

## · 研究进展 ·

# 平行人工膜体外渗透技术在药物一致性评价中的应用

关皓月, 张广超, 牛剑钊\*, 许鸣镛\* (中国食品药品检定研究院, 北京 100050)

**摘要** 目的: 平行人工膜体外渗透技术(PAMPA)是一种较为快速可靠的可预测药物渗透性的方法, 本文梳理了平行人工膜体外渗透技术在药物一致性评价中的应用。方法: 通过查阅国内外文献中关于平行人工膜体外渗透试验及评价方法, 介绍平行人工膜体外渗透概念及分类, 总结并梳理了该方法在原料药及制剂方面的应用。结果与结论: PAMPA在化合物筛选、制剂开发及验证等方面具有快速高通量筛选的优势, 同时也为药物吸收预测方面增加了多角度全方位考察, 有效的提高研发质量和研发效率。

**关键词:** 平行人工膜技术; 体外渗透; 一致性评价; 仿制药; 处方筛选

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)08-0891-06

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.08.006

## Application of PAMPA in Drug Evaluation of Drug Consistency

Guan Haoyue, Zhang Guangchao, Niu Jianzhao\*, Xu Mingdi\* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China)

**Abstract Objective:** Parallel artificial membrane permeability assay(PAMPA) is one of the main method for the permeability prediction. This paper summarized the application of PAMPA in drug research and development (R&D). **Methods:** Through introducing the conception and classification of PAMPA, consulting literature at home and abroad, the application of PAMPA was summarized. **Results and Conclusion:** PAMPA shows the advantatges in rapid high throughput screening for compound screening, preparation development and validation. Meanwhile, it also adds a multi-angle inspection to the drug absorption prediction which can effectively improve the quality and efficiency of R&D.

**Keywords:** parallel artificial membrane permeability assay; in vitro permeability; evaluation of drug consistency; generic drug; prescription screening

药物吸收是指药物从给药部位到达体内循环的速度和程度, 是决定药物生物利用度的主要因素之一。生物药剂学分类系统(BCS)提出, 药物的溶解性和渗透性是决定药物吸收的两个基本参数<sup>[1]</sup>。长期以来, 药物研发机构一直摸索表征人体吸收的

体外替代方法, 对于药物的溶解性, 特别是制剂的溶出、释放的研究开展了较多的工作, 而对于药物的渗透性研究较少。

药物的渗透性是指药物分子通过某个生物膜屏障的速度, 它是药物从小肠吸收、通过血液-器

基金项目: 国家“重大新药创新”科技重大专项资助项目(编号 2017ZX09101001)

作者简介: 关皓月, 副主任药师, 主要从事化学药品质量研究; Tel: (010) 67095867; E-mail: guanhaoyue@nifdc.org.cn。

通信作者: 许鸣镛, 主任药师, 主要从事化学药品质量研究; Tel: (010) 67095371; E-mail: xumingdibeijing@163.com。

共同通信作者: 牛剑钊, 副主任药师, 主要从事化学药品质量研究; Tel: (010) 67095456; E-mail: njz@nifdc.org.cn。

官屏障、通透进入含治疗靶标的细胞以及肝脏和肾脏清除的必要过程<sup>[2]</sup>。在对药物溶解性研究的基础上,开展药物渗透性的研究,能够更加全面深入地了解药物的本质属性。

近几年,发展迅速的平行人工膜体外渗透技术,具有高通量、重现性好等优点。本文通过查阅国内外平行人工膜体外渗透技术(Parallel Artificial Membrane Permeability Assay, PAMPA)的应用文献,汇总梳理了PAMPA法在制剂研发方面的应用,为上市前新药及仿制药研发和评价提供借鉴和参考。

## 1 平行人工膜体外渗透法

### 1.1 药物渗透研究方法

药物渗透性的计算和测定方法各有不同。药物渗透性的计算方法包括间接数据法和直接数据法,间接数据法指通过测定药物其他参数的数据预测药物渗透性的方法,一般包括药代动力学参数表征法以及通过化合物物理化学性质预测等方法;直接数据法是指通过体内外跨膜渗透试验直接测定渗透数据的方法,一般包括人体或动物的原位或离体灌流试验、小肠组织跨膜试验、单层上皮细胞转运试验和平行人工膜试验等。

药物渗透性的测定方法包括体内法和体外法<sup>[3]</sup>,即人体或动物体内试验和体外试验。其中人体试验包括人体药动学方法即质量平衡试验、绝对生物利用度试验以及人体肠道灌流试验;动物体内试验包括适宜动物模型的体内或原位肠道灌流试验;体外试验包括离体组织跨膜试验、单层上皮细胞试验和平行人工膜试验。

人体试验由于操作繁琐以及伦理学问题,截至目前也仅有29种药物的人体灌流渗透试验数据作为唯一的判断依据<sup>[4]</sup>。动物模型试验操作繁琐、重现性差、周期较长,并且不同物种间生理因素差异也会影响模型数据外推至人体渗透的准确性。肠道渗透主要影响因素一般包括分子量、pKa、脂溶性、电荷/解离、溶解度、胃肠道pH值和分子大小等理化性质,通过化合物物理化学性质能够间接预测渗透性,但由于缺乏体内真实生理条件,预测的方式往往不能准确表征药物的体内吸收情况。体外组织和细胞法已经大大缩短了试验周期,但仍存在试验因素对重现性影响较大、转运载体水平低、缺少粘液层等弊端<sup>[5]</sup>。PAMPA<sup>[6]</sup>是近几年在体外渗透

应用不断成熟的评价技术,Avdeef等<sup>[7-8]</sup>通过试验证明PAMPA可以一定程度上替代细胞模型,该方法既能预测药物BCS分类、开展API高通量筛选,又能通过考察不同制剂之间渗透行为差异以便优化处方工艺。

### 1.2 平行人工膜体外渗透技术

1998年,国外首次提出了一个新的基于人工膜支撑的体外渗透性模型,即平行人工膜渗透模型。随后发表的许多研究表明,该模型是一个通用型高通量渗透性筛选工具<sup>[9]</sup>。该模型由十二烷等有机溶剂<sup>[10]</sup>配制卵磷脂/磷脂混合液并涂布在支撑材料上建立模仿上皮细胞膜的人工脂质膜,将受体室和供体室分开,供体室根据被测化合物临床应用选择pH5.0~pH7.4的缓冲液,受体室的缓冲液模拟血液保持pH7.4左右。在37℃环境下,通过一段时间内测定受体室渗透的药物量进而计算得到渗透速率和渗透量,常用紫外光纤检测探头置于受体室中进行渗透实时测定,也可以取受体室中溶液,采用色谱或质谱方法进行测定。PAMPA模型能够快速检测药物渗透速率,重现性良好,该模型的主要局限性在于仅适用于被动扩散机制药物,尽管有这种限制,但在药物研发的早期,由于具有高通量的筛选能力,是具有一定价值的处方筛选工具。

### 1.3 平行人工膜体外渗透技术人工膜分类

人工膜是PAMPA技术中的重要参数之一,平行人工膜是基于模拟人体胃肠道环境而研发的人工膜,随着PAMPA技术应用的不断扩展,不同种类的人工膜模型应运而生,较为常见的几种分别为:PAMPA-Egg、PAMPA-DOPC、PAMPA-HDM、PAMPA-BM、PAMPA-BBB、PAMPA-DS<sup>[11]</sup>。其中,PAMPA-Egg是最早开发出的人工膜模型,其具有70%的孔隙率,由含有10%混合卵磷脂组成(包括磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇和胆固醇),后续人工脂膜均以此为基础优化而成。PAMPA-DOPC膜是将1,2-二油酸-甘油-3-磷脂酰胆碱溶于十二烷所得,也是第一个商业化人工膜产品,目前已被PAMPA-DS所替代。PAMPA-HDM模型中未加磷脂而直接采用十六烷溶剂作为涂布层,以10 μm厚度的聚碳酸酯作为支撑滤膜,孔隙率为5%~20%,该模型适用于链烷-水分配系数的测定。PAMPA-BM模型模拟体内刷状缘脂膜,涂膜液中将33%甘油酸酯、0.8%磷脂酰胆碱、0.8%磷

脂酰乙醇胺、0.2%磷脂酰丝氨酸、0.2%磷脂酰肌醇和1%的胆固醇溶于1,7-辛二烯中,适用于一定的pH范围,脂溶性药物使用该模型时需要考察药物的膜滞留影响。PAMPA-BBB模型是采用猪脑提取物模拟的血脑屏障模型。PAMPA-DS即双漏槽模型,其能够模拟不同pH供给室环境,是目前与胃肠道吸收数据相关性较高的卵磷脂模型,该模型涂膜液由20%的磷脂混合液组成(磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇和甘油三酯)。Avdeef<sup>[12]</sup>选取40种药物比较了PAMPA-HDM、DOPC和DS三种模型与体内吸收情况,三种模型预测准确度依次为DS>DOPC>HDM。近几年,随着PAMPA法应用范围不断扩大,更多模型也应运而生,如角膜PAMPA模型<sup>[13]</sup>,皮肤PAMPA模型<sup>[14]</sup>等。

#### 1.4 平行人工膜体外渗透技术试验参数

PAMPA方法建立初期,需明确试验的主要参数及其可行性标准,包括:模型类别、滤板孔隙率、缓冲液及pH值、温度、搅拌速度、检测方法和渗透量的计算等。同时,通过零级渗透、高渗/低渗标记物的平行检测,可以佐证方法的适用性以及准确性。常用的零级渗透内标物有甘露醇、PEG、葡聚糖、菊粉、荧光黄等<sup>[15]</sup>,由于不同方法不同模型下的渗透计算量值可能有所不同,因此,需同时采用高渗/低渗标记物进行平行检测以避免方法之间的误差。同时,药物在缓冲液中的稳定性也需在前期考察。Giovanna<sup>[16]</sup>采用亲水性支撑滤膜代替原有疏水性滤膜对21种具有不同溶解性和渗透性的药物进行体外渗透考察,结果显示亲水性滤膜与各个药物体内吸收系数相关性良好,优于疏水性滤膜效果。PAMPA法或Caco-2实验中,在人工膜两侧均存在类似人体肠道细胞膜附近的不动水层,在不搅拌的情况下,PAMPA的不动水层厚度为1000~4000 μm,能够影响药物通过膜的渗透,通过增加隔室内搅拌速度,可以降低不动水层厚度,特别是脂溶性、高渗透性的化合物改善明显。另外,通过调节pH也可以改善不动水层的影响<sup>[17]</sup>。

## 2 平行人工膜体外渗透技术在药物一致性评价中的应用

### 2.1 原料药应用

PAMPA模型可以作为制剂开发前期化合物筛选的理想分析工具。针对被动扩散转运方式的药物,通过PAMPA法能够快速了解药物的渗透性,

从而筛选优势化合物,并且与渗透性内标物平行比较可以预测BCS分类,对后续的制剂开发有很高的参考价值。在渗透研究方面,PAMPA高通量模型相对于Caco-2细胞试验节省了细胞培养时间,避免了试验操作带来的误差,具有重现性高、周期更短的优势。吴兆伟等<sup>[18]</sup>采用μ DiAsTM和μ FluxTM技术测定尼可地尔原料药的溶解度、固有溶出速率、有效渗透性和LogD值,并结合溶解度和油水分配系数(LogD, LogP)测定结果,对尼可地尔的BCS分类进行判定。另外,PAMPA法还能够对经处理和修饰前后的原料药进行体外渗透的比较,预测体内吸收情况。Eniko等<sup>[19]</sup>用PAMPA法筛选阿立哌唑制备工艺,首先用阿立哌唑体内口腔黏膜LogP值来筛选出最佳平行人工膜模型,进而比较静电纺丝技术处理前后阿立哌唑原料药的渗透效果,确定制剂制备工艺。Konstantin等<sup>[20]</sup>采用平行人工膜μ FLUX™技术比较了伊曲康唑原料药经三种不同方式处理(微粉化、纳米混悬体、Soluplus®为载体的固体分散体)后的体外渗透速率,选择与体内数据最接近的原料药处理方式进行后续制剂开发。另外,在判断药物是否属于细胞色素P<sub>450</sub>代谢药物方面,可以运用PAMPA技术通过平行比较细胞色素P<sub>450</sub>对咪达唑仑和目标药物体外渗透的影响,进而初步预测目标药物是否属于细胞色素P<sub>450</sub>代谢药物<sup>[21]</sup>。

除在上述原料药高通量筛选方面的应用,在药物设计定量构效关系构建过程中,PAMPA也能够通过测定不同化合物的渗透及膜截留程度与化合物结构建立可靠的构效模型,从而探索化合物的活性与其结构之间的构效关系<sup>[22-24]</sup>。

### 2.2 辅料应用

处方中辅料会对药物在体内吸收产生一定的影响,通过体外评价方法比较不同辅料不同比例对原料药溶解渗透的影响,来间接预测药物在体内的吸收情况,从而进行处方的有效筛选。在仿制药制剂研发过程中,通过比较仿制与参比制剂中不同辅料的溶解渗透行为,开发更为接近参比制剂吸收的仿制制剂,Eniko等<sup>[25]</sup>采用PAMPA对替米沙坦参比制剂和市售仿制制剂进行处方对比,选取各制剂中差异化辅料进行体外溶出和渗透考察,结果显示乳糖和山梨醇能够降低原料药体外渗透程度;甘露醇对原料药的溶出和渗透均有降低作用,同时制剂通过不同成盐工艺制备后的体外渗透情况也有所不

同,但溶出行为未见不同,该研究表明通过溶出和渗透两方面综合评估辅料对制剂的影响更为精确。

表面活性剂(如聚山梨酯80)和矫味剂(如甘露醇或山梨醇)也可能会影响某类药物的吸收<sup>[26]</sup>。Liu等<sup>[27]</sup>采用DOPC模型分别开展了不同增溶剂对难溶性药物的稳定性和渗透性考察,对紫外吸收较弱的药物采用LCMS进行含量检测,系统的阐述了由检测方法的建立到药物稳定性及渗透性考察的研究路线,为制剂辅料筛选提供了新的参考思路。Eniko<sup>[28]</sup>采用 $\mu$  FLUX™技术对美洛昔康制剂中的不同型号的PVP、Soluplus共聚物、和羟丙基倍他环糊精共五种辅料进行筛选,体外溶出和体外渗透考察结果发现Soluplus共聚物在降低体外溶出的同时能够大大提高主药的体外渗透量,其余四种辅料均未见明显改善。由于美洛昔康溶解度较低,该研究还考察了在溶出介质中添加DMSO溶剂前后对主药溶出和渗透的影响,结果发现加入DMSO后美洛昔康溶解度大大增加但渗透未有明显变化,因此,对制剂处方筛选应综合体外溶出和体外渗透双向指标考虑。

### 2.3 制剂应用

PAMPA法由于其能够平行比较不同制剂之间的体外渗透情况,可以应用于制剂质量设计开发及风险评估中,通过渗透数据计算置信区间来预测体内生物等效性,广泛应用于仿制药的研发。付晖等<sup>[29]</sup>采用 $\mu$  Flux™和MacroFlux™药物渗透性测定仪,首先考察了双氯芬酸钠生物药剂学分类,同时考察不同产地的双氯芬酸钠肠溶片的体外溶出和体外渗透行为,可为仿制药一致性评价中不同制剂之间的评估提供参考,Chiara等<sup>[30]</sup>为了改善姜黄素的溶解度和生物利用度较低的问题,采用高剪切和超声技术制备了姜黄素固体脂质纳米粒(SLN),用PAMPA评价普通制剂和SLN体外渗透情况,结果发现SLN较普通制剂体外渗透明显提高,同时避免了通过增加GRAs以外的添加剂增加制剂毒性的风险。Prachi<sup>[31]</sup>制备了依普沙坦纳米制剂,采用PAMPA法对不同依普沙坦制剂进行体外渗透评估,同时与体内吸收结果进行评价,优化处方工艺。PAMPA在药物制剂QbD和风险评估过程中具有一定的应用价值。另外,PAMPA还可以作为其他计算机模型预测结果的验证工具<sup>[32]</sup>。

### 3 讨论

人体的吸收代谢过程较为复杂,如何采用科

学准确的体外试验模型表征体内吸收过程是制剂领域长期研究的方向,PAMPA模型由于能够对药物进行体外渗透研究,其应用范围可以扩展到化合物筛选、制剂研发及验证、计算机及数学吸收建模评估等领域。其中,在制剂研发过程中,PAMPA试验参数设定的准确程度直接决定体内外预测性的高低,为保证参数的科学合理,通常需要对下列参数进行预前评估:(1)化合物理化性质及适宜模型。首先需掌握药物属性并确定适宜的试验模型,通过了解药物的pKa、BCS分类、稳定性、转运模式等参数,结合药物体内吸收特点,选择准确的人工膜模型及模拟液成分。(2)测试条件参数;根据用药特点确定pH考察范围,根据药物属性确定主成分检测方式。药物检测方法一般包括紫外光纤以及色谱方法,使用紫外光纤检测时需确定药物紫外吸收波长范围和吸光度的适用性,除此之外也可以选择HPLC或者LC-MS方法,但要考虑检测间隔过长是否对结果准确性产生影响。(3)制剂处方的影响评估。处方中的辅料及原料药不同形态可能会对药物的渗透及检测结果产生一定的影响,同时不溶性药物通常加入表面活性剂助溶,此时要考察表面活性剂对PAMPA人工膜的通透性是否有影响。另外,不同试验方法下的渗透计算公式会有所不同,需考虑计算方法的差异影响。PAMPA高通量模型在体外渗透领域具有其独特的优势,随着PAMPA应用范围的不断扩展,相信其会在创新药物及仿制药物的研发及体外预测方面提供更为全方位多角度的考察,有利于提高研发质量和效率。

### 参考文献:

- [1] Gordon L. Amidon, Hans Lennernäs, Vinod P. et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability[J]. *Crison Pharmaceutical Research*, 1995, 12: 413-420.
- [2] (美)爱德华·克恩斯. 类药性质: 概念、结构设计与方法: 从ADME到安全性优化 [M]. 北京: 科学出版社, 2011.
- [3] 许鸣镛, 王琳, 王铁松, 等. 生物药剂学分类系统差异比较及应用探讨[J]. *中国药理学杂志*, 2016, (51): 777-779.
- [4] H. Lennernäs. Intestinal Permeability and Its Relevance for

- Absorption and Elimination[J]. *Xenobiotica*, 2007, 37: 1015–1051.
- [5] Donna A. Volpe. Application of Method Suitability for Drug Permeability Classification[J]. *The AAPS Journal*, 2010, 12: 670–678.
- [6] Avdeef A. The Rise of PAMPA[J]. *Expert Opin*, 2005, 1(2): 325–342.
- [7] Avdeef A, Artursson P. Caco-2 Permeability of Weakly Basic Drugs Predicted with the Double-sink PAMPA pKa(flux) Method[J]. *Eur J Pharm*, 2005, 24(4): 333–349.
- [8] Bermejo M, Avdeef A, Ruiz A, et al. PAMPA—a Drug Absorption in Vitro Model 7. Comparing Rat in situ, Caco-2, and PAMPA Permeability of Fluoroquinolones[J]. *Eur J Pharm*, 2004, 21(4): 429–441.
- [9] Avdeef A. Physicochemical Profiling (Solubility, Permeability and Charge State) [J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2001, 1: 277–351.
- [10] B á lint Sink ó, J ó zsef K ö k ö si, Alex Avdeef. A PAMPA Study of the Permeability-Enhancing Effect of New Ceramide Analogues[J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2009, 6: 1867–1874.
- [11] Alex Avdeef. Absorption and Drug Development Second Edition[M]. Wiley, 2012: 336–345.
- [12] Avdeef A, Tsinman O. PAMPA—a Drug Absorption in vitro Model 13. Chemical Selectivity due to Membrane Hydrogen Bonding: in Combo Comparisons of HDM-, DOPC-, and DS-PAMPA Models[J]. *Eur J Pharm*, 2006, 28(1–2): 43–50.
- [13] Gergő Dargó, Anna Vincze, Judit Müller. Corneal-PAMPA: A Novel, Non-cell-based Assay for Prediction of Corneal Drug Permeability[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 128: 232–239.
- [14] Casamonti, Marta; Piazzini, Vieri; et al. Evaluation of Skin Permeability of Resveratrol Loaded Liposomes and Nanostructured Lipid Carriers Using a Skin Mimic Artificial Membrane (skin-PAMPA) [J]. *Drug Delivery Letters*, 2019, 9(12): 134–145.
- [15] 国家药品监督管理局药品审评中心. 人体生物等效性试验豁免指导原则[EB/OL]. (2019-9-6). <http://www.cde.org.cn/news.do?method=largeInfo&id=314192>.
- [16] Giovanna Corti, Francesca Maestrelli, Marzia Cirri, et al. Development and Evaluation of an in Vitro Method for Prediction of Human Drug Absorption: II. Demonstration of the Method Suitability[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2006, 27: 354–362.
- [17] Ruell JA, Tsinman KL, Avdeef A. PAMPA—a Drug Absorption in vitro Model 5. Unstirred Water Layer in Iso-pH Mapping Assays and p-Kaflux—optimized Design (pOD-PAMPA) [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 20: 393–402.
- [18] 吴兆伟, 王铁松, 王琳, 等. 基于溶解性和渗透性分析的尼可地尔生物药剂学分类研究及在仿制药一致性评价中的应用[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28: 1693–1698.
- [19] Enikő Borbás, Attila Balogh, Katalin Bocz, et al. in vitro Dissolution-permeation Evaluation of an Electropuncyclodextrin-based Formulation of Aripiprazole using uFlux[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 491: 180–189.
- [20] Konstantin Tsinman, Oksana Tsinman, Ram Lingamaneni, et al. Ranking Itraconazole Formulations Based on the Flux through Artificial Lipophilic Membrane[J]. *Pharmaceutical Research*, 2018, 35: 161.
- [21] Yilue Zhang, Thankhoe A. Rants'o, Da Jung, et al. Screening for CYP3A4 Inhibition and Induction Coupled to Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (PAMPA) for Prediction of Botanical-drug Interactions: The Case of Açai and Maca[J]. *Phytomedicine*, 2019, 59: 152915.
- [22] Antonia Diukendjieva, Ivanka Tsakovska, Petko Alov, et al. Advances in the Prediction of Gastrointestinal Absorption: Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Modelling of PAMPA Permeability, of PAMPA Permeability[J]. *Computational Toxicology*, 2019, 10: 51–59.
- [23] Cheng-Ting Chi, Ming-Han Lee, Ching-Feng Weng. In Silico Prediction of PAMPA Effective Permeability Using a Two-QSAR Approach[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(13): 3170.
- [24] Biljana Tubić, Vladimir Dobričić, Jelena Poljarević, Et al. Estimation of Passive Gastrointestinal Absorption and Membrane Retention using PAMPA Test, Quantitative Structure-permeability and Quantitative Structure-retention Relationship Analyses of Ethylenediamine-

- N,N'-di-2-(3-cyclohexyl)propanoic Acid and 1,3-propanediamine-N,N'-di-2-(3-cyclohexyl) propanoic Acid Derivatives[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2020, 184 : 113213.
- [25] Enikő Borbás, Zsombor K. Nagy, Brigitta Nagy. The Effect of Formulation Additives on in Vitro Dissolution-absorption Profile and in Vivo Bioavailability of Telmisartan from Brand and Generic Formulations[J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 114: 310-317.
- [26] FDA. Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration (2000) [EB/OL]. (2000-10-12) . <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.pdf>.
- [27] Liu H, Sabus C. In Vitro, In Vitro Permeability of Poorly Aqueous Soluble Compounds Using Different Solubilizers in the PAMPA Assay with Liquid Chromatography/Mass Spectrometry Detection[J]. *Pharm Res*, 2003, 20 (11) : 1820-1826.
- [28] Enikő Borbás, Bólint Sinkó, Oksana Tsinman. Investigation and Mathematical Description of the Real Driving Force of Passive Transport of Drug Molecules from Supersaturated Solutions[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 114: 310-317.
- [29] 付晖, 王琳, 胡琴, 等. 双氯芬酸钠肠溶片的溶出与渗透行为研究[J]. *中国药理学杂志*, 2018, 16: 1778-1784.
- [30] Chiara Righeschi, Maria Camilla Bergonzi, Benedetta Sacchi, et al. Enhanced Curcumin Permeability by SLN Formulation: The PAMPA Approach[J]. *Food Science and Technology*, 2016, 66: 475-483.
- [31] Prachi Shekhawat, Varsha Pokharkar. Risk Assessment and QbD Based Optimization of an Eprosartan Mesylate Nanosuspension: In-vitro Characterization, PAMPA and in-vivo Assessment[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2019, 567: 118415.
- [32] Hongmao Sun, Kimloan Nguyen, Edward Kerns, et al, Highly Predictive and Interpretable Models for PAMPA Permeability[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, 25: 1266-1270.

(收稿日期 2020年3月17日 编辑 范玉明)