

小容量注射剂不溶性微粒污染特征的统计学分析

叶小敏¹, 谌敏¹, 高秋芳¹, 张启明²

(1. 武汉市药品检验所, 武汉 430012 2 中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

摘要 目的: 考察小容量注射剂不溶性微粒污染的统计学特征。**方法:** 测定化学药注射液、中药注射液及注射用无菌粉末共计 327 个批次, 获取它们 $\geq 2 \mu\text{m}$, $\geq 5 \mu\text{m}$, $\geq 10 \mu\text{m}$, $\geq 25 \mu\text{m}$ 等 4 种直径的微粒数据, 并采用 SPSS 统计学软件对数据进行分析。**结果:** 小容量注射剂的 $\geq 2 \mu\text{m}$, $\geq 5 \mu\text{m}$, $\geq 10 \mu\text{m}$ 等 3 种直径的微粒数据均呈指数分布, 且化学药注射液及中药注射液这 3 种直径的微粒浓度与注射液的标示体积呈极显著的负相关性 ($P < 0.01$); 注射用无菌粉末的微粒含量比化学药注射液及中药注射液高且其微粒污染模式与后两者有明显不同。**结论:** 采用统计学手段对小容量注射剂不溶性微粒测定结果进行分析可获知其不溶性微粒污染的统计学特征, 从而有助于在整体上了解小容量注射剂不溶性微粒污染的现状。

关键词: 小容量注射剂; 微粒; 污染; 统计学分析

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)06-0984-05

Statistical analysis of the particulate matter contamination characteristics of small-volume injections

YE Xiao-min¹, CHEN Min¹, GAO Qiu-fang¹, ZHANG Qiming²

(1. Wuhan Institute for Drug Control, Wuhan 430012, China)

2. National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China)

Abstract Objective To investigate the statistical characteristics of particulate matter contamination of small-volume injections. **Methods** Determine 327 batches of chemical drug injections, Chinese medical injections and sterile powders, obtain the particulate matter data of different particle sizes ($\geq 2 \mu\text{m}$, $\geq 5 \mu\text{m}$, $\geq 10 \mu\text{m}$, $\geq 25 \mu\text{m}$) and analyze the data with SPSS software. **Results** The particulate matter data at three particle sizes ($\geq 2 \mu\text{m}$, $\geq 5 \mu\text{m}$, $\geq 10 \mu\text{m}$) accord with exponential distribution, and there is highly significant negative correlation between particle concentration and labeled volume of injections ($P < 0.01$); the particle content of sterile powders is higher than that of chemical drug injections and Chinese medical injections, and the particulate matter contamination pattern of sterile powder is obviously different from that of chemical drug injections and Chinese medical injections. **Conclusions** The statistical characteristics of particulate matter contamination can be obtained by the means of statistical analysis which can help us to find out the current state of the particulate matter contamination of small-volume injections.

Key words small-volume injections; particulate matter contamination; statistical analysis

不溶性微粒作为注射剂中一种外来性的污染物, 进入人体后不仅会引起静脉炎、过敏反应、血栓、组织坏死等不良反应, 还有可能对肺、脑、肾、肝及脾等多种重要器官造成损害^[1,2], 其对用药者健康所造成的危害正越来越受到广大医药工作者的关注。中国药典自 2005 年版起, 对标示装量为 100 mL 以下的静脉用注射液、静脉注射用无菌粉末及注射用浓溶液 (以下将这三者统称为小容量注射剂, 即

small-volume injections, 简称 SVIs) 也要求进行不溶性微粒检查, 并将限度值规定为每个供试品容器中含 $10 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 6000 粒, 含 $25 \mu\text{m}$ 以上的微粒不得过 600 粒^[3]。这对于控制 SVIs 中不溶性微粒的数量, 增强其临床使用的安全性起到了积极作用。近年来, 也有一些关于 SVIs 不溶性微粒检测方面的论文报道, 内容涉及不溶性微粒检查过程中的影响因素、具体药品的不溶性微粒含量考

察、药物配伍后不溶性微粒的变化等。但是对于 SV Is 中微粒污染情况的某些统计学特征: 如 SV Is 的不溶性微粒数据符合哪种统计学分布类型? 哪一类 SV Is 的微粒污染情况总体来说比较严重? 各种不同类型的 SV Is 不溶性微粒污染模式是否有所不同? SV Is 中不溶性微粒的数量可能会与哪些因素相关等, 目前未见系统的研究报道。为了进行这方面的探讨, 我们对总计 327 个批次的 SV Is 进行了不溶性微粒测定, 这些 SV Is 大部分为近两年我们所的抽样样品, 少量为企业送检样品, 总计来自 126 家不同的药品生产企业, 实验结果基本能反映出目前国内小容量注射剂不溶性微粒污染的情况, 具有较好的代表性; 同时利用 SPSS15.0 统计学软件, 对实验结果进行统计分析, 以期能找出 SV Is 不溶性微粒污染情况的统计学特征。

1 仪器与试剂

GW J-5 型智能微粒检测仪: 天津天大天发科技有限公司, 仪器定期进行校正, 状态良好。

不溶性微粒检查用水 (以下简称检查用水): 将蒸馏水用孔径为 $0.45\ \mu\text{m}$ 的微孔滤膜过滤即得, 经检测符合 2005 年版中国药典不溶性微粒检查用水的要求。

SV Is 总计 327 个批次, 来自 126 家不同的药品生产企业。其中静脉用注射液 261 批次 (化学药注射液及中药注射液分别为 169 及 92 批次, 总计 128 个品种, 标示装量从 1 mL 至 20 mL); 静脉注射用无菌粉末 66 批次 (总计 31 个品种, 标示装量从 20 mg 至 4 g)。

2 实验方法

静脉用注射液: 取每个批次的供试品 3 支, 小心翻转 20 次, 使溶液混合均匀, 静置 2 min 排除气泡, 小心开启容器, 直接将供试品容器置取样器上进行测定, 第 1 个供试品的数据不计, 取第 2 个和第 3 个供试品测定结果的平均值计算。各装量样品检测时的预走量及取样量设置如下: 1 mL 装量的分别为 0.3 mL 及 0.5 mL; 2 mL 装量的分别为 0.5 mL 及 1.0 mL; 5 mL 装量的分别为 1 mL 及 3.5 mL; 10 mL 和 20 mL 装量的均分别为 1 mL 及 8 mL。

静脉注射用无菌粉末: 取每个批次的供试品 3 支, 小心开启瓶盖, 分别精密加入适量检查用水, 小心盖上瓶盖, 缓缓振摇使内容物溶解, 静置 2 min 排除气泡, 小心开启容器, 直接将供试品容器置取样器上进行测定, 第 1 个供试品的数据不计, 取第 2 个和第 3 个供试品测定结果的平均值计算。依据加入检

查用水体积的不同 (66 批次的注射用无菌粉末复溶后的浓度范围为 $10\sim 400\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$), 设置各样品检测时的预走量及取样量, 总的原则是在保证取样器不吸入气泡的前提下尽量多取样, 使检测结果具有更好的代表性。

GW J-5 型智能微粒检测仪有多个检测通道可供选择, 本文选取 $\geq 2\ \mu\text{m}$, $\geq 5\ \mu\text{m}$, $\geq 10\ \mu\text{m}$, $\geq 25\ \mu\text{m}$ 等 4 个通道, 同时采集这 4 个通道的数据。实验结果均采用 SPSS15.0 for Windows (SPSS Inc, 2006) 统计学软件进行统计分析。

3 结果与讨论

3.1 不溶性微粒数据的统计学分布特征

在对实验结果进行统计检验之前, 有必要了解样本数据的分布形态特征, 以决定采用何种统计分析方法。SPSS 中的 Kolmogorov-Smirnov 检验可判断数据是否符合正态分布、均匀分布、泊松分布或指数分布。对于化学药注射液、中药注射液的微粒浓度 ($\text{粒}\cdot\text{mL}^{-1}$) 数据及每瓶微粒总数 ($\text{粒}\cdot\text{瓶}^{-1}$) 数据, 以及注射用无菌粉末的每瓶微粒总数 ($\text{粒}\cdot\text{瓶}^{-1}$) 数据进行 Kolmogorov-Smirnov 检验, 结果发现: 除 $\geq 25\ \mu\text{m}$ 的数据较为不规则, 未能找到合适的分布类型外, 其他 $\geq 2\ \mu\text{m}$, $\geq 5\ \mu\text{m}$, $\geq 10\ \mu\text{m}$ 等 3 种直径的微粒数据无论按浓度计或是按每瓶的微粒总数计, 均符合指数分布; 而不符合正态分布、均匀分布或泊松分布。如 92 个批次的中药注射液 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的微粒浓度数据的指数分布见图 1 所示。

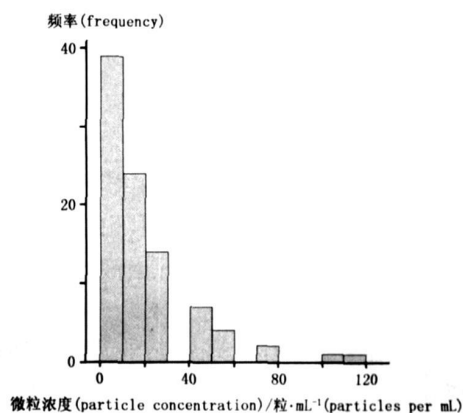


图 1 中药注射液 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的微粒浓度数据的指数分布图

Fig 1 The exponential distribution figure of particle concentration data ($\geq 10\ \mu\text{m}$) of Chinese medical injections

因此对于化学药注射液、中药注射液及注射用无菌粉末来说, 从它们 $\geq 2\ \mu\text{m}$, $\geq 5\ \mu\text{m}$ 及 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 的微粒数据来看, 其特点是样本数量与微粒含量呈负指数相关, 即微粒含量低的样本数量较多, 随着微

粒含量的增加,相应的样本数量逐渐减少,呈现出快速的指数下降趋势。指数分布特征也说明在对不同类型样品的微粒含量进行比较检验时,可以采用非参数检验的方法;而不能采用 T 检验或方差分析等方法,因为这两者均要求样本来源的数据总体符合正态分布。

3.2 不同类型 SV Is 的微粒的污染程度的差异

表 1 3 种类型的 SV Is 的微粒污染程度的差异

Tab 1 The difference of particulate matter contamination degree of three types of SV Is

SV Is 类型 (type of SV Is)	微粒浓度 (particle concentration) /粒 · mL ⁻¹ (particles per mL); mean ± SD (range)				微粒总数 (total particles) /粒 · 瓶 ⁻¹ (particles per container); mean ± SD (range)			
	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm	≥ 2 μm	≥ 5 μm	≥ 10 μm	≥ 25 μm
化学药注射液 (n = 169) (chemical drug injection)	242 ± 410 (41~ 1987)	68 ± 85 (13~ 414)	15 ± 12 (1~ 59)	1 ± 1 (0~ 9)	572 ± 802 (81~ 3936)	169 ± 203 (26~ 976)	40 ± 48 (3~ 291)	2 ± 3 (0~ 18)
中药注射液 (n = 92) (Chinese medical injection)	330 ± 459 (20~ 1828)	85 ± 106 (7~ 460)	19 ± 21 (3~ 119)	1 ± 2 (0~ 8)	2510 ± 3856 [#] (170~ 17362)	701 ± 987 [#] (40~ 4594)	164 ± 207 [#] (11~ 1081)	8 ± 16 [#] (0~ 79)
注射用无菌粉末 (n = 66) (sterile powder for injection)	/	/	/	/	3757 ± 4026 [#] (393~ 40826)	1125 ± 1284 [#] (89~ 7690)	724 ± 736 [#] (61~ 2957)	33 ± 27 [#] (0~ 167)

注 (Note): * 表示与化学药注射液相比 $P < 0.01$; # 表示与中药注射液相比 $P < 0.01$ (Indicates $P < 0.01$ vs chemical drug injection; # indicates $P < 0.01$ vs Chinese medical injection)

从表 1 可看出,对于药典规定的 $\geq 10 \mu\text{m}$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 2 种直径的微粒,3 种类型的 SV I 的每瓶中的微粒总数均符合 2005 年版中国药典的相应要求;但各个不同品种微粒数量差别巨大,如在 169 个批次的化学药注射液中,对于 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒来说,含量最少的样品为 3 粒 · 瓶⁻¹,含量最多的样品为 291 粒 · 瓶⁻¹,相差将近 100 倍,这说明不同批次样品的微粒含量有着巨大区别。

从表 1 还可见,化学药注射剂与中药注射剂各种直径的微粒浓度没有显著性差异,而每瓶的微粒总数在 $\geq 2 \mu\text{m}$ 、 $\geq 5 \mu\text{m}$ 、 $\geq 10 \mu\text{m}$ 3 个通道存在显著性差异,这是因为本实验的中药注射剂的平均体积较大造成的,92 个批次中药注射液的平均体积为 10.1 mL,而 169 个批次化学药注射液的平均体积为 3.0 mL。对于注射用无菌粉末来说,其各种直径的微粒总数明显要多于化学药注射液及中药注射液,均有极显著的差异 ($P < 0.01$),说明注射用无菌粉末的微粒污染情况比化学药及中药注射液更为严重。究其原因,除了注射用无菌粉末的不溶性微粒含量本身可能就比较高等,还可能有以下两个方面:

第一:包装注射用无菌粉末的玻璃瓶盖子现在基本上采用丁基橡胶塞,而这是不溶性微粒的一个重要来源,会导致微粒检查结果偏高。如 F. Pavanetto 等^[4]报道:胶塞引入的不溶性微粒有外源性

对于化学药注射液、中药注射液及无菌粉末等 3 种不同类型的 SV Is 来说,为考察它们之间的微粒浓度或每瓶中的微粒总数是否存在差异,采用非参数检验方法中的 Mann-Whitney 检验对这 3 种 SV Is 的不溶性微粒的检测结果进行统计分析,结果见表 1。

和内源性两种,外源性微粒来自胶塞生产及使用过程中表面上吸附的各种异物;内源性微粒是有机或无机物质,它们是胶塞中的某些成分逐渐迁移到胶塞表面而形成的;另外,胶塞硅烷化时所使用的硅油也是不溶性微粒的一个重要来源,不同的硅烷化方法及硅烷化程度可显著影响胶塞所引入的微粒数量。

第二:注射用无菌粉末检查前需要采用检查用水进行复溶,而药品复溶的完全与否将直接影响微粒检查结果;部分水溶性较差的无菌粉末在进行微粒检查时可能或多或少地存在复溶不完全的问题,这将会不同程度地导致无菌粉末的微粒检查结果偏高。我们在实验过程中探索出一个比较有效的样品复溶方法是:对于那些水溶性较差的药品,例如阿昔洛韦(在水中极微溶解)及更昔洛韦(在水中微溶),它们的注射用无菌粉末在进行不溶性微粒检查时,如果所加入检查用水的体积和该制剂冻干前的溶液体积相接近的话,则其复溶速度快且不溶性微粒检查符合药典规定;而如果加入的检查用水大大超过该制剂冻干前的溶液体积,则会发现样品很难完全溶解,溶液呈轻度混浊状态,即使超声处理也不能解决问题,并且不溶性微粒检查结果将明显偏大,甚至会超过药典中规定的限度。究其原因,是因为这些水溶性较差的样品一般在处方中均会加入助溶剂(如注射用阿昔洛韦及注射用更昔洛韦的处方中就

含有氢氧化钠作为助溶剂), 如果加入的检查用水体积较大, 会使助溶剂浓度降低, 助溶作用减弱, 使得样品溶解缓慢甚至溶解不完全。关于助溶剂浓度对其助溶效果的影响, T. Sendo等^[5]也有类似报道: 两性霉素 B 冻干粉复溶后再稀释到大输液中, 不溶性微粒总量明显增加, 原因是两性霉素 B 冻干粉中的增溶剂去氧胆酸钠在大输液中的浓度降低, 增溶效果变差的缘故。

3.3 SV Is不溶性微粒的污染模式分析

F. Pavanetto等^[6]报道: 将注射剂各种直径的不

表 2 SV Is双对数线性回归方程的斜率及相关系数

Tab 2 Slopes and correlation coefficients of double logarithmic linear regression equations of SVIs

SV Is类型 (type of SV Is)	斜率范围 (range of slope)	相关系数范围 (range of correlation coefficient)
化学药注射液 ($n=112$) (chemical drug injection)	-1.466~ -3.464	-0.905~ -0.996
中药注射液 ($n=64$) (Chinese medical injection)	-1.154~ -3.132	-0.927~ -0.999
注射用无菌粉末 ($n=62$) (sterile powder for injection)	-0.084~ -6.319	-0.921~ -0.999

从表 2 可看出, 各批次样本的斜率相差较大, 说明 SV Is的不溶性微粒污染模式复杂, 不同样品中不溶性微粒的来源方式多样; 对 3 种不同类型的 SV Is来说, 化学药注射液与中药注射液的斜率范围较为接近, 差别不明显, 而注射用无菌粉末的斜率范围则与这 2 种注射液有明显区别, 说明注射用无菌粉末中某些样品的不溶性微粒污染模式与化学药及中药注射液有明显区别, 它们不溶性微粒的来源或组成存在明显差异。这可能是因为注射用无菌粉末中不溶性微粒部分来自橡胶塞, 或者是复溶不完全的样品, 而这 2 种类型不溶性微粒在 SV Is注射液中是不存在的。这也说明用回归方程斜率的差异来表征不溶性微粒污染模式的区别是切实可行的。

3.4 SV Is注射液不溶性微粒浓度与标示体积的相关性分析

3.4.1 不同标示体积注射液微粒浓度的差异

本次实验中的化学药注射液及中药注射液, 有 5 种不同的标示体积, 分别为 1, 2, 5, 10, 20 mL。为探寻影响不溶性微粒浓度的因素, 我们将注射液按标示体积进行分类, 采用非参数分析方法中的多样本比较的秩和检验 (Kruskal-Wallis Test) 来考察不同体积注射液的微粒浓度是否存在差异, 结果见表 3。

从表 3 可看出: 对于 $\geq 2 \mu\text{m}$ 、 $\geq 5 \mu\text{m}$ 及 $\geq 10 \mu\text{m}$ 的微粒来说, 不同体积的 SV I注射液微粒浓度的平均秩有极显著的差异 ($P < 0.01$), 即体积越小, 不溶性微粒的浓度越高; 对于 $\geq 25 \mu\text{m}$ 的微粒, 5 种不同体积的 SV Is注射液的微粒浓度没有显著性差

溶性微粒数量与微粒直径作双对数线性回归, 如果不同样品的回归方程斜率的差异较大, 说明它们的微粒污染模式存在区别, 即微粒的来源或构成存在区别。我们分别以各样品在 $\geq 2 \mu\text{m}$ 、 $\geq 5 \mu\text{m}$ 、 $\geq 10 \mu\text{m}$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 等 4 种不同直径的微粒总数 (粒·瓶⁻¹) 对直径做双对数线性回归, 计算各样品线性回归方程的斜率和相关系数, 见表 2 (注: 因部分样品在 $\geq 25 \mu\text{m}$ 处的微粒数为 0, 不能进行双对数回归, 故表 2 中的样本数少于实际样本数)。

异 ($P = 0.081$)。

表 3 不同体积的 SVIs注射液微粒浓度的秩和检验

Tab 3 The rank sum test of particle concentration of SV Is with different volume

体积 (volume)	平均秩 (mean rank)			
	$\geq 2 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
1 mL ($n=45$)	218.84	221.22	215.57	107.26
2 mL ($n=89$)	156.65	160.69	158.16	142.49
5 mL ($n=50$)	106.75	98.46	94.87	123.58
10 mL ($n=54$)	79.68	74.07	78.05	132.90
20 mL ($n=23$)	33.09	44.00	63.30	144.65
P	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.081

3.4.2 微粒浓度与标示体积的相关性分析

因 SV Is注射液体积为定序变量, 所以可计算 Spearman 等级相关系数及相应的概率值来评价微粒浓度与标示体积之间的线性相关关系。结果对于 $\geq 2 \mu\text{m}$ 、 $\geq 5 \mu\text{m}$ 、 $\geq 10 \mu\text{m}$ 、 $\geq 25 \mu\text{m}$ 等 4 种直径的不溶性微粒, 其浓度与注射液标示体积的 Spearman 等级相关系数分别为 -0.729、-0.752、-0.681、-0.078; 相应的概率水平 (P 值) 分别为 < 0.01 、 < 0.01 、 < 0.01 、0.209。说明对于 $\geq 2 \mu\text{m}$ 、 $\geq 5 \mu\text{m}$ 、 $\geq 10 \mu\text{m}$ 这 3 种直径, 不溶性微粒浓度与注射液标示体积呈极显著的负相关, 即体积越小, 微粒浓度越高; 而 $\geq 25 \mu\text{m}$ 不溶性微粒的浓度与注射液标示体积则没有显著的相关性。这与上述秩和检验得出的结论完全一致。

SV Is注射液中的不溶性微粒来源可大致分为

两部分:一部分为生产环境及药液自身所带入的微粒,药液在灌装前虽然都经过了过滤步骤,但不可能将所有微粒都除去,仍然会残留有少量微粒。另一部分为包装容器玻璃安瓿所带入的微粒,安瓿在使用前虽然都经过清洗步骤,但仍不可避免有部分微粒残留;另外,玻璃的组成是以二氧化硅为主体,添加某些氧化物(如 B_2O_3 、 Al_2O_3 、 CaO 、 MgO 、 BaO 、 K_2O 、 Na_2O 等组成)混熔而成,注射液在存放过程中,玻璃中的二氧化硅以及这些氧化物可能会与注射液成分起反应^[7],生成不溶性微粒。对于 $\geq 2\ \mu\text{m}$ 、 $\geq 5\ \mu\text{m}$ 、 $\geq 10\ \mu\text{m}$ 3种粒径来说,不溶性微粒浓度与注射液标示体积呈显著的负相关性,这说明 SV Is注射液中这3种粒径的微粒可能很大一部分来源于安瓿。原因如下:我们可将安瓿近似视作半径为 r 、高为 h 的圆柱体,则其内表面积与体积的比值为:

$$\frac{\text{内表面积}}{\text{体积}} = \frac{2\pi rh + 2\pi r^2}{\pi r^2 h} = 2\left(\frac{1}{r} + \frac{1}{h}\right)$$

可见安瓿体积越小, r 和 h 也越小,则内表面积与体积的比值越大;假设所有安瓿内壁的单位表面积上含有相同数量的微粒,则由小体积安瓿内表面引入的微粒所造成的注射液中微粒浓度的上升更加显著。由此说明对于 SV Is注射液来说,安瓿是其不溶性微粒的一个重要来源,故要重视安瓿的清洗工作,在药液灌装前应尽量将安瓿内壁附着的微粒清洗去除;同时也要重视安瓿的选择及质量,尽量选择与药液的相容性好、耐腐蚀、质量稳定的玻璃制造的安瓿;这对降低 SV Is注射液的不溶性微粒含量,减少微粒引起的不良反应,提高产品的临床应用安全性,都具有重要意义。

4 结论

通过对 327 个批次 SV Is的不溶性微粒测定结

果的统计学分析,我们发现了 SV Is中的各种不同粒径微粒的统计学分布特征,以及不同类型 SV Is不溶性微粒污染程度的差异,同时可对不同 SV Is样品的微粒污染模式差异进行识别,并对影响 SV Is不溶性微粒数量的因素进行了确定,从而对国内 SV Is的不溶性微粒污染情况有一个整体了解;另外还发现:橡胶塞及样品的复溶程度可能会显著影响到注射用无菌粉末的不溶性微粒数量,安瓿可能是小容量注射液不溶性微粒的一个重要来源。这对制药企业采取相应措施降低 SV Is中的不溶性微粒数量,提高产品质量及临床应用的安全性,可提供有价值的参考信息。

参考文献

- Shigeharu OIE, Akira KAM IYA. Particulate and Microbial Contamination in In-Use Aseptically Parenteral Nutrition Solutions. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(12): 2268
- LOU Ya-min(楼亚敏), LIN Hai-dan(林海丹). Study of insoluble particles produced by pharmaceutical intravenous admixture(药物输液配制后不溶性微粒的观察研究). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2005, 25(9): 1125
- ChP(中国药典). 2005. Vol II (二部). Appendix(附录) IX C
- F Pavanetto B Contij IG enta, et al. Particulate contamination from siliconized rubber stoppers. *Int J Pharm*, 1991, 74(2-3): 175
- T Sendō M Hirakawa K Makino, et al. Particulate contamination of lyophilized amphotericin B preparation during reconstitution process. *J Clin Pharm Ther*, 2001, 26(2): 87
- F Pavanetto B Contij IG enta, et al. Particulate matter contamination of small volume parenterals. *Int J Pharm*, 1989, 51(1): 55
- NE Zhao-zhi(聂兆之), XU Rong-zhou(徐荣周), ZHU Jing-shen(朱景申). The Manufacturing Technique and Detection of Injections(注射剂生产工艺及检测). Beijing(北京): China Medicinal Pharmaceutical Sciences & Technology Publishing House(中国医药科技出版社), 1994. 113

(本文于 2008 年 5 月 21 日收到)