

# 蛇床子素自乳化释药系统的制备与质量评价

果秋婷, 李 昱, 冯 华, 王 芳

(咸阳职业技术学院, 陕西 咸阳 712046)

**摘要:** 目的: 制备蛇床子素自乳化释药系统并评价其质量。方法: 通过溶解度和伪三元相图实验确定蛇床子素自乳化释药系统所用油相、表面活性剂和助表面活性剂的种类和用量范围, 通过D-最优混合实验设计优化蛇床子素自乳化释药系统的处方; 评价了蛇床子素自乳化释药系统经水稀释后形成微乳的外观、微观形态、粒径分布、Zeta电位以及体外溶出情况。结果: 蛇床子素自乳化释药系统的处方组成为: Capmul MCM C8作为油相、Tween 20作为表面活性剂, PEG400作为助表面活性剂, 最优比例为: 46.9:29.9:23.2。加水稀释蛇床子素自乳化释药系统可快速形成澄清、透明状微泛蓝光液体; 透射电镜下可观察到其为圆整、规则球状; 平均粒径为  $(31.8 \pm 1.6)$  nm, PdI为  $(0.164 \pm 0.014)$ , Zeta电位为  $(-26.1 \pm 1.4)$  mV; 自乳化释药系统中蛇床子素释放迅速, 在45 min内药物可到90%以上。结论: 制备的自乳化释药系统可以显著提高蛇床子素的体外溶出速度, 有望成为蛇床子素的新型给药制剂。

**关键词:** 蛇床子素; 自乳化释药系统; D-最优混合实验设计

**中图分类号:** R943

**文献标识码:** A

**文章编号:** 94047-(2018)03-07

蛇床子素 (Osthole) 属于烃基香豆素类化合物, 是从蛇床子 (Cnidium monnieri L. Cuss) 中提取分离出的一种有效成分, 临床上主要用于治疗手足癣、银屑病等皮肤疾病。近年来研究表明蛇床子素具有改善心律失常、抗高血压、抑制肿瘤细胞生长、镇痛消炎、抑制变态反应等临床效果<sup>[1-3]</sup>。由于蛇床子素水溶性较差, 导致药物吸收较差, 不能达到临床治疗效果。因此有必要通过制剂技术改善蛇床子素的溶解性, 提高药物吸收速度与程度, 达到良好的临床治疗效果<sup>[4-6]</sup>。

自乳化释药系统 (Self-emulsifying drug delivery system, SEDDS) 是由油相、表面活性剂和助表面活性剂构成的各向同性混合物, 在与水性介质接触并在温和的搅拌下会自发形成一种各向同性、透明或半透明、平均粒径在20-500 nm之间的热力学稳定的液体分散体系<sup>[7]</sup>。文献报道<sup>[8-9]</sup>自乳化释药系统能够显著提高难溶性药物的溶解度和生物利用度。为此, 本研究将蛇床子素制备成自乳化释药系统, 为蛇床子素新型给药系统开发研究奠定理论基础。

## 1 仪器与材料

DF-101S型集热式恒温磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); Agilent-1100高效液相色谱仪 (安捷伦科技有限公司); FA1004N分析天平 (上海精密仪器仪表有限公司); Malvern Zetasizer (Nano ZS90) 动态光散射仪 (英国马尔文公司); JEM-1400 120kV透射电子显微镜 (日本电子株式会社); RCZ-6B智能溶出仪 (上海黄海药检仪器厂); 透析袋 (截留分子量: 12000道尔顿, 上海源叶生物科技有限公司)。

蛇床子素原料药 (宝鸡市方晟生物开发有限公司, 含量: 80%); 辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯 (Miglyol 812, 嘉法狮贸易有限公司); 单辛酸甘油酯 (Capmul MCM C8, 嘉法狮贸易有限公司); 油酸乙酯 (巴斯夫公司); 聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL, 巴斯夫公司); 聚乙二醇40硬脂酸酯 (Cremophor RH 40, 巴斯夫应用化工有限公司); 辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯 (Labrasol, 嘉法狮贸易有限公司); Tween 80/Tween 20 (南京威尔化工有限公司); 聚乙二醇400 (PEG400, 湖北葛店人福药用辅料有限责任公司), 1,2-丙二醇 (天津市大茂化学试剂厂)。

收稿日期: 2018-06-19

作者简介: 果秋婷 (1984—), 女, 咸阳人, 硕士, 讲师, 主要从事新剂型与新制剂研究。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件<sup>[10]</sup>

色谱柱: Phenomenex C18柱 (250mm × 4.6mm, 5 μm);  
流动相: 甲醇-水 (70:30, v/v), 流速: 1.0 mL · min<sup>-1</sup>;  
检测波长: 322nm; 柱温: 25℃; 进样量: 20 μL。

### 2.2 溶解度测定

用摇瓶法测定蛇床子素在各油相、表面活性剂和助表面活性剂中的溶解度。将过量的蛇床子素加

入到每个含有2mL辅料的螺旋盖玻璃小瓶中, 将混合物放置在涡旋混合器上涡旋混合5min以促进药物与辅料充分混合, 将混合物放置在恒温振摇水浴中震荡溶解72小时, 使药物充分溶解达到饱和状态, 将样品在5000rpm条件下离心10min, 上清液用0.22 μm滤膜过滤, 取样品适量, 用甲醇稀释一定倍数, HPLC法测定药物含量, 计算蛇床子素在各种辅料中的饱和溶解度。

表1 蛇床子素在各辅料中的溶解度 (n=3)

Tab 1 Osthole solubility in various excipients (n=3)

种类	名称	蛇床子素溶解度 (mg · mL <sup>-1</sup> )
油相	Capryol 90	54.73 ± 0.41
	Capmul MCM C8	84.21 ± 0.37
	油酸乙酯	16.87 ± 0.16
	Cremophor EL	104.36 ± 0.61
表面活性剂	Cremophor RH 40	94.26 ± 0.57
	Labrasol	81.59 ± 0.34
	Tween 20	194.34 ± 0.69
	Tween 80	156.11 ± 0.46
助表面活性剂	丙二醇	15.98 ± 0.24
	PEG400	36.78 ± 0.19

由溶解度实验结果可知, 蛇床子素在油相Capmul MCM C8中的溶解度最大, 溶解度达到 (84.21 ± 0.37) mg/mL, 在表面活性剂Tween 20中的溶解度最大, 溶解度达到 (194.34 ± 0.69) mg/mL, 在助表面活性剂PEG400中的溶解度最大, 溶解度达到 (36.78 ± 0.19) mg/mL。因此, 选择Capmul MCM C8作为蛇床子素自乳化释药系统的油相, Tween 20作为表面活性剂, PEG400作为助表面活性剂。

### 2.3 三元相图构建

选择Capmul MCM C8作为油相, Tween 20作为表面活性剂, PEG400作为助表面活性剂, 通过水滴定法绘制了油相、表面活性剂/助表面活性剂和水三元相图<sup>[11]</sup>。具体操作如下: 将Tween 20和PEG400按照1:3, 1:2, 1:1, 2:1, 3:1比例配制混合物, 再加入一定比例的Capmul MCM C8混合均匀, 在室温下将水滴定到油、表面活性剂和助表面活性剂构成均匀液体混合物, 每组实验油相、表面活性剂/助表面活性剂和水的总量保持100%, 观察体系状态, 所获得的数据输入Origin 8.0软件绘制三元相图。

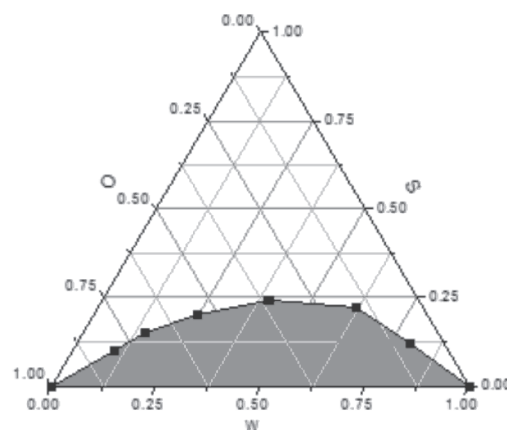


图1 自微乳化释药系统的伪三元相图

Fig.1 Pseudo ternary phase diagram of self-microemulsifying drug delivery system

图中阴影区域表示微乳液区域, 当表面活性剂/助表面活性剂的比例从1:3增加到3:1时, 形成的微乳液区域逐渐增大, 微乳区增加可能是由于Tween 20浓度增加, 乳化性能增强, 形成的界面膜更稳定, 形成更小粒径的微乳。进一步采用D-最优混合实验设计对自乳化释药系统中的Capmul MCM C8, Tween 20和PEG400用量进行筛选。

## 2.4 蛇床子素自乳化释药系统的制备

将油相 (Capmul MCM C8)、表面活性剂 (Tween 20) 和助表面活性剂 (PEG400) 按照一定的比例混合, 在磁力搅拌器下在将蛇床子素溶解在液体混合物中连续搅拌30分钟, 形成均相体系, 既得蛇床子素自乳化释药系统。

## 2.5 D-最优混合实验设计优化蛇床子素自乳化释药系统

根据前期研究的蛇床子素自乳化释药系统组分, 选择Capmul MCM C8, Tween 20, PEG400作为处方变量, 选择平均粒径 ( $Y_1$ ), 自乳化时间 ( $Y_2$ ) 和15 min药物释放量 ( $Y_3$ ) 作为评价指标, 采用D-最优混合实验设计优化蛇床子素自乳

化释药系统处方。D-最优混合实验设计用于优化油 ( $X_1$ ), 表面活性剂 ( $X_2$ ) 和助表面活性剂 ( $X_3$ ) 处方配比, 这三个组分的总和为100%, 各组分的范围选择如下:

表2 D-最优混合实验设计中的变量水平  
Tab 2 Variable levels in the  
D-optimal mixture experimental design

自变量	水平	
	-1	+1
$X_1$ Capmul MCM C8	5	20
$X_2$ Tween 20	20.0	60.0
$X_3$ PEG400	30.0	70.0

表3 实验设计中的自变量(X)和因变量(Y)  
Tab 3 Experimental design variables (X) and dependent variables (Y)

No.	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$Y_1/nm$	$Y_2/Sec$	$Y_3/\%$
1	55.0	5.0	40.0	35.6	54	96.8
2	42.4	17.6	40.0	29.1	35	97.9
3	52.5	25.0	22.5	32.9	15	94.2
4	55.0	5.0	40.0	34.6	51	97.6
5	25.0	35.0	40.0	26.2	43	98.1
6	80.0	5.0	15.0	64.1	55	75.2
7	52.5	25.0	22.5	31.6	14	95.7
8	80.0	5.0	15.0	62.4	53	76.7
9	52.5	25.0	22.5	31.8	17	96.1
10	50.0	45.0	5.0	29.7	15	97.5
11	25.0	45.0	30.0	24.5	18	98.4
12	78.6	16.4	5.0	42.7	20	90.4
13	37.6	45.0	17.4	29.2	20	98.9
14	25.0	35.0	40.0	27.1	44	97.5
15	64.1	30.9	5.0	37.8	28	90.6

表4方差分析结果  
Tab 4 The results of ANOVA

	来源	平方和	平均值	F 值	P 值
$Y_1$	模型	1889.07	377.81	25.12	<0.0001
	线性混合	1517.49	758.74	50.45	<0.0001
	$X_1X_2$	196.06	196.06	13.03	0.0057
	$X_1X_3$	0.71	0.71	0.047	0.8329
	$X_2X_3$	2.19	2.19	0.15	0.7116
	残差	135.37	15.04		
	失拟项	132.04	3.01	0.56	0.2591
	纯误差	3.33	0.67		
	总和	2024.44			

Y <sub>2</sub>	模型	3082.94	616.59	8.77	0.0029
	线性混合	2082.86	1041.43	14.81	0.0014
	X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	684.23	684.23	9.73	0.0123
	X <sub>1</sub> X <sub>3</sub>	399.45	399.45	5.68	0.0410
	X <sub>2</sub> X <sub>3</sub>	475.78	475.78	6.77	0.0287
	残差	632.79	70.31		
	失拟项	621.12	155.28	1.55	0.0632
	纯误差	11.67	2.33		
	总和	3715.73			
Y <sub>3</sub>	模型	705.81	141.16	13.41	0.0006
	线性混合	499.39	249.69	23.71	0.0003
	X <sub>1</sub> X <sub>2</sub>	60.62	60.62	5.76	0.0399
	X <sub>1</sub> X <sub>3</sub>	0.46	0.46	0.044	0.8392
	X <sub>2</sub> X <sub>3</sub>	13.21	13.21	1.25	0.2918
	残差	94.77	10.53		
	失拟项	91.14	22.78	2.37	0.1038
	纯误差	3.63	0.73		
	总和	800.58			

使用D-最优混合实验设计对16个实验数据进行统计分析。Y<sub>1</sub>、Y<sub>2</sub>和Y<sub>3</sub>线性混合的P值分别为<0.0001、0.0014和0.0003,均小于0.05,说明使用线性混合模型具有较好的拟合度;失拟项是另一个用于评价残差和纯误差之间差异性的参数,失拟项P值分别为0.2591、0.0632和0.1038,均大于0.05,说明采用线性混合模型拟合可信度较好。

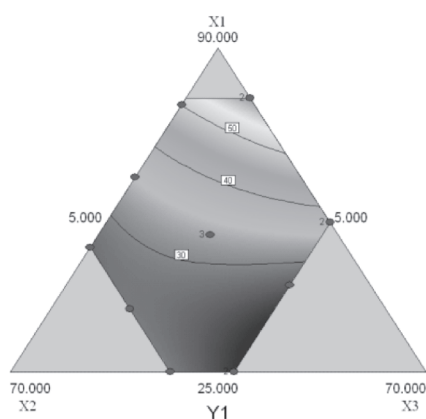


图2 自变量 Capmul MCM C8 ( $X_1$ ), Tween 20 ( $X_2$ ), PEG400 ( $X_3$ ) 对因变量粒径 ( $Y_1$ ) 的等高线图

Fig. 2 Contour plot of dependent variable particle size ( $Y_1$ ) for Capmul MCM C8 ( $X_1$ ), Tween 20 ( $X_2$ ), and PEG400 ( $X_3$ )

如表1所示,实验所得的微乳平均粒径范围从26.2 nm到62.4 nm;通过方差分析表明, $X_1$ 与 $X_2$ 之间交互作用对平均粒径具有显著影响 ( $P<0.05$ );由

二维等高线图可知,随着Capmul MCM C8用量的增加平均粒径增大。

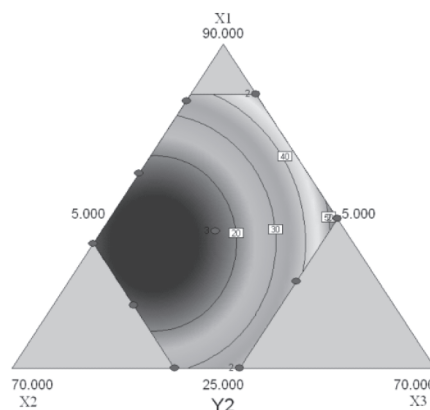


图3 自变量 Capmul MCM C8 ( $X_1$ ), Tween 20 ( $X_2$ ), PEG400 ( $X_3$ ) 对因变量乳化时间 ( $Y_2$ ) 的等高线图  
Fig. 3 Contour plots of dependent variable emulsification time ( $Y_2$ ) for Capmul MCM C8 ( $X_1$ ), Tween 20 ( $X_2$ ), and PEG400 ( $X_3$ )

如表1所示,蛇床子素自乳化释药系统的自乳化时间在14到54秒范围内;通过方差分析表明, $X_1$ 与 $X_2$ 之间交互作用、 $X_1$ 与 $X_3$ 之间交互作用、 $X_2$ 与 $X_3$ 之间交互作用对自乳化时间具有显著影响 ( $P<0.05$ );由二维等高线图可知,随着Capmul MCM C8和PEG400用量的增加而延长,随着Tween 20用量增加而减小。



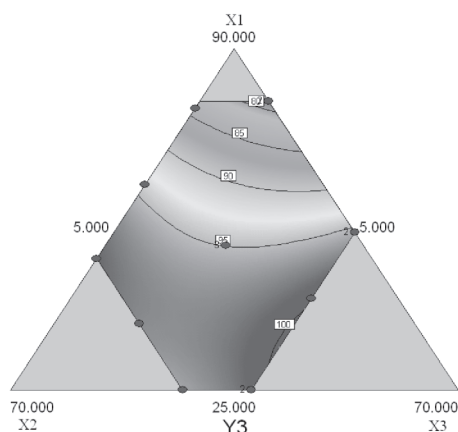


图4 自变量 Capmul MCM C8 ( $X_1$ ), Tween 20 ( $X_2$ ), PEG400 ( $X_3$ ) 对因变量15 min药物释放量 ( $Y_3$ ) 的等高线图

Fig. 4 Contour plot of dependent variable drug release ( $Y_3$ ) for for Capmul MCM C8 ( $X_1$ ), Tween 20 ( $X_2$ ), and PEG400 ( $X_3$ )

制备的蛇床子素自乳化释药系统在15分钟时药物释放范围在75.2–98.4%；通过方差分析表明， $X_1$ 与 $X_2$ 之间交互作用对药物释放具有显著影响 ( $P < 0.05$ )；由二维等高线图可知，随着Capmul MCM C8增加的药物释放减慢，Tween 20用量增加药物释放加快。

本研究要求蛇床子素自乳化释药系统的最佳制

表5 自乳化释药系统的各指标预测值与观测值

Tab 5 Osthole self-mulsifying drug delivery system of the predictive value and observed values

变量因素	处方量	响应值	观测值	预测值	偏差*(%)
$X_1/\%$	46.9	$Y_1/\text{nm}$	$30.8 \pm 3.5$	29.9	3.0
$X_2/\%$	29.9	$Y_2/\text{Sec}$	$14.8 \pm 1.8$	14.3	3.5
$X_3/\%$	23.2	$Y_3/\%$	$97.5 \pm 2.4$	96.4	1.1

注：偏差(%) = (观测值 - 预测值) / 预测值 × 100

## 2.6 蛇床子素自乳化释药系统的表征

评价最优蛇床子素自乳化释药系统处方的自乳化时间、形成微乳外观，平均粒径、PdI、Zeta电位，微观形态，以及体外放情况。

2.6.1 自乳化时间 使用溶出度测定装置浆法，在  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$  连续搅拌 (50 rpm) 下加入1 mL蛇床子素自乳化释药系统至900 mL蒸馏水中，测定完全均匀分散体系所需的时间，并记录自乳化时间以及外观。实验结果表明蛇床子素自乳化释药系统自乳化时间为 ( $15.2 \pm 1.4$ ) 秒，表明蛇床子素自乳化释药系统与水接触后可快速形成微乳，形成淡蓝色透明乳光状溶液。

2.6.2 平均粒径和Zeta电位的测定 蛇床子素自乳化

剂处方具有尽可能小的平均粒径，较短的自乳化时间和较快的药物释放速度，将这三个响应综合考虑以确定最佳区域。图4显示了满足这些响应所选最佳处方的可接受区域 (黄色表示)。

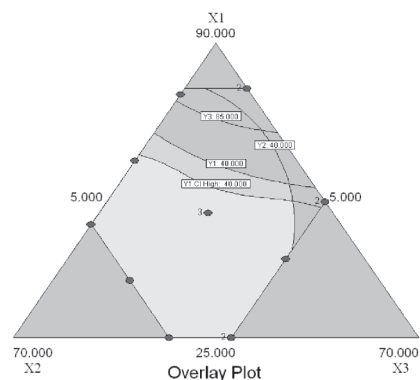
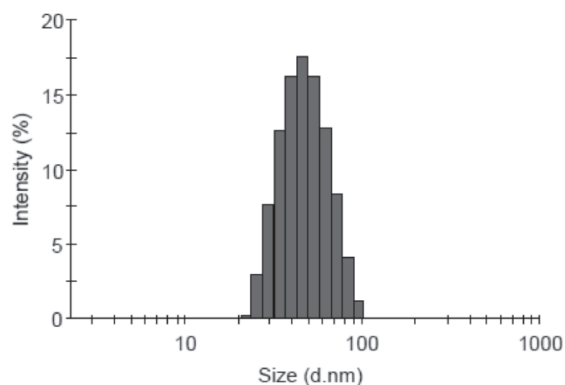


图5 自变量 Capmul MCM C8 ( $X_1$ ), Tween 20 ( $X_2$ ), PEG400 ( $X_3$ ) 与因变量的重叠图

Fig. 5 Overlay graph of dependent variable for Capmul MCM C8 ( $X_1$ ), Tween 20 ( $X_2$ ), and PEG400 ( $X_3$ )

为了验证生拟合模型的可预测性，从最优区域选择处方进行验证。表3显示了所选蛇床子素自乳化释药系统的组成以及预测和观察到的响应，从结果可知观测值和预测值有很好的相关性，说明建立的拟合模型有效、可靠。

释药系统用蒸馏水稀释至100倍，使用 Malvern Zetasizer (Nano ZS90) 测定形成微乳的平均粒径和 Zeta 电位。



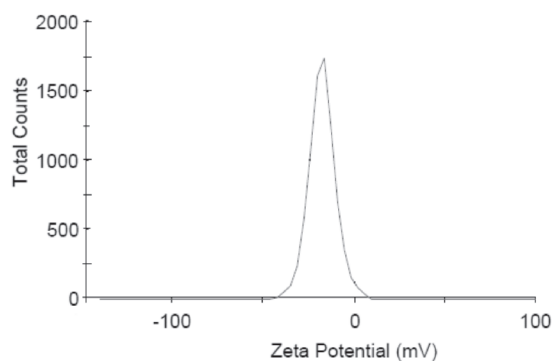


图6 蛇床子素微乳的粒径分布和Zeta电位图  
Fig.6 Particle size distribution and zeta potential of osthole microemulsion

测得蛇床子素微乳的平均粒径为  $(31.8 \pm 1.6)$  nm, PDI值为  $0.164 \pm 0.014$ , 较低的PDI值表示平均粒径分布较为均匀, Zeta电位值为  $-(26.1 \pm 1.4)$  mV, 负电荷可能是由于处方中存在表面活性剂和助表面活性剂所致。

2.6.3 扫描电镜观察 将蛇床子素自乳化释药系统用蒸馏水稀释, 并将微乳液滴加到铝棒的双面胶带上, 将样品放入扫描电镜室中, 在分辨率为1.0nm, 加速电压15 kv条件下扫描蛇床子素微乳, 拍摄电镜照片。

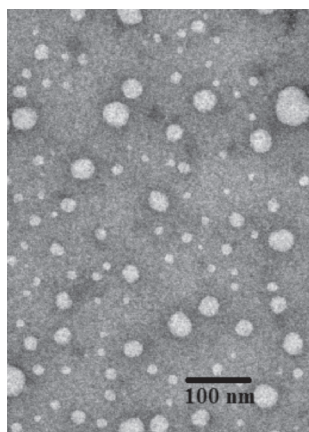


图7 蛇床子素微乳的透射电镜照片

Fig. 7 Transmission electron microscopy of osthole microemulsion

通过透射电镜照片可观察到, 蛇床子素微乳呈圆整、规则球形, 大部分粒子的粒径在30 nm左右。

## 2.7 体外溶出度研究

采用《中国药典》2015年版四部“通则0931”溶出度测定法第二法测定蛇床子素原料药和蛇床子素自乳化释药系统体外药物溶出。溶出介质为含有0.5% (w/v) Tween 80的pH 6.8磷酸盐缓冲液, 介质体积为900 mL, 介质温度为  $(37 \pm 0.5 \text{ } ^\circ\text{C})$ , 搅拌

浆速度为50 rpm。开启溶出仪, 分别取50 mg 蛇床子素原料药和取相当于50 mg 蛇床子素的自乳化释药系统加入到溶出介质中, 分别在0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 150和180 min的预定时间取样, 样品经20 000 rpm条件下离心10 min, 取上清液, 使用HPLC分析方法测定样品中药物含量。

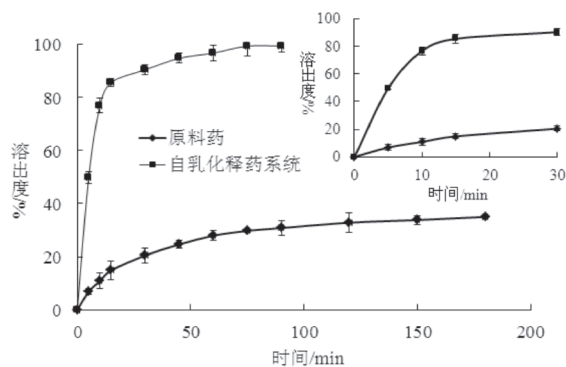


图8 蛇床子素自乳化释药系统和蛇床子素原料药体外溶出曲线 (n=6)

Fig.8 In vitro dissolution curve of osthole self-emulsifying drug delivery system and osthole drug substance (n=6)

溶出曲线研究表明, 蛇床子素原料药在180 min内的溶出度不足40%, 而蛇床子素自微乳化释药系统在45 min内均可达到90%以上, 说明自乳化释药系统显著提高了蛇床子素的溶出速度。

## 3 讨论

自乳化释药系统是由油相、表面活性剂和助表面活性剂构成的各向同性混合物, 在与水性介质接触并在温和的搅拌下会自发形成一种各向同性、透明或半透明、平均粒径在20–500 nm之间的热力学稳定的液体分散体系, 自乳化释药系统在提高水难溶性药物的溶解度, 改善药物的口服生物利用度方面在国内外已得到广泛的研究。对于满足用药要求的自乳化释药系统需要具备以下条件: 药物在自乳化释药系统应有较大的溶解能力, 以降低自乳化释药系统辅料的使用量, 尤其是表面活性剂和助表面活性剂的用量; 油相、表面活性剂和助表面活性剂相容性较好, 能够形成均一、透明、各向同性的溶液; 自乳化释药系统在加水轻轻搅拌后可快速形成澄清、透明, 微乏蓝光的溶液。本研究通过蛇床子素与各个辅料的溶解度实验, 确定蛇床子素自微乳化释药系统处方组成为: Capmul MCM C8作为油相、Tween 20作为表面活性剂, PEG400作为助表面

活性剂,通过伪三元相图试验选择油相,表面活性剂和助表面活性剂的适合组合物,并通过D-最优混合实验设计优化蛇床子素自微乳化释药系统的最优处方组成为: Capmul MCM C8, Tween 20, PEG400占比为: 46.9:29.9:23.2。

#### 参考文献

- [1]郑立卿,张力,董晓华,等.蛇床子素药理作用研究进展[J].神经药理学报,2013,(6):29-35.
- [2]李志强.蛇床子素在神经系统药理作用的研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2012,39(5):479-482.
- [3]李慧.蛇床子素及其衍生物抗肿瘤作用机制研究进展[J].中药药理与临床,2015(3):208-214.
- [4]孙明辉,翟雪珍,斯陆勤,李高,杨祥良.西罗莫司自微乳化释药系统的制备及体内外评价[J].中国药学杂志,2010,45(3):193-198.
- [5]Inugala S, Eedara BB, Sunkavalli S. Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: In vitro and in vivo evaluation [J]. Eur J Pharm Sci. 2015, 74(1): 1-10.
- [6]Jing B, Wang Z, Yang R. Enhanced oral bioavailability of felodipine by novel solid self-microemulsifying tablets [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2016, 42(3): 506-512.
- [7]宋笑丹,唐景玲,邸哲婷,等.金雀异黄素自乳化释药系统的制备及质量评价[J].中国药房,2011,22(47):4441-4443.
- [8]陈鹰,史琼枝,徐享隽,等.多西他赛固体过饱和自乳化释药系统的制备及体外特性[J].中国医院药学杂志,2010,30(24): 2058-2062.
- [9]Dash RN, Mohammed H, Humaira T. Design, optimization and evaluation of glipizide solid self-nanoemulsifying drug delivery for enhanced solubility and dissolution [J]. Saudi Pharm J,2015,23(5):528-450.
- [10]王永辉,房树标,高丽.高效液相色谱法测定蛇床子素微乳中蛇床子素的含量[J].中华中医药杂志,2013,(11): 3426-3428.
- [11]孙明辉,翟雪珍,斯陆勤,李高,杨祥良.西罗莫司自微乳化释药系统的制备及体内外评价[J].中国药学杂志,2010,45(3):193-198.

[责任编辑:王军利]

## Preparation and Quality Evaluation of Osthole Self-emulsifying Drug Delivery System

GUO Qiu-ting, LI Yu, Feng Hua, Wang Fang

( Xianyang Vocational & Technical College, Xianyang 712000,China )

**Abstract:** Objective: To prepare Osthole self-emulsifying drug delivery system and evaluate its quality. Methods: Solubility and pseudo-ternary phase diagram experiment were applied to determining the types and dosage amount of oily phase, surfactant and co-surfactant used in Osthole self-emulsifying drug delivery system. Optimizing the formulation of Osthole self-emulsifying drug delivery system by D-optimal mixture experimental design and preparing Osthole self-emulsifying drug delivery system. The appearance, microscopic morphology, particle size distribution, Zeta potential and dissolution in vitro of Osthole self-emulsifying drug delivery system after dilution with water were evaluated. Results: The formulation of Osthole self-emulsifying drug delivery system consisted of Capmul MCM C8 as the oil phase, Tween 20 as the surfactant, and Polyethylene glycol 400 as the co-surfactant with the optimal ratio of 46.9:29.9:23.2. The Osthole self-emulsifying drug delivery system could rapidly form a clear and transparent blue liquid. The transmission electron microscopy showed that it was round and regular spherical with an average diameter of  $(31.8 \pm 1.6)$  nm and PDI of  $(0.164 \pm 0.014)$ , Zeta potential was  $(-26.1 \pm 1.4)$  mV; The Osthole release rapidly in self-emulsifying drug delivery system and the drug could be completely dissolved within 45 min. Conclusion: The prepared self-emulsifying drug delivery system can significantly improve the Osthole dissolution rate, which is expected to be a new drug delivery system of Osthole.

**Key words:** Osthole, self-emulsifying drug delivery system, D-optimal mixture experimental design