

处方工艺对瑞舒伐他汀钙片混合均匀度及含量均匀度的影响

何华, 宋丽洁, 陈佩佩, 吴青青, 赵旺明, 靳志秀(扬子江药业集团有限公司, 江苏 泰州 225321)

摘要: 目的 研究处方中的辅料及工艺对瑞舒伐他汀钙片混合均匀度及含量均匀度的影响。方法 采用粉末直接压片工艺, 通过单因素试验, 考察处方中乳糖的型号、微晶纤维素的型号、乳糖与微晶纤维素的比值、钙盐的种类及交联聚维酮用量对混合均匀度及含量均匀度的影响; 同时研究混合工艺对混合均匀度, 压片工艺对含量均匀度的影响。结果 不同的乳糖型号(T80、PW80、315)、微晶纤维素型号(PH102、M102、102)、乳糖与微晶纤维素的比值(1:1、3:1、1:3)、钙盐的种类[磷酸钙(细颗粒)、无水磷酸氢钙(细颗粒、细粉)、碳酸钙(细粉)]的处方混合均匀度及含量均匀度良好, 磷酸钙(粗颗粒)的处方混合均匀度及含量均匀度较差。在混合容器中加入 50%的乳糖, 之后加入原料药、微晶纤维素、交联聚维酮和磷酸钙, 以 $10\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 混合 20~25 min; 再加入剩余的乳糖, 以 $10\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 混合 15~25 min, 物料混合均匀度良好。重力加料器及压片速度 $10\sim20\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的含量均匀度良好; 强制加料器及压片速度 $30\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 的含量均匀度较差。结论 通过研究筛选出了适合粉末直压工艺的乳糖型号、微晶纤维素型号、乳糖与微晶纤维素比例、钙盐种类及交联聚维酮用量。考察了混合工艺参数范围, 优选了重力加料器及压片速度($10\sim20\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$), 获得了良好的混合均匀度和含量均匀度。

关键词: 瑞舒伐他汀钙片; 直接压片; 混合均匀度; 含量均匀度

中图分类号: R944.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)24-3256-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.010

引用本文: 何华, 宋丽洁, 陈佩佩, 等. 处方工艺对瑞舒伐他汀钙片混合均匀度及含量均匀度的影响[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3256-3261.

Effect of Formulation and Technology on Blend Uniformity and Content Uniformity of Rosuvastatin Calcium Tablets

HE Hua, SONG Lijie, CHEN Peipei, WU Qingqing, ZHAO Wangming, JIN Zhixiu(Yangtze River Pharmaceutical Group Co., Ltd., Taizhou 225321, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the influence of the excipients in formulation and technology on the blend uniformity and content uniformity of rosuvastatin calcium tablets. **METHODS** Used the powder direct compression technology, through single factor experiment, the types of lactose, the types of microcrystalline cellulose, the ratios of lactose to microcrystalline cellulose, the types of calcium salt and the dosages of crospovidone were investigated for the influence of the blend uniformity and content uniformity. The influence of blending process on the blend uniformity and the influence of tableting process on the content uniformity were studied. **RESULTS** There were good blend uniformity and content uniformity on types of lactose(T80, PW80, 315), types of microcrystalline cellulose(PH102, M102, 102), different ratios of lactose to microcrystalline cellulose(1:1, 3:1, 1:3), types of calcium salt[calcium phosphate(fine particles), dibasic calcium phosphate anhydrous(fine particles, fine powder), calcium carbonate(fine powder)] and dosages of crospovidone, but a poor result on calcium phosphate(coarse particles). Added 50% lactose to the mixing container, added active pharmaceutical ingredient, microcrystalline cellulose, crospovidone and calcium phosphate, mixed at $10\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ for 20~25 min; then added the remaining lactose and mixed at $10\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ for 15~25 min, the blend uniformity was good. The content uniformity of gravity feeder and tableting speed($10\sim20\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) was good, but a bad result on forced feeder and tableting speed($30\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$). **CONCLUSION** The types of lactose and microcrystalline cellulose, ratios of lactose to microcrystalline cellulose, types of calcium salt and dosages of crospovidone suitable for the powder direct compression process are selected through research. The range of blending process parameters is investigated, and the gravity feeder and tableting speed($10\sim20\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$) are optimized to obtain good blend uniformity and content uniformity.

KEYWORDS: rosuvastatin calcium tablets; direct compression; blend uniformity; content uniformity

他汀类药物是目前市场上最常用的调血脂药物, 可用于治疗高脂血症等。瑞舒伐他汀钙是其中一线用药, 是一种选择性 HMG-CoA 还原酶抑制剂^[1], 由盐野义与阿斯利康联合开发研制, 已在

美国、日本、欧洲、中国等多个国家和地区上市。

国内上市的瑞舒伐他汀制剂主要有片剂、胶囊和分散片, 文献报道的片剂制备工艺有湿法制粒^[2]、空白颗粒制粒^[3]和粉末直压工艺^[4-5]。由于粉

作者简介: 何华, 男, 硕士, 工程师 E-mail: hehua@yangzijiang.com

末直接压片工艺简单易行, 节能且高效, 尤其适用于遇湿、热易降解的药物, 同时国内辅料技术的进步, 推动了制剂工艺的发展, 使粉末直接压片工艺得以推广和实现。瑞舒伐他汀钙片在国内上市的主要规格有 5 mg 和 10 mg, 为小规格制剂, 粉末直接压片工艺在小规格制剂的应用中对混合均匀度 (blend uniformity, BU) 及含量均匀度 (content uniformity, CU) 要求较高, 辅料差异、工艺不适均会一定程度上导致物料分层, 进而对产品质量产生影响^[6]。本研究以瑞舒伐他汀钙片为研究对象, 采用粉末直接压片工艺, 探索处方中各辅料和工艺对制剂 BU 及 CU 的影响, 为制剂开发提供参考依据。

1 仪器与试药

SJM-50 气流粉碎机(昆山优纳克机械有限公司); HBD-5 型固定料斗混合机(迦南科技集团有限公司); DP30A 单冲压片机(北京新龙立科技有限公司); C&C800 型旋转压片机(北京创博佳维科技有限公司); Mastersizer 3 000 激光衍射法粒度分析仪(Malvern); 1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent)。

瑞舒伐他汀钙原料药(山东朗诺制药有限公司, 批号: 170902001; 含量: 100.1%); 瑞舒伐他汀钙对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 100375-201103; 含量: 92.3%); 乳糖(PW80, 江苏道宁药业有限公司, 批号: P181001); 乳糖(315, KERRY, 批号: 8516031051); 乳糖(T80, MEGGLE, 批号: L104315215A552); 微晶纤维素(microcrystalline cellulose, MCC)PH102(FMC, 批号: P216829643); MCC 102(JRS, 批号: 5610273519); MCC M102(明台化工股份有限公司, 批号: C1808050); 磷酸钙(粗颗粒, 批号: C44925A)、磷酸钙(细颗粒, 批号: MV5730E)均购自 Budenheim; 无水磷酸氢钙(细粉, PRAYON, 批号: A057339); 无水磷酸氢钙(细颗粒, 湖州展望药业有限公司, 批号: 20180108); 碳酸钙(细粉, SUDEEP, 批号: 3GH0036); 交联聚维酮(croscopovidone, PVPP)(XL-10, ASHLAND, 批号: 0001964827); 硬脂酸镁(浙江中维药业有限公司, 批号: 180402)。

2 方法

2.1 处方工艺

处方: 瑞舒伐他汀钙 20.8 g、乳糖 180 g、MCC 60 g、PVPP 15 g、钙盐 21.2 g、硬脂酸镁 3 g。

工艺: 原辅料直接混合压片, 在混合容器中加入 50% 的乳糖, 之后加入原料药、MCC、PVPP 和钙盐, 以 $10 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 混合 20 min; 再加入剩余的乳糖, 以 $10 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 混合 20 min; 最后加入硬脂酸镁, 以 $10 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 混合 10 min; 之后进行压片。

BU^[7]: 终混后在 10 个不同位置取样, 检测含量, 计算 10 个样品含量的 RSD, 取样示意图见图 1。

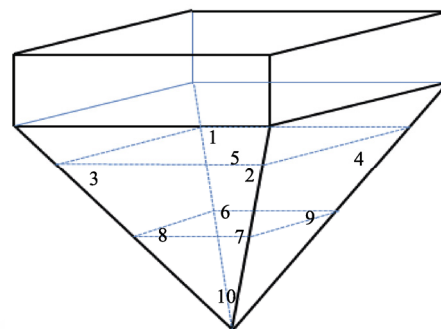


图 1 取样示意图
Fig. 1 Sampling diagram

CU^[8]: 压片过程中每隔 2 min 取样, 10 个时间点, 检测含量, 计算 10 个样品含量的 $A+2.2 S$ (分别测定每一个单剂以标示量为 100 的相对含量, 求其均值, A 为标示量与均值之差的绝对值, S 为样品相对含量的标准差)。

小规格制剂^[8]: 指每一个单剂标示量 $< 25 \text{ mg}$ 或主药含量小于每一个单剂质量 25% 的制剂。

2.2 检测方法及溶液的制备

色谱条件: Waters XBridge C_{18} (4.6 mm $\times$ 150 mm, 3.5 μm); 以水-乙腈-磷酸(600 : 400 : 1) 为流动相; 检测波长: 242 nm; 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$; 流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 进样量: 10 μL 。

对照品溶液的制备: 称取瑞舒伐他汀钙对照品约 26 mg (约相当于瑞舒伐他汀 25 mg), 置 25 mL 量瓶中, 加稀释剂[乙腈-水(25 : 75)]溶解并稀释至刻度, 摇匀, 作为对照品贮备液。精密量取对照品贮备液 2 mL, 置 20 mL 量瓶中, 加稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 即得。

供试品溶液 1 的制备: 取本品混合粉末 1 瓶 (约相当于含瑞舒伐他汀 10~30 mg), 通过漏斗, 将细粉全部转移至 200 mL 量瓶中, 用稀释剂少量多次润洗取样瓶, 并将洗液一并转移至量瓶中, 再加稀释剂适量, 超声 10 min 使瑞舒伐他汀溶解, 再加稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 过 0.45 μm 有机系滤

膜, 弃去初滤液 3 mL, 取续滤液用于 BU 测定。

供试品溶液 2 的制备: 取本品 1 片, 置 100 mL 量瓶中, 加稀释剂约 30 mL, 超声 10 min 使瑞舒伐他汀溶解, 再加稀释剂稀释至刻度, 摇匀, 过 0.45 μm 有机系滤膜, 弃去初滤液 3 mL, 取续滤液用于 CU 测定。

3 结果

3.1 辅料对 BU 及 CU 的影响

在粉末直压工艺中, 辅料的性质和种类对物料的 BU 及 CU 影响较大, 其中占比较大的辅料起关键作用。以“2.1”项下处方为基础, 分别选择乳糖、MCC、钙盐、PVPP 作为研究对象, 考察 BU 和 CU。

3.1.1 乳糖型号的影响 乳糖作为填充剂, 在处方中占比达到 60%, 不同的乳糖型号对于粉末直压工艺有直接影响, 流动性差可能影响 BU 及 CU。选择 3 种不同厂家的乳糖型号(T80、PW80、315), 制备样品, 考察 BU、休止角及 CU, 评估影响结果见表 1。

表 1 不同型号乳糖处方及 BU/CU

Tab. 1 Formulations of different types of lactose and BU/CU

处方 编号	乳糖 型号	休止角/ (°)	BU		CU	
			含量/% ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)	RSD/%	相对含量/% ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)	A+2.2S
1	T80	36.0	6.51 $\pm$ 0.10	1.47	101.0 $\pm$ 1.50	4.3
2	PW80	36.3	6.50 $\pm$ 0.13	1.97	100.9 $\pm$ 0.99	3.1
3	315	38.1	6.57 $\pm$ 0.06	0.90	101.6 $\pm$ 0.46	2.6

注: MCC 为 PH102, PVPP 为 XL-10, 钙盐类型为细颗粒磷酸钙。
Note: MCC was PH102, PVPP was XL-10, and the type of calcium salt was calcium phosphate(fine particles).

结果显示, 3 种不同型号乳糖(T80、PW80、315)的处方流动性略有差异, T80 乳糖与 PW80 乳糖休止角相差不大, 流动性相近; 315 型号的乳糖流动性略差, 休止角接近 40°。BU 均 $\leq 3.0\%$ ^[9], 表明其对物料混合不均匀的风险较小; CU 均远 ≤ 15.0 ^[8], 表明含量均匀, 其对压片不均匀的风险较小。综上, 3 种型号的乳糖对瑞舒伐他汀钙片处方工艺的影响无显著性差异, 在制剂开发过程中均可作为选择。

3.1.2 MCC 型号的影响 MCC 作为填充剂, 在处方中占比为 20%, 具有一定的吸附作用, 在粉末直压工艺中常用来吸附原料药, 增加混合均匀性。同一类型不同厂家的 MCC 由于来源及工艺的不同, 质量有较大的差异, 对制剂的质量有一定

影响。选择 3 种不同厂家用于粉末直压的 MCC 型号(M102、102、PH102), 制备样品, 考察 BU、休止角及 CU, 见表 2。

表 2 不同型号 MCC 处方及 BU/CU

Tab. 2 Formulations of different types of microcrystalline cellulose and BU/CU

处方 编号	MCC 型号	休止角/ (°)	BU		CU	
			含量/% ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)	RSD/%	相对含量/% ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)	A+2.2S
1	PH102	36.0	6.51 $\pm$ 0.10	1.47	101.0 $\pm$ 1.5	4.3
4	M102	36.0	6.44 $\pm$ 0.10	1.62	99.5 $\pm$ 1.2	3.0
5	102	35.7	6.45 $\pm$ 0.15	2.27	101.9 $\pm$ 0.5	3.0

注: 乳糖为 T80, PVPP 为 XL-10, 钙盐类型为细颗粒磷酸钙。
Note: Lactose was T80, PVPP was XL-10, and the type of calcium salt was calcium phosphate(fine particles).

结果显示, 3 种不同厂家 MCC(M102、102、PH102)的处方流动性无显著性差异, 流动性相近。BU 均 $\leq 3.0\%$, 表明其对物料混合不均匀的风险较小; CU 均远 ≤ 15.0 , 表明含量均匀, 对压片不均匀的风险较小。综上, 3 种厂家型号的 MCC 对瑞舒伐他汀钙片处方工艺的影响无显著性差异, 在制剂开发过程中均可作为选择。

3.1.3 乳糖与 MCC 比例的影响 乳糖与 MCC 作为填充剂, 总和在处方中的占比达到 80%, 两者的比例对处方的流动性有直接影响, 流动性差可能影响 BU 及 CU。选择 3 种比例乳糖:MCC(3:1、1:1、1:3), 制备样品, 考察 BU、休止角及 CU, 见表 3。

表 3 不同比例的乳糖:MCC 处方及 BU/CU

Tab. 3 Formulations of different ratios of lactose to microcrystalline cellulose and BU/CU

处方 编号	乳糖 T80/ g	MCC PH102/ g	休止 角/(°)	BU		CU	
				含量/% ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)	RSD/%	相对含量/% ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)	A+2.2S
1	180	60	36.0	6.51 $\pm$ 0.10	1.47	101.0 $\pm$ 1.5	4.3
6	90	90	37.6	6.56 $\pm$ 0.11	1.66	97.0 $\pm$ 0.4	3.8
7	60	180	38.7	6.52 $\pm$ 0.14	2.17	98.7 $\pm$ 0.5	2.5

注: PVPP 为 XL-10, 钙盐类型为细颗粒磷酸钙。
Note: PVPP was XL-10, and the type of calcium salt was calcium phosphate(fine particles).

结果显示, 3 种不同比例乳糖:MCC(3:1、1:1、1:3)的处方流动性略有差异, 随着 MCC 比例的增加, 流动性略有下降趋势。BU 均 $\leq 3.0\%$, 表明乳糖:MCC 在 3:1~1:3 内对物料混合不均匀的风险较小; CU 均远 ≤ 15.0 , 表明含量均匀, 对压片不均匀的风险较小。综上, 3 种比例的乳

糖：MCC 对瑞舒伐他汀钙片处方工艺的影响无显著性差异，在制剂开发过程中均可作为选择。

3.1.4 不同类型钙盐的影响 钙盐作为稳定剂，通过稳定片剂微环境(pH 值)，从而抑制内酯的生成。不同类型的钙盐因流动性不同，可能影响制剂含量，选择不同类型的钙盐(磷酸钙、无水磷酸氢钙、碳酸钙)，制备样品，考察 BU、休止角及 CU，见表 4。

表 4 不同类型钙盐处方及 BU/CU

Tab. 4 Formulations of different types of calcium salts and BU/CU

处方编号	钙盐类型	休止角/(°)	BU		CU	
			含量/% ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)	RSD/%	相对含量/% ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)	A+2.2S
1	磷酸钙/细颗粒	36.0	6.51±0.10	1.47	101.0±1.5	4.3
8	磷酸钙/粗颗粒	35.8	6.49±0.24	3.62	98.3±3.8	10.0
9	无水磷酸氢钙/细颗粒	36.4	6.45±0.07	1.07	101.5±1.1	3.9
10	无水磷酸氢钙/细粉	37.3	6.55±0.17	2.59	100.0±2.2	4.9
11	碳酸钙/细粉	40.6	6.55±0.19	2.89	100.0±2.2	4.8

注：乳糖为 T80，MCC 为 PH102，PVPP 为 XL-10。

Note: Lactose was T80, MCC was PH102, PVPP was XL-10.

结果显示，不同类型钙盐(磷酸钙、无水磷酸氢钙、碳酸钙)的处方流动性略有差异，磷酸钙与无水磷酸氢钙处方休止角相差不大，流动性相近；碳酸钙处方流动性略差，休止角达到 40°，可能由于所用碳酸钙为轻质细粉，对物料流动性造成不良影响所致，但由 BU 和 CU 结果可知，碳酸钙处方均能达到要求，因此物料流动性可作为混合及压片工艺的参考，需根据实际情况评估最终产品的质量。

粗颗粒的磷酸钙处方 BU>3.0%，其他类型钙盐处方 BU≤3.0%；粗颗粒的磷酸钙处方 CU 达到 10.0，接近 15.0，其他类型钙盐处方则<<15.0。由结果推测，粗颗粒的磷酸钙密度较大，且与其他物料的粒度差异较大，处方受粗颗粒影响，导致在压片过程中出现因物料流动而产生的不均匀现象^[6]。因此在选择钙盐时需要注意钙盐的密度及颗粒的粒度分布情况，尽量选择颗粒较小、密度适中的类型。

综上，磷酸钙(细颗粒)、无水磷酸氢钙(细颗粒/细粉)及碳酸钙(细粉)对瑞舒伐他汀钙片处方工艺的影响无显著性差异，在制剂开发过程中均可作为选择。

3.1.5 PVPP 用量的影响 PVPP(XL-10)作为崩解剂，用量在 5%左右，流动性较差，可能影响 BU

及 CU。选择不同用量的 PVPP(3%，5%，7%)，制备样品，考察 BU、休止角及 CU，结果见表 5。

表 5 不同用量 PVPP 处方及 BU/CU

Tab. 5 Formulations of different dosages of PVPP and BU/CU

处方编号	乳糖 T80/g	MCC PH102/g	PVPP XL-10/g	休止角/(°)	BU		CU	
					含量/% ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)	RSD/%	相对含量/% ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)	A+2.2S
1	180	60	15	36.0	6.51±0.10	1.47	101.0±1.5	4.3
12	184.5	61.5	9	36.2	6.68±0.10	1.51	97.7±1.5	5.6
13	175.5	58.5	21	37.1	6.65±0.15	2.30	98.4±1.4	4.7

注：钙盐类型为细颗粒磷酸钙。

Note: Type of calcium salt was calcium phosphate(fine particles).

结果显示，不同 PVPP 用量(3%，5%，7%)处方休止角相差不大，表明其用量在该范围内对物料流动性影响不大；BU 均≤3.0%，CU 均≤15.0。综上，不同 PVPP 用量(3%，5%，7%)对瑞舒伐他汀钙片处方工艺的影响无显著性差异，在制剂开发过程中均可作为选择。

3.2 工艺对 BU 和 CU 的影响

3.2.1 混合时间的影响 按“2.1”项下处方，考察在加入 50%的乳糖 T80 后，再加入原料药、MCC PH102、PVPP XL-10 和磷酸钙细颗粒，以 10 r·min⁻¹混合 15，20，25 min 的 BU；及在加入剩余的乳糖后，以 10 r·min⁻¹混合 15，20，25 min 的 BU。分别在混合容器的上、中、下位置取 10 个点(图 1)，检测含量，计算 BU，结果见表 6。

表 6 不同混合时间 BU

Tab. 6 Different mixing time-BU

混合步骤	混合时间/min	BU	
		含量/% ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)	RSD/%
第一步	15	9.57±0.38	4.01
	20	9.55±0.21	2.16
	25	9.52±0.19	1.95
第二步	15	6.65±0.06	0.84
	20	6.60±0.12	1.76
	25	6.71±0.18	2.65

结果显示，第一步混合 15 min 的 BU>3.0%，20 min 和 25 min 的 BU≤3.0%；第二步 15~25 min 的 BU 均≤3.0%，表明在混合容器中加入 50%的乳糖，之后加入原料药、MCC、PVPP 和磷酸钙，以 10 r·min⁻¹混合 20~25 min；再加入剩余的乳糖，以 10 r·min⁻¹混合 15~25 min，物料能混合均匀。

3.2.2 压片加料器的影响 对于粉末直压工艺，

物料因为流动性及本身粒径差异容易在压片过程中产生分层现象,从而导致含量不均匀。不同类型的加料器对产品的作用不同,故采用“3.2.1”项下处方,考察3种类型压片机的影响,单冲压片机(重力加料器)、旋转压片机(重力加料器)、旋转压片机(强制加料器,加料速度 $10\sim 50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$),压片速度为 $10\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,对比3种类型压片机所压片剂的CU,考察本品终混后的物料对压片机的适用性,结果见表7。

表7 不同类型加料器及加料速度 CU

Tab. 7 Different types of feeders and feeding speeds-CU

样品	含量(% , $n=10$, 按瑞舒伐他汀计)				
	重力加料器		强制加料器速度		
	单冲	旋转	$10\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$	$20\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$	$50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$
1	97.0	100.0	98.9	99.0	98.5
2	99.4	98.9	97.6	98.1	95.5
3	98.6	102.2	98.8	98.6	92.1
4	98.7	100.6	97.8	96.1	87.0
5	97.5	101.6	98.0	95.0	94.4
6	96.8	102.2	96.5	93.5	97.1
7	97.8	96.8	95.1	91.8	87.7
8	97.7	97.5	93.5	92.9	87.1
9	97.9	97.8	92.8	92.7	94.0
10	99.3	102.8	93.3	91.1	98.1
均值	98.1	100.0	96.2	94.9	93.2
CU/ A+2.2S	3.9	4.8	9.0	11.6	16.7

由结果可知,采用重力加料器的2种压片机(单冲压片机和旋转压片机)CU均 ≤ 15.0 ,含量较均匀,且所压片剂含量均值接近100%;采用强制加料器的压片机,随着加料速度增加,CU逐渐增大, $50\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 结果 >15.0 ,且不同加料速度所压片剂含量均值由高逐渐变低。原料药虽经微粉化,但与辅料的黏附性仍较差,推测混合均匀的物料可能在加料器中受搅拌作用分层,较轻的原料药向上运动,较重的流动性好的辅料向下运动,从而分层,导致含量逐步降低。强制加料器搅拌速度对物料的均一性破坏程度不同,速度越大,物料均一性越差。故在压片时为降低风险,优先选择重力加料器;强制加料器需根据压片机特性选择低速搅拌,避免物料分层导致CU不合格。

3.2.3 压片速度的影响 由于压片机强制加料器可能导致物料分层,故压片速度研究采用重力加料器,重力加料器受限于物料本身的流动性,如

果流动性差,压片速度较快,物料流动不均匀,片重差异会变大,容易导致含量不均匀。采用重力加料器压片,研究不同压片速度下的CU,结果见表8。

表8 不同压片速度下 CU

Tab. 8 Different compression speeds-CU

压片速度/ $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$	CU	
	相对含量/% ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)	A+2.2S
10	99.4 $\pm$ 1.1	3.0
20	101.2 $\pm$ 2.9	7.5
30	102.2 $\pm$ 5.7	14.7

结果显示,在不同压片速度下,CU有明显差异,压片速度越快,CU越大,表明含量越不均匀。由结果可知,压片速度在 $10\sim 20\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,CU $\ll 15.0$,可以接受;压片速度在 $30\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,CU虽 <15.0 ,但已接近上限,质量风险极高。因此压片速度需根据压片机类型,选择合适的压片速度,低速条件下对片剂的含量均匀性有积极作用。

3.3 处方工艺重现

按照表1的处方及“2.1”项下混合工艺,采用重力加料器,以压片速度 $10\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 制备3批样品,BU和CU结果见表9。

表9 处方工艺重现 BU/CU($n=3$)

Tab. 9 Reproducibility of formulation and preparation process-BU/CU($n=3$)

样品	BU		CU	
	含量/% ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)	RSD/%	相对含量/% ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)	A+2.2S
1	6.65 $\pm$ 0.18	2.70	98.3 $\pm$ 1.7	5.3
2	6.57 $\pm$ 0.06	0.90	98.8 $\pm$ 1.3	4.0
3	6.56 $\pm$ 0.11	1.66	98.6 $\pm$ 1.7	5.2

由结果可知,3批样品的BU均 $\leq 3.0\%$,CU均 ≤ 15.0 ,表明所筛选的辅料及工艺可行。

4 讨论

目前国内外文献中尚无系统报道关于瑞舒伐他汀钙片BU和CU方面的研究,本研究通过对瑞舒伐他汀钙片粉末直压工艺过程中影响BU和CU的因素进行系统研究,筛选出了适合的辅料比例、种类及型号,考察了混合工艺参数范围,优选了加料器类型及压片速度,获得了良好的BU和CU。

考虑到低剂量的制剂原料药经微粉化有助于混合均匀^[10],因此研究内容中的原料药经气流粉

碎机粉碎, $D_{90} < 30 \mu\text{m}$ 。取样过程和样品处理对于检测 BU 的准确性起到关键作用^[11], 对于低剂量黏附性较大的药物混粉在取样转移过程中容易导致原料吸附在塑料袋上出现含量偏低^[12]。同时为了降低样品在取样瓶中因传递操作产生物料分层, 在 2 次取样称量过程中造成的误差, 在本研究中采用取单剂量 1~3 倍至 20 mL 西林瓶中, 通过空瓶和样品瓶差值确定样品重量, 以溶剂清洗, 全部转移到量瓶中检测。对于不同辅料性质方面的研究, 已有文献报道^[13-15], 本研究结合文献中报道的内容进行了处方试验设计, 乳糖与 MCC 占比较大, 所研究的型号及比例对 BU 和 CU 影响较小; 对钙盐的种类进行了研究, 其中粒径较大的粗颗粒对 BU 和 CU 影响较大。

在已上市药品变更中, CU 作为关键质量属性, 辅料及工艺对其有高风险影响^[16], 本研究通过对辅料及工艺的研究, 降低了瑞舒伐他汀钙片的 CU 风险, 对上市后药品变更有指导意义。

CDE 发布的关于公开征求《口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知中推荐 BU 采用相对标准偏差 RSD 进行评价^[7], 正常评估限度为 $\leq 5.0\%$ 。ISPE(国际制药工程协会)推荐 BU 采用标准偏差 SD 进行评价^[9], 正常评估限度为 $\leq 3.0\%$ 。通过对比发现, SD 是通过计算物料的相对理论的含量, RSD 则没有要求, 用来评估 BU, 两者差异不大, 更多的代表两者理解含义上的差异; 对于限度来说, ISPE 相对较严格。本研究在此基础上, 采用 RSD 进行评价 BU, 限度为 $\leq 3.0\%$ 。

REFERENCES

- [1] HU J Q, ZANG H C. Research progress on rosuvastatin[J]. Food Drug(食品与药品), 2018, 20(4): 321-324.
- [2] FENG Z, XUN M J, ZHANG G M, et al. Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of rosuvastatin calcium tablets[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2019, 50(7): 780-785.
- [3] WU Y, ZHANG F C, GUO S Y. Preparation technology of rosuvastatin calcium tablets[J]. Pharm J Chin People's Liberation Army(解放军药学学报), 2015, 31(6): 527-529.
- [4] LIU J J. Preparation of rosuvastatin calcium tablets and quality evaluation[J]. J Harbin Univ Commer Nat Sci Ed(哈尔滨商业大学学报: 自然科学版), 2017, 33(4): 399-402.
- [5] BUTT S, HASAN S M F, HASSAN M M, et al. Directly compressed rosuvastatin calcium tablets that offer hydrotropic and micellar solubilization for improved dissolution rate and extent of drug release[J]. Saudi Pharm J, 2019, 27(5): 619-628.
- [6] AUGSBURGER L L, HOAG S W. Pharmaceutical dosage forms-tablets[M]. 3rd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2008.
- [7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于公开征求《口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究技术指导原则(征求意见稿)》意见的通知[EB/OL]. (2021-09-26) [2021-12-30]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/a8ce8b32a9761bc4addc26070df27849>.
- [8] 中国药典. 四部[S]. 2020: 137-138.
- [9] GARCIA T, BERGUM J, PRESCOTT J, et al. Recommendations for the assessment of blend and content uniformity: Modifications to withdrawn FDA draft stratified sampling guidance[J]. J Pharm Innov, 2015, 10(1): 76-83.
- [10] LI X Z, ZHANG X X, YI P Y, et al. Improving the blending uniformity of direct compressed olanzapine tablets by adsorption effect of lactose carrier[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2021, 52(2): 233-238.
- [11] LIU J Q, ZHANG S Q, LI D L. Study on the sampling process effect on the chemical drug mixing uniformity[J]. Guangdong Chem Ind(广东化工), 2021, 48(20): 55-56.
- [12] ZHENG H Z, ZHANG J P, LUO L J, et al. Study on sampling method for evaluation of mixing uniformity of small dose drug powders[J]. J Gannan Med Univ(赣南医学院学报), 2019, 39(1): 7-10.
- [13] SUN X, XIE S G, TAO Q F. Application progress and quality control points of pre-mixed and co-processed pharmaceutical excipients[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2021, 38(11): 1397-1403.
- [14] YANG Q X, XIAO Y, LU W G, et al. Evaluation of micromeritic properties of anhydrous dicalcium phosphate for direct compression[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2019, 50(4): 436-440.
- [15] NAKAMURA S, TANAKA C, YUASA H, et al. Utility of microcrystalline cellulose for improving drug content uniformity in tablet manufacturing using direct powder compression[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2019, 20(4): 151.
- [16] XU J Y, TANG Q, QIAN J, et al. Technical risk considerations of manufacturing site changes of chemical solid oral dosage[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(5): 690-694.

收稿日期: 2021-12-30

(本文责编: 沈倩)