

厄贝沙坦片的制备工艺与溶出度一致性研究

李锦清, 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** 制备厄贝沙坦仿制片并对其工艺与溶出度一致性研究。**方法** 以原研药(卡压舒®)为参比制剂, 通过单因素实验考察黏合剂种类、黏合剂用量、片剂硬度、不同含水量和包衣增重对溶出度的影响, 确定处方组成。放大制备3批厄贝沙坦仿制片, 在4种不同溶出介质中考察3批样品和原研药的溶出一致性, 通过相似因子(f_2)法评价自制与参比制剂溶出曲线的相似性。**结果** 3% HPMC-E5 作为黏合剂较5% PVP K30 作为黏合剂时稳定, 黏合剂用量、硬度和水分在考察的范围内基本不影响, 包衣增重2%~3%, 3批自制片与原研片在不同溶出介质中 f_2 均大于50。**结论** 厄贝沙坦片制备工艺稳定且自制制剂与参比制剂在不同溶出介质中的体外溶出行为一致。

关键词: 厄贝沙坦; 一致性; 溶出曲线; 相似因子

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)05-0600-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.004

Preparation of irbesartan tablets and consistency study of their dissolubility

LI Jin-qing, LUO Dan-zhao, LI Ning, GAO Chong-kai

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

Abstract: Objective To prepare generic irbesartan tablets and to evaluate its consistency of dissolution tests. **Methods** Using the original drugs (irbesartan) as reference drug, the single factor experiments were applied to investigating the type and amount of adhesive, tablet hardness, water content of tablets, and coating weight. ZRS-8G Dissolution Tester was used to conduct the dissolution tests which were carried on four different dissolution media. Then the similar factor (f_2) was adopted to evaluate the similarity of dissolution between the original drug and generic drug. **Results** As the stabilizer, 3% HPMC-E5 was more stable than 5% PVP K30. It had no difference of dissolution between original and generic drugs when the amount of adhesive, tablets hardness and water content were within the range of investigation. And the coating weight was 2% to 3%. Moreover, the f_2 values of original drug and generic drug were all greater than 50 in different dissolution media. **Conclusion** The f_2 results indicate a similarity in the dissolution behavior of reference drug and generic irbesartan tablets prepared by the single factor experiments. And the preparation process of generic irbesartan tablets is stable.

Keywords: irbesartan; consistency; dissolution profile; similar factor (f_2)

厄贝沙坦是一种有效的、口服活性的选择性血管紧张素-II受体(AT1亚型)拮抗剂,主要用于高血压的治疗^[1-2],厄贝沙坦片由赛诺菲研制,其市场由赛诺菲-安万特和百时美施贵宝共同开发^[3],使用的商品名有Aprovel(卡压舒)、Karvea和Avapro。目前国内厄贝沙坦片品种较多,市售部分产品与原研药存在一定差距,主要体现在反映药品等效的两项重要指标上——体外溶出度和体内生物等效性。虽然国内厄贝沙坦片进行体外溶出度的研究已有报

道,但在试验中均选用《中国药典》2015年版所规定的单一pH值的溶出介质,用单一溶出介质检测产品的最终溶出结果可以很容易地符合标准要求,但采用多种溶出介质考察其溶出度却会与原研制剂存在很大的差异,并且临床疗效也不甚理想,故而单一的溶出介质未能全面、准确地比较国产与进口厄贝沙坦片体外溶出度的差异。本试验以国外上市的原研药(卡压舒)为参比制剂^[4],采用相似因子(f_2)法为考察标准,改进自制产品的处方工艺,并

收稿日期: 2017-03-20

作者简介: 李锦清, 硕士研究生。E-mail: 529603154@qq.com

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

获得不同 pH 溶出介质中溶出行为“较高的、一定的、相似的”结果,为药品的临床用药安全有效提供重要依据。

1 仪器与试药

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(上海信宜制药装备有限公司);YPJ-200B 片剂硬度计(上海黄海药检仪器有限公司);CS-2 脆碎度测试仪(天津市新天光分析仪器技术有限公司);MF-50 红外快速水分测定仪(日本);FA2104S 上皿电子天平(上海天平仪器厂);ZRS-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)等。

1.2 试剂

厄贝沙坦(质量分数为 99.8%以上,Zhejiang Apeloa Jiayuan Pharmaceutical Co.Ltd.);微晶纤维素(JRS Pharma, Germany);一水乳糖(Foremost Farms U.S.A);交联羧甲基纤维素钠(JRS Pharma, Germany);硬脂酸镁(Peter Greven Nedeland);微粉硅胶(Wacker Chemie AG);羟丙基甲基纤维素(The Dow Chemical company);聚维酮 K30(The Dow Chemical Company);OPADRY II 32F38977 White(上海卡乐康包衣技术有限公司)等。

2 方法与结果

2.1 厄贝沙坦片的制备工艺

2.1.1 处方组成 参考原研制剂 Aproved 片剂处方组成,厄贝沙坦(150 mg)处方投料组成:厄贝沙坦 200 g,微晶纤维素 60 g,乳糖 53 g,交联羧甲基纤维素钠 34 g,微粉硅胶 1.7 g,硬脂酸镁 1.7 g,3% HPMC-E5 黏合剂或 5% PVP K30 黏合剂适量。

3% HPMC-E5 黏合剂配制:取 15 g HPMC 到 90℃ 250 mL 的纯化水中,搅拌均匀,冷却后再加 250 mL 的无水乙醇,搅拌 10 min 即得。

5% PVP K30 黏合剂配制:取 25 g PVP K30 250 mL 的水中,搅拌均匀,再加 250 mL 的无水乙醇,搅拌即得。

2.1.2 制备工艺 将厄贝沙坦与微粉硅胶过 40 目筛,再与 MCC、乳糖、半量的交联羧甲基纤维素钠混合,用快速搅拌造粒机快速搅拌档和快速制粒档搅拌混合 3 min,重复搅拌 3 次,加入适量的 3% HPMC-E5 黏合剂或 5% PVP K30 黏合剂用快速搅拌造粒机慢速搅拌档和快速制粒档搅拌 1 min 制湿

颗粒。湿颗粒挥发乙醇,60℃干燥。干颗粒加入半量的交联羧甲基纤维素钠和硬脂酸镁混匀,压片。

2.2 厄贝沙坦片溶出度方法学

2.2.1 贮备液的配制 精密称定原料药 0.25 g,置于 250 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,作为贮备液。

2.2.2 线性关系及标准曲线 分别精密移取对照品贮备液 5 mL,用不同溶出介质稀释至 100 mL,再取稀释液 1、2、3、4、5、6、7 mL 至 25 mL 量瓶中,加相应的溶出介质稀释至刻度,摇匀,制成各浓度梯度的标准溶液;照紫外分光光度法在 244 nm 处测定吸光度(A)值。以 A 为纵坐标,质量浓度($\mu\text{g/mL}$)为横坐标,绘制标准曲线,得回归方程。见表 1。

表 1 厄贝沙坦在不同溶出介质中的溶出度标准曲线
Table 1 Standard curves of dissolution of irbesartan in different dissolution media

介质	回归方程	r^2
水	$A=0.0389C+0.0006$	0.9999
pH1.2 盐酸溶液	$A=0.0422C+0.0040$	0.9999
pH4.5 醋酸盐缓冲液	$A=0.0393C+0.0043$	0.9999
pH6.8 磷酸盐缓冲液	$A=0.0381C+0.0097$	0.9996

2.2.3 精密度试验 照溶出度测定法,在 20 min 时,在同一溶出杯中,连续取样 6 份,滤过,取滤液稀释,按紫外分光光度法在 244 nm 波长处分别测定 A 值。结果厄贝沙坦在水、pH1.2 盐酸溶液、pH4.5 醋酸盐缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液中的 RSD 值在分别为 0.9%、0.6%、1.3%、0.5%。

2.2.4 溶液稳定性 照溶出度测定法,在 20 min 取样,用相应的溶出介质定量稀释后,照紫外分光光度法,分别于配制后 0、1、2、4、6、8 h 在 244 nm 的波长处测定 A 值,考察样品溶出度溶液稳定性,结果厄贝沙坦在水、pH1.2 盐酸溶液、pH4.5 醋酸盐缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液中的 RSD 值在分别为 1.1%、0.3%、0.5%、0.3%。

2.2.5 回收率试验 取本品原料及辅料,照本品的制剂工艺,制备成处方量 50%、80%、100% 的模拟处方样品,以各溶出介质配制成相应浓度的供试液,照紫外分光光度法在 244 nm 的波长处测定 A 值,计算回收率。结果厄贝沙坦在各溶出介质中的回收率在 99.2%~101.7%,RSD 在 0.3%~1.2%,表明本品于各溶出介质中的回收率均良好。

2.3 溶出度测定法

参照厄贝沙坦片美国药品标准(标准号: USP 39)项下方法。取本品,照溶出度测定法,以 0.1 mol/L 盐酸溶液 1 000 mL 为溶出介质,转速为 50 r/min,依法操作,经 5、10、15、20 min 时取样,滤过,续滤液照紫外-可见分光光度法,在 244 nm 波长处测定 A 值^[5];将测得的 A 值代入标准曲线,计算每片的溶出量。

2.4 处方研究及因素考察

2.4.1 HPMC 黏合剂不同用量的影响 在 2.1.1 项下厄贝沙坦(150 mg)处方投料组成中分别加入 140 g(样品 1)、150 g(样品 2)、180 g(样品 3) 3% HPMC-E5,对不同量 HPMC 黏合剂进行考察。堆密度结果见表 2,粒度分布见图 1,溶出度结果见图 2。

以原研制剂的溶出度为参比,对样品 1、2、3 进行 f_2 因子计算,结果样品 1 的 $f_2=72$,样品 2 的 $f_2=69$,样品 3 的 $f_2=69$ 。说明 3% HPMC-E5 黏合

剂控制在 140~180 g 对溶出度影响不显著。

2.4.2 PVP 黏合剂不同用量的考察 在 2.1.1 项下厄贝沙坦(150 mg)处方投料组成中分别加入 140 g(样品 4)、150 g(样品 5)、180 g(样品 6) 5% PVP K30,对不同量 PVP K30 黏合剂进行考察。堆密度结果见表 3,粒度分布见图 3,溶出度结果见图 4。

以原研制剂的溶出度为参比,对样品 4、5、6 进行 f_2 因子计算,结果样品 4 的 $f_2=79$,样品 5 的 $f_2=83$,样品 6 的 $f_2=70$ 。说明 PVP K30 黏合剂控制在 140~180 g 对溶出度影响不大。但考虑到 PVP 做黏合剂,片剂长期储存期间易吸潮,而后崩解性能降低,再者,原研药没有采用 PVP 作为黏合剂,所以后续处方中不再采用该组分。

2.4.3 硬度因素的考察 在 2.1.1 项下厄贝沙坦(150 mg)处方投料组成中,加入 150 g 3% HPMC-E5 黏合剂制备不同硬度的片剂进行考察。硬度测定值见表 4,溶出度结果见图 5。

表 2 厄贝沙坦片堆密度和压缩度测定值

Table 2 Bulk density and compression on irbesartan tablets

编号	质量/g	V_1 /mL	V_2 /mL	松密度/(g·cm ⁻³)	振实密度/(g·cm ⁻³)	压缩度/%
样品 1	78.1	200	150	0.39	0.52	25.0
样品 2	76.5	200	154	0.38	0.49	22.4
样品 3	80.5	200	157	0.40	0.51	21.6

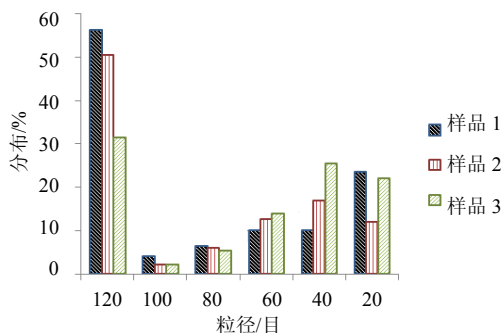


图 1 不同用量 HPMC 黏合剂制备的厄贝沙坦片的粒度分布

Fig. 1 Particle size distribution of irbesartan tablets with HPMC binder of different dosages

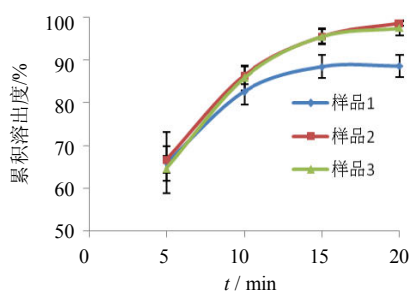


图 2 不同用量 HPMC 黏合剂制备的厄贝沙坦片的溶出曲线图

Fig. 2 Dissolution profiles of irbesartan tablets with HPMC binder of different dosages

表 3 厄贝沙坦片堆密度和压缩度测定值

Table 3 Bulk density and compression of irbesartan tablets

编号	质量/g	V_1 /mL	V_2 /mL	松密度/(g·cm ⁻³)	振实密度/(g·cm ⁻³)	压缩度/%
样品 4	70.1	200	154	0.35	0.46	23.9
样品 5	67.3	200	152	0.33	0.44	25.0
样品 6	75.6	200	154	0.38	0.40	22.4

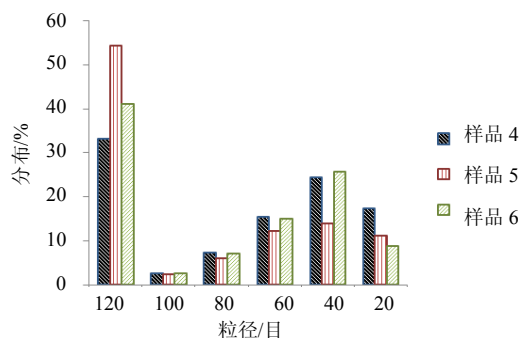


图3 不同用量PVP黏合剂制备厄贝沙坦片的粒度分布
Fig. 3 Determination of particle size distribution of irbesartan tablets with PVP binder of different dosages

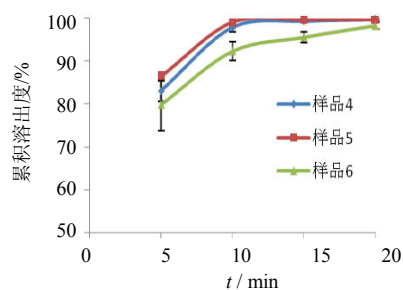


图4 不同用量PVP黏合剂制备厄贝沙坦片的溶出曲线图
Fig. 4 Dissolution profiles of irbesartan tablets with PVP binder of different dosages

表4 厄贝沙坦片(150 mg)硬度测定值

Table 4 Hardness values of irbesartan tablets (150 mg)

编号	长 1/mm	长 2/mm	长 3/mm	平均值/mm	宽 1/mm	宽 2/mm	宽 3/mm	平均值/mm
样品 7	5.9	5.2	5.2	5.4	7.8	9.5	9.2	8.8
样品 8	8.3	9.1	9.3	8.9	9.6	8.2	11.0	9.6
样品 9	11.9	10.2	9.9	10.7	8.9	9.2	13.0	10.4

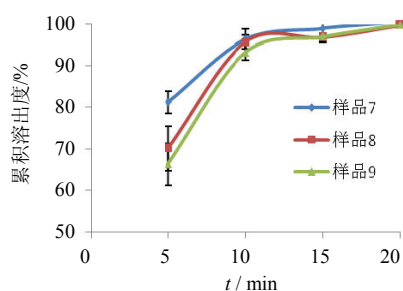


图5 不同硬度厄贝沙坦片的溶出曲线图
Fig. 5 Dissolution profiles of irbesartan tablets with different hardness

以原研制剂的溶出为参比,对样品7、8、9进行 f_2 因子计算,结果样品7的 $f_2=66$;样品8的 $f_2=61$,样品9的 $f_2=55$ 。说明硬度对于溶出度有一定的影响,但控制在这个范围对溶出度影响不显著。

2.4.4 水分含量的影响 本实验进行了2.4.3项下相同的处方制备的不同含水量片剂(表5)。不同含水量片剂的堆密度结果见表6,粒度分布见图6,溶出度结果见图7。

以原研制剂的溶出度为参比,对样品2-1、2-2、2-3的 f_2 因子进行计算,结果分别为88、98、91。说明水分控制在3.20%~5.17%对溶出度基本无影响。

表5 厄贝沙坦片(150 mg)水分测定值

Table 5 Moisture content values of irbesartan tablets (150 mg)

编号	水分 1/%	水分 2/%	水分 3/%	水分/%
样品 2-1	5.20	5.15	5.15	5.17
样品 2-2	4.05	4.10	4.10	4.08
样品 2-3	3.30	3.05	3.20	3.20

表6 不同含水量厄贝沙坦片堆密度和压缩度

Table 6 Bulk density and compression of irbesartan tablets

编号	质量/g	V_1 /mL	V_2 /mL	松密度/(g·cm ⁻³)	振实密度/(g·cm ⁻³)	压缩度/%
样品 2-1	76.4	200	165	0.38	0.46	17.4
样品 2-2	75.2	200	166	0.38	0.45	15.6
样品 2-3	74.3	200	167	0.37	0.44	15.9

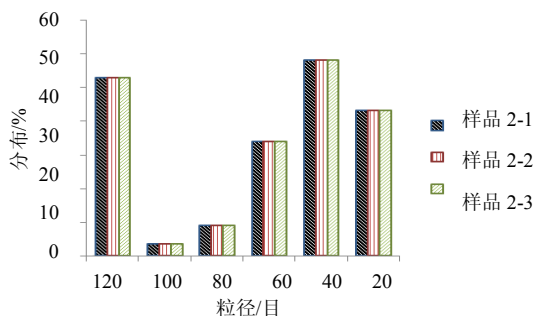


图6 不同水分含量的厄贝沙坦片的粒度分布

Fig. 6 Particle size distribution of irbesartan tablets with different moisture content

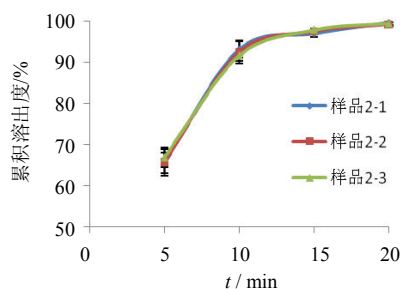


图7 不同水分含量的厄贝沙坦片的溶出曲线

Fig. 7 Dissolution profiles of irbesartan tablets with different moisture content

2.5 包衣增重的考察

本实验通过对厄贝沙坦包衣增重,选择样品 1、2 考察包衣增重对溶出度的影响。

2.5.1 包衣条件 包衣液:称取 70 g 欧巴代 II 于 350 mL 的水中,加入过程中水要保持涡旋,尽量不要使颗粒漂浮在表面。待全部加入后,搅拌 45 min,制成含有 20%的固体包衣粉的混悬液。温度 40℃,转速 20~30 r/min,包衣锅倾斜角度为 45°,人工控制设备:BY-400 型糖衣机(长沙宏卫科技制药机械装备厂)。

2.5.2 包衣增重 对样品 1、2 包衣增重情况见表 7。样品 1 不同包衣增重溶出曲线见图 8,样品 2 不同包衣增重溶出曲线见图 9。以原研制剂的溶出度为参比,对样品 1 包衣增重 1、样品 1 包衣增重 2 和样品 1 包衣增重 3 进行 f_2 因子计算,结果分别为 73、81、65。以原研制剂的溶出为参比,对样品 2 包衣增重 1、样品 2 包衣增重 2 和样品 2 包衣增重 3 进行 f_2 因子计算,结果分别为 66、72、56。说明不同的包衣增重在这个范围内对溶出影响不显著。

表7 厄贝沙坦片(150 mg)不同包衣组增重

Table 7 Different coating weight of irbesartan tablets (150 mg)

编号	素片/g	包衣/g	增重/%
样品 1-包衣 1	5.399	5.475	1.4
样品 1-包衣 2	5.399	5.565	3.0
样品 1-包衣 3	5.399	5.685	5.3
样品 2-包衣 1	5.412	5.473	1.1
样品 2-包衣 2	5.412	5.526	2.1
样品 2-包衣 3	5.412	5.558	2.7

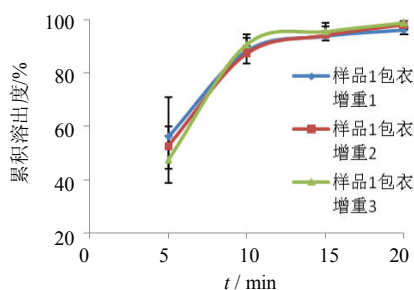


图8 样品 1 不同包衣增重厄贝沙坦片溶出曲线图

Fig. 8 Dissolution profiles with sample 1 of different coating weight

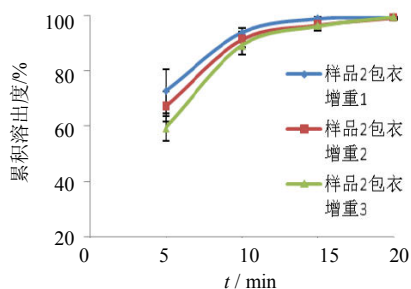


图9 样品 2 不同包衣增重厄贝沙坦片溶出曲线图

Fig. 9 Dissolution profiles with sample 2 of different coating weight

2.6 处方溶出度一致性研究

厄贝沙坦片为普通口服固体制剂,在质量研究中,将制剂的溶出行为与对照药品进行对比,考察不同 pH 释放介质,分别在 pH1.2 盐酸溶液、pH4.5 醋酸缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液和水中的溶出度,评价自制制剂和参比制剂体外溶出一致性。将市售原研药与自制样品的溶出度进行比较,若 15 min 内,溶出量超过 85%,无需 f_2 检验,若 15 min 内小于 85%,取 10、15、20 min 3 个时间点溶出度进行 f_2 计算。自制制剂与参比制剂在 4 种介质中的溶出曲线见图 10, f_2 值见表 8。

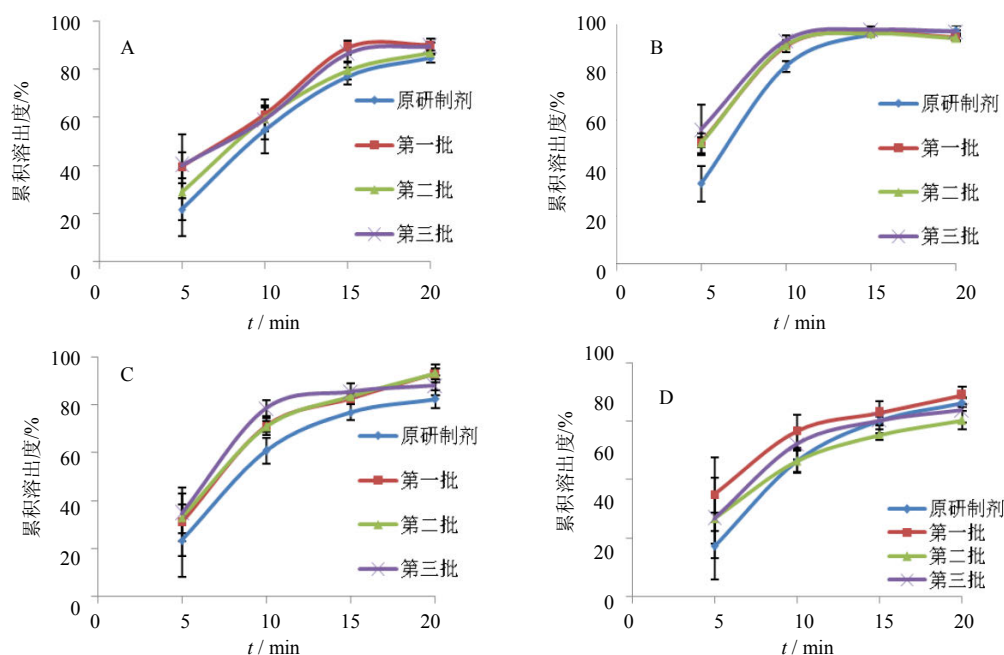


图 10 原研药和自制样品在水 (A)、pH1.2 盐酸溶液 (B)、pH4.5 醋酸盐缓冲液 (C)、pH6.8 磷酸盐缓冲液 (D) 中溶出曲线图

Fig. 10 Dissolution profiles of original drug and generic drug in water medium (A), pH 1.2 hydrochloric acid solution (B), pH 4.5 acetate buffer (C), and pH 6.8 phosphate buffer (D)

表 8 自制厄贝沙坦片 (150 mg) 与原研制剂的 f_2 因子

Table 8 f_2 of irbesartan tablets (150 mg)

溶出介质	样品	f_2
水	第一批	55
	第二批	73
	第三批	60
pH1.2 盐酸溶液	第一批	—
	第二批	—
	第三批	—
pH4.5 醋酸盐缓冲液	第一批	65
	第二批	65
	第三批	54
pH6.8 磷酸盐缓冲液	第一批	60
	第二批	67
	第三批	71

3 讨论

f_2 相似因子法为新药申报注册的生物等效性实验做前瞻性预测。 f_2 值大于 50, 则认为两条释放曲线具有相似性, f_2 值越接近 100, 表明两条释放曲线相似程度越高^[6-7]。本试验以制剂的累积溶出度为指标对方剂及制剂工艺进行评定, 影响溶出的因素有很多, 例如: 粘合剂的型号及用量、水分含量的

影响、压片的硬度和包衣材料的型号及用量等。对方剂研究及影响因素考察, 通过工艺上的调整使产品溶出速度与原研制剂基本吻合, 改进后的溶出曲线与原研溶出曲线达到一致。

溶出度对比研究是工艺处方筛选的重要依据, 单因素处方筛选考察不同黏合剂、黏合剂不同用量、不同硬度和不同含水量, 实验结果表明, 以 3% HPMC-E5 作黏合剂或 5% PVP K30 作黏合剂都能与原研制剂获得相似性溶出曲线, 但由于考虑到 PVP 做黏合剂, 片剂长期储存期间易吸潮后崩解性能降低, 不利于溶出度的质量, 因此处方中确定以 3% HPMC-E5 作为黏合剂。黏合剂不同用量、不同硬度和不同水分含量在考察的范围内基本不影响, 考虑到压片中颗粒不同水分含量会对颗粒流动性产生影响并会影响到片重差异的大小, 因此考虑将水分含量控制在偏低水平。硬度大小可以考虑压片机的效率和在包衣过程中不会影响包衣效果可以将硬度调至适中。本实验评价了 3 批自制制剂与国外原研参比制剂在 pH1.2 盐酸溶液、pH4.5 醋酸盐缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液和水等 4 种介质中溶出曲线的相似性。实验结果表明, 在 pH1.2 溶出介质中

可在 15 min 溶出标示量的 85%以上,溶出曲线基本一致,在其他三种溶出介质中 f_2 相似因子均大于 50,溶出行为与原研制剂一致,在一定程度上反映了自制制剂与原研制剂质量的一致性^[8]。自制制剂在以上 4 种溶出介质中与原研制剂相比,保持较高相似溶出曲线,才能保证药品质量的均一性和一致性。

厄贝沙坦片的制备工艺小试和批量生产的关键参数在于快速搅拌制粒的设备差异。设备搅拌和剪切制粒的转速及容器的装量都会影响软材的黏度和颗粒的密度,所以实验室小试的参数最终要以大生产的设备状况进行验证。

参考文献

- [1] 李国琼,肖文礼,杨贵方,等.厄贝沙坦氨氯地平片溶出度评价[J].西北药学杂志,2015,30(3):275-278.
- [2] Lambers Heerspink H J, Weldegiorgis M, Inker L A, et al. Estimated GFR decline as a surrogate end point for kidney failure: a Post hoc analysis from the reduction of end points in non-insulin-dependent diabetes with the angiotensin II antagonist losartan (RENAAL) study and irbesartan diabetic nephropathy trial (IDNT) [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(2): 244-250.
- [3] 胡功允,彭俊清,余慧.厄贝沙坦氢氯噻嗪片体外溶出与人体吸收相关性初步研究[J].中国现代应用药学,2011,28(7):659-660.
- [4] 谢沐风.对参比制剂的确立和品质的客观解读[J].中国医药工业杂志,2014,45(5):495-497.
- [5] Ehsan Adeli. The use of supercritical anti-solvent (SAS) technique for preparation of Irbesartan-Pluronic? F-127 nanoparticles to improve the drug dissolution [J]. Powder Technology, 298(2016)65-72.
- [6] 徐月林,高杰,缪丽燕.3 厂家厄贝沙坦片体外溶出度考察[J].中国药房,2010,21(37):3520-3522.
- [7] 贾孟良,杨红英,贾玉燕,等.国内外不同厂家厄贝沙坦片在多种溶出介质中的溶出情况比较[J].中国药房,2013,24(21):1988-1990.
- [8] Duan J Z, Riviere K, Marroum P. In vivo bioequivalence and in vitro similarity factor (f_2) for dissolution profile comparisons of extended release formulations: how and when do they match [J]. Pharm Res, 2011, 28(5): 1144-1156.