

· 经验交流 ·

提高输液质量的几点体会和建议

嘉兴制药厂总工程师办公室 胡景华

当前的输液质量问题已从过去的防止霉变与热原为主转向严格控制异物、微粒以及贮存期内的澄明度和稳定性等问题。尤其是生产过程中的澄明度(即每500ml瓶装药液中不允许检出异物,小白点限制在5个以内)及产品负责期内的澄明度稳定性问题已成为输液生产厂经常碰到的主要质量问题。鉴于药液中的微粒(即目力检视不出、直径在50微米以内的粒子)已被证明能导致肺部毛细血管的血栓而形成肺肉芽肿等危害^[1],英国、美国、澳大利亚等国药典均对微粒作了限度规定^[2],我国新版药典也将作出具体规定,故此澄明度的概念应包括微粒在内。

我厂自1981年9月开始,曾多次出现澄明度的波动情况,特别是在冬季,经常出现不同程度的“淡毛毛、翻翻有”的问题,实质上是一种悬浮于药液中的假纤维及多量点,而且集中反映在10%葡萄糖输液中,葡盐水很少发生。1982年冬季对输液车间进行第二次技术改造,在基本设施、水质处理、工艺方法等方面都作了一定改进,因而1983年2月后基本解决这个“淡毛毛”问题,至今已19个月未出现类似问题。在解决这个问题过程中,我们按照全面质量管理的要求,组织动员全厂的力量,特别是生产车间,中心化验室,中心试验室的同志分工负责,协同攻关,做了大量的试验研究与分析考察工作,基本澄清了几个主要问题。由于条件限制、检测手段不够完善,有的问题尚需进一步研究探讨。

输液生产过程中影响澄明度质量的因素

较多,大致有六方面三十多个条目^{[3][4]}。根据我厂几年来的探索研究认为,稳定与提高输液质量必须切实解决好以下几个主要问题。

一、努力提高和确保各种输液工艺用水的质量以及锅炉一次蒸汽的质量

水的质量特别是注射用水质量的好坏直接反映在产品质量上。鉴于目前我国环保工作尚在起步阶段,各地天然水、地下水均受不同程度的污染,因此必须对所用原水的成份质量有深入的了解,以便采取相应的保证措施。目前我厂水处理流程如下:

原水(以本厂深井水为主、城市自来水作后备)进入沉降池的同时加入0.0033%的明矾或硫酸铝(w/v),沉降12小时以上→沉降池的原水→经颗粒活性炭过滤器→经废旧树脂过滤器→阳树脂交换柱→二氧化碳脱气塔→阴树脂交换柱→阴阳混合树脂交换柱→去离子水,进入贮罐→经砂芯滤棒过滤供洗瓶、洗胶塞等。

→作为重蒸馏器的水源→注射用水,供配料、末道冲洗、漂洗薄膜。

我厂深井水的质量指标:

浑 浊 度: <5度 PH值: 7.5~7.6

总 硬 度: 80~90 mgCaO/升

点 碱 度: 200~350 mgCaCO₃/升

氨氮含量: 0.3~0.8ppm.

总铁含量: 0.7~0.8ppm.

易氧化物: 0.5~1.5ppm.

细菌总数: <100个/ml

比 电 阻: 1500~2000Ωcm.

该深井水的质量随季节变化、用水量大小而有所波动。由于总碱度及酸式碳酸盐含量较高，故阳树脂交换柱之后应加脱气塔以驱除CO₂，保护阴树脂的交换容量^[6]。由于水中含总铁量较高，故阳树脂失效较快，混合树脂使用时间也较短。为此，我们今后打算

在树脂交换前原水先经电渗析或反渗透装置以除去70%左右的盐类，从而延长离子交换树脂的使用寿命，进一步提高去离子水的质量。

我厂目前去离子水及注射用水的水质指标如表1。

表 1

	比 电 阻 (万欧姆厘米)	PH 值	氯 化 物	铵 盐	测 定 时 间
去 离 子 水	200~400	5.0~7.0	合 格	—	每隔一小时
注 射 用 水	100~140	6.0~7.0	合 格	合 格	每隔二小时

原先，我们将原水经沉降后即进入树脂柱进行交换。由于原水或自来水中尚存在一定量的悬浮物，以致造成树脂柱内沉积物增加甚至堵塞，不仅影响交换水质量，有时水流不畅加大水压造成聚氯乙烯树脂柱底部崩裂。后经采用沉降水经过颗粒活性炭过滤器、废旧树脂过滤器并增设脱气塔以后，上述情况未再发生，去离子水的水质与出水量都有明显提高。过去我们采用锅炉蒸汽制取重蒸馏水，但这样制得的注射用水其铵盐含量往往超过规定，因此把重蒸馏水再经过一次阳树脂交换以确保铵盐合格。这样制得的水虽符合药典要求，但树脂经长期使用后会有降解物进入水中，实际上是会影响注射用水及输液质量的。此外，由于我厂锅炉进水是经阳树脂交换后的含钠离子的软化水，炉内水的pH值是偏碱的，常在9~11之间，这样蒸馏器中的一次蒸汽冷凝水也常常偏碱而影响重蒸馏水的质量，特别是在锅炉供汽量增大，蒸汽含水量大时情况就更严重。为此，我们从1982年底以后改为全部采用去离子水为水源制取注射用水，从而消除了由于锅炉蒸汽质量不稳定而带来的污染水质的因素，这对稳定与提高输液质量有直接影响。

水质分析中还必须严格控制含菌量，它

与输液的质量及稳定性直接关连。国外对纯水、输液用水均有明确规定的微生物极限值^[6]，我国尚未制订，但《药品生产管理规范》已明确提出要求注射用水应于80℃以上贮存备用，这是防止细菌繁殖的重要措施。我们曾对本厂各种用水的细菌含量作过抽查，测定数据如表2。

表 2 本厂各种用水的细菌含量抽查结果

	取 样 时 间	每毫升含菌量
深 井 水	78年6月	36
自 来 水	84年5月	223
未经处理的河水	83年8月	2000
新鲜去离子水	84年5月	16
贮存6小时后	同一样品同天	66
贮存9小时后	同一样品同天	78
新鲜注射用水	84年5月	1
贮存8小时以上 (室温)	84年5月	130
贮存8小时以上 (室温)	84年8月	0

输液灌装过程的药液抽查含菌未测出。
五种水的化学耗氧量(COD)测定如表3。

从以上数据可以看出，防止水质的细菌污染，注射用水的贮存条件是很重要的。

表 3

	自 来 水	深 井 水	沉 降 水	去 离 子 水	蒸 馏 水
取 样 时 间	83年 5 月	同 一 天	同 一 天	同 一 天	同 一 天
COD mg/l	9.2	5.7	6.6	0.38	2.9

我们认为在输液的原辅材料、盐水瓶等质量保证的前提下发生大面积的澄明度波动时,应对水质及蒸汽质量进行深入细仔的调研分析,要首先排除这方面的影响因素。

二、围绕提高澄明度问题不断改进工艺

近几年来,我们在以下几个工艺环节上做了一些研究改进工作,取得了良好的效果。

(一) 洗瓶工艺 鉴于目前盐水瓶的包装简陋,瓶内壁清洁度波动较大,有的瓶子在制造退火过程中受燃烧不良的油烟污染而致瓶内壁蒙上一层黑烟,用一般清水刷洗难以除去。为此,我们在粗洗时加了一道 3 % 左右的碳酸钠刷瓶,效果较好。为了保证洗瓶的质量,务使水质、水量、水压、水温以及热碱水的温度、浓度、流量、压力等均应达到工艺要求并保持稳定。为了节约去离子水的消耗量,我们采取了逆流循环回收再用的措施。经热碱水冲洗后的瓶子采用二次回收的去离子水加热冲洗四次,温度 50~60℃。精洗部分是用一次回收并过滤澄明的去离子水冲洗内外壁四次,然后再用过滤澄明的新鲜去离子水冲洗内外壁四次,最后一道是澄明的注射用水经微孔滤膜再过滤后进行冲洗。所有冲洗瓶的水压除注射用水外都要求稳定在 1.5~2.0 公斤,以确保冲洗质量。瓶外壁及瓶口的清洗目前仍用人工,在开始进入输瓶带以前完成,要求用泡沫塑料对整个瓶外壁、瓶口都要擦洗到,冬季用热水洗。经三年来的实践证明,目前的洗瓶质量是能够保证的。

(二) 胶塞处理 原来的胶塞处理工艺

是碱煮、水洗中性、酸煮、水洗中性,热压灭菌 30 分钟,最后在使用前用去离子水、蒸馏水漂洗数次备用。现在,我们把这个工艺简化为:酸煮 30 分钟,过滤水洗至中性,再用过滤澄明的去离子水漂洗至基本澄清且无氯根,临用前再用蒸馏水漂洗几次。理由是:胶塞经碱处理后外观较白,但容易老化发粘。热压灭菌时直接受到碱性蒸汽的污染,而且多次加温也促使橡胶老化。目前工艺虽然简化了,但对漂洗用水的质量要求提高了。经过一年多来的实践证明这个方法是可行的。

(三) 砂芯滤棒的处理 过去我们每天生产完毕把滤棒拆下清洗后即放入灭菌锅内热压消毒,然后用去离子水、蒸馏水抽滤至澄明备用,这样化的功夫虽多但效果不大理想。一是每次热压消毒均受到碱性蒸汽的污染侵蚀对砂棒本身起一定的破坏作用;二是每天拆下来作彻底处理,从表面看是很干净彻底的,而实际上砂棒表面已经形成比较稳定有效的滤桥(或过滤界面)却被破坏了。因此,第二天再用这套砂棒时往往开始几柜的澄明度质量不如后面的好,因处理后的砂棒重新形成一个稳定的过滤桥需要一定的时间和条件才行。现在我们根据滤速确定砂芯滤棒的使用周期,不再每天作全处理。生产完毕,将砂棒上的炭层清洗干净即装入滤桶,然后用热蒸馏水洗压至澄明备用。砂棒全处理时,把它放入搪玻璃锅内煮沸半小时,然后清洗,回流至出水澄明,烘干备用。鉴于葡萄糖原料中含有微量蛋白质、糊精类胶体物质,它们会留存于砂棒的微孔中不易清洗掉,却会在使用过程中缓慢地脱落下来以致影响

药液的澄明度。对此,我们研究采用0.9%针用盐溶液作不定期的处理砂棒,效果较好。

三、积极创造条件,认真贯彻执行《药品生产管理规范》(即GMP)对注射剂生产的要求

年来的全面质量管理教育已使大多数职工对确保产品质量的观点比较牢固地树立起来。同时,进行了两次较大的技术改造,主要岗位采用净化空调,人流、物流分走,加强水质处理等等。输液车间必须设立中间成品化验室及专职质监员以加强生产现场各道工序的质量监控。现在,专职质监员每班要检查、抽查、核对各个岗位共50多个工艺参数及质量情况,这对及时发现和解决问题、稳定生产、加强管理起到重要的保证作用。在提高工人的文化技术素质方面也做了一些工作。目前,这个车间的工人文化补课合格率已达60%以上,绝大部分工人能达到三级技术水平,90%以上的职工受过十六小时以上的TQC教育。

由于认真抓了基础工作、基本设施、组织质量攻关及升级创优活动,加强生产技术管理,近五年来,我厂输液质量在全省评比中多次名列前茅。近二年来,输液的灯检合格率能稳定在98%以上,优级品率稳定在50%左右。近四年的留样产品合格稳定率均在95%以上,其中1980年与1983年的留样澄明度合格率分别达到97.9%与97.7%。

四、几点建议

为了进一步提高输液质量,全面达到国家新的优级品标准,努力缩小与国际水平的差距,我们建议有关方面研究解决以下几个问题。

(一) 尽快制订输液生产的GMP实施细则,务使生产厂、配套厂共同遵守执行。一定要有特殊保证措施,例如对输液生产的各种用水应有一个明确的必须保证的水质标准。同时,建议药机厂或医疗器械厂对水质

处理及优质注射用水的制备所需设备进行定型配套供应。目前,许多输液生产厂都在进行技术改造,建议由国家医药管理局组织制订一个输液生产厂房与设施的标准设计或规范,以利于各输液厂加快改造步伐并有所遵循。再如针用原料、盐水瓶、翻口塞、涤纶薄膜、过滤材料与器具等原辅材料的配套厂也同样要实行标准化、规范化的生产,以保证和稳定质量。

(二) 输液应实行专业化、大批量、择优选定点、计划生产以利于提高质量,降低成本。实践证明,输液生产停停搞搞,三天打渔,两天晒网是搞不好的。小而全的综合性药厂也容易顾此失彼,难以提高。目前部分医疗单位以盈利为目的进行输液生产,更需引起高度重视。

(三) 按照实际情况调整输液价格,以利于加速技术改造,妥善处理经济效益与产品质量的关系。因为水质处理与提高,装备净化空调,改善基本设施,都要增加生产成本,一般小厂难以负担。

(四) 努力增加输液新产品、新品种。凡国内能生产的应尽量减少进口或不进口,以利于发展我国的输液生产。

(五) 组织科研单位与生产厂协作,继续进行降低输液中的微粒、异物与提高稳定性的质量攻关。要作定性定量分析,研究其污染来源,制订防范措施。

(六) 我们从调研中经常发现由于医院、特别是卫生院输液用具灭菌不彻底,应用水质较差的自来水、井水或河水未净化消毒处理即用于洗涤、浸泡输液用具是极易造成染菌并产生热原。为此,建议医疗单位制订并执行水质标准及输液器具的灭菌规范,以防止外来因素造成的热原反应。同时,针对目前临床输液使用中容易带入异物的现状(特别是针头穿过胶塞与薄膜而引起的异物),建议推广采用输液末端过滤装置(建议由专业

厂制造供应)以确保患者用药安全。

参 考 文 献

- [1] Garvan J. M. et al.: Med. J. Austral. 2:
140~145. 1963
- [2] B. P. 1973版; U. S. P. XⅧ版、XX版

- [3] 嘉兴制药厂:《影响输液澄明度诸因素分析》(内部资料)1982。
- [4] 缪诚:《输液中微量白点的来源、防止与消除》1982
- [5] 第十设计院等:《纯水制备》49~51, 1974
- [6] Pharmaceutical Technology 4(1):63, 1980