



第四章 灭菌制剂与无菌制剂

——灭菌或无菌操作的液体药剂——

概述

Sterilizing preparations and sterile preparations

灭菌与无菌制剂主要是指直接注入动物体内或直接接触创伤面、黏膜等的一类制剂。

灭菌制剂 (Sterilize preparation) 系指采用某一物理、化学方法杀灭或除去所有活的微生物繁殖体和芽孢的一类药物制剂。

无菌制剂系指采用某一无菌操作方法或技术制备的不含任何活的微生物繁殖体和芽孢的一类药物制剂。

第一节 空气净化技术与滤过技术

前期质量控制技术，是影响注射液澄明度最重要的因素





空气净化是指以创造洁净空气为目的的空气调节措施



空气净化技术

系指为达到某种净化要求所采用的净化方法



工业净化

系指除去空气中的悬浮的尘埃粒子，以创造洁净的空气环境，如电子工业等。在某些特殊环境中，可能还有除臭、增加空气负离子等要求。



生物净化

系指不仅除去空气中悬浮的尘埃粒子，而且要求除去微生物等以创造洁净的空气环境。如制药工业、生物学实验室、医院手术室等均需要生物净化。

1

含尘浓度的表示方法

单位体积空气中所含粉尘的个数（计数浓度）或毫克数（重量浓度）

2

净化方法

一般净化 温度、湿度，可采用初效过滤器。

中等净化 温度、湿度、含尘量和尘埃粒子；采用初、中效二级滤过。

超净净化 温、湿度、含尘量和尘埃粒子，含尘量采用计数浓度。初、中、高效过滤器

3

空气净化标准

各国在净化度标准方面尚未统一

洁净室（区）空气洁净级别表

洁净度级别	尘粒最大允许数/立方米 (静态)		微生物最大允许数 (静态)		换气次数
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	浮游菌/ 立方米	沉降菌/ 90皿0.5h	
100级	3500	0	5	0.5	附注2
1000级	350000	2000	50	1.5	≥ 20 次/时
10000级	3500000	20000	150	3	≥ 15 次/时
300000级	10500000	60000	200	5	≥ 10 次/时

1

空气过滤机理与影响因素

空气过滤机理：拦截作用；吸附作用

影响空气过滤的因素：粒径、过滤风速、介质纤维直径和密实性、附尘

2

空气过滤器

板式空气过滤器

契式和袋式空气过滤器

折叠式空气过滤器



初效空气过滤器



中效空气过滤器



高效空气过滤器

3

空气过滤器的特性

过滤效率 (η)

穿透率 (K) 和净化系数 (Kc)

容尘量

1

洁净区的布局

洁净区一般分为洁净室、风淋、缓冲室、更衣室、洗澡室和厕所等区域构成。

基本原则：洁净室面积应合理，室内设备布局尽量紧凑，尽量减少面积；同级别洁净室尽可能相邻；不同级别的洁净室由低级向高级安排，彼此相连的房间之间应设隔离门，门应向洁净度高的方向开启，各级洁净室之间的正压差一般设计在10Pa左右；洁净室内一般不设窗户，若需窗户，应以封闭式外走廊隔离窗户和洁净室；洁净室门应密闭，人、物进出口处装有气阀；光照度应 > 300Lx；无菌区紫外灯一般安装在无菌工作区上方或入口处。

2

对人、物及内部结构的要求

人员要求：

物件要求：

内部结构要求：

3

洁净室的空气净化系统

设计要求：初效滤过→中效滤过→高效滤过

气流要求：层流（水平层流和垂直层流）和乱流



第二节 灭菌与无菌技术

后期质量控制技术



1

灭菌与灭菌法

灭菌 (sterilization) 是指应用物理、化学等方法杀灭或除去一切存活的微生物繁殖体或芽孢的手段。

灭菌法 (the technique of sterilization) 是指杀灭或除去一切活的微生物繁殖体或芽孢的方法或技术。

灭菌法

物理灭菌法

干热灭菌法

湿热灭菌法

射线灭菌法

滤过灭菌法

化学灭菌法

气体灭菌法

化学药剂杀菌法

无菌操作法

方法或技术。

3

防腐和消毒

antisepsis) 系指用物理或化学方法杀灭或除去病原微生物的过程。能杀灭或除去病原微生物的物质称消毒剂。

disinfection) 系指用物理或化学方法杀灭或除去病原微生物的过程。能杀灭或除去病原微生物的物质称消毒剂。

(一) 火焰灭菌法:

1. 特点:最迅速、可靠、简便、应急;
2. 适用:通过火焰不易损坏的物品, 如药刀、剪刀、镊子、针头、注射器、手术器械等。
3. 方法:在火焰中加热20秒钟以上、迅速通过。

(二) 干热空气灭菌法:

- 1、条件:有热电偶反映显示器、温度计、鼓风干燥箱。
- 2、适应物品:耐高温的玻璃、金属、或陶瓷。
- 3、优点:可破坏细菌内毒素(热原)。
- 4、缺点:热空气穿透力弱, 不均匀、时间长。
- 5、注意:计时

(三) 湿热灭菌:

特点: 蒸气潜热大, 穿透力强, 易使蛋白质凝固。

分类: 热压灭菌法; 流通蒸气灭菌法; 低温间隙灭菌法。

1. 热压灭菌法:

1. 特点:最迅速、可靠、简便、应急;
2. 适用:通过火焰不易损坏的物品, 如药刀、剪刀、镊子、针头、注射器、手术器械等。
3. 方法:在火焰中加热20秒钟以上、迅速通过。

3、影响湿热灭菌的因素:

- ◆ 微生物的种类和数量: 繁殖期的微生物对高温比衰老期的抵抗力弱。
- ◆ 注射液的性质: 营养成分糖、蛋白质, 可保护微生物; pH在中性时, 细菌耐受力最大, 碱性次之、酸性最弱。
- ◆ 灭菌时间: 在保证药液稳定的基础上选择最佳灭菌温度与时间。
- ◆ 蒸气的性质: 饱和蒸气>湿饱和蒸气>过热水蒸气。
- ◆ 药物稳定性: 稳定性高时可适当升高温度或延长长时间, 稳定性低时, 可向药液中加入稳定剂或抑菌剂可提高效果。

(四) 滤过除菌法:

1、滤过除菌法: 是指药液通过无菌的特殊的微孔滤器以除去活的或死的微生物而得到无菌滤液的方法。

2、要求:

滤器能有效地从溶液中除净微生物, 溶液能须畅地由滤器通过, 孔径大约为 $0.2\mu\text{m}$ 。滤器应易清洗, 操作简便。必须有严密的无菌环境和熟练的操作技术。所有产品均须通过无菌检查。

3、常用器材及举例: 微孔滤膜过滤器, 孔径为 $0.22\mu\text{m}$ 以下, 如CoA, 胰岛素溶液。微孔滤芯过滤器

4、适应药品: 很不耐热的药物。

五、紫外线灭菌法:

1、灭菌用波长: 200-300nm灭菌力最强的波长是254nm。

2、特点: 直线传播, 强度与距离平方成正比, 易被反射; 穿透力弱。

3、适应物品: 空气灭菌, 表面灭菌。

六、微波灭菌法\高速热风灭菌法

1、微波: 系指频率在300M到300KM Hz之间的无线电波。高速热风灭菌法: 应用风速为30-80m/s, 风温最高为 190°C 的高速热风进行。

2、特点: 物质内部加热, 加热均匀, 升温迅速。穿透力强, 表里热均匀。药物分解低、稳定。灭菌时间短。

3、适应物品: 水溶液型注射剂的灭菌。

4、缺点: 破损率高; 药液品种不同, 产生灭菌效果不同。

5、高速热风灭菌法的特点: 对小剂量安瓶效果好, 灭菌时间短, 药物降解程度低。

（一）气体灭菌法：

- 1、概念：系用具有杀菌性质的气体如环氧乙烷及丙内脂等进行的灭菌。
- 2、特点：均含有化学性质极活泼的气体，如环氧乙烷及丙内脂等进行灭菌。

低温时能形成气体或蒸气。穿透力强并能从被灭菌物上移去。使用浓度低而灭菌作用快。没有或很少毒性，刺激性，腐蚀性、爆炸性。

3、种类：

环氧乙烷：

作用机理：具有烷化剂的性质，可使菌体蛋白质分子中的氨基、羟基、酚基或巯基与环氧乙烷结合，使其蛋白质破坏或失去活力。

特点与缺点：穿透力强，杀菌效果显著，并对许多制剂无损害。具有强烈可燃性，在空气中含量达3%进即可引起燃烧或剧烈爆炸。

适应物品：固体药物，不能加热又不能流过的混悬液型注射剂和粉针的灭菌。

（二）应用化学杀菌剂：

0.1-0.2%苯扎溴铵溶液、2%甲酚皂溶液、75%乙醇。

这此化学灭菌剂多不能杀死芽孢，仅对繁殖体有效，其杀菌效果还依赖于微生物的种类和数目，以及环境条件。

无菌操作法，是用灭菌的原料药物在无菌的环境下制备灭菌制剂的方法。

要求：一切用具药物溶媒或赋形剂等都需要预先灭菌操作需在无菌室和无菌柜中进行。

适应物品：不能用上述各种灭菌方法灭菌的药剂。无菌药剂或无菌药物的分装。

无菌操作室的灭菌与灭菌度检查：

1、灭菌：

空气灭菌：甲醛蒸，湿度60%，温度25℃时间密闭24小时，再用25%氨水加热吸收甲醛通入处理的空气至无臭为止。

用具、地面、墙壁用3%酚，2%煤酚皂，0.2%新洁而灭或25%酒精或喷洒或擦拭。

每天工作前开启紫外线灯1hr。

2、无菌操作：

操作人员：洗澡换灭菌的工作服，鞋子，头发，内衣不得暴露。

安瓿：150-180℃ 2-3hr干热灭菌。

橡皮塞：121℃，1hr热压灭菌。

其它物品均应无菌。

百级层流罩。

第三节 滤过

滤过 (filtration)：系指将固液混合物强制通过多孔性介质，使固体沉积或截留在多孔性介质上，而使液体通过，从而达到固—液分离的操作。

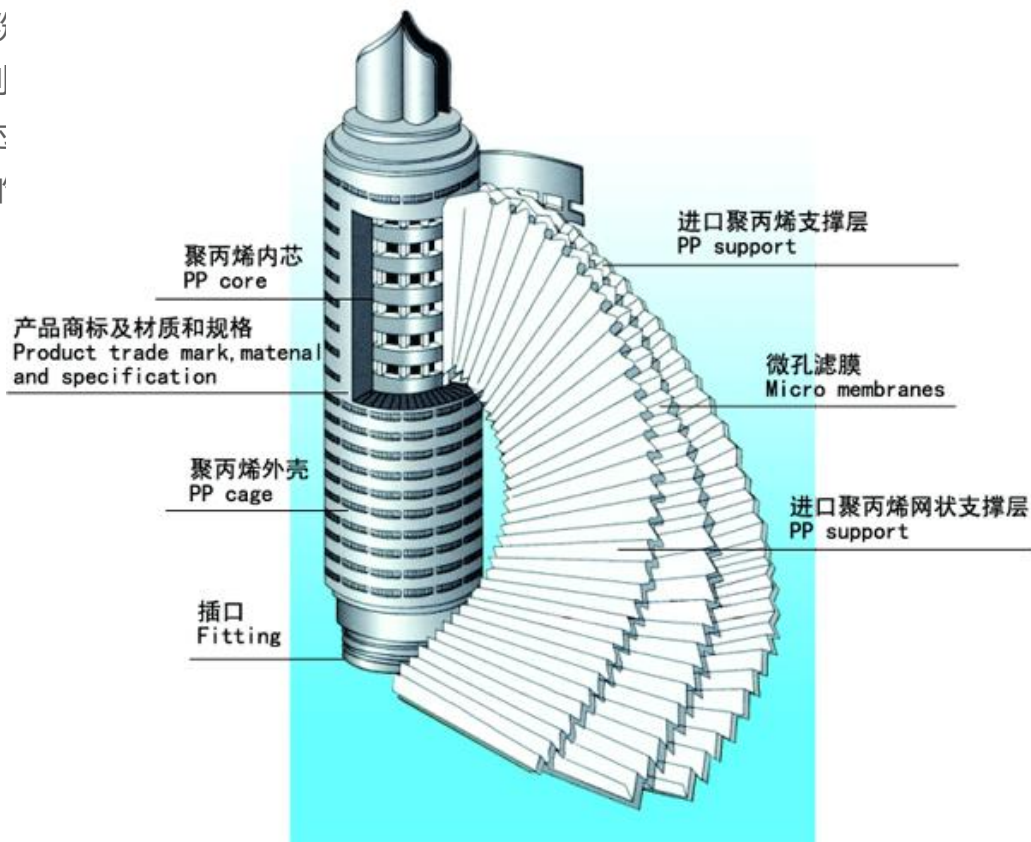


滤过机理：注射液的滤过靠介质的拦截作用，其滤过方式有表面滤过和深层滤过
滤过速度及其影响因素：

$$V = \frac{P \pi r^4 C}{8 \eta l}$$

Poiseuille公式

- (1) 垂熔玻璃滤器：这种滤器采用硬质中性玻璃细粉
- (2) 砂(滤)棒：砂棒系用硅藻土、石棉及有机粘合剂
- (3) 板框压滤器：板框压滤器是由中空的框与支撑
- (4) 微孔薄膜滤器：目前国内在注射剂生产上常用的



(1) 高位静压过滤装置：压力稳定，过滤液澄明度好，速度较慢，适用于小量生产或在楼上配液通过管道到楼下过滤灌封。

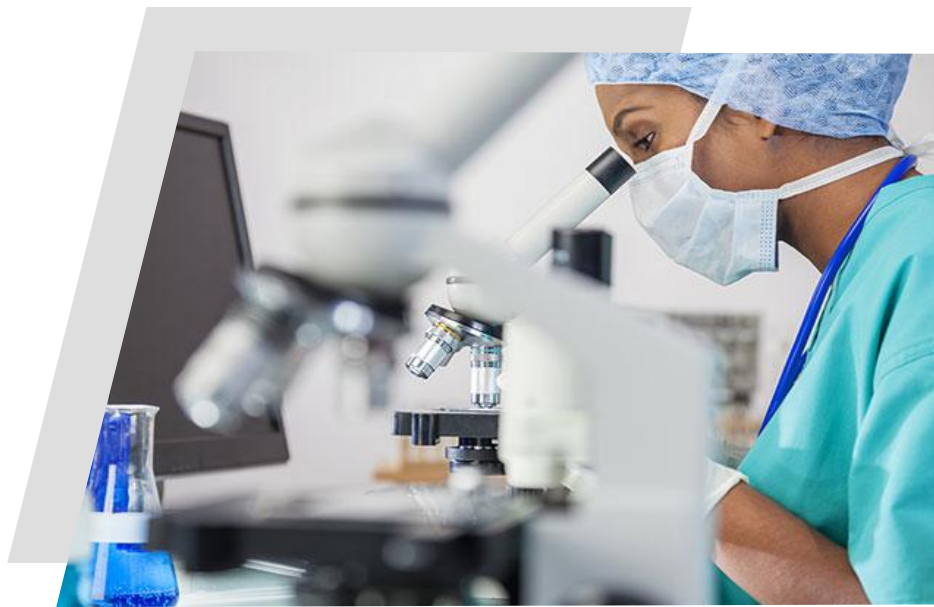
(2) 减压过滤装置：适合于各种滤器。连续过滤，密闭状态，过滤空气。缺点是压力有时不稳定，滤层松动而影响过滤质量。

(3) 加压过滤装置：借助于离心泵或齿轮泵加压，使药液通过滤器达到过滤目的。特点是压力大而稳定，滤速快，并可使全部装置处于正压，密闭性好，空气中杂质、微生物等不易进入过滤系统。药液又可以反复连续过滤，所以过滤质量好。特别适宜大量生产。



第四节 热原

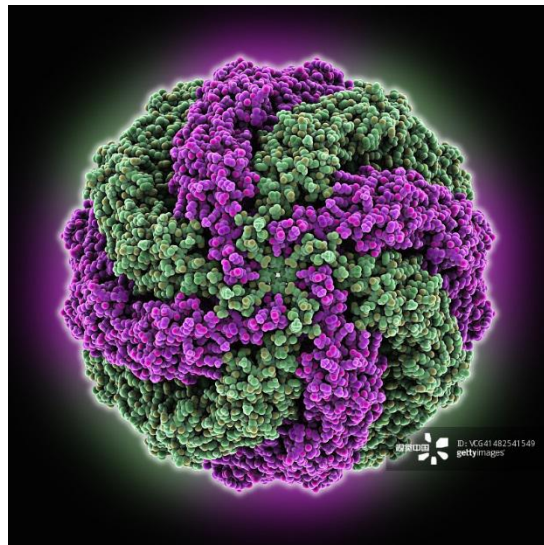
热原(pyrogens)是指引起动物体温升高的微生物代谢产物的总称。



广义：细菌性热原、内源性高分子热原、内源性低分子热原及其化学热原等。

药剂：指细菌产生的热原，是指某些能致热的微生物代谢产物。大多数细菌和许多霉菌都能产生热原。致热能力最强的是革兰氏阴性杆菌的产物。

组成：磷脂、脂多糖、蛋白质



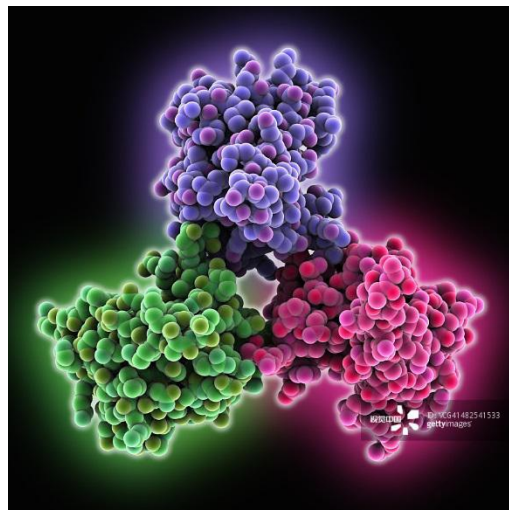
耐热性：在60°C加热1h不受影响，120°C加热4h破坏98%，250°C加热30~45min或则650°C加热1min可使热原彻底破坏。

水溶性：

不挥发性：

滤过性：热原体积约在1~5 μm 之间。

易被氧化性：



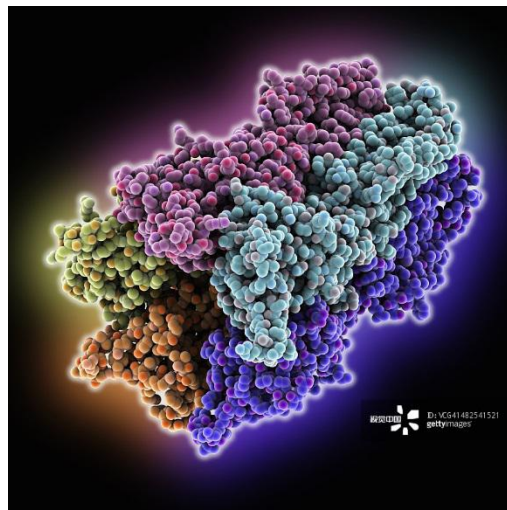
从溶剂中带入：蒸馏器结构欠合理，操作及贮藏容器不当，放置时间过长都会污染热原。

原辅料：如右旋糖酐、水解蛋白或抗生素等

容器、用具、管道、滤器等

制造过程及生产环境：未严格按照操作工艺生产，操作时间过长，产品不能及时灭菌或灭菌不符合要求，车间空气洁净度、温度、湿度等不符合要求。

灭菌不完全或包装不严



高温法：250 °C加热30分钟以上。

酸碱法：

吸附法：常用活性炭和硅藻土，用量以0.1—0.2%(w/v)为宜，

凝胶过滤：又称分子筛过滤。孔径在50-500A之间。如二乙基氨乙基-交联葡聚糖等。

离子交换法：阴、阳离子交换树脂。

反渗透法：用反渗透法通过三醋酸纤维膜除去热原



家兔发热实验法

鲎试验法



第五节 注射剂

注射剂 (injection) 俗称针剂，是指专供注入动物体内的一种制剂。其中包括灭菌或无菌溶液、乳浊液、混悬液及临用前配成液体的无菌粉末等类型。



(四) 注射剂质量要求

1. 无菌：不应含有任何活的微生物，必须符合药典无菌检查的要求。
2. 无热原：
3. 澄明度：不得含有可见的异物或混悬物。
4. 安全性：必要的动物实验，不会对组织产生刺激或毒性反应。
5. pH值：与血液相等或接近的pH值，一般应控制在4—9的范围内。
6. 渗透压：供静脉注射的量大制品要求与血浆相同或接近的渗透压。
7. 稳定性：具有必要的物理稳定性和化学稳定性。



注射用水

纯化水
注射用水
灭菌注射用水
制药用水

注射用油

麻油、花生油
茶油、蓖麻油

其他溶剂

乙醇、甘油、丙二
醇、聚乙二醇、 α -
吡咯烷酮

附加剂

增溶剂、助溶剂、表面活性剂、
抗氧化剂、络合剂、惰性气体、
防腐剂、pH调节剂、充填剂、
等渗调节剂



注射用油

麻油、花生油
茶油、蓖麻油

1. 标准：无异臭、无酸败味、色泽浅。10℃保持澄明，皂化值185~200，碘值78~128，酸值0.56以下。

酸值：指中和1克油脂中含有的游离酸所需氢氧化钾的毫克数

皂化价值：皂化1克油脂所需氢氧化钾的毫克数。脂肪酸分子量的大小，碳原子数控制在C16~C18之间，以利于吸收。

碘值：指100克油脂与碘加成反应时所需碘的克数。不饱脂肪酸的多少。

2. 常用品种

植物油 (Vegetable oil)：大豆油、椰子油

油酸乙酯 (Aethylis oleas)：

苯甲酸苄酯 (Ascabin)：



有机溶剂

乙醇、甘油

丙二醇、聚乙二醇

1、乙醇

无色易挥发的液体，沸点大约78℃，无水乙醇凝固点为-130℃。与水、甘油、挥发油等可任意混合。

乙醇注射给药毒性较小，对小白鼠的LD 50，静脉注射为1.973g/kg，皮下注射为8.285g/kg。

乙醇浓度可高达50%，可供肌肉或静脉注射，但浓度超过10%肌肉注射或皮下注射刺激性较大。

乙醇易透过人红血球细胞膜使红血球变性或溶血。

随乙醇浓度增大，人红血球可从正常红色变成红棕色、深紫红色直到紫棕色混浊和沉淀。达60%以上时红血球立即凝集生成深红棕色束状沉淀及微浅黄绿色浓层浮在上面。

2、甘油

可与水、乙醇任意混合，在醚、氯仿、挥发油、脂肪油中均不溶。小白鼠的LD50，皮下10mL/kg，肌肉为6mL/kg

3、丙二醇

1、2丙二醇。无色澄明粘稠液体，与水、乙醇、甘油相混溶，稳定、小鼠LD50 腹腔注射为9.7g / kg、皮下注射为18.58g / kg、静脉注射为5 ~ 8 g/kg。

4、聚乙二醇

环氧乙烷水解产物的聚合物，通式为HOCH₂ (CH₂OCH₂)_n CH₂OH，PEG 200-600的制品，中等粘度、无色略带微臭的液体，略有吸湿性，较甘油更不易挥发，化学性质稳定。能与水、乙醇混合。

5、二甲基甲酰胺

为澄明的中性液体，能与水、乙醇任意混合，极易溶于有机溶剂和矿物油中。对小白鼠腹腔注射LD 50为3.236g / kg。

表 9-1 常用注射剂附加剂

附加剂	浓度范围 (%)	附加剂	浓度范围 (%)
增溶剂、湿润剂或乳化剂:		EDTA2Na	0.01~0.05
聚氧乙烯蓖麻油	1~65	抗氧化剂:	
聚山梨酯 20	0.01	亚硫酸钠	0.1~0.2
聚山梨酯 40	0.05	亚硫酸氢钠	0.1~0.2
聚山梨酯 80 (吐温 80)	0.04~4.0	焦亚硫酸钠	0.1~0.2
聚维酮	0.2~1.0	硫代硫酸钠	0.1
聚乙二醇-40 蓖麻油	7.0~11.5	其它抗氧化剂见第五章表 5-4	4
卵磷脂	0.5~2.3	抑菌剂:	
脱氧胆酸钠	0.21	苯甲醇	1~2
普郎尼克 F-68	0.2	羟苯丁酯、甲酯	0.01~0.015
缓冲剂:		苯酚	0.5~1.0
醋酸, 醋酸钠	0.22, 0.8	三氯叔丁醇	0.25~0.5
枸橼酸, 枸橼酸钠	0.5, 4.0	硫柳汞	0.001~0.02
乳酸	0.1	局麻剂 (止痛剂):	
酒石酸, 酒石酸钠	0.65, 1.2	盐酸普鲁卡因	1.0
磷酸氢二钠, 磷酸二氢钠	1.7, 0.71	利多卡因	0.5~1.0
碳酸氢钠, 碳酸钠	0.005, 0.06	等渗调节剂:	
助悬剂:		氯化钠	0.5~0.9
明胶	2.0	葡萄糖	4~5
甲基纤维素	0.03~1.05	填充剂:	
羧甲基纤维素钠	0.05~0.75	乳糖	1~8
果胶	0.2	甘露醇	1~10
稳定剂:		甘氨酸	1~2
肌酐	0.5~0.8	保护剂:	
甘氨酸	1.5~2.25	乳糖	2~5
烟酰胺	1.25~2.5	蔗糖	2~5
辛酸钠	0.4	麦芽糖	2~5
螯合剂:		人血白蛋白	0.2~2

附加剂

增溶剂、助溶剂、表面活性剂、抗氧化剂、络合剂、惰性气体、防腐剂、pH调节剂、充填剂、等渗调节剂

pH调节剂、充填剂、

1、注射器的种类



安瓿(Ampules)

曲颈易折安瓿，有1、2、5、10、20ml等规格。

一般多用无色安瓿。

棕色或蓝色安瓿可以阻止紫外线透入，适用于对光敏感的药物，成本高、影响澄明度的检查。

西林瓶

用铝盖将橡皮塞密封于瓶口上



大剂量容器

50,100,250、500、1000mL

2、玻璃容器的质量对注射剂稳定性的影响

玻璃的组成: 中性玻璃为低硼硅酸盐; 含钡玻璃耐碱性; 含锆玻璃化学稳定性好、耐酸、耐碱

玻璃容器应符合下面要求:

- ①安瓿玻璃应无色透明、干净无污物附着, 以便于检查澄明度和药液变质情况;
- ②具有较低的膨胀系数和优良的耐热性, 能经受灭菌高温处理而不冷爆破裂;
- ③有足够的机械强度、抗张强度和耐冲击强度, 能耐受热压灭菌时所产生的较大压力差以减少生产、运输中的破损;
- ④具有较高的化学稳定性, 不改变药液pH又不易被药液腐蚀;
- ⑤熔点较低易于熔封, 也不产生失透现象;
- ⑥不得有气泡、麻点及砂粒。

玻璃容器对药物的影响: “小白点”、“脱片”



3、安瓿的质量检查 依据中国兽药典

物理检查：

- (1) 安瓿的外观：身长、身粗、丝粗等，是否有歪丝、歪底、色泽、麻点、砂粒、疙瘩、螺纹、细隙、油污及铁锈红粉等。
- (2) 清洁度：洁净烘干安瓿灌入注射用水，封口，灭菌器，121℃加热30min，澄明度检查。玻璃屑、小白点、黑点、脱片、纤维等。
- (3) 耐热性：安瓿破损率1~2m1不超过1%，5~20mL不超过2%。
- (4) 应力检查：应变色泽不得有明显的差异或两种以上的色泽存在。

化学检查：

耐酸、碱性、中性检查



4、安瓿的洗涤、干燥、灭菌

注射用水洗涤

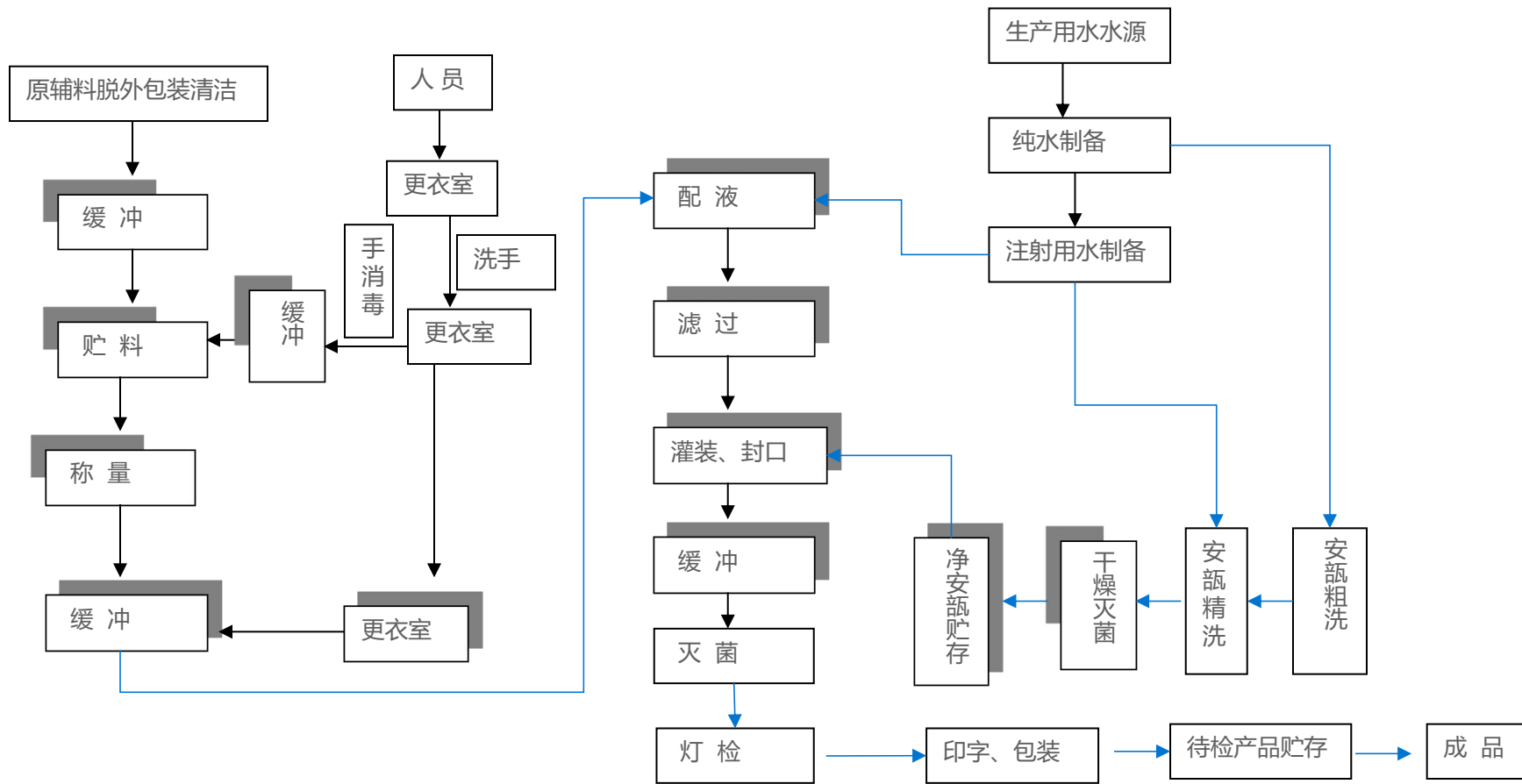
120 ~ 140°C 烘干

350°C、15min灭菌

200°C、20min 隧道烘箱

安瓿存放时间不应超过24h





原辅料的质量要求

满足
小样制备、
化学

投料

保证实际成品的数量

$$\text{原料实际用量} = \frac{\text{原料理论用量} \times \text{成品量}}{\text{原料实际收率}}$$

$$\text{原料理论用量} = \text{实际配液量} \times \text{原料浓度}$$

$$\text{实际配液量} = \text{实际灌注量} + \text{实际灌注损耗量}$$



配液用具及其处理

防止污染
加快速度
保证质量

药液的配制与滤过

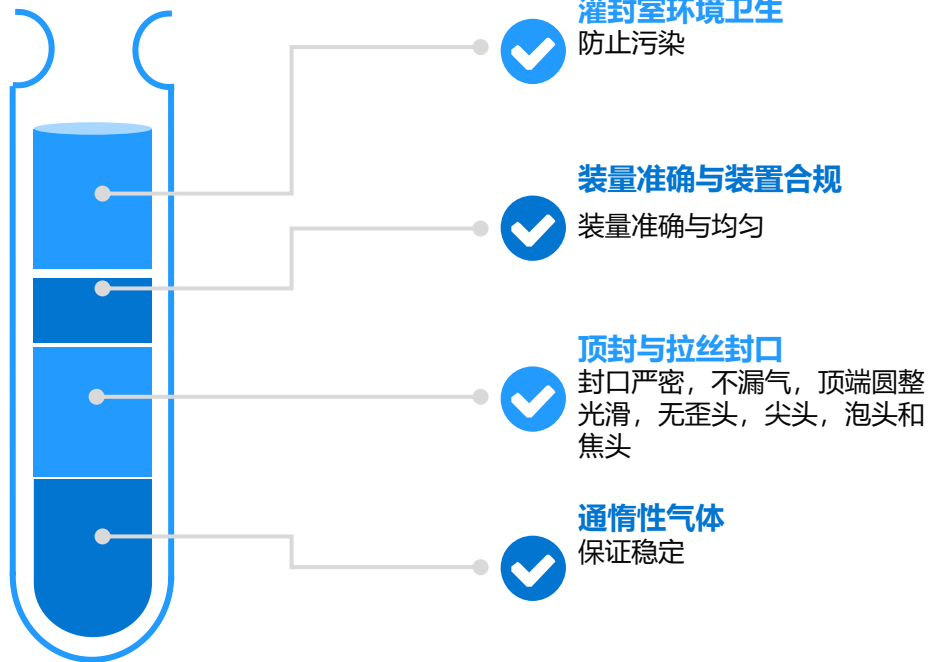
浓配与稀配

主药与辅料顺序

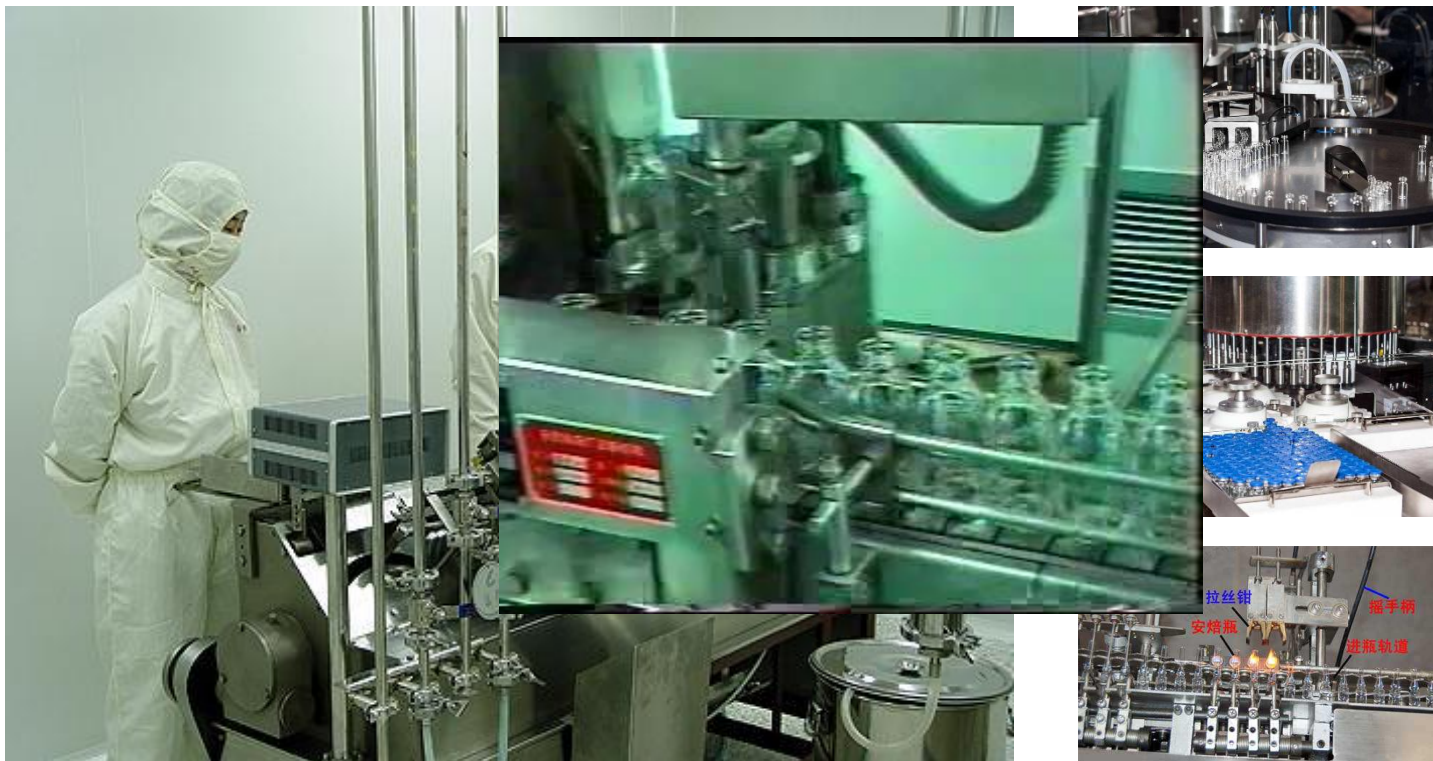
定容与含量

过滤与澄明度

特殊药物：剧毒药物、含量小的药物、
不稳定的药物、原料差的药物



图片来源：拍信 Paixin.com





灭菌

避菌条件较好的情况下生产的注射剂，一般1~2m1安瓿多采用流通蒸汽100℃，30min灭菌；10~20m1安瓿使用100℃、45min灭菌



检漏

漏气安瓿，药液容易流出或贮存期间空气与微生物侵入使药物变质发生变色、沉淀或长团等现象



灭菌柜



注射剂澄明度的检查

注射剂中微粒已被鉴别出来的有：炭黑、碳酸钙、氧化锌、纤维素、纸屑、粘土、玻璃屑、细菌、真菌芽孢和晶体等。

印字

印字或贴标签以注明
注射剂的品名、规格、
批号或厂名等。



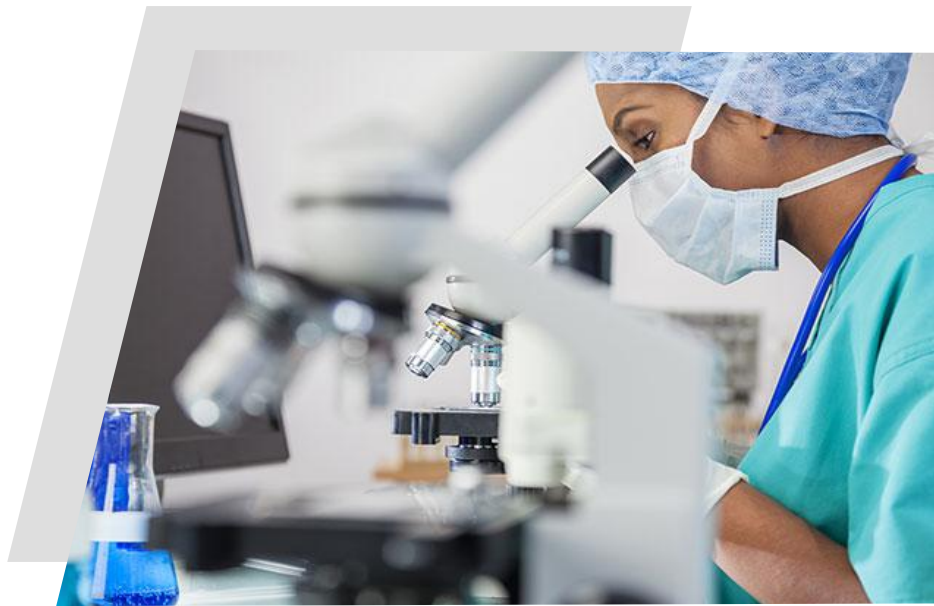
www.hc360.com

自动包装



注射液案例

不同药物、不同处方工艺





谢谢

——下一章 固体制剂——