

100ml 容量瓶中,用水洗涤吸管内壁 3 次,洗涤液并入瓶中,加稀硫酸至溶解,加水至刻度,摇匀;精密量取稀释液 5ml,加水 5ml 与甲基红的乙醇液(0.025 ~ 100) 1 滴,滴加氨试液至溶液显微黄色,加氨-氯化铵缓冲液(pH= 10.0) 10ml 与铬黑 T 指示剂少许,用乙二胺四醋酸二钠液(0.05molL⁻¹) 滴定至溶液自紫红色变为纯蓝色,即得。每 1ml 的乙二胺四醋酸二钠液(0.05molL⁻¹) 相当于 4.069mg 的 ZnO。

本品含 ZnO 不得少于 11%,计算方法: 15% × 40% + 5% = 11%(ZnO)。

注:本品洗涤剂中有炉甘石,而炉甘石中为少量氧化铁的碱式碳酸锌,《中华人民共和国药典》(1990 年版)一部规定,炉甘石按干燥品计算,含 ZnO 不得少于 40%,因此本品 ZnO 计算由此而来。

3 临床应用

收集 1999 年 1 月~ 2001 年 12 月医院皮肤门

表 1 两组治疗结果

组别	治愈时间(d)	例数和百分率(%)				合计
		治愈	显效	好转	无效	
治疗组	3.0 ± 1.2	132(92.3)	5(3.5)	5(3.5)	1(0.7)	143
对照组	4.2 ± 1.3	113(81.2)	12(8.6)	9(6.5)	5(3.6)	139
P 值	< 0.01	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	

4 讨论

盐酸小檗碱有清热燥湿、解毒、抗菌消炎和止痒

诊就诊痒子患儿 282 例,年龄 6~ 13 岁,平均 10 岁,随机分成治疗组 143 例,用小檗碱炉甘石洗剂和对照组 139 例,用炉甘石洗剂。治疗期间均不再使用其它药物。

3.1 用法

皮肤患处清洁后局部涂搽本品 3~ 4 次/d, 3d 为一个疗程,共 1~ 2 疗程。

3.2 疗效标准

痊愈:症状全部消失,皮肤恢复正常,患者自觉如常;

显效:症状基本消失,患者局部稍显微红,但无刺痛和瘙痒感;

好转:症状有所改善,局部有红色,有轻微痒感;

无效:症状无明显改变,有刺痛或瘙痒感。

3.3 治疗结果

的功效,从而比单纯炉甘石洗剂治疗效果更佳。

收稿日期:2002- 10- 22

注射用水制备系统的验证

吴晓放¹, 黄福裕², 冯常泗², 张莉梅¹(1. 中国人民解放军第 456 医院, 山东 济南 250031; 2. 济南山泉制药厂, 山东 济南 250031)

摘要 目的:按照 GMP 的要求,验证注射用水制备系统各步骤的产水质量,介绍该系统维护措施。方法:依据中国药典 2000 年版测试系统制水质量标准实施。结果:制备的注射用水符合标准。其化学指标,符合中国药典 2000 年版注射用水项下的各项规定要求,菌落数为零,细菌内毒素不大于 0.25EU · mL⁻¹,电导率 < 1.5μs · cm⁻¹。结论:济南山泉制药厂制水系统能制备出合格的注射用水。

关键词 注射用水; 制备系统; 验证

中图分类号:R944.1

文献标识码:A

文章编号:1006- 0111(2003)01- 0024- 04

济南山泉制药厂大输液生产车间注射用水的制备工艺如下:原水(自来水) → 精滤 → 超滤 → 一级反渗透 → 二级反渗透 → 离子交换(阴 → 阳 → 混合柱) → 终端微滤 → 多效蒸馏器 → 注射用水。为了掌握该系统的运行规律,确保该系统能生产合格的注射用水,我们按照 GMP 的要求,对该厂注射用水制备系统进行了全面的验证。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

DDB- 6200 电导率仪、PHs- 25 型酸度计均为上海雷磁仪器厂, YJ- 875 净化工作台(吴江市净化设备厂), CJ- 3A 套入型净化工作台(苏州净化设备厂),电热恒温水浴箱(上海医用恒温设备厂), 420 型电热恒温培养箱(山东省潍坊医疗器械厂),油电

两用恒温培养箱(上海医疗器械七厂)。

1.2 试剂

鲎试剂和细菌内毒素工作标准品(湛江市海洋生物制品厂);细菌内毒素工作品(厦门鲎试剂厂),营养琼脂培养基和硫乙醇酸盐培养基(上海生物制品研究所)。

2 注射用水的验证标准

化学指标:符合中国药典 2000 年版注射用水项下的各项规定要求。微生物限度指标:菌落数 < 50CFU·mL⁻¹。细菌内毒素:不大于 0.25EU·mL⁻¹。电导率 < 1.5μs·cm⁻¹。

3 制水系统的工艺特点

3.1 原水的预处理

原水水质直接影响纯水水质,原料水细菌污染是纯水热原的重要来源。本工艺设置精滤加超滤作为预处理,能保证反渗透膜进水水质。精滤是通过滤芯(PP、尼龙等材质)在一定的压力下,可除去原水中泥沙、铁锈、胶体物质及大于 5μm 的悬浮颗粒。超滤装置中超滤柱也是一种新兴的膜分离技术。超滤膜孔径微小(0.45μm),水、离子、低分子量物质可以透过膜表面,而高分子、大分子物质、细菌和微生物可被截留,同时还截留了原水中大于 0.45μm 的悬浮颗粒。

3.2 反渗透法脱盐

工艺中反渗透膜,均采用美国 DOW 公司最新 TFC 卷试膜组件,按其说明其典型脱盐率为 99%,最低脱盐率为 98.5%。极高的脱盐率保证产水水质,降低后续工艺中离子交换的负荷,延长树脂再生周期,降低酸碱耗量,减少人工、水电费用。并可进一步去除水中细菌、热原、微生物等物质。

3.3 离子交换法制备纯水

反渗透水经离子交换树脂制得纯水,其离子组分大大低于中国药典规定的标准。

3.4 终端过滤

终端采用 0.45μm 精度微孔滤膜器可截留前段处理过程中因素系统特别是离子交换树脂柱二次污染带来的微粒、杂菌。

3.5 蒸馏法制备注射用水

制备的纯水经多效蒸馏器蒸馏,进一步去除不溶性杂质、细菌和热原,保证最终制备的注射用水无菌、无热原和适宜的温度。

4 制水系统水质验证结果

我们先在各个出水口收集水样,然后按照验证标准,对各水样的化学指标、电导率、菌落数和细菌

内毒素进行测定,其结果见表 1。

表 1 注射用水制备系统和各使用点的水质验证结果

取样点水样	化学指标	电导率 μs·cm ⁻¹	菌落数 CFU·mL ⁻¹	细菌内毒素 < 0.25EU·mL ⁻¹
原水	不合格	387	174	不合格
精滤加超滤水	不合格	387	69	不合格
一级反渗透水	不合格	45	0	合格
二级反渗透水	合格	2.8	0	合格
离子交换水	合格	0.43	37	合格
多效蒸馏水	合格	0.98	0	合格
纯水总送水管水	合格	0.57	39	合格
纯水贮存缸水	合格	0.52	37	合格
冲洗设备管道水	合格	0.58	40	合格
注射用水贮水缸水	合格	1.02	0	合格
浓配间管道水	合格	1.02	0	合格
稀配间管道水	合格	1.02	0	合格
精洗瓶管水	合格	1.02	0	合格

5 影响水质因素的考察

5.1 存放时间对纯水质量的影响

我们在不同时间测定了同一种离子交换水的水质,其结果如下:

表 2 放置时间对纯水水质的影响

检测日期	放置时间 (h)	电导率 (μs·cm ⁻¹)	菌落数 (CFU·mL ⁻¹)	细菌内毒素 (0.25EU·mL ⁻¹)
2001.3.12	0	0.46	44	合格
2001.3.13	24	0.71	92	不合格
2001.3.14	48	0.95	123	不合格

由上表可见,纯水水质与存放时间成反比关系:存放时间越长,水质越下降。

由于 GMP 对注射用水有明确规定:注射用水的储存可采用 80℃ 以上保温、65℃ 以上保温循环或 4℃ 以下存放。且济南山泉制药厂内部规定注射用水保存时间超过 8h 禁止使用。因此,本文未对注射用水放置时间对其水质的影响进行考核。

5.2 料水水质对多效蒸馏器产水水质的影响

我们将电导率为 2.8μs·cm⁻¹ 的二级反渗透的水不经过离子交换树脂进一步脱盐,而直接作为料水放入多效蒸馏器进行蒸馏,结果生产的注射用水电导率为 4.5μs·cm⁻¹。按药典方法对其化学指标进行检测表明,水样中氯离子不合格。由此,得出结论:采用多效蒸馏器制备注射用水其料水的电导率应控制在 1μs·cm⁻¹ 以下,而该系统中只有离子交换水能达到此要求。

5.3 注射用水制备系统的水质变化情况

为了掌握工艺用水制备系统的运行变化规律,制定出各出口水质质控监测标准,我们对制水系统的几个关键出水口进行了 43d 的连续跟踪监控。该制水系统每天 24h 间断运行大约 14h,每周停产 1d,

43d 共累计运行大约 518h, 其结果见表 3。

表 3 制水系统各种水样的水质变化情况

检测点水样	电导率 ($\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$)	菌落数 ($\text{CFU}\cdot\text{mL}^{-1}$)	细菌内毒素 ($0.25\text{EU}\cdot\text{mL}^{-1}$)
原水	300~ 400	100~ 300	不合格
精滤加超滤水	300~ 400	50~ 200	不合格
一级反渗透水	40~ 60	0	合格
二级反渗透水	2.5~ 6.0	0	合格
离子交换水	0.3~ 0.7	30~ 50	合格
注射用水	0.9~ 1.3	0	合格

6 结果分析及评价

6.1 根据上述实验结果, 济南山泉制药厂制水系统具备了制备合格注射用水的条件。其制备的注射用水的化学指标、细菌内毒素指标均符合中国药典 2000 年版的各项规定, 且其菌落数为零, 电导率均小于 $1.5\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$, 生产的水质较好, 达到了 GMP 要求。

6.2 实验证明, 水的电导率的大小直接影响了水质的化学指标的好坏。而且电导率的测定方便且准确灵敏。因此, 在生产中要定时检测每道工序出水口的电导率, 当其电导率较其正常发生较大的改变时, 应及时找出原因, 并采取措施。如原水采用济南地下水时, 其水质较好, 一般电导率在 $300\sim 400\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$, 而当夏季降雨多, 或使用黄河水时, 其原水的水质明显下降, 水的电导率在 $500\sim 600\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$, 且泥沙和杂质多。此时, 为了减轻反渗透膜的负荷, 保证进 RO 装置水的纯度, 此时可采取如下几条措施: 一是在超滤器中换上孔径为 $0.22\mu\text{m}$ 的超滤膜, 这样可截留原水中大于 $0.22\mu\text{m}$ 以上的悬浮颗粒、细菌、热原、胶体等物质。二是在 RO 装置之前和原水之间采用如下装置: 原水箱 \rightarrow 原水泵 \rightarrow 石英砂过滤器 \rightarrow 活性炭过滤器 \rightarrow 软水器 \rightarrow $5\mu\text{m}$ 微孔过滤器 \rightarrow RO 装置。石英砂过滤器去除原水中含有的泥沙、铁锈、胶体物质、悬浮物等颗粒在 $20\mu\text{m}$ 以上对 RO 膜有害的物质, 系统可以进行自动反冲洗、正冲洗、不需要人员进行操作管理。活性炭过滤器可通过化学吸附、静电吸引作用, 去除水中的腐殖酸、木质磺酸等有机质, 除油、去臭, 系统运行一定时间, 可自动进行正冲洗、反冲洗。软水器配置离子交换树脂, 可使原水得到软化, 各种易结晶离子如 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ba^{2+} 、 Si^{2+} 等大部分被去除, 经过软化的水, 再进入 $5\mu\text{m}$ 保安过滤器。此时的原水, 已除去了泥沙等悬浮物、各种胶体、 $5\mu\text{m}$ 以上颗粒, 降低了硬度, 满足了 RO 膜进水要求。由于反渗透运行需要足够的工作压力, 故原水进入高压泵以给后面

RO 膜提供高压。三是反渗透膜脱盐率高达 99%, 最低脱盐率为 98%, 因此新膜的出水情况一般是: 一级反渗透膜出水电导率为 $4\sim 6\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$, 二级反渗透膜出水电导率为 $1.5\sim 3.0\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ 。由于山泉制药厂制水系统中 RO 装置目前使用了近 3 年, 由于膜的垢化和老化, 其脱盐率明显下降。因此, 当反渗透出水的电导率发生异常偏高, 同时微生物和细菌内毒素有时也超标, 采用其它办法处理不能奏效时, 说明反渗透膜已严重老化或有破裂, 此时应考虑及时更换反渗透膜。四是当离子交换树脂柱出水的电导率 $\geq 0.8\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ 或酸碱度不合格时, 应及时采用酸碱处理对离子交换树脂进行再生, 并将老化的树脂和破碎的树脂清除掉, 直至出水经检测各项指标均合格为止。

6.3 反渗透法与电渗析法比较有如下特点: ①耗电量低。②出水效率高, 节水。反渗透法出水效率达到 90% ~ 95%, 而电渗析法出水效率 35% ~ 50%。③脱盐率高, 除菌、除热原彻底, 水质好。反渗透法虽然开始投入大, 但受益时间长, 反渗透膜正常情况下使用寿命可达 5 年, 使用过程中处理也并不复杂。而电渗析法在运转过程中, 如遇停电、停水则易形成倒灌, 过滤膜易破裂, 且滤膜一般使用寿命不足一年。因而采用反渗透法代替电渗析法脱盐, 目前在药厂或医院制剂室越来越普遍。

6.4 平时对制水系统的维护: ①每周采用 0.3% 盐酸溶液 5 万 ml, 对二级反渗透系统进行循环处理 30 ~ 40min, 以去除反渗透膜上的垢。②在停产期间, 将反渗透膜采用稀甲醛溶液浸泡, 以防止长菌。③为了防止容器和管道给水带来的污染, 药厂规定每生产 6d, 停产 1d, 专门对储水缸、送水管及各个使用点的管道进行一次大清洁。即储水缸采用 1% 氢氧化钠热溶液 (70°C) 进行全面刷洗; 不锈钢管道采用灌入 1% 氢氧化钠热溶液或 0.3% 盐酸溶液浸泡 30min; 将上述容器管道中的清洁剂及其残液放掉后, 先用直径 2cm 的橡胶管用具有一定水压的自来水冲洗 4 次, 每次 3min (每次冲洗前均要放净上次冲洗的残留液); 再用同法用纯水冲洗 4 次, 每次 3min, 然后用注射用水冲洗 2 遍, 每次 3min; 最后用 80°C 以上的热注射用水冲洗管道一遍, 并从各容器管道的出水口取水样检测, 其化学指标和细菌内毒素指标均符合药典规定且各进出水口的电导率基本一致后方可投入使用。另外, 在节假日药厂停产一段时间后再生产前各种容器管道均按上法进行一次大清洁, 检测合格后方可投入使用。④每次停产

再生产时,开始制备的纯化水要排除,制水系统动态循环至少 1h 且制备的水经检测各项指标均合格后方可使用。特别是在停产较长时间后,再生产时一定要对离子交换树脂柱进行一次酸碱处理,一般动态循环 3h,且经检测制备的纯化水各项指标均符合药典规定后方可投入使用。药厂规定,制备的纯化水存放时间不得超过 6h。

6.5 采用多效蒸馏器制备注射用水,必须要严格控制料水的质量,其料水的电导率应控制在 $1\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下。平时对注射用水的维护主要可采用以下几条措施:①注射用水在制备期间每隔 1h 对其酸碱度、氯化物、钙盐、易氧化物及电导率进行一次监

测,每月按药典标准对其进行一次全项检查,发现问题及时处理。②注射用水储水缸和各个用水点的输水管道和容器每周进行一次大清洁,且对管道处理效果检测合格后方可使用。③储水缸的通气口安装了不脱落纤维的疏水性除菌滤器。储水缸采用加保温材料外套保温。④注射用水一般现制现用,存放时间不超过 8h。⑤停产后再生产时各种容器管道要经清洁处理后方可使用,开始制备的注射用水必须除去,待从各个使用点的管道和容器放出的水经检测符合药典规定的标准后方可用于生产。

收稿日期:2002-10-22

氧氟沙星葡萄糖注射液细菌内毒素检查法的可行性探讨

王彦玲,李梅(江苏省徐州市第五制药厂,江苏睢宁 221200)

关键词 氧氟沙星葡萄糖注射液;细菌内毒素;鲎试剂

中图分类号:R94 文献标识码:A 文章编号:1006(2003)01-0027-02

氧氟沙星葡萄糖注射液(以下简称 FGI)是临床上常用的第 3 代喹诺酮类抗菌药物,卫生部标准(1994 年)该品种采用家兔法进行热原检查,通过实验证明,FGI 的热原检查可以用细菌内毒素检查法代替。

1 仪器与试剂

FGI(本厂产品),规格 100ml: FGI 0.2g+GS 5.0g,批号:020603-3、020805-1、020805-2、020805-3;细菌内毒素工作标准品(CSE),中国药品生物制品检定所,规格:60EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$ 支,批号:0204;鲎试剂(LAL),湛江海洋生物制品厂,批号:020116,规格:0.25EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$,0.1ml/支;细菌内毒素检查用水(BET)湛江海洋生物制品厂,批号:020324,规格:2.0ml/支;细菌内毒素检查用具一套,按规定除热原。

2 实验方法与结果

2.1 LAL 灵敏度复核

LAL 标示灵敏度(λ_b)复核试验按中国药典(2000 年版)二部附录 XI E,用 BET 水把 CSE 稀释成每 1ml 中含 0.5,0.25,0.125,0.06EU,实验结果批号为 020116 的 LAL 灵敏度测定值(λ_c) = 0.25EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$, $\lambda_c = \lambda_b$,该批 LAL 灵敏度符合规定。

2.2 样品内毒素理论限值的计算

本品热原检查的免注射剂量(M)为 10m Kg^{-1} ,细菌内毒素阈值(K)为 5.0EU $\cdot\text{kg}^{-1}$,细菌内毒素理论限值(L)为: $L = K/M = 0.5\text{EU}\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$ 。

2.3 供试品最大有效稀释倍数(MVD)的计算

样品的稀释以 LAL 灵敏度 0.25EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$ 为基准,计算 $MVD = CL/N = 2$ 倍,样品应按 1:1 稀释。

2.4 干扰试验

取经热原检查合格的 FGI 按 1:1 稀释液把 CSE 稀释成一系列 2 λ 稀释度的溶液(0.5,0.25,0.125,0.06EU $\cdot\text{m}\Gamma^{-1}$),每一浓度平行 4 管,按中国药典(2000 年版)二部附录 XI E 检查, E_t 在 0.5Es 和 2.0Es 之间,可认为 FGI 经 1:1 稀释后不干扰试验。

2.5 样品的检测结果

用 BET 水 0.1ml 分别将 LAL 溶解;取经热原检查合格的 FGI 4 批,用 BET 水 1:1 稀释,每批做 2 管。各取 0.1ml 分别加入 0.1ml LAL 中;阴性对照 2 管(用 BET 水 0.2ml 溶解 LAL),阳性对照 2 管(用 FGI 1:1 稀释液稀释 CSE 成 2 λ);按中国药典(2000 年版)二部附录 XI E 检验。实验结果阴性对照均为(-),阳性对照均为(+),4 批样品均呈(-),本实验成立。

(下转第 40 页)