

# 易氧化物检测法在葡萄糖注射液设备清洁验证中的应用

饶小平\*, 刘建清, 周承芳, 柯志鸿, 陈锦珊\*(解放军第175医院/厦门大学附属东南医院制剂科, 福建漳州 363000)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)31-4463-02  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.31.41

**摘要** 目的:探讨易氧化物检测法在葡萄糖注射液设备清洁验证中应用的可行性。方法:建立淋洗水法清洁葡萄糖注射液生产设备的清洁规程,采用0.02 mol/L高锰酸钾滴定液检测清洁验证样品中的易氧化物,并与总有机碳测定结果进行比对。结果:葡萄糖残留最低限度标准为10 mg/L;易氧化物检测法检测限为3 mg/L,在质量浓度5~30 mg/L范围内线性关系良好( $r=0.999\ 5$ );0.02 mol/L高锰酸钾滴定液消耗量不得大于0.35 ml,总有机碳最低限度标准为4 mg/L。批量生产后4次验证结果表明,各取样点最终淋洗水高锰酸钾滴定液消耗量均符合规定,总有机碳测定结果亦符合要求。结论:易氧化物检测法操作简便、成本低,可用于葡萄糖注射液设备的清洁验证,也可为其他含碳有机化合物生产设备的清洁验证提供参考。

**关键词** 易氧化物;清洁验证;葡萄糖注射液;淋洗水法

## Application of Easy Oxide Detection Method in Equipment Cleaning Validation for Glucose Injection

RAO Xiaoping, LIU Jianqing, ZHOU Chengfang, KE Zhihong, CHEN Jinshan (Dept. of Preparation, No. 175 Hospital of PLA/The Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the feasibility of easy oxide detection method in equipment cleaning validation of Glucose injection. METHODS: The cleaning procedure of equipment for Glucose injection by rinse water method was established; potassium permanganate titration solution (0.02 mol/L) was used to detect easy oxide, and the results were compared with those of total organic carbon. RESULTS: The limits of residual glucose were 10 mg/L; the detection limit of easy oxide was 3 mg/L. The linear range were 5-30 mg/L ( $r=0.999\ 5$ ). The consumption amount of potassium permanganate titration solution (0.02 mol/L) would not be greater than 0.35 ml, and the limits of residual total organic carbon were 4 mg/L. The results of 4 times of validation tests showed that the amount of potassium permanganate in rinse water of sample sites were in line with the requirements, and the determination result of total organic carbon was concordant with the standard. CONCLUSIONS: The method of easy oxides determination is easy in operation, low in cost, and can be used for equipment cleaning validation of Glucose injection and provide reference for equipment cleaning validation of other organic compounds containing carbon.

**KEYWORDS** Easy oxide; Cleaning validation; Glucose injection; Rinse water method

葡萄糖注射液是一种常用的静脉注射液,在对其进行生产时,需要优化生产工艺流程。为防止残留物对下一批产品产生交叉污染,必须建立稳定有效的设备清洁方法,并对方法进行验证。文献[1-6]多以总有机碳(TOC)作为清洗残留物指标,但测定时采用的TOC分析仪设备昂贵、测定范围窄,不具有广泛适用性。本试验依据2015年版《中国药典》(二部)<sup>[7]</sup>纯化水易氧化物定性测定方法与2010年版《药品生产质量管理规范》残留物浓度限度规定<sup>[8]</sup>,采用定性方法检测葡萄糖注射液生产设备的残留物限度是否符合要求,并进行清洁验证,以探讨易氧化物检测法在葡萄糖注射液设备清洁验证中应用的可行性。

## 1 材料

### 1.1 仪器

DK-98-II 电子调温万用电炉(天津市泰斯特仪器有限公司);HTY-DH1000型TOC分析仪(杭州泰林生物技术设备有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

5%葡萄糖注射液(批号:20150727、20150728、20150821)、10%葡萄糖注射液(批号:201507163)、葡萄糖均为河北圣雪

\* 药师。研究方向:医院制剂。电话:0596-2975797。E-mail: 393881436@qq.com

# 通信作者:副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0596-2975701。E-mail: cjs1223@sohu.com

大成制药有限公司产品;0.02 mol/L高锰酸钾溶液(分析纯)、注射用水(解放军第175医院/厦门大学附属东南医院制剂科自制);0.1 mol/L稀硫酸(解放军第175医院/厦门大学附属东南医院制剂科自制,分析纯)。

## 2 方法与结果

### 2.1 残留物限度的确定

发达国家与国内药品生产企业一般将残留物浓度限度定为10 mg/L<sup>[8-10]</sup>,即上一批产品残留在设备中的物质全部溶解到下一批产品中的浓度不得高于10 mg/L。葡萄糖注射液不属于高活性、高敏感性药品,该限度是足够安全的。因此,本试验建立检测标准:最终淋洗水样品中残留物的浓度 $L_{葡萄糖} \leq 10\text{ mg/L}$ 。最终淋洗水中TOC残留限度 $L_{TOC} \leq L_{葡萄糖} \times \eta C$ ( $\eta C$ 为残留物成分中TOC百分比)<sup>[11]</sup>,即 $L_{TOC} \leq 4\text{ mg/L}$ 。

### 2.2 线性关系

参考2015年版《中国药典》(二部)<sup>[7]</sup>,纯化水易氧化物定性测定方法为:取100 ml样品溶液,加0.1 mol/L稀硫酸10 ml,煮沸后,加0.02 mol/L高锰酸钾滴定液适量,再煮沸10 min,粉红色不得完全消失。

取注射用水空白液,按上述方法平行测定3次,0.02 mol/L高锰酸钾滴定液用量平均值为0.03 ml。精密称取葡萄糖50 mg,置于1 000 ml量瓶中,加入经冷却至室温的注射用水溶解并定容至刻度,作为贮备液。量取上述贮备液60、40、20、16、10 ml分别置于100 ml量瓶中,加入经冷却至室温的注射用水

定容至刻度。缓慢滴加0.02 mol/L高锰酸钾滴定液至粉红色不褪色,并记录其用量。以葡萄糖溶液质量浓度(x,mg/L)为横坐标,样品溶液与水空白液消耗高锰酸钾滴定液体积之差(y,ml)为纵坐标绘制标准曲线,得回归方程为 $y=0.0544x-0.2142$ ( $r=0.9995$ ),表明葡萄糖溶液质量浓度在5~30 mg/L范围内与高锰酸钾滴定液用量呈良好的线性关系。

### 2.3 重复性试验

取限度浓度(10 mg/L)样品溶液各6份,照上述法测定。结果高锰酸钾滴定液用量平均值为0.35 ml,RSD为1.02%( $n=6$ ),表明此法重复性良好。

### 2.4 检测标准制订

由“2.3”项下探讨不同浓度葡萄糖溶液与高锰酸钾滴定液用量的相关性可制订标准,与含量为10 mg/L葡萄糖溶液相比,配制系统及输液灌装管道最终淋洗水残留物(以易氧化物计算):粉红色未完全消失时,0.02 mol/L高锰酸钾滴定液消耗量小于0.35 ml。

### 2.5 检测限的确定

通过不同质量浓度样品的测定,找出能检测出的最低质量浓度,即为其检测限。配制含葡萄糖质量浓度为100 mg/L的标准原液;取原液,分别配制含葡萄糖质量浓度为1、2、3、4 mg/L的供试液,另配制不含葡萄糖的空白溶液。结果,易氧化物检测法检测葡萄糖的检测限为3 mg/L。

### 2.6 取样方式及取样部位的确定

文献[11]报道输液产品设备清洁验证的取样过程,多以淋洗水法与擦拭法相结合。我院现有输液生产设备系全密闭系统,日常无法拆卸,只能用冲洗法进行清洁<sup>[12]</sup>。所以,本实验以浓配罐与稀配罐取样口、灌装口的最终淋洗水为检测样品。

### 2.7 清洁最终淋洗水检测

生产结束后,按照设备清洁规程清洗3遍,于第2、3遍清洗结束后,取最终淋洗水进行测定。记录当粉红色不褪色时高锰酸钾滴定液的用量,并取第3遍样品测定TOC值,测定结果见表1(表1中取样点,1代表浓配罐最终淋洗水;2代表稀配罐最终淋洗水;3代表灌装机注嘴最终淋洗水)。

表1 最终淋洗水的检测结果

Tab 1 The test results of final rinse water

品名	批号	取样点	目检	0.02 mol/L高锰酸钾滴定液		TOC测定值 (清洗第3遍)
				清洗第2遍	清洗第3遍	
10%葡萄糖注射液	201507163	1	合格	>0.35 ml	0.12 ml	0.980 mg/L
		2	合格	>0.35 ml	0.12 ml	0.985 mg/L
		3	合格	>0.35 ml	0.12 ml	0.985 mg/L
5%葡萄糖注射液	20150727	1	合格	>0.35 ml	0.10 ml	0.920 mg/L
		2	合格	>0.35 ml	0.10 ml	0.920 mg/L
		3	合格	>0.35 ml	0.10 ml	0.920 mg/L
	20150728	1	合格	>0.35 ml	0.10 ml	0.915 mg/L
		2	合格	>0.35 ml	0.10 ml	0.925 mg/L
		3	合格	>0.35 ml	0.10 ml	0.925 mg/L
20150821	1	合格	>0.35 ml	0.08 ml	0.880 mg/L	
	2	合格	>0.35 ml	0.10 ml	0.915 mg/L	
	3	合格	>0.35 ml	0.10 ml	0.915 mg/L	

由表1可知,按照设备清洁规程清洗3遍后,0.02 mol/L高锰酸钾滴定液的消耗量均远小于0.35 ml,TOC测定值亦小于4 mg/L,即残留物含量远小于规定上限10 mg/L。

## 3 讨论

### 3.1 关于药品生产设备清洁验证

2010年版《药品生产质量管理规范》规定:“清洁方法应当经过验证,证实其清洁的效果,以有效防止污染和交叉污染。清洁验证应当综合考虑设备使用情况、所使用的清洁剂和消毒剂、取样方法和位置以及相应的取样回收率、残留物的性质

和限度、残留物检验方法的灵敏度等因素<sup>[8]</sup>。药物生产清洁验证常用的手段有前瞻性验证、同步验证、回顾性验证和再验证<sup>[13]</sup>,本实验结合工作实际采用同步验证的方式。

### 3.2 关于淋洗水法在线清洁规程

笔者建立了淋洗水法在线清洁规程,即采用喷淋球先冲洗罐体,然后预放一定量注射用水冲洗过滤器与灌装前端管道,初洗液直接从灌装口排放,再进行回流冲洗回流管道。在回流清洗过程中,清洗水主要从灌装口排放,并重复清洗3次。该方法可确保回流至配制罐中的药液残留控制在最小量,与之前用注射用水直接回流循环一定时间再排放的清洗方法(重复操作5次)相比,清洗效果明显提高,既缩短了清洁时间,提高了工作效率,也节省了用水,使成本降低。需要特别注意的是,首先应将清洁规程纳入文件管理体系,使其标准化;其次,应对清洁操作人员进行相关的培训与考核,防止人为因素导致的差错<sup>[14]</sup>;最后,应定期进行再验证,证明清洁状态受控。

### 3.3 关于易氧化物检测法

通过验证,易氧化物检测法,即采用0.02 mol/L高锰酸钾滴定液检测清洁验证样品中的易氧化物限度的方法成本低,操作简便、快速。与TOC测定结果比对,该方法可行,结果稳定可靠,可用于葡萄糖注射液生产设备的清洁验证。由于该检测方法是利用高锰酸钾的强氧化性与样品中的有机碳发生氧化还原反应,故该方法也可为其他含碳有机化合物生产设备的清洁验证提供参考。

### 参考文献

- [1] 罗迪,梁毅.总有机碳检测方法在药品生产清洁验证中的应用[J].中国药业,2009,18(6):6.
- [2] 陈伟.TOC法在原料药清洁验证中的运用[J].企业科技与发展,2013(17):29.
- [3] 周庆凯,孙巍,曹凤兰,等.关于药品GMP生产设备的清洁验证的探讨[J].海峡药学,2011,23(12):258.
- [4] 尹哲,范秋英,韩莹,等.中药制剂清洁验证探讨[J].中国医药工业杂志,2015,46(8):925.
- [5] 周丽,李季轺,康辉,等.TOC检测法在羟乙基淀粉200/0.5氯化钠注射液设备清洁验证中的应用[J].食品与药品,2014,16(6):438.
- [6] 孟焱,孙黎,郭志刚.黄芪注射液生产中清洗残留物验证方法考察[J].中国药业,2015,24(8):69.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:579.
- [8] 中华人民共和国卫生部.药品生产质量管理规范:2010年版[S].2010-10-19.
- [9] 陶雪筠,李伟举,谷雪蕾.总有机碳TOC分析在制药设备清洁验证中的应用[J].药物分析杂志,2013,33(3):478.
- [10] 秦小强.对中国2010版《药品生产质量管理规范》中清洁验证的分析[J].中国医药指南,2013,11(23):447.
- [11] 李正艳,张轻轻.糖电解质类输液产品清洁验证检测方法研究[J].中国药房,2015,26(1):9.
- [12] 梁毅,丁越.药品生产设备清洁验证关键点的研究[J].中国药房,2012,23(33):3073.
- [13] 刘垣升,胡长丽,丁耀臣,等.药品生产企业清洁验证的现状与监管对策[J].上海食品药品监管情报研究,2014(126):9.
- [14] 宫莉莉.浅谈药品生产设备的清洁规程[J].黑龙江医药,2010,23(6):941.

(收稿日期:2016-01-29 修回日期:2016-03-08)

(编辑:余庆华)