

表 2 当归补血口服液阿魏酸含量测定结果 $n=5$

批号	阿魏酸含量 / ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	RSD / %
040906	3. 175 2	1. 60
040914	2. 880 0	1. 49
040830	3. 193 0	2. 33
041116	3. 280 0	1. 96
041125	2. 999 0	1. 52

酸的含量、对提高本制剂的质量有重要意义。

[参考文献]

[1] 李发美. 医药高效液相色谱技术 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 570.

薄膜过滤法在药品检验中的应用

光新兰¹, 张 洪², 戴鹏飞³

(1. 武警部队药品检验所, 北京大兴 102613; 2. 武警河北总队承德支队卫生队, 067000; 3. 武警北京总队二支队卫生队, 100081)

[摘 要] 薄膜过滤法是《中华人民共和国药典》2000年版附录所收载的无菌及微生物限度检查法中的检验方法之一。近年来, 在药品检验中应用日趋广泛, 具有简便、快速、准确的特点。该法在无菌检查中可以快速集菌; 在药品微生物限度检查中可以除去药品中某些成分的抑菌作用; 在药品微生物检查方法验证和从药物制剂中回收微生物的验证中都可以作为实验方法之一。此方法还应用于生物制品和药品包装材料的无菌检查。2005年版《中华人民共和国药典》中又特别指出该法应优先采用。

[关键词] 薄膜过滤法; 药品检验

[中图分类号] R927. 1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781 (2006) 03-0253-02

薄膜过滤法^[1]是《中华人民共和国药典》2000年版附录^[2]所收载的一种检验方法, 是利用微孔滤膜 (滤膜的孔径应 $0.45\mu\text{m}$) 阻截细菌, 以过滤样品中的可溶性成分, 从而使样品中污染的杂菌得以检出的一种实验方法, 具有简便、快速、准确的特点。该法在无菌检查中可以快速集菌。在药品微生物限度检查中可以除去药品中某些成分的抑菌作用。在药品微生物检查方法验证和从药物制剂中回收微生物的验证中都可以作为实验方法之一。《中华人民共和国药典》2000年版中规定该法仅适用于有抗菌作用的或大容量的供试品。但是近年来, 随着药品检验技术的发展, 薄膜过滤法也得到越来越深入的研究和广泛的应用, 不仅用于液体供试品, 对于某些特殊的固体制剂或油脂性供试品, 运用该法也可以取得良好的结果。国外药典还将此法应用于菌数测定, 将经过过滤并经冲洗的滤膜直接贴于培养基琼脂表面, 待培养后直接计数菌落。笔者现对该法近年来的研究、应用情况作综述如下, 供同行参考。

1 在药品无菌检查方面

1.1 抗菌药物无菌检查的应用 抗菌药物会抑制某些微生物的生长繁殖, 所以用常规方法检查会出现假阴性的结果, 但并不等于药品中没有微生物甚至是致病性微生物, 所以采用薄膜过滤法来去除药品中可溶的抑菌性成分, 把细菌等微生物截留在滤膜上, 然后再经过处理培养使所含微生物生长繁殖, 从而使微生物定性或定量地检出, 以利于药品微生物质量控制和灭菌制剂的质量控制。为了探讨抗生素滴眼剂合理的微生物质

量标准及检验方法, 张新妹等^[3]采用该法对 5 种抗生素滴眼剂进行了无菌实验, 结果 5 个抗生素品种 18 个生产厂家 45 批次的一般用途的抗生素滴眼剂无菌实验全部符合规定, 表明薄膜过滤法可用于控制菌检查。对于《中华人民共和国药典》2000年版的无菌检查法不适合的品种: 如新型抗真菌药伏立康唑、丹参注射用灭菌粉末、灯盏细辛注射液、注射用双黄连 (冻干)、头孢地尼原料等, 张新妹等^[4~7]、唐琳锟等^[8]利用一系列实验得出上述药品的无菌检查的有效方法为薄膜过滤法, 并通过验证实验证明方法可行、结果可靠。张晓明等^[9]、刘雅华^[10]还利用该法进行了《抗生素品种无菌检查最佳冲洗条件的选择》的课题研究。对抗生素品种无菌检查方法进行了改进, 达到了快速准确检验的目的, 并为 2005 版《中华人民共和国药典》的制定提供了实验数据。

1.2 非抗菌药物无菌检查的应用 《中华人民共和国药典》2000年版规定无菌检查法中直接接种法适用于非抗菌作用的供试品。但是有一些非抗菌作用的供试品采用直接接种法后, 检查的结果却不尽如人意, 如有的注射液加入到需氧菌、厌氧菌培养基试管和真菌培养基试管后出现了浑浊的现象, 致使结果不易观察, 无法判断, 还需经接种和涂片染色后再观察, 这样既延长了培养的时间又增加了污染的概率。在改用薄膜过滤法后, 两种培养基试管均不会出现浑浊, 既缩短了检验周期又便于结果的判断。张春瑛等^[11]用薄膜过滤法代替直接接种法对注射用阿昔洛韦、更昔洛韦、喷昔洛韦、羟基喜树碱等共 40 批检品进行了无菌检查。实验表明: 直接接种法易出现假阴性, 薄膜过滤法既可以消除阿昔洛韦浓度高造成的浑浊沉淀现象, 又可以消除因药物造成的碱性环境, 有利于污染菌的生长,

[收稿日期] 2005-04-01 [修回日期] 2005-05-18

[作者简介] 光新兰 (1971 -), 女, 山西人, 主管药师, 学士, 从事药品检验工作。电话: 010 - 61226666 - 78412。

缩短了培养时间,消除了判断误差,提高了阳性检出率。并建议对新品种出现不易判断结果的情况后,应采用薄膜过滤法替代直接接种法进行检验。

2 在药品微生物限度检查方面的应用

《中华人民共和国药典》(2000年版)微生物限度检查法(附录XII)收载了薄膜过滤法。并把大肠埃希菌、沙门菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、破伤风梭菌作为药品的控制菌要求检验。但是如果供试品含抑菌成分,控制菌则不易检出。近几年国内同行运用此法对含抑菌成分的供试品做了许多研究工作,综述如下。

2.1 抗生素滴眼剂微生物限度检查 张新妹等^[12]采用开放式滤器将贴膜法与薄膜过滤法连用消除抗生素的活性。结果:菌落回收率>80%,45批次的抗生素滴眼剂的微生物限度符合规定。证明贴膜法用于菌落计数方法可行,薄膜过滤法可用于控制菌检查,为2005版《中华人民共和国药典》抗生素滴眼剂的微生物限度检查建立了检查方法。

2.2 眼膏软膏剂微生物限度检查 苏德模等^[13]在眼膏、软膏剂微生物限度检查法的研究中做了8个品种15批样品的考察实验,他们先将供试品与十四烷酸异丙酯混合的稀释物用0.9%无菌氯化钠溶液萃取后,取萃取液用薄膜过滤法来检查有无微生物,结果证明该方法科学,重现性好,并据此提出一种新的微生物限度检查法。

2.3 中成药微生物限度检查 中成药可以运用薄膜过滤法和离心沉淀法或超声洗菌法联用等方法来消除某些中成药中的抑菌作用,方法简便易行、准确可靠、重现性好。

2.4 化学药微生物限度检查 对于常规方法不能检出污染菌的药品如:复方磺胺甲噁唑片、单硝酸阿糖腺苷、硝呋太尔等采用该法检验,结果均能有效地去除药品中的杀菌成分,使药品中污染的微生物得以生长,检出率高,能较好地检测细菌数、真菌数和控制菌进行检验^[14,15]。建议《中华人民共和国药典》再版时将这种方法收载。

3 薄膜过滤法在药品微生物验证实验中的应用

王槐芾等^[16]采用薄膜过滤中和法作为中和抗菌药物抗菌作用的方法之一。这种方法取决于微生物在微孔滤膜上的物理保留性如滤膜孔径大小、滤膜对抗菌药物的吸附作用在滤膜上回收微生物的培养条件。残留在滤膜上的抗菌药物可能对微生物的生长起抑制作用。杜平华等^[17]用薄膜过滤贴膜法对抗菌药物进行活菌检出率、回收率、增殖值实验。结果:薄膜过滤贴膜法明显高于《中华人民共和国药典》收载的平皿菌落计数法和卫生部1986年颁布的《药品卫生检验方法》收载的洗脱法,贴膜法回收率平均>70%,平皿菌落计数法与洗脱法仅约为3%和<10%,贴膜法增殖差不超过1/5。结论是:贴膜法可用于含抑菌成分的药品微生物限度的检验,建议《中华人民共和国药典》收载,填补国内空白与国际接轨。

4 结束语

综上所述,薄膜过滤法是药品检验中用于消除药物中抗菌

作用的一种常用的手段。薄膜过滤法把外界影响和操作者的主观因素减少到最低,又增加了取样量,所以,该方法更为客观、公正、科学,能够全面反应样品的染菌情况。只要用来实验的样品是可溶解过滤的,同时又不影响样品中微生物的生存状态时,就可用该法检验。同时,该法的用途非常广泛,几乎可以运用到每一种剂型的药品检验中去。欧洲、美国、英国、日本的药典均有收载。我国药检工作者近几年也开展了大量的有关工作,做了许多实验研究,对于这种方法有了更深刻的认识和更广泛的运用,这对于在药品检验技术上的提高和我国与国际接轨,药品质量控制以及药品监督执法等工作都有着重要而深远的意义。

[参考文献]

- [1] 马绪荣,苏德模.药品微生物学检验手册[K].北京:科学出版社,2000.60-62
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(二部)[Z].北京:化学工业出版社,2000.附录89-102
- [3] 张新妹,李会轻,胡昌勤,等.5种抗生素滴眼剂的无菌检查[J].华西药理学杂志,2003,18(5):380-381.
- [4] 张新妹,胡昌勤,赵霞,等.注射用伏立康唑无菌检查法的建立[J].天津药学,2003,15(5):9-11.
- [5] 张新妹,张葵荣,胡昌勤.丹参注射用灭菌粉末体外抗菌作用及其无菌检查[J].中药新药与临床药理,2003,14(5):321-323.
- [6] 张新妹,张葵荣,胡昌勤.灯盏细辛注射液体外抗菌作用及其无菌检查[J].广东药学,2003,13(4):6-9.
- [7] 张新妹,刘元瑞,胡昌勤,等.头孢地尼原料无菌检查法的研究[J].医药导报,2004,23(2):121-122.
- [8] 唐琳赜,王瑛,于贞.注射用双黄连(冻干)无菌检查方法的改进[J].中国医药信息,2003,20(6):55.
- [9] 张晓明,杜海娟,何晓英,等.抗生素注射用灭菌粉末无菌检查的最佳冲洗量及冲洗方法的实验研究[J].中国药品标准,2004,5(1):56-58.
- [10] 刘雅华.抗生素无菌检查法最佳冲洗条件选择的实验探索[J].贵州医药,2003,27(9):832-833.
- [11] 张春瑛,吴蔚,卢翔,等.无菌检查直接接种不易判断结果品种的方法改进[J].中国药品标准,2002,3(5):22-23.
- [12] 张新妹,胡昌勤,李艳,等.一般用途的抗生素滴眼剂的微生物限度检查方法[J].天津药学,2003,15(3):16-19.
- [13] 苏德模,张新妹,特玉香,等.眼膏软膏剂微生物限度检查法的研究[J].药物分析杂志,2003,23(4):335-338.
- [14] 陈雪梅.复方磺胺甲噁唑片微生物限度检查方法的探讨[J].中国药事,2003,17(10):632-633.
- [15] 张玉兰,洪建文,张新妹.单硝酸阿糖腺苷的微生物检验方法[J].黑龙江医药,2004,17(1):15-17.
- [16] 王槐芾,陈茂蓉.从药物制剂中回收微生物的验证[J].中国药师,2001,4(3):199-201.
- [17] 杜平华,朱世真.抗菌药物微生物限度检查方法的验证[J].中国抗生素杂志,2003,28(5):311-313.