

盐酸左氧氟沙星滴眼液的工艺优化研究

孟 丽^{1*}, 崔苏红²(1.盐城卫生职业技术学院, 江苏 盐城 224006; 2.扬子江药业集团, 江苏 泰州 225300)

中图分类号 R944;R978 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)21-1979-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.21.21

摘 要 目的:筛选影响盐酸左氧氟沙星滴眼液成品得率的影响因素,优选最佳工艺。方法:统计2011年8月份连续生产的8批盐酸左氧氟沙星滴眼液的成品得率及其影响因素,采用原因分析法进一步分析影响成品得率的具体因素;之后以成品得率为考察指标,按 $L_9(3^3)$ 正交试验设计优化空瓶瓶质量、挤出机温度、封合模具真空延时时间,同时通过Minitab数理统计分析软件进行方差分析,并筛选最佳装量控制点。结果:8批盐酸左氧氟沙星滴眼液的平均成品得率为71.10%;成品得率偏低的影响因素主要为灌装过程、漏液及装量偏高损耗,具体为挤出机温度偏低、空瓶瓶质量控制偏低等11项。正交试验优化工艺后空瓶瓶质量为8.3 g/5瓶,挤出机温度为170℃,封合模具真空延时时间为0.4 s,最佳装量控制点为5.20 ml,平均成品得率为82.45%。结论:优化后的工艺可行,可提高盐酸左氧氟沙星滴眼液的成品得率。

关键词 盐酸左氧氟沙星;滴眼液;得率;制剂工艺;优化;正交试验

Process Optimization of Levofloxacin Hydrochloride Eye Drops

MENG Li¹, CUI Su-hong²(1.Yancheng Institute of Health Science, Jiangsu Yancheng 224006, China; 2.Yangtze River Pharmaceutical Group, Jiangsu Taizhou 225300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To screen influential factors of yield of Levofloxacin hydrochloride eye drops, and to optimize the technology. METHODS: The yield and influential factors of 8 batches of Levofloxacin hydrochloride eye drops in Aug. 2011 were analyzed statistically. The method of reason analysis was used to further analyze influential factors of the yield; using yield as index, $L_9(3^3)$ orthogonal experimental design was adopted to optimize the weight of empty bottles, extruder temperature, delay time of sealing mould vacuum, at the same time variance analysis was conducted by Minitab statistical analysis software to select the optimal inventory control point. RESULTS: The average yield of 8 batches of Levofloxacin hydrochloride eye drops was 71.10%, and influential factors to yield were loss during filling, leakage loss and loss of high volume, i.e. 11 items such as low extruder temperature, low weight of empty bottles control. After optimizing the technology by orthogonal test, the weight of empty bottles was 8.3 g/5 bottles, extruder temperature was 170℃, delay time of sealing mould vacuum was 0.4 s, the optimal inventory control point was 5.20 ml, and the average yield was 82.45%. CONCLUSIONS: The optimized process is feasible and can improve the yield of Levofloxacin hydrochloride eye drops.

KEY WORDS Levofloxacin hydrochloride; Eye drops; Yield; Preparation process; Optimization; Orthogonal test

- [2] Werle M, Makhlof A, Takeuchi H. Oral protein delivery: a patent review of academic and industrial approaches[J]. *Recent Pat Drug Deliv Formul*, 2009, 3(2):94.
- [3] Woitiski CB, Carvalho RA, Ribeiro AJ, et al. Strategies toward the improved oral delivery of insulin nanoparticles via gastrointestinal uptake and translocation[J]. *Bio Drugs*, 2008, 22(4):223.
- [4] Werle M, Makhlof A, Takeuchi H. Carbopol-lectin conjugate coated liposomes for oral peptide delivery[J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(3):432.
- [5] Wong TW. Design of oral insulin delivery systems[J]. *J Drug Target*, 2010, 18(2):79.
- [6] Jintapattanakit A, Junyaprasert VB, Kissel T. The role of mucoadhesion of trimethyl chitosan and PEGylated trimethyl chitosan nanocomplexes in insulin uptake[J]. *J Pharm Sci*, 2009, 98(12):4818.
- [7] Sinswat P, Tengamnuay P. Enhancing effect of chitosan on nasal absorption of salmon calcitonin in rats: comparison with hydroxypropyl- and dimethyl-beta-cyclodextrins[J]. *Int J Pharm*, 2003, 257(1/2):15.
- [8] Sieval AB, Thanou M, Kotz AF, et al. Preparation and NMR characterization of highly substituted N-trimethyl chitosan chloride[J]. *Carbohydr Polym*, 1998, 36(2):157.
- [9] Takeuchi H, Matsui Y, Sugihara H, et al. Effectiveness of submicron-sized, chitosan-coated liposomes in oral administration of peptide drugs[J]. *Int J Pharm*, 2005, 303(1/2):160.
- [10] Thongborisute J, Takeuchi H. Evaluation of mucoadhesiveness of polymers by BIACORE method and mucin-particle method[J]. *Int J Pharm*, 2008, 354(1/2):204.

*讲师,硕士研究生。研究方向:中药制剂。电话:0515-88159951。

E-mail:li_972@163.com

(收稿日期:2012-08-07 修回日期:2012-12-10)

喹诺酮类抗菌药物对革兰阳性球菌和阴性杆菌均有明显的抗菌活性^[1]。盐酸左氧氟沙星是氧氟沙星的左旋光学异构体的盐酸盐,其活性是外消旋体氧氟沙星的2倍,是目前已上市的喹诺酮类抗菌药中较优良的药物之一。其滴眼液具有抗菌谱广、抗菌作用强的特点,对细菌性眼病有良好的疗效^[2]。但盐酸左氧氟沙星滴眼液在生产中得率较低、成本较高。为此,本文主要研究了影响成品得率较低的因素,从而筛选出要因,优化工艺参数,提高产品的得率。

1 材料

1.1 仪器

Minitab 15 数理统计分析软件、640吹灌封一体机(美国Weiler公司);XG1.DWX 0.36真空灭菌柜(山东新华机械厂);300L混合罐(英国基伊埃工艺工程有限公司);UPCR-30旋盖机[珙玛珈(广州)包装设备有限公司]。

1.2 药品与试剂

盐酸左氧氟沙星滴眼液(扬子江药业有限集团,批号为2011年8月连续生产的8批产品:11080711、11080811、11080911、11081011、11081111、11081211、11081311、11081411和2011年10月生产的15批产品:11100311、11100411、11100511、11100611、11100711、11100811、11101911、11102011、11102111、11102211、11102311、11102411、11102511、11102611、11102711);低密度聚乙烯树脂(姜堰塑业塑化有限公司)。

2 制备工艺研究

2.1 影响得率因素的筛选

通过对2011年8月份连续生产的8批盐酸左氧氟沙星滴眼液成品得率进行统计,成品得率=成品数量/批量(30 000瓶/批)×100%,随机抽取8批的成品数21 132、21 480、20 751、21 357、22 557、21 090、20 793、21 474瓶,按公式计算成品得率分别为70.44%、71.70%、69.17%、71.09%、75.19%、70.30%、69.31%、71.58%,得出平均得率为71.10%,提示得率偏低。在制备过程中影响得率的因素较多,对损耗因素与耗损量进行分类统计,详见图1。

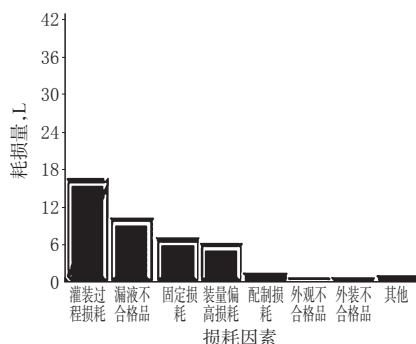


图1 8批盐酸左氧氟沙星滴眼液成品得率影响因素统计
Fig 1 Influential factors of the yield of 8 batches of Levofloxacin hydrochloride eye drops

由图1可见,盐酸左氧氟沙星滴眼液生产过程的损耗主要为灌装过程、漏液、灌装固定及装量偏高损耗。由于灌装固定损耗为灌装前调机及管路损耗,为不可避免的损耗。因此,造成盐酸左氧氟沙星滴眼液成品得率偏低的原因主要为灌装过

程、漏液及装量偏高损耗。现本品批量固定为30 000瓶/批(150 L),上述3种因素造成的损耗量为16.54+10.30+6.12=32.96 L。若找到上述3个主要损耗的原因,并有针对性地改进工艺,将损耗降低60%,成品得率可提高 $32.96 \times 60\% \times 1\ 000 / (5 \times 30\ 000) = 13.18\%$ (1 000为L转化为ml,5为每瓶装量5 ml),如此成品得率可达80%以上,满足公司工艺交接要求。

2.2 影响得率因素的分析

从人员操作不规范、灌装过程、漏液及装量偏高损耗的4个环节出发,进一步对整个生产过程逐一排查,查找相应的原因,详见图2。

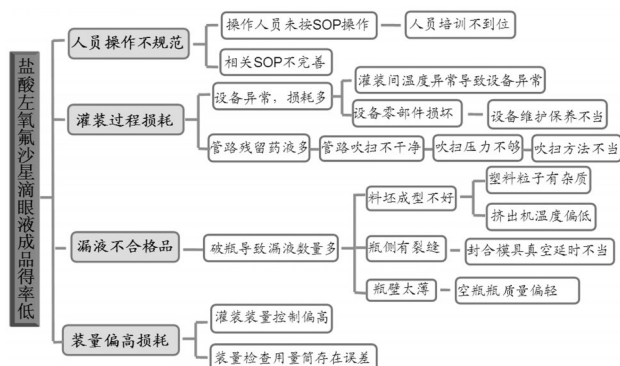


图2 盐酸左氧氟沙星滴眼液成品得率低原因分析

Fig 2 The reasons for low yield of Levofloxacin hydrochloride eye drops

2.2.1 人员培训不到位。生产前,操作人员经过岗位职责、岗位操作法的培训,并进行实践考核,合格后方可上岗;在生产过程中对生产操作进行不定时抽查,未发现违反标准操作程序(SOP)操作的现象,并对操作人员进行相关SOP的理论测评,所有人员均考评合格;公司制度完善,严格考核,不存在人为浪费。因此,“人员培训不到位”不是影响成品得率的主要因素。

2.2.2 相关SOP不完善。车间SOP较完善,并进行多次版本升级,如《3-30001-03滴眼剂车间配置岗位标准操作规程》、《3-30002-03滴眼剂车间罐装岗位操作规程》、《3-30004-03滴眼剂车间灯检岗位操作规程》、《3-30005-03滴眼剂车间包装岗位操作规程》,能满足指导现场生产操作的需要。因此,“相关SOP不完善”不是影响成品得率的主要因素。

2.2.3 灌装间温湿度异常。车间灌装间温度正常与否,主要通过以下3点确认:①检查现场和温湿度记录历史,结果发现均符合《药品生产质量管理规范》(GMP)要求,温度在18~25℃,湿度在45%~65%之间。②参考设备说明书,设备运行温度要求在一20~60℃之间,结果现场温湿度符合设备运行条件。③参考相关文献,发现产品对温湿度的耐受度为温度在一20~80℃,湿度在25%~85%之间,而现场温湿度符合产品对温湿度的耐受度。因此,“灌装间温度异常导致设备异常”不是影响成品得率的主要因素。

2.2.4 设备维护保养不当。吹、灌、封三合一灌装设备为进口设备,系统稳定,经调查,设备进厂以来未出现严重故障。且车间每年均对全部设备制订维护保养计划,并根据计划制定

2.2.7 挤出机温度偏低。根据设备说明书,盐酸左氧氟沙星滴眼液空瓶的原料采用巴塞尔塑料粒子时,挤出机温度为160~180 ℃。取21批样品以160、165、170、175、180 ℃为主要水平点,每个温度试验4批,并利用数理统计分析软件Minitab 15^[3]对挤出机温度与成品得率进行方差分析,详见图3。

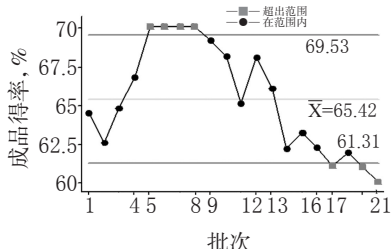


Fig 3 The analysis of extruder temperature and yield

2.2.9 空瓶瓶质量控制偏低。SOP规定:滴眼剂空瓶瓶质量控制7.6~8.7 g/5瓶。车间现空瓶瓶质量控制7.9 g/5瓶,

序号	设定瓶质量,g/5瓶	漏液率,%	得率,%	平均得率,%
1	8.0	9.20	71.15	71.51
2	8.0	9.80	71.87	
3	8.3	6.90	75.09	75.46
4	8.3	7.10	75.83	
5	8.6	10.10	72.79	72.63
6	8.6	8.60	72.46	

2.2.11 装量控制偏高。现盐酸左氧氟沙星滴眼液 5 ml 规格在《中国药典》中标准为:平均装量不少于标示装量,每瓶装量不少于标示装量的 93%,车间装量控制在 5.00~5.50 ml。目前车间通过保持灌装时间不变、调节灌装压力的方法调节装量,装量不稳定。因此,车间实际装量控制在 5.35 ml。装量控制在车间要求的上限,装量偏高,造成约 6 L 药液损耗。所以,“装量控制偏高”是影响成品得率的主要因素。

3.1 正交试验

直观分析表明,在试验中空瓶瓶质量的变化对得率的影响最大,其他2个因素的影响较小,即 $C>B>A$;方差分析表明, C (空瓶瓶质量)为主要影响因素,具有显著性差异($P<0.05$), A (挤出机的温度)和 B (封合模具真空延时时间)无显著

表2 因素与水平

Tab 2 Factors and levels

水平	因素		
	A(挤出机温度,℃)	B(封合模具真空延时时间,s)	C(空瓶瓶质量,g/5瓶)
1	165	0.3	8.0
2	170	0.4	8.3
3	175	0.5	8.6

表3 正交试验结果

Tab 3 Results of orthogonal experiment

试验号	因素			成品得率, %
	A	B	C	
1	1	1	1	80.17
2	1	2	2	80.34
3	1	3	3	78.08
4	2	1	2	81.92
5	2	2	3	78.25
6	2	3	1	79.75
7	3	1	3	79.15
8	3	2	1	80.15
9	3	3	2	80.37
$\bar{K}_1$	79.53	80.41	80.02	
$\bar{K}_2$	79.97	79.58	80.87	
$\bar{K}_3$	79.89	79.40	78.49	
极差	0.44	1.01	2.38	

表4 方差分析

Tab 4 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	均方	F	P
A	0.33	2	0.17	1.06	
B	1.75	2	0.88	5.50	<0.05
C	8.75	2	4.38	27.38	
误差	0.32	2	0.16		

$$F_{0.05}(2,2)=19.00$$

性差异。成品得率的最佳试验条件为:A₂B₂C₂,即170℃、封合模具真空延时时间0.4s、空瓶瓶质量8.3g/5瓶。

3.2 筛选最佳装量控制点

通过不断摸索,发现灌装压力不变的情况下,可以通过微调30个灌装针头的灌装时间,选择最佳装量控制点。在2010年版《中国药典》对车间目前生产的装量规格为5ml装量控制有明确规定:平均装量不少于标示装量,每瓶装量不少于标示装量的93%,即4.65ml。车间要求标准为5.00~5.50ml,而目前车间生产实际控制为5.35ml。因此,相比较下,该产品实际装量控制偏高,所以在现有内控范围内采取逐步降低的方法对生产产品进行装量下调。下调装量后滴眼液装量检测结果见表5。

由于制备滴眼瓶材料中含玻璃酸钠,具有一定黏性,会有0.1ml药液残留在滴眼剂瓶内壁而无法完全倒出;同时滴眼液

表5 下调装量后滴眼液装量检测结果

Tab 5 Results of drops capacity test after down-regulating the amount

规格	车间要求, ml	下降量, ml	5批实测装量, ml						平均值, ml
5 ml	5.00~5.50	0	5.34~5.36	5.34~5.36	5.34~5.36	5.34~5.36	5.34~5.36	5.34~5.36	5.35
		0.05	5.29~5.31	5.29~5.31	5.29~5.31	5.29~5.31	5.29~5.31	5.29~5.31	5.3
		0.10	5.24~5.26	5.24~5.26	5.24~5.26	5.24~5.26	5.24~5.26	5.24~5.26	5.25
		0.15	5.19~5.21	5.19~5.21	5.19~5.21	5.19~5.21	5.19~5.21	5.19~5.21	5.2
		0.20	5.14~5.16	5.14~5.16	5.14~5.16	5.14~5.16	5.14~5.16	5.14~5.16	5.15

空瓶由低密度聚乙烯树脂高温熔融、吹塑而成,灌装后温度下降存在装量下降约0.1ml的风险。因此,对上述数据进行分析,最佳装量控制点为装量降低0.15ml,实测平均装量为5.20ml,符合《中国药典》标准和企业内控标准;同时,产品质量能得到保证,且灌装瓶数增加,生产成本降低。

4 结论

通过对盐酸左氧氟沙星滴眼液^[5]成品得率偏低的因素进行筛选,找出4个主要因素,即灌装过程损耗、漏液损耗、空瓶瓶质量控制偏轻及装量偏高损耗;再对这4个因素进行分析,找出影响得率的关键工艺;采用正交设计试验,并结合Minitab统计软件分析出最佳工艺参数,采用数据分析,寻找最佳装量控制点。结果,提高得率的最佳试验条件为:空瓶瓶质量为8.3g/5瓶,挤出机温度170℃,封合模具真空延时时间0.4s,最佳装量控制点为5.20ml。

采用优化后的最佳试验条件,随机抽取批号为11100311、11100411、11100511、11100611、11100711的样品各5瓶,得率分别为82.40%、83.37%、80.97%、81.94%、82.26%,平均得率为82.45%。与前期采用的工艺参数制备的得率71.10%相比,有较大的提高。此研究为企业大量生产、降低成本、提高产率奠定了基础。

参考文献

- [1] 方翼,王睿,刘皈阳,等.3种氟喹诺酮类药物抗生素后效应的研究[J].中国抗生素杂志,1997,22(1):67.
- [2] 陈樱,喻长泰,甘晓萍.左氧氟沙星治疗细菌性角结膜炎的疗效[J].中国新药杂志,2001,10(3):216.
- [3] 马逢时,刘传冰.六西格玛管理统计指南[M].北京:中国人民大学出版社,2007:165-200.
- [4] 冯子旺,俞力超,李峰,等.正交试验优选桑黄多酚超声提取工艺[J].中国药房,2012,23(3):221.
- [5] 高声传,郭涛,安晔.左旋氧氟沙星滴眼剂的研制[J].中国药房,2003,14(11):663.

(收稿日期:2012-08-10 修回日期:2013-01-08)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊,欢迎投稿、订阅