

·药剂学进展·

固体分散体的研究进展

第二军医大学药学院(上海 200433) 李力 周全 张恒弼

固体分散体是指将药物高度分散于惰性载体中,形成的一种以固体形式存在的分散体系。

固体分散的最早出现于丹麦Ferrossam制药公司,于1933年首次应用脂油性的氢化植物油为基质,以稀乙醇为冷却剂制备维生素AD滴丸^[1]。1956年Bjornsson等开始用水溶性的聚乙二醇(PEG)4000为基质,植物油为冷却剂制备苯巴比妥滴丸^[2]。但大多数学者仍认为固体分散技术是60年代由Sekiguchi(1961年)制备磺胺噻唑(ST)-尿素固体分散物开始逐渐发展起来的一种新方法^[3]。固体分散已从增加药物的溶解性能,提高生物利用度进入到缓(控)释和靶位释药研究。

一、固体分散体分类

固体分散体按药剂学释药性能分为速释型固体分散体,缓(控)型固体分散体和靶位释药型固体分散体。

1. 速释型固体分散体

速释型固体分散体就是利用强亲水性载体制备的固体分散体系,这种类型的固体分散物在固体分散体研究中占绝大比重。

对于难溶性药物而言,利用水溶性载体制备的固体分散物,不仅可以保持药物的高度分散状态,而且对药物具有良好的润湿性。这在提高药物溶解度,加快药物溶出速度,从而提高药物的生物利用度方面具有重要的意义,例如西南制药三厂用熔融法,以PEG6000为载体,制成灰黄霉素滴丸^[4],结果表明,制成分散物口服2h内几乎完全吸收,而微粉片

30~80h内方吸收44.3%,药物-载体比1:10~1:5的灰黄霉素分散物在人体内的吸收量比微粉片高1倍多。

速释型固体分散体所用的载体多为高分子化合物、有机酸及糖类,主要有聚乙二醇(PEG)4000和6000、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、尿素、枸橼酸、琥珀酸、去氧胆水、甘露醇、木糖醇、山梨醇、半乳糖等,近年来,对水溶性固体分散载体的研究出现了由单一载体向联合载体及加表面活性剂的载体方向发展趋势^[5,6,7,8]。Law等人^[9]研究发现,以PEG4000单独为载体及PEG4000卵磷脂(PC)联合为载体制备成的硝苯吡啶固体分散体,在相同的载体-药物比例条件下,后者在大鼠体内的生物利用度是前者的3.4倍。

2. 缓(控)释型固体分散体

缓(控)释型固体分散体是指以水不溶性或脂溶性载体制备的固体分散体,此分散系可以看作溶解扩散或骨架扩散体系,释放机理与相应的缓释制剂和控释制剂相同,有一级过程,Higuchi过程和零级过程。NajibN等人^[10]以乙基纤维素为载体,用溶剂法制备了磺胺嘧啶的固体分散体,体外溶出试验结果表明,该固体分散体释药过程的动力学是表观零级式和控制扩散,M.P.Oth等人^[11]研究发现,以Eudragit RS和RL为载体,制备的吲哚美辛-Eudragit共蒸发物体外释药过程符合Higuchi's时间平方根模型。

缓(控)释型固体分散常用的载体主要有乙基纤维素、蜡脂、Eudragit等。

3. 肠溶型固体分散体

肠溶型固体分散就是利用肠溶性材料为载体,制备的定位于肠道溶解释放药物的固体分散体。以往固体分散体的研究绝大多数都是以水溶性载体如聚乙二醇(PEG)聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等促进难溶性药物迅速溶解释放的固体分散体研究^[12],这在促进药物释放和提高生物利用度方面是确有成效的^[13],近年来随着药剂学的发展和新辅料的出现,已逐渐出现了一些肠溶固体分散体的研究,例如硝苯吡啶肠溶固体分散体的研究^[14],硝苯吡啶为水难溶性药物,生物利用度低,Haswgawa将硝苯吡啶与HP-55以乙醇-二氯甲烷混合溶剂溶解后,喷雾在蔗糖表面上,制成肠溶固体分散物,体外溶出试验表明,该固体分散物在胃液中溶出极少(50min内少于0.4mg/L),而在PH6.8的肠液中释放却大大加快(30min时达到60mg/L);动物(狗)体内实验表明,该肠溶固体分散体的生物利用度与硝苯吡啶-PVP共沉淀物的生物利用度相近,而且有效血药浓度维持时间前者较后者长,而硝苯吡啶结晶粉末的生物利用度只有肠溶固体分散体的17%。进一步用HP55-硝苯吡啶肠溶固体分散体与欧洲市售品缓释片相比较,发现含药量相当于10mg的硝苯吡啶-HP55固体分散体颗粒剂与含药20mg的硝苯吡啶缓释片几乎显示出相同的血药浓度特征曲线,因此,可以说该固体分散体颗粒剂是一种吸收率高的缓释制剂。地高辛肠溶固体分散体和潘生丁肠溶固体分散体也显示了同样的结果^[15]。可见,利用肠溶性材料制成的固体分散体,能够使许多难溶性药物的生物利用度提高,而且具有缓释性,这在解决以往利用控制溶解制备水难溶性药物的缓释制剂生物利用度较差的问题是一个很有益的启发。

肠溶性固体分散体常用的载体有:羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HP-55),醋酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP),II、III号丙烯酸树脂,Eudragit L 100和S 100,羧甲基乙

基纤维素(CMEC)等。

二、固体分散体的制法

固体分散体常见的制法有熔融法,溶剂法、溶剂-熔融法等。

1. 将药物与载体混匀,用水浴或油浴加热至熔融或先将载体加热至熔融后,再加入药物,使药物溶解在液态载体中,迅速冷却成固体的一种方法,这种方法适合于熔点较低的载体,如聚乙二醇等。

熔融法最适宜的剂型是直接制成滴丸,如苏冰滴丸^[16],氯霉素滴丸^[17]。近来有人将熔融物直接灌注胶囊^[7,20,21]减化了制剂工艺。

2. 溶剂法

也称共沉淀法,将药物和载体同时溶同一溶剂中,或者将药物和载体分别溶于相同的溶剂后混合均匀,蒸去溶剂而得固体分散体,该方法适合于载体熔点较高或药物对热不稳定及易挥发药物,常用的溶剂有氯仿,二氯甲烷,乙醇、丙酮等易挥发的溶剂,如心得平肠溶固体分散体的制备^[18]。近年来,也有用喷雾干燥的方法制备速尿固体分散体^[19]。

3. 溶剂-熔融法

将药物用少量的有机(溶媒溶解后与熔化了载体混合均匀,蒸去溶媒(或不蒸去溶媒),冷却固化而得。该方法适合于某些液体药物,受热稳定性差的小剂量药物。

三、药物在固体分散体中的分散状态

1. 药物与载体以低共熔混合物形式存在

当药物与载体熔融成完全混溶的液体后,搅拌均匀,冷却固化而形成低共溶混合物,在低共溶混合物中,药物是以超细结晶状态分散于固体载体中,是一种物理混合物,在X-射线粉末衍射图上,药物衍射峰仍然存在,在SEM镜下可见药物结晶,而在DTA图上,药物熔融峰随载体比例的增加,会逐渐消失,而形成一个低共溶融。

2. 药物以分子状态存在于载体中,称为

