

5-氨基水杨酸对乙酰氨基酚酯速释微丸制备工艺研究

管 华 崔亚男 温新民
(济宁医学院药学院, 山东 日照 276826)

摘要 目的 研制新型高效的抗溃疡性结肠炎药物 5-ASA 对 5-ASA-AAP 微丸。**方法** 以 5-ASA 为起始物, 首先合成对 5-ASA-AAP, 然后以溶剂蒸发—沉积法制备 5-ASA-AAP 固体分散体, 最后采用挤出滚圆法制备 5-ASA-AAP 速释微丸。**结果** 制备的 5-ASA-AAP 固体分散体在 20min 内容出百分率大于 60%; 粒径在 20~40 目的微丸收率为 83.81%。**结论** 5-ASA-AAP 速释微丸的制备工艺稳定可行。

关键词 5-氨基水杨酸对乙酰氨基酚酯; 固体分散体; 微丸

中图分类号: R94 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2013)06-162-04

Study on the preparation of 5-ASA-AAP immediate-release pellets

GUAN Hua, CUI Ya-nan, WEN Xin-min

(School of Pharmaceutical Sciences, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

Abstract; Objective To prepare 5-Aminosalicyl-Acetaminophen(5-ASA-AAP) immediate-release pellets. **Methods** 5-ASA was used as starting material to synthesize 5-ASA-AAP. Then by comparing several measures, the solvent evaporation-deposition method was selected to prepare the 5-ASA-AAP solid dispersion. At last, the 5-ASA-AAP pellets were prepared by extrusion-spheronization technology. **Results** Dissolution studies showed that the accumulated percentage of 5-ASA-AAP dissolved from the optimal solid dispersion in the first 20 minutes was more than 60%. The weight ratio of pellets between 20mesh and 40mesh was about 83.81%. **Conclusion** The technique of preparing 5-ASA-AAP pellets is stable and feasible.

Key words: ASA-AAP; Solid dispersion; Pellets

当前溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)的发病率呈逐步上升的趋势,我国自 80 年代以来,UC 的发病率和患病率骤增,特别是与肠癌的相关性,引起临床的重视和对治疗药物的需求。目前,有效的治疗药物十分有限,常见药物普遍存在疗程长、副作用大、价格昂贵等缺点,常为患者难以承受。本文研制的 5-氨基水杨酸(5-ASA)对乙酰氨基酚酯(5-ASA-AAP)速释微丸,将为溃疡性结肠炎的治疗提供一种新的治疗手段。

1 仪器和试剂

1.1 仪器

RCZ-8B 药物溶出仪(天津大学无线电厂);标准检验筛(浙江省上虞市沪江仪器纱筛厂);JBZ-300 多功能微丸包衣造粒机(辽宁医联新药技术研究所)。

1.2 试药

5-ASA(浙江义乌市汇丰化工有限公司);对乙酰氨基酚(武汉银河医药原料厂);氯甲酸苄酯(江苏新沂市汇力精细化工有限公司);N,N-二环己基碳二亚胺(DCC,上海亿欣生物科技有限公司);Pd/C 催化剂(西安凯立化工有限公司);微晶纤维素(MCC,山东聊城制药厂);聚乙烯吡咯烷酮 K30(PVPK30,国药集团华学试剂有限公司);十二烷基硫酸钠(SDS,天津市凯通化学试剂有限公司);无水乙醇(烟台三和化学试剂有限公司)。

2 5-ASA-AAP 的合成

考虑到酚酯类化合物在酸碱条件下不稳定的性质,本文采用直接成酯的办法制备 5-ASA-AAP。首先将 5-ASA 的氨基用氯甲酸苄酯保护,在 DCC 和吡啶的催化作用下,与对乙酰氨基酚直接成酯, Pd/C 氢化还原脱去保护基,即得目标产

物。工艺路线图如图 1。

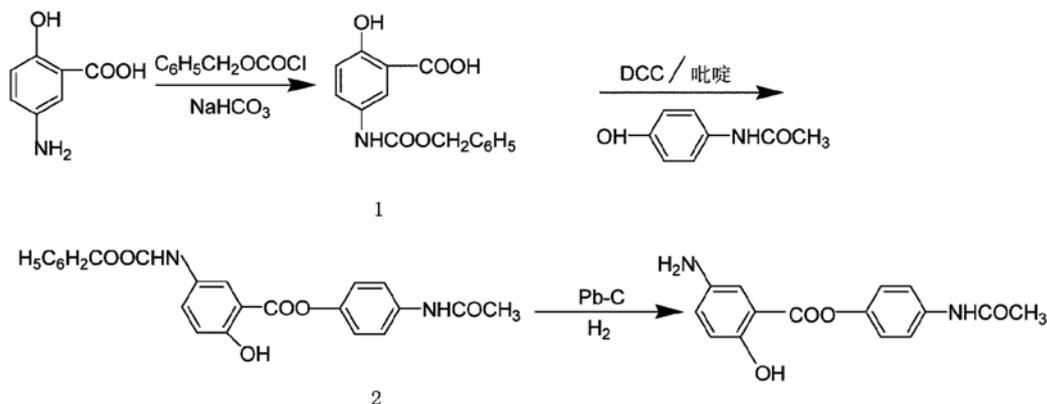


图 1 5-ASA-AAP 合成路线图

3 5-ASA-AAP 速释微丸的制备

3.1 5-ASA-AAP 固体分散体的制备

难溶性药物的固体分散技术,目前主要有药物微粉化技术、溶剂沉积技术、固体分散体技术 3 大类^[1-2]。本文拟将 5-ASA-AAP 制成固体分散体,大大改善药物的溶出与吸收,从而提高其生物利用度。本实验考察了 3 种制备固体分散体的方法——溶剂法、熔融法和溶剂蒸发—沉积法。将 3 种方法制得的固体分散体粉末制成微丸,然后以 0.55% SDS 水溶液为溶出介质,溶出杯内温度为 (37±0.5)℃,转速为 50r/min,用转篮法进行溶出度试验,结果见图 2。

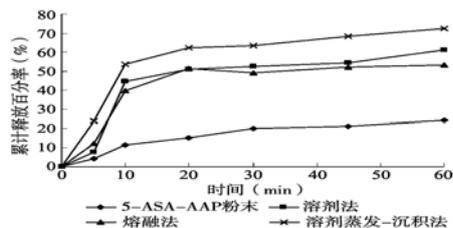


图 2 固体分散体中 5-ASA-AAP 溶出度的比较

由图可知,溶剂蒸发—沉积法制得的固体分散体溶出度优于其余 3 者。因此,确定最终 5-ASA-AAP 固体分散体的制备方法是:将 5-ASA-AAP 与部分可溶性辅料(PVPK30、SDS)溶于 1:2 的丙酮/无水乙醇混合溶剂 120ml,加入其它辅料,超声、搅拌使混合均匀,80℃水浴挥干有机溶剂,置 40℃恒温干燥箱中干燥 24h,粉碎过 80 目筛后备用。

3.2 5-ASA-AAP 速释微丸的制备

3.2.1 处方的确定 以微丸的外观性质以及溶出

度等为指标,分别考察了填充剂的种类、药物与填充剂的比例、润湿剂的浓度以及 PVP 的用量对所制得的微丸性质的影响。方法如下:分别将 5-ASA-AAP 的固体分散体粉末与适量填充剂混匀(微晶纤维素、可压性淀粉、乳糖),每种填充剂考察了 3 个混合比例 1:2、1:3、1:4,然后加入黏合剂 PVP (2%、5%、10%),用润湿剂乙醇溶液(10%、20%、30%)制备软材,将制得的软材投入挤压机内,再把挤出物迅速分次加到滚圆机内,使挤出物滚制成球形,于 40℃恒温干燥箱中干燥 24h 后即得微丸。过筛,进行各项指标的检测。

3.2.1.1 填充剂种类的确定 分别考察了 MCC、可压性淀粉以及乳糖 3 种填充剂,以所制得的微丸的圆整度、休止角、堆密度以及微丸在 20~40 目之间所占的重量百分率为指标,考察结果见表 1 和图 3。

表 1 填充剂的种类对微丸性质的影响

填充剂	MCC	可压性淀粉	乳糖
休止角(°)	15	28	20
堆密度(g/ml)	0.67	0.71	0.8

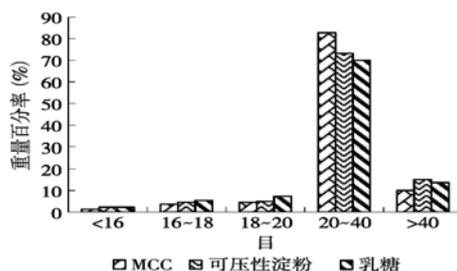


图 3 填充剂的种类对粒径分布的影响

由结果可见,以 MCC 为填充剂,制得的微丸圆整度较好,休止角与堆密度均较小,且微丸在 20~40 目之间所占的重量比较大。最终选择 MCC 为填充剂。

3.2.1.2 药物与填充剂的比例的确定 分别考察了 3 种比例 1:2、1:3 和 1:4,以所制得的微丸的圆整度、休止角、堆密度以及微丸在 20~40 目之间所占的重量百分率为指标,考察结果见表 2 和图 4。

表 2 药物与填充剂的比例对微丸性质的影响

比例	1:2	1:3	1:4
休止角(°)	21	16	18
堆密度(g/ml)	0.81	0.63	0.61

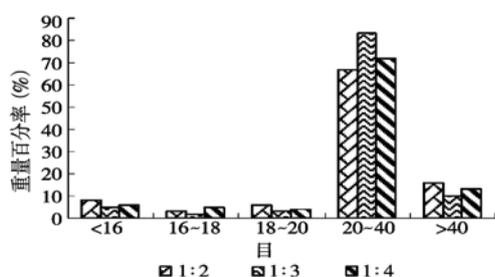


图 4 药物与填充剂比例对粒径分布的影响

由结果可见,药物与 MCC 比例为 1:3 时,制得的微丸圆整度较好,休止角与堆密度均较小,且微丸在 20~40 目之间所占的重量比较大。最终选择比例为 1:3。

3.2.1.3 润湿剂的浓度的确定 分别考察了 3 种浓度 10%、20% 和 30%,以所制得的微丸的圆整度、休止角、堆密度,以及微丸在 20~40 目之间所占的重量百分率为指标,考察结果见表 3 和图 5。

表 3 润湿剂的浓度对微丸性质的影响

润湿剂浓度	10%	20%	30%
休止角(°)	21	17	27
堆密度(g/ml)	0.59	0.67	0.92

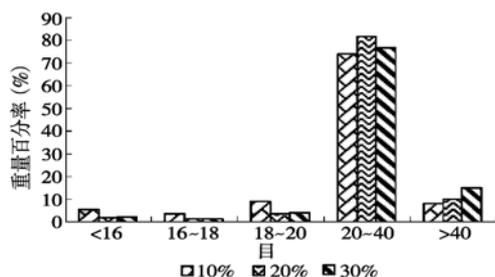


图 5 润湿剂的浓度对粒径分布的影响

由结果可见,润湿剂浓度为 20% 时,制得的微丸圆整度较好,休止角与堆密度均较小,且微丸在 20~40 目之间所占的重量比较大。最终选择润湿剂浓度为 20%。

3.2.1.4 黏合剂用量的确定 分别考察了 3 种用量 2%、5% 和 10%,以所制得的微丸的圆整度、休止角、堆密度,以及微丸在 20~40 目之间所占的重量百分率为指标,考察结果见表 3 和图 5。

表 4 黏合剂的用量对微丸性质的影响

黏合剂用量	2%	5%	10%
休止角(°)	21	16	15
堆密度(g/ml)	0.84	0.59	0.61
脆碎度(失重%)	0.55	0.47	0.33

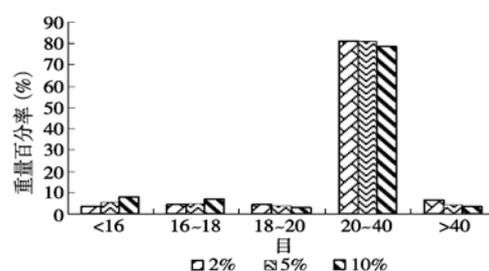


图 6 黏合剂的用量对粒径分布的影响

由结果可见,黏合剂的用量对微丸的粒径分布没有明显的影响,随着 PVP 用量的增多,休止角和脆碎度都减小。但由于黏合剂的用量多少,会对药物的溶出度产生显著影响,因此,进一步考察了黏合剂用量对药物溶出的影响,结果见图 7。

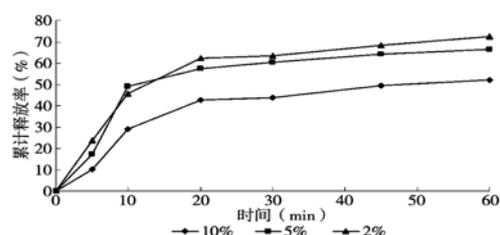


图 7 黏合剂的用量对溶出度的影响

由图 7 可知,黏合剂用量为 10% 时,溶出度较差,而当黏合剂的用量为 2% 和 5% 时溶出较好,由于加入 2% PVP 制得的微丸粉末较多,所以综合选择黏合剂的用量为 5%。

3.2.2 制备工艺的确定 通常微丸的制备包括挤出滚圆法、流化床造粒、离心包衣制备、喷雾制备等方法^[3]。由于挤出一滚圆法是现在较为成熟的微丸制备方法,因此本文采用挤出-滚圆法制备 5-ASA-AAP 微丸。将 5-ASA-AAP 固体分散体和

微晶纤维素按照重量比 1 : 3 混合均匀,加入 5% PVP,加入适量 20%乙醇制软材,以微丸的粒径分布、休止角、堆密度和脆碎度等为指标,研究挤出速度、滚圆速度及滚圆时间的影响,结果见图 8、9、10 和表 5、6、7。

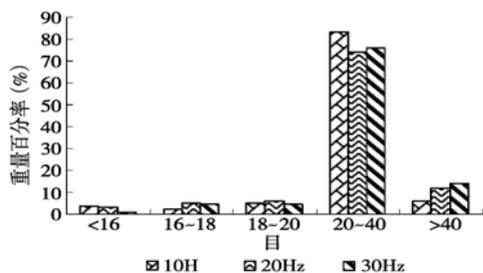


图 8 挤出速度对粒径分布的影响

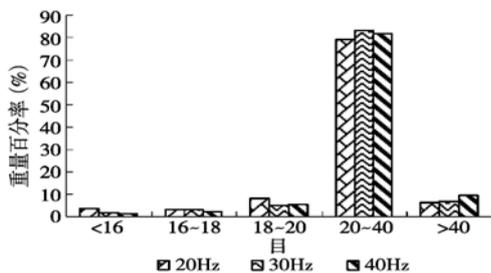


图 9 滚圆速度对粒径分布的影响

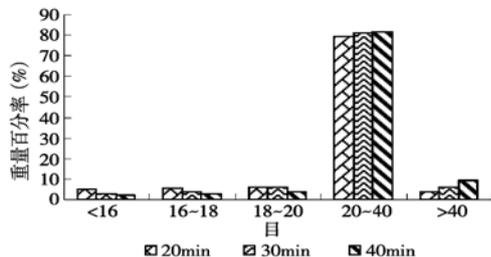


图 10 滚圆时间对粒径分布的影响

表 5 挤出速度对微丸休止角和堆密度的影响

挤出速度 (Hz)	10	20	30
休止角 (°)	15	18	23
堆密度 (g/ml)	0.54	0.67	0.84

表 6 滚圆速度对微丸休止角和堆密度的影响

滚圆速度 (Hz)	20	30	40
休止角 (°)	21	16	12
堆密度 (g/ml)	0.41	0.53	0.78

表 7 滚圆时间对微丸质量的影响

滚圆时间 (min)	20	30	40
休止角 (°)	17.3	15.2	13.2
堆密度 (g/ml)	0.55	0.63	0.92

由结果可知,挤出速度为 10Hz,滚圆速度为 30Hz,滚圆时间为 30min 时,制得的微丸粉末较少,堆密度与休止角较小,微丸在 20~40 目之间所占的重量比较大。

3.2 5-ASA-AAP 速释微丸制备工艺的确定

称取 10g 的 5-ASA-AAP 固体分散体,加入 30g 的微晶纤维素和 2g PVP,以 20%的乙醇为黏合剂制备软材,将制得的软材以 10Hz 的速度进行挤出,挤出后的湿条以 30Hz 的速度滚圆 30min 后即制得微丸,烘干,对微丸进行各项指标的检测,结果见表 8。

表 8 微丸性质的检查

20~40 目产率	休止角 (°) (n=3)	堆密度 (g/ml) (n=3)	脆碎度 (失重%)
83.81%	15.2±0.53	0.63±0.02	0.29

对上述工艺进行重复实验 3 次,所得 20~40 目的微丸收率 RSD 为 1.97%,结果表明制备工艺稳定可行。

4 讨论

制备中间体 5-[N-(苄氧甲酰基)氨基]水杨酸时,反应温度以 -2℃~0℃ 为宜,因为氯甲酸苄酯在低温下反应可以减少水解反应的发生,提高产率,但温度又不能太低,否则影响反应速率。由于 5-ASA 与碳酸氢钠中和产生二氧化碳气体,所以向碳酸氢钠溶液中加入 5-ASA 时应该缓慢加入并且快速搅拌,防止短时间产生大量的二氧化碳气体而使反应物溢出圆底烧瓶。

最终确立的处方为:选择 MCC 为填充剂,5-ASA-AAP 固体分散体与 MCC 的比例为 1 : 3;润湿剂的浓度为 20%,黏合剂 PVP 的用量为 5%;制备工艺条件为:挤出速度为 10Hz,滚圆速度为 30Hz,滚圆时间为 30min。

参考文献:

[1] Ford JL. The current status of solid dispersions[J]. Pharm Acta Hevl,1986,61(3):69-88.
 [2] Tantishaiyakul V, Kaewnopparat N, Ingkatawornwong S. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone[J]. Inter J Pharm,1999,181:143-151.
 [3] 陆彬. 药剂学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2003:392-398.

(收稿日期 2013-04-02)