doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.05.014

流化床制粒法制备替米沙坦片工艺研究

杨 敏[1],祖 文[2],李 君[2],沈柏汐[1]

(1. 内蒙古自治区乌兰察布市中心医院,内蒙古 乌兰察布 012000; 2. 内蒙古医科大学,内蒙古 呼和浩特 010110)

摘要:目的 考察替米沙坦片在不同溶出介质中与原研药美卡素的相似性。**方法** 采用流化床制粒法制备替米沙坦颗粒,用普通旋转压片机压片制备替米沙坦片;以其15 min累积溶出率为指标,采用$L_9(3^4)$正交试验设计优化替米沙坦片处方;采用紫外-分光光度法测定累积溶出率,并进行f_2因子比较。**结果** 优化后的替米沙坦处方为每片含羧甲基淀粉钠5 mg、氢氧化钠3.5 mg、甘露醇40 mg,此时的体外溶出曲线最理想。替米沙坦片累积溶出率与原研药美卡素相似,在pH 7.5磷酸盐缓冲液中的f_2因子为75。**结论** 流化床制粒法制备工艺简单,效率高,其制备样品的体外溶出特征和原研药美卡素具有相似性。

关键词:替米沙坦;流化床制粒法;累积溶出率;f_2因子

中图分类号:R943;TQ460.6 **文献标志码:A** **文章编号:1006-4931(2022)05-0064-04**

Preparation Technology of Telmisartan Tablets by Fluidized-Bed Granulation Method

YANG Min[1], ZU Wen[2], LI Jun[2], SHEN Boxi[1]

(1. Wulanchabu Central Hospital, Wulanchabu, Inner Mongolia, China 012000; 2. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, China 010110)

Abstract: Objective To investigate the similarity between Telmisartan Tablets and the original-patented drug Micardis in different dissolution media. **Methods** Telmisartan Particles were prepared by the fluidized-bed granulation method, and Telmisartan Tablets were prepared by the ordinary rotary tablet machine. The formulation of Telmisartan Tablets was optimized by the $L_9(3^4)$ orthogonal test with the cumulative dissolution rate within 15 min as the index. The cumulative dissolution rate was determined by UV spectrophotometry, and f_2 factor was compared. **Results** The optimized formulation of telmisartan contained 5 mg of sodium carboxymethyl starch, 3.5 mg of sodium hydroxide and 40 mg of mannitol in each tablet, and the dissolution profile of telmisartan *in vitro* was the best at this moment. The cumulative dissolution rate of Telmisartan Tablets was similar to that of the original-patented drug Micardis. The f_2 factor in the phosphate buffer solution (PBS) of pH7.5 was 75. **Conclusion** Telmisartan Tablets prepared by the one-step granulation method have simple process and high efficiency. The *in vitro* dissolution characteristics of the prepared samples are similar to those of the original-patented drug Micardis.

Key words: telmisartan; fluidized-bed granulation; cumulative dissolution rate; f_2 factor

替米沙坦片为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,临床用于治疗高血压。与其他类抗高血压药物相比,替米沙坦的受体作用专一,抗高血压作用显著,利尿作用良好,能改善急性心肌梗死,安全性及耐受性良好,且不良反应少,无血管紧张素转换酶抑制剂类药物的干咳副作用[1]。替米沙坦原研药商品名为Micardis(美卡素),由德国Boehringer Ingelheim制药公司研制,并于2002年在国内批准上市。为提高仿制药疗效,原国家食品药品监督管理总局于2017年提出仿制药质量和疗效一致性评价,对国内各大药企仿制药的生产研究提出了更高要求,也为药物制剂科研工作提供了新的机会。替米沙坦原料药黏性较高,使用普通湿法制粒很难获得理想的颗粒,而使用干法制粒,替米沙坦的溶出效果又不理想。参考文献[2-5],把替米沙坦制成钠盐制剂,可极大地改善其溶出度。本研究中以适当溶剂将替米沙坦与氢氧化钠反应成盐,采用流化床制粒法,将药物溶液与适宜辅料混合,制成理想的颗粒[6-9],且为了提高替米沙坦片的稳定性,将其进行包薄膜衣处理。以替米沙坦片的累积溶出率为考察指标,研究替米沙坦片的制备工艺;并考察自制替米沙坦片与原研替米沙坦片(美卡素)在不同溶出介质中的溶出过程,采用f_2因子法进行比较,验证工艺的可行性,为工业化大生产及一致性评价提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

BP211D型电子天平(德国赛多利斯公司,精度为万分之一);WBF-3G型流化床造粒包衣机(重庆英格造粒包衣技术有限公司);ZP-7型旋转压片机(上海超亿制药机械设备有限公司);YD-35型片剂硬度仪、RC-806型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);TU-1901型双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司);Ⅱ型高效包衣机(深圳市信宜特科技有限公司)。

1.2 试药

替米沙坦原料药(浙江华海药业股份有限公司,欧盟CEP标准,批号为526110002);甘露醇160c(法国罗

第一作者:杨敏,男,硕士,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)97010547@qq.com。

盖特公司）；微晶纤维素 PH101（安徽山河药用辅料有限公司）；硬脂酸镁 EMPROVE，氢氧化钠（药用级），均购自德国默克公司；聚维酮 K30（美国 ISP 技术有限公司）；羧甲基淀粉钠 VIVASTAR P（德国 JRS 医药有限公司）；葡甲胺（西安力邦精细化工有限公司，药用级）；欧巴代Ⅱ（上海卡乐康药用辅料有限公司）；替米沙坦片（上海勃林格殷格翰药业有限公司，商品名为 Micardis，规格为每片 80 mg，批号为 001834）；95% 乙醇（新乡市先丰医药新材料有限公司，批号为 20190712）。

2 方法

2.1 替米沙坦片处方及制备工艺

处方组成：替米沙坦片处方见表 1。

表 1 替米沙坦片处方（mg）

Tab. 1 The formulation of Telmisartan Tablets (mg)

处方	处方组成	处方量	处方	处方组成	处方量
片芯处方	替米沙坦	40		羧甲淀粉钠	5
	氢氧化钠	3.5		二氧化硅	5
	葡甲胺	12		硬脂酸镁	5
	聚维酮	4		95% 乙醇	适量
	甘露醇	50	薄膜衣处方	欧巴代Ⅱ	10
	微晶纤维	23		水	100

制备工艺：取处方量葡甲胺、氢氧化钠、聚维酮 K30，精密称定；将替米沙坦混悬于少量 95% 乙醇溶液中，缓慢加入上述水溶液中，充分搅拌至替米沙坦完全分散溶解，再用适量 95% 乙醇进一步稀释，作黏合剂，备用；将处方量的甘露醇 160c、微晶纤维素 pH101、羧甲淀粉钠 VIVASTARP 加入流化床中，预热至物料温度约 40 ℃；通过蠕动泵泵入黏合剂造粒，待黏合剂喷完，维持物料温度约 30 ℃ 10 min 进行干燥；收集干燥颗粒，过 24 目筛整粒；整粒后按收集颗粒的质量与实际处方投料量比折算加入润滑剂二氧化硅、硬脂酸镁，混匀；用旋转压片机压片，7 mm 冲头压片，硬度为 20 ~ 40 N，得替米沙坦素片；在高效包衣机上进行薄膜包衣，增重约 8%，即得替米沙坦片 。

2.2 正交试验及结果

正交试验设计：预试验时，通过单因素试验发现，氢氧化钠用量（A）、甘露醇用量（B）和羧甲基淀粉钠用量（C）对替米沙坦片溶出影响较大。参照 2.1 项下处方组成，使用正交试验设计助手 3.1 软件设计 $L_9(3^4)$ 正交试验，因素水平见表 2。溶出介质采用 900 mL 磷酸盐缓冲液（pH 7.5），采用桨法（75 r/ min）测定溶出曲线[10-13]，分别于 5，10，15，30，45 min 时取样；采用紫外 - 可见分光光度仪于 290 nm 波长处测定吸光度，计算累积溶出率，绘制溶出曲线。依据 2015 年版《中国药典（四部）》制剂通则下特殊检查，以替米沙坦 15 min 的累积溶出率[14]为评价指标。

结果：见表 3 和表 4。由表 4 可知，因素 A 和因素 C 的不同水平对替米沙坦片溶出的影响差异有统计学意义（$P < 0.05$），因素 B 的不同水平对替米沙坦片溶出的影响差异无统计学意义，故替米沙坦片溶出的显著性差异影响因素次序为 C > A > B，其最优处方组合 $A_2B_1C_2$ 的体外溶出曲线最理想，即每片含氢氧化钠 3.5 mg、甘露醇 40 mg、羧甲淀粉钠 5 mg。

表 2 $L_9(3^4)$ 正交试验因素水平（mg）

Tab. 2 Factors and levels of the L_9 (3^4) orthogonal test (mg)

水平	因素 A	因素 B	因素 C
1	3.0	40	3
2	3.5	50	5
3	4.0	60	8

表 3 $L_9(3^4)$ 正交试验结果

Tab. 3 Results of the L_9 (3^4) orthogonal test

序号	因素 A	因素 B	因素 C	15 min 累积溶出率（%）
1	1	1	1	56.22
2	1	2	2	71.39
3	1	3	3	64.31
4	2	1	2	84.88
5	2	2	3	76.52
6	2	3	1	69.69
7	3	1	3	72.81
8	3	2	1	60.14
9	3	3	2	72.73
K_1	63.967	71.300	62.000	
K_2	77.033	69.333	76.333	
K_3	68.533	68.900	71.200	
R	13.066	2.400	14.333	

表 4 正交试验方差分析结果

Tab. 4 ANOVA results of the orthogonal test

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P
A	263.842	2	131.921	21.861	< 0.05
B	9.816	2	4.908	0.813	> 0.05
C	316.436	2	158.268	26.219	< 0.05
误差	12.07	2			

注：$F_{0.05}(2,2) = 19$。

Note: $F_{0.05}(2,2) = 19$.

验证试验：按优选的制备工艺制备 3 批放大样品，每批制备 2 000 片。按 2.2.1 项下溶出试验方法测定 3 批样品的累积溶出率，3 批放大样品的溶出曲线基本一致，在 15 min 内均完全崩解，且累积溶出率超过 80%。可见，按优化工艺制备的替米沙坦片处方工艺稳定，累积溶出率符合药典要求，重复性好。详见图 1。

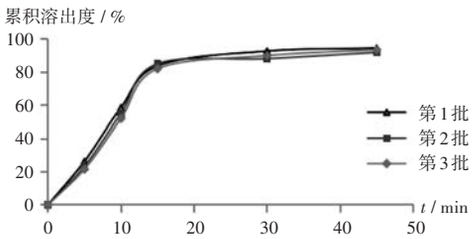


图1 pH 7.5磷酸盐缓冲液中3批样品溶出试验结果

Fig. 1 Dissolution test results of the three batches of samples in PBS with pH 7.5

2.3 不同溶出介质中累积溶出率

按正交试验确定的最佳处方工艺制备3批样品，选择其中1批样品与原研药美卡素按2015年版《中国药典（四部）》通则0931第二法[15-18]溶出度测定法作相似性比较。分别以0.1 mol/L盐酸溶液、pH 7.5磷酸盐缓冲液和水各900 mL为溶出介质，转速为75 r/min，依法测定，分别于5，10，15，30，45 min时取样10 mL（每次取样后补加等温、等体积的新鲜溶出介质），滤过，精密量取续滤液2 mL，置10 mL容量瓶中，用相应溶出介质稀释至刻度，摇匀，按2015年版《中国药典（四部）》通则0401紫外-可见分光光度法，于290 nm波长处测定吸光度；另取替米沙坦对照品，精密称定，加溶出介质溶解并定量稀释成质量浓度为10 μg/mL的溶液，同法测定，计算累积溶出率。详见图2。

2.4 f_2因子相似度比较

以时间对累积溶出率的平均值作溶出曲线，并比较自制样品和美卡素在不同溶出介质中溶出曲线的f_2因子相似度。f_2值的范围为0~100，f_2越大，2条曲线的相似性越高。美国食品药物管理局和欧洲药物评审组织规定，若受试剂与参比制剂的溶出曲线间的f_2值不小于50[19]，则认为两者相似。在不同溶出介质0.1 mol/L盐酸溶液、水、pH 7.5磷酸盐缓冲液中，f_2因子分别为57，71，75。可见，自制替米沙坦片体外溶出特征与原研药美卡素具有相似性。

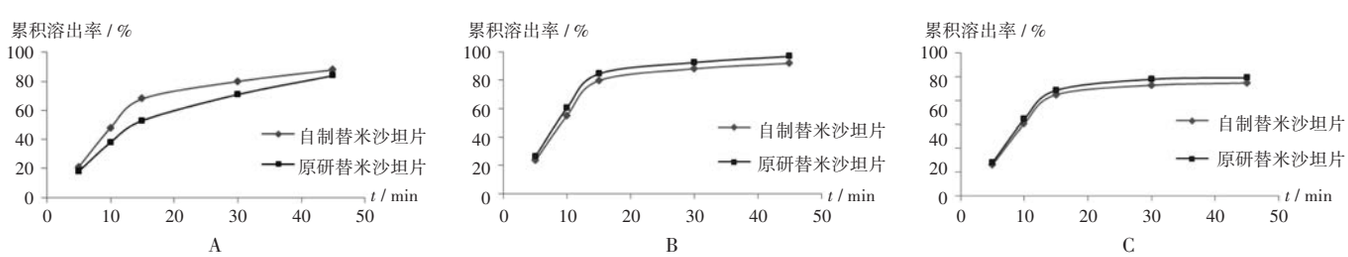
3 讨论

替米沙坦片的溶出度与其成盐程度密切相关，只有在成盐反应充分的情况下，其溶出度才能达到最佳。替米沙坦在水中几乎不溶，故替米沙坦原料药不能和氢氧化钠、葡甲胺直接在水中反应成盐。聚维酮K30既有黏合剂作用，又能起到稳定不溶性颗粒的作用，故先将氢氧化钠、葡甲胺溶于水，再加入聚维酮K30使之形成大分子胶体溶液。替米沙坦预先分散在乙醇溶液中，再将2种溶液混合，防止因直接倒入而发生聚集结团现象，可达到最佳分散的效果，使替米沙坦和氢氧化钠有效接触面积大大增加，在葡甲胺的增溶作用下，替米沙坦可完全分散溶解。

流化床制粒法又称作一步制粒法，其原理是通过鼓风将物料吹起流动混合，对不同辅料的粒径和堆密度要求较高，需要将辅料粉碎至粒径和堆密度基本相同。进药液时需要加大风量，使物料流动加快，使之更加均匀、快速地吸附药液，聚集成大小均匀的颗粒，进液完成后，颗粒干燥过程中需要降低鼓风风量，防止颗粒在干燥过程中重新碰撞摩擦形成细粉，影响压片效果。该方法可很好地解决替米沙坦难以制粒的问题，所得颗粒均匀，可压性好。

正交试验设计可研究多因素、多水平的试验，在药物制剂处方设计中尤其重要，前期只需通过几个处方设计便能寻找出处方中影响较大的因素。通过正交试验不仅能减少处方的设计数量，快速确定影响因素对制剂的影响是否具有显著性差异，确定最优处方中各辅料最佳用量，还可显著提高试验效率，降低研发成本。

由2.4项下结果可知，试验处方工艺制备的替米沙坦片和原研药（美卡素）在3种体外溶出介质中的溶出f_2因子均在50以上，且在水和磷酸盐缓冲液的溶出介质中f_2因子在70以上，具有高度相似性。在盐酸介质中本法制备的替米沙坦片累积溶出率与其在水和磷酸盐缓冲液介质中的溶出曲线基本一致，故本法制备的替米沙坦片在不同溶出介质中对其溶出度的影响较小，在人体内的胃和小肠中均能很好地崩解释药。按本法制备的替米沙坦片可为工业化大生产研究和一致性评价提供试验基础。



A. 0.1 mol/L盐酸溶液 B. 水 C. pH 7.5磷酸盐缓冲液

图2 自制与原研替米沙坦片在不同溶出介质中的溶出曲线

A. 0.1 mol/L of Hydrochloric acid solution B. Water C. PBS with pH 7.5

Fig. 2 Dissolution profiles of self-made and original-patented telmisartan in different dissolution media