

共聚维酮对交联聚维酮

改善溶出度作用的影响

王如意，刘怡（亚什兰（中国）投资有限公司，上海，200233）

摘要

目的

以头孢呋辛酯，阿苯达唑和吡哌美辛为模型药，采用直接压片工艺制备片剂，考察共聚维酮对交联聚维酮改善溶出度作用的影响。

方法

以溶出度为主要评价指标，考察交联聚维酮和共聚维酮用量对难溶性模型药物溶出度的影响。

结果

共聚维酮的加入，可以在超级崩解剂交联聚维酮用量不变甚至减少的情况下，较大的提高头孢呋辛酯和阿苯达唑的溶出度，而对吡哌美辛的溶出度无显著影响。

结论

共聚维酮可以显著增强交联聚维酮对某些药物溶出度的改善作用。

关键词

交联聚维酮；共聚维酮；难溶性药物；溶出度

在现代制药领域，约有 40% 的在售药物和超过 75% 在研药物为难溶性药物，组合化学和高通量药物筛选技术是导致大量难溶性药物存在的可能原因^[1]。对于生物药剂学分类系统（BCS）中低溶解性，高渗透性的 II 类药物来说，溶出度的提高意味着可以直接提升药物的生物利用度。因此，对于制剂研发人员来说，提高难溶性药物的溶出度是面临的一个较大课题。固体分散体技术、加入表面活性剂、制成纳米混悬剂、脂质体、合成水溶性前体药物等均可以较好的提高溶出度。这些方法有的相对成本较高，有的会增加制剂的刺激性和毒性（如表面活性剂）。本研究考察了交联聚维酮和共聚维酮联合应用对某些难溶性药物溶出度的改善作用，希望能为制剂人员提供一种经济实用的溶出度改善手段。

1 仪器与试药

1.1 仪器

压片机（Mini Press II, Karnavati Engineering, India），片剂硬度测定仪（TBH300MD, Erweka），自动取样溶出仪（DT800, Erweka），紫外可见分光光度计（8453, Agilent）。

1.2 试药

头孢呋辛酯（珠海联邦制药股份有限公司，批号：20110113），阿苯达唑（华中药业股份有限公司，批号：110903），吡哌美辛（石药集团欧意药业有限公司，批号：2179110423），头孢呋辛酯对照品（中国药品生物制品检定所，批号：130492 ~ 201101），阿苯达唑对照品（中国药品生物制品检定所，批号：100373-201001），微晶纤维素（MCC102, 台湾明台科技有限公司），微粉硅胶（德国，Evonik Industries），交联聚维酮（Polyplasdone XL-10, 美国，Ashland Inc.），共聚维酮（Plasdone S-630, 美国，Ashland Inc.），乳糖（Tabletose 80, 德国，Meggler Pharma），十二烷基硫酸钠（SDS, 国药集团化学试剂有限公司），硬脂酸镁（安徽山河药用辅料股份有限公司）。

2 方法与结果

1. 片剂制备

1.1 头孢呋辛酯片的制备

头孢呋辛酯是第二代头孢菌素，应用广泛。该化合物在水中不溶，对水分敏感，本研究中采用直接压片法制备头孢呋辛酯片，不仅可以提高药物稳定性，而且可以减少工艺参数对溶出度的影响，处方见表 1。

组成	处方编号			
	R1	R2	R3	R4
头孢呋辛酯 /%	60	60	60	60
MCC 102 /%	36.4	31.6	26.8	31.6
Polyplasdone XL-10 /%	/	4.8	4.8	2.4
Plasdone S-630 /%	/	/	4.8	2.4
SDS /%	1	1	1	1
微粉硅胶 /%	2	2	2	2
硬脂酸镁 /%	0.6	0.6	0.6	0.6
总计 /%	100	100	100	100

表 1. 头孢呋辛酯片处方

1.2 阿苯达唑片的制备

阿苯达唑为一高效低毒的广谱驱虫药，不溶于水，为了更好的评价处方因素对溶出度的影响，减少其他因素的影响，阿苯达唑片亦采用直接压片法制备，处方见表 2。

组成	处方编号		
	F1	F2	F3
阿苯达唑 /%	22.22	22.22	22.22
MCC102 /%	44.44	44.44	44.44
lactose T80 /%	32.90	28.46	24.02
Polyplasdone XL-10 /%	/	4.44	4.44
Plasdone S-630 /%	/	/	4.44
硬脂酸镁 /%	0.44	0.44	0.44
总计 /%	100	100	100

表 2. 阿苯达唑片处方

1.3 吲哚美辛片的制备

吲哚美辛是目前抗炎作用最强的非甾体类药物之一，几乎不溶于水。本研究采用直接压片法制备吲哚美辛片，处方见表 3。

组成	处方编号			
	T1	T2	T3	T4
吲哚美辛 /%	28.41	28.41	28.41	28.41
lactose T80 /%	71.02	65.34	65.34	59.66
Polyplasdone XL-10 /%	/	5.68	2.84	5.68
Plasdone S-630 /%	/	/	2.84	5.68
硬脂酸镁 /%	0.57	0.57	0.57	0.57
总计 /%	100	100	100	100

表 3. 吲哚美辛片处方

2. 溶出度测定

2.1 头孢呋辛酯片溶出度

按照中国药典 2010 年版溶出度测定法（附录 XC 第二法），以 0.1mol/L 盐酸溶液 900ml 为溶出介质，转速每分钟 50 转，分别在 5, 10, 15, 30, 45 和 60 分钟取样（并补充溶出介质），滤过，精密量取续滤液适量，分别用溶出介质稀释成每 1ml 约含 15 μ g 的溶液，作为供试品溶液，照紫外分光光度法在 278nm 处分别测定吸收度；另精密称取头孢呋辛酯对照品适量制成每 1ml 约含 15 μ g 的溶液，同法测定，计算每片在不同时间的溶出度。结果如下：

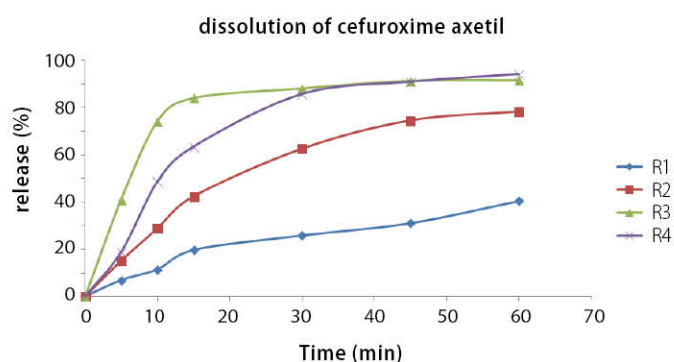


图 1. 头孢呋辛酯片溶出度结果 (n=6)

由上图可以看出，使用不到 5% 的交联聚维酮 Polyplasdone XL-10 即可以较大地提高头孢唑啉酯的溶出度，而在该处方基础上增加等量的共聚维酮 Plasdone S-630 可以更好的改善溶出效果；当一半用量的交联聚维酮用 Plasdone S-630 代替时，依旧可以获得比单独用交联聚维酮更好的溶出结果，可见 Polyplasdone XL-10 可以显著提高头孢唑啉酯片的溶出度，而 Plasdone S-630 可以增强 Polyplasdone XL-10 的这一作用。

2.2 阿苯达唑片溶出度

按照中国药典 2010 年版溶出度测定法（附录 XC 第一法），以 0.1mol/L 盐酸溶液 900ml 为溶出介质，转速每分钟 50 转，分别在 5, 10, 15, 30, 45 和 60 分钟取样（并补充溶出介质），滤过，精密量取续滤液适量，分别用 0.1ml/L 氢氧化钠溶液稀释成每 1ml 约含 10 μ g 的溶液，作为供试品溶液；精密称取阿苯达唑对照品约 20mg 置 100ml 量瓶中加 2% 盐酸甲醇溶液 5ml，振摇使溶解，用 0.1mol/L 盐酸溶液稀释至刻度，摇匀，精密量取 5ml 置 100ml 量瓶中，用 0.1ml/L 氢氧化钠溶液稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。照紫外分光光度法在 308nm 处分别测定吸收度；计算每片在不同时间的溶出度。结果如下：

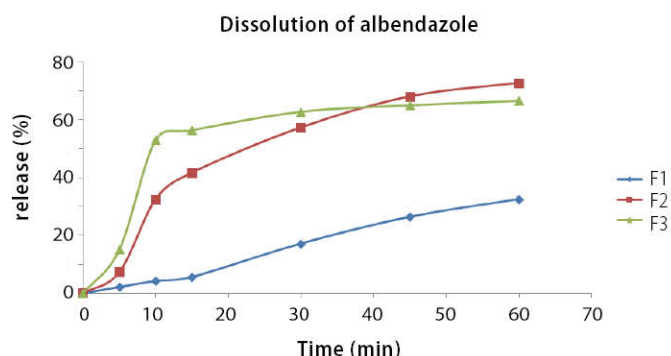


图 2. 阿苯达唑片溶出度结果 (n=6)

由于阿苯达唑不溶于水，当处方不含交联聚维酮时，片剂溶出缓慢，加入处方量 4.4% 的交联聚维酮 Polyplasdone XL-10 可以将药物溶出度提高约 1 倍，而在该处方基础上增加与 Polyplasdone XL-10 等量的 Plasdone S-630 时，阿苯达唑片在前期的溶出速率得以提高。

2.3 吲哚美辛片溶出度

按照中国药典 2010 年版溶出度测定法（附录 XC 第二法），以 pH6.8 的磷酸盐缓冲液 900ml 为溶出介质，转速每分钟 100 转，分别在 5, 10, 15, 30, 45 和 60 分钟取样（并补充溶出介质），滤过，照紫外分光光度法，在 320nm 的波长处测定吸光度，以吸收系数 ($E_{1cm}^{1\%}$) 198 计算每片的溶出度。结果如下：

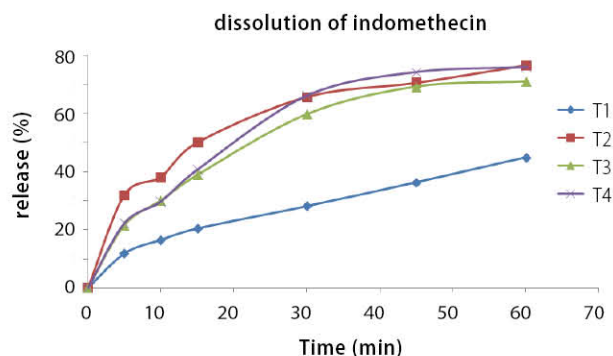


图 3. 吲哚美辛片溶出度结果 (n=6)

吲哚美辛几乎不溶于水，当处方不含超级崩解剂时，片剂溶出缓慢，加入处方量 5.7% 的交联聚维酮 Polyplasdone XL-10 可以显著提高药物溶出度，而 Plasdone S-630 的加入对交联聚维酮促进溶出度的作用并无积极影响。

3 讨论

交联聚维酮是交联的聚乙烯吡咯烷酮，具有表面积大，快速吸水，快速膨胀且不会形成凝胶的特点，为片剂最常用的超级崩解剂之一，对提高很多难溶性药物的溶出度具有很好的作用^[2-6]。相对于其他提高药物溶出度的手段和技术，直接加入交联聚维酮不失为一种简单、有效、经济的方法。

共聚维酮 Plasdane S-630 是由 60 份乙烯吡咯烷酮与 40 份乙烯醋酸酯按 3:2 的比例形成的共聚物，其化学结构式如图 4 示。由于其较低的玻璃态转化温度，较强的粘结特性，其一般用作粘合剂，特别是用于干法制粒或直接压片中的干性粘合剂，也用作固体分散体载体^[7-9]。在本研究中，我们意外地发现，对于某些难溶性药物，Plasdane S-630 的加入可以增强 Polyplasdane 改善溶出度的效果。值得注意的是，Plasdane S-630 是水溶性聚合物，且遇水会发黏，故其用量不宜过大，否则会对片剂崩解和溶出有负面影响。

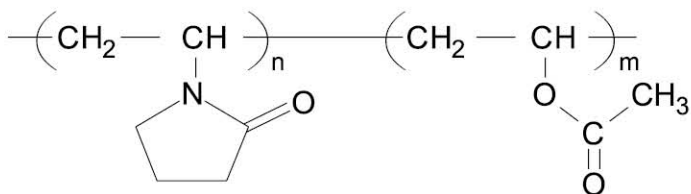


图 4. 共聚维酮 Plasdane S-630 化学结构式

药物的溶解与结晶互为逆反应，由于难溶性药物的结晶速度快，在少量药溶解时两个反应就达到了平衡，从而难溶性药物表现为溶出度低。提高难溶性药物溶出度可以从两个方面考虑，一方面提高药物溶解速率，一方面降低结晶速率。Plasdane S-630 和 Polyplasdane 均有吡咯烷酮环，此结构是氢键的受体。另外，Plasdane S-630 中的乙烯醋酸酯基团也是氢键的受体。通过氢键的相互作用，两者都能提高难溶性药物溶出度。并且氢键能抑制难溶性药物重结晶，维持其过饱和状态，即降低药物的结晶速率，提高药物溶出度^[10]。头孢呋辛酯，阿苯达唑和吡哌美辛的结构式如图 5 所示，所含氢键供体依次减少，Plasdane S-630 和 Polyplasdane 的促进溶出度作用亦降低。

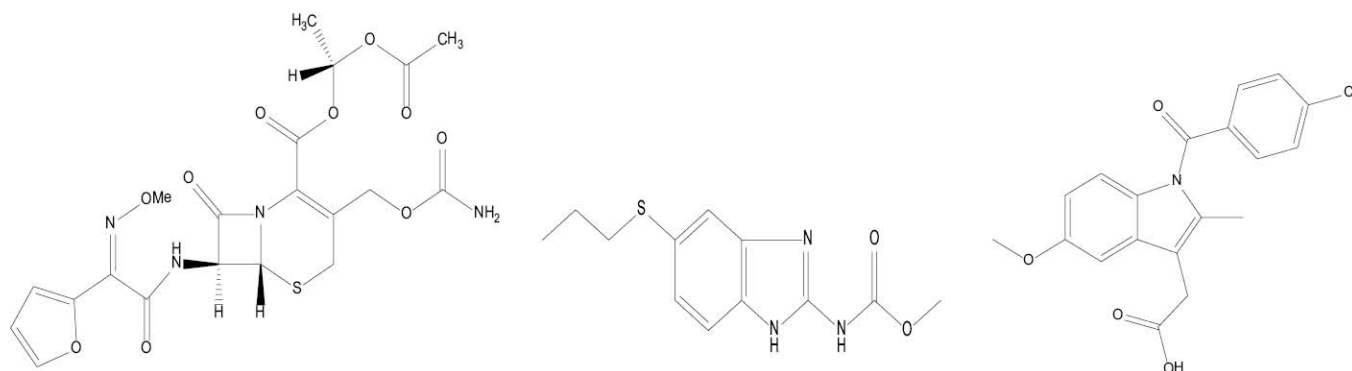


图 5. 从左至右依次为头孢呋辛酯，阿苯达唑和吡哌美辛的化学结构式

辅料与药物间的疏水相互作用可以抑制药物晶核的形成和结晶的成长速度，阻碍已溶解药物的重结晶，维持药物的过饱和度，从而达到提高难溶性药物溶出度的作用^[11]。共聚维酮 Plasdane S-630 中的乙烯醋酸酯基团为疏水性基团，可能会与难溶性药物间产生疏水相互作用。头孢呋辛酯，阿苯达唑和吡哌美辛的疏水基团数量也是依次减少，与实验结果中发现的 Plasdane S-630 促进溶出度效果从强到弱相一致。

聚合物提高药物溶出度是多种复杂机理共同作用的结果，共聚维酮与交联聚维酮可通过氢键相互作用，提高药物溶出度，共聚维酮提供疏水相互作用，提高溶液粘度等，可以抑制药物重结晶，进一步改善难溶性药物溶出。共聚维酮和交联聚维酮对难溶性药物的增溶作用机理有待进一步的深入研究。

参考文献

1. Hywel D, Natalie L, Susan A, et al. Strategies to Address Low Drug Solubility in Discovery and Development [J] . Pharm Rev, 2013, 65 (1) : 319-320.
2. LUO Y, LI RL, WANG J. Crospovidone effect on the dissolution rate of paracetamol tablets [J] . Chin Hosp Pharm J (中国医院药学杂志), 1999, 19 (11) : 670-672.
3. CAO BJ, ZHANG TS. Crospovidone effect on the dissolution rate of tretinoin tablets [J] . Chin JMAP (中国现代药理学应用杂志), 2002, 19 (4) : 293-294.
4. YUAN Y, QIN ZL. Preparation and dissolution of orally disintegrating tablets of huperzine A [J] . Pharm Care & Res (药学服务与研究), 2006, 6 (4) : 274-276.
5. Vasanthakumar S., Vijaya R C., Immediate Release Tablets of Telmisartan Using Superdisintegrant-Formulation, Evaluation and Stability Studies [J] . Chem. Pharm. Bull., 32008, 56 (4) : 575-577.
6. Yelchuriv R., Jagdish B., Koduri B., et al. Impact of superdisintegrants on efavirenz release from tablet formulations [J] . Acta Pharm., 2010, 60 (2) : 185-195.
7. Moroni A., A novel copovidone binder for dry granulation and direct compression tableting [J] . Pharm. Technol., 2001, 24 (9) : 8-12.
8. Chen S., Zhu J., Ma F., et al. Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Dipyridamole with a Carrier " Copolyvidonum Plasdone®S-630 " [J] . Drug Dev. Ind. Pharm., 2007, 33 (8) : 888-889.
9. Chokshi, R., Sandhu, H., Iyer R., et al. Characterization of physico-mechanical properties of indomethacin and polymers to assess their suitability for hot-melt extrusion process as a means to manufacture solid dispersion/solution [J] . Pharm. Sci., 2005, 94 (11) : 2463-2470.
10. Sen Xu, Wei-Guo Dai, Drug precipitation inhibitors in supersaturable formulations [J] . Int. J. Pharm., 2013, 453 (1) : 36-43.
11. Ilevbare, G.A., Liu, H., Edgar, K.J., et al. Maintaining supersaturation in aqueous drug solutions: impact of different polymers on induction times [J] . Cryst. growth des., 2013, 13 (2) : 740-751.
12. Usui, F., Maeda, K., Kusai, A., Nishimura, K, et al. Inhibitory effects of water-soluble polymers on precipitation of RS-8359 [J] . Int. J. Pharm., 1997, 154 (1) : 59-66.