

SNAC用于提高大分子药物口服生物利用度的研究进展



史琼枝^{1,2}, 谢向阳², 李银科², 徐亨隽², 刘 辉^{1,2}

1. 武汉科技大学医学院 (武汉 430065)

2. 中部战区总医院医疗保障中心 (武汉 430070)

【摘要】 N-[8-(2-羟基苯甲酰)氨基]辛酸钠 (SNAC) 作为一种有效的药物渗透促进剂, 在提高大分子药物口服生物利用度方面展现出了巨大潜力。本文将从 SNAC 的理化性质、安全性与体内分布、作用机制以及在口服大分子药物中的应用方面, 综述 SNAC 的研究进展。

【关键词】 SNAC; 渗透促进剂; 大分子药物; 口服生物利用度; 药物递送

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Progress of SNAC for improving oral bioavailability of macromolecular drugs

SHI Qiongzhi^{1,2}, XIE Xiangyang², LI Yinke², XU Hengjun², LIU Hui^{1,2}

1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

2. Medical Support Center, General Hospital of Central Theater Command of PLA, Wuhan 430070, China

Corresponding author: LIU Hui, Email: pharmacyman@163.com

【Abstract】 Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (SNAC), an effective drug permeation enhancer, demonstrates significant potential in improving the oral bioavailability of macromolecular drugs. This article reviews the research progress of SNAC, focusing on its physicochemical properties, safety and in vivo distribution, mechanism of action, and applications in oral macromolecular drugs.

【Keywords】 SNAC; Permeation enhancer; Macromolecular drugs; Oral bioavailability; Drug delivery

2024 年, 司美格鲁肽片在中国获准上市, 用于 2 型糖尿病的治疗。此药为全球首个获批上市的口服胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂, 是大分子类药物口服途径给药的一个里程碑事件。该制剂主要由多肽药物 - 司美格鲁肽与药物渗透促进剂 N-[8-(2-羟基苯甲酰)氨基]辛酸钠 (sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino]caprylate, SNAC) 组成^[1-2], 借助 SNAC 分子的肠道吸收促

进作用, 实现司美格鲁肽口服途径给药。药动学数据显示, 司美格鲁肽口服片剂半衰期较长 (约 160 h)^[3], 每日给药 1 次即可达到稳态血药浓度。随着生物医药技术的深入发展, 越来越多的多肽和蛋白类的大分子药物被开发出来。由于大分子药物口服给药生物利用度差, 通常需要注射给药, 患者依从性不佳, 对需长期注射给药的患者更为不便^[4-7]。研究大分子药物的口服途径给药是当前药剂学研究的难点和热点。SNAC 的出现和成

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202502001

基金项目: 湖北省“楚天英才计划”项目 [鄂卫发 (2024) 1 号]

通信作者: 刘辉, 博士, 主任药师, Email: pharmacyman@163.com

功应用, 为大分子类药物口服给药开辟了一条新的道路。本文对 SNAC 的理化性质及生物学特性进行介绍, 阐述其提高药物口服生物利用度的机制, 并对 SNAC 在大分子药物口服给药中的应用进展进行介绍, 希望为大分子药物口服途径给药的研究提供参考。

1 理化性质

SNAC 是水杨酸 N-乙酰化氨基酸衍生物的钠盐, 最早由 Emisphere 公司在众多渗透促进剂中筛选出来, 分子式为 $C_{15}H_{20}NNaO_4$, 分子量为

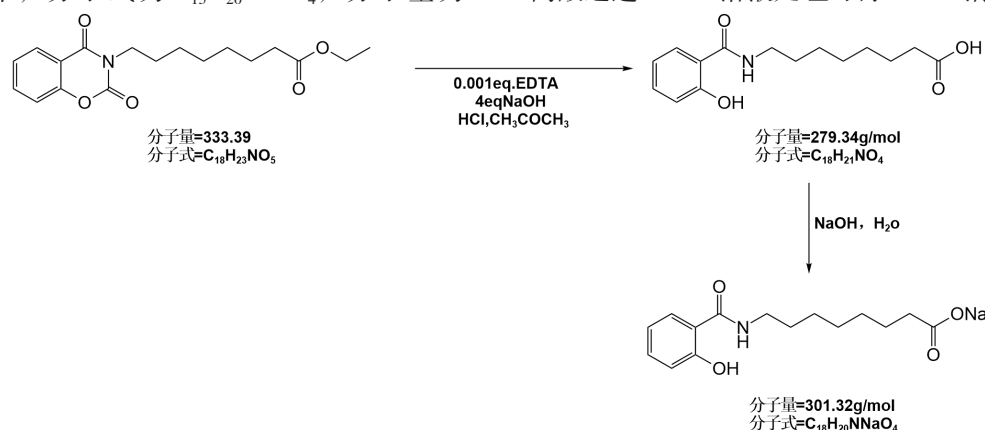


图1 SNAC的制备示意图

Figure 1. Schematic diagram of SNAC preparation

SNAC 分子是一种羧酸钠盐, 且含有 1 个酚基^[8]。由于酚基具有较高的化学反应活性, 将其转化为酚盐离子后, 可与带相反电荷的离子形成离子对^[9]。通过制备不同种类的 SNAC 盐, 可提高其对大分子药物的口服促渗性能。酚盐的合成是用所需铵盐的氢氧化物形式来完成^[10]。将 SNAC 与氢氧化胆碱在甲醇溶剂中进行反应, 再将反应烧瓶用氮气密封, 并在室温下使用磁力搅拌混合过夜后, 蒸发去除甲醇, 得到的盐经过 1 个晚上冻干, 得到 SNAC (1:1) 或 (1:2) 盐。**图 2** 显示了制备 SNAC-胆碱盐的反应过程。

SNAC 转化为盐可以使其具有更好的溶解性、稳定性和 pH 敏感性等新的特性, 不同 SNAC 盐的结构特点与促渗效率的对比情况, 见表 1^[10-12]。此外, SNAC 成盐后还能改变其疏水性, 如 SNAC-磷脂酰胆碱盐。由于磷脂酰胆碱具有两条长的亲脂链, 有助于其更好地穿透肠壁, 提高药物的生物利用度。SNAC 酚盐的应用为增强渗透促进剂的分子扩展性和性质的真实性提供了一种创新且具有潜力的策略。

301 Da, 是一种白色或类白色结晶固体, 可溶于水和有机溶剂, 熔点为约 150~160℃^[3]。SNAC 的合成路线为: 首先将 2,4-二氧基-1,3-苯并噻基-辛酸乙酯、乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) (用量约为 0.001 当量)、水和 40% 的 NaOH 水溶液混合, 在 98℃ 下进行加热反应, 完毕后冷却至室温, 倒入预先含有 4 当量丙酮和盐酸混合液的烧瓶中, 60℃ 温度下继续加热 0.5 h, 反应结束后, 冷却、陈化和过滤, 得到固体化合物, 经 80℃ 真空干燥后, 得 SNAC 游离酸 (**图 1**)。游离酸通过 NaOH 溶液处理可得 SNAC 钠盐^[8]。

2 安全性与体内分布

在 0.1 g/kg/d 皮下注射剂量下, 观察到大鼠有明显的临床症状相关的一系列不良反应, 包括嗜睡、呼吸异常、共济失调、活动减少、身体张力降低以及反射减弱。此外, 当 SNAC 的浓度达到临床最大浓度 (C_{max}) 的 100 倍时, 观察到动物开始出现死亡^[13]。

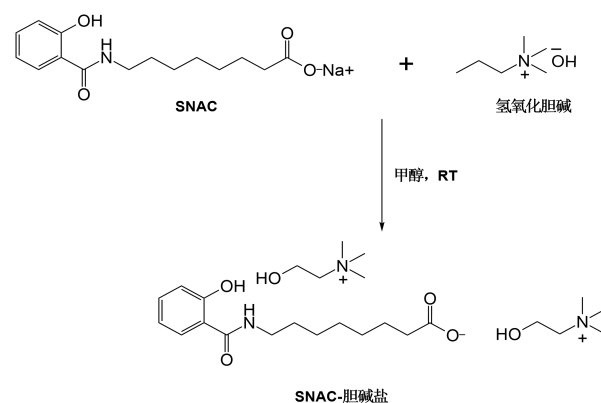


图2 SNAC与氢氧化胆碱生成SNAC-胆碱盐

Figure 2. SNAC and choline hydroxide to form SNAC-choline salt

表1 不同SNAC盐特性情况
Table 1. Characterization of different SNAC salts

SNAC盐形式	结构特点	脂溶性（促渗效率）	膜相互作用机制	适用场景
SNAC-Na	含钠离子（-COO-Na ⁺ ）	低→中	被动扩散	胃部酸性环境
SNAC-PhO ⁻	含酚盐离子（-PhO ⁻ ）	最低	被动扩散	结肠靶向或缓释
SNAC-Choline	含季铵阳离子	中→高	静电吸附+膜扰动	宽pH范围
SNAC-PC	含磷酸胆碱亲水头和 长链脂肪酸疏水尾	最高	膜融合/胶束递送	大分子或难溶药物

注：SNAC-Na为SNAC-钠盐；SNAC-PhO⁻为SNAC-酚盐；SNAC-Choline为SNAC-胆碱盐；SNAC-PC为SNAC-磷脂酰胆碱盐。

ICR 小鼠单次注射 2 000 mg/kg 的 SNAC，可导致 3/5 的雌性小鼠和 1/5 的雄性小鼠死亡。SD 大鼠在暴露于给予超过 900 mg/kg 剂量的 SNAC 后，4 h 内全部死亡，期间主要表现为驼背、嗜睡和共济失调等症状。在一些病例中还可以观察到胃、十二指肠和结肠的腺体坏死现象^[14]。

在 SD 大鼠和猴中分别进行 3 个月和 9 个月的长期毒性试验，剂量分别为 2 g/kg/d 和 ≥ 1.8 g/kg/d^[3, 14-16]，这两种动物均在 3 h 内观察到有死亡现象发生，但尸检却在组织病理学研究中未发现有任何改变的证据。不过，这些动物在死亡前会表现出一些临床共同的症状，包括皮毛皱褶、流涎、镇静冷漠和呼吸异常。由于 SNAC 血药浓度存在个体差异，使得难以通过与临床体征相关联来得出结论。因此，为了尽量减少个体间的吸收差异，对禁食状态下的 Wistar 大鼠进行了毒性研究。研究人员在 Wistar 大鼠给药前 3 h 和给药后 1 h 禁止进食的状态下，进行了为期 13 周的重复给药研究。1 只雌性大鼠表现出肌张力降低、竖毛、呼吸受阻和嗜睡的症状。参照与自由进食的大鼠相比，确定其无观测不良效应水平（no observed adverse effect level, NOAEL）下的曲线下面积（area under the curve, AUC），比市售 Rybelsus[®] 中 SNAC 的临床暴露量高出 17 倍。根据该试验的观察结果，初步认为 SNAC 的 Wistar 大鼠 NOAEL 为 1 000 mg/kg/d，该数据的可靠性还需毒理学实验进一步确认^[14]。

SNAC 对心血管、中枢神经和呼吸系统的影响也有报道。在摄入 900 mg/kg 或 1 500 mg/kg SNAC 的 SD 大鼠中，均可观察到明显的心血管事件，如心率增加、RR 间期缩短和校正 QT 间期延长等。在 900 mg/kg 剂量下还可观察到房性心律失常增加，而在 1 500 mg/kg 剂量下观察到房性、室性和交界性心律失常均有增加。在连续 6 个月

暴露于 600 mg/kg 剂量的猴子中，未观察到此类事件。在剂量高达 1 000 mg/kg 的 SD 大鼠中可观察到呼吸频率增加，但潮气量和呼吸频率没有显著变化；中枢神经系统活性下降，表现为竖毛、触摸反应减少；以及因细胞呼吸障碍导致的死亡率增加。

在 CD-1 小鼠骨髓红细胞中进行的体外艾姆斯试验和体内微核试验显示，SNAC 无遗传毒性。在 SD 大鼠的 SNAC 致癌性研究中，未观察到肿瘤的发生。此外，对在 SD 大鼠进行的围产期和产后发育毒性研究中，发现妊娠期延长，母体体重下降，死产增加，但存活的后代在发育和生长方面未受到影响^[17]。

研究人员通过用 ³H 和 ¹⁴C 放射性示踪剂标记 SNAC 研究了其在动物体内的组织分布情况。给 CD-1 小鼠注射了一定剂量的 ³H-SNAC，全身自显影显示后，SNAC 在小鼠的肝脏和肾脏迅速得到分布，在胆囊中也可发现 SNAC，这表明 SNAC 可能存在胆汁分泌和肝肠再循环^[18]。大鼠单次注射剂量 ¹⁴C-SNAC 后，可在血浆和组织中发现放射性，尤其是门静脉中的放射性比颈静脉中的放射性更强。在膀胱、胃肠系统和胆道分泌物中可检测到放射性。对大鼠进行全身放射自显像，可在脑脊液、脑、脑膜、脉络膜丛和穿过血脑屏障的脊髓中检测到 SNAC 代谢物的痕迹。根据 SNAC 在体内的放射性分布情况，推测其消除过程主要通过肾脏，其次是通过胆道分泌。

至今，关于 SNAC 人体安全性的临床研究报道尚不多。Granhall 等^[19]的研究发现，年龄为 18~55 岁的 10 名受试者在单次口服 3.6 g SNAC 后，未发现安全性或耐受性问题。在整个研究的 2 个部分中，均未报告严重或重度的治疗相关不良反应。这个剂量比大鼠每天 1 000 mg/kg 的 NOAEL 低 20 多倍。

3 SNAC促渗作用机制

大分子药物在跨细胞途径中,可通过被动扩散、主动转运或内吞作用经由肠上皮细胞的亲脂性膜来实现转运^[20]。提高大分子的亲脂性可提高药物的肠道转运效率。提高多肽分子的疏水性可以通过添加多种络合剂,如聚电解质(壳聚糖)、单型络合剂(脂肪酸)和小分子载体(如SNAC)等来实现。这种疏水化作用是通过疏水离子对和共价或非离子相互作用来实现。疏水离子对是一种物理复合物,其由带电荷的亲水分子与带相反电荷的抗衡离子形成,其形成类似于成盐的过程。该过程涉及可电离肽基团与带相反电荷的抗衡离子之间的离子复合。由于抗衡离子中疏水基团的存在,被中和的复合物降低了可电离肽的水溶性,从而增加其亲脂性^[21]。

SNAC 主要通过其与药物分子间的疏水作用形成疏水(亲脂)性更高的复合物,实现其促渗透作用。SNAC 分子上的疏水芳香基团(2-羟基苯甲酰胺)可与多肽分子发生疏水相互作用并改变多肽分子的构象,形成多肽-SNAC 复合物而增加亲脂性(图3)。亲脂性的提高可增加复合物分子在细胞脂质双层膜中的溶解度,从而提高复合物的跨细胞被动转运效率。这种非共价的相互作用在 SNAC 与肝素^[22-28]、胰岛素^[24]、色甘酸等的复合物中均有报道。SNAC-色甘酸复合物¹H 核磁共振图谱中,可观察到 SNAC 的芳香质子高场位移,表明其 2-羟基苯甲酰胺基团参与了与色甘酸的相互作用^[25]。SNAC 通过非共价键和(或)对肽的构象变化,可增加胰岛素的亲脂表面积,暴露出易于跨细胞渗透的疏水肽区域,从而有助于提高胰岛素的跨细胞渗透性^[24]。

与其他作用机制不同的是,司美格鲁肽非肠溶包衣片中的 SNAC,是在胃液中形成包裹司美格鲁肽的复合物,导致司美格鲁肽周围的微环境 pH 升高,使其不易被胃蛋白酶降解(胃蛋白酶在低 pH 环境下活性强)^[26]。此外,形成的药物-SNAC 复合物,还能增加司美格鲁肽在胃肠道的渗透性。

SNAC 与胃肠道中消化液的相互作用也可能是影响其促渗效果的关键因素^[27]。在 150 mmol/L SNAC 的存在下,环孢霉素 A、万古霉素和卵清

蛋白在猪肠粘液中的渗透性可受一定的影响。SNAC 可增强猪肠粘液的粘弹性和物理阻隔性能,但对猪胃粘液的影响不大。因此,SNAC 的存在虽可提高药物分子在胃肠道黏膜的渗透性,但也可能增加胃肠粘液的粘性而影响药物分子扩散和吸收。

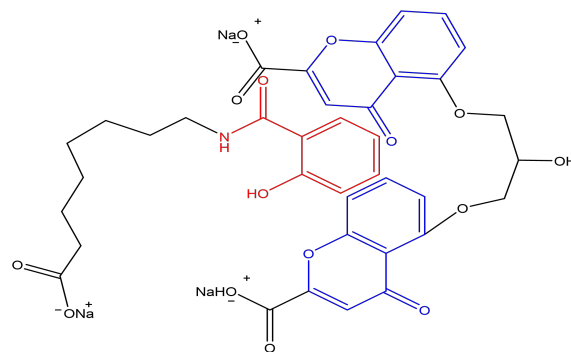


图3 SNAC分子上的疏水芳香基团2-羟基苯甲酰胺(红色)可因疏水作用插入色甘酸钠分子的两个苯并吡喃环(蓝色)中而形成疏水性更高的复合物

Figure 3. The hydrophobic aromatic 2-hydroxybenzamide (red) on the SNAC molecule can insert into the two benzopyran rings (blue) of the sodium cromoglycate molecule due to hydrophobic interaction and form a more hydrophobic complex

4 SNAC与其他促渗剂的比较

SNAC 作为一种新型促渗剂,在药物递送(尤其是口服大分子药物)中展现出独特优势。以下是其与促渗剂如中链脂肪酸(medium chain fatty acids, MCFAs)、SNAC 和 C8(或 C10)的效能对比分析^[3, 28-30]:由表2可知,SNAC 在肽类大分子递送中平衡效率与安全性最优;C10 渗透能力最强,但风险较高;MCFAs 更适合脂溶性小分子,成本低但效率有限。未来的研究应探索协同组合(如 SNAC+C10),以最大限度地提高渗透性,同时降低毒性风险。

5 应用进展

SNAC 作为一种肠道渗透促进剂,通过与特定的药物分子结合或与其他促渗透剂联合使用,可以帮助大分子药物更有效地穿过肠道黏膜,提高药物的口服生物利用度。SNAC 技术已应用于多种大分子药物的口服促渗,如 GLP-1 类似物(司美格鲁肽)、胰岛素、肝素、奥曲肽,以及 SNAC 与癸酸钠(C10)协同增强 GLP-1 类似物口服生物利用度等。

表2 SNAC与其他促渗剂的比较

Table 2. Comparison of SNAC with other osmotic enhancers

促渗剂	效率	安全性	促渗作用机制	适用药物
SNAC	中高（特定肽类）	极高（临床验证）	局部pH调节（提高溶解度），可逆性膜扰动，短暂开放紧密连接	肽类（如GLP-1）
MCFA s	高（脂溶性药物）	高（天然来源）	增加膜流动性（插入细胞膜磷脂层），短暂打开紧密连接（部分MCFA s），促进乳糜微粒形成	脂溶性小分子
C8（或C10）	高（广谱，但需控浓度）	中（黏膜损伤风险）	强力打开紧密连接（激活钙信号通路），膜溶解作用（高浓度时）	大分子（胰岛素、核酸）

5.1 GLP-1类似物（司美格鲁肽）

临床研究数据证实，基于SNAC技术的口服司美格鲁肽制剂300 mg SNAC与7 mg或14 mg司美格鲁肽的组合可达到最佳吸收效果，在III期临床试验中展现出与皮下注射剂相当的降糖和减重效果^[31-33]。虽然司美格鲁肽由于在胃酸环境下的化学不稳定性、胃肠道酶的降解作用以及肠上皮的低渗透性等原因，导致其口服制剂的生物利用度不足1%，但SNAC通过提高胃部上皮细胞膜通透性和抑制胃蛋白酶活性等多重机制，可以使司美格鲁肽的口服生物利用度提升至0.8%~1.4%，实现了临床意义上的有效吸收。

5.2 胰岛素

Weng等^[34]研究发现，SNAC能在特定的药物浓度（胰岛素 $\geq 40 \mu\text{g/mL}$ ）、药/辅比例（SNAC/胰岛素 $\geq 20:1$ ）和特定的pH（ ≥ 6.8 ）条件下，与胰岛素相互作用形成紧密复合物，从而提高口服胰岛素的生物利用度。研究表明，SNAC/胰岛素复合物通过被动扩散内化到细胞中，并在细胞液的运输中保持其结构的完整性。此外，该复合物还能加速胰岛素向基底侧外排，提高其肠黏膜通透性。采用Eudragit RS100包封的SNAC/胰岛素微球，其表观渗透系数（apparent permeability coefficient, Papp）是胰岛素溶液的6.6倍^[35]。在糖尿病大鼠体内，将微球装入肠溶胶囊后，其降糖活性可持续10 h以上。这项研究有望提供一种基于SNAC的口服胰岛素给药系统，以方便患者用药。

5.3 肝素

Pineo等^[36]发现，与单独口服SNAC或普通肝素相比，肝素-SNAC复合物在口服给药15 min后能显著提高活化部分凝血活酶时间和抗Xa因子水平，且在4 h后这些指标仍维持较高的水平。表明肝素在与SNAC结合后，能够通过胃肠道吸

收而发挥其抗凝血效果。肝素-SNAC复合物的口服给药和低分子量肝素皮下注射给药后，2组中的残留血栓发生率和重量均显著降低，2种处理方法的效果相等。表明口服肝素-SNAC复合物在减少血栓方面可能与皮下注射低分子量肝素一样有效。

5.4 奥曲肽

Fattah等^[37]使用离体模型评估了SNAC对奥曲肽在不同生理条件下对肠道渗透性的影响。研究发现，SNAC能够显著增加大鼠肠黏膜上 $[^3\text{H}]$ -奥曲肽的Papp。在20 mmol/L的SNAC浓度下，SNAC在不同肠段（胃、十二指肠、上空肠、回肠和结肠）均显示出了促渗效果。在胃中使Papp从 $1.3 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 增加到 $1.9 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ，在十二指肠中使Papp从 $2.1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 增加到 $3.0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ ，在结肠中使Papp从 $2.5 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 增加到 $7.9 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 。表明SNAC对奥曲肽的促渗效果在大鼠肠道中表现出区域性差异，从近端到远端促渗效果依次增加。研究结果显示，SNAC作为一种增透剂，可提高奥曲肽在大鼠肠道中的通透性，虽然其效果可能受到胃肠液成分的影响。

5.5 SNAC与癸酸钠（C10）联用

研究表明，与单独使用SNAC或C10相比，SNAC和C10（一种中链脂肪酸盐）联合使用可显著改善肽类药物的渗透性。在临床前模型中，GLP-1类似物和前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂的SNAC/C10/稀释剂配方与SNAC/稀释剂对照相比，AUC分别增加了22%和51%，与C10/稀释剂对照相比，分别提高了34%和65%^[38]。SNAC通过pH依赖性溶解保护药物免受胃酸降解，并短暂开放胃上皮紧密连接；而C10则通过乳化作用促进药物溶解，并激活肠细胞膜上的脂质转运途径，协同增强药物的跨膜渗透。这种联合策略为其他大分子药物的口服递送提供了新思路。

6 结语

在胃肠道中,大分子药物的吸收面临许多挑战,包括酶解、pH 变化、黏液屏障和紧密的上皮细胞连接等。为了克服这些障碍,研究人员一直在探索各种策略,其中之一就是使用吸收或渗透增强剂。SNAC 提高肽类药物的口服生物利用度成功案例表明,SNAC 有可能将适用于临床中的其他多肽、蛋白质制剂,如诺和诺德的口服胰高血糖素、礼来的口服 Tirzepatide 衍生品。虽然 SNAC 在体外渗透性模型中显示较优的结果,但这些结果必须在临床试验中得到验证才有临床医学价值。另外,SNAC 在目前应用中也具备一定的挑战与限制,如 SNAC 的吸收增强作用会因食物摄入而大大降低、生物利用度差(约 1%)、必须选择本身具有渗透性的药理活性肽、仅适用于含负电荷或疏水基团的药物分子、对多肽分子的促渗作用具有一定的特异性。未来可将 SNAC 和类似分子与纳米载体结合使用,也可探索联用策略(如 SNAC+C10)以协同增效,进一步提高大分子药物的口服生物利用度。

参考文献

- 1 李艳梅,唐祎偌,夏旋.索马鲁肽口服剂:开启 GLP-1 受体激动剂的新时代[J].药品评价,2019,16(24): 1-3, 5. [Li YM, Tang YR, Xia X. Oral semaglutide: a herald to open the upcoming era of glucagon-like peptide-1 receptor oral agonist[J]. Drug Evaluation, 2019, 16(24): 1-3, 5.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2809.2019.24.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2809.2019.24.001).
- 2 李丹,刘颜,韩伟杰.以 SNAC 吸收增强作用为基础的索马鲁肽片剂研究进展[J].食品与药品,2019,21(6): 505-513. [Li D, Liu Y, Han WJ. Progress of semaglutide tablets based on SNAC absorption enhancement[J]. Food and Drug, 2019, 21(6): 505-513.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-979X.2019.06.020](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-979X.2019.06.020).
- 3 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. DOI: [10.3390/pharmaceutics11020078](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020078).
- 4 Anselmo AC, Gokarn Y, Mitragotri S. Non-invasive delivery strategies for biologics[J]. *Nature Rev Drug Dis*, 2019, 18(1): 19-40. DOI: [10.1038/nrd.2018.183](https://doi.org/10.1038/nrd.2018.183).
- 5 Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A, et al. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins[J]. *Int J Pharm*, 2013, 447(1-2): 75-93. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2013.02.030](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.02.030).
- 6 Drucker DJ. Advances in oral peptide therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(4): 277-289. DOI: [10.1038/s41573-019-0053-0](https://doi.org/10.1038/s41573-019-0053-0).
- 7 Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, et al. Self-reported barriers to adherence and persistence to treatment with injectable medications for type 2 diabetes[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(7): 1653-1664. DOI: [10.1016/j.clinthera.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.05.009).
- 8 Bay WE, Bernadino JN, Klein GF, et al. Process for the manufacture of SNAC (salcaprozate sodium): U.S. Patent, US202107691A1[P]. 2021-03-11.
- 9 Mayer RJ, Breugst M, Hampel N, et al. Ambident reactivity of phenolate anions revisited: a quantitative approach to phenolate reactivities[J]. *J Org Chem*, 2019, 84(14): 8837-8858. DOI: [10.1021/acs.joc.9b01485](https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01485).
- 10 Shapira-Furman T, Bar-Hai A, Hoffman A, et al. The synthesis of SNAC phenolate salts and the effect on oral bioavailability of semaglutide[J]. *Molecules*, 2024, 29(16): 3909. DOI: [10.3390/molecules29163909](https://doi.org/10.3390/molecules29163909).
- 11 Gupta D, Bhatia D, Dave V, et al. Salts of therapeutic agents: chemical, physicochemical, and biological considerations[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1719. DOI: [10.3390/molecules23071719](https://doi.org/10.3390/molecules23071719).
- 12 Lyu Z, Luo QD, Tang ZY, et al. Synthesis of salcaprozate sodium and its significance in enhancing pancreatic kininogenase absorption performance[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2024, 12(2): e1186. DOI: [10.1002/prp2.1186](https://doi.org/10.1002/prp2.1186).
- 13 FDA. Rybelsus (semaglutide) tablets, for oral use: FDA prescribing information[EB/OL]. (2021-03-04) [2025-01-15]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/213051s000lbl.pdf.
- 14 Riley MGI, Castelli MC, Paehler EA. Subchronic oral toxicity of salcaprozate sodium (SNAC) in sprague-dawley and wistar rats[J]. *Int J Toxicol*, 2009, 28(4): 278-293. DOI: [10.1177/1091581809337737](https://doi.org/10.1177/1091581809337737).
- 15 Rivera TM, Leone-Bay A, Paton DR, et al. Oral delivery of heparin in combination with sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate: pharmacological considerations[J]. *Pharm Res*, 1997, 14(12): 1830-1834. DOI: [10.1023/A:1012160703533](https://doi.org/10.1023/A:1012160703533).
- 16 McCartney F, Gleeson JP, Brayden DJ. Safety concerns over the use of intestinal permeation enhancers: a mini-review[J]. *Tissue Barriers*, 2016, 4(2): e1176822. DOI: [10.1080/21688370.2016.1176822](https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1176822).
- 17 Riley MGI, York RG. Peri- and postnatal developmental toxicity of salcaprozate sodium (SNAC) in sprague-dawley rats[J]. *Int J Toxicol*, 2009, 28(4): 266-277. DOI: [10.1177/1091581809337736](https://doi.org/10.1177/1091581809337736).
- 18 Kommineni N, Sainaga Jyothi VGS, Butreddy A, et al. SNAC for enhanced oral bioavailability: an updated review[J]. *Pharm Res*, 2023, 40(3): 633-650. DOI: [10.1007/s11095-022-03459-9](https://doi.org/10.1007/s11095-022-03459-9).
- 19 Granhall C, Bækdal TA, Breitschaft A, et al. Absence of QTc prolongation with sodium N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprylate (SNAC), an absorption enhancer co-formulated with the GLP-1 analogue semaglutide for oral administration[J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12: 2599-2610. DOI: [10.1007/s13300-021-01106-x](https://doi.org/10.1007/s13300-021-01106-x).
- 20 Liu C, Kou Y, Zhang X, et al. Strategies and industrial perspectives to improve oral absorption of biological macromolecules[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2018, 15(3): 223-

233. DOI: [10.1080/17425247.2017.1395853](https://doi.org/10.1080/17425247.2017.1395853).
- 21 Brayden DJ, Hill TA, Fairlie DP, et al. Systemic delivery of peptides by the oral route: formulation and medicinal chemistry approaches[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 157: 2–36. DOI: [10.1016/j.addr.2020.05.007](https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.05.007).
- 22 Leone-Bay A, Paton DR, Variano B, et al. Acylated non- α -amino acids as novel agents for the oral delivery of heparin sodium, USP[J]. *J Control Rel*, 1998, 50(1–3): 41–49. DOI: [10.1016/S0168-3659\(97\)00101-6](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(97)00101-6).
- 23 Brayden D, Creed E, O'Connell A, et al. Heparin absorption across the intestine: effects of sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate in rat in situ intestinal instillations and in Caco-2 monolayers[J]. *Pharm Res*, 1997, 14(12): 1772–1779. DOI: [10.1023/a:1012192115828](https://doi.org/10.1023/a:1012192115828).
- 24 Malkov D, Angelo R, Wang H, et al. Oral delivery of insulin with the eligen technology: mechanistic studies[J]. *Curr Drug Deliv*, 2005, 2(2): 191–197. DOI: [10.2174/1567201053586001](https://doi.org/10.2174/1567201053586001).
- 25 Ding X, Rath P, Angelo R, et al. Oral absorption enhancement of cromolyn sodium through noncovalent complexation[J]. *Pharm Res*, 2004, 21(12): 2196–2206. DOI: [10.1007/s11095-004-7671-9](https://doi.org/10.1007/s11095-004-7671-9).
- 26 Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(467): eaar7047. DOI: [10.1126/scitranslmed.aar7047](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar7047).
- 27 Mortensen JS, Bohr SSR, Harloff-Helleberg S, et al. Physical and barrier changes in gastrointestinal mucus induced by the permeation enhancer sodium 8-[(2-hydroxybenzoyl) amino] octanoate (SNAC)[J]. *J Control Release*, 2022, 352: 163–178. DOI: [10.1016/j.jconrel.2022.09.034](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.034).
- 28 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]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, 152: 95–107. DOI: [10.1016/j.ejpb.2020.04.023](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.04.023).
- 29 Twarog C, McCartney F, Harrison SM, et al. Comparison of the effects of the intestinal permeation enhancers, SNAC and sodium caprate (C₁₀): Isolated rat intestinal mucosae and sacs[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, 158: 105685. DOI: [10.1016/j.ejps.2020.105685](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105685).
- 30 Kim JC, Park EJ, Na DH. Gastrointestinal permeation enhancers for the development of oral peptide pharmaceuticals[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(12): 1585. DOI: [10.3390/ph15121585](https://doi.org/10.3390/ph15121585).
- 31 Aroda VR, Blonde L, Pratley RE. A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes[J]. *Rev Endocrine Metabol Dis*, 2022, 23(5): 979–994. DOI: [10.1007/s11154-022-09735-8](https://doi.org/10.1007/s11154-022-09735-8).
- 32 Meier JJ. Efficacy of semaglutide in a subcutaneous and an oral formulation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 645617. DOI: [10.3389/fendo.2021.645617](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.645617).
- 33 Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: the PIONEER programme[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(8): 1263–1277. DOI: [10.1111/dom.14054](https://doi.org/10.1111/dom.14054).
- 34 Weng H, Hu L, Hu L, et al. The complexation of insulin with sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate for enhanced oral delivery: Effects of concentration, ratio, and pH[J]. *Chin Chem Lett*, 2022, 33(4): 1889–1894. DOI: [10.1016/j.cclet.2021.10.023](https://doi.org/10.1016/j.cclet.2021.10.023).
- 35 Jain D, Panda AK, Majumdar DK. Eudragit S100 entrapped insulin microspheres for oral delivery[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2005, 6(1): E100–E107. DOI: [10.1208/pt060116](https://doi.org/10.1208/pt060116).
- 36 Pineo G, Hull R, Marder V. Oral delivery of heparin: SNAC and related formulations[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2004, 17(1): 153–160. DOI: [10.1016/j.beha.2004.03.007](https://doi.org/10.1016/j.beha.2004.03.007).
- 37 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]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, 154: 105509. DOI: [10.1016/j.ejps.2020.105509](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105509).
- 38 Niu Z, La Zara D, Blaabjerg L, et al. Combining SNAC and C₁₀ in oral tablet formulations for gastric peptide delivery: a preclinical and clinical study[J]. *J Control Release*, 2025, 378: 92–102. DOI: [10.1016/j.jconrel.2024.11.078](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.11.078).

收稿日期: 2025 年 02 月 01 日 修回日期: 2025 年 05 月 20 日
 本文编辑: 李 阳 钟巧妮