

小容量注射液的微粒检查标准

J. Joseph Belson (美国药典委员会药物标准处)

小容量注射液中微粒的存在一直是医院药师长期未得到解决的问题。对注射液中微粒有关问题的关心要追溯到30年代,事实是除了要求调配前肉眼检查外,对大容量注射液并无适当分析方法,直到1975年才制订标准。按美国药典规定,适用作注射液的大容量静脉溶液就是包装多于100毫升供静脉使用的大容量注射液;1975年采用的显微镜检查仍是药典的法定标准。从那时起,有关大容量注射液中微粒问题的数量向美国药典的报告减少了许多。这些应归功于制造商对微粒认识的提高及警惕微粒的污染,制造商的产品必须符合美国药典标准,接受FDA的监督。美国药典大容量注射液的标准指出:用于单剂量输注的大容量注射液必须符合下列要求,每毫升溶液中等于或大于 $10\mu\text{m}$ (有效线性长度)的微粒不得多于50个;等于或大于 $25\mu\text{m}$ 的微粒不得多于5个。

在技术上,对于小容量注射液(即单位包装等于或小于100毫升者)建立标准就更加困难。剂型、产品类别、容器形状及大小的变化都很大,使采样困难,因此与大容量注射液相比,小容量注射液中的微粒含有量的变异性更大。尽管如此,在1983年前美国药典修订委员会注射液小组委员会对小容量注射液提出了检查程序和标准要求。

美国药典标准的应用:美国药典公认550多种注射液,而由Joseph F. Gallelli为主席的小组委员会认为“所有小容量注射剂,其容器标示为100毫升以下、单剂量或多剂量、以溶液或由灭菌固体配成的溶液,在每个正文中都要求微粒的限量。”这就包括

小容量的静脉、动脉、或鞘内注射而需长时间用药者。因此药物产品要连续或间歇注射用药物(如氯化钾及其他电解质)应按美国药典微粒项下检查。药物产品仅用于紧急状态、诊断过程、癌症治疗或发作时用药,应用皮下或肌肉注射的制品可以例外。

小组委员会对单位容器中总粒子数做了如下限制:

小容量注射液必须符合检查要求:每个容器中微粒有效球体直径等于或大于 $10\mu\text{m}$ 者平均粒子数不得多于10,000个,和/或微粒有效球体直径等于或大于 $25\mu\text{m}$ 者不得多于1000个。

美国药典对于小容量注射液微粒的限制规定同容量或给定容器内的干燥药物的数量无关。对于任何小容量注射液容器中的微粒限制定标准是相同的。这一限制称为“五分一规则”;即内容物添加五次为一个单剂量静脉注射液时,与1升大量注射液相比病人所接受的微粒数不会多于1倍。由于有关大容量注射液中微粒的报告不合格者降低,所以小容量注射剂的标准规定是与大容量的规定紧密相联的。

美国药典对任何小容量注射液微粒数的着重点并未放在每毫升所含的微粒数上,而是关心病人接受的累积微粒数。皮下与肌肉注射液中的微粒比起供静脉、鞘内或动脉注射的注射液当然不那么重要,因此美国药典标准对皮下或肌肉用的注射液并不适用。再者,由于应用频繁,大容量注射液添加剂中的微粒比起只用于紧急状态或诊断用的药物就显得更为重要。比起常规添入静脉注射液

的药物,病人接受紧急状态或诊断用药不太可能累积大量的微粒负荷。

测定程序:美国药典选择了仪器测定方法计算小容量注射液中的微粒,因为此法比起显微镜检查(仍用于大容量注射液)具有迅速、重现性好的优点。此装置需要一个电子计数器,它有一个用于测量液体携带微粒的亮暗传感器。这一测定程序可以(或已经)在药房进行。仪器设置在一个层流空气通风橱中,抽取一定数量检品,微粒计数可直接读出。

这一程序的执行引起了广泛的响应、讨论、争论,并两次延迟了执行的有效期,但它还是于1986年元月1日成为法定。既然这一测定程序是第一次提出,那么在试验中就有许多改进。因此有理由期望,随着工业与政府有关部门对其应用变得熟练,它将会更加完善。

尽管有了这些改进,制药工业自然有权关注。许多制造厂家以前从未对微粒采用过标准,因此用这一程序检查的产品质量如何还不知道。另一未知数就是在失效期前,处方设计以及容器系统对抵挡微量散出的功能

如何。目前微粒计数器的供应只有一个来源,这就导致购买延迟以及应用的熟悉。

另一点是如何解决硅酮(Silicone)的问题。大约90%的小容量注射剂中含有硅酮,它的加入是为了润滑瓶塞系统。在无任何标准之前,用于润滑的硅酮量不总是严密控制的。硅酮可经过膜滤器而检测不出,但一滴硅酮却可在计数装置上显示出来。现在,美国药典修订委员会未将预装注射器及药管的小容量注射剂归入检查标准;虽然某些同类注射液包装于安瓿和小玻璃瓶中却要求符合规定。

特别重要的是某些医院药房已具备了完成本测定的必需装置。只要药师们熟悉了这些程序,他们就会认识到与显微镜检查相比,这是相当迅速的测定方法。美国药典相信对微粒物质采用测定程序,将会产生相当“洁净”的小容量注射液—但即使这样,药师也不应放弃用肉眼检查任何注射液的责任。

〔AJHP《美国医院药学杂志》,43(6):1527,1986(英文)〕

鱼爱和平译 张紫洞校

硫酸锌在兔内药物动力学的实验研究

空军总医院药剂科 姚德佳 张福成 黄进 魏宁 肖大伟* 田维荣*

锌是人体必需的微量元素之一,在体内参予多种代谢,与八十余种酶的生物活性有关。硫酸锌口服用于治疗皮炎,促进溃疡愈合;儿童缺锌症以及与锌代谢有关的疾病,均获一定的疗效。据报道人体对无机锌的生物利用度低,临床疗效差异大,口服后易引起胃肠道不良反应。为了给解决这些问题提

供依据,我们对硫酸锌口服混悬液进行了兔体内动力学研究,现报告如下。

材料和方法

一、试剂

硫酸锌($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$)药用,北京化工厂,批号821219,用6%的淀粉浆配成1.1%浓度备用。