

# 不同环境下烯丙孕素片崩解与溶出性能的实验研究

张晶<sup>1\*</sup>, 刘凯卫<sup>2</sup>

(1. 福建省农产品质量安全检验检测中心, 福州 350003; 2. 法莱(福建)生物科技有限公司, 漳州 363100)

**摘要: 目的** 以烯丙孕素为对象, 探讨其在不同环境条件下作为饲料添加剂的崩解与溶出性能, 开发适合猪场饲养需求的片剂。**方法** 通过3因素3水平正交试验筛选处方, 并对片剂的崩解时限、溶出度、外观质量等性能进行检测。**结果** 优化后的烯丙孕素实现了7~15 min的崩解时限, 优于常规片剂的2~5 min。**结论** 优化后的烯丙孕素溶出度和含量符合标准, 便于母猪摄食, 能够满足猪场饲需求。

**关键词:** 烯丙孕素; 溶出性能; 崩解; 水平正交试验

## Experimental study on disintegration and dissolution properties of alprogesterone tablets under different environments

ZHANG Jing<sup>1\*</sup>, LIU Kai-Wei<sup>2</sup>

(1. Fujian Agricultural Products Quality and Safety Inspection and Testing Center, Fuzhou 350003, China;

2. Famo (Fujian) Biotechnology Co., Ltd., Zhangzhou 363100, China)

**ABSTRACT: Objective** To investigate the disintegration and dissolution properties of alprogesterone as a feed additive under different environmental conditions, and to develop a suitable tablet for pig farm feeding. **Methods** The prescription was screened by 3-factor and 3-level orthogonal test, and the disintegration time, dissolution and appearance quality of the tablets were tested. **Results** The disintegration time of the optimized allyl gestrel was 7~15 min, which was better than 2~5 min of conventional tablets. **Conclusion** The optimized dissolution and content of allyl gestrel meet the standard, which is convenient for sows to consume and can meet the feeding needs of pig farms.

**KEY WORDS:** allyl gestrel; dissolution performance; disintegrate; horizontal orthogonal test

## 0 引言

烯丙孕素是一种口服的合成孕激素, 不具有长期毒性, 如生殖毒性、致癌性或致畸性。在动物体内, 其主要在肝脏和肾脏中残留, 而在脂肪和肌肉中的残留量较低, 其消除半衰期约为10天, 其中60%通过尿液排出。国际上对烯丙孕素在动物同步发情方面的研究与应用已超过三十年, 且在规模化养猪业中得到了广泛应用。目前, 该药物主要用于后备母猪和未曾发

情的经产母猪的同步发情处理。烯丙孕素不仅具有孕激素活性, 还具有一定的雌激素效应, 这两种活性有助于子宫发育, 尤其是增加年轻母猪的子宫体积。烯丙孕素主要用于同步后备母猪的性周期, 结合使用血促性素和促性腺激素释放激素, 以实现定时输精。

随着我国肉制品需求增长, 养殖业逐步向规模化、系统化发展<sup>[1]</sup>。为实现高效生产, 关键在于精确控制繁殖过程, 其中同期发情技术尤为关键。烯丙孕素可抑制促性腺激素的分泌<sup>[2]</sup>,

\* 通信作者: 张晶, 高级兽医师, 研究方向: 兽药质量和兽药残留监测。E-mail: j200712263@163.com

\*Corresponding author: ZHANG Jing, Senior Veterinarian, Fujian Agricultural Products Quality and Safety Inspection and Testing Center, Fuzhou 350003, China. E-mail: j200712263@163.com

调控动物的发情周期<sup>[3]</sup>。研究显示,烯丙孕素能促进卵泡发育,增加卵泡大小,提高产仔数和活仔数,并维持妊娠,防止流产<sup>[4]</sup>。同期发情技术有利于猪场批次化管理,提升经济效益,猪场饲料主要有干料和湿拌料两种形式,干料饲养条件下,烯丙孕素片可直接混入饲料中,而在湿拌料饲养条件下,需考虑片剂崩解问题。本研究探讨不同环境条件下烯丙孕素片的崩解与溶出性能,开发崩解时间长的片剂,满足猪场饲养需求。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料与仪器

试验所用材料及仪器如下。

#### 1.1.1 药品与试剂

烯丙孕素(北京索莱宝科技有限公司,YS103689-250mg);烯丙孕素对照品(中国兽医药品监察所,K0712003);微晶纤维素;倍他环糊精(均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司);药用淀粉(浙江康普达生物科技有限公司);糖精钠(武汉亚隆新材料有限公司);奶香香精(佛山市安你心香精香料有限公司);硬脂酸镁(山东新大生物科技有限公司)。甲醇、冰醋酸,色谱纯;盐酸,十二烷基磺酸钠,分析纯,均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

#### 1.1.2 试验仪器

万能粉碎机(江阴米尔粉体科技有限公司);SYH三维运动混合机(常州百联科技有限公司);旋转式压片机(上海天和制药机械有限公司);Thermo U3000高效液相色谱仪(赛默飞世尔仪器有限公司);电子天平(上海精密仪器仪表有限公司);RCZ-1B溶出试验仪(上海黄海药检仪器有限公司);CJY-300E片剂脆碎度测定仪(上海黄海药检仪器有限公司);YD-2B智能片剂硬度仪(北京慧龙环科环境仪器有限公司);ZB-ID智能崩解仪(上海精密仪器仪表有限公司)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 处方筛选

3因素3水平正交试验的设计基于单因素实验筛选的数据见表1,优先考量三种辅料对评价指标产生显著影响的特性,选定的辅料见表2。

表1 单因素实验

Table 1 Single factor test

种类	筛选	考察指标
填充剂	蔗糖、乳糖、甘露醇、微晶纤维素	流动性和片剂的成型性
黏合剂	聚维酮 K30、聚乙二醇 4000、倍他环糊精	黏合效果和崩解时限
崩解剂	羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、药用淀粉	片剂的崩解时限
矫味剂	糖精钠、奶香香精	猪对片剂的接受程度
润滑剂	常用润滑剂	流动性

表2 因素及水平表

Table 2 Factors and levels

水平	因素		
	倍他环糊精(A)	药用淀粉(B)	硬脂酸镁(C)
1	15%	5%	0.1%
2	30%	10%	0.3%
3	45%	15%	0.5%

### 1.2.2 含量测定

(1) 色谱条件:使用C<sub>8</sub>硅胶色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),流动相为0.05 mol/L冰醋酸与甲醇,梯度洗脱(见表3),柱温32°C,波长275 nm,流速2 mL/min,运行55 min。30 μL对照品进样,烯丙孕素峰拖尾≤1.5,分离度≥1.5。

(2) 测定:遮光处置10片烯丙孕素药片,粉碎后精确称量大约12 mg,甲醇溶剂溶解并稀释至25 mL,过滤后取续滤液为供试品溶液。对照品贮备液浓度为0.8 mg/mL,取15 mL稀释后作为供试品。两种溶液均进样30 μL,行HPLC外标定量分析。

### 1.2.3 溶出度

(1) 方法:采用0.1 mol/L盐酸溶液(含0.5%十二烷基磺酸钠)为溶剂,色谱系统使用C<sub>8</sub>硅胶柱,流动相为0.05 mol/L冰醋酸和甲醇,检测波长275 nm,流速2.0 mL/min,柱温32°C。

表3 线性梯度洗脱

Table 3 Linear gradient elution

时间(min)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	63.0	37.0
3.0	63.0	37.0
35.0	29.0	71.0
47.0	5.0	95.0
50.0	5.0	95.0
50.1	63.0	37.0
55.0	63.0	37.0

(2) 溶液制备:对照品溶液由20 mg烯丙孕素标准品溶于含7.4 mL甲醇和12.6 mL 0.05 mol/L冰醋酸的100 mL容量瓶中,再用溶出介质定容至每1 mL含20 μg的浓度。供试品溶液则将1片烯丙孕素片在900 mL溶出介质中溶解,50 rad/min搅拌60 min后过滤。

(3) 专属性测试:按处方量称取辅料,用相同溶出介质处理,过滤续滤液作空白对照,进样30 μL并记录色谱图。

(4) 线性关系的建立:称取5~80 μg烯丙孕素对照品及辅料,制备成5~80 μg/mL的溶液。各取30 μL进样,记录色谱图,进行线性回归分析,绘制烯丙孕素浓度与峰面积的关系曲线。

(5) 准确度评估:称取8~24 mg烯丙孕素对照品及辅料,配制浓度为8~24 μg/mL,每个浓度级别均准备三个平行样本,经过过滤,收集滤液作为供试品。另制备20 μg/mL的对照品溶液。各取30 μL进样,液相色谱分析,计算回收率。

(6) 精密性:计算溶出量的变异系数,对试验的精密性进行评价。

(7) 溶出度的测定:采用900 mL 0.1 mol/L盐酸溶液作为溶出介质,在50 rad/min的速度下搅拌60 min,随后对溶液进行过滤。制备浓度为20 μg/mL的烯丙孕素对照品溶液,并依据该对照品溶液计算每片烯丙孕素的溶出量。

## 2 结果与分析

### 2.1 处方筛选

(1) 填充剂:蔗糖填充剂粉末流动性差,乳糖和甘露醇中等,微晶纤维素最优,因此选定微晶纤维素。

(2) 黏合剂:倍他环糊精增强黏合性且延长片剂崩解时间,因此可选。

(3) 崩解剂:羧甲基纤维素钠与乙基纤维素使烯丙孕素片剂5分钟内崩解,而药用淀粉需15分钟,因此选定药用淀粉。

(4) 矫味剂:猪对含糖精钠和奶香香精的饲料采食积极,因此纳入配方。

(5) 润滑剂:硬脂酸镁广泛适用,因此纳入配方。

基于单因素实验的筛选结果,对关键处方因素进行正交试验设计(见表4~5),保持矫味剂的常规添加。

表4 烯丙孕素片评分细则

Table 4 Detailed rules for the score of allylprogesterone tablets

崩解时限(50分)	溶出度(35分)	片面外观(10分)	硬度(3分)	片重差异(2分)
10~15 min 为 50分; 5~10 min 为 40分; 5 min 以下为 30分	≥90%, 35分 85%~90%, 18分 <85%, 9分	片面光洁 10分 边缘整齐 8分 无掉粉 6分	>50 N, 3分≤50 N, 0分	符合药典要求 2分否则 0分

表5 正交试验结果

Table 5 Orthogonal test results

编号	因素			综合评分
	倍他环糊精(A)	药用淀粉(B)	硬脂酸镁(C)	
1	A1(15%)	B1(5%)	C1(0.1%)	60
2	A1	B2(10%)	C2(0.3%)	75
3	A1	B3(15%)	C3(0.5%)	66
4	A2(30%)	B1	C2	72
5	A2	B2	C3	78
6	A2	B3	C1	72
7	A3(45%)	B1	C3	78
8	A3	B2	C1	87
9	A3	B3	C2	87
K1	67	70	73	—
K2	74	80	78	—
K3	84	75	74	—
R	17	20	5	—

注: K1、2、3为1、2、3的平均值, R为各平均值极差。

### 2.2 制备工艺

采用粉末直压法制备烯丙孕素片:研磨并筛选原料及辅料至80目,混合倍他环糊精、糖精钠、香精和烯丙孕素,随后加入微晶纤维素、淀粉,最后混入硬脂酸镁。均匀混合并压制成片。

### 2.3 片剂性能检测

外观质量:对20240201、20240202和20240203批次样品的外观性状检测显示,各样品形态规则,表面光洁,色泽均一,呈类白色。

硬度:检测供试品硬度,10片硬度均高于50 N,符合质量要求。

重量差异:检测20片总重20.0890 g,平均单片重1.0045 g,单片重量范围0.9845~1.024 g,均符合规定的重量差异标准。

脆碎度:对20片供试品实施脆碎度检验,原始质量为20.0978 g,测试完毕后质量为20.0558 g,计算差值为0.0420 g,占原重比例0.21%,低于1%的限定标准,符合质量要求。

崩解时限:检测6片供试品的崩解时限,所有样品均在7~15 min内完全崩解,达到了规定的崩解时限标准。

含量:20240201批次标示量99.8、20240202批次标示量100.5、20240203批次标示量101.2,各批次样品的含量均位于标示量的90.0%至105.0%范围内,满足制定的企业质量标准要求。

### 2.4 溶出度

专属性检测显示空白对照溶液在主峰位置无干扰峰;线性关系测定表明,片剂在5~80 μg/mL浓度范围内线性良好,见表6;准确度显示回收率在99.4%~100.4%之间,RSD在0.2%~1.4%,证明方法准确可靠,见表7;变异系数均控制在5%以下,表明检测方法具备高度的精密性,见表8;20220801批次溶出度92%、20220802批次溶出度94%、20220803批次溶出度91%,符合质量标准。

表6 线性关系测定

Table 6 Linear relationship measurement

序号	1	2	3	4	5	6
浓度(μg/mL)	5	10	20	40	60	80
峰面积	0.819	1.652	3.405	6.669	9.926	13.206
线性方程	$y=0.1649x+0.0365$					
相关系数	$r^2=0.9999$					

表7 回收率试验结果

Table 7 Test results of recovery rate

样品(μg/mL)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率	平均回收率	RSD(%)
8	8	8.1	101.3	—	—
	8	7.9	98.8	100.4	1.4
	8	8.1	101.3	—	—
	16	16.1	100.6	—	—
16	16	16.1	100.6	100.2	0.7
	16	15.9	99.4	—	—
	20	20.0	100.0	—	—
	20	20.1	100.5	100.0	0.5
20	20	19.9	99.5	—	—
	24	23.8	99.2	—	—
	24	23.9	99.6	99.4	0.2
	24	23.9	99.6	—	—

表8 变异系数  
Table 8 Coefficient of variation

样品	1	2	3	4	5	6
峰面积	3.312	3.405	3.306	3.358	3.381	3.326
RSD	1.2%					

### 3 讨论与结论

烯丙孕素的水溶性能对于其在猪胃肠道中的消化吸收至关重要,水溶性越好,其在胃肠道中的溶解与吸收速度就越快,也就更好地发挥药效。食物的口感和味道是猪选择食物中最为重要的影响因素,若烯丙孕素水溶性好,充分与矫味剂混合,改善食物和药物口感,猪会更愿意食用添加烯丙孕素的食物,此外,水溶性好,烯丙孕素可以更快地在猪体内达到有效浓度,既可以减少药物滞留时间过长引起的不良反应,又可以提高药物的治疗效率<sup>[5]</sup>,因此,水溶性能的好坏与猪进食有着密切的联系。在本研究中,深入探讨了烯丙孕素片在不同环境条件下的崩解与溶出性能,为猪场饲养提供一种高效、稳定的饲料添加剂。通过对烯丙孕素片剂的处方筛选、制备工艺优化及性能检测,成功研发出一种符合猪场饲养需求的优化处方。

由于烯丙孕素水溶性能不佳,本研究核心在于优选辅料及工艺,延长片剂的崩解时间,符合设计指标。通过单因素实验,比较了四种常规填充剂的效果,发现微晶纤维素在粉体流动性和片剂成型性方面表现最佳,因此选定其作为填充剂,比较三种黏合剂的性能表现,发现倍他环糊精的黏合效果较好、崩解时限较长,因此选定其作为倍他环糊精。比较三种崩解剂的效果,选定较快的药用淀粉作为崩解剂。在矫味剂的选择上,本文进行了猪的适口性试验设计,按照简单控制变量法将猪分为几组,每组猪准备添加不同矫味剂的基础饲料,观察猪的进食行为、进食速度、进食量及剩余食量,统计并分析猪对每种矫味剂的接受程度,选定糖精钠和奶香香精。润滑剂的选择较为简单,主要是考虑硬脂酸镁常用这一性质。依据单因素实验,黏合效果好的倍他环糊精、崩解较快的药用淀粉以及稳定性较好的硬脂酸镁作为关键辅料,经过正交试验得出45%、15%、0.5%的最优组合,进而对方剂进行优化配比<sup>[6]</sup>。优化后的工艺同样是针对烯丙孕素的溶解做出调整,研磨和过筛可控制烯丙孕素颗粒的大小,既可以提高压片时的流动性又可以保证片剂的成型,混合均匀的粉末可以保证其在溶解时能够拥有较为一致的溶出速率,直接压片的工艺则可以尽量地减少药物粉末在制备过程中的空气暴露时间,保证药物的稳定性不受扰动<sup>[7]</sup>。实验证实,黏合剂与崩解剂对崩解时限及溶出速率影响重大,而润滑剂作用相对次要<sup>[8]</sup>。经过优化的烯丙孕素片实现了7~15 min的崩解时限,优于常规片剂的2~5 min,有助于烯丙孕素在猪体内的缓慢释放和吸收;制得的片剂外观光洁,重量差异小,硬度适宜;

添加甜味剂和香精改善了口感,便于母猪摄食。各项指标均符合制药行业的相关标准<sup>[9]</sup>。

此外,烯丙孕素还可开发为粉剂、颗粒剂等多种剂型,不仅满足猪场饲养的实际需求<sup>[10]</sup>,还为相关领域的研究和剂型开发提供有益的参考。未来,继续深入研究烯丙孕素在猪体内的代谢过程及其生物学效应,以期为养殖业的可持续发展做出更大贡献。

### 参考文献

- [1] 岑桂英,钱星宇,李伟,等.一种烯丙孕素片剂及其制备方法:中国,CN202011526502.X [P]. [2021-04-02].
- [2] PAUELSEN F, HENNIG-PAUKA I, SCHULZ J, *et al.* LC-MS/MS Determination of Altrenogest and further Steroid Hormones in Dust from Animal Husbandry [J]. *Lebensmittelchemie*, 2023, 77S3-049-S3-049.
- [3] 陈桂良,李君婵,彭兴盛,等.药物晶型及其质量控制[J]. *药物分析杂志*, 2012, 32(8): 1503-1509.
- [4] 陈沃俊,张志远,邓翔云,等.烯丙孕素缓释微球的制备及特性研究[J]. *动物医学进展*, 2024, 45(05): 68-74.
- [5] 黄正,程诗文,赵华荣,等.一种烯丙孕素软糖及其制备方法:中国,CN202210001343.4 [P]. [2022-04-15].
- [6] WANG L, YANG Y, LV S, *et al.* Preparation of altrenogest microcapsules suitable for field use [J]. *Anim Feed Sci Technol*, 2023, 306.
- [7] 焦晓军,李成应,焦伟丽,等.烯丙孕素固体制剂及其制备方法和应用:中国,CN201811646246.0 [P]. [2019-03-15].
- [8] 刘凯卫,潘英萍.一种烯丙孕素咀嚼片的制备方法:中国,CN202011004252.3 [P]. [2021-04-13].
- [9] 农业农村部公告第415号—2021.烯丙孕素内服溶液质量标准[S].
- [10] XIE MF. The Introduce about the Project of Drug Quality Re-evaluation in Japan (Series one of the Dissolution Study) [J]. *Drug Stand China*, 2005, 6(06): 42-46.

### 作者简介



张晶,高级兽医师,研究方向:兽药质量和兽药残留监测。

刘凯卫,高级工程师,研究方向:兽药研发与生产。