

# 曲尼司特滴眼液的处方研究

缪玉山, 孙彦甫, 陈国明, 徐仁南(东南大学附属中大医院, 南京 210009)

**摘要:** 目的 增加曲尼司特的溶解度, 筛选出合格的曲尼司特滴眼液处方。方法 以稳定性为指标, 拟采用包合、增溶或助溶技术制备曲尼司特滴眼液。结果 以葡甲胺作助溶剂制备的曲尼司特滴眼液在光照(4 000 lx)、低温(4 ℃)、高温(60 ℃)10 d及室温留样考察 12 个月, 物理及化学性质稳定。结论 研制的曲尼司特滴眼液达到设计要求。

**关键词:** 曲尼司特; 滴眼剂; 稳定性; 溶解度; 处方研究

中图分类号: R944.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2010)02-0132-03

## Formulation Study of Eye Drops of Tranilast

MIAO Yushan, SUN Yangfu, CHEN Guoming, XU Rennan(*Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China*)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To screen good formulations of tranilast eye drops by solubilizing. **METHODS** Tranilast eye drops were prepared by inclusion compound or solubilizers method according to stability. **RESULTS** The physico-chemical stability was good after storing 10 d under illumination (4 000 lx), 4 ℃, 60 ℃ and 12 months under room temperature. **CONCLUSION** Tranilast eye drops could be made successfully.

**KEY WORDS:** tranilast; eye drops; stability; solubility; formulation study

曲尼司特(tranilast)系抗变态反应药物, 临床上主要用于过敏性哮喘、过敏性鼻炎和过敏性皮炎的治疗与预防<sup>[1]</sup>; 20 世纪 70 年代先后由日本和中国药科大学研制成功<sup>[2]</sup>; 由于溶解度问题至今国内仅有口服制剂的生产与销售, 尚无其滴眼剂(治疗过敏性结膜炎); 为此笔者采用包合、增溶及助溶技术对进曲尼司特滴眼液行了处方筛选。

### 1 仪器、药品与试剂

Waters 600E 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); Waters 486UV 检测器(美国 Waters 公司); Sartorius BP211D 型电子天平(德国赛多利斯股份有限公司); DELTA320pH 计(梅特勒-托利多仪器上海有限公司)。

曲尼司特原料及对照品(纯度分别为 100.4% 和 100.5%, 批号分别: 06124 和 060423, 中国药科大学制药有限公司);  $\beta$ -环糊精[中国医药(集团)

作者简介: 缪玉山, 男, 硕士, 副主任药师 Tel: (025)83272359

E-mail: yiwokeji @163.com

上海化学试剂公司]; 聚山梨醇酯-80(上海申隆制药厂); 葡甲胺(上海淮海制药厂); 硼酸(北京市燕京药业有限公司); 硼砂(北京市燕京药业有限公司); 甲醇(色谱纯), 磷酸二氢钾等其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 增溶剂或助溶剂的筛选

由于曲尼司特难溶于水, 可溶于碱性水溶液, 但达不到曲尼司特滴眼液(规格 5 mL : 25 mg, 参照日本曲尼司特滴眼剂 Arenist 规格而定)浓度的要求, 拟采用包合、增溶及助溶技术, 即加入  $\beta$ -环糊精、聚山梨醇酯-80 及葡甲胺增加其溶解度。

精密称取 1.0 g 曲尼司特 3 份, 分置于 3 只烧杯中, 加入适量  $\beta$ -环糊精( $R_1$ )、聚山梨醇酯-80( $R_2$ )、葡甲胺( $R_3$ ), 加水至 200 mL, 考察其溶解情况, 结果发现  $R_1$  中曲尼司特仅有部分溶解且与加入  $\beta$ -环糊精量无关,  $R_2$ 、 $R_3$  中适量聚山梨醇酯-80 和葡甲胺可使曲尼司特溶解达到设计要求(1 mL : 5 mg)。

将  $R_2$ 、 $R_3$  包装样品在低温(4 °C)、高温(60 °C)条件下放置 10 d, 考察其澄明度、外观色泽、含量、有关物质, 结果见表 1。

表 1 4, 60 °C 条件下曲尼司特滴眼液稳定性考察

Tab 1 Investigation on stability of tranilast eye drops under 4, 60 °C

处方	时间/d	澄明度	外观色泽	含量/%	有关物质/%
$R_2$	0	符合规定	淡黄绿色	99.80	0.56
	10(4°C)	↓	淡黄绿色	—	—
	10(60°C)	符合规定	淡黄绿色	99.40	0.58
$R_3$	0	符合规定	淡黄绿色	100.18	0.55
	10(4°C)	符合规定	淡黄绿色	100.24	0.56
	10(60°C)	符合规定	淡黄绿色	100.00	0.57

注: 澄明度: 按中国药典 2005 版 IXB 检查; ↓: 黄色絮状沉淀物; —: 未检测

Note: Clarification: checked by Ch.P(2005) Vol II IXB; ↓: Yellow wadding precipitate and after; —: No determining

实验结果表明,  $R_2$  在 4 °C 条件下放置溶解度降低, 有主药析出, 且用力振摇之后亦未能溶解;  $R_3$  在 4, 60 °C 条件下, 澄明度、外观色泽、含量、有关物质均符合设计要求。因此, 选用葡甲胺作为曲尼司特滴眼剂助溶剂。

### 2.2 曲尼司特滴眼液溶剂 pH 的筛选<sup>[3]</sup>

选用适当的缓冲液作眼用溶剂, 可使滴眼剂的 pH 值稳定在一定浓度范围内, 保证对眼无害同时可避免过强的刺激性和使药物稳定, 为此, 拟将其制成 pH 6.77~9.11 系列巴氏硼酸盐等渗透缓冲溶液, 将其置于 4, 60 °C 条件下放置 10 d, 考察其澄明度、外观色泽、含量、有关物质。

实验结果表明, 溶液在 pH 6.77~9.11 内较稳定, 兼顾本品生理适应性(正常眼泪 pH 为 7.4, 可耐受 pH 为 5.0~9.0), 确定本品的 pH 范围为 7.0~8.5。

### 2.3 黏度调节剂的筛选<sup>[3]</sup>

适当增加滴眼剂的黏度, 可以使滴眼剂的刺激性减低, 同时可以使药物在眼内停留时间延长, 从而可以提高其疗效, 为此, 拟将上述溶液制成分别含 1% 的甲基纤维素(MC)、聚乙烯醇(PVA)、聚维酮(PVP)滴眼溶液。

实验发现 1%MC 和 1%PVA 与硼酸盐溶液混和时有黄色絮状沉淀生成且振摇之后亦未溶解, 而含有 1%PVP 未发生变化, 因此, 确定 PVP 为本品黏度调节剂。

### 2.4 刺激性试验<sup>[4]</sup>

取健康家兔 4 只, 体重 2 kg 左右, 右眼滴入本品, 左眼滴入灭菌生理盐水作对照, 每日 4 次, 每次 2 滴, 连续 14 d, 用放大镜检查双眼均未见异常; 另取家兔 2 只, 左眼滴入本品, 右眼滴入灭菌生理盐水, 间隔 10 min 1 次, 共滴 7 次后间隔 1, 2, 4 h 观察双眼反应。结果无角膜充血、水肿、溃疡和混浊, 双眼无明显差异, 对虹膜和结膜亦无明显刺激性。

### 2.5 处方( $R_3$ )稳定性考察

**2.5.1 含量测定<sup>[5]</sup>** 色谱条件: Lichrospher  $C_{18}$  (200 mm×4.6 mm, 5  $\mu$ m) 为色谱柱, 甲醇-0.02 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钾溶液(用磷酸调节 pH 至 4.2)(60 : 40)为流动相, 流速为 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, 检测波长为 333 nm, 进样量为 20  $\mu$ L, 外标法峰面积定量; 本品在 25~200 mg·L<sup>-1</sup> 内得标准曲线方程为  $A=17\ 306.5\rho+44\ 189.4$  ( $\rho$  为对照品溶液质量浓度,  $A$  为峰面积,  $r=0.999\ 9$ ); 测得 80, 100, 120  $\mu$ g 低、中、高 3 种浓度的平均回收率、日内和日间 RSD 分别为(98.9±1.1)%, 1.08%, 1.12%( $n=9$ ), 说明该含量测定方法是可行的; 按外标法以峰面积计算 3 批样品的标示百分含量(%), 结果见表 2(0 d 含量)。

### 2.5.2 有关物质的测定

取“2.5.1”供试品溶液

适量, 加流动相制成每 1 mL 含 10  $\mu\text{g}$  的溶液作为预试溶液。取预试溶液 20  $\mu\text{L}$  注入液相色谱仪进行预试, 调整检测灵敏度, 使主成分色谱峰高达满量程的 20%~25%, 再精密量取供试液 20  $\mu\text{L}$  进样, 记录色谱图主成分保留时间的 2 倍, 按峰面积归一化法计算降解产物的量。采用本法测定 3 批样品有关物质的标示百分含量(%), 结果见表 2(0 d 有关物质)。

**2.5.3 影响因素和室温留样考察** 将上述合格处方(R<sub>3</sub>)的滴眼液(pH 8.20)在 4 000 lx, 4  $^{\circ}\text{C}$ , 60  $^{\circ}\text{C}$  条件下放置 10 d 及模拟上市包装在室温条件下放置 12 个月, 考察其澄清度、外观色泽、pH 值、含量及有关物质等, 结果见表 2 和表 3。

表 2 曲尼斯滴眼液室温留样考察(12 个月)

Tab 2 Investigation on stability of tranilast eye drops under room temperature after storing 12 month

编号	时间/d	澄清度	外观色泽	pH	含量/%	有关物质/%
1	0	合格	淡黄绿色	8.20	99.57	0.52
	6	合格	淡黄+绿色	8.19	99.63	0.53
	12	合格	淡黄绿色	8.20	99.39	0.54
2	0	合格	淡黄绿色	8.20	100.17	0.56
	6	合格	淡黄绿色	8.19	100.44	0.55
	12	合格	淡黄绿色	8.21	100.09	0.57
3	0	合格	淡黄绿色	8.21	99.87	0.55
	6	合格	淡黄绿色	8.20	99.61	0.56
	12	合格	淡黄绿色	8.22	99.55	0.56

### 3 讨论

曲尼司特难溶于水, 曲尼司特滴眼液(规格 5 mL : 25 mg)处方筛选的技术关键是解决曲尼司特的溶解度, 加入  $\beta$ -环糊精(R<sub>1</sub>)后主药仅有部分

表 3 在 4 000 lx, 4, 60  $^{\circ}\text{C}$  条件下曲尼斯滴眼液稳定性考察

Tab 3 Investigation on stability of tranilast eye drops under 4 000 lx, 4, 60  $^{\circ}\text{C}$

时间/d	澄清度	外观色泽	pH	含量/%	有关物质/%
0	符合规定	淡黄绿色	8.20	100.17	0.56
10(4 000 lx)	符合规定	淡黄绿色	8.19	99.50	0.78
10(4 $^{\circ}\text{C}$ )	符合规定	淡黄绿色	8.20	100.23	0.58
10(60 $^{\circ}\text{C}$ )	符合规定	淡黄绿色	8.21	99.89	0.56

溶解, 室温下聚山梨醇酯-80(R<sub>2</sub>)可使本品溶解, 但在 4  $^{\circ}\text{C}$  下放置 10 d 后有絮状澄淀生成且振摇之后亦未溶解, 而加入葡甲胺(R<sub>3</sub>)可克服上述问题。

本品在光照条件下有关物质稍有增加, 故在配制样品时应避光或使用棕色量瓶, 减少降解; 本滴眼液已在临床研究中。

### REFERENCES

- [1] CHEN X Q, JIN Y Y, TANG G. New Materia Medica(新编药物学) [M]. Vol 15. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 416; 562.
- [2] KODA A, NAGAI H, WATANABE S, et al. Inhibition of hypersensitivity reaction by a new drug, N-(3,4-dimethoxycinamoyl) anthranitic acid (N-5)[J]. J Auergy Clin Immunol, 1976, 57(5): 396-407.
- [3] LU B. Pharmaceutics(药剂学)[M]. Beijing: China Press of Medical Science Technology, 2003: 333-335.
- [4] CHEN Q. Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica(中药药理研究方法学)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993: 166.
- [5] NI C, MIAO Y S, CHEN G M, et al. Determination of tranilast and its related substances in eye drops by high performance liquid chromatography [J]. J Southeast Univ: Med Sci Ed(东南大学学报: 医学版), 2008, 27(5): 365-367.

收稿日期: 2009-07-20