

关于灭菌制剂与无 菌制剂 (2)

第一节 概述

- ❖ 一、灭菌制剂与无菌制剂的定义
- ❖ 二、灭菌制剂与无菌制剂的分类
- ❖ 三、灭菌制剂与无菌制剂的质量要求

一、定义

灭菌制剂 (sterilized preparation)：是指采用某一物理、化学方法杀灭或除去制剂中**所有活的微生物**的一类药物制剂。

活体：微生物的繁殖体和芽孢

无菌制剂 (sterile preparation)：是指在无菌环境中采用无菌操作方法或无菌技术制备的不含任何活的微生物的一类药物制剂。

适应对象：热稳定性差的药物

二、分类

- ◆ **注射用制剂：** 注射剂、输液、注射粉针等；
- ◆ **眼用制剂：** 滴眼剂、眼用膜剂、软膏剂、凝胶剂等；
- ◆ **植入型制剂：** 植入片等；
- ◆ **局部用外用制剂：** 溃疡、烧伤及外伤用溶液、软膏剂、气雾剂等。
- ◆ **手术用制剂：** 止血海绵剂和骨蜡等。

三、质量要求

- **无菌**
- **无热原** 静脉注射、脊椎腔注射、一次用量超过5ml的注射剂
- **可见异物和不溶性微粒** 应符合药典规定
- **安全性** 非水溶剂和附加剂，须经动物实验证实无刺激性和毒性
- **渗透压**
- **pH** 与血液和组织相近
- **稳定性** 物理、化学和生物稳定性
- **降压物质** 须符合规定

第二节 灭菌制剂与无菌制剂相关技术

- ❖ 一、水处理技术
- ❖ 二、液体过滤技术
- ❖ 三、热原去除技术
- ❖ 四、渗透压调节技术
- ❖ 五、灭菌和无菌操作技术
- ❖ 六、空气净化技术

一、水处理技术

制药用水：原水

包括饮用水、纯化水、注射用水及灭菌注射用水

- 饮用水：药材的漂洗、制药用具的粗洗
- 纯化水：配制普通制剂的溶剂或试验用水、灭菌或非灭菌制剂用药材的提取溶剂、非灭菌制剂用具的清洗
- 注射用水：重蒸馏水，去除细菌内毒素，无热原，注射剂、输液、眼用制剂的配制及其容器的清洗
- 灭菌注射用水：直接用于临床，如注射用灭菌粉末的溶剂、注射剂的稀释剂或伤口冲洗

原水处理技术：

包括过滤、电渗析法、反渗透法及离子交换法

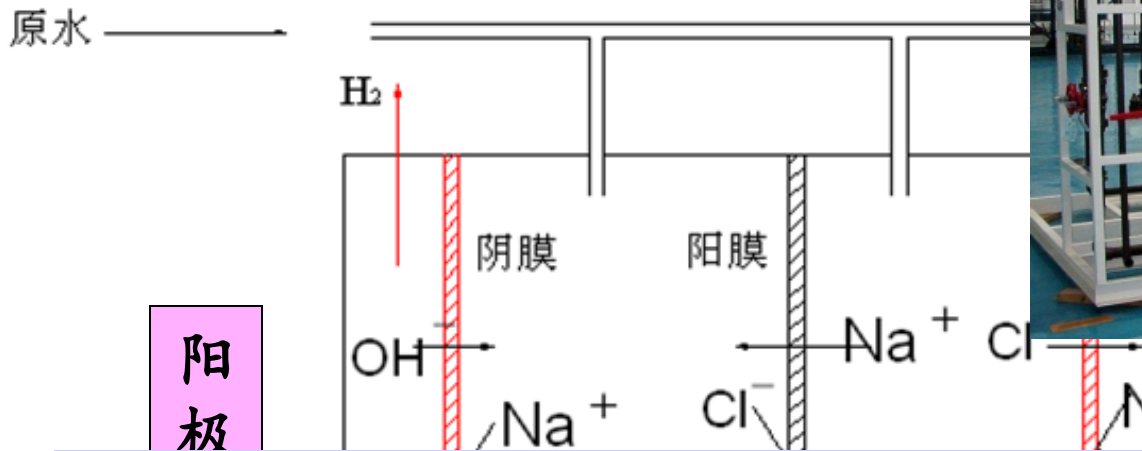
- 过滤：初滤和精滤，

石英砂滤器→活性炭滤器→细过滤器（5um）

- 电渗析法：是指利用具有选择渗透性和导电性良好的离子渗透膜，在外加电场的作用下，水中的杂质离子分别通过阳、阴离子渗透膜，使水纯化。

电渗析法

电渗析工作原理



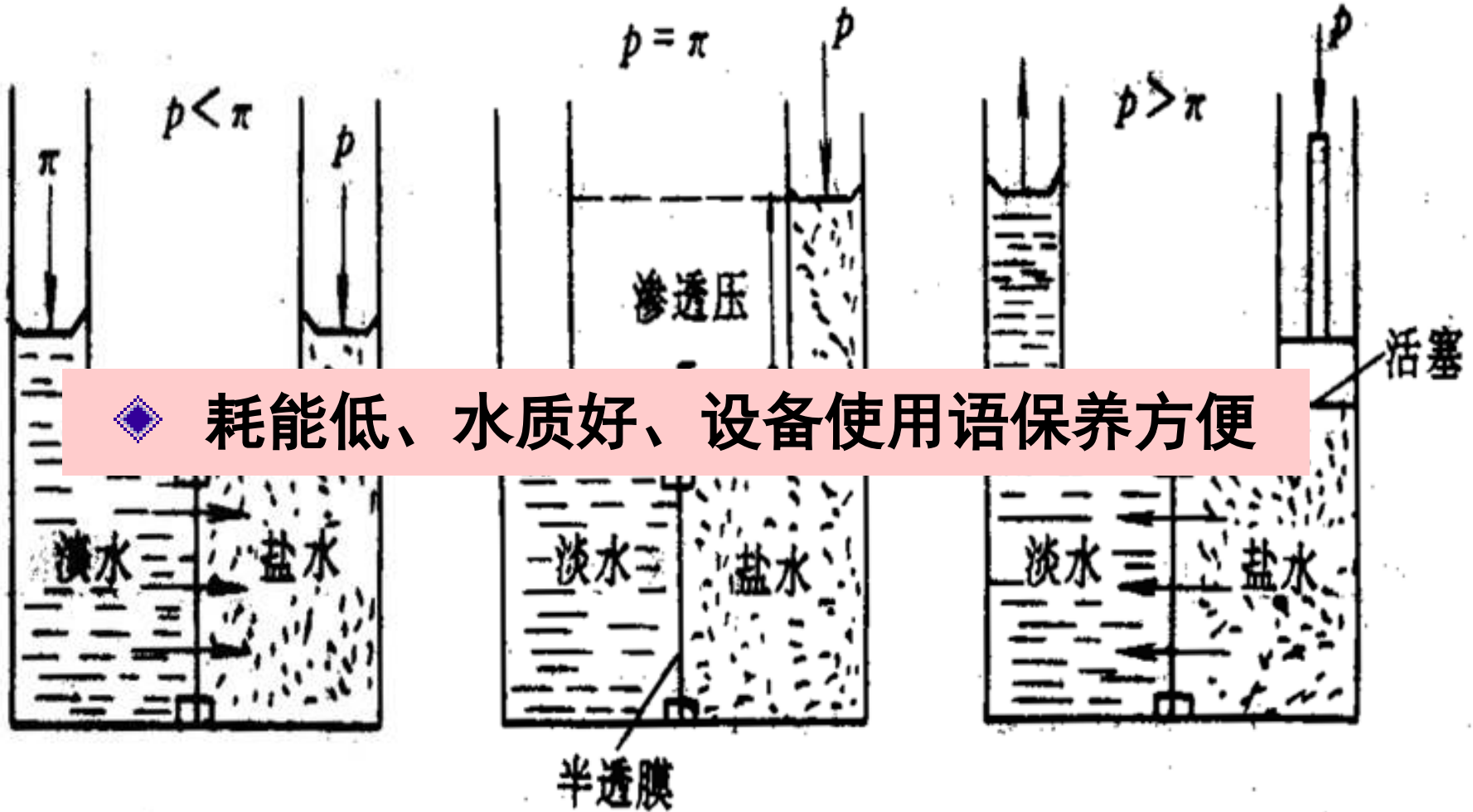
电渗析装置

依据在电场作用下离子定向迁移及交换膜的选择性透过而设计的。

处理原水效率不高。

应用：原水的预处理，海水淡化。

反渗透法



◆ 耗能低、水质好、设备使用与保养方便

(a)正常渗透

(b)渗透平衡

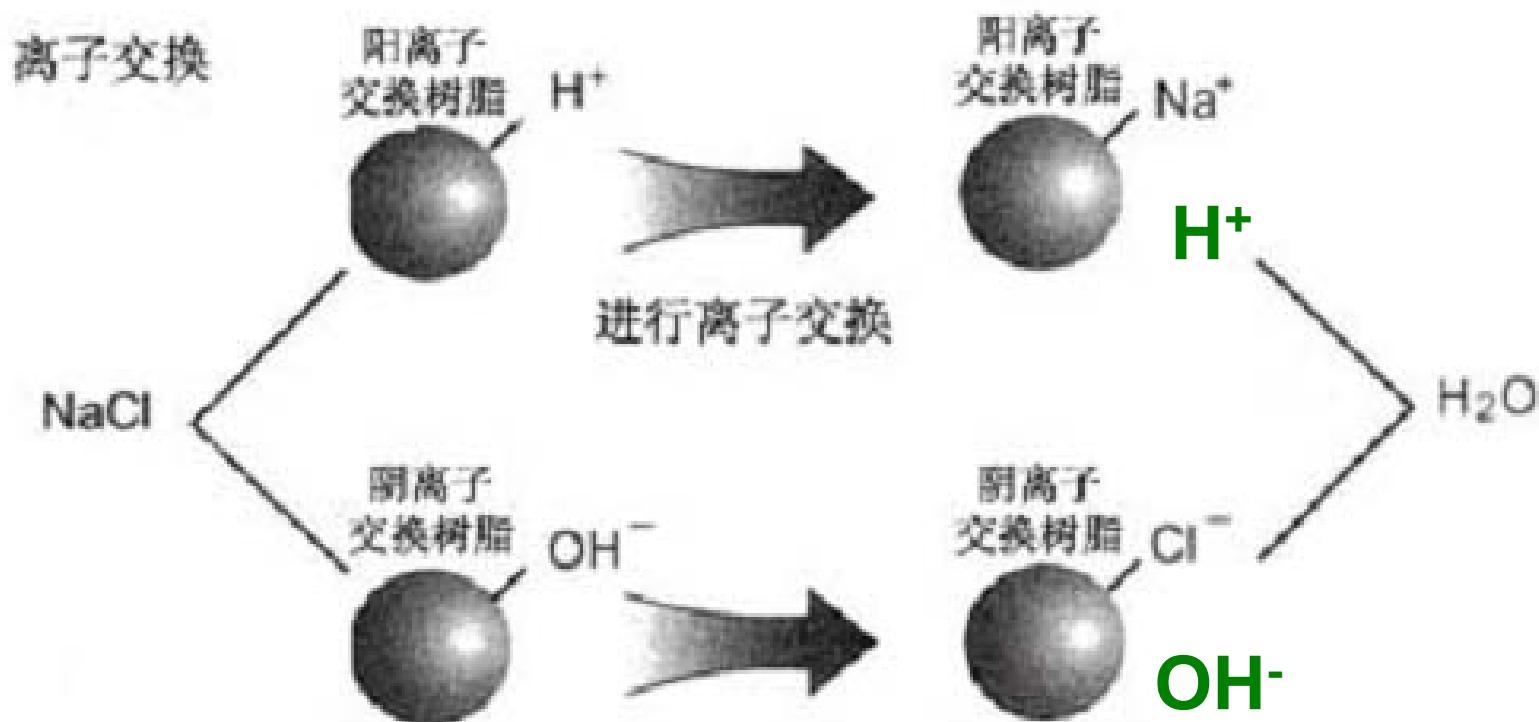
(c)反渗透



反渗透装置

离子交换法

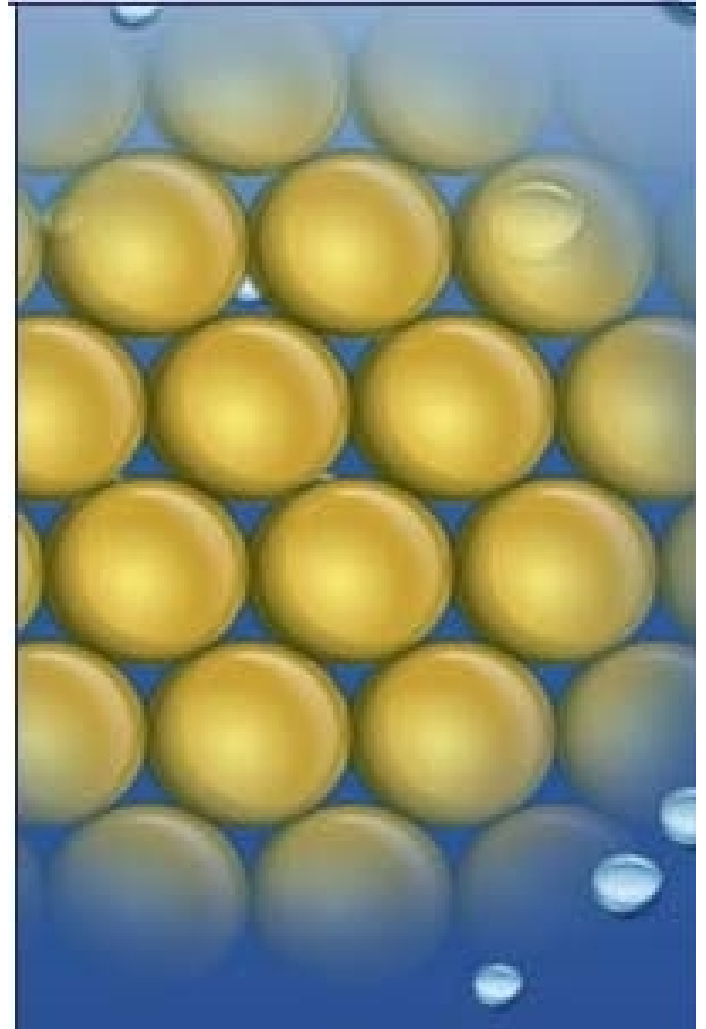
- 离子交换法：是利用离子交换树脂将水中的阴、阳离子除去。



离子交换法

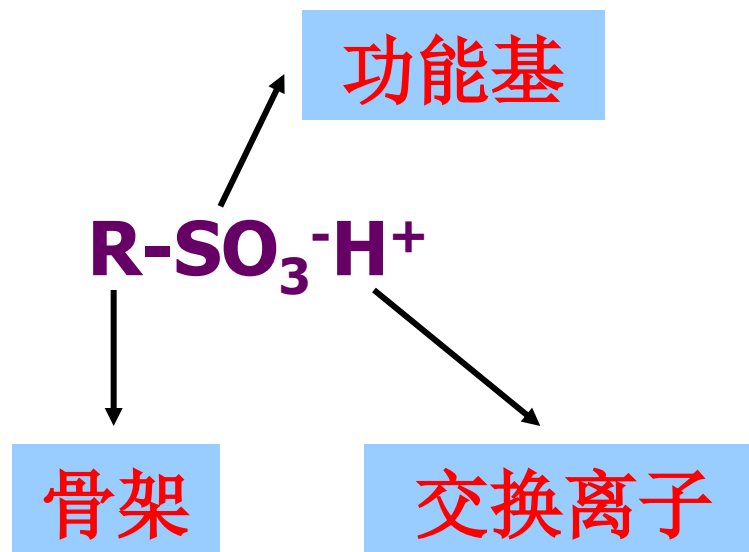
- **离子交换树脂：**

是用有机合成方法制成，常用的原料为苯乙烯或丙烯酸(酯)，通过聚合反应生成具有三维空间立体网络结构的骨架，再在骨架上导入**不同类型**的化学活性基团(通常为**酸性或碱性基团**)而制成，离子交换树脂是一种带有功能基的**网状高聚物电解质**。



离子交换树脂的结构：

1. 高聚大分子骨架，它具有空间网状结构；
2. 连接在骨架上的功能基；
3. 功能基上所带电荷相反的可交换离子。



离子交换法



阳离子交换

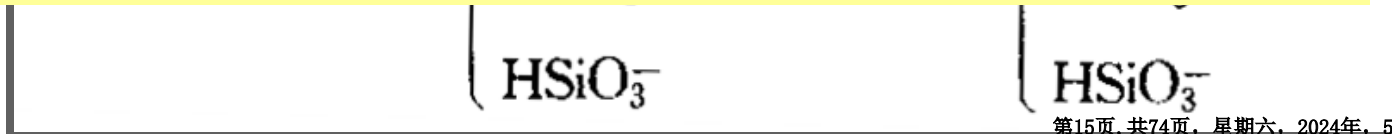
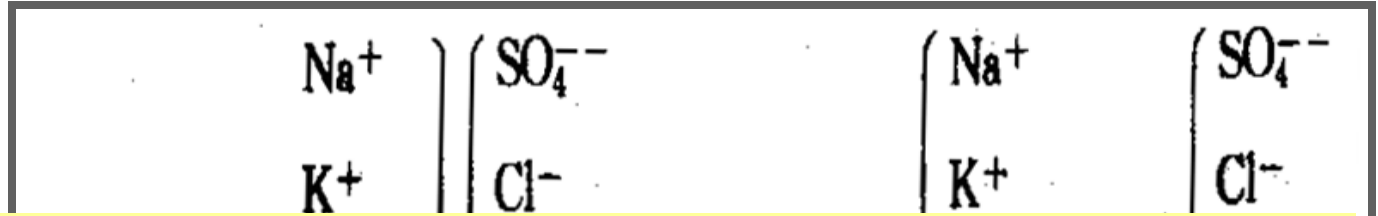
树脂的
原理:

- 设备简单, 耗能小, 成本低
- 水纯度高, 可除去部分的阴、阳离子
- 对热原、细菌有一定的清除作用

阴离子

树脂的
原理:

- 对树脂需要进行预处理、再生处理, 需用到大量的酸碱



离子交换水的应用范围

- 主要供蒸馏法制备注射用水
- 用于洗瓶等也较多
- 目前不能达到注射用水的标准

◆ 当原水含盐量高达3000mg/L时，不宜采用离子交换法制备纯化水，但电渗析法仍适用。它不用酸碱处理，较离子交换法经济。

◆ 电渗析法常用于原水预处理，供离子交换法使用，以减轻离子交换树脂的负担。



注射用水制备技术:

可用蒸馏法、反渗透法及综合法

- **蒸馏法**: 将纯化水进行蒸馏, 去除水中所有不挥发性微粒、可溶性小分子无机盐、有机盐, 可溶性高分子材料, 是最经典、最可靠的制备注射用水的方法。

- 水源的要求：以去离子水为水源

- 一般过程：纯化水→蒸发→隔膜装置→冷凝
→加热蒸发→冷凝

- 蒸馏设备

小量生产 塔式和亭式蒸馏水器

大量生产 多效蒸馏水机或汽压式蒸馏水器

多效蒸馏水机

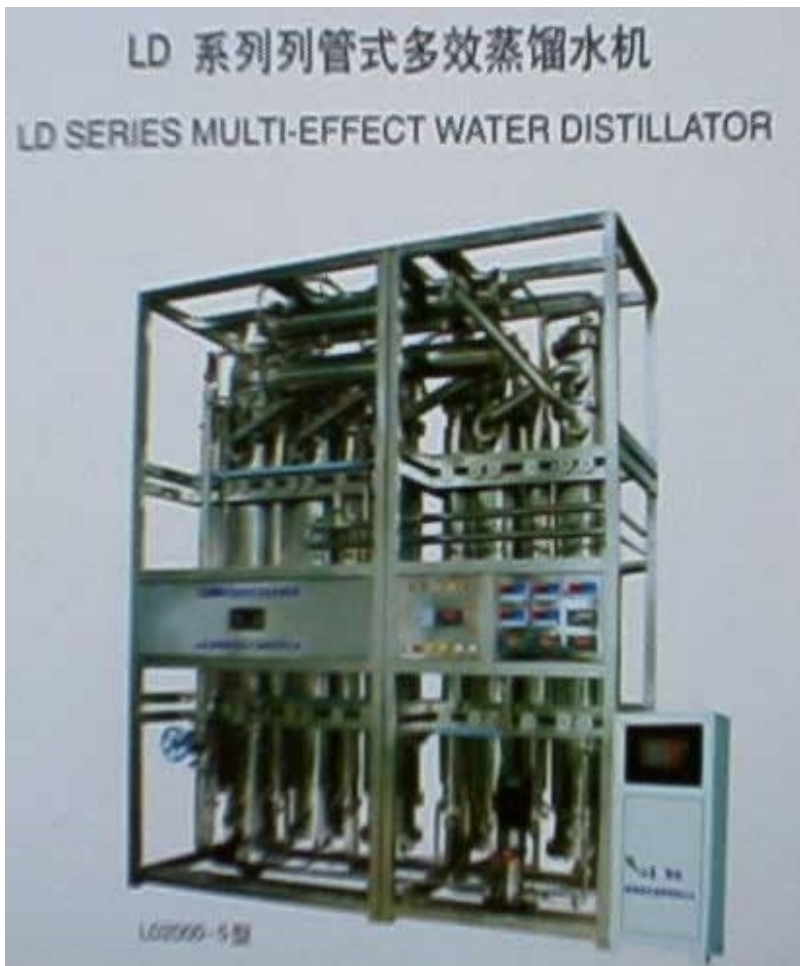
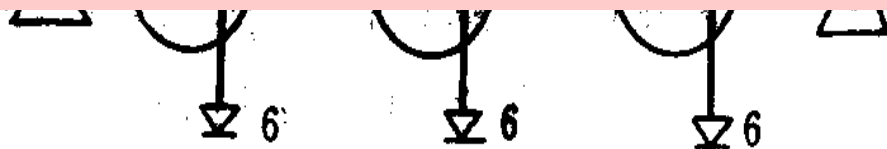
三效蒸馏水机工作原理

1-原水泵;2-加热蒸汽;3-二次蒸汽;
4-蒸汽(去冷凝为产品);5-浓水;6-
冷凝水

多效蒸馏水机

气压式蒸馏水器

2
1- 它是以输入部分外界能量而
将低温热能转化为高温热能
的原理来生产蒸馏水。



注射用水制备技术:

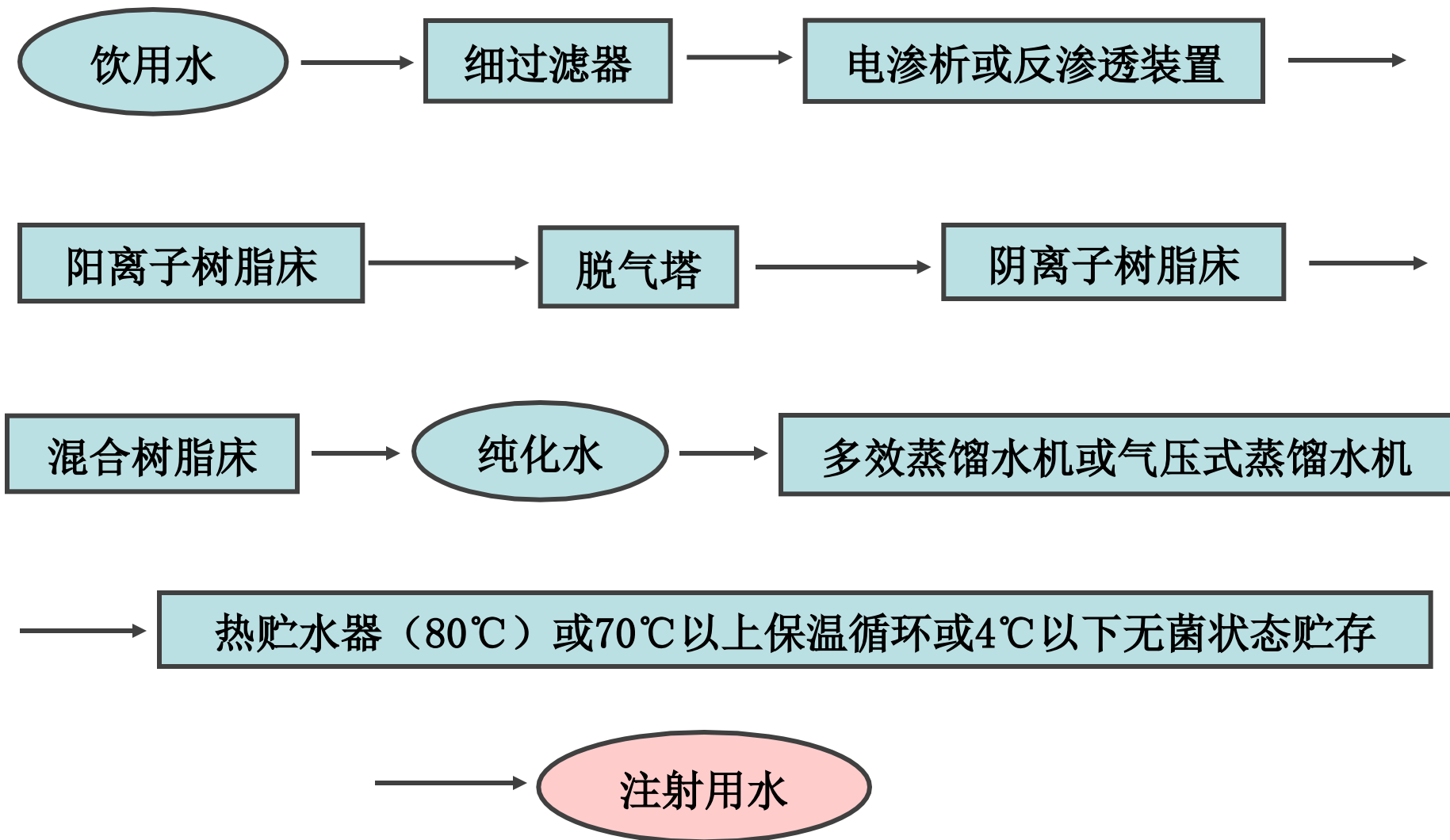
可用蒸馏法、反渗透法及综合法

- 反渗透法: 《美国药典》收载, 采用二次反渗透。
- 一般情况, 一级反渗透装置能除去一价离子90-95%, 二价离子98-99%, 同时能除去微生物和病毒, 但除去氯离子的能力达不到药典要求;
- 二级反渗透装置能彻底除去氯离子。

注射用水制备技术:

可用蒸馏法、反渗透法及**综合法**

- **综合法**: 将各种水处理技术按照各自的特点进行有效组合。



注射用水的收集与贮存

1. 初馏液不要
2. 检查合格后带有**无菌过滤装置**的密闭系统收集
3. 80°C以上保温、70°C以上保温循环或于4°C 以下无菌状态下贮存
4. 12小时内用完

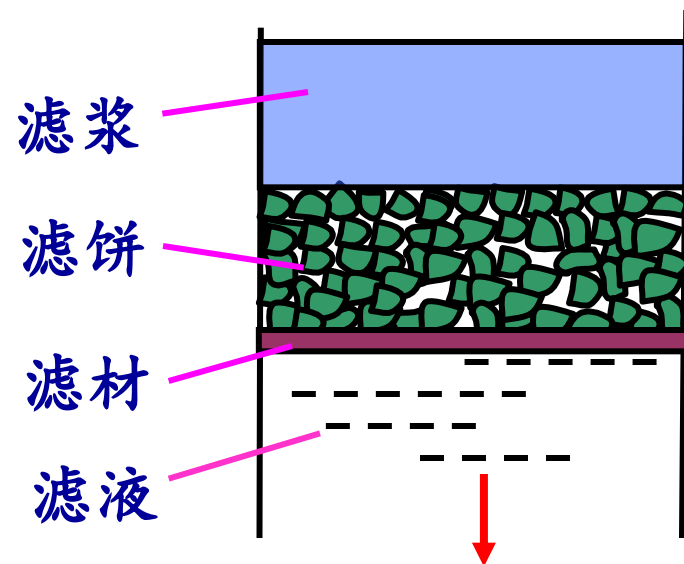
注射用水的质量检查

常规检查项目：酸碱度、氨、氯化物、硫酸盐与钙盐、重金属等

注射用水：内毒素含量 $\leq 0.25\text{EU/mL}$ ，pH值5.0-7.0, 氨含量 $\leq 0.00002\%$

二、液体过滤技术

- 过滤：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
- 滤材
- 滤浆
- 滤饼
- 滤液



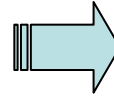
过滤机制： 固体粒子在滤材中截留方式。

- **介质过滤**：是指靠介质的拦截作用而进行的固—液分离的操作。依据截留方式不同分为表面过滤和深层过滤。
- **滤饼过滤**：过滤时，被截留的固体粒子聚集在过滤介质表面形成滤饼，过滤的拦截作用主要由滤饼产生。

过滤过程

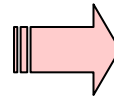
介质过滤

表面过滤



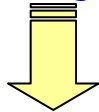
- 截留在介质表面
- 分离度高
- 微孔滤膜、超滤膜和反渗透膜

深层过滤

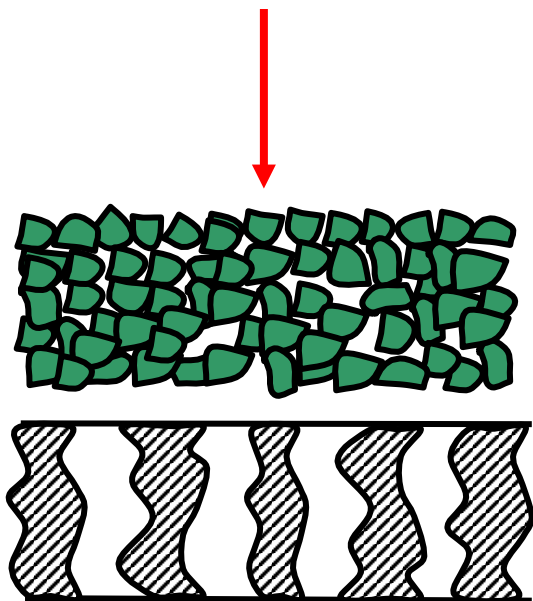


- 截留在介质“内部”
- 惯性、重力、扩散→“架桥”；被吸附
- 沙滤棒、垂熔玻璃漏斗、多孔陶瓷、石棉过滤

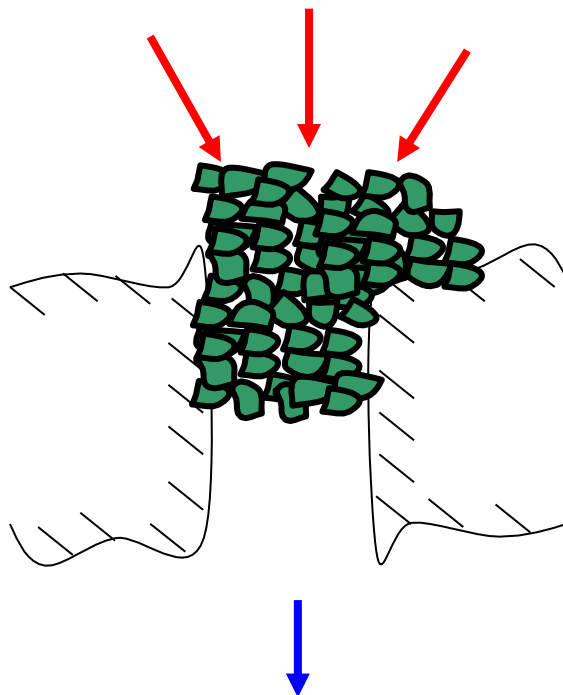
滤饼过滤



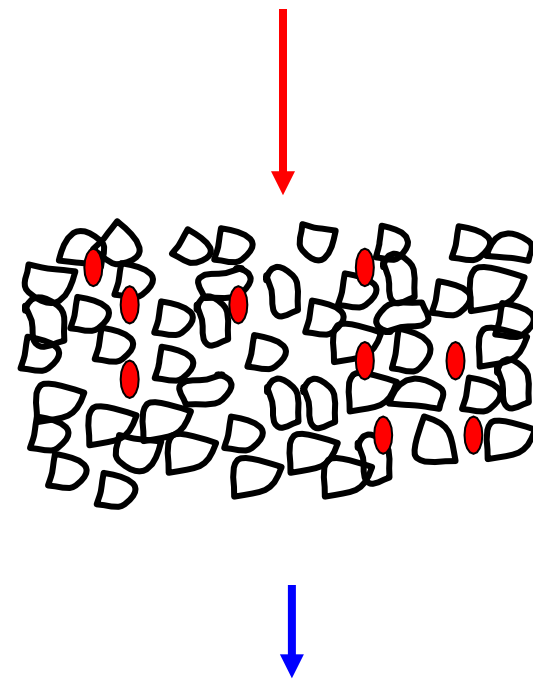
- 固体粒子聚集在过滤介质表面形成滤饼。
- 滤饼：起拦截作用
- 过滤介质：支撑滤饼的作用



滤饼过滤



架桥现象



深层过滤

• 影响过滤的因素

液体的流动遵循公式：

$$V = P \pi r^4 t / 8 \eta L$$

V—单位面积上的过滤容量；

P—操作压力；

r—流过层中毛细管半径；

t—过滤时间；

η —液体粘度；

L—毛细管长度；

V/t—过滤速度。



① 操作压力越大，滤速越快

② 孔径越窄，阻力越大，滤速越慢

③ 粘度愈大，滤速愈慢

④ 滤速与毛细管长度成反比，沉积的滤饼量愈多，滤速愈慢

增加滤速的方法：

① 提高压力差

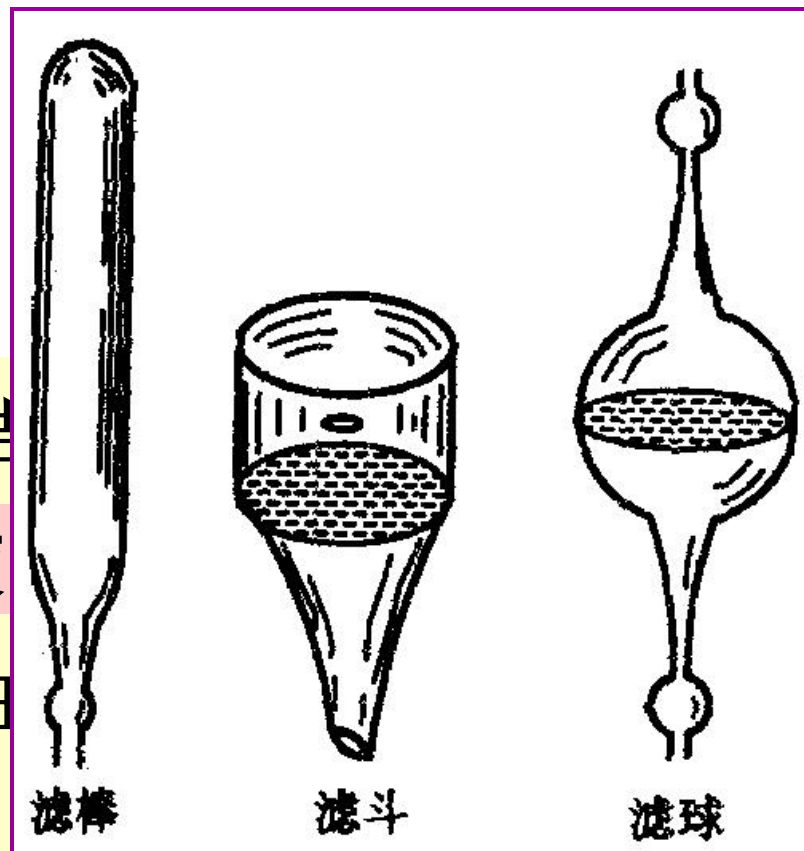
② 升温降低温黏度

③ 预滤减少滤饼厚度

④ 使颗粒变粗

过滤器和过滤装置：

- 砂滤棒过滤器：硅藻土烧结粗滤。适于低粘度药液
- 垂熔玻璃滤器：硬质玻璃细孔径大小，分为6种规格。
- 微孔滤膜过滤器：以高分子材料为过滤介质。



截留能力强；易堵塞

- **滤过方式**

- 常用二级过滤:

砂滤棒→垂熔玻璃滤器→微孔膜滤器

- 滤过动力:

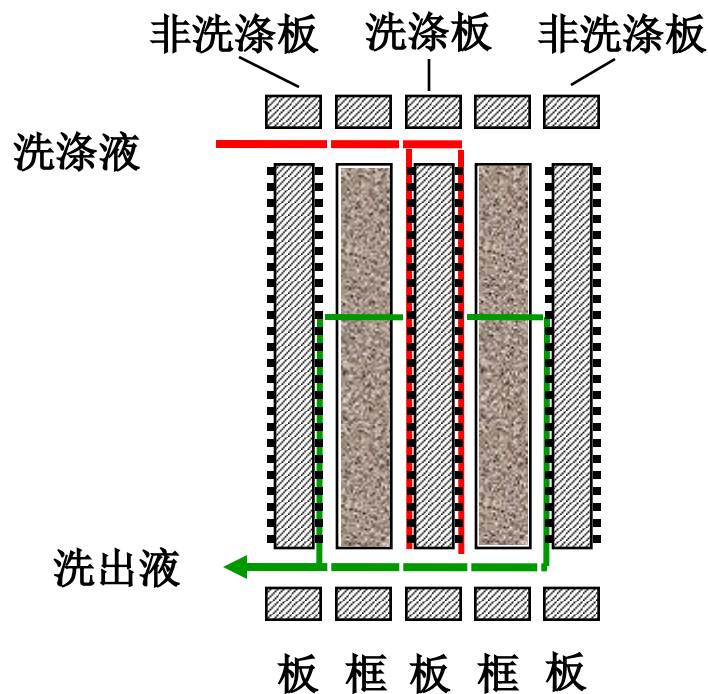
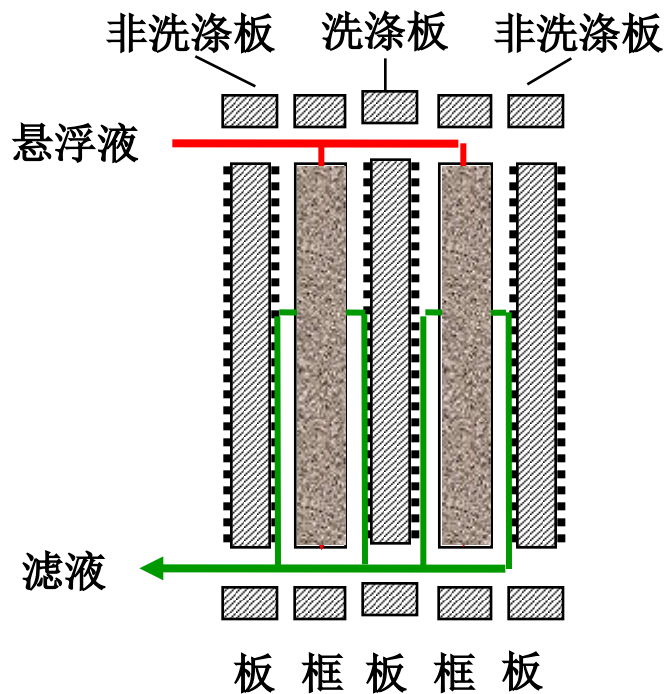
- a. 高位静压: 压力稳定, 滤速较慢

- b. 加压滤过: 压力稳定, 滤速快

- c. 减压滤过: 压力不稳

板框式压滤机 (多用于注射剂预滤)

- 面积大，截留量多，用于粘性大、滤饼可压缩物料；装配和清洗麻烦。



三、热原去除技术

- **热原 (pyrogens)**：注射后能引起人体特殊**致热反应**的物质，是微生物产生的一种**内毒素**。
- **产生来源**：大多数细菌（革兰氏阴性杆菌致热能力最强）、霉菌、病毒。
- **组成**：**热原 = 内毒素 (endotoxin) = 脂多糖 (具有很强的热原活性)、磷脂、蛋白质**
- **致热反应**：发冷、寒战、体温升高、恶心呕吐等不良反应，有时体温可升至40℃，严重者出现昏迷、虚脱，有生命危险。

热原的性质： P178

1. 耐热性
2. 滤过性
3. 吸附性
4. 不挥发性
5. 水溶性
6. 强酸、强碱、强氧化剂的破坏性

热原的主要污染途径：

1. 溶剂
2. 原辅料
3. 容器、用具、管道与设备
4. 制造过程与生产环境
5. 注射器具

热原的去除方法:

1. **高温法**: 250℃加热30分钟以上
2. **酸碱法**: 重铬酸钾硫酸洗液或稀氢氧化钠溶液处理
3. **吸附法**: 活性炭
4. **蒸馏法**: 利用热原的不挥发性
5. **离子交换法**: 一般不可靠
6. **凝胶过滤法**: 二氨基乙基葡聚糖凝胶
7. **反渗透法**: 三醋酸纤维素膜
8. **超滤法**: 3-15nm超滤膜
9. **其他**: 二次以上湿热灭菌

四、渗透压调节技术

等参与等张的概念

- ◆ (1) 等渗溶液 (isoosmotic solution)：系指与血浆渗透压相等的溶液。
- ◆ 低渗溶液——红细胞破裂，溶血现象
- ◆ 高渗溶液——红细胞萎缩
- ◆ 肌肉注射可耐受0.5~3个等渗度的溶液，静脉输液要求等渗，脊髓腔内注射必须调节至等渗。
- ◆ (2) 等张溶液 (isotonic solution)：系指渗透压与红细胞膜张力相等的溶液。
- ◆ 在等张溶液中既不会发生红细胞体积改变，更不会发生溶血。

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/485122313122012012>