

中图分类号: R971⁺.3; R94

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)23-0018-06

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.23.004



处方工艺对阿普唑仑片混合均匀度及含量均匀度的影响*

郭金秀¹, 曾令高², 高梓真¹, 许向阳^{1△}, 陈 醒¹, 王家辉¹

(1. 江苏恩华药业股份有限公司·江苏省中枢神经药物研究重点实验室, 江苏 徐州 221100; 2. 重庆市食品药品检验检测研究院·国家药品监督管理局麻醉精神药品质量监测重点实验室, 重庆 401121)

专家简介: 郭金秀, 女, 硕士, 中级工程师, 作为制剂负责人参与江苏省中枢神经药物研究重点实验室防滥用制剂开发工作, 主持获得生产批件4件, 获批通过一致性评价产品2个。



摘要: **目的** 探讨处方中的辅料及工艺对阿普唑仑片混合均匀度及含量均匀度的影响。**方法** 采用粉末直接压片法制备低剂量阿普唑仑片, 以总混物料的混合均匀度及含量均匀度为评价指标, 通过单因素试验, 考察处方中辅料型号与用量、工艺中原料药粒度及混合工艺、压片工艺对混合均匀度及含量均匀度的影响。**结果** 采用圆形形貌和粗糙表面的喷雾干燥型乳糖(11SD, F100), 微晶纤维素型号(PH102, PH200, TLF935), 玉米淀粉用量(3%, 5%, 7%), 胶态二氧化硅用量(0.8%, 1.2%)的处方混合均匀度的RSD远低于5%, 含量均匀度($A + 2.2S$)远低于15.0; 采用原料药粒径 D_{90} 不大于35 μm , 阿普唑仑与乳糖先通过湿法制粒机以600 r/min预混10 min, 之后转移至三维运动混合机中, 并加入微晶纤维素、玉米淀粉、胶态二氧化硅, 在混合频率12 Hz下混合15~25 min的工艺混合均匀度的RSD低于2.5%; 采用压机转速10~20 r/min的含量均匀度($A + 2.2S$)低于7.2。**结论** 优选的处方工艺适用于阿普唑仑片的含量均匀度和质量控制, 可用于工业化生产。

关键词: 阿普唑仑片; 直接压片法; 混合均匀度; 含量均匀度

Effect of Formulation Technology on the Blend Uniformity and Content Uniformity of Alprazolam Tablets

GUO Jinxiu¹, ZENG Linggao², GAO Zizhen¹, XU Xiangyang¹, CHEN Xing¹, WANG Jiahui¹

(1. Pharmaceutical Research Institute of Jiangsu Nihwa Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangsu Provincial Key Laboratory of Central Nervous System Drugs, Xuzhou, Jiangsu, China 221100; 2. Chongqing Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Quality Monitoring of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances, Chongqing, China 401121)

Abstract: Objective To investigate the effects of excipients and processes in the formulation on the blend uniformity and content uniformity of Alprazolam Tablets. **Methods** Low-dose Alprazolam Tablets were prepared by direct compression method. With the blend uniformity and content uniformity of the total mixed materials as evaluation indicators, the effects of the types and dosages of excipients, the blend technology and tablet technology on the blend uniformity and the content uniformity were investigated by the single factor test. **Results** The RSD of the blend uniformity of the formulation with round shape and rough surface of spray-dried lactose (11SD, F100), types of microcrystalline cellulose (PH102, PH200, TLF935), dosages of corn starch (3%, 5%, 7%), dosages of colloidal silica (0.8%, 1.2%) was far lower than 5%, and the content uniformity ($A + 2.2S$) was far lower than 15.0. The particle size D_{90} of the active pharmaceutical ingredients (API) was no more than 35 μm , the alprazolam and lactose were pre-blended by a wet granulator of 600 r/min for 10 min, and then transferred to a three-dimensional moving mixer, where microcrystalline cellulose, corn starch and colloidal silica were added and mixed at blending frequency of 12 Hz for 15-25 min, the RSD of blend uniformity was lower than 2.5%. The content uniformity ($A + 2.2S$) of tableting speed (10-20 r/min) was lower than 7.2. **Conclusion** The optimal formulation process is suitable for the content uniformity and quality control of Alprazolam Tablets, which can be used for industrial production.

Key words: Alprazolam Tablets; direct compression; blend uniformity; content uniformity

阿普唑仑为苯二氮䓬类催眠镇静药和抗焦虑药, 作用于中枢神经系统的苯二氮䓬受体, 增强抑制性神经递质 γ -氨基丁酸与受体的结合, 使神经元的兴奋性降

低^[1-2]。镇静作用为地西泮的25~30倍, 催眠作用为地西泮的3.5~11倍^[3], 具有明显的抗癫痫和抗抑郁作用^[4]。目前, 国内上市的阿普唑仑制剂为普通片剂, 根据

*基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目[2015ZX093001002007, 2017ZX09101001]。

第一作者: 郭金秀, 女, 硕士, 中级工程师, 研究方向为口服固体制剂, (电子信箱)gupi2008@163.com。

△通信作者: 许向阳, 男, 博士, 研究员, 研究方向为中枢神经系统药物, (电子信箱)xuxiangyang@nhwa-group.com。

原研片辅料构成推测可能采用湿法制粒工艺或粉末直接压片工艺。由于湿法制粒的生产步骤多,包括混合、制粒、干燥等,操作繁杂,耗时费力,生产效率低^[5-6]。粉末直接压片技术制备过程简单,活性药物成分和赋形剂的粉末混合物不经过制粒预处理而被直接压制成片剂,可避免原料药在制粒和干燥过程中的损失,生产成本低,效率高,产品质量好,应用广泛^[7-8]。阿普唑仑片规格为0.4 mg,单剂量标示量低于1 mg,为低剂量药物制剂^[9],此类制剂的混合均匀度和含量均匀度是重要质量属性。在粉末直接压片工艺中,若辅料选择不当、工艺不适,会导致物料分层,影响产品质量。为此,本研究中采用粉末直接压片工艺,考察处方工艺对阿普唑仑片混合均匀度和含量均匀度的影响,以期为制剂开发提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

SHK-4B 微型湿法混合快速制粒机(西安润天制药机械有限公司);HS-200 型三维运动混合机(江苏星星干燥设备有限公司);10A 型旋转式压片机(北京新龙立科技有限公司);Phenom 型台式扫描电镜(复纳科学仪器<上海>有限公司);MX-50 型气流粉碎机(江苏宜兴聚能超细粉碎设备有限公司);MS2000 型马尔文激光粒度仪(英国马尔文仪器有限公司);LC-20AD 型高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司);S30A-1200 型单点粉末取样器(昆山莱曼机械科技有限公司);Branson 8510 型超声波(美国 Branson 公司,频率为 40 kHz)。

1.2 试药

阿普唑仑原料药(天方药业有限公司,批号为 201108002,含量为 100.5%);阿普唑仑对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 171218-201305,含量为 99.5%);乳糖(DFE Pharma GmbH & Co. KG, 11SD,批号为 109FB0V, 30GR、批号为 1086R4L;MEGGLE GmbH & Co. KG, F100、批号为 101502322, T80、批号为 63271);微晶纤维素(山东聊城阿华制药股份有限公司, PH102,批号为 20200401;安徽山河药用辅料股份有限公司, PH200,批号为 B201201;东辰制药有限公司, TLF935,批号为 ZC20211001);玉米淀粉(曲阜市药用辅料有限公司,批号为 20191201);胶态二氧化硅(Evonik Operations GmbH,批号为 150102314);硬脂酸镁(山东聊城阿华制药股份有限公司,批号为 20180801)。

2 方法与结果

2.1 处方与工艺

5 000 片处方用量:阿普唑仑 2 g,乳糖 490 g,微晶纤维素 120 g,玉米淀粉 30 g,胶态二氧化硅 5.0 g,硬脂

酸镁 2.5 g。

工艺:按处方用量称取原辅料约 650 g,将阿普唑仑与乳糖混合,过 60 目筛,置湿法混合制粒机内,搅拌(转速为 600 r/min),混合 10 min;转移至三维运动混合桶中,加入过筛后的微晶纤维素、玉米淀粉、胶态二氧化硅进行初混,混合(频率为 12 Hz)20 min,加入过筛后的硬脂酸镁进行总混,最终得到生产所需混合均匀的中间体混粉。

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱:上海月旭(Welch) Ultimate AQ-C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:醋酸盐缓冲液(称取醋酸铵 0.77 g,加水溶解并定容至 1 000 mL,用冰乙酸调 pH 至 4.7)-甲醇(30:70, V/V);柱温:35 ℃;检测波长:254 nm;流速:1.0 mL/min;进样量:20 μL。

2.2.2 溶液制备

对照品溶液:取阿普唑仑对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并定容,制成质量浓度为 100 μg/mL 的对照品贮备液;取适量,用乙腈-水(9:1, V/V)稀释,制成质量浓度为 20 μg/mL 的对照品溶液。

供试品溶液 1:取样品 130~390 mg(约相当于阿普唑仑 0.4~1.2 mg),全量转移至 50 mL 容量瓶中,加乙腈-水(9:1, V/V)适量,超声(频率为 40 kHz)20 min 使溶解,放冷,用乙腈-水(9:1, V/V)稀释并定容,摇匀,滤过,取续滤液,作为混合均匀度测定供试品溶液。

供试品溶液 2:取样品 1 片,置 20 mL 容量瓶中,加水 2 mL,超声(频率为 40 kHz)20 min 使崩解,加乙腈适量,超声处理使溶解,放冷,用乙腈定容,摇匀,滤过,取续滤液,作为含量均匀度测定供试品溶液。

2.2.3 方法学考察

取阿普唑仑对照品 10 mg,精密称定,置 25 mL 容量瓶中,加乙腈-水(9:1, V/V)溶解并定容,作为线性对照品贮备液。精密量取上述贮备液适量,用流动相稀释成含阿普唑仑 8, 16, 20, 24, 30 μg/mL 的系列线性测定溶液,按 2.2.1 项下色谱条件进样测定,以阿普唑仑质量浓度(C , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y = 42\,513\,C - 4\,765.2$ ($r = 0.999\,9$, $n = 5$)。结果表明,阿普唑仑质量浓度在 8~30 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好。精密度、重复性、稳定性、加样回收试验的结果均符合定量分析要求。

2.3 混合均匀度与含量均匀度评价标准

混合均匀度^[10]:总混后,使用 S30A-1200 型单点粉末取样器分别从三维混合机内分 3 层(编号 A-C)、10 个取样点(编号 1-10)取样,计算每个点的含量及 RSD。取样示意图见图 1。

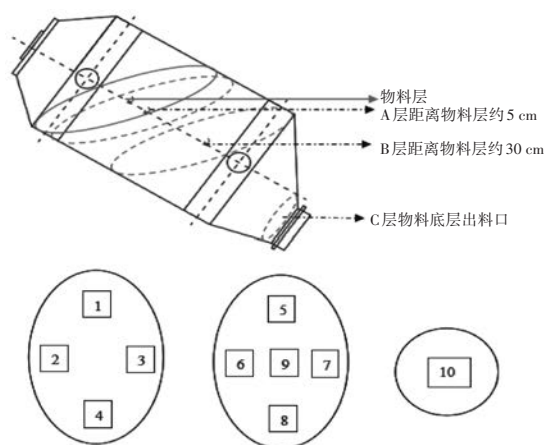


图1 取样示意图

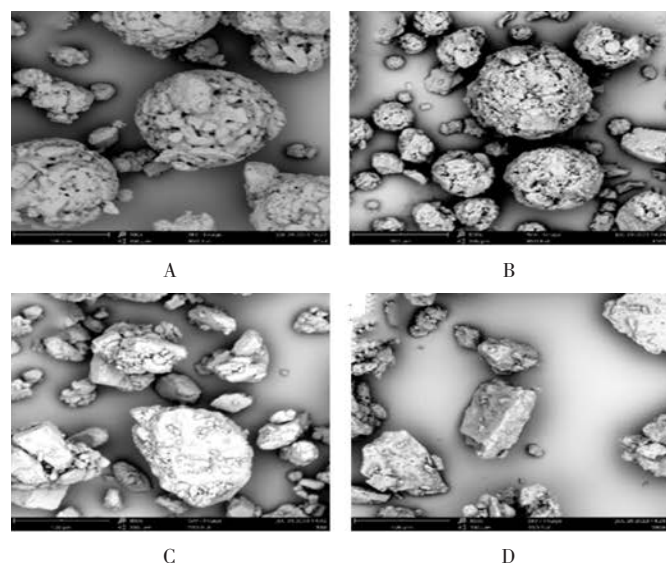
Fig. 1 Schematic diagram of sampling

含量均匀度^[11]:压片过程中,每隔5 min 取样,共取10个时间点,每个时间点取3片,并对每个时间点中的1片进行含量测定,计算10个样品含量的 $A + 2.2 S$ 。

2.4 处方对混合均匀度与含量均匀度的影响

乳糖型号:选择乳糖作为主要填充剂,处方占比超过75%。乳糖与原料药的结合度对中间体混合均匀度影响可能较大^[12]。以2.1项下处方为基础,通过调整乳糖型号,建立处方1(乳糖11SD)、处方2(乳糖F100)、处方3(乳糖T80)和处方4(乳糖30GR);采用相同的混合工艺,确定微晶纤维素PH102,依法制备样品,并考察对混合均匀度、含量均匀度的影响,结果见图2。可见,按处方1,2,3,4制备的中间体混粉片的混合均匀度及含量均匀度存在差异,喷雾干燥乳糖11SD和乳糖F100混合均匀度的RSD远低于5%,含量均匀度($A + 2.2 S$)均远低于15.0;其他颗粒乳糖混合均匀度的RSD接近5%或超过5%,含量均匀度($A + 2.2 S$)均大于10,接近15。表明喷雾干燥乳糖对物料混合不均匀及压片不均匀的风险较小。对不同型号的乳糖进行电镜扫描,11SD乳糖和F100乳糖均为球形,粗糙,表面疏松多孔;乳糖T80和

乳糖30GR均为相对密集的块状,较光滑(图3)。可见,喷雾干燥乳糖11SD、乳糖F100的多孔结构更有利于小粒径药物的吸附,形成有序单元有利于混合均匀^[12]。故乳糖11SD和乳糖F100的处方混合均匀度及含量均匀度更优。



A. 乳糖11SD B. 乳糖F100 C. 乳糖T80 D. 乳糖30GR

图3 不同型号乳糖电镜扫描的表现形态($\times 800$)

A. Lactose 11SD B. Lactose F100 C. Lactose T80 D. Lactose 30GR

Fig. 3 Scanning electron microscopy picture of different types of lactose ($\times 800$)

微晶纤维素型号:选择微晶纤维素作为填充剂,处方占比为18%。不同厂家、不同型号的微晶纤维素因微观结构、粒度、含水量等不同,对制剂的质量有一定影响^[13-14]。以2.1项下处方为基础,通过调整微晶纤维素型号,建立处方1(PH102)、处方5(PH200)、处方6(TLF935),确定乳糖11SD,依法制备样品,并考察对流动性、混合均匀度和含量均匀度的影响,结果见表1。可见,按处方1,5,6制备的中间体混粉片的流动性相近,混合均匀度的RSD均远低于5.0%,表明其对物料混合不均匀的风险较小;含量均匀度($A + 2.2 S$)均远低于15,表明含量均匀度良好,压片过程分层造成含量不均匀的风险较小。表明微晶纤维素PH102,PH200,TLF935对阿普唑仑片混合均匀度及含量均匀度的影响均无明显差异。

玉米淀粉用量:选择玉米淀粉作为填充剂,处方占

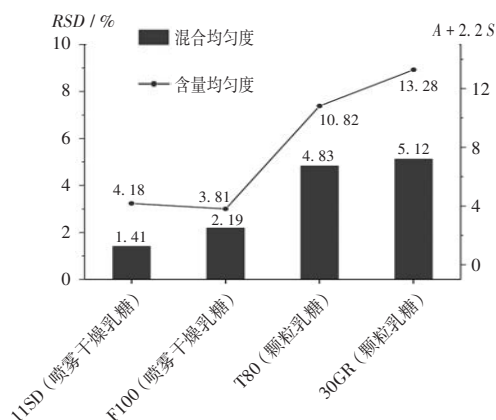


图2 乳糖型号对混合均匀度与含量均匀度的影响

Fig. 2 Effect of lactose types on blend uniformity and content uniformity

表1 不同型号微晶纤维素考察结果

Tab. 1 Investigation results of different types of microcrystalline cellulose

处方	型号	休止角 ($^{\circ}$)	混合均匀度RSD (%, $n = 10$)	含量均匀度 ($A + 2.2 S$)
1	PH102	37.2	1.41	4.16
5	PH200	36.7	1.68	3.22
6	TLF935	36.7	1.81	4.13

比为 5%，流动性较差，可能影响混合均匀度与含量均匀度。以 2.1 项下处方为基础，通过调整玉米淀粉的用量，建立处方 7(3%，18 g)、处方 1(5%，30 g)、处方 8(8%，48 g)；确定乳糖为 11SD、微晶纤维素为 PH102，各处方制剂质量一致。通过改变处方中微晶纤维素的用量调整玉米淀粉用量，依法制备样品，并考察对流动性、混合均匀度和含量均匀度的影响，结果见表 2。可见，按处方 7, 1, 8 制备的中间体混粉片的流动性相近，休止角无明显差异，表明其用量在该范围内对物料的流动性无明显影响；混合均匀度均 $\leq 3.0\%$ ，含量均匀度($A + 2.2 S$)均远低于 15，表明不同玉米淀粉的用量(3%，5%，7%)对阿普唑仑片混合均匀度及含量均匀度的影响均无显著差异。

表 2 不同用量玉米淀粉考察结果

Tab. 2 Investigation results of different amounts of corn starch					
处方	微晶纤维素 (g)	玉米淀粉 (g)	休止角 (°)	混合均匀度 $RSD(\%, n = 10)$	含量均匀度 ($A + 2.2 S$)
7	138	18	37.4	1.87	4.32
1	120	30	37.2	1.43	4.18
8	108	48	38.4	2.14	4.69

胶态二氧化硅用量：选择胶态二氧化硅作为助流剂，对药物颗粒有良好的分散性，可降低颗粒间的摩擦力，改善粉末流动性^[15]，不同用量可能会影响物料的流动性、混合均匀度和含量均匀度。以 2.1 项下处方为基础，通过调整胶态二氧化硅的用量，建立处方 1(0.3%，2 g)，处方 9(0.8%，5 g)，处方 10(1.2%，8 g)；确定乳糖为 11SD、微晶纤维素为 PH102，各处方制剂质量一致。通过改变处方中二氧化硅用量调整乳糖用量，依法制备样品，并考察对流动性、混合均匀度和含量均匀度的影响，结果见表 3。可见，按处方 1, 9, 10 制备的中间体混粉片的流动性略有差异，随着二氧化硅用量的增加，流动性更优；二氧化硅用量为 0.3% 的处方混合均匀度的 RSD 与含量均匀度($A + 2.2 S$)结果偏大，混合效果略差；二氧化硅用量为 0.8% 和 1.2% 处方的混合均匀度与含量均匀度结果相近，混合效果均能达到要求。因此，胶态二氧化硅用量在 0.8% ~ 1.2% 范围内，对提升阿普唑仑片的混合均匀度与含量均匀度有积极作用。

表 3 不同用量胶态二氧化硅的考察结果

Tab. 3 Investigation results of different amounts of colloidal silica					
处方	乳糖 (g)	二氧化硅 (g)	休止角 (°)	混合均匀度的 $RSD(\%, n = 10)$	含量均匀度 ($A + 2.2 S$)
9	487	2	39.1	3.91	8.12
1	490	5	37.2	1.37	4.23
10	493	8	35.5	1.33	3.79

2.5 工艺对混合均匀度与含量均匀度的影响

阿普唑仑粒度：不同物料颗粒的粒径差异大是造

成混合不均匀的重要因素，混合过程中应尽量使待混合物料粒径相近^[16-17]。合适的粒子群有利于药物混合均匀，微粉化原料药可提高原辅料的接触面积，有利于低剂量药物的均匀分散^[9]；另外，药物粒径越小，则凝聚力越强，越易团聚或黏附在赋形剂颗粒的表面，使混合均匀度合格^[18]。采用不同粒度原料药制备样品，考察原料药的粒度对中间体混合均匀度、成品含量均匀度的影响。采用气流粉碎机对阿普唑仑进行微粉化处理，通过调节粉碎气压获得不同粒径的原料药，并采用激光粒度仪测定各样品的 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 。取不同粒径的原料药，按 2.1 项下处方与工艺进行混合，混合结束取样，测定混合均匀度，并对混合后的中间体进行压片，测定含量均匀度。不同粒径对混合均匀度及含量均匀度的考察结果见表 4。可见，原料药粒径越大，混合均匀度及含量均匀度越差；随着粒径的减小，混合效果越好。当阿普唑仑的 $D_{90} \leq 35 \mu\text{m}$ 时，混合均匀度均低于 3.0%，含量均匀度($A + 2.2 S$)均在 15 以下，混合不均匀的风险较小。

表 4 阿普唑仑的粒度对混合均匀度与含量均匀度的影响

Tab. 4 Effect of alprazolam particle size on blend uniformity and content uniformity						
原料药粒径(μm)			混合均匀度		含量均匀度	
D_{90}	D_{50}	D_{10}	平均含量(%)	$RSD(\%)$	相对含量(%)	$A + 2.2 S$
9.527	4.356	1.481	0.294	0.47	96.35	4.12
13.264	5.412	1.573	0.294	0.82	96.76	4.88
25.971	7.236	1.963	0.295	1.43	97.62	5.63
35.485	10.229	2.342	0.296	2.38	97.34	6.68
62.281	14.265	2.792	0.298	4.13	96.31	12.13
89.235	17.583	3.436	0.300	5.83	92.57	20.14
-	-	-	0.300	9.35	98.91	15.05

注：- 为未粉碎。

Note: - refers to not crushed.

混合方式：影响混合效果的因素包括物料性质、混合工艺和混合设备^[19]。不同的粉体在不同的混合器中和不同的旋转速度下，粉体的混合运动形态不同，混合效果不同^[20]。因此，考察混合工艺和混合设备对混合效果的影响十分必要。按 2.1 项下处方工艺称取各原辅料进行不同混合方式的考察(表 5)，制备 3 批样品，考察混合方式对混合均匀度和含量均匀度的影响(表 6)。原料药与乳糖预混阶段，采用三维运动混合机进行混合，不同混合方式的混合均匀度与含量均匀度差异显著，3 批样品的混合均匀度 RSD 均超过 5.0%，含量均匀度($A + 2.2 S$)均超过 15.0，表明混合不均匀；预混阶段采用湿法制粒锅混合，3 批样品的混合均匀度及含量均匀度均良好。因此，需根据物料特性、产品规格等选择合适的混合方式，以降低混合不均匀的风险。

混合时间：按 2.1 项下处方工艺，考察原料药与乳

表5 2种混合方式混合过程描述

Tab. 5 Description of the mixing process of two mixing methods

工序	三维运动混合机(方式1)	湿法制粒机+三维运动混合机(方式2)
混合①	将阿普唑仑与乳糖过筛后一同加入三维运动混合机中,设置混合频率12 Hz,混合时间20 min	将阿普唑仑与乳糖过筛后一同加入湿法制粒锅中,设置搅拌转速600 r/min,混合时间10 min
混合②	将微晶纤维素、玉米淀粉、二氧化硅过筛后加入上述三维运动混合机中,设置混合频率12 Hz,混合时间20 min	将上述①物料及过筛后的微晶纤维素、玉米淀粉、二氧化硅加入三维运动混合机中,设置混合频率12 Hz,混合时间20 min
总混	将硬脂酸镁加入三维混合机中,设置混合频率12 Hz,混合时间2 min。最终得到生产所需的中间体	将硬脂酸镁加入三维混合机中,设置混合频率12 Hz,混合时间2 min。最终得到生产所需的中间体

表6 不同混合方式考察结果

Tab. 6 Investigation results of different mixing methods

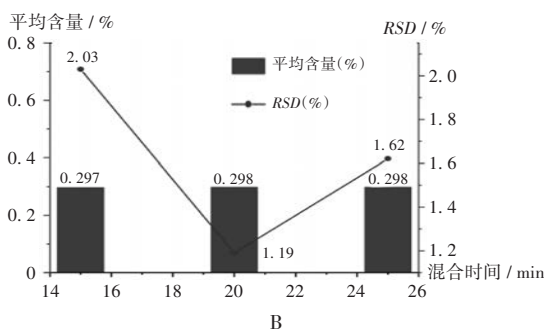
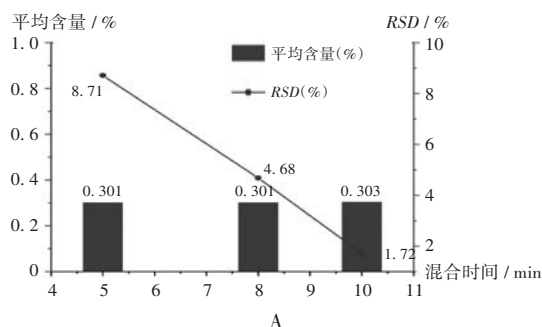
检测指标		方式1			方式2		
		批次1	批次2	批次3	批次1	批次2	批次3
混合均匀度	平均含量(%)	0.287	0.299	0.291	0.298	0.299	0.298
	RSD(%)	7.26	6.71	6.36	1.43	0.92	1.28
含量均匀度	相对含量(%)	95.41	97.82	96.27	98.11	98.81	98.74
	A+2.2S	16.13	15.36	15.68	4.15	4.91	4.84

糖在湿法制粒机中以600 r/min转速混合5, 8, 10 min的混合均匀度RSD及中间体含量;转移到三维运动混合机中加入微晶纤维素、玉米淀粉、二氧化硅后,以频率12 Hz混合15, 20, 25 min的混合均匀度RSD及平均含量,结果见图4。结果显示,第一步,混合5 min的混合均匀度RSD大于5.0%,混合不均匀,8 min的混合均匀度RSD接近5.0%,质量风险较高,10 min的混合均匀度RSD远低于5.0%,混合效果较好;第二步,15~25 min的混合均匀度RSD均低于5.0%。表明第一步的混合时间对混合均匀度的影响较显著,第一步混合均匀后,第二步以12 Hz混合15~25 min,物料能混合均匀。

压片机转速:压片过程中存在机械振动,会使混合均匀的物料产生分层,导致片剂的含量均匀度变差^[21]。分别设定压片机转速为10, 20, 30 r/min,取样,测定含量均匀度(A+2.2S)及平均含量,结果见图5。可见,随着压片转速的增加,含量均匀度(A+2.2S)逐渐增大,表明含量不均匀的风险越高;转速为10~20 r/min时,含量均匀度(A+2.2S)较低,不均匀的风险较小;当转速达30 r/min时,含量均匀度A+2.2S较高,接近15,质量风险较高。因此,为降低压片分层风险,转速不能过高,避免物料分层而导致含量均匀度不合格。

2.6 处方工艺验证

基于上述处方工艺的优化结果,分别制备3批样品,按2.1项下处方配比称取原辅料,确定乳糖11SD、微晶纤维素PH102,并按2.1项下工艺进行混合,3批总混后混合均匀度的RSD分别为1.92%, 1.78%, 2.10% (n=10)。压片阶段,按压片转速为10 r/min进行压制,分别对每批压片前、中、后随机取样10片测定含量及其



A. 第一步混合 B. 第二步混合

图4 混合时间对混合均匀度的影响(n=10)

A. Step 1 B. Step 2

Fig. 4 Effect of mixing time on blend uniformity (n=10)

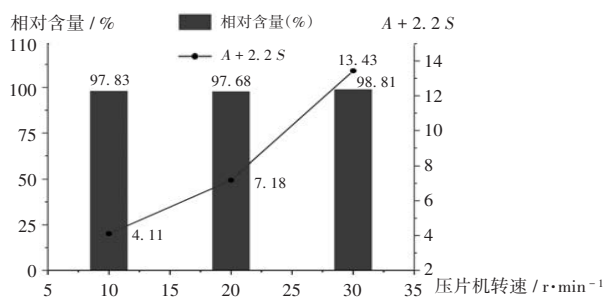


图5 压片机转速对含量均匀度的影响(n=10)

Fig. 5 Effect of press machine's speed on content uniformity

(n=10)

均匀度,结果见表7。可见,3批样品压片前、中、后的相对含量均在95%~105%之间,含量均匀度(A+2.2S)均低于15.0,质量均符合要求,表明所筛选的辅料及工艺可行。

3 讨论

物料的混合均匀度及含量均匀度是低剂量药物制剂采用直接压片工艺开发过程中的难点,目前尚无关

表7 压片过程中不同取样点的片剂含量及含量均匀度
Tab. 7 Tablet content and content uniformity of different sampling points in the process of tableting process

批次	取样时间	相对含量(%)	A + 2. 2 S
1	压片前	98. 62	3. 73
	压片中	99. 37	3. 34
	压片后	99. 34	3. 40
2	压片前	99. 74	3. 08
	压片中	100. 11	2. 82
	压片后	99. 38	3. 10
3	压片前	98. 67	3. 76
	压片中	99. 21	3. 88
	压片后	99. 89	3. 01

于阿普唑仑片混合均匀度及含量均匀度的研究报道。本研究中通过单因素试验分析混合均匀度及含量均匀度对方工艺的影响因素,筛选辅料型号与用量、原料药粒径范围、混合方式与混合时间、压片机转速。通过验证连续3批样品的混合均匀度及含量均匀度,确认阿普唑仑片处方工艺的可行性。

本研究中,通过不同型号的乳糖与阿普唑仑混合,发现圆形表面粗糙的喷雾干燥乳糖11SD、乳糖F100的多孔结构,更有利于提高混合均匀度;微晶纤维素的型号及玉米淀粉的用量对混合均匀度及含量均匀度影响较小;二胶态氧化硅用量在0. 8%~1. 2%范围内的处方混合均匀度及含量均匀度均良好。低剂量的制剂原料药经微粉化后,有助于提高混合均匀性^[22]。本研究中原料药经气流粉碎机粉碎,当粒径 $D_{90} \leq 35 \mu\text{m}$ 时,能保证混合均匀度符合要求;预混阶段采用湿法制粒机对混合物直接进行强制混合,当混合时间达到10 min时,混合效果能满足需求;另外,压片过程中由于机械振动等原因引起的混合物料分层也是间接影响片剂含量均匀度的原因,采用较低转速(10~20 r/min)进行压片,可避免物料因振动引起的分层。所优选的处方工艺适用于阿普唑仑片的含量均匀度和质量控制,可用于工业化生产。

参考文献

[1] CANFELD JR, KISOR DF, SPRAGUE JE, Designer benzodiazepine rat pharmacokinetics: A comparison of alprazolam, flualprazolam and flubromazolam[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2023, 465: 1-5.

[2] AVANAZ A, YAPRAK M, DOGRU V, et al. Effect of Alprazolam as a Preoperative Adjuvant Analgesic on Postoperative Pain in Laparoscopic Donor Nephrectomy Patients[J]. Transplantation Proceedings, 2019, 51: 1044-1048.

[3] 石艳彩,王心久. 阿普唑仑合成时降低杂质含量的研究[J]. 许昌学院学报, 2014, 33(5): 82-85.

[4] 赵艳敏,王志敏,郑爱萍. 苯二氮类药物药剂学研究新进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(23): 2771-2775.

[5] 刘春平,全向阳,王超. 粉末直接压片法概述及其应用思考[J]. 北方药学, 2012, 9(9): 27-28.

[6] GONNISSEN Y, VERHOEVEN E, PEETERS E, et al. Coprocessing via spray drying as a formulation platform to improve the compactability of various drugs[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69(1): 320-334.

[7] 蔡杰,顾王文,丁亚萍. 微晶纤维素共处理辅料的粉体学性质及在直接压片工艺中的应用[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8): 1136-1141.

[8] 李金枝,冯金瑞,何恬,等. 粉末直接压片技术及其辅料的应用与研究现状[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(21): 2467-2470.

[9] 章俊麟,何伍. 低剂量固体药物制剂的质量控制要点[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(12): 1604-1608.

[10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布《化药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(试行)》的通告(2022年第19号)[A/OL]. (2022-02-18)[2023-07-20]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/dde61dacf5e355d67f780f5202dde110>.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 137-138.

[12] LI Z, ZHAO L, LIN X, et al. Direct compaction: an update of materials, trouble-shooting, and application[J]. Int J Pharm, 2017, 529(1/2): 543-556.

[13] 郭金秀,程娟,谢俊,等. 两种型号微晶纤维素对微丸成型的比较研究[J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(5): 551-556.

[14] 朱墨书棋,骆微,林春香. 微晶纤维素的研究现状及发展趋势[J]. 华东纸业, 2016, 47(3): 6-9.

[15] 付清爽,高延岭,魏彦军,等. 胶态二氧化硅对盐酸莫西沙星片的影响[J]. 药学研究, 2022, 41(10): 664-682.

[16] 熊茜,王小平,张定堃,等. 基于粒子设计原理的中药制丸粉末中间体均一性优化与评价: 以小金丸为例[J]. 药学报, 2017, 52(10): 1611-1620.

[17] LEANE M, PITT K, REYNOLDS G, et al. A proposal for a drug product Manufacturing Classification System (MCS) for oral solid dosage forms[J]. Pharm Dev Technol, 2015, 20(1): 12-21.

[18] NAKAMURA S, NAKAGAWA M, TANAKA C, et al. Utility of microcrystalline cellulose to prevent drug segregation in direct powder compression[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2019, 52: 386-392.

[19] 梁凤林,曹琛. 直混工艺在口服制剂中的应用及影响因素分析[J]. 机电信息, 2018(20): 28-32.

[20] 欧阳鸿武,何世文,陈海林,等. 粉体混合技术的研究进展[J]. 粉末冶金技术, 2004, 22(2): 104-107.

[21] 陈仙,楼朝,龚俊强,等. 直接压片法制备琥珀酸索利那新片的混合工艺考察[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(12): 1542-1545.

[22] 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.

(收稿日期: 2023-09-12; 修回日期: 2023-10-30)