

药物制剂技术

注射剂和滴眼剂

注射剂概述

一、注射剂的概念

注射剂俗称针剂，指药物与适宜的溶剂或分散介质制成的供**注入体内**的溶液、乳状液或混悬液及供临用前配制或稀释成溶液或混悬液的粉末或浓溶液的**无菌**制剂。

是临床应用中最广泛的剂型之一。

二、注射剂的特点

- ◆ 药效迅速、作用可靠
- ◆ 适用于不宜口服给药的患者
- ◆ 适用于不宜口服的药物
- ◆ 发挥局部定位作用
- ◆ 缺点：给药不方便、安全性较低、注射剂制造过程复杂 等

三、注射剂的质量要求

- ◆ 无菌
- ◆ 无热原 （特别是供静脉及脊椎注射的制剂）
- ◆ 可见异物
- ◆ pH 值 （一般控制在 4 ~ 9 的范围内）
- ◆ 渗透压 （尽可能与血液等渗）
- ◆ 安全性、稳定性、降压物质等

四、注射剂分类

- ◆ 溶液型：应澄明，包括水溶液或油溶液。
- ◆ 乳剂型：不得用于椎管注射，液滴应在 $1\mu\text{m}$ 以下，静脉注射有靶向作用。
- ◆ 混悬型：粒度应控制在 $15\mu\text{m}$ 以下，不得用于静脉或椎管注射，有延长药效的作用。
- ◆ 粉末型：临用前用灭菌注射用水溶解或稀释。

五、注射剂的给药途径

- ◆ 皮内：一般为水溶液， 0.2ml 以下
- ◆ 皮下：水溶液， 1 ~ 2ml
- ◆ 肌肉：各类注射剂， 5ml 以下
- ◆ 静注：水溶液、乳浊液，分静脉滴注和静脉推注
- ◆ 椎管：水溶液， pH 中性、等张，不得超过 10ml

热原

一、概述

◆ 热原：微生物的尸体及代谢产物，能引起恒温动物和人体体温异常升高。

含热原的注射液注入体后，大约**半小时**可引起热原反应

大多数微生物能产生热原，**革兰阴性杆菌**产生的热原致热能力最强

热原

一、概述

◆ 热原组成：磷脂
脂多糖（**致热中心**）
蛋白质

热原是微生物的一种内毒素，存在于细菌的细胞膜和固体膜之间

热原分子量大： 1×10^6 左右

体积小：约 $1 \sim 5\text{nm}$ 之间

热原

二、热原的性质及除去方法

性质

耐热性

水溶性、滤过性

(可被活性炭吸附)

不挥发性

被强酸、强碱、强氧化剂破坏

分子量大

被树脂吸附

除去方法

高温法 (玻璃器具等)

吸附法 (注射液)

蒸馏法 (注射用水)

酸碱法 (玻璃器具等)

反渗透法 (注射用水)

超滤法 (注射液)

凝胶过滤法 (注射液)

离子交换法 (注射液)

热原

三、污染热原的途径

◆溶剂（注射用水）

◆原辅料

◆容器、用具、管道和设备等

◆制备过程与生产环境

◆输液器具等

热原

四、检查热原的方法

- ◆热原检查法（家兔法）
- ◆细菌内毒素检查法（鲎试剂法）（灵敏度高）

注射剂的溶剂

一、注射剂常用的溶剂

1. 注射用水

制法：蒸馏法、反渗透法。

蒸馏法为我国药典法定的方法，设备须加隔沫装置。

蒸馏设备：多效蒸馏水机、气压式蒸馏水机

贮存：密封贮存， 80°C 以上保温、 70°C 以上保温循环或 4°C 以下存放。

注射用水贮存时间一般不超过 12 小时

注射剂的溶剂

2. 注射用油 精制的植物油

（大豆油、芝麻油、茶油等）

用途：类固醇激素、油溶性维生素、游离生物碱、挥发油等药物的溶剂。

仅供肌肉注射

吸收缓慢，有延效作用

3. 其他注射用溶剂

乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇等

注射剂的附加剂

二、注射剂的附加剂

1. 增加药物溶解度的附加剂

增溶剂：卵磷脂、泊洛沙姆 188 等

助溶剂：（同液体药剂）

注射剂的附加剂

2. 防止药物氧化的附加剂

◆ 惰性气体（驱除溶剂和容器中的氧）

常用**二氧化碳**、**氮气**， CO_2 在水中呈酸性，不适于偏碱性或钙盐等注射剂

注射剂的附加剂

2. 防止药物氧化的附加剂

◆ 抗氧化剂（与易氧化的药物共存时，首先被氧化，从而保护药物）

常用的抗氧化剂有：

亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠（用于偏酸性）

亚硫酸钠、硫代硫酸钠（用于偏碱性）

◆ 金属螯合剂（消除金属离子对氧化反应的催化作用）

常用依地酸二钠（EDTA-2Na）

注射剂的附加剂

3. 抑菌剂（主要用于多剂量注射剂）

常用的有：苯酚、苯甲醇、三氯叔丁醇等
加有抑菌剂的注射液，仍应用适宜的方法
灭菌

静脉输液与脑池内、硬膜外、椎管内用的
注射液均不得加抑菌剂。

一次注射量超过 15ml 的注射液，不得加
抑菌剂。

加有抑菌剂的注射剂，在标签中应标明所
加抑菌剂的名称与浓度。

注射剂的附加剂

4. 调节 pH 值的附加剂

调节目的：减小对机体组织的刺激性，增加药物的稳定性

常用酸、碱、缓冲液等

（尽量选择与主药同离子的酸或作用后能产生水的碱，避免反调）

注射剂的附加剂

5. 调节渗透压的附加剂

◆ 等渗溶液：与血浆、泪液等体液具有相等渗透压的溶液。

注入机体内的液体一般要求等渗

常用的渗透压调节剂有氯化钠和葡萄糖

注射剂的附加剂

◆ 调节渗透压的方法：

（1）冰点降低数据法

理论依据：稀溶液冰点相同，渗透压相等

。

血浆、泪液冰点为 $-0.52\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，把所配溶液冰点调节为 $-0.52\text{ }^{\circ}\text{C}$ 即为等渗。

注射剂的附加剂

计算公式：

$$W = \frac{0.52 - a}{b}$$

W：配制 100ml 等渗溶液需加等渗调节剂的克数（ g/100ml ）

a： 未经调节溶液的冰点降低值

b： 1% 等渗调节剂的冰点降低值

注射剂的附加剂

注意事项:

① W 为配制 100ml 等渗溶液需加等渗调节剂的克数

$$\textcircled{2} \quad a = a_1 + a_2 + \dots + a_n$$

注射剂的附加剂

调节渗透压的方法：

(2) 氯化钠等渗当量法

依据：药物的氯化钠等渗当量（E），即与1克药物呈现等渗效应的氯化钠的量。

注射剂的附加剂

计算公式： $X = 0.009 V - EW$

X ：配制 $V\text{ml}$ 等渗溶液需加入氯化钠的克数

E ：药物的氯化钠等渗当量

W ：药物的克数

注意事项：

① 使用该公式只能直接计算所用氯化钠的量，如用葡萄糖调节则需用葡萄糖的 E 值换算。

$$\textcircled{2} EW = E_1 W_1 + E_2 W_2 + \dots + E_n W_n$$

注射剂的附加剂

◆ 等张调节

等张溶液：指渗透压与红细胞膜张力相等的溶液。

等渗溶液不一定等张，等张溶液亦不一定等渗

6. 其他附加剂

局部止疼剂，助悬剂、乳化剂、延效剂等

注射剂的制备

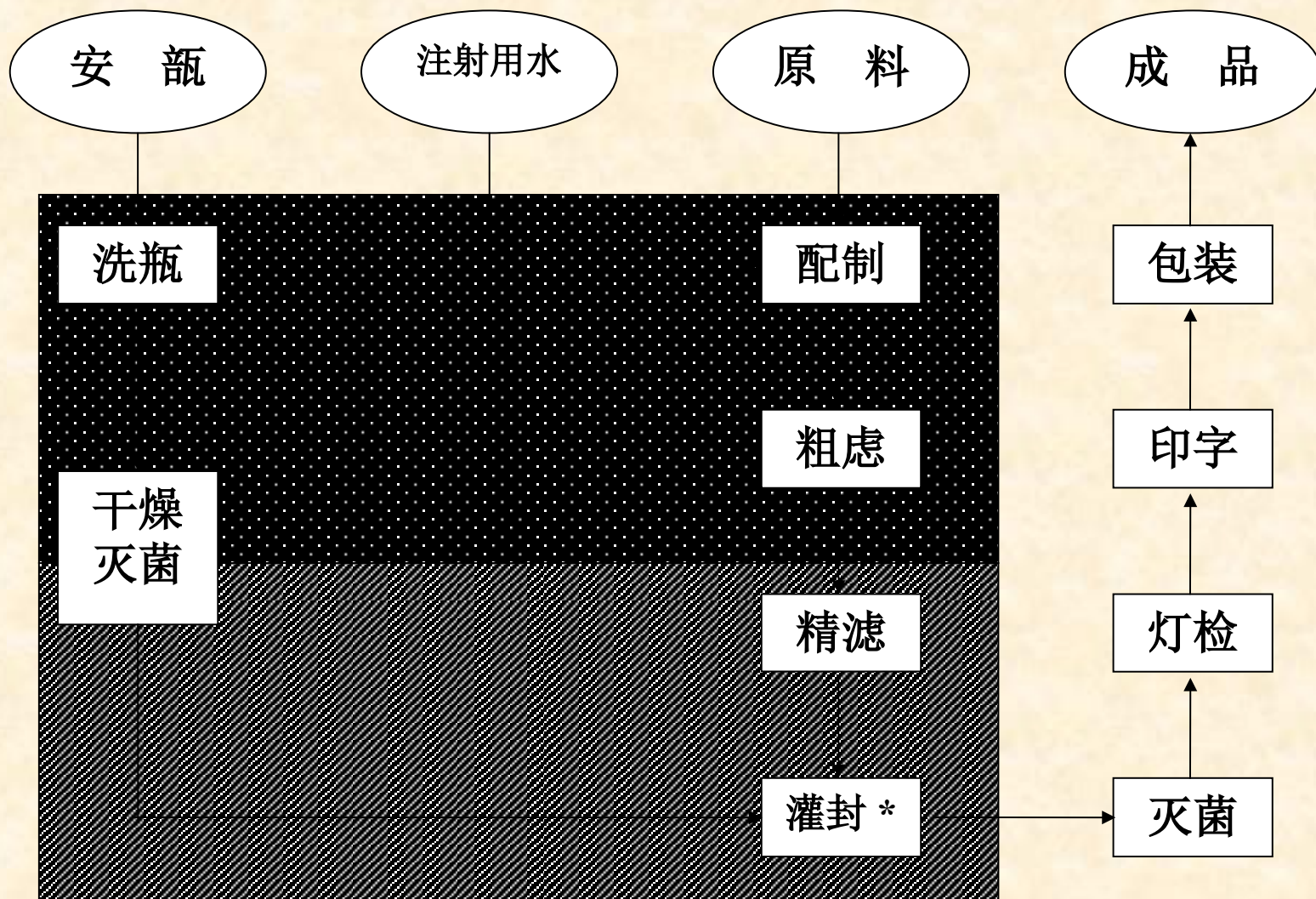
注射剂常见的类型：

水针剂（小容量注射剂）（本节重点）

粉针剂（注射用无菌粉末）

输液剂（大容量注射剂）

水针剂的生产工艺流程



注射剂的制备

一、安瓿

◆ 颜色

无色：有利于检查可见异物

棕色：避光

◆ 规格：1、2、5、10、20ml 等

◆ 制备安瓿的玻璃

中性玻璃：不耐碱、用于中性、弱酸性药液

含钡玻璃：耐碱、质脆、易碎

含锆玻璃：稳定性好、耐酸、碱性

注射剂的制备

一、安瓿

◆ 质量要求：耐热、不易破裂
熔点低，易于熔封
不得有气泡、麻点及砂粒
物理强度、化学稳定性 好

◆ 检查

物理检查：外观、尺寸、应力、清洁度、
热稳定性等

化学检查：耐酸、碱性和中性检查等

注射剂的制备

一、安瓿

◆ 处理

洗涤：甩水洗涤法、汽水喷射洗涤法、超声波洗涤法，生产中多以后两种方法联用

干燥灭菌：隧道式烘箱（分为三个区，分别完成预热、高温灭菌和冷却过程）

注射剂的制备

二、配液

◆ 配液方法

① 稀配法：一次配成所需浓度
(适用于质量好的原料，配液量不大)

② 浓配法：先配成浓溶液，经处理
(除杂质等)后，再稀释至所需浓度。

输液一般采用浓配法

注射剂的制备

二、配液

◆ 配液注意事项

- ① 配制油性注射液， 注射用油需灭菌
(150℃ 干热灭菌)、过滤
- ② 不易滤清的药液可用活性炭处理
活性炭作用：吸附热原、色素等
助滤、提高澄明度
- ③ 不稳定的药物应注意调配顺序
- ④ 尽量避免污染， 严格原辅料的称量与
核对

注射剂的制备

三、过滤

◆ 步骤

粗滤：钛滤器等

精滤：微孔滤膜（0.22 ~ 0.45 μm ）

◆ 方式：常压过滤、减压过滤、加压过滤，生产中主要采用加压过滤

注射剂的制备

四、灌封（灌封即灌装与封口）

◆ 灌装：剂量准确、要装增加量，药液不粘瓶口，易氧化的药物通惰性气体

◆ 封口：严密不漏气、颈端圆整光滑、无泡头、平头、焦头等。

注射剂的制备

五、灭菌与检漏

注射液灌封后必须**尽快**进行灭菌，一般采用热压灭菌法。

常用的设备：灭菌检漏两用灭菌器

六、质量检查

装量

可见异物

不溶性微粒（静脉用）

无菌

细菌内毒素或热原（静脉用）

注射剂的制备

维生素 C 注射液

【处方】	维生素 C	100g
	依地酸二钠	0.05g
	碳酸氢钠	49.0g
	亚硫酸氢钠	2.0g
	注射用水	加至 1000ml

输液剂

一、概述

◆ 输液剂：指由静脉滴注输入人体血液中的大剂量注射液。

一般不小于 100ml ， 又称大容量注射剂

◆ 质量要求与注射剂比较更强调：
无热原，渗透压可为等渗或偏高渗，不得加抑菌剂，不能引起血象异常变化，不溶性微粒符合要求等。

输液剂

◆ 输液的种类:

① 电解质类: 补充水分、电解质, 纠正酸碱平衡。

② 营养类: 提供营养和能量。

包括糖类、氨基酸类、脂肪乳输液。

③ 胶体类: 维持血容量和提高血压。

即血浆代用液

④ 含药类

二、输液的制备

1. 生产工艺流程

2. 输液容器

瓶型：玻璃瓶（包括胶塞、铝盖）

塑料瓶

袋型：PVC（聚氯乙烯）

非PVC（复合膜）

输液剂

二、输液的制备

3. 配制：浓配法

4. 过滤：加压三级过滤

预滤、精滤、终端过滤

5. 灌封：灌注、加塞、轧盖

6. 灭菌：热压灭菌

灭菌柜（水浴式、蒸汽式）

输液剂

三、输液剂生产中的问题及解决办法

- ◆ 染菌
- ◆ 可见异物与微粒
- ◆ 热原反应

各问题应注意原因和解决办法

四、质量检查

最低装量、渗透压摩尔浓度、可见异物、不溶性微粒、无菌、细菌内毒素或热原

五、举例

◆ 葡萄糖注射液

① 云雾状沉淀：原料不纯，应加入盐酸中和，加强过滤。

② 颜色变黄、pH 下降：葡萄糖在酸性溶液中降解，应严格灭菌温度与时间、调节pH

◆ 注射用脂肪乳：磷脂为乳化剂，甘油调节渗透压

◆ 右旋糖酐注射液：胶体类，血浆代用液

注射用无菌粉末

一、概述

◆ 注射用无菌粉末：简称粉针，指药物制成的供临用前用适宜的无菌溶液配制成澄清溶液或均匀混悬液的无菌粉末或无菌块状物。

◆ 适用于在水中不稳定的药物，特别是对湿热敏感的抗生素和生物制品。

注射用无菌粉末

一、概述

◆ 种类（两种）

注射用无菌分装制品：指将用灭菌溶剂法或喷雾干燥法精制而得的无菌药物粉末，再进行无菌分装的产品。

注射用冷冻干燥制品：指药物溶液分装后通过冷冻干燥法制成的固体药物粉末产品。

注射用无菌粉末

二、注射用无菌分装制品

◆ 制备

原辅料准备：原料精制

容器清洗、灭菌：同安瓿

无菌分装：

灭菌和异物检查：

贴签与包装：

注射用无菌粉末

二、注射用无菌分装制品

◆ 无菌分装制品生产过程中存在的问题

- ① 装量差异：主要原因是粉末流动性差
- ② 不溶性微粒、无菌：主要原因是污染
(包括原料及分装污染)
- ③ 吸潮现象：主要原因是封口不严

三、注射用冷冻干燥制品

◆ 冻干粉针的特点

① 不耐热的药物可避免因高热而分解变质； ② 所得产品质地疏松，加水后迅速溶解恢复药液原有的特性； ③ 含水量低，一般在 1% ~ 3% 范围内，同时干燥在真空中进行，故不易氧化，有利于产品长期贮存； ④ 产品中的微粒物质比用其他方法生产者少，因为污染机会相对减少； ⑤ 产品剂量准确，外观优良。

注射用无菌粉末

三、注射用冷冻干燥制品（简称冻干粉针）

- ◆ 冷冻干燥原理（见水的三相图）

- ◆ 制备：药液配制、药液过滤，
药液灌装、半压塞、装入

冻干机

冷冻干燥、封口
移出冻干机、轧盖

注射用无菌粉末

三、注射用冷冻干燥制品

◆ 冷冻干燥工艺

① 测定产品的低共熔点

② 冻结（又称预冻）

（共熔点以下 **10~20℃**）

③ 升华干燥

（两种：一次升华法、反复预冻法）

④ 再干燥

注射用无菌粉末

三、注射用冷冻干燥制品

◆ 冻干粉针制备过程中可能存在的问题

① 产品含水量偏高

原因：药液过厚、供热不足、真空度不够

② 喷瓶

原因：供热太快、受热不匀、预冻不完全

③ 产品外形不饱满或萎缩

原因：内部水蒸气逸出不完全

解决办法：加甘露醇、氯化钠等

④ 不溶性微粒

滴眼剂

一、概述

◆ 眼用制剂：滴眼剂、洗眼剂、眼内注射溶液、眼膏剂、眼膜剂等。

◆ 药物眼部吸收的途径

角膜（主要途径）和结膜

◆ 影响药物眼部吸收的因素

- ① 药物从眼睑缝隙损失； ② 全身吸收；
- ③ 药物的水溶性与 pH； ④ 刺激性；
- ⑤ 表面张力； ⑥ 粘度

滴眼剂

一、概述

◆ 滴眼剂：药物与适宜辅料制成的无菌的水性、油性澄明溶液、混悬液或乳状液，供滴入的眼用液体制剂

◆ 质量要求：渗透压：与泪液等渗

pH 值：5 ~ 9

粘度：4.0 ~ 5.0mPa

可见异物：

装量：不超过 10ml

无菌

滴眼剂

二、滴眼剂的附加剂

◆pH 值调节剂：

磷酸盐缓冲液、硼酸盐缓冲液

◆ 等渗调节剂：

氯化钠、葡萄糖、硼酸、硼砂

◆ 抑菌剂：

有机汞类、季铵盐类、醇类、酯类、
酸类

◆ 增稠剂： MC 、 PVA 、 PVP 等

◆ 其他： 稳定剂、增溶剂、助溶剂

滴眼剂

三、滴眼剂制备

容器：洗涤、灭菌

配制、过滤：基本同注射剂

灭菌：过滤除菌

灌装：减压灌装

四、质量检查

可见异物、装量、渗透压摩尔浓度、无菌

混悬型还需检查：粒度、沉降体积比