

# 模拟口腔条件评估右美沙芬树脂复合物掩味效果的小容量释放度测定装置的研究

Raxit Y. Mehta, Charles R. Cunningham and Ali Rajabi-Siahboomi

AAPS  
海报重印 2018

Colorcon, Inc., Harleysville, PA, USA, [www.colorcon.com](http://www.colorcon.com)

## 目的

虽然口腔中的唾液量较少且剂型的停留时间较短；但是数秒内即可感觉到药物的苦味。较大介质容量以及较长时间暴露的药典释放度测定方法可能不是一个适合评估药物配方掩味效果的方法。而且，由于可交换的离子的数量不断增加，使用大容量释放介质可能会增加掩味后的药物-树脂复合物的药物释放。本项研究旨在研发一种小容量的释放度检测装置，它可以模拟口腔条件，在模拟唾液中具有快速的药物释放测量能力。然后利用药典释放度测定方法和新型小容量释放度测定方法，通过药物的释放性能对未改性药物或药物-树脂复合物进行表征。

## 方法

### 小容量释放度测定方法

利用小容量释放度测定方法，通过配备 20mL 混合容器的 IKA ULTRA- TURRAX Tube Drive (IKA Works Inc., USA) 试管分散器进行口腔模拟(图 1)。按图 2 所示，利用 10mL 模拟唾液(pH6.2)测定右美沙芬(DXM)的释放，通过与 UV 装置相连接的插管定时取样，然后再返回混合容器。未改性药物与药物和强阳离子树脂(AMBERLITE™ IRP69, 陶氏化学公司)或弱阳离子树脂(AMBERLITE™ IRP88)的按 1:1, 1:2 和 1:3 w/w 的药物:树脂比例制备的药物-树脂复合物分别加入混合容器中进行药物释放评估。样品以 750rpm 的转速进行混合，然后利用紫外可见分光光度计，在 278nm 波长，每隔 20、30 和 60 秒对药物释放进行表征，检测时间为 10 分钟。

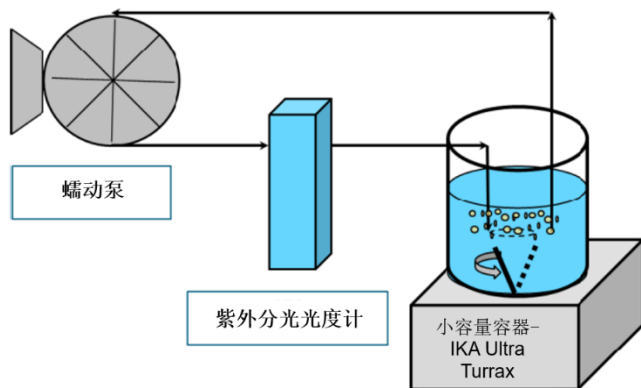
### 药典释放度测定方法

同样，采用药典释放度测定方法，对未改性药物与强阳离子树脂(AMBERLITE™ IRP69,)或弱阳离子树脂(AMBERLITE™ IRP88)的药物-树脂复合物(药物:树脂比例为 1:1、 1:2 和 1:3 w/w)的药物释放进行表征，以评估过量介质的影响。药典释放度测定方法采用 USP 装置 II(浆法)(Agilent Technologies, USA)，50rpm 转速，500mL 的 0.1N HCl。在 37℃ 下对药物释放进行 3 小时的表征。

图 1. 配备 20mL 混合容器的 IKA ULTRA- TURRAX Tube Drive 试管分散系统



图 2. 小容量释放度测定装置的原理图

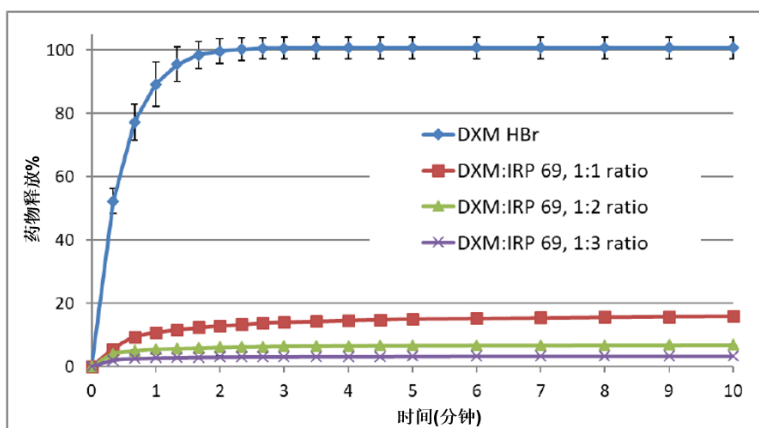


## 结果

### 利用小容量释放度测定方法表征药物释放

相比于未改性药物的完全释放(100% w/w)，右美沙芬-树脂复合物可以减少药物在模拟唾液中的释放(<20% w/w)，这对于要实现的掩味目的来说非常理想。相比于弱阳离子树脂复合物(图 4)，强阳离子树脂复合物药物释放量明显更少(图 3)。

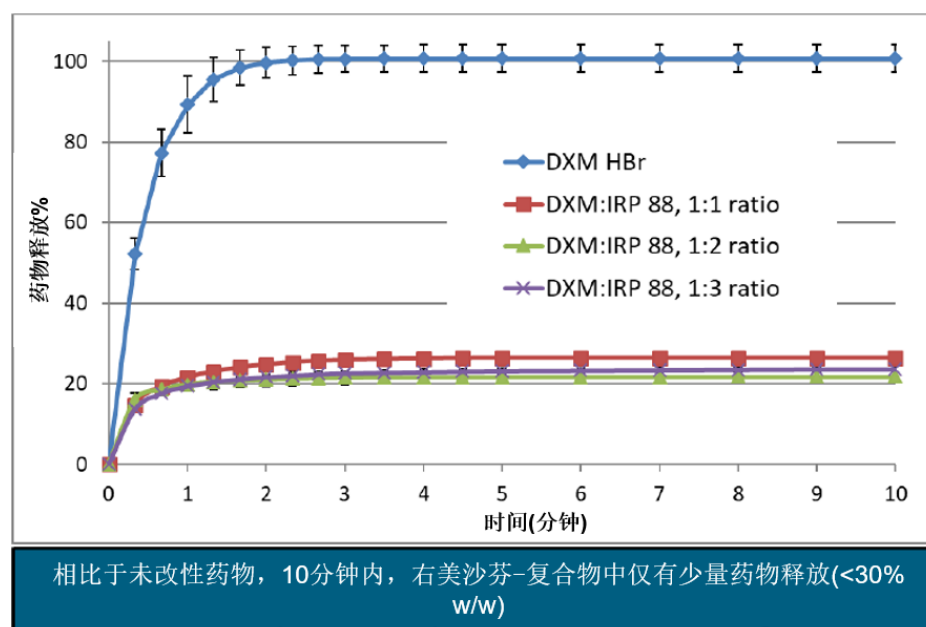
图 2. 使用小容量释放度测定方法测得的右美沙芬从药物-树脂 (AMBERLITE™ IRP69) 复合物中的释放



相比于未改性药物，10分钟内，右美沙芬-复合物中仅有少量药物释放(< 20% w/w)

此外，使用较高的树脂浓度可以稍微减少介质中的药物释放量。由于小介质容量提供了有限数量的可将药物从药物-树脂复合物中交换出来的离子，因此，药物释放达到了较低的平衡浓度。

图 4. 使用小容量释放度测定方法测得的右美沙芬从药物-树脂（AMBERLITE™ IRP88）复合物中的释放



### 利用药典释放度测定方法表征药物释放

右美沙芬-弱阳离子树脂复合物中药物释放超过 80%(图 6)，而右美沙芬-强阳离子树脂复合物表现出药物的控释行为，并且通过药典释放度测定方法测得的药物释放<50%(图 5)。

图 5. 使用药典释放度测定方法测得的右美沙芬从药物-树脂（AMBERLITE™ IRP69）复合物中的释放

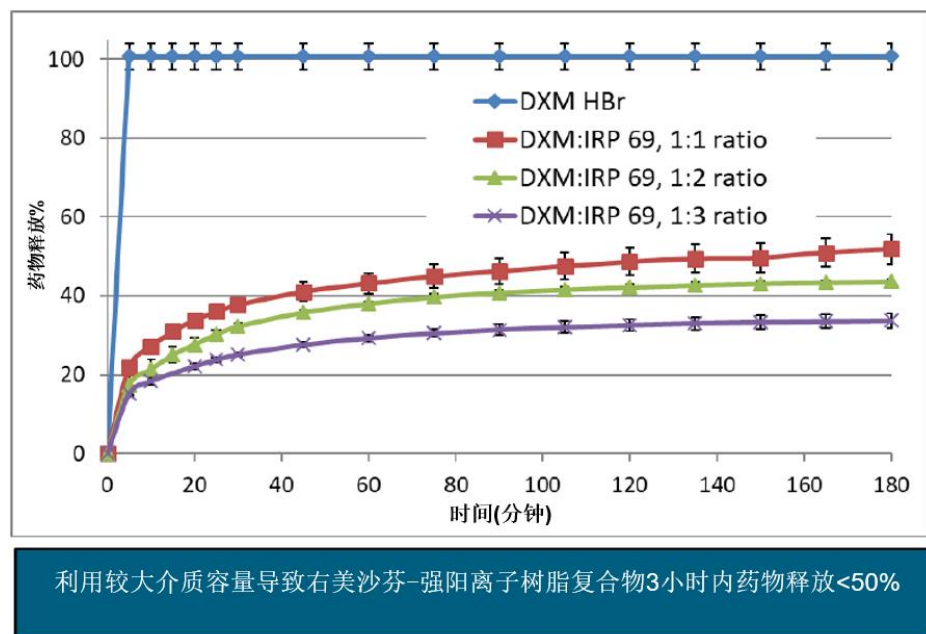
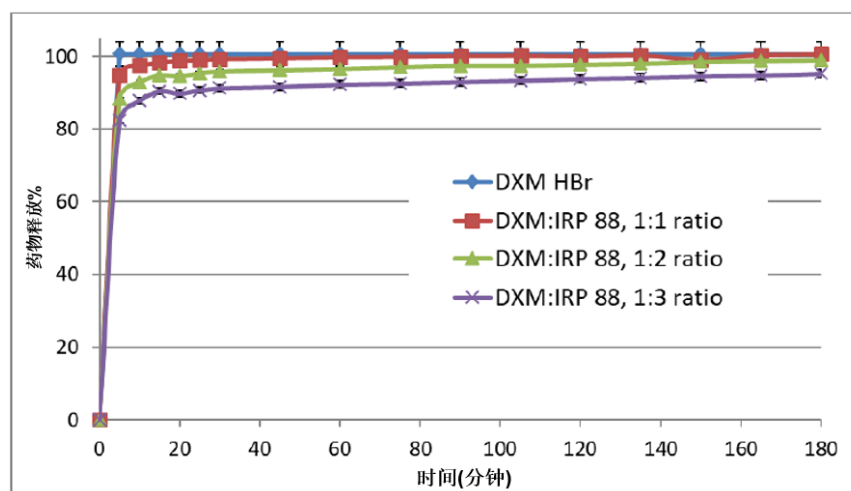


图 6：利用药典释放度测定方法测得的右美沙芬从药物-树脂（AMBERLITE™ IRP88）复合物中的释放

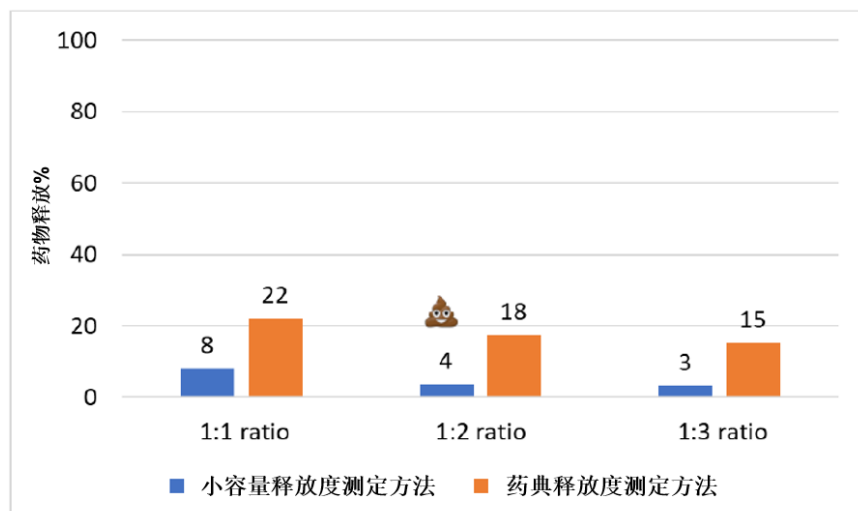


利用较大介质容量导致右美沙芬-弱阳离子树脂复合物3小时内药物释放>80%

### 药物释放比较

选择 5 分钟作为剂型在口腔中合适的停留时间。图 7 和 8 显示的是药典和小容量释放度测定方法两者在 5 分钟时的药物释放比较。使用药典的释放度测定方法，药物释放明显更高，这可能与大介质容量以及更多可用于药物释放的可交换离子有关。

图 7：5 分钟时药物-树脂（AMBERLITE™ IRP69）复合物中右美沙芬释放的比较

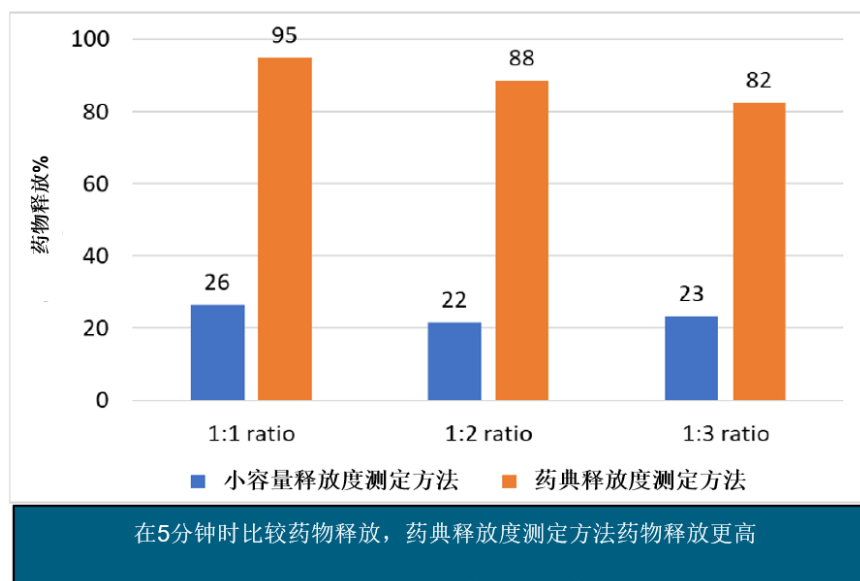


在5分钟时比较药物释放，药典释放度测定方法药物释放更高

此外，弱阳离子树脂的药物-树脂复合物 5 分钟内药物释放超过 80%(图 8)，说明药典释放度测定掩味效果的方法较差。

然而，使用小容量释放度测定方法模拟口腔环境使得药物释放<30%，说明小容量释放度测定掩味效果的方法较好。

图 8：5 分钟时药物-树脂（AMBERLITE™ IRP88）复合物中右美沙芬释放的比较



## 结论

现已研发的小容量释放度测定方法可以用于表征药物-树脂复合物的掩味效果。这一方法使用 10mL 模拟唾液作为释放介质，每隔 20 秒对药物释放进行分析。在利用离子交换树脂复合物筛选配方和研发掩味剂型的过程中，小容量释放度测定方法更为适合，并且与药典释放度测定方法能够互补。利用树脂与药物的结合可以降低可游离的药物量，从而起到掩味苦涩药物的作用。相比于弱阳离子(DXM-AMBERLITE™ IRP88)药物复合物，药物和强阳离子树脂(DXM-AMBERLITE™ IRP69)复合物可以得到的更低的药物释放结果。

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

www.colorcon.com



© 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

AAPS\_2018\_MEHTA\_RESINS\_AMBERLITE\_CHN