

替米沙坦薄膜衣片制备工艺的研究

田景莹¹ 魏建平²

(1 江苏亚邦药业集团 江苏 常州 213003 2 天津大学制药工程系 天津 300072)

摘要 目的:研究替米沙坦薄膜衣片的处方筛选与包衣工艺控制参数。方法:利用正交试验设计,筛选替米沙坦片的优化处方与包衣过程中控制参数。结果:优选后的替米沙坦处方为每1000片加入替米沙坦40g,填充剂山梨醇95g,表面活性剂葡甲胺12g,崩解剂羧甲基淀粉钠15g和润滑剂硬脂酸镁2.0g;包衣过程中16%欧巴代Y-1-7000浆以160g/min的流量在片床温度60℃下包薄膜衣,片增重控制在1.5%~3.0%。结论:替米沙坦片生产工艺合理、重现性好,产品稳定性强。

关键词:替米沙坦片;制备工艺;正交实验

中图分类号:TQ460.6 文献标识码:A

Investigation on preparation technology of Telmisartan film-coating Tablets

TIAN Jing-yuan

(Jiangsu Yabang Pharma Group, Changzhou 213003, Jiangsu, China)

ABSTRACT Objective: To search the best composing of Telmisartan tablets and an appropriate way to film-coat with Opadry (Y-1-7000). **Methods:** The optimization prescription and control parameter during coating procedure of Telmisartan were selected by orthogonal experiment design. **Results:** The optimum formulation: In 1000 Telmisartan tablets, there were telmisartan 40g as the main drug, sorbitol 95g as filler, meglumine 12g as surface active agent, sodium carboxymethyl starch 15g as disintegrant, and magnesium stearate 2.0g. as lubricant. The tablet cores were film-coated with Opadry (Y-1-7000) at the following parameters: Opadry concentration 16%, spraying speed 160 g/min and the tablet temperature 60℃. The weight increase was within 1.5%~3.0%. **Conclusion:** The manufacturing technology established was reasonable and of good repeatability. The tablet manufactured can be an alternative to the product imported.

Key words: Telmisartan; Preparation technology; Orthogonal experiment

替米沙坦是一种非肽结构型血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,在临床上主要用于其它降压药不能治疗的各种高血压。据已有研究显示,替米沙坦在许多组织中能选择性地阻断血管紧张素Ⅱ与AT₁受体的结合,从而阻断了血管紧张素Ⅱ引起的血管收缩和醛固酮分泌等效应,达到降压和保护器官的作用^[1];替米沙坦的半衰期为18~24个小时,药效作用时间可达35小时,谷峰比值(T/P)高,尤其对控制清晨血压效果突出,可有效控制24小时血压,符合1天1次的用药标准^[2]。替米沙坦片由德国勃林格殷格翰公司开发,商品名为美卡素(r)(Micardis(r)),制剂规格为40mg/片和80mg/片,1999年在美国首次上市用于高血压治疗,2000年在英国上市,2002年在我国进口上市^[3,4],但目前国内未见有其制备工艺的报道,为此本文开展了替米沙坦片(40mg)制剂工艺的研究工作。

我们采用正交试验^[5]设计对替米沙坦片的处方进行了设计筛选,考察了各处方片剂的硬度、崩解度、溶出度等指标,最终确定出优化处方;对薄膜包衣工艺中包衣液浓度、流量及片床温度等工艺控制关键点也进行了正交试验分析,从而确定了优化包衣工艺。

1 实验仪器与试剂

作者简介:田景莹,(1973-),女,制药工程硕士,主要从事新产品开发研究、药品情报与专利信息调研工作
E-mail: tjx73928@Yahoo.com.cn 0519-5560716, 13961129135
(收稿日期:2006-05-11 接受日期:2006-06-30)

ZRS-4型智能溶出试验仪(天津大学无线电厂);岛津LC-10A高效液相色谱仪(日本岛津);ZB-1C智能崩解时限仪(天津大学精密仪器厂);TSX-2型片剂四用测定仪(上海黄海药检仪器厂);280型高效包衣机,搅拌桶,蠕动泵(上海天祥健台制药机械有限公司)替米沙坦对照品(自制,含量99.16%);替米沙坦进口片美卡素(r)(Micardis,批号202113,常州药业新特药公司);山梨醇(上海万钧商务发展有限公司,药用级);葡甲胺(苏州中化药品工业有限公司,药用级);羧甲基淀粉钠(上海胜浦新材料有限公司,药用级);欧巴代Y-1-7000粉(上海卡乐康包衣技术有限公司,企业标准)

2 替米沙坦片素片处方设计与筛选

将处方量的葡甲胺和氢氧化钠(每40g替米沙坦需3.36g氢氧化钠,12g的葡甲胺)共溶于适量水中,再将替米沙坦原料药混悬于少量乙醇中,将之逐步加入上述水溶液,研磨待替米沙坦完全溶解后,用乙醇进一步稀释后喷雾干燥,收集干燥后的混合物粉碎,过60目筛,加入处方量的其他辅料,混匀;测定混合物的含量,计算片重,粉末直接压片。

由于替米沙坦是疏水性物质,不溶于水,因此处方筛选在硬度、崩解度合格前提下,重点考察溶出度。根据预实验及相关专利资料,选用山梨醇、硬脂酸镁、作为考察主要对象,采用正交试验设计L₉(3⁴),对以上三因素设计了三个水平,同时根据拉西地平/替米沙坦的美国专利确定了调节pH值的氢氧化钠和表面活性剂葡甲胺的用量。因素与水平见表1:

表 1 因素水平表
Table 1 The factors and the levels

因素	水平		
	1(g)	2(g)	3(g)
A(山梨醇)	85	90	95
B(硬脂酸镁)	0	1.0	2.0
C(羧甲基淀粉钠)	10	15	20

* 按制备 1000 片替米沙坦片计

片剂的崩解度和硬度密切相关,硬度太大则不利于物崩解溶出,硬度过于小则容易碎片、裂片;药物的溶出度则是考察药物是否易于被人体充分吸收利用最重要的指标,因此根据预实验,制定了考察样片的评分标准,见表 2,根据按正交设计原理对各指标进行综合评定,筛选出优化替米沙坦片处方。

表 2 替米沙坦处方正交试验评分标准

Table 2 The score standards of orthogonal experiment of Telmisartan prescription

崩解度 B(m)	分数	硬度 Y(kg)	分数	溶出度 R(%)	分数
m≥6	3	3.0≥Y≥2.8	3	R≥80%	4
6>m≥5	2	3.2>Y>3.0	2	80%>R≥60%	3
5>m≥4	1	2.8>Y≥2.6	2	60%>R≥40%	2
<4	0	3.4>Y>3.2	1	40%>R≥20%	1
		2.6>Y≥2.4	1	R<20%	0
		>3.4	0		
		<2.4	0		

3 替米沙坦片的包衣工艺参数的确定

把素片加入高效包衣机滚筒内,启动热风装置和排风装置,转动滚筒,调节转速为 3r/min 对素片进行预热。待片床温度上升到规定温度以上时,把称好的本锅所需欧巴代浆放在电子秤上,把硅胶管头插入浆液中,打开喷雾压缩空气管道上的球阀,开启蠕动泵,调整转速,开始喷雾包衣。包衣过程参数控制见表 3;

包衣液的配制来说,浓度太高容易堵塞喷枪,浓度太低则水分多,干燥慢,包衣时间长。对于包衣液的流量来说,包衣

液的流量过多会使片芯来不及干燥导致黏片黏锅,流量太小,同样会延长包衣时间,对片芯磨损大。所以选择包衣液的流量、浓度和片床温度作为考察因素,选用正交表 L9(3⁴)安排 9 个实验方案,分别设置三个水平(见表 4),进行正交,制得的薄膜衣片经干燥后出锅,挑出外观不好的产品,测崩解时限和收率。以崩解、包衣合格率、片增重率作为指标,崩解超过 55 min 则被判为不合格,将该指标作为重要指标,评分标准见表 5

表 3 包衣工艺参数控制表

Table 3 The parameters of the coating technology

项 目	参 数	项 目	参 数
转 速	4 ~ 12r/min	片床温度	50 ~ 60 ℃
喷浆速率	140 ~ 160g/min	喷浆压力	5 ~ 6 bar
进气温度	90 ~ 100 ℃	空气压力	4 ~ 4.5 bar
出气温度	60 ~ 65 ℃		

表 4 替米沙坦片包衣工艺因素水平表

Table 4 The factors of coating technology of Telmisartan tablets

因素	水平		
	1	2	3
A(浓度 %)	15	16	17
B(流量 g/min)	140	150	160
C(片床温度℃)	60	55	50

表 5 包衣评分标准

Table 5 The score standards of coating technology

崩解时限		包衣外观		片增重	
时间(min)	分数	合格率(%)	分数	增重率 p(%)	分数
≤30	10	≥98	10	1.5≤p≤3.0	10
≤35	8	≥95	8	1.0≤p<1.5	5
≤40	6	≥90	6	3.0<p≤4.0	5
≤45	4	≥85	4	>4.0	0
≤50	2	≥80	2	<1.0	0
>50	0	<80	0		

4 正交试验结果:

替米沙坦素片处方筛选正交试验结果见表 6

表 6 替米沙坦处方正交试验结果

Table 6 The results of orthogonal experiment of Telmisartan prescription

实验号	因素 A	因素 B	因素 C	实验指标			综合评分
				硬度(kg)	崩解度(m)	溶出度(%)	
1	1	1	1	2.4	7.0	28.1	7.5
2	1	2	2	2.6	6.5	37.2	8.0
3	1	3	3	3.0	5.3	65.1	9.0
4	2	1	2	2.5	5.3	45.0	8.1
5	2	2	3	2.7	5.2	54.0	8.5
6	2	3	1	2.5	6.5	69.3	9.4
7	3	1	3	2.5	5.4	48.7	8.3
8	3	2	1	2.6	5.7	61.9	8.9
9	3	3	2	2.8	6.0	88.9	9.8
K1	24.5	23.9	25.8				
K2	26.0	25.4	25.9				
K3	27.0	28.2	25.8				
k1	8.17	7.97	8.67				
K2	8.71	8.50	8.70				
K3	9.01	9.40	8.40				
R	0.83	1.43	0.30				

由上表可以看出,3个因素优化组合适 A3B3C2,其硬度、崩解度、含量均匀度、溶出度等指标均较为理想
替米沙坦素片包衣正交试验结果见表 7

表 7 替米沙坦薄膜包衣正交试验设计表及结果

Table 7 The design and results of orthogonal experiment of Telmisartan film coating

实验号	因素 A	因素 B	因素 C	崩解时限(min)	分数	增重率 p(%)	分数	合格率(%)	分数	总分
1	1	1	1	30	10	1.8	10	85.0	4	29
2	1	2	2	34	8	0.9	5	86.2	4	21
3	1	3	3	32	8	0.8	5	96.7	8	25
4	2	1	2	30	10	1.6	10	97.6	8	33
5	2	2	3	33	8	0.9	5	99.2	10	27
6	2	3	1	30	10	1.7	10	99.1	10	35
7	3	1	3	24	10	1.6	10	86.8	4	29
8	3	2	1	35	8	2.1	10	88.0	5	27
9	3	3	2	34	8	0.7	5	96.1	8	25
K1	55	61	61							
K2	70	55	59							
K3	56	65	61							
R	15	10	2							

通过对正交试验结果分析可以看出:包衣液浓度对薄膜包衣影响最大,片床温度对薄膜包衣影响不大。各因素作用的主次为包衣液浓度 > 包衣液流量 > 片床温度,优化包衣工艺为 A2B3C1,即包衣液浓度 16%,流量 160g/min,片床温度为 60℃,采用上述条件进行控制,薄膜包衣合格率为 98.5%以上,包衣时间约需 1.5 小时,崩解时限均符合中国药典 2000 年版要求,片剂增重在预定 1.5% ~ 3.0% 范围之内。

因此以下处方是制备替米沙坦片的优化处方:

替米沙坦	40g
氢氧化钠	3.36
葡 甲 胺	12g
山 梨 醇	95g
羧甲基淀粉钠	15g
硬脂酸镁	2.0g
制成 1000 片	

替米沙坦包薄膜衣的处方为:

欧巴代 Y-1-7000	16g
70%乙醇溶液	加至 100ml
包衣 1000 片	

5 初步稳定性考察试验

根据试验确定优化替米沙坦片处方及包衣工艺,试制替米沙坦片 2000 片并进行了初步稳定性考察,将制成片剂分别置高温(60℃)、强光(4500lx)、高湿(RH75%)条件下 10 天,于 0、5、10 天检测各项指标,结果见表 8

结果表明自制替米沙坦片剂在 10 天初步稳定性试验考察后均无外观为白色,没有发生吸潮、变色等现象变化;崩解

时限在 25 ~ 35 min 之内;溶出度均在 98.5% 以上,符合中国药典 2005 版的规定。

表 8 替米沙坦片剂影响因素实验结果

Table 8 Factors of influencing experiment results of Telmisartan tablets

试验条件	时间	外观性状	崩解时限 (min)	溶出度 (%)
光照(4500lx)	0 天	白色片	25	99.4
	5 天	白色片	28	99.3
	10 天	白色片	26	98.8
高温(60℃)	0 天	白色片	25	99.4
	5 天	白色片	30	98.7
	10 天	白色片	32	99.0
高湿 RH75%)	0 天	白色片	25	99.4
	5 天	白色片	34	99.2
	10 天	白色片	35	98.7

6 讨论

替米沙坦粉末轻、粘,导致可压性差,处方中山梨醇作为填充剂;葡甲胺是增溶剂;氢氧化钠既可以增加替米沙坦的溶解度,又可以调节 pH 值,减少因替米沙坦溶于胃酸后降低了胃液的 pH 值而造成的胃粘膜刺激等副反应;羧甲基淀粉钠是崩解剂,而硬脂酸镁作为润滑剂,所用这些辅料使粉末可压性、流动性均良好,故可以采用粉末直接压片工艺。

在替米沙坦片制备过程中,参照国外专利,发现选用葡甲胺和 NaOH 溶于水后,与替米沙坦的乙醇溶液混悬液成盐后进行室温旋转蒸发挥发干溶剂,再加入适量辅料混合压片,溶出度较高,但溶剂挥干时间过长,需约 16 小时;若单用 NaOH 与替米沙坦成盐再进行旋转蒸发,水浴温度 55℃,旋干 5 小时,再过筛压片,溶出度相对较低,且粉末较粘,易粘冲;将 NaOH 与

羧甲基淀粉钠共溶后与替米沙坦成盐再进行旋转蒸发,水浴温度 65℃,发现旋干后粉末略呈黄色,可能是羧甲基淀粉钠的加入使得替米沙坦有降解。提示需改进 NaOH 加入法和混合溶液的干燥方法;最后在采用将葡甲胺和氢氧化钠共溶于适量水中,再将替米沙坦原料药混悬于少量乙醇中,将之逐步加入,研磨待替米沙坦完全溶解后,用乙醇进一步稀释后喷雾干燥,最后加入其他辅料混合压片的方法后,替米沙坦 30min 之内有 98% 溶出,且重现性良好。

通过采用欧巴代进行薄膜包衣,使每批产品色泽一致,不褪色,且防潮,保证了产品质量;采用薄膜包衣的药片崩解时限、溶出度、片增重等各项指标完全符合中国药典 2005 版及内控规定,说明薄膜包衣并未影响替米沙坦片质量,这将保证替米沙坦片在人体内如常崩解、释放、吸收从而达到治疗效果。

以自制的替米沙坦片同进口美卡素® 进行外观形状、崩解时限、片重差异、溶出度等指标的对比,结果表明自制替米沙坦片完全达到进口产品的水平,因此国产替米沙坦片对于降

低我国高血压用药费用具有重要社会意义的同时,由于成本低廉,对于企业来说也具有较高利润空间,因此又具有经济效益。

参考文献

- [1] Maillard Marc P, Perregaux Christine, Centeno Catherine et al. In vitro and in vivo characterization of the activity of telmisartan: An insurmountable angiotensin II receptor antagonist [J]. J Pharmacol Exp Ther. 2002 Sep;302(3):1089-1093
- [2] 刘力生.替米沙坦治疗高血压研究进展与临床地位[N].中国医学论坛报,2004 年 6 月 17 日
- [3] J Coel M, Neutel MD, Dvid HG, et al. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for 24-hour blood pressure control: meta-analysis of a clinical database[J]. J Clin Hypertens, 2003,5(1):58-63
- [4] Sharp M, Jarvis B, Goa KL. Telmisartan: A review of its use in Hypertension. Drugs, 2001,61(10):1501-1529
- [5] 李竹,郑俊池.新编实用医学统计方法与技能[M].北京:中国医药科技出版社,1999:178

(上接第 41 页)

已有研究表明,甲状旁腺激素(PTH)是启动尿毒症心肌纤维化的重要激素^[5]。近年来发现 PTH rP 结构和生理效应与 PTH 有相似之处。PTH rP 的 N-端 13 个氨基酸中,有 8 个氨基酸与 PTH 相同。PTH rP 基因与 PTH 基因是相关的,且 PTH rP 与 PTH 具有相同的受体,PTHrP 及 PTH-R 存在于整个心血管系统,主要在心血管系统的血管平滑肌细胞(VSMCs)、内皮细胞、心房和心室的心肌细胞表达^[6]。近来研究发现 PTHrP 具有调节心脏血管的发育和血压的作用。那么在心肌纤维化的进程中 PTH rP 与 PTH 的作用是否相同?

本实验表明一定浓度的 PTHrP 抑制了心肌成纤维细胞的增殖,³H-胸腺嘧啶核苷的掺入及胶原的合成,这与 PTH 促进成纤维细胞增殖相反。另有研究发现,不同于 PTH 的作用机理,PTHrP 并不增加新生型心肌细胞的钙内流^[7],而且不能诱发成熟型心肌细胞的胞质肌酸磷酸激酶反应(PKC 激活途径),相反,还减弱这一效应。一般认为,PTHrP 是控制心脏功能的正性变时变力因子。Schluter 等观察 PTHrP(1-16)与 PTHrP(1-34)对体外培养的成人室心肌细胞的作用,发现前者通过结合和激活心脏内皮素 A 受体,后者通过与 PTH-R 结合后发挥相类似的促进心肌细胞收缩的作用^[8]。

PTHrP 的生物效应极为复杂,对于众多靶器官、靶组织而言,因其所处的生理或病理状态不同,而产生的作用不尽相同,需要进一步的研究探讨和证实。但是可以肯定,在慢性肾衰中,由于心脏广泛存在 PTHrP 受体,过高水平的 PTHrP 对心脏的毒性作用也日益受到重视。因此,在肾功能不全的早期

即应采取有效措施防止继发性甲旁亢的发生,从而减少 PTHrP 的不良影响。

参考文献

- [1] 周富华,王笑云.慢性肾衰继发甲状旁腺功能亢进的发病机制研究进展[J].国外医学·泌尿系统分册,1998,18(4):145-146
- [2] Tyralla K, Amann K. Cardiovascular changes in renal failure[J]. Blood Purif, 2002,20(5):462-465
- [3] Menon V, Sarnak MJ. Treating the Patient with Kidney Failure to Reduce Cardiovascular Disease Risk[J]. Current Science, 2004,6:257-268
- [4] Roetand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure[J]. Kidney Int, 1999,56:383-392
- [5] Amann K, Ritz E, Wiest G, Klaus G, Mall G. A role of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblasts in uremia[J]. J Am Soc Nephrol. 1994 Apr; 4(10):1814-9
- [6] Clemens TL, Cormier S, Eichinger A, et al. Parathyroid hormone-related protein and its receptors: nuclear functions and roles in the renal and cardiovascular systems, the placental trophoblasts and the pancreatic islets[J]. Br J Pharmacol, 2001,134:1113
- [7] Schweitzer DH, Lowik CWGM, van der Laarse A. Effects of PTH(1-84) and PTHrP(1-84) on intracellular calcium concentration (Ca^{2+}) of rat heart cells[J]. J Endocrinol Invest, 1991,14(suppl.3):53
- [8] Schluter KD, Katzer C, Piper HM. A N-terminal PTHrP peptide fragment void of a PTH/PTHrP-receptor binding domain activates cardiac ET(A) receptors[J]. Br J Pharmacol, 2001,132:427