

均匀设计法在呋噻米注射液安瓿选择上的应用

张威¹, 罗晓红² (1. 江西制药有限责任公司, 江西 南昌 330006; 2. 江西省妇幼保健院药剂科, 江西 南昌 330006)

呋噻米注射液是一种利尿药, 它能抑制肾小管对钠、氯离子的再吸收, 用于多种类型的水肿及急性肺水肿等症状。它本身不溶于水, 只有成盐后才溶于水, 且 pH 值较高。按中国药典 2000 版规定 PH 值在 8.5~9.5 之间。理论上来

讲, 在生产碱性注射液, 要用耐碱性较好的含锆玻璃管制成的安瓿, 这样能减少在生产和储备过程中, 注射液对安瓿的侵蚀而造成许多“碱脱片”现象。而目前各大生产厂家在生产呋噻米注射液时, 都是用大众化的含钠或含钾玻璃管制成的安

瓶,如生产中使用不当会出现大量的“脱片”,成品率一直在65%~70%之间,怎么才能减少“脱片”呢?在试验中,我们发现安瓿的甲基红中性值,洗涤安瓿的蒸煮时间长短对澄明度影响较大。因此,我们通过均匀设计,对其项目进行选择。下面为我们的实验:

1 药品与仪器

吠噻米注射液(PH8.1~10.4);安瓿(各种甲基红中性值);Apple-11型微型计算机;PHS-25型酸度计;手工填充机;容量瓶;消毒柜等。

2 方法与结果

我们对“脱片”现象作具体分析,发现随安瓿的理化性质甲基红中性值的不同,“脱片”现象也有所不同,注射液的药液本身的PH值高低也同样影响安瓿的选择。为更好的洗瓶,加长了蒸煮时间,根据这三个因素,我们找出6个水平作均匀设计实验,看看怎么样的条件能形成最佳配比,以减少“脱片”现象。下面是均匀设计表:

- A 安瓿的甲基红中性值:5.4 5.9 4.4 6.0 5.0 4.8
- B 药液的PH值:8.1~10.4
- C 安瓿的蒸煮时间:20~70min

表 1

水平因素	1	2	3	4	5	6
A 甲基红中性值	5.4	5.9	4.4	6.0	5.0	4.8
B pH值	8.1	8.6	9.0	9.4	10.0	10.4
C 蒸煮时间	20	30	40	50	60	70

选择 $O_7(7^6)$ 表,根据使用表的规定,组成 $U_6(6^3)$ 表,按照此表安排实验号列入表二内:

表 2

因素条件实验	A	B	C	打分
1	1(5.4)	2(8.6)	3(40)	2
2	2(5.9)	4(9.4)	6(60)	5
3	3(4.4)	6(10.4)	2(30)	4
4	4(6.0)	1(8.1)	5(60)	8
5	5(5.0)	3(9.0)	1(20)	5
6	6(4.8)	5(10)	4(50)	3

按针剂生产的工艺流程,分别将每个试验号进行实验,对每个试验号生产的产品按中国药典 2000 版规定进行灯检

抽查(每次抽 200 支)比较“脱片”现象,根据比较结果以 10 分制进行打分的结果。

利用 Apple-11 型微型计算机,将表二中各图象水平结果进行多元回归,得到回归方程如下:

$$Y = 268.41 - 60.887A + 3.3224A^2 - 0.62269B^2 + 7.2217E \times 10^{-3}C^2$$

$$R = 9.9721E - 0.1 \quad F = 4.4574E + 0.1$$

$$S = 3.4629E - 0.1 \quad N = 6$$

$$Y_{\max} = 5.9363375978E + 0.1$$

$$A = 4.4 \quad B = 8.1 \quad C = 70$$

查表得: $F_{(4,1)}^{0.25} = 8.53 \quad F > F_{(4,1)}^{0.25}$

F 检验通过。

3 对照试验

我们将甲基红中性值为 4.4 的安瓿,以 PH 值为 8.1 的吠噻米注射液安瓿的蒸煮时间为 70 分钟中试生产 6 批,结果如下:

表 3

结果批号	脱片数(200支)	成品率
1	5	97.5%
2	8	96.0%
3	7	96.5%
4	8	96.0%
5	6	97.0%
6	10	95.0%
平均值:		96.3%

4 结果分析:

(1)通过试验分析,得出一种倾向,中性值愈低愈好,药液接近中性愈好,蒸煮时间愈长愈好。

(2)从表中看到,用我们试验的配比生产的注射液,质量有所提高,能接近正常大批生产。

(3)我们只是根据仓库现有的安瓿进行选择,甲基红中性值不是很均匀,这种结果给我们一种趋势以后我们更进一步的试验,以逐更完美。

(4)由于在易折安瓿国标中甲基红中性值不做此项,为实际工作带来困难,但我们认为在生产碱性注射液(pH>8.5),对安瓿做甲基红中性值非常必要。

收稿日期:2003-06-30