

表2 蒸汽压力、进料水流量与注射用水质量的关系

蒸汽压力 /MPa	操作条件		注射用水			
	进料水流量 /L·h ⁻¹	蒸馏水温度 /°C	pH	电导率	细菌内毒素 /EU·mL ⁻¹	其它
0.3	560	96.1	5.8	0.6	-	-
0.3	560	96.5	5.7	0.6	-	-
0.3	640	95.8	6.2	0.7	-/+	-
0.3	640	96.3	6.3	0.6	-	-
0.3	730	95.3	6.3	0.9	+	-
0.3	730	95.9	6.8	0.8	+	-
0.4	560	97.3	5.9	0.5	-	-
0.4	560	97.8	6.4	0.6	-	-
0.4	640	96.4	6.4	0.6	-	-
0.4	640	96.8	6.4	0.7	-	-
0.4	730	95.6	6.4	0.7	-/+	-
0.4	730	96.3	6.2	0.8	-	-
0.5	560	97.8	6.1	0.5	-	-
0.5	560	98.2	6.4	0.5	-	-
0.5	640	96.9	5.8	0.4	-	-
0.5	640	97.5	6.1	0.3	-	-
0.5	730	96.8	5.7	0.4	-	-
0.5	730	97.1	6.3	0.3	-	-

注: - 表示符合规定, + 表示不符合规定, -/+ 表示可能不符合规定。

从表2可知,蒸汽压力维持在0.5 MPa时,注射用水全部合格,进料水流量对注射用水质量无明显影响;当蒸汽压力维持在0.4 MPa时,进料水流量开始对注射用水质量产生影响,当流量为730 L/h时,细菌内毒素可能超过限量;当蒸汽压力为0.3 MPa时,进料水流量对蒸馏水质量的影响就很明显,流量为730 L/h时,细菌内毒素不合格。

3 讨论

本研究采用的多效蒸馏水机为列管式五效蒸馏水机,采用列管式降膜多效蒸发原理。上述结果表明,影响注射用水质量的因素按重要性大小依次为进料水质量、蒸汽压力、进料水流量。

表2结果表明,在保证进料水质量(电导率 < 2.0 μs/cm)前提下,蒸汽压力、进料水流量与注射用水质量密切相关,并主要表现在细菌内毒素上。在一定的蒸汽压力下,多效蒸馏水机对热原有较强的去除作用,这与列管式多效蒸馏水机中独特的螺旋离心式汽液分离结构有关,螺旋离心式汽液分离过程需要一定的二次蒸汽压力以进行充分的汽液分离,从而保证细菌内毒素不超过规定。蒸汽压力、进料水流量相互作用影响这一过程的完成。在蒸汽压力降低、进料水流量过大的情况下,产生的二次压力较低,无法使进料水完全蒸发或完全进行汽液分离,从而导致细菌内毒素超限。因此,在实际运行操作中蒸汽压力下降时,要适当降低进料水流量,从而避免注射用水细菌内毒素不合格。

多效蒸馏水机以锅炉蒸汽为加热源,理论上蒸汽的质量对注射用水的质量没有直接影响,不过饱和、干净的蒸汽传热性强,并可防止传热介质结垢而降低传热效果,故加热蒸汽应采用饱和干燥及不含腐蚀性化学物质的蒸汽,且应保持蒸汽压力恒定无波动。建议在蒸汽管道进口前加装蒸汽过滤器、稳压器和疏水系统。

在保证进料水质量且在设备规定的运行条件下,用多效蒸馏水机制得的注射用水质量稳定、可靠。

参考文献:

- [1] 中国药典 2005年版[S]. 二部. 2005:363.
- [2] USP[S]. . NF20. 2002:1809.
- [3] 黄山鉴,姚人银,邱树艳. 注射用水离子限量与电导率的关系[J]. 中国医院药学杂志,1997,17(6):278.
- [4] 贺立中. 美国药典24版中有关制药用水质量及检测方法的新规定[J]. 国外医药·合成药、生化药、制剂分册, 2002,23(6):373.

(收稿日期:2008-10-16)

双嘧达莫注射液细菌内毒素检查法研究

陈琪¹, 彭学东^{2*} (1. 广东省药检所药理室, 广东 广州 510180; 2. 广东药学院药物化学教研室, 广东 广州 510006)

摘要:目的 建立双嘧达莫注射液的细菌内毒素检测法。方法 计算双嘧达莫注射液的细菌内毒素限值,通过干扰实验,确定其最大非干扰浓度。结果 双嘧达莫注射液的细菌内毒素限值为2.9 EU·mg⁻¹,最大无干扰浓度为1.8 g·L⁻¹。结论 双嘧达莫注射液可以用细菌内毒素检查法控制热原。
关键词:双嘧达莫注射液;细菌内毒素;干扰实验
中图分类号:R927 文献标识码:A
文章编号:1004-2407(2009)02-0129-03

自从1980年《美国药典》第20版收载了细菌内毒素实验以来,《英国药典》、《欧洲药典》、《日本药局方》、《中国药典》等相继收载了该方法。《美国药典》24版规定进行细菌内毒素检查的品种已达586种,而《中国药典》2005年版为69种^[1]。可见进一步增加新版《中国药典》中细菌内毒素检查的品种是药品检验工作者的一项艰巨任务。为此,笔者根据细菌内毒素检测方法及干扰试验的基本原理,对双嘧达莫注射液的细菌内毒素检测方法进行了研究,提供了不同厂家4批供试品的干扰试验数据,证实了其可行性,同时,还用该方法核查了不同厂家的4批供试品,均合格,现报道如下。

作者简介:陈琪,女,药理学硕士
通讯作者:彭学东,男,博士,讲师

1 材料与仪器

1.1 材料 鲎试剂(灵敏度 0.25 EU · mL⁻¹,规格 0.1 mL/支,批号 0704162);灵敏度 0.125 EU · mL⁻¹,规格 0.1 mL/支,批号 0704091),BET水(批号 070130,规格 5.0 mL/支),均购于湛江安度斯生物有限公司;鲎试剂(灵敏度 0.25 EU · mL⁻¹,规格 0.1 mL/支,批号 070508;灵敏度 0.125 EU · mL⁻¹,规格 0.1 mL/支,批号 070416)购于厦门市鲎试剂实验厂有限公司;细菌内毒素工作标准品(批号 2006-4,效价 160 EU)来源于中国药品生物制品检定所。

1.2 仪器 旋涡振荡器(IKA-MS-1);恒温水浴箱(德国 Julabo 19A)。

2 方法与结果

2.1 鲎试剂灵敏度()的复核 以上各批号鲎试剂经细菌内毒素工作标准品 2006-4 标定,结果均在 0.5_b ~ 2.0_b(标准灵敏度)之间,符合规定。

2.2 细菌内毒素限值(L)的确定 参考中国药典 2005 年版二部附录 XI E“细菌内毒素检查法”^[2],根据本品的实际应用情况, $L = K/M$,本品临床常用量为 0.568 mg/kg · h,结合安全系数为 3 倍考虑确定 $L = 2.9 \text{ EU} \cdot \text{mg}^{-1}$ 。

2.3 最小有效稀释浓度(C)的确定 根据公式 $C = /L$,选用 为 0.125 EU · mL⁻¹ 鲎试剂时,供试品双嘧达莫的最小有效稀释浓度 $C = /L = 0.043 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.4 供试品的干扰预试验 取灵敏度为 0.125 EU · mL⁻¹的鲎试剂(分别为安度斯生物有限公司和厦门市鲎试剂实验厂有限公司),对供试品原液进行稀释检验,稀释浓度分别为 5,3,2.5,2,1.8 和 0.9 g · L⁻¹,另外设立阳性对照(PC)、阴性对照(NC)实验,每个浓度平行做 2 管,结果见表 1。可见样品在稀释浓度为 2 g · L⁻¹及以下的浓度对鲎试验检查有明显的干扰作用,而在稀释浓度在 1.8 g · L⁻¹及以下不干扰细菌内毒素试验检查。结果见表 1。

表 1 供试品(批号 06030113)干扰预试验结果

鲎试剂批号	项目	样品稀释浓度/g · L ⁻¹						PC	NC
		5	3	2.5	2	1.8	0.9		
0704091	NPC	++	++	++	++	--	--	++	--
	PPC	--	--	--	--	++	++		
070416	NPC	++	++	++	++	--	--	++	--
	PPC	--	--	--	--	++	++		

注: + 表示阳性; - 表示阴性

2.5 供试品干扰试验 取双嘧达莫注射液,用细菌内毒素检查用水稀释浓度至 0.9 g · L⁻¹,选用灵敏度为 0.125 EU · mL⁻¹的 2 个厂家鲎试剂进行干扰试验,结果见表 2。

由表 2 可以看出, E_s 值均在 0.5 ~ 2.0 之间(为鲎试剂的灵敏度 0.125 EU · mL⁻¹),且 E_t 与相

应的 E_s 值相比均在 0.5 ~ 2.0 之间,说明双嘧达莫注射液在浓度为 0.9 g · L⁻¹时对细菌内毒素检查无干扰作用。

表 2 干扰试验结果

鲎试剂批号	水/样品批号	细菌内毒素浓度/EU · mL ⁻¹				NC	NPC 结果/EU · mL ⁻¹
		0.25	0.125	0.06	0.03		
070416(厦门)	水	++++	-----	-----	-----	--	$E_s=0.25$
	06030113	++++	-----	-----	-----	--	$E_t=0.25$
	0504161	++++	-----	-----	-----	--	$E_t=0.25$
	0607101	++++	-----	-----	-----	--	$E_t=0.25$
	061101	++++	-----	-----	-----	--	$E_t=0.25$
0704091(安度斯)	水	++++	-----	-----	-----	--	$E_s=0.25$
	06030113	++++	-----	-----	-----	--	$E_t=0.25$
	0504161	++++	-----	-----	-----	--	$E_t=0.25$
	0607101	++++	-----	-----	-----	--	$E_t=0.25$
	061101	++++	-----	-----	-----	--	$E_t=0.25$

注: + 表示阳性; - 表示阴性

2.6 供试品细菌内毒素的检查 取本品 4 批,按中国药典 2005 年版细菌内毒素检查法,对其进行细菌内毒素检查,结果见表 3。

表 3 双嘧达莫注射液细菌内毒素检查结果

厂家	供试品批号	样品管	样品+阳性	阴性	阳性
北京市永康药业有限公司	06030113	--	++	--	++
江苏鹏鹞药业有限公司	0504161	--	++	--	++
郑州卓峰制药厂	0607101	--	++	--	++
未标示厂家	061101	--	++	--	++

注: + 表示阳性; - 表示阴性

双嘧达莫注射液在稀释浓度至 0.9 g · L⁻¹及以下的浓度时对细菌内毒素检查无干扰作用。其细菌内毒素限值定为每 1 mg 样品中内毒素量应小于 2.9 EU。按拟订标准检验,本品共 4 批样品,细菌内毒素检查均符合规定。

3 讨论

注射剂是否适用于细菌内毒素实验取决于其对细菌内毒素实验是否干扰及这种干扰能否被排除^[3]。试验结果表明,双嘧达莫注射液在稀释浓度至 0.9 g · mL⁻¹时对上述 2 个厂家生产的鲎试剂和细菌内毒素之间的反应均无干扰作用。

若高浓度供试品对细菌内毒素检查无干扰,则一般低浓度供试品也不会产生干扰。上述实验证明双嘧达莫注射液的最大无干扰浓度为 0.9 g · L⁻¹,如果以 2.9 EU · mg⁻¹为内毒素限值,选用 0.125 EU · mL⁻¹的鲎试剂进行检查,则最小有效稀释浓度为 0.043 g · L⁻¹,根据干扰程度与供试品浓度呈正相关^[4],本品在进行细菌内毒素检查时存在较大的稀释空间,进一步证明方法的可靠性与适用性。

根据国家药典委员会关于注射剂标准起草与复核工作的要求,对双嘧达莫注射液的现行标准进行

了提高工作,增订了细菌内毒素检查项。原质量标准分别载于中国药典2005年版二部和国家食品药品监督管理局国家药品标准(YB H10832004),两者均未对该品种细菌内毒素作出控制。我所根据本品临床最大用量,确定其细菌内毒素限值为每1 mg本品中内毒素的量应小于2.9 EU,对北京市永康药业有限公司、江苏鹏鹞药业有限公司和郑州卓峰制药厂及未标示药厂生产的4批双嘧达莫注射液进行了细菌内毒素检查的干扰试验,并对4批样品进行内毒素检查,拟定了双嘧达莫注射液的细菌内毒素检查标准。利用内毒素检查法检测药物的热原物质,方便快捷,有利于更好的控制药品质量,为医院用药安全提供保障。

参考文献:

- [1] 李波,蔡彤,张国来. 细菌内毒素检查法的国内外发展概况和存在的问题[J]. 中国药学杂志, 2002, 37(12): 954-957.
- [2] 中国药典2005年版[S]. 二部. 2005:附录 XI E, 85.
- [3] 唐元泰. 关于注射剂细菌内毒素检查限值的确定[J]. 中国药品标准, 2003, 4(4): 5-6.
- [4] 黄清泉,夏振民. 药品细菌内毒素检查的实验设计[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(2): 72-74.

(收稿日期:2008-08-12)

正交试验法优选牛黄解毒片干压制粒工艺参数

黄映红(佛山德众药业有限公司,广东 佛山 528000)

摘要:目的 考察干压制粒机各参数对产品的成粒率、堆密度的影响及各参数的相关程度,从而为生产选取最佳制粒工艺参数提供技术参考。方法 采用正交试验和综合比较法。结果 影响制粒效果的A因素(压力)最重要,其次为D因素(真空度),再次为C因素(压实速度),最后为B因素(螺杆速度),最优方案为:压力 95×10^5 Pa,螺杆速度 $80 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,压实速度 $19 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,真空度 -0.4×10^5 Pa。结论 筛选出的干压制粒工艺参数,制得的颗粒成粒率和堆密度较稳定。

关键词:干压制粒;工艺参数;正交试验;综合比较法

中图分类号:R944.2 文献标识码:A

文章编号:1004-2407(2009)02-0131-03

在压片成形过程中,颗粒起决定性作用,制粒是指使用合适的方法将物料由粉末状改变为颗粒状的过程。制粒的主要目的是赋予物料一定的可压性与流动性,便于后续工序的操作。一般可分为湿法制粒和干法制粒。本公司的湿法制粒是沸腾制粒,它可以一次完成混合、造粒、干燥工序,节省人力、资源,所得颗粒均匀、多孔、蓬松、堆密度小,可以制成颗粒剂,也可用于压片。干法制粒是使用加压的方法将粉状原料制成颗粒的方法。由于颗粒受压时间短,没有长时

间的受热过程,从而使药物中的有效成分不易被破坏。所得颗粒均匀、密实、粒度分布范围小,堆密度大,可制成颗粒剂,也可用于压片。由于干法制粒生产效率、颗粒质量又好,在本公司得到了广泛应用。本实验通过正交试验考察干式造粒机制备牛黄解毒片颗粒的影响因素,从而选取最佳制粒工艺参数。

用干式造粒机制备颗粒,在不同的工艺参数情况下制得的颗粒成粒率、堆密度差异较大,不利于压片,所以用正交试验方法优化工艺参数,提高成粒率和堆密度,既可提高生产效率,又能提高颗粒质量。

1 设备与材料

干式造粒机(Alexanderwerk,预制粒筛目:6目,精制粒筛目:16目);牛黄解毒片药粉,本公司生产。

2 正交试验筛选工艺参数^[1]

2.1 试验描述和因素水平表 取一批牛黄解毒片药粉,每个方案都使用这一批牛黄解毒片药粉压制,各压制约50 kg。分别按此操作:使用干式造粒机制粒,开机按表1要求在机器触摸屏上设定工艺参数,然后启动送料装置将药粉经真空传送到料斗,经过料斗落料螺杆送至螺杆送料部分,螺杆又将物料送至压辊部分,送至压辊部分的细粉经过液压单元的压制后将变成片状的药片,药片经过碎片单元后将变成比较小的药片,这些药片通过粗制粒及精制粒单元的筛网后将变成小于精筛筛网目数的颗粒,接收经过精制粒筛网的颗粒,即为试验所需的牛黄解毒颗粒,取样测成粒率(过80目筛)和堆密度。

从生产实践来看,用干式造粒机制得的颗粒以成粒率和堆密度2个质量指标对后工序压片的影响较大,直接关系到片芯质量,所以选择收得牛黄解毒物料80目以下颗粒的百分比和堆密度为指标。又考虑颗粒细粉多易造成压片裂片、片重差异大等问题,而成粒率较高时压片过程片重变化小,较易保证片芯质量,且成粒率高可以提高制粒生产效率。同时鉴于现有压制牛黄解毒片芯的分剂量填充导轨对堆密度下调的空间小、上调的空间较大,且颗粒松散易出现片芯松片等质量问题,所以选择成粒率和堆密度两项指标均为好。通过正交试验,对主要影响颗粒质量的压力、真空度、压实速度、螺杆速度4个工艺参数进行选择。因素水平表见表1。

2.2 $L_9(3^4)$ 正交试验及结果 见表2。

表1 因素水平表

水平	因素			
	压力/ $\times 10^5$ Pa	螺杆速度/ $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$	压实速度/ $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$	真空度/ $\times 10^5$ Pa
1	55	60	18	-0.3
2	75	70	19	-0.4
3	95	80	20	-0.5