

预胶化淀粉用于小剂量肠溶阿斯匹林直接压片

信谊药厂(上海) 陈彬华 于渊龙* 张向荣*

提要 以预胶化淀粉为主要辅料, 采用全粉末直接压片, 解决主要因阿斯匹林由于湿法制粒促使水解的问题。通过用正交试验法筛选处方, 对制剂的质量和稳定性进行考察, 结果表明, 采用本法制备的肠溶阿斯匹林片在考察期间的硬度、崩解时限、含量及游离水杨酸均符合中国药典规定。本法具有工艺简单, 增加片剂的稳定性等优点。

关键词 预胶化淀粉 阿斯匹林 直接压片

阿斯匹林具有良好的解热、镇痛及抗风湿作用, 新的医学研究表明, 长期服用小剂量阿斯匹林可以防治复发性的心肌梗塞或不稳定性心绞痛。另外可预防健康人预期的心肌梗塞, 以及增强免疫系统^[1]。美国FDA批准用阿斯匹林防止心脏病发作, 推荐量为每天 325 mg^[2]。

本文采用预胶化淀粉作为主要辅料^[4], 对阿斯匹林进行直接压片, 解决由于湿法制粒中的游离水杨酸问题, 并通过包肠溶衣来减小对胃刺激。通过正交试验筛选出处方, 并对直接压制的片剂外观、硬度、崩解时限、片重差异、含量均匀度, 贮藏期中游离水杨酸等做了考察。

材料和仪器

阿斯匹林	上海第六制药厂
预胶化淀粉(药用)	浙江菱湖食品化工厂
微晶纤维素(药用)	常熟食品化工厂
滑石粉(药用)	桂林滑石粉厂
ZP-19型旋转式压片机	上海第一制药机械厂

实验部分

一、处方设计与筛选

1. 预胶化淀粉粒度分布

表1 100克过筛通过各筛网分布率

	40目	60目	80目	100目	120目
通过百分率	99.64	96.60	92.04	84.58	84.30

直接压片颗粒选80目—100目之间最佳, 既提高颗粒流动性又减少粉末飞扬。而预胶化淀粉颗粒基本符合直接压片要求。

2. 原辅料水份测定

表2 根据中国药典85版二部附录测定含水量

	阿斯匹林	预胶化淀粉	微晶纤维素
水份 %	0.54	10.02	4.39

3. 辅料流动性测定

采用固定漏斗法^[5], 底槽直径7 cm, 漏斗出口与底的距离3.5~6.0 cm, 漏斗出口径为0.56 cm。

辅 料	休止角(度)
微晶纤维素	57.05
预胶化淀粉	38.08

* 上海医药职工大学毕业生

4. 处方筛选

采用三因素三水平正交试验,使用8mm园冲,固定压力优选出最佳处方。

表 3

因 素	A	B	C
水 平	(预胶化淀粉)	(微晶纤维素)	(微粉硅胶)
I	90	42.5	4.25
II	85	37.5	3.25
III	80	32.5	2.25

表 4

列 号	A(mg)	B(mg)	C(mg)	硬 度 (kg)	粉末流动性	片面光洁度	片 厚	崩 解
试验号								
1	I	I	I	4	好	好	过 厚	2'6"
2	I	II	II	4.5	好	差	过 厚	1'37"
3	I	III	III	3	好	差	正 好	1'38"
4	II	I	I	4	好	好	稍 薄	1'23"
5	II	II	III	6.5	好	好	正 好	1'49"
6	II	III	I	3	好	好	正 好	1'01"
7	III	I	III	4	差	好	正 好	1'37"
8	III	II	I	3	好	差	正 好	1'38"
9	III	III	II	2	差	差	稍 薄	1'36"
K ₁	11.5	12	10					
K ₂	13.5	14	10.5					
K ₃	9.0	8.0	13.5					
$\bar{R}_1$	3.83	4	3.33					
$\bar{R}_2$	4.5	4.67	3.50					
$\bar{R}_3$	3.0	2.67	4.50					
R	1.5	2.0	1.17					

备注

数据为6片均值

片厚 2 mm

表 5 阿斯匹林片剂吸湿性

处 方	原 重 (g)	湿后重 (g)	增 重 率 %	游离水杨酸
1	2.392	2.624	9.70	-
2	2.340	2.561	9.44	-
3	2.273	2.476	8.93	-
4	2.295	2.483	8.19	-
5	2.245	2.445	8.91	-
6	2.248	2.446	8.81	-
7	2.295	2.486	8.32	+
8	2.200	2.384	8.36	+
9	2.193	2.373	8.21	+

注: - 游离水杨酸合格 + 游离水杨酸不合格。

K_i 表示该因素同一水平的试验结果总和, $\bar{R}_i$ 表示平均值, R_i 表示极差即最好平均试验结果与最差的平均试验结果之差。

由正交表得知:

A: K₂ > K₁ > K₃ 取 A 的第二水平。

B: K₂ > K₁ > K₃ 取 B 的第二水平。

C: K₃ > K₁ > K₂ 取 C 的第三水平。

得出 A₂B₂C₃ 即第 5 号处方为最佳。

5. 吸湿性

每个处方各取10片精确称量,将它们分别放入一个密闭容器中,在该容器放入一杯水,让其充分吸湿7天后测片剂重量和游离水杨酸(相对湿度:95~100%。温度:室温)。

吸湿性与片剂硬度无关,与预胶化淀粉在片剂中比例有关。

经过对正交试验表分析和吸湿性考察,得出阿斯匹林直接压片处方。

阿斯匹林 100 mg

微晶纤维素 37.5 mg

预胶化淀粉 85.0 mg

微粉硅胶 2.25 mg

总重 224.75 mg

6. 片重差异和含量均匀度

按中国药典一九八五年版附录中有关片

重差异和含量均匀度规定进行测定。

结果20片片剂总重4.3627 g, 平均每片重 0.2172 g。SD = 7.57×10^{-3}

表6 含量均匀度

试验号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
含量(%)	99.71	97.31	98.51	99.71	97.81	101.51	101.21	99.07	97.54	97.26	101.53	98.42

7. 硬度 崩解时限 外观

表7 直接压片和颗粒压片比较

试验号	项目	硬度 (kg)	崩解时限 (分)	外观
1		6.5 ± 0.55	3 ~ 5	合格
2		7.0 ± 0.50	10 ~ 15	合格

注: 1号为本处方, 片径8 mm, 2号为本厂产品, 片径10.5 mm。崩解为2小时胃液不溶, 肠液中崩解时限若干。

8. 直接压片工艺

表8 回收率试验

试验号	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6
辅料	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+
阿斯匹林	300.0	300.0	-	-	299.9	300.1	300.2	300.2	300.2	299.9
消耗0.1mol/LNaOH	16.65	16.65	0	0	16.75	16.80	17.00	16.90	16.80	16.75
折算成重量	300.0	300.0			301.8	302.7	306.3	304.5	302.7	301.8
回收率%	100.0	100.0			100.6	100.7	101.9	101.4	100.7	100.8

2. 稳定性试验

本文用二种温度一种湿度对样品进行加速试验。

表9 考察期间含量变化

温度	时 间				
	0	7	14	21	28
37℃	99.71	100.91	99.71	99.36	98.5
60℃	99.71	100.20	99.71	99.49	99.11

注: 相对湿度为75%。游离水杨酸均符合标准。

讨 论

1. 全粉末直接压片可增加对湿热敏感

阿斯匹林原料^{打粉}→过80目筛网→加入
辅料^{混合}→过40目筛网二次→测定含量→
压片^{2号树脂}→包衣→包装。

注: 原辅料投入量与片剂得率, 由于小批量试验误差较大, 无法统计。主要损耗在压片开始和结束, 粉末飞扬损失很少。

二、制剂分析与稳定性试验

1. 回收率测定

含量测定按中国药典一九八五年版规定

药物稳定性。尽管预胶化淀粉的含水量高达10%, 但对阿斯匹林稳定性无影响。直接压片可避免由湿法制粒所引起的游离水杨酸问题。预胶化淀粉具有极强吸水性, 对片剂中水份能吸附于其结构中, 间接起了阻止阿斯匹林水解, 但这种较强吸湿性辅料, 在贮藏期间应防潮, 不能使水份含量过高。

2. 预胶化淀粉具有良好的流动性, 可压性及自身润滑性, 但单独使用所压片剂硬度, 破碎率不理想, 耐磨性也较差, 如与其它辅料合用, 则可以达到理想要求。

(下转第19页)

(上接第29页)

3. 用全粉压片, 片剂崩解度好, 吸水后无粘性, 迅速膨胀, 崩解时呈雾状分散, 即一次崩解成细粉, 适应于急救药物和毒性小的药物。

通过对预胶化淀粉直接压片的研究表明, 该辅料具有广泛用途, 是一种直接压片的优选辅料。

参 考 文 献

- [1] 杨凌云: 国外药学, 1985, (6):16
- [2] 顾茂健: 药学通报, 1985, 20(7):433—436
- [3] 庞貽慧等: 药物稳定性预测方法, 第一版, 北京, 人民卫生出版社, 1984;
- [4] 陈彬华: 医药简讯, 1989, (6)3
- [5] 沈阳药学院 主编: 药剂学, 第一版, 北京人民卫生出版社, 1980, 233