

化药注射剂中不溶性微粒的产生原因及控制策略分析

王宏亮

国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京 100022

摘要: 化药注射剂中的不溶性微粒可能从原辅包材料、生产过程、储存运输, 以及使用过程中引入。控制注射剂中不溶性微粒的产生是减少输液不良反应、保障用药安全的重要措施。通过参考有关注射剂中不溶性微粒的国内外药典标准、指导原则和研究文献, 探讨不溶性微粒产生的主要原因, 并提出有效控制策略和相关建议, 以期为控制化药注射剂的质量提供相应参考。

关键词: 化学药品; 注射剂; 不溶性微粒; 产生原因; 控制策略

中图分类号: R97 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 09-1909-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.029

Analysis on reasons and control strategies of insoluble particles in chemical injections

WANG Hongliang

Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Insoluble particles in chemical injections may originate from the drug substance, pharmaceutical excipients, packaging materials, manufacture process, storage, transportation, and clinical application. Controlling the production of insoluble particles in injections is an important measure to reduce adverse reactions and ensure drug safety. Referring to the pharmacopoeias of different countries, relevant regulations and guidances, and research literature on insoluble particles in chemical injections, this paper discusses the causes of insoluble particles, and puts forward effective control strategies and relevant suggestions, so as to provide theoretical supports for controlling the quality of chemical injections.

Key words: chemical drug; injection; insoluble particles; cause of occurrence; control strategy

注射剂是一种重要的临床常用药物剂型, 系指原料药物或与适宜的辅料制成的供注入体内的无菌制剂, 主要分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液等, 以皮下注射、皮内注射、肌肉注射、静脉注射、静脉滴注、鞘内注射、椎管内注射等方式注入体内^[1]。根据注射方式进行分类, 注射剂可以分为静脉注射、肌肉注射、皮下以及皮内注射等; 根据分散系统的不同, 注射剂可以分为溶液型、乳剂型、混悬液以及粉末型等。

注射剂的质量与有效成分含量、无菌、有关物质以及异物等有关, 这些指标的严格控制关系到注射剂的安全有效性。其中, 异物的控制分为可见异物以及不溶性微粒两个方面。注射剂中的不溶性微粒系指非故意存在于溶液中的除气泡外的可移

动的不溶性粒子^[2]。不溶性微粒一旦随注射液进入体内可随血液流动却不能被代谢, 可能对人体造成难以发现和潜在的严重危害, 如炎症反应、血管损伤、肉芽肿、血管栓塞、热原反应、过敏反应、肿瘤或肿瘤样反应等不良反应^[3]。

在2020年的《国家药品不良反应监测年度报告》中^[4], 注射剂给药的药品不良反应/事件占有剂型的56.7%。《基础输液临床使用评估指南》^[5]提出的18项评估指标中, 不溶性微粒是临床输液安全性评估中最重要的指标之一。目前, 已开发出显微镜法、光散射法、光阻法以及电阻法等多种不溶性微粒的检测技术。本文着重分析和探讨化学药品注射剂中不溶性微粒的产生原因及控制策略, 为减少注射剂中不溶性微粒的危害和临床应用提供理

收稿日期: 2022-04-20

第一作者: 王宏亮, 男, 副主任药师, 主要从事药品技术审评工作。E-mail: wanghl@cde.org.cn

论支持。

1 国内外药典关于不溶性微粒的规定

随着临床上注射剂的大量使用,由注射剂中不溶性微粒引起的临床不良反应案例不断发生,国内外药典等对注射剂中微粒进行了严格的控制。目前,检测不溶性微粒的方法有3种:显微镜法、光阻法和电阻法,各国药典中仅收录了显微镜法和光阻法。

《中国药典》2020年版(ChP 2020)、《美国药典》43-国家处方集38(USP 43-NF 38)、《欧洲药典》

10.0(EP 10.0)、《英国药典》2021(BP 2021)和《日本药典》18(JP 18)均采用光阻法和显微镜法进行检测,不同检测方法对应的不溶性微粒的限度如表1所示^[6]。在国际人用药品注册技术协调会(ICH)指导原则中,Q4B规定USP <788>、JP 6.07和EP 2.9.19中关于注射剂不溶性微粒的分析方法均具有同等程度的效力。目前,各国药典都仅对注射剂中粒径在10 μm以上的不溶性微粒进行控制,对粒径小于10 μm的微粒却没有明确的要求。

表1 各国药典对注射剂中不溶性微粒的标准比较

Table 1 Comparison of restriction on insoluble particulate matter test for injections in Pharmacopoeias of different countries

| 药典 | 注射剂容积 | 光阻法 | | 显微镜法 | |
|--------------|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | | ≥10 μm | ≥25 μm | ≥10 μm | ≥25 μm |
| ChP 2020 | 大容量注射剂(≥100 mL) | ≤25粒·mL ⁻¹ | ≤3粒·mL ⁻¹ | ≤12粒·mL ⁻¹ | ≤2粒·mL ⁻¹ |
| | 小容量注射剂(<100 mL) | ≤6 000粒/供试品容器 | ≤600粒/供试品容器 | ≤3 000粒/供试品容器 | ≤300粒/供试品容器 |
| JP 18 | 大容量注射剂(≥100 mL) | ≤25粒·mL ⁻¹ | ≤3粒·mL ⁻¹ | ≤12粒·mL ⁻¹ | ≤2粒·mL ⁻¹ |
| | 小容量注射剂(<100 mL) | ≤6 000粒/供试品容器 | ≤600粒/供试品容器 | ≤3 000粒/供试品容器 | ≤300粒/供试品容器 |
| USP 43-NF 38 | 大容量注射剂(≥100 mL) | ≤25粒·mL ⁻¹ | ≤3粒·mL ⁻¹ | ≤12粒·mL ⁻¹ | ≤2粒·mL ⁻¹ |
| | 小容量注射剂(<100 mL) | ≤6 000粒/供试品容器 | ≤600粒/供试品容器 | ≤3 000粒/供试品容器 | ≤300粒/供试品容器 |
| EP 10.0 | 大容量注射剂(≥100 mL) | ≤25粒·mL ⁻¹ | ≤3粒·mL ⁻¹ | ≤12粒·mL ⁻¹ | ≤2粒·mL ⁻¹ |
| | 小容量注射剂(<100 mL) | ≤6 000粒/供试品容器 | ≤600粒/供试品每容器 | ≤3 000粒/供试品容器 | ≤300粒/供试品容器 |
| BP 2021 | 大容量注射剂(≥100 mL) | ≤25粒·mL ⁻¹ | ≤3粒·mL ⁻¹ | ≤12粒·mL ⁻¹ | ≤2粒·mL ⁻¹ |
| | 小容量注射剂(<100 mL) | ≤6 000粒/供试品容器 | ≤600粒/供试品容器 | ≤3 000粒/供试品容器 | ≤300粒/供试品容器 |

2 不溶性微粒产生的主要原因

注射剂中的不溶性微粒受许多因素影响,这些因素主要分布于生产、运输以及储存使用过程中。生产过程中影响因素主要分为硬件和软件因素,硬件指生产环境、所需的原辅料、其他物料以及生产设备,软件指生产工艺以及人员操作等。此外,专业的配制人员、配制环境、配制和输液用的器材也将影响进入患者体内的不溶性微粒的多少。储存时间以及运输条件也是影响不溶性微粒的重要原因,不同注射剂需要不同的储存和放置条件,有的需要现配现用。

2.1 生产过程

2.1.1 原辅包材料 在注射剂生产过程中,所使用的原料药、辅料、注射用水、包材、附属配件用具等均可能导致注射剂引入不溶性微粒^[7],破坏药物的正常性能。

(1)原辅料:原辅料质量达不到标准或残留杂质可能引入不溶性微粒。例如,注射剂中常用的葡

萄糖、氨基酸、脂肪乳中等可能残留蛋白质、淀粉、糊精等大分子以及脂肪微粒等。原料、溶剂中可能含有不溶性无机盐,尤其是钙盐、铁盐、镁盐等,可与氧、二氧化碳、其他离子甚至有机杂质反应生成各种不溶性杂质。

生产用水(纯化水和注射用水)的质量也是影响不溶性微粒重要因素之一。使用质量不好(如灭菌不彻底、清洗周期太长等)的生产用水可能引入各种不溶性杂质。

(2)包材:注射剂常用的包材有玻璃瓶、塑料瓶、聚丙烯软袋等,根据密封程度可分为半开放以及全密闭形式^[8],不同包材对不溶性微粒有一定的影响。例如,玻璃瓶受热或长期接触酸性注射液易产生硅酸盐不溶性微粒,塑料瓶外包装易通过膜渗透引入不溶性颗粒,玻璃安瓿在切割使用时易产生玻璃碎屑导致不溶性微粒污染。

注射剂中的药物可能对酸、碱、金属离子等敏感,如果玻璃中的金属离子或镀膜成分迁移入药

液,可导致溶液颜色加深、产生沉淀、引入不溶性微粒等。注射剂可能对玻璃内表面的耐受性产生影响,导致玻璃网状结构破坏致使其中的成分大量溶出并产生玻璃屑或脱片,可能降低注射剂包装密封性,增加不溶性微粒产生的风险^[9-10]。

此外,与药品直接接触的包材、胶塞存在脱屑的风险。相关研究结果表明,pH>10的注射剂与药用氯化丁基橡胶塞接触后,不溶性微粒显著性增加;pH>10的注射剂与覆膜药用氯化丁基橡胶塞接触,不溶性微粒无显著增加^[11]。因此,应根据药品的理化特性选择合适的包材以降低不溶性微粒产生的风险。

2.1.2 生产设备 注射剂生产过程中使用的组件系统可能与液体接触并发生相互作用,导致相关不溶性微粒的产生和积累。设备清洁消毒不彻底、老化磨损、过度冲洗及机器故障,生产中切割、组装、磨擦等工艺,滤器孔径选择不当,滤材脱落形成纤维颗粒等,均可能将不溶性微粒引入注射剂中。过滤设备性能的好坏,很大程度上影响微粒的多少,良好的过滤过程是减少不溶性微粒的关键环节。在生产设备的使用过程中,人员的不当操作会对设备产生磨损,设备上的碎屑颗粒可能落入注射剂药液中。

注射剂的生产设备和相应生产设施应符合我国的药品生产质量管理规范(GMP)要求。若生产设施和设备不符合GMP要求,生产线会产生新的污染源,直接污染或增加药品生产受到污染的可能性。使用不合格材质的劣质生产设备,设备老化脱落颗粒会增大不溶性微粒引入的可能。例如,生产设备中与药液接触的管路和储液罐应使用规定的不锈钢材料,如果使用其他材料将大大增加注射剂成品中不溶性颗粒增多的可能。当前,国内设备在生产制剂工艺和制造相应材质上参差不齐,质量上会因为产商的不同而不同。

2.1.3 生产工艺 注射剂的生产工艺主要包括配料、配液、滤过、灌装、封口、灭菌、灯检、包装和检验。其中,配制和灌装两大系统是可能产生不溶性微粒的重要过程。原料药污染、生产设备不干净、人员操作不规范等原因都会加大药品中的不溶性微粒增加的风险。不当的生产工艺,例如处方pH设计不当、活性炭使用不当、滤膜型号使用不当等都将引起不溶性微粒的增多。

2.1.4 生产环境 生产环境清洁度不符合规定也会引入不溶性微粒,环境中的毛发、微生物、粉尘等

会严重影响注射液的后续生产^[12]。注射剂制造企业的供热通风与空气调节(HVAC)系统是药品制造质量控制体系的重要组成部分,主要控制和监测环境空气的湿度、温度、悬浮颗粒物、微生物等,确保环境参数满足制造条件。环境参数不合格将影响注射剂中不溶性颗粒的情况。

2.2 运输与贮存

注射剂的质量受药品运输和储存条件的影响,运输与储存环境的温度、湿度、光照、密封性都可能引起药品成分性质改变,可能导致不溶性微粒数量的增加^[13]。

2.3 临床使用

临床使用方面影响注射剂中不溶性微粒形成的原因主要包括注射剂的配制环境、注射剂的加药方式、注射溶媒的选择以及注射剂与药物配伍等。

影响注射剂中不溶性微粒形成的配制和输注环境因素包括:加药环境开放;配药室无缓冲间;配药室及输注环境空气未净化或净化效果差;输液时人员进出频度高等。

在注射剂的配制过程中,采用不同的溶剂以及不同的加药方式可能影响不溶性微粒的含量。

注射剂与溶媒配伍后会影响到不溶性微粒产生。将注射剂与不当溶媒配伍,可能导致阴阳离子结合沉淀、溶液状态或者pH值发生改变等,溶媒中的离子作用也可能引起药物不同程度析出,导致不溶性微粒增加^[10,14]。

注射剂与其他药物配伍后可能发生氧化、缩合、水解等反应,可能因同离子效应、局部温度变化、酸碱性变化,不溶性微粒的数量和形态会有不同程度的改变^[15]。

3 控制策略

不溶性微粒进入人体后能带来很多的不良反应,不溶性微粒是注射剂质量的一项很重要的控制指标。针对注射剂在生产、运输、贮存与使用环节产生不溶性微粒的原因,应严格按照国家关于注射剂中不溶性微粒的限度标准,采取适当的防控举措来减少不溶性微粒,最大程度降低注射剂的不良反应发生风险。

实施GMP,采用先进的生产设备和材料、优化生产工艺、严格过程管理是减少产品中微粒数的有效措施。应严格遵守药品生产质量规范中对机构与人员、厂房与设施、设备、物料与产品、生产管理、质量控制与质量保证等要求^[16]。

3.1 原辅包控制

注射剂生产企业应当对注射剂不溶性微粒控

制在源头上,所有原辅料的采购都必须符合相关标准,并且在使用前进行科学的处理,对输液瓶等包材进行彻底的清洗杀菌,也可以通过自产输液包装的方式减少其在运输过程中产生污染的风险。塑瓶输液用瓶尽可能减少塑瓶的库存量,做到随用随生产,避免瓶内静电吸附微粒和转移过程中引入微粒的风险等。

3.2 生产环境控制

加强和控制药品的生产环境是控制注射剂品质的至关重要的一环。可结合欧洲药品监督管理局(EMA)、美国食品药品监督管理局(FDA)等先进思路和理念进行注射剂生产厂房的设计,针对洁净区的设计要做到防止药品在生产中的混淆、污染和交叉污染^[4]。

3.3 生产设备

注射剂的生产设施和设备都应达到GMP的要求,严格遵循GMP相关规定。同时,应积极引进先进思路和理念,进行适当的改良和调整,尽可能地去防止注射剂药品的污染,防止产生不溶性的微粒杂质^[17]。在新引进生产设备上要切实做好有关不溶性微粒的验证工作。

注射用水净化设备和空调净化系统是控制注射剂中不溶性微粒的重要部分。在生产过程中因为环境的因素而产生的不溶性的微粒难以消除,因此在洁净区空调的设计上,需要采用质量可靠的空气净化设备,对重要的生产区域采用自动化的控制和实时监测,确保生产时的环境空气的洁净度。

3.4 过程控制与检测

注射剂的不溶性微粒风险识别及控制需要遵循质量源于设计原则、风险管理原则和GMP符合性原则,从质量风险管理的流程着手解决,才能使药品的质量风险降低至安全水平。

注射剂生产过程中不溶性微粒的检测是控制不溶性微粒的关键步骤。可采用光阻法、显微镜法以及电阻法进行生产过程中不溶性微粒的检测,对检验结果妥善记录与分析。当检测到不溶性颗粒时,应快速获取不同粒径的颗粒数量及其变化的信息,用于识别颗粒的引入。不溶性颗粒分析方法包括药物含量测定、显微观察、理化鉴定(如红外光谱分析、X射线衍射)等,以确定颗粒性质并制定相应的减少颗粒污染的预防措施。

3.5 其他

注射液应储藏在严格的温度、湿度、通风环境下,临床使用时应选择合适且符合规定的输液器和

注射器,建立并严格执行注射剂配制过程的临床护理操作规范等。

4 结语

注射剂中存在的不可溶性微粒进入人体能够引发很多危害。由于药物本身的理化性质,原辅包材料,生产、运输、储存和使用过程均可能产生或影响不溶性微粒。注射剂的生产和使用各个环节都应进行严格的控制,最大程度地减少注射剂中不可溶性微粒的引入和产生。本文通过分析总结化学药品注射剂不可溶性微粒产生的相关因素,提出了相应的控制措施,以期为业界提供相应参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 四部. 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume IV. 2020.
- [2] United States Pharmacopeia 43-National Formulary 38 [S]. 2020.
- [3] 彭 姝, 张 军, 李慧芬, 等. 输液中不溶性微粒的危害综述[J]. 中国药事, 2018, 32(8): 1058-1063. Peng S, Zhang J, Li H F, et al. A review of hazards of insoluble particles in infusion [J]. Chin Pharm Aff, 2018, 32(8): 1058-1063.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2020年)[R]. (2021-03-26) [2022-04-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html>. National Medical Products Administration. Annual report on national adverse drug reaction monitoring (2020) [R]. (2021-03-26) [2022-04-19]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20210325170127199.html>.
- [5] 中国医药包装协会. 基础输液临床使用评估指南[EB/OL]. (2018-08-24) [2022-04-19]. https://cnppa.org/index.php/Home/Bz/show_2019/id/941.html. China Pharmaceutical Packaging Association. Guideline for basic intravenous infusion assessment in clinical use [EB/OL]. (2018-08-24) [2022-04-19]. https://cnppa.org/index.php/Home/Bz/show_2019/id/941.html.
- [6] 王立江, 苏学军, 王文刚, 等. 注射液不溶性微粒国家标准变革和微粒防控技术[J]. 河北医药, 2018, 40(4): 609-613. Wang L J, Su X J, Wang W G, et al. Investigation on national standard reformation for insoluble microparticles in injections and the preventive and control technique about microparticles [J]. Hebei Med J, 2018, 40(4):

- 609-613.
- [7] 彭 姝, 李慧芬, 任重远, 等. 影响输液不溶性微粒的相关因素 [J]. 中国药品标准, 2019, 20(2): 101-109.
Peng S, Li H F, Ren Z Y, et al. Related factors affecting insoluble particles in infusions [J]. Drug Stand China, 2019, 20(2): 101-109.
- [8] 冯湘玲, 李 芸, 陈 娟, 等. 不同输液包材和输液器对静脉输液质量的影响和控制对策 [J]. 中国药师, 2021, 24(1): 138-143.
Feng X L, Li Y, Chen J, et al. The influence of different infusion materials and infusion sets on the quality of intravenous infusion and its control measures [J]. China Pharm, 2021, 24(1): 138-143.
- [9] 国家药品监督管理局. 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2015-07-28) [2022-04-19]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=e821b8271ff9f2f205ed425c36f9bd0b>.
National Medical Products Administration. Technical guidelines for compatibility research of chemical injections and pharmaceutical glass packaging containers (trial) [EB/OL]. (2015-07-28) [2022-04-19]. <https://www.cde.org.cn/zdzyz/domesticinfopage?zdzyzIdCODE=e821b8271ff9f2f205ed425c36f9bd0b>.
- [10] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药品注射剂包装系统密封性研究技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2020-10-21) [2022-04-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.
Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. Technical guidelines for research on sealing of chemical injection packaging systems (trial) [EB/OL]. (2020-10-21) [2022-04-19]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/8a4f9f16844fbed617f8e8ed59485c1d>.
- [11] 郭丙炎, 黄 宇, 彭 清, 等. 药用氯化丁基橡胶塞对不同pH注射剂不溶性微粒的影响 [J]. 中国药业, 2009, 18(14): 43-44.
Guo B Y, Huang Y, Peng Q, et al. Study of effect of medicinal chlorinated butyl rubber stoppers on insoluble micro-particles in injections with different pH values [J]. China Pharm, 2009, 18(14): 43-44.
- [12] 石崇爱, 陈凤莲, 詹月敏, 等. 药物配置过程中不溶性微粒的来源分析及控制措施 [J]. 海峡药学, 2016, 28(10): 224-225.
Shi C A, Chen F L, Zhan Y M, et al. Source analysis and control measures of insoluble particles in drug dispensing process [J]. Strait Pharm J, 2016, 28(10): 224-225.
- [13] 宋岩馨, 蒲旭峰, 朱 鹏, 等. 注射用帕瑞昔布钠的冻干工艺研究 [J]. 药学研究, 2016, 35(5): 272-275, 307.
Song Y X, Pu X F, Zhu P, et al. Study on the freeze dryer process of parecoxib sodium for injection [J]. J Pharm Res, 2016, 35(5): 272-275, 307.
- [14] 王秋婷, 苗秋丽, 张 杰, 等. 不同溶媒对中药注射剂稳定性和安全性的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(1): 233-237.
Wang Q T, Miao Q L, Zhang J, et al. Effects of different solvents on the stability and safety of traditional Chinese medicine injections [J]. Chin Tradit Pat Med, 2019, 41(1): 233-237.
- [15] 王永林, 夏春丽, 余 凡, 等. 9种常用中药注射剂与输液配伍的不溶性微粒测定 [J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(22): 24-26.
Wang Y L, Xia C L, She F, et al. Determination of insoluble particles in the compatibility of 9 kinds of common traditional Chinese medicine injections with infusion [J]. Clin Res Pract, 2019, 4(22): 24-26.
- [16] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范(2010年修订) [EB/OL]. (2011-02-12) [2022-04-19]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=50620>.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Good manufacturing practice for pharmaceuticals (revised in 2010) [EB/OL]. (2011-02-12) [2022-04-19]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=50620>.
- [17] 国家食品药品监督管理局药品认证管理中心组. 药品GMP指南: 厂房设施与设备 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
Center Group for Drug Certification Administration, State Food and Drug Administration. *Guidance of Good Manufacturing Practices for Drug: Premises, Facilities and Equipment* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2011.

[责任编辑 刘东博]