

# 药物制剂新技术在现代中药研究中的应用

刘 宏<sup>1</sup>, 杨祥良<sup>2</sup>, 徐辉碧<sup>2</sup>

(1. 广州军区武汉总医院药剂科, 430070; 2. 华中科技大学药物研究所, 武汉 430074)

**[摘要]** 药物制剂技术是中药现代化所面临的主要问题之一, 而以分子包合技术、脂质体技术、固体分散技术、固体脂质纳米粒技术、聚合物纳米粒技术、微乳技术等为代表的现代药物制剂技术的发展为解决这一问题提供了现实可能性。这些技术的应用对于提升中药产品的科技含量、提高中药的制剂水平、增强中药产业内在的竞争力乃至使中药走向世界等诸多方面均具有重要意义。

**[关键词]** 药物制剂; 新技术; 中药

**[中图分类号]** TQ460.6; R283.3

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2005)03-0216-03

大量关于药物制剂的新技术、新方法的出现为中药现代化提供了有效的技术手段, 为实现中药的“三小”(剂量小、毒性小和不良反应小)“三效”(速效、高效、长效)和“五方便”(生产、运输、贮存、携带和服用方便)提供了可以借鉴的思路。笔者对近年来研究较多的分子包合技术、脂质体技术、固体分散技术、固体脂质纳米粒(SLN)技术、聚合物纳米粒技术、微乳技术等药物制剂新技术及其在现代中药研究中的应用作一综述。

## 1 分子包合技术

分子包合技术主要指的是环糊精包合技术。环糊精(cyclodextrin, CD)的结构为内径0.6~1.0 nm环状中空的内疏水外亲水的圆筒状分子。形状和大小适合的亲脂性分子或基团能进入空腔, 通过弱相互作用力形成超分子包合物。这种超分子包合物一方面可改善药物的多种理化性质和提高药物的生物活性, 如增加药物的水溶性和稳定性、提高靶向性、促进透膜吸收、减少不良反应和刺激性、提高生物利用度等<sup>[1]</sup>, 另一方面环糊精分子使药物处于纳米级的分散状态, 扩大了药物的吸收面积, 并且具有缓释的效果<sup>[2]</sup>。

许多从中药材中提取的有效成分和有效部位为疏水性物质, 环糊精分子的内疏水外亲水结构可显著地增加这些物质的溶解度。齐墩果酸的 $\beta$ -环糊精包合物可使溶解度提高12倍, 累积溶出率增大6倍。挥发油是中药中常用的一类化合物, 但由于其高挥发性使其应用受到限制, 利用环糊精分子的包合功能可有效地克服该缺点。缬草油是中药疼痛定的主要成分之一, 但其挥发性强, 对光敏感, 对光和热不稳定, 且油状液不易制粒。采用 $\beta$ -环糊精包合后, 在加速试验的条件下其稳定性明显提高<sup>[3]</sup>。环糊精不仅可以单独用于制备纳米载药系统, 也可与其他载药系统联合应用, 以达到进一步提高疗效, 降低毒性的目的。环糊精在聚合物纳米载药系统中的应用也可得到类似的结果。可以预期, 这些技术在中药疏水性有效成分或有效部位的应用同样会取得良好的效果。

## 2 脂质体技术

脂质体用于药物载体的研究已经有三十余年的历史, 技术已相对成熟。脂质体给药系统同样具有药物的缓释和靶向特

性, 增加药物在体内外的稳定性, 降低药物的毒性, 提高药物治疗指数的作用。与其他载药系统相比, 脂质体所具有的结构可修饰性使开发具有特殊功能的载药系统如靶敏感脂质体、隐形脂质体、免疫脂质体成为可能。脂质体的粒径一般在几十纳米到几十微米之间, 纳米尺度的脂质体具有很高的稳定性。20~50 nm的单层脂质体进入人体后, 能增加药物在靶区的聚集, 并能延长其在血液中的半衰期。脂质体的制备方法主要有超声分散法、微乳法、注入法及逆相蒸发法等。

脂质体用于中药制剂中的研究有一些报道。张中冕等<sup>[4]</sup>制备了猪苓多糖脂质体并进行抗肝转移癌的研究, 结果表明, 脂质体包裹同等剂量的猪苓多糖能显著减少转移性肝癌结节的数目( $P < 0.01$ )。采用适当的脂质材料还可以制备成靶向性更强的脂质体。例如用含有pH敏感基团的脂质如二油酰磷脂酰乙醇胺(DOPE)等制备的pH敏感脂质体不仅可增加脂质体的靶向性还可使其具有长循环特征。用聚乙二醇(PEG)修饰可制成温度敏感脂质体、通过单抗与脂质体连接可制成免疫脂质体。并可联合应用制成具有双重功能的脂质体如pH敏感的免疫脂质体等。

这些研究为中药脂质体的研究提供了广阔的思路。药质体作为一种特殊的脂质类物质, 药物通过共价键与脂质结合形成脂质前药, 再按上述制备方法得到SLN。在药质体中药物与脂质形成的复合物既是活性成分又是载体, 因而具有良好的生物相容性, 可有效提高药物对生物膜的穿透能力。通过制备中药药质体的方法可促进某些中药的吸收, 从而提高其生物利用度。

## 3 固体分散技术

固体分散技术是指运用固体分散技术将药物高度分散于惰性的载体中, 形成一种以固体形式存在的分散体。药物在载体中以分子聚集体、微晶或无定形形式存在。固体分散技术可显著地增加难溶性药物的溶出, 提高其生物利用度。ER-34122是一种新的脂氧合酶和环氧化酶双重抑制药, 但其水溶性非常差, Kushida等<sup>[5]</sup>将其制备成羟丙基甲基纤维素(HPMC)的固体分散体, 其溶解速度和溶出率均显著高于其物理混合物和纯化化合物。近年来, 随着技术的进步, 具有各种功能的辅料被用于固体分散技术中, 使其应用领域大大地拓展。单纯应用水溶性的辅料如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙二醇(PEG)、尿素等可以

**[收稿日期]** 2003-12-12 **[修回日期]** 2004-01-14

**[作者简介]** 刘 宏(1968-), 男, 湖北枝江人, 主管药师, 博士, 主要从事新药的研发工作。电话: 027-87649309。

改善难溶性药物的溶出。加入难溶性的高分子材料如硬脂酸、乙基纤维素等可以使制备的固体分散体具有缓释的特征,同时水溶性的药物也可采用这种方式制备其缓释剂型,扩大了固体分散技术的应用对象。采用肠溶性的辅料如丙烯酸树脂、HPMC 等可以制备定位于小肠释放的固体分散体。固体分散体常用的制备方法有共沉淀法、熔融法和溶剂熔融法,近年来一些新的方法也被用于固体分散体的制备,如超临界流体技术<sup>[6]</sup>等。固体分散体为中间剂型,制备成固体分散体的药物可根据需要进一步制成片剂、胶囊、滴丸等制剂。

固体分散技术在中药的研究有着较广泛的应用,一般用于制备固体分散体的原料为中药的有效成分和有效部位。水飞蓟宾(silibinin)是菊科植物水飞蓟(*Silybum marianum* Gaertn.)果实中的一种黄酮成分,具有保肝、降血脂、抗氧化等诸多药理活性,但由于它难溶于水,口服生物利用度低。邓莉等<sup>[7]</sup>以尿素、PVP、泊洛沙姆 188 等为载体,用熔融法和共沉淀法制备水飞蓟宾固体分散体,显著提高了水飞蓟宾的溶解度和溶出速度。固体分散体由于制备工艺相对简单,效果明显已引起国内中药生产企业的广泛关注,并在临床上有广泛的应用。

#### 4 微乳技术

微乳由油、水、表面活性剂和助表面活性剂 4 部分组成,是一种粒径在 10~100 nm 之间的乳滴分散在另一种液体中形成的各向同性热力学稳定胶体分散系统。体系中表面活性剂的量一般 >10%。微乳液中同时存在水相和油相,具有良好的溶解性能,既能溶解非极性的疏水性药物,又能溶解极性的亲水性药物。根据油相和水相及乳化剂的性质和配比的不同,分别能形成油包水(W/O)和水包油(O/W)两种微乳液形式。因此,微乳作为纳米给药系统,可以增加难溶性药物的溶解度,提高水溶性药物的稳定性,提高药物的生物利用度,同时使药物具有缓释功能,降低药物的毒性。如 Brime 等<sup>[8]</sup>制备了两性霉素 B 的微乳,其半数致死量较同等剂量的常规制剂提高 1 倍多。

微乳的制备理论上不需要外力做功,即使在实际制备中也只需施加适当的外力即可,从而避免了高速搅拌、高剪切及高温等剧烈的条件,可有效地防止不耐高温的药物等的降解,并适合于工业化的制备。微乳具有较高的扩散性和皮肤渗透性,使其在透皮吸收制剂的研究方面受到极大关注。微乳技术在中药的外用制剂中具有较广阔的应用前景,吴永良等<sup>[9]</sup>将含有红花、川芎、乳香、没药、当归、樟脑、冰片等成分的油搽剂制备了用于外用的稳定的微乳剂型。注射用的中药乳剂如榄香烯乳注射液<sup>[10]</sup>、薏苡仁注射用乳剂<sup>[11]</sup>等已有研究和应用报道,但注射用中药微乳笔者尚未见报道,根据微乳的特点,制备注射用的中药微乳应是可行的。

#### 5 SLN 技术

SLN 是由固体脂质制备的粒径在 50~1 000 nm 的纳米及亚微米载药系统。SLN 常温下为固态,非毒性的表面活性剂如泊洛沙姆、卵磷脂等可用来稳定其结构。可采用已成熟的高压乳匀法进行制备,适用于工业化生产。另外,这种方法不使用有机溶剂,可以避免因有机溶剂残留而导致的潜在毒性。同

时,SLN 还具有药物控释和靶向特性,较高的载药量,改善药物的稳定性等优点。用于 SLN 制备的类脂材料有各种饱和脂肪酸如硬脂酸、棕榈酸、癸酸及其三酯、二酯、单酯甘油酯;表面活性剂有各种卵磷脂、泊洛沙姆系列、聚山梨醇酯、胆酸类、丁醇等。SLN 的制备方法有超声或高剪切乳匀法、高压乳匀法、溶剂乳化蒸发法、微乳法等。陈大兵等<sup>[12]</sup>以硬脂酸为载体材料制备了长循环的紫杉醇 Brij 固态脂质纳米粒(Brij-SLN)和 Poronic F68 固态脂质纳米粒(F68-SLN),延长了紫杉醇于体内的滞留时间。

#### 6 聚合物纳米粒技术

聚合物纳米粒是以人工合成或天然的可生物降解的高分子材料为载体制成的粒径在 1~1 000 nm 的载体系统。聚合物由于结构的可修饰性,在纳米给药系统的研究中占有重要的地位。药物包裹于载体材料中所形成的高分子纳米粒可以改变药物的体内分布,具有控释和靶向特性,增加药物的稳定性,提高药物的生物利用度。纳米粒在进入体循环后主要被网状内皮系统(RES)所吞噬,这为治疗 RES 系统丰富的器官和组织如肝、脾、骨髓的疾病创造了条件。另一方面,对于非 RES 系统的靶向给药,可以通过亲水性高分子链段修饰等隐形技术、抗体包裹技术或体外磁性导向技术等方法,减少 RES 系统对纳米粒的吞噬,延长体内的循环时间。

目前,作为聚合物纳米粒的材料有聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PLG)、聚氰基丙烯酸酯系列(PCA)、聚己内酯(PCL)、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)、清蛋白、凝胶和壳聚糖等。制备方法主要有高分子分散法和单体聚合两大类,包括溶剂乳蒸发法<sup>[13]</sup>、超临界流体法<sup>[14]</sup>、界面聚合法<sup>[15]</sup>、盐析法等。Storm 等<sup>[16]</sup>用可生物降解的聚酞制备的喜树碱聚合物经颅内植入,可显著地延长神经胶质瘤大鼠的存活时间。聚合物粒子经过适当的修饰,还可制成能根据人体昼夜节律的变化而发挥作用的脉冲给药系统和自调节给药系统,如 pH 反应性及糖反应性的给药系统。也可修饰成受外界条件调节控制的给药系统如磁控制、热控制、超声控制给药系统等。

#### 7 结束语

综上所述,利用药物制剂新技术,开发中药的新制剂,可望解决中药剂型存在的生物利用度低、毒性等问题,目前所研究的药物制剂新技术对现代中药的研究在一定程度上具有可移植性。同时,由于这些技术中诸如脂质体技术、分子包含技术、固体分散技术及微乳技术和 SLN 中所采用的高压乳匀技术等已较为成熟,将这些技术应用于中药纳米新剂型的开发,技术上是可行的。

#### [参考文献]

- [1] Veiga F, Fernandes C, Teixeira F. Oral bioavailability and hypoglycaemic activity of tolbutamide: cyclodextrin inclusion complexes [J]. *Int J Pharm*, 2000, 202(1): 165-171.
- [2] Ikeda Y, Kimura K, Hirayama F, et al. Controlled release of a water-soluble drug, captopril, by a combination of hydrophilic and hydrophobic cyclodextrin derivatives [J]. *J Control Release*, 2000, 66(3): 271-280.
- [3] 杨红武,毛衍平,邱应海,等. 缬草  $\beta$ -环糊精包合物的工艺及稳

定性研究[J]. 中国医院药学杂志, 1998, 18(12): 544.

[4] 张中冕, 段芳龄, 张明智, 等. 脂质体猪苓多糖抗肝转移癌作用的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 1999, 8(3): 180-182.

[5] Kushida I, Ichikawa M, Asakawa N. Improvement of dissolution and oral absorption of ER-34122, a poorly water-soluble dual 5-lipoxygenase/ cyclooxygenase inhibitor with anti-inflammatory activity by preparing solid dispersion[J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(1): 258-266.

[6] Moneghini M, Kikic I, Voinovich D, et al. Processing of carbamazepine-PEG 4000 solid dispersions with supercritical carbon dioxide: preparation, characterization, and in vitro dissolution[J]. *Int J Pharm*, 2001, 222(1): 129-138.

[7] 邓莉, 邹豪, 蒋雪涛. 水飞蓟宾固体分散体的制备及体外溶出研究[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(10): 961-964.

[8] Brime B, Moreno M A, Frutos G, et al. Amphotericin B in oil-water lecithin-based microemulsions: formulation and toxicity evaluation[J]. *J Pharm Sci*, 2002, 91(4): 1178-1185.

[9] 吴永良, 卢海燕. O/W 型中药按摩微乳的制备研究[J]. 海峡药学, 2000, 12(1): 20-21.

[10] 邹丽娟, 李杰.  $\beta$ -榄香烯抗癌作用与诱发肿瘤细胞凋亡的研究[J]. 大连医科大学学报, 1998, 20(2): 9-12.

[11] 李大鹏. 康莱特注射液抗癌作用机制研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2001, 12(2): 122-124.

[12] 陈大兵, 杨天智, 吕万良, 等. 紫杉醇长循环固态脂质纳米粒的制备和体内研究[J]. 药学学报, 2002, 37(1): 54-58.

[13] Gref R, Quellec P, Sanchez A, et al. Development and characterization of cyA-loaded poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol) PEG micro- and nanoparticles. Comparison with conventional PLA particulate carriers[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2001, 51(2): 111-118.

[14] Ghaderi R, Artusson P, Carlfors J. A new method for preparing biodegradable microparticles and entrapment of hydrocortisone in DL-PLG microparticles using supercritical fluids[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 10(1): 1-9.

[15] 冯鹏, 马建标, 王亦农, 等. 界面聚合法制备聚 $\alpha$ -氰基丙烯酸正丁酯纳米囊[J]. 高分子学报, 2000, 47(5): 620-625.

[16] Storm P B, Moriarity J L, Tyler B, et al. Polymer delivery of camptothecin against 9L gliosarcoma: release, distribution and efficacy[J]. *J Neurooncol*, 2002, 56(3): 209-217.

## 中药指纹图谱技术及其应用

饶春恺<sup>1</sup>, 周本宏<sup>2</sup>, 雷嘉川<sup>2</sup>, 罗顺德<sup>2</sup>

(1. 湖北省荆门市第一人民医院药剂科, 448000; 2. 武汉大学人民医院药学部, 430060)

**[摘要]** 中药指纹图谱是近年来用于中药质量评价的一种方法。针对不同的中药材或中成药选用不同的色谱以及光谱联用方法分析, 从而得到能够反应该中药材或中成药特性的共有峰的图谱。它在中药材品种的鉴定、质量控制及中成药的质量标准等方面有着广泛的应用前景, 同时也为中药产业的国际化带来新的契机。

**[关键词]** 中药材; 中成药; 指纹图谱

**[中图分类号]** R284.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1004-0781(2005)03-0218-03

随着我国加入 WTO, 国际经济一体化对中药产业提出了现代化、国际化的要求, 而中药国际化的关键在于中药的质量评价体系科学化。在寻求综合评价中药质量的过程中, 指纹图谱受到了越来越多的重视, 它的应用被认为是中药质量控制走上现代化的标志, 因为它提供的有关质量的综合信息比单一成分的含量要丰富得多。

### 1 指纹图谱建立的历史沿革与概念

指纹图谱最早的概念来源于 19 世纪末 20 世纪初的犯罪学和法医学<sup>[1]</sup>。中药指纹图谱借用了法医学的概念, 又与其有所区别。它是在制定中药质量评价的过程中针对中药中成分的复杂性以及缺乏用以鉴定成分所需的化学对照品这一症结而产生的一种方法<sup>[2]</sup>, 它是指某种(或某产地)中药材或中成药经适当处理后, 采用一定的手段, 得到的能够标示该中药材或

中成药特性的共有峰的图谱<sup>[3]</sup>。它强调物种“群体内的唯一性”<sup>[4]</sup>, 要求图谱具备指纹特征, 即专属、稳定、实用。中药指纹图谱包括中药 DNA 指纹图谱、蛋白质指纹图谱和化学指纹图谱等。通常所说的指纹图谱即化学指纹图谱。

### 2 指纹图谱的建立

**2.1 建立中药指纹图谱的方法的选择** 指纹图谱可以有光谱、色谱等多种方法建立。单纯的光谱法, 在中药分析中的应用限于作总量测定, 它也能进行药材品种的区别, 但它得到的是药材组分的光谱叠加而形成的指纹图谱, 不利于对药材组分的进一步研究<sup>[2]</sup>。而色谱法以及与其他各种光谱的联用则是被广泛地用于中药指纹图谱的建立。主要的方法有以下几种。

**2.1.1 薄层色谱(TLC)** 操作简便, 快速, 经济, 展开剂组成灵活多样, 为常用的测定指纹图谱的方法, 它提供直观形象的可见光或荧光图, 进一步配合色谱扫描和数码处理, 得到不同层次轮廓图谱和相应的积分数据, 尤适合日常分析检验和现场检验。不足之处在于它是一种开放系统的色谱, 对外环境的要求较高。目前国内通常所做的 TLC 由于器材操作差异, 导致重

**[收稿日期]** 2004-03-16 **[修回日期]** 2004-05-17

**[作者简介]** 饶春恺(1968-), 女, 湖北荆门人, 副主任药师, 学士, 主要从事药物分析和临床药学研究工作。电话: 0724-2305651, E-mail: raopucca@hotmail.com。