

丙泊酚注射液乳粒粒径测定方法探讨

陈 华^{1*}, 彭创业², 于海洲³ (1. 广东省食品药品检验所, 广州 510180; 2. 广东嘉博制药有限公司, 广东 清远 511517; 3. 烟台市食品药品检验所, 山东 烟台 264000)

中图分类号 R927.11; R971⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)41-3925-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.41.31

摘 要 目的: 对乳粒粒径测定的方法及仪器参数的设置进行初步探讨。方法: 采用经典光散射法, 使用马尔文激光光散射粒度测定仪分别对仪器的3个参数(遮光度、吸收率、折射率)的设置范围进行考察; 以丙泊酚注射液为模型药物, 用动态光散射法与经典光散射法测定相同的13批样品, 比较平均粒径及小于0.4 μm 粒子的百分比这2项指标测定结果的差异。结果: 马尔文公司的激光粒度测定仪参数设置范围为遮光度5%~10%、吸收率0~0.01、折射率1.47~1.52时对粒径测定结果影响不大; 与经典光散射法测得的结果比较, 动态光散射法测得的平均粒径较小, 测得的小于0.4 μm 的粒子的百分比更大; 确立丙泊酚注射液乳粒测定方法为经典光散射法。结论: 本试验建立的粒径测定方法及仪器参数可用于不同厂家丙泊酚注射液的粒径测定, 使各厂家产品质量具有可比性; 本方法的建立为其他类似品种注射剂的粒径测定提供了研究方向及思路。

关键词 丙泊酚注射液; 粒径测定; 动态光散射法; 经典光散射法

Investigation of Methods for the Determination of Particle Size of Propofol Injection

CHEN Hua¹, PENG Chuang-ye², YU Hai-zhou³ (1. Guangdong Institute for Food and Drug Control, Guangzhou 510180, China; 2. Guangdong Jiabo Pharmaceutical Co., Ltd., Guangdong Qingyuan 511517, China; 3. Yantai Institute for Food and Drug Control, Shandong Yantai 264000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the methods for the determination of particle size and the setting of instrument parameters preliminarily. METHODS: By method of classical light scattering, mastersizer of Marvin was adopted to investigate the setting range of shading degree, absorbency and refractive index. Using Propofol injection as model, dynamic light scattering and classical light scattering were used to determine 13 batches of same samples to compare mean particle size and the percentage of particle less than 0.4 μm . RESULTS: The setting range of instrument parameters of mastersizer Marvin were as follows: shading degree 5%-10%, absorbency 0-0.01, refractive index 1.47-1.52, the effect of which on particle size was not significant. Mean diameter of dynamic light scattering was lower, and the percentage of particle size less than 0.4 μm of dynamic light scattering was higher than classical laser scattering. Classical light scattering was suitable for the determination of the particles size of Propofol injection. CONCLUSIONS: Established method for the determination of particle size and instrument parameter can be used for the determination of particle size of Propofol injection from different manufacturers. The quality of products from different manufacturers are comparable. The method provides research area and idea for the determination of particle size of similar injections.

KEY WORDS Propofol injection; Determination of particle size; Dynamic light scattering; Classical light scattering

丙泊酚是一种脂溶性的、用于诱导和维持全身麻醉的短效静脉麻醉剂。1981年阿斯利康公司用大豆油作为载体, 研制开发出脂肪乳剂的丙泊酚注射液, 1986年上市, 至今是丙泊酚载体中应用最广泛的剂型。影响丙泊酚注射液临床使用安全性的主要指标之一就是粒径, 主要包括平均粒径和不得检出的最大粒径^[1]。粒径测定有2种技术, 第1种为动态光散射技术(DLS), 第2种为基于米氏散射原理的经典光散射技术。根据这2种测定技术, 市面有2种粒度测定仪, 以美国PSS公司的动态激光粒度测定仪和英国马尔文公司、贝克曼库尔特的激光散射粒度测定仪为代表。由于原理不同, 这2种粒度测定仪测定结果存在差异。

在国内丙泊酚注射液的生产企业中, 部分企业质量标准中采用动态光散射法, 较严格的限度为: 平均粒径应为0.18~0.27 μm , 90%累计粒径不得过0.4 μm , 大于1 μm 的乳粒数不

得过2%, 并不得检出大于3 μm 的乳粒; 另一部分企业照2010年版《中国药典》“粒度和粒度分布测定法”^[2]测定, 限度各不相同, 主要检查小于0.4~0.5 μm 与大于1 μm 、3 μm 或5 μm 的粒子数。本研究小组承担企业标准的统一工作, 在此对本研究内容进行总结。

2010年版《中国药典》(二部)附录IX E“粒度和粒度分布测定法”即文献^[2]记载的是基于米氏散射原理的光散射法, 未收载动态光散射法。所以本研究按《中国药典》的方法进行丙泊酚注射液乳粒粒径的测定, 并根据《中国药典》的要求拟定限度。

由于激光散射粒度测定仪光学参数的设置与供试品的粒度分布有关, 粒径小于10 μm 的微粒(丙泊酚注射液大部分粒子的粒径在0.4 μm 以下)对系统折光率和吸光度的影响较大, 必须对光学参数进行优化^[3]。目前马尔文激光光散射粒度测定仪的使用面较广, 由于每个企业设置的仪器参数不一, 测定结果不同, 导致产品质量无可比性。现以丙泊酚注射液为模型药物, 考察仪器参数的设置情况, 以达到规范操作的目的, 使各企业产品质量具有可比性。

*副主任药师。研究方向: 生化药品检验。电话: 020-81887684。
E-mail: gdchenhua@sina.com

1 材料

1.1 仪器

Mastersizer MS2000 激光散射粒度测定仪(英国马尔文仪器有限公司);Nicomp 380 型动态激光粒度测定仪(美国 PSS 公司)。

1.2 药品与试剂

丙泊酚注射液(来自德国贝朗制药有限公司、华瑞制药有限公司、四川国瑞药业有限责任公司、广东嘉博制药有限公司、西安力邦制药有限公司、浙江九旭制药有限公司共 6 个厂家 13 个批号产品,主要规格有 10 ml:100 mg、20 ml:200 mg、50 ml:500 mg 3 种);水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 Mastersizer MS2000 仪器参数的考察

2.1.1 遮光度的选择。6 个生产厂家各自测定时所设定的遮光度值为 5%~20%。本研究考察当吸收率和折射率参数相同的情况下,5%~20%的遮光度值对乳粒测定结果产生何种影响,5%~20%的任何值是否都是适宜的。

方法:将马尔文公司的粒度测定仪的吸收率设为 0.001,折射率设为 1.52,通过在稀释液(纯水)中滴加丙泊酚注射液,调节遮光度分别为 4.99%、10.04%、15.11%和 20.02%时,乳粒粒径测定结果见表 1。

表 1 仪器参数考察结果

Tab 1 Results of instrument parameter

项目	遮光度,%	吸收率	折射率	平均粒径,μm	残差
遮光度的选择	4.99	0.001	1.52	0.242	2.491
	10.04	0.001	1.52	0.221	2.859
	15.11	0.001	1.52	0.203	3.239
	20.02	0.001	1.52	0.191	3.649
吸收率的选择	14.92	0	1.52	0.204	3.386
	14.97	0.001	1.52	0.202	3.307
	15.03	0.01	1.52	0.201	3.629
	15.39	0.1	1.52	0.410	13.236
折射率的选择	15.10	0.001	1.47	0.203	3.331
	14.97	0.001	1.52	0.202	3.307
	14.97	0.001	1.57	0.360	3.025

表 1 结果为:随遮光度增加,平均粒径依次减小,残差依次增加。残差是仪器自动对实际测定的平均粒径与理论值的拟合度进行的评价,残差值越大说明拟合越差。乳粒测定项的设置目的是控制平均粒径过大,是评价工艺是否优良的一个手段。表 1 中遮光度为 15.11%和 20.02%时测得的平均粒径偏小(理论值 0.2~0.3 μm),不利于对粒径的控制。

另,在马尔文公司的粒度测定仪的工作指南中关于遮光度的选择指南建议:干法测定时将遮光度设为约 5%,测定粒径小于 3~4 μm 的样品时将遮光度设为约 10%,测定大于 50 μm 的样品时将遮光度设为约 15%。而丙泊酚注射液中大部分乳粒的粒径均在 0.4 μm 以下。

根据试验考察结果,结合马尔文公司的粒度测定仪的工作指南关于遮光度的选择指南中的建议,当遮光度设置为 5%~10%的任意值,乳粒粒径测定结果无显著差异;而遮光度值大于 15%时测得的平均粒径偏小,不利于对粒径的控制。因此建立的方法中遮光度可选择范围设为 5%~10%。

2.1.2 吸收率的选择。马尔文公司的粒度测定仪吸收率的设

置为 1×10^{-n} ,即 0、0.1、0.01、0.001……。6 个生产厂家各自测定时所设定的吸收率值有 0、0.001 和 0.01。本研究考察当在遮光度和折射率参数相同的情况下,设置不同的吸收率对乳粒测定结果产生何种影响,是否 0~0.1 内的任何值都是适宜的。

方法:将马尔文公司的粒度测定仪的折射率设为 1.52,通过在稀释液(纯水)中滴加丙泊酚注射液,调节遮光度约为 15%,考察吸收率分别为 0、0.001、0.01 和 0.1 时,乳粒粒径测定结果,见表 1。即:吸收率为 0、0.001 和 0.01 时,残差和平均粒径无差异;吸收率为 0.1 时,残差远远大于 5%,说明测得的平均粒径严重偏离理论值。因此吸收率可选择范围为 0~0.01。

2.1.3 折射率的选择。6 个生产厂家各自测定时所设定的折射率值分别为 1.47、1.52 和 1.57。本研究考察当在遮光度和吸收率参数相同的情况下,设置不同的折射率对乳粒粒径测定结果产生何种影响,是否 1.47~1.57 内的任何折射率值都是适宜的。

方法:将马尔文公司的粒度测定仪的吸收率设为 0.001,通过在稀释液(纯水)中滴加丙泊酚注射液,调节遮光度约为 15%,考察折射率为 1.47、1.52 和 1.57 时,乳粒粒径测定结果见表 1。即:在遮光度和吸收率不变的情况下,折射率为 1.47 和 1.52 时测得的平均粒径和残差无差异;折射率为 1.57 时,平均粒径过大(>0.3 μm),明显偏离真实粒径。因此折射率可选择范围为 1.47~1.52。

2.2 样品测定

根据仪器参数的考察结果及《中国药典》对乳剂粒度的要求^[2],结合实际情况,拟定标准为:取本品,照粒度和粒度分布测定法[2010 年版《中国药典》(二部)附录 IX E 第三法]检查(若使用马尔文公司的粒度测定仪,建议参数为吸收率 0~0.01,折射率 1.47~1.52,遮光度 5%~10%),平均粒径不得过 0.4 μm,大于 1 μm 的乳粒不得过 2%,并不得检出大于 5 μm 的乳粒。

采用马尔文公司的粒度测定仪,设定遮光度为 5%、折射率为 1.47、吸收率为 0.01,测定样品。结果,平均粒径为 0.214~0.335 μm,大于 1 μm 和大于 5 μm 的粒子均未检出。

13 批样品采用经典光散射法测定的粒径结果见表 2。

表 2 经典光散射法测定粒径结果

Tab 2 Determination of particle size by classical light scattering

生产厂家 (简称)	批号	规格	有效期	平均粒 径,μm	大于 1 μm 的粒 子百分比,%	大于 5 μm 的粒 子百分比,%
德国贝朗	0145C33	20 ml:200 mg	2012.03	0.214	0	0
	114918083	50 ml:500 mg	2013.11	0.263	0	0
华瑞	80EE801	20 ml:200 mg	2014.05	0.218	0	0
四川国瑞	1002021	10 ml:100 mg	2013.01	0.316	0	0
	0912291	20 ml:200 mg	2012.11	0.318	0	0
	10051512	50 ml:500 mg	2013.04	0.264	0	0
广东嘉博	110920-02	20 ml:200 mg	2013.08	0.219	0	0
	120222-01	20 ml:200 mg	2014.01	0.280	0	0
西安力邦	1205152	50 ml:500 mg	2015.04	0.276	0	0
	1206301	20 ml:200 mg	2015.05	0.260	0	0
	1204283	10 ml:100 mg	2015.03	0.331	0	0
浙江九旭	20100702	20 ml:200 mg	2012.07	0.208	0	0
	20100703	20 ml:200 mg	2012.07	0.212	0	0

2.3 动态光散射法与经典光散射法测定结果比较

前文已述,动态光散射法与经典光散射法对乳粒限度的

规定主要差异在于对“平均粒径”及“90% 累计粒径不得过 0.4 μm ”的描述。因此用动态光散射法(美国 PSS 公司的动态激光粒度测定仪)及经典光散射法(英国马尔文公司的激光粒度测定仪)分别测定各企业样品,对这 2 项结果进行比较。结果显示动态光散射法测得的平均粒径普遍小于经典光散射法测得的结果,测得的小于 0.4 μm 粒子的百分比普遍大于经典光散射法测得的结果,详见表 3。

表 3 2 种方法测定结果比较

Tab 3 Comparison of the results of 2 kinds of methods						
生产厂家 (简称)	批号	有效期	动态光散射法		经典光散射法	
			平均粒 径, μm	小于 0.4 μm 的 粒子百分比, %	平均粒 径, μm	小于 0.4 μm 的 粒子百分比, %
德国贝朗	0145C33	2012.03	0.230	>90	0.214	93.47
	114918083	2013.11	0.240	>90	0.263	86.35
华瑞	80EE801	2014.05	0.226	>90	0.218	92.62
	1002021	2013.01	0.235	>90	0.284	83.46
四川国瑞	0912291	2012.11	0.244	>90	0.318	74.67
	10051512	2013.04	0.232	>90	0.264	84.67
广东嘉博	110920-02	2013.08	0.219	>90	0.219	92.02
	120222-01	2014.01	0.238	>90	0.280	82.25
西安力邦	1205152	2015.04	0.238	>90	0.276	82.75
	1206301	2015.05	0.231	>90	0.260	86.84
浙江九旭	1204283	2015.03	0.254	>90	0.331	71.68
	20100702	2012.07	0.216	>90	0.208	92.51
	20100703	2012.07	0.214	>90	0.212	92.24

3 讨论

(1)《美国药典》35 版^[4]附录<729>项收录了粒径测定的 2 种光散射技术,即 DLS 和基于米氏散射原理的经典光散射技术,并说明这 2 种技术都可以使用,能获得可接受的结果。笔者经过对这 2 种技术测定结果的比较,发现测得的平均粒径及

小于 0.4 μm 的粒子的百分数有较大差异。因此,采用不同的测定原理,可能要设置不同的限度。因此,统一药品标准,明确乳粒测定的方法、统一限度,才能使各生产企业的产品具有可比性。

(2)目前,即使同样使用经典光散射技术的马尔文公司的激光粒度测定仪,由于各企业设置的仪器参数不同,可致测定结果不同,导致产品质量无可比性。为了甄别哪些参数的差异会对结果产生影响,哪些参数的差异不会对结果造成影响,或者多大的差异才会影响结果,本次研究对 3 个主要的仪器参数进行了考察。最终确定了仪器参数的范围为:遮光度 5%~10%、折射率 1.47~1.52、吸收率 0~0.01。在此范围内的参数设置,对测定结果无影响。

(3)本研究以丙泊酚注射液为示范,对乳粒粒径测定的方法及仪器参数的设置进行了初步探讨,为今后研究类似品种如脂肪乳注射液及中长链脂肪乳注射液等的乳粒粒径测定提供了研究方向及思路。

参考文献

[1] 彭娅,贾飞,程刚.丙泊酚及其制剂的研究进展[J].中国药
剂学杂志,2012,10(1):17.
[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010 年
版.北京:中国医药科技出版社,2010: 2、附录 74.
[3] 杨道媛,马成良,孙宏魏,等.马尔文激光粒度分析仪粒度
检测方法及其优化研究[J].中国粉体技术,2002,8(5):
27.
[4] The United States Pharmacopoeia Convention. USP 35-NF
30[S]. Baltimore:United Book Press, Inc., 2011: 1 310.
(收稿日期:2013-01-23 修回日期:2013-03-26)

国家食品药品监督管理总局党组成员孙咸泽出席食品药品安全应急管理工作座谈会

本刊讯 2013 年 9 月 27—28 日,国家食品药品监督管理总局(以下称总局)在吉林省长春市召开全国食品药品安全应急管理工作座谈会,总结和交流各地应急管理工作经验,研究部署下一步重点工作。会议期间,对参会代表进行了食品药品安全应急管理知识培训,并观摩学习了长春市食品安全事故应急演练演练活动。总局党组成员孙咸泽出席会议并讲话,他强调,当前我国食品药品安全基础仍很薄弱,食品药品安全事件仍然多发、频发,各级食品药品监管部门要进一步增强做好食品药品安全监管工作的使命感、责任感和紧迫感,加快完善应急管理体制、机制、法制和预案,全面加强食品药品安全应急管理工作,有效保障人民群众饮食用药安全。

孙咸泽要求,当前和今后一段时期,要以最大程度减少食品药品突发事件、有效保障群众身体健康和生命安全为目标,坚持体系建设与能力建设同步推进,应急管理 with 日常监管紧密结合,全面树立“全程防范 全员应急”理念,加快实现“从重处置向重预防转变”、“从防范人身伤害到人身伤害与社会风险双防范转变”,着力突出“事故预防、应急处置和服务保障”三个重点,重点提升“监测预警、快速反应、统筹协调、舆情引

导”四项能力,大力推进应急体制、机制、法制和预案建设,加快构建食品药品应急管理工作新格局。孙咸泽强调,当前要着力做好以下几项工作:一是加强应急管理工作组织领导,建立逐级负责的责任落实机制。二是抓紧完善应急管理体系,加快建立健全应急管理体制、机制和应急保障制度。三是提高食品药品安全事件防范应对的程序化、制度化、规范化水平,实现全系统应急工作协调有序、合作联动。四是加快应急预案和应急队伍建设,加强应急培训、应急演练和应急指导,全面提升各级食品药品安全监管部门的应急能力。五是严格应急值守,做好应急储备、应急检验、应急装备等应急保障,做到居安思危、临危不惧、急而不乱,确保随时妥善应对各类突发事件,有效保障人民群众的饮食用药安全。

会议期间,孙咸泽还到吉林省食品药品检验所等进行了调研,听取了吉林省食品药品监管局信息化建设情况汇报。

吉林省人民政府副省长王化文、国务院应急管理办公室有关负责同志出席了会议和应急演练并讲话,各省(区、市)、新疆生产建设兵团食品安全办、食品药品监督管理局及食品药品监管总局相关司局代表参加了会议。