

SC-S0P001：盐酸雷尼替丁胶囊生产工艺规程

文件题目：盐酸雷尼替丁胶囊生产工艺规程		
文件号：SC-S0P001		
制订人：吴旂	审核人：周子明	批准人：朱俊
制订日期：2020.12.1	审核日期：2020.12.15	批准日期：2020.12.18
生效日期：2021.1.1	颁发部门：药物制剂实训中心	

目的：制订盐酸雷尼替丁胶囊生产工艺规程，以提供生产车间组织生产和进行生产操作的依据。

适用范围：盐酸雷尼替丁胶囊的生产。

责任：参与盐酸雷尼替丁胶囊生产和检验的全体人员

1. 品名：盐酸雷尼替丁胶囊

2. 剂型：硬胶囊剂。

3. 产品概述

本品为组胺 H_2 受体阻滞药，主要用于治疗十二指肠溃疡、良性胃溃疡、术后溃疡、反流性食管炎等。

本品原料极易潮解，所以严格控制生产环境的湿度是生产过程质量控制的一个重点。

5. 处方

以原料含量为 98.0% 计算，生产 292.7 粒的生产处方是(单位：g)：

原辅料名称	规格	用量	备注
盐酸雷尼替丁	97—103%	50.0	原料
滑石粉	药用	17.0	内加辅料
磷酸氢钙	药用	19.0	内加辅料
75%酒精	药用	7.0	润湿剂
二氧化硅	药用	0.925	外加润滑剂

6. 生产工艺要求及工艺技术参数

6.1 原辅料过筛

- 6.1.1 原料过 30 目筛，过筛后外观检查无异物。
- 6.1.2 内加辅料滑石粉、磷酸氢钙，外加辅料二氧化硅过 100 目筛，过筛后外观检查无异物。
- 6.2 内加辅料与原料的混合：用高速混合制粒机混合，混合制粒时间为 180s。
- 6.3 加入湿润剂的混合要求：加入润湿剂后，混合制粒时间为 60s。
- 6.4 湿粒粒度应较均匀，外观检查无异物。
- 6.5 干燥
 - 6.5.1 采用高效沸腾干燥机干燥。
 - 6.5.2 干燥过程，最高温度不能超过 55℃。
 - 6.5.3 颗粒水分须低于 2.0%。
- 6.6 整粒
 - 6.6.1 用快速整粒机整粒，20 目筛。
 - 6.6.2 整粒过程，操作间相对湿度必须低于 60%。
- 6.7 总混
 - 6.7.1 采用三维混合机混合，总混时间为 20min。
 - 6.7.2 总混过程，操作间相对湿度应低于 60%。
- 6.8 填充
 - 6.8.1 填充过程，必须控制操作间相对湿度保持在 60%以下。
 - 6.8.2 用 2#红黄胶囊填充。
 - 6.8.3 胶囊装量差异和崩解时限必须符合中间产品质量标准。
- 6.9 内包装
 - 6.9.1 操作间相对湿度必须低于 60%。
 - 6.9.2 用 B₂₅ 药用塑料瓶包装，每瓶装 20 粒；
用 B₄₀ 药用塑料瓶包装，每瓶装 30 粒。
 - 6.9.3 采用变频双头数片机分装。
 - 6.9.4 采用变频式塞纸旋盖联动机塞纸旋盖。
 - 6.9.5 采用电磁感应复合铝箔封口机封膜。
 - 6.9.6 采用自动贴标机贴标签，采用押印机打印标签批号。

6.10 外包装（以下适用于药厂车间生产）

6.10.1 本品的包装规格有 20 粒×300 瓶/箱和 30 粒×200 瓶/箱两种，每瓶装一小盒，每小盒中有一张使用说明书，每 10 小盒装一中盒，中盒用封口证封口，每箱底部放一张缓冲纸板。

6.10.2 标签纸箱上面的批号、生产日期、企业负责期应打印清晰准确。

6.10.3 外纸箱开口处用胶纸密封，并用两条包装带捆扎，两条包装带离纸箱两端距离基本相等，约 10cm。

7. 生产过程的质量控制

生产过程质量控制点及其检查要求列表如下：

工序	质量控制点	质量控制要求	检查频次
过筛	原辅料	无异物，原辅料外观与颜色正常	随时
	过筛过程	原料过 30 目筛，所有辅料过 100 目筛，无异物	2 次/班
配料	配料	品种、数量与处方相符	1 次/批
制粒	混料	干混 180s	2 次/批
	湿润剂	温度为室温，浓度为 75%，外观检查应清澈见底、无色	1 次/批
	混合制粒时间	60s	2 次/批
	湿粒	粒度均匀，外观色泽均匀，无异物	随时

工序	质量控制点	质量控制要求	检查频次
干燥	风机风压	605 (H ₂ O)	1 次/15min
	温度	最高不超过 55℃	1 次/批
	干粒	水分低于 2.0%	2 次/批
整粒	筛网	20 目筛	1 次/批
	干粒	无异物，粒度均匀	1 次/批
总混	时间	20min	1 次/批
填充	空囊规格	2#红黄胶囊	1 次/批
	装量	按 100%投料，平均装量符合生产指令要求，装量差异符合内控标准要求	1 次/15min

	崩解时限	少于 20min	2 次/班
	外观	符合内控质量标准	随时
内包装	数量	分装数量符合生产指令要求	5 次/班
	塞纸	无胶囊撞击声音	随时
	标签	批号加印清晰准确，贴正、粘牢	随时
	拧盖	瓶盖不破裂又不松脱	随时
外包装	数量	瓶内胶囊数、每中盒内小盒数、每箱内中盒数、每中盒内说明书数都要准确无误	5 次/批
	标签纸箱打印	批号、有效期、生产日期打印清晰准确	5 次/批
	标签粘贴	贴正、粘牢	随时
	衬垫	每箱箱底有一张衬垫	随时
	纸箱密封与捆扎	纸箱用胶纸密封严密，用两条包装带捆扎，两条包装带离两端距离相同	随时

8. 物料、中间产品、成品的质量标准均按照《中华人民共和国药典》现行版。

9. 成品容器、包装材料要求、贮存条件

9.1 成品容器、包装材料要求

9.1.1 成品容器采用有防盗盖的药用塑料瓶，使用前应按药用塑料瓶的质量标准检验，合格的才能用于生产。

9.1.2 标签、说明书、小盒、外包装箱的印刷要求按《药品说明书和标签管理规定》标准检验，合格的才能用于生产。

9.2 贮存条件

遮光、密封、在干燥处保存。

10. 设备一览表略

11. 技术安全、工艺卫生及劳动保护

11.1 技术安全

11.1.1 由于本品易受潮，故除外包装工序外，其余生产过程均应控制环境相对湿度低于 60%。

11.1.2 制粒用润湿剂(75%酒精)，其浓度必须用酒度计检查，确保配制准确，以防影响胶囊崩解时限。

11.1.3 干粒水分必须严格控制在 2.0%以下，以防水分过高，在贮存期内变质。

11.1.4 胶囊填充前，应仔细做好外观、装量差异、崩解时限的检查，符合内控质量标准后，才能开机生产。

11.1.5 胶囊填充过程，装量波动较大，应至少每隔 15 分钟检查一次平均装量，至少每隔 3 小时做一次装量差异检查。

11.1.6 本品生产使用的乙醇，为易燃易爆物品，应严禁靠近火源。

11.2 工艺卫生

11.2.1 物料卫生

11.2.1.1 所有原辅料有检验合格证、包装完好、无受潮、混杂、变质、发霉、虫蛀、鼠咬等。

11.2.1.2 物料进入洁净区必须在解包间按规定除去外包装，并进行除尘处理。按《物料进入洁净区的操作规程》从传递窗进入洁净区。

11.2.1.3 颗粒干燥空气、填充用压缩空气应经净化处理。

11.2.2 生产过程卫生

11.2.2.1 生产必须在净化空调系统运行达到自净以后才能开始。

11.2.2.2 生产过程，有关物料，用具等应按定置图的要求进行定点放置，保持生产的良好生产秩序。

11.2.2.3 生产中使用的容器，器具应清洁，表面不得有异物、遗留物。

11.2.2.4 生产工作间、设备、容器等均应有卫生状态标志。

11.3 劳动保护

11.3.1 进入操作间，应严格按照要求将工作服穿戴整齐，包括头发裹进帽内，戴好口罩。

11.3.2 机器运转部分应有安全防护罩或有注意安全的警示标志；严禁在没有通知同伴的情况下独自开机；禁止在转动设备上放置杂物及工具。

11.3.3 机器设备及电、汽、计量仪表由专职人员负责安装维修，非专职人不准修理或安装。

11.3.4 清洁机器必须在切断机器电源、电器完全停止运转后进行。

13. 物料平衡计算公式及其正常范围值

$$13.1 \quad \text{粉碎过筛收率} = \frac{\text{粉碎过筛后重量}}{\text{粉碎过筛前重量}} \times 100\% \quad (\text{正常范围 } 99.0 \sim 100.0\%)$$

$$13.2 \quad \text{制粒收率} = \frac{\text{颗粒总收重} \times \text{颗粒含量}}{\text{原料重量} \times \text{原料含量}} \times 100\% \quad (\text{正常范围 } 95.0 \sim 103.0\%)$$

$$13.3 \quad \text{填充收率} = \frac{\text{填充后实际万粒数}}{\text{理论万粒数}} \times 100\% \quad (\text{正常范围 } 96.0 \sim 104.0\%)$$

$$13.4 \quad \text{包装收率} = \frac{\text{实际进仓数}}{\text{理论进仓数}} \times 100\% \quad (\text{正常范围 } 97.0 \sim 104.0\%)$$

14. 技术经济指标及其计算方法

$$14.1 \quad \text{一次成品率} = \frac{\text{实际产量}}{\text{理论产量}} \times 100\% \quad (\text{正常范围 } 95.0 \sim 103.0\%)$$

$$14.2 \quad \text{理论产量} = \frac{\text{投入主药量}}{\text{每片含主药量}} \quad (\text{以雷尼替丁计})$$

$$14.3 \quad \text{胶囊填充量} = \frac{\text{每粒应含主药量}}{\text{干颗粒主药百分含量}} \times 100\%$$

