

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.006

◇ 药学研究 ◇

氢溴酸右美沙芬树脂复合物的制备工艺及体外释放行为考察

严家丽¹, 苏峰², 李颖², 鲁胜男¹, 桂双英¹, 何广卫^{1,2}作者单位:¹安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012; ²合肥医工医药股份有限公司, 安徽 合肥 230088

通信作者: 何广卫, 男, 主任药师, 硕士生导师, 研究方向为新药及药物新剂型, E-mail: hgwhipi@hotmail.com

摘要:目的 制备氢溴酸右美沙芬树脂复合物, 初步考察药物树脂复合物体外释放的影响因素。方法 本研究起止时间为2018年9月至2019年6月, 以树脂载药量和药物利用率为指标, 通过单因素考察法, 筛选了树脂型号、交换温度、药物浓度、药物与树脂的配比、交换时间、交换介质的离子强度等因素对药物树脂复合物制备的影响。采用场发射扫描电子显微镜(FESEM), 差示扫描热分析法(DSC)对树脂结构及药物与树脂的结合方式进行剖析。结果 成功制备了氢溴酸右美沙芬树脂复合物, 优选 AMBERLITE IRP-69 树脂, 交换温度为 40℃, 药物浓度为 3.0%, 药物与树脂的配比为 1:1, 交换时间为 480min, 交换介质为水。药物树脂复合物在 pH1.0 盐酸溶液(含 0.4 mol/L 氯化钾)中 8 h 的释放达到 99.40%, 在 pH4.0 醋酸盐缓冲液(含 0.4 mol/L 氯化钾)中 8 h 的释放达到 100.14%, 在 pH6.8 磷酸盐缓冲液(含 0.4 mol/L 氯化钾)中 8 h 的释放达到 97.98%。结论 最优制备工艺下, 树脂载药量达到 933.2 mg/g, 药物利用率为 93.30%。药物与树脂的结合方式为离子键结合, 药物树脂复合物的释放受离子强度的影响。

关键词:迟效制剂/化学合成; 氢溴酸; 右美沙芬; 树脂类, 合成; 分析样品制备方法; 制备工艺

Preparation and in vitro release behavior of dextromethorphan hydrobromide resin complex

YAN Jiali¹, SU Feng², LI Ying², LU Shengnan¹, GUI Shuangying¹, HE Guangwei^{1,2}Author Affiliations: ¹Anhui University of Chinese Medicine, Hefei, Anhui 230012, China;²Hefei Industrial Pharmaceutical Institute Co., Hefei, Anhui 230088, China

Abstract: Objective To prepare Dextromethorphan Hydrobromide resin complex and to make a preliminary study on factors influencing the in vitro release of drug resin complex. **Methods** The study was conducted from September 2018 to June 2019. With resin exchange capacity and drug utilization rate as indicators, the effects of resin type, exchange temperature, drug concentration, drug-resin ratio, exchange time and ion strength of exchange medium on the preparation of drug-resin composite were screened by single factor method. Field emission scanning electron microscopy (FESEM) and differential scanning calorimetry (DSC) were used to analyze the structure of the resin complex and the binding mode of the drug with the resin. **Results** Dextromethorphan hydrobromide resin complex was successfully prepared. AMBERLITE IRP-69 resin was selected. The exchange temperature was 40°C, the concentration of drug was 3.0%, the ratio of drug to resin was 1:1, the exchange time was 480 minutes, and the exchange medium was water. The release of drug-resin complex reached 99.40%, 100.14% and 97.98% respectively in pH 1.0 hydrochloric acid solution (containing 0.4mol/L KCl), pH 4.0 acetate buffer (containing 0.4 mol/L KCl), and pH 6.8 phosphate buffer (containing 0.4 mol/L KCl) at 8h. **Conclusions** Under the optimum preparation process, drug loading of resin reached 933.2mg/g and drug utilization rate was 93.30%. The binding mode of drug and resin is ion bonding. The release of drug-resin complex is influenced by ionic strength.

Key words: Delayed-action preparations/chemical synthesis; Hydrobromic acid; Dextromethorphan; Resins, synthetic; Analytic sample preparation methods; Preparation technology

在儿科门诊中, 由于咳嗽的发病因素较复杂^[1], 诊断易产生混淆, 慢性咳嗽已经成为儿童呼吸科诊疗的重点和难点^[2]。氢溴酸右美沙芬广泛用于暂时缓解由轻微喉咙和支气管刺激引起的咳嗽, 其为中心性镇咳药, 作用机制为抑制延脑的咳嗽中枢, 其

镇咳作用与可待因相似甚至稍强, 无镇痛和上瘾作用^[3,5]。但由于氢溴酸右美沙芬经口服后吸收迅速, 半衰期短, 其普通制剂一天需服药 3~4 次^[6], 为了避免血药浓度波动过大, 不良反应增多, 现欲制备一种适宜儿童服用的氢溴酸右美沙芬缓释制剂。

采用药物树脂技术,将氢溴酸右美沙芬与具有相反电荷的药物树脂结合,形成一种稳定的药物-树脂络合物,可以掩盖氢溴酸右美沙芬的苦味^[7],其实是药物树脂(IER)是一种分子工具,用于结合口味不佳的药物,防止原料药分子与味觉受体之间的相互作用^[8-9],达到掩味作用^[10,12]。形成药物树脂复合物之后,其可以在水中保持稳定,直到制剂到达离子丰富的环境中进行释放。这种结合机制防止吞咽过程中任何药物过早释放^[13-14]。本研究起止时间为2018年9月至2019年6月,在制剂研究过程中,对药物树脂复合物的制备影响因素和药物与树脂结合方式进行考察,同时对药物树脂复合物释放进行初步考察。

1 材料与方法

1.1 实验仪器和材料 DF-101S型集热式恒温加热磁力搅拌器[巩义市英峪高科仪器厂],AL-104型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],XS105型电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],KQ5200型超声波清洗液[昆山市超声仪器有限公司],12G-160AT型台式高速离心机[上海卢湘仪离心机有限公司],FADT-1202型自动取样溶出仪[上海富科思仪器分析有限公司],FE20型pH计[梅特勒-托利多(上海)有限公司],STD-600型热重差热分析仪[美国TA仪器],Thermo-U3000型高效液相色谱仪[赛默飞],ZEISS GeminiSEM 500型场发射扫描电子显微镜[卡尔蔡司(上海)管理有限公司],氢溴酸右美沙芬[赤峰艾克制药科技有限公司,批号D37-160501],AMBERLITE IRP-69[DOW,批号A075F5Q027],AMBERLITE IRP-88[DOW,批号INR478169],AMBERLITE IRP-64[DOW,批号WPR458291],盐酸,磷酸二氢钾,氢氧化钠,三水合乙酸钠,冰醋酸,氯化钾,三氟乙酸,甲醇均为市售。

1.2 氢溴酸右美沙芬树脂复合物的制备^[15] 称取适量氢溴酸右美沙芬置于烧杯中,加水溶解,溶解后加入等量药物树脂,使药物与树脂发生药物反应。待氢溴酸右美沙芬与树脂载药完全,抽滤,取续滤液过0.45 μm滤膜,然后进行含量测定。滤饼用水洗去残留在树脂表面的游离药物。将滤饼置烘箱中干燥,过60目筛,即得氢溴酸右美沙芬树脂复合物。

1.3 高效液相法测定含药树脂溶液及含药树脂的药物含量 色谱条件及系统适用性条件:ZORBAX SB-C₁₈柱(4.6×250 mm,5 μm),以0.15%三氟乙酸水溶液和0.10%三氟乙酸甲醇溶液(60:40)作为流动相,柱温40℃,进样量15 μL,检测波长280 nm。流

速1.4 mL/min。

取含药树脂适量(约相当于氢溴酸右美沙芬10 mg),精密称定,置100 mL容量瓶中,加30 mL冰醋酸和50 mL的0.4 mol/L氯化钾溶液,摇匀,置40℃水浴恒温振荡器中振摇溶解,放冷,加0.4 mol/L氯化钾溶液定容,摇匀,过滤。精密量取续滤液15 μL,注入高效液相色谱仪。精密称取氢溴酸右美沙芬(DMH)对照品适量,置100 mL容量瓶中,使用0.4 mol/L的氯化钾溶解定容,并稀释成每1 mL约含0.1 mg的氢溴酸右美沙芬溶液。按照外标法测定,以峰面积计算,即得含量。

1.4 高效液相法测定药物树脂复合物的释放 色谱条件及系统适用性条件:ZORBAX XDB-C₈(4.6*50 mm,3.5 μm),以0.15%三氟乙酸水溶液和0.10%三氟乙酸甲醇溶液(60:40)作为流动相,柱温40℃,进样量10 μL,检测波长280 nm,流速1.5 mL/min。

药物树脂复合物的释放:取含药树脂适量(约相当于氢溴酸右美沙芬30 mg),使用中国药典溶出度测定法第二法装置,以0.15 mol/L氯化钾,0.4 mol/L氯化钾,0.6 mol/L氯化钾,0.15 mol/L盐酸溶液,0.15 mol/L氯化钠,pH1.0盐酸溶液,pH4.0醋酸盐缓冲液,pH6.8磷酸盐缓冲液,pH1.0盐酸溶液(含0.4 mol/L氯化钾),pH4.0醋酸盐缓冲液(含0.4 mol/L氯化钾),pH6.8磷酸盐缓冲液(含0.4 mol/L氯化钾)900 mL为释放介质,37℃,75转/分。定时取样,考察含药树脂在各种介质中的释放。

1.5 树脂载药量与药物利用率计算^[16-17]

$$Q = \frac{(C_0 - C_t) \times V}{W_R} \quad (1)$$

$$E\% = \frac{C_0 - C_t}{C_0} \times 100\% \quad (2)$$

公式中 Q 为 t 时刻树脂的交换量, E 为药物的利用率, C_0 为溶液中药物的初始浓度, C_t 为反应至 t 时刻溶液中的药物浓度, V 为药物溶液体积, W_R 为树脂质量。

2 结果

2.1 树脂型号的筛选 选取不同型号的树脂,以同等实验条件下所得树脂载药量 Q 为考察指标,实验结果见表1,结果显示AMBERLITE IRP-69的交换量明显要高于AMBERLITE IRP-64,AMBERLITE IRP-88。同时,AMBERLITE IRP-64和AMBERLITE IRP-88在后期过滤操作时难于AMBERLITE IRP-69,所以本次实验优选AMBERLITE IRP-69。

2.2 温度对药物与树脂载药的影响^[18] 本次实验设定温度为20℃、40℃、60℃,考察在这三种温度条件对树脂载药量、药物利用率和有关物质的影

响。根据表2可知,随着温度的升高,树脂的交换量和药物利用率都在显著增高。但由于在60℃条件下有关物质含量明显增高,因此,优选温度为40℃。

表1 不同型号树脂的性质及交换量(Q)

树脂型号	外观	离子 型态 ^[13]	交换 容量 ^[13]	粒径/ μm(%)	交换量/ (mg/g)
AMBERLITE IRP-64	白色 粉末	氢型	10 meq/g	75~150(15~30) < 50(70)	264
AMBERLITE IRP-69	黄色 粉末	钠型	5 meq/g	75~150(10~25) < 75(70~90)	934
AMBERLITE IRP-88	白色 粉末	钾型	10 meq/g	75~150(30) < 75(70)	908

表2 不同实验温度条件下树脂的交换量、
药物利用率和有关物质含量

温度/℃	交换量/(mg/g)	药物利用率/%	有关物质/%
20	535.2	53.5	0.005
40	845.1	84.5	0.020
60	942.6	94.2	0.205

2.3 药物浓度对药物与树脂载药的影响 本次实验设计考察1.0%、1.5%、2.0%、2.5%、3.0%、3.5%药物浓度对于树脂载药量和药物利用率的影响。照1.2制备方法进行制备,交换温度为40℃,交换120 min取样。照按1.3含量测定方法进行测定。

从图1可知,在树脂量保持一定的情况下,增大药物的浓度,树脂的载药量在提高,药物的利用率却在下降。为了提高药物利用率,选择3.0%的药物浓度。

2.4 药物与树脂的配比对药物与树脂载药的影响 本次实验设计考察药物与树脂的配比为2:1、3:2、

1:1、2:3、1:2时对于树脂载药量和药物利用率的影响。照1.2制备方法进行制备,药物浓度为3.0%,交换温度为40℃,交换120 min取样。然后按1.3含量测定方法进行测定。

根据图2可知,在保持药物量一定的情况下,随着树脂量的增加,药物的交换量在降低,但药物的利用率在增加。当药物与树脂的配比为2:3和1:2时,药物利用率基本不变,说明药物利用率达到最大,但此时药物的交换量比较小,当药物与树脂的配比为1:1时,树脂的交换量和药物的利用率达到最大。为了能够达到较高的交换量和药物利用率,优选药物与树脂的比例为1:1。

2.5 交换时间对药物与树脂载药的影响 本次实验设计考察交换时间对于树脂载药量和药物利用率的影响。照1.2制备方法,设定交换温度为40℃,药物浓度为3.0%,药物与树脂的配比为1:1,分别考察药物与树脂载药10、20、30、60、90、120、180、240、360、480、540 min后取样,按照1.3含量测定方法进行含量测定。

根据图3可知,随着交换时间的增加,药物树脂复合物的载药量和药物的利用率都在明显增加,当交换至480 min时,药物与树脂达到交换平衡。

2.6 交换介质离子强度对药物与树脂载药的影响 本次实验设计考察不同离子强度交换介质对于树脂载药量和药物利用率的影响。照1.2制备方法,设定交换温度为40℃,药物浓度为3.0%,药物与树脂的配比为1:1,交换介质分别为水、0.1 mol/L氯化钾、0.2 mol/L氯化钾、0.3 mol/L氯化钾、0.4 mol/L氯化钾,交换8 h取样,照1.3含量测定方法进行含量测定。

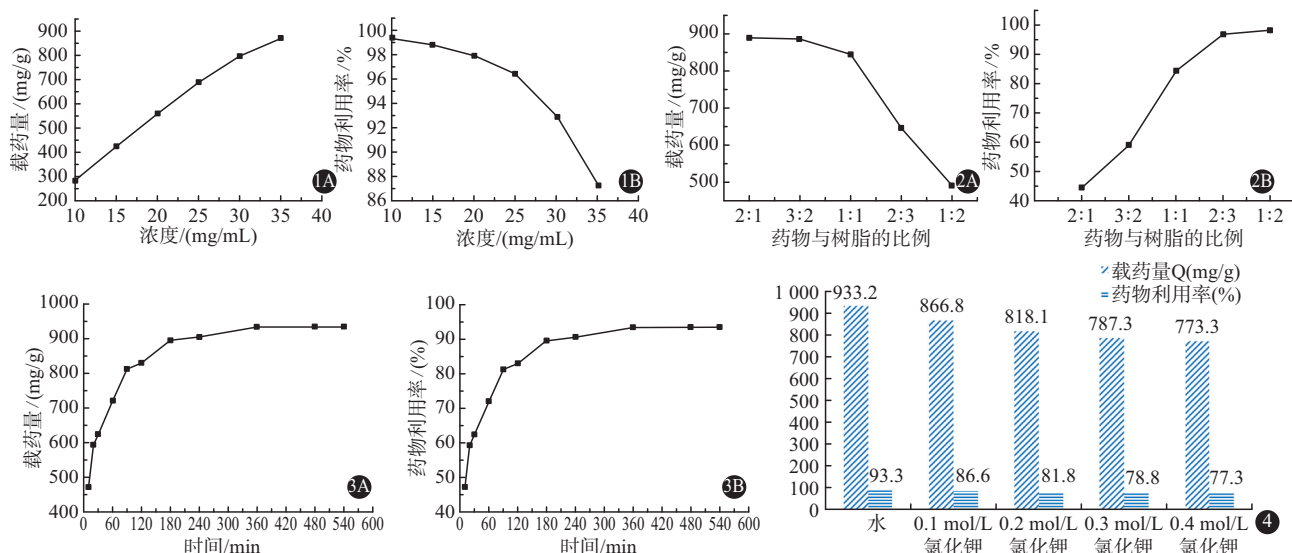


图1 氢溴酸右美沙芬树脂复合物载药量(A)与药物利用率(B)随药物浓度的变化曲线 图2 氢溴酸右美沙芬树脂复合物载药量(A)与药物利用率(B)随药物与树脂配比的变化曲线 图3 氢溴酸右美沙芬树脂复合物交换量(A)与药物利用率(A)随交换时间的变化曲线 图4 氢溴酸右美沙芬树脂复合物载药量与药物利用率随离子强度的变化曲线

从图4可以看出,随着交换介质离子强度的增加,树脂的载药量和药物利用率都在降低,在0.4 mol/L氯化钾中,树脂的载药量为773.3 mg/g,药物的利用率为77.30%。而在介质水中,树脂的交换量和药物利用率明显增加,树脂的交换量为933.2 mg/g,药物的利用率达到93.30%,所以后期实验优选水作为交换介质。

3 药物与树脂结合方式的考察

3.1 场发射扫描电子显微镜^[19] 取氢溴酸右美沙芬原料药、AMBERLITE IRP-69树脂、氢溴酸右美沙芬与AMBERLITE IRP-69树脂物理混合物、氢溴酸右美沙芬树脂复合物进行场发射扫描电子显微镜实验,从图5可发现树脂的形态并非肉眼所观察的圆球形。同时AMBERLITE IRP-69树脂在与氢溴酸右美沙芬药物交换前后外观形态上并无差异,在药物树脂复合物表面未发现药物结晶和吸附,表明药物可能在树脂的微孔内部。

3.2 氢溴酸右美沙芬树脂复合物的热力学分析 对氢溴酸右美沙芬、AMBERLITE IRP-69树脂、氢溴

酸右美沙芬与AMBERLITE IRP-69树脂物理混合物及氢溴酸右美沙芬树脂复合物进行差示扫描热分析,温度范围为10~600℃,通过观察其在此温度范围内吸热和放热,从而推断物质的热力学性质。

从图6可以看出,氢溴酸右美沙芬在121℃左右出现一较锐吸收峰,为药物熔融峰,AMBERLITE IRP-69在50~100℃出现一钝吸收峰,药物与树脂物理混合物的图谱是药物与树脂单独物质峰的叠加,而氢溴酸右美沙芬树脂复合物在121℃左右的吸收峰消失,表明氢溴酸右美沙芬树脂复合物不含有药物结晶,氢溴酸右美沙芬是以离子形式与树脂结合。

4 药物树脂复合物的释放

4.1 离子强度对药物树脂复合物释放的影响 从图7可以看出,药物树脂复合物在水介质中基本不释放,在氯化钾溶液中,随着离子强度的增加,药物树脂复合物的释放并没有明显的增加,可能在0.15 mol/L氯化钾溶液中已经达到交换平衡。药物树脂复合物在pH1.0的盐酸和pH4.0的醋酸溶液,pH6.8磷酸盐缓冲液中都存在释放度低和释放不完全现

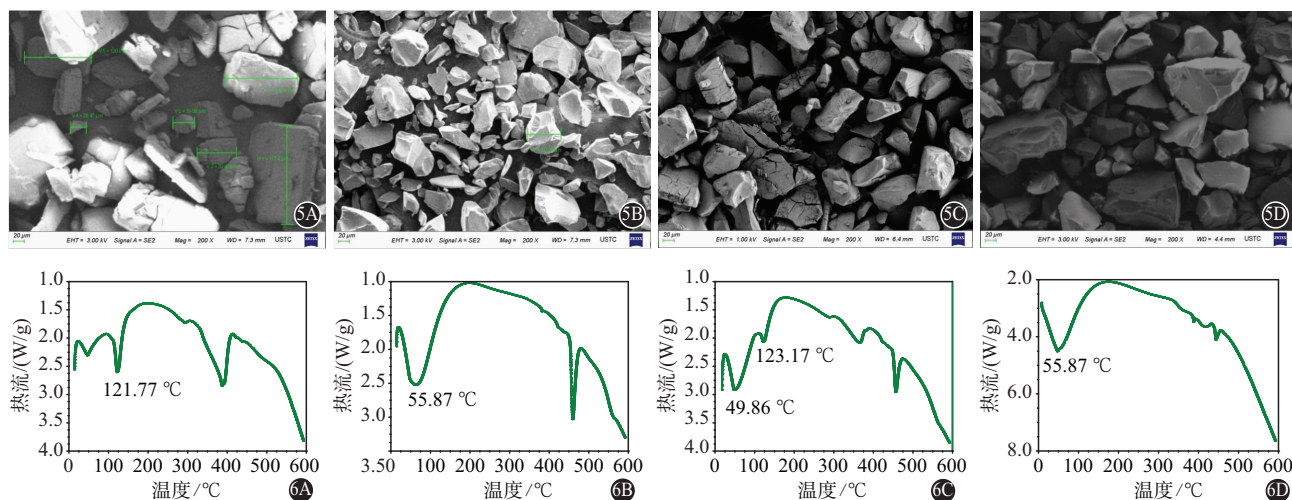


图5 场发射扫描电子显微镜图:5A为氢溴酸右美沙芬原料药,5B为AMBERLITE IRP-69树脂,5C为氢溴酸右美沙芬与AMBERLITE IRP-69树脂物理混合物,5D为氢溴酸右美沙芬树脂复合物 图6 差示扫描热分析(DSC)图:6A为氢溴酸右美沙芬原料药;6B为AMBERLITE IRP-69树脂;6C为氢溴酸右美沙芬与AMBERLITE IRP-69树脂物理混合物;6D为氢溴酸右美沙芬树脂复合物

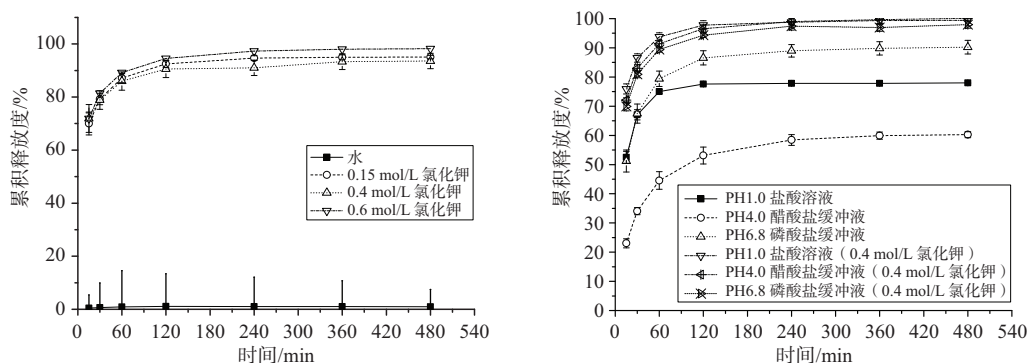


图7 药物树脂复合物在不同离子强度介质中的释放曲线

象;当加入 0.4 mol/L 氯化钾之后,药物的释放速度和程度都明显增加,在 pH1.0 盐酸溶液(含 0.4 mol/L 氯化钾),pH4.0 醋酸盐缓冲液(含 0.4mol/L 氯化钾),pH6.8 磷酸盐缓冲液(含 0.4mol/L 氯化钾)中,药物的释放分别达到 99.40%,100.14%,97.98%,基本达到释放完全,综上所述,药物的释放速度和程度可能与溶液中的离子强度呈正相关。

4.2 反离子种类对药物树脂复合物释放的影响
考察了药物树脂复合物在 0.15 mol/L 氯化钾,0.15 mol/L 盐酸,0.15 mol/L 氯化钠中的释放,结果显示药物树脂复合物在 0.15 mol/L 氯化钾中的释放 > 0.15 mol/L 氯化钠 > 0.15 mol/L 盐酸,可能是钾离子的交换能力 > 钠离子的交换能力 > 氢离子的交换能力。见图 8。

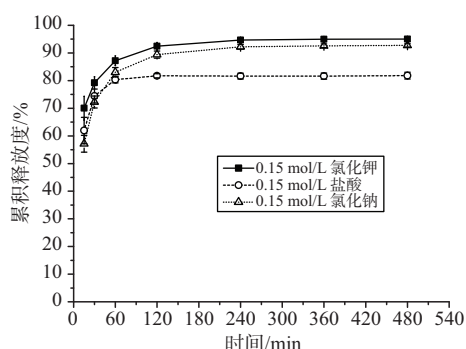


图8 氢溴酸右美沙芬树脂复合物在不同离子种类介质中的释放

5 讨论

本研究为了探究药物树脂复合物制备过程中的关键影响因素,分别设计考察树脂型号、交换温度、药物浓度、药物与树脂的配比、交换时间、交换介质的离子强度对于树脂载药量、药物利用率及药物释放等的研究,初步确立较优制备工艺分别为交换温度 40 ℃,药物浓度为 3.0%,药物与树脂的配比为 1:1,交换 480 min 基本达到交换平衡,交换介质为水。本研究采用 ZEISS GeminiSEM 500 场发射扫描电子显微镜(FESEM),差示扫描热分析法(DSC)对于树脂复合物的物理特性及药物与树脂的结合方式进行研究,结果显示树脂在交换前后形态外观形态上并无差异,药物与树脂通过离子键连接,同时对于其体外释放行为进行考察,研究发现离子强度是影响药物树脂复合物释放的关键因素,本文只对于药物树脂复合物制备工艺和释放做了初步研究,后期将通过多因素多水平的正交实验对药物树脂复合物的制备工艺进一步优化,并使用高分子包衣材料对药物树脂复合物进行包衣,对包衣工艺和包衣后的药物树脂缓释微囊的体外释放行为进行考察。

参考文献

- [1] 梁盛华,许志威.镇咳、祛痰药物研究进展[J].中国药房,2015,26(25):3578-3580.
- [2] 陈强,胡次浪.儿童慢性咳嗽的研究进展[J].中国中西医结合儿科学,2014,6(2):102-104.
- [3] 赵惠茹.高效液相色谱法测定复方氨酚美沙糖浆中盐酸甲基麻黄碱、愈创甘油醚、氢溴酸右美沙芬的含量[J].安徽医药,2014,18(8):1437-1439.
- [4] 邓菲,上官可可,李继彬,等.HPLC法测定氢溴酸右美沙芬分散片中氢溴酸右美沙芬的含量[J].天津药学,2017,29(5):28-30.
- [5] EBRAHIMZADEH H, SHEKARI N, SAHARKHIZ Z, et al. Simultaneous determination of chlorpheniramine maleate and dextromethorphan hydrobromide in plasma sample by hollow fiber liquid phase microextraction and high performance liquid chromatography with the aid of chemometrics[J]. Talanta, 2012, 94: 77-83.
- [6] 胡连栋,罗兆亮,董珊红,等.正交试验优选氢溴酸右美沙芬缓释片处方[J].中国药房,2009,20(34):2684-2686.
- [7] 陈泳霖,信雪维,武建平,等.氢溴酸右美沙芬的剂型研究进展[J].北方药学,2018,15(8):154-155.
- [8] WALSH J, CRAM A, WOERTZ K, et al. Playing hide and seek with poorly tasting paediatric medicines: do not forget the excipients[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2014, 73: 14-33.
- [9] 李用珍,王利民,李树英,等.离子交换树脂在药物传递系统中的应用[J].齐鲁工业大学学报,2017,31(6):33-39.
- [10] 孙艳冬,张然然,赵源,等.离子交换树脂作为药物载体的应用进展[J].中国医药工业杂志,2016,47(6):802-806.
- [11] TAN DCT, ONG JJ, GOKHALE R, et al. Hot melt extrusion of ion-exchange resin for taste masking[J]. International journal of pharmaceuticals, 2018, 547(1-2):385-394.
- [12] SOHI H, SULTANA Y, KHAR RK. Taste masking technologies in oral pharmaceuticals: recent developments and approaches [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2004, 30(5):429-448.
- [13] ALAYOUBI A, DAIHOM B, ADHIKARI H, et al. Development of a taste-masked oral suspension of clindamycin HCl using ion exchange resin Amberlite IRP 69 for use in pediatrics [J]. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2016, 42(10):1579-1589.
- [14] SAMPRASIT W, OPANASOPIT P, AKKARAMONGKOLPORN P, et al. Preparation and evaluation of taste-masked dextromethorphan oral disintegrating tablet [J]. Pharmaceutical Development and Technology, 2012, 17(3):315-320.
- [15] 曾环想,王孟,黄凯,等.可待因树脂复合物的表征及其药物释放[J].沈阳药科大学学报,2010,27(4):273-278,281.
- [16] 刘微,徐赫鸣,乔俊亭,等.难溶性药物布洛芬药物树脂复合物的制备及其体外释放研究[J].中国新药杂志,2012,21(2):180-183,210.
- [17] 张珊,董阳雨,韩晓鹏,等.枸橼酸西地那非掩味树脂复合物的制备及评价[J].中国新药杂志,2018,27(17):1985-1993.
- [18] 贺芬,奚连,侯惠民.含药树脂微囊法制备口服缓释混悬液 I. 右美沙芬口服缓释混悬液[J].中国医药工业杂志,2003,34(6):276-279,312.
- [19] 熊锋,赵世洲,陈飞,等.帕罗西汀树脂复合物的制备、表征、体外释放及掩味效果的研究[J].中国药理学杂志,2017,52(21):1930-1936.

(收稿日期:2019-07-09,修回日期:2019-08-02)