

# 交联聚维酮

## 在中药微丸中的应用

王如意, 刘怡

亚什兰(中国)投资有限公司, 上海, 200233

### 摘要

**目的:** 以交联聚维酮作为挤出滚圆法制备微丸的滚圆助剂, 考察其用于中药微丸的可行性。**方法:** 以中药半浸膏粉作为原料, 采用挤出滚圆法制备微丸, 以成型性和溶散时限为主要评价指标, 比较交联聚维酮和传统滚圆助剂微晶纤维素对微丸的影响。**结果:** 交联聚维酮可以代替部分微晶纤维素制得近球形的丸剂, 且可以显著缩短中药微丸的溶散时间。**结论:** 交联聚维酮是可行的中药微丸滚圆助剂。

### 关键词

交联聚维酮; 微丸; 滚圆助剂; 溶散时间;

挤出滚圆法是制备微丸最常用的易于产业化的方法, 包括制备软材, 挤出, 滚圆和干燥四个步骤<sup>[1]</sup>。微丸成型的关键是要控制软材的水分, 使软材具有一定的可塑性和机械性能。微晶纤维素被认为是挤出滚圆法制备微丸不可或缺的填充剂和滚圆助剂, 一方面是由于其能赋予软材较强的内聚力, 另一方面是由于其较大的比表面积和孔隙率, 具有优异的吸水和保水能力, 使软材具有一定的塑性, 利于挤出和滚圆成型, 同时通过保水功能, 可以防止挤出或滚圆过程中出现相分离<sup>[2-3]</sup>。但是微晶纤维素也有其局限性, 比如跟某些药物不相容, 最严重的是, 由于微晶纤维素丸的崩解能力弱, 对一些难溶性药物的溶出有较大的负面作用<sup>[4]</sup>。

对于中药微丸, 溶散时限是必检项目<sup>[5]</sup>, 而当微晶纤维素在微丸中占比较大时, 溶散时限就成了一个较大的问题。交联聚维酮是聚乙烯基吡咯烷酮的交聚物,

最常用的三大超级崩解剂之一, 对提高很多难溶性药物的溶出度具有显著的作用<sup>[6-8]</sup>。Polyplasdone XL-10 (PVPP XL-10) 是细粒径的交联聚维酮, 粒径只有约 25-40 $\mu\text{m}$ , 具有爆米花样结构, 相比微晶纤维素, 拥有更大的比表面积和孔隙率, 从而具备良好的吸水和保水能力。以交联聚维酮作为滚圆助剂应用于中药微丸的研究尚未见报道。本研究以中药半浸膏粉为原料, 考察以交联聚维酮 Polyplasdone XL-10 代替部分微晶纤维素作为滚圆助剂, 比较其对微丸载药量, 溶散时限和性状的影响。

### 仪器与材料

#### • 仪器

高剪切制粒机 (PMA-1, Niro, 德国), 挤出机 (EXTRUDER-E140, Niro, 德国), 滚圆机 (SPHERONIZER S-450, Niro, 德国), 流化床 (Strea-1cc, Niro, 德国), 崩解仪 (ZT 502, Erweka, 德国)。

#### • 材料

复方灵芝半浸膏粉 (FFLZ, 某医药科技有限公司提供), 交联聚维酮 (Polyplasdone PVPP XL-10, Ashland Inc., 美国), 微晶纤维素 (MCC101, JRS Corporation, 德国), 聚维酮 (Plasdone K-29/32, Ashland Inc., 美国), 乳糖、糊精、低取代羟丙纤维素 (L-HPC) 及磷酸氢钙 (安徽山河药用辅料有限公司)。

## 方法

预实验发现，由于FFLZ成型性较差，当MCC101的用量达到70%时（载药量30%），才可以制得圆整度较高的FFLZ微丸，但是在进行溶散时限测定时，发现微丸需要近2小时才能溶散，不符合规定。参照有关文献<sup>[2]</sup>，选择磷酸氢钙，乳糖，L-HPC，糊精和Polyplasdone XL-10中的一种或两种组合来取代部分MCC101，以期达到降低溶散时间，同时不降低微丸圆整度，并试图提高载药量的目的。

### • 微丸制备

代表性处方如表1。

成分/ %	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5
FFLZ/ %	20	50	50	33	50
MCC101/ %	50	20	30	41	30
磷酸氢钙/ %	30				
乳糖/ %		20			
L-HPC/ %		10			
糊精/ %			20	18.5	12.5
PVPPXL-10/ %				7.5	7.5
Total/ %	100	100	100	100	100

表1:微丸制备代表性处方

制备工艺：将BZZF与处方中所列其余各辅料混合均匀，置高剪切制粒机中，混合均匀，加入浓度5%（w/v）的聚维酮Plasdone K-29/32溶液适量作为粘合剂，制得软材，软材通过挤出机（挤出轮速度30rpm，饲料速度36rpm，筛网孔径1mm）挤成条状，置滚圆机中滚圆（圆盘转速600rpm，时间2min），流化床干燥（进风温度55℃，约30min）。

## 结果

- 制得的代表性微丸形状如图1

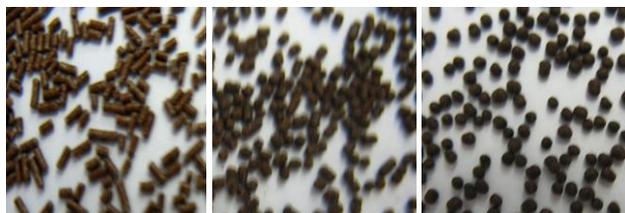


图1: 代表性微丸的形状。（分别自左向右为：处方1，处方2和处方4.）

相对于预实验用70%MCC101制备微丸，处方1用磷酸氢钙代替部分MCC101，结果制得的微丸成圆柱状，可见磷酸氢钙不具备滚圆助剂的功能。处方2和3的微丸形状相似，这2个处方分别以乳糖和低取代羟丙纤维素（L-HPC）或糊精代替部分MCC101，同时提高载药量至50%，所得微丸形状均较处方1偏圆，提示乳糖和L-HPC及糊精均比磷酸氢钙更利于滚圆成型。处方4和5中加入了7.5%的PVPP XL-10，处方4与预实验处方载药量相同，而处方5的载药量提升至50%，结果制得的微丸均成类球形，可见PVPP XL-10是较好的滚圆助剂，可以在载药量较高的情况下保证成型性。

### • 溶散时限测定

按照中国药典（2015年版）制剂通则0108项下的方法检测溶散时限，结果如表2。

处方	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5
溶散时间/min	70	60	80	15	15

表2: 微丸溶散时限检测结果

FFLZ是具有一定粘性的中药半浸膏粉，遇水后发粘，制成微丸后溶散时间较长。L-HPC是片剂常用的粘合剂和崩解剂，对缩短微丸的溶散时间有一定作用。而加入7.5%的PVPP XL-10时可以显著缩短微丸的溶散时间，在载药量50%时仍可以保持在15min内崩解溶散。

## 讨论

中药微丸大多以中药或中药复方中的有效成分或有效部位，经提取、纯化所得稠浸膏或无定形的粉末为原料，加适宜的辅料制成<sup>[9]</sup>。起初制备中药微丸常用泛丸法，现在越来越多的使用挤出滚圆法。而微晶纤维素被认为是挤出滚圆技术中最重要的辅料，但是仅以微晶纤维素为填充剂，多数具有难以溶散崩解的性质。

PVPP XL-10是细粒径的交联聚维酮，崩解作用强，爆米花样结构（如图2左示）赋予了它巨大的比表面积，具有较好的吸水保水能力，在本实验中体现了较好的滚圆助剂作用和崩解作用。而MCC101（如图2右<sup>[10]</sup>示）相比之下，孔隙较少，成纤维状，在微丸中相互之间的机械咬合作用可能更强，而崩解作用较弱，故制得的微丸溶散时间较长。我们尝试在处方5的基础上再用7.5%用量的PVPP XL-10代替MCC101的，结果制得的微丸中细粉增多，可见在滚圆过程中，MCC101对细粉有更好的固结作用，具有交联聚维酮不可替代的作用。

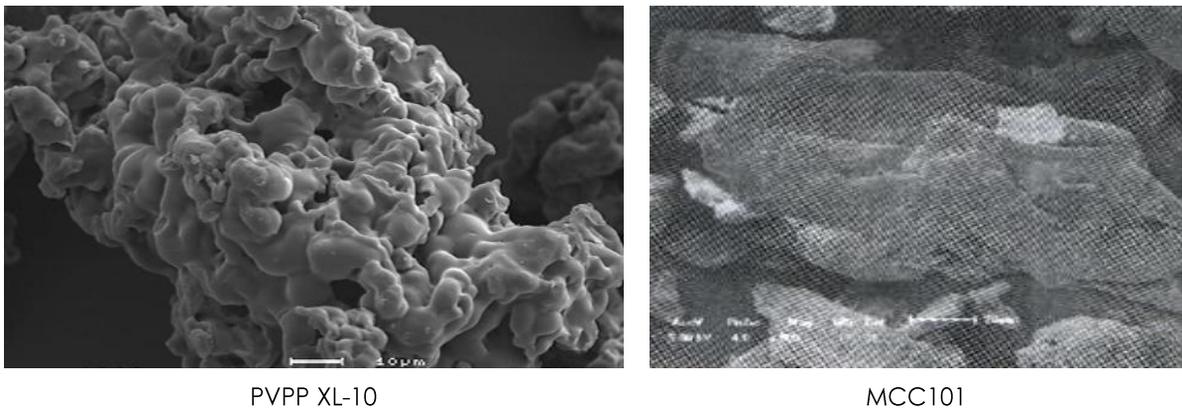


图2: PVPP XL-10 和MCC101的电镜图

本实验从成型性和溶散时间上看到了PVPPXL-10在挤出滚圆法制备中药微丸中的潜力。由于FFLZ成分复杂，未进行溶出度试验，但是从溶散时间上看，PVPP XL-10对有效成分的溶出应该具有非常积极的作用。更多模型药物将被用来进行试验考察这一应用。

### 参考文献：

- [1] Chris V, lieven B, Jean P R. Extrusion-spheronization a literature review [J]. Int J Pharm, 1995,116: 131-146.
- [2] Dukic-ott A, Thommes M, Remon J P, et al. Production of pellets via extrusion-spheronisation without the incorporation of microcrystalline cellulose: A critical review [J]. Eur. J. Pharm. Biopharm, 2009,71(1):38-42
- [3] OConnor R E, Schwartz J B. Spheronization II. Drug release from drug-diluent mixtures [J], Drug Dev. Ind. Pharm. 1985,11(1):1837-1857.
- [4] Kranz H, jurgens K, Pinier M, et al. Drug release from MCC-and carrageenan-based Pellets: Experiment and theory[J]. Eur j Pharm Bio-Pharm,2009,73(2):302-309
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015年版四部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：制剂通则0108.
- [6] 罗云, 李荣凌, 王军. 交联聚维酮对乙酰氨基酚片溶出度的影响[J]. 中国医院药学杂志, 1999,19(11):670-672.
- [7] Vasanthakumar S., Vijaya R C., Immediate Release Tablets of Telmisartan Using Superdisintegrant-Formulation, Evaluation and Stability Studies[J]. Chem. Pharm. Bull., 2008, 56(4) : 575-577.
- [8] 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.
- [9] 王勇, 岳国超, 王红军等. 挤出滚圆法在中药微丸中的应用[J]. 中国药业, 2013,22(11):1
- [10] 郭金秀, 程娟, 谢俊等. 两种型号微晶纤维素对微丸成型的比较研究[J]. 中国药科大学学报, 2014,45(5): 553