

固体分散体在缓控释制剂中的应用

张佳良^{1,2}, 杨秋霞², 陈建明² (1. 福建中医学院, 福建 福州 350108; 2. 第二军医大学, 上海 200433)

[摘要] 固体分散体应用于难溶性药物的增溶及其缓控释制剂的研究是当前药剂学研究的热点。本文综述了固体分散体载体的分类、释药机制及其在缓控释制剂中的应用。

[关键词] 固体分散体; 难溶性药物; 缓控释制剂

[中图分类号] R944.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2010)04-0248-04

目前,由高通量和组合化学筛选而得到的难溶性药物越来越多^[1],难溶性药物一方面由于其溶解度低,口服生物利用度差,另一方面难溶性药物的释放难以控制,很难制备成缓控释制剂,因此,将难溶性药物制备成缓控释制剂已成为药剂学研究的难点与热点。固体分散体(solid dispersions SD)是利用一定的方法(如熔融法、溶剂法、溶剂熔融法)使药物以分子、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,固体分散体不仅能显著提高药物的溶解度和生物利用度,而且能通过相应辅料的选择达到很好的缓控释效果,因此在难溶性药物缓控释制剂的研究中具有很好的应用前景。本文根据固体分散体及其在难溶性药物缓控释制剂应用中的最新研究进展,就当前固体分散体的载体材料、释药机制及其在缓控释制剂中的应用等作一概述。

1 固体分散体载体的类型及其在缓控释制剂中的应用

固体分散体常用的载体可分为水溶性载体、水不溶性载体和肠溶性载体三类,这三大类还可根据复配与否分为单一载体和联合载体。近年来也发展了一批新型载体,比如在水中溶胀而不溶解的载体卡波姆。

1.1 水溶性载体 常用的水溶性载体有聚乙二醇(PEG)类、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)类、表面活性剂类、尿素、有机酸类、糖类及磷脂类等。这些载体通常具有水溶性好,能溶于多种有机溶剂、无毒、熔点较高,对热稳定性好等特点。呋塞米的生物利用度低主要是由于其吸收窗较窄(仅在胃肠道的上部吸收)造成的, Iannucelli等^[2]制备了呋塞米的胃悬浮片,调节呋塞米和PVP的比例为1:5时,可以很

好的控制药物在胃中滞留时间达8h从而使呋塞米全部释放吸收。物理化学分析表明,呋塞米在固体分散体中以无定形态存在,由于控制药物在胃中长时间的漂浮,使其在吸收部位的溶解度和溶出速度均有提高,从而其生物利用度得到显著提高。

1.2 水不溶性载体 常用的水不溶性载体有乙基纤维素(EC)、含季铵基团的聚丙烯酸树脂类如:Eudragit E, Eudragit RL, Eudragit RS等以及脂质类等。

EC无毒,无药理活性,是一种理想的不溶性载体材料,用碱化剂和氯乙烷作用而得。Desai等^[3]通过EC为载体采用溶剂法制备了茶苯海明的缓释固体分散体,并分析了它的理化特性,DSC和XRD分析表明药物是以非结晶态在载体中分散的,FT-IR显示药物与固体分散体之间无化学反应。与茶苯海明普通制剂相比,药物释放速度明显减慢,当药物和EC重量比为1:5时符合一级动力学方程,并且随着EC含量的增加,药物的释放可以调节为符合零级动力学方程。

含季氨基团的丙烯酸树脂在胃液中溶胀,肠液中不溶且不被吸收,对人体无害,也可广泛用作缓释固体分散体的载体。由于它们含季铵基团的百分率不同而具有不同的渗透性能,配合一些水溶性物质如PVP、PEG等,可通过增加其渗透性,调节药物释放速率从而获得理想的释药速度。Varshosaz等^[4]以Eudragit RLPO和Eudragit RSPO为载体通过溶剂熔融法制备了酒石酸美托洛尔固体分散体,通过XRD、DSC、IR分析及电镜观察发现:酒石酸美托洛尔在固体分散体中以结晶态存在,且分散均匀,药物释放实验表明药物的溶出速率要低于纯药物及药物与载体的物理混合物,并且Eudragit RSPO的比率越高,药物释放速率越低,当载体Eudragit RL与Eudragit RS的比率为5:5时,药物释放符合零级动力学方程,比率为3:7时,符合Higuchi动力学方程。

脂质类固体分散体常采用熔融法制备。它通过降低药物的溶出速率,延缓药物的释放,药物溶出速

[作者简介] 张佳良(1986-),男,硕士研究生, Tel 15618723682 (021)81871291, E-mail zjkingdao@126.com.

[通讯作者] 陈建明, Tel (021)81871291, E-mail yjzm@163.com.

率随脂质含量增加而降低。通常加入去氧胆酸钠、胆酸钠、去氧胆酸甘油酯等表面活性剂及乳糖、PVP等水溶性物质改善载体湿润性,增加载体中药物释放孔道,提高药物释放速率。Li等^[5]将阿魏酸钠加入到水浴熔融的山嵛酸甘油酯(Campritol 888 ATO)中,冷却后研磨过筛,又分别加入不同比例的乳糖、表面活性剂及PEG 6000并研究他们对药物释放的影响,实验发现,与机械研磨的物理混合对照品比较,固体分散体在控制药物释放方面更有效。并且可以通过调整乳糖、表面活性剂及PEG 6000的比例达到一个很好的24 h的释药效果。

1.3 肠溶性载体 肠溶性载体主要有邻苯二甲酸羟丙基纤维素(HPMCP)、聚丙烯酸树脂类和羧甲基乙基纤维素(CMEC)等。

HPMCP为无臭、无味的肠溶性材料。在pH 5.0~5.5的水中溶解。有HP-55和HP-50两种型号,由于化学结构的差异,黏度的不同,释药速度也不相同。将药物及肠溶性材料溶于有机溶剂中,然后将此溶液喷雾于惰性辅料表面,在其表面形成固体分散体。体内试验结果表明,这种固体分散体具有很好的生物利用度,而且延长了药物释放的时间。Nakamichi等^[6]以HPMCP为骨架材料,用双螺杆挤出机制备了硝苯地平的肠溶制剂,同时考察了捏和元件、螺杆转速和水分的加入对挤出物溶出性能的影响。研究结果表明,捏和盘在使药物由结晶态向无定形态转变的过程中起着至关重要的作用。当去除捏和盘后,药物以结晶态存在,在人工肠液中溶出缓慢,加入适量的水,降低螺杆转速可使溶出速度有所提高,并能降低药物和载体的熔融温度。

Eudragit L和Eudragit S等均属于聚丙烯酸树脂类。前者相当于国内二号聚丙烯酸树脂,在pH 6以上的微碱性介质中溶解。后者相当于国内三号聚丙烯酸树脂,在pH 7以上的碱性介质中溶解。一般用乙醇等有机溶剂将药物和载体溶解后,蒸去溶剂而得到固体分散体。5-氨基水杨酸是一种治疗溃疡性大肠炎的药物。Diane等^[7]利用Eudragit S为载体,三乙基柠檬酸盐为表面活性剂,柠檬酸-水化合物为载体增塑剂,制备了5-氨基水杨酸的结肠释药熔融挤出片,SEM、DSC和XRD分析发现5-氨基水杨酸以结晶态存在于载体中,并且在载体中分散均匀,对比实验证明三乙基柠檬酸盐有效的降低了固体分散体的玻璃转化温度及制备温度。通过利用磷酸盐缓冲液模拟结肠环境的体外释放试验表明,药物释放符合扩散和表面溶蚀双重机制。

CMEC也是一种常用的纤维素类肠溶性载体材料。Masayasu等^[8]将巴尼地平盐酸盐固体分散体

置于肠溶性材料CMEC和水不溶性材料EC组成的骨架中,因EC在任何pH下均不溶于水,CMEC在肠环境(pH约为7.5)溶胀释药,从而制得在小肠定位释药的固体分散体。溶出实验表明药物按渗透泵原理释药,符合一级动力学方程。

1.4 联合载体固体分散体 实际制备中一种固体分散体载体往往达不到满意的释放效果,常选用几种载体制成联合载体固体分散体体系,以达到稳定、增溶、调节药物释放速度的效果。唐春发^[9]采用联合载体材料即PEG 6000和泊洛沙姆188为速释性固体分散体载体材料,硬脂酸为缓释性骨架材料;熔融法制备了水飞蓟素缓释滴丸,并对其体外释放特性进行了评价,该缓释滴丸10 h的最大累积溶出百分率可达92.5%,所制得水飞蓟素缓释滴丸具有良好的缓释效果。GonzálezRodríguez等^[10]以PEG 4000为载体材料、氯化钠为致孔剂、Eudragit RS100为骨架材料,制备了时滞型双氯芬酸钠固体分散体的结肠控释骨架片,调整氯化钠和Eudragit RS100的比例从而达到足够时滞,使药物到达结肠部位按零级动力学方程释药。

1.5 其他载体 卡波姆(carbomer)系合成的高分子量的丙烯酸交联聚合物或丙烯酸和长链甲基丙烯酸聚合物与0.75%~2%(w/w)的聚烷基蔗糖或聚烷基季戊四醇共聚而得^[11],商品名为Carbopol,可在水中迅速溶胀但不溶解。近年来已有将卡波姆用作固体分散体缓控释载体材料的报道^[12]。Ozeki等^[13]报道用6种不同交联度的Carbopol分别联合聚氧乙烯PEO 35000作混合载体制备非那西丁固体分散体。X-ray和DSC显示:非那西丁以无定型状态存在于载体中,药物释放与Carbopol的交联度有关。低交联度的Carbopol 91Q Carbopol 971具缓释作用。

2 固体分散体中难溶性药物的溶出机制

难溶性药物由于其溶出速度受溶解度的限制,影响药物吸收,因此作用缓慢,生物利用度较低。根据Noyes-Whitney溶出速度方程, $dc/dt = K \cdot S \cdot C$ (dc/dt 为药物溶出速度, S 为药物表面积, C 为溶解度),溶出速度随表面积的增加而增加。因此,提高药物的分散度,减小药物粒度,使比表面积增加,可以加快药物的溶出速度,提高生物利用度。固体分散体正是通过适当的方法,将药物形成分子、胶体或超细状态的高分散体,而载体又为水溶性物质,从而改善了药物的溶解性能,加快溶出速度。

固体分散体包括两种释药机制:载体控制溶出机制和药物控制溶出机制^[14]。载体控制溶出过程中,载体在固液界面形成高浓度的富集层,药物颗粒

首先以较快的速率分散在载体富集层中,随后以分子状态溶解在其中,此过程进行时间极短,药物颗粒来不及以完整聚集体形式进入到溶液本体。一旦药物以分子形式分散在载体层中,就必须越过此屏障才能进入溶液中。由于载体黏度的存在,使得药物扩散速率非常慢。这样药物的溶出速度就取决于载体溶出的速率;药物控制溶出过程,药物颗粒扩散在载体富集层中的速率非常慢,以至于药物最终是以完整聚集体的形式进入溶液本体的。此后,药物的溶出就与高分子载体无关。直接取决于药物的半径、晶型和物理状态等因素。由于相对于物理混合物来讲,药物颗粒的比表面积较大,再加上进入溶液之前,载体增加了药物的可湿润性,阻止其聚集,药物的溶出度还是有一定程度的提高。

药物以何种机制从固体分散体载体中释放,取决于药物溶解在载体富集层中的趋势。当载体对药物有较强的溶解能力时,药物很快以分子态分散在载体中,载体的黏度限制了药物的扩散,溶出机制为载体控制型;反之当药物在载体富集层中的溶解度较小时,部分或全部药物以颗粒形式穿越骨架,释药机制为药物控制型,测定药物在载体中的溶解度,可以预测药物从固体分散体中释放的机制。事实上药物的溶出多是两种机制的综合作用,只是以一种为主。Toshio等^[15]研究了难溶性药物吲哚美辛从固体分散体中的释放机制:发现制备工艺对药物的释放影响很大,若形成的固体分散体中 HPMC 分散均匀,则载体对药物的释放影响不大,为药物控制机制,相反如果 HPMC 分散不均匀,则药物释放要受到载体的影响为载体控制机制。

3 展望

固体分散体作为一种新型给药系统,能够有效的增加药物的溶解度、溶出速率和生物利用度,提高疗效和药物资源的利用,对缓控释剂型的改革和开发也起着重要的作用。但固体分散体是一个不稳定体系,在储存过程中结构容易发生变化^[16],不稳定性是实现该技术的一大难点,也是今后研究的重要方向。在工业推广方面,欧美日等国大力开发了一种制备固体分散体的新技术——热熔挤出技术(Hot Melt Extrusion HME),该技术具有工艺简单,重现性好,有机溶剂残留少等优点,进入 20 世纪 90 年代以后,对于这种技术的研究逐渐活跃起来,目前该技术已广泛用于固体分散体的制备^[17-19]。

随着高分子材料的发展,新型载体的不断开发,固体分散体在缓控释剂型中的应用越来越广泛,近年来在中药领域已制备了葛根素^[20]、灯盏花素^[21]

等缓释固体分散体,目前国内已有将热熔挤出技术用于中药水飞蓟素^[22]的实例,相信在不远的将来,随着在中药领域应用的不断深入,固体分散体将为中药的现代化做出更大的贡献。

【参考文献】

- [1] Christian I, Jennifer D. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2000, 50: 47.
- [2] Iannuccelli V, Coppig G, Leo E, *et al*. PVP solid dispersions for the controlled release of furosemide from a floating multiple-unit system [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2000, 26 (6): 595.
- [3] Desai J, Alexander K, Riga A. Characterization of polymeric dispersions of diltiazem hydrochloride in ethylcellulose for controlled release [J]. *Int J Pharm*, 2006, 308: 115.
- [4] Varshosaz J, Faghfaghian H, Rastgou K. Preparation and Characterization of Metoprolol Controlled Release Solid Dispersions [J]. *Drug Deliv*, 2006, 13 (4): 295.
- [5] Li FQ, Hu JH, Deng K, *et al*. In vitro controlled release of sodium fenofibrate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 2006, 324: 152.
- [6] Nakamichi K, Nakano T, Yasuura H, *et al*. The role of the kneading paddle and the effects of screw revolution speed and water content on the preparation of solid dispersions using a twin-screw extruder [J]. *Int J Pharm*, 2002, 241: 203.
- [7] Diane BL, Shabb NH, Malick AW, *et al*. Properties of hot melt extruded tablet formulations for the colonic delivery of 5-aminosalicylic acid [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2005, 59: 85.
- [8] Masayasu M, Yutaka H, Ikuro Y, *et al*. Inhibition of a solid phase reaction among excipients that accelerates drug release from a solid dispersion with aging [J]. *Int J Pharm*, 2005, 305: 37.
- [9] 唐春发. 水飞蓟素缓释滴丸的研制及其体外释放特性 [J]. *中国药师*, 2008, 8 (4): 273.
- [10] González Rodríguez ML, Maestrelli E, Mura P, *et al*. In vitro release of sodium diclofenac from a central core matrix tablet aimed for colonic drug delivery [J]. *Eur J Pharm Sci* 2003; 20: 125.
- [11] 黄静琳, 陆锦芳, 郭圣荣. 生物粘附性聚丙烯酸类高分子在药剂中的应用 [J]. *中国医药工业杂志*, 2001, 32 (2): 90.
- [12] Ozeki T, Yuasa H, Kanaya Y. Mechanism of medicine release from solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)-carboxyvinyl polymer interpolymer complex and pH effect on medicine release [J]. *Int J Pharm*, 1998, 171 (1): 123.
- [13] Ozeki T, Yuasa H, Kanaya Y. Controlled release from solid dispersion composed of poly(ethylene oxide)-Carbopol interpolymer complex with various cross-linking degrees of carbopol [J]. *J Controlled Release* 2000, 63 (3): 287.
- [14] Craig DQM. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water soluble polymers [J]. *Int J Pharm*, 2002, 231: 131.
- [15] Toshio O, Satoshi K, Teiyouki K, *et al*. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose [J]. *Int J Pharm*, 2005, 302: 95.

后,加入所配不同浓度含药培养液,继续培养 9 d (每 3 d换液一次),收集上清液,用探针法进行 PCR 检测。HBV 引物: HBV 上游引物: 5'-TgT CCT ggT TAT CgC Tgg-3'。HBV 下游引物: 5'-CAA ACg ggC

AAC ATA CCT T-3'。HBV 荧光探针序列: 5' (FAM)-TgT gTC TgC ggC gTT TTA TCA T-(TAM-RA) 3' PCR: 95 °C预变性 5 min; 95 °C变性 10 s; 60 °C退火和延伸共 30 s; 40个循环。结果见表 2。

表 2 目标化合物的体外抗 HBV 活性¹⁾

化合物	CC ₅₀ (μg) ¹	AntiHBsAg		AntiHBeAg		AntiHBVDNA	
		IC ₅₀ (μg) ²	SI ³	IC ₅₀ (μg)	SI	IC ₅₀ (μg)	SI
1 a	113.40	33.84	3.35	10.51	10.79	2.56	44.30
1 b	244.40	34.25	7.14	16.23	15.06	3.80	54.32
1 c	96.48	71.88	13.40	11.52	8.38	2.64	36.55
1 d	167.91	37.13	4.52	11.14	15.07	4.24	39.60
1 e	90.76	13.80	6.58	0.51	177.96	0.64	141.81
PMEA	540	305	1.77	286	1.89	0.517	1.400

¹⁾: 1-CC₅₀: 致半数细胞毒性所需浓度; 2- IC₅₀: 半数抑制浓度; 3-SI 选择指数 (SI= CC₅₀ / IC₅₀)。

3 讨论

3.1 在合成中间体 3a-3e 时,将取代苯硫酚在钠氢存在下于冰水浴下反应 1 h,然后加入新鲜制备的中间体 4 最初尝试室温下反应,产率很低,逐渐加热到 90 °C 反应 16 h 即可基本反应完全。

3.2 合成中间体 2a-2e 时,反应以中间体 3a-3e (二乙基磷酸酯)甲基-4-甲基苯磺酸酯、钠氢按 1:2.5:2.5 比例投料较好。

3.3 2a-2e 经三甲基溴硅烷水解处理后得到磷酸化合物,如果 2a-2e 不纯化就直接投料反应,则产物析出困难,需要反调节 pH 值才可得到目标化合物 1a-1e。

3.4 对 5 个磷酸化合物进行了体外抗 HBsAg、HBeAg 和抗 HBV-DNA 活性筛选试验。所测化合物抗 HBsAg、HBeAg 活性均好于 PMEA,化合物 1e 抗 HBV-DNA 活性与 PMEA 相当,值得继续研究。结果显示, PMEA 引入 8-氮杂-6-取代苯磺基抗 HBV-DNA 活性保持,抗 HBsAg、HBeAg 活性得以提高。

【参考文献】

[1] Lok AS. Chronic hepatitis B [J]. N Engl J Med 2002; 346: 1682.
 [2] Fabien Z. Mechanism of viral persistence and resistance to nucleoside and nucleotide analogs in chronic Hepatitis B virus infection [J]. Antiviral Research 2004; 64: 1.
 [3] Yuen MF, Lai CL. Adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B infection [J]. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(11): 2361.
 [4] Holy A, Rosenberg I. Preparation of 5'-O-Phosphonyl ethyl Analogues of Nucleoside 5'-phosphonates, 5'-Diphosphates and 5'-triphosphates [J]. Collect Czech Chem Commun, 1982; 47: 3447.
 [5] Starrett JE Jr, Tortolani DR, et al. Synthesis and in vitro evaluation of a phosphonate prodrug bis (pivaloyloxymethyl) 9-(2-phosphonyl ethoxyethyl) adenine [J]. Antiviral Res 1992; 19(3): 267.

[收稿日期] 2009-12-14

[修回日期] 2010-01-26

(上接第 250 页)

[16] Six K, Veneck G, Peeters J et al. Increased physical stability and improved dissolution properties of itraconazole, a class II drug, by solid dispersions that combine fast and slow-dissolving polymers [J]. J Pharm Sci 2004; 93: 124.
 [17] Jessica A, Rainer A, Karin M, et al. Mechanism of drug release from poly(methacrylate) based extrudates and milled strands prepared by hot melt extrusion [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009; 71: 387.
 [18] Sandra US, Caroline DB, Navnit HS et al. Citric acid monohydrate as a release modifying agent in melt extruded matrix tablets [J]. Int J Pharm, 2008; 361: 158.

[19] Nakamichi K, Yasuura H, Fukui H, et al. Evaluation of a floating dosage form of nifedipine hydrochloride and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate prepared using a twin-screw extruder [J]. Int J Pharm, 2001; 218: 103.
 [20] 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.
 [21] 陈国广, 张柯萍, 李学明, 等. 灯盏花素缓释固体分散体的制备及溶出度的研究 [J]. 华西药学杂志, 2007; 22(2): 169.
 [22] 杨睿, 唐星, 黄惠锋. 热熔挤出技术提高水飞蓟素溶出度的初步研究 [J]. 中国药学杂志, 2005; 14(11): 1305.

[收稿日期] 2009-06-02

[修回日期] 2009-10-09