流池法的应用及研究进展

耿晓婷[1,2]，郑国钢[3]，申　潜[1,2]，郑金琪[4]，阮　昊[1,2*]

（1. 浙江省食品药品检验研究院，浙江杭州 310052；2. 全省生物医药接触材料重点实验室，浙江杭州 310052
3. 浙江昂利康制药股份有限公司，浙江嵊州 312400；4. 浙江省药品化妆品审评中心，浙江杭州 310012）

摘要：流池法作为传统溶出方法的替代方法，其溶出装置具有诸多优点。近年来，随着药物释放机制研究的不断深入和制剂技术的更新与发展，流池法的应用范围逐渐扩大。该文综述了流池法在药物溶出 / 释放度研究中的应用及研究进展，重点探讨其在片剂、胶囊剂、栓剂和半固体制剂等剂型中应用的优势与体内外相关性，为该方法的进一步优化提供参考。

关键词：流池法；溶出度；释放度；体内外相关性；应用；研究进展

中图分类号：R917；R284.1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)02-0161-07

引用：耿晓婷, 郑国钢, 申　潜, 等. 流池法的应用及研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 161-166. DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.003

Application and Research Progress of Flow-through Cell Method

GENG Xiaoting[1,2], ZHENG Guogang[3], SHEN Qian[1,2] , ZHENG Jinqi[4] , RUAN Hao[1,2*]

(*1. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052; 2. Zhejiang Key Lab. of Biopharmaceutical Contact Materials, Hangzhou 310052; 3. Zhejiang Anglikang Pharmaceutical Co., Ltd., Shengzhou 312400; 4. Zhejiang Center for Drug and Cosmetic Evaluation, Hangzhou 310012*)

ABSTRACT: As an alternative to traditional dissolution test methods, the flow-through cell method offers many advantages over the traditional apparatus. In recent years, with the deeper studies of drug release mechanism and the updating and development of preparation technologies, the application range of the flow-through cell method has been expanding. This paper reviews the application and research progress of the flow-through cell method in drug dissolution/release studies, with a focus on its advantages in dosage forms such as tablets, capsules, suppositories, and semi-solid preparations, as well as its *in vitro-in vivo* correlation, to provide a reference for the further optimization of this method.

Key Words: flow-through cell method; dissolution; release; *in vitro-in vivo* correlation; application; research progress

溶出度 / 释放度是评价含一种或多种活性药物成分制剂体外溶出 / 释放过程的重要手段，是处方工艺因素的集中体现，也是制剂内在质量属性的外在反映[1]，在控制产品批间质量均一性及仿制药一致性评价中起着关键作用。

早在 1957 年，流池法装置的初步设计便已完成[2]。国际药学联合会溶出度试验工作组于 1981 年推荐流池法作为传统药物体外溶出装置的替代方法。20 世纪 90 年代流池法相继被 USP、EP 和《日本药局方》收载。2010 年，ICH Q4B《药典》附录 7 对以上三部药典中收录的流池法进行了协调[3]。直至 2020 年，ChP 才正式将流池法作为通则 0931《溶出度与释放度》第六法收载。

流池法装置由贮液池、泵、流通池和恒温水浴

收稿日期：2025-03-23

基金项目：中央引导地方科技发展资金项目（2025ZY01093）、浙江省药品监管系统科技计划项目（2023018）

作者简介：耿晓婷，硕士，从事药物分析与质量标准研究。

通信作者：阮　昊，博士，从事药物分析与质量标准研究。

组成，可选择开环模式和闭环模式进行试验。与传统溶出装置相比，优点如下[4]。①可改变溶出介质的种类和流速。②采用开环模式时能始终维持漏槽条件，有利于难溶性药物的溶出。③可通过减少介质体积克服定量限制。④能克服介质蒸发的问题，用于长效缓控释制剂的体外释放研究。⑤能提供流体动力学和腔体流体动力学环境，且流体动力学环境不受介质变化和取样过程的影响。⑥获得的体外溶出 / 释放数据能更准确地反映部分难溶性药物的体内过程，有助于建立体内 - 体外相关性（*in vitro-in vivo* correlation，IVIVC）。⑦流通池类型多，可研究不同剂型药物的体外溶出 / 释放过程。

若选择闭环模式运行流池法，可能会掩盖制剂溶出 / 释放过程的微小差异，导致药物体内外溶出 / 释放过程不一致[5]，增加临床生物等效性试验失败的风险。一般情况下，流池法的耐用性、重现性、区分力较强，目前已被广泛用于难溶性药物和复杂制剂具有区分力和 IVIVC 溶出度 / 释放度检测方法的开发[6-9]。下文将概述流池法的具体应用和研究进展。

1　流池法在片剂和胶囊剂中的应用

片剂和胶囊剂，常采用篮法、桨法或小杯法测定体外溶出 / 释放行为，但因这些方法无法模拟人体的真实溶出环境，包括胃肠道 pH 值变化、流体动力学特征等，所得结果难以与体内药动学数据建立良好的 IVIVC，而流池法往往能有效克服以上问题。

刘延凤等[10]采用流池法开环模式测定西吡氯铵含片自制样品与参比制剂的体外溶出曲线，并考察了溶出介质浓度、玻璃珠构建方式和用量、流速等影响因素，建立的方法具有可行性和区分力，可用于评价西吡氯铵含片的体外溶出行为。SOLIS-CRUZ 等[5]以酒石酸美托洛尔速释片为模型药物，采用流池法开环模式建立了具有区分力的溶出方法，并提出了一种开环模式下非累积溶出曲线相似性的评价方法。该研究通过与传统的模型依赖法和非依赖法进行比较，验证所建立的评价方法的预测能力。结果表明，该评价方法可作为溶出曲线相似性判断的重要工具，助力新处方的开发及筛选，提高研究成功率。

JANTRATID 等[11]将双氯芬酸钠与聚甲丙烯酸铵酯Ⅰ制成缓释微丸并填充于胶囊中，分别采用往复筒法和流池法以生物相关性介质模拟餐前和餐后条件考察双氯芬酸钠缓释微丸的释放过程，并将结果与篮法和桨法（药典方法）进行比较。结果表明，篮法和桨法不能有效预测食物效应的影响，而采用往复筒法和流池法能准确预测出饱腹状态下缓释微丸的释放比空腹状态下缓慢。同时，预测及实测结果均表明，药物释放程度的变化对其吸收程度无显著性影响。该研究证实，采用生物相关性介质检测，所得餐前、餐后 2 种状态下的体外药物释放与体内吸收均具有良好相关性。本例中，流池法的效果略优于往复筒法。

2　流池法的研究进展

近年来，随着流池法理论基础研究的不断深入和仪器设备的更新与发展，流池法在多种剂型的研发中得以应用，包括栓剂、软膏剂、膜剂、微球、微囊、脂质体等。

2.1　栓剂

直肠给药可避免药物引起胃肠道不适，减少药物首关代谢，是一种简便、安全、无创且能实现局部靶向的给药系统。文献[12]首次通过分子对接技术确认美沙拉秦与黏蛋白的潜在相互作用，并在存在及不存在黏蛋白的情况下分别进行体外释放试验，还采用猪直肠黏膜为屏障进行体外渗透试验，以评价美沙拉嗪直肠栓剂的体外生物等效性。结果表明，流池法和水平尤斯灌流室法均适用于直肠栓剂的体外释放试验和体外渗透试验。采用流池法进行体外释放试验和体外渗透试验时，参比制剂和仿制制剂显示出相似的释放曲线和渗透曲线；对该法获得的体外释放曲线进行 Wilcoxon 秩和检验 /Mann-Whitney 秩和检验，证明了参比制剂与仿制制剂体外释放的一致性。此外，MEDINA 等[13]分别采用篮法和流池法考察酮洛芬栓剂的体外溶出行为。结果表明，对于难溶性药物酮洛芬，2 种方法测得的溶出度均偏低。采用流池法，以 1%十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质、流速为 24 mL/min 时，测得溶

出率为 43.6%，平均溶出时间为 25.5 min。采用篮法时，溶出动力学模型表现出较大的变异性，而采用流池法获得的数据能用 Gompertz 模型较好拟合，且 $R^2_{adjusted}$>0.99。尽管该研究报道酮洛芬栓剂的 2 种溶出度检测方法的结果均偏低，但流池法仍是评估该制剂溶出特性的较优选择。

2.2 半固体制剂

处方组成复杂的软膏剂、乳膏剂及凝胶剂等半固体制剂具有多相、热力学不稳定等特点，体外溶出 / 释放的程度和速度将造成制剂质量与性能上的差异，需开展体外溶出 / 释放行为的研究。沈丹丹等 [14] 采用流池法闭环模式建立了曲安奈德益康唑乳膏的体外释放度检测方法，具体条件如下：以含 0.05% 十二烷基硫酸钠的 0.9% 氯化钠溶液为释放介质，半固体适配器为载样方式，半透膜孔径为 2.7 μm，流速为 16 mL/min。结果表明，该法能获得具有区分力的释放曲线，且方法准确度、灵敏度及重复性均较好，可用于指导处方工艺研究，控制产品质量。

由于药物在眼角膜表面的停留时间短，且易被迅速清除，因此角膜给药方式的生物利用度普遍偏低。滴眼液、混悬液和软膏等传统剂型仍是眼部疾病的主流治疗手段，约占美国 FDA 批准上市的眼用制剂的 97%。BAO 等 [15] 采用不同的测试装置（Franz 扩散池、桨法 + 浸没池、流池法 + 半固体适配器）测定了 4 种氯替泼诺眼用软膏的体外释放行为。以人工泪液为溶出介质，采用 Higuchi 模型拟合上述 3 种测试装置测得的体外释放数据。结果表明，生产工艺存在差异的 Q1/Q2 等效 4 种眼用软膏的体外释放曲线均拟合较好（R^2>0.98），药物通过兔角膜释放的过程符合零级释放动力学模型；此外，采用 3 种装置得到的 4 种眼用软膏体外释放速率与离体渗透通量均呈线性相关（R^2>0.98）。与其他 2 种体外释放装置相比，流池法对存在生产工艺差异的 Q1/Q2 等效软膏剂具有最强的区分力，说明该法更适于眼用软膏剂体外释放行为评价和处方优化。

2.3 口腔贴膜剂

口腔贴膜剂是将药物溶解或分散在含生物黏附材料的溶液中，制成的透明、半透明或不透明薄膜状制剂；其外表层采用惰性材料，能防止唾液对药物的溶解 [16]。SPEER 等 [17] 采用不同的测试装置考察茶碱口腔贴膜的体外释放行为，评价篮法、桨 + 玻璃碟法、配有 3D 打印的膜剂适配器的流池法、冲床 + 滤器法的检测效果。结果表明，配有 3D 打印的膜剂适配器的流池法和桨 + 玻璃碟法具有较强的区分力，能考察双层贴膜剂隔离层的完整性，2 种方法测得药物释放量达 80% 时的平均溶出时间（MDT_{80}）分别为 366.8 和 217.1 min；而篮法和冲床 + 滤器法则无法明显区分速释贴膜剂和双层贴膜剂。该研究结果表明，配有 3D 打印的膜剂适配器的流池法具有较高的灵活性，可用于模拟药物的胃肠道转运，对于口腔贴膜剂的研究和开发具有重要价值。李铭岩等 [18] 研制了膜剂用漏槽式溶出装置，以探索建立膜剂溶出度的测定方法。

2.4 注射型缓控释制剂

此类制剂主要指可经局部注射给药，并具有缓控释作用的注射剂，也有少数可静脉注射。近年来，基于纳米 / 微米混悬液、微球、微囊、脂质体、纳米粒、原位凝胶等新型缓控释注射剂的开发，一定程度上改善了传统注射剂药效时间短、患者依从性差等问题。目前，USP 已收录多种注射型缓控释制剂，包括双羟萘酸奥氮平混悬剂、两性霉素脂质体、盐酸阿扑吗啡微球等，这些制剂均采用流池法评价体外释放度。

长效注射混悬液，包括纳米混悬液和微米混悬液，主要通过难溶性药物的缓慢溶解以延长药物释放时间。为建立与体内释放相关的体外释放方法，BAO 等 [19] 以醋酸甲羟孕酮混悬注射剂（depo-subQ Provera 104®）为参比制剂，同时制备了 3 种成分相同、粒径不同的醋酸甲羟孕酮混悬剂，分别采用基于桨法（配有透析囊、浸没池或自研装置）和流池法（配有半固体适配器）的 4 种不同装置评价长效注射混悬剂的体外释放行为，并以兔为模型考察了该混悬液的 IVIVC。结果表明，配有半固体适配器的流池法对长效注射混悬剂具有较好的区分力和重现性；并且，利用流池法获得的体外释放数据成功建立了 A 级 IVIVC。该研究结果提示，出于对产品

质量控制和 IVIVC 方法开发的目的，在研究长效注射混悬液的体外释放方法时，可以优先考虑流池法。

PLGA 是一种可生物降解并具有生物相容性的聚合物载体，用于实现活性物质的持续递送 [20]。目前，PLGA 作为经 FDA 批准的生物材料，已成为缓控释体系中研究较多的聚合物之一 [21-22]，被广泛用于制备微球产品。杜丽平等 [23] 以 PLGA 为载体，采用 O/W 型乳化 - 溶剂挥发法制备硬脂酸加兰他敏缓释微球，并通过 Plackett-Burman 法得出泵流速、释放介质温度、释放介质中牛血清蛋白浓度是流池法中影响微球体外释放的显著因素的结论。此外，通过星点设计 - 响应面法构建的体外释放试验参数的预测模型，能够较好地预测微球体外释放行为与大鼠体内释药行为的相关性，有利于降低临床生物等效性试验失败的风险。

紫杉醇是临床一线化疗药，除普通注射剂外，还陆续开发了其他新型给药系统，如注射用紫杉醇（白蛋白结合型）、注射用紫杉醇脂质体、注射用紫杉醇聚合物胶束等 [24]。尚萍萍等 [25] 采用流通池法闭环模式，以透析适配器为载样方式，分别对紫杉醇聚合物胶束、注射液、脂质体的体外释放性行为进行对比研究。结果表明，透析膜的种类和截留分子量对紫杉醇胶束的体外释放具有一定影响，而流速与玻璃珠用量的影响则不大。该研究结果表明，流池法对不同剂型紫杉醇具有区分力，能为聚合物胶束的体外释放研究提供参考依据。

注射用两性霉素 B 脂质体（AmBisome®）被用于治疗严重的、危及生命的真菌感染。TANG 等 [26] 开发了一种基于流池法的两性霉素 B 脂质体体外释放度测定方法，用于比较 AmBisome® 和 2 种仿制制剂的体外释放曲线，所得的相似因子（f_2）分别为 66.3 和 55.4。研究结果表明，该法不仅能用于区分两性霉素 B 脂质体与胶束产品体外释放速率的差异，还能区分通过挤压或均质工艺制备的产品，提示流池法可成为评价两性霉素 B 脂质体制剂体外释放行为的有效工具。

2.5 植入体

植入体是指全部或部分长期埋入体内的假体。若将药物掺入生物材料中，设计成针对骨组织的植入体，可保证植入部位药物连续释放。文献 [27] 采用溶胶 - 凝胶法成功制备了盐酸多柔比星载药颗粒，用作骨填充物；并采用流池法评估了不同载药量的盐酸多柔比星颗粒对释放曲线的影响。结果表明，盐酸多柔比星载药颗粒能持续释药近 2 个月，且 D1 的药物突释与载药量相关；颗粒中药物的释放速率在 2 d 内逐渐减慢，释放曲线符合零级释放模型，且释放速率与载药量相关。

RYCHTER 等 [28] 采用静电纺丝法制备了不同载药量的西洛他唑可降解聚己内酯纤维，并采用流池法测定各制品中药物的体外释放曲线。研究表明，载西洛他唑聚己内酯纤维不仅是一种有效的血管植入材料，作为血管组织的替代品具有巨大潜力，而且可辅助药物治疗，为支架在医学领域的其他应用创造了有利条件。

由此可见，流池法是评价植入体体外释放过程的有效手段，提示其应用范围已拓宽至医疗器械领域。

3　流池法的优化和应用拓展

流池法作为传统溶出方法的替代方法已发展了 40 多年，研究人员尝试将不同技术（如 3D 打印、人工智能、材料学等）与流池法结合，并对实验装置进行优化与改造，展现出流池法体内外相关性高、灵活性强、应用范围广等优势，不仅有利于药物释放机制的深入研究，同时也大大拓宽了流池法的应用范围。

3.1 流池法与其他技术的联合应用

近年来，成像技术和人工智能技术的迅速发展为更好地了解药物释放机制、辅助药物设计提供了有力支持，也为跨领域的技术结合提供了新方向。文献 [29] 报道将流池法与 X 射线断层成像技术结合，能监测和分析溶出过程中固体制剂的结构动力学变化，同时能在 X 射线断层成像装置中实现样品定位。TASEVA 等 [30] 应用人工智能图像分析技术和分类方法表征片剂在流池法装置中的溶解和沉淀事件，并随时间表征溶出过程。此外，流池法可与紫外光纤探针技术、磁共振成像技术、Caco-2 单层细胞技

术等相结合，用于固体制剂的体外溶出 / 释放研究。

3.2 流池法装置的优化与改造

CHEVALIER 等[31] 将 T 形池用于流池法，考察植入式布洛芬微丸的体外释放。与片剂池相比，T 形池能更好地模拟体内条件，并显著延长布洛芬微丸的释放时间；此外，采用 T 形池能避免溶出过程中的突释效应。BHARDWAJ 等[32] 设计了一种外形为空心圆柱的透析适配器，用于纳米混悬剂、脂质体、乳剂等剂型的流池法体外释放研究。AUEL 等[33] 开发了一种眼球流池（EyeFlowCell），可模拟眼球玻璃体的胶状稠度等参数，用于玻璃体内植入剂的体外释放评价。该装置包含一个以聚丙烯酰胺凝胶为核心的 3D 打印流通池，凝胶外层涂布琼脂糖鞘。利用该眼球流池系统，他们研究了含曲安奈德或荧光素钠的羟丙甲纤维素植入体的体外释放过程。结果表明，目前用于检测玻璃体内植入剂体外释放度的方法可能会高估药物在人眼中的释放量，而采用该眼球流池可以更好地预测药物在人眼中的释放行为。PATEL 等[34] 以盐酸米诺环素缓释微球（Arestin®）为模型药物，采用配备透析装置的流池法和模拟牙周袋内环境的新型装置进行溶出曲线研究。该装置包含一个开槽的内腔室作为微球的储存室，该腔室被插至纤维素透析膜中；而外层腔体为圆柱形，装有入口和出口旋帽，并会被置入装有微球的内腔室。该装置将流池法的适用范围拓展至微升尺度，即通过调节适当的介质和流速，可在只需要极小体积介质（250 μL）的情况下测定制剂的体外释放行为，可用于眼用和鼻用制剂的研发。

研究者可根据不同制剂体外释放研究的需求，对流池法装置进行改造，从而拓展该方法的适用范围，为流池法的进一步优化与升级提供研究依据。

4 结论

随着药物释放机制研究的不断深入和制剂技术的更新与发展，越来越多的新剂型应运而生，这丰富了疾病治疗手段，也给药物质量评价（如体外释放研究等）带来更大的挑战。药物体内释放行为关乎药品的安全性、有效性，但体内试验的成本高、风险大，因此开发具有区分力及体内外相关性的溶出度 / 释放度检测方法已成为制剂研发中的重要环节。

流池法最初用于口服缓释制剂的体外释放测定，因优势独特而逐渐受到研究人员的关注，但仍存在不可忽视的缺陷。首先，相较于传统的篮法和桨法，流池法所需仪器及配件的价格较为昂贵；其次，采用流池法在开环模式下对难溶性药物进行测定，需要使用大量介质，不利于成本控制；最后，流池法对仪器参数及仪器状态的要求较高，操作比传统方法烦琐。

流池法作为一种重要的药物溶出度 / 释放度研究方法，在片剂和胶囊剂领域已展现出较高的应用价值。该法能通过模拟体内环境，精确测定药物在不同条件下的溶出 / 释放速率和释放量。近年来，流池法在栓剂、半固体制剂、口腔贴膜剂、注射型缓控释制剂、植入体等多个领域的应用也取得了显著进展。研究人员应继续优化和升级流池法装置，结合多种技术手段，开发具有区分力及体内外相关性的方法，为制剂研发提供重要支持。

参考文献：

[1] 甘加明, 邹 瑜, 黄 丹, 等. 基于流池法的氨糖美辛肠溶片体外溶出行为研究[J]. 中国药物评价, 2023, **40**(6): 480-484.

[2] KAKHI M. Classification of the flow regimes in the flow-through cell [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, **37**(5): 531-544.

[3] YOSHIDA H, TERUYA K, ABE Y, *et al*. Altered media flow and tablet position as factors of how air bubbles affect dissolution of disintegrating and non-disintegrating tablets using a USP 4 flow-through cell apparatus [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(7): 227.

[4] SHAH S M, CHAKRABORTY S, DUBEY G, *et al*. Effect of differential surface anisotropy on dissolution behavior of fenofibrate crystal habits: comparative study using USP type 2 and type 4 dissolution apparatuses [J]. *J Pharm Sci*, 2024, **113**(7): 1844-1853.

[5] SOLIS-CRUZ B, HERNANDEZ-PATLAN D, MORALES HIPÓLITO E A, *et al*. Discriminative dissolution method using the open-loop configuration of the USP Ⅳ apparatus to compare dissolution profiles of metoprolol tartrate immediate-

release tablets: use of kinetic parameters [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(9): 2191.

[6] PRIETO-ESCOLAR M, TORRADO J J, ÁLVAREZ C, *et al*. One and two-step *in vitro-in vivo* correlations based on USP Ⅳ dynamic dissolution applied to four sodium montelukast products [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(5): 690.

[7] IBARRA M, VALIANTE C, SOPEÑA P, *et al*. Integration of *in vitro* biorelevant dissolution and *in silico* PBPK model of carvedilol to predict bioequivalence of oral drug products [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, **118**: 176-182.

[8] ANDHARIYA J V, SHEN J, CHOI S, *et al*. Development of *in vitro-in vivo* correlation of parenteral naltrexone loaded polymeric microspheres [J]. *J Control Release*, 2017, **255**: 27-35.

[9] 叶秀金, 陈　英. 格列美脲片溶出度测定及对其体内外相关性考察[J]. 今日药学, 2021, **31**(1): 35-38.

[10] 刘延凤, 王伟伟, 陈晓杰, 等. 流通池法检测西吡氯铵含片的溶出度[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(1): 96-100.

[11] JANTRATID E, de MAIO V, RONDA E, *et al*. Application of biorelevant dissolution tests to the prediction of *in vivo* performance of diclofenac sodium from an oral modified-release pellet dosage form [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, **37**(3/4): 434-441.

[12] SRIVATSA PALAKURTHI S, BHARAT CHARBE N, RECALDE PHILLIPS S Y, *et al*. Development of optimal *in vitro* release and permeation testing method for rectal suppositories [J]. *Int J Pharm*, 2023, **640**: 123042.

[13] MEDINA J R, PADILLA A R, HURTADO M, *et al*. *In vitro* release of ketoprofen suppositories using the USP basket and the flow-through cell dissolution methods [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2014, **27**(3): 453-458.

[14] 沈丹丹, 张　伟, 罗立骏, 等. 流通池法测定曲安奈德益康唑乳膏释放度的方法研究[J]. 中国抗生素杂志, 2023, **48**(2): 201-208.

[15] BAO Q Y, NEWMAN B, WANG Y, *et al*. *In vitro* and *ex vivo* correlation of drug release from ophthalmic ointments [J]. *J Control Release*, 2018, **276**: 93-101.

[16] 陈　邈, 孔祥烨, 李黎仙, 等. 口腔贴膜剂的配方优化及黏附性能测试[J]. 广东化工, 2020, **47**(7): 82-84.

[17] SPEER I, PREIS M, BREITKREUTZ J. Dissolution testing of oral film preparations: experimental comparison of compendial and non-compendial methods [J]. *Int J Pharm*, 2019, **561**: 124-134.

[18] 李铭岩, 王　兵, 何军焘, 等. 膜剂用漏槽式溶出装置的初步验证与应用[J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(3): 335-343.

[19] BAO Q Y, WANG X Y, ZOU Y, *et al*. *In vitro* release testing method development for long-acting injectable suspensions [J]. *Int J Pharm*, 2022, **622**: 121840.

[20] TIPNIS N P, SHEN J, JACKSON D, *et al*. Flow-through cell-based *in vitro* release method for triamcinolone acetonide poly (lactic-*co*-glycolic) acid microspheres [J]. *Int J Pharm*, 2020, **579**: 119130.

[21] ALSHETAILI A S. Gefitinib loaded PLGA and chitosan coated PLGA nanoparticles with magnified cytotoxicity against A549 lung cancer cell lines [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, **28**(9): 5065-5073.

[22] NGUYEN T T K, WOO S M, SEO S U, *et al*. Enhanced anticancer efficacy of TRAIL-conjugated and odanacatib-loaded PLGA nanoparticles in TRAIL resistant cancer [J]. *Biomaterials*, 2025, **312**: 122733.

[23] 杜丽平, 张　丽, 郝贵周, 等. 硬脂酸加兰他敏缓释微球的体外释放度检测方法的优化[J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(1): 86-94.

[24] 陈　昊, 周　晶. 抗肿瘤药物紫杉醇的药物制剂专利技术分析[J]. 中国新药杂志, 2024, **33**(21): 2214-2219.

[25] 尚萍萍, 郝贵周, 郑　华, 等. 新型的配备透析适配器的流通池法用于评价紫杉醇聚合物胶束体外释放的研究[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(9): 1172-1177.

[26] TANG J, SRINIVASAN S, YUAN W M, *et al*. Development of a flow-through USP 4 apparatus drug release assay for the evaluation of amphotericin B liposome [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, **134**: 107-116.

[27] PROKOPOWICZ M. Formulation, characterisation and *in vitro* studies of doxorubicin-loaded silica-polydimethylsiloxane granules [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, **66**: 10-19.

[28] RYCHTER M, BARANOWSKA-KORCZYC A, MILANOWSKI B, *et al*. Cilostazol-loaded poly(ε-caprolactone) electrospun drug delivery system for cardiovascular applications [J]. *Pharm Res*, 2018, **35**(2): 32.

[29] MOAZAMI GOUDARZI N, SAMARO A, VERVAET C, *et al*. Development of flow-through cell dissolution method for *in situ* visualization of dissolution processes in solid dosage forms using X-ray μCT [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2475.

[30] TASEVA A R, PERSOONS T, D'ARCY D M. Application

（下转第 179 页）

464-468.

[4] 王 潜, 陈 颖, 左君丽, 等. 氯吡格雷和替格瑞洛对急性冠脉综合征支架术后患者血小板抑制效果、疗效及安全性比较[J]. 世界临床药物, 2022, **43**(3): 253-258.

[5] Astrazeneca. Novel triazolo pyrimidine compounds: WO, 2001092263A1 [P]. 2001-05-31.

[6] 孙兰天, 王业明, 闫 红. 替格瑞洛的合成工艺优化[J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(4): 445-449.

[7] ZHANG H, LIU J, ZHANG L, *et al*. Synthesis and biological evaluation of ticagrelor derivatives as novel antiplatelet agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, **22**(11): 3598-3602.

[8] KANTH V R, SIDDAIAH V, RAO B H. A concise, greener, and improved scalable process for the preparation of an anti-thrombotic agent, ticagrelor [J]. *J Fluorine Chem*, 2023, **272**: 110207.

[9] SHINDE G B, MAHALE P K, PADAKI S A, *et al*. An efficient and safe process for the preparation of ticagrelor, a platelet aggregation inhibitor via resin-NO_2 catalyzed formation of triazole ring [J]. *SpringerPlus*, 2015, **4**: 493.

[10] 陈全会, 吕新宇, 邱 滔. 替格瑞洛的合成工艺研究[J]. 化学反应工程与工艺, 2023, **39**(2): 159-165.

[11] WANG L, LIU J. An effective and convenient process for the preparation of ticagrelor: optimized by response surface methodology and one-pot reaction [J]. *Pharm Chem J*, 2019, **52**(1): 813-819.

[12] ZUPANCIC B. Ticagrelor adducts with divalent metal salts: WO, 2014006091A1 [P]. 2014-01-09.

[13] 李小东, 廖祥伟, 蒲道俊, 等. 替格瑞洛的合成工艺改进 [J]. 合成化学, 2016, **24**(11): 994-997.

(上接第 166 页)

of an AI image analysis and classification approach to characterise dissolution and precipitation events in the flow through apparatus [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2023, **189**: 36-47.

[31] CHEVALIER E, VIANA M, ARTAUD A, *et al*. A novel application of the T-cell for flow-through dissolution: the case of bioceramics used as ibuprofen carrier [J]. *Talanta*, 2009, **77**(4): 1545-1548.

[32] BHARDWAJ U, BURGESS D J. A novel USP apparatus 4 based release testing method for dispersed systems [J]. *Int J Pharm*, 2010, **388**(1/2): 287-294.

[33] AUEL T, GROßMANN L, SCHULIG L, *et al*. The EyeFlowCell: development of a 3D-printed dissolution test setup for intravitreal dosage forms [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(9): 1394.

[34] PATEL S K, GREENE A C, DESAI S M. Biorelevant and screening dissolution methods for minocycline hydrochloride microspheres intended for periodontal administration [J]. *Int J Pharm*, 2021, **596**: 120261.