

马来酸罗托沙敏缓释混悬液的制备及质量评价[△]

王伊凡*, 楼姝含, 王永禄, 顾晓彤, 李学明[#](南京工业大学药学院, 南京 211816)

中图分类号 R943;R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-0947-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.24

摘要 目的:制备马来酸罗托沙敏缓释混悬液并评价其质量。方法:以马来酸罗托沙敏为原料,采用阳离子交换树脂制备载药树脂;并通过表面包衣法,以Eudragit RS100为包衣材料制备缓释微粒,最终制成缓释混悬液。采用高效液相色谱法测定马来酸罗托沙敏的含量,计算载药量,比较原研制剂与自制混悬液的释放度。结果:载药树脂制备时药物用量为2%、反应温度为25℃、反应时间为4h,表面包衣时载药量为35%、包衣材料的用量为10%、反应温度为40℃。缓释微粒包衣前、后的载药量分别为35.23%和32.72%,收率为96.82%;所制缓释混悬液中马来酸罗托沙敏占标示量的98.76%,10h的累积释放度达80%左右,与原研制剂比较的相似因子 f_2 为65.73。结论:成功制得马来酸罗托沙敏缓释混悬液,其释放特性与原研制剂相似。

关键词 马来酸罗托沙敏;缓释混悬液;阳离子交换树脂;表面包衣;高效液相色谱法

Preparation and Quality Evaluation of Carbinoxamine Maleate Sustained-release Suspension

WANG Yifan, LOU Shuhan, WANG Yonglu, GU Xiaotong, LI Xueming (School of Pharmacy, Nanjing University of Technology, Nanjing 211816, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Carbinoxamine maleate sustained-release suspension, and evaluate its quality. METHODS: Using carbinoxamine maleate as raw material, drug-loaded resin was prepared by cation exchange resin; surface coating method was used to finally prepare sustained-release suspension, using Eudragit RS100 as sustained-release coating material to prepare sustained-release microparticles. HPLC was conducted to determine the content of carbinoxamine maleate, release degree of

活性均弱于阳性对照。综合3个抗氧化活性指标结果分析,120℃红参中性多糖及其分级组分的抗氧化活性要强于100℃红参和生晒参。通过比较未分级中性多糖和经Sephadex G-75凝胶层析柱分离得到的2个组分的体外抗氧化活性发现,未分级中性多糖的抗氧化活性与中性多糖组分II相似,且远强于组分I,由此推测在中性多糖中发挥抗氧化作用的主要是组分II。

本试验对生晒参和红参中中性多糖不同分级组分的体外抗氧化活性进行了较系统的考察,并分离出具有良好抗氧化活性的组分。本文可为人参中性多糖的生物活性研究提供一定的参考。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:153-154.
- [2] 宋超, 宋淑亮, 刘学红. 天然降血糖多糖的研究进展[J]. 山东医药, 2011, 51(41):113-114.
- [3] 程超, 李伟. 几种植物水溶性多糖的体外抗氧化作用[J]. 食品工业科技, 2006, 27(9):63-65.

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81170492);江苏省高校自然科学研究面上项目(No.10KJB350002);江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(No.KYLX15_0816)

* 硕士研究生。研究方向:药物制剂。电话:025-58139399。E-mail:771815727@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:药物分析、制剂研究。电话:025-58139399。E-mail:xuemingli@njut.edu.cn

- [4] 张晓霜, 王妙妙, 辛萌, 等. 褐藻多糖抗病毒作用研究进展[J]. 中国海洋药物, 2016, 35(2):87-94.
- [5] 关欣, 刘玮, 姚文兵. 抗炎多糖研究进展[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(4):335-338.
- [6] 王统一, 赵兵, 王玉春. 多糖免疫调节和抗肿瘤研究进展[J]. 过程工程学报, 2006, 6(4):674-682.
- [7] 许海顺, 蒋剑平, 徐攀, 等. 红参多糖抗氧化活性的研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(6):909-912.
- [8] 翟宁, 贺燕, 李玉春, 等. 红参的炮制工艺与高效液相色谱法对比红参与生晒参的研究[J]. 吉林医学, 2007, 28(17):1852-1853.
- [9] 李克成, 李鹏程, 邢荣娥, 等. 壳寡糖含量的测定方法比较[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(8):1530-1532.
- [10] 陈玉霞, 刘建华, 林峰, 等. DPPH和FRAP法测定41种中草药抗氧化活性[J]. 实验室研究与探索, 2011, 30(6):11-14.
- [11] Chung SK, Osawa T, Kawakishi S. Hydroxyl radical-scavenging effects of spices and scavengers from Brown mustard[J]. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1997, 61(1):118-123.
- [12] 方敏, 王耀峰, 宫智勇. 15种水果和33种蔬菜的抗氧化活性研究[J]. 食品科学, 2008, 29(10):97-100.
- [13] 舒任庚, 蒋跃平, 蔡永红. 植物多糖的提取分离方法探讨[J]. 中国药房, 2011, 22(11):1052-1055.

(收稿日期:2016-07-08 修回日期:2016-09-05)

(编辑:刘萍)

original preparations and self-made suspensions was compared, drug-loading capacity was calculated. RESULTS: The drug amount in preparing drug-loaded resin was 2%, reaction temperature was 25 °C, and reaction time was 4 h; the drug-loading capacity in surface coating was 35%, amount of coating material was 10%, and reaction temperature was 40 °C. The drug-loading capacities of sustained particles before and after coating were 35.23%, 32.72%, respectively; the yield was 96.82%. The carbinoxamine maleate in prepared sustained-release suspension accounted for 98.76% of the labeled amount; release degree in 10 h reached about 80%, f_2 was 65.73. CONCLUSIONS: Carbinoxamine maleate sustained-release suspension is prepared successfully, and its release is similar to the original preparation.

KEYWORDS Carbinoxamine maleate; Sustained-release suspension; Cation exchange resin; Surface coating; HPLC

离子交换树脂缓释混悬剂是一种采用离子交换技术制备载药树脂,再对载药树脂进行包衣后,混悬于适宜介质中制成的一种口服长效制剂。该剂型的特点为流动性好、便于服用、易于分剂量、掩味效果好^[1],适用于吞咽困难的患者;药物在胃肠道内分布面积大而均匀,刺激性小;药物释放不受胃排空影响、释药平稳,个体差异小^[2]。

马来酸罗托沙敏(Carbinoxamine maleate)是一种轻度镇静抗组胺药,具有显著的镇静和抗胆碱作用,胃肠道副作用较低。其口服缓释混悬液由美国 Tris Pharma 公司研制,是第一种用于治疗 2 岁及以上儿童季节性和长期过敏性鼻炎的缓释组胺受体抑制剂,已于 2013 年在美国批准上市^[3]。据美国 FDA 资料(http://101.110.118.24/www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/022556Orig1s00oclinpharmR.pdf)显示,原研制剂除主药外的辅料组成为无水柠檬酸、草莓-香蕉香精、甘油、果葡糖浆、羟苯甲酯、羟苯丙酯、预胶化淀粉、聚山梨酯 80、聚醋酸乙烯酯、聚维酮、焦亚硫酸钠、聚苯乙烯磺酸钠树脂、蔗糖、三醋酸甘油酯和黄原胶。原研制剂所采用的包衣方法是流化床包衣法,该方法包衣膜增质量较大,导致复合物粒径较大;而国内常用的流化床多为布袋式,容易吸附,易导致收率相对较低。本研究采用阳离子交换树脂为药物载体,以表面包衣法制备了马来酸罗托沙敏缓释混悬液,并评价了其质量。

1 材料

1.1 仪器

Waters 1525 高效液相色谱(HPLC)仪(美国 Waters 公司); PHSJ-5 pH 计(上海仪点科学仪器股份有限公司); TDL-50B 离心机(上海书培实验设备有限公司,离心半径:5.5 cm); ZRS-8G 智能溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司)。

1.2 药品与试剂

马来酸罗托沙敏对照品(南京工业大学药学院自制,批号:20150403,纯度:99.8%); Amberlite IRP-69 阳离子交换树脂(美国陶氏公司); Eudragit RS100[丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸氯化三甲胺基乙酯(1:2:0.1)共聚物,赢创德固赛特种化学有限公司,批

号:B120308514]; 聚乙二醇(PEG)4000(中国医药上海化学试剂有限公司,化学纯); 黄原胶(江苏神华药业有限公司); 预胶化淀粉(海盐六和药业有限公司); 无水柠檬酸(上海凌峰化学试剂有限公司); 焦亚硫酸钠(四川金山制药有限公司); 色素和香精(杭州雪松香精香料有限公司); 甲醇为化学纯,乙醇为分析纯,水为去离子水。

2 方法与结果

2.1 马来酸罗托沙敏的含量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Venusil XBP CN(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-甲醇-0.01 mol/L 磷酸二氢钾[100:170:80, 用磷酸调 pH 至(5.40±0.05)], 流速: 1 mL/min; 柱温: 40 °C; 检测波长: 263 nm; 进样量: 20 μL。该色谱条件下, 马来酸罗托沙敏检测质量浓度的线性范围为 0.129~0.194 mg/mL($r=0.9998$), 平均回收率为 97.32% (RSD=0.98%, $n=3$), 稳定性 RSD=0.51% ($n=6$)。

2.1.2 载药量的测定 精密称取供试品(载药微粒、缓释微粒或缓释混悬液)适量(约相当于马来酸罗托沙敏 16 mg), 置于 100 mL 量瓶中, 加入 10 mL 无水甲醇, 振摇 5 min, 再加入 1 mol/L KCl 溶液 20 mL, 摇匀, 置于 60 °C 水浴 60 min, 取出放冷, 用 60% 甲醇定容, 离心; 精密量取上清液 20 μL, 注入液相色谱仪, 记录色谱。另取马来酸罗托沙敏对照品适量, 精密称定, 用甲醇-1 mol/L KCl 溶液(1:2)溶解并用 60% 甲醇定量稀释制成约含马来酸罗托沙敏 0.16 mg/mL 的溶液, 注入液相色谱仪, 记录色谱, 计算载药量。

2.1.3 释放度的测定 取马来酸罗托沙敏缓释混悬液 5 mL, 照释放度测定法(2015 年版《中国药典》(二部)附录 XD 第一法)测定。采用溶出度测定法第二法装置, 释放介质为 900 mL 的 0.4 mol/L KH_2PO_4 , 转速为 50 r/min, 温度为 25 °C, 依法操作。分别在 0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、12 h 时取样 5 mL, 同时补充等量释放介质。样液用 0.8 μm 滤膜滤过, 精密量取续滤液 20 μL, 进样测定, 记录色谱。另取马来酸罗托沙敏对照品适量, 精密称定, 用释放介质溶解并定量稀释制成 0.001 6 mg/mL 的溶液, 进样测定, 计算释放度。

2.2 载药树脂的制备

取处方量的马来酸罗托沙敏对照品,加去离子水溶解,作为药物溶液。然后加入处方量的阳离子交换树脂,混合,匀速搅拌,静置,滤过。加去离子水充分振摇清洗至洗液基本无药物检出为止,将载药树脂转移至50℃烘箱中干燥3h,取出,200目筛整粒。

2.2.1 药物用量对树脂载药量的影响 取阳离子交换树脂约10g,分别加到500mL 0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%的药物溶液中,在室温(25℃)下恒温搅拌4h,测定树脂载药情况。结果表明,随着药物用量的增加,树脂的载药量也增加;但当药物用量超过2%后,树脂的载药量不再增加,表明载药已达饱和。确定载药树脂的最佳药物用量为2%。

2.2.2 反应时间对树脂载药量的影响 取阳离子交换树脂约10g,分别加到2%药物溶液中,在室温(25℃)下分别搅拌1、2、3、4、5、6、8h,测定树脂载药情况。结果表明,随着反应时间的延长,树脂的载药量也增加;但当反应时间超过4h后,树脂的载药量不再增加,表明反应达到平衡。确定载药树脂的最佳反应时间为4h。

2.3 载药树脂的浸渍

取载药树脂,加适量40%PEG4000水溶液,搅拌30min,滤过,移至50℃烘箱中干燥3h,取出,200目筛整粒。称取干燥后的阳离子交换树脂、载药树脂和浸渍后的载药树脂各30g,分别置于相同规格的量筒中,振实,记录干态体积(V_0 ,以高度表示);然后分别加入过量纯化水,浸泡24h,使树脂样品充分溶胀,记录溶胀后的湿态体积(V_1)。比较前后体积变化,计算溶胀度($P = V_1/V_0$)。结果显示,3种样品的 V_0 分别为42.5、43.4、58.8cm, V_1 分别为59.1、58.6、48.2cm, P 分别为1.39、1.35、0.82,表明PEG浸渍技术处理树脂后,溶胀度明显减小。这说明PEG浸渍技术确实能抑制罗托沙敏树脂复合物的吸水膨胀,有利于罗托沙敏树脂复合物在包衣和释放过程中保持其原有的几何形状,以防止罗托沙敏树脂复合物的衣膜崩裂而出现药物“突释”现象。

2.4 缓释微粒的制备

取浸渍后的载药树脂,置于三角烧瓶中,加入处方量的Eudragit RS100-乙醇溶液,置于40℃水浴中搅拌4h,然后冷却至室温,静置,滤过,加去离子水洗涤,移至50℃烘箱中干燥过夜,取出,200目筛整粒。

2.4.1 包衣方法的选择 对载药树脂进行包衣的常见方法有流化床包衣法、喷雾干燥包衣法^[4]、乳化溶剂挥发包衣法^[5-6]、表面包衣法等。流化床包衣技术尽管能够制备出粒径在100μm左右的缓释微粒,但由于包衣膜增质量较大,导致微囊粒径过度增大,生产成本较高。喷雾干燥包衣法由于树脂粒径较小,容易出现各种堵塞问题。乳化溶剂挥发法,其衣膜增质量小于5%,所需设备简单,但其使用较多有机溶剂和乳化剂,而原研制剂中

并无这些辅料,且溶剂后期处理较麻烦。表面包衣法不仅操作简单、工艺重现性好、容易实现工业化,而且制备的药物树脂复合物微囊的粒径较小,适合后期进一步的制剂加工。综合考虑选择表面包衣法。

2.4.2 载药量的选择 取3份同一批次的载药树脂10g,加入10%Eudragit RS100-乙醇溶液200mL,分别按载药量25%、35%、44%对药物树脂复合物进行表面包衣。取所得样品适量进行释放度测定,绘制释放曲线见图1。

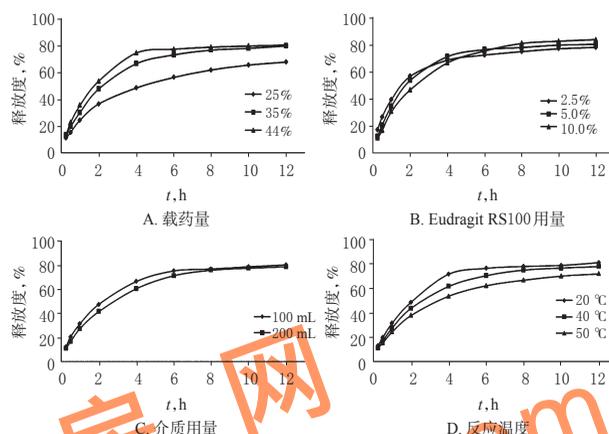


图1 载药量、Eudragit RS100用量、介质用量、反应温度对缓释混悬液释放度的影响

Fig 1 Effects of drug-loading capacity, Eudragit RS100 amount, media amount and reaction temperature on the release degree of sustained-release suspension

由图1可知,随着载药量的增加,药物缓释范围逐渐减小,并较快趋于平衡。这是由于随着树脂载药量的增大,阳离子交换树脂交换药物离子后剩余的磺酸基减少,导致与丙烯酸树脂分子中的季胺基结合减少,包衣效果欠佳,缓释范围减小。综合考虑选择表面包衣的最佳树脂载药量为35%。

2.4.3 Eudragit RS100用量的影响 取3份同一批次的载药树脂(载药量为35%)10g,分别加入不同用量(10%、5.0%、2.5%)Eudragit RS100-乙醇溶液200mL,在40℃水浴条件下进行表面包衣。取所得样品适量进行释放度测定,绘制释放曲线见图1。

由图1可知,Eudragit RS100的用量越低,药物释放越快。Eudragit RS100用量为2.5%和5.0%时,载药树脂经表面包衣后所得微粒的缓释范围只有5h,5h后药物基本释放平衡;而Eudragit RS100用量为10%时,载药树脂经表面包衣后所得微粒的缓释范围将近10h。综合考虑选择表面包衣的最佳Eudragit RS100用量为10%。

2.4.4 介质用量的影响 取2份同一批次的载药树脂(载药量为35%)10g,分别加入10%Eudragit RS100-乙醇溶液100mL和200mL,在40℃水浴条件下进行表面

包衣。取所得样品适量进行释放度测定,绘制释放曲线见图1。

由图1可知,100 mL 介质用量比200 mL 介质用量所得微粒的释药速度明显加快。这是由于随着介质用量的加大,表面包衣材料与载药树脂的结合交换增多,从而使药物的释放减慢。综合考虑选择表面包衣的最佳介质用量为200 mL。

2.4.5 反应温度的影响 取3份同一批次的载药树脂(载药量为35%) 10 g,加入10% Eudragit RS100-乙醇溶液200 mL,分别在20、40、50 °C水浴条件下进行表面包衣。取所得样品适量进行释放度测定,绘制释放曲线见图1。

由图1可知,反应温度越高,药物释放速度越慢。原因是Eudragit RS100与阳离子交换树脂反应是一个吸热过程,温度越高越有利于Eudragit RS100与载药树脂结合,从而导致药物释放缓慢。综合考虑选择表面包衣的最佳反应温度为40 °C。

2.5 缓释混悬液的制备

在烧杯中加入适量去离子水,再依次加入处方量的黄原胶、预胶化淀粉、甘油、蔗糖、高果糖玉米糖浆、无水柠檬酸、焦亚硫酸钠、防腐剂等,搅拌、充分混匀,然后加入处方量的缓释微粒,搅拌混匀,即得缓释混悬液。其分散性良好,沉降体积比>0.90。

2.6 载药树脂、缓释微粒和缓释混悬液中马来酸罗托沙敏的含量测定

分别精密称取供试品(载药树脂、缓释微粒或缓释混悬液),按“2.1.2”项下方法检测载药量。结果表明,载药树脂的最大载药量为44.89%;缓释微粒包衣前、后的载药量分别为35.23%、32.72%,收率达96.82%;缓释混悬液中马来酸罗托沙敏占标示量的98.76%。

2.7 缓释混悬液的释放度研究

分别绘制自制缓释混悬液与原研制剂混悬液(参考美国FDA资料)的释放曲线。结果显示,2种样品的释放情况相似,均为前期释放较快、后期释放较缓;整体缓释效果良好、释放平稳,10 h 累积释放度达到80%左右;计算相似因子 f_2 为65.73($f_2 > 50$,两者相似)。自制缓释混悬液与原研制剂的释放曲线见图2。

3 讨论

本研究采用表面包衣法,系利用丙烯酸树脂分子中的季胺基与离子交换树脂中剩余的磺酸基结合而起到包衣的作用。丙烯酸树脂的长链包覆在树脂的外表面起屏蔽作用,以减缓反离子的进入,从而调节药物的释放速度。相比于Eudragit RS100的用量、介质用量、反应温度等因素,载药树脂的载药量对整个工艺的影响较大。其主要表现在随着树脂载药量的增大,阳离子交换

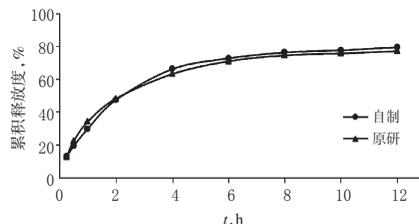


图2 自制缓释混悬液与原研制剂混悬液的释放曲线
Fig 2 The release curves between self-made sustained-release suspension and original preparation suspension

树脂交换药物离子后剩余的磺酸基减少,导致与丙烯酸树脂分子中的季胺基结合减少,包衣效果欠佳,进而缓释范围缩小。因此需要合理分配磺酸基的两种结合情况,兼顾载药量和缓释效果,同时优化表面包衣的工艺参数,以制得优质的缓释混悬液。

该缓释混悬液要得到进一步应用,离不开体内实验验证。参考相关资料^[7-9],发现可以考虑在比格犬体内进行药动学特征的研究,并进行生物等效性评价。此外,这类剂型还具有较好的掩味效果,可大大提高患者用药的顺应性。不过,阳离子交换树脂交换容量不大,这使得适用药物在一定程度上受到了限制。该制剂要得到更广泛的发展,还有待于进一步研究开发。

参考文献

- [1] 李喆,程莹莹,赖振洪,等.阿奇霉素树脂混悬液的制备和质量评价[J].中国医药工业杂志,2014,45(1):41-44.
- [2] 周伟,谢欢,刘姝,等.乳化-溶剂挥发法制备更昔洛韦药物树脂缓释微囊[J].中国新药杂志,2011,20(3):262-266.
- [3] FDA 批准儿童用马来酸卡比沙明缓释制剂[J].药学研究,2013,32(5):306.
- [4] 何朝星,何函星,王静,等.掩味技术在口腔崩解片中的应用概况[J].中国药房,2011,22(45):4297-4300.
- [5] 周红祖,余惠旻.液中干燥法制备盐酸小檗碱药物树脂缓释微囊的研究[J].中南药学,2010,8(3):196-199.
- [6] 胡晟,侯冬枝,潘育方,等.盐酸倍他洛尔-蒙脱石离子交换微球混悬剂的制备及质量评价[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(19):14-18.
- [7] 尹飞,刘宏飞,师双双,等.盐酸氨溴索缓释混悬剂在犬体内的生物等效性研究[J].中国药房,2014,25(5):420-422.
- [8] 高洁,李选,萨尔阿,等.载平阳霉素离子交换型微球的药代动力学研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(3):203-211.

(收稿日期:2016-07-16 修回日期:2016-09-04)

(编辑:邹丽娟)