

灭菌注射用水 pH 升高原因之初步探讨

吴海光,蒋秀梅,汪小东,金巧军 (浙江省医学科学院病毒病研究所,杭州 310013)

摘要:目的 查找造成灭菌注射用水 pH 升高的原因,寻求可能的解决方法。方法 在灭菌注射用水生产过程中,分别在不同阶段取样,或以不同的工艺条件和不同生产厂家的安瓿来考察,并根据《中国药典》(2005 年版)二部的规定对灭菌注射用水的 pH 值进行检测。结果 高压灭菌时的高温使安瓿玻璃中的弱碱性成分分解释放到注射用水中是造成灭菌注射用水 pH 升高的主要原因。结论 将安瓿经过注水后再煮沸的预处理方法能较好的解决灭菌注射用水的 pH 值升高问题。

关键词:灭菌注射用水; pH; 安瓿

中图分类号: R944.11 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)08-0759-02

Elementary Investigation about the Reason for the Rising pH Value of Sterile Water for Injection

WU Hai-guang, JIANG Xiu-mei, WANG Xiao-dong, JIN Qiao-jun (Department of Virus Zhejiang Academy Medical Sciences, Hangzhou 310013, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE The reason for the rising pH value of sterile water for injection was investigated and the capable solving method was found. METHODS In the production process, the pH value of sterile water for injection was detected according to Chinese Pharmacopoeia (2005 version). The different sampling points, production conditions and the ampoule from the different producers effecting on the pH value of sterile water for injection were investigated. RESULTS Autoclaving made the weak alkaline components of ampoule entered into the sterile water for injection, which caused the pH value raised primarily. CONCLUSION When ampoule was filled with water and boiled, problem of pH value raised could be solved.

KEY WORDS: sterile water for injection; pH value; ampoule

生产灭菌注射用水的厂家都会碰到相同的一个问题,就是生产出来的灭菌注射用水的 pH 总是偏高,《中国药典》规定的灭菌注射用水 pH 的合格范围是 5.0 ~ 7.0^[1],而实际的检测结果往往是接近上限。一般情况下新鲜制出来的注射用水 pH 不会超过 6.0,为了寻找灭菌注射用水 pH 升高的原因,作者设计了几个实验,在灭菌注射用水生产过程中,分别在不同阶段取样,找出究竟是哪个环节造成灭菌注射用水 pH 升高,然后通过改变部分工艺条件和选用不同厂家生产的安瓿来寻找解决问题的方法。现将实验方法和结果报道如下。

1 实验材料

灌封机: DGA6/1 - 20 安瓿灌装封口机 (上海远东制药机械总厂); 2 mL 安瓿: 嘉善天龙 重庆北碚 南通海浪 山东力诺; 注射用水: 自制; pH 计 (型号: pH S - 3C 生产厂家: 上海雷磁仪器厂); 灭菌设备 (型号 AQ - 1.2 II 安瓿检漏灭菌器 厂家: 千樱公司)。

2 实验方法和结果

2.1 灭菌注射用水生产过程不同阶段水样 pH 值测定

分别采取在实际生产条件下制造灭菌注射用水时不同

阶段的水样,按 pH 测定法^[1]进行测定,结果见表 1。

表 1 灭菌注射用水生产过程不同阶段水样 pH 值测定结果

Tab 1 The pH value of sterile water for injection on the different production stages

编号	取样阶段	pH 值
1	直接从出水口取样的注射用水	5.80
2	过滤后进入缓冲瓶内的注射用水	5.80
3	灌装入安瓿内封口前的注射用水	6.00
4	灌装入安瓿内封口后的注射用水	6.00
5	高压灭菌后的注射用水	6.97
(115℃ 表压 0.1 kg·cm ⁻² 30 min)		

实验结果表明,高压灭菌对注射用水的 pH 值影响最大。

2.2 不同灭菌条件注射用水 pH 值测定

将灌装入安瓿内封口的注射用水分为 3 组,其中一组不灭菌作为对照,另两组分别采用不同温度和时间进行高压灭菌后进行 pH 值测定,结果见表 2。

实验结果表明,高压灭菌条件的改变对水样 pH 值结果影响不大。推测可能是安瓿玻璃中的弱碱性成分受热后释放到注射用水中,从而造成最终产品的 pH 值升高。

表 2 不同温度时间高压灭菌后水样 pH 值测定结果

Tab 2 The pH value of sterile water for injection at the different autoclaving conditions

编号	高压灭菌温度和时间	pH 值
1	-	6.20
2	105℃ 50 min	6.78
3	115℃ 30 min	6.85

2.3 不同厂家安瓿装注射用水高压灭菌后 pH 值测定

分别取四个不同生产厂家的安瓿在正常生产条件下进行注射用水生产并分装,高压灭菌 (115℃ 30 min)后分别进行 pH 值测定,结果见表 3。

表 3 不同厂家安瓿装注射用水高压灭菌后 pH 值测定结果

Tab 3 The pH value of sterile water for injection in ampoule from the different producers

编号	安瓿生产厂家	pH 值
1	嘉善天龙	6.85
2	重庆北碚	6.99
3	南通海浪	6.70
4	山东力诺 (进口玻管)	6.89

实验结果表明,不同厂家生产的安瓿装注射用水经高压灭菌 (115℃ 30 min) pH 值测定结果无明显差异。

2.4 安瓿玻璃中碱性物质的溶出对注射用水 pH 值测定的影响

为了确认是否是安瓿玻璃中的碱性成分因高压后溶解在注射用水中而引起的 pH 值升高,作者设计了如下试验。

将从取水口取来的注射用水作为 1 号样品,另取安瓿若干,注满注射用水后,分为三批,作为 2、3、4 号样品。一批放入装满注射用水的烧杯中煮沸 30 min 作为预处理的为 2 号样品;一批以高压灭菌 (115℃ 30 min)作为预处理的为 3 号样品,第三批不作任何预处理作为对照 4 号样品,将上述经处理后的安瓿甩干,用注射用水清洗 3 遍,再甩干,烘干,手工灌装 1 mL 注射用水,机器封口,高压灭菌 (115℃ 30 min),进行 pH 值测定,结果见表 4。

表 4 安瓿经不同预处理后装注射用水 pH 值测定结果

Tab 4 The pH value of sterile water for injection in pretreated ampoule

编号	安瓿预处理方法	pH 值
1	直接从出水口取样的注射用水	5.68
2	煮沸 30 min	6.08
3	高压 (115℃ 30 min)	6.33
4	没有预处理	6.75

试验结果和预期情况基本一致,灭菌注射用水 pH 值有了明显的降低,而且由于水煮是安瓿内外壁都能接触,效果更为明显。

3 讨论

本实验表明,安瓿玻璃中弱碱性成分经高温处理分解释放是造成灭菌注射用水 pH 值升高的主要原因。众所周知制药企业现在所用的安瓿大都是低硼硅玻璃,玻璃中总还是有一些弱碱性的成分,正是这些成分受热以后分解,释放到注射用水中,从而使灭菌注射用水 pH 值升高,虽然这些成分总量很少,但由于安瓿内只有 1 mL 的注射用水,所以它对灭菌注射用水的最终 pH 值的影响还是较大的。在“2.4”的实验中,安瓿中的碱性成分被预先煮出并去除,所以对最终产品的 pH 值影响较小。

总之,安瓿经煮沸预处理可以较好的减轻安瓿玻璃因素对产品质量造成的影响,由于在实际生产过程中使用需增加一道工序,较为繁琐,跟以前用小单机洗瓶时的方式差不多,不太适合现在大多数制药企业的洗烘灌联动线生产中的应用。

文献^[2]报道药用玻璃容器的浸取液 pH 值变化与其耐水性等是相互关联的,即 pH 变化愈小其盐酸消耗是愈小,耐水性分级愈高。因此企业在实际生产过程中,应尽可能选用浸出碱较少的药用玻璃容器,将对产品质量的影响降到最低。

参考文献

[1] Ch. P (2005) Vol II (中国药典 2005 年版,二部) [S]. 2005: 363,附录 VIIH,附录 41.
[2] 陈哲文,张亚达,金于兰,等.药用玻璃容器质量现状分析 [J].中国生物制品学杂志,2004,17(1):51-52.