

替利定药物树脂复合物含量测定方法研究

李楠, 邓岚, 邓盛齐, 徐公望

(四川抗菌素工业研究所有限公司, 成都 610052)

摘要 目的: 建立替利定药物树脂复合物的含量测定方法。方法: 建立了替利定药物树脂复合物的高效液相色谱法测定方法, 同时采用紫外分光光度法比较研磨法和搅拌法作为药物树脂复合物解离方法的效果。结果: 选择具有相对较高回收率的搅拌法作为测定替利定药物树脂复合物的前处理方法, 以高效液相色谱法测定含量。试验结果显示, 浓度在 $0.005 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好 ($r = 0.9998$, $n = 7$); 低、中、高浓度平均回收率 ($n = 3$) 分别为 100.3%, 100.0%, 99.6%; RSD 分别为 0.16%, 0.49%, 0.38%。结论: 本文以搅拌法进行前处理建立的替利定药物树脂复合物高效液相色谱法含量测定方法可行。

关键词: 替利定药物树脂复合物; 药物树脂复合物的解离方法; 紫外分光光度法; 高效液相色谱法

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)08-1342-03

Research of method for detem ining in tilidine- resin complex

LIN an, DENG Lan, DENG Sheng- qj XU Gong- wang

(Sichuan Industrial Institute of Antibiotics Co Ltd, Chengdu 610051, China)

Abstract Objective To detem ine the liberation method of the drug- resin complex and establish the method for content detem ining in tilidine- resin complex **Method** Some initial exp bration has been m ade into content detem ining in tilidine- resin complex by UV and HPLC. G rinding method and stirring method, which were the liberation methods of drug- resin complex, were compared **Results** To detem ine the content of tilidine- resin complex by HPLC, stirring method with higher recovery rate was chosen as pre- treatment The results showed that linear regression in the concentration range of $0.005 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r = 0.9998$, $n = 7$) was fine The recoveries of bw, middle and high concentration were 100.3%, 100.0% and 99.6% ($n = 3$), with RSD were 0.16%, 0.49% and 0.38%, separately **Conclusion:** The HPLC method for content detem ining in tilidine- resin complex with the pre- treatment of stirring is feasible

Key words tilidine- resin complex; liberation method; UV; HPLC

替利定是人工合成的环己烯胺类强效镇痛药, 属于阿片受体激动剂。盐酸替利定 (tilidine hydrochloride) 为替利定的盐酸盐, 其药物制剂自 1970 年上市以来, 广泛应用于各种急性中、重度疼痛和癌症疼痛的治疗, 也用于镇咳。然而盐酸替利定本身具有的强烈苦味, 为了掩盖药物的不良嗅味, 本课题研究人员利用药物树脂可以在不改变原药物化学结构及疗效的基础上, 改善药物的刺激性、苦味等不良属性^[1-3], 提高药物的稳定性^[4]和生物利用度, 延缓药物释放^[5]等特点, 将盐酸替利定制备为药物树脂给药系统成为无味替利定制剂^[1,6,7]。

目前, EP 5.0 已经收载盐酸替利定原料药的质量标准^[8], 但中国、美国、英国药典尚未见收载。国

内仅有盐酸替利定普通口服液在临床申报过程中, 并且国内外尚未有将盐酸替利定制备为药物树脂给药系统的品种上市。本文作为该项目的分析部分, 根据药物树脂复合物体外释药行为的研究结果, 为了保证药物尽可能完全地从树脂上解离下来, 提高药物树脂含量测定的回收率, 选择 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 作为测定介质进行药物树脂的含量测定研究, 并建立了药物树脂复合物中药物含量的测定方法。

1 仪器和试剂

1.1 主要仪器 90-1 型恒温磁力搅拌器 (上海沪西分析仪器厂), LC-10ATvp 高效液相色谱仪 (日本 Shimadzu 公司), SPD-10Avp 可变波长紫外检测器 (日本 Shimadzu 公司)。

1.2 试药 盐酸替利定对照品(纯度: 99.8%, 四川抗菌素工业研究有限公司); 替利定药物树脂复合物(实验室自制); A型聚苯乙烯系离子交换树脂

2 方法和结果

2.1 含量测定前处理(解离) 精密称取药物树脂复合物适量(约相当于盐酸替利定 50 mg), 置于锥形瓶中, 加入适量 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 溶液, 室温 ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) 下, 反应 4 h 后, 完全转移至量瓶中, 定容, 滤过, 精密量取续滤液适量, 用 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 溶液稀释至浓度为 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, UV 法测定吸收度 A , 计算含量。

2.2 色谱条件及系统适用性试验 色谱柱: 依利特 Spherisorb C_8 ($4.6 \text{ mm} \times 200 \text{ mm}$, $5 \text{ } \mu\text{m}$); 流动相: 甲醇 - 0.2% 碳酸铵溶液 ($75: 25$); 流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温: $30 \text{ }^\circ\text{C}$; 测定波长: 254 nm ; 进样量: $20 \text{ } \mu\text{L}$ 。将空白离子交换树脂按照药物树脂复合物的制备过程平行处理后, 按照“2.4”项下测定方法处理后进样, 结果表明, 空白树脂在所选定的试验条件下不干扰药物的测定。

2.3 线性与范围 精密称取盐酸替利定约 100 mg 置于 10 mL 量瓶中, 用 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 溶液溶解, 定容, 滤过。精密量取续滤液分别配制成浓度为 $0.005, 0.05, 0.2, 0.5, 2, 5, 10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的盐酸替利定溶液。以峰面积 A 对浓度 C 回归得标准曲线。试验结果显示, 盐酸替利定在 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 溶液中呈良好的线性关系。回归方程为:

$$A = 2 \times 10^6 C \quad r = 0.9998 (n = 7)$$

线性范围为 $0.005 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.4 精密度 精密称取盐酸替利定约 10 mg 置于 10 mL 量瓶中, 以流动相为介质溶解, 定容, 滤过。取续滤液按本文色谱条件连续进样测定, 峰面积的 RSD 为 0.01% ($n = 6$)。

2.5 重复性 精密称取药物树脂复合物适量(约相当于盐酸替利定 50 mg), 共 6 份, 分别按本文拟定的搅拌法进行药物树脂解离, 并制备供试品溶液, 按本文色谱条件进样测定, 计算盐酸替利定的含量平均值为 99.72% , RSD ($n = 6$) 为 0.16% 。

2.6 溶液稳定性 精密称取适量盐酸替利定, 以 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 溶液为介质, 配制成浓度约为 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的盐酸替利定溶液, 分别在 $0, 1, 2, 4, 6, 8 \text{ h}$, HPLC 法考察其溶液稳定性, 峰面积的 RSD 为 0.28% ($n = 6$)。盐酸替利定在 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 溶液中 8 h 内稳定性好。

2.7 回收率试验 精密称取处方量空白树脂各 9 份, 再分别精密加入一定量的盐酸替利定, 各加入 100 mL 重蒸馏水, 制成含量测定浓度的 $80\%, 100\%, 120\%$ 的溶液, 在室温 ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) 下搅拌约 30 min 后, 加入 $2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 溶液 100 mL 继续搅拌 4 h 后, 完全转移至 250 mL 量瓶中, 以 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 溶液定容, 取续滤液进样, 以 HPLC 法进行含量测定的方法回收率试验。试验结果见表 3。

表 1 回收率 ($n = 3$)

Tab 1 Recovery of tilidine-resin complex

样品水平 (level) %	加入量 (added) mg	测得量 (found) mg	平均回收率 (average recovery) %	RSD %
80	40.5	40.4	100.3	0.16
100	50.0	49.9	100.0	0.49
120	60.2	59.9	99.6	0.38

2.8 含量测定 以搅拌法进行药物树脂解离, HPLC 法对 3 批药物树脂复合物进行含量测定, 3 批样品的测定结果分别为 $99.9\%, 99.7\%, 99.6\%$ 。

3 讨论

3.1 反应温度对药物树脂解离的影响

根据盐酸替利定的分子结构和理化性质, 为保证盐酸替利定稳定不降解, 选择室温和 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 为反应温度, 以 $250 \text{ mL } 1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{NaCl}$ 溶液为解离介质, 考察药物树脂解离度随时间变化的曲线, 结果见图 1。

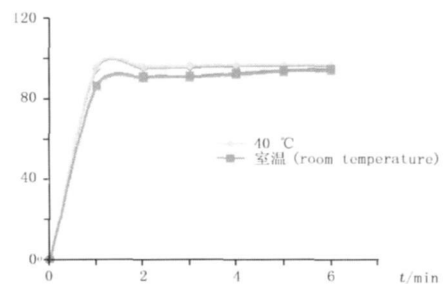


图 1 温度对解离行为的影响

Fig 1 The influence of temperature on liberation of drug-resin complex

由图直观分析可见, 升高温度在一定程度上有利于药物树脂复合物的解离, 且解离在 1 h 后迅速达到平衡。以相似因子法^[9]考察 2 个温度下药物树脂解离行为的差异。数据处理结果为: 药物树脂室温对 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 下解离行为的 f_1 值为 65.9 说明两者并没有显著的差异。为保证药物的稳定性和药物树脂的充分解离, 暂定室温 ($25 \text{ }^\circ\text{C}$) 为解离的反应温度, 反应时间为 4 h 。

3.2 介质体积对药物树脂解离行为的影响 以 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl 溶液为解离介质, 在室温 (25 °C) 下, 反应 4 h, 考察介质体积 100, 150, 200, 250 mL 时, 其药物树脂解离度分别为 90.5%, 93.5%, 95.7%, 96.3%。试验结果表明: 随着介质体积的增加, 药物树脂复合物室温 4 h 反应结束时的解离度有所提高, 但增加的程度并不显著。

3.3 前处理方法的确定 本文分别进行了研磨法和搅拌法的研究, 由于研磨法涉及到多个中间操作步骤造成了一定的药物损失, 致使药物树脂含量的方法回收率偏低, 因此本文最终确定了方法回收率相对较高的搅拌法为含量测定的前处理方法。在方法回收率试验中, 为了模拟药物树脂经过解离过程的释药行为, 对传统回收率试验进行了一定的调整和改进, 即将药物和树脂经预反应生成一定量的药物树脂后再按选定的解离方法进行方法回收率试验, 结果表明回收率良好, $\text{RSD} < 2\%$ 。

3.4 小结 本文建立的药物树脂含量测定方法, 可用于替利定混悬液及其中间体的测定, 对于制备过程的质量监控具有重要的意义, 同时也为混悬液的质量控制方法奠定了基础。

参考文献

- 1 Vikas Anand Ion-exchange resins carrying drug delivery forward *Res focus* 2001, 16(17): 905
- 2 Martel J Tessier J Girault P, et al. Acid type ion exchange resins and their use as medicines and compositions containing them. EP 27, 768, 1981
- 3 Quinlan M. Diethylcarbamazine resin and Styrylpyridinium resin - diethylcarbamazine resin edible anthelmintic tablets for comparison animals GB 2055, 575, 1980
- 4 LI Zhen-hua(李振华), PENG Qi-neng(平其能), LIU Guo-jie(刘国杰). The progress in oral liquid drug controlled release system (口服液体控释给药系统研究进展). *J Prog Pharm Sci* (药学进展), 1998, 22(1): 9
- 5 Chaudhary NC, Saunders L. Sustained release of drugs from ion-exchange resins *J Pharm Pharmacol* 1956, 8: 975
- 6 XU Zhen-yu(许真玉), LI San-ming(李三鸣). A survey of studies on the controlled-release suspensions using ion-exchange resins (离子交换树脂控释混悬剂的研究进展). *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2000, 17(6): 461
- 7 Chang RK. Formulation approaches for sustained-release oral suspensions. *Pharm Technol* 1992, 16(3): 134
- 8 EP 5.0 2582
- 9 Jeffrey WM, Henry HF. Mathematical comparison of dissolution profiles *Pharm. Tech.* 1996(6): 64

(本文于 2008 年 11 月 15 日收到)

康龙化成苗文芳博士专访

6月11日下午, 对康龙化成苗文芳博士的专访在沃特世 (Waters®) 公司北京办公室进行。康龙化成是我国北方最大的CRO企业, 专业的CRO机构具有制药公司需要的技术专长和全球化、高质量的技术开发能力, 可以满足这些企业的新药研发需求。目前CRO服务已经扩展到药物研发、临床前研究、药物经济学、药物基因组学、药物安全性评价领域。这些药品的研发需要用来做分析数据, 制备分离, 这都要有赖于精密, 可靠的仪器。沃特世公司不但仪器质量高, 并且有良好的售后服务系统。

康龙化成与沃特世公司的合作始于2006年, 通过对苗博士的专访, 我们了解到作为康龙化成的重要部门——分析化学所涉及的包括分析研发, 质量控制和纯化方面的信息。康龙化成公司利用尖端组合化学和现代药物化学的核心技术, 在组合化学、药物化学、有机合成化学, 生物学及药代动力学等领域为全球制药公司和生物制药研发机构提供一系列全方位的新药研发外包服务。康龙化成与沃特世的合作可谓是强强联手, 对于两公司的合作苗博士深有体会, 苗博士说在国外工作的时候就是使用过沃特世的仪器, 沃特世公司的产品、技术、服务都很好。所以根据在国外的经验, 在中国也选用了沃特世公司的产品。

当问到康龙化成购买沃特世公司的产品在分离纯化的使用效果时, 苗博士说, 沃特世的色谱柱和制备系统分离效果非常好, 可以很有效地分离很多结构相近的化合物及其他成分, 收集到我们所需要的产品。有些项目客户要求发出去的产品必须是经过HPLC高效液相色谱分离过的, 有时对于纯度要求甚至高达98%以上。而沃特世公司的制备系统可以很好地帮助达到客户所需要的质量要求。

康龙化成与沃特世公司的可谓互助互进, 他们的合作对于我国制药医药行业起了不可小觑的推动作用。我认为他们的合作在制药领域一定会有更多的进展。