

聚合物型过饱和给药系统的促吸收机制及研究进展

龚 双¹, 朱春柳^{2,3}, 丁劲松¹, 甘 勇^{2*}

(1. 中南大学湘雅药学院, 湖南 长沙 410000; 2. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203;
3. 上海中医药大学, 中药现代制剂技术教育部工程研究中心, 上海 201203)

摘要: 过饱和给药系统 (supersaturated drug delivery system, SDDS) 是利用药物的高能态形式或快速溶出在胃肠道中形成过饱和溶液并维持足够长时间以促进难溶性药物口服吸收的一类给药系统。过饱和溶液属于热力学不稳定体系, 易出现药物结晶析出而达不到促吸收的目的。因此, 有效维持过饱和溶液稳定是 SDDS 研发的重点之一。聚合物型过饱和给药系统是以聚合物为沉淀抑制剂的 SDDS, 聚合物的存在能有效抑制药物结晶沉淀的发生, 对于维持过饱和溶液的稳定具有显著作用。然而不同的聚合物有着不同的沉淀抑制能力, 目前对于聚合物维持药物溶液过饱和态的机制尚不清楚。因此, 本文对聚合物型过饱和给药系统的促吸收机制、体外评价及其研究现状进行综述, 以期 SDDS 的理性化设计提供参考。

关键词: 聚合物; 过饱和给药系统; 沉淀抑制; 口服吸收

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 08-1310-08

Absorption-enhancing mechanisms and advances of polymer-based supersaturated drug delivery system

GONG Shuang¹, ZHU Chun-liu^{2,3}, DING Jin-song¹, GAN Yong^{2*}

(1. Xiangya School of Pharmaceutical Science, Central South University, Changsha 410000, China; 2. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China; 3. Engineering Research Center of Modern Preparation Technology of TCM, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

Abstract: Supersaturated drug delivery systems (SDDS) are defined as systems that are able to generate and maintain a sustained drug supersaturation in the gastrointestinal tract, facilitating the oral absorption of drugs with poor water solubility. Supersaturated drug solution is generated from a higher energy form of the drug or rapid dissolution through various formulation options. However, supersaturated solution is a thermodynamically unstable system that can easily lead to drug precipitation, missing the aim of improving the absorption. Therefore, maintenance of the supersaturated state is essential for the development of SDDS. Polymer-based SDDS take polymers as the precipitation inhibitor, which can effectively prevent the precipitation of drugs, generating an excellent effect on maintenance of the stability of supersaturated solution. However, different polymers have distinct anti-precipitation ability, and the mechanisms of such activity supported by the polymer remain unrevealed. In this review, we summarize the research advances in the absorption-enhancing mechanisms and *in vitro* evaluations of polymers-based SDDS. This review provides a reference for the design of rational SDDS.

Key words: polymer; supersaturated drug delivery system; anti-precipitation; oral absorption

收稿日期: 2018-02-26; 修回日期: 2018-03-21.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573378); 上海市国际科技合作基金资助项目 (17430741500).

*通讯作者 Tel: 86-21-20231000-1423, Fax: 86-21-20231000-1424, E-mail: ygan@mail.shnc.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0159

高通量筛选和组合化学技术的应用使新化合物发现的效率加快, 但很大一部分的新分子实体呈现出水溶性差的缺点, 限制了体内功效的发挥。通过制剂技术提高难溶性化合物的溶解性, 改善其生物利用度具有重要的临床意义。过饱和给药系统 (supersaturated drug delivery system, SDDS) 是利用药物在胃肠道中形成过饱和溶液, 显著增加了表观溶解度, 从而促进了药物跨膜转运的效率, 在提高难溶性药物口服生物利用度方面具有独特的优势^[1]。

SDDS 与传统的增溶体系不同, SDDS 的促吸收机制是产生和维持药物过饱和态, 通过增加游离药物的浓度来促进其吸收; 而增溶体系是热力学稳定体系, 通过增加药物的平衡溶解度来避免过饱和溶液的产生。传统的增溶体系为了增加药物的溶解度, 往往需要大量的表面活性剂等增溶剂; 而 SDDS 仅需少量的沉淀抑制剂来维持过饱和溶液的稳定。因此, 对于极难溶的药物来说, 利用 SDDS 更利于提高药物在胃肠道中的浓度, 降低由大量表面活性剂带来的胃肠道毒性问题。对于单剂量较大的药物来说, 采用 SDDS 可以有效减少辅料的量, 避免由单剂量过大造成的制剂困难。此外, 有研究显示, 表面活性剂、环糊精等多种增溶剂在提高药物平衡溶解度的同时, 会导致药物的跨膜渗透性下降, 最终导致药物的透膜转运量有限; 而过饱和溶液在增加药物溶解度的同时, 并不影响其渗透性, 药物的跨膜转运量会随着过饱和度的增加而增加^[2]。

产生药物过饱和溶液的制剂形式有很多, 包括高浓缩的药物溶液制剂 (如自乳化给药系统^[3]、脂质给药系统^[4]等) 和高能态的固体制剂 (如无定型固体分散体^[5]、纳米晶^[6]、结晶盐^[7]等)。高浓缩的液体制剂是将药物溶解在少量的油相或其他良溶剂当中制成适当的制剂形式, 口服后由于胃肠液的稀释作用, 药物在胃肠液中的溶解度急剧下降, 从而诱导过饱和溶液的产生。对于弱酸弱碱性药物, 可以制成微环境 pH 敏感的药物系统, 即将酸化剂或碱化剂添加到包含弱碱或弱酸的药物制剂中提高药物的溶解度, 制剂口服后由消化液 pH 的变化诱导过饱和溶液的产生。高能态固体制剂中的药物在快速溶出时, 极易诱导过饱和溶液的产生。但是, 过饱和溶液属于热力学不稳定体系, 易出现药物快速结晶析出而达不到理想的促吸收效果^[8]。因此, 如何维持过饱和溶液的稳定成为 SDDS 研发的重点。

为了更好地维持过饱和溶液的稳定, 常在 SDDS 中添加聚合物、表面活性剂和环糊精等沉淀抑制剂。

表面活性剂在沉淀抑制方面的研究较少, 尽管泊洛沙姆对塞来昔布具有一定的沉淀抑制效果^[9], 然而对达那唑^[10]、他克莫司^[11]等大多数药物都未观察到明显的沉淀抑制作用。环糊精可以与难溶性药物形成包裹型复合物增加其平衡溶解度, 还能与药物形成非包裹型复合物, 抑制药物过饱和溶液的沉淀过程。环糊精作为沉淀抑制剂在制备过饱和脂质给药系统中应用较多^[4]。高分子聚合物作为常用的药物制剂载体材料^[12,13], 具有良好的生物相容性和理化特性。研究发现, 在过饱和溶液中加入少量适宜的聚合物即可有效抑制药物沉淀过程^[14,15]。由此, 以高分子聚合物为沉淀抑制剂的聚合物型过饱和给药系统的研究日渐增多。然而, 聚合物维持过饱和溶液稳定的机制尚不清楚, SDDS 研究中聚合物的筛选往往缺乏系统性和理论支撑。基于此, 本文对聚合物型过饱和给药系统的形成机制、影响聚合物沉淀抑制能力的因素、体外评价及研究进展等内容进行综述, 以期为聚合物型 SDDS 的理化设计提供参考。

1 聚合物型过饱和给药系统

利用 SDDS 提高难溶性药物口服生物利用度的关键是产生和维持过饱和溶液, 这一过程被形象地称为“spring”和“parachute”(图 1)^[9]。SDDS 利用药物的高能态形式或快速溶出产生过饱和溶液的过程即为“spring”。过饱和溶液形成后, 高能态的溶质分子有沉淀聚集的趋势, 这一过程受热力学和动力学的控制。为了维持过饱和溶液稳定, 常需要一个临时的沉淀抑制剂来抑制或延缓药物的沉淀过程, 即“parachute”。设计和研发 SDDS 的关键就是寻求最优的“spring”和“parachute”组合。

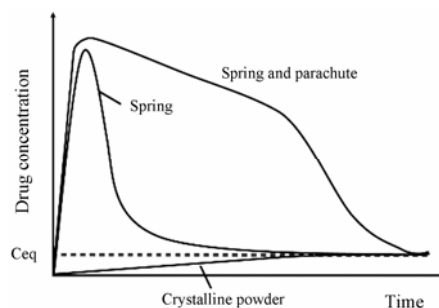


Figure 1 Illustration of the spring and parachute theory

大量的研究发现, 羟丙甲基纤维素 (hydroxypropylmethyl cellulose, HPMC)、羟丙甲基纤维素琥珀酸酯 (hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate, HPMCAS)、聚乙烯吡咯烷酮 (polyvinylpyrrolidone, PVP)、聚乙烯吡咯烷酮-聚乙烯醋酸酯共聚物

(polyvinylpyrrolidone vinyl acetate, PVP/VA) 和聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 等聚合物能有效维持过饱和溶液的稳定。聚合物作为沉淀抑制剂在多种 SDDS 中均有应用, 其中无定型固体分散体和自乳化给药系统研究最多, 本文分别以这两种给药系统为例, 说明聚合物型过饱和给药系统的优势。

1.1 无定型固体分散体 在无定型固体分散体中, 药物是以高能态的分子形式分散在一种或多种聚合物载体中, 在快速溶出时极易引起药物过饱和态的生成, 是最常见的 SDDS 制剂。

聚合物既可以作为无定型固体分散体载体提高溶出速率, 又能作为沉淀抑制剂维持过饱和溶液的稳定, 满足过饱和给药系统的“spring”和“parachute”过程, 是制备固体分散体型 SDDS 的良好载体。值得注意的是, 固体分散体在提高药物溶出速率的同时也会使药物沉淀的速度加快, 从而导致固体分散体促吸收的效果受限^[16]。因此, 选择合适的聚合物载体协调溶出速率与沉淀抑制效率是固体分散体 SDDS 提高难溶性药物口服吸收的关键。Knopp 等^[17]考察了 PVP/VA 中疏水聚乙烯醋酸酯链 (PVA) 与亲水聚乙烯吡咯烷酮链 (PVP) 含量对塞来昔布固体分散体溶出特征和体内效果的影响。PVP 为强亲水性载体, 所制备的固体分散体溶出速率最快, 但随后药物发生沉淀; 而疏水性的 PVA 制剂则不利于药物的溶出。以 PVA 含量较高的 PVP/VA 制备固体分散体, 其体外溶出速率略低于 PVP 制剂, 但能很好地维持过饱和溶液的稳定。大鼠体内药动学结果显示, PVP/VA 制剂的口服生物利用度明显高于单纯的 PVP 制剂和低 PVP 含量的 PVP/VA 制剂, 这说明同时含亲水链和疏水链的共聚物能实现提高溶出速率和维持过饱和溶液稳定。

1.2 过饱和自乳化给药系统 过饱和自乳化给药系统 (supersaturable self-emulsifying drug delivery system, S-SEDDS) 是在自乳化给药系统 (SEDDS) 的基础上添加少量的沉淀抑制剂, 从而有效避免由胃肠液的稀释和消化酶对油相的脂解作用导致的药物沉淀。此外, 还可以降低 SEDDS 中油相、表面活性剂和助溶剂的用量^[18], 避免药物单剂量过大和由表面活性剂带来的胃肠道毒性的问题。S-SEDDS 中, 聚合物在油溶液中分散, 可增加局部溶液的黏度, 提高自乳化后的乳滴稳定。两亲性的聚合物还可自发形成胶束^[19], 或与表面活性剂形成复合物^[20], 进一步增加药物的溶解度。此外, 将聚合物与 SEDDS 共同装载

于惰性载体中, 制备成过饱和和固态自乳化递药系统, 可以进一步解决 SEDDS 的储存稳定性问题^[21]。

2 聚合物型过饱和给药系统的体内促吸收机制及影响因素

通常认为, 过饱和溶液的主要促吸收机制是游离药物的被动扩散。过饱和度越高, 游离药物越多, 药物跨膜转运量也越多; 而聚合物等多种增溶剂存在时, 会使得游离药物分子的活度下降, 从而导致跨膜转运减少。因此, 在多种过饱和制剂形式中, 只有非离子化的、分子型游离药物才能通过被动扩散方式有效促进药物的跨膜吸收^[22] (图 2)。

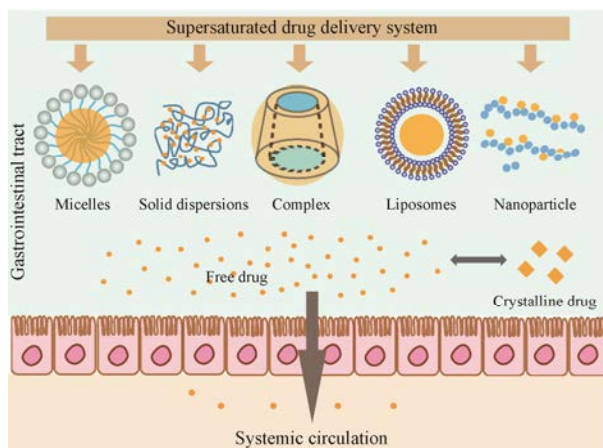


Figure 2 Supersaturated drug delivery systems (SDDS) in gastrointestinal tract and their implication on passive drug uptake

本课题组前期的研究表明, 在环孢素 A 过饱和胶束中, 药物的吸收与从 Soluplus (聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物) 胶束中释放出来的游离药物总量有关^[23]。高浓度的 Soluplus 使得药物滞留在胶束的疏水核心, 在增加药物平衡溶解度的同时并不能有效提高药物的口服吸收。为了增加游离药物的浓度, 作者在环孢素 A-Soluplus 胶束中加入少量的十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS), 使之形成 Soluplus-SDS 复合胶束。Soluplus-SDS 复合胶束的形成有助于药物从 Soluplus 胶束的疏水核心中释放, 增加了游离药物浓度, 显著提高了环孢素 A 的口服生物利用度^[24]。由此, 增加游离药物的浓度是利用 SDDS 提高口服吸收的关键。然而, 过饱和溶液中高能态的溶质分子有自发沉积的趋势^[25], 游离药物浓度太高会导致溶质聚集沉淀而达不到促吸收的目的。对于聚合物型 SDDS 来说, 聚合物可以作用于药物结晶过程, 抑制或延缓药物沉淀的发生^[26]。目前认为, 聚合物抑制药物过饱和和溶液重结晶的机制与聚合物在晶体表面的吸附、降低结晶驱动力

和改变溶液体系理化性质有关。

2.1 聚合物在晶体表面吸附抑制晶体增长 聚合物型 SDDS 在水性介质中分散后, 溶解的聚合物可以吸附在药物晶体表面, 改变晶体-溶液界面的性质, 降低药物分子扩散到晶体表面的速率。同时, 还可以干扰溶质分子在晶体表面的吸附、迁移过程, 防止药物分子进入晶格, 阻止晶体进一步长大。Schram 等^[27]用原子力显微镜 (atomic force microscope, AFM) 观察了多种聚合物在晶体表面的吸附情况 (图 3), 并建立了吸附覆盖率与聚合物沉淀抑制能力的线性相关关系。聚合物对晶体表面的覆盖率越大, 对晶体生长的抑制能力越强。

聚合物是否吸附在晶体表面取决于聚合物-药物之间与聚合物-溶剂之间的作用力, 当聚合物-药物之间的作用力强于聚合物-溶剂的作用力时, 聚合物倾向于吸附在晶体表面。疏水作用和氢键作用是聚合物-药物之间常见的相互作用, 在聚合物抑制药物重结晶方面发挥着重要作用。Ueda 等^[28]用核磁共振证明了由疏水作用引起的不同取代度 HPMCAS 对卡马西平结晶抑制能力的差异。Ilevbare 等^[29]考察了 34 种聚合物对利托那韦过饱和溶液稳定性的影响, 发现疏水性适中的聚合物对利托那韦晶体生长的抑制能力最强。随后, 他们又以非洛地平为模型药物, 定量考察了聚合物疏水性对晶核生成速率的影响, 得到一致的结果^[27]。纤维素类聚合物的强大沉淀抑制效果在很大程度上与聚合物和药物之间的疏水作用有关^[30], 而对于含有氨基、羰基和羟基的聚合物, 聚合物与药物之间的氢键在聚合物的沉淀抑制作用上发挥着重要作用。Baghel 等^[31]研究表明, 对于能发生氢键的聚合物-药物体系 [聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA)-双嘧达莫, PVP-双嘧达莫、PAA-桂利嗪], 其沉淀抑制效果要明显强于无氢键体系 (PVP-桂利

嗪)。PVP 是吡咯烷酮类聚合物, 其沉淀抑制能力在很大程度上依赖于药物的特性, 能有效维持比卡鲁胺^[32]、吲哚美辛^[33]和对乙酰氨基酚^[34]等药物的过饱和态, 而对利托那韦^[30]、非洛地平^[29]则没有明显的沉淀抑制效果。

此外, 聚合物的构象也可以影响聚合物对晶体表面的吸附。Schram 等^[35]采用原子力显微镜对吸附在非洛地平晶体表面的 HPMCAS 构象进行观察, 发现在溶液 pH = 3 时, HPMCAS 是以盘绕的球形吸附在晶体表面; 而在溶液 pH = 6.8 时, 则是均匀平铺在晶体表面。当溶液 pH = 3 时, 低于 HPMCAS 的 pK_a , HPMCAS 由于静电斥力在晶体表面成球形盘绕吸附, 使得聚合物对晶体表面的覆盖率降低, 过饱和溶液中溶质分子在晶体表面聚集、迁移的机会增加, HPMCAS 对非洛地平晶体生长的抑制效果降低; 而当溶液 pH = 6.8 时, 高于 HPMCAS 的 pK_a , HPMCAS 分子以舒展的形式吸附在晶体表面, AFM 图片呈现光滑的平面, HPMCAS 的存在阻碍了过饱和溶液中药物分子在晶体表面的聚集、迁移过程, HPMCAS 对非洛地平晶体生长的抑制效果增强。

2.2 降低结晶的驱动力 过饱和溶液中, 药物的过饱和度 (the degree of supersaturation, S) 是结晶的根本驱动力。为了使用的方便, 过饱和度常表示为摩尔浓度的比:

$$S = \frac{C}{C_{eq}}$$

其中, C 表示过饱和溶液中药物的摩尔浓度, C_{eq} 表示平衡溶液中药物的摩尔浓度^[36]。

聚合物可以通过增加药物的平衡溶解度来降低过饱和度, 达到抑制结晶的效果。对于在水溶液中能自发形成胶束的两亲性聚合物, 如 Soluplus 等, 能显著增加难溶性药物的平衡溶解度, 相比于不能形成

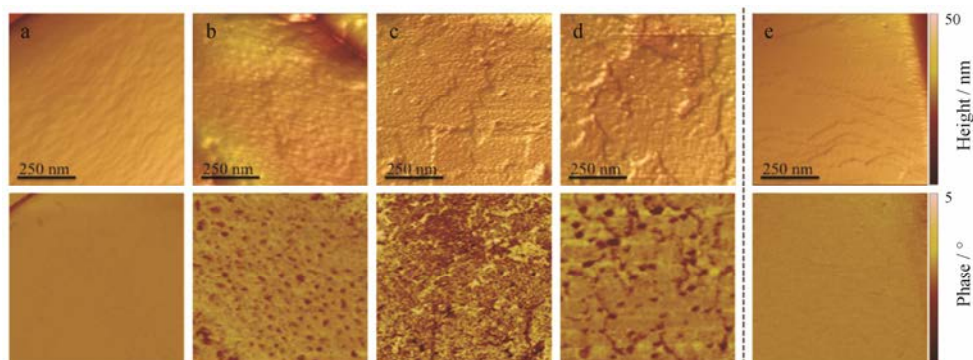


Figure 3 AFM (750 nm×750 nm) height and corresponding phase contrast images of felodipine after exposure to polyacrylic acid (PAA, a), polyvinylpyrrolidone (PVP, b), hydroxypropylmethyl cellulose acetate succinate (HPMCAS, c), polyvinyl acetate (PVAc, d), and pure felodipine (e) with no exposure to polymers. Images were captured in liquid at room temperature with an incubation time of 4–5 h

胶束的 PEG 6000、PVP/VA 等聚合物, 其沉淀抑制能力显著增强^[19]。因此, 从热力学角度分析, 聚合物的增溶效果可以降低药物结晶的驱动力, 从而增加过饱和溶液中游离药物分子的浓度, 促进其扩散吸收。

2.3 改变溶液的理化特性 聚合物可以增加溶液的黏度, 降低溶液中溶质分子扩散到晶核表面的速率, 进而抑制药物结晶过程^[37]。黏度对过饱和溶液中药物沉淀过程的影响主要体现在晶核生成过程, 如低黏度的 PVP 对尼福地平过饱和溶液中晶核诱导时间几乎无影响, 而高黏度的 PVP 则延长了晶核诱导时间^[26]。

3 聚合物型过饱和给药系统的评价与体内外相关性

目前, 聚合物型 SDDS 的体外评价手段有限, 制剂在体外达到的过饱和度和维持时间与体内效果的相关性有待进一步研究。采用合适的体外评价手段来预测 SDDS 的体内过程将有助于 SDDS 的研发和进一步优化。

3.1 非漏槽条件溶出模型 药物的溶出行为是固体制剂质量控制的重要指标。经典的溶出实验是为了探索制剂溶出速率, 而对于 SDDS 来说, 溶出太快可能导致过饱和度过高, 加快药物沉淀过程。因此, 用经典的溶出结果来预测药物在体内的吸收情况, 效果并不理想^[38]。

为了更好地模拟体内过饱和溶液生成和药物重结晶过程, 非漏槽条件下的溶出作为过饱和制剂的评价方法逐渐发展起来^[39]。Van Speybroeck 等^[40]对非诺贝特过饱和制剂在漏槽条件与非漏槽条件下的溶出行为与体内口服生物利用度的相关性进行了研究, 发现非漏槽条件的溶出行为与体内口服生物利用度具有更好的相关性。Alhalaweh 等^[41]也证明了利托那韦和阿扎那韦复方无定型固体分散体在非漏槽条件下达到的最大过饱和浓度与跨膜转运之间的相关性。尽管如此, 有关非漏槽条件下溶出的评价指标并没有统一的定论, 其适用的广泛性有待进一步研究。

3.2 溶出-吸收联合模型 非漏槽条件下的溶出实验模拟了体内过饱和溶液的产生和结晶过程, 却忽略了药物吸收过程对过饱和度和对沉淀动力学的影响。

Bevernage 等^[42]在非漏槽溶出实验的基础上添加一个模拟 Transwell Caco-2 细胞模型的透膜吸收池, 考察洛韦胺固体分散体的溶出情况, 发现药物在溶出池中能以过饱和溶液的形式稳定存在, 沉淀的药物量显著降低。Shi 等^[43]以辛醇作为吸收池, 与水溶

液构成一个两相系统来评价 3 种塞来昔布制剂的释放特征。相对于单一的水相溶出系统, 含辛醇的两相溶出体系的结果与体内生物利用度具有更好的相关性。这一结果证明了溶出-吸收联合模型在体内外相关性评价中的优势。

3.3 胃肠道模拟器 (gastrointestinal simulator, GIS)

胃肠道天然的 pH 变化使得弱酸、弱碱性药物在胃肠道不同部位的溶出很不一样, 溶出行为在很大程度上依赖于所处胃肠环境的 pH 值。胃肠道模拟器采用多室模型模拟了消化道胃、十二指肠和空肠部位 pH 的变化 (图 4), 并通过测定各模拟室中药物浓度的变化来预测体内吸收情况。Tsume 等^[44]采用 GIS 模型和大鼠肠在体扩散实验, 成功验证了双嘧达莫和酮康唑由不同胃肠液 pH 引起的过饱和溶液的产生和沉淀过程, 并证明了 GIS 模型中药物过饱和度与肠吸收的关系。

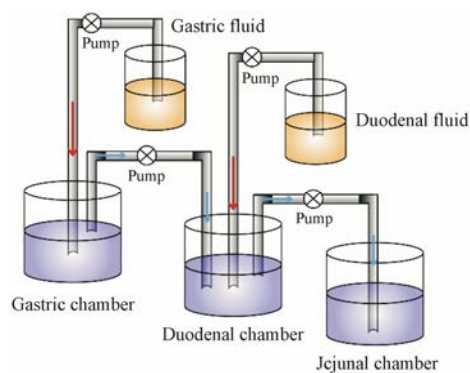


Figure 4 The diagram of gastrointestinal simulator

4 聚合物型过饱和给药系统的研究现状与展望

大量的研究显示, 聚合物型 SDDS 可显著提高利福喷丁^[45]、小檗碱^[46]、美洛昔康^[47]和塞来昔布^[48]等难溶性药物的口服生物利用度 (表 1)^[3, 5-7, 19, 21, 45-50]。聚合物型 SDDS 可通过热力学和动力学两种机制抑制药物的沉淀过程。与传统的制剂相比, 可显著增加药物过饱和溶液的稳定性。Lee 等^[18]以他克莫司-载体-Soluplus = 1 : 15 : 1 制备的 S-SEDSS 制剂与传统的 SEDSS (他克莫司-载体 = 1 : 60) 相比, 大大减少了表面活性剂等增溶剂的量, 其大鼠体内生物利用度则无明显差异。因此, 对于难溶性药物来说, 尤其是单剂量大的药物来说, 采用 SDDS 制剂技术具有十分重要的意义。

在聚合物型 SDDS 中, 聚合物的沉淀抑制能力受聚合物和药物自身特性的影响, 聚合物与药物的非特异性疏水作用在很大程度上影响着聚合物的沉淀

Table 1 Selected examples of supersaturated drug delivery systems. S: Supersaturation ratio, defined as the ratio of the highest concentration that can be maintained over the stated period to equilibrium solubility of crystalline within the same medium; Maintained period: Period in which supersaturation is maintained; AUC ratio: Defined as the ratio of the area-under-the-(plasma concentration-time) curve of the SDDS formulation to that of the reference formulation; FaSSIF: Fasted state simulated intestinal fluid; SGF: Simulated gastric fluid; PVP K30: Polyvinylpyrrolidone 3000; MC: Methyl cellulose; HPC: Hydroxypropyl cellulose

Formulation	Model drug	Precipitation inhibitor	<i>In vitro</i> dissolution/supersaturation test			<i>In vivo</i> bioavailability test			Reference
			S	Maintained period/h	Condition	AUC ratio	Animal	Reference formulation	
Amorphous solid dispersion	MK-0364	HPMCAS	–	1	0.1 mol·L ⁻¹ HCl at 37 °C	1	Rhesus monkey	MK-0364 solution	[5]
	Rifapentine	HPMCAS	17; >3	2; 7.3	pH 1.2 at 37 °C; pH 6.8 at 37 °C	Not studied			[45]
	Berberine	PEG 6000	6.4	24	Water at 25 °C	5	Wistar rat	Berberine	[46]
	Vemurafenib	HPMCAS	30	4	FaSSIF medium at 37 °C	4.7	Human	Crystalline vemurafenib	[49]
	Meloxicam	HPMC	11.3	2	pH 1.2 HCl solution at 37 °C	9	SD rat	Crystalline meloxicam	[47]
	Acetyl-11-keto- β -boswellic acid	Soluplus/ Eudragit L100-55	2	10	pH 1.2 HCl solution for 2 h followed by pH-shift to pH 6.8 for 10 h at 37 °C	17.7	SD rat	Acetyl-11-keto- β -boswellic acid	[50]
S-SEDDS	Trans-resveratrol	HPMC	–	3	pH 2.0 SGF at 37 °C; pH 6.8 at 37 °C	1.3	Wistar rat	SNEDDS	[3]
	Celecoxib	Soluplus	–	–	–	3.6; 1.3	SD rat	Celecoxib suspension; SEDDS	[48]
	Tacrolimus	Soluplus	–	24	pH 1.2; pH 6.8; water at 37 °C	1	SD rat	SEDDS	[19]
Super solid SEDDS	Fenofibrate	Soluplus	–	2	Dissolution medium at 37 °C	1.4	Beagle dog	Soluplus-unincluding formulation	[21]
Nanocrystal	Meloxicam	PVP K30	13.7	–	Water at 37 °C	5	SD rat	Meloxicam	[6]
Salt form	Ibuprofen	MC; HPC	11.2; 12.7	0.33; >2	pH 1.8 SGF at 37 °C	1; 1.2	Wistar rat	Ibuprofen sodium	[7]

抑制能力。尽管如此,对于聚合物-药物之间特异性的沉淀抑制能力的认识尚有限,适宜聚合物的筛选仍是聚合物型 SDDS 研发所面临的重要挑战。此外,胃肠道生理因素包括流体动力学和胃肠液的组成可能会影响到体内过饱和溶液的形成和稳定。虽然目前这方面的研究很少,但可以预测胆盐和磷脂能以类似于表面活性剂的方式来减少药物的沉淀。消化道内其他成分与药物之间的特殊相互作用都有可能对过饱和溶液造成影响。因此,对于 SDDS 的体内过程和促吸收机制有待进一步探索。

5 结语

提高难溶性药物的口服生物利用度对于发挥药物的功效具有十分重要的临床意义。过饱和和给药系统在提高难溶性药物口服吸收方面有着巨大的潜能。本文从聚合物维持过饱和和溶液稳定的机制和影响因素等方面阐述了聚合物型过饱和和给药系统促进药物吸收的优势,并对过饱和和给药系统的体外评价和研究现状等方面进行了小结,以期为难溶性药物过饱和

给药系统的理性化设计提供参考。

References

- [1] Yang M, Gong W, Wang Y, et al. Bioavailability improvement strategies for poorly water-soluble drugs based on the supersaturation mechanism: an update [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2016, 19: 208–225.
- [2] Dahan A, Beig A, Lindley D, et al. The solubility-permeability interplay and oral drug formulation design: two heads are better than one [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 101: 99–107.
- [3] Singh G, Pai RS. *In vitro* and *in vivo* performance of supersaturable self-nanoemulsifying system of trans-resveratrol [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2014, 44: 510–516.
- [4] Modi S, Xiang TX, Anderson BD. Enhanced active liposomal loading of a poorly soluble ionizable drug using supersaturated drug solutions [J]. *J Control Release*, 2012, 162: 330–339.
- [5] Sotthivirat S, McKelvey C, Moser J, et al. Development of amorphous solid dispersion formulations of a poorly water-

- soluble drug, MK-0364 [J]. *Int J Pharm*, 2013, 452: 73–81.
- [6] Ochi M, Kawachi T, Toita E, et al. Development of nanocrystal formulation of meloxicam with improved dissolution and pharmacokinetic behaviors [J]. *Int J Pharm*, 2014, 474: 151–156.
- [7] Terebetski JL, Cummings JJ, Fauty SE, et al. Combined use of crystalline sodium salt and polymeric precipitation inhibitors to improve pharmacokinetic profile of ibuprofen through supersaturation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15: 1334–1344.
- [8] Kawakami K. Supersaturation and crystallization: non-equilibrium dynamics of amorphous solid dispersions for oral drug delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 14: 735–743.
- [9] Guzmán HR, 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: 2686–2702.
- [10] Warren DB, Benameur H, Porter CJ, et al. Using polymeric precipitation inhibitors to improve the absorption of poorly water-soluble drugs: a mechanistic basis for utility [J]. *J Drug Target*, 2010, 18: 704–731.
- [11] Overhoff KA, McConville JT, Yang W, et al. Effect of stabilizer on the maximum degree and extent of supersaturation and oral absorption of tacrolimus made by ultra-rapid freezing [J]. *Pharm Res*, 2008, 25: 167–175.
- [12] Yi XL, Zhang B, Liu YJ, et al. Advances in polymer-drug conjugated micelles in the delivery of anticancer drugs [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2016, 51: 710–716.
- [13] Cui T, Hong J, Ding Y, et al. Polymer-modified gold nanoparticles for cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2016, 51: 281–286.
- [14] Xu S, Dai W. Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations [J]. *Int J Pharm*, 2013, 453: 36–43.
- [15] Zhong ZY, Wu M, Qian S, et al. Inhibition of transformation from puerarin monohydrate to puerarin dihydrate by polyvinylpyrrolidones during dissolution [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 302–309.
- [16] Augustijns P, Brewster ME. Supersaturating drug delivery systems: fast is not necessarily good enough [J]. *J Pharm Sci*, 2012, 101: 7–9.
- [17] Knopp MM, Nguyen JH, Mu H, et al. Influence of copolymer composition on *in vitro* and *in vivo* performance of celecoxib-PVP/VA amorphous solid dispersions [J]. *AAPS J*, 2016, 18: 416–423.
- [18] Lee DR, Ho MJ, Jung HJ, et al. Enhanced dissolution and oral absorption of tacrolimus by supersaturable self-emulsifying drug delivery system [J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 1109–1117.
- [19] Shi NQ, Zhang Y, Li Y, et al. Self-micellizing solid dispersions enhance the properties and therapeutic potential of fenofibrate: advantages, profiles and mechanisms [J]. *Int J Pharm*, 2017, 528: 563–577.
- [20] Liu C, Chen Z, Chen Y, et al. Improving oral bioavailability of sorafenib by optimizing the “spring” and “parachute” based on molecular interaction mechanisms [J]. *Mol Pharm*, 2016, 13: 599–608.
- [21] Quan G, Niu B, Singh V, et al. Supersaturable solid self-microemulsifying drug delivery system: precipitation inhibition and bioavailability enhancement [J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 8801–8811.
- [22] Raina SA, Zhang GGZ, Alonzo DE, et al. Impact of solubilizing additives on supersaturation and membrane transport of drugs [J]. *Pharm Res*, 2015, 32: 3350–3364.
- [23] Yu H, Xia D, Zhu Q, et al. Supersaturated polymeric micelles for oral cyclosporine A delivery [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 85: 1325–1336.
- [24] Xia D, Yu H, Tao J, et al. Supersaturated polymeric micelles for oral cyclosporine A delivery: the role of Soluplus-sodium dodecyl sulfate complex [J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2016, 141: 301–310.
- [25] Erdemir D, Lee AY, Myerson AS. Nucleation of crystals from solution: classical and two-step models [J]. *Accounts Chem Res*, 2009, 42: 621–629.
- [26] Chavan RB, Thipparaboina R, Kumar D, et al. Evaluation of the inhibitory potential of HPMC, PVP and HPC polymers on nucleation and crystal growth [J]. *Rsc Adv*, 2016, 6: 77569–77576.
- [27] Schram CJ, Taylor LS, Beaudoin SP. Influence of polymers on the crystal growth rate of felodipine: correlating adsorbed polymer surface coverage to solution crystal growth inhibition [J]. *Langmuir*, 2015, 31: 11279–11287.
- [28] Ueda K, Higashi K, Yamamoto K, et al. Inhibitory effect of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate on drug recrystallization from a supersaturated solution assessed using nuclear magnetic resonance measurements [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10: 3801–3811.
- [29] Ilevbare GA, Liu H, Edgar KJ, et al. Understanding polymer properties important for crystal growth inhibition-impact of chemically diverse polymers on solution crystal growth of ritonavir [J]. *Cryst Growth Des*, 2012, 12: 3133–3143.
- [30] Ilevbare GA, Liu H, Edgar KJ, et al. Impact of polymers on crystal growth rate of structurally diverse compounds from aqueous solution [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10: 2381–2393.

- [31] Baghel S, Cathcart H, O'Reilly NJ. Theoretical and experimental investigation of drug-polymer interaction and miscibility and its impact on drug supersaturation in aqueous medium [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 107: 16–31.
- [32] Lindfors L, Forssén S, Westergren J, et al. Nucleation and crystal growth in supersaturated solutions of a model drug [J]. *J Colloid Interf Sci*, 2008, 325: 404–413.
- [33] Chauhan H, Kuldipkumar A, Barder T, et al. Correlation of inhibitory effects of polymers on indomethacin precipitation in solution and amorphous solid crystallization based on molecular interaction [J]. *Pharm Res*, 2014, 31: 500–515.
- [34] Ozaki S, Kushida I, Yamashita T, et al. Inhibition of crystal nucleation and growth by water-soluble polymers and its impact on the supersaturation profiles of amorphous drugs [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102: 2273–2281.
- [35] Schram CJ, Beaudoin SP, Taylor LS. Impact of polymer conformation on the crystal growth inhibition of a poorly water-soluble drug in aqueous solution [J]. *Langmuir*, 2015, 31: 171–179.
- [36] Taylor LS, Zhang GGZ. Physical chemistry of supersaturated solutions and implications for oral absorption [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 101: 122–142.
- [37] Shi NQ, Zhang Y, Zhang XR, et al. Rules and characteristics of crystallization inhibition of cellulose polymers against drugs in supersaturated states [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2016, 51: 462–468.
- [38] Verreck G, Vandecruys R, De Conde V, et al. The use of three different solid dispersion formulations-melt extrusion, film-coated beads, and a glass thermoplastic system-to improve the bioavailability of a novel microsomal triglyceride transfer protein inhibitor [J]. *J Pharm Sci*, 2004, 93: 1217–1228.
- [39] Sun DD, Wen H, Taylor LS. Non-sink dissolution conditions for predicting product quality and *in vivo* performance of supersaturating drug delivery systems [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105: 2477–2488.
- [40] Van Speybroeck M, Mellaerts R, Mols R, et al. Enhanced absorption of the poorly soluble drug fenofibrate by tuning its release rate from ordered mesoporous silica [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 41: 623–630.
- [41] Alhalaweh A, Bergström CAS, Taylor LS. Compromised *in vitro* dissolution and membrane transport of multidrug amorphous formulations [J]. *J Control Release*, 2016, 229: 172–182.
- [42] Bevernage J, Brouwers J, Annaert P, et al. Drug precipitation-permeation interplay: supersaturation in an absorptive environment [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2012, 82: 424–428.
- [43] Shi Y, Gao P, Gong Y, et al. Application of a biphasic test for characterization of *in vitro* drug release of immediate release formulations of celecoxib and its relevance to *in vivo* absorption [J]. *Mol Pharm*, 2010, 7: 1458–1465.
- [44] Tsume Y, Matsui K, Searls AL, et al. The impact of supersaturation level for oral absorption of BCS class IIb drugs, dipyrindamole and ketoconazole, using *in vivo* predictive dissolution system: gastrointestinal simulator (GIS) [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 102: 126–139.
- [45] Winslow CJ, Nichols B, Novo DC, et al. Cellulose-based amorphous solid dispersions enhance rifapentine delivery characteristics *in vitro* [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 182: 149–158.
- [46] Meng ZJ, Zhang M, Wei SN, et al. Amorphous solid dispersion of berberine with absorption enhancer demonstrates a remarkable hypoglycemic effect *via* improving its bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2014, 467: 50–59.
- [47] Suzuki H, Yakushiji K, Matsunaga S, et al. Amorphous solid dispersion of meloxicam enhanced oral absorption in rats with impaired gastric motility [J]. *J Pharm Sci*, 2018, 107: 446–452.
- [48] Song WH, Yeom DW, Lee DH, et al. *In situ* intestinal permeability and *in vivo* oral bioavailability of celecoxib in supersaturating self-emulsifying drug delivery system [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37: 626–635.
- [49] Shah N, Iyer RM, Mair HJ, et al. Improved human bioavailability of vemurafenib, a practically insoluble drug, using an amorphous polymer-stabilized solid dispersion prepared by a solvent-controlled coprecipitation process [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102: 967–981.
- [50] Bennett RC, Brough C, Miller DA, et al. Preparation of amorphous solid dispersions by rotary evaporation and KinetiSol dispersing: approaches to enhance solubility of a poorly water-soluble gum extract [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2015, 41: 382–397.