

盐酸咪达普利片的制备及其体外溶出评价

张立江(国药集团容生制药有限公司, 河南 焦作 454950)

摘要: 目的 探索盐酸咪达普利片的制备方法, 以期得到与原研制剂 Tanatril®相似的体外溶出曲线。方法 采用参比制剂逆向研究和单因素试验等手段, 考察盐酸咪达普利片处方比例。并采用湿法制粒工艺制备盐酸咪达普利片。以原研制剂作为参比制剂, 考察自制制剂在 4 种溶出介质中的溶出情况, 以评价其体外溶出相似性。结果 自制制剂与参比制剂对比, 4 条溶出曲线相似因子(f_2)均>50, 说明体外溶出相似。结论 自制制剂处方和工艺研究为盐酸咪达普利片生物等效性试验的可行性提供依据, 并对工业化生产具有指导意义。

关键词: 盐酸咪达普利片; 制备工艺; 体外溶出; 相似因子

中图分类号: R944.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)21-3015-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223695

引用本文: 张立江. 盐酸咪达普利片的制备及其体外溶出评价[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(21): 3015-3018.

Preparation and *in Vitro* Dissolution Evaluation of Imidapril Hydrochloride Tablets

ZHANG Lijiang(Sinopharm Rongsheng Pharmaceutical Co., Ltd., Jiaozuo 454950, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the preparation method of imidapril hydrochloride tablets, in order to obtain Tanatril® similar *in vitro* dissolution curves. **METHODS** The prescription proportion of imidapril hydrochloride tablets was investigated by reverse study of reference preparation and single factor test. Imidapril hydrochloride tablets were prepared by wet granulation process. Using the original formulation as a reference, investigate the dissolution of the self-made formulation in four dissolution media to evaluate its *in vitro* dissolution similarity. **RESULTS** Compared with the reference preparation, the similarity factor(f_2) of the four dissolution curves of self-made preparation was more than 50, which indicated that the dissolution was similar *in vitro*. **CONCLUSION** The study of self-made preparation prescription and process provides a basis for the feasibility of bioequivalence test of imidapril hydrochloride tablets, and has guiding significance for the industrial production.

KEYWORDS: imidapril hydrochloride tablets; preparation process; dissolution *in vitro*; similarity factors

盐酸咪达普利是一种血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)抑制剂, 口服后在体内转换成活性代谢物咪达普利拉(imidaprilat), 咪达普利拉可抑制 ACE 的活性, 阻止血管紧张素 I 转换成血管紧张素 II, 使外周血管舒张, 降低血管阻力, 达到降压目的^[1]。盐酸咪达普利片剂最早由日本田边制药株式会社(现田边三菱制药株式会社)于 1983 年开始研发, 1993 年 10 月在日本批准上市, 商品名 Tanatril®。1999 年在中国获批上市, 商品名为达爽®。本研究选择国家药品监督管理局公布的田边三菱制药株式会社生产的盐酸咪达普利片(规格: 10 mg)为参比制剂, 参考原研制剂说明书中处方组成, 运用参比制剂逆向研究和单因素试验等手段, 进一步探索处方比例。并利用相似因子法(f_2)评价自制片与原研片在 4 种溶出介质中的相似性, 旨在为仿制药的开发提供数据支持, 有利于加快仿制药的开发及生物等效性试验的成功率。

1 仪器与试剂

1.1 试药

盐酸咪达普利(湖南九典宏阳制药有限公司, 批号: T20210601); 乳糖(江苏道宁药业有限公司, 批号: 2101001); 聚乙二醇 6000(南京威尔药业股份有限公司, 批号: 20200507B-1); 硬脂酸镁(安徽山河药用辅料股份有限公司, 批号: 210153); 盐酸咪达普利片参比制剂(Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, 批号: D016A; 规格: 10 mg); 盐酸咪达普利片对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100748-200401; 纯度: >99%)。

1.2 仪器

LK3202 型电子天平(南京伯尼塔科学仪器有限公司); Mini-CG 型湿法混合制粒机(江苏创志科技股份有限公司); DHG-9240A 型电热鼓风干燥箱[中仪国科(北京)科技有限公司]; HE53/02 型水分测定仪(上海梅特勒-托利多仪器有限公司); FZB-150 型粉碎整粒机、HLS-100 型实验

作者简介: 张立江, 男, 高级工程师 E-mail: zhanglijiang@sinopharm.com

室料斗混合机(浙江小伦制药机械有限公司); ZPS8 型旋转式压片机(上海信源制药机械有限公司); RC12ADK 型溶出仪(天津市天大天发科技有限公司); LC-2030C 型高效液相色谱仪(日本岛津仪器有限公司)。

2 方法与结果

2.1 处方筛选

参考 Tanatril® 药品说明书和日本药品 IF 文件等^[2-3], 对原研处方组成进行分析, 初步确定乳糖为填充剂, 聚乙二醇 6000(PEG 6000)为黏合剂, 硬脂酸镁为润滑剂, 10 mg 规格片重 90 mg。在此基础上, 采用参比制剂逆向研究和单因素试验等手段, 考察盐酸咪达普利片处方比例。

2.1.1 参比制剂逆向研究 参照中国药典 2020 年版中乳糖、聚乙二醇 6000、硬脂酸镁检测方法, 对原研药品进行组成分析, 检测结果见表 1。

表 1 参比制剂逆向研究结果

Tab. 1 Reverse study results of reference formulations

辅料名称	比例/%	作用
乳糖	78.810	填充剂
聚乙二醇 6000	8.790	黏合剂
硬脂酸镁	0.168	润滑剂

2.1.2 黏合剂用量考察 PEG 6000 在固体制剂中作为黏合剂, 其用量影响片剂溶出。本研究在参比制剂逆向研究结果基础上, 固定硬脂酸镁用量 0.7%, 调节填充剂和黏合剂比例, 考察 PEG 6000 用量占比分别为 8%, 9% 时的质量情况。结果显示两者无明显差异, 在水介质中体外溶出释放一致, 释放速度均较参比制剂缓慢, 因此将 PEG 6000 用量暂定 9%。结果见图 1。

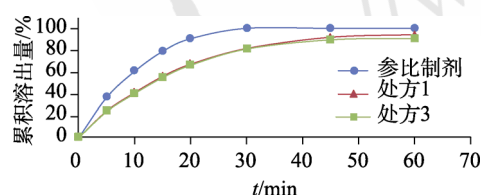


图 1 黏合剂用量在水介质中溶出结果

Fig. 1 Dissolution results of adhesive dosage in aqueous medium

2.1.3 润滑剂用量考察 硬脂酸镁作为常用润滑剂可以使制成的颗粒具有很好的流动性和可压性, 还可减少压片过程的摩擦, 防止黏冲现象的发生。本研究固定 PEG 6000 用量为 9%, 调节填充剂和润滑剂比例, 考察硬脂酸镁用量占比分别为 0.8%, 0.5% 时的质量情况。结果显示硬脂酸镁用量为 0.5% 时, 自制制剂在水溶出介质中释放速

率与参比制剂体外溶出行为一致, 硬脂酸镁用量拟定为 0.5%。结果见图 2。

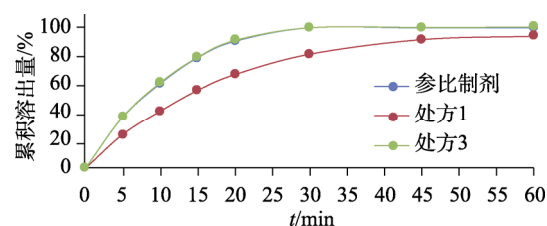


图 2 润滑剂用量在水介质中溶出结果

Fig. 2 Dissolution results of lubricant dosage in aqueous medium

2.2 盐酸咪达普利片的制备

取原料盐酸咪达普利气流粉碎, 控制粒径 $D_{90} < 30 \mu\text{m}$; PEG 6000 配制成浓度为 55% 的水溶液作为黏合剂溶液。将处方量的盐酸咪达普利(每片 10 mg, 折干折纯)、乳糖(每片 72.35 mg)加至湿法混合制粒机, 搅拌速度 $180 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 切割速度 $1800 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 混合时间 5 min; 向湿法制粒机中加入配制好的黏合剂溶液(搅拌和剪切速度同前), 制粒时间 2 min; 粉碎整粒机将物料过 20 目筛网湿整粒; 湿整后颗粒置于烘箱 60°C 干燥, 控制水分 $< 5.0\%$; 干燥后物料 30 目筛网整粒, 将整粒后物料与处方量的硬脂酸镁(每片 0.45 mg)加入三维混合机混合均匀, 转速 $8 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 时间 5 min; 采用 $\phi 6.5 \text{ mm}$ 圆形线凹冲压片, 每片 90 mg, 硬度 40~60 N, 即得。

2.3 自制片中原料晶型

盐酸咪达普利晶型无文献报道, 本实验采用 X-晶型衍射法测定自制片和原研片中盐酸咪达普利晶型, 并与所用原料晶型对比。结果表明, 自制片与原研片晶型一致, 压片制备过程晶型稳定。结果见图 3。

2.4 盐酸咪达普利原料溶解度测定

盐酸咪达普利的 pK_a 为 5.23, 基于药物体内分布的生物药剂学分类系统(BDDCS)分类为 I 类, 考察盐酸咪达普利在不同 pH 条件下的饱和溶解度 $[0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液、pH 1.2 中国药典制备方法(pH 1.2-ChP)盐酸溶液(取盐酸 1.2 mL, 用水稀释至 1 000 mL, 摇匀)、pH 1.2 日本药典制备方法(pH 1.2-JP)盐酸溶液(取氯化钠 2.0 g, 加水适量使溶解, 加盐酸 7 mL, 再加水稀释至 1 000 mL, 摇匀)、pH 2.0 醋酸盐缓冲液、pH 4.0 醋酸盐缓冲液、pH 4.3 醋酸盐缓冲液、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 5.2 磷酸盐缓冲液、pH 6.2 磷酸盐缓冲液、pH 6.8 磷

酸盐缓冲液、水、pH 7.0 磷酸盐缓冲液], 为溶出介质筛选提供依据。

不同 pH 值供试品的制备: 取原料药适量, 加至约 10 mL 上述介质的溶剂中, 置 37 °C 恒温振荡仪中振荡过夜, 使各介质中的原料药达到饱和, 作为不同 pH 值的供试品溶液。

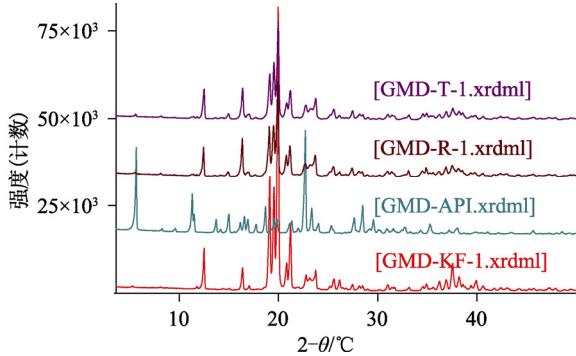


图 3 盐酸咪达普利自制片、原研片、原料药和空白辅料 X-晶型图

GMD-T-1: 自制片; GMD-R-1: 原研片; GMD-API: 原料药; GMD-KF-1: 空白辅料。

Fig. 3 X-ray crystal diagram of imidapril hydrochloride self-made tablets, original tablets, APIs and blank excipients
GMD-T-1: self-made tablet; GMD-R-1: original research piece; GMD-API: original research piece; GMD-KF-1: blank excipient.

对照品溶液的制备: 取盐酸咪达普利对照品约 25 mg, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 用 40% 甲醇水溶解并稀释至刻度。精密量取 2 mL, 置 20 mL 量瓶中, 用 40% 甲醇水稀释至刻度, 作为对照品溶液。

色谱条件: 用辛烷基硅烷键合硅胶为填充剂 (Welch Ultimate XB-C₈, 150 mm×4.6 mm, 5 μm), 以 0.01 mol·L⁻¹ 的磷酸盐缓冲液 (取磷酸二氢钾 1.36 g, 加水 1 000 mL 溶解, 用磷酸调节 pH 值为 2.7)-甲醇 (60 : 40) 为流动相, 流速为 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长为 215 nm; 柱温为 30 °C; 进样体积 20 μL。

测定法: 精密量取供试品溶液、对照品溶液, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。按外标法以峰面积计算。

盐酸咪达普利片 (规格: 10 mg) 溶解到 900 mL 溶出介质时活性成分浓度为 0.011 mg·mL⁻¹。结果显示, 盐酸咪达普利在不同 pH 值的缓冲溶液中溶解度均能够满足漏槽条件, 选择 pH 1.2-JP 盐酸、pH 4.5 醋酸盐缓冲液、pH 6.8 磷酸盐缓冲液、水作为评估体外溶出的溶出介质, 结果见表 2。

2.5 盐酸咪达普利片溶出曲线测得方法

参考日本 IF 文件公布的盐酸咪达普利片溶出度测定方法和中国药典 2020 年版四部通则 0931 第二法^[4], 取本品, 分别以 pH 6.8 磷酸盐缓冲液、

pH 1.2-JP 盐酸、水、pH 4.5 醋酸盐缓冲液各 900 mL 为溶出介质, 转速 50 r·min⁻¹, 分别在 5, 10, 15, 20, 30, 45 min 时取样, 过滤, 取续滤液作为供试品溶液, 取补体积为 10 mL。另精密称取盐酸咪达普利对照品适量, 用水溶解并定量稀释制成每 1 mL 中约含 11.1 μg 的溶液, 作为对照品溶液。取供试品溶液与对照品溶液各 50 μL, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图。按外标法以峰面积计算每片每个时间点的累积溶出量, 并绘制不同溶出介质的溶出曲线。

表 2 盐酸咪达普利饱和溶解度试验结果

Tab. 2 Saturated solubility test results of imidapril hydrochloride

介质	pH 值	溶解度/ mg·mL ⁻¹	介质	pH 值	溶解度/ mg·mL ⁻¹
盐酸 pH 1.2-ChP	1.2	58.68	醋酸盐 pH 5.2	5.2	89.66
盐酸 pH 1.2-JP	1.2	61.08	磷酸盐 pH 6.2	6.2	91.37
醋酸盐 pH 2.0	2.0	81.68	磷酸盐 pH 6.8	6.8	92.20
醋酸盐 pH 4.0	4.0	88.22	磷酸盐 pH 7.0	7.0	95.13
醋酸盐 pH 4.3	4.3	86.76	水	6.2	93.18
醋酸盐 pH 4.5	4.5	85.28			

2.6 自制片与原研片溶出曲线相似性比较

溶出曲线相似性的比较多采用非模型依赖法中的相似因子法^[5-6], f_2 相似因子法计算公式为

$$f_2 = 50 \cdot \lg \{ [1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

式中 R_i 为 t 时间参比样品平均溶出量; T_i 为 t 时间受试样品平均溶出量; n 为取样时间点的个数。 f_2 值的范围在 0~100, 当相似因子 f_2 数值 ≥ 50 时, 则可认为 2 条溶出曲线相似。

以本实验建立的溶出方法对按“2.2”项下方法制备的 3 批自制片 (批号: T001, T002, T003) 与原研片进行溶出行为测定, 选取 5, 10, 15, 20 min 共 4 个时间点的累积溶出度结果计算 f_2 。结果显示, 3 批自制片与原研片在 4 种溶出介质中相似因子 f_2 均 > 50 , 说明自制片与原研片体外溶出行为相似。 f_2 结果见表 3, 溶出曲线见图 4。

3 讨论

本研究运用参比制剂逆向研究手段初步确立处方大致比例, 大大降低推测处方组成的难度, 可为无参考文献的原研制剂处方研究提供良好思路。盐酸咪达普利是生物药剂学分类系统 (BCS) I 类药物, 具有高溶解性和高渗透性的特点, 其口服固体制剂的生物等效性与体外溶出呈一定的相关性, 为提高生物等效性试验的成功率, 保证临床用药的安全有效, 测定多条溶出曲线对盐酸咪

表3 3批自制片与原研片在4种介质中累积溶出结果

Tab. 3 Accumulated dissolution results of 3 batches of homemade tablets and reference preparations in four medium

名称	溶出介质	累积溶出度/%						f_2
		5 min	10 min	15 min	20 min	30 min	45 min	
原研片	水	36.9	60.9	79.2	90.9	100.3	100.3	/
	pH 1.2-JP 盐酸	34.5	57.8	75.7	88.5	99.5	100.4	/
	pH 4.5 醋酸盐缓冲液	36.2	60.4	77.9	90.0	100.1	100.5	/
	pH 6.8 磷酸盐缓冲液	37.9	63.4	81.2	92.3	101.7	101.9	/
自制片 T001	水	35.8	61.4	80.0	92.0	100.8	101.4	93
	pH 1.2-JP 盐酸	32.1	54.9	73.2	86.5	99.0	100.7	79
	pH 4.5 醋酸盐缓冲液	32.3	55.1	72.7	85.7	98.6	100.2	66
	pH 6.8 磷酸盐缓冲液	31.6	56.3	74.2	87.1	99.7	101.3	59
自制片 T002	水	33.5	59.5	77.8	89.8	99.1	99.7	82
	pH 1.2-JP 盐酸	33.7	59.8	78.2	90.3	97.8	98.1	83
	pH 4.5 醋酸盐缓冲液	33.7	59.8	78.2	90.3	97.8	99.2	86
	pH 6.8 磷酸盐缓冲液	34.1	60.0	78.5	90.4	97.3	97.6	75
自制片 T003	水	37.2	62.0	78.6	91.5	98.6	98.7	91
	pH 1.2-JP 盐酸	35.5	60.9	78.4	90.3	98.9	99.2	83
	pH 4.5 醋酸盐缓冲液	34.9	59.8	76.7	87.9	96.9	97.2	81
	pH 6.8 磷酸盐缓冲液	34.4	58.0	75.4	88.3	97.5	97.8	67

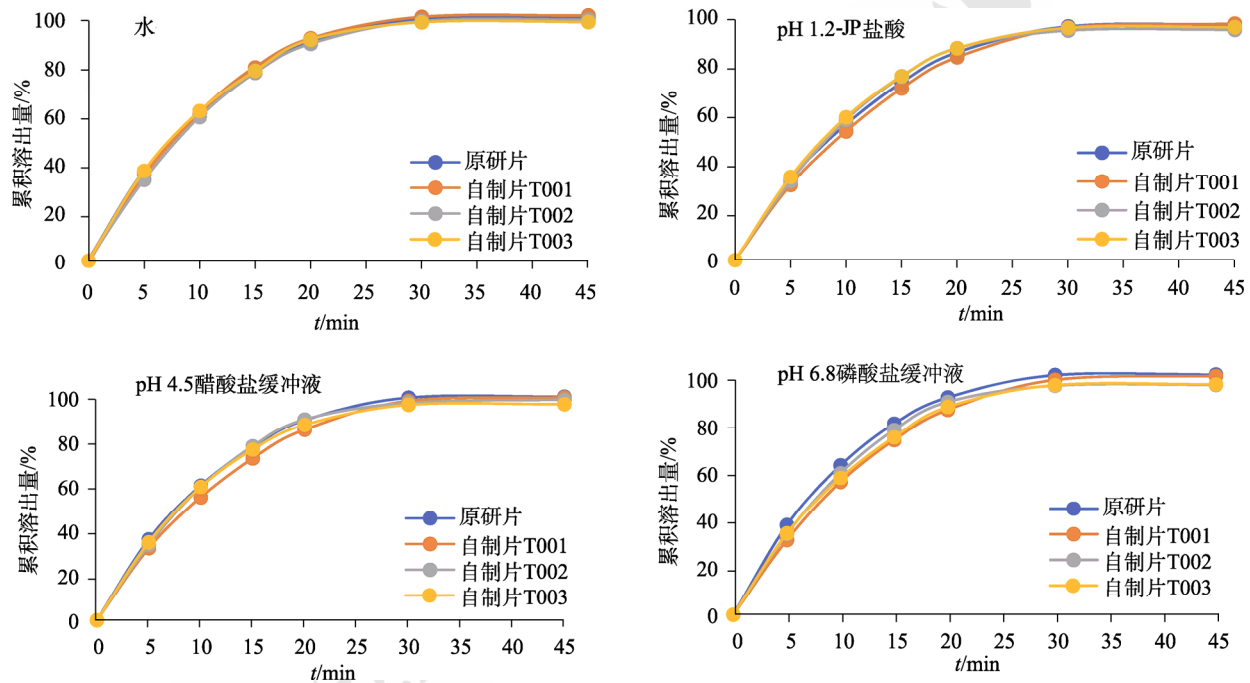


图4 3批自制片和原研片在4种介质中的溶出曲线

Fig. 4 Dissolution curves of homemade tablets and reference preparations in four medium

达普利片的质量评价至关重要。本品自制片与原研片在4种不同溶出介质中溶出曲线相似因子均>50,说明两者体外溶出行为一致,本研究可为制药企业开展盐酸咪达普利片仿制药开发及一致性评价工作提供参考,为后期进行生物等效性试验奠定基础。

REFERENCES

- [1] XIE Y, XIA C, ZHANG C L. Research progress in pharmacokinetics of midazolam[J]. China Pharm(中国药房), 2012, 23(33): 3150-3152.
- [2] 日本田边三菱制药株式会社. 盐酸咪达普利片说明书

[DB/OL]. 日本东京: PMDA(2022-2) [2022-09-01]. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430773_2144008_F1188-2-10.

- [3] 日本田边三菱制药株式会社. 盐酸咪达普利片 IF 文件 [DB/OL]. 日本东京: PMDA20(2013-3) [2022-09-01]. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/214408>.
- [4] 中国药典. 四部[S]. 2020: 132-137.
- [5] XIE M F. Evaluation methods of comparability of dissolution curve[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2009, 40(4): 308-311.
- [6] YU Q H, XIE R X. Discussion on developing generics quality consistency evaluation[J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 2014, 35(7): 49-53.

收稿日期: 2022-10-31

(本文责编: 李艳芳)