



中山火炬职业技术学院



# 药物制剂生产



健康产业学院—吴旂





# 制剂实训室规则



- ❖ 1. 重视课前预习
- ❖ 2. 遵守实训纪律
- ❖ 3. 严格操作规程
- ❖ 4. 注意安全卫生
- ❖ 5. 爱护公共财物
- ❖ 6. 按时完成实训报告





# 教学目标

- ◆ (1) 基本目标：能进行液体制剂的溶液剂、高分子溶液剂、溶胶剂、混悬剂、乳剂等液体制剂典型实例的小试制备,能进行典型小容量注射剂等灭菌制剂的小试生产。
- ◆ (2) 促成目标：在此基础上，学生通过综合实训和顶岗实习锻炼，能进行溶液剂、高分子溶液剂、溶胶剂、混悬剂、乳剂、小容量注射剂、大容量注射剂、粉针剂、眼用制剂的生产或医院制剂室生产操作，并能根据各类液体制剂特点合理指导用药。





## 任务二 无菌液体制剂的生产

**适用岗位**

➡ **适用注射液（大输液）、眼用液体制剂等液体制剂的生产、质量检查等岗位**





## 相关知识



- ❖ 无菌制剂是指法定药品标准列有**无菌检查项目**的制剂
- ❖ 无菌制剂的分类：据药物制剂除去活微生物的制备工艺不同
  - ❖ 1、最终灭菌制剂
  - ❖ 2、非最终灭菌制剂





## 无菌制剂常见种类★

- ❖ 1) 注射用制剂      如注射剂、粉针剂、输液剂等
- ❖ 2) 眼用制剂      如滴眼剂、眼膏剂、眼用膜剂等
- ❖ 3) 手术用制剂      如止血海面剂、骨蜡等
- ❖ 4) 创面用制剂      如溃疡、外伤及烧伤用溶液剂、  
软膏剂、气雾剂等
- ❖ 5) 植入型制剂      如植入小丸、植入片等







# 一、注射剂概述

❖ **注射剂**——俗称针剂，系指药物与适宜的溶剂或分散介质制成的**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溶液**



安瓿注射剂示意图



粉针剂示意图



# 注射剂的分类

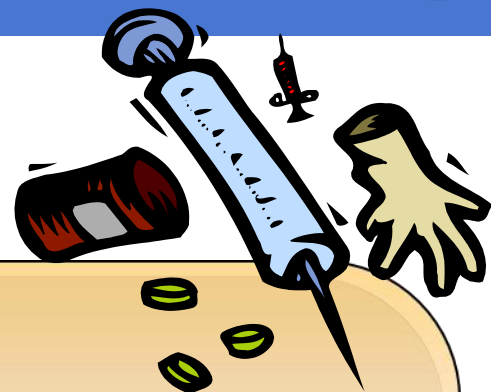
- ❖ 注射液
  - 溶液型注射剂 水溶液、油溶液
  - 乳浊型注射剂 水不溶性药物
  - 混悬型注射剂 一般仅供肌肉注射
- ❖ 注射用无菌粉末 临用前溶解，适于遇水不稳定药物
- ❖ 注射用浓溶液 供临用前稀释供静脉滴注用的无菌浓溶液







# 注射剂的特点



- **优点：** 作用迅速可靠；无首过效应；发挥全身或局部定位作用；适用于不宜口服药物和不能口服的病人
- **缺点：** 使用不便且产生疼痛；研制和生产过程复杂；安全性及机体适应性差；成本较高





# 注射剂的给药途径

- **皮内注射（ID）**：注射于表皮和真皮之间；一次剂量小于0.2ml，常用于过敏性试验或疾病诊断。
- **皮下注射（SC）**：注射于真皮与肌肉之间的松软组织内；水溶液为主，剂量1~2ml。
- **肌肉注射（IM）**：剂量1~5ml，刺激性大的药物不宜使用。
- **静脉注射（IV）**：不能添加抑菌剂，直接注入血管，起效最快，用作急救；静推和静滴，非水溶液、混悬液不能使用。
- **脊椎腔注射**：注射剂的渗透压和pH应与脊椎液相等，不含微粒，量不超过10ml。
- **动脉内注射**：
- **其他途径**：穴位注射、腹腔注射、关节腔注射、动脉注射。





# 注射剂的质量要求

- ❖ 无菌 成品中不含活的微生物及芽孢
- ❖ 无热原 特别是供静脉及脊柱注射的制剂
- ❖ 澄明度 不得有肉眼可见的混浊或异物
- ❖ 渗透压：与血浆渗透压相等或接近
- ❖ pH值：与血液接近（pH7.4），一般控制在pH4-9范围内
- ❖ 安全性：无刺激、毒副作用
- ❖ 稳定性
- ❖ 其它：含量、色泽、装量等应符合有关规定





# 注射剂的处方组分

## (1) 注射用原辅料

必须符合《中国药典》  
2010年版或国家药品质量标准  
所规定的各项要求

## (2) 注射用溶剂

注射用水  
注射用油  
其他注射用溶剂

## (3) 注射用附加剂

抗氧剂、抑菌剂、局部止痛剂、  
pH调节剂、等渗调节剂、其他附加  
剂





## ◆注射用水、注射用油



常用的注射用大豆油：酸值不大于**0.2**

碘 值为**120—140** 皂化值**188--200**

相对密度**0.916--0.922** 折光率**1.472--1.476**



矿物油和碳水化合物因不能被机体代谢吸收，  
故不能供注射用。

油性注射剂只能供肌肉注射。





## ◆其他注射用溶剂

**1. 亲水性非水溶剂** 乙醇、甘油、**1, 2-丙**

**二醇、聚乙二醇300、聚乙二醇400**

**2. 亲油性非水溶剂** 苯甲酸苄酯、油酸乙酯、

**肉豆蔻酸异丙酯**







## (3) 注射剂的主要附加剂

1 .抗氧剂

2 .抑菌剂

3 .局部止痛剂

4 . pH调节剂

5 . 等渗调节剂

6 .其他附加剂

### 作用

增加药物的理化稳定性

抑制微生物生长

减轻疼痛或对组织的刺激性

增加主要的溶解度





# 注射剂常用的抗氧化剂、金属螯合剂和惰性气体

类 别	名 称	常用浓度 (%)	应用范围
抗氧化剂	亚硫酸钠	0.1~0.2	适合于偏碱性药液
	焦亚硫酸钠	0.1~0.2	适合于偏酸性药液
	亚硫酸氢钠	0.1~0.2	适合于偏酸性药液
	硫代硫酸钠	0.1	适合于偏碱性药液
	维生素C	0.02~0.5	适合于偏酸性药液
	焦性没食子酸酯	0.05~0.1	适合于油性药液
金属螯合剂	依地酸二钠	0.01~0.05	
	依地酸钙钠	0.01~0.05	
惰性气体	氮气		
	二氧化碳		





## 注射剂常用的抑菌剂

类型	常用抑菌剂	常用浓度 (%)	应用范围
酚类	苯酚	0.5~1.0	适合于偏酸性药液
	甲酚	0.25~0.3	适合于偏酸性药液
醇类	苯甲醇	1.0~2.0	
	三氯叔丁醇	0.25~0.5	适合于偏酸性药液
羟苯酯类	羟苯甲酯	0.01~0.015	适合于偏酸性药液
	羟苯乙酯	0.01~0.015	适合于偏酸性药液
	羟苯丁酯	0.01~0.015	适合于偏酸性药液

## 注射剂常用的局部止痛剂

类型	常用局部止痛剂	常用浓度 (%)
醇类	苯甲醇	1 ~ 2
	三氯叔丁醇	0.3~0.5
局麻药	盐酸普鲁卡因	1
	利多卡因	0.5~1





# 注射剂常用的pH值调节剂

---

## pH值调节剂

## 浓度范围（%）

---

### 缓冲剂：

乳酸

0.1

醋酸，醋酸钠

0.22, 0.8

酒石酸，酒石酸钠

0.65, 1.2

枸橼酸，枸橼酸钠

0.5, 4.0

碳酸氢钠，碳酸钠

0.005, 0.06

磷酸氢二钠，磷酸二氢钠

1.7, 0.71

### 酸和碱：

盐酸

适量

氢氧化钠

适量





# 注射剂常用的其他附加剂

类 别	名 称	常用浓度 (%)
增溶剂润湿剂或乳化剂	卵磷脂	0.5~2.3
	聚维酮	0.2~1.0
	聚山梨酯20	0.01
	聚山梨酯40	0.05
	聚山梨酯80	0.04~4.0
	脱氧胆酸钠	0.21
助悬剂	普朗尼克F-68	0.2
	明胶	2.0
	果胶	0.2
	甲基纤维素	0.03~1.05
	羧甲基纤维素钠	0.05~0.75
填充剂	乳糖	1~8
	甘氨酸	1~2
保护剂	蔗糖	2~5
	甘露醇	1~10
	乳糖	2~5
	麦芽糖	2~5
	人血白蛋白	0.2~2





# 小容量注射剂的生产1

## 维生素C注射剂的生产



60min  
完成

### 一、器材与试剂

熔封器、安瓿瓶、微孔滤膜；Vc、碳酸氢钠、EDTA-2Na、焦亚硫酸钠、注射用水







# 维生素C注射液的生产

## 【处方】

**Vc 5.2g**

**碳酸氢钠 2.42g**

**EDTA-2Na 0.05g**

**焦亚硫酸钠 0.2g**

**注射用水 加至100ml**

## 【制法】

取**Vc**加注射用水约**80ml**，溶解后分次缓缓加入碳酸氢钠，搅拌使完全溶解，另将焦亚硫酸钠和依地酸二钠溶于适量注射用水中；将两液合并，搅匀，调pH值**6.0~6.2**，加注射用水到**100ml**。用膜滤器过滤澄明，灌注于**10ml**安瓿中，熔封，**100℃**，**30分钟**灭菌，检漏，灯检。





## 制剂评注及注意事项

- ❖ 1. 维生素C分子中有烯二醇结构，易氧化。其水溶液与空气接触，自动氧化成脱氢抗坏血酸，后者再经水解生成2,3-二酮L-古罗糖失去疗效，此化合物再被氧化成草酸及L-丁糖酸。成品分解后呈黄色。影响本品稳定性的因素主要是空气中的氧，溶液的pH值和金属离子，因此生产上采取通惰性气体、调节药液pH值、加抗氧化剂和金属离子螯合剂等措施。
- ❖ 2. 维生素C注射剂稳定性与温度有关。100℃灭菌30min，含量减少3%，而100℃灭菌15min只减少2%，故以100℃灭菌15分钟为好。
- ❖ 3. 维生素C酸性强，注射时刺激性大，故加入碳酸氢钠使之中和成盐，以减少注射疼痛。同时碳酸氢钠起调节pH值的作用。





## 二、注射剂的生产

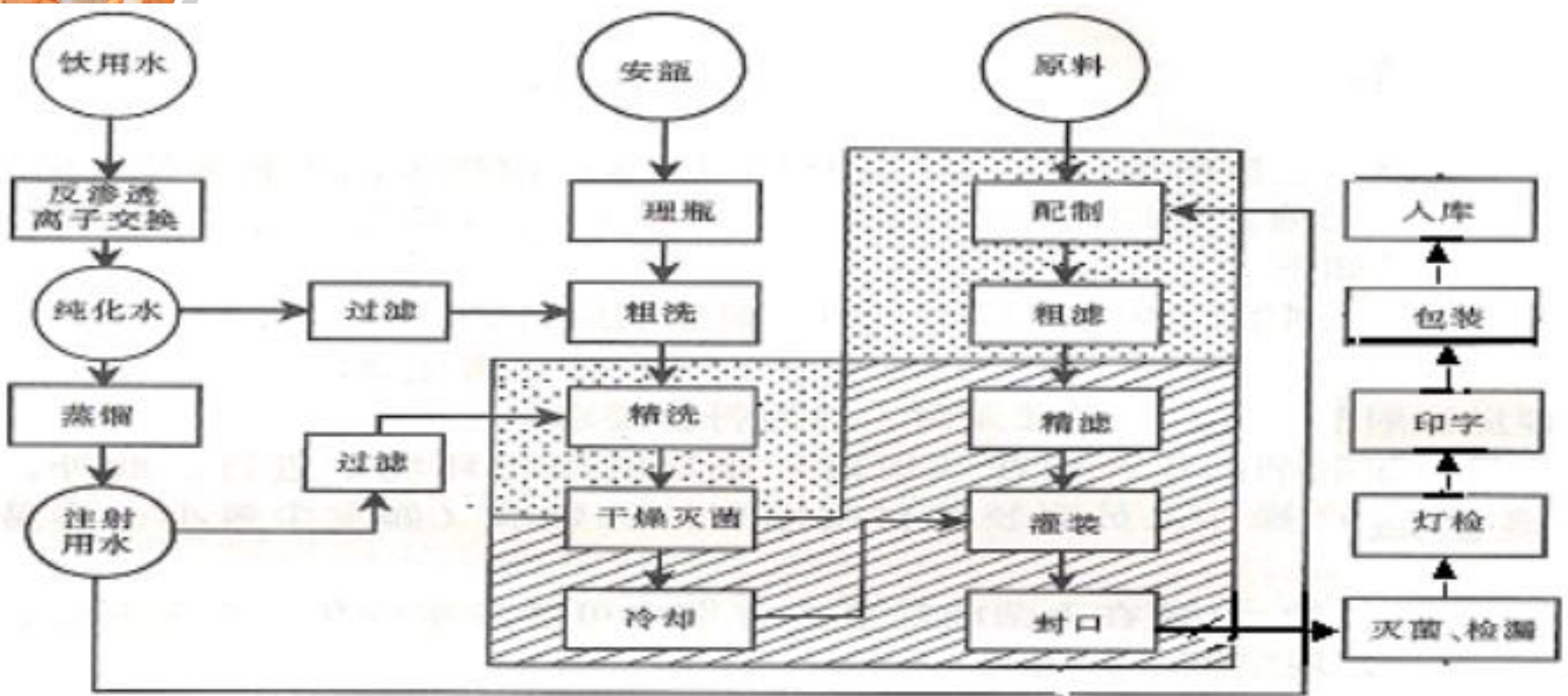
### 注射剂生产车间的区域划分和洁净度的要求

区域	工序	洁净度要求
一般生产区	割瓶、圆口、容器粗洗、灭菌、灯检、印字、包装等	无
控制区	容器精洗、配液、粗滤等	C级或D级
洁净区	药液的精滤、灌装、熔封等	A级或B级
无菌区		A级







# (一) 小容量注射剂的生产



图例

-  10 000 级区
-  100 000 级区

## 注射剂的生产工艺流程





## 2、常用注射剂容器和处理方法

### ◆注射剂容器

- 安瓿
- 西林小瓶
- 输液瓶
- 软包装





## ➤ 安瓿

**种类** 有颈安瓿 ——SFDA强制推行使用

粉末安瓿

**颜色** 无色透明

琥珀色

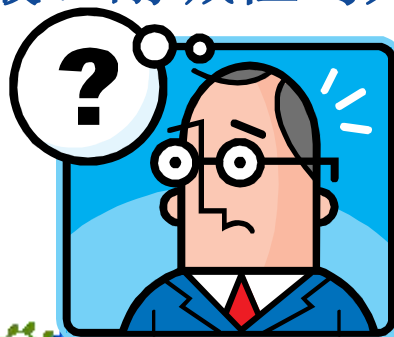
## 玻璃种类

1. **中性玻璃** 低硼硅酸盐 稳定性较好，作近中性或弱酸性注射剂的容器。

2. **含钡玻璃** 耐耐碱性能好

3. **含锆玻璃** 较高的化学稳定性，耐酸、耐碱性均好，不易受药液侵蚀

# 质量要求







# 安瓿的处理



## 1.洗涤

洗涤的步骤

洗涤的方式

- 丢水洗涤法：三次， $< 5\text{ml}$
- 加压喷射气水洗涤法（质量高）气---水---气---水  
（4-8次），大安瓿
- 超声波洗涤法

最后的洗涤用水应是新鲜注射用水





# 安瓿的处理



## 2.干燥或灭菌

干燥 120-140 ° C

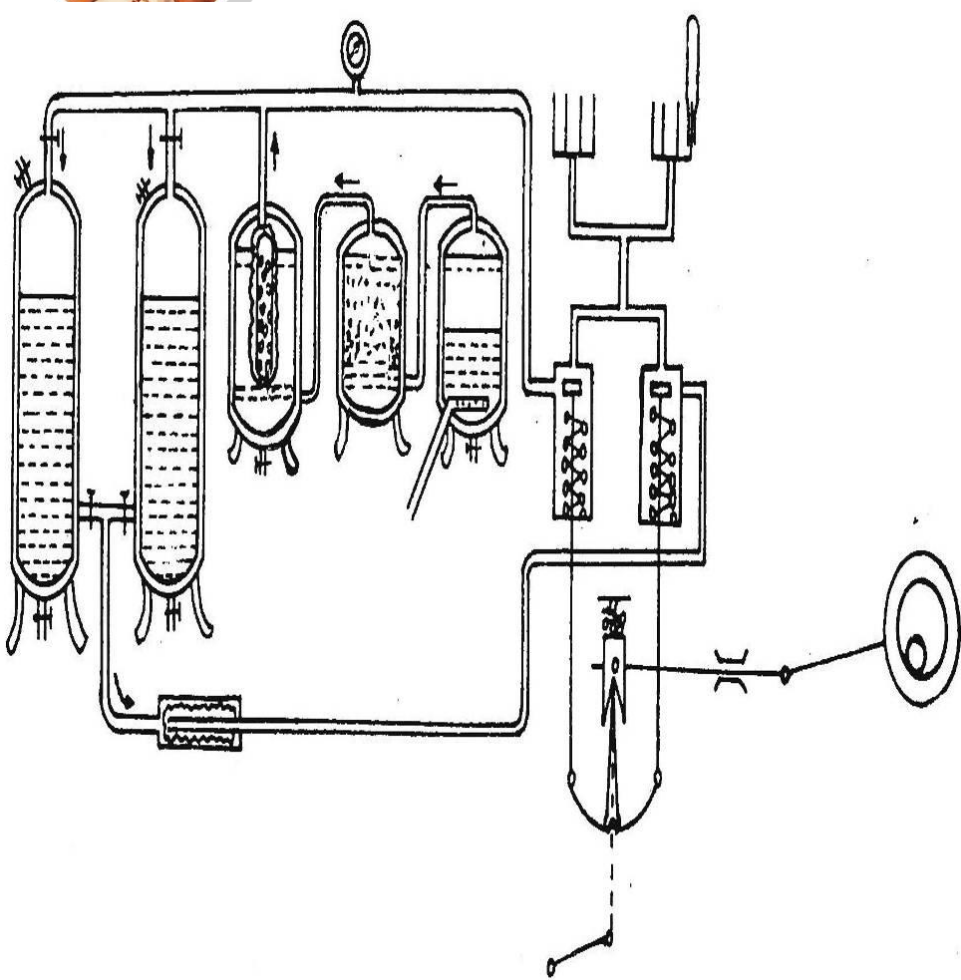
灭菌 180 ° C, 90分钟

无菌操作、低温灭菌的安瓿

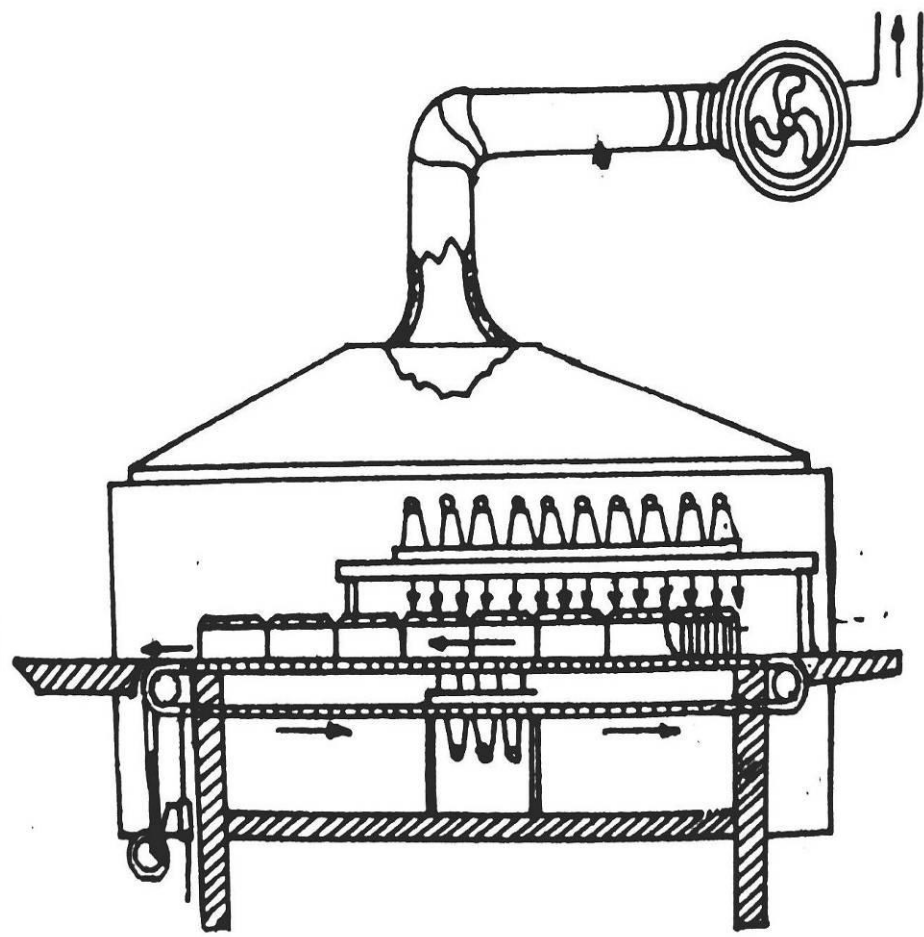
24小时内使用

大量生产进行干燥多采用隧道式红外线干燥烘箱





加压喷射气水洗涤机



隧道式红外线干燥箱





# 原辅料的准备



## 1. 原辅料的选用

原料药 必须达到注射用规格

辅料符合药典规定的药用标准，  
若有注射用规格，应选用注射用规格。





## 2、投料计算

$$\text{原料（附加剂）实际用量} = \frac{\text{原料（附加剂）理论用量} \times \text{成品标示量百分数}}{\text{原料（附加剂）实际含量}}$$

$$\text{原料（附加剂）理论用量} = \text{实际配液数} \times \text{成品含量}\%$$

$$\text{实际配液数} = \text{实际灌注数} + \text{实际灌注时损耗量}$$





# 注射液的配制

方法 **稀配法** 全部原料药物加入全量溶剂中

**浓配法** 全部原料药加入部分溶剂中先配成浓溶液，滤过后再稀释至需要浓度

用具和容器 采用玻璃、不锈钢、搪瓷、耐酸耐碱陶瓷和无毒聚氯乙烯、聚乙烯塑料等







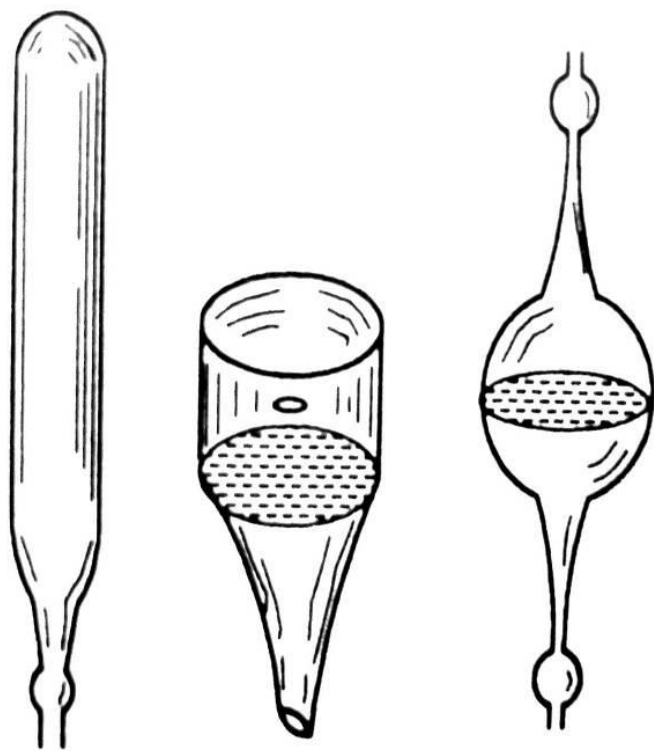
借助多孔性材料把固体微粒阻留而使液体通过，将固体微粒与液体分离的过程

### ◆3注射液的滤过

1. 滤过的概念
2. 滤器的种类
3. 滤过的方法：采用粗滤与精滤相结合的方法。
  - a. 高位静压
  - b. 加压滤过
  - c. 减压滤过

- a. 垂熔玻璃器
- b. 砂滤棒
- c. 微孔滤膜滤器
- d. 板框压滤机
- e. 钛滤器



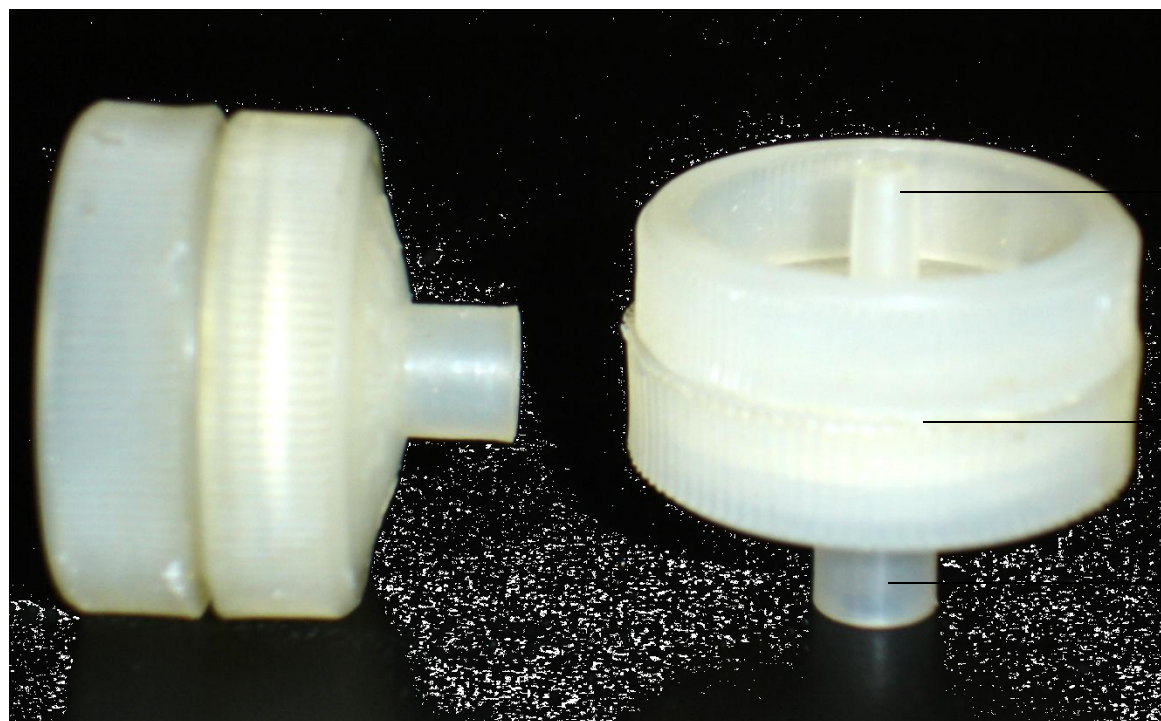


垂熔玻璃滤器



砂滤棒





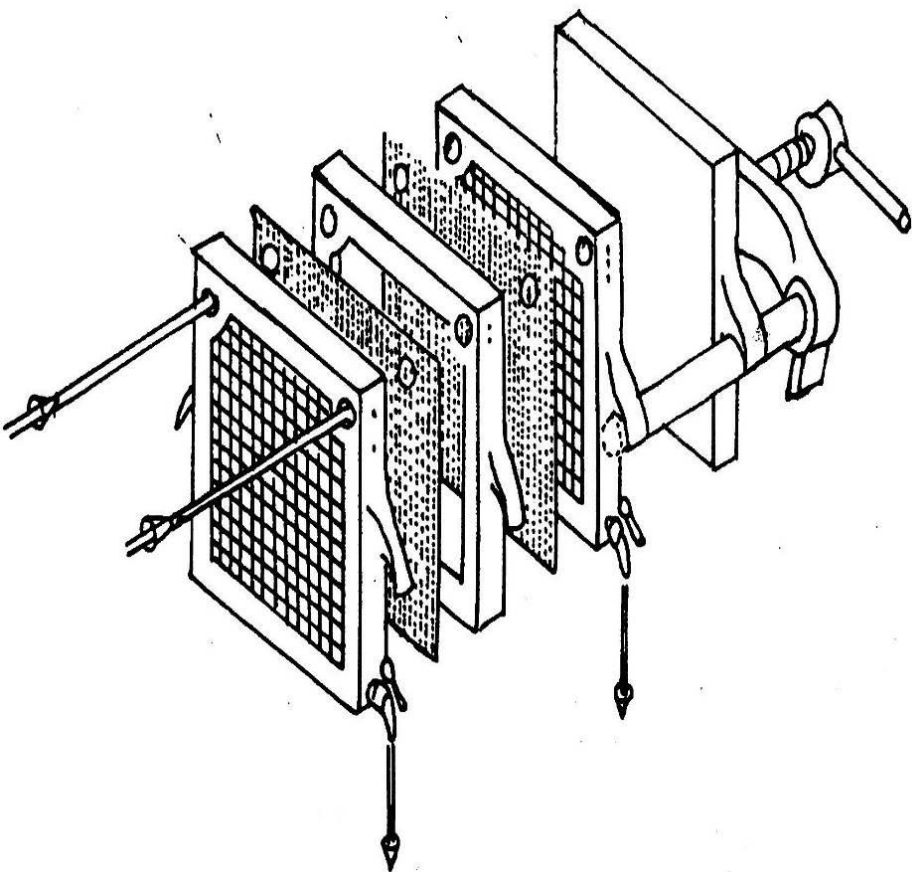
出液口

内装微孔滤膜

进液口

微孔滤膜滤器





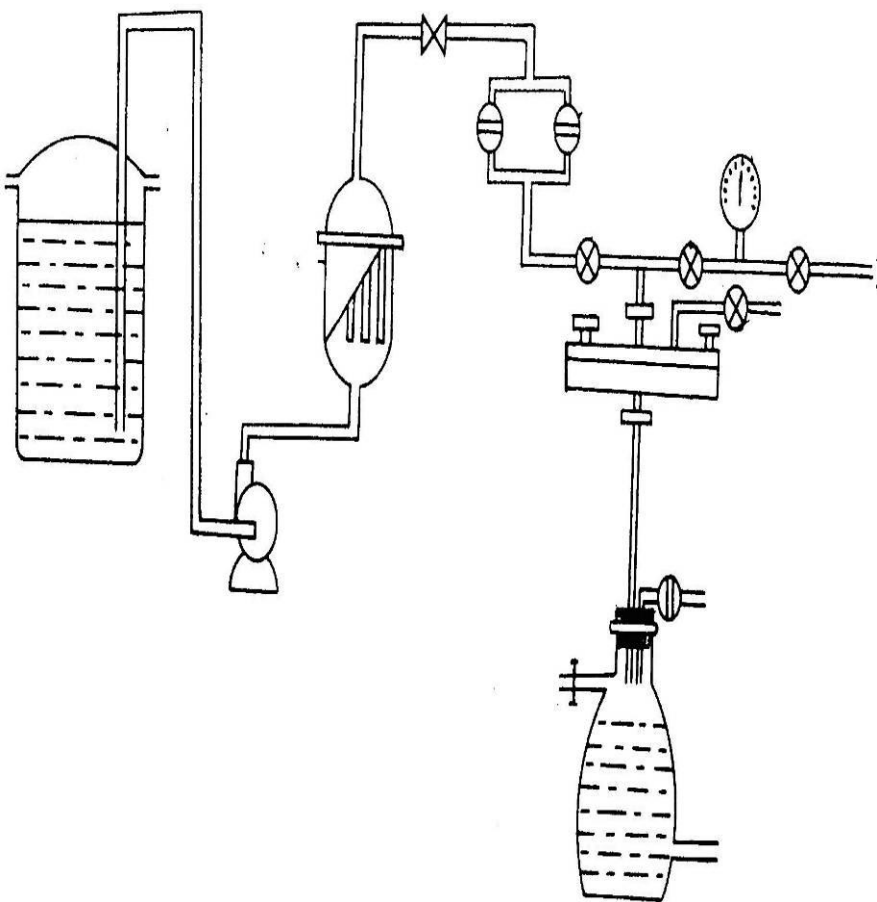
板框压滤机



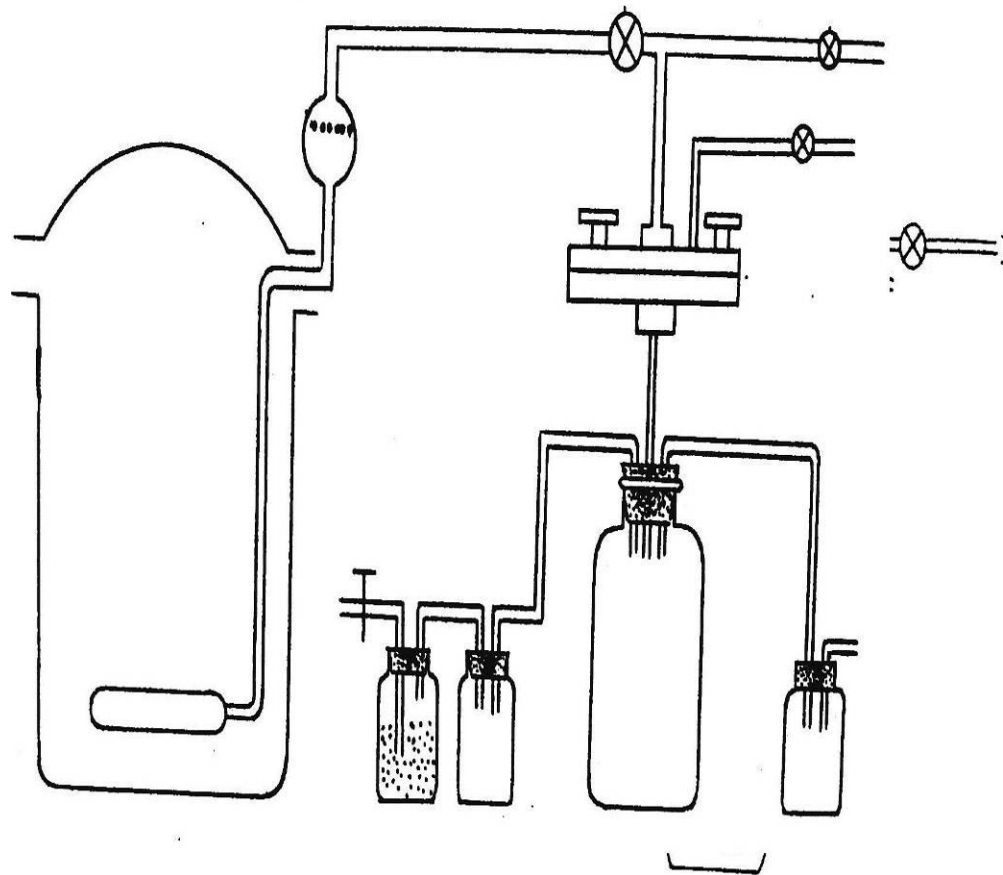
钛滤器







加压滤过装置



减压滤过装置





## 4. 注射剂的灌封

灌装和熔封 100级 在同一台机器上完成

### ➤ 灌装

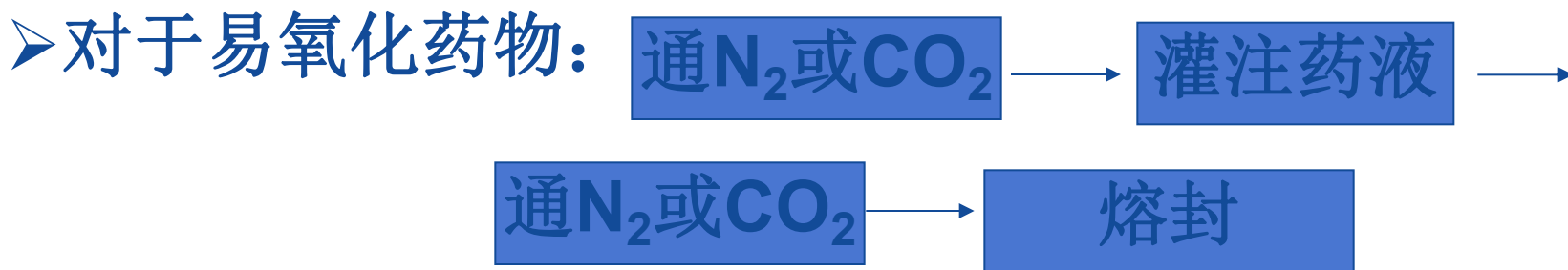
要求：暴露 in 环境空气中进行，严格控制环境洁净度，缩短药液暴露时间

### ➤ 熔封

要求：严密不漏气，安瓿顶端圆整光滑

方式：拉丝封口

顶封







## 5. 注射剂的灭菌和检漏

**灭菌** 灌封后**12**小时内必须灭菌

常用方法 流通蒸汽灭菌法

注：以油为溶剂的注射剂，选用干热灭菌法

**检漏** 灭菌后待温度稍降

用有色溶液注入灭菌器淹没安瓿

◆注射剂的印字与包装 广泛使用印字包装机





# 注射剂的质量检查

## ◆澄明度检查

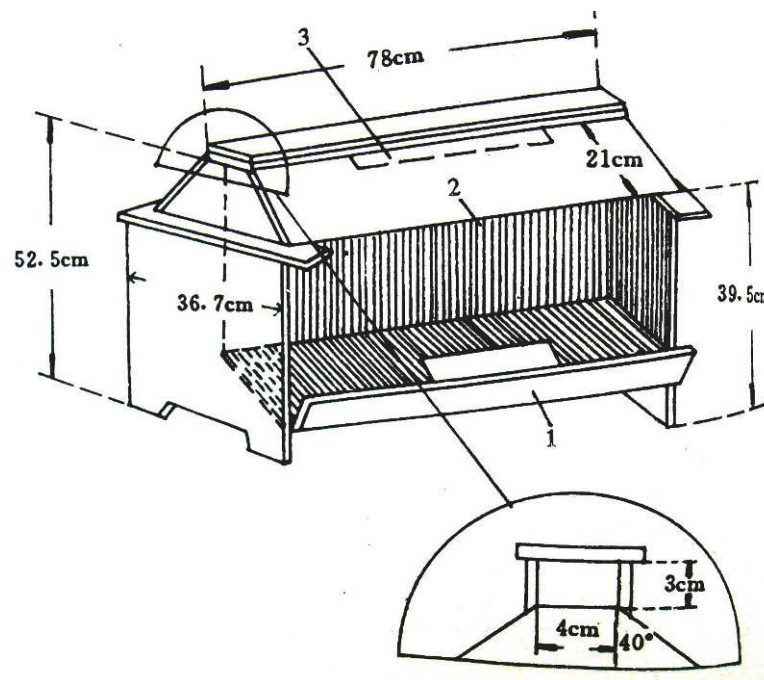
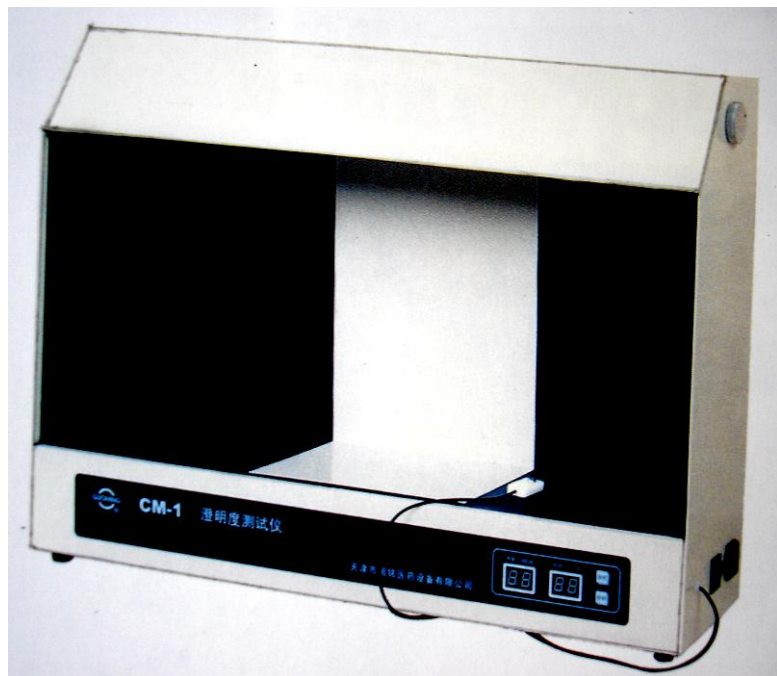
存在问题 纤维、白点、玻屑或金属屑

检查装置 伞棚式安瓿检查灯

检查方法

- 手持安瓿颈部
- 轻轻旋转药液
- 伞棚边缘处
- 药品与人眼相距 20~25cm
- 目视
- 输液剂按直立、倒立、平视三步法旋转检视





伞棚式安瓿检查灯

1白色底板 2 黑色背景 3 日光灯  
伞棚式安瓿检查灯





## 装量检查



标示量 $\leq 2\text{ml}$  取样5支

标示量  $2\sim 50\text{ml}$  取样3支

标示量 $> 50\text{ml}$  最低装量检查法检查

- ◆ 热原检查
- ◆ 无菌检查
- ◆ 降压物质检查
- ◆ 其他检查





# 大容量注射剂的生产

## ■ 定义

输液 (infusion solution) 指由静脉滴注输入人体内的大剂量 (一次给药100ml以上) 注射液

## ■ 分类

- ✓ 电解质输液
- ✓ 营养输液
- ✓ 胶体输液
- ✓ 含药输液

## ■ 输液的质量要求

- ✓ 无菌无热原;
- ✓ pH值在4~9的范围;
- ✓ 渗透压应为等渗或偏高渗;
- ✓ 不得添加任何抑菌剂;
- ✓ 澄明度应符合要求;
- ✓ 使用安全, 不引起血象的任何变化, 不引起过敏反应, 不损害肝肾。





## 二、大容量注射剂（输液）的生产

### ◆ 输液容器及其它包装材料的质量要求和处理

#### 1. 输液瓶的质量要求与处理

##### ➤ 玻璃输液瓶

质量要求

硬质中性玻璃；物理化学性质稳定；  
外观无色透明；光滑无条纹；无气泡、  
无毛口；瓶口圆整光滑

常用规格 100、250、500ml

处理 新瓶—水洗和碱洗

旧瓶—酸洗







# 塑料瓶



## 质量要求

无毒  
质轻  
机械强度高  
耐热、耐水、耐腐蚀  
化学稳定性强  
可热压灭菌

处理 常水冲洗，再用注射用水洗





# 橡胶塞



## 2. 橡胶塞和隔离膜的质量要求和处理

### 质量要求

富于弹性及柔软性  
耐溶不污染药液  
化学稳定性强  
可热压灭菌  
无毒、无溶血性

种类 硅橡胶塞、丁腈橡胶、聚氯丁烯、聚异戊二烯橡胶塞等

处理 稀酸、碱洗，水洗，用注射用水煮沸30min，置于新鲜注射用水中备用或热压灭菌、干燥后密封备用。





# 隔离膜



## 常用涤纶膜

处理 95%乙醇中浸泡，在纯水中煮沸30min，  
再用注射用水反复漂洗

注：使用质量高的丁腈橡胶、聚氯乙烯橡胶等不必  
加隔离膜





# 输液的配制

## 要求

采用新鲜无热原的注射用水；  
认真清洗配制用容器、滤过装置  
及输送管道；  
用完后立即清洗干净，定时灭菌

配制方法 多用浓配法





# 输液的滤过

加压三级滤过装置

板框式过滤器（或砂滤棒）

预滤或初滤

垂熔玻璃滤器

精滤

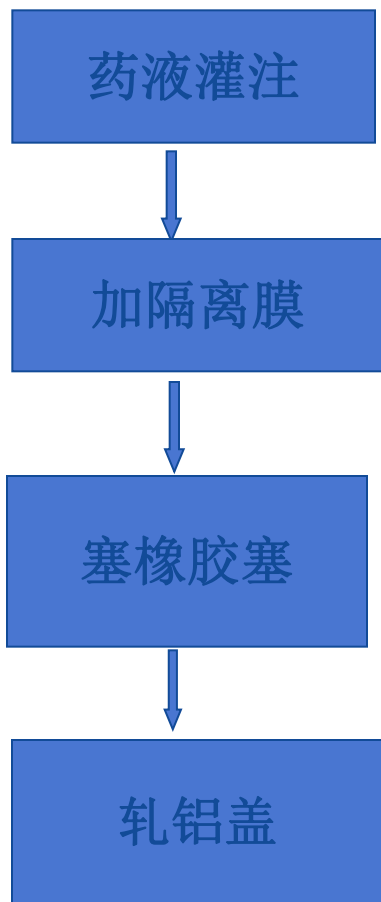
微孔滤膜（孔径 $0.65\mu\text{m}$ 或 $0.8\mu\text{m}$ ）

精滤





# 输液的灌封 洁净度A级或局部A级



药厂多采用旋转式灌封机、自动翻塞机、自动落盖轧口机







# 输液的灭菌



从配制到灭菌不超过4h

输液瓶装输液：

灭菌条件为 $115^{\circ}\text{C}$ 、 $68.6\text{kPa}$ （ $0.7\text{kg/cm}^2$ ）30min。

塑料袋装输液：

灭菌条件为 $109^{\circ}\text{C}$ 、45min





# 输液的质量检查

## 1. 澄明度及不溶性微粒检查

松盖、歪盖、崩盖、漏气、隔离膜脱落，作为废品挑出

100ml以上静脉滴注用注射液：

澄明度符合规定后，再进行不溶性微粒检查

## 2. 热原及无菌检查

## 3. pH值、含量测定及特定的检查项目

观看输液生产流程（录像）





## 二、输液存在的问题及解决办法

### ◆ 输液存在的问题

- 染菌
- 热原反应
- 澄明度与不溶性微粒的问题

原因——原辅料质量问题

橡胶塞与输液容器质量问题

工艺操作中的问题

医院输液操作以及静脉滴注装置的问题





## 解决办法



- 严格控制原辅料的质量；
- 提高橡胶塞及输液容器质量；
- 合理安排工序，采取单向层流净化空气，采用微孔滤膜滤过和生产联动化等措施；
- 使用无菌无热原的一次性全套输液器，在输液器中安置终端过滤器（ $0.8\mu\text{m}$ 孔径的薄膜）；
- 尽量减少生产过程中微生物的污染，同时严格灭菌，严密包装





### (三) 注射用无菌粉末的生产

❖ 1.注射用无菌分装产品的生产

◆ 2.注射用冻干制品的生产工艺





# 注射用无菌粉末 概述

## ❖ 定义

注射用无菌粉末系指药物制成的供临用前用适宜的无菌溶液配制成澄清溶液或均匀混悬液的无菌粉末或无菌块状物，也称粉针剂。

## ❖ 应用方法

配制后注射，或用静脉输液配制后静脉滴注。

## ● 适合药物

抗生素类药物及酶或血浆等生物制品，如头孢菌素类及一些酶制剂（胰蛋白酶、辅酶A等）。

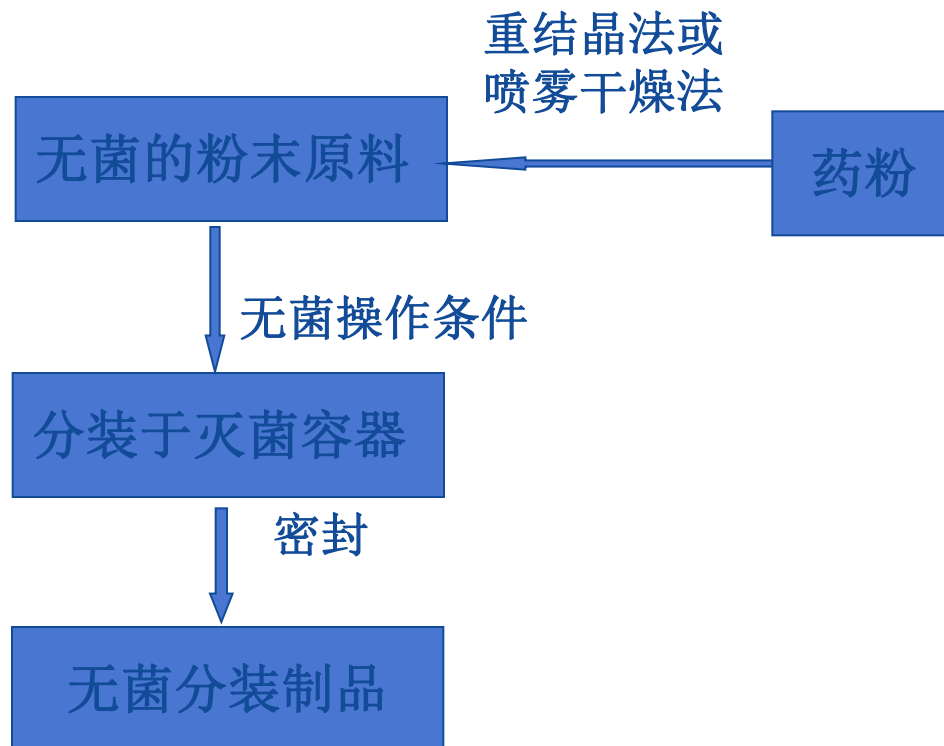






# 1.注射用无菌分装产品的生产

生产方法：

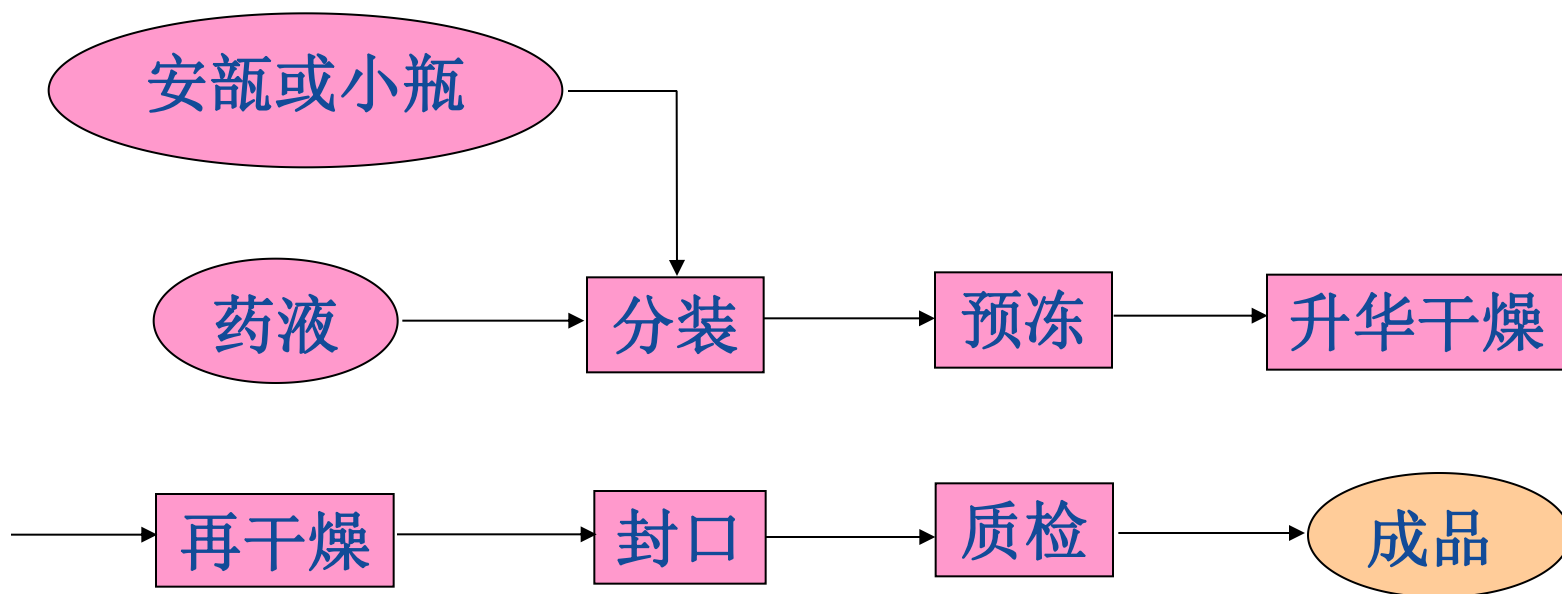


易发生的问题：装量差异，澄明度与无菌问题。





## 2.注射用冻干制品的生产工艺



冷冻干燥常用冷冻机



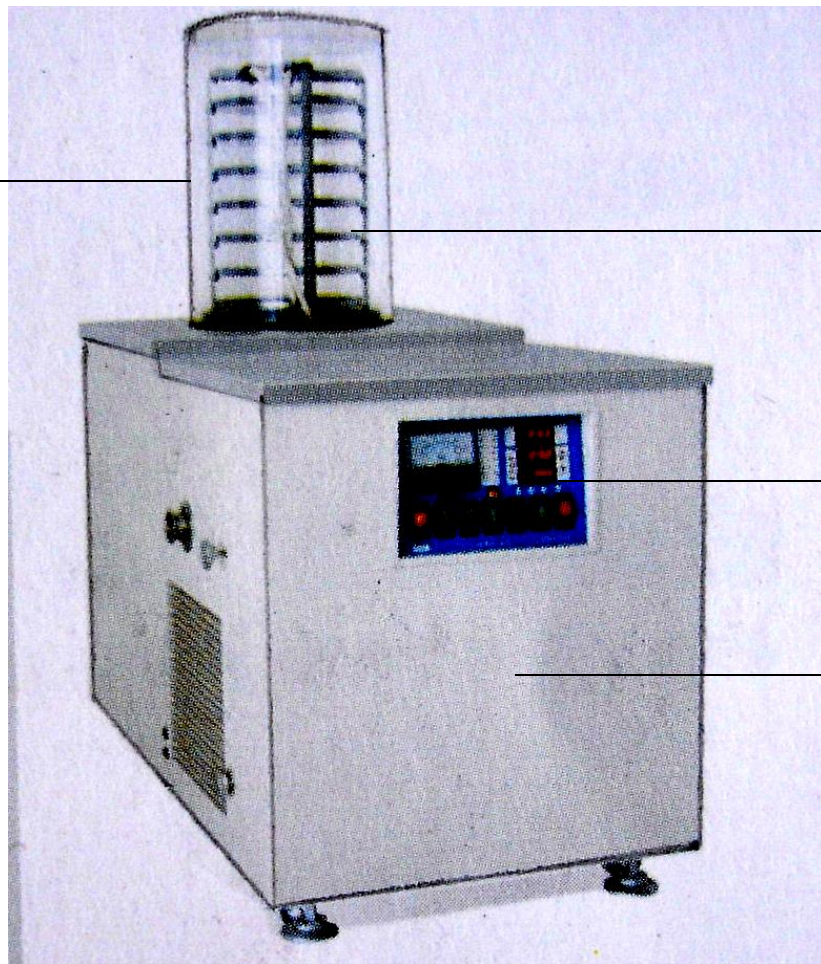


冻干箱

搁板

控制面板

箱体 (内有冷凝器、冷冻机、热交换器、真空泵和阀门、电器控制元件等)



冷冻干燥机





# 冷冻干燥中存在的问题、原因及解决办法

存在问题	原    因	解决办法
含水量偏高	装入容器的药液太厚； 升华干燥过程中热量供给不足；冷凝器温度偏高；系统内真空度不够	采取针对性的方法或采用旋转冷冻机
喷    瓶	预冻不完全；系统供热太快；制品受热不均	控制预冻温度在共熔点以下10~20℃，并维持足够时间；调节供热速度，加热升华温度不超过共熔点。
产品外观不饱满或萎缩	药液黏稠、结构致密，制品内部水蒸气逸出不完全	





## 二、眼用液体制剂概述

### ❖ 定义

眼用液体制剂系指供洗眼、滴眼或眼内注射用以治疗或诊断眼部疾病的液体制剂。

### ❖ 分类

- ✓ 滴眼剂
- ✓ 洗眼剂
- ✓ 眼内注射溶液







# 眼用液体制剂的质量要求

- 无菌
- 澄明度
- pH值
- 渗透压
- 粘度

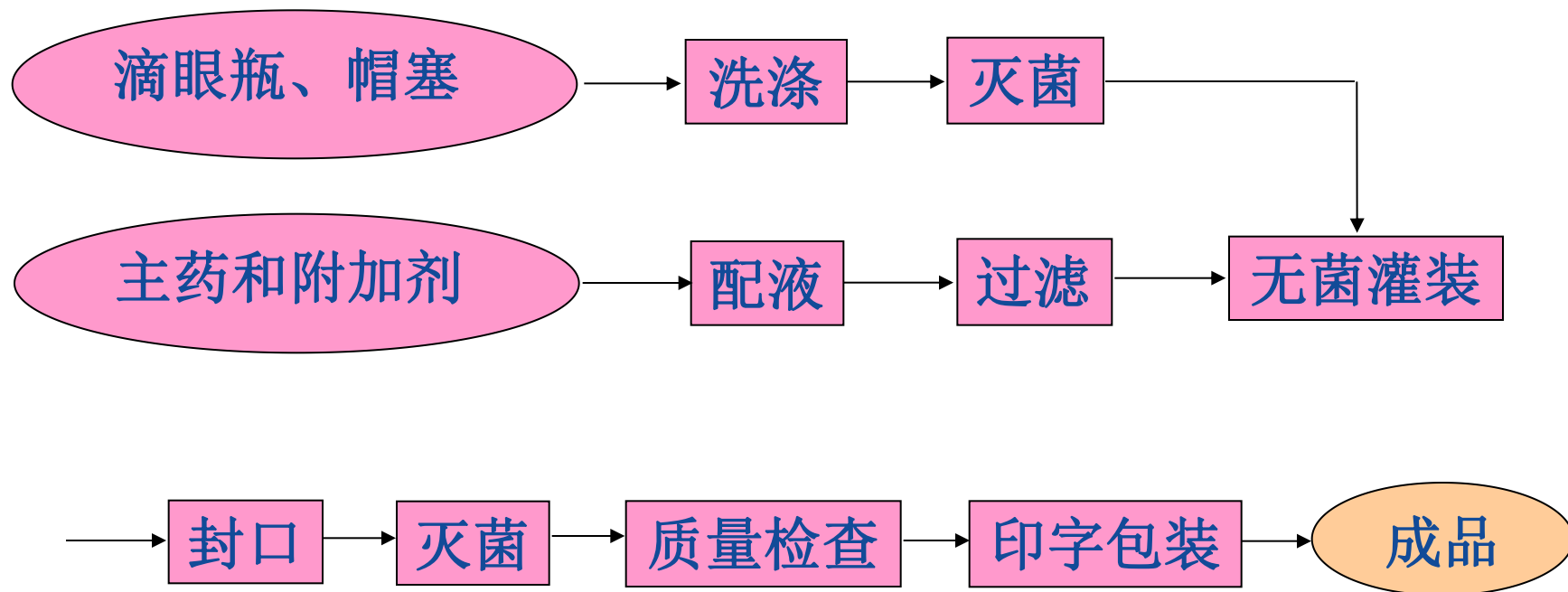


滴  
眼  
剂





### 三、眼用液体制剂的生产工艺流程

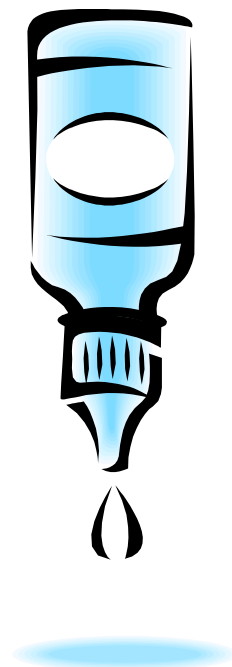






# 眼用液体制剂的附加剂

- pH值调节剂
- 等渗调节剂
- 抑菌剂
- 粘度调节剂
- 稳定剂、增溶剂与助溶剂





# 静脉脂肪乳

## 处方

❖ 大豆油 150g

❖ 卵磷脂 15g

❖ 甘油 25g

❖ 注射用水 1000ml

主药、油相

乳化剂

等渗调节剂

溶剂、水相

121℃ × 15min 灭菌，冷放





## 右旋糖酐注射液

### 处方

❖ 右旋糖酐（中分子） 60g

❖ 氯化钠 9g

❖ 注射用水 加至1000ml

❖ 两次炭滤，热滤， $112^{\circ}\text{C} \times 30\text{min}$ 灭菌

主药  
等渗调节剂  
溶剂





# 注射剂常用的等渗调节剂

常用的等渗调节剂有氯化钠、葡萄糖

- ❖ **等渗溶液**：与血浆渗透压相等的溶液，属于物理化学概念（0.9%氯化钠溶液、5%葡萄糖溶液）
- ❖ **等张溶液**：渗透压与红细胞膜张力相等的溶液，属属生物学概念（0.9%氯化钠溶液）
- ❖ 如果药物分子不能透过细胞膜时，等渗和等张相等





血浆（人体液）渗透压 = 298mmol/L

❖ 等渗：= 血浆的渗透压

❖ 渗透压的单位：渗量、毫渗量      渗透压的大小：溶质的质点数目

❖ 1mmol, NaCl = 2mosm

❖ 1mmol , CaCl = 3mosm

❖ 1mmol , 葡萄糖 = 1mosm

❖ 例题：配1000ml（1L）等渗NaCl注射液，需NaCl多少克？（1mmolNaCl = 2mosm）

$$2(X \bullet 58.5) = 298$$

$$X \approx 9g \text{ (0.9\%)}$$





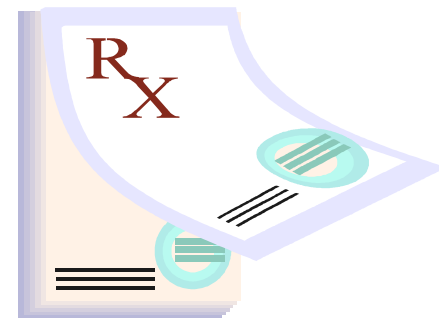
- ❖ 渗透压  $\approx 0.45\%-2.7\%$  (血浆  $0.9\% \text{NaCl}$ )
- ❖ 低渗注射液---红细胞胀破---溶血
- ❖ 高渗注射液---红细胞萎缩---缓慢注射
- ❖ 脊髓腔内注射---必须等渗





# 1. 冰点降低数据

$$X = \frac{0.52 - a}{b}$$



## 2. 氯化钠等渗当量法

与1g药物呈等渗效应的氯化钠量称为氯化钠等渗当量，用E表示

$$X = 0.009V - EW$$







## 【课堂讨论】



配制1000ml 2%盐酸普鲁卡因溶液，需加多少克氯化钠可成为等渗溶液？（利用冰点降低数据法和氯化钠等渗当量法计算） 1%盐酸普鲁卡因，冰点=  $-0.12^{\circ}\text{C}$

1%NaCl，冰点=  $-0.58^{\circ}\text{C}$ ，血浆，冰点=  $-0.52^{\circ}\text{C}$

■ 解：1.利用冰点降低数据法：

■ 100ml该溶液需氯化钠量 $X=(0.52 - a)/b$

■  $= (0.52 - 0.12 \cdot 2)/0.58$

■  $= 0.48\text{g}$

■ 故配制1000ml该溶液需加氯化钠4.8g。

■ 2.利用氯化钠等渗当量法：

■  $X=0.009V-EW$

■  $=0.009 \cdot 1000 - 0.18 \cdot 1000 \cdot 2\%$

■  $= 5.4\text{g}$





## 二、热 原



### ❖ 热原的发现

- ❖ 医院临床在使用药品注射剂时，常有发生冷感、寒战、发热、头痛、恶心、呕吐、肤色灰白、休克、严重时导致死亡，这种症状称为热原反应
- ❖ 为提高药品质量和用药安全，人们对热原进行了广泛的研究，直到1923年Seibert提出了用家兔检测热原的方法。
- ❖ 在1942年美国药典首先将家兔热原检查项收入药典成为法定方法，中国药典1953年版开始收载该方法。





## 热原的定义

❖ 热原系指能引起恒温动物和人体体温异常的致热性物质

大多数细菌都能产生热原，致热能力最强的是G<sup>-</sup>杆菌所产生的热原，真菌与病毒也能产生热原





# 热原的组成



热原是微生物的一种内毒素

内毒素 { 磷脂  
脂多糖：主要成分  
蛋白质





# 热原的性质

- ❖ 耐热性
- ❖ 不挥发性
- ❖ 水溶性
- ❖ 滤过性
- ❖ 其他：能被强酸、强碱或强氧化剂破坏；超声波也能破坏热原；活性炭能吸附热原





# 热原的污染途径

- ❖ 溶剂
- ❖ 原料
- ❖ 容器、用具、管道和设备
- ❖ 操作过程
- ❖ 临床输液器具







## 除去热原的方法—器具中热原

❖ 高温法 250°C加热30min以上

❖ 酸碱法

玻璃容器、用具等用重铬酸钾硫酸洗液或  
2%NaOH处理；砂滤棒用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>洗涤





## 除去热原的方法—药液中热原

吸附法 配液时加入**0.1-0.5%**的针用活性炭，煮沸、搅拌并过滤

离子交换法 阴离子交换树脂、阳离子交换树脂

超滤法 膜孔**3~15nm**可除去细菌与热原

反渗透法

最根本的方法是严格控制生产过程，减少微生物污染及产生热原的机会





# 热原检查方法



## 1. 热原检查法

### 家兔法检查

- ❖ 灵敏度为0.001ug/ml
- ❖ 试验结果接近人体真实情况
- ❖ 操作繁琐费时。

## 2. 细菌内毒素检查法

鲎试剂检测或量化由革兰阴性菌产生的细菌内毒素

- ❖ 比家兔法灵敏10倍，操作简单易行
- ❖ 其对革兰阴性菌以外的微生物产生的内毒素不灵敏
- ❖ 尚不能完全代替家兔法。





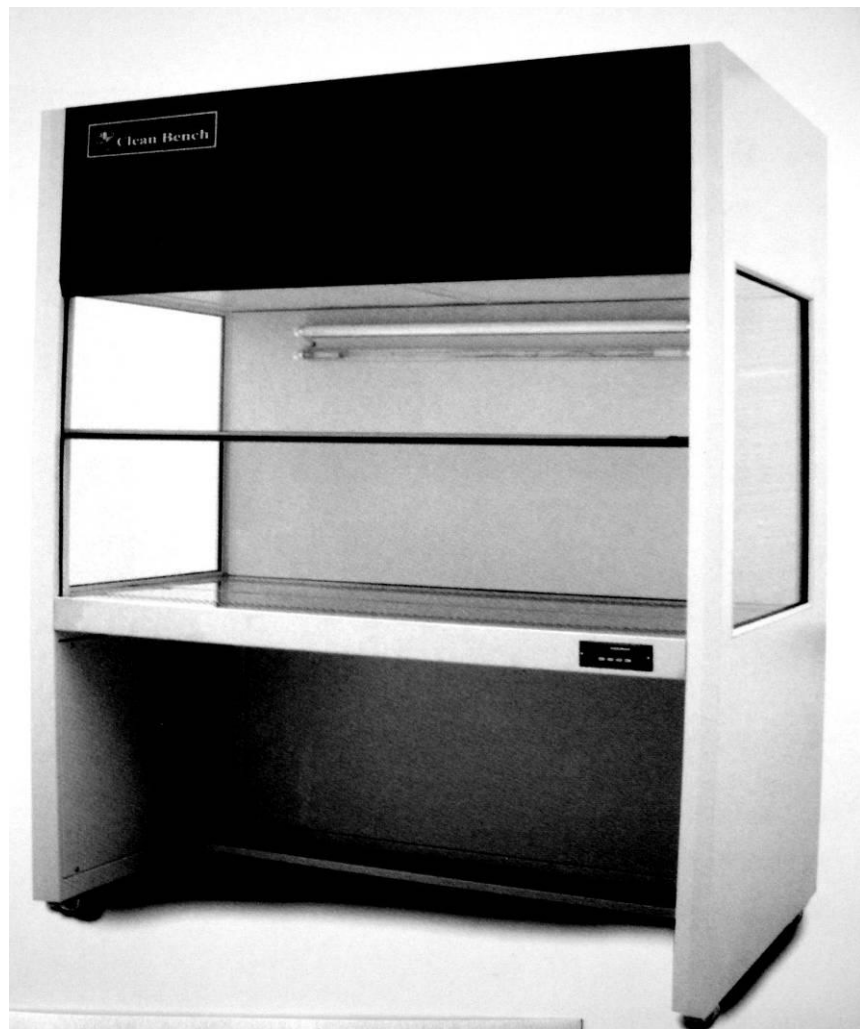
# 无菌操作法



**定义** 整个过程在无菌条件

**条件** 在无菌操作室或无菌柜内  
一切用具、材料以及环境，  
灭菌法  
采用层流洁净工作台

**适用物质** 不耐热的药物注射剂、  
眼用溶液、眼用软膏或皮试液等。

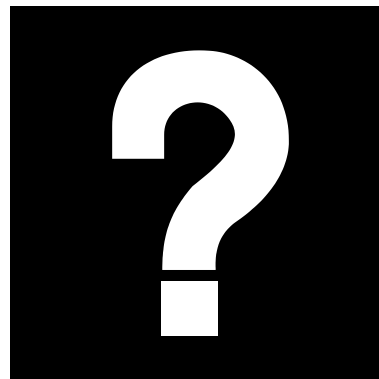


层流洁净工作台





学生总结：



完成此项目时间：

8min



老师总结：

3min

