验值之间具有良好的一致性，证明析因设计是一种有效可靠的优化方法。

2.6 小结

各 DoE 方法的优缺点如表 1 所示。

3 总结与展望

在 SMEDDS 的处方优化过程中，首先通过溶解度试验初步筛选 SMEDDS 的油相、表面活性剂与助

表 1 各实验设计方法的优缺点

Tab.1 Advantages and Disadvantages of Each DoE Method

DoE 方法	优点	缺点
D- 最优混合物设计	试验次数少；只有 1 个约束条件，即各组分总和为 100%，更适合 SMEDDS 的处方优化	四组分、五组分体系的分析复杂，应用较少，因此大多用于三组分体系分析
BBD	不包含所有因素同时处于最高或最低水平的情况，避免极端条件的影响；不存在轴向点以外的试验点，因此所有试验点都在安全操作区域内；在因素数相同时比 CCD 所需的试验次数少	不适用于顺序试验
CCD	适用于顺序试验，可在已有试验的基础上通过增加轴向点来进行构建；可进行五水平的设计	轴向点的添加可能会造成非理想条件下的试验
单纯形格点设计	适合混合物设计；只有 1 个约束条件，即各组分总和为 100%，适合 SMEDDS 的处方优化	各水平间差距较大；通常某一成分的比例不能跨越整个范围，即 0 ～ 100%，需先固定合适的组分范围
析因设计	试验效率高，1 个试验可解析多个因素的试验效应，并且可以多因素均采用同 1 个对照，适用于初步研究与初始优化	因素水平数过多时试验次数多，统计分析较复杂

表面活性剂的种类，再通过绘制伪三元相图确定微乳区，并得出各组分的用量范围，后续在此基础上进行处方优化。可用于 SMEDDS 处方优化的 DoE 方法包括 D- 最优混合物设计、BBD、CCD、单纯形格点设计和析因设计。由于 SMEDDS 是三组分混合物系统，各组分的总和为 100%，应用 D- 最优混合物设计进行处方优化更适合。但由于试验条件的限制，可根据各 DoE 方法的优缺点来选择，以得到预期的 SMEDDS 产品。

随着 DoE 方法在制药行业的应用不断深入，越来越多的方案有待开发利用。例如，BECERRA 等[30—31]研究了贝叶斯 I- 最优混合物设计的算法，并将其与 D- 最优混合物设计进行比较。结果表明，就预测效用的方差而言，前者的设计明显优于后者，有望为 SMEDDS 处方优化提供新方法。混合物设计研究不能仅考虑混合物成分对因变量的影响，一些定性因素（如温度、搅拌速度、时间等）也可能会影响因变量，从而影响试验结果。CHEN 等[32]考察了一类具有定性因素的多响应混合模型的 D- 最优设计。该模型包括因变量受定性因素影响的部分和因变量不受定性因素影响的部分，可以预估定性因素对效应的影响。随着对混合物设计的不断探索、优化与完善，将会有更多的 DoE 方法用于 SMEDDS 处方优化，以达到降低成本、优化产品特性、提高科研速度的目的。

DoE 方法不仅可以用来优化液态 SMEDDS 的处方组成，还可以用来研究固体载体对固态 SMEDDS 某些关键响应因素的影响，以深入了解液态 SMEDDS 的固化过程[33]。随着对 SMEDDS 的深入研究，其剂型并不局限于溶液与软胶囊剂，还逐步涉及片剂、膜剂[34]、凝胶剂[35]等的研究，逐渐弥补了 SMEDDS 剂型方面的不足。目前，DoE 方法主要应用于液态 SMEDDS 的处方优化，在剂型设计中对工艺参数的优化应用较少。相信随着对 SMEDDS 的深入研究，将会有更多的 DoE 方法被开发利用，并用于剂型设计中工艺参数的优化，以加快试验进度，推动自微乳化技术的工业转化。

参考文献：

[1] HUANG Y P, YU Q, CHEN Z J, *et al*. *In vitro* and *in vivo* correlation for lipid-based formulations: current status and future perspectives [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(8): 2469-2487.

[2] SHRESTHA H, BALA R, ARORA S. Lipid-based drug delivery systems [J]. *J Pharm* (Cairo), 2014, **2014**: 801820.

[3] PANDEY V, KOHLI S. Lipids and surfactants: the inside story of lipid-based drug delivery systems [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2018, **35**(2): 99-155.

[4] SILBERSTEIN S, SPIERINGS E L H, KUNKEL T. Celecoxib oral solution and the benefits of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) technology: a narrative review [J]. *Pain Ther*, 2023, **12**: 1109-1119.

[5] DE OLIVEIRA M C, BRUSCHI M L. Self-emulsifying systems for delivery of bioactive compounds from natural origin [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, **23**(5): 134.

[6] HSIEH C M, YANG T L, PUTRI A D, *et al*. Application of design of experiments in the development of self-microemulsifying drug delivery systems [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2023, **16**(2): 283.

[7] CHHITIJ T, SEO J E, KEUM T, *et al*. Optimized self-microemulsifying drug delivery system improves the oral bioavailability and brain delivery of coenzyme Q_{10} [J]. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 2330-2342.

[8] RANI E R, RADHA G V. Insights into novel excipients of self-emulsifying drug delivery systems and their significance: an updated review [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2021, **38**(2): 27-74.

[9] ROSSO A, ALMOUAZEN E, PONTES J, *et al*. Supersaturable self-microemulsifying delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability of benzimidazole anticancer drugs [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, **11**(2): 675-691.

[10] MAHMOOD A, KHAN L, IJAZ M, *et al*. Enhanced intestinal permeability of cefixime by self-emulsifying drug delivery system: *in-vitro* and *ex-vivo* characterization [J]. *Molecules*, 2023, **28**(6): 2827.

[11] HABIB B A, ABDELTAWAB N F, SALAH AD-DIN I. D-optimal mixture design for optimization of topical dapsone niosomes: *in vitro* characterization and *in vivo* activity against *Cutibacterium acnes* [J]. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 821-836.

[12] SHAH N, SETH A, BALARAMAN R, *et al*. Oral bioavailability enhancement of raloxifene by developing microemulsion using D-optimal mixture design: optimization and *in-vivo* pharmacokinetic study [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, **44**(4): 687-696.

[13] KAMBOG S, RANA V. Quality-by-design based

development of a self-microemulsifying drug delivery system to reduce the effect of food on Nelfinavir mesylate [J]. *Int J Pharm*, 2016, **501**(1/2): 311-325.

[14] GOO Y T, LEE S, CHOI J Y, *et al*. Enhanced oral absorption of insulin: hydrophobic ion pairing and a self-microemulsifying drug delivery system using a D-optimal mixture design [J]. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 2831-2845.

[15] SON H Y, CHAE B R, CHOI J Y, *et al*. Optimization of self-microemulsifying drug delivery system for phospholipid complex of telmisartan using D-optimal mixture design [J]. *PLoS One*, 2018, **13**(12): e208339.

[16] PETER E L, SESAAZI C D. D-optimal mixture design optimized solid formulation containing fruits extracts of *Momordica charantia* and *Abelmoschus esculentus* [J]. *PLoS One*, 2022, **17**(6): e270547.

[17] OMAR S M, ABDALLA F I, ABDELGAWAD N M. Preparation and optimization of fast-disintegrating tablet containing naratriptan hydrochloride using D-optimal mixture design [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(6): 2472-2487.

[18] MOGANTI M, NANJAPPA S H. Formulation and optimization of gastroretentive bilayer tablets of calcium carbonate using D-optimal mixture design [J]. *e-Polym*, 2021, **21**(1): 57-71.

[19] LEE D W, MARASINI N, POUDEL B K, *et al*. Application of Box-Behnken design in the preparation and optimization of fenofibrate-loaded self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) [J]. *J Microencapsul*, 2014, **31**(1): 31-40.

[20] CHO H J, LEE D W, MARASINI N, *et al*. Optimization of self-microemulsifying drug delivery system for telmisartan using Box-Behnken design and desirability function [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, **65**(10): 1440-1450.

[21] 张 婷, 王 镜, 申宝德, 等. 共载细叶远志皂苷和β-细辛醚自微乳的制备及体外质量评价 [J]. 中国中药杂志, 2020, **45**(24): 5988-5995.

[22] LUIZ M T, VIEGAS J S R, ABRIATA J P, *et al*. Design of experiments (DoE) to develop and to optimize nanoparticles as drug delivery systems [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **165**: 127-148.

[23] EBRAHIMI-NAJAFABADI H, LEARDI R, JALALI-HERAVI M. Experimental design in analytical chemistry-part Ⅰ: theory [J]. *J AOAC Int*, 2014, **97**(1): 3-11.

[24] LI R, WANG Y, YANG Q, *et al*. Enhanced stability of the pharmacologically active lactone form of 10-hydroxycamptothecin by self-microemulsifying drug delivery systems [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2020, **21**(8): 324.

[25] SQUEO G, DE ANGELIS D, LEARDI R, *et al*. Background, applications and issues of the experimental designs for mixture in the food sector [J]. *Foods*, 2021, **10**(5): 1128.

[26] ZHAO L L, ZHANG L, MENG L, *et al*. Design and evaluation of a self-microemulsifying drug delivery system for apigenin [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, **39**(5): 662-669.

[27] RAMADAN S E, EL-GIZAWY S A, OSMAN M A, *et al*. Application of design of experiment in the optimization of apixaban-loaded solid lipid nanoparticles: *in vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(6): 167.

[28] CHALIKWAR S S, SURANA S J, GOYAL S N, *et al*. Solid self-microemulsifying nutraceutical delivery system for hesperidin using quality by design: assessment of biopharmaceutical attributes and shelf-life [J]. *J Microencapsul*, 2021, **38**(1): 61-79.

[29] YEOM D W, CHAE B R, SON H Y, *et al*. Enhanced oral bioavailability of valsartan using a polymer-based supersaturable self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, **12**: 3533-3545.

[30] BECERRA M, GOOS P. Bayesian I-optimal designs for choice experiments with mixtures [J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2021, **217**: 104395.

[31] BECERRA M, GOOS P. Bayesian D- and I-optimal designs for choice experiments involving mixtures and process variables [J]. *Food Qual Prefer*, 2023, **110**: 104928.

[32] CHEN J L, LING L, ZHANG C Q. D- and A-optimal designs for multi-response mixture experiments with qualitative factors [J]. *Theor M*, 2022, **53**(15): 5593-5611.

[33] TUNG N T, TRAN C S, PHAM T M, *et al*. Development of solidified self-microemulsifying drug delivery systems containing L-tetrahydropalmatine: design of experiment approach and bioavailability comparison [J]. *Int J Pharm*, 2018, **537**(1/2): 9-21.

[34] KAMAL M M, AKTER S, AL HAGBANI T, *et al*. Sustained release of curcumin self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) from solvent-cast Soluplus® films [J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, **26**(10): 1102-1109.

[35] BOLKO SELJAK K, STERLE ZOREC B, GOSENCA MATJAŽ M. Nanocellulose-based film-forming hydrogels for improved outcomes in atopic skin [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(7): 1918.