

胃炎颗粒剂的质量研究

陈建娥(中国老年学会骨质疏松学术部,山东 256200)

摘要:目的 提高胃炎颗粒剂的稳定性。方法 采用对照实验,确定影响各项质量指标的因素,并据此设计新的处方工艺。结果 确定了两种最佳工艺处方,经过稳定性试验得到确证。结论 该工艺显著提高了胃炎颗粒剂的稳定性。
关键词:胃炎颗粒剂;普鲁卡因;CMC-2 Na;色淀
中图分类号:R286.5;R927.13 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2003)05-0407-02

Studies on the quality of Weiyan granules

CHEN Jian-er(Department of Bone Research Chinese Old Ages Institute , Shandong 256200 , China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To improve the stability of Weiyan granules. **METHOD** Comparative experiment was adopted to determine the various factors affecting the quality, so as to design new anagraph technology. **RESULTS** Two optimal anagraph technologies were confirmed through stability experiment. **CONCLUSION** The new technology improved remarkably the stability of Weiyan granules.
KEY WORDS: Weiyan granules; procain; CMC- Na₂; color swdiment

胃炎颗粒剂为临床疗效明确、使用广泛的治疗浅表性胃炎和胃溃疡药物。按浙江省地方标准^[1]和江苏省地方标准(未公开发行)及企业申报材料,原处方为:硫酸庆大霉素 400 万单位,盐酸普鲁卡因 20g,维生素 B₁₂ 4 mg,2 % CMC- Na 适量,柠檬香精适量,柠檬黄适量,蔗糖加至 1 000g。据了解,有多家生产厂采用与此类似处方工艺。但按原处方生产,一直存在质量问题,笔者设计的工艺处方生产,提高了产品质量。

1 仪器药品

永停滴定仪;硫酸庆大霉素(上海第四制药厂);盐酸普鲁卡因(南京制药厂);蔗糖(顺德制糖厂);淀粉(上海葡萄糖厂)。

2 普鲁卡因含量测定回收率试验

文献^[1]以 0.05 mol/L 亚硝酸钠滴定液,采用氧化还原法测定普鲁卡因含量。本实验乃用此法。但由于试验中加入新的辅料,需要作方法学验证。

试验方法:将原处方及本实验中所用辅料,按处方用量称取,再按常规方法试验盐酸普鲁卡因回收率。结果表明原

测定方法仍适用于本试验,新加入的辅料对测定结果的影响与理论计算结果接近,可以忽略。见表 1。

表 1 普鲁卡因含量测定的回收率实验结果

Tab 1 The result of recovery experiment for determination of procaine

序号	投入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 %	$\bar{x} \pm s$
1	80.5	81.1	100.7	100.4 ± 0.7
2	80.8	80.6	99.8	
3	102.4	103.8	101.4	
4	105.5	105.9	100.4	
5	118.9	118.5	99.7	

3 溶化性试验

按原工艺处方生产的本产品,在溶化性检查中,常见白色飘浮物出现,造成溶化性检查不合格。本实验目的在于其原因探讨。

3.1 方法和结果

在原处方基础上,分别加入有关助溶剂,按常规方法制成颗粒,并进行溶化性检查。同时,将样品置 60℃,RH75 %

的密闭系统中 72h。观察色泽变化,并测定盐酸普鲁卡因的含量变化(ΔC%)。重复实验 5 次。结果见表 2。

表 2 不同助溶剂对溶化性试验的影响

试验号	助溶剂	溶化性检查	色泽变化	ΔC(%,n, $\bar{x}\pm s$)
1	-	有飘浮物	黄→棕黄	6,5.4±0.92
2	2%枸橼酸	无飘浮物	棕黑色	6,23.1±1.81 ¹⁾
3	2%枸橼酸钠	无飘浮物	深棕色	6,10.2±1.22 ²⁾

注:¹⁾试验 2 与试验 1 结果作 t 检验,P<0.001;²⁾试验 3 与试验 1 结果作 t 检验,P<0.001,与试验 2 结果作 t 检验,P<0.001。

3.2 讨论

本品溶化时出现飘浮物,可能是由于处方中糖内所含杂质铁等金属离子与黏合剂羧甲基纤维素所形成^[2]。对生产中使用的蔗糖严加选择,有时能避免,但符合这一要求的蔗糖的其他质量项目往往不如意。结果表明,枸橼酸和枸橼酸钠均可使飘浮物消失。可能因其对金属离子的络合作用使然。但是,枸橼酸及钠盐又同时影响盐酸普鲁卡因的稳定性,尤以枸橼酸更为显著。

4 稳定方法的选择试验

本品原处方产品在储存中极易变色,同时盐酸普鲁卡因含量显著降低,难以用水解-氧化理论解释,而很可能与处方中蔗糖中的转化糖有关。而抗氧化能阻止这一反应是实验中发现,未能作满意解释。本实验的目的在于对其原因和克服方法的探讨。

4.1 方法与结果

按原处方,并加入枸橼酸钠作助溶剂,再分别加入 0.05%亚硫酸钠,以淀粉代替蔗糖的稳定方法配制小样。将表 4

处方	枸橼酸钠	亚硫酸钠	着色剂	稀释剂
I	-	-	柠檬黄	蔗糖
II	8.0	0.04	柠檬黄	蔗糖
III	8.0	0.08	色淀	蔗糖
IV	-	-	柠檬黄	淀粉

注:处方均按 1000g 计算。其他成分均按原处方。

表中“含量 %”均为盐酸普鲁卡因百分标示量的三次平均值。

6 结论

6.1 IV号处方能满足制剂稳定性要求。但该处方产品为混悬型颗粒剂,而原处方产品为溶解型颗粒剂,溶化后性状不同。鉴于患者对产品溶化后性状的老印象和厂方意见,生产上暂不采纳。建议重新申报时考虑。

6.2 III号处方也能满足产品质量要求,厂方用于生产一年

样品置 60℃,RH75%的密闭系统中 72h。观察色泽变化,并测定盐酸普鲁卡因的含量变化(ΔC%)。重复实验 5 次。结果见表 3。

表 3

实验号	稳定方法	色泽变化	ΔC(%,n, $\bar{x}\pm s$)
1	原处方	变成棕黄色	6,5.4±0.92
2	淀粉代蔗糖	未变化	6,0.22±0.03 ¹⁾
3	原处方+0.005%亚硫酸钠	由黄色转白色	6,0.23±0.02 ¹⁾
4	柠檬黄色淀代柠檬黄其他同实验 3	未变化	6,0.19±0.05

注:¹⁾实验 2,实验 3 分别与实验 1 结果作 t 检验,P<0.001;实验 2,实验 3 结果作 t 检验,P<0.10。

4.2 讨论

以淀粉代替蔗糖和加入亚硫酸钠的方法均可显著提高制剂的稳定性,但原处方中的着色剂柠檬黄遇亚硫酸钠却易被还原而使产品变为白色,使用色淀作着色剂则可避免。而淀粉代替蔗糖后,使产品水溶后原为黄色澄清变为混浊液。虽然符合颗粒剂规定,却影响用户对原产品的信誉,为厂家所不能同意。

5 处方设计和选择试验

处方设计 见表 4。

5.2 试验方法按笔者设计和厂方曾用处方投料制成小样。将小样按上市包装,置 60℃,RH75%的密闭系统中 10d。并在室温条件下储存 6 个月。观察色泽变化,检查溶化性,并测定盐酸普鲁卡因的含量变化(ΔC%)。重复实验 2 次。

5.3 试验结果 见表 4

加速试验结果			储存六月后结果		
色泽	溶化性	含量 %	色泽	溶化性	含量 %
棕黄	有飘浮物	78.3	棕黑	有飘浮物	72.3
淡黄	合格	92.1	淡黄-白	合格	94.6
黄色	合格	99.8	黄色	合格	99.8
黄色	合格	98.2	黄色	合格	97.8

以上,尚未发现不合格品。

参考文献

[1] 浙江省卫生厅编.浙江省药品标准[S].杭州:1993,492.
[2] 上海市医药管理局科技情报研究所编译,药用辅料手册(上册)[M].上海:1998,93.
[3] 罗明生,高天惠.药剂辅料大全[M].成都:1995,701.

收稿日期:2001-12-27