

# 提高难溶性口服药物生物利用度策略

原创 人生海海 药事纵横 2021-12-18 07:30



药鼎记

预约

## 视频号

注：本文不构成任何投资意见和建议，以官方/公司公告为准；本文仅作医疗健康相关药物介绍，非治疗方案推荐（若涉及）。因水平有限，错误不可避免，或有些信息非最及时，欢迎留言指出。

生物药剂学分类系统（Biopharmaceutics Classification System，BCS）是基于药物水溶性及肠道渗透性的药物分类的科学架构。当考察药物溶出度时，BCS关注影响口服制剂吸收速度和程度的主要因素即药物的溶解性和肠道渗透性。高溶解性是指药物在37℃，pH 1~7.5范围内，剂量/溶解度比值小于250 ml，高渗透性是指90%药物可以在胃肠道中被吸收。基于BCS，药物分为4类：I类为高溶解性、高渗透性药物，II类为低溶解性、高渗透性药物，III类为高溶解性、低渗透性药物，IV类为低溶解性、低渗透性药物。其中，I类药物易于制成口服制剂，IV类药物宜采用其他给药方式。

口服药物生物利用度是指药物经口服后进入人体血液循环的速度和程度，是影响药物发挥正常疗效的关键因素。药物经口服后，首先溶解于胃肠道消化液中，然后以单个分子或离子状态与生物膜接触，通过被动扩散或主动转运通过消化道黏膜，进入血液循环发挥药效。因此对于难溶性口服药物即II类和III类药物，改善溶解度和溶出速度是提高其生物利用度的关键。本文从物理化学性质、剂型工艺方面介绍改善难溶性口服药物的溶解度及溶出速度。

## 物理化学性质

### 01 比表面积

比表面积指的是单位质量药物的表面积，单位是平方米/克，即所有能够接触空气的表面积之和。对于难溶性药物，吸收过程往往受到溶出速度的限制，即溶出是吸收的限速过程。通过微粉化增加药物的比表面积以增加溶出速度，从而提高药物的吸收。

## 02 药物粒径

对于难溶性药物，当粒径小于100 nm时，其溶解度随粒径减小而增加。因此，可通过减少药效成分的粒径有效提高生物利用度。

### 剂型因素

一般认为，不同口服剂型药物的生物利用度的顺序是溶液剂 > 混悬剂 > 散剂 > 胶囊剂 > 片剂 > 包衣片。考虑到固体制剂具有服用携带方便、剂量准确等优点，同时散剂的比表面积大，口服后不经崩解过程，在体内吸收最快，所以较其他固体制剂生物利用度高，可将难溶性药物制成散剂。

### 制剂工艺技术

## 01 修饰药物结构

合成水溶性前体药物：通过成酯、成盐、或进行分子结构修饰形成以共价键结合亲水性大分子的前体药物，从而增加药物水溶性，促进在胃肠道的吸收，从而提高生物利用度；或者将难溶性药物修饰成拟二肽或三肽结构：哺乳动物的肠腔内存在二肽或三肽的特殊转运系统，这种转运系统可以介导二肽三肽的吸收，从而改善药物的吸收。

## 02 微粉化技术

微粉化技术是指将固体药物粉碎成微粉即细微粒子集合体的过程。组成微粉的粒子可小到纳米级。药物成为微粉后，比表面积增大，与外界环境的接触面积越大，药物越易溶解。目前常用的微粉化技术有固体分散体技术、共研磨和超微粉碎技术等。

固体分散体技术是一种药物以分子、胶态、微晶或无定形态，分散在某种载体介质中所形成的药物-载体固体分散体系。载体使药物处于高度分散状态，当药物与胃肠液接触后，溶出速度加快，可促进目标药物的吸收，提高生物利用度。此外缓释型固体分散体可以使药物在高度分散状态下延缓释放速率，延长药物的释放时间。常用载体材料包括水溶性载体材料如聚乙二醇、聚维酮、表面活性剂、有机酸、糖与醇等；难溶性载体材料，包括纤维素、聚丙烯酸树脂等；肠溶性载体材料，包括纤维素类和聚丙烯酸树脂类。

共研磨技术是一种将药物与亲水载体材料混合后借助机械力降低药物粒径、或者药物与载体通过氢键相结合的一种新技术。共研磨技术通过增加药物的比表面积、减小结晶度、以及改善润湿性等作用促进难溶性药物的溶出，提高了溶解速度和溶出速率，进而改善了生物利用度。共研磨技术的亲水载体材料包括纤维素衍生物（如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素等）、聚乙二醇类、甘露醇、乳糖等。

超微粉碎技术是一种利用机械或流体动力将药物粉碎至微米甚至纳米级的方法。经过超微粉碎后，药物处于微观粒子和宏观物体之间的过渡状态，具有诸多优点，如巨大的表面积及空隙率、良好的溶解性及溶解度；此外药物经过超微粉碎后一方面透过胃肠壁的能力增强，另一方面在肠壁上的粘附力增强，从而提高了药物的吸收率。

### 03 环糊精包合技术

环糊精包合技术是指客体分子（如药物）被包嵌于亲水性主体即环糊精的空穴结构中形成包合物的技术。适合形成环糊精包合物的药物具有以下特点：原子数大于5、分子量在100~400之间且水中溶解度小于10 mg/ml。环糊精包合物相当于分子胶囊，药物分子被分离而分散于环糊精骨架中。由于药物与环糊精上的羟基相互作用以及药物在包合物中的结晶度减少，药物的溶解度和溶出速率增加，有效地提高了生物利用度。

### 04 纳米技术

难溶性药物的溶出速率与表面积成正比，药物的粒径越小、比表面积越大，越有利于药物的溶出和吸收。一方面，药物粒径达到纳米级后，溶出速率大大增加，从而提高了口服生物利用度；另一方

面，纳米级药物表面的黏附性及小的粒径增加了在胃肠道的滞留性，从而达到缓释效果，有利于增加药物与胃肠壁的接触面积和接触时间，改善了吸收率。此外纳米级药物可以改变膜转运机制，增加生物膜对药物的透过性，有利于药物透膜发挥药效，从而提高生物利用度。

#### 四

## 结论

除以上通过提高难溶性药物溶解度及溶出速率以提高口服生物利用度的方法外，还可通过改善药物在胃肠道的稳定性及延长在胃肠道的停留时间提高生物利用度。若将难溶性药物衍生为水溶性前体药物，除了需要测定衍生物的稳定性外，还需考察衍生物在体内转化为原药之前的的安全性。此外，值得注意的是虽然减少药物粒径有助于药物的溶出及提高生物利用度，但粒径越小，药物的静电作用及吸附力越强，在制备固体制剂过程中，药辅料混合及制粒或压片过程中，药物因仪器吸附会有不同程度的损失，极大地影响低剂量制剂（单剂量标示剂量不大于1 mg的药物）的含量。因此，研究低剂量制剂时，需要兼顾难溶性药物的粒径及成品含量。总之，对于不同类型的难溶性药物，应针对其结构特点、理化性质及适应症等方面选择合适的方式改善溶解度及溶出效率，提高吸收率，最终改善口服生物利用度。

<END>

**药事纵横投稿须知：稿费已上调，欢迎投稿**

**PharmaGUIDER**  
**药 事 纵 横**

**推广合作/整合营销联系:**  
张经理15057280775 (微信同号)  
周经理15858667450 (微信同号)

**药事纵横**  
技术分享, 信息传递

**药融圈**  
全球前沿即时医药资讯  
医药大数据平台

↓↓点击海报了解药融圈2022年度会议计划↓↓

**做您的产品经纪人  
高性价比提升商务效率**

**2022年药融圈品牌会议计划**

- **步骤1:** 让客户更熟悉您, 更易选择您
- **步骤2:** 分清需求提出者和决策者
- **步骤3:** 给予价值, 品牌建立不靠投钱多
- **步骤4:** 想省钱, 不同企业需不同策略

各位朋友好, 觉得本文对您有帮助, 请随手点一下下方的在看, 以便让你的朋友也能看到哦。

喜欢此内容的人还喜欢

怎么降脂效果最强? 什么情况需要联合用药? .....降脂药物大盘点!

内分泌时间

对话罗氏上海创新中心沈宏博士: 攻克衰老疾病, 早期药物研发还需更大、更多突破

医药观澜

14省“三高”药物带量采购即将开始

## 药利达院外营销