

# 中药难溶性药物注射给药配方策略\*

□刘瑞新\*\* (北京中医药大学中药学院 北京 100102)  
(河南中医学院第一附属医院药学部 郑州 450000)

史新元 乔延江\*\* (北京中医药大学中药学院 北京 100102)

**摘要:**目的:为中药难溶性药物注射给药配方提供参考。方法:根据对中药难溶性成分的特点及中药注射剂的剂型特点的分析,结合各类增溶技术的特点和规律,制定其配方策略。结果:对各类配方手段进行了系统总结,并给出了简要配方策略。结论:需加快研究符合中药及中药注射剂特点的难溶性药物配方体系。

**关键词:**难溶性药物 增溶 注射给药 中药注射剂 配方策略

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.05.023

溶解性是药物科学的重要课题。现代制药工业中已公认有大于 40% 的新发现的候选药物溶液性差<sup>[1]</sup>。中药种类繁多,成分复杂,性质各异,目前亦有较多通过体外方法证明有潜力的中药成分或成分群,但常因其溶解性不佳而无法直接制成安全、有效、稳定的制剂用于临床。因此,除前期对某些药物进行结构修饰等化学方法外,寻找适宜的药剂学方法解决此类问题具有重要意义。

中药注射给药药效发挥迅速、作用可靠,且可在一定程度上降低某些药物的不良生物药剂学性质(如低透膜性能)的影响(仅对吸收而言)。用于中药注射给药的增溶方法有多种,本文根据中药难溶性成分的特点及中药注射剂的剂型特点,结合各类增溶技术的特点和规律,为配方策略的制定提供建议

和指导。

## 一、难溶的限定和中药难溶性药物的特点

溶解的程度大致分为 7 个范畴:极易溶解、易溶、溶解、略溶、微溶、极微溶解、几乎不溶或不溶。所谓难溶,一般指最后一个范畴,即在每 mL 水中的溶解度小于 0.1mg<sup>[1-2]</sup>;更宽的范围一般指后 3 个范畴,即小于 10mg<sup>[1]</sup>;但通常也泛指药物的溶解度远低于药物发挥治疗作用所需浓度。

中药难溶性成分通常有以下特点:多以复方形式与其他成分共存;种类繁多,物化性质和生物药剂学性质复杂多样,并可能出现结构近似的难溶性成分群,如黄酮苷元、挥发油;复方配伍可能导致增溶、减溶;有些成分的脂溶性亦差,如葛根素等碳苷类;一些纯天然化合物难溶,但其粗品则溶解性提高。

收稿日期: 2010-02-08

修回日期: 2010-09-25

\* 国家中医药管理局中医药行业科研专项(200708006):符合中药特点的增溶性药用辅料的筛选与评价,负责人:杨明,子课题负责人:乔延江。

\*\* 联系人:刘瑞新,博士,主管药师,主要研究方向:中药药剂、质控与分析,Tel:010-84738622,E-mail:liuruixin7@yahoo.com.cn;乔延江,本刊编委,教授,主要研究方向:中药质控方法学与中药信息学,Tel:010-84738620,E-mail:yjqiao@263.net。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 793

## 二、中药注射剂的特点与分类

中药注射给药是直接以液体形式注入人体组织、血管或器官内的给药方式,使用不当易发生危险,质量要求较高,不良反应不易监控和追溯,在制备或储藏过程中可能因多种因素而出现沉淀等。根据药物组成不同,中药注射剂主要有:Ⅰ.单体成分或其衍生物制得,如喜树碱混悬注射液;Ⅱ.总有效部位制得,如山豆根总碱注射液;Ⅲ.提取液制得,如丹参注射液;Ⅳ.添加较多中药单体,如清开灵注射液;Ⅴ.挥发油或油脂,如鸦胆子油静脉乳剂;Ⅵ.中药提取液和挥发油制得,如鱼腥草注射液。

## 三、中药难溶性药物注射给药的主要配方手段

### 1. 复方配伍增溶或助溶

某些中药复方配伍可起到增溶、助溶、减溶作用,利用其中的增溶、助溶作用实现“药辅合一”,达到药效学和药剂学的统一。其中增溶主要由复方中两亲性物质如磷脂、皂苷等具有表面活性作用而形成胶团所产生<sup>[5]</sup>;助溶作用主要为成分间的相互作用而形成盐、络合物等<sup>[6]</sup>。复方配伍的方法不需另添增溶辅料,避免了外加成分之后产生的毒性、生物相容性等问题。实际应用中可根据复方中难溶成分及可能的增溶成分的特点,在工艺设计之初给予考虑并加以利用。但应注意静脉给药时某些增溶物质可能引起溶血,且应尽量避免减溶作用产生。

### 2. pH 调节或成盐

弱酸性或弱碱性成分以游离状态存在时,通常在水中解离度、溶解度较小,当弱酸(碱)性药物调节 pH 至中性或弱碱(酸)性环境而成盐后,药物成分的解离度通常随溶剂 pH 环境的改变而显著增大,其溶解度也相应增加。如弱酸性难溶成分黄芩苷,在 pH 7.0 的磷酸盐缓冲液中的溶解度较纯化水中提高 1000 多倍。pH 调节的方法简捷、有效、适应度广,是生物学上最温和的增溶方法。现有药物实体有 2/3 具有可电离的基团<sup>[5]</sup>;辉瑞公司对其化合物库的研究表明,50%的药物在中性 pH 环境中呈离子化状态<sup>[6]</sup>;中药弱酸性成分如有机酸、黄酮、酸性三萜、蒽醌等,弱碱性成分如生物碱等,以及它们的盐类,占全部药物的大多数<sup>[7]</sup>。故 pH 调节应作为难溶性药物给药的首选方法。但对于静脉注射而言,不能为求溶解而过度调节 pH,一般应在中性范围附近,通常 4.0~9.0 或更

窄范围,因 pH 过高或过低均可引起局部组织刺激或坏死<sup>[8]</sup>,而难溶性药物可能因血液稀释导致形成沉淀<sup>[9]</sup>,或可能进而导致静脉炎、血栓栓塞以及药物分布的潜在变化<sup>[10]</sup>,故 pH 的确定应兼顾药物的生理适应性、稳定性和溶解度<sup>[11]</sup>。

### 3. 非水溶媒或潜溶

溶剂的选择至关重要。常用的非水溶媒如甘油、丙二醇等,某些供肌内注射的非极性药物可选用注射用油。这些溶剂具有应用简便、制剂稳定等优势,但对溶剂质量要求较高。除单一非水溶媒外,也可采用复合溶剂,即潜溶。对于难溶性化合物,尤其是不含可电离基团的化合物,pH 调节不能奏效时,潜溶剂的使用是最强有力的增溶手段,非极性溶质的溶解度可以提高若干数量级<sup>[6]</sup>。潜溶剂的选择过程,是调整溶剂的特性参数(如介电常数等),使与溶质的相应参数相近的过程,遵循“相似相溶”的原理<sup>[7]</sup>。有关研究表明,其用于静脉给药的化合物库中约 83% 的化合物的溶解性问题可通过潜溶、pH 调节或二者的联合应用来解决;另有 6% 可用非水溶媒来溶解<sup>[6]</sup>。潜溶不仅能够增加难溶性物质的溶解度,且可有效减少某些药物的水解,增加稳定性。但是,潜溶剂在被水性体液等稀释时,也可能导致注射部位的沉淀、溶血和刺激。有机溶剂比例的增加,可能会造成粘度升高而产生溶血等不良反应。

### 4. 包合

环糊精的亲脂性空穴提供一个微环境,使得适宜的非极性分子进入。考虑到空腔内径、水溶性、安全性等物理、化学和生物学性质,目前应用于注射给药的主要有羟丙基-β-环糊精、磺丁基醚-β-环糊精等。环糊精包合物释药缓慢,副反应低,在增溶的同时,可增加成分的稳定性,降低药物刺激性。与潜溶剂相比不仅可提高耐受性,且更能防止沉淀<sup>[9]</sup>。但包合技术要求客分子的结构要和主分子的空穴有良好的对应,且不适合高剂量的难溶性药物给药<sup>[2]</sup>。

### 5. 胶束增溶

常用的增溶剂主要有聚山梨酯类、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物等非离子型表面活性剂。共聚物胶束较一般的表面活性剂胶束具有更稳定的性能、更低的临界胶束浓度(CMC)、更慢的分离速度和更长的药物存留时间<sup>[1]</sup>。目前对于胶束增溶机理和规律的研究较多,结构各异的增溶剂、增溶质,其增溶过程的增容量、胶团形状、结合模式等会存在差异<sup>[7]</sup>。胶束增

溶与潜溶等方法相比,其因稀释而可能产生沉淀的趋向更小<sup>[1]</sup>,因将难溶性成分保护于胶团内部,避免可能的氧化、水解等,药物稳定性亦有一定的提高。但增溶剂一般具有一定的毒性,且具有更高的改变药物药代动力学行为的潜在可能<sup>[9]</sup>。

表面活性剂相互间复配形成的混合胶束体系具有优于单一表面活性剂溶液的特性。如胆盐-卵磷脂混合胶束系统对许多药物都有较强的增溶能力,在稀释至 CMC 以下时会自发形成含药脂质体而避免沉淀产生<sup>[12]</sup>。混合胶束系统能减少溶血和刺激性,静脉炎的发生率比潜溶剂处方小<sup>[13]</sup>。

#### 6. 助 溶

助溶一般是通过低分子化合物或某些大分子化合物和难溶性药物形成可溶性络盐、有机分子复合物等。如鹤草酚与精氨酸制成可溶性复盐。常用的助溶剂有机酸及其钠盐、酰胺化合物、氨基酸类等。有时可选用混合助溶剂。某些助溶剂能增加难溶性药物制剂的稳定性,改善体内过程。助溶剂大多具有一定的生理活性、毒性及副作用,其用量一般又较大,故选用时应综合考虑。

#### 7. 前体药物

制成前体药物是增加药物溶解度的方式之一。它主要通过引入亲水基团而增加难溶性药物的水溶性。多以复盐、络盐或酯类等形式存在。前体药物制剂广义上仍属制剂学手段,因结构改造过程大多在制剂配制过程中进行。

#### 8. 微 乳

微乳是难溶性药物的良好载体。如 O/W 型微乳对药物的增溶不仅是表面活性剂的亲油基团的作用,且是其内核油相的“溶解”作用<sup>[7]</sup>。一般而言,药物的脂溶性越强,增溶作用越显著<sup>[14]</sup>。如果难溶性成分有良好的脂溶性,则微乳较为适用。由于其具有油相和水相,既能溶解亲水性药物又可溶解亲油性药物,适于中药的多成分特点。此外,不管是水溶性药物还是油性药物,在微乳液中的增溶量并不简单地等同于药物在水中和油中的溶解度之和,而是高出很多。微乳制备简单,热力学稳定。基于药物对油相的亲合力、油相液滴的大小等,静脉乳剂也可能影响药物的药代动力学行为<sup>[1]</sup>。

#### 9. 纳米混悬剂

纳米混悬剂是通过表面活性剂发挥稳定作用的纯药物粒子的亚微胶体分散体。该技术为难溶性药

物在临床前的各种筛选研究提供了巨大帮助,具有较多制剂学和治疗学的优势:制备简单,所需辅料少,降低毒性和用药剂量,且提高药物稳定性,适用于难溶性药物及既难溶于水又难溶于油的药物给药,尤其适合高剂量和难溶性药物的注射给药<sup>[15]</sup>。有机非电解质的溶解度和其 logP 及熔点呈良好的负相关关系<sup>[16]</sup>,而该技术可以用于高 logP、高熔点药物的配方给药<sup>[2]</sup>。它不需要极端的 pH、潜溶剂;对于肌肉注射和皮下注射来说较其他剂型如普通混悬剂、脂质体等具有更大的载药量<sup>[17]</sup>,这有利于克服某些中药注射剂剂量小、效价低的弊端。但纳米混悬剂注射应缓慢,且应保证药物能快速的溶出;对于溶解性高度依赖于 pH 的碱性化合物,该技术通常不适宜;有些纳米混悬剂因晶体生长而易于聚集或粒子变大<sup>[18]</sup>。

#### 10. 多手段联用

注射给药配方中多种增溶手段联用的研究,如 pH 调节和潜溶剂的联用<sup>[6]</sup>等可用于具体配方的确定;此外如包合技术和潜溶剂的联合增溶<sup>[19-20]</sup>;胶束增溶和包合技术的联用<sup>[21]</sup>;胶束增溶与潜溶剂的联合应用<sup>[22]</sup>;胶束增溶与 pH 调节的联合运用<sup>[23]</sup>;包合技术和 pH 调节的联合应用等,揭示了一些增溶规律,但有些并未表现出良好的协同作用。

#### 11. 其他手段

微粒或微晶技术是一种新型注射制剂技术,它综合了乳化液和混悬液的优点,以天然或半合成磷脂作稳定剂,将未经稀释或高浓度的固体或液体药物以微型或超微型颗粒的形式制成制剂。它利用药物的不溶性和表面性质,而与药物特有的化学、生理性质无关。脂质体可将脂溶性药物包裹在泡囊疏水基团的夹层中,从而增加药物溶解度。具有一定的靶向性,对人体无毒性、无免疫原性、可生物降解,如易以木制备了注射用羟基喜树碱纳米脂质体<sup>[24]</sup>等。固体脂质纳米粒<sup>[2]</sup>可将亲脂性药物制成胶体溶液或冻干粉针后静注给药,达到缓释等目的。此外,利用固体分散技术,将药物形成分子、胶体或超细状态的高分散体,再进一步制备成注射给药制剂;制备药物的磷脂复合物而增大药物的脂溶性,再进一步采取脂性载体等。

### 四、中药难溶性药物注射给药配方手段系统总结

上述配方手段涉及多个相关领域,但总体上可以概括为:基于“一个原理”,针对“两个因素”,采用“三个方法”,进行“四个调整”。

所谓“一个原理”是指,尽管手段多样,但总体上增溶原理仍基于最经典的“相似相溶”:无论从溶质角度进行成盐、制成前体药物、助溶,还是从溶剂角度进行 pH 调节、非水溶媒、潜溶,甚至胶束增溶、包合、微乳、纳米混悬剂等均可归结为这一原理的应用和体现。针对“两个因素”是指针对溶质因素和溶剂因素。“三个方法”,指物理方法、化学方法及物理化学方法,也有某些生物学方法,但应用较少。“四个调整”指:①“变换调整”。如针对溶质,将难溶变换为其可溶性性的盐、前体药物、络合物等;针对溶剂,可将水性溶媒变换为油性溶媒等;②“组合调整”。针对溶质,采用包合、胶束包裹、助溶等方法与其他物质组合,进而增溶;针对溶剂,对两种或多种溶剂进行组合,即潜溶;复方配伍、方法联用也是组合调整。③“双向调整”。针对溶质,可增大其水溶性,也可和磷脂形成复合物而增大脂溶性。④“粒径调整”。如针对溶质,当难溶性药物粒子大小在 0.1~100nm 时,可调整溶质粒径至更小以增溶,如纳米混悬剂等。

### 五、中药难溶性药物注射给药配方策略

基于难溶性药物的理化性质和生物药剂学性

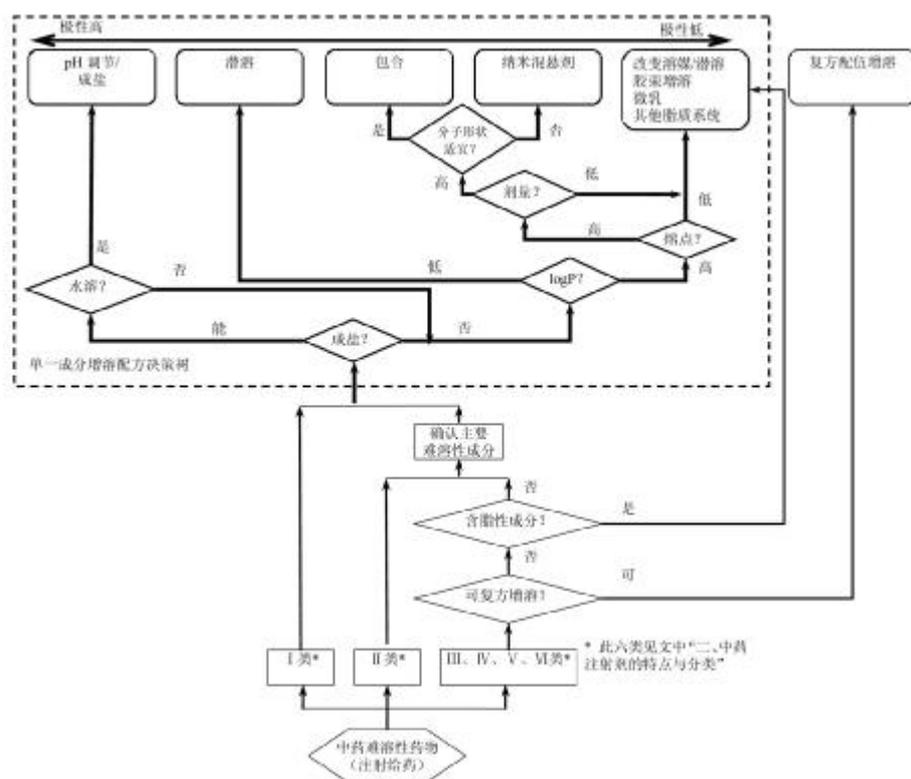


图 1 中药难溶性药物注射给药配方策略

质,从配方技术手段的先易后难、生物安全性的先高后低等方面,参考相关文献<sup>[2]</sup>,初步制定其配方策略(见图 1)。

在大致确定使用某一种增溶手段后,再针对每种具体增溶方法的特点和增溶理论基础,结合实验最终确定具体的配方参数。此后尚需根据药学、药理及临床等相关研究,对配方增溶后的有效性、安全性和稳定性三者进行考察,而最终确定配方。

### 六、结语与展望

本文对目前中药注射剂增溶配方手段进行了总结和分析,并给出了简要配方策略。需要指出的是,制剂学配方手段用于解决难溶性药物的问题,是在化学方法已无法发挥良好作用的前提下进行的;此外,有些难溶性问题是由其他原因造成的,如中药鞣质等杂质未除尽等,应首先予以处理。

中药难溶性药物的配方给药是目前药剂研究的一个热点。目前相关研究未注重对复方增溶的研究<sup>[25]</sup>,从而难以突出体现中药复方给药的特点;除复方配伍增溶外,均需添加相关的辅料。所有这些要求我们要加快研究高效、低毒、简捷、多样化的增溶配方手段,并揭示其增溶规律和配方规律,探索符合中药及中药注射剂特点的难溶性药物配方体系。

### 参考文献

- 1 Liu, R. Water-insoluble drug formulation. 2008.
- 2 Rabinow, B.E. Nanosuspensions in drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(9):785-796.
- 3 苏子仁, 陈建南. 中药制剂工艺过程的物理化学变化研究. *中国中药杂志*, 1998, 23(11):671-674.
- 4 欧水平, 王森, 张海燕, 等. 难溶性中药成分的复方配伍增溶. *中成药*, 2009, 31(10):1595-1597.
- 5 Stahl, P.H., C.G. Wermuth. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*. New York: Wiley-VCH, 2002.
- 6 Lee, Y.C., P.D. Zocharski, B. Samas. An intravenous formulation decision tree for discovery compound formula-

- tion development. *Int J Pharm*, 2003, 253(1-2):111~119.
- 7 赵浩如. 现代中药制剂新技术. 南京: 江苏科学技术出版社, 2007.
  - 8 赵新先. 中药注射剂学. 广州: 广东科技出版社, 2000.
  - 9 Bittner, B., R.J. Mountfield. Intravenous administration of poorly soluble new drug entities in early drug discovery: the potential impact of formulation on pharmacokinetic parameters. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2002, 5(1):59~71.
  - 10 Yalkowsky, S.H., J.F. Krzyzaniak, G.H. Ward. Formulation -related problems associated with intravenous drug delivery. *J Pharm Sci*, 1998, 87(7):787~796.
  - 11 屠锡德, 张钧寿, 朱家璧. 药剂学. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
  - 12 黄飞云, 屠锡德. 难溶性抗肿瘤药物注射剂的制剂研究. *药学进展*, 2002, 26(02):71~76.
  - 13 Hammad, M.A., B.W. Muller. Solubility and stability of tetrazepam in mixed micelles. *Eur J Pharm Sci*, 1998, 7(1):49~55.
  - 14 王晓黎, 蒋雪涛, 刘皋林, 等. O/W 型微乳对水难溶性药物增溶作用的研究. *第二军医大学学报*, 2002, 23(01):84~86.
  - 15 吕祎凡, 陆伟跃, 潘俊. 难溶性药物给药策略的研究. *世界临床药物*, 2009, 30(01):41~45.
  - 16 Jain, N., S.H. Yalkowsky. Estimation of the aqueous solubility I: application to organic nonelectrolytes. *J Pharm Sci*, 2001, 90 (2):234~252.
  - 17 朱建芬, 吴祥根. 纳米混悬剂的制备方法及其在药剂学中应用的研究进展. *中国医药工业杂志*, 2006, 37(03):196~200.
  - 18 Neervannan, S. Preclinical formulations for discovery and toxicology: physicochemical challenges. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2006, 2(5):715~731.
  - 19 白雪莲, 高永良. 潜溶剂和环糊精对难溶性药物的联合增溶作用. *药学学报*, 2006, 41(10):950~955.
  - 20 Li, P., L. Zhao, S.H. Yalkowsky. Combined effect of cosolvent and cyclodextrin on solubilization of nonpolar drugs. *J Pharm Sci*, 1999, 88(11):1107~1111.
  - 21 Rao, V.M., M. Nerurkar, S. Pinnamaneni, et al. Co-solubilization of poorly soluble drugs by micellization and complexation. *Int J Pharm*, 2006, 319(1-2):98~106.
  - 22 Kawakami, K., N. Oda, K. Miyoshi, et al. Solubilization behavior of a poorly soluble drug under combined use of surfactants and cosolvents. *Eur J Pharm Sci*, 2006, 28(1-2):7~14.
  - 23 Li, P., L. Zhao. Solubilization of flurbiprofen in pH-surfactant solutions. *J Pharm Sci*, 2003, 92(5):951~956.
  - 24 易以木. 注射用羟基喜树碱纳米脂质体及其制备方法: 湖北. CN200910062192.8[P]. 2009.
  - 25 欧水平, 王森, 张海燕, 等. 中药液体制剂的关键技术——难溶性成分的增溶方法. *中国药师*, 2009, 12(02):239~241.

## Formulation Strategy for Injection Administration of Poorly Water-soluble Drug in Traditional Chinese Medicine

Liu Ruixin<sup>1,2</sup>, Shi Xinyuan<sup>1</sup>, Qiao Yanjiang<sup>1</sup>

(1. School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China;

2. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan College of T.C.M., Zhengzhou 450000, China)

**Abstract:** This work explored the formulation strategy for the injectable administration of insoluble TCM. A formulation strategy was presented based on the characteristics of poorly water-soluble TCM drugs and injections, the characteristic and rule of various solubilization techniques, as well as a systematic summary of various formulation methods. It was also proposed to strengthened the study on the formulation system of poorly water-soluble drugs, which is consistent with the features of TCM and its injectable preparations.

**Keywords:** Poorly Water -soluble Drug, Solubilization, Injection administration, T.C.M. Injections, Formulation Strategy

(责任编辑:李沙沙, 责任译审:张立崑)