

文章编号: (2009)03-0101-07

不同辅料对辛伐他汀片剂稳定性的影响

李燕, 赵利刚, 靖博宇, 汪磊, 孙进, 何仲贵

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 选择适合辛伐他汀片剂的辅料, 为其制剂的开发提供有益的参考。 **方法** 将辛伐他汀与各种辅料混合制备片剂, 并将其置于不同影响因素条件下, 测定样品中主药及有关物质的含量, 并与0 d样品比较, 根据二者含量的变化考察片剂中药物的稳定性。 **结果** 酸性剂枸橼酸在高湿条件下使辛伐他汀片剂的有关物质含量增加; 润滑剂硬脂酸镁及硬脂酸在高温条件下使辛伐他汀片剂的药物含量下降, 有关物质含量显著增加; 抗氧化剂丁羟基茴香醚在高温高湿条件下使辛伐他汀片剂的有关物质含量增加; 润滑剂山萘酸甘油酯使辛伐他汀片剂相对稳定。 **结论** 枸橼酸、硬脂酸、硬脂酸镁和丁羟基茴香醚不适宜用作辛伐他汀片剂辅料, 山萘酸甘油酯适宜作辛伐他汀片剂辅料。

关键词: 药剂学; 辅料; 反相高效液相色谱法; 辛伐他汀片; 稳定性

中图分类号: R 94 **文献标志码:** A

辛伐他汀为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A (HMG-CoA)还原酶的竞争性抑制剂, 是一种新型、高效的降血脂药。辛伐他汀能阻断胆固醇的合成, 可单用或与胆酸螯合剂及烟酸等联用, 对高胆固醇、冠心病等具有明显的疗效^[1]。辛伐他汀容易通过水解和氧化两种途径发生降解: 在高湿条件下内酯键断裂开环生成其活性代谢物辛伐他汀羟基酸(图1)^[2]; 在高温条件下分子内部二烯键发生缓慢的氧化共聚反应生成二聚物或多聚物(图2)^[3]。

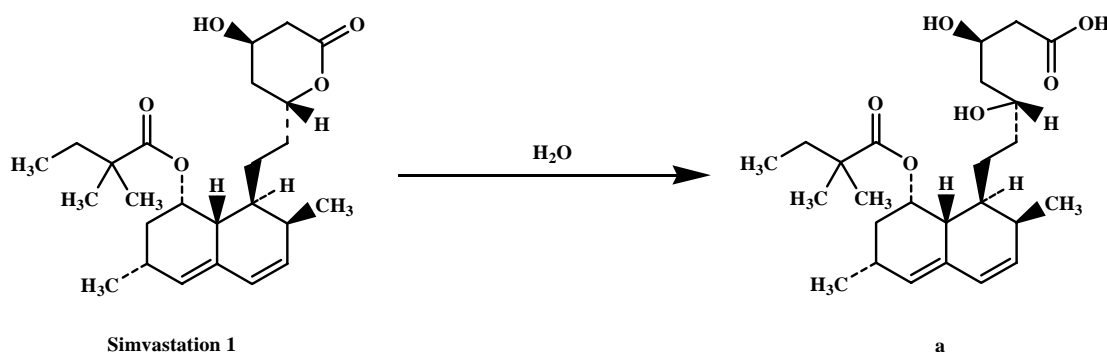


Fig. 1 Reaction scheme for hydrolysis of simvastation

收稿日期: 2009-01-04

作者简介: 李燕(1983-), 女(汉族), 河北唐山人, 硕士研究生, E-mail liyan_syphu@163.com; 何仲贵(1965-), 男(汉族), 宁夏盐池人, 教授, 博士, 主要从事药物新剂型与新技术研究, Tel. 024-23986321, E-mail hezhonggui@gmail.com。

1 仪器与材料

高效液相色谱系统(L-2130泵、L-2420可变波长紫外吸收检测器、L-2200自动进样器,日本Hitachi公司), HT-220A色谱柱恒温箱(大连汇达科学仪器有限公司), 菲罗门C₁₈ 色谱柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm, 美国Phenomenex公司), TDP单冲式压片机(上海第一制药机械厂), 101-2A电热鼓风干燥箱(天津泰斯特仪器有限公司), Adventurer电子分析天平(上海奥豪斯国际贸易有限公司), KQ-250超声波清洗器(江苏昆山超声仪器有限公司), 光照试验箱(自制, (4500 ± 500)Lx)。

辛伐他汀(批号050201, 浙江瑞邦药业有限公司), 微晶纤维素(MCC PH102, 日本旭化成公司), 预胶化淀粉(starch 1500, 上海卡乐康公司), 枸橼酸(citric acid, 重庆第五制药厂), 硬脂酸镁(magnesium stearate, 天津科密欧开发有限公司), 硬脂酸(stearic acid, 天津博迪化工有限公司), 山嵛酸甘油酯(glyceryl behenate, 法国佳法赛公司), 丁羟基茴香醚(butylhydroxy anisole, 国药集团化学试剂有限公司), 乙腈(色谱纯, 天津康科德科技有限公司), 磷酸(分析纯, 沈阳经济技术开发区试剂厂), 二次蒸馏水(自制)。

2 方法与结果

2.1 辛伐他汀及有关物质的含量测定

根据相关文献, 采用RP-HPLC法进行辛伐他汀及有关物质的含量测定^[7-8]。

2.1.1 色谱条件的选择

色谱柱: Kromasil C₁₈ 柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-25 mmol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(体积比65:35); 检测波长: 238 nm; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 柱温: 35 °C; 进样量: 10 μL。

2.1.2 辛伐他汀含量测定用溶液的配制

2.1.2.1 稀释液

将冰醋酸3 mL加入到900 mL水中, 用5 mol·L⁻¹的氢氧化钠调pH至4.0, 用水稀释至1 000 mL。取上述溶液200 mL, 加乙腈800 mL, 混匀即得稀释液。

2.1.2.2 对照溶液

精密称取辛伐他汀10.0 mg, 置100 mL量瓶中, 加稀释液适量, 超声10 min, 放冷, 补加稀释液至刻度, 摇匀, 即得质量浓度为0.1 g·L⁻¹的对照溶液。

2.1.2.3 供试溶液

分别取各放置条件下的辛伐他汀片10片, 精密称定, 研细, 精密称取细粉100.0 mg(约相当于辛伐他汀10 mg), 置100 mL量瓶中, 加稀释液适量, 超声10 min, 放冷, 补加稀释液至刻度, 摇匀, 过滤即得供试溶液。

2.1.3 有关物质含量测定用溶液的配制

2.1.3.1 稀释液

制备 1.4 g·L⁻¹的磷酸二氢钾溶液, 用磷酸调 pH 至 4.0, 得缓冲液。取乙腈与缓冲液以体积比 3:2 混匀即得稀释液。

2.1.3.2 供试溶液

取各放置条件下的辛伐他汀片研磨后的细粉约750.0 mg, 置50 mL量瓶中, 加稀释液适量, 超声10 min, 放冷, 补加稀释液至刻度, 摇匀, 过滤即得供试溶液。

2.1.3.3 预试液

精密量取供试溶液1 mL, 置100 mL量瓶中, 加稀释液至刻度, 摇匀, 制成每1 mL中含15 μ g的溶液, 作为预试液。

2.1.4 测定

2.1.4.1 辛伐他汀的含量

分别取对照溶液和供试溶液10 μ L进样分析, 记录色谱图, 按外标法计算样品含量。

2.1.4.2 有关物质的含量

精密量取预试液10 μ L进样分析, 调节仪器灵敏度, 使主成分峰高约为记录仪满量程的20%~25%, 记录色谱图; 再精密量取供试溶液10 μ L进样分析, 记录色谱图至主成分保留时间的2.5倍。有关物质的总量按主成分自身对照法计算。

2.2 辅料对辛伐他汀片稳定性的影响

2.2.1 酸性剂对辛伐他汀片稳定性的影响

以微晶纤维素和预胶化淀粉为稀释剂, 制备含酸性剂枸橼酸和不含枸橼酸的片剂, 枸橼酸用量为片质量的3%。将2种辛伐他汀片分别于40、60, 相对湿度75%、92.5%及4500 Lx光照条件下放置10 d, 分别于第5、10天取样分析, 结果见表1。

Table 1 Effect of citric acid on the content of simvastatin in tablets

Experimental condition	t/d	Without citric acid		With citric acid	
		w (simvastatin)/%	w (impurities)/%	w (simvastatin)/%	w (impurities)/%
	0	100.51	0.87	100.48	0.92
40	5	100.54	0.88	100.46	0.96
	10	100.65	0.90	100.37	0.94
60	5	100.54	0.93	100.23	0.91
	10	100.56	0.90	100.42	0.97
RH 75 %	5	100.68	0.88	99.54	1.54
	10	100.06	1.27	98.79	1.80
RH 92.5 %	5	100.25	1.00	99.16	1.65
	10	99.24	1.51	98.48	2.02
Light	5	100.45	0.89	100.31	0.96
	10	100.77	0.87	100.66	0.95

结果表明, 2种片剂在40、60和光照条件下, 药物和有关物质含量均无明显变化。但在相对湿度75%和92.5%条件下, 有关物质含量均有增大。相比之下, 加入枸橼酸的片剂, 药物含量有

明显下降，有关物质含量显著大于不含枸橼酸的片剂。

2.2.2 润滑剂对辛伐他汀片稳定性的影响

以微晶纤维素和预胶化淀粉为稀释剂，制备润滑剂分别为硬脂酸镁、硬脂酸、山嵛酸甘油酯及不含润滑剂的片剂，润滑剂用量均为片质量的1%。将4种辛伐他汀片分别于40℃和60℃恒温箱中放置30d，分别于第10、30天取样分析，结果见表2。

Table 2 Effects of lubricants on the content of simvastatin in tablets

Excipients	$\theta/$	w (simvastatin)/%			w (impurities)/ %		
		0 d	10 d	30 d	0 d	10 d	30 d
Without lubricant	40	100.51	100.65	100.59	0.87	0.90	1.09
	60	100.51	100.56	100.20	0.87	0.90	1.08
Magnesium stearate	40	100.58	100.04	99.27	0.86	1.07	1.40
	60	100.58	99.86	99.01	0.86	1.17	1.55
Stearic acid	40	100.06	99.85	99.15	0.86	0.96	1.29
	60	100.06	99.43	97.14	0.86	1.17	2.23
Glyceryl behenate	40	100.41	100.48	100.36	0.84	0.86	1.03
	60	100.41	100.34	100.32	0.84	0.95	1.14

结果表明，在40℃和60℃条件下放置30d，各处方片剂中有关物质含量均有增加。相比之下，以山嵛酸甘油酯为润滑剂的片剂中药物和有关物质含量变化不显著。以硬脂酸镁和硬脂酸为润滑剂的片剂中药物含量明显下降，有关物质含量明显增加，尤其是硬脂酸在60℃条件下药物降解非常快。

2.2.3 抗氧化剂对辛伐他汀片稳定性的影响

以微晶纤维素和预胶化淀粉为稀释剂，制备含抗氧化剂丁羟基茴香醚和不含抗氧化剂的片剂，抗氧化剂用量为片质量的0.02%。将2种辛伐他汀片分别于60℃、相对湿度92.5%条件下放置30d，分别于第10、30天取样分析，结果见表3。

Table 3 Effect of butylated hydroxyanisole on the content of simvastatin in tablets

Excipients	w (simvastatin)/%			w (impurities)/ %		
	0 d	10 d	30 d	0 d	10 d	30 d
Without antioxidant	100.66	96.71	95.44	0.86	2.89	3.18
Butylated hydroxyanisole	100.31	96.05	94.55	0.85	3.15	3.86

结果表明，在60℃且相对湿度92.5%条件下，2种片剂均严重降解，辛伐他汀含量均明显下降，有关物质含量明显增大。加入抗氧化剂丁羟基茴香醚后不能提高片剂中辛伐他汀的稳定性，反而使辛伐他汀变得更加不稳定。

3 讨论

a. 辛伐他汀在高湿条件下的降解以药物分子的内酯键断裂开环为主。酯在碱性条件下水解速度快且不可逆,而在酸性条件下的水解是可逆反应,所以微环境为酸性比碱性更有利于减慢片剂中辛伐他汀的水解。枸橼酸还兼有抗氧剂的作用,有人主张片剂中应加入枸橼酸^[5],市售辛伐他汀片(ZOCOR[®])中也含有枸橼酸。事实上,酯键在中性环境中比在酸性环境中更加稳定。本实验结果也证实,加入枸橼酸的片剂在高湿条件下有关物质含量明显增大,这与文献报道一致^[2]。2007年美国FDA批准上市的辛伐他汀口腔崩解片中不含有酸性剂^[4]。

b. 辛伐他汀在高温条件下的降解以药物分子的双烯键氧化生成过氧化物为主。市售辛伐他汀片应用硬脂酸镁为润滑剂。有报道将辛伐他汀片剂中的硬脂酸镁替换为硬脂酰富马酸钠^[9],药物稳定性则显著提高。也有报道以硬脂酰富马酸钠作为润滑剂将加剧片剂中辛伐他汀的降解^[4],辛伐他汀片剂润滑剂不可选择硬脂酸镁和硬脂酰富马酸钠等含有碱土金属或碱金属原子的润滑剂,而应该选择硬脂酸或山嵛酸甘油酯等非碱金属润滑剂来增强药物稳定性。本实验中作者对硬脂酸镁、硬脂酸和山嵛酸甘油酯三种润滑剂进行考察的结果却表明,硬脂酸比硬脂酸镁更加不利于辛伐他汀的稳定,山嵛酸甘油酯可使辛伐他汀在片剂中相对稳定。

c. 辛伐他汀片剂中加入抗氧剂丁羟基茴香醚可以减缓药物氧化^[2,4],市售辛伐他汀片也采用了丁羟基茴香醚作为稳定剂。丁羟基茴香醚是链反应的阻化剂,作用机制是提供电子或有效氢离子,供给自由基接受,使自氧化链反应中断。但作者的研究结果却显示,加入抗氧剂丁羟基茴香醚的片剂比不加抗氧剂的片剂更加不稳定。有报道分析,丁羟基茴香醚在发挥抗氧化作用的同时自身反应生成了未知的降解产物,而这些降解产物可能与辛伐他汀的活性基团发生化学反应使药物降解,即抗氧剂的降解产物对于辛伐他汀活性基团的降解具有催化作用^[6],作者的研究结果进一步支持了上述分析。

4 结论

酸性剂枸橼酸、抗氧剂丁羟基茴香醚、润滑剂硬脂酸镁及硬脂酸均不利于辛伐他汀片剂中药物的稳定性;润滑剂山嵛酸甘油酯对药物稳定性无影响。辛伐他汀作为一种理想、高效的治疗高血脂药物,不同辅料对其稳定性的影响值得进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 蔡清. 国产辛伐他汀片与进口同品种的质量指标评价[J]. 上海医药, 2007, 28(10): 474-476.
- [2] DALEN F V, LEMMENS J M. Simvastatin dosage forms: US, 200310153617 [P]. 2003-08-14.
- [3] SMITH G B, DIMICHELE L, COLWELL L F, et al. Autooxidation of simvastatin [J]. Tetrahedron, 1993, 49(21): 4447-4462.
- [4] JANSEN K A. Orally disintegratable simvastatin tablets: US, 200710087050 [P]. 2007-04-19.
- [5] 陆伟根, 李军, 陈绍碧, 等. 一种含有辛伐他汀的药物制剂: CN, 1994296 [P]. 2007-07-11.

- [6] VESNA K, RENATA L, REBEKA T, et al. Pharmaceutical composition comprising simvastatin and ezetimibe: CA, 2614347 [P]. 2007-01-11.
- [7] 国家药典委员会. WS1-(X-066)-2003Z 国家食品药品监督管理局国家药品标准:34册[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 144.
- [8] The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia [M]. USP30-NF25. [S 1]: The Board of Trustees Official, 2007: 3179-3180.
- [9] SHERMAN B C. Stable tablets comprising simvastatin: US, 200510186270 [P]. 2005-08-25.

Effect of different excipients on the stability of simvastatin tablets

LI Yan, ZHAO Li-gang, JING Bo-yu, WANG Lei, SUN Jin, HE Zhong-gui

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Objective** To select suitable excipients for simvastatin tablets. **Methods** Various kinds of simvastatin tablets were prepared with different excipients, and the stability of the simvastatin in tablets was investigated under different conditions. The drug content and related substances in the samples were determined by RP-HPLC method and compared with those of 0 d samples. **Results** Citric acid increased the related substance of simvastatin in tablets under high humidity; simvastatin tablets using magnesium stearate or stearic acid as lubricants were unstable under high temperature, and the content of simvastatin decreased significantly and the amount of the related substances increased; the addition of butylated hydroxyanisole as an antioxidant also increased the amount of the related substance of simvastatin in tablets under high humidity and high temperature. In contrast, tablets using glyceryl behenate as a lubricant could maintain the stability of simvastatin. **Conclusions** Citric acid, magnesium stearate, stearic acid and butylated hydroxyanisole are unsuitable to be used as excipients for simvastatin tablets with the exception of glyceryl behenate.

Key words: pharmaceuticals; excipient; RP-HPLC; simvastatin tablet; stability

(责任编辑 高明)