应用助溶剂提高难溶性药物溶解度的研究进展

王 璐，郭美瑜，齐晓丹*
（河北医科大学药学院药剂学教研室，河北石家庄 050017）

摘要：目前超过 70%的候选药物由于溶解度低而应用受限。添加助溶剂是提高难溶性药物溶解度的常用方法之一。助溶剂不易燃、易获得、环境友好、回收快，在提高难溶性药物溶解度方面的应用越来越广泛。然而，许多助溶剂的助溶机制尚不明确，对助溶机制的探索是当前研究的热点之一。该研究简述了助溶剂的分类，重点介绍助溶机制，包括助溶剂的自缔合、助溶剂与溶质的络合、水结构的改变等，以期为应用助溶剂提高难溶性药物溶解度提供理论参考。

关键词：助溶剂；难溶性药物；溶解度；增溶作用
中图分类号：O645.12 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2023)01-0057-06
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.01.006

Research Progress of Improving Solubility of Poorly Soluble Drugs with Hydrotropes

WANG Lu, GUO Meiyu, QI Xiaodan*
(*Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017*)

ABSTRACT: At present, the clinical applications of over 70% of drug candidates are limited due to their poor solubility. Adding hydrotropes is one of the common methods to improve the solubility of poorly soluble drugs. Hydrotropes are nonflammable, easily accessible, eco-friendly, and rapidly recyclable, so the applications of hydrotropes in improving the solubility of poorly soluble drugs are more and more extensive. However, the solubilization mechanisms of many hydrotropes are still unclear, and exploration of solubilization mechanisms is one of the current research hotspots. This paper introduces the classifications of hydrotropes, and focuses on the mechanisms of hydrotropes, including the molecular self-assembly of hydrotropes, the complexation of hydrotropes with solute molecules, and water structure changes, in order to provide theoretical references for applying hydrotropes to improve the solubility of poorly soluble drugs.

Key Words: hydrotrope; poorly soluble drug; solubility; solubilization

难溶性药物的低溶解度是新化学实体筛选研究中的一个挑战，也是其制剂开发的一大障碍[1—2]。溶解度低还会导致药物吸收不稳定、生物利用度低。为提高难溶性药物的溶解度，研究者们采取了多种策略[3—5]，如将药物制备成固体分散体或胶体制剂、减小药物粒径、成盐、应用表面活性剂、应用助溶剂等。助溶剂是一类水溶性化合物，具有能与水分子和非极性基团相互作用的两亲性结构，能显著增加疏水性溶质的溶解度[6—7]。表 1 列举了部分应用助溶剂的上市药品。除了用于难溶性药物的助溶，助溶剂还可用于植物有效成分提取[8]、生物活性化合物提取[9]等。助溶剂在提高难溶性药物的溶解度方面具有许多优点[10]，如避免使用有机溶剂，降低了残留溶剂的风险。助溶剂是一种新的、简单的、经济的、安全的、环境友好的、能增加药物溶解度的物质，只需要将药物和助溶剂在水中混合，就能达到增溶目的，制备工艺简单。助溶剂提

收稿日期：2022-04-18
作者简介：王 璐(1996—)，女，硕士，专业方向：药物新剂型。
通信作者：齐晓丹(1975—)，女，硕士，副教授，从事药物新剂型剂与新技术的研究。
E-mail：dzihwt@sina.com

高药物溶解度与酸碱度无关，不需要乳化，也不需要对亲脂性药物进行化学修饰等。虽然助溶剂在提高难溶性药物溶解度方面具有广泛的应用前景，但许多助溶剂的助溶机制尚未明确。因此，关于助溶机制的研究始终是研究者关注的热点问题之一。本研究主要介绍了助溶剂的分类及助溶机制，以期为研发更多潜在的助溶剂、增加难溶性药物的溶解度和生物利用度提供理论支持。

表 1　应用助溶剂的已上市药品

Tab.1　Marketed Medications with Hydrotropes

上市药品	剂型	规格	助溶剂
氨茶碱口服溶液	溶液剂	21 mg/mL	乙二胺
葡萄糖酸钙锌口服溶液	溶液剂	10 mL	苯甲酸钠
肾上腺色腙片	片剂	5 mg	水杨酸钠
维生素B_2注射液	注射剂	2 mL∶10 mg	烟酰胺

1　助溶剂的分类

通常，根据化学类别将助溶剂进行分类，可有助于助溶剂应用时的选择和优化[11—12]。目前，助溶剂大致分为尿素及其衍生物、有机金属盐、有机酸、芳香醇、芳香阴离子、芳香族助溶剂、芳香阳离子和脂肪族化合物[13—15]。具体如图 1 所示。

2　助溶机制

了解并掌握助溶机制有利于更好地选择合适的助溶剂。通过查阅文献，总结了目前主要的 3 种助溶机制（如图 2 所示），分别为形成络合物、助溶剂的自缔合，以及结构的破坏者和制造者。

2.1　形成络合物

助溶剂与药物分子之间形成络合物是助溶剂的增溶机制之一。药物与助溶剂能以多种方式络合，通常二者的络合比例是不同的。ZHAO 等[16] 利用葡甲胺（Meg）和精氨酸（Arg）分别作为助溶剂与难溶性药物姜黄素（Cur）络合，以形成稳定的 Cur-助溶剂络合物（Cur-Meg 和 Cur-Arg 络合物），并通过单因素试验优化了处方；继而采用傅里叶变换红外光谱（FT-IR）、X 射线衍射（XRD）和差示扫描量热（DSC）法对所得络合物进行了表征，考察其溶解度和稳定性。结果表明，Cur-Meg 和 Cur-Arg 络合物均通过氢键和（或）离子键结合，络合物中 Cur 以非晶态形式存在。与 Cur-Meg 络合物相比，Cur-Arg 络合物在破坏性试验中表现出更好的稳定性。相较于 Cur 混悬液，Cur-Meg 和 Cur-Arg 络合物的体外药物释放速率更快，并且在大鼠

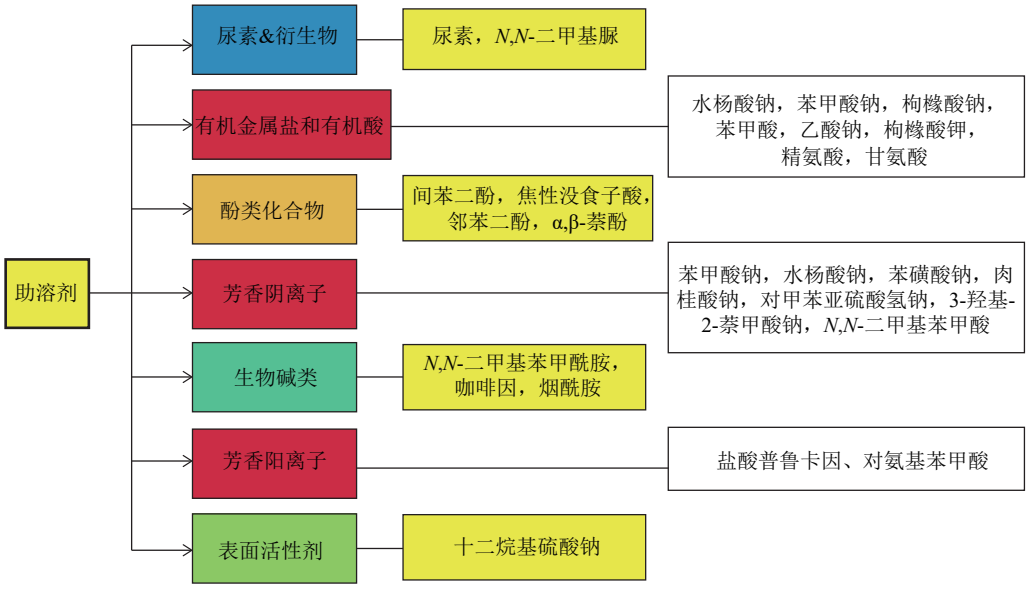


图 1　助溶剂的分类

Fig.1　Classification of Hydrotropes

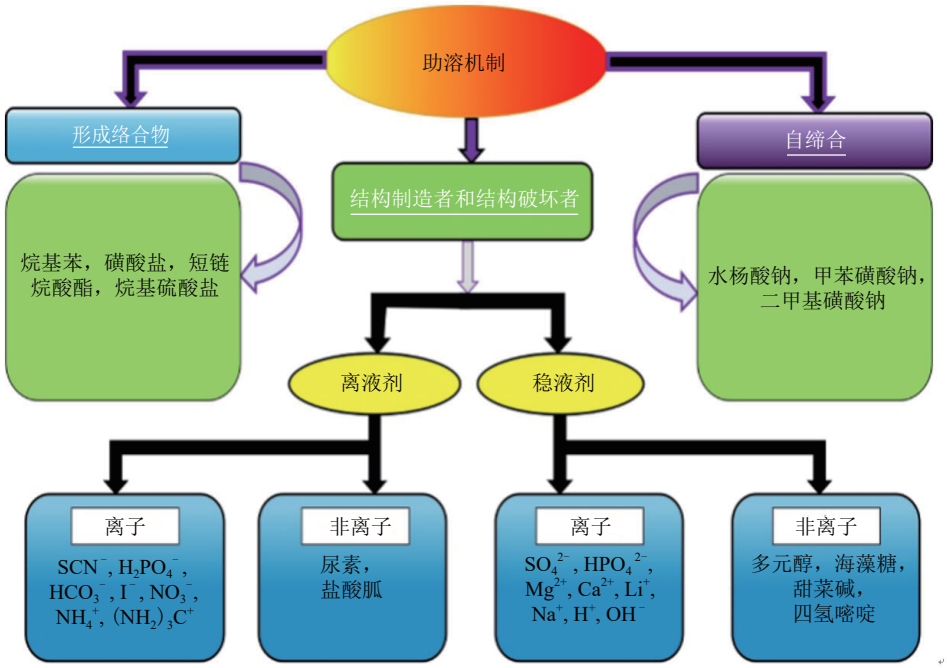


图 2　目前公认的 3 种助溶机制

Fig.2　Three Accepted Solubilization Mechanisms of Hydrotropes

体内的 AUC 增加了至少 6.3 倍。有研究[17]表明生物助溶剂三磷酸腺苷（ATP）可在室温下与镁离子发生络合反应，显著提高疏水性分子二乙酸荧光素（fluorescein diacetate）的溶解度，且增溶能力比其他常见助溶剂如二甲苯磺酸钠和甲苯磺酸钠强。LI 等[18]将 Meg 作为格列美脲的助溶剂，当格列美脲和 Meg 络合比为 1 ∶ 10 时，格列美脲的溶解度增加了 24 000 倍。将络合比为 1 ∶ 3 的络合物制备成冻干粉末，当其在 80 ℃复溶时，络合物几乎达到了最大的药物溶解度（约 47 mg/mL）。红外光谱（IR）、XRD 和 DSC 表征结果显示，格列美脲和 Meg 通过氢键形成络合物，并且由晶态转变为非晶态。格列美脲 -Meg 络合物在体外显示出较高的药物释放速率，且大鼠体内生物利用度显著提高。因此，使用 Meg 作为助溶剂来提高格列美脲的溶解度和生物利用度可能是一种有前途的方法。

2.2　助溶剂的自缔合

助溶剂可以通过自缔合来发挥助溶作用[19]。在水溶液中的浓度超过某一特定值后，助溶剂能通过分子间非共价键发生缔合形成聚集体，将药物包载于聚集体中，增加溶解度。这一特定浓度被称为最低助溶浓度（minimum hydrotropic concentration，MHC），类似于表面活性剂的临界胶束浓度（critical micelle concentration，CMC），不同的是助溶剂不能形成胶束那样结构确定的聚集体。一般认为，助溶剂在水溶液中的自缔合是一个逐步形成分子聚集体的过程，即通过疏水缔合作用形成二聚体、三聚体，再进一步缔合形成较大的堆砌状或开放式层状结构聚集体[20]。热力学研究表明助溶剂的自缔合本质上是放热的。助溶剂的自缔合行为可以通过表面张力测定法、相对黏度、蒸汽压渗透法和溶解度法来进行测量研究。KIM 等[21]研究评估了 2 种芳香族助溶剂［*N*,*N*- 二乙基烟酰胺（DENA）和 *N*,*N*- 二甲基苯甲酰胺（DMBA）］对 13 种难溶性药物的增溶能力。研究表明，溶质分子中芳香环的数量会影响助溶剂的助溶效果。蒸汽压渗透法测定结果表明，DMBA 的疏水性比 DENA 强，且自缔合能力也较强；而 DENA 的极性更强，自缔合时仅限

于形成二聚体。虽然疏水性较差，但 DENA 对于紫杉醇是一种强助溶剂，原因是 DENA 比 DMBA 更易形成氢键，通过分子间氢键结合。这些研究结果进一步证明了助溶剂在增加难溶性药物的溶解度时，其助溶效果受到特异性和疏水性的影响。DAS 等[22—23]使用经典分子动力学模拟方法，研究了助溶剂烟酰胺（NIC）对核黄素（RIB）的可能助溶机制。制备了 8 种 NIC 浓度不同（0.13 ～ 0.931 mol/L）的 NIC-RIB- 水三元混合物，通过常温常压条件下不同体系的模拟快照图结果推断，NIC 在高浓度下通过吡啶环的堆叠作用发生自缔合，与 RIB 形成聚集体。该课题组还应用经典分子动力学模拟方法研究了异丙苯磺酸钠（SCS）对灰黄霉素的助溶机制[24]，SCS 浓度高于 MHC 时，通过疏水尾部发生自缔合，灰黄霉素被包载于 SCS 聚集体中。通过聚类分析证实了高阶 SCS 聚集体的形成。此外，当 SCS 开始形成更高级的聚集体时，对灰黄霉素的包载量也显著增大，并且浓度超过 MHC 时，几乎所有灰黄霉素都被包封在 SCS 聚集体中。虽然灰黄霉素既有极性基团，又有非极性基团，但其与 SCS 主要通过范德华力发生相互作用，主要被包载在 SCS 聚集体的疏水核心内。

2.3　水结构的制造者和破坏者

水结构的制造者和破坏者又分为离液剂和稳液剂[25]，均会导致水的结构发生改变。

稳液剂通常包含一些常见离子，如 Na^+、Mg^{2+}、Ca^{2+} 等，而水分子会因强静电作用在这些阳离子外围形成有序的溶剂壳。离子的溶剂化是静电力（离子和溶剂化壳中水的作用）与水合力（溶剂化壳中的水和溶液中水的作用）竞争的结果。在离子强度较低时，水分子通过与溶液中阳离子的静电作用而趋于稳定，使排列更加有序，因此稳液剂也被称为水结构的制造者，不利于药物的溶出。

离液剂的极性小于水，会破坏水分子之间的氢键，抑制水结构的形成，从而增加难溶性药物的溶解度，因此也称为水结构的破坏者。例如，尿素通过改变溶剂的性质[26]，特别是通过改变溶剂或分子间氢键参与水结构形成的能力来发挥其助溶作用，尿素和 NIC 为常见的离液剂。NIC 作为水结构破坏者，可能通过破坏水分子间的氢键作用来增加药物溶解度。尿素在高浓度（0.5 ～ 10 mol/L）时常用作蛋白质变性剂。尿素通过与烷烃分子发生范德华相互作用，提高了大分子碳氢化合物在水中的溶解度。标度粒子理论表明，尿素的加入会以 2 种不同的方式影响难溶性药物的溶解度：首先，尿素增加了溶剂中形成空穴结构的自由能，可降低碳氢化合物的溶解度；其次，尿素可参与碳氢化合物的范德华相互作用，增加碳氢化合物的溶解度。对于大分子碳氢化合物，范德华相互作用起主导作用，尿素的加入可提高其溶解度。类似方法最近被用于计算许多疏水性氨基酸的溶剂化自由能变化，计算结果表明，尿素和非极性侧链之间的范德华力在尿素水溶液中起重要作用。

2.4　其他机制

ABRANCHES 等[27]提出以水为溶剂时，助溶剂和溶质非极性部分之间的相互作用是助溶的驱动力。这些相互作用具有统计学意义。然而，这些水介导的相互作用并不仅限于助溶剂和溶质之间。当助溶剂的极性等于溶质的极性时，聚集在溶质周围的助溶剂的量最大。这些对理解助溶剂 - 溶质相互作用和为助溶剂分子提供合适的化学环境具有重要意义。助溶剂的助溶过程主要会出现以下 3 种情况：助溶剂的非极性小，聚集的驱动力低；助溶剂的非极性等于溶质的非极性，聚集的驱动力最大化，导致更多助溶剂分子聚集在溶质周围；助溶剂的非极性大于溶质的非极性，因此助溶剂 - 助溶剂自聚集的驱动力比助溶剂 - 溶质聚集的驱动力更显著。ABRANCHES 等[28]采用质子核磁共振（^{1}H NMR）方法检测，为助溶剂在溶质周围的聚集提供了实验证据。当溶液中存在另一种物质时，其化学位移减少，意味着该质子受到更高的屏蔽，或者它与水的接触可能性更小。因此，通过测量溶质存在或者不存在时溶于水中的助溶剂非极性部分（如甲基）相关质子的化学位移，可以考察助溶剂是否在溶质周围聚集。如果溶质通过水介导的非极性相互作用诱导助溶剂在其周围聚集，根据统计热力学分析，溶

质与助溶剂非极性部分相关质子的化学位移应该减少。该研究以没食子酸和丁香酸作为溶质，将单烷基甘油醚作为助溶剂，单烷基甘油醚的非极性可通过逐步增加其烷烃链的长度来控制。没食子酸作为溶质的核磁共振图表明，质子的化学位移随着溶质浓度的增加而减小。这表明助溶剂的非极性部分不易与水相互作用，主要与溶质的非极性部分相互作用。试验结果还表明，化学位移的减少与溶质的浓度成反比，与预测结果一致，因为如果系统中存在更多的溶质，则需要更多的助溶剂与其相互作用。丁香酸在水中的溶解度比没食子酸低得多，所以在核磁共振试验中，它的浓度比没食子酸低一个数量级，导致助溶剂的化学位移变化较小。但是丁香酸作为溶质时，其核磁共振分析与没食子酸的结果相一致。试验还表明，助溶剂和溶质的非极性是产生助溶作用的驱动力，在水的存在下，非极性的助溶剂和溶质会产生较强的溶质 - 助溶剂相互作用。这些相互作用主要发生在溶质和助溶剂的非极性部分之间，而不是它们的极性官能团之间；然而，这些水介导的相互作用并不仅限于溶质 - 助溶剂之间。当助溶剂和溶质的非极性相同时，聚集在溶质周围的助溶剂的量最大，这与之前提出的观点相一致[28]。

SINTRA 等[29]研究了香草胆酸盐、没食子酸胆酸盐和水杨酸胆酸盐等离子液体用于提高布洛芬、萘普生 2 种模型药物水溶性的效果。结果表明，香草胆酸盐和没食子酸胆酸盐能将布洛芬的溶解度提高 500 倍，水杨酸胆酸盐将布洛芬的溶解度提高了 6 000 倍，而所有 3 种离子液体都能够将萘普生的溶解度提高 600 倍。由于这些基于胆碱的离子液体具有 2 个大体积的离子，它们不会与水形成强溶剂化结构。因此，这些离子液体可以通过结构中的非极性部分聚集在溶质的周围发挥助溶作用，且离子液体结构中不存在与水相互作用的平衡离子，所以不会影响溶质 - 助溶剂聚集的程度。

3 小结

本综述对助溶剂目前主要的几种助溶机制进行了总结分析。添加助溶剂是一种新的、简单的、对生态友好的、能提高难溶性药物溶解度的方法。然而，目前对助溶机制的研究尚不明确，探究助溶机制有利于人们更好地针对不同的难溶性药物选择合适的助溶剂，提高难溶性药物的生物利用度，因此对于助溶机制的研究还需不断深入。随着科技的不断进步，相信将会开发出更多助溶效果好、毒性小、刺激作用小、易于吸收、性质稳定且价廉易得的助溶剂。

参考文献：

[1] SNCHES B M A, FERREIRA E I. Is prodrug design an approach to increase water solubility? [J]. *Int J Pharm*, 2019, **568**: 118498.

[2] GÖKE K, LORENZ T, REPANAS A, *et al*. Novel strategies for the formulation and processing of poorly water-soluble drugs [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, **126**: 40-56.

[3] MADGULKAR A, BANDIVADEKAR M, SHID T, *et al*. Sugars as solid dispersion carrier to improve solubility and dissolution of the BCS class Ⅱ drug: clotrimazole [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2016, **42**(1): 28-38.

[4] POOVI G, DAMODHARAN N. Lipid nanoparticles: a challenging approach for oral delivery of BCS Class-Ⅱ drugs [J]. *Futur J Pharm Sci*, 2018, **4**(2): 191-205.

[5] CHOUDHARY A N, NAYAL, S. A review: hydrotropy a solubility enhancing technique [J]. *Pharma Innov*, 2019, **8**(4): 1149-1153.

[6] BEIG A, LINDLEY D, MILLER J M, *et al*. Hydrotropic solubilization of lipophilic drugs for oral delivery: the effects of urea and nicotinamide on carbamazepine solubility-permeability interplay [J]. *Front Pharmacol*, 2016, **7**: 379.

[7] SHIMIZU S. Formulating rationally via statistical thermodynamics [J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2020, **48**: 53-64.

[8] FARIA E, FERREIRA A M, AFM CLAUDIO, *et al*. Recovery of syringic acid from industrial food waste with aqueous solutions of ionic liquids [J]. *ACS Sustain Chem Eng*, 2019, **7**(16): 14143-14152.

[9] PETIGNY L, ÖZEL M Z, PÉRINO S, *et al*. Water as green solvent for extraction of natural products [M]// CHEMAT F, STRUBE J. Green extraction of natural products: theory and practice. New Jersey: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA: 2015.

[10] KULKARNI N S, GHULE S B, DHOLE S N, *et al*. A review on hydrotropic solubilization for poorly water soluble drugs: analytical application and formulation development [J]. *Res J Pharm Technol*, 2019, **12**(7): 3157-3162.

[11] PATIL A E, DEVTALU S V, BARI M M, *et al*. A review on: novel solubility enhancement technique hydrotropy [J]. *Indo Am J Pharm*, 2013, **3**: 4670-4679.

[12] DHAPTE V, MEHTA P. Advances in hydrotropic solutions: an updated review [J]. *SPPU J Phys Math*, 2015, **1**(4): 424-435.

[13] BUKHARI S N R, KHAN N A. Hydrotrophy: novel solubility enhancement technique: a review [J]. *Int J Pharm*, 2019, **10**(3): 1025-1036.

[14] PATIL M R, GANORKAR S B, PATIL A S, *et al*. Hydrotropic solubilization in pharmaceutical analysis: origin, evolution, cumulative trend and precise applications [J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2021, **51**(3): 278-288.

[15] 信 卉, 丁 波. 液体制剂常用助溶剂的应用现状及趋势[J]. 中国现代药物应用, 2008, **2008**(21): 109-111.

[16] ZHAO Y F, WU T, LI H H, *et al*. Influence of hydrotrope on solubility and bioavailability of curcumin: its complex formation and solid-state characterization [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**(9): 1392-1400.

[17] PAL S, PAUL S. ATP controls the aggregation of Aβ16-22 peptides [J]. *J Phys Chem B*, 2020, **124**(1): 210-223.

[18] LI H Y, MA L L, LI X X, *et al*. A simple and effective method to improve bioavailability of glimepiride by utilizing hydrotropy technique [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2015, **18**(77): 154-160.

[19] 李 晶, 吴飞鹏, 王尔鉴. Hydrotrope型两亲化合物的合成和自缔合研究[J]. 影像科学与光化学, 2009, **27**(4): 287-295.

[20] JYOTI J, NIDHI N S, SAHARAN V A. A review on hydrotropy: a potential approach for the solubility enhancement of poorly soluble drug [J]. *Asian J Pharm Clin*, 2019, **12**(10): 19-26.

[21] KIM J Y, KIM S, PAPP M, *et al*. Hydrotropic solubilization of poorly water-soluble drugs [J]. *J Pharm Sci*, 2010, **99**(9): 3953-3965.

[22] DAS S, PAUL S. Exploring molecular insights into aggregation of hydrotrope sodium cumene sulfonate in aqueous solution: a molecular dynamics simulation study [J]. *J Phys Chem B*, 2015, **119**(7): 3142-3154.

[23] DAS S, PAUL S. Computer simulation studies of the mechanism of hydrotrope-assisted solubilization of a sparingly soluble drug molecule [J]. *J Phys Chem B*, 2016, **120**(14): 3540-3550.

[24] DAS S, PAUL S. Hydrotropic Solubilization of sparingly soluble riboflavin drug molecule in aqueous nicotinamide solution [J]. *J Phys Chem B*, 2017, **121**(37): 8774-8785.

[25] Water Structure And Science. Kosmotropes and chaotropes [EB/OL]. (2022-02-07)[2022-01-29]. https://water.lsbu.ac.uk/water/kosmotropes_chaotropes.html.

[26] SHPIRUK T A, KHAJEHPOUR M. The effect of urea on aqueous hydrophobic contact-pair interactions [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2013, **15**(1): 213-222.

[27] ABRANCHES D O, BENFICA J, SHIMIZU S, *et al*. The perspective of cooperative hydrotropy on the solubility in aqueous solutions of cyrene [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2020, **59**(41): 18649-18658.

[28] ABRANCHES D O, BENFICA J, SOARES B P, *et al*. Unveiling the mechanism of hydrotropy: evidence for water-mediated aggregation of hydrotropes around the solute [J]. *Chem Commun* (Camb), 2020, **56**(52): 7143-7146.

[29] SINTRA T E, ABRANCHES D O, BENFICA J, *et al*. Cholinium-based ionic liquids as bioinspired hydrotropes to tackle solubility challenges in drug formulation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **164**: 86-92.