

• 综 述 •

环糊精包合药物胃肠道转运过程及机制研究进展

徐晓琰^{1,2,3}, 恽 菲^{1,2,3}, 狄留庆^{1,2,3*}, 赵晓莉^{1,2,3}, 毕肖林^{1,2,3}, 单进军¹, 康 安¹

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046

2. 南京市中药微丸产业化工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

3. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210046

摘 要: 环糊精包合可提高难溶性药物溶解度, 增加挥发性或不稳定性成分的稳定性, 提高药物的生物利用度。在文献研究的基础上, 综合分析环糊精包合对药物吸收及生物利用度的影响, 探讨包合物胃肠道给药后环糊精对包合的客分子药物吸收的影响机制, 为进一步阐明包合物中药物在胃肠吸收过程中释放与跨膜转运规律奠定基础。

关键词: 环糊精; 生物利用度; 吸收; 包合物; 胃肠道转运

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)10-2062-04

Research progress in gastrointestinal transportation of cyclodextrin inclusion complex and its mechanism

XU Xiao-yan^{1,2,3}, YUN Fei^{1,2,3}, DI Liu-qing^{1,2,3}, ZHAO Xiao-li^{1,2,3}, BI Xiao-lin^{1,2,3}, SHAN Jin-jun¹, KANG An¹

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Nanjing Engineering Research Center for Industrialization of Chinese Medicine Pellets, Nanjing 210046, China

3. Jiangsu Provincial TCM High Efficient Drug Delivery System Engineering Technology Research Center, Nanjing 210046, China

Key words: cyclodextrin (CD); bioavailability; absorption; inclusion complex; gastrointestinal transportation

环糊精是至少有6个D-吡喃葡萄糖单元环状排列而成的一组低聚糖化合物。由于其具有环状中空圆筒型结构, 因此能与多种化合物(客体分子)形成包合物, 在一定条件下, 客体分子又从环糊精分子腔内释放出来而被人体吸收^[1]。文献研究表明, 环糊精包合可增加药物的溶解度、稳定性, 提高药物的生物利用度^[2-3]; 但也有文献报道环糊精包合后并不一定能提高药物生物利用度, 有的药物经环糊精包合后其生物利用度反而降低^[4]。环糊精包合药物经胃肠道给药后, 药物是以包合物形式跨膜转运还是自包合物中释放后再被吸收? 药物转运过程中环糊精对药物吸收的影响及其机制如何? 这些问题需要进一步研究。本文基于上述问题对环糊精包合

药物胃肠道转运过程及机制研究进展进行系统的综述, 为更好地应用环糊精包合技术提供参考。

1 环糊精包合对药物生物利用度的影响

环糊精包合后可提高药物生物利用度, 将难溶性药物制成包合物后可提高其在水中的溶解度, 进一步提高药物的生物利用度, 增强药效, 减少给药剂量。

蒋晔等^[5]采用冷冻干燥法制备了9-硝基喜树碱羟丙基-β-环糊精(HP-β-CD)包合物, 增加了药物的溶解度和体外溶出速率, 提高了药物体内生物利用度和内酯型有效结构的比例, 体外细胞毒活性实验显示, 包合物能提高药物对肿瘤细胞生长的抑制作用, 提示包合物可能具有更好的药效。廖昌军

收稿日期: 2012-06-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81073071); 江苏省“青蓝工程”科技创新团队支持计划[苏教师(2008)30号]; 江苏省优势学科建设工程资助项目(yxk-2010)

作者简介: 徐晓琰(1987—), 女, 南京中医药大学2010级药剂学硕士研究生。

***通讯作者** 狄留庆 Tel: (025)85811071 E-mail: diliuqing928@163.com

等^[6]研究葛根素- β -环糊精包合物与葛根素原料药 *ig* 后小鼠体内的生物利用度的变化, 葛根素在小鼠体内药动学过程符合二室模型, 葛根素原料药的 AUC、 $C_{\max}$ 和 $t_{\max}$ 分别为 1 657.28 mg/(L·min)、26.34 mg/L 和 30 min, 而葛根素 β -环糊精包合物的分别为 3 504.30 mg/(L·min)、77.34 mg/L 和 30 min, 两者 AUC 之间有显著性差异, 葛根素进行 β -环糊精包合后可以提高葛根素的口服生物利用度。大鼠 *ig* 水飞蓟素 HP- β -CD 包合物 (受试样品) 和水飞蓟素胶囊剂 (参比样品) 后, 测定大鼠血浆中水飞蓟素的浓度, 大鼠血浆药物浓度-时间曲线符合二室模型, 与参比样品相比, 受试样品的生物利用度较高^[7]。HP- β -CD 包合柚皮素后能增加柚皮素的溶解度和柚皮素在 Caco-2 细胞的转运, 以及柚皮素在大鼠体内的生物利用度^[8]。环糊精包合胆酸可提高其羊鼻黏膜渗透性, 胆酸-HP- β -CD 包合物的渗透系数和稳态流量分别为胆酸的 1.46、144 倍^[9]。另外, 环糊精包合毛果芸香碱、熊去氧胆酸后, 同样可提高其生物利用度^[10-11]。

通常环糊精包合可提高难溶性药物的溶解度, 增加药物的体内吸收, 提高其生物利用度。但也有文献报道, 某些药物的生物利用度并没有因环糊精包合而明显改善, 加入竞争剂 (与环糊精结合常数较高的物质) 后就能明显提高药物生物利用度。Tokurmura 等^[12]比较了桂利嗪单体药物、环糊精包合桂利嗪及环糊精包合物中加入 DL-苯丙氨酸后桂利嗪的生物利用度, 发现加入 DL-苯丙氨酸后桂利嗪生物利用度明显高于桂利嗪单体药物及环糊精包合物, 其原因可能是由于环糊精与药物形成紧密结合, 导致药物不易从环糊精分子腔中释放出来, 加入 DL-苯丙氨酸后可改善这种紧密结合, 从而提高包合后桂利嗪的生物利用度。

不同结构的药物被环糊精包合后, 由于药物与环糊精分子之间结合作用不同, 药物自分子腔中释放存在差异。有些药物与环糊精分子之间结合力强, 药物不易从环糊精分子腔中释放, 其生物利用度反而会降低。加入一些竞争剂则可改善此类药物由于环糊精的结合作用而降低的生物利用度。

2 环糊精包合对药物体内吸收及胃肠道转运的影响机制

2.1 增加难溶性药物的溶解度和溶出度

难溶性药物经环糊精包合后可明显增加药物的水溶性, 提高药物的溶出度, 从而促进药物的胃肠道吸收。江再茂等^[13]比较氢氯噻嗪 β -环糊精包合前

后在人工胃液中的溶解度与溶出度, 测得其在人工胃液中的药物溶解度分别为: 原料药 0.062 8 g、物理混合物 0.095 0 g、 β -环糊精包合物 0.195 7 g; 其溶出 50% 药物的时间 t_{50} 分别为: 原料药 15 min、物理混合物 12 min、 β -环糊精包合物 7.5 min。由此可得出结论 β -环糊精包合后能增加氢氯噻嗪的溶解度和溶出度。宋洪涛等^[14]考察 HP- β -CD 对大蒜油溶解度及稳定性的影响, 结果显示 HP- β -CD 可显著增加大蒜油中大蒜素在水中的溶解度, 并且随着 HP- β -CD 质量浓度的增加, 大蒜素的溶解度呈线性增加; pH 值为 5.0 时, 大蒜油 HP- β -CD 包合物水溶液具有较高的稳定性。黄芪甲苷是黄芪的有效成分, 难溶于水, HP- β -CD 包合黄芪甲苷可改善其在水中的溶解度, 且黄芪甲苷-HP- β -CD 溶液较为稳定^[15]。采用紫外分光光度法测定维生素 E- β -环糊精包合物的量及溶出度, 结果显示, 包合物能显著提高维生素 E 的体外溶出度, 溶出过程符合 Weibull 分布模型, 溶出参数 r 、 m 、 β 、 T_d 有统计学差异, 说明 β -环糊精能增加难溶性药物维生素 E 在水中的溶解性, 有望提高其生物利用度^[16]。淫羊藿苷经 β -环糊精包合后溶解度、稳定性、溶出度均大于单体药物^[17]。

2.2 促进亲脂性药物透过不流动水层

亲脂性药物跨膜吸收时以被动转运为主, 在胃肠道细胞膜外面亲水性的黏膜黏液层和不流动水层是亲脂性药物吸收的一道屏障, 环糊精包合后可以增加亲脂性药物在黏膜黏液层和不流动水层的透过量, 增加药物在细胞膜外的溶解度, 使药物更好地接触细胞膜从而增加吸收^[18-19]。

Loftsson 等^[20]以亲水性半透玻璃纸 (相对分子质量为 $1.2 \times 10^4 \sim 1.4 \times 10^4$) 模拟细胞膜外不流动水层, 亲脂性的十二醇棉胶膜来模拟细胞膜, 研究氢化可的松-HP- β -CD 饱和溶液在不流动水层和细胞膜的渗透性, 发现药物能快速通过半透玻璃纸 ($P_{Aq} = 4.19 \times 10^{-6}$ cm/s), 但通过十二醇棉胶膜的速度小于半透玻璃纸。因此, 通过玻璃纸/十二醇膜的限速原因是脂质膜。

传统的口服吸收促进剂如脂肪酸类、脂肪胺类、脂肪醇类等通常是促进药物进入细胞膜和打开生物膜的阻隔性能, 并不能促进药物透过不流动水层。但是, 环糊精能促进药物透过不流动水层而促进药物的胃肠道吸收。

2.3 抑制 P-糖蛋白和多药耐药蛋白 2 的作用

在分子生物学领域, 环糊精及其衍生物常常作

为胆固醇消除因子, 可以通过降低细胞膜上胆固醇的量、影响细胞膜的物理结构或改变细胞膜脂筏的流动性来抑制 P-糖蛋白 (P-gp) 的活性^[21-23]。Yunomae 等^[24]比较了几种环糊精抑制 P-gp 和多药耐药蛋白 2 (MRP2) 的作用发现, 2, 6-二-O-甲基- β -环糊精 (DM- β -CD) 能显著作用于 Caco-2 细胞顶端的转运缓冲区, 降低细胞质膜微囊胆固醇量, 释放 P-gp 和 MRP2, 从而抑制其作用。

以 P-gp 为底物, 盐酸小檗碱为模型药物, 使用大鼠在体单向肠灌流装置, 分别测定灌流液中盐酸小檗碱和酚红的浓度变化, 研究 HP- β -CD 对盐酸小檗碱肠道吸收的影响, 以此评价环糊精包合作用对 P-gp 药泵的影响。结果显示 HP- β -CD 对盐酸小檗碱的包合作用促进了大鼠肠道对盐酸小檗碱吸收^[25]。在 210~215 mmol/L 浓度内, DM- β -CD 可浓度依赖性地增加罗丹明 123 和他克莫司在单层 Caco-2 细胞中的吸收, 表明 DM- β -CD 增加他克莫司生物利用度的机制除增溶作用外, 还与抑制小肠上皮细胞 P-gp 作用有关^[26]。

2.4 作用于细胞间紧密连接蛋白

环糊精可以降低细胞质膜胆固醇的量, 影响细胞紧密连接处的紧密连接蛋白 claudin 4 和 5, 从而打开细胞间紧密连接, 促进水溶性药物吸收, 此作用较前面作用不是很明显^[27]。有文献报道甲基- β -环糊精复合胰岛素后可增加胰岛素在 Caco-2 细胞的转运, 这可能与甲基- β -环糊精能作用于细胞紧密连接蛋白, 打开细胞旁路有关^[28]。

2.5 以环糊精包合物超分子形式跨膜转运

有研究认为环糊精包合物整体分子可跨膜转运, 而目前文献研究均认为环糊精包合药物超分子并不能跨过生物膜 (包括胃肠道细胞膜和皮肤), 或者微量跨膜完全可以忽略不计^[29-33]。

Loftsson 等^[34]研究还发现, 在环糊精-药物包合物的水溶液中, 药物处于包合物、非包合络合物共存的平衡状态中, 药物在包合物中的这种特殊的存在状态可能是其肠吸收明显提高的原因。

3 结语

目前研究认为环糊精增加药物的溶解度、促进药物的溶出、使药物易透过不流动水层为其促进吸收的主要原因, 而其作为 P-gp 和 MRP2 的抑制剂、打开细胞旁路等都并不是环糊精促吸收的主要机制, 因环糊精主要作用于药剂学分类的第 II 类药物 (低溶解性、高渗透性), 而此类药物主要以被动转

运的方式被吸收, 环糊精能解决药物溶解性的问题, 从而能很好地促进药物的吸收^[35-36]。

β -环糊精以及环糊精的几种常见衍生物 (DM- β -CD、HP- β -CD 等) 成为各国学者应用研究的热点, 但诸多问题尚未研究清楚。大多数学者都认为环糊精包合后的包合物分子基本上不能透过细胞膜而被摄取, 包合物中药物必须释放后方可被吸收, 但由于环糊精自身能作用于紧密连接蛋白, 打开细胞旁路, 而作为水溶性分子, 包合物分子应该能通过细胞旁路而被吸收, 与大多数学者的认识不符, 需进一步考证。某些药物分子可能与环糊精分子相互作用较强而难以被释放, 从而降低了药物生物利用度, 所以不同结构类型的药物与环糊精分子间的结合强弱及其对药物释放、吸收的影响尚待研究阐明。环糊精能作用于细胞膜上的 P-gp 和 MRP2, 主要是降低胆固醇的量, 使 P-gp 和 MRP2 从细胞膜上释放, 此作用破坏了细胞膜的结构, 所以是否能把环糊精当成 P-gp 和 MRP2 抑制剂使用, 剂量上仍需斟酌^[37]。文献报道环糊精通过选择性的摄取盘状细胞和钝锯齿状红细胞, 细胞膜上的胆固醇、蛋白质等改变细胞形状, 产生溶血作用, 说明环糊精具有一定的细胞毒性^[38], 所以环糊精的用量问题还有待进一步研究。

鉴于环糊精特殊性质和优良的生物特性, 有关环糊精的修饰、包结、配位、聚合及其应用研究方兴未艾, 尤其是环糊精作为酶模型以及作为自组装与分子识别的主体将有良好的发展前景^[39-40]。

参考文献

- [1] 吴霖, 俞英. 环糊精超分子包结物的制备与应用前景 [J]. 江苏化工, 2003, 31(2): 32-35.
- [2] 荣立新, 孙晖, 王克君, 等. 环糊精在药剂学上的应用 [J]. 中国药学杂志, 2000, 35(10): 709-710.
- [3] 张卫敏, 任晓文, 徐为人, 等. 分子模拟技术在释药技术中的应用 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(2): 86-89.
- [4] Westerberg G, Wiklund L. Beta-cyclodextrin reduces bioavailability of orally administered [H-3] benzo [a] pyrene in the rat [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(1): 114-119.
- [5] 蒋晔, 沙先谊, 张伟, 等. 9-硝基喜树碱羟丙基- β -环糊精冻干粉针剂的研究 [A]. 2010 年中国药学会暨第十届中国药师周, 2010 年中国药学会暨第十届中国药师周论文集 [C]. 北京: 中国药学会, 2010.
- [6] 廖昌军, 曹丽萍, 高秀蓉, 等. 葛根素 β -环糊精包合物小鼠血浆中生物利用度研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2009, 31(2): 64-66.
- [7] 肖莉, 翟所迪, 赵荣生. 水飞蓟素羟丙基- β -环糊精包合物在大鼠体内的生物利用度 [J]. 中国医院药学杂志, 2006, 26(2): 140-142.
- [8] Shulman M, Cohen M, Soto-Gutierrez A, et al. Enhance-

- ment of naringenin bioavailability by complexation with hydroxypropyl- β -cyclodextrin [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18033.
- [9] 苏柘瑾, 杨明, 吴品江, 等. 胆酸-羟丙基- β -环糊精包合物的物相鉴别及体外鼻黏膜渗透评价 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 878-882.
- [10] Freedman K A, Klein J W, Crosson C E. Beta-cyclodextrins enhance bioavailability of pilocarpine [J]. *Curr Eye Res*, 1993, 12(7): 641-647.
- [11] Panini R, Vandelli M A, Forni F, et al. Improvement of ursodeoxycholic acid bioavailability by 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complexation in healthy volunteers [J]. *Pharmacol Res*, 1995, 31(3/4): 205-209.
- [12] Tokumura T, Nanba M, Tsushima Y, et al. Enhancement of bioavailability of cinnarizine from its beta-cyclodextrin complex on oral administration with DL-phenylalanine as a competing agent [J]. *J Pharm Sci*, 1986, 75(4): 391-394.
- [13] 江再茂, 刘受猛. β -环糊精包合物增加氢氯噻嗪溶解度和溶出度的实验 [J]. 中华临床医药杂志, 2003, 64: 113-114.
- [14] 宋洪涛, 郭涛, 张跃新, 等. 2-羟丙基- β -环糊精对大蒜油溶解度及稳定性的影响 [J]. 中草药, 2006, 37(2): 199-202.
- [15] 王亚静, 高文远. 相溶解度法研究羟丙基- β -环糊精对黄芪甲苷的增溶效果 [J]. 中草药, 2007, 38(5): 710-711.
- [16] 金燕, 吉翔, 刘永琼, 等. 维生素E- β -环糊精包合物溶出度研究及 Weibull 模型分析 [J]. 数理医药学杂志, 2010, 23(3): 344-347.
- [17] 张叶, 崔元璐, 田俊生, 等. 淫羊藿苷/ β -环糊精包合物的表征及体外溶出研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(3): 428-431.
- [18] Loftsson T, Brewster M E. Pharmaceutical applications of cyclodextrins: effects on drug permeation through biological membranes [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(9): 1119-1135.
- [19] Brewster M E, Noppe M, Peeters J, et al. Effect of the unstirred water layer on permeability enhancement by hydrophilic cyclodextrins [J]. *Int J Pharm*, 2007, 342(1/2): 250-253.
- [20] Loftsson T, Konráðsdóttir F, Másson M. Influence of aqueous diffusion layer on passive drug diffusion from aqueous cyclodextrin solutions through biological membranes [J]. *Pharmazie*, 2006, 61(2): 83-89.
- [21] Arima H, Yunomae K, Morikawa T, et al. Contribution of cholesterol and phospholipids to inhibitory effect of dimethyl-beta-cyclodextrin on efflux function of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 2 in vinblastine-resistant Caco-2 cell monolayers [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(4): 625-634.
- [22] Modok S, Heyward C, Callaghan R. P-glycoprotein retains function when reconstituted into a sphingolipid and cholesterol-rich environment [J]. *J Lipid Res*, 2004, 45(10): 1910-1918.
- [23] Fenyvesi F, Fenyvesi E, Szenté L, et al. P-glycoprotein inhibition by membrane cholesterol modulation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2008, 34(4/5): 236-242.
- [24] Yunomae K, Arima H, Hirayama F, et al. Involvement of cholesterol in the inhibitory effect of dimethyl- β -cyclodextrin on P-glycoprotein and MRP2 function in Caco-2 cells [J]. *FEBS Lett*, 2003, 536(1/3): 225-231.
- [25] 张艳斌, 崔元璐. 环糊精包合作用对在体大鼠肠道 P-糖蛋白药泵的影响 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(10): 1318-1323.
- [26] Arima H, Yunomae K, Hirayama F, et al. Contribution of P-glycoprotein to the enhancing effects of dimethyl-beta-cyclodextrin on oral bioavailability of tacrolimus [J]. *J Pharmacol Experl Therap*, 2001, 297(2): 547-555.
- [27] Doi N, Tomita M, Hayashi M. Absorption enhancement effect of acylcarnitines through changes in tight junction protein in Caco-2 cell monolayers [J]. *Drug Metab Pharm*, 2011, 26(2): 162-170.
- [28] Sajeesh S, Bouchemal K, Marsaud V, et al. Cyclodextrin complexed insulin encapsulated hydrogel microparticles: An oral delivery system for insulin [J]. *J Controlled Release*, 2010, 147(3): 377-384.
- [29] Loftsson T, Masson M. Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice [J]. *Int J Pharm*, 2001, 225(1/2): 15-30.
- [30] Matsuda H, Arima H. Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, 36(1): 81-99.
- [31] Tanaka M, Iwata Y, Kouzuki Y, et al. Effect of 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin on percutaneous absorption of methyl paraben [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1995, 47(11): 897-900.
- [32] Uekama K, Arimori K, Sakai A, et al. Improvement of percutaneous absorption of prednisolone by β - and γ -cyclodextrin complexations [J]. *Chem Pharm Bull*, 1987, 35(7): 2910-2913.
- [33] Uekama K, Hirayama F, Irie T. Cyclodextrin drug carrier systems [J]. *Chem Rev*, 1998, 98(5): 2045-2076.
- [34] Loftsson T, Duchene D. Cyclodextrins and their pharmaceutical applications [J]. *Int J Pharm*, 2007, 329(1/2): 1-11.
- [35] Loftsson T, Hreinsdóttir D, Masson M. Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs [J]. *Int J Pharm*, 2005, 302(1/2): 18-28.
- [36] Loftsson T, Vogensen S B, Brewster M E, et al. Effects of cyclodextrins on drug delivery through biological membranes [J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(10): 2532-2546.
- [37] Kissá T, Fenyvesi F, Bácskaya I, et al. Evaluation of the cytotoxicity of β -cyclodextrin derivatives: Evidence for the role of cholesterol extraction [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2010, 40(4): 376-380.
- [38] Motoyama K, Arima H, Toyodome H, et al. Effect of 2, 6-di-O-methyl- β -cyclodextrin on hemolysis and morphological change in rabbit's red blood cells [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 29(2): 111-119.
- [39] 杨郁, 张国梅, 双少敏, 等. 环糊精包合作用及其分子识别功能的研究进展 [J]. 光谱实验室, 2003, 20(2): 169-180.
- [40] 周冬香, 孙涛, 邓维. 环糊精相关的超分子自组装最新进展 [J]. 有机化学, 2012, 32: 239-253.