

均匀设计探讨甲硝唑注射液的制备条

甄少立

(广州市第一人民医院 广州)

摘要： 目的：寻求甲硝唑注射液的最佳制备条件。方法：采用均匀设计方法并应用拟水平法，对可能影响甲硝唑注射液的三个因素（加热温度，加热时间，活性炭的用量）在三个水平上进行试验考察，并对试验结果进行重复试验数据的偏最小二乘法回归与残差分析。结果：甲硝唑注射液的最佳条件为加热温度 80 ，加热时间为 25 分钟，活性炭用量为 0.025%。结论：采用最佳的制备条件的验证试验所制得两批产品所测得的含量为 99.35%，99.46% 较前六个试验号的结果都高，并且不溶性微粒的检查及格。结论：优化条件是可信的：均匀设计法，偏最小而乘法回归在均匀设计的结果的数据处理均是较好方法。

关键词：均匀设计法，甲硝唑，活性炭

甲硝唑注射液是我院常用的制剂，它用于格兰氏阳性和阴性厌氧菌所致的各种感染性疾病，亦用于外科及妇产科手术后预防厌氧菌感染。由于甲硝唑注射液在制备过程中常出现含量偏低，为此，采用均匀设计法，选用 $U_6(6^4)$ 表，对可能影响含量偏低的三个因素：加热时间，加热温度及活性炭的用量进行试验研究。

1 仪器与材料

UV-2001 型分光光度计 (日本岛津), ZWF-4D 注射液微粒分析仪(天津天河医疗仪器研制中心), 甲硝唑(广西沙池制药厂) 批号 :011201, 氯化钠(广东台山新宁制药厂)批号 :011002, 针用活性炭 (杭州木材总厂) 批号 : 010316.

2 处方

甲硝唑 5 克, 氯化钠 8.12 克, 注射用水适量, 全量 1000 毫升.

3 实验方法与结果

3.1 均匀设计 本文根据可能影响甲硝唑注射液含量偏低的三个因素如下: +

加热温度 X1()	60	x1	80
加热时间 X2(mi n)	15	x2	25
活性炭用量 X3 (%)	0.025	x3	0.1

以上三个因素各取三个水平, 为了使试验此数是因素的两倍 (增加试验次数, 提高揭示规律的准确度) 因而采用了拟水平法^[1], 见表 1, 并且选用了 $U_6(6^4)$ 表。+

+

因素	1	2	3	4	5	6
x1	60	60	70	70	80	80
x2	15	15	20	20	25	25
x3	0.025	0.025	0.05	0.05	0.1	0.1

根据使用表的规定，选用了 1, 2, 3, 列组成了 $U_6(6^3)$ 表，把 X1, X2, X3 三个因素分别放在 $U_6(6^3)$ 表的三列上，+ 将各因素的各个水平填入表内，见表 2。按表 2 的安排进行试验，分别制作甲硝唑注射液供试品，每个试验号所得的含量测定结果（为标示量%）填入后面的试验结果栏目内，每个试验号分别做三次，其结果见表 2

表 2 试验方法及结果

试验号	因 素			试验结果[标示量 (%)]		
	X1	X2	X3	y1	y2	y3
1	60	15	0.05	96.20	96.65	96.71
2	60	20	0.1	95.19	95.35	95.06
3	70	25	0.025	98.33	98.45	98.63
4	70	15	0.1	95.08	95.15	95.11
5	80	20	0.025	99.01	98.98	99.15
6	80	25	0.05	98.85	98.91	98.65

3.2 供试品的制备

称取甲硝唑 10 克，氯化钠 16.2g，加注射用水 1800 毫升，加热搅拌使其溶解，加注射用水至 2000 毫升即可。

3.3 含量测定^[2]

3.3.1 精密量取上供试溶液 100 毫升置于 100 毫升的玻璃瓶中，再精密称取 0.05g 的药用活性炭加入，密塞摇匀，在 60 水浴中加热 15 分钟后滤过，这就是一号试验样品，其余按表 2 试验制备；接着，进行含量测定：精密量取供试品适量，加盐酸（9 1000）定量稀成每毫升含有 12.5 μg 的甲硝唑溶

液释依法^[3]在 277nm 的波长处测定吸收度，按 $C_6H_9N_3O_3$ 的吸收系数 ($E^{1\%}$) 为 377 计算。+结果填入试验号 1 的试验结果中，这就是试验号 1 的试验方法。其余试验号的方法与试验号 1 同，根据个试验号的试验要求进行，结果分别填入个试验号的试验结果中。见表 2。

4 数据处理与结果

4.1 本人对数据表 2 的数据进行重复试验数据的偏最小而乘回归分析，运算采用 SAS 统计分析软件包在微机上进行，计算的回归方程为：

$$Y=89.64344349+0.106583X_1+0.090664581X_2-0.4600114X_1 \times X_3$$

$$P<0.05, \quad S=0.3024(1)$$

分析上述方程，各因素对指标都有显著影响。 X_1 与 X_3 有负交互作用； X_1 与 X_2 系数均为正值， X_3 系数为负值，因此要使 y 值最大， X_1, X_2 均取最大值， X_3 取最小值，即 X_1 为 80()， X_2 为 25(mi n)， X_3 为 0.025(%)。以上就为所优化所得到的制备条件。又因为 y 的区间 $Y=Y \pm Ua+s$ (2)，因为 $p<0.05, S=0.3024$ ，代入 2 式得： $Y=95.5016 \pm 1.96*0.3024=99.5016 \pm 0.5927$ ，即在 98.9088%--100.09%之间。按回归分析优选的条件： $X_1=80$ ， $X_2=25(mi n)$ ， $X_3=0.025(%)$ 进行了两次验证试验，结果两次试验所测得的含量结果为：99.35%，99.46%。均在预测区间范围内，并且优选条件的验证试验结果较前六个试验号都好；不溶性微粒数的检查符合规定^[4]。

4.2 残差分析表明，残差 (residual) 与估计值 (predict value) 无特殊的分布趋势，为理想的残差分布

5 讨论

5.1 加热的温度为 80 、加热时间 25 分钟为佳
5.2. 活性炭的用量常加入 0.1%. 对于浓度低，溶解度小的甲硝唑往往做成含量降低.

5.3 加热时间与温度对活性炭的吸附作用也有一定影响. 加热时间过短，温度过低会影响活性炭的吸附作用，虽然对甲硝唑的吸附会减小，但对其他杂质的吸附也相对减小，这样也会影响甲硝唑的质量；因为甲硝唑在水中只是微溶，因此在 80 时溶解较好，且加热时间亦不宜太短，这样，不仅使甲硝唑能完全溶解在热的注射用水中，而且也能使活性炭较完全地吸附溶液中的杂质.

5.4 偏最小二乘法回归^[5]对均匀设计的试验结果的数据处理，也是一种好的方法.

参考文献

[1]方开泰著，均匀设计与均匀设计表. 北京科学出版社 1993 年，43

[2]中国药典二部 2000，159

[3]中国药典二部附录 2000，26 (A)

[4]中国药典二部附录 2000，69 (C)

[5]何晓群著，回归分析与经济数据建模，北京：中国人民大学出版社，1997，365