

# 磷酸钙T500对瑞舒伐他汀钙的稳定作用

优普惠 2022-12-09 08:00 发表于广东

收录于合集

#登记号产品 3 #填充剂/稀释剂 1 #磷酸钙 1 #布登海姆 23



瑞舒伐他汀钙是阿斯利康于2003年以“Crestor”的品牌名在美国首次上市，2006年获批进入中国市场，商品名“可定”，现有5、10、20和40mg规格的薄膜包衣片在市场上出售。

瑞舒伐他汀钙是一种合成药物，属于他汀类的降脂药物，用于控制胆固醇等低密度脂蛋白的产生。瑞舒伐他汀钙被认为是市场上最有效的他汀类药物，与其他他汀类药物一样具有水溶性的优势，但由于其易降解，很难将其配制成稳定的剂型。所以提高其稳定性的办法是使用多价金属的无机盐（如磷酸钙TRI-CAFOS®500）作为稳定剂来通过稳定性考察。

## 磷酸钙产品档案

【名称】磷酸钙

【型号】TRI-CAFOS®500

【性状】本品为白色或类白色粉末，在水中几乎不溶，在稀盐酸或稀硝酸中溶解

【生产商】Budenheim布登海姆

【登记号】F20190000688

【标准】NF,EP,登记标准

【CAS号】 12167-74-7

【贮存】 密封保存

【包装规格】 20kg/袋

【有效期】 36月

【应用】 片剂、胶囊

【类别】 填充剂

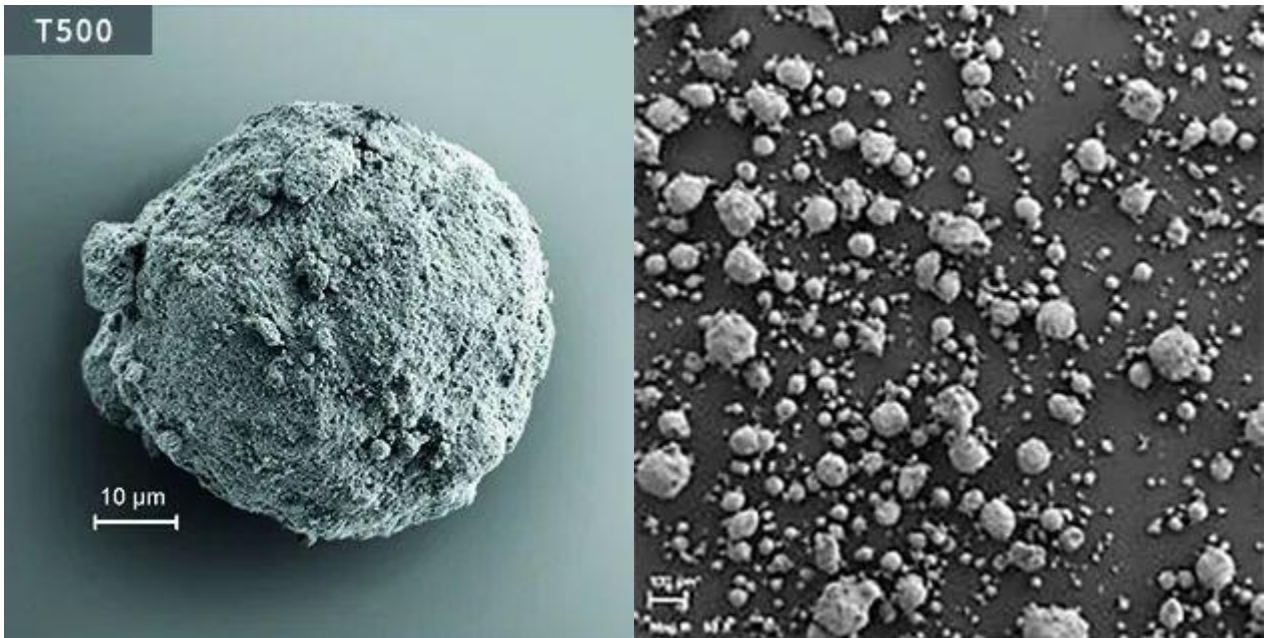
【性能】

型号	D50* ( $\mu\text{m}$ )	堆密度 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	10%混悬液 (pH)	特性
磷酸钙 TRI-CAFOS®500	100	0.4-0.55	6.5-7.5 <sup>a</sup>	专为直压工艺设计。用于增强片剂的强度和孔隙率，高孔隙率材料适用于液体吸收，适用于OTD

数据来自供应商资料

【电镜图】

### TRI-CAFOS® T500



## 磷酸钙对瑞舒伐他汀钙的稳定作用

瑞舒伐他汀钙是一种易降解、稳定性差的API，在高温、高湿、光照、pH酸性条件下不稳定，易降解产生内酯杂质和氧化杂质。提高其稳定性的方法有使用碱性辅料(如多价金属盐)以减少上述2种杂质的产生。

布登海姆生产的磷酸钙T500是一种pH值6.5的多价金属的无机盐，可调节pH值，为瑞舒伐他汀钙提供中性微环境，以提高其制备及存储过程中的稳定性问题。布登海姆通过试验验证了这一现象，结果如图1所示。

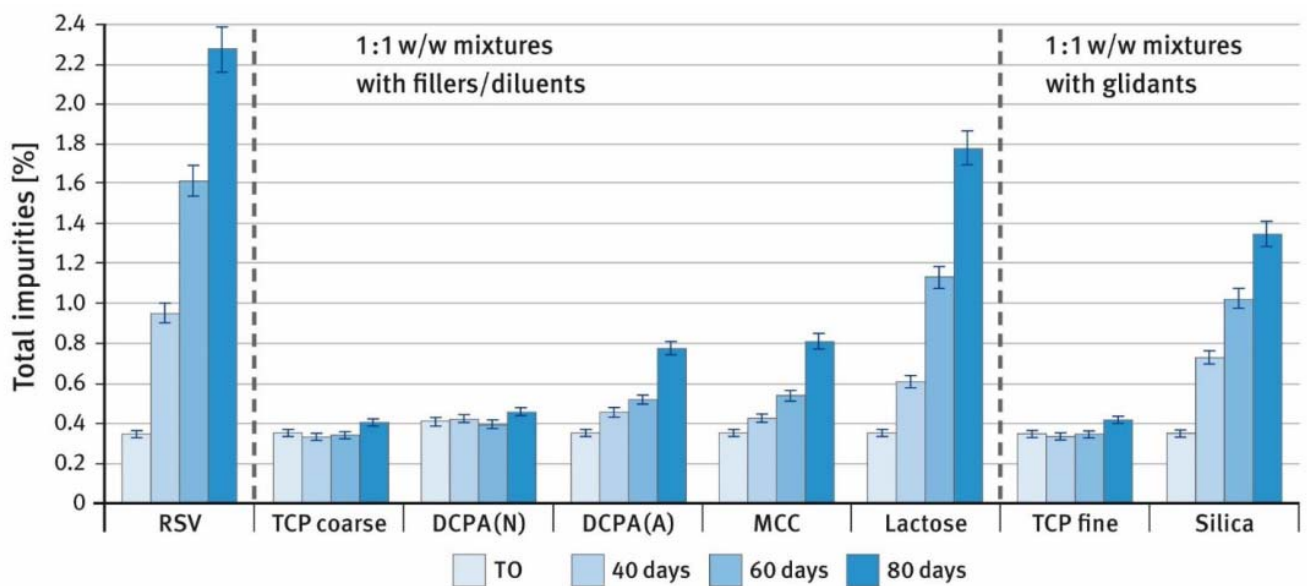


图1.瑞舒伐他汀钙杂质对比

»»» 单纯的瑞舒伐他汀钙在湿度70%、温度45℃条件下放置80天后的杂质增长非常快。加了磷酸钙（TCP）或无水磷酸氢钙（DCPA）的瑞舒伐他汀钙在相同条件下杂质总量几乎没什么增长，加了乳糖的瑞舒伐他汀钙杂质增长是最大的。

## 瑞舒伐他汀钙案例研究

研究目的：

- 瑞舒伐他汀钙速释片5mg、10mg、20mg、40mg比例的配方开发
- 提高瑞舒伐他汀钙稳定性
- 使用直压工艺制备

## 技术挑战

- 瑞舒伐他汀钙API流动性差
- 瑞舒伐他汀钙具有易降解性



## 材料及方法

Tablet strength	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
Formulation code	F1_5 mg	F1_10 mg	F2_20 mg	F2_40 mg
Ingredient	Amount per one tablet in mg (and in %)			
Rosuvastatin calcium	5.2 (3.5%)	10.4 (3.5%)	20.8 (13.9%)	41.6 (13.9%)
Tribasic calcium phosphate (TRI-CAFOS® 500)	30.0 (20.0%)	60.0 (20.0%)	30.0 (20.0%)	60.0 (20.0%)
Microcrystalline cellulose Type 102 (Heweten® 102)	105.8 (70.5%)	211.6 (70.5%)	90.2 (60.1%)	180.4 (60.1%)
L-HPC (LH 11)	7.5 (5.0%)	15.0 (5.0%)	7.5 (5.0%)	15.0 (5.0%)
Magnesium stearate (Ligamed® MF-2-V)	1.5 (1.0%)	3.0 (1.0%)	1.5 (1.0%)	3.0 (1.0%)
Mass of one tablet core	150.0 mg	300.0 mg	150.0 mg	300.0 mg
Tablet core shape and size	Round, biconvex, Ø 6mm	Round, biconvex, Ø 9mm	Round, biconvex, Ø 6mm	Round, biconvex, Ø 9mm
AquaPolish® P pink 640.20 PVA	Coating to 3 % weight gain			

图2.瑞舒伐他汀钙包衣片处方

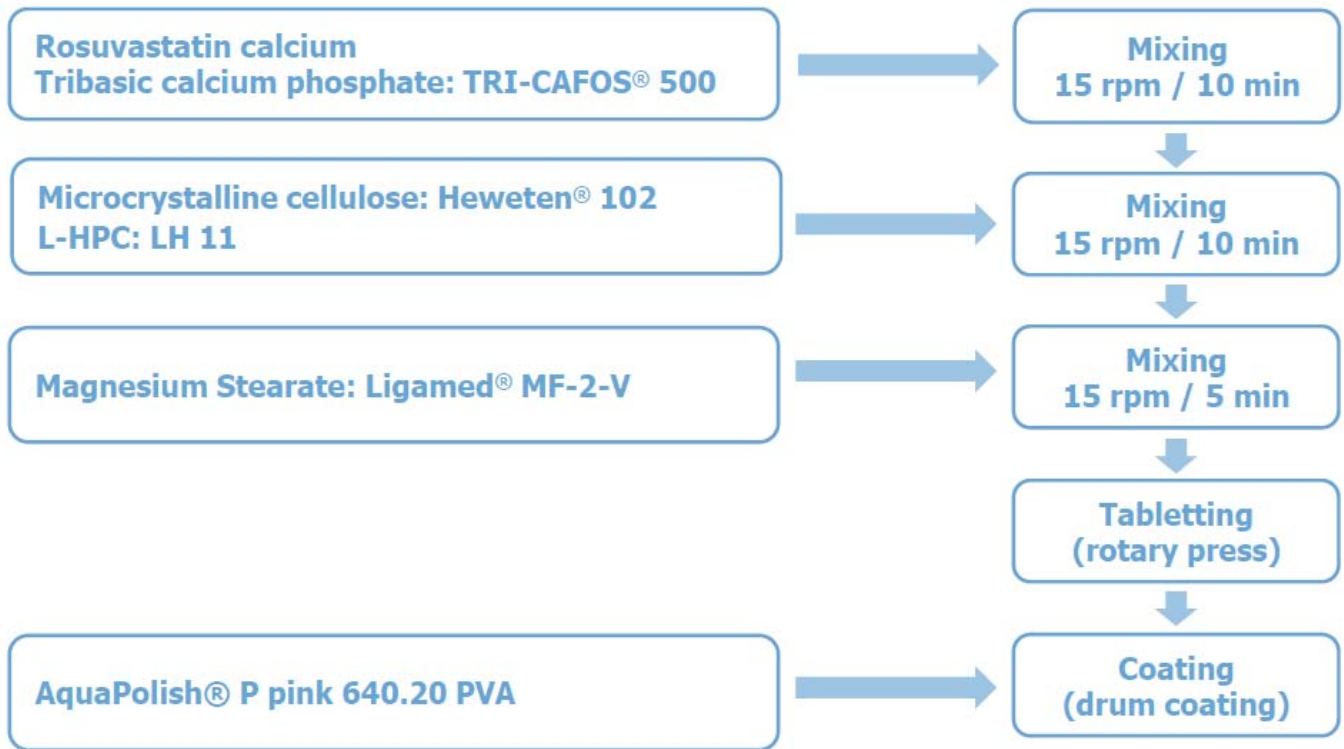


图3.工艺流程



## 结果及讨论

### 1、流动性

	Compressibility index [%]	Hausner ratio	Angle of repose [°]
Rosuvastatin calcium	34.8 ± 1.4 (Very poor*)	1.54 ± 0.05 (Very poor*)	48.0 ± 0.6 (Poor, must agitate, vibrate*)
Tribasic calcium phosphate (TRI-CAFOS® 500)	19.1 ± 0.5 (Fair*)	1.24 ± 0.01 (Fair*)	37.2 ± 0.5 (Fair, aid not needed*)
Microcrystalline cellulose (Heweten® 102)	23.4 ± 0.9 (Passable*)	1.31 ± 0.02 (Passable*)	43.9 ± 0.9 (Passable, may hang up*)
Formulation F1	22.05 ± 0.6 (Passable*)	1.28 ± 0.03 (Passable*)	44.3 ± 0.6 (Passable, may hang up*)
Formulation F2	21.33 ± 0.8 (Passable*)	1.27 ± 0.02 (Passable*)	44.8 ± 0.8 (Passable, may hang up*)

\* in brackets Flow Character as per USP/NF chapter (1174)

图4.瑞舒伐他汀钙流动性对比

➤➤➤ 单纯的瑞舒伐他汀钙流动性非常差。然后分别与微晶纤维素、磷酸钙T500进行混合，可以看出与磷酸钙T500混合后的瑞舒伐他汀钙在流动性上改善比较明显，最后可以



得到一个流动性较好的粉体。

## 2、瑞舒伐他汀钙包衣片对比

	Assay [%]	Content uniformity (AV)	Tablet mass [mg]	Breaking force [N]	Disintegration time [s]
Formulation F1_5 mg	98.4	10.1	143.7 ± 2.8	215 ± 21	45 ± 17
Crestor 5 mg	99.8	4.6	154.2 ± 2.1	81 ± 4	38 ± 3
Formulation F1_10 mg	98.9	6.7	292.3 ± 5.8	219 ± 16	56 ± 4
Crestor 10 mg	99.5	3.4	152.8 ± 2.4	106 ± 6	129 ± 13
Formulation F2_20mg	99.4	5.3	152.5 ± 3.1	250 ± 9	159 ± 16
Crestor 20 mg	99.7	2.5	310.1 ± 1.5	209 ± 17	216 ± 28
Formulation F2_40mg	99.7	5.9	320.4 ± 5.5	177 ± 13	79 ± 10
Crestor 40 mg	100.1	2.3	309.1 ± 2.3	117 ± 12	169 ± 27

图5.不同规格瑞舒伐他汀钙片对比

»»» 上图可以看出F1、F2所示的4种处方的含量、均一性、片重、抗拉强度、硬度均符合标准要求，崩解时限比原研制剂（Crestor）快。

## 3、稳定性

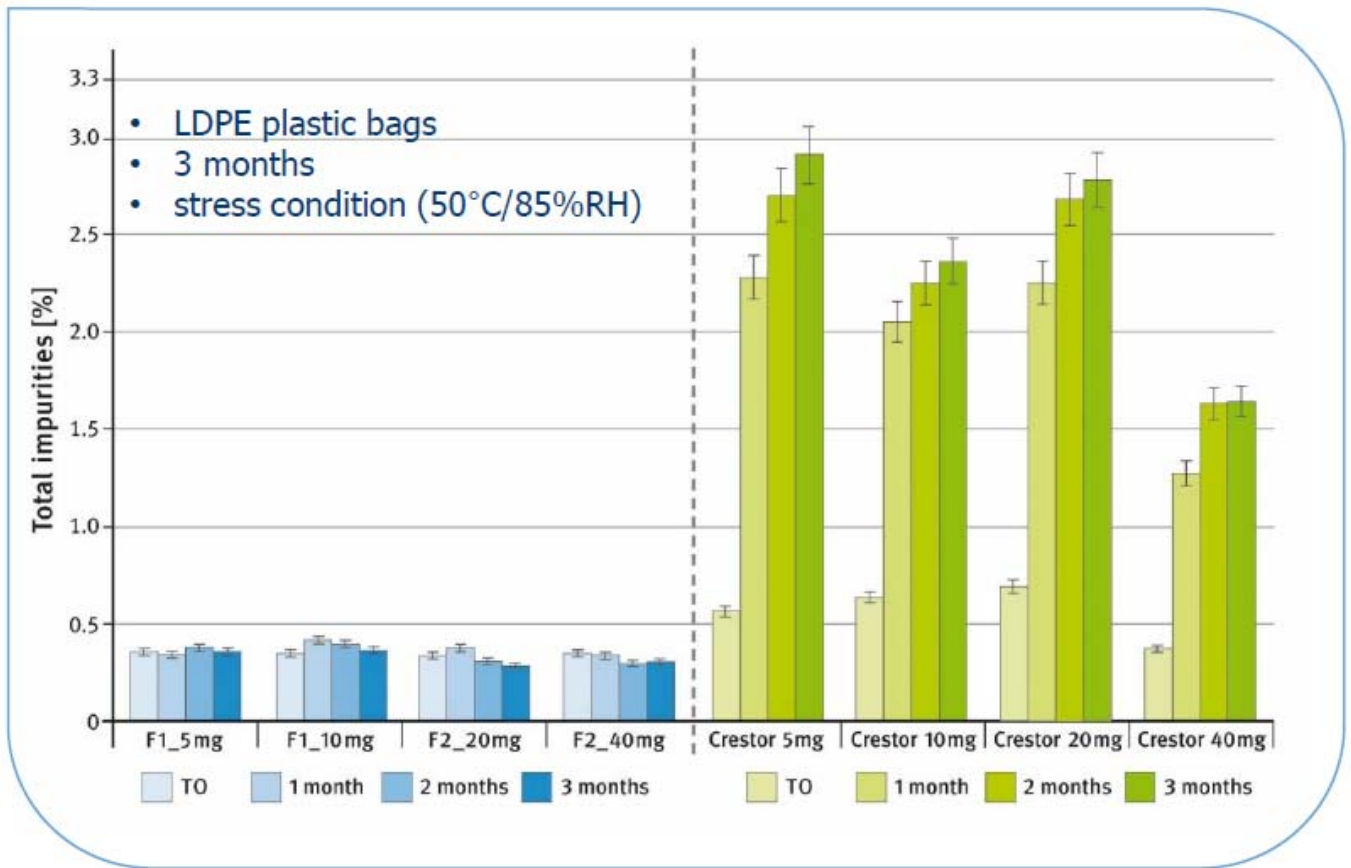
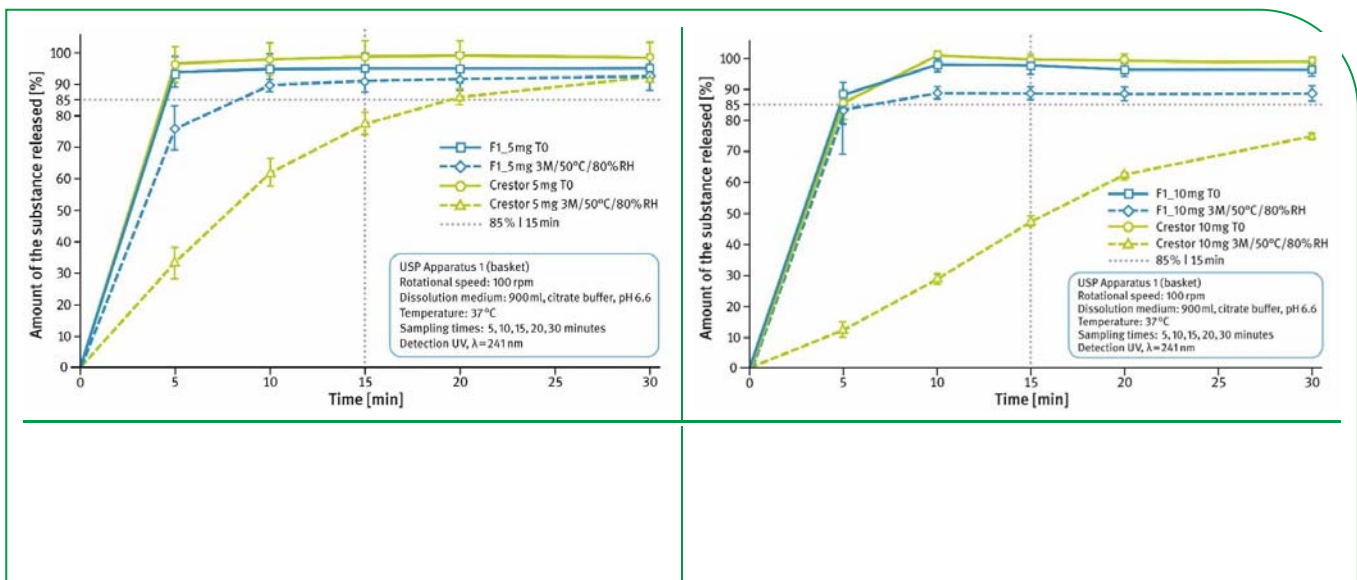


图6.不同规格瑞舒伐他汀钙片稳定性对比

上图中可以看出F1、F2所示的4种处方在温度50°C、湿度85%的条件下放置3个月，杂质几乎没有增长，而原研制剂在相同条件下，杂质增长非常快，进一步验证了磷酸钙T500在增强瑞舒伐他汀钙片稳定性上的突出贡献。

#### 4、溶出度



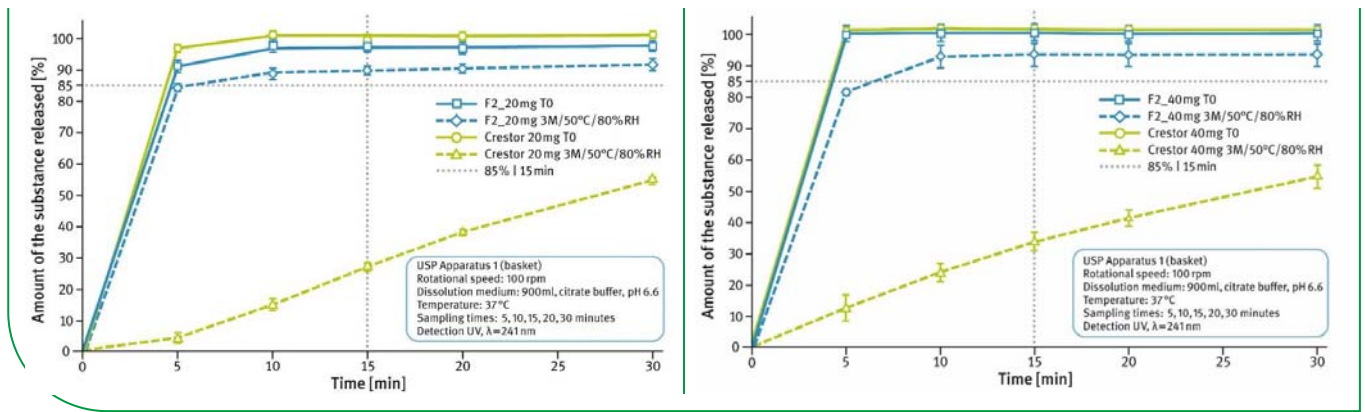


图7.不同规格瑞舒伐他汀钙片溶出度对比

添加了磷酸钙T500作为稳定剂的F1、F2所示4种处方在T0和50°C/80%RH条件下放置3个月后，15min溶出度均超85%，原研制剂放置3个月后溶出大幅降低。

由图7可知，F1、F2所示的4种处方与原研制剂在T0时溶出曲线一致，15min溶出度均超过90%。在温度50°C、湿度80%的条件下放置3个月后，F1、F2所示的4种处方15min溶出仍超85%。而同样条件下放置后的原研制剂溶出曲线明显变慢，且溶出趋势根据剂量的不同表现得更明显，在5mg、10mg、20mg、40mg中溶出越来越差。

## 总结

- 在本研究中，成功地开发了4种不同规格瑞舒伐他汀钙片（5mg、10mg、20mg和40mg）的配方；
- 通过使用高流动性、高可压性的磷酸钙T500作为填充剂及稳定剂，可以让流动性差的瑞舒伐他汀钙在直压工艺中使用；
- 磷酸钙T500通过提供高浓度的多价钙离子和维持中性的微环境pH值，可以有效提高瑞舒伐他汀钙片稳定性。确保了在应力条件（50°C/80%RH）储存时保持令人满意的化学稳定性和快速溶出（85%以上药物在15min内溶出）；



- 磷酸钙T500可以替代乳糖开发不含乳糖的制剂，这对乳糖不耐受症患者有益。

### 样品申请



深圳市优普惠专业经营进口API&药用辅料及应用推广22年。代理的产品涵盖东辰、Budenheim、SPI、亚什兰、大丰胶囊、Vikram、CEAMSA、索尔维（Solvay）、伊士曼、沙索、卡博特、漂莱特、Berry等国际一流辅料企业品牌，三十多大类，近千个品种的高品质药用辅料、原料药、药用包材等系列产品。其中包括关键性注射级辅料和高品质口服制剂辅料等，广泛应用于片剂、胶囊剂、混悬剂和注射剂等制剂中。

欢迎关注“优普惠”公众号获取更多产品信息，众多产品和资讯总有您需要的，也可扫描下列二维码免费申请样品，赶快行动吧！



**扫描二维码申请样品**



**优普惠**

专注新型功能性药用辅料！

25篇原创内容

公众号



点分享



点点赞



点在看

收录于合集 #登记号产品 3

下一篇 · 新品速递 | 增塑剂-枸橼酸三乙酯

喜欢此内容的人还喜欢

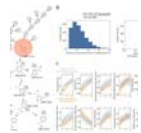
奥美拉唑不是万能胃药，尤其注意这4种患者

中国药店



【First-in-class药设系列】诺华公司25年间的小分子优化：化合物系列演变的回顾分析

分子设计



GLP-1能否扛起全球“减肥”大业？

美柏医健

