

- [19] 肖玉梅, 吴燕华, 刘吉平, 等. β -环糊精及其衍生物对杀菌剂醚菌酯的分子识别作用的研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2008, 28(10): 2370-2374.
- [20] 李霞, 周智明, 孟子晖. β -环糊精衍生物的超分子体系识别机理及其在手性分离中的应用[J]. 色谱, 2010, 28(4): 413-421.
- [21] 王亚敏, 王金鹏, 金征宇, 等. 衍生基团对环糊精空腔疏水性的影响[J]. 食品与生物技术学报, 2014, 33(4): 344-348.
- [22] 黄娟, 杨宇, 于海燕, 等. 环糊精超分子自组装包合机制研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(3): 258-268.
- [23] 尤长城, 赵彦利, 刘育. 竞争包结法研究 β -环糊精及其两种衍生物对一些手性脂肪族客体分子的识别作用[J]. 高等学校化学学报, 2001, 22(2): 218-222.
- [24] 王翠敏, 杨波, 王晶, 等. 竞争包结法研究 β -环糊精及其衍生物对灯盏花乙素的选择键合[J]. 光谱实验室, 2010, 27(5): 1824-1829.

四氢姜黄素脂质制剂处方优化

朱宁^{1,2}, 凌海燕^{1*}, 杨安东¹, 赵军宁¹, 李小芳²

(1. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041; 2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137)

摘要: 目的 优化四氢姜黄素脂质制剂处方。方法 考察四氢姜黄素在不同类型脂质处方中的溶解度和溶出度, 以确定适宜的处方类型, 采用 D-最优混料设计考察不同处方在简化体外消化试验中四氢姜黄素时间-浓度曲线的曲线下面积 (AUC), 探索不同载药量对脂解条件下制剂体外性能的影响。结果 最佳条件为蓖麻油 7.6%, 吐温 80 80%, Transcutol HP 12.4%, 载药处方具有体外消化试验中最大的释放曲线 AUC。最佳载药量为 60% 饱和载药量, 即 213 mg/g。结论 该方法稳定可靠, 预测性好, 可用于四氢姜黄素脂质制剂处方。

关键词: 四氢姜黄素; 脂质制剂; 处方; D-最优混料设计

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)01-0225-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.01.039

四氢姜黄素是姜黄素在体内的主要活性代谢产物, 具有与姜黄素类似的药理作用, 被认为是体内姜黄素的主要有效形式, 是一种极具开发价值的化合物, 但低水溶性限制了其活性的发挥。

在现有的提高难溶性药物溶解度的制剂策略中, 脂质制剂是改善难溶性药物生物利用度的几种有前景的方法之一^[1]。但是由于脂质制剂复杂的体内处置过程, 使得目前大部分脂质制剂的处方设计中采用的溶解度、可分散性、乳滴粒径等简单指标^[2-3]对生物利用度的影响并不突出^[4-7], 导致其体外评价结果与体内性能相关性低, 成为困扰脂质制剂开发的瓶颈。脂质制剂在口服后, 随着分散和消化的进行, 药物在消化液中形成过饱和状态^[8], 可能导致药物迅速沉淀, 从而降低吸收。因此, 衡量脂质制剂性能的关键指标是制剂在消化后保持药物溶解或过饱和的能力。

大多数药物吸收的主要驱动力是被动扩散, 游离药物在胃肠道的浓度越高, 吸收驱动力越强。脂质制剂在体外模拟消化条件下药物溶出曲线下面积 (AUC) 可反映药物

过饱和状态保持的程度和时间, 因此能够预示药物吸收的程度^[9]。本研究通过 D-最优混料设计得到不同处方, 参考简化体外消化法^[10], 以 AUC 为考察指标对处方进行了筛选, 以期改善现有四氢姜黄素脂质制剂研究缺乏对脂质消化的模拟的现象^[11-13]。

1 材料

Zetasizer Nano ZS 纳米粒度电位仪 (英国 Malvern 公司); ST16R 离心机 (美国 Thermo Fisher 公司); MIX-25 涡旋混合仪 (杭州米欧仪器有限公司); XS205 电子天平 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); Agilent 1200 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); HNY-303 恒温水浴摇床 (天津欧诺仪器股份有限公司); XP-213 偏振光显微镜 (上海天省仪器有限公司); JEM2100 高分辨透射电镜 (日本电子株式会社)。

四氢姜黄素原料药 (实验室自制, 由天然姜黄素催化氢化并纯化所得, 纯度 $\geq 98\%$); 四氢姜黄素对照品 (美国 Sigma 公司, 批号 BCCB4086, 纯度 99.3%)。大豆油 (浙江田雨山药用油有限公司); 玉米油 (江西益普生药业有

收稿日期: 2023-01-19

基金项目: 科技部重大新药创制专项资助项目 (2018ZX09731-008); 四川省科技厅省级科研院所基本科研业务专项项目 (A-2021N-16)

作者简介: 朱宁 (1979—), 男, 硕士, 副研究员, 研究方向为中药新产品开发。E-mail: zhuning028@foxmail.com

* **通信作者:** 凌海燕 (1984—), 女, 硕士, 副研究员, 研究方向为中药质量标准及药物代谢分析。E-mail: hyling1012@foxmail.com

限公司); 蓖麻油、橄榄油、油酸、油酸乙酯、十二烷基三甲基氯化铵(分析纯, 成都市科龙化工试剂厂); Transcutol HP [二乙二醇单乙基醚, 嘉法狮(上海)贸易有限公司]; 吐温 85、吐温 80、吐温 20、氢氧化钠、无水氯化钙、聚乙二醇 400(分析纯, 成都市科隆化学有限公司); Cremophor EL(聚氧乙烯蓖麻油, 南京都莱生物技术有限公司); Cremopher RH40(聚氧乙烯化蓖麻油, 德国 BASF 公司); Imwitor 742(辛癸酸单双甘油酯, 北京凤礼精求商贸有限责任公司); 模拟禁食人工肠液 FaSSIF V2、模拟餐后人工肠液 FeSSIF V2(英国 Biorelevant 公司); 猪胰酶(8×USP, 上海麦克林生化科技股份有限公司, 批号 C10234345); 4-溴苯硼酸(上海源叶生物科技有限公司, 纯度 98%, 批号 S06A6K2217)。盐酸(分析纯, 成都金山化学试剂有限公司); 乙腈(色谱纯, 美国 Fisher 公司);

氨水(分析纯, 成都长联化工试剂有限公司, 含量 25%~28%)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Agilent ZORBAX Extend-C₁₈ 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.05% 氨水(含 10 mmol/L 十二烷基三甲基氯化铵)(38:62); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 ℃; 检测波长 288 nm; 进样量 10 μL。

2.2 溶解度测定 采用振摇法测定四氢姜黄素在油、表面活性剂、助表面活性剂中的饱和溶解度。取过量四氢姜黄素分别加入装有各辅料的离心管中, 25 ℃、120 r/min 振摇 48 h, 8 000 r/min 离心 10 min, 精密称取上清液 0.2 g, 用无水乙醇稀释, 作为供试品溶液, 在“2.1”项下色谱条件下进样测定, 结果见表 1。

表 1 四氢姜黄素在不同辅料中的平衡溶解度

辅料类别	名称	溶解度/(mg·g ⁻¹)	
油脂	蓖麻油	46.3	
	玉米油	3.8	
	橄榄油	3.1	
	油酸	2.5	
	亚油酸	4.7	
	大豆油	4.1	
	单亚油酸甘油酯(Maisine35-1)	12.5	
	油酸乙酯	8.1	
	中链甘油三酯(MCT)	12.0	
	辛癸酸单双甘油酯(Imwitor 742)	15.3	
	肉豆蔻酸异丙酯(IPM)	3.9	
	表面活性剂	吐温 85(11)	103.7
		吐温 80(15)	202.1
吐温 20(16.7)		93.3	
辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯(Labrasol, 14)		139.0	
聚氧乙烯化蓖麻油(Cremopher RH40, 13~14)		87.9	
助表面活性剂	聚氧乙烯蓖麻油 EL(Cremopher, 13.3)	99.5	
	Transcutol HP	381.7	
	乙醇	26.7	
	丙二醇	29.7	
	丙三醇	9.1	

注: 表面活性剂名称后括号内数字为其 HLB 值。

由此可知, 四氢姜黄素在长链油脂中溶解度普遍较低, 但在蓖麻油中溶解度较高, 为 46.3 mg/g; 在中链油脂中 MCT、Imwitor 742 溶解度约为 12~15 mg/g; 在表面活性剂中吐温 80 溶解度最高, 超过 200 mg/g; 在助表面活性剂中 Transcutol HP 对四氢姜黄素的溶解度达 381 mg/g, 远超其他助表面活性剂。

2.3 处方的初步筛选

2.3.1 四氢姜黄素在处方中的溶解度 参考脂质制剂分类系统的典型处方^[14], 并结合四氢姜黄素在辅料中的溶解度对部分辅料进行了适当调整, 得到 9 个空白脂质处方, 见表 2。按处方中各成分的比例取辅料混合均匀, 制备空白处方, 将过量四氢姜黄素加入装有空白处方的离心管中, 25 ℃、120 r/min 振摇 48 h。按“2.1”项下色谱条件测定四氢姜黄素在各处方中的平衡溶解度。

由此可知, 四氢姜黄素在各处方中的溶解度与油脂比例呈负相关关系, ⅢB、Ⅳ型处方中的溶解度比 I、II、ⅢA 型处方有大幅度提升。由于四氢姜黄素的服用剂量较高, 溶解度在 300 mg/mL 以上的ⅢB、Ⅳ型处方更为适合。ⅢB-M 和ⅢB-L 型处方中四氢姜黄素溶解度分别为 377.6、330.9 mg/g, 较为接近, 故对这 2 种处方作进一步比较。

2.3.2 乳滴粒径 分别将空白和载药处方以 100 倍纯水稀释并充分分散后, 用激光粒度仪测定粒径。由表 2 可知, 粒径随着脂质含量的下降而减小, 且含长链脂质的处方的分散粒径明显大于含中链脂质处方。空白脂质处方分散后, 中链脂质处方透明度高于同型的长链脂质处方, 与粒径测定结果相符。但载药后ⅢB-M 及Ⅳ型处方则变为白色不透明乳液, 经显微镜观察, 乳液中产生了微小的药物结晶颗粒; II M 和ⅢA-M 型则由于载药量较小, 外观与空白处方

表2 四氢姜黄素在不同类型脂质处方中的平衡溶解度及分散后的乳滴粒径 (n=3)

处方类型	油脂类型	处方组成	平衡溶解度/(mg·g ⁻¹)	空白处方粒径/nm	载药处方分散粒径/nm
I	M	50% 中链甘油三酯+50% 辛酸酸单双甘油酯	18.6	—	—
	L	50% 蓖麻油+50% Maisine 35-1	25.3	—	—
II	M	32.5% 中链甘油三酯+32.5% 辛酸酸单双甘油酯+35% 吐温 80	51.5	108.7	89.9
	L	32.5% 蓖麻油+32.5% Maisine 35-1+35% 吐温 85	28.2	507.5	528.4
III A	M	32.5% 中链甘油三酯+32.5% 辛酸酸单双甘油酯+35% 吐温 80	122.3	79.4	97.8
	L	32.5% 蓖麻油+32.5% Maisine 35-1+35% 吐温 80	82.9	305.2	196.6
III B	M	25% 辛酸酸单双甘油酯+50% 吐温 80+25% Transcutol HP	377.6	41.2	244.3
	L	25% 蓖麻油+50% 吐温 80+25% Transcutol HP	330.9	189.1	187.4
IV	—	50% 吐温 80+50% Transcutol HP	522.4	15.7	188.3

注: M 代表中链油脂, L 代表长链油脂。

相差不大。

2.3.3 在人工胃液中的溶出试验 分别将 1.5 g 四氢姜黄素溶于 5 g III B-M、III B-L、IV 型空白处方中, 各取 0.50 g 装填入 0 号硬胶囊中, 以人工胃液 (0.01 mol/L HCl 和 0.15 mol/L NaCl, pH 2.0, 由于脂质处方中不含蛋白酶的底物, 故未加入胃蛋白酶) 为溶出介质, 采用 2020 年版《中国药典》四部通则 0931 溶出度与释放度测定法桨法测定, 转速为 75 r/min, 于 5、15、30、45、60、90、120 min 各取样 5 mL, 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 测定四氢姜黄素含量, 计算溶出度, 结果见图 1。

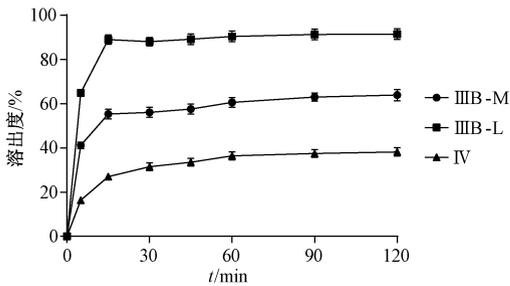


图1 3种处方在人工胃液中的溶出曲线

由此可知, 3 种类型处方的溶出速率从快到慢为 III B-L、III B-M、IV, III B-L 型可乳化分散, 在 15 min 时溶出度即达 90%; III B-M 型溶出度较低, 2 h 时约为 61%; IV 型最终溶出度仅为 38%, 这是由于其载药后黏度较大, 溶出速度较慢, 并且随着其中表面活性剂和助溶剂的溶解, 残留的四氢姜黄素遇水迅速产生沉淀, 导致溶出度较低。

2.3.4 III B-M、III B-L 处方体外消化比较 为了模拟四氢姜黄素-脂质制剂在体内消化过程, 参考文献 [14] 报道, 分别采用模拟禁食肠液和模拟餐后肠液为介质, 并加入猪胰酶以模拟餐前和餐后状态下处方在肠道的消化过程。

将 0.42 g NaOH、3.44 g NaHPO₄、6.19 g NaCl 溶于 0.9 L 纯净水中, 调节 pH 至 6.5, 纯净水补足体积至 1 L, 得缓冲液。将 2.24 g 模拟禁食肠液粉末溶解于缓冲液中, 即得模拟禁食肠液; 将 4.04 g NaOH、8.65 g 冰醋酸、11.87 g NaCl 溶于 0.9 L 纯净水中, 调节 pH 至 6.5, 补足体积至 1 L, 即得缓冲液; 将 11.2 g 模拟餐后肠液粉末溶于缓冲液中, 即得模拟餐后肠液; 分别在 2 种介质中加入 0.5% 猪胰酶、氯化钙 27.7 mg, 涡旋 1 min, 即得消化介质, 组

成见表 3。

表3 模拟禁食和餐后消化液组成

组成	含量	
	模拟禁食肠液	模拟餐后肠液
牛磺胆酸钠/(mmol·L ⁻¹)	3	10
磷脂/(mmol·L ⁻¹)	0.2	3
油酸单甘油酯/(mmol·L ⁻¹)	—	6.5
油酸钠/(mmol·L ⁻¹)	—	0.8
马来酸/(mmol·L ⁻¹)	19.12	28.6
NaOH/(mmol·L ⁻¹)	34.8	52.5
NaCl/(mmol·L ⁻¹)	68.62	145.2
CaCl ₂ /(mmol·L ⁻¹)	5	5
胰酶/(U·mL ⁻¹)	100	100
pH	6.5	6.5

分别取“2.3.3”项下含药处方 0.50 g, 加入 37 ℃、含 50 mL 模拟肠液消化液的离心管中, 60 r/min 振摇, 于 0、0.25、0.5、1、1.5、2 h 各取消化液 0.5 mL, 加入 0.5 mmol/mL 4-溴苯硼酸甲醇 10 μL, 摇匀, 终止脂解反应^[15], 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 即得供试品溶液。

由图 2 可知, 在消化体系中, 四氢姜黄素浓度达到高峰后均有下降趋势, 这是由于处方在快速分散达到过饱和后产生沉淀所导致的。在模拟禁食肠液中, III B-L 型溶出 AUC 高于 III B-M 型, 这与模拟胃液中的溶出试验结果一致。而在模拟餐后肠液中, III B-L 型与 III B-M 型的 AUC 差异较小, 可能是由于模拟餐后肠液中具有更高浓度的胆盐、磷脂及脂质消化产物^[16], 对四氢姜黄素的溶解度增大导致, 提示四氢姜黄素的脂质处方可能具有正向食物效应^[17], 即餐后给药可增加其生物利用度。综合 M、L 型处方在 2 种消化介质中的表现, 选择长链的蓖麻油作为脂质, 对四氢姜黄素溶解度更高的模拟餐后肠液作为脂解试验的介质。

2.4 D-最优混料设计 根据四氢姜黄素在各型处方中的溶解度结果可知, 当蓖麻油比例为 25% 时 (III B 型), 载药量可达 330 mg/g, 因此预估蓖麻油比例 ≤ 0.3 时, 载药量将大于 300 mg/mL。结合 Pouton^[1] 对各类脂质制剂处方组成的界定 (表 4), 将表面活性剂吐温 80 范围设置为 0.2 (III 型处方下限) ~ 0.8 (IV 型处方上限), 助表面活性剂 Transcutol HP 比例 ≤ 0.5。通过 Design Expert 12 软件进行 D-最优混料设计, 结果见表 5。

按表 5 的处方比例制备空白脂质处方, 并在处方中加

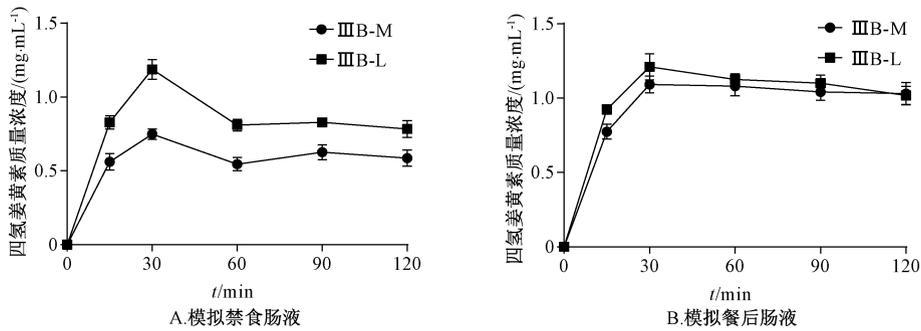


图2 III B-M、III B-L型处方溶出曲线

表4 脂质制剂处方分类

辅料组成	组成比例/%				
	I型	II型	III A型	III B型	IV型
甘油三酯或混合甘油酯	100	40~80	40~80	<20	—
水不溶性表面活性剂(HLB<12)	—	20~60	—	—	0~20
水溶性表面活性剂(HLB>12)	—	—	20~40	20~50	30~80
亲水助溶剂	—	—	0~40	20~50	0~50

表5 D-最优混料设计结果

试验号	A 油脂	B 表面活性剂	C 助溶剂	饱和溶解度/(mg·g ⁻¹)	AUC/(mg·mL ⁻¹ ·min ⁻¹)
1	0.26	0.74	0	173.8	187.6
2	0.12	0.38	0.50	388.4	141.1
3	0.12	0.38	0.50	336.7	149.4
4	0.17	0.69	0.15	374.2	283.9
5	0.01	0.71	0.28	549.5	243.5
6	0.30	0.20	0.50	226.4	106.9
7	0.30	0.59	0.11	193.4	152.1
8	0.15	0.58	0.27	364.7	237.2
9	0.28	0.35	0.37	235.6	128.9
10	0.06	0.80	0.14	363.6	457.7
11	0.06	0.80	0.14	387.3	421.1
12	0.00	0.60	0.40	620.7	125.2
13	0.15	0.58	0.27	329.1	239.8
14	0.26	0.74	0.00	186.3	187.1
15	0.11	0.49	0.40	468.4	164.4
16	0.30	0.47	0.23	156.6	138.1
17	0.15	0.58	0.27	347.8	252.3

入过量四氢姜黄素，25℃下振摇48h，8000 r/min离心10 min，按“2.3.4”项下方法进行体外消化试验，于0.25、0.5、1、2、3、4h各取消化液0.5 mL，加入0.5 mmol/mL 4-溴苯硼酸甲醇溶液10 μL，摇匀，终止脂解反应，0.22 μm微孔滤膜过滤，测定四氢姜黄素质量浓度。通过Prism 8.0软件绘制时间-浓度曲线，见图3，计算曲线下面积AUC，结果见表5。

通过Design Expert 12软件对表5数据进行回归拟合，得方程为 $AUC = -139.98A + 846.38B + 275.09C - 1547.80AB - 51.65AC - 1673.94BC + 4354.12A^2BC + 8010.82AB^2C + 3585.47ABC^2$ ($R^2 = 0.9838$)，方差分析见表6。由此可知，失拟项 $P = 0.2727$ ， $R^2 = 0.9893$ ， $R^2_{Adj} = 0.9787$ ，表明模型拟合程度较好，能较准确地预测评价指标；当A为0.076，B为0.800，C为0.124时，AUC达到峰值，为

435.6 mg/(mL·min)。溶解度最佳拟合方程为 $溶解度 = -1943.44A + 78.41B - 679.57C + 3315.32AB + 6395.61AC + 3510.66BC - 12512.57ABC$ ($P < 0.01$)。辅料比例取AUC优化值时，溶解度的预测值为346.52 mg/g。

由等高线图(图4)可知，四氢姜黄素在处方中的饱和溶解度与油脂的比例量具有负相关关系，但AUC与辅料比例的关系更为复杂，AUC随表面活性剂比例增加而增加，但当表面活性剂的量一定时，油脂和助表面活性剂其中之一偏大，AUC会明显降低。

2.5 验证试验 按预测的最优处方进行辅料的配制，加入过量四氢姜黄素混合，振摇48h以达到饱和浓度，取离心后的载药处方，进行消化试验，测定其体外释放浓度，重复3次，结果见表7。由此可知，验证试验与模型预测相符，模型重复性和预测性良好。

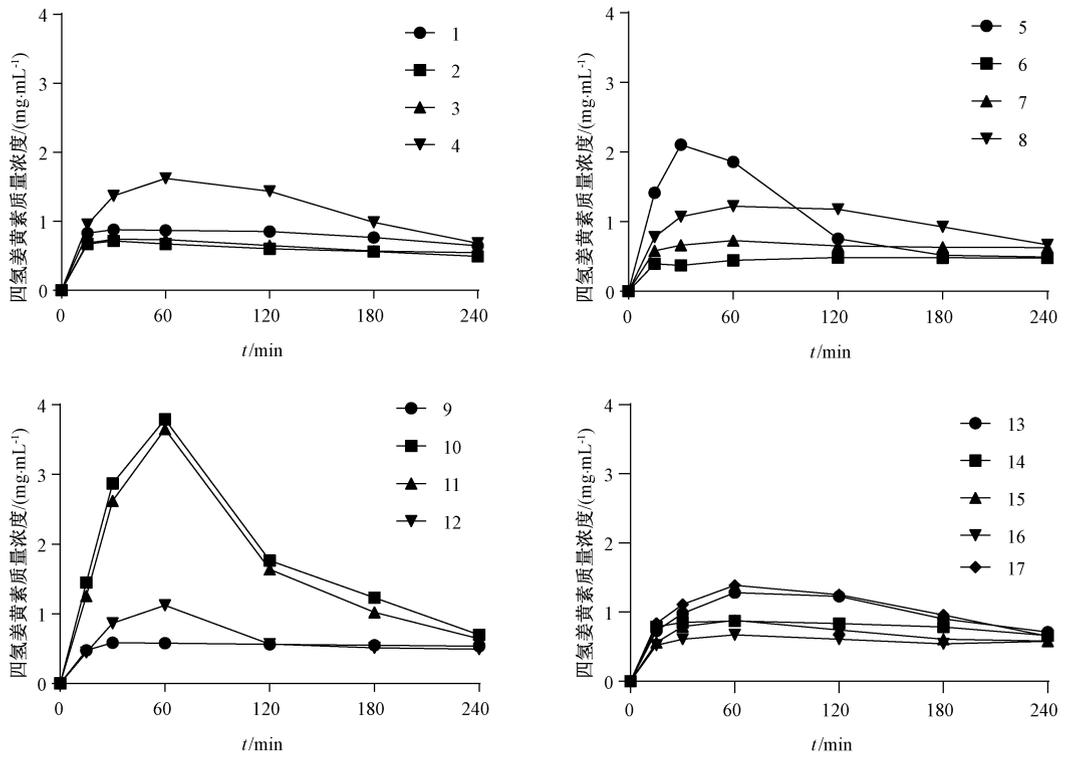


图3 各处方体外消化试验溶出曲线

表6 方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1.585×10^5	8	19 815.96	92.69	<0.000 1
线性混合	92 756.64	2	46 378.32	216.94	<0.000 1
AB	601.00	1	601.00	2.81	0.132 1
AC	47.13	1	47.13	0.220 5	0.651 2
BC	7 685.44	1	7 685.44	35.95	0.000 3
A^2BC	6.65	1	6.65	0.031 1	0.864 4
AB^2C	2 007.79	1	2 007.79	9.39	0.015 5
ABC^2	628.99	1	628.99	2.94	0.124 6
残差	1 710.31	8	213.79	—	—
失拟项	875.62	3	291.87	1.75	0.272 7
纯误差	834.69	5	166.94	—	—
总离差	1.602×10^5	16	—	—	—

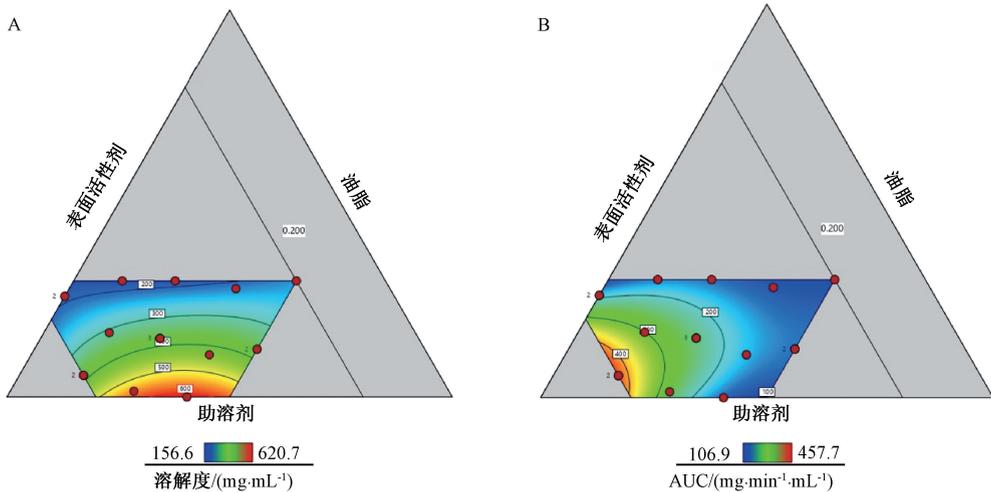


图4 溶解度 (A)、AUC (B) 等高线图

表7 验证试验结果 (n=3)

试验号	溶解度/(mg·g ⁻¹)	平均值/(mg·g ⁻¹)	RSD/%	AUC/(mg·mL ⁻¹ ·min ⁻¹)	平均值/(mg·mL ⁻¹ ·min ⁻¹)	RSD/%
1	366.8			456.8		
2	345.6	354.8	2.5	449.4	445.8	2.4
3	352.1			431.2		

2.6 载药量研究 将“2.5”项下所得饱和载药量的含药最优处方混合,添加空白辅料稀释混匀,制得载药量分别为饱和载药量20%、40%、60%、80%、100%(71、142、213、284、355 mg/g)的处方F20~F100,按“2.3.4”项下方法进行消化试验,测定消化液中四氢姜黄素质量浓度。

由图5A可知,在4h的消化过程中,F20、F40在质量浓度达到最高后几乎保持不变;F60在60min达到最高后缓慢降低;F80、F100在60min达到峰值后迅速下降,4h

后甚至接近F20。释放曲线AUC顺序为F100、F60、F80、F40、F20,F60~F100的AUC差距不大(图5B)。这是由于四氢姜黄素在体系中的过饱和度较低时,可以较长时间保持亚稳态,但过饱和度越高,药物聚集速度越快,形成沉淀速度也加快,导致更快接近平衡浓度(图6)。这一结果提示,药物在消化液中的高过饱和度会带来较大的沉淀风险,可能导致其在体内的暴露低于预期。综上所述,暂定载药量为60%饱和载药量,即213 mg/g。

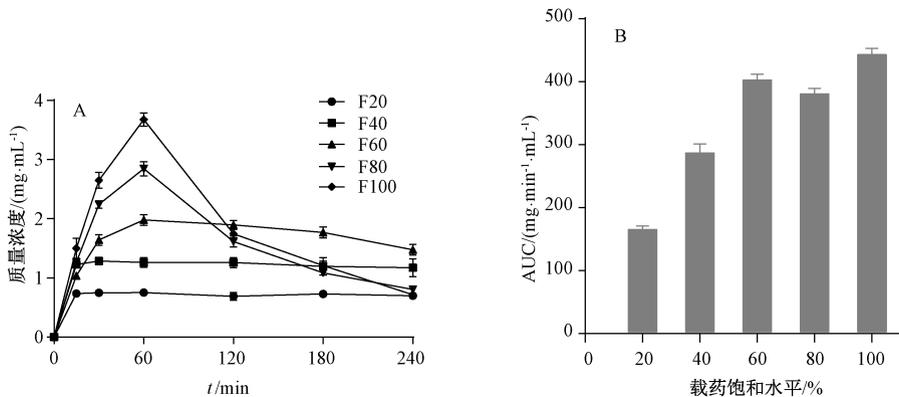


图5 不同载药量四氢姜黄素脂质制剂在体外消化时的溶出曲线(A)和AUC(B)

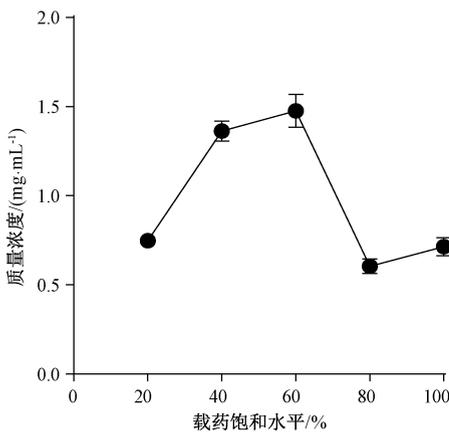


图6 载药量对消化4h后四氢姜黄素质量浓度的影响

3 讨论

本研究以四氢姜黄素的脂质处方在简化体外脂解模型中的浓度-时间曲线下面积为指标,采用D-最优混料设计优选了脂质处方,结果表明以蓖麻油、吐温80、Transcutol HP质量比为7.6:80:12.4时,脂质处方具有最大的体外脂解试验曲线下面积。在此基础上通过体外消化试验对最佳载药量进行了初步摸索。

本研究采用体外AUC作为衡量制剂性能的指标,为脂质制剂的处方研究提供了一种新的手段;改进了简化脂解试验的方法,让处方的分散在脂解过程中进行,能够同时

考察处方的分散性能;让被考察处方以各自的饱和载药量进行脂解试验。因此,就使脂质制剂体外脂解试验中的AUC成为综合指标,考察了处方的分散性能、载药量、在分散和消化时保持药物过饱和的能力,比通常采用的溶解度、乳滴粒径、乳化时间等简单指标更能反映制剂在体内的性能。

在脂解试验中溶出曲线普遍显示出先升后降的趋势,这是由于药物在初始阶段快速溶出,浓度迅速升高,随后由于过饱和状态的不稳定而发生沉淀,导致浓度下降,被称为“弹簧-降落伞”过程^[18-19],是脂质制剂等过饱和制剂释药的一个共同特点。正是由于这种不规则的释药曲线,使得AUC而非溶出度成为一个衡量脂质制剂性能的良好指标。

本研究发现,载药量与体外AUC并不呈完全的等级相关,这可能与试验条件有关。如果增大介质用量,会减小体系的过饱和度,降低沉淀速度,从而使AUC等级与载药量趋于一致;若采用较短的消化时间(30~60min),载药量与AUC呈较好的等级相关。但本研究采用50mL消化液体积及4h消化时长能更准确地反映胃肠道的生理状态,其试验结果也更好地体现了脂质处方体内表现的复杂性。但当载药量达到饱和浓度60%以上时,载药量与体内暴露量的关系难以根据本实验预测,需要进一步结合体内生物利用度、药效学研究结果进行确认。

参考文献:

- [1] Hauss D J. Oral lipid-based formulations[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(7): 667-676.
- [2] Berthelsen R, Klitgaard M, Rades T, et al. *In vitro* digestion models to evaluate lipid based drug delivery systems; present status and current trends[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 142: 35-49.
- [3] 吴成杨, 尹东东, 王杏林. 自乳化药物传递系统的处方优化方法和应用[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(2): 190-195.
- [4] Nielsen F S, Petersen K B, Müllertz A. Bioavailability of probucol from lipid and surfactant based formulations in minipigs; Influence of droplet size and dietary state[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2): 553-562.
- [5] Feeney O M, Williams H D, Pouton C W, et al. "Stealth" lipid-based formulations: poly (ethylene glycol) -mediated digestion inhibition improves oral bioavailability of a model poorly water soluble drug[J]. *J Control Release*, 2014, 192(7): 219-227.
- [6] Porter C J H, Kaukonen A M, Boyd B J, et al. Susceptibility to lipase-mediated digestion reduces the oral bioavailability of danazol after administration as a medium-chain lipid-based microemulsion formulation [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(8): 1405-1412.
- [7] Sek L, Boyd B J, Charman W N, et al. Examination of the impact of a range of pluronic surfactants on the *in-vitro* solubilisation behaviour and oral bioavailability of lipidic formulations of atovaquone[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2010, 58(6): 809-820.
- [8] Park H, Ha E S, Kim M S. Current status of supersaturable self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(4): 365.
- [9] Feeney O M, Crum M F, Mcevoy C L, et al. 50 Years of oral lipid-based formulations: provenance, progress and future perspectives[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016: 167-194.
- [10] Kilic M, Dressman J. A simplified method to screen for *in-vivo* performance of oral lipid formulations[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 66(5): 615-623.
- [11] Sriraksa S, Sermkaew N, Setthacheewakul S, et al. Floating alginate beads as carriers for self-emulsifying system containing tetrahydrocurcumin[J]. *Adv Mat Res*, 2012, 506: 517-520.
- [12] Setthacheewakul S, Kedjinda W, Maneenuan D, et al. Controlled release of oral tetrahydrocurcumin from a novel self-emulsifying floating drug delivery system (SEFDDS) [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2011, 12(1): 152-164.
- [13] Sermkaew N, Wiwattanawongsa K, Ketjinda W. Development, characterization and permeability assessment based on caco-2 monolayers of self-microemulsifying floating tablets of tetrahydrocurcumin [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14(1): 321-331.
- [14] Williams H D, Sassene P, Kleberg K, et al. Toward the establishment of standardized *in vitro* tests for lipid-based formulations, part I: method parameterization and comparison of *in vitro* digestion profiles across a range of representative formulations[J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101(9): 3360-3380.
- [15] Tay E, Nguyen T H, Ford L, et al. Ionic liquid forms of the antimalarial lumefantrine in combination with LFCS type IIIB lipid-based formulations preferentially increase lipid solubility, *in vitro* solubilization behavior and *in vivo* exposure [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(1): 17.
- [16] Porter C J, Trevaskis N L, Charman W N. Lipids and lipid-based formulations; optimizing the oral delivery of lipophilic drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(3): 231-248.
- [17] Lentz K A. Current methods for predicting human food effect [J]. *AAPS J*, 2008, 10(2): 282-288.
- [18] Pouton C W. Formulation of poorly water-soluble drugs for oral administration: physicochemical and physiological issues and the lipid formulation classification system [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 29(3-4): 278-287.
- [19] Berthelsen R, Klitgaard M, Rades T, et al. *In vitro* digestion models to evaluate lipid based drug delivery systems; present status and current trends[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 142: 35-49.