

·工业药学·

均匀设计在氨苄西林颗粒剂的处方优化中的应用

宋爱刚 刘 英 甘世喜 冯建新 章 翔

(山东鲁抗医药集团公司研究所, 济宁 272121)

摘要 在进行氨苄西林颗粒剂处方工艺的研究中, 本文采用均匀设计安排实验进行优化, 用微机计算, 获得良好效果。根据本实验结果, 找出了适合生产用的处方工艺。

关键词 均匀设计 氨苄西林 颗粒剂 水份

氨苄西林原称氨苄青霉素, 为 β -内酰胺类广谱抗生素, 自从1962年由英国 Beechem 公司首家推出以后, 已广泛用于临床30多年^[1]。氨苄西林颗粒剂是以氨苄西林为主药加入适宜的辅料制成的颗粒剂, 本品在英美药典(USP 23、BP1993)均有收载, 国内仅有少数几个厂家生产。我们在进行该产品的研制时, 先后参照了国外及国内几个省市的质量标准, 发现几个标准对水份的要求不一致, USP 23为2.5%, 国内河北省标准为5%, 浙江省标准为3%, 而山东省定的标准为2%, 要求水份最低、标准最严格, 而我们又必须按山东省标准进行研制, 故为该产品的研制带来了难度。在研制过程中, 水份很难控制, 其他各项均易控制, 水份动辄就超过2%。分析原因, 主药氨苄西林原料本身所含结晶水, 在成品中约占1.5%左右, 而其他辅料还要含一部分水份, 故极易造成水份超限。经过大量预试验, 发现处方的组成对水份影响较大, 因此有必要对颗粒剂处方进行优化, 以达到标准要求。

产生于20世纪70年代的均匀设计法, 由于其具有能最大限度地减少试验次数, 节省试验时间的特点, 很快被应用于多个领域的科研设计中, 均获得了成功^[2]。

本文报道应用均匀设计法优化氨苄西林颗粒剂处方, 亦取得了比较满意的结果, 现将试验结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 原辅材料

主药: 氨苄西林, 山东鲁抗医药集团公司

辅料: 聚乙烯吡咯烷酮(PVP_{K30}), 上海华康药
用辅料开发公司; 乳糖, 上海乳品一厂; 甘露醇, 烟台海藻工业公司; 食用酒精, 山东济宁市二酒厂。

1.2 仪器、设备

WK-60型颗粒机, 江苏泰兴制药机械厂; JB-10型搅拌机, 江苏泰兴制药机械厂; BDZF-30A颗粒自动包装机, 天津轻工包装机械厂; GZX-DHG 恒温烘箱, 山东医疗器械厂; METTLER DL18型卡氏水份仪, 瑞士。

1.3 颗粒剂的制备方法

主药与辅料混合均匀后, 滴加酒精, 搅拌均匀后制颗粒, 移至烘箱烘干, 测定后分装包装, 整个操作过程要求迅速、连续, 每次操作工艺条件保持一致。

1.4 含量测定方法

按95版药典二部739页氨苄西林标准项下及山东省药品标准有关氨苄西林颗粒剂的规定

1.5 水份测定方法

按95版药典二部58页水份测定法之第一法

1.6 均匀设计表的选择

经验和预试验结果表明, PVP_{K30}(A因素)、甘露醇(B因素)、乳糖(C因素)、酒精(D因素)的浓度对水份的影响较大。因此我们决定重点对这四种辅料的用量进行优化, 每个因素各取11个水平, 见表1。对表1中的因素选用了 $u_{11}(11^4)$ 表来安排试验, 根据使用表选择其中的4例组成 $u_{11}(11^4)$ 试验

方案，见表2。在试验中为了排除干扰，只用主药与A、B、C、D四种辅料制粒，进行考察，且每个配方中，保持主药的理論含量相对稳定(10%)，这样亦排除了主药本身水份对处方水份的影响。

表1 因素——水平表

因 素	水					平					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A(kg)	0.45	0.50	0.55	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90	0.95
B(kg)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
C(kg)	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
D(%)	0.45	0.50	0.55	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90	0.95

表2 试 验 方 案

列 号	A	B	C	D	主药含量	水 份	统计用Y值*
					%	%	(水份扩大100倍)
1	1(0.45)	2(4)	5(7)	7(0.75)	10.16	1.88	188
2	2(0.50)	4(6)	10(12)	3(0.55)	10.04	1.84	184
3	3(0.55)	6(8)	4(6)	10(0.90)	10.05	1.74	174
4	4(0.60)	8(10)	9(11)	6(0.70)	10.08	1.71	171
5	5(0.65)	10(12)	3(5)	2(0.50)	10.01	1.78	178
6	6(0.70)	1(3)	8(10)	9(0.85)	10.09	1.80	180
7	7(0.75)	3(5)	2(4)	5(0.65)	9.99	1.99	199
8	8(0.80)	5(7)	7(9)	1(0.45)	9.89	1.79	179
9	9(0.85)	7(9)	1(3)	8(0.80)	10.31	1.78	178
10	10(0.90)	9(11)	6(8)	4(0.60)	9.98	1.65	165
11	11(0.95)	11(13)	11(13)	11(0.95)	10.15	1.53	153

水份及含量皆为三次重复试验的平均值，且三次结果的误差<3%，为了增强数据的灵敏度，将水份的值扩大100倍进行统计分析，不影响结果。

2 结果与结论

2.1 实验结果

将每个试验号进行三次，取三次结果的平均值，列于表2，用 Basic 语言设计程序，在486微机 上对水份结果(Y值)进行多元回归处理，得如下线性方程式：

$$Y = 231.2185 + 0.9320A - 2.8727B - 1.6748C - 26.8724D$$

$$R = 0.9972, F = 267.2892, S = 5.2923, N = 11$$

查表， $F_{(4,6)}^{0.05} = 4.53, F > F_{(4,6)}^{0.05}$ ，故 F 检验通过。

从以上回归方程可以看出B、C、D与Y负相关，A与Y为正相关。亦即在试验范围内，B、C、D的值愈大，A值取值愈小，则Y值愈小，即水份愈低，反之，Y值越大，即水份愈高。用“直观试探

法”知，Y值最小时，A值应最小，而B、C、D应最大，因此要取Y值最小的优化条件为A=0.45，B=13，C=13，D=0.95，并代入回归方程式得Y=146.99。取 $\alpha = 0.05$ 查表得 $u_{\alpha} = 1.96$ ，代入 $Y = Y \pm u_{\alpha} \cdot s$ 得优化区间为 $Y = 146.99 \pm 10.37$ ，则水份范围为1.37%——1.57%

2.2验证试验 按优化条件取A=0.45，B=13，C=13，D=0.95，安排3批试验，测得Y值分别为Y₁=155，Y₂=157，Y₃=160，水份依次为1.55%、1.57%、1.60%，两次在优化区间之内，一次在边缘上，且比其他试验批号的水份都低。

2.3 确定最佳生产条件

将以上最佳处方应用于中试生产，虽然水份可以控制，但是由于酒精浓度高达95%，一方面造成不利于劳动保护，另一方面，制得的颗粒太过于松散，不利于装量控制，因此在其它处方工艺不变的条件下，将酒精浓度逐渐调至50%，既可控制产品水份在合格范围内，同时解决了劳动保护问题。五

批连续中试产品的结果见表3。

表3 五批中试产品结果的水份

批 号	950810	950811	950812	950813	950814	$\bar{x} \pm SD$
水份 %	1.80	1.90	1.74	1.85	1.76	1.81 ± 0.066

3 讨 论

3.1 均匀设计应用于实验的结果是回归出一个多元方程式,从回归方程式得出结论是B、C、D愈大水份愈低,这与三种辅料本身的性质与文献资料^[3]上的报道相符合。因为甘露醇、乳糖皆无引湿性,故用量愈大,成品的水份含量愈低;酒精的浓度愈高,则带入处方的水份愈少,成品的水份愈低,而A值愈小愈好,亦与文献资料^[3]相符,因为PVP有一定的引湿性,故其取值愈小,则所得成品的水份愈低,反之水份愈高,即在可能的情况下最好能以其他辅料代替。

同时从回归方程式中,各因素前系数的绝对值的大小,还可以清楚地知道各因素对实验值的影响(贡献)大小。从本文所得的方程式可以看出,各因素影响实验值Y的大小顺序依次为D>B>C>A,即酒精浓度>甘露醇>乳糖>聚乙烯吡咯烷酮。分析原因认为:D作为润湿剂是带入水份的主要因素,因此影响最大;甘露醇B与乳糖C相比,两者皆无引湿性,但乳糖本身含有一个分子结晶水,故增加甘露醇的用量比增加同量的乳糖更有利于降低水份;PVP有引湿性,故为能降低水份的最次要因素。

因此,本实验的结果,不仅完全符合理论趋势和经验,而且本实验的最大贡献在于采用了科学有效的手段、将理论知识及实践经验结合起来应用到本产品的处方优化的实践上,并得到了科学可靠的数据,取得了非常满意的结果,对大生产起到了重大的指导作用。

3.2 在制剂生产中,以最低的成本,生产出最佳的产品,是任何生产者的愿望,因此处方工艺的优化工作是一个永恒的主题。而在制剂的处方、工艺优化实践中,处方的配比与工艺条件的选择是两个互相独立而又相互依赖的工作,它们必须同时交替甚至同时进行。在一定的工艺条件下,筛得的处方,必须有相应的优化工艺与之相适应,才能使最佳处方发挥出最大的潜力,并在此优化工艺下,再进行新一轮次的处方优化。由于制剂处方、工艺的优化过程是一个多变量的筛选过程,就使得这一工作非常繁杂。因此引进一种既能大幅度减少实验次数,而又能达到实验目的的方法就显得十分重要。沈阳药科大学的一些专家教授早在80年代后期已将均匀设计运用到制药行业处方、工艺的考察上,给我们开了先河。

本文应用均匀设计方法优化了氨苄西林颗粒剂的处方,使得产品质量得到了保证,同时希望将此结果及均匀设计的思想方法进一步推广。

参 考 文 献

- 1 陈肖庆,黄乐毅等主编. β -内酰胺抗生素. 上海:科学技术文献出版社,1989;365
- 2 方开泰. 均匀设计——数论方法在试验设计的应用. 应用数学学报,1980,4(3):363
- 3 罗明生,高天惠主编. 药剂辅料大全. 四川:科学技术出版社,1993;351、419、516

收稿日期:1996-08-07