

正交设计优选甘草酸二铵注射液的制备工艺

庄让笑,周红萍,陈建忠(杭州市第六人民医院,杭州 310014)

摘要:目的 用正交设计方法优选甘草酸二铵注射液的制备工艺。方法 采用正交设计,选择活性炭用量,中间品的 pH 值,微孔滤膜孔径,活性炭吸附温度四个因素,每个因素安排四个水平,按 $L_{16}(4^5)$ 安排正交实验,用 2 个指标的加权评分值判定工艺优劣,实验结果进行方差分析。结果 实验证明,活性炭对甘草酸二铵有明显吸附作用;影响该药成品率的主要因素为活性炭及 pH 值;在主药浓度、吸附时间固定的条件下:加炭 0.025%、中间品 pH 值为 7.5、吸附温度为 70℃、滤膜孔径为 0.45 μm 的优化条件下,活性炭对甘草酸二铵吸附最小、热原检查合格、澄明度、成品率最高。结论 配制甘草酸二铵注射液要对上述各因素进行控制,避免原料损失,提高成品率及产品质量。

关键词:正交设计;甘草酸二铵;注射液;制备工艺

中图分类号:R944.1

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2007)05-0421-03

Optimum Techniques for Preparing Diammonium Glycyrrhizinate Injection by Orthogonal Test

ZHUANG Rang-xiao, ZHOU Hong-ping, CHEN Jian-zhong (*Hangzhou 6th People's Hospital, Hangzhou 310014, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the optimum techniques for preparation of diammonium glycyrrhizinate injection by orthogonal test. **METHODS** The influencing factors such as dosage of activated charcoal, pH value of intermediate product, pore size of micro-porous membrane and temperature of adsorption were studied, and each of them was arranged of 4 levels according to $L_{16}(4^5)$ orthogonal table, to assess the techniques by the sum of two indexes. **RESULTS** The Optimum techniques was that dosage of activated charcoal was 0.025%, pH of intermediate product was 7.5, temperature of adsorption was 70℃. and the pore size of the membrane was 0.45 μm . Using the technique, the adsorption is the least, the examination of pyrogen meets the requirement, and the clearance and

作者简介:庄让笑,男,主管药师

Tel:13516821279

E-mail: ZhuangRangXiao@sina.com

the qualification rate are the highest. **CONCLUSION** It's feasible to seek the optimum techniques for preparing diammonium glycyrrhizinate injection by orthogonal test. The influence of those factors must be regarded in productive process.

KEY WORDS:orthogonal test; diammonium glycyrrhizinate; injection; techniques of making

甘草酸二铵注射液,主要成分甘草酸二铵。为我院研制的国家四类新药。在多年配制甘草酸二铵注射液的过程中,发现活性炭对甘草酸二铵有明显的吸附作用,并且随着活性炭用量的增加,吸附量增加。同时中间品 pH 值影响产品的澄明度及成品率。笔者旨在通过正交设计,进行多因素实验考察,优选制备工艺,为甘草酸二铵注射液的配制提供科学依据。

1 仪器与试剂

751-GW 分光光度计(安捷伦科技上海分析仪器有限公司)、PHS-3C 型精密 pH 计(上海雷磁仪器厂)、YB-3 型澄明度检测仪(天津大学精密仪器厂)、微孔滤膜(海宁桃园膜分离设备厂)、甘草酸二铵(本院自制 批号 040906)、氯化

表 1 活性炭用量影响甘草酸二铵含量 C 统计表/%

Tab 1 Influence of the dosage of activated charcoal on the diammonium glycyrrhizinate content/%

编号	加炭量 X							
	0	0.01	0.025	0.05	0.075	0.1	0.15	0.2
1	99.93	98.52	97.96	94.12	90.32	82.51	71.63	60.81
2	100.03	98.53	97.98	93.97	90.44	82.37	71.45	60.68
3	99.91	98.59	98.05	93.89	90.37	82.49	71.66	60.93
C	99.96	98.55	98.00	93.99	90.38	82.46	71.58	60.81

2.2 正交试验设计

甘草酸二铵注射液中主药含量被吸附多少与活性炭用量相关。同时活性炭又因其吸附杂质、脱色、去热原等作用而需加热、搅拌,并经板框过滤器微孔滤膜滤除。故拟定加炭量(A)、中间品 pH 值(B)、微孔滤膜孔径(C)、活性炭吸附温度(D)四个因素,每个因素安排四个水平,按 $L_{16}(4^4)$ 正交表安排实验^[1]。见表 2。

表 2 正交试验因素和水平

Tab 2 Factors and levels of orthogonal test

水平	因素			
	A/g	B	C/ μm	D/ $^{\circ}\text{C}$
1	0.01	6.5	0.22	70
2	0.025	7.0	0.45	80
3	0.05	7.5	0.65	90
4	0.075	8.0	0.8	100

2.3 数据处理与结果分析

根据经验及生产成本估算,确定以主药中间品含量和成品澄明度两项加权综合评分(权比为 0.2:1)作为指标值,结果见表 3。对实验结果进行方差分析,因素 A 的 F 比为 67.96 ($F > F_{1-0.01(3,3)}$),因素 B 的 F 比为 32.81 ($F > F_{1-0.01(3,3)}$),因素 C 的 F 比为 8.72 ($F_{1-0.05(3,3)} > F > F_{1-0.10(3,3)}$),因素 D 的 F 比为 12.34 ($F_{1-0.01(3,3)} > F > F_{1-0.05(3,3)}$),其结果与极差 R 吻合 ($A > B > D > C$),结合生产中对滤速的要求,优选出最佳工艺条件为 $A_2B_3C_2D_1$ 。

2.4 验证实验

钠(广东台山新宁制药厂 批号 040901)、767 型针用活性炭(杭州木材总厂批号 041018)。

2 方法与结果

2.1 活性炭吸附甘草酸二铵实验

2.1.1 制备工艺 取甘草酸二铵与注射用氯化钠溶于适量注射用水中,取 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 溶液调 pH 至规定范围,混匀,将药液分成 8 份,分别加入 0, 0.01%, 0.025%, 0.05%, 0.075%, 0.1%, 0.15%, 0.2% 的活性炭,煮沸搅拌 15 min, 经孔径为 $0.45 \mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤,应用 UV 法,于 $(252 \pm 2) \text{ nm}$ 处测甘草酸二铵含量 C,并以同批溶剂为空白。见表 1。

根据实验结果,对甘草酸二铵注射液原有的制备工艺进行调整,采用浓配稀脱炭法:称取处方量的 NaCl,用注射用水溶解,煮沸、关闭蒸汽凉至 70°C 左右,加入总药液 0.025% 的活性炭混匀,另称取甘草酸二铵溶解,合并上述药液,用 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaOH 调 pH 至 7.5,加注射用水至全量,搅拌 15 min,经 $0.45 \mu\text{m}$ 微孔滤膜精滤,灌封, 115°C 灭菌 30 min。按照以上工艺配制五批甘草酸二铵注射液,经全面质量检查,其含量、澄明度 ($Y_i = 116.89 \pm 1.42$)、微粒、热原、菌检等项目均符合质量要求,证明通过正交试验优化的制备工艺,是可行的。

3 讨论

实验结果表明:①活性炭对甘草酸二铵有明显吸附作用,并且随着活性炭用量的增加而加大。这是由于甘草酸二铵是大分子化合物(相对分子质量为 857.01),而且含极性基团(-COOH、-OH 等)较多,易被吸附^[2],因此,活性炭用量宜适当。②成品的澄明度随着 pH 值的升高而升高,但当 $\text{pH} > 7.5$ 时,却出现成品率下降,这可能与活性炭在碱性条件下出现“胶溶”或脱吸附作用,反使溶液中的杂质增加有关^[3]。③温度是影响活性炭吸附量的主要因素,温度越高吸附力越强^[4],在主药浓度较低的注射液、输液的生产中,其吸附温度不宜过高。④试验前曾预计微孔滤膜的孔径对澄明度的影响较大,但试验结果该因素的 F 比为 8.72,小于 $F_{1-0.05(3,3)}$ 。因此,本试验设计中选定微孔滤膜孔径在 $0.22 \sim 0.8 \mu\text{m}$ 的范围内都可以达到滤除活性炭、杂质、提高澄明度的目的;通过以上正交实验的结果也验证了这些结论。

表3 正交设计结果

Tab 3 The results of orthogonal design experiment

编号	因 素					中间品	成品	综合评分
	A	B	C	D	E	含量/%	澄明度/%	(Y _i)
1	1	1	1	1	1	97.38	92.65	112.13
2	1	2	2	2	2	98.39	91.96	111.64
3	1	3	3	3	3	97.90	93.15	112.73
4	1	4	4	4	4	95.83	89.72	108.89
5	2	1	2	3	4	96.98	95.28	114.68
6	2	2	1	4	3	96.13	94.38	113.61
7	2	3	4	1	2	98.75	96.38	116.13
8	2	4	3	2	1	97.79	94.73	114.29
9	3	1	3	3	2	92.55	93.65	112.16
10	3	2	4	4	1	92.96	93.52	112.11
11	3	3	1	2	4	93.52	97.33	116.03
12	3	4	2	1	3	93.63	94.47	113.20
13	4	1	4	2	3	89.28	92.35	110.21
14	4	2	3	1	4	91.47	93.76	112.05
15	4	3	2	4	1	89.68	94.55	112.49
16	4	4	1	3	2	87.59	93.18	110.70
R	3.32	2.58	1.28	1.6			Σ Yi = 1803.05	
Q	203218.8	203202.3	203190.9	203192.6	203187.3		(Σ Yi) ² = 3250989.3	
S	31.94	15.42	4.1	5.8	0.47		CT = (Σ Yi) ² / 16 = 203186.83	
F	67.96	32.81	8.72	12.34				

注:S = Q - CT Q = K₁² + K₂² + K₃² + K₄² / 4

Note:S = Q - CT Q = K₁² + K₂² + K₃² + K₄² / 4

REFERENCES

[1] HUANG Z H, FANG J Q. Methods in Mathematical Statistics (数理统计方法)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993:258.

[2] ZHUANG Y, CAO B C, XIAO R X. Practical Techniques of Pharmaceutical Preparations (实用药物制剂技术)[M]. Bei-

jing: People's Medical Publishing House, 2000:451.

[3] XI N Z, GU X Q. Pharmacy (药剂学)[M]. 2nd. ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993:190.

[4] REN Z C, ZHAO Q. The factors which influence the adsorption functions of activated charcoal [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 1999,19(8):502.