

盐酸雷尼替丁胶囊生产工艺改进

楼晓峰* 刘 星 任 燕 (浙江金华第二制药厂, 金华 321000)

摘要 研究了盐酸雷尼替丁胶囊的生产工艺, 经采用制丸、85%乙醇作湿润剂、微晶纤维素为辅料、玉米朊为包衣材料, 可显著地改善流动性和吸湿性。

关键词 盐酸雷尼替丁 胶囊 流动性 吸湿性

盐酸雷尼替丁(以下简称RH)胶囊在临床上作为组胺 H_2 受体阻滞药, 已被广泛使用。但由于RH粉末流动性差、极易潮解, 颜色变深的特点^[1], 目前一些采用粉末直接填充的企业, 不仅装量差异较难控制, 生产效率低, 而且对操作环境的湿度要求较难达到, 生产销售中时有受潮返工退货现象。笔者从工艺着手, 通过选择湿润剂、辅料, 达到了改善流动性和吸湿性的目的。

1 试药

盐酸雷尼替丁(杭州民生药厂, 批号900201—7); 微晶纤维素(上海赵屯制药厂, 批号900401)

2 方法与结果

2.1 湿润剂的选择

分别用65、75、85、95的乙醇及无水乙醇作湿润剂, 将RH粉末混合过16目筛制粒, 干燥后套1号胶囊(下同); 与粉末直接填充的胶囊一起进行吸湿性试验, 观察外观及吸湿率。结果采用湿润剂制粒后比粉末直接填充吸湿率降低, 不同浓度的乙醇, 对颗粒成形及颜色、吸湿率影响不同, 其中, 用85%乙醇作湿润剂制粒, 吸湿率最低, 体积变化较小, 颜色变化也不太明显。

2.2 辅料的选择

RH胶囊药物标示量为0.15g/粒, 装量差异较难控制, 应选择适宜的辅料加以调整, 经选用淀粉、微晶纤维素、乳糖、微晶纤维素加乳糖(各50%)作辅料, 控制平均标示粒重为0.22g, 用85%乙醇制颗粒, 干燥后套胶囊, 观察外观和吸湿情况, 结果表明: 颗粒外观及流动性, 加辅料的均比不加辅料

的要好, 休止角减少, 分别为 $31^{\circ}15'$ 、 $29^{\circ}38'$ 、 $35^{\circ}47'$ 、 $32^{\circ}26'$, 原粉为 $38^{\circ}42'$ 。但吸湿率差异并不大。

2.3 以微晶纤维素作辅料, 用85%乙醇制粒后, 入糖衣锅滚动5min, 使颗粒表面光滑结实成丸(必要时可喷入少量润湿剂), 干燥后套胶囊, 与未滚动过的在同一条件下, 观察外观及吸湿情况, 结果表明: 流动性(休止角 $25^{\circ}44'$)和吸湿率进一步得到改善。

2.4 在上述处方的基础上, 选用5%玉米朊的85%乙醇制粒, 在糖衣锅中滚动成丸后, 干燥套胶囊。观察外观及吸湿性情况, 结果表明: 含玉米朊的乙醇作湿润剂制丸后休止角($23^{\circ}53'$)可获得进一步改善, 吸湿率为1.89%, 且在吸湿试验后, 颗粒之间的粘连现象消失。

2.5 稳定性试验

以微晶纤维素作辅料, 用5%玉米朊的85%乙醇液制颗粒, 入糖衣锅内滚动成丸(必要时可喷入少量湿润剂), 干燥后, 套入1号胶囊(I), 标示含量及溶出度分别为99.57%、98.14%。

2.5.1 在相对湿度为55%、25℃环境下, 将小丸和RH粉末敞口放置6h, 测定吸湿率分别为0%及3.7%。

2.5.2 在相对湿度92.5%、25℃条件下, 以直接粉末填充的胶囊(II)与(I)一起暴露放置10h, 以空胶囊作空白对照, 它们的吸湿率分别为9.34%、1.85%, 且(II)体积明显缩小, 严重粘壁, 不能倒出内容物, 而(I)虽然胶囊变软, 但内容物呈小丸

* 楼晓峰, 男, 35岁。毕业于南京药学院, 工程师。

状,能倒出,流动性好。

2.5.3 用棕色玻璃瓶蜡封包装,分别将I、II于干燥室温中留样观察,二年时,按《中国药典》90年版二部“盐酸雷尼替丁胶囊”项下测定,二者均符合药典各项规定。I的溶出度试验,留样前后比较,经t检验,二者无显著性差异。

3 讨论

3.1 盐酸雷尼替丁略溶于醇,易溶于水,用85%乙醇作湿润剂制粒,滚动成丸后,比表面积下降。另外,烘干过程中,当湿润剂挥发时,在颗粒内部及表面,被湿润剂溶解的部分产生重结晶,使小丸更致密、光滑,从而使吸湿性降低、流动性提高,装量差异易于控制。但当乙醇浓度降低时,即含水量增加时,小丸的颜色明显加深,而醇浓度提高时,湿润剂挥发太快,使颗粒松散不易滚动成丸,实验结果以85%乙醇浓度为最佳。

3.2 乳糖是一种良好的稀释剂,但当RH稍有吸湿时,由于其本身不易吸水,颗粒表面就会产生很

潮的水样,使颗粒之间发生粘连。微晶纤维素本身虽能吸收一定的水分,但并未明显增加它的吸湿率,而颗粒的外观质量和流动性明显提高。

3.3 5%玉米朊的乙醇液,能使颗粒表面形成一抗湿性的保护膜,进一步达到抗湿效果。

3.4 相对湿度55%、25°C的条件,一般企业都能达到,在此条件下,小丸放置6h,吸湿率为0%,表明生产条件容易满足。

3.5 溶出度试验表明,制丸后不会影响RH的溶出;稳定性考察表明,该工艺操作是切实可行的。

本研究表明,通过改进工艺和选择适宜湿润剂,使吸湿性降低、流动性增加,装量差异容易控制,有利于保证产品质量和提高劳动生产率。

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典. 二部. 北京: 人民卫生出版社, 1990. 548.