

阿立哌唑自乳化释药系统的制备与质量评价

曹桑博¹, 王敏^{2*}, 谢鹏¹

1. 唐山市协和医院 药剂科, 河北 唐山 063000

2. 唐山职业技术学院, 河北 唐山 063000

摘要: 目的 制备阿立哌唑自乳化释药系统(ARP-SEDDSs)以提高药物的口服生物利用度。方法 HPLC法检测ARP在不同的油、表面活性剂和助表面活性剂中的溶解度,根据溶解度确定处方组成;采用伪三元相图筛选SEDDSs的处方比例;通过动态光散射、透射电镜、稀释稳定性和体外溶出对ARP-SEDDSs进行表征;大鼠分别ig给予自制ARP-SEDDSs和ARP混悬液(20 mg·kg⁻¹)后,HPLC法进行药动学研究,考察大鼠ig ARP-SEDDSs的生物利用度。结果 以油酸作为油相,以聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯和异丙醇作为表面活性剂和助表面活性剂,优化得到ARP-SEDDSs处方为油酸-聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯-异丙醇为2.0:5.6:2.4,载药量为10 mg·g⁻¹;ARP-SEDDSs经水稀释后可快速形成微乳,在透射电镜下可观察到微乳呈类球形,经动态光散射仪检测其平均粒径为(54.6±2.3) nm,聚合物分散性指数(PDI)为0.201±0.011,Zeta电位(-13.5±0.4) mV;ARP-SEDDSs在pH 6.8磷酸盐缓冲液中10 min的药物溶出度接近100%,远高于阿立哌唑口崩片(约10%)。大鼠体内药动学研究表明,与ARP混悬液相比,ARP-SEDDSs相对生物利用度为248.8%。结论 将ARP制备成自乳化释药系统,有助于药物快速溶出,显著提高了ARP的口服生物利用度。

关键词: 阿立哌唑;自乳化释药系统;生物利用度;伪三元相图;溶出度

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)03-0571-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.03.014

Preparation and quality evaluation of aripiprazole self-emulsifying drug delivery systems

CAO Sangbo¹, WANG Min², XIE Peng¹

1. Department of Pharmacy, Tangshan Union Hospital, Tangshan 063000, China

2. Tangshan Vocation & Technical College, Tangshan 063000, China

Abstract: Objective To prepare aripiprazole self-emulsifying drug delivery systems (ARP-SEDDSs) and improve the oral bioavailability in rats. **Methods** The solubility of ARP in different oils, surfactants and cosurfactants was determined by high performance liquid chromatography (HPLC). Pseudo-ternary phase diagram was used to screen the prescription proportion of SEDDSs. ARP-SEDDSs were characterized by dynamic light scattering, transmission electron microscopy, dilution stability and *in vitro* dissolution. After rats were administrated with self-made ARP-SEDDS and ARP suspension (20 mg·kg⁻¹), the pharmacokinetics was studied by HPLC to investigate the bioavailability of rat ig ARP-SEDDS. **Results** The oleic acid was chosen as the oil phase. Meanwhile, polyoxyl 15 hydroxystearate and isopropanol were chosen as the surfactants and co-surfactants, respectively. The optimized condition was oleic acid : polyethylene glycol 15-hydroxystearate : isopropanol = 2.0:5.6:2.4 in mass ratio with drug loading of 10 mg·g⁻¹. ARP-SEDDSs could quickly form microemulsions after being diluted with water, and the microemulsions could be observed to be spherical under transmission electron microscopy. The average particle size was (54.6±2.3) nm, polymer dispersibility index (PDI) was (0.201±0.011), and the Zeta potential was (-13.5±0.4) mV by dynamic light scattering. The dissolution level of ARP-SEDDSs was nearly 100% after 10 min in pH 6.8 phosphate buffer which was higher than that of aripiprazole orally disintegrating tablets (approximately 10%). The *in vivo* pharmacokinetic studies in rats showed that ARP-SEDDSs significantly improved bioavailability compared with aripiprazole suspensions (the relative bioavailability was 248.8%). **Conclusion** In this study, aripiprazole was prepared into self-emulsifying drug delivery systems, which was helpful for the rapid

收稿日期: 2022-09-05

第一作者: 曹桑博,研究方向为药学。E-mail: Yinqiangfeng@126.com

*通信作者: 王敏 E-mail: xiecdr@163.com

dissolution of the drug and significantly improved the oral bioavailability of the drug.

Key words: aripiprazole; self-emulsifying drug delivery systems; bioavailability; pseudo-ternary phase diagram; dissolution

阿立哌唑(ARP)作为第一个5-羟色胺/多巴胺系统的稳定剂,临床上主要用于治疗精神分裂症、躁狂症和双相情感障碍^[1]。ARP为生物药剂学分类系统(BCS)II类药物,几乎不溶于水($0.01 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[2],不利于药物口服吸收^[3],影响了药物的临床治疗效果。自乳化释药系统(SEDDSs)是由油、表面活性剂、助表面活性剂和药物组成的各相同性混合物,可在胃肠道中自发形成具有极大比表面积的水包油(O/W)型微乳^[4],可提高难溶性药物在胃肠道中的溶解度和膜通透性,在改善难溶性药物的口服生物利用度方面受到广泛关注^[5]。为此,本研究将ARP制备成SEDDSs,并通过大鼠体内药动学研究评估其口服生物利用度。

1 材料

1.1 主要仪器

DF-101S集热式恒温磁力加热搅拌器、水油浴恒温磁力搅拌器(常州隆和仪器制造有限公司);Malvern Zetasizer Nano ZS90动态光散射仪(英国马尔文公司);Optima XPN-80超速离心机(美国贝克曼库尔特有限公司);JEM-1400 120 kV透射电子显微镜(日本电子株式会社);RT600手动取样溶出仪(深圳市锐拓仪器设备有限公司)。

1.2 试药及主要试剂

ARP(重庆凯林制药有限公司,药用级,批号210619,质量分数99.6%);阿立哌唑口崩片(中国大冢制药有限公司,批号2519974);聚氧乙烯-35蓖麻油、蓖麻油、聚山梨酯80、聚山梨酯20、聚乙二醇400(南京威尔药业集团股份有限公司);醋酸乙酯(江西阿尔法高科药业有限公司);肉豆蔻酸异丙酯(上海阿拉丁生化科技股份有限公司);油酸(天津信诚康达药业有限公司);中链三酰甘油、单亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯、丙二醇单辛酸酯(嘉法狮贸易有限公司);油酸乙酯(国药集团化学试剂公司);三乙酸甘油酯(江苏东南纳米材料有限公司);聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯(巴斯夫有限公司);乙二醇单乙基醚(德国沙索化学有限公司);异丙醇(江西阿尔法高科药业有限公司);甘油(湖北葛店人福药用辅料有限责任公司);甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

1.3 实验动物

SPF级SD大鼠12只,体质量(220 ± 20)g,1.5~

2.0月龄,雌雄各半,购于北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物生产许可证号SCXK(京)2012-0001,动物实验通过国家药物安全评价监测中心实验动物福利伦理委员会审批(批准文号IACUC-2016-067)。

2 方法与结果

2.1 饱和溶解度测定

取不同的油(蓖麻油、醋酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸、中链三酰甘油、油酸乙酯、三乙酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、单亚油酸甘油酯、辛酸/癸酸甘油酯、丙二醇单辛酸酯)、表面活性剂(聚氧乙烯-35蓖麻油、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚山梨酯80、聚山梨酯20、聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯)和助表面活性剂(聚乙二醇400、乙二醇单乙基醚、异丙醇、甘油)各1g,分别加入到带有编号的具塞玻璃试管中,再分别取过量的ARP添加到上述试管中,涡旋混合,使药物充分分散,将试管固定到水浴摇床中,37℃下持续振荡48h,经5000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10min,取上清液经0.45 μm 滤膜滤过,用甲醇稀释滤液至一定倍数,通过HPLC法测定样品中的ARP含量^[6],计算药物在各辅料中的溶解度。

测定药物在不同油、表面活性剂和助表面活性剂的溶解度是筛选SMEDDS处方组成的关键步骤^[7]。结果(表1)显示,ARP在所筛选多数油中溶解度均不高,但在油酸中表现出最高的溶解度,达到了(56.76 ± 0.34) $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$,因此选择油酸作为油相;ARP在表面活性剂聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯和助表面活性剂异丙醇中表现出最高的溶解度,分别为(22.57 ± 0.21) $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 和(16.20 ± 0.07) $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$,因此选择聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯作为表面活性剂,异丙醇作为助表面活性剂。

2.2 ARP-SEDDSs处方研究

2.2.1 伪三元相图的绘制 伪三元相图已成为广泛用于筛选SEDDSs的处方比例的一种有效方法^[8]。分别按照表面活性剂和助表面活性剂的质量比(K_m)为9:1、8:2、7:3、6:4和5:5配制成表面活性剂混合物(S_{mix}),再按照0:10、0.5:9.5、1:9、1.5:8.5、2:8、2.5:7.5、3:7、3.5:6.5、4:6、4.5:5.5和5:5称取油相与 S_{mix} (总质量为2g),混合均匀,制备成不同质量配比的SEDDSs;将上述SEDDSs在50 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 磁力搅拌速度下,用37℃蒸馏水进行滴定,当混合物突

表1 ARP在不同油脂辅料中的饱和溶解度结果($\bar{x}\pm s, n=3$)
Table 1 Saturated solubility results of aripiprazole in different oil excipients ($\bar{x}\pm s, n=3$)

种类	辅料名称	溶解度/(mg·g ⁻¹)	
油	蓖麻油	2.46±0.05	
	醋酸乙酯	3.63±0.03	
	肉豆蔻酸异丙酯	2.78±0.07	
	油酸	56.76±0.34	
	中链三酰甘油	1.85±0.02	
	油酸乙酯	13.67±0.17	
	三乙酸甘油酯	6.45±0.06	
	单亚油酸甘油酯	25.63±0.05	
	辛酸/癸酸甘油酯	7.56±0.03	
	丙二醇单辛酸酯	4.73±0.02	
	表面活性剂	聚氧乙烯-35蓖麻油	9.52±0.05
		聚氧乙烯氢化蓖麻油	12.46±0.08
		聚山梨酯80	8.47±0.03
聚山梨酯20		7.48±0.02	
助表面活性剂	聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯	22.57±0.21	
	聚乙二醇400	6.52±0.01	
	乙二醇单乙基醚	4.34±0.03	
	异丙醇	16.20±0.07	
	甘油	3.46±0.04	

然从透明、半透明或淡蓝色液体变为混浊或乳白色液体时,记录加水量;采用Origin 8.0软件绘制伪三元相图,通过比较不同的伪三元相图,选择了最佳 K_m 。

伪三元相图(图1)中黑色区域表示SEDDSs在该比例条件下能够自乳化形成微乳液,且黑色区域面积越大乳化性能越好^[9]。在所筛选的 K_m 为7:3时,自乳化形成的微乳的黑色区域面积最大,说明在该区域内可以获得透明且稳定的微乳液。

2.2.2 ARP-SEDDSs 处方优化 称取聚乙二醇15-羟基硬脂酸酯和异丙醇按照7:3的质量比混合,再根据图1伪三元相图中 $K_m=7:3$ 的黑色区域选择油酸与 S_{mix} 按照2:8的质量比制备成空白SEDDSs;称取一定量的ARP加入到空白SEDDSs中,搅拌均匀,然后以12 000 r·min⁻¹离心20 min,取上清液,即得到不同载药量的ARP-SEDDSs。取上述样品在50 r·min⁻¹磁力搅拌速度下,加入37 °C蒸馏水,自乳化形成微乳,根据表2进行自乳化效果评价^[10],并测定粒径,结果见表3。

实验结果显示,随着处方F1~F6的载药量逐渐增加,其自乳化形成的微乳粒径呈现逐渐增大趋势。为了尽量增加SEDDSs的载药量,同时要求形成的微乳粒径较小,有利于胃肠道吸收^[11],本研究

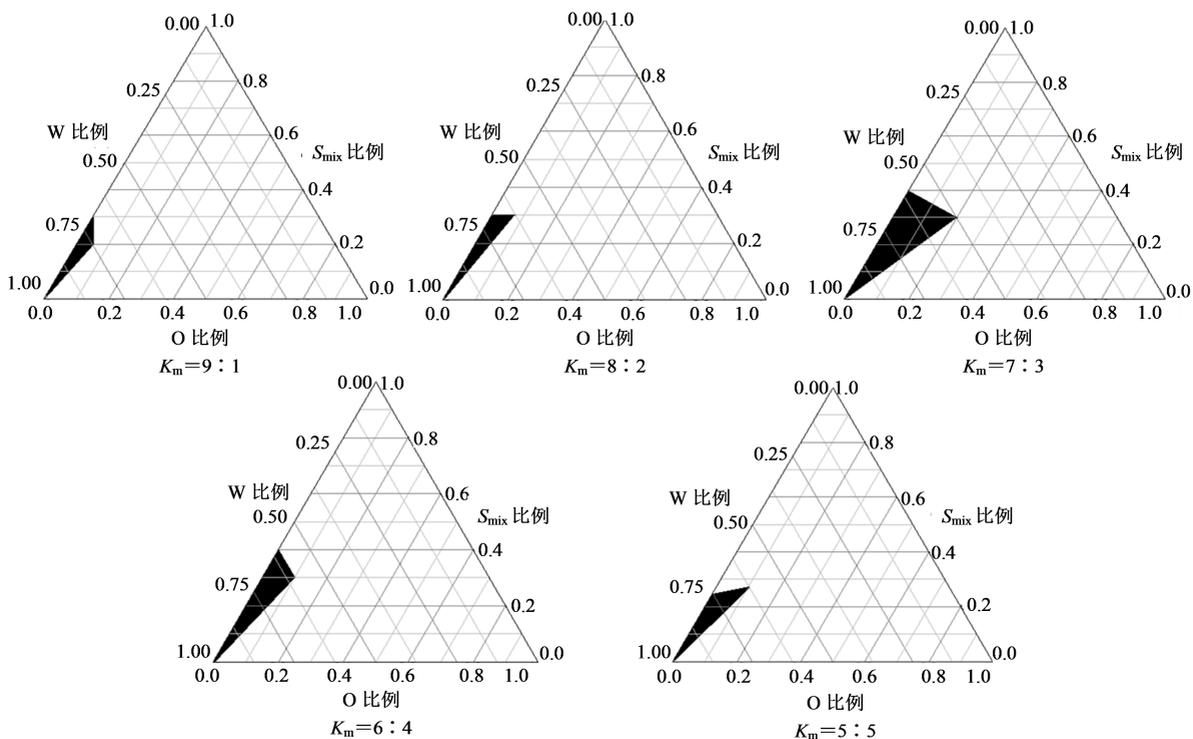


图1 油/混合表面活性剂/水构成的伪三元相图
Fig. 1 Pseudo ternary phase diagram of oil/mixed surfactant/water

表2 自乳化评价标准

Table 2 Grading results of self-microemulsification efficiency

级别	外观	自乳化时间
I	略带乳光透明状溶液	<1 min
II	蓝白色半透明状溶液	<2 min
III	白色乳状液	1~3 min
IV	漂浮微量小油滴,灰白色乳状液	>3 min
V	表面漂浮大油滴	>3 min

表3 载药 SEDDSs 的处方优化

Table 3 Optimization of drug-loaded SEDDSs

处方	油相/g	S_{mix} /g	载药量/ ($mg \cdot g^{-1}$)	自乳化 级别	粒径/nm
F1	0.2	0.8	5	I	36.2±2.3
F2	0.2	0.8	10	I	58.3±3.4
F3	0.2	0.8	20	I	189.6±4.7
F4	0.2	0.8	30	II	673.1±6.9
F5	0.2	0.8	35	II	1 079.8±12.6
F6	0.2	0.8	40	III	—

确定 SEDDSs 的载药量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

2.3 ARP-SEDDSs 制备

称取聚乙二醇 15-羟基硬脂酸酯 5.6 g 和异丙醇 2.4 g 涡旋混合均匀(质量比为 7:3)制备 S_{mix} , 再称取油酸 2 g 加入到 S_{mix} 中, 磁力搅拌, 混合均匀; 加入 ARP 100 mg 继续搅拌约 30 min, 药物完全溶解, 即得到 ARP-SEDDSs。

2.4 表征

2.4.1 粒度分布和 Zeta 电位测定 取 ARP-SEDDSs 1 g 加入蒸馏水 20 mL (37 °C), 轻轻搅拌形成微乳溶液, 取上述溶液加入到聚苯乙烯样品池中, 在 25 °C 条件下用 Malvern Zetasizer Nano ZS90 动态光散射仪测定粒径、聚合物分散性指数(PDI)和 Zeta 电位。ARP-SEDDSs 形成的微乳粒径为 $(54.6 \pm 2.3) \text{ nm}$, PDI 为 (0.201 ± 0.011) , Zeta 电位为 $(-13.5 \pm 0.4) \text{ mV}$ 。

2.4.2 透射电镜分析 取 ARP-SEDDSs 1 g 加入蒸馏水 20 mL (37 °C), 轻轻搅拌形成微乳溶液, 取 1 滴微乳样品滴加到涂有 Formvar 层的铜网格上, 再滴加 1 滴 2% 磷钨酸, 负染 5 min, 用滤纸在边缘吸去多余液体, 自然风干, 在透射电镜下观察微乳的表面形貌和结构, 并拍摄照片。透射电镜观察结果(图 2)显示, ARP-SEDDSs 形成的微乳近似于球形, 分布均匀, 分散良好, 无明显聚集现象。此外, 透射电镜下观测到的微乳粒径大部分为 20~100 nm, 这与

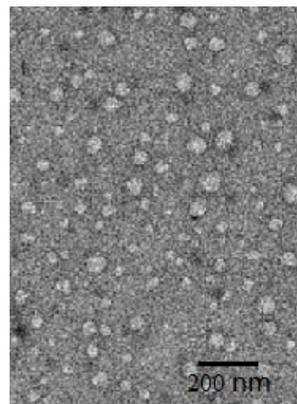


图2 ARP-SEDDSs形成的微乳的透射电镜照片

Fig. 2 Transmission electron microscopy of microemulsion formed by ARP-SEDDSs

动态光散射仪测定的粒径结果相似。

2.5 稀释稳定性研究

量取 3 份 ARP-SEDDSs, 分别按照质量比为 1:50、1:100 和 1:200 加入 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 (37 °C), 并在 $50 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 磁力搅拌速度下自乳化形成微乳, 将微乳液放置在 37 °C 下考察 24 h, 观察是否有相分离或药物析出沉淀现象, 并测定微乳的粒径分布, 考察 ARP-SEDDSs 稀释稳定性^[12]。

稀释稳定性研究结果显示(表 4), ARP-SEDDSs 经不同 pH 值溶液稀释不同倍数后, 在 24 h 内均未出现相分离或药物析出沉淀现象, 其粒径均未发生显著变化, 说明不同 pH 介质溶液及稀释倍数对 ARP-SEDDSs 自微乳液的稳定性无显著影响, 不会改变微乳液的粒径和结构。

2.6 体外溶出研究

使用转篮法比较 ARP-SEDDSs 和阿立哌唑口崩片(ARP 均为 10 mg)的体外溶出速率^[13]。溶出介质为 pH 6.8 磷酸盐缓冲液, 体积为 500 mL, 温度为 $(37.0 \pm$

表4 ARP-SEDDSs 稀释稳定性结果($\bar{x} \pm s, n=3$)Table 4 Dilution study of optimized ARP-SEDDSs ($\bar{x} \pm s, n=3$)

稀释倍数	时间点	粒径/nm		
		pH1.2 盐酸溶液	pH4.5 醋酸盐缓冲液	pH6.8 磷酸盐缓冲液
1:50	初始	54.6±2.4	49.3±2.3	58.3±2.1
		54.3±2.6	52.6±1.7	55.2±3.0
		55.1±3.1	53.3±2.4	56.6±2.4
1:50	24 h	53.8±2.5	54.4±3.1	55.0±2.0
		54.7±2.1	55.5±2.5	55.7±2.6
		53.4±2.2	56.2±3.3	56.2±2.3

0.5)°C, 浆转速为 100 r·min⁻¹。将 ARP-SEDDSs 添加到“0”号明胶胶囊中, 再将胶囊固定在沉降篮中, 启动溶出仪, 分别在 5、10、20、30、45、60 min 后取出溶出介质 5 mL, 使用孔径为 0.2 μm 滤膜滤过, 滤过后的溶液以 10 000 r·min⁻¹ 的转速离心 15 min, 收集上清液, HPLC 法检测药物含量^[6]; 同样操作, 将阿立哌唑口崩片固定在沉降篮中, 定时取样, 检测药物含量, 计算药物溶出度, 结果见表 5。

表 5 ARP-SEDDSs 和阿立哌唑口崩片在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的体外溶出度 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 5 *In vitro* dissolution of ARP-SEDDSs and aripiprazole orally disintegrating tablets in pH 6.8 phosphate buffer solution ($\bar{x} \pm s, n=6$)

t/min	溶出度/%	
	阿立哌唑口崩片	ARP-SEDDSs
5	5.1±1.3	92.1±1.2
10	9.1±1.4	99.6±1.7
20	18.4±2.1	99.2±1.9
30	28.1±1.3	98.5±0.7
45	34.2±0.9	99.7±2.5
60	49.3±1.0	99.5±2.8

阿立哌唑口崩片在 10 min 时药物溶出低于 10%, 60 min 时药物溶出为 50% 左右, 而 ARP-SEDDSs 在 5 min 时的药物溶出度达到 90%, 10 min 时药物已完全溶出; 与阿立哌唑口崩片相比, ARP-SEDDSs 中的药物溶出度显著提高。

2.7 加速稳定性研究

将 ARP-SEDDSs 放置在西林瓶中, 轧盖密封, 在 40 °C 条件下存放 3 个月, 观察其外观、自乳化效果, 并测定微乳的粒径分布, 考察其稳定性, 结果见表 6。

表 6 加速稳定性实验结果

Table 6 Results of accelerated stability

存放时间/月	外观	自乳化级别	粒径分布/nm
0	无色澄明液体	I	55.1±2.3
1	无色澄明液体	I	53.3±2.2
2	无色澄明液体	I	51.3±2.0
3	无色澄明液体	I	57.9±1.6

ARP-SEDDSs 在 40 °C 条件下存放 3 个月后, 其外观呈透明均匀的油状液体, 没有分层和药物沉淀析出, 自乳化时间均较短, 形成的微乳粒径分布没有显著变化, 说明 ARP-SEDDSs 在 40 °C 条件下存

放 3 个月内稳定性良好。

2.8 药动学研究

取 SD 大鼠 12 只, 体质量 (220±20)g, 雌雄各半, 实验前禁食 12 h, 将大鼠随机分为 ARP-SEDDSs 组、ARP 混悬液组, ARP-SEDDSs 组大鼠经喂食针 ig 给予自制 ARP-SEDDSs, ARP 混悬液组大鼠经喂食针 ig 给予 ARP 混悬液 (以 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液分散), 给药剂量均为 20 mg·kg⁻¹^[14], 给药后 4 h 自由饮水。在给药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12 h 从大鼠眼眶静脉丛取血 0.5 mL, 经 5 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分离上层血浆, 于 -20 °C 的冰箱中保存。取血浆样品 100 μL, 加入地西洋 (质量浓度为 5 μg·mL⁻¹) 10 μL 作为内标溶液, 涡旋混合, 再将二氯甲烷与醋酸乙酯 1 mL 加入到血浆样品中, 涡旋混合 2 min, 并以 10 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 收集有机相, 在氮气流下将有机相挥干, 将干燥后的残渣加入 50 μL 流动相, 涡旋 3 min, 重新溶解, 以 10 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液 20 μL 进 HPLC 系统检测药物含量^[15], 使用 DAS 2.0 药动学软件拟合药动学参数, 药动学参数见表 7, 血药浓度-时间曲线图见图 3。

表 7 ARP-SEDDSs 和 ARP 混悬液经大鼠口服给药后的药动学参数 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 7 Pharmacokinetic parameters of ARP-SEDDSs and ARP suspensions after oral administration in rats ($\bar{x} \pm s, n=6$)

药动学参数	单位	ARP-SEDDSs	ARP 混悬液
t_{max}	h	1.4±0.2	2.2±0.3
C_{max}	μg·mL ⁻¹	4.6±0.7	1.4±0.5
$t_{1/2}$	h	7.6±1.1	5.8±0.6
AUC_{0-t}	μg·mL ⁻¹ ·h	21.4±1.6	8.6±1.4

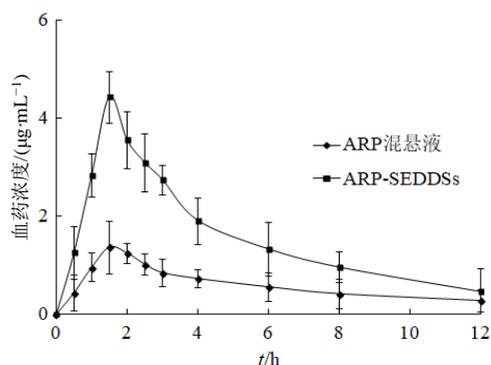


图 3 血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n=6$)
Fig. 3 Mean plasma concentration-time profiles ($\bar{x} \pm s, n=6$)

从药动学参数可以看出, ARP-SEDDSs和ARP在大鼠体内的达峰浓度(C_{max})分别为(4.6 ± 0.7)、(1.4 ± 0.5) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 达峰时间(t_{max})分别为(1.4 ± 0.2)、(2.2 ± 0.3) h, 半衰期($t_{1/2}$)分别为(7.6 ± 1.1)、(5.8 ± 0.6) h, AUC_{0-t} 分别为(21.4 ± 1.6)、(8.6 ± 1.4) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$; 与口服ARP混悬液相比, ARP-SEDDSs相对生物利用度为248.8%, 表明将ARP制备成SEDDSs后, 其口服生物利用度显著提高。

3 讨论

SEDDSs要求在放置过程中以及稀释后不会出现相分离或药物析出等不稳定现象^[16]。本研究开发的ARP-SEDDSs具有物理稳定性好、自乳化时间短、耐稀释性强、形成的微乳粒径较小、药物溶出速率快的优势, 为开展大鼠体内药动学研究奠定基础。

本研究的药动学结果显示, 与ARP混悬液相比, ARP-SEDDSs的 C_{max} 和 AUC_{0-t} 均显著提高, 分别是混悬液的3.3、2.5倍, 说明ARP-SEDDSs显著提高了药物的达峰浓度, 提高药物口服生物利用度, 这是由于ARP-SEDDSs不仅增加了药物的溶解度, 且进入胃肠道自乳化迅速形成粒径为纳米级的微乳, 具有极大的比表面积, 有助于透过胃肠道水化层, 促进了药物跨膜转运以及小肠淋巴管吸收^[17], 提高了药物口服生物利用度。

本研究制备的ARP-SEDDSs虽然能够有效提高药物口服生物利用度, 但是ARP-SEDDSs为液态, 不利于药物的长期储存与运输, 可通过将ARP-SEDDSs吸附到固体载体中, 制备成颗粒剂、片剂等稳定的、易于储存的和便于携带与使用的固体制剂^[18], 因此接下来将开展ARP-SEDDSs固体化处方和工艺研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Swainston Harrison T, Perry C M. Aripiprazole: A review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder [J]. *Drugs*, 2004, 64(15): 1715-1736.
- [2] Mahajan S, Singh D, Sharma R, et al. pH-independent dissolution and enhanced oral bioavailability of aripiprazole-loaded solid self-microemulsifying drug delivery system [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2021, 22(1): 24.
- [3] 巨鲜婷, 果秋婷. 阿立哌唑混合纳米胶束的制备与评价 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(4): 621-626.
- [4] 龚麟凤, 张琪, 汪洋. 厄贝沙坦自微乳化释药系统及其颗粒剂研究 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(6): 956-961.
- [5] Gong L F, Zhang Q, Wang Y. Study on irbesartan self-microemulsifying drug delivery system and its granules [J]. *Northwest Pharm J*, 2021, 36(6): 956-961.
- [6] Kadian N. A comprehensive insight on self emulsifying drug delivery systems [J]. *Recent Adv Drug Deliv Formul*, 2022, 16(1): 16-44.
- [7] 蒋晔, 田书霞, 贾湘曼, 等. 高效液相色谱法测定阿立哌唑的含量 [J]. *药物分析杂志*, 2005, 25(7): 835-837.
- [8] Jiang Y, Tian S X, Jia X M, et al. HPLC determination the content of aripiprazole [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2005, 25(7): 835-837.
- [9] Shen Q, Li X, Yuan D, et al. Enhanced oral bioavailability of daidzein by self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(5): 639-643.
- [10] 汪杨, 吴伟, 阙俐. 油-吐温-醇-水体系伪三元相图在自微乳化制剂研究中的应用 [J]. *中国医药工业杂志*, 2005, 36(6): 345-348.
- [11] Wang Y, Wu W, Que L. Application of pseudo-ternary phase diagrams for oil-tween-alcohol-water system in self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Chin J Pharm*, 2005, 36(6): 345-348.
- [12] 祁静波, 王敏, 谢鹏. 他达拉非自乳化片的制备与体外溶出研究 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(3): 444-448.
- [13] Qi J B, Wang M, Xie P. Preparation and *in vitro* dissolution of fast-dissolving Tablets tadalafil based on self-microemulsifying drug delivery system [J]. *Northwest Pharm J*, 2021, 36(3): 444-448.
- [14] 果秋婷, 闫海英, 朱钰叶, 等. 三黄地榆油微乳凝胶的制备及其治疗烫伤药效学初探 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(8): 1674-1680.
- [15] Guo Q T, Yan H Y, Zhu Y Y, et al. Preparation of SanhuangDiyu oil microemulsion gel and evaluation of pharmacodynamics in treating eczema [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(8): 1674-1680.
- [16] 单爽, 胥丹, 刘冰塞北, 等. 紫杉醇口服亚微乳的制备及其肠吸收的初步考察 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2019, 36(10): 860-868, 909.
- [17] Shan S, Xu D, Liu B, et al. Preparation of oral paclitaxel-loaded microemulsion and preliminary study on its intestinal absorption [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2019,

- 36(10): 860-868, 909.
- [12] Bakhle S S, Avari J G. Development and characterization of solid self-emulsifying drug delivery system of cilnidipine [J]. Chem Pharm Bull, 2015, 63 (6): 408-417.
- [13] 韩叶枫, 刘晓娟, 梁建坤, 等. 非布司他自微乳胶囊的研制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(5): 455-462.
Han Y F, Liu X J, Liang J K, et al. Development of febusostat self-emulsion capsules [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2021, 38(5): 455-462.
- [14] Mahajan S, Singh D, Sharma R, et al. pH-Independent dissolution and enhanced oral bioavailability of aripiprazole-loaded solid self-microemulsifying drug delivery system [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2021, 22 (1): 24.
- [15] Mahmoud A A, Salama A H, Shamma R N, et al. Bioavailability enhancement of aripiprazole *via* silicosan particles: Preparation, characterization and *in vivo* evaluation [J]. AAPS Pharmscitech, 2018, 19(8): 3751-3762.
- [16] Chintalapudi R, Murthy T E, Lakshmi K R, et al. Formulation, optimization, and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems of nevirapine [J]. Int J Pharm Investig, 2015, 5(4): 205-213.
- [17] Quan G L, Niu B Y, Singh V, et al. Supersaturable solid self-microemulsifying drug delivery system: Precipitation inhibition and bioavailability enhancement [J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 8801-8811.
- [18] Mandić J, Zvonar Pobirk A, Vrečer F, et al. Overview of solidification techniques for self-emulsifying drug delivery systems from industrial perspective [J]. Int J Pharm, 2017, 533(2): 335-345.

[责任编辑 兰新新]