

阿司匹林肠溶片水性包衣技术的研究

王 召¹ 张 钧 寿¹ 张 薇²

(药剂学研究室)

摘要 从崩解时限、泄漏率及药物稳定性等方面对阿司匹林的有机溶媒包衣和水性包衣进行了比较,实验表明,两种包衣系统均能产生良好的肠溶特性;扫描电镜结果显示,在水性胶乳系统的成膜过程中,单个聚合物粒子已完全融合成均匀、连续的膜,其外观的光滑程度超过了有机溶媒系统。

关键词 肠溶丙烯酸聚合物;胶乳;水性包衣技术;阿司匹林

有机溶媒已广泛用于薄膜包衣,但由于其毒性大,价格贵等原因限制了薄膜包衣的发展,水性包衣材料胶乳/假胶乳(Latex/Pseudolatex)可广泛取代有机溶媒^[1-5]。目前,用于肠溶目的的产品主要有:丙烯酸树脂类(商品名Eudragit L30D Rohm Pharm)、邻苯二甲酸醋酸纤维素及邻苯二甲酸聚乙酸乙烯酯等。本实验以阿司匹林为模型药物,对比考察了国产丙烯酸树脂Ⅱ号假胶乳包衣液(自制)和其常规包衣液的包衣工艺及成品片肠溶性能,以评价水性包衣技术的实用性。

1 材 料

1.1 药品与试剂 阿司匹林(药用,南京制药厂);十二烷基硫酸钠(上海化学试剂公司);羟丙基甲基纤维素(药用,福州第二化工厂);吐温-80(药用,广东顺德化学生物研究所);邻苯二甲酸二乙酯(上海化学试剂采购供应站分装厂);丙烯酸树脂Ⅱ号(药用,江苏省连云港制碘厂);丙烯酸树脂Ⅱ号假胶乳(本室制备)。

1.2 仪器 单冲式压片机(上海第一制药机械厂);实验用普通包衣锅(自制,Φ14.85 cm,倾角35°);78X-II型片剂测定仪(上海黄海药检仪器厂);752紫外光栅分光光度计(上海沪光仪器厂);SX-40扫描电子显微镜(日本日立公司)。

2 实验方法

2.1 片芯的制备

2.1.1 处方 阿司匹林60 g,淀粉8 g(内加4 g外加4 g),十二烷基硫酸钠1.2 g,3%羟丙基甲基纤维素与15%淀粉浆1:1(w/w)混匀共12 g,滑石粉2 g。

2.1.2 工艺 片芯采用湿颗粒法制粒压片。制粒后,先置50℃烘箱中鼓风干燥4 h,整粒后,加滑料,压片。

2.1.3 片芯质量 片径9 mm,片重0.2251 g,片重差异合格,含药量84.0%,硬度3.5 kgf/cm²,崩解时限8 min。

2.2 包衣液的配制

2.2.1 处方 按干胶量10 g计,两种包衣液的处方见表1。

Tab 1. Formulations for the two different coating systems for using Eudragit No. 2*

System	Component	Amount, g
Aqueous	Eudragit No. 2 pseudolatex	40.0
	Diethyl phthalate	3.2
	Tween-80	q. s.
	Distilled water	80.0
	Eudragit No. 2	10.0
	Diethyl phthalate	6.0
Organic	Tween-80	2.0
	95% Ethanol	200.0

* Eudragit No 2 is the copolymer of methacrylic acid and methylmethacrylate

2.2.2 制备 (1)有机溶媒系统:将丙烯酸树

脂Ⅱ号溶于部分乙醇中,加入处方量的邻苯二甲酸二乙酯及吐温-80,加乙醇至200 ml,摇匀即得浓度5%的丙烯酸树脂Ⅱ号醇溶液。(2)水性胶乳系统:以吐温-80将邻苯二甲酸二乙酯乳化在蒸馏水中,将其加入丙烯酸树脂Ⅱ号假胶乳中,于中速搅拌约45 min,即得增塑的、固体含量为15%的丙烯酸树脂Ⅱ号水性包衣液。

2.3 包衣工艺

本实验在备有热空气的实验用普通包衣锅中包衣。工作条件:每批片重150 g,锅转速36 r/min,热空气温度50—55 C,有机溶媒系统和水性包衣系统的最后干燥时间分别为15,25 min。

2.4 阿司匹林肠溶片质量检查

2.4.1 崩解时限测定 参照《中国药典》1990版二部附录3(pH 6.8磷酸缓冲盐溶液中未加档板)。

2.4.2 渗漏量测定 (1)测定波长选择:原料药扫描结果,水杨酸在237±1,302±1 nm 处有最大吸收峰,由于在237±1 nm 处干扰较大,故测定波长选择在302±1 nm 处。(2)工作曲线绘制:称取原料药阿司匹林约0.2 g 共3份,分别置于三只1000 ml 容量瓶中,用人工胃液溶解,稀释至刻度。每份各吸取2,3,4,5,6,7 ml 分别置于50 ml 容量瓶中,加入0.1 mol/L NaOH 10 ml,煮沸20 min,速冷;加0.25 mol/L H₂SO₄ 10 ml 定容至刻度,于302±1 nm 处分别测定吸收值A,以阿司匹林浓度C 对 A 作图。(3)泄漏率测定:方法同 USPXXI II 部第1245页。

2.4.3 药物稳定性考察 (1)片芯水杨酸含量测定:方法参照《中国药典》1990版二部第4页。(2)包衣片水杨酸含量测定:除去包衣片衣膜,同片芯测定法。计算公式:

$$\text{水杨酸含量} = \frac{T \times \frac{M_{\text{实}}}{M_{\text{标}}} \times (V_0 - V)}{W}$$

其中 T: 水杨酸滴定度; M: NaOH 浓度; V₀: 第一次滴定消耗 NaOH 的体积数; V: 水解消耗 NaOH 的体积数; W: 样品重量。

3 结果与讨论

3.1 肠衣片崩解时限

崩解试验结果表明,有机溶媒包衣增重达3.0%,水性包衣达3.5%,符合肠溶目的。选取三组增重相同的数据,对有机溶媒包衣和水性包衣片的崩解时限进行比较试验,结果见图1(数据均为在人工胃液中2 h 后,在人工肠液中的崩解时限)。

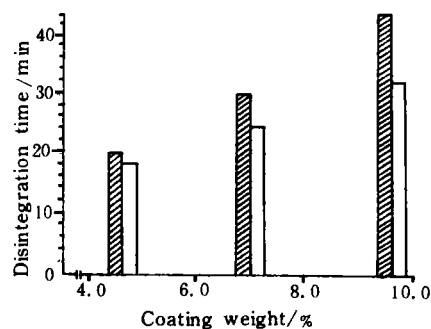


Fig 1. Comparison of average disintegration times for the two different coating systems.

(): organic system (): aqueous system

上述结果表明,在同一增重水平下,水性包衣片的崩解时限要小于有机溶媒包衣,统计学处理结果具有显著差异($P=0.05$)。不过,两种包衣片均能达到药典规范以内的崩解时限,其中水性包衣要比有机溶媒包衣更有利于药物在肠道的迅速释出。

3.2 渗漏率比较

USPXXI II 部规定,在人工胃液中2 h,肠溶片的药物泄漏率不超过总药量的10%。因此,实验同时对上述三组增重相同的肠溶片泄漏率进行了测定。工作曲线: $A = 203.4C + 2.28 \times 10^{-3}$ ($r=0.9999, n=3$)。泄漏率测定结果见表2。

Tab 2. Comparison of percentage of drug released from the two different coating systems

Coating weight, %	Drug released, %	
	Organic system	Aqueous system
4.6	0.48	1.16
7.0	0	0.28
9.6	0	0

上述结果可见,在同一增重水平下,水性包衣的平均泄漏率要高于有机溶媒包衣,当包衣增重大于7.0%时,这种差异消失。无论是有机溶媒包衣还是水性包衣,只要增重达一定水平(有机溶媒包衣3.0%,水性包衣3.5%),即能符合USPXXI II部要求。

3.3 药物的稳定性

阿司匹林易于水解,为比较两种包衣系统对阿司匹林片芯稳定性的影响,本实验考察了包衣前后,片芯水杨酸含量的变化,结果见表3。

Tab 3. Effect of coating process on content of salicylic acid in tablets (coating weight: 9.6%) ($\bar{x} \pm s$, n=3)

System	Content uncoated, %	Content coated, %
Aqueous	1.10±0.23	2.36±0.08
Organic	1.10±0.23	2.25±0.17

由实验可见,在相同增重水平下,水性包衣对片芯水杨酸含量的影响与有机溶媒包衣并无明显差异。即使增重至9.0%以上,两种系统包衣后,水杨酸的含量仍能符合USPXXI II部要求(<3.0%),说明两种包衣系统对片芯的性质均无明显影响。

3.4 增塑剂的影响

脂溶性增塑剂在水性系统中的使用包括成乳及扩散的过程,只有当其完全扩散进入聚合物粒子中,才具有理想的增塑效果。因此,脂溶性增塑剂的加入,必须有足够的搅拌混合时间,以期得到较好的增塑效果。

3.5 扫描电镜分析

3.5.1 水性包衣的薄膜形成 水性包衣的薄膜形成机理与有机溶媒包衣截然不同^[6]。包衣时衣料粒子是否完全融合是水性包衣形成稳定衣膜的关键。实验中为了考察水性聚合物粒子的成膜情况,在高

分辨率下对阿司匹林水性衣膜的横截面(和部分表面)进行了电镜扫描(见图2)。结果显示,单个聚合物粒子已完全融合成均匀、连续的膜,说明水性包衣的衣膜是稳定的。

3.5.2 包衣片外观比较 从外观及手感上,水性包衣片比有机溶媒包衣更光滑且富有光泽,对表面的扫描电镜图也证实了这一点(见图3)。这种差异的产生可能是水性胶乳系统中大量表面活性剂在成膜表面排列的结果。

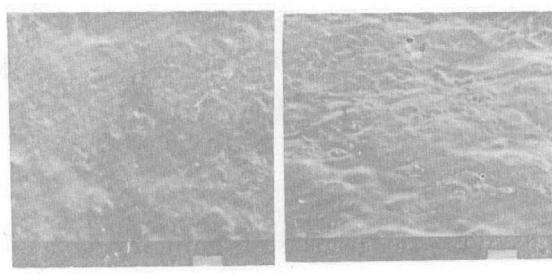


Fig 3. Scanning electron micrographs showing in the film surfaces the two different coating systems.

A: aqueous system, coating weight: 4.6%; B: organic system, coating weight: 4.6%

3.5.3 释放后薄膜微结构比较 图4是在人工胃液中2 h后,两种衣膜的横截面扫描图。显然,水性衣膜的孔隙率要大于有机溶媒的衣膜(与上述泄漏率测定结果一致)。产生这种差异的原因在于,水性包衣材料的制备必需有一定量的水溶性表面活性剂作分散剂或稳定剂,此外,增塑剂的性能及水性包衣系统较有机溶媒系统疏松的成膜结构,也可能成为水性衣膜孔隙率增大的因素。

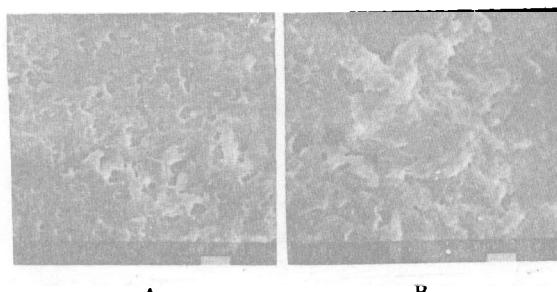


Fig 4. Scanning electron micrographs showing in cross section the difference of film structures after release.
A: aqueous system; B: organic system

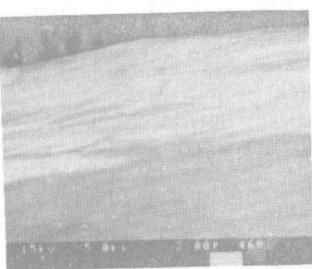


Fig 2. Scanning electron micrograph showing in cross section (with part surface) the aqueous Eudragit No. 2 film deposited on the ASA core (coating weight: 4.6%)

参考文献

- 1 Banker GS, Peck GE. The new water-based colloidal dispersion. *Pharm Technol*, 1981;4:55
- 2 Chang RK, Hsiao CH, Robinson JR. A review of aqueous coating techniques and preliminary data on release from a theophylline product. *Pharm Technol*, 1987;5:56
- 3 Vanderhoff JW, El-Aasser MS, Sintef JU. U. S. Patent 4 177 177. 4 DECEMBER 1979
- 4 Gumowski F, Doelker E, Gurny R. The use of a new redispersible aqueous enteric coating material. *Pharm Technol*, 1987;2:26
- 5 Pondell RE. From solvent to aqueous coatings. *Drug Dev Ind Pharm*, 1984;2(10):191
- 6 Porter SC. Controlled-release film coating based on ethylcellulose. *Drug Dev Ind Pharm*, 1989;15(10):1495

Studies on Aqueous Coating Technique for Acetylsalicylic Acid Enteric Tablets

Wang Zhao, Zhang Junshou, Zhang Wei

Division of Pharmaceutics

A comparative evaluation was conducted between organic solvent coating and aqueous coating systems for acetylsalicylic acid tablets in disintegration time, diffusion of active material and drug stability. Result showed that both the systems could present satisfied enteric characters. Scanning electron micrographs revealed that in the course of film formation for aqueous latex system the individual polymer particles were completely coalesced into a homogeneous and continuous film whose surface was even smoother than that produced using an organic system.

Key words Enteric acrylic polymer; Latex; Aqueous coating technique; Aspirin

• 书 讯 •

《药物制造百科全书》(中译本)

该书由美国 M. 西蒂编著, 1988 年出版第二版。初版始于 1979 年, 问世后得到国际制药界的一致好评。该书分上、下两卷集, 共 1 669 页, 论述了 1 295 种国际市场流行的注册药物。每种药物项下包括: (一) 药物名称; (二) 治疗功能; (三) 化学名; (四) 通用名; (五) 结构式; (六) 化学文摘登记号; (七) 商品名、制造厂、国别、上市年代; (八) 原料; (九) 制造法; (十) 参考文献等十个栏目。该书对每个药物的制造过程进行详细记述(有关信息来自专利文献), 书中 2 000 种原料索引有助于迅速检索到某一药品使用的原料。另有 12 000 条药物商品名索引。

该书由高级工程师苏焕臣、曲秉杰等翻译, 主任药师钱本余、董文慧审校, 长春出版社出版, 每册约 200 余万字, 精装豪华本, 定价 102.00 元。

本书不失为高等院校药物化学、有机合成、有机化学等有关专业的师生及从事药物科研、生产、药品检验人员有价值的工具书。订阅者可从邮局或银行汇款。

地 址: 吉林省农安县农安镇农安路 37 号	邮 政 编 码: 130200
单 位: 长春市农安医药研究所	开 户 行: 农安县工商行
帐 号: 144003319	联 系 人: 曲秉杰