

· 专论 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.13.001

聚乙二醇在中药制剂中的应用研究进展*

江丽慧¹, 闫雪生^{2△}, 孙丹丹², 于蓓蓓², 杜庆伟¹

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东省中医药研究院, 山东 济南 250014)

摘要:目的 对聚乙二醇在中药制剂中的应用研究进展进行综述。方法 查阅国内外文献, 汇总近十几年聚乙二醇在中药制剂中的应用。结果 聚乙二醇被用于软胶囊剂、注射剂、栓剂、片剂、软膏剂、滴丸剂、巴布剂等多种中药制剂中, 应用广泛, 作用优良。结论 重要水溶性药用辅料聚乙二醇涉及各类中药制剂的制备, 可安全、有效地提高中药制剂的质量。

关键词:聚乙二醇; 中药制剂; 药用辅料

中图分类号: R283.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)13-0001-05

Research Progress of Polyethylene Glycol in Traditional Chinese Medicine Preparation

Jiang Lihui¹, Yan Xuesheng², Sun Dandan², Yu Beibei², Du Qingwei¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China 250355;

2. Shandong Institute of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong, China 250014)

Abstract: Objective To review the research progress of polyethylene glycol in the application of traditional Chinese medicine(TCM) preparations. **Methods** The application of polyethylene glycol in TCM preparation in the past ten years was summarized by consulting the literature at home and abroad. **Results** Polyethylene glycol was used in different dosage forms, such as soft capsule, injection, suppository, tablet, ointment, dripping pill, cataplasm and so on. It was widely used and had good effect. **Conclusion** Polyethylene glycol is an important water-soluble pharmaceutical excipients that involved in the preparation of various TCM preparations, which can improve the quality of TCM preparations safely and effectively.

Key words: polyethylene glycol; traditional Chinese medicine preparation; pharmaceutical excipients

聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)又名聚乙二醇或聚氧乙烯二醇, 为多元醇的聚合物, 由环氧乙烷与水或乙二醇逐步加成聚合得到的以羟基结尾的线性或分支状聚醚高分子化合物。聚合度的不同引起相对分子质量、性质、用途的差异可对反应条件加以控制, 获得不同相对分子质量的聚乙二醇聚合物。相对分子质量会影响 PEG 的性状, 随着相对分子质量的增加, 其性状呈现由无色无臭的黏稠液体到蜡状固体的变化。制剂用 PEG 为混合物, PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, PEG2000, PEG4000, PEG6000, PEG8000, PEG20000 等在中药制剂中应用广泛, 且适应性好。现介绍如下。

1 药物溶剂

1.1 中药软胶囊剂

相对分子质量为 200~600 的 PEG 在常温下呈液体状态, 此状态下 PEG 具有与水完全混溶性^[1], 在水溶液中有较大的水动力学体积, 且能与各种溶剂广泛相容, 略有吸湿性, 是良好的中药软胶囊溶剂、稀释剂和增溶剂。当植物油(如大豆油、玉米油、菜籽油、葡萄籽油、玫瑰油等)不适合作活性药物配料载体时, PEG 则成为首选材料。如在抗肿瘤中药复方鸦胆子油软胶囊制备过

程中, 经实验绘制分散介质沉降体积比曲线证明, PEG400 分散冷冻干燥蟾皮超微粉与鸦胆子油的混悬剂效果优于大豆油, 溶液澄明, 分散, 均匀细腻^[2]。妇科阴道用软胶囊如莪术油、冰片软胶囊选用 PEG400 和 PEG4000 的混合物(1.5:1)为稀释剂效果最佳, 药物均匀混悬, 黏稠度适中, 流动性好^[3]。银曲胶囊长时间放置易吸潮, 且红曲提取浸膏油性较大, 顾燕等^[4]将其制成软胶囊, 内容物中分散剂选用熔点较高的 PEG6000, 稳定性增强, 生物利用度大大提升。

中药软胶囊囊材主要选药用明胶, 但药用明胶存在崩解程度低等缺点。在囊皮中加入 PEG400 可加速软胶囊的崩解, 明显改善囊皮的硬度, 归因于 PEG400 有一定吸水作用, 起到保湿效果, 进而减小内容物对囊皮的吸水作用。但不同用量的 PEG400 对囊皮的溶解性能和稳定性影响不同。

1.2 中药注射剂

PEG 用作注射液的溶剂可提高药物溶解度, 对遇水不稳定的药物兼有稳定作用。可选用特定浓度的 PEG300 和 PEG400, 以制成稳定的注射液。水飞蓟宾黄酮类化合物(SLB)在各种类型肝损伤方面起到了良好

*基金项目: 山东省自然科学基金项目[ZR2015PH015]。

第一作者: 江丽慧(1994-), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂新剂型及中药质量控制, (电子信箱)13553185258@163.com。

△通信作者: 闫雪生(1964-), 男, 研究硕士生, 研究员, 研究方向为中药制剂新剂型及中药质量控制, (电子信箱)tcmyxs@126.com。

的预防与治疗作用,常见临床口服剂型有片剂、胶囊剂等,为了克服 SLB 溶剂口服生物利用度低、首过效应严重等问题,周琴琴^[5]以 PEG400 作为 SLB 溶剂,较无水乙醇、丙二醇分散稳定性更好。以微乳作为给药载体制备灯盏花素微乳注射液,选用聚乙二醇十二羟基硬脂酸酯(HS15)为乳化剂,PEG400 为助乳化剂,测定微乳稳定性参数(K_e)值为 4.0%,稳定性远高于甘油、1,2-丙二醇、无水乙醇作助乳化剂,在增加药物溶解度的基础上提高了药物稳定性,避免了临床给药时药物析出沉淀^[6]。

2 润滑剂与黏合剂

中药提取物片剂的质量不仅取决于主药的性质,处方组成、辅料性质和比例也影响其质量的好坏。载药量大、可压性差的药物制备片剂更应选择合适的辅料^[7],PEG4000 和 PEG6000 是中药片剂(如可溶片、泡腾片、口腔崩解片、靶向片剂等)常用辅料,是优良的黏合剂和润滑剂。张洁^[8]在制备灵芝复方胶囊时,选用黏合剂 PEG6000 与润湿剂微晶纤维素制软材,颗粒成型性好。PEG6000 作润滑剂,能显著改善中药提取物粉末的压缩成形性,其熔点低,加压部分溶解,后解压固化,颗粒间形成“固体桥”,故药粉在较小压力下即可压缩成片,但其无增强片剂硬度的作用^[9]。PEG 可使片剂表面光滑、有光泽,且不易损坏。少剂量高分子 PEG 可防止糖衣片剂之间粘结,片剂与药瓶之间粘结。

3 中药药物载体

3.1 基质

3.1.1 中药软膏剂基质

中药软膏剂是以中医理论为基础、透皮给药的一种剂型,为半固体外用制剂。PEG 作为水溶性软膏剂基质,具有以下特点:1)对水有较高的溶解度,虽有油样外观,却能与水以任意比例混合,但对有机溶剂(芳香族炭氢化物>脂肪族炭氢化物)比对水的溶解力就显著降低。2)性质稳定,可溶解多种可溶性药物。3)黏稠度适中,易涂布,无油腻感,释放和透皮吸收较快。4)有较强的吸湿性,对皮肤病灶面的水性分泌物有吸收作用。5)基本无毒,无刺激性。6)易清洗,不污染衣物,接受度好,广泛应用于中药软膏剂中。如复方黑面神软膏基质经正交试验分析,确定基质的 PEG4000:PEG400:吐温-80:丙三醇最佳配比为 6:1:0.1:0.5,稠度适宜,稳定性好,保证复方黑面神软膏有较好的透皮效果^[10]。制备四妙君逸软膏时,PEG4000:PEG400 配比为 4:6 时,四妙君逸组方药物成型涂展性最好,且优于卡波姆、海藻酸钠等基质^[11]。正交试验法优选水溶性紫朱软膏基质,确定最优处方为纯水、泊洛沙姆 407、PEG400 及 PEG4000。水溶性基质紫朱软膏可吸收糖尿病足后期分泌的脓性渗出液,临床效果显著。值得注意的是,紫朱软膏中阿胶

类成分会与 PEG 类材料聚结成块,故在选择中药软膏剂基质时应把握中药材药性及特点,合理控制主药与辅料的比例^[12]。

3.1.2 栓剂基质

PEG 及 PEG 混合物是良好的栓剂水溶性基质,在水中能完全分散,进而促进药物的释放,且易于洗除,增强患者用药的顺应性。除普通栓剂外,在中空栓、双层栓、缓释栓等新型栓剂剂型中,PEG 水溶性基质同样性能优良,如 PEG400,PEG1000,PEG2000,PEG4000,PEG6000 等可用作栓剂基质。张翔等^[13]以栓剂外观及累积释药百分率为指标对甲基莲心碱栓剂进行考察,拟订基质质量比为 $m(\text{硬脂酸聚羟氧}<40>\text{酯}):m(\text{PEG2000}):m(\text{甘油})(7:3:1)$,温度为 65℃ 时,制得的成型栓剂硬度适宜、外观光滑、无气泡。李晓芳等^[14]研制茶碱脉冲栓中空栓用 PEG6000 及 PEG400、泊洛沙姆、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)作基质制成中空外壳,内装入茶碱-聚维酮 K30 固体分散体,制得茶碱脉冲栓剂,稳定保持重现的时滞和时滞后药物的迅速释放。杨劫等^[15]为降低异烟肼的毒副作用特设计了异烟肼双层栓,外层以 PEG1000 和 PEG4000 为基质载药制成低熔点栓,内层以 PEG4000 和 PEG6000 为基质载药制成高熔点栓。异烟肼双层栓实现在兔中血药浓度更快达到最大血药浓度($C_{\max}$),并维持一定平台期的血药浓度。为保证俄色总黄酮(ESE)降糖缓释栓剂在体温条件下软化至融化,选用 PEG400 和 PEG4000 作基质,PEG400:PEG4000(1:1)、硬脂酸含量为 15% 时,药物累积释放度的 $RSD < 5\%$,符合缓释要求^[16]。经临床使用证明,PEG 在水溶性中药栓剂基质应用广泛,效果优良。

3.1.3 滴丸剂基质

滴丸剂基质的选择对滴丸的形状是否圆润,表面是否光滑有重要影响。当药物与基质在熔融状态时,药物与基质的密度不同,比例不当会导致一定的分层,影响滴丸质量。PEG 是中药滴丸剂中一类较理想的水溶性基质,可容纳液体药物,溶散性能良好、无生理活性、化学性质稳定。如利福平具有在水溶液中不稳定、易降解的特性,张甲敏等^[17]根据滴丸溶散时限试验和稳定性试验,拟订 PEG1500 和 PEG6000 在基质中的比例范围为 1.0~0.90,达到利福平滴丸夏天不溶化、冬天溶解完全的效果,并保证了冬天的溶解时限。又如三十烷醇滴丸制备处方中选择混合 PEG(PEG4000:PEG6000=1:4)作基质,且当三十烷醇与基质质量比为 1:10 时,药物与基质不易分层,圆整度好^[18]。

3.1.4 巴布剂基质

巴布膏剂是指药材提取物或药材与适宜的亲水性基质混匀后,涂布于背撑材料上制成的贴膏剂。巴布膏

剂基质处方主要分为两类:一类为非交联型,以动植物胶为主;另一类为交联型,以高分子聚合物为主。PEG400 多作为中药巴布剂中亲水性基质部分。董晓莹等^[19]将四物汤研制为四物汤巴布剂时对初黏力、剥离强度 2 项指标进行考察,认为以聚乙二醇为中心的水溶性基质,一定程度上可协助氮酮对芍药苷和阿魏酸进行透皮释放。张玲等^[20]自制双乌黑蚁交联巴布剂,经稳定性考察后筛选出最优处方为甘油:水:乙醇:PEG400:聚丙烯酸钠:氢氧化铝:柠檬酸:聚维酮 K30:CMC-Na(2:8:0.8:0.4:0.5:0.15:0.15:0.015:0.15),其自制的巴布剂较市售巴布剂在温度和湿度条件影响下更稳定、更优良。中药浸膏性质的多样性、浸提物与基质的添加顺序、基质与药物合理的比例关系等因素均会引起各项指标的改变和制剂成型的质量,将浸膏加入基质中一并筛选是提高制剂稳定性的最佳选择。

3.2 固体分散材料

PEG 相对分子质量在 1 000 ~ 20 000 时为蜡状固体,是优良的固体分散体载体。作为载体,PEG 可使药物高度均匀分散,进而增加药物的溶出速率,提高药物的生物利用度。邬瑞光等^[21]采用熔融法制备黄芩苷-PEG4000 固体分散体,用差示扫描量热法测定黄芩苷-PEG4000 物理混合物及固体分散体中黄芩苷溶解过程的热力学参数,证明黄芩苷在固体分散体中以微晶的形态存在,增大 PEG4000 的比例将使黄芩苷在微观形态上更加均一。俞迪佳等^[22]根据差示热量扫描(DSC)图谱、扫描电镜(SEM)和溶出度筛选确定蛇床子素与 PEG6000 的质量比为 1:4 时,蛇床子素在固体分散体中以分子或无定型的形式存在,固体分散体 60 min 累积溶出度为 89.2%,高于原料药的 56.2%。分析其原理,认为制备中骤冷、体系黏度激增、PEG6000 抑制了药物晶体的形成,蛇床子素以无定形态或分子型分散在 PEG6000 载体中,使其药物溶出度明显增加。李津明等^[23]用溶剂-熔融法制备了以 PEG6000 为载体的葛根素固体分散体,经验证,在家兔体内,血药浓度-时间过程均符合二室模型,固体分散体相对原材料的相对生物利用度为 96.33%,显著提高葛根素口服利用度。当药物为油类时,应选择相对分子质量较大的 PEG 或 PEG 混合物为载体基质,如 PEG20000,PEG20000,PEG6000 的混合物。且 PEG 类为载体的固体分散体制备多采用熔融法,PEG 的熔点和用量均影响药物的微观形态。

3.3 囊材

PEG6000 可作为片剂包衣物料,如以柠檬酸、碳酸氢钠、PEG6000、安赛密为罗布麻泡腾片辅料,直接压片法研制罗布麻泡腾片。PEG6000 包裹碳酸氢钠成适宜厚

度,可有效地避免酸源与碱源发生反应,且不易黏冲^[24]。

4 增塑剂与致孔剂

PEG 是结构规整、柔性良好的高分子聚合物,水溶性的 PEG 类作增塑剂时可应用于微丸、薄膜包衣、微囊、膜剂、涂沫剂等剂型中,以实现促进均匀药膜生成、增强膜的机械强度和韧性、提高透湿性等作用^[25]。采用液相层积法对盐酸青藤碱缓释微丸上含药层时,在药物溶液已添加黏合剂的基础上,冯金华等^[26]选择在药物溶液中加入聚合物质量 10% 的 PEG6000 增塑剂,以保证药物均匀涂布在微丸表面形成药膜。

PEG 类可用于膜控型缓释药物作致孔剂,如醋酸纤维素半透膜。因不同相对分子质量的 PEG 在水中的溶解度不同,PEG 作为致孔剂呈现不同的释药行为。制备珍珠菜提取物微孔渗透泵控释片时,验证 PEG 释药速率随其含量的增大而降低,对选用的致孔剂 PEG400 用量观察,发现释药速率随 PEG400 含量的增加而升高^[27]。此外,微囊形式的缓释制剂中也常用 PEG 为致孔剂。如以司盘-80、石蜡和乙醇为乳化体系,乙基纤维素为囊材,PEG400 为致孔剂,苯二甲酸二乙酯为增塑剂,徐琪等^[28]将星点效应试验设计联合应用,优化马钱子总生物碱树脂复合物微囊包衣技术,研制获得马钱子总生物碱树脂复合物微囊外形好,释放度较高。

5 修饰材料

修饰药物技术已诞生多年,PEG 因特有的水溶性、无毒性、免疫学惰性和分子大小可改变性等特点,现已成为应用最广泛的长循环修饰材料。PEG 修饰也称 PEG 化,其修饰范围已从蛋白质拓展到脂质体、纳米粒、小分子药物及多肽。

脂质体具有缓释性、靶向性、细胞亲和性、提高药物稳定性、降低药物毒性与组织相容性等特性^[29],是提高脂质体的循环性能最广泛的方法。PEG 与脂质体表面膜的结合形成水化膜,表面修饰的亲水性 PEG 提供了类固醇保护,会扰乱脂质体与血清蛋白的相互作用,并显著减少巨噬细胞吞噬和吸收的作用^[30]。如运用薄膜分散-超声法制备含有不同形式 PEG 的 3 种大黄酒脂质体(甲氧基聚乙二醇化大黄酒脂质体、二硬脂酰乙醇胺-聚乙二醇化大黄酒脂质体、胆固醇-聚乙二醇化大黄酒脂质体)具有较好的制剂学性质,其中胆固醇-聚乙二醇化大黄酒脂质体具有较强的缓释性能。PEG 修饰大黄酒脂质体对于发挥脂质体缓释性、靶向性,以及长循环作用和抗肿瘤作用具有重要意义^[31]。

PEG 可修饰小分子药物,现以抗肿瘤药物为主,如紫杉醇、喜树碱、18 β -甘草次酸(18 β -GA)等。小分子药物经修饰后,能显著改善或提高难溶药物的水溶性、提高其生物活性。很多抗肿瘤药物通过高分子量材料修

饰,实现肿瘤组织的被动靶向给药。洪玮等^[32]将 18 β -GA 结构中 C20 位上的羧基与氨基 PEG 结合,得到 18 β -GA 的 PEG 衍合物,这种衍合物显示出良好的水溶性和生物活性,其水溶性比 18 β -GA 提高了近 280 倍。B16 小鼠黑色素瘤细胞测定衍合物的细胞毒性时显示抗肿瘤活性与对照物 18 β -GA 甘草次酸相当。此外,活化的 PEG 与药物耦联可提高药物的稳定性,如王莉等^[33]对人参皂苷 R_{g1} 与人参三醇进行聚乙二醇修饰和表征,成功后以大鼠为试验动物,用超高效液相色谱 (UPLC) 法分析样品,发现人参皂苷 R_{g1} 在胃中更易降解,2 h 时降解 73.2%,而 PEG-R_{g1} 在 2 h 时仅降解 18.2%,证明经 PEG 修饰后可显著提高人参皂苷 R_{g1} 在胃中的稳定性。

将齐墩果酸(OA)与 PEG 通过酯化反应化学连接,自组装包载 10-羟基喜树碱(HCPT),制得具有亲水部分和疏水部分核壳结构的 PEG-OA/HCPT 纳米粒子,PEG-OA/HCPT 纳米粒子通过 EPR 效应(实体瘤的高通透性和滞留效应)在肿瘤细胞中广泛分布,在 pH 为 5.5 和 7.4 的 PBS 缓冲液中均缓慢释放出 OA 和 HCPT,有效实现控制药物的释放、缓释、高效的作用^[34]。在各种靶向肿瘤药物研究中,纳米载药系统占有相当大的比例,以 PEG 修饰的纳米载药系统可延长血浆半衰期,在循环系统中长期滞留而不被捕获。

6 不良影响

PEG 作中药药用辅料应用广泛,同时也具有隐含的不良影响。PEG 用于软胶囊中作基质时,干燥时间过长或过短均诱使 PEG 性质改变,进而影响软胶囊质量;贮存过程中,也出现 PEG 致使囊壳变硬,导致崩解时限延长。注射用 PEG 作溶剂有不同程度的溶血作用。PEG 作软膏剂基质时,长时间使用可引起皮肤干燥,并对黏膜有一定的刺激性。此外,与其他药物或防腐剂配伍会降低药效,影响作用强度。在聚合物修饰方面,PEG 的不良反应主要有:PEG 分子本身或在合成过程中引入的副产物可能会引起机体的过敏反应;载体在 PEG 化修饰后,其在体内的药代动力学行为不可预测的变化可能发生;PEG 的不可生物降解性和有氧环境中易降解性可能会产生不利影响^[35]。在实际中药制剂的研制中应根据剂型、主药、适应需要等合理选择 PEG 聚合物种类及用量配比,以减少 PEG 毒副反应。

7 展望

PEG 作为重要的水溶性药用辅料,涉及各类中药制剂的制备,多用于软胶囊剂、注射剂、栓剂、片剂、软膏剂、滴丸剂、巴布剂等多种中药制剂的不同剂型中。PEG 作为单体,可与中药方剂联合用于肠道准备的临床研

究,如大承气汤联合复方聚乙二醇电解质散可应用于肠道准备,有效提高临床疗效。PEG 的眼用制剂也有广阔的市场前景,但目前作为药用辅料在中药滴眼剂中应用较少。作为药物载体时可作为骨架材料起到控释、缓释作用,制备胶束也可以 PEG 为载体。作为修饰材料,除可修饰脂质体、小分子药物、纳米粒外,还可修饰蛋白质、多肽、乳剂和微球等。目前,PEG 修饰药物的新技术已进入了实际应用阶段,其新型药物传递系统正逐步应用于中药的开发与研制中,是使用极为广泛的中药药用辅料,也是国内外学者研究开发的热点材料。

参考文献:

- [1] Knowles D, Shkel IA, Phan NM, et al. Chemical Interactions of Polyethylene Glycols (PEG) and Glycerol with Protein Functional Groups: Applications to PEG, Glycerol Effects on Protein Processes[J]. Biochemistry, 2015, 54(22): 3528-3542.
- [2] 朱孟夏,赵丹丹,王 坚,等. 复方鸦胆子油软胶囊制备工艺研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2654-2657.
- [3] 黄 娟. 莪术油、冰片软胶囊制备工艺研究[J]. 海南医学院学报, 2008(6): 639-641.
- [4] 顾 燕,文红梅,李 放,等. 银曲软胶囊制备工艺研究[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(8): 1151-1152.
- [5] 周琴琴. 乳剂稀释用水飞蓟宾注射液的研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2014.
- [6] 赵 晴,李海刚,刘 浩,等. 灯盏花素微乳注射剂的制备[J]. 医药导报, 2017, 36(9): 1024-1028.
- [7] Patel S, Ansala K. Prediction of mechanical properties of compacted binary mixtures containing high-dose poorly compressible drug[J]. Int J Pharm, 2011, 3(1-2): 109-114.
- [8] 张 洁. 灵芝复方胶囊的制备及免疫调节作用研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.
- [9] 田倩瑜,王亚静,张 哲,等. 基于数学模型研究辅料对中药提取物片剂压缩特性的影响[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(5): 588-592.
- [10] 萧俊祺,彭伟文,董旺凤,等. 复方黑面神软膏基质配比研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 367-368.
- [11] 李 杨. 四妙君逸软膏制备工艺及体外经皮与经黏膜给药研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2011.
- [12] 于 鑫,李西林,柳国斌,等. 正交试验法优选水溶性紫朱软膏基质[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15): 42-44.
- [13] 张 翔,宋金春. 甲基莲心碱栓剂处方及工艺优选[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(3): 230-233.
- [14] 李晓芳,金描真,林卓辉. 茶碱脉冲栓剂的制备及体外释药性考察[J]. 中国药房, 2009, 20(28): 2206-2208.
- [15] 杨 劫,旋志刚,李 涛. 异烟肼双层栓的研制及药动学[J]. 河北医药, 2006, 28(3): 226-227.
- [16] 徐作军,毛 羽,雷 敏,等. 俄色总黄酮缓释栓剂的制备工艺研究[J]. 西南民族大学学报(自然科学版), 2016, 42(5): 496-502.