

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.22.033

口服药物吸收促进剂应用与开发研究进展

宋波

(国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,北京 100044)

摘要:目的 为口服药物吸收促进剂的合理使用及开发提供参考。方法 分析影响口服药物吸收的具体因素,结合国内外研究成果介绍吸收促进剂的常用种类及具体应用,阐述吸收促进剂增加肠道通透性、提高口服药物生物利用度的机制。结果与结论 口服药物生物利用度的影响因素包括消化道物理、化学屏障及药物处方组成等。口服药物吸收促进剂包括表面活性剂、螯合剂、壳聚糖及其衍生物、多肽类、聚酰胺-胺型树枝状大分子、生物黏附材料。表面活性剂为常用吸收促进剂,其一方面可提高药物的表观溶解度,进而提高亲脂性药物口服递送效率,另一方面可减少多种酶对药物的代谢作用,破坏消化道紧密连接、改善细胞膜流动性、促进肠淋巴转运吸收、增强药物与上皮细胞的亲和性,进而增加药物在消化道的渗透效率,从而提高口服生物利用度。目前能真正用于临床含吸收促进剂的药物仍较少,且安全性有待提高。

关键词:口服药物;吸收促进剂;作用机制;生物利用度

中图分类号:R94

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)22-0127-06

Research Progress of Application and Development of Oral Drug Absorption Enhancers

SONG Bo

(Center for Food and Drug Inspection of NMPA, Beijing, China 100044)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use and development of oral drug absorption enhancers. **Methods** The specific factors affecting the absorption of oral drugs were analyzed, the common types and specific applications of absorption enhancers were introduced based on the research results at home and abroad, and the mechanism of absorption enhancers to increase intestinal permeability and bioavailability of oral drugs was expounded. **Results and Conclusion** The factors affecting the bioavailability of oral drugs include the gastrointestinal physical barrier, chemical barrier and drug prescription composition. Oral drug absorption enhancers include surfactants, chelating agents, chitosan and its derivatives, polypeptides, polyamide amine (PAMAM) dendrimers, and bioadhesive materials. Surfactants are commonly used as absorption enhancers. On the one hand, they can improve the apparent solubility of drugs to improve the oral delivery efficiency of lipophilic drugs, on the other hand, they can reduce the metabolic effect of enzymes on drugs, destroy the tight connection of the digestive tract, improve the fluidity of cell membrane, promote the transport and absorption of intestinal lymph, enhance the affinity between drugs and epithelial cells, and increase the penetration efficiency of drugs in the digestive tract, so as to improve the oral bioavailability. At present, there are still few drugs containing absorption enhancers that can be used in the clinic, and the safety of these drugs needs to be improved.

Key words: oral drugs; absorption enhancer; mechanism; bioavailability

口服药物用药方便,且便于储存和运输,市场接受度较高。但其临床药效受多种因素影响,如活性药物本身的溶解性、渗透性、稳定性等自身性质,药物代谢动力学(简称药动学)特征(吸收、代谢等),人体胃肠道的复杂生理环境,如消化道pH、消化酶屏障、上皮细胞紧密连接形成的屏障等^[1]。因此,口服制剂的开发需关注

药物生物利用度。提高消化道通透性被认为是提高口服药物生物利用度的最有效策略,如可改善生物药剂学分类系统(BCS)Ⅲ类及Ⅳ类小分子化学药物或中药的吸收,促进大分子药物直接透过消化道,甚至可将注射给药制剂改为口服剂型。为提高消化道通透性,常在制剂处方中添加吸收促进剂^[2-3]。吸收促进剂是一类制

第一作者:宋波,男,硕士研究生,中级工程师,研究方向为药物制造与药品监督,(电子信箱)songbofcb@163.com。

availability of valsartan in rats using a supersaturable self-microemulsifying drug delivery system with P-glycoprotein inhibitors[J]. Pharm Dev Technol, 2020, 25(2): 178-186.

- [30] HAMADA T, MIZUTA E, KONDO T, et al. Effects of a low-dose antihypertensive diuretic in combination with losartan, telmisartan, or candesartan on serum urate levels in hypertensive patients[J]. Randomized Controlled Trial, 2010, 60(2): 71-75.

- [31] SHU N, HU M, LING Z, et al. The enhanced atorvastatin hepatotoxicity in diabetic rats was partly attributed to the upregulated hepatic Cyp3a and SLCO1B1[J]. Sci Rep, 2016, 6: 33072.

- [32] TACHIBANA H, MORI R, TABARA Y, KUSUHARA H, et al. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLCO1B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2004, 19(5): 375-380.

(收稿日期:2021-12-02;修回日期:2022-04-21)

剂功能性辅料,其作用原理通常基于可逆的物理作用^[4],如提高细胞膜流动性、降低黏液黏度、延长制剂在吸收部位的停留时间等,其还可瞬时破坏消化道上皮细胞的完整性,进而改善药物在胃肠道中的透过性,提高制剂的口服生物利用度。在此,对口服药物吸收的影响因素、吸收促进剂类别及其增加肠道通透性、提高制剂口服生物利用度的相关机制及具体应用总结如下。

1 影响口服药物吸收的因素

1.1 消化道物理屏障

消化道黏液覆盖整个胃肠道,呈黏弹性凝胶网络状结构。黏液成分较复杂,包括糖蛋白、碳水化合物、脂类、盐类、免疫球蛋白、细菌和细胞残余物等^[5]。黏液屏障为两层结构,其内层牢固地附着在上皮,外层松散地附着并形成一个光滑的表面,并不断分泌(每日约10 L)^[6]和更新黏液^[7],其可与药物分子发生多种低亲和力的相互作用,进一步减缓药物扩散,增加药物局部浓度。穿过黏液层的药物随后到达消化道上皮内膜,消化道内膜表面是一个巨大的界面,其中上皮细胞紧密连接形成致密屏障^[8],可阻止药物吸收,限制药物分子进入体循环。

1.2 消化道化学屏障

消化道化学屏障主要涉及胃肠道酸碱度环境及消化酶。胃肠道不同部位的pH差异较大,通常胃内约为1.6,小肠为6.7~7.5,盲肠约为6.1。因此,弱碱性药物在小肠内更易被吸收,弱酸性药物在胃内更易被吸收。胃内强酸环境易使部分药物降解,为防止其在胃内被破坏,肠吸收药物添加肠溶包衣^[9]。

消化道中还存在脂肪酶和蛋白酶等多种消化酶,会破坏药物结构,影响吸收。如胃蛋白酶能将蛋白类大分子药物水解成短肽或氨基酸,但在吸收促进剂的作用下,多肽类药物(如索马鲁肽)也可在胃部实现良好吸收^[10]。

1.3 处方组成

在处方开发过程中,除保证药物的化学和物理稳定性外,还需确保服药后能直达病所。制剂在胃肠道释放后,处方中的酸碱调节剂会引起局部pH骤变,进而影响药物吸收;处方中部分辅料也可能会引起局部离子强度的变化,可能会对药物的物理稳定性、黏膜黏附性质产生较大影响。

2 口服药物吸收促进剂作用机制及种类

2.1 作用机制

一是增强细胞膜的流动性,减少胃肠道黏液的黏性,提高药物穿透细胞膜的能力;二是瞬时可逆性松弛上皮细胞的紧密连接,利于药物经细胞间途径通过上

皮细胞;三是改变细胞膜的理化特性和生理结构,干扰细胞膜疏水性外层结构或导致膜蛋白丢失,从而促进药物渗透;四是增加靶部位单位时间的血流量,提高细胞膜内外药物浓度梯度;五是吸收促进剂的阳离子和消化道膜表面的阴离子相结合,延长药物消化道停留时间;六是修饰纳米载体可直接将大分子物质运输到特定的组织或细胞中。

2.2 种类

2.2.1 表面活性剂

表面活性剂常用作吸收促进剂,一方面可提高药物的表观溶解度,进而提高亲脂性药物口服递送效率,另一方面可减少Ⅱ相代谢酶尿苷磷酸-葡萄糖醛酸转移酶、硫酸转移酶和Ⅰ相代谢酶细胞色素P450酶对药物的代谢作用,还可破坏消化道紧密连接、改善细胞膜流动性、促进肠淋巴转运吸收、增强药物与上皮细胞的亲和性,进而增加药物在消化道的渗透效率^[11]。具体如下。

1) 辛酸钠及其衍生物

8-(2-羟基苯甲酰胺基)辛酸钠(SNAC)为辛酸钠衍生物,可与药物分子以非共价键形式结合形成复合物,增加药物的亲脂性,利于吸收^[12],SNAC提高胃肠道上皮细胞膜通透性可能还与细胞膜微扰、流化及药物活性成分(API)的溶解度变化有关。有研究表明,SNAC可促进奥曲肽在人结肠黏膜中渗透,而对人黏膜无明显损伤,也未观察到与SNAC相关不良反应的增加^[13]。Emisphere Technologies, Inc. 开发了一种用于维生素B₁₂缺乏症的口服剂型Eligen®B12,就是在处方中加入SNAC作为吸收促进剂^[14]。诺和诺德公司开发的口服索马鲁肽(商品名Rybelsus®)经美国食品和药物管理局(FDA)批准,已于2019年成功上市。Rybelsus®通过在制剂处方中加入SNAC作为吸收促进剂,提高了索马鲁肽的胃肠道渗透率、增加了其血浆暴露量,明显提高了索马鲁肽的口服生物利用度^[15]。

辛酸钠可改变胃肠道膜流动性及增加细胞中蛋白质的释放,进而增强细胞通透性。以色列Chiasma公司基于辛酸钠的特性创建了TPE®技术吸收促进平台,利用该技术成功制备了口服奥曲肽,其制剂处方由中链脂肪酸、辛酸钠和其他辅料组成,与奥曲肽在油质悬浮液中结合,然后将其封装在pH依赖的聚合物肠溶涂层中^[16]。2020年6月,奥曲肽肠溶胶囊(商品名:Mycapssa®)经FDA批准后上市。Mycapssa®核心技术是在该产品处方中加入辛酸钠作为吸收促进剂,辛酸钠可瞬时、可逆地打开肠道细胞间的紧密连接,进而增加奥曲肽在消化

道的吸收以提高其口服生物利用度^[17]。

2) 癸酸钠及其衍生物

癸酸钠主要通过活化磷脂酶,引发细胞中钙离子(Ca^{2+})的释放,进而提高细胞内 Ca^{2+} 浓度,引发肌动蛋白收缩,从而增加药物经细胞旁路的转运。此外癸酸钠可改变肠上皮细胞紧密连接,打开细胞旁通道,这种效应很可能会导致细胞旁电阻的降低,进而增加小分子药物的通透性^[18]。

爱尔兰 Merion Pharmaceuticals 公司基于癸酸钠创建了 GIPETM 胃肠渗透增强技术平台,主要用于促进低分子肝素、培美曲塞、双膦酸盐和酰基^[19]的膜透过性。有研究^[20]显示,癸酸钠可增加离体大鼠结肠和空肠黏膜中胞外标记物的通量,在较高浓度下,消化道膜仅出现轻度扰动,安全性良好;癸酸钠还可调节猪空肠黏液的黏弹性,保留黏液的凝胶状结构,而不改变流变性。

梁红萍等^[21]研究发现,癸酸钠能增强丹参素和丹参中主要活性成分丹酚酸B的肠通透性和提高体内生物利用度。易军等^[22]考察了不同吸收促进剂促进单向灌肠流模型大鼠肠道中芍药苷吸收的效果,证明了癸酸钠可显著提高芍药苷的口服生物利用度。

3) 烷基糖苷类

烷基糖苷为非离子表面活性剂,具有高效低毒、可生物降解的特点。研究发现,烷基糖苷作为吸收促进剂,可通过加速生物膜流动和加强细胞膜内吞作用,加快对药物的摄取^[23]。另有研究发现,烷基糖苷类吸收促进剂也可短暂打开细胞之间的紧密连接,促使药物通过消化道膜。

烷基糖苷类吸收促进剂安全性良好,几乎无毒副作用。PETERSEN 等^[24]通过监测 Caco-2 细胞膜两侧细胞电阻的变化,验证了烷基糖苷类吸收促进剂对 Caco-2 细胞紧密连接的开启作用,还发现即使将离体空肠和结肠暴露在高浓度的烷基糖苷类吸收促进剂中,也不会破坏离体组织结构。因此,烷基糖苷类吸收促进剂可认为是一种有效且近乎无毒的渗透促进剂。

研究发现,烷基糖苷类吸收促进剂可促进普萘洛尔、甘露醇、替卢多诺酯等小分子化合物和胰岛素等大分子药物的吸收,且发现吸收能力与烷基糖苷类吸收促进剂浓度呈正相关^[25-28]。Neurelis 公司研发的地西泮鼻腔喷雾剂(商品名:VALTOCO®)已通过 FDA 批准,并已于 2020 年 1 月上市,该制剂处方中使用烷基糖苷作为吸收促进剂,证明烷基糖苷类吸收促进剂安全性良好,临床试验表明,烷基糖苷类吸收促进剂促透效果

较好,VALTOCO®中地西泮可有效透膜吸收。

4) 其他

常用的表面活性剂类吸收促进剂还包括十二烷基硫酸钠(SDS)、聚山梨酯、月桂酸酯、酰基肉碱和胆盐等,它们可通过瞬时开启细胞紧密连接或增加药物亲脂性来提高口服制剂的生物利用度。

SDS 可改善润湿度,也有可能改变上皮屏障完整性,可显著增加 BCS III 或 IV 类药物的胃肠道吸收透过量。卫世杰等^[29]对不同吸收促进剂的研究发现,SDS 可明显促进水飞蓟宾在消化道中的吸收。

肉碱中长链脂肪酸酯具有理想的增强口服药物透过胃肠道上皮细胞性能,且起效快。美国 Unigene 公司开发的口服甲状腺激素,处方中加入了月桂肉碱作为吸收促进剂,该制剂在增加骨量生长方面效果良好,在 II 期临床试验中比注射甲状腺激素更有效。Unigene 开发的口服制剂中另一种常用吸收促进剂胆盐,如牛磺胆酸钠,其不仅可改善药物溶解性,还可增加肠道通透性^[30]。胆盐通过降低黏液黏度和肽酶活性,导致磷脂酰基链断裂和混合胶束形成来增加药物的通透性,尽管胆盐会导致黏膜表面损伤,但在数小时内基本就能自我修复。

2.2.2 螯合剂

螯合剂可直接通过降低膜完整性,增加膜流动性,或通过改变肠道 pH,抑制上皮转运蛋白,干扰肠上皮细胞之间存在的 Ca^{2+} 及其维持细胞间隙结构特征的能力,随后打开紧密连接,来增加药物的渗透性。如依地酸二钠(EDTA)通过调节肠道内 Ca^{2+} 含量,进一步影响细胞间紧密连接,并降低上皮细胞电阻,从而促进药物穿过消化道细胞膜进入血液循环,因此,EDTA 也常作为 BCS III 类口服药物的吸收增强剂^[31],其促进吸收作用较明显,但屏障恢复相对缓慢。

Oramed 公司的 POD™ 技术中将 EDTA 作为吸收促进剂使用,该公司应用 POD™ 技术开发的胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物 ORMD-0901 在模型猪及模型犬中均表现出良好的耐受性且降血糖作用显著^[32]。

二乙烯三胺五乙酸(DTPA)为新型螯合剂,通过与壳聚糖纳米晶的整合,可显著提高胰岛素的跨膜吸收,将制剂的相对生物利用度提高至 20%^[33]。

2.2.3 壳聚糖及其衍生物

壳聚糖是目前使用较普遍的一种无毒、生物相容性良好的吸收促进剂,其可通过打开上皮细胞间紧密连接,并通过促进药物与细胞膜负电荷相互作用,或通过细胞旁路径改善亲水性药物的吸收^[34]。

ZHOU等^[35]研究发现,壳聚糖衍生物羧甲基壳聚糖和壳寡糖可提高金银花-连翘草本植物中主要活性成分连翘苷和绿原酸的口服生物利用度。廖正根等^[36]发现,含壳聚糖的复合吸收促进剂可显著促进葛根素在消化道的吸收。ZHOU等^[37]研究发现,壳聚糖能明显促进连翘苷的胃肠道吸收,提高连翘苷生物利用度。

2.2.4 多肽类

多肽类吸收促进剂生物相容性较好,其中应用较多的是穿膜肽,包括天然多肽、两亲性多肽及阳离子多肽。细胞穿透肽属短肽,能穿过生物膜进入细胞,也可以共价或非共价的方式携带不同类型的活性物质进入细胞,如小分子药物、多肽等。由于穿膜肽还富含碱性氨基酸残基,这使它能与带负电荷的细胞表面分子发生静电作用,因此可增加药物局部浓度,促进药物吸收。

多肽制剂和穿膜多肽结合是实现多肽口服递送的潜在方式,如与常规口服胰岛素制剂相比,穿膜肽与胰岛素构成的传递系统能促使胰岛素穿透细胞膜,促进胰岛素快速进入血液循环,大幅减少酶屏障和胃肠道渗透屏障对胰岛素的影响^[38]。HE等^[39]开发设计了胰岛素/穿膜肽复合物的口服胰岛素制剂,发现该肽复合物可通过保持胰岛素生物活性促进其在消化道的吸收。ZHANG等^[40]制备了口服胰岛素固体脂质纳米粒制剂,该制剂以细胞穿透肽为载体,可改善药物吸收,并能显著降低糖尿病模型大鼠体内的血糖浓度。

2.2.5 聚酰胺-胺型树枝状大分子(PAMAM)

PAMAM是一类对口服药物有显著促进吸收作用的大分子聚合物。第四代PAMAM(G4.0-PAMAM)被不同分子量的聚乙二醇(PEG1000,2000,5000)修饰,可形成一系列PAMAM-PEG聚合物,胺基的减少及外层PEG作为保护层进一步降低了细胞膜毒性,提升了生物安全性。

PAMAM-PEG2000作为一种潜在安全无毒的肠道吸收促进剂,可改善低渗透性、低溶解性化合物的吸收。体外细胞转运实验结果表明,0.05%的PAMAM-PEG2000、PAMAM-PEG1000、PAMAM-PEG5000可使吴茱萸碱的累积渗透量提高1.32倍、1.28倍、1.11倍;0.05%PAMAM-PEG2000、PAMAM-PEG1000、PAMAM-PEG5000可使甘草苷的累积渗透量提高1.45倍、1.38倍、1.26倍。在体大鼠肠袢实验表明,0.1%PAMAM-PEG2000对吴茱萸碱、甘草苷、酸枣仁皂苷A的药-时曲线下面积(AUC)值分别提高了1.31倍、1.53倍和1.07倍^[41]。

2.2.6 生物黏附材料

生物黏附材料主要为亲水性材料,常含有大量的可形成氢键的基团,可长时间黏附在人体组织的黏膜表层,增加药物局部浓度,扩大细胞两侧药物浓度差,促进药物透过消化道膜进入血液循环。

研究人员以卡波普、果胶、羧甲基纤维素钠共混物设计了艾塞那肽黏膜黏附制剂,该制剂不但增加了口服多肽药物的吸收,还能通过控制艾塞那肽的释放来延长药物半衰期。当该制剂递送的艾塞那肽半衰期为对照组的2倍时,相对生物利用度比对照组提高了80倍^[42]。

赖玲等^[43]研究发现,以卡波姆为吸收促进剂可提高三七总皂苷在小肠中的生物利用度。卫世杰等^[29]研究发现卡波姆可促进水飞蓟宾跨膜吸收。易军等^[22]研究发现羟丙基- β -环糊精可提高芍药苷的生物利用度。

巯基化聚合物是对亲水性高分子聚合物侧链进行巯基化修饰后的产物,在消化道中,巯基化聚合物的游离巯基可与黏膜黏液层糖蛋白中富含半胱氨酸的区域形成二硫键,并紧密结合在肠道黏膜,通过该粘附机制可延长药物在吸收部位的停留时间,提高局部药物浓度,进而促进药物吸收。ZHANG等^[44]通过将半胱氨酸嫁接到丙烯酸树脂的羧基上,制备了巯基化的丙烯酸树脂纳米粒,大鼠肠黏膜荧光显微照片显示,与未修饰的纳米粒相比,巯基化后的纳米粒黏附性更强,研究还发现该制剂可引起血糖浓度大幅度降低,且药效持续时间更长。

3 展望

口服给药是患者依从性最好的给药方式。在口服药物开发过程中,必须关注药物在胃肠道的吸收情况,因为只有活性成分经胃肠道吸收进入血液循环系统,并顺利到达作用靶点,才能保证药效。为提高口服药物的生物利用度,可改变药物理化性质,改善其溶解特性和透膜能力,或使用口服吸收促进剂,来短暂改变胃肠道环境或可逆性改变肠道结构以增强药物的膜透过性。在口服索马鲁肽成功上市后,国内外企业在多肽和蛋白质药物口服给药领域加大投入,已开发出多种可提高大分子药物口服吸收生物利用度的吸收促进剂,但大多距临床应用仍有较大差距。

吸收促进剂应用极广泛,尤其在中药制剂和生物大分子制剂中应用较多。中药口服方便,患者依从性较好,但口服后胃肠道吸收较差,限制了其临床药效的发挥。由于通透性是影响药物口服生物利用度的决定因素之一,因此处方中加入吸收促进剂^[45],增强中药有效

成分胃肠道细胞膜的通透性尤其重要。生物大分子药物亲水性强且难以透过消化道,故口服生物利用度普遍较低,影响药效发挥,因此,已上市的生物类制剂多数为注射剂品种,但注射给药时患者依从性较差。最大限度地保留药物活性并顺利递送至作用靶点,是实现该类制剂口服递送的关键。

尽管国内外学者对口服制剂中的吸收促进剂进行了大量研究,并推动了一些药物的上市,满足了患者的差异化临床需求,但吸收促进剂的实际应用仍存在不少问题^[41],如聚山梨醇酯和聚氧乙烯可能会引起细胞膜结构改变或造成膜成分溶解,SDS可能会造成肠壁的不可逆损伤,月桂酸钠可能会导致细胞凋亡,胆盐浓度过高时可能会引起局部刺激和细胞毒性等问题。因此,真正能运用于临床的含吸收促进剂的制剂较少。

除了毒性和刺激性,选择吸收促进剂时,还需结合产品的结构、分子量、吸收部位、药动学特征等,在借鉴已有的科学研究和应用经验基础上,充分理解产品与吸收促进剂的相互作用,并设计试验,验证吸收促进剂的实际效果,分析吸收促进剂的作用机制,更好地优化产品处方。

另外,当前缺乏评估吸收促进剂对制剂膜透过性影响的合理体外评价体系,离体试验多仅能单方面评估吸收促进剂对特定药物的促透效果,而口服制剂仅能通过动物实验或临床试验验证,不仅会消耗大量资源,还延长了药物开发周期,且很多吸收促进剂的作用机制尚不完全明确,缺少临床应用的科学依据,均限制了吸收促进剂的实际应用。如何以未满足的临床需求为出发点,科学选用吸收促进剂,合理设计处方,充分利用促吸收技术,开发出具有显著临床优势、安全性良好的口服药物,是药物研究人员面临的巨大挑战,也是接下来制药行业努力的方向。

参考文献

- [1] RANJAN A, JHA PK. Recent Advances in Dissolution Testing and Their Use to Improve *in Vitro* – *in Vivo* Correlations in Oral Drug Formulations [J]. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 2021;1011 – 1026.
- [2] UKAI H, IMANISHI A, KANEDA A, et al. Absorption – Enhancing Mechanisms of Capryol 90, a Novel Absorption Enhancer, for Improving the Intestinal Absorption of Poorly Absorbed Drugs: Contributions to Transor Para – Cellular Pathways [J]. *Pharmaceutical Research*, 2020, 37(12):248.
- [3] GUO XH, DING F, LIAN XJ, et al. The efficiency and mechanism of a new absorption enhancer, malic acid, for enhancing the oral bioavailability of docetaxel [J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2021, 26(5):592 – 598.
- [4] MAHER S, BRAYDEN DJ, CASETTARI L, et al. Application of Permeation Enhancers in Oral Delivery of Macromolecules: An Update [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(1):41.
- [5] ENSIGN LM, CONE R, HANES J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: The gastrointestinal mucus barriers [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64(6):557 – 570.
- [6] JOHANSSON EV, SJÖVALL H, HANSSON GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2013, 10(6):52 – 61.
- [7] MURGIA X, LORETZ B, HARTWIG O, et al. The role of mucus on drug transport and its potential to affect therapeutic outcomes [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, 124:82 – 97.
- [8] SALAMA NN, EDDINGTON ND, FASANO A. Tight junction modulation and its relationship to drug delivery [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2006, 58(1):15 – 28.
- [9] MAGHSOUDI M, NOKHODCHI A, AZAR HP. The effect of some acrylic polymers on dissolution of celecoxib solid dispersion formulations [J]. *Pharmaceutical Development and Technology*, 2021, 26(7):788 – 796.
- [10] 张文竹,孙韬华,石杰. 首个口服胰高血糖素样肽-1受体激动剂索马鲁肽 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(22):2552 – 2556.
- [11] UKAI H, KAWAGOE A, SATO E, et al. Propylene Glycol Caprylate as a Novel Potential Absorption Enhancer for Improving the Intestinal Absorption of Insulin: Efficacy, Safety, and Absorption – Enhancing Mechanisms [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 109(4):1483 – 1492.
- [12] TWAROG C, LIU K, O' BRIEN PJ, et al. A head – to – head Caco – 2 assay comparison of the mechanisms of action of the intestinal permeation enhancers: SNAC and sodium caprate (C₁₀) [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2020, 152:95 – 107.
- [13] FATTAH S, ISMAIEL M, MURPHY B, et al. Salcaprozate sodium (SNAC) enhances permeability of octreotide across isolated rat and human intestinal epithelial mucosae in Ussing chambers [J]. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 154:105509.
- [14] ZHU QG, CHEN ZJ, PAUL PK, et al. Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(8):2416 – 2448.
- [15] LEWIS AL, MCENTEE N, HOLLAND J, et al. Development and approval of rybelsus (oral semaglutide): ushering in a new era in peptide delivery [J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2022, 12(1):1 – 6.
- [16] BRAYDEN DJ, MAHER S. Transient Permeation Enhancer® (TPE®) technology for oral delivery of octreotide: a technological evaluation [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2021, 18(10):1501 – 1512.
- [17] SAMSON SL, NACHTIGALL LB, FLESERIU M, et al. Maintenance of acromegaly control in patients switching from inject-

- able somatostatin receptor ligands to oral octreotide[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(10):e3785 – e3797.
- [18] TWAROG C, FATTAH S, HEADE J, et al. Intestinal Permeation Enhancers for Oral Delivery of Macromolecules: A Comparison between Salcaprozate Sodium (SNAC) and Sodium Caprate (C₁₀) [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2):78.
- [19] WALSH EG, ADAMCZYK BE, CHALASANI KB, et al. Oral delivery of macromolecules: rationale underpinning Gastrointestinal Permeation Enhancement Technology (GIPET1) [J]. *Therapeutic Delivery*, 2011, 2(12):595 – 610.
- [20] 杜函泽, 吕晓艳, 杜红伟, 等. 促吸收剂癸酸钠对黄连素在大鼠肠道吸收的促进作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2011, 27(1):35 – 40.
- [21] 梁红萍, 邢丹丹, 梁诗婷, 等. 不同浓度癸酸钠对总丹酚酸大鼠肠吸收的影响[J]. *中国药学杂志*, 2016, 51(8):650 – 654.
- [22] 易 军, 吴秋平, 张凤玲, 等. 吸收促进剂对芍药苷大鼠肠道吸收的促进作用研究[J]. *药物评价研究*, 2014, 37(2):141 – 144.
- [23] 李先福, 张志伟, 洪晓轩, 等. 烷基糖苷类吸收促进剂在药物递送系统中的应用与展望[J]. *药学报*, 2021, 56(6):1591 – 1598.
- [24] PETERSEN SB, NOLAN G, MAHER S, et al. Evaluation of alkylmalto sides as intestinal permeation enhancers: comparison between rat intestinal mucosal sheets and Caco – 2 monolayers[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47:701 – 712.
- [25] GRADAUER K, HIDA M, WATARI A, et al. Dodecylmaltoside modulates bicellular tight junction contacts to promote enhanced permeability[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2017, 14(12):4734 – 4740.
- [26] TAN HSIH – YIN, TRIER S, RAHBK UL, et al. A multi – chamber microfluidic intestinal barrier model using Caco – 2 cells for drug transport studies [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5):e0197101.
- [27] DESHMUKH DD, NAGILLA R, RAVIS WR, et al. Effect of dodecyl maltoside (DDM) on uptake of BCS III compounds, tiludronate and cromolyn, in Caco – 2 cells and rat intestine model[J]. *Drug Delivery*, 2010, 17(3):145 – 151.
- [28] MAGGIO ET, PILLION DJ. High efficiency intranasal drug delivery using intravail® alkylsaccharide absorption enhancers[J]. *Drug Delivery and Translational Research*, 2013, 3(1):16 – 25.
- [29] 卫世杰, 霍务贞, 王立宝. 吸收促进剂对水飞蓟宾及其磷脂复合物肠吸收的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(13):43 – 46.
- [30] PORTER CJH, TREVASKIS NL, CHARMAN WN. Lipids and lipid – based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2007, 6(3):231 – 248.
- [31] 葛 阳, 赛文博, 田 滋, 等. 口服 GLP – 1 受体激动剂的研究进展[J]. *药物生物技术*, 2018, 25(6):533 – 536.
- [32] ELDOR R, KIDRON M, GREENBERG – SHUSHLAV Y, et al. Novel glucagon like peptide – 1 analog delivered orally reduces postprandial glucose excursions in porcine and canine models[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010, 4(6):1516 – 1523.
- [33] 张艺卓, 张俊伟, 尹东东, 等. 口服胰岛素制剂的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2015, 24(22):2560 – 2566.
- [34] HUO M, FU Y, LIU YH, et al. N – mercapto acetyl – N' – octyl – O, N'' – gly – col chitosan as an efficiency oral delivery system of paclitaxel[J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 181:477 – 488.
- [35] ZHOU W, WANG H, ZHU X, et al. Improvement of intestinal absorption of forsythoside A and chlorogenic acid by different carboxymethyl chitosan and chito – oligosaccharide, application to Flos Lonicerae – Fructus Forsythiae herb couple preparations[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63348.
- [36] 廖正根, 赖 珺, 梁新丽, 等. 复合吸收促进剂对葛根素肠吸收及毒性的影响[J]. *中草药*, 2009, 40(7):1099 – 1103.
- [37] ZHOU W, ZHU XX, YIN AL, et al. Effect of various absorption enhancers based on tight junctions on the intestinal absorption of forsythoside A in Shuang – Huang – Lian, application to its antiviral activity[J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(37):9 – 17.
- [38] KAMEI N, YAMANAKA J, ODA Y, et al. Evaluation of Cell – Penetrating Peptides as Versatile, Effective Absorption Enhancers: Relation to Molecular Weight and Inherent Epithelial Drug Permeability[J]. *Pharmaceutical Research*, 2020, 37(10):182.
- [39] HE HN, YE JX, SHENG JY, et al. Overcoming oral insulin delivery barriers: application of cell penetrating peptide and silica based nanoporous composites [J]. *Front Chem Sci Eng*, 2013, 7(1):9 – 19.
- [40] ZHANG ZH, ZHANG YL, ZHOU JP, et al. Solid lipid nanoparticles modified with stearic acid – octaarginine for oral administration of insulin[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7(6):3333 – 3339.
- [41] 高尧春. 聚乙二醇修饰聚酰胺胺聚合物对中药有效成分的促吸收作用及安全性研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [42] GUPTA V, HWANG BH, DOSHI N, et al. Delivery of exenatide and insulin using mucoadhesive intestinal devices [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(6):1993 – 2007.
- [43] 赖 玲, 刘华钢, 秦艳娥, 等. 吸收促进剂对三七总皂苷小肠吸收的影响[J]. *中国新药杂志*, 2011, 20(10):909 – 913.
- [44] ZHANG Y, WU XR, MENG LK, et al. Thiolated Eudragit nanoparticles for oral insulin delivery: preparation, characterization and in vivo evaluation [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2012, 436(1 – 2):341 – 350.
- [45] 李 毅, 周洪彬, 赖 可, 等. 吸收促进剂用于提高中药制剂口服生物利用度的研究进展(英文)[J]. *中国抗生素杂志*, 2016, 41(7):501 – 509.

(收稿日期: 2022 – 01 – 07; 修回日期: 2022 – 05 – 22)