



Research progress on dissolution behavior of drugs based on the drug–excipient interaction

Kunwang SONG, Yewei DING, Chen SHEN, Haomin WU, Yuanhui JI*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 211100, China

Abstract: Pharmaceutical excipients, also known as "inactive ingredients", are other components in pharmaceutical preparations besides active ingredients. Pharmaceutical excipients are an indispensable and important component in pharmaceutical preparations, and they can significantly affect the release performance of pharmaceutical preparations by forming drug excipient interactions, which is crucial for the effectiveness and safety of pharmaceutical preparations. The development of high-end preparations also puts higher requirements on excipients. Therefore, it is necessary to analyze the mechanism by which excipients in high-end formulations affect the quality of drug formulations. Although the addition of excipients can enhance the release and bioavailability of active ingredients in drugs, improve and maintain drug stability, achieve controllable targeted release of drugs, and act as masking and sweeteners to improve drug bioavailability and patient adherence, more and more studies have shown that excipients can produce physiological activity and affect drug pharmacokinetics, causing adverse reactions such as allergies or intolerance. Large amounts of ingested excipients may also inhibit drug release by interacting with drugs. This review briefly describes the impact mechanisms of commonly used excipients on drug release from the perspective of drug excipient interactions, such as polymers and mesoporous silica. At the same time, it summarizes the research progress of excipient controlled drug release mechanisms based on mathematical models, molecular simulations, and machine learning methods based on drug excipient interactions, and proposes the development direction of future pharmaceutical excipient database establishment for high-throughput screening of suitable pharmaceutical excipients. Determine the optimal drug loading and excipient addition, and provide data support and theoretical guidance for selecting appropriate production processes.

Key learning points:

- (1) The application of inductive drug release mechanisms and related mathematical models are summarized.
- (2) The role of molecular simulation in explaining the impact of drug excipient interactions on the release process is summarized.
- (3) The application of machine learning in predicting interactions and releases are introduced, and the prospects and challenges for future machine learning coupling with other technologies are provided.

Keywords: drug–excipient interaction; drug release rate; mechanism model; molecular simulation; machine learning

收稿: 2024-01-11, 修回: 2024-04-12, 网络发表: 2024-05-08; Received: 2024-01-11, Revised: 2024-04-12, Published online: 2024-05-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 21978047)

作者信息: 宋坤旺, 硕士研究生, 研究方向为化工热力学, E-mail: 15150658295 @163.com; 通信联系人, 吉远辉, 教授, 博士生导师, 研究方向为化工热力学, E-mail: yuanhui.ji@seu.edu.cn

引用格式: 宋坤旺, 丁叶薇, 沈忱, 等. 基于药物–辅料相互作用的药物释放机制研究进展. 过程工程学报, 2024, 24(10): 1127–1136.
Song K W, Ding Y W, Shen C, et al. Research progress on dissolution behavior of drugs based on the drug–excipient interaction (in Chinese). Chin. J. Process Eng., 2024, 24(10): 1127–1136, DOI: 10.12034/j.issn.1009-606X.224021.

基于药物-辅料相互作用的药物释放机制研究进展

宋坤旺, 丁叶薇, 沈 忱, 吴昊旻, 吉远辉*

东南大学化学化工学院, 江苏 南京 211100

摘 要: 药用辅料称为“非活性成分”, 是药物制剂中除药物活性成分以外的其他组分, 药用辅料是药物制剂中不可或缺的重要组成部分, 其会通过形成药物-辅料相互作用等方式显著影响药物制剂的释放性能, 对于药物制剂的有效性和安全性影响至关重要, 高端制剂的发展也对辅料提出更高要求, 因此需要剖析高端制剂中辅料对药物制剂质量影响的机制。辅料的加入可以增强药物活性成分的释放度和生物利用度、提高并维持药物的稳定性、实现药物的可控靶向释放以及充当掩味剂和甜味剂, 提高药物的生物利用度和患者的服药依从性, 但愈来愈多的研究表明辅料会产生生理活性而影响药物药代动力学, 引起过敏或不耐受等不良反应, 大量摄入辅料也可能通过与药物形成相互作用从而抑制药物释放。本工作从药物-辅料相互作用角度, 简述了常用的辅料对药物释放的影响机制, 如聚合物、介孔二氧化硅, 同时归纳了基于药物-辅料相互作用的数学模型、分子模拟及机器学习等手段深入揭示辅料调控药物释放机制的研究进展, 并提出未来药用辅料数据库建立的发展方向, 为高通量筛选合适的药用辅料、确定最佳载药量和辅料添加量以及选择合适生产工艺提供数据支撑和理论指导。

要 点:

- (1) 归纳药物释放机制和相关数学模型的运用。
- (2) 总结分子模拟在解释药物-辅料相互作用对释放过程影响的作用。
- (3) 介绍机器学习在预测相互作用和释放中的运用, 并对未来机器学习耦合其他技术的前景和挑战进行展望。

关键词: 药物-辅料相互作用; 药物释放速率; 机制模型; 分子模拟; 机器学习

中图分类号: TQ460.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-606X(2024)10-1127-10

1 前 言

药物的配方设计和生产是药物活性成分(Active Pharmaceutical Ingredient, API)、辅料和生产工艺三要素有机结合与相互作用的过程。其中, 药用辅料也被定义为“非活性成分”(Inactive Ingredients), 是药物制剂中除API外的其他组分, 例如平均每份片剂或胶囊中含有8.8种辅料, 甚至占药物制剂总质量的 $71\% \pm 26\%$ ^[1]。辅料可以增强API的释放度和生物利用度、提高并维持药物的稳定性、实现药物的可控靶向释放及充当掩味剂和甜味剂等, 以提高药物的生物利用度和患者的服药依从性。如果进一步结合微针^[2]局部给药等技术, 还能减少药物分子的形态及性质的特殊限制。但是, 愈来愈多的研究表明, 辅料会产生生理活性而影响药物药代动力学^[3,4], 甚至引起过敏或不耐受等不良反应^[5]。尽管药物中辅料的添加量受限于药品中规定的最大剂量, 但在长期同时服用多种药物的人群中, 辅料重叠摄入导致过量是引起药物副作用的重要原因之一。因此, 在高端制剂的发展中对于药用辅料提出了更高要求, 更加关注于其在药物配方设计和生产中的安全性和添加标准。

通常难溶性药物可以通过形成无定形制剂促进释

放, 但物理稳定性较差, 造成溶出优势的丧失。所以, 常通过添加聚合物结晶抑制剂^[6]、小分子配体^[7]及介孔二氧化硅^[8]等辅料形成药物-辅料相互作用, 从而增强无定形药物的物理稳定性, 提高口服制剂中药物的生物利用度^[9,10]。聚合物-药物和小分子配体-药物体系中, 药物-辅料的相互作用降低了药物分子的运动迁移能力, 从而抑制晶体成核生长和相分离^[11]。介孔二氧化硅的加入可降低药物分子吉布斯自由能以维持稳定性^[12], 但药物-辅料相互作用较强, 亦有可能阻碍药物的释放而不利其吸收。例如Hiew等^[13]比较了中性和肠溶聚合物对苯苄醇固态稳定性和释放性能的影响, 研究发现, 当电离基团的数量低于聚合物的临界电离部分时, 由于与阳离子药物间的静电相互作用, 药物和聚合物难以释放。此外, 该研究还提出, 苯苄醇-聚合物疏水离子对的形成可以减少聚合物羧酸盐离子的水合作用, 降低聚合物释放到溶液中的趋势, 同时阻碍药物的释放。因此, 不仅需要对固态下药物-辅料相互作用与稳定性机制相关性进行考察, 还需要理解药物释放过程中药物-辅料相互作用的复杂影响机制。

近年来, 科研工作者对于辅料调控药物的释放行为愈加关注。由于制剂释放动力学的复杂性, 采用数学理

论模型、分子模拟和机器学习等技术对药物释放过程中的复杂现象和微观机制进行深入分析,并期望构建更精准的释放动力学预测系统。如图 1 所示,本工作简述了常用的辅料对药物释放的影响机制,同时归纳了基于药

物-辅料相互作用的数学模型、分子模拟以及机器学习等手段深入揭示药物释放行为的研究进展,为筛选设计合适的药用辅料、确定最佳载药量和辅料添加量以及选择合理的生产工艺提供理论指导。

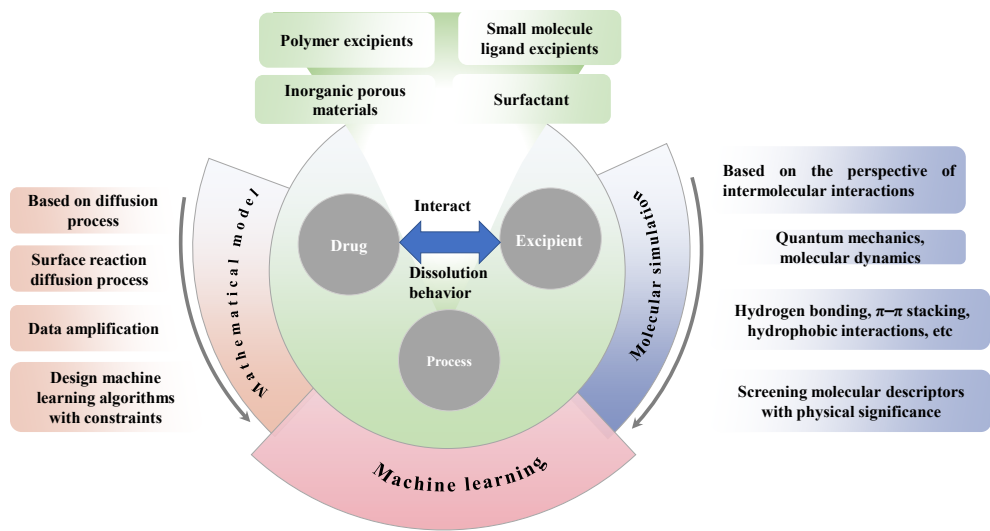


图 1 基于药物-辅料相互作用的药物释放机制研究
Fig.1 Research on drug release mechanism based on drug-excipient interaction

2 辅料的类型及其作用

2.1 基于聚合物的药物递送系统

过饱和溶液含有高于平衡溶解度的超高浓度药物,处于热力学不稳定状态。许多新型技术制备的制剂可以诱导药物在给药部位产生过饱和溶液,如自乳化药物递送系统、共溶剂体系、共晶、固体分散体等,这些制剂可以提高药物的表观溶解度和溶出速率。

过饱和一旦被诱导,药物分子就会有沉淀的趋势,过饱和度越高,沉淀越快。为了促进药物的吸收,过饱和和需要维持足够长的时间,因此常加入一些辅料以干扰

药物成核或晶体生长,从而抑制或减缓其沉淀过程。
在以聚合物为分散基质的无定形固体分散体(Amorphous Solid Dispersions, ASD)中,聚合物在维持过饱和和稳定性方面发挥重要作用,可以有效抑制无定形药物在释放和存储过程中的结晶^[14-16]。表 1 列出了近年来从聚合物与药物相互作用角度分析药物释放行为的机制研究。
首先,聚合物维持无定形药物过饱和的能力与聚合物的种类、结构等密切相关。Amponsah-Efah 等^[22]提出了一种使用沉降速度分析超速离心表征水介质中药物-聚合物相互作用的新方法,研究了药物-辅料相互作用

表 1 药物-聚合物相互作用影响药物释放行为
Table 1 Drug-polymer interactions affect drug release behavior

Model drug	Polymer	Research content	Year	Reference
PHPH, MePHPH, TIPP, MeTIPP	PVP/VA	The causal relationship between the strength of drug PVP/VA interaction and drug loading	2023	[17]
Felodipine	PVP, PVP/VA, HPMCAS	"Waterproof" drug polymer interaction promotes rapid drug release	2022	[18]
TIPP, PHPH, MeTIPP, MePHPH	PVP/VA	The influence of different types of drug polymer interactions on the dissolution performance of ASD	2021	[19]
Indomethacin, naproxen	PVAc, PVP/VA 64	Analysis of dissolution mechanism using PC-SAFT and chemical potential gradient model	2021	[20]
Ketoconazole (KTZ)	PAA, PVP	The presence of interactions in aqueous solutions inhibits drug crystallization	2021	[21]

Note: PVP is polyvinylpyrrolidone; PVAc is polyvinyl acetate; PAA is polyacrylic acid; PVP/VA is linear copolymer of N-vinylpyrrolidone (NVP) and vinyl acetate (VA); HPMCAS is acetate hydroxypropyl methylcellulose succinate.

在维持药物过饱和度方面的影响。研究发现药物酮康唑(KTZ)和聚丙烯酸(PAA)之间的强静电相互作用(离子键和氢键)使得ASD的分子迁移率和结晶倾向显著降低。然而,KTZ和Soluplus®之间的弱偶极-偶极相互作用会导致ASD结晶更快。Wilson等^[23]通过测定成核诱导时间,评估了离子聚合物对含有不同浓度非晶纳米液滴的过饱和溶液中恩杂鲁胺结晶动力学的影响,探究了结晶和聚合物与富药相之间的相互作用关系。分子动力学模拟表明,纳米液滴-水界面处的聚合物构象可能是抑制结晶的关键因素。其次,聚合物和药物的配方比例,即载药量(Drug Loading, DL),对于无定形药物的释放行为也具有重要影响。Deac等^[17]探讨了药物-聚合物相互作用强度与一致性释放极限(Limit of Congruency, LoC)间的因果关系,发现当载药量超过LoC时,药物表面形成了一个与水相处于平衡状态的不溶性屏障,阻止药物和聚合物的进一步释放。在强相互作用的药物-聚合物体系中发现不溶性屏障内含有大量聚合物,这解释了强相互作用下低载药量的体系易形成不溶性屏障从而影响药物释放。

ASD中药物-聚合物的相互作用在增强和维持无定形药物过饱和中起着至关重要的作用。水溶液中药物和聚合物之间的相互作用可以有效降低分子运动性从而抑制结晶^[20]。此外,Liu等^[18]采用熔点降低法、F-H模型和动态蒸汽吸附法研究了药物-聚合物相互作用,发现非洛地平/聚合物体系中的“防水”药物-聚合物相互作用是释放过程中纳米物种形成的原因,这进一步促进了药物的快速初始释放。

2.2 介孔二氧化硅

基于介孔二氧化硅的药物递送系统是指将药物封装在介孔二氧化硅颗粒的纳米孔中以实现药物可控释放的系统。介孔二氧化硅材料具有较大的比表面积、孔体积和有序或无序的孔网络。将药物装载到介孔二氧化硅纳米孔中能够抑制药物结晶,从而形成具有物理稳定性增强的制剂。

介孔二氧化硅制剂表面的药物释放受多种因素影响,包括孔径、孔体积、药物-二氧化硅分子间相互作用、制剂疏水性和药物负载量。其中,药物分子与介孔二氧化硅表面相互作用的强度和类型是影响药物负载和释放的关键因素。Hate等^[24]评估了酮康唑、氯氮平和阿扎那韦三种弱碱性药物在各种生理相关pH值下的吸附行为,探讨了pH值对过饱和条件下难溶性弱碱性药物在介孔二氧化硅中吸附和释放之间相互作用的影响。Zarinwall等^[25]以介孔二氧化硅气凝胶(Silica Aerogels, SA)作为载体基质,用于将水溶性差的模型药物布洛芬

无定形化。通过将末端亲水氨基或疏水甲基附着到凝胶表面以选择性地调控界面SA-药物相互作用性能,发现随着SA基体的表面特性不同,药物释放行为发生了很大变化。

3 数学模型应用于药物溶解释放机制研究

3.1 药物溶解和药物释放的差异

药物的溶解过程往往经历以下5个步骤^[26]:(1)药物颗粒表面被水润湿;(2)药物颗粒中的固态键被打断;(3)药物分子周围形成一层“水分子壳”(溶剂化作用);(4)药物分子通过周围液体边界层扩散进入水相;(5)若经充分搅拌,药物分子通过非边界层液体的对流传质进入水相。

在数学模型中往往会简化上述过程中的快速步骤,仅量化其中明显缓慢的步骤以计算总体的释放速率。然而,药物释放往往涉及更复杂的实验现象,而药物溶解只是其中的一部分。药物释放包括水分子扩散进入体系中、聚合物溶胀、药物溶解、聚合物溶解或降解及溶解的药物分子通过聚合物或水分子网络孔隙扩散等多个过程。

3.2 基于扩散过程的模型

Noyes和Whitney^[27]于1897年建立了组分在其自身溶液中的释放速率方程。将其看成简单的扩散过程,并提出固体物质在其自身溶液中释放的速率与该溶液浓度和饱和溶液浓度之差成正比,如式(1)所示:

$$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C_t) \quad (1)$$

式中, dC/dt 为释放速率, K 为常数, C_s 为物质的释放度, C_t 为时间 t 时溶出物质的浓度,但该公式最初并没有进一步探究 K 的物理意义。

Nernst^[28]和Brunner^[29]将费克定律[式(2)]应用于上述扩散传质过程中,研究了 K 的物理意义。假设在颗粒表面的浓度最大且等于药物的释放度 C_s ,边界层末端浓度等于水相溶液中的浓度 C_t 且随时间的增加而增大,因此可以得到 dC 等于 $C_s - C_t$ 。其次,扩散所需克服的距离为边界层的厚度 δ ,即 $dx = \delta$,于是得到式(3):

$$\frac{dM}{dt} = -S \cdot D \cdot \frac{dC}{dx} \quad (2)$$

$$\frac{dM}{dt} = \frac{S \cdot D}{\delta} (C_s - C_t) \quad (3)$$

式中, dM 为在时间间隔 dt 内释放的物质的量, S 为扩散/溶出的表面积, D 为药物在边界层内的扩散系数, δ 为该层的厚度, C_s 和 C_t 分别为药物在溶液中的释放度和 t 时刻药物释放在溶液中的浓度。比较Noyes-Whitney方

程[式(1)]和 Nernst-Brunner 方程[式(3)], 可得 Noyes-Whitney 方程中的常数 K 等于 $S \cdot D / (\delta \cdot V)$, 其中 V 是溶液的体积。

但上述工作并未考虑到物质释放时颗粒表面积随时间的变化, 而实际过程中表面积的变化是不可忽略的。Hixson 等^[30-32]提出球形颗粒在释放过程中半径会不断减小, 并在 Noyes-Whitney 方程和 Nernst-Brunner 方程的基础上假设物质释放的速率 dM/dt 与颗粒表面积 S_t 和浓度差 $C_s - C_t$ 成正比:

$$\frac{dM}{dt} = -K' \cdot S_t \cdot (C_s - C_t) \quad (4)$$

式中, K' 为正值常数, S_t 是 t 时刻颗粒的表面积。等式右边的负号是由于以未被释放的物质作为研究对象, 但他们并没有提出物质释放颗粒表面的机制, 且认为不存在边界层。若在“漏槽条件”下, 药物释放在溶液中的浓度不变, 则 $C_s - C_t$ 也为常数, 式(4)便可简化为:

$$\frac{dM}{dt} = -K'' \cdot S_t \quad (5)$$

式中, K'' 为正值常数。对于球形颗粒, $S_t = 4\pi R_t^2$, $V_t = 4/3\pi R_t^3$, 而 $M = \rho V$, 则 $S_t = \text{constant} \cdot M_t^{2/3}$, 即式(5)可写成:

$$\frac{dM}{dt} = -K''' \cdot M_t^{2/3} \quad (6)$$

其中, K''' 为正值常数, M_t 为 t 时刻颗粒的剩余质量。对式(6)积分即为 Hixson-Crowell 方程(立方根定律):

$$\sqrt[3]{M_t} = \sqrt[3]{M_0} - kt \quad (7)$$

式中, M_0 是 $t=0$ 时刻颗粒的质量, k 是正值常数。综上, Hixson-Crowell 方程是基于以下 3 个假设: (1) 溶液中释放物质的浓度不变; (2) 颗粒释放时一直保持球形; (3) 颗粒在释放时始终保持完整, 不会分解成更小的碎片。

3.3 基于表面反应-扩散过程的模型

随着数学模型的不断完善, 越来越多影响药物在水或生理介质中释放的因素被纳入考虑^[33,34], 包括药物的润湿性、溶出介质的特性、由于相变而可能引起的释放度变化、颗粒的形状、颗粒的大小分布以及有限的溶出体积等^[35]。Hsu 等^[36]于 1993 年提出固体颗粒的释放过程, 包括溶质分子通过表面反应从固体表面解离及解离的溶质分子扩散进入溶液中两部分, 因此释放速率可能受表面反应控制或扩散控制。同时, 他们也尝试了考虑释放过程中溶液浓度变化的影响, 提出溶质和溶剂分子间固液界面存在表面效应。

在药物的实际释放过程中, 药物颗粒表面积的变化和颗粒的形状均不能被忽略。Hirai 等^[37]基于 Noyes-Whitney 方程, 提出表面积为常数和表面积变化的两种模型用于描述药物在固液界面的释放, 并与模型药物布洛芬(ibu)和聚乙烯吡咯烷酮(PVP)形成的固体分散体

(IBU/PVP)的释放实验值进行对比验证。药物释放过程会伴随着聚合物颗粒的团聚, 因此不能忽视释放引起的表面积变化。于是, 该作者提出表面积随时间变化的释放模型 (Time-dependent Variable Surface Area Dissolution Model, TVS Model) 更适用于无定形药物的过饱和和释放行为分析。不过, 该方程需要其他独立实验来获得释放度和释放速率常数两个参数, 然后再通过数值分析预测药物释放行为。此外, 他们进一步模拟了改变模型参数对 ASD 在药物释放过程中药物浓度曲线溶出峰形状及过饱和维持的影响, 深入分析了模型的数学参数和药物释放行为的关系。Abrami 等^[38]建立了一个同时考虑表面动力学和对流扩散过程的描述不规则形状颗粒释放过程的模型, 提出释放速率和表面曲率呈非线性关系。此外, 他们考虑到边界层厚度与固体表面和外部流体的相对速度、运动流体黏度及边界层内药物扩散系数的关系, 推导出固体颗粒表面边界层中药物浓度分布。

不同于上述以浓度差描述药物释放过程中的推动力, Ji 等^[39]提出用化学势梯度来描述其中的推动力更适用于理解药物释放机制。他们同样将该过程看成“表面反应”和“扩散过程”两个步骤, 其中药物在固液界面处和溶液中的化学势差是扩散过程的推动力。

表面反应速率:

$$J_{API} = k_s \left(\frac{\mu_{API}^S - \mu_{API}^I}{RT} \right) = k_s (\ln a_{API}^L - \ln a_{API}^I) \quad (8)$$

扩散过程速率:

$$J_{API} = k_d \left(\frac{\mu_{API}^I - \mu_{API}^B}{RT} \right) = k_d (\ln a_{API}^I - \ln a_{API}^B) \quad (9)$$

式中, μ_{API}^S , μ_{API}^I , μ_{API}^B 分别为药物在固相、固液界面和溶液相的化学势(J/mol), k_s 和 k_d 为表面反应和扩散的速率常数[mol/(m²·S)], R 为理想气体常数[J/(mol·K)], T 为溶出温度(K), a_{API}^L 为药物在其饱和溶液中的活性, a_{API}^I 为药物在固液界面的活性, a_{API}^B 为溶液相中药物的活性。通过比较表面反应和扩散的速率常数, 可以确定药物释放的速率控制步骤。当 $k_s < k_d$ 时, 药物的释放受表面反应控制; 在 k_s 接近或等于 k_d 时, 表面反应和扩散同样重要, 药物释放由这两个步骤控制; 当 $k_s > k_d$ 时, 则药物释放受扩散控制。

Ji 等^[39]结合热力学方程微扰链统计缔合流体理论 (Perturbed-chain Statistical Associating Fluid Theory, PC-SAFT) 计算了活度系数, 从而获得方程中活度的值, 成功预测了吲哚美辛和萘普生溶出动力学, 分析了在不同温度、搅拌速率和 pH 值下的固体分散体的溶出机理, 并提出了提高原料药溶出率的合适方法。PC-SAFT 是考

虑到组分间强烈相互作用的、具有物理意义的热力学模型,在已有实验数据的基础上通过模型回归确定参数,可以计算出不同条件下尤其是复杂体系中的平衡浓度和化学势。

Ge等^[40,41]进一步考虑活性药物成分在生物相关性介质中的释放度,提出结合pH值依赖性的释放度模型和胶束增溶模型的策略,引入随温度变化的药物-表面活性剂相互作用参数,成功模拟了生物相关的释放度与温度、pH、表面活性剂类型和浓度的函数关系,实现了不同类型的药物在生物相关性释放度中的定量预测。

4 分子模拟揭示药物-辅料相互作用

尽管数学模型可以预测药物的释放速率,但释放速率与释放过程中的热力学相行为之间的关系尚不明确。随着量子计算化学、分子动力学模拟方法和计算机算力的快速提升发展,目前众多研究报道了通过分子模拟手段从分子水平揭示在药物释放过程中药物与不同类型辅料的相互作用机制。

4.1 大分子聚合物辅料

以聚合物为分散基质的无定形固体分散体是常见的难溶性小分子药物递送的口服制剂,用于控制药物在体内的释放速率,从而提高药物的口服生物利用度。其中药物的溶解和释放行为受溶出介质、药物性质、聚合物性质和药物与聚合物相互作用的影响。采用计算机建模和实验分析手段相补充,可以有效分析ASD中复杂的相互作用机制。有学者^[42-44]通过全原子分子动力学模拟深入探究了二元和三元ASD的药物释放行为,研究发现小粒径的ASD在水中释放迅速,而大颗粒的含聚乙二醇(PEG)或PVP的ASD在释放过程中首先发生溶胀,药物分子发生聚集使得释放速率降低。当加入表面活性剂时,药物分子则更容易释放。Afzal等^[45]采用耗散粒子动力学(Dissipative Particle Dynamics, DPD)模拟了ASD释放过程的两个阶段:ASD释放初始阶段暴露于溶出介质中形成的固液界面和ASD完全释放后溶液中的药物-聚合物聚集相互作用。同时,为了量化药物和聚合物不同成分之间的特定相互作用,他们计算了与每种聚合物单体缔合的药物分子数量。尽管该模拟手段从更大尺度上揭示了ASD的释放行为,但模拟结果仅展示了ASD表面相对较薄的一层结构,他们提出实际系统中存在连续多个双层结构,而这样的多层效应会阻碍水分进一步渗透入片剂中,从而限制片剂的崩解和药物释放。

聚合物辅料还可作为重结晶抑制剂,用于加入药物共晶体中以改善药物性能^[46]。共晶是通过提高难溶性

药物释放度和溶出速率以提高生物利用度的另一有效策略,但母体药物在溶出过程中会倾向于重结晶而影响药效发挥,失去原有优势。Kirubakaran等^[47]通过实验和分子动力学模拟相结合的方法,研究了三种药物共晶体(氟苯那酸和茶碱 FFA-TP、氟苯那酸和烟酰胺 FFA-NIC、卡马西平和烟酰胺 CBZ-NIC)与聚合物(PEG, PVP, PVP-VA)表面的分子相互作用,包括相互作用结合能、非共价键(氢键、范德华力和静电力)和均方位移(MSD),比较聚合物的吸附速度和共晶体的溶出速率发现,聚合物在共晶体表面的吸附可能会抑制药物的沉淀并改变溶出速率。

4.2 小分子配体辅料

共无定形体系的过饱和度和稳定性很大程度上取决于配体。Li等^[48]以药物自身的代谢物作为配体形成共无定形体系,采用分子动力学和量子力学计算探究共无定形体系中的氢键相互作用。由于托曲珠利(Tol)和帕托珠利(Pon)具有相似的基团,使用红外光谱无法完全分析该无定形体系中的分子相互作用位点,而分子模拟可以与其相互补充。由于Tol分子与Pon分子相互作用,晶体结构中的内部氢键很容易被破坏,分子堆积的长程有序被打破,导致共无定形体系中分子的短程有序和局部组装。

具有环状拓扑结构的大环小分子也可作为稳定无定形药物的有效辅料,尤其是环糊精(Cyclodextrins, CDs)。环的内腔疏水而外部亲水的特性使其能够选择性地活性药物分子结合进空腔中并形成稳定的复合物,因而可以用于口服制剂。此外,部分或全部修饰环外的游离羟基以改变环糊精的性质,还能改善药物释放,例如乙酰化环糊精的低吸湿性比环糊精本身更有利于稳定无定形药物。Minecka等^[49]采用密度泛函理论(Density Functional Theory, DFT)计算及分子动力学模拟并结合红外光谱数据分析得出,与羰基形成的氢键相互作用是抑制药物结晶的关键因素。

4.3 无机多孔材料

纳米限域(Nanoconfinement)是稳定无定形药物并增强其口服生物利用度的一种新兴技术。其中介孔二氧化硅材料凭借其高均匀性的有序孔网络以及高孔体积和表面积成为药物载体的候选之一。Piane等^[50]报道了苯二氮卓类(即硝西泮)模型药物与不同模型的二氧化硅表面相互作用的量子力学研究,发现硝西泮在二氧化硅上的吸附是一个强放热过程,观察到部分质子从表面转移到药物,指出二氧化硅在苯二氮卓类降解反应中可能具有催化作用。因此,二氧化硅-药物相互作用可能促进药物降解从而削弱药效和释放。

除了介孔二氧化硅外,常被用作催化剂基底的金属氧化物泡沫近年来也被用于作为药物递送系统基质的研究中。Gröls 等^[51]使用多孔氧化锌泡沫来促进药物扑热息痛分子的无定形化,通过 Zeta 电位测量和分子动力学模拟分析了扑热息痛与氧化锌的相互作用。研究结果表明,氧化锌泡沫的多孔三维结构限制了晶体成核和生长,阻碍了氢键的形成,从而稳定无定形结构,保证了无定形药物在释放上的优势。

4.4 表面活性剂

向固体分散体中加入表面活性剂配制成三元体系,通过减小分散体中药物与溶剂之间的接触角可以进一步增强药物释放,主要选用的表面活性剂包括聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(吐温 80)、聚山梨醇酯-80、磷脂酰胆碱和十二烷基硫酸钠(SDS)等。Yu 等^[52]发现表面活性剂在无定形药物表面的富集会对其稳定性、润湿和释放,表面区域的高表面活性剂浓度意味着局部流动性增强,可能导致药物颗粒聚集,加速结晶和化学降解。Ueda 等^[53]探究了聚合物羟丙基甲基纤维素(HPMC)和三种化学成分不同的表面活性剂 SDS、十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)和吐温 80 对液-液相分离产生富含胶体酮洛芬(KTP)相液滴大小和稳定性的影响,首次观察到表面活性剂与富含药物的相混合。Schittny 等^[54]结合分子动力学模拟和体外溶出实验研究了表面活性剂对 ASD 释放行为的影响,发现表面活性剂有助于疏水核心的形成,产生体积更大的稳定基质,促进更高浓度的无定形药物颗粒形成,从而进一步提高药物生物利用度。

5 机器学习预测药物-辅料相互作用

当药物发挥功效时会遇到多重障碍,经历多种相互作用,所以预测药物相关的多重相互作用对药物开发和安全性监测至关重要。随着人工智能(AI)技术的进步,出现了多种新颖的单一交互预测方法,与传统昂贵且耗时的实验试错相比显示出巨大的优势^[55]。此外,将机器学习集成到分子动力学模拟中可以增强过程模拟并实现高效分析^[56],有效克服传统分子动力学模拟在场场选择和抽样速度依赖于使用者操作经验的局限性。Reker 等^[57]报道了机器学习与高通量实验的集成,以实现药物和小分子辅料组装形成纳米配方的快速和大规模鉴定筛选,加速开发更安全、更有效的具有高载药能力的纳米制剂。

机理建模和机器学习的集成有助于理解控制释放系统中的药物释放。Sivasankaran 等^[58]提出了杂交模型来预测药物负载对喷雾干燥聚(L-乳酸)微粒释放左炔诺孕酮的影响。结果表明,对于药物含量较低(<20wt%)

的颗粒,药物扩散和聚合物降解协同控制药物释放。在较高的药物负荷下,颗粒遇到爆裂和扩散释放的组合控制。尽管该模型受到小数据集的限制,但对设计微粒控制药物释放具有一定指导意义。McCoubrey 等^[59]采用一种新兴的机器学习技术以预测辅料对常见益生菌副干酪乳杆菌在肠道中增殖的影响,该研究正确预测了辅料-益生菌相互作用,为筛选辅料用以递送益生菌并最大限度地提高其在体内的增殖提供了科学指导。

生产无定形药物的其中一种方式是基于机械化学的方法,利用机械力来驱动化学反应。Gröls 等^[60]开发了一种机器学习模型以预测有机小分子的机械化学无定形行为。通过保持所有过程变量不变来解耦球磨机的参数特征,研究材料在球磨机中形成共无定形体系时的分子相互作用,推进了对机械化学诱导共无定形化机制的理解。

Patel 等^[61]以 PubChem 指纹作为化合物的描述符,建立了一个由 3500 多个药物和辅料实例组成的数据集,开发了基于人工神经网络的预测模型来识别药物-辅料相互作用并通过传统分析工具进行了性能评估,训练和验证准确率分别达到了 0.9930 和 0.9161。但当前机器学习在药物配方设计中的应用依赖于大量的数据集,而且数据的来源、质量和可靠性仍面临巨大挑战。Habicht 等^[62]开发了一种使用分子指纹作为关键输入以预测 PC-SAFT 纯组分参数的神经网络模型,无需实验数据即可获得 PC-SAFT 纯组分参数且具有较高的预测精度,这进一步促进了该热力学方程在计算药物释放过程中化学势的应用。Ge 等^[63]开发了一种结合分子热力学和机器学习的新策略,利用 PC-SAFT 对药物和溶剂进行建模,成功预测了药物在各种溶剂中的释放度。将熔点、纯 PC-SAFT 参数(药物-药物相互作用)以及 PC-SAFT 的混合规则(药物-溶剂相互作用)作为分子描述符,在小数据集上获得了具有可解释性的、预测性能良好的模型。这也为未来设计机器学习算法耦合物理化学规律、建立具有物理意义的预测模型提供参考,使机器学习成为可靠且实用的工具。

6 结语与展望

药用辅料是药物制剂中不可或缺的重要组成部分,药物-辅料相互作用会显著影响药物制剂的释放性能,对药物制剂的有效性和安全性至关重要。从药物-辅料相互作用角度理解不同类型辅料调控药物释放行为的机制对药物配方设计与生产必不可少。数学模型、分子模拟和机器学习等研究手段可以预测药物的释放速率,深入理解并控制药物制剂中的药物释放行为,从分子水

平揭示了药物释放过程中药物与不同类型辅料的相互作用机制,为释放动力学的大数据获取、收集及更深入的分析提供重大便利。

尽管数学模型、分子模拟及机器学习等研究手段受益颇多,但现阶段如仅采用基于大数据库的机器学习算法,其预测能力依赖于高质量数据的可靠性。此外,有关药物-辅料相互作用的预测研究主要聚焦在验证药物与辅料相容性方面,缺少对于相互作用机制与药物释放行为的定量关系研究。

因此,在未来的发展研究中,一方面需要有效规范数据获取的来源,例如基于美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)非活性成分数据库收集药物-辅料配方信息,并通过热力学模型方程实现数据扩增甚至通过高通量筛选装置产生实验数据,以确保数据的可靠性,从而提高机器学习算法的预测能力;另一方面嵌入数学模型设计有约束条件的机器学习算法,借助分子模拟筛选具有物理意义的特征描述符,有望通过较小的数据集建立智能模型深入理解辅料调控药物释放机制,从而构建辅料调控药物释放行为的定量关系,实现以新一代信息技术赋能药用辅料的智能化设计筛选。

参考文献

- [1] Reker D, Blum S M, Steiger C, et al. "Inactive" ingredients in oral medications [J]. *Science Translational Medicine*, 2019, 11(483): eaau6753.
- [2] 赵思博, 鲍怡如, 谢敏. 微针技术应用研究现状 [J]. *过程工程学报*, 2023, 23(2): 163-172.
- [3] Zhao S B, Bao Y R, Xie M. Current application and development of microneedle [J]. *The Chinese Journal of Process Engineering*, 2023, 23(2): 163-172.
- [4] Buggins T R, Dickinson P A, Taylor G. The effects of pharmaceutical excipients on drug disposition [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007, 59(15): 1482-1503.
- [5] Pottel J, Armstrong D, Zou L, et al. The activities of drug inactive ingredients on biological targets [J]. *Science*, 2020, 369(6502): 403-413.
- [6] Abrantes C G, Duarte D, Reis C P. An overview of pharmaceutical excipients: safe or not safe? [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2016, 105(7): 2019-2026.
- [7] Moseson D E, Hiew T N, Su Y, et al. Formulation and processing strategies which underpin susceptibility to matrix crystallization in amorphous solid dispersions [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 112(1): 108-122.
- [8] Dengale S J, Grohgan H, Rades T, et al. Recent advances in co-amorphous drug formulations [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 100: 116-125.
- [9] Raffaini G, Catauro M. Surface interactions between ketoprofen and silica-based biomaterials as drug delivery system synthesized via sol-gel: a molecular dynamics study [J]. *Materials*, 2022, 15(8): 2759.
- [10] Janssens S, van den Mooter G. Review: physical chemistry of solid dispersions [J]. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2009, 61(12): 1571-1586.
- [11] Taylor L S, Zhang G G Z. Physical chemistry of supersaturated solutions and implications for oral absorption [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2016, 101: 122-142.
- [12] Fung M H, Devault M, Kuwata K T, et al. Drug-excipient interactions: effect on molecular mobility and physical stability of ketoconazole-organic acid coamorphous systems [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(3): 1052-1061.
- [13] Porrang S, Davaran S, Rahemi N, et al. How advancing are mesoporous silica nanoparticles? a comprehensive review of the literature [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2022, 17: 1803-1827.
- [14] Hiew T N, Zemlyanov D Y, Taylor L S. Balancing solid-state stability and dissolution performance of lumefantrine amorphous solid dispersions: the role of polymer choice and drug-polymer interactions [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2022, 19(2): 392-413.
- [15] Zhang S D, Zhang X, Meng J, et al. Study on the effect of polymer excipients on the dispersibility, interaction, solubility, and scavenging reactive oxygen species of myricetin solid dispersion: experiment and molecular simulation [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(1): 1514-1526.
- [16] Wang Y, Grohgan H, Rades T. Effects of polymer addition on the non-strongly interacting binary co-amorphous system carvedilol-tryptophan [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 617: 121625.
- [17] Poestges F, Kayser K, Stoyanov E, et al. Boost of solubility and supersaturation of celecoxib via synergistic interactions of methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer (1:1) and hydroxypropyl cellulose in ternary amorphous solid dispersions [J]. *International Journal of Pharmaceutics-X*, 2022, 4: 100115.
- [18] Deac A, Qi Q Q, Indulkar A S, et al. Dissolution mechanisms of amorphous solid dispersions: role of drug load and molecular interactions [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2023, 20(1): 722-737.
- [19] Liu L, Chen L, Mullers W, et al. Water-resistant drug-polymer interaction contributes to the formation of nano-species during the dissolution of felodipine amorphous solid dispersions [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2022, 19(8): 2888-2899.
- [20] Que C, Deac A, Zemlyanov D Y, et al. Impact of drug-polymer intermolecular interactions on dissolution performance of copovidone-based amorphous solid dispersions [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(9): 3496-3508.
- [21] Ji Y H, Hao D, Luebbert C, et al. Insights into influence mechanism of polymeric excipients on dissolution of drug formulations: a molecular interaction-based theoretical model analysis and prediction [J]. *AIChE Journal*, 2021, 67(11): 17372.
- [22] Amponsah-Efah K K, Mistry P, Eisenhart R, et al. The influence of the strength of drug-polymer interactions on the dissolution of amorphous solid dispersions [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(1): 174-186.
- [23] Amponsah-Efah K K, Demeler B, Suryanarayanan R. Characterizing drug-polymer interactions in aqueous solution with analytical ultracentrifugation [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(1): 246-256.
- [24] Wilson V R, Mugheirbi N A, Mosquera-Giraldo L I, et al. Interaction of polymers with enzalutamide nanodroplets-impact on droplet properties and induction times [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(3): 836-849.
- [25] Hate S S, Reutzel-Edens S M, Taylor L S. Influence of drug-silica

- electrostatic interactions on drug release from mesoporous silica-based oral delivery systems [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2020, 17 (9): 3435–3446.
- [25] Zarinwall A, Maurer V, Pierick J, et al. Amorphization and modified release of ibuprofen by post-synthetic and solvent-free loading into tailored silica aerogels [J]. *Drug Delivery*, 2022, 29 (1): 2086–2099.
- [26] Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug dissolution [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 453 (1): 12–24.
- [27] Noyes A A, Whitney W R. The rate of solution of solid substances in their own solutions [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1897, 19(12): 930–934.
- [28] Nernst W. Theorie der reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen systemen [J]. *Zeitschrift fuer Physikalische Chemie*, 1904, 47U(1): 52–55.
- [29] Brunner E. Reaktionsgeschwindigkeit in heterogenen systemen [J]. *Zeitschrift fuer Physikalische Chemie*, 1904, 47U(1): 56–102.
- [30] Hixson A W, Crowell J H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation [J]. *Industrial & Engineering Chemistry*, 1931, 23(8): 923–931.
- [31] Hixson A W, Crowell J H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation [J]. *Industrial & Engineering Chemistry*, 1931, 23(9): 1002–1009.
- [32] Hixson A W, Crowell J H. Dependence of reaction velocity upon surface and agitation [J]. *Industrial & Engineering Chemistry*, 1931, 23(10): 1160–1168.
- [33] Laitinen R, Lahtinen J, Silfsten P, et al. An optical method for continuous monitoring of the dissolution rate of pharmaceutical powders [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2010, 52(2): 181–189.
- [34] Sheng J J, Sirois P J, Dressman J B, et al. Particle diffusional layer thickness in a USP dissolution apparatus II: a combined function of particle size and paddle speed [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2008, 97(11): 4815–4829.
- [35] Abrami M, Grassi L, Di Vittorio R, et al. Dissolution of an ensemble of differently shaped poly-dispersed drug particles undergoing solubility reduction: mathematical modelling [J]. *ADMET and DMPK*, 2020, 8(3): 297–313.
- [36] Hsu J P, Liu B T. Dissolution of solid particles in liquids—a reaction diffusion—model [J]. *Colloids and Surfaces*, 1993, 69(4): 229–238.
- [37] Hirai D, Iwao Y, Kimura S I, et al. Mathematical model to analyze the dissolution behavior of metastable crystals or amorphous drug accompanied with a solid-liquid interface reaction [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 522(1/2): 58–65.
- [38] Abrami M, Grassi M, Masiello D, et al. Dissolution of irregularly-shaped drug particles: mathematical modelling [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2022, 177: 199–210.
- [39] Ji Y H, Paus R, Prudic A, et al. A novel approach for analyzing the dissolution mechanism of solid dispersions [J]. *Pharmaceutical Research*, 2015, 32(8): 2559–2578.
- [40] Ge K, Ji Y H. A thermodynamic approach for predicting thermodynamic phase behaviors of pharmaceuticals in biorelevant media [J]. *Chemical Engineering Science*, 2022, 261: 117973.
- [41] Ge K, Paus R, Penner V, et al. Theoretical modeling and prediction of biorelevant solubility of poorly soluble pharmaceuticals [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2022, 444: 136678.
- [42] Chan T L, Ouyang D F. Investigating the molecular dissolution process of binary solid dispersions by molecular dynamics simulations [J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2018, 13(3): 248–254.
- [43] Chen W J, Ouyang D F. Investigation of molecular dissolution mechanism of ketoprofen binary and ternary solid dispersions by molecular dynamics simulations [J]. *Molecular Simulation*, 2017, 43(13/14/15/16): 1074–1080.
- [44] Han R, Huang T H, Liu X Y, et al. Insight into the dissolution molecular mechanism of ternary solid dispersions by combined experiments and molecular simulations [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(7): 274.
- [45] Afzal M A F, Lehmkeper K, Sobich E, et al. Molecular-level examination of amorphous solid dispersion dissolution [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2021, 18(11): 3999–4014.
- [46] Zhang Y X, Du X X, Wang H X, et al. Sacubitril-valsartan cocrystal revisited: role of polymer excipients in the formulation [J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2021, 18(4): 515–526.
- [47] Kirubakaran P, Wang K, Rosbottom I, et al. Understanding the effects of a polymer on the surface dissolution of pharmaceutical cocrystals using combined experimental and molecular dynamics simulation approaches [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2020, 17(2): 517–529.
- [48] Li B, Wang Y Y, Feng Y, et al. Design and molecular insights of drug-active metabolite based co-amorphous formulation: a case study of toltrazuril-ponazuril co-amorphous [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 615: 121475.
- [49] Minecka A, Tarnacka M, Jurkiewicz K, et al. The impact of the size of acetylated cyclodextrin on the stability of amorphous metronidazole [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 624: 122025.
- [50] Piane M D, Corno M. Can mesoporous silica speed up degradation of benzodiazepines? Hints from quantum mechanical investigations [J]. *Materials*, 2022, 15(4): 1357.
- [51] Gröls J R, Guaraldo T T, Herdes C, et al. Metal oxide foams for pharmaceutical amorphization [J]. *CrystEngComm*, 2022, 24(18): 3457–3464.
- [52] Yu J G, Li Y H, Yao X, et al. Surface enrichment of surfactants in amorphous drugs: an X-ray photoelectron spectroscopy study [J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2022, 19(2): 654–660.
- [53] Ueda K, Taylor L S. Partitioning of surfactant into drug-rich nanodroplets and its impact on drug thermodynamic activity and droplet size [J]. *Journal of Controlled Release*, 2021, 330: 229–243.
- [54] Schittny A, Philipp-Bauer S, Detampel P, et al. Mechanistic insights into effect of surfactants on oral bioavailability of amorphous solid dispersions [J]. *Journal of Controlled Release*, 2020, 320: 214–225.
- [55] Chen S Q, Li T C, Yang L N, et al. Artificial intelligence-driven prediction of multiple drug interactions [J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2022, 23(6): bbac427.
- [56] Kibria M R, Akbar R I, Nidadavolu P, et al. Predicting efficacy of drug-carrier nanoparticle designs for cancer treatment: a machine learning-based solution [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 547.
- [57] Reker D, Rybakova Y, Kirtane A R, et al. Computationally guided high-throughput design of self-assembling drug nanoparticles [J]. *Nature Nanotechnology*, 2021, 16(6): 725–733.
- [58] Sivasankaran S, Jonnalagadda S. Levonorgestrel loaded biodegradable microparticles for injectable contraception:

- preparation, characterization and modelling of drug release [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 624: 121994.
- [59] McCoubrey L E, Seegobin N, Elbanawi M, et al. Active machine learning for formulation of precision probiotics [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2022, 616: 121568.
- [60] Gröls J R, Castro-Dominguez B. Intelligent mechanochemical design of co-amorphous mixtures [J]. *Crystal Growth & Design*, 2022, 22(5): 2989–2996.
- [61] Patel S, Patel M, Kulkarni M, et al. DE-INTERACT: a machine-learning-based predictive tool for the drug-excipient interaction study during product development-validation through paracetamol and vanillin as a case study [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2023, 637: 122839.
- [62] Habicht J, Brandenbusch C, Sadowski G. Predicting PC-SAFT pure-component parameters by machine learning using a molecular fingerprint as key input [J]. *Fluid Phase Equilibria*, 2023, 565: 113657.
- [63] Ge K, Ji Y H. Novel computational approach by combining machine learning with molecular thermodynamics for predicting drug solubility in solvents [J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2021, 60(25): 9259–9268.