

光阻法与显微镜法测定不溶性微粒的对比研究^{*}

陶 玲¹, 曲彩红¹, 刘 杰¹, 杨 莉²

(1. 中山大学附属第三医院药剂科, 广东 广州 510630;
2. 第一军医大学附属南方医院药学部, 广东 广州 510515)

摘 要: 为了解光阻法与传统显微镜法测定大输液中不溶性微粒之间的差异, 采用中山大学附属第三医院自制 4 种输液作为检品, 分别用不同的检测方法测定每 mL 直径 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 和 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 的微粒数, 然后进行对比分析。结果表明光阻法与显微镜法测定大输液中不溶性微粒实验数据无显著性差异, 即智能化程度高、操作简便的光阻法测量大输液中的不溶性微粒已逐步取代传统的显微镜人工检测法。

关键词: 光阻法; 不溶性微粒; 检测

中图分类号: R962 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2004) 02-0135-02

注射液中不溶性微粒的存在可直接影响注射液的质量, 不溶性微粒对人体造成的危害已成共识。一些国家药典对注射液不溶性微粒的限度均有规定。中国药典 2000 年版以前检测方法只是显微镜人工检查法, 而在 2000 年版中增加了光阻法。两年来, 光阻法技术在各省市药品检验所、药厂及医院得到了迅速的推广应用。应用新型的 ZWF J6 激光注射液微粒分析仪对 4 种自制制剂进行测定, 并与显微镜人工检查法对比, 结果显示, 采用光阻法技术检查注射液中不溶性微粒自动化程度高、测试准确、使用方便, 与显微镜法比较避免了人为的误差, 检测时间缩短提高了检测效率。

1 原 理

1.1 光阻法 含有一定微粒的液体流经一狭长检测区时, 与检测区垂直的入射光被微粒所阻挡, 产生一定程度的遮光现象, 从而投影在光电接收器件上的透射光强度会有所减弱, 根据理论公式^[1], 传感器输出的脉冲信号大小与阻挡微粒的截面积成正比, 不同截面积的粒子产生不同的输出信号, 经计算机进行数据处理后, 给出所测粒径的分布结果。仪器: ZWF J6 激光注射液微粒分析仪 (天津市天河医疗仪器研制中心研制), 粒径测试范围: $2\sim 50\ \mu\text{m}$, $\text{RSD}<3\%$, 光源: 激光二极管。

1.2 显微镜法 在具高效微粒吸着装置的层流净化台上, 当一定体积的供试液经孔径为 $0.45\ \mu\text{m}$, 直径 $25\ \text{mm}$ 的微孔滤膜过滤后, 不同直径的不溶性微粒被截流在微孔滤膜上, 然后滤膜被移置陪氏载片上, 调好入射光, 放大 100 倍进行显微测量, 分别检测有效过滤面积上直径大于 $10\ \mu\text{m}$ 及 $25\ \mu\text{m}$ 的

微粒数, 即得。微孔滤膜, 孔径为 $0.45\ \mu\text{m}$ (上海新亚净化器件厂); 显微镜, 型号: L1000A, 广州光学仪器厂。

2 方法与结果

2.1 净化水的制备 取蒸流水经微孔滤膜过滤后, 经检测合格 (每 100 mL 中含 $10\ \mu\text{m}$ 以上的不溶性微粒数少于 10 粒, 并不含 $25\ \mu\text{m}$ 以上的微粒) 后, 冲洗各种需接触待测样品的玻璃器皿及用具, 余下备用。

2.2 供试品的准备 取中山大学附属第三医院制剂 4 个品种作为测试对象: $\rho=0.9\%$ 氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液、 $\rho=5\%$ 葡萄糖注射液、 $\rho=10\%$ 葡萄糖注射液, 每个品种选取 2 个规格 ($250\ \text{mL}$ 及 $500\ \text{mL}$), 每个规格随机抽取 2 个批号, 取平均值作为每个品种的测试结果。

2.3 光阻法测定结果 光阻法依文 [2] 分别取样品 100 mL 直接测试; 显微镜法依中国药典 2000 年版附录 IXC 测试, 结果见表 1。

由表 1 可知, 所有被测样品都能符合中国药典 2000 版规定 (即检测 100 mL 以上注射液微粒的限度是每 1 mL 中 $10\ \mu\text{m}$ 以上的微粒不超过 20 粒, 含 $25\ \mu\text{m}$ 以上的微粒不超过 2 粒^[2]), 并且光阻法与显微镜法相比无显著性差异 ($P\geq 0.05$)。

3 讨 论

(1) 本实验之所以不采用电阻法作为对比研究的对象, 因为电阻法仪器虽然能够自动测量液体中不溶性微粒的大小和数量, 但是要求被测溶液是电解质溶液能够导电, 并对电导率有一定要求, 被测溶液是非电解质溶液时必须加入电解质溶液, 并且

^{*} 收稿日期: 2003-12-12

作者简介: 陶 玲 (1962 年生), 女, 主管药师; 通讯联系人: 刘杰; E-mail: wallace.liu@163.com

配成规定电导率的溶液，因而操作时不方便还容易带来二次污染。中国药典从来就没有把电阻法作为注射液不溶性微粒检测的法定方法。而光阻法和显微镜法适用于检测电解质和非电解溶液中不溶性微粒的大小。

表 1 光阻法与显微镜法测试结果比较

Tab 1 Comparison of the results between using a light blockage particle analyzer and microscope

样品名称 及规格	生产批号	光阻法		显微镜法	
		≥10 ¹⁾	≥25	≥10	≥25
ρ= 10% 葡萄糖注射液	20030602	3.5	0	3.4	0
	20030604	4.1	0.5	4.3	0.3
	20030601	2.1	0.1	2.0	0
	20030603	5.6	0.8	5.8	0.8
ρ= 5% 葡萄糖注射液	20030612	5.0	0	5.9	0.1
	20030613	3.9	0	4.0	0
	20030611	0.9	0	1.0	0
	20030614	3.3	0.2	3.0	0.1
ρ= 0.9% 氯化钠注射液	20030620	0.8	0.1	0.9	0.1
	20030621	4.2	0	4.2	0
	20030622	3.3	0.1	3.2	0
	20030623	4.8	0.3	4.6	0.2
葡萄糖氯 化钠注射液	20030607	1.5	0.2	1.8	0.2
	20030608	2.2	0	2.2	0
	20030609	3.6	0.7	3.7	0.8
	20030610	4.3	0	4.2	0

1) 为每 mL 大于或等于 $x\mu\text{m}$ 的微粒数

(2) 光阻法与显微镜法相比，具有智能化程度高、取样体积准确性、记数准确性操作更简便、快捷、节约时间、提高劳动效率、测试数据自动打印输出等许多优点。本实验中所用 ZWF J6 激光注射液微粒分析仪还设有检品防尘窗口，防止测试过程中环境对检品的污染。并且设有 5 mL 和 1~200 mL 全体积进样检测功能。

(3) 光阻法技术能够检测 2~50 μm 的不溶性微粒，测量范围内呈线性关系，中国药典要求被检测 10~25 μm 的尺寸恰好在光阻法检查的最佳范围之内^[3]。

(4) 控制临床输液不溶性微粒的污染十分重要，光阻法作为一种快速、准确、简便的先进测量仪器，值得广泛应用。

参考文献:

[1] 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]. 药物分析杂志, 2002, 22(2): 158.

[2] 国家药典委员会. 中国药典(二部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.

[3] 高秋芳, 樊浩. 光阻法检查小针剂注射液中不溶性微粒[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(12): 766.

Study on the Determination of Particle between Light Blockage Analyzer and Microscope

TAO Ling¹, QU Cai hong¹, LIU Jie¹, YANG Li²

(1. Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat sen University, Guangzhou 510630, China;
2. The Affiliated Nanfang Hospital of The First Medical Colledge, Guangzhou 510630, China)

Abstract: To investigate the difference of pacticles determined by light blockage particle analyzer and by microscope. We measured the particle amount in different large volume injections made in our hospital and analyzed them. There is no evident difference between light blockage particle method and microscope method. The highly intelligent light blockage particle method with simple operation will take place traditional microscope method.

Key words: light blockage particle analyzer; particle; detemination