

药物制剂质量规格的进展

西南制药三厂 曾德惠

为了适应药物制剂的发展、检验技术与方法的革新以及保障用药的安全有效,各国药典对制剂质量的规格提出一些新的主要要求。1985年版的《中国药典》基本上都将根据我国实际情况实施这些新规格。现作简略介绍,供提高制剂质量的参考。

一、溶出速率的测定

有些片剂、胶囊剂虽经崩解测定合格,但在疗效上有很大的差别。由于在消化道要先经过崩解,再经过溶解以后才能被人体吸收。因此测溶出速率比测崩解时限更接近体内的吸收。按国外新规格对国内一些产品试测的结果可以说明这个问题。12个药厂58个批号的阿司匹林片⁽¹⁾,照《美国药典》20版测溶出速率的合格率为64%;16个批号的胶囊剂照《英国药典》1980年版检查的合格率为81%⁽²⁾;4个厂19个批号的氢氯噻嗪片照《美国药典》20版测定各批都合格⁽³⁾;4个厂10个批号的地高辛片按《美国药典》20版测定只有40%合格⁽⁴⁾。

二、片剂的崩解时限

各种药物在体内的作用不同,因之要求的崩解快慢也有差异⁽⁵⁾:

1、需要崩解快的片剂:如治疗心绞痛的舌下含片,国外药典规定要2或3分钟内崩解,而我国药典是5分钟。在胃中产生疗效的如中和胃酸、治胃溃疡及在胃能吸收的药物,国外药典多规定在2至5分钟内崩解或嚼服。如阿司匹林片国外药典有的是3分

钟、有的是5分钟,而我国仍为15分钟。某些胃内作用的药片我国仍为15分钟等。

2、需要崩解慢的片剂:一般药物多在小肠上半部吸收,在胃中约有2小时的停留时间。有的药物崩解快了对胃有刺激,有的受胃液的作用而易分解,如1973年版《英国药典》的水杨酸钠糖衣片,因对胃有刺激,其崩解时限由一般的1小时延长为2小时,而我国仍为1小时。一般片剂美国和日本药典都多定为30分钟崩解,例如美国占品种的65%,日本占98%。而我国药典定为15分钟的占品种的95.7%,而英国也不过是85%。

因此我国的片剂在崩解时限上的差距是当快而不快,当慢而又不慢,一般片剂又多偏快,有待改进。

三、胶囊剂的崩解时限

1977年版的《中国药典》未作规定,现英、美等国药典都有规定,1980年版的《英国药典》定为30分钟以内,10版《日本药典》定为20分钟以内。经收集国内15个药厂生产的12种胶囊剂的93个批号,在20分钟内崩解的占75%,30分钟的占80%,其余超过45分钟的大多为存放2年以上的产品⁽²⁾。

四、含量均匀度测定

片剂、胶囊剂虽然药典规定测每片的片重差异,或每粒的装量差异,但混和不匀也影响剂量的准确,包衣的片剂又不能测定片重差异,更易发生偏差。《美国药典》20版有285个要测定含量均匀度,方法是取10片

分片测,每片含量均应符合平均值的 $\pm 15\%$ 。应测的剂型除片剂、胶囊剂外,更扩大至含有附加剂的十多个粉针剂和混悬剂。《英国药典》1980年版有9个、10版《日本药典》有11个片剂要测定,它们都是毒剧药品,同时也是剂量小不易混匀的品种,如硝酸甘油、洋地黄毒甙等。

国内药厂按美国药典标准抽查20个批号的片剂,有5%不合格⁽⁶⁾。另一次收集13个批号的片剂有13%不合格⁽⁷⁾。

五、输液微粒的检查

输液中的异物在规定的亮度下,目力只能检出大小为 $50\sim 100\mu\text{m}$ 的粒子。微粒对人体的危害已有大量文献报道,现许多国家的药典都规定了目力看不见的微粒检查方法及其规格。例如1980年的《英国药典》规格是大于 $2\mu\text{m}$ 的不超过1000个/ml,大于 $25\mu\text{m}$ 以上的不超过100个/ml。20版的《美国药典》与10版的《日本药典》都是大于 $10\mu\text{m}$ 的不超过50个/ml,大于 $25\mu\text{m}$ 以上的不超过5个。

国内药厂的输液生产自从采用微孔薄膜过滤及空气灌装场所净化后,质量大有提高,抽查10个厂的10%葡萄糖输液各2批,每批2瓶,按1980年版的《英国药典》方法检查全部合格⁽⁸⁾。另一次抽查24个厂的89批,不合格率是6.74%⁽⁹⁾。

六、制剂及原料的晶型检查

药物的不同晶型对有的药品质量和临床疗效有很大的影响。由于制剂的工艺操作可控制制成后药物的晶型,于是就可在成品的质量规格上加以管理。如无味氯霉素的A型晶是无效晶型,英、美药典等规定无味氯霉素混悬液用红外光谱测定A型晶的含量不得超过10% (1980年的《上海药品标准》也有规定)。有的制剂不能控制成品晶型的,如片剂、胶囊剂等,就首先在原料药的规格上加以控制。如用X—射线衍射法鉴定消炎痛的

晶型, γ 型才能供药用,以减少其毒副作用。《美国药典》要求鉴定晶型的尚有:氨基甲酸二苯骈氮杂草、左旋碘酸丙酰啡环甲卡因、盐酸环戊丙胺、右旋萘磺酸丙酰啡等。

七、眼膏剂中金属异物检查及眼膏与滴眼剂的无菌检查

《美国药典》及10版《日本药典》要求检查眼膏中的金属异物,方法是将其挤入培养皿中,加热融化使金属异物下沉,冷却固化后,用放大镜检查培养皿背面的微粒数,10支眼膏中大于 $50\mu\text{m}$ 的应在50个以下。照此标准检查了国内4个药厂9个批号的样品不合格的占11%;武汉产的40个批号的样品不合格的占5%⁽¹⁰⁾。英美等国药典还规定对眼膏与滴眼剂作无菌检查。

参 考 文 献

- 1.傅贻柯等:阿司匹林片溶出速率的考察,药物分析杂志2(2):100,1982
- 2.童寅生等:国产胶囊剂的装量差异、崩解度和溶出速率的测试,1982,11(内部资料)
- 3.肖彩云等:氢氯噻嗪片释放度测定,医药工业(1):34,1983
- 4.侯美琴等:荧光分光法测定地高辛片的溶出速率,药学通报18(4):226,1983
- 5.曾德惠:片剂崩解时限的讨论,医院药理学杂志1(3):190,1981
- 6.毛峭云等:控制片剂质量方法之一——小剂量片剂含量差异限度的测定,全国工业药剂学术会议资料,1982年11月
- 7.张定坤等:小剂量片剂含量的均匀度测定,药物分析杂志,1(2):118,1981
- 8.严幼达:库尔特计数器应用于10%葡萄糖注射液中微粒的检测,医药工业(11):27,1982
- 9.天津和平药厂:关于83年总局及国家优质产品的评比监测结果,1983年3月(内部资料)
- 10.童炳润等:眼膏剂中金属性异物的测定,医药工业(9):23,1982