



江苏省高职高专示范院校建设精品教材

无菌制剂技术

WUJUN ZHIJI JISHU

主 编 沙赞颖

 江苏大学出版社
JIANGSU UNIVERSITY PRESS

无菌制剂技术

WUJUN ZHIJI JISHU

主 编 沙赞颖

副主编 刘明源 潘友华

参 编 厉彦翔 刘竺云

 江苏大学出版社
JIANGSU UNIVERSITY PRESS

镇 江

图书在版编目(CIP)数据

无菌制剂技术 / 沙赓颖主编. —镇江 : 江苏大学出版社, 2018. 8

ISBN 978-7-5684-0896-7

I. ①无… II. ①沙… III. ①制剂学 IV. ①R943

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 187955 号

无菌制剂技术

主 编/沙赓颖

责任编辑/张小琴

出版发行/江苏大学出版社

地 址/江苏省镇江市梦溪园巷 30 号(邮编: 212003)

电 话/0511-84446464(传真)

网 址/http://press. ujs. edu. cn

排 版/镇江文苑制版印刷有限责任公司

印 刷/虎彩印艺股份有限公司

开 本/787 mm×1 092 mm 1/16

印 张/11.5

字 数/185 千字

版 次/2018 年 8 月第 1 版 2018 年 8 月第 1 次印刷

书 号/ISBN 978-7-5684-0896-7

定 价/34.00 元

如有印装质量问题请与本社营销部联系(电话: 0511-84440882)

前言

“无菌制剂技术”是药物制剂专业的核心课程，主要功能是使学生了解无菌制剂的基础知识，培养学生从事无菌制剂专业领域实际工作所需的基本职业能力和职业技能，能胜任无菌制剂配料工、注射液调剂工、输液灌装工、冷冻干燥工、理洗瓶工、水针灌装工、灯检工、粉针灌装工等一线岗位工作。

基于无菌制剂岗位的职业能力要求和高等职业教育人才培养的要求，以现行《中华人民共和国药典》和《药品生产质量管理规范》为基准，按照无菌制剂的工作要求和剂型类别，将内容进行归类与整合，设置了“制药用水的制备”“小容量注射剂的制备”“大容量注射剂的制备”“注射用无菌粉末的制备”“眼用制剂的制备”5个项目，将药物制剂的系统知识与实践经验直接结合。

本书将学校的教学 and 企业的实际工作任务过程紧密地结合起来，按工作过程中的具体任务展开基础知识、基本操作和基本技能的讲解，达到教学内容的生动性和形象性。例如，小容量注射剂的制备，就是根据制药企业的生产任务，按照制备过程中容器的洗涤 & 灭菌—配液 & 滤过—灌装—灭菌 & 检漏—灯检的工艺流程进行理论知识的讲解和实践技能的训练。

本书对接药物制剂工职业资格标准，结合本地区行业发展实际，是校企合作对本专业职业能力模块课程开发适应现代学徒制的特色教材。教材以模块、项目划分教学单元，实施项目化教学。教材的编写注重采用中国医药城、扬子江药业等园区企业生产实际，取自于工，用之于学。

在编写过程中，编者查阅和参考了相关网络资料和文献，得到很多教益和启发，在此向其作者表示衷心的感谢。

由于编者知识有限，书中难免存在错误之处，敬请广大读者批评指正！

编 者

2018 年 8 月

目 录



项目一 绪 论	001
项目知识	001
操作规程	011
项目二 制药用水的制备	014
项目知识	014
任务一 纯化水的制备	015
任务准备	015
任务目标	019
任务卡	019
任务适用岗位及设备介绍	019
任务实施	020
任务考核	026
思考题	027
操作规程	027
任务二 注射用水的制备	031
任务准备	031
任务目标	033
任务卡	034
任务适用岗位及设备介绍	034
任务实施	034
任务考核	038
思考题	039
操作规程	039



项目三 小容量注射剂的制备	042
项目知识	042
任务一 容器的洗涤 & 灭菌操作	057
任务准备	057
任务目标	061
任务卡	062
任务适用岗位及设备介绍	062
任务实施	062
任务考核	068
思考题	068
任务二 配液 & 滤过操作	069
任务准备	069
任务目标	074
任务卡	074
任务适用岗位及设备介绍	074
任务实施	074
任务考核	079
思考题	080
任务三 灌封操作	080
任务准备	080
任务目标	083
任务卡	083
任务适用岗位及设备介绍	084
任务实施	084
任务考核	088
思考题	089
任务四 灭菌 & 检漏操作	089
任务准备	089
任务目标	090
任务卡	090
任务适用岗位及设备介绍	090
任务实施	091
任务考核	094
思考题	095

任务五 灯检操作	095
任务准备	095
任务目标	096
任务卡	097
任务适用岗位及设备介绍	097
任务实施	097
任务考核	102
思考题	102
项目四 大容量注射剂的制备	103
项目知识	103
任务一 制袋灌封操作	113
任务准备	113
任务目标	113
任务卡	114
任务适用岗位及设备介绍	114
任务实施	114
任务考核	121
思考题	121
项目五 注射用无菌粉末的制备	122
项目知识	122
任务一 容器的洗涤 & 灭菌操作	130
任务准备	130
任务目标	132
任务卡	132
任务适用岗位及设备介绍	132
任务实施	133
任务考核	136
思考题	136
操作规程	137
任务二 胶塞的洗涤 & 灭菌操作	139
任务准备	139
任务目标	140
任务卡	141

任务适用岗位及设备介绍	141
任务实施	141
任务考核	144
思考题	144
操作规程	145
任务三 无菌粉末分装操作	150
任务准备	150
任务目标	151
任务卡	151
任务适用岗位及设备介绍	151
任务实施	152
任务考核	155
思考题	155
操作规程	156
任务四 无菌粉末轧盖操作	157
任务准备	157
任务目标	158
任务卡	159
任务适用岗位及设备介绍	159
任务实施	159
任务考核	163
思考题	164
操作规程	164
项目六 眼用制剂的制备	167
项目知识	167
参考文献	176



项目知识

一、无菌制剂

无菌制剂是指法定药品标准中列有无菌检查项目的制剂，临床应用广泛，主要包括注射用制剂（如注射剂、输液、注射粉针等）、眼用制剂（如滴眼剂、眼用软膏剂、凝胶剂等）、植入型制剂（如植入片）等。由于这类制剂直接作用于人体血液系统或创口、黏膜等特殊部位，在使用前必须保证其处于无菌状态，因此，在生产过程中需要采用一系列的特殊生产技术来防止微生物的污染，以保证无菌制剂的质量，确保用药的安全性。

无菌制剂按生产工艺可分为两类：采用最终灭菌工艺的为最终灭菌产品；部分或全部工序采用无菌生产工艺的为非最终灭菌产品。

灭菌：指使用物理、化学或机械方法杀死或除去所有微生物，以获得无菌状态的过程，所用的灭菌方法称为灭菌法。其目的是既要杀死或除去药物制剂中的微生物，又要保证药物的理化性质稳定及临床疗效不受影响。灭菌应以杀死芽孢为主。

无菌：指物体或一定介质中没有任何活的微生物存在，即用任何方法（或通过任何途径）都鉴定不出活的微生物体。国际上一般公认无菌保证水平（SAL）为 10^{-6} ，即在灭菌后的制剂中，每 10^6 个包装中存活的微生物数不得多于 1 个。

无菌生产：系无菌生产系在 GMP 规定的环境条件下，将无菌的物料分装于无菌的容器中并完成密封，以获得无菌药品的过程。

最终灭菌：系对完成最终密封的产品进行灭菌处理，以使产品中微生物的存活概率（即无菌保证水平）不得高于 10^{-6} 的生产方式。无菌药品



应当尽可能采用加热的方式进行最终灭菌,采用湿热灭菌方法进行最终灭菌的,通常标准灭菌时间 F_0 的值应当大于 8 min。流通蒸汽处理不属于最终灭菌,因其无法达到规定的灭菌效果,只能作为无菌制剂辅助灭菌手段。对热不稳定的产品,可采用无菌生产操作或过滤除菌的替代方法。

无菌操作法:系指在整个操作过程中利用或控制一定的条件,使产品避免被微生物污染的一种操作方法或技术。该法适合一些不耐热药物的注射剂、眼用制剂、皮试液、海绵剂和创伤制剂的制备。按无菌操作法制备的产品,一般不再对其灭菌,但某些特殊(耐热)品种可进行再灭菌(如青霉素 G 等)。最终采用灭菌的产品,其生产过程一般采用避菌操作(尽量避免微生物污染),如大部分注射剂的制备等。

无菌操作室、层流洁净工作台和无菌操作柜是无菌操作的主要场所,无菌操作所用的一切物品、器具及环境,均需按前述灭菌法灭菌,如安瓿应 $150 \sim 180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、2 ~ 3 h 干热灭菌,橡皮塞应 $121\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、1 h 热压灭菌等。操作人员进入无菌操作室前应洗澡,并更换已灭菌的工作服和清洁过的鞋,不得露出发和内衣,以免污染。

无菌检查法:系指检查药品与辅料是否无菌的方法,是评价无菌产品质量必须进行的检测项目。无菌制剂必须经过无菌检查法检验,证实已无微生物生存后才能使用。《中华人民共和国药典》(以下简称《药典》)规定的无菌检查法有直接接种法和薄膜过滤法两种。

(1) 直接接种法:将供试品溶液接种于培养基上,培养数日后观察培养基上是否出现混浊或沉淀,与阳性和阴性对照品比较或直接用显微镜观察。

(2) 薄膜过滤法:取规定量供试品经薄膜过滤器过滤后,取出滤膜在培养基上培养数日,观察结果,并进行阴性和阳性对照试验。该方法可过滤较大的样品,检测灵敏度高,结果较直接接种法可靠,不易出现“假阴性”结果;但应严格控制过滤过程中的无菌条件,防止环境微生物污染而影响检测结果。

二、药品生产环境与条件

现代药品生产中,生产出优质药品必须具备四个要素:①合理的剂型选择、处方设计和工艺流程;②合格的原辅料与包装材料;③优越的生产环境与条件;④严格的生产和质量管理。要确保优质药品的生产,

需要优良的生产环境与条件（包括厂房、车间和设备）。

1. 药品生产厂址选择和工艺布局

药品生产厂房的选址、设计、布局、建造、改造和维护必须符合药品生产要求，应能最大限度地避免污染、交叉污染、混淆和差错，便于清洁、操作和维护。厂房应选择在大气含尘、含菌浓度低，无有害气体，对药品质量无有害因素，卫生条件较好的区域。药品生产厂的总平面布置除遵循国家有关工业企业总体设计原则外，还应按照不对药品生产产生污染、营造整洁的生产环境的原则确定。厂区的地面、路面及运输等不应対药品的生产造成污染，生产、行政、生活和辅助区的总体布局应合理，不得互相妨碍；厂区和厂房内的人流、物流走向应合理。

生产厂房应按生产工艺流程及相应洁净级别要求合理布局，根据药品品种、生产操作要求及外部环境状况配置空调净化系统，保证药品的生产环境。制药工艺布局应按生产流程要求做到布置合理、紧凑，有利于生产操作，并保证对生产过程进行有效管理，防止人流、物流之间的混杂和交叉污染；在药品洁净生产区域内应设置与生产规模相适应的备料室、原辅材料、中间体、半成品、成品存放区域。设备的维护和维修不得影响药品质量，应尽可能降低污染、交叉污染、混淆和差错的发生率，便于操作、清洁、维护，以及必要时进行的消毒或灭菌。

2. 药品生产区域的洁净要求

为保证药品生产质量、防止生产环境对药品的污染，生产区域必须具备 GMP 规定的与其生产工艺相适应的环境。药品生产的洁净区可分为以下 4 个级别：

A 级：高风险操作区，如灌装区，放置胶塞桶、敞口安瓿瓶、敞口西林瓶的区域及无菌装配或连接操作的区域。通常用层流操作台（罩）来维持该区的环境状态。

B 级：指无菌配制和灌装等高风险操作 A 级区所处的背景区域。

C 级和 D 级：指生产无菌药品过程中重要程度较低的洁净操作区。

药品生产区域应以空气洁净度（尘粒数和微生物数）为主要控制对象，同时还应对其温度、湿度、新鲜空气量、压差、照度、噪声等参数做出必要的规定，其中至少应对温度、湿度、压差、悬浮粒子、微生物进行

验证。环境空气中不应有不愉快的气味及有碍药品质量和人体健康的气味。药品生产洁净室（区）空气洁净度等级见表 1-1。

表 1-1 洁净室（区）空气洁净度级别

洁净度 级别	悬浮粒子最大允许数/m ³				浮游菌 cfu/m ³	沉降菌 (90 mm) cfu / 4 h	表面微生物	
	静态		动态				接触碟 (55 mm) cfu/碟	5 指手套 cfu/手套
	≥0.5 μm	≥5 μm	≥0.5 μm	≥5 μm				
A 级	3520	20	3520	20	1	1	1	1
B 级	3520	29	352000	2900	10	5	5	5
C 级	352000	2900	3520000	29000	100	50	25	—
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定	200	100	50	—

生产区域环境参数应由管理生产工艺的技术人员，根据生产工艺的要求，在保证产品质量的前提下提出。洁净区与非洁净区之间、不同等级洁净区之间的压差应不低于 10 Pa，相同洁净度等级不同功能的操作间之间应保持适当的压差梯度，以防止污染和交叉污染。

口服液体和固体、腔道用药（含直肠用药）、表皮外用药品生产的暴露工序区域及其直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序区域，应参照无菌药品 D 级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准要求和特性需要采取适宜的微生物监控措施。无菌药品的生产操作，应在符合规定的相应级别的洁净区内进行（见表 1-2），未列出的操作可参照并在适当级别的洁净区内进行。

表 1-2 无菌药品生产操作的洁净度分区

洁净度级别		无菌药品的生产操作
最终灭菌产品生产操作示例	C 级背景下的局部	A 级高污染风险 ^① 的产品灌装（或灌封）。
	C 级	产品灌装（或灌封）；高污染风险 ^② 产品的配制和过滤；眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装（或灌封）；直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理。
	D 级	轧盖；灌装前物料的准备；产品配制和过滤（指浓配或采用密闭系统的稀配）；直接接触药品的包装材料和器具的最终清洗。

续表

洁净度级别		无菌药品的生产操作
非最终灭菌产品的无菌生产示例	B 级背景下的 A 级	处于未完全密封 ^③ 状态下产品的操作和转运,如产品灌装(或灌装)、分装、压塞、轧盖 ^④ 等;灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制;直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配及处于未完全密封状态下的转运和存放;无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。
	B 级	处于未完全密封状态下的产品置于完全密封容器内的转运;直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于完全密封容器内的转运和存放。
	C 级	灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制;产品的过滤。
	D 级	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌。

注:① 此处的高污染风险是指产品容易长菌、灌装速度慢、灌装用容器为广口瓶、容器须暴露数秒后方可密封等状况。

② 此处的高污染风险是指产品容易长菌、配制后需等待较长时间方可灭菌或不在密闭容器中配制等状况。

③ 轧盖前产品视为处于未完全密封状态。

④ 轧盖也可在 C 级背景下的 A 级送风环境中操作。A 级送风环境应至少符合 A 级区的静态要求。

三、制药用水

药品生产用水应适合其用途,应至少采用饮用水作为制药用水。饮用水应符合国家有关质量标准,纯化水、注射用水应符合《药典》的质量标准。

制药用水的主要用途见表 1-3。

表 1-3 制药用水的主要用途

制药用水	主要用途
饮用水	① 备纯化水的水源;② 中药材、中药饮片的清洗,口服、外用普通制剂所用药材的润湿、提取;③ 制药用具的粗洗。
纯化水	① 制备注射用水的水源;② 非无菌药品直接接触药品的设备、器具和包装材料最后一次洗涤用水;③ 注射剂、无菌药品瓶子的初洗;④ 非无菌药品的配置;⑤ 非无菌原料的精制;⑥ 中药注射剂、滴眼剂所用药材的提取溶剂。

续表

制药用水	主要用途
注射用水	① 无菌产品直接接触药品的包装材料的最后一次清洗用水；② 注射剂、无菌冲洗剂配料；③ 无菌原料的精制；④ 无菌原料药直接接触药品的包装材料的最后一次清洗用水；⑤ 制备灭菌注射用水（注射用无菌粉末的溶剂或注射液的稀释剂）。

四、药品生产辅助设施

药品生产的辅助设施包括人员净化用室和生活用室、设备清洗及其维护、运行的维修设施、离线检测的质检设施等。休息室的设置不应对生产区、仓储区和质量控制区造成不良影响。更衣室和盥洗室应方便人员出入，并与使用人数相适应。盥洗室不得与生产区和仓储区直接相通。维修车间应尽可能远离生产区。存放在洁净区内的维修用备件和工具，应放置在专门的房间或工具柜中。人员净化用室宜包括雨具存放室、换鞋室、存外衣室、盥洗室、换洁净工作服室、气闸室、空气吹淋室等。厕所、淋浴室、休息室等生活用室，可根据需要设置，其设置不得对洁净室（区）产生不良影响。根据不同的洁净度和工作人员数量，人员净化用室和生活用室的建筑面积应合理确定。人员净化用室和生活用室的布置应避免往复交叉，如图 1-1 所示。

工作服及其质量应与生产操作的要求及操作区的洁净度级别相适应，式样和穿着方式应能满足保护产品和人员的要求。GMP 规定的各洁净区着装要求如下：

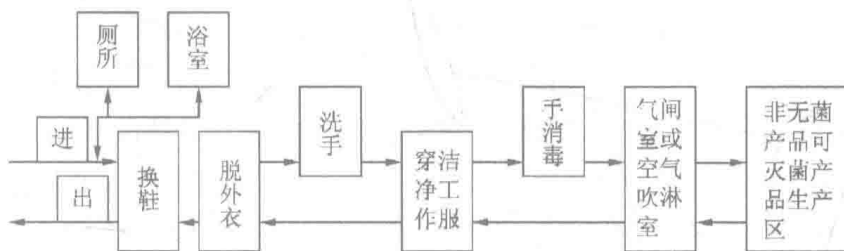
D 级区：应遮盖头发、胡须等相关部位。应穿合适的工作服和鞋子或鞋套。应采取适当措施，以避免带入洁净区外的污染物。

C 级区：应遮盖头发、胡须等相关部位，戴口罩。应穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服，并穿适当的鞋或鞋套。工作服应不脱落纤维或微粒。

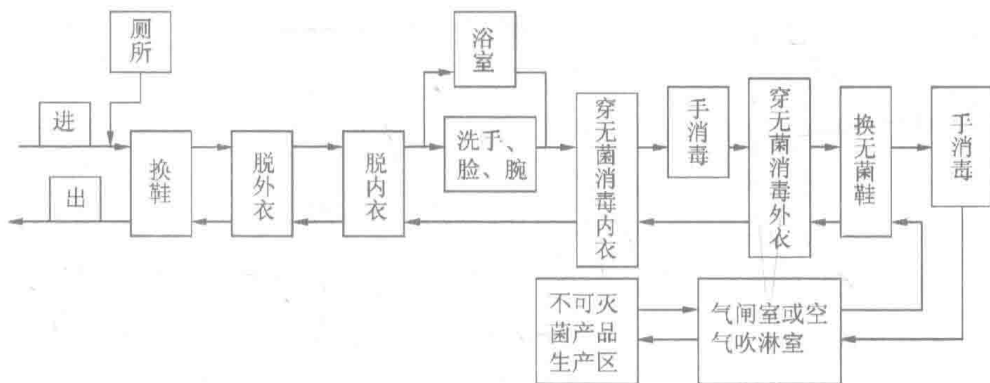
A/B 级区：应用头罩将头发、胡须等相关部位全部遮盖，头罩应塞进衣领内，应戴口罩以防散发飞沫，必要时戴防护目镜。应戴经灭菌且无颗粒物（如滑石粉）散发的橡胶或塑料手套，穿经灭菌或消毒的脚套，裤腿应塞进脚套内，袖口应塞进手套内。工作服应为灭菌的连体工作服，不脱

落纤维或微粒，并能滞留身体散发的微粒。

个人外衣不得带入通向 B、C 级区的更衣室。每位员工每次进入 A、B 级区，都应更换无菌工作服；或至少每班更换一次，但须用监测结果证明这种方法的可行性。操作期间应经常消毒手套，并在必要时更换口罩和手套。



(a) 非无菌产品、可灭菌产品生产区人员净化程序



(b) 不可灭菌产品生产区人员净化程序

图 1-1 生产区人员净化程序

五、热原

1. 定义

热原系指能引起恒温动物体温异常升高的致热物质。热原是微生物的一种内毒素，是磷脂、脂多糖和蛋白质的复合物，存在于细菌的细胞膜与固体膜之间。脂多糖是内毒素的主要成分，具有很强的热原活性（脂多糖的化学组成因菌种不同而不同），因而可认为，热原 = 内毒素 = 脂多糖。大多数细菌都能产生热原，致热能力最强的是革兰阴性杆菌，霉菌甚至病毒也能产生热原。热原的相对分子质量一般为 1×10^6 左右。



注入人体的注射剂中含有热原量达 $1\text{ }\mu\text{g/kg}$ 就可引起不良反应,发热反应通常在注入 1 h 后出现,可使人体产生发冷、寒战、发热、出汗、恶心、呕吐等症状,有时体温可升至 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上,严重者甚至昏迷、虚脱,如不及时抢救,可危及生命。细菌性热原自身并不引起发热,而是由于热原进入体内后使体内多形性核白细胞及其他细胞释放一种内源性热原,作用于视丘下部体温调节中枢,可能引起 5-羟色胺的升高而导致发热。

2. 热原的性质

热原具耐热性、滤过性、水溶性、不挥发性、被吸附性等特性。

1) 耐热性

热原在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热 1 h 不受影响, $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热也不降解,但在 $250\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 30 ~ 45 min、 $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 60 min 或 $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下 3 ~ 4 h 可使热原彻底破坏。在通常注射剂灭菌的条件下热原不易被破坏。

2) 过滤性

热原体积小,直径为 $1\sim 5\text{ nm}$,一般的滤器均可通过,即使用微孔滤膜,也不能截留,但可被活性炭吸附。

3) 水溶性

热原能溶于水。

4) 不挥发性

热原本身不挥发,但在蒸馏时,可随水蒸气中的雾滴带入蒸馏水,所以应该采取措施避免。

5) 其他

热原能被强酸、强碱破坏,也能被强氧化剂破坏,超声波及某些表面活性剂也能使之失活。

3. 热原的主要污染途径

1) 注射用水

易被空气或含尘空气中的微生物污染,是热原污染的主要途径。若蒸馏设备结构不合理,操作与接收容器不当,储藏时间过长,都易发生热原污染问题。故注射用水应新鲜使用,蒸馏器质量要好,环境应洁净。

2) 原辅料

特别是用生物方法制造的药物和辅料易滋生微生物,如右旋糖苷、水

解蛋白或抗生素等药物,葡萄糖、乳糖等辅料,在储藏过程中可能因包装损坏而易污染。

3) 容器、用具、管道与设备等

如未按 GMP 要求认真清洗处理,则易导致热原污染。

4) 制备过程与生产环境

制备过程中室内卫生差,操作时间过长,产品灭菌不及时或不合格,均增加细菌污染的概率,从而可能产生热原。

5) 使用过程用污染

有时输液本身不含热原,而往往由于输液器具(输液瓶、乳胶管、针头、针筒等)污染而引起热原反应。配药室或临床科室配药过程中,由于环境、操作、用品、混入的其他药品等的污染也可能带入热原,因此尽量使用全套或一次性输液器,并在输液器出厂前对插管、导管、针头等进行灭菌。

4. 除去热原的方法

1) 除去药液中热原的方法

(1) 凝胶过滤法。热原的相对分子质量一般为 1×10^6 左右,采用二乙氨基乙基葡聚糖凝胶(分子筛)可除去部分热原。

(2) 超滤法。一般用 3.0 ~ 15 nm 超滤膜除去热原。如超滤膜过滤 10% ~ 15% 的葡萄糖注射液可除去热原, Sullivan 等采用超滤法除去 β -内酰胺类抗生素中的内毒素等。

(3) 吸附法。注射液常用优质针剂用活性炭处理,质量浓度为 0.5 ~ 5 g/L。此外,将 0.2% 活性炭与 0.2% 硅藻土合用于处理 20% 甘露醇注射液,除热原效果较好。

(4) 离子交换法。国内有用 10% 的 301#弱碱性阴离子交换树脂与 8% 的 122#弱酸性阳离子交换树脂,成功地除去丙种胎盘球蛋白注射液中的热原。

2) 除去器具上热原的方法

(1) 高温法。凡能经受高温加热处理的容器与用具,如针头、针筒或其他玻璃器皿,在洗净后,250 °C 加热 30 min 以上,可除去热原。

(2) 酸碱法。玻璃容器、用具可用重铬酸钾硫酸清洗液或稀氢氧化钠