

缬沙坦片的制备工艺及质量一致性评价研究

黄雅萍, 罗旦朝, 李 宁, 高崇凯*

广东药科大学药学院药剂系, 广东 广州 510006

摘要:目的 开发缬沙坦仿制片, 并对其进行体外质量一致性评价。方法 以缬沙坦原研制剂(80 mg)为对照药品, 单因素实验考察影响缬沙坦溶出度的处方因素及制备工艺参数, 从而确定最佳处方和制备工艺, 并测定自制片和原研药在 4 种溶出介质的溶出过程, 采用相似因子(f_2)法对两者的溶解曲线进行相似性评价。结果 3 批缬沙坦仿制药在磷酸盐缓冲液(pH6.8)中 15 min 内溶出 85%, 在水、pH1.2 盐酸溶液、pH4.5 醋酸盐溶液中的 f_2 均大于 50。结论 以溶出度为主要考察指标, 通过单因素实验开发的缬沙坦片仿制药与原研药体外溶出具有一致性, 质量符合要求。

关键词: 缬沙坦; 干法制粒; 溶出曲线; 一致性评价

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)05-0607-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.005

Preparation of Valsartan Tablets and evaluation of quality consistency

HUANG Ya-ping, LUO Dan-zhao, LI Ning, GAO Chong-kai

Department of Pharmaceutics, School of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective To develop a formulation of generic Valsartan Tablets and evaluate the quality consistency *in vitro*. **Methods** Diovan[®] HCT (80 mg) was used as the reference drug. In order to determine the best formulation and the best preparation processing, the single factor experiments were applied to determining the best formulation and the best preparation processing. And dissolution test was used as the evaluation index in the single factor experiments. Meanwhile the dissolubility of generic Valsartan Tablets and original preparation was investigated in four different media to evaluate the similarity of dissolution by calculating similar factor (f_2). **Results** The dissolution was above 85% of three batches of generic Valsartan Tablets in the phosphate buffer (pH 6.8). The similar factors were all more than 50 in the water, hydrochloric acid solution (pH 1.2), and acetate buffer solution (pH 4.5). **Conclusion** The f_2 similarity factor results indicate a similarity in the reference drug and generic Valsartan Tablets which were developed by single factor experiments, which means the quality of genetic Valsartan Tablets is qualified.

Key words: Valsartan Tablets; dry granulation; dissolution curve; evaluation of consistency

缬沙坦(Valsartan)是血管紧张素 II 受体(AT1)拮抗剂,它能够高选择性^[1]高效能地作用于 AT1 受体亚型(对 AT1 受体的亲和性约 AT2 的 20 000 倍^[2]),特异性阻血管紧张素 Ang II 与 AT1 受体的结合,临床上广泛用于治疗各类型的轻、中度高血压^[3]。

口服固体制剂在多种介质下的溶出行为的考察是评价药品质量的重要标准^[4-5]。且缬沙坦在水中溶解度小,溶出是限制其体内吸收的主要过程,故测定缬沙坦在 4 种介质下的溶出曲线,有利于控制和

提高缬沙坦仿制药质量,提升其体内生物等效性试验的成功率^[6]。缬沙坦是由瑞士诺华公司开发的降压药,口服药片包括有 40、80、160、320 mg 4 种规格,本文主要对 80 mg 规格的制剂进行了处方工艺研究,并通过测定 3 批样品与原研药在 4 种介质中溶出曲线的区别,评价二者质量的一致性。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

ZDY-8 型重型单冲压片机(上海远东制药机械总厂);KJZ-10 快速搅拌制粒机(上海信宜制药装

收稿日期: 2017-03-20

作者简介: 黄雅萍,女,硕士研究生。Tel:(020)39352117 E-mail: 18588768919@163.com

*通信作者: 高崇凯,男,硕士,教授。Tel:(020)39352117 E-mail: godck01@163.com

备有限公司);干法制粒机 Roller Compactor TF-Labo (日本 Freund Corporation); MF-50 红外快速水分测定仪 (日本); BY-400 型糖衣机 (长沙宏卫科技制药机械设备厂); CS-2 脆碎度测试仪 (天津市新天光分析仪器技术有限公司); YPJ-200B 片剂硬度计 (上海黄海药检仪器有限公司); ZZB-1D 智能崩解仪 (天大天发科技有限公司); FA2104S 上皿电子天平 (上海天平仪器厂); RS-8G 型智能药物溶出仪 (天大天发科技有限公司); UV-1700 型紫外分光光度计 (日本岛津)。

1.2 试药

缬沙坦 (代文, 诺华制药有限公司, 批号 B84231005014); 缬沙坦对照品 (USP, LOCKVILLIE.美国, 批号 1708762); 缬沙坦原料药 (浙江华海药业股份有限公司, 批号 C5271-12-009m); 微晶纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁、羟丙基甲基纤维素 (德国 BASF); 微粉硅胶 (德国 Wacker)。

2 方法

2.1 溶出度测定法

按美国药典 USP35-NF30 标准, 桨法^[7]测定自制片在 1 000 mL pH6.8 磷酸缓冲液中的溶出度, 转速 50 r/min。于 10、15、20、30 min, 取溶液 5 mL (及时补充等温溶出介质), 滤过, 精密量取续滤液 2 mL 于 10 mL 量瓶, pH6.8 磷酸缓冲液稀释至刻度, 250 nm 波长处紫外分光光度法测定吸收度。另取贮备液 (缬沙坦对照品 1 mg/mL 甲醇溶液) 1 mL, 用相应的溶出介质稀释至 100 mL, 得到约 10 μ g/mL 的溶液, 同法测定吸收度, 外标法计算出每片的溶出量 (%)。

2.2 制剂研究

2.2.1 原研药片剂处方 原研药制剂的处方分析: 缬沙坦 (活性成分); 微晶纤维素 (填充剂); 交联聚维酮 (崩解剂); 硬脂酸镁 (润滑剂); 微粉硅胶 (助流剂)。微晶纤维素作为填充剂, 具有良好的可压性和崩解性。交联聚维酮为崩解剂, 崩解性能良好, 但有引湿性, 如果包装不善, 存放期间崩解性能下降。硬脂酸镁内外加法, 一是干法制粒的抗黏着, 二是压片时起润滑和抗黏着的功能。

2.2.2 缬沙坦片的制备 制备 80 mg 规格, 处方理论片重为 162.5 mg 的缬沙坦 1 000 片。首先, 将 80 g 缬沙坦与 1.5 g 微粉硅胶过 100 目筛, 再与微晶纤维素、交联聚维酮、内加处方 50% 的硬脂酸镁混合,

用快速搅拌造粒机以快速搅拌档和快速制粒档搅拌混合 3 min, 然后用干法制粒机制粒^[8]。将物料辊压成板片状, 再破碎整粒过 20 目筛, 筛下颗粒再过 40 目筛, 取 20~40 目筛颗粒, 加入处方量 50% 的硬脂酸镁混合后压片。

2.2.3 崩解剂用量 保持处方中其他物质加入量恒定, 调节微晶纤维素用量分为 69、63、57 g, 对应分别加入 8、14、20 g 处方量交联聚维酮, 按 2.2.2 项下压制成片, 分别测定不同处方量交联聚维酮下, 缬沙坦片的溶出度。

2.2.4 内加硬脂酸镁与微粉硅胶用量 保持处方中其他物质加入量恒定, 硬脂酸镁内、外加入的量如下: (2.0+2.0)、(1.5+2.0)、(2.5+2.0) g, 及分别对应内加微粉硅胶 1.5、2.0、1.0 g, 按 2.2.2 项下压制成片, 分别测定内加不同量硬脂酸镁与微粉硅胶时, 缬沙坦片的溶出度。

2.2.5 外加硬脂酸镁 保持处方中其他物质加入量恒定, 硬脂酸镁内外加入的量如下: (2.0+2.0)、(2.0+2.5)、(2.0+3.0) g, 按 2.2.2 项下压制成片, 分别测定不同处方量硬脂酸镁下缬沙坦片硬度及溶出度。

2.2.6 辊轴速度 干法制粒中辊轴速度会影响制备的颗粒水分, 进而影响片剂溶出^[9]。取相同处方, 样品 1 调节加料转速 15~20 r/min, 压力设 6 MPa, 压轮转速 4~5 r/min; 样品 2 加料转速 15~20 r/min, 压力设 6 MPa, 压轮转速 6~7 r/min; 样品 3 加料转速 15~20 r/min, 压力设 6 MPa, 压轮转速 8~10 r/min; 测定不同辊轴速度下制备颗粒水分以及缬沙坦片的溶出度。

2.2.7 辊轮压力 取相同处方, 样品 4 设定加料转速 15~20 r/min, 压力设 6 MPa, 压轮转 4~6 r/min; 样品 5 设定加料转 15~20 r/min, 压力设 4 MPa, 压轮转 4~6 r/min; 样品 6 设定加料转 15~20 r/min, 压力设 3 MPa, 压轮转 4~6 r/min; 测定不同辊轮压力下缬沙坦片的溶出度。

2.2.8 硬度 取相同处方, 其他工艺参数亦保持一致, 压片时对样品 7、样品 8、样品 9 分别施加 4、5、6 MPa 3 个不同压力, 测定不同压力下片剂的硬度, 并考察 3 个硬度对溶出的影响。

2.2.9 包衣增重 固定片芯处方, 包衣膜质量增重分别为 1.1%、2.3%、3.5% 时, 考察不同包衣增重下样品的溶出度。

2.3 溶出度一致性研究

将 3 批自制样品与市售缬沙坦片在 pH1.2、4.5、

6.8 及水中,按 2.1.2 项下溶出度考察法,对自制片剂与市售产品的体外溶出一致性进行比较。采用相似因子 (f_2) 法评价仿制药与原研药溶出曲线的相似性,按下式计算 f_2 值, $f_2 \geq 50$, 认为受试制剂与参比制剂溶出过程一致。

$$f_2 = 50 \lg \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} 100 \right\}$$

对于普通片剂, 15 min 溶出率达到 85%, 则无需计算 f_2 , 可直接判定其溶出曲线相似。式中 R_t 为 t 时间参比制剂平均溶出量; T_t 为 t 时间仿制制剂平均溶出量; n 为取样时间点的个数。

3 结果

3.1 制剂研究结果

3.1.1 崩解剂用量 加入处方量 8、14、20 g 交联聚维酮时, 缙沙坦片的崩解时限分别为 114、66、28 s。加入崩解剂的量越多时, 崩解速度越快。以加入 14 g 交联聚维酮处方溶出为参比, 计算加入 8 g 交联聚维酮处方和加入 20 g 交联聚维酮处方的 f_2 因子, 结果分别为 85、50。可见崩解剂对溶出影响大, 且崩解剂具有引湿性, 故选择 14 g 交联聚维酮可以满足制剂质量的需要, 结果见图 1。

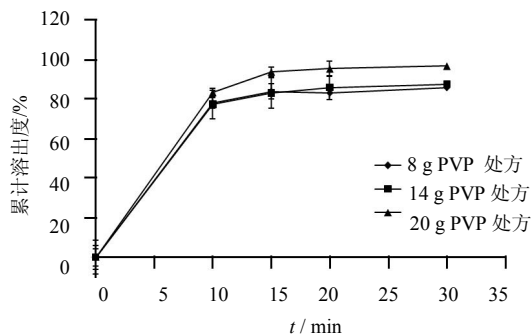


图 1 崩解剂用量考察溶出曲线

Fig. 1 Dissolution curves of formulations with PVP as disintegration agent in different quantity

3.1.2 内加硬脂酸镁微粉硅胶用量 以内、外加硬脂酸镁 (2.0+2.0) g, 及对应内加微粉硅胶为 1.5 g 的处方的溶出为参比, 计算内、外加硬脂酸镁为 (1.5+2.0) g, 对应微粉硅胶 2.0 g 的处方, 及内外加入硬脂酸镁 (2.5+2.0) g, 对应内加微粉硅胶 1.0 g 的处方的 f_2 因子, 结果分别为 64、76。说明内加硬脂酸镁的量和微粉硅胶在这个范围内对溶出影响不大, 考虑到内加硬脂酸镁的量与微粉硅胶的量可能对片剂的强度会造成影响, 所以选择内、外加硬脂酸镁为 (2.0+2.0) g, 对应内加微粉硅胶

为 1.5 g 的处方比较合适, 结果见图 2。

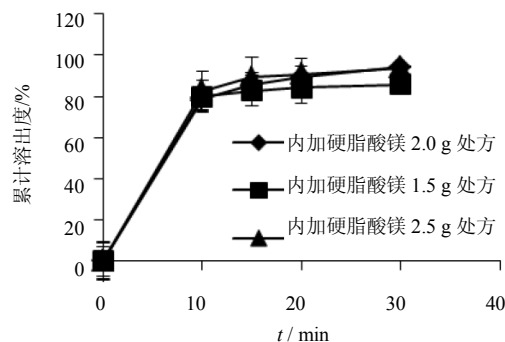


图 2 内加硬脂酸镁微粉与硅胶溶出曲线

Fig. 2 Dissolution curves of formulations with different quantity of magnesium powder and silica gel

3.1.3 外加硬脂酸镁量 当外加硬脂酸镁量分别为 2.0、2.5、3.0 g 时, 片剂硬度分别为 9.8、8.2、6.2 N; 以外加硬脂酸镁 2.0 g 处方的溶出为参比, 计算外加硬脂酸镁 2.5 g 处方和外加硬脂酸镁 3.0 g 处方的 f_2 值, 结果分别为 57、52; 可知外加硬脂酸镁的量对于溶出度影响显著, 硬脂酸镁量增加, 溶出加快, 但是片剂的硬度下降, 不利于包衣工艺要求。综合考虑, 选择外加硬脂酸镁 2.0 g 处方的量可以满足质量要求, 结果见图 3。

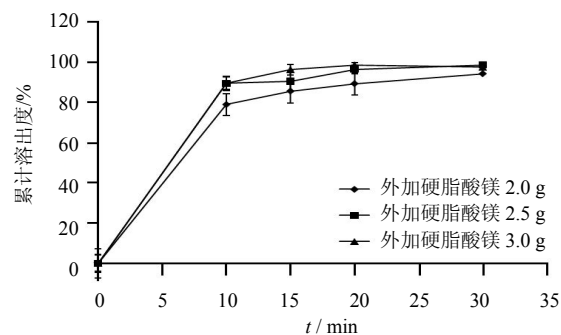


图 3 外加硬脂酸镁微粉溶出曲线

Fig. 3 Dissolution curves of formulations with magnesium powder added after granulation in different quantity

3.1.4 辊轴速度 不同辊轴速度下, 3 批样品颗粒水分分别为 3.90%、4.55%、4.20%, 以样品 1 的溶出为参比, 计算样品 2 和样品 3 的 f_2 因子, 结果分别为 51、82。说明辊轮压力控制在这个范围内对溶出影响不大, 结果见图 4。

3.1.5 辊轮压力 以样品 4 的溶出为参比, 计算样品 5 和样品 6 的 f_2 因子, 结果分别为 91、94。说明辊轮压力控制在这个范围内对溶出影响不大 (图 5)。

3.1.6 片剂硬度 压片压力越大, 片剂硬度越大, 样品 7、8、9 长度硬度测定值分别为 5.7、8.5、12.0 N, 宽度硬度测定值分别为 6.6、8.9、12.3 N; 以样品 7 的溶出为参比, 计算样品 8 和样品 9 的 f_2 因子, 结果分别为 80、63。说明硬度控制在这个范围内对溶出无大影响, 结果见图 6。

3.1.7 包衣增重 以包衣膜质量增重 1.1% 处方的溶出为参比, 计算包衣膜质量增重 2.3% 处方、包衣膜质量增重 3.5% 的 f_2 因子, 结果分别为 75、60。可知不同的包衣增重在这个范围内对溶出影响不是很显著, 故选择包衣增重 1.1% 处方, 满足质量要求, 结果见图 7。

3.1.8 缬沙坦片处方及制备工艺 经上述单因素片剂制备考察结果, 制备 80 mg 规格缬沙坦 (理论单片片重 162.5 mg) 1 000 片, 其处方为: 缬沙坦 80 g, 微晶纤维素 63 g, 交联聚维酮 14 g、硬脂酸镁 4.0 g、微粉硅胶 3 g。制备过程如下: 将缬沙坦与微粉硅胶

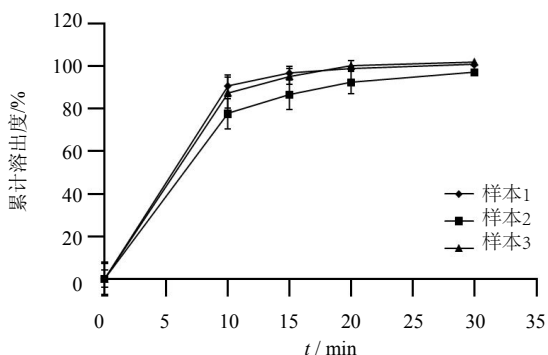


图 4 不同辊轴速度下溶出曲线

Fig. 4 Dissolution curves of formulations in different roller speed

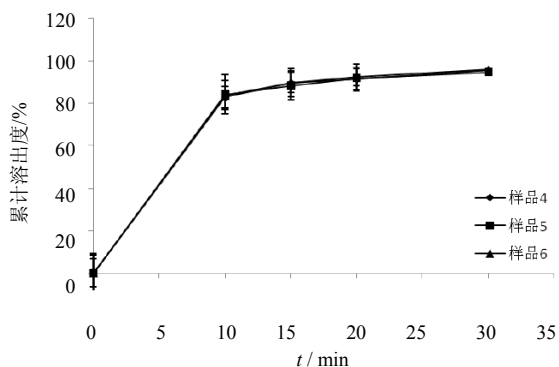


图 5 不同辊轮压力下溶出曲线

Fig. 5 Dissolution curves of formulations in different roller pressure

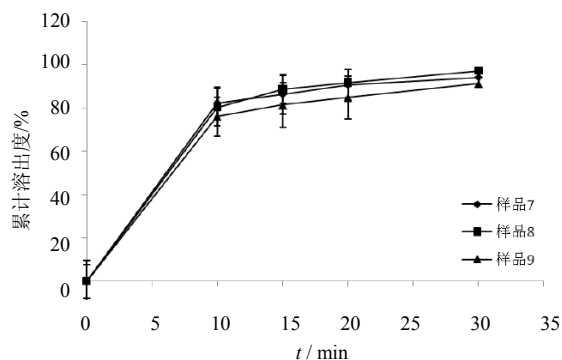


图 6 不同硬度下溶出曲线

Fig. 6 Dissolution curves of formulations in different tablet hardness

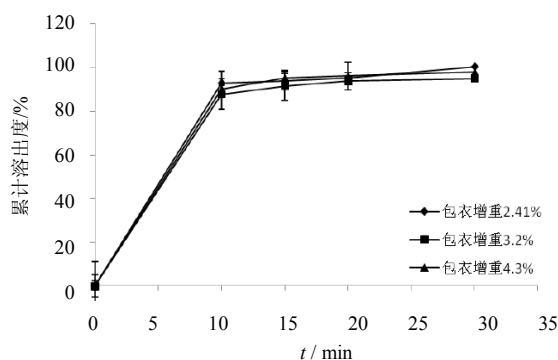


图 7 不同包衣增重下溶出曲线

Fig. 7 Dissolution curves of formulations in different coating weight

过 100 目筛、再与微晶纤维素、交联聚维酮和处方 50% 量的硬脂酸镁混合, 用快速搅拌造粒机以快速搅拌档和快速制粒档搅拌混合 3 min, 然后用干法制粒机制粒, 将物料辊压成板片状 (加料转 15~20 r/min, 压力 4 MPa, 实用 4~6 MPa, 压轮转速 4~5 r/min), 再破碎整粒过 20 目筛, 筛下颗粒再过 40 目筛, 取 20~40 目颗粒, 加入处方 50% 量的硬脂酸镁混合后压片。

3.2 溶出度一致性研究

3 批缬沙坦仿制药与原研药在水中溶出曲线的 f_2 计算值别为 72.94、71.75、67.58; 在 pH1.2 盐酸溶液中溶出曲线 f_2 分别为 52.93、63.33、57.53; 在 pH4.5 醋酸缓冲液中溶出曲线 f_2 分别为 76.54、75.18、67.00; 3 批样品在 pH6.8 磷酸缓冲液溶液中 15 min 时溶出率大于 85%, 可直接判断为相似; 溶出曲线见图 8。

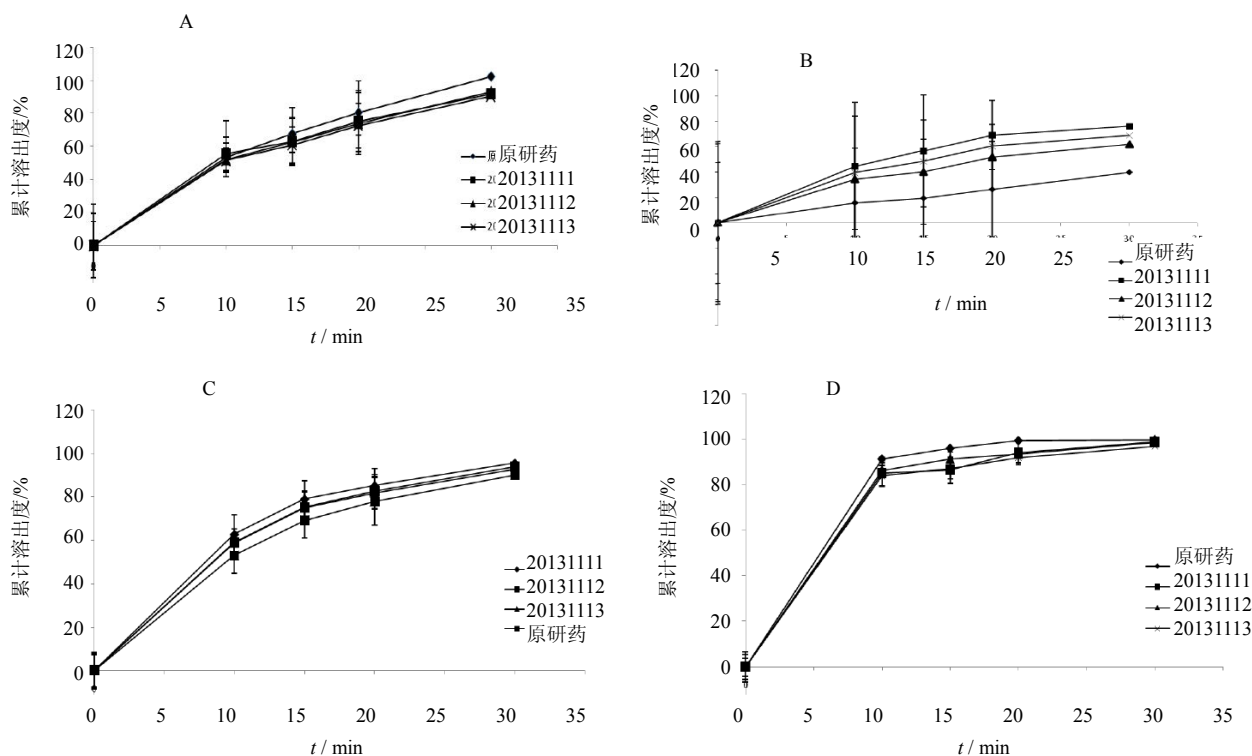


图8 原研药和第三批自制样品在 H_2O (A)、pH1.2 盐酸溶液 (B)、pH4.5 醋酸缓冲液 (C)、pH6.8 磷酸缓冲液 (D) 中的累积溶出度

Fig. 8 Accumulative dissolution of original drug and three batches of homemade samples in H_2O (A), pH 1.2 hydrochloric acid solution (B), pH 4.5 acetate buffer (C), and pH 6.8 phosphate buffer (D)

4 讨论

仿制药相比于原研药, 无需进行临床前和临床实验 (特殊药品除外), 开发周期短, 资金投入少, 因而具有很大的价格优势, 其对于减少药物的支出和增加药物的覆盖率具有重要意义^[10]。但仿制药的安全性和有效性也因此受到争议, 故应对药物处方和生产工艺进行深入研究, 分析药物体内相关性, 从而确保仿制药物质量^[11]。

体外多条溶出曲线是评价口服制剂生物利用度和制剂工艺水平的有效方式。本研究通过测定自制片和原研药在水、pH1.2 盐酸溶液、pH4.5 醋酸缓冲液和 pH6.8 磷酸缓冲液 4 种溶出介质的溶出度, 并绘制溶出曲线, 通过 f_2 因子法对溶出曲线进行一致性评价, 结果发现两种制剂在 4 种介质中的溶出具有相似性, 故可判断制备的缬沙坦仿制片与原研药之间质量一致性良好。

干法制粒的主要设备参数是滚轴转速和滚轴压力, 这些参数影响颗粒的密度和可压性。小型设备的参数可以转移至大型设备的生产, 偏差比较小。干法制粒 20 至 40 目间的颗粒虽然重现性好, 但产

率低, 实际可以放宽至 20 至 80 目间的颗粒。实际放大生产时也验证了这一点。

参考文献

- [1] 林旭升, 蒋海松, 周建平. 沙坦人鼠在体肠吸收动力学 [J]. 中国药科大学学报, 2012, 43(2): 130-136.
- [2] Fogari R, Zoppi A. A drug safety evaluation of valsartan [J]. Expert Opin Saf, 2011, 10 (2): 295-303.
- [3] Agnes J, Joanna M, Harazny C O, et al. Improvement in retinal capillary rarefaction after valsartan treatment in hypertensive patients [J/OL]. (2016-3-13) [2016-4-16]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jch.12851/epdf>.
- [4] 郁庆华, 谢冉行. 开展仿制药质量一致性评价的探讨 [J]. 上海医药, 2014, 35(7): 49-53.
- [5] 谢沐风, 张启明, 陈洁, 等. 国外药政部门采用溶出曲线评价口服固体制剂内在品质情况简介 [J]. 中国药事, 2008, 22(03): 257-261.
- [6] 张启明, 谢沐风, 宁保明, 等. 采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量 [J]. 中国药事, 2009, 40(12): 946-955.
- [7] USP35-NF30 [S]. 2012.

(下转第 637 页)

将会发挥一定的作用。

参考文献

- [1] Hu J, Che L, Li L, et al. Co-activation of AKT and c-Met triggers rapid hepatocellular carcinoma development via the mTORC1/FASN pathway in mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(20484): 1-12.
- [2] 黄兴, 李艳芬, 寇冠军, 等. 小檗碱抗动脉粥样硬化作用机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(3): 469-473.
- [3] 丁阳平, 叶小利, 周洁, 等. 小檗碱降糖作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2013, 44(6): 763-769.
- [4] Wu W D, Yi X L, Jiang L X, et al. The targeted-liposome delivery system of antitumor drugs [J]. *Curr Drug Metab*, 2015, 16(10): 894-910.
- [5] 董艳, 武卫党, 慈小燕, 等. L-型氨基酸转运体 1 在肿瘤诊断和治疗中的研究进展 [J]. *天津医药*, 2015, 57(12): 1456-1459.
- [6] Sun S, Kai W, Lei H, et al. Inhibition of organic cation transporter 2 and 3 may be involved in the mechanism of the antidepressant-like action of berberine [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 49(1437): 1-6.
- [7] Ahlin G, Chen L, Lazorova L, et al. Genotype-dependent effects of inhibitors of the organic cation transporter, OCT1: predictions of metformin interactions [J]. *Pharmacogenomics J*, 2011, 11(6): 400-11.
- [8] Okuda M, Urakami Y, Saito H, et al. Molecular mechanisms of organic cation transport in OCT2-expressing *Xenopus* oocytes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1417(2): 224-231.
- [9] Pochini L, Scalise M, Silvestre S D, et al. Acetylcholine and acetylcarnitine transport in peritoneum: Role of the SLC22A4 (OCTN1) transporter [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1858(4): 653-660.
- [10] Geng F H, Li G H, Zhang X, et al. Berberine improves mesenteric artery insulin sensitivity through up-regulating insulin receptor-mediated signaling in diabetic rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(10): 1569-1579.
- [11] Gründemann D, Harlfinger S, Golz S, et al. Discovery of the ergothioneine transporter [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(14): 5256-5261.
- [12] 张杨, 张振秋, 孙兆姝, 等. 黄柏、苍术药对提取物中盐酸小檗碱在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. *中成药*, 2009, 31(9): 1351-1354.
- (上接第 611 页)
- [8] Srinivasan S. Granulation techniques and technologies: recent progresses [J]. *BioImpacts*, 2015, 5(1): 55-63.
- [9] Chang C S, Peter K. Mini review: Mechanisms to the loss of tableability by drygranulation [J/OL]. (2016-5-3) [2016-6-4]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.04.003>.
- [10] Barbara D, April C B, Dale P C, et al. International Guidelines for Bioequivalence of Systemically Available Orally Administered Generic Drug Products: A Survey of Similarities and Differences [J]. *AAPS*, 2013, 10(15): 974-990.
- [11] Chris S, Helen S, Elizabeth S, et al. Comparison of the In Vivo Pharmacokinetics and In Vitro Dissolution of Branded Versus Generic Efavirenz Formulation in HIV-Infected Patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(3): 420-422.