

# 注射剂生产工艺及检测

聂兆之 徐荣周 朱景申 主编

中国医药科技出版社



# 注射剂生产工艺及检测

聂兆之 徐荣周 朱景申 主 编

中国医药科技出版社

登记证号:(京)075 号

内 容 提 要

本书共分两部分,第一部分介绍注射剂的生产工艺,叙述了各类注射剂制备工艺的基本要求,指出了某些辅料的毒性及主辅料的配伍问题,重点反映了药物在溶液中水解、氧化反应的规律性及其防止方法以及生产全过程应注意的事项与要求。第二部分为注射剂的检测,它是依据《中华人民共和国药典》1990年版收录的部分注射剂品种和规定的检测方法,比较系统地介绍了其检测原理,各种不同的检测方法及其化学反应和特点。

注射剂生产工艺及检测

聂兆之 徐荣周 朱景申 主编

\*

中国医药科技出版社 出版  
(北京西直门外北礼士路甲 38 号)

(邮政编码: 100810)

北京市新大印务公司 排版  
北京通县振兴印刷厂 印刷  
新华书店北京发行所 发行

\*

开本 787 × 1092mm<sup>1/32</sup> 印张 9<sup>7/8</sup>

字数 210 千字 印数 1 - 3500

1994 年 6 月第 1 版 1994 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 7-5067-1076-5/R·0959

---

定价: 11.00 元

加强工艺技术研究  
提高药物制剂水平

金同珍

一九九二年八月五日

# 前 言

注射剂是众多剂型中的一种，其生产特点是产品原辅料多、品种多、批产小、生产工艺复杂。

许多注射剂在生产或贮存中，往往会产生浑浊、沉淀、小白点（块）及变色等现象。如何保持其稳定性，就成为科研、生产的一个重要课题。

为此，编者在数十年从事该项技术工作、生产和教学实践的基础上，搜集整理了大量的有关技术资料，编写了《注射剂生产工艺及检测》一书。它是继 1952 年陆士尤编著《注射安瓿剂制造法》一书后，专门叙述以化学原料药为主制备注射剂的一本专业书籍。编写的目的是企图对生产有所裨益，对提高专业职工技术素质有所帮助。

全书共分两部分。第一部分为注射剂生产工艺，它是以药政管理为基准，以提高和保证注射剂质量为前提，叙述了各类注射剂制备工艺的基本要求，指出了一些辅料的毒性及主辅料的配伍问题，重点反映了药物在溶液中水解、氧化反应的规律性及其防止方法以及生产全过程应注意的事项与要求。第二部分为注射剂的检测，它是依据《中华人民共和国药典》1990 年版（本书简称 90 版《药典》）收载的部分注射剂品种和规定的检测方法，比较系统地介绍了其检测原理、各种不同的检测方法及其化学反应和特点。

本书也适合药物研究、药物生产、药物管理、医院制剂和大专院校药学专业参考之用。

本书由武汉制药厂技术副厂长聂兆之工程师、同济医科大学药学院副院长朱景申教授、《医药导报》副主编徐荣周副主任药师等共撰，各章的执笔者是：第一部分 注射剂生产工艺，第1~9、11章，聂兆之；第10章，徐荣周；第二部分 注射剂的检测，第1~3章，朱景申；全书由徐荣周组织编纂并负责统稿。

本书得到国家医药管理局副局长金同珍同志的大力支持，并由他为本书题词，还承蒙湖北省医药总公司总工程师高克勤主任药师审阅，在此一并表示致谢。

由于编者水平所限，书中难免有不妥之处，敬请读者批评指正。

编 者

1992年11月

# 目 录

## 第一部分 注射剂生产工艺

|                     |    |
|---------------------|----|
| 第一章 注射剂的特点及质量要求     | 1  |
| 第一节 概述              | 1  |
| 第二节 注射剂的特点          | 2  |
| 第三节 注射剂的分类及质量要求     | 2  |
| 第二章 渗透压与等张溶液        | 4  |
| 第一节 渗透压的概念          | 4  |
| 第二节 渗透压的调节法         | 5  |
| 一、求非电解质水溶液的冰点下降度    | 5  |
| 二、求电解质水溶液的冰点下降度     | 6  |
| 第三节 低渗溶液的调节         | 10 |
| 一、冰点下降数据法           | 10 |
| 二、氯化钠等渗当量 ( $E$ ) 法 | 11 |
| 第四节 等张溶液的概念与应用      | 12 |
| 一、张度概念              | 12 |
| 二、自由透膜物质            | 13 |
| 三、溶血试验              | 14 |
| 第三章 注射液的 pH 值       | 23 |
| 第一节 pH 值对人体的关系      | 23 |
| 第二节 缓冲剂             | 23 |

|                         |    |
|-------------------------|----|
| 第三节 pH 值与药物稳定性的关系 ..... | 25 |
| 一、酯的水解 .....            | 25 |
| 二、内酯的水解 .....           | 30 |
| 三、酰胺的水解 .....           | 32 |
| 四、环酰胺的水解 .....          | 36 |
| 五、其他类别药物的水解 .....       | 39 |
| 第四章 氧对药物稳定性的影响 .....    | 44 |
| 第一节 常见的几类易氧化药物 .....    | 45 |
| 一、含酚羟基类药物 .....         | 45 |
| 二、含氨基类药物 .....          | 49 |
| 三、吡唑酮类药物 .....          | 52 |
| 四、噻嗪类药物 .....           | 53 |
| 五、其他易氧化药物 .....         | 55 |
| 第二节 防止药物氧化变质的措施 .....   | 57 |
| 一、抗氧化剂 .....            | 57 |
| 二、金属螯合剂 .....           | 62 |
| 三、遮光 .....              | 64 |
| 第五章 液体注射剂的配制 .....      | 66 |
| 第一节 水溶液型的配制 .....       | 66 |
| 一、溶剂——注射用水 .....        | 66 |
| 二、辅助溶剂 .....            | 68 |
| 三、助溶剂与增溶剂 .....         | 71 |
| 四、配液 .....              | 74 |
| 第二节 油溶液型的配制 .....       | 77 |
| 一、溶剂——注射用油 .....        | 77 |
| 二、辅助溶剂 .....            | 78 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 三、其他溶剂 .....        | 79  |
| 四、配液 .....          | 79  |
| 第三节 悬浮剂型的配制 .....   | 79  |
| 一、助悬剂 .....         | 82  |
| 二、表面活性剂 .....       | 85  |
| 三、絮凝剂或抗絮凝剂 .....    | 85  |
| 四、摇变胶 .....         | 86  |
| 第四节 乳状液型的配制 .....   | 86  |
| 一、乳状液 .....         | 86  |
| 二、乳化剂 .....         | 88  |
| 三、配液 .....          | 90  |
| 第五节 中草药注射液的配制 ..... | 92  |
| 一、提取与除杂质 .....      | 92  |
| 二、配制 .....          | 96  |
| 第六章 注射用粉末剂的配制 ..... | 100 |
| 第一节 粉末型 .....       | 100 |
| 一、晶粒 .....          | 101 |
| 二、水分 .....          | 101 |
| 第二节 冻干型 .....       | 101 |
| 一、冻结 .....          | 102 |
| 二、升华 .....          | 103 |
| 三、干燥 .....          | 103 |
| 第七章 过滤与灌封 .....     | 105 |
| 第一节 注射液的过滤 .....    | 105 |
| 一、砂滤棒 .....         | 105 |
| 二、垂熔玻璃滤器 .....      | 106 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 三、微孔滤膜·····                | 106 |
| 第二节 灌封·····                | 108 |
| 一、灌装量·····                 | 109 |
| 二、充填惰性气体·····              | 110 |
| 三、封口·····                  | 112 |
| 第八章 注射剂用容器与封装材料及其清洁处理····· | 113 |
| 第一节 玻璃容器对注射剂的影响·····       | 113 |
| 一、水解作用·····                | 114 |
| 二、酸的影响·····                | 114 |
| 三、碱的影响·····                | 115 |
| 四、盐的影响·····                | 115 |
| 第二节 对玻璃容器质量的选择·····        | 115 |
| 一、锆料玻璃·····                | 115 |
| 二、硼料玻璃·····                | 116 |
| 三、钡料玻璃·····                | 116 |
| 第三节 对塑料容器质量的要求·····        | 117 |
| 第四节 对橡皮塞与隔离膜质量的要求·····     | 117 |
| 第五节 容器及封装材料的清洁处理·····      | 120 |
| 一、玻璃容器的清洁处理·····           | 121 |
| 二、输液塑料袋的清洁处理·····          | 122 |
| 三、橡皮塞的清洁处理·····            | 123 |
| 四、衬垫薄膜的清洁处理·····           | 123 |
| 第九章 灭菌·····                | 125 |
| 第一节 细菌的污染及热原·····          | 125 |
| 第二节 防范性灭菌·····             | 128 |
| 一、清洗灭菌·····                | 128 |

|                                                      |     |
|------------------------------------------------------|-----|
| 二、药物蒸汽灭菌 .....                                       | 128 |
| 三、紫外光线灭菌 .....                                       | 129 |
| 第三节 注射剂中添加抑菌剂 .....                                  | 131 |
| 一、对抑菌剂的要求 .....                                      | 132 |
| 二、常用的抑菌剂 .....                                       | 132 |
| 第四节 制成品的灭菌 .....                                     | 134 |
| 一、湿热灭菌 .....                                         | 134 |
| 二、灭菌器内温度分布简易检测法 .....                                | 137 |
| 三、湿热灭菌的新概念 .....                                     | 139 |
| 四、检漏 .....                                           | 142 |
| 第十章 澄明度检查 .....                                      | 144 |
| 第一节 澄明度检查的必要性 .....                                  | 144 |
| 一、澄明度检查的作用及其异物产生的原因 .....                            | 144 |
| 二、国内外对澄明度检查所作的研究工作 .....                             | 145 |
| 第二节 目前国内对澄明度检查的规定 .....                              | 146 |
| 一、注射液 .....                                          | 146 |
| 二、注射用无菌粉末（粉针剂）及其原料药 .....                            | 149 |
| 三、关于判断标准的说明 .....                                    | 151 |
| 四、《中华人民共和国药典》1990年版关于对注射<br>用无菌粉末及其原料药品澄明度检查规定 ..... | 152 |
| 五、注射液中不溶性微粒检查法 .....                                 | 157 |
| 第十一章 注射剂配制实例 .....                                   | 158 |
| 第一节 注射剂工艺流程 .....                                    | 158 |
| 一、1~20ml 注射液工艺流程 .....                               | 158 |
| 二、瓶装输液工艺流程 .....                                     | 159 |
| 三、粉剂工艺流程 .....                                       | 160 |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| 第二节 注射剂室卫生控制 .....        | 160 |
| 第三节 注射剂生产主要机械设备 .....     | 165 |
| 一、安瓿割圆机 .....             | 165 |
| 二、安瓿洗涤机械 .....            | 166 |
| 三、隧道灭菌烘箱 .....            | 166 |
| 四、安瓿灌封机械 .....            | 166 |
| 五、大输液生产联动线 .....          | 167 |
| 六、西林瓶洗瓶机 .....            | 168 |
| 七、西林瓶粉剂分装机 .....          | 168 |
| 八、LGJ-Ⅲ型医用冷冻干燥机 .....     | 169 |
| 九、YXQ·GY-3 型快速冷却消毒器 ..... | 169 |
| 第四节 配制实例 .....            | 170 |
| 一、盐酸肾上腺素注射液 .....         | 170 |
| 二、氯化钙注射液 .....            | 172 |
| 三、葡萄糖酸钙注射液 .....          | 173 |
| 四、氯霉素注射液 .....            | 175 |
| 五、莪术油乳注射液 .....           | 178 |
| 六、葡萄糖注射液 .....            | 179 |
| 七、醋酸氢化可的松注射液 .....        | 181 |
| 八、碳酸氢钠注射液 .....           | 183 |
| 九、维生素 C 注射液 .....         | 185 |
| 十、注射用细胞色素 C .....         | 188 |

## 第二部分 注射剂的检测

|                    |     |
|--------------------|-----|
| 第一章 注射剂的检测特点 ..... | 191 |
| 第一节 注射剂的组成 .....   | 191 |

|                      |     |
|----------------------|-----|
| 第二节 常见附加剂对含量测定的干扰    |     |
| 情况及其排除               | 192 |
| 一、抗氧剂的干扰与消除          | 192 |
| 二、等渗溶液的干扰与消除         | 194 |
| 三、助溶剂的干扰与消除          | 194 |
| 四、酸或碱的影响             | 194 |
| 五、溶剂对测定的干扰与消除        | 195 |
| 第三节 注射剂含量计算方法        | 195 |
| 一、应用容量测定的算法          | 195 |
| 二、应用紫外分光光度法的计算方法     | 196 |
| 第二章 用化学反应来测定注射剂含量的方法 | 199 |
| 第一节 重量法              | 199 |
| 一、主要原理               | 199 |
| 二、药典实例               | 201 |
| 第二节 酸碱中和法            | 202 |
| 一、主要原理               | 202 |
| 二、药典实例               | 205 |
| 第三节 非水滴定法            | 212 |
| 一、主要原理               | 212 |
| 二、药典实例               | 213 |
| 第四节 沉淀滴定法            | 219 |
| 一、主要原理               | 219 |
| 二、药典实例               | 221 |
| 第五节 络合滴定法            | 231 |
| 一、主要原理               | 231 |
| 二、药典实例               | 233 |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 第六节 氧化还原法 .....             | 235 |
| 直接碘量法 .....                 | 235 |
| 一、主要原理 .....                | 235 |
| 二、药典实例 .....                | 235 |
| 间接碘量法 .....                 | 242 |
| 一、主要原理 .....                | 242 |
| 二、药典实例 .....                | 243 |
| 溴量法 .....                   | 251 |
| 一、主要原理 .....                | 251 |
| 二、药典实例 .....                | 252 |
| 亚硝酸钠法（重氮化法） .....           | 257 |
| 一、主要原理 .....                | 257 |
| 二、药典实例 .....                | 258 |
| 高碘酸钾法 .....                 | 261 |
| 一、主要原理 .....                | 261 |
| 二、药典实例 .....                | 263 |
| 第三章 用仪器分析法来测定注射剂含量的方法 ..... | 265 |
| 第一节 比色法 .....               | 265 |
| 一、主要原理 .....                | 265 |
| 二、药典实例 .....                | 267 |
| 第二节 紫外分光光度法 .....           | 275 |
| 一、主要原理 .....                | 275 |
| 二、药典实例 .....                | 279 |
| 第三节 高效液相色谱法 .....           | 285 |
| 一、主要原理 .....                | 285 |

|                  |     |
|------------------|-----|
| 二、药典实例 .....     | 290 |
| 第四节 旋光度测定法 ..... | 294 |
| 一、主要原理 .....     | 294 |
| 二、药典实例 .....     | 295 |

# 第一部分 注射剂生产工艺

## 第一章 注射剂的特点及质量要求

### 第一节 概 述

注射剂 (injectio) 俗称针药, 在以前称为安瓿剂或注射安瓿剂, 是众多剂型中的一种, 它是将药物制成无菌溶液、乳浊液或混悬液, 供注入体内的一种剂型。

19 世纪初叶, 确定了微生物的致病作用, 并发现了灭菌法, 1852 年又发明了注射器, 尔后, 就逐渐开始了用注射法给药。1886 年, 法国药师 Limousin 首次将单剂量的药液注入玻璃小容器中, 熔封、灭菌后, 出售于市场, 此为最早的注射剂。至 1913 年 V. Henrigues, C. Anderson 及 Reader Woodyatt 等人先后对各种动物进行药液注射效果的实验, 并发表了报告, 使注射剂进入了新的历史阶段, 随着医疗事业的不断发展, 注射剂也渐趋完善, 现已成为医疗上不可缺少的制剂。

近年来, 注射剂发展更快, 各国药典所颁布的品种也愈

来愈多。就我国情况，原中华药典（1930年）只载有3种，而在中华人民共和国药典（1990年）中就已载有200多种，其中还有中草药注射液，生物制品注射剂。此外，卫生部颁布的，以及各地方收载的也不下百种，并且还出现了乳浊液型、悬浮液型注射液及复合氨基酸大输液等，这将为注射剂带来更大的发展。

## 第二节 注射剂的特点

注射剂的特点主要表现为：①剂量准确可靠；②注射后吸收迅速作用快；③能避免某些药物口服后受胃肠分泌液破坏而失效；④某些药物可以定位给药；⑤能贮存较长时间，取用方便等。

然而，它仍有不足之处，如制备、处理不当，易于感染、变质；再者，有的注射时疼痛等。

## 第三节 注射剂的分类及质量要求

注射剂可分为下列两种类型：

（1）液体注射剂 亦称注射液，是将药物配成溶液、悬浮液或乳状液，装入容器中而成的制剂；

（2）注射用粉剂 亦称粉针，是将供注射用的灭菌粉末药物装入容器中，临用时，用适当的溶剂溶解或成悬浮的制剂；也可将药物配成溶液，经除菌后装入容器中，冷冻、干燥成粉状，密封，临用时，用溶剂溶解后使用。

由于注射剂是一种不经过消化系统和防御组织（肝脏），