人工智能助力口服制剂开发的研究进展

赵璐卓，王建新，盛剑勇 *
（复旦大学药学院药剂学系，智能化递药教育部及全军重点实验室（复旦大学），上海 201203）

摘要：口服是目前最常用的给药途径。口服制剂的处方和制备工艺通过合理设计和优化，可以起到对药物的增溶、缓控释等效果，从而实现提高口服生物利用度、增效、减毒或个性化给药。然而，目前药物制剂的处方和制备工艺优化仍高度依赖于传统的试错试验和经验数据，既耗时、费力、成本高，又难以预测。近年来蓬勃发展的人工智能技术有望实现口服制剂处方的高效、系统设计。基于已有的口服制剂实验数据，通过人工智能建立预测模型，可达到预测口服制剂相关指标和优化口服制剂处方和工艺参数的目的。文章总结了人工智能辅助口服制剂开发的基本原理和应用，对人工智能在口服制剂领域的应用前景进行探讨和展望，为人工智能进一步加速药物制剂研发提供参考。

关键词：人工智能；机器学习；药物制剂；口服制剂；处方设计；预测；研究进展
中图分类号：TP29；R943　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)06-0761-09
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.003

Research Progress of Artificial Intelligence-assisted Development in Oral Formulations

ZHAO Luzhuo, WANG Jianxin, SHENG Jianyong*
(*Key Lab. of Smart Drug Delivery* (*Fudan University*), *Ministry of Education and PLA, Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Oral administration is by far the most commonly used route of drug administration. Through the rational design and optimization of oral formulations and their preparation processes, increase of solubility, sustained- and controlled-release of drugs can be achieved, resulting in improved oral bioavailability, enhanced efficacy, reduced toxicity or personalized drug delivery. However, the current formulation and preparation process optimization of oral formulations is still highly dependent on traditional trial-and-error experiments and empirical data, which is time-consuming, laborious, costly, and hardly predictable. Artificial intelligence (AI) technology, which has flourished in recent years, is expected to enable efficient and systematic design of oral formulations. Based on the existing experimental data for oral preparations, a prediction model can be established through AI to predict the relevant indicators of oral preparations and optimize the process parameters of oral preparations. This review summarizes the basic principles and applications of AI-assisted development in oral formulations, discusses and offers prospects on the applications of AI in the field of oral formulations, and provides a reference for accelerating further research and development of pharmaceutical preparations with AI technology.

Key Words: artificial intelligence; machine learning; pharmaceuticals; oral formulation; formulation design; prediction; research progress

由于具有给药方便、易于大规模生产等优点，约 84%的畅销药品均是口服制剂[1]，占全球所有药物制剂市场份额的 90%左右。口服制剂设计需要考虑的关键问题包括克服生物大分子药物的胃肠道物理屏障和生化屏障，提高水溶性差、渗透性差药物

收稿日期：2023-09-26
作者简介：赵璐卓（2000—），女，硕士研究生，专业方向：口服制剂的新制备工艺。
通信作者：盛剑勇（1986—），男，博士，研究员，从事新型口服制剂的研究。
E-mail：jysheng@fudan.edu.cn

的口服吸收等。通过合适的制剂策略、优化制剂处方，可有效促进药物吸收，从而提高药物口服生物利用度（图 1）。

尽管几十年来药剂学技术不断发展进步，但是药物处方设计仍然依赖于传统的试错试验，需要经过处方前研究、处方筛选、制剂工艺放大和体内外研究等过程，费力、费时、成本高且结果难以预测。此外，通过传统试错试验很难得到最优处方。因此，亟需开发一种高效、系统的处方设计和工艺优化方法。

人工智能（artificial intelligence，AI）已被用于药物研发的多个阶段，例如药物靶点的发现、活性药物成分的开发、先导化合物的合成和筛选、毒理学研究、制剂设计和临床研究[2]。近 10 年来，全球 AI 辅助药物研发的专利申请逐年递增，尤其是 2016 年以后增长迅猛[3]。这一趋势也吸引了谷歌、亚马逊、微软和 IBM 等科技巨头开发可用于制药工业和医疗保健的 AI 技术，以加强其在全球市场的技术领导地位[4]。

早在 30 多年前，AI 就已开始应用于辅助药物制剂的开发。1991 年，HUSSAIN 等[5]通过人工神经网络（artificial neural network，ANN）成功预测了药物的释放参数、溶出度和半衰期。相较于传统的响应面法，ANN 分析能更精确地预测一系列验证试验的响应值。近年来，AI 在药物制剂上的应用更是“遍地开花”，包括预测制剂辅料对原料药溶解度的影响、确定蛋白质的化学和胶体稳定性、预测制剂的物理稳定性和载药率，以及预测药物从微粒和纳米粒中释放的速率[6]等。在这些应用中，基于 AI 的高通量筛选实现了传统试验无法完成的工作量，彰显了 AI 辅助药物制剂研发的重要意义。

近年来，随着深度神经网络（deep neural network，DNN）、集成学习、迁移学习等越来越多前沿算法的涌现，AI 成功推动了多种口服制剂的处方工艺设计，既包括片剂[7—13]、胶囊[14—15]等传统剂型，又包括纳米制剂、3D 打印制剂等复杂制剂[16—17]。AI 的在口服制剂开发中应用包括：预测制剂口服后的药动学参数[18—21]；通过处方工艺优化，提高制剂稳定性，调节药物释放速率，提高药物的口服生物利用度[22—28]，保证制剂质量。本综述将详细介绍 AI 辅助药物口服制剂开发的原理与方法，以及在口服制剂设计中的具体应用。

1　AI 辅助药物制剂设计的要素

AI 辅助药物制剂设计需要两大核心，一是机器学习（machine learning）；二是药剂学专家提供的丰富、专业、精确的数据集。机器学习是利用现有的实验数据进行数据驱动的预测，是当前最常用的预测模型。数据集是相关的实验论文、专利或制药公司报告中的数据集合。前期通过大量的数据集训练机器，是机器获得预测能力的重要前提。

1.1　AI 辅助设计的算法模型

1.1.1　机器学习

如图 2 所示，机器学习是 AI 的一个分支，也是 AI 的核心。机器学习算法主要分为监督式学习（supervised learning）、非监督式学习（unsupervised

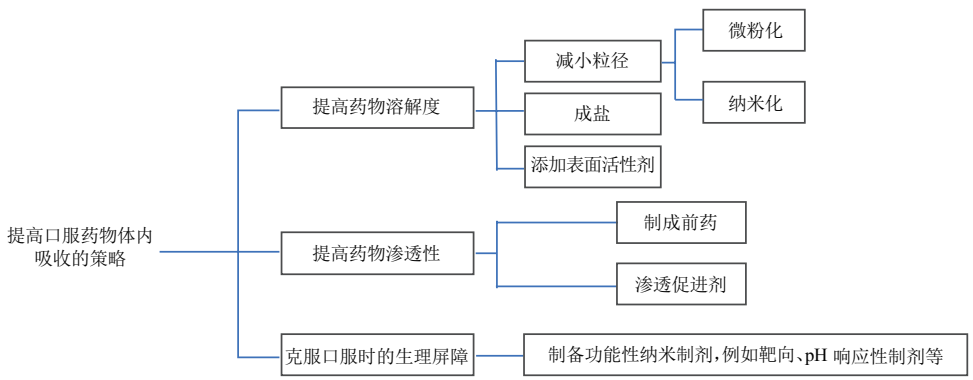


图 1　提高难溶性药物口服生物利用度的制剂策略

Fig.1　Pharmaceutical Strategies in Improving Oral Bioavailability of Poorly Water-soluble Drugs

learning）和强化学习（reinforcement learning）。监督式学习（图 3）是由一组输入变量预测的输出 / 目标变量组成，在观察完一些训练范例（输入和输出 / 目标变量）后生成一个函数，可代入任何可能出现的输入值来进行预测，所得的预测结果可达到较高的精度水平。监督式学习以特定的预测目标为指导，从观察到的例子中提取出一般原则[29]，主要解决“分类” 和“回归”两类问题。这也是目前 AI 辅助药物制剂设计中最受欢迎的算法。常用的监督式学习算法包括决策树（decision tree，DT）、K 近邻（K-nearest neighbors，KNN）法、随机森林（random forest）法、支持向量机（supporting vector machine）等，已被广泛用于口服制剂开发。

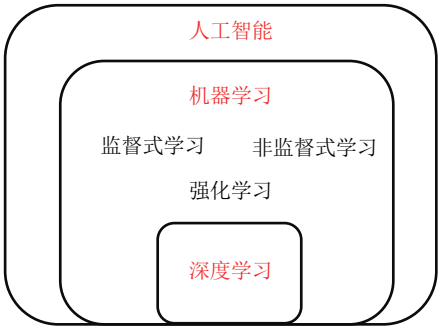


图 2 人工智能、机器学习和深度学习之间的关系

Fig.2 Relationships among Artificial Intelligence, Machine Learning and Deep Learning

与监督式学习不同，非监督式学习（图 3）没有任何目标变量需要预测，被广泛地用来细分数据，主要用来解决“分类归纳”的问题[30]。具体来说，就是将一些没有标签的数据输入计算机中去进行机器学习，系统会把相似的东西聚在一起，而无需考虑这一类究竟是什么。监督式学习要求事先明确知道各个类别的信息，所有数据都被标注了一个类别，等待后续进行分类。如果有海量数据，并且数据并未被标注类别，则适用于非监督式学习。常用的非监督式学习算法包括关联算法、K 均值算法、生成算法等。

强化学习主要由给定环境中的特定决策驱动。在该环境中，计算机执行操作后会获得“奖励”或“惩罚”，从而使模型训练自己，以实现最大性能。强化学习包含了多层算法，通过接收环境对动作的“奖励”（反馈），获得学习信息并更新模型参数，从而不断改进算法，被称为类脑算法家族[31]。不同于监督式学习可直接告诉人们正确的分类，强化学习的反馈仅检查模型的对错，模型会在接收到类似于“奖励”或“惩罚”的刺激后，逐步做出调整，最终做出决策。

1.1.2 深度学习

深度学习，即 DNN 学习，是机器学习的子集，也是 AI 的前沿技术。如图 4 所示的 DNN 模型，第

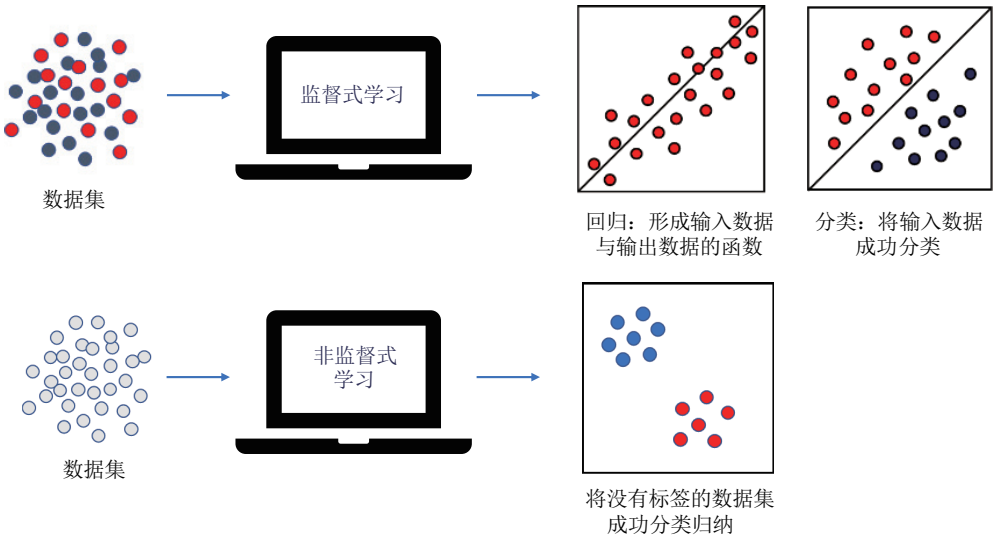


图 3 监督式学习和非监督式学习的工作机制

Fig.3 Working Mechanisms of Supervised Learning and Unsupervised Learning

一层和最后一层分别为输入层和输出层，而它们之间堆叠的所有层都称为隐藏层；隐藏层可理解为由人脑的复杂神经网络转化而成的抽象计算机算法。相比于 ANN，DNN 具有更加复杂的算法，对人脑神经网络的模拟程度更高，能捕捉到数据之间的深层联系，在药学研究上得到了广泛应用[32]。

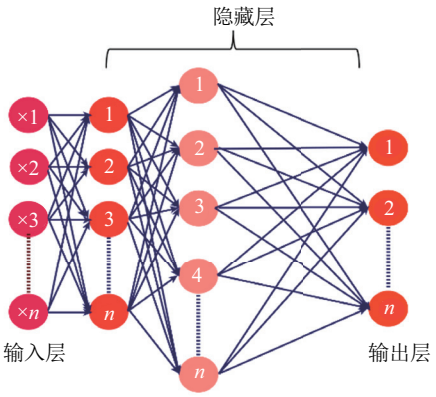


图 4　DNN 的结构

Fig.4　Structure of DNN

1.2　数据集和预测模型的建立

随着机器学习更大程度地参与并辅助制剂的开发过程，药剂科研工作者优化制剂的工作重心将从基于经验规律的优化，逐渐转变为收集和提供全面、精确的制剂处方工艺和体内外行为等方面的数据集，供 AI 学习，最后根据 AI 的预测结果得出合理的优化方向。前期通过大量的数据集训练机器，是机器获得预测能力的重要前提。训练机器的数据分为输入数据（影响预测目标的参数）和输出数据（预测目标）。每一种制剂都有一定的质量要求、期望的药效学和药动学目标，例如制剂的稳定性、口服吸收效率等。这些数据（期望 / 评价指标），在 AI 辅助的制剂处方工艺优化过程中，就被看作输出数据，而影响各评价指标的参数就作为输入数据。

例如，HAN 等[25]建立无定型固体分散体（amorphous solid dispersions，ASDs）物理稳定性预测模型的做法如下：收集不同处方 ASD 的物理稳定性相关实验数据，包括化合物与载体的理化性质、载药率、制备工艺参数等，以及稳定性研究的试验条件；然后将物理稳定性试验结果作为输出数据，影响稳定性的参数为输入数据，一并输入机器中进行学习，使机器在大量数据的训练中找出影响 ASD 物理稳定性的一般规律；最后，得到预测模型。在理想情况下，当输入一个新的 ASD 处方时，机器可直接通过模型预测出其物理稳定性结果，从而取代 3 ～ 6 个月的传统稳定性研究，大幅节省人力、物力。

一般，数据集分为 3 个大类：训练集（training set）、验证集（validation set）和测试集（testing set）。训练集数量占整个数据集的 60% ～ 80%，目的是训练机器使其具备预测模型的能力。在该阶段输入预测目标和影响预测目标的处方工艺参数，让机器摸索并学习规律。验证集数量占整个数据集的 10% ～ 20%，目的是提高机器的预测精度，寻找最佳算法。在该阶段输入相关的处方和工艺参数，将机器得出的预测值与已有结论进行比较，选择精确度最高的算法作为预测模型。测试集数量占整个数据集的 10% ～ 20%。前期通过大量的训练和验证，已经选定了精度最高的算法并建立了预测模型，此时输入测试集中新的处方工艺参数，机器就能给出相应的预测结果。建立预测模型的基本流程如图 5 所示。

2　AI 在辅助口服药物制剂开发中的应用

2.1　AI 预测口服制剂的稳定性

ASDs 能显著提高难溶性药物的溶解度，但热力学不稳定、易老化。传统的稳定性试验需要 3 ～ 6 个月。引入 AI 技术能大幅提高热稳定性评价的效率。HAN 等[25]将机器学习和分子模拟技术相结合，基于不同算法建立了 ASDs 物理稳定性的预测模型，其中的随机森林模型获得了最佳的预测精度（82.5%）。该模型能揭示各输入参数的贡献，确定对稳定性影响较大的前 5 个因素为：载药率、相对湿度、贮存温度、制备温度和聚合物载体相对分子质量。这些结果符合药剂学的科学经验，表明该预测模型可为 ASDs 的处方设计提供重要参考。

环糊精（cyclodextrins，CD）具有外亲水、内疏水的空腔结构，可容纳多种非极性药物分子进入内腔，形成以非共价键结合的主客体包合物，已被广泛应用于口服制剂中。基于其特殊的结构特征，口

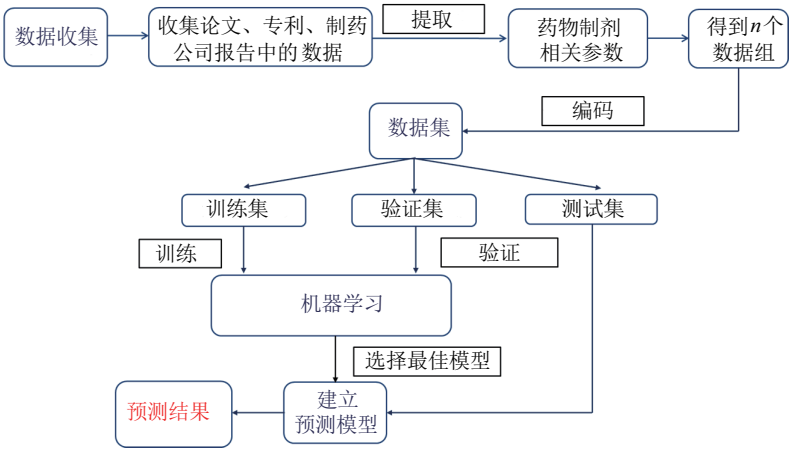


图 5 建立机器学习模型的流程

Fig.5 Process of the Establishment of a Model by Machine Learning

服的 CD 包合物具有掩盖苦味、控制药物释放速率、降低药物挥发性、提高难溶性药物溶解度等作用[33]。由于客体药物分子和CD的络合反应是动态、可逆的，因此络合自由能是评价包合物的主客体络合强度和稳定性的一个关键指标。ZHAO 等[34]以化合物和 CD 的分子理化性征和试验条件为输入数据、络合自由能为输出数据，建立了高精度的药物 -CD 体系络合强度和稳定性的预测模型，并且将该模型用于多种CD包合物的预测，结果证明其具有一定的普适性。

在预测口服制剂的稳定性方面，AI 可揭示各个输入参数对于制剂稳定性的影响程度，该排序可作为进一步优化制剂处方设计的重要参考。

2.2 AI 预测口服制剂的崩解时间和药物释放速率

崩解时间是评价口腔崩解片（oral disintegrating tablets，ODTs）中药物释放行为的关键指标。HAN 等[10]采用 DNN 技术建立了 ODTs 崩解时间的预测模型，从 Web of Science 数据库中的相关论文中提取了 145 个含崩解时间作为评价指标的粉末直压 ODTs 制剂，将其 API 的分子描述符及用量、辅料类型及用量、制备工艺参数和崩解时间提交给机器进行学习。所建立的模型对 ODTs 崩解时间的预测准确率达到了 80%。

GALATA 等[35—36]用 3 种 AI 算法——ANN、回归树集合、支持向量机进行数据分析和溶解剖面预测。将原料药屈他维林含量、辅料 HPMC 含量以及压片力作为输入数据，成功预测出缓释片的体外释放曲线。然后，通过验证集比较了上述 3 种机器学习方法的预测效果，证明 ANN 是预测缓释制剂释放曲线较为有效的方法。

KHAN 等[37]利用 ANN 技术研究 Eudragit S100 和 PVP K30 对 pH 依赖性药物美沙拉秦骨架片的硬度和体外释放度的影响。输入数据为辅料的理化性质以及用量，输出数据为制剂的硬度和体外释放度。通过建立预测模型，成功筛选出辅料的优化用量，所得美沙拉秦骨架片能更有效地控制药物在结肠部位释放。

在预测口服制剂崩解时间和药物溶出速率的现有研究中，AI 应用主要聚焦于预测药物体外溶出曲线。然而，AI 技术目前仍无法解决口服制剂研究过程中面临的增溶、体内外相关性等问题。

2.3 AI 助力口服纳米制剂的处方筛选

口服纳米制剂是一种复杂制剂，可以保护所包载的药物免受胃肠道 pH 环境、酶环境的影响，提高药物对消化道黏液层和上皮细胞层的穿透性，从而促进药物吸收、提高口服生物利用度[38]。AI 技术在纳米制剂的设计和优化中发挥了重要作用，包括预测纳米制剂在体内的命运，筛选合适的纳米载体种类，预测制剂的肿瘤靶向递送能力和毒性，以及预测并优化纳米粒的理化性质等[39—40]。

ELKOMY 等[16]利用 AI 技术筛选了用于制备治疗口腔念珠菌病的氟康唑（fluconazole，FLZ）纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carriers，NLCs）

的材料：输入数据为药物/脂质混合物中FLZ的浓度、固态/液态脂质混合物中的硬脂酸浓度和总混合物中Pluronic F127的浓度，输出数据分别为FLZ-NLC的粒径和包封率。基于ANN建模并对算法进行优化，2个指标的预测准确率达到了99.2%和99.4%。通过所建立的AI模型筛选出具有理想尺寸和包封率的优化FLZ-NLC处方，并对所得的FLZ、硬脂酸、油酸和Pluronic F127的组合进行验证。结果表明，按优化处方组成制得的NLC粒径为300～400 nm、包封率为65%～75%，符合预期。

然而，由于纳米制剂组成和表面性质的复杂性，及其在胃肠道复杂生理环境中行为的高度不确定性，目前AI辅助口服纳米制剂开发的研究成果仍较少。

2.4 AI提高口服制剂的制备和质量控制效率

口服固体制剂如片剂、胶囊、散剂、颗粒剂等具有易于携带、性状稳定、服用方便的特点。然而，固体制剂在处方设计时面临诸多挑战，包括原料药水溶性低、粉末流动性差、制备过程中发生化学降解等。自2015年以来，AI辅助固体剂型开发的相关文献数量年增长率为100%，其中片剂占60%以上[14]。此外，液体制剂中使用的表面活性剂可能会造成潜在毒性，在口服制剂中的用量也需要严格控制。本节主要介绍AI用于检测并保证口服制剂质量的研究，包括结合图像分析技术检测缺陷制剂、优化制备过程中的关键工艺参数、保障制剂安全性等。

2.4.1 识别和区分缺陷制剂

固体制剂缺陷是生产过程中常见的问题，人工筛选并剔除缺陷制剂费时、费力。使用AI技术可大幅提升筛选缺陷制剂的效率。目前，将数码相机获取的图像与图像分析、深度学习相结合，不仅能成功检测出传统片剂的内部缺陷[11]，还可以成功识别和区分薄膜包衣片的包衣层缺陷[41]，并能测量薄膜包衣层的厚度。通过图像采集5种不同类型的缺陷药片进行训练，进而生成算法模型来识别缺陷包衣层的种类，分类结果的准确率高达98.2%。该研究所设计的系统可以扩大规模以匹配连续薄膜包衣机的生产能力，从而实现对所生产片剂的全程、实时筛选，提高质量控制水平。除了片剂以外，AI技术还可以筛选出散剂、颗粒剂、胶囊中的缺陷制剂。例如，ZHOU等[42]使用增强型卷积神经网络（convolutional neural networks）建立预测模型，并成功识别了缺陷胶囊。

2.4.2 优化制备过程中的关键工艺参数

通过AI建模还可以分析出制剂制备中影响关键质量属性的因素，以便在生产过程中选择更适合的工艺和材料。例如，PAUL等[43]对26种不同处方的片剂进行表征，并使用机器学习和多元工具建立了预测模型，得出了压片参数（压片力、泊松比等）和材料特性（即脆性、屈变力、弹性恢复等）是影响片剂顶裂的关键因素的结论，有助于通过调整工艺参数来克服片剂顶裂的问题，保证了制剂的质量。KESKES等[44]利用支持向量机和ANN算法模拟坎地沙坦酯粉末的干燥动力学特性，分析影响干燥时间的因素。

2.4.3 控制关键辅料的用量

自乳化给药系统（self-emulsifying drug delivery system，SEDDS）是一种热力学稳定的液体制剂，可显著提高难溶性药物的口服生物利用度[45]。SEDDS由油、表面活性剂、助表面活性剂和原料药组成，通常含有大量的表面活性剂。其中，油相、表面活性剂和助表面活性剂的比例是SEDDS自乳化能力的关键影响因素。因此，SEDDS中表面活性剂的用量需要重点控制，以在潜在毒性和自乳化能力之间取得平衡[46]。

针对此问题，GAO等[47]收集了SEDDS的处方数据集，结合机器学习，建立了美洛昔康SEDDS的预测模型，并筛选得到油相、表面活性剂与助表面活性剂的最佳配比。输入数据分别为油相、表面活性剂、助表面活性剂的分子描述符，包括相对分子质量、log*P*、沸点、熔点、密度、黏度、亲水亲油平衡值、闪点、表面张力、皂化值；输出数据为SEDDS的伪三元相图。在预测伪三元相图的研究中使用了7种机器学习方法，包括随机森林法、K近邻法、决策树、朴素贝叶斯（Naive Bayesian）分类算法、支持向量机、LightGBM算法和极端梯度提升（eXtreme Gradient Boosting，XGBoost）算法。其中，

随机森林法在验证集和测试集中显示出最佳的预测性能，准确率分别达到91.3%和93.0%。

2.5 AI预测并提高药物的口服生物利用度

口服生物利用度是口服制剂的重要评价指标，然而其评价通常既昂贵又耗时。与口服生物利用度相关的药物分子性质，如水溶性、亲脂性和膜渗透性，已成为药物筛选的重要参数。通常认为高水溶性、高渗透性的化合物具有较高的口服生物利用度，是潜力较高的候选化合物。因此，近几十年来建立了基于不同算法的预测模型。目前，分子性质的计算和预测已成为药物发现的重要一步，旨在识别潜在的候选化合物并降低成本。然而，与数据集容量和算法适配相关的限制仍然阻碍了相关模型的应用。基于此，WANG等[19]使用药物的水溶性（log*S*）、亲脂性（log*D*）和Caco-2细胞膜渗透性（logP_{app}）等数据，通过机器学习成功建立了预测口服生物利用度的通用平台。KOSUGI等[48]使用机器学习技术成功预测出大鼠口服给药后的AUC值：输入数据为化合物和辅料的分子描述符、体外试验数据以及体内清除率，输出数据为口服后的AUC值，预测准确率达到了74.3%。

与常见的二元CD包合物相比，三元CD包合物（由药物、CD和聚合物组成）能更有效地提高大粒径、难溶性药物的溶解度。三元CD包合物的处方筛选常使用试错法，既费力又费材料。欧阳德方课题组在先前研究的基础上利用机器学习和分子建模相结合的方法建立了三元CD包合物处方的预测模型[49]，共收集了596个三元CD包合物体系的处方数据，输入数据主要为药物、聚合物分子、CD的理化性质以及体外溶出试验条件，输出数据为溶解度的相关信息。相比于天然穿心莲内酯及其已上市的滴丸制剂，通过该模型筛选得到的穿心莲内酯/CD/聚乙二醇琥珀酸酯三元体系能显著提高溶出度和口服生物利用度[50]。

2.6 AI助力口服制剂的3D打印和个性化设计

3D打印是实现个性化医疗的重要技术。此技术能精准设计并制造具有特殊形状的制剂组件，已用于片剂、胶囊等众多口服固体制剂的制备。利用机器学习技术可激发创新的剂型设计，预测药物的释放行为、可打印性，预测制剂的质量等[51]，从而加速3D打印药物的开发。处方的可打印性是制备3D打印制剂的关键。AI辅助设计可以在试验开始之前提供药品可打印性的预测，从而避免大量的人工测试，大大减少了需要测试的处方数量。

熔融沉积模型（fused deposition modeling，FDM）3D打印工艺是先通过热熔挤出工艺生产载药细丝，然后使用FDM 3D打印机将载药细丝加热到半熔融状态并挤出，最后形成片剂等特定的剂型形态。可打印载药细丝的制备非常具有挑战性，其工艺至今仍非常依赖于经验。许多变量，包括起始材料的比例、挤出温度和印刷温度等，均是该工艺的影响因素。目前，利用M3DISEEN软件进行机器学习，可预测载药细丝的可打印性。有研究[52]应用了6种机器学习技术来预测FDM载药细丝的最佳打印和挤出温度。其具体方法是：先收集614种载药制剂的5组数据集（材料名称、材料类型、材料功能、处方的物理性质和每个材料的物理性质），然后通过机器学习预测所得制剂的挤出温度、载药细丝的机械特性、打印温度和打印性能。基于随机森林算法的拟合模型预测结果表明，打印性能、载药细丝机械特性和挤出温度的关键影响因素是聚合物和增塑剂；打印温度的关键影响因素是润滑剂，次要因素是增塑剂和聚合物。着色剂、无机填料和崩解剂对可打印性的影响相对较小，添加这些组分可赋予制剂额外的特性，如增强产品的美观性等。

3 总结与展望

本综述总结了AI在口服制剂开发领域中应用的研究进展。目前，AI已能成功预测口服制剂的稳定性、溶出或释放速率等关键质量指标，通过建立上述指标与药物处方、制备工艺参数之间的关系，可为更高效地筛选口服制剂的辅料、工艺参数提供参考，从而实现保证制剂质量、促进个性化药物制备的目的。虽然AI已经可以预测口服制剂的生物利用度，但目前仍未建立起口服生物利用度与特定吸收屏障之间的关系，也未建立制剂的体内外相关性模型。因此，仍然需要更大量、更全面的数据集来建立口服制剂体内命运的AI预测模型，以克服胃肠道环境

复杂性和个体差异的不利影响。降低口服制剂研究数据的可及性壁垒，更大范围、更深层次地开展数据共享，才能加快 AI 技术融入药剂学研究的步伐，从而进一步赋能口服制剂的开发。

参考文献：

[1] ALQAHTANI M S, KAZI M, ALSENAIDY M A, *et al*. Advances in oral drug delivery [J]. *Front Pharmacol*, 2021, **12**: 618411.

[2] 徐江城, 唐　静, 段宏亮. 可“AI”的药物研发：人工智能赋能药物研发的各环节 [J]. 科学, 2022, **74**(5): 22-25.

[3] 张　婷, 陈　娟, 欧阳昭连. 基于专利分析的人工智能辅助药物研发领域技术开发态势 [J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(4): 305-311.

[4] VIJAYAN R S K, KIHLBERG J, CROSS J B, *et al*. Enhancing preclinical drug discovery with artificial intelligence [J]. *Drug Discov Today*, 2022, **27**(4): 967-984.

[5] HUSSAIN A S, YU X Q, JOHNSON R D. Application of neural computing in pharmaceutical product development [J]. *Pharm Res*, 1991, **8**(10): 1248-1252.

[6] BANNIGAN P, ALDEGHI M, BAO Z, *et al*. Machine learning directed drug formulation development [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **175**: 113806.

[7] THAKUR A, MISHRA A P, PANDA B, *et al*. Application of artificial intelligence in pharmaceutical and biomedical studies [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, **26**(29): 3569-3578.

[8] PATEL A, MEHTA T, PATEL M, *et al*. Design porosity osmotic tablet for delivering low and pH-dependent soluble drug using an artificial neural network [J]. *Curr Drug Deliv*, 2012, **9**(5): 459-467.

[9] ELBADAWI M, MCCOUBREY L E, GAVINS F K H, *et al*. Harnessing artificial intelligence for the next generation of 3D printed medicines [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **175**: 113805.

[10] HAN R, YANG Y, LI X, *et al*. Predicting oral disintegrating tablet formulations by neural network techniques [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2018, **13**(4): 336-342.

[11] MA X, KITTIKUNAKORN N, SORMAN B, *et al*. Application of deep learning convolutional neural networks for internal tablet defect detection: high accuracy, throughput, and adaptability [J]. *J Pharm Sci*, 2020, **109**(4): 1547-1557.

[12] DJURIS J, CIRIN-VARADJAN S, ALEKSIC I, *et al*. Application of machine-learning algorithms for better understanding of tableting properties of lactose co-processed with lipid excipients [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(5): 663.

[13] SZLĘK J, KHALID M H, PACŁAWSKI A, *et al*. Puzzle out machine learning model-explaining disintegration process in ODTs [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(4): 859.

[14] JIANG J, MA X, OUYANG D, *et al*. Emerging artificial intelligence (AI) technologies used in the development of solid dosage forms [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(11): 2257.

[15] DOERR F J S, FLORENCE A J. A micro-XRT image analysis and machine learning methodology for the characterisation of multi-particulate capsule formulations [J]. *Int J Pharm X*, 2020, **2**: 100041.

[16] ELKOMY M H, ELMOWAFY M, SHALABY K, *et al*. Development and machine-learning optimization of mucoadhesive nanostructured lipid carriers loaded with fluconazole for treatment of oral candidiasis [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, **47**(2): 246-258.

[17] WALDEN D M, BUNDEY Y, JAGARAPU A, *et al*. Molecular simulation and statistical learning methods toward predicting drug-polymer amorphous solid dispersion miscibility, stability, and formulation design [J]. *Molecules*, 2021, **26**(1): 182.

[18] FAGERHOLM U, HELLBERG S, SPJUTH O. Advances in predictions of oral bioavailability of candidate drugs in man with new machine learning methodology [J]. *Molecules*, 2021, **26**(9): 2572.

[19] WANG X, LIU M, ZHANG L, *et al*. Optimizing pharmacokinetic property prediction based on integrated datasets and a deep learning approach [J]. *J Chem Inf Model*, 2020, **60**(10): 4603-4613.

[20] SCHNECKENER S, GRIMBS S, HEY J, *et al*. Prediction of oral bioavailability in rats: transferring insights from *in vitro* correlations to (deep) machine learning models using in silico model outputs and chemical structure parameters [J]. *J Chem Inf Model*, 2019, **59**(11): 4893-4905.

[21] KUMAR R, SHARMA A, SIDDIQUI M H, *et al*. Promises of machine learning approaches in prediction of absorption of compounds [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2018, **18**(3): 196-207.

[22] PATEL A D, AGRAWAL A, DAVE R H. Development of polyvinylpyrrolidone-based spray-dried solid dispersions using response surface model and ensemble artificial neural network [J]. *J Pharm Sci*, 2013, **102**(6): 1847-1858.

[23] GAO H, WANG W, DONG J, *et al*. An integrated computational methodology with data-driven machine learning, molecular modeling and PBPK modeling to

accelerate solid dispersion formulation design [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **158**: 336-346.

[24] PATEL A D, AGRAWAL A, DAVE R H. Investigation of the effects of process variables on derived properties of spray dried solid-dispersions using polymer based response surface model and ensemble artificial neural network models [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, **86**(3): 404-417.

[25] HAN R, XIONG H, YE Z, *et al*. Predicting physical stability of solid dispersions by machine learning techniques [J]. *J Control Release*, 2019, **311-312**: 16-25.

[26] SCHMITT J M, BAUMANN J M, MORGEN M M. Predicting spray dried dispersion particle size via machine learning regression methods [J]. *Pharm Res*, 2022, **39**(12): 3223-3239.

[27] MIZERA M, LEWANDOWSKA K, MIKLASZEWSKI A, *et al*. Machine learning approach for determining the formation of β-lactam antibiotic complexes with cyclodextrins using multispectral analysis [J]. *Molecules*, 2019, **24**(4): 743.

[28] ZHAO Q, YE Z, SU Y, *et al*. Predicting complexation performance between cyclodextrins and guest molecules by integrated machine learning and molecular modeling techniques [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, **9**(6): 1241-1252.

[29] BZDOK D, KRZYWINSKI M, ALTMAN N. Machine learning: supervised methods [J]. *Nature Methods*, 2018, **15**: 5-6.

[30] MCALPINE E D, MICHELOW P, CELIK T. The utility of unsupervised machine learning in anatomic pathology [J]. *Am J Clin Pathol*, 2022, **157**(1): 5-14.

[31] GUPTA R, SRIVASTAVA D, SAHU M, *et al*. Artificial intelligence to deep learning: machine intelligence approach for drug discovery [J]. *Mol Divers*, 2021, **25**(3): 1315-1360.

[32] LIU H, ZHANG W, SONG Y, *et al*. HNet-DNN: inferring new drug-disease associations with deep neural network based on heterogeneous network features [J]. *J Chem Inf Model*, 2020, **60**(4): 2367-2376.

[33] JANSOOK P, OGAWA N, LOFTSSON T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications [J]. *Int J Pharm*, 2018, **535**(1/2): 272-284.

[34] ZHAO Q, MIRIYALA N, SU Y, *et al*. Computer-aided formulation design for a highly soluble lutein-cyclodextrin multiple-component delivery system [J]. *Mol Pharm*, 2018, **15**(4): 1664-1673.

[35] GALATA D L, FARKAS A, KÖNYVES Z, *et al*. Fast, spectroscopy-based prediction of *in vitro* dissolution profile of extended release tablets using artificial neural networks [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(8): 400.

[36] GALATA D L, KÖNYVES Z, NAGY B, *et al*. Real-time release testing of dissolution based on surrogate models developed by machine learning algorithms using NIR spectra, compression force and particle size distribution as input data [J]. *Int J Pharm*, 2021, **597**: 120338.

[37] KHAN A M, HANIF M, BUKHARI N I, *et al*. Artificial neural network (ANN) approach to predict an optimized pH-dependent mesalamine matrix tablet [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, **14**: 2435-2448.

[38] AHADIAN S, FINBLOOM J A, MOFIDFAR M, *et al*. Micro and nanoscale technologies in oral drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **157**: 37-62.

[39] POON W, KINGSTON B R, OUYANG B, *et al*. A framework for designing delivery systems [J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, **15**(10): 819-829.

[40] ALSHAWWA S Z, KASSEM A A, FARID R M, *et al*. Nanocarrier drug delivery systems: characterization, limitations, future perspectives and implementation of artificial intelligence [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(4): 883.

[41] FICZERE M, MÉSZÁROS LA, KÁLLAI-SZABÓ N, *et al*. Real-time coating thickness measurement and defect recognition of film coated tablets with machine vision and deep learning [J]. *Int J Pharm*, 2022, **623**: 121957.

[42] ZHOU J L, HE J, LI G L, *et al*. Identifying capsule defect based on an improved convolutional neural network [J]. *Shock Vib*, 2020, **2020**: 8887723.

[43] PAUL S, BARANWAL Y, TSENG Y C. An insight into predictive parameters of tablet capping by machine learning and multivariate tools [J]. *Int J Pharm*, 2021, **599**: 120439.

[44] KESKES S, HANINI S, HENTABLI M, *et al*. Artificial intelligence and mathematical modelling of the drying kinetics of pharmaceutical powders [J]. *Kemija u industriji*, 2020, **69**(3/4): 137-152.

[45] KOHLI K, CHOPRA S, DHAR D, *et al*. Self-emulsifying drug delivery systems: an approach to enhance oral bioavailability [J]. *Drug Discov Today*, 2010, **15**(21/22): 958-965.

[46] SALAWI A. Self-emulsifying drug delivery systems: a novel approach to deliver drugs[J]. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 1811-1823.

[47] GAO H, JIA H, DONG J, *et al*. Integrated *in*

（下转第 819 页）

hydrophilic macromolecules by biocompatible ionic liquid based on choline and malic acid [J]. *Int J Pharm*, 2019, **558**: 380-387.

[23] WU X, ZHANG H, HE S, *et al*. Improving dermal delivery of hyaluronic acid by ionic liquids for attenuating skin dehydration [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **150**: 528-535.

[24] BANERJEE A, IBSEN K, BROWN T, *et al*. Ionic liquids for oral insulin delivery [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, **115**(28): 7296-7301.

[25] WU X, YU Q, WU J, *et al*. Ionic liquids containing ketoconazole improving topical treatment of *T*. *Interdigitale* infection by synergistic action [J]. *Int J Pharm*, 2020, **589**: 119842.

[26] AHMED O A A, EL-BASSOSSY H M, EL-SAYED H M, *et al*. Rp-HPLC determination of quercetin in a novel D-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate based SNEDDS formulation: pharmacokinetics in rat plasma [J]. *Molecules*, 2021, **26**(5): 1435.

[27] CHOPRA H, KUMAR P, SINGH I. Ionic liquid-based transdermal delivery of propranolol: a patent evaluation of US2018/0169033A1 [J]. *Pharm Pat Anal*, 2019, **8**(5): 203-209.

[28] RENGSTL D, KRAUS B, VAN VORST M, *et al*. Effect of choline carboxylate ionic liquids on biological membranes [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, **123**: 575-581.

[29] MCCRARY P D, BEASLEY P A, GURAU G, *et al*. Drug specific, tuning of an ionic liquid's hydrophilic–lipophilic balance to improve water solubility of poorly soluble active pharmaceutical ingredients [J]. *New J Chem*, 2013, **37**: 2196-2202.

[30] LI J H, WANG Z X, YAO S, *et al*. Aqueous solubilization and extraction of curcumin enhanced by imidazolium, quaternary ammonium, and tropine ionic liquids, and insight of ionic liquids-curcumin interaction [J]. *J Mol Liq*, 2020, **317**: 113906.

[31] CHEN C, LIU F M, FAN T F, *et al*. Solubilization of seven hydrophobic pesticides in quaternary ammonium based eco-friendly ionic liquid aqueous systems [J]. *New J Chem*, 2017, **41**: 10598-10606.

[32] JIN W B, YANG Q W, HUANG B B, *et al*. Enhanced solubilization and extraction of hydrophobic bioactive compounds using water/ionic liquid mixtures [J]. *Green Chem*, 2016, **18**: 3549-3557.

[33] VASHISHAT R, SANAN R, MAHAJAN R K. Bile salt-surface active ionic liquid mixtures: mixed micellization and solubilization of phenothiazine [J]. *RSC Adv*, 2015, **5**: 72132-72141.

[34] GUO Y, BRUNO R S. Endogenous and exogenous mediators of quercetin bioavailability [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, **26**(3): 201-210.

[35] BATIHA G E, BESHBISHY A M, IKRAM M, *et al*. The pharmacological activity, biochemical properties, and pharmacokinetics of the major natural polyphenolic flavonoid: quercetin [J]. *Foods*, 2020, **9**(3): 374.

（上接第 769 页）

silico formulation design of self-emulsifying drug delivery systems [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(11): 3585-3594.

[48] KOSUGI Y, HOSEA N. Prediction of oral pharmacokinetics using a combination of *in silico* descriptors and *in vitro* ADME properties [J]. *Mol Pharm*, 2021, **18**(3): 1071-1079.

[49] LI J, GAO H, YE Z, *et al*. *In silico* formulation prediction of drug/cyclodextrin/polymer ternary complexes by machine learning and molecular modeling techniques [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, **275**: 118712.

[50] GAO H, SU Y, WANG W, *et al*. Integrated computer-aided formulation design: a case study of andrographolide/cyclodextrin ternary formulation [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, **16**(4): 494-507.

[51] ELBADAWI M, MCCOUBREY L E, GAVINS F K H, *et al*. Disrupting 3D printing of medicines with machine learning [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2021, **42**(9): 745-757.

[52] ELBADAWI M, MUÑIZ CASTRO B, GAVINS F K H, *et al*. M3DISEEN: a novel machine learning approach for predicting the 3D printability of medicines [J]. *Int J Pharm*, 2020, **590**: 119837.