

提高难溶性中药生物利用度的技术方法

逯文敏^{1,2}, 王向涛^{1,2*}

¹黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨

²中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京

收稿日期: 2024年2月19日; 录用日期: 2024年3月12日; 发布日期: 2024年3月19日

摘要

口服给药是最方便和广泛使用的药物给药方法之一。然而, 许多药物由于其吸收差、口服生物利用度低而难以口服给药。根据药物溶解度和透膜性, 本文介绍了低生物利用度中药成分的生物药剂学分类系统。并以提高难溶性成分的溶解度和口服吸收为立足点, 综述了近年来可提高难溶性成分口服生物利用度的各类制剂技术, 以期对相关新制剂的开发提供参考。

关键词

口服生物利用度, 难溶性成分, 生物药剂学分类, 药物递送系统

Technical Methods for Improving the Bioavailability of Insoluble Traditional Chinese Medicine

Wenmin Lu^{1,2}, Xiangtao Wang^{1,2*}

¹College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

Received: Feb. 19th, 2024; accepted: Mar. 12th, 2024; published: Mar. 19th, 2024

Abstract

Oral administration is one of the most convenient and widely used methods of drug administration. However, many drugs are difficult to administer orally due to their poor absorption and low oral bioavailability. Based on drug solubility and permeability, a biopharmaceutical classification

*通讯作者。

文章引用: 逯文敏, 王向涛. 提高难溶性中药生物利用度的技术方法[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 739-749.

DOI: 10.12677/acm.2024.143765

system for low-bioavailability TCM ingredients is introduced. Based on improving the solubility and oral absorption of poorly soluble components, various preparation technologies that can improve the oral bioavailability of poorly soluble components in recent years are reviewed, in order to provide a reference for the development of related new preparations.

Keywords

Oral Bioavailability, Insoluble Ingredients, Classification of Biopharmaceuticals, Drug Delivery System

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近几年随着高通量筛选和组合化学技术的进步,推动了新药开发的进展,药物递送的首选途径是口服给药,估计占有所有 FDA 批准的药品的 60%以上。然而,大约 40%的市售口服制剂和高达 90%的活性药物成分的水溶性较差[1],导致了其在胃肠道溶出度和生物利用度降低[2],这就成为了药物开发过程中的主要挑战。临床应用最为广泛、患者顺应性最强的制剂形式是口服制剂,但难溶性药物在制成口服制剂后,市售药物中 30%~40%为难溶性药物,较难达到治疗疾病所要求的生物利用度[3] [4],这大大限制了许多药物的临床应用。近几十年来,已经开发了大量技术方法来增加难溶性化合物的水溶性和溶解速率,以提高其口服生物利用度[5]。

药物成分的溶解性和渗透性是中药口服药物成药性的核心,也是影响药物吸收的关键因素。因此,本文从口服药物的吸收机制、影响药物口服生物利用度的主要因素以及提高难溶性药物体内生物利用度的技术方法进行综述。

2. 药物胃肠道吸收的机制及主要影响因素

2.1. 胃肠道药物吸收机制

口服给药是大多数药物分子最优的给药途径,经口服的药物在胃肠道的吸收是影响药物生物利用度的重要因素。大多数口服药物通过直接吸收进入门静脉血进入全身循环。但高度亲脂性的药物可能通过肠淋巴系统到达全身血液循环。胃肠道(gastrointestinal tract, GI)的上部可以分泌胰液和胆汁脂质,而这些胆汁分泌物所表现出的表面活性剂的功能对亲脂性药物溶解和吸收至关重要。因此,亲脂性分子的增溶主要发生在胃肠道的上部,有助于增溶过程。而这些分子的吸收通常发生小肠[6]。

然而,由于胃肠道中存在多种吸收屏障的存在,如化学屏障、蛋白酶屏障、肠上皮细胞屏障等,只允许一些特定类型的分子通过,相对而言,低分子量、非极性分子能更容易地通过,而对于高分子量或极性分子,则存在一个明显的吸收障碍。其中,最难克服的就是肠上皮细胞屏障[7]。在实际吸收过程中,口服药物的吸收方式包括跨细胞途径、相邻细胞之间的运输(细胞旁途径)以及细胞内吞。通常,细胞旁途径吸收的药物是低分子量药物和亲水性药物分子,通过相邻肠上皮细胞之间的间隙穿过上皮内层而吸收;而大多数药物则是通过跨细胞途径被吸收,通常是低分子量的疏水性分子,通过连续穿过顶膜和基底外侧膜以穿过肠上皮细胞,单独或与特定的膜转运蛋白相关联地通过膜扩散。药物的跨细胞传递涉及两种主要机制:被动扩散和载体介导的主动转运。在被动扩散中,由于药物通过膜的简单扩散而发生吸收,

而在主动运输中, 药物被某些特定的吸收机制吸收[8]。在某些特定情况下, 药物可能被液相内吞(胞饮作用)吸收[9]。

2.2. 影响药物吸收的因素

对于口服给药的药物, 生物利用度代表完整吸收的剂量的一部分, 能够避免肠道或肝脏代谢。对于许多分子来说, 到达全身循环的剂量的实际部分仍然很低, 因为各种因素限制了它们的吸收。

2.2.1. 溶解性和渗透性

药物在胃肠道环境中的溶解度和渗透性是影响药物吸收的两个关键因素[10]。溶解度是测定在特定 pH 和温度下饱和溶液中药物的含量, 是药物的一个基本物理化学性质, 尤其是在水中的溶解度。药物进入全身循环并产生治疗效果的第一步是溶解, 提高饱和溶解度可能会导致肠腔和血液之间的浓度梯度增加, 进而促进吸收。描述药物的膜渗透性的数学方程包括膜/水分配系数, 该系数又取决于药物在 GI 环境中的表观溶解度, 这表明溶解度和渗透性密切相关, 在它们之间表现出一定的相互作用[11]。

2.2.2. 胃肠道生理学的影响

肠上皮表面粘液层和上皮细胞膜流动性会对药物通透性产生影响, 胃肠粘膜的不同部位在细胞结构和功能方面存在显著差异, 导致区域依赖性特征影响药物吸收[12]。胃肠黏液主要充当上皮组织的屏障, 保护其不受消化酶、酸、有害微生物等影响, 黏液是调节胃肠道通透性的关键因素。胃肠黏液屏障会限制传统药物递送系统中肠道通透性的改善[13]。除此之外, 肠道微生物群也在我们的健康中发挥着复杂的、往往至关重要的作用, 作为一个具有代谢、免疫和内分泌功能的“器官”发挥作用。研究表明, 宿主与肠道微生物群的相互关系可能会影响药物吸收和代谢[14], 如肠道菌群代谢的胆汁酸可以通过激活小肠内的先天免疫基因直接或间接地调节肠道微生物代谢[15]。

3. 口服生物利用度

口服生物利用度是口服给药后曲线下面积与静脉注射后曲线下的面积的剂量校正后的比率, 用于预测药物通过口服给药输送至全身循环的效率。因此, 口服生物利用度是衡量药物药代动力学过程和可药用性的重要参数[16]。

影响药物口服生物利用度的主要因素

药物的生物利用度主要取决于: (1) 化合物的性质, 如分子量、水溶性, 一般认为, 分子量越小, 通过生物膜的分子传输越快。水溶性越强, 药物在肠道中的吸收越好; (2) 药物膜渗透性, 渗透率越高, 化合物的吸收越好, 而膜渗透性与亲脂性、形成氢键的能力和化合物的分子量有关; (3) 药物在胃肠道的稳定性, 若药物在胃肠道内易降解或发生生物转化, 则通常表现出较低的口服生物利用度; (4) 肝脏的首过代谢, 进入门静脉的药物可以在胃肠道和肝脏中有效提取, 特别是在吸收后的第一次通过过程中, 化合物在肠道和肝脏中代谢或排出, 这导致生物利用度降低; (5) 易受外排机制; 等可能因素[16]。

大多数水溶性大分子和疏水性药物具有低渗透性, 这将导致生物利用度低[17]。经口服的药物在胃肠道的渗透和吸收程度是药物进入血液循环的先决条件, 也是影响药物生物利用度的重要因素。口服生物利用度差的原因主要有: 一方面是药物分子量较大, 在胃肠道中膜穿透性差, 易被破坏, 或因其自身结构及物化性质的影响, 导致体内生物利用度低; 另一方面, 药物吸收与外排转运蛋白相关, P-糖蛋白(P-Glycoprotein, P-gp)和 P4503A4 细胞色素酶(Cytochrome 3A4, CYP3A4)均是导致药物口服生物利用度低的主要因素。P-gp 是一种位于顶膜的外排转运蛋白, 可以将毒素和外源物质清除出细胞, 其中, 在肠道的 P-gp 会将药物的代谢物或已吸收的药物分泌回肠腔, 从而构成口服药物经肠进入机体生物屏障作用,

这也是影响药物吸收的一大因素, P-gp 会限制口服药物在肠道吸收[18] [19], 它也是大多数药物递送系统中产生多重耐药性的主要原因; CYP3A4 酶主要存在于肝脏和小肠内, 它可对毒素、药物等外源有机小分子进行氧化, 进而将它们排出体外。口服后, 药物必须通过肠黏膜上皮细胞被吸收入全身循环中, 在吸收过程中, 药物可被肠黏膜的上皮细胞代谢, 从而产生首过效应。所以如果口服药物是 CYP3A4 的底物, 在肝肠道就会被代谢, 形成其生物利用度的屏障[20]。故抑制 P-gp 和 CYP3A4 的活性, 则可以在一定程度上提高药物口服生物利用度。

4. 低口服生物利用度中药有效成分 BCS 分类

生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS)是按照药物的溶解性和肠道渗透性将药物进行分类的一个框架系统。基于 BCS 分类, 低生物利用度的中药成分一般包括 BCS II、BCS III、BCS IV 类药物, 以下列举了其中部分中药有效成分以及基于纳米给药系统提高生物利用度的技术方法。

4.1. BCS II 类药物

BCS II 类药物是指低溶解度, 高渗透性的药物, 溶解度是影响药物吸收的主要因素。水溶性差的药物会影响药物从制剂中的释放进而影响吸收和疗效。BCS II 类药物包括木脂素类、黄酮类、萜类等其中的某些有效成分。

4.1.1. 木脂素类

木脂素类成分水溶性差导致其口服生物利用度很低。五味子是含木脂素类化合物的代表中药, 其中五味子酯甲(Schisantherin A, SA)是一种从五味子果实中分离出来的主要活性物质木脂素类成分, SA 是一种水溶性差(室温下在水中为 0.01 mg/ml)和渗透性高($P_{app} = 1.7 \times 10^{-5}$ cm/s)的活性药物成分, 属于 BCS II 类因其水溶性差导致口服生物利用度低, 导致 SA 在血液和脑中的暴露量低, 限制了其神经保护作用 and 临床应用。Chen 等人[21]利用反溶剂沉淀工艺, 制备出了 SA 纳米晶体, 通过体外表征以及向大鼠口服 SA 纳米晶体后, 结果证明药物可以迅速吸收, 1.5 小时内达到 9135 ± 799 ng/ml 的最大血浆浓度。此后, 药物迅速消除, SA 血浆浓度迅速下降, $t_{1/2}$ 为 3.2 小时。与 SA 悬浮液相比, SA 纳米晶体的 C_{max} 和 AUC_{0-24} 增加了 7.9 倍和 6.4 倍, 表明纳米晶体的形成有效地增加了药物吸收并提高了其口服生物利用度。

4.1.2. 黄酮类

有些黄酮类化合物, 如姜黄素、山柰酚等具有低溶解度、高渗透性特质, 也属于 BCS II 类药物。研究表明, 基于纳米的药物递送系统可以有效地提高姜黄素的水溶性和生物利用度。Bapat 等人[22]采用反溶剂沉淀技术制备了姜黄素(CUR)纳米脂质胶囊, 通过对其进行表征, 并对体外释放研究、Caco-2 细胞摄取研究、体外肠道通透性和体内药代动力学性能进行评估, 优化的脂质纳米胶囊显示出优良的特性(平均粒径为 190 nm, 多分散指数为 0.240, 平均包封效率为 $51.06\% \pm 7.27\%$)、优异的稳定性和储存稳定性。CUR 纳米胶囊显示出约 14 倍的 Caco-2 细胞摄取量和约 12.8 倍的体外肠通透性。此外, 与 CUR 水悬浮液相比, Sprague-Dawley 大鼠 CUR 纳米胶囊的 AUC 增加了约 12 倍, MRT 增加了约 2.47 倍。因此, 脂质纳米胶囊对改善 CUR 的渗透性和口服生物利用度具有积极影响。还有研究者将姜黄素包封在纳米颗粒中可以有效改善水溶性并提高姜黄素等治疗剂的生物利用度, 同时也显著提高了姜黄素的化学稳定性, 并防止其酶促降解和 pH 降解[23]。

4.1.3. 萜类

萜类化合物(除苷外)一般水溶性较差, 生物利用度较低, 根据溶解性和渗透性的差异, 萜类化合物中如白藜芦醇、青蒿素、青蒿琥酯等水溶性差但渗透性高, 属于 BCS II 类药物。

由于白藜芦醇溶解性差, 光敏性和快速代谢等性质, 其有效使用受到限制, 这严重降低了 RES 的生物利用度和生物活性[24]。纳米药物已被证明可用于提高白藜芦醇的生物利用度。据报道, 广泛的纳米材料已被用于开发白藜芦醇癌症治疗药物, 如脂类、合成聚合物、蛋白质等。此外, 固体脂质纳米颗粒不仅在提高白藜芦醇的化学稳定性方面优于脂质体, 而且可以防止氧化、水解和光降解, 同时提高白藜芦醇的生物利用度[25]。Baek 等人[26]考察了不同粒径的白藜芦醇纳米脂质体, 证明了小粒径白藜芦醇纳米脂质体可以改善白藜芦醇的溶解度和细胞特性, 提高了白藜芦醇的体内口服生物利用度。

4.2. BCS III 类药物

BCS III 类药物是指高溶解度、低渗透性的药物, 此类药物一般含有水溶性较强而透膜性较差的成分, 口服药物经肠上皮细胞的转运吸收发挥疗效, 若化合物表现出极低脂溶性就会导致上皮细胞渗透性差, 有效成分肠道吸收差, 故而生物利用度低。

4.2.1. 皂苷类

通过药物溶解度和体外渗透性试验证明, 人参皂苷 Rb1 和人参皂苷 Rg1 为低渗透性、高溶解性药物, 属于 BCS III 类药物[27]。人参皂苷 Rb1 的口服生物利用度较差, 肠道通过效率仅为 4.18%, Wang 等人[28]开发了一种由胆固醇、吐温 80 和 Span 80 组成的新型非离子表面活性剂囊泡(NSVs)系统, 以提高人参皂苷 Rb1 的口服生物利用度。制备的囊泡为中空球形, 直径为 264.68 ± 4.17 nm、Zeta 电位为 -11.58 ± 0.87 mV 和包封率为 $69.034\% \pm 0.045\%$ 。而负载人参皂苷 Rb1 的非离子表面活性剂囊泡的 T_{max} 出现在 6 h, C_{max} ($9.55 \mu\text{g/mL}$)高于游离人参皂苷 Rb2 ($6.22 \mu\text{g/mL}$)。此外, 与游离人参皂苷 Rb1 相比, 负载人参皂苷 Rb2 的 NSV 的 AUC_{0-24} 小时显著增加($p < 0.05$), 相对口服生物利用度增加了 1.82 倍。

4.2.2. 萜类

除了 1.3 中提到的 BCS II 类中的水溶性较差、渗透性好的萜类成分, 还有一些萜类成分水溶性好但渗透性差如芍药苷, 属于 BCS III 类药物[29]。目前已经开发了不同的纳米系统来增强具有不良生物利用度的化合物的渗透性, Wu 等人[30]开发一种适用于鼻内给药治疗帕金森病的有效芍药苷纳米晶体制剂(PA-NCs), 通过体外渗透研究表明, PA-NCs 在生理溶液中的溶解度和生物渗透性优于游离 PA, 说明 PA 的生物利用度显著提高。

4.2.3. 黄酮类

属于黄酮醇苷类化合物的金丝桃苷, 水溶性差、口服吸收不佳、不稳定性导致其生物利用度低, 极大地影响了其临床应用[31]。现代技术手段可以有效改善不溶性药物的溶解度, 并通过封装技术提高其生物利用度, 如在共晶混合物、微胶囊技术和纳米技术[32]。为了提高金丝桃苷(Hyp)的水溶性和生物利用度, 采用超声法制备了三种 Hyp 与 2-羟丙基- β -环糊精(2H- β -CD)、 β -CD 和甲基- β -CD 的包合物(IC)。与原始 Hyp 的溶解度相比, Hyp 与 2-羟丙基- β -环糊精的 IC 的水溶性提高了 9 倍。而且抗氧化活性测试表明, 包合物具有更高的抗氧化活性。因此, 用 CD 包封不仅可以提高 Hyp 的水溶性, 还可以增强其生物活性[33]。

4.3. BCS IV 类

BCS IV 类药物溶解度和渗透性均较差, 而药物的溶解性及其肠道通透性是决定口服给药后药物吸收的两个关键因素, 这就导致了这类药物的口服生物利用度很差[34]。

4.3.1. 皂苷类

皂苷类成分中的三七皂苷 R1、人参皂苷 Rh2、甘草酸等, 都具有 BCS IV 类药物的性质。这类有效

成分的治疗潜力在很大程度上受到天然产物低生物利用度的限制,这主要是由于水溶性低、生物膜通透性差、胃肠道不稳定和体内广泛代谢引起的。

中药纳米递送系统可以有效改善 BCS IV 类中药成分的溶解性、肠道渗透性,增强 BCS IV 药物的口服吸收,提高生物利用度并促进治疗效果。Fu 等人[35]利用更高载药量的玉米醇溶蛋白作为蛋白质部分替代动物源性蛋白,卵磷脂作为脂质组成,制备出了三七皂苷(PNS)-卵磷脂-玉米蛋白杂化纳米颗粒(PLZ-NPs),实验结果表明,PLZ-NPs 的渗透性比 PNS 提高了 1.5 倍,肠吸收参数也提高了近两倍,药代动力学实验表明,PLZ-NPs 在 SD 大鼠中的相对口服生物利用度是游离 PNS 的 1.71 倍。证明 PLZ-NPs 可以提高胃肠道中 PNS 的稳定性和吸收效率,提高了三七皂苷的生物利用度。Zardini 等人[36]采用薄膜水合法制备人参皂苷 Rh2 负载的 niosome (囊泡)脂质体,通过细胞摄取实验表明,人参皂苷 Rh2 纳米脂质体制剂对 PC3 细胞的细胞摄取增强,生物利用度提高。

4.3.2. 黄酮类

黄酮类中药成分如葛根素、黄芩苷等因水溶性差和渗透性低的性质,属于 BCS IV 类药物。在临床上,葛根素被广泛用来治疗心脑血管疾病,属于异黄酮类衍生物,因其结构上的 2 个酚羟基可形成分子间氢键,使葛根素分子间作用力增大,熔点较高,脂溶性和水溶性均较差,吸收差,消除快,从而影响其生物活性及药效发挥。Cheng 等人[37]利用 Box-Behnken 设计优化了葛根素纳米晶体的制备参数,证明了葛根素纳米晶体可以通过增强渗透性和抑制 P-gp 流出而增强葛根素的肠道吸收,进而提高其口服生物利用度。

研究表明,黄芩苷的生物利用度很低(2.2%),而纳米化技术是提高水溶性差药物生物利用度的一种有效的制备手段,目前为止,已经报道了黄芩苷的多种纳米化制剂,包括脂质体、纳米结构脂质载体/固体脂质纳米颗粒、纳米晶体、纳米乳液等[38]。Xu 等人[39]构建了一种载脂蛋白 ApoA1 修饰的黄芩苷脂质体来实现该脂质体的肝靶向药物递送,以提高黄芩苷的生物利用度和抗 HBV 的能力。

4.3.3. 生物碱类

小檗碱(BBR)是黄连中苜基异喹啉类生物碱成分,由于其在酸性条件下自组装导致的溶解度差、渗透性低、P-gp 介导的外排和肝肠代谢,口服生物利用度很低(<1%) [40]。目前,提高生物利用度的方法主要是通过小檗碱纳米制剂来实现中药高效口服递送,提高肠道吸收,改善生物利用度[41] [42]。Alsabeelah 等人[43]制备的小檗碱纳米悬浮液,溶解速率和渗透率分别提高了约 6.01 倍和 3.54 倍。与游离小檗碱相比, C_{max} 增大了 8.44 倍, AUC_{0-t} 增大了 27.22 倍, $AUC_{0-\infty}$ 增大了 27.38 倍,表明了 BBR 纳米混悬液具有增强溶出速率、渗透性和生物利用度作用。Li 等人[44]制备的黄芩苷-小檗碱(BA-BBR)复合物纳米晶,通过对最优 BA-BBR 复合物纳米晶的粒径、分布、形貌和晶体性质进行表征以及口服药代动力学结果评价,表明开发和优化的 BA-BBR 复合物纳米晶可以提高溶出速率和程度以及口服生物利用度,并促进药物处方 BA 和 BBR 的共吸收。

5. 提高难溶性成分口服生物利用度的策略

药物的溶解度、溶液及其胃肠道通透性是控制吸收量和吸收速度以及药物生物利用度的重要因素,而水溶性和肠道药物代谢酶(CYP3A4 和 P-gp)也是药物吸收过程面临的主要问题,因此,若想提高生物利用度,便要从提高难溶性药物的溶解和吸收来进行研究。目前,已经开发了多种方法以增加难溶性药物的溶解度,提高其体内生物利用度,如各种口服纳米制剂、固体分散体、环糊精包合物、脂质体、共晶体、微粉化等[45] [46]。

5.1. 口服纳米制剂

纳米给药系统作为难溶性药物的口服传递体,以载体形式被肠壁细胞摄取、吸收,增强药物在胃肠

道中的稳定性, 提高药物的肠黏膜黏附性, 增加药物的吸收[47]。因此, 应用纳米给药系统, 可提高难溶性药物的肠道吸收和其口服生物利用度。

5.1.1. 纳米晶(纳米混悬剂)

药物纳米晶体作为克服溶解性差最普遍策略之一, 是通过物理或化学方法, 并加入纳米晶体系统中防止聚集的不可或缺的赋形剂, 将药物颗粒的粒径尺寸缩减到纳米级别。该制剂是一种很有前景的处方技术, 主要是通过减小药物的粒径, 增加药物的比表面积, 从而提高药物的溶解度和溶出度[48]。

研究表明, 纳米晶体药物主要通过增加固体颗粒状态下的内吞作用来改善肠道运输和吸收。口腔纳米晶体通过肠上皮细胞的主要运输途径是细胞旁途径、跨细胞途径和 M 细胞介导的运输途径[2]。

5.1.2. 纳米乳

纳米乳液是通过混合油、乳化剂和水形成的动力学稳定和热力学不稳定的胶体系统[49], 纳米乳液可以通过增加疏水性药物的溶解度来提高生物利用度, 由于其较大的表面积与体积比, 纳米乳液可以提供更高的抗重力分离和聚集稳定性, 纳米形式可以大大提高稳定性、生物利用度和控制释放[50]。

5.1.3. 纳米胶束

胶束具有易于生产、高载药量(高达 30%)、小粒径(低于 200 nm)和改性能力等优点, 胶束在口服制剂中的应用越来越受欢迎。而胶束的载药量随着 CMC 的增加而降低, 因此, Chen 等人[51]设计了一种新型壳聚糖衍生物(GA-CS-TPGS 共聚物)和构建的紫杉醇胶束(PTX-胶束), 结果表明, PTX-胶束使 PTX 的生物利用度提高了约 3.80 倍, 与紫杉醇相比, 观察到 PTX-胶束的抗肺肿瘤功效增强, 且胶束系统增强了 PTX 的溶解度和通透性, 提高了 PTX 的生物利用度和抗肿瘤功效。

5.1.4. 脂质纳米颗粒

基于脂质的药物递送系统已经成为了普遍应用的口服给药的药物递送方法, 脂质性质(如高增溶能力、生物相容性、生物耐受性、生物降解性和独特的吸收途径)有助于提高这些药物在一系列给药途径中的生物利用度[52]。脂质纳米颗粒是基质型脂质载体系统, 可以有效地包裹亲脂性和亲水性药物, 其优点是高载药量、截留亲水性和疏水性药物的可行性、长保质期、延长药物释放的可能性以及易于大规模生产[53]。包括纳米结构脂质载体(Nanostructured lipid carriers, NLC)和固体脂质纳米颗粒(Solid lipid nanoparticle, SLN), 已成为提高治疗性化合物口服生物利用度的一种有前途的策略, 用于改善全身吸收, 消化系统部位特异性治疗, 特别是通过口服摄取对器官或癌症的靶向效果[54]。

5.1.5. 纳米囊泡

囊泡是含有纳米结构的水体, 由封装活性成分或治疗分子的脂质/聚合物双层包围。囊泡状药物递送系统(VDDS)是一个综合术语, 涉及所有类型的囊泡, 如脂质体、囊泡体、多聚体等。VDDS 在一个药物递送系统中桥接亲水性和疏水性异质性的间隙。亲水性药物或亲脂性药物都可以包封在囊泡中, 甚至可以同时包封在两者中, 纳米囊泡可以通过促进扩散、膜移动运输和受体/配体介导的运输, 有效地跨肠上皮转移到血流中, 很好地促进药物吸收。将药物封装在囊泡中可以显著改变其口服药代动力学, 从而提高生物利用度。

5.1.6. 脂质纳米胶囊

脂质纳米胶囊可以通过将药物封装在脂质基质内, 同时使用最少的赋形剂, 从而提供高载药量和持续释放特性。Bapat 等人[22]姜黄素脂质纳米胶囊可以保护类黄酮免受肠道微生物群的代谢影响, Ashour 等人[55]首次尝试通过脂质纳米胶囊(LNCs)封装丹参酮 II A (Tanshinone II A, TSIIA)来提高 TSIIA 口服生

物利用度, 利用相位反转方法制备出 Tanshinone II A 负载 LNC (TSIIA LNC), 然后对其进行体外表征, 并在大鼠体内研究其口服药代动力学。TSIIA-LNCs 表现出良好的胶体性质(尺寸: 70 nm, PDI < 0.2, Zeta 电位: -13.5 mV), 包封率高达(98%), 药物有效载荷好(2.6 mg/g)。此外, 体内药代动力学研究表明, 与 TSIIA 混悬液相比, TSIIA-LNCs 的吸收率和吸收程度显著提高, AUC_{0-inf} 值增加了约 3.6 倍($p \leq 0.01$)。此外, TSIIA-LNCs 的半衰期和平均停留时间均显著增加($p \leq 0.01$), 证实了其长循环特点。

5.2. 碳纳米管

碳纳米管(Carbon nanotubes, CNT)因其体积小、表面积大、生物分子的高生物相容性和生物利用度而成为大脑靶向药物递送的典范。它们具有穿透细胞膜的能力, 因此充当药物输送到中枢神经系统的治疗载体。CNT 是用于脑靶向药物递送的纳米结构, 可绕过血脑屏障, 提高靶位点的生物利用度, 毒性最小[56]。

5.3. 介孔二氧化硅纳米颗粒

为实现粘液高效渗透和上皮吸收, Zhou 等人[57]设计了一种基于介孔二氧化硅的具有树枝状超结构、亲水性和近中性电荷修饰的纳米颗粒。他们利用 mPEG 共价接枝树枝状介孔二氧化硅纳米颗粒(mPEG-DMSNs), 并负载穿心莲内酯作为介孔结构中的纳米晶簇。这种结合表面形貌结构和亲水修饰的双重策略保持了较高的粘液渗透性, 并显示出细胞吸收的增加。mPEG-DMSN 制剂还表现出有效的跨上皮运输和肠道分布。药代动力学研究表明, 与其他穿心莲制剂相比, 穿心莲内酯纳米晶体负载的 mPEG-DMSN 表现出更高的生物利用度。Tollemeto 等人[58]将树状物偶联到介孔二氧化硅纳米颗粒上, 并表征了化学成分、尺寸和表面电荷, 均显示出成功的偶联。最后, 利用动态光散射研究了纳米颗粒与猪胃粘蛋白的相互作用, 并通过流变学测量表征了纳米颗粒与猪肠粘液的相互作用, 与传统制剂相比, 其增加的比表面积可与粘液层进行更程度的相互作用, 因此在胃肠道中的停留时间更长, 提高了生物利用度, 能够促进渗透肠粘液屏障以成功递送药物。

5.4. 共晶混合物

共晶混合物可以用药物和惰性载体(通常是高度亲水的化合物)或通过组合具有不同溶解度的两种药物来制备。在这种情况下, 除了能够改善不易溶解的组分的溶解度外, 还可以将两种治疗相关药物组合成固定剂量的组合系统。目前, 对共晶混合物用于改善难溶性药物的溶解度和口服生物利用度的研究显著增加[59]。

5.5. 固体分散体

固体分散体被定义为分散在至少一种亲水载体中的疏水性药物组成的一组固体产物, 以提高药物的表面积、增大水溶性差药物的溶解度、溶解速率和生物利用度[60]。固体分散体技术因其具有减小粒度、改善润湿性和溶解度、增加药物稳定性等优势, 被认为是提高水溶性差的药物溶解度和释放的最为广泛接受和最成功的方法[61]。

6. 展望

提高药物溶解度、渗透性和制剂溶出度是提升口服固体制剂中难溶性药物生物利用度的有效手段, 随着药学领域的发展与进步, 通过改进传统方法、联合应用新技术和新材料, 难溶性药物口服给药吸收差、生物利用度低等问题正在逐渐被克服。在药物研发过程中, 深入研究原料药性质, 采取适宜的手段进行预处理, 不断完善处方设计和制备工艺, 创新制剂产业化以及生产流程系统设计。根据公开的实验

数据, 控制粒径和使药物高度分散是改善难溶性药物溶出的有效手段, 目前已有多种制剂技术成功应用且日益成熟。在此基础上, 新的载体材料、不同技术的联合应用应是我们关注的重点。

参考文献

- [1] Andrews, G. P., Qian, K., Jacobs, E., *et al.* (2023) High Drug Loading Nanosized Amorphous Solid Dispersion (NASD) with Enhanced *in Vitro* Solubility and Permeability: Benchmarking Conventional ASD. *International Journal of Pharmaceutics*, **632**, Article ID: 122551. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122551>
- [2] Tian, Z., Mai, Y., Meng, T., *et al.* (2021) Nanocrystals for Improving Oral Bioavailability of Drugs: Intestinal Transport Mechanisms and Influencing Factors. *AAPS PharmSciTech*, **22**, Article No. 179. <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02041-7>
- [3] 李嘉雯, 刘伟新, 王晶, 等. 新型药物递送系统在口服给药方面的应用前景[J]. 动物医学进展, 2023, 44(8): 121-126.
- [4] 李亚平, 张志文, 王冠茹, 等. 提高难溶性药物口服生物利用度的制剂新技术[M]. 上海: 中国科学院上海药物研究所, 2021.
- [5] 曹麒麟, 韩晓璐, 高静, 等. 提高难溶性药物生物利用度的研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2021, 35(4): 352-356.
- [6] Kotta, S., Khan, A.W., Pramod, K., *et al.* (2012) Exploring Oral Nanoemulsions for Bioavailability Enhancement of Poorly Water-Soluble Drugs. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **9**, 585-598. <https://doi.org/10.1517/17425247.2012.668523>
- [7] 范未伟. 胰岛素新型口服纳米载体的设计及其体内高效递送机制的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所), 2019.
- [8] Padhye, T., Maravajjala, K.S., Swetha, K.L., *et al.* (2021) A Comprehensive Review of the Strategies to Improve Oral Drug Absorption with Special Emphasis on the Cellular and Molecular Mechanisms. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **61**, Article ID: 102178. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102178>
- [9] Gaucher, G., Satturwar, P., Jones, M.C., *et al.* (2010) Polymeric Micelles for Oral Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **76**, 147-158. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.06.007>
- [10] Fine-Shamir, N., Beig, A., Miller, J.M., *et al.* (2020) The Solubility, Permeability and the Dose as Key Factors in Formulation Development for Oral Lipophilic Drugs: Maximizing the Bioavailability of Carbamazepine with a Cosolvent-Based Formulation. *International Journal of Pharmaceutics*, **582**, Article ID: 119307. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119307>
- [11] Dahan, A., Beig, A., Lindley, D., *et al.* (2016) The Solubility-Permeability Interplay and Oral Drug Formulation Design: Two Heads Are Better than One. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **101**, 99-107. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.04.018>
- [12] Masaoka, Y., Tanaka, Y., Kataoka, M., *et al.* (2006) Site of Drug Absorption after Oral Administration: Assessment of Membrane Permeability and Luminal Concentration of Drugs in Each Segment of Gastrointestinal Tract. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **29**, 240-250. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2006.06.004>
- [13] Liu, Y., Yang, T., Wei, S., *et al.* (2018) Mucus Adhesion- and Penetration-Enhanced Liposomes for Paclitaxel Oral Delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, **537**, 245-256. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.044>
- [14] Enright, E.F., Griffin, B.T., Gahan, C.G.M., *et al.* (2018) Microbiome-Mediated Bile Acid Modification: Role in Intestinal Drug Absorption and Metabolism. *Pharmacological Research*, **133**, 170-186. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.009>
- [15] Wahlström, A., Sayin, S.I., Marschall, H.U., *et al.* (2016) Intestinal Crosstalk Between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism*, **24**, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
- [16] Pan, W., Xue, B., Yang, C., *et al.* (2018) Biopharmaceutical Characters and Bioavailability Improving Strategies of Ginsenosides. *Fitoterapia*, **129**, 272-282. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.06.001>
- [17] Yu, M., Yang, Y., Zhu, C., *et al.* (2016) Advances in the Transepithelial Transport of Nanoparticles. *Drug Discovery Today*, **21**, 1155-1161. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.05.007>
- [18] 周晶. 调控肠道代谢提高药物口服生物利用度的制剂技术研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [19] Suzuki, K., Taniyama, K., Aoyama, T., *et al.* (2020) Evaluation of the Role of P-Glycoprotein (P-Gp)-Mediated Efflux in the Intestinal Absorption of Common Substrates with Elacridar, a P-Gp Inhibitor, in Rats. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **45**, 385-392. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00602-7>

- [20] 曹姗, 夏云, 曲虹, 等. 纳米技术提高难溶性药物口服给药生物利用度[J]. 吉林医学, 2020, 41(1): 206-208.
- [21] Chen, T., Li, Y., Wu, W., *et al.* (2016) Enhanced Dissolution, Oral Bioavailability and Brain Delivery by Formulation Schisantherin A into Nanocrystals. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **12**, 503. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.12.160>
- [22] Bapat, P., Ghadi, R., Chaudhari, D., *et al.* (2019) Tocophersolan Stabilized Lipid Nanocapsules with High Drug Loading to Improve the Permeability and Oral Bioavailability of Curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*, **560**, 219-227. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.02.013>
- [23] Yavarpour-Bali, H., Ghasemi-Kasman, M. and Pirzadeh, M. (2019) Curcumin-Loaded Nanoparticles: A Novel Therapeutic Strategy in Treatment of Central Nervous System Disorders. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 4449-4460. <https://doi.org/10.2147/IJN.S208332>
- [24] Santos, A.C., Pereira, I., Pereira-Silva, M., *et al.* (2019) Nanotechnology-Based Formulations for Resveratrol Delivery: Effects on Resveratrol *in Vivo* Bioavailability and Bioactivity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **180**, 127-140. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.04.030>
- [25] Annaji, M., Poudel, I., Boddu, S.H.S., *et al.* (2021) Resveratrol-Loaded Nanomedicines for Cancer Applications. *Cancer Reports*, **4**, e1353. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1353>
- [26] Baek, Y., Jeong, E.W. and Lee, H.G. (2023) Encapsulation of Resveratrol within Size-Controlled Nanoliposomes: Impact on Solubility, Stability, Cellular Permeability, and Oral Bioavailability. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **224**, Article ID: 113205. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113205>
- [27] 苏元元, 付宇, 李楠楠, 等. 三种达玛烷型皂苷的生物药剂学分类及吸收机制研究[J]. 中国现代中药, 2018, 20(9): 1150-1156.
- [28] Wang, Q., Wang, Y., Xie, Y., *et al.* (2021) Nonionic Surfactant Vesicles as a Novel Drug Delivery System for Increasing the Oral Bioavailability of Ginsenoside Rb1. *Food Bioscience*, **42**, Article ID: 101064. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101064>
- [29] 李楠楠. 萜类中药有效成分 BCS 分类及吸收机制研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2019.
- [30] Wu, C., Li, B., Zhang, Y., *et al.* (2020) Intranasal Delivery of Paeoniflorin Nanocrystals for Brain Targeting. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **15**, 326-335. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.11.002>
- [31] Li, H., Cao, X., Liu, Y., *et al.* (2019) Establishment of Modified Biopharmaceutics Classification System Absorption Model for Oral Traditional Chinese Medicine (Sanye Tablet). *Journal of Ethnopharmacology*, **244**, Article ID: 112148. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112148>
- [32] Bohley, M., Haunberger, A. and Goepferich, A.M. (2019) Intracellular Availability of Poorly Soluble Drugs from Lipid Nanocapsules. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **139**, 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.03.007>
- [33] Zhang, X., Su, J., Wang, X., *et al.* (2022) Preparation and Properties of Cyclodextrin Inclusion Complexes of Hyperoside. *Molecules*, **27**, Article 2761. <https://doi.org/10.3390/molecules27092761>
- [34] Wang, Y., Tan, X., Fan, X., *et al.* (2021) Current Strategies for Oral Delivery of BCS IV Drug Nanocrystals: Challenges, Solutions and Future Trends. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **18**, 1211-1228. <https://doi.org/10.1080/17425247.2021.1903428>
- [35] Fu, W., Liang, Y., Xie, Z., *et al.* (2021) Preparation and Evaluation of Lecithin/Zein Hybrid Nanoparticles for the Oral Delivery of Panax Notoginseng Saponins. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **164**, Article ID: 105882. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2021.105882>
- [36] Zare-Zardini, H., Alemi, A., Taheri-Kafrani, A., *et al.* (2020) Assessment of a New Ginsenoside Rh2 Nanoniosomal Formulation for Enhanced Antitumor Efficacy on Prostate Cancer: An *in Vitro* Study. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 3315-3324. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S261027>
- [37] Cheng, M., Yuan, F., Liu, J., *et al.* (2020) Fabrication of Fine Puerarin Nanocrystals by Box-Behnken Design to Enhance Intestinal Absorption. *AAPS PharmSciTech*, **21**, 90-101. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1616-4>
- [38] Huang, T., Liu, Y. and Zhang, C. (2019) Pharmacokinetics and Bioavailability Enhancement of Baicalin: A Review. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **44**, 159-168. <https://doi.org/10.1007/s13318-018-0509-3>
- [39] Xu, W., Niu, Y., Ai, X., *et al.* (2022) Liver-Targeted Nanoparticles Facilitate the Bioavailability and Anti-HBV Efficacy of Baicalin *in Vitro* and *in Vivo*. *Biomedicines*, **10**, 900-915. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040900>
- [40] 周剑雄, 吴送姑, 龚俊波, 等. 小檗碱的药理活性以及提升其口服生物利用度的策略[J]. 药理学报, 2022, 57(5): 1263-1272.
- [41] 容爽. 小檗碱及其纳米制剂的生物活性研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 西南大学, 2022.

- [42] 蒋蕾, 孙旭, 刘肖莹, 等. 小檗碱纳米制剂的制备及表征研究[J]. 中医药信息, 2022, 39(3): 16-19.
- [43] Alsabeelah, N. and Kumar, V. (2022) Quality by Design-Based Optimization of Formulation and Process Parameters for Berberine Nanosuspension for Enhancing Its Dissolution Rate, Bioavailability, and Cardioprotective Activity. *Journal of Food Biochemistry*, **46**, e14361. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14361>
- [44] Li, Z., Liu, Y., Wang, J., et al. (2022) Baicalin-Berberine Complex Nanocrystals Orally Promote the Co-Absorption of Two Components. *Drug Delivery and Translational Research*, **12**, 3017-3028. <https://doi.org/10.1007/s13346-022-01167-w>
- [45] 孙嘉慧, 唐海, 杨美青, 等. 固体分散体技术提高难溶性药物溶解度研究进展[J]. 化工与医药工程, 2021, 42(5): 38-43.
- [46] Al-Kassas, R., Bansal, M. and Shaw, J. (2017) Nanosizing Techniques for Improving Bioavailability of Drugs. *Journal of Controlled Release*, **260**, 202-212. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.003>
- [47] 朱卫丰, 丁权, 李文栋, 等. 口服纳米颗粒在胃肠道中的跨膜转运研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 215-223.
- [48] 张军. 基于微流控技术制备姜黄素纳米晶及其口服生物利用度研究[D]: [硕士学位论文]. 大理: 大理大学, 2022.
- [49] McClements, D.J. (2010) Emulsion Design to Improve the Delivery of Functional Lipophilic Components. *Annual Review of Food Science and Technology*, **1**, 241-269. <https://doi.org/10.1146/annurev.food.080708.100722>
- [50] Chen, B.H. and Stephen Inbaraj, B. (2019) Nanoemulsion and Nanoliposome Based Strategies for Improving Anthocyanin Stability and Bioavailability. *Nutrients*, **11**, Article 1052. <https://doi.org/10.3390/nu11051052>
- [51] Chen, T.E., Tu, L., Wang, G., et al. (2020) Multi-Functional Chitosan Polymeric Micelles as Oral Paclitaxel Delivery Systems for Enhanced Bioavailability and Anti-Tumor Efficacy. *International Journal of Pharmaceutics*, **578**, Article ID: 119105. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119105>
- [52] Teixeira, M.C., Carbone, C. and Souto, E.B. (2017) Beyond Liposomes: Recent Advances on Lipid Based Nanostructures for Poorly Soluble/Poorly Permeable Drug Delivery. *Progress in Lipid Research*, **68**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2017.07.001>
- [53] Talegaonkar, S. and Bhattacharyya, A. (2019) Potential of Lipid Nanoparticles (SLNs and NLCs) in Enhancing Oral Bioavailability of Drugs with Poor Intestinal Permeability. *AAPS PharmSciTech*, **20**, 121-135. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1337-8>
- [54] Nguyen, V.H., Thuy, V.N., Van, T.V., et al. (2022) Nanostructured Lipid Carriers and Their Potential Applications for Versatile Drug Delivery via Oral Administration. *OpenNano*, **8**, Article ID: 100064. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2022.100064>
- [55] Ashour, A.A., Ramadan, A.A., Abdelmonsif, D.A., et al. (2020) Enhanced Oral Bioavailability of Tanshinone IIA Using Lipid Nanocapsules: Formulation, *In-Vitro* Appraisal and Pharmacokinetics. *International Journal of Pharmaceutics*, **586**, Article ID: 119598. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119598>
- [56] Mittal, P. and Hazari, P.P. (2023) 14—Nanotubes-Based Brain Targeted Drug Delivery System: A Step toward Improving Bioavailability and Drug Enhancement at the Target Site. In: Sharma, N. and Butola, B.S., Eds., *Fiber and Textile Engineering in Drug Delivery Systems*, Woodhead Publishing, Cambridge, 417-441. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-96117-2.00009-1>
- [57] Zhou, W., Li, B., Min, R., et al. (2023) Mucus-Penetrating Dendritic Mesoporous Silica Nanoparticle Loading Drug Nanocrystal Clusters to Enhance Permeation and Intestinal Absorption. *Biomaterials Science*, **11**, 1013-1030. <https://doi.org/10.1039/D2BM01404A>
- [58] Tollemeto, M., Huang, Z., Christensen, J.B., et al. (2023) Mucoadhesive Dendrons Conjugated to Mesoporous Silica Nanoparticles as a Drug Delivery Approach for Orally Administered Biopharmaceuticals. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 8798-8810. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c16502>
- [59] Bazzo, G.C., Pezzini, B.R. and Stulzer, H.K. (2020) Eutectic Mixtures as an Approach to Enhance Solubility, Dissolution Rate and Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, **588**, Article ID: 119741. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119741>
- [60] Tran, P., Pyo, Y.C., Kim, D.H., et al. (2019) Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*, **11**, Article 132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
- [61] Alshehri, S., Imam, S.S., Hussain, A., et al. (2020) Potential of Solid Dispersions to Enhance Solubility, Bioavailability, and Therapeutic Efficacy of Poorly Water-Soluble Drugs: Newer Formulation Techniques, Current Marketed Scenario and Patents. *Drug Delivery*, **27**, 1625-1643. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1846638>