

优化处方工艺改善环扁桃酯胶囊装量差异及崩解时限

曾环想 肖全英 吴建平 钟 萍(广东 518029 深圳市制药厂)

摘要 目的:改善环扁桃酯胶囊的装量差异及崩解时限。方法:以装量差异和崩解时限为考察指标,对环扁桃酯胶囊的处方工艺进行优化。结果:通过处方工艺优化,选用 Avicel PH 302 作稀释剂,Ac-DiSol 作崩解剂,可改善环扁桃酯胶囊的装量差异及崩解时限。结论:Avicel PH 302 具有极佳的流动性,在胶囊充填过程中,可以大大改善粉体的流动性,减小胶囊的装量差异。Ac-DiSol 作为崩解剂的效果优于国产 CMS-Na,明显缩短胶囊的崩解时间。

关键词 环扁桃酯;胶囊;装量差异;崩解时限

The improvement of the gross deviation and disintegration of cyclandelate capsules

Zeng huanxiang (Zeng HX), Xiao Quanying (Xiao QY), Wu Jianping (Wu JP), Zhong Ping (Zhong P)
(Shenzhen Pharmaceutical Factory, Guangdong 518029)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To improve the gross deviation and disintegration of cyclandelate capsules. **METHOD:** The cyclandelate capsules of different formulations were prepared, the gross deviation were determined and the disintegration tests were conducted. **RESULTS:** The optimized formulation, with Avicel PH 302 as filler and Ac-DiSol as disintegrating agent, improves the gross deviation and disintegration of cyclandelate capsules. **CONCLUSION:** Avicel PH 302 has very good flowability and it can greatly improve the flowability of the powder and the gross deviation of cyclandelate capsules. As a disintegrating agent, Ac-DiSol is better than CMS-Na, it can make cyclandelate capsules disintegrate rapidly.

KEY WORDS cyclandelate, capsules, gross deviation, disintegration

环扁桃酯(Cyclandelate)为临床上广泛使用的周围血管扩张药,其熔点为 50~ 62℃,易升华和重结晶,供药用者为无定形粉末,流动性差,在水中几乎不溶。我们对环扁桃酯胶囊的处方工艺进行了优化,结果发现改变处方中的稀释剂和崩解剂,可以大大改善产品质量,减小装量差异,缩短崩解时间。

1 仪器与试药

CH 200 型槽式混合机(宝鸡制药机械厂);YK160 型摇摆式颗粒机(上海第一制药机械厂);GKF800 型胶囊充填机(德国 BOSCH 公司);LB-2B 型崩解时限测定仪(上海黄海药检仪器厂)。

环扁桃酯(江苏省第四制药厂);硅酸铝(广州化学试剂厂);微晶纤维素(Avice1 PH 302,日本旭化成工业株式会社);交联羧甲基纤维素钠(Ac-DiSol,日本旭化成工业株式会社);羧甲淀粉钠(CMS-Na,广州红光化工厂);其余均为常规药用辅料。

2 方法与结果

2.1 处方设计

环扁桃酯的熔点为 50~ 62℃,在常规制粒过程中,因湿颗粒干燥时常引起熔化而影响质量,故我们直接将干粉混合均匀后充填胶囊。但供药用环扁桃酯为无定形粉末,流动性差,因此我们按表 1 的处方设计对辅料进行优化筛选。

表 1 环扁桃酯胶囊的处方设计

处方号	1	2	3	4	5	6
环扁桃酯	100	100	100	100	100	100
十二烷基硫酸钠	2	2	2	2	2	2
硅酸铝	100	100	100	—	—	—
Avice1 PH 200	—	—	—	100	100	100
CMS-Na	4	—	—	4	—	—
Ac-DiSol	—	—	4	—	—	4
硬脂酸镁	2	2	2	2	2	2

2.2 装量差异检查

由于环扁桃酯胶囊的制备是将药物与辅料混合均匀后直接装于胶囊中,故辅料的流动性直接影响胶囊的装量差异。因此,我们按中国药典 2000 年版规定的胶囊剂装量差异检查法对不同处方环扁桃酯胶囊的装量进行检查。各处方环扁桃酯胶囊的装量差异合格率见表 2。

表 2 不同处方环扁桃酯胶囊的装量差异合格率(%) (n=60)

处方号	1	2	3	4	5	6
药典标准(±10%)	91	94	98	100	100	100
内控标准(±7.5%)	83	87	94	96	100	100

2.3 样品含量测定

取装量差异项下的内容物,混合均匀,精密称取适量(约

相当于环扁桃酯 1g),加乙醚充分搅拌,使环扁桃酯溶解,滤过,残渣用乙醚分次洗涤,滤过,滤液与洗液合并,置水浴上蒸干,精密加入乙醇制氢氧化钾滴定液(0.5mol/L)20ml,置水浴上加热回流 1 小时,放冷,用新沸过的冷水洗涤冷凝管,加酚酞指示液数滴,用硫酸滴定液(0.25mol/L)滴定,并将滴定的结果用空白试验校正。每 1ml 乙醇制氢氧化钾滴定液(0.5mol/L)相当于 138.2mg 的环扁桃酯。我们在温度为 40℃,相对湿度为 75%的条件下进行加速试验 6 个月,并于第 3 个月和第 6 个月取样,测得各处方环扁桃酯胶囊的含量变化如表 3。

表 3 不同处方环扁桃酯胶囊的含量测定结果(%) (n=2)

加速试验时间	1	2	3	4	5	6
0 天	98.6	98.4	98.8	99.4	99.3	99.6
3 个月	98.1	98.8	98.6	98.7	98.8	99.3
6 个月	98.5	98.2	98.4	99.5	99.4	99.8

2.4 崩解时限检查

环扁桃酯胶囊为中国药典 2000 年版收载品种,按规定应检查崩解时限。我们在温度为 40℃,相对湿度为 75%的条件下进行加速试验 6 个月,定期取样,按中国药典 2000 年版规定的崩解时限检查法进行检查,其结果见表 4。

表 4 不同处方环扁桃酯胶囊的崩解时限(min) (n=6)

加速试验(月)	0	1	2	3	4	5	6
处方 1	16	19	23	24	27	29	33
处方 2	20	23	26	34	39	> 45	> 45
处方 3	13	18	22	26	28	33	31
处方 4	14	18	24	26	25	27	30
处方 5	18	24	28	31	33	35	> 45
处方 6	9	11	13	12	14	15	17

3 讨论

由实验结果可知,改变处方中的稀释剂和崩解剂,可以大大改善产品质量,使装量稳定,崩解时限符合要求。从表 2 可知,采用 Avice1 PH 302 作稀释剂制备的胶囊装量差异小,而用硅酸铝作稀释剂制备的胶囊装量差异较大。Avice1 PH 302 具有极佳的流动性,在胶囊充填过程中,可以大大改善粉体的流动性,而硅酸铝的流动性则较差,故其装量差异也较大。从表 3 可知,采用 Ac-DiSol 作崩解剂制备的胶囊崩解速度最快,崩解时间最短,我们将 1g 崩解剂(Ac-DiSol 或 CMS-Na)放入盛有 100ml 纯化水的烧杯中,观察其吸水膨胀速度及程度可知,Ac-DiSol 的吸水膨胀体积比 CMS-Na 小,而膨胀扩散速度却比 CMS-Na 快得多。另外,Avice1 PH 302 也具有助崩解剂的作用。因此,我们选用处方 6 进行生产,并实行质量跟踪,结果令人满意。

收稿日期:2001-02-13