

枸橼酸他莫昔芬片的制备及质量评价

张瑞¹, 王晗^{1*}, 陈玉双², 张佳茹¹, 房冉¹, 郑玉林²(1.上海工程技术大学化学化工学院, 上海 201620; 2.上海峰林生物科技有限公司, 上海 201210)

摘要: 目的 探索枸橼酸他莫昔芬片的处方和制备工艺, 并对其进行质量评价。方法 通过考察填充剂比例、黏合剂浓度、崩解剂用量、润滑剂用量、颗粒大小和水分含量等, 筛选最优处方比例及制备工艺。制备若干批枸橼酸他莫昔芬片(1 000 片/批), 对颗粒休止角、药物晶型、片质量差异、硬度、崩解时限、含量等进行质量评价; 同时, 建立多条溶出曲线利用相似因子法评价自制片与参比制剂的相似性。结果 选用本处方和工艺条件制备的枸橼酸他莫昔芬片质量符合中国药典 2015 年版中的相关质量要求; 4 种溶出介质中溶出曲线的相似因子 f_2 值均>50。结论 枸橼酸他莫昔芬自制片与参比制剂具有体外溶出一致性。

关键词: 枸橼酸他莫昔芬片; 制备工艺; 质量评价; 溶出曲线

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)20-2535-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.009

引用本文: 张瑞, 王晗, 陈玉双, 等. 枸橼酸他莫昔芬片的制备及质量评价[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2535-2538.

Preparation and Quality Evaluation of Tamoxifen Citrate Tablets

ZHANG Rui¹, WANG Han^{1*}, CHEN Yushuang², ZHANG Jiaru¹, FANG Ran¹, ZHENG Yulin²(1.College of Chemistry and Chemical Engineering of Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620, China; 2.Shanghai Maple Biological Technology Co., Ltd., Shanghai 201210, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the preparation and process of tamoxifen citrate tablets and to evaluate the quality. **METHODS** The optimum formulation ratio and preparation process were screened by investigating the proportion of filler, binder concentration, amount of disintegrant, amount of lubricant, particle size and moisture content. Several batches of tamoxifen citrate tablets (1 000 tablets/batch) were prepared for quality evaluation of particle angle of repose, drug crystal form, tablet weight difference, hardness, disintegration time limit, content, etc. And multiple dissolution curves were established to evaluate the similarity of self-made and reference formulation by similarity factor method. **RESULTS** The quality of tamoxifen citrate tablets prepared by using this prescription and process conditions was in accordance with the relevant quality requirements in the 2015 edition of the Chinese Pharmacopoeia; the similarity factor f_2 of the dissolution profiles in the four dissolution media was >50. **CONCLUSION** The homemade tablets of tamoxifen citrate and the reference preparation have *in vitro* dissolution consistency.

KEYWORDS: tamoxifen citrate tablets; preparation process; quality evaluation; dissolution curve

枸橼酸他莫昔芬化学名称为(Z)-2-[4-(1,2-二苯基-1-丁烯)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺枸橼酸盐, 属非甾体抗雌性激素类抗肿瘤药物, 适用于女性复发转移乳腺癌的辅助治疗, 是高危乳腺癌患者的首选药物^[1]。该药于 1973 年在美国上市, 目前国内申请上市的枸橼酸他莫昔芬片有 13 家。为提升该药物国产仿制药质量, 响应国家药品监督管理局启动的全面仿制药一致性评价工作^[2], 本实验选用国家药品监督管理局公布的阿斯利康制药公司(日本)生产的枸橼酸他莫昔芬片(规格: 10 mg)作为参比制剂, 参考原研说明书中处方成分, 进一步探索处方比例和制备工艺, 并对自制枸橼酸

他莫昔芬片的质量进行考察, 建立多条溶出曲线方法测定其溶出度, 利用相似因子法(f_2)评价自制枸橼酸他莫昔芬片与参比制剂的相似性。

1 仪器与试剂

UV-1800 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司); ZP-5 加强型压片机(上海天峰制药设备有限公司); GHL-250 高效湿法混合制粒机(常州佳发制粒干燥设备有限公司); YK60 摇摆制粒机(上海天峰制药设备有限公司); RC806D 溶出仪(天津市天大天发科技有限公司); MB27 水分测定仪(奥豪斯仪器有限公司); SY-2D 型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器有限公司); ME104 分析天平(梅特勒-

作者简介: 张瑞, 女, 硕士 Tel: 18317188696 E-mail: ruizhang116@hotmail.com *通信作者: 王晗, 女, 博士, 副教授 Tel: 13818485261 E-mail: wanghansh@126.com

托利多仪器有限公司); Leader-A1 制水机(上海领德仪器有限公司); BGS-6050 真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)。

枸橼酸他莫昔芬(上海复旦复华药业有限公司, 批号: 20150215; 纯度>99.8%); 一水乳糖(荷兰 Friesland Campina DMV B.V.); 淀粉(安徽山河辅料股份有限公司); 硬脂酸镁(湖州展望药业有限公司); 明胶(河南博洋生物科技有限公司); 交联羧甲基纤维素钠(安徽山河辅料股份有限公司); 枸橼酸他莫昔芬片(阿斯利康制药公司, 批号: 09960, 规格: 10 mg); 其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 枸橼酸他莫昔芬片的制备工艺

以制备 1 000 片枸橼酸他莫昔芬片为例, 采用湿法制粒压片工艺。以自制枸橼酸他莫昔芬片与参比制剂在 pH 3.0 溶出介质下的溶出曲线是否具有相似性(f_2 值是否>50)为评价指标。对原研处方组成进行分析, 初步确定乳糖水合物和淀粉为填充剂, 明胶为黏合剂, 交联羧甲基纤维素钠为崩解剂, 硬脂酸镁为润滑剂。在此基础上对枸橼酸他莫昔芬片的处方比例和制备工艺进行考察。具体制备工艺如下:

①准确称取处方量的原辅料, 加入高效湿法混合制粒机中, 搅拌速度为 15 Hz, 切割速度为 10 Hz, 混合 10 min。

②向湿法制粒机中加入配置好的明胶溶液(搅拌和切割速度同步骤①)。

③加完黏合剂后调整搅拌速度为 20 Hz, 切割速度为 15 Hz, 制软材 3 min, 过筛制粒。

④将颗粒置于烘箱中烘干整粒, 测定水分含量合格后, 加入硬脂酸镁混合均匀。

⑤调整压片机的压力和填充参数, 将颗粒压片, 制备 3 批以上。

采用上述制备方法对枸橼酸他莫昔芬片的处方工艺条件进行筛选。

2.2 处方工艺筛选

2.2.1 填充剂比例 本处方的填充剂为乳糖水合物和淀粉, 考察了乳糖水合物和淀粉的比例分别为 1:1, 2:1, 3:1 时的情况。

2.2.2 黏合剂浓度 明胶做黏合剂时, 常用的浓度为 2%~10%, 考察了明胶浆浓度分别为 2%, 6%, 10%时的情况。

2.2.3 崩解剂用量 交联羧甲基纤维素钠做崩解

剂时常用量为 0.5%~5%, 在湿法制粒中常用量为 3.0%。考察了交联羧甲基纤维素钠的用量百分比分别为 3%, 5%, 8%时的情况。

2.2.4 润滑剂用量 硬脂酸镁是湿法制粒中常用的润滑剂, 考察了硬脂酸镁的用量百分比分别为 1%, 2%和 3%时的情况。

2.2.5 颗粒大小 考察了过筛制粒时筛网目数分别为 16, 20, 24 目时的情况。

2.2.6 水分含量 在 60 °C 下考察了烘干后颗粒的水分含量分别为 0~3%, 3%~5%, 5%~8%时的情况。

2.3 自制片的质量评价

制备过程中颗粒休止角、原料药晶型、片质量差异、硬度、崩解时限、含量和溶出度是评价药品质量的重要依据。其中, 药物溶出度的测定对药物的质量评价和开发至关重要^[3]。

2.3.1 颗粒休止角 对随机抽取的 3 批颗粒的休止角进行测定, 实验选用 8 cm 的培养皿作为底盘, 采用注入法将颗粒通过漏斗下落堆积到培养皿上, 当培养皿四周堆满时, 测量颗粒最顶端到低端的高度, 并计算颗粒休止角。

2.3.2 自制片中原料药的晶型 中国药典 2015 年版规定枸橼酸他莫昔芬原料药的晶型应与《药品红外光谱图集》中一致。本实验采用红外光谱法确定原料药的晶型与其一致, 并测定自制片中枸橼酸他莫昔芬的晶型, 将其与原料药的红外图谱进行对比。

2.3.3 片质量差异 依据中国药典 2015 年版规定, 如若药品片质量<0.30 g, 其片质量差异应控制在±7.5%以下。枸橼酸他莫昔芬片质量约 0.180 g, 片质量差异应<±7.5%才能符合要求。本实验对随机抽取的 3 批自制片的片质量差异进行测定, 每批分别测定 20 片, 计算其片质量差异。

2.3.4 硬度范围 本实验对随机抽取的 3 批自制片的硬度进行测定, 每批测定 12 片, 计算其硬度范围。

2.3.5 崩解时限 依据中国药典 2015 年版崩解时限检查法(通则 0921), 本实验对随机抽取的 3 批自制片的崩解时限进行测定, 每批测定 6 片, 计算其平均崩解时限的值。

2.3.6 含量和含量均匀性 依据中国药典 2015 年版中枸橼酸他莫昔芬片剂含量均匀度检查法^[4](通则 0941), 采用紫外-可见分光光度法对随机抽取的 3 批自制片的含量和含量均匀性进行测定。

2.3.7 溶出度 本实验建立了多条溶出曲线测定

的方法评价自制片与参比制剂之间的差异,具有快速简便和结果准确可靠等优点^[5]。以 900 mL 的 pH 1.2、pH 3.0、pH 6.8 和水溶液为溶出介质,在浆法和 50 r·min⁻¹ 转速的条件下进行。将溶出液过 0.45 μm 水系滤膜,在 275 nm 波长处测定吸光度(A),采用对照品法计算各时间点的累积溶出度。根据 4 种介质中溶出曲线的特点,分别选择在开始的时间点、特殊拐点、最高溶出点等具有代表性的取样时间点计算 f_2 值。

采用紫外-可见分光光度法对上述溶出方法进行验证,分别配置不同浓度的标准溶液测定其线性、回收率和仪器精密度,并对其供试品和对照品的稳定性进行测定。

3 结果

3.1 处方及工艺筛选结果

本实验的筛选结果见表 1,最终确定的制备工艺为表中第 12 组处方:乳糖水合物与淀粉(3:1, 82%)、交联羧甲基纤维素钠(3%)、主药(10.5%)置于高效混合湿法制粒机中混合均匀后,向其中加入 10% 的明胶溶液,过 20 目筛制粒,烘干至颗粒水分含量在 3%~5% 之间即可,再加入硬脂酸镁(2%)混合均匀后,调整压片机压力和填充参数进行压片。

表 1 处方及工艺筛选结果

Tab. 1 Screening results of prescriptions and crafts

编号	A	B/%	C/%	D/%	E/目	F/%	f_2 值
1	1:1	10	3	2	20	3~5	38
2	2:1	10	3	2	20	3~5	49
3	3:1	2	3	2	20	3~5	45
4	3:1	6	3	2	20	3~5	38
5	3:1	10	5	2	20	3~5	52
6	3:1	10	8	2	20	3~5	53
7	3:1	10	3	1	20	3~5	45
8	3:1	10	3	3	20	3~5	55
9	3:1	10	3	2	16	3~5	53
10	3:1	10	3	2	24	3~5	47
11	3:1	10	3	2	20	0~3	51
12	3:1	10	3	2	20	3~5	74
13	3:1	10	3	2	20	5~8	31

注: A-乳糖水合物与淀粉的比例; B-黏合剂的浓度; C-崩解剂用量; D-润滑剂用量; E-颗粒目数; F-水分含量。

Note: A-ratio of lactose hydrate to starch; B-concentration of binder; C-amount of disintegrant; D-amount of lubricant; E-number of particles; F-moisture content.

3.2 片剂质量评价

3.2.1 颗粒休止角 本实验制备的颗粒休止角<30°,颗粒流动性较好,符合中国药典 2015 年版要求。

3.2.2 自制片中原料药的晶型 自制片中枸橼酸他莫昔芬的晶型仍为 B 型,与原料药和中国药典

2015 年版中规定的晶型相同,采用湿法制粒压片工艺不会对片剂中主药的晶型产生影响。见图 1。

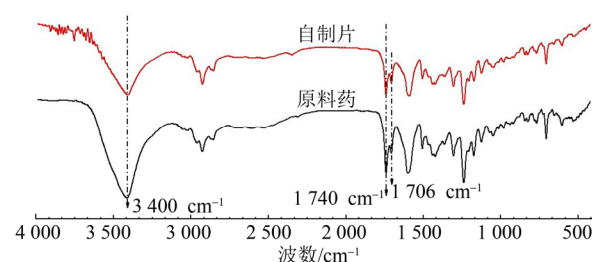


图 1 枸橼酸他莫昔芬片剂与原料药的红外光谱

Fig. 1 Infrared spectra of Tamoxifen Citrate tablets and material drugs

3.2.3 片质量差异、硬度范围和崩解时限 随机选取的 3 批自制枸橼酸他莫昔芬片片质量差异<±7.5%,脆碎度<1%,均符合中国药典 2015 年版中质量规定。硬度范围为 60~80 N,崩解时限为 7~10 min,与原研制剂硬度范围和崩解时限接近。

3.2.4 含量和含量均匀性 3 批自制枸橼酸他莫昔芬片含量均匀度的 A+2.2S 值均<15,中国药典 2015 年版中规定药片含量应为 90%~110%(9.0~11.0 mg),自制片的含量和含量均匀性均符合质量要求。

3.2.5 溶出度 本实验建立的溶出方法线性回归方程见表 2,枸橼酸他莫昔芬浓度在 1.0~12.0 μg·mL⁻¹ 时,吸光度(A)与浓度(C)之间线性范围良好。回收率的 RSD 值均<2%,符合要求。仪器精密度实验测得 4 组实验的 RSD 值分别为 0.67%、0.34%、0.79%、0.92%,表明仪器精密度良好。供试品溶液在 pH 1.2、pH 3.0 和水溶液下在 24 h 内均稳定,而 pH 6.8 溶液下不稳定需取出后立即测定。对照品溶液在 pH 1.2、pH 3.0 和水溶液下在 6 d 内均稳定,而 pH 6.8 溶液极不稳定,需现用现配。

以本实验建立的溶出方法对自制片与原研制剂的溶出行为进行测定。实验结果表明, pH 1.2 溶出介质下 f_2 值为 68.5, pH 3.0 溶出介质下 f_2 值为 71.5, pH 6.8 溶出介质下 f_2 值为 69.4,水溶出介质下 f_2 值为 73.3, f_2 值均>50,与原研参比制剂具有相似性,溶出曲线见图 2。

3.3 小结

本实验制备多批枸橼酸他莫昔芬片,经检测每一批都能达到质量要求,随机抽取 3 批的质量检测结果见表 3。

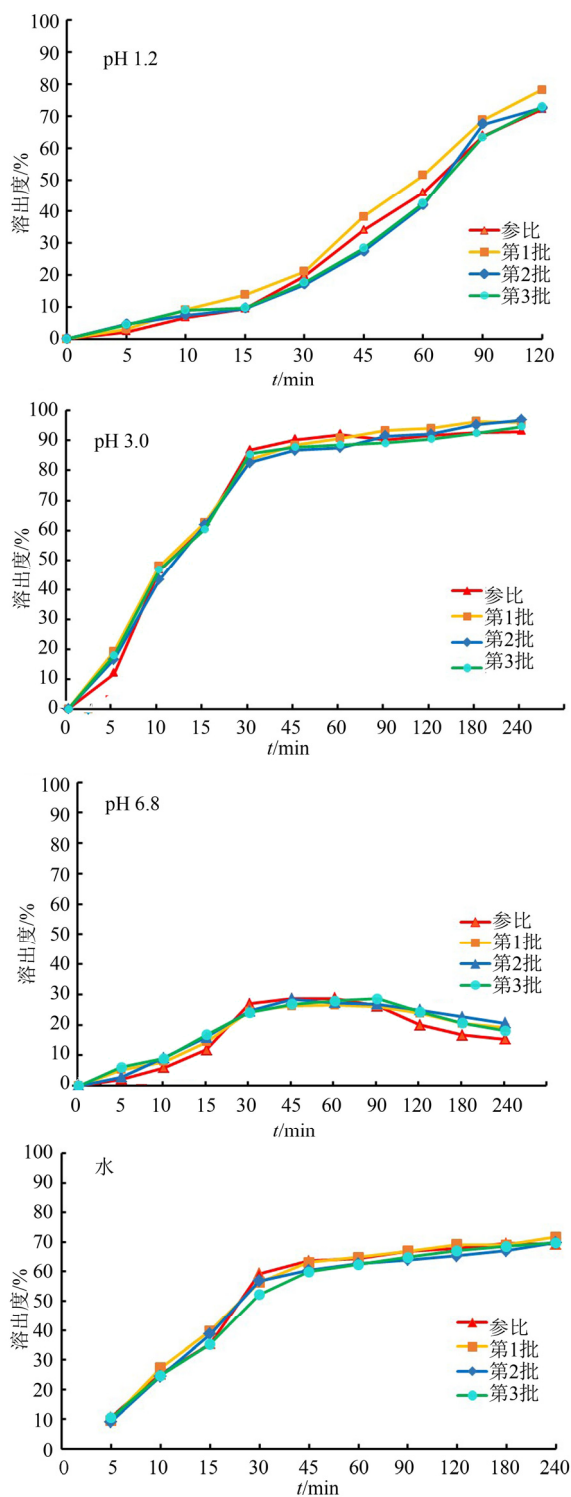


图2 3批自制片和参比制剂在4种介质中溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of homemade tablets and reference preparations in four medium

表2 不同溶出介质中的线性关系

Tab. 2 Standard curve in different dissolution media

溶出介质	回归方程	r^2
pH 1.2	$A=0.035\ 6C+0.006\ 3$	0.999 5
pH 3.0	$A=0.036\ 1C+0.000\ 7$	0.999 7
pH 6.8	$A=0.028\ 2C+0.003\ 4$	0.999 7
水	$A=0.0033\ 5C+0.006\ 8$	0.999 7

表3 自制片的质量测定结果

Tab. 3 Quality measurement results of homemade tablets

检测项目	自制片			质量标准	结果
	第1批	第2批	第3批		
休止角/ $^{\circ}$	23	22.4	21.6	< 30	合格
晶型	B型	B型	B型	B型	一致
片质量差异/%	3.5	2.8	3.2	< ± 7.5	合格
硬度范围/N	62~83	58~79	63~76	60~80	相似
崩解时限/min	7.2	7.4	6.9	< 10	合格
含量/mg	10.06, A+2.2S=3.4	9.87, A+2.2S=5.4	10.23, A+2.2S=6.4	9~11, A+2.2S<15	合格
pH 1.2	66.35	68.50	69.91	—	相似
pH 3.0	68.38	71.56	74.09	—	相似
pH 6.8	73.33	65.40	69.54	—	相似
水	73.33	71.35	76.95	—	相似

4 讨论

据文献报道^[6-7], 目前国内上市的枸橼酸他莫昔芬仿制药均符合中国药典 2015 年版中质量标准的规定, 但在质量上与原研参比仍存在一定差别。由于枸橼酸他莫昔芬属于 BCS I 类药物, 口服固体制剂的生物等效性与体外溶出有一定的相关性, 为保证临床用药的安全有效, 测定多条溶出曲线对枸橼酸他莫昔芬片的质量评价至关重要。

本制备方法筛选的处方辅料常见, 制备工艺简单, 湿法制粒可实现, 为制药企业开展枸橼酸他莫昔芬仿制药一致性评价工作提供参考, 为后期进行生物等效性实验奠定基础。放大实验以及片剂的稳定性考察还在研究中, 后期工作会进一步考察。

REFERENCES

- [1] 沈建晟, 陈新民. 乳腺纤维腺病的雌激素观察和三苯氧胺治疗[J]. 现代医药卫生, 2005, 21(3): 306-307.
- [2] CHEN H Y. Quality management of the consistency evaluation of generic drugs [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2018, 34(8): 993-995.
- [3] 俞信真. 溶出度测定有关问题的商榷[J]. 中国药物与临床, 2002, 2(2):123.
- [4] 中国药典. 二部[S]. 2015: 721.
- [5] XU L N, HUANG F, GUO M Q. Study on the dissolution of tamoxifen citrate tablets of different companies *in vitro* [J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2009, 21(12): 77-79.
- [6] CHEN Y R. Qualitative analysis and comparison between domestic and imported tamoxifen citrate tablets [J]. Anhui Med Pharm J(安徽医药), 2005, 9(11): 828-829.
- [7] LIU H, ZHANG G M, ZHANG Y H. Study on the dissolution of tamoxifen citrate tablets of different manufacturers *in vitro* [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2010, 32(6): 436-437.

收稿日期: 2019-02-28

(本文责编: 曹粤锋)