

阿司匹林肠溶片工艺改进研究

★ 全红 (辽宁省锦州九泰药业有限责任公司 锦州 121002)

摘要:目的:提高阿司匹林肠溶片释放度。方法:重新拟订制备工艺,改糖衣片为薄膜衣片,增高隔离层,应用正交试验设计进行肠溶层配方筛选。结果:确定的处方工艺生产的阿司匹林肠溶片释放度及其它各项质量指标均符合《中国药典》2000 版规定。结论:改进后的处方工艺操作简便,生产周期短,生产的阿司匹林肠溶片具良好释放度,增强了阿司匹林的临床疗效。

关键词:阿司匹林肠溶片;释放度;隔离层;肠溶层

中图分类号:R 944.4 **文献标识码:**A

阿司匹林(Aspirin),又名乙酰水杨酸(Acetylsalicylic acid),由于其酸性较强,对胃粘膜有很强的刺激作用,可产生一系列胃肠道不良反应。因此,单方制剂多制成肠剂型供口服。由于诸如肠溶材料、生产技术等多种因素的制约,目前国产阿司匹林肠溶片普遍存在释放度不好的问题。为解决阿司匹林肠溶片释放度问题,我们进行了一系列研究工作。

1 仪器与试药

TU-1800SPC 紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);ZRS-8G 智能溶出试验仪

(天津大学无线电厂)。

羟丙基甲纤维素(中港合作肥城瑞泰精细化工有限公司);丙烯酸树脂 II 号、III 号(江苏省连云港元升实业股份有限公司);邻苯二甲酸二乙酯(沈阳试剂三厂);阿司匹林(山东新华制药股份有限公司);聚乙二醇 400(大连龙华精细化工厂);蓖麻油(沈阳试剂三厂)。

2 隔离层的设计

阿司匹林是一种具有较强酸性的有机化合物,穿透性较强,长时间与肠溶层接触能使其耐酸能力

活力测定结果 测定结果见表 1。

表 1 酪氨酸标准溶液与发酵液吸光度(A)的测定结果

标样号	0	1	2	3	4	5	发酵液
酪氨酸浓度 / $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0	20	40	60	80	100	/
吸光度	0	0.211	0.427	0.622	0.819	1.043	0.661

标准曲线方程为: $Y = 0.010\ 28x + 0.007\ 6$, 相关系数为: $r = 0.999\ 7$, 根据稀释后发酵液的吸光度(A)计算可得, 发酵液中酪氨酸浓度为 $63.56(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}) = 63.56 \times 40(\text{稀释倍数}) \times 1/10(\text{酶解的时间}) = 254.24$ 。

3.2 不同 pH 培养条件下发酵中角蛋白酶活力的测定结果 见表 2。

表 2 不同 pH 的培养条件下发酵液中角蛋白酶活力的测定结果

pH	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10.0
酶活力/U	10.64	15.72	20.06	51.42	200.36	254.24	250.28	135.60	100.72

4 讨论

弗氏链霉菌 S-221 变种作用于羽毛粉角蛋白, 诱导产生胞外角蛋白酶, 使角蛋白逐渐水解为多肽、

寡肽和游离氨基酸。蛋白质中的酪氨酸(残基)在碱性环境中能够与铜盐形成复合物, 而这种复合物与 Folin 试剂起反应形成蓝色溶液, 由于它在 650 nm 处有最大吸收, 故采用比色法^[2], 根据吸光度(A)的大小确定其酶活力。结合不同 pH 培养条件下发酵液中角蛋白酶活力测定的结果, 足可以证明角蛋白分解后的酪氨酸(残基)在偏碱性环境中(pH=8.5~9.0)能够与铜盐最大限度的形成复合物, 从而与 Folin 试剂形成蓝色较深的溶液, 吸光度(A)最大, 酶活力最强。

从发酵液(pH8.5)中酶活力的测定结果来看, 利用弗氏链霉菌 S-221 变种分解羽毛角蛋白产生角蛋白酶是一种较好的生物技术方法, 它具有耗能小、没有污染、成本低的优点, 为充分利用羽毛这一丰富的自然资源提供了现代的科学技术手段。

参考文献

- [1]周德庆.微生物实验手册[M].上海:上海科学技术出版社,1986. 351
- [2]吴显荣.基础生物化学[M].北京:中国农业出版社,1993.573

(收稿日期:2004-02-26)

下降。在人工胃液中检查时易发生酸内渗现象,从而使其在接下来的人工肠液中检查时释放不完全,导致阿司匹林肠溶片释放度检测不合格。为此,我们设计了一层以惰性羟丙基甲基纤维素为主料的隔离层将阿司匹林片芯与肠溶层隔离开来,有效地避免了阿司匹林对肠溶层的破坏作用。

隔离层配方:羟丙基甲基纤维素 15 g,聚乙二醇 400 35 g,95%乙醇 500 g,蒸馏水 150 g。

工艺过程:用蒸馏水溶解羟丙基甲基纤维素过夜,次日加入 95%乙醇搅拌后再加入聚乙二醇 400,最后混匀即得隔离层溶液,将阿司匹林片芯投入到有喷枪的包衣锅内,于 45~50℃下匀速喷入隔离层溶液,约 30 分钟喷完,干燥得中间体。

3 肠溶层的设计

《中国药典》2000 版阿司匹林肠溶片释放度检查项下规定:在人工胃液中 120 分钟不被破坏,在人工肠液中 45 分钟溶出 70%以上为合格。我们选择了丙烯酸树脂作为肠溶材料,丙烯酸树脂 I、II、III、IV 号,其中 II 号、III 号为肠溶树脂。II 号树脂在 pH6 时溶解,成膜性较差,III 号树脂在 pH7 时溶解,成膜性较好。由于阿司匹林肠溶片释放度检查要求 pH6.8 的人工肠液中溶出,所以我们选择了以丙烯酸树脂 II 号为主肠溶材料,再配以不同比例成膜性较好的丙烯酸树脂 III 号,同时加入不同比例的邻苯二甲酸二乙酯和蓖麻油作增塑剂,以 95%的药用乙醇作溶剂配制肠溶层溶液。我们选用了四因素三水平的正交试验法对上述肠溶层配方进行了优化筛选。

表 1 肠溶层配方因素、水平表

因素	水 平		
	1	2	3
丙烯酸树脂 II 号(A)	45g	50g	55g
丙烯酸树脂 III 号(B)	10g	5g	0g
邻苯二甲酸二乙酯(C)	700g	800g	900g
蓖麻油(D)	20g	25g	30g

工艺过程:用 95%乙醇 1 000 mL 溶解丙烯酸树脂 II 和 III 号过夜,次日加入邻苯二甲酸二乙酯,蓖麻油搅拌均匀,过 100 目筛网得肠溶层溶液。将已喷有隔离层的阿司匹林片投入带喷枪的包衣锅内,于 50~55℃下喷入肠溶层溶液,约 2 小时喷完,干燥后得阿司匹林肠溶片成品。

试验设计与试验结果分析:药典规定释放度检查每次取 6 片进行检查,每片都符合规定,所以我们选用 6 片释放度最低者作为试验结果进行分析。

由表 2 中的 K1、K2、K3 数据可以清楚地看出:以最低释放度值最高为判断标准,应选 A 因素的 3 水平、B 因素的 2 水平、C 因素的 2 水平、D 因素

的 1 水平即 $A_3B_2C_2D_1$ 为最优因素水平选择。同时由极差 ΔK 可知,三因素中对释放度影响最大的是 B,即丙烯酸树脂 III 号的加入量,其次是 A,即丙烯酸树脂 II 号的加入量,D 因素有一定影响;C 因素影响较小。因此,在确定阿司匹林肠溶片肠溶层配方时要严格控制两种丙烯酸树脂的用量及其比例。为了验证所优选出的肠溶层配方的正确性,我们制备了 3 批样品,释放度测定结果如下:

表 2 试验设计及试验结果和分析

试验号	因 素				最低释放度(%)
	A	B	C	D	
1	A1	B1	C1	D1	67.46
2	A1	B2	C2	D2	73.06
3	A1	B3	C3	D3	28.44
4	A2	B1	C2	D3	56.57
5	A2	B2	C3	D1	97.91
6	A2	B3	C1	D2	30.24
7	A3	B1	C3	D2	73.38
8	A3	B2	C1	D3	106.36
9	A3	B3	C2	D1	91.46
K1	56.32	65.80	68.02	85.61	
K2	61.57	92.44	73.70	58.89	
K3	90.40	50.05	66.58	63.79	
ΔK	34.08	42.39	7.12	26.72	

注:K1、K2、K3 分别为 1、2、3 水平最低释放度值的平均值;
 ΔK 为水平间的极差。

表 3 3 批样品释放度测定结果

批次	项目	测定值						平均
1	人工胃液(A)	0.011	0.011	0.019	0.014	0.009	0.007	
	人工肠液(A)	1.015	1.029	1.089	1.065	1.006	1.012	109.54%
	释放度(%)	107.32	108.8	115.14	112.6	106.36	107.0	
2	人工胃液(A)	0.011	0.012	0.008	0.011	0.009	0.017	
	人工肠液(A)	0.959	0.917	0.999	0.981	1.019	0.986	105.73%
	释放度(%)	102.86	104.15	107.15	105.22	109.29	105.73	
3	人工胃液(A)	0.024	0.021	0.022	0.021	0.023	0.022	
	人工肠液(A)	0.963	0.991	0.894	0.934	0.928	0.991	100.57%
	释放度(%)	102.54	102.52	95.19	99.45	98.18	105.52	

从表 3 可知,采用本文所确定的处方和工艺生产的阿司匹林肠溶片具有非常好的释放度,同时其它各项质量指标也符合《中国药典》2000 版规定。

4 讨论

(1)糖衣层对肠溶层有破坏作用:糖衣层主要成分中的滑石粉为碱性物质,对耐酸不耐碱的丙烯酸树脂肠溶层有破坏作用,因此将原来的糖衣片改为薄膜片,从而避免了糖衣层对肠溶层的破坏。

(2)阿司匹林是一种具有渗透性的有机酸,长时间与肠溶薄膜接触有破坏肠溶层的可能,增设隔离层可将阿司匹林肠溶层隔离开来。

(3)应用正交试验设计筛选的肠溶层配方具有较好的耐酸性和成膜性,在碱中易溶解。薄膜衣片抗热、抗潮性能优于糖衣片,产品质量稳定。

(收稿日期:2004-04-20)