

# 曲马多药树脂速释混悬剂的研制<sup>\*</sup>

宋赞梅 平其能 张志燕 石玉杰

(中国药科大学药剂学教研室, 南京 210009)

**摘要** 为掩盖盐酸曲马多的苦味, 并达到迅速镇痛的目的, 利用盐酸曲马多与离子交换树脂结合制成药物树脂的制备方法, 进行了曲马多药树脂速释混悬剂的研制实验。实验结果表明, 该制备方法简单, 研制出的曲马多药树脂速释混悬剂稳定、口味好、释放迅速。

**关键词** 离子交换树脂; 盐酸曲马多; 药树脂; 混悬剂; HPLC

利用离子交换技术制备药树脂复合物用以延缓药物在胃肠道中释放, 被广泛用于药物传递系统的研究和开发, 配制成固体或液体的控释制剂等。但利用该技术在快速释放制剂中掩盖苦味, 增进可口性, 和患者用药顺应性的报道尚不多见。盐酸曲马多是一种新型、安全、强效、无成隐性的中枢镇静药, 对不同病因引起的中度甚至剧烈疼痛有良好的治疗效果, 盐酸曲马多含有氨基氮原子, 具有较大的苦味, 制成液体制剂或咀嚼片, 难以被病人接受。本文应用离子交换技术将其与离子交换树脂结合制成药树脂混悬剂来掩盖苦味。并对其溶出度等性质进行了研究。口服该制剂后在口腔暂短的停留时间内, 药树脂不释放或很少释放药物, 而在胃肠道丰富的钠、钾离子环境中, 而达到与普通片剂或胶囊相同的溶出效果。

## 1 试药与仪器

离子交换树脂(上海华震科技贸易公司出品), 盐酸曲马多(河北石家庄第一制药厂), 阿司巴甜(镇江试剂厂), 乙基麦芽酚(南京试剂厂), 薄荷油(南京试剂厂), 甜菊甙(镇江试剂厂), 甲醇为色谱纯(上海振兴化工一厂), 其它均为分析纯。恒温振荡器( $\tau 1-82$ 型), 高效液相色谱仪 SCL-10AVP, ZRS-4 智能溶出仪(天津大学无线电厂制造)。

## 2 实验方法

### 2.1 药树脂的制备方法

考虑本实验所用为过 500 目筛树脂, 粒径较

小, 若采用动态交换法, 过柱时间较长, 所以本实验采用静态交换法制备药树脂。将预处理后过 500 目筛的空白树脂, 按其理论载药量加入盐酸曲马多及适量重蒸水置摇瓶中, 选不同温度、不同时间用恒温振荡器振摇, 将摇得的悬浊液转移至 100 ml 容量瓶, 用重蒸水定容, 混匀, 静置, 取上清液过滤后稀释 100 倍, 于 271 nm 测紫外吸收值  $A$ , 比较  $A$  值以观察温度、时间对上药量的影响。选定适宜的温度、振摇时间, 改变树脂、盐酸曲马多、重蒸水三者的配比, 以筛选出较适宜的实验条件。实验验证盐酸曲马多在浓度范围为: 12.5 ~ 125  $\mu\text{g/ml}$ , 介质为水时, 线性关系良好。

### 2.2 沉降体积比及粘瓶重量百分比的测定方法

沉降体积比的测定方法: 将一定量配好的混悬剂分别装入相同大小的具塞刻度试管中, 密塞, 摇匀, 记下混悬剂中分散相的原始高度( $H_0$ )。静置一定时间后观察澄清液与沉降物之间的界限。记下沉降物的高度( $H_u$ ), 计算沉降体积比  $V_f$  的值(令  $V_f = H_0/H_u$ )。

粘瓶重量百分比的测定方法: 将大小相同的投药瓶 10 ml 称重, 装入混悬剂后称重, 静置一定时间后倾出倒沥 5 min 后, 再分别称重。则  $w\% = (\text{粘瓶重}/\text{该瓶全药重}) \times 100\%$ 。

### 2.3 含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱: SCL-10AVP; 流动相: 甲醇-水-稀磷酸(70:30:2); 检测波长: 222 nm; 柱温: 30  $^{\circ}\text{C}$ ; 流速: 1.2 ml/min; 进样量: 20  $\mu\text{l}$ /min。

2.3.2 方法学研究 经方法学研究表明盐酸曲

马多在浓度范围为: 8~12  $\mu\text{g/ml}$ , 介质为 pH 1.2 的溶液中线性关系良好。平均回收率为 99.2%, 重现性  $\text{RSD} \leq 1.35\%$ , 色谱图表明辅料成分不干扰主药盐酸曲马多的测定。

2.3.3 样品的测定 精密移取配好的混悬剂 5.0 ml, 置于 500 ml 容量瓶中, 用 1 mol/L 的 NaCl 溶液稀释至刻度, 摇匀, 置 60℃ 恒温水浴中浸泡 3 h。上清液过滤, 取续滤液 1.0 ml 置于 10 ml 容量瓶中, 用流动相稀释至刻度, 摇匀, 进样, 进行 HPLC 色谱分析。以样品及标准品峰面积计算组分含量。

2.4 溶出度

精密移取配好的混悬剂 5 ml, 完全转移至溶出杯中, 溶出介质为 pH 1.2 的 HCl 溶液, 溶出条件为 37℃、浆法 (50 r/min), 分别于 5、10、15 min 取样 5 ml, 过滤, 弃去初滤液, 取续滤液 2 ml 置于 100 ml 容量瓶中用流动相稀释至刻度, 摇匀, 进样进行 HPLC 色谱分析, 并计算混悬剂的溶出度。

3 结果及讨论

3.1 药树脂制备实验结果

由实验数据可以得知, 温度和振摇时间长短对药物与树脂的结合影响不大, 为了保证大生产时大批量药物与树脂反应, 综合考虑能源问题, 选取室温振摇 30 min 为适宜的制备条件。原料配比主要考虑离子交换树脂理论载药量、处方制剂的矫味程度、原料的损耗等因素筛选结果确定按离子交换树脂理论载药量进行药树脂制备。

3.2 沉降体积比及粘瓶重量百分比测定结果

沉降体积比测定结果:  $V_f \ll 0.9$ 。沉降体积比及粘瓶重量百分比的测定结果表明本混悬剂混悬效果及流动性较好。粘瓶重量百分比测定结果见表 2。

Tab 2. Weight percent of sticking-bottle

Time(h)	0.5	1	3	7	10	24	72	120	240
$V_f$	1	1	1	1	1	1	1	1	1
w %	1.23	1.41	1.32	1.35	1.43	1.3	1.25	1.28	1.37

3.3 HPLC 法含量测定结果

空白辅料干扰试验图谱见图 1, 由图谱可见空白辅料对主药盐酸曲马多的测定无影响。样品的含量测定结果浓度为: 9.6656  $\mu\text{g/ml}$ 。

溶出度的测定结果可见药树脂混悬剂比普通胶囊剂溶出度快(图 2)。

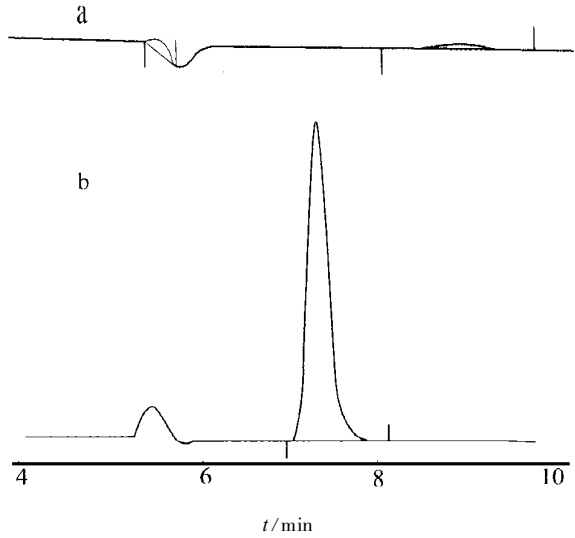


Fig 1. The HPLC chromatogram  
a: Repetitive chromatogram of blank  
b: Sample containing tramadol hydrochloride

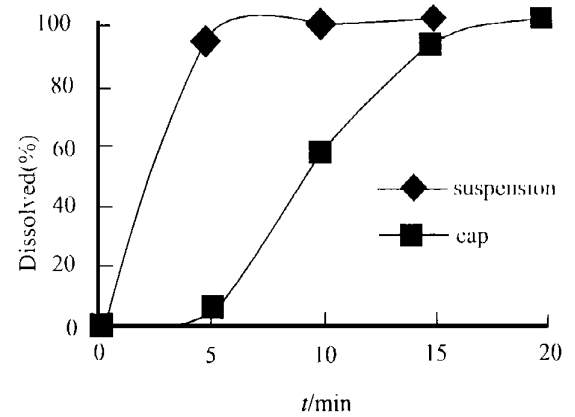


Fig 2. Dissolution of tramadol-resin suspension

3.4 药树脂制备方法的讨论

动态交换法制备药树脂可把交换后的溶液及时和树脂分离, 大大减少了逆反应的影响, 可提高药树脂的含药量。本试验所用离子交换树脂为预处理后过 500 目筛的空白树脂, 使用动态交换法制备时药物溶液渗流过慢, 并且有一些极细的树脂粉末悬浮在药液中也渗流下来。若考虑选颗粒较大的空白树脂用动态交换法制备, 再将其研碎至要求细度, 制备时间较长, 工序较繁。

静态交换法制备药树脂虽然离子交换不完全, 树脂用量增大。但此法操做简单, 设备要求低, 可大量生产, 成批进行。用摇瓶中药树脂液直接制备混悬剂, 药物得到充分利用。经过振摇后,

大部分药物与树脂结合形成药树脂, 仍有一小部分药物残留在溶液中, 但这部分游离药物的苦味在处方制剂时加矫味剂等可以掩盖, 静态交换法可适用于制备极细粒径、速释药树脂混悬剂。综合考虑上述特点, 采用静态交换法制备。

3.5 含量测定方法的确定

盐酸曲马多在 271nm 处具有最大的紫外吸收峰, 但本混悬剂辅料在 271nm 处也存在有较大的紫外吸收峰, 用紫外分光光度法无法测定混悬剂中的主药含量。本实验采用的 HPLC 法排除了辅料的干扰, 方法专属性较强, 灵敏度高, 为有多种辅料加入的混悬剂的含量测定提供了一种简便、快速而准确的分析方法。

参考文献

1 胡容峰. 磺胺嘧啶混悬剂处方的实验筛选及稳定性研究. 现代应用药学, 1993, 10(3): 22  
2 吴志明, 金方, 侯惠民. 布洛芬混悬剂的制备及稳定性研究. 中国医药工业杂志, 1998, 29(2): 61  
3 翁怡同. 甲硝唑混悬液的研制及临床应用. 华西药学杂志, 1995, 10(4): 253  
4 付崇东, 蒋雪涛. 离子交换树脂控释混悬剂的研究进展. 中国医药工业杂志, 1995, 26(2): 91  
5 何芙蓉, 曹国颖, 刘丽等. RP-HPLC 同时测定复方替硝唑栓和氧氟沙星的含量. 中国药学杂志, 1999, 34(3): 183  
6 孙国庆, 朱颖. 反相高效液相色谱-荧光法检测血清中盐酸曲马多. 中国药科大学学报, 1996, 27(8): 476

Developing Tramadol Resin Fast-release Suspension

SONG Yun-Mei, PING Qi-Neng, ZHANG Zhi-Yan, SHI Yu-Jie

Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

**Abstract** A method of developing tramadol resin is used to cover tramadol's bitterness and relieve pain rapidly. The result of developing tramadol resin fast-release suspension makes it clear that the method of developing tramadol resin is feasible, that the prescription is stable, that suspension tastes nice and that suspension dissolution is fast.

**Key words** Exchange resin; Tramadol hydrochloride; Tramadol-resin; Suspension

**【文摘 007】** 家蚕细胞基因工程  $\alpha_1$  干扰素对小鼠的免疫调节作用 李 放, 王 , 王秋娟, 高文青. 中国现代应用药学杂志, 1999, 16(5): 31

目的: 观察家蚕细胞基因工程  $\alpha_1$  干扰素(rhIFN- $\alpha_1$ ) 对小鼠的免疫调节作用。方法: 采用测定环磷酰胺 30 mg/kg 免疫抑制小鼠碳粒廓清速率, 血清溶血素的方法观察 rhIFN- $\alpha_1$  0.1, 0.4 1.  $2 \times 10^6$  IU/kg 对校正廓清指数, 脾脏和胸腺重量以及血血红蛋白值的影响; 利用离体胸腺细胞与 rhIFN- $\alpha_1$  15000, 1500 150 IU/ml 共孵, 观察(rhIFN- $\alpha_1$ ) 对胸腺细胞的增殖作用。结果: rhIFN- $\alpha_1$  增强免疫抑制小鼠巨噬细胞对碳粒的吞噬作用, 使廓清指数增加( $P < 0.01$ ), 脾脏重量增加( $P < 0.01$ ), 血红蛋白值有所增加; 但 rhIFN- $\alpha_1$  1.  $2 \times 10^6$  IU/kg 却能使正常小鼠的血红蛋白值大幅度增加; rhIFN- $\alpha_1$  1500, 15000 IU/ml 能促使胸腺细胞增殖, 且 15000 IU/ml 能促进 0.1% PHA 的增殖作用( $P < 0.05$ )。结论: 家蚕细胞基因工程  $\alpha_1$  干扰

素多方面地对小鼠的免疫具有增强作用。

**【文摘 008】** 磺胺合成工艺的改进 李志裕, 林克江, 尤启冬, 李明富. 中国现代应用药学杂志, 1999, 16(5): 25

磺胺是应用广泛的原料药及医药中间体, 现生产磺胺的起始原料为乙酰苯胺, 成本较高。文献报导采用二苯胺作为起始原料的路线, 该路线经氯磺化, 氨化, 水解三步反应制得, 操作繁琐, 收率低。我们对其进行了改进, 使之更适合于工业生产。原文献中, 氨化产物要经过吡啶溶解, 脱色, 再用热水处理, 或用氢氧化钠溶解, 盐酸酸化才进行下一步水解反应。本文叙述了氨化产物不经提纯, 直接水解, 简化了操作, 总收率由 45% ~ 50% 提高到 65.7%, 同时, 对二苯胺的合成工艺进行了改进。原文献中需用大量的醇或苯胺作为溶剂, 本文革掉了溶剂, 同时加入少量锌粉, 采用氮气保护, 以防高温下苯胺被氧化, 且收率达到 94.5%。