

交联聚维酮对维 A 酸片溶出度的影响

曹炳军 张泰松(济南 250012 山东医科大学实验药厂)

摘要 目的:研究崩解剂交联聚维酮对维 A 酸片溶出度的影响。方法:采用交联聚维酮不同用量,不同加入方法,放置时间和再次加工。结果:交联聚维酮不同用量,不同加入方法对溶出度有显著影响,放置时间和再次加工对溶出度无影响。结论:应用交联聚维酮应考虑其用量和加入方法。

关键词 交联聚维酮;维 A 酸;溶出度

Crospovidone effects on the dissolution rate of tretinoin tablets

Cao Bingjun, Zhang Taisong(Experiment Pharmaceutical Factory of ShanDong Medical University, Jinan 250012)

ABSTRACT OBJECTIVE:To study crospovidone effect on the dissolution rate of tretinoin tabs. **METHOD:**It is tested with the different contents of crospovidone, the different manufactured ways, the stored times, and tablets re-preparation. **RESULTS:**There were significantly effects on the dissolution of tretinoin tablets by the different content of crospovidone and the different manufactured way, but the effects is not significantly by the stored time and made tables again. **CONCLUSION:**The content and manufacture way should be considered when crospovidone is applied.

KEY WORDS crospovidone, tretinoin, dissolution rate

交联聚维酮(PVPP)是 N-乙烯-2-吡啶酮的交联不溶性均聚物,呈极细分散的白色粉末,与其它赋形剂和药物有良好的相溶性,是一种新型的崩解剂。维 A 酸是疗效较好的新型抗角质化药,其体内生物利用度的高低与体外溶出速率有很大关系。我们将交联聚维酮用于维 A 酸片中,研究其对维 A 酸溶出度的影响,以便合理使用交联聚维酮,为保证片剂质量提供依据。

1 仪器及试剂

交联聚维酮(USP,上海胜浦新材料有限公司,半径 60 μ m 以下),维 A 酸(山东良福药厂),其它辅料均为药用,溶出仪(天津),751 分光光度计(上海)

2 方法及结果

2.1 片剂的制备 10%淀粉浆、交联聚维酮、硬脂酸镁,按处方量用湿法制备片剂。

2.2 溶出度测定 转蓝法测定:以聚山梨酯 80-水(7-1000),温度 37 \pm 0.5 $^{\circ}$ C,转速 100r \cdot min $^{-1}$,分别在 3,6,10,15,20,30 min 取 5 ml 滤过,随即补充介质 5 ml;精密量取续滤液 1 ml,加酸性异丙醇(0.01 mol 盐酸溶液 1 ml 加异丙醇至 1000 ml)稀释至 50 ml,摇匀,在 252nm 高的波长处测定吸收度^[1]。

2.3 交联聚维酮用量对溶出度的影响:按片重 3%,6%,9%量加入交联聚维酮,与占片重 6%淀粉比较,按平行原则内加法湿法制粒压片测定溶出度,见表 1。

表 1 不同用量的交联聚维酮用量对维 A 酸片累积溶出百分率的影响(n=6)

PVPP 占片重量/%	$(\bar{x} \pm s) / \%$					
	3	5	10	15	20	30
3	35.4 \pm 1.6	57.2 \pm 2.4	68.1 \pm 2.7	79.8 \pm 1.1	91.4 \pm 3.1	99.4 \pm 2.1
6	42.6 \pm 3.4	77.3 \pm 1.1	91.8 \pm 2.1	96.2 \pm 3.1	99.3 \pm 1.7	-
9	47.4 \pm 1.6	74.2 \pm 3.1	94.8 \pm 2.8	98.2 \pm 1.8	99.5 \pm 1.9	-
淀粉占 6%	16.8 \pm 1.8	24.2 \pm 2.4	31.7 \pm 1.5	35.9 \pm 3.3	41.7 \pm 2.7	57.4 \pm 3.4

将以上溶出度数据用威布尔模式拟合,求得各样品示 T_{50} , T_d , 和 m 三个参数,见表 2。

结果表明,加入 3%,6%交联聚维酮用量时,维 A 酸片溶出度数 T_{50} , T_d , 有显著性差异($P < 0.01$)而 6%,9%用量时,溶出度参数 T_{50} , T_d , 之间差异无显著性($P > 0.05$)。3%的 T_{50} , T_d , 和 6%淀粉比较有极显著性差异($P < 0.01$)。

表 2 累积溶出速率参数与 t 检验结果

PVPP 占片重/%	T_{50}/min	T_d/min	m	P
3	5.28	7.56	1.02	
6	3.43	4.39	0.79	$p < 0.01^*$
9	3.23	4.33	1.02	$p > 0.05^{*1}$
淀粉占 6%	23.15	39.13	0.71	$p < 0.01^{*2}$

注:*3%与 6%PVPP 比较 *1 6%与 9%PVPP 比较 *2 3%PVPP 与 6%淀粉比较

2.4 加入方法对溶出度影响:分别以外加法、内加法、混合加入法(崩解剂内加外加各半),加入6%交联聚维酮制片^[2],溶出度参数见表3。

表3 不同加入方法累积溶出速率参数与t检验结果

加入方法	T_{50}/min	T_d/min	m	p
外加法	5.93	7.58	0.96	
内加法	3.43	4.37	0.86	$p < 0.01$ ¹
混合法加入	3.27	4.83	0.79	$p > 0.05$ ²

注: ¹ 外加与内加法比较 ² 内加法与混加法比较

结果表明:外加法与内加法对维A酸片溶出度参数 T_{50} 、 T_d ,影响有显著性差异($p < 0.01$),而内加法与混加法溶出度参数 T_{50} 、 T_d ,之间无显著性差异($p > 0.05$)。

2.5 贮存时间对溶出度的影响:以内加法加入6%交联聚维酮制片,密闭室温放置12个月后,重新测定其溶出度,其 T_{50} 、 T_d ,分别为3.29、4.25 min与放置前(T_{50} 3.43 min) (T_d 4.37 min),无显著性差异($p > 0.05$),表明其溶出度在12个月内无显著性变化。

2.6 再次加工对溶出度影响,以内加法,湿法制粒加6%交联聚维酮制片,然后粉碎用50%异丙醇重新制粒,压片,测定其溶出度,其 T_{50} 、 T_d 分别为3.65、4.68 min,与原工艺 T_{50} (3.43 min), T_d (4.37 min)无显著性差异($p > 0.05$),表明再加工不需另加崩解剂。

3 讨论

3.1 交联聚维酮用法与用量的关系:PVPP作为固体崩解剂其用法用量可按主药、辅料、生产工艺具体而定。本试验中6%、9%的PVPP对维A酸片的溶出无显著性差异,可以看出,当崩解剂占6%时,其崩解效果已全部体现,超过6%用量对溶出度的改变无影响。试验表明PVPP的最佳用量范围为3%~6%。

3.2 PVPP加入方法对维A酸片溶出度有显著影响,试验表明以内加法或混加法为宜。

3.3 PVPP具有优异再加工性,这在返工生产中尤为重要,不需另加崩解剂,溶出度不受影响,方便生产。

3.4 贮存前后对维A酸片溶出度无显著变化,这有利于药品的贮存,但由于PVPP有较强的引湿性^[3],片剂的包装必须密闭,防止吸潮。

参考文献

- 1 中国药典二部,2000,782.
- 2 南京药学院药剂教研组编著.药剂学第二版.北京:人民卫生出版社,1988:667.
- 3 上海医药工业研究院药物制剂研究室编著.药用辅料应用技术.北京:中国医药科技出版社,1991:119.

收稿日期:2001-07-20