

盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂的制备及评价

王德功^{1,2}, 杨国辉^{1,2}, 张沛^{1,2}, 刘冬^{1,2}, 李卓伟^{1,2}, 贾国宾^{1,2*}

(1. 河北远征药业有限公司, 河北石家庄 050041; 2. 河北省兽药工程技术研究中心, 石家庄 050041)

[收稿日期] 2016-04-08 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2016) 06-0022-04 [中图分类号] S859.796

[摘要] 为了改善盐酸沃尼妙林的适口性、降低刺激性以及提高稳定性, 采用流化床制粒、包衣技术制备盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂, 正交试验法进行工艺参数的筛选, 通过包衣效果试验和稳定性试验进行考察, 筛选出最佳生产工艺。在此优化工艺条件下制得的盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂临床适口性好、质量稳定。本品处方合理, 制备工艺简单, 为大规模生产提供了依据。

[关键词] 盐酸沃尼妙林; 制粒包衣; 正交试验

Preparation and Evaluation of Valnemulin Hydrochloride Premix

WANG De-gong^{1,2}, YANG Guo-hui^{1,2}, ZHANG Pei^{1,2}, LIU Dong^{1,2}, LI Zhu-wei^{1,2}, JIA Guo-bin^{1,2*}

(1. Hebei Yuanzheng Pharmaceutical Co., Ltd, Shijiazhuang 050041, China;

2. Hebei provincial veterinary Engineering Technology Research Center, Shijiazhuang 050041, China)

Abstract: The mixture preparation of valnemulin hydrochloride by fluidized bed granulation, precoating technology, selection of process parameters by orthogonal test, were investigated by coating effect test and stability test, screened the best production process. Valnemulin hydrochloride premix produced under the optimized process conditions have clinical good palatability and stable quality. This prescription is reasonable, the preparation process is simple and provides a basis for mass production.

Key words: valnemulin hydrochloride; granulating coating; orthogonal test

沃尼妙林 (Valnemulin) 是新一代截短侧耳素 (pleuromu-tilin) 类半合成抗生素, 属二萜烯类, 与泰妙菌素属同类药物, 为动物专用抗生素, 主要用于防治猪、牛、羊及家禽的支原体病和革兰氏阳性菌感染^[1]。1999 年, 瑞士 Norvatis 公司将其做成预混剂, 商品名 Econor, 现已在多个国家上市, 主要用于防治畜禽支原体及肠道螺旋体感染。由于沃尼妙林具有安全、高效、低毒、不易产生耐药性等特

点, 目前许多国家已广泛使用。但盐酸沃尼妙林味苦, 吸湿性极强, 刺激性大, 稳定性相对较差, 不易保存。国外目前开发的盐酸沃尼妙林产品 (预混剂) 也存在一定适口性问题^[2]。为改善盐酸沃尼妙林的适口性、降低刺激性以及提高稳定性, 本文采用流化床先制粒后包衣的工艺制备包衣颗粒预混剂, 并对其进行了初步评价和稳定性试验, 为盐酸沃尼妙林预混剂的工业化生产提供了依据。

基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展计划课题项目

作者简介: 王德功, 工程师, 从事兽药研发工作。

通讯作者: 贾国宾。E-mail: 348520800@qq.com

1 材料与方法

1.1 材料 盐酸沃尼妙林(湖北龙翔药业有限公司)、聚维酮 K30(博爱新开源制药有限公司)、羟丙甲纤维素(美国陶氏化学公司)。

1.2 仪器设备 WBF-2G 多功能流化床(重庆英格造粒包衣技术有限公司)、KBF240 恒温恒湿箱(德国 Binder 公司)、Agilent1100 高效液相色谱仪(德国 Agilent 公司)、瑞士 Metrohm744 酸度计(瑞士 Metrohm 公司)。

1.3 方法

1.3.1 流化床制粒参数的优化 以 50% 盐酸沃尼妙林(以沃尼妙林计)、3% 聚维酮(PVP) K30 和乳糖为基础处方,以 24~80 目的细粉所占比例为指标,选取风量、喷液量、进风温度进行三因素三水平 $L_9(3^3)$ 正交试验^[3],对制备盐酸沃尼妙林颗粒的工艺条件进行优化。

1.3.2 包衣材料的选择 分别选用不同浓度的羟丙甲纤维素(HPMC)作为包衣材料制备盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂,以包衣增重率的作为指标考察包衣效果。

1.3.3 流化床包衣工艺优化 根据预试验和单因素考察结果,采用正交试验对盐酸沃尼妙林包衣制备工艺进行筛选。试验选取三因素三水平正交设计以进风温度(A)、喷液量(B)及风量(C)三个参数为考察因素,以包被率为指标,考察包衣效果。

1.3.4 包衣效果检查 选取盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂与同样处方直接混合均匀的盐酸沃尼妙林预混剂粉末,在某猪场选择 60 头 5~6 月龄育肥猪按照使用说明给药进行饲喂试验。将选取的育肥猪分为 6 组,每组 10 头,其中三组饲喂盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂,另三组饲喂盐酸沃尼妙林预混剂粉末。

1.3.5 稳定性研究 分别选取三批盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂,按上述试验条件进行制样,依据《盐酸沃尼妙林预混剂质量标准》^[4]进行检测。按市售包装,于温度 $40 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 相对湿度 $75 \pm 5\%$ 条件下放置 6 个月,在试验期间分别在第 0、1、2、3、6 月分别取样一次,按稳定性重点考察项目^[5]进行检

测,用 HPLC 法检测样品中盐酸沃尼妙林(以沃尼妙林计)的含量;在温度 $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $60 \pm 10\%$ 条件下放置 24 个月,在试验期间分别于 0、3、6、9、12、18 和 24 个月按稳定性重点考察项目进行检测。

2 结果

2.1 流化床制粒参数的优化 由单因素考察实验得知,进风温度、喷液量及风量对盐酸沃尼妙林颗粒的制备有较大影响。因此对进风温度、喷液量及风量这三个主要工艺参数进行正交试验(表 1~表 3)。

表 1 流化床制粒因素水平表

水平	因素		
	A 进风温度/ $^{\circ}\text{C}$	B 喷液量/ ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	C 风量/($\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$)
1	45	10	100
2	50	15	120
3	55	20	140

表 2 流化床制粒 $L_9(3^3)$ 正交试验

试验号	因素			24~80 目 所占比例/%
	A 进风 温度/ $^{\circ}\text{C}$	B 喷液量 /($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	C 风量 /($\text{m}^3\cdot\text{h}^{-1}$)	
1	1	1	1	78
2	1	2	2	83
3	1	3	3	86
4	2	1	2	78
5	2	2	3	88
6	2	3	1	78
7	3	1	3	73
8	3	2	1	83
9	3	3	2	94
K_1	82.333	76.333	79.667	
K_2	81.333	84.667	85.000	
K_3	83.333	86.000	82.333	
R	2.000	9.667	5.333	

表 3 流化床制粒方差分析

因素	SS	df	MS	F	P^*
进风温度(A)	6.000	2	3.000	0.053	>0.05
喷液量(B)	164.667	2	82.333	1.462	>0.05
风量(C)	42.667	2	21.333	0.379	>0.05

以 24 ~ 80 目的细粉所占比例为考察指标,正交试验结果中极差 R 值大小显示,各因素作用主次为 $B_3 > C_2 > A_3$;方差分析结果表明:各因素的影响无显著性差异($P > 0.05$),以 $A_3B_3C_2$ 组合最佳,即进风温度为 55 ℃,喷液量为 20 mL/min,风量为 120 m³/h。依照此条件进行制粒操作,制得的颗粒粒度分布集中,流动性好,适合包衣操作。

2.2 包衣材料的选择 羟丙甲纤维素(HPMC)是一种优良的药用辅料,已被中国、美国等国家的药典收载。因其分子量大小及黏度不同,可作为薄膜包衣材料、黏合剂、崩解剂,还可作为固体制剂的促溶出和缓释、控释的材料,目前已被广泛应用于制剂生产中,是国内外用量最大的药用辅料之一。作为包衣材料,HPMC 具有良好的成膜性,其所形成的膜透明、坚韧,包衣时无黏结现象,尤其对易吸潮以及性质不稳定的药物,用它作隔离层可大大提高药物的稳定性^[6]。经试验,选用 HPMC 的 70% 乙醇溶液为盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂的包衣材料可达到良好的包衣效果(表 4)。

表 4 包衣液浓度对包衣的影响					
包衣液浓度/%	6	7	8	9	10
包被率/%	72.6	86.4	92	85.4	82

结果显示,包衣液浓度为 8% 时包被率最高,因此,最终确认选取 8% HPMC 为包衣液包衣效果最好。

以上述 8% HPMC 乙醇溶液的包衣液对盐酸沃尼妙林颗粒进行包衣,分别选取 15%、20%、25% 的包衣增重率,考察包被率。当增重率 < 20% 时,包被率与包衣增重率呈正相关,增重超过 20% 以后,包被率并未随着增重率的增加而大幅度改善。因此,从减少包衣时间及降低辅料用量考虑,选择包衣增重率为 20% (表 5)。

表 5 包衣增重率对包被率的影响			
包衣增重率/%	15	20	25
包被率/%	85	96	97

2.3 正交试验优化流化床包衣工艺 根据预试验及制粒时进行的单因素考察结果,确定包衣液为 8% HPMC 的 70% 乙醇溶液,使盐酸沃尼妙林颗粒增重 20%,选取进风温度、喷液量及风量三个参数为考察因素,分别确定三个水平,进行正交试验(表 6 - 表 8)。

表 6 流化床包衣因素水平表			
水平	因素		
	A 进风温度/℃	B 喷液量/ (mL·min ⁻¹)	C 风量/ (m ³ ·h ⁻¹)
1	65	16	100
2	70	18	125
3	75	20	150

表 7 流化床包衣 L ₉ (3 ³) 正交试验				
试验号	因素			包被率/%
	A 进风 温度/℃	B 喷液量 /(mL·min ⁻¹)	C 风量 /(m ³ ·h ⁻¹)	
1	1	3	1	38.1
2	1	2	2	46.1
3	1	1	3	57.5
4	2	2	2	70.9
5	2	1	3	88.9
6	2	3	1	48.2
7	3	1	1	90.2
8	3	3	3	48.9
9	3	2	2	56.0
K ₁	47.233	78.867	58.833	
K ₂	69.333	57.667	57.667	
K ₃	65.033	45.067	65.100	
R	22.100	33.800	7.433	

表 8 流化床包衣方差分析					
因素	SS	df	MS	F	P *
进风温度(A)	823.740	2	411.870	5.464	>0.05
喷液量(B)	1750.640	2	875.320	11.613	>0.05
风量(C)	95.887	2	47.943	0.636	>0.05
误差	150.753	2	75.377		

以包被率为考察指标,正交试验结果中极差 R 值大小显示,各因素作用主次为 $B_1 > A_2 > C_3$;方差分析结果表明:各因素的影响无显著性差异($P > 0.05$),以 $A_2B_1C_3$ 组合最佳,即进风温度为 70℃,喷液量为 16 mL/min,风量为 150 m³/h。依照此条件进行包衣操作,制得的 50% 盐酸沃尼妙林预混剂颗粒包衣效果好。

2.4 包衣效果检查 饲喂试验结果显示:饲喂盐酸沃尼妙林预混剂粉末组有 28 只出现打喷嚏、停止采食等现象,高达 93.3%;饲喂盐酸沃尼妙林包

衣颗粒预混剂组无上述现象出现。证明盐酸沃尼妙林经制粒包衣处理后,可有效改善药物适口性,方便临床用药。

2.5 稳定性试验结果 对上述试验条件下制备的盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂进行稳定性研究,加速稳定性研究数据表明,在温度 $40 \pm 2^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $75 \pm 5\%$ 条件下放置 6 个月期间,盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂样品的性状均为类白色颗粒,含量未发生明显改变,物理化学性质基本稳定,所有检测指标均符合质量标准要求;长期试验数据表明,所有样品在温度 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ 和湿度 $60 \pm 10\%$ 条件下,贮存 24 个月,性状和含量均未发生明显变化,物理、化学性质基本稳定,所有检测指标均符合质量标准规定,且未出现明显不良趋势,表明盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂样品在 25°C 和湿度 $60 \pm 10\%$ 条件下贮藏稳定。

样品加速试验、长期试验表明,依据本课题确定的生产工艺生产的盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂符合盐酸沃尼妙林预混剂质量标准的规定,且在有效期内质量稳定。

3 讨论与小结

微粒制剂具有显著的优点,如在胃肠道吸收不受胃排空的影响,释药的重现性较高,药物在胃肠道表面分布面积增大,提高药物生物利用度、减小局部刺激等^[7];盐酸沃尼妙林有引湿性,刺激性较强,以粉末状态直接饲喂动物适口性较差;且盐酸沃尼妙林易溶于水,粘性较强,采用湿法挤压制粒时,由于物料粘度较大,制粒过程容易堵塞筛板,制粒收率较低。流化床制粒包衣是在密闭系统内完成的,原辅料没有损失,不受污染,有利于操作环境的改善和生产成本的降低。因此本试验采取流化床技术生产盐酸沃尼妙林预混剂较为理想。

由于细粉较粗粉更易受到静电的影响,如果直

接对其进行包衣,会使大量的原粉附着于包衣器壁上,降低包衣效率;且相同的包衣增重率,粒径较大的原料包被率会更高,掩味效果也随之提高^[8],因此,盐酸沃尼妙林预混剂在包衣操作之前先进行制粒处理,使其粒度分布趋向集中、粒子形态趋于圆整,能够提高药物的稳定性,增加物料的流动性,掩盖药物本身的刺激性,改善了药物的适口性。

试验对盐酸沃尼妙林包衣颗粒预混剂处方的筛选及流化床制粒包衣工艺的考察,优化了产品的生产工艺,通过对所生产产品进行饲喂试验和稳定性试验,表明该试验方法掩盖了盐酸沃尼妙林的刺激性气味,改善了药物的适口性,方便了临床用药,且质量稳定,符合盐酸沃尼妙林预混剂质量标准的规定,为大规模生产提供了依据。

参考文献:

- [1] 徐福亮,袁延文. 介绍一种新的动物专用抗生素 - 盐酸沃尼妙林及其在猪病防治上的应用[J]. 中国动物保健, 2005 (12): 40 - 42.
- [2] 陈兴荣,刘晓莎. 新型动物专用抗生素 - 沃尼妙林的研究进展[J]. 上海畜牧兽医通讯, 2009(02): 23 - 25.
- [3] 刘定远. 医药数理统计方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 252 - 259.
- [4] 农业部兽药评审中心. 兽药质量标准汇编: 2006 - 2011 年[S].
- [5] 中国兽药典委员会. 中华人民共和国兽药典 2010 年版一部[S].
- [6] 沈丽琳. 羟丙甲纤维素在药物制剂方面的应用与研究[J]. 中国药业, 2007(12): 64 - 66.
- [7] 张战伟. 恩诺沙星肠溶性微粒包衣工艺研究[J]. 中国兽药杂志, 2013, (09): 18 - 20.
- [8] 高 鹏. 小儿清热止咳口腔速溶片的研究[D]. 沈阳药科大学, 2003.

(编辑:陈 希)