

库尔特计数仪在注射用乳剂生产质量监控中的应用

概述

在制药行业与医疗用品行业中，注射用药物或药物载体以及用于诊断仪器的显影剂等多采用乳剂剂型。如用于肠外营养的营养补充剂脂肪乳、注射药物鸦胆子乳、注射用维生素E乳、注射用薏苡仁油和短效静脉麻醉药乳剂、超声诊断用乳剂等。由于这些产品大多直接进入人体的循环系统再由微循环被人体吸收而起作用，因此，无论是在乳剂药物的稳定性方面，还是对药物进入人体后的安全性方面，均要求必须对这些产品的质量按照一定标准进行严格的控制。正确的乳粒粒径检测仪器的选择将是质量控制的关键因素。

脂肪乳的作用

临床常用的脂肪乳剂中，大多数以大豆油为原料，也有以其它植物油为原料，如近年新开发的含橄榄油的脂肪乳剂等。



以精制大豆油为主要成份的脂肪乳剂既具有溶剂特性，又几乎无毒性。脂肪乳不但本身是极好的肠外营养补充剂，同

时由于乳剂分散度很大，有利于药物吸收，并且具有淋巴定向输送和靶向定位作用。因此越来越多的难溶性药物或者对静脉有刺激的药物采用以脂肪乳为载体的方式进行静脉给药，以便达到更好的药物缓释、控释作用或提高药物的靶向性。临床常见应用脂肪乳剂作为载体溶剂的药物有地塞米松、安定和短效麻醉剂(Propofol)等。近年来上市的品种主要有地西洋、异丙酚、依托咪酯、前列腺素E、棕榈酸地塞米松和脂溶性维生素、前列地尔等静脉注射乳剂。它们多以 Intralipid、Liposyn II、Lipofundin 脂肪乳注射液为基本处方改进制成。目前还有很多药物处于研究当中，如盐酸布比卡因、鸦胆子油乳、粉防己碱、大蒜油、紫杉醇、伊曲康唑、两性霉素B、替拉扎特等。



脂肪乳剂的特点与质量要求

乳剂属热力学不稳定的非均相分散体系，其物理不稳定性主要有分层、絮凝、转相、合并与破裂、酸败。减小乳滴的粒径是减慢分层度首选的方法。而降低乳滴合并速度就必须保持乳滴的均一性。

除了脂肪乳的稳定性以外，静脉用药的安全性也必须得到充分的保障。人体周围毛细血管内径通常在6~8 μm 之间，若静脉输入多量直径大于8 μm 的脂肪乳时，则有可能发生脂肪栓塞。输入颗粒较大的脂肪乳滴有可能堵塞毛细血管。在研发脂肪乳剂配方的初期，由于没有对大的乳粒粒径进行严格控制，在狗身上的实验表明，因大乳粒阻塞毛细血管而导致狗的肺水肿，最终将使实验狗因衰竭而死亡。经过大量的临床实验证明，脂肪乳一般粒径分布在属于亚微乳的0.1~0.5 μm 范围为最佳。此状态的乳剂与人体乳糜微粒相似，其直径小于0.5 μm ，渗透压为310—350毫渗当量/升，几乎与人体血浆等渗，而其pH值为8.0，与人体血液几乎相同。

对乳剂的质量评定有如下的标准：

1. 测定乳剂的粒径大小
2. 分层现象观察
3. 乳滴合并速度测定
4. 稳定常数的测定
5. 粘度测定

行业标准

中国药典对此类特殊药物剂型（乳剂）的乳粒粒径有明确的标准以及检测方法。在最新的2005版中国药典第二部第六册上对脂肪乳注射液的乳粒检测要求有如下描述：“……用计数器测定，大多数乳粒应为0.5 μm 左右，在大于0.5 μm 的乳粒总数中，大于1 μm 的乳粒数不得超过3%，并不得检出大于5 μm 的乳粒”。

因此生产和销售此类剂型的企业均须按照此规定选择计数器对每一批产品进行测量并出具报告以证明其产品达到部颁标准要求。若是新剂型、新产品还必须同时将样品送交权威机构如药品检验所进行检验，合格以后才可投产上市。例如，广东省药检所就是使用美国贝克曼库尔特公司的库尔特计数器Multisizer 3对注射用乳剂进行检验的。



为何选择库尔特计数器

依照中国药典的要求，检测的仪器必须为“计数器”而非粒度分布分析仪。因为产品的安全与质量要求需要排除乳剂中大于5 μm 的乳粒存在。这样，对检测仪器的要求就是必须能测量颗粒的绝对数目，而非只是相对数目。

对作为在人体血管内使用的营养补充剂——脂肪乳注射液来说，乳剂中“不得检出大于5 μm 的颗粒”的控制指标非常重要，仅有应用库尔特原理才能准确地检测。假若应用另外的一些原理，如光阻法、激光衍射法、动态光散射法等，由于测量时受样品中颗粒含量、颜色、光学特性（折光率）、形态，以及仪器本身准确性与分辨率等因素的影响，不可能作为控制指标的依据。充其量只能作为产品研发时的参考。更重要的是这些方法均非直接测量方法，而是在一定理论假设的基础上推算而得出结果。

例如激光衍射粒度仪虽然测量范围很宽（可从0.04到2000 μm ），但是测量的依据是建立在一定的理论和数学模型之上的，所得的结果是按照光强信号与角度的函数关系推算得到的颗粒群体的相对粒径分布。当乳粒中大于5 μm 的乳粒确实存在但相对于整体来说含量又很低的时候，使用激光粒度仪常常因为没法得到有效的光强信号而“误报”——没有大颗粒。这是十分危险的！因为这种方法根本

不像库尔特原理那样可以对乳粒的个数进行直接测量而得到绝对个数，来判断大乳粒的“有或没有，有多少”。激光粒度仪“告诉”你“有”的时候，其实并非实际知道“有多少”。而“告诉”你“没有”的时候，很有可能潜在着危险——含量极少的大乳粒存在！

同样地，应用光子相关光谱法（动态光散射）的仪器，也是基于一定的光散射理论数学模型下的推算而得到的粒径分布，同样不能直接得到乳粒的绝对数目。况且该种仪器的分辨率不高，还只能测量纳米级别的样品，对于监控大粒径的乳粒没有一点作用。但在乳剂的研发部门中可以配合库尔特计数器发挥一定的作用。

目前市场上有两类颗粒计数器，一类是库尔特计数器，一类是光阻法计数器。光阻法计数器普遍采用激光作为光源照射样品，通过测量样品颗粒对入射光的阻挡或散射，基于一定的光散射理论数学模型而得到粒径。这种方法因样品的光学特性、颗粒形态和颜色、被照射角度的不同等等因素的限制，分辨率很低，同时测量的重现性极差。不可能很好地达到乳剂监控的严格要求。而库尔特原理由于是通过测量与单个颗粒体积有正比关系的电压脉冲而直接得到颗粒粒径和个数，因此测量时不受样品颜色、形态、角度和光学特性等因素的影响，具有最小的受限性，在各类粒度仪中具有最高的分辨率，即使乳粒在含量极低的状态下也能准确地测量出来。

库尔特计数器

美国贝克曼库尔特公司（前身美国库尔特电子仪器公司）是库尔特原理与库尔特计数器的发明者，在颗粒分析领域有着深远的影响和不可替代的地位。库尔特计数器经历了超过半个多世纪的发展，上市销售的型号与系列仅用于实验室分析就已有二十几个。最新的Multisizer 3型库尔特计数器由于采用了先进的数码脉冲处

理技术，使得仪器可以精确地分析单个颗粒的脉冲信号。同时也可以通过分析测量过程中脉冲的变化来判断样品的状态是否稳定，如絮凝、分解、团聚等。很多对质量控制非常严格的行业均采用库尔特计数器。

库尔特计数器的应用

作为中国及全球医用营养补充剂生产和研发领域的领头羊的华瑞制药公司，从其在华成立开始就选择库尔特计数器作为其产品研发与质量控制的重要工具。5 μ m 乳粒的存在与否不但关系到脂肪乳本身稳定性的问题，而且更重要的是使用者（患者）的安全问题。华瑞公司充分地了解和懂得库尔特原理是唯一可实现颗粒（乳粒）个体绝对数测量而非理论推算的方法，所以他们一直将库尔特计数器视为质量控制不可替代的选择，迄今为止已经使用了从TA II、Multisizer IIe、到Multisizer 3等好几代库尔特计数器。



当今中国最有影响力的脂肪乳生产公司如华瑞制药、侨光制药、三菱制药（原绿十字药业），以及其他一些厂家如重庆药友、安徽新力、浙江康莱特、昆明康普莱特、上海新兴医药等，无一不采用库尔特计数器作为产品质量控制与研发的重要工具。