

· 科技交流 ·

注射剂的异物外界带入初步分析

温州制药厂 胡国忠

近年来国内外对静脉输液中有关微粒的危害性问题研究日益增多,有足够的临床实践证明任何非代谢性小粒点,对人体都具有严重的危害性^[1]。因此对于注射剂生产中的澄明度问题的认识,应该提高到一个相当重要的位置。

作者曾对本厂几年来生产注射剂的澄明度情况进行过初步分析;认为影响注射剂澄明度的因素既多而又复杂,但概括起来可以分为二部分;

第一,由于原料不纯,工艺处方不合理而形成的析出或混浊以及安瓿玻璃质量不好而影响澄明度。如碳酸氢钠注射液中的钙、镁离子影响的细白点,某些葡萄糖中含有未水解完全的糊精和植物蛋白等形成的胶状微粒增多以及安瓿内壁非水溶性白雾经长期侵蚀和玻璃中溶出的物质而造成的细白点增多等等。

第二,生产过程中属于外界机械性的异物带入因素。例如毛毛、点点、白块、玻璃屑、色点等等。

从我厂近几年来注射剂生产的澄明度灯检废品统计分析,不合格品中毛毛、玻璃屑二项比例占总废品50%以上。本文着重分析异物的外界带入问题。

注射剂生产工艺配制中的粒状杂质(小白点)在采用微孔滤膜等过滤处理后,是完全可以有效地控制和除尽的。根据上海长征药厂测试,原来未经过微孔滤膜过滤的输液中, $<1\mu$ 的微粒每毫升有21万粒,但经过 $0.65\mu\sim 1.2\mu$ 的微孔滤膜过滤后, $<1\mu$ 的微粒每毫升是36000粒,而大于 5μ 的微粒就没

有发现^[2]。因此对如何消除异物的机械性外界带入是提高注射剂澄明度的一个非常重要手段。

根据我们生产实际情况体会认为异物带入原因大致有以下几个方面:

一、关于玻璃屑问题

1. 和安瓿玻璃料性有关。一些安瓿由于玻璃配合料不均匀引起玻璃脆性增加而增多玻璃屑。虽大多数药厂在灌封时采用过滤空气吹扫取得一定效果,但因灌封机上增加针头对一些丝头较细安瓿亦增加了碰撞机会反会造成另一方面增多玻璃屑。

2. 割圆口时由于砂石与安瓿接触轻重,角度不当,砂石质量不好和使用过久而造成割丝毛口,易形成玻璃屑。

3. 割圆口后复瓶倒玻璃屑操作不得法亦会造成玻璃屑增加。应该放平正再反复,不可倾斜,否则玻璃屑不能完全倒净。

4. 冲瓶、灌封时针头对不准,离心甩水速度快慢不当都会造成安瓿瓶的硬性碰撞而增加玻璃屑。

5. 烘干后安瓿瓶内壁受潮,玻璃屑亦难处理。特别是贮放场所湿度大,如蒸气管凡而漏气、雾气等影响灌封时玻璃屑倒复困难。

6. 选用安瓿料性不合理,遇硷性药液经侵蚀造成脱片等等。

7. 开口工序(割圆口、冲瓶等)应进行空气净化,保持地面湿润清洁及时清除设备与地面碎玻璃,防止微小玻璃屑随空气飞扬,进入开口安瓿内。

二、纤维(毛毛)来源主要是人流进出不合理及工作衣、口罩上的纤维脱落等原因造

成。所以灌封间内操作人员要少、进出要少、工作服应选涤纶、丝绸等少纤维料作为妥。我们曾分析统计过，每年冬季比夏季不合格品中纤维比例竟增加一倍以上。因此，灌装室内用的清洁卫生工具如抹布等绝对不可采用纱布、毛巾、应以绸布包泡沫海绵等少纤维料作为好。

三、小白点、白块除来源于洗瓶水、药液的过滤效能不严密、砂棒孔径过大等因素造成外，容器、皮管、活塞等工具处理不严格、不洁净、安瓿清洁度差亦是一个很大原因。在国外某些药厂制造安瓿时采用洁净环境，可省去灌封前的洗、干、灭菌等工序。西德、英国采用封口安瓿在特殊灌封机上灌封可达到无尘粒污染的要求。故为减少小白点，对洗瓶用水、药液的澄明度必须严格要求，须通过聚乙烯烧结管或微孔滤棒过滤。工具处理严格遵守工艺规程要求。做好环境及个人卫生、操作室地面做到湿润、防止尘土飞扬。对于机械通风必须符合洁净要求。对进入配料间、灌封间等洁净区的原料和用具亦应预先进行清洁处理。此外，原料不纯，

工艺不合理和一些产品受冷热时间过长，pH值不适当等也都能使细白点增加。

四、有关色点异物大部份来源于：橡皮管处理不干净或经长期使用的胶管老化龟裂剥落；灌封机上的针管焊接处生锈；安瓿外壁红粉（因一般安瓿生产厂退火采用铁容器由于生锈经高温加热产生红粉沾污瓶壁）和安瓿干燥烘房链条生锈；自来水带有铁锈和输瓶车铁架生锈，防锈漆脱落以及灌封产生炭化等因素。

总之要生产高质量的注射剂，必须对微粒，异物控制到最低水平，而提高注射剂澄明度质量的重点应采用最新工艺操作，加强空间净化技术的应用，讲究文明生产和清洁卫生，做好人流、物流合理化，防止外来因素的污染。另外，对提高针用原料纯度和安瓿玻璃质量也是不可忽视的条件。

参 考 资 料

- I. 北京医学院药系药剂教研室：营养输液的进展及输液中微粒的临床危害
- II. 上海长征制药厂：应用微孔滤膜除去大输液中的微粒