

## · 研究进展 ·

# 口服药物中药用辅料对胃肠渗透影响的研究进展

张靖<sup>1,2</sup>, 李盼盼<sup>1</sup>, 杨锐<sup>1</sup>, 肖新月<sup>1</sup>, 邹健<sup>1\*</sup>, 涂家生<sup>2\*</sup> (1. 中国食品药品检定研究院 药用辅料质量研究与评价重点实验室, 北京 100050; 2. 中国药科大学, 南京 210000)

**摘要 目的:** 汇总分析国内外对于药用辅料影响口服药物胃肠渗透的相关研究, 及其常用的体外吸收预测模型, 为药物制剂的研发、处方的筛选等提供参考。**方法:** 对药用辅料影响药物胃肠渗透的方式进行分类、归纳和整理, 同时对几种常用于体外吸收预测的模型进行分析。**结果:** 药用辅料可以通过改变胃肠蠕动、影响肠细胞P-糖蛋白介导的外排和影响药物的溶出, 从而影响药物活性成分在胃肠道内的渗透吸收。常用的体外吸收预测模型主要有Caco-2细胞模型、动物在体和离体模型及利用平行人工膜的实验模型。**结论:** 在对口服药物的体内吸收进行研究时, 区别于以往辅料作为惰性物质的观念, 应更加注重辅料对药物在胃肠吸收过程中的影响。在体内吸收预测模型方面, 平行人工膜通透性测定以其分析快速且重现性好等优点引起了越来越多的关注。

**关键词:** 药用辅料; 口服制剂; 胃肠吸收; 渗透性

中图分类号: R94 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2021)12-1383-08

doi:10.16153/j.1002-7777.2021.12.009

## Research Progress on the Effect of Oral Drug Excipients on Gastrointestinal Permeability

Zhang Jing<sup>1,2</sup>, Li Panpan<sup>1</sup>, Yang Rui<sup>1</sup>, Xiao Xinyue<sup>1</sup>, Zou Jian<sup>1\*</sup>, Tu Jiasheng<sup>2\*</sup> (1. NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Pharmaceutical Excipients, National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210000, China)

**Abstract Objective:** To summarize and analyze the relevant researches about the effect of oral drug excipients on the gastrointestinal penetration at home and abroad, and the commonly-used in vitro absorption prediction models in order to provide references for the development of pharmaceutical preparations and prescription screening. **Methods:** The ways in which pharmaceutical excipients affect the gastrointestinal penetration of drugs were classified, summarized and sorted out, and several models commonly used in in vitro absorption prediction were analyzed. **Results:** Pharmaceutical excipients could affect the osmotic absorption of active ingredients in the gastrointestinal tract by changing gastrointestinal peristalsis, affecting the efflux mediated by intestinal cells P-glycoprotein and affecting the dissolution of drugs. The commonly-used in vitro absorption prediction models are mainly human colon adenocarcinoma cell (Caco-2) models, in vivo and in vitro animal models and experimental models using parallel artificial membranes. **Conclusion:** In the study of the in vivo absorption of oral drugs, different from the previous concept of excipients as inert substances, more attention should be paid to

作者简介: 张靖, 研究生; 研究方向: 药物质量与过程控制、药用辅料; E-mail: zhangj20210422@126.com

通信作者: 邹健, 主任药师; 研究方向: 药品质量管理; E-mail: zoujian@nifdc.org.cn

涂家生, 博士, 教授; 研究方向: 药物新制剂和制剂新技术、药用辅料等; E-mail: jiashengt@cpu.edu.cn

the influence of excipients on the gastrointestinal absorption process. In terms of in vivo and in vitro absorption prediction models, parallel artificial membrane permeability assay (PAMPA) has attracted more and more attention due to its rapid analysis and good reproducibility.

**Keywords:** pharmaceutical excipients; oral preparations; gastrointestinal absorption; permeability

口服给药是常见的给药途径之一, 药物主要通过被动转运从胃肠道黏膜上皮细胞吸收。大多数药物的主要吸收部位是吸收面积大、血流量大的小肠。早在1995年, Amidon等<sup>[1]</sup>指出药物的口服吸收主要受药物在胃肠道溶解度或溶出速度与跨膜渗透能力的影响, 并将药物按照体外溶解性和肠道渗透性分为4类, 还提出生物药剂学分类系统 (Biopharmaceutics Classification System, BCS) 的概念。

药用辅料最开始被认为是“惰性”的物质。然而, 随着制剂科学的发展, 药用辅料除发挥稀释、崩解和矫味等固有的制剂功能外, 一些药用辅料对药物渗透吸收的“功能性”逐渐被发现。这些具有“功能性”的药用辅料可通过调节胃肠道蠕动、影响肠细胞P-糖蛋白介导的外排、影响药物在胃肠道内的溶出等方面影响药物在胃肠道的渗透吸收, 进而导致药物生物利用度的改变<sup>[2-11]</sup>。本文通过研究近年来关于辅料影响药物在胃肠道内渗透的相关文献, 梳理分析常用的体外药物渗透性研究模型的原理、优缺点和应用进展, 以期充分认识药用辅料对口服药物胃肠渗透的影响, 为今后口服药物制剂设计和辅料筛选等研究提供参考。

## 1 药用辅料改变药物胃肠道渗透性的影响因素

药物口服进入体内后, 经过崩解、溶解, 药物活性成分以分子或离子的形式分散在胃肠道内, 需要渗透过胃肠道膜入血才能发挥疗效。在这个过程中, 除化合物本身的理化性质、机体自身的生理因素外, 辅料对于药物活性成分的渗透也有着不可忽视的作用。

### 1.1 改变胃肠蠕动影响药物渗透

一些药用辅料进入胃肠道后, 可依靠其自身高渗透压的特性引起胃肠道中液体体积的增加, 进而刺激胃肠道引起蠕动增加, 药物在胃肠道的停留时间变短, 最终导致药物渗透吸收方面的改变<sup>[3,10]</sup>。这些可引起胃肠道蠕动改变进而导致胃肠道生理微环境改变的药用辅料常具有不可吸收、高

渗透压的特性。该类药用辅料常见的有糖醇、聚乙二醇400/4000、酸式焦磷酸钠等<sup>[12]</sup>。

Adkin等<sup>[3]</sup>研究了0.755、1.509、2.264 g · 200 mL<sup>-1</sup> 3种浓度的甘露醇对小肠转运的影响。该研究发现纯净水和3种浓度的甘露醇溶液的胃排空时间之间没有显著差异, 但3种浓度的甘露醇溶液相较于纯净水的平均小肠通过时间分别减少了11%、23%和34%。此外, 4种溶液的肠道转运数据表明, 甘露醇对小肠转运具有浓度依赖性影响, 药物制剂中包含的低浓度甘露醇也可能导致药物的吸收减少。

Schulze等<sup>[9]</sup>研究了0、1、2.5、5 g · 150 mL<sup>-1</sup> 4种浓度的聚乙二醇400分别与150 mg · 150 mL<sup>-1</sup>的雷尼替丁溶液混合, 考察不同浓度的聚乙二醇400在胃肠道液体转运中对雷尼替丁吸收的影响。研究发现, 4种溶液之间的胃排空没有显著差异。而与0 g聚乙二醇400相比, 1、2.5、5 g聚乙二醇400的存在使溶液的平均小肠转运时间分别减少了9%、20%和23%。此外, 1 g聚乙二醇400的条件下, 药物吸收显著增加了41%; 在2.5 g和5 g聚乙二醇400的条件下, 雷尼替丁的平均累积排泄量减少了38%。结果表明, 低浓度的聚乙二醇400可能通过调节肠道通透性来增强雷尼替丁的吸收, 而高浓度的聚乙二醇400可能通过减少小肠转运时间对雷尼替丁的吸收产生不利影响。

### 1.2 影响P-糖蛋白介导的外排影响药物渗透

P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 是三磷酸腺苷结合盒 (ATP-binding Cassette, ABC) 转运体中最具代表性的蛋白, 在人体内的多种组织中广泛表达, 在肠上皮细胞有很高的表达量。外排转运体的生理功能就是转运内源性代谢产物或外源性异物。有研究<sup>[13-14]</sup>表明, D-酒石酸和辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯能影响肠上皮细胞P-gp, 从而影响药物在肠道的吸收。

Avital等<sup>[15]</sup>研究发现, 随着维生素E聚乙二醇琥珀酸酯浓度的提高, 依托泊苷在平行人工渗透膜的渗透率显著下降, 而在大鼠肠灌流的渗透率却增加, 推测可能是由于其抑制了体内P-gp, 减

少了药物的外排。Takizawa等<sup>[16]</sup>选择罗丹明123作为P-gp底物,以制药行业广泛使用的药用辅料甲基倍他环糊精、乳糖水合物、玉米淀粉、微晶纤维素、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚维酮、普鲁兰多糖、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸钙、硬脂酸镁、单硬脂酸甘油酯、无水硅酸、乙基纤维素和甲基纤维素作为研究对象,采用大鼠空肠和回肠的体外扩散室法研究药用辅料对罗丹明123膜渗透的影响;结果发现,0.2% (w/v) 羧甲基淀粉钠在空肠中、0.02% (w/v) 和0.2% (w/v) 的普鲁兰多糖在回肠中、0.04% (w/v) 和0.4% (w/v) 的单硬脂酸甘油酯在回肠中,使罗丹明123的膜透性发生了显著变化 ( $P < 0.05$ )。

Gurgar等<sup>[17]</sup>研究了常用药用辅料对外排转运蛋白P-gp抑制作用的浓度依赖性,结果显示,抑制作用的浓度依赖性强弱顺序为聚氧乙烯氢化蓖麻油 > 维生素E聚乙二醇琥珀酸酯 > 聚乙二醇十六烷基醚 > 吐温80 > 羧甲基纤维素钠 > 吐温20 > 十六烷基三甲基溴化铵 > 聚乙二醇(15)-羟基硬脂酸酯 > 琥珀酸钠。

### 1.3 改变药物在胃肠道的溶出影响药物渗透

口服药物进入体内后,在胃内进行药物的崩解、分散和溶解,即药物的溶出过程,溶解后的药物经过被动扩散等方式跨胃肠细胞膜渗透吸收入血。但是据统计,半数以上的新药分子存在溶解性差的问题<sup>[18]</sup>。这类药物在体内的溶出限制了其在体内的渗透吸收。例如BCS II类的药物具有低溶解性和高渗透性的特点,其在胃肠道的溶解溶出是限制药物吸收的决定性步骤<sup>[19]</sup>。目前,各种类型的制剂技术常被用来提高BCS II类药物的溶解度和溶出速率以改善其吸收,其中,通过制剂中添加增溶作用的辅料引起药物活性物质理化性质(溶解度)改变,进而使其形成过饱和状态是一种较为常见的方法。常见的引起药物形成并维持过饱和状态的药用辅料类型有纤维素聚合物<sup>[20-24]</sup>、表面活性剂<sup>[21,25]</sup>和环糊精<sup>[22,26]</sup>。

吡格列酮为BCS II类药物,作为一种弱碱性物质,其溶解性与pH呈现较强的相关性。吡格列酮在酸性胃液环境中具有较高的溶解度,而当其进入碱性的肠道环境中时,其溶解度降低呈现出过饱和的状态,而不稳定的过饱和状态容易引起药物析出

形成沉淀。Sugita等<sup>[27]</sup>在研究中对药用辅料引起吡格列酮胃肠道沉淀导致生物不等效的情况进行了报道,在自制制剂和参比制剂体外溶出特性相似的情况下,发现自制制剂吡格列酮的血浆药物浓度相较参比制剂呈现偏低的现象,低于生物等效性接受标准(80.00%~125.00%)的下限;通过对辅料羟丙基纤维素用量对吡格列酮大鼠肠道吸收的动物实验等研究,优化后的处方显示自制制剂与参比制剂吡格列酮的药动学参数 $AUC_{0-1}$ 和 $C_{max}$ 比值的90% CI分别为95.7%~111.6%和96.6%~113.6%,符合生物等效性接受标准(80.00%~125.00%)。

山奈酚是一种重要的黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎和抗癌活性。然而,该化合物水溶性低,因此口服生物利用度差。Mariana等<sup>[28]</sup>使用泊洛沙姆407制备山奈酚的固体分散体,以提高山奈酚的水溶性、溶出速率和药代动力学特性。优化后,使用溶剂法和熔融法以1:5的山奈酚:载体重量比制备固体分散体。携带型山奈酚在水中的溶解度比游离山奈酚高约4000倍。此外,以熔融法制备的固体分散体口服给药后,大鼠的药时曲线下面积和峰血浆浓度是游离山奈酚的2倍( $P < 0.05$ ),大大提高了药物在胃肠道系统的渗透吸收。

此外,Shan等<sup>[29]</sup>以单辛酸甘油酯、吐温20和聚乙二醇400分别为油、表面活性剂和助表面活性剂,采用水滴定法制备载药微乳以提高盐酸雷洛昔芬的口服生物利用度;通过大鼠体内的药代动力学研究表明,制备的载药微乳使盐酸雷洛昔芬的口服生物利用度提高了29倍。Liu等<sup>[30]</sup>开发了一种新型粘液粘附和渗透功能化壳聚糖-巯基乙酸-波洛沙姆F127(CS-TGA-PF)脂质体系统,用于紫杉醇口服给药,提高了胃肠道黏膜对脂质体的吸收,药物肠道渗透吸收得到改善。除此之外,还有药物共晶技术、胃内滞留制剂、微球和微囊等都对改善难溶药物溶出、胃肠渗透吸收发挥重要作用。

## 2 药物胃肠道渗透性体外预测模型

口服药物进入体内后,除具有良好的溶出外,药物透过肠道的渗透性也是决定药物发挥药效的重要因素之一。利用体外模型准确地评价药物的肠渗透性十分重要,目前主要的渗透性体外预测模型分为人结肠腺癌细胞(Human Colon Adenocarcinoma Cell, Caco-2)模型、动物模型和并行人工膜渗透模型。

## 2.1 Caco-2细胞模型

Caco-2细胞来源于人结肠直肠腺癌细胞系,可在培养中自发分化,形成成熟肠细胞的单层<sup>[31]</sup>,在药物发现和开发过程中被广泛用作候选药物口服吸收的预测工具<sup>[32-34]</sup>。齐云等<sup>[35]</sup>总结了Caco-2细胞在口服药物转运机制研究中的应用,该模型主要用于药物被动转运机制的研究,在药物主动转运方面也有研究,包括一元羧酸转运蛋白介导的主动转运、pH 依赖的特异转运载体介导的主动转运。在药物外排机制的研究包括P-糖蛋白介导的外排及多药耐药相关蛋白,乳腺癌耐药蛋白或多外排泵联合介导的外排。

Rege等<sup>[36]</sup>采用Caco-2细胞渗透性方法研究9种常见的药用辅料对7种低渗透性药物渗透性的影响,9种药用辅料分别为乳糖化合物、羟丙基甲基纤维素、吐温80、丙二醇、聚乙二醇400、月桂硫酸酯钠、磺琥辛酯钠、乙二胺四乙酸钠和无水樱桃味香精,7种药物分别为苯氧胺、盐酸雷尼替丁、羟乙氧甲鸟嘌呤、利尿磺胺、甲胍咪胺、二氢氯噻和甘露醇。研究结果显示,多数辅料对药物的渗透性几乎无影响,但吐温80能够显著增加利尿磺胺、甲胍咪胺和二氢氯噻由Caco-2细胞顶端向基底端转运的渗透性。此外,磺琥辛酯钠能够中等程度地增加甲胍咪胺在Caco-2细胞中的渗透性。

虽然Caco-2细胞模型被广泛接受,但该模型存在一定的局限性,例如成本高或技术复杂性高<sup>[37]</sup>,缺少肠壁黏液层、培养周期长以及存在实验室间变异性的问题<sup>[38]</sup>。这些问题在一定程度上限制了模型的应用。

## 2.2 动物模型

除细胞模型外,动物模型也是常用的研究方法之一,主要分为在体实验模型和离体实验模型。在体实验模型包括:在体单向肠灌注模型<sup>[39]</sup>、闭环灌注模型<sup>[40]</sup>等。离体实验模型包括尤斯灌注模型<sup>[41]</sup>、外翻肠囊法<sup>[42]</sup>等。一直以来,有关药物渗透性试验主要用整体动物试验进行,但是该试验成本高、时间长,且有可能出现假阴性的结果,以及需要考虑伦理的问题。

Cornaire等<sup>[43]</sup>采用改良外翻肠囊法,研究聚山梨醇酯80、聚氧乙烯35蓖麻油和环孢菌素对地高辛

吸收的影响。改良的外翻肠囊法体外模型显示在这3种物质的存在下,地高辛的吸收增加。进一步的研究结果发现,表面活性剂如聚氧乙烯35蓖麻油和聚山梨醇酯80不仅支持增溶,而且还可以调节P-糖蛋白系统以增加药物的吸收,提高生物利用度。

## 2.3 平行人工膜渗透模型

平行人工膜渗透性试验作为一种被动渗透性筛选,是细胞模型的一种可能的低成本替代方案,用于化合物研究的初级筛选。最初的方法是由Kansy等<sup>[44]</sup>设计的,包括通过向高度多孔的微过滤器中注入溶解在正十二烷中的10% w/v黄色鸡蛋卵磷脂粉末的油性溶液来制造人工膜(由生物膜中发现的成分制成)。目前,较为常见的几种人工膜模型分别为卵磷脂平行人工膜模型(Egg Lecithin-PAMPA, Egg-PAMPA)、二油酰磷脂酰胆碱平行人工膜模型(Dioleoylphosphatidylcholine-PAMPA, DOPC-PAMPA)、十六烷平行人工膜模型(Hexadecane-PAMPA, HDM-PAMPA)、仿生平行人工膜模型(Biomimetic-PAMPA, BM-PAMPA)、血脑屏障平行人工膜模型(Blood-brain Barrier-PAMPA, BBB-PAMPA)、双漏槽平行人工膜模型(Double Sink-PAMPA, DS-PAMPA)<sup>[45]</sup>。

其中,Egg-PAMPA模型涂膜液是由含有10%卵磷脂和胆固醇组成。DOPC-PAMPA模型涂膜液是将二油酰磷脂酰胆碱溶于十二烷所得。HDM-PAMPA模型中未加磷脂而直接采用十六烷溶剂作为涂膜液,以聚碳酸酯作为支撑滤膜。BM-PAMPA模型模拟体内刷状缘脂膜,涂膜液由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-辛二烯中所得。BBB-PAMPA模型是采用猪脑提取物模拟的血脑屏障模型。DS-PAMPA模型涂膜液由20%的磷脂混合液组成<sup>[46]</sup>。

平行人工膜检测模型底部为供给池,含有待测物的供给液,中间是仿生的人工磷脂膜,待测物透过人工磷脂膜进入上层接收池中,然后通过提取接收池中的接受液来检测待测物的透过率。如图1所示。

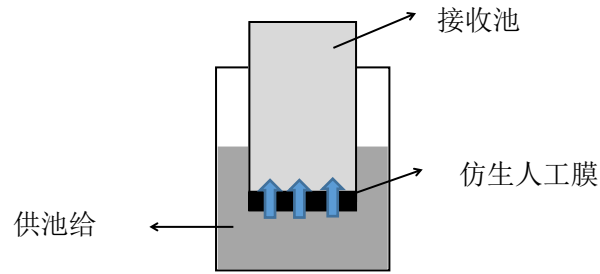


图1 平行人工膜模型示意图

Bendels等<sup>[47]</sup>采用DS-PAMPA渗透性试验的方法研究6种药用辅料对8种微溶性药物渗透性的影响,6种药用辅料分别为牛黄胆酸钠(NaTC)、2-羟丙基- $\beta$ -环糊精(HP- $\beta$ -CD)、氯化钾(KCl)、丙二醇(PG)、1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)和聚乙二醇400(PEG400),8种微溶性药物分别为阿司咪唑、布特卡因、氯三苯甲咪唑、潘生丁、灰黄霉素、黄体酮、格列本脲和甲芬那酸。研究结果显示,药用辅料对弱酸性药物的内在渗透性存在增强作用(最高增强100倍),但是,对于弱碱性药物的内在渗透性存在抑制作用(最强抑制270倍);添加辅料后,对8种药物渗透性高低影响的排序为甲芬那酸>格列本脲>黄体酮>灰黄霉素>氯三苯甲咪唑>阿司咪唑>潘生丁>布特卡因,药用辅料对渗透性增强作用的排序为3 mM NaTC>0.24% PEG400>0.2 M KCl>0.24% NMP>5% PEG400>0.24% PG>1% PEG400>0.1M KCl>1% PG>1% NMP>5% PG>0.24% HP- $\beta$ -CD>1% HP- $\beta$ -CD>15 mM NaTC。

### 3 结语

区别于药用辅料长久以来被认为是一种惰性物质的观点,越来越多的研究发现药用辅料不同程度地影响着口服药物在胃肠道的吸收,除改变药物在胃肠道内的稳定性作用外,辅料对药物肠渗透也有着不可忽视的影响。对于辅料在很大程度上是用于控制药物稳定性和溶解性的惰性分子的观点应该被重新审视<sup>[48]</sup>。而对于辅料影响以及如何影响药物胃肠渗透方面的研究应提起重视,这将有利于新药提高生物利用度、仿制药研发的处方筛选以及药品上市后处方优化变更。

此外,在辅料影响药物胃肠渗透性研究方法的选择方面,动物的在体或离体模型试验存在操作复杂、重现性差且试验周期长等问题。其中,

Caco-2细胞模型缺少肠壁黏液层、培养周期长以及存在实验室间变异性的问题;而PAMPA模型在体外渗透性方面的研究中展现出高通量、重现性高和实验周期短的优势。随着PAMPA模型种类的不断增多及应用范围的不断扩展,相信在未来的研究中PAMPA模型将为新药和仿制药的研发过程提供高质量和高效的支持。

### 参考文献:

- [1] Gordon L Amidon, Hans Lennernäs, Vinod P Shah, et al. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability[J]. *Pharmaceutical Research*, 1995, 12(3): 413-420.
- [2] Julia DR Schulze, Diane AI Ashiru, Mandeep K Khela, et al. Impact of Formulation Excipients on Human Intestinal Transit[J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2006, 58(6): 821-825.
- [3] Dawn A Adkin, Stanley S Davis, Robert A Sparrow, et al. The Effect of Different Concentrations of Mannitol in Solution on Small Intestinal Transit: Implications for Drug Absorption[J]. *Pharmaceutical Research*, 1995, 12(3): 393-396.
- [4] Wael Gamal, Rania H Fahmy, Magdy I Mohamed. Development of Novel Amisulpride-loaded Liquid Self-nanoemulsifying Drug Delivery Systems via Dual Tackling of Its Solubility and Intestinal Permeability[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2017, 43(9): 1530-1538.
- [5] Ahmed A Abdulhussein Al-Ali, Bente Steffansen, Ren é Holm, et al. Nonionic Surfactants Increase Digoxin Absorption in Caco-2 and MDCKII MDR1 Cells: Impact on P-glycoprotein Inhibition, Barrier Function, and

- Repeated Cellular Exposure[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 551 ( 1/2 ) : 270-280.
- [6] Avital Beig, Noa Fine-Shamir, Daniel Porat, et al. Concomitant Solubility-permeability Increase: Vitamin E TPGS vs. Amorphous Solid Dispersion as Oral Delivery Systems for Etoposide[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2017 ( 121 ) : 97-103.
- [7] Bhagwant D Rege, Lawrence X Yu, Ajaz S Hussain, et al. Effect of Common Excipients on Caco-2 Transport of Low - permeability Drugs[J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2001, 90 ( 11 ) : 1776-1786.
- [8] Mai Yang, Murdan Sudaxshina, Awadi Marwa, et al. Establishing an In Vitro Permeation Model to Predict the In Vivo Sex-related in Fluence of PEG 400 on Oral Drug Absorption[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2018, 542 ( 1-2 ) : 280-287.
- [9] Schulze JD, Waddington WA, Eli PJ, et al. Concentration-dependent Effects of Polyethylene Glycol 400 on Gastrointestinal Transit and Drug Absorption[J]. *Pharmaceutical Research*, 2003, 20 ( 12 ) : 1984-1988.
- [10] Chen ML, Straughn AB, Sadrieh N, et al. A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol. [J]. *Pharmaceutical Research*, 2007, 24 ( 1 ) : 73-80.
- [11] Ranjeet Prasad Dash, Nuggahally R Srinivas, R Jayachandra Babu. Use of Sorbitol as Pharmaceutical Excipient in the Present Day Formulations-issues and Challenges for Drug Absorption and Bioavailability[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2019, 45 ( 7/12 ) : 1421-1429.
- [12] Mei-Ling Chen, Nakissa Sadrieh, Lawrence Yu. Impact of Osmotically Active Excipients on Bioavailability and Bioequivalence of BCS Class III Drugs[J]. *The AAPS Journal*, 2013, 15 ( 4 ) : 1043-50.
- [13] Iida Aiko, Tomita Mikio, Idota Yoko, et al. Improvement of Intestinal Absorption of P-glycoprotein Substrate by D-tartaric Acid[J]. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2006, 21 ( 5 ) : 424-8.
- [14] 郭荔. 药用辅料Pluronic F68和Labrasol对4种药物渗透性和P-糖蛋白外排功能的影响[D]. 南京: 南京农业大学, 2019.
- [15] Avital Beig, Noa Fine-Shamir, Daniel Porat, et al. Concomitant Solubility-permeability Increase: Vitamin E TPGS vs. Amorphous Solid Dispersion as Oral Delivery Systems for Etoposide[J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2017 ( 121 ) : 97-103.
- [16] Takizawa Yusuke, Goto Nozomi, Furuya Takahito, et al. Influence of Pharmaceutical Excipients on the Membrane Transport of a P-glycoprotein Substrate in the Rat Small Intestine[J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2020, 45 ( 5 ) : 645-652.
- [17] Gurjar, Rohan, Chan, et al. Inhibitory Effects of Commonly Used Excipients on P-Glycoprotein in Vitro[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15 ( 11 ) : 4835-4842.
- [18] Chaudhary Nandini, Tripathi Devika, Rai Awani K. A Technical Approach of Solubility Enhancement of Poorly Soluble Drugs: Liquisolid Technique[J]. *Current Drug Delivery*, 2020, 17 ( 8 ) : 638-650.
- [19] Khames Ahmed. Investigation of the Effect of Solubility Increase at the Main Absorption Site on Bioavailability of BCS Class II Drug (risperidone) Using Liquisolid Technique[J]. *Drug delivery*, 2017, 24 ( 1 ) : 328-338.
- [20] Roger Vandecruys, Jef Peeters, Geert Verreck, et al. Use of a Screening Method to Determine Excipients which Optimize the Extent and Stability of Supersaturated Drug Solutions and Application of this System to Solid Formulation Design[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, 342 ( 1 ) : 168-175.
- [21] Brewster M E, Vandecruys R, Verreck G, et al. Supersaturating Drug Delivery Systems: Effect of Hydrophilic Cyclodextrins and Other Excipients on the Formation and Stabilization of Supersaturated Drug Solutions[J]. *Die Pharmazie*, 2008, 63 ( 3 ) : 217-220.
- [22] Zheng Lu, Yonglai Yang, Rae-Ann Covington, et al. Supersaturated Controlled Release Matrix Using Amorphous Dispersions of Glipizide[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 511 ( 2 ) : 957-968.
- [23] Wang Shan, Liu Chengyu, Chen Yuejie, et al. Aggregation of Hydroxypropyl Methylcellulose Acetate Succinate under Its Dissolving pH and the Impact on Drug Supersaturation[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15 ( 10 ) : 4643-4653.
- [24] Lee Dae Ro, Ho Myoung Jin, Jung Hyuck Jun, et al.

- Enhanced Dissolution and Oral Absorption of Tacrolimus by Supersaturable Self-emulsifying Drug Delivery System[J]. International Journal of Nanomedicine, 2016 ( 11 ) : 1109-1117.
- [25] Dai Wei-Guo, Dong Liang C, Li Shu, et al. Combination of Pluronic/Vitamin E TPGS as a Potential Inhibitor of Drug Precipitation[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2008, 355 ( 1-2 ) : 31-37.
- [26] Dias M MR, Raghavan SL, Pellett MA, et al. The Effect of Beta-cyclodextrins on the Permeation of Diclofenac from Supersaturated Solutions[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2003, 263 ( 1-2 ) : 173-181.
- [27] Sugita M, Kataoka M, Sugihara M, et al. Effect of Excipients on the Particle Size of Precipitated Pioglitazone in the Gastrointestinal Tract: Impact on Bioequivalence[J]. Aaps Journal, 2014, 16 ( 5 ) : 1119-1127.
- [28] Mariana Colombo, Gabriela de Lima Melchiades, Luana Roberta Michels, et al. Solid Dispersion of Kaempferol: Formulation Development, Characterization, and Oral Bioavailability Assessment[J]. AAPS PharmSciTech, 2019, 20 ( 3 ) : 106.
- [29] Shah Nirmal, Seth Avinashkumar, Balaraman R, et al. Oral Bioavailability Enhancement of Raloxifene by Developing Microemulsion Using D-optimal Mixture Design: Optimization and In-vivo Pharmacokinetic Study[J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2018, 44 ( 4 ) : 687-696.
- [30] Yanhua Liu, Tong Yang, Shijie Wei, et al. Mucus Adhesion- and Penetration-enhanced Liposomes for Paclitaxel Oral Delivery[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2018, 537 ( 1-2 ) : 245-256.
- [31] Manuela Natoli, Bruno D Leoni, Igea D Agnano, et al. Good Caco-2 Cell Culture Practices[J]. Toxicology in Vitro, 2012, 26 ( 8 ) : 1243-1246.
- [32] Janneke Keemink, Christel AS Bergström. Caco-2 Cell Conditions Enabling Studies of Drug Absorption from Digestible Lipid-Based Formulations[J]. Pharmaceutical Research, 2018, 35 ( 4 ) : 74.
- [33] Mitali H Patel, Krutika K Sawant. Self Microemulsifying Drug Delivery System of Lurasidone Hydrochloride for Enhanced Oral Bioavailability by Lymphatic Targeting: in Vitro, Caco-2 Cell Line and in Vivo Evaluation[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019 ( 138 ) : 105027.
- [34] Jin Xiannu, Luong Thu-Lan, Reese Necole, et al. Comparison of MDCK-MDR1 and Caco-2 Cell Based Permeability Assays for Anti-malarial Drug Screening and Drug Investigations[J]. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2014, 70 ( 2 ) : 188-94.
- [35] 齐云, 王敏, 蔡润兰. Caco-2细胞模型在口服药物转运机制研究中应用的进展[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44 ( 17 ) : 1281-1284.
- [36] Rege BD, Yu LX, Hussain AS, et al. Effect of Common Excipients on Caco-2 Transport of Low-permeability Drugs[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2001, 90 ( 11 ) : 1776-1786.
- [37] Sánchez Aroha B, Calpena Ana C, Mallandrich Mireia, et al. Validation of an Ex Vivo Permeation Method for the Intestinal Permeability of Different BCS Drugs and Its Correlation with Caco-2 in Vitro Experiments[J]. Pharmaceutics, 2019, 11 ( 12 ) : 638.
- [38] Jong Bong Lee, Atheer Zgair, Dhiaa A Taha, et al. Quantitative Analysis of Lab-to-lab Variability in Caco-2 Permeability Assays[J]. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2017 ( 114 ) : 11438-42.
- [39] Song Nai-Ning, Li Quan-Sheng, Liu Chang-Xiao. Intestinal Permeability of Metformin Using Single-pass Intestinal Perfusion in Rats[J]. World Journal of Gastroenterology, 2006, 12 ( 25 ) : 4064-70.
- [40] Lozoya-Agullo Isabel, Zur Moran, Fine-Shamir Noa, et al. Investigating Drug Absorption from the Colon: Single-pass vs. Doluisio Approaches to In-situ Rat Large-intestinal Perfusion[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2017, 527 ( 1-2 ) : 135-141.
- [41] Cassiana Mendes, Gabriela C Meirelles, Marcos AS Silva, et al. Intestinal Permeability Determinants of Norfloxacin in Using Chamber Model[J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018 ( 121 ) : 236-242.
- [42] Amruta Tambe, Priyankai Mokashi, Nancy Pandita. Ex-vivo Intestinal Absorption Study of Boswellic Acid, Cyclodextrin Complexes and Poloxamer Solid Dispersions Using Everted Gut Sac Technique[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2019 ( 167 ) : 66-73.
- [43] Cornaire G, Woodley JF, Saivin S, et al. Effect of Polyoxyl 35

- Castor Oil and Polysorbate 80 on the Intestinal Absorption of Digoxin in Vitro[J]. *Arzneimittelforschung*, 2000, 50 (6) : 576-579.
- [44] Kansy M, Senner F, Gubernator K. Physicochemical High Throughput Screening: Parallel Artificial Membrane Permeation Assay in the Description of Passive Absorption Processes[J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1998, 41 (7) : 1007-1010.
- [45] Alex Avdeef. *Absorption and Drug Development Second Edition*[M]. Wiley, 2012: 336-345.
- [46] Avdeef A. The Rise of PAMPA[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2005, 1 (2) : 325-42.
- [47] Bendels S, Tsinman O, Wagner B, et al. PAMPA - Excipient Classification Gradient Map[J]. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23 (11) : 2525.
- [48] Cristoph Wandel, Richard B Kim, C Michael Stein. "Inactive" Excipients Such as Cremophor Can Affect In Vivo Drug Disposition[J]. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2003, 73 (5) : 394-396.

(收稿日期 2021年8月17日 编辑 郑丽娥)