

新型药用辅料聚丙烯酸树脂 II 的研究概况

宋更申^{1*}, 周丽², 裴丽娟³ [1. 河北省药品检验研究院, 石家庄 050011; 2. 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 石家庄 050041; 3. 河北医科大学第一医院药剂科, 石家庄 050031]

中图分类号 R283.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)31-4444-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.31.40

摘要 目的: 了解新型药用辅料聚丙烯酸树脂 II 的研究概况, 为其制剂应用、工艺改进和质量控制提供参考。方法: 以“聚丙烯酸树脂 II”“主要用途”“制备方法”“质量控制”等为关键词, 组合查阅 1990—2014 年中国知网、PubMed 等数据库中的相关文献和国内外药典, 概述聚丙烯酸树脂 II 的主要用途、制备方法、质量控制等方面的内容。结果与结论: 共检索到文献 356 篇, 其中有效文献 25 篇。聚丙烯酸树脂 II 由阴离子型的甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯共聚而成, 可作为在胃中不溶而在肠中溶解的包衣材料, 属于肠溶型树脂; 也可主要用作肠溶包衣材料、缓控释制剂材料及黏合剂材料, 在药物制剂中应用广泛。聚丙烯酸树脂 II 载于多国药典, 检查项目包括黏度、酸值、酸度等 13 个项目。其制备工艺稳定, 质量控制方法成熟, 质量安全、可控。

关键词 聚丙烯酸树脂 II; 主要用途; 制备方法; 质量控制

聚丙烯酸树脂类辅料是由甲基丙烯酸及其酯类按不同比例聚合得到的阳离子或阴离子型共聚物, 按其构成、比例及聚合度不同可分为不同型号。聚丙烯酸树脂在国外被统称为 Eudragit (优特奇), 有 Eudragit E、L、S、RL、RS、NE 及 Eastacryl 和 Kollicoat 等类型, 有粉末、颗粒、水分散体和有机溶液 4 种形态; 国产聚丙烯酸树脂主要包括 II、III、IV 等类型, 由于性质不同, 其在制剂生产中分别有不同的应用, 其中聚丙烯酸树脂 II 在制剂生产中的应用最为广泛。聚丙烯酸树脂 II 由阴离子型的甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯共聚而成, 游离羧基与酯的摩尔比例约为 1:1; 在中性和弱碱性环境中易溶, 可溶于乙醇, 但不溶于水、乙醚, 在丙酮中会膨胀, 能与碱形成盐; 可作为在胃中不溶解而在肠中溶解的包衣材料, 属于肠溶型树脂, 也可主要用作肠溶包衣材料、缓控释制剂材料以及黏合剂材料^[1-5]。为了了解聚丙烯酸树脂 II 的研究概况, 笔者以“聚丙烯酸树脂 II”“主要用途”“制备方法”“质量控制”等为关键词, 组合查阅 1990—2014 年中国知网、PubMed 等数据库中的相关文献和国内外药典, 结果共检索到 356 篇文献, 其中有效文献 25 篇。现对聚丙烯酸树脂 II 的主要用途、制备方法、质量控制等方面的内容进行概述, 为聚丙烯酸树脂 II 的制剂应用、工艺改进和质量控制提供参考, 确保辅料质量安全。

1 聚丙烯酸树脂 II 的主要用途

1.1 用作薄膜包衣材料

在将聚丙烯酸树脂 II 用作肠溶薄膜包衣材料时, 主要用于那些易遭受胃酸破坏或对胃有较大刺激性的药物, 而且其兼有防水隔离的作用。将药物采用聚丙烯酸树脂 II 包衣后, 可增加药物的稳定性, 改变其释放性能。尤其对于胃酸过少的患者, 并不会影响药物的疗效, 而且性质稳定, 对酶系统惰性, 不会产生崩解延长等问题。如应用聚丙烯酸树脂 II 等对痢速宁片进行薄膜包衣后, 药物的抗湿、抗热、脆碎度及崩解等均优于肠溶糖衣片, 且薄膜衣包裹严密、衣层坚实、外观理想, 还有肠溶效果^[3-5]。

1.2 用作缓控释制剂材料

1.2.1 用作缓控释片剂骨架材料 将聚丙烯酸树脂 II 和药物制成不溶性骨架缓释片, 患者服用后药物会在胃肠道内被逐渐释放出来, 而该骨架却并不会发生改变, 随后将以原型经肠

道排出。其不溶性骨架能形成孔径极细的孔道, 药物经这些孔道逐渐向体液扩散, 从而起到缓释作用。不过, 聚丙烯酸树脂 II 的用量可影响到释药速度, 因此确定适宜的药物和聚丙烯酸树脂 II 的比例是控制药物释放速度的关键。另外, 也可在该树脂中加入一些水溶性物质如聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等以增加其穿透性^[6-8]。

1.2.2 用作固体分散体材料 聚丙烯酸树脂 II 在体内不会被吸收, 对人体无害, 因此被广泛用作载体制备成缓释固体分散物。如将黄褐毛忍冬总皂苷以聚丙烯酸树脂 II 为载体材料制成固体分散体后, 具有肠溶性, 能避免口服后在胃内溶解而被胃酸水解^[9-10]。

1.2.3 用作微囊囊材 可将聚丙烯酸树脂 II 用作微球的囊材, 实现药物达到靶向释放和缓控释放的目的。有文献报道, 采用聚丙烯酸树脂 II 作囊材制备的克拉霉素微球, 在蒸馏水中几乎不溶出, 而在 pH 6.8 的磷酸盐缓冲溶液中 30 min 即可溶出 80% 以上^[11]。

1.3 用作黏合剂材料

聚丙烯酸树脂 II 可溶于乙醇中形成黏性溶液, 其黏性随聚丙烯酸树脂 II 摩尔浓度的升高而增加, 不同摩尔浓度的聚丙烯酸树脂 II 可作为不同制粒的黏合剂, 具有增加颗粒可压性、隔离颗粒组分和降低颗粒及片剂的引湿性等作用^[3]。

2 制备方法

通过控制甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯两者的摩尔比, 当酸与酯的比例为 1:1 时即可得到聚丙烯酸树脂 II。其聚合反应方程式见图 1。

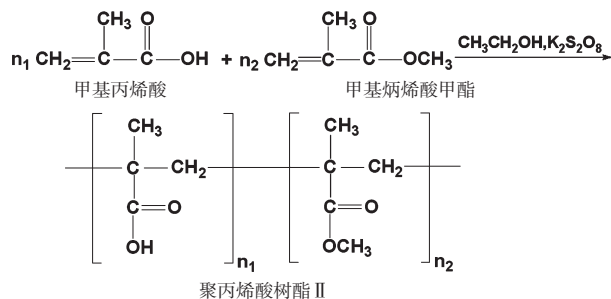


图 1 甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯聚合反应方程式

甲基丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯等单体在光、热、辐射或引剂条件下均容易共聚, 反应释放出大量热。在聚丙烯酸树

* 副主任药师, 硕士。研究方向: 食品药品标准。电话: 0311-85212008-8081。E-mail: gengshen_song@163.com

脂Ⅱ的生产中,一般用过硫酸盐(过硫酸钾, $K_2S_2O_8$)作引发剂,视最终成品要求,分别采用溶液聚合、乳液聚合和本体聚合等方法制备^[12-18]。

聚丙烯酸树脂Ⅱ在国内多采用溶液聚合方法制备。具体过程为:将共聚单体及引发剂溶解在适宜的有机溶剂(如低毒性的乙醇或乙醇-水溶液)中,在60~70℃反应即有聚合物生成。在低浓度乙醇溶液中,树脂可不断沉淀析出;在高浓度乙醇溶液中,在反应终止后向反应体系加入足量的水稀释也可使树脂析出,再经过滤分离和水充分浸泡,除去残余单体和引发剂,烘干粉碎即得。所生产的聚丙烯酸树脂Ⅱ为白色条状物或粉末,适合用有机溶剂溶解使用^[12-18]。

3 质量控制

聚丙烯酸树脂Ⅱ被收载于2010年版《中国药典》^[19]。除此之外,《美国药典(35版)-国家处方集(30版)》[USP(35)-NF(30)]^[20]、2011年版《英国药典》[BP(2011)]^[21]、《欧洲药典》(6.0版)^[22][EP(6.0)]等亦有收载。各国药典对聚丙烯酸树脂Ⅱ的检查项目对比见表1。

表1 各国药典检查项目对比

检查项目	2010年版《中国药典》	USP(35)-NF(30)	BP(2011)	EP(6.0)
性状	√	-	√	√
黏度	√	√	√	√
酸值	√	-	-	-
鉴别	√	√	√	√
酸度	√	-	-	-
干燥失重	√	√	√	√
重金属	√	√	-	-
砷盐	√	-	-	-
炽灼残渣	√	√	√	√
衣膜外观	-	√	√	√
甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸	-	√	√	√
分子质量与分子质量分布	-	-	-	-
含量测定(甲基丙烯酸)	-	√	√	√

注:“√”表示标准中收载了该检查项目,“-”表示标准中未收载该检查项目

3.1 性状

2010年版《中国药典》记载,本品为白色条状物或粉末,在乙醇中易结块;本品(若为条状物,应将其断成长约1cm的小段,粉末则不经研磨)在一定温度的乙醇中1h内即可溶解,在水中则不溶。BP(2011)、EP(6.0)均记载,本品为白色或类白色易流动性粉末;不溶于水,易溶于无水乙醇和异丙醇,几乎不溶于乙酸乙酯,易溶于40g/L的氢氧化钠溶液。

3.2 黏度

2010年版《中国药典》记载,采用旋转式黏度计测定其黏度,供试品溶液为聚丙烯酸树脂Ⅱ6.0%的乙醇溶液,限度为在25℃时的动力黏度不得超过50mPa·s。USP(35)-NF(30)、BP(2011)、EP(6.0)亦记载,采用旋转黏度计测定其黏度:取本品37.5g(按干燥品计)加水7.9g和异丙醇254.6g,溶解后测定,限度为20℃时的动力黏度应为50~200mPa·s。由于国内外药典黏度测定时所制备的供试品溶液的浓度差异较大,故黏度允许限度也有较大差异。

3.3 酸值

2010年版《中国药典》记载,采用滴定法测定其酸值,酸值的限度为300~330。USP(35)-NF(30)、BP(2011)、EP(6.0)均无酸值测定项。但USP(35)-NF(30)收载了“单体”测定项,BP(2011)、EP(6.0)收载了“甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸”测定项,均是对甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的残留量进行测定。

3.4 鉴别

本品的红外光吸收图谱显示的主要特征吸收见表2^[19,23]。

表2 聚丙烯酸树脂Ⅱ的主要特征吸收

波数, cm^{-1}	归属峰
3500	ν_{O-H}
2900	ν_{C-H}
1700	$\nu_{C=O}$

2010年版《中国药典》、USP(35)-NF(30)、BP(2011)、EP(6.0)均收载了聚丙烯酸树脂Ⅱ的红外光谱鉴别项。

3.5 酸度

本品应控制游离的甲基丙烯酸等酸性杂质。2010年版《中国药典》规定,其酸度的限度为4.0~6.0。USP(35)-NF(30)、BP(2011)、EP(6.0)均无酸度测定项。

3.6 干燥失重

为了有效控制本品中的水分和其他挥发性杂质,2010年版《中国药典》规定了应在110℃条件下,将样品干燥至恒质量后测定,限度为10.0%。USP(35)-NF(30)规定需在110℃干燥6h后测定,BP(2011)、EP(6.0)则规定需在105℃干燥6h后测定,限度均为5.0%。

3.7 重金属

2010年版《中国药典》规定,重金属的限度为百万分之三十;USP(35)-NF(30)规定,重金属的限度为百万分之二十;BP(2011)、EP(6.0)则均无该项测定。

3.8 砷盐

2010年版《中国药典》规定,砷盐的限度为0.0002%;USP(35)-NF(30)、BP(2011)、EP(6.0)则均无该项测定。

3.9 炽灼残渣

2010年版《中国药典》未收载“炽灼残渣”测定项;USP(35)-NF(30)、BP(2011)、EP(6.0)则规定了“炽灼残渣”的限度为0.1%。

3.10 衣膜外观

USP(35)-NF(30)、BP(2011)、EP(6.0)均收载了“衣膜外观”检查项:取黏度测定项下的溶液1ml,倒至玻璃板上,干燥后应形成透明易碎的薄膜。

3.11 甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸

USP(35)-NF(30)、BP(2011)、EP(6.0)均采用高效液相色谱外标法测定本品中游离的甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的含量。其所用方法基本一致,即均采用紫外检测器,检测波长均为202nm;均以十八烷基硅烷键合硅胶为固定相;均以甲醇-pH2.0磷酸盐缓冲液(30:70)为流动相;样品均用甲醇-流动相[USP(35)-NF(30)为甲醇-水]溶解。

USP(35)-NF(30)规定,游离甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯总和的限度为0.05%;BP(2011)、EP(6.0)规定,游离甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯总和的限度为0.1%。

3.12 分子质量与分子质量分布

BP(2011)、EP(6.0)将聚丙烯酸树脂Ⅱ的平均相对分子质量规定为约135000。但2010年版《中国药典》、BP(2011)、EP(6.0)均未收载“分子质量与分子质量分布”测定项。也有用凝胶色谱与多角激光光散射联用法和凝胶色谱与液相色谱联用法测定其分子质量及分子质量分布的文献报道^[5,13,24]。

3.13 含量测定(甲基丙烯酸)

2010年版《中国药典》尚未收载“甲基丙烯酸”含量测定项;USP(35)-NF(30)、BP(2011)、EP(6.0)则均收载了“甲基丙烯酸”含量测定项。通过测定样品中聚合和游离的甲基丙烯酸的总量,可间接测定样品的含量。

BP(2011)、EP(6.0)采用水-异丙醇(40:60)为溶剂,用0.5 mol/L的氢氧化钠滴定液滴定,以酚酞为指示剂。1 ml 0.5 mol/L的氢氧化钠滴定液相当于43.05 mg的甲基丙烯酸。限度为:按干燥品计,含甲基丙烯酸应为46.0%~50.6%。

USP(35)-NF(30)则采用中性丙酮为溶剂,用0.1 mol/L的氢氧化钠滴定液滴定,以酚酞为指示剂。1 ml 0.1 mol/L的氢氧化钠滴定液相当于8.609 mg的甲基丙烯酸。限度为:按干燥品计,含甲基丙烯酸应为46.0%~50.6%。

3.14 贮藏

本品应密封,在干燥处保存。本品为条状或干粉状的聚合物,在温度低于30℃时稳定,高于此温度粉末易结块,但这种现象并不影响物料的质量。本品在温度低于30℃、密封的容器中保存3年内稳定^[12]。

4 讨论

4.1 关于制备方法

单体甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯配比是影响产品性能的主要因素。配比不同,树脂的酸值、成膜性、在人工肠液中的溶解时间等都会有很大差异,直接影响产品的性能和应用。如果生产企业采用1:1的比例为质量比,而非摩尔比,则会由于不同来源的甲基丙烯酸与甲基丙烯酸甲酯中酸与酯的含量差异很大,导致质量比的方法无法保证酸与酯的精确比例。所以为了保证产品的性能稳定,合成时两者的配比应采用摩尔比为1:1。

4.2 关于黏度

笔者于试验中发现,不同厂家、不同型号的黏度计、不同转子号,所测得的同一样品的黏度值均不一致。原因是供试品溶液的黏度值已接近某些普通黏度计的极限值,测量误差较大。测定本品的黏度,宜采用超低黏度计或增加了低黏度适配器的黏度计进行测定。

4.3 关于甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸

尽管聚合物制备中使用的单体毒性很低,如甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸的半数致死量(LD₅₀)值分别为7.9、2.2 g/kg(大鼠,灌胃),但因其容易经口吸收,故树脂中残留单体总量仍应严格控制。

由于本品中的酸性杂质主要为甲基丙烯酸,因此其质量标准中可通过“甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸”测定项来代替酸度检查项。

关于甲基丙烯酸甲酯单体的测定,国内也有文献报道。如王妍等^[25]采用毛细管气相色谱法测定丙烯酸树脂中残余单体(丙烯酸、甲基丙烯酸甲酯、苯乙烯、丙烯酸丁酯和丙烯酸羟乙酯)的含量:采用OV-17毛细管柱,氢火焰离子化(FID)检测器,以甲苯为内标、乙酸丁酯为溶剂,采用程序升温方式。该法测定丙烯酸树脂中的残余单体,分离度高、结果稳定,一次可同时测定树脂中多个残余单体。

4.4 关于分子质量与分子质量分布

对聚丙烯酸树脂来说,分子质量与分子质量分布是反映产品质量的重要指标,是影响丙烯酸树脂的性能与应用的重要参数,对于控制产品质量尤为重要。同时,分子质量与分子质量分布也是反映工艺稳定性的重要参数。为了更有效地控制产品质量,保证生产工艺的稳定,建议在质量标准中对“分子质量与分子质量分布”予以控制。

总体来看,聚丙烯酸树脂Ⅱ在药物制剂中应用广泛,工艺稳定,质量控制方法成熟,质量安全、可控。

参考文献

- [1] Raymond CR, Paul JS, Marian EQ. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*[M]. 6th Edition. London: Pharmaceutical Press, 2009: 525-533.
- [2] 罗明生, 高天惠. 药剂辅料大全[M]. 2版. 成都: 四川科学技术出版社, 2006: 901-904.
- [3] 陈阳, 王宝华, 伍丹. 聚丙烯酸树脂类辅料在制剂中的应用[J]. 中国药业, 2007, 16(14): 25.
- [4] 刘羽, 刘燕, 孙备. 采用国产聚丙烯酸树脂Ⅱ制备奥美拉唑肠溶微丸的研究[J]. 安徽医药, 2009, 13(7): 738.
- [5] 呼建强. 水性肠溶型聚丙烯酸树脂类药物包衣材料的研制[D]. 济南: 山东轻工业学院, 2009: 1-6.
- [6] 罗云, 杨克钊, 蔡鸿生. 聚丙烯酸树脂类药用辅料在固体制剂中的应用[J]. 中国药房, 1995, 6(4): 40.
- [7] 李大魁. 现代药学、预防医学及中医进展[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 13-14.
- [8] 王希东, 谭雪燕, 刘善奎. 氟比洛芬聚丙烯酸树脂RL/RS缓释微球的制备[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(1): 31.
- [9] 刘善峰, 徐爱霞, 李叶恒, 等. 氟比洛芬聚丙烯酸树脂RL/RS固体分散体的制备[J]. 药学研究, 2014, 33(3): 155.
- [10] 杜江, 丁宁, 贾宪生. 黄褐毛忍冬总皂苷肠溶型固体分散体的制备及释放度考察[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(7): 513.
- [11] 涂家生, 王平. 克拉霉素微球的制备及评价[J]. 中国药师, 1998, 2(1): 5.
- [12] 姚日生. 药用高分子材料[M]. 北京: 化学工业出版社, 2003: 158-164.
- [13] 呼建强, 姚金水, 朱为国, 等. 水溶性丙烯酸树脂Ⅲ制备工艺改进与包衣分析[J]. 化工新型材料, 2009, 37(5): 31.
- [14] 聂王焰, 周艺峰, 沙鸿飞, 等. 药用肠溶性丙烯酸树脂的合成研究[J]. 安徽大学学报: 自然科学版, 2003, 27(2): 90.
- [15] 姚金水. 适于药物包衣材料聚丙烯酸树脂Ⅱ工业化生产的乳液聚合工艺: 中国, 200810139654.7[P]. 2008-09-02.
- [16] 姚金水. 肠溶型水性药物薄膜包衣材料及其制备方法: 中国, 200510042004.7[P]. 2005-01-07.
- [17] 刘琳, 张亚楠. 水性肠溶型丙烯酸树脂药物包衣材料的研究[J]. 合成材料老化与应用, 2008, 37(3): 23.
- [18] 何倩倩, 姚金水, 张希岩, 等. 肠溶型药物包衣用丙烯酸树脂的制备工艺[J]. 应用化工, 2007, 36(3): 236.
- [19] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 二部[S]. 2010年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 1 247-1 248.
- [20] 美国药典委员会. 美国药典(35版)-国家处方集(30版)[S]. 华盛顿: 美国药典委员会, 2012: 1 858-1 859.
- [21] 英国药典委员会. 英国药典[S]. 2011年版. 伦敦: 英国药典委员会, 2011: 1 410-1 411.
- [22] 欧盟药典委员会. 欧洲药典[S]. 6.0版. 斯特拉斯堡: 欧洲药品监督管理局, 2008: 2 460-2 461.
- [23] 兰晓丽, 黄剑莉, 王怀功, 等. 改性聚丙烯酸树脂分子量及其分布的GFC分析[J]. 信息记录材料, 2015, 16(2): 8.
- [24] 李樾, 刘艳林, 贺瑞玲, 等. 首批聚丙烯酸树脂Ⅱ国家标准物质的研制与建立[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(3): 514.
- [25] 王妍, 李亚波, 石基强, 等. 毛细管气相色谱法测定丙烯酸树脂中残余单体[J]. 分析与检测, 2009, 24(7): 40.

(收稿日期: 2014-12-17 修回日期: 2015-03-20)

(编辑: 杨小军)