

酒石酸托特罗定渗透泵片的制备及释放度测定

凌静^{1,2}, 王华³, 李士敏³, 梁文权¹ (1. 浙江大学药学院, 杭州 310058; 2. 解放军第 117 医院, 杭州 310013; 3. 浙江大学分析测试中心, 杭州 310029)

摘要:目的 制备酒石酸托特罗定渗透泵片, 考察其体外释药特性。方法 以阿拉伯胶和氯化钠为渗透活性物质制成片芯, 以醋酸纤维素、邻苯二甲酸二丁酯和聚乙二醇 400 为包衣材料, 丙酮为包衣溶剂, 制备酒石酸托特罗定渗透泵片; 采用高效液相色谱法测定其体外释放度。结果 以单用阿拉伯胶为促渗剂, 当主药与阿拉伯胶用量比为 1:25 时, 制得的酒石酸托特罗定渗透泵片 10h 内恒速释药, 释药量达 85% 以上。结论 本试验研制的酒石酸托特罗定渗透泵片释药恒速, 制备简单, 重现性好。

关键词:酒石酸托特罗定; 渗透泵片; 体外释放

中图分类号: R943.4 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2006)05-0372-03

Preparation and *in vitro* release profile of tolterodine osmotic pump tablets

LING Jing^{1,2}, WANG Hua³, LI Shi-min³, LIANG Wen-quan¹ (1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2. 117 Hospital of PLA, Hangzhou 310013, China; 3. Center of Analysis and Measurement, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare the tolterodine osmotic pump tablet and study its release profiles *in vitro*. **METHODS** The tolterodine osmotic pump tablet was prepared using gum arabic and sodium chloride as osmogens, cellulose acetate, dibutylphthalate and polyethylene glycol 400 as coating materials and acetone as coating solvent. The drug release was determined by HPLC method. **RESULTS** Using gum arabic alone, When the ratio of drug and gum arabic was kept 1:25, the drug was released from osmotic pump tablet at controlled rate within 10 hours and the cumulative release percentage was above 85%. **CONCLUSION** The method is easy and reproducible. This systems provide the controlled drug release of tolterodine.

KEY WORDS: tolterodine; osmotic pump tablets; drug release

酒石酸托特罗定 (tolterodine, L-tartrate) 是治疗尿失禁的新一代毒蕈碱受体拮抗剂, 目前, 已被欧美国家广泛推荐用于治疗膀胱逼尿肌过度兴奋而引起的尿频、尿急、尿失禁症状, 国内已有片剂和胶囊剂上市^[1], 规格为 2 mg/片 (粒), 口服一日二次。为克服服用普通制剂后因血药峰谷浓度波动大而引起的口干等不良反应, 减少用药次数, 本实验研制了 4 mg/片、日服一次的酒石酸托特罗定渗透泵片, 并考察其体外释放行为。

1 仪器与试剂

UV-2550 型紫外可见分光光度计 (日本, Shimadzu), ZDY-8 重型单冲压片机 (上海远东制药机械总厂), BY-300 型包衣机 (泰州市长江制药设备厂), RCZ-8A 智能溶出仪 (天津大学精密仪器厂), 酒石酸托特罗定 (山东鲁南制药厂), 阿拉伯胶 (广州汕头西陇化工厂), 醋酸纤维素 (乙酰化率 54.5%~56.0%, 中国医药集团上海化学试剂公司), 丙酮 (分析纯, 杭州双林化工试剂厂), 邻苯二甲酸二丁酯 (分析

纯,汕头市光华化学厂),聚乙二醇 400(PEG-400,上海浦东高南化工厂),氯化钠(沈阳试剂厂)。

2 方法与结果

2.1 酒石酸托特罗定渗透泵片的制备

将处方量的酒石酸托特罗定、阿拉伯胶、氯化钠分别过 100 目筛,按等量递加原则混合均匀后,直接压片,即得片芯。将醋酸纤维素、邻苯二甲酸二丁脂、聚乙二醇 400 充分溶解在丙酮中,得包衣液。将制得的片芯置于包衣锅内,包衣时片床温度控制在 35~40℃,包衣锅转速 20 r/min,包衣液流速为 8 mL/min,直至衣膜厚度达预定值。包衣片在 40℃干燥 10h 后,用微型钻($\varnothing 0.5\text{mm}$)在包衣片上手工打孔即得。

2.2 体外释放度的测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱 Diamonsil C₁₈(250mm×4.6mm);流动相:乙腈-磷酸盐缓冲液(pH 4.2)(35:65);流速:1.0 mL/min;检测波长:281 nm;进样量:20 μL ;柱温:25℃。

2.2.2 标准曲线的制备 精密称取酒石酸托特罗定对照品 20.0 mg,置 100 mL 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度。精密移取该溶液 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 1.6, 2.0, 2.4 mL 于 100 mL 量瓶中,用水定容至刻度,得浓度为 0.2, 0.4, 1.0, 2.0, 3.2, 4.0 和 4.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的系列溶液,各取 20 μL ,注入色谱仪,记录峰面积。以峰面积(A)对浓度(C)回归,得标准曲线: $A = 6883.1C - 67.357$ ($r = 0.9999$,线性范围:0.2~4.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。

2.2.3 回收率试验 精密称取酒石酸托特罗定对照品 20.0, 40.0, 80.0 mg 置 100 mL 量瓶中,按处方比例加入各辅料中,分别加水溶解并定容至刻度,摇匀后,过滤,取续滤液 0.5 mL,置 100 mL 量瓶中,加水至刻度,各取 20 μL ,HPLC 检测,根据标准曲线计算回收率。结果该测定方法在标示量的 25%, 50% 和 100% 的 3 个浓度的回收率分别为 (102.8 \pm 0.4) %、(102.7 \pm 1.0) % 和 (101.6 \pm 0.6) %。

2.2.4 供试品溶液稳定性试验 取“2.1.3”项下浓度为 4.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的供试液一份,于 0, 4, 8, 12, 18, 24 h 分别进样,结果 RSD 为 0.83%,表明供试液在 24 h 内稳定。

2.3 释放度测定方法

按中国药典 2005 年版二部附录 XD 第一法^[2],以 900 mL 水为释放介质,转速为 100 r/min,温度 37℃,依法操作,分别在 2, 4, 6, 8, 10 和 12 h 取样 5 mL,同时补加等温等体积水。样品经 0.8 μm 微孔滤膜过滤后,取续滤液,照高效液相色谱法测定峰面积,代入标准曲线求得各时间点的累积释放百分率。

2.3.1 渗透压活性物质的筛选 以阿拉伯胶和氯化钠为渗透压活性物质,设计片重为 104 mg。按阿拉伯胶和氯化钠用量比分别为 1:3, 1:1 和 1:0 分别制备酒石酸托特罗定渗透泵片,其释放度测定结果见图 1。结果表明:不含氯化钠的片剂在 12 h 内近恒速释药达 90% 以上,故以下实验选择阿拉伯胶为片芯辅料。

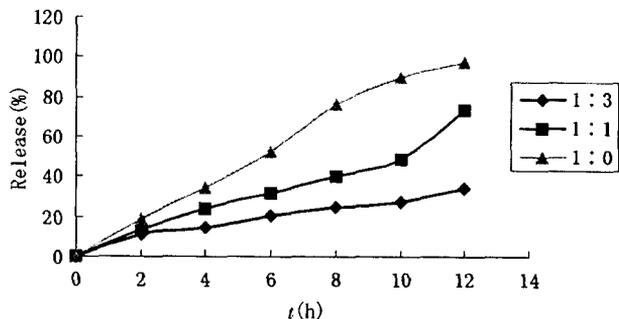


图 1 阿拉伯胶和氯化钠用量对释药的影响

Fig 1 Effect of the ratio of gum acacia to sodium chloride on the drug release profiles

2.3.2 阿拉伯胶用量对药物释放的影响

按药物与阿拉伯胶用量比分别为 1:25 和 1:40 制备片剂,其释放度测定结果见图 2。以相似因子 f_2 评价两条释放曲线^[3], f_2 为 39.1, 小于 50, 表明阿拉伯胶用量对药物释放有影响,本实验选用药物与阿拉伯胶用量比为 1:25。

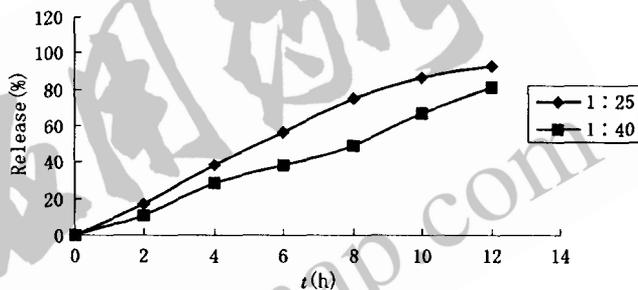


图 2 阿拉伯胶用量对药物释放的影响

Fig 2 Effect of gum acacia on the drug release profiles

2.3.3 三批样品释放度测定结果 按上述处方筛选结果制备样品三批,其释放度测定结果见图 3。可见,制备的酒石酸托特罗定渗透泵片在 10 h 内恒速释药达 85% 以上,三批样品的重现性好。

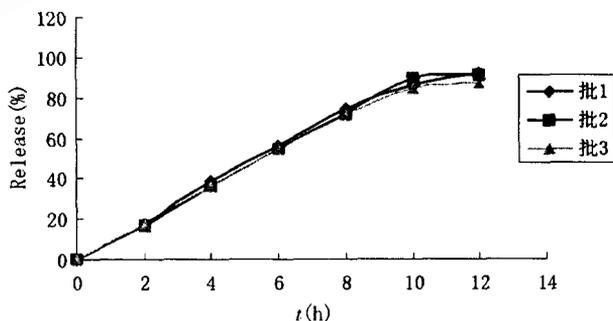


图 3 三批样品释放曲线

Fig 3 The drug release profiles of three batch samples

3 讨论

3.1 酒石酸托特罗定在水中略溶,在片芯内无法完全溶解,不适合制备常规的单室渗透泵片。参照文献^[4],以阿拉伯胶为主要辅料,与药物混合后直接压片包衣。当水分通过半透膜渗入片芯后,阿拉伯胶迅速水化,与药物形成具有一定黏度的均匀混悬液,利用高分子溶解时产生的溶胀压和渗透压使混悬液从释药小孔均衡释出。阿拉伯胶在片芯中既是助

悬剂又是促渗剂。王孝俊等^[5]用此法也成功制备了盐酸普罗帕酮渗透泵片。当片芯中含有较高比例的氯化钠时,可能对药物的均匀混悬产生不利影响,导致释药缓慢或不完全。郎轶咏等^[6]以阿拉伯胶和氯化钠制备尼莫地平渗透泵片时,当处方中阿拉伯胶用量小于 90 mg/片时,8 h 释药量仅为 40% ~ 50%,同样表明,阿拉伯胶用量对释放有显著影响。

3.2 从三批样品的释放曲线可看出,10 h 药物释放已基本平衡。将 10 h 内释放百分率和所对应时间以零级方程拟合,所得方程分别为 $Y = 8.78t + 2.1$ ($r = 0.9957$)、 $Y = 9.06t - 0.44$ ($r = 0.9996$)和 $Y = 8.5t + 1.94$ ($r = 0.9978$),可见该制剂 10h 内呈零级释放,符合渗透泵制剂的释药特征。

3.3 国外本品的缓释胶囊 (DETROL LA) 日服一次 (规格: 4 mg 粒), 8 h 释放达 97.2%^[7]。据此,本实验研制的渗透泵片暂定一日服用一次,体内特性尚待进一步研究。

参考文献

[1] Yang H D, Xu B. Tolterodine in treatment of overactive bladder [J]. World Clinical Drugs (世界临床药物), 2003, 24(9): 565-568.

- [2] ChP(2005) Vol II (中国药典 2005年版 . 二部) [S]. 2005: Appendix(附录) 74-75.
- [3] Xia J H, Liu C X. Statistical evaluation and analysis on the dissolution rate of solid pharmaceutical [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2000, 35(2): 130-131.
- [4] Janicki S, Cichon R, Jedras Z, *et al.* Gastrotesting the therapeutic system delivering of a water insoluble drug: isosorbide dinitrate (ISDN) [J]. Pharmazie, 1987, 42(1): 95-96.
- [5] Wang X J. Study on natural polysaccharide macromolecular polymers used as excipients in osmotic pump and other controlled release preparations [D]. Shanghai: Shanghai Med Univ, 1992.
- [6] Lang Y Y, Li S M, Xu L, *et al.* Investigations on the preparation and important influencing preparation factors of ni modiping osmotic pump tablets [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (沈阳药科大学学报), 2004, 21(3): 168-172.
- [7] Liu Z H, Zhang J S, Cao D S, Studies on tolterodine tartrate sustained-release tablets [J]. Chinese Journal of Biomedical Pharmaceutics (中国生化药物杂志), 2004, 25(4): 230-232.

收稿日期: 2005-12-06