

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20193707

· 论 著 ·

相对密闭环境配药新模式对药品中不溶性微粒的影响

姚翠军, 孙树梅, 张亚莉, 陈家劲, 娄森森, 周 浩

(南方医科大学南方医院感染管理科, 广东 广州 510515)

[摘要] **目的** 研究相对密闭环境药品配置模式对药品中不溶性微粒的影响。**方法** 检测Ⅰ类环境和Ⅲ类环境中常规配药模式与相对密闭环境配药模式的不溶性微粒数量, 比较不同配药模式对药品中不溶性微粒数量的影响。**结果** 手工配药时Ⅰ类环境中 1~10 μm 各组别不溶性微粒数少于Ⅲ类环境, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。采用相对密闭环境配药新模式时Ⅰ类环境中 1~15 μm 各组别不溶性微粒数与Ⅲ类环境比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。在Ⅲ类环境中采用相对密闭环境配药新模式时 1~20 μm 各组别不溶性微粒数少于手工配药, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在Ⅰ类环境中采用相对密闭环境配药新模式时 1~15 μm 各组别不溶性微粒数少于手工配药, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在Ⅰ类环境中进行手工配药时 1~15 μm 各组别不溶性微粒数均多于在Ⅲ类环境中进行相对密闭环境配药, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 相对密闭环境配药模式能有效降低药品配置过程中环境微粒进入静脉输液系统中。

[关键词] 药物配制; 不溶性微粒; 医院环境

[中图分类号] R181.3⁺2

Effect of relatively closed environment dispensing new mode on insoluble particles in pharmaceuticals

YAO Cui-jun, SUN Shu-mei, ZHANG Ya-li, CHEN Jia-jin, LOU Miao-miao, ZHOU Hao
(Department of Healthcare-associated Infection Management, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of relatively closed environment dispensing mode on insoluble particles in pharmaceuticals. **Methods** The numbers of insoluble particles in conventional manual dispensing mode and relatively closed environment dispensing mode in class I and class III environment were detected, effect of different dispensing modes on the number of insoluble particles in pharmaceuticals was compared. **Results** When adopting manual dispensing, the numbers of 1-10 μm insoluble particulates in different groups in class I environment were less than those in class III environment respectively, differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). When adopting a new mode of dispensing in relatively closed environment, there was no significant difference in the numbers of 1-15 μm insoluble particulates in different groups between class I and class III environment respectively (all $P > 0.05$). The numbers of 1-20 μm and 1-15 μm insoluble particles in different groups were less than those in manual dispensing when the new mode of dispensing were adopted in class III and class I environment respectively, differences were all statistically significant (all $P < 0.05$). The numbers of 1-15 μm insoluble particles in different groups in manual dispensing in class I environment were more than those in class III environment respectively, difference were all statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** The relatively closed environment dispensing mode can effectively reduce environmental particulates entering intravenous infusion system during dispensing process.

[Key words] dispensing; insoluble particle; hospital environment

[收稿日期] 2018-03-08

[作者简介] 姚翠军(1976-), 女(汉族), 广东省广州市人, 主管护师, 主要从事医院感染管理研究。

[通信作者] 周浩 E-mail: zhou_hao120@163.com

在进行疾病治疗以及患者抢救工作时,静脉输液是一种有效的医疗措施。静脉输液在临床上被广泛应用的同时,也成为不溶性微粒进入人体的主要方式。一般将不溶性微粒定义为输入液体中直径为 $1\sim 15\ \mu\text{m}$ 且不可代谢的杂质颗粒^[1]。我国药典对 $10\ \mu\text{m}$ 以下的颗粒未进行限定,但较小的颗粒可能通过肺毛细血管床并扩散到全身各个器官,可能对器官功能产生影响,造成局部栓塞性缺血、水肿、损伤及坏死^[2],导致肺部肉芽肿及梗塞、静脉炎^[3]、血小板减少^[4]、过敏反应^[5]及热原样反应,这与其所具有的生物惰性、刺激炎症反应、刺激成肿块、刺激抗原性反应、微血管阻塞等效应有关^[6]。特别是在婴幼儿人群中,静脉输液中的不溶性微粒影响更大^[7-8]。因此,有效减少外源不溶微粒进入静脉输液配置系统对于医疗安全至关重要。产生不溶性微粒的因素包括:药品溶解性^[9-10]和药品配置过程中(橡皮瓶塞、玻璃安瓿瓶碎片、消毒棉纤维以及配液环境空气等)产生的不溶性微粒。本研究通过在注射器中预留洁净空气,使静脉输液配置过程在相对封闭的环境中进行,从而减少环境中不溶性微粒对静脉输液配置过程的影响,旨在为临床最大限度的减少微粒污染的药品配置操作提供参考。

1 材料与方 法

1.1 仪器与药品 洁净工作台(江苏通净净化设备有限公司,型号 SW-CJ-2D)、GWF-8JD 微粒分析仪(天津天河分析仪器有限公司),一次性使用无菌溶

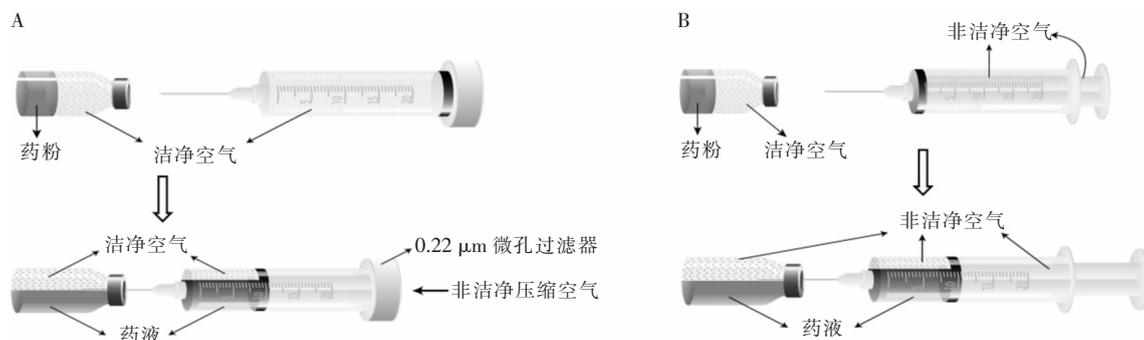
药注射器(哈尔滨丁香医疗器械有限公司,批号 20160428),一次性使用机用无菌溶药注射器(哈尔滨鼓润生物技术有限公司,批号 20161020),辅酶 A(华北制药有限公司),双蒸水经过 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤膜过滤。

1.2 试验环境 按《医院消毒卫生标准》(GB15982-2012)及《医疗机构内通用医疗服务场所的命名》(WST-527-2016)进行划分,I类环境:静脉配置中心 100 级洁净工作台;III类环境:临床科室治疗准备间^[11-12]。

1.3 试验方法

1.3.1 手工配药 取普通注射器,在 I 类环境和 III 类环境中,注射器先抽取 5 mL 空气,再抽取 10 mL 0.9%氯化钠,溶辅酶 A 2 g 后注入 100 mL 0.9%氯化钠瓶中混匀,静置 10 min 后取 50 mL 在洁净工作台中导入烧杯中,将烧杯放置在微粒分析仪升降台上,搅拌 1 min,静置 2 min,测定 3 次,取 3 次测定数据的平均值作为每组测定结果,每组 35 个样品。

1.3.2 相对密闭环境药品配制模式 取专用预存(20 mL)洁净空气注射器,在 I 类环境和 III 类环境中,连接洁净空气压缩器,注射器先排出 15 mL 空气,再抽取 10 mL 0.9%氯化钠,溶辅酶 A 2 g 后注入 100 mL 0.9%氯化钠瓶中混匀,静置 10 min 后取 50 mL 在洁净工作台中导入烧杯中,将烧杯放置在微粒分析仪升降台上,搅拌 1 min,静置 2 min,测定 3 次,取 3 次测定数据的平均值作为每组测定结果,每组 35 个样品。相对密闭环境配药新模式与手工配药模式比较见图 1。



注:A为相对密闭环境配药新模式,注射器在出厂时已预装 20 mL 洁净空气,并经过灭菌处理,在药品配制过程中使用的气体均为洁净气体,且用于推进注射器活塞的压缩空气通过 $0.22\ \mu\text{m}$ 滤膜过滤,为 100 级洁净气体;B为传统手工普通注射器配药模式,传统普通注射器无预装气体

图 1 相对密闭环境配药新模式与传统手工配药模式比较图

Figure 1 Comparison of relatively closed environment dispensing mode and conventional manual dispensing mode

1.3.3 CFD 仿真分析 使用 ANSYS Fluent 软件对空气过滤器排气过程及注射器关闭过程进行 CFD 仿真分析,以呈现洁净气流排出的流动形态、注射器关闭过程中气流的流动情况及洁净空气区域的形成过程。

1.4 统计学方法 应用统计软件 SPSS 18.0 进行数据分析,数据均采用两独立样本 *t* 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同配药模式不同配药环境中药品不溶性微粒数比较 手工配药时 I 类环境中 1~10 μm 各组

别不溶性微粒数少于 III 类环境,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。手工配药时 I 类环境中 15~20 μm 不溶性微粒数与 III 类环境比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);25~50 μm 不溶性微粒数检测均为 0。采用相对密闭环境配药新模式时 I 类环境中 1~15 μm 各组别不溶性微粒数与 III 类环境比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);20~100 μm 不溶性微粒数检测均为 0。见表 1。

2.2 不同环境中采用不同配药模式时药品中不溶性微粒数比较 在 III 类环境中采用相对密闭环境配药新模式时 1~20 μm 各组别不溶性微粒数少于手工配药,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在 III 类环境中采用相对密闭环境配药新模式或手工配

表 1 不同配药模式不同配药环境中药品不溶性微粒数比较 (个/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the number of insoluble particles in different environments with different dispensing modes (No. of particles /mL, $\bar{x} \pm s$)

微粒大小(μm)	手工配药		<i>t</i>	<i>P</i>	相对密闭环境配药		<i>t</i>	<i>P</i>
	I 类环境	III 类环境			I 类环境	III 类环境		
1~	5 477 ± 191	6 674 ± 349	- 2. 867	0. 004	2 141 ± 65	2 304 ± 182	- 0. 709	0. 401
2~	710 ± 30	915 ± 67	- 2. 246	0. 008	268 ± 10	280 ± 27	- 1. 740	0. 676
3~	323 ± 14	425 ± 34	- 2. 110	0. 007	126 ± 5	129 ± 13	- 0. 101	0. 849
4~	164 ± 7	220 ± 18	- 2. 042	0. 007	67 ± 3	67 ± 7	0. 290	0. 933
5~	79 ± 4	106 ± 9	- 2. 142	0. 007	33 ± 1	34 ± 4	0. 080	0. 808
6~	59 ± 3	80 ± 7	- 2. 281	0. 009	25 ± 1	25 ± 3	0. 070	0. 923
7~	52 ± 2	70 ± 6	- 2. 828	0. 013	23 ± 1	22 ± 2	0. 394	0. 760
8~	85 ± 4	117 ± 12	- 2. 536	0. 014	40 ± 2	35 ± 3	0. 746	0. 204
9~	28 ± 2	39 ± 4	- 2. 120	0. 022	14 ± 1	12 ± 1	1. 791	0. 103
10~	17 ± 1	24 ± 3	- 2. 005	0. 027	8 ± 1	7 ± 1	2. 205	0. 052
15~	2 ± 0	3 ± 1	- 1. 972	0. 064	1 ± 0	1 ± 0	0. 310	0. 795
20~	0	1 ± 0	- 1. 770	0. 081	0	0	-	-

药时,药品中 25~100 μm 不溶性微粒数均为 0。在 I 类环境中采用相对密闭环境配药新模式时 1~15 μm 各组别不溶性微粒数少于手工配药,差异均

有统计学意义(均 $P < 0.05$)。在 I 类环境中采用相对密闭环境配药或手工配药时,药品中 20~100 μm 不溶性微粒数均为 0。见表 2。

表 2 不同环境中采用不同配药模式时药品中不溶性微粒数比较(个/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the number of insoluble particles in different dispensing modes at different environments (No. of particles /mL, $\bar{x} \pm s$)

微粒大小(μm)	III 类环境		<i>t</i>	<i>P</i>	I 类环境		<i>t</i>	<i>P</i>
	相对密闭环境配药	手工配药			相对密闭环境配药	手工配药		
1~	2 304 ± 182	6 674 ± 349	- 11. 242	0. 000	2 141 ± 65	5 477 ± 191	- 16. 815	0. 000
2~	280 ± 27	915 ± 67	- 8. 759	0. 000	268 ± 10	710 ± 30	- 13. 190	0. 000
3~	129 ± 13	425 ± 34	- 7. 347	0. 000	126 ± 5	323 ± 14	- 11. 578	0. 000

续表 2 (Table 2, Continued)

微粒大小 (μm)	Ⅲ类环境		<i>t</i>	<i>P</i>	Ⅰ类环境		<i>t</i>	<i>P</i>
	相对密闭环境配药	手工配药			相对密闭环境配药	手工配药		
4~	67 ± 7	220 ± 18	- 7.025	0.000	67 ± 3	164 ± 7	- 10.135	0.000
5~	34 ± 4	106 ± 9	- 6.903	0.000	33 ± 1	79 ± 4	- 9.242	0.000
6~	25 ± 3	80 ± 7	- 6.334	0.000	25 ± 1	59 ± 3	- 8.578	0.000
7~	22 ± 2	70 ± 6	- 5.546	0.000	23 ± 1	52 ± 2	- 8.074	0.000
8~	35 ± 3	117 ± 12	- 5.403	0.000	40 ± 2	85 ± 4	- 6.040	0.000
9~	12 ± 1	39 ± 4	- 5.546	0.000	14 ± 1	28 ± 2	- 4.435	0.000
10~	7 ± 1	24 ± 3	- 5.463	0.000	8 ± 1	17 ± 1	- 3.429	0.000
15~	1 ± 0	3 ± 1	- 2.396	0.013	1 ± 0	2 ± 0	- 2.634	0.000
20~	0	1 ± 0	- 3.099	0.003	0	0	-	-

2.3 Ⅰ类环境中手工配药与Ⅲ类环境中采用相对密闭环境配药时药品中不溶性微粒数比较 在Ⅰ类环境中进行手工配药时 1~15 μm 各组别不溶性微粒数均多于在Ⅲ类环境中进行相对密闭环境配药, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。20~100 μm 不溶性微粒数检测均为 0。见表 3。

2.4 CFD 仿真分析结果 洁净气流穿过小孔流入到中间过渡件, 原来的不洁净气流逐渐被排出过渡件的过程中, 由图 2 可见, 过渡件底部两侧的不洁净气流最先被排干净, 然后逐渐到中间位置被洁净气流占据, 4.4 s 后, 中间过渡件被洁净气流完全占据, 0.5 s 内完全关闭注射器, 洁净气流出口与注射器之间的区域可形成完全洁净空气区域, 见图 3。

3 讨论

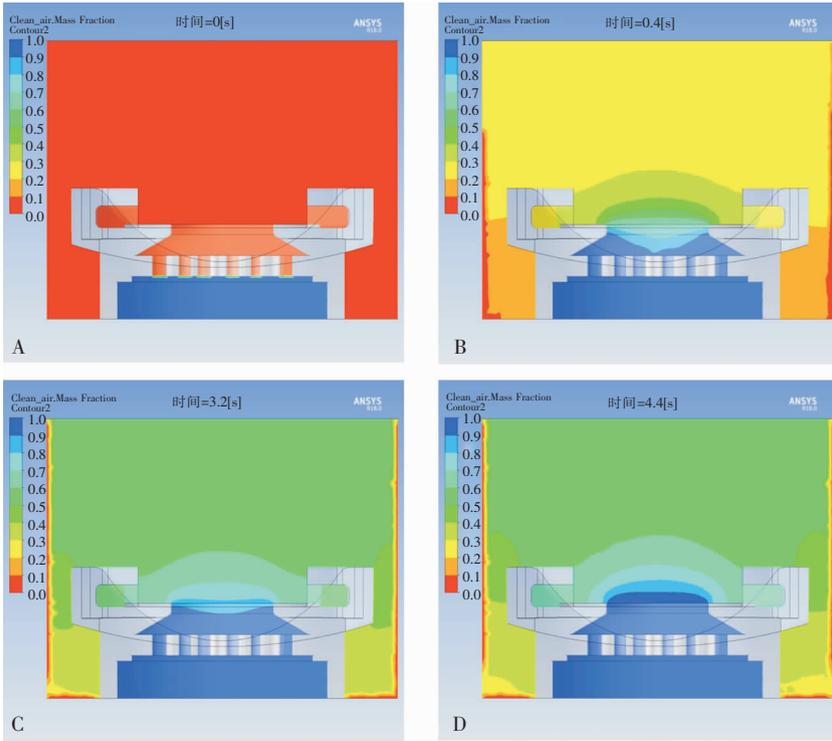
所有可注射的药物均含有颗粒物, 这种不溶性微粒的污染被认为是危险的^[13-14]。输液中不溶性微粒污染的产生因素很多, 包括用于封瓶的胶塞、药品溶解度等。而医院环境中的输液配制过程中的空气微粒污染已经受到越来越多的关注。全国各大医院已经逐步成立静脉药物配置中心^[15], 将配液环境由原来的Ⅲ类环境提高到Ⅰ类环境, 希望通过这种方式减少环境中不溶微粒及病原微生物。但医院并非能够为每间配药间均安装超净工作台, 即使医院设置静脉药物配置中心, 仍有大量急诊用药以及一部分不适合在静脉药物配置中心配置的药物需要在临床治疗准备间配置, 同时超净工作台空间较大, 在超净台空间内药品摆放较多时会产生乱流, 影响超净工作台的工作效率, 对输液配制过程中空气不溶微粒的污染产生影响。

表 3 Ⅰ类环境中手工配药与Ⅲ类环境中采用相对密闭环境配药时药品中不溶性微粒数比较(个/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the number of insoluble particulates in manual dispensing mode at class I environment and relatively closed environment dispensing mode at class III environment(No. of particles /mL, $\bar{x} \pm s$)

微粒大小 (μm)	Ⅰ类环境中 手工配药	Ⅲ类环境中采用 相对密闭环境配药	<i>t</i>	<i>P</i>
1~	5 477 ± 191	2 304 ± 182	12.361	0.000
2~	710 ± 30	280 ± 27	10.650	0.000
3~	323 ± 14	129 ± 13	9.872	0.000
4~	164 ± 7	67 ± 7	9.066	0.000
5~	79 ± 4	34 ± 4	7.957	0.000
6~	59 ± 3	25 ± 3	7.766	0.000
7~	52 ± 2	22 ± 2	7.883	0.000
8~	85 ± 4	35 ± 3	7.099	0.000
9~	28 ± 2	12 ± 1	5.931	0.000
10~	17 ± 1	7 ± 1	5.668	0.000
15~	2 ± 0	1 ± 0	2.375	0.000
20~	0	0	-	-

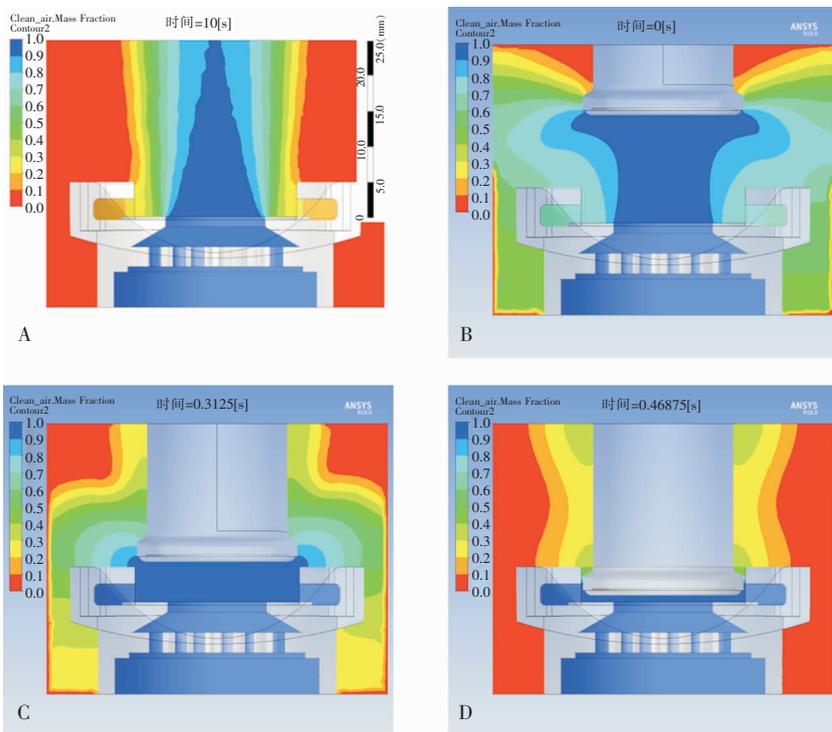
本研究通过采用一种新的相对密闭环境配药新模式能有效避免输液配置过程中环境空气的污染。为新配药模式提供空气动力的是空气泵, 持续提供正压风, 经过 0.22 μm 的过滤器可去除 99.99% 的微粒和微生物, 保证系统环境达到完全密闭腔体, 避免外界空气进入引起污染; 注射器预留洁净空气, 确保配药过程利用洁净空气置换药品, 单向排气不抽吸, 平衡内外压差, 避免外界空气进入。经 ANSYS Fluent 软件进行 CFD 仿真分析^[16-17], 呈现注射器关闭过程中气流的流动情况及洁净空气区域的形成



A: 开机前; B: 开机 0.4 s, 洁净空气开始填充接口上方; C: 开机 3.2 s, 接口上方空气基本达到洁净要求; D: 开机 4.4 s, 接口上方空气达到洁净要求; 深蓝色区域为完全洁净空气(洁净空气质量分数为 1); 红色区域为完全不洁净空气(洁净空气质量分数为 0)

图 2 洁净气流填充中间过渡件的过程及洁净气流分布图

Figure 2 Process of clean air filling intermediate transition and distribution chart of clean air



A: 开机气流稳定后, 气流稳定排出形成的洁净气流气柱(计算区域总高度为 40 mm); B: 开始加载注射器时, 未见污染气流混入; C: 注射器接近闭合时, 未见污染气流混入; D: 注射器完全闭合后, 接口与注射器间满足洁净要求; 深蓝色区域为完全洁净空气(洁净空气质量分数为 1); 红色区域为完全不洁净空气(洁净空气质量分数为 0)

图 3 注射器关闭过程中的洁净空气分布图

Figure 3 Distribution chart of clean air during syringe closure

过程。在开始排气 4.4 s 后,中间过渡件全部被洁净气体所占据,即设备启动 4.4 s 后可实现系统自净;在 0.5 s 内完全关闭注射器,洁净气出口与注射器之间能形成完全洁净的空气区域。即注射器与手柄完全闭合前,可形成局部百级洁净环境。另经尘埃粒子计数实验得出,空气过滤器出口处环境测定结果为百级,进一步论证了 CFD 仿真分析结论。

通过比较 I 类和 III 类环境中采用不同配药模式时静脉输液药品中不溶性微粒数,结果表明,配药环境可以影响药品配置中不溶性微粒的数量,特别是对于 $<10 \mu\text{m}$ 的不溶微粒。由于 $<10 \mu\text{m}$ 的微粒在空气中悬浮时间长,自由沉降时间久,很容易在药品配置过程中被带入配制品中。使用相对密闭环境配药新模式,其与环境空气基本隔绝,不受医院环境空气的影响,在 I 类环境与 III 类环境配药过程中产生的不溶性颗粒数比较,差异无统计学意义。由于相对密闭环境配药新模式气流动力学稳定,不受空间的影响,过滤膜价格十分低廉,更换方便。本研究发现,与 I 类环境中手工配药比较,使用相对密闭环境配药新模式可更好的减少环境中不溶性微粒的引入。

由此可见,相对密闭环境配药新模式较传统手工配药模式能够有效减少由环境空气污染引起的药品配置过程中的不溶性微粒。使用相对密闭环境配药新模式即使在 III 类环境配药,不溶性微粒数也低于传统配药模式洁净工作台(I类环境)的不溶性微粒数,相对密闭环境配药新模式对于减少输液反应有积极作用。

本研究也存在一定的局限性,只评价了空气中不溶性微粒的数量,并未对其性质进行分离。将来我们还会继续研究空气中不溶性微粒的性质,包括微生物携带情况等,在目前的基础上进一步优化配药模式。

- [4] McCaulley JA, Deering SH, Pates JA. Severe thrombocytopenia after contrast infusion in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 121 (2 Pt 2 Suppl 1): 473 - 475.
- [5] 李耀荣. 如何预防静脉输液中的微粒污染[J]. *实用医技杂志*, 2013, 20(3):280 - 281.
- [6] Walpot H, Franke RP, Burchard WG, et al. Particulate contamination of infusion solutions and drug additives in the framework of long-term intensive therapy. 2. An animal model[J]. *Anaesthetist*, 1989, 38(11): 617 - 621.
- [7] Panknin HT. Infusion therapy in pediatric intensive care medicine: effectiveness of in-line filters now scientifically proven[J]. *Kinderkrankenschwester*, 2012, 31(11): 475 - 477.
- [8] Panknin HT. Infusion therapy for premature and newborn infants: comparison of complication rates with and without in-line filters[J]. *Kinderkrankenschwester*. 2006, 25(9): 382 - 383.
- [9] 竺莉莉, 王秀文. 配置环境及药物配伍对输液不溶性微粒的影响[J]. *临床医药文献杂志*, 2017, 4(55):10745, 10748.
- [10] 朱劲松, 赵爱娟, 杨红伟, 等. 不同药物剂型对静脉输液微粒产生的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2017, 40(4):72 - 73.
- [11] 胡国庆, 陆焯, 林军明, 等. 质量检测的技术依据管理工作的具体要求——GB 15982 - 2012《医院消毒卫生标准》解读[J]. *中国卫生标准管理*, 2013, 4 (4) :5 - 17.
- [12] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 医疗机构内通用医疗服务场所的命名[J]. *中国卫生标准管理*, 2016, 7(25): 93 - 98.
- [13] 康健. 发生输液反应的影响因素及预防措施[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(5):243 - 244.
- [14] 李玉霞. 门诊输液反应的原因及预防措施[J]. *医学信息*, 2016, 29(22):20 - 21.
- [15] 滕曰英. 静脉药物配置中心建立对临床护理工作的作用探讨[J]. *实用临床护理学杂志*, 2017, 2(17):175, 179.
- [16] 袁梅, 伍权, 徐卫平. 基于 ANSYS FLUENT 的气动量头的结构优化设计[J]. *贵州科学*, 2015, 33(3):27 - 31.
- [17] 刘薇, 宋国萍, 褚双磊, 等. 基于 Ansys Fluent 的近场翼尖涡数值模拟与分析[J]. *飞行力学*, 2015, 33 (2) :111 - 115.

(本文编辑:陈玉华)

[参 考 文 献]

- [1] Garvan JM, Gunner BW. Intravenous fluids: a solution containing such particles must not be used[J]. *Med J Austr*, 1963, 50(2): 140 - 145.
- [2] 杨丽丽, 涂文婷, 王良兴, 等. 静脉注射微粒对家兔血浆 TXA₂、PGI₂ 及肺动脉压力影响的研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14(3):260 - 262.
- [3] Keijzer L, Imbert E. The filter of choice: filtration method preference among injecting drug users[J]. *Harm Reduct J*, 2011, 8: 20.

本文引用格式:姚翠军, 孙树梅, 张亚莉, 等. 相对密闭环境配药新模式对药品中不溶性微粒的影响[J]. *中国感染控制杂志*, 2019, 18 (3):232 - 237. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20193707.

Cite this article as: YAO Cui-jun, SUN Shu-mei, ZHANG Ya-li, et al. Effect of relatively closed environment dispensing new mode on insoluble particles in pharmaceuticals[J]. *Chin J Infect Control*, 2019, 18 (3) : 232 - 237. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20193707.