

# 脂质纳米粒给药系统体外释放方法研究进展

王岚, 刘颖, 冯年平\*  
(上海中医药大学, 上海 201203)

**[摘要]** 通过查阅近几年国内外相关文献, 进行归纳整理并分类, 介绍了近年来有关经典体外释放方法、透析法、室扩散法、流池法、基于体外脂解模型的体外释放研究方法等体外测定方法在药物释放特性评价中的应用进展。脂质纳米粒给药系统是近年来发展较快的一类药物传递系统, 评价脂质纳米粒的指标主要有粒径、Zeta 电位、载药量、体外释放、稳定性等。药物释放是影响药物进入体内发挥药效的重要因素之一, 故体外释放是评价脂质纳米粒质量的重要指标, 也是控制制剂质量的重要手段。但是如何建立一种更加科学合理的体外释放方法使其具有较好的预测性则需要科学工作者进一步研究优化, 促进脂质纳米粒给药系统的研究与开发。

**[关键词]** 脂质纳米粒给药系统; 药物释放; 体外释放实验

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0350-07

**[doi]** 10.11653/syfy2013180350

## Development of *in vitro* Release Methods in Lipid Nanoparticles Drug Delivery System

WANG Lan, LIU Ying, FENG Nian-ping\*  
(Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** In this paper, we summarized the development of *in-vitro* release methods, including typical *in vitro* release method, dialysis bags or tube diffusion method, Franz diffusion cell method, Flow through cell method, *in-vitro* release method based on *in vitro* lipolysis model. Lipid nanoparticles are one of rapid developed drug delivery systems in recent years. The indicators to evaluate the lipid nanoparticles are mainly particle size, Zeta potential, drug loadings, *in vitro* release, stability and so on. Drug release from the carriers is one of the key factors affecting drug performance *in vivo*, so the *in vitro* release is the important one to control the quality of the lipid nanoparticles.

**[Key words]** lipid nanoparticles drug delivery system; drug release; *in vitro* release

脂质纳米粒给药系统是近年来发展较快的一类药物传递系统, 包括第一代固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles, SLN) 和第二代纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carriers, NLC), 均以脂质为骨架材料, 低毒、生物相容性较好, 发展前景较好。

SLN 采用单一固体脂质为载体材料, 在制备过程中易形成致密的晶格结构, 载药量较低, 久贮易凝胶化; NLC 则采用固-液混合类脂为载体材料, 液态脂质的加入扰乱了固态脂质规则的晶格结构, 增加不规则晶型的比例, 增加承载药物的空间, 提高载药能力<sup>[1-5]</sup>。评价脂质纳米粒的指标主要有粒径、Zeta 电位、载药量、体外释放、稳定性等。其中, 体外释放是评价脂质纳米粒质量的重要指标, 也是控制制剂质量的重要手段。目前, 国内外脂质纳米粒给药系统体外释放研究方法各异。本文介绍近年来国内外科研工作者采用的主要体外释放研究方法及其进展, 以期促进脂质纳米粒给药系统的研究与开发。

**[收稿日期]** 20130104(009)

**[基金项目]** 上海市教育委员会预算内科研项目(2010JW12)

**[第一作者]** 王岚, 硕士, 从事中药新型给药系统研究, Tel: 021-51322449, E-mail: wanglan130@hotmail.com

**[通讯作者]** \* 冯年平, 教授, 从事中药新型给药系统研究, Tel: 021-51322198, E-mail: npfeng@hotmail.com

## 1 释放条件

释放条件主要指进行体外释放研究时的释放温度、释放速度及释放介质。对于释放温度,《中国药典》2010年版规定,缓控释制剂模拟体温控制在 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ ,贴剂在 $(32 \pm 0.5)^\circ\text{C}$ 模拟皮肤表皮温度<sup>[6]</sup>。目前,文献中所采用的实验方法基本均为一式,差异较小。搅拌速度通常为 $50 \sim 100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。《中国药典》2010年版规定,释放介质以脱气的新鲜纯化水为常用释放介质,或根据药物的溶解特性、处方要求、吸收部位,使用稀盐酸( $0.001 \sim 0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )或 pH 3~8 磷酸盐缓冲液,对难溶性药物不宜采用有机溶剂,可加少量表面活性剂(如十二烷基硫酸钠等)<sup>[6]</sup>。张洪等<sup>[7]</sup>采用乳化蒸发-低温固化的方法制备了联苯双酯固体脂质纳米粒,通过考察联苯双酯在不同释放介质(含不同比例乙醇的 pH 7.4 PBS 溶液、含 0.5% 吐温 80 溶液的 40% PEG 400 水溶液、0.45% 十二烷基硫酸钠溶液、生理盐水、蒸馏水)中的溶解度,筛选出含乙醇的 pH 7.4 PBS 溶液体系作为释放介质,并进一步考察了药物在含不同比例乙醇的 PBS 溶液体系中的溶解度。结果表明,联苯双酯固体脂质纳米粒在含 40% 乙醇的 pH 7.4 PBS 溶液中的体外释放符合一级释药方程,释药初期有突释现象,随后进行持续而缓慢的释放,30 h 内释放约 90%。

## 2 释放研究方法

目前文献中报道的关于 SLN 及 NLC 的体外释放研究方法有经典体外释放方法、透析法、室扩散法、流池法、基于体外脂解模型的体外释放研究方法等。

**2.1 经典体外释放方法 (typical *in vitro* release method)** 经典体外释放法是将药物与释放介质直接接触的一种释放方法。将一定量的载药脂质纳米粒直接置于一定体积的释放介质中,定时取样,同时补充等量空白释放介质,或在测试后将取出的介质全部放回,通过测定药物累积释放量来研究药物的体外释放行为<sup>[8-9]</sup>。

Zhang 等<sup>[10]</sup>用经典体外释放法比较了紫杉醇 ( $\log P = 2.92$ ) 纳米结构脂质载体和阿霉素 ( $\log P = 0.58$ ) 纳米结构脂质载体。体外释放分别用含  $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  水杨酸钠的 pH 7.2 PBS 和含 0.1% 十二烷基硫酸钠的 pH 7.2 PBS 作为释放介质,涡旋 3 min 除去吸附于表面游离药,离心后收集载药纳米粒,再重新分散在各自的释放介质中。结果显示,紫杉醇 48 h 仅释放了 70%,而阿霉素 24 h 释放超过 90%,

可能脂溶性较强的紫杉醇能与脂质材料更好地融合,从而减慢了载药纳米粒的体外释放速度。

经典体外释放方法成本较低且操作简便,但取样过程中易造成载药脂质纳米粒的损失,随着实验的进行,由于降解等原因体系的 pH 易发生改变,从而影响释药行为,故此法的应用受到一定限制。

### 2.2 透析法 (dialysis bags or tube diffusion method)

脂质纳米粒给药系统的体外释放研究方法中,较常用的透析法有正向动态透析法和反向动态透析法两种。

**2.2.1 正向动态透析法 (dialysis method)** 正向动态透析法(简称动态透析法)是借助能截留一定分子量的透析袋或者透析管,将载药脂质纳米粒分散在少量的释放介质并密封于透析袋中,然后将透析袋置于一定量的释放介质中,按照一定的时间间隔取出一定量释放介质,同时补充等量空白释放介质,通过测定药物累积释放量来研究药物的体外释放行为的方法。该方法有利于透析膜外介质的交换,可避免样品处理过程中纳米粒的损失和释放介质 pH 的改变。

Jigisha K V 等<sup>[11]</sup>分别选用单硬脂酸甘油酯 (GMS) 和棕榈酸硬脂酸甘油酯 (GPS) 为固体脂质,采用高压均质法制备环孢素 A ( $\log P = 4.13$ ) 固体脂质纳米粒。体外释放将 25 mg 环孢素 A 固体脂质纳米粒分散在 3 mL  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸中,置于透析管(截留量分子 12~14 kDa)中,尼龙绳扎紧,将此玻璃纸管置于盛有 50 mL  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸溶液的玻璃容器中, $(37 \pm 1.0)^\circ\text{C}$ , $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  水浴震荡。定时取样。结果显示,环孢素 A-GMS-SLN 1 h 释放约 14%,有突释现象,随后 20 h 释放 41.12%,进行缓慢而持续的释放;而环孢素 A-GPS-SLN 无突释现象,20 h 仅释放 7.95%。Zhang 等<sup>[12]</sup>同样采用动态透析法研究了 PEG 修饰 10-羟基喜树碱 ( $\log P = 0.6$ ) 纳米结构脂质载体的体外释放行为,结果显示,48 h 药物累积释放约 80%。

### 2.2.2 反向动态透析法 (reverse dialysis method)

反向动态透析法也是将药物与释放介质直接接触的一种释放方法,脂质纳米粒与释放介质之间没有任何人工膜隔开,脂质纳米粒的巨大表面积与释放介质直接接触,可以更好地模拟体内环境。反向动态透析技术优势在于脂质纳米粒胶体溶液得到最大限度的稀释,并使系统达到平衡。

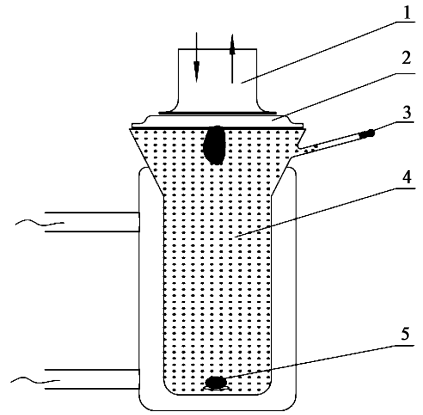
刘丹等<sup>[13]</sup>在紫杉醇 ( $\log P = 2.92$ ) 固体脂质纳米粒的研究中,采用了正向动态透析法和反向动态

透析法测定紫杉醇固体脂质纳米粒的体外释放情况。正向透析法将紫杉醇固体脂质纳米粒溶液置于透析袋中,以  $0.8 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  水杨酸钠溶液 (pH 6.0) 为释放介质,定时吸取释放介质,并同时补充等体积空白释放介质。反向透析法是将紫杉醇固体脂质纳米粒加入到释放介质中,将 5 个透过面积大小相等的透析袋中装入空白释放介质,两端扎紧后同样加入到释放介质中,恒温搅拌,定时取出 1 个透析袋,同时向透析袋外液中补充等量的空白释放介质。分别测定各个取样点透析袋内液中的药物含量,计算累积释药率。市售紫杉醇注射液在 2 h 时间内全部释放;而紫杉醇固体脂质纳米粒溶液 24 h 内才能达到完全释放,具有明显的缓释作用。两种方法测得的脂质纳米粒溶液在初始突释阶段(0.5 h 内)的释放量分别为 27.62%,17.4%,可能与纳米粒表面吸附的药物快速解吸附有关;在随后的 8 h 内,紫杉醇的释放量随着释放时间的延长而增加;8 h 后,释放达到平台期,释放量随时间的变化不明显;将此释放数据分别以零级、一级、Higuchi 以及 Peppas 方程进行拟合。两条释放曲线均以一级方程的拟合结果较佳。

正向动态透析法虽然操作简便,但在透析袋中胶体混悬液没有得到最大程度的稀释,脂质纳米粒胶体溶液未处于完全的漏槽状态,因而影响其释药行为。反向动态透析法弥补了这一不足,脂质纳米粒胶体溶液得到最大限度的稀释,但同样不能自动调节释放介质的 pH,即使能通过人工方法来替换释放介质,操作复杂易造成实验误差。

**2.3 弗朗茨扩散池法—室扩散法 (franz diffusion cell method)** 脂质纳米粒体外释放研究中常用的扩散池如下图所示(图 1)。该法由供给池、膜(聚碳酸酯多孔膜或透析膜)和接收池三部分组成。膜将供给池与接收池分开,将一定量载药脂质纳米粒置于供给池内,释放介质置于接收池,维持一定的释放温度,定时取样并及时补液,样品过膜后,取续滤液进行测定。

Veerawat T 等<sup>[14]</sup>在对辅酶  $Q_{10}$  ( $\log P = 18.17$ ) 纳米结构脂质载体的体外释放研究中采用弗朗茨扩散池法。表面积为  $0.64 \text{ cm}^2$  的半透膜(孔径 50 nm)将供给池与接收池隔开,接收池体积近似 6 mL,温度保持在  $32 \text{ }^\circ\text{C}$ ,将辅酶  $Q_{10}$  纳米结构脂质载体  $100 \text{ } \mu\text{L}$  置于供给池,将 5% Labrasol (pH 5.0) 作为释放介质置于接收池中,磁力搅拌  $700 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ,定时取样 24 h,每次  $500 \text{ } \mu\text{L}$ ,并及时补充同温等量



1. 供给池;2. 透析膜;3. 取样孔;4. 接收池;5. 搅拌子

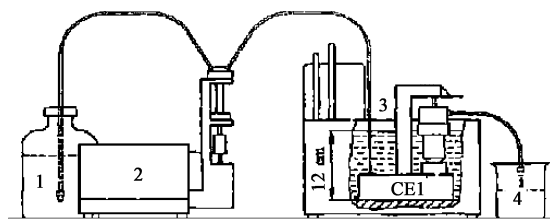
图 1 弗朗茨扩散池

新鲜释放介质,与辅酶  $Q_{10}$  纳米乳相比,辅酶  $Q_{10}$  纳米结构脂质载体在初始阶段快速释放使皮肤中辅酶  $Q_{10}$  呈饱和状态,随后呈现缓慢且持续的释放状态维持皮肤辅酶  $Q_{10}$  的浓度,辅酶  $Q_{10}$  从辅酶  $Q_{10}$  纳米结构脂质载体中的释放行为符合 Higuchi 模型。李娟等<sup>[15]</sup>采用弗朗茨扩散池法比较了褪黑素 ( $\log P = 1.6$ ) 固体脂质纳米粒在不同释放介质 ( $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、水和 pH 6.8 PBS) 中的体外释药行为。褪黑素固体脂质纳米粒 4 h 均有突释现象,累积释药率约 40%,此后缓慢持续释药, $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  盐酸、水和 pH 6.8 PBS 中 48 h 累积释放率分别为 85%,77%,60%。褪黑素水溶液在 3 种介质中 6 h 累积释放率均达 70% 以上,褪黑素固体脂质纳米粒体外释放缓慢,推测褪黑素固体脂质纳米粒口服后体内可缓慢释药,延长平均滞留时间。

弗朗茨扩散池法已被经皮给药制剂广泛应用,但其搅拌效果及接收池内温度控制效果难于控制,导致的药物在接收液中的浓度分布不均匀<sup>[16]</sup>。在实验过程中应该根据不同的释放介质,采用不同的转子转速以期最大限度的减少界面层的影响。

**2.4 流池法 (flow through cell method)** 常见的流通池装置见图 2<sup>[17]</sup>,图 3<sup>[18]</sup>。流通池可以适时地调节介质 pH 以及释放介质体积,并可在线进行释放曲线的分析。一般的流通池仪器由溶剂存储瓶、恒流活塞泵、温控流通池、滤过系统、取样系统和样品收集器组成<sup>[19]</sup>。流通池法分两种,一种是循环式流通池法(封闭式系统),样品置于流通池样品架上,溶剂(预热至  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ )由恒流泵泵入,经过装有恒温装置的热交换器水浴(流速可调节:  $2 \sim 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ),与样品接触,由流通池上端滤过后流出。

另一种是开放式流通池法(开放式系统),与封闭式系统的主要区别是溶出介质通过流通池后不再返回,而是通过流通池后使用自动取样装置按时间点进行取样,其特点是样品可以随时与大量新鲜溶出介质接触,能一直保持适宜的漏槽条件,故此法适合难溶性药物。流通池内放置适量直径 1 mm 的玻璃珠,可使溶媒在流通池内均匀流动,使溶出介质形成层流状态,药物均匀释放,避免形成突释。同样,与之相对应的溶出介质流动方式是湍流方式,即不加入玻璃珠,溶出介质以比较急促的方式流动,较适合难溶性的药物。层流和湍流的状态与胃肠道内有无食物状况相对应,层流为模拟胃肠道充满食物的情况,湍流模拟的则是空腹情况。因此,流通池法可以更准确地模拟药物在胃肠道的溶出情况。<sup>[20]</sup>



1. 溶剂存储瓶;2. 恒流活塞泵;  
3. 温控流通池及滤过系统;4. 样品收集器

图2 流通池仪器装置

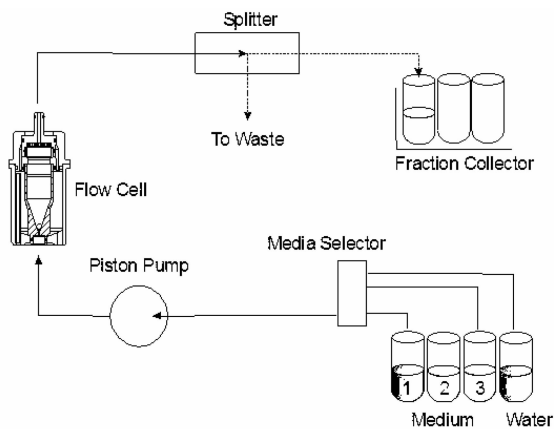


图3 流通池工作示意

张馨欣等<sup>[21]</sup>进行了羟基喜树碱纳米脂质载体的制备及体外释放研究,并根据相似因子法计算各释放曲线的相似因子,从而对流通池-动态透析法、浆-反向动态透析法以及转篮-动态透析法进行比较,得出 PEG 40-NLC 和 PEG 100-NLC 在转篮-正向动态透析法、流通池-正向动态透析法、浆-反向动态透析法中的释放速度依次加快,且后两法的释放曲线相似,而在转篮-正向动态透析法中的释放曲线与其他二种装置的释放曲线均有显著性差异。鉴于流

通池法可更好地动态模拟体液循环,作者选择流通池法溶出仪作为体外释放装置,并进一步考察不同释放介质流速对体外释放的影响,结果显示释放介质流速增大,药物的释放加快。

流通池法虽能很好地模拟体内胃肠道环境,自动调节释放介质的 pH,但流通池装置复杂,操作繁琐,从而限制其在实验室条件下的应用,更加简便易行的流通池装置值得进一步研究。

**2.5 基于体外脂解模型(*in vitro* lipolysis model)的体外释放研究方法** 体外释放实验被认为是预测生物药剂学分类系统 II 类药物(BCS II)的吸收最有效的体外测试手段<sup>[22-23]</sup>。然而,体内过程的复杂性限制了通过传统的体外释放实验来进行体内外相关性研究<sup>[24-26]</sup>。口服载药脂质纳米粒的药物释放不仅是由脂质相与水相之间的分散程度和混合程度来控制的,它还与脂质成分在体内的内源性活动有关,可能会改变被包裹药物的溶解性<sup>[27-28]</sup>。脂质纳米粒处方中的脂质成分作为胰酶的底物,而被胃肠道内胰酶消化降解。一方面,脂解后药物可能会溶于胆酸盐和磷脂形成的混合胶束中,当混合胶束和微乳进入肠壁水化层与小肠上皮细胞接触时,可通过扩散或胞吞作用而被吸收;另一方面,脂质被胰酶脂解后,可能会降低药物的溶解度引起被包裹药物的沉淀,从而减慢吸收速率,影响药物的生物利用度<sup>[29]</sup>。因此,口服脂质纳米粒脂质消化行为对于体外释放研究具有重要的意义。

pH-stat-set 是一个模拟胃肠环境的装置,装置见图 4<sup>[30]</sup>。它由磁力搅拌机、pH 计、热电偶、自动缓冲液滴定管、恒流泵、电脑组成。pH 计用来监测反应池内 pH 的变化,恒流泵持续释放氯化钙用来激活脂肪酶,有时也会加入一定量的胆汁盐和氯化钠,用来模拟小肠内离子环境。此装置操作简单,且能很好地模拟体内胃肠道环境,应用前景较好。

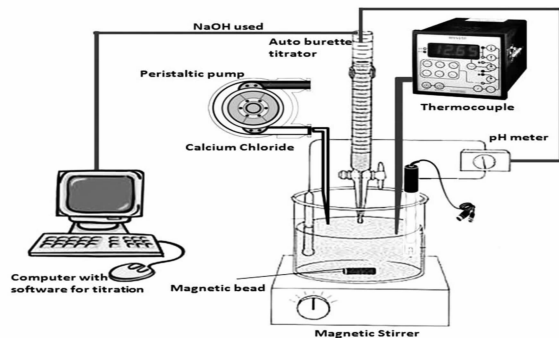


图4 恒 pH 滴定系统

通过体外模拟载药脂质纳米粒在胰液和胆汁存在情况下的脂质消化过程,进而判断药物在胃肠道中析出沉淀的速度和程度及其溶解吸收情况,可以预测脂质纳米粒处方在胃肠道中维持药物处于溶解状态的能力及药物释放行为。该方法是在含有胆酸盐、磷脂、胰酶和辅助脂肪酶的缓冲液中,脂质纳米粒处方中的脂质会首先被酶水解生成游离脂肪酸,使溶液的 pH 降低,用一定浓度的氢氧化钠溶液滴定脂解出的游离脂肪酸,使溶液保持预先设定的 pH,使 pH 依赖的脂解过程继续进行,通过消耗的氢氧化钠量可间接估计处方中脂质被消化的速度和程度,获得消化动力学数据。Andreas N<sup>[31]</sup>等采用高压均质法制备姜黄素脂质纳米粒,并进行了体外脂质消化实验,结果发现与药物释放速率相比,脂质材料在体外消化条件下降解速度较快,进而推测药物溶出主要受到粒子脂质骨架材料消化降解的促发。模拟胃液包括不含酶的介质和含 0.32% 胃蛋白酶的介质两种。模拟小肠液以 pH 6.8 PBS (53.4% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.067 mol·L<sup>-1</sup>和 46.6% Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O 0.067 mol·L<sup>-1</sup>制成)为基础,包括模拟给食状态(15 mmol·L<sup>-1</sup>胆汁提取物和 3.75 mmol·L<sup>-1</sup>磷脂)和模拟禁食状态(5 mmol·L<sup>-1</sup>胆汁提取物和 1.25 mmol·L<sup>-1</sup>磷脂)两种,此外再加入 150 mmol·L<sup>-1</sup> NaCl, 5 mmol·L<sup>-1</sup> CaCl<sub>2</sub>, 450 U·mL<sup>-1</sup>猪胰酶作为酶源。小肠介质维持(37±1)℃, 1 200 r·min<sup>-1</sup>搅拌。三肉豆蔻酸甘油酯制备的脂质纳米粒在模拟胃液中不降解,但在小肠中迅速分解,可能是由于三肉豆蔻酸甘油酯制备的脂质纳米粒在酸性介质中孵化产生絮凝从而使粒径增大影响了样品的再生性,这与体内脂质粒子可以被胃酶分解相矛盾;模拟给食介质与模拟禁食介质相比,二者的滴定曲线相似,模拟给食介质消化过程更快,在初始的 5 min,待检样品快速消耗氢氧化钠,甘油三酯的消化主要发生在初始的 10~15 min;空白组中,给食状态比禁食状态消耗更多氢氧化钠,可能是给食条件下更多的磷脂被降解,但在中链甘油三酯、三硬脂酸甘油酯、三肉豆蔻酸甘油酯制备的脂质纳米粒中观察不到这种区别。3 种脂质材料制备的脂质纳米粒体外消化实验表明长链脂质的降解有延迟,且纳米乳与纳米混悬液初始降解速度差别不大。

基于体外脂解模型的体外释放实验包含多个影响因素,主要有:胰酶、胆酸和磷脂、钙离子、体系 pH 等。在模拟小肠液的体外脂解模型中,较常使用的酶源是猪胰酶,它是胰腺分泌的酶的混合物,其中与

脂质消化有关的重要酶有:胰脂酶、磷脂酶 A<sub>2</sub> 和胆固醇酯酶。不同的脂解模型其主要区别是:①钙离子加入的方式不同:反应过程中持续滴加和初始时加入固定量两种,前者可以控制整个脂解的速率,后者则会出现实验初始阶段快速脂解的现象<sup>[32]</sup>;②胆酸盐种类的不同:常见种类有去氧牛黄胆酸、牛黄胆酸和猪胆酸的粗提物(主要包括甘氨酸结合的胆酸),胆酸粗提物中有人胆酸中不含有的胆酸成分,将几种纯胆酸成分混合的方法成本过高,但不同的胆酸和磷脂组成的胶束对药物的溶解能力不同<sup>[33]</sup>,研究发现牛黄结合的胆酸与甘氨酸结合的胆酸相比,在脂解实验中可以更好的预测体内。此外,实验中胆酸和磷脂的浓度也是影响实验的重要因素之一,这与模拟状态有关,具体见表 1<sup>[34]</sup>。胰酶活力依赖于体系的 pH 值,适宜胰酶活力的 pH 是 6.5~8,人体小肠在禁食状态和给食状态下的 pH 分别是 6~7.5 和 5~6.6,故体外脂解实验常选择 pH 6.5~8.5。

表 1 不同状态下胆酸和磷脂浓度

状态	胆酸浓度/mmol·L <sup>-1</sup>	磷脂浓度/mmol·L <sup>-1</sup>
禁食	5	0.1~0.6
喂食	20	0.1~4.8

基于体外脂解模型的体外释放研究方法因其可以更科学合理地模拟人体胃肠道的真实环境,已被越来越多地应用于脂质纳米粒的体外释放研究中。但此方法成本较高,需要恒 pH 滴定仪辅助实验,且实验条件还有待进一步统一完善并标准化,提高其可比性。

目前测定脂质纳米粒体外释放行为的常用实验方法归纳为表 2。

### 3 结论与展望

体外释放实验的目的是评价制剂质量并预测其体内效应,建立体内外相关性,因此,体外释放的条件应该尽可能的模拟体内的环境,所选择的实验方法和条件也应尽可能满足体内外相关性的这一基本原则。构建脂质消化模型是近年来脂质纳米粒体外释放研究的热点,它通过模拟人的胃肠的环境,通过加入相关酶,模拟内环境中酶对脂质的消化情况,进而研究被载药物的释放行为,可以在一定程度上通过体外实验预测体内过程,但是如何建立一种更加科学合理的体外释放方法使其具有较好的预测性则需要科学工作者进一步研究优化,促进脂质纳米粒给药系统的研究与开发。

表2 脂质纳米粒常见体外释放方法比较结果

方法	优点	缺点
经典体外释放	成本较低;操作简便	取样过程中易造成载药脂质纳米粒的损失;降解等原因导致体系的 pH 易发生改变
正向动态透析	成本较低;操作简便;避免取样过程中脂质纳米粒的损失	透析袋中胶体混悬液没有得到最大程度的稀释,脂质纳米粒胶体溶液未处于完全的漏槽状态;不能自动调节释放介质的 pH
反向动态透析	成本较低;避免取样过程中脂质纳米粒的损失;脂质纳米粒可与释放介质直接接触,可以更好地模拟体内环境;脂质纳米粒胶体溶液得到最大限度的稀释	不能自动调节释放介质的 pH;操作复杂易造成实验误差
弗朗茨扩散池(室扩散法)	成本较低;操作简便;避免取样过程中脂质纳米粒的损失	不能自动调节释放介质的 pH;搅拌效果及接收池内温度控制效果难于控制,导致的药物在接受液中的浓度分布不均匀
流池法	可适时地调节介质 pH;可适时调节释放介质体积,并可在线进行释放曲线的分析;更准确地模拟药物在胃肠道的溶出情况	成本较高;装置复杂;操作繁琐
基于体外脂解模型的体外释放研究方法	操作简便;可以维持恒定的 pH;能较好地模拟体内胃肠道环境;	成本较高;需要恒 pH 滴定仪

## [参考文献]

- [1] Müller R H, Mäder K, Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery-a review of the state of art [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2000(50):161.
- [2] Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles-production, characterization and applications [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2001(47):165.
- [3] Müller R H, Radtke M, Wissing S A. Solid lipid nanoparticles(SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) incosmetic and dermatological preparations [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2002(54):S131.
- [4] Müller R H, Mäder K, Lippacher A, et al. Solid lipid (semi-solid) lipid particles and method of producing highly concentrated lipid particle dispersions [J]. German Patent Application, 2000,199(45):203.
- [5] Jennings V, Andreas F T, Gohla S H. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based on binary mixtures of lipid and solid lipids [J]. Int J Pharm, 2000,199(2):167.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部[S]. 北京:化学工业出版社, 2010:附录 202.
- [7] 张洪,成蓓,詹新安. 联苯双酯固体脂质纳米粒的体外释药特性评价[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(1):15.
- [8] Hu F Q, Yuan H, Zhang H H, et al. Preparation of solid lipid nanoparticles with clobetasol propionate by a novel solvent diffusion method in aqueous system and physicochemical characterization [J]. Int J Pharm, 2002(239):121.
- [9] Hu F Q, Zhang Y, Du Y Z, et al. Nimodipine loaded lipid nanospheres prepared by solvent diffusion method in a drug saturated aqueous system [J]. Int J Pharm, 2008(348):146.
- [10] Zhang X G, Miao J, Dai Y Q, et al. Reversal activity of nanostructured lipid carriers loading cytotoxic drug in multi-drug resistant cancer cells [J]. Int J Pharm, 2008(361):239.
- [11] Jigisha K V, Shamsunder S D, Krutika K S. Cyclosporine A loaded solid lipid nanoparticles: optimization of formulation process variable and characterization [J]. Current Drug Delivery, 2008(5):64.
- [12] Zhang X X, Pan W S, Gan L, et al. Preparation of a dispersible pegylate nanostructured lipid carriers (NLC) loaded with 10-hydroxycamptothecin by spray-drying [J]. Chem Pharm Bull, 2008(56):1645.
- [13] 刘丹,李淑斌,鲍洁,等. 注射用紫杉醇脂质纳米粒的制备、体外释放及体内药动学研究 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(17):1320.
- [14] Veerawat T, Eliana B S, Varaporn B J, et al. Cetylpalmitate-based NLC for topical delivery of coenzyme Q10-development, physicochemical

- characterization and *in vitro* release studies [J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2007(67):141.
- [15] 李娟,张锦琳. 褪黑素固体脂质纳米粒的制备及理化性质 [J]. *中国医药工业杂志*,2007,38(4):277.
- [16] 田璐,张蜀,林华庆,等. 经皮给药制剂体外透皮扩散试验方法的研究进展 [J]. *中国药房*,2012,23(29):2761.
- [17] 孙悦,唐素芳,高立勤. 星点设计-效应面法优化水杨酸校正片在流通池中的释放 [J]. *药物分析杂志*,2009,29(8):1243.
- [18] 孙悦. 流通池法测定溶出度的研究 [D]. 天津:天津大学,2008:4.
- [19] 左坚. 流通池法溶出度检查方法的研究和应用 [J]. *中国药学杂志*,2000,35(5):292.
- [20] 孙悦. 流通池法控制制剂释放的应用前景及体内外相关性的探讨 [J]. *天津药学*,2010,22(5):53.
- [21] 张馨欣,操洪欣,甘勇,等. 羟基喜树碱纳米脂质载体的制备及体外释放 [J]. *中国医药工业杂志*,2006,37(12):820.
- [22] Amidon G L, Lennernas H, Shah V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability [J]. *Pharm Res*,1995,12(3):413.
- [23] Kovacevic I, Parojcic J, Homsek I, et al. Justification of biowaiver for carbamazepine, a low soluble high permeable compound, in solid dosage forms based on IVIVC and gastrointestinal simulation [J]. *Mol Pharmaceutics*,2009,6(1):40.
- [24] Vogt M, Vertzoni M, Kunath K, et al. Cogrounding enhances the oral bioavailability of EMD 57033, a poorly water soluble drug in dogs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2008,68(2):338.
- [25] Guzman H R, Tawa M, Zhang Z, et al. Combined use of crystalline salt forms and precipitation inhibitors to improve oral absorption of celecoxib from solid oral formulations [J]. *J Pharm Sci*,2007,96(10):2686.
- [26] Lue B M, Nielsen F S, Magnussen T, et al. Using bilrelevant dissolution to obtain IVIVC of solid dosage forms containing a poorly-soluble model compound [J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2008,69(2):648.
- [27] Porter C J H, Pouton C W, Cuine J F, et al. Enhancing intestinal drug solubilisation using lipid-based delivery systems [J]. *Adv Drug Delivery Rev*,2008,60(6):673.
- [28] O'Driscoll C M, Griffin B T. Biopharmaceutical challenges associated with drugs with low aqueous solubility-the potential impact of lipid-based formulations [J]. *Adv Drug Delivery Rev*,2008,60(6):617.
- [29] Arik D, Amnon H. Rationalizing the selection of oral lipid based drug delivery systems by an *in vitro* dynamic lipolysis model for improved oral bioavailability of poorly water soluble drugs [J]. *J Control Release*,2008,129:1.
- [30] Subhashis C, Dali S, Brahmeshwar M, et al. Lipid-An emerging platform for oral delivery of drugs with poor bioavailability [J]. *Eur J Pharm Biopharm*,2009,71(3):1.
- [31] Andreas N, Johannes O, Johannes K, et al. *In vitro* digestion of curcuminoid-loaded lipid nanoparticles [J]. *J Nanopart Res*,2012,14:1113.
- [32] Zangenberg N H, Mullertz A, Kristensen H G, et al. A dynamic *in vitro* lipolysis model I. Controlling the rate of lipolysis by continuous addition of calcium [J]. *Eur J Pharm Sci*,2001,14:115.
- [33] Soderlind E, Karlsson E, Carlsson A, et al. Simulating fasted human intestinal fluids: understanding the roles of lecithin and bile acids [J]. *Mol Pharm*,2010,7(5):1498.
- [34] Kleberg K, Jacobsen J, Mullertz A. Characterising the behaviour of poorly water soluble drugs in the intestine: application of biorelevant media for solubility, dissolution and transport studies [J]. *J Pharm Pharmacol*,2010,62:1656.

[责任编辑 邹晓翠]