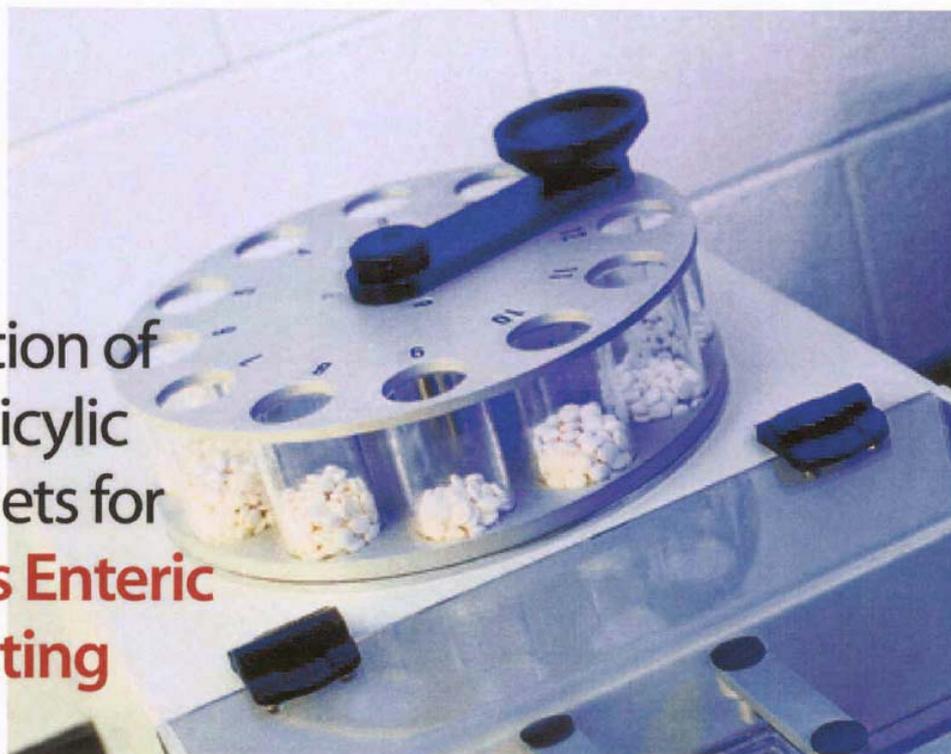


Formulation of Acetylsalicylic Acid Tablets for Aqueous Enteric Film Coating



善达™ (Starch 1500®) 在配方中提高阿司匹林稳定性的应用文章
乙酰水杨酸片剂水性肠溶薄膜包衣配方

Charles R. Cunningham* and **Bruce R. Kinsey** are global technical managers.

Laura K. Scattergood is an applications technologist.

All in global technical support at Colorcon, 415 Moyer Boulevard, West Point, Pennsylvania 19486, USA.
Tel: +1 215 699 7733
Fax: +1 215 661 2626.
ccunningham@colorcon.com
www.colorcon.com

*To whom all correspondence should be addressed.

本研究的目的是确定哪些辅料组合可以使片心适用于水性肠溶薄膜包衣工艺。研究发现微晶纤维素 (MCC) 和部分预胶化淀粉 (P-PGS) 组成的相对简单的配方具有所需要的特性。配方中的微晶纤维素提供可压性，可以抵抗薄膜包衣工艺过程中的机械力。部分预胶化淀粉提供溶出特性并在肠溶薄膜包衣过程中保持这种湿敏药物的稳定性。同时发现部分预胶化淀粉可以降低配方中超级崩解剂的不利作用。

近年来，乙酰水杨酸 (ASA，也称为阿司匹林) 已经应用于很多适应症。除了用于止痛、抗炎和退热外，现在还用于预防和治疗心脏病和中风。正在进行的还有乙酰水杨酸支持免疫系统、治疗认知能力退化以及降低患结肠癌和卵巢癌风险的更多研究。低剂量，每日 75–81 mg，经常用于预防性的治疗。历史上，乙酰水杨酸有胃刺激性，研究显示常规使用时胃肠道副作用的发生率会增加。因此，肠溶包衣片剂有助于防止每日服用乙酰水杨酸治疗的患者发生胃部不适或刺激。

阿司匹林是一种湿敏性药物，暴露于高湿度以及温度升高时可以水解为乙酸和水杨酸。由于在包衣工艺过程中乙酰水杨酸会遇到高温和湿度，因

此降低片芯配方的湿敏感度显得非常重要。有人发现在高湿度环境下，乙酰水杨酸晶体周围会产生亲水区域，还发现与亲水性崩解剂结合后，乙酰水杨酸晶体周围会发生浓缩。所研究的崩解剂是羧甲基淀粉钠(SSG)、交联羧甲基纤维素钠(CCS)、交联聚维酮和微粉硅胶。在水性薄膜包衣过程中，有人认为水分渗透入片心的深度可能与配方中使用的崩解剂的种类和用量直接相关。进一步研究表明乙酰水杨酸片剂的水性包衣，包衣过程中的水分渗透不仅与配方有关，而且可能直接关系到最终包衣片剂的稳定性。

对五种市售乙酰水杨酸产品的成分分析发现，在多数情况下，主要辅料是微晶纤维素(MCC)和某些类型的淀粉。其它的辅料包括崩解剂（例如交联羧甲基纤维素钠和羧甲基淀粉钠）、润滑剂和不同的助流剂。所有五种产品均以锡箔封口的高密度聚乙烯(HDPE)瓶包装，其中三种含有二氧化硅干燥剂。

本研究的目的是确定哪种市售乙酰水杨酸片剂的辅料组合能使片心适用于水性肠溶薄膜包衣工艺。理想的肠溶片需要在未使用额外（和更昂贵）包装措施例如干燥剂包装或其它专用包装材料时，在加速实验条件下表现出优良的稳定性。

材料和设备

阿司匹林1040（阿司匹林USP 40目结晶，Rhodia公司，Cranbury, NJ）。本研究使用的辅料是部分预胶化淀粉(P-PGS)（善达，卡乐康公司，西点，PA）；微晶纤维素(Emcocel 50M, Penwest, Patterson, NY)；羧甲基淀粉钠（Explotab, Penwest），交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol, FMC公司，普林斯顿, NJ)和硬脂酸NF（纯化级，Oleotec公司，伦敦，UK）。

包装材料使用85 mL 锡箔密封的高密度聚乙烯瓶(Drug Plastics and Glass Co., Boyertown, PA)和干燥剂包(3964, Süd-Chemie Performance Packaging, Belen, NM)。使用的包衣材料是水性肠溶包衣系统（Sureteric）和水性薄膜包衣系统(Opadry II)，均由卡乐康公司生产。

所有配方成分在混合器(Patterson-Kelley Co., East Stroudsburg, PA)中混合。在Piccola 10 立式旋转压片机(Riva, Buenos Aires, Argentina)上压片。使用 Multichek (Erweka, Milford, CT)检测片剂硬度。使用侧通风15一寸包衣锅(Labcoat II, O'Hara Technologies, Toronto, Canada)进行包衣。使用溶出试验装置(VK 7010, apparatus I, VanKel, Cary, NC)和紫外分光光度计(Varian, Palo Alto, CA) 进行药物溶出度的测定。使用高效液相色谱系统(Alliance 2690, Waters Corp., Milford, MA) 测定游离水杨酸浓度。

试验方法

混合和片剂制备

含有相同量的乙酰水杨酸和润滑剂以及不同用量的微晶纤维素、部分预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠和羧甲基淀粉钠的六种配方（见表1）分别在混合器中混合15分钟。每次混和的批量为 5 kg。

表1 研究配方

	成分	用量 (% w/w)					
		A	B	C	D	E	F
恒量	阿司匹林	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
	硬脂酸	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
研究变量	微晶纤维素(MCC)	49.5	29.5	46.5	46.5	26.5	26.5
	Starch 1500 (P-PGS)	0.0	20.0	0.0	0.0	20.0	20.0
	交联羧甲基纤维素钠(CCS)	0.0	0.0	3.0	0.0	3.0	0.0
	羧甲基淀粉钠(SSG)	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	3.0

然后使用7.0 mm 标准浅凹冲在Piccola 10 立式旋转压片机上对六个批次的混合物进行压片。目标片重为162.0mg，调整压力使压出的片剂硬度为6.0–7.0 kp。使用装备有单喷枪的侧通风15一寸包衣锅进行片剂

包衣。包衣量为3kg。Opadry II 分散于水中(15% w/w) 包底衣层，理论片剂增重为2%。

包好底衣后将Sureteric 分散于水中(15% w/w) 进行肠溶包衣，理论增重10%。然后将欧巴代 II 分散于水中(15% w/w)进行顶层的包衣，理论增重2%。所有六个包衣试验均在温度、喷雾速度及其它操作条件相同的情况下进行。通常来讲，肠溶包衣中包底衣是可选的，并且依赖于片心的质量。由于这六个批次含有不同的成分，因此对所有六个批次包底衣层可以避免片剂表面的微小变化对肠溶衣的影响。顶层包衣也是可选的，主要是很多市售产品使用了顶层包衣对片剂进行着色。

溶出度和游离水杨酸实验

根据USP23版中乙酰水杨酸片剂下的规定测定未包衣片剂的溶出度和游离水杨酸。包衣片剂根据USP23 版中乙酰水杨酸肠溶包衣片的规定进行测试。

片剂硬度的测定

未包衣片剂在加速稳定性实验前后测试硬度。取20片的平均值。

包装和稳定性

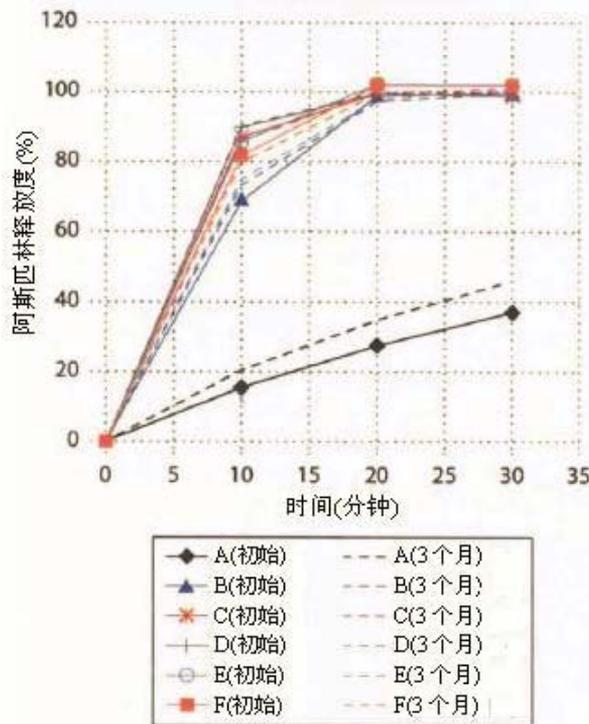
每种配方的未包衣片剂样品包装于高密度聚乙烯瓶中（每瓶120片）。每种配方的包衣片剂样品以同样的方式包装，但一组样品包装时不加干燥剂而另一组则在每瓶中加入干燥剂。所有药瓶用锡箔密封并在加速条件下(40°C和75% RH) 储存3个月。

结果和讨论

未包衣乙酰水杨酸片剂

在醋酸盐缓冲液(pH = 4.5) 中进行的溶出度实验显示只含有微晶纤维素作为辅料的批次A 在20 分钟内溶出度低于80%。加速稳定性实验后的溶出度结果与初始实验相比变化不大（见图1）。

图1 未包衣片剂在40°C和75% RH 条件下储存3 个月前后的溶出度曲线比较



暴露于较高温度和湿度条件下的片剂硬度结果的比较更有显著意义（见图2）。只含有乙酰水杨酸和微

晶纤维素的片剂硬度下降8.75%，而含微晶纤维素一部分预胶化淀粉的片剂硬度下降最少，为3.0%。使用交联羧甲基纤维素钠或羧甲基淀粉钠与微晶纤维素的使片剂硬度下降超过36.3%。有意思的是，当相同用量的交联羧甲基纤维素钠或羧甲基淀粉钠与部分预胶化淀粉和微晶纤维素混合应用于片剂中时，片剂硬度的下降会减少。比较初始时间点和三月后未包衣片剂中游离水杨酸的浓度，结果与片剂硬度相似（见图3）。

图2 未包衣片剂在40℃和75% RH 条件下储存3 个月前后的硬度比较

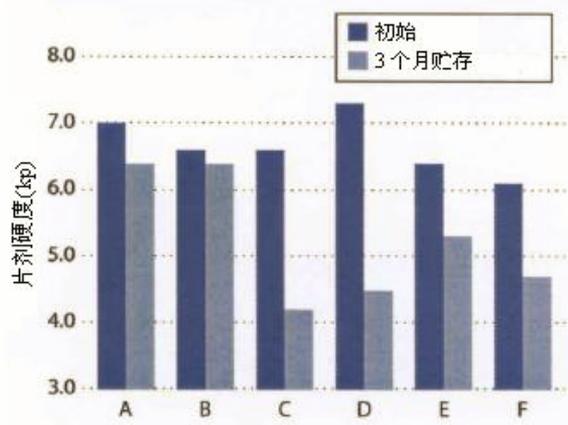
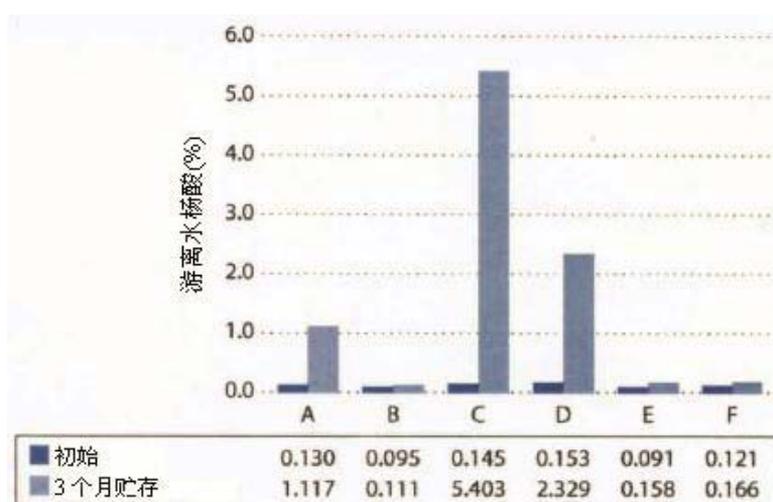


图3 未包衣片剂在40℃和75% RH 条件下储存3 个月前后的游离水杨酸比较（USP范围<0.3%）



美国药典规定未包衣乙酰水杨酸片剂中游离水杨酸不超过0.3%。加速条件下储存3 个月后，只含有微晶纤维素作为辅料或者微晶纤维素与交联羧甲基纤维素钠或与羧甲基淀粉钠作为辅料的片剂表现出游离水杨酸量的显著升高，不符合美国药典的规定。而以微晶纤维素及善达作为辅料的，在加速条件下乙酰水杨酸几乎没有降解，游离水杨酸的增加几乎可以忽略不计。

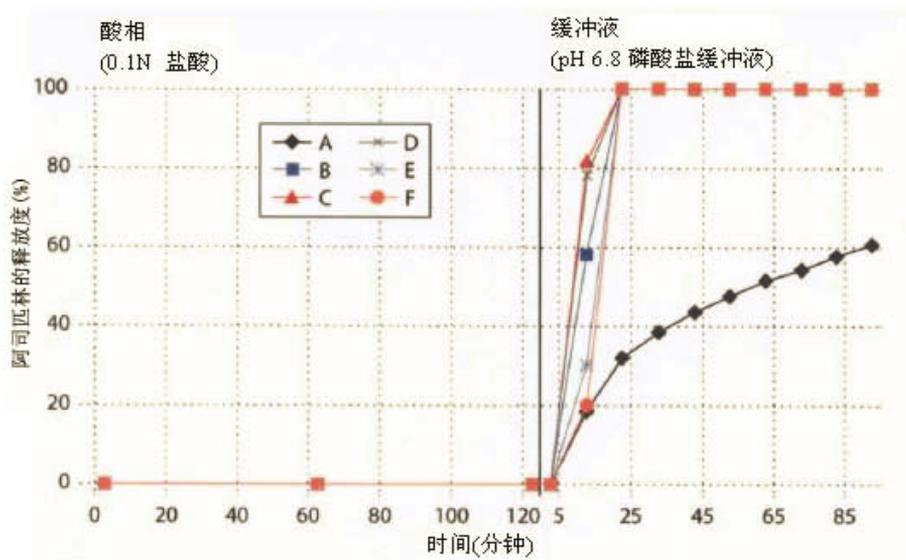
已经显示本研究使用的部分预胶化淀粉的吸湿性低于交联羧甲基纤维素钠或羧甲基淀粉钠，并且在湿度增加的环境中吸收相对较少的水分进入片剂。这可以解释它用在这个配方中的一些积极作用。数据也说明部分配方中的预胶化淀粉可保留部分水分，因而延缓了水分与乙酰水杨酸的相互作用。

乙酰水杨酸包衣片的初始结果

包衣后，所有配方的片剂都有优良的外观。在包衣过程中或包衣后，没有片剂表现出有任何缺陷的迹

象。所有批次的片剂通过了酸中释放实验，在经过0.1 N 盐酸两小时后没有乙酰水杨酸释放。在缓冲液 (pH = 6.8)中，未包衣片剂溶出度结果中只有含微晶纤维素和乙酰水杨酸的片剂不符合美国药典的规定，即90分钟内至少释放80%水杨酸（见图4）。而其它五种配方在20分钟内乙酰水杨酸溶出度都超过80%。

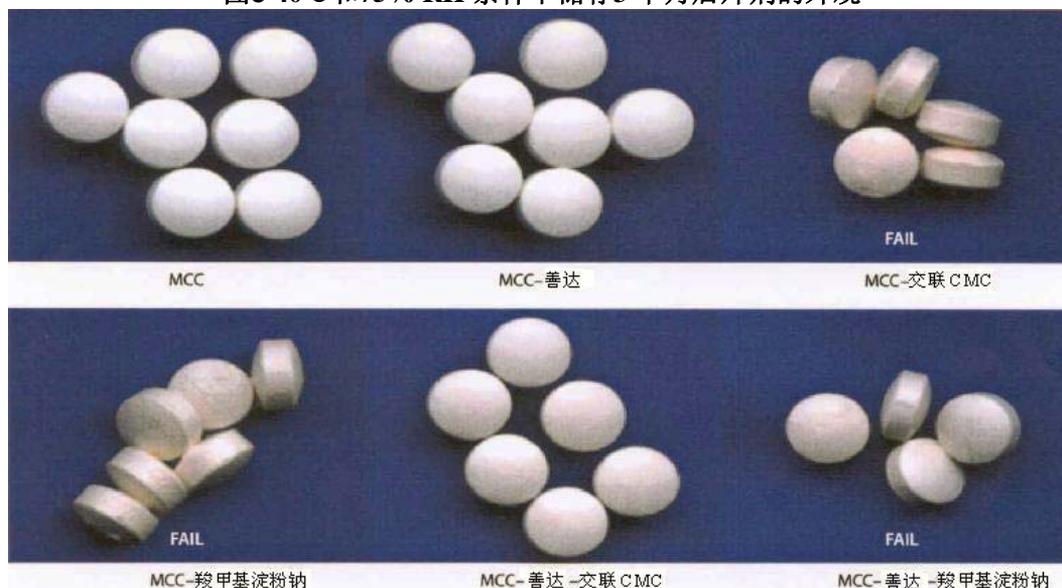
图4 肠溶包衣乙酰水杨酸片剂初始释放度曲线



包衣片剂稳定性结果

在40°C和75% RH 条件下储存3 个月后，含有交联羧甲基纤维素钠或羧甲基淀粉钠的一些片剂表现为薄膜包衣的软化并在瓶中互相粘连（见图5）。在添加和未添加干燥剂的样品中均出现这种现象。在这一点表现出缺陷迹象的片剂均被认为稳定性不合格。

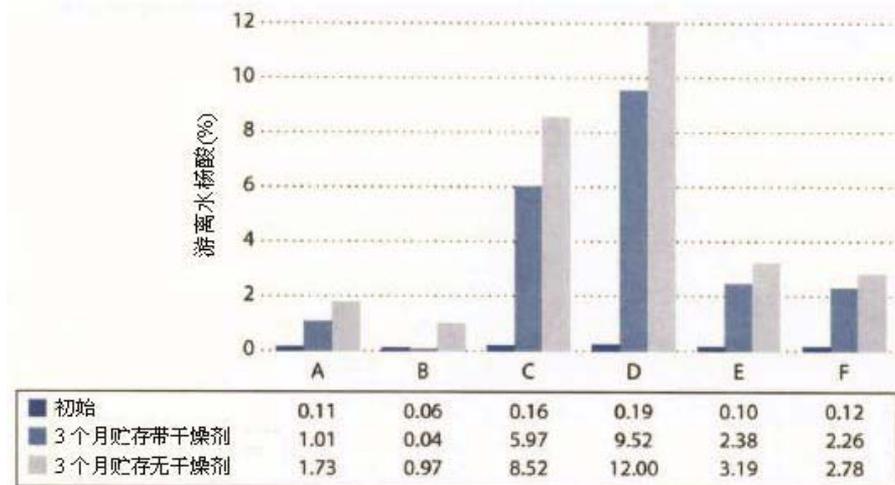
图5 40°C和75% RH 条件下储存3 个月后片剂的外观



包衣片游离水杨酸结果与未包衣片的结果非常相似。美国药典规定包衣乙酰水杨酸片中游离水杨酸范围高于未包衣片剂，为3%。加速条件下储存3 个月后，只含有微晶纤维素作为辅料的片剂游离水杨酸浓度较

高，但在可接受的范围内（见图6）。微晶纤维素与交联羧甲基纤维素钠或与羧甲基淀粉钠联合作为辅料的片剂表现出游离水杨酸浓度会显著升高，超过5.0%，不符合美国药典规定。同样，含有微晶纤维素和部分预胶化淀粉作为辅料的片剂表现出最合适的结果，使用干燥剂时未发现游离水杨酸浓度升高，未使用干燥剂时仅升高0.91%。含有微晶纤维素与交联羧甲基纤维素钠或与羧甲基淀粉钠联合作为辅料的片剂的游离水杨酸浓度不符合规定，添加部分预胶化淀粉后可显著降低这些片剂的乙酰水杨酸的降解。

图6 包衣片剂在40°C和75% RH 条件下储存3个月前后的游离水杨酸比较（USP范围<3%）



有意思的是药瓶中添加干燥剂包可以轻微甚至显著抵消超级崩解剂的副作用。六种配方中，只含有微晶纤维素或含有微晶纤维素一部分预胶化淀粉辅料的片剂获得符合优良外观、耐酸性和可接受的游离水杨酸浓度的稳定性。但是只含有微晶纤维素的配方不符合初始或加速条件下储存3个月在缓冲液中乙酰水杨酸溶出度的要求。含有微晶纤维素一部分预胶化淀粉辅料的片剂在初始和40°C和75% RH条件下储存3个月均表现出好的溶出度结果（见表 II）。

表II、从配方B（表II）包衣片剂药物溶出度片剂在40°C和75% RH) 储存3个月

	酸相(0.1 N 盐酸)	缓冲相(pH 6.8 磷酸盐缓冲液)
初始	0.0	<20分钟
三个月添加干燥剂	0.0	<20分钟
三个月未添加干燥剂	0.0	<20分钟

结论

本研究结果得到一个相对简单的使用微晶纤维素和部分预胶化淀粉作为主要辅料的乙酰水杨酸配方。配方中的微晶纤维素提供片剂的硬度。预胶化淀粉为配方提供必需的溶出特性并在高湿条件下、肠溶薄膜包衣应用中提供稳定性。这个不使用超级崩解剂的配方更适用于水性薄膜包衣工艺，最终的包衣片剂也不需要使用专用的包装材料。还发现部分预胶化淀粉可用于降低配方中超级崩解剂的有害作用。这也可以降低原料成本。以后的研究将会集中在优化所需的肠溶包衣浓度和批量肠溶包衣工艺。

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge Rhodia Inc. for the donation of the ASA used in this project. In addition, we thank Mr David Ferrizzi of Colorcon for his analytical support.

References

1. B.K. Martin, "The Formulation of Aspirin," in H.S. Bean, A.H. Beckett and J.E. Carless, Eds, *Advances in Pharmaceutical Sciences, Vol. 3* (Academic Press, London, UK, 1971) p 148.
2. R.C. Batterman, "Comparison of Buffered and Unbuffered Acetylsalicylic Acid," *New Engl. J. Med.* **258**, 213-219 (1958).
3. Merck Index, Twelfth Edition, 886, Merck Research Laboratories (1996).
4. A. Mitrevej and R.G. Hollenbeck, "Influence of Hydrophilic Excipients on the Interaction of Aspirin and Water," *Int. J. Pharm.* **14**, 243-250 (1983).
5. D. Faroongsarng and G. Peck, "The Swelling of Core Tablets during Aqueous Coating I: A Simple Model Describing Extent of Swelling and Water Penetration for Insoluble Tablets Containing a Superdisintegrant," *Drug Dev. Ind. Pharm.* **17**(18), 2439-2455 (1991).
6. B. Al-Taani, "Physical Interactions of Aqueous Coating Solutions with Tablet Cores Containing Superdisintegrants during Pharmaceutical Aqueous Coatings," Doctoral Thesis, Department of Industrial and Physical Pharmacy, Purdue University, West Lafayette, Indiana, USA (May 1999).
7. C. Cunningham, "Maize Starch and Superdisintegrants in a Direct Compression Formulation," *Pharm. Manufac. Rev.* 22-24 (December 1999). ■

Article Reprinted from the
©May 2001 issue of:

**Pharmaceutical
Technology**
EUROPE

Reprint publication number: 0462



更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:8009881798+86-21-54422222·传真:+86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.com

北美

+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲

+44-(0)-1322-293000

亚太区

+65-6438-0318

拉丁美洲

+54-11-4552-1565

www.colorcon.com


Colorcon

© BPSI, 2010. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。

除了特别指出外, 所有商标均属 BPSI 实公司所有

enteric_articlenc_CHN_02_2010