

瑞舒伐他汀钙片的溶出度测定研究

汪涛¹, 董朝蓬², 姚振江², 丁立秀², 杜淑朋², 牛锋^{3*}

1. 石药集团 欧意药业有限公司, 河北 石家庄 050000
2. 石药集团 中诺药业(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050000
3. 石药集团 恩必普药业有限公司, 河北 石家庄 050000

摘要: 目的 制定瑞舒伐他汀钙片溶出度的测定方法。方法 采用桨板法优化溶出试验条件, 紫外-可见分光光度法在 241 nm 处进行吸光度测定。结果 瑞舒伐他汀钙片溶出方法: 以水 900 mL (规格 10、20 mg)、500 mL (规格 5 mg) 为溶出介质, 转速 50 r/min, 30 min 后取样, 照紫外-可见分光光度法在 241 nm 处测定。结论 建立的方法准确、简便, 测定结果均一性良好, 均能够在 30 min 溶出完全, 可有效地用于瑞舒伐他汀钙片溶出度的测定。

关键词: 瑞舒伐他汀钙片; 溶出度; 紫外-可见分光光度法

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)07-0725-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.006

Dissolution of Rosuvastatin Calcium Tablets

WANG Tao¹, DONG Zhao-peng², YAO Zhen-jiang², DING Li-xiu², DU Shu-peng², NIU Feng³

1. Shijiazhuang Pharmaceutical Group Ouyi Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, China
2. Shijiazhuang Pharma Group Zhongnuo Pharmaceutical (Shijiazhuang) Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, China
3. Shijiazhuang Pharma Group NBP Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050000, China

Abstract: Objective To establish a dissolution method for Rosuvastatin Calcium Tablets. **Methods** Paddle method was used to optimize the dissolution test conditions and the absorbance was measured at 241 nm by UV - visible spectrophotometer. **Results** The dissolution method of rosuvastatin calcium was based on water 900 mL (Size 10 mg and 20 mg) and 500 mL (size 5 mg) at the speed of 50 r/min. After 30 min the test started, the sample was measured at 241 nm according to UV - visible spectrophotometry. **Conclusion** The method is accurate, simple, and effective with good uniformity and capable of dissolution in 30 min for the determination of dissolution of rosuvastatin calcium in Rosuvastatin Calcium Tablets.

Key words: Rosuvastatin Calcium Tablets; dissolution; UV - visible spectrophotometry

瑞舒伐他汀钙片是一种降血脂类固体口服制剂, 在胃肠道中必须首先在胃肠液中溶出才能被吸收并到达体循环, 药物在体内的释放和吸收直接影响其药效。溶出度试验是一种模拟口服固体制剂在胃肠道中的崩解和溶出的体外试验法, 是评价和控制药品制剂质量的一个重要指标。因此, 研究瑞舒伐他汀钙片的体外溶出行为意义重大。目前已有瑞舒伐他汀钙片溶出度测定的报道, 但方法不尽相同^[1-4]。本实验对本公司连续生产的 3 种规格、9 批

成品和原研制剂进行了溶出度试验, 制定了具体可行的溶出方法, 结果证明所制定方法科学、合理、准确度高。

1 仪器与试药

UV-1601 紫外-可见分光光度计(日本岛津); ZRS-6 智能溶出试验仪(天津大学无线电厂); XA205 型电子分析天平(梅特勒-托利多公司)。

瑞舒伐他汀钙片(商品名可定), 规格 10 mg, 批号 GB458, 阿斯利康制药有限公司。瑞舒伐他汀

收稿日期: 2014-04-29

基金项目: 国家科技重大专项资助项目(2011ZX09203-002)

作者简介: 汪涛(1967—), 女, 安徽淮南人, 工程师, 学士学位, 负责石药集团药品事业部质量工作。Tel: (0311) 87896583

E-mail: Kellywang@mail.ecspc.com

*通信作者 牛锋(1977—), 男, 内蒙古乌海人, 高级工程师, 负责石药集团药品事业部新药研发工作。Tel: (0311) 66693707

E-mail: niufeng0828@yahoo.com.cn

钙对照品, 批号 090701, 质量分数 99.7%, 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司。瑞舒伐他汀钙原料, 批号 090901, 质量分数 99.1%, 石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司。瑞舒伐他汀钙片, 规格 5 mg, 批号 090901、090902、090903; 规格: 10 mg, 批号 090904、090905、090906; 规格 20 mg, 批号 090907、090908、090909, 石药集团中诺药业(石家庄)有限公司。

微晶纤维素(规格 25 kg/袋, 批号 090405, 安徽山河药用辅料有限公司); 乳糖(规格 25 kg/袋, 批号 090509, 邢台精品药业有限公司); 交联聚维酮(规格 25 kg/袋, 批号 03800194663, 美国国际特品公司); 硬脂酸镁(规格 10 kg/袋, 批号 20090204, 辽宁奥达制药有限公司); 胃溶型包衣粉(规格 20 kg/箱, 批号 090412, 天津爱勒易医药材料有限公司); 甲醇为分析纯, 水为纯化水, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 溶出度的紫外-可见分光光度法测定

2.1.1 测定波长的选择 按处方比例称取空白辅料、包衣粉、瑞舒伐他汀钙对照品适量(约相当于瑞舒伐他汀 25 mg)分别置 3 个 25 mL 量瓶中, 加入 50% 甲醇适量, 超声使溶解, 并加水至刻度, 摇匀。分别取上述溶液 1 mL 置 100 mL 量瓶中, 分别用水、0.1 mol/L 盐酸溶液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液稀释, 并加至刻度, 摇匀。在 200~400 nm 波长扫描, 结果显示, 不同介质中瑞舒伐他汀钙的最大吸收波长均在 241 nm 左右, 且片芯辅料与包衣粉在该波长下无吸收。所以测定波长选定为 241 nm。

2.1.2 溶液稳定性试验 取 2.1.1 项下溶液, 分别在 0、1、2、4、8 h 考察 241 nm 波长下的吸光度。结果表明, 瑞舒伐他汀在水和磷酸盐介质中 8 h 内基本稳定。在 0.1 mol/L HCl 和 pH 4.5 醋酸盐缓冲液中 2 h 内稳定, 能够满足溶出曲线研究的需要。

2.1.3 线性关系考察 取瑞舒伐他汀钙对照品适量(约相当于瑞舒伐他汀 25 mg), 精密称定, 置 100 mL 棕色量瓶中, 加入 50% 甲醇溶液适量, 超声使溶解, 加水稀释成 0.25 mg/mL 溶液, 分别取 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL 溶液于 50 mL 棕色量瓶中, 用水稀释, 并加至刻度, 在 241 nm 波长处测定吸光度。以吸光度值对质量浓度做图, 得线性方程 $Y=0.0346X+0.002$, $r=0.9999$, 表明瑞舒伐他汀钙

在 2.62~15.72 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.1.4 系统精密密度试验 取批号 090904 瑞舒伐他汀钙片样品, 采用桨板法, 以水 900 mL 为溶出介质, 转速 50 r/min, 30 min 后, 取其中一杯溶液适量, 滤过, 取续滤液, 经适当稀释, 使成为含瑞舒伐他汀约 10 $\mu\text{g/mL}$ 溶液, 作为供试品溶液。取瑞舒伐他汀钙对照品适量(约相当于瑞舒伐他汀 25 mg), 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶液溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 作为对照品溶液。取上述两种溶液, 照紫外-可见分光光度法在 241 nm 波长处分别测定吸光度。供试品溶液重复测定 6 次, 计算溶出量, 结果溶出量的 RSD 值为 0.51%。

2.1.5 方法精密密度试验 按照 2.1.4 项下方法, 取批号 090904 瑞舒伐他汀钙片样品平行 6 份, 制备供试品溶液; 同上法制备对照品溶液。照紫外-可见分光光度法在 241 nm 波长处分别测定其吸光度值。计算每份的溶出量, 结果 6 份供试品溶液的溶出量的 RSD 值为 0.78%。

2.1.6 回收率试验 精密称取瑞舒伐他汀钙原料适量(约相当于瑞舒伐他汀 25 mg), 置于 100 mL 棕色量瓶中, 照处方比例称取辅料, 加入棕色量瓶中, 加 50% 甲醇溶液 10 mL, 超声使主药溶解, 加水稀释至刻度, 摇匀, 滤过。精密量取续滤液 1、2、3 mL 各 3 份于 50 mL 棕色量瓶中, 加水稀释至刻度, 摇匀, 在 241 nm 波长处测定吸光度。另精密称取瑞舒伐他汀钙对照品适量, 制成含瑞舒伐他汀 10 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 同法测定。计算得平均回收率为 100.5%, RSD 值为 0.7%。

2.2 桨板法测定溶出度的研究^[5]

2.2.1 溶出介质体积的选择 选择规格 10、20 mg 的样品, 采用 900 mL 溶出介质, 吸光度值恰好在最佳范围内。选择规格 5 mg 的样品, 采用 900 mL 溶出介质时, 全部溶出时吸光度为 0.3 左右。而未完全溶出时, 吸光度小于 0.3, 造成测定不准确。当采用 500 mL 溶出介质, 完全溶出时吸光度值在 0.42 左右, 比较合适, 且满足漏槽条件, 故规格 5 mg 的样品拟采用 500 mL 溶出介质。

2.2.2 转速的选择 选择水为溶出介质, 采用 75、50 r/min 进行试验, 考察 3 个规格批号 091201、091204、091207 样品的溶出曲线情况。结果表明 3 个规格样品在 75、50 r/min 的转速下, 在 15 min 内都能够达到 85% 以上的溶出量, 且溶出均一性都很

好，基于桨板法 50 r/min 转试验条件温和，故选择 50 r/min 作为转速的控制条件。

2.2.3 不同介质中供试品与被仿品溶出行为的比较和溶出介质的选择 为了更好地考察本品质量，分别在水、0.1 mol/L 盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中与被仿品可定的体外溶出行为进行了比较，溶出介质的配制参照《中国药典》2010 年版方法^[6]。实验仅以 10 mg 规格的供试品与被仿品作溶出行为的对比研究。

分别取本品（批号 091204，规格 10 mg）和被仿品可定（批号 GB458），采用桨板法，分别以水、0.1 mol/l 盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液 900 mL 为溶出介质，转速 50 r/min，分别于 5、10、15、20、30、45 min 取溶液 5 mL（每次取样后立即补充相同温度的溶出介质 5 mL），滤过，弃去初滤液，以续滤液作为供试品溶液。另取瑞舒伐他汀钙对照品适量（约相当于瑞舒伐他汀 25 mg），精密称定，置 25 mL 量瓶中，加 50% 甲醇溶液溶解并稀释至刻度，摇匀，精密量取 1 mL，置 100 mL 量瓶中，加溶出介质稀释至刻度，作为对照品溶液。取上述两种溶液，在 241 nm 波长处分别测定吸光度值，计算每片的累积溶出量，结果见图 1。结果表明，供试品与被仿品的体外溶出行为相似，4 种不同溶出介质中，供试品与被仿品 15 min 累积溶出量均能达到 85% 以上，水体系比较简单，因此首选水作为供试品测定用溶出介质。

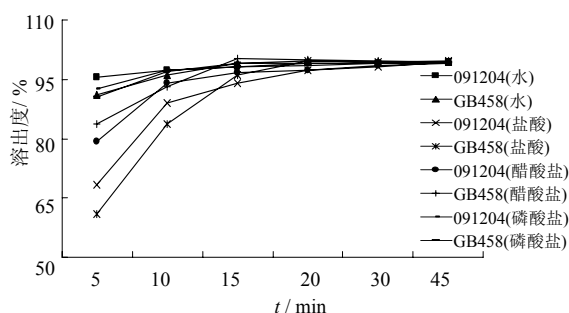


图 1 不同介质中供试品与被仿品溶出行为的比较

Fig. 1 Comparison on dissolution behaviors of sample and imitated product in different media

2.2.4 供试品的溶出均一性比较 考察 3 个规格 9 批样品的批内溶出均一性和批间重现性，批内溶出均一性测定 9 批样品以水为溶出介质时的溶出曲线，见表 1~3。批间重现性中，3 批之间的 5、10、

15、20、30、45 min 的平均累积溶出量的 RSD 值 5 mg 规格样品的分别为 1.4%、0.9%、1.2%、0.8%、0.4%、1.0%；10 mg 规格样品的分别为 1.8%、0.3%、0.6%、0.7%、0.8%、0.6%；20 mg 规格样品的分别为 0.8%、0.3%、0.2%、0.5%、0.4%、0.3%。结果表明各规格供试品批内溶出均一性和批间溶出均一性均良好。

表 1 5 mg 规格供试品批内溶出均一性结果

Table 1 Dissolution uniformity of within-batches of 5 mg samples

t/min	批号 091201		批号 091202		批号 091203	
	均值/%	RSD/%	均值/%	RSD/%	均值/%	RSD/%
5	93.8	1.9	91.8	1.7	91.1	1.3
10	98.1	1.5	96.5	1.5	96.7	0.9
15	100.0	0.6	97.7	1.2	98.3	1.1
20	100.3	0.3	98.8	0.7	99.5	0.6
30	99.7	0.7	98.9	0.8	99.2	0.8
45	100.0	0.9	98.1	0.5	99.0	1.0

表 2 10 mg 规格供试品批内溶出均一性结果

Table 2 Dissolution uniformity of within-batches of 10 mg samples

t/min	批号 091201		批号 091202		批号 091203	
	均值/%	RSD/%	均值/%	RSD/%	均值/%	RSD/%
5	95.6	1.5	92.6	1.5	92.5	1.8
10	97.4	1.4	97.9	1.1	97.7	1.4
15	98.2	1.2	99.4	1.1	98.5	0.5
20	99.1	1.0	100.4	0.5	99.3	1.1
30	99.1	0.9	100.4	0.7	100.6	0.5
45	99.3	0.7	100.3	0.6	100.3	0.8

表 3 20 mg 规格供试品批内溶出均一性结果

Table 3 Dissolution uniformity of within-batches of 20 mg samples

t/min	批号 091201		批号 091202		批号 091203	
	均值/%	RSD/%	均值/%	RSD/%	均值/%	RSD/%
5	91.9	1.9	93.0	1.3	93.4	1.6
10	96.2	1.2	96.6	0.9	96.8	1.2
15	98.9	1.3	99.3	0.8	99.2	0.7
20	100.0	0.4	99.4	0.9	99.1	0.9
30	99.3	0.6	99.9	1.0	99.1	1.1
45	99.3	1.0	99.3	0.8	98.8	0.8

2.3 溶出度测定结果

取本品, 采用桨板法, 以水 500 mL (规格 5 mg) 或 900 mL (规格 10、20 mg) 为溶出介质, 转速 50 r/min, 30 min 后, 取溶液适量, 滤过, 取续滤液, 经适当稀释, 使成含瑞舒伐他汀约 10 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液, 作为供试品溶液。另取瑞舒伐他汀钙对照品适量 (约相当于瑞舒伐他汀 25 mg), 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加水稀释至刻度, 作为对照品溶液。取上述两种溶液, 照紫外-可见分光光度法在 241 nm 波长处分别测定吸光度值, 计算每片的溶出量。供试品与被仿品的溶出度对比结果见图 2。可见样品均能够在 30 min 溶出完全, 体外溶出行为相似。

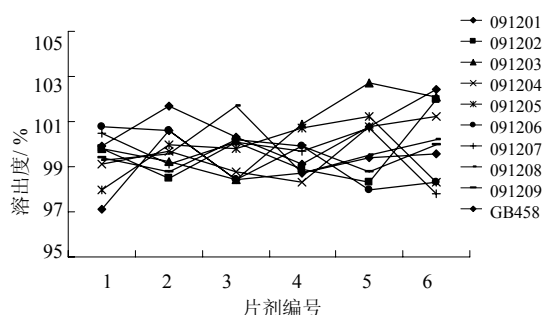


图 2 供试品与被仿品溶出度的测定结果

Fig. 2 Measurement results of sample and imitated product

3 讨论

参照已有文献, 依据实制样品和被仿品的溶出度试验, 本实验优化并制定了合理的溶出方法, 以保准确、快速、有效地测定瑞舒伐他汀钙片的溶出度。《印度药典》2010 年版^[1]采用桨板法, 以 pH 6.8 磷酸盐 900 mL 为溶出介质, 转速 50 r/min, 30 min 后取样, 在 248 nm 波长处 HPLC 法测定; 孙俊^[2]采用转篮法, 以水 1 000 mL 为溶出介质, 转速 100 r/min, 30 min 后取样, 在 241 nm 波长处紫外-可见分光光度法测定; 魏碧凤^[3]采用桨板法, 以水 1 000 mL 为溶出介质, 转速 75 r/min, 45 min 后取样, 在 248 nm 波长处 HPLC 法测定; Patel 等^[4]采用反相高效液相色谱法研究瑞舒伐他汀钙片和替米沙坦复合制剂的溶出行为。由于本品对光不太稳定, 实验过

程中需及时测定。采用 HPLC 法不适合瑞舒伐他汀钙片溶出曲线的测定研究。与 HPLC 法相比, 紫外-可见分光光度法既能准确测定瑞舒伐他汀钙片的溶出度, 又能简化操作、快速分析、减少费用, 故本实验首选紫外-可见分光光度法; 孙俊^[2]和魏碧凤^[3]方法中的转速过高, 溶出条件均过于宽松。

相关文献均未提及规格 5 mg 样品的溶出度研究, 在瑞舒伐他汀钙片的溶出度试验中, 本法对 5 mg 规格样品作了深入研究。溶出介质体积为 900 mL 时, 其吸光度值偏小, 不在最佳测定范围内。而采用小杯法时, 吸光度值偏大, 超出最佳测定范围而引起检测误差, 故未采用小杯法。当采用 500 mL 溶出介质, 完全溶出时吸光度在 0.4 左右, 比较合适, 且满足漏槽条件, 故将 500 mL 作为规格 5 mg 样品溶出介质体积。

3 种不同规格 (5、10、20 mg) 样品均采用相同处方比例制片。10 mg 规格供试品在溶出介质水、0.1 mol/L 盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液和 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中均与被仿品体外溶出行为相似, 推测 5 mg 和 20 mg 规格的供试品与被仿品的体外溶出行为相似。后期的生物等效性试验也证实了上述推断, 故本实验采用的瑞舒伐他汀钙片供试品与被仿品具有一致的安全性和有效性。供试品与被仿品体外溶出行为的一致性和供试品批内溶出与批间溶出的良好均一性证明了本法的可行性。连续 9 批供试品与被仿制品的溶出度检测结果表明本法精密度高, 重现性好。

参考文献

- [1] 印度药典 [S]. 2010: 2072.
- [2] 孙俊. 瑞舒伐他汀钙片的含量及溶出度测定 [J]. 中国药业, 2010, 19(3): 30-31.
- [3] 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(10): 88-90.
- [4] Patel B, Sheth A, Doshi N, et al. Comparative *in vitro* dissolution study of rosuvastatin calcium and telmisartan by RP-HPLC [J]. *J Chem Pharm Res*, 2010, 2(3): 237-243.
- [5] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 附录 86.
- [6] 中国药典 [S]. 二部. 2010: 附录 176-177.