

# 注射剂制备工艺及常见问题的 解决办法

# 目 录

- 注射剂的基本知识
- **GMP**对注射剂的相关要求
- 注射剂的生产质量控制点
- 注射剂生产中常见问题的解决办法

# 药剂学的发展

- 药剂学是在传统制剂如中药制剂、格林制剂等基础之上发展起来的。现代药剂学约有**150**余年的历史，**1843**年制备了模印片，**1847**年发明硬胶囊剂，**1931**年实现机械化生产。**1876**年等发明了压片机，使压制片得到发展。**1886**发明了安瓿，使注射剂得到迅速发展。**1947**年研制成缓释制剂，**70**年代以后缓释制剂和靶向制剂得到发展。

# 注射剂的定义和分类

- 注射剂是指药物制成的供注入体内的灭菌溶液、乳浊液或混悬液、以及供临用前配成溶液或混悬液的无菌粉末或浓缩液。
- 注射剂的分类：
  - 溶液型注射剂：可用水、油或其他非水溶剂为溶剂制成。
  - 混悬型注射剂：在水中微溶、极微溶解或几乎不溶的药物，此类注射剂有延长药效的作用，一般仅供肌内注射。
  - 乳浊型注射剂：油类或油溶性药物，如；静脉注射脂肪乳注射液。
  - 注射用无菌粉末：为药物的无菌粉末或疏松的冻干块状物，临用前加溶剂溶解或混悬后注射。

# 注射剂的优点

## 1、药效迅速作用可靠

药剂直接注入人体组织或血管，所以吸收快，作用迅速。口服制剂等是通过消化道粘膜吸收药物，影响因素较多，有首过效应，药物疗效没有注射剂好。

## 2、适用于不宜口服的药物

某些药物，如青霉素或胰岛素可被消化液破坏，链霉素口服不宜吸收。所以这些药物只能制成注射剂，才能发挥它应有的疗效。

## 3、适用于不能口服给药的病人

如不能吞咽或昏迷的患者，可以注射给药。

## 4、可以产生局部定位作用

局部麻醉药可以产生局部定位作用，此外某些注射剂还具有延长药效的作用，有些注射剂可以用于疾病诊断。

# 注射剂的缺点

## 1、使用不便且注射疼痛

注射剂一般不能制剂使用，应根据医嘱有技术熟练的人注射，以保证安全。

## 2、制造过程复杂

要求一定的设备条件，所以生产费用较大，价格也较高。

# 注射剂的给药途径

## 1、静脉注射：分为静脉推注和静脉滴注

优点：药效最快，常作急救、补充体液和供营养之用。

## 2、脊椎腔注射

特点：由于神经组织比较敏感，脊髓液循环较慢，易出现渗透压的紊乱，能很快引起头痛和呕吐，每次注射量不超过10ml。

## 3、肌肉注射：水溶液、油溶液、混悬液、乳浊液均可作肌肉注射。

特点：一次剂量一般在5ml以下

## 4、皮下注射：注射于真皮和肌肉之间，药物吸收速度较慢。

## 5、皮内注射：注射于表皮和真皮之间，一次注射量在0.2ml以下，主要用于过敏性试验。

此外，近年来一些抗肿瘤药物采用动脉内注入，直接进入靶组织，提高药物疗效。

# 注射剂的质量要求

- 1、**无菌**：注射剂不得含有任何活的微生物，必须达到药典无菌检查要求。
- 2、**无热原**：用量大的供静脉注射及脊椎腔注射的注射剂，均需进行热原检查，合格后方可使用。
- 3、**澄明度**：可见异物的检查
- 4、**安全性**：注射剂不应対组织产生刺激或发生毒性反应。
- 5、**PH值**：尽量与血液的PH值7.4相接近，但由于药物本身的性质和稳定性的需要，机体本身又有一定的缓冲能力，PH值允许范围在4~9之间。
- 6、**渗透压**：原则上要求与血浆的渗透压相等或接近，但由于机体本身有一定的耐受性及血液的稀释作用，可根据情况适当放宽。



# GMP对注射剂的基本要求

# 注射剂的GMP认证检查项目

- 大容量注射液认证检查项目共**138**项、关键项目（条款前加\*）**27**项，一般项目**111**项。
- 小容量注射液认证检查项目共**141**项，关键项目（条款前加\*）**30**项，一般项目**111**项。
- 化学药品粉针剂认证检查项目共**139**项、关键项目（条款前加\*）**32**项，一般项目**107**项。
- 化学药品冻干粉针剂认证检查项目共**143**项，关键项目（条款前加\*）**32**项，一般项目**111**项。

# 注射剂厂房设计要求

## ■ 1、位置选择

- 注射剂车间应该选择环境安静，空气比较洁净的地方。周围环境应该开阔、宽敞。光线充足，有绿化，无泥土外露，不得有产生花粉、绒毛、花絮等对空气有影响的树种。

## ■ 2、室内布局

为合理控制环境的洁净度，车间内部的布局遵循以下原则：

1) 人流、物流分开 以物流方向设计生产线，人流物流严格分开，物流从原辅料，容器处理和水处理开始，经配液、滤过、灌封、灭菌、灯检、包装直至出厂，流动应当是单向的，无交叉现象。物的传送最好机械传送，人工传送应当设置传递橱。

人的走向与物流之间不仅要有硬件隔开，还应当在人进入物流区域进行操作的人口设置缓冲间，并提供诸如沐浴、更衣、风淋等卫生措施，以保证进入物流区域操作人员的清洁卫生。

# 注射剂厂房设计要求

- 2) 厂房区域的划分：一般生产区、洁净区
- 洁净区：对微生物和尘粒数有规定的区域。在静态条件下检测的尘埃粒子数、浮游菌数或沉降菌数必须符合规定。
- 注射剂生产区洁净度级别：百级、万级、十万级。
- 注射剂生产环境的空气洁净度级别要求：
  - (1) 最终灭菌药品：
    - 百级或万级背景下的局部百级：大容量注射剂 ( $\geq 50\text{ml}$ ) 的灌封
    - 万级：大容量注射剂的稀配、滤过；小容量注射剂的灌封；直接接触药品的包装材料的最终处理。
    - 十万级：注射剂的浓配或采用密闭系统的稀配
  - (2) 非最终灭菌药品
    - 百级或万级背景下的局部百级：灌装前不需除菌滤过药液配制；注射剂的灌封、分装和压塞；直接接触药品包装材料最终处理后的暴露环境。
    - 万级：灌装前需除菌滤过的药液的配制
    - 十万级：轧盖，直接接触药品的包装材料最后一次精洗的最低要求。

# 注射剂生产的设备及管道要求

- 1、设备的设计、选型、安装应符合生产要求，易于清洗、消毒或灭菌，便于生产操作和维修、保养、并能防止差错和减少污染。
- 2、与药液直接接触的设备、容器具、管路、阀门、输送泵等应采用优质耐腐蚀材质，管路的安装应尽量减少连（焊）接处。过滤器材不得吸附药液组分和释放异物。禁止使用含石棉的过滤器材。
- 3、纯化水、注射用水的制备、储存和分配应能防止微生物的滋生和污染。储罐和输送管道所用材料应无毒、耐腐蚀。管道的设计和安装应避免死角、盲管。储罐和管道要规定清洗、灭菌周期。注射用水储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌过滤器。注射用水的储存可采用80℃以上保温、65℃以上保温循环或4℃以下存放。

# 注射剂生产过程必须进行验证内容

- (1) 空气净化系统
- (2) 工艺用水系统（水处理及其配套系统的设计、安装和维护应能确保供水达到设定的质量标准）
- (3) 生产工艺及其变更
- (4) 设备清洗
- (5) 主要原辅料变更
- 无菌药品生产过程的验证内容还应增加：
  - (1) 灭菌设备
  - (2) 药液滤过及灌封（封装）系统。

# 注射剂生产质量关键控制点

注射剂培训讲义

# 注射用水的制备及控制

我国药典规定注射用水指蒸馏水或去离子水再经蒸馏而制得的水。再蒸馏的目的是为了去除细菌内毒素，以确保配制成的注射剂产品无热原存在。

- 原水经过机械过滤、活性炭过滤、一级反渗透、二级反渗透（混床）、紫外线灭菌、纯化水、多效蒸馏水机制备得注射用水。
- 多效蒸馏水机的特点：耗能低，产量高。
- 注射用水的现场监控：每两小时检测氯化物、硫酸盐、PH值、电导率
- 日常检验：每周进行一次全检，蒸馏水机的注射用水其热原每天进行检测。
- 必须制定活性炭过滤器、反渗透膜的更换周期。



# 原辅料及内包材的选择及控制

- 原辅料及内包材应选择具有资质的供应商，应对供应商进行审计
- 1、对原辅料供应厂商的审查内容：《营业执照》、《药品生产许可证》、《药品经营许可证》、《GMP证书，GSP证书》、《药品生产批件（药品注册证）》、省药检所近两年检验报告书及出厂检验报告书、厂房设施设备简介等、质量保证体系概况。
- 2、对直接接触药品包装材料供应商的审查内容：《营业执照》、《生产许可证》、《经营许可证》、《药品包装材料注册证》、省药检所近两年检验报告书及出厂检验报告书、厂房设施设备简介等、质量保证体系概况。
- 3、对重要原辅料及包装材料还要进行现场审查，考察供应商的生产现场环境、文件、记录及生产能力，不符合要求的提出整改意见，严重不符合要求的，停止与该供应商的合作。
- 4、在各方面审查无异议的基础上，质检中心检验合格后由生产部使用三批样品无异常情况，该供应厂商成为我公司该品种该规格物料固定的供应商。
- 5、供应商审查周期：正常情况下每年审查一次；如遇特殊情况应及时重新审查。

# 齐二药事件原因分析

- 江苏省泰兴市不法商人王桂平以中国地质矿业总公司泰兴化工总厂的名义，伪造药品生产许可证等证件，于2005年10月将工业原料二甘醇假冒药用辅料丙二醇，出售给齐二药。齐二药质量管理部门没有严格审查原辅料供应商的资质，使得采购员钮忠仁违规购入假冒丙二醇，加上化验室主任陈桂芬等人严重违反操作规程，未将检测图谱与“药用标准丙二醇图谱”进行对比鉴别，并在发现检验样品“相对密度值”与标准严重不符的情况下，将其改为正常值，签发合格证，致使假药用辅料投入生产，制造出假药“亮菌甲素注射液”并投放市场。广州中山三院和广东龙川县中医院使用此假药后，11名患者出现急性肾功能衰竭并死亡。
  - 1) 没有对原辅料供应商进行严格审计。
- 2) 检验操作人员严重违反操作规程。

# 安瓿、输液瓶的清洗过程的控制

- 1、输液瓶的清洗：
  - 1~2%的氢氧化钠溶液、自来水、纯化水、注射用水
  - 控制点：碱液的温度、自来水的温度，纯化水、注射用水的压力应符合要求，洗涤后抽查输液瓶的洁净度和光洁度，瓶壁不应挂水珠。
- 2、安瓿的清洗：
  - 超声波震荡、注射用水冲洗、隧道烘箱干燥、灭菌
  - 控制点：注射用水的压力、隧道烘箱的温度应达到要求。
  - 生产中容易出现的问题：隧道烘箱的高效过滤器出现穿透，热风循环会带着细小的碎玻璃屑通过高效过滤器，导致洗瓶效果不好，灯检时发现较多碎玻璃屑，影响澄明度。
  - 避免措施：定期测量高效过滤器的风速，风速过大，高效过滤器穿孔，风速小于标准的70%，高效过滤器堵塞，应更换。

# 内包装材料——安瓿的介绍

- 内包装材料直接与药品相接触，它质量的好坏将直接影响药品的质量及保质期。
  - 1、安瓿：主要用于水针剂产品的包装。目前基本为含氧化硼6~7%的材质，国内生产的安瓿有两种，一种是色点安瓿，另一种是色环安瓿，以色点安瓿居多。国际同类产品为国际中性玻璃材质，其耐水性能、耐强酸、强碱性能优于国内同类产品。目前已经有聚烯烃制成的安瓿（俗称塑料安瓿）出现，部分地替代玻璃安瓿。
- 国内安瓿的发展趋势：
  - 1) 发展国际中性玻璃，从玻璃的材质性能上与国际水平接轨。
  - 2) 发展白色或棕色避光的耐强酸、强碱的安瓿。
  - 3) 提高外观光洁度、透明度及清洁度，发展优质的印字安瓿。
  - 4) 提高制造水平及使用水平，改进折断力指标，使易折安瓿真正易折。
  - 5) 改善包装质量，推进热塑包装和托盘包装。
-

# 内包装材料——输液瓶的介绍

- 玻璃输液瓶：用于大输液的主要包装材料，按玻璃材质分为两种，一种是含氧化硼10%左右的硼硅玻璃，简称 I 型玻璃，它具有优良的化学稳定性。另一种是经过表面中性化处理的钠钙玻璃，简称 II 型玻璃，它的表面经过中性处理后形成一层很薄的富硅层，能达到 I 型玻璃的效果，但 II 型玻璃仅仅在内表面进行脱碱处理，形成极薄的富硅层，如反复使用，由于洗瓶及灌装消毒过程中的损伤，极薄的富硅层会遭到破坏而导致性能下降，因此，国家标准GB2639—1990《玻璃输液瓶》中，明确规定， II 型玻璃仅适用于一次性使用的输液瓶。
- I 型、II 型字标记记于瓶子底部

# 注射剂配制及滤过过程的控制

- 1、所有医用原料必须使用注射级标准的原料、辅料应使用符合药典规定的药用标准的辅料，无国家药用标准的辅料，暂时使用分析纯的化学试剂。
- 2、按处方计算投料量及称量时，均应两人核对，并签字，避免差错。
- 3、澄明度与稳定性是注射剂生产中突出的问题，而原辅料的质量优劣与此有直接关系，因此生产中更换原辅料的生产厂家时，必须进行验证。
- 4、对易产生澄明度问题的原料应采用浓配法，即将全部原辅料加入到部分溶剂中，配成浓溶液，加活性炭处理。
- 活性炭的作用：脱色、去热原、吸附原料中的杂质，提高澄明度
- 活性炭加入的量、加入时的温度、静止时间都会影响澄明度的结果
- （甲硝唑注射液澄明度问题、含量较低产品使用活性炭的问题）
- 5、过滤是保证澄明度的关键操作，常用的过滤器有：微孔滤膜过滤器、钛滤棒、折叠膜过滤器、板框过滤器。终端通常采用微孔滤膜过滤，便于清洗、穿孔后能及时发现并更换，0.22 $\mu$ m的微孔滤膜还具有除菌作用。折叠膜使用前应做起泡点试验，以验证其完好性，缺点是穿透后不易发现，不适宜终端过滤。

# 注射剂的灌封过程的控制——炭化问题

- 小容量注射液在灌封时，应根据药物的性质，填充氮气，增加药物的稳定性，火头应调整合适，以保证封口光洁、园滑。压缩空气和惰性气体均经过净化处理。
- 小容量注射剂在灌封时易产生炭化现象：
- 灌装时由于药液喷溅在安瓿瓶口，瓶口在热封时，喷溅的药液遇高温，形成炭化黑点，在包装运输过程中，炭化物被药液浸泡，而脱落在药液中，形成可见异物，影响药品质量。
- 处理办法：调节灌凸轮或调节灌液管路中缓冲气泡的气囊容积，减少药液的喷溅，灌封完后，增加用白纸对铝盘中每排安瓿进行检查的工序，及时挑出炭化品。

# 注射剂的灌封——可见异物的控制

- 可见异物的检查：可见异物是指存在于注射剂中，在规定条件下目视可以观测到的不溶性物质，其粒径或长度通常大于**50um**。
- 可见异物的产生主要有两种渠道。
  - (1) 外源性污染，这主要是生产环境达不到一定洁净条件，生产材料、包装容器处理不得当，如纤毛、金属屑、玻屑等。
  - (2) 内源性污染，它主要是溶剂、制剂、处方或工艺选择不合理，如原料中存在的不溶物，析出的沉淀物、结晶等，因此，检查可见异物也等于间接检查了上述环节是否达标，上述因素是否合理，甚至还可以判定某种药物成分是否适合做成注射剂这类剂型。

灌装过程中应定时抽查药液澄明度，发现异常时应及时查找原因。

可能原因：洁净区的空气洁净度不符合要求、终端微孔滤膜破裂、瓶子、丁基胶塞清洗不符合要求。



# 2005年版中国药典对可见异物的结果判定

溶液型静脉用注射液、注射用浓溶液**20支（瓶）**供试品中，均不得检出可见异物。如检出可见异物的供试品不超过**1支（瓶）**，应另取**20支（瓶）**同法检查，均不得检出。

混悬型注射液**20支（瓶）**供试品中，均不得检出色块、纤毛等可见异物。

溶液型非静脉用注射液**20支（瓶）**检查的供试品中，均不得检出可见异物。如有检出，应另取**20支（瓶）**同法复试，初、复试的供试品中，检出可见异物的供试品不得超过**2支（瓶）**。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/618055117134006130>