

大容量注射剂 质量安全浅析

大容量注射液也称大输液，属于医药行业五大重要制剂之一——具有使用量大、使用人群广泛、不良反应发生较多、基础输液占比较高等特点。我们可通过对大输液使用过程、生产过程中的主要质量影响因素进行分析，并采取有效控制措施，从而达到降低质量安全风险的目的。

文 / 汪达 赖海欣

PROCESS-Tip

* 更多信息请登录：
pharm.vogel.com.cn
* 反馈编码：220122

大容量注射液也称大输液（以下简称：大输液），通常是指容量大于或等于 50 ml 并直接由静脉滴注输入体内的液体灭菌制剂。国内基础输液约占 60%，而治疗型输液比例不超过 15%；国外治疗型输液则占比 50% 以上，与之相比，国内治疗型输液在普及性上仍存在一定差距。在我国，每年发生的药品不良反应，约有 60% 是在静脉输液过程中发生的，主要是因为药品直接进入血液后，缺少消化道及防御系统的屏障。下文将从医护人员关注的使用过程质量、输液产品生产过程内在质量两个方面进行分析，并提供一些有效的控制措施，以期降低大输液的质量安全风险提供参考。

1 输液应用情况概述

国际上公认的输液应用原则是：能不用就不用，能少用就不

多用；能口服不肌注，能肌注不输液。临床上 60% 的药物不良反应发生在输液中，输液反应具有不可预见性，治疗过程中应谨慎使用。然而，我国作为输液生产及使用大国，人均年输液数量约为 8 瓶/袋，远超过国际人均年输液数量约为 3 瓶/袋的平均标准。这表明我国城乡居民用药知识亟待提高，静脉输液等于好得快的错误意识仍需转变，用药行为不规范现象依然存在。临床输液反应产生的原因是多方面的，要降低其发生率，有赖于医、药、护的密切配合，对各个环节严格把关，做到全面控制输液质量，保证医疗安全^[1]。

2 使用过程的质量控制

医护人员关注输液安全排名前四的质量因素为：标签清晰度（占 26%）、胶塞落屑（占 18%）、渗漏隐患（占 11%）以及有无气针（占 11%）^[2]，表明医护人员对这些因素所造成的隐患有深刻的了解并给予了极大的关注。

医护人员尤其护士是直接接

触大输液包装频次最多的人员，标签清晰度会直接影响到医护人员在紧急情况下对该药液种类或浓度的判断，不清晰的标签存在用错药物的隐患，会影响用药的安全性。目前，虽然各输液厂家均从印刷上予以了颜色区分，但没有形成行业统一的标准，所以当医院同时使用两个厂家的产品时容易造成混淆和差错。

胶塞碎屑脱落是指加药及输液针刺时可能会产生胶塞碎屑脱落，碎屑进入人体造成毛细血管损伤，极端情况下可能游离进入心脏危及生命。加药注射针的孔径及加药次数都会影响胶塞落屑，使用侧孔针头进行输液加药操作与使用斜面针头相比，可明显减少胶塞落屑形成；也有试验证明穿刺时越垂直进针，落屑数量越少，因而建议临床使用侧孔针头垂直进行输液加药操作，以减少针刺胶塞落屑的形成，保证患者的用药安全。另外，输液生产厂家应对胶塞进行供应商评估，每批次胶塞使用前进行穿刺落屑检验以保证胶塞质量。

本文作者汪达系广东大翔制药有限公司质量总监，赖海欣系广东大翔制药有限公司 QA 工程师。

渗漏隐患是由封口不严造成的药液外渗,进而导致药品污染和浪费,常见为软袋输液漏液。漏液的主要原因为热焊合不当、不良的装箱方式和纸箱材质。热合温度设置较低、热合时间设置较短、热合模具间隙偏大、热合模具表面有污物造成热量传递不均匀等原因会引起软袋接口部位虚焊(如图1渗漏点1所示),反之则出现过焊(如图1渗漏点2所示),均会造成漏液。长距离运输、不当搬运以及纸箱强度不够也可能会造成漏液,可采用立式装箱减少因运输造成的漏液比例;对于纸箱材质而言,其强度应符合国家标准要求,企业可考虑配备检测设备进行日常监测,做到及时发现问题、及时处理。

软袋包装均采用密闭式输液,无需插入空气针。由于自身具有平衡压力,故无需引入外界空气便可维持人体循环的密闭系统,避免了空气污染的风险,软袋输液可以实现无菌药品、无菌使用。而玻璃瓶和塑瓶在使用过程中仍需插入空气针,建立空气通路是药液顺利滴入的前提,但空气中的微生物及微粒仍可通过空气针进入输液,对人体造成伤害。另外,输液的复配过程推荐在静配中心洁净区内进行,由药学专业技术人员按照无菌操作要求,在洁净环境下对静脉用药物



图1 软袋输液渗漏点

进行加药混合调配,使其成为可供临床直接静脉输注使用的成品输液,以减少配制过程中产生的微生物污染。

3 生产过程内在质量控制

3.1 不溶性微粒

输液中不溶性微粒是指 $50\ \mu\text{m}$ 以下的微小颗粒物质,主要包括玻璃、炭块、纤维、白点及色点等。微粒输入人体血管之后,随着血液走遍全身却不能被代谢,易滞留或堵塞毛细血管(毛细血管是分布在各器官的组织细胞间的最微细的血管,数量极多,成网状分布,平均直径 $7\sim 9\ \mu\text{m}$,如图2所示),引起血栓、肿瘤等多种疾病,给人体造成难以发现和潜在的严重危害,需特别引起关注。

不溶性微粒常见的来源有活性

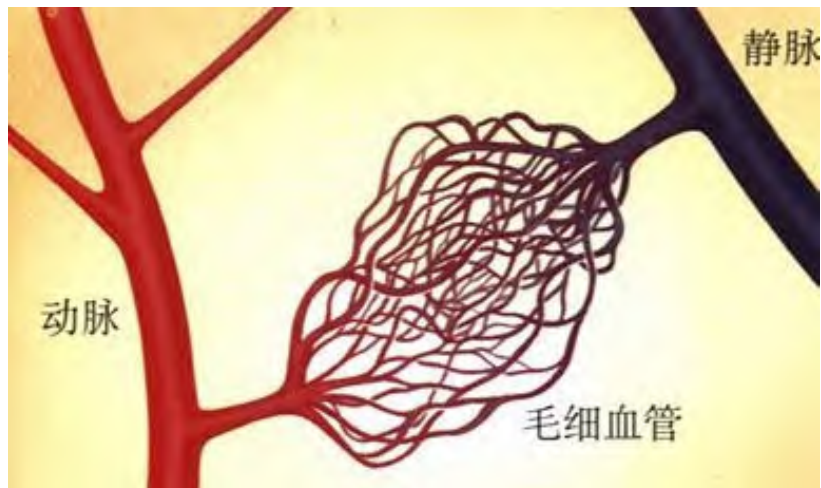


图2 毛细血管

Sievers® 在线TOC分析仪

——制药水系统在线TOC监测的灵活解决方案

自中国 2010 年版 GMP 法规实施以来,越来越多的制药企业从传统的离线 TOC 分析,转到在线 TOC 实时监测,以保证注射用水和纯化水的质量。

在线 TOC 监测,自动从水系统直接取样,避免了离线检测时人工取样可能发生的失误、样品污染;降低了等待时间与实验室成本;同时能够预警水质问题,避免停产造成的损失。

Sievers 分析仪为您提供多种在线 TOC 监测解决方案,满足不同需求!



哪款Sievers TOC分析仪 才是您的理想选择?

M9 在线 / 便携 TOC 分析仪

- 旗舰产品,从实时检测到清洁验证的 TOC 应用都能轻松实现

M500 在线 TOC 分析仪

- 专为制药行业设计,使用方便,是 PAT (过程分析技术) 的良好工具

CheckPoint 在线 / 便携 TOC 传感器

- 经济型在线 TOC 选择,设计小巧、灵活,用于实时故障诊断与水质趋势分析



扫二维码
关注 Sievers 分析仪
免费下载
TOC 分析的标准操作
规程 SOP 文件

热线电话: 400 887 8280

邮箱: sievers.china@suez.com

网站: cn.sieversinstruments.com

表 1：活性炭加入对不溶性微粒结果影响

批次	批号	≥ 10 μm	≥ 25 μm
未加活性炭	210821101	0.0 粒/ml	0.0 粒/ml
	210822101	0.0 粒/ml	0.0 粒/ml
	210823101	0.0 粒/ml	0.0 粒/ml
加入 0.03% (g/ml) 活性炭	210801501	0.3 粒/ml	0.0 粒/ml
	210801502	0.1 粒/ml	0.0 粒/ml
	210802501	0.4 粒/ml	0.0 粒/ml

表 2：输液包装形式的主要质量性能对比表 [7]

包装形式	玻瓶	塑瓶	软袋
药物相容性	好	一般	好
透明度	好	一般	好
温度适应性	差（低温）	差（低温）	好
隔氧性	好	一般	好
隔水性	好	一般	好
使用方法	需空气回路，易二次污染	需空气回路，易二次污染	无需空气回路，安全性高。

炭、玻璃屑等，国内输液生产时存在加入活性炭用于吸附热原的情况，但活性炭原材料与生产工艺的多样性、活化机理的不确定性、质量控制的局限性以及由此而导致引入杂质和不溶性微粒的可能性，都会给活性炭在注射剂中的应用带来风险 [3]。根据生产及检测经验，同一品种药品加入活性炭批次与未加活性炭批次，在成品检测不溶性微粒结果时差异较大，见表 1。所以需加强对原辅包、生产过程等的控制，注射剂生产中建议不使用活性炭 [4]。

3.2 微生物与内毒素

水生菌多为革兰氏阴性菌，灭活之后产生内毒素的主要成分是脂多糖，可引起输液热原反应。临床上在进行静脉滴注大量输液时，由于药液中含有热原，病人在 0.5 ~ 1 h 内会出现冷颤、高热、出汗、昏晕、呕吐等症状，高热

时体温可达 40 ℃，严重者甚至会出现休克，这种现象称为热原反应。引起热原反应的主要原因是注射液或输液器中存在污染的热原。

人员及其活动是造成微生物污染的主要途径，可定期对工作人员进行微生物污染控制培训，养成良好的卫生习惯。加强对他们的业务培训与考核，督促他们学习相关专业知

识，提高防范微生物污染的意识；规范操作流程，做好监督和复核，降低微生物污染风险 [5]。同时，在注射剂的生产过程中应尽可能缩短配制时间 [6]，防止人员、设备、物料、环境产生的微生物和热原污染，灭菌前微生物污染水平应控制在小于或等于 50 CFU/100 ml。

3.3 包装材料

药品包装材料对保证药品质

量的稳定性起着重要作用，药品包装材料的功能包括保存功能和保护功能，以达到保护药物的目的，并使其在有效期内符合药品质量标准。输液包装形式的主要质量性能比较，见表 2 [7]。目前，我国大输液市场中软袋包装输液产品均为非 PVC 软袋包装，在质量方面有比较明显的优势。

4 结语

大输液的质量安全问题已越发受到社会各界的关注，应引起医药行业的足够重视。一方面，需要更新观念减少不必要的输液；另一方面，也需要在符合法规要求的前提下，不断超越质控要求，通过医、药、护三方的共同努力，减少输液在使用过程中产生的不良反应和危害，从而使输液质量和安全达到新的高度。

【参考文献】

[1] 黄晨, 诸林俏. 临床输液反应原因分析 [J]. 中国药物与临床, 2006, 6 (10): 775.
[2] 魏巍, 张宏伟, 高雪, 金晓梅, 冯旭, 薛昊. 包装材料对大输液产品安全性和疗效性影响的评价与分析 [J]. 中国执业药师, 2013, 10(Z1): 53-56.
[3] 罗俊永, 杨文智, 张晓攀, 朱雪萍, 陈蒙蒙. 活性炭在注射剂生产中的潜在风险分析 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(04): 404-407.
[4] 国家药监局药审中心. 化学药品注射剂仿制药质量和疗效一致性评价技术要求 [EB/OL]. (2020-05-14). <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/d9c6f118b773f54e8feba3519bf78a11>.
[5] 宋满光. 大容量注射剂生产过程中微生物污染防控对策 [J]. 东方药膳. 2020(21): 103.
[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 (2020 版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社. 2020.
[7] 曾艳, 王博雅, 赵程程, 张文思, 王雅薇, 闫素英. 各种大输液包装形式的特点和性能 [J]. 中国药房, 2013, 24(29): 2779-2781.