

多潘立酮自乳化颗粒的制备、性质表征和大鼠药动学研究

姚 桃, 金 琛, 曾 媛, 谢向阳, 陈 泽*

中国人民解放军中部战区总医院 药剂科, 湖北 武汉 430070

摘要: 目的 制备多潘立酮自乳化颗粒, 考察其性质表征、在大鼠体内的药动学特征。方法 测定多潘立酮在不同辅料中的溶解度, 结合配伍相容性实验和伪三元相图分析, 确定多潘立酮自乳化释药系统的处方组成和比例, 并以硅酸铝镁为惰性载体, 将多潘立酮自乳化微乳转化为自乳化颗粒。评价了多潘立酮自乳化颗粒自乳化形成微乳的微观形态、粒径分布及其在模拟生理 pH 值介质中的稀释稳定性, 比较了多潘立酮自乳化颗粒剂与多潘立酮颗粒剂的体外溶出率。采用大鼠在体肠灌注实验测定多潘立酮自乳化颗粒的肠吸收动力学参数, 并考察了多潘立酮自乳化颗粒在大鼠体内的药动学特。结果 以 Capmul MCM 为油相、Tween 80 为表面活性剂、Transcutol HP 为助表面活性剂, 按 4 : 3 : 3 的比例制备多潘立酮自乳化释药系统。多潘立酮自乳化颗粒所形成的微乳粒径分布较窄、均匀, 且表面带较高负电荷, 滴形态规整, 多呈球形或类球形, 分散性良好, 在模拟生理 pH 值介质中稳定性良好; 体外溶出结果显示, 多潘立酮自乳化颗粒剂在模拟生理 pH 值介质中可实现药物的快速、完全释放; 在大鼠体肠吸收实验证实, 多潘立酮自乳化颗粒剂对肠道上皮屏障的穿透能力增强, 进而有效促进了药物的跨膜转运。大鼠药动学结果表明, 多潘立酮自乳化颗粒能够显著提高药物口服生物利用度。结论 多潘立酮自乳化颗粒可有效促进药物溶出, 提高肠道吸收, 增加口服生物利用度。

关键词: 多潘立酮自乳化颗粒; 多潘立酮; 粒径分布; 稳定性; 药动学

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2026)05 - 1282 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.05.010

Preparation, characterization and pharmacokinetic study of domperidone self-emulsifying granules

YAO Tiao, JIN Chen, ZENG Yuan, XIE Xiangyang, CHEN Ze

Department of Pharmacy, Chinese People's Liberation Army Central Theater Command General Hospital, Wuhan 430070, China

ABSTRACT: Objective To prepare domperidone self-emulsifying granules, and investigate its physicochemical characteristics and pharmacokinetic properties in rats. **Methods** The solubility of domperidone in various excipients was determined, and the formulation composition and proportions of the domperidone self-emulsifying drug delivery system were established by combining compatibility tests and pseudo-ternary phase diagram analysis. Using magnesium aluminum silicate as an inert carrier, domperidone self-emulsifying granules microemulsion was transformed into self-emulsifying particles. The microscopic morphology, particle size distribution, and dilution stability of the domperidone self-emulsifying particles in simulated physiological pH media were evaluated. The *in vitro* dissolution rates of the domperidone self-emulsifying particles and domperidone particles were compared. Rats were used *in vivo* intestinal perfusion tests to determine the intestinal absorption kinetic parameters of the domperidone self-emulsifying particles, and the pharmacokinetic characteristics of the domperidone self-emulsifying particles in rats were investigated. **Results** Domperidone self-emulsifying drug release system was prepared in a ratio of 4:3:3 using Capmul MCM as the oil phase, Tween 80 as the surfactant, and Transcutol HP as the co-surfactant. The microemulsion formed by domperidone self-emulsifying granules has a narrow and uniform particle size distribution, with a high negative charge on the surface, regular droplet morphology, mostly spherical or quasi spherical, good dispersibility, and good stability in simulated physiological pH media. The *in vitro* dissolution results showed that domperidone self-emulsifying granules can achieve rapid and complete drug release in a simulated physiological pH medium. In the rat intestinal absorption test, it was confirmed that domperidone self-emulsifying granules enhance the penetration ability of the intestinal epithelial

收稿日期: 2025-12-28

基金项目: 湖北省卫生健康科研基金资助 (WJ2021M218)

作者简介: 姚 桃, 男, 药师, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: yaotiao2000@163.com

*通信作者: 陈 泽, 男, 中级, 硕士, 研究方向为医院药学。

barrier, thereby effectively promoting the transmembrane transport of the drug. The pharmacokinetic results of rats showed that domperidone self-emulsifying granules can significantly improve the oral bioavailability of the drug. **Conclusion** Domperidone self-emulsifying granules could effectively promote drug dissolution, enhance intestinal absorption, and increase oral bioavailability.

Key words: domperidone self-emulsifying granules; domperidone; particle size distribution; stability; pharmacokinetics

多潘立酮是一种选择性外周多巴胺 D₂ 受体拮抗剂,临床上主要用于治疗胃轻瘫、恶心、呕吐等症状^[1-2]。多潘立酮属于生物药剂学分类系统(BCS) II类,口服生物利用度较低(空腹为 12%~18%,餐后约为 24%),生物利用度受限主要源于两方面:一是多潘立酮自身极低的水溶性,限制了其在胃肠道中的溶解和吸收^[3];二是存在首过效应,涉及小肠和肝脏中 CYP3A4 酶介导的代谢、P-糖蛋白外排作用的共同影响,形成“酶-转运体双重屏障”^[4]。传统改善难溶性药物溶解度的技术手段如环糊精包合、固体分散体、纳米混悬剂等被认为是颇具前景的解决方案,但在制备工艺复杂性、规模化生产稳定性或体内外相关性等方面仍面临挑战^[5]。自乳化释药系统是由油相、表面活性剂、助表面活性剂组成,在胃肠动力下可自发形成粒径细小(通常小于 300 nm)、分布均匀的油/水型微乳,不仅能显著提高药物的表观溶解度,且形成的微乳可通过肠道淋巴转运,进而绕过肝脏首过效应,显著提高 BCS II 类和 IV 类药物的口服生物利用度^[6]。自乳化释药系统作为一种新型脂质递药系统,在改善难溶性药物口服生物利用度方面展现出明确的应用前景,并已成为当前制剂技术领域的研究热点之一^[7]。基于此,本研究针对多潘立酮的低溶解性和低生物利用度问题,将其开发成自乳化释药系统,并采用适宜的固化工艺将其转化为固态颗粒,以增强制剂的稳定性^[8]。最终通过动物实验,系统评价该制剂的口服生物利用度,为后续的产业化开发和应用研究提供实验依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

SHZ-A 水浴振荡器(常州冠军仪器制造有限公司); Zetasizer Nano ZS90 动态光散射纳米粒度电位仪(英国马尔文公司); JEM-F200 透射式电子显微镜(日本电子株式会社); RCZ-6N 智能药物溶出仪(上海黄海药检仪器有限公司)。

1.2 试药

多潘立酮原料药(华东医药博华制药有限公司,批号 20241110,质量分数 99.6%);多潘立酮颗

粒(商品名 Nauzelin,规格 10 mg,批号 621105A,日本协和发酵麒麟株式会社)。

丙二醇二癸酸酯/辛酸酯(Captex-200P,批号 34868)、单亚油酸甘油酯(Maisine 35-1,批号 18502)、油酰聚氧乙烯甘油酯(Labrafil® M 1944CS,批号 56549)、丙二醇单辛酸酯(Capryol 90,批号 10536)、辛酸/癸酸单二三甘油酯(Capmul MCM,批号 19824)、月桂酸丙二醇酯(Lauroglycol FCC,批号 22985)、辛酸/癸酸甘油三酯(Labrafac CC,批号 56342)、辛酸/癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol,批号 11253)、中链甘油三酯(Labrafac Lipophile WL-1349,批号 17768)、二乙二醇单乙基醚(Transcutol HP,批号 33123)均由嘉法狮贸易有限公司惠赠;聚氧乙烯氢化蓖麻油(Cremophor RH 40,批号 CR4547)、蓖麻油聚氧乙烯醚(Cremophor EL,批号 CE6678)、交联聚维酮(PVPP,批号 44364)均由巴斯夫应用化工有限公司惠赠;聚山梨酯 80(Tween 80,批号 62-20250104)、聚乙二醇 400(PEG 400,批号 105-20251414)均由南京威尔化工有限公司惠赠;硅酸铝镁(Neusilin® US2,批号 2241RX58)由上海昌为医药辅料技术有限公司惠赠;胶体二氧化硅(批号 20250516)由安徽山河药用辅料股份有限公司惠赠;甘露醇(批号 20240910)由青岛明月海藻集团有限公司惠赠。乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

1.3 实验动物

SPF 级 SD 大鼠,平均体质量(200±20)g,雌雄各半,购自湖北中医药大学实验动物中心[实验动物使用许可证号 SYXK(鄂)2023-0067]。实验期间所有动物均饲养在温度为 20~25 °C、相对湿度为 40%~70%的洁净环境中,保持 12 h 光照/12 h 黑暗循环,自由摄食和饮水。

2 方法与结果

2.1 平衡溶解度测定

采用摇瓶法测定多潘立酮在不同油相(Labrafac Lipophile WL-1349、Captex-200P、Lauroglycol 90、Lauroglycol FCC、Capmul MCM、Capryol 90、Labrafac CC、Maisine 35-1)、表面活性剂(Tween 80、Cremophore

EL、Cremophor RH40、Labrafil M 1944 CS、Labrasol)、助表面活性剂(Transcutol HP、PEG 400)中的溶解度^[9]。精密称取各辅料 2.0 g,置于具塞玻璃试管中,向每管中加入过量多潘立酮原料药,涡旋 5 min 使药物均匀分散;随后将试管固定于(37.0±0.5)℃恒温水浴振荡器中,以适宜频率持续振摇 72 h 使药物达到溶解平衡,再于室温下静置平衡 24 h;将混合物转移至离心管中,在 10 000 r/min 条件下离心 10 min;取上清液经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,滤液用流动相稀释至适宜质量浓度,采用高效液相色谱(HPLC)法测定多潘立酮的质量浓度^[10][采用 Diamonsil C₁₈ 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-25 mmol/L 磷酸盐缓冲液-三乙胺(35:65:0.25,用磷酸调节 pH 2.5),检测波长为 285 nm,体积流量为 1.0 mL/min,柱温为 25℃],计算多潘立酮在各辅料中的溶解度,结果见表 1。

表 1 多潘立酮在不同油相、表面活性剂和助表面活性剂中的溶解度($\bar{x} \pm s, n = 3$)

辅料	类别	溶解度/(mg·g ⁻¹)
水	水相	0.020±0.004
pH 1.2 盐酸溶液	水相	0.320±0.030
pH 4.5 醋酸盐缓冲液	水相	0.100±0.010
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	水相	0.030±0.003
Labrafac Lipophile WL-1349	油相	1.100±0.200
Labrafil M 1944 CS	油相	1.400±0.100
Captex-200P	油相	2.700±0.400
Lauroglycol FCC	油相	6.100±0.300
Capmul MCM	油相	40.400±0.900
Capryol 90	油相	5.300±0.500
Labrafac CC	油相	29.300±1.100
Maisine 35-1	油相	9.400±0.700
Labrasol	表面活性剂	15.200±0.500
Cremophore EL	表面活性剂	2.200±0.300
Cremophor RH40	表面活性剂	3.400±0.100
Tween 80	表面活性剂	14.500±0.400
PEG 400	助表面活性剂	0.300±0.100
Transcutol HP	助表面活性剂	291.600±16.400

需选择对药物具有高溶解能力的辅料,以达到制剂在贮存期间无药物析出,维持体系的物理稳定性的目的^[11]。表 1 显示多潘立酮在不同辅料中的溶

解度呈现明显的差异性,即在所选油相中,多潘立酮在 Capmul MCM 中溶解度最高,为(40.400±0.900) mg/g;在表面活性剂中,多潘立酮在 Tween 80、Labrasol 中均具有相似溶解度,分别为(15.200±0.500)、(14.500±0.400) mg/g;在助表面活性剂中,Transcutol HP 对多潘立酮溶解能力最强,溶解度达(291.600±16.400) mg/g。基于上述数据,本研究初步确定以 Capmul MCM 为油相,Labrasol 或 Tween 80 为表面活性剂,Transcutol HP 为助表面活性剂,通过进一步的辅料配伍相容性和伪三元相图确定多潘立酮自乳化释药系统的处方组成。

2.2 配伍相容性

基于乳化性能、透光率两项指标,对多潘立酮自乳化释药系统处方组成进行进一步筛选。将油相(Capmul MCM)、表面活性剂(Labrasol 或 Tween 80)、助表面活性剂(Transcutol HP)分别按质量比 7:2:1、6:2:2、5:3:2、4:3:3 精密称量,置于具塞试管中,涡旋混合 5 min,将所得混合物离心 10 min,观察是否出现相分离。取未分层的混合物 0.5 g,加入纯化水 100 mL,在 100 r/min 条件下磁力搅拌,记录完全乳化的时间,根据表 2 自乳化效果等级标准进行目视评价^[12],并将各组自乳化样品使用紫外-可见分光光度计在 625 nm 波长处测定透光率^[13],结果见表 3。

表 2 自乳化效果等级评价标准

等级	自乳化效果评价标准
I	体系在 1 min 内迅速乳化,形成外观透明、带有淡蓝色乳光的微乳液
II	体系在 1 min 内迅速乳化,形成半透明、呈蓝白色的微乳液
III	体系在 2 min 内乳化,形成亮白色、不透明的乳状液
IV	体系乳化时间超过 2 min,形成暗灰白色、不透明的乳状液,且质地略显油性
V	体系几乎无法乳化,静置后表面出现明显的游离油滴

相容性实验结果表明,由 Capmul MCM(油相)、Tween 80(表面活性剂)、Transcutol HP(助表面活性剂)构成的处方在离心加速试验中,体系未出现相分离现象,表明各组分间相容性良好;该体系分

表 3 相容性实验结果评价

处方	配比	离心 10 min 效果	自乳化效果	透光率/%
Capmul MCM/	7 : 2 : 1	均匀透明、未分层	IV	9.5
Labrasol/	6 : 2 : 2	均匀透明、未分层	IV	10.4
Transcutol HP	5 : 3 : 2	均匀透明、未分层	III	37.5
	4 : 3 : 3	均匀透明、未分层	II	79.3
Capmul MCM/	7 : 2 : 1	均匀透明、未分层	II	84.5
Tween 80/	6 : 2 : 2	均匀透明、未分层	I	98.7
Transcutol HP	5 : 3 : 2	均匀透明、未分层	I	97.4
	4 : 3 : 3	均匀透明、未分层	I	99.2

散于纯化水中时,可迅速形成淡蓝色微乳液,且透光率较高,说明该处方自乳化性能较好。基于上述结果,确定多潘立酮自乳化释药系统的处方组成为:油相为 Capmul MCM,表面活性剂为 Tween 80,助表面活性剂为 Transcutol HP。

2.3 伪三元相图绘制

采用伪三元相图法对多潘立酮自乳化释药系统的处方中油相、表面活性剂、助表面活性剂的配比进行优化^[14]。分别按质量比(K_m) 1 : 3、1 : 2、1 : 1、2 : 1 精密称取表面活性剂 Tween 80 和助表面活性剂 Transcutol HP,置于具塞试管中,涡旋混合 5 min,得到均匀透明的表面活性剂和助表面活性剂的混合物(Smix)。随后,将油相 Capmul MCM 与不同 K_m 值的 Smix 按质量比 9 : 1~1 : 9 进行梯度混合,涡旋 5 min,使其充分混匀。精密称取各混合物 0.5 g,在 100 r/min 磁力搅拌条件下分散于 100 mL 纯化水中,观察并记录其自乳化行为。以形成外观均一、符合 I 级或 II 级标准的微乳,并在 625 nm 波长下测得的透光率大于 90% 作为合格微乳的判据,据此确定各配比下的自乳化区域,利用 Origin 8.0 软件绘制伪三元相图,直观展示自乳化区域,结果见图 1。

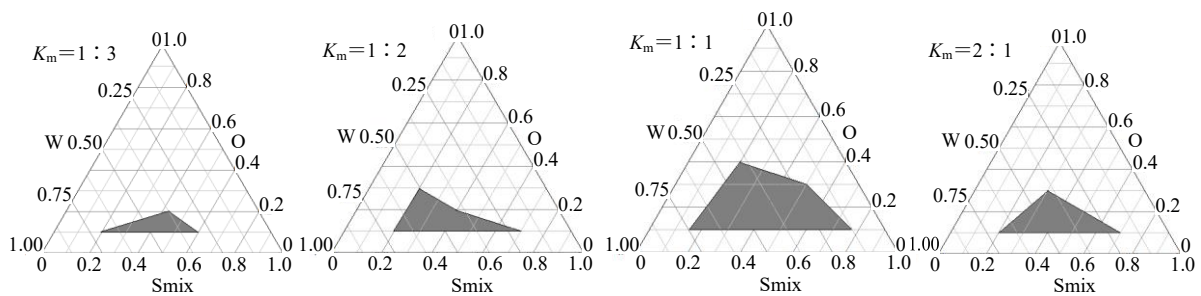


图 1 Smix/油/水构成的伪三元相图

Fig. 1 Pseudo-ternary phase diagram of Smix/oil/water

根据伪三相图实验结果,当 Smix 比例为 1 : 3 时,乳化区域面积最小,Smix 比例为 1 : 2 时,乳化区域面积有所增大,进一步提到表面活性剂比例,即 Smix 比例为 1 : 1 时体系的自乳化区面积域最大。上述现象表明,微乳滴粒径随着表面活性剂 Tween 80 比例增加而显著减小,随着助表面活性剂 Transcutol HP 比例增加而相应增大,该变化主要归因于二者在油/水界面上的不同作用^[15]:表面活性剂能有效降低界面张力,并形成致密的界面膜,从而促进微乳细小化和稳定,而过量助表面活性剂因其较强亲水性可引起界面膜水化膨胀、曲率改变,进而导致微乳合并、粒径增大。当 Smix 比例进一步提高至 2 : 1 时,自乳化区域面积并未继续扩展,反而收窄,这可能是由于过高的表面活性剂比例导致其在油/水界面处的单分子吸附趋于饱和,过量的表

面活性分子在界面发生聚集,形成多层或层状液晶结构,从而降低界面的动态柔性和自乳化效率^[16]。

基于伪三元相图对自乳化区域的系统分析,确定表面活性剂(Tween 80)与助表面活性剂(Transcutol HP)的最佳质量比(Smix)为 1 : 1。最终确定多潘立酮自乳化释药系统处方为:以 Capmul MCM 为油相,Tween 80 为表面活性剂,Transcutol HP 为助表面活性剂,其质量比为 4 : 3 : 3,该处方在保证高载药量的同时,可形成粒径适宜、稳定性良好的微乳。

2.4 多潘立酮自乳化颗粒的制备

采用吸附固化技术制备多潘立酮自乳化颗粒。称取多潘立酮自乳化微乳 50 g 和吸附载体硅酸铝镁(Neusilin® US2) 150 g,通过机械搅拌方式充分混合均匀,制得多潘立酮自乳化固体颗粒中间体,

并通过 30 目筛网进行整粒，备用；按照表 4 处方，采用等量递加法将上述中间体和其他辅料混合均匀，最终将混合颗粒定量分装于铝箔袋中，即得多潘立酮自乳化颗粒剂成品。

表 4 多潘立酮自乳化颗粒的处方组成

Table 4 Formulation composition of DMP-SEDDS granules

处方组成	单位用量/g	批用量/g	作用
多潘立酮自乳化微乳	2.0 (含多潘立酮 10 mg)	400.0	活性成分
甘露醇	0.82	164.0	甜味剂
PVPP	0.15	30.0	崩解剂
胶体二氧化硅	0.03	6.0	助流剂
总质量	3.00	600.0	

2.5 性质表征

2.5.1 粒径分布和 Zeta 电位测定 采用 Zetasizer Nano ZS90 动态光散射纳米粒度电位仪测定多潘立酮自乳化颗粒剂经自乳化形成微乳的粒径分布、多分散指数 (PDI) 和 Zeta 电位。测定前，将多潘立酮自乳化颗粒分散于 100 mL 蒸馏水中，于 100 r/min 条件下磁力搅拌使其充分乳化，静置后取上层溶液用蒸馏水稀释，混匀后静置 5 min，采用动态光散射法于 25 °C、173°检测角下测定粒径和 PDI；采用激光多普勒电泳法测定 Zeta 电位。所有样品均平行测定 3 次。结果显示，所得微乳的平均粒径为 (84.8±1.3) nm，PDI 为 (0.22±0.02)，Zeta 电位为 (-21.1±1.5) mV，见图 2。所形成的微乳粒径分布较窄、均匀，且表面带较高负电荷，有利于保持胶体体系的物理稳定性。

2.5.2 透射电镜测定 使用透射电子显微镜 (TEM) 对多潘立酮自乳化颗粒剂经自乳化形成的微乳进行形貌表征。取适量多潘立酮自乳化颗粒剂分散于 100 mL 蒸馏水中，经 100 r/min 磁力搅拌使充分乳化，静置后吸取上层溶液，滴加至覆盖有碳支持膜的铜网上，室温下使水分自然挥发。待样品干燥后，滴加 0.02 mg/mL 磷钨酸溶液负染色约 60 s，用滤纸吸去多余染液，室温干燥后置于透射电镜下观察，并采集图像，结果见图 3。多潘立酮自乳化所形成的微乳滴形态规整，多呈球形或类球形，分散性良好，粒径大部分在 50~100 nm，较动态光散射法测定的粒径略小，该差异主要源于 TEM 制样过程中水分挥发、负染色处理导致微乳滴表面水合层消失、体积收缩所致^[17]。

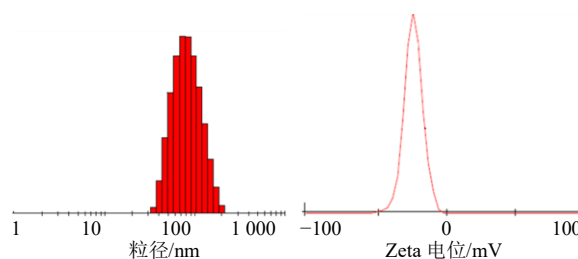


图 2 多潘立酮自乳化颗粒微乳的粒径分布和 Zeta 电位
Fig. 2 Particle size distribution and Zeta potential of microemulsions formed by DMP-SEDDS granules

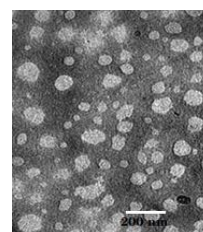


图 3 多潘立酮自乳化颗粒剂微乳的透射电镜照片
Fig. 3 Transmission electron microscopy of DMP-SEDDS granules forming microemulsion

2.6 稀释稳定性评价

为评价多潘立酮自乳化颗粒剂在模拟生理 pH 值环境中的稀释稳定性，在 37 °C 恒温、100 r/min 磁力搅拌条件下，分别取 3.0 g 多潘立酮自乳化颗粒剂加至 100 mL pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 (各 100 mL) 中，使其自发形成微乳。将所得微乳液于室温静置，分别于 0、6、24 h 取样，测定其粒径和 Zeta 电位，结果见表 5。在不同 pH 值介质中，多潘立酮自乳化颗粒剂所形成的微乳在 24 h 内粒径均保持稳定，未出现显著增大或分布变宽；同时 Zeta 电位也维持在较高绝对值水平，未发生明显波动。这表明微乳在模拟生理 pH 值环境中未发生聚集、沉降或相分离，体系具备良好的自乳化效率，为其在胃肠环境中的可靠递药提供了重要依据。

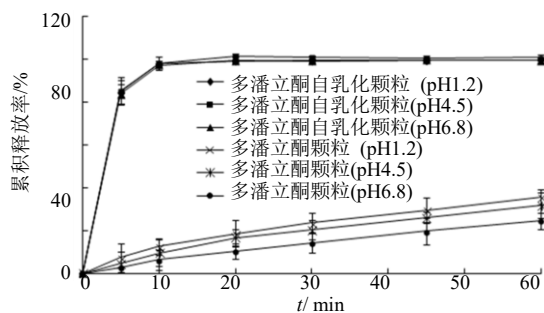
2.7 溶出度测定

体外溶出度测定参照《中国药典》2025 年版通则“0931 溶出度与释放度测定法 (桨法)”进行。分别选用 pH 1.2 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质，介质体积为 500 mL，水浴温度为 (37.0±0.5) °C，搅拌桨转速设为 (50±1) r/min。取 3.0 g 多潘立酮自乳化颗粒剂，平行投入各溶出杯中，启动溶出仪，分别于 5、10、

表 5 多潘立酮自乳化颗粒剂在模拟生理 pH 值介质中的稀释稳定性结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 5 Results of dilution stability of DMP-SEDDSs granules in simulated physiological pH value medium ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

t/h	pH 1.2		pH 4.5		pH 6.8	
	粒径/nm	Zeta/mV	粒径/nm	Zeta/mV	粒径/nm	Zeta/mV
0	83.1 ± 1.6	-19.6 ± 0.4	89.4 ± 1.8	-22.1 ± 1.4	90.6 ± 2.1	-18.8 ± 0.6
6	82.3 ± 0.9	-20.1 ± 1.1	87.2 ± 2.1	-21.7 ± 0.8	87.2 ± 1.5	-19.1 ± 0.5
24	87.2 ± 1.2	-20.5 ± 0.8	94.1 ± 1.9	-22.4 ± 1.2	90.2 ± 1.7	-18.7 ± 0.8

20、30、45、60 min 取样 5 mL (每次取样后及时加入同温同体积空白介质), 样品经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 续滤液经适当稀释后, 采用高效液相色谱法测定多潘立酮的质量浓度^[10], 计算各时间点累积溶出率, 绘制溶出曲线, 见图 4。作为对照, 采用相同方法测定多潘立酮颗粒剂的溶出曲线, 以比较其溶出行为差异。

图 4 多潘立酮自乳化颗粒和多潘立酮颗粒在模拟生理 pH 介质中的溶出曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)Fig. 4 The dissolution profiles of DMP-SEDDSs granules and DMP granules in simulated physiological pH value medium ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

溶出度测定结果表明, 与多潘立酮颗粒剂相比, 多潘立酮自乳化颗粒剂在 pH 1.2、pH 4.5 和 pH 6.8 3 种溶出介质中 10 min 内均可实现药物的快速、完全释放, 累积溶出率接近 100%, 说明其具有优异的自乳化释药特性。相比之下, 多潘立酮颗粒剂的溶出行为呈现明显的 pH 值依赖性, 即在 pH 1.2 和 pH 4.5 介质中溶出相对较高, 在 pH 6.8 介质中溶出显著受限, 但整体释药较缓慢, 在 pH 1.2 介质中 60 min 时累积溶出率仅为 36%, 提示其在胃肠道中难以实现药物有效释放。

2.8 在体肠灌注法测定

取 SD 大鼠, 实验前禁食 24 h (自由饮水), 以 10% 乌拉坦溶液 (0.01 mL/g) 经 ip 麻醉, 固定后沿腹正中中线切开腹腔。结扎胆总管, 于胃下端 1 cm

处至结肠间选取一段肠管, 于肠段两端分别切开一小口, 插入直径 0.3 cm 医用硅胶管并结扎固定。使用 37 $^{\circ}\text{C}$ 生理盐水轻柔冲洗肠腔内容物, 随后注入空气排除残留液体。将该肠段两端导管连接至蠕动泵硅胶管, 形成闭合循环回路。取多潘立酮自乳化颗粒剂 3.0 g 和酚红 5 mg, 分别溶于 100 mL、37 $^{\circ}\text{C}$ 的 Krebs-Ringer 缓冲液中, 分散制成微乳供试液, 其中多潘立酮质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 酚红质量浓度为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中待用。将蠕动泵硅胶管一端和胃段导管一端浸入供试液, 启动蠕动泵, 调节流速为 2.5 mL/min。待肠段充满供试液后开始计时, 分别于 0、0.25、0.50、0.75、1.00、1.50、2.00、3.00、4.00 h 取样 5 mL (同时补加等温、等体积含酚红 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 Krebs-Ringer 缓冲液)。样品经 0.45 μm 滤膜滤过, 续滤液适当稀释后, 采用 HPLC 法测定多潘立酮的质量浓度^[10], 紫外分光光度法于 550 nm 波长处测定酚红质量浓度。实验结束后剪取肠段, 测量其长度和内径, 计算肠段内表面积 (S)。通过酚红质量浓度变化校正供试液体积, 以 0 h 多潘立酮总量与 4 h 多潘立酮剩余药量之差计算药物表观吸收率 (P)。根据各时间点多潘立酮质量浓度和对应的供试液体积计算多潘立酮剩余药量 (X), 以 $\ln X$ 对时间 (t) 进行线性回归, 所得斜率即为吸收速率常数 (K_a)。根据相关公式 $P_{\text{app}} = K_a / (S \times 3600)$ 计算表观渗透系数 (P_{app})。多潘立酮自乳化颗粒的 P 、 K_a 、 P_{app} 值分别为 (37.8 ± 5.6) %、(0.25 ± 0.05) h^{-1} 、(4.36 ± 0.15) × 10⁻⁶ cm/s。另设对照, 取多潘立酮颗粒剂 1.0 g 和酚红 5 mg, 重复上述在体肠灌注实验, 计算相应的 P 、 K_a 、 P_{app} 值, 分别为 (5.4 ± 2.7) %、(0.02 ± 0.01) h^{-1} 、(0.36 ± 0.08) × 10⁻⁶ cm/s。结果显示, 与多潘立酮颗粒剂相比较, 多潘立酮自乳化颗粒剂使药物的 K_a 显著增大, 同时 P_{app} 明显提高, 表明其对肠道上皮屏障的穿透能力增强, 进而有效促进了药物的跨膜转运。

2.9 药动学测定

为评价多潘立酮自乳化颗粒剂的口服生物利用度，本研究采用 12 只 SD 大鼠，随机分为两组，所有动物于实验前禁食 12 h（自由饮水）。A 组 ig 多潘立酮自乳化颗粒剂，B 组 ig 多潘立酮颗粒剂作为对照，剂量均为 20 mg/kg，于给药前（0h）及给药后 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、12.0 h，经大鼠眼眶后静脉丛采集血样 0.3~0.5 mL，血样收集于肝素钠抗凝管中，立即以 4 000 r/min 离心 15 min 分离血浆，并于 -80 °C 下冷冻保存，待后续分析。将冷冻保存的血浆样品于室温下缓慢解冻后，精密移取 100 μL 置于离心管中，依次加入普萘洛尔（内标）的甲醇溶液 100 μL、0.1 mol/L 氢氧化钠溶液 100 μL，涡旋混合 5 min；再加入二氯甲烷 3 mL 进行液液萃取，涡旋混合 5 min 后，于 10 000 r/min 离心 10 min，定量移取上清液至尖底离心管中，在 40 °C 水浴下用温和氮气流吹干，残留物用流动相 100 μL 复溶，涡旋 5 min 后，以 10 000 r/min 离心 10 min，取上清液 20 μL，采用 HPLC 法检测^[10]。

经验证，该方法在 0.1~20.0 μg/mL 线性关系良好 ($R^2=0.9967$)；日内、日间精密度 (RSD 值) 均小于 15% ($n=6$)；提取回收率在 85%~115%，RSD 小于 15% ($n=6$)；多潘立酮的定量限 (LOQ)、检测限 (LOD) 分别为 0.04、0.02 μg/mL (信噪比 S/N=10、3)。

采用 WinNonlin 软件对药动学参数进行模型拟合和估算，结果见表 6，血药浓度 - 时间曲线见图 5。结果显示，多潘立酮自乳化颗粒剂的 AUC_{0-12h} 、 C_{max} 均高于多潘立酮颗粒剂的对应值，相对生物利用度约为多潘立酮颗粒剂的 1.9 倍，说明多潘立酮自乳化颗粒剂能够显著提高药物口服生物利用度。

表 6 多潘立酮自乳化颗粒剂经 ig 大鼠的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 6 Pharmacokinetic parameters of DMP-SEDDS granules after oral administration in rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)			
参数	单位	多潘立酮颗粒	多潘立酮自乳化颗粒
$t_{1/2}$	h	2.6 ± 0.5	2.9 ± 0.3
t_{max}	h	2.2 ± 0.4	1.3 ± 0.6
C_{max}	μg·mL ⁻¹	2.1 ± 0.8	5.9 ± 0.6
AUC_{0-12h}	μg·mL ⁻¹ ·h	6.6 ± 1.4	12.3 ± 2.1
相对生物利用度	%		186.4

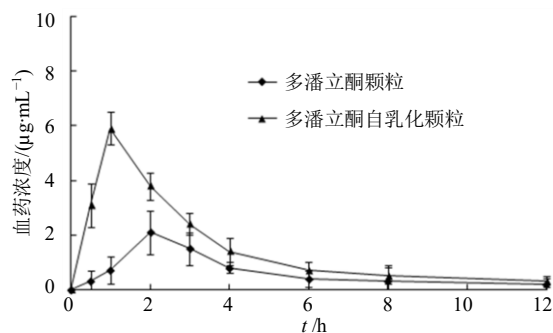


图 5 血药浓度-时间曲线图 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 5 Mean plasma concentration-time curves ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3 讨论

本研究通过测定多潘立酮在多种油相、表面活性剂、助表面活性剂中的表观溶解度，并结合辅料间相容性考察结果，初步筛选出多潘立酮自乳化的处方组成范围，进一步通过绘制伪三元相图对微乳形成区域进行优化，最终确定多潘立酮自乳化的最优处方为：以 Capmul MCM 为油相，Tween 80 为表面活性剂，Transcutol HP 为助表面活性剂，三者质量比为 4 : 3 : 3。

液态自乳化给药系统可经由多种技术转化为固体形态，常见方法包括喷雾干燥、固体载体吸附、热熔挤出、熔融制粒、超临界流体技术等。其中固体载体吸附法因其工艺周期较短、操作简便，且所得固体颗粒易于与适宜辅料混合后进行胶囊充填或压片已成为固化自乳化给药系统的常用工艺之一。基于上述优势，本研究采用固体载体吸附技术对多潘立酮自乳化进行固化处理。

多潘立酮自乳化颗粒剂口服生物利用度的显著增强可归因于多种作用机制。首先，该制剂在胃肠道内形成的微乳可能通过淋巴转运途径吸收，从而避免了肝脏的首过效应^[18]；其次，药物以分子状态溶解在微乳中，其微小尺寸微乳为药物吸收提供了巨大的界面表面积^[19]；再者，处方中所含表面活性剂 (Tween 80) 可通过与肠上皮细胞膜相互作用，可逆地改变细胞间紧密连接的通透性或扰乱脂质双分子层结构，从而增强了肠道黏膜对多潘立酮的渗透性^[20]。

综上所述，采用自乳化颗粒给药策略是一种极具前景的方法，能够通过促进药物吸收、实现快速起效，从而显著提高多潘立酮的口服生物利用度。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Barkho A, Elhusein B, Gajebasia N. A rare case of antidepressant discontinuation syndrome triggered by domperidone: Clinical insights and literature review [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2025, 13: 2050313X251342973.
- [2] 兰志新, 林秀山. 多潘立酮的临床药理及应用 [J]. *医疗装备*, 2016, 29(17): 203-204.
- [3] 颜利, 王树玉, 张吉梅, 等. 多潘立酮纳米混悬剂的制备及质量评价 [J]. *广东药科大学学报*, 2025, 41(3): 29-35.
- [4] Vij M, Dand N, Kumar L, *et al.* Optimization of a greener-approach for the synthesis of cyclodextrin-based nanosponges for the solubility enhancement of domperidone, a BCS class II drug [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2023, 16(4): 567.
- [5] Xie B, Liu Y, Li X, *et al.* Solubilization techniques used for poorly water-soluble drugs [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(11): 4683-4716.
- [6] Ruiz P S L, Serafini M R, Alves I A, *et al.* Recent progress in self-emulsifying drug delivery systems: A systematic patent review (2011-2020) [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2022, 39(2): 1-77.
- [7] Laffleur F, Millotti G, Lagast J. An overview of oral bioavailability enhancement through self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2025, 22(5): 659-671.
- [8] Baek K, Jin S G. Solidification materials and technology for solid self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2025, 18(10): 1550.
- [9] 万俊芳. 利格列汀自乳化释药系统的制备与大鼠体内药动学研究 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2022, 39(10): 1183-1188.
- [10] Athukuri B L, Neerati P. Enhanced oral bioavailability of domperidone with piperine in male wistar rats: Involvement of CYP3A1 and P-gp inhibition [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2017, 20: 28-37.
- [11] Uttreja P, Karnik I, Youssef A A A, *et al.* Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): Transition from liquid to solid-A comprehensive review of formulation, characterization, applications, and future trends [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(1): 63.
- [12] 徐俊琳, 胡华, 郭振, 等. 卡维地洛自乳化释药系统的制备及细胞转运研究 [J]. *中国药师*, 2022, 25(6): 1012-1016.
- [13] Sharma S, Kanugo A, Kaur T, *et al.* Formulation and characterization of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of sertraline hydrochloride [J]. *Recent Pat Nanotechnol*, 2023, 18(1): 3-16.
- [14] 曹桑博, 王敏, 谢鹏. 阿立哌唑自乳化释药系统的制备与质量评价 [J]. *药物评价研究* [J]. 2023, 46(3): 571-577.
- [15] Silva I R, Souza M A C E, Machado R R, *et al.* Enhancing oral bioavailability of an antifungal thiazolyhydrazone derivative: Development and characterization of a self-emulsifying drug delivery system [J]. *Int J Pharm*, 2024, 655: 124011.
- [16] Gao S, Chen J, Peng W, *et al.* The preparation and relative bioavailability of an artemisin in self-emulsifying drug delivery system [J]. *Drug Deliv*, 2023, 30(1): 2168794.
- [17] Filippov S K, Khusnutdinov R, Murmiliuk A, *et al.* Dynamic light scattering and transmission electron microscopy in drug delivery: A roadmap for correct characterization of nanoparticles and interpretation of results [J]. *Mater Horiz*, 2023, 10(12): 5354-5370.
- [18] Zhu Y, Ye J, Zhang Q. Self-emulsifying drug delivery system improve oral bioavailability: Role of excipients and physico-chemical characterization [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2020, 8(4): 290-301.
- [19] Lee D R, Ho M J, Jung H J, *et al.* Enhanced dissolution and oral absorption of tacrolimus by supersaturable self-emulsifying drug delivery system [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 1109-1117.
- [20] Yeom D W, Chae B R, Kim J H, *et al.* Solid formulation of a supersaturable self-microemulsifying drug delivery system for valsartan with improved dissolution and bioavailability [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94297-94316.

【责任编辑 解学星】