

总有机碳法检测丹参多酚酸生产设备的清洗残留

陈雪艳^{1,2}, 胡红艳^{1,2}, 曹 宁^{1,2}, 高 倩^{1,2}, 胡 靖^{1,2}, 鞠爱春^{1,2*}

1. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410

2. 天津市中药注射剂新技术企业重点实验室, 天津 300410

摘要: 目的 建立总有机碳(TOC)分析技术实现快速分析注射用丹参多酚酸主要原料丹参多酚酸的生产设备清洗残留。方法 对TOC法的专属性、准确度、精密度(重复性与中间精密度)、线性、检测限、定量限与耐用性进行验证。将不同含碳浓度的丹参多酚酸样品溶液滴于不锈钢板上, 擦拭取样, 计算取样回收率。结合方法学研究数据评价TOC法用于丹参多酚酸生产设备清洗残留检测的效果。结果 空白溶剂与空白棉签对测定丹参多酚酸生产设备清洗残留的干扰较小; 准确度的平均回收率为103%, 重复性与中间精密度的RSD值均小于3%; 丹参多酚酸理论含碳质量浓度在0~30 µg/mL线性关系良好($r=0.999\ 9$), 定量限为55 ng/mL, 检测限为18 ng/mL。供试品溶液在冰箱2~10 °C中储存的有效期为48 h, 酸碱耐用性范围为5~9; 平均取样回收率为100%。设备改造的清洁验证实验中, 丹参多酚酸生产设备清洗残留的检测结果最大值为2.22 µg/mL, 均低于验证标准。结论 TOC分析方法快速、准确、简便, 可用于丹参多酚酸生产设备的残留检测, 为设备清洗洁净程度的判断提供有力依据。

关键词: 总有机碳(TOC); 注射用丹参多酚酸; 生产设备; 清洗残留; 丹参多酚酸

中图分类号: R927.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)04-0756-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.04.012

Determination of production equipment cleaning residue in Salvianolic Acids for Injection by total organic carbon analysis method

CHEN Xueyan^{1,2}, HU Hongyan^{1,2}, CAO Ning^{1,2}, GAO Qian^{1,2}, HU Jing^{1,2}, JU Aichun^{1,2}

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China

Abstract: Objective To establish total organic carbon (TOC) analysis technology to realize rapid analysis of production equipment cleaning residue for salvianolic acids, the main raw material of Salvianolic Acids for Injection. **Methods** TOC method was verified for specificity, accuracy, precision, linearity, limit of detection, limit of quantitation and robustness. Drop the salvianolic acids sample solutions with different carbon concentrations on the stainless steel plate, wipe the samples, and calculate the sampling recovery rate. Combining methodological research data to evaluate the effect of TOC method in the detection of production equipment cleaning residue for salvianolic acids. **Results** Blank solvent and blank cotton swabs had little interference in the determination of salvianolic acids production equipment cleaning residue. The mean recovery in accuracy test was 103%. Both the RSDs in reproducibility and intermediate precision tests were less than 3%. Good linearity ($r = 0.999\ 9$) was observed in the standard curves of theoretical carbon content in the range of 0 — 30 µg/mL. LOD was 18 ng/mL and LOQ was 55 ng/mL. The validity period of the test solution stored in the refrigerator (2 — 10 °C) was 48 h, and the acid-base durability range was 5 — 9. The average sampling recovery rate was 100%. In the cleaning verification experiment of equipment modification, the maximum detection result of the production equipment cleaning residue for Salvianolic Acids was 2.22 µg/mL, which are all lower than the verification standard. **Conclusion** Total organic carbon (TOC) analysis method is rapid, accurate and simple. It can be used for residue detection of salvianolic acids production equipment, which provides a strong basis for the determination of the cleanliness of

收稿日期: 2020-08-18

基金项目: 天津市科技重大专项与工程(18ZXXYSY00120)

第一作者: 陈雪艳(1988—), 女, 化学工程硕士, 中级工程师, 研究方向为中药质量标准研究。Tel: (022)26735420

E-mail: tsl-chenxueyan2017@tasly.com

*通信作者: 鞠爱春, 正高级工程师, 研究方向为中药注射剂工艺及质量控制。E-mail: juach@tasly.com

equipment cleaning.

Key words: total organic carbon (TOC); Salviolic Acids for Injection; production equipment; cleaning residue; salviolic acids

注射用丹参多酚酸是以丹参的水溶性有效部位丹参多酚酸为活性成分,甘露醇为辅料而制成的冻干粉针制剂,具有活血通络的功效,用于中风病中经络(轻中度脑梗死)恢复期瘀血阻络症^[1-2]。临床研究显示,其在治疗脑梗死急性期患者取得较好的疗效,并且对患者的神经功能恢复有益^[3]。

为了进一步提高该制剂的质量标准,天津天士力之骄药业有限公司不断加大科研投入,对药品生产的每个环节都精益求精。为避免原料药丹参多酚酸生产过程中生产设备因清洗不充分而发生污染,以及丹参多酚酸不同批次间的交叉污染,需要采用合适的检测方法确认生产设备的清洁结果可靠。原料药丹参多酚酸的质量控制直接影响注射用丹参多酚酸的质量。丹参多酚酸成分复杂,水溶性的酚酸类化合物主要成分为丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D、丹酚酸Y等^[1],每个化合物的清洗残留浓度较低。采用常规专属性强的高效液相色谱(HPLC)法或气相色谱(GC)法,许多无法预料到的污染物和清洁剂可能会被忽略,而采用总有机碳(TOC)法可检测到超过一种目标化合物,且检测用时短,灵敏度高,能有效降低生产成本^[4-8]。因此本研究建立了一种采用TOC法测定丹参多酚酸生产设备清洗残留的检测方法,以加强设备清洁,确定清洗方法的适应性,进一步提高制剂质量。

1 材料

1.1 实验仪器

GE Sievers 900L型总有机碳分析仪(美国GE公司);XS 105DU型电子分析天平(梅特勒-托利多公司);Seven Easy S230型pH计(梅特勒-托利多公司)。TX714型TOC取样签(美国Texwipe公司)。

1.2 主要试剂

丹酚酸B对照品(质量分数94.1%,购于中国食品药品检定研究院,批号111562-201716),磷酸(优级纯,天津市科密欧化学试剂有限公司,批号20180919),氢氧化钠(优级纯,天津市风船化学试剂科技有限公司,批号2018-5-10),实验用水为纯化水。

1.3 实验样品

丹参多酚酸样品由天津天士力之骄药业有限公司提取车间提供,方法考察部分采用的样品批号为20181203与20180904;丹参多酚酸生产设备清洗

残留的测定部分采用的样品批号分别为20171105、20171109、20180104、20180105、20180303、20180305、20180608、20180611、20180801、20181102、20200104、20200105、20200106。

2 方法与结果

2.1 总有机碳分析仪的检测参数及测定方法

TOC分析仪,采用45%磷酸溶液作酸剂,15%过硫酸铵作氧化剂。当样品TOC值小于 1×10^{-6} 时,酸剂设置1.0 $\mu\text{L}/\text{min}$,氧化剂流量为0;当样品TOC值大于 1.1×10^{-5} 时,选择“自动加试剂”。

将样品瓶瓶口插入TOC分析仪的Sample Inlet端,点击TOC检测仪配置项,设置检测次数为3,舍去次数为1,根据样品设置适宜的酸剂与氧化剂量,之后点击开始分析。打印机自动打印数据,系统自动计算TOC数值。

2.2 残留取样方法

残留采用擦拭法取样^[9],擦拭部位为设备和药液接触的内表面,擦拭表面积为100 cm^2 。取样人员手持前柄,TOC取样棉签的表面接触待擦拭的表面,手柄与待擦拭的表面呈 $30^\circ \sim 45^\circ$ 倾斜,在擦拭面积范围“Z”字形擦拭,确保取样表面全部被擦拭到。取样人员擦拭时应分别用棉签的两面进行取样,如正向擦拭时用A面,反向擦拭时用B面。擦拭完毕后及时将取样棉签放入TOC瓶中,待检。

2.3 溶液的制备

2.3.1 空白溶液的制备 TOC取样瓶用纯化水荡洗后,装入纯化水,即得。

2.3.2 丹酚酸B对照品溶液的制备 丹酚酸B分子式为 $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$,相对分子质量为718.62,碳的相对分子质量为432.40,计算理论含碳量为60.17%。精密称取丹酚酸B对照品约2.5 mg,置200 mL量瓶中,加纯化水溶解并稀释至刻度,即得含碳质量浓度为7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液。

计算含碳量为375 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的丹酚酸B对照品溶液的称样量,精密称定,置50 mL量瓶中,用纯化水溶解稀释得丹酚酸B对照品贮备液。

2.3.3 供试品溶液的制备 计算丹参多酚酸理论含碳浓度为750 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时的称样量,精密称定,置100 mL量瓶中,用纯化水溶解稀释得贮备液。储备液稀释100倍,得到理论含碳质量浓度为7.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的供试品溶液。

2.3.4 擦拭取样溶液的制备 计算丹参多酚酸理论含碳质量浓度为1 500 $\mu\text{g/mL}$ 时的称样量,精密称定,置100 mL量瓶中,用纯化水溶解稀释得擦拭取样样品溶液。分别量取该溶液0.25、0.5、0.75 mL,置100 mL量瓶中,用纯化水稀释至刻度即得理论含碳量为3.75、7.50、11.25 $\mu\text{g/mL}$ 的对照样品溶液。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验 按“2.3.1”项下方法制备空白溶液。另制备1份空白溶液,将TOC取样棉签头顶在瓶肩部内侧,依靠杠杆的力量将手柄沿凹槽折断,弃去手柄,及时盖上盖,旋紧,摇匀,静置30 min,即得加棉签空白样品溶液。分别记录TOC值。结果显示空白溶剂与加棉签空白样品溶液的TOC值均小于100 ng/mL。说明纯化水与棉签对测定丹参多酚酸生产设备清洗残留的干扰较小。

2.4.2 TOC分析仪对丹参多酚酸中化学成分氧化能力的测试 丹参多酚酸中主要成分是酚酸类成分,丹酚酸B含量较高,其次是无机离子,而单糖(半乳糖、葡萄糖、木糖、果糖)相对较少,主要的活性成分有丹酚酸B、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸D、丹酚酸Y等^[1]。选择丹酚酸B为代表来考察总有机碳分析仪对丹参多酚酸中化学成分的氧化能力。

按“2.3.2”项下制备含碳质量浓度为7.5 $\mu\text{g/mL}$ 的丹酚酸B对照品溶液,测定其TOC值为7.51 $\mu\text{g/mL}$ 。由TOC值与样品含碳浓度的百分比计算回收率为100%,说明采用TOC仪测定丹参多酚酸生产线清洁残留结果具有一定的可靠性。

2.4.3 准确度与精密度测试 将丹酚酸B作为对照品加入到丹参多酚酸(批号20181203)中,进一步证明采用TOC仪测定丹参多酚酸生产线设备清洁残留结果的准确性。

按“2.3.2”“2.3.3”项下方法制备丹酚酸B对照品储备液与供试品储备液,按比例制备丹酚酸B对照品加入量与丹参多酚酸含碳量比值分别为0.5:1、1:1、1.5:1的加标供试品溶液。取纯化水作为空白溶剂,取“2.3.3”项下理论含碳质量浓度为7.5 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液作为供试品溶液,分别测定上述溶液TOC值,并计算回收率,得到平均回收率为103%,见表1。

实验结果表明,该法可以准确测定丹参多酚酸清洗后设备的残留物含量。每个浓度的3份加标供试品溶液回收率的相对标准偏差(RSD)值分别为1.4%、0.7%、1.2%,见表1,结果重复性良好。以不同人员、不同时间,配制丹酚酸B对照品加入量与丹参多酚酸含碳量之比分别为1:1的加标供试品溶液。采用不同仪器,测定TOC值。计算得到人员1与人员2所测回收率的RSD为2.7%,说明该方耐用性较好。

2.4.4 线性范围测试 分别制备注射用丹参多酚酸样品(批号20181203)含碳质量浓度为0、0.1、0.5、5、10、30 $\mu\text{g/mL}$ 的供试品溶液,测TOC值。以提取物丹参多酚酸样品含碳质量浓度为横坐标,TOC值为纵坐标,制作标准曲线,进行线性回归,并计算线性相关系数(r)。结果表明丹参多酚酸理论含碳量在0~30 $\mu\text{g/mL}$ 内线性关系良好,线性回归方程为 $Y=1.019\ 9X-0.045\ 2$, $r=0.999\ 9$ 。同时该检测浓度范围能满足实际检测需要。

2.4.5 检测限与定量限试验 将11个已清洁样品瓶灌满纯化水,连续测定TOC值。计算标准偏差,并按下式计算检测限(LOD)与定量限(LOQ)^[11],其中 δ 为标准曲线的标准差; S 为标准曲线的斜率。

$$\text{LOD}=\frac{3.3\delta}{S}$$

表1 分析方法学回收率试验结果($n=9$)

Table 1 Results of analytical methodology recovery test ($n=9$)

丹酚酸B对照品加入量与 丹参多酚酸含碳量比值	TOC值/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$				回收率/%	RSD/%
	空白溶剂	对照品溶液	加标供试品溶液	供试品溶液		
0.5:1	0.060 7	4.05	12.0	7.62	109.79	1.4
0.5:1	0.060 7	4.05	11.9	7.62	107.29	
0.5:1	0.060 7	4.05	11.9	7.62	107.29	
1:1	0.060 7	8.43	16.1	7.62	101.32	0.7
1:1	0.060 7	8.43	16.2	7.62	102.52	
1:1	0.060 7	8.43	16.1	7.62	101.32	
1.5:1	0.060 7	12.80	20.2	7.62	98.75	1.2
1.5:1	0.060 7	12.80	20.3	7.62	99.53	
1.5:1	0.060 7	12.80	20.5	7.62	101.10	

$$LOQ = \frac{10\delta}{S}$$

结果显示 LOD 为 18 ng/mL, LOQ 为 55 ng/mL。

2.4.6 耐用性测试 分为以下 2 个步骤进行。

(1) 供试品溶液稳定性测试 按“2.3.3”项下制备丹参多酚酸样品(批号 20180904)含碳质量浓度为 7.5 μg/mL 的供试品溶液,分别润洗 8 个 TOC 样品瓶 3 次后,注满样品瓶,分别于 0、2、4、8、24、28、48、52 h 进样。以 0 时为标准,计算各时间点测定的 TOC 值与 0 时 TOC 值的相对平均偏差(RAD%)。为了避免纯化水生长细菌导致有机碳含量增加,因此需将样品密封后置冰箱(2~10 °C)中储存,恢复室温后进行检测。

结果显示供试品各时间点测定的 TOC 值与 0 时比较,RSD 值均小于 3.0%,说明供试品溶液能稳定放置 52 h。为确保供试品溶液结果的可靠性,将其稳定性有效期定为 48 h。

(2) 供试品溶液酸碱度对 TOC 测定结果的影响

由于丹参多酚酸生产线设备在清洗过程中采用 1% 氢氧化钠溶液冲洗,因此考察溶液酸碱度对 TOC 结果的影响。按“2.3.3”项下方法制备丹参多酚酸(批号 20181203)含碳质量浓度为 7.5 μg/mL 的供试品溶液 4 份,1 份做原液,其余 3 份分别用磷酸溶液及氢氧化钠溶液调节 pH 值为 5、7、9,再将 4 份溶液分别润洗 4 个样品瓶 3 次后,注满样品瓶,测定。计算 TOC_(pH=5)与 TOC_(pH=7)的比值及 TOC_(pH=9)与 TOC_(pH=7)的比值。结果 TOC_(pH=5)与 TOC_(pH=7)的比值为 0.99, TOC_(pH=9)与 TOC_(pH=7)的比值为 1.03,说明样品溶液的 pH 在 5~9,酸碱耐用性良好。

2.4.7 取样回收率测试 采用批号为 20181203 的丹参多酚酸进行实验。按“2.3.4”项下方法制备擦拭取样加入样品溶液与对照样品溶液。分别量取擦拭取样加入样品溶液 0.25、0.5、0.75 mL,点布于 100 cm²的不锈钢板上,然后用 TOC 取样棉签分别擦拭不锈钢板,将 TOC 取样棉签放到含 100 mL 纯化水的量瓶中,摇匀,静置 30 min。用该溶液润洗 TOC 样品瓶 3 次后,注满样品瓶作为供试品溶液,测定 TOC 值,并按照文献方法^[7]计算取样回收率,得到平均回收率为 100%。结果见表 2。

9 份取样回收率均大于 70%,说明该擦拭取样方法具有一定的可靠性。每个浓度的 3 份取样回收率的 RSD 分别为 0.5%、0.13% 与 0.6%,取样重复性结果良好。以不同操作人员、在不同时间、擦拭 3 块不锈钢板,分别制备 3 份供试品溶液,测定 TOC 值。

表 2 取样方法学回收率试验结果(n=9)

Table 2 Results of sampling methodology recovery test (n=9)

序号	TOC 值/(μg·mL ⁻¹)				回收率/%
	供试溶液	空白溶液	对照品溶液	空白对照溶液	
1	3.70	0.095 4	3.68	0.074 8	99.98
2	3.73	0.095 4	3.68	0.074 8	100.82
3	3.70	0.095 4	3.68	0.074 8	99.98
4	7.69	0.105	7.66	0.065 1	99.87
5	7.70	0.105	7.66	0.065 1	100.00
6	7.71	0.105	7.66	0.065 1	100.13
7	11.50	0.103	11.70	0.061 2	97.92
8	11.60	0.103	11.70	0.061 2	98.78
9	11.60	0.103	11.70	0.061 2	98.78

结果表明操作人员 1 与操作人员 2 回收率结果的 RSD 值为 1.6%,说明不同人员擦拭取样的耐用性较好。

2.5 丹参多酚酸生产设备清洗残留的测定

2.5.1 残留限度标准的计算 计算残留限度标准时,需将含碳量代入计算得到含碳限度^[10]。含碳量指样品中含有的有机碳的百分比。由于丹参多酚酸成分复杂,不同成分有机碳的响应值不同,其含碳量无法用具体的化学结构式计算得到,因此通过实验计算得到的为丹参多酚酸的理论含碳量,由 TOC 值与样品浓度的比值计算得到。

首先,需要明确丹参多酚酸理论含碳量不随其样品浓度改变而改变。任选一批丹参多酚酸(批号为 20171109),确定其线性关系,计算在不同浓度下的理论含碳量。结果显示样品质量浓度在 0~10 μg/mL, $r=0.999 7$,表明样品浓度与其相对应 TOC 值的线性关系良好。理论含碳量在样品质量浓度 0~10 μg/mL 变化幅度较小,说明随着样品溶液浓度改变,理论含碳量并无显著变化。

随机选取 10 批丹参多酚酸(批号为 20171105、20171109、20180104、20180105、20180303、20180305、20180608、20180611、20180801、20181102),测定其理论含碳量。分析得到丹参多酚酸理论含碳结果呈正态分布($P=0.887$),无显著差异。均值为 58.10%,95% 置信区间为(57.73%, 58.47%)。

将理论含碳量均值 58.10% 带入公式计算,得到丹参多酚酸生产设备清洁残留限度值为 7.5 μg/mL。本研究以此作为 TOC 合格标准。

2.5.2 样品测定 丹参多酚酸生产线开展自动化改造项目,为了确认生产设备清洁标准操作规程的适用性,确保产品质量,确保自动化程序的稳定性及适用性,开展清洁验证实验。连续测定3批样品(批号20200104、20200105、20200106),每批样品各考察6个取样点。具体的取样点为:提取罐(取样点1)、酸沉罐(取样点2)、滤液接收罐(取样点3)、洗脱液接收罐(取样点4)、板式浓缩器(取样点5)与板式过滤器(取样点6),见表3。

表3 样品测定结果
Table 3 Identification results of samples

取样点	批号	TOC测定值/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
1	20200104	0.24
	20200105	0.18
	20200106	0.32
2	20200104	0.43
	20200105	0.07
	20200106	0.11
3	20200104	0.20
	20200105	0.07
	20200106	0.08
4	20200104	0.07
	20200105	0.07
	20200106	0.12
5	20200104	2.22
	20200105	0.26
	20200106	0.24
6	20200104	0.10
	20200105	0.11
	20200106	0.09

结果表明 TOC 法可以准确测定清洁验证样品的有机碳含量,真实反映清洁的效果。本次实验的3批残留样品均符合清洁验证标准。

3 讨论

总有机碳分析仪对丹参多酚酸的主要活性成分丹酚酸B的氧化能力达到100%,准确度的平均回收率达到103%,说明 TOC 法适用于测定丹参多酚酸生产线设备的清洗残留。随着中药提取车间丹参多酚酸生产设备的不断升级改造,未来需频繁开展清洁验证工作。按同品种丹参多酚酸更换丹参多酚酸、不同品种丹参多酚酸更换其他提取物麦冬、红参或五味子,计算含碳限度为6.1~25.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$,因此本研究建立的TOC分析法线性范围(0~30 $\mu\text{g}/\text{mL}$)能满足未来实验所需。考察的溶液稳定性,为不能

立即检测样品提供了实验依据。酸碱耐用性范围,为现场清洁的酸碱度提供数据支持。不锈钢板的擦拭取样结果表明,丹参多酚酸残留易于擦拭。相较于常用的液相色谱法,TOC法具备检测效率高的特点,能快速推进设备改造工作,本实验的样品测定结果表明 TOC 法已发挥重要作用。基于 TOC 法属于非专属性方法,也更加准确真实的模拟残留情况,本实验用样品而非对照品进行方法学考察,经过反复实践,认为这种考察方式对制药企业而言更有实用价值,希望专家同道多提宝贵意见。

TOC 法能准确反映丹参多酚酸生产设备的清洁效果,也能暴露清洁验证中的薄弱环节。“2.5”项下洗脱液接收罐(批号为20200104)的测定结果为2.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$,低于验证标准,但较其他结果偏大。将该数据反馈到生产与质保部门,并与相关人员分析探讨该取样点从清洁到取样检测的整个过程,发现标准操作规程存在问题。通过强化细化操作要点,得到适应性更强的丹参多酚酸生产设备清洁标准操作规程,对后面2批(批号20200105、20200106)的验证实验起到了重要的指导意义。因此本方法具有一定的代表性,测定理论含碳量的方法具有实用性。将该方法引申到其他原料药中,如天津天士力之骄药业有限公司的五味子、红参与麦冬提取物,将大大提高这些原料药生产设备残留的检测效率。

然而,TOC法自身也具有一定局限性,其清洗样品易受挥发性含碳物质(如乙醇)影响。对取样环境,取样器具、取样人员、取样方法等有更高的要求。特别是乙醇作为为天津天士力之骄药业有限公司中药提取车间必备的提取溶剂,操作起来更具挑战性。另外 TOC 法不能检测不溶或微溶于水的含碳物质以及无机活性物质,需结合可见异物、pH 值等项目联合判断。若 TOC 法无法保证设备残留结果的准确性或不能反映设备清洗的真实情况时,仍需探索更为有效的方法(如常规的液相色谱或气相色谱法)进行检测判断。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李德坤, 苏志刚, 苏小琴, 等. 注射用丹参多酚酸化学成分及质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(2): 362-368.
Li D K, Su Z G, Su X Q, et al. Research progress on chemical composition and quality control of Salvianolic Acids for Injection [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(2): 362-368.

- [2] 田介峰, 阎红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分分离与鉴定 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5024-5028.
Tian J F, Yan H, Wang R J, et al. Isolation and identification of chemical constituents from extract of salvia polyphenolic acids [J]. Chin Tradit Herbal Drugs, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [3] 李芳芳. 注射用丹参多酚酸治疗脑梗死急性期疗效及对Hcy、D-二聚体和hs-CRP水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(3): 490-493.
Li F F. Therapeutic effect of Salvianolic Acids for Injection on patients with acute cerebral infarction and influence on Hcy, D-dimer and hs-CRP levels [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(3): 490-493.
- [4] 谢珊珊, 廖丹, 杨勇, 等. 总有机碳检测法在无细胞百日咳疫苗生产清洁验证中的应用 [J]. 中国生物制品学杂志, 2017, 30(11): 1196-1206.
Xie S S, Liao D, Yang Y, et al. Application of total organic carbon method in cleaning validation during production of acellular pertussis vaccine [J]. Chin J Biologicals, 2017, 30(11): 1196-1206.
- [5] 李琳, 章玲丽, 瞿琳, 等. 总有机碳(TOC)在注射液清洁验证中的应用 [J]. 科技通报, 2019, 35(5): 44-46.
Li L, Zhang L L, Qu L, et al. Application of total organic carbon analysis (TOC) in cleaning Validation of Injection [J]. Bull Sci Technol, 2019, 35(5): 44-46.
- [6] 庄目德. 清洁验证TOC(总有机碳)取样回收率研究 [J]. 海峡药学, 2017, 29(7): 73-75.
Zhuang M D. The TOC sampling recovery study in the cleaning validation [J]. Strait Pharm J, 2017, 29(7): 73-75.
- [7] 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): 925-928.
Yin Z, Fan Q Y, Han Y, et al. Approaches to cleaning validation of traditional Chinese medicines [J]. Chin J Pharm, 2015, 46(8): 925-928.
- [8] 李昕, 钱浩洲, 孙非非, 等. 总有机碳(TOC)测定方法在疫苗生产企业清洁验证中的初步应用研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(8): 1465-1469.
Li X, Qian H Z, Sun F F, et al. Preliminary study on the application of total organic carbon (TOC) method in cleaning validation of vaccine manufacturing enterprises [J]. Chin J Pharm Anal, 2016, 36(8): 1465-1469.
- [9] 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): 69-70.
Meng Y, Sun L, Guo Z G. Study on verification method of cleaning residue in production of Astragalus Injection [J]. Chin Pharm, 2015, 24(8): 69-70.
- [10] 国家食品药品监督管理局. 药品生产验证指南(2003) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2003, 175-183.
China Food and Drug Administration. *Pharmaceutical production validation guide (2003)* [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003, 175-183.
- [11] 中国药典 [S]. 四部. 2015.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2015.

[责任编辑 李红珠]