

离子交换树脂的浓度、粒度以及工艺温度对制备氢溴酸右美沙芬树脂复合物影响因素的研究

Raxit Mehta, Lawrence Martin, Charles Cunningham, Manish Rane 和 Ali Rajabi-Siahboomi

Colorcon Inc., Harleysville, PA 19438, USA

AAPS
海报重印 2017

目的

离子交换树脂是带有可电离官能团的、具有网状交联结构的不溶性高分子聚合物，通常用于液体制剂掩味以及药物控释应用。可电离药物溶液和树脂酸性或碱性功能位点两者之间的离子交换平衡形成可逆性药物-树脂复合物并载药于树脂功能位点上^{1,2}。药物-树脂复合物可在口腔中保持完整无损，成功掩味。而在胃肠道中，由于离子的参与和 pH 变化导致树脂复合物中药物的释放。在本项调查研究中，使用被称为 AMBERLITE™ 离子交换树脂(IER) (The Dow Chemical Company, USA) 的强阳离子聚苯乙烯磺酸钠树脂制备氢溴酸右美沙芬的树脂复合物。同时，评估树脂粒度、浓度以及工艺温度对载药量和载药效率的影响。

方法

载药树脂的制备

利用配置小容量(150mL)溶出杯的溶出度仪(Hansen Research, USA)(图 1)来完成并不断监测树脂载药过程(树脂化)，以及调查研究温度对载药过程的影响。通过在去离子水中溶解氢溴酸右美沙芬,制备 1% w/v 药物溶液。按 1:1,1:2 和 1:3w/w 的药物与树脂比例,将两个不同粒度等级的 AMBERLITE, IRP69($d_{50}=60\mu\text{m}$)和 IRP476($d_{50}=125\mu\text{m}$)分散在 150mL 的药物溶液中。

首先，在 22°C 或 37°C 下，将药物-树脂混悬液连续搅拌 20 小时，定期抽取样品，使用紫外分光光度计在 278nm 波长测定游离药物浓度。然后，在搅拌 20 小时后，利用布氏漏斗和真空过滤器过滤药物-树脂混悬液。最后，在 60°C 的真空烘箱中，将载药树脂干燥 24 小时。

图 1: (a) 小容量溶出槽装置

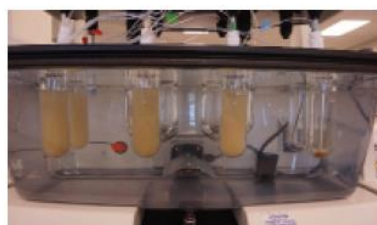


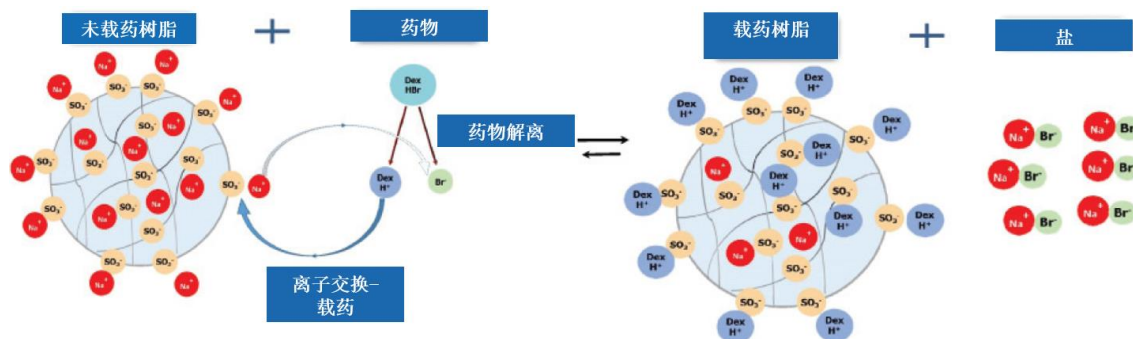
图 1: (b) 小容量溶出杯和搅拌器



结果

图 2 所示为氢溴酸右美沙芬和 AMBERLITE IER 间的离子交换载药过程图解。在这过程中，阳离子树脂结构中可交换的钠离子被带正电荷的药物离子所置换，最初在树脂表面，然后逐步从树脂核内部进行置换。树脂微粒中被置换的钠离子与药物微粒中带负电荷的溴离子相结合，形成溴化钠副产物。

图 2: 离子交换过程：氢溴酸右美沙芬和 AMBERLITE 树脂



离子交换树脂粒度和浓度的影响

用于本项研究的两个不同粒度等级的离子交换树脂 AMBERLITE IRP 69 和 IRP 476 的粒度分布如图 3 所示。

相比于较粗粒度的 AMBERLITE IRP 476 树脂，较细粒度的 AMBERLITE IRP 69 树脂能够提供更快速的载药速率。举例而言，在 1:1 w/w 的药物与树脂比例下，20 小时后，IRP 69 可实现 78% 的载药，相比之下，IRP 476 仅为 53% (图 4)。较细的树脂粒度不但能够提供更多的表面积，并且可以更容易地进入药物微粒可交换位点，获得更快速的载药率。

较高树脂浓度的使用可增加反应位点的数量，并能大大提高载药率至 97% w/w (按 1:2 的药物与树脂比例) 和 98% w/w (按 1:3 的药物与树脂比例)。另外，在较高树脂浓度下，可以看到载药速度更快，工艺时间更短 (图 5 和图 6)。

图 3: IER AMBERLITE IRP 69 和 IRP476 粒度比较

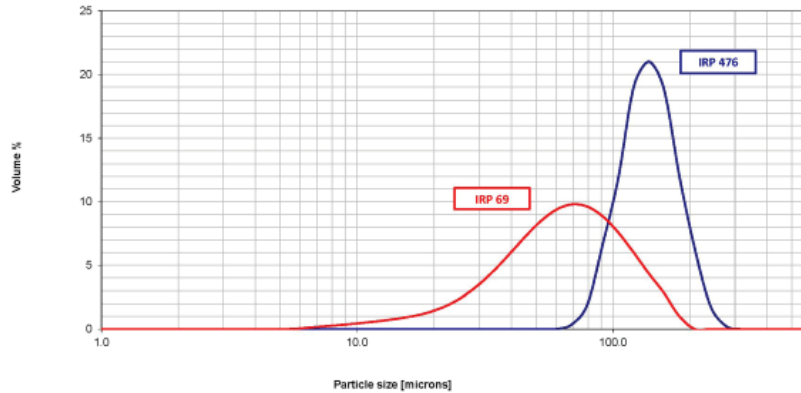


图 4: 在 1:1 w/w 的药物与树脂比例和室温(22°C)下，AMBERLITE IRP 69 和 IRP 476 的氢溴酸右美沙芬载药

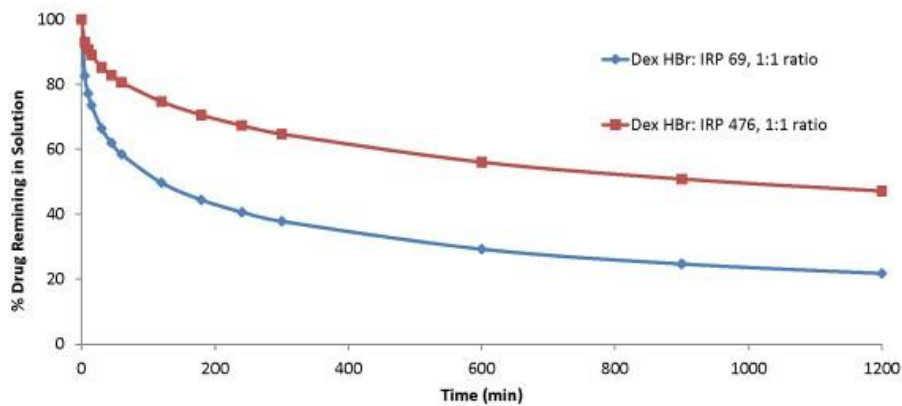


图 5: 在 1:2 w/w 的药物与树脂比例和室温(22°C)下，AMBERLITE IRP 69 和 IRP 476 的氢溴酸右美沙芬载药

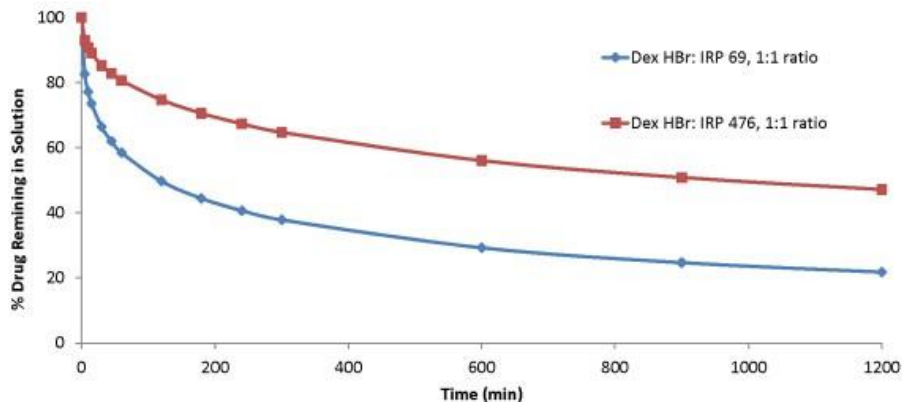
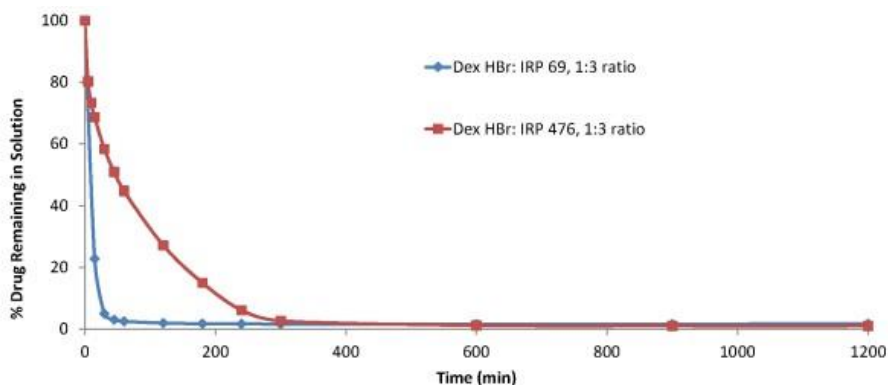


图 6: 在 1:3 w/w 的药物与树脂比例和室温(22°C)下, AMBERLITE IRP 69 和 IRP 476 的氢溴酸右美沙芬载药



升高工艺温度的影响

AMBERLITE IRP 69 (细粒度等级)

高工艺温度(37°C)下, 细粒度等级的 Amberlite IRP 69 的载药过程更加快速, 在 1:1 w/w 的药物与树脂比例下, 药物-树脂反应的平衡时间大大缩短(图 7)。然而, 在 1:2 和 1:3 w/w 的药物与树脂比例下, 高工艺温度未能明显缩短载药时间(图 8)。

AMBERLITE IRP 476 (粗粒度等级)

高工艺温度下, 粗粒度等级的 Amberlite IRP 476 的载药率更加快速(图 9)。不同于 IRP 69, 在较高的药物与树脂比例下, 高工艺温度可以大大缩短载药时间。

高工艺温度能让药物微粒获得较高的动能, 从而使得微粒能够更快速地从药物溶液扩散到离子交换过程的树脂位点。此外, 高工艺温度下, 药物微粒的较高动能可以增加离子的碰撞频率, 实现更快速的载药率。

图 7: 在 1:1 w/w 药物与树脂比例下, 工艺温度对 AMBERLITE IRP 69 的氢溴酸右美沙芬载药的影响

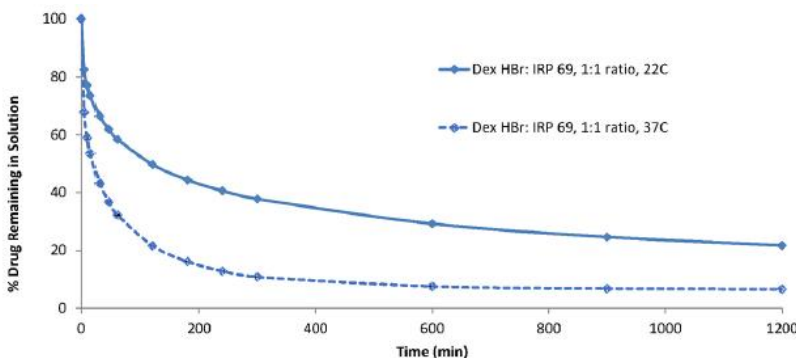


图 8: 在 1:2 和 1:3 w/w 药物与树脂比例下, 工艺温度对 AMBERLITE IRP 69 的氢溴酸右美沙芬载药的影响

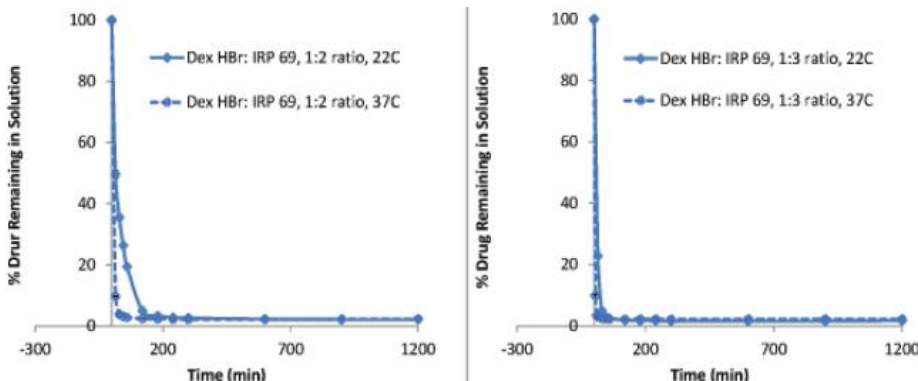


图 9: 在 1:1 w/w 药物与树脂比例下, 工艺温度对 AMBERLITE IRP 476 的氢溴酸右美沙芬载药的影响

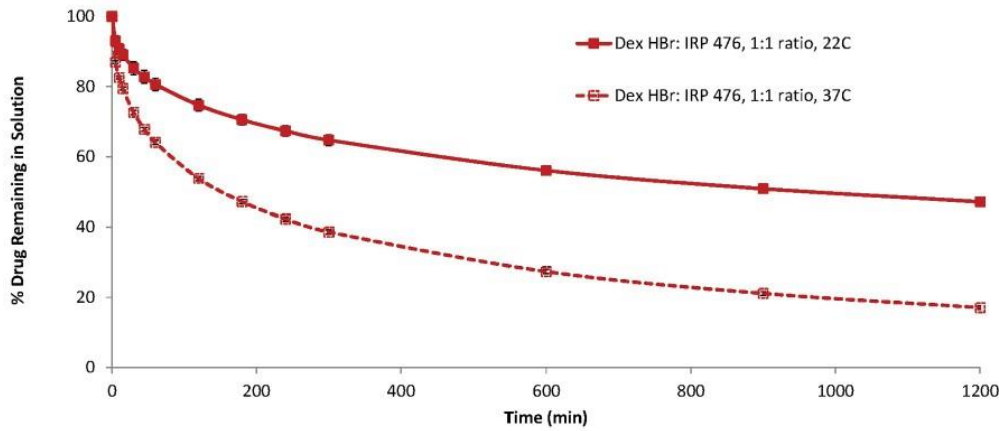
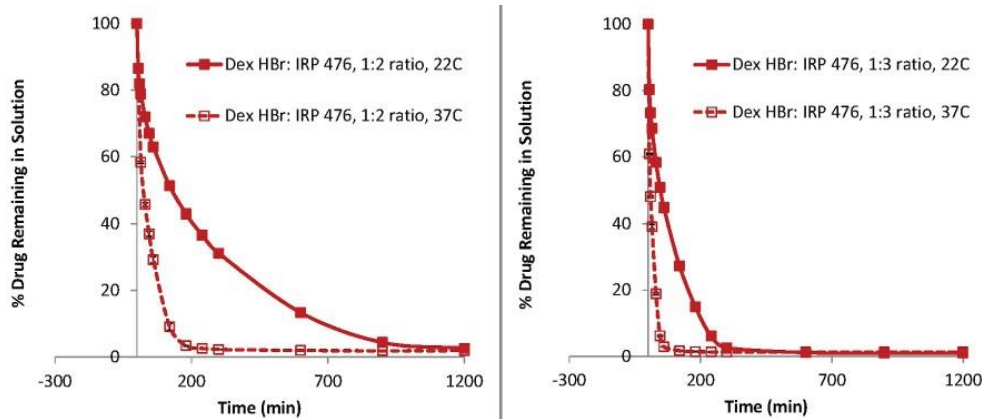


图 10: 在 1:2 和 1:3 w/w 药物与树脂比例下, 工艺温度对 AMBERLITE IRP 476 的氢溴酸右美沙芬载药的影响



结论

现已研制出一种简单、快速而有效的筛选氢溴酸右美沙芬离子交换树脂(AMBERLITE)类型和浓度的方法, 并成功制备树脂盐。选择较高浓度和较细粒度的离子交换树脂能够大大缩短载药时间并能获得较好的载药率。在 37°C 下进行树脂化工工艺能够进一步缩短载药时间, 归因于快速的扩散过程和离子交换反应速率的提升。

参考文献

1. Jeong SH, Park K, "Development of sustained release fast-disintegrating tablets using various polymer-coated ion- exchange resin complexes," *International Journal of Pharmaceutics*, 353:195-204, 2008.
2. Kumar S, Jain S, "History, Introduction and Kinetics of Ion Exchange Materials," *Journal of Chemistry*, vol. 2013, Article ID 957647, 13 pages, 2013.

根据我司所知及所信, 本文包含的信息真实、准确, 但由于方法、条件以及产品设备的差异, 故不对产品任何推荐的数据或者建议提供明示或暗示性担保。在贵方的任何用途上, 也不作同样的产品适用性担保。我司对意外的利润损失、特殊或相应的损失或损害不承担责任。

卡乐康公司不作任何明示或暗示性担保。即不担保客户在应用卡乐康产品的过程中不会侵犯任何第三方或实体持有的任何商标、商品名称、版权、专利或其他权利。

更多信息请与卡乐康中国联系, 电话:+86-21-61982300/4001009611·传真:+86-21-54422229
www.colorcon.com.cn · marketing_cn@colorcon.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

拉丁美洲
+54-11-5556-7700

印度
+91-832-6727373

中国
+86-21-61982300



© BPSI Holdings LLC, 2019. 本文所包含信息归卡乐康所有, 未经许可不得使用。

* 除了特别指出外, 所有商标均属BPSI公司所有

* AMBERLITE™是杜邦公司商标

AMBERLITE™

You can also visit our website at www.colorcon.com

pr_aaps_ioresin_dextro_12_2017_CHN