

阿司匹林肠溶片质量研究与分析*

刘洁, 刘辉

(海南省药品检验所, 海口 570216)

摘要 目的: 研究阿司匹林肠溶片药物稳定性与患者用药情况、包装材料和处方中高价金属离子的相关性, 并研究样品阿司匹林肠溶片与参比制剂释放曲线一致性, 为企业提高产品质量提供改进方向。方法: 以阿司匹林肠溶片含量、释放度和有关物质(中国药典 2010 年版二部阿司匹林肠溶片方法)为考察指标, 开展 Mg^{2+} 与阿司匹林稳定性、开瓶稳定性(100 片·瓶⁻¹)、包装材料与药品稳定性研究; 释放曲线研究采用光纤药物释放度实时测定仪, 测定各厂家阿司匹林肠溶片在 5 种释放介质中的实时释放曲线。结果: (1) 阿司匹林与硬脂酸镁按不同处方比混合, 随着放置时间的增加, 游离水杨酸的含量增加, 游离水杨酸增加速度与硬脂酸镁加入量呈正相关; (2) 模拟患者使用方式, 塑料瓶包装的产品(100 片·瓶⁻¹) 每日开瓶 3 次, 随时间增加, 游离水杨酸含量呈上升趋势, pH 6.8 缓冲溶液中释放度均呈下降趋势; (3) 不同存放条件下, 随时间增加, 铝塑包装产品的含量、游离水杨酸和释放度均无显著性变化, 塑料瓶包装产品的游离水杨酸和释放度均有显著性变化; (4) 在 pH 6.0 的缓冲溶液中, 参比制剂在 60 min 内能够完全释放, 部分受试制剂在 2 h 内未完全释放, 在分别以 2010 年版中国药典和日本橙皮书方法制备的 2 种 pH 6.8 的溶出介质中, 参比制剂均能释放, 部分受试制剂溶出行为表现出较大的差异。结论: 阿司匹林肠溶片处方中应避免加入硬脂酸镁; 考虑患者实际使用情况, 为保证服药期间药品质量, 建议减少每瓶包装量; 铝塑包装产品稳定性明显优于塑料瓶包装产品, 且不同塑料瓶包装产品稳定性有差异, 建议生产企业选择优质包材; 参比制剂在大部分肠道内均能够进行释放, 并且受肠道内环境影响较小, 部分企业阿司匹林肠溶片与参比制剂在释放度行为上存在差异, 企业需重视处方工艺并做进一步研究, 建议采用多条释放曲线评价阿司匹林肠溶片的质量。

关键词 阿司匹林肠溶片; 质量研究与分析; 高价金属离子; 开瓶稳定性; 包装材料; 释放曲线

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2015)12-2187-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2015.22

Quality evaluation and analysis of domestic aspirin enteric-coated tablets*

LIU Jie, LIU Hui

(Hainan Provincial Institute for Drug Control, Haikou 570216, China)

Abstract Objective: To investigate the correlations between the drug stability of aspirin enteric-coated tablets with treatment, packaging materials and the high price metal ions in the prescription, respectively, and analyze the consistency of release curves between domestic aspirin enteric-coated tablets and the reference preparation, so as to provide the direction to improve the quality of products for enterprises. **Methods:** Taking aspirin enteric-coated tablets assay, release and related substances(ChP 2010 aspirin enteric-coated tablets method) as investigation indexes, we carried out the studies of the Mg^{2+} and the stability of aspirin, stability of opening a bottle(100 tablets per bottle), packing material and drug stability. With fiber-optic in situ dissolution tester, the release curves of enteric-coated tablets from different manufactures were tested in pH 4.0, pH 6.8(ChP 2010) and pH 6.8(Japanese Orange Book) phosphate buffer solutions and pH 1.2 solution. **Results:** (1) When aspirin and magnesium stearate were mixed in different ratio, the content of free salicylic acid increased with the increase of storage time, and there was a positive proportion between free salicylic acid increasing speed and magnesium stearate amount added; (2) The bottles were opened three times every day to mimic the regular patients administration, and free salicylic acid content of plastic bottle packaging product showed an increasing trend with the increase of storage time, while

* 2011 年国家药品评价抽验项目(项目编号:60); 海南省社会发展科技专项资金项目(项目编号:SF201453)

第一作者 Tel: (0898) 66832936; E-mail: liuniu96407@126.com

the release showed a decreasing trend in pH 6. 8(ChP 2010) buffer solution; (3) In different storage conditions , with the increase of storage time , there were no significant changes of the assay , free salicylic acid and release of aluminum-plastic packaging products , but the free salicylic acid of plastic bottle packing products increased and the release decreased significantly; (4) In two kinds of pH 6. 8 and one pH 6. 0 buffer solutions , reference preparation can release over 80% . In pH 6. 0 buffer solutions , some test preparations could not fully release in 2 hours. In pH 6. 8(Japanese Orange Book and ChP 2010) buffer solutions , some test preparations did not released or released slowly. **Conclusion:** It is necessary to avoid adding magnesium stearate in aspirin enteric coated tablets prescription; Considering the patients actual use , it is recommended to reduce bottle packaging in order to ensure the quality of drug during use procedure. The stability of aluminum - plastic packaging products is superior to that of plastic bottle packaging products , and the stabilities of different plastic bottle packaging products were different. The enterprises should choose the high quality packaging materials; the reference preparation can release in most of the intestine , and has little effect from environmental impact. There are differences between some of the domestic aspirin enteric-coated tablets and reference preparation in the release behavior. Enterprises need to pay more attention to the further study of the prescription and preparation. It is necessary to use different release curves to evaluate the quality of aspirin enteric-coated tablets.

Keywords: aspirin enteric-coated tablets; quality evaluation and analysis; high valence metal ion; stability of opening a bottle; packing material; the release curves

阿司匹林为临床应用较早的解热镇痛药 ,我国于 1958 年开始生产 ,到目前为止 ,已应用百年 ,成为医药史上三大经典药物之一 ,至今仍是世界上应用最广泛的解热、镇痛和抗炎药 ,也是作为比较和评价同类药物的标准制剂。阿司匹林主要通过抑制前列腺素及其他能使痛觉对机械性或化学性刺激敏感的物质(如缓激肽、组胺)而起镇痛作用;通过作用于炎症组织抑制前列腺素及其他引起炎症物质的合成而起抗炎作用;通过作用于下视丘体温调节中枢引起外周血管扩张 ,皮肤血流增加 ,出汗使散热增加而起解热作用;通过抑制血小板的环氧化酶 ,减少前列腺素的生成而起抑制血小板聚集作用。临床主要用于治疗发热、疼痛、风湿病等症 ,临床另一主要用途为抗血栓治疗 ,特别在预防心脑血管疾病方面应用广泛 ,疗效确切 ,每天最佳剂量为 75 ~ 150 mg^[1-4]。

通过查询国家食品药品监督管理局数据 ,国内共有 231 家生产阿司匹林肠溶片的企业 ,涉及 372 个国家准字批准文号。中国药典 2010 年版二部、EP 8. 0、USP 37 及 JP 16 均收载阿司匹林原料药及肠溶片^[5-8]。国家食品药品监督管理局将阿司匹林肠溶片列入 2011 年度全国药品质量评价性抽验计划 ,本次抽样共完成 149 批样品的法定标准检验 ,在全面系统地分析国产阿司匹林肠溶片生产工艺和质量标准的基础上 ,结合调研中发现的问题 ,开展了一系列探索性研究。以阿司匹林肠溶片含量、释放度和有关物质(中国药典 2010 年版二部阿司匹

林肠溶片方法)为考察指标 ,研究国产阿司匹林肠溶片每瓶包装量、包装材料、处方中高价金属离子与药物稳定性的相关性 ,并研究国产阿司匹林肠溶片与参比制剂释放曲线一致性 ,通过产品质量研究与分析 ,使各企业对产品自身质量状况有较全面的了解 ,为企业提高产品质量提供改进方向。

1 仪器和试剂

1.1 仪器 六通道型光纤药物释放度实时测定仪 (FODT-601FX ,新疆富科思生物技术公司)、Agilent-1100 高效液相色谱系统。

1.2 试剂与试剂 阿司匹林对照品(批号 100113-200603)、水杨酸对照品(批号 100106-201104)购自中国食品药品检定研究院。水为重蒸水 ,乙腈和四氢呋喃为色谱纯(Merck 公司) ,其他试剂均为分析纯(广州市化学试剂厂)。阿司匹林肠溶片(规格: 25、50、40 mg): 1#样品(规格 100 mg ,参比制剂) ,批号 BJ02920; 2#样品 ,批号 1011190; 3#厂家 ,批号 110314; 4#厂家 ,批号 100502; 5#厂家 ,批号 20101175; 6#厂家 ,批号 101101; 7#厂家 ,批号 110102; 8#厂家 ,批号 1012222; 9#厂家 ,批号 1012252012; 10#厂家 ,批号 101229; 11#厂家 ,批号 11060701; 12#厂家 ,批号 110401; 13#厂家 ,批号 1010042; 14#厂家 ,批号 101135; 15#厂家 ,批号 18100325; 16#厂家 ,批号 110101; 17#厂家 ,批号 20110307; 18#厂家 ,批号 101109; 19#厂家 ,批号 110308; 20#厂家 ,批号 20110593; 21#厂家 ,批号

110101; 22 # 厂家, 批号 110301; 23 # 厂家, 批号 B110425; 24 # 厂家, 批号 110302; 25 # 厂家, 批号 110302; 26 # 厂家, 批号 20110613; 27 # 厂家, 批号 20110301; 28 # 厂家, 批号 1005071; 29 # 厂家, 批号 101003; 30 # 厂家, 批号 101002; 31 # 厂家, 批号 20110702; 32 # 厂家, 批号 110305。

2 试验方法

2.1 水杨酸、阿司匹林含量以及释放度测定方法 参照中国药典 2010 年版二部阿司匹林肠溶片质量标准下方法对以下各项目中水杨酸、释放度以及阿司匹林含量进行测定。

2.2 Mg^{2+} 与阿司匹林稳定性研究 有文献报道, 阿司匹林水解受金属离子催化, 硬脂酸镁能促使其水解, 加入适量的酒石酸能有效地减少其水解^[9], 因此进行了硬脂酸镁对阿司匹林水解的影响及程度的考察。按照处方工艺, 在阿司匹林原料药中加入相当于阿司匹林 1 倍量和 3 倍量的硬脂酸镁 (Mg^{2+}) 在 25 °C 条件下, 分别放置 5、10 和 20 d, 采用“2.1”项方法, 考察加 Mg^{2+} 后的阿司匹林中游离水杨酸的量变。

2.3 开瓶稳定性研究 阿司匹林易水解, 易受环境中水分等影响, 而目前部分市售阿司匹林肠溶片包装规格为每瓶 100 片, 若患者每天服用 2 片, 患者需要 1 个半月才能服用完 1 瓶产品, 因此有必要对在整个服药期间阿司匹林肠溶片质量是否有所改变进行考察。模拟说明书用药方法, 取阿司匹林肠溶片 4 瓶(塑料瓶包装), 分别置于 25 °C/RH 75%、25 °C/RH 92.5%、40 °C/RH 75% 和 25 °C/RH 60% 的环境中, 每天将包装瓶盖开启旋紧 3 次, 放置 5、10、20 和 30 d, 采用“2.1”项方法, 测定样品含量、游离水杨酸及释放度, 考察不同保存条件对样品质量的影响。

2.4 包材与药品稳定性相关性研究 包装材料的质量对产品稳定性有一定的影响, 因此对不同包装材料对样品质量的影响进行考察。6 个厂家中 4 个生产厂家为塑料瓶包装, 2 个生产厂家为铝塑包装, 将未开封的产品分别置于 25 °C/RH 75%、25 °C/RH 92.5% 和 60 °C 的环境中, 放置 30 d, 采用“2.1”项方法, 测定样品含量、游离水杨酸及释放度, 考察不同包装材料对样品质量的影响。

2.5 释放度与释放曲线研究 释放曲线是评价阿司匹林肠溶片内在质量的一个重要方面, 企业在生产过程中有必要采用多条释放曲线评价阿司匹林肠溶片的内在质量^[10-13]。采用光纤药物释放度实时测定仪 (FODT-601FX), 参照中国药典 2010 年版释放度测定方法, 采用释放度测定法第二法—转篮法(中国药

典 2010 年版二部附录 X D 第二法), 分别采用释放介质 1(中国药典 2010 年版二部 pH 6.8 磷酸盐溶液)和释放介质 2、3、4、5(日本橙皮书, 分别为 pH 6.8、pH 6.0 和 pH 4.0 磷酸盐缓冲溶液以及 pH 1.2 盐酸溶液), 转速为 $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 释放介质用量为 800 mL, 选用 5 mm 光纤探头(规格 25 mg)和 2 mm 光纤探头(规格 50 mg 和 40 mg), 紫外检测波长为 220 nm, 外标法计算释放量, 实时测定 32 个厂家阿司匹林肠溶片的释放曲线。

释放介质 1(参考中国药典 2010 年版阿司匹林肠溶片释放度项下, pH 6.8 磷酸缓冲溶液): 取 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 600 mL 和 $0.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸钠溶液 200 mL, 用 $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸或 $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液调 pH 至 6.8 即得。

释放介质 2(参考日本橙皮书, pH 6.8 磷酸缓冲溶液): 取磷酸二氢钾 1.7 g 和无水磷酸氢二钠 1.8 g, 加水适量使溶解, 再加水稀释至 1 000 mL, 调 pH 至 6.8 即得。

释放介质 3(参考日本橙皮书, pH 6.0 磷酸盐缓冲溶液): 取十二水合磷酸氢二钠 17.91 g, 加水溶解并稀释至 1 000 mL, 得 $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的磷酸氢二钠溶液; 另取一水合柠檬酸 5.25 g, 加水溶解并稀释至 1 000 mL, 得 $0.025 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的柠檬酸溶液。于 1 000 mL 磷酸氢二钠溶液中酌情加入柠檬酸溶液, 使最终 pH 为 6.0 即得。

释放介质 4(参考日本橙皮书, pH 4.0 磷酸盐缓冲溶液): 1 000 mL $0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸氢二钠溶液中逐步加入 $0.025 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 柠檬酸溶液, 调 pH 至 4.0 即得。

释放介质 5(参考日本橙皮书, pH 1.2 盐酸溶液): 取氯化钠 2.0 g, 加水适量使溶解, 再加水稀释至 1 000 mL, 混匀, 加盐酸调 pH 至 1.2 即得。

3 结果与讨论

3.1 高价金属离子与阿司匹林稳定性研究 研究表明, 随着放置时间的增加, 游离水杨酸的含量增加; 随着硬脂酸镁加入量的增加, 游离水杨酸增加速度加快, 结果见图 1。结果表明, 阿司匹林的水解速度与硬脂酸镁加入量呈正相关, 提示在阿司匹林制剂处方中应避免加入硬脂酸镁, 生产过程中应尽量减少与金属物品的接触时间, 尽可能采用尼龙筛网过滤。

3.2 开瓶稳定性研究 研究表明, 4 种贮存条件下, 随着放置时间的增加, 阿司匹林含量测定结果无明显变化, 游离水杨酸含量均呈上升趋势, pH 6.8 缓冲溶液中释放度均呈下降趋势。其中在 40 °C/RH 75% 的条件下, 游离水杨酸含量明显增加, 释放度明

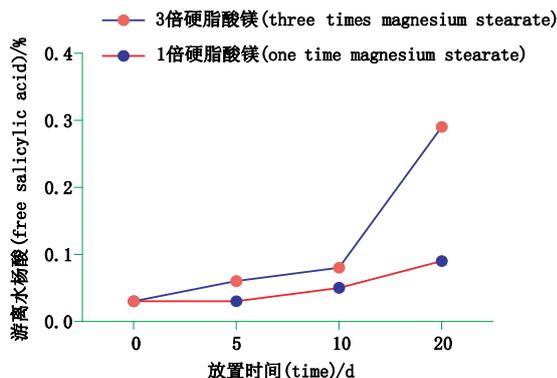


图1 高价金属离子对游离水杨酸的影响

Fig. 1 Effect of high valence metal ions on free salicylic acid

显降低。上述情况说明,阿司匹林肠溶片在开瓶后,质量会受到明显的影响。从患者实际服用药品情况出发,企业应减小每瓶包装量,避免开瓶后长期使用。

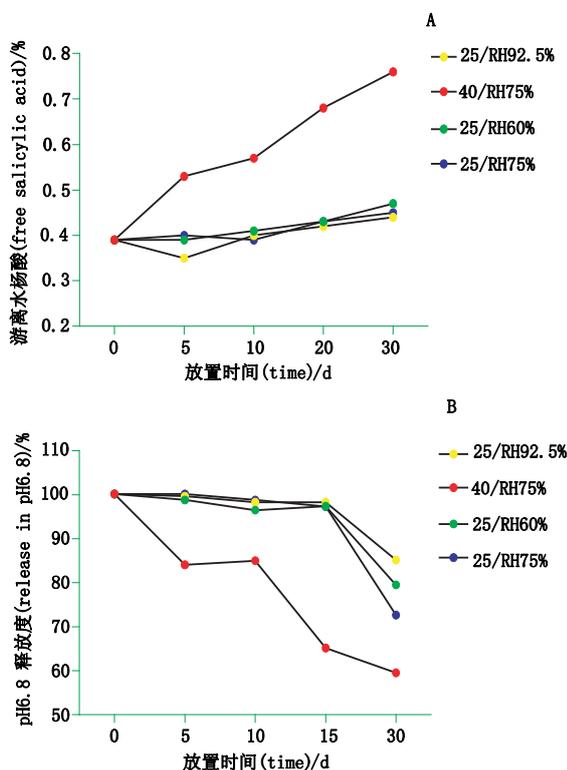


图2 开瓶稳定性考察测定结果

Fig. 2 Determination results of stability study in an opened bottle

A. 游离水杨酸 (free salicylic acid) B. pH 6.8 缓冲溶液中平均释放度 (release in pH 6.8 phosphate buffer solution)

3.3 包装材料与药品稳定性相关性研究 研究表明,在 25 °C /RH 75% 和 25 °C /RH 92.5% 2 个条件下,放置 30 d 后,包装材料分别为塑料瓶(厂家 1#~厂家 4#)和铝塑包装(厂家 5#~厂家 6#)的 6 批样品,含量、游离水杨酸和释放度均无明显变化;在 60 °C 条件下,包装材料为铝塑的 2 批样品,含量、游离水杨酸和释放度无显著性变化。包装材料为塑

料瓶的 4 批样品,在游离水杨酸明显增加而 pH 6.8 缓冲溶液中释放度明显降低。提示铝塑包装的产品质量优于塑料瓶包装的产品,同时不同生产企业使用的塑料瓶,对产品质量稳定性的影响也存在较大差异,提示包材质量可能有差别,生产厂家应对使用的塑料瓶质量进行考察和控制,见图 3。

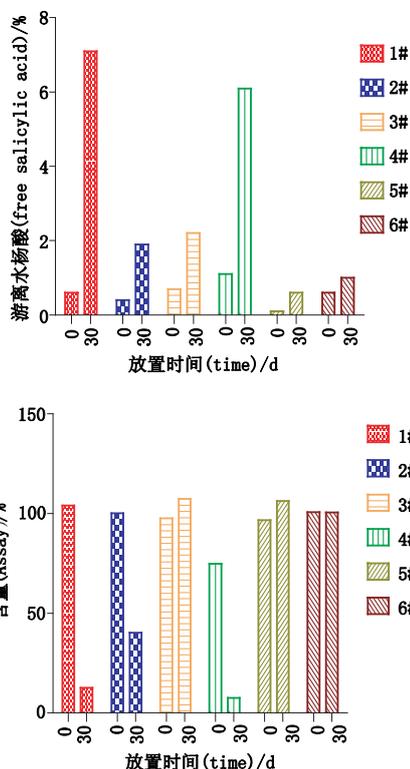


图3 包装材料考察测定结果

Fig. 3 Determination results of packing material study

A. 游离水杨酸 (free salicylic acid) B. pH 6.8 缓冲溶液中平均释放度 (release in pH 6.8 phosphate buffer solution)

3.4 溶出度与溶出曲线研究 在 pH 6.0 的缓冲溶液中,参比制剂在 60 min 内能够完全释放,部分受试制剂在 2 h 内均未完全释放,人体在十二指肠处的 pH 约为 6.0,表明参比制剂在大部分肠道内均能够进行释放,增加肠内吸收,提高生物利用度。部分受试制剂在分别以 2010 年版中国药典和日本橙皮书方法制备的 2 种 pH 6.8 的溶出介质中,溶出行为表现出较大的差异,说明溶出介质中的离子种类和离子强度对受试样品的溶出行为也有较大的影响,而参比制剂在不同离子种类及强度下的 pH 6.8 缓冲介质中均能释放,也表明参比制剂受肠道内环境影响较小,特别是老年人肠道内的离子强度及种类等内环境更容易受影响^[14-17]。部分受试阿司匹林肠溶片与参比制剂在释放度行为上存在差异,部分生产企业需重视并进一步完善处方工艺,企业在生产过程中有必要采用多条释放曲线评价阿司匹林肠溶片的内在质量,见图 4。

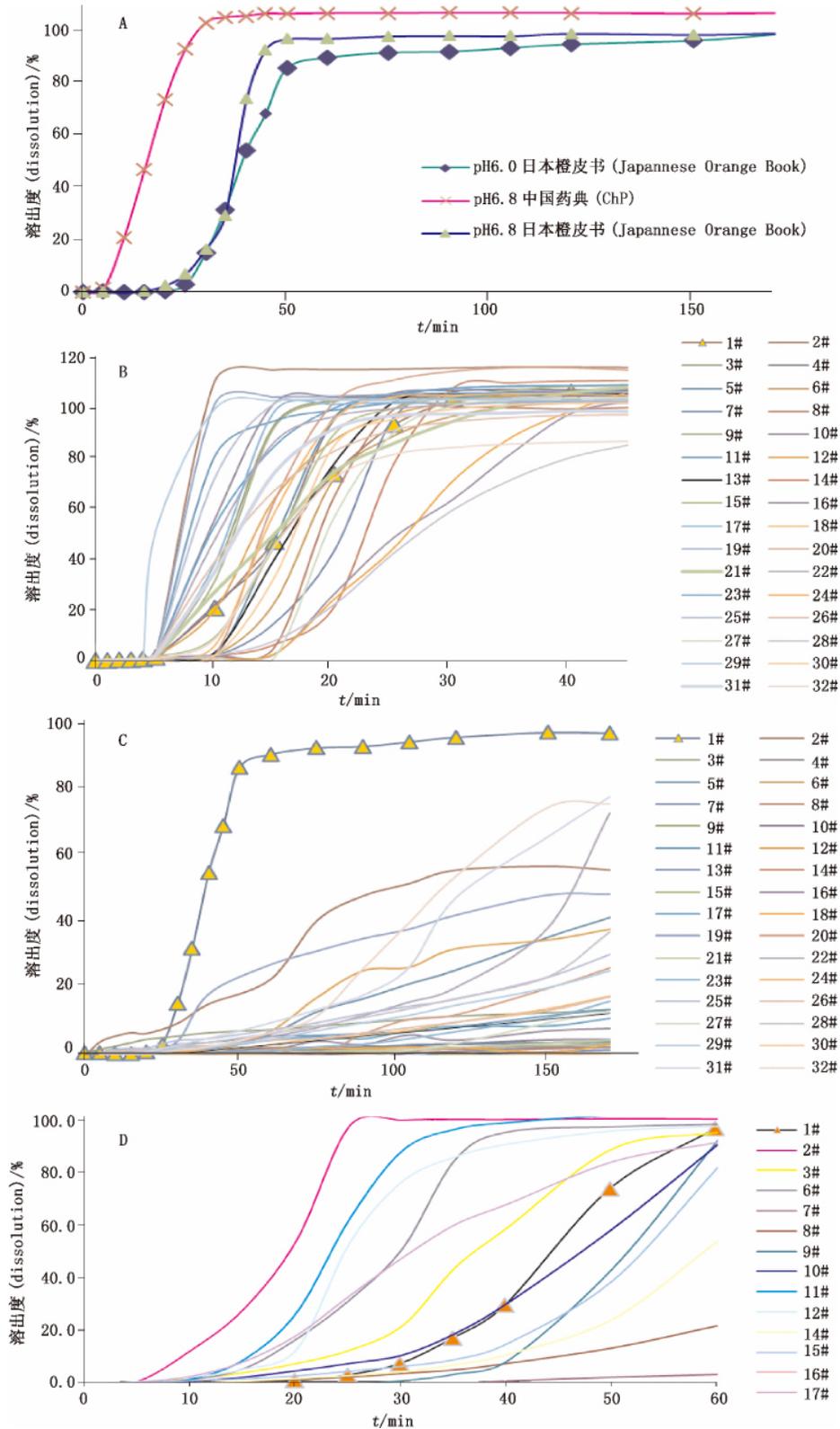


图4 平均释放曲线图

Fig. 4 The average release curves

A. 参比制剂在3种释放介质中的平均释放曲线图(the average release curves of reference preparation in three release mediums) B. 32批阿司匹林肠溶片在 pH 6.8 缓冲液(中国药典 2010 年版) 释放介质中的平均释放曲线图(the average release curves of 32 batches of aspirin tablets in pH 6.8 phosphate buffer solution(ChP 2010)) C. 32批阿司匹林肠溶片在 pH 6.0(日本橙皮书) 缓冲液释放介质中的平均释放曲线图(the average release curves of 32 batches of aspirin tablets in pH 6.0 phosphate buffer solution((Japanese Orange Book)) D. 14批阿司匹林肠溶片在 pH 6.8 缓冲液(日本橙皮书) 释放介质中的平均释放曲线(the average release curves of 14 batches of aspirin tablets in pH 6.8 phosphate buffer solution(Japanese Orange Book))

4 小结

本次评价性抽验采用法定检验结合探索性研究的模式,对阿司匹林肠溶片从标准到质量现状及质量影响因素等各方面进行了较为全面的分析和评价。

研究结果表明:阿司匹林肠溶片处方中应避免加入硬脂酸镁;考虑患者实际使用情况,为保证服药期间药品质量,建议减小每瓶包装量;铝塑包装产品稳定性明显优于塑料瓶包装产品,且不同塑料瓶包装产品稳定性有差异,建议生产企业选择优质包装材料;参比制剂在大部分肠道内均能够进行释放,并且受肠道内环境影响较小,部分企业阿司匹林肠溶片与参比制剂在释放度行为上存在差异,需重视处方工艺并做进一步研究,建议采用多条释放曲线评价阿司匹林肠溶片的质量。

参考文献

- [1] Chinese Pharmacopoeia Committee(中华人民共和国药典委员会). ChP. Notation(中华人民共和国药典注释) [M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社),1990: 637
- [2] Chinese Pharmacopoeia Committee(中华人民共和国药典委员会). ChP the Notice of Drugs in Clinical Use(中华人民共和国药典临床用药须知) [M]. Beijing(北京): China Medical Science Press(中国医药科技出版社),2010: 328
- [3] LI ZC(李正才),MIAO J(苗佳). The progress of clinical application of aspirin(阿司匹林的临床应用进展) [J]. West China Med J(华西医学) 2012,27(7):988
- [4] LIU GL(刘皋林). Application of aspirin in cardiovascular aspect(阿司匹林在心血管病方面的应用) [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志),1987,22(5):299
- [5] ChP 2010. Vol II(中国药典2010年版.二部) [S]. 2010: 836
- [6] EP 8.0[S]. 2014: 1477
- [7] USP 36-NF 31[S]. 2013:2534
- [8] JP 16[S]. 2011:400
- [9] WANG LX(王力心),WANG YB(王一兵). Effect of drug excipients on drug efficacy(药物的辅料对药效的影响) [J]. Heilongjiang Med J(黑龙江医药),2002,15(4):288
- [10] HU CQ(胡昌勤),PAN RX(潘瑞雪). Progress in evaluation/prediction of bioequivalence of solid oral preparations by dissolution test(溶出度试验评价/预测固体口服制剂生物等效性的研究进展) [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志) 2014,23(1):44
- [11] XIE MF(谢沐风). The introduction about the project of drug quality's re-evaluation in Japan(series one of the dissolution study(简介日本“药品品质再评价”工程(溶出度研究系列一)) [J]. Drug Stand China(中国药品标准) 2005,6(6):42
- [12] XIE MF(谢沐风),ZHANG QM(张启明),CHEN J(陈洁),et al. Introduction on foreign drug administration evaluating internal quality of oral solid formulations by drug dissolution curve(国外药政部门采用溶出曲线评价口服固体制剂内在品质情况简介) [J]. Chin Pharm Aff(中国药事) 2008,22(3):257
- [13] ZHANG QM(张启明),XIE MF(谢沐风),NING BM(宁保明),et al. Evaluation of solid oral products by dissolution profiles in different mediums(采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量) [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志) 2009,40(12):946
- [14] JIAN XN(简晓娜),JIANG XH(蒋学华),WANG L(王凌). Evaluation of enteric-coated drug products by dissolution profiles in different mediums(奥美拉唑在不同pH介质中的释放曲线及其在肠溶制剂质量评价中的应用) [J]. West China J Pharm Sci(华西药理学杂志) 2011,26(5):476
- [15] KRISHNA R, YU L. Biopharmaceutics Applications in Drug Development(生物制剂学在药物研发中的应用) [M]. Translated by NING BM and YANG YJ(宁保明,杨永健译). Beijing(北京): Peking University Medical Press(北京大学医学出版社) 2012: 62
- [16] FRENNING G,STROMME M. Drug release modeled by dissolution, diffusion, immobilization [J]. Int J Pharm, 2003,250(1):137
- [17] WANG J(王建),ZENG HX(曾红霞),HONG LY(洪利娅). Solubility, oil/water partition coefficient and stability of roxithromycin in gastrointestinal medium, and the dissolution behavior of original tablets(罗红霉素在胃肠道介质中溶解度、油水分配系数、稳定性及原研片溶出行为研究) [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志),2013,33(10):1787

(本文于2015年2月13日收到)