

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01029

瑞舒伐他汀钙片剂的处方工艺及稳定性

高原¹, 张丽娟¹, 连天雁², 姚 翀¹, 台宗光¹, 王晓宇¹, 高 申^{1*}

1. 第二军医大学长海医院药学部, 上海 200433
2. 上海市皮肤科医院药剂科, 上海 200070

[摘要] **目的** 获得重现性好、质量稳定的瑞舒伐他汀钙片处方和工艺。**方法** 筛选合适的处方, 分别采用高速搅拌制粒和沸腾床制粒制备舒伐他汀钙颗粒, 考察对颗粒性质、压片特性和溶出度等质量的影响, 考察所选处方和制备工艺的重现性, 并进行制剂的影响因素研究。**结果** 高速搅拌制粒比沸腾床制粒工艺更优; 按筛选的处方工艺制备的3批中试样品满足质量要求; 其溶出度与原研药“Crestor”溶出行为相似; 光照、湿度和温度影响瑞舒伐他汀钙片剂的稳定性。**结论** 所筛选的处方和工艺重现性良好、质量稳定。

[关键词] 瑞舒伐他汀钙; 溶出度; 制药工艺学; 药物化学; 高速搅拌制粒机; 沸腾床; 药物稳定性

[中图分类号] R 943.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)09-1029-05

Investigation of formulation, preparation and stability of rosuvastatin calcium tablets

GAO Yuan¹, ZHANG Li-juan¹, LIAN Tian-yan², YAO Chong¹, TAI Zong-guang¹, WANG Xiao-yu¹, GAO Shen^{1*}

1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China
2. Department of Pharmacy, Shanghai Dermatology Hospital, Shanghai 200070, China

[Abstract] **Objective** To explore the formulation and preparation technique of rosuvastatin calcium tablets with satisfactory stability and reproducibility. **Methods** Using suitable formulations, we prepared the rosuvastatin calcium granulates by high shear mixer and fluid bed separately, and compared their influences on the granulate properties, tablet characteristics and dissolution. The reproducibility of formulation and preparation technique was investigated. Furthermore, the factors affecting the formulation were also investigated. **Results** Compared with the fluid bed, granulation using high sheer mixer was more suitable for preparing rosuvastatin calcium granulates. The selected formulation and preparation technique yielded 3 batches of rosuvastatin calcium tablets which met the quality requirement. The tablets had a comparable dissolution profiles to “Crestor” of AstraZeneca. The stability of rosuvastatin calcium was largely affected by the strong light, high humidity and high temperature. **Conclusion** The optimized formulation and preparation technique have good reproducibility for preparing rosuvastatin calcium tablets, which have good stability.

[Key words] rosuvastatin calcium; dissolution; pharmaceutical technology; pharmaceutical chemistry; high sheer mixer; fluid bed; drug stability

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(9):1029-1033]

瑞舒伐他汀钙(rosuvastatin calcium, RSC)为新一代3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂, 被称为“超级他汀”, 具有强大的降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇能力, 能很好地降低总三酰甘油水平, 还能较好地升高高密度脂蛋白胆固醇, 临床上用于高脂血症和高胆固醇血症的治疗^[1]。本研究通过制剂处方和工艺的筛选, 考察处方工艺对颗粒性质、压片特性和溶出度的影响, 以期

获得重现性好、批次稳定的处方和工艺。

1 材料和方法

1.1 材料 MiNi PRESS-11SF 智能感应压片机(RIMEK, 印度 Karnavati 公司); PMA-1 制粒机(GEA, 德国); Glatte 沸腾制粒机(Glatte, 德国); LB-2D 型智能崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器厂); TBH-420300 TD 型硬度测定仪(德国 Erweka)

[收稿日期] 2014-12-28 **[接受日期]** 2015-05-02

[作者简介] 高原, 博士, 主管药师. E-mail: gaoy82@sina.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161056, E-mail: liullk@126.com

公司);TAR200型脆碎度测定仪(德国 Erweka 公司);TD2堆密度仪(瑞士 Sotex 公司);AT7 smart型溶出仪(瑞士 Sotex 公司);MA45型水份测定仪(德国 Sartorius);Agilent 1100型高效液相色谱仪(惠普公司);WQS振动筛(上海精密科学仪器有限公司)。

RSC原料(上海信谊药厂,含量99.4%);RSC标准品及异构体(上海信谊药厂);Crestor(批号FP557,阿斯利康公司);乳糖(新西兰乳糖公司);交联聚维酮(PVPP-XL,湖州展望药业有限公司);无水乳糖(Cellactose 80,美国 KERRY);淀粉(湖州展望化学药业有限公司);淀粉1500(卡乐康公司);硬脂酸镁(MS,山东聊城阿华制药公司);微晶纤维素(MCC PH-112,日本旭化成株式会社);欧巴代II溶液(卡乐康公司);乙腈等试剂为色谱纯。

1.2 有关物质测定 取供试品10片,研细后用水转移至500 mL容量瓶中,超声并加水稀释至刻度,12 000×g离心5 min,取上清液作为供试品溶液;精密量取1 mL,用水稀释至100 mL,作为对照溶液。照有关物质检查的色谱条件,取对照溶液50 mL注入HPLC,调节检测灵敏度,使主成分峰的峰高为满量程的20%;再取供试品溶液50 mL注入HPLC,记录色谱图,若供试品溶液的色谱图上显杂质峰,量取各杂质峰的峰面积之和,与对照溶液主峰面积相比较不得超过1.5%。有关物质测定色谱条件如下,色谱柱:Agilent Hypersil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm, Agilent公司);流动相:20 mmol/L乙酸铵缓冲液(以冰乙酸调pH 4.0)-乙腈(50:50, v/v);流速:1.0 mL/min;检测波长:242 nm;进样量:50 μL;柱温:30℃。RSC主峰(6.36 min)与各降解产物均分离良好,分离度大于1.5,说明该色谱条件可较好地检测出降解产物。

1.3 异构体测定 取供试品10片,置研钵中研细,称取细粉适量(约相当于RSC 10 mg)置50 mL量瓶中,超声并加无水乙醇(含0.1%三氟醋酸)稀释至刻度,摇匀,12 000×g离心5 min,取上清液作为供试品溶液;另取RSC与非对映异构体(混合物)、RSC与对映异构体(混合物)适量,制成适当浓度的溶液,作为对照溶液(1)和(2)。取对照溶液(1)和(2)各10 μL分别注入高效液相色谱仪,调节流动相比例,使对照溶液中RSC与其各异构体的分离度均

大于1.5,对映异构体的保留时间为RSC的0.9倍,非对映异构体的保留时间为RSC的1.1倍。供试品溶液10 μL注入HPLC,记录色谱图。供试品溶液的色谱图上如显各异构体的色谱峰,量取各异构体峰的峰面积之和,以面积归一化法计算不得超过主峰面积的0.5%。异构体检测色谱条件如下。色谱柱:Chiralpak AD-H柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm, Daicel Chemical Industries, LTD.);流动相:正己烷-异丙醇(含0.1%三氟醋酸,90:10);流速:1.0 mL/min;检测波长:242 nm;进样量:50 μL;柱温:室温。该色谱条件确保RSC与其各异构体的分离度均大于1.5,可较好地检测异构体。

1.4 溶出度测定 取本品,照溶出度检查法(美国药典30/NF25第1法)^[2],以水900 mL为溶剂,转速为50转/分,依法操作,分别于5、10、15和30 min时取溶液10 mL,以0.8 μm的微孔滤膜过滤,取续滤液高速离心5 min,移取上清液,HPLC进样,于242 nm下测定光密度,计算含量;另取RSC对照品适量,精密称定,用水溶解并制成每1 mL约含10 μg的对照品溶液,同法测定,按外标法计算出每片的溶出量。30 min溶出度不得小于85%。溶出测定的色谱条件如下。色谱柱:Agilent Hypersil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm, Agilent公司);流动相:20 mmol/L乙酸铵缓冲液(以冰乙酸调pH 4.0)-乙腈(50:50, v/v);流速:1.0 mL/min;检测波长:242 nm;进样量:50 μL;柱温:30℃。对溶出度色谱条件进行了方法学验证,结果表明,系统精密度RSD为0.31%,日内RSD为0.24%,日间RSD为0.55%,平均回收率为99.43%,RSD为0.956%,浓度线性范围为2.0~40.0 μg/mL。

1.5 处方筛选 设计6个处方,从颗粒的流动性、可压性、吸湿性、药片的崩解性和溶出度等方面进行考察,处方设计见表1。其中每个处方的RSC活性成分为10 mg,粘合剂为6%的淀粉浆(适量),润滑剂为3 mg的硬脂酸镁,包衣液为浓度15%欧巴代II包衣液,增重为3%。

1.6 制粒工艺筛选 分别采用高速搅拌制粒以及沸腾床制粒两种工艺进行颗粒的制备,其工艺流程和参数见下。

高速搅拌制粒:将RSC、PVPP-XL、MCC、淀粉及乳糖分别过60目筛,置于高速搅拌制粒锅内,开

动搅拌制粒刀(500转/分),剪切刀慢档,混合5 min后,在剪切刀快档下,加入6%淀粉浆,制软材继续搅拌10 min,取出样品,过24目整粒,60℃烘干后用20目筛整粒,加入过60目筛的硬脂酸镁混合5 min后压片、包衣即可。

沸腾床制粒:将RSC、PVPP-XL、MCC、淀粉及乳糖分别过60目筛,置于沸腾床制粒机内,启动沸腾,混合物料5 min,喷入6%淀粉浆,控制进风温度60℃,出风温度40℃,继续制粒、烘干20 min,取颗粒冷却至室温,用20目筛整粒,加入过60目筛的硬脂酸镁混合5 min后压片、包衣即可。

1.7 处方工艺的重现性考察 按照确定的处方和工艺参数,进行3批中试样品(10万片/批)的制备,并对产品进行质量评价。

1.8 影响因素实验 照《中国药典》对中试样品进行影响因素考察,将样品分别在强光(4 500 lx)、高温(60℃)、高湿(相对湿度75%)条件下放置10 d,于第5、10天分别取样检查外观,并测定标示量、溶出度、降解产物及异构体。

1.9 长期稳定性实验 按《中国药典》对中试样品

进行长期稳定性考察,将包装后的样品分别在常温(25℃)、相对湿度60%条件下放置2年,于第6、12和24个月分别取样检查外观,并测定标示量、溶出度、降解产物及异构体。

2 结果

2.1 处方筛选 结果见表1。分别以PVPP-XL和淀粉1500作崩解剂,PVPP-XL崩解效果更好,淀粉1500虽能改善崩解,但在本研究中效果不明显,因而在处方筛选时选用PVPP-XL作崩解剂;此外,随着PVPP-XL含量的增加,崩解时间减少,但颗粒吸湿性增加,故应控制用量。采用乳糖、MCC及淀粉混合物为稀释填充剂,其中MCC明显改善了颗粒的可压性,且随着MCC增加可压性增加。乳糖作为稀释填充剂,同时具有两方面的作用,一方面改善片剂的外观,增加片面的光洁度,另一方面因其溶解性好,有助崩解作用。处方4和5产生的颗粒有较好的崩解性、流动性、可压性和溶出度,但处方4吸湿性比处方5大,因而选择处方5。

表1 处方筛选对颗粒性质及压片的影响

考察项目	处方1	处方2	处方3	处方4	处方5	处方6
乳糖 <i>m</i> /mg	75	75	75	75	75	75
微晶纤维素 <i>m</i> /mg	-	45	45	90	90	90
淀粉 <i>m</i> /mg	121	121	151	106	111	116
交联聚维酮 <i>m</i> /mg	-	-	15	15	10	5
淀粉 1500 <i>m</i> /mg	90	45	-	-	-	-
休止角(°)	31	30	30	30	28	29
可压性 <i>m</i> /kg	4~6	5~7	5~7	8~11	9~12	9~12
外观	光滑圆整	光滑圆整	光滑圆整	光滑圆整	光滑圆整	光滑圆整
崩解时限 <i>t</i> /min	10~14	8~10	3~5	2~4	3~5	6~8
吸水性(%)	-	-	4.6	4.5	3.1	2.8
溶出度(%)						
10 min	-	-	85.39	90.03	91.48	91.25
30 min	-	-	102.47	102.57	102.65	103.17

2.2 制粒工艺筛选 高速搅拌制粒与沸腾床制粒所得颗粒的性质以及压片效果见表2。结果显示,沸腾床制备的颗粒,颗粒密度小,可压性稍差。而高速搅拌制粒机制备的颗粒,颗粒密度大、流动性好,压缩系数和豪森系数分别为16.02和1.16,可压性好。此外,两种方法所得的片剂引湿性和溶出度差异不大。最终工艺选择高速搅拌制粒法。

表2 两种制粒工艺对颗粒和片剂性质的影响

指标	高速搅拌制粒	沸腾床制粒
堆密度 $\rho_B/(mg \cdot mL^{-1})$	0.462	0.357
实密度 $\rho_B/(mg \cdot mL^{-1})$	0.566	0.432
压缩系数(%)	16.02	26.61
豪森系数	1.16	1.266
吸水性(%)	3.2	3.5
溶出度(%)		
10 min	90.03	93.48
30 min	100.33	102.65

2.3 处方工艺的重现性考察 3批中试样品(10万片/批)的颗粒重现性、片剂参数的质量评价结果见表3、表4。结果表明,该工艺具有较好的重现性和耐受性,产品符合质量标准,可用于工业化生产。同时,

将以上3批样品进行溶出度考察,并与进口参比制剂“Crestor”对比,结果表明,3批样品间重现性好,与“Crestor”体外溶出行为相似,10 min内均达到90%以上,且每批样品各片之间的溶出均一性较好(表5)。

表3 三批样品颗粒参数的重现性

指标	批号:050501	批号:050502	批号:050503
粒度分布(%)			
≤24目	0.13	0.18	0.06
24~80目	42.36	48.20	34.11
80~120目	27.15	25.31	37.67
≥120目	30.43	26.90	28.78
堆密度 $\rho_B/(mg \cdot mL^{-1})$	0.452	0.437	0.420
实密度 $\rho_B/(mg \cdot mL^{-1})$	0.523	0.502	0.485
可压性(%)	15.71	14.87	15.47
豪森系数	1.16	1.15	1.15
吸水性(%)	3.0	3.3	3.1

表4 三批样品压片参数的重现性

指标	批号:050501	批号:050502	批号:050503
片重			
均值 $m/g, \bar{x} \pm s$	0.3059 ± 0.0010	0.3086 ± 0.0020	0.3055 ± 0.0010
片重差异(%)	0.51	1.2	0.51
厚度			
均值 $d/mm, \bar{x} \pm s$	4.31 ± 0.02	4.50 ± 0.04	4.65 ± 0.03
RSD(%)	0.37	0.89	0.63
硬度			
均值 $(F/N), \bar{x} \pm s$	67.40 ± 3.37	44.30 ± 5.12	22.20 ± 4.37
RSD(%)	5.00	11.56	19.67
片径			
均值 $d/mm, \bar{x} \pm s$	9.56 ± 0.01	9.58 ± 0.01	9.61 ± 0.01
RSD(%)	0.08	0.11	0.11
脆碎度(%)	0.018	0.034	0.29
崩解时限	2'50"~3'25"	2'45"~3'07"	1'40"~2'30"

$n=20$

表5 自制样品及原研参比制剂的溶出度

批号	5 min	10 min	15 min	30 min
050501	95.57 ± 1.38	97.77 ± 1.24	102.4 ± 0.71	103.4 ± 0.82
050502	95.75 ± 1.49	98.58 ± 0.81	101.9 ± 1.40	103.2 ± 1.51
050503	94.65 ± 1.46	97.30 ± 1.48	101.4 ± 1.79	102.3 ± 1.45
Crestor(参比)	92.42 ± 1.74	95.32 ± 0.76	99.65 ± 1.49	101.5 ± 1.47

%, $n=6, \bar{x} \pm s$

2.4 影响因素实验 结果见表6。本品在强光(4 500 lx)下,10 d后右旋体及降解产物增加,提示本品应避免光保存。高湿(相对湿度75%)条件下放置10 d,吸湿性显著下降,有关物质和右旋体明显增加,药片崩解时间延长(崩解时间5~8 min),30 min内溶出度下降。高温(60℃)条件下异构体和降解产物有所增加。综上所述,片剂对光、湿及温度均有敏感性,在生产、包装中要避免光照、潮湿及高温,故采用双铝箔包装。

2.5 长期稳定性实验 对包装后的中试样品进行长期稳定性考察,数据见表7。结果显示,3批样品

在24个月内,降解产物及异构体有所增加,但仍在质量标准控制范围内。说明该片剂稳定性良好。

3 讨论

RSC是一个单对映体(3R,5S)羧酸钙盐,其原料结构中有2个手性中心,因而采用正相手性柱(以多糖衍生物为固定相)进行RSC片剂的异构体检查,对检测方法进行了方法学研究,结果表明该色谱条件满足异构体检测。此外,有关物质、含量等HPLC方法均已进行方法学验证,结果表明可用于片剂的质量检测。

表6 片剂影响因素实验

(%)

条件	含量	溶出度	异构体	杂质	水分
0 d	103.7	103.9	未检出	0.11	—
4 500 lx 5 d	103.0	103.0	未检出	0.13	—
4 500 lx 10 d	103.8	102.8	0.15	0.21	—
60°C 5 d	103.2	104.0	0.01	0.22	—
60°C 10 d	102.3	104.3	0.35	0.70	—
75% RH 5 d	102.2	102.2	0.39	0.30	2.0
75% RH 10 d	102.6	91.91	1.14	0.69	4.5

表7 片剂长期稳定性考察

(%)

批号	时间 <i>t</i> /month	含量	溶出度	异构体	杂质
050501	0	101.4	103.4	未检出	0.77
	6	102.6	103.8	0.23	0.73
	12	101.8	104.1	0.29	0.76
	24	101.3	102.7	0.32	0.80
050502	0	101.4	103.2	未检出	0.74
	6	101.1	103.5	0.28	0.71
	12	100.8	103.7	0.33	0.75
050503	0	101.4	104.2	0.34	0.80
	6	100.9	102.3	未检出	0.76
	12	101.7	101.6	0.26	0.77
	24	100.5	101.1	0.32	0.69
	24	100.9	102.6	0.36	0.78

本研究曾分别以 900 mL 水、0.1 mol/L 盐酸溶液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液为溶出介质,对进口和自制样品的溶出度进行考察,结果显示:在 3 种介质中,进口和自制样品在 15 min 内溶出度均达到 90% 以上;进口和自制样品在水和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液两种介质中的溶出度无差异;在酸性介质中,进口和自制样品的溶出度在 30 min 内比水中溶出度均有所下降(2.8%~5.4%),由于 RSC 原料在酸中会出现降解^[3],故不选择以酸为溶出介质,而采用水做溶出介质。

RSC 微溶于水,在盐酸溶液中几乎不溶^[4],这可能与原料的晶型有关。本原料采用无定型,在溶出介质中有好的溶出度。根据美国食品药品监督管理局颁布的溶出度比较原则^[5]:15 min 内溶出度达到 85% 以上,属于极快速释放体系,不需要用 *f*₂ 因子进行计算。本品与原研制剂“Crestor”在 15 min 内溶出度均达 90% 以上,因而可认为本品与“Crestor”溶出行为一致。

3 批样品重现性实验中,硬度差异有些偏大,可能是压片过程中压片机松弛,导致压片力大小不均引起,由于未影响片剂的整体质量,因而判定在合格范围之内。

影响因素实验表明,片剂受强光、高湿和高温影响,降解产物和异构体增加,提示片剂应避光、去湿,并避免高温。高湿(相对湿度 90%)条件下放置 5 d 吸潮发生膨胀、颜色变浅,增重超过 5.0%,故改为相对湿度 75% 条件下做高湿实验。本品选用具有避光防潮功能效果佳的欧巴代 II 溶液进行包衣,并采用双铝箔包装,确保 RSC 片剂有效避光、去湿。

本研究进行了 24 个月长期稳定性实验,结果表明,所选择的处方和工艺质量稳定,有效期可达 2 年。

[参考文献]

- [1] 吕晓东, 贡联兵. 瑞舒伐他汀[J]. 中国新药杂志, 2002, 11: 650-651.
- [2] United State Pharmacopeial Conversion. USP 30/NF25 [S]. Rockville: United State Pharmacopeial Conversion, 2006;267-268.
- [3] 蔡垠, 苗艳, 武利, 周志亮, 朱金莲, 申晓凤. 瑞舒伐他汀钙片溶出度研究[J]. 中国药物警戒, 2014, 11: 596-600.
- [4] 魏碧凤. HPLC 测定瑞舒伐他汀钙片的含量及溶出度[J]. 海峡药学, 2012, 24: 88-90.
- [5] 谢沐风. 溶出曲线相似性的评价方法[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40: 308-310.