

正交试验法优选右旋糖酐 40 葡萄糖注射液澄明度的工艺

任志才 刘春培(昆明 650215 昆明南疆制药厂)

摘要 目的:应用正交试验法优选右旋糖酐 40 葡萄糖注射液澄明度的工艺。方法:选择活性炭用量,中间品 pH 值与砂棒回流时间等三因素,每个因素取 2 个水平,按 $L_8(2^7)$ 正交表安排实验,用 2 个指标评定工艺的优劣。结果:采用活性炭用量为 3.0%、中间品 pH 值为 4.5、砂棒回流时间为 45min 的工艺条件最佳。结论:用正交试验法优选右旋糖酐 40 葡萄糖注射液澄明度的工艺是可行的。

关键词 右旋糖酐 40 葡萄糖注射液;正交试验;制备工艺

Optimum techniques raising clarity of dextran 40 glucose injection by orthogonal test

Ren Zhicai(RenZC), Liu chunpia(Liu CP) (Kunming southland medicine Factory, Kunming 650215)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To seek the optimum techniques raise dextran 40 glucose injection clarity by orthogonal test. **METHODS:** To arrange the test according to the $L_8(2^7)$ orthogonal table, we selected three factors as dosage of active carbon, pH of intermediate product, time of reflux passing diatomaceous filter, each of which took two levels, to assess the techniques in the two indexes. **RESULTS:** The optimum technique was that the dosage of active carbon was 3.0%, pH of intermediate product was 4.5, time of reflux passing diatomaceous filter was 45 min. **CONCLUSION:** It's feasible to seek the optimum techniques raising clarity of dextran 40 glucose injection by orthogonal test

KEY WORDS dextran 40 glucose injection, orthogonal test, techniguse of making

影响右旋糖酐 40 葡萄糖注射液澄明度的主要原因是右旋糖酐 40 原料不纯,致使成品不同程度地带有乳光。中国药典 1995 年版二部在本品性状项下规定,本品有时显轻微乳光,为提高成品澄明度,我们进行了正交试验,以活性炭用量、中间品 pH 值和硅藻土砂棒回流时间三因素,按 $L_8(2^7)$ 正交表试验,优选了工艺,提高澄明度合格率。

1 器材与药品

器材:PHS-3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂);YB-1 型澄明度检测仪(天津大学精密仪器厂);硅藻土滤棒($47 \times 29 \times 38 = 0.05m^3$,苏州日用瓷厂)。

药品:右旋糖酐 40(中国药典 1995 年版,甘肃酒泉制药厂);无水葡萄糖(中国药典 1995 年版,河北葡萄糖厂);活性炭(针用,上海制炭总厂)。

2 实验方法与结果

2.1 正交实验设计:我们分析了我厂 1996 年度生产 12 个批号的右旋糖酐 40 葡萄糖注射液的澄明度,灯检合格率为 97.94%,其中一个主要因素是右旋糖酐 40

原料中的杂质致使成品有不同程度的乳光,故减轻成品乳光是提高其澄明度的重点之一。据文献报道^[1],若增加吸附剂用量与滤棒回流时间可以减轻成品乳光,故本实验以活性炭用量,半成品 pH 值和滤棒回流时间三因素进行考察,每个因素取 2 个水平,按 $L_8(2^7)$ 正交实验表设计实验方案(表 1,2)。

表 1 因素水平表

水平	A (活性炭用量,%)	B (半成品 pH 值)	C(砂棒回流 时间,min)
1	2.3	4.0	30
2	3.0	4.5	45

2.2 工艺过程:葡萄糖加适量水与调 pH 用盐酸溶解,再加 0.05% 的活性炭按常规浓配法单独配制。右旋糖酐 40 先浓配成 15% 的溶液加活性炭全量的一半,煮沸 1h,加入其余活性炭,搅拌并放置 15min,趁热经预热过的砂棒回流脱炭至澄明,与葡萄糖液合并加水至全量搅匀后测定 pH 值及含量,必要时调整之。用滤棒回流至规定时间过滤,灌封,经 120℃ 30min 灭菌,成品按中国药典 1995 年版作全项检验。

2.3 数据处理及结果分析^[2,3]: 指标值一项采用积分制,总分 100 分,灯检合格率与乳光状况各占 50 分。将试验结果中的灯检合格率以最优值定为 50 分,其余按表 2 正交试验方案与结果

正比的方法换算成相应的得分;无乳光者为 50 分,极轻微乳光者为 40 分,轻微乳光者为 30 分,较轻微乳光者为 20 分。结果及计算见表 2,3。

试验号	因 素							灯检合格率(%)	乳光	指标值(yi)
	A	B	A × B	C	A × C	B × C				
1	1	1	1	1	1	1	1	96.45	轻微	48.23 + 30 = 78.23
2	1	1	1	2	2	2	2	96.03	轻微	48.02 + 30 = 78.02
3	1	2	2	1	1	2	2	99.55	较轻微	49.78 + 20 = 69.78
4	1	2	2	2	2	1	1	99.10	轻微	49.55 + 30 = 79.55
5	2	1	2	1	2	1	2	99.19	较轻微	49.60 + 20 = 69.60
6	2	1	2	2	1	2	1	99.73	轻微	49.87 + 30 = 79.87
7	2	2	1	1	2	2	1	99.72	轻微	49.86 + 30 = 79.86
8	2	2	1	2	1	1	2	99.46	极轻微	49.73 + 40 = 89.73
K ₁	305.58	305.72	325.84	297.47	317.61	317.11	317.51			
K ₂	319.06	318.92	298.80	327.17	307.03	307.53	307.13			
K ₁ ²	93379.14	93464.72	106171.71	88488.40	100876.11	100558.72	100812.60			Σyi = 624.64
K ₂ ²	101799.28	101709.97	89281.44	107040.21	94267.42	94574.70	94328.84			CT = $\frac{(\sum y_i)^2}{8} = \frac{(624.64)^2}{8}$
Q = (K ₁ ² + K ₂ ²)/4	48794.61	48793.67	48863.29	48882.15	48785.88	48785.36	48785.36			= 48771.89
S = Q - CT	22.72	22.00	91.40	110.26	13.99	13.47	13.47			

表 3 方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	均方和	F 值	显著性(P)
A	22.72	1	22.72	1.67	
B	22.00	1	22.00	1.61	
A × B	91.40	1	91.40	6.70	< 0.10
C	110.26	1	110.26	8.08	< 0.10
误差	40.93	3	13.64		
Σ	287.31	7		F _{1-0.10(1,3)} = 5.54	

表 2,3 可见三个因素中只有 C 和 A × B 有显著影响,其主次顺序 C > A × B, A 与 B 的交互作用结果见表 4。

表 4 A 与 B 的交互作用表

A	B	
	B ₁	B ₂
A ₁	78.13	74.67
A ₂	74.75	84.80

由表 4 可见 A₂ 与 B₂ 的交互作用最好。因此,最佳工艺为 A₂B₂C₂,与直观分析法相同。

2.4 验证实验:以最佳工艺 A₂B₂C₂ 生产 3 批右旋糖酐 40 葡萄糖注射液,每批为 500ml × 2000 瓶,统计灯检合格率与减轻乳光状况,见表 5。

由表 5 可见,用最佳工艺 A₂B₂C₂ 生产本品成品乳光极轻微,溶液澄明度好,澄明度合格率显著提高。

3 讨 论

表 5 验证试验结果表

验证批号	验证工艺	澄明度	
		灯检合格率(%)	乳光
9706003 ~ 2	A ₂ B ₂ C ₂	99.53	极轻微
9706004 ~ 1	A ₂ B ₂ C ₂	99.60	极轻微
9706004 ~ 2	A ₂ B ₂ C ₂	99.65	极轻微
平均值		99.59	

实验结果表明,用正交试验法优选右旋糖酐 40 葡萄糖注射液工艺,对于改进成品的澄明度是可行的。本试验采用 2 个精确量化的指标评定工艺的优劣,使结果更为可靠、合理。实验表明本品生产过程中硅藻土滤棒是一种吸附剂,能有效地消除右旋糖酐 40 原料中产生乳光的现象。改进澄明度消除乳光的关键因素是回流时间,回流时间长者乳光减轻。活性炭用量与半成品 pH 值对成品澄明度影响不大,但二者的交互作用则有显著影响,即活性炭在 pH4.5 时改善澄明度有显著作用。

参考文献

- 1 国家医药管理局科技情报研究所文献资料室. 制剂新技术资料汇编. 第 3 集. 1994:92.
- 2 周怀梧主编. 数理统计. 济南: 山东教育出版社, 1994:162.
- 3 王正益, 张振波, 李军, 等. 正交设计法研究禹南星加工炮制新工艺. 中药材, 1996:19(6):297.

收稿日期:1997-11-20