

注射剂稳定性与工艺关联性研究

闫 婷 刘 玉

中国大冢制药有限公司 天津 300382

摘要：文章聚焦注射剂稳定性与工艺关联性，先分析稳定性核心维度、影响因素及考察方法，包括物理、化学等指标及多种试验手段。接着探讨关键工艺环节对稳定性的影响机制，涵盖配制、灭菌等工艺。通过化学药和中药注射剂案例深入剖析。最后提出基于稳定性导向的工艺设计与优化策略，如贯彻QbD理念、优化关键工艺环节等，为注射剂研发生产提供理论依据。

关键词：注射剂；稳定性；工艺关联性

引言：注射剂作为重要的药物剂型，其稳定性直接影响药物疗效与安全性。在实际生产中，注射剂稳定性受多种因素影响，而生产工艺与稳定性关联紧密。不同工艺环节的操作参数和条件变化，都可能对注射剂稳定性产生显著作用。深入研究注射剂稳定性与工艺的关联性，有助于优化生产工艺，提高注射剂质量，保障患者用药安全，因此开展此项研究具有重要意义。

1 注射剂稳定性的核心维度与影响因素分析

1.1 注射剂稳定性的核心维度与评价指标

注射剂稳定性研究涵盖五大核心维度。物理性质以外观性状为首要指标，包括颜色、澄清度、黏度变化，《中国药典》要求注射剂为无色或几乎无色澄明液体，否则不合格。化学成分稳定性通过有效成分含量、杂质谱及降解产物控制，用HPLC检测主成分含量，与初始值差异 $\leq 5\%$ ，如胰岛素注射液效价不低于标示量95%。微生物指标有无菌检查与细菌内毒素检测，无菌检查用薄膜过滤法培养14天，内毒素用鲎试剂法检测，限值依给药途径定。包装性能评估容器密封性与材料相容性，模拟运输振动后仍密封。环境适应性通过加速、长期及光照试验，验证药物在极端条件下的稳定性。

1.2 注射剂稳定性的主要影响因素

注射剂稳定性受处方与外界因素影响。处方因素中，pH值是关键，如青霉素类在pH4.5-7.0稳定性最佳；溶剂影响药物溶解度，弱酸性药物升高pH可提高溶解度；附加剂有作用也有相互作用，如吡拉西坦注射液中焦亚硫酸钠与其反应致杂质增加^[1]。外界因素里，温度影响大，高温加速分解，低温利于稳定；光线引发光化学反应，硝普钠需避光包装；氧气破坏药物结构，通氮气除氧可提高稳定性；金属离子催化氧化，要用耐腐蚀容器；包装材料与药物相互作用，塑料瓶可能吸附，玻璃容器或致金属离子污染。

1.3 注射剂稳定性的考察方法

稳定性考察方法要结合法规与实际设计。加速试验在40°C/75%RH预测降解途径，如脂质体注射剂监测过氧化值；长期试验模拟25°C/60%RH储存，持续12-24个月确定货架期，如头孢曲松钠监控聚合物杂质限量；光照试验评估光敏感药物稳定性，确定避光包装需求；强制降解实验识别杂质种类及趋势，建立杂质谱；包装系统测试用染色液穿透法、高压放电检漏法确保密封性符合FDA指南；材料相容性研究通过模拟实验评估包装材料影响，如玻璃容器碱性离子析出致pH升高，橡胶塞抗氧化剂迁移引发药物吸附。

2 注射剂生产关键工艺环节对稳定性的影响机制

2.1 配制工艺对稳定性的影响

配制工艺通过控制pH值、溶剂体系及附加剂添加影响药物稳定性。pH值调节是核心环节，如盐酸氨溴索注射液采用磷酸缓冲液（PBS）维持pH稳定，避免与输液配伍时出现沉淀；溶剂选择需考虑药物极性，水溶性差的药物（如地西洋）需加入潜溶剂（乙醇、丙二醇）提高溶解度，但需注意配伍禁忌，如地西洋与葡萄糖注射液稀释比为1:1-1:10时易析出沉淀；附加剂添加需平衡稳定性与安全性，抗氧化剂（亚硫酸钠）可抑制氧化反应，但需避免与药物发生化学反应，如吡拉西坦注射液中焦亚硫酸钠在酸性条件下与其生成杂质，导致稳定性下降；混合顺序影响药物分散状态，如钙盐与磷酸盐混合易生成沉淀，需通过控制浓度、pH及温度降低风险。

2.2 灭菌工艺对稳定性的影响

灭菌工艺通过温度与时间控制影响药物活性成分降解程度。热压灭菌（121°C/15-30分钟）可有效杀灭微生物，但高温可能导致药物分解，如青霉素类抗生素在高温下 β -内酰胺环开环失效；流通蒸汽灭菌（100°C/30-45分钟）适用于热敏感药物，但灭菌效果较弱；无菌灌装

工艺通过严格控制（100级洁净区）避免灭菌环节，但需确保生产过程无菌，如中药注射液采用无菌灌装可减少高温导致的有效成分损失；灭菌参数优化需平衡微生物杀灭效果与药物稳定性，如通过热穿透试验确定F0值（灭菌时间与温度的累积效应），确保产品内部达到预定灭菌温度的同时避免活性成分过度降解^[2]。

2.3 灌装与封口工艺对稳定性的影响

灌装与封口工艺通过控制环境洁净度与密封性影响药物稳定性。传统灌装工艺中，药液暴露于环境的时间较长，易受微生物污染，如中药注射液灌装环节若未采用无菌操作，可能导致细菌繁殖；全自动洗灌封一体机通过封闭系统减少药液暴露时间，降低污染风险；封口质量直接影响密封性，如安瓿瓶未严密熔合可能导致药物泄漏，塑料瓶密封不严可能引发氧气渗透；轧盖工艺需控制金属微粒产生，如轧盖间设计为相对负压或安装排风装置，防止微粒污染灌装间；包装材料选择需考虑相容性，如茶色安瓿瓶可防光照，丁基胶塞需硅化处理以减少吸附，但需控制硅油释放量避免挂壁现象。

2.4 工艺放大过程中的稳定性风险

工艺放大需解决规模效应引发的稳定性问题。小试阶段参数（如温度、搅拌速度）在放大后可能失效，如混合时间不足导致药物分散不均，引发沉淀；设备材质差异影响药物稳定性，如不锈钢反应釜与玻璃反应釜的金属离子析出量不同，可能导致药物氧化；灭菌工艺放大需验证热分布均匀性，如大容量注射剂灭菌时，容器中心与表面的温度差异可能超过5℃，导致部分药物降解；包装材料批量变化可能引发相容性问题，如大规模生产中橡胶塞抗氧剂迁移量增加，需重新评估药物吸附风险。

3 不同类型注射剂稳定性与工艺关联性的案例研究

3.1 化学药注射剂案例：盐酸左氧氟沙星注射液

盐酸左氧氟沙星注射液稳定性受pH值、光照及氧化反应影响显著。处方设计采用枸橼酸-枸橼酸钠缓冲体系维持pH4.0-5.0，避免β-内酰胺环开环失效；包装采用棕色玻璃瓶避光，减少光化学反应；生产过程中通入氮气除氧，抑制氧化降解^[3]。工艺优化中，配制环节控制搅拌速度≤300rpm，避免药物与容器壁摩擦产生热量；灭菌采用115℃/30分钟热压灭菌，通过热穿透试验验证F0值≥8；灌装采用A级层流保护，减少微生物污染。稳定性考察显示，加速试验（40℃/75%RH）6个月后含量下降≤2%，杂质总量≤0.5%，符合ICHQ1A标准。

3.2 中药注射剂案例：丹参注射液

丹参注射液稳定性受有效成分热敏感性与杂质控制

影响。处方设计通过乙醇沉淀法去除大分子杂质，减少微粒生成；采用低温浓缩工艺（≤60℃）避免丹参酮IIA等热敏感成分降解；包装采用低硼硅玻璃安瓿瓶，减少金属离子析出。生产过程中，配制环节控制提取温度≤80℃，时间≤2小时；灭菌采用100℃/30分钟流通蒸汽灭菌，避免高温导致有效成分损失；灌装采用C级背景下的A级层流，减少微生物污染。稳定性考察显示，长期试验（25℃/60%RH）24个月后，丹参酮IIA含量下降≤10%，不溶性微粒（≥10μm）数量≤6粒/ml，符合《中国药典》要求。

4 基于稳定性导向的注射剂工艺设计与优化策略

4.1 注射剂工艺设计的核心原则

稳定性导向的注射剂工艺设计必须深入贯彻“质量源于设计”（QbD）理念，将质量保障贯穿于药物研发与生产的每一个环节。以科学的风险评估为基石，精准识别影响药物稳定性的潜在因素，进而确定关键工艺参数（CPP）与关键质量属性（CQA）。例如，pH值对药物的溶解度和稳定性有着直接影响，灭菌温度关乎微生物杀灭效果与药物活性成分的保留，灌装速度则可能影响药液的均匀性和包装密封性。这些参数需借助实验设计（DOE）进行系统优化，通过多因素、多水平的试验组合，找出最佳参数范围，确保药物在储存和使用过程中的稳定性。工艺设计要具备全生命周期管理意识，从实验室小试研发到中试放大，再到大规模工业化生产，每个阶段都需严格验证稳定性，保证工艺的稳定性与可重复性。另外，紧密结合国际法规要求（如ICHQ8、Q9、Q10），构建完善的质量管理体系，使工艺始终处于可控状态，为药物质量提供坚实保障。

4.2 关键环节的优化路径

在注射剂生产中，关键环节的优化对于提升药物稳定性至关重要。配制工艺优化方面，需绘制精确的pH-溶解度曲线，以此为依据确定药物的最佳pH范围。以盐酸氨溴索注射液为例，采用磷酸盐缓冲体系（PBS）能有效维持溶液pH稳定，防止药物因pH波动而发生降解或沉淀，从而提高药物的溶解度和稳定性。灭菌工艺优化时，热穿透试验是确定F0值的关键手段。F0值综合考虑了灭菌温度和时间对微生物的杀灭效果，头孢曲松钠采用121℃/20分钟热压灭菌，可确保无菌保证水平（SAL）≤10⁻⁶，在有效杀灭微生物的同时，最大程度减少对药物活性成分的破坏。灌装工艺优化应大力推广全自动设备，减少人为操作带来的污染风险。中药注射液采用无菌灌装一体机，实现了从药液灌装到容器封口的全程自动化，降低微生物污染的可能性，提高产品的质量和稳

定性。包装工艺优化需通过相容性研究筛选惰性材料,如聚丙烯输液瓶替代玻璃瓶,可有效减少金属离子析出,避免金属离子对药物的催化降解作用,延长药物的保质期。

4.3 工艺过程控制与稳定性保障体系构建

工艺过程控制是确保注射剂稳定性的重要防线。建立实时监测系统是关键举措之一,通过在线pH计、温度传感器等设备,对关键工艺参数进行实时、精准监控。一旦参数出现异常,系统能及时发出警报,以便工作人员迅速调整,保证工艺的稳定性。制定严格的中间体质量标准不可或缺,如配制液的澄清度、含量均匀度等需符合内控标准。只有中间体质量达标,才能进入下一道工序,从源头上保障最终产品的质量。建立完善的变更控制程序至关重要。当包装材料、生产工艺等发生变更时,必须通过加速试验等手段验证变更对药物稳定性的影响。只有验证合格,变更方可实施。稳定性保障体系应涵盖长期试验、加速试验及光照试验等多个方面。对于化学药注射剂,每6个月检测一次含量与杂质,及时掌握药物在储存过程中的质量变化情况;中药注射剂每12个月检测一次有效成分与微粒,确保其有效性和安全性。通过全面的试验检测,为药物的稳定性提供科学依据。

4.4 新型注射剂的工艺-稳定性协同调控

新型注射剂的发展对工艺-稳定性协同调控提出了更高要求。脂质体注射剂由于其特殊的结构,容易发生磷脂氧化等问题,影响药物的稳定性。采用冻干工艺可有效解决这一难题,如两性霉素B脂质体运用冷冻干燥技术,将脂质体悬液在低温下冻结,然后在真空条件下升华除去水分,形成干燥的制品。这种工艺能显著降低脂质体的氧化速率,提高药物的稳定性。纳米晶注射剂的粒径分布对其稳定性和疗效有着重要影响。紫杉醇白蛋白纳米粒采用高压均质技术,通过高压使纳米粒在均质

阀中受到强烈的剪切力和撞击力,从而控制粒径大小,确保粒径 $\leq 200\text{nm}$,提高药物的分散性和稳定性^[4]。生物制品注射剂需严格确保病毒安全性,低pH孵育是一种常用的灭活病毒方法。血液制品采用pH4.0孵育24小时,能有效灭活可能存在的病毒,保障产品的安全性。工艺-稳定性协同调控还需借助多学科交叉的力量,如材料科学、分析化学等。采用响应面法优化脂质体处方,通过建立数学模型,分析各因素之间的相互作用,实现高包封率与低泄漏率的目标,进一步提升新型注射剂的质量和稳定性。

结束语

注射剂稳定性与工艺关联性研究对保障药品质量至关重要。通过全面剖析稳定性维度、影响因素及考察方法,明确关键工艺环节对稳定性的影响机制,并结合实际案例提出针对性优化策略。未来,随着新技术、新材料的不断涌现,需持续探索工艺-稳定性协同调控的新方法,进一步提升注射剂的稳定性,推动制药行业朝着更高质量、更安全的方向发展。

参考文献

- [1]那馨竹,章俊麟,胡玉玺.化学仿制药微球注射剂药学研究的一般考虑[J].中国医药工业杂志,2023,54(08):1265-1268.
- [2]章俊麟,石勇平,那馨竹,等.化学药品特殊注射剂仿制药药学研究技术要求[J].中国新药杂志,2023,32(02):163-167.
- [3]王烨,陈玉文.注射剂型仿制药研发的质量风险及应对策略[J].中国医药科学,2021,11(18):143-146.
- [4]周雅欣,丁浩,王敏,等.现行法规下化学药品稳定性研究与有效期管理分析[J].中国医药导刊,2025,27(03):301-307.