

# 瑞舒伐他汀钙口腔崩解片的制备工艺优化<sup>Δ</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<sup>Δ</sup>.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

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φ6 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

Δ 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: mostaronhj@163.com

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 <sub>1</sub> | 68             | 90           | 125         |
| K <sub>2</sub> | 121            | 138          | 115         |
| K <sub>3</sub> | 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<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>1</sub>,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,摇匀;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,摇匀。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 ℃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):1 102.

[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):2 121.

(收稿日期:2013-03-05 修回日期:2013-05-16)