

不同粘合剂对维生素 C 含片稳定性的影响

浙江医科大学药学系药剂教研室 胡富强 王 华 吴 歆*

摘 要 本研究用甘露醇、糊精及适宜的矫味剂、稳定剂等为辅料,制成维生素 C 含片。考察不同湿润剂或粘合剂(I: 50%乙醇; II: 5.6% II 号肠溶性丙烯酸树脂醇溶液; III: 重量各半的羟丙基甲基纤维素的 2%水溶液和 16%的淀粉浆)对制剂稳定性的影响。结果显示,在高温(80℃、60℃)、高湿(RH 92.5%、RH 75%)条件下,使用粘合剂 III,可以增加制剂的稳定性。

关键词 维生素 C/投药和剂量;辅料;稳定性

维生素 C(Vc)是临床应用十分广泛的常用药物,近年来随着 Vc 一些新的药理作用被发现^[1,2],它在保健药品和食品等领域中的应用不断扩大,为此我们研制了 Vc 含片。由于 Vc 分子中的连烯二醇基具有很强的还原性,因此,Vc 片易变色、稳定性差等一直是尚未彻底解决的问题^[3]。影响 Vc 稳定性的主要因素包括水分、光线、温度和重金属离子。通常在制剂处方筛选及生产工艺过程中,光线和重金属离子较易被控制,所以目前的研究主要集中在温度和湿度的控制、处方筛选和生产工艺条件的改进等方面^[4~6]。目前,湿法制粒仍是国内 Vc 片剂生产的主要方法,在湿法制粒时若使用淀粉浆作粘合剂,会使颗粒含水量较高,干燥较慢且不均匀,所以近年来许多学者对湿润剂或粘合剂的筛选做了大量的工作,主要有用 50%乙醇制粒,用薄膜衣制粒及用薄膜衣与淀粉浆混合制粒等^[7~9]。不同的湿润剂或粘合剂由于处方组成及实验条件不同,其实验结果往往缺乏可比性。本研究拟在相同的处方及实验条件的基础上,比较研究不同粘合剂对制剂稳定性的影响,最终筛选出能增加制剂稳定性的粘

合剂。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器:快速搅拌制粒机(KJZ-10 型,上海信谊制药技术装备公司);重型单冲压片机(ZDY-8 型,上海远东制药机械总厂);调速糖衣机(BY-00FQ 型,江苏泰兴制药机械二厂)。

1.1.2 试剂:Vc(宁波制药厂);甘露醇(进口分装);糊精(海宁淀粉制品厂);柠檬酸(江苏无锡市民丰试剂厂);羟丙基甲基纤维素(进口分装);丙烯酸树脂 II 号(连云港制碘厂)。

1.2 Vc 含片的制备 将处方量的 Vc 原料、甘露醇、糊精及适宜的矫味剂混合均匀,分别以溶有柠檬酸的 50%乙醇(I);5.6% II 号肠溶性丙烯酸树脂醇溶液(II);2%羟丙基甲基纤维素水溶液和 16%淀粉浆,重量各半(III)作粘合剂制粒,50℃以下干燥,分别控制水分在 1.5%~2.0%(I)和 1.5%以下(II 和 III),整粒后加润滑剂混匀压片。

1.3 稳定性试验 将上述 3 种不同湿润剂

或粘合剂制备的 Vc 片,进行以下的高温、高湿及加速试验,然后以碘量法测定其含量,并在 440 nm 波长处测定吸光度^[10]。

1.3.1 高温试验:将 Vc 片置于培养皿内,放在电热恒温培养箱内,在 60℃ 和 80℃ 条件下考察 10 天。

1.3.2 高湿试验:在 25℃,相对湿度 75% 和 92.5% 条件下,置于培养皿内考察 10 天。

1.3.3 加速试验:在 40℃,相对湿度 75% 条件下,采用棕色玻璃瓶蜡封包装,考察 3 个月。

1.4 吸湿试验 在 25℃,相对湿度为 75% 和 92.5% 条件下,将 Vc 片置于培养皿内 10 天,测定其吸湿增重百分比。

2 结果与讨论

以不同粘合剂制备的 Vc 片,进行高温、高湿及加速试验,测定结果除处方 I 在 80℃、10 天条件下含量降低超过 10% 以外(表 1),其余含量变化均在合格范围内,处方 II、III 的稳定性较处方 I 好(表 1~3)。

表 1 处方 I、II、III Vc 片在高温条件下的含量及吸光度变化

温度	时间 (天)	含量(%)			吸光度(ABS)		
		I	II	III	I	II	III
60℃	0	99.28	98.40	98.52	0.005	0.006	0.009
	1	95.95	96.62	95.34	0.013	0.017	0.029
	3	94.97	94.99	94.08	0.017	0.013	0.049
	5	94.03	94.82	93.66	0.045	0.032	0.041
	10	93.89	94.44	93.06	0.056	0.029	0.065
80℃	0	99.28	98.40	98.52	0.005	0.006	0.009
	1	99.51	97.48	95.58	0.033	0.022	0.050
	3	94.78	94.08	94.48	0.389	0.387	0.401
	5	93.41	93.85	92.01	0.553	0.610	0.720
	10	88.62	93.64	91.34	5.380	1.503	3.410

色泽的变化主要与温度有关,在高温 60℃、10 天条件下,色泽变化不明显,而在高温 80℃ 对 Vc 片色泽的影响非常大(表 1),因此在片剂制粒过程中应注意控制颗粒干燥的温度。从加速试验的实验结果可以看出,

表 2 I、II、III 处方 Vc 片在高湿条件下的含量及吸光度变化

湿度	时间 (天)	含量(%)			吸光度(ABS)		
		I	II	III	I	II	III
75.0% RH	0	99.28	98.40	98.52	0.005	0.006	0.009
	1	99.20	99.62	98.16	0.008	0.008	0.012
	3	97.82	98.15	97.08	0.010	0.018	0.029
	5	96.05	94.99	94.25	0.024	0.021	0.066
	10	96.27	95.43	95.80	0.031	0.024	0.049
92.5% RH	0	99.28	98.40	98.52	0.005	0.006	0.009
	1	99.01	98.43	99.74	0.011	0.021	0.038
	3	96.20	97.14	99.40	0.023	0.009	0.067
	5	97.75	96.75	95.04	0.022	0.020	0.070
	10	95.72	94.20	94.94	0.023	0.017	0.100

表 3 I、II、III 处方 Vc 片在加速条件下的含量及吸光度变化

时间 (月)	含量(%)			吸光度(ABS)		
	I	II	III	I	II	III
0	99.28	98.40	98.52	0.005	0.006	0.009
1	95.33	97.20	96.29	0.140	0.082	0.031
2	95.14	96.72	96.21	0.409	0.243	0.065
3	94.83	95.60	95.79	0.587	0.442	0.147

40℃、RH 75% 条件下色泽变化最明显的为处方 I(表 3),变化最小的为处方 III,说明处方 III 的稳定性最好。分析湿润剂或粘合剂的组成可以看出,单用 50% 乙醇制粒,虽然可以改进淀粉浆制粒的缺点,但同时也带来了颗粒粘性不足的问题,因此往往需要通过增加颗粒的含水量来改善其可压性。采用 II 号丙烯酸树脂的醇溶液制粒,除了具有醇制粒的优点外,还可以在 Vc 颗粒的表面形成保护膜,减少压片时药物与金属冲模的接触。以羟丙基甲基纤维素溶液与淀粉浆混合制粒,也能在 Vc 颗粒表面形成保护膜,同时可改善颗粒的松密度,从而提高片剂的可压性。中国药典 95 版二部规定,Vc 片剂(0.1 g)溶液的颜色检查,其吸收度不得超过 0.07,而对 Vc 泡腾片未作相应的规定。由于作者研究的是 Vc 口含片,处方中所用辅料较多,因此是否需定含片的溶液颜色检查尚需要进一步探讨。

表4为Vc片吸湿试验结果,影响Vc片吸湿的主要原因是生产过程中的水分和处方中辅料的组成。因为Vc原料吸湿的临界相对湿度为96%,其本身不易吸潮。基于这一考虑,本研究选用糊精和甘露醇作口含片辅料,其吸湿性较有关文献报道明显要低^[11]。

表4 I、II、III处方Vc片的
吸湿增重百分比

温度	时间 (天)	吸湿增重(%)		
		I	II	III
75% RH	1	0.082	0.071	0.589
	3	0.607	0.254	1.036
	5	0.891	0.517	1.309
	10	1.490	1.120	1.870
92.5% RH	1	0.187	0.051	0.652
	3	0.927	0.550	1.480
	5	1.451	1.085	1.991
	10	3.570	3.280	4.440

参 考 文 献

1. Mickle DA, et al. Myocardial salvage with trolox and ascorbic acid for an acute evolving infraction. *Ann Thorac Surg*,

1989,47(4):553

2. Hanck, AB. Vitamin C and cancer. *Prog Clin Biol Res*, 1988,259:307
3. 钟明庚. 维生素C片变色稳定性研究. *中国医药工业杂志*, 1991,22(6):267
4. Asker AF, et al. Influence of storage under torpical conditions on the stability and dissolution of ascorbic acid tablets. *Drug Dev Ind Pharm*, 1990,16(1):165
5. 李苑新,等. 各种辅料对维生素C片稳定性影响的研究. *广东药学院学报*, 1995,11(1):12
6. 李治忠. 维生素C片的工艺探讨. *中国医院药学杂志*, 1984,4(7):23
7. 魏树礼. 漫反射光谱法和线性变温法在研究抗坏血酸稳定性中的应用. *中国医药工业杂志*, 1983,14(7):13
8. 李柏林,等. 采用薄膜液制粒制备维生素C片. *中国医药工业杂志*, 1993,24(3):120
9. 张 威,刘继宁. 羟丙基甲基纤维素作为维生素C片粘合剂探讨. *现代应用药学*, 1988,5(4):20
10. 中华人民共和国卫生部药典委员会编. *中华人民共和国药典*. 二部. 北京:人民卫生出版社, 1995:825~826
11. 余丽君,等. 维生素C片变色因素考察. *中国医药工业杂志*, 1994,25(12):544

(1996年9月20日收稿,同年12月16日修回)

EFFECTS OF DIFFERENT ADHESIVES ON THE STABILITY OF VITAMIN C BUCCAL TABLETS

Hu Fuqiang, Wang Hua, Wu Xin

Department of pharmacy, Zhejiang Medical University

Vitamin C buccal tablets were prepared using various excipients, including mannitol, dextrin, appropriate correctives and stabilizer. Effects of different wetting agents or adhesives on the stability of vitamin C tablets were investigated with accelerator test. The results showed that the adhesive III consisting of 2% hydroxypropyl methylcellulose and 16% starch mucilage exerted significant stabilizing effects on the preparation of vitamin C, under the condition of high temperature (80°C, 60°C) and relatively high humidities (RH 92.5%, RH 75%).

KEY WORDS Vitamin C/admin; Excipients; Stability