

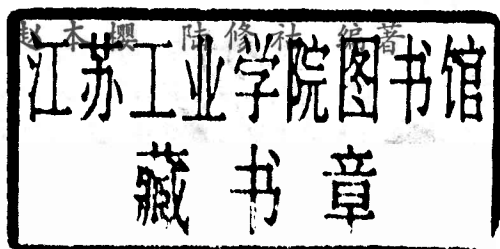
外借

SHUYEJIDEZHIBEI

输液剂的制备

江苏科学技术出版社

输液剂制备



江苏科学技术出版社

（南京） 010-62111111 ; 848

输液剂制备

赵本樱 陆修祜 编著

输液剂制备

赵本樱、陆修祜 编著

*

江苏人民出版社出版

江苏省新华书店发行

南通市东方红印刷厂印刷

1978年11月第1版

1978年11月第1次印刷

印数：1—4,500册

书号：14196·010 定价：0.53元

前 言

输液剂对抢救脱水、电解质和酸碱平衡失调所致的休克病人，改善病人循环，增加抵抗力等，都具有重要的临床意义。随着医药卫生事业的日益发展，如何提高输液剂质量，增加产量和品种，已成为药厂和医院不断研究的课题。

医院制备输液剂可以密切配合临床，按照不同的规格和包装及时满足临床需要；可以随时观察临床反应；可以节约包装材料和运费；且贮存期短、成本低廉。因而，有利于巩固合作医疗，有利于提高质量，有利于加强战备。

为了普及输液剂制备技术，提高产品质量，我们在总结制备输液剂经验的基础上，吸取了国内药厂和医院的先进经验和技術，並参阅了有关资料，编成这本《输液剂制备》。本书主要是讨论医院输液剂的制备问题，对输液剂的质量检查、原材料规格等亦作了介绍。初稿于1967年完成后曾油印分送有关单位征求意见，在以后的修改过程中，又得到四川医学院药学系、沈阳药学院、南京药学院、南通市药检所等单位的指导，谨表感谢。由于水平有限，书中存在的缺点错误，恳切希望读者批评指正。

编 者

1977年12月

目 录

第一章 注射用水	(1)
第一节 原水质量及其处理	(1)
一、蒸馏法对原水的要求	(2)
二、离子交换法对原水的要求	(9)
第二节 蒸馏法制备注射用水	(17)
一、蒸馏水器的基本结构	(17)
二、蒸馏水器的种类	(19)
三、蒸馏法制备注射用水的注意事项	(25)
第三节 离子交换法制备注射用水	(26)
一、基本概念	(26)
二、装置	(38)
三、操作	(50)
四、交换树脂的再生	(54)
第四节 电渗析法制备注射用水简介	(60)
一、电渗析器基本工作原理	(60)
二、设备结构及材料	(61)
三、操作注意事项	(63)
〔附一〕分子筛离子交换剂除热原	(63)
〔附二〕注射用水的保存	(65)
第二章 原辅料及包装材料	(66)
第一节 原料	(66)
一、注射用葡萄糖	(66)

二、注射用氯化钠	(68)
三、注射用氯化钾	(69)
四、注射用氯化钙	(70)
第二节 辅料	(71)
一、活性炭	(71)
二、工业盐酸	(77)
三、固体烧碱(氢氧化钠)	(77)
第三节 包装材料	(78)
一、输液瓶	(78)
二、橡皮塞(翻边胶塞)	(80)
三、隔离膜	(82)
四、封口材料	(84)
第三章 操作及设备	(85)
第一节 包装材料的清洁处理	(86)
一、输液瓶的清洁处理	(86)
二、橡皮塞的清洁处理	(94)
三、隔离膜的处理	(95)
第二节 配 液	(97)
一、处方	(97)
二、各种输液的浓配	(98)
三、各种输液的稀释	(99)
四、活性炭的使用	(101)
第三节 过滤及其装置	(103)
一、滤材、滤器及其处理	(103)
二、过滤装置	(118)
三、影响过滤速度的因素	(123)

四、过滤装置的清洁处理	(124)
第四节 灌 封	(125)
一、灌装	(125)
二、封口	(126)
第五节 灭 菌	(132)
一、热压灭菌的设备	(133)
二、热压灭菌的注意事项	(136)
第四章 质量控制	(140)
第一节 水质检查	(140)
一、注射用水的质量控制	(140)
二、常水检验方法	(143)
第二节 输液澄明度检查	(146)
一、检查方法	(146)
二、输液中小白点化学组成	(147)
三、输液小白点的来源分析	(147)
四、其他异物	(150)
五、挂水(油壁)现象	(150)
第三节 输液的热原控制	(151)
一、热原的化学组成	(152)
二、热原的性质	(152)
三、热原的防止	(153)
四、热原检查法	(155)
第四节 含量测定	(157)
一、葡萄糖注射液	(157)
二、氯化钠注射液	(160)
三、复方氯化钠注射液	(161)

第五节 pH值测定	(165)
一、比色法测定	(165)
二、电位法测定	(167)
第六节 无菌检查	(169)
第五章 输液操作室的设计	(174)
一、输液操作室的要求	(174)
二、通风及空气净化	(176)
三、输液操作室的灭菌	(179)
四、输液操作室设计	(179)
附 录	
一、野外输液剂的制备	(185)
二、输液制备的清洁卫生管理制度	(188)
三、输液剂使用注意事项	(189)
四、离子交换树脂质量检验法	(192)

输液剂是大量输入液体的一种注射剂，是补充、调节病人的水、电解质及酸碱平衡的必备药品，其中葡萄糖可供机体热能，此外，输液剂尚有增加血容量、利尿、加速体内毒素（或毒物）排泄以及作为其他药物稀释剂等作用。

输液剂除具备一般注射剂的要求外，还有其特点：1. 临床用量大。因此，最好是就地生产和使用，这样，既可减少运输，又可提高输液瓶等包装材料的使用率、降低生产费用，也可缩短贮存期。2. 每次输入的量较大。因此，质量应高于一般注射剂，如不得有附加剂，不得含热原，澄明度要好，等等。

随着医药卫生事业的发展，输液剂的用量及品种逐渐增多，质量也在不断提高。

第一章 注射用水

未经净化的常水中，往往混有各种浮悬物、胶体物、盐类、气体、有机物、以及微生物、热原等杂质，如不加处理，注入人体将会导致严重反应。因此，必须将常水通过蒸馏或离子交换等方法，除去杂质，制备成符合药典规定的蒸馏水及注射用水，用于临床，才可确保用药安全。

第一节 原水质量及其处理

自然界的水源有地面水（江、河、湖、塘水）、地下水

(泉、井、深井水)以及雨水等。一般说来,水中离子性杂质的程度,盐碱地水>井水(或泉水)>自来水>河水>塘水>雨水;而有机污染的程度,塘水>河水>井水>泉水>自来水。用以制备注射用水的待处理的常水这里称污水。各种污水中的杂质又因地区、季节、时间及各种污染机会(特殊情况下,注意放射性同位素的污染)而有较大的变动,如有的深井水和泉水中离子性杂质甚少,江河水在冬季枯水季节水质较差,夏季暴雨以后地面水水质也往往变差等等。常水中可能混有的杂质如下:

常水中杂质	{	悬浮物	{ 细菌、藻类及原生动物、泥沙、粘土、 其它不溶性物及油类等。
		胶体物	{ 溶胶如硅酸及铁的某些化合物等、 高分子化合物,如腐植质胶体
		可溶物	{ 各种无机盐及有机盐类、 气体 { 氧、氮等、 { 二氧化碳、硫化氢等、 { 热原及其他可溶性有机物

选择适当水源,或对不符合要求的原水采取针对性的预处理,对于制备注射用水极为重要。

一、蒸馏法对原水的要求

使用蒸馏法制备注射用水,最好选择无嗅、无色、无味、澄明的软水为原水,否则,应先将污水按以下所述作适当处理,再行蒸馏。

(一) 原水有异嗅的处理:清洁水应无任何嗅味,其被藻类、原生物、有机体的分解产物、矿物质或工业废水污染就会产生各种不同的气味。如不得已需要采用这种水,应先将水凝聚、沉淀,再经木炭层吸附除去异嗅,并弃去初溜液

不用。

(二) 原水酸碱度的控制:天然水常呈弱碱性反应 (pH 值一般在7.2~8.5之间), 但有时亦可能因含有较多游离的二氧化碳而呈弱酸性反应。酸性水对铁制的水管及蒸馏器有较大的腐蚀作用; 蒸馏后所得的蒸馏水pH值也往往偏低(有时甚至低于药典标准), 此时可于原水中滴加适量的碱液或石灰水, 调pH值至8.5左右后再蒸馏。

(三) 原水中所含氨(或挥发性铵盐)的处理: 氨多为有机物在水中分解的产物。氨含量以氮计, 最好控制在0.02毫克/升以下。如氨含量过高, 可使原水先通过离子交换树脂混合床(阳: 阴 = 1 : 2), 除去以后, 再予蒸馏。如不具备此条件, 亦可在蒸馏器的原水进口处适当滴加10~20% 钾明矾水溶液或1% 硫酸铜水溶液, 使之与水中挥发性氨结合成络盐而不致蒸馏出。但这种加入酸性盐类的办法对蒸馏器有一定的腐蚀作用, 故不宜长期使用; 在连续蒸馏十个小时后, 宜将蒸馏锅内的水全部更换, 以免器内水含盐量增高, 使沸点升高, 而降低出水率。

(四) 硬水的处理: 水的“硬度”原指沉淀肥皂的程度, 即形成硬脂酸盐沉淀的程度。水的硬度, 主要是由其中所含的钙盐及镁盐形成; 其次, 铁、铝、锌等离子也是形成水的硬度的因素之一。

硬度按其盐类成份不同分为两种:

1. 碳酸盐硬度: 主要由钙与镁等碳酸氢盐(亦可含少量碳酸盐)形成。当水煮沸时, 碳酸氢盐可分解、沉淀而被除去, 因此, 又称暂时硬度。

2. 非碳酸盐硬度: 主要由钙与镁等硫酸盐、硝酸盐及氯化物所形成。当水煮沸后, 不能形成沉淀而将其除去, 故又

称永久硬度。

这两种硬度的总和，为水的总硬度。

硬度表示的方法：

(1) 我国常以 CaCO_3 毫克/升为单位来表示。

(2) 旧习惯以德国度表示：以 CaO 10 毫克/升为 1° ，亦即含 CaO 10 ppm (百万分之十)。

(3) 为了计算方便，常以毫克—当量/升来表示。所以，各种硬度单位的关系是：

$$1^\circ = \frac{10}{56} \times 2 = 0.35663 \text{ 毫克当量/升 (56 为 CaO 的分子量, 2 为 Ca 的原子价)}$$

1 毫克当量/升 = 20.04 毫克 Ca^{++} /升 = 28.04 毫克 CaO /升 = 50.05 毫克 CaCO_3 /升 = 12.16 毫克 Mg^{++} /升 = 2.8°
一般原水按其总硬度而简单划分为：

极软水	软 水	中 等 硬 水	相 当 硬 水	硬 水	极硬水
0 ~ 4°	4° ~ 8°	8° ~ 12°	12° ~ 18°	18° ~ 30°	30° 以上

以硬水来制备蒸馏水时，由于水在蒸汽锅炉中长期烧煮生成水垢，这样既浪费燃料也有锅炉爆炸的危险。硬水又会在蒸馏器的冷凝器管壁上形成水垢，使冷却效率大大降低。

蒸汽锅炉或蒸馏水器的冷凝器，其热交换形式不外乎分为常水在管外或常水在管内两种。属于前者有“火管式”蒸汽锅炉（即水包火式），和亭式蒸馏水器的“水包汽式”冷凝器，由于水的硬度而形成的水垢易于清除，故中等程度的硬水也可以采用。而属于后者有“水管式”蒸汽锅炉和塔式

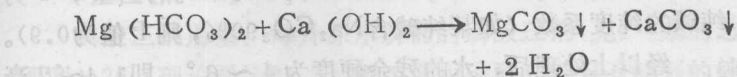
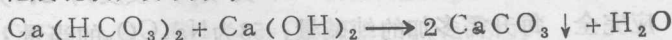
蒸馏水器的“汽包水式”冷凝器，由于管内壁水垢不易清洗，故要求采用软水。或先将硬水进行软化，常用的方法有：

1. 化学软水法：

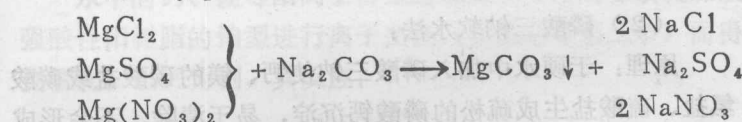
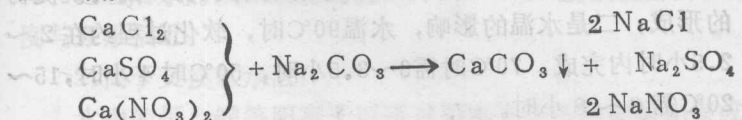
(1) 石灰—碳酸钠（纯碱）软水法：

原理：于硬水中加入生石灰，使大量钙、镁的碳酸氢盐沉淀除去，降低水的“暂时硬度”和碱度：

$\text{CaO} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{Ca}(\text{OH})_2$ (1斤生石灰加10斤水搅拌，化成乳状，弃去粗粒。)



然后加入碳酸钠进一步沉淀除去钙、镁的氯化物、硫酸盐和硝酸盐等，降低“永久硬度”。



用量：生石灰（CaO）的用量应根据原水的“碳酸氢盐碱度”计算，公式为：

每升原水需CaO量(克)

$$= \text{碳酸氢盐碱度} \times 1.15 \times \frac{28}{Q} \times \frac{1}{1000}$$

式中：“碳酸氢盐碱度”以毫克当量/升计，其测定参考第四章第一节；1.15为使反应完全，每升需多加的石灰量；28为CaO的当量；Q为石灰的纯度系数(如某批生石灰

含CaO80%，则Q值为0.8)

纯碱的用量应根据原水的“永久硬度”计算，公式为：
每升原水需用纯碱的量（克）

$$= \text{永久硬度} \times 2.0 \times \frac{53}{P} \times \frac{1}{1000}$$

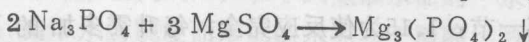
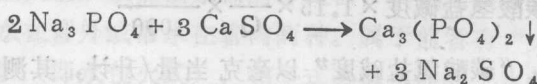
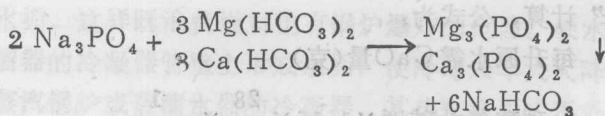
式中：“永久硬度”以毫克当量/升计，“永久硬度”的测定，因原水已经石灰除去“暂时硬度”，故可按第四章第一节“总硬度”测定法测得（即为永久硬度）；2.0为使反应完全，每升需多加的纯碱量；53为 Na_2CO_3 的当量；P为纯碱的纯度系数（如某纯碱含 Na_2CO_3 90%，则P值为0.9）。

经以上处理后，水的残余硬度为 $4 \sim 6^\circ$ ，即 $1.4 \sim 2$ 毫克当量/升。

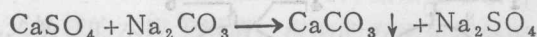
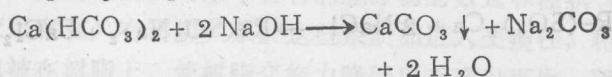
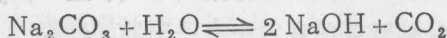
影响水软化的因素，一是水中存在有机物，妨碍沉淀物的形成；二是水温的影响，水温 90°C 时，软化过程约在 $2 \sim 2.5$ 小时内完成， 70°C 时需 $3 \sim 3.5$ 小时， 50°C 时4小时， $15 \sim 20^\circ\text{C}$ 需 $6 \sim 8$ 小时。

（2）磷酸三钠软水法：

原理：于硬水中加入磷酸三钠使钙、镁的碳酸盐或碳酸氢盐、硫酸盐生成疏松的磷酸钙沉淀，易于清除，不会形成水垢。其反应如下：



生成的碳酸氢钠在锅炉内分解而成碳酸钠。这样，锅炉污水中主要含有磷酸钙及碳酸钠等杂质，可定期将污水排入原水净化池中，利用碳酸钠的碱性再与原水混合，经加温，生成碳酸钙沉淀，而除去原水中部分“暂时硬度”。其反应如下：

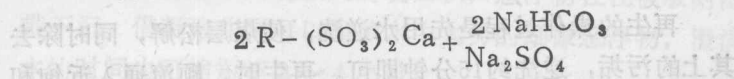
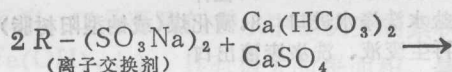


磷酸三钠用量：每升原水所需的磷酸三钠(克) = 水的总硬度 $\times 26$ (理论量为25.3，因工业用磷酸三钠只有98%的纯度，故实际用26克)

处理后水的残余硬度约为1°即0.3~0.5毫克当量/升；碱度与原水接近。

2. 离子交换软水法：

水中的钙、镁等阳离子可通过阳离子交换剂如磺化煤或强酸性阳树脂的钠型进行离子交换（参见本章第三节）而得到软化。以钙为例，其反应：



硬水顺流通过磺化煤层（或钠型阳树脂层）即得软水。交换时流速为10~20米/时，温度不超过70℃，磺化煤层的高度应在1.5米以上。

磺化煤粒度应为0.3~1.2毫米，风干时的比重为0.55吨/米³，遇水膨胀后比重则为0.42吨/米³，工作交换容量为

285~355克当量/米³，(即1米³可交换10°的硬水约90吨)。
经离子交换后，水的残余硬度一般不超过0.002~0.05毫克当量/升。

当交换水的硬度上升到0.05毫克当量/升时，表示磺化煤已失去交换钙、镁的能力而需要用氯化钠“再生”，其反应：

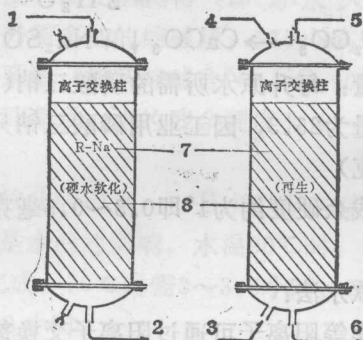
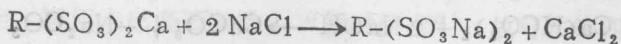


图1—1 硬水软化及交换剂再生示意图。

- | | | |
|---------|---------------|---------------|
| 1.硬水进口 | 4.逆洗废水出口 | 7.柱体 |
| 2.软水出口 | 5.盐水洗涤水进口 | 8.磺化煤(或钠型阳树脂) |
| 3.逆洗水进口 | 6.再生废液、洗涤废液出口 | |

再生的操作过程是先用水逆洗，使煤层松解，同时除去其上的污垢，逆洗约15分钟即可。再生时，顺流通入近饱和的食盐溶液，约15分钟，再流入原水进行冲洗，冲洗水量约为磺化煤量的5~6倍。至冲洗液透明，硬度在0.05毫克当量/升以下，而且氯化物浓度与原水中含量相近，即“再生”完毕。食盐饱和液(约25%以上)应予先配制澄清后使用，其中钙、镁含量越少越好。食盐用量按70克/吨度计算(即

每吨10°（硬度）的水，需要700克95%的食盐）。

用磺化煤作软化水的离子交换剂，投资少且经济，但耐碱性能差，故应控制原水pH值在8.5以下。

二、离子交换法对原水的要求：

（一）原水应澄清

水的混浊度与水中含有的悬浮物的数量和性状（是否呈胶态存在）有密切关系。这些杂质如进入交换柱，将沉淀或包被在树脂上，使树脂交换力降低以至难以再生。因此，进入交换柱的水应予澄清，澄清的方法包括凝聚、沉淀和过滤等。

1. 凝聚、沉淀：

水在静止状态或流得很慢时，比重大的悬浮物会逐步下沉，因此，在一般的沉淀池中，水若滞留6~8小时，60%左右的悬浮物可被沉淀；但细小的悬浮物则需要很长的时间和很大的沉淀池才能沉淀，甚至不能沉淀。因此，为了加速和最大限度地促使悬浮物沉淀，需在水中加入凝聚剂。凝聚剂的作用有二：一是凝聚剂常有阳电荷，而悬浮物一般呈阴电荷，由于不同电荷的微粒互相吸引，可使悬浮物逐渐增大而沉淀。二是凝聚剂在水中很快变成絮状胶体（ $\text{Al}(\text{OH})_3 \downarrow$ 或 $\text{Fe}(\text{OH})_3 \downarrow$ ），具有极大的表面积，悬浮物往往被吸附随带下沉。借凝聚作用可以除掉水中大号的细微悬浮物，澄清水的时间也可缩短至2~4小时。

水在中性或弱碱性情况下，凝聚剂的凝聚作用最为完善，因此，一般可同时加入少量石灰水，调节pH值至8~8.5。这时并可除去水中一部分碳酸氢盐及碳酸盐，其反应式如下：

