



注射剂 (II)

本章学习要求

1 掌握常用滤器、尤其是微孔滤膜的特点及用途

2 掌握维生素注射液处方设计要求及制备方法

3 熟悉注射剂的制备工艺

4 了解洁净室和空气净化技术

第四节 洁净室的设计与空气净化技术

注射剂车间







空气净化技术

空气净化系指以创造洁净空气为目的的
空气调节措施。

- **工业净化**: 除去空气中悬浮的尘埃粒子
- **生物净化**: 除去空气中悬浮的尘埃和微生物

洁净室的标准

- 🕒 洁净室是指应用空气净化技术，使室内洁净度达到标准要求，供不同目的使用的操作室

洁净度级别	尘粒最大允许数/立方米		微生物最大允许数	
	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	沉降菌/皿	浮游菌/立方米
100级	3500	0	1	5
10000级	350000	2000	3	100
100000级	3500000	20000	10	500
300000级	10500000	60000	15	-

注射剂车间的设计要求

生产区域的划分:

区域	工序	洁净度要求
一般生产区	割瓶、圆口、容器粗洗 灭菌、灯检、印字、包装等	无
控制区	容器精洗、配液、粗滤等	10万级
洁净区	药液的精滤、灌封等	1万级或100级

洁净区的基本布局

- ✓ 按洁净室等级由低到高依次排列
- ✓ 保持**正压**，并有相应的压差
- ✓ 隔门开启方向朝洁净度级别高的房间
- ✓ 洁净室宜保持温度**18~26℃**，**RH45~65%**

❖ 人流走向

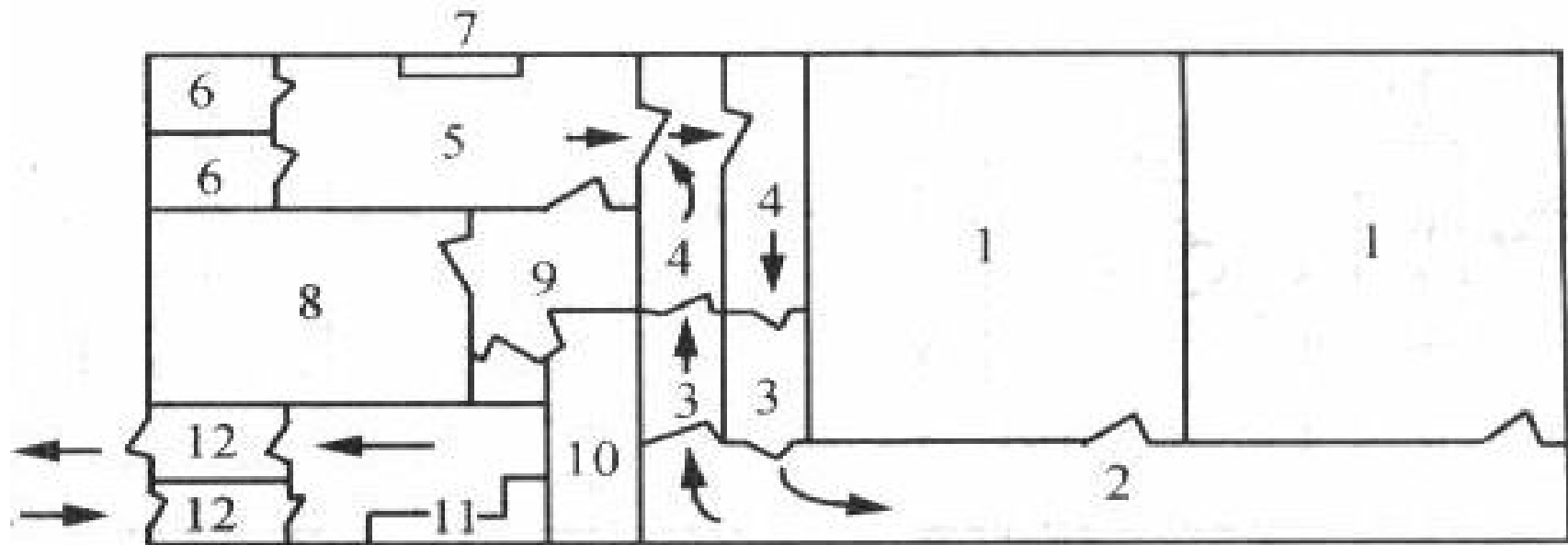


图 3-4 洁净室平面布置图

- | | | | |
|--------|--------|----------|--------|
| 1 洁净室 | 2 走廊 | 3 风淋(气闸) | 4 非污染区 |
| 5 亚污染区 | 6 厕所 | 7 水洗 | 8 休息室 |
| 9 擦脚 | 10 管理室 | 11 更衣 | 12 气阀 |
| 13 进口 | 14 出口 | | |

❖ 物流走向



洁净室的内部结构

照明



能够提供足够的照明，安装时避免出现不易清洁的部位

洁净室的内部结构

送、回风道



与墙壁、天棚的连接部分应密封

洁净室的内部结构

门窗



门窗于内墙面宜平整，不易积尘，清扫方便。

洁净室的内部结构

内表面交界处



应有 $\geq 50\text{mm}$ 的弧度，以减少灰尘积聚和便于清洁

空气净化系统的设计

📖 空气净化系统是保证洁净室洁净度的关键

板式初效过滤器：
预过滤滤除 $>5\ \mu\text{m}$ 浮尘

中效过滤器：
滤除 $>1\ \mu\text{m}$ 浮尘

高效或亚高效过滤器：
滤除 $<1\ \mu\text{m}$ 浮尘



洁净室的气流形式

- 乱流(紊流): 指空气流线呈不规则状态, 各流线间的尘埃易相互扩散。
- 室内部分空气出现停滞状态, 不易将粒子除净, 只能达到10万级或1万级

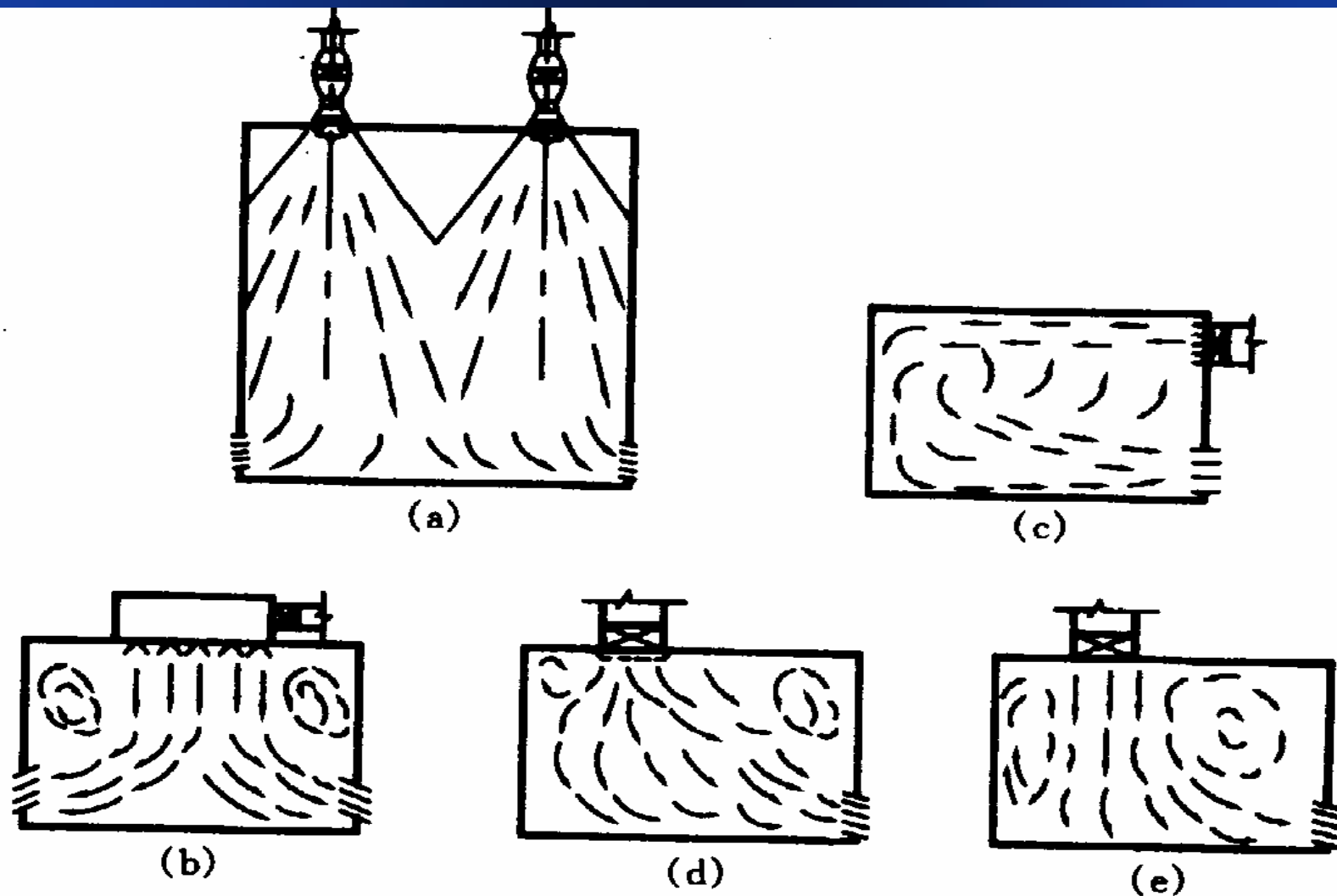





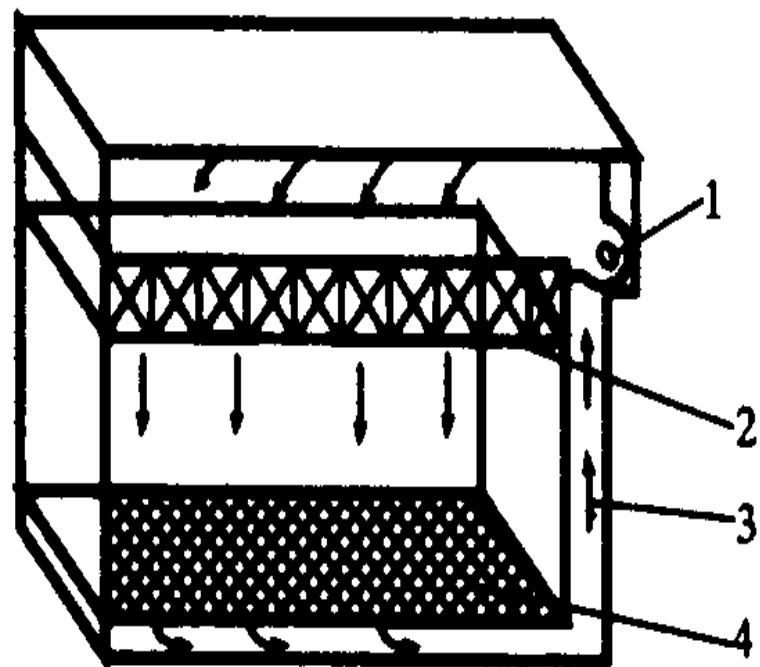
图 7-40 乱流洁净室送、回风布置形式

(a) 密集流线形散发器顶送双侧下回 (b) 孔板顶送双侧下回 (c) 上侧送风同侧下回 (d) 带扩散板高效过滤器风口顶送单侧下回 (e) 无扩散板高效过滤器风口顶送单侧下回

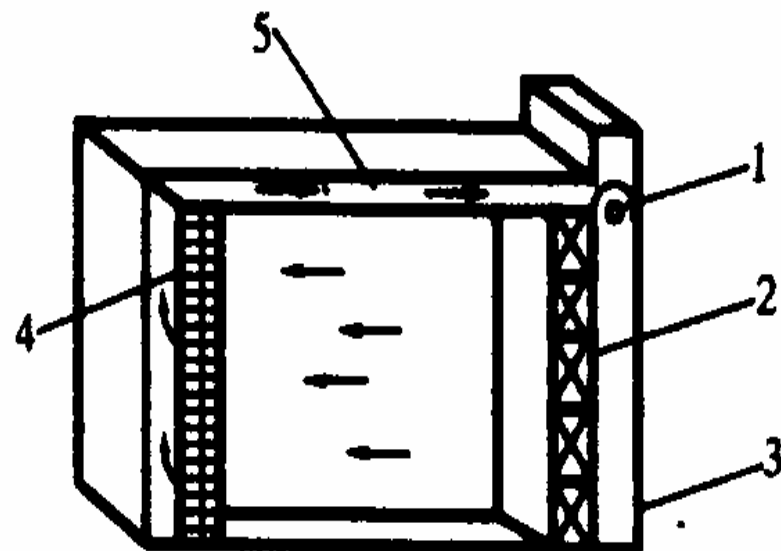
 **层流：**空气流线呈平行，又称平行流，可达**100级**洁净度

 层流的流线为单一方向且相互平行，粒子不易凝结、蓄积和沉降，室内空气不会出现停滞

 层流分为垂直层流与水平层流



(a)



(b)

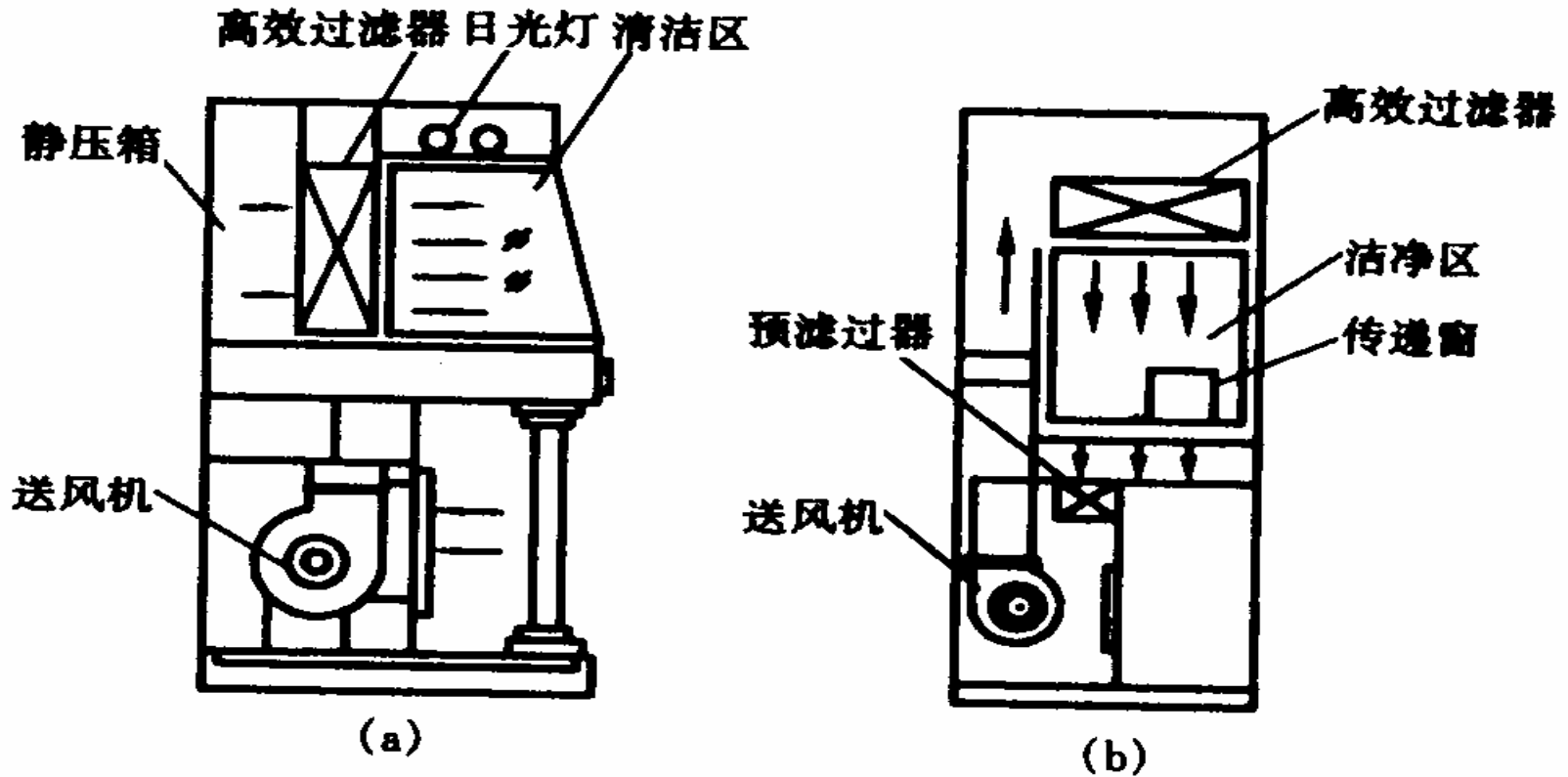
图 7-39 层流的气流组织

(a) 垂直层流; (b) 水平层

1. 风机 2. 高效空气过滤器 3. 回风夹层风道 4. 回风口

层流洁净工作台

常用的局部净化装置，可达100级



(a)

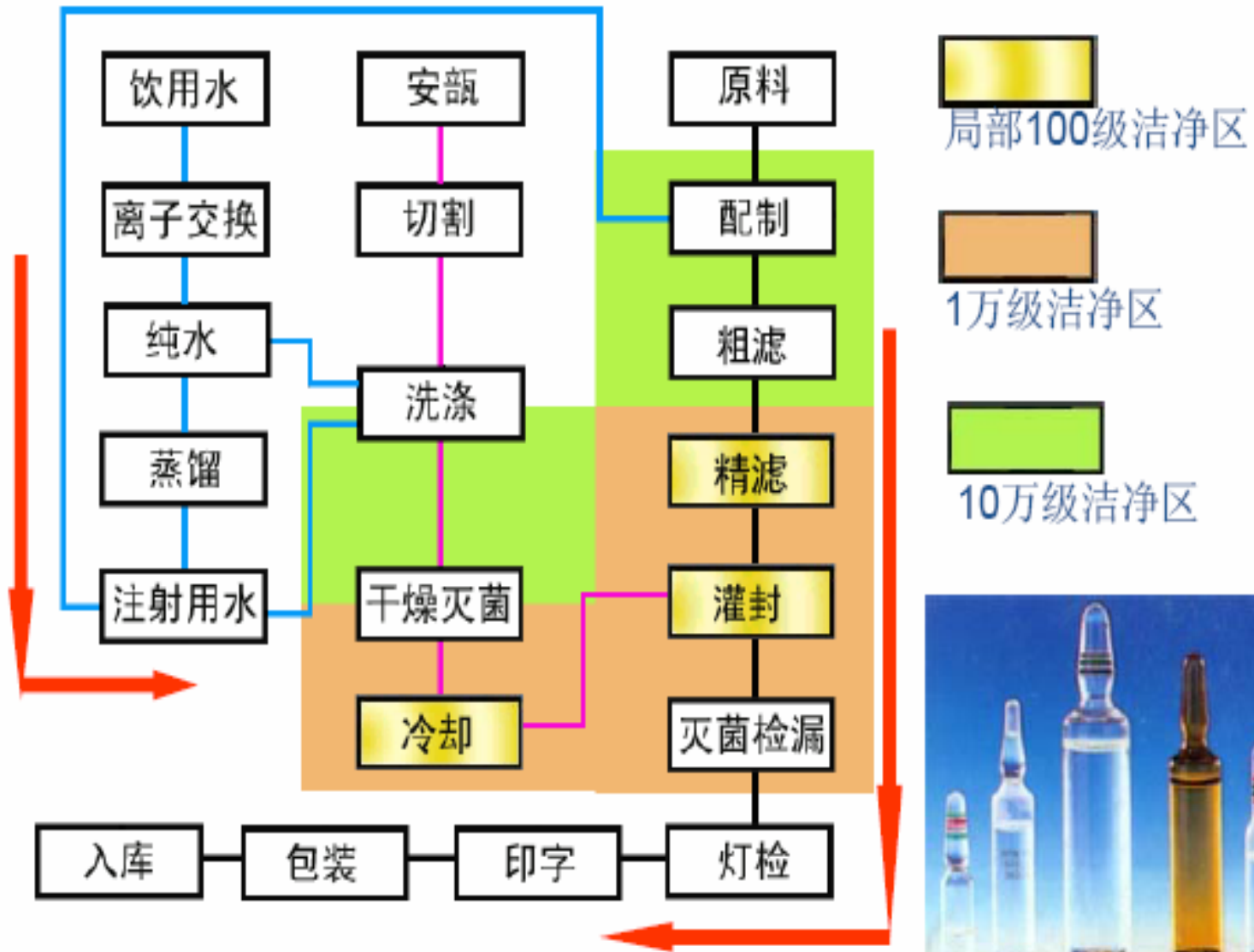
(b)

图 7-45 超净工作台示意图

(a) 水平层流净化工作台 (b) 垂直层流净化工作台

第五节 注射剂的制备

一、工艺流程图



注射容器的处理

1、注射剂容器

- 🔔 由硬质中性玻璃制成的安瓿、玻璃小瓶、大容量注射液瓶、塑料容器
- 🔔 安瓿的式样：有颈安瓿、粉末安瓿 (两室小瓶)
- 🔔 **曲颈易折安瓿**(目前国内规定水针剂使用)



2、安瓿的质量要求与注射剂的稳定性

- 高温灭菌，长期贮存
- 碱性药物(磺胺嘧啶)-----侵蚀玻璃
-----小白点、脱片、混浊
- 耐热性差----- 爆裂
- 清洁度差-----澄明度不合格

安瓿的质量要求

- ⊗ 无色、透明
- ⊗ 膨胀系数低
- ⊗ 足够的物理强度
- ⊗ 化学稳定性高
- ⊗ 低熔点，易于熔封
- ⊗ 瓶壁不得有气泡、麻点与砂粒

玻璃瓶的分类与选择

 **中性玻璃：**适于弱酸性与中性药液

如各种输液、注射用水

 **含钡玻璃：**适于碱性较强药液

如磺胺嘧啶钠注射液(pH10~10.5)

 **含锆玻璃：**适于具腐蚀性药液

如乳酸钠、碘化钠、酒石酸锑钾等

3、安瓿的检查

- 物理检查、化学检查、装药试验

4、安瓿的切割和圆口

5、安瓿的洗涤

- 蒸瓶：去离子水或**0.5%**的醋酸水，**100℃**
30min
- 甩水洗涤法 (**5ml**以下安瓿)

操作：滤过的去离子水**2**次，精滤的注射用水**1**次

➤ 加压喷射气水洗涤法(适用于大安瓿)

冲洗顺序为气→水→气→水→气，一般4~8次

➤ 超声波洗涤

洁净度高、速度快

6、干燥和灭菌

❖ 干燥：120~140℃，2h

❖ 灭菌：180℃ 干热1.5h； 250℃ 干热30min

隧道式红外线烘箱 350℃ 灭菌 5min

注射液的配制

一、原辅料的投料

配制前按处方规定计算原辅料量，应考虑：

- ①注射剂灭菌后含量有下降者，应酌情增加投料量；
- ②原料中含有结晶水时，应进行换算；
- ③实际配液量需包括应增加的装量。

注意：原辅料应分别准确称量，称量时应**两人核对**

□配制方法：稀配法、浓配法

1、稀配法

将原料加入所需溶剂中一次配成所需的浓度。
适于原料质量好的

2、浓配法（生产上常用）

将原料加入部分溶媒中配成浓溶液，加热过滤，再稀释至所需浓度。

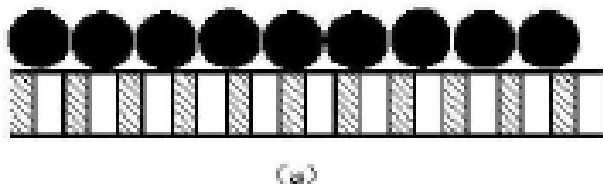
溶解度小的杂质在浓配时可滤过除去

□配制用具：夹层配液锅，装配轻便式搅拌器
用前用后要立即刷洗干净

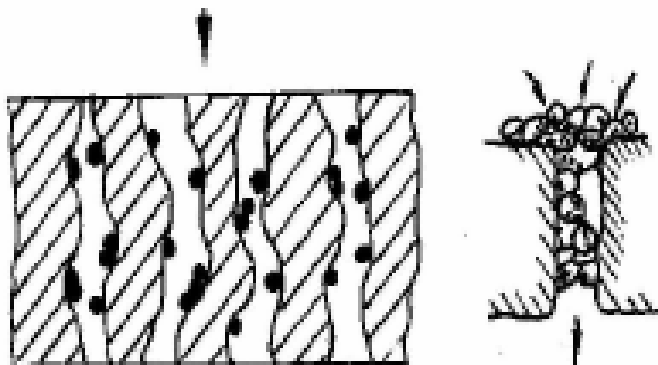
注射液的滤过

滤过机理

- 过筛作用(膜滤器)
- 深层截留作用(砂滤棒、垂熔玻璃滤器)
- 滤饼滤过



表面过滤



深层过滤

影响滤过的因素

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

V: 滤过容量, P: 压力, r: 滤层中毛细管半径,
L: 滤层厚度, η : 滤液粘度, t: 滤过时间

增加滤速的方法:

- 1) 增加压力差
- 2) 升高温度 \longrightarrow 降低粘度
- 3) 预滤 \longrightarrow 减小滤饼厚度
- 4) 使颗粒变粗 \longrightarrow 减小阻力

常用滤器

砂滤棒

硅藻土砂滤棒

多孔素瓷砂滤棒



按滤速快慢分为粗、中、细号，注射剂生产中常用中号

优点：滤速快，适于粘度高、浓度大药液的**粗滤**

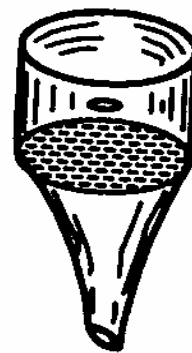
缺点：易脱砂，吸附药液，难清洗，有时会改变药液的pH，用后需反复处理

垂熔玻璃滤器

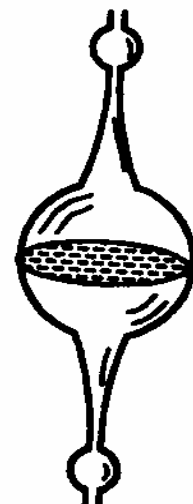
垂熔玻璃漏斗
垂熔玻璃滤球
垂熔玻璃棒



滤棒



滤斗



滤球

规格：1~6号；3号用于常压过滤，4号用于减压或加压滤过，6号作无菌滤过

用途：在注射剂生产中常作精滤或膜滤器前的预滤

微孔滤膜滤器

- 🔔 微孔滤膜是用高分子材料制成的薄膜滤过介质。膜上分布大量穿透性微孔，孔径从 $0.025\sim 14\mu\text{m}$ ，分成多种规格



优点

- ◆ 孔径小、均匀、截留能力强
- ◆ 滤速快
- ◆ 不影响药液的pH值
- ◆ 吸附性小，不滞留药液
- ◆ 滤膜用后弃取，不会产生交叉污染

 **缺点：** 易堵塞，有些滤膜稳定性不理想

❑ 滤器：圆盘形膜滤器、圆筒形膜滤器

安装前，滤膜应放在注射用水中浸渍润湿12h (70℃)以上。

- ❑ 用途：
- 串联在常规滤器后作精滤 (0.45~ 0.8 μm)， \uparrow 澄明度
 - 0.22 μm 作无菌过滤
 - 微孔滤膜还可用于无菌检查



滤器的组合应用：

砂滤棒 → 垂熔玻璃滤器 → 微孔滤膜

📁 滤过装置

- ✿ 高位静压滤过装置 适于小量生产，滤速慢
- ✿ 减压滤过装置 设备要求简单，但压力不够稳定，操作不当易影响质量
- ✿ 加压滤过装置 多用于药厂大生产，压力稳定，滤速快、质量好，但需耐压设备

注射剂的灌封

- 灌封包括**灌注药液**和**封口**两步，灌封应在同一室内进行，灌注后立即封口，以免污染。
- 灌封**环境需严格控制**，以达到尽可能高的洁净度，如**100级**。
- 通气问题：**通气—灌药—通气**



[录像\LU604.MPG](#)

注射剂的灭菌与检漏

1、灭菌

从配制到灭菌一般在**12h**内完成

□ 对热不稳定产品

—1 ~ 5ml安瓿，流通蒸气灭菌 100°C 30min

—10 ~ 20ml安瓿，流通蒸气灭菌 100°C 45min

□ 对热稳定产品

—热压灭菌 115°C 30min

2、检漏

- ✓ 灭菌常与检漏结合，灭菌完毕后进行检漏
- ✓ 检漏方法 (P147自学)

注射剂的质量检查

- ❖ 装量检查
- ❖ 澄明度检查
- ❖ 热原检查
- ❖ 无菌检查
- ❖ 降压物质检查
- ❖ 其他

装量检查

- ★ 注射剂标示量 $\leq 2\text{ml}$ ，取样5支，为2~10ml时，取样3支， $>10\text{ml}$ 以上者，取样2支，抽入干燥有标准刻度容器内检视，其装量均不得少于规定量。

标示装量 (ml)	增加量 (ml)	
	易流动液 (ml)	粘稠液 (ml)
0.5	0.10	0.12
1.0	0.10	0.15
2.0	0.15	0.25
5.0	0.30	0.50
10.0	0.50	0.70
20.0	0.60	0.90
50.0	1.0	1.5

澄明度检查

- 📖 取供试品，在黑色背景、20W照明荧光灯光源下，用目检视，应符合卫生部关于澄明度检查判断标准的规定(无肉眼可见的白点、微粒、纤维等)
- 📖 半自动与自动检查机械

[录像\LU1309.MPG](#)



注射剂的印字包装

- 注射剂的容器上必须印有药名、规格、批号

