

浅谈注射剂不溶性微粒检测的研究进展

刘艳兵

哈药集团生物工程有限公司

摘要:目的 提高对不溶性微粒检测项目的重视程度及质量控制标准。方法 通过定义不溶性微粒、阐述注射剂中不溶性微粒给患者带来的危害、以及注射剂中不溶性微粒的来源,并对国内外药典关于不溶性微粒检测方法及其判定结果的进行了比较,体现了不溶性微粒项目的发展及不足。结论:提高药品质量,保证患者用药安全。

关键词:不溶性微粒 光阻法 微孔滤膜-显微镜法

定义:注射剂中的不溶性微粒是指在生产和应用过程中经过各种途径污染的微小颗粒杂质,其粒径在1-50微米之间,肉眼不可见,易动性非代谢性的有害粒子,大量的人体解剖和动物实验证明,微粒可以产生难以发现的潜在危害,在注射剂生产企业通常采用光阻法和显微技术法进行质量控制。

来源:注射剂中不溶性微粒主要来源为外源污染和内源污染。外源污染主要指金属屑、玻璃屑、纤毛和块状物;内源性污染主要指药品中产生的或存在的不溶物、析出的沉淀、结晶等。这些不溶物不仅会影响患者的用药安全,也间接反映了药品生产工艺、剂型、包装材料选择的合理性以及药品生产过程中是否严格遵循GMP的规定。

不良影响:注射剂中的不溶性微粒其粒径仅有1-50微米大小,看似不会产生重大影响,其实不然。早在19世纪30年代,就有学者提出微粒的危害,60年代微粒带来重大危害的报道就屡见不鲜,70年代国家就已经开始重视微粒给人体带来的重大影响,并将不溶性微粒引入国家药典,进行质量控制。以下例数不溶性微粒可能带给机体的不良影响:(1)输液可引起动脉炎、静脉炎等炎症反应,输液引起的静脉炎原因是多方面的,其实最主要的是输液中微粒过多造成的,微粒在血管内可形成血栓,引起血管阻塞,由于局部供血不足而造成组织缺氧,引起水肿和炎症。(2)输液可引起肉芽肿,1955年曾报道过,210例患肺血管肉芽肿的小儿尸检中发现有19例是纤维造成的,而大量输液可能会引入纤维,专家认为纤维随血流进入肺毛细血管,引起巨噬细胞增殖而形成肉芽肿。另据研究,微粒的危害程度不仅与微粒的大小和数目有关,还与微粒的理化性质、空间结构有关。小于毛细血管直径的细小微粒也可引起肉芽肿,且肺脏是主要受害部位。(3)栓塞 微粒可造成不同部位的阻塞,尤其是脑、肺、肾、肝、眼底等部位,会造成这些部位的不同程度的损伤。(4)肿瘤、癌症 据报道,静脉中有7-12微米的微粒会引起癌症反应,1978年,有关于注射液中细小石棉纤维经注射后在体内沉积,引起肺纤维化和癌症的报道。(5)热原样反应 研究人员将含有纤维的注射液注入实验家兔体内,引起家兔提问改变。(6)脏器衰竭 在我国就曾有过注射含纤维的注射液而造成患者脏器衰竭的报道。

中国药典中不溶性微粒的发展:不溶性微粒不是可有可无的小检测项目,而是关乎用药者生命安全的重要项目,越来越受到重视,重视程度从药典这几年的变化就可见一斑了。1977年版中国药典仅规定对注射液做澄明度检测,使用目视灯检法,只能检测较大微粒(50微米);1985年版中国药典增订了对100ml以上大容量注射液的不溶性微粒检查法,采用的检测方法是微孔滤膜-显微

镜法;2000年版中国药典增订了光阻法;2005年中国药典增加对100ml以下静脉注射液,静脉注射用无菌粉末及注射用浓溶液中的不溶性微粒检测。

国外药典中不溶性微粒的发展:从一向重视药品安全,并且以对药品质量把关严苛著称的美国、欧洲药典也可见一二。美国药典(19)仅规定对注射液做澄明度检测,使用目视灯检法,只能检测较大微粒(50微米);美国药典(19)第一增补本对100ml以上大容量注射液的不溶性微粒检查法,采用的检测方法是微孔滤膜-显微镜法;美国药典(23)增订光阻法,增加了小容量注射液的不溶性微粒的检查法。欧洲药典第四版收载了光阻法和显微镜法两种方法,检查大容量注射液及小容量注射液。英国药典1968年版仅规定对注射液做澄明度检测,使用目视灯检法,仅对较大粒子做控制,1973年版收载了不溶性微粒检测法,采用的是电阻法,1993年版规定,如果出现电阻法不适用的情况,可采用光阻法,1998年版,修订为光阻法,2000年版,增加了100ml及100ml以下注射液的检查。日本药局方(第九改正版)仅规定对注射液做澄明度检测,使用目视灯检法,仅对较大粒子做控制,第十改正版中收载了100ml以上大容量注射液的不溶性微粒检查法,采用微孔滤膜-显微镜法,第十四改正版增订光阻法,增订小容量注射剂的不溶性微粒检测法。

尽管我国药典对不溶性微粒的限定在历史同期曾落后于美国药典、欧洲药典、英国药典及日本药局方,但到了2010年,已经与同期的外国药典基本一致,仅略有差别。

尽管我国药典对不溶性微粒已经加大了控制力度,但是自1985年至2010年,我国药典只对10微米及25微米以下的微粒做了控制,却没有对10微米以下微粒做监控,而10微米以下的微粒对人体的危害是长期的、潜在的,不可以被忽视,我想这也是我国药典关于不溶性微粒控制发展的下一步吧。

从各国不同阶段确定的检测方法以及对注射剂控制范围的增加,可以确定注射剂中不溶性微粒对于用药者的危害已经被大多数人认知,并且得到各国药品生产检测机构的重视。尽管各国越来越严格的限定,对监控起到了重要作用,但是药典的标准总是滞后于临床的需求,因此,一方面我们希望药典对不溶性微粒提高要求,另一方面生产、销售、使用等各个环节都需要采取适当措施,最大程度的减少污染的机会,更好的保护患者的权益跟健康。我们相信,随着各个环节的技术进步,不溶性微粒一定会达到更严格的控制。

参考文献:

- [1]黄芳华;从中药注射剂的不良反应浅析中药注射剂研发中的若干问题[J];世界科学技术-中医药现代化;2004年03期
- [2]王瑞芳,杜国安;输液中微粒污染的原因及预防[J];时珍国医国药;2003年07期
- [3]雍小兰,曾仁杰,张勤;静脉输液相关的不良反应及其原因[J];药物不良反应杂志;2004年03期

作者简介:刘艳兵(1988-),女,黑龙江哈尔滨市,哈药集团生物工程有限公司,化验员,助理工程师,本科。