

## • 综述 •

## 固体分散技术在中药制剂中的应用

陈超<sup>1</sup>, 周福军<sup>2</sup>, 刘时乔<sup>1</sup>, 侯文彬<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300193

**摘要:** 固体分散技术具有增加中药难溶性成分的溶解度和溶出速率, 延缓、控制药物的释放, 增加药物的稳定性, 提高药物的生物利用度等优点, 广泛应用于中药多种剂型的制备。随着固体分散技术的进一步发展以及新载体材料、新设备的采用, 固体分散技术必将在中药的剂型发展与创新中做出更大的贡献。

**关键词:** 固体分散体; 固体分散技术; 中药制剂

**中图分类号:** R944      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2011)04-0279-04

## Application of solid dispersion technique in Chinese materia medica preparation

CHEN Chao<sup>1</sup>, ZHOU Fu-jun<sup>2</sup>, LIU Shi-qiao<sup>1</sup>, HOU Wen-bin<sup>2</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Solid dispersion technique has many advantages, such as increasing the solubility and dissolution speed of insoluble components of Chinese materia medica (CMM), delaying and controlling drug release, increasing the stability of drugs, and improving the bioavailability of drugs. It is widely used in CMM preparation in a variety of dosage forms. Along with the further development of solid dispersion technique and the new carrier materials as well as the adoption of new equipment, the solid dispersion technology will certainly make a bigger contribution in the CMM dosage-form development and the innovation.

**Key words:** solid dispersions; solid dispersion technique; Chinese materia medica preparation

固体分散体 (solid dispersions, SD) 是指将药物以分子、胶态、微晶或无定形状态, 分散在一种载体介质中所形成的药物-载体固体分散体系。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。中药含有多种脂溶性成分, 采用传统的丸散剂型, 溶解性不好, 生物利用率不高, 影响了中药的疗效。近年来, 采用水溶性聚合物、脂溶性材料、脂质材料等为载体制备固体分散体, 成为缓释和控释制剂, 很大程度上扩展了固体分散技术的应用范围。固体分散技术受到药学界的重视, 为中药剂型创新改革提供了新的思路, 并且得到广泛的应用。

### 1 固体分散体常用载体

中药固体分散体载体的选用, 与化学固体分散体载体的选择基本相同。一般应根据相似相溶的机制选择药物相应的载体。载体的性质和制备工艺在很大程度上决定了固体分散体的溶出速度。根据载

体对药物释放速度的影响, 载体可分为速释固体分散体载体和缓(控)释固体分散体载体。

#### 1.1 速释固体分散体载体

水溶性载体材料是制备速释固体分散体的常用载体。常用的有如聚乙二醇 (PEG) 类、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、泊洛沙姆 (poloxamer)、甘露糖醇、木糖醇、枸橼酸、酒石酸等。Rawlinson 等<sup>[1]</sup>将布洛芬和交联聚乙烯吡咯烷酮 (PVP-CL) 制备成固体分散体, 用来扰乱布洛芬的结晶结构, 通过熔融法和溶剂法来打破强大的分子作用力, 两种物质简单地物理混合即可将 30% 晶体破坏, 用 Ft-IR 和 FT-Raman 光谱进一步显示物理混合物间的主要作用力是氢键, 这种相互作用和失去结晶的性质会大大促进布洛芬的溶出。Newa 等<sup>[2]</sup>用 poloxamer188 制备布洛芬固体分散体并对其进行了体内评价, 用 SEM 法观察到, 在药物熔融和固化时其原有的表面

收稿日期: 2011-06-07

作者简介: 陈超 (1984—), 男, 江苏人, 硕士研究生, 研究方向为中药新药、质量标准研究。Tel: (022)23006903 E-mail: cc1984@163.com

\*通讯作者 侯文彬 (1969—), 男, 研究员, 硕士生导师。研究方向为中药及天然产物的研究与开发。Tel: 13802027519 E-mail: houwb@tjipr.com

形态消失；药物在固体分散体内迅速并完全释放，可能是因为药物晶型的减少导致了易溶物的形成；大鼠 ig 给药后，血药曲线下面积明显增加，布洛芬达到最高血药浓度的时间明显变短。

### 1.2 缓（控）释固体分散体载体

水不溶性载体、肠溶性载体是用于制备缓释和控释制剂的主要材料。常用的载体有聚丙烯酸树脂（eudragit）、羟丙基甲基纤维素（HPMC）、甲基纤维素（MC）、乙基纤维素（EC）、邻苯二甲酸酯纤维素（CAP）、羟甲基乙基纤维素（CMEC）等。Desai 等<sup>[3]</sup>用不同浓度的 EC 制备控释型乘晕宁颗粒，发现控释颗粒中药物由结晶变成了无定形，乘晕宁和 EC 没有发生化学反应；溶出试验表明，随着 EC 量的增加，药物释放速度减慢，药动学较符合零级动力学。

## 2 固体分散体的制备方法

常用制备方法主要有溶剂法（共沉淀法）、熔融法、溶剂-熔融法等。

### 2.1 溶剂法

溶剂法（又称共沉淀法）是将药物与载体共同溶解于有机溶剂中，蒸去溶剂后，得到药物在载体中混合而成的共沉淀固体分散体。本法适用于对热不稳定或易挥发的药物，多用于制备聚维酮（PVP）分散体系、肠包衣分散体系等，缺点是由于需使用有机溶剂，成本高，且有时难以除尽，易引起药物的重结晶而降低主药的分散度。如用溶剂法制备大黄素固体分散体，能明显提高大黄素的体外溶出速率。配比为 1:4 的大黄素-PVP K30 制成的固体分散剂，在人工肠液中 45 min 累积溶出率高达 70%，这是由于大黄素在载体 PVP 中形成非结晶的无定形物，从而提高了大黄素在载体中的分散程度，大大提高药物的溶解度和溶出速率<sup>[4]</sup>。

### 2.2 熔融法

熔融法是将药物与载体混匀，加热至熔融并搅拌均匀，将熔融物冷却成所需要的固体。该方法简便、经济，适用于对热稳定的药物。本法关键在于冷却必须迅速，以达到较高的过饱和状态，使多个胶态晶核迅速形成，而不致形成粗晶。如用熔融法制备盐酸小檗碱-poloxamer188 固体分散体，固体分散体将盐酸小檗碱的溶出率提高了近 1 倍，从而提高疗效<sup>[5]</sup>。

### 2.3 溶剂-熔融法

溶剂-熔融法是将药物配成溶液后加到熔融的

载体中，然后，迅速冷却固化。该方法是溶剂法和熔融法的联合应用，适用于熔点高、对热不稳定药物，也适用于液体药物（如鱼肝油和维生素 A、D、E 等）。本法药物受热时间短，质量稳定，但仅限于小剂量的药物。如用溶剂-熔融法制备依托度酸-聚乙二醇固体分散体，显著提高依托度酸的溶出速率。差热分析图谱表明，药物以无定形状态分散于载体中，从而大大提高了药物的溶解速度及生物利用度<sup>[6]</sup>。

## 3 中药固体分散技术应用的特点

### 3.1 增加中药难溶性成分的溶解度和溶出速率

中药有效成分复杂，很多有效成分溶解性不好，影响了药物的疗效。固体分散技术可使难溶性药物以分子、胶体、无定形或微晶化状态高度分散，不聚集成团，增加中药难溶性成分的溶解度和溶出速率。何丹等<sup>[7]</sup>采用减压干燥法制备丹参酮固体分散体，正交试验优化，确定制备丹参酮 II<sub>A</sub> 固体分散体的最佳工艺为用 5 倍量聚乙烯吡咯烷酮 K30、4 倍量粮食酒精溶解，减压干燥 1 h。以丹参酮 II<sub>A</sub> 为检测指标，用高效液相色谱法进行体外溶出度的测定。丹参酮 II<sub>A</sub> 的体外溶出率为 60.1%，说明固体分散体对丹参酮 II<sub>A</sub> 有很好的增溶效果。周海云等<sup>[8]</sup>分别利用共研磨技术和共沉淀法制备青黛脂溶性提取物的固体分散体，并以靛玉红为指标，采用 HPLC 测定其表观溶解度。结果表明青黛脂溶性提取物与 PEG4000、羟丙甲纤维素（HPMC）超细共研磨后形成的三元固体分散体能有效地增加靛玉红在水中的溶出，从而达到了提高药物疗效的目的。水飞蓟素自微乳<sup>[9]</sup>、齐墩果酸分散片<sup>[10]</sup>、前列舒乐分散片<sup>[11]</sup>、淫羊藿苷元磷脂复合物<sup>[12]</sup>和醋柳黄酮固体分散体<sup>[13]</sup>的制备也是这方面的成功例子。

### 3.2 延缓、控制药物的释放

以不同载体制备同一药物的固体分散体，其溶出度亦不同。用可溶性载体制备，则其在体内释放速度加快；用难溶性载体制备，药物在体内释放速度变缓，故可制成速释或缓释制剂。王曙宾等<sup>[14]</sup>采用固体分散技术，制备葛根素缓释胶囊，发现乙基纤维素的种类影响缓释效果；随着辅料与药物比例增大，药物的释放逐渐变慢，当辅料用量较大时，药物基本呈零级释放。同时释放调节剂羟丙甲纤维素的加入能改善缓释效果。以乙基纤维素为载体，采用固体分散技术制备的葛根素缓释胶囊的缓释效果明显。蒋伟杰等<sup>[15]</sup>以 83%微晶纤维素作主要填充剂，以 3%乳糖、1%交联聚维酮、4%低取代羟丙基

纤维素、8%羧甲基淀粉钠组合作黏合剂和崩解剂，混合均匀作辅料，再以1:1比例与药物混合，制成胃平分散片，其崩解时间比原来减少约45 min，其分散均匀性、氧化铝的溶出度都得到明显改善。因此药物的起效时间明显加快，疗效明显提高。

### 3.3 增加药物的稳定性

将易挥发、易分解的不稳定药物制成固体分散体系，可以增加药物的稳定性，减少用药剂量，减轻药物的不良反应。储茂泉等<sup>[16]</sup>比较了丹参酮-PVP的固体分散物在不同贮存环境中的稳定性以及对光和热的稳定性。实验表明，固体分散物于常温和干燥的环境中避光密闭贮存1年，其中的丹参酮溶出度基本保持不变，而在40℃和相对湿度为75%的环境中放置3个月，有丹参酮晶体析出，溶出度有所降低。同时，加入PVP可明显提高丹参酮对光和热的稳定性。说明以喷雾干燥法将难溶性的药物丹参酮与PVP制备成固体分散物，可显著地提高丹参酮的溶出度。而丹参酮在固体分散物中的分散度随PVP质量增加而增大。

### 3.4 提高药物的生物利用度

固体分散体可提高口服中药制剂在胃肠道的吸收，达到提高药物生物利用度的目的。李砥晖等<sup>[17]</sup>将黄芩苷、黄芩苷固体分散物和共沉淀物的混悬液，分别对家兔ig给药，不同时间经耳静脉取血，测定血药浓度，结果3组药物的相对生物利用度分别为100.00%、241.49%、246.50%。表明黄芩苷固体分散体和共沉淀物可明显增加黄芩苷的生物利用度。山楂叶总黄酮可促使血管扩张，冠状动脉血流量增加，对人体可以起到降压、调血脂、增大心脏血流量等作用，但其有效成分溶解度小而影响吸收，使大多数山楂叶总黄酮普通制剂生物利用度低。因此韩静等<sup>[18]</sup>采用湿法制粒压片法将其制成分散片，每一片中含微晶纤维素(MCC)185 mg、交联聚维酮(PVPP)61 mg、PVP K30 1%，制备出的分散片溶出度高、崩解迅速，充分发挥药物疗效，提高了生物利用度。

## 4 中药固体分散剂型的研究应用

固体分散剂作为一种中间剂型，可根据药物性质和给药途径设计制成滴丸剂、胶囊剂、片剂、软膏剂、栓剂以及注射剂等。

### 4.1 滴丸

滴丸是药材经适宜的方法提取、纯化、浓缩和液体药物与基质混匀加热熔融后，滴入不相溶的冷

凝液中，收缩、冷凝成丸的一种制剂，具有服用量少，崩解和溶出迅速等特点，对于提取量较小、脂溶性较强的中药是很好的剂型。随着滴丸相关辅料和制备工艺研究的不断深入和发展，滴丸剂这一优良剂型得到了更为广泛的应用。国内生产的中药滴丸大体可以分为速释滴丸和缓释滴丸。

**4.1.1 速释滴丸** 选用水溶性基质，如聚乙二醇类、聚氧乙烯单硬脂酸酯、硬脂酸钠、甘油、明胶、尿素、泊洛沙姆等，在骤冷情况下形成固体分散体，药物以极微小的微粒、微晶或分子状态存在，提高难溶性药物的溶出速度及生物利用度，起到速效和高效的作用。熊秀莉等<sup>[19]</sup>分别以聚乙烯吡咯烷酮(PVP10)、帕洛沙姆(F127)及二者联用(PVP10-F127)为载体，采用喷雾干燥法制备丹参提取物的固体分散体，选取水溶性成分丹参素、迷迭香酸、丹酚酸B和脂溶性成分隐丹参酮、丹参酮II<sub>A</sub>作为指标成分，采用相似因子法分别对其脂溶性和水溶性成分的体外溶出行为进行评价。扫描电镜和粉末X射线衍射的结果显示喷雾干燥制得的样品为无特征晶体峰的球形颗粒。联用辅料时，当PVP10-F127的质量比为5:4时，丹参脂溶性和水溶性成分均可完全快速释放。采用固体分散剂的辅料联用能显著提高丹参固体分散体中脂溶性成分的溶出，可以使丹参提取物中的多组分分别达到了同步完全释放。

**4.1.2 缓释滴丸** 选用适宜的缓控释辅料，如硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、虫蜡、氢化植物油、十八醇、十六醇等将难溶性药物制成滴丸，控制药物的释放，达到高效与长效相结合的目的。同时还能增加难溶性药物的生物利用度。宽心缓释滴丸选用硬脂酸、羟丙基甲基纤维素和PEG6000为制备滴丸的基质，其中硬脂酸用量占辅料量20%，羟丙基甲基纤维素用量占辅料量10%，载药量为10%<sup>[20]</sup>。药物在人体内既能迅速达到最低有效浓度，又能长时间维持药效。

### 4.2 中药分散片

分散片是指遇水能迅速崩解并均匀分散的片剂，它是近年来研究较多的一种速释固体剂型，与普通片剂相比，具有崩解时间短、分散均匀、药物溶出迅速、吸收快、生物利用度高、不良反应小等优点。陶华明等<sup>[21]</sup>将妇炎康中间体，以低取代羟丙纤维素(LS-HPC)为崩解剂、CaSO<sub>4</sub>为填充剂、4% PVP醇溶液做黏合剂，湿法制粒，过50目筛，60℃鼓风干燥，整粒后加入CCMC-Na和适量硬脂酸镁，

混匀, 压片, 制得妇炎康分散片。溶出度测定表明妇炎康分散片溶出度较普通片崩解快, 分散均匀, 10 min 内溶出度在 90% 以上。蔡光先等<sup>[22]</sup>以 MCC-PVPP(1:2)、PVPP 加入方法内加-外加(1:1)、硬脂酸镁加入量为 1% 制备咳痰宁分散片, 药片在 3 min 内崩解, 抗张强度为 70 N。说明咳痰宁分散片具有明显的速释特征。

此外, 胶囊剂、注射剂也是中药固体分散剂的常用剂型。田英<sup>[23]</sup>用葡甲胺与黄豆苷元 1.5:1 混合后加辅料填充胶囊, 制得的黄豆苷元胶囊的溶出度高达 80% 以上。由鱼腥草、金银花提取制成的鱼金注射液治疗呼吸、消化、泌尿生殖等系统的感染性疾病有很好的效果<sup>[24]</sup>, 以固体分散技术制成的肉桂油缓释胶囊<sup>[25]</sup>和丹红注射液<sup>[26]</sup>在临床中亦取得了很好的效果。

## 5 展望

中药传统剂型具有量大、体积大、粗粉制药、制剂粗糙、工艺落后、服用困难、作用缓慢等缺点, 固体分散剂作为一种给药系统, 应用于中药制剂, 能增加中药制剂的溶解度、溶出速率和生物利用度, 提高中药疗效和中药资源的利用, 为制备中药新剂型、提高中药在药品市场的竞争力提供了新的动力。其中中药滴丸的研制和产业化成果尤为显著。当然固体分散剂也有不足, 如药物稳定性不高、久贮易产生老化现象等, 这些都是亟待解决的问题, 也是限制固体分散剂在中药制剂中广泛应用的重要原因。采用联合调节载体的物理化学性质或根据药物的性质选择适宜的载体, 可以提高固体分散制剂的稳定性, 随着新型载体的不断开发和制备技术的不断改进和完善, 固体分散剂在中药制剂中的应用将会有更为乐观和广阔的前景。

## 参考文献

- [1] Rawlinson C F, Williams A C, Timmins P, *et al.* Polymer-mediated disruption of drug crystallinity [J]. *Int J Pharm*, 2007, 336(1): 42-48.
- [2] Newa M, Bhandari K H, Li D X, *et al.* Preparation, characterization and *in vivo* evaluation of ibuprofen binary solid dispersions with poloxamer 188 [J]. *Int J Pharm*, 2007, 343(1-2): 228-237.
- [3] Desai J, Alexander K, Riga A. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release [J]. *Int J Pharm*, 2006, 308(1/2): 115-123.
- [4] 韩刚, 阎林奇, 索炜, 等. 大黄素固体分散体的制备及其溶出度测定 [J]. *中草药*, 2011, 42(3): 487-490.
- [5] 呼自顺, 陈宇洲, 王珍. 盐酸小檗碱泊洛沙姆 188 固体分散体的制备 [J]. *中国药房*, 2010, 21(11): 990-992.
- [6] 兰嘉桐, 赵鹏, 苗妍, 等. 依托度酸固体分散体的制备及体外溶出试验 [J]. *中国药业*, 2010, 19(22): 50-52.
- [7] 何丹, 杨林. 丹参酮 IIA 固体分散体制备工艺研究 [J]. *中国药业*, 2010, 19(15): 38-39.
- [8] 周海云, 陈钧, 陆琪. 青黛脂溶性提取物固体分散体制备及溶解性研究 [J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(11): 2756-2758.
- [9] 吕翼, 刘亚妮, 陈华庭. 高效液相色谱梯度洗脱法测定水飞蓟素自微乳剂中水飞蓟宾的含量 [J]. *中国医院药学志*, 2008, 28(18): 1553-1556.
- [10] 孙旭群, 吴正红, 李燕. 齐墩果酸分散片的制备研究 [J]. *安徽医药*, 2010, 14(9): 1013-1015.
- [11] 杜敏, 李延春. 前列舒乐分散片生产工艺的研究 [J]. *黑龙江医药*, 2010, 23(5): 740-741.
- [12] 贾东升, 赵江丽, 施峰, 等. 淫羊藿苷元磷脂复合物的制备及其固体分散体研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(9): 1449-1453.
- [13] 谢燕, 邹珊珊, 李国文, 等. 醋柳黄酮固体分散体的制备研究 [J]. *中草药*, 2010, 41(9): 1469-1473.
- [14] 王曙宾, 黄兰芷. 葛根素缓释固体分散体制备及其体外释放度评价 [J]. *中成药*, 2007, 29(9): 1285-1288.
- [15] 蒋伟杰, 潘兆芝, 聂倩庆. 中药复方制剂胃平分散片的制备工艺研究 [J]. *今日药学*, 2010, 20(9): 26-28.
- [16] 储茂泉, 刘颂, 古宏晨. 丹参酮固体分散物的研究 [J]. *华东理工大学学报*, 2001, 27(2): 191-194.
- [17] 李砥晖, 贾玉玺, 黄晓洁, 等. 黄芩苷共沉淀物和固体分散物生物利用度的研究 [J]. *第四军医大学吉林军医学院学报*, 2000, 22(1): 16-18.
- [18] 韩静, 崔升淼. 山楂叶总黄酮分散片的制备 [J]. *海峡药学*, 2009, 21(12): 40-42.
- [19] 熊秀莉, 郑颖, 王一涛. 辅料联用固体分散技术在丹参提取物多组分释放中的研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(1): 50-55.
- [20] 李津明, 孙爱霞, 李鑫. 宽心缓释滴丸的制备工艺研究 [J]. *中成药*, 2008, 30(6): 848-852.
- [21] 陶华明, 王隶书, 程东岩, 等. 妇炎康分散片制备工艺研究 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30(22): 1742-1744.
- [22] 蔡光先, 李跃辉, 李超, 等. 咳痰宁分散片的制备 [J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(6): 549-551.
- [23] 田英. 黄豆苷元胶囊处方工艺研究 [J]. *中国医药指南*, 2008, 6(3): 110-111.
- [24] 刘杰, 陈海金. 鱼金注射液的一般药理学研究 [J]. *中国药物与临床*, 2009, 9(3): 223-224.
- [25] 姚琳, 邓康颖, 罗佳波. 肉桂油固体分散体的制备及体外释放 [J]. *南方医科大学学报*, 2008, 28(1): 52-53.
- [26] 陈敬然, 曹建荣. 丹红注射液的临床应用进展及安全性评价 [J]. *山西医药杂志*, 2010, 39(10): 948-950.