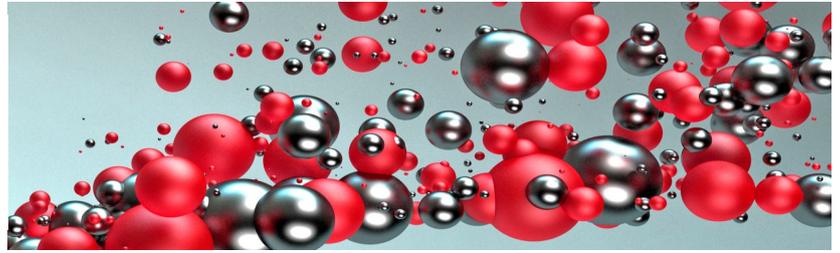


中药注射剂中絮状物的检测



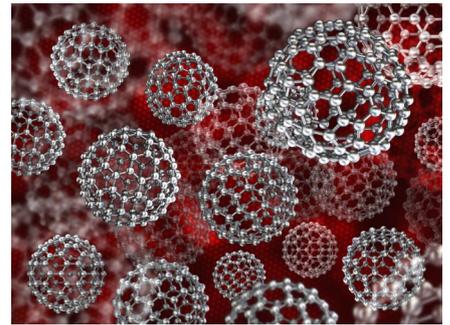
中药注射剂

中药注射剂是指在中医理论指导下，采用先进的制备工艺，从中药或天然药物的单方或复方中提取有效物质制成的可供注入体内的制剂。

与其他传统药物剂型相比，中药注射剂具有药效迅速、作用可靠、质量较高、无消化道吸收过程等特点，较为适用于危重急症的治疗，又由于中药特有的扶正祛邪、清热解毒、活血化瘀、增强全身免疫力的功能，其主要治疗领域是心脑血管疾病、肿瘤、细菌和病毒感染。而西药则在这些领域有一定的局限性。一些免疫性疾病，如胶原系统疾病、系统性红斑狼疮等病症也是中医较西医优势的领域。这些病西医多采用副作用较大的激素治疗，而中药注射剂通过调节人体免疫机能来治疗。

中药注射剂的分类

中药注射剂一般可分为溶液型注射剂（含水针和静脉注射剂）、注射用粉针、注射用混悬剂和注射用乳剂等；按组成成分可分为单方和复方中药注射剂；按治疗类型可分为心脑血管类、抗肿瘤类、清热解毒类中药注射剂三大类和其他一些小类。从属性上分为两大类：一类是脂溶性原材料，多为动物类原材料；一类是水溶性原材料。



中药注射剂絮状物的危害

多年来的观察发现，中药注射液有时会在药液中出现絮状物的情况，尤其是冬季或静置时间过长的情况下尤为明显。近年来，静脉用中药注射液越来越广泛地应用于临床，但输液中微粒污染所造成的危害，应该引起足够的重视。较大的微粒，可造成局部循环障碍，引起血管栓塞、组织缺氧，产生静脉炎和水肿、肉芽肿等，此外，微粒还可引起过敏和热样反应等。

中药注射剂絮状物的形成原因

1、中药注射液出现絮状物主要体现在复方制剂，单方制剂不会出现絮状物的情况。复方类制剂中基本是脂溶性原料和水溶性原料混合存在，脂溶性物质通常俗称为油性物质，水溶质称为水性物，由于分子结构不同，水油是不相融的，这就为中药注射液出现絮状物提供了条件。

2、中药注射剂与其他药物配伍后可产生浑浊、沉淀、变色等现象。如双黄连注射剂与庆大霉素、丁胺卡那霉素、诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、卡那霉素、链霉素、红霉素配伍时会产生沉淀，清开灵注射剂与庆大霉素、卡那霉素、链霉素、维生素B6、环丙沙星等多种药物发生反应而产生混浊或沉淀，亦可与稀释所用的溶媒如葡萄糖、生理盐水等产生不溶性微粒或使原有不溶性微粒增加。

3、由于中药成分复杂，提纯工艺有待提高。某些中药注射剂性质不稳定，在贮藏过程中会产生出现絮状物变浑浊甚至沉淀。

4、中药注射剂中往往需要加入一定的辅料作为增溶剂、pH调节剂等渗透调节剂、抗氧剂等。由于直接注射进入血液循环系统，中药注射剂中采用的辅料应具有更高的安全性，辅料的规范使用显得尤为重要。然而我国的注射用辅料，缺乏科学合理的选用原则与评价模式，其质量标准未能体现注射用要求，这给注射剂的质量和安带来了很大的隐患，导致因辅料选用不当而引起的临床不良反应频繁发生。



中国药典对中药注射剂中絮状物/不溶性微粒的规定

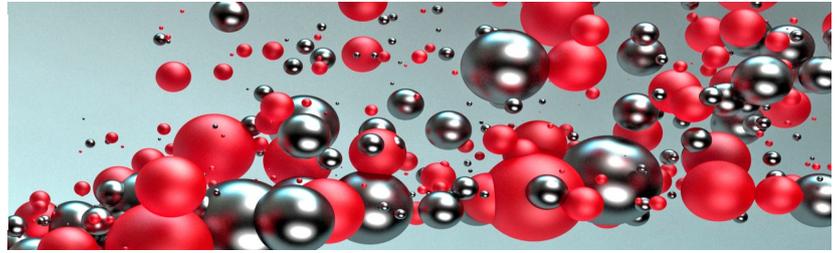
基于上述的原因，中国药典从1995年开始就对中药注射剂的微粒进行了规定：

中国药典1995版

除另有规定外，注射用混悬液中药物的细度应控制在 $15\mu\text{m}$ 以下， $15\sim 20\mu\text{m}$ （间有个别 $20\sim 50\mu\text{m}$ ）者不得超过10%。



中药注射剂中絮状物的检测



中国药典2000版

本法系在澄明度检查符合规定后，用以检查装量为100ml以上静脉滴注用注射液中的不溶性微粒。除另有规定外，每 1ml中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 20粒，含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过2粒。

中国药典2005版

光阻法计数要求每10ml含 $10\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒应在10粒以下，含 $25\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒在2粒以下。

显微镜计数要求每50ml中含 $10\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒在20粒以下，含 $25\mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒应在5粒以下。

中国药典2010版

光阻法：标示装量为100mL或100mL以上的静脉注射液除另有规定外，每1mL中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不超过25粒，含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不超过3粒，判为符合规定。如果每1mL中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数超过25粒；或虽未超过25粒，但其中含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒超过3粒时；均判为不符合规定。标示装量为100mL以下的静脉注射液、静脉注射液用无菌粉末及注射用浓溶液除另有规定外，每个供试品容器中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过6000粒，含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不得过600粒，判为符合规定。如果每个容器中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数超过6000粒，或虽未超过6000粒，但其中含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒超过600粒时；均判为不符合规定。

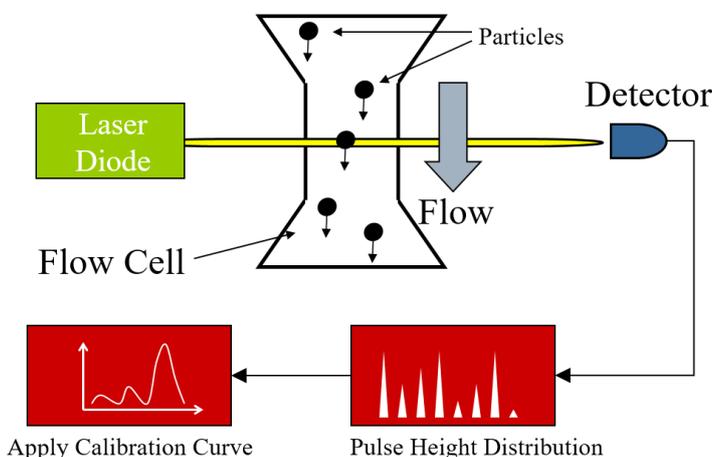
显微镜法：标示装量为100mL或100mL以上的静脉注射液除另有规定外，每1mL中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不超过12粒，含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不超过2粒，均为符合规定。如果每1mL中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数超过12粒；或虽未超过12粒，但其中含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒超过2粒时；均判为不符合规定。标示装量为100mL以下的静脉注射液、静脉注射用无菌粉末及注射用浓溶液除另有规定外，每个供试品容器中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒不超过3000粒，含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒不超过300粒，判为符合规定。如果每个容器中含 $10\mu\text{m}$ 以上的微粒数超过3000粒；或虽未超过3000粒，但其中含 $25\mu\text{m}$ 以上的微粒超过300粒；均判为不符合规定。

中国药典2015版

同2010版相同

不溶性微粒检测方法—光阻法工作原理

液体中的微粒通过一窄细检测通道时，与液体流向垂直的人射光，由于被微粒阻挡而减弱，因此由传感器输出的信号降低，这种信号变化与微粒的截面积大小相关。



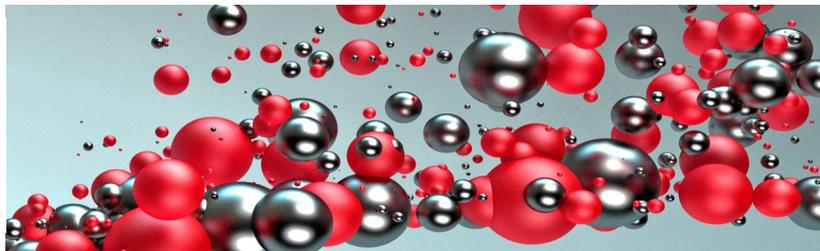
Particle Sizing Systems

Building solutions one particle at a time.



AN-CN-10

中药注射剂中絮状物的检测



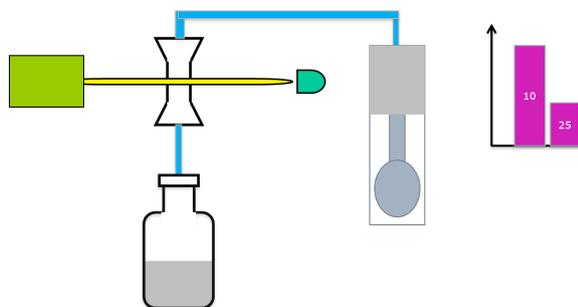
基于光阻法的不溶性微粒检测仪器介绍：

AccuSizer 780SIS 系列仪器是美国PSS粒度仪公司专为对定量样品作精确的粒径分析设计的一款产品，其使用最简洁易用的系统和操作可对样品进行精确计数和粒度分布计算。其拥有高达 512 个的高分辨率检测通道，用户只需通过简单的单击鼠标操作，即可完成检测。带有注射量在 0.5mL 到 25 mL 的注射器和精确的进样泵装置的 780 SIS 进样器是模块化装置家庭中的一个完美的模块。特别适用于制药工业，例如中小剂量和大剂量的注射剂。而且拥有符合 21CFR Part 11 法规的软件和配套文件，可为企业建立一个符合cGMP标准的操作规程（SOP）。

AccuSizer 780SIS 的特点

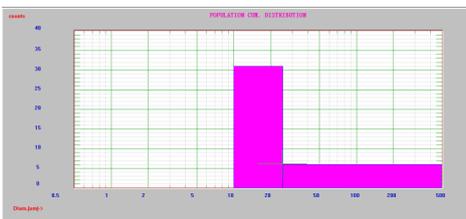
- USP-788美国药典<788>推介
- 高达512个检测通道
- 精确体积，采样体积精确度 +/- 1 %
- 自动采样分析时间小于60s
- 水相，有机相均可测试
- 适于超大样品量分析
- 最高用户可自定义32个标准通道
- 应用领域：医用不溶性微粒检测，污染物，纯水等

AccuSizer 780SIS 的工作模式



应用案例

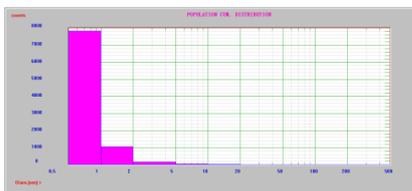
CH.	Diam.	Max. #/ml
1	10.00	25
2	25.00	3
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		



PULL	Cumulative Number	
	CH1 10.0	CH2 25.0 (µm)
1	11	1
2	12	0
3	8	5
MEAN #	10	2
#/ml	2	0
LIMIT	25	3
TEST	Passed	Passed

如上图所示，AccuSizer780 SIS可以根据药典规定的检测通道，并且给出通过与否的标准。

CH.	Diam.	Max. #/ml
1	0.50	
2	1.00	
3	2.00	
4	5.00	
5	10.00	
6	15.00	
7	20.00	
8	25.00	
9	50.00	
10	100.00	
11		
29		
30		
31		
32		



PULL	Cumulative Number of Particles Per Pull Volume				
	CH1 0.5	CH2 1.0	CH3 2.0	CH4 5.0	CH5 10.0
1	2636	377	68	28	11
2	2534	338	56	28	12
3	2519	308	44	12	8
MEAN #	2413	265	54	17	10
#/ml	523	71	11	3	2
LIMIT					
TEST					

CH7 20.0	CH8 25.0	CH9 50.0	CH10 100.0
3	1	0	0
2	0	0	0
7	5	0	0
4	2	0	0
1	0	0	0

AccuSizer780 SIS内置的自定义32个自定义数据通道，可以满足客户对不同粒子的检测需求。

如左图所示，由实验结果显示，0.5µm、1µm、2µm、5µm、10µm、15µm、20µm、25µm、50µm和100µm以上的微粒数目为523个/mL、71个/mL、11个/mL、3个/mL、2个/mL、1个/mL、1个/mL、0个/mL、0个/mL和0个/mL。

