

盐酸雷尼替丁片直接压片配方工艺

-善达™(Starch 1500®)和欧巴代®(Opadry®)II,85F 系列包衣系统的应用

前言

盐酸雷尼替丁用于治疗溃疡、胃食管返流疾病（胃酸逆向流动引起食管的灼热和损伤）以及胃酸产生过多，例如卓—艾综合症。非处方药雷尼替丁用于预防和治疗酸性消化不良和胃酸过多产生的胃灼热症状。盐酸雷尼替丁是组胺H2受体阻滞药，降低胃内酸的分泌量。

盐酸雷尼替丁是一种湿敏性的药物，暴露于潮湿和/或高温状态下易于水解，这给配方带来挑战。含有湿敏性药物的片剂的研制会受到包衣过程中的高温和高湿度的影响。因而，片心成分中包含防止药物降解的辅料则非常重要。

可通过不同的技术改进湿敏性药物的稳定性。由于空气中的湿气可被该产品吸收，因而应使生产区的湿度控制于低水平。或者采用保护性包装，例如铝箔，可以防护包装中湿气的传递。这两种方法的造价均很高。除此以外，可以优化处方成分以降低吸水性和产品中水的活性。并且，可在产品中使用防潮型薄膜包衣，以抵抗更高的湿度环境。

善达™(Starch 1500®)是一种多功能辅料，特别用于口服固体剂型配方。善达是药用级的部分预胶化玉米淀粉，特别为全球药用市场制造生产。善达的配方优势表现在粘合能力、改善片剂的崩解/溶出特性、增强的流动性和自身润滑性以及防潮特性。

欧巴代®(Opadry®)II是依据客户要求配制的全粉末预混包衣系统，用于固体制剂的水性薄膜包衣。欧巴代II薄膜包衣系统使用户的操作时间更为缩短以及带来更为光亮的包衣膜。另外，还为湿敏性片芯提供了更好的保护作用。

实验目的

本研究的目的是评价含有善达的盐酸雷尼替丁片心配方采用欧巴代II 薄膜包衣后的稳定性。

材料和方法

表1 列出了本研究使用的各种成分。除硬脂酸镁外的所有成分均在Turbula® T2A 搅拌器中混和10 分钟，然后加入硬脂酸镁再混和2 分钟。使用9 mm 标准浅凹冲在Piccola (Riva) 10 立式旋转压片机上压片，转速为30 RPM。测量片剂硬度、推片力、片重、厚度、脆碎度和崩解时间。使用O'Hara 15" 侧通风包衣锅对片剂采用欧巴代II（85F18378 白色，20%混悬液）薄膜包衣，增重为4%。表2 列出了使用的包衣参数。

表 1 – 成分

成分[生产商]	百分比	mg / 片
盐酸雷尼替丁 [Orchev Pharma]	54.00	167.39
微晶纤维素 [Avicel® PH-102, FMC]	25.25	78.28
善达 [Starch 1500, Colorcon]	20.00	62.00
微粉硅胶 [Aerosil® 200, Degussa AG]	0.50	1.55
硬脂酸镁 [Peter Greven]	0.25	0.78
总计	100.00%	310.00

表 2 – 薄膜包衣参数

进风温度	60°C
出风温度	50°C
气流量	245 CMH
喷雾速率	6 g/min
雾化压力	2.0 bar
锅速	20 RPM

包衣后测定片重、直径、厚度、硬度和崩解时间。包衣片剂用铝箔密封包装于150cc 高密度聚乙烯瓶中，内有干燥剂。稳定性试验分别在40°C/ 75% RH 测试6个月和25°C/60% RH测试12个月。

结果和讨论

表3 列出了包衣前测量的片剂特性。配方的粉末流动性良好，从而使生产的片剂有很低的重量差异，为0.6 %。片剂的机械强度是可以接受的，包衣前硬度为11.5 kp（见图1）。片心的脆碎度几乎为零。崩解时间（见图2）非常短，小于10 分钟。推片力在可接受的范围内，由于善达的自身润滑特性，成分中仅使用很少量的润滑剂。

表 3 – 片剂特性

重量	310 mg
重量差异(RSD)	0.60%
硬度	11.5 kp
脆碎度	0.06%
厚度	3.59 mm
推片力	212 N
崩解时间	9.7 min
溶出度, 溶出80%的时间	13 min
模具：圆形9 mm 标准浅凹冲 压片力：15 kN	

正如预期，薄膜包衣的应用轻度增加片剂的硬度（见图1）。薄膜包衣没有对片剂崩解时间产生明显的影响，如图2 所示。图3 显示包衣和未包衣片剂的溶出特性。配方在使用善达的情况下，药物在25 分钟内完全释放，而美国药典的标准是45 分钟内溶出不低于80%。

图 1-片剂硬度

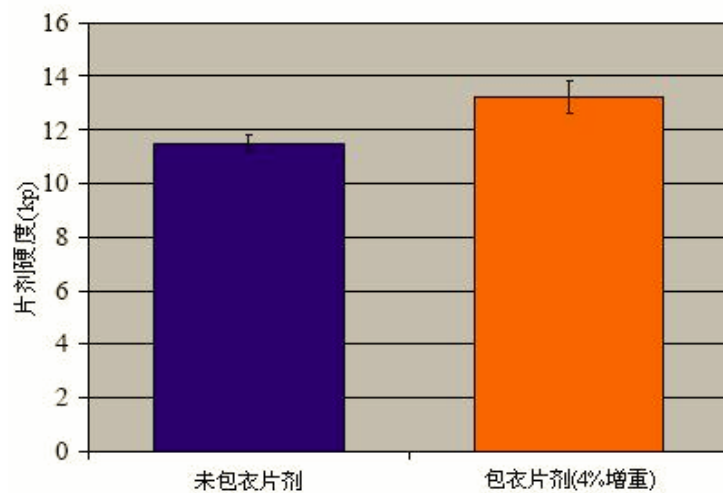


图 2-片剂崩解时间

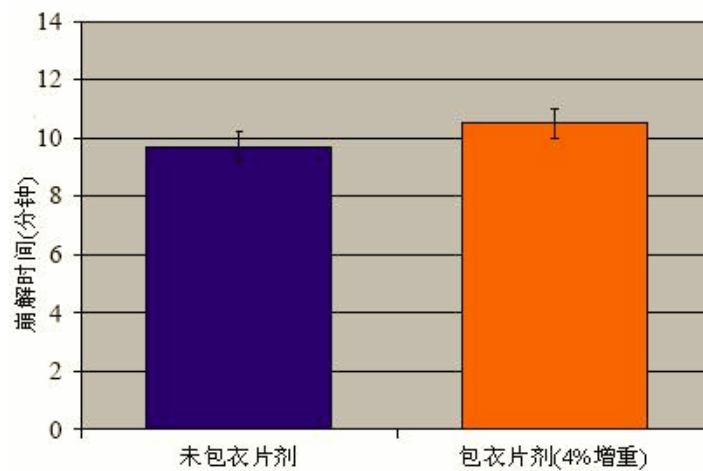


图3: 溶出度: 介质为去离子水

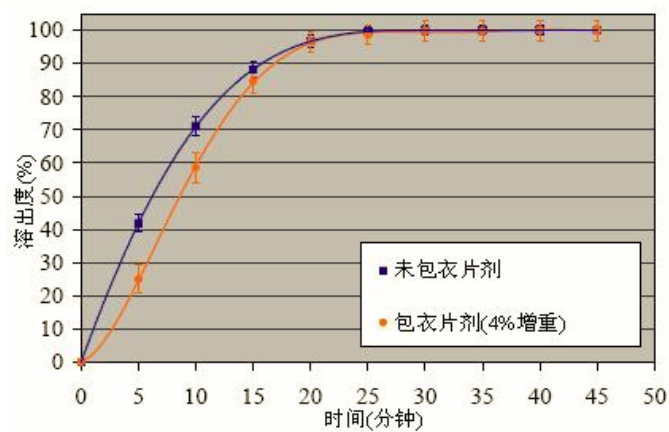


表4 和5 显示了包衣产品储存一段时间后得到的数据。包衣片剂在储存6 个月和12 个月后，任何测量的特

性均未有显著改变。该配方的稳定性部分原因是由于处方中所含有的善达，它能够将水分保留在其葡萄糖聚合物链的复合物结构中。这些聚合物提供很多水的氢键结合位点，因而降低了该产品的水活性。图4显示了不同辅料的水活性与其水分含量的比较。尽管与其它辅料相比，善达水含量高，但以其低水活性而使湿敏性药物有较好的稳定性。储存后片剂硬度略有增加（见图5）。图6显示储存后的崩解时间，同样没有显著改变。

表 4 – 稳定性数据摘要 – 40°C/ 75% RH 储存状态下的测试结果

测试	美国药典范围	开始	1 月	3 月	6 月	溶出85%的时间 (分钟)	45分钟内不低于85%	15	15	15	15
硬度 (kp)		13.2	14.9	14.9	14.9	含量 (%)	90 – 110%	105	100	98	98
脆碎度 (%)	低于1.00%	0.00	0.00	0.00	0.00	杂质 (%)	小于2%	0.5	0.8	0.8	1.3
崩解 (分钟)		11	12	12	12						

表 5 – 稳定性数据摘要 – 25°C/ 60% RH 储存状态下的测试结果

测试	美国药典范围	开始	1 月	3 月	6 月	12月
硬度 (kp)		13.2	14.9	14.9	14.9	14.5
脆碎度 (%)	低于1.00%	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
崩解 (分钟)		11	11	12	12	12
溶出85%的时间 (分钟)	45分钟内不低于85%	15	15	15	15	15
含量 (%)	90 – 110%	105	104	100	100	100
杂质 (%)	小于2%	0.5	0.8	0.8	0.8	0.8

图 4—水活性与含水量的比较

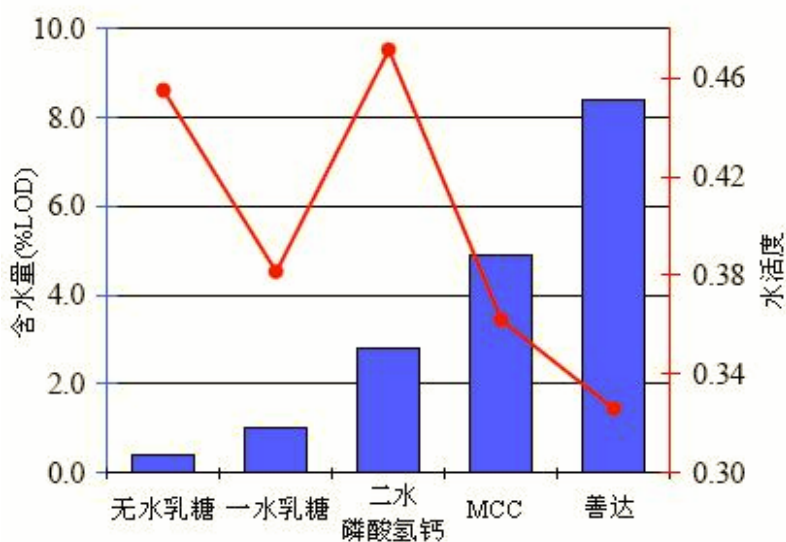


图5—存储片剂硬度

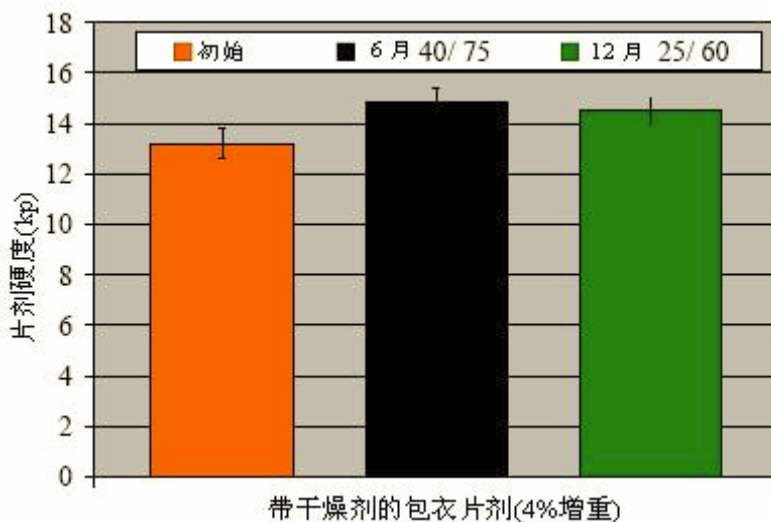
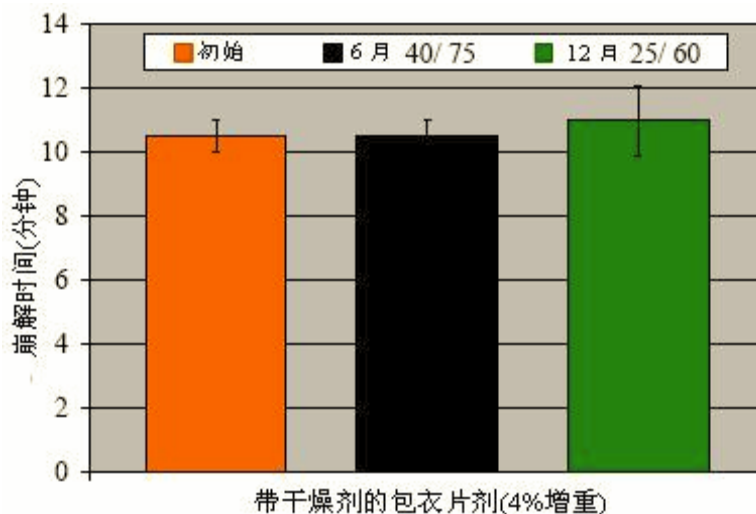


图6—存储片剂崩解时间



结论

发现了一个应用微晶纤维素和善达相对简单的配方，可产生高机械强度和低脆碎度的坚硬片剂。雷尼替丁配方中的善达作为填充剂，使得片剂崩解和药物溶出加快。善达也可通过降低水的活度而使配方更加稳定。欧巴代II (85F 系列)薄膜包衣为产品提供了优美光亮的表面。该包衣对片心的崩解和溶出影响很小。稳定性数据显示片芯成分、操作条件和薄膜包衣相配合，生产出的产品性质稳定，数据值均符合美国药典加速和室温条件下的规定。

更多信息请与卡乐康中国联系，电话:8009881798+86-21-54422222·传真:86-21-54422229

www.colorcon.com.cn · marketing_cn@color.com

北美
+1-215-699-7733

欧洲/中东/非洲
+44-(0)-1322-293000

亚太区
+65-6438-0318

拉丁美洲
+54-11-4552-1565

www.colorcon.com



© BPSI, 2010. 本文所包含信息归卡乐康所有，未经许可不得使用。

除了特别指出外，所有商标均属 BPSI 实公司所有

ex_td_ranitidine2_CHN_02_2010