

《制药工程关键技术指南》编委会

主 编 乌君科

副主编 周军红 梁固城

编 委 (以姓氏笔画为序)

马远涛 西安医学院

王少锋 咸阳市食品药品监督管理局

乌君科 陕西省食品药品监督管理局药品认证中心

史亚军 陕西中医学院

李 军 陕西省食品药品监督管理局药品认证中心

杨海峰 西安杨森制药有限公司

陈玉龙 陕西省食品药品监督管理局药品认证中心

张秉华 陕西省药品检验所

苗梅莉 咸阳市食品药品监督管理局

周军红 陕西省食品药品监督管理局药品认证中心

梁固城 西安京西双鹤制药有限公司

前 言

《制药工程关键技术指南》是一部以药学、工程学、GMP(药品生产质量管理规范)为基础,以注射剂生产质量管理为重点,结合生产实践案例分析来综合论述制药工程关键控制过程的书籍。

为加强药品生产监督管理,进一步规范药品生产秩序,国家食品药品监督管理局决定对注射剂、生物制品和特殊药品三类高风险品种的生产企业试行派驻监督员。本着进一步加强和规范药品GMP认证工作,保证认证检查公平、公正、有效的原则,陕西省食品药品监督管理局药品认证中心按照国家以及相关工作的要求编写了此书。

本书共十章,第一章到第七章从药品注射剂的生产工艺、注射用水、空气净化系统、药品质量检验、物料管理到注射剂生产质量管理要点以及验证等方面阐述了制药工程的主要环节及质量控制关键技术,第八章到第十章介绍GMP自检、制药企业GMP认证及药品生产质量管理实践的典型案例分析。

在编写过程中,组织西安医学院、陕西中医学院和药监有关部门及部分地市的教师、技术人员,在学习调研的基础上,形成了本书。依照GMP及有关标准和相关法律法规规定,围绕新时期GMP认证现场检查及驻厂监督员工作的特点和要解决的问题,采取图文并茂、由简到繁、逐步深入的方式进行编写。本书注重理论结合实际,强调了内容的针对性、有用性和可操作性。可供药品检查员、驻厂监督员和药监系统干部学习参考使用,也可作为“两 郛”检查员继续教育教材使用。

由于编者水平所限,时间仓促,书中不妥之处热切希望专家和广大读者不惜赐教,批评指正,以便再版时更正。

编者

二 郛郛七年六月于西安

序

加强药品生产监管是保证药品安全的重要环节。近年来,各级食品药品监管部门按照国家的统一部署,全面监督实施《药品生产质量管理规范》(GMP),整顿和规范药品生产流通秩序,开展药品生产工艺和核查,推进驻厂监督员制度的实施。药品生产企业硬件和软件条件都有了突出的改善,整体水平上了一个大台阶,药品质量从根本上得到提高。为了进一步加强和规范药品 GMP 认证工作,陕西省食品药品监督管理局药品认证中心组织有关专家和管理人员编写了这本《制药工程关键技术指南》,结合生产实践案例分析来综合论述制药工程关键控制过程,具有较强的针对性和使用价值。

好的药品是生产出来的。我们要充分认识药品安全监管工作的长期性、复杂性和艰巨性,坚持“严”字当头、“好”字优先,坚定不移地走科学发展、和谐发展的道路。通过严格的市场准入、严格的日常监管和严格的责任追究,把那些不具备条件的企业坚决清除在药品生产经营领域之外;通过监管政策和法规的不断完善,促进产业结构调整,引导企业技术创新,鼓励同行兼并重组,走又好又快的发展道路。希望全省食品药品监管系统和药品生产企业加强学习,深刻把握 GMP 的实质,扎实认真地推进新版 GMP 标准的实施,为保障公众饮食用药安全,促进医药产业又好又快发展作出新的贡献。

李葆华

二〇〇八年三月十八日

目 录

第一章 注射剂生产工艺	六员雪
第一节 注射剂基础知识	六员雪
第二节 热 原	六缘雪
第三节 注射剂的溶剂及附加剂	六远雪
第四节 注射剂的生产工艺	六远雪
第五节 粉针剂	六远雪
第六节 输液剂	六远雪
第二章 注射用水	六源雪
第一节 制药用水的分类与选择	六源雪
第二节 原水的处理	六缘雪
第三节 蒸馏法制备注射用水	六远雪
第四节 注射用水的贮存	六远雪
第五节 注射用水系统验证方案	六远雪
第三章 空气净化系统	六源雪
第一节 概 述	六源雪
第二节 医药洁净厂房的布局	六缘雪
第三节 医药洁净厂房的设施要求	六远雪
第四节 医药洁净厂房空气净化技术	六员雪
第五节 洁净室(区)应控制的参数	六远雪
第六节 净化空调系统与设备	六远雪
第七节 洁净室内气流组织	六远雪
第八节 空气净化系统的维护管理	六远雪
第九节 空气净化系统的验证	六远雪
第四章 药品检验	六员雪
第一节 药品检验的重要性和一般检验项目	六员雪
第二节 检查项一般常见方法	六员雪
第三节 原料药和制剂的含量测定	六远雪

第四节	抗生素微生物检定法	六四零
第五章	物料管理	六四零
第一节	概 述	六四零
第二节	采 购	六四零
第三节	物料的购入与贮存	六四零
第四节	物料的发放管理	六四零
第五节	药品标签及使用说明书	六四零
第六节	质量控制的几项基本原则	六四零
第七节	生产监控	六四零
第八节	放 行	六四零
第六章	验证管理	六四零
第一节	验证的基础知识	六四零
第二节	验证认证对验证的要求	六四零
第三节	注射剂的验证	六四零
第四节	我国药品生产企业的再验证现状分析	六四零
第五节	为何实行参数放行	六四零
第六节	药品生产企业验证实例参考	六四零
第七章	注射剂生产质量管理要点	六四零
第一节	注射剂的概述	六四零
第二节	灭菌管理	六四零
第三节	生产过程管理	六四零
第八章	验证自检	六四零
第一节	验证自检概述	六四零
第二节	验证自检的实施	六四零
第九章	制药企业验证认证	六四零
第一节	我国现行验证的特点	六四零
第二节	机构与人员	六四零
第三节	厂房与设施	六四零
第四节	设 备	六四零
第五节	物 料	六四零

第六节 卫 生	六零四零
第七节 验 证	六零四零
第八节 文 件	六零四零
第九节 生产管理	六零四零
第十节 质量管理	六零四零
第十一节 产品销售与回收	六零四零
第十二节 投诉与不良反应报告	六零四零
第十三节 自 检	六零四零
第十章 药品生产质量管理案例分析	六零四零
第一节 不符合事件(偏差)管理	六零四零
第二节 变更管理	六零四零
第三节 客户投诉	六零四零
第四节 飞行检查不符合项案例分析	六零四零
第五节 验 证	六零四零
第六节 供应商管理	六零四零
第七节 稳定性监测	六零四零
第八节 预防维修	六零四零
第九节 产品年度回顾	六零四零
第十节 文件管理	六零四零
第十一节 人员资质及培训	六零四零
第十二节 内 审	六零四零
参考文献	六零四零

第一章

注射剂生产工艺

第一节 注射剂基础知识

一、注射剂的含义

注射剂俗称针剂,系指药物制成的供注入体内的灭菌溶液、乳浊液和混悬液,以及供临用前配成溶液或混悬液的无菌粉末或浓缩液。

以中医药理论为指导,采用现代科学技术和方法,从中药或复方中药中提取有效物质制成的注射剂称为中药注射剂。

二、注射剂的分类

注射剂按照分散体系进行分类,可分为以下四种:

溶液型 包括水溶液和油溶液。易溶于水或通过增溶或助溶等方法能增加溶解度的药物可以制成水溶液;水中难溶解的药物或需要延效的药物可制成油溶液,油溶液一般仅供肌肉注射用。

混悬液型 难溶于水的药物、水溶液中不稳定的药物、注射后需要延长药效的药物可制成水或油的混悬液。一般作肌肉注射,若要静脉注射则必须控制药物粒径,要求微粒以上的微粒在 $0.5\mu\text{m}$ 以下。

乳浊液型 不溶水的液体药物(如药用植物油),根据临床治疗需要可以制成水型乳剂注射剂,如抗肿瘤药物鸦胆子静脉注射乳剂。一般其分散相粒径大小应在 $0.1\mu\text{m}$ ~ $1\mu\text{m}$ 范围,静脉注射的应小于 $0.5\mu\text{m}$ 。

固体粉末型 也称粉针剂,临用时溶解或混悬。适宜于在液体状态下不稳定的药物。

三、注射剂的特点

药效迅速,作用可靠 注射给药可直接以液体形式进入人体组织、血管或器官内,药物吸收快,作用迅速,尤其是静脉注射,药液直接进入血液循环,不存在吸收过程,用于抢救危重病人更为合适。同时注射给药不经胃肠道,可免受消化道众多因素对药物作用的影响,因此剂量准确,作用可靠。

圆适用于不宜口服给药的药物 由于某些药物理化性质的不同,如有的在胃肠道不易吸收,有的易被消化液所破坏或对胃肠道有刺激性,这些药物制成注射剂则可避免上述问题产生。

猿适用于不能口服给药的病人 临床上处于昏迷、抽搐、惊厥状态或由于消化系统疾病,吞咽功能丧失或者障碍的患者,选择注射给药不失为一种有效的方式和途径。

源可使某些药物发挥定位定向的局部作用 注射剂可通过关节腔、穴位等部位进行注射给药,使药物产生局部作用,达到预期的治疗目的;此外,某些药物制成注射剂能产生延长药效的作用,有些注射剂还可用于临床疾病的诊断。

缘质量要求高 注射剂制备过程需要特定的条件与设备,生产费用较大,价格较高;使用不便,注射时疼痛(顺应性较差);注射剂一旦注入肌体,其生理作用难以逆转,若使用不当易发生危险。

四、注射剂的组成

一般注射剂由药物、附加剂、溶剂及特制的容器等四部分组成。

五、注射剂的给药途径

员皮下注射 注射于表皮和真皮之间,一次注射剂量在 **圆**以下,该部位注射的药物吸收少而缓慢,故常用于药物过敏性试验或者临床疾病诊断。

圆皮下注射 指注射于真皮与肌肉之间,一次注射量为 **员**~ **圆**该部位注射的药物吸收较皮下注射稍快,故可产生局部或全身作用,但由于人的皮下感觉比较敏感,一般皮下注射采用药物的水溶液,具有刺激性的药物或混悬型注射剂不宜作皮下注射。

猿肌肉注射 注射于肌肉组织,一次注射剂量为 **缘**以下,该部位注射的药物吸收较皮下注射更快,而且刺激性相对较小,除药物的水溶液外,油溶液、混悬液、乳浊液型均可进行肌肉注射。

源静脉注射 注射于静脉内,有静脉推注和静脉滴注两种方式。推注一次剂量在 **缘**以下,滴注可达数千毫升。静脉注射直接进入血液中,产生药效最快,常作急救、补充体液和提供营养之用。多为水溶液或 **韵**型乳浊液,油溶液和一般混悬液型注射液以及凡能导致溶血和蛋白质沉淀的药物,均不能作为静脉注射。大剂量静脉注射应严格控制药液的 **责**值及渗透压,静脉注射剂一般不得添加防腐剂。

缘脊椎腔注射 注射于脊椎四周蛛网膜下腔内,一次注射量在 **员**以下,该部位神经组织比较敏感,脊椎液的循环又十分缓慢,因此脊椎腔注射剂必须严格控制质量,使用渗透压与脊椎液相等的含有任何微粒的纯净水溶液,**责**值控制在 **缘**~ **愿**之间,且不得添加抑菌剂。

六、注射剂的质量要求

由于注射剂直接注入人体内部,所以在其生产、贮藏与使用中均应符合下列有关质量要求。

无菌 注射剂成品不应含有任何活的微生物,必须符合《中国药典》无菌检查的要求。

无热原 无热原是注射剂重要的质量指标。对于注射剂量较大的,特别是静脉注射和脊椎腔注射的,必须检查热原,符合规定后方可使用。

澄明度 不得含有肉眼可见安全性的混浊或异物。

渗透压 人体血液的渗透压值约为 280mmol/L ,因此注射剂的渗透压值一般控制在 260mmol/L ~ 320mmol/L 的范围内,但同一品种的渗透压值允许差异范围不超过 10% 。

渗透压 注射剂,特别是供静脉注射、脊椎腔注射者,其渗透压应当与血浆渗透压相等或接近。有的虽已达到等渗,但仍有溶血现象,应考虑配成等张溶液。

安全性 无毒、无刺激。一般应作刺激性试验、溶血试验、过敏试验、急性毒性试验、长期毒性试验等,以综合考察其安全性作从而出评价,供临床参考。

稳定性 稳定性是药品重要的评价指标之一,注射剂大多属溶液型,稳定性问题较固体制剂更为突出,在其制备、贮藏、使用的过程中,要求具有一定的化学稳定性、物理稳定性和生物稳定性。

稳定性定量检查 对方药物尽可能全面地进行定性及定量检测。

中药注射剂还应进行蛋白质、鞣质、树脂、草酸盐等杂质的检查。

七、中药注射剂存在的问题

中药注射剂属于现代化的中药新剂型,有据可查的第一个中药注射剂——柴胡注射液使用至今虽然才 30 多年(创于 1956 年),但由于注射剂剂型的优越性使其发展迅速,自 20 世纪 50 年代以来各省市批准的中药注射剂,据报道在 500 种以上,曾经用于临床的中药注射剂数量则更多。

中药注射剂是中医临床治疗危急重症的一种较好的速效制剂,近年来,中药注射剂的制备技术和成品质量有了明显提高。但由于中药注射剂原料成分的复杂性,中药材品种、产地和所含成分的不确定性,处方组分和剂量的特殊性,制备工艺和分析技术的不规范等原因,目前还存在许多问题,这些问题在一定程度上限制了中药注射剂应用范围的扩大和临床疗效的提高,主要表现在以下三个方面:

澄明度问题 澄明度是稳定性考核项目之一,也是评价其质量的重要指标,中药注射剂可能由于制备工艺条件问题在灭菌后或在贮存过程中易产生混浊或沉淀,而导致澄明度不合格问题,一般可从以下几个方面进行解决。

(一)去除杂质:中药注射剂原料所含成分复杂,特别是一些高分子化合物,如鞣质、淀粉、树胶、果胶、粘液质、蛋白质、树脂、色素等杂质未能最大限度地除去,而以胶体状态存在,当温度、渗透压因素改变后,胶体老化而呈现沉淀或混浊。有些注射液呈现乳光现象可能是含有挥发油成分的水溶性较差及成分复杂,或成分含有酚、醛活性基团,见光或遇氧气氧化引起,同时可能会出现沉淀或药液颜色变深等现象影响澄明度。因此,应该根据成分性质,采取合适的提取精制办法和操作工艺去除杂质。

(二)调节药液的渗透压:中药成分的溶解性与药液的渗透压密切相关,若渗透压调节不当,则易产生沉淀。一般碱性成分调至偏酸性(渗透压 260mmol/L ~ 320mmol/L)、酸性成分宜调至偏碱性(渗透压 260mmol/L ~ 320mmol/L)为宜。如野菊花注射液在渗透压 260mmol/L 以下放置一定时间可析出沉淀,影响澄明度,

将其调节至 $\text{pH} 7.0 \sim 8.0$ 则较稳定。

(猿) 热处理冷藏 : 注射液中含有的高分子物质呈胶体状态分散, 属热力学不稳定及动力学不稳定体系, 在加热灭菌或放置过程中, 会因胶粒凝结而导致药液混浊或沉淀。可采用灌封前采用流通蒸汽 121°C 或热压处理 121°C 再冷藏放置一定时间, 加速药液中胶体杂质凝结, 滤过, 除去沉淀后再灌封, 可大大提高注射液的澄明度。

(源) 合理选用注射剂的增溶剂、助溶剂与助滤剂。

(缘) 应用超滤技术 : 超滤技术可除去药液中高分子杂质, 中药注射液中含有的有效成分如黄酮类、生物碱类、苷类等成分, 分子量均在 10000 以下, 因此, 可采用 $10000 \sim 100000$ 分子量的超滤膜超滤, 以除去杂质, 有效改善澄明度。

(圆) 刺激性问题 刺激性产生的原因主要有以下几点, 如有效成分本身的刺激性、鞣质等杂质的刺激性、 pH 值或渗透压不适宜等。可从以下几个方面来进行改善。

(员) 消除有效成分本身的刺激性 : 有些有效成分本身刺激性就较大, 如 : 黄芩中含有的黄芩素、挥发油类、 pH 等, 此种情况下, 应在不影响疗效的前提下, 可通过降低药物浓度、调整 pH 值或添加止痛剂等措施来解决。刺激反应严重的, 可通过改剂型或改变注射方式消除刺激性。

(圆) 去除鞣质 : 中药注射液含有的鞣质和其他杂质也是产生刺激性的主要原因之一, 可使局部产生硬结、肿痛等。因鞣质与蛋白质结合生成鞣酸蛋白导致吸收困难, 多次局部注射可能由于硬结而坏死造成无菌型炎症, 应设法除去。

(猿) 调整药液的 pH 值 : 使注射剂在保证不影响有效成分溶解度前提下尽可能保证与人体血液或体液相近。

(源) 调整药液的渗透压, 药液的渗透压不当, 也会产生刺激性, 应注意药液渗透压的调节, 尽可能使之成为等渗溶液以降低刺激性。

(缘) 疗效问题 中药注射剂的疗效不稳定, 往往使临床治疗效果受到影响。影响中药注射剂疗效的因素, 除原药材的质量差异外, 组方的配伍、用药剂量、提取精制方法的合理性都会影响到制剂的疗效。可从以下几个方面来进行解决。

(员) 原料质量的控制 : 中药原料来源、产地、采收、加工炮制等方面差异较大, 直接导致成品中有效成分的含量不同, 应从控制原料开始保证批与批之间的一致性。

(圆) 调整剂量优化工艺 : 由于制备工艺的原因和注射剂剂型特点, 一般用药量较小, 导致临床疗效不明显, 应尽可能采用新技术、新方法提高有效成分含量, 保证临床疗效的发挥。

(猿) 提高成分的溶解度 : 有些中药有效成分的溶解度较小, 不能达到有效治疗浓度, 可以通过增溶、助溶或其他增加溶解度的方法来提高有效成分的溶解度, 满足临床治疗的需要。

(源) 质量可控性差 中药注射剂制备所用原料复杂, 制备时前处理程序多, 采用一般中药制剂的质量控制方法不能从内在控制成品质量, 导致治疗效果重复性差, 应采用合理的方法进行注射剂的质量控制, 目前, 指纹图谱被公认为一种较好的控制原料、中间体和制剂的质量控制方法。

总之, 中药注射剂存在的问题, 可以通过分析原因, 进行相关的实验研究, 从原料到

最后形成制剂进行全质量控制,寻找合理的途径与方式解决。

第二节 热原

一、热原的含义与组成

热原(毒热原)是指能引起恒温动物体温异常升高的致热物质,广义的热原包括细菌性热原、内源性高分子热原、内源性低分子热原及化学性热原等。

药剂学上的热原通常是指细菌性热原,是微生物产生的代谢产物。大多数细菌和许多霉菌甚至病毒都能产生热原,致热能力最强的是革兰阴性杆菌所产生的热原。

微生物代谢产生的内毒素是产生热原反应的最主要致热物质。内毒素是由磷脂、脂多糖和蛋白质所组成的复合物,存在于细菌的细胞膜与固体膜之间,其中脂多糖(内毒素)是内毒素的主要成分,具有特别强的致热活性。

热原反应:含有热原的注射剂,特别是输液注入人体,大约半小时后,就会使人体产生发冷、寒战、体温升高、身痛、发汗、恶心呕吐等不良反应,有时体温可升至 40°C 左右,严重者有时还会出现昏迷、虚脱,甚至危及生命,临床上上述现象称为“热原反应”。

二、热原的基本性质

热原主要具有致热性、水溶性、耐热性、不挥发性、滤过性及抗原免疫特性、能与血管壁的磷脂强力结合的性质,热原还带有正电性和负电性等。

1. 致热性

水溶性 热原组成中含有磷脂、脂多糖和蛋白质等,特别是脂多糖分子由多羟基的糖组成,水溶性极强,其浓缩的水溶液往往带有乳光,因此,有乳光现象的水或药液则可能含有热原,要注意采取措施除去热原。

耐热性 热原的耐热性较强,一般 100°C 加热 1h 不受影响, 121°C 也不会发生热解,但在 180°C ~ 200°C 或 250°C 可使热原彻底破坏。也就是说在通常采用的注射剂灭菌条件下,热原不能被破坏。

滤过性 热原体积小,约在 $10^{-7}\sim 10^{-8}\mu\text{m}$ 之间,一般滤器均可通过,不能截留去除,但活性炭可吸附热原,纸浆滤饼对热原也有一定的吸附作用。

不挥发性 热原本身不挥发,但因溶于水,在蒸馏时,可随水蒸气雾滴进入蒸馏水中,故蒸馏水器均应有完好的隔膜装置,以防止热原污染。

其他理化性质 水溶液中带有电荷,也可被某些离子交换树脂所吸附,能被强酸强碱破坏,也能被氧化剂或超声所破坏。

三、注射剂污染热原的途径

注射剂制备的全过程,即从原料到成品每个环节都有可能污染热原。如由溶剂带入、

由原辅料带入、由容器或用具带入、由制备过程带入、由使用过程带入等。

四、除去注射剂热原的方法

1. 除去药液或溶剂中热原的方法

(1) 吸附法 采用活性炭进行吸附,用量为溶液体积的 0.5%~1%,将活性炭加入溶液中,煮沸,搅拌。此外活性炭还有脱色、助滤作用,也会吸附溶液中的有效成分,也可与硅藻土配合使用。

(2) 离子交换法 热原分子上有磷酸根与羧酸根,带有负电荷,因而可以被碱性阴离子交换树脂吸附。

(3) 凝胶滤过法 也称分子筛滤过法,是利用凝胶作为滤过介质,当溶液通过凝胶柱时,分子量较小的成分渗入到凝胶颗粒内部而被滞留,分子量较大的成分则沿凝胶颗粒间隙随溶剂流出。因此当药物分子量明显大于热原分子时,可用此法除去。

(4) 超滤法 利用高分子膜的选择性与渗透性,在常温条件下,依靠一定的压力和流速,达到除去溶液中热原的目的。膜孔可控制在 0.1μm 以下,滤过速度快,除热原效果明显。

(5) 反渗透法 用三醋酸纤维素膜或聚酰胺膜除去热原,效果好,具有较高的使用价值。

2. 除去容器上热原的方法

(1) 高温法:使用于耐高温的容器,注射用针筒及其他玻璃器皿,可采用 121℃ 加热 15 分钟或 135℃ 加热 30 分钟除去热原。

(2) 酸碱法:使用于耐酸碱的玻璃容器、瓷器或塑料制品。常用的酸碱液为重铬酸钾硫酸洗液、硝酸硫酸洗液或稀氢氧化钠溶液。

五、热原的检查方法

根据菌种不同而有差异,且热原分子量无法恒定,因此至今仍没有热原检查的化学方法,目前普遍采用的是生物测定方法。

1. 家兔致热试验法

供试品 → 静脉注射(耳缘静脉) → 观察家兔体温升高情况 → 判断

(2) 鲎试验法 鲎试验法操作简单,反应灵敏,结果迅速可得,试验费用少,影响因素较少,属体外试验法。鲎试验法是利用试剂与细菌内毒素产生凝集反应的机理,来判断供试品细菌内毒素的限量。鲎试剂为鲎科动物东方鲎的血液变形细胞溶解物的无菌冷冻干燥品,鲎试剂中含有能被微量细菌内毒素激活的凝固酶原和凝固蛋白原,凝固酶原经内毒素激活转化成具有活性的凝固酶,进一步促使凝固蛋白原转变为凝固蛋白而形成凝胶。

第三节 注射剂的溶剂及附加剂

注射剂的溶剂为制剂的载体和分散介质,在制剂中占有较大比例。由于溶剂和药物

一同被注入体内,因此对其质量要求极为严格。为了确保注射剂的安全、有效与稳定,注射剂中除主药外,根据药品的性质还可以加入其他适宜的物质,这些物质统称为附加剂,同溶剂一样,附加剂连同药物一起被注入体内,因此,对附加剂也要有一定要求。应考虑在所用的有效浓度内对机体无毒性,与主药无配伍禁忌,不影响主药的疗效和含量测定,在能保证注射剂质量和疗效的前提下,慎重选用。总之,加附加剂的原则是能不加就不加,能少加就少加。

一、注射剂的溶剂

注射剂的溶剂分为水性溶剂和非水性溶剂。水性溶剂最常用的为注射用水,非水溶剂为植物油,其他还有乙醇、丙二醇、聚乙二醇的水溶液。

注射用水 应用最广泛的一种,具有良好的生理适应性与对化学物质的溶解性,用量最大,范围最广。其质量要求在《中国药典》~~1977~~年版中有严格、具体的规定。

《中国药典》将制药用水分为饮用水、纯化水、注射用水和灭菌注射用水,应根据各剂型生产工序或使用目的与要求选用适宜的注射用水,天然水须经处理后方可用作制药用水。

注射用水除一般蒸馏水的检查项目如酸碱度、氯化物、硫酸盐、钙盐、硝酸盐、亚硝酸盐、氨盐、二氧化碳、易氧化物、不挥发物及重金属等应符合要求外,还需进行热原检查。

注射用水可采用重蒸馏法制备,为了提高注射用水的质量,现广泛采用综合法制备。配制注射剂时,应使用新鲜制备的注射用水作为溶剂,以减少微生物的污染。

注射用油 一些水不溶性的药物,或者要求在体内缓慢释放而呈长效作用的药物,可选用植物油作为溶剂制成注射剂,常用的植物油有麻油、茶油、花生油、玉米油等,其中以麻油为佳。

《中国药典》~~1977~~年版对注射用油有明确的规定。注射用油应无异臭、无酸败味,色泽不得深于黄色,远号标准比色液;在~~亮处~~时应保持澄明。皂化值为~~15.5-16.5~~、~~15.5-16.5~~,碘值为~~2.0-2.5~~、~~2.0-2.5~~,酸值不大于~~0.5~~、~~0.5~~,并不得检出矿油,凡符合上述要求,并对人体无害、能为机体组织吸收代谢者,均可作为注射用油。

植物油的主要成分是高级不饱和脂肪酸的甘油酯。皂化值、碘值、酸值是评定注射用油质量的重要指标。皂化值表示油中游离的和结合成酯的脂肪酸的总量。可以看出油的种类与纯度,规定注射用油的皂化值,控制脂肪酸的碳原子数在~~16-18~~、~~16-18~~范围内,以利于在机体组织中完全吸收。碘值表示油中不饱和键的多少,碘值高,表示油中不饱和键多,易氧化,不适宜作注射用油。酸值表示油中游离脂肪酸的多少,酸值高,质量差,表明油脂酸败的程度严重,作注射用油易产生刺激性并影响药物的稳定。

此外油脂在氧化过程中有生成过氧化物的可能,因而对注射用油中过氧化物的含量进行监测并加以控制,对于保证注射用油的质量和临床用药的安全也是必要的。

一般植物油含有少量游离脂肪酸,各种色素和植物蛋白等,在贮存过程中,又常受到空气、阳光和微生物的影响,容易引起酸败变质,因而不能直接用来配制注射液,必须采用适当的方法进行精制处理,常用的处理步骤如下:

(1)中和植物油中的游离脂肪酸:一般在蒸汽夹层锅中先将油加热至~~100-110~~、~~100-110~~,然

后根据预先测定的植物油酸值,加入适量的氢氧化钾(钠)溶液(加入量一般比理论计算量大 10%左右),边加边搅拌,中和游离的脂肪酸,并继续缓缓升温至 120℃~140℃,继续搅拌保温 1 小时至油与肥皂颗粒分开,静置 2 小时待皂粒沉降后,取样测定油的酸值,降低至 0.5 以下即可滤过。

(除臭)将上述滤过澄清的油,直接通蒸汽使油的臭味尽量随蒸汽挥发,然后将油置于分液器中分去水层。

(脱水)将除臭后的油中加入 1%~2% 的无水氯化钙或无水硫酸钠脱水,放置 2 小时后,滤除脱水剂。

(脱色)将上述脱水后的油,搅拌加热至 100℃左右,再加入油量为 1%~2% 的酸性陶土(也可以加入 1% 的活性陶土或 0.5% 的活性炭),继续加热至 120℃~140℃,不断搅拌 1 小时趁热滤过除去脱色剂,并滤至油液完全澄清。

(灭菌)精制处理后的油,应在 120℃~140℃干热灭菌 2 小时备用。

精制后的注射用油应贮存于密闭的洁净容器中,避免接触空气、日光及铜、铁等金属。为防止注射用油因含有不饱和脂肪酸而产生氧化酸败,必要时可考虑加入抗氧剂如没食子酸丙酯、生育酚等抗氧剂以增加其稳定性。

注射用其他溶剂 对于不溶或难溶于水、或在水溶液中不稳定又不溶于油的药物,可选用非水溶剂制备注射剂,常用的有以下几种。

乙醇 与水、甘油、挥发油可任意混合,毒性小。采用乙醇为注射溶剂时,浓度可高达 95%,可供肌肉注射或静脉注射,但浓度超过 90% 时,肌肉注射就有疼痛感。在选用乙醇作为溶剂时,特别要注意乙醇的浓度,既保证药物溶解,又应避免出现刺激性及其他毒副反应。

甘油 与水、乙醇、丙二醇等可任意混合。由于甘油的粘度和刺激性等原因,不能单独作为注射剂的溶剂,常与乙醇、水组成复合溶剂应用。对许多药物有溶解性,可供肌肉注射或静脉注射,常用量为 1%~2%,某些注射剂可高达 5%。

丙二醇 本品与水、乙醇、甘油相混溶。丙二醇性质稳定,溶解范围广,能溶解多种挥发油及多种类型药物,广泛用作注射剂的溶剂,可供肌肉注射或静脉注射。此外,不同浓度的丙二醇水溶液有冰点下降的特点,可用以制备各种防冻注射剂。

聚乙二醇(PEG) 为环氧乙烷的聚合物,分子量 200~2000 为液体,2000 以上为固体。PEG 能与水、乙醇、甘油、丙二醇混溶,可用作注射剂的溶剂,在注射液中的最大浓度为 1%,超过 1% 则产生溶血作用。

此外,还有油酸乙酯、苯甲酸苄酯、二甲基乙酰胺、乳酰胺、肉豆蔻异丙基酯、乳酸乙酯等可选作注射剂的混合溶剂。

二、注射剂的附加剂

增溶剂 使用增溶剂可以增加主药在溶剂中的溶解度,以达到治疗所需的目的。通过降低液体表面的张力作用,使有效成分在溶剂中的溶解度增大的过程,称之为增溶。增溶剂是表面活性剂的一种,在溶媒中可形成多分子聚集物,即形成胶团,溶质分子被胶团包藏或吸附,使溶液的表面张力降低。

目前,在注射剂中常用的品种有以下几种。

(员)聚山梨酯(原)吐温(原):吐温(原)是一种非离子型表面活性剂,可用作乳化剂、分散剂、增溶剂或稳定剂等,并广泛应用于药物、食品等。为注射剂的常用增溶剂,肌肉注射液中应用较多,因有降压作用与轻微的溶血作用,在静脉注射液中应慎用。常用浓度为(原)~(原)。

注射剂中若含有酚性成分或鞣质,若溶液偏酸性,加入本品后可致使溶液变混浊;含酚性成分的溶液,加入聚山梨酯(原)本品可与酚基缔合,降低药效;此外,本品还可使苯甲醇、三氯叔丁醇等抑菌作用减弱;含有聚山梨酯(原)的注射液,在灭菌过程中会出现起浊现象,必须趁热振摇才能保持注射剂的澄明。上述情况,应在制备中药注射剂时充分注意,要合理拟定配方和确定工艺流程。

在一些情况下,聚山梨酯(原)增溶效果并不理想,往往需要合并使用助溶剂或调节(原)值。如板蓝根针剂,加本品(原)时,增溶效果不理想,但同时加入(原)葡萄糖助溶时,则增溶产生显著效果。

使用时一般先将其与被增溶物混匀,然后加入其他溶剂或药液稀释,这样可提高增溶效果。聚山梨酯的其他品种在注射剂中也有作为增溶剂使用的报道。

(圆)胆汁:动物胆汁所含主要成分为胆酸类的钠盐,具有较强的界面活性,作为增溶剂常用量为(原)~(原)。

常用的胆汁有牛胆汁、猪胆汁、羊胆汁等。胆汁除含有胆酸盐类外,还含有胆色素、胆固醇及其他杂质,故不能直接用来作为注射剂的增溶剂,通常要经过加工处理成胆汁浸膏后才能应用。

以胆汁为增溶剂,应注意溶液的(原)值。一般溶液(原)值在(原)以上时,性质稳定;而溶液(原)值在(原)以下时,胆酸易析出,不仅降低增溶效果,同时影响注射剂的澄明度。

(猿)甘油:甘油是鞣质与酚性成分的良好溶剂,一些以鞣质为主要成分的中药注射剂,用适当浓度的甘油作溶剂,可有效提高溶解度从而保持药液的澄明度,用量一般为(原)~(原)。

(肆)助溶剂 一些难溶药物在水中,当加入第三种物质时,能增加其在水中的溶解度,第三种物质称为助溶剂。助溶的机理包括:形成可溶性络盐、形成有机分子复合物以及通过复分解反应形成可溶性盐类等三种。

常用的助溶剂有两种,一类是某些有机酸及其钠盐,如苯甲酸钠、水杨酸钠、枸橼酸钠等;还有酰胺与胺类,如尿素、葡萄糖等。

一些助溶剂也可以用于注射液的配制,以提高药物的溶解度,如有机酸及其钠盐、酰胺与胺类。也可通过复合溶剂系统的应用,达到提高药物的浓度、确保注射剂澄明度的目的。

助溶剂大多有一定的毒性和副作用,同时又有一定的生理活性。在选择助溶剂时,既要考虑助溶剂的效果,又要考虑其药理作用,有时两种助溶剂联合使用,效果更好。助溶剂与增溶剂联合使用,可增加中药针剂的澄明度。助溶剂一般用量较大,故对助溶剂的使用要求严格,应无毒性,无副作用,无刺激性,无溶血作用,作静脉使用时,则更应注意。

(伍)帮助主药混悬或乳化的附加剂 这类附加剂主要是使注射用混悬剂和注射用乳

浊液具有足够的稳定性,保证临床用药的安全有效。

作为注射剂用的混悬剂和乳化剂,应具备以下基本条件:无抗原性、无热原、无毒性、无刺激性、不溶血;有高度的分散性和稳定性,使用剂量小,能耐热,在灭菌条件下不改变助悬和乳化功能;粒径小,一般小于 $5\mu\text{m}$,个别粒径不应大于 $10\mu\text{m}$,不妨碍正常注射给药。

目前常用的助悬剂有:明胶、聚维酮、羧甲基纤维素钠及甲基纤维素等;常用的乳化剂有聚山梨酯、油酸山梨坦(司盘)、普流罗尼克(吐温)、卵磷脂、豆磷脂等,后三种还可用于静脉注射用乳浊液的制备。

防止主药氧化的附加剂 一些药物在配成注射液后容易氧化变质,逐渐发生变色、分解、析出沉淀,甚至失效或产生有毒物质。其氧化作用的产生是由于这些药物的化学结构中有易于与空气中的氧相互作用的活性基团。如有些药物分子中含有酚羟基(黄酮类、蒽醌类化合物),能被氧化变成带色的醌式结构;溶液中的金属离子(如铜、铁、锰等)往往能促进氧化过程。为了避免药物的氧化,往往在注射液中加入还原物质、络合剂或向药液中或容器中通入惰性气体以驱逐氧气。

防止主药氧化的附加剂主要包括抗氧化剂、惰性气体和金属络合三类。

(1) 抗氧化剂:当注射液中有抗氧化剂存在时,抗氧化剂首先与氧发生反应,从而保护药物免遭氧化,保证药品的稳定。

抗氧化剂选用时应考虑主药的理化性质、药液的值、并经试验考察确定。目前应用的主要有水溶性抗氧化剂和油溶性抗氧化剂。水溶性抗氧化剂主要品种有亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、硫代硫酸钠、硫脲和维生素悦等;油溶性抗氧化剂主要有二丁基苯酚(叔丁基对羟基茴香醚)、维生素 α 原生育酚等。常见抗氧化剂的溶解性用量及使用范围见表 1-1。

表 1-1 注射剂中常用的抗氧化剂

名称	溶解性	常用量	适用范围
亚硫酸钠	水溶性	$0.1\% \sim 0.5\%$	水溶液偏碱性,常用于偏碱性药液
亚硫酸氢钠	水溶性	$0.1\% \sim 0.5\%$	水溶液偏酸性,常用于偏酸性药液
焦亚硫酸钠	水溶性	$0.1\% \sim 0.5\%$	水溶液偏酸性,常用于偏酸性药液
硫代硫酸钠	水溶性	0.1%	水溶液偏中性或微碱性,常用于偏碱性药液
硫脲	水溶性	$0.1\% \sim 0.5\%$	水溶液偏中性,常用于中性或偏酸性药液
维生素悦	水溶性	$0.1\% \sim 0.5\%$	水溶液偏中性,常用于偏酸性或微碱性药液
二丁基苯酚(叔丁基对羟基茴香醚)	油溶性	$0.1\% \sim 0.5\%$	油性药液
叔丁基对羟基茴香醚(维生素 α 原生育酚)	油溶性	$0.1\% \sim 0.5\%$	油性药液
维生素 α 原生育酚)	油溶性	$0.1\% \sim 0.5\%$	油性药液,对热和碱稳定

(2) 惰性气体:采用高纯度的氮或二氧化碳,置换药液和空气中的空气,可避免主药的氧化。惰性气体可在配液时直接通入药液,或在灌注时通入容器中。

注射剂所用的惰性气体必须纯度较高,否则会污染药液而影响质量。

当所用氮气的含量在 99.9% 以上时,通过蒸馏水洗涤即可;当含量低于 99.9% 时,