

注射剂中不溶性微粒之忧

煤炭总医院 吕强 崔嵘 陶维良 青岛阜外心血管医院 张琳 北京医院 袁华

文 吕强 崔嵘 陶维良(煤炭总医院)

张琳(青岛阜外心血管医院)

袁华(北京医院)

注射剂是药品应用的特殊形式,已有百年历史,但同时注射剂的不良反应也引起了人们的普遍关注和研究,尤其是近几年来人们对注射剂中不溶性微粒正进行深入的研究。

所谓注射剂中的不溶性微粒,是指药物在生产或应用中经过各种途径污染的微小颗粒杂质,其粒径在 $1\sim 50\mu\text{m}$ 之间,肉眼不可见、易动性的非代谢性的有害粒子(以下简称“微粒”)。大量的动物实验和人体解剖结果证明,微粒会产生一时难以发现的、潜在的严重危害。本文作者对如何有效清除注射剂中的不溶性微粒进行了全面的药学研究。

微粒危害极大

早在20世纪30年代,就有众多学者报告了微粒带来的危害;到了60年代末,有关微粒危害的报道急剧增多,所研究的范围日趋广泛而深入;70年代,微粒造成临床危害的观点已为医药界普遍接受。学者们研究了微粒的去除方法,制定了限度标准,并正式载入国家药典。

炎症反应 输液可引起静脉炎、肺动脉炎。Brown等人在临床中发现,输液可引起静脉炎,其原因可能是多方面的,如药液的渗透压过高,药物本身可直接刺激组织而产生炎症反应,但最主要的是输液中微粒过多。粒子异物可引起血栓形成,造成局部堵塞及供血不足,组织缺氧而产生水肿和炎症。

肉芽肿 肉芽肿是机体的一种增生反应,可直接干扰肺、脾、脑、心、肝、肾等脏器的机能,甚至危及生命。1955年Bruning报道,在210例患肺血管肉芽肿的小儿尸检中发现19例是由纤维所造成的。这些病例的共同点是,他们生前都曾大量用过静脉输液。Bruning认为,纤维是由输液所引入,随血流进入肺毛细血管,引起巨噬细胞增殖而造成肉芽肿。

人体最小的毛细血管直径 $5.0\mu\text{m}$ 左右,人们曾认为只有大于 $5.0\mu\text{m}$ 的微粒才可能阻塞毛细血管。而今已有定论:微粒的危害及其致害程度不仅与微粒的数目有关,而且与微粒的理化性质和空间构型有关。小于毛细血管直径的细小微粒也可以引起肉芽肿。微粒异物特别是纤维,容易刺激组织增生形成肉芽肿,而肺脏是主要受害部位。

栓塞 1963年Chason等报道了棉花纤维引起的脑血管梗塞症。他们对曾做过颈动脉虹管造影而死亡的患者的脑、脊髓、脊柱神经等镜检时,发现12例有因纤维引起的损伤;10例有血栓;有8例其软脑膜小动脉内、枕叶小动脉内和中脑外周都分布有微粒异物;有1例其脑枕顶连接部位左上方的软脑膜动脉有大量纤维,并被异物巨细胞所包围;另1例的病理切片中发现由于血栓形成,引起动脉壁结构模糊不清。同时,Chason等还认为栓塞的原因是由于造影剂多含碘化合物,其在常温下较稳定,长期储存及储存条件的不宜,都会使造影剂产生微粒。

微粒堵塞的部位容易发生在脑、肺、肾、肝或眼底,从而造成不同程度的坏死或损伤。

肿瘤、癌症 有人报道,石棉可引起肺纤维化和癌症。静脉中若含有 $7\sim 12\mu\text{m}$ 的微粒将会引起致癌性反应。淋巴管肿瘤、胸膜和腹膜间皮瘤也可由与石棉纤维大小相似的玻璃微粒或氧化铝引起。1978年Flaum报道,由于注射液中细小石棉纤维经注射后在体内沉积,引起肺纤维化和致癌。因此,美国FDA规定,在注射液生产中必须排除使用石棉或其他可能放出纤维的滤器。

另外,药物生产中难免有机械磨损而脱落的金属混入输液。给小鼠和家兔注射含金属铍的输

液后,发现动物产生骨肉瘤和癌症。静注镍可使大鼠不同部位产生肉瘤和癌症。注射铁、钛、铬等金属也可使不同动物产生各种癌症。

热原样反应 1973年,Vignon 将含有橡皮屑、纤维、CaCo₃等微粒的注射液给家兔静脉输入,引起家兔体温的改变,这可能是微粒引起热原样反应。我国学者也注意到中药注射液在临床上的热原反应,同时对注射剂的微粒进行了深入研究。

其他 1973年Katz的研究表明:一些异物(如玻璃粒子、胶体粒子等)进入血管在临床上也可造成危害。1981年,我国《药学通报》报道了北京某医院在10%葡萄糖输液中加入磺胺嘧啶注射剂,由于pH值改变而析出药物结晶微粒,造成病人周围血管衰竭死亡。同时,国内又有人报告,长期接受静脉注射治疗的患者曾经发现肺张力过度及呼吸衰竭。

药典标准的提升

1998年,煤炭总医院急诊科连续两天发生3例清开灵注射液的热原反应,由此笔者开始了长达10年的《注射剂不溶性微粒的研究及解决办法》的课题研究。

经与北京市药检所合作,以光障碍法检测17批97个中药注射剂和3批46个西药注射剂,按药品说明书与相应的溶液配伍后不溶性微粒不合格率分别为45.95%和27.78%;且中药注射剂中2~10 μ m的微粒占总微粒数的99.75%,较西药注射剂同粒径微粒98.00%为多,而10 μ m以上的微粒仅占0.25%;在开放与洁净条件下配置输液后,测定微粒结果有显著差异($P<0.05$),其中局部百级条件下配伍后的微粒最少,可以保证病人用药安全。

另外,笔者筛选出滤过精度较高的输液过滤器与普通输液过滤器进行对比研究,结果显示:试验组发生不良反应的人数明显少于对照组(2/53:8/33)。注射剂不溶性微粒理化性质鉴别和显微镜下观察,其微粒包括玻璃渣、橡胶屑、塑料粒、活性炭、药物残渣和毛屑索条等6种物质。与上世纪五六十年代发现的30余种注射剂微粒(滑石粉、碳酸钙、硅藻土、二氧化硅、金属铝、铁、镁、铅、钛、铬、铍、锰、镍、硫酸钡、氧化锌、硫酸铁、硫磺、硬脂酸、黏土、糊精、尘埃、纸屑、蛋白质、胶体物质、细菌、霉菌芽孢、真菌孢子体、纤维、橡胶粒、玻璃屑、塑料微粒、药物残渣、药物微晶等)相比,是巨大的进步,这应归功于药典标准的大力提升和政府强制推行GMP认证。

清除微粒有办法

为避免注射剂中微粒的产生,一方面应尽量减少注射剂配伍使用,尽量少用多组液配伍,另一方面应采用一些有效过滤微粒的方法与设备。如有条件的医院可建立静脉药液配置中心,这是卫生部于2002年发布的《医疗机构药事管理暂行规定》中早已明文规定的。当前,截留微粒最简单、最安全的办法是使用一次性输液器。

1969年,Wilmore和Dudrick建议用细菌滤膜,阻止微粒进入血液,其后不断有学者从事相关研究。现在,国外早已形成共识:安全输液的最简便而有效的方法是采用终端过滤器。我国首次使用终端过滤器是在1979年。当时协和医院为一位胆囊切除的病人输入抗生素,12h后注射部位出现静脉炎,换至右臂18h后也出现急性静脉炎;于是安装了终端过滤器,静滴6h后无变化,并在12h内红肿消退;除去终端过滤器,4h内又发生静脉炎。经查,抗生素内含大量微晶、聚合物和降解物。

国内自1986年起开始生产一次性输液器。由于目前输液器标准(滤出药液中 $20\pm 5\mu$ m的微粒的滤除率不少于80%)仅对较大粒径的微粒制定了滤除指标,而对10 μ m以下的微粒未做任何限量的规定,且与国家药典标准(每ml输液中10 μ m微粒应少于20个,25 μ m微粒应少于3个)相矛盾,故一些专家认为这一标准过宽。

笔者实验结果发现:装有无纺布和纤维膜的一次性输液器均不合格,因其不但截留不了微粒,反而滤后微粒比原始溶液微粒还多。而离子滤芯、核孔膜、尼龙66滤膜和PALL膜较好,特别是PALL膜,截留率高达99.7%~99.9%,即使其孔径只有0.2 μ m,流速和截留率也令人满意。另外,国外输液器大都采用尼龙过滤网,其具有无材料脱落、耐浸泡的优点,应大力推广。

精密药液过滤器的截留率高，对药液无吸附，无迁移物质到滤液中，生化性能稳定，无放射性，是传统的无纺布、纤维膜无法比拟的，作为一次性输液器的滤芯安全、可靠且经济。

2008年，上海同济大学基础医学院于晓楠等对一次性重力输液器及药液过滤器中酞酸酯类增塑剂的含量，以及在不同条件下浸泡、过滤实验中微粒的脱落情况进行了检测，发现过滤器中酞酸二[2-乙基-己基]酯 (DEHP) 溶出的最高量为 $1.28 \mu\text{g/L}$ ，阳性检出率为 9%；在不同室温、过滤器和浸泡时间条件下，微粒脱落、滤出的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，微粒脱落最大值为 (63.7 ± 1.8) 个/ml，最小值为 (0.3 ± 0.1) 个/ml。研究者认为：DEHP 作为聚氯乙烯 (PVC) 材料的增塑剂用于一次性输液器、输液袋、输血器、血袋、针筒中，因其与塑料的结合依靠分子间作用力，是非键合性的，故易自塑料中游离出来并通过多种途径进入患者体内。另外，有研究者报告：丁基胶塞与头孢类抗生素易发生反应，药品存放数日后输液变黄。因此，医用塑料中的酞酸酯类增塑剂可经输液途径进入人体，应引起足够关注，并应制定增塑剂和微粒脱落的卫生学标准。