

辅料对API的溶解度、渗透性、吸收和首过效应的影响

2017-11-28 Xiangcai编译 药事纵横

导读

长期以来，人们认为辅料是非活性物质。但越来越多的研究表明，辅料不仅对API的溶解度和溶出有影响，对API的渗透性、吸收等性质也有显著影响。如何考察辅料对溶解度和渗透性的影响也是研究中需要重点考虑的问题。[《山梨醇、SLS影响药物吸收？不一定！》](#)一文报道了FDA对14种常用辅料影响药物吸收的研究结果。小编翻译了以下相关内容，二者结合起来看或许能给制剂人一些更多思考。本文中涉及了一些案例对溶解、吸收的影响。

聚乙二醇（PEG）、聚维酮（PVP）和甘露醇可以增加萘普生和吡罗昔美的溶解度，**但是其溶解速率却下降（如PEG，但是与PEG的分子量相关）。**

PEG 400对代谢酶（细胞色素P450）对转运子有抑制作用，如P-糖蛋白 ABCB1，多重耐药性相关的蛋白2（ABCC2），显著降低喹诺酮类药物的生物利用度。PEG 400是OATP1A2的选择性强力抑制剂。影响OATP1B3和OATP2B1，减小肾对他汀类药物的重吸收，降低这类药物的活性。

有文献报道了23种常用辅料（13种表面活性剂和10种高分子材料）对**57%的细胞色素P450酶有抑制或增强作用**。这种情况下还说辅料是惰性的，**值得商榷！**

几乎所有的药物制剂都含有辅料，添加辅料的目的是增加生产可行性、患者可接受性、改善稳定性、控制释放等。辅料通常称为非活性成分。但是，辅料可以影响药物的吸收、分布、代谢和消除（ADME），这方面的信息却十分有限。



6.1 溶解度

低溶解度药物的数量越来越多，选择合适的辅料越来越重要。具有增溶作用的辅料的应用更为广泛，如增溶剂、表面活性剂、环糊精、磷脂和一些高分子材料等。**对于处方设计者来说，选择最佳的辅料组合可以解决生物利用度、稳定性、生产可行性的问题。**

但是经常需要在这三个方面做一些平衡，例如，**辅料的加入往往可以提高生物利用度，但是在很多时候会降低制剂的稳定性**。在大多数情况下，需要采取一定的控制策略以解决这些问题。

药物研发早期，评价辅料对候选药物溶出的影响是最为重要的。这些辅料往往影响多晶型或溶剂化物的转变。在溶解度或药物溶出测试的过程中进行实时分析，可以更好地理解药物和辅料的相互作用。辅料对溶解度的影响常常十分复杂。评价可离子化药物在多个pH的溶解度是必要的。

Avdeef的等人建议根据这些数据建立溶解度-辅料分级图。对于给定的化合物，分级图有助于对辅料进行排序。在某些pH下，会出现药物聚集体，对溶出有显著影响。聚集体由不带电的化合物形成，有些情况下则由阳离子或阴离子形成。还有些API可以在很广宽的pH范围内形成混合的药物聚集体。研究发现各种不同的辅料使得这些药物聚集体的形成更为混乱，这也进一步说明辅料对药物溶解度的影响十分复杂。

这种复杂性使得对药物溶解度的预测面临巨大的挑战。采用计算机模拟的方式可以预测药物在水中的溶解度，但模拟辅料的影响常常需按照辅料的类别进行分类。例如助溶剂等。

采用热力学模型，通过计算固-液平衡态可以预测一般药物在辅料存在的情况下的溶解度。经典的Scatchard-Hildrand方法在制药学中经常运用，同时也被进一步发展，以便在极性溶剂中做出更好地预测。在辅料对共溶性和溶解度影响的计算机模拟筛选过程中，常常采用溶解度参数。最近，真溶剂类导体屏蔽模型（Conductor-like Screening Model for Real Solvents, COSMO-RS）被用于处理早期处方筛选的辅料选择。

Paus等人采用无规链统计相关的流体原理（PC-SAFT）法研究了辅料对制剂溶出和溶解度的影响。他们选择了两个阴离子药物作为模型（萘普生和吲哚美辛），测定了其在聚乙二醇（PEG）、聚维酮（PVP）和甘露醇存在下的溶解度。采用PC-SAFT原理进行预测，在这些辅料的存在下，可能增加溶解度。有趣地是，尽管在辅料存在的情况下，两种API的溶解度增加，但是其溶解速率却下降（如PEG，但是与PEG的分子量相关）。作者认为这些不同是因为高分子材料中的分子相互作用以及辅料对反应速率影响的共同作用，即表面反应的速率和API的溶出速率的共同影响。

这个例子展示了现代热力学模型可以帮助我们更好地理解辅料对药物溶解度和溶出的影响。虽然对药物溶出的非平衡模拟仍然是十分学术化，但是一些制药公司已经开始采用现代热力学模型方法用于辅料的选择。可以预见的是，热力学模型和高通量的溶解度测试在制药工业方面会越发重要。

高通量溶解度实验包括在生物相关的介质中的溶解度，例如禁食状态下模拟肠液（FaSSIF）。这些介质中有胆汁和磷脂。它们可以与辅料相互作用，增加药物的溶解度。另一个需要考虑的是溶液中的药物在辅料存在情况下的过饱和与沉淀。一些药物传递系统可以在胃肠道内呈药物的过饱和状态，促进吸收。

目前已经发表了一些关于药物过饱和辅料如何影响药物溶解度的综述。在研发早期测定辅料对过饱和态的影响，有利于辅料选择和处方开发。



6.2. 渗透性

一些复杂的药物渗透性模型，例如乌辛扩散室模型（Ussing diffusion chamber）或者是原位灌注研究（in situ perfusion study），都是“劳动密集型”的，不太适用于研究辅料的影响。制药公司通常采用平行人工膜渗透分析（PAMPA）法。不同的PAMPA法应用广泛，其渗透性结果与人体内数据呈相关性。

但是，膜渗透仅能测试被动扩散。被动扩散对于大多数药物吸收的影响是值得探讨的。为了评价药物的主动运输，一些制药公司采用基于细胞分析（例如Caco-2，MDCK）的高通量筛选。这些“资源密集”的测试分析通常不可替代，但这对人工膜扩散是重要补充。

Bendels等人研究pH值和水溶液边界层如何影响特定药物的溶解度和渗透性，评价了几种辅料如何影响被动扩散。他们评价了几种关键辅料（如牛磺胆酸钠，羟丙基-β-环糊精，氯化钾，聚乙二醇，N-甲基吡咯烷酮，聚乙二醇400）对这两个参数的影响，并绘制了分级示意图。典型的情况是，辅料会降低渗透性，但是这种降低与增加溶解度并不成绝对的相反趋势。API显示出不同的“吸收潜能”（被这些辅料促进吸收）如下顺序：克霉唑>灰黄霉素>孕酮>双嘧达莫>格列本脲>甲灭酸>布大卡因>阿司咪唑。有趣地是，阿苯达唑与格列本脲之于羟丙基-β-环糊精的数据与体内的C_{max}数据一致。

其他一些文献报道了许多表面活性剂对渗透性有影响：吐温20，吐温80，普朗尼克P85，普朗尼克L61，十二烷基硫酸钠，生育酚聚乙二醇琥珀酸酯（TPGS），环糊精，壳聚糖和乙醇。

上述辅料的作用机制，在很多情况下，是对药物转运体的影响。如果说辅料是惰性的，这时候是值得商榷的。这些生物学效应并不仅限于对药物吸收的影响。

在人体内有大量的药物转运体，它们与新陈代谢酶相互作用，使得辅料对转运子作用实际上会影响药物代谢的所有过程（ADMET，吸收，分布，代谢，消除和毒性）。

6.3 代谢酶（细胞色素P450）和转运子

一些普通的增溶辅料，如PEG，聚氧乙烯蓖麻油等对代谢酶（细胞色素P450）对转运子有抑制作用，如P-糖蛋白 ABCB1，多重耐药性相关的蛋白2（ABCC2）。Engel等人报道了四种普通的增溶辅料（PEG 400，聚氧乙烯蓖麻油（CrEL），聚乙二醇硬脂酸酯(SOL)，羟丙基-β-环糊精（HPCD）对有机阴离子转运蛋白系统的影响。

SOL和CrEL对以上所有路径均有抑制作用，其中对OATP1A2，OATP1B3和OATP2B1的抑制效应最强。HPCD抑制所有的转运蛋白，但是以带有“甾烷主链”的结构为底物的蛋白除外。PEG 400是OATP1A2的选择性强力抑制剂。使用这些辅料会降低口服药物的生物利用度，包括喹诺酮类药物。

这些辅料通过抑制OATP1A2减小肠道吸收，降低这些抗生索的治疗效果。影响OATP1B3和OATP2B1，减小肾对他汀类药物的重吸收，从而降低这类药物的活性。

最近有文献报道了23种常用辅料（13种表面活性剂和10种高分子）对23种普通的细胞色素P450酶的影响。结果发现这些辅料至少对57%的酶有抑制或增强作用。产生影响的辅料浓度通常需要大于100μM，该浓度在实际的药物治疗过程中一般无法达到。

但是仍然有20%的辅料低于100μM即可以对这些酶产生影响，改变这些易受细胞色素P450酶影响的药物的药代动力学（即治疗剂量不足或中毒风险增加）。

这些发现与早期Ren等人的报道一致。他们研究了22种常用辅料，结果发现超过2/3的辅料可以在体外抑制CYP3A4超过50%的活性（对于表面活性剂和高分子来说，这些发现更为可信）。



6.4. 口服吸收

根据药物的性质，其口服吸收的程度和变异性取决于药物的溶解度、溶出、渗透性（包括主动转运）和胃肠道内的选择性代谢。每个过程都可能被药物辅料影响。在大多数制药公司，采用体外试验获取的溶解度和渗透性数据，利用以生理学为基础的药代动力学（PBPK）进行建模，对药物的口服吸收进行评价。

一般认为辅料对BSC I类（高溶解性，高渗透性）药物没有影响，对BCS III类药物（高溶解性，低渗透性）的影响有限，尤其是那些转运子介导吸收的阴离子药物，例如，山梨醇。

对于BSC II类和BCS IV药物，辅料对溶出有显著性影响。然而，Garcia-Areta最近对这种观点提出了挑战。他认为，辅料的影响依赖于剂量、药物、处方和个体。他以利培酮（BCS I类）的不同生物等效性研究为例。采用不同山梨醇水平进行的生物等效性试验结果不等效。虽然也不能作为山梨醇影响利培酮的口服吸收的最终证据，其确实体现出这种效应。

另外一个例子是西咪替丁处方中的甘露醇对小肠转运时间的影响是剂量依赖的。Kubbinga等人回顾分析了被批准的普通药物一般采用的是“自上而下”的方法进行研究，而“自下而上”才是制药学中从体内体外动物研究中获取知识的标准方法。他们采用回顾分析的方式，对口服制剂中乳糖对不同BCS分类的药物潜在影响进行了研究。

准确的说，辅料对药物吸收的影响还没有完全理解。食物也被认为对药物的ADMET性质有显著性影响，影响药物的效果。此外，胃肠道细菌也能够以代谢药物的方式代谢辅料。胃肠道细菌可以通过直接或间接的机制激活或灭活药物，改变药物的渗透性和代谢。

本文节选自Pharmaceutical excipients-quality, regulatory and biopharmaceutical considerations, 第6部分 Influence of excipients on solubility, permeability, absorption and pre-systemic metabolism of the API

[药包材及辅料关联审评审批政策实施及化药注射剂质量再评价研讨会|药事纵横报名享独家优惠](#)
([点击直接跳转至报名页面](#))

排版：Herman

更多干货尽在药事纵横主页：www.pharmaguides.cn

长按二维码关注药事纵横



长按3秒

药事纵横

药事纵横是一个开放，由自愿者组成的团体，现有成员21名，分别为Voyager88（魏利军），雷诺岛，三分话，Herman，梅希，文竹，duke，yhqqqqq，占小兵，风一样的屎壳郎，锦心绣口，flydp511，巧巧，云水道人，阡陌，多巴胺，瑜儿，Kailyn，者也，Small fish，Xiangcai。欢迎有志之士加入我们团队。投稿、合作、加专业群请加微信442015666，药事纵横千人QQ群22711855。

[阅读原文](#)