质量源于设计在缬沙坦胶囊处方开发中的应用

张晓娟[1,2]，宋如顺[3]，张双双[1]，古双喜[1]*

（1. 武汉工程大学化工与制药学院，药物研究院，湖北武汉 430205；2. 杭州海王生物工程有限公司，浙江杭州 311101；
3. 杭州环特生物科技股份有限公司，浙江杭州 310051）

摘要：基于质量源于设计理念，通过风险评估确定影响缬沙坦胶囊溶出行为的关键处方风险变量。以原研制剂“代文”作为参比制剂，以溶出行为一致性为评价指标，利用单因素法，考察了崩解剂用量、黏合剂配制方法、助溶剂加入方式、空心胶囊生产厂家以及原料药粒径等变量对溶出行为的影响情况。采用优化处方自制的缬沙坦胶囊与“代文”在 4 种不同溶出介质中的溶出行为一致。

关键词：缬沙坦；胶囊；质量源于设计；风险评估；溶出行为；一致性

中图分类号：R944.5；R972^{+}.4　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)11-1519-07

引用：张晓娟 , 宋如顺 , 张双双 , 等. 质量源于设计在缬沙坦胶囊处方开发中的应用 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, 55(11): 1519-1525. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.11.009

Application of Quality by Design in the Formulation Development of Valsartan Capsules

ZHANG Xiaojuan[1,2], SONG Rushun[3], ZHANG Shuangshuang[1], GU Shuangxi[1]*

(*1. Pharmaceutical Research Institute, School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205; 2. Hangzhou Neptunus Biotechnology Co., Ltd., Hangzhou 311101; 3. Hangzhou Hunter BiotechnologyInc., Hangzhou 310051*)

ABSTRACT: Based on the quality by design concept, the key risk variables in the formulation of valsartan capsules were identified through risk assessment. Using the original drug “Diovan” as a reference and consistency in dissolution behavior as the evaluation index, a single factor method was employed to investigate the impacts of the variables such as the disintegrant amount, the preparation method of the adhesive, the addition method of the solubilizer, the capsule shells from different manufacturers, and the particle size of API on the dissolution rate. The self-made valsartan capsules prepared with the optimized formulation and “Diovan” exhibited consistent dissolution behaviors in four different dissolution media.

Key Words: valsartan; capsule; quality by design; risk assessment; dissolution behavior; consistency

缬沙坦（valsartan，**1**），为新一代血管紧张素Ⅱ（angiotensin Ⅱ，Ang Ⅱ）受体拮抗药，能选择性地阻断 Ang Ⅱ与血管紧张素 1 型受体（angiotensin type 1 receptor，AT1）的结合［其与 AT1 的亲和力比血管紧张素 2 型受体（angiotensin type 2 receptor，AT2）强 20 000 倍[1]］，从而抑制血管的收缩和醛固酮的释放，产生降压作用，治疗轻度、中度原发性高血压。与血管紧张素转化酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）药物相比，**1** 竞争性地直接作用于 AT1，使血管平滑肌松弛、血管扩张，能改善心室及血管重塑；同时可提高肾血流灌注量，增加水、钠排泄，减少血容量，从而使血压下降；产生的降压作用可靠、安全，不良反应小。

质量源于设计（quality by design，QbD）是以预先设计目标产品质量概况（quality target product

收稿日期：2024-01-30

基金项目：国家自然科学基金项目（22377097、21877087）、湖北省自然科学基金项目（2021CFB556、2022CFB156）

作者简介：张晓娟（1981—），女，工程师，硕士，从事新药开发与质量体系管理工作。

通信作者：古双喜（1979—），男，教授，博士生导师，从事药物化学和药物合成工艺等研究。

E-mail：shuangxigu@163.com

profiles，QTPP）作为产品研发的起始点，在确定产品关键质量属性（critical quality attributes，CQA）的基础上，基于风险评估和实验研究确定关键物料属性（critical material attributes，CMA）和关键工艺参数（critical processing parameters，CPP）[2]。QbD 是科学的、基于风险的、全面的、主动的药物开发方法。

目前，**1** 胶囊的原研制剂（瑞士诺华公司）在国内占据主要市场份额，价格昂贵。本研究基于 QbD 理念，对 **1** 胶囊进行处方工艺研究。通过在原研处方基础上调整填充剂种类以降低辅料成本，期望以同等的产品质量、更优惠的市场价格让更多患者获益。

1　仪器与试药

GHL-10 型高效混合制粒机（常州佳发制粒干燥有限公司）；YK-60 型摇摆颗粒机（泰州制药机械二厂）；RXH-0 型烘箱（江阴市方圆机械制造有限公司）；VH-0.01 型混合机（泰州博精药机械有限公司）；ZTJ400 型胶囊充填机（辽宁天亿机械有限公司）；ZRS-8GD 型溶出度测试仪（天津市天大天发科技有限公司）；TU-1900 型紫外 - 可见分光光度仪（北京普析通用仪器有限责任公司）；SH-10A 型水分测定仪（上海菁海仪器有限公司）。

1 原料药（浙江新赛科药业有限公司，含量 99.4%，批号 060230734）；**1** 对照品（中国食品药品检定研究院，含量 99.1%，批号 100651-202006）；**1** 胶囊（原研制剂，北京诺华制药有限公司，商品名为“代文”，规格 80 mg，批号 X3270，有效期至 2025 年 10 月）；交联聚维酮［crosslinked polyvinylpyrrolidone（PVPP），上海昌为医药辅料技术有限公司］；SDS（湖南尔康制药有限公司）；预胶化淀粉、微晶纤维素（型号 ZW-101）、PVP（型号 K30）和硬脂酸镁（湖州展望药业有限公司）；1 号明胶空心胶囊（来自 3 个厂家：浙江华光胶囊股份有限公司、浙江康乐胶囊有限公司、苏州胶囊有限公司，分别记作胶囊壳 1 ～ 3）。

2　方法与结果

2.1　**1** 胶囊的处方及制备方法

原研制剂处方中的辅料为：微晶纤维素、PVPP、PVP K30、SDS、硬脂酸镁；经分析，上述组分在处方中分别作为填充剂、崩解剂、黏合剂、润湿剂、润滑剂。基于降低辅料成本的目的，本研究在此基础上调整填充剂种类，增加了预胶化淀粉，原因是其兼具黏合剂和崩解剂的效果。通过原辅料相容性研究，确定所用辅料可行，并初步制定了如下基础处方（表 1）和制备工艺。

表 1　1 胶囊的基础处方组成

Tab.1　Basic Formulation Composition of **1** Capsules

成分	用量 /mg	作用
1	80.0	主药
微晶纤维素	41.8	填充剂
预胶化淀粉	50.0	填充剂
PVPP	18.0	崩解剂
PVP K30	10.0	黏合剂
SDS	0.8	助溶剂
硬脂酸镁	1.5	润滑剂

通过分析辅料的作用，初步选定较常用的湿法制粒工艺。①混合：将处方量的 **1** 原料药、预胶化淀粉、微晶纤维素、PVPP 和 1/2 处方量的 PVP K30 加入高效混合制粒机内，在搅拌桨转速 20 Hz 的条件下混合 3 ～ 5 min。②制粒：向剩余 1/2 处方量的 PVP K30 中加入纯化水，制成质量浓度约为 0.05 g/mL 的黏合剂；开启搅拌桨（设置为 20 Hz）及制粒刀（设置为 25 Hz），加入上述混合物，再将黏合剂缓慢加至制粒机内，过孔径 850 μm 的筛网制粒 3 ～ 5 min。③干燥：所得湿颗粒置 50 ～ 60 ℃烘箱中干燥 2.5 ～ 4 h，至水分含量为 3%～ 5%。④整粒：所得干颗粒置摇摆颗粒机中，过孔径 850 μm 的筛网整粒。⑤总混：采用 V 型混合机，加入上述整粒后的干颗粒，再加入处方量的硬脂酸镁混合 20 ～ 30 min，即得胶囊内容物。

最后，以每 1 min 充填 200 ～ 300 粒的速度充填胶囊。每粒胶囊的理论装量为 202.1 mg，胶囊的装量差异按 ±7.5%的内控标准进行加严控制。

2.2　体外溶出度试验方法

照 ChP 2020 年版二部 **1** 胶囊溶出度测定方法，采用篮法，在 37 ℃、100 r/min、1 000 mL 溶出介质的条件下试验，分别在不同时间点取样 5 mL（同时补充同温、等量空白介质），过滤，取续滤液用溶出介质定量稀释成每 1 mL 中约含 **1** 16 μg 的溶液，照 ChP 2020 年版四部通则 0401，在检测波长

250 nm处测定吸光度；另取**1**对照品适量，精密称定，加溶出介质溶解并定量稀释制成每1 mL中约含**1** 16 μg的溶液，同法测定，以外标法计算药物的质量浓度及溶出度，并绘制溶出曲线。

2.2.1 溶出介质的选用

由于**1**的溶解度具有pH依赖性，为了充分考虑药物在体内环境受到的影响，进行了**1**胶囊在多种溶出介质（pH 6.8磷酸盐缓冲液、pH 4.5乙酸盐缓冲液、水及pH 1.2盐酸）中溶出行为的对比。药典收载的**1**胶囊溶出度检测项下使用pH 6.8磷酸盐缓冲液为介质，因此处方初筛阶段采用pH 6.8磷酸盐缓冲液；并且试验表明，该介质对不同处方具有区分力。

各溶出介质的配制方法如下。

pH 1.2盐酸：取浓盐酸7.65 mL，加水稀释至1 000 mL，摇匀，即得。

pH 4.5乙酸盐缓冲液：取乙酸钠2.99 g和2 mol/L乙酸溶液14.0 mL，加水溶解并稀释至1 000 mL，摇匀，即得。

pH 6.8磷酸盐缓冲液：将0.2 mol/L磷酸二氢钾溶液250 mL与0.2 mol/L氢氧化钠溶液112.0 mL混合，再加水稀释至1 000 mL，摇匀，即得。

2.2.2 取样时间的设置

为保证各溶出介质中的**1**完全溶出，不同介质中的取样时间点分别设置如下：pH 6.8、pH 4.5介质中为5、10、15、30、45 min；水中为30、60、90、120、180、240、300、360 min；pH 1.2介质中为5、10、15、30、45、60、90、120 min。

2.2.3 方法学验证结果

该溶出度方法已进行专属性、线性、准确度、重复性、中间精密度及溶液稳定性的验证。结果显示：辅料、空心胶囊的校正值均小于标示量的2%，可忽略不计，滤膜吸附率仅为0.2%，因此辅料、空心胶囊和滤膜均无干扰；在3.34～20.02 μg/mL，**1**的吸光度（*D*）值与质量浓度（*c*）呈良好线性关系，标准曲线方程为$D=0.032\ 19c-0.002\ 44$，$R^2=0.999\ 6$；平均回收率99.29%；重复性试验RSD为0.09%（$n=6$）；中间精密度试验中3人、2日分别测得结果的RSD为0.22%；供试品溶液室温放置8 h内，吸光度值的RSD为0.25%。

2.3 处方变量的初始风险评估

1为BCS Ⅱ类药物，溶解性低、渗透性高，因此溶出是其吸收的主要限速步骤，有可能建立较好的体内外相关性[3]。体外溶出行为是产品的CQA之一。在对“代文”质量概况及处方进行充分研究的基础上[4—5]，本实验室前期已完成原辅料相容性考察，现对影响产品溶出行为的处方因素进行初始风险评估，如表2所示，并通过单因素试验研究其中高风险处方变量的影响[6—8]。

表2 处方变量对1溶出行为的初始风险评估依据与结果

Tab.2 Initial Risk Assessment Bases and Results of Formulation Variables on **1** Dissolution Behavior

处方变量	评估依据	评估结果
填充剂种类	原辅料相容性良好的情况下，填充剂主要用于稀释制剂，使混合均匀，减少主药成分的剂量偏差	低
崩解剂用量	崩解剂因具有良好的吸水性和膨胀性，可促使制剂迅速崩解成小单元并使药物更快溶解，因此是影响有效成分溶出速度的关键物料	高
黏合剂的不同配制方法	黏合剂可改变界面性质、密度、强度等颗粒性质，不同的配制、使用方法等是影响药物崩解和溶出速度的关键	高
助溶剂加入方式	适当的表面活性剂对水不溶性或水难溶性药物有一定的助溶作用，其加入方式对助溶效果可能影响较大	高
原料药粒度	主药**1**几乎不溶于水，粒度大小对溶出度的影响会较大	高
空心胶囊	空心胶囊是药物溶出的第一道屏障。不同厂家、不同明胶来源、工艺差异等造成交联不同，可能影响溶出	高

2.4 影响因素考察

2.4.1 崩解剂用量

通过对比自制制剂与原研制剂在pH 6.8磷酸盐缓冲液中溶出曲线的一致性，考察崩解剂用量的影响。

根据PVPP常规用量及原研处方用量，选择崩解剂PVPP的用量分别为4.5%（R1）、6.4%（R2）、9%（R3），具体处方如表3所示。照“**2.1**”项下方法制备胶囊（照ChP 2020年版四部通则0993第一法测定内容物堆密度，再照《粉体流动性测定指导原则（公示稿）》测定休止角），依据“**2.2**”项下方法测试并绘制溶出曲线，结果如图1所示。

表 3　崩解剂用量的筛选（*n*=3）

Tab.3　Screening of the Disintegrant Amount (*n*=3)

处方用量及考察指标	R1	R2	R3
缬沙坦 /mg	80.0	80.0	80.0
预胶化淀粉 /mg	50.0	50.0	50.0
微晶纤维素 /mg	50.8	46.8	41.8
PVPP/mg	9.0	13.0	18.0
PVP K30/mg	10.0	10.0	10.0
SDS/mg	0.8	0.8	0.8
硬脂酸镁 /mg	1.2	1.2	1.2
颗粒堆密度 /(g·mL^{-1})	0.59±0.78	0.52±1.32	0.53±1.05
颗粒休止角 /(°)	33.0±0.6	33.0±0.6	37.0±0.5

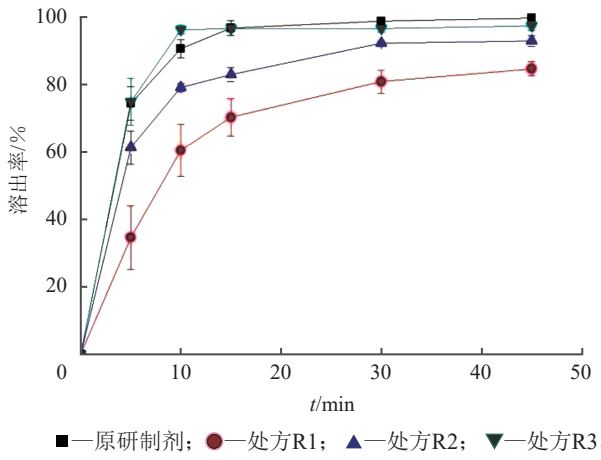


图 1　PVPP 用量对 pH 6.8 介质中 1 溶出速度的影响（*n*=6）

Fig.1　Effect of PVPP Amount on Dissolution Rate of **1** in pH 6.8 Medium (*n*=6)

结果表明，崩解剂 PVPP 用量与制剂的溶出速率呈正相关，是控制处方溶出性质的关键因素之一；崩解剂用量越高、溶出越快，当崩解剂用量为 9%时，溶出情况与原研制剂接近。

2.4.2　助溶剂加入方式的考察

SDS 在水中易溶，在处方中作助溶剂。本项考察其加入方式对所得颗粒流动性的影响。照表 4 所示方法，分别采用 SDS 与其他辅料一起混合制粒和将 SDS 加入黏合剂中制粒 2 种方法制备胶囊，同上检测内容物的流动性，并对比分析处方 R4 和 R5 与原研处方在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出性质。溶出结果如图 2 所示。

结果表明，本品中 SDS 加入方式对产品的溶出

表 4　SDS 不同加入方式研究（*n*=3）

Tab.4　Study on the Adding Way of SDS (*n*=3)

样品	加入方式	颗粒堆密度 /(g·mL^{-1})	颗粒休止角 /(°)
R4	与其他辅料一起混合制粒	0.51±0.83	31.0±0.7
R5	加入黏合剂中制粒	0.54±1.02	31.0± 0.6

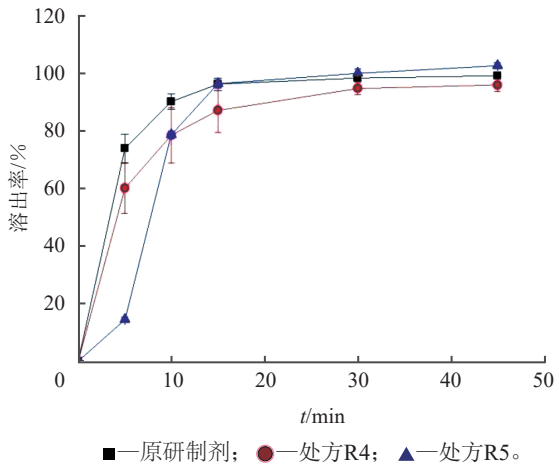


图 2　SDS 加入方式对 pH 6.8 介质中 1 溶出速度的影响（*n*=6）

Fig.2　Effect of the Adding Way of SDS on Dissolution Rate of **1** in pH 6.8 Medium (*n*=6)

行为有一定影响。相较而言，SDS 加入黏合剂制粒更利于胶囊中 **1** 的溶出。

2.4.3　黏合剂配制方法

考察 PVP K30 溶液的配制和使用方法对 **1** 胶囊的影响，评价 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中自制胶囊与原研制剂溶出曲线的一致性。取 1/2 处方量 PVP K30，分别配制成 5%水溶液和 5%乙醇溶液作为黏合剂制粒，测定所得颗粒的流动性，结果如表 5 所示。继而照“**2.2**”项下方法考察所得胶囊与原研制剂的溶出行为，结果如图 3 所示。

从结果可知，处方 R6 中的药物溶出速度与程度

表 5　黏合剂配制方法的影响（*n*=3）

Tab.5　Effect of Preparation Method of Adhesives (*n*=3)

样品	黏合剂	颗粒堆密度 /(g·mL^{-1})	颗粒休止角 /(°)
R6	将 1/2 处方量 PVP K30 配制成 5%水溶液	0.55±1.25	33.0±0.5
R7	将 1/2 处方量 PVP K30 配制成 5%乙醇溶液	0.52± 1.02	34.0± 0.6

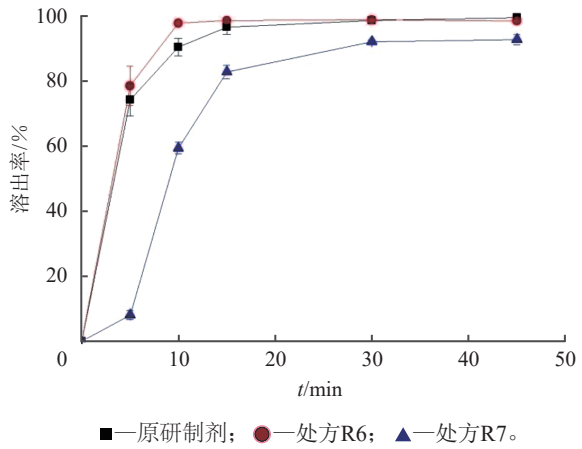


图 3 PVP K30 溶液配制方法对 pH 6.8 介质中 1 溶出速度的影响（*n*=6）

Fig.3 Effect of the Preparing Way of PVP K30 Solution on Dissolution Rate of **1** in pH 6.8 Medium (*n*=6)

显著优于处方 R7，说明处方中 PVP K30 配制方法对产品的溶出速度有一定影响。并且，处方 R6 溶出行为与原研制剂更接近。

2.4.4 空心胶囊的影响

自制相同内容物，分别选用 3 个厂家的 1 号空心胶囊（囊壳指标均符合药典“明胶空心胶囊”质量要求），进行充填，比较所得 **1** 胶囊在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出情况，确定不同厂家胶囊对溶出的影响。

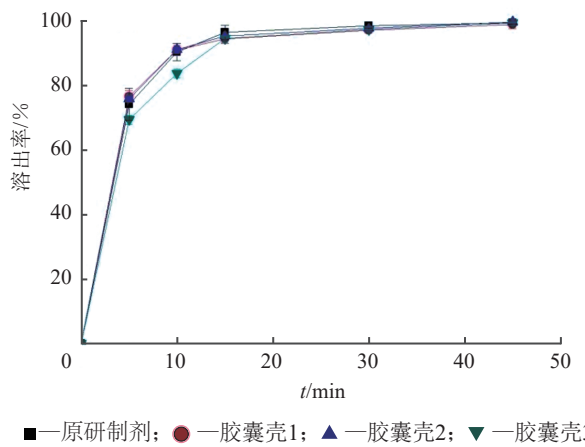


图 4 不同厂家胶囊壳对 pH 6.8 介质中 1 溶出速度的影响（*n*=6）

Fig.4 Effect of Capsule Shells form Different Manufacturers on Dissolution Rate of **1** in pH 6.8 Medium (*n*=6)

结果表明，上述 3 个厂家的空心胶囊壳对溶出影响较小。

2.4.5 原料药粒度影响

1 几乎不溶于水，为了考察 **1** 粒度对溶出行为的影响，将主药不粉碎（180 ～ 250 μm）、粉碎过 150 μm 筛，分别照上述方法制备，并以原研制剂为对照，考察 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中的溶出情况，结果如图 5 所示。

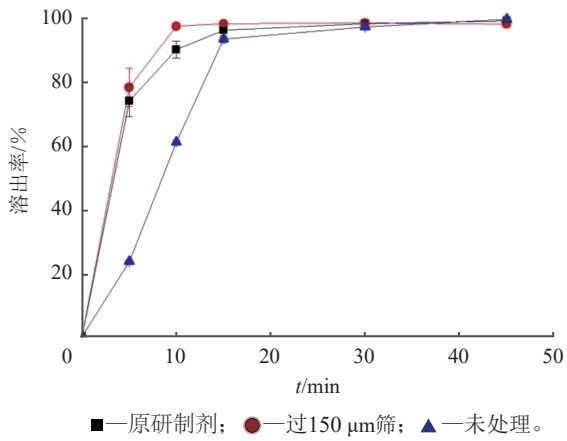


图 5 API 粒度对 pH 6.8 介质中 1 溶出速度的影响（*n*=6）

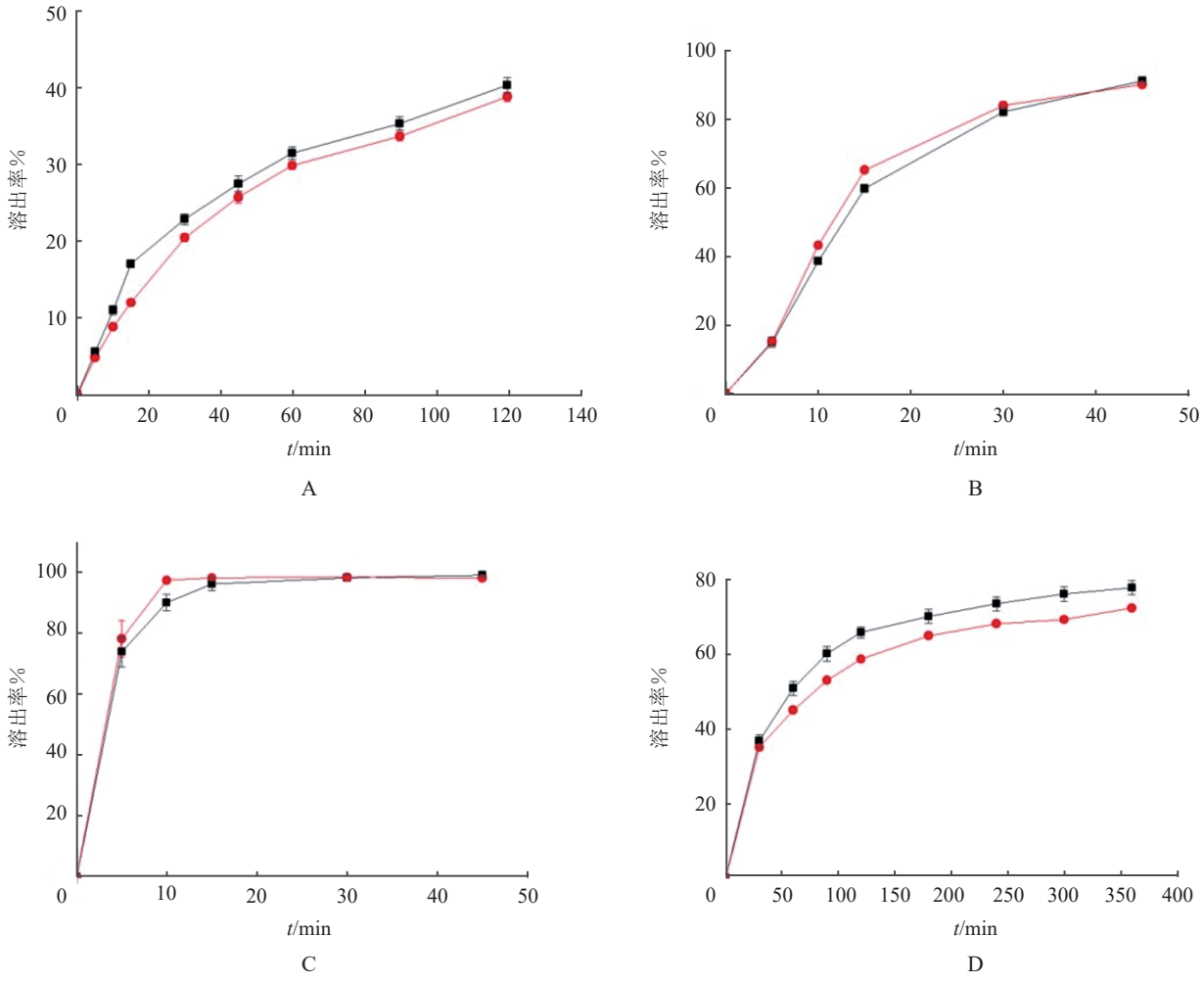
Fig.5 Effect of Particle Size of API on Dissolution Rate of **1** in pH 6.8 Medium (*n*=6)

结果表明，**1** 原料药粉碎后粒径减小，比表面积增大、孔隙率增加，从而使吸附性和溶解性增强，改善了药物的溶出度，故原料粒度对溶出度有一定影响。本工艺中，采用药粉碎、过 150 μm 筛 **1** 原料所得的制品与原研制剂的溶出曲线更相似。

2.4.6 自制制剂在各溶出介质的溶出行为

根据上述结论，照优选处方工艺制备胶囊，进行自制制剂与原研制剂在 4 种溶出介质中溶出行为对比 [9—10]，以相似因子（f_2）法评价溶出行为的相似性 [2]，结果如图 6 和表 6 所示。

自制 **1** 胶囊与原研制剂“代文”在介质 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中 15 min 平均溶出率均大于 85%，判定在介质 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中溶出行为相似；在 pH 4.5 乙酸盐缓冲液、水及 pH 1.2 盐酸中，两条溶出



A—pH 1.2 盐酸；B—pH 4.5 乙酸盐缓冲液；C—pH 6.8 磷酸盐缓冲液；D—水。

■—原研制剂；●—自制制剂

图 6　自制制剂与原研制剂在 4 种溶出介质中溶出行为对比（n=6）

Fig.6　Comparison of Dissolution Behaviors between the Self-made Preparation and Reference Listed Drug in Four Dissolution Media (n=6)

表 6　自制制剂与原研制剂在 4 种溶出介质中溶出行为对比结果

Tab.6　Comparison Results of Dissolution Behaviors between the Self-made Preparation and Reference Listed Drug in Four Dissolution Media

溶出介质	标准	f_2 值	结果
pH 1.2 盐酸	$f_2 \geqslant 50$	79	相似
pH 4.5 乙酸盐缓冲液	$f_2 \geqslant 50$	73	相似
pH 6.8 磷酸盐缓冲液	15 min 的平均溶出率达 85% 以上	15 min 的平均溶出率达 85% 以上	相似
水	$f_2 \geqslant 50$	61	相似

曲线的 f_2 值均大于 50，可认为溶出曲线相似[3]。因此，自制制剂与参比制剂在 4 种介质中溶出行为相似。

3　讨论

本研究采用 QbD 理念，通过处方变量初始风险评估，确定对溶出行为影响较高的处方因素，并开展相应的影响因素研究。研究表明，崩解剂用量、黏合剂配制和使用方法、助溶剂加入方法对溶出行为影响较大；**1** 原料药粒径对溶出度也有一定影响，粉碎、过筛的前处理有助于提升 **1** 的溶出速率；不同厂家空心胶囊壳则对溶出影响不大。

本研究获得了在4种溶出介质中与原研制剂溶出行为一致的样品，为**1**胶囊及同类制剂的处方开发提供了参考，可为该品种后续开展生物等效性试验提供帮助。

参考文献：

[1] ABDULLAH A, RUSLI M F. Valsartan: a brief current review [J]. *Pharmacophore*, 2020, **11**(2): 58-64.

[2] ICH. ICH harmonised tripartite guideline: pharmaceutical development, Q8(R2) [EB/OL]. [2024-07-06]. https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf.

[3] 国家药品监督管理局药品审评中心. 普通口服固体制剂溶出度试验技术指导原则[EB/OL]. (2015-02-05) [2024-07-06]. https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzIdCODE=d83644566caac36d48e1a151008e3e9d.

[4] BANDYOPADHYAY S, BEG S, KATARE O P, *et al*. QbD-oriented development of self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of valsartan with improved biopharmaceutical performance [J]. *Curr Drug Deliv*, 2015, **12**(5): 544-563.

[5] SAYDAM M, TAKKA S. Development and *in vitro* evaluation of pH-independent release matrix tablet of weakly acidic drug valsartan using quality by design tools [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, **44**(12): 1905-1917.

[6] ZAGALO D M, SOUSA J, SIMÕES S. Quality by design (QbD) approach in marketing authorization procedures of non-biological complex drugs: a critical evaluation [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2022, **178**: 1-24.

[7] 路婷婷, 张 鑫, 杨 昊, 等. “质量源于设计”在阿法骨化醇软胶囊处方开发中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(4): 591-594.

[8] 刘 超, 宗剑飞, 孟庆廷. 化学仿制制剂处方工艺设计与质量控制分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(3): 299-311.

[9] 贾孟良, 谢守霞, 杨红英, 等. 国内外不同厂家缬沙坦胶囊在多种溶出介质中溶出曲线的比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, **32**(22): 1800-1803.

[10] KOTHAMASU S, SWAIN S, RAO M E B, *et al*. Quality by design driven formulation development, optimization of rosuvastatin calcium loaded floating microballoons: *in vitro* and *in vivo* characterization [J]. *Drug Deliv Lett*, 2023, **13**(2): 103-119.

广告索引

封二：上海现代药物制剂工程研究中心有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：中国医药工业信息中心

中彩插一：《中国医药工业杂志》征订信息

中彩插二和三：《中国医药工业杂志》第十八届编辑委员会工作会议纪要

中彩插四：*Pharmaceutical Fronts* 介绍