

## 固体分散技术在制剂领域的研究进展

谭佳威, 孙如煜, 曾滢棱, 杜守颖\*

北京中医药大学, 北京 100102

**摘要:** 固体分散体作为一种制剂的中间体, 在改善难溶性药物的溶出与提高其生物利用度方面发挥了重要的作用。固体分散技术是提高难溶性药物的溶出与溶解度最具应用潜力的新技术之一, 其发展将推动制剂领域日臻完善。重点从固体分散体的载体材料、各种新型制备技术及其比较、固体分散剂型的应用与稳定性问题 4 个方面展开介绍, 阐述了影响固体分散体稳定性的因素, 并提出了防止其老化的有效措施, 最后对固体分散技术的发展提出了中肯的建议。

**关键词:** 固体分散体; 固体分散技术; 难溶性药物; 载体材料; 制备技术; 稳定性

**中图分类号:** R943 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)08-1182-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.08.030

## Research progress on solid dispersion technique in preparative field

TAN Jia-wei, SUN Ru-yu, ZENG Yan-ling, DU Shou-ying

Beijing Univeisity of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

**Abstract:** Solid dispersions (SD) as a preparation of intermediates have played an important role in improving the dissolution of insoluble drugs and its bioavailability. SD technique is one of the most promising techniques to improve the dissolution and solubility of insoluble drugs, and the development of SD technique will promote the gradual perfection in preparative field. This review focuses on the carrier materials of SD, various new preparation techniques and their comparisons, application of solid dispersion formulations, and stability problems of SD. The factors influencing the stability of SD are described, and the effective measures to prevent the aging of SD are put forward. Finally, the review puts forward the practical suggestions of the solid dispersion technique.

**Key words:** solid dispersions; solid dispersion technique; insoluble drugs; carrier materials; preparation techniques; stability

固体分散体(SD)是指药物尤其是难溶性的固体药物以分子、胶态、微晶或无定形状态高度分散在适宜的载体材料中形成的固态分散体系, 又称为固体分散物<sup>[1]</sup>。将药物制成固体分散体所用的制剂技术称为固体分散技术。固体分散体的概念最早由 Sekiguchi 等<sup>[2]</sup>在 1961 年提出, 当时他们所用的载体为尿素, 模型药物为磺胺噻唑, 采用热融法制成了固体分散体, 使难溶性药物的溶解度与溶出速率得到了明显改善。溶出是难溶性药物吸收的限速过程, 而固体分散体的最大特点在于药物高度分散于载体中, 通过增大其溶出表面积来提高难溶性药物的溶出速率与吸收速率<sup>[3]</sup>。

近年来, 新技术及各种不同功能的载体被逐渐运用于固体分散技术中, 该技术已成为备受药理学研

究者们关注的一项技术。固体分散技术得到了较为广泛的应用, 为药物剂型的改革创新提供了更多的选择。本文从固体分散体的载体材料、各种新型制备技术及其比较、固体分散剂型的应用与稳定性等 4 个方面介绍固体分散技术在制剂领域的研究进展, 为该技术的推广应用提供借鉴。

### 1 固体分散体的载体材料

固体分散体时至今日已有 50 多年的历史, 已发展了 3 代: 第 1 代是以尿素等结晶性物质为载体材料; 第 2 代是以聚乙二醇、聚维酮等水溶性聚合物为载体材料; 第 3 代是以表面活性剂为载体材料<sup>[4]</sup>。

如果药物以分子、胶态、微晶或无定形状态分散于水溶性载体中, 通过构成一种均匀的高度分散体系来增加难溶性药物的溶出速率与吸收速率; 如

收稿日期: 2017-05-02

作者简介: 谭佳威(1994—), 男, 在读硕士, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: 18101256997 E-mail: 18798830407@163.com

\*通信作者 杜守颖, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术。Tel: (010)84738615 E-mail: dushouying@263.net

果制备固体分散体所用载体材料为疏水性、脂质类或肠溶性材料,因其阻滞作用可不同程度地延缓药物的释放<sup>[3]</sup>。根据药剂学的释药性能可将固体分散体分为3类:速释型固体分散体、缓(控)释型固体分散体和定位释药型固体分散体<sup>[5]</sup>,此外还有联合载体。

### 1.1 速释固体分散体载体

水溶性载体可加快药物的溶出速率,提高药物的溶解度,有效提高药物的生物利用度,因而在实际生产中多被应用于速释固体分散体的制备<sup>[6]</sup>。目前常用的有聚乙二醇(PEG)类,聚乙烯吡咯烷酮(PVP)类,泊洛沙姆,壳聚糖,卡波姆,尿素,枸橼酸,琥珀酸,甘露醇等。王小宁等<sup>[7]</sup>以聚乙二醇为载体,采用熔融法制备固体分散体,并对固体分散体进行体外溶出度研究。在最优处方与工艺条件下,以PEG 6000为载体,固体分散体能显著提高酮洛芬的溶解度,有利于其溶出。淫羊藿素属于难溶性药物,它在水中的平衡溶解度约为10 μg/mL。吴玲<sup>[8]</sup>以一种非离子型表面活性剂的载体材料泊洛沙姆188为载体,采用熔融法制备固体分散体,其体外溶出度显著提高。

### 1.2 缓(控)释固体分散体载体

水不溶性或脂溶性载体在实际生产中多被应用于缓(控)释固体分散体的制备。常用的水不溶性载体主要有乙基纤维素(EC)类,系列含季铵基团的聚丙烯酸树脂类、胆固醇、谷甾醇及二氧化硅等<sup>[6]</sup>。乙基纤维素是理想的不溶性载体材料,目前已成为缓控释剂薄膜包衣的主要材料。王天怡等<sup>[9]</sup>采用软模板法分别制备两种介孔二氧化硅SBA-15和SBA-16,并对其表征,采用熔融法和溶剂法分别制备尼莫地平-二氧化硅的固体分散体,且对自制固体分散体的溶出速率及大鼠体内药动学进行研究。通过介孔二氧化硅所制备的纳米粒具有提高药物生物利用度的作用<sup>[10]</sup>。通过对SBA-15和SBA-16的比较,可以发现SBA-15比SBA-16具有更小的粒径、更大的孔径和更大的孔容,在提高难溶性药物生物利用度方面的作用更为明显。由此,进一步说明载体的结构是能够影响难溶性药物溶出度的。

### 1.3 肠溶固体分散体载体

近年来,随着药剂技术和新辅料的发展,肠溶制剂载体已逐步得以发展。肠溶固体分散是利用肠溶性材料为载体而制备的定位于肠道溶解释放药

物的固体分散体。肠溶性载体可以分为纤维素类和聚丙烯酸树脂类,如邻苯二甲酸羟丙基纤维素(MPMC),醋酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP),II、III号丙烯酸树脂,羧甲基乙基纤维素(CMEC)等<sup>[6]</sup>。赖琼<sup>[11]</sup>为减少阿司匹林对胃部的刺激和不良反应,选取肠溶性丙烯酸树脂(EL 100-55)为载体,将阿司匹林与载体混合在无水乙醇中,然后将其直接喷洒在空白丸芯上,形成膜衣骨架型的共沉淀物结构。采用固体分散技术制备阿司匹林肠溶微丸,既可有效减少阿司匹林对胃的刺激,提高生物利用度,且释药稳定,有利于工业化规模生产。

### 1.4 联合载体

有时单独应用一种载体时会出现某些缺陷,如聚乙烯吡咯烷酮溶解时会形成凝胶,不利于药物的溶出与利用<sup>[12]</sup>。近几年来,单一载体开始逐渐向联合载体发展,如乙基纤维素与羟丙基纤维素联用载体、聚乙二醇-聚山梨酯80联用载体、聚乙二醇6000与泊洛沙姆188联用载体等<sup>[13]</sup>。蒋艳荣等<sup>[14]</sup>以纳米二氧化硅和泊洛沙姆188为二元载体,采用溶剂法制备丹参酮IIA固体分散体,并考察了其物相特征、溶出行为与稳定性。作者推测并证实了纳米二氧化硅和泊洛沙姆188的二元载体能够显著提高丹参酮IIA固体分散体的溶出速率,改善其稳定性。王冰等<sup>[15]</sup>通过联合载体技术[聚乙烯吡咯烷酮(PVPk29/32)和羟丙基甲基纤维素(HPMC)],采用溶剂法制备白藜芦醇二元及三元固体分散体。三元固体分散体的稳定性强于二元固体分散体的稳定性;羟丙基甲基纤维素的加入可以增加白藜芦醇三元固体分散体的稳定性,提高其溶出度,则可说明三元固体分散体更利于II类药物分子的无定形分散及保持其稳定的增溶作用。

## 2 固体分散体制备的新技术

固体分散技术自1961年被提出以来,溶剂法、熔融法等传统技术得到了长足的发展。溶剂法需要先把药物和载体共同溶于有机溶剂中,再通过蒸去溶剂得到固体,此法成本较高,且需要消耗较多的有机溶剂,污染环境;采用熔融法制备固体分散体时,需要在高温条件下先把载体融化后再加入药物混匀,此法只适用于热稳定性的药物和材料<sup>[16]</sup>。因此,新型固体分散技术亟待研发,寻求高效无污染的方法制备性能更佳的固体分散体越来越引起研究者的重视。近年来,超临界流体技术、热熔挤出技术、喷雾冷冻干燥技术、微波淬冷技术、微环

境 pH 修饰技术、高速静电纺丝技术等新型技术也逐步发展并应用于固体分散体。

### 2.1 超临界流体技术

因为二氧化碳 (CO<sub>2</sub>) 具有价廉易得、无毒无污染、超临界条件容易达到等优势,所以 CO<sub>2</sub> 常作为流体使用。超临界 CO<sub>2</sub> 适中的临界温度和惰性气体性质可避免热敏性与易氧化物质的破坏;它的优点还有高渗透性、低黏度、低表面张力及可循环利用,省时增效<sup>[17]</sup>。

裴英等<sup>[18]</sup>采用超临界 CO<sub>2</sub> 流体技术制备固体分散体,旨在提高联苯双酯的体外溶出度。以气相二氧化硅为载体,以体外溶出度为指标,考察了载体种类、药载比、反应时间、操作压力及温度等因素对联苯双酯固体分散体的影响,结果发现联苯双酯在载体中以无定形态存在,且溶出速率和体外溶出度明显增快,说明该技术是一种工艺简单、条件温和、绿色环保的新技术。

郑杨等<sup>[19]</sup>以 PVPK30 和 Poloxamer188 或 PEG 6000 为载体材料制备非诺贝特固体分散体,发现超临界流体技术制备的非诺贝特固体分散体相比溶剂法、熔融法、物理混合法而言,其体外溶出度最高,对药物的增溶效果显著。由 DSC 曲线可知,超临界流体技术制备的固体分散体中非诺贝特的吸收峰几乎完全消失,结果表明非诺贝特可能以无定形态或分子状态存在于固体分散体中。超临界流体技术具有传统方法不可比拟的优势,它所制备的固体分散体纯度高、粒径均匀可控、无溶剂残留等<sup>[17]</sup>,但因为大多数难溶性药物在 CO<sub>2</sub> 中的溶解度较小,且随着药物或载体材料的极性变大,溶解度将更低,所以采用该技术制备固体分散体目前并未得到广泛应用<sup>[20]</sup>。

### 2.2 热熔挤出技术

热熔挤出技术 (hot melt extrusion, HME) 最初是一种应用于塑料工业、饲料生产、食品加工等工业化的大生产技术,于 20 世纪 70 年代引入到制药行业后得到飞速发展,尤其是在改善难溶性药物溶出度方面取得了显著的成效<sup>[21]</sup>。热熔挤出技术是指将多相状态的物料在一定区域融化或软化,在强烈剪切与混合的作用下,不断减少粒径,同时进行彼此间空间位置的对称性交换与渗透,最终使物料呈单相状态高度均匀分散于辅料或载体中的新技术<sup>[22]</sup>。

吕志阳等<sup>[23]</sup>选用聚丙烯酸树脂 EPO、共聚维酮

S-630、羟丙基纤维素分别与银杏总内酯以一定的比例混合,采用热熔挤出技术制备其固体分散体。差示扫描量热法 (DSC) 及 X 射线衍射 (X-RD) 评价结果表明上述 3 种载体辅料所制备的固体分散体中药物均以无定形态存在。对于体外溶出度的提高,热熔挤出技术制备银杏总内酯固体分散体是一种行之有效的方法。高利芳等<sup>[24]</sup>分别以亲水性高分子材料聚乙烯己内酰胺-聚醋酸乙烯酯-聚乙二醇接枝共聚物和乙烯吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物为载体,采用热熔挤出技术制备螺内酯固体分散体,以有关物质、体外溶出为指标,筛选并优化处方工艺。在筛选出的最优处方中,螺内酯以分子或无定形态分散于载体中,研究证实运用热熔挤出技术制备的固体分散体能显著提高螺内酯的体外溶出。热熔挤出技术的优点包括:无需溶剂参与,可持续操作,操作步骤少,并能提高药物的生物利用度等,但同时也需考虑其缺点:该法不适用于热不稳定,高熔点,不耐剪切的药物和载体材料<sup>[21]</sup>。

### 2.3 喷雾冷冻干燥技术

喷雾冷冻干燥技术 (spray freeze drying, SFD) 是一种新的微粉化技术,主要由低温喷雾装置与冷冻干燥装置组成。在喷雾的过程中,需要使用低温液体泵将储存容器中的低温液体不断加入到收集容器中,喷雾完成待低温液体挥干后,使用冷冻干燥装置对产物进行冷冻干燥<sup>[25]</sup>。喷雾冷冻干燥技术较好地解决了以往制备固体分散体时存在的问题,且能制备出高比表面积、低密度的非晶体颗粒,这些特性使得此技术可以更好地应用于肺部给药与改善药物溶出等方面。

张焯等<sup>[26]</sup>以丹参酮 II A 的溶出度为考察指标,对不同辅料加以筛选,采用喷雾干燥法制备丹参酮 II A 的固体分散体,试验发现在药辅比 (丹参酮 II A-泊洛沙姆 188) 为 1:9 的条件下,喷雾冷冻干燥法所得的固体分散体比原药的比表面积增大了 3 倍,其中大部分的丹参酮 II A 由原来的晶体状态转变为无定形态,其溶出度有了很大改善,为提高其口服生物利用度奠定了基础。喷雾冷冻干燥技术可使样品最快玻璃化,最大程度地减少药物与基质相分离的风险<sup>[20]</sup>。

### 2.4 微波淬冷技术

微波技术是一种独特的技术,它从物质内部开始整体均匀地进行加热。在制备固体分散体的过程中,微波法恰好将药物熔化并浸入液氮,使之立刻

淬冷,药物的内部结构还来不及重新排列或发生结晶,这样便使晶态药物无定形化,这是增大非洛地平溶解度的最主要原因。微波淬冷技术是将药物与载体的混合物放置于微波炉中熔融,待完全熔融后,趁热取出,快速用液氮(-196℃)淬冷使其固化,干燥后使其粉末化<sup>[27]</sup>。

张鸿等<sup>[28]</sup>以共聚维酮(PVP VA64)为聚合物载体,比较了共沉淀法、微波淬冷法、冷冻干燥法及喷雾干燥法这四种方法制备非洛地平/PVP VA64固体分散体的效果。结果发现微波淬冷技术显著改善了非洛地平的溶解度,此技术更适合用于非洛地平固体分散体的制备及产业化应用。时念秋等<sup>[27]</sup>以泊洛沙姆407为载体,将姜黄素与泊洛沙姆407混合后进行微波淬冷,结果发现微波淬冷技术增大了姜黄素固体分散体的溶出与溶解度。微波淬冷技术使药物经历了从熔融到淬冷的极速过程,相比之下,其内部药物无定形状态比其他技术无序度更高、所维持的时间更长,这是造成其溶出与溶解度增大的重要原因。此外,采用微波辐射加热制备固体分散体具有加热过程中无需使用有机溶剂,热源可循、节能,非接触加热、安全性高,可改变药物晶态等优势。

### 2.5 微环境 pH 修饰技术

微环境 pH 修饰技术(pH modified technology)是将酸化剂或碱化剂加入到含有弱碱或弱酸性药物的制剂中,在改善药物溶解度的同时,依靠微环境恒定的 pH 来调节药物的释放<sup>[16]</sup>。弱酸或弱碱性的难溶性药物,其溶出和溶解度与 pH 相关,它是一种增加药物溶出实用且有效的技术手段。固体分散体中的 pH 调节剂可与药物官能团间发生相互作用,将药物结晶转变为无定形状态,从而抑制药物结晶,减少老化现象,有利于固体分散体保持稳定<sup>[29]</sup>。

Tran 等<sup>[30]</sup>以难溶于水且弱碱性的伊拉地平作为模型药物,以聚乙烯吡咯烷酮为载体制备固体分散体。与物理混合物相比,含有酸化剂的固体分散体的药物溶出更加显著。在处方中加入不同的酸化剂后,比较发现:酸化剂影响药物溶出速率由低至高依次是:苹果酸、羟乙酸、柠檬酸、富马酸。从体外溶出试验中发现:富马酸提高药物溶出速率约 50%,柠檬酸提高药物溶出速率约 15%,其它两种酸化剂则无明显效果。微环境 pH 值的变化,酸化剂释放速率的快慢,药物的结构都会影响酸化剂提高药物溶出的成效。因此,选择具有最佳的微环境

pH 值,延缓释放速率,维持药物结构呈无定形状态的酸化剂,可使固体分散体中弱碱性药物的溶解速率最大化。载药量大,有机溶剂使用量少,对环境污染较小,且能提高药物的溶出与溶解度等<sup>[16]</sup>是微环境 pH 修饰技术的优势。

### 2.6 高速静电纺丝技术

高速静电纺丝技术(high speed electro-spinning technology)是纳米技术时代一种最有前景的新技术,可以连续高效地生产聚合物的纳米纤维<sup>[15]</sup>。

Naqy 等<sup>[31]</sup>通过对比单针静电纺丝技术与高速静电纺丝技术来证明后者对制备载药聚合物的纳米纤维的可行性更强,生产率更高。以共聚维酮(PVP VA64)为聚合物载体,通过比较高速静电纺丝、单针静电纺丝、喷雾干燥和熔模铸造这 4 种技术制备伊曲康唑/PVP VA64 固体分散体的效果,以改善难溶性药物伊曲康唑的溶出及溶解度。结果发现采用高速静电纺丝技术制备固体分散体是灵活、可扩展的,它易整合到连续的制药生产线上,为纳米药物的研发开辟了新的途径。

Démuth 等<sup>[32]</sup>分别以聚乙烯吡咯烷酮-乙酸乙烯酯(6:4)和羟丙基甲基纤维素为聚合物载体,采用高速静电纺丝技术制备固体分散体并对其进行稳定性研究,以单针静电纺丝和熔模铸造技术作为参考。通过放大后发现高通量版静电纺丝技术制备的材料与制药工业兼容,也获得了相同的质量。这些无定形状态的固体分散物在工业上是适用的,且通过适当的操作处理后可将其引入市场。采用高速静电纺丝技术制备的固体分散体粒径为纳米级至亚微米级,比表面积大,增溶效果显著,此技术是一种生产效率高、可操作性强、易于放大的新型技术<sup>[16]</sup>。

### 3 固体分散剂型的应用

固体分散体是一种制剂的中间体,通过添加适当的辅料与适宜的制剂工艺可将其进一步制成颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸、注射剂等<sup>[4]</sup>。

陈有钟<sup>[33]</sup>采用固体分散技术,改变依维莫司在制剂中的分散状态,提高药物的溶出与吸收,结合流化床技术,有效解决了依维莫司难溶性、稳定性差的问题,从而提高了依维莫司分散片的质量。奈韦拉平作为第一代非核苷类逆转录酶抑制剂,是预防人类免疫缺陷病毒 HIV-1 母婴传播的一线药物。以四氢呋喃、乙醇、醋酸乙酯、水等为主要辅料,采用熔融液骤冷法可制备奈韦拉平固体分散体,目前

片剂、胶囊剂等是其上市剂型<sup>[34]</sup>。朱晓静等<sup>[35]</sup>以滴丸的外观质量、溶散时限与丸质量差异为综合评价指标,以 PEG8000-PEG10000 (1:1) 为基质,药物-基质 (1:1.5),冷却剂为二甲基硅油 100,采用熔融法制备高度分散的西黄滴丸。采用固体分散技术制备的活血化瘀、通脉舒络的丹红注射液与清热解毒的鱼金注射液等在临床上也取得了较好的疗效<sup>[36]</sup>。

#### 4 固体分散体的稳定性及抗老化方法

在药剂学中,固体分散体长久贮存后,会出现硬度变大、析出结晶或结晶粗化、药物溶出度降低等情况,通常将这些情况称之为老化<sup>[37]</sup>。老化是固体分散体常见的问题之一,它严重限制了固体分散技术的发展与应用,因为难溶性药物的晶体形态是低能态,无定形态是高能态,高能态必将向低能态转化,就会出现析晶或转晶。

##### 4.1 影响固体分散体老化的因素

老化与固体分散体的释药机制有关,影响固体分散体老化的因素有载体、制备方法、冷却速率和水分等其他储存条件。

**4.1.1 载体** 载体的选择很大程度上影响固体分散体的制备,因此生理惰性、无毒、无致癌性,不与药物发生化学反应,不影响主药的化学稳定性,不产生与药物治疗目的相反的作用,价廉易得等须为所用载体具备的特性<sup>[38]</sup>。若为载体释药体系,则载体中药物的浓度对其稳定性影响较小,但贮存期内载体性质的改变可能引起老化;若为药物控释体系,则当药物浓度超过贮存温度下载体中药物的溶解度时,就会发生老化<sup>[39]</sup>。

**4.1.2 制备方法** 制备工艺不同,药物在载体中的分散状态就不同,而固体分散体的理化性质不同,造成其稳定性不同<sup>[39]</sup>。溶剂法、熔融法、热熔挤出技术、喷雾干燥技术等都有可能影响固体分散体的稳定性,重点是根据不同的药物选择适宜的载体材料,使其更加稳定。

**4.1.3 冷却速率** 固体分散体的冷却速率对老化现象影响较大。根据熔点温度 ( $T_m$ ) 与玻璃化转变温度 ( $T_g$ ) 间分子迁移率的大小来选择适宜的冷却速率<sup>[39]</sup>。分子迁移率较小的药物(如利托那韦)即使缓慢冷却,也能得到无定形态的药物;而分子迁移率较大的药物需快速冷却,才有可能得到无定形态的药物。

**4.1.4 水分等其他储存条件** 从热力学上讲,固体

分散体中残留的水分会增加其分子迁移率,降低  $T_g$ ,使固体分散体中无定形态的药物结晶的速率和程度增大<sup>[39]</sup>。固体分散体与相同组成的混合物相比,会吸收更多的水分而致使药物发生重结晶现象。因此,保持干燥对于固体分散体的稳定十分重要。另外,温度、光照、杂质等也会对固体分散体的稳定性造成影响<sup>[38]</sup>。

##### 4.2 防止固体分散体老化的方法

防止固体分散体老化的方法有合理的处方设计、适宜的制备方法及工艺、储存条件的严格控制。

**4.2.1 合理的处方设计** 由于理化性质和化学结构的不同,不同药物的结晶趋势有显著的差异<sup>[39]</sup>。Marsac 等<sup>[40]</sup>在对比研究非洛地平 PVP 和无定形的硝苯地平固体分散体的物理稳定性时,发现在相同的条件下,由于非洛地平 PVP 固体分散体具有较高的成核活化能和较低的热焓结晶驱动力,非洛地平 PVP 固体分散体的重结晶速率小于硝苯地平固体分散体。结果表明,在制备固体分散体过程中,对于易结晶的药物,需采取一定措施来防止其老化。根据药物的性质,进行合理的处方设计是提高固体分散体稳定性的有效途径,具体方法包括溶解度参数法,  $T_g$  法,联用增溶法,应用表面活性剂及添加适量的附加剂,应用多元载体,多种技术的联合运用等<sup>[37-39]</sup>。

**4.2.2 适宜的制备方法及工艺** 制备方法和工艺对固体分散体的稳定性、分散性与增溶效果有重要的影响。它除了直接影响到载体材料中药物的分散状态(包括粒子的大小和晶态),还对体系的热历史和机械张力有一定的影响,可能会导致体系物理稳定性有显著性差异<sup>[39]</sup>。

何燕等<sup>[41]</sup>经比较发现溶剂熔融法、溶剂法的增溶效果较熔融法好;但溶剂熔融法制得的固体分散体溶液放置一段时间会有药物析出,稳定性相对较差,所以采用溶剂法制备落新妇苷固体分散体。李杰等<sup>[42]</sup>分别采用溶剂蒸发法、熔融冷却法、热熔挤出法制备厚朴总酚 Plastone S-630 和 HPC 两种辅料的固体分散体。以厚朴总酚为研究对象,通过加速稳定性-溶出试验比较 3 种不同制备方法间的差异。结果发现在相同辅料的前提下,热熔挤出技术的分散效果好,它所制备的固体分散体稳定性优于其它两种方法。

**4.2.3 储存条件的严格控制** 水分等储存条件会影响固体分散体的稳定性。唐婷等<sup>[43]</sup>以溶出度为指

标,采用紫外分光光度法进行含量测定,考察高湿、高温及强光因素对莲心碱 PVP-K30 固体分散体的质量及稳定性影响,结果表明高湿及强光对莲心碱的含量与溶出有较大的影响,在高湿环境中,固体分散体具有很强的吸湿能力,不但容易吸收空气中的水分增加其自身的质量,且对其自身颜色也有较大影响,而高温环境对莲心碱的含量及溶出度的影响较小。亲水性材料在固体分散体的制备中应用较多,有促进相分离的作用,因其具有较强的吸湿性,吸收的水分作为增塑剂能够降低体系的  $T_g$ ,且水分可能和药物竞争与载体材料的结合,抑制药物与载体材料之间的相互作用<sup>[39]</sup>。因此,选择干燥的环境及不易吸湿的载体,低温密封储存,避免强光照射等都是保持固体分散体物理稳定性的有效措施。

## 5 结语

载体作为制备固体分散体的重要材料,其种类繁多,性质差异较大,在实际生产应用中可对载体进行全面而客观地分析,结合药物自身的性质而选取适宜的载体材料。为使固体分散体得以广泛应用,应进一步研究其增溶的具体机制,同时在采用固体分散技术制备药物时也需充分考虑难溶性药物在人体胃肠道内的溶解度与溶出效果及对胃肠道的刺激性与不良反应等,在确保用药安全的前提下,尽量提高其有效性。

固体分散技术作为一种先进的制剂技术,备受药学领域研究者的青睐。除了有溶剂法、熔融法等这些传统且成熟的方法外,还有超临界流体与微波淬冷等新型技术。新技术较好地克服了传统技术的限制,为固体分散体的发展提供了思路,推动固体分散技术研究领域的不断深入。

当前,尽管药物的分散技术已相对成熟,制剂辅料已得到较大发展,但固体分散体的稳定性问题仍是主要挑战,老化过程仍将存在,长期稳定性过程中溶出下降仍然不会改变。将来固体分散体的研究重点还应该放在研究老化问题的具体机制上,从机理研究着手,在源头上防止老化、保持其稳定性十分关键。基于固体分散体不仅可以改善药物的溶出度还可以提高其生物利用度的特性,日臻成熟的固体分散技术在制剂领域有着更为广阔而乐观的应用前景,为其产业化生产提供了有力的依据。

## 参考文献

[1] 李范珠,李永吉. 中药药剂学 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2015.

- [2] Sekiguchi K, Obi N. Studies on absorption of eutectic mixture I. a comparison of the behavior of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfathiazole in man [J]. Chem Pharm Bull, 1961, 9(11): 866-872.
- [3] 刘建平, 生物药剂学与药物动力学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [4] 崔福德. 药剂学 [M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [5] 张惠平, 向大雄, 罗杰英, 等. 固体分散技术在药剂学中的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(11): 807-811.
- [6] 王苏会, 王 瑞, 孙晓迪, 等. 固体分散体及其技术在药物制剂中的应用进展 [J]. 中医药导报, 2014, 20(10): 54-56.
- [7] 王小宁, 张存劳, 马 婷, 等. 酮洛芬固体分散体的制备及其体外溶出度研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(1): 22-24.
- [8] 吴 玲. 淫羊藿素-泊洛沙姆 188 固体分散体的制备及溶出度研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(19): 2702-2704.
- [9] 王天怡, 赵勤富, 韩 旭, 等. 介孔二氧化硅制备尼莫地平纳米固体分散体 [J]. 中国药学杂志, 2014, 49(13): 1139-1145.
- [10] 何黎黎, 袁志翔, 郑 云, 等. 姜黄素-介孔二氧化硅纳米粒固体分散体的制备与表征 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2283-2287.
- [11] 赖 琼. 基于固体分散技术的阿司匹林肠溶微丸的制备 [J]. 生物技术世界, 2015, 20(6): 161-162.
- [12] 王 聪, 高永良. 固体分散技术增溶的新工艺研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(16): 3145-3147.
- [13] 曾庆成. 固体分散技术的研究进展 [J]. 中南药学, 2017, 15(1): 81-84.
- [14] 蒋艳荣, 张振海, 陆 艳, 等. 丹参酮IIA 二元载体固体分散体的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(10): 1383-1387.
- [15] 王 冰, 黄晓斌, 赵 姗, 等. 联合载体用于改善白藜芦醇固体分散体性能 [J]. 应用化学, 2016, 33(12): 1383-1388.
- [16] 刘文利, 魏振平. 新型固体分散体技术改善水难溶药物溶解度的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(22): 1901-1906.
- [17] 张 维, 张志云, 张志丽, 等. 超临界流体技术制备固体分散体的研究进展 [J]. 安徽医药, 2013, 17(6): 903-905.
- [18] 裴 英, 单冬媛, 孟 晴, 等. 超临界  $CO_2$  流体技术制备联苯双酯固体分散体的考察 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(10): 1270-1274.
- [19] 郑 杨, 张志丽, 王立红, 等. 非诺贝特固体分散体制备工艺研究及比较 [J]. 中国药剂学杂志, 2012, 10(2):

- 26-34.
- [20] 董雅芬, 胡滨, 杨秋娅, 等. 固体分散体在提高难溶性药物口服生物利用度中的应用 [J]. 药学与临床研究, 2015, 23(1): 51-54.
- [21] 陈美婉, 陈文荣, 陈桐楷, 等. 热熔挤出技术制备固体分散体的应用研究 [J]. 药学学报, 2012, 47(2): 163-167.
- [22] 张赫然, 宋丽明, 王彦竹, 等. 热熔挤出技术制备固体分散体的辅料研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 557-563.
- [23] 吕志阳, 杨雨微, 陈璟, 等. 热熔挤出技术制备银杏总内酯固体分散体的研究 [J]. 中药材, 2016, 39(7): 1610-1613.
- [24] 高利芳, 邵靖博, 付强, 等. 热熔挤出技术制备螺内酯固体分散体 [J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(11): 844-849.
- [25] 杜祯, 郑颖, 黎畅明, 等. 喷雾冷冻干燥技术进展及其在药剂学中的应用 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(10): 724-727.
- [26] 张焯, 杜祯, 孙少平, 等. 喷雾冷冻干燥法制备丹参酮IIA固体分散体及其理化性质评价 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(3): 204-208.
- [27] 时念秋, 张勇, 冯波, 等. 不同制备工艺制得姜黄素固体分散体的性质比较研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(10): 821-826.
- [28] 张鸿, 吕行, 宋艳玲, 等. 不同工艺制得非洛地平固体分散体的溶解度比较研究 [J]. 吉林医药学院学报, 2017, 38(1): 32-35.
- [29] 白雪茜, 杨长青, 杨美燕. 微环境 pH 调控技术在固体分散体中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(20): 1957-1960.
- [30] Tran T T, Tran P H, Choi H G, et al. The roles of acidifiers in solid dispersions and physical mixtures [J]. Int J Pharm, 2010, 384(1/2): 60-66.
- [31] Naqy Z K, Balogh A, Démuth B, et al. High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole. [J]. Int J Pharm, 2015, 480(1/2): 137-142.
- [32] Démuth B, Farkas A, Pataki H, et al. Detailed stability investigation of amorphous solid dispersions prepared by single-needle and high speed electrospinning. [J]. Int J Pharm, 2016, 498(1/2): 234-244.
- [33] 陈有钟. 依维莫司分散片的制备及质量考察 [J]. 海峡药学, 2016, 28(3): 26-29.
- [34] 刘晓娜, 车丽丽, 王艳名, 等. 奈韦拉平新剂型的研究进展 [J]. 中国药师, 2017, 20(1): 148-150.
- [35] 朱晓静, 李峰, 吴超, 等. 西黄滴丸成型工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 36-38.
- [36] 陈超, 周福军, 刘时乔, 等. 固体分散技术在中药制剂中的应用 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(4): 279-282.
- [37] 刘旭, 温新国, 缪旭, 等. 固体分散体物理稳定性影响因素及抗老化研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(8): 710-717.
- [38] 马艳秋, 曲韵智, 李津明. 固体分散体老化现象与抗老化的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(6): 442-446.
- [39] 王文月, 陈菊明, 庄珊珊, 等. 防止固体分散体老化的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(21): 1858-1861.
- [40] Marsac P, Konno H, Taylor L S. A comparison of the physical stability of amorphous felodipine and nifedipine systems [J]. Pharm Res, 2006, 23(10): 2306-2316.
- [41] 何燕, 曾祥腾, 梁敏仪, 等. 落新妇苷固体分散体的处方工艺及稳定性研究 [J]. 中成药, 2011, 33(5): 803-806.
- [42] 李杰, 狄留庆, 李俊松, 等. 厚朴总酚固体分散体不同制备方法的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(22): 4400-4405.
- [43] 唐婷, 吴婷婷, 周江, 等. 莲心碱-PVP-K30 固体分散体稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2907-2908.