

共聚维酮和交联聚维酮

对中药分散片分散均匀性的影响

王如意, 刘怡 (亚什兰 (中国) 投资有限公司, 上海, 200233)

摘要

目的

以中药丹参分散片为模型药, 考察共聚维酮和交联聚维酮辅料组合对中药分散片分散均匀性的影响。

方法

以分散均匀性为主要评价指标, 考察交联聚维酮不同加入方法, 加入量, 及共聚维酮加入量对中药丹参分散片的影响。

结果

共聚维酮的加入, 可以在显著减少崩解剂交联聚维酮用量的情况下, 仍维持中药丹参分散片的分散均匀性。

讨论

共聚维酮和交联聚维酮联合使用, 具有协同提高中药分散片分散均匀性的作用。

关键词

交联聚维酮; 共聚维酮; 中药分散片; 分散均匀性; 崩解

分散片是指在水中能迅速崩解并均匀分散的片剂^[1], 兼顾片剂和液体制剂的优点, 除了具有普通片剂稳定性好、便于携带等优点外, 还具有服用方式多样、生物利用度高等优点^[2]。对于分散片, 必须检查分散均匀性。中国药典对分散片分散均匀性的要求越来越严格, 2005 年版药典规定^[3]为取供试品 2 片, 置 20℃ ± 1℃ 的 100ml 水中, 振摇 3min, 应全部崩解并通过 2 号筛; 2010 年版药典规定^{[1]6}为取供试品 6 片, 置 250ml 烧杯中, 加入 15℃ ~ 25℃ 的水 100ml, 振摇 3min, 应全部崩解并通过 2 号筛。为了达到 3min 快速崩解, 通常分散片需要使用较多的崩解剂, 特别是对于遇水发黏的中药分散片, 崩解剂的种类, 用量及加入方法尤为重要。本研究通过加入共聚维酮, 可以在使用较少崩解剂的情况下, 达到中药分散片快速崩解的目的。

1 仪器与材料

1.1 仪器

高剪切制粒机 (PMA-1, Niro GEA), 压片机 (Mini Press II, Karnavati Engineering, India), 片剂硬度测定仪 (TBH300MD, Erweka)。

1.2 材料

丹参提取物, 微晶纤维素 (MCC101, 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, 美国, Ashland Inc.), 共聚维酮 (Plasdone S-630, 美国, Ashland Inc.), 交联羧甲基纤维素钠, 硬脂富马酸钠 (德国, J. RETTENMAIER & SÖHNE pharma)。

2 方法与结果

采用高剪切湿法制粒, 湿颗粒干燥后根据实验设计加入处方量的共聚维酮或交联聚维酮等, 混合均匀。加入硬脂富马酸钠, 混合, 压片, 调整压力使制得片剂硬度约为 7kgf。

预实验发现, 对于中药丹参分散片, 填充剂 MCC101 较乳糖, 淀粉和磷酸氢钙更有利于分散片的压制和崩解, 故本实验以 MCC101 作为填充剂。

崩解时间测定方法: 按照中国药典 2010 年版二部附录片剂项下分散均匀性的检测方法测定——取供试品 6 片, 置 250ml 烧杯中, 加入 15℃ ~ 25℃ 的水 100ml, 振摇, 全部崩解并通过 2 号筛所需的时间即为崩解时间, 每个处方平行测定 3 次, 取平均值。

2.1 崩解剂的筛选

片剂常用的超级崩解剂^[4]为交联聚维酮, 交联羧甲基纤维素钠和羧甲基淀粉钠。羧甲基淀粉钠在用量较大时易吸水形成凝胶, 阻碍水分进一步渗入, 从而阻碍片剂的崩解^[5], 故本实验仅对交联聚维酮 Polyplasdone XL 和交联羧甲基纤维素钠交联羧甲基纤维素钠进行筛选 (处方见表 1)。

组分	处方号			
	R1	R2	R3	R4
中药丹参提取物 /%	49	49	49	49
MCC101/%	39.2	34.2	29.2	29.2
微粉硅胶 /%	1	1	1	1
Polyplasdone XL /%	10	15	20	-
交联羧甲基纤维素钠 /%	-	-	-	20
阿斯巴甜 /%	0.3	0.3	0.3	0.3
硬脂富马酸钠 /%	0.5	0.5	0.5	0.5
总计 /%	100	100	100	100
崩解时间 /s	360	240	150	200

表 1. 崩解剂筛选处方 /%

称取处方量的各组分，将丹参提取物，MCC101，微粉硅胶和阿斯巴甜混合均匀，加 85% 乙醇制备软材，24 目筛制粒，干燥，整粒，加入硬脂富马酸钠和崩解剂，压片即得。结果，处方 R1 ~ R4 的片剂崩解并通过 2 号筛的时间分别为 360s，240s，150s 和 200s。因本提取物遇水发黏严重，崩解剂用量 20% 时才能达到较为满意的崩解效果；相对于交联羧甲基纤维素钠，交联聚维酮 Polyplasdone XL 的崩解力更胜一筹，主要原因可能是 Polyplasdone XL 的快速吸水能力，较大的弹性复原力以及不形成凝胶的特性。

故选择 20% 交联聚维酮 Polyplasdone XL 作为崩解剂，对加入方式进行考察，结果如表 2（R5 和 R6 处方组成同 R3，仅崩解剂加入方式不同）。

加入方法	处方号		
	R3	R5	R6
外加 - 内加 / 比例	1-0	1-1	0-1
崩解时间 /s	150	180	200

表 2. Polyplasdone XL 的加入方法对崩解时间的影响

可见对于本分散片，崩解剂外加时崩解能力发挥得最为充分，故 Polyplasdone XL 以外加方式加入。

2.2 共聚维酮 Plasdome S-630 的影响

共聚维酮 Plasdome S-630 是由 60 份乙烯吡咯烷酮与 40 份乙烯醋酸酯形成的共聚物，其化学结构式见图 1。主要用做粘合剂，典型使用浓度为 2% ~ 5%^[6]。在本研究中，我们考察了外加一定量共聚维酮 Plasdome S-630 对分散片崩解时间的影响（处方如表 3 所示），

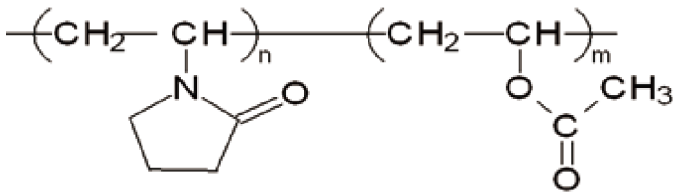


图 1. 共聚维酮 Plasdome S-630 化学结构式

组分	处方号			
	R3	R7	R8	R9
中药丹参提取物 /%	49	49	49	49
MCC101/%	29.2	37.2	35.2	33.2
微粉硅胶 /%	1	1	1	1
Polyplasdone XL /%	20	10	10	10
Plasdome S-630 /%	-	2	4	6
阿斯巴甜 /%	0.3	0.3	0.3	0.3
硬脂富马酸钠 /%	0.5	0.5	0.5	0.5
总计 /%	100	100	100	100
崩解时间 /s	150	180	150	200

表 3. Plasdome S-630 用量对崩解时间的影响

如表 3 所示，在崩解剂 Polyplasdone XL 用量减半的情况下，处方 R7，R8 和 R9 的崩解时间分别为 180s，150s，200s。并且，由于 Plasdome S-630 的加入，中药丹参分散片的可压性更好，片面更加光滑，这主要是由于 Plasdome S-630 优异的干粘合效果所导致。值得注意的是，Plasdome S-630 是水溶性聚合物，且遇水会发黏，故在中药分散片中用量过大后，反而会对分散均匀性有负面影响。

3 讨论

由于大部分的中药提取物遇水发黏，要达到快速崩解，崩解剂的选择极其重要。交联聚维酮在中药分散片中崩解性能优越^[7-11]，主要是因为它强大而迅速的吸水膨胀性能，同时在用量很大时也不会产生凝胶，不会阻碍水分进一步渗入，可以保证片剂快速崩解^[12]。

共聚维酮 Plasdane S-630 有着良好的流动性，可压性和热塑性，常用作干法制粒和直接压片的干性粘合剂，热熔法或溶剂法制备固体分散体的载体等^[13-15]。本研究发现，共聚维酮的加入，可以在显著减少交联聚维酮用量的情况下，仍维持中药丹参分散片的快速崩解。

我们又以中药三七分散片为模型，考察共聚维酮 Plasdane S-630 和交联聚维酮 Polyplasdane XL 组合对其分散均匀性的影响，结果交联聚维酮 Polyplasdane XL 用量为 24% 时，片剂崩解通过 2 号筛的时间是 1min30s，而当 Polyplasdane XL 用量 20%，且加入 2.5% Plasdane S-630 时，片剂崩解时间缩短为 40s。可见 Polyplasdane XL 和 Plasdane S-630 在促进某些中药分散片分散均匀性上具有较强的协同作用。我们推测可能的作用机理有：首先，Plasdane S-630 是性能优异的干性粘合剂，加入 Plasdane S-630 的中药分散片可以在相对较小的压片力下，达到目标硬度，这可能导致片剂内部结构更为疏松，水分更易渗入片芯从而加快片剂崩解；其次，Plasdane S-630 为亲水单体和疏水单体共聚而成，可能有类似表面活性剂的结构和作用，可以加速片剂崩解。具体的作用机理有待下一步的深入研究。

参考文献

1. 国家药典委员会。中华人民共和国药典：2010 年版二部 [S]。北京：中国医药科技出版社，2010：附录 5-6
2. 侯安国，李晓梅，陈凌云，等。三七总皂苷分散片的制备工艺研究 [J]。云南中医中药杂志，2007，28（1）：34
3. 国家药典委员会。中华人民共和国药典：2005 年版二部 [S]。北京：中国医药科技出版社，2005：附录 6
4. 贺建昌，张建春，蒋雪涛。新型口服固体速释制剂 - 口腔速崩片 [J]。药学实践杂志，2000，18（3）：151-153
5. Shangraw R, Mitreter A, Shah M. A new era of tablets disintegrants [J]. Phar Tech, 1980, 4（10）：49
6. 萧三贯。最新国家药用辅料标准手册 [M]。北京：中国医药科技出版社，2006：421
7. 郭涛，宋洪涛，赵明宏，等。麝香保心分散片的制备及其冰片和人参总皂苷的体外溶出度研究 [J]。中国药学杂志，2002，37（11）：836。
8. 吴培源，段韵，朱祖驰，等。中药分散片的处方设计与优选试验 [J]。药物研究，2008，5（2）：44
9. 李勇，何伟，沈雪梅。银杏分散片成型工艺的研究 [J]。齐鲁药事，2006，25（2）：119-120
10. 赖娟华，王晖，朱红，等。穿王消炎分散片成型工艺的研究 [J]。时珍国医国药，2009，20（1）：119-120
11. 孙志明，李小娜，陈苹山。茺蔚总苷分散片的处方工艺研究 [J]。2011，22（3）
12. 林华庆，肖树雄，现代中药制剂开发中药用新辅料的应用概况 [J]。药品评价，2006，3（1）：70
13. Moroni, A. A novel copovidone binder for dry granulation and direct compression tableting. Pharm. Technol., 2001, 24（9）：8-12
14. Chen S, Zhu J, Ma F et al. Preparation and Characterization of Solid Dispersions of Dipyridamole with a Carrier "Copolyvidonum Plasdane® S-630" [J]. Drug Dev. Ind. Pharm., 2007, 33（8）：888
15. 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