

# 瑞舒伐他汀钙口腔崩解片的制备工艺优化<sup>△</sup>

侯娟<sup>1\*</sup>,王静<sup>2</sup>,张妮妮<sup>2</sup>,谷亚茜<sup>2</sup>(1.河北医科大学第四医院,石家庄 050011;2.河北医科大学药学院,石家庄 050017)

中图分类号 R972.6;R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)45-4270-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.45.17

**摘要** 目的:制备瑞舒伐他汀钙口腔崩解片,优化其处方和制备工艺。方法:采用直接压片法制备瑞舒伐他汀钙口腔崩解片;以5 min溶出度和崩解时限为指标,以交联聚维酮(PVPP)质量百分比(A)、甜味剂总质量比(B)、甘露醇-乳糖质量比(C)为因素,采用正交试验优化处方;再进行验证试验考察最优处方制备的崩解片的5 min溶出度和崩解时限,并考察其30 min内的累积溶出百分率。结果:优化后A为12%,B为4%,C为1:2;验证试验结果显示5 min溶出度为97.9%,崩解时限为32.28 s,30 min内累积溶出百分率平均为105.93%。结论:该制剂制备简单、处方合理,崩解和溶出均较快。

**关键词** 瑞舒伐他汀钙;口腔崩解片;制备;优化;正交试验;溶出度;崩解时限

## Optimization of the Preparation Technology of Rosuvastatin Calcium Orally Disintegrating Tablets

HOU Juan<sup>1</sup>, WANG Jing<sup>2</sup>, ZHANG Ni-ni<sup>2</sup>, GU Ya-xi<sup>2</sup>(1.The Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, China;2.School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To prepare Rosuvastatin calcium orally disintegrating tablets and to optimize its formulation and preparation technology. METHODS: Rosuvastatin calcium orally disintegrating tablets were prepared by direct compression process. The formulation was optimized by orthogonal design with 5 min dissolution rate and disintegration time as index using the percentage of PVPP (A), ratio of edulcorant (B) and ratio of mannitol to lactose (C) as factors. The 5 min dissolution rate and disintegration time of disintegrating tablets prepared by optimized formulation were investigated by verification test, and the accumulative release percentage of disintegrating tablets was also investigated. RESULTS: The optimal formulation was as follows: A 12%, B 4%, C 1:2; 5 min dissolution rate of 97.9%, disintegration time of 32.28 s, accumulative release percentage of 105.93% within 30 min. CONCLUSIONS: The preparation is simple in preparation technology and reasonable in formulation, and can disintegrate and dissolve rapidly.

**KEY WORDS** Rosuvastatin calcium; Orally disintegrating tablets; Preparation; Optimization; Orthogonal design; Dissolution rate; Disintegration time

瑞舒伐他汀钙是近年来研发的一种新型他汀类调脂药,其可选择性抑制肝脏中的3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-COA)还原酶,干扰胆固醇的合成,较其他同类药物显示出更好的调脂效果。同时,其安全性和耐受性良好,不良事件发生率低。该药于2009年列入我国“医保”目录。

基于瑞舒伐他汀钙良好的疗效和安全性,加之该药上市剂型少(只有普通片剂和胶囊),为满足患者需求,本研究选择瑞舒伐他汀钙为模型药物,研制其口腔崩解片。该药不需要水或只需少量水即可顺利吞下,具有吸收快、起效快、肝脏首关效应小、生物利用度高、对胃肠道刺激小、服用方便等优点,特别适合老人及吞咽困难的患者<sup>[1-2]</sup>。

## 1 材料

### 1.1 仪器

DP30A单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司);T6新世纪紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);ZRS-8G溶出试验仪(天津大学无线电厂);YD-1片剂硬度测试仪(天津鑫州科技有限公司);DHG-9053A型电热恒温鼓

△ 基金项目:河北省2011年医学科学研究重点课题计划(No.20110124)

\* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0311-86095730。E-mail:mostaronh@163.com

风干燥箱(上海一恒科技有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

瑞舒伐他汀钙对照品(中国食品药品检定研究院,批号:101028-201001,纯度:96.2%);瑞舒伐他汀钙原料药(南京正大天晴制药有限公司,批号:20111013,纯度:98.0%);瑞舒伐他汀钙口腔崩解片(河北医科大学第四医院自制,批号:20120528、20120529、20120530);无水乙醇(分析纯,天津市凯通化学试剂有限公司);微晶纤维素(MCC)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、交联聚维酮(PVPP)(北京凤礼精求商贸有限责任公司);乳糖、甘露醇(北京索莱宝科技有限公司);阿斯巴甜(广州市芬美源生物科技有限公司);甜菊糖、薄荷脑、香橙香精(上海华宝孔雀香精香料有限公司);硬脂酸镁(天津市永昌盛化工有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 口腔崩解片的制备

依处方量称取预先过80目筛的主药与辅料,混合均匀后以50%乙醇为黏合剂制软材,过18目筛,制得湿颗粒,置于40℃恒温干燥箱中15 min,即得干颗粒,整粒,采用直接压片法以φ 6 mm冲压片,调节硬度在3.5~4.5 kg。整个制备过程尽量在避光条件下进行。

### 2.2 单因素考察

2.2.1 崩解剂种类的考察。初步选择将 MCC 和乳糖作为填充剂, 考察崩解剂 L-HPC 和 PVPP 的优劣。结果表明, PVPP 为崩解剂时较 L-HPC 溶出迅速, 故选用 PVPP 为崩解剂。两种崩解剂的累积溶出百分率见表 1。

表 1 两种崩解剂的累积溶出百分率(%,  $\bar{x} \pm s, n=6$ )

Tab 1 The accumulative release percentage of two disintegrating agents(%,  $\bar{x} \pm s, n=6$ )

崩解剂	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
L-HPC	66.86 ± 8.22	81.71 ± 4.78	88.31 ± 1.40	98.54 ± 1.26	103.16 ± 4.59	102.02 ± 5.81
PVPP	98.90 ± 1.53	108.55 ± 8.21	107.81 ± 1.63	106.32 ± 2.28	107.72 ± 2.48	106.88 ± 3.56

2.2.2 填充剂选择及用量考察。经初步试验后, 考虑 MCC 不溶于水、砂砾感较强, 遂以甘露醇代替 MCC。考察甘露醇和乳糖的质量比分别为 1:2、1:3、1:4 时对崩解时限的影响。结果表明甘露糖与乳糖质量比为 1:3 时, 崩解效果较好, 平均崩解时限为 27 s。

2.2.3 崩解剂 PVPP 用量的考察。固定填充剂用量, 考察 PVPP 用量占片重 6%、10% 时对溶出的影响。结果表明 PVPP 用量为 10% 时崩解较快, 效果较好。

2.2.4 矫味剂的考察。瑞舒伐他汀钙味道较苦, 矫味是制备口腔崩解片的关键之一。在前述单因素考察的较优处方基础上添加清凉剂薄荷脑和香橙香精, 各占片重的 1%; 初步选择两种甜味剂阿斯巴甜和甜菊糖, 固定其质量比为 2:3, 考察占片重 1% 和 4% 时的矫味效果。结果表明两种矫味剂用量均能有效遮盖苦味, 而 4% 甜味剂的处方甜度适当。

### 2.3 正交试验优选处方

根据单因素考察结果, 以崩解时限(T)和 5 min 溶出度(Q)为指标, 确定三因素三水平正交设计方案, 进一步考察 PVPP 质量百分比(A, 8%、10%、12%)、甜味剂总质量比(B, 3%、4%、6%)、甘露醇乳糖质量比(C, 1:2、1:3、1:4)为因素对溶出的影响。影响因素及因素水平取值见表 2, 正交试验设计及试验结果见表 3(K 为口感评分, 评分标准: 口感甜为 5 分, 甜而微苦为 4 分, 较苦为 3 分, 苦为 2 分; Q 为 5 min 溶出度; T 为崩解时限; Y 为试验结果综合评分,  $Y=Q+100-T+5K$ ), 极差分析见表 4。采用 SPSS 13.0 对正交试验结果进行方差分析, 结果见表 5。

表 2 影响因素及因素水平取值

Tab 2 Levels and factors table

水平	因素		
	PVPP 质量百分比(A, %)	甜味剂总质量比(B, %)	甘露醇乳糖质量比(C)
1	8	3	1:2
2	10	4	1:3
3	12	6	1:4

表 3 正交试验设计及试验结果

Tab 3 Results of orthogonal test

编号	因素			结果			
	PVPP 质量百分比(A, %)	甜味剂总质量比(B, %)	甘露醇乳糖质量比(C)	Q(%) + 100	T, s	K	Y
1	1	1	1	185	165	3	35
2	1	2	2	182	109	4	93
3	1	3	3	186	135	5	76
4	2	1	2	188	107	2	91
5	2	2	3	185	79	4	126
6	2	3	1	187	67	5	145
7	3	1	3	181	46	2	145
8	3	2	1	198	28	5	195
9	3	3	2	185	49	5	161

表 4 正交试验结果极差分析

Tab 4 Results of range analysis

项目	因素		
	PVPP 质量百分比(A, %)	甜味剂总质量比(B, %)	甘露醇乳糖质量比(C)
$K_1$	68	90	125
$K_2$	121	138	115
$K_3$	167	127	116
$R$	99	48	11

表 5 正交试验结果方差分析

Tab 5 Results of variance analysis

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F	P
A	14 624.89	2	7 312.44	22.06	<0.05
B	3 737.56	2	1 868.78	5.64	>0.05
C	194.89	2	97.44	0.29	>0.05
误差	662.89	2	331.44		

正交试验结果表明, PVPP 质量百分比对制剂质量影响最为显著。各因素对试验结果综合评分的影响主次因素为: A > B > C, 最优处方为  $A_3B_2C_1$ , 即崩解剂 PVPP 质量百分比为 12%, 甜味剂总质量比为 4%, 甘露醇乳糖质量比为 1:2。

### 2.4 验证试验

依照优选处方工艺制备 3 批样品, 对其进行全面质量检查, 结果见表 6。

表 6 验证试验结果

Tab 6 The results of verification test

批号	片重差异, %	脆碎度, %	含量均匀度(A+1.80S)	崩解时限, s	含量测定, %	口感
20120528	-2.5~+1.7	0.25	3.46	35	98.8	口感清凉, 甜度适当, 无砂砾感
20120529	-1.3~+2.1	0.34	3.91	31	100.9	口感清凉, 甜度适当, 无砂砾感
20120530	-1.9~+1.5	0.36	5.30	31	102.3	口感清凉, 甜度适当, 无砂砾感

由表 6 可见, 3 批样品各项指标均符合质量要求。由此可知优选的处方工艺合理可行。

### 2.5 瑞舒伐他汀钙的含量测定

2.5.1 紫外吸收特性。精密称取 150 mg 瑞舒伐他汀钙原料药, 置于 50 ml 量瓶中, 超声 15 min 溶解后, 加水稀释至刻度, 摆匀; 精密量取稀释液 1 ml, 置于 50 ml 量瓶中, 以水定容至刻度。于 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描, 扫描结果显示在 241 nm 波长处有最大吸收, 故确定 241 nm 为测定波长。

2.5.2 辅料干扰试验。取不含主药的空白辅料适量, 置于 100 ml 量瓶中, 加水至刻度, 超声溶解, 经 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 即得空白辅料溶液。于 200~400 nm 波长范围内进行紫外扫描, 结果显示, 空白辅料对主药的测定无影响。

2.5.3 标准曲线的制备。称取瑞舒伐他汀钙对照品 10 mg, 精密称定, 置于 100 ml 量瓶中, 加水适量, 超声 15 min 溶解后加水稀释至刻度, 摆匀。分别量取 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 ml 至 25 ml 量瓶中, 用水定容至刻度。采用紫外分光光度法, 于 241 nm 波长处测定吸光度。以质量浓度(c)为横坐标、吸光度(A)为纵坐标绘制标准曲线, 得回归方程  $A=0.035 9c+0.008 3$  ( $r=0.999 8$ ), 表明瑞舒伐他汀钙质量浓度在 1.19~13.33 μg/ml 范围内与吸光度线性关系良好。

2.5.4 回收率试验。分别称取瑞舒伐他汀钙约 3、5、8 mg, 加

入相应处方量辅料,置于100 ml量瓶中,加入适量水,超声15 min,用水定容至刻度;精密量取1 ml,置于10 ml量瓶中,用水定容至刻度,过滤,滤液在241 nm波长处测定吸光度,重复测定3次。结果显示,高、中、低3个浓度样品的回收率分别为101%、98.6%、98.6%,平均RSD为1.39%(n=9)。

2.5.5 精密度试验。将“2.5.4”项下配制的高、中、低3个浓度样品在同日内重复测定3次并连续测定3 d,3个浓度样品的日内RSD分别0.65%、0.56%、0.25%(n=3),日间RSD分别为0.65%、0.90%、0.36%(n=3),表明精密度良好。

2.5.6 溶液稳定性考察。称取瑞舒伐他汀钙适量,置于50 ml量瓶中,加水适量,超声使溶解,用水定容至刻度,避光保存。分别在0、1、2、3、4、8 h时于241 nm波长处测定吸光度,结果RSD=0.44%(n=6),表明瑞舒伐他汀钙溶液8 h内稳定性良好。

2.5.7 含量测定。分别取3批瑞舒伐他汀钙口腔崩解片,每批各5片,研细后精密称取适量,置于100 ml量瓶中,加入蒸馏水60 ml,超声10 min使溶解,定容至刻度,摇匀,滤过;再取该溶液2 ml至10 ml量瓶中,定容至刻度,摇匀。在241 nm波长处测定吸光度,根据标准曲线计算含量。结果3批样品的含量分别为98.8%、100.9%、102.3%,均在95%~105%,符合规定。

## 2.6 体外崩解时限测定

将药片置于30目筛网上,在距筛网1 cm处上方安装酸式滴定管,滴定管中装入37 °C水,以4 ml/min滴速均匀滴至药片上,等药片全部崩散通过筛网的时间即为该药片的崩解时限<sup>[3-4]</sup>。3批口腔崩解片的崩解时限测定结果见表7。

表7 3批口腔崩解片的崩解时限测定结果(s)

Tab 7 Disintegration time of 3 batches of orally disintegrating tablets (s)

编号	批号		
	20120528	20120529	20120530
1	33	28	29
2	32	33	30
3	39	29	33
4	37	31	33
5	33	34	28
6	34	30	35
$\bar{x} \pm s$	34.67 ± 2.49	30.83 ± 2.11	31.33 ± 2.49

由表7可见,3批样品均在1 min内崩解,崩解性能优良。

## 2.7 溶出度的测定

按2010年版《中国药典》(二部)附录XC项下第一法<sup>[5]</sup>测定溶出度。溶出介质为水,量为1 000 ml,转速为100 r/min。采用紫外分光光度法测定瑞舒伐他汀钙,241 nm为测定波长。3批口腔崩解片的累积溶出百分率测定结果见表8。

由表8可见,3批样品在5 min时均已溶出完全,释药迅速,符合规定。

## 3 讨论

合适的硬度是保证口腔崩解片质量的关键因素之一。试验表明,当压力<3.5 kg时崩解时限虽然短,但制得的片剂表面粗糙,脆碎度不符合要求;当压力>4.5 kg时,片剂崩解较慢;当压力在3.5~4.5 kg时,片剂不仅崩解迅速,而且外观光

表8 3批口腔崩解片的累积溶出百分率测定结果(%, $\bar{x} \pm s$ ,n=6)

Tab 8 Accumulative dissolution percentages of 3 batches of orally disintegrating tablets (%, $\bar{x} \pm s$ ,n=6)

时间,min	批号		
	20120528	20120529	20120530
5	97.6 ± 0.74	98.3 ± 0.29	97.9 ± 0.77
10	108.8 ± 0.48	100.3 ± 0.58	108.2 ± 0.29
15	108.4 ± 0.74	100.3 ± 0.58	109.3 ± 0.77
20	108.4 ± 0.74	100.4 ± 1.05	109.2 ± 0.58
25	108.4 ± 0.74	100.2 ± 0.29	109.2 ± 0.58
30	108.2 ± 0.74	100.3 ± 0.50	109.3 ± 0.50

滑平整。

关于体外崩解时限测定方法,本研究比较了滤纸法、崩解仪法<sup>[6]</sup>、玻片液滴法<sup>[7]</sup>、日本药局方溶出装置改良法<sup>[8]</sup>等方法。结合本产品特点,确定崩解时限测定方法为:以4 ml/min的滴速均匀将水滴至药片,药片全部崩散通过30目筛网的时间即为该药片的崩解时限。在处方的单因素考察及正交试验优化过程中,该方法能很好地区别不同处方片剂崩解性能的差异,因此最终该法被确定为崩解时限的测定方法。

由于瑞舒伐他汀钙原料药较苦,故药物的矫味是研究重点之一。笔者曾采用环糊精包合技术进行矫味,但在制粒时黏度较大,干颗粒硬度较大,崩解时限不合格,且矫味效果较差;也曾采用微囊技术矫味,虽矫味效果较好,能有效掩盖药物的苦味,但包封率低于50%,且制备过程中易发生粘连,微囊干燥后硬度过大,制备成本过高。故最终采用加入甜味剂方法矫味,简便、易行、有效。

## 参考文献

- [1] 翟光喜,王海刚,凌沛学,等.口腔崩解片质量评价与临床应用研究[J].中国新药杂志,2007,16(12):926.
- [2] 田朋鑫,罗永煌,刘艳玲,等.甲磺酸普立地诺口腔崩解片的研制及质量评价[J].中国药房,2012,23(1):48.
- [3] 蔡双霜,黄华,陈莉,等.固态溶液技术制备辛伐他汀口腔崩解片[J].第三军医大学学报,2008,30(11):1102.
- [4] 吴雯,于凤波,王永峰,等.口腔崩解片的崩解时间测定方法和制剂质量改进研究[J].世界临床药物,2010,31(12):759.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:85~87.
- [6] 刘华,宋伟,刘孝霞.脑得生口崩片的研制和考察[J].中药研究与信息,2005,7(4):13.
- [7] 董玲,吉春.冻干法制备口腔崩解片崩解检查方法研究[J].北京中医药大学学报,2006,29(7):494.
- [8] Bi YX, Sunada H, Yonezawa Y, et al. Preparation and evaluation of a compressed tablet rapidly disintegrating in the oral cavity[J]. Chem Pharm Bull, 1996, 4(11):2121.

(收稿日期:2013-03-05 修回日期:2013-05-16)