

提高水溶性药物稳定性的新型技术研究进展

杜欢欢*,管庆霞,朱 婷,李永吉#(黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-0994-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.37

摘要 目的:为水溶性药物研发提供新思路 and 理论支持。方法:以“水溶性药物”“稳定性”“平衡离子”“Water-soluble drugs”“Stability”“Counter ion”等为关键词,组合查询2007年1月—2016年7月在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对平衡离子成盐技术、聚乙二醇(PEG)修饰技术、药物分子框架技术和脂质体技术等提高水溶性药物稳定性的新型技术进行综述。结果与结论:共检索到相关文献118篇,其中有效文献39篇。平衡离子对药物稳定性有重要作用,其中通过使药物成盐是其重要手段之一;PEG修饰技术在提高药物稳定性方面也有重要作用,经PEG修饰的药物已有多个获批上市,证明了PEG修饰是有效可行的药物载体;药物分子框架技术能对药物产生较强的保护作用,是一类颇有潜力的改进药物稳定性的重要材料,目前在医药领域已取得了可观的成果;脂质体技术能够有效地提高药物的稳定性和利用率,具有广阔的应用前景。**关键词** 水溶性药物;稳定性;平衡离子;聚乙二醇修饰;药物框架

药物具有水溶性是药物可以口服吸收的前提,也是药物穿透细胞膜和体内转运的必要条件。在人体中,大部分的环境是水相环境,体液、血液和细胞浆液都是水溶液,药物要转运扩散至血液或体液,需要溶解在水中,故要求药物有一定的水溶性(又称为亲水性)。根据生物药剂学分类系统^[1],一些高水解性、低渗透性的水溶性

分子药物,由于其高水解性,导致其水溶液稳定性较差。水溶性药物的稳定性不仅影响药物的成药性,更是制约其在临床中应用广泛性的主要因素。以往人们通过改进提取工艺、加入添加剂、改变溶液pH、环糊精包合等方式提高药物稳定性。为了更好地提高药物的稳定性,开发研究新型技术已势在必行。笔者以“水溶性

- 草药,2011,42(3):613-616.
- [26] 张海燕,邹伟魁,李芳,等. 栀子保肝利胆作用及其肝毒性研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(19):2610-2614.
- [27] 汪倩,徐瑞娟,杨劲. 对乙酰氨基酚肝毒性机理及药物干预靶点[J]. 药学与临床研究,2011,19(3):247-251.
- [28] Xie C, Zhong D, Chen X. A fragmentation-based method for the differentiation of glutathione conjugates by high-resolution mass spectrometry with electrospray ionization [J]. *Anal Chim Acta*, 2013, 788(14):89-98.
- [29] Dieckhaus CM, Fernández-Metzler CL, King R, et al. Negative ion tandem mass spectrometry for the detection of glutathione conjugates[J]. *Chem Res Toxicol*, 2005, 18(4):630-638.
- [30] Ma S, Subramanian R. Detecting and characterizing reactive metabolites by liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *J Mass Spectrom*, 2006, 41(9):1121-1139.
- [31] Liao S, Ewing NP, Boucher B, et al. High-throughput screening for glutathione conjugates using stable-isotope labeling and negative electrospray ionization precursor-ion mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2012, 26(6):659-669.
- [32] Castro-Perez J, Plumb R, Liang L, et al. A high-throughput liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for screening glutathione conjugates using exact mass neutral loss acquisition[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19(6):798-804.
- [33] Wen B, Ma L, Nelson SD, et al. High-throughput screening and characterization of reactive metabolites using polarity switching of hybrid triple quadrupole linear ion trap mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2008, 80(5):1788-1799.
- [34] Wang Y, Zhong D, Chen X, et al. Identification of quinone methide metabolites of dauricine in human liver microsomes and in rat bile[J]. *Chem Res Toxicol*, 2009, 22(5):824-834.
- [35] 谢琴,钟大放,陈笑艳. 鉴定大鼠注射绿原酸后体内的代谢产物[J]. 药学学报,2011,46(1):88-95.
- [36] 项迎春,徐旭东. 奥美拉唑致不良反应96例文献分析[J]. 中国药房,2008,19(11):863-864.
- [37] Mahajan MK, Evans CA. Dual negative precursor ion scan approach for rapid detection of glutathione conjugates using liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22(7):1032-1040.

* 硕士研究生。研究方向:药剂学。电话:0451-87267555。E-mail:910560046@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中药新药开发与研究。电话:0451-87267555。E-mail:liyongji2009@163.com

(收稿日期:2016-07-11 修回日期:2016-12-28)

(编辑:余庆华)

药物”“稳定性”“平衡离子”“Water-soluble drugs”“Stability”“Counter ion”等为关键词,组合查询2007年1月—2016年7月在PubMed、Elsevier、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献118篇,其中有效文献39篇。现对平衡离子成盐技术、聚乙二醇(PEG)修饰技术、药物分子框架技术和脂质体技术等提高水溶性药物稳定性的新型技术进行综述,以期对相关药物研发提供新思路和理论支持。

1 平衡离子成盐技术

通过增加药物的溶解性来提高化学或物理稳定性的方法有很多,其中,加入平衡离子使药物成盐是众多方法中的一个。在使药物成盐的过程中,影响药物稳定性的因素很多,特别是盐型的选择、吸湿性等。空气中的水分对固态中的药物活性成分(APIs)的化学稳定性具有显著影响^[2]。对于结晶固体,在水分存在的情况下,通常用前人提出的“饱和溶液层”概念来描述药物化学稳定性。

由于药用盐的离子特点以及其具有可溶性的平衡离子的性质,使得其往往比他们以自由形式存在的化合物更具有吸湿性。另外,平衡离子的性质会影响微环境的pH,这个pH反过来又可能影响APIs的稳定性,APIs又能够影响微环境^[3]。尽管一些研究表明平衡离子与微环境之间微妙的联系是重要的,但少有研究探讨平衡离子对微环境pH的作用^[4]。所以,平衡离子也间接地通过影响微环境pH来影响药物稳定性。

Guerrieri PP等^[5]研究了平衡离子对普鲁卡因盐的化学稳定性的影响。研究者制备了10种普鲁卡因的结晶盐,试验中加入有机溶剂(如乙醇、丙二醇等)用来阻止水化物的形成以及结晶过程中药物的水解。通过加入平衡离子溶液,形成一定浓度的普鲁卡因游离碱,分别在48 h、25℃和24 h、50℃两个条件下进行高效液相测定,发现药物含量均无明显下降。

水溶性药物降解的开始大部分是由较低的水活度引起的^[6]。平衡离子通过改变水溶性药物的表面薄层水pH的微环境和盐的吸湿性来影响各种方法合成的药物盐的稳定性。因此,合成带有特定的平衡离子的盐能够有效地提高药物的稳定性。Pistone S等^[7]研究了溶剂中的平衡离子和锌的浓度对药物稳定性的影响,通过增加溶剂中的平衡离子并交联单个二价阳离子锌,成功地制备了海藻酸钠纳米颗粒^[8];在贮存10周后药物含量无明显变化,表明其稳定性显著提高。

2 PEG修饰技术

PEG修饰技术是一种先进的药用大分子修饰技术。PEG分子与药物分子连接,能够增大药物的水溶性,达到延长药效、提高药物稳定性等效果。目前,PEG修饰技术是改善药物性质及临床效果的重要手段。

葛根素(PUE)是从豆科植物野葛或甘葛藤的根中

分离出来一种活性异黄酮碳苷,已被广泛用于冠状动脉疾病的治疗^[9]。然而,PUE水溶不稳定性 and 口服后吸收不良等都限制了其新制剂的研发。Liu X等^[10]将PUE与PEG共价连接使其PEG化,并共价结合到水溶性聚合物上以增加其在水中溶解度而提高生物利用度;而且通过延长PUE的半衰期改善药物动力学,进一步提高PUE的稳定性。高效液相色谱分析结果显示,处理过的PEG-PUE样品在4、12、24 h后分别降解(2.8±1)%、(6.9±2)%、(10.8±2)%、20 d后含量在98%左右;进行3次冻-融循环后,也没有表现出明显降解。Li C等^[11]研究表明,PEG化药物一般采用-20℃冷冻、避光保存,保证其稳定性,说明了PEG化的同时低温避光能够更有效地增加药物稳定性。

Nakki S等^[12]通过用PEG修饰技术,改善了纳米颗粒盐的稳定性,并延长了药物的半衰期,从而使药物能更有效地发挥其疗效。Rip J等^[13]做了相关试验,用PEG修饰谷胱甘肽(GSH),结果发现培养基上PEG-GSH的含量明显高于GSH的含量,并且相比于单独使用的GSH,细胞摄取PEG-GSH的量也明显多于GSH,不仅提高了GSH的稳定性,更有效地提高了其生物利用度。陈春燕等^[14]运用水性溶剂扩散法,并用聚乙二醇单硬脂酸酯(PEG2000-SA)修饰技术来制备阿霉素固体脂质纳米粒(SLNs),结果经PEG2000-SA修饰的药物SLNs不仅增加了亲水性,更增加了其在体内稳定性。

3 药物分子框架技术

水滑石(HT),也被称为层状双金属氢氧化物(LDH)化合物,是一类阴离子型层状功能材料。由于其特定的属性和特殊的微孔结构,使得其具有良好的生物相容性。LDH在药物支架或基质中的应用主要体现在增加药物溶解性、提高未经修饰药物在结构和药理活性两方面的稳定性,并扮演“分子容器”的角色^[15-16],间接地起到了保护药物分子的作用。

Djebbi MA等^[17]对将盐酸小檗碱(BBC)类抗菌剂固定于镁铝双金属氢氧化物(MgAl-LDH)中的模型进行了实验研究。BBC是从黄连和北美黄连中分离出来的一种异喹啉生物碱,具有悠久的药用历史^[18]。其生物活性多样化,如抗癌^[19]、抗糖尿病^[20-21]、抗菌^[22]、抗炎及抗氧化等^[23]。

为了提高BBC的药效及稳定性,更好地控制药物释放,Djebbi MA等^[17]通过常规的离子交换反应及共沉淀法将BBC分子固定到MgAl-LDH中。通过粉末X射线衍射实验和傅里叶变换红外光谱扫描发现,BBC与MgAl-LDH发生作用的原理是相互吸附而不是BBC插入到MgAl-LDH层中,也就是说MgAl-LDH是通过吸附药物分子来达到固定药物的目的,其固定化效率主要依赖于LDH的属性及固定化的过程。同时,通过扩散分析法进行的体外抗细菌试验证明,这种新型制剂对药物稳

定性具有一定的有效性。与离子交换制剂比较,BBC的MgAl-LDH共沉淀制剂在增强抗菌活性和控制释放两方面表现出了更加显著的性能,不仅因其能够提高药物的化学稳定性、保护药物结构不发生变化,更在于其分子靶标易获得。

吉西他滨是一种破坏细胞复制的抗代谢物水溶性抗癌药,由于其在水中稳定性差,在临床应用上受到很大限制。Violeta RR等^[24]通过金属有机框架(铁和苯三甲酸)将吉西他滨制成纳米颗粒(MIL-100 nanoMOFs),金属有机框架像纳米海绵一样将水溶液中的药物包裹,有效率达98%。结果显示,MIL-100 nanoMOFs在人胰腺癌细胞PANC-1上的药效作用是游离药物的9倍。

4 脂质体技术

脂质体的最初研究始于1965年,近几十年更是被广泛应用^[25]。脂质体的内部为水溶性的球形囊泡,其具有脂质双层结构,在药物等领域都被广泛地研究与应用。脂质体作为药物载体具有独特的优势,如保护药物免受酶降解。

脂质纳米粒(LNPs)已经引起了众多科学家的重视。SLNs及纳米结构脂质载体(NLCs)是脂质纳米颗粒的两大基本类型,由于其固有的组成而被作为潜力性载体,在市场上也被作为首要的选择^[26]。SLNs的研究是为了克服乳剂、脂质体及聚合物纳米颗粒等胶体载体的局限性,因其具有良好的释放度、稳定性及一定的靶向性,在下一代的脂质纳米颗粒中,SLNs将被改良成为具有更高药物稳定性和高载药量的纳米制剂。LNPs的平均粒径通常为40~1 000 nm的球形,在体温及室温环境下为固态^[27-28],通常将油脂分散于含有表面活性剂的水相中来提高稳定性。适宜的脂质材料和表面活性剂会对药物的理化性质、脂质纳米粒的粒径、载药量及药物释放行为^[29]等特性产生影响,通常选用复合型(如单硬脂酸甘油酯和乙酸丁酯),有助于形成稳定的SLNs^[30-32]。将药物包埋于脂质纳米粒后,避免了药物在有机溶剂中发生聚合^[33],增加了药物稳定性。Ghanbarzadeh S等^[34]以双氯芬酸钠为模型药物制成脂质体,在3个月内药物无明显降解。胡连栋等^[35]以山嵛酸甘油酯为脂质材料,采用超声分散法制备了盐酸表柔比星固体脂质纳米粒,3个月后观察其稳定性,发现粒径无明显变化。

由于药物稳定性及药物释放等问题,NLCs因其能显著提高药物的稳定性,并能有效控制药物释放而被视为SLNs的下一代产品被研究,以弥补SLNs的不足,并以一定比例的液态油或混合脂质代替SLNs中的固体脂质^[36-37]。赵仕芝等^[38]运用热高压均质法制备了苯乙基间二酚纳米结构脂质体(NLC),通过考察平均粒径、Zeta电位以及长期储存稳定性等,进一步证明了制成NLC的苯乙基间二酚的稳定性。贺然^[39]用玻璃微球法将胰岛素包埋于脂质体内发现,将药物制成脂质体后,胰岛素含量明显提高。

5 结语

尽管大多数水溶性药物的稳定性都很难控制,但随着新技术的飞速发展以及新剂型的涌现,越来越多提高水溶性药物稳定性的方法相继出现,如平衡离子成盐技术、PEG修饰技术、药物分子框架技术和脂质体技术等,并通过这些技术使药物稳定性得到很大的提高。但是,上述方法提高药物稳定性的同时也会产生不利的影响,首先影响给药途径、给药剂量、给药时间;其次,上述方法对效果单一的药物有明显的作用,但不适合一些有效成分复杂的药物。因此,建议在现有方法的基础上,对提高水溶性药物稳定性的方法和原理进行更加深入的研究,开发出能提高水溶性药物稳定性的新技术。

参考文献

- [1] 李新月,叶小强,司俊仁,等.生物药剂学分类系统及制剂策略[J].吉林医药学院学报,2016,37(1):60-63.
- [2] Guerrieri P, Jarring K, Taylor LS. Impact of counterion on the chemical stability of crystalline salts of procaine[J]. *J Pharm Sci*, 2010, 99(9):3719-3730.
- [3] Pudipeddi M, Zannou EA, Vasanthavada M, et al. Measurement of surface pH of pharmaceutical solids: a critical evaluation of indicator dye-sorption method and its comparison with slurry pH method[J]. *J Pharm Sci*, 2008, 97(5):1831-1842.
- [4] Zannou EA, Ji Q, Joshi YM, et al. Stabilization of the maleate salt of a basic drug by adjustment of microenvironmental pH in solid dosage form[J]. *Int J Pharm*, 2007, 337(1/2):210-218.
- [5] Guerrieri PP, Smith DT, Taylor LS. Phase behavior of ranitidine HCl in the presence of degradants and atmospheric moisture-impact on chemical stability[J]. *Langmuir*, 2008, 24(8):3850-3856.
- [6] 张朦,刘峰,邹明强,等.水活度用于食品质量与安全控制的研究进展[J].食品研究与开发,2014,35(3):122-126.
- [7] Pistone S, Qoragllu D, Smistad G, et al. Formulation and preparation of stable cross-linked alginate-zinc nanoparticles in the presence of a monovalent salt[J]. *Soft Matter*, 2015, 11(28):5765-5774.
- [8] Paques JP, Linden EVD, van Rijn CJ, et al. Preparation methods of alginate nanoparticles[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2014, 209(7):163-171.
- [9] Yeung DK, Leung SW, Xu YC, et al. Puerarin, an isoflavonoid derived from Radix puerariae, potentiates endothelium-independent relaxation via the cyclic AMP pathway in porcine coronary artery[J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 552(1/2/3):105-111.
- [10] Liu X, Yu B, Wang N, et al. A validated stability-indicating HPLC method for the determination of PEGylated puerarin in aqueous solutions[J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878(23):2061-2066.
- [11] Li C, Wallace S. Polymer-drug conjugates: recent development in clinical oncology[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2008,

- 60(8):886-898.
- [12] Näkki S, Rytönen J, Nissinen T, *et al.* Improved stability and biocompatibility of nanostructured silicon drug carrier for intravenous administration[J]. *Acta Biomater*, 2015, doi:10.1016/j.actbio.2014.11.019.
- [13] Rip J, Chen L, Hartman R, *et al.* Glutathione PEGylated liposomes: pharmacokinetics and delivery of cargo across the blood-brain barrier in rats[J]. *J Drug Target*, 2014, 22(5):460-467.
- [14] 陈春燕,徐萍,袁弘.口服聚乙二醇修饰固体脂质纳米粒的组织分布及抗肿瘤药效学研究[J].*中国现代应用药学*,2016,33(5):586-592.
- [15] Perioli L, Pagano C. Inorganic matrices: an answer to low drug solubility problem[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(12):1559-1572.
- [16] Perioli L, Mutascio P, Pagano C. Influence of the nano-composite MgAl-HTlc on gastric absorption of drugs: in vitro and ex vivo studies[J]. *Pharm Res*, 2013, 30(1):156-166.
- [17] Djebbi MA, Bouaziz Z, Elabed A, *et al.* Preparation and optimization of a drug delivery system based on berberine chloride-immobilized MgAl hydrotalcite[J]. *Int J Pharm*, 2016, 506(1/2):438-448.
- [18] Tan W, Li Y, Chen M, *et al.* Berberine hydrochloride: anti-cancer activity and nanoparticulate delivery system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, doi:10.2147/IJN.S22683.
- [19] Liu Q, Jiang H, Liu Z, *et al.* Berberine radiosensitizes human esophageal cancer cells by downregulating homologous recombination repair protein RAD51[J]. *PLoS One*, 2011, 6(8):1-12.
- [20] Zhang Q, Xiao X, Feng K, *et al.* Berberine moderates glucose and lipid metabolism through multipathway mechanism[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, doi:10.1155/2011/924851.
- [21] Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes[J]. *Metabolism*, 2008, 57(5):712-717.
- [22] Wojtyczka RD, Dziedzic A, Kępa M, *et al.* Berberine enhances the antibacterial activity of selected antibiotics against coagulase-negative Staphylococcus strains in vitro [J]. *Molecules*, 2014, 19(5):6583-6596.
- [23] Zhao Y, Yan D, Wang J, *et al.* Anti-fungal effect of berberine on *Candida albicans* by microcalorimetry with correspondence analysis[J]. *J Therm Anal Calorim*, 2010, doi:10.1007/s10973-009-0565-7.
- [24] Violeta RR, Andrei M, Resmi A, *et al.* Efficient "green" encapsulation of a highly hydrophilic anticancer drug in metal-organic framework nanoparticles[J]. *J Drug Target*, 2015, 23(7/8):759-767.
- [25] Mukherjee S, Ray S, Thakur RS. Solid lipid nanoparticles: a modern formulation approach in drug delivery system [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2009, 71(4):349-358.
- [26] Madan JR, Khude PA, Dua K. Development and evaluation of solid lipid nanoparticles of mometasone furoate for topical delivery[J]. *Int J Pharm Investig*, 2014, 4(2):60-64.
- [27] Elnaggar YS, Elmassik MA, Abdallah OY. Fabrication, appraisal, and transdermal permeation of sildenafil citrate-loaded nanostructured lipid carriers versus solid lipid nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6(6):3195-3205.
- [28] Lima AM, Pizzol CD, Monteiro FB, *et al.* Hypericin encapsulated in solid lipid nanoparticles: phototoxicity and photodynamic efficiency[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2013, 125(4):146-154.
- [29] Blasi P, Giovagnoli S, Schoubben A, *et al.* Solid lipid nanoparticles for targeted brain drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(6):454-477.
- [30] 徐雄波,崔叶妹,宋红娟,等.丙基硫氧嘧啶固体脂质纳米粒的制备与质量评价[J].*中国药房*,2016,27(7):946-949.
- [31] Yang L, Geng YH, Zhang Y, *et al.* Enhancement the oral bioavailability of praziquantel by incorporation into solid lipid nanoparticles[J]. *Pharmazie Die*, 2009, 64(2):86-89.
- [32] Kullavadee KO, Uracha R, Smith SM. Effect of surfactant on characteristics of solid lipid nanoparticles (SLN) [J]. *Adv Mater Res*, 2012, 364(3):313-316.
- [33] Naseri N, Valizadeh H, Zakerimilani P. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application[J]. *Adv Pharm Bull*, 2015, 5(3):305-313.
- [34] Ghanbarzadeh S, Arami S. Enhanced transdermal delivery of diclofenac sodium via conventional liposomes, ethosomes, and transfersomes[J]. *Biomed Res Int*, 2013, doi:10.1155/2013/616810.
- [35] 胡连栋,贾慧卿,赵吉强,等.盐酸表柔比星固体脂质纳米粒的制备及其理化性质考察[J].*中国药房*,2009,20(25):1967-1968.
- [36] Mehnert W, Mäder K. Solid lipid nanoparticles: production, characterization and applications[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 47(2/3):165-196.
- [37] Müller RH, Petersen RD, Hommoss A, *et al.* Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, doi:10.1016/j.addr.2007.04.012.
- [38] 赵仕芝,方庆秋,叶军,等.苯乙基间苯二酚纳米结构脂质载体制备及稳定性分析[J].*食品与药品*,2014,16(6):384-388.
- [39] 贺然.玻璃微球法制备水溶性药物脂质体的研究[D].郑州:河南工业大学,2012:36-40.

(收稿日期:2016-08-19 修回日期:2016-10-26)

(编辑:余庆华)