

# 缬沙坦胶囊处方工艺筛选及溶出度评价

盛凯丽<sup>1</sup>, 盛晓霞<sup>1,2\*</sup>, 唐勇<sup>2</sup>, 陶巧凤<sup>3</sup>(1.浙江工业大学绿色制药协同创新中心, 杭州 310014; 2.杭州领业医药科技有限公司, 杭州 310018; 3.浙江省药品化妆品审评中心, 杭州 310012)

**摘要:** 目的 研制以诺华制药产品“代文”(规格: 80 mg)为仿制目标的缬沙坦胶囊。方法 通过比较自制制剂和原研制剂的体外溶出数据, 筛选处方和工艺。为了达到两者溶出曲线一致, 分析不同厂家原料药对溶出的影响, 并对处方内增溶剂用法和用量进行考察。结果 调整处方解决原料药难溶会降低溶出度的问题, 采用  $f_2$  因子法比较仿制胶囊和“代文”在多介质中的溶出曲线, 体外两者溶出相似。结论 最终的处方和工艺具有可行性, 仿制制剂和原研制剂体外溶出相似性可为体内两者质量一致提供一定依据。

**关键词:** 缬沙坦胶囊; 处方工艺; 溶出度

中图分类号: R943 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2017)06-0864-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.06.017

引用本文: 盛凯丽, 盛晓霞, 唐勇, 等. 缬沙坦胶囊处方工艺筛选及溶出度评价[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(6): 864-867.

## Screening of Formulation for the Preparation of Valsartan Capsules and the Evaluation of Their Dissolubility

SHENG Kaili<sup>1</sup>, SHENG Xiaoxia<sup>1,2\*</sup>, TANG Yong<sup>2</sup>, TAO Qiaofeng<sup>3</sup>(1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2. Hangzhou SoliPharma Co., Ltd., Hangzhou 310018, China; 3. Zhejiang Center for Drug and Cosmetic Evaluation, Hangzhou 310012, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To develop generic valsartan capsules with Novartis' Dioan(80 mg) as a reference. **METHODS** Formulation of valsartan capsules was evaluated by comparison of *in vitro* dissolution profiles between generic drug and Dioan. Valsartan from different suppliers were evaluated and the application of solubilizer was optimized for consistent dissolution profile. **RESULTS** The similarity factor  $f_2$  was calculated to compare dissolution profile of generic drug and Dioan in different mediums. The *in vitro* drug release behaviors of generic drug and Dioan were similar. **CONCLUSION** The final formula and manufacturing process of generic valsartan capsules are feasible. The similarity in *in vitro* dissolution between generic drug and Dioan provides a high confidence in achieving equivalence in *in vivo* studies.

**KEY WORDS:** valsartan capsules; formulation and process; dissolution

缬沙坦是高选择性血管紧张素 II 受体 AT1 拮抗剂, 其临床使用具有良好的降血压疗效和耐受性<sup>[1]</sup>, 口服生物利用度约为 23%, 现已被广泛使用。缬沙坦原研胶囊是诺华制药生产的“代文”, 规格为 80 mg, 1997 年在美国上市, 1998 年在中国获得注册。缬沙坦是我国“九五”科技攻关计划项目之一, 国内许多厂家开展仿制研发。为提高国产仿制药缬沙坦胶囊质量及临床疗效, 国家已在 2013 年将缬沙坦胶囊列入仿制药一致性评价名单。为了符合市场需求, 让患者受益, 制备出与原研制剂质量一致的缬沙坦胶囊成为许多制药企业的目标。

由于缬沙坦原料属于 BCS II 类(低溶高渗)药

物, 在水中几乎不溶, 制成制剂后在体内的生物利用度由药物自身溶解度和药物从制剂内释放的速率决定<sup>[2-3]</sup>。这些因素直接影响了制剂的质量。本研究利用多介质对比 2 种制剂体外溶出, 分析不同厂家原料药对溶出的影响, 对处方内增溶剂用法和用量进行考察, 为评价处方工艺变动及仿制药质量疗效一致性提供依据和评价指标。

### 1 材料和仪器

缬沙坦原料(厂家 A/B); 微晶纤维素 PH101(美国 FMC 公司, 批号: P112824583); 交联聚维酮 XL(美国 ISP 公司, 批号: 032306851); 聚维酮 K29/32(美国 ISP 公司, 批号: 043452125); 十二烷基硫酸钠(上海阿拉丁生化股份有限公司, 批号:

作者简介: 盛凯丽, 女, 硕士生 Tel: (0571)85738086 E-mail: shengkaili92@163.com \*通信作者: 盛晓霞, 女, 博士, 硕士 Tel: (0571)86499471 E-mail: shengxx@solipharma.com

F1417014); 硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号: 150925); 2号胶囊壳(苏州胶囊有限公司, 批号: 12855668); 缬沙坦胶囊(诺华制药, 批号: X1905, 规格 80 mg); 盐酸、磷酸、氢氧化钠等均为分析纯。

D2010W 电动搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司); LBA220 电子天平(昆山钰恒电子衡器有限公司); HLSH2-6A 湿法混合制粒机(中航工业北京航空制造工程研究所); FBW20 实验室多功能沸腾制粒机(浙江迦南科技股份有限公司); KZL-80 快速粉碎整粒机(江阴市丫匀机械制造有限公司); MB-25 水分测定仪(奥豪斯仪器有限公司); ZKT-TF 型真空脱气仪(天津市天大天发科技有限公司); RC12AD 型溶出仪(天津市天大天发科技有限公司); TU-1901 紫外分光光度计(北京普析通用仪器有限公司)。

## 2 方法与结果

### 2.1 处方前调查研究

**2.1.1 原料药理化性质** 经查询<sup>[4]</sup>, 缬沙坦在 pH 为 2.2, 4.0, 6.0, 7.0, 8.0 下的溶解度分别为 0.05, 0.13, 8.31, 26.21, 38.88, 呈 pH 依赖。

**2.1.2 仿制目标确立** 为确保缬沙坦仿制制剂与参比制剂质量一致、疗效一致, 故针对参比制剂生物学、药物的质量概况进行评估, 并制定以下仿制目标: 仿制制剂剂型为胶囊剂, 规格为 80 mg, 通过口服给药, 与参比制剂相同; 两者溶出行为应一致; 两者内容物质量应相同或相近; 囊壳大小应该一致; 为保证药物体内释放相似, 关键或主要辅料应与参比制剂一致。

**2.1.3 关键制剂质量属性确定** 仿制制剂在满足上述所列各项仿制目标的基础上, 还应对产品进行质量控制。在处方开发过程中, 溶出结果是关系到制剂安全性及有效性的关键质量属性之一。参照中国药典<sup>[5]</sup>, 要求缬沙坦仿制胶囊在 pH=6.8 介质中溶出 30 min, 溶出值  $\geq 80\%$ 。

### 2.2 参比制剂解析

**2.2.1 参比制剂制备工艺推测** 由诺华制药的缬沙坦胶囊(代文)说明书可知, 胶囊内容物内非活性成分有微晶纤维素、聚维酮、交联聚维酮、十二烷基硫酸钠、硬脂酸镁, 胶囊壳为明胶胶囊壳。通过目测及显微观察, 发现内容物大部分为粉末并有部分细小颗粒存在。测定胶囊内容物质量约为 130 mg, 胶囊规格为 80 mg, 可知缬沙坦为

80 mg, 其他非活性成分约为 50 mg。分析其原辅料组成和比例, 并比较不同制粒方法, 推测“代文”的工艺为湿法制粒。因此, 在自制品的处方及工艺开发过程中采用湿法制粒进行研究。

**2.2.2 参比制剂溶出测定** 参考《普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则》<sup>[6]</sup>, 取参比制剂(代文, 批号: X1905), 按溶出度测定法(2015年版中国药典附录 XC 第一法)<sup>[5]</sup>, 以水、pH=1.2 盐酸溶液、pH=4.5 磷酸盐缓冲溶液、pH=6.8 磷酸盐缓冲溶液作为溶出介质, 介质体积均为 1 000 mL, 转速  $100 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 分别在 5, 10, 15, 30, 45, 60 min 时, 取溶液适量, 滤过, 精密称取续滤液适量, 用溶出介质定量稀释成每 1 mL 中约含缬沙坦  $16 \mu\text{g}$  的溶液, UV 检测, 250 nm 波长下测定吸光度; 另取缬沙坦对照品适量, 精密称定, 加溶出介质溶解并稀释成每 1 mL 中约含缬沙坦  $16 \mu\text{g}$  的溶液, 同法测定, 计算每粒的溶出度。结果采用  $f_2$  因子法<sup>[7]</sup>比较溶出行为相似度,  $f_2 > 50$  代表两者相似<sup>[8]</sup>, 见表 1。

表 1 参比制剂多介质溶出结果

Tab. 1 The dissolution results of reference drug in different mediums

取样 时间/ min	pH=6.8 磷酸 盐缓冲液		pH=4.5 磷酸 盐缓冲液		pH=1.2 盐酸溶液		纯化水	
	平均值/ %	RSD/ %	平均值/ %	RSD/ %	平均值/ %	RSD/ %	平均值/ %	RSD/ %
	0	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0
5	81.7	7.76	31.6	11.31	3.2	16.00	21.2	8.85
10	102.5	1.99	66.1	1.97	8.2	9.91	40.0	6.83
15	104.7	1.03	80.7	1.49	11.9	5.26	50.2	6.13
20	105.1	0.79	89.3	1.46	15.5	6.26	58.7	5.46
30	105.5	2.87	96.5	0.55	20.9	7.74	68.3	6.14
45	104.9	1.17	100.3	0.21	24.6	9.32	78.9	5.53
60	105.6	1.67	100.4	0.35	30.1	6.92	85.1	5.65

比较参比制剂在上述 4 种介质中的溶出结果, 可以发现其在 pH=6.8 介质中溶出过快, 比较  $f_2$  因子无意义; 在 pH=1.2 介质中原料药溶解度极低, 故导致释放不完全, 曲线无区分性, 也不比较  $f_2$  因子; 在纯化水内溶出较慢, 且不同批次纯化水存在质量不均的情况, 因此不建议以纯化水为介质; 而在 pH=4.5 介质中溶出速率合适, 所以选用 pH=4.5 介质中的样品溶出度评价处方和工艺。经验证, 方法具有区分性。

### 2.3 处方筛选及工艺确认

**2.3.1 处方初定** 结合缬沙坦胶囊参比制剂胶囊内容物质量约为 130 mg, 将其处方初定为缬沙坦

80 mg, 微晶纤维素 34.5 mg, 交联聚维酮 3 mg, 聚维酮 K29/32 9 mg, 十二烷基硫酸钠 3 mg, 硬脂酸镁 0.5 mg; 制备工艺初定为将处方量聚维酮 K29/32 溶于适量水作为黏合剂, 另取处方量缬沙坦、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠和交联聚维酮混合均匀, 加入上述黏合剂, 制粒, 后干燥, 经整粒后粉碎, 加入处方量硬脂酸镁混合均匀, 填充胶囊。

**2.3.2 增溶剂加入方式考察** 在处方筛选阶段, 以手工制备为主。前期发现若十二烷基硫酸钠以固态方式加入预混物内, 胶囊在 pH=4.5 介质中溶出各取样点批内差异较大。原因可能是十二烷基硫酸钠为片状, 不易混匀, 导致其在每粒胶囊内含量不同。后以液态的方式加入十二烷基硫酸钠, 胶囊在 pH=4.5 介质中溶出各取样点的批内差异降低至可接受程度。确定增溶剂以液态方式加入。

**2.3.3 处方工艺设计及结果** 所用辅料十二烷基硫酸钠用量会影响溶出度, 聚维酮影响流动性, 交联聚维酮影响溶出度。通过对聚维酮、十二烷基硫酸钠、交联聚维酮用量筛选, 结合溶出度相似因子  $f_2$  (均与参比制剂比较, 下同) 以及中间体颗粒性质, 最终确定处方。具体设计方案见表 2。各处方的 pH=4.5 介质溶出结果与参比制剂相比, 计算  $f_2$  分别为 21, 49, 55, 68; 各处方卡尔系数<sup>[9]</sup> 为 19.1%, 20.7%, 19.5%, 18.9%。可看出处方 4 所得自制样品与参比制剂溶出行为最相似, 且从卡尔系数看出, 粉体内容物流动性良好, 工艺筛选选择处方 4 进行。

在工艺确认过程中, 采用北京航空制造工业研究所 HLSH2-6A 湿法制粒机按处方 4 进行放样。针对湿法制粒步骤关键参数加浆量、加浆时间、制粒时间、制粒参数等进行筛选, 结合溶出度相似因子  $f_2$  以及中间体颗粒性质, 最终确定工艺。具体设计方案见表 3, 各处方的 pH=4.5 介质溶出结果与参比制剂相比, 计算  $f_2$  分别为 35, 74, 50, 80; 各处方卡尔系数为 17.1%, 20.4%, 22.7%, 19.7%。选择工艺 4 为最终工艺。

卡尔系数=(振实密度-堆密度)/振实密度×100%

卡尔系数评价标准: ≤10%流动性非常好, 11%~15%流动性好, 16%~20%流动性尚可, 21%~25%流动性一般, 26%~31%流动性差, 32%~37%流动性很差, ≥38%流动性非常差。

表 2 缬沙坦胶囊处方设计

原辅料	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
缬沙坦	80.00	80.00	80.00	80.00
微晶纤维素 PH101	34.50	36.00	37.40	35.90
交联聚维酮 XL	3.00	5.00	4.50	6.00
聚维酮 K29/32	9.00	7.00	4.50	3.20
十二烷基硫酸钠	3.00	1.80	2.80	4.60
硬脂酸镁	0.50	0.20	0.40	0.30
合计	130.00	130.00	130.00	130.00

表 3 缬沙坦胶囊工艺筛选

阶段	工艺参数	工艺 1	工艺 2	工艺 3	工艺 4
加浆	加浆量/g	2 200	2 000	1 900	2 000
	加浆时间/s	440	400	380	400
	搅拌浆转速/r·min <sup>-1</sup>	140	120	140	120
	切割刀转速/r·min <sup>-1</sup>	1 400	1 400	1 400	1 400
制粒	制粒时间/s	200	180	200	180
	搅拌浆转速/r·min <sup>-1</sup>	160	140	160	160
	切割刀转速/r·min <sup>-1</sup>	2 000	2 000	2 000	2 000

**2.3.4 工艺重复性及多介质溶出结果** 将处方 4 和工艺 4 进行重复, 制得 3 批样品, 编号为 001、002、003。pH=4.5 介质中溶出结果表明重复性良好, 结果见表 4。任取其中一批进行多介质溶出并计算相应的  $f_2$  值,  $f_2$  值均>50, 证明自制制剂和参比制剂溶出行为相似。结果见表 5。

表 4 3 批自制制剂 pH=4.5 介质溶出结果

取样时间/ min	001 平均值/%	002 平均值/%	003 平均值/%	RSD/%
0	0.0	0.0	0.0	0.00
5	38.6	34.5	33.1	8.07
10	68.8	64.1	67.9	3.73
15	81.6	82.5	85.4	2.39
20	88.4	91.7	90.2	1.83
30	95.5	96.2	96.1	0.39
45	100.4	101.0	100.8	0.30

表 5 自制制剂在不同介质中溶出度测定结果

取样 时间/ min	pH=6.8 磷酸 盐缓冲液		pH=4.5 磷酸 盐缓冲液		pH=1.2 盐酸 溶液		纯化水	
	平均值/ %	RSD/ %	平均值/ %	RSD/ %	平均值/ %	RSD/ %	平均值/ %	RSD/ %
0	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
5	87.7	8.77	32.8	17.14	5.0	15.44	25.7	9.91
10	101.0	1.87	68.2	5.99	12.2	9.14	46.6	6.85
15	101.4	0.99	85.7	3.64	19.8	5.37	56.6	6.13
20	101.3	1.01	90.1	5.52	21.7	7.01	63.7	5.47
30	101.2	0.87	96.2	2.23	28.5	9.21	82.5	5.89
45	101.4	0.88	101.0	1.97	31.8	7.12	87.1	5.37
$f_2$	不比较		80		不比较		54	

取上述同一厂家不同批号及不同厂家的原料, 按拟定处方及工艺进行缬沙坦胶囊制备, 投料量、操作均相同。取所得缬沙坦胶囊以既定溶出方法, 分别以水、pH=1.2 盐酸溶液、pH=4.5 磷酸盐缓冲溶液、pH=6.8 磷酸盐缓冲溶液作为溶出介质进行溶出实验, 结果见表 6。3 种样品在 pH=6.8 磷酸盐缓冲溶液中均很快释放结束, 不比较  $f_2$ ; 在 pH=1.2 盐酸溶液中释放不完全, 不比较  $f_2$ ; 在 pH=4.5 磷酸盐缓冲溶液中释放结果与参比制剂对比  $f_2$  分别为 72, 84, 67, 与参比制剂均相似; 在纯化水中溶出情况见表 7。由表 6~7 可以看出, 厂家 B 所产缬沙坦在介质水中溶解度较厂家 A 的 2 批低, 最终导致制剂与参比制剂在介质水中药物释放行为不相似。

表 6 不同来源缬沙坦原料在不同介质内溶解度

Tab. 6 The solubility of valsartan from different suppliers in different mediums  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$

介质	厂家 A/ 批号 1	厂家 A/ 批号 2	厂家 B/ 批号 1
pH=6.8 磷酸盐缓冲液	5.97	5.81	5.91
pH=4.5 磷酸盐缓冲液	1.02	0.98	0.87
pH=1.2 盐酸溶液	0.06	0.07	0.07
纯化水	0.16	0.17	0.10

表 7 不同来源原料自制制剂在纯化水中溶出度测定结果

Tab. 7 The dissolution results of generic drug used valsartan from different suppliers in purified water

取样 时间/ min	厂家 A/批号 1		厂家 A/批号 2		厂家 B/批号 1	
	平均值/ %	RSD/ %	平均值/ %	RSD/ %	平均值/ %	RSD/ %
0	0.0	0.00	0.0	0.00	0.0	0.00
5	23.9	17.17	22.1	14.39	10.9	12.78
10	N/A	N/A	42.4	8.41	28.2	6.76
15	54.7	3.64	51.7	7.14	36.3	5.78
20	63.4	5.52	64.7	4.17	41.6	6.10
30	72.6	2.23	79.4	4.48	48.8	4.43
45	85.1	1.97	88.4	2.71	56.1	4.07
$f_2$	67		59		39	

注: N/A 表示数据未得到。

Note: N/A indicates that data is not available.

### 3 讨论

本试验描述了以诺华制药有限公司缬沙坦胶囊为参比制剂, 自制缬沙坦胶囊仿制工作的主要内容。为符合一致性评价要求, 整个仿制研究工作过程有 3 个关键点: ①解决缬沙坦疏水性导致制备困难并影响溶出问题。表面活性剂采用液体方式加入时中间体流动性好, 易填充; 其在中间体内分更均匀, 药物释放好, 增大人体生物利用度。②在工艺制备阶段, 减少了黏合剂内溶剂用量, 使中间体湿润程度适中, 避免了因手工与机械制备强度差异而导致的中间体颗粒性质的差异, 使小试及中试药物释放一致。③不同厂家生产的缬沙坦原料药溶解性质有所差异, 且该差异会导致制剂释放不合格。因此, 在确认原料标准时, 须将其溶解度或溶解速率作为关键质量指标。

### REFERENCES

- [1] LIU J, GAO L F, LIN W Z. Research on quality consistency of valsartan capsules [J]. China Pharmacist(中国药师), 2014, 17(11): 1870-1872.
- [2] WANG X L. The relativity between the dissolubility of oral solid preparation and the body bioavailability [J]. Tianjin Pharm(天津药学), 1997, 9(1): 34-35.
- [3] 王萌. 口服制剂中药物的溶出及影响药物溶出度的因素[J]. 魅力中国, 2014(11): 394.
- [4] 日本病院药剂师会. 缬沙坦产品说明书[Z]. 1998.
- [5] 中国药典. 二部[S]. 2015: 1549.
- [6] CFDA. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. [2015-02-05]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1616/114288.html>.
- [7] 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.
- [8] GUO X, ZHAO Q, MA K, et al. Evaluation of dissolution profiles *in vitro* between brand name drug and generics of cyclosporine capsules [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(6): 759-762.
- [9] WELLS J I. Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances [M]. U.K.: Ellis Horwood, Chichester, 1988.

收稿日期: 2016-10-29

(本文责编: 李艳芳)