

提高口服药物生物利用度制剂方法的研究进展

贺云霞, 程 刚, 孙 进

(沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 综述近 5 年来运用制剂学手段提高口服药物生物利用度的新研究进展。**方法** 查阅近 5 年来文献, 从影响口服药物吸收的主要因素即药物的理化性质、药物在胃肠道的稳定性、药物透过肠粘膜吸收、药物在肠壁代谢及外向性载体转运等 4 个方面对导致口服药物生物利用度低的原因加以阐述, 总结了相应制剂学手段上的解决方法。**结果与结论** 可以通过多种制剂学手段来提高口服药物的生物利用度。

关键词: 药剂学; 综述; 生物利用度; 制剂方法

中图分类号: R944.9 **文献标识码:** A

口服给药是临床给药尤其是长期用药的首选给药途径。药物的口服生物利用度低不仅导致个体间和个体内差异、血药浓度波动大, 同时增加生产成本, 增大机体毒性的可能性。由于药物的物理化学性质和生物药剂学性质各异, 所以导致口服生物利用度低的原因也呈多样化。随着高通量筛选和组合化学的发展, 通常大部分有活性的化合物都属于难溶性化合物, 其中 40% 以上的候选药物由于生物药剂学性质不佳而在药物开发研制过程中失败。FDA 工业指南 (1997) 根据药物的溶解性及膜通透性将所有药物分成 4 类 (生物药剂学分类系统, biopharmaceutical classification system, BCS)

高溶解性和高透膜性; 低溶解性和高透膜性; 高溶解性和低透膜性; 低溶解性和低透膜性。其中 Ⅰ类无生物利用度问题, 易于制成口服制剂; Ⅱ类最难输送, 应采用其他给药途径。药剂工作者的主要任务就是采用各种制剂手段提高 Ⅲ类药物的口服生物利用度。作者主要针对造成药物口服生物利用度低的原因查阅近年文献提出相应改善生物利用度的制剂方法。

1 改善药物的理化性质

1.1 提高溶解性

口服药物体内过程可以描述为 LADME (liberation absorption disposition metabolism excretion), 即释放、吸收、分布、代谢、排泄。除了内吞, 药物必须以水溶性分子状态才能够吸收^[1]。水中溶解度小于 $100 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的药物一般都具有生物利用度问题。对于 Ⅲ类药物, 药物从制剂中的溶出是吸收的限速步骤 (溶出限速型)。

1.1.1 影响溶解性的因素

收稿日期: 2003-09-22

作者简介: 贺云霞 (1978-), 女 (汉族), 山东烟台人, 在读硕士; 程刚 (1963-), 男 (汉族), 辽宁康平人, 教授, 博士, 主要从事生物药剂学与结肠定位给药系统研究, Tel: (024) 23843711-3536, E-mail: chenggang63@hotmail.com。

由 Nerst-Brunner 和 Levich 对 Noyes-Whitney 方程进行改动如下^[2]：

$$DR = \frac{dX_d}{dt} = \frac{A \cdot D}{\delta} \left(C_s - \frac{X_d}{V} \right)$$

式中 DR 为溶出速率， A 为固体药物的有效表面积， D 为药物的扩散系数， δ 为与溶解表面相邻的有效扩散层的厚度， C_s 为肠道条件下的药物饱和溶解度， X_d 为已溶解的药量， V 为溶出介质的体积。由上式可见，改善药物的溶解性和增大颗粒的表面积均可明显提高药物的溶出速率。

1.1.2 提高溶解性的方法

1.1.2.1 减小粒径增大比表面积

粒度愈小，比表面积愈大，接触周围介质的面积愈大，溶出速率愈大。通常所采用的微粉化法是使用气流粉碎机或转子定子胶体磨将药物粉碎，粒径分布约在 0.1~25 μm 。但常规的微粉化未能提高药物的饱和溶解度，仅仅由于增大了表面积来提高药物的溶出特性。因此在这点上它不适于给药剂量高的药物。另外，微粒的强凝集性可导致药品在储存期间由于粒子聚集使得溶出速率降低。与之相比，纳米混悬液能显著提高药品的溶出度。它通过提高溶解度、增加粘附性、形成亚稳晶型或无定型、消除粒子大小差异产生的过饱和现象等因素来提高口服药物的生物利用度。因此，纳米混悬液是目前较有发展潜力的制剂方案。据报道，达那唑纳米混悬液生物利用度为 82%，而市售微米混悬液仅为 5%。治疗 HIV 病人卡氏肺囊虫感染的新药 bupravaquone 和阿托伐醌微粉化制剂口服生物利用度低 ($F=10\% \sim 20\%$)，将两药制备成纳米混悬液后生物利用度提高到 40%，大大降低了给药剂量，减轻了不良反应。Muller 等^[3] 对实验室水平和工业化生产纳米混悬液的可行性及前景进行了详细评述。实验室采用的高压均质法是在高压下将含有表面活性剂的药物水混悬液从直径为 3 cm 的圆筒压入 25 μm 的空间而形成纳米粒子。粒径大小取决于压力、循环挤压次数和药物粒子本身的硬度。此技术操作简单，特别适用于大剂量难溶性药物的口服给药。纳米混悬液可与传统剂型结合，将药物纳米粒包裹成小丸或压成片以供口服。Tarazepide、两性霉素 B、紫杉醇的纳米混悬液正处于新药研发阶段。

1.1.2.2 形成络合物

键供体或 键受体络合物。咖啡因与苯甲酸盐或水杨酸盐合用后溶解度明显提高。烟碱可提高难溶性药物地西洋、黄体酮和一些抗癌药 nucleoside 的溶解度，其中黄体酮的溶解度可明显增加 600 倍。

环糊精包合物。环糊精包含大小合适的疏水性物质或这些分子的疏水性基团，形成单分子包合物，提高溶解度，促进药物吸收^[4]。甲苯磺丁脲环糊精包合物的 AUC 较纯药提高了 1.6 倍^[5]。除天然环糊精外，近年来一些水溶性较好的环糊精衍生物如甲基环糊精、羟丙环糊精、磺烷基化环糊精和硫酸化环糊精也受到了广泛关注。也有些包合物主客体难于离解，影响药物吸收，可加入竞争剂促使主客体离解。通过亲水性和憎水性环糊精的合用可获得不同释放速率的产品。已上市的商品包括 SporanoxTM、clorocilTM、氟霉素、甲基- β -CD、伊曲康唑、HP- β -CD。

1.1.2.3 将药物分散于载体中

将水难溶性药物分散于高度水溶性的载体中，有助于提高释放速率及生物利用度。固体分散体如低共熔混合物（药物以非分子型存在）和固体溶液（药物以分子型存在）均以此为基础，但受工业化生产及稳定性等诸多因素的限制，固体分散体自20世纪60年代诞生以来只有几个品种上市，如灰黄霉素聚乙二醇固体分散体（乐华公司）和那米浓聚维酮固体分散体（礼来公司）。近年来随着新技术如热熔挤出法和新辅料的出现，固体分散体的工业化生产已成为可能^[6]。用于制备固体溶液的载体包括PEG、PVP、纤维素衍生物、HPMC、CMC、HPMCP、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯、尿素、多元醇、乳化剂、PVP-PVA共聚物和有机酸衍生物，根据载体的性质可开发相应的速释、缓控释制剂。关于固体分散体详见相关综述文章^[7,8]。

1.1.2.4 胶束增溶

近几年发展较快的胶束增溶法包括制备微乳或自乳化药物传递系统（self-emulsifying drug delivery system, SEDDS）。微乳是由外相、内相、表面活性剂和辅助表面活性剂组成的四元系统。其中HLB值高的表面活性剂溶于外相，HLB值低的辅助表面活性剂溶于内相，最终形成透明的、各向同性、热力学稳定的乳剂，内相液滴直径小于0.1 μm。微乳属自发形成，水难溶性药物被增溶于油相，溶解度大为提高。自乳化药物传递系统是油和表面活性剂的均匀混合液或者一种或多种亲水性溶剂和助溶剂的均一混合液，在水相的稀释下可形成O/W型乳剂或微乳。SMEDDS（自微乳化药物传递系统）不同于O/W型乳剂，无外部水相，口服经胃肠道内液体稀释后形成微乳。微乳和SMEDDS以脂质为载体，提高药物增溶性，保护药物免受酶水解，促进药物吸收，增加药物在局部淋巴结的累积，延长药物在体内的滞留时间，从而起到缓释作用，特别对于治疗通过淋巴结转移的中晚期癌症具有相当的临床意义。抗癌药halofantrine（SMEDDS）制剂的生物利用度较盐酸halofantrine的固体制剂提高了6~8倍^[9]。脂质的性质与用量是SEDDS制剂处方的主要变量，选择恰当的脂质可有效提高亲脂性药物的口服吸收。另外，Sandimmune[®]（SEDDE）和Neoral[®]（SMEDDS）两个商品已成功上市。

1.2 改变晶型

多晶型药物因晶格结构不同，导致某些物理性质如溶解度、熔点、密度、稳定性明显不同。通常，亚稳型的药物溶解度较高，稳定性低，熵值小。卡马西平、醋酸可的松、新生霉素、氯醛丙脒等药均是在熔融后，迅速冷却或在不同溶剂中重结晶生成亚稳型，提高溶解度和溶出速度，通过在新药研发的早期阶段，慎重选择所需要的药物晶型。

2 增强药物在胃肠道的稳定性

有些药物如青霉素、奥美拉唑在胃肠道酸性条件下不稳定而降解^[10]。可考虑将此类药物颗粒包肠溶衣或制成衍生物。多肽和蛋白类药物还会受到胃肠道内蛋白水解酶的作用而降解。由于结肠部位的蛋白水解酶活性较低，可将此类药物设计成结肠定位系统或者制成纳米粒、微米粒、脂质体以避免酶的水解作用。近期研究较为广泛的是合用蛋白酶抑制剂，包括非氨基酸类抑制剂，如*p*-氨基苯甲脒、胰凝乳蛋白酶抑制剂FK-448；氨基酸和改性氨基酸类抑制剂，如-氨基硼酸衍生物；

肽和改性肽类抑制剂如杆菌肽；多肽蛋白酶抑制剂如大豆胰凝乳蛋白酶抑制剂。此外，某些复合试剂和生物粘性聚合物也具有抑酶活性。FK-448与胰岛素合用可显著提高后者在大鼠、狗和人体内的

吸收。

3 促进药物透过肠粘膜吸收

影响药物透膜性的主要因素有分子质量、亲脂性和分子中的氢键。根据“rule of 5”^[11],若药物分子(转运载体底物除外)满足下列任两个条件,往往预示该药物具有较差的透膜性,这对新药设计和合成及早期筛选具有非常重要的意义:含5个以上氢键供体(-OH或-NH);分子质量超过500;

$\log P > 5$ (P 为油水分配系数);含10个以上氢键受体(N或O)。由于药物的跨膜扩散能力与分子大小(分子质量)逆相关,大分子质量的药物很难进行被动式跨膜转运。极性或亲水性药物由于油水分配系数低或跨膜扩散能力差而不能有效分配到小肠壁细胞膜,吸收差。可将过量反离子与此类药物合用,离子化的药物与反离子结合形成亲脂性较强的离子对,更易扩散进生物膜,吸收后经稀释或取代,离子对解离出原型药而发挥药效。如三氯醋酸酯促进异丙酰胺的小鼠口服吸收。葛兰素史克制药公司研究人员对1100个候选药物进行分子水平研究发现,药物的极性表面积与透膜性的相关性要好于亲脂性($c \log P$)与透膜性的相关性。药物分子中的氢键数目增多导致药物的透膜速率下降。肽类药物具有多个极性基团,能与粘液层的小肠细胞外粘液组织蛋白键合,降低了游离药物浓度,降低扩散速率,因此其透膜性与 $\log D$ 值(D 为任一给定pH下的油水分配系数)不相关,而与所形成的氢键数目相关,其分子中氢键的去溶剂化作用是决定药物膜渗透性的重要因素。这种情况下,通过加入促渗剂可有效改善膜的渗透性。已有研究的渗透促进剂主要包括脂肪酸中链甘油酯等表面活性剂、胆盐、螯合剂、水杨酸盐及磷脂类辅料、甾类洗涤剂、酰基卡内汀、烷芳基胆碱、*N*-乙酰化- α -氨基酸、*N*-乙酰化-非 α -氨基酸、生物粘附性聚合物^[12]、酰胺化酸等。众所周知,表面活性剂在促进药物吸收的同时改变了膜的结构与功能,对肠粘膜造成不可逆的损伤,从而产生一定程度的机体毒性。因此研究者们又尝试采用无组织细胞毒性的促渗剂如壳聚糖,可逆性改变控制细胞间隙转运紧密连接的通透性而促进药物吸收。研究发现,壳聚糖及其衍生物通过打开紧密连接可提高肽类体内体外的细胞间转运^[13,14],但需维持一定的浓度。同理,小带闭合毒素(zonula occludens toxins, zot)明显提高 enaminone 的细胞间转运^[15]。

4 抑制药物肠壁代谢及外向性载体转运

传统的制剂手段虽然成功地解决了许多药物的理化性质和稳定性问题,但口服生物利用度仍难以达到临床治疗所需要的水平。如前所述,Sandimmune[®]和Neoral[®]大幅度提高了环孢素A的溶解度,但生物利用度的提高并不明显。最近研究表明除了溶解度差,环孢素A还在体内经历广泛的首过代谢和胃肠道的分泌。有报道指出胃肠道一相代谢及由血浆向胃肠道的分泌是药物吸收的主要屏障。药物一相代谢的主要酶系CYP3A和多药耐药性的外排泵P-糖蛋白(P-gp)在小肠协同作用降低药物生物利用度^[16]。过去认为肝脏是药物一相代谢的主要场所,而最近研究发现,肝中CYP3A仅占肝中CYP酶总量的15%,而小肠细胞中的CYP3A占肠道CYP酶总量的70%。这就表明肠道对药物一相代谢的贡献要大于肝脏。开发新的口服药物处方也不能忽略食物的、蔬菜的影响。许多研究表明葡萄柚汁是CYP3A酶抑制剂,可以提高许多CYP3A底物,例如硝苯地平、尼群地平、非洛地平^[17]、环孢素^[18]、特非那丁、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐汀的生物利用度。但也有报道非索

非那定的口服生物利用度不升反降^[19]。临床上发现的药物与药物之间的相互作用也是当前研究的热点。将药物与 P-gp 和 CYP3A 抑制剂合用可有效提高口服药物的生物利用度。如抗癌药紫杉醇单独使用时生物利用度低于 5%，与 P-gp 底物环孢素 A 合用后生物利用度升至 50%^[20]。P-gp 抑制剂 GF120918 可将拓扑特肯的生物利用度由 40% 提高至 97.1%^[21]。某些表面活性剂也可抑制 P-gp 和 CYP3A 的活性，如水溶性维生素 E 和 12-羟基-硬脂酸聚乙氧基衍生物可分别将 P-gp 与 CYP 酶的共同底物秋水仙碱的 AUC 提高 2 倍和 4 倍^[22]。某些制剂辅料对 P-gp 外排有抑制作用，如 PEG^[23]、普郎尼克 P-85^[24]、cremophor EL^[25]、吐温-80^[25]等。美国 AvMax 公司在此方面已申请了诸多专利。

5 结论

溶解性、透膜性、一相代谢及活性外排等均是影响药物口服后胃肠道吸收的关键因素。在药物发现和发展阶段，口服药物的这些生物药剂学性质需要进行仔细全面的考察；即使对于已知新药，研制新的高生物利用度制剂也可延长药品专利保护期。药学工作者可根据临床所需，选择恰当的制剂方案，有效提高口服药物的生物利用度。

参考文献：

- [1] Panchagnula R, Thomas NS. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research [J]. Int J Pharm, 2000, 201:131-150.
- [2] Pinnamaneni S, Das NG, Das SK. Formulation approaches for orally administered poorly soluble drugs [J]. Pharmazie, 2002, 57(5):291-300.
- [3] Muller RH, Jacobs O, Kayser. Nanosuspensions as particulate drug formulations in therapy rationale for development and what we can expect for the future [J]. Adv Drug Del Rev, 2001,47:3-19.
- [4] Hidetoshi, Kiyokazu, Kouzou, *et al.* Comparative studies of the enhancing effects of cyclodextrins on the solubility and oral bioavailability of tacrolimus [J]. J Pharm Sci, 2001, 90:690-701.
- [5] Veiga F, Fernandes C, Teixeira F, *et al.* Oral bioavailability and hypoglycemic activity of tolbutamide/cyclodextrin inclusion complexes [J]. Int J Pharm, 2000, 202(1-2):165-171.
- [6] Abu TMS. Solid dispersion of poorly water soluble drug: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs [J]. J Pharm Sci, 1999, 88(10):1058-1066.
- [7] Jorg B. Melt extrusion:from process to drug delivery technology [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2002, 54:107-117.
- [8] Christian L, Jennifer D. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersion [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2000, 50:47-60.
- [9] Khoo SM, Humberstone AJ, Porter CJH, *et al.* Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self emulsifying formulations of halofantrine [J]. Int J Pharm, 1998, 167:155-164.
- [10] Bruce JA. Novel formulation strategies for improving oral bioavailability of drugs with poor membrane permeation or presystemic metabolism [J]. J Pharm Sci, 1993, 82(10): 979-987.
- [11] Christopher AL, Franco L, Beryl WD, *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and

- permeability in drug discovery and development settings [J]. *Adv Drug Del Rev*, 2001, 46:3-26.
- [12] Bruce JA. Intestinal permeation enhancers [J]. *J Pharm Sci*, 2000, 89:429-442.
- [13] LucBen HL, Rentel CO. Mucoadhesive polymers in peroral peptide drug delivery .polycarbophil and chitosan are potent enhancers of peptide transport across intestinal mucosae *in vitro*[J]. *J Control Release*, 1997, 45:15-23.
- [14] Thanol M, Verhoef JC, Junginger HE. Chitosan and its derivatives as intestinal absorption enhancers [J]. *Adv Drug Del Rev*, 2001, 50:s91-s101.
- [15] Donna SC, HuanglinG, Sangeeta R, *et al* .Enhancing the permeation of marker compounds and enaminone anticonvulsants across caco-2 monolayers by modulating tight junction using zonula occludens toxin [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2001, 52:145-150.
- [16] Vincent J, Wachter, Laurent S, *et al*. Active secretion and enterocytic drug metabolism barriers to drug absorption [J].*Adv Drug Del Rev* ,2001,46:89-102.
- [17] Bailey DG, Arnold JMO, Bend JR. Grapefruit juice-felodipine interaction:reproducibility and characterization with the extended release drug formulation [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 40:135-140.
- [18] Proppe DG, Hoch OD, McLean AJ, *et al*. Influence of chronic ingestion of grapefruit juice on steady-state blood concentrations of cyclosporine A in renal transplant patients with stable graft function [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1995, 39:337-338.
- [19] Banfield C, Gupta S, Marino M, *et al*. Grapefruit juice reduces the oral bioavaibility of fexofenadine but not desloratadine [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(4):311-318.
- [20] Schellens JM, Malingre MM. Modulation of oral bioavaibility of anticancer drugs:from mouse to man [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 12:103-110.
- [21] Kruijtzter CM, Beijnen JH, Rosing H, *et al*.Increased oral bioavaibility of topotecan in combination with the breast cancer resistance protein and P-glycoprotein inhibitor GF120918 [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20:2943-2950.
- [22] Bitter B, Guenzi A, Fullhardt P, *et al*.Improvement of the bioavaibility of colchicines in rats by coadministration of D-alpha-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate and a polyethoxylated derivative of 12-hydroxy-stearic aci [J]. *Arzneimittelforschung*, 2002, 52:684-688.
- [23] Hwang, Kin-Kai, Giesing. Method of enhancing bioavaibility of fexofenadine and its derivatives[P]. US Pat: 6451815,2002-09-17.
- [24] Batrakova EV, Li S, Miller DW, *et al*. Pluronic P85 increases permeability of a broad spectrum of drugs in polarized BBMEC and Caco-2 cell monolayers[J]. *Pharm Res* , 1999, 16:1366-72.
- [25] Hugger ED, Novak BL, Burton PS. *et al*. A comparison of commonly used polyethoxylated pharmaceutical excipients on their ability to inhibit P-glycoprotein activity *in vitro*[J]. *J Pharm Sci* , 2002, 91:1991-2002.

Developments on formulation strategies to increase oral drug bioavailability

HE Yun-xia, CHENG Gang, SUN Jin

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Object** Developments of formulation strategies to improve oral drug bioavailability during the past 5 years were reviewed. **Methods** The key factors influencing drug bioavailability such as physicochemical characteristics, stability in gastrointestinal lumen, transmembrane absorption, drug metabolism in gut wall and liver and active efflux are elucidated firstly, then the formulation strategies are put discussed accordingly. **Results and conclusions** Oral drug bioavailability can be increased effectively through many formulation strategies.

Key words: pharmaceutics; review; bioavailability; formulation strategies