

近代输液剂的制备

陆鼎燮 编著

中国医药科技出版社

内 容 提 要

本书首先叙述近代输液剂制备技术的进展,然后根据世界卫生组织(WHO)制订的药品生产管理规范(GMP)的基本要求,对输液工业生产的新工艺、新技术、新设备和新品种作了介绍,并分类详列各个品种及其质量监控的方法。全书共八章。附录分类收载美国四家著名输液生产厂的113个品种及其成分。其内容新颖、资料丰富、实用性强。

本书可供药厂、医院药房、药检、药政管理、制药设备及药品包装、药品经营企业以及医药院校师生阅读。

近 代 输 液 剂 的 制 备

陆鼎燮 编著

中国医药科技出版社 出版

(北京西外北礼士路甲38号)

河北省昌黎县印刷厂 印刷

新华书店北京发行所 发行

开本 $850 \times 1168 \text{mm}^{1/32}$ 印张 $13\frac{1}{2}$ 插页 1

字数352千字 印数 1—2,000

1990年8月第1版 1990年8月第1次印刷

ISBN 7—5067—0128—6/R·0129

定价: 8.50元

前 言

输液疗法在近代医疗上占有极其重要的地位，因此临床上对输液剂的质量和供应提出了极高的要求。从70年代开始，国内外有关输液生产单位为了适应这种新的情况，注意寻求技术进步，不仅相继革新了很多工艺操作，采用了各种先进设备，同时对生产区域环境控制和原辅料、包装物件的质量监督等方面也作出相应的严格规定。更重要的是，在世界卫生组织所制订的《药品生产和质量管理规范》（GMP）的推动下，人们对输液制剂的质量概念起了新的变化，认识到此类产品已不能只单纯满足于符合国家法定标准，而必须强调还具有安全性、有效性、均一性和使用方便性等全面要求。为此要把产品的检验与生产全过程的管理结合起来，这样才能确保质量。

此外，根据临床需求和其他科学技术的进步，输液剂的品种也有迅速发展。过去仅限于调整体液平衡所需的电解质、碳水化合物等几类简单制剂，至今已出现了各种规格各类用途和技术要求较高的复方结晶氨基酸输液、高能脂肪乳输液以及具有携氧作用的氟碳化合物、人造代血浆等新品种，基本满足了供应。

鉴于以上发展趋势，我们结合生产实践，编纂成此书，供广大医药工作者，有关科技人员和医药专业学生参考。书中如有不妥，请广大读者予以指正。本书承中国药学会理事王肇仪同志的支持，特此致谢。

陆鼎璽

1988年

目 录

第一章 输液剂生产概述	(1)
第一节 输液剂的定义	(1)
第二节 输液剂的发展历史	(2)
第三节 输液剂的质量要求和特征	(4)
第二章 生产输液的注射用水和活性炭	(8)
第一节 注射用水	(8)
一、重蒸馏制备法	(8)
1. 塔式蒸馏水机	(10)
2. 汽压式蒸馏水机	(13)
3. 多效式蒸馏水机	(19)
4. 塔式多效蒸馏水机	(26)
5. 对三类制备注射用水设备的评价	(28)
6. 注射用水水质的维护	(29)
二、反渗透制备法	(30)
1. 反渗透的基本原理	(31)
2. 反渗透膜的特性	(32)
3. 反渗透膜的装置	(33)
4. 反渗透技术制备注射用水的工艺操作	(33)
5. 反渗透法制备注射用水新技术的评价	(36)
三、离子交换法制备去离子水	(38)
1. 离子交换法制备去离子水的树脂	(39)
2. 离子交换树脂床的组合	(39)
3. 离子交换技术制备去离子水的工艺操作	(40)
第二节 活性炭	(43)

一、国内输液用炭的质量标准及其检测方法·····	(44)
二、国外药典有关活性炭质量监控的方法·····	(45)
第三章 输液剂的主要包装物料·····	(51)
第一节 包装容器·····	(51)
一、玻璃输液瓶·····	(51)
1.玻璃输液瓶料方的化学组分·····	(52)
2.玻璃输液瓶的规格标准·····	(53)
3.玻璃输液瓶的化学性能及其检测方法·····	(55)
二、塑料输液瓶袋·····	(58)
1.塑料输液袋的外观规格和物理性能·····	(59)
2.塑料输液容器的生化性能及其检测方法·····	(60)
第二节 其它包装物料·····	(70)
一、弹性瓶塞·····	(70)
1.天然胶塞的外形规格·····	(73)
2.天然胶塞的化学性能及其检测方法·····	(73)
3.合成胶塞的生化性能及其检测方法·····	(74)
4.合成胶塞的其它检测项目·····	(84)
二、隔离薄膜·····	(84)
三、铝盖·····	(85)
第四章 制备输液剂的生产环境和工艺布局·····	(89)
第一节 生产环境·····	(89)
第二节 工艺布局·····	(90)
第三节 室内空气净化技术·····	(100)
第四节 洁净工作间(区)的气流组织·····	(103)
一、垂直层流型·····	(104)
二、水平层流型·····	(105)
三、乱流型·····	(106)
四、局部垂直层流型洁净小室·····	(106)
第五节 洁净工作间(区)的设计准则·····	(109)

一、工艺和建筑设计·····	(109)
二、建筑装修·····	(110)
三、机器设备的设置·····	(111)
四、工艺卫生·····	(112)
五、技术教育·····	(115)
第六节 空气净化效果及含尘含菌量的检测·····	(116)
第七节 洁净工作间(区)的管理·····	(116)
第五章 输液剂工业生产的工艺技术 ·····	(119)
第一节 包装容器的处理和洗涤·····	(119)
一、玻璃输液瓶·····	(119)
二、塑料输液瓶袋·····	(121)
第二节 弹性瓶塞、隔离薄膜的处理和洗涤·····	(122)
一、弹性瓶塞·····	(122)
二、隔离薄膜·····	(125)
第三节 药液的配制和过滤·····	(125)
一、药液的配制·····	(125)
二、药液的粗滤·····	(127)
1. 陶土滤棒的处理和清洗·····	(128)
2. 陶土滤棒的质量监控和检测方法·····	(128)
三、药液的精滤·····	(132)
1. 微孔滤膜的特征·····	(132)
2. 微孔滤膜的组装·····	(133)
3. 微孔滤膜组装后的严密性检查·····	(134)
4. 滤膜的滤速及其影响因素·····	(135)
5. 滤膜的质量监控和检测方法·····	(137)
第四节 输液剂的灌装·····	(143)
第五节 惰性气体的填充·····	(145)
第六节 输液剂的灭菌·····	(149)
一、有关灭菌的一些概念·····	(149)

二、灭菌设备的验证.....	(154)
三、饱和蒸汽热压灭菌中的注意事项.....	(155)
四、生物指示剂.....	(156)
五、饱和蒸汽热压灭菌的常用设备.....	(157)
1.旧式SS-12型双扉式灭菌罐.....	(157)
2.新型大输液灭菌专用设备.....	(159)
3.瑞典 Getinge公司输液剂灭菌柜.....	(162)
4.美国麦高药厂的灭菌设备.....	(163)
5.隧道式灭菌设备.....	(164)
6.水封式连续灭菌设备.....	(165)
7.Finn-Aqua AC-121225-D 型蒸汽灭菌柜.....	(166)
8.HDRR 0909, 20/1z型回转式输液 灭菌机.....	(167)
第七节 输液剂的灯检.....	(168)
第八节 输液剂的包装.....	(169)
第六章 微粒和热原	(171)
第一节 微粒与微粒检测.....	(171)
一、微粒异物的危害性.....	(171)
二、微粒异物的控制标准.....	(175)
三、微粒异物的检测方法.....	(176)
1.目力检测法.....	(177)
2.电阻计数器检测法.....	(177)
3.微孔滤膜-显微镜检测法.....	(180)
4.光阻计数器检测法.....	(182)
5.其他检测法.....	(182)
四、微粒异物控制标准的评价.....	(183)
五、终端过滤器.....	(184)
第二节 热原及其检测.....	(186)
一、热原的危害性.....	(187)

二、热原的致热量·····	(188)
三、热原的致热机制·····	(189)
四、热原的检测方法·····	(190)
1.家兔体温升高法·····	(191)
2.家兔法有关问题的探讨·····	(196)
3.鲎试验法·····	(202)
4.美国药典对鲎试验法用作细菌内毒素 测定的规定·····	(205)
5.鲎试验法的评价·····	(211)
6.其他检测法·····	(213)
五、美国输液生产厂检测热原的情况·····	(215)
第七章 输液剂的渗透压和等张度·····	(219)
第一节 输液渗透压的常用单位·····	(220)
第二节 血浆的渗透压力·····	(221)
第三节 渗透压单位 数值 $mOsm/升$ 的计算·····	(222)
一、简单理论计算法·····	(222)
二、Van't Hoff公式计算法·····	(223)
三、冰点下降值计算法·····	(226)
四、用Liso值按氯化钠等渗当量 计 算 法·····	(227)
第四节 两种不同渗透压输液混合物平均 $mOsm/升$ 值的计算·····	(231)
第五节 等渗压比值及等张度测定·····	(232)
第八章 输液剂的常用品种·····	(235)
第一节 体液平衡类输液剂·····	(235)
一、电解质平衡输液·····	(236)
1.氯化钠注射液·····	(236)
2.氯化钾氯化钠注射液·····	(238)
3.氯化钾葡萄糖注射液·····	(239)
4.氯化钾氯化钠葡萄糖注射液·····	(239)

5. 复方氯化钠注射液·····	(240)
二、酸碱平衡输液·····	(242)
1. 碳酸氢钠注射液·····	(242)
2. 乳酸钠注射液·····	(245)
3. 复方乳酸钠注射液·····	(247)
4. 缓血酸胺注射液·····	(251)
第二节 营养类输液剂·····	(255)
一、碳水化合物输液·····	(255)
1. 葡萄糖注射液·····	(255)
2. 葡萄糖氯化钠注射液·····	(260)
3. 乙醇葡萄糖注射液·····	(262)
4. 果糖注射液·····	(264)
5. 果糖氯化钠注射液·····	(267)
6. 转化糖注射液·····	(267)
7. 麦芽糖注射液·····	(270)
8. 甘露醇注射液·····	(272)
9. 甘露醇氯化钠注射液·····	(275)
10. 山梨醇注射液·····	(276)
11. 木糖醇注射液·····	(277)
二、蛋白质输液·····	(281)
1. 水解蛋白注射液·····	(283)
2. 复方氨基酸注射液·····	(288)
3. 肝病用复方氨基酸注射液·····	(317)
4. 肾病用复方氨基酸注射液·····	(322)
5. 创伤用复方氨基酸注射液·····	(327)
6. 婴儿用复方氨基酸注射液·····	(328)
三、脂肪乳输液·····	(331)
四、非胃肠道全营养输液·····	(343)
第三节 血浆代用品类输液剂·····	(354)

一、多糖类代血浆·····	(355)
1.右旋糖酐70葡萄糖注射液·····	(355)
2.右旋糖酐70氯化钠注射液·····	(359)
3.右旋糖酐40葡萄糖注射液·····	(360)
4.右旋糖酐40氯化钠注射液·····	(361)
5.右旋糖酐110葡萄糖注射液·····	(361)
6.右旋糖酐110氯化钠注射液·····	(362)
7.小分子右旋糖酐葡萄糖注射液·····	(362)
8.小分子右旋糖酐氯化钠注射液·····	(363)
9.缩合葡萄糖氯化钠注射液·····	(364)
10.羟乙基淀粉氯化钠注射液·····	(365)
11.复方羟乙基淀粉注射液·····	(370)
12.羧甲基淀粉钠氯化钠注射液·····	(371)
13.褐藻酸钠注射液·····	(372)
二、明胶类代血浆·····	(375)
三、合成高分子化合物类代血浆·····	(377)
四、中草药胶性物质代血浆·····	(378)
五、能载氧的人工血液代血浆·····	(379)
1.无基质血红蛋白·····	(380)
2.人工红细胞·····	(381)
3.合成血红蛋白·····	(381)
4.全氟碳化合物(PFC)乳剂·····	(382)
第四节 临床其它医疗用途的输液剂·····	(385)
1.甲硝唑注射液·····	(385)
2.盐酸培他啶氯化钠注射液·····	(387)
3.甘油氯化钠注射液·····	(388)
4.羟乙基芦丁氯化钠注射液·····	(389)
5.复方磺胺甲基异噁唑注射液·····	(390)
6.多巴胺注射液·····	(391)

7.乙二胺四醋酸二钠钙注射液.....	(392)
8.乙二胺四醋酸三钠注射液.....	(393)
9.硝普钠注射液.....	(393)
10.四环素注射液	(394)
附表：美国制药厂商生产的各类输液品种表.....	(400)
表 1 氨基酸输液类.....	(400)
表 2 水解蛋白输液类.....	(400)
表 3 右旋糖酐输液类.....	(400)
表 4 葡萄糖氯化钠及其混合输液类.....	(401)
表 5 电解质平衡输液类.....	(404)
表 6 转化糖输液类.....	(412)
表 7 果糖输液类.....	(414)
表 8 甘露醇输液类.....	(416)
表 9 含有维生素的输液.....	(417)
表10 含有钾离子 (KCl) 的葡萄糖氯化钠 及其混合输液类.....	(418)
表11 其他输液.....	(420)

第一章 输液剂生产概述

第一节 输液剂的定义

输液剂是指由静脉滴输入体内的一种一次性使用的大容量注射液，其包装容量最小是100ml，最大可至1000ml。在临床医疗上输液剂主要有补充体液、维持电解质平衡、供给热能、扩充血液容量、改善血液循环、防止和治疗休克、调节酸碱机理、稀释和排泄毒素等功能。一般病者脱水、失血、昏迷时不能口服药品和食物，若立即滴输这类药剂，病者生命可得挽救，同时再辅以其他药物，可以加速痊愈；因此无论平时或战时，它都是抢救伤员及危垂病者十分需要的药剂。

每一普通成年病者一次滴输量一般都在500~1000ml左右，严重缺水或热能不足的病者，24小时内可输入2000~3000ml，此外如肠胃切除大手术后的病者，在手术部位尚未愈合时，长期滴输可达数日之久。目前肠胃外营养疗法日益发展，在整个疗程中，由于病者不能口服摄取营养物，需经锁骨下中心静脉插管滴输入全营养输液以弥补其营养的不足，在此情况之下，将连续用药长达数周。因为给药用量大大超过一般注射液，且又直接滴输入血管使能迅速发挥药效，故而也称大输液（Large Volume Parenteral或Infusion Solution）。

第二节 输液剂的发展历史

输液是在临床实践中，不断研究和总结经验的基础上发展起来的，它的发展又和其他科学技术的进步相联系。现将其发展历史概述如下。

1. 输液制剂品种方面：早在1832年，欧洲正流行霍乱，苏格兰医师Latta首先对病者作输注食盐溶液的尝试，获得了疗效，自此首次出现了生理食盐水输液。根据以后一系列的实验和临床研究，发现用0.9%氯化钠输液能引起体液内电解质离子比率的改变，使细胞膜的渗透性增高，而且有时可导致细胞死亡。因此便进一步寻找出许多更加完善的复方氯化钠输液，例如Ringer氏液和Locke氏液等。同时也开始使用葡萄糖配制成等渗或高渗液供静脉滴输，以补充病者热能的不足。但在19世纪初，限于当时科学技术水平对于向人体输入大量输液时所引起的不良反应认识不清，从而限制了这类药剂的发展。其中最突出的问题是“注射热反应”，只是到了19世纪40年代后期，人们通过研究证实这是热原存在所致的结果。认清了热原的本质后，进而在技术上掌握了控制热原的手段，方使输液制剂得以广泛地用于临床。到了第二次世界大战时期，瑞士学者Growall及Lugelman研究了蔗糖生物发酵所得的葡萄糖聚合物——右旋糖酐可作为血浆代用品，以后英美等国相继证明该品种的胶体渗透压接近于人体白蛋白，它对失血后维持血压及血容量有很高疗效，随之将其作为一项重要的军事后备物资而大量生产。进入50年代许多国家进而对人体营养所需的蛋白质输液和植物性脂肪油输液作了大量的实验和临床观察，获得了可喜的进展，开始使各种不同规格用途的复方结晶氨基酸输液形成商品，供应临床需要。到了1975年11月，美国联邦食品药品监督管理局。通过各方面的临床验证，相继批准了脂肪乳输液剂的生产。而后随着医疗技术和其他学科的发展，制

备全营养、用于病者肠胃道外注入的混合输液亦研制成功。80年代初由于非离子性高分子表面活性乳化剂Pluronic F-68的出现和高压匀化技术的应用，由带有携氧作用的氟碳有机化合物制备得人工血液，从而解决了输血中血浆供应不足的困难。近来，在1980年版英国药典的1986年补充本上又收录了两种具有特殊医疗用途、而又必须临时配制的输液新品种，它们是硝普钠输液剂和盐酸多巴胺输液剂。由此可见为了不断满足临床需要，输液制剂品种与日俱增。

2.质量和工艺技术方面：初期人们对制备输液看得比较简单，没有严格的质量要求，输液中的微粒异物问题是最显著的例子。在1955年Wartman等人开始报道含有滤纸纤维的生理食盐水静脉输入后，会使人体产生肉芽肿。1963年Garson及Gunner氏发现给家兔注入含微粒异物的输液500ml，就有5000个粒子进入家兔双肺，使肺表面产生肉芽肿。对接受过40升大输液的小儿尸体解剖，也证明肺部有肉芽肿形成。过去所谓符合药典标准的输液，实际在不同程度上含有灯检时肉眼所不易察觉的大量微粒异物，其危害性虽不像热原反应那样明显，但却有潜在的致命危险。为此，1973年版英国药典首先对微粒异物作出了限定，并提出了科学的检测方法。但要达到这一标准，过去传统的深层过滤工艺技术显然已不能适应，于是开始推广了先进的薄层过滤技术，因为所采用的过滤介质微孔滤膜能使过滤后输液中的微粒物质从其大小和数量得到控制。到了1975年11月，世界卫生组织正式提出了一系列有关药品生产和质量管理规范的准则，即Good Manufacture Practice，缩写为GMP，准则内容涉及各个方面，但提高产品质量则是第一位的，其中对输液生产工作室提出了洁净化的级别标准，以进一步防止或减少外界微粒异物的污染。

3.包装物料方面：我国初期生产的输液剂，其包装容器多半是两头尖的玻璃大安瓿，因临床使用不方便，逐步改为铝口胶塞

的刻度玻璃瓶。先用玻璃纸作隔离膜，进而改用涤纶聚酯薄膜，输液质量和收率开始稳定提高。目前的问题是合成橡胶瓶塞的生产供应、长期未能解决，致使包装形式仍然不够合理。采用塑料容器盛装输液始于欧洲，自1970年后美国才广泛采用聚氯乙烯袋，同年该国18版药典就记载了此类容器的质量标准和检测方法。日本药局方有塑料容器的记载，是从1971年8版开始。此类容器的优点是体积小，重量轻，化学稳定性好，抗压、抗摔力较强，便于长途运输，战时可空投抢救伤员。尽管如此，各国药典对此均非常慎重，都规定了严格的质量要求。目前日本大塚药厂已改用聚丙烯塑料瓶，即将不含增塑剂的聚丙烯在200~250℃高温熔融，用机械双轴拉伸成型，质量更为稳定，并提高了透明性，在规定亮度的灯光下，对异物检查的准确度可接近于玻璃。这种输液包装容器，我国天津和平药厂已首先推广投产，上海、广州、北京等地有关输液生产单位也将相继上马。

第三节 输液剂的质量要求和特征

输液剂的质量要求不同于一般的注射液，根据不同的临床给药方法，有其自身的特征：

1. pH值应调整在人体血液缓冲能力范围内。

pH值又称酸碱度。输液的pH值对于生物体或者说对于生命有着直接的关系。例如人体内各组织的液体包括细胞内液，都需具有一定的pH值才能维持人体组织的正常代谢活动。健康人血液的pH值约为7.4，平时只能有极微小的改变。在这一pH值范围内，各组织及其酶系统才能进行正常的代谢活动。若体液pH值突然发生悬殊的变化，则可引起不良反应或造成严重后果。血液本身虽具有一定的缓冲能力，对外来不同pH值的输液加以调整，使其接近于正常水平，但毕竟能力有限。所以，在配制此类输液剂时，对于pH值的调整一方面应考虑药液维持本身稳定性的

需要，另一方面必需注意被调整药液的pH值，使其在血液缓冲能力范围以内。

2. 渗透压应与人体血液基本相同

血红细胞能在血浆中存在的重要原因之一，就是血红细胞内液与血浆几乎等渗。血浆渗透压力乃是由于复杂成份（如氯化钠、碳酸氢钠、白蛋白及球蛋白等）产生的一种理化性质，它的渗透压为7~8.1大气压或为280~320mOsm/H与0.9%氯化钠溶液的渗透压相当。给人体输入生理食盐水等等渗输液时，水分子进入血红细胞的速率与逸出的速率相同，达到动态平衡时，血红细胞半透膜内外张力正常，因此其代谢活动不致受到影响。若输入低于0.9%氯化钠的渗透压溶液，则水分子将进入血红细胞，使半透膜膨胀以致破裂，形成溶血现象，此时可引起血尿并伴有寒颤、高热和呕吐，严重者可发生休克、肝脾肿大以及黄疸。若输入高渗溶液（如5%氯化钠），则血红细胞内水分子逸出而发生皱缩，此时若有一定量的低渗溶液输入即可复原。此外由于体内有一种在中枢神经系统参与下的调节机构，当输入与血浆渗透压差异不大或差异虽大输入量较小的输液，此时可得到调整，但若注入量大，调节失控，将引起细胞脱水，严重可导致血栓形成。

3. 必须无菌

在输液生产中，为了防止微生物污染，必须首先树立“无菌”的概念，不能因工艺流程上有热压灭菌处理而疏忽大意。应当指出：绝大多数输液品种正是微生物的培养温床，Guynn等人曾将七种细胞菌置于0.9%氯化钠溶液、乳酸盐林格氏溶液、5%葡萄糖溶液、5%葡萄糖乳酸盐林格氏溶液中，分别在23℃及37℃，培养24—96小时后，计算其微生物的存活量，结果阴性杆菌在葡萄糖溶液中有所抑制，在其他三种溶液中，菌落数均有增加，同时发现任何一种微生物接种在输液中即使其浓度增殖，达到 10^{6-7} 菌数/ml时，并不出现絮状物。由于肉眼灵敏度差，

不能察觉检出，为此必须在各个环节加强灭菌工作，以确保溶液无菌。

4. 无热原污染

热原是微生物的产物。应该认为，那里有微生物增殖，那里就有热原存在，微生物增殖愈多愈久，热原也愈多。因此要确保输液产品无热原就必须在各个生产环节搞好无菌操作，同时加强原辅料的质量检查，要求不带热原。

5. 微粒异物不能超过规定

输液中的微粒异物是长期存在的问题，近廿余年来，根据动物试验和组织切片观察结果，发表了关于微粒异物有害作用的大量报道，引起人们的高度重视。过去，在生产上仅靠肉眼作澄明度检查，而目力能检出的微粒异物最小直径为 $50\mu\text{m}$ 。目前各国药典中规定的微粒最大应不超过 $10\mu\text{m}$ ，并有科学的检测方法，肉眼灯检已不能适应形势需要，为了达到质量要求，国内外输液生产厂，目前均已采取相应的对策措施，诸如薄膜过滤、采用洁净技术改善生产环境等等。

6. 注意某些代血浆输液在体内的滞留性

代血浆类输液一般均为高分子化合物，具有一定的粘度，当输入人体后，暂时起着血容量扩充剂的作用，能使血压迅速上升，以利后期的治疗。但对这类扩充剂只能规定它在一定的时间范围内发挥上述功能，最终要求它代谢分解全部排泄出体外，如不能达到此目的，将产生不良后果。

7. 应无毒性，且不能引起血象的任何异常变化。对于某些输液如水解蛋白要求不能含有引起过敏反应的异性蛋白。

8. 所有输液不得添加任何抑菌剂和缓冲剂。

9. 乳状输液中的油脂粒度应严格控制在 $5\mu\text{m}$ 以下。

参 考 文 献

1. 寺尾求马：药局30（5）：1，1979