

药学继续教育

医疗机构的灭菌制剂与静脉药物配置服务

陈盛新, 栾智鹏 (第二军医大学药学院药事管理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 综述医疗机构药房开展灭菌制剂和静脉药物配置服务的基本要求。静脉药物配置服务已成为医疗机构药房的一项重要工作内容,也是使静脉药物治疗风险最小化的最好实践。但是,由于临床用药的复杂性和紧急性,静脉药物配置中心尚不能为急诊病人,病区的临时输液治疗提供输液配置服务。因此,医学和药学专业人员需要协同工作,选择正确的制度优化静脉药物治疗的效益。

[关键词] 发药方式;病区贮药;中心摆药;单剂量发药;临床药学

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)02-0156-04

病人的安全是药物治疗中至关重要的要素,病人接受药物治疗的最大目的是确保安全和健康。历史上,药师一直在保护病人免遭药物治疗的伤害中发挥着关键作用。随着药物的发展,以及越来越多的新药上市,高风险药物的使用对病人的安全造成了严峻的挑战。所谓高风险药物通常是按照药物的毒性,或者按照药物的给药途径来定义的。例如,容易发生差错的16大类药物中,有14类可以或者必须通过静脉途径给药^[1];文献报道静注给药是儿科病人最常见的差错类别;美国药典在年度报告中也指出,静脉给药常常导致最严重的药物差错后果。由于静脉给药通过旁路,突破了人体的三道生理屏障——胃肠道壁、肝脏和皮肤,可直接通过血液进入人体的所有器官和组织。因此,有关静脉药物治疗的安全性问题早就受到人们的关注^[2]。一是护士备药到给药的时间过长。据估计,医院里60%的静脉注射药物含有两种以上的药物,配置后往往要等1个多小时才给病人用药。长时间的搁置既有稳定性问题,又有污染风险。二是病区环境下的输液配置有违公认的无菌要求。有报道称在观察护士的输液配置后发现,99%的配置台不符合洁净要求,97%的护士没有洗手,47%不经意的触碰了静注容器的无菌部位,31%的小瓶或输液瓶盖子不洁净。三是输液配伍问题和差错问题突出。有人观察了护士在病区配置输液的情况,发现差错率高达21%。其中,剂量错误占9%,配伍禁忌占6%,药物或输液弄错占3%,无医嘱用药占3%。此外,病区输液配置还存在加药混合不完全和计算错误的问题。

作为解决这些问题的结果,更安全的药物使用制度——药房静脉输液配置中心应运而生。根据美国卫生系统药师协会对医疗机构药房实践的全国调

查,这个制度被美国的大多数医院所采用。在我国,大多数的三甲医院药房也已经开展了静脉输液配置服务。有证据表明药房坚持静脉输液集中配置的全院效益,有助于提升对药房的满意度。然而,药房静脉输液配置服务也不能彻底避开潜在的安全风险。例如, Flynn等报告了静脉输液配置的高差错率,他们在5所医院的药房使用观察法发现静脉输液配置有9%的差错率^[2]。美国有报告称药房配制的灭菌制剂,包括静脉输液配置,引起了公众对病人安全的关注。为此,美国药典发布第797章强制标准,美国“医疗保健组织认证联合会”对此也极为关注,指出严格配置无菌制剂责任的重要性。本文综述药房开展灭菌制剂和输液配置服务工作的基本要求。

1 无菌制剂配制过程的质量保证

任何用于非肠道、眼科或伤口冲洗的制剂都必须达到无化学、无物理污染,正确恰当地配制,无菌、无热原,在有效期内保持质量稳定,并适当包装和标示。要达到上述要求,必须在以下各方面采取严格、有效的措施。

1.1 原料与调配 一般来说,大多数无菌制剂都是用清洁、无菌、无热原的原料药配制的。由于,药典赋予药师负有对医院无菌制剂质量的最终责任,因此,医院药师面临着严峻的挑战。挑战来自于两方面,一是使用无菌、无热原的市售原料药物是否就能配制出合格的产品?二是高风险的配制实践不可避免,因为有些市售原料药物不是无菌、也不是无热原的。所以,在原料选择和调配过程中必须做到:选用符合药典的药用原料、或有质量分析证书的原料;选用或设计开发符合规范,满足无菌制剂要求(包括无菌、无热原,以及可接受的微粒水平)的调

配方法和程序;为达到无菌要求,通常可使用一次性、不起化学反应的 $0.2\ \mu\text{m}$ 无菌多孔滤膜的过滤装置;除去热原的最好方法是购买无热原的原料药物,如果原料药物存在热原,可以用适当的荷电滤器(charged filters)将热原除去,但要避免将配方中的药物分子除去,有条件的还可以使用超滤技术。

制剂调配的另一个重要问题是配伍和稳定性,这个问题同样也是药师的责任。详细的配伍和稳定性信息并不是现成可得的,缺少配伍和稳定性试验设施和条件的药师将面临更大的挑战,他们得利用自己的基础化学和物理知识,制剂调配的经验,以及知晓的文献来源。未意料到的配伍问题往往可以直接看到,或在调配后的几小时内看到,但是,并不是所有的配伍问题都是可见的。因此,制剂调配中注意观察是十分重要的。至于稳定性,可以说,所有的配伍禁忌都会影响制剂的稳定性,然而,稳定性是一个更广的范畴,它涉及到制剂的活性以及化学和物理的完整性。

1.2 设备设施 调配无菌制剂或输液配置的设施必须科学设计和规范使用,以得到最终产品的质量特性。美国药典第 797 章规定,所有的无菌配制,不管其风险等级,都必须在国际标准化组织(ISO)规定的 5 级环境标准(即每立方英尺空气中大于 $0.5\ \mu\text{m}$ 的微粒不超过 100 个)下进行。这意味着必须在水平层流工作台(LAFW),或者是适当的生物安全柜(BSC)或适当的隔离室进行配制。由于 LAFW 和 BSC 都是从室内汲取空气,美国药典规定设置 LAFW 和 BSC 的洁净室环境要满足 ISO 规定的 7 级标准(即每立方英尺空气中大于 $0.5\ \mu\text{m}$ 的微粒不超过 10 000 个)。对于高风险的制剂,准备室与缓冲室应物理隔离,对于中、低风险的制剂,准备室与缓冲室可以不作物理隔离。

所有洁净室的天花板、墙壁、地面、物架、柜子、工作台的表面都应光滑、不透水、无裂缝、无脱落,易清洗和消毒。天花板和墙壁、墙壁和墙壁、墙壁和地面的交界处宜成弧形或采取其他措施,以减少积尘和便于清洁^[3]。洁净室内不得有集尘的管道、突出物或类似的表面。工作面应用耐用的、光滑的、不透水的材料,如不锈钢或模制塑料制作。应使用优质的不锈钢丝或板,以及易清洁的橡胶轮制造的推车,并限于缓冲室使用。设计的关键设备,LAFW 应可用每分钟 90 英尺速率的高效微粒过滤的空气连续清洗工作面。99.97% 的高效微粒空气过滤应使气流清洁,接近无菌。但是,每分钟 90 英尺速率的气流能被逆向气流阻断,即使是配制人员谈话时发出的呼气也会干扰高效滤过气流,因此,配制工作区必

须禁止工作人员的不适宜活动。高效微粒过滤器应避免受到损坏,至少每 6 个月做一次效率验证。BSC 不仅应用来保持制剂的无菌,而且还要保护配制人员免遭毒性药物的侵害。

借助于不同的气压差,清洁的气流应从高压的配制区向缓冲室,再向准备室流动。这样的结构设计,加上计划的清洁方案、消毒措施、人流和物流控制,最终保证配制区达到规定的要求。

1.3 环境控制 恰当地利用上述的设施和设备是充分控制工作环境的基础,然而,若没有正确使用控制区,仅仅依靠 LAFW 和 BSC 还不足以提供保证制剂无菌的配制工作区。因为高效微粒过滤器能够除去大于 $0.5\ \mu\text{m}$ 微粒的 99.97%,但是,仍有 0.03% 概率的微粒进入配制工作区,这些微粒可能含有微生物。因此,尽管微生物污染的风险很低,但是,仍存在防止污染进入配制区的工作挑战。面对这一挑战的努力就是加强环境控制,保持配制工作区始终处于 ISO 的 5 级环境。环境控制包括以下三方面:

1.3.1 清洁与消毒 毫无疑问,设施和设备的表面容易污染,即使是 LAFW 和 BSC 的表面也是如此,因此,应当制定书面的标准操作规程,按照规程的规定清洁和消毒准备室、缓冲室内所有设施、设备的表面。清洗外表面应用温和的清洗剂,使用无脱落、有吸收性的软布或海绵,随后,用比异丙醇更强的消毒剂擦拭表面。洁净控制区的所有物架、推车和工作台都要清洁和消毒,至少每月 1 次。洁净控制区的地面应当每日清洁和消毒,并从最洁净区向外的顺序进行。清洗剂和消毒剂应当定期更换,保持溶液的新鲜、有效。清洗工具,如拖把、抹布不得带离控制区,并在每次使用后彻底清洗和消毒。LAFW 和 BSC 的清洗和消毒,应先用无菌过滤的 70% 异丙醇消毒,并停留至少 30 秒,然后,再用经注射用水湿润的无脱落的软布或海绵擦拭。

1.3.2 物流与人流控制 通过准备室和缓冲室进入配制工作区的物流和人流必须严格控制,以防止把微生物带进配制区。凡需进入 LAFW 的人员,都须按要求穿戴工作衣帽,并经适当训练。所有进入配制区的物品都应在通过准备室,进入缓冲室前清洁外表面,并消毒。物品进入配制区的安排是:物品应在准备室折除外包装,清洁和消毒,搬到清洁的推车上。然后,进入缓冲室,在 LAFW 或 BSC 的边缘,除去内包装(如一次性注射器的塑料袋),没有内包装的,如抗生素小瓶,应仔细地用蘸有消毒剂(最常用异丙醇)的软布擦拭消毒。最后,送入 LAFW 或 BSC。上述步骤应被认为只是消毒,不是无菌,它们的效果取决于配制者的技术,以及使用的消毒剂。

物品上任何残留的污染都会转移到配制者的无菌手套上,然后,有可能通过接触污染制剂。

1.3.3 环境试验 应当制定一个试验方案来证实上述控制是否达到要求,并能持续保持。试验的焦点是检测环境中微生物污染的存在。一是表面试验。即检测一定时间内沉降在暴露表面的微生物。二是空气抽样试验。即抽取一定体积的空气,检测悬浮在空气中的微生物。关键是决定环境控制的最小微生物计数(基线),然后,设计监测方案,通过检测微生物计数的增加来证明环境失控。一旦发现微生物计数增加,就必须查明原因,并予纠正。

1.4 人员要求 所有配制人员都必须经过足够的培训,并证明掌握了无菌技术。由于人体不断地脱落微粒,其中许多是活的微生物,因此,必须努力减少这些微粒进入缓冲室和配制工作台。这可以通过优良的个人卫生,彻底的清洗双手,正确的无菌技术,穿戴尽可能限制微粒的工作服等来实现。

1.4.1 训练和评价配制人员 要实现优良无菌配制规范,必须充分地培训人员,并验证训练效果。对于无菌制剂来说,人是洁净工作室污染物的主要来源。因此,配制人员必须懂得这种自然现象,如何能够控制配制时微粒的脱落。药师必须实践卓越的无菌技术,了解配制质量规范(good compounding practice)。应使受训人员知悉污染的本质,达到所需纯度水平和稳定性的手段,评估要求的特征。药师应足够熟悉高压消毒或热空气消毒的灭菌原理,这些灭菌过程的有效性验证是非常关键的,需要相当大的专门技术。

1.4.2 无菌技术 通常,配制小规模的低风险无菌制剂可在缓冲室用手工操作,而配制中等程度风险的无菌制剂就需要使用自动化的混合装置。由于从配制人员身上不可避免地会脱落许多活的和死的微粒,因此,必须努力控制这种脱落。常用的方法包括穿戴无静电、无脱落的长袖工作服和衣帽,在操作或移动过程中尽量减少从身上脱落微粒等。在LAFW或BSC前工作的人员还应戴面具、鞋套和无菌手套。优良的无菌技术体现在许许多多细小的行为和操守上,例如,实践优良的个人卫生、作业程序组织良好、工作过程中始终保持清醒头脑;操作人员身体健康,无湿疹或其他皮肤病,无过敏或其他会引起喷嚏或咳嗽的情况。进入配制区前,正确地穿戴衣帽,避免污染清洁无菌的工作衣,彻底清洗手臂,或者用泡沫酒精消毒,最后戴上无菌手套;配制过程中,不讲话,不走动,动作缓慢、平稳、温和,避免破坏高效微粒过滤的层流气流;用适当的消毒剂(通常是异丙醇)清洁LAFW的所有内表面。

1.5 包装与标示 配制无菌制剂的最终容器需要无菌,并在有效期内保持制剂无菌。而且,要防止配制好的制剂发生化学降解,特别是对光敏感的制剂。灭菌制剂的包装选择应当考虑制剂的用途,例如,眼药水需要用能够慢慢滴入眼睛的包装容器;冲洗溶液需要可调节给药的包装容器,但应避免与静脉输液容器相混淆。目前,大多数无菌制剂偏好使用塑料容器,但是,某些与塑料有配伍作用的药物,或需要热压灭菌的制剂不适合使用塑料包装容器。

恰当标示对于安全的药物系统来说是重要的组成部分,因为它可以使患者鉴别药品,看清用药剂量和有效期。标示还应包括一些补充信息,如贮存条件、服药时间、服用剂量。应当使用适当的字体和颜色,以使药品名称、剂量醒目,避免与其他药物混淆。静脉输液配置的标示还应包括患者姓名、科名和床位号。

1.6 标准操作规程 法规要求药房应有书面的并经批准的标准操作规程(SOP),以保证制剂配制的环境质量和操作者的工作质量。SOP是有关操作或行为的一系列具体、明确的步骤、指示和要求。其主要内容涉及:进入缓冲室或配制区;在准备室除去物品的污染;物品的贮存;推车的使用;易产生微粒物品(如铅笔、纸板、纸等)的使用;物流;佩戴珠宝等饰物;洗手程序;饮食;清洁配制环境表面的程序;维持配制区符合ISO的5级标准的政策;配制区物品的处理;检查和成品核验程序;从配制区取走制剂和物品;环境监测。

2 无菌制剂合格质量的验证

配制无菌制剂最重要的两个要素:一是含量正确,二是无菌。如果这两个要素无法达到,则配制的制剂不能使用。由于临床需要的紧迫性,在使用前等待配制制剂的含量或无菌性的检验结果是不现实的,因此,需要更间接的质量保证方法。

测量配制是否正确的方法,一是称重,可以通过各原料药的比重计算出配制制剂的重量。二是测定折射率,对于全静脉营养液或电解质溶液可以使用折光计来测定制剂的折射率,并与理论值比较。三是由药师对配置的输液逐一进行检查。要求配制人员把输液袋、小瓶或安瓿与配置好的制剂放在盘子上,供药师检查。

无菌性最好是通过过程验证来评价。方法是要求配制人员模拟配制过程,同时,用培养皿取样,然后,把含有制剂样品的培养皿置于孵卵箱14d。如果有微生物生长则表明存在无菌技术方面的问题。过程验证应在受训后使用,以验证无菌技术是否合

格。在此基础上定期进行过程验证,通常每 6 个月验证一次。

3 无菌制剂配制后的质量维护

确保无菌制剂的质量还有两个重要的考虑,一是无菌制剂的贮存条件,二是有效期。这是考虑到制剂的化学稳定性和无菌性。化学稳定性可以从有关的文献中获知。无菌性考虑是基于美国药典 797 章的规定,如果输液配置中心配置的制剂无法或不能通过无菌试验,那么,对于低风险无菌制剂,在控制温度下不超过 48 h;在冷藏温度下,不超过 14 d;在 -20℃ 固体冷冻状态下,不超过 45 d。对于中等风险的无菌制剂,有效期缩短到 30 h;冷藏温度下,不超过 7 d;冷冻温度下,仍然不超过 45 d;对于高风险的无菌制剂,有效期缩短到 24 h,冷藏温度下 3 d;冷冻温度下 45 d。上述有效期应在标签上明确标明。

当无菌制剂从药房发出之后,保证适当的贮存条件仍是一个挑战。最好的做法是无菌制剂发到病房后,应立即存放到冰箱里冷藏。如果做不到这一点,

则应缩短存放时间,尽快使用。维护无菌制剂质量的另一个重要问题是制剂的再使用。当某病人原先配置的输液因某种原因不用了,能否改为另一个病人使用。美国药典规定药房必须有唯一的权威决定为某一病人配置的输液是否能用于另一个病人。当然,其前提是该输液一直保存在冰箱中;未受到光线照射;未有损坏证据;没有超过原先规定的有效期。

【参考文献】

- [1] Cohen MR, Kib CM. High-alert medications: safeguarding against errors. In: Cohen MR, ed. Medication Errors [M]. Washington DC: American Pharmaceutical Association; 1999.
- [2] Tomas R. Brown. Handbook of institutional pharmacy practice (4ed) [M]. Bethesda, Maryland: American Society of Health-System Pharmacists, 2006, 393.
- [3] 中国药学会药事管理专业委员会编. 中国医药卫生改革与发展相关文件汇编 [M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002.

[收稿日期] 2010-03-25

[修回日期] 2010-03-25

医疗机构的灭菌制剂与静脉药物配置服务 (试题)

1. 静脉药物治疗的安全性问题受到医务人员关注的原因有哪些 (多选)
 - A. 护士备药到给药间隔时间过长
 - B. 病区环境下无法达到配置输液的无菌要求
 - C. 医生抱怨治疗药物失效
 - D. 输液配伍问题突出
 - E. 输液差错时常发生
2. 在我国开展静脉输液配置服务的医疗机构中,主要集中在 (单选)
 - A. 社区医院
 - B. 中心医院
 - C. 小型专科医院
 - D. 大型综合医院
 - E. 民营医院
3. Flynn研究发现,药房静脉输液配置的差错率为 (单选)
 - A. 3%
 - B. 9%
 - C. 21%
 - D. 31%
 - E. 47%
4. 医院配制的药物中,哪些途径用药的品种需要无菌配制 (多选)
 - A. 眼科用药
 - B. 创伤清洗用药
 - C. 大输液
 - D. 注射针剂
 - E. 肠道用药
5. 医院药师认为难以配置无菌制剂的疑惑来自 (多选)
 - A. 市售原料药物不是无菌、无热原的
 - B. 配制过程难以控制和检验
 - C. 临床实际给药时无菌制剂易被污染
 - D. 配置成本过高
 - E. 增加药师工作量
6. 在无菌制剂的配制过程中,哪些要求必要做到 (多选)
 - A. 选用符合药典要求的原料药
 - B. 选用满足无菌制剂要求的调配方法和程序
 - C. 使用 0.2 微米无菌多孔滤膜的过滤装置
 - D. 购买无热原的原料药
 - E. 使用电荷滤器除去热原
7. 美国药典规定,所有无菌制剂的配制台的空气洁净度必须达到 (单选)
 - A. 100 级
 - B. 1 000 级
 - C. 10 000 级
 - D. 100 000 级
 - E. 1 000 000 级

