

片芯辅料选择对提高湿敏型药物乙酰水杨酸稳定性的影响

Vaibhav Ambudkar, Neha Velingkar, Nitin Tayade Thakker, Shantanu Damle, Ali Rajabi-Siahboomi
Colorcon, Inc. Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2023

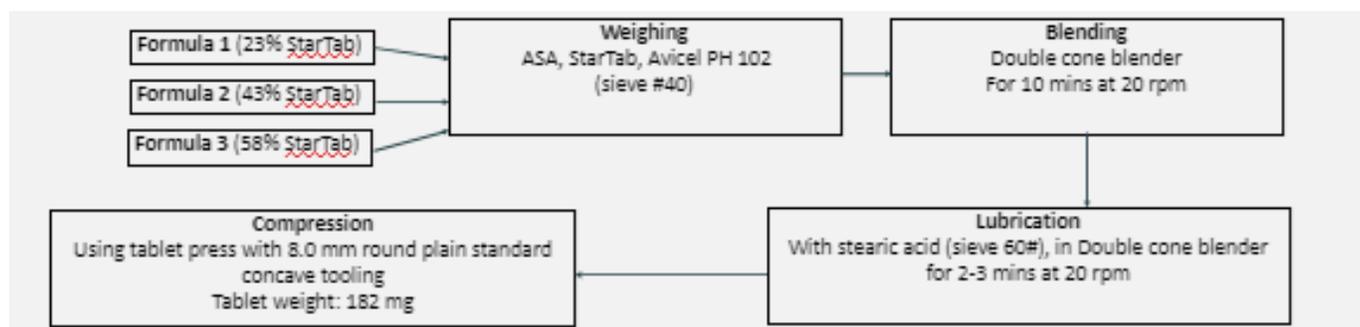
简介

乙酰水杨酸(ASA)具有止痛、抗炎和退热等特性，用于治疗和预防心脏病发作、中风以及心源性胸痛(心绞痛)。ASA 长期治疗最常见的副作用是胃黏膜刺激，因此需要进行肠胃保护。众所周知，ASA 在高湿和高温情况下会水解降解为乙酸和水杨酸。通过选择具有低水活性并且能够防止因水分引发的降解的辅料能够解决这些问题。直压型淀粉善捷®(StarTab®)，在高速压片机上展现出优异的流动性和可压性。本项研究旨在评估具有低水活性和良好可压性的善捷作为稀释剂其浓度对 ASA 缓释(DR)片稳定性的影响。

方法

利用不同比例的善捷(配方 1、2 和 3 分别为 23%、43%和 58%)以及微晶纤维素和硬脂酸(图 1)，通过直接压片制备目标片重为 182mg(表 1)的三种不同 ASA (75mg)片芯配方。

图 1：采用直接压片制备 ASA 片芯的流程图



片剂的包衣:

所有片剂密封层包衣采用基于 HPMC 的透明型全配方薄膜包衣系统欧巴代 03K，使用异丙醇:水(88:12 的比例)为溶剂，6% w/w 固含量，增重 2%。随后使用基于甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(1:1)的水性丙烯酸类肠溶包衣系统雅克宜®(Acryl-EZE®)930，水为溶剂，20%w/w 固含量，增重 10%，对含有密封层包衣的片剂进行肠溶包衣(表 2)。使用 10.5"打孔包衣锅(O'HARA Labcoat M5)，进行 700g 批量片剂包衣。

表 1. ASA 片剂的组分

成分	供应商	试验 1		试验 2		试验 3	
		% w/w	mg/片	% w/w	mg/片	%w / w	mg/片
*ASA IP	Alta Laboratories	41.2	75.0	41.2	75.0	41.2	75.0
善捷	卡乐康	23.2	42.3	43.2	78.6	58.0	105.6
微晶纤维素 Avicel pH 102	IFF	34.8	63.3	14.8	26.9	NA	NA
硬脂酸	Arihant Innochem Pvt Ltd	0.8	1.4	0.8	1.4	0.8	1.4
共计		100.0	182.0	100.0	182.0	100.0	182.0

表 2. 包衣工艺参数

参数	密封包衣	肠溶包衣
增重, % w/w	2.0	10.0
雾化气压, bar	0.6-0.7	1.0-1.1
扇面气压, bar	0.4-0.5	1.0-1.1
包衣锅转速, rpm	15	14
进风温度, °C	37-39	37-40
排风电掣温度, °C	30-33	31-33
片床温度, °C	33-34	32-34
风量, m ³ /h	118	124
喷速, g/min	7-8	2-3

肠溶性能测试:

利用含有 0.1N 盐酸的 USP 崩解槽(Electrolab, ED-2L), 在 37±2°C 下, 对包衣片剂(n=6)的肠溶性能测试进行 2 小时的评估。在酸液阶段结束时观察片剂是否存在任何瑕疵(溶胀/裂片)。计算片剂的液体吸收率。随后将完整的片剂置于含有 pH 6.8 磷酸盐缓冲液的崩解装置中, 温度为 37.0°C。记录所有片剂崩解所需的时间。。

含量测定, 杂质和溶出度:

根据 USP 专论对 ASA 缓释片进行含量测定和游离水杨酸(FSA)杂质评估。药物释放的测定使用以下两组不同的溶出介质:

酸液阶段: 在 1000 mL 0.1N 盐酸中, 37.0 ±0.5°C 下, 利用篮法, 100 rpm 转, 进行 120 分钟测试。

缓冲液阶段: 在 900 mL pH 6.8 磷酸盐缓冲液中, 37.0 ±0.5°C 下, 利用篮法, 100 rpm 转, 进行 90 分钟测试。

在酸液阶段(120 分钟)结束时, 继续进行缓冲液阶段溶出测试, 抽取样品试样, 然后采用分光光度法分别在 280 nm 和 265 nm 波长下分析 ASA 释放量。

稳定性测试:

将包衣片剂装入 75 cc 密封加盖的 HDPE 瓶中，然后在 30°C/65%RH 和 40°C/75%RH 下储存 6 个月进行稳定性评估。如上所述，通过测试药物释放、含量测定、杂质、% LOD 和肠溶性能来监测肠溶包衣片剂的稳定性。

结果

三种配方的粉末混合物在旋转式压片机上均展现出良好的流动性，能够制备出片重差异小、所需硬度(8-9 kP)、厚度和低脆碎度(0.34%)以及崩解时间更快(< 1 分钟)的片剂。

在初始和加速稳定性条件下储存 6 个月的 ASA 缓释片配方 2 和 3 在酸液阶段(0.1N HCl)包衣片均能保持完整达 120 分钟(酸吸收< 10%)，随后在缓冲液阶段(磷酸盐缓冲液 pH 6.8)快速崩解(< 11 分钟)。所有三种 ASA 缓释片配方在进行溶出测试时，在酸液阶段 120 分钟内药物释放没有发生明显变化，而在缓冲液阶段(磷酸盐缓冲液 pH 6.8)中，初始样品在 90 分钟内药物释放超过 95%，以及在加速稳定性储存下储存 6 个月的样品也具有同样的释放特性。试验 3 片剂的溶出曲线如图 2 所示。在加速稳定性条件下储存 6 个月后，发现配方 2 和 3 的药物含量和 FSA 含量分别 > 95% 和 < 3.0%。然而，在加速稳定性条件下储存 6 个月，善捷含量相对较低的配方 1 片剂，显示出较低的含量(~93%)和较高的 FSA 值(7.5%)(图 3)。在 6 个月的稳定性研究期间，配方 1、2 和 3 的 LOD 分别稳定保持在 4.20%、4.71% 和 5.44%，与初始值 3.95%、4.89% 和 5.99% 相比没有明显变化。

图 2: ASA 缓释片的溶出曲线 (试验 3: 58.0% 善捷)

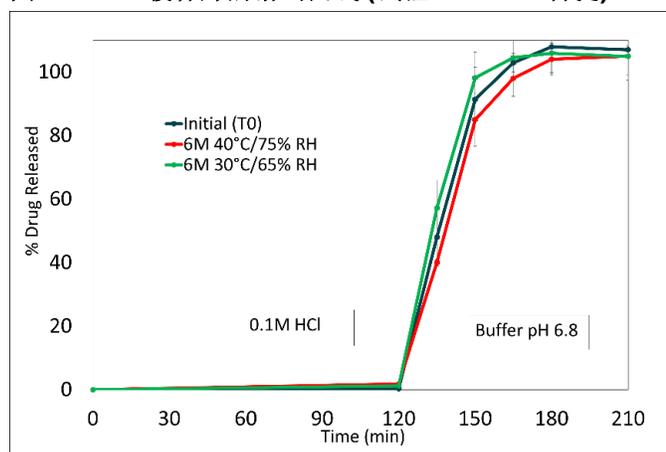
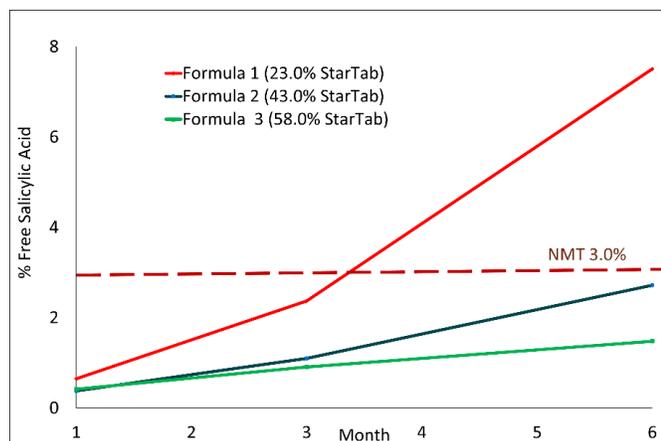


图 3: 40°C/75% RH 条件下 ASA 缓释片 FSA 含量



结论

利用直接压片法以及在片芯中使用不同比例的善捷成功制备了 ASA 缓释配方，随后采用透明型欧巴代®(Opadry®)03K 作为密封包衣，雅克宜 930 作为肠溶包衣。含有较高比例善捷 (58%)的配方 3，在加速稳定性条件下 6 个月后产生的杂质(FSA)最低，并且对溶出度和%含量没有任何影响；由此证明善捷能够提高 ASA 片剂的稳定性。

参考文献

1. [Aspirin - Wikipedia](#)
2. <https://www.colorcon.com/search/item/3975-startab-product-brochure>

根据我司所知及所信，本文包含的信息真实、准确，但由于方法、条件以及产品设备的差异，故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上，也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

卡乐康是一家全球公司分布在北美、欧洲、中东、非洲、拉丁美洲、印度和中国。

更多信息请浏览网站：www.colorcon.com.cn



© BPSI Holdings LLC, 2023. 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 公司所有

AAPS_2023_Ambudkar_StarTab_CHN