

小容量注射液和注射用无菌粉末中不溶性微粒的测定方法研究

陈祝康, 彭兴盛, 陈桂良(上海市药品检验所, 上海 200233)

摘要 目的: 研究用光阻法对小容量注射液和注射用无菌粉末中的不溶性微粒的测定方法。方法: 分别采用全体积取样法、合并内容物直接测定法以及用适当溶剂稀释后测定法, 测定每个容器中 $\geq 10\mu\text{m}$ 和 $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒数。结果: 不同测定方法结果存在差异, 不同仪器测定结果略有差异, 大多数测试样品能符合规定, 即每瓶含 $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒数不超过 6 000 个, 含 $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒数不超过 600 个。结论: 制定不溶性微粒检查的品种, 应在该品种项下具体指出测定方法。小容量注射液可根据样品性质分别采用合并直接测定法或用适宜溶剂稀释后测定法, 注射用无菌粉末可根据样品溶解度选用合适溶剂溶解稀释后测定。

关键词 小容量注射液; 注射用无菌粉末; 不溶性微粒

中图分类号: R94

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2004)01-0088-03

Study on determination of particulate matter in small volume injections and sterile powder for injection

CHEN Zhu-kang, PENG Xin-sheng, CHEN Gui-liang (Shanghai Institute for Drug Control, Shanghai 200233, China)

ABSTRACT Objective: To establish a light observation method for determination of particulate matter in small volume injections and sterile powder for injection. **Methods:** The average numbers of particles at $\geq 10\mu\text{m}$ and at $\geq 25\mu\text{m}$ in diameter in each unit were counted, using the sampling plans of the entire unit volume sample, the pooled sample and the diluting sample with an appropriate diluent. **Results:** The different data were obtained with different sampling plans, and various results were found between two instruments. Most of parenteral injection samples met the requirements, i. e. not more than 6 000 at $\geq 10\mu\text{m}$ and not more than 600 at $\geq 25\mu\text{m}$ were found per vial. **Conclusions:** The sampling method should be specified in the individual monographs. Small volume injections may be tested using the pooled sample and the diluting sample with an appropriate diluent and sterile powder for injection should be dissolved and diluted with the specified volume of filtered water or an appropriate filtered diluent based on consideration of product characteristics.

KEY WORDS particulate matter; small volume injections; sterile powder for injection

不溶性微粒指除气泡外可流动的、随机存在于液体制剂包括灭菌粉针剂所制成的液体中的不溶性外来物质^[1]。近年来, 关于注射液中不溶性微粒的污染对人体的危害报道甚多, 微粒进入血管可能引起血管阻塞, 产生肉芽肿、静脉炎及血栓, 对心、肺、肝、肾等器官均有危害。因此为保证注射液的质量, 各国药典均制订了注射液中不溶性微粒的检查, 中国药典自 1985 年版起制订了该项目, 规定 8 种常规输液, 1990 年版增至 11 种, 而目前的 2000 年版仅对装量为 100mL 以上的静脉注射液中不溶性微粒作检查, 而对小容量注射液和注射用无菌粉末未作规定^[2], 而在临床应用中, 小容量注射液和注射用无菌粉末常常被加入到输液中供静脉给药, 故其中的不溶性微粒对人体的危害同样不可忽视。美国药典^[1]、英国药典^[3]、日本药局方及欧洲药典的现行版均对小容量注射液和注射用无菌粉末的不溶性微粒

作了控制, 为使我国现行标准与国际接轨, 研究我国生产厂家在小容量注射液和注射用无菌粉末中的现状, 极为必要, 因此笔者采用通用的光阻法^[4]对小容量注射液和注射用无菌粉末中的不溶性微粒的测定方法进行了研究, 为中国药典 2005 年版的增订和完善提供依据。

1 仪器与样品

1.1 仪器 ZWF-J6 II 激光注射液微粒分析仪(天津市天河医疗仪器有限公司), GWJ-3A 智能微粒检测仪(天津大学精密仪器厂)。

1.2 样品 盐酸雷尼替丁注射液、烟酰胺注射液、地西洋注射液、氯化钾注射液、尼可刹米注射液、吠塞米注射液、硫酸镁注射液、浓氯化钠注射液、去乙酰毛花苷注射液、利血平注射液、氨茶碱注射液、氨甲环酸注射液、地塞米松磷酸钠注射液、复方泛影葡

胺注射液、泛影葡胺注射液、胆影葡胺注射液、维生素 K_1 注射液、注射用尿激酶、注射用亚叶酸钙、注射用苯巴比妥钠、注射用苯妥英钠、注射用氨苄西林钠、注射用硫酸卡那霉素、注射用硫酸核糖霉素、注射用硫酸链霉素、注射用异烟肼。

以上所列样品均为上海地区有关厂家生产的注射液或注射用无菌粉末,并经澄明度检查符合规定后,进行不溶性微粒检查。

2 实验方法

2.1 测定条件 测试均在符合实验环境检测条件下进行,操作环境无明显的微粒导入。稀释和溶解样品的纯净水经 $0.2\mu\text{m}$ 的滤膜滤过,每1mL中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不超过1粒。进行实验结果对比的仪器置于相同条件测试同一样品。

2.2 测试方法

2.2.1 小体积注射液 ①全体积取样法:取小体积注射液数瓶,用水将容器外壁洗净,小心翻转20次,使溶液混合均匀,立即小心开启容器,将容器置于取样器上,按全取样键,连续抽取几个容器中全部溶液,视每瓶溶液体积不同,弃去第一个容器或前几个容器的读数(使弃去溶液体积约为5~10mL),取后续测定结果的平均值。②溶液合并后直接测定:取小体积注射液数瓶,用水将容器外壁洗净,小心翻转20次,使溶液混合均匀,立即小心开启容器,用干净的注射器及注射针头将内容物抽出,合并于小烧杯中,合并体积不少于30mL,超声脱气或静置适当时间脱气,然后开启搅拌器,依法连续测定3次,每次抽取体积5mL,第一次数据弃去,取第二、三次测定结果的平均值,计算每个容器所含微粒数。③用纯净水或适宜的溶剂稀释后测定:取小体积注射液数瓶,用水将容器外壁洗净,小心翻转20次,使溶液混合均匀,立即小心开启容器,用干净的注射器及注射针头将内容物抽出,合并于小烧杯中,加适量体积的纯净水或适宜的溶剂稀释后,超声脱气或静置适当时间脱气,然后开启搅拌器,依法连续测定3次,每次抽取体积5mL,第一次数据弃去,取第二、三次测定结果的平均值乘上稀释倍数,计算每个容器所含微粒数。

2.2.2 注射用无菌粉末 取供试品数瓶,用水将容器外壁洗净,小心打开瓶盖,加入适量纯净水或适宜的溶剂,小心盖上瓶盖,缓缓振摇使内容物溶解,将溶液倒入烧杯(各瓶单独测定或几瓶合并后测定),超声脱气或静置适当时间脱气,然后开启搅拌器,依法连续测定3次,每次抽取体积5mL,第一次

数据弃去,取第二、三次测定结果的平均值乘上稀释倍数,计算每个容器所含微粒数。

3 结果

3.1 小体积注射液中微粒测试结果(表1):

3.2 注射用无菌粉末中微粒测定结果 注射用无菌粉末均用纯净水溶解后测定,同一样品分别用ZWF-J6 II激光注射液微粒分析仪(天津市天河医疗仪器有限公司)和GWJ-3A智能微粒检测仪(天津大学精密仪器厂)测定,结果比较见表2。

4 讨论

4.1 全体积取样法对测定的影响 ①全体积取样时,第一瓶或前几瓶的读数应弃去,至少需5~10mL,使管道被所测样品充满,有些样品与管道中水相混的过程可能会产生气泡、乳光等现象,使测定数据偏高。全取样完毕,应用少量纯净水淋洗空瓶后继续取样,有时会看到数据猛增,也是由于样品与水相混过程,发生分层、气泡等现象。②对于一些水溶性差的样品,如果用全取样法测定,样品在管道中与水相混时,可能会在局部析出沉淀,不仅使测定结果偏高,甚至造成管路堵塞;考虑更换管路溶剂,又受到仪器本身管路所用材料的限制。③全体积取样操作较难控制,暂停键按慢了,管路吸入空气,使结果偏高;暂停键按早了,样品不能被完全抽取,结果偏低。

4.2 安瓿质量对测定的影响 样品测定结果与安瓿质量有关,在开启瓶时,瓶口会有碎玻璃屑或粉尘等落入瓶中,使测定数据偏高。我们采用直接倾倒法和用干净注射器抽取的方法进行对比,结果发现用干净注射器抽取的方法可以避免带入瓶口的碎屑。另外尽量采用较粗的针头抽取样品,避免在将样品注入烧杯时产生大量气泡。

4.3 搅拌对测定的影响 采用搅拌和不搅拌两种方式,结果有差别,应在搅拌状态下进行测量,测量数据较稳定。

4.4 样品粘度的影响 粘度大的注射液,应用纯净水或适宜溶剂稀释后测定,否则会造成仪器堵塞。

4.5 样品稀释倍数对结果无影响 同一样品稀释不同的倍数进行测定,乘上各自稀释倍数,结果无明显差异。

4.6 不同仪器对结果的影响 注射用粉针剂用纯净水溶解后,用两台仪器分别测定,结果差异较大,这可能与仪器设计原理、仪器光路以及仪器的标定有关,有待进一步研究。

表1 不同方法检测小体积注射液中微粒的结果(个/支)

样品名称	规格	批号	(1)全取样		(2)合并测定		(3)稀释测定	
			$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
盐酸雷尼替丁注射液	2mL	021201	249	59	153.4	4.2	218	0
烟酰胺注射液	1mL	021001	89.8	48.6	34.3	0.2	151	3.5
地西洋注射液	2mL	030201	55.4	6	33.6	0.4	283	5
氯化钾注射液	10mL	011206	145	6	123	2.2		
尼可刹米注射液	1.5mL	030101	38.2	8.5	20.4	0	172.5	0.6
咪塞米注射液	2mL	021203	68.8	43.2	619.7	258.2	474.8	0.4
硫酸镁注射液	10mL	030102			581	2		
浓氯化钠注射液	10mL	030208			305	1		
去乙酰毛花苷注射液	2mL	030103	135.3	50	647.6	1.6		
利血平注射液	1mL	020701					64	0
		020704					299	1
		020706					362.5	2.5
		020705					95.5	0
氨茶碱注射液	10mL	000504			999	3		
		000601			959	10		
		000602			670	8		
		000702			1293	4		
		000703			952	6		
		000704			574	6		
		000802			756	3		
		000803			469	12		
		000705			628	11		
		000706			645	4		
		011103			509	15		
氨甲环酸注射液	5mL	010201			225.5	2		
		010102			149	0.5		
地塞米松磷酸钠注射液	1mL	011102					309.6	1.5
		011002					224.1	2.4
		011001					296.4	5.4
		011101					297.6	1.5
		010307					292.2	2.4
复方泛影葡胺注射液	20mL 60%	0001011					1 344	24
		000801					1 016	20
		000102					964	16
		000501					156	8
		000601					448	16
		010201					416	0
		000301					380	0
		000601					488	4
	20ml 76%	010101					1 332	28
		010201					424	8
		010202					1 020	8
		010301					156	8
		010401					640	16
		010601					548	16
		010602					996	28
	1mL	020801					70.2	0
泛影葡胺注射液	100mL	000503					1 040	40
		000504					980	20
	50mL	001201					800	0
		001202					270	10
							
							

表 2 注射用无菌粉末中微粒测定结果

样品名称	规格	批号	ZWF - J6 II (天河)(个/瓶)		GWJ - 3A(天大)(个/瓶)	
			≥10μm	≥25μm	≥10μm	≥25μm
注射用尿激酶	1 万 U	020727	2 724	18		
注射用亚叶酸钙		02061811	3 425	10		
		02060512	3 243	12		
注射用苯巴比妥钠	0.1g	021205	18 750	10	3 360	100
		021204	15 680	25	3 220	20
		021203	15 850	25	3 150	40
		021202	9 405	0	1 735	5
		021201	4 965	0	745	0
注射用苯妥英钠	0.1g	000701	2 475	20	940	30
		000702	2 345	5	1 755	115
		000703	2 460	10	935	65
注射用氨苄西林钠	0.5g	A03003	2 660	55	1 230	85
		A03004	425	10	225	5
		A03005	1 160	0	880	20
注射用硫酸卡那霉素	1g	D02005	28 690	25	4 595	40
		D02006	4 725	15	1 620	5
		D02008	4 290	10	1 010	10
注射用硫酸核糖霉素	0.5g	D02020	4 290	6.7	966.7	3.3
		D02021	5 327	17	1 003	0
		D02022	13 510	17	2 147	13
注射用硫酸链霉素	1g	D02003	3 240	35	1 790	40
		D02006	3 940	0	755	0
		D02009	2 380	10	585	5
注射用异烟肼	0.1g	020301	9 520	20	2 865	20
		020302	8 310	0	2 525	5
		020303	9 605	15	2 875	10

5 小结

5.1 根据以上结果和讨论,全体积取样法存在一些弊端,应避免使用,结果只能作参考;另外应在每个品种项下指明具体的测定方法,以免测定方法不同引起测定结果不同的情况发生。

5.2 以下品种可取数瓶将内容物合并后直接测定,或者在样品量不多的情况下,用纯净水稀释后测定:盐酸雷尼替丁注射液,烟酰胺注射液,氯化钾注射液,尼可刹米注射液,吠塞米注射液,硫酸镁注射液,浓氯化钠注射液,去乙酰毛花苷注射液,利血平注射液,氨茶碱注射液,氨甲环酸注射液,地塞米松磷酸钠注射液,维生素 K₁ 注射液。

5.3 以下品种较粘稠,需用纯净水稀释后进行测

定:地西洋注射液,复方泛影葡胺注射液,泛影葡胺注射液,胆影葡胺注射液。

5.4 注射用无菌粉末,用纯净水溶解稀释后测定,根据样品的溶解度以及样品中微粒数的多少选择合适的稀释倍数。

参考文献:

[1] USP[S]. 24Ed. 2000;1971.
 [2] 中国药典 2000 年版[S]. 二部:附录,2000,69.
 [3] BP[S]. 2000;A232.
 [4] 陈立亚,于宝珠,高玉成等. 光阻法在注射液不溶性微粒检查中应用的几个技术问题[J]. 药物分析,2002,22(2):158.

收稿日期:2003-08-22