

· 论 文 ·

阿奇霉素-离子交换树脂复合物的制备及其掩味与调控释药作用

唐林芳¹, 杨亚莉¹, 何淑旺², 姚 静^{1*}(¹中国药科大学药学院药剂系, 南京 210098; ²山东达因海洋生物制药股份有限公司, 荣成 264300)

摘 要 为掩盖阿奇霉素(azithromycin, AZI)苦味和个性化调控药物释放速度以减少胃肠道刺激, 分别以羟丙基纤维素(hydroxypropyl cellulose, HPC)和尤特奇 RS100 修饰制备速释型 AZI-Amberlite™ IRP64/HPC 和缓释型 AZI-Amberlite™ IRP69/RS100 进而组合以实现控制释放。对 AZI-离子交换树脂复合物的载药量、药物利用率进行测定, 通过差示扫描量热分析和 X 射线衍射对 AZI-离子交换树脂复合物进行结构表征, 测定其润湿度、掩味效果、体外溶出和释放行为。结果显示, 形成的 AZI-离子交换树脂复合物改变了药物原有的结晶状态, 2.5% HPC 修饰的 AZI-Amberlite™ IRP64/HPC 和 0.5% RS100 修饰的 AZI-Amberlite™ IRP69/RS100 掩味效果良好, 两者以对应 AZI 含量为 13:67 的比例组合可以实现 AZI 在前 10 min 的快速释放和后期的 6 h 内平稳释药。结果表明, 经表面修饰制得的 AZI-离子交换树脂复合物及其组合物能够掩盖 AZI 苦味并可实现对药物释放速度的灵活调节, 为 AZI 新制剂的研究开发奠定了基础。

关键词 阿奇霉素; 离子交换树脂; 掩味; 组合控释

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)02-0180-08

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2023020403

引用本文 唐林芳, 杨亚莉, 何淑旺, 等. 阿奇霉素-离子交换树脂复合物的制备及其掩味与调控释药作用[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(2): 180 - 187.

Cite this article as: TANG Linfang, YANG Yali, HE Shuwang, et al. Preparation of azithromycin-ion exchange resin complexes for taste-masking and controlled drug release[J]. J China Pharm Univ, 2023, 54(2): 180 - 187.

Preparation of azithromycin-ion exchange resin complexes for taste-masking and controlled drug release

TANG Linfang¹, YANG Yali¹, HE Shuwang², YAO Jing^{1*}¹Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210098;²Shandong Dyne Marine Bio-pharmaceutical Co., Ltd., Rongcheng 264300, China

Abstract In order to mask the bitterness of azithromycin (AZI) and individually regulate the drug release rate to reduce gastrointestinal irritation, immediate-release AZI-Amberlite™ IRP64/HPC and delayed-release AZI-Amberlite™ IRP69/RS100 were prepared by modifying with hydroxypropyl cellulose (HPC) and Eudragit RS100, respectively, and further combined to achieve controlled release. The drug loading and drug utilization rate of AZI-ion exchange resin complexes were measured; the structure of AZI-ion exchange resin complexes was characterized by differential scanning calorimetry and X-ray diffraction; and the wetting humidity, odor masking effects, in vitro dissolution and release behaviors were determined. The results showed that the formation of AZI-ion exchange resin complexes changed the original crystallization state of the drug, that the 2.5% HPC-modified AZI-Amberlite™ IRP64/HPC and the 0.5% RS100-modified AZI-Amberlite™ IRP69/RS100 demonstrated good taste masking effect, and that their combination in the drug content ratio of 13 : 67 achieved the expected drug release behavior, i. e. rapid release of AZI in the first 10 min and smooth release in the later 6 h. These results indicated that the AZI-ion exchange resin complexes prepared by surface modification and their composites could mask the bitterness of AZI and realize the flexible adjustment of drug release rate, which lays the

foundation for the research and development of new AZI preparations.

Key words azithromycin; ion exchange resin; taste masking; combined controlled release

阿奇霉素(azithromycin, AZI)是新一代大环内酯类广谱抗生素,其临床应用广泛,主要用于治疗呼吸道感染疾病,对小儿肺炎有较好的治疗效果^[1-2]。但是AZI具有极强的苦味并存在胃肠道不良反应,口服顺应性差,因此制备口味良好的AZI制剂和减少给药次数对提高儿童依从性和保证疗效有重要意义。

添加甜味剂、薄膜包衣、微囊化、热熔挤出技术等方法可不同程度改善制剂口感,但仍存在一定的局限性^[3-4]。添加甜味剂对极苦药物的掩味效果不佳,且部分组分可能存在安全性问题^[5-6];薄膜包衣和微囊化过程复杂、工艺步骤多,其可能会对药物的溶出产生一定影响,且包衣片不利于儿童吞咽和定量给药^[7];而热熔挤出技术设备昂贵,制备过程中产生的高温可能会导致药物降解,不适用于热敏感药物,设备产生的高剪切力也可能造成聚合物辅料的机械降解^[8-9]。离子交换树脂是一种水不溶性聚合物,其分子结构可分为3部分:具有三维空间网状结构的骨架、连接在骨架上的功能基团和功能基团上带有相反电荷的交换离子^[10]。其中交换离子能与带同种电荷的药物离子发生离子交换反应,离子型药物与树脂结合形成药物树脂复合物。口腔中离子很少,药物不会被置换下来,几乎不会产生苦味;而进入人体后,药物树脂复合物依靠胃肠道中的离子将药物交换下来,进而发挥疗效^[11]。AZI是一种弱碱性药物($pK_a = 8.76$),可以与酸性阳离子交换树脂进行物理络合,阻断药物分子与苦味受体的接触进而掩盖苦味^[11]。因此,本研究将AZI装载于离子交换树脂中用于掩盖AZI的苦味以提高患者顺应性。

由于AZI的苦味和对上消化道(胃和十二指肠)的刺激,口服AZI最常见的副作用是胃肠道不良反应,如痉挛、恶心、腹泻和呕吐。AZI的生物半衰期长,具有很强的抗生素后效应,制成缓释制剂可实现3 d只需给药1次的效果,且相较于速释制剂,缓释制剂产生上述胃肠道副作用更少,患者的顺应性较好。抗生素发挥药效的关键是要迅速达到最小抑菌浓度,在临床上使用时需要首剂量加倍并且不同的疾病用药量均不一样。因此,调控

AZI的释放速度以降低突释、快速起效以及后期缓慢释放减少胃肠道副作用具有重要意义。

本研究结合离子交换树脂掩味技术和药物树脂复合物表面修饰方法,分别制备了速释型与缓释型AZI-离子交换树脂复合物,并根据药物溶出与释放特性设计复合物组合,旨在掩盖AZI苦味的同时,通过调控AZI的释放速度以减少药物对胃肠道的潜在刺激,提高患者服药的顺应性。

1 材料

1.1 试剂

阿奇霉素(湖州展望药业有限公司);Amberlite™ IRP64、Amberlite™ IRP69(陶氏化学有限公司);甲醇(色谱纯,江苏汉邦科技有限公司);一水合柠檬酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);HPC(LH-21,信越化学工业株式会社);尤特奇RS100(德国赢创工业集团)。

1.2 仪器

高效液相色谱仪(515 HPLC Pump, Waters; 486 紫外检测器, Waters; XTerra®MS C₁₈ 色谱柱, Waters);BS 124S 分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);集热式恒温加热磁力搅拌器 DF-101S(南京科尔仪器设备有限公司);电热恒温鼓风干燥箱 DHG-9240A(上海精宏实验设备有限公司);EPED-E2-10TH 实验室级超纯水器(南京易普易达科技发展有限公司);DSC 3500 型差示扫描量热仪(美国 NETZSCH 公司);D8 Advance X 射线衍射仪(德国 Bruker 公司);TS-5000Z 智能味觉分析系统(日本 Insent 公司)。

2 方法

2.1 AZI-离子交换树脂复合物的制备及修饰

2.1.1 AZI-Amberlite™ IRP64 复合物的制备 称取柠檬酸 65 mg,置于 100 mL 圆底烧瓶中,加入纯水 30 mL 溶解,再称取 AZI 300 mg 溶于柠檬酸水溶液中,最后加入 Amberlite™ IRP64 2 g,在 45 °C 下机械搅拌 1 h 后过滤洗涤产物,产物置于 45 °C 烘箱烘干 2 h。

2.1.2 AZI-Amberlite™ IRP69 复合物的制备 称

取柠檬酸 82.5 mg, 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 加入纯水 20 mL 溶解, 再称取 AZI 400 mg 溶于柠檬酸水溶液中, 最后加入 Amberlite™ IRP69 2 g, 在 37 °C 下机械搅拌 4 h 后过滤洗涤产物, 产物置于 45 °C 烘箱烘干 2 h。

2.1.3 AZI-Amberlite™ IRP64 复合物的进一步修饰 将适量 AZI-Amberlite™ IRP64 复合物置于修饰材料溶液中[其中 HPC 水溶液浓度为 2.5%(w/v, 即 25 mg/mL), 尤特奇 RS100 溶液浓度为 5%(w/v, 即 50 mg/mL)], AZI-Amberlite™ IRP64 复合物与修饰材料溶液的质量体积比为 1:25, 机械搅拌 1 h 后过滤洗涤产物, 产物置于 45 °C 烘箱烘干。

2.1.4 AZI-Amberlite™ IRP69 复合物的进一步修饰 将适量 AZI-Amberlite™ IRP69 复合物置于预定浓度尤特奇 RS100 溶液中, AZI-Amberlite™ IRP69 复合物与尤特奇 RS100 溶液的质量体积比为 1:25, 机械搅拌一定时间后, 过滤洗涤产物, 产物置于 45 °C 烘箱烘干。考察尤特奇 RS100 质量体积百分浓度(0.5%、1%、2.5% 和 5%) 和搅拌时间(5、15、22、30 和 45 min) 对树脂复合物体外释放行为的影响。

2.2 AZI-离子交换树脂复合物的表征

2.2.1 AZI-离子交换树脂复合物的含量测定 将 0.4 g AZI-Amberlite™ IRP64 或 AZI-Amberlite™ IRP69 复合物加至含 0.2 mol NaCl 和 50% 甲醇的解离液 100 mL 中, 分别搅拌 1 h 或 3 h。采用高效液相色谱法测定解离后 AZI-离子交换树脂复合物中 AZI 的含量。计算平衡阶段载药量(Q , %) 和药物利用率(E , %): $Q = \text{树脂复合物中药物含量} / \text{树脂复合物总重} \times 100$, $E = \text{树脂复合物中药物含量} / \text{投药量} \times 100$ 。

色谱条件: C_{18} 色谱柱, 流动相: 0.05 mol/L 磷酸氢二钾(20% 磷酸调至 pH 8.2)-甲醇(25:75), 检测波长: 210 nm, 流速: 1 mL/min, 柱温: 30 °C, 进样量: 20 μ L。

2.2.2 差示扫描量热法(DSC) 采用差示扫描量热分析仪对 AZI、Amberlite™ IRP64、Amberlite™ IRP64 与 AZI 物理混合物和 AZI-Amberlite™ IRP64 复合物进行 DSC 测定, 升温速率为 10 °C/min, 升温范围为 30 ~ 300 °C。

2.2.3 X 射线衍射法(XRD) 对 AZI、Amberlite™ IRP69、AZI-Amberlite™ IRP69 复合物和 AZI 与

Amberlite™ IRP69 的物理混合物(药物与树脂比例为 1:4) 进行 XRD 分析, 扫描速度为 3°/min, 扫描范围为 2 ~ 50°。

2.3 AZI-离子交换树脂复合物的润湿度

采用毛细上升法^[12-13]测表面修饰与未修饰的 AZI-Amberlite™ IRP64 与 AZI-Amberlite™ IRP69 样品的润湿度, 其原理是: 将毛细管插入液体中, 液体因毛细作用沿管壁上升, 当毛细作用力与液体重力和其他力达到平衡时, 液体不再上升。在毛细管内装入复合物, 不同表面状态的复合物其液面上升距离不一样, 上升距离越低, 则复合物的表面润湿性越差。装置示意图如图 1 所示。

在毛细管中加入待测样, 装载高度为 80 mm, 用胶水固定在竖直放置的卡纸上, 向水槽内倒水至棉花上端。水接触待测样的瞬间开始计时, 记录指定时间点毛细上升距离。每组样品平行测试 3 次。

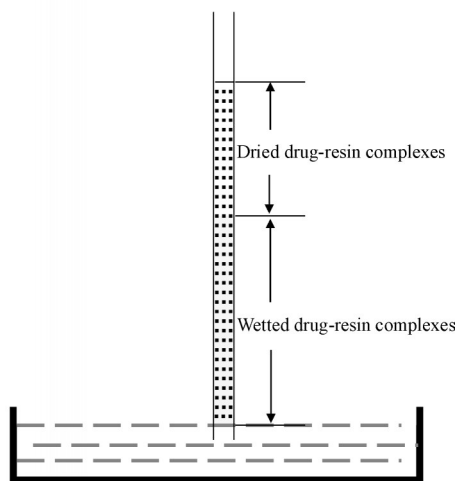


Figure 1 Sketch of capillary rise test apparatus

2.4 AZI-离子交换树脂复合物的掩味效果评价

使用智能味觉分析系统进行苦味分析。将称量的样品置于 20% 乙醇水溶液 100 mL 中, 搅拌 10 min 后离心或过滤取上清液 80 mL, 得样品溶液。用苦味传感器测量, 每份样品采集 6 次, 连续测定, 采集时间为 120 s, 清洗时间为 30 s, 用后 3 次测定的第 120 s 数据进行主成分分析(PCA) 和欧氏距离的计算。每份样品平行测定 3 次。

2.5 AZI-离子交换树脂复合物的释放度测定

按照《中华人民共和国药典: 四部》(2020 年版四部通则 0931 溶出度与释放度测定法第二法) 的

规定进行操作。以磷酸盐缓冲液(pH 6.0)(0.4 mol/L NaH_2PO_4 ,磷酸调至 pH 6.0)900 mL 为释放介质,介质温度为 $(37 \pm 0.5)^\circ\text{C}$,转速为 100 r/min,按预定时间取样 5 mL,其中 AZI-Amberlite™ IRP64/HPC 分别于 5、10、20、30 和 60 min 取样, AZI-Amberlite™ IRP69 分别于 5、10、20、30、60、120、180、240 和 360 min 取样,取样后及时补入等温同体积释放介质;所取样品经 0.22 μm 微孔滤膜过滤,取续滤液进行 HPLC 定量分析。计算 AZI 的累积释放率并绘制累积释放率-时间曲线。

3 结果

3.1 AZI-离子交换树脂复合物的表征

3.1.1 载药量与药物利用率 按照“2.2.1”项下规

定的方法测定 AZI-离子交换树脂复合物的载药量和药物利用率。结果表明, AZI-Amberlite™ IRP64 的载药量为 $(9.15 \pm 0.32)\%$,药物利用率为 $(67.02 \pm 1.03)\%$;AZI-Amberlite™ IRP69 的载药量为 $(16.43 \pm 0.17)\%$,药物利用率为 $(98.48 \pm 1.22)\%$ 。

3.1.2 DSC 分析 图 2 为 DSC 图谱,可见 AZI 原料药在 111.7 $^\circ\text{C}$ 和 235.8 $^\circ\text{C}$ 有两个吸热峰;Amberlite™ IRP64 在 55.0 $^\circ\text{C}$ 有一个宽的吸热峰;AZI 和 Amberlite™ IRP64 的物理混合物一共有 3 个峰,同时显示了 AZI 和 Amberlite™ IRP64 的吸热峰;而 AZI-Amberlite™ IRP64 复合物的 DSC 图中, AZI 在 100 ~ 150 $^\circ\text{C}$ 之间的吸热峰消失,证明 AZI 与 Amberlite™ IRP64 之间不是简单的物理作用,而是在分子水平结合至树脂上^[14]。

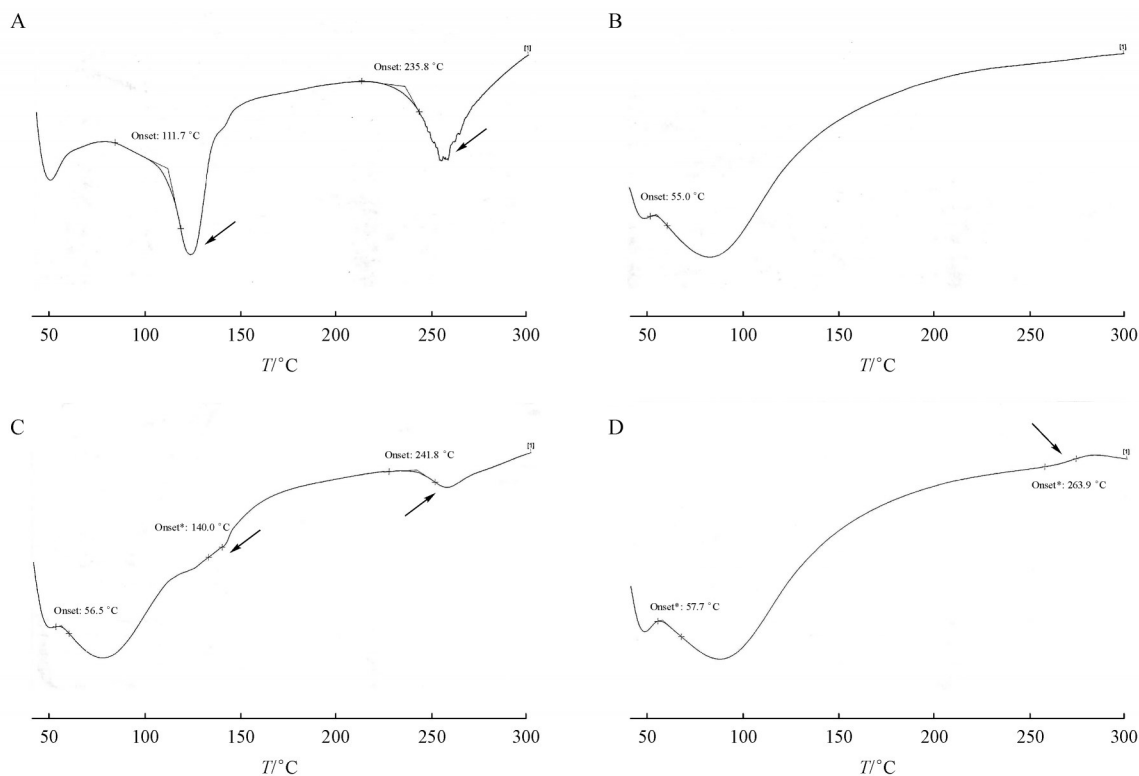


Figure 2 DSC spectra of (A)azithromycin (AZI), (B)Amberlite™ IRP64, (C) physical mixture of AZI and Amberlite™ IRP64 and (D) AZI-Amberlite™ IRP64 complexes

3.1.3 XRD 分析 图 3 为 XRD 图谱, AZI 存在明显的晶体特征峰,是晶型物质,而 Amberlite™ IRP69 没有晶型峰。将 AZI 与 Amberlite™ IRP69 以 1:4 简单物理混合后, AZI 的晶型峰没有消失,表明物理混合未引起 AZI 的晶型结构变化。而 AZI-Amberlite™ IRP69 复合物的 XRD 图谱中 AZI 的特征峰消失,

说明 AZI 在载药过程中发生了化学变化, AZI 与 Amberlite™ IRP69 不是简单的物理吸附^[15]。

3.2 润湿度

图 4-A 为 AZI-Amberlite™ IRP64 树脂复合物修饰前后毛细上升高度与时间的关系曲线。结果显示,各组毛细上升的距离均随时间的增大而增大,

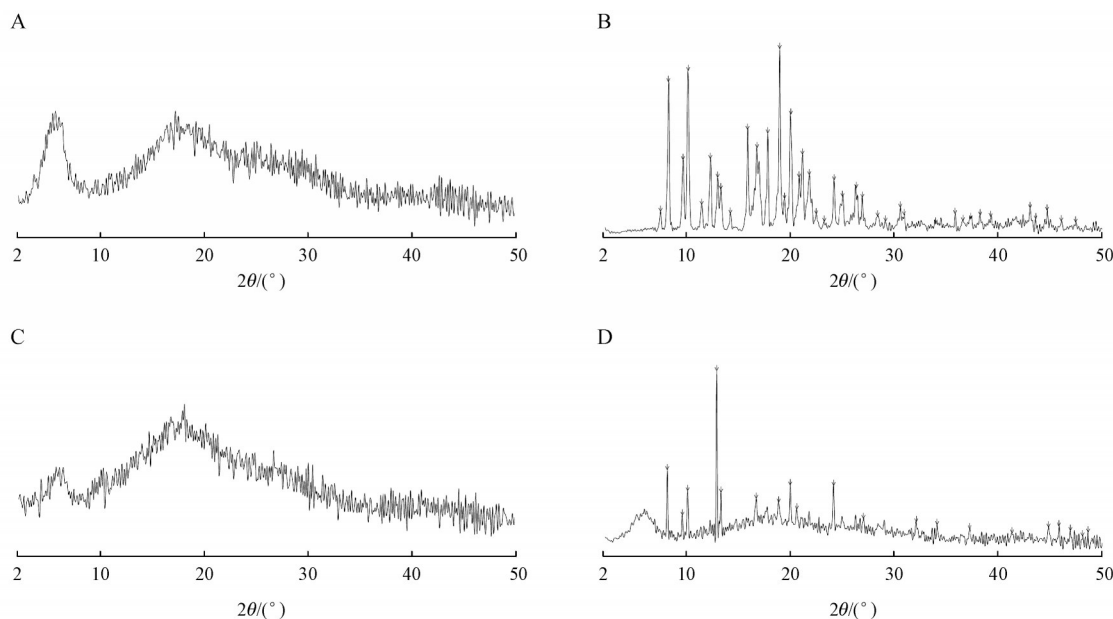


Figure 3 XRD patterns of (A) Amberlite™ IRP69, (B) AZI, (C) AZI-Amberlite™ IRP69 and (D) physical mixture of AZI and Amberlite™ IRP69

但是其增大的幅度(即上升速度)在减小。这是因为在初始阶段毛细作用力大于水重力和分子力(水分子在试样表面受到的力),而后期随着毛细高度增高,毛细水的重力不断增大,毛细上升速度减缓,当分子力与重力之和与毛细作用力相等时,到达平衡状态^[16-17]。

各组采用的修饰材料不同,其表面状态不同,所以水分子在试样表面受到的分子力不同。复合物表面的疏水性越大即润湿度越小,毛细水分子受到的分子力越大,毛细上升距离越小。根据图4-A,各树脂复合物表面润湿度的由大到小依次为:HPC修饰(AZI-Amberlite™ IRP64/HPC) > 未修饰 > 尤特奇 RS100 修饰(AZI-Amberlite™ IRP64/

RS100),这说明 HPC 可以增强 AZI-Amberlite™ IRP64 表面的润湿性,而尤特奇 RS100 修饰的复合物疏水性最强。图4-B说明尤特奇 RS100 结合至 AZI-Amberlite™ IRP69 树脂复合物(AZI-Amberlite™ IRP69/RS100)表面会降低复合物表面的润湿度,可能导致更好的掩味效果和持续释放。该实验侧面证明修饰物改变了 AZI-离子交换树脂复合物的表面特性。

3.3 AZI-离子交换树脂复合物的掩味效果评价

对智能味觉分析系统得到的4个传感器的数据用SPSS软件进行降维处理和PCA^[18],结果见图5。根据PCA的结果可以计算各修饰前后AZI-Amberlite™ IRP64复合物与原料药之间的欧式距离^[19]。

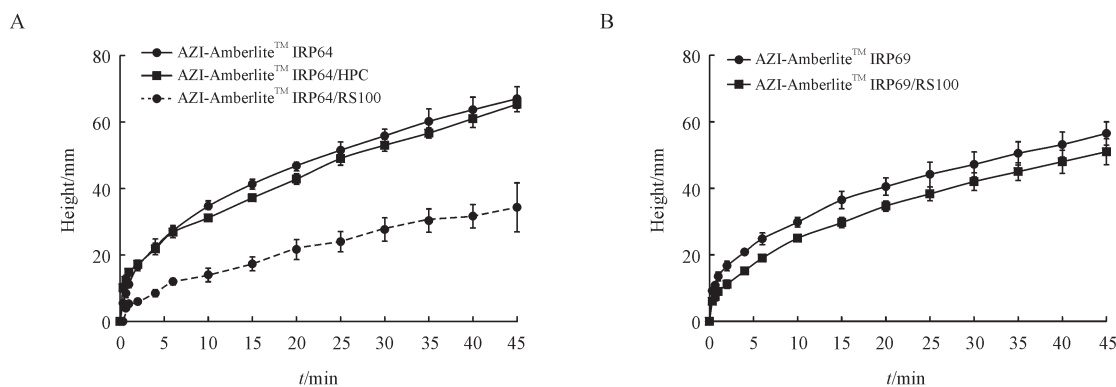


Figure 4 Plots of capillary rise height vs time for (A) different modified AZI-Amberlite™ IRP64 complexes and (B) AZI-Amberlite™ IRP69 modified by Eudragit RS100 or not

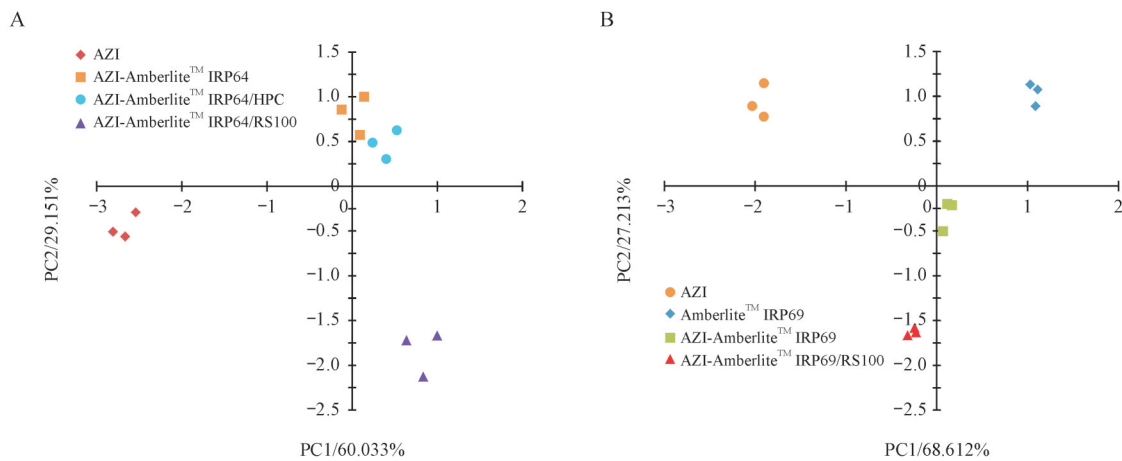


Figure 5 Two-dimensional principal component analysis (PCA) of (A) AZI, Amberlite™ IRP64 and different modified AZI-Amberlite™ IRP64 complexes and (B) AZI, Amberlite™ IRP69, AZI-Amberlite™ IRP69 and AZI-Amberlite™ IRP69/RS100

欧式距离 (Euclidean metric) 是多维度空间中两个点之间的真实距离。在本实验中, 可以将欧氏距离视为苦距 (distance of bitterness in E-tongue), 即在 PCA 图中各个 AZI-Amberlite™ IRP64 复合物与原料药之间距离, 苦距越大, 掩味效果越好。在本实验中每个样品均平行测量 3 次, 其苦距

为 AZI 的 3 个平行数据与各个 AZI-离子交换树脂复合物的 3 个平行数据计算出的平均距离 ($n = 9$)。如表 1 所示, HPC 和尤特奇 RS100 均可以增强 AZI-Amberlite™ IRP64 复合物的掩味效果, 其中尤特奇 RS100 的效果最好; 尤特奇 RS100 可以增强 AZI-Amberlite™ IRP69 复合物的掩味效果。

Table 1 Distance of bitterness in E-tongue of AZI-Amberlite™ IRP64 complexes and AZI-Amberlite™ IRP69 complexes which modified by different materials or not ($\bar{x} \pm s, n = 9$)

Group	Complexes	Distance of bitterness in E-tongue
AZI-Amberlite™ IRP64 complexes	AZI-Amberlite™ IRP64	2.994 ± 0.199
	AZI-Amberlite™ IRP64/HPC	$3.224 \pm 0.198^*$
	AZI-Amberlite™ IRP64/RS100	$3.768 \pm 0.184^{*#}$
AZI-Amberlite™ IRP69 complexes	AZI-Amberlite™ IRP69	2.418 ± 0.106
	AZI-Amberlite™ IRP69/RS100	$3.066 \pm 0.137^*$

The result of one-way analysis of variance: $^*P < 0.05$ vs corresponding unmodified groups; $^{*#}P < 0.05$ vs AZI-Amberlite™ IRP64/HPC

3.4 AZI-离子交换树脂复合物的体外释放行为

不同材料修饰 AZI-Amberlite™ IRP64 复合物的体外释放结果如图 6-A 所示。其中尤特奇 RS100 会阻滞药物释放, HPC 会稍微加快药物的溶出。尤特奇 RS100 是一种缓释型包衣材料, 故会减缓药物的释放。而 HPC 促进 AZI 的溶出可能是因为 HPC 修饰的复合物表面润湿性增强, 溶液接触复合物的时间缩短, 钠离子可以更快地进入树脂内与 AZI 进行交换。

此外, 如图 6-B 所示, 未修饰的 AZI-Amberlite™ IRP69 复合物存在严重的突释现象, 5 min 释放量约达 45%, 3 ~ 4 h 达到缓释平台期。尤特奇 RS100 修饰后的 AZI-Amberlite™ IRP69 复合物的突

释得到改善, 20 min 内药物释放均小于 15%, 且尤特奇 RS100 浓度越高, 其释药越缓慢, 但在考察浓度范围内复合物在 6 h 释药均不超过 60%, 释药不完全, 未达到最终释药 80% 以上的要求。为此, 进一步选择 0.5% 尤特奇 RS100 进行修饰时间对释药行为影响的考察。如图 6-C 所示, 修饰时间越长, 复合物缓释效果越明显。其中修饰时间为 5 和 15 min 时复合物释药依旧存在突释问题; 修饰 30 和 45 min 时复合物无明显的突释现象, 但是在 6 h 的释药量仅约 50%; 相比而言, 修饰时间为 22 min 时复合物突释现象不明显, 且 6 h 可释药达 80%, 故尤特奇 RS100 修饰 AZI-Amberlite™ IRP69 复合物的最优条件为采用 0.5% 尤特奇 RS100 修饰 22 min。

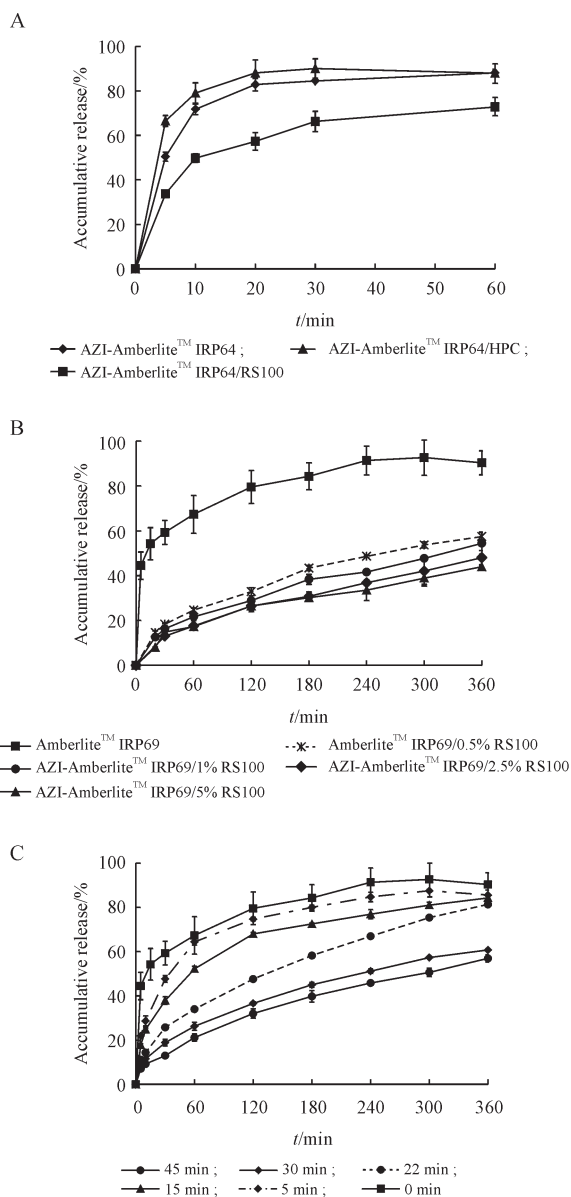


Figure 6 Drug release profiles of (A) modified AZI-Amberlite™ IRP64 complexes, (B) AZI-Amberlite™ IRP69 complexes modified by Eudragit RS100 for 60 min at different concentrations, (C) AZI-Amberlite™ IRP69 complexes modified by 0.5% Eudragit RS100 for different incubation times ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

3.5 组合设计复合物的体外释放行为

AZI除了具有苦味外,还会引起胃肠道副反应。与速释制剂相比,将AZI制成缓释制剂可以减少服药次数和AZI导致的胃肠道不良反应。同时,抗生素需要在短时间内达到最小抑菌浓度才能发挥药效,这就要求制剂在服下后先迅速释放一定药物发挥疗效。根据辉瑞制药的一次性给药2 g AZI的缓释制剂Zmax®和多剂量给药方案(成人)中第1天给药500 mg,设计本制剂的总剂量为2 g,

且前5 min或10 min释药约25%(即500 mg AZI)。

根据 AZI-Amberlite™ IRP64/HPC 和 AZI-Amberlite™ IRP69/RS100 的体外释放数据,分别设计两种组合复合物,即 AZI-Amberlite™ IRP64/HPC 与 AZI-Amberlite™ IRP69/RS100 以对应 AZI 含量比分别为 1:3 或 13:67 的比例组合,使其可以在短时间内释放一定的药量迅速达到治疗浓度发挥药效,然后在后期的 6 h 内平稳释药,减少对上消化道的刺激。如图 7 为组合设计复合物的理论释放曲线与实际释放曲线的对比,理论释放曲线与实际释放曲线拟合度高,说明组合设计的复合物在溶出行为上达到了设计的目的。AZI-Amberlite™ IRP64/HPC 与 AZI-Amberlite™ IRP69/RS100 的比例为 1:3 时,该组合可以在前 5 min 内释放 25% 的药量,后期平稳释药并在 6 h 内达到 80% 以上的总释药量。而当 AZI-Amberlite™ IRP64/HPC 与 AZI-Amberlite™ IRP69/RS100 的比例为 13:67 时,释放 25% 的药量需要 10 min。在临床使用上,可以根据不同的病症与释药需求,调整两种复合物混合的比例,来达到一定时间释放指定量药物的需求。

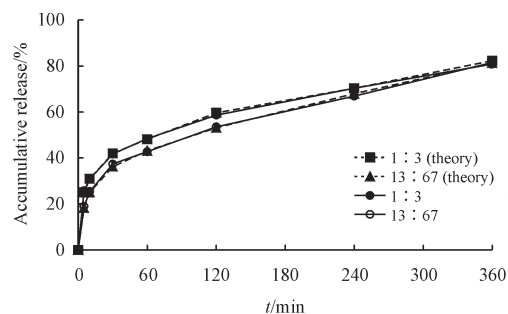


Figure 7 Theoretical and actual drug release profiles of combination of AZI-Amberlite™ IRP64/HPC and AZI-Amberlite™ IRP69/RS100 at different drug content ratios

4 讨论

AZI的苦味和对上消化道的刺激会引起胃肠道副反应及造成患者顺应性差,因此,采用离子交换原理将药物载于离子交换树脂上,进而阻滞药物直接接触口腔以达到掩味与控释作用。本研究成功制备了两种 AZI-离子交换树脂复合物,DSC 和 XRD 结果表明形成药物树脂复合物改变了药物原有的结晶状态。利用修饰材料与 AZI-树脂复合物表面的物理吸附作用对复合物进行表面修饰,不同疏水性的修饰物改变了 AZI-离子交换树脂复

合物的表面特性:HPC黏度较低有利于水的渗透,而尤特奇RS100具有较强的疏水性形成了低渗透膜。不同修饰条件对药物释放与溶出有不同的影响,HPC和尤特奇RS100修饰可分别达到速释与缓释效果,这可能与修饰后表面润湿度不同有关。HPC和尤特奇RS100修饰还增强了AZI树脂复合物的掩味效果,这是因为简单的表面修饰掩盖了可能存在的少量游离药物产生的苦味。

本研究提供了一种组合设计的思想,可以根据特定时间释放特定量药物的要求组合两种复合物,制备释药速度可控的制剂。利用速释离子交换树脂和缓释离子交换树脂以特定比例结合,既可以在短时间内达到有效浓度迅速发挥疗效,又可以在后期达到6 h平稳释药,在避免突释的同时根据不同的治疗需要调整配比以满足个体化给药的需求。综上,AZI离子交换树脂复合物及其组合物制备方法简单,可改善AZI适口性和控制药物释放,能够明显提高患者用药顺应性。然而,AZI在低pH条件下会降解,在后续研究中可以使用肠溶性高分子材料如虫胶、醋酸纤维素酞酸酯和羟丙甲纤维素酞酸酯等来修饰AZI-树脂复合物,以减少AZI在胃液中的释放。另外,AZI离子交换树脂复合物的稳定性与体内药动力学有待进一步研究。

References

- [1] Wang YJ, Zhu CM, Li GP, *et al.* Effect of azithromycin on symptom recovery and prognosis in children with mycoplasma pneumonia[J]. *China Med* (中国医药), 2020, **15**(2): 212-215.
- [2] Huang Q, Cao MZ. Evaluation of the effectiveness of azithromycin in the treatment of mycoplasma pneumonia in children[J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med* (深圳中西医结合杂志), 2021, **31**(21): 190-192.
- [3] Xiao Z, Li Z, Sun YY, *et al.* Review of taste masking techniques in Chinese patent medicine[J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2021, **46**(2): 333-339.
- [4] Li NJ, Feng YR, Wang RN, *et al.* Review on the application of common formulations and generic techniques of children's Chinese medicine preparations[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med* (南京中医药大学学报), 2022, **38**(9): 780-789.
- [5] Hai LL, Zhu L, Li ZP. Review of excipients safety in pediatric patients[J]. *Chin Pharm J* (中国药科学杂志), 2019, **54**(14): 1121-1125.
- [6] Shil A, Chichger H. Artificial sweeteners negatively regulate pathogenic characteristics of two model gut bacteria, *E. coli* and *E. faecalis*[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, **22**(10): 5228.
- [7] Fan YL, Chen H, Huang ZW, *et al.* Taste-masking and colloidal-stable cubosomes loaded with cefpodoxime proxetil for pediatric oral delivery[J]. *Int J Pharm*, 2020, **575**: 118875.
- [8] Hu XY, Lou H, Hageman MJ. Preparation of lapatinib ditosylate solid dispersions using solvent rotary evaporation and hot melt extrusion for solubility and dissolution enhancement[J]. *Int J Pharm*, 2018, **552**(1/2): 154-163.
- [9] Repka MA, Battu SK, Upadhye SB, *et al.* Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion: part II[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2007, **33**(10): 1043-1057.
- [10] He BL, Huang WQ. *Ion exchange and adsorption resins* (离子交换与吸附树脂)[M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Education Publishing House, 1995: 4.
- [11] Rajesh AM, Popat KM. Taste masking of azithromycin by resin complex and sustained release through interpenetrating polymer network with functionalized biopolymers[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, **43**(5): 732-741.
- [12] Ali MA, Razafindralambo HL, Conti G, *et al.* Bulk and surface wettability characteristics of probiotic powders in their compressed disc and packed-bed column forms[J]. *ACS Omega*, 2020, **5**(35): 22348-22355.
- [13] Chanut J, Wang YQ, Gougeon RD, *et al.* Unraveling the complex interfacial properties of cork-based materials in their use as wine stoppers[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(37): 42602-42612.
- [14] Shang R, Liu C, Quan P, *et al.* Effect of drug-ion exchange resin complex in betahistine hydrochloride orodispersible film on sustained release, taste masking and hygroscopicity reduction [J]. *Int J Pharm*, 2018, **545**(1/2): 163-169.
- [15] Khan S, Guha A, Yeole PG, *et al.* Strong cation exchange resin for improving physicochemical properties and sustaining release of ranitidine hydrochloride[J]. *Indian J Pharm Sci*, 2007, **69**(5): 626.
- [16] Jaine JE, Mucalo MR. Measurements of the wettability of catalyst support materials using the Washburn capillary rise technique[J]. *Powder Technol*, 2015, **276**: 123-128.
- [17] Alghunaim A, Kirdponpattara S, Newby BM Z. Techniques for determining contact angle and wettability of powders[J]. *Powder Technol*, 2016, **287**: 201-215.
- [18] Jayasundar R, Ghatak S. Spectroscopic and E-tongue evaluation of medicinal plants: a taste of how rasa can be studied[J]. *J Ayurveda Integr Med*, 2016, **7**(4): 191-197.
- [19] Newman J, O'Riordan D, Jacquier JC, *et al.* Masking of bitterness in dairy protein hydrolysates: comparison of an electronic tongue and a trained sensory panel as means of directing the masking strategy[J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2015, **63**(1): 751-757.