

扫描电镜全自动颗粒检测系统检测注射剂药品中不溶性微粒

扫描电镜全自动颗粒检测系统检测注射剂药品中不溶性微粒

不溶性微粒是指在溶液中不能溶解的微小固体颗粒。它们很常见，并且可能对药品品质、安全性以及疗效产生重要影响。因此，将其有效地检测和分析对于药品研究和开发至关重要。

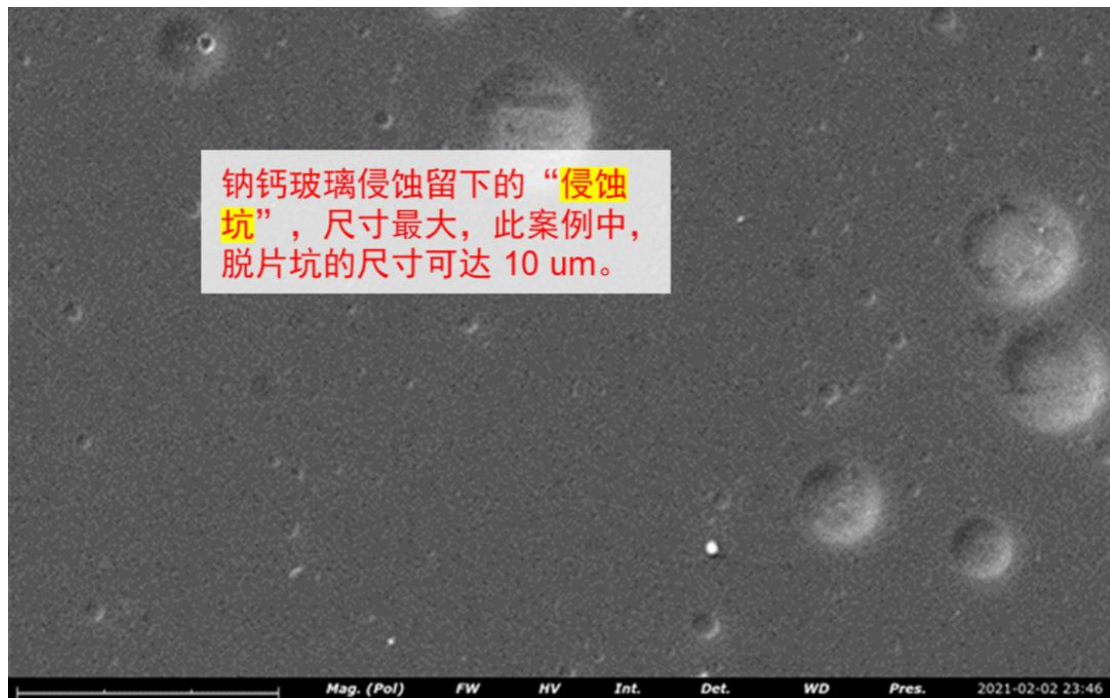
不溶性微粒是注射剂的关键质量属性之一，美国 FDA 和中国 NMPA 对其数量、大小都有严格的要求。如果产品中出现不符合监管要求的颗粒，可能会引起产品安全性问题，导致产品召回等后果。

扫描电镜 (SEM) 是一种广泛使用且高效的方法，可用于分析不溶性微粒。SEM 使用高能电子束扫描样本表面，从而产生高分辨率、高清晰度的图像。对于分析药品中的不溶性微粒，SEM 可以提供比传统检测方法更为准确的结果。

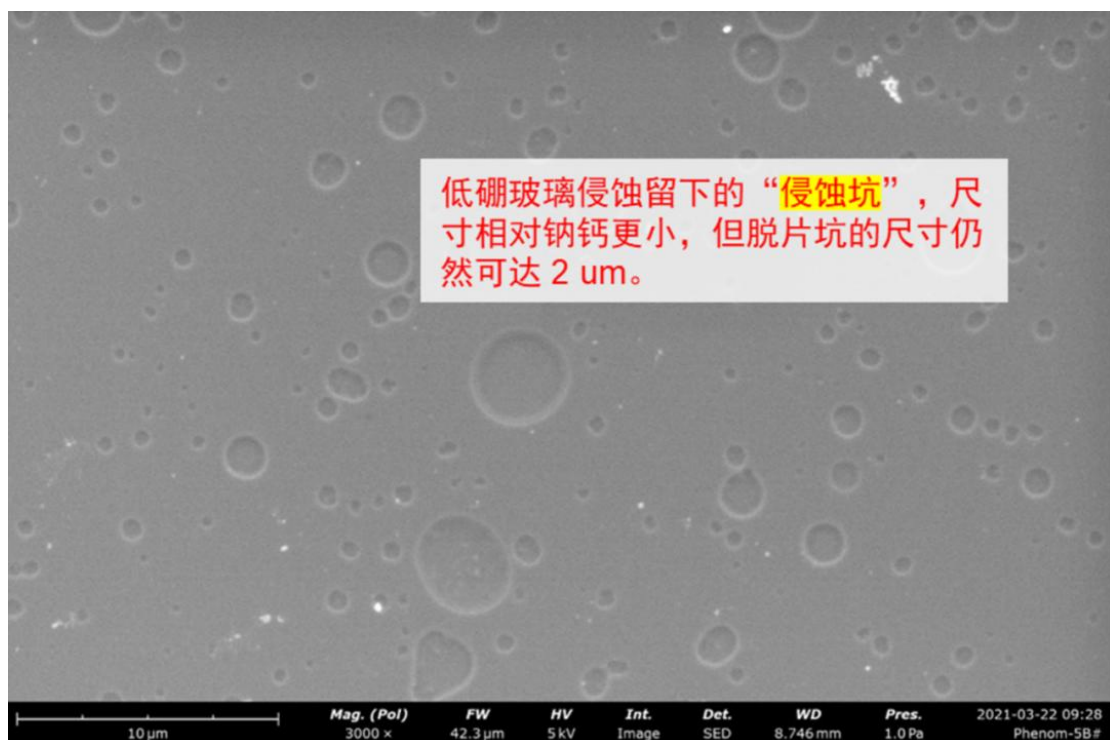
扫描电镜还具有其他优点。例如，它可以快速获得样本图像，不需要特殊准备过程。此外，SEM 可以提供三维图像和形状重建，为研究者提供更多信息以及更深入的了解。

扫描电镜还可以进行能谱分析，即通过观察样品的特定区域，确定其中元素的种类和含量。这为科学家们提供了关于微粒化学成分的重要信息，有助于他们深入研究**注射剂药品中不溶性微粒**的来源和影响。

扫描电镜不溶性微粒的来源分析应用实例



钠钙玻璃侵蚀后扫描电镜图像

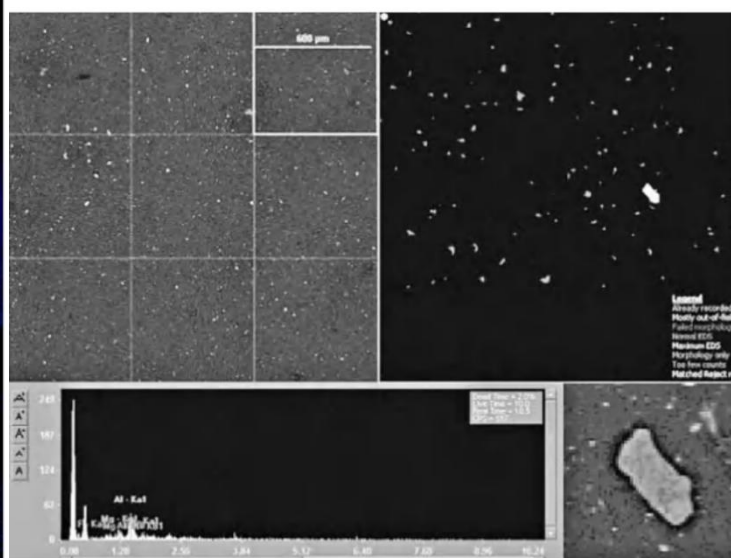
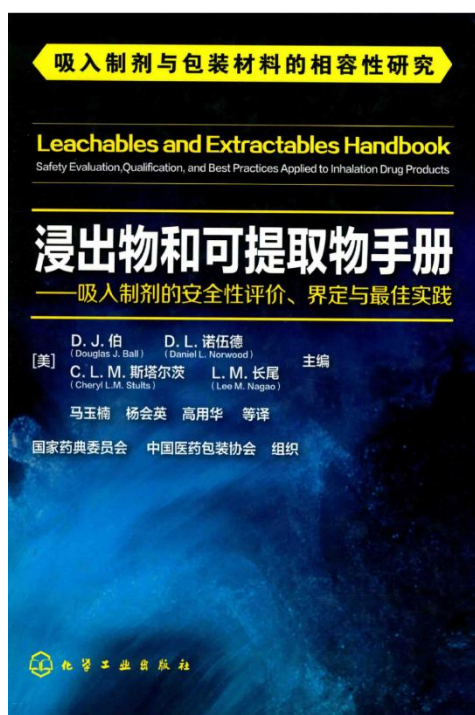


低硼玻璃侵蚀后扫描电镜图像

除了扫描电子显微镜法,常见的不溶性微粒的检测方法还有:激光衍射和光散射,电阻法,光学显微镜和全自动扫描电子显微镜法

其中，全自动扫描电子显微镜法可以获得颗粒的尺寸、形态、数量、成分等详细信息，但如果要分析具有统计学意义数量多颗粒，需要花费技术人员大量时间。

目前已有全自动颗粒统计分析系统 Phenom ParticleX，以扫描电镜 + 能谱仪为硬件基础，通过软件控制，可以实现颗粒物的全自动搜索、测量、分析和统计，最大限度地降低了对技术人员的要求，无人操作的自动化系统也大大减少了分析所需要的时间。在《浸出物和可提取物手册——吸入制剂的安全性评价，界定与最佳实践》一书中，详细介绍了使用全自动扫描电镜颗粒监测实现全自动颗粒统计分析。



全自动颗粒检测系统进行

全自动颗粒识别、粒径测量和元素分析

自动化的计数、粒径测量和种类确定能够极大地节省每次分析所需的时间和费用，大大减轻操作人员的疲劳。另外，快速分析出来的颗粒数量将提高统计置信

知识科普：不溶性微粒危害

USP<788> 提及“注射剂中的不溶性微粒”，建议在规定的光照条件下对大颗粒 ($\geq 50\mu\text{m}$) 进行 100% 检查。注射剂药液中的较小颗粒同样也会引起关注。

颗粒 $\leq 50\mu\text{m}$ 则被称为“不溶性微粒”，必须采用能够检测该粒径范围的合适方法进行分析。

21.5 可接受限度

21.5.1 静脉用注射液和注射用溶液

USP<788>^[3]将静脉用注射液和注射用溶液分为以下几类：

- 标示容量大于 100mL 的制剂；
- 标示容量为 100mL 的制剂；
- 标示容量小于 100mL 的制剂；

USP 的接受标准如下：

(1) 如果用光阻法测量

① 测试 1. A. 标示装量 $>100\text{mL}$ ；

- $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒不超过 25 个/mL；
- $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒不得超过 3 个/mL。

② 测试 1. B. 标示装量 $<100\text{mL}$ ；

- $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒不超过 6000 个/容器；
- $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒不超过 600 个/容器。

标示装量为 100mL 的制剂满足测试 1. A 或者测试 1. B 即可。

USP<789>^[14]对眼用药液的粒径范围要求类似，除了限度为： $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒不超过 50 个/mL， $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒不超过 5 个/mL。

(2) 如果采用显微镜法测量

① 测试 2. A. 标示装量 $>100\text{mL}$ ；

- $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒不超过 12 个/mL；
- $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒不超过 2 个/mL。

② 测试 2. B. 标示装量 $<100\text{mL}$ ；

- $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒不超过 3000 个/容器；
- $\geq 25\mu\text{m}$ 的微粒不超过 300 个/容器。

标示装量为 100mL 的制剂满足测试 2. A 或者测试 2. B 即可。

人们认识到注射剂药品中外来颗粒的影响已有一段时间，并对溶液中外来颗粒的检测进行了认真且广泛的评估。对于注射剂和眼用制剂来说，只有颗粒的粒径被认为是重要的，因为颗粒的实际大小影响到颗粒在循环系统内的附着位置，或是会被某个组织器官捕获并造成伤害。

呼吸系统疾病经常用吸入药品治疗，吸入药品的颗粒粒径必须在很小的范围内（ $2.5 \sim 10\mu\text{m}$ ），这是因为， $\leq 2.5\mu\text{m}$ 的颗粒质量太轻，不能沉积在呼吸系统，吸入后大多数可能会失效；而直径 $\geq 10\mu\text{m}$ 的颗粒会沉积在鼻腔和咽部，因此不会进入到肺里。

随着对吸入制剂给药途径的关注，人们对经口吸入和鼻用制剂中外来颗粒的关注也与日俱增。这种关注来自于上述颗粒因其自身的物理性质和化学成分对呼吸道或者通过呼吸道产生影响的可能性。

例如，石棉颗粒能够导致石棉肺或间皮瘤，动物来源的颗粒会激发免疫反应，金属（如镍）会导致过敏反应或恶性肿瘤。

因此避免颗粒物安全问题是所有药品生产企业面临的持续挑战

不溶性微粒危害

对于不溶性微粒的来源，已有多种不同的归类方式。Barber 其分为 4 类，按照产生的可能性从小到大排列如下：

- 1.弥散源或环境来源：**如生产车间的环境空气。
 - 2.局部的来源：**很小的来源但是生产的浓度会比弥散源更高（如西林瓶理瓶机产生的玻璃颗粒进入西林瓶中）。
 - 3.与加工点相关的来源：**包括颗粒来源及其与产品的接近程度（如胶塞冲压，其操作过程中会积聚颗粒）。
 - 4.与产品相关的来源：**由于产品的不稳定或者产品自身的化学反应产生的颗粒。
- 将颗粒源头划分为产品本身的组分或者源于环境，这种分类方法已经证明是有用的。

【产品本身的组分方面】可能的来源有：

- 药品组分，如原料、辅料及给药装置
- 与内容物接触的容器组件，如阀门、垫片、弹簧
- 包装

【环境方面】可能的来源有：

- 设备或容器的生产制造
- 罐装，即使在洁净的环境下，罐装期间空气中的颗粒物也会进入容器
- 包装，在启用或使用过程中，材料会与内容物接触。例如，玻璃内表面侵蚀留下的“侵蚀坑”：