

卡培他滨片

CTD 格式申报药学研究主要信息汇总表

2.3.P.1 剂型及产品组成

(1) 我公司研制开发的卡培他滨片，剂型为片剂，规格：0.5g，处方中的辅料为乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅、胃溶型薄膜包衣预混剂。

卡培他滨片单位剂量的处方组成如下：

成分	用量		过量加入	作用	执行标准
片芯	mg	%			
卡培他滨	500	80.26	无	主药	企业标准
乳糖	54	8.67	无	稀释剂	中国药典 2010 年版
微晶纤维素	45	7.22	无	稀释剂	JX*****
羟丙甲纤维素（5cps）	约 9	1.44	无	粘合剂	JX20020062
					中国药典 2010 年版
交联羧甲基纤维素钠	6	0.96	无	崩解剂	JX20010349
二氧化硅	6	0.96	无	润滑剂	中国药典 2010 年版
硬脂酸镁	3	0.48	无	润滑剂	中国药典 2010 年版
包衣					
胃溶型薄膜包衣预混剂（欧巴代® 85G68918）	18.69	/	无	包衣粉	沪 Q/WS-1-2273-99
纯化水*（工艺中使用到并最终去除的溶剂）	125.22	/	无	包衣溶剂	中国药典 2010 年版

注：*纯化水为粘合剂配制用溶剂，包衣粉的分散介质，在工艺过程中去除

(2) 本品为片剂，无附带专用溶剂。

(3) 本品使用的包装材料为铝箔和聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片（PVC/PVDC）。

2.3.P.2 产品开发

卡培他滨由瑞士罗氏(Roche) 制药公司开发，于 1998 年 4 月以商品名希罗达(Xeloda) 在美国获准上市，2000 年获得 SFDA 批准进口，上市剂型为片剂，规格 0.15g、0.5g。

我公司仿制的卡培他滨片，剂型同原研厂家罗氏制药的希罗达，规格 0.5g。

2.3.P.2.1 处方组成

2.3.P.2.1.1 原料药

(1) 原料药和辅料的相容性试验

参照FDA官方网站希罗达® (Xeloda®)使用说明书, 希罗达为桃色或浅桃色薄膜衣, 其非活性成分包括: 无水乳糖, 交联羧甲基纤维素钠, 羟丙甲纤维素, 微晶纤维素, 硬脂酸镁, 纯化水; 桃色或浅桃色薄膜衣含羟丙甲纤维素、滑石粉、钛白粉、合成氧化铁黄、氧化铁红。

日本上市的卡培他滨片, 商品名: Xeloda®, 规格0.3g, 白色薄膜衣片。其非活性成分包括: 无水乳糖, 交联羧甲基纤维素钠, 羟丙甲纤维素, 微晶纤维素, 硬脂酸镁, 滑石粉、二氧化钛。

参照希罗达处方中的辅料组成, 选用固体制剂常用辅料乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、羟丙甲纤维素、硬脂酸镁、二氧化硅, 分别与主药按一定比例混合后, 取适量, 分别在 (4500±500Lx)、高温 (60℃)、高湿 (相对湿度 92.5%, 25℃) 的条件下放置 10 天, 检测有关物质, 考察辅料与卡培他滨原料药的相容性。

卡培他滨与上述辅料经高温 60℃、强光照射、高湿 92.5%放置 10 天, 与初始相比, 其外观性状、有关物质、含量基本没有变化; 表明上述各种辅料与卡培他滨的相容性良好, 可用作卡培他滨片的辅料。

包衣粉选用常用的水溶性胃溶型薄膜包衣预混剂 (欧巴代® 85G68918)。

详见申报资料 **3.2. P.2.1.1 原料药** (页码: 4~6)。

(2) 卡培他滨为白色或类白色结晶性粉末; 无臭。卡培他滨在甲醇中极易溶解, 在水中略溶。

2.3.P.2.1.2 辅料

(1) 辅料种类选择依据

参考希罗达的辅料种类, 并结合原料的性质进行卡培他滨片辅料相容性试验, 最终确认卡培他滨片的辅料有乳糖、微晶纤维素、羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、二氧化硅、硬脂酸镁。包衣粉选用的是常用的胃溶型薄膜包衣预混剂 (欧巴代® 85G68918)。

选择的卡培他滨片辅料种类基本同原研制剂希罗达。

(2) 辅料用量选择依据

通过对对照药品（原研产品）希罗达片重的测定，其片芯重约611~625mg，设计自制片重控制同希罗达。选用与卡培他滨相容性良好的辅料，在**常规用量范围**内，进行组方，以中间体物料性状、压片情况、片剂外观性状、溶出度等项目为指标，进行处方筛选。

希罗达每片含乳糖约54mg。片芯重约623mg，其中主药卡培他滨500mg、乳糖54mg。在此基础上，确定了微晶纤维素用量45mg/片。粘合剂羟丙甲纤维素溶液的浓度，根据中间体的物料休止角、可压性，最终选择3%浓度。崩解剂交联羧甲基纤维素钠用量决定了片溶出速度，根据实验结果，调整用量使自制片的溶出速度（溶出曲线）基本同希罗片。处方中润滑剂二氧化硅、硬脂酸镁的用量，在一般常规用量范围内，根据中间体休止角、流动性，片子外观，确定用量。包衣粉的用量，使片剂增重不超过3%。

详见申报资料 **3.2. P.2.1.2**（页码：7~9）。

2.3.P.2.2 制剂研究

2.3.P.2.2.1 处方开发过程

处方的研究开发过程和确定依据参见申报资料 3.2.P.2.2.1（页码：9~10）。

最终确定的自制卡培他滨片与对照药品希罗达的处方组成比较见下表：

	希罗达（原研产品）	自制卡培他滨片
主药	卡培他滨	卡培他滨
稀释剂	乳糖	乳糖
	微晶纤维素	微晶纤维素
粘合剂	羟丙甲纤维素	羟丙甲纤维素
崩解剂	交联羧甲基纤维素钠	交联羧甲基纤维素钠
润滑剂	硬脂酸镁	硬脂酸镁
助流剂	/	二氧化硅
包衣材料	羟丙甲纤维素、滑石粉、钛白粉、合成氧化铁黄、氧化铁红	胃溶型薄膜包衣预混剂

下表说明不同开发阶段（小试、中试、大生产）处方组成的变化、原因以及支持变化的验证研究。

处方组成变化汇总

	小试处方	中试处方	大生产处方	主要变化及原因	支持依据
批量	800 片		3.5 万片	本品从小试到放大， 处方组成没有变化	/

本品中原辅料均不存在过料投料现象。

2.3.P.2.2.2 制剂相关特性

为进一步验证我们的处方工艺，将自制样品与希罗达进行体外溶出行为、有关物质的对比。

对照药品：由上海罗氏制药有限公司为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司生产；商品名：希罗达®（Xeloda®）；规格：0.5g；铝塑包装。

批号：SH0189，生产日期 20090807，有效期至 20110806；

批号：SH0329，生产日期 20100322，有效期至 20120321；

（1）自制制剂与对照药品不同溶出介质中的溶出行为对比

自制卡培他滨片 批号：***，规格：0.5g，铝塑包装。

考察自制卡培他滨片与希罗达在四种不同溶出介质中的累积溶出情况进行对比。

溶出条件：

溶出介质：分别以 900ml 水、pH1.2 盐酸溶液、pH4.0 醋酸盐缓冲液、pH6.8 磷酸盐缓冲液作为溶出介质

方法：中国药典 2010 年版二部附录 X C 第二法 桨法

转速：每分钟 50 转

取样点：分别经 10、20、30、45、60min 时，取溶出液 10ml，经 0.45μm 滤膜滤过，同时补加等量同温溶剂，

测定方法：精密量取续滤液 2ml，置 50ml 容量瓶中，分别用相对应的溶出介质稀释至刻度，摇匀，作为供试品溶液；另取卡培他滨对照品适量，加相应溶出介质溶解制成每 1ml 中约含 16μg 卡培他滨的溶液，作为对照品溶液。分别取供试品溶液及对照品溶液，照紫外-可见分光光度法（中国药典 2010 年版二部附录 IV A），在 304nm 波长处测定吸光度，计算溶出度并绘制累积溶出曲线。

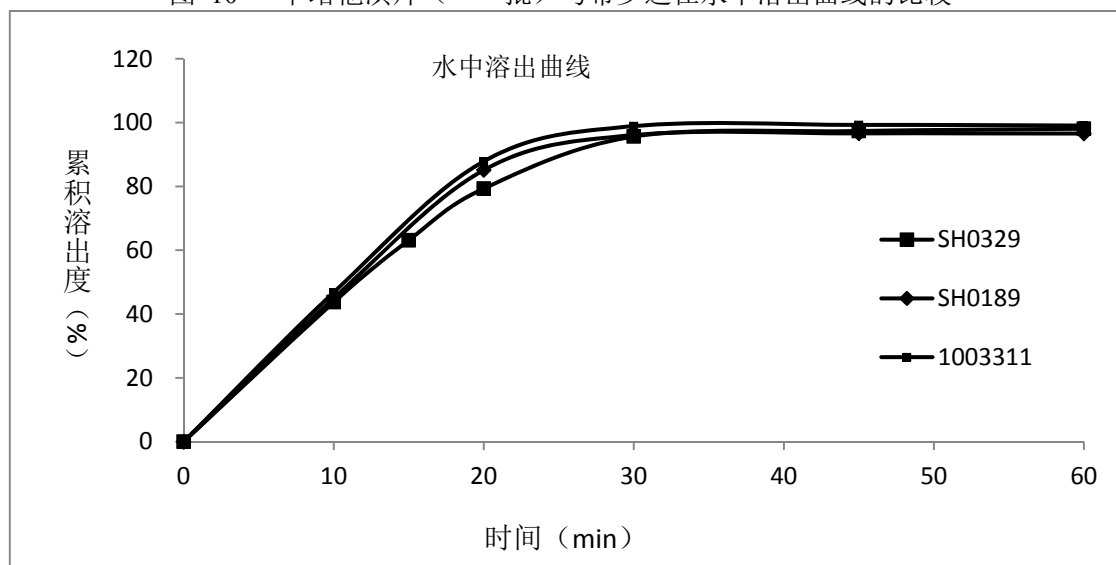
表* 卡培他滨片 (**批) 同希罗达在四种介质中溶出曲线
测定结果比较 (n=6)

溶出 介质	累积溶出量 (%)			
	时间 min	***批	希罗达 SH0189	希罗达 SH0329
水	10	46	44	43
	15	----	----	63
	20	87	85	79
	30	98	96	95
	45	99	96	97
	60	99	96	98
pH1.2 盐酸 溶液	累积溶出量 (%)			
	时间 min	***批	希罗达 SH0189	希罗达 SH0329
	10	32	36	36
	15	----	----	57
	20	67	75	75
	30	93	92	89
	45	89	88	84
	60	84	84	79
pH4.0 醋酸盐缓 冲液	累积溶出量 (%)			
	时间 min	***批	希罗达 SH0189	希罗达 SH0329
	10	31.87	25	26
	15	---	---	43
	20	62	58	61
	30	92	87	88
	45	99	98	97
	60	99	98	98
pH6.8 磷酸盐缓 冲液	累积溶出量 (%)			
	时间 min	***批	希罗达 H0189	希罗达 SH0329
	10	32	26	24
	15	--	---	41
	20	63	58	58
	30	87	86	86
	45	100	98	97
	60	99	98	98

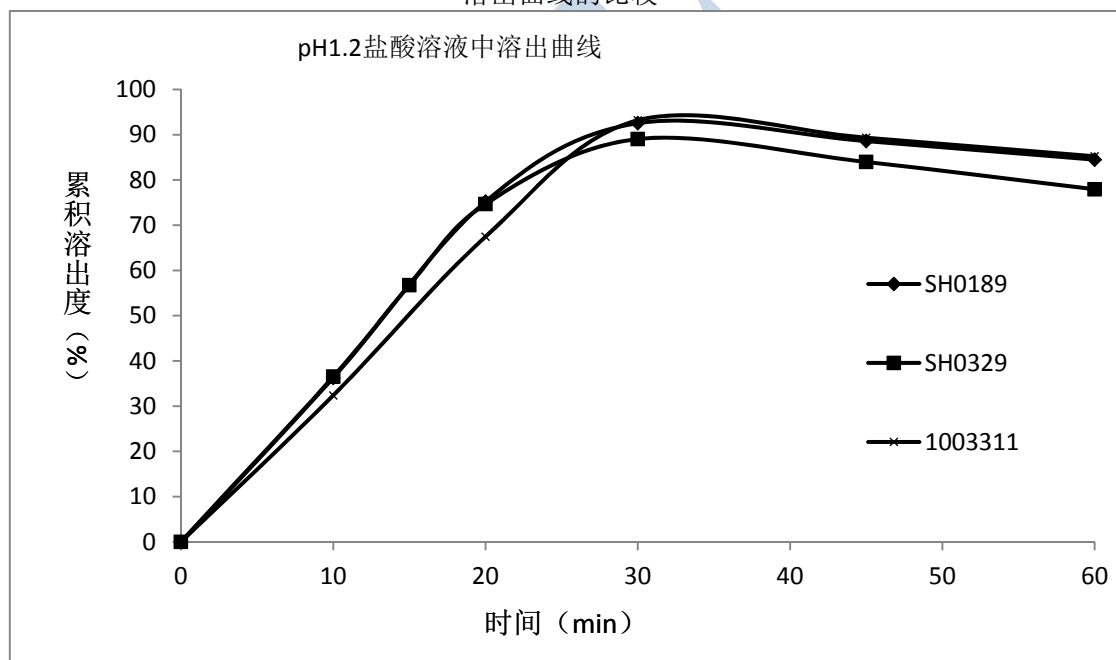
注：(1)本品在盐酸溶液累积溶出量在溶出 30 分钟后有降低趋势，推测与本品在盐酸溶液中不稳定，发生降解有关。

(2)在自制片***批和希罗达 SH0189 批的溶出曲线测定中 15min 没有取样。

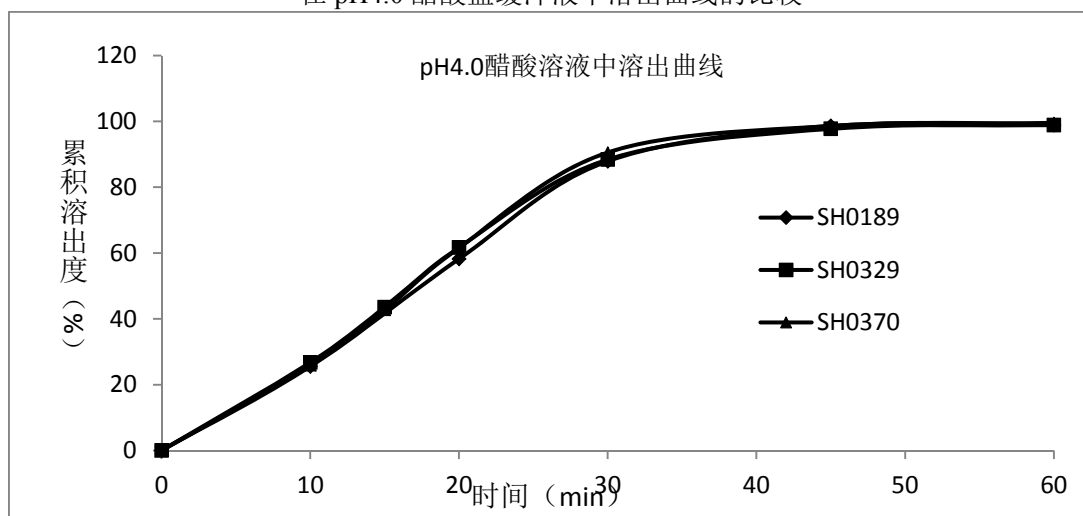
图 10 卡培他滨片 (****批) 与希罗达在水中溶出曲线的比较



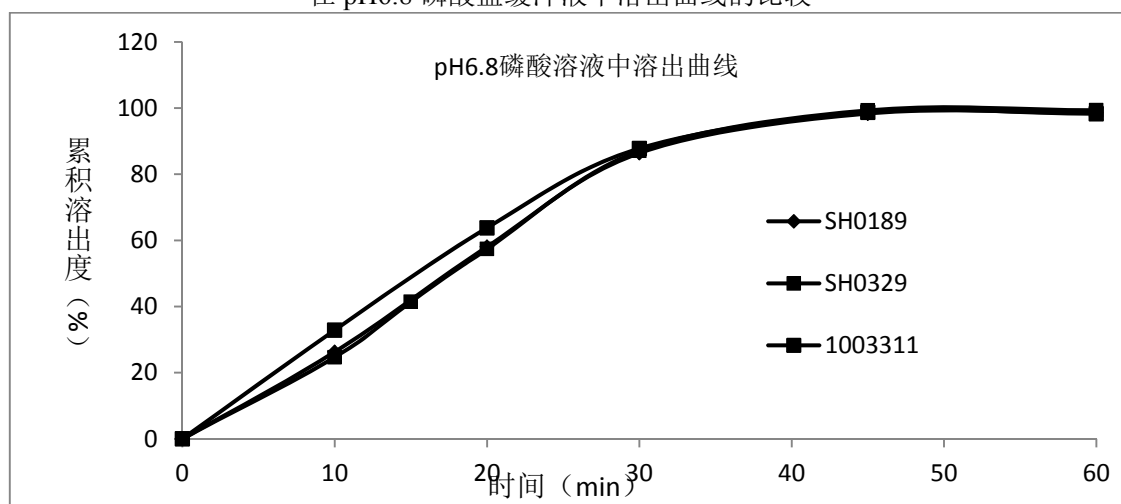
卡培他滨片 (***批) 与希罗达在 pH1.2 盐酸溶液中溶出曲线的比较



卡培他滨片（***批）与希罗达
在 pH4.0 醋酸盐缓冲液中溶出曲线的比较



卡培他滨片（****批）与希罗达
在 pH6.8 磷酸盐缓冲液中溶出曲线的比较



从四种溶出介质中的累积溶出曲线看，我公司研制的卡培他滨片与希罗达®的体外溶出行为基本一致。计算 f_2 相似因子，溶出达到 85% 以上的时间点只能选取一个，且时间点不少于 3 个。因此选择 10、20、30min 的溶出数据，结果如下：

溶出介质	f_2 相似因子			
	水	pH1.2 盐酸溶液	pH4.0 醋酸盐缓冲液	pH6.8 磷酸盐缓冲液
****批与希罗达 SH0189	---	64	64	64
****批与希罗达 SH0329	62	61	70	61

因自制样品与对照药品希罗达 SH0189 在水的溶出曲线各时间点相差在 2%~5% 之间，因此在水中两者的 f_2 相似因子在 65~83 之间。

结论：自制样品与希罗达在 4 种不同的溶出介质中溶出曲线的 f_2 相似因子均大于 50，说明自制样品与希罗达溶出曲线具有相似性。

详见申报资料 3.2.P.2.2.2（页码：10~25）。

（2）有关物质比较

自制卡培他滨片：江苏正大天晴药业股份有限公司生产，

批号：100225；****、****、****，规格：0.5g，铝塑包装。

有关物质测定方法详见 3.2.P.5.2 分析方法。

自制卡培他滨片与希罗达有关物质测定结果见表 10。

表 10 自制卡培他滨片与希罗达有关物质测定结果

批号	杂质 (A%)	杂质 B (%)	杂质 C (%)	最大未知单杂 (%)	未知总杂 (%)	总杂 (%)
100225	0.03	未检出	0.01	0.04	0.13	0.17
****	0.03	未检出	0.01	0.04	0.15	0.18
****	0.04	0.01	0.01	0.02	0.04	0.10
****	0.03	未检出	0.01	0.02	0.03	0.07
希罗达 (SH0189)	0.05	未检出	0.01	0.03	0.08	0.15
希罗达 (SH0329)	0.08	0.01	0.01	0.02	0.06	0.17

另外，将自制卡培他滨片的有关物质与希罗达的有关物质进行了详细的对比分析（面积归一化），详见申报资料 3.2. P.2.2.2（页码：25~26）。

2.3.P.2.3 生产工艺的开发

生产工艺的选择和优化过程参见申报资料 3.2.P.2.3（页码：26~32）。

本品在研制过程中，随着批量的增加，生产地点由实验室逐渐转为车间生产线，原辅料预处理、制粒、烘干整粒、压片、包衣、铝包等设备也发生了相应的变化，具体见下表：

	小试工艺	中试生产工艺	大生产工艺	主要变化	支持依据
批量	800 片		3.5 万片	批量增加	逐步放大
设备及参数	预处理	手工 60 目筛	FZB-150 粉碎整粒机 60 目	随批产量增加，生产地点从实验室转移到车间，生产设备发生变化	随批产量增加，生产设备发生变化。中间体含量、休止角等参数与小试基本相同，对压片工艺没有明显影响。溶出行为与原研产品基本一致
	制粒	20 目筛	LHS-200 湿法混合制粒机筛网孔径 3*3mm		
	干燥	DGG-9053A 电热恒温鼓风干燥箱 60℃ 终点判断：水分≤2.0%	FZ-60 沸腾制粒机 进风温度 60℃ 风量 30~40Hz，根据物料流化状态适当调整 终点判断：水分≤2.0%		
	整粒	20 目筛	ZL-450 干整粒机 孔径 1.2mm		
	总混	塑料袋手工混合 15min 中间体含量 79.61% 休止角约 33°	HTD-200 料斗混合机混合 15min 中间体含量 79.7%~80.6% 休止角约 36°		
	压片	DP-12.25 亚力单冲压片机 硬度 13~15kg/mm ² 片重差异±4%	ZPY-124 旋转式压片机 硬度 14~17kg/mm ² 片重差异±4%		
	包衣	BG1-5 高效包衣机 热风温度 60℃ 主机转速 4~7 转/min 雾化压力约 0.5Mpa	BG40B 高效包衣机 热风温度 60℃ 主机转速 4~7 转/min 雾化压力约 0.5Mpa		
	铝包	In-pack 铝包机 热合温度 120~140℃ 压缩空气压力约 0.6Mpa	DPS250D I 自动泡罩包装机 热合温度 120~160℃ 压缩空气压力约 0.6Mpa		

卡培他滨片批分析汇总

批号	生产日期	生产地点	规模	收率	样品用途	样品质量			
						含量 (%)	杂质 (%)		溶出度 (%)
****	2010.3.30-31	连云港市新浦区巨龙北路8号九车间	3.5 万/片	84.9%	稳定性考察, 工艺验证	98.5	杂质 A	0.03	96
							杂质 B	未检出	
							杂质 C	0.01	
							未知最大单杂	0.04	
							未知总杂	0.15	
							总杂	0.18	
****	2010.3.30-31	连云港市新浦区巨龙北路8号九车间	3.5 万/片	89.7%	稳定性考察, 工艺验证	101.1	杂质 A	0.04	101
							杂质 B	0.01	
							杂质 C	0.01	
							未知最大单杂	0.02	
							未知总杂	0.04	
							总杂	0.10	
****	2010.3.31-4.1	连云港市新浦区巨龙北路8号九车间	3.5 万/片	88.9%	稳定性考察, 工艺验证	101.6	杂质 A	0.03	100
							杂质 B	未检出	
							杂质 C	0.01	
							未知最大单杂	0.02	
							未知总杂	0.03	
							总杂	0.07	

****	2011.1.6-8	连云港市新浦区巨龙北路8号九车间	2.5 万/片	82.4%	生产现场核查	100.5	杂质 A	0.10	101
							杂质 B	0.01	
							杂质 C	0.01	
							未知最大单杂	0.03	
							未知总杂	0.08	
							总杂	0.20	
****	2011.1.6-8	连云港市新浦区巨龙北路8号九车间	2.5 万/片	85.2%	生产现场核查	98.1	杂质 A	0.08	96
							杂质 B	0.02	
							杂质 C	0.01	
							未知最大单杂	0.05	
							未知总杂	0.08	
							总杂	0.19	
****	2011.1.7-8	连云港市新浦区巨龙北路8号九车间	2.5 万/片	89.7%	生产现场核查	100.2	杂质 A	0.08	101
							杂质 B	0.02	
							杂质 C	0.01	
							未知最大单杂	0.05	
							未知总杂	0.08	
							总杂	0.20	

2.3.P.2.4 包装材料/容器

项目	包装容器	配件 ^{注2}
包材类型 ^{注1}	聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片(PVC/PVDC)	不适用
	药品包装用铝箔(PTP)	
包材生产商	江苏琼花高科技股份有限公司	
	江苏中金玛泰医药包装有限公司	
包材注册证号	国药包字 20100071	
	国药包字 20060209	
包材注册证有效期	至 2015 年 2 月 11 日	
	至 2011 年 10 月 9 日	
包材质量标准编号	YBB00222005	
	YBB00152002	

注 1: 铝塑泡罩包装, 组成为: PVC/PVDC/铝

详细信息详见申报资料 3. 2.P.2.4 (页码: 36)。

2.3.P.2.5 相容性

本品为片剂, 无附带溶剂或者给药装置, 因此不进行该项目的研究。

2.3.P.3 生产**2.3.P.3.1 生产商**

生产商的名称: 江苏正大天晴药业股份有限公司

注册地址: 江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号

电话: 0518-85804002

传真: 0518-85806524

生产地址: 江苏省连云港市新浦区巨龙北路 8 号

电话: 0518-85804002

传真: 0518-85806524

2.3.P.3.2 批处方

成分	用量	%	过量加入	作用	执行标准
片芯					
卡培他滨	17.5kg	80.26	无	主药	企业标准
乳糖	1890g	8.67	无	稀释剂	中国药典 2010 年版
微晶纤维素	1575g	7.22	无	稀释剂	JX20030155
羟丙甲纤维素（5cps）	约 315g	1.44	无	粘合剂	JX20020062
					中国药典 2010 年版
交联羧甲基纤维素钠	210g	0.96	无	崩解剂	JX20010349
二氧化硅	210g	0.96	无	润滑剂	中国药典 2010 年版
硬脂酸镁	105g	0.48	无	润滑剂	中国药典 2010 年版
包衣					
胃溶型薄膜包衣预混剂（欧巴代® 85G68918）	655g	/	无	包衣粉	沪 Q/WS-1-2273-99
纯化水*（工艺中使用到并最终去除的溶剂）	4390g	/	无	包衣溶剂	中国药典 2010 年版
共制成	3.5 万片	----	----	----	----

注：纯化水为粘合剂配制用溶剂和包衣粉的分散介质，在工艺过程中去除

本品中原辅料不存在过量投料现象。

2.3.P.3.3 生产工艺和工艺控制

（1）工艺流程图：参见申报资料 **3.2.P.3.3**（页码：40~41）。

（2）工艺描述：

① 原辅料预处理工序

将卡培他滨、乳糖、微晶纤维素分别过 60 目筛备用。

② 制粒工序

粘合剂的制备：按羟丙基甲基纤维素（5cps）：纯化水=3：97（W：W）的比例配制成 3%的溶液。

将过筛后卡培他滨、乳糖、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠加入湿法混合制粒机中，干粉搅拌**rpm，剪切**rpm，混合**分钟后，加入 3%羟丙基甲基纤维素（5cps）溶液，制成颗粒。将制好的软材在线湿整粒，筛网孔径：3×3mm，启动流化床，将湿颗粒传输至流化床。

③ 干燥工序

使用沸腾干燥机进行干燥，进风温度为 60℃，干燥风量设定 40HZ，抖袋频率为 2 次/秒，抖袋次数为 10 次。进料结束后，将风量从 40HZ 调到 30~35HZ

之间，全部颗粒应整体翻动。用红外快速水分测定仪测定水分，水分 $\leq 2.0\%$ ，干燥结束，收料。

④ 整粒工序

将烘干后的干颗粒进行在线整粒，筛网孔径： $\varnothing 1.2\text{mm}$ 。

⑤ 总混工序

将整粒后的干颗粒、硬脂酸镁、二氧化硅于混合机中混合**分钟，取样检测中间体含量、水分。

水分 $\leq 3.0\%$ ，中间体含量含卡培他滨应为 $76.0\%--84.0\%$ 。

⑥ 压片工序

根据中间体含量，折算标准片重，压片。片重差异控制 $\pm 4.0\%$ ；压力范围**~** kg/mm^2 。

⑦ 包衣工序

包衣液的配制：按胃溶型薄膜包衣预混剂（85G）：纯化水=1：6.7（W：W）的比例配制成 13%的包衣液。

将压好的片剂放入高效薄膜包衣锅中，包衣锅转速控制在 4-7 转/分进行包衣，片剂预热达到 48°C 以上开始包衣。包衣机热风温度设为 65°C 左右，控制出风温度在 $48^\circ\text{C} \sim 55^\circ\text{C}$ 之间；热风转速设为 3000 转/分钟左右，排风转速设为 1400 转/分钟左右；清枪时间设为每分钟清枪一秒钟。

片剂包衣增重不超过 3%。

⑧ 包装工序

铝塑包装参数设定：热合温度设定为 140°C ，压缩空气压力 0.6Mpa，可根据室温和铝塑包装材料的不同，可适当上下调整设定温度，密封合格为宜。

包装规格：12 片/板，①1 板/盒，②5 板/盒。

详细内容参见申报资料 3.2.P.3.3（页码：41~43）

(3)主要的生产设备

详细内容参见申报资料 3.2.P.3.3（页码 43）

(4)大生产的拟定规模：

我公司卡培他滨片注册批规模最大为 3.5 万片/批，拟定的大生产批量为 2.5 万片~7 万片。

2.3.P.3.4 关键步骤和中间体的控制

(1) 关键步骤及其工艺参数控制范围。

工序	检查项目	合格标准
制 粒	预混	搅拌**rpm, 剪切**rpm, 时间**min
	制粒	搅拌**rpm; 剪切**rpm; 雾化压力 0.25~0.35Mpa, 至软材中有明显颗粒时, 制粒结束
	湿颗粒整粒	筛网孔径: 3×3mm
干 燥	干燥进风温度	60℃
	风量	30~40Hz, 应使全部颗粒应整体翻动, 必要时调整风量
	干燥终点	以颗粒水分检测结果为准, 颗粒水分控制在≤2.0%
整 粒	筛网目数	1.2×1.2mm
混 合	混合时间	**分钟
	混合转速	15rpm
中间体	性状	白色或类白色颗粒和粉末
	卡培他滨含量	76.0%--84.0%
	水 分	≤3.0%
压 片	素片外观	表面完整光洁, 边缘整齐
	片重差异	±4%
	硬 度	**~**kg/mm ²
包衣	包衣参数	包衣锅转速 4-7 转/分; 包衣机热风温度设为 65℃, 预热至出风温度 48℃开始包衣。蠕动泵转速 5~10rpm, 雾化压力 0.40~0.60Mpa, 喷枪到片床距离控制在 20~40cm, 喷射角度与片床平面成 90 度, 包衣过程控制负压在 60~100pa。包衣过程中出风温度控制在 48℃~55℃之间。
	包衣增重	约 3.0%
	外观	色泽均匀, 表面光滑, 无粘连、无包衣液脱落等现象

(2) 中间体的质量控制参见申报资料 3.2.P.3.4 (页码:44~45)。

2.3.P.3.5 工艺验证和评价

卡培他滨片工艺验证方案(编号: YZ 0306331, 版本号: 01)和工艺验证报告(编号: YZ 0306331, 版本号: 01), 详见参见申报资料的附件一、二。

2.3.P.4 原辅料的控制

成分	生产商	批准文号/注册证号	质量标准
卡培他滨	***** 有限公司	同期申报	企业标准
微晶纤维素	日本旭化成株式会社	注册证号 F*****	JX*****
乳糖	上海华茂药业有限公司	沪卫药准字(1998) 第 239001 号	中国药典 2010 年版
羟丙甲基纤维素 (5cps)	陶氏化学公司	注册证号 F20060035	JX20020062
	泰安瑞泰纤维素有限公司	鲁药准字(2005)第 520006 号	中国药典 2010 年版
交联羧甲基纤维素钠	美国 FMC Biopolymer, INC.	注册证号 F20080007	JX20010349

硬脂酸镁	湖州展望药业有限公司	浙药准字 F20060056 号	中国药典 2010 年版
二氧化硅	湖州展望药业有限公司	浙药准字 F20100003	中国药典 2010 年版
胃溶性薄膜包衣预混剂 (欧巴代®85G68918)	上海卡乐康薄膜包衣有限公司	沪卫药准字(1998) 第 235001 号	沪 Q/WS-1-2273-99
纯化水	江苏正大天晴药业 股份有限公司	——	中国药典 2010 年版

注：纯化水为粘合剂配制用溶剂和包衣粉的分散介质，在工艺过程中去除

2.3.P.5 制剂的质量控制

2.3.P.5.1 质量标准

卡培他滨片的质量标准如下表，详细信息参见申报资料 **3.2.P.5.1**（页码：48）。

检查项目		方法	放行标准限度	货架期标准限度
性状		目检	本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色	本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色
鉴别	(1)	HPLC 峰保留时间《液相色谱法操作规程》(Q/SOP08000063)	供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致	供试品溶液主峰的保留时间应与对照品溶液主峰的保留时间一致
	(2)	IR 法《红外分光光度法操作规程》(Q/SOP 08000073)	在 $1760\sim1500\text{cm}^{-1}$ 区间的红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致	在 $1760\sim1500\text{cm}^{-1}$ 区间的红外光吸收图谱应与对照品的图谱一致
检查	有关物质	《液相色谱法操作规程》(Q/SOP08000063)	杂质 A 应 $\leq 1.0\%$ 杂质 B 应 $\leq 1.0\%$ 杂质 C 应 $\leq 0.5\%$ 单个杂质应 $\leq 0.1\%$ 未知总杂应 $\leq 0.5\%$ 总杂质应 $\leq 2.0\%$	杂质 A 应 $\leq 1.0\%$ 杂质 B 应 $\leq 1.0\%$ 杂质 C 应 $\leq 0.5\%$ 单个杂质应 $\leq 0.1\%$ 未知总杂应 $\leq 0.5\%$ 总杂质应 $\leq 2.0\%$
	溶出度	《溶出度测定法操作规程》(Q/SOP 08000042)	限度为标示量的 80%	限度为标示量的 80%
	微生物限度	《微生物限度检查法操作规程》(Q/SOP08000015)	细菌数应 $\leq 1000\text{cfu/g}$ 霉菌及酵母菌数 $\leq 100\text{cfu/g}$ 大肠埃希菌应不得检出	细菌数应 $\leq 1000\text{cfu/g}$ 霉菌及酵母菌数 $\leq 100\text{cfu/g}$ 大肠埃希菌应不得检出
	其他	中国药典 2010 年版二部附录 IA	应完整光洁，色泽均匀，有适宜的硬度和耐磨性	应完整光洁，色泽均匀，有适宜的硬度和耐磨性
	重量差异	中国药典 2010 年版二部附录 IA	应为平均片重 $\times (1\pm 5\%)$	应为平均片重 $\times (1\pm 5\%)$
含量测定		《液相色谱法操作规程》(Q/SOP 08000063)	含卡培他滨($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_6$)应为标示量的 93.0%~105.0%	含卡培他滨($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_6$)应为标示量的 93.0%~105.0%

注：卡培他滨片质量标准主要是参照 USP32/NF27 版中的卡培他滨片质量标准并结合自制样品的研究情况而制定的。在加速及长期稳定性试验中（目前长期试验已完成至 12 个月），各考察项均没有发现明显的变化趋势，故目前暂定放行标准与货架期标准一致。

2.3.P.5.2 分析方法

卡培他滨片的含量和有关物质测定采用高效液相色谱法，且条件相同，具体条件如下：

有关物质	HPLC 法		
	固定相：十八烷基硅烷键合硅胶		
	流动相：以 0.1%醋酸溶液-甲醇-乙腈（60:35:5）为流动相 A；甲醇-0.1%醋酸溶液-乙腈（80:15:5）为流动相 B，按下表进行线性梯度洗脱；		
	时间（分钟）	流动相 A(%)	流动相 B(%)
	0	100	0
	5	100	0
	20	49	51
	30	49	51
31	100	0	
40	100	0	
检测波长：250nm；流 速：1.0ml/min；			
柱 温：40℃； 自动进样器温度 5℃；进样量：10μl			
系统适用性要求：出峰顺序依次为杂质 A、B、卡培他滨和杂质 C，杂质 A 峰与杂质 B 峰的分离度应不小于 1.0。			
含量测定	HPLC 法		
色谱条件及系统适用性试验要求：同有关物质项。			
溶出度	溶出度测定法		
介质：经脱气处理的 900ml 水（37℃）；			
转速：50 转/分钟；			
时间：30 分钟；			
波长：304nm（采用紫外-可见分光光度法测吸光度值）。			

详细信息参见申报资料 3.2.P.5.2（页码：48~54）。

2.3.P.5.3 分析方法的验证

分析方法验证主要根据中国药典二部附录 XI X A 药品质量标准分析方法验证指导原则的要求进行，卡培他滨片有关物质测定条件、含量测定条件、溶出度和微生物等照规定进行了相应的方法验证研究；其中性状和片重差异等项目参考现行版药典凡例和附录收载方法。现行标准分析方法的验证总结如下：

(1) 有关物质方法学验证总结

项目	验证结果
波长选择	(1) 卡培他滨与片剂的强制降解产物杂质 A、杂质 B 和杂质 C 在 250nm 左右均有较大吸收。 (2) 辅料在 250nm 处基本无吸收, 不干扰样品测定。 选用 250nm 作为有关物质检测波长比较合理, 能够较好的控制杂质 A、B、C 以及其他杂质。
专属性	(1) 卡培他滨主峰与已知杂质 (起始原料, 杂质 A、B、C、D 和杂质 E) 之间达到良好分离; (2) 卡培他滨片强制降解 (酸、碱、高温、氧化及光降解) 产物之间达到良好分离且峰纯度符合要求。
系统适用性	出峰顺序依次为杂质 A、B、卡培他滨和杂质 C, 杂质 A 峰与杂质 B 峰的分度应不小于 1.0。
检测限	卡培他滨的检测限是 0.21ng; 杂质 A 的检测限是 0.48ng; 杂质 B 的检测限是 0.31ng; 杂质 C 的检测限是 0.32ng。
溶液稳定性	供试品溶液室温放置 0、2、4、6、8、12 小时杂质峰个数及含量没有变化, 结果显示有关物质测定溶液至少在 12 小时内是稳定的。
耐用性	将色谱条件中的参数作适度变化后, 如色谱条件中的流速、柱温及色谱柱的厂家等参数作微小调整对测定结果基本不会产生显著性影响, 方法的耐用性是可以接受的。

(2) 含量测定方法学验证总结

项目	验证结果
专属性	见有关物质方法学验证总结专属性项。
线性和范围	在 1.196~11.960 μ g 范围内与峰响应值呈显著线性关系。设卡培他滨进样量为 X, 峰面积为 Y, 得线性方程: $Y=1506505X+181879$, 相关系数 $r=0.9999$ 。
定量限	定量限为 0.62ng, 符合检测要求。
准确度	回收率均在 98.36%~99.40%之间, 平均回收率为 98.83%, RSD (n=9) 为 0.34%。
精密度	含量测定重复性试验平均含量为 100.2%, RSD (n=6) 为 0.31%; 中间精密度试验平均含量为 100.1%, RSD (n=12) 为 0.32%。
溶液稳定性	供试品溶液放置 0、2、4、6、8 和 12 小时进样主成分峰面积无明显变化, RSD (n=6) 为 0.71%, 结果显示含量测定溶液至少在 12 小时内保持稳定。
耐用性	将色谱条件中的参数作适度变化后, 如色谱条件中的流速、柱温及色谱柱的厂家等参数作微小调整对测定结果基本不会产生显著性影响, 方法的耐用性是可以接受的。

(3) 溶出度方法学验证总结

项目		验证结果
溶出方法的确定	溶出介质与体积的选择	选用 900ml 的水作为溶出介质。
	测定波长的选择	紫外-可见分光光度法扫描图谱结果显示：本品在 304nm 的波长处有最大紫外吸收。
	转速的选择	溶出度试验的转速选择 50rpm
辅料干扰试验		辅料在测定波长 304nm 处无吸收，对测定结果无干扰。
精密度		仪器精密度试验 6 次重复测定吸光度值 RSD (n=6) =0.45%；
溶出介质中的稳定性		供试品溶液放置 0、1、2、3、4 和 8 小时吸光度值无明显变化，RSD (n=6) 为 0.25%，结果显示溶出液在室温条件下至少在 8 小时内保持稳定。
线性和范围		在浓度 2.50µg/ml~25.0µg/ml 的范围内与吸收值呈良好的线性关系。设卡培他滨进样量为 x，峰面积为 y，得线性方程：y =0.0261x+0.001，相关系数 r=0.9999。
准确度		回收率均在 99.30%~101.29%之间，平均回收率为 100.52%，RSD (n=9) 为 0.64%。

(4) 微生物限度方法学验证

项目	验证结果
菌落计数方法的验证	大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌采用培养基稀释法平皿计数，回收率均达到 70%以上，白色念珠菌和黑曲霉采用常规法平皿计数，回收率均达到 70%以上。
控制菌大肠埃希菌检查方法	试验组检出控制菌大肠埃希菌，阴性菌对照组未检出金黄色葡萄球菌，说明此法可用于本品的控制菌检查。

详细信息参见申报资料 3.2.P.5.3（页码：54~56）。

2.3.P.5.4 批检验报告

三个连续批次(批号：*****)的检验报告参见申报资料 3.2.P.5.4(页码：58~60)。

2.3.P.5.5 杂质分析

生产合成的中间体及工艺引入的副产物由于在原料药的标准中已进行了控制，所以制剂中不再进行控制，制剂中仅对卡培他滨的主要降解产物进行控制。卡培他滨的主要降解产物包括：杂质 A、杂质 B 和杂质 C，卡培他滨片杂质控制降解产物如下：

降解产物

杂质名称	杂质结构	杂质来源	杂质控制限度	是否定入质量标准
杂质 A：5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷		该杂质可由卡培他滨经水解反应降解产生	≤1.0%	是
杂质 B：5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷		该杂质可由卡培他滨经水解反应降解产生	≤1.0%	是
杂质 C：2',3'-O-羧基-5'-脱氧-5-氟-N4-[(戊氧基)羰基]胞嘧啶核苷		该杂质可由卡培他滨经高温降解产生	≤0.5%	是

详细信息参见申报资料 3.2.P.5.5（页码：61~63）。

2.3.P.5.6 质量标准制定依据

质量标准制定依据参见申报资料 3.2.P.5.6（页码：64~65）。

2.3.P.6 对照品

1.卡培他滨对照品

卡培他滨原料药质量标准收载于 USP32/NF27 版，我公司在开发本品过程中使用了美国药典对照品及自制对照品，自制对照品含量使用美国药典对照品进行标定。

（1）美国药典对照品（用于含量测定）

名 称: Capecitabine reference standard

批 号: F0G037

来 源: U. S. Pharmacopeia

含 量: 99.7%

(2) 自制对照品

名 称: 卡培他滨

含 量: 采用了两种经过验证的不同方法进行测定, 具体如下:

方法①: 电位滴定法

结 果: 99.7% (n=2)。

方法②:

结 果: 按外标法以峰面积计算, 99.9%。

两种方法测定结果基本一致, 我们暂时规定本品采用电位滴定法测定含量。

自制对照品含量为 99.7%。

制备方法: *****解制得。

详细信息参见卡培他滨片申报资料 3.2.P.6 (页码: 66-70) 及卡培他滨原料药申报资料 3.2.S.2.2 (页码: 3~6)。

2. 杂质对照品

我公司在开发本品过程中, 所用杂质 A、B 及 C 均为本公司自制。

(1) 杂质 A 对照品

化 学 名: 5'-脱氧-5-氟胞嘧啶核苷

含 量: 99.2% (HPLC 法, *****)。

制备方法: *****水解反应制得。

(2) 杂质 B 对照品

化 学 名: 5'-脱氧-5-氟尿嘧啶核苷

含 量: 100.0% (HPLC 法, *****))。

制备方法*****水解制得。

(3) 杂质 C 对照品

化 学 名：2',3'-O-羰基-5'-脱氧-5-氟-N4-[(戊氧基)羰基]胞嘧啶核苷

含 量：96.2% (HPLC 法，*****)。

制备方法：*****反应制得。

详细信息参见卡培他滨原料药申报资料 3.2.S.5 (页码：132~138)。

2.3.P.7 稳定性

2.3.P.7.1 稳定性总结

(1) 试验样品

批 号	100225	****	****	****
规 格	0.5g	0.5g	0.5g	0.5g
原料药来源及批号	江苏正大天晴药业股份有限公司 批号：091128	江苏正大天晴药业股份有限公司 批号：091201	江苏正大天晴药业股份有限公司 批号：091202	江苏正大天晴药业股份有限公司 批号：091203
生产日期	2010.2.25-26	****	****	****
生产地点	连云港市新浦区巨龙北路8号研究院	连云港市新浦区巨龙北路8号九车间	连云港市新浦区巨龙北路8号九车间	连云港市新浦区巨龙北路8号九车间
批 量	800片	3.5万片	3.5万片	3.5万片
内包装材料	铝塑	铝塑	铝塑	铝塑

(2) 研究内容

常规稳定性考察结果

项目		放置条件	计划考察时间	已完成的考察时间
影响因素试验	高温	40℃和 60℃	0, 5, 10 天	0, 5, 10 天
	高湿	25℃, RH90%±5% (KNO ₃ 饱和溶液)	0, 5, 10 天	0, 5, 10 天
	光照	4500Lx±500Lx	0, 5, 10 天	0, 5, 10 天
加速试验		40℃±2℃, RH75%±5%	0、1、2、3、6 月	0、1、2、3、6 月
长期试验		30℃±2℃, RH65±5%	0、3、6、9、12、18、24 月	0、3、6、9、12 月

注：“使用中产品稳定性研究结果”-不适用

(3) 稳定性结论

经影响因素试验考察，结果显示：素片、包衣片经高温（60℃）、高湿（25℃，RH92.5%湿度）和强光照射（25℃，4500±500Lx）10 天，有关物质中杂质 A 在 60℃考察 10 天时增幅最大：从 0.03%增加至 0.18%，其他考察条件无明显变化；

杂质 B 在高湿试验 RH92.5%考察 10 天时略有增加：从未检出增加至 0.03%，其他考察条件均未检出；杂质 C 在 60℃考察 10 天时增幅最大：从 0.01%增加至 0.04%，其他考察条件无明显变化；总杂质在 60℃考察 10 天时增幅最大：从 0.17%增加至 0.36%；含量及溶出度考察结果没有明显区别。

卡培他滨片经加速试验（温度 40℃±2℃，相对湿度 75%±5%）和长期试验（温度 30℃±2℃，相对湿度 65%±5%），样品外观、含量、溶出度等项目基本未发现明显变化；在加速试验中，杂质 A 由 0.04%增加至 0.77%，增幅 0.73%，杂质 B 由 0.01%增加至 0.25%，增幅 0.24%，杂质 C 由 0.01%增加至 0.03%，增幅 0.02%，其他单个最大杂质基本不变，总杂质由 0.10%增加至 1.10%，增幅 1.0%；在长期试验中，杂质 A 由 0.03%增加至 0.13%，增幅 0.10%，杂质 B 在由未检出增加至 0.05%，增幅 0.05%，杂质 C 与其他单个最大杂质基本不变，总杂质由 0.07%增加至 0.23%，增幅 0.16%，均在标准控制范围内（所列增幅均为最大增幅）；含量及溶出度考察结果没有明显区别；微生物 0、6 和 12 月检验均合格。

根据本品影响因素试验和稳定性试验考核结果，结合希罗达使用说明书中贮藏条件、有效期，我们将本品贮藏条件定为：密封，常温（10~30℃）保存；有效期定为 24 个月。

2.3.P.7.2 上市后的稳定性承诺和稳定性方案

详细信息参见申报资料 3.2.P.7.2（页码：75）。

基于目前稳定性研究结果，拟定包装材料、贮藏条件和有效期如下：

拟定内包材	铝塑包装
拟定贮藏条件	密封，常温（10~30℃）保存
拟定有效期	24 个月
对说明书中相关内容的提示	无

2.3.P.7.3 稳定性数据

(1) 影响因素试验

考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目检，要求：白色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。	在 0 至 10 天考察期间，各影响因素考察各时间点均符合规定。
有关物质	《液相色谱法操作规程》（Q/SOP08000063），限度为：杂质 A 应 \leq 1.0%；杂质 B 应 \leq 1.0%；杂质 C 应 \leq 0.5%；单个杂质应 \leq 0.1%；未知总杂应 \leq 0.5%；总杂质应 \leq 2.0%。	在 0 至 10 天考察期间，本品素片和包衣片，经光照、高湿和高温（60℃）考察 10 天后，有关物质没有明显区别。杂质 A 最大为 0.18%，杂质 B 最大为 0.03%，杂质 C 最大为 0.04%，单一杂质最大为 0.05%，总杂质最大为 0.36%。
溶出度	《溶出度测定法操作规程》（Q/SOP 08000042），限度为：标示量的 80%。	在 0 至 10 天考察期间，本品素片和包衣片，经光照、高湿、高温 60℃考察 10 天后，各时间点均符合规定，均为 98%左右，溶出度没有明显区别。
含量	《液相色谱法操作规程》（Q/SOP08000063），限度为：含卡培他滨（C ₁₅ H ₂₂ FN ₃ O ₆ ）应为标示量的 93.0%~105.0%。	在 0 至 10 天考察期间，本品素片和包衣片，经高温（60℃）、高湿（25℃，RH92.5%湿度）和强光照（25℃，4500±500Lx）10 天，含量没有明显区别。变化范围为 99.2%（最低值）至 100.7%（最大值）。

(2) 加速试验

考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目检，要求：白色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。	在 0 至 6 月考察期间，各时间点均符合规定。
有关物质	《液相色谱法操作规程》（Q/SOP08000063），限度为：杂质 A 应≤1.0%；杂质 B 应≤1.0%；杂质 C 应≤0.5%；单个杂质应≤0.1%；未知总杂应≤0.5%；总杂质应≤2.0%。	在 0 至 6 月考察期间，杂质 A 最大为 0.77%，杂质 B 最大为 0.25%，杂质 C 最大为 0.03%，单一杂质最大为 0.04%，总杂质最大为 1.10%，均在标准限度范围内。
溶出度	《溶出度测定法操作规程》（Q/SOP 08000042），限度为：标示量的 80%。	在 0 至 6 月考察期间，各时间点均符合规定。
含量	《液相色谱法操作规程》（Q/SOP08000063），限度为：含卡培他滨（C ₁₅ H ₂₂ FN ₃ O ₆ ）应为标示量的 93.0%~105.0%。	在 0 至 6 月考察期间，含量变化范围为 97.4%（最低值）至 101.6%（最大值），未显示出明显的变化趋势。
微生物限度	《微生物限度检查法操作规程》（Q/SOP08000015），要求：应符合规定。	在 0 月和 6 月考察时，均符合规定。

(3) 长期试验

考察项目	方法及限度（要求）	试验结果
性状	目检，要求：白色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。	在 0 至 12 月考察期间，各时间点均符合规定。
有关物质	《液相色谱法操作规程》（Q/SOP08000063），限度为：杂质 A 应≤1.0%；杂质 B 应≤1.0%；杂质 C 应≤0.5%；单个杂质应≤0.1%；未知总杂应≤0.5%；总杂质应≤2.0%。	在 0 至 12 月考察期间，杂质 A 最大为 0.13%，杂质 B 最大为 0.05%，杂质 C 最大为 0.01%，单一杂质最大为 0.04%，总杂质最大为 0.27%，均在标准限度范围内。
溶出度	《溶出度测定法操作规程》（Q/SOP 08000042），限度为：标示量的 80%。	在 0 至 12 月考察期间，各时间点均符合规定。
含量	《液相色谱法操作规程》（Q/SOP08000063），限度为：含卡培他滨（C ₁₅ H ₂₂ FN ₃ O ₆ ）应为标示量的 93.0%~105.0%。	在 0 至 12 月考察期间，含量变化范围为 98.2%（最低值）至 101.6%（最大值），未显示出明显的变化趋势。
微生物限度	《微生物限度检查法操作规程》（Q/SOP08000015），要求：应符合规定。	在 0 至 12 月考察期间，0 月、6 月和 12 月均符合规定。

详细信息参见申报资料 3.2.P.7.3（页码：76~83）。