

正交实验法探讨氧氟沙星氯化钠注射液的生产工艺

叶琳,毛祖林,孟丽,孟凡,邓骥(湖北省襄樊市第一人民医院药学部,湖北 襄樊 441000)

摘要:目的 探讨氧氟沙星氯化钠注射液生产中,金属离子、半成品 pH 值、活性炭及灭菌温度等因素对氧氟沙星氯化钠注射液质量的影响。方法 采用多因素、多水平正交实验法[L16(4⁵)]以及多指标评价方法,用方差分析进行数据统计分析,用 F 检验验证其显著性。因素及水平分别为:半成品 pH 值(4.0,5.0,6.0,7.0),活性炭用量(0,0.01%,0.05%,0.1%),EDTA-Na₂用量(0,0.01%,0.05%),金属离子 Fe³⁺微量,灭菌条件(室温放置,105℃ 45min,115℃ 30min,121℃ 20min),质量评价指标[成品颜色(T450),含量(ΔA₂₉₃),pH 值(ΔpH)]。结果 ①影响产品颜色的主要因素为 pH 值、金属离子及活性炭用量,尤以 pH 值和金属离子最为显著,颜色随 pH 值升高、活性炭用量增高及金属离子浓度降低而变浅(T450 增大);②影响产品含量的主要因素为活性炭用量和灭菌条件,含量随活性炭用量增加和灭菌温度升高而下降(ΔA₂₉₃ 增大);③影响产品 pH 值的主要因素为活性炭用量,pH 值随活性炭用量增加而降低(ΔpH 增大)。结论 根据实验数据的方差分析及 F 检验,得出生产氧氟沙星氯化钠注射液的最优生产工艺条件组合为:pH 值控制为 7.0 左右,加入 0.01% 的 EDTA-Na₂ 作为金属离子络合剂,加入 0.01% 的活性炭,在 105℃ 45min 条件下灭菌,经生产验证,产品质量好。

关键词:正交试验;氧氟沙星氯化钠注射液;生产工艺

中图分类号:TQ460.6 文献标识码:B 文章编号:1007-7693(2006)08-0814-03

Handing over the production technology of the discussion Ofloxacin and SUMMARY

YE Lin, MAO Zu-lin, MEN Li, MEN Fan, DENG Ji(*Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Xiangfan, Xiangfan 441000, China*)

ABSTRACT:OBJECTIVE Probe into Ofloxacin and Sodium Chloride Injection production , such impacts on Ofloxacin and Sodium Chloride Injection quality of the factor as metal ion , hydrogen ion index of the semi-manufactured goods , activated carbon and sterilization temperature, etc. **METHODS** It is to adopt multifactor and handing in experiment method and many indexes and appraising the method multilevelly, carry on the statistical analysis of the data with analysis of variance, examine and verify its significance with F. **RESULTS** 1. The main factor of influencing the color of the products is hydrogen ion index , metal ion and activated carbon consumption. The hydrogen ion index and metal ion are the most remarkable particularly. Whether color rise with hydrogen ion index, activated carbon consumption increase and metal ion density reduced but becomes shallow (T450 increases). 2. The main factor of influencing the content of the products is activated carbon consumption and sterilization condition , the content increases with carbon consumption and sterilization temperature rise but drop (A293 Increase). 3. The main factor of influencing hydrogen ion index of the products is the activated carbon consumption, hydrogen ion index increases with activated carbon consumption but reduces. **CONCLUSION** according to examine by analysis of variance and F experimental data, to produce Ofloxacin and Sodium Chloride Injection optimum process conditions, it makes up to be to draw. It is 7 that hydrogen ion index is controlled. and holds 0. 01% of the EDTA-Na2 and pHarmaceutical in place with a net as the metal ion, joins 0. 01% of the activated carbon , the sterilization under 105 degrees , condition of 45 minutes in temperature, is proved by production, the products are of high quality.

KEY WORDS:Handing in the experiment Ofloxacin and Sodium Chloride Injection Production technology

氧氟沙星氯化钠注射液生产过程中,存在一些影响含量,颜色,pH 值等质量项目的因素,根据氧氟沙星氯化钠注射液生产的实际情况和有关文献报道^[1],这些因素包括药液半成品 pH 值,金属离子,活性炭的作用以及灭菌条件等。为了探讨这些因素对质量项目的影响程度和产生什么样的影响,拟用正交试验法进行探讨。

1 仪器与试剂

仪器:53-Wb 型紫外分光光度计(上海分析仪器厂),pHS-3C 型酸度计(上海雷磁分析仪器厂)。

试剂:氧氟沙星(原料:99.6%,新昌制药厂,批号:20040213),氯化钠(原料:99.8%,中盐宏博云梦云虹制药,批号:20040427)

2 方法与结果

2.1 影响因素及水平

作者简介:叶琳,女,学士,主管药师,湖北省襄樊市第一人民医院药学部 441000,电话:0710-3420095

根据生产实际情况和考察需要,拟定因素及水平如下:
半成品 pH 值(A): 4.0(1),5.0(2),6.0(3),7.0(4)。活性
碳用量(B):0(1),0.01%(2),0.05%(3),0.1%(4)。金属
离子(C):微量 Fe^{3+} (1), EDTA-Na_2 为 0(2), EDTA-Na_2 为
0.01%(3), DTA-Na_2 为 0.05%(4)。灭菌条件(D):室温放
置(1), 105℃ 45min(2), 115℃ 30min(3), 121℃ 20min
(4)。

2.2 质量评价指标及方法

颜色 取本品于 450nm 处测定透光率 T_{450} , 看透光率大
小,以透光率大为优,数据以 T_{450-70} 统计,用 a 表示。

含量 取本品用 0.1mol/L 的 HCL 液稀释 400 倍,使成
约含氧氟沙星 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 溶液,于 293nm 波长处测定吸收度
 A_{293} ,以成品与半成品吸收度值差 ΔA_{293} 评价,看 ΔA_{293} 绝对
值大小,以 ΔA_{293} 绝对值小为优,用 b 表示。

pH 值 测量本品 pH 值,以成品 pH 值与半成品 pH 值

表 1 实验安排及测定结果表

Tab 1 Experimental arrangements and measurements

实验号	A	B	C	D	E(误差)	a	b	c
1	1	1	1	1	1	-4.2	0.010	0.07
2	1	2	2	2	2	-0.7	-0.014	-0.03
3	1	3	3	3	3	2.7	-0.049	-0.25
4	1	4	4	4	4	4.0	-0.110	-0.46
5	2	1	2	3	4	2.4	-0.012	-0.04
6	2	2	1	4	3	0.5	-0.031	-0.19
7	2	3	4	1	2	8.1	-0.024	-0.23
8	2	4	3	2	1	6.8	-0.100	-0.45
9	3	1	3	4	2	13.9	-0.020	-0.06
10	3	2	4	3	1	16.8	-0.020	-0.20
11	3	3	1	2	4	13.4	-0.046	-0.29
12	3	4	2	1	3	17.7	-0.089	-0.40
13	4	1	4	2	3	24.3	-0.013	-0.07
14	4	2	3	1	4	25.0	-0.018	-0.16
15	4	3	2	4	1	23.0	-0.064	-0.29
16	4	4	1	3	2	21.5	-0.104	-0.47
A	I	1.8	36.4	31.2	46.6	42.4		
	II	17.8	41.6	42.4	43.8	42.8		
	III	61.8	47.2	48.4	43.4	45.2		
	IV	93.8	50.0	53.2	41.4	44.8		
	R	92.0	13.6	22.0	5.2	2.8		
b	I	0.183	0.055	0.191	0.141	0.194		
	II	0.167	0.083	0.179	0.173	0.162		
	III	0.175	0.183	0.187	0.185	0.182		
	IV	0.199	0.403	0.167	0.225	0.186		
	R	0.032	0.345	0.024	0.084	0.032		
c	I	0.81	0.24	1.02	0.86	1.01		
	II	0.91	0.58	0.76	0.84	0.79		
	III	0.95	1.06	0.92	0.96	0.91		
	IV	0.99	1.78	0.96	1.00	0.95		
	R	0.18	1.54	0.26	0.16	0.22		

之差 ΔpH 评价,看 ΔpH 绝对值的大小,以 ΔpH 绝对值小为
优,用 c 表示。

2.3 生产工艺试验及结果

按处方(氧氟沙星 20g,氯化钠 90g,水加至 10000mL),
取氧氟沙星,加水适量,搅拌使成糊状,加 10% HCL 液适量
使溶解后,用 1mol/L 氢氧化钠液调 pH 至 4.0 左右。另取氯
化钠,加水适量使溶解,加 0.1% 的活性炭,煮沸 15min ,抽
滤,滤液与上液合并,加水至全量,搅匀,取样于 293nm 波长
处测量半成品吸收度 A_{293} ,再按 2.1 所述的四因素四水平安
排正交实验法^[2],按调半成品 pH 值(以浓 NaOH 液调试,并
以此值作为半成品 pH 值),加活性炭,加微量 FeCl_3 或不同
量 EDTA-Na_2 ,灭菌的工艺条件顺序选择不同的水平组合,做
16 次实验[L16(4⁵)],实验结果及各因素各水平数据统计见
表 1,同时做方差分析见表 2。

表2 方差分析表

Tab 2 Fangcha analytical

项目	方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	P 值	显著性
a	A	3234.44	3	438.67	889.19	<0.01	高度影响
	B	27.40	3	9.13	18.51	0.01 < P < 0.05	显著影响
	C	67.56	3	22.52	45.65	<0.01	高度影响
	D	3.44	3	1.45	2.32	>0.10	基本无影响
	E	1.48	3	0.49			
b	A	0.00014	3	0.000047	1.00	>0.10	基本无影响
	B	0.01869	3	0.0062	44.29	<0.01	高度影响
	C	0.00009	3	0.00003	0.64	>0.10	基本无影响
	D	0.0009	3	0.0003	6.43	0.05 < P < 0.10	有一定影响
	E	0.00014	3	0.000047			
c	A	0.0045	3	0.0015	0.69	>0.10	基本无影响
	B	0.3343	3	0.1114	51.43	<0.01	高度影响
	C	0.0093	3	0.0031	1.43	>0.10	基本无影响
	D	0.0045	3	0.0015	0.69	>0.10	基本无影响
	E	0.0065	3	0.0022			

根据表1,表2统计分析的结果表明:影响成品颜色因素大小的顺序为A>C>B>D(看表1中a项目极差R大小),其中A,C为高度影响,B为显著影响,D基本无影响(看表2中a项目的P值),有影响因素A,C,B按A₄A₃A₂A₁,C₄C₃C₂C₁,B₄B₃B₂B₁的顺序,成品的颜色变深,故其水平优化选择顺序为A₄A₃A₂A₁,C₄C₃C₂C₁,B₄B₃B₂B₁(看表1中A,B,C各水平和值I,II,III,IV的大小)。影响成品含量因素大小的顺序为B>D>A>C(看表1中b项目极差R大小),其中B为高度影响,D为略有影响,A,C为基本无影响(看表2中b项目的P值),有影响因素B,D按B₁B₂B₃B₄,D₁D₂D₃D₄的顺序,成品的含量下降更快,故其水平优化选择顺序为B₁B₂B₃B₄,D₁D₂D₃D₄,(看表1中B,D各水平和值I,II,III,IV的大小)。影响成品pH值因素大小的顺序为B>C>A≈D(看表1中c项目极差R大小),其中B为高度影响,A,C,D为基本无影响(看表2中c项目的P值),有影响因素B按B₁B₂B₃B₄的顺序,成品的pH值下降更快,故其水平优化选择顺序为B₁B₂B₃B₄(看表1中B因素各水平和值I,II,III,IV的大小)。

实际生产中,A因素可考虑的水平为A₄,A₃,A₂,A₁,B因素由于要考虑除杂质的需要,宜加活性炭,可考虑的水平为B₂,B₃,B₄,C因素可考虑的水平为C₂,C₃,D因素可考虑的水平为D₂,D₃,综合上面的分析,确定最优工艺组合为A₄B₂C₃D₂和A₄B₂C₃D₃,即半成品pH值调为7.0左右,加0.01%的活性炭和0.01%的EDTA-Na₂,于105℃灭菌45min或115℃灭菌30min。按这样的生产条件生产三批,检测各项目结果,分别为:①T₄₅₀=94.2,△A₂₉₃=-0.012,△pH=-0.15;②

T₄₅₀=93.6,△A₂₉₃=-0.014,△pH=-0.12;③T₄₅₀=94.0,△A₂₉₃=-0.018,△pH=-0.08,证明生产过程,药液质量稳定,成品符合《中国药典》2005版二部“氧氟沙星氯化钠注射液”的规定。

3 讨论

氧氟沙星氯化钠注射液的药液内在质量,除与生产所使用的原辅料质量关系密切外,半成品pH值,活性炭,金属离子络合剂以及灭菌条件四因素是决定其内在质量的关键性因素,控制好这四种因素能有效的提高产品的内在质量。

氧氟沙星氯化钠注射液的质量项目在2005年版《中国药典》二部均有规定。本实验的三个质量评价指标中,颜色项目能直接说明药液的内在质量,而△A293和△pH两项能反映生产过程中药液内在质量的变化情况,三个评价项目能较理想的反映四种因素的影响情况。

本实验所选择的优化生产工艺是综合考虑的结果,生产中还必须与其他的生产工艺因素有效的结合,方可生产出优质产品。

参考文献

[1] ZHAO YULAN. Colour liquid substance sodium chloride injection control [J]. Chinese medicine hospitals magazine(氧氟沙星氯化钠注射液的颜色控制),2000,20(2):1182.
[2] JINPI HUAN. Medicinal statistical methods[N]. 2004-10-21(1)

收稿日期:2005-11-21