制药用水制备

主编　赵小艳

山西药科职业学院

制药用水制备

主　编　　赵小艳　　山西药科职业学院

副主编　　孙笑宇　　山西药科职业学院

李世相　　山西药科职业学院

主　审　　宋金玉　　山西药科职业学院

赵铭发　　山西华元医药集团天星制药有限公司

参　编　　白而力　　山西药科职业学院

刘精婵　　山西药科职业学院

王志英　　山西康源堂生物科技有限公司

张红兵　　山西华卫药业有限公司

卫春红　　山西振东安特生物制药有限公司

王满芳　　山西振东安特生物制药有限公司

李　娟　　山西药科职业学院

冀小君　　山西药科职业学院

杜月莲　　山西药科职业学院

张德富　　山西黄河中药有限公司

编写说明

本教材根据普通医药高等职业教育培养目标和《制药用水制备》教学大纲的要求编写而成，可供我院药学类等专业教学使用，也可作为医药企业相关岗位的岗前培训教材或自学参考书。

在教材编写中，我们以医药行业职业岗位（群）所需求的各种具体的业务能力为基础，有针对性地传授和培训该岗位所需要的知识和技能；以制药用水制备的理论与实践为主线，通过实训来实现学生的动手能力。通过本课程学习，使学生掌握制药用水的基本内容、原理、工艺流程、相关设备的操作及质量检查等技术，为其实现职业岗位的变换和全面发展奠定基础。

本教材由赵小艳主编，宋金玉、赵铭发主审，刘精婵、张红兵、王志英等参编。

由于我们首次尝试制药用水教材的编写，理论水平和实践经验不足，纰漏之处在所难免，恳请广大读者批评指正。

《制药用水制备》编写组

2015 年 2 月

目　录

第一章 制药用水系统概述.....1

1.1 制药用水的特性要求.....1

1.2 制药用水的分类.....1

1.3 制药用水的用途.....1

1.4 制药用水系统的组成.....2

1.5 制药用水系统的目的.....3

第二章 药典、GMP 对制药用水的要求.....4

2.1 GMP 对制药用水系统的要求.....4

2.2 制药用水的选择（第六章将详细介绍）.....4

第三章 制药用水及蒸汽系统技术要求.....6

3.1 纯化水制备系统.....6

3.1.1 概述.....6

3.1.2 常用制备方法及设备.....6

3.2 注射用水制备系统.....20

3.2.1 概述.....20

3.2.2 单效蒸馏水机.....21

3.2.3 多效蒸馏水机.....21

3.2.4 热压式蒸馏水机.....26

3.3 纯蒸汽制备系统.....29

3.3.1 概述.....29

3.3.2 工作原理.....30

3.3.3 用途.....30

3.3.4 主要检测指标.....30

3.4 储存与分配系统.....31

3.4.1 概述.....31
3.4.2 系统设计.....32
3.4.3 分配系统设计.....33
第四章 制药用水系统的消毒与灭菌.....47
4.1 防止颗粒物污染.....47
4.2 防止微生物污染.....47
4.2.1 流速.....50
4.2.2 表面粗糙度.....50
4.2.3 死角.....52
4.2.4 坡度.....53
4.2.5 温度.....53
4.2.6 连接方式.....54
4.3 消毒与灭菌.....55
4.3.1 巴氏消毒.....56
4.3.2 紫外线杀菌.....56
4.3.3 臭氧杀菌.....58
4.3.4 纯蒸汽杀菌.....61
4.3.5 过热水杀菌.....61
4.4 焊接与红锈.....62
4.4.1 焊接.....62
4.4.2 红锈.....62
第五章 制药用水系统验证.....65
5.1 概述.....65
5.2 验证计划和基础文件.....66
5.2.1 验证计划.....66
5.2.2 项目控制.....66

5.2.3 基础文件.....67
5.3 设计确认.....67
5.4 调试.....68
5.5 安装确认.....69
5.5.1 安装确认需要的文件.....69
5.5.2 安装确认的测试项目.....69
5.6 运行确认.....70
5.6.1 运行确认需要的文件.....70
5.6.2 运行确认的测试项目.....70
5.7 性能确认.....72
5.7.1 纯化水和注射用水系统的性能确认.....72
5.7.2 纯蒸汽系统的性能确认.....73
5.7.3 性能确认报告.....74
5.8 再验证.....74
5.9 风险评估.....74
5.9.1 风险识别.....75
5.9.2 风险分析.....75
5.9.3 风险评估.....76
第六章 制药用水系统与制剂学.....78
6.1 制水间的布置.....78
6.2 制药用水的选择.....82
6.3 制药用水系统与制剂学.....84
6.3.1 口服固体制剂.....84
6.3.2 口服液体制剂.....85
6.3.3 原料药.....86
6.3.4 大容量注射剂.....90

6.3.5 小容量注射剂.....92
6.3.6 注射用无菌粉末.....94
6.3.7 生物制品.....98
6.3.8 滴眼剂.....100
6.3.9 质量检测区域.....102
第七章 常见问题的讨论..... 103
7.1 原水水质.....103
7.2 材质.....104
7.3 粗糙度.....104
7.4 电解抛光.....104
7.5 死角.....105
7.6 储罐液位计.....108
7.7 呼吸器和完整性测试..... 108
7.8 在线过滤器的使用.....108
7.9 流量和循环流速.....109
7.10 在线备用循环泵.....109
7.11 循环温度.....109
7.12 电导率的在线测量和离线测量..... 109
7.13 TOC 的测量方式.....109
7.14 消毒方式的选择.....110
7.14.1 使用化学品消毒.....110
7.14.2 臭氧消毒.....110
7.14.3 热消毒.....110
7.14.4 初始消毒（环境温度系统）.....111
7.15 储罐的周转（循环）率..... 111
7.16 保证正压.....112

7.17 取样阀.....112
7.18 球阀的使用.....112
7.19 余氯的控制.....112
7.20 注射用水制备系统工作压力.....112
7.21 水系统压力容器安全.....113
7.22 如何看待注射用水降温再升温的流程.....113
第八章 附录.....117
8.1 纯化水.....117
8.1.1 纯化水的质量控制.....117
8.1.2 纯化水的质量检测.....118
8.3 灭菌注射用水.....120
参 考 文 献.....122

第一部分

第一章　制药用水系统概述

1.1 制药用水的特性要求

制药用水和纯蒸汽是制药生产过程的重要原料，参与了整个生产工艺过程，包括原料生产、分离纯化、成品制备、洗涤、清洗和消毒等。因此，在制药生产过程中，制药用水系统和纯蒸汽系统是至关重要的组成部分。制备制药用水的目的是减少或消灭潜在的污染源。欧盟和 WHO 将制药用水中的杂质列为潜在杂质来源之一。基于这点考虑，本书说明如何进行制药用水的制备、储存与分配，确保污染风险得到控制。

无论是从 GMP 和药典的角度，还是从良好工程管理规范(GoodEngineering Practice，GEP)和经济的角度，制药用水和纯蒸汽的质量都非常重要。制药生产企业必须证明，其所使用的制药用水系统能始终如一地提供达到质最标准的水。

1.2 制药用水的分类

（1）饮用水　为天然水经净化处理所得的水，其质量必须符合现行中华人民共和国国家标准《生活饮用水卫生标准》。

（2）纯化水　为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的制药用水。不含任何添加剂，其质量应符合纯化水项下的规定。

（3）注射用水　为纯化水经蒸馏所得的水。应符合细菌内毒素试验要求。注射用水必须在防止细菌内毒素产生的设计条件下生产、贮藏及分装。其质量应符合注射用水项下的规定。

（4）灭菌注射用水　本品为注射用水照注射剂生产工艺制备所得。不含任何添加剂。

1.3 制药用水的用途

制药用水的种类不同，其使用范围不同，见表 1-1。

表 1-1　制药用水的水质要求及用途

类别	应用范围
饮用水	药品包装材料粗洗用水、中药材和中药饮片的清洗、浸润、提取等用水。 《中国药典》同时说明，饮用水可作为药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗

纯化水	用水。除另有规定外，也可作为药材的提取溶剂。 非无菌药品的配料、直接接触药品的设备、器具和包装材料最后一次洗涤用水、非无菌原料药精制工艺用水、制备注射用水的水源、直接接触非最终灭菌棉织品的包装材料粗洗用水等。 纯化水可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水；可作为中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取溶剂；口服、外用制剂配制用溶剂或稀释剂；非灭菌制剂用器具的精洗用水。也用作非灭菌制剂所用饮片的提取溶剂。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。
注射用水	直接接触无菌药品的包装材料的最后一次精洗用水、无菌原料药精制工艺用水、直接接触无菌原料药的包装材料的最后洗涤用水、无菌制剂的配料用水等。 注射用水可作为配制注射剂、滴眼剂等的溶剂或稀释剂及容器的精洗。
灭菌注射用水	灭菌注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂。其质量应符合灭菌注射用水项下的规定。

1.4 制药用水系统的组成

从功能角度分类，制药用水系统主要由制备单元、储存与分配单元两部分组成；纯蒸汽系统主要由制备单元、分配单元两部分组成。制备单元主要指纯化水机、高纯水机、蒸馏水机和纯蒸汽发生器。

储存与分配单元主要包括储存单元、分配单元和用点管网单元。

① 纯化水系统：主要包括纯化水机、纯化水储存单元、纯化水分配单元和纯化水用点管网单元。

② 高纯水系统：主要包括高纯水机、高纯水储存单元、高纯水分

配单元和高纯水用点管网单元。

③ 注射用水系统：主要包括蒸馏水机、注射用水储存单元、注射用水分配单元和注射用水用点管网单元。本书重点介绍以蒸馏法制备注射用水。

④ 纯蒸汽系统：主要包括纯蒸汽发生器和纯蒸汽用点管网单元。

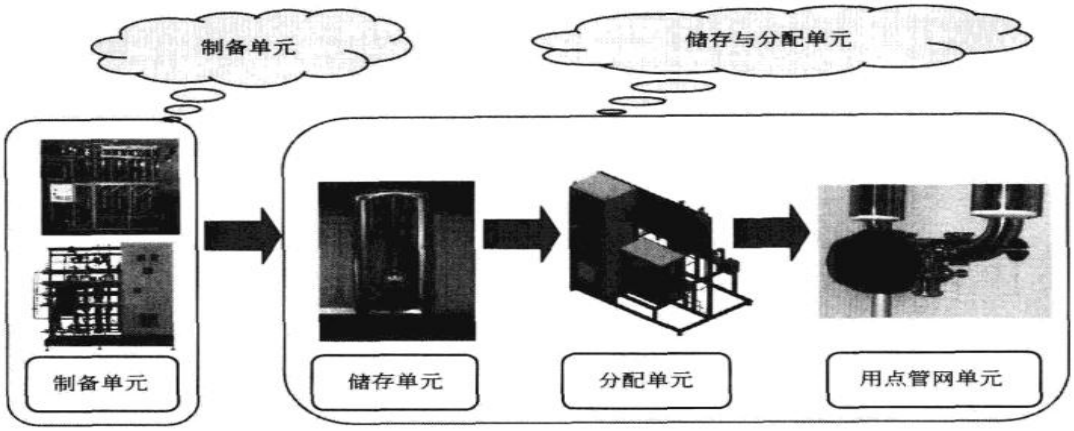


图 1-1　制药用水系统的组成

1.5 制药用水系统的目的

良好的制药用水系统需达到以下 3 个主要目的：

① 维持制药用水水质在药典要求的可接受范围内。

② 将制药用水分配到各工艺使用点，且满足实际生产所需的温度、流量和压力等要求。

③ 保证初期投资与运行投资合理化。

第二章　药典、GMP 对制药用水的要求

药典对制药用水的要求参见附录。

2.1　GMP 对制药用水系统的要求

【法规要求】

《药品生产质量管理规范》2010 修订版：

第六节 制药用水

GMP 第九十六条 制药用水应适合其用途，并符合《中华人民共和国药典》的质量标准及相关要求。制药用水至少应采用饮用水。

GMP 第九十七条 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应确保制药用水达到设定的质量标准。水处理设备的运行不得超出其设计能力。

GMP 第九十八条 纯化水、注射用水储罐和输送管道所用材料应无毒、耐腐蚀；储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；管道的设计和安装应避免死角、盲管。

GMP 第九十九条 纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应能防止微生物的滋生。纯化水可采用循环，注射用水可采用70℃以上保温循环。

GMP 第一百条 应对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

GMP 第一百零一条 应按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒，并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时应按操作规程处理。

除上述之外，各附录中也有表述。

GMP 附录1 无菌药品

第五十一条 原水、制药用水及水处理设施的化学和微生物污染状况应定期监测，必要时还应监测细菌内毒素。应保存监测结果及所采取纠偏措施的相关记录。

2.2 制药用水的选择（第六章将详细介绍）

选择适当品质的水用于制药用途是制药企业的责任。

首先要根据药品质量的工艺要求选择制药用水的品质要求；同时要满足本国的有关药品法律法规的要求和目标市场地区相关法律法规的要求。

《中国药典》关于制药用水的用途在纯化水、注射用水、附录制药用水中都有提

及。与05 版相比，用途也有变化，如规定眼用制剂需用注射用水作为溶剂或稀释剂及容器的精洗。

【延伸阅读】

国外**GMP** 对制药用水系统的要求

欧盟 GMP 对制药用水系统没有专门的章节提出要求，在设备一段的描述可以认为涵盖了对制药用水系统的要求。另外它的无菌制药附件对制药用水系统有一条要求。

30 May 2003EC GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE
REVISION TO ANNEX 1

Title: Manufacture of Sterile Medicinal Products

35. Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. They should not be operated beyond their designed capacity. Water for injections should be produced, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C.

35. 水处理设施及其分配系统的设计、安装和维护应能确保供水达到适当的质量标准。水系统的运行不应超越其设计能力。注射用水的生产、贮存和分配方式应能防止微生物生长，例如，在*70*℃以上保持循环。

【延伸阅读】

欧盟GMP 网页地址：
http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm

美国GMP对制药用水系统的明确要求也不多，通常认为GMP中关于设备的部分都是与制药用水系统有关的要求。

PART 211 Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals 网页地址：
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm

除此之外，1993 年的高纯水检查指南通常被认为是正式的要求。需要说明的是：因为93年的指南一直未更新, 实际上它是一个最基本要求, FDA 的检查实际已经超过了该指南的要求，所以该指南是比较陈旧的。

FDA--Guide to Inspections of High Purity Water Systems
网页地址：http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm

第三章　制药用水及蒸汽系统技术要求

3.1 纯化水制备系统

3.1.1 概述

我国地域辽阔,水资源丰富,水质因地域的不同而差异很大。如果原水是井水,则有机物负荷不会很大;如果是地表水(湖水、河水或水库水),可能含有较高水平的有机物,并且有机物的组成和数量可能受季节变化影响;市政供水(自来水)通常是经过氯处理的,在去除氯之前,其中微生物的含量是比较低的,并且其生长通常是受到抑制。

通常情况下纯化水制备系统的配置方式根据地域和水源的不同而不同,纯化水制备系统应根据不同的原水水质情况进行分析与计算,然后配置相应的组件来依次把各指标处理到允许的范围之内。目前在国内纯化水制备系统的主要配置方式如下图3-1所示,但并不局限于只有这几种。

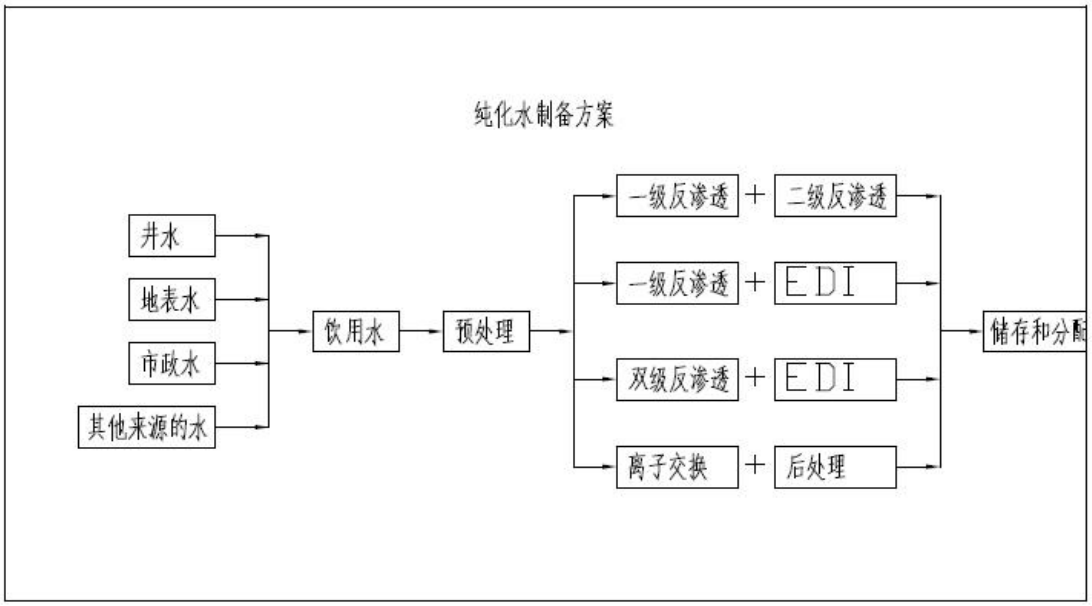


图 3-1 纯化水制备方法

3.1.2 常用制备方法及设备

纯化水的制备是以饮用水作为原水，经逐级提纯水质，使之符合生产要求的过程。生产根据各种纯化方法的特点灵活组合应用，既要受原水性质、用水标准与用水量的制约，又要考虑制水效率的高低，能耗的大小、设备的繁简、管理维护的难易和产品的成本。采用离子交换法、反渗透法、电渗析法等非热处理纯化水，称为

去离子水；采用特殊设计的蒸馏器，用蒸馏法制备的纯化水称为蒸馏水。

（一）离子交换法

本法利用的离子交换树脂具有离子交换作用，可以除去绝大部分阴、阳离子，对热原、细菌也有一定的清除作用，是净化水质的基本方法之一。其主要优点是水质化学纯度高，所需设备简单，耗能小，成本低。

离子交换法处理水是通过离子交换树脂进行的。常用的离子交换树脂有阳、阴离子交换树脂两种，如 732 型苯乙烯强酸性阳离子交换树脂，其极性基团为磺酸基，可用简式 $RSO_3^-H^+$（氢型）或 $RSO_3^-Na^+$（钠型）表示；717 型苯乙烯强碱性阴离子交换树脂，其极性基团为季铵基团，可用简式 $RN^+(CH_3)_3OH^-$（氢氧根型）或 $RN^+(CH_3)_3Cl^-$（氯型）表示。钠型和氯型比较稳定，便于保存，为出厂形式，因此市售产品需用酸碱转化为氢型和氢氧根型后才能使用。

离子交换法制备离子交换水的基本原理是，当饮用水通过阳离子交换树脂时，水中阳离子被树脂所吸附，树脂上的阳离子 H^+ 被置换到水中，其反应式如下：

$$R-SO_3^-H^+ + \begin{cases} K^+ \\ Na^+ \\ \frac{1}{2}Ca^{2+} \\ \frac{1}{2}Mg^{2+} \end{cases} \begin{cases} \frac{1}{2}SO_4^{2-} \\ Cl^- \\ HCO_3^- \\ HSiO_3^- \end{cases} \rightleftharpoons R-SO_3^- \begin{cases} K^+ \\ Na^+ \\ \frac{1}{2}Ca^{2+} + H^+ \\ \frac{1}{2}Mg^{2+} \end{cases} \begin{cases} \frac{1}{2}SO_4^{2-} \\ Cl^- \\ HCO_3^- \\ HSiO_3^- \end{cases}$$

经阳离子交换树脂处理的水再通过阴离子交换树脂时，水中的阴离子被树脂吸附，树脂上的阴离子 OH^- 被置换到水中，并和水中的 H^+ 结合成水，其反应如下：

$$R\equiv N^+OH^- + H^+ + \begin{cases} \frac{1}{2}SO_4^{2-} \\ Cl^- \\ HCO_3^- \\ HSiO_3^- \end{cases} \rightleftharpoons R\equiv N^+ \begin{cases} \frac{1}{2}SO_4^{2-} \\ Cl^- \\ HCO_3^- \\ HSiO_3^- \end{cases} + H_2O$$

离子交换法处理原水的工艺，一般可采用阳床、阴床、混合床的串联组合形式，混合床为阴、阳树脂以一定比例混合组成。即通过阳离子交换树脂柱－阴离子交换树脂柱－阳、阴离子交换树脂混合柱的联合床系统。

在各种树脂床组合中，阳床需排在首位，不可颠倒。由于水中含有碱土金属阳离子（Ca^{2+}、Mg^{2+}），如不首先经过阳床而进入阴床，阴床中树脂与水中阴离子进行交换，交换下来的 OH^- 就与碱土金属离子生成沉淀包在阴树脂外面，污染了阴床，影

响交换能力，所以，必须先让水经过阳床以防止对阴床的污染。

大生产时，为减轻阴树脂的负担，常在阳床后加脱气塔，除去二氧化碳，使用一段时间后，需再生树脂或更换。当原水中 SO_4^{2-}、Cl^-等强酸根含量较高(≥100mg／L)时，可在阴床前加用弱酸型阴离子交换树脂柱，以除去大部分强酸根离子，延长强碱型阴离子交换树脂的使用时间。更换树脂周期一般每年换一次。因此，离子交换法制备纯化水的一般采用工艺流程是：饮用水→过滤→阳床→脱气塔→（弱酸型阴离子交换树脂）→阴床→混合床。

课堂活动

脱气塔为什么放置在阳离子树脂床之后呢？

目前生产过程中，通常通过测定比电阻来控制去离子水的质量，一般要求比电阻值在 100 万Ω·cm 以上。测定比电阻的仪器常用 DDS--Ⅱ型电导仪。

（二）离子交换制水设备

离子交换法除盐一般用于电渗析或反渗透等除盐设备之后，将盐类去除至纯化水要求，出水电阻率可控制在 1~18MΩ·cm 之间。离子交换设备分有机玻璃柱和钢衬胶柱体两种，一般以阳柱、阴柱、混合柱顺序配置，一般装填的树脂为凝胶型苯乙烯系强酸、强碱树脂，型号为 0017 和 2017。

1．基本原理　离子交换法是利用阴、阳离子交换树脂中含有的氢氧根离子和氢离子与原水中的电解质离解出的阴、阳离子进行交换，原水中的离子被吸附在树脂上，而从树脂上交换下来的氢离子和氢氧根离子则结合成水，故达到了去除水中盐的作用。

离子交换法的主要特点：设备简单，节约能源与冷却水，成本低；所得水化学纯度较高，对热原和细菌也有一定的清除作用；对新树脂需要进行预处理，老化后的树脂需要再生处理，消耗大量的酸碱。

2．运行操作　阴、阳单床和混床操作管路如图 3-2 和图 3-3 所示。

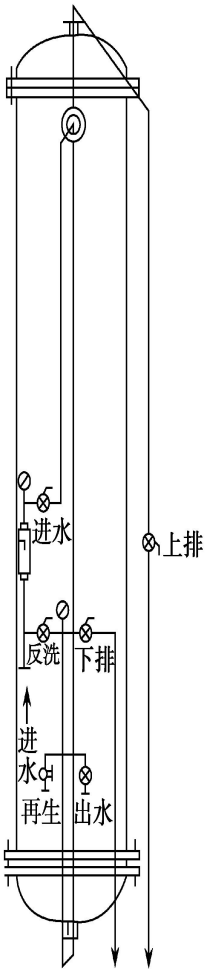


图 3-2 阴、阳单床操作管路图

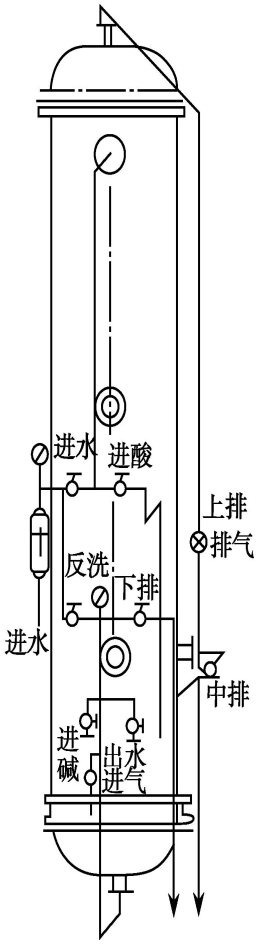


图 3-3 混床操作管路图

打开全部排气阀，依次进行如下操作：开阳床进水阀并调节其流量，阳床排气阀出水→开阳床出水阀，开阴床进水阀→关阳床排气阀，阴床排气阀出水→开阴床出水阀、开混床进水阀→关阴床排气阀，混床排气阀出水→开混床下排阀→检测水质合格后→开混床出水阀，送出合格水，再关下排阀。

若交换柱以阳、阴、阴阳混床组合，则中间重复一次阴床操作过程即可。此操作特点考虑了水时刻有出路，避免柱内压力急剧升高引起柱体损坏。

当离子交换树脂达到交换终点后，需要进行离子交换树脂的再生操作。离子交换树脂的再生分为同时再生和适时再生两种方式。所有树脂都同时达到了交换终点则可同时进行再生。但实际生产过程中，离子交换柱一般不会同时失效，再生工作随时都有可能进行。

知识链接

离子交换树脂使用一段时间后，吸附的杂质接近饱和状态，就要进行再生处理，用化学药剂将树脂所吸附的离子和其他杂质洗脱除去，使之恢复原来的组成和性能。在实际运用中，为降低再生费用，要适当控制再生剂用量，使树脂的性能恢复到最经济合理的再生水平，通常控制性能恢复程度为 70～80% 。如果要达到更高的再生水平，则再生剂量要大量增加，再生剂的利用率则下降。

树脂的再生应当根据树脂的种类、特性，以及运行的经济性，选择适当的再生药剂和工作条件。再生剂的种类应根据树脂的离子类型来选用，并适当地选择价格较低的酸、碱或盐。例如：钠型强酸性阳树脂可用 10%NaCl 溶液再生，用药量为其交换容量的 2 倍 （用 NaCl 量为 117g/ 1g 树脂 ）；氢型强酸性树脂用强酸再生，用硫酸时要防止被树脂吸附的钙与硫酸反应生成硫酸钙沉淀物。为此，宜先通入 1～2% 的稀硫酸再生。

（三）反渗透法及设备

反渗透法是在 20 世纪 60 年代发展起来的技术，国内目前主要用于原水处理，但若装置合理，也能达到注射用水的质量要求，《美国药典》23 版已收载该法为制备注射用水法定方法之一。

1．反渗透法的含义 当两种不同浓度的水溶液（如纯水和盐溶液）用半透膜隔开时，稀溶液中的水分子通过半透膜向浓溶液一侧自发流动，这种现象叫渗透。由于半透膜只允许水通过，而不允许溶解性固体通过，因而渗透作用的结果，必然使浓溶液一侧的液面逐渐升高，水柱静压不断增大，达到一定程度时，液面不再上升，渗透达到动态平衡，这时浓溶液与稀溶液之间的水柱静压差即为渗透压。若在浓溶液一侧加压，当此压力超过渗透压时，浓溶液中的水可向稀溶液作反向渗透流动，这种现象称为反渗透，反渗透的结果能使水从浓溶液中分离出来。如图 3-4 所示。

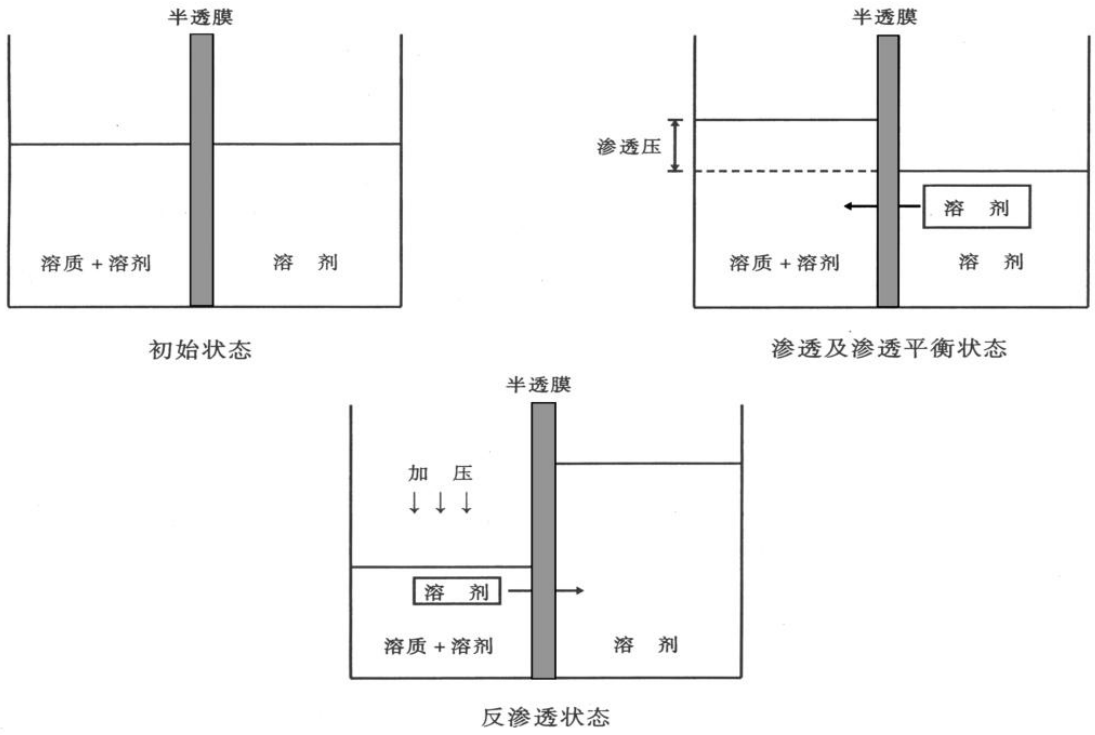


图 3-4 反渗透单元示意图

反渗透法制备注射用水，具有耗能低、水质好、设备使用与保养方便等优点，它为注射用水的制备开辟了新途径，目前国内也有进行相关研究的报道。

2. 反渗透系统　反渗透系统承担了主要的脱盐任务。典型的反渗透系统包括反渗透给水泵、阻垢剂加药装置、还原剂加药装置、5μm 精密过滤器、一级高压泵、一级反渗透装置、CO_2 脱气装置或NaOH 加药装置、二级高压泵、二级反渗透装置以及反渗透清洗装置等。

（1）阻垢剂加药装置　阻垢剂加药系统在反渗透进水中加入阻垢剂，防止反渗透浓水中碳酸钙、碳酸镁、硫酸钙等难溶盐浓缩后析出结垢堵塞反渗透膜，从而损坏膜元件的应用特性，因此在进入前设置了阻垢剂加药装置。阻垢剂是一种有机化合物质，除了能在朗格利尔指数(LSI)＝2.6 情况下运行之外，还能阻止$S04^{2-}$的结垢，它的主要作用是相对增加水中结垢物质的溶解性，以防止碳酸钙、硫酸钙等物质对膜的阻碍，同时它也可以降低铁离子堵塞膜。

系统中是否要安装阻垢剂加药装置，这取决于原水水质与使用者要求的实际情况。

（2）NaOH 加药装置　如果采用的是双级反渗透，在二级反渗透高压泵前加入NaOH 溶液，用以调节进水PH 值，使二级反渗透进水中CO_2 气体以离子形式溶解于

水中, 并通过二级反渗透去除, 使产水满足EDI 装置进水要求, 减轻EDI 的负担。

3．反渗透膜的类型　反渗透膜是一种只允许水通过而不允许溶质透过的半透膜。主要有醋酸纤维素膜和芳香族聚酰胺膜两大类，前者比较经济，透水量大，除盐率高，但不耐微生物侵蚀；后者价格较高，机械强度好，特别适合于制成头发丝那样细的中空纤维，制成的反渗透器比较小巧。醋酸纤维素膜（又称 CA 膜）是常用的半透膜，其断面可分成表皮层、过渡层和支撑层三部分。表皮层结构致密，孔径小于 1nm 对脱盐起关键作用；表皮层下面为孔径稍大（20nm）的过渡层，其下为结构疏松、孔径为 100nm～400nm 的多孔支撑层。

4．反渗透法制备注射用水的工艺　用反渗透法制备注射用水，除盐及除热原的效率高，完全能达到注射用水的要求标准。一般情况下，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《中国药典》要求。二级反渗透装置能较彻底地除去氯离子。有机物的排除率与其分子量有关，分子量大于 300 的化合物几乎全部除尽，故可除去热原。反渗透法除去有机物微粒、胶体物质和微生物的原理，一般认为是机械的过筛作用。

反渗透法制备注射用水的工艺流程为：

原料水→预处理→一级高压泵→第一级反渗透装置→离子交换树脂→二级高压泵→第二级反渗透装置→高纯水。原料水预处理可有石英砂石、活性炭及 5μm 精细滤器等处理装置。

离子交换法、反渗透法是制备纯化水的两种常用方法，常和其他方法结合使用

5. 反渗透相关设备

（1）工作原理　反渗透(reverse osmosis，简称 RO)是以压力为推动力，利用反渗透膜只能透过水而不能透过溶质的选择透过性，从浓水中提取纯水的物质分离过程。用反渗透法制备纯化水常用的膜有醋酸纤维膜和聚酰胺膜。

难点释疑

当把相同体积的稀溶液和浓液分别置于一容器的两侧，中间用半透膜阻隔，稀溶液中的溶剂将自然地穿过半透膜，向浓溶液侧流动，浓溶液侧的液面会比稀溶液的液面高出一定高度，形成一个压力差，达到渗透平衡状态，此种压力差即为渗透压。若在浓溶液侧施加一个大于渗透压的压力时，浓溶液中的溶剂会向稀溶液流动，此种溶剂的流动方向与原来渗透的方向相反，这一过程称为反渗透。

（2）反渗透装置　反渗透装置主要有板框式、管式（管束式）、螺旋卷式及中空纤维式四种类型。对装置的共同要求是：对膜能提供合适的机械支撑；能将高压盐水和纯水良好地分隔开；在最小消耗能量的情况下，维持高压盐水在膜面上均匀分布和良好流动状态以减少浓度差极化；单位体积中膜的有效面积要大；便于膜的装拆，装置牢固、安全可靠、价格低廉、制造维修方便。中空纤维式反渗透装置结构如图 3-5、3-6 所示。

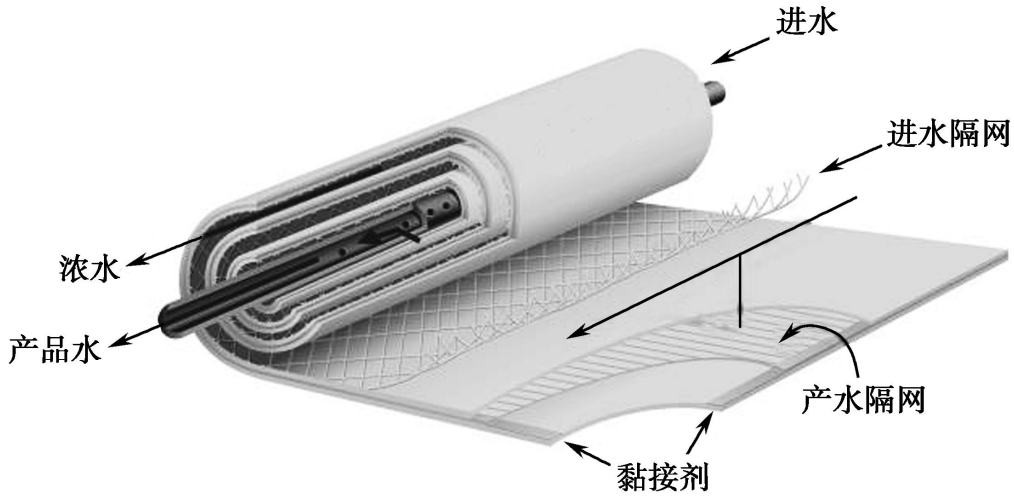


图 3-5 反渗透装置组件示意图



图 3-6 反渗透装置

（3）二级反渗透系统

A 工艺流程：反渗透法制备纯化水一般采用二级流程才能彻底地除尽原水中的

杂质，使引出的纯水符合制药用水的质量标准。二级反渗透装置制备纯化水根据实际情况选择不同的工艺流程：

a.二级反渗透：原水→多介质过滤器→活性炭过滤器→软化器→精密过滤器→保安过滤器→一级反渗透→二级反渗透→紫外线杀菌器→纯化水。

b. 二级反渗透+离子交换：原水→多介质过滤器→活性炭过滤器→软化器→精密过滤器→保安过滤器→一级反渗透→二级反渗透→阳床→阴床→混合床→紫外线杀菌器→纯化水。

c. 二级反渗透+EDI(电去离子技术)：原水→多介质过滤器→活性炭过滤器→软化器→精密过滤器→保安过滤器→一级反渗透→二级反渗透→EDI→紫外线杀菌器→纯化水。

B 预处理：预处理包括多介质过滤、活性炭过滤、软化处理、精密过滤和保安过滤。

a. 多介质过滤主要是滤出水中的悬浮性物质。多介质过滤器使用前要进行反洗和正洗，运行时多介质过滤器内必须完全充满水。多介质过滤器每运行 2 天，需反洗 1～2 次（先反洗后正洗，正洗完毕后再运行）。

b. 活性炭过滤器主要是滤出水中的有机物、胶体物质和除氯。活性炭过滤器使用前要进行反洗和正洗，运行时活性炭过滤器内必须完全充满水。活性炭过滤器每运行 2 天，需反洗、正洗 1～2 次（先反洗后正洗）。因复合膜不耐余氯，炭过滤器是除余氯，因此绝不能用未经过炭过滤器的水进入反渗透膜，否则膜的损坏无法恢复。

c. 软化处理是去除原水中易于沉积在 RO 膜上的钙、镁离子。软化法是利用离子交换树脂与水中的钙镁离子进行交换，将水中的钙镁离子去除。软化器能自动完成反洗、再生、冲洗、运行工作。

精密过滤是采用 3~5μm 的精密滤芯，滤出 5μm 以上的粒子。精密过滤器的滤芯一般 90 天或每个过滤器的压力下降大于 0. 1MPa 时更换或清洗一次。

保安过滤是原水过滤的最后一道屏障，保安过滤器是保障处理系统安全的过滤器，又称滤芯过滤器。一般情况下保安过滤器放置在石英砂，活性炭，树脂等之后，是去除大颗粒杂质的最后保障，以防止反渗透膜被损坏。其实从广义来讲，精密过滤器也属于保安过滤器。

保安过滤器的滤芯一般 90 天或每个过滤器的压力下降大于 0. 1MPa 时更换或清洗一次。滤芯的清洗方法：3%~5%NaOH 泡 12 小时以上，冲洗干净，再用 3%~5%盐酸泡 12 小时以上，冲洗干净，晾干待用。

（4）反渗操作透装置

1）运行操作：当反渗透运行时，打开电源开关，启动运行按钮，反渗透可编程控器（PLC）发出工作指令，高压泵自动开启，相应的工作阀门打开运行，机上的仪表开始进入工作状态，检查各工作点是否有异常情况（故障指示灯正常时均不亮），如无异常反渗透即投入正常运行。

2）关机操作：分为正常关机和非正常关机两种情况。①系统正常关机：停机前首先缓慢开大浓水阀，随后用 RO 水低压（约 0. 3~0. 5MPa）冲洗膜元件，5 分钟左右，至浓水电导率达到进水电导率后，关闭高压泵电源及所有运行阀门，保证设备必须注满水，设备进入关机状态；②系统非正常关机：若遇紧急特殊情况，如突然停电、停水或无法估计的事件发生，则首先关高压泵，依次关纯水泵、药泵、原水泵，随后关电源，然后关所有的阀门和水源。

3）系统清洗：当产水量比初始降低 10%~20%或脱盐率下降 10%时，须对系统进行清洗。常用清洗液为柠檬酸，用反渗透水配制，柠檬酸约 2%浓度，用分析纯氨调节 pH 值至 3. 0。

4）停机操作：①当工作结束后，按开机操作返向关机；②取下运行标志牌，按照相应清洁标准操作规程进行清洁检查，合格后，挂上“清洁合格证”状态标志牌。

（三）EDI 单元

1．工作原理　电去离子技术（electrode ionization，简称 EDI）实际上是在电渗析器的淡水室中填入混床树脂，其结构如图 3-8 所示。EDI 装置将离子交换树脂充夹在阴/阳离子交换膜之间形成 EDI 单元。EDI 单元中间充填了离子交换树脂的间隔为淡水室。EDI 单元中阴离子交换膜只允许阴离子透过，不允许阳离子透过；而阳离子交换膜只允许阳离子透过，不允许阴离子透过。

在 EDI 中，既有离子交换的工作过程，又有电渗析的工作过程，还有树脂的再生过程，这三个过程同时发生，使得 EDI 能够连续、稳定地实现水的深度脱盐，提供高纯水或者超纯水。目前 EDI 技术适合于低含盐量水溶液的深度脱盐，通常是作为反渗透的后级处理工艺，提供产水电阻率在 5~16 MΩ·cm 的高纯水及超纯水。

2.　EDI 技术制水特点：纯度高，出水水质电阻率高且稳定；连续运行及自动再

生，可 24 小时不间断供水；无需酸碱处理，更无酸碱废水处理问题；运行成本低，操作简单及维护方便；占地空间小，模块式组合可扩充。



图 3-7 EDI 产品

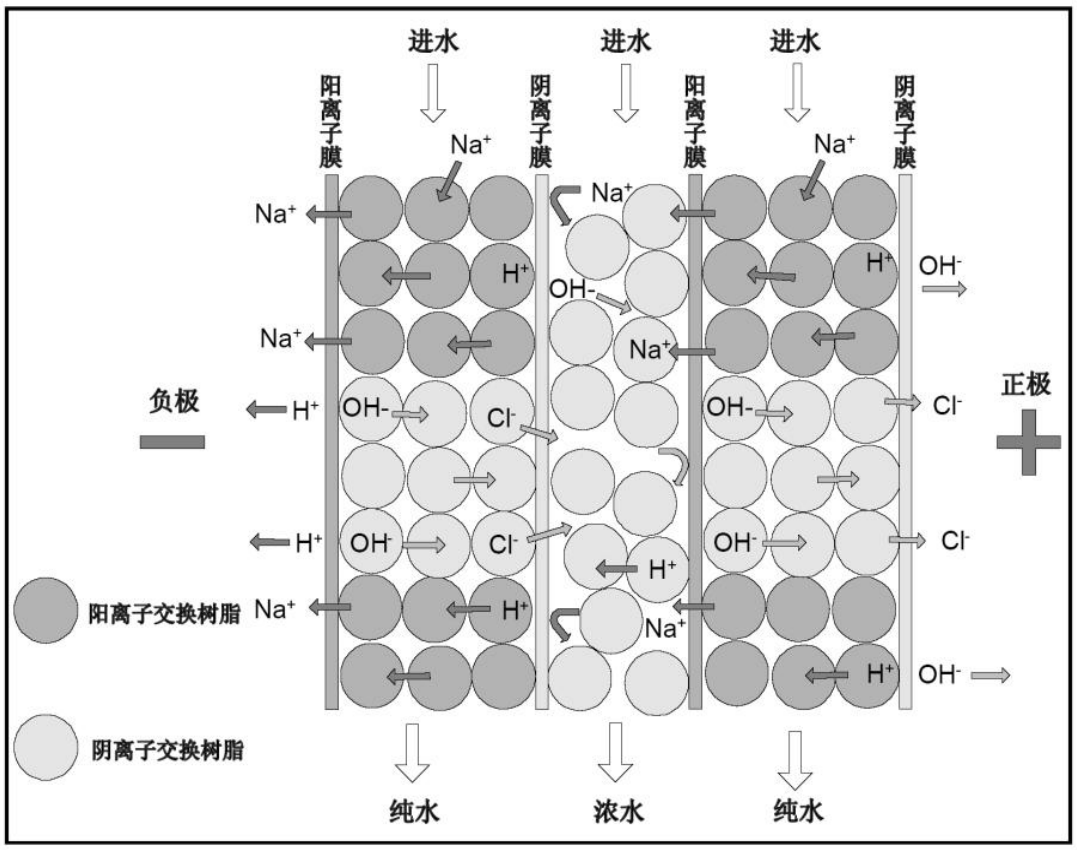


图 3-8 EDI 工作原理图

3. 注意事项　EDI 单元不能去除水中所有的污染物, 主要是去除离子的或可离子化的物质。CEDI 单元不能完全纯化进水流, 系统中的污染物是通过浓缩水流来排掉。CEDI在实际操作中是有温度限制的, 大多数EDI单元是在10-40℃进行操作。

EDI单元必须避免水垢的形成, 还有污垢和受热或氧化退化。预处理及反渗透装置能明显地降低硬度、有机物、悬浮固体和氧化剂, 从而达到可以接受的水平。

EDI单元主要用一些化学剂消毒, 包括:无机酸、碳酸钠、氢氧化钠、过氧化氢等。 特殊制造的EDI模块可以采用80℃左右的热水消毒。

4．工艺流程　常见的有二级反渗透+EDI 制水系统工艺，如图 3-9 所示。原水→多介质过滤器→活性炭过滤器→软化器→保安过滤器→一级反渗透→二级反渗透→EDI→紫外线杀菌器→纯化水。

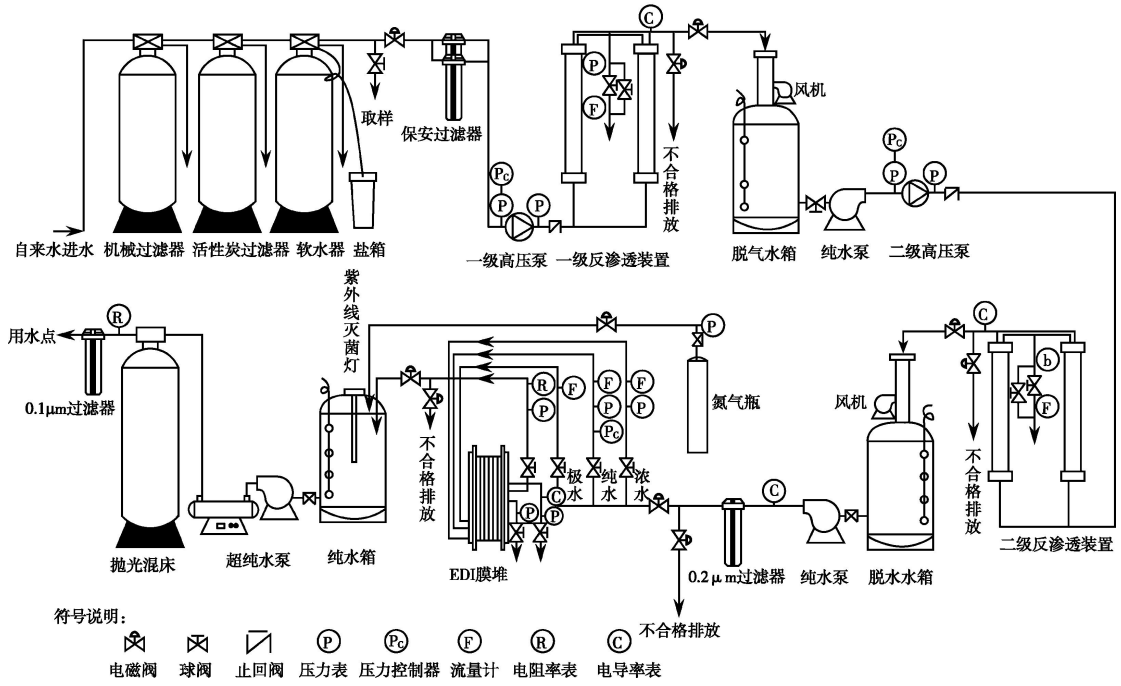


图 3-9　EDI 制水系统组成简图

点滴积累

1．制备纯化水的设备主要包括离子交换制水设备、电渗析制水设备、反渗透制水设备和 EDI 单元等

2．离子交换设备通常以阳柱、阴柱、混合柱顺序配置，装填的树脂一般为凝胶型苯乙烯系强酸、强碱树脂。

3．反渗透法制备纯化水采用二级流程彻底地除尽原水中的杂质，使引出的纯水符合制药用水的质量标准。

（四）电渗析法及设备

1．电渗析法的原理

电渗析净化是一种制备初级纯水的技术。电渗析法对原水的净化处理较离子交换法经济，节约酸碱，特别是当原水中含盐量较高（≥300mg / L）时，离子交换法已不适用，而电渗析法仍然有效。但本法制得的水比电阻较低，一般在 5 万～10 万Ω·cm，因此常与离子交换法联用，以提高净化处理原水的效率。

由于阳膜荷负电，排斥阴离子，允许溶液中的阳离子通过，并使其向阴极运动；而阴膜荷正电，排斥阳离子，允许阴离子通过，并使其向阳极运动，这样阴阳离子膜隔室内水中的离子逐渐减少而达到去离子的效果。

电渗析法净化处理原水，主要是除去原水中带电荷的某些离子或杂质，对于不带电荷的物质除去能力极差，故原水在用电渗析法净化处理前，必须通过适当方式除去水中含有的不带电荷的杂质。

2．电渗析制水设备

1）工作原理　电渗析（electric dialysis，简称 ED）是利用直流电场的作用使水中阴、阳离子定向迁移，并利用阴、阳离子交换膜对水溶液中阴、阳离子的选择透过性，使原水在通过电渗析器时，一部分水被淡化，另一部分则被浓缩，从而达到了分离溶质和溶剂的目的。其特点是除盐率比较任意；消耗电量很低；不消耗酸碱，对环境无污染；装置设计灵活、使用寿命长、操作维修方便；但制得的水比电阻较低，一般在 5~10 万Ω·cm。

2）主要结构　如图 3-10 所示，电渗析器主要由隔板、离子交换膜、电极等部件组成。离子交换膜对电解质离子具有选择透过性：阳离子交换膜（简称阳膜）只

能通过阳离子，同样阴离子交换膜（简称阴膜）只能通过阴离子，在外加直流电场作用下，水中离子作定向迁移以达到淡化和浓缩的目的。

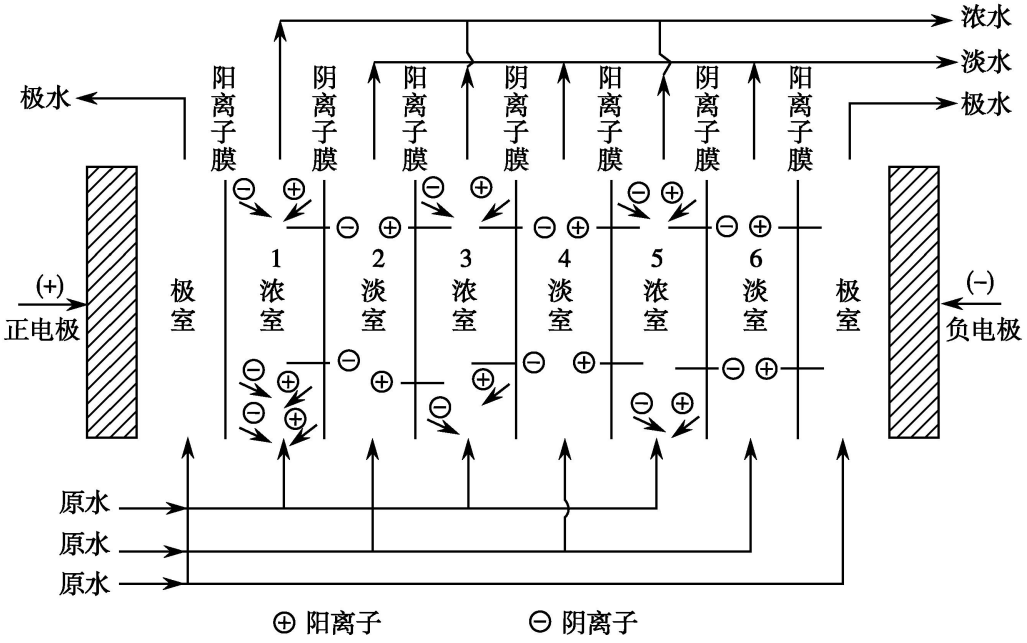


图 3-10 电渗析除盐原理示意图

在两极间，由阴、阳离子交换膜和隔板多组交替排列，构成浓室（1、3、5）和淡室（2、4、6）。在直流电场作用下，2、4、6 室中水中阳离子向负电极方向迁移，通过阳膜进入 3、5 和极室，阴离子向正极方向迁移，通过阴膜进入 1、3、5 室，这样 2、4、6 室出来的水就减少了阴、阳离子数而成为淡水。1、3、5 室水中的阳离子向负极方向迁移时遇到阴膜受阻，阴离子向正电极方向迁移时遇到阳膜受阻，这样本室的离子迁移不出，而邻室阴、阳离子源源不断涌入，故称为浓缩水（浓水）。在正、负两个电极端的仓室里阴离子和阳离子的浓度增加且不为电中性，故称为极水。

3．电渗析器操作注意事项

（1）开车时先通水后通电，停车时先停电后停水；

（2）开车或停车时，要同时缓缓开启或关闭浓、淡、极水阀门，以保证膜两侧受压均匀；

（3）淡水压可略高于极水压力（一般高 0. 01~0. 02 MPa）；

（4）要缓缓开、闭阀门，防止突然升高或降压、致使膜堆变形；

（5）化学清洗（酸洗或碱洗）绝对不能开整流器；

（6）电渗析通电后膜上有电，切勿碰、摸膜堆，以免触电或损坏膜堆；

（7）进电渗析器水的压力不得大于 0. 3MPa。

（五）灭菌及消毒

1．紫外灯

紫外灯使用方便, 是一种非常普遍地用来抑制微生物生长的装置, 通常配有强度指示器或时间记录器。水以控制的流速暴露在紫外灯下, 紫外灯可以消灭微生物(细菌、病毒、酵母、真菌、或藻类)并穿透它们的外膜修改DNA并阻止其复制, 使细菌减少。在预处理系统中, 当使用氯/氯胺以及加热法无效或不可行时, 可以使用紫外灯, 进入紫外灯的给水必须去除悬浮固体, 因为它们可以“遮避”细菌, 阻止了与紫外的充分接触。紫外通常用于控制RO单元的给水, 如果给水是不能用氯或不能进行加热消毒的, 还用于控制在系统闲置时的非氯处理水的再循环。

紫外的特点如下： 紫外线不能完全“灭菌”；对水的流速有严格的要求；带来的辐射的再污染值得关注；紫外灯管寿命有限。

2．换热器

换热器可以是板式的或列管式的, 主要用于预处理部分、反渗透装置及EDI 装置的消毒。

3. 2 注射用水制备系统

3. 2. 1 概述

中国药典 2010 版中规定，注射用水是使用纯化水作为原料水, 通过蒸馏的方法来获得。注射用水的制备通常通过以下三种蒸馏方式获得：单效蒸馏、多效蒸馏、热压式蒸馏。

蒸馏是通过气液相变法和分离法来对原料水进行化学和微生物纯化的工艺过程。在这个工艺当中水被蒸发了, 产生的蒸汽从水中脱离出来, 而流到后面去的未蒸发的水溶解了固体、不挥发物质和高分子杂质。在蒸馏过程当中, 低分子杂质可能被夹带在水蒸发后的蒸汽中以水雾或水滴的形式被携带, 所以需要通过一个分离装置来去除细小的水雾和夹带的杂质, 这其中包括内毒素。纯化了的蒸汽经冷凝后成为注射用水。通过蒸馏的方法至少能减少99.99%内毒素含量。

我国新版GMP对验证的要求有所提高, 为了满足验证要求和降低系统的风险, 推荐注射用水的制备设备要有自动控制功能, 使在验证当中要求控制的参数有在线的

监控和记录。自动化控制方法及体系的建立,可以参照GAMP(良好自动化质量规范)。

3.2.2 单效蒸馏水机

单效蒸馏水机主要用于实验室或科研机构的注射用水制备,通常情况下产量较低。由于单效蒸馏只蒸发一次,加热蒸汽消耗量较高,在我国属于明令淘汰的产品。目前国内药厂选用的是节能、高效的多效蒸馏设备用于注射用水的生产,在后面的一节里有介绍。

3.2.3 多效蒸馏水机

A. 概述

多效蒸馏设备通常由两个或更多蒸发换热器、分离装置、预热器、两个冷凝器、阀门、仪表和控制部分等组成。一般的系统有3-8效,每效包括一个蒸发器,一个分离装置和一个预热器。在一个多效蒸馏设备中,经过每效蒸发器产生的纯化了的蒸汽(纯蒸汽)都是用于加热原料水,并在后面的各效中产生更多的纯蒸汽,纯蒸汽在加热蒸发原料水后经过相变冷凝成为注射用水。由于在这个分段蒸发和冷凝过程当中,只有第一效蒸发器需要外部热源加热,经最后一效产生的纯蒸汽和各效产生的注射用水的冷凝是用外部冷却介质来冷却的,所以在能源节约方面效果非常明显,效数越多节能效果越好。在注射用水产量一定的情况下,要使蒸汽和冷却水消耗量降低,就得增加效数,这样就会增加投资成本,出于这方面的考虑,要选择合适的效数,这需要药厂购买方与生产厂家共同进行确定。



图 3-11 多效蒸馏水器

B．工作原理

多效蒸馏水器由多个蒸馏水器串接而成，通过多效蒸发、冷凝的办法分段截留去除各种杂质，可制得高质量的蒸馏水，热量得到充分利用，大大节省蒸汽和冷凝水。纯化水经过多级加压后首先进入冷凝器，然后纯化水在密闭的串联管道里流动并被冷凝器筒体里的五效二次蒸汽加热后进入五效预热器，被进一步加热后出五效预热器进入四效预热器。同理，纯化水依次通过三至一效的预热器并被加热，最后纯化水出一效预热器时进入一效蒸发器筒体内可以进行喷淋。纯化水在一效筒体内部进行降膜蒸发，即高温纯化水在膜状下降的过程中被一效筒体里的蒸汽加热产生二次蒸汽，产生的二次蒸汽随未蒸发的纯化水顺列管内壁下降，未蒸发的纯化水会聚到一效蒸发器底部并通过一效相对于二效的高压力将剩余纯化水送入二效继续进

行降膜蒸发，产生的二次蒸汽在一效底部会聚后通过重力分离，丝网分离除去夹杂的含有热原等杂质的大小液滴后变成纯净的高温纯蒸汽后，再通过内部的导汽槽进入筒体的上部，在上部再进入二效的蒸发器筒体内继续作为二效的加热蒸汽，加热后凝结为蒸馏水依次向后面各效传递。后面各效的工作原理与一效工作原理相同。五效的二次蒸汽进入冷凝器，五效筒体内部的蒸馏水进入冷凝器筒体下部，和五效的二次蒸汽冷凝后的五效蒸馏水汇合流出冷凝器成为设备的总蒸馏水产量。五效筒体底部的剩余纯化水已经成为富含杂质的浓缩水而被排掉。

五效列管式蒸馏水器操作过程如图 3-12 所示。进料水进入冷凝器吸收热量，经各蒸发器内的发夹形换热器进行预热，最终被加热至 142℃进入蒸发器 1。外来的加热蒸汽（165℃）从蒸发器 1 蒸汽进口进入管间，加热进料水后，形成冷凝水从冷凝水排放口排出。蒸发器 1 内的进料水约有 30%被加热蒸发，生成的二次蒸汽（141℃）作为热源从纯蒸汽出口排出进入蒸发器 2。蒸馏器 1 内的进料水也从排放水口进入蒸发器 2（130℃）。

在蒸发器 2 内，进料水再次被蒸发，而纯蒸汽全部冷凝为蒸馏水，从底部排放水口进入蒸发器 3。再次蒸发产生的二次蒸汽（130℃）作为热源从纯蒸汽出口排出进入蒸发器 3。

蒸发器 3～5 均以同一原理以此类推。最后从蒸发器 5 出来的蒸馏水与纯蒸汽全部引入冷凝器，被进料水和冷却水所冷凝。蒸馏水从蒸馏水出口流出，温度为 97~99℃。进料水经蒸发后形成含有杂质的浓缩水从蒸发器 5 底部废水排出口排出。另外，冷凝器顶部也排出不凝性气体。

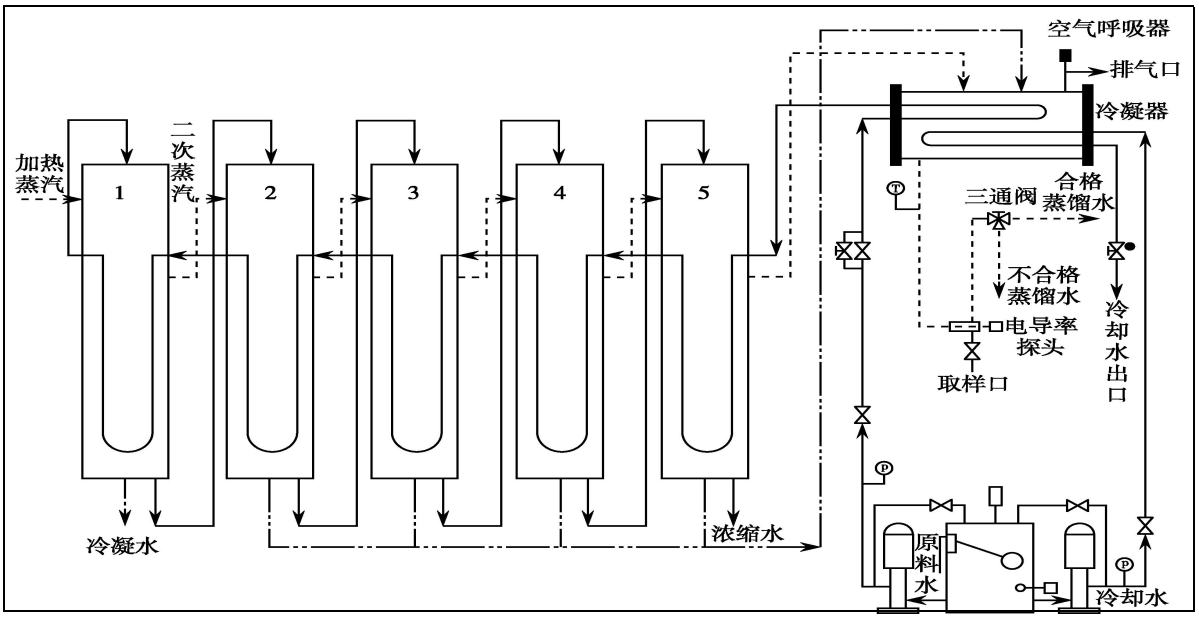


图 3-12 五效蒸馏水器工作原理示意图

C. 蒸发器原理

多效蒸馏设备采用列管式热交换“闪蒸”使原料水生成蒸汽, 同时将纯蒸汽冷凝成注射用水。其核心部分为分离结构, 如下图3-13所示:

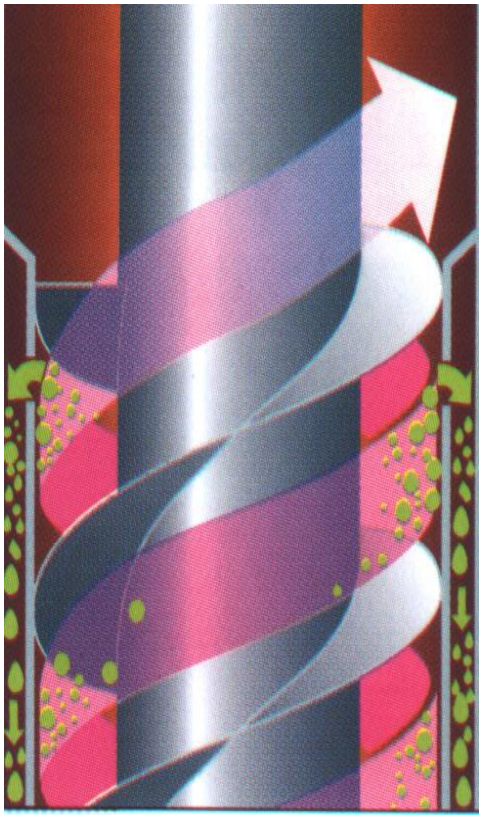


图 3-13 蒸发器分离原理图

难点释疑

多效蒸馏水器，采用了电热降膜蒸发原理，即利用已被预热（80℃）了的料水降淋，在电热管的外表形成高温（80℃）液膜并立刻蒸发，产生一次纯蒸汽（127℃）， 多效蒸馏水器并作为下一效的热源，再经过一次热交换又产生二次纯蒸汽作为下一效的热源，同时产生的凝水就是蒸馏水，经过六次热交换就可使电热的有效利用率提高了 43%。

D. 自动操作程序

（1）预热及准备工作：将蒸汽管道中冷凝水排放干净的干燥饱和蒸汽，送入蒸馏水器的加热蒸汽管道，打开各蒸馏塔下部排水阀，排净各蒸馏塔内部积水，随后关闭各排水阀，打开最后一塔下部排污手阀，等待原料水进入机器。打开疏水器旁路阀，排尽结水，慢慢打开加热蒸汽操作手阀至蒸汽压力达到 0.3MPa，预热数分钟后，关闭该旁路阀，开大蒸汽手阀使进蒸馏水器的加热蒸汽压力达到 0.4MPa 以上，压缩空气大于 0.4MPa 送入机器。

（2）开机：打开操作台上电锁，选择菜单，再选择手动/自动操作，再按一下手动钮切换到自动状态，按下启动钮使其灯变绿，蒸馏水器将按预定程序进行自动操作，分别自动打开进料水泵、冷却水泵等。适当调整进水手阀、进水旁路阀，逐渐达到正常进水量的三分之一。

（3）开机一段时间后，蒸汽压力表显示大于 0.3MPa，调节进水流量符合参数表值。蒸馏水温度逐渐增至 95℃，当蒸馏水温度升至 90℃以上时，冷却水泵自动启动，延时一段时间后，当蒸馏水的电导率小于 1μs/cm 时，蒸馏水出口管路上的两位三通气动阀将自动地把蒸馏水从排放管道切换到合格蒸馏水管道，当进料水气动阀打开时，适当调整进水手阀，使进水流量进入正常流量。

（4）机器运行时各指示灯工作含义：①进水泵灯：绿色——示进料水泵已经打开，进料水进入机器，各蒸馏塔开始升温；黄色——示水泵停止；②出水阀灯：绿色——示已有出水阀门切换至储罐进口管道，黄色——示出水阀切换至排放管道；③冷却泵灯：绿色——示冷却水泵已开启，黄色——示冷却水水泵停止；④进水阀灯：绿色——示进水气动阀已打开，黄色——示进水阀关闭。

（5）停机：把启动按钮按一下，启动灯变黄，此时机器的进料水泵停止，进料

水气动阀关闭，出水阀关闭，蒸馏水被切换到排放管道。冷却水泵继续运行，延时一段时间后，待蒸馏水温度低于 90℃时，冷却水泵关闭。整台蒸馏水器停止运行。若停机后不再运行，则要关闭操作柜电锁，切断电源，排尽各塔剩余水后，关闭蒸馏水器最后一效蒸馏塔下部排污阀。当蒸馏水储罐装满时，应立即停机；当进料水泵及其他影响正常操作的部件发生故障时，也应立即停机。

E. 维护与保养

（1）进料水应是去离子水，电导率≤2μs/cm，不含二氧化硅和氯离子。

（2）疏水器及过滤器应定期检查，每年清洗过滤器两次，每年检查冷凝水出口疏水器两次。

（3）水泵的初次安装和调试新泵时，应注意水泵叶轮的正确旋向。若水泵启动后不出液，则应检查水泵内是否有气体。

（4）使用取样阀时应避免将水滴溅到电机上。

（5）外接管道需仔细清洗后细心安装。

（6）当蒸馏水的生产能力显著降低或确信有污垢沉积在热交换器表面时，应当进行清洗。

点滴积累

1．注射用水的贮存可采用 80℃以上保温、65℃以上保温循环或 4℃以下存放，并在制备 12 小时内使用。

2．多效蒸馏水器由多个蒸馏水器串接而成，热量得到充分利用，大大节省蒸汽和冷凝水。

3．多效蒸馏水器是目前药品生产企业制备注射用水的重要设备。

3.2.4 热压式蒸馏水机

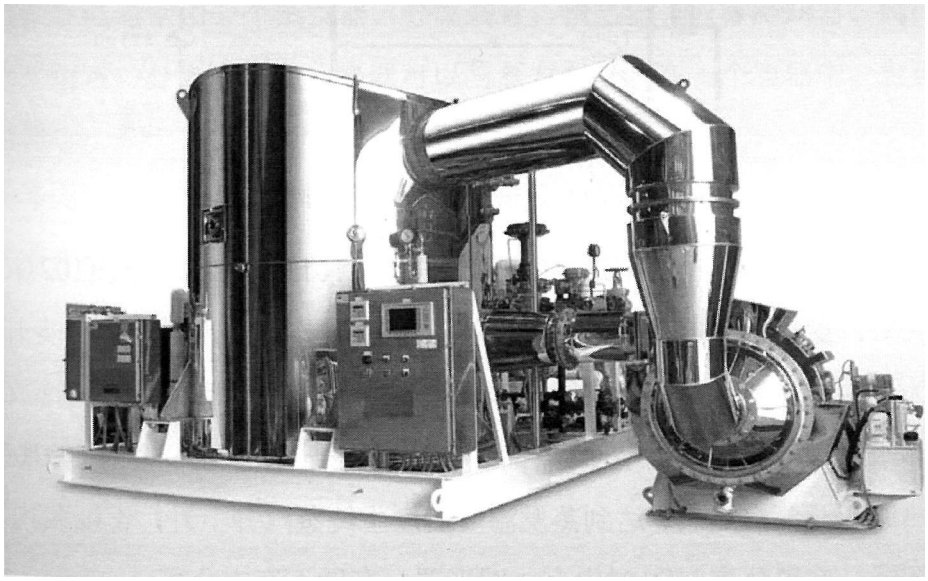


图 3-14 热压式蒸馏水机

A. 概述

蒸汽压缩是一种蒸馏方法，水在蒸发器的管程里面蒸发，蒸发列管水平或垂直方向排列，水平设计一般是通过再循环泵和喷嘴进行强制的循环类型，而垂直设计是自然循环类型。系统的主要组成部分有蒸发器、压缩机、热交换器、脱气器、泵、电机、阀门、仪表和控制部分等。

B. 工作原理

蒸汽压缩工艺操作与机械致冷循环的原理相同。在热压式蒸馏水机中,进料水在列管的一侧被蒸发,产生的蒸汽通过分离空间后再通过分离装置进入压缩机,通过压缩机的运行使被压缩蒸汽的压力和温度升高,然后高能量的蒸汽被释放回蒸发器和冷凝器的容器,在这里蒸汽冷凝并释放出潜在的热量,这个过程是通过列管的管壁传递给水的。水被加热蒸发的越多,产生的蒸汽就越多,此工艺过程不断重复。流出的蒸馏物和排放水流用来预热原料水进水,这样节约能源。因为潜在的热量是重复利用的,所以没有必要配置一个单独的冷凝器。

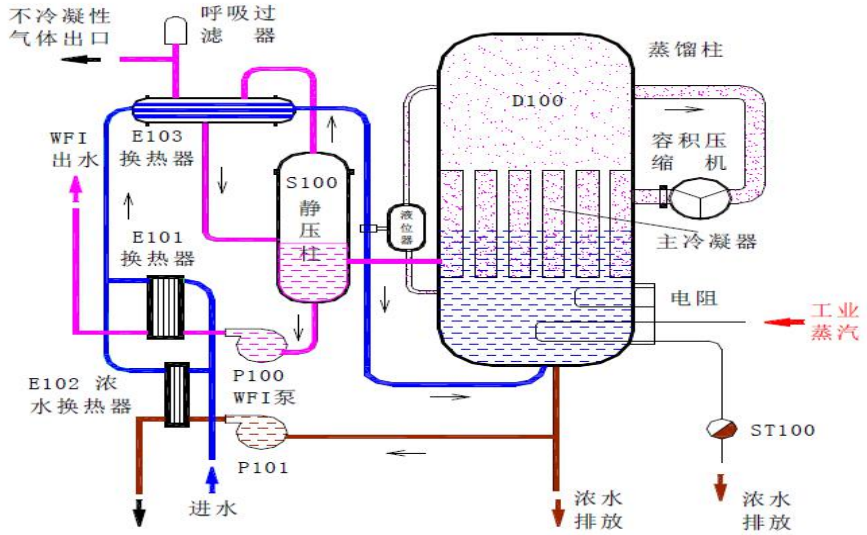


图3-15 热压式蒸馏水机工作原理图

如图3-15所示，纯化水经逆流的板式换热器E101(注射用水)及E102(浓水排放)加热至约80℃。此后预热的水再进入气体冷凝器E103外壳层，温度进一步升高。E103同时作为汽水分离器，壳内蒸汽冷凝成水，返回静压柱，不凝气体则排放。

预热水通过机械水位调节器(蒸馏水机的液位控制器)进入蒸馏柱D100的蒸发段，由电加热或工业蒸汽加热。达到蒸发温度后产生纯蒸汽并上升，含细菌内毒素及杂质的水珠沉降，实现分离。D100中有一圆形罩，有助于汽水分离。

纯蒸汽由容积式压缩机吸入，在主冷凝器的壳程内被压缩，使温度达到125℃～130℃。

压缩蒸汽(冷凝器壳层)与沸水(冷凝器的管程)之间存在高的温差，使蒸汽完全冷凝并使沸水蒸发，蒸发热得到了充分利用。

冷凝的蒸汽即注射用水和不凝气体的混合物进入S100静压柱，S100的作用如同一个注射用水的收集器。

静压柱中的注射用水由泵P100增压，经E101输送至储罐或使用点。在经过E101后的注射用水管路上要配有切换阀门，如果检测到电导率不合格，阀门就会自动切换排掉不合格的水。

随着纯蒸汽的不断产生，D100中未蒸发的浓水会越来越多而导致电导率上升，所以浓水要定期排放。

热压式蒸馏水机的汽水分离靠重力作用，即含细菌内毒素及其它杂质的小水珠

依靠重力自然沉降，而不是依靠离心来实现分离。

3.3 纯蒸汽制备系统

3.3.1 概述

纯蒸汽通常是以纯化水为原料水，通过纯蒸汽发生器或多效蒸馏水机的第一效蒸发器产生的蒸汽，纯蒸汽冷凝时要满足注射用水的要求。软化水、去离子水和纯化水都可作为纯蒸汽发生器的原料水，经蒸发、分离(去除微粒及细菌内毒素等污染物)后，在一定压力下输送到使用点。

纯蒸汽发生器通常由一个蒸发器、分离装置、预热器、取样冷却器、阀门、仪表和控制部分等组成。分离空间和分离器可以与蒸发器安装在一个容器中，也可以安装在不同的容器中。

纯蒸汽发生器设置取样器，用于在线检测纯蒸汽的质量，其检验标准是纯蒸汽冷凝水是否符合注射用水的标准，在线检测的项目主要是温度和电导率。

当纯蒸汽从多效蒸馏水机中获得时，第一效蒸发器需要安装两个阀门，一个是控制第一效流出的原料水，使其与后面的各效分离；另一个是截断纯蒸汽使其不进入到下一效，而是输送到使用点。当蒸馏水机用于生产注射用水时，同时是否产生纯蒸汽，这需要药厂与生产商共同确定。



图 3-16 纯蒸汽发生器

3.3.2 工作原理

原料水通过泵进入蒸发器管程与进入壳程的工业蒸汽进行换热，原料水蒸发后通过分离器进行分离变成纯蒸汽，由纯蒸汽出口输送到使用点。纯蒸汽在使用之前要进行取样和在线检测，并在要求压力值范围内输送到使用点。纯蒸汽发生器的工作原理如下图3-17所示：

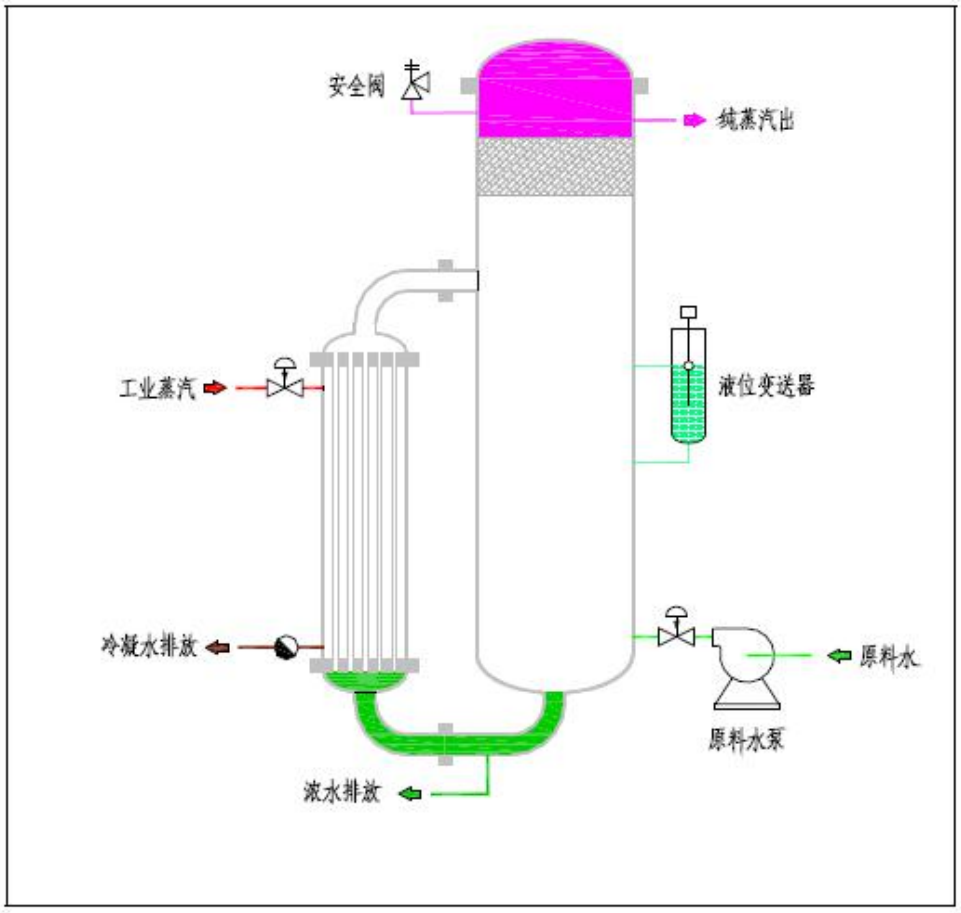


图 3-17 纯蒸汽发生器的工作原理

3.3.3 用途

纯蒸汽可用于湿热灭菌和其它工艺，如设备和管道的消毒。其冷凝物直接与设备或物品表面接触，或者接触到用以分析物品性质的物料。纯蒸汽还用于洁净厂房的空气加湿，在这些区域内相关物料直接暴露在相应净化等级的空气中。

3.3.4 主要检测指标

微生物限度：同注射用水；

电导率：同注射用水；

TOC：同注射用水；

细菌内毒素：0.25 EU/ml（若用于注射制剂）

此外，还有一些与灭菌效果相关的检测指标，在HTM2010和EN285中有相关要求和检测方法，我们可以作为一个参考，简单介绍如下：

不凝气体　不凝气体(如空气、氮气)可以在纯蒸汽发生器出口夹带在蒸汽中，将原本纯净的蒸汽变成了蒸汽和气体的混合物。根据HTM 2010第3部分的规定，每100毫升饱和蒸汽中不凝气体体积不超过3.5毫升；

过热　根据HTM 2010第3部分的规定,过热度不超过25°C；

干燥度　干燥度是检测蒸汽中携带液相水的总量。例如，一个干燥度为95%的蒸汽，其释放的潜热量约为饱和蒸汽的95%。换言之，除了引起载体过湿现象之外，当蒸汽干燥度小于1时，其潜热也明显小于饱和蒸汽。干燥度可以通过检测加以确定，所得的数值多为近似值。根据HTM2010第3部分的规定，干燥值不低于0.9（对金属载体进行灭菌时，不低于0.95)。

关于以上3种指标的要求，EN285与HTM2010是相同的。

这些属性对于灭菌工艺也是相当重要的。因为随着蒸汽从气相到液相的转变(冷凝时放出潜热)，能量被大量释放，这是蒸汽灭菌效果和效率的关键。总的来说，它是热量转化因子。应当理解，如果蒸汽过热，干燥度将影响相变，从而影响灭菌的效果。

以公用系统蒸汽作为加热源的换热器，包括蒸发器推荐使用双管板式结构，这种结构设计可以防止纯蒸汽被加热介质所污染。

除了那些产量很低的，大多数纯蒸汽发生器都安装了原料水预热器。另外，最好还要有排污冷却器用来对排出的非常热和溅起的水进行冷却。

虽然纯蒸汽冷凝物的电导率监测可以作为一个参考信息，但还是建议取样冷却器安装在线的电导率仪用来监控纯蒸汽冷凝物的质量，另外纯蒸汽输出的压力和温度也是要监测的参数。

3.4 储存与分配系统

3.4.1 概述

纯化水与注射用水的储存与分配在制药工艺中是非常重要的，因为它们将直接影响到药品生产质量合格与否，本节中关于制药用水(纯化水与注射用水)的储存和

分配，绝大部分内容引用了ISPE的制药工程指南(后面统称为ISPE指南)第4 卷-水和蒸汽系统中相关的内容，目的是为大家提供一个学习参考，它并不是一个法规。如引用的内容不是出自于ISPE指南，会有文字进行注明，目的是使大家了解一些更多的相关知识。在ISPE指南中，全面的介绍了八种常见的分配方式，并为使用者提供参考来确定哪个系统是最合适的选择，比较了各种分配方式的优缺点，目前被我们国内所接受并采用的分配方式可能是其中的几种。

3.4.2 系统设计

A. 总则

储存系统用于调节高峰流量需求与使用量之间的关系，使二者合理地匹配。储存系统必须维持进水的质量以保证最终产品达到质量要求。储存最好是用较小、成本较低的处理系统来满足高峰时的需求。较小的处理系统的操作更接近于连续的及动态流动的理想状态。对于较大的生产厂房或用于满足不同厂房的系统，可以用储罐从循环系统中分离出其中的一部分和其他部分来使交叉污染降至最低。

储罐的主要缺点是投资成本，还有与其相关的泵、呼吸器及仪表的成本。但是在高峰用量时，通常这些成本是低于处理设备重新选型时所增加的成本。

储存的另一个缺点是它会引起一个低速水流动的区域，这可能会促进细菌的生长，所以合理地选择储存系统非常重要。

B. 储存能力

影响储存能力的因素包括用户的需求或使用量、持续时间、时间安排、变化，平衡预处理和最终处理水之间的供应，系统是不是再循环。仔细考虑这些标准将会影响成本和水的质量。

储罐应该提供足够的储存空间来进行日常的维护和在紧急情况下系统有序的关闭，时间可能是很短到几个小时不等，这取决于系统的选型和配置，还有维护程序。

C. 储罐位置

把储罐放在距离使用点尽可能近的位置不一定合适。如果把它们放在生产设备的附近，在方便维护方面可能更有益，为了实现这个目的，在有通道且这个区域保持清洁的情况下，可以考虑把储罐放在公用系统区域，这个也是可以接受的。

D. 储罐的类型

立式储罐是比较普遍的，但如果厂房高度有限制也可以用卧式罐。对于循环系

统来说，罐的设计应当包括内部的喷淋球以确保所有的内表面始终处于润湿的状态来对微生物进行控制。在热系统中通常采用夹套或换热器来长期保持水温，或调节高温水来防止过多的红锈生成和泵的气蚀。为了避免二氧化碳的吸收对电导率的影响，可以考虑在储罐的上部空间充入惰性气体。储罐必须安装一个疏水性通风过滤器(呼吸器)来减少微生物和微粒的吸入。

体积较大的单个储存容器经常受厂房的空间限制。要达到所需要的储存能力可能需要采用多个罐组合。在这种情况下，必须仔细设计各储罐之间的连接管道来保证所有的供应和回流支路都要有足够的流量。

3.4.3 分配系统设计

A. 总则

水储存和分配系统的合理设计对于制药用水系统是非常关键的。

任何水储存和分配系统的最理想的设计必须满足以下三点要求：

1. 在可接受的限度内维持水的质量；
2. 按所需要的流速和温度把水输送至使用点；
3. 使资金投入和操作花费最低。

B. 分配设计的概念

制药用水分配的两个基本概念是“批”和“动态的/连续的”分配概念。

批的概念是至少有两个储罐，当一个正在装水的时候，另一个在给不同的工艺使用点提供制药用水。目前在国内药厂的大规模生产当中，不使用批的分配方式，只有小型的实验室可能用到。

弥补瞬时高峰用水需求的“动态的/连续的”概念在整个水系统中可以通过利用单个储存容器来实现，通过在接收终端处理设备的产水储存在容器中，最后在保证水质的前提下为不同工艺使用点供水。要满足在所有工作情况下的连续供水，此容器容积的合理选择是至关重要的。

对于“动态的/连续的”分配概念来说，其优点是较低的生命周期成本，还有在储罐附近复杂管道的布置较少，并且可以进行更有效的操作。

一旦选择了一个系统分配概念，接下来这些附加的储存和分配设计方面的考虑应当仔细地进行评估：

1. 系统配置包括是否需要串联的或平行的环路，使用点的分配环路，冷却要求

(可使用蒸汽的、分支环路、多分支换热器组合)，再加热要求，二次环路罐相对于无罐系统的考虑等。

2. 热的(70℃以上)，冷的(4～10℃)〈我国药典附录中提及的是低于4℃〉，或常温情况下各工艺使用点的要求。

3. 消毒方法(蒸汽、热水、臭氧或化学法)。

C. 分配方式的决策

目前系统的分配方式大多数都选用的是具有典型代表性的八种分配方式中的一种，但是其它的设计可能也可以接受。在给定条件的情况下评估哪个方式是最优的，设计者需要考虑很多因素，包括质量保证部门的放行要求，期望得到的水的标准、水压限制、每次下降的温度要求、使用点的数量和能耗的成本。

主要的八种分配方式如下：批系统；分支的/单向；平行环路，单个罐；热储存，热分配；室温储存，室温分配； 热储存，冷却和再加热；热罐，自限制的分配；使用点换热器。

每种方式可提供的微生物控制程度和要求的能量消耗都不同。好的微生物控制通常是通过最大限度地减少水暴露在有利于微生物生长环境中的时间来获得。水储存在消毒环境的配置中，如热系统、臭氧或湍流的速度下循环，与没有消毒环境的配置相比，能提供较好的微生物控制。热循环系统自然要比冷循环系统在微生物控制方面更可靠。然而，如果经常进行冲洗或消毒，较好的微生物控制也可以通过所提供的其他配置来获得。在任何情况下，系统的设计应防止停滞，因为停滞会造成微生物膜的形成。

能量消耗通过限制水温变化的数量来降低。如果水的储存是热的，但是输送到使用点却是较低的温度，这种情况下在使用前必须进行冷却。通过只冷却从系统中出来到使用点的水，能量消耗就最小了。连续的冷却和再加热的配置比不需要连续的冷却和再加热的配置所消耗的能量更多。

输送较低温度的水可用单个冷却换热器来说明。冷却介质通常是冷却塔的水，因为这种水生产起来价格不是很高。在世界的大多数地方，冷却塔的水不能冷到温度低于25℃。如果要求使用的温度要低于25℃，二次冷却换热器要使用冷冻水或乙二醇。如果用冷冻水或乙二醇把水从80℃冷却到25℃，通常这种情况是不允许的，因为换热的温差较大，冷却换热器的尺寸将变得很大，这将增加成本。

D. 系统描述举例

分批罐再循环系统是操作麻烦的系统,通常限于较小系统。缺点是高资金投入和操作成本。目前在国内药厂的大规模生产中不采用这种方式，所以只做简单的了解。

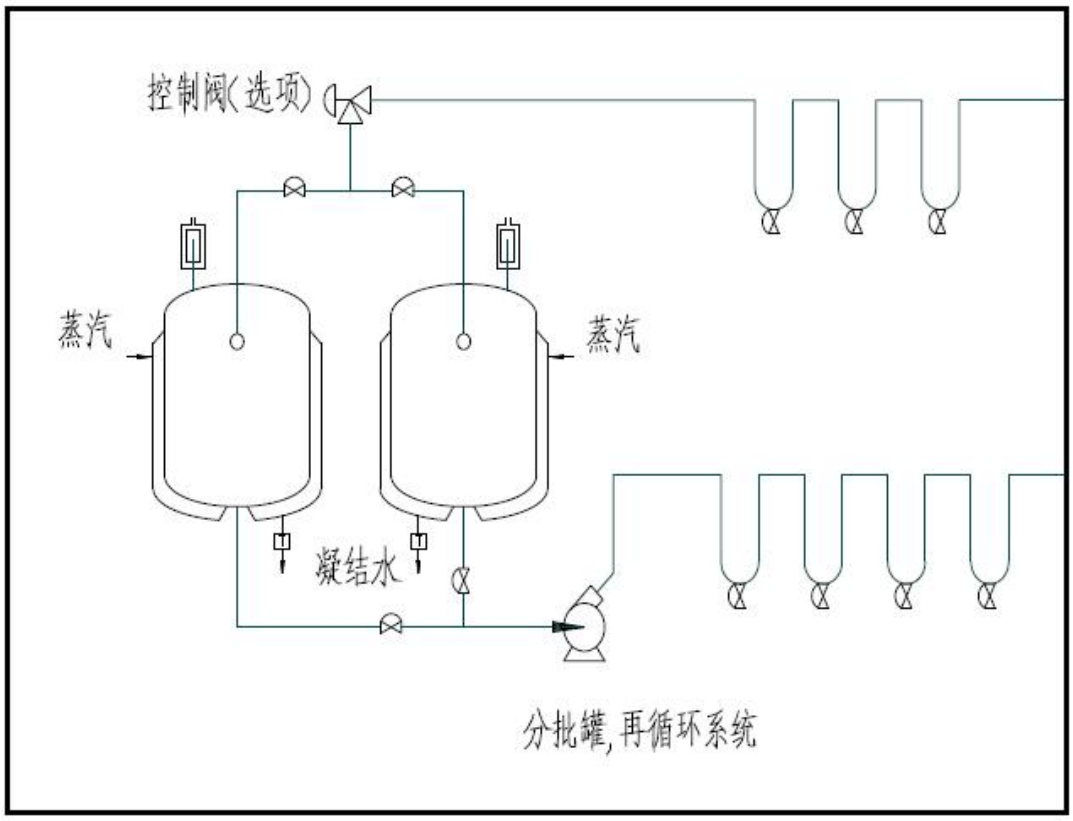


图3-18 分批罐再循环系统

此种方式有时用于资金紧张，系统小，微生物质量关注程度低的情况下。在管道可能经常进行冲洗或消毒的情况下也是可以使用的。当水的使用是连续的时候，这是一个很好的应用。在水偶尔使用的情况下，优势就较小，因为在不使用水的时候，生产线上的水是停滞的，微生物控制就更难维持，因此必须建立起冲洗(例如每天)和消毒环路的计划来维持微生物污染，使其在可以接受的限度之内。这可能需要更频繁的消毒，这就增加操作成本。在非再循环系统中，用在线监控作为整个系统水质量指示也是非常困难的。

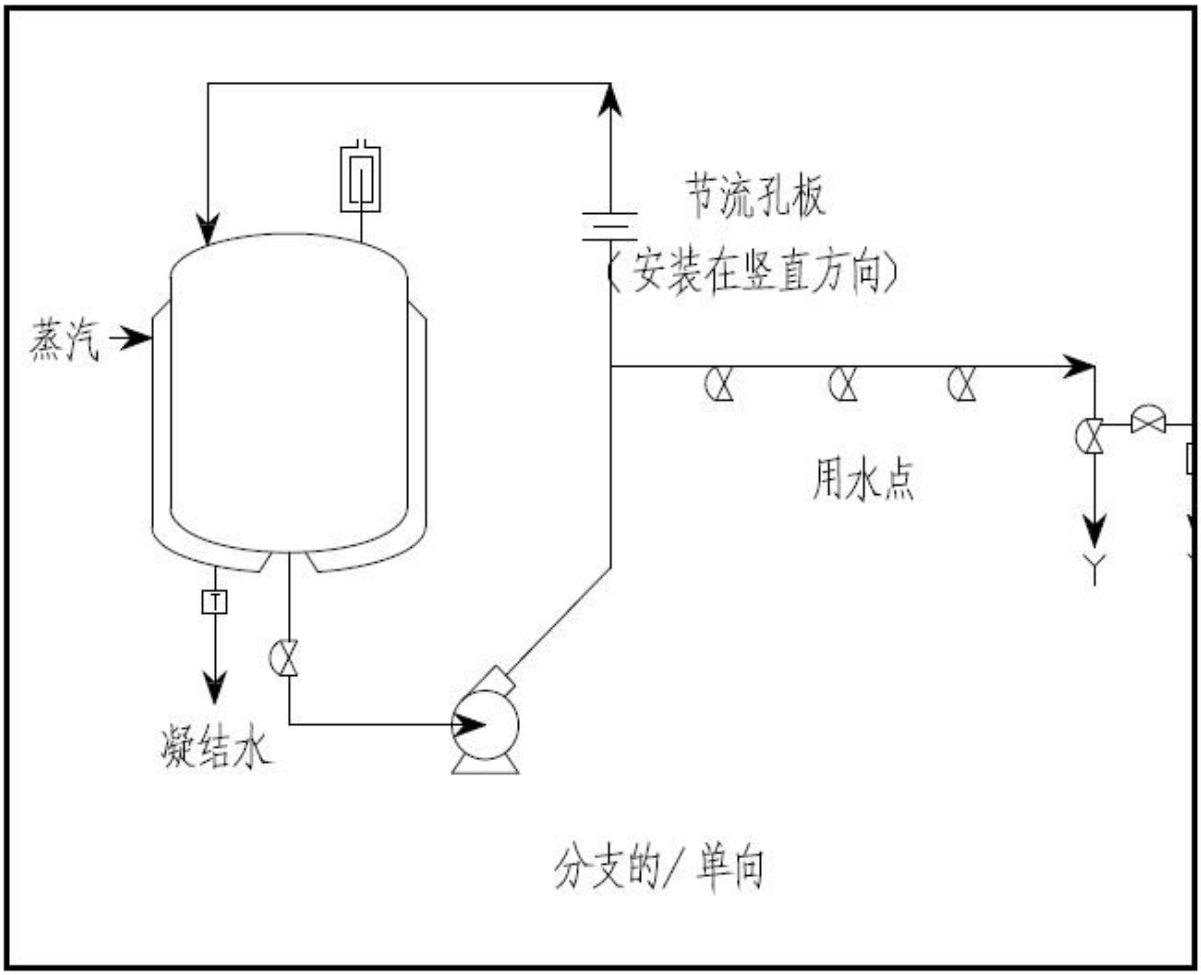


图3-19 有限的使用点分支的/单向的方式

这个方式是结合一个储罐，搭配多种环路的分配方案。图3-19展示了一个热储罐和两个独立的环路，一个热分配和一个冷却和再加热的环路。平行环路是非常普遍的，在有多个温度要求时是非常有优势的，或者当区域很大，用一个单一的环路会变的成本较高或压力方面满足不了要求。主要的问题是平衡不同的环路来维持合适的压力和流量。这可以通过用压力控制阀或为每个环路提供单独的泵来完成。

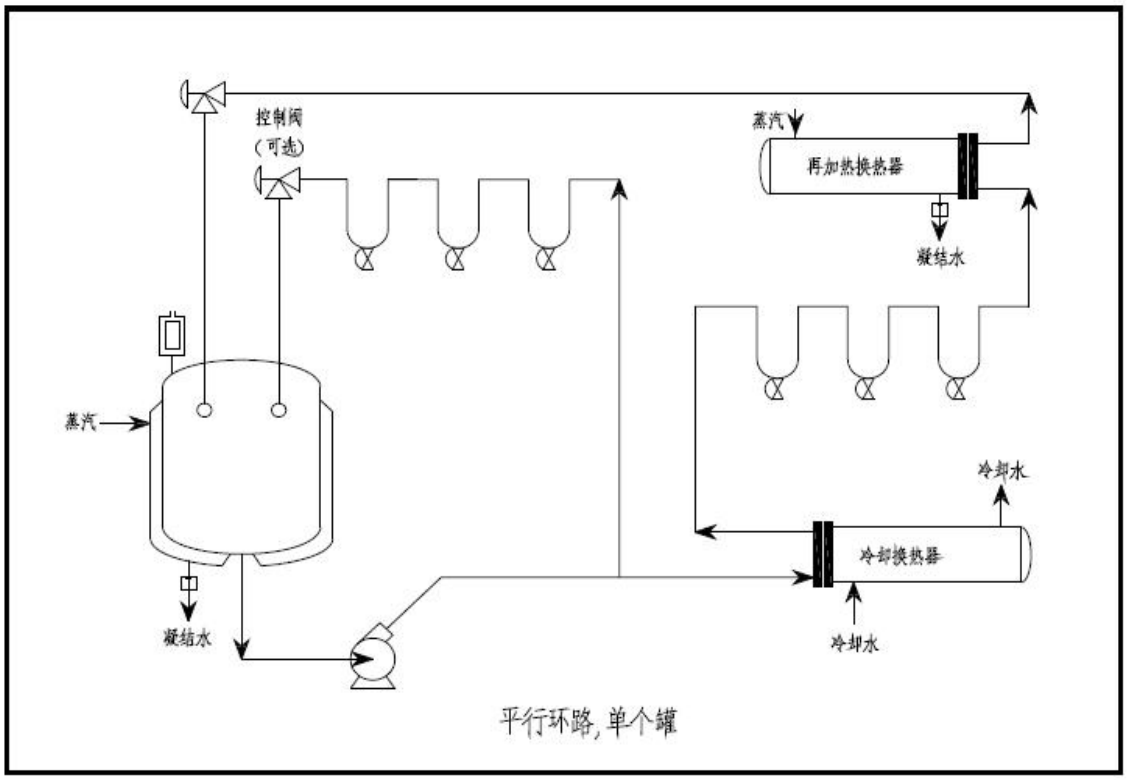


图3-20 平行环路，单个罐

当所有的使用点都需要热水(高于70℃)时可以选用这个配置。储罐温度的维持是通过供应蒸汽到夹套里面，或者在循环环路上使用换热器。通常水返回要通过罐顶部的喷淋球来确保整个顶部表面是润湿的。这个系统提供了很好的微生物控制,操作也很简单。另外，罐和环路需要的消毒频率较低，或者如果当温度能维持在80℃时根本不需要消毒。这种类型的系统通常被管理机构所普遍接受。

需要考虑的问题包括：防止人员烫伤，循环泵的气蚀，通风过滤器的水蒸汽冷凝以及红锈的形成。在较低的温度下(70℃)操作或通过适当的培训和个人保护装置能最大程度地减少烫伤。气蚀可以通过计算高蒸汽压的热水在正的吸入高度下来解决。冷凝可以通过把疏水性通风过滤器安装在易排水的地方并通过低压蒸汽夹套或电加热夹套来解决，避免过热把滤芯熔化了。红锈可以通过钝化和在低温下的操作来控制。

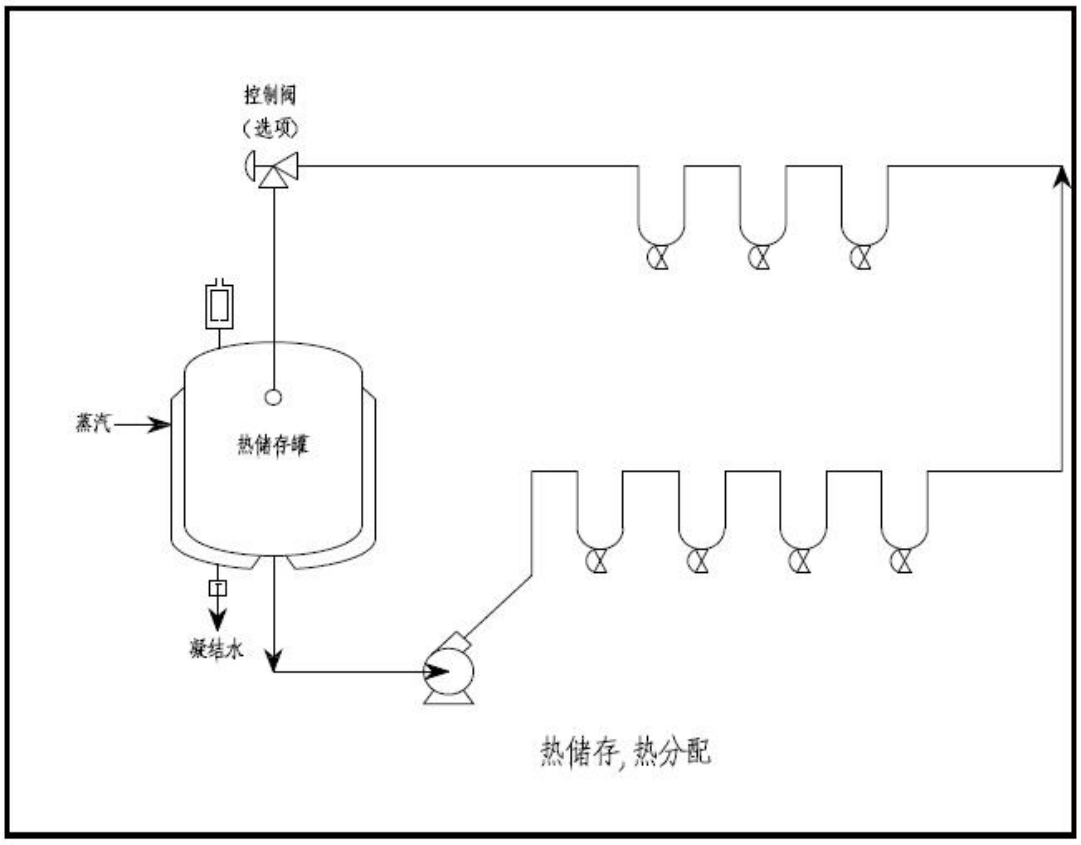


图3-21 热储存，热分配

当水是在常温下生产的，只在常温下使用，并且有足够的消毒时间，使用这种方式是最合适的。

由于水在常温下储存，并且没有消毒剂，微生物控制就没有热储存系统那么好。然而，在频繁进行消毒的基础上微生物也能得到很好的控制。频繁的消毒通常是通过允许储罐的液位经过使用后加热剩余的部分来获得，然后在环路上循环一段时间。减少液位就限制了消毒需要的能量和时间。消毒可以通过给储罐夹套通蒸汽，或还有一个方法是使用循环环路的换热器来对水进行加热。可能需要冷却来防止泵产生的热而导致水温升高和用于消毒后的冷却。如果允许储罐液位在消毒前通过使用而降低，或者适当地排出储罐内一定量的水，水的消耗量就低一些。

这个系统的资金投入和操作成本是最小的。其它的优点是它能够提供高流速的常温制药用水，不需要复杂的使用点换热器。由于需要加热和冷却储罐内的水，它的主要缺点是消毒所需要的时间比前面所描述的方式要长。

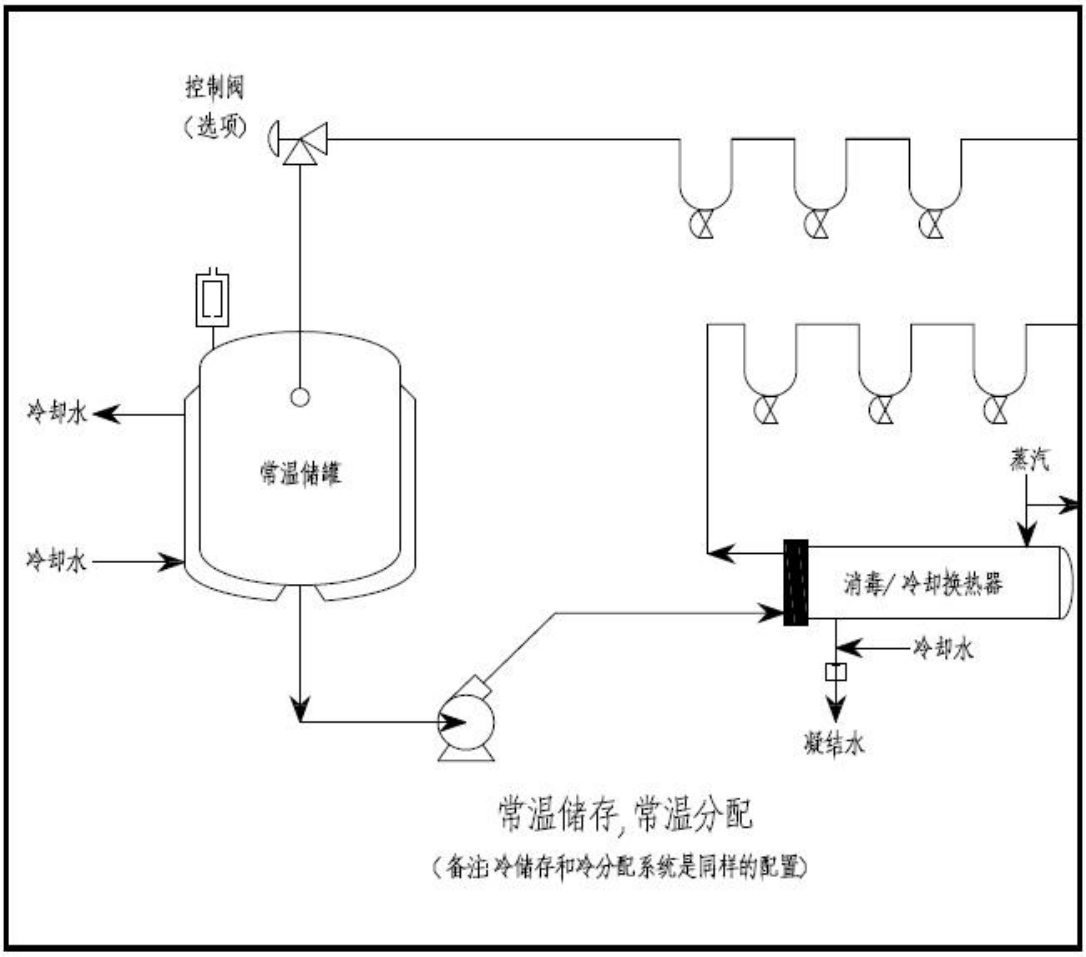


图3-22 常温储存和常温分配

很多制药用水用户发现在常温下储存和分配水并进行周期性的消毒(使用洁净蒸汽或加热到80℃来控制微生物)是安全和节约成本的。常温系统也可以使用臭氧储存和周期性的臭氧环路来进行有效的操作。0.02ppm到0.2ppm的臭氧含量能防止水的二次微生物污染。臭氧在使用前必须完全从工艺水中去除，可以用紫外线辐射来去除。因此必须要证明臭氧已被去除，比如使用在线监测。

臭氧或化学消毒的优点是这些方法允许使用塑性材料作为建造材料(在欧洲的纯水系统中较常用)。

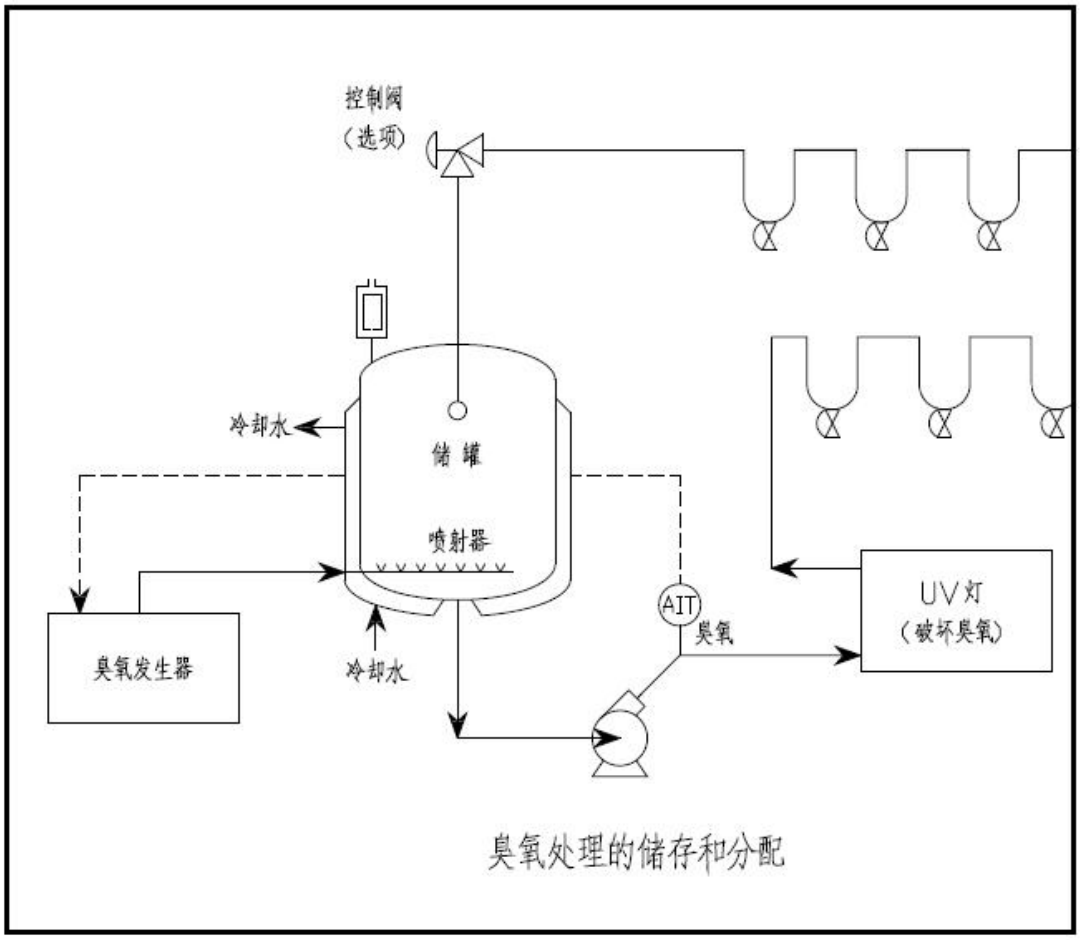


图3-23 臭氧处理的储存和分配

当生产出的水是热的，需要严格的微生物控制，有很少的时间来进行消毒的情况下，采用这个方式是最合适的。它能提供非常好的微生物控制，也很容易消毒。如果有多个低温使用点，和使用点的换热器相比，它需要较少的资金投入。储罐里出来的热水通过第一个换热器时被冷却，循环到使用点，然后在返回储罐前通过第二个换热器进行再次加热。环路消毒可以通过周期性地关闭冷却介质来完成。由于不需要冲洗，水消耗量较小。这个方式的主要缺点是高能耗，不论环路中是否有使用点用水，它都要冷却和再加热循环水。

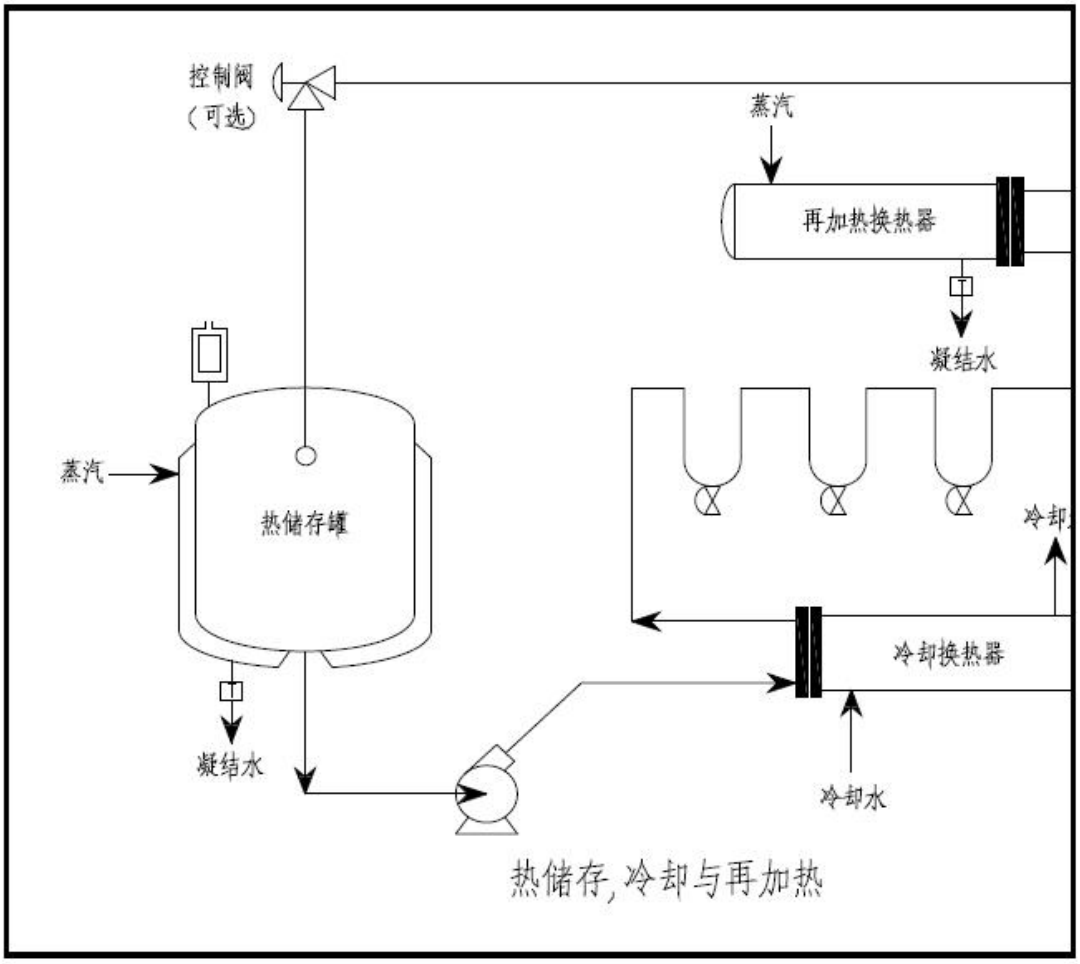


图3-24 热储存, 冷却与再加热

当生产出的水是热的，有很多低温水使用点，能量消耗是很重要的时候，这个方式是最合适的。它的好处是在不需要很大的能量消耗的情况下能够对环路进行冷却和再加热。从储罐里出来的热水通过换热器冷却，循环到使用点，然后通过储罐上的旁路返回到泵的吸入端。通过关闭冷却介质和打开返回到储罐上的阀门使热水通过环路来对环路进行周期性的消毒。另一个选择是通过排放较低温度的水直到回路变热，然后返回到储罐。储罐的水通过夹套进行蒸汽加热或通过环路上换热器加上外部泵的循环来实现。

当水从使用点阀门流出，储罐的热水流入环路并通过换热器进行冷却。热水冲洗储罐和循环泵之间连接的短管路以防死角。在多数制药的安装中，这个每天都要发生很多次，这样管道就可以保持相对较高的温度。如果使用率很低，少量的水能连续的或定时的返回到储罐，要保持这条管路被冲洗。第三个选择是使循环水返回到储罐出口阀门的后面，这样死角就可以忽略了。

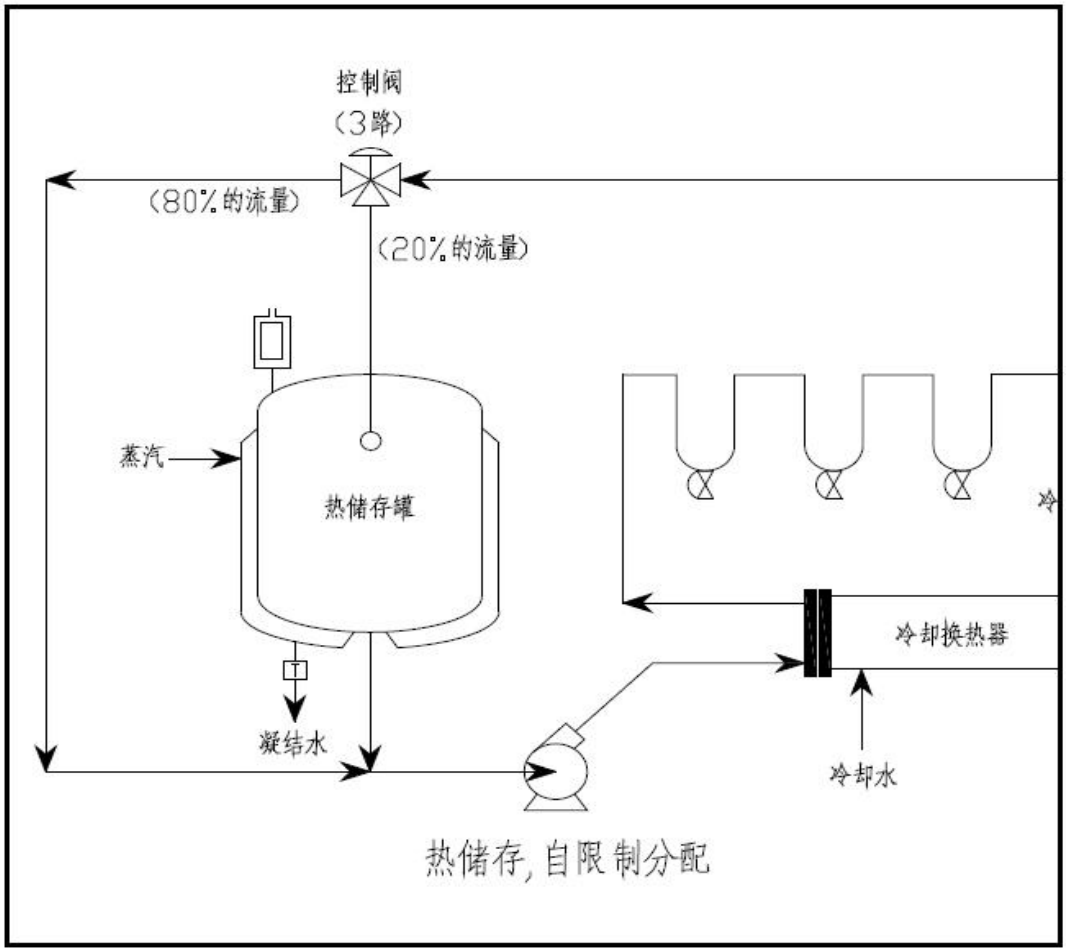


图3-25 热储存，自限制分配

这个方式与图 3-21 相同，区别是使用点需要的水的温度较低，需要安装使用点换热器。图3-19、图3-20、图3-21 展示了三种换热器的不同设计。这三种设计允许冲洗水排放来保持较低微生物数量，并在打开使用点阀门前调节温度。这三种设计当不是马上需要用水时也允许对换热器及后面的管道进行消毒。这些方案在投资成本、消毒方法、用于冲洗的水量方面是不同的。在图3-19中，消毒是用低热源蒸汽方法来完成。在图3-20中，消毒是通过循环环路中的热水来完成，通过使用点换热器，返回到主环路上去。图3-20中可以通过在主环路的回路上安装一个隔离阀来实现方便的操作。为了防止主环路的回流，在启动次回路之前要立即关闭阀门。从使用点最初流出的水将被排放掉。图3-21通过主环路的热水冲洗一次就排放掉的方式来进行消毒。如前所述，可以用套管式或盘管式冷却器，还有双管板换热器来实现。

当在同一个环路中既有高温使用点，又有低温使用点，低温使用点的数量很少时，采用使用点换热器是最合适的。因为它们使水保持高温直到从环路中流出，它们提供非常好的微生物控制，即使它们在不使用的时候也经常地进行冲洗和消毒。

当低温使用点增加时，由于投资成本和空间要求的限制，在这种情况下就应该考虑其它的方式了。尽管图3-20中所示的方案将水的消耗减到最少，由于冲洗的原因还是要消耗很多的水。能量消耗是适中的因为只有从环路中流出的水会被冷却，但是必须用另外的能量来弥补被冲洗排出的水。由于增加了换热器和阀门，这使维护的要求更高。由于每个换热器必须进行适当的冲洗和消毒，这就更加复杂。换热器的选型限制了降温要求。图3-20所示的方案导致了主环路中压力降的增加，进而导致需要一个较大的循环泵。

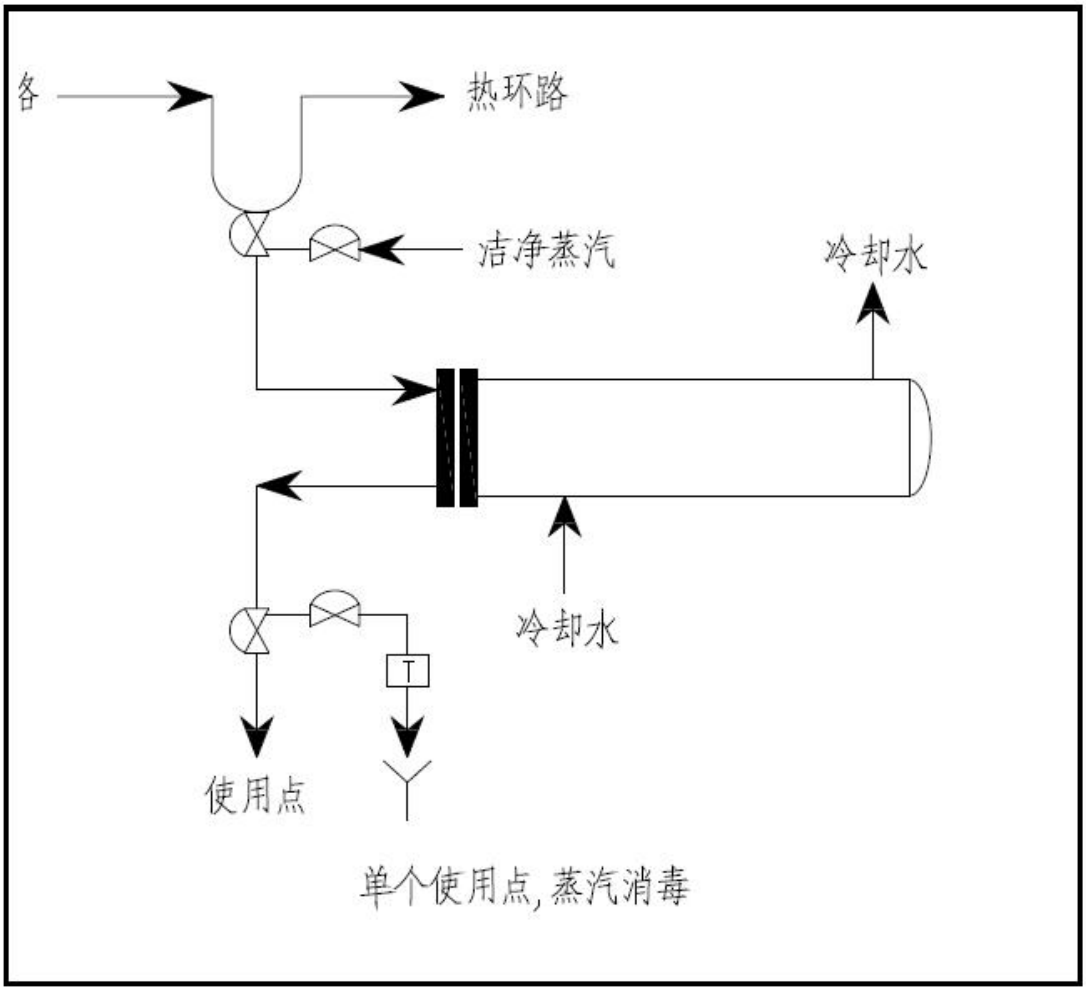


图3-26 单个使用点，蒸汽消毒

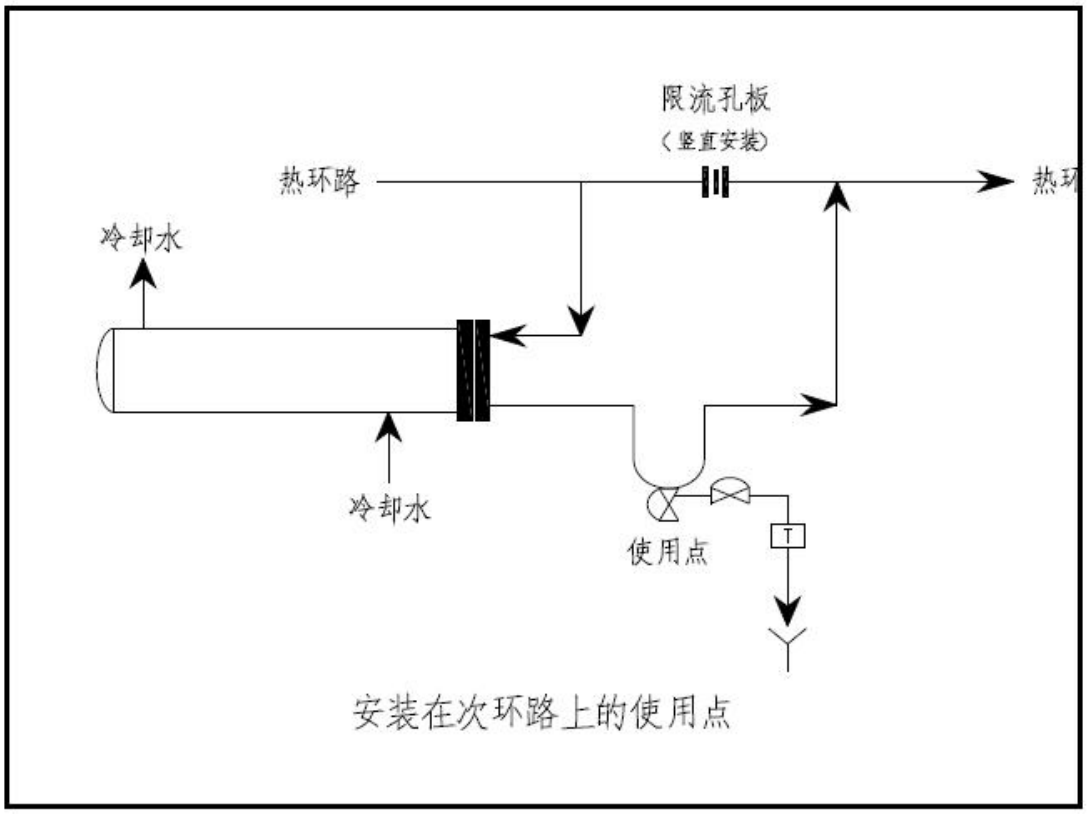


图3-27 安装在次环路上的使用点

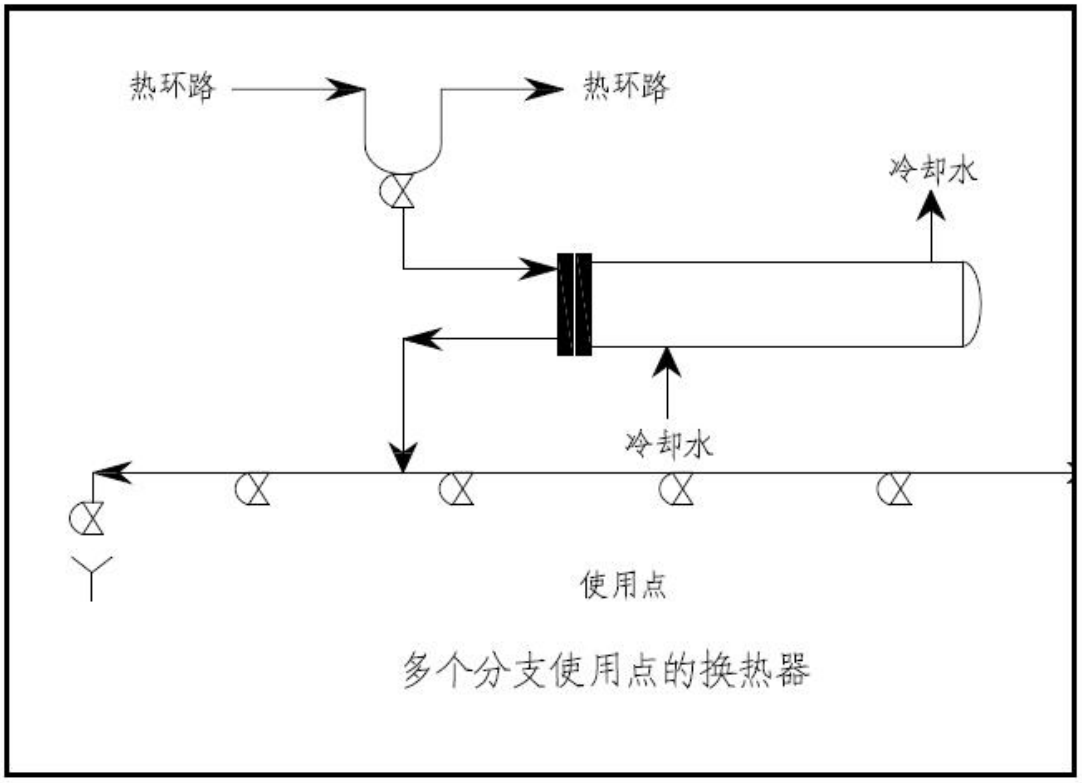


图3-28 多个分支使用点的换热器

3.4.3.5 储存和分配比较表

表 3-1 比较了目前应用于制药行业的几种储存和分配选项。比较是基于资金、能耗、操作成本、维护、可验证性和其它的因素。每个系统的每个类别分为低、中等、或高。特定的情况下特殊的储存和分配选项取决于所描述的特殊条件。对使用者来说，质量是首先要优先考虑的。

表 **3-1** 储存和分配选项的比较

类别	1.批系统	2.分支/单向	3.平行环路，单个罐	4.热储存,热分配	5.常温储存,常温分配	6.热储存,冷却与再加热	7.热罐,自限制的分配	8.使用点换热器	9.无罐的常温环路
资金成本	高	低	中等	低	低-中等	中等	中等	高	低
水消耗	高	高	中等	低	低-中等	低	中等	高	中等
能量消耗	低	低	取决于环路	低	低	高	中等	中等	低
可验证性	简单	复杂	复杂	简单	一般	简单	一般	一般	一般
可操作性	复杂	复杂	取决于环路	简单	一般	一般	一般	一般-复杂	一般
维护要求	中等	低	取决于环路	中等	低	中等	中等	高	中等
罐周转率	不重要	有限	对常温罐一般，对热罐不重要	不重要	一般	一般	有限	不重要	不适用
管线冲洗需要	重要	重要	取决于环路	不重要	一般	不重要	一般	重要	一般
满足高峰需要的能力	局限于质保控制	极好	一般到极好	极好	极好(冷急流体积)	一般	一般-极好	局限于交换器尺寸	一般
环路平衡和控制需求	一般	简单	重要	简单	一般	一般	一般	重要	一般
微生物/内毒素生长可能性	低-中等	高(3)	热=低 常温=中等	低	中等(1)	低-中等(2)	低-中等(2)	中等	热=低 常温=中等
什么情况下最适合	生产方法不可靠，用水前需QA放行，需要小系统	资金紧张，连续使用，经常冲洗或消毒	多种温度要求和压力限制	需要热水，生产的水是热的，或微生物控制很关键	常温或冷水高峰需求量高，水在常温下生产	严格的微生物控制，消毒时间的限制，能量消耗不是所关注的，很多低温使用点	常温到冷水的需求高，单位能量消耗是所关注的，很多低温使用点	需要热水和温水，低温使用点少	空间限制或罐的周转率是是所关注的，有限的资金
什么情况下最不适合	资金和操作成本是所关注的	偶尔的使用需求，或操作成本是所关注的	水压平衡困难	起始资金或能量的可用性紧张	消毒不适合操作计划	单位能量消耗高	单位能量消耗高，或罐的周转率是所关注的	空间，起始资金或能量的可用性紧张	常温或冷水需求量高

备注:

1）低温每24小时热水消毒一次。

2）储罐始终是热的，环路是冷的或常温的，每24小时热水消毒一次。在进入储罐前的返回环路要进行加热。

3）经常进行热水冲洗或蒸汽消毒能有效控制微生物负荷。如果每个分支在高周转率下使用(至少每天一次)也能明显地降低微生物负荷。

第四章　制药用水系统的消毒与灭菌

4.1 防止颗粒物污染

制药用水制备单元（如纯化水机、蒸馏水机和纯蒸汽发生器）的主要功能是为储存与分配系统稳定提供符合药典质量标准的制药用水。因储存与分配系统本身无净化功能，故进入该系统的制药用水必须保证颗粒物和微生物指标均符合要求。实践表明，制药用水系统的污染风险更多地出现在储存与分配系统中，在整个储存与分配系统的设计、选型、安装与运行阶段，如下几个方面容易引起颗粒物的污染。

① 系统组件质量不符合设计要求。如管道材质不符合316L标准；EPDM/PTFE膜片材质不符合FDA要求；喷淋球脱落铁屑；空气源或氧气源臭氧发生器所带来的颗粒物污染（包括致癌物质的释放）等。

② 管网系统设计不符合实际运行需求，导致用点管网发生“脏空气倒吸”。

③ 呼吸器滤芯破损所引起的外界污染。

④ 死角超过3D所带来的清洗不彻底并导致残留物超标。

⑤ 系统组件抛光度不足所带来的清洗残留物超标。

⑥ 系统酸洗钝化不彻底导致的红锈现象。

⑦ 焊接氧化过度所带来的焊口腐蚀，并引起红锈现象。

⑧ 循环水温过高所带来的红锈现象。

⑨ 手动操作方式所带来的人员污染风险。

⑩ 系统消毒后“全排尽”后排水管网内脏空气倒吸所带来的二次污染。

⑪ 系统坡度不足导致的系统无法自排尽。

⑫ 设备选型不正确所带来的无法自排尽，如在储存与分配系统中采用立式输送泵、采用双板板式换热器等。

⑬ 制水设备水质指标过低，导致储存与分配系统发生外源性颗粒物污染。

⑭ 选用单板换热器导致的外源性污染。

⑮ 臭氧消毒后，紫外灯降解不彻底导致的水质臭氧污染。

⑯ RO/EDI化学消毒后存在的化学消毒剂残留风险。

4.2 防止微生物污染

水系统的微生物污染分为外源性微生物污染和内源性微生物污染。

原水是水系统中最主要的外源性微生物污染源。原水的质量至少必须符合饮用水的质量标准，其中，大肠杆菌量需要得到有效控制。饮用水可能还存在其他的微生物（如革兰阴性菌），这些微生物还可能损害随后的纯化单元。其他潜在的外源性微生物污染有：用点形成负压并倒吸脏空气，空气过滤器滤膜破损，在污染的排水口处形成倒吸等。对水系统的设计和维修保养应予足够重视，以最大限度地减少外源性微生物污染。

单元操作可能是内源性微生物污染的主要根源。原水中的微生物可吸着在炭床、去离子树脂、过滤膜以及其他单元的运行表面，诱发生成生物膜。有些微生物为在低营养环境下生存，以生物膜作为适应性反应。常规杀菌方法对已形成的生物膜没有作用。当生物膜中的微生物脱落下来并进人水系统的其他区域，在下流可发生菌落。微生物也可依附在混悬的微粒上（如炭床细粉），它是随后的纯化设备和分配系统的污染源。分配系统是内源性微生物污染的另一根源，微生物可在管道壁、阀门以及其他区域形成菌落，并增殖形成生物膜，这样生物膜就成为不断的微生物污染源。

在整个储存与分配系统的设计、选型、安装与运行阶段，如下几个方面容易引起微生物的污染。

① 系统连接方式不符合ASME BPE安装要求，如采用螺纹和法兰连接方式。

② 纯化水机出水口为单管路进管，存在微生物污染的风险。

③ 纯化水机中间水箱无较好的消毒方式。

④ 死角超过3D所带来的微生物繁殖风险。

⑤ 系统流速不够所导致的微生物繁殖风险。

⑥ 系统水温不合适所导致的微生物繁殖风险，如30-65℃为微生物极易繁殖的环境温度。

⑦ 系统组件抛光度不足所导致的微生物繁殖风险。

⑧ 储存与分配系统安装主管网过滤器导致的微生物快速滋生。

⑨ 呼吸器无较好的消毒措施。

⑩ 正常运行时，系统无较好的微生物抑制手段。

⑪ 周期性消毒或杀菌时，系统无较好的降低生物负荷手段。

⑫ 球阀所带来的纯化水与注射用水系统污染。

⑬ 自动化程度不高，系统无法提供准确的趋势分析数据所带来的污染预警不足。

微生物是一些肉眼看不见的微小生物的总称。包括属于原核类的细菌、放线菌、支原体、立克次体、衣原体和蓝细菌（过去称蓝藻或蓝绿藻）；属于真核类的真菌（酵母菌和霉菌）、原生动物和显微藻类；以及属于非细胞类的病毒、类病毒和朊病毒等。通常制药用水系统中的微生物多为革兰阴性菌和嗜热菌，内毒素为它们释放出来的代谢物，故控制制药用水系统中的微生物含量水平是满足药典要求的主要途径。纯化水和注射用水水质中对于微生物和内毒素的含量要求有较大区别。纯化水对内毒素指标无明确要求（注：透析用原料水除外），微生物限量为100CFU /ml；注射用水内毒素限量为0.25EU/ml，微生物限量为10CFU/100ml。

制药用水系统中的大多数微生物是以生物膜（图4-1）的形式存在于系统的内表面上，就其本身而言，这些微生物污染不会均匀地扩散到水系统内。流动水样仅表示在系统中存在的浮游微生物量。在生物膜上吸着的微生物一般存在量较大而且是浮游微生物的根源。生物膜的微生物是一种不断的污染源而且是难以取样和定量的。当然，浮游微生物可作为系统污染的一个指标，而且是系统警戒限值的依据。一直出现高数量的浮游微生物时通常说明生物膜处于进展状态，要着手纠正控制。系统控制和消毒对控制生物膜生成（包括控制浮游微生物数）起着关键作用。

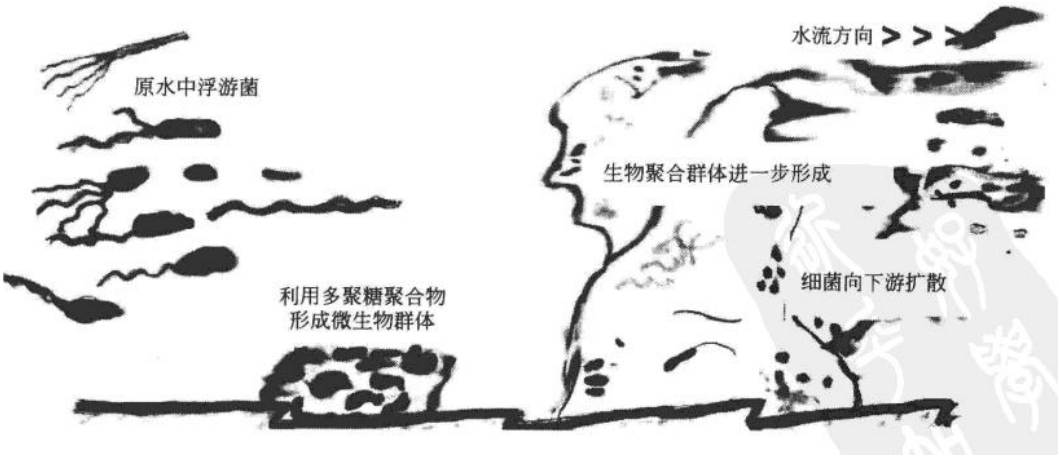


图4-1 生物膜的形成机制

制药用水系统发生微生物污染受多方面因素影响，主要包括流速、表面粗糙度、

死角、坡度、温度、连接方式等，自动化程度不高的制药用水系统也很容易发生由人员手动操作引起的污染。

4.2.1 流速

制药用水系统流速设计不足所带来的风险主要是不锈钢表面形成“生物膜”，引起后端管网形成负压并在后端使用点处发生“脏空气倒吸”现象。其主要原因可能是：①设计时未按《用水量情况调查表》进行合理计算，导致水系统设计时泵体功率偏小、系统管径偏细，不符合实际生产时的用水需求；②生产使用时，用点管网发生大流量用水或排水等突发事件。

4.2.2 表面粗糙度

制药用水系统表面粗糙度不足所带来的风险主要是为微生物繁殖提供了“温床”，导致生物膜形成并引起微生物指标或内毒素指标超标。

不锈钢洁净管道主要分为机械抛光和电解抛光两种，图4-2是显微镜下机械抛光和电解抛光的图片。



图4-2机械抛光和电解抛光显搬镜下的图片

机械抛光指在专用的抛光机上进行抛光，靠极细的抛光粉和磨面间产生的相对磨削和滚压作用来消除磨痕。机械抛光分为粗抛光和细抛光。

电解抛光以被抛工件为阳极，不溶性金属为阴极，两极同时浸入到电解槽中，通以直流电而产生有选择性的阳极溶解，从而达到工件表面光亮度增大的效果。

同样Ra条件下，电解抛光较机械抛光更光滑。通过镀铬，电解抛光能增加不锈钢管道表面抗腐蚀性，保证内外色泽一致，光泽持久。电解抛光能有效减少不锈钢内表面积，并除去由机械抛光引起的表面凸凹不平，这些表面凸凹不平可能会引起铁氧化和脱色。同时，电解抛光将表面游离的铁离子去除，增加表面的Cr /Fe比，

增强钝化保护层，并降低系统发生红锈的风险。

表面粗糙度是指加工表面具有的较小间距和微小峰谷不平度，表面粗糙度越小，则代表表面越光滑。表面粗糙度有不同的表示方法（表4-1）。

表4-1 表面粗糙度的不同表示方法

美国标准/粒度	英国标准/粒度	常规标准 Ra/μm	常规标准 Ra/μin
—	120	3	125
—	180	2	85
80	—	1.65	70
—	240	1.5	50
—	320	0.75	30
180	—	0.62	25
240	—	0.45	18
—	500	0.4	15
320	—	0.25	10

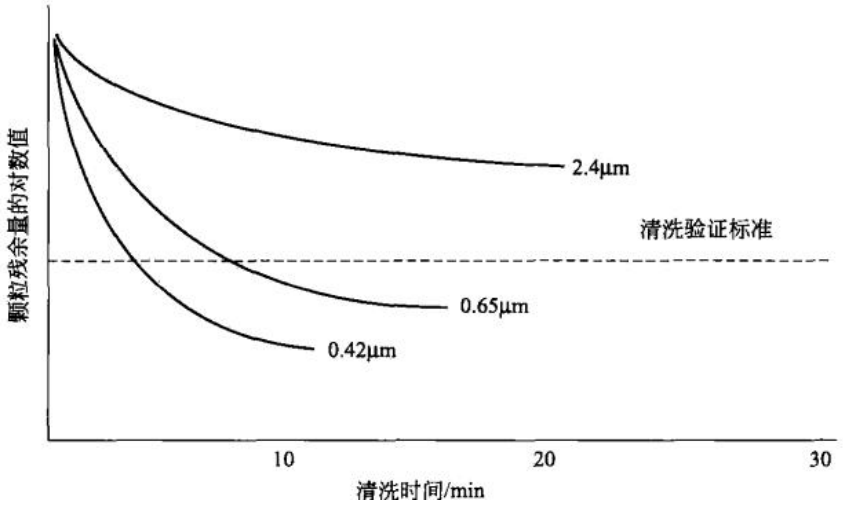


图4-3 表面粗糙度对清洗验证的影响

研究表明，粗糙度对系统清洗效果有直接影响（图4-3）。

基于系统整体风险考虑和经济分析，合适的表面粗糙度完全能满足制药用水水质的稳定。电解抛光虽有比机械抛光更好的微生物控制优势，但其造价昂贵，且对系统整体风险的控制有限，企业可结合自身条件合理选择使用。

ISPE推荐制药用水系统抛光度Ra值小高于0.76um，ASME BPE标准推荐注射用

水系统抛光度Ra值需不高于0.6um并尽可能电解抛光。ASME BPE标准中对抛光等级分为SFO-SF6七个级别（表4-2）。目前，国内市场常见的ASME BPE标准管道管件主要为SFl（机械抛光，Ra不高于0 .51um）和SF4(电解抛光．Ra不高于0.38um)两个等级；国内市场常见的IS02037标准管道管件主要为Ra不高于0 .8um、0.6um、0.5um、0.4um四个等级。

表4-2 ASME BPE标准的抛光度等级

抛光度等级	机械抛光 Ra 最大值	
	μin	μm
SF0	无抛光要求	无抛光要求
SF1	20	0. 51
SF2	25	0. 64
SF3	30	0. 76
抛光度等级	电解抛光 Ra 最大值	
	μin	μm
SF4	15	0. 38
SF5	20	0. 51
SF6	25	0. 64

4.2.3 死角

死角检查是系统进行安装确认时的一个重要内容。制药用水系统死角过大所带来的风险主要是为微生物繁殖提供了“温床”并导致“生物膜”的形成，引起微生物指标或内毒素指标超标和系统杀菌不彻底，同时还将引起排放或清洗不彻底导致的系统颗粒物污染或产品残余。任何死角的存在均可能导致整个系统的污染风险。2010版中国GMP要求“管道的设计和安装应避免死角、盲管”，GEP建议系统应尽可能避免系统死角的存在。

死角最早的定义来自于1976年CFR 212法规提议的“6D”规则，其主要区别是L为“流动侧主管网中心到支路盲板（或用点阀门中心）的距离”，但研究表明，3D死角规则更符合制药用水微生物控制的要求。

目前，死角的准确定义来自ASME BPE，其中L是指“流动侧主管网内壁到支路盲板（或用点阀门中心）的距离”，D是指“非流动侧支路管道的内径”（图4-4）。

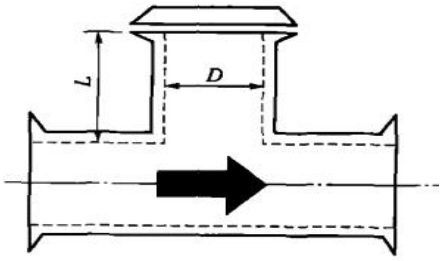


图4-4 死角的准确定义

4.2.4 坡度

坡度检查是系统进行安装确认时的另项主要内容。制药用水系统坡度不够或无坡度所带来的风险主要是系统内残水不可排尽，为微生物繁殖提供了“温床”，导致“生物膜”形成并引起微生物指标或内毒素指标超标。ASME BPE将重力排放系统的管道坡度分为GSDO-GSD3共四个等级（表4-3）。工程上一般以不低于0.5%（相当于GSD2）的坡度来进行水平管网的坡度安装确认。

表4-3 坡度等级对照表

坡度等级	最小坡度/(in/ft)	最小坡度/(mm/m)	最小坡度/%	最小坡度/度
GSD1	1/16	5	0.5	0.29
GSD2	1/8	10	1.0	0.57
GSD3	1/4	20	2.0	1.15
GSD0	管道坡度无要求			

制药用水设备及相关管道系统的可排放性需遵循GEP要求。ISPE建议，对于纯蒸汽杀菌系统，整个系统需满足“全排尽原则”，以确保冷凝水能完全排除；对于非纯蒸汽杀菌的制药用水系统，只要不出现残水停滞在系统中的情况，整个系统无需满足“全排尽原则”。对于新建系统，尽量做到“全排尽原则”对控制整个系统的微生物污染风险将非常有益，并建议在安装确认时做到严格执行。

4.2.5 温度

温度是微生物繁殖的一个重要影响因素。微生物的营养体在60℃以上就停止生长，大多数病原菌在50-60℃以上就停止生长，大多数嗜热菌在73℃时就停止生长，80℃时只有孢子和一些极端嗜热菌才能存括。图4-5说明了微生物繁殖与温度的关系，在合适的温度下，例如30-65℃，微生物将快速繁殖滋生并引起制药用水系统的污染。

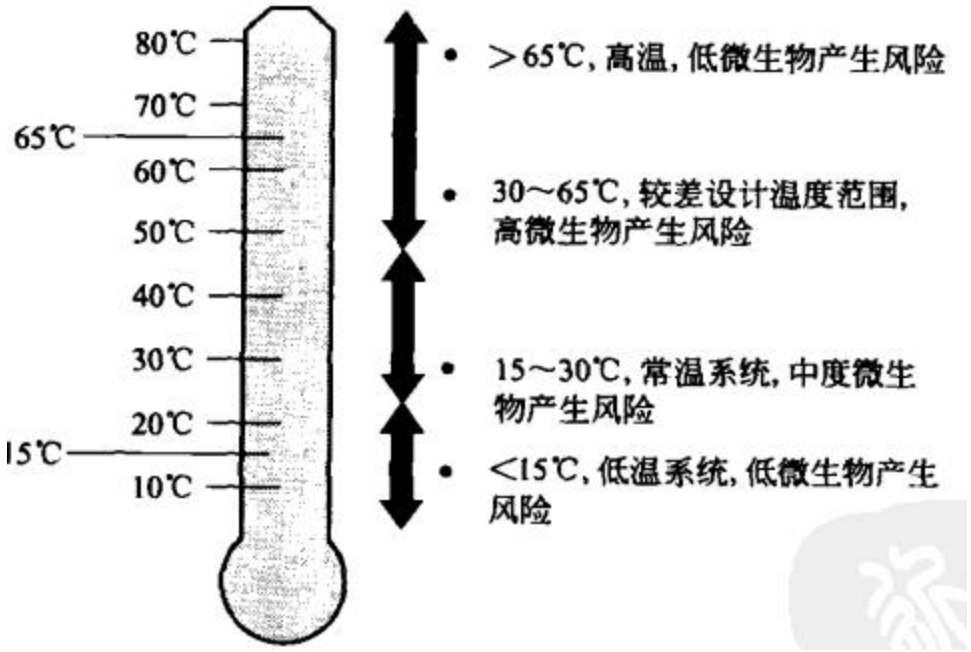


图4-5 微生物繁殖与温度的关系

中国GMP与欧盟GMP均建议“注射用水可采用70℃以上保温循环”，其原理就是70℃以上时，注射用水系统始终处于巴氏消毒状态，其微生物污染风险非常低。对于常温纯化水系统，一般建议在正常生产时采用稍低温度（如l8-20℃）来抑制微生物的快速滋生，并通过周期性消毒（如臭氧消毒、巴氏消毒或纯蒸汽杀菌）来有限降低系统的微生物负荷。在121℃时，纯蒸汽或过热水灭菌可以使微生物细胞内的一切蛋白质凝固并导致细菌致死，能有效降低微生物负荷并确保制药用水系统的水质安全。

4.2.6 连接方式

连接方式主要分为法兰连接、卡箍连接、焊接、丝扣连接和螺纹连接等。ASME BPE推荐洁净流体系统（如纯化水系统和注射用水系统）尽可能采用焊接方式进行管道的安装。高质量的焊接是最安全的连接方式，其微生物滋生的风险最小。当系统组件需要经常拆卸或检修时（如输送泵、仪器仪表等），可采用卫生型卡箍连接方式。在洁净流体系统中，螺纹连接方式应杜绝。卫生型法兰连接方式可能存在连接中心线对不齐而带来的微生物污染，因此，ASME BPE并不推荐使用。法兰连接和卡箍连接示意见图4-6。

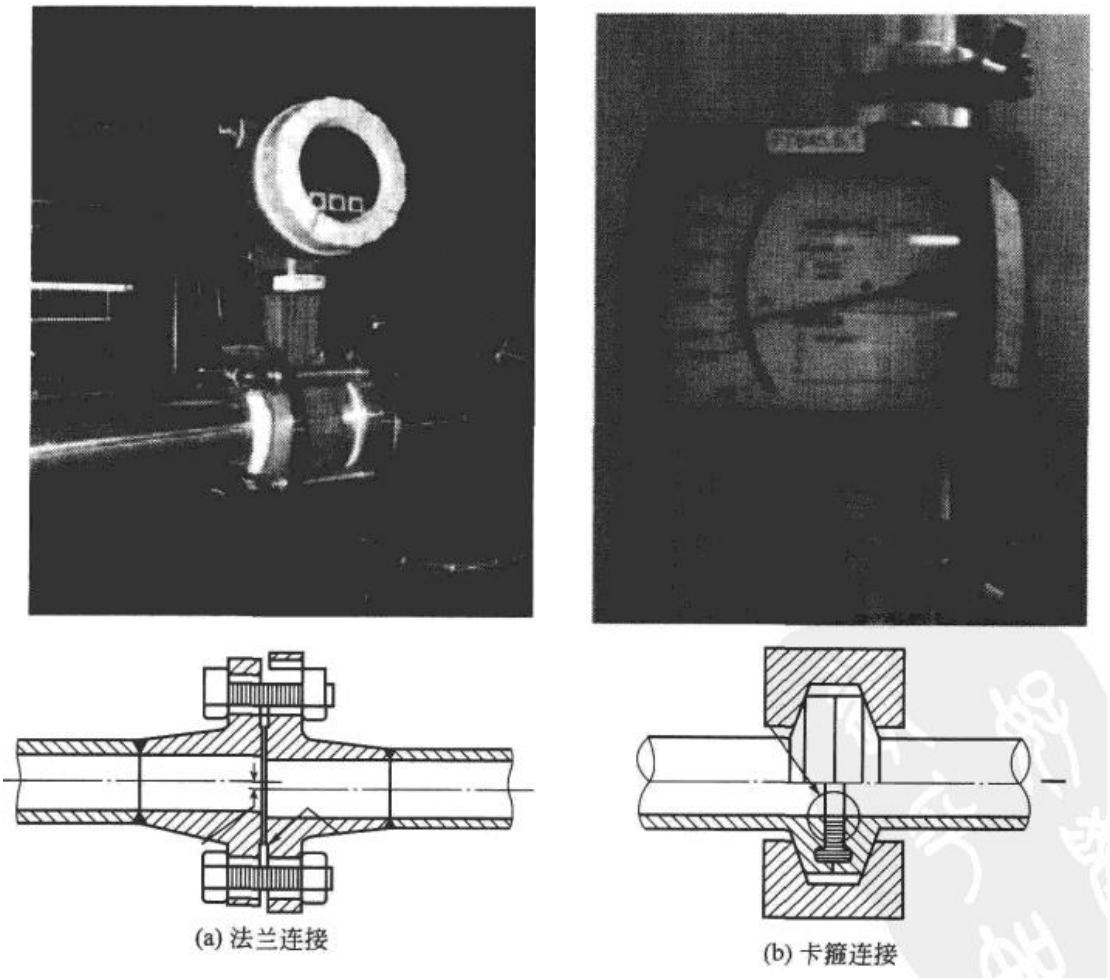


图4-6 法兰连接和卡箍连接示意

4.3 消毒与灭菌

灭菌消毒技术是控制微生物指标的最普通也是最重要的技术。消毒和灭菌是两种快速降低制药用水系统微生物负荷的手段。

①消毒。用物理或化学方法杀灭或清除传播媒介上的病原微生物，使其达到无害化。通常是指杀死病原微生物的繁殖体，但不能破坏其芽孢，所以消毒是不彻底的，不能代替灭菌。

②灭菌。以化学剂或物理方法消灭所有活的微生物，包括所有细菌的繁殖体、芽孢、真菌及病毒，从而达到完全无菌的过程。制药行业将百万分之一微生物污染率作为灭菌产品“无菌”的相对标准，它和蒸汽灭菌后产品中微生物存活的概率为10^{-6}（即产品的无菌保证值为6）是同一标准的不同表示法。

制药用水系统中微生物指标会随着时间的推移而增长，企业需采取合适的微生

物抑制手段并进行周期性消毒或灭菌，以保证水中微生物符合满足药典要求。表4-4为制药用水系统中常见的消毒与灭菌方法。

表4-4 制药用水系统中常见的消毒与灭菌的方法

类型	纯化水系统	注射用水系统
正常运行时 （微生物控制措施）	臭氧消毒 UV 杀菌 低温储存(20℃左右)	70℃以上储存 低温储存(15℃以下)
周期性 （灭菌、消毒措施）	巴氏消毒 臭氧消毒 纯蒸汽灭菌	纯蒸汽灭菌 过热水灭菌

4.3.1 巴氏消毒

巴氏消毒是法国科学家巴斯德发明的消毒方法，其对象主要是病原微生物及其他生长态菌。巴氏消毒是指将液体加热到一定温度并持续一段时间，以杀死可能导致疾病、变质或不需要的发酵微生物的过程。其工作原理是：在一定温度范围内，温度越低，细菌繁殖越慢；温度越高，繁殖越快，但温度太高，细菌就会死亡。巴氏消毒其实就是利用病原体不是很耐热的特点，用适当的温度和保温时间处理，将其全部杀灭。但经巴氏消毒后，仍保存小部分无害或有益、较耐热的细菌或细菌芽孢，因此，巴氏消毒不是“无菌”处理过程。

对制药用水系统而言，巴氏消毒有两个主要功能：①用于纯化水系统中的活性炭等预处理单元的周期性消毒，RO/EDI单元的周期性消毒，以及储存与分配管网单元的周期性消毒；②用于注射用水系统正常运行时的微生物抑制。

选择巴氏消毒手段的制药用水系统需采用不锈钢材质进行安装，其微生物污染水平通常能有效地控制在低于50 CFU/ml的水平。由于巴氏消毒能有效地控制系统的内源性微生物污染，一个前处理能力较好的水系统，细菌内毒素可控制在5 EU/ml的水平。

纯化水储存与分配系统主要是通过罐体夹套工业蒸汽加热或回路主管网上热交换器进行加热升温。因泵会产热以及消毒后需降温，因此可能需要冷却。纯化水储存与分配系统需先加热再冷却，其消毒操作时间相对较长，常采用80℃以上的热水循环l～2h来实现该系统的巴氏消毒。

4.3.2 紫外线杀菌

紫外线是通过减慢系统中新的菌落生长速度而影响生物膜的生成，但是这只对

浮游微生物部分有效。单用紫外线不是一个有效的消毒方法，因为紫外线不能消除已形成的生物膜，如紫外灯与常规的热水或化学消毒方法联用，就非常有效且可以延长消毒的间隔时间。另外，使用紫外线也可促使双氧水和臭氧的降解。

紫外线主要有杀菌、降解TOC和破除臭氧等三个作用。

水在185nm的紫外线的照射下发生光化学反应，生成羟基自由基(. OH)，其具有强氧化性，能氧化水中的一部分有机物，从而降解TOC。

水中臭氧在253.7nm的紫外线的作用下发生催化分解作用，逐步氧化成低分子中间产物，最后生成CO_2和H_20，该机制为纯化水臭氧消毒后的破除臭氧机制。

紫外线杀菌的原理较为复杂，一般认为它与对生物体内代谢、遗传、变异等现象起着决定性作用的核酸相关。微生物病毒、噬菌体内都含有RNA和DNA，而RNA和DNA的共同特点是具有由磷酸二酯按照嘌呤与嘧啶碱基配对的原则相连的多核苷酸链，它对紫外线具有强烈的吸收作用并在265nm有最大值吸收。波长在200-300nm的紫外线有灭菌作用（图4-7），其灭菌效果因波长而异，其中以254-257nm波段灭菌效果最好，这是因为细菌中的脱氧核糖核酸(DNA)核蛋白的紫外吸收峰值正好在254-257nm。

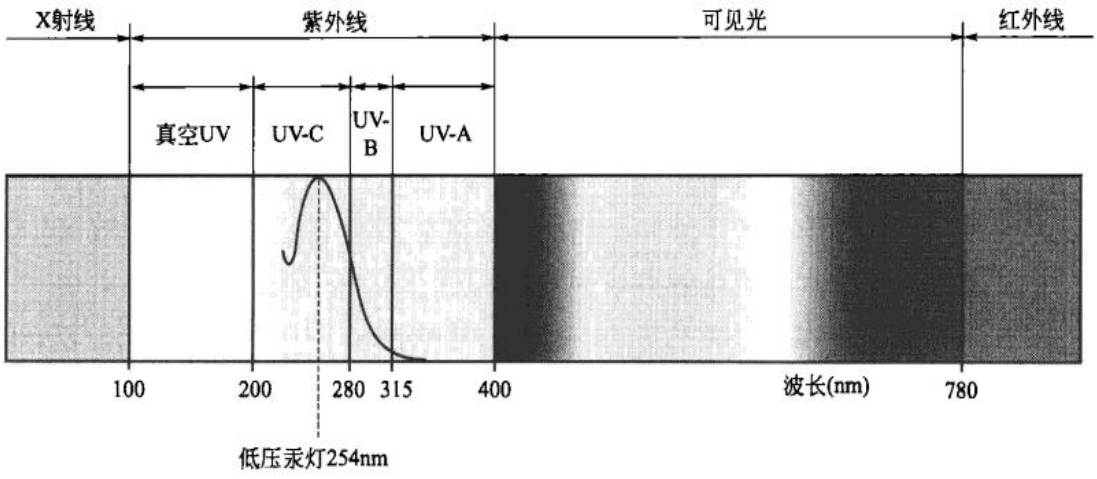


图4-7 紫外线杀菌原理和吸收波长

紫外线的杀菌效果同紫外线的照射量不成线性关系，即被杀死细菌的百分数并不足与照射剂量成正比的（紫外线照射量等于紫外线的辐照度值乘以时间）。只有在照射量很低而细菌数目又很多的时候，紫外线照射量才同细菌的死亡率呈线性关系。当紫外线照射量加大后，每单位剂量的紫外线的增量，并不杀死一定数目的细

菌，而是杀死当时还活着的细菌中间某一特定百分数的细菌。

紫外线的强度、紫外线光谱波长和照射时间是紫外线线杀菌效果的决定因素。由于波长为253.7nm的紫外线杀菌能力最强，因此要求用于杀菌的紫外线灯的辐射光谱能量集中存253.7nm左右，以取得最佳杀菌效果。紫外杀菌灯为高强度低压汞灯，可放射出波长为253.7nm的紫外线，紫外杀菌灯的灯管是石英套管，这是由于石英的污染系数小，耐高温，且石英套管对253.7nm的紫外线的透过率高达90%以上。

紫外灯只能抑制微生物繁殖的速度，不能快速有效地降低水中微生物负荷，且只能杀灭系统中90%的微生物菌，故其不能代替巴氏消毒、臭氧消毒或纯蒸汽臭氧的周期性消毒或杀菌功能。紫外线不能瞬间杀灭细菌，在紫外线作用下，核酸的功能团发生变化，出现紫外损伤，当核酸吸收的能量达到细菌致死量而紫外线的照射又能保持一定时间时，细菌才会发生大量死亡，故紫外线杀菌器主要安装于纯化水系统的RO／EDI循环回路和储存与分配管网循环回路，并与巴氏消毒等消毒方式组合，以防止系统中微生物指标的过快增长。

紫外线杀菌器需带有时间累计提示功能和强度报警功能，以便提醒使用者及时更换紫外灯管。当系统为周期性巴氏消毒时，紫外灯的设计结构还需满足耐高温的需求。

4.3.3 臭氧杀菌

臭氧是一种广谱杀菌剂，可杀灭细菌繁殖体和芽孢、病毒、真菌等，并可破坏肉毒杆菌毒素。臭氧杀菌机制为通过氧化作用破坏微生物膜的结构而实现杀菌效果。臭氧首先作用于细胞膜，使膜构成成分受损伤而导致新陈代谢障碍。臭氧继续渗透穿透膜并破坏膜内脂蛋白和脂多糖，改变细胞的通透性，导致细胞溶解、死亡。臭氧灭活病毒机制为通过氧化作用破环病毒核糖核酸(RNA)或脱氧核糖核酸(DNA)。臭氧水的杀菌速度极快，100ug/L（100ppb)臭氧浓度在1min内能杀死60000个微生物。研究表明，水中臭氧浓度超过8ug/L（8ppb)时，微生物即停止繁殖（图4-8），水中臭氧浓度超过50ug/L（50ppb)时，系统能有效杀灭微生物和细菌。ISPE建设水中臭氧浓度控制在20-200ug/L（20-200ppb)。

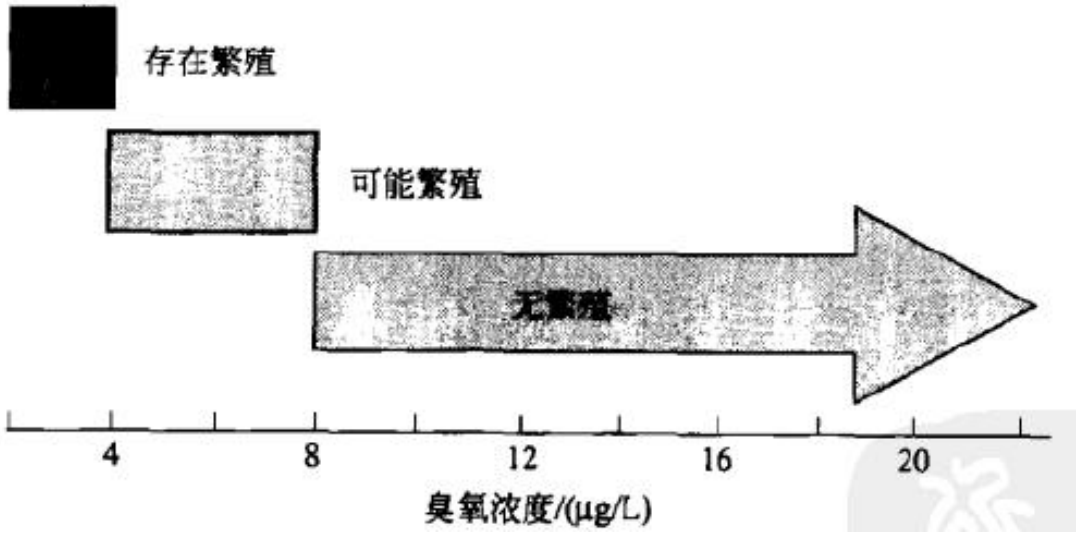


图4-8 臭氧的杀菌浓度

臭氧的毒性主要表现在其强氧化能力，臭氧浓度在0.02mg/L(0.02ppm)时，嗅觉灵敏的人便可觉察，称为感觉临界值；浓度在0.15mg/L(0.15ppm)时为嗅觉临界值，一般人都能嗅出，也是卫生标准点；当浓度达到1-10mg/L(1-10ppm)时，称为刺激范围；10mg/L(10ppm)以上时为中毒限。臭氧能刺激人的呼吸系统，造成呼吸系统的应激性反应，严重时会造成可逆性伤害。不同国家和协会均制定了严格的卫生标准：

① 国际臭氧协会：0.1mg/L(0.1ppm)，接触10小时。

② 美国OSHA：0.1mg/L (0.1ppm)，接触8小时。

③ 德、法、日等国：0.1mg/L(0.1ppm)，接触10小时。

④ 中国：0.15mg/L (0.15ppm)，接触8小时。

安全使用臭氧可保证人的健康不受危害。相反，在呼吸0.1mg/L以下浓度臭氧时，对人体会有保健作用。臭氧应用一百多年来，至今世界上无一例因臭氧中毒死亡事故发生。

在制药用水系统中，纯化水罐、交换柱、各种过滤器、膜和分配管网系统中均会不断滋生和繁殖微生物，臭氧能有效除去水中的卤化物并降解生物膜，同时经紫外破除后完全无残留，是纯化水系统和高纯水系统中能连续去除细菌和病毒的最好方法。臭氧杀菌方法已成为欧美主流的纯化水消毒方式，在国内制药用水系统中也已经有了较多的应用和推广。

臭氧的半衰期仅为30-60min，为保证系统没有离子污染、提高臭氧溶解度，目前主要推荐采用水电解的方式产生臭氧（图4-9），其原理是将纯化水电解

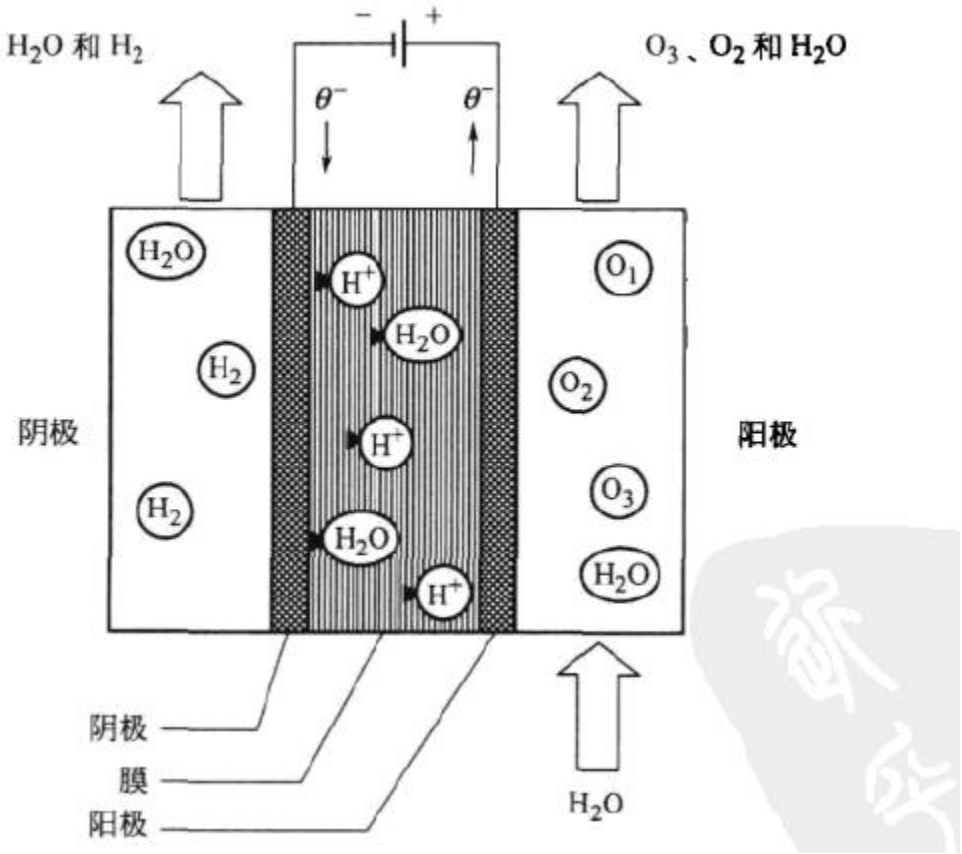


图4-9 水电解产生臭氧

变成氧元素和氢元素，然后使其中的自由氧变成氧气，在加压条件下，能生产出较高浓度的臭氧水。水电解臭氧发生器最大的优点是采用待消毒处理的纯化水来产生臭氧，有效杜绝了来自系统外部的其他污染。

实践表明，臭氧浓度达到0.1-0.2mg/L时，系统能有效保证水中微生物含量不超过1CFU/100ml。与巴氏消毒相比，臭氧杀菌系统除了有操作简单、水温无波动、消毒时间短和降解生物膜等优势外，管道材质选择余地也非常大。臭氧杀菌系统能采用不锈钢材质或PVDF材质进行建造，采用PVDF材质建造的纯化水臭氧杀菌系统能有效降低系统投资。

臭氧杀菌在纯化水储存与分配系统中使用非常广泛。连续型臭氧消毒系统采用三个在线臭氧探头对储罐、管网入口端和管网回水端的臭氧浓度进行实时监测，呼吸器出口采用活性炭吸附或加热的方式进行臭氧破除。正常生产时，臭氧发生器和紫外灯均处于开启状态，纯化水储存系统始终处于臭氧保护状态，用点管网采用253.7nm波长的紫外灯将臭氧从循环管网系统中完全破除，以保证使用时纯化水中无

残留臭氧；间歇性杀菌时，将紫外灯关闭，维持水中臭氧浓度并保持一定时间，杀菌即可结束。

间歇型臭氧杀菌系统是另外一种得到了广泛使用的杀菌方式。间歇型臭氧消毒系统采用一个在线臭氧探头对管网回水端的臭氧浓度进行实时监测。正常生产时，臭氧发生器处于关闭状态；间歇性杀菌时，开启臭氧发生器，维持水中臭氧浓度并保持一定时间，杀菌结束后，采用253.7nm波长的紫外灯将臭氧从循环管网系统中完全破除，以保证使用时纯化水中无残留臭氧。

4.3.4 纯蒸汽杀菌

纯蒸汽杀菌属于热力灭菌范畴，指利用高温高压蒸汽进行灭菌的方法。由于纯蒸汽的穿透力强，蛋白质、原生质胶体在湿热条件下容易变性凝固，酶系统容易被破坏，蒸汽进入细胞内凝结成水，能放出潜在热量而提高温度，更增强了杀菌力。

纯蒸汽杀菌可杀死一切微生物，包括细菌的芽孢，真菌的孢子或休眠体等耐高温的个体。灭菌的蒸汽温度随蒸汽压力增加而升高，增加蒸汽压力，灭菌的时间可以大大缩短。目前常以温度121℃、灭菌30min作为纯蒸汽杀菌参数。纯蒸汽本身具备无残留、不污染环境、不破坏产品表面、并容易控制和重现等优点，被广泛应用于纯化水系统、注射用水系统和配液系统的灭菌过程中。

纯蒸汽杀菌时，一定要排尽罐体内的不凝性空气，否则会大大降低灭菌效果。同时，灭菌过程中系统所有低点的冷凝水均需得到时排放，在疏水器前端采用温度传感器进行在线监测，当最冷点的温度达到灭菌温度时开始计时灭菌，同时，系统采用消毒验证的方法进行杀菌效果的评估。

纯蒸汽杀菌的优点：时间短、气化潜热、系统简单。

4.3.5 过热水杀菌

过热水杀菌属于热力灭菌范畴，指利用高温高压过热水进行灭菌的方法。与纯蒸汽杀菌一样，过热水能使蛋白质、原生质胶体在湿热条件下变性凝固，酶系统被破坏，可杀死一切微生物，包括细菌的芽孢，真菌的孢子或休眠体等耐高温的个体。目前，在注射用水储存与循环系统中，过热水已得到了广泛的使用。与纯蒸汽杀菌相比，过热水杀菌有如下优点：

① 采用工业蒸汽为热源，无需另外制备纯蒸汽。

② 灭菌过程中，无需考虑最低点冷凝水的排放问题。高压过热水循环流经整个系统，不会发生冷凝水排放不及时引起的灭菌死角。

③ 采用注射用水系统已有的维持80℃高温循环用双板管式换热器进行系统升温，节省项目投资且操作非常方便。

当系统用点较多，且冷用点采用全自动Subloop设计时，过热水消毒优势更加明显。过热水灭菌时，注射用水罐体内气相为高压纯蒸汽，可有效实现罐体呼吸器的在线灭菌，同时，灭菌过程中需考虑注射用水输送泵发生“气蚀现象”。

4.4 焊接与红锈

4.4.1 焊接

高质量的自动氩弧焊接是最安全的连接方式。制药用水系统的施工阶段常采用自动氩弧焊接技术进行不锈钢管道管件或阀门的连接。氩弧焊技术是在普通电弧焊原理的基础上，利用氩气对金属焊材的保护，通过高电流使焊材在被焊基材上融化成液态形成溶池，使被焊金属和焊材达到冶金结合的一种焊接技术。由于在高温熔融焊接中不断送上高纯度氩气，使焊材不能和空气中的氧气接触，从而防止了焊材的氧化。

整个系统焊接结束后，应尽快进行管道系统进行酸洗钝化，以便形成钝化保护膜。

酸洗钝化能有效提高不锈钢抗腐蚀性能。为防止制药用水系统过快发生红锈现象，一般情况下，制药用水系统安装后的初次酸洗钝化可采用钝化程度较强“硝酸法”；系统日常维护时可采用钝化程度稍弱的“柠檬酸法”，维护周期一般为1-5年/次。因“硝酸法”危险程度较“柠檬酸法”高，当焊接处颜色较淡、焊接质量非常优秀时，初次钝化亦可采用“柠檬酸法”。同时，制药用水系统需严格预防氯离子对不锈钢钝化层的腐蚀。

4.4.2 红锈

红锈现象（图4-10）是制药用水系统中一种常见的工程现象。红锈常发生在制药用水系统的输送泵腔体内壁、隔膜阀阀体和膜片、罐体内壁、喷淋球内壁以及不锈钢焊接受热部分。采用白布在不锈钢内壁或用水点出口进行过滤，常会看到黄色或红色的固体颗粒物。

一般而言，热系统（如注射用水系统和纯蒸汽系统）发生红锈的概率远远大于冷系统（如常温纯化水系统）。水是一种极弱的电解质，25℃时，水的离子积常数Kw为1×10^{-14}，100℃时，水的离子积常数Kw为1×10^{-12}。高温注射用水中H^+

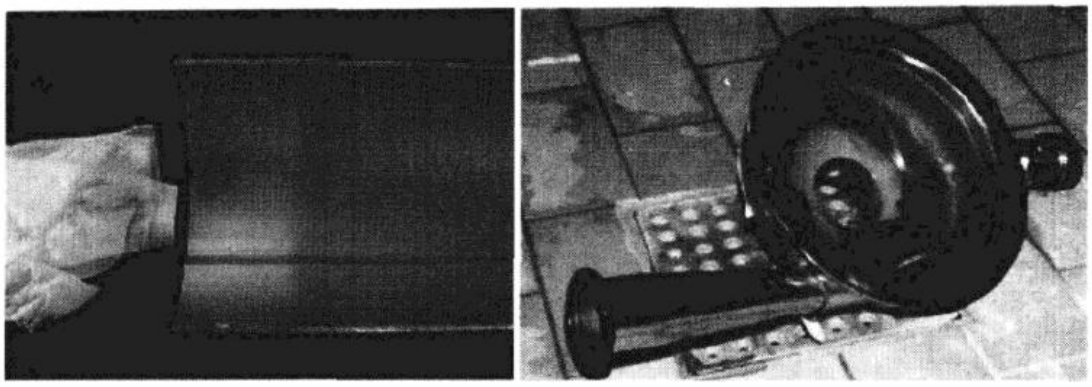


图4-10 红锈现象

浓度和OH^-浓度远远大于常温纯化水系统，导致游离的铁素体与水中OH^-发生化学反应的概率增加，最终脱水生成Fe0并导致系统发生红锈现象。

按危害程度划分，红锈主要有三个等级。第一类红锈表现为黄色或橘红色，主要成分为Fe0，在用水点出口处较易找到。此类红锈现象属于国际工程难题，具有普遍性和易复发等特点。第二类红锈表现为棕红色或红色，主要成分为Fe_2O_3，主要贴附在不锈钢内表面处，常以蚀坑、腐蚀缝隙等多种形式出现。当系统组成材料的不锈钢中Cr/Fe比例偏低时较易发生，其主要原因为发生了氯离子或其他卤化物的腐蚀。第三类红锈表现为蓝黑色或黑色，主要成分为Fe_3O_4，紧贴系统内壁，常发生在纯蒸汽系统上，当系统组成材料的不锈钢中Cr/Fe比例偏低时较易发生。目前，因纯蒸汽系统均采用Cr/Fe比例较高的316L不锈钢材质进行安装，该现象较少发生。

为降低制药用水系统发生红锈现象的风险，建议采用“质量源于设计”理念，合理设计并从源头上进行避免。

① 适当降低注射用水系统循环温度，如保持在70-85℃循环。

② 严格控制系统3D死角原则，防止残留物引起的晶体腐蚀。

③ 实践表明，氮封有助于红锈的快速发生。除特殊产品外（如氨基酸产品），尽量不要对储存与分配系统采用氮封处理。

④ 选择质量可靠的360。旋转型喷淋球，防止脱落铁屑导致的外源性铁离子引入。

⑤ 保证良好的酸洗钝化效果并有效生成钝化膜。

⑥ 对系统进行周期性维护钝化，重新生成钝化膜。推荐钝化周期为1-5年 / 次。

⑦ 选择有质量保证的原材料进行系统安装。对不锈钢管道管件的材质报告进行系统追溯，保证316L材质的品质和抛光度。

⑧ 严格按照焊接标准操作规程进行焊接。

第五章　制药用水系统验证

从现代制药工业的发展来看，验证技术已成为支撑药品质量管理体系运行的核心手段。从产品设计、研发、试验、放大生产，直至大生产，验证技术已渗透到全过程和全部细节。

《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》中将“验证”定义为：证明任何操作规程（或方法）、生产工艺或系统能够达到预期结果的一系列括动。将“确认”定义为：证明厂房、设施、设备能正确运行并可达到预期结果的一系列活动。美国 FDA 在《工艺验证总则指南(1987 年 5 月)》中描述：“验证指制定能高度保证某一特定的生产过程可始终如一地生产出符合预定规格标准和质量特性的产品的正式成文证据”。ICH 关于“确认”的定义：“证明并记载设备或辅助系统适当安装、使用正确、并实际上产生期望的结果。确认是验证的一部分，但是个别确认步骤并不构成工艺验证。”

由此看来，验证既是一系列的文件，包含了验证管理要求、验证总计划、验证方案和验证报告；它也是一种证明，是通过对参数进行一系列的反复测试；更是一种符合性与预期目标的比较，在验证文件中规定标准并对验证结果进行审核和批准。

制药用水系统验证的目的就在于考验制药用水系统在未来可能发生的种种情况下，是否能稳定地供应数量和质量均符合要求的制药用水。验证就意味着要提供这方面的文字性证据。要完成这一任务，就需要在一个较长的时间内，对系统在不同运行条件下的状况进行抽样试验。

5.1 概述

水是药物生产中用量最大、使用最广的一种原料，用于生产过程及药物制剂的制备。制药用水及纯蒸汽系统主要用于公用系统、GMP 工艺过程（药品或者原料药），也可以是药品的最终产品如 USP 标准的包装水。根据其用途分为：工艺用水、淋洗水、医用冲洗用水、吸入剂无菌用水、无菌纯化水、注射用抑菌水、血液渗析水等。根据药典规定的质量等级不同而分为：饮用水、软化水、纯化水、注射用水及灭菌注射用水等。

本章将重点讨论对产品质量有直接影响的水和纯蒸汽系统的制备、储存和分配

系统的验证，主要包括纯化水系统、注射用水系统和纯蒸汽系统。

制药用水最少应该满足药典的水质标准，如果工艺对水质有特殊要求还应该制定相应的质量标准。为了水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护，应当确保制药用水达到设定的质量标准。中国 GMP 做了如下规定。

① 水处理设备及其输送系统的设计、安装、运行和维护应当确保制药用水达到设定的质量标准。水处理设备的运行不得超出其设计能力。

② 纯化水、注射用水储罐和输送管道所用材料应当无毒、耐腐蚀；储罐的通气口应当安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；管道的设计和安装应当避免死角、盲管。

③ 纯化水、注射用水的制备、储存和分配应当能够防止微生物的滋生。

④ 应当对制药用水及原水的水质进行定期监测，并有相应的记录。

⑤ 应当按照操作规程对纯化水、注射用水管道进行清洗消毒，并有相关记录。发现制药用水微生物污染达到警戒限度、纠偏限度时，应当按照操作规程处理。

⑥ 对产品质量有直接影响的水和纯蒸汽系统进行验证的目的是保证该系统能够符合设计要求、GMP 要求以及安全、健康、环境要求，包括设计确认、调试、安装确认、运行确认、性能确认。

5.2 验证计划和基础文件

5.2.1 验证计划

车间的验证主计划主要是用来描述所有工艺设备的验证策略。一个新建水系统项目的验证计划主要是用来描述直接影响水或蒸汽的调试和确认策略，它应该在项目设计确认结论批准后（或者与设计确认同时）产生。验证计划中应该制订出每个验证阶段应该进行哪些系统调试和确认活动，各个参与部门的人员及职责，在验证过程中会产生哪些文件，同样应该关注调试和确认之间如何过渡以确保系统处于满足需求的状态。例如，调试是否需要进行取样来判断可进入确认阶段。

该验证计划应确保包含了所有的调试和确认活动而且没有不必要的重复，从而提高调试和确认的效率以减少时间、费用、人力、物力。例如，一个好的计划可以利用 FAT 或者 SAT 完成所有的调试和确认活动，安装确认和运行确认只复核 FAT 和 SAT 的测试记录及变差处理。同时，质量部门应该全程参与调试和确认计划的建立。

5.2.2 项目控制

在一个水和纯蒸汽系统从设计到运行的全阶段，项目控制都是非常重要的。在项目实施过程中产生的文件记录将是验证活动的依据：①有质量部门参与的项目团队及各部门职责；②工程和质量部门的变更控制和偏差记录；③进度计划和费用控制；④文件及审批记录。

5.2.3 基础文件

在水和纯蒸汽系统设计阶段产生的三个主要文件：周户需求描述(User Requirement Specification，URS)、功能设计说明(Function Design Specification，FDS)、详细设计说明(Detail Design Specification，DDS)是验证的基础，这些文件也可以合并到一起。这些文件的详细程度直接影响到验证文件的编写和实施，同时，这些文件需要在项目执行过程中不断审核和更新，并经过质量部门的审核。

① 用户需求说明(URS)。URS 应该说明水和纯蒸汽系统的用途、质量标准。这些项目应该在 PQ 中进行测试和确认。

② 功能设计说明(FDS)。FDS 可以是一个或者多个文件，描述水和纯蒸汽系统如何满足运行要求。FDS 中描述的功能应该在调试和 OQ 中进行测试和确认。

③ 详细设计说明(DDS)。DDS 可以是一个或者多个文件，用来描述如何建造水和纯蒸汽系统。一般来说 DDS 应在 IQ 中进行测试和确认。

5.3 设计确认

设计确认应适用于新的关键设备和系统。对于所有直接影响系统，都要进行设计确认，用以在设计完成后对 URS 进行确认。一份设计审核的报告应以可追溯的 URS 为基础，检查设计文件是否满足 URS。

在施工之前，应逐一检查制药用水系统的设计文件(URS、FDS、DDS 等)，以确保能够完全满足 URS 及 GMP 中的所有要求。设计确认应持续整个设计阶段，包含从概念设计到开始采购施工的全过程，应该是一个动态的过程。设计确认的形式多样且不固定，会议记录、参数计算书、技术交流记录、邮件等都是设计确认的证明文件。但目前的通俗做法是在设计文件最终确定后总结一份设计确认报告，其中包括对 URS 的审核报告。

以下列出了制药用水系统的设计确认报告中应该包含的内容。

① 设计文件的审核。制药用水制备和分配系统所有设计文件（URS、FDS、P&ID

的计算书、设备清单、仪表清单等）内容是否完整，保证其可用且是经过批准的。

② 制备系统的处理能力。审核制备系统的设备选型、物料平衡计算书，是否保证将一定质量标准的供水制备出合格的纯化水、注射用水或者纯蒸汽，产量是否满足需求。

③ 储存和分配系统的循环能力。审核分配系统泵的技术参数及管网计算书，确认其能否满足用点的流速、压力、温度等需求，分配的运行状态是否能防止微生物滋生。

④ 设备及部件。制备和分配系统中采用的设备及部件的结构、材质是否满足GMP 要求。如反渗透膜是否可耐巴氏消毒，储罐呼吸器是否采用疏水性的过滤器，阀门的垫圈材质是否满足 GMP 或者 FDA 认可等。

⑤ 仪表确认。制备和分配系统采用的关键仪表是否为卫生型连接，材质、精度和误差是否满足 URS 和 GMP 要求。

⑥ 管路安装确认。制备和分配系统的管路材质、抛光度是否符合 URS，连接形式是否为卫生型，系统坡度是否能保证排空，是否存在盲管、死角，焊接是否制订了检测计划，纯蒸汽分配管网的疏水装置是否合理等。

⑦ 消毒方法的确认。系统采用何种消毒方法，是否能够保证对整个系统（包括储罐、部件、管路）进行消毒，如何保证消毒的效果。

⑧ 控制系统确认。控制系统的设计是否符合 URS 中规定的使用要求。如权限管理是否合理，是否有关键参数的报警，关键参数数据的存储等。

5.4 调试

制药用水系统安装完成，首先应进行调试，调试也是需要文件记录的。通常有工厂验收测试(FAT)和现场验收测试(SAT)两个阶段。调试文件不是 GMP 管理的范畴，但是应该按照确认的流程。执行首先由质量部审批方案，方案中测试的内容应根据现场条件和验证计划来编写。好的调试记录有利于安装确认和运行确认的顺利进行。

在进行调试之前，需对系统进行一次全面的检查。如系统是否彻底清洗；管路是否连接完好、固定牢固；电气连接和仪表气管连接是否完好；阀门仪表是否有损坏；管路和部件是否标识等。

5.5 安装确认

制药用水的安装确认一般把制备系统和储存分配系统分开进行，但是纯蒸汽制备和分配最好能在同一个方案中完成。

5.5.1 安装确认需要的文件

① 由质量部门批准的安装确认方案。

② 竣工文件包。包含工艺流程图、管道仪表图、部件清单及参数手册、电路图、材质证书、焊接资料、压力测试清洗钝化记录等。

③ 关键仪表的技术参数及校验记录。

④ 安装确认中用到的仪表的校验报告。

⑤ 系统操作维护手册。

⑥ 系统调试记录，如 FAT 和 SAT 记录。

5.5.2 安装确认的测试项目

制药用水系统安装确认一般包括以下内容。

① 竣工版的工艺流程图、管道仪表图或者其他图纸的确认。应该检查这些图纸上的部件安装、标识位置、安装方向、取样阀位置、在线仪表位置、排水空断位置等是否正确。这些图纸对于创建和维持水质以及日后的系统改造是很重要的。另外系统轴测图有助于判断系统是否保证排空性，如有必要也需进行检查。

② 系统关键部件的确认。风险分析已经界定出系统的关键部件，安装确认中只检查关键部件的型号、安装位置，以及安装方法是否按照设计图纸和安装说明进行的。比如预处理的多介质过滤器、活性炭的安装方法，反渗透膜的型号、安装方法，取样阀的安装位置是否正确，隔膜阀安装角度是否与说明书保持一致，储罐呼吸器完成性测试是否合格，纯蒸汽系统的疏水装置安装是否正确等。

③ 仪器仪表校验。系统关键仪表和安装确认用的仪表是否经过校验并在有效期。非关键仪表校验如果没有在调试记录中检查，那么就应该在安装确认中进行检查。

④ 部件、管路材质和抛光度。检查系统的关键部件的材质和抛光度是否符合设计要求。比如制备系统可对反渗透单元、EDI 单元进行检查，机械过滤器、活性炭过滤器及软化器只需在调试中进行检查。部件的材质和抛光度证书需要追溯到供应

商、产品批号、序列号、炉号等，管路的材质证书还需做到炉号和焊接日志对应。

⑤ 焊接及其他管路连接方法的文件。包括标准操作程序、焊接资质证书、焊接检查方案和报告、焊点图、焊接记录等。其中焊接检查最好由系统使用者或者第三方进行，如果施工方进行检查应该有系统使用者的监督和签字确认。

⑥ 管路压力测试、清洗钝化的确认。压力测试、清洗钝化需要在调试过程中进行，安装确认需对其是否按照操作规程成功完成并且文件记录。

⑦ 系统坡度和死角的确认。系统管网的坡度应该保证能在最低点排空，死角应该满足 3D 或者更高的标准以保证无清洗死角（纯蒸汽系统没有死角要求）。

⑧ 公用工程的确认。检查公用系统包括电力连接、压缩空气、氮气、工业蒸汽、冷却水系统、供水系统等是否已经正确连接并且其参数符合设计要求。

⑨ 自控系统的确认。一般包括硬件部件的检查、电路图的检查、输入输出的检查、HM1 操作画面的检查等。

5.6 运行确认

制药用水的运行确认一般将制备系统和储存分配系统分开进行，但是纯蒸汽制备和分配最好能在同一个方案中完成。

5.6.1 运行确认需要的文件

① 由质量部门批准的运行确认方案。

② 供应商提供的功能设计说明、系统操作维护手册。

③ 系统操作维护标准规程。

④ 系统安装确认记录及偏差报告。

5.6.2 运行确认的测试项目

制药用水系统运行确认内容一般包括：

① 系统标准操作程序的确认。系统标准操作程序（包含使用、维护和消毒标准操作程序）在运行确认应具备草稿，在运行确认过程中审核其准确性、适用性，可在 PQ 第一阶段结束后对其进行审批。

② 检测仪器的校准。在 OQ 测试中需要对水质进行检测，需要对这些仪器是否在校验期内进行检查。

③ 储罐呼吸器确认。纯化水和注射用水储罐的呼吸器在系统运行时，需检查其

电加热功能（如果有）是否有效，冷凝水是否能够顺利排放等。

④ 自控系统的确认。自控系统的运行确认可参考自控系统验证，一般包括以下几方面。

a. 系统访问权限。检查不同等级用户密码可靠性和相应等级的操作权限是否符合设计要求。

b. 紧急停机测试。检查系统在各种运行状态中紧急停机是否有效，停机后系统是否处于安全状态，存储的数据是否丢失。

c. 报警测试。系统的关键报警是否能够正确触发，其产生的行动和结果与设计文件一致。尤其注意公用系统失效的报警和行动。

d. 数据存储。数据的存储和备份是否与设计文件一致。

⑤ 制备系统单元操作的确认。各功能单元的操作是否与设计流程一致。

a. 纯化水预处理和制备。原水装置的液位控制，机械过滤器、活性炭过滤器、反渗透单元、EDI 单元的正常工作、冲洗的流程是否与设计一致，消毒是否能够顺利完成，产水和储罐液位的联锁运行是否可靠。

b. 注射用水制备。蒸馏水机的预热、冲洗、正常运行、排水的流程是否与设计一致，停止、启动和储罐液位的联锁运行是否可靠。

c. 纯蒸汽发生器。纯蒸汽发生器的预热、冲洗、正常运行、排水的流程是否与设计一致。

⑥ 制备系统的正常运行。将制备系统进入正常生产状态，检查整个系统是否存在异常，在线生产参数是否满足 URS 要求，是否存在泄漏等。

⑦ 储存分配系统的确认

a. 循环泵和储罐液位、回路流量的联锁运行是否能够保证回路流速满足设计要求，如 1.0m / s。

b. 循环能力的确认。分配系统处于正常循环状态时，检查分配系统是否存在异常，在线循环参数（如流速、电导率、TOC 等）是否满足 URS 要求，管网是否存在泄漏等。

c. 峰值量确认。分配系统的用水量处于最大用量时，检查制备系统供水是否足够，泵的运转状态是否正常，回路压力是否保持正压，管路是否泄漏等。

d. 消毒的确认。分配系统的消毒是否能够成功完成，是否存在消毒死角，温度是否能够达到要求等。

e. 纯蒸汽分配系统。纯蒸汽分配系统需要确认各疏水装置在正常运行状态下排水是否及时排出冷凝水。

⑧ 水质离线检测。建议在进入性能确认之前，对制备系统产水、储存和分配的总供、总回取样口进行离线检测，以确认水质。

5.7 性能确认

5.7.1 纯化水和注射用水系统的性能确认

纯化水或者注射用水的性能确认一般采用三阶段法，在性能确认过程中制备和储存分配系统不能出现故障和性能偏差。

第一阶段，连续取样 2-4 周，按照药典检测项目进行全检。目的是证明系统能够持续产生和分配符合要求的纯化水或者注射用水，同时为系统的操作、消毒和维护 SOP 的更新和批准提供支持。

第二阶段，连续取样 2-4 周，目的是证明系统在按照相应的 SOP 操作后能持续生产和分配符合要求的纯化水或者注射用水。对于熟知的系统设计，可适当减少取样次数和检测项目。

纯化水制备系统产水、储罐、分配总供和总出水口每天取样全检，各使用点每周最少取样 2 次。纯化水性能确认取样点及检测计划见表 5-1。

注射用水制备系统产水、储罐、分配总供和总出水口每天取样全检，各使用点每天取样，微生物和内毒素每天检测，其余检测项目每周最少检测 2 次。注射用水性能确认取样点及检测计划见表 5-2。

表 5-1 纯化水性能确认取样点及检测计划

阶段	取样位置	取样频率	检测项目	检测标准
第一阶段	制备系统/原水罐	每月一次	国家饮用水标准①	国家饮用水标准
	制备系统/机械过滤器	每周一次	污泥污染指数(SDI)	<4②
	制备系统/软化器	每周一次	硬度	<1②
	制备系统/产水	每天	全检	药典或者内控标准
	储罐、分配系统总供与总回取样口	每天	全检	药典或者内控标准
	分配系统各用点取样口	每天	全检	药典或者内控标准
第二阶段	制备系统/原水罐	每周一次	国家饮用水标准①	国家饮用水标准
	制备系统/机械过滤器	每周一次	污泥污染指数(SDI)	<4②
	制备系统/软化器	每周一次	硬度	<1②
	制备系统/产水	每天	全检	药典或者内控标准
	储罐、分配系统总供与总回取样口	每天	全检	药典或者内控标准
	分配系统各用点取样口	每周最少 2 次	全检	药典或者内控标准

① 可以使用国家检测检疫部门出示的检验报告。

② 具体的标准来自制备系统厂家的使用说明。

表 5-2 注射用水性能确认取样点及检测计划

阶段	取样位置	取样频率	检测项目	检测标准
第一阶段	制备系统供水①	每周一次	纯化水药典规定项目	纯化水药典规定标准
	制备系统出口	每天	全检	药典或者内控标准
	储罐　分配系统总供与总回取样口	每天	全检	药典或者内控标准
	分配系统各用点取样口	每天	微生物、内毒素：每天 化学项目：每周最少两次	药典或者内控标准
第二阶段	制备系统供水	每周一次	纯化水药典规定项目	纯化水药典规定标准
	制备系统/产水	每天	全检	药典或者内控标准
	储罐　分配系统总供与总回取样口	每天	全检	药典或者内控标准
	分配系统各用点取样口	每天	微生物、内毒素、每天 化学项目：每周最少两次	药典或者内控标准

① 如果供水为原水则每月检测一次。

第三阶段：根据已批准的 SOP 对纯化水或者注射用水系统进行日常监控。测试从第一阶段开始持续一年，从而证明系统长期的可靠性能，以评估季节变化对水质的影响。

5.7.2 纯蒸汽系统的性能确认

纯蒸汽系统的性能确认是将纯蒸汽通过洁净冷凝器冷凝成注射用水进行检测，纯蒸汽分配系统为间歇式的单向分配系统，因此纯蒸汽系统的性能确认周期较短，一般分为两个阶段。

第一阶段，一般为 1-2 周，纯蒸汽发生器出口和各使用点每天取样全检。目的是证明系统能够持续产生和分配符合要求的纯蒸汽。纯蒸汽性能确认取样点及检测计划见表 5-3。

表 5-3 纯蒸汽性能确认取样点及检测计划

阶段	取样位置	取样频率	检测项目	检测标准
第一阶段	制备系统供水①	每周一次	纯化水药典规定项目	纯化水药典规定标准
	制备系统/产水	每天	全检②	药典或者内控标准
	分配系统各用点取样口	每天	全检②	药典或者内控标准

① 如果供水为原水则每月检测一次。

② 欧盟和美国 FDA 还要求对灭菌用纯蒸汽不冷凝气体、过热度、饱和干度进行检测。

第二阶段，根据已批准的 SOP 对纯蒸汽系统进行日常监控。测试从第一阶段开始持续一年，从而证明系统长期的可靠性能，以评估季节变化对水质的影响。

5.7.3 性能确认报告

性能确认结束后对水质检测结果进行趋势分析，评估系统的性能。制订出报警限和行动限并指导日常监测与维护。每年还需要对日常检测的结果进行回顾。

5.8 再验证

制药用水遇到以下系统需进行再验证，可以是部分测试项目的局部验证。

① 系统关键设备、部件、使用点更换、变更等。

② 系统长时间停机后重新启动。

③ 系统运行过程中出现重大性能偏差，维护后重新启用。

5.9 风险评估

风险评估是指进行质量风险管理过程中，对用于支持风险决策的信息进行组织的过程：包含危害的确认以及这些危害相关风险的分析和评估。

随着当今企业内外部日趋复杂的风险环境，风险管理技术的不断提高，以及国际组织及各国风险管理协会的大力推动，有效的风险评估已成为一个企业能够良好经营及发展的前提。2010 年版中国 GMP 将质量风险管理(Quality Risk Management，QRM)作为质量管理中的单独一节进行了要求，具体内容如下：

“第十三条　质量风险管理是在整个产品生命周期中采用前瞻或回顾的方式，对质量风险进行评估、控制、沟通、审核的系统过程。

第十四条　应当根据科学知识及经验对质量风险进行评估，以保证产品质量。

第十五条　质量风险管理过程所采用的方法、措施、形式及形成的文件应当与存在风险的级别相适应。”

图 5-l 描述了某个工艺类风险评估的工作流程。

在制药用水系统中，为管理已确认的风险与确定每一生命周期阶段活动的严密性和范围，应选择适当的风险管理流程并在整个生命周期中贯彻实施。通过风险评估的方法消除或降低某系统或设备对产品质量和人员安全的危害，采取一定的措施，使存在的风险降到可接受的水平。

风险管理流程主要包含如下三个方面的内容：①风险识别；②风险分析；③风险评估。

5.9.1 风险识别

风险识别主要是指了解系统或设备的工艺流程，识别可能出现的风险、产生的原因以及带来的影响。企业可以根据系统影响性评估的方法来确定风险识别的范围，一般将系统评估分为直接影响系统、间接影响系统、无影响系统。制药用水对产品质量有直接影响，因此，制药用水系统属于直接影响系统，该系统设计和实施既要符合 GEP 要求，又要服从确认管理规范。

风险识别的方法主要有流程图、因果关系图（又称“头脑风暴法” ）、故障模式效应分析、故障树分析、危害分析与关键控制点等。

5.9.2 风险分析

风险分析是指对已识别的风险及其问题进行分析，进而确认将会出现问题的可能性有多大，出现的问题是否能够及时地发现以及造成的后果。通过分析每个风险的严重性以及发生的可能性，对风险进行深入地描述，然后在风险评估中综合上述因素确认一个风险的等级。风险分析时，可用定性或定量方法描述质量危害发生的可能性和严重性，主要工具包含非正式管理工具和正式管理工具。

非正式管理工具以历史数据为基础进行风险分析，如产品质量趋势分析、偏差处理、纠正与预防措施（ Corrective Action＆Preventive Action，CAPA）等。

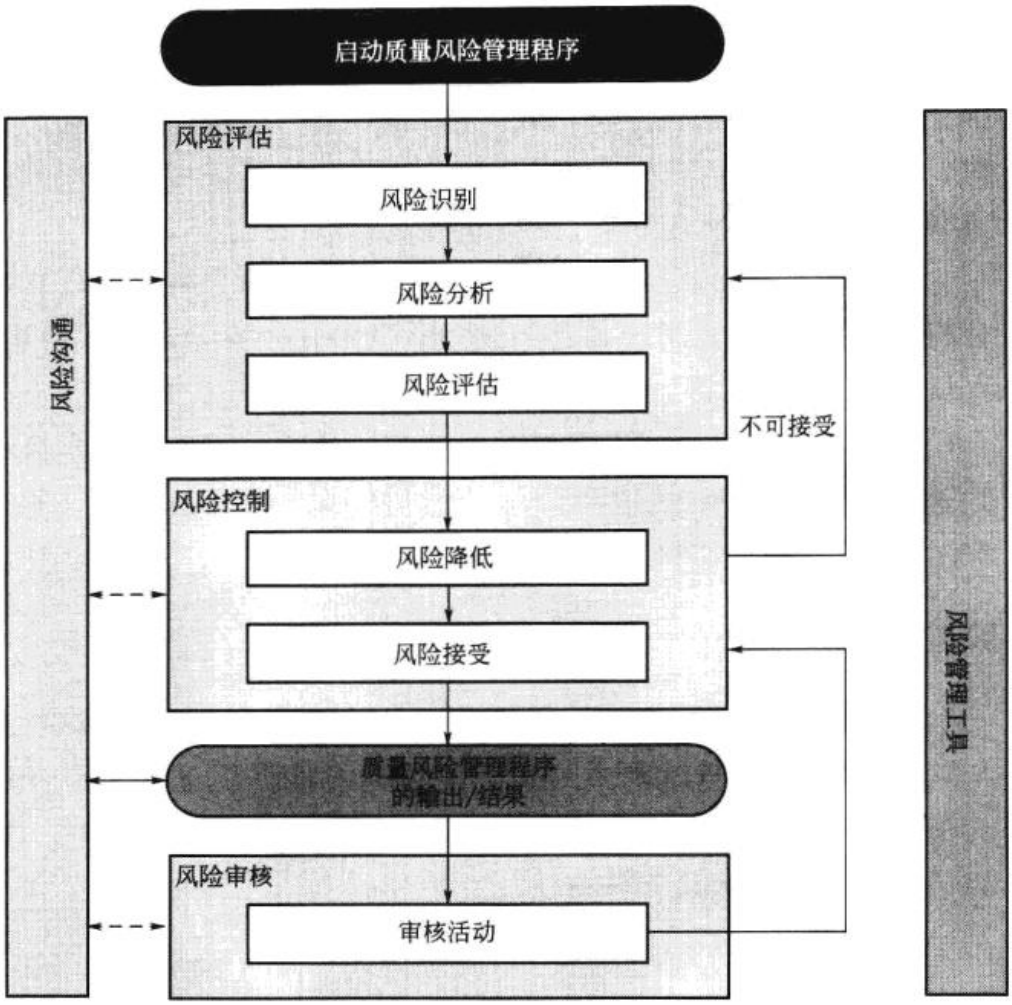


图 5-1 风险评估流程

正式管理工具是指在足够数量的基础数据支持下，可定量或半定量地进行风险管理，主要应用于生产过程控制、厂房设备设施的验证、生产关键工艺参数的确定等可量化的过程中。

5.9.3 风险评估

风险评估是指根据给定的风险标准对所识别和分析的风险进行比较与判别，从考虑风险的严重程度和发生的可能性上进行风险管理。风险评估的目的是确定一个组分中相关的所有可能的危害和排名。图 5-2 是目前常用的一种风险评估方法。

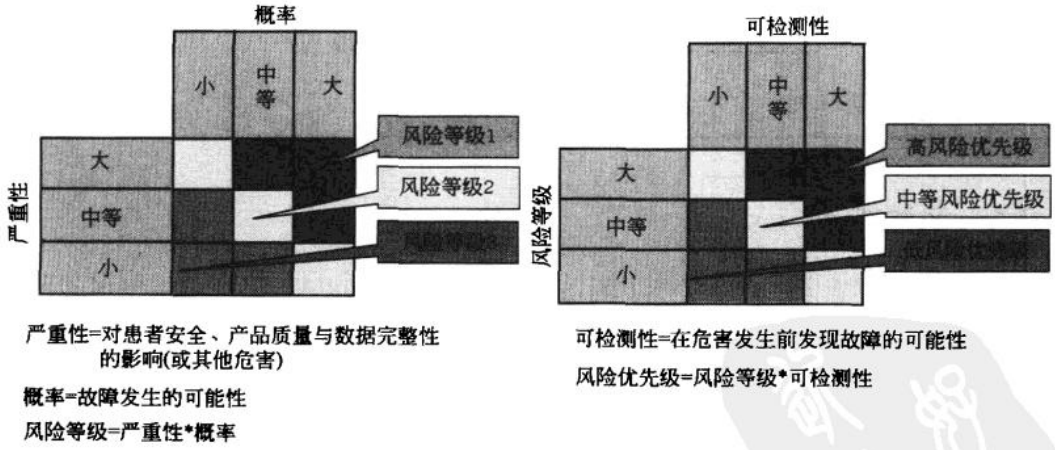


图 5-2 风险评估方法

风险评估有助于企业把注意力集中在公司最容易受到危害的方面。这应该与风险容忍度联系起来考虑，不同的企业有着不同的风险优先级和风险容忍度，因为不同的企业有不同的产品和不同的法规要求。

第六章　制药用水系统与制剂学

要想建立制药用水系统的合理控制标准就需要了解制剂产品的用途和生产工艺。制药用水系统主要包含纯化水系统、注射用水系统和纯蒸汽系统，属于洁净公用工程系统，其水质质量标准需满足药典要求。纯化水、注射用水和纯蒸汽的使用与剂型中各个工艺岗位的性质密切相关。

6.1 制水间的布置

以概念设计为源头，理性分析制药用水系统与剂型之间的关系和规律，对合理设计车间整体布置和设备选型非常关键。制水间是车间纯化水、注射用水和纯蒸汽的制备和储存分配站。制水间的位置应根据下列因素布置：靠近制药用水负荷中心；供水、排水合理；利于设备运输、安装；避免靠近有毒害气体、腐蚀性介质及粉尘产生的场所。制水间的扩建、改建现象较为普遍。由于生产的发展和制药用水制备新工艺、新技术的推广，站房的布置都会发生变化。过去，常在设计时未考虑扩建、改建而造成技术和经济方面的不合理，因此，在确定制水间的规模时，应根据生产规划所规定的任务，以近期目标为主，并考虑远景发展要求，综合分析确定。

制水间噪声应符合现行国家标准 GBJ87《工业企业噪声控制设计规范》的规定。

制水间宜采用砖混、钢筋混凝土结构，非独立的制水间应与主体建筑统一考虑。按现行国家标准 GB50016《建筑设计防火规范》的有关规定，结合制水间的具体情况，将制水间的火灾危险性定为戊类生产场所。考虑到制水间建筑的永久性和重要性，制水间的耐火等级不应低于二级。建筑物构件的燃烧性能和耐火极限应符合国家现行有关标准的规定。对于非独立的制水间，为保护制水间不因主体建筑火灾而烧毁，故其火灾危险性分类和耐火等级应均按不低于主体建筑耐火等级设计。

制水间是生产制药用水的场所，由于水的用量较大，对环境防水、防潮、防霉、易清洗的要求较高。如果不采用防水、防潮、防霉、易清洗的材料，地面、墙壁、顶棚等均有可能发生霉变、起皮、脱落以及门窗变形等不良现象，这些现象会对制药用水的生产造成负面影响，甚至影响制药用水的质量。

制水间停电的直接后果是中断制药用水的供应。由于中断制药用水供应对生产

造成的损失较小，所以，除生产工艺明确要求不能中断供应制药用水外，制水间用电设备可按三级负荷供电。

对制水间应优先考虑经济、有效的自然通风，以保证有效的排出设备散热和降低工作区的温度。当受工艺布置和建筑形式的限制，自然通风不能满足要求时，应采用机械通风。

对制水间控制室，为改善劳动条件，宜设空调和采暖设施。

制水间内的设备主要包括：纯化水机、纯化水储罐、纯化水分配系统、蒸馏水机、注射用水储罐、注射用水分配系统、纯蒸汽发生器。一个优秀的制水间设备平面布置图，不仅有利于节约投资、方便操作、便于维修，更能体现一个现代化制药工厂的企业形象。图 6-1 为一典型的制水间。

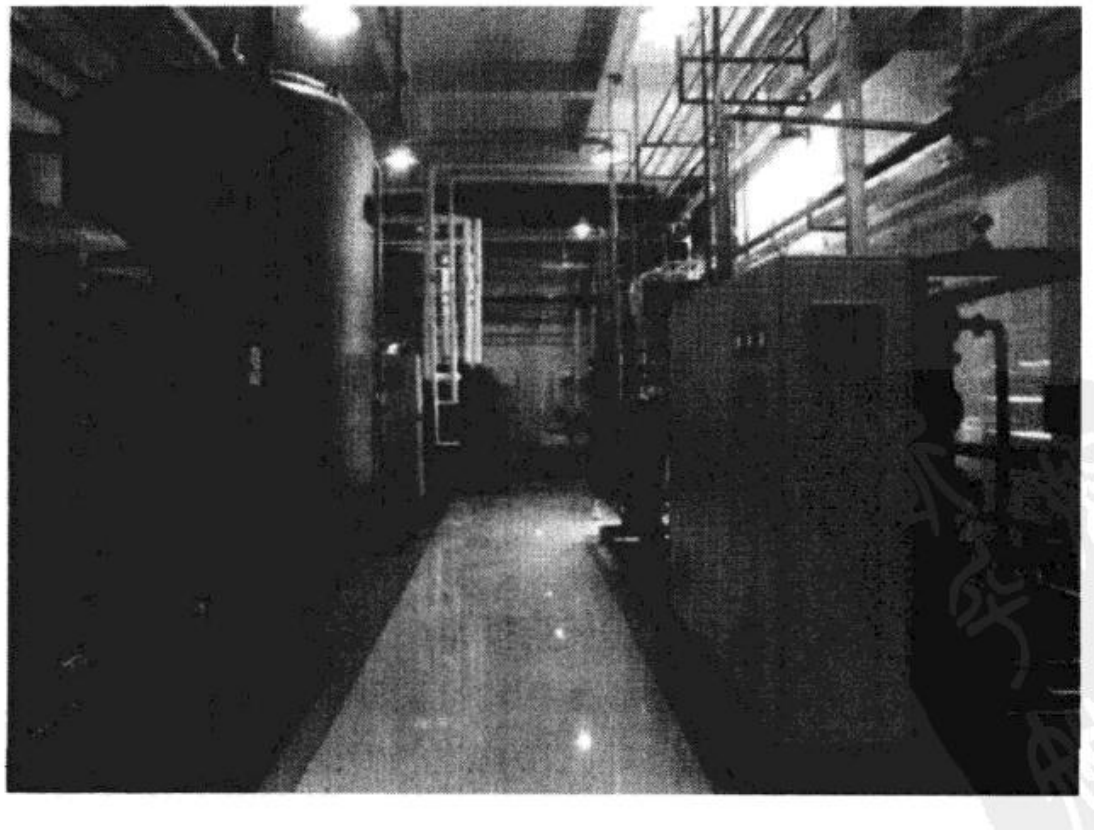


图 6-1 典型的制水间

如下几个方面对合理布置制水间的设备具有一定的参考意义。

① 制水间尽可能靠近核心洁净区，有利于减少管网输送阻力、节省初期投资。

② 制水间面积不宜太小，应预留足够的操作维护区域。

③ 设计独立的制水间管理室；有条件的企业可采用上位机操作模式进行制水间

管理。

④ 所有制水间内的处理单元均采用模块化设计原则，按照工艺流程进行制水设备模块的布置，工艺顺畅且美观。

⑤ 设备排水采用空气隙(Air Gap)方式，防止排水反串并污染制水系统。

⑥ 统一布置制水间内的主管网支架，统一考虑管道保温；管道的保温外壳可采用不锈钢皮或白色硬质塑料保温外皮。

⑦ 保证蒸馏水机出水高度稍高于注射用水罐体入口，如有必要，可适当垫高蒸馏水机。

图 6-2 为典型的制水间设备平面布置示意图。

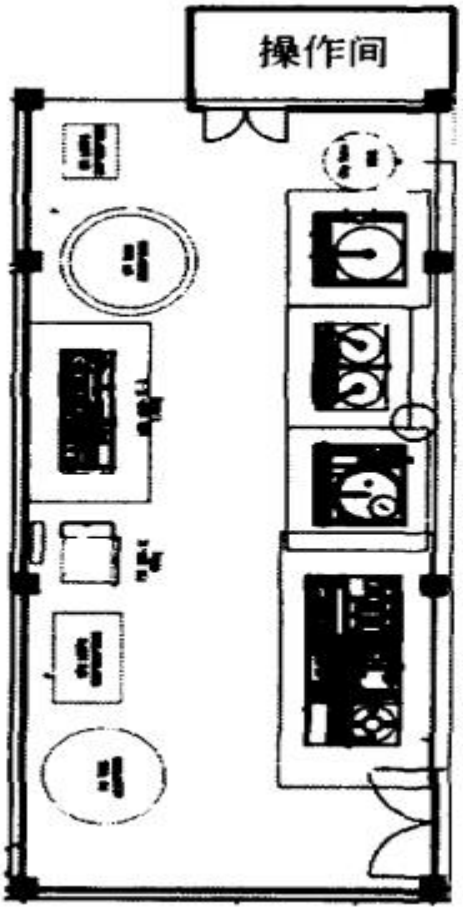


图 6-2 典型的制水间设备平面布置图

明沟排水易滋生细菌，现已逐渐被围堰方式取代，采用围堰方式进行制水间设备的挡水处理．并采用明管排水至地漏（图 6-3)。

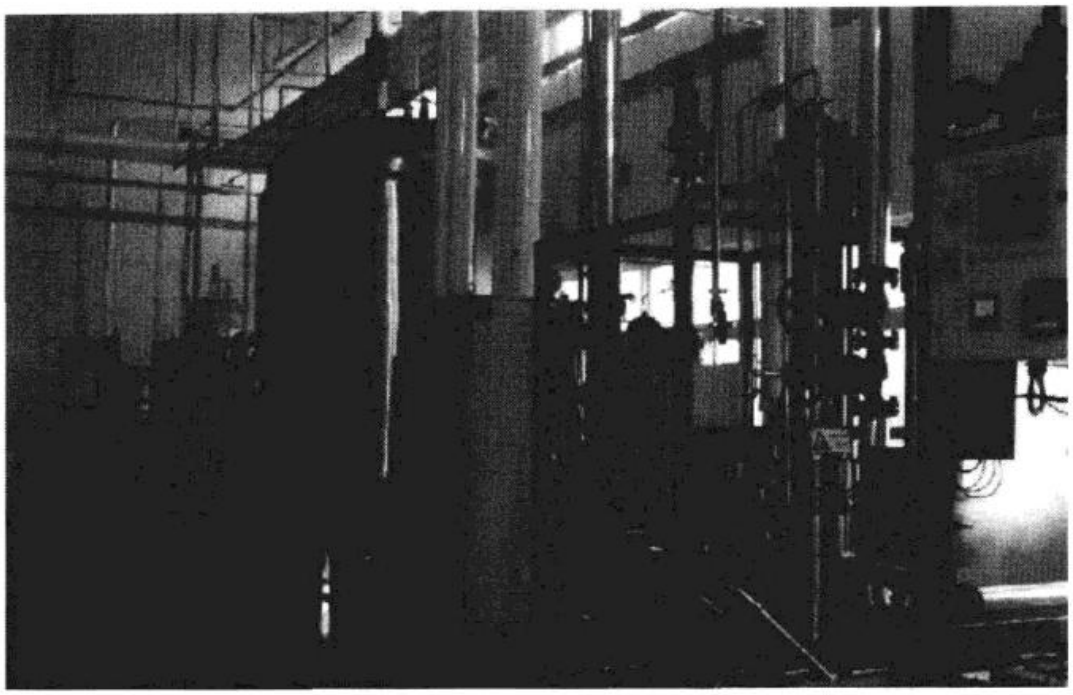


图 6-3 制水间的围堰设计

“交钥匙”操作模式可适用于制药企业制药用水系统工程项目，它包含了项目策划、二次设计、采购、建造、安装、试运行与调试、验证和售后服务等在内的全过程承包方式，确保整个制药用水系统的产品质量符合 GMP 标准。

模块化设计有利于设备的整体美观布局，模块化设计能保证制水模块在供应商工厂进行 FAT 测试。随着制药企业对制药用水重要性认识的不断加深，越来越多的国内外客户选择了“交钥匙模式”来进行制药用水系统的建造。制药用水系统交钥匙工程（图 6-4）的主要内容包含如下几个方面：①纯化水制备、储存及分配管网系统；②注射用水制备、储存及分配管网系统；③纯蒸汽发生器和分配管网工程；④制药用水系统的二次设计；⑤项目管理；⑥系统调试与试车；⑦符合高端 GMP 要求的全套文件系统；⑧制药用系统的验证服务；⑨制药用系统
的备品备件等售后服务。

良好工程管理规范（ Good Engineering Practice．GEP）指在工程项目建设中对建设的设施、设备或系统按照 GEP 规范，运用专业的工程方法和标准使工程建设各个环节满足用户要求和 GMP 要求的文件，包括但不限于项目建设过程文件、工程管理文件、设备管理文件等。图 6-5 列举了 GEP 所要求的基本工作内容。

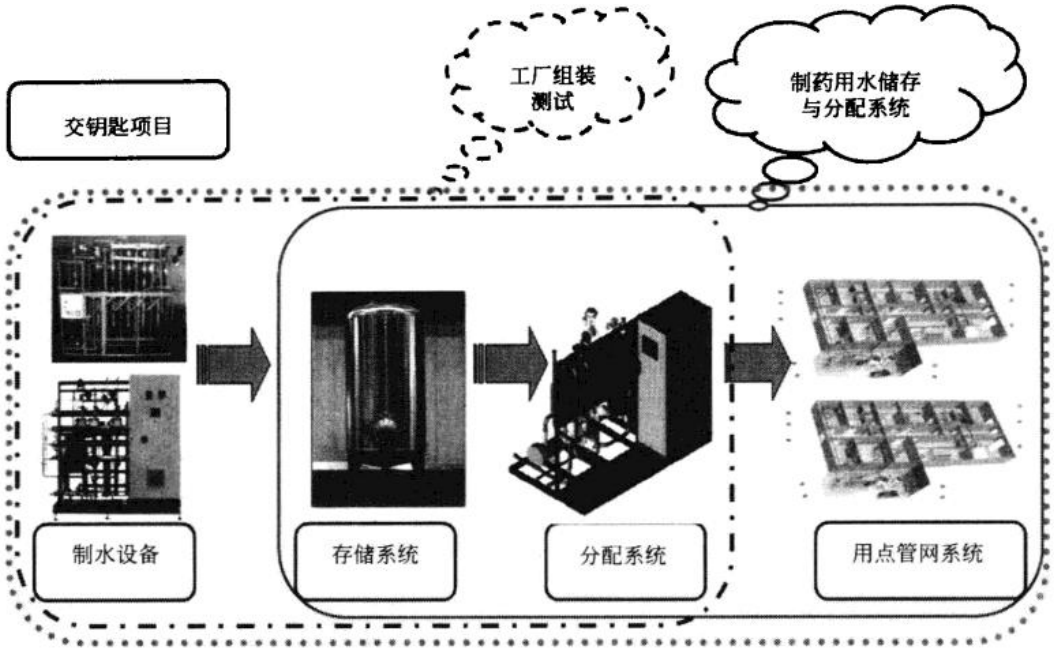


图 6-4 交钥匙模式

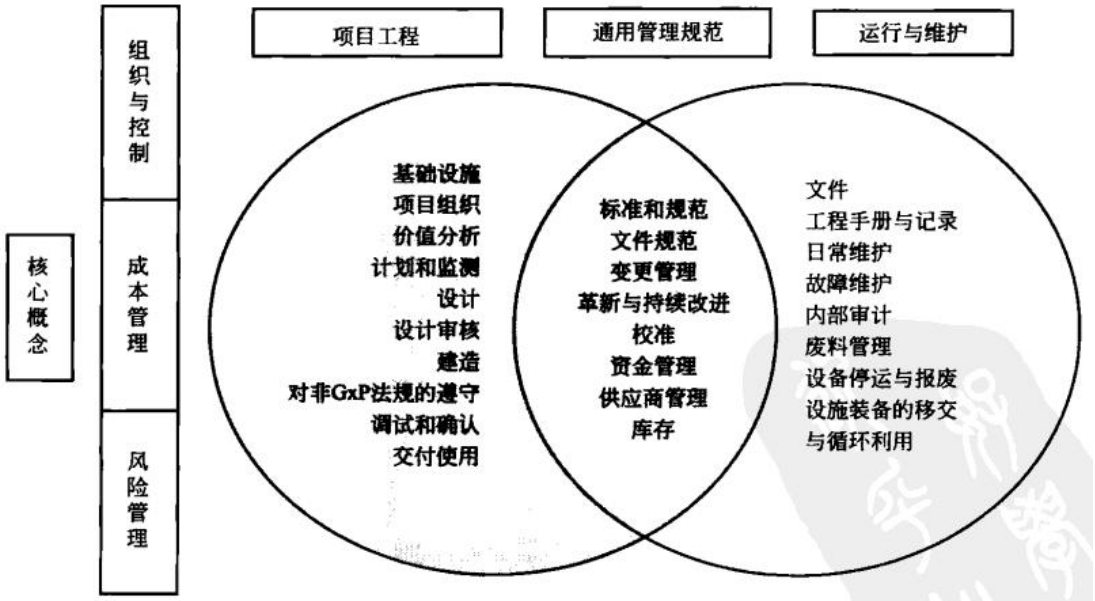


图 6-5 GEP 所要求的基本工作内容

6.2 制药用水的选择

按用途划分，纯化水和注射用水主要分为三个功能：质检用水、清洗用水和工艺生产用水等（图 6-6）。纯蒸汽主要功能为灭菌柜补气和工艺系统消毒等。按房间和用途可分为以下几类。

① 质检用水。中控室质检、仓库质检、理化室等。

② 清洗用水。洗手、CIP 站补水、配料罐 CIP、器具间清洗、洁具间清洗等。

③ 工艺生产用水。配料用水、灭菌柜补水、特殊生产工艺用水、洗衣、蒸馏水机补水、纯蒸汽发生器补水、配制消毒液等。

④ 灭菌柜补气。脉动真空灭菌柜补气等。

⑤ 工艺系统消毒。配料罐消毒、CIP 系统消毒、呼吸器消毒等。

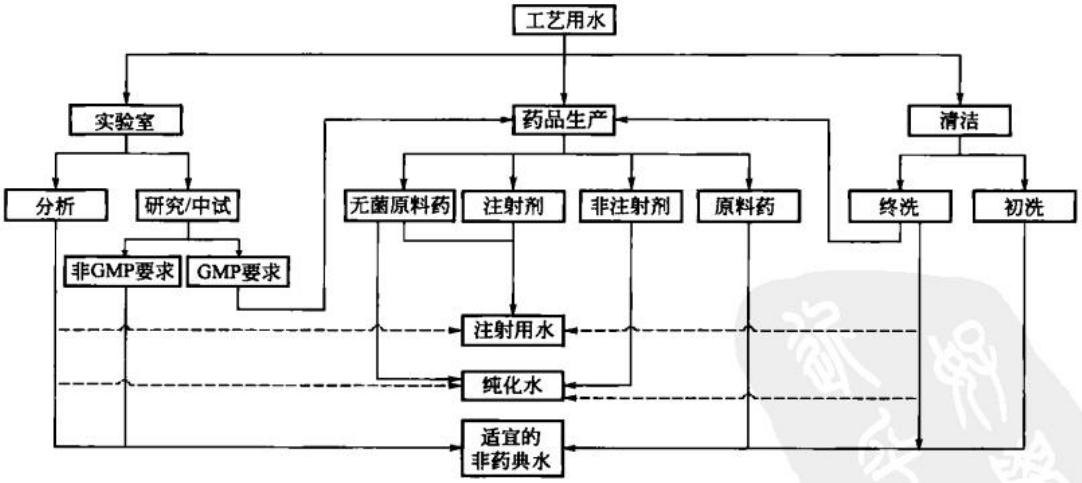


图 6-6 制药用水的用途

制药用水的选择需遵循 GMP 的相关原则（图 6-7），本章将结合常规剂型的特点，对制药用水使用点的性质进行合理分析。

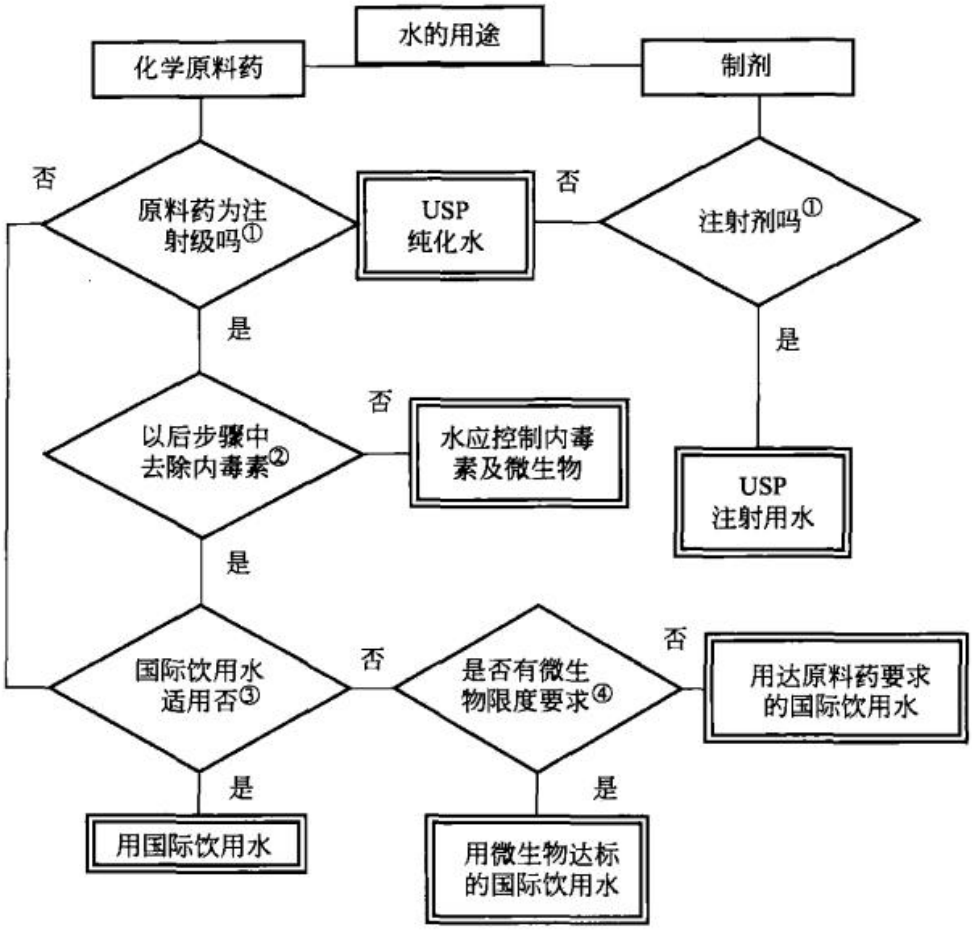


图 6-7 制药用水选用原则示意图

6.3 制药用水系统与制剂学

6.3.1口服固体制剂

常用的口服固体制剂的剂型有散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、膜剂等，在药物制剂中约占 70%。口服固体制剂的共同特点是与液体制剂相比，物理、化学稳定性好，生产制造成本较低，服用与携带方便；制备过程的前处理经历相同的单元操作，以保证药物的均匀混合与准确剂量，而且剂型之间有着密切的联系；药物在体内首先溶解后才能透过生理膜、被吸收入血液循环中。对于外用和口服药，也有各种因素决定水质的具体要求，如抗酸剂中防腐剂的效力仅为边缘水平，因此微

生物限度的规定更为苛刻。普通口服固体制剂为非无菌产品，主要使用纯化水。口服固体制剂生产设备的在线清洗用水流量很大，对制水设备产能需求很大，需结合计算软件仔细核算泵体参数和主管网管径，泵体功率和主管网管径不能偏小。表 6-1 为口服固体制剂的用水点特征分析。

表 6-1 为口服固体制剂的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备　注
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
包衣配料	纯化水	敞口锅	配料浆	开放式用点，流量很小
制粒间	纯化水	制粒机	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用

续表

房间	工艺用水	设备	用途	备　注
包衣间	纯化水	包衣机	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用
干燥间	纯化水	干燥机	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用
器具清洗间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
CIP 间	纯化水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用
消毒液间	纯化水	水池	消毒液配制	开放式用点，流量很小，频次较低

6.3.2 口服液体制剂

口服液体制剂是指药物分散在液体分散介质中的供内服的液态制剂，包括糖浆剂、口服液、酒剂、合剂、煎膏剂、汤剂等。口服液体制剂的优点为：药物的分散度大，吸收快，与相应固体制剂相比能迅速发挥药效；能减少某些药物的刺激性；油或油性药物制成乳剂后易服用，吸收好；易于分剂量，服用方便，特别适用于儿童与老年患者。口服液体制剂为非无菌产品，主要使用纯化水。口服液体制剂配料设备的在线清洗用水流量很大，对制水设备产能需求很大，需结合计算软件仔细核算泵体参数和主管网管径，泵体功率和主管网管径不能偏小。表 6-2 为口服液体制剂的用水点特征分析。

表 6-2 为口服液体制剂的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备　注
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
配料间	纯化水	配料罐	配制口服液	硬连接用点，流量与罐体容积有关，间歇性使用
配料间	纯化水	配料罐	CIP	硬连接用点，流量与罐体容积有关，间歇性使用
洗瓶间	纯化水	洗瓶机	洗瓶	硬连接用点，流量中等，连续性使用
器具清洗间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
CIP 间	纯化水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用
消毒液间	纯化水	水池	消毒液配制	开放式用点，流量很小，频次较低
灭菌间	纯化水	灭菌柜	补水	硬连接用点，流量适中，频次较高

6.3.3 原料药

原料药(Active Pharmaceuticat Ingredient，API)在 ICH Q7A 中的完善定义为：指在用于药品制造中的任何一种物质或物质的混合物，而且在用于制药时，成为药品的一种活性成分。此种物质在疾病的诊断、治疗、症状缓解、处理或疾病的预防中有药理活性或其他直接作用，或者能影响机体的功能或结构。

原料药指用于生产各类制剂的原料药物，是制剂中的有效成分，由化学合成、植物提取或者生物技术所制备的各种用来作为药用的粉末、结晶、浸膏等，但患者无法直接服用的物质。原料药只有加工成为药物制剂，才能成为可供临床应用的药。

根据其来源，原料药分为化学合成药和天然化学药两大类。化学合成药又可分为无机合成药和有机合成药。无机合成药为无机化合物（极个别为元素），如用于治疗胃及十二指肠溃疡的氢氧化铝、三硅酸镁等；有机合成药主要是由基本有机化工原料，经一系列有机化学反应而制得的药物（如阿司匹林、氯霉素、咖啡因等）。天然化学药按其来源，也可分为生物化学药与植物化学药两大类。抗生素一般系由微生物发酵制得，属于生物化学药范畴。近年出现的多种半合成抗生素，则是生物合成和化学合成相结合的产品。原料药中，有机合成药的品种、产量及产值所占比例最大，是化学制药工业的主要支柱。原料药质量好坏决定制剂质量的好坏，因此其质量标准要求很严，世界各国对于其广泛应用的原料药都制定了严格的国家药典标准和质量控制方法。

原料药根据其制成药剂需求可分非无菌原料药与无菌原料药两大类。无菌原料药指其中不含任何活性的微生物，如真菌、细菌、病毒等；反之，对此没有严格要求就是非无菌原料药。

非无菌原料药为非无菌产品，制药企业常采用纯化水进行非无菌原料药的生产。非无菌原料药生产设备的在线清洗用水流量需求适中，对制水设备产能需求适中，需结合计算软件仔细核算泵体参数和主管网管径，泵体功率和主管网管径不能偏小。表 6-3 为合成类非无菌原料药的用水点特征分析。

无菌原料药为非最终灭菌类无菌产品。非胃肠道用原料药合成与精制的最后一步需要使用注射用水，必须对非胃肠道用原料药成品工序的制药用水进行验证，保证将内毒素和微生物菌的污染降至最低程度。胃肠道用原料药的生产虽然不及非胃肠道原料药要求那样严格，但仍需注意控制微生物菌。

表 6-3 为合成类非无菌原料药的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备　注
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
取样间	纯化水	水池	取样称量	开放式用点，流量很小
单锥干燥间	纯化水	单锥干燥机	CIP	需加热，硬连接用点，流量较大
离心间	纯化水	离心机	CIP	需加热，硬连接用点，流量较大
器具清洗间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
CIP 间	纯化水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用
消毒液间	纯化水	水池	消毒液配制	开放式用点，流量很小，频次较低
储罐间	纯化水	去离子水罐	补水	硬连接用点，流量很大，间歇性使用

目前，国内大多数企业使用纯化水、注射用水和纯蒸汽来生产无菌原料药。无菌原料药布局相对集中，洁净区面积较少，结晶罐和 CIP 站对清洗用水的流量需求一般较大，需合理设计纯化水泵体功率和纯化水主管网管径，保证正常生产用水。表 6-4 为无菌原料药的用水点特征分析。

表 6-4 为无菌原料药的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备　注
制水间	纯化水	蒸馏水机	原水	硬连接用点，流量由蒸馏水机产量决定，连续使用
制水间	纯化水	纯蒸汽发生器	原水	硬连接用点，流量由纯蒸汽发生器产量决定，连续使用
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
取样间	纯化水	水池	取样称量	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	洗衣机	洗衣	硬连接用点，流量适中，频次较高

续表

房间	工艺用水	设备	用途	备　注
器具清洗间	纯化水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
CIP 间	纯化水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用
热水间	纯化水	热水罐	补水	硬连接用点，流量适中，间歇性使用
溶媒间	纯化水	溶媒罐	CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用
空调间	纯化水	空调机组	补水	选项，开放式用点，流量很小，频次较低
中检室	注射用水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小，必要时可降温处理
器具清洗间	注射用水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高，需降温至常温
器具清洗间	注射用水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
消毒液间	注射用水	消毒液配制罐	消毒液配制	流量很小，频次较低，需要降温
CIP 间	注射用水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用
成盐间	注射用水	成盐罐等工艺罐体	CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用
离心间	注射用水	离心机	CIP	开放式用点，流量适中，间歇性使用
干燥间	注射用水	粉碎机 单锥干燥机 隔离器	CIP	开放式用点，流量适中，间歇性使用
过滤间/结晶间	注射用水	结晶罐和注射用水过滤器	配料和 CIP	硬连接用点，流量较大，间歇性使用
制水间	纯蒸汽	注射用水储存与分配管网系统	SIP	流量较大，间歇性使用
器具清洗间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
整衣间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
CIP 间	纯蒸汽	CIP 站	SIP	流量适中，间歇性使用
消毒液间	纯蒸汽	消毒液配制罐	SIP	流量适中，间歇性使用
干燥间	纯蒸汽	单锥干燥机	SIP	流量适中，间歇性使用
干燥间	纯蒸汽	粉碎分装机	SIP	流量适中，间歇性使用

续表

房间	工艺用水	设备	用途	备　注
结晶间	纯蒸汽	结晶罐	SIP	流量较大，间歇性使用
离心间	纯蒸汽	离心机	SIP	流量适中，间歇性使用
成盐间	纯蒸汽	成盐罐等工艺罐体	SIP	流量适中，间歇性使用
过滤间	纯蒸汽	乙酯过滤器	SIP	流量很小，间歇性使用
过滤间	纯蒸汽	注射用水过滤器	SIP	流量很小，间歇性使用
过滤间	纯蒸汽	料液过滤器	SIP	流量很小，间歇性使用
过滤间	纯蒸汽	无菌气体过滤器	SIP	流量很小，间歇性使用

6.3.4 大容量注射剂

大容量注射剂俗称大输液（Large Volume Parenteral，LVP），通常是指容量≥50ml并直接由静脉滴注输入体内的液体灭菌制剂，按其临床用途，大输液大致可分为5类：体液平衡用输液、营养用输液、血容量扩张用输液、治疗用药物输液和透析造影类。从临床应用以来，输液产品包装容器经历了3代变化，目前在我国输液市场上存在的包材主要有玻璃瓶、塑瓶、非PVC软袋和直立式软袋四种形式。非PVC软袋大输液包装技术安全、有效，符合药用和环保要求，是大输液包装技术主要发展方向。市场上大输液产品主要为：葡萄糖、氯化钠、葡萄糖氯化钠和甲硝唑4种产品，占有率为65%，其他治疗型产品市场占有率35%。大输液为最终灭菌类无菌产品，主要使用纯化水、注射用水和纯蒸汽。大输液配料设备、水浴灭菌柜和清洗用水流量非常大，对制水设备产能需求很大，需结合计算软件仔细核算泵体参数和主管网管径，泵体功率和主管网管径不能偏小。表6-5为玻璃瓶大输液的用水点特征分析。

表6-5 玻璃瓶大输液的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备注
制水间	纯化水	蒸馏水机	原水	硬连接用点，流量由蒸馏水机产量决定，连续使用
制水间	纯化水	纯蒸汽发生器	原水	硬连接用点，流量由纯蒸汽发生器产量决定，连续使用
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小

续表

房间	工艺用水	设备	用途	备注
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
浓配罐	纯化水	浓配罐	CIP	硬连接用点，流量由浓配罐体积决定，一般较大，间歇使用
稀配罐	纯化水	稀配罐	CIP	硬连接用点，流量由稀配罐体积决定，一般较大，间歇使用
洗衣间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	洗衣机	洗衣	硬连接用点，流量适中，频次较高
器具清洗间	纯化水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
CIP 间	纯化水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用
洗瓶间	纯化水	洗瓶机	玻璃瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用
胶塞清洗间	纯化水	胶塞清洗机	胶塞 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
铝盖清洗间	纯化水	铝盖清洗机	铝盖 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
灭菌间	纯化水	水浴灭菌柜	补水	硬连接用点，流量非常大，间歇性使用，频次较高
空调间	纯化水	空调机组	补水	选项，开放式用点，流量很小，频次较低
中检室	注射用水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小，必要时可降温处理
器具清洗间	注射用水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高，需降温至常温
器具清洗间	注射用水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
消毒液间	注射用水	消毒液配制罐	消毒液配制	流量很小，频次较低，需要降温
CIP 间	注射用水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量很大，间歇性使用
浓配罐	注射用水	浓配罐	配料和 CIP	硬连接用点，流量由浓配罐体积决定，一般较大，间歇使用。配料时需要降温、CIP 时为高温
稀配罐	注射用水	稀配罐	配料和 CIP	硬连接用点，流量由稀配罐体积决定，一般较大，间歇使用。配料时需要降温、CIP 时为高温
洗瓶间	注射用水	洗瓶机	玻璃瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用。可能需要降温
胶塞清洗间	注射用水	胶塞清洗机	胶塞 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高。可能需要降温
铝盖清洗间	注射用水	铝盖清洗机	铝盖 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
调炭间	注射用水	水池	溶解活性炭	选项，流量很小，间歇性使用

续表

房间	工艺用水	设备	用途	备注
制水间	纯蒸汽	注射用水储存与分配管网系统	SIP	流量较大，间歇性使用
器具清洗间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
整衣间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
CIP 间	纯蒸汽	CIP 站	SIP	流量适中，间歇性使用
消毒液间	纯蒸汽	消毒液配制罐	SIP	流量适中，间歇性使用
浓配罐	纯蒸汽	浓配罐	SIP	流量由浓配罐体积决定，间歇使用
稀配罐	纯蒸汽	稀配罐	SIP	流量由稀配罐体积决定，间歇使用
胶塞清洗间	纯蒸汽	胶塞清洗机	胶塞 SIP	流量适中，间歇性使用
铝盖清洗间	纯蒸汽	铝盖清洗机	铝盖 SIP	流量适中，间歇性使用

6.3.5 小容量注射剂

小容量注射剂俗称水针（ Small Volume Parenteral，SVP），通常小容量注射剂指将配制好的药液灌入小于 50ml 安瓿内，采用蒸汽热压灭菌方法制备的灭菌注射剂。小容量注射剂生产过程包括原辅料的准备、配制、灌封、灭菌、质检、包装等步骤，按工艺设备的不同形式可分为单机生产工艺和联动机组生产工艺两种。《中国药典》2005 年版二部附录“注射剂”项规定了水针剂常用包装容器有玻璃安瓿和塑料安瓿。目前，我国水针剂主要包装为玻璃材质，由于折断玻璃曲颈时产生大量玻璃微粒，导致药液被不溶性微粒污染，对患者用药安全带来隐患；同时由于手折玻璃安瓿易造成护士意外伤害，且玻璃安瓿还存在标识不清晰、不便于高危药品管理等缺陷。而塑料安瓿则可克服上述弊端。

塑料安瓿由于材质的延展性高，不会产生碎屑，故能克服玻璃安瓿缺点。据天津市药品检验所对玻璃安瓿与塑料安瓿产生的不溶性微粒检测的结果，塑料安瓿产生的不溶性微粒明显少于玻璃安瓿。临床医院对玻璃安瓿与塑料安瓶使用中产生的不溶性微粒进行比较试验的结果也显示：>2um 的微粒数，塑料安瓿为玻璃安瓿的 1/18； >5um 的微粒数，塑料安瓿为玻璃安瓿的 1/20；>l0um 的微粒数，塑料安瓿为玻璃安瓿的 1/10。塑料安瓿注射液的微粒数要明显少于玻璃安瓿注射液（$P<0.05$）。此外，塑料安瓿还有以下特点：采用扭力开瓶，旋转即可开瓶，操作方便，同时材质为聚乙烯，断口不锐利，不会划伤护理人员；标识采用彩色印刷标签，清晰易辨，

便于识别，防止给药错误；材料结实，防撞击，便于运输和携带。塑料安瓿采用的材料和技术，可以更好地保证水针剂的质量，使临床使用更安全、更方便，顺应了国家对医药包装行业日益严格的要求和市场发展的需要，塑料安瓿的发展具有非常广阔的前景。

小容量注射剂为最终灭菌类无菌产品，主要使用纯化水、注射用水和纯蒸汽。小容量注射剂配料设备、水浴灭菌柜和清洗用水流量适中，对制水设备产能需求适中，需结合计算软件仔细核算泵体参数和主管网管径。表 6-6 为玻璃安瓿注射剂的用水点特征分析。

表 6-6 玻璃安瓿注射剂的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备注
制水间	纯化水	蒸馏水机	原水	硬连接用点，流量由蒸馏水机产量决定，连续使用
制水间	纯化水	纯蒸汽发生器	原水	硬连接用点，流量由纯蒸汽发生器产量决定，连续使用
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
浓配罐	纯化水	浓配罐	CIP	硬连接用点，流量由浓配罐体积决定，一般适中，间歇使用
稀配罐	纯化水	稀配罐	CIP	硬连接用点，流量由稀配罐体积决定，一般适中，间歇使用
洗衣间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	洗衣机	洗衣	硬连接用点，流量适中，频次较高
器具清洗间	纯化水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
CIP 间	纯化水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量较大，间歇性使用
洗瓶间	纯化水	洗瓶机	安瓿 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用
灭菌间	纯化水	色水罐	补水	硬连接用点，流量适中，间歇性使用
灭菌间	纯化水	水浴灭菌柜	补水	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高

续表

房间	工艺用水	设备	用途	备注
空调间	纯化水	空调机组	补水	选项，开放式用点，流量很小，频次较低
中检室	注射用水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小，必要时可降温处理
器具清洗间	注射用水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高，需降温至常温
器具清洗间	注射用水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
消毒液间	注射用水	消毒液配制罐	消毒液配制	流量很小，频次较低，需要降温
CIP 间	注射用水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用
浓配罐	注射用水	浓配罐	配料和 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇使用。配料时需要降温、CIP 时为高温
稀配罐	注射用水	稀配罐	配料和 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇使用。配料时需要降温、CIP 时为高温
洗瓶间	注射用水	洗瓶机	安瓿 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用。可能需要降温
调炭间	注射用水	水池	溶解活性炭	选项，流量很小，间歇性使用
制水间	纯蒸汽	注射用水储存与分配管网系统	SIP	流量较大，间歇性使用
器具清洗间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
整衣间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
CIP 间	纯蒸汽	CIP 站	SIP	流量适中，间歇性使用
消毒液间	纯蒸汽	消毒液配制罐	SIP	流量适中，间歇性使用
浓配罐	纯蒸汽	浓配罐	SIP	流量由浓配罐体积决定，间歇使用
稀配罐	纯蒸汽	稀配罐	SIP	流量由稀配罐体积决定，间歇使用

6.3.6 注射用无菌粉末

注射用无菌粉末是将供注射用的无菌粉末装入安瓿中或采用冷冻干燥制备，临用前加溶剂溶解或混悬后用于注射的针剂。用生理盐水或注射用水进行溶解后，注入大输液瓶中并直接静脉注射使用。这种针剂在制备时要求比较严格，灌封与分装时采用层流洁净措施，以免细菌污染。制成粉针的药物稳定性较差，一般没有最终灭菌过程，因此对无菌操作有较严格的要求。

根据生产工艺不同，注射用无菌粉末又可分为注射用冷冻干燥制品和注射用无菌分装制品。前者是将灌装了药物的安瓿进行冷冻干燥后封口而成，常见于生物制品；后者是将已精制的无菌粉末在无菌条件下分装而得，常见于抗生素药品。

注射用冷冻干燥制品简称“冻干粉针”，为非最终灭菌类无菌产品，主要使用纯化水、注射用水和纯蒸汽。冻干粉针的冻干机清洗和消毒时流量需求很大，设计时

需尤为注意；对制水设备产能需求适中，需结合计算软件仔细核算泵体参数和主管网管径。表 6-7 为冻干粉针的用水点特征分析。

表 6-7 冻干粉针的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备注
制水间	纯化水	蒸馏水机	原水	硬连接用点，流量由蒸馏水机产量决定，连续使用
制水间	纯化水	纯蒸汽发生器	原水	硬连接用点，流量由纯蒸汽发生器产量决定，连续使用
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
配料罐	纯化水	配料罐	CIP	硬连接用点，流量由配料罐体积决定，一般适中，间歇使用
缓冲罐	纯化水	缓冲罐	CIP	硬连接用点，流量由配料罐体积决定，一般适中，间歇使用
洗衣间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	洗衣机	洗衣	硬连接用点，流量适中，频次较高
器具清洗间	纯化水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
CIP 间	纯化水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量较大，间歇性使用
洗瓶间	纯化水	洗瓶机	西林瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用
胶塞清洗间	纯化水	胶塞清洗机	胶塞 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
铝盖清洗间	纯化水	铝盖清洗机	铝盖 CIP	选项，硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
超声波清洗间	纯化水	超声波清洗机	补水	硬连接用点，流量很少，间歇性使用，频次不高
空调间	纯化水	空调机组	补水	选项，开放式用点，流量很小，频次较低
中检室	注射用水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小，必要时可降温处理
器具清洗间	注射用水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高，需降温至常温

续表

房间	工艺用水	设备	用途	备注
器具清洗间	注射用水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
消毒液间	注射用水	消毒液配制罐	消毒液配制	流量很小，频次较低，需要降温
CIP 间	注射用水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用
配料罐	注射用水	配料罐	配料和 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇使用。配料时需要降温、CIP 时为高温
缓冲罐	注射用水	缓冲罐	CIP	硬连接用点，流量适中，间歇使用。CIP 时为高温
洗瓶间	注射用水	洗瓶机	西林瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用。可能需要降温
胶塞清洗间	注射用水	胶塞清洗机	胶塞 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高。可能需要降温
铝盖清洗间	注射用水	铝盖清洗机	铝盖 CIP	选项，硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
冻干间	注射用水	冻干机	冻干机 CIP 和化霜	硬连接用点，流量较大，间歇性使用，频次较高
制水间	纯蒸汽	注射用水储存与分配管网系统	SIP	流量较大，间歇性使用
器具清洗间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
整衣间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
CIP 间	纯蒸汽	CIP 站	SIP	流量适中，间歇性使用
消毒液间	纯蒸汽	消毒液配制罐	SIP	流量适中，间歇性使用
配料罐	纯蒸汽	配料罐	SIP	流量由配料罐体积决定，一般较少，间歇使用
缓冲罐	纯蒸汽	缓冲罐	SIP	流量由配料罐体积决定，一般较少，间歇使用
胶塞清洗间	纯蒸汽	胶塞清洗机	胶塞 SIP	流量适中，间歇性使用
铝盖清洗间	纯蒸汽	铝盖清洗机	铝盖 SIP	流量适中，间歇性使用
冻干间	纯蒸汽	冻干机	冻干机 SIP	流量很大，间歇性使用

注射用无菌分装制品简称“无菌粉针”，为非最终灭菌类无菌产品，主要使用纯化水、注射用水和纯蒸汽。与冻干粉针的主要区别是取消了配料工段和冻干工段。无菌粉针的各用水点流量需求相对较小，设计时需尤为注意；对制水设备产能需求适中，需结合计算软件仔细核算泵体参数和主管网管径。表 6-8 为无菌粉针的用水点特征分析。

表 6-8 无菌粉针的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备注
制水间	纯化水	蒸馏水机	原水	硬连接用点，流量由蒸馏水机产量决定，连续使用
制水间	纯化水	纯蒸汽发生器	原水	硬连接用点，流量由纯蒸汽发生器产量决定，连续使用
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	洗衣机	洗衣	硬连接用点，流量适中，频次较高
器具清洗间	纯化水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
洗瓶间	纯化水	洗瓶机	西林瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用
胶塞清洗间	纯化水	胶塞清洗机	胶塞 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
铝盖清洗间	纯化水	铝盖清洗机	铝盖 CIP	选项，硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
空调间	纯化水	空调机组	补水	选项，开放式用点，流量很小，频次较低
中检室	注射用水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小，必要时可降温处理
器具清洗间	注射用水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高，需降温至常温
器具清洗间	注射用水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
消毒液间	注射用水	消毒液配制罐	消毒液配制	流量很小，频次较低，需要降温
洗瓶间	注射用水	洗瓶机	西林瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用。可能需要降温
胶塞清洗间	注射用水	胶塞清洗机	胶塞 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高。可能需要降温
铝盖清洗间	注射用水	铝盖清洗机	铝盖 CIP	选项，硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
制水间	纯蒸汽	注射用水储存与分配管网系统	SIP	流量较大，间歇性使用
器具清洗间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
整衣间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
消毒液间	纯蒸汽	消毒液配制罐	SIP	流量适中，间歇性使用
胶塞清洗间	纯蒸汽	胶塞清洗机	胶塞 SIP	流量适中，间歇性使用
铝盖清洗间	纯蒸汽	铝盖清洗机	铝盖 SIP	流量适中，间歇性使用

6.3.7 生物制品

生物制品系指以天然或人工改造的微生物、寄生虫生物毒素或生物组织及代谢产物等为起始材料，采用生物学、分子生物学或生物化学等相应技术制成，并以相应分析技术控制中间产物和成品质量的生物活性制品，用于预防、治疗和诊断传染病或其他疾病。生物制品的制备方法是控制产品质量的关键因素。

生物制品包括：细菌类疫苗（含类毒索）、病毒类疫苗、抗毒素及抗血清、血液制品、细胞因子、生长因子、酶、体内及体外诊断制品，以及其他生物活性制剂（如毒素、抗原、变态反应原、单克隆抗体、抗原抗体复合物、免疫调节剂及微生态制剂等）。在我国，疫苗类产品和血液制品类产品占比了整个生物制品产品的较大份额。

血液制品是指各种人血浆蛋白制品，包括人血白蛋白、人胎盘血白蛋白、静脉注射用人免疫球蛋白、肌注人免疫球蛋白、组胺人免疫球蛋白、特异性免疫球蛋白、乙型肝炎免疫球蛋白、狂犬病免疫球蛋白、破伤风免疫球蛋白、人凝血因子Ⅷ、人凝血酶原复合物、人纤维蛋白原、抗人淋巴细胞免疫球蛋白等。血液制品的原料是血浆。人血浆中有 92%-93%是水，仅有 7%-8%是蛋白质，血液制品就是从这部分蛋白质分离提纯制成的。

疫苗泛指所有用减毒或杀死的病原生物（细菌、病毒、立克次体等）或其抗原性物质所制成，用于预防接种的生物制品，其原理是将病原微生物（如细菌、立克次体、病毒等）及其代谢产物，经过人工减毒、灭活或利用基因工程等方法制成的用于预防传染病的自动免疫制剂。疫苗保留了病原菌刺激动物体免疫系统的特性。当动物体接触到这种不具伤害力的病原菌后，免疫系统便会产生一定的保护物质，如免疫激素、活性生理物质、特殊抗体等；当动物体再次接触到这种病原菌时，动物体的免疫系统便会依循其原有的记忆，制造更多的保护物质来阻止病原菌的伤害。

生物制品主要使用纯化水、注射用水和纯蒸汽。生物制品的使用点非常多，但相对流量均较小，注射用水使用点多为低温冷用点，设计时需尤为注意，对制水设备产能需求适中，需结合计算软件仔细核算泵体参数和主管网管径。表 6-9 为鸡胚流感疫苗的用水点特征分析，整个配料过程采用 CIP/SIP 工作站进行自动化清洗和消毒。

表 6-9 鸡胚流感疫苗的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备注
制水间	纯化水	蒸馏水机	原水	硬连接用点，流量由蒸馏水机产量决定，连续使用
制水间	纯化水	纯蒸汽发生器	原水	硬连接用点，流量由纯蒸汽发生器产量决定，连续使用
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
物净外清间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
浓缩间	纯化水	水池	CIP	开放式用点，流量很小
接种间	纯化水	水池	CIP	开放式用点，流量很小
纯化间	纯化水	水池	取样	开放式用点，流量很小
托盘清洗间	纯化水	水池	托盘清洗	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	洗衣机	洗衣	硬连接用点，流量适中，频次较高
器具清洗间	纯化水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
CIP 间	纯化水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量较大，间歇性使用
洗瓶间	纯化水	洗瓶机	西林瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用
胶塞清洗间	纯化水	胶塞清洗机	胶塞 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
铝盖清洗间	纯化水	铝盖清洗机	铝盖 CIP	选项，硬连接用点，流量适中，间歇性使用，频次较高
空调间	纯化水	空调机组	补水	选项，开放式用点，流量很小，频次较低
中检室	注射用水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小，必要时可降温处理
器具清洗间	注射用水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高，需降温至常温
器具清洗间	注射用水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
消毒液间	注射用水	消毒液配制罐	消毒液配制	流量很小，频次较低，需要降温
CIP 间	注射用水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用
浓缩间	注射用水	缓冲液配料罐	配料	硬连接用点，流量适中，间歇使用。配料时需要降温

续表

房间	工艺用水	设备	用途	备注
纯化间	注射用水	水池	取样	开放式用点，流量很小
洗瓶间	注射用水	洗瓶机	西林瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用。可能需要降温
制水间	纯蒸汽	注射用水储存与分配管网系统	SIP	流量较大，间歇性使用
器具清洗间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
整衣间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
CIP 间	纯蒸汽	CIP 站	SIP	流量适中，间歇性使用
消毒液间	纯蒸汽	消毒液配制罐	SIP	流量适中，间歇性使用
收获间	纯蒸汽	收获罐	SIP	流量由收获罐体积决定，间歇使用
缓冲液配料间	纯蒸汽	缓冲液配制和储存罐	SIP	流量由配料罐体积决定，间歇使用
灭活间	纯蒸汽	灭活罐	SIP	流量由灭活罐体积决定，间歇使用
铝盖清洗间	纯蒸汽	铝盖清洗机	铝盖 SIP	流量适中，间歇性使用
配液间	纯蒸汽	配液罐	冻干机 SIP	流量由配液罐体积决定，间歇使用

6.3.8 滴眼剂

滴眼剂是指由药物与适宜辅料制成的无菌水性或油性澄明溶液、混悬液或乳状液，供滴入的眼用液体制剂。也可将药物以粉末、颗粒、块状或片状形式包装，另备溶剂，在临用前配成澄明溶液或混悬液。滴眼剂同其他制剂一样，是在临床实践中，不断总结、完善、发展起来的。滴眼剂系局部用药，对眼部具有杀菌、消炎、扩瞳、缩瞳、麻醉等作用。在《中国药典》、《中国医院制剂规范》及《药剂学》教材中一般表述为“滴眼剂”。随着眼用制剂的快速发展，滴眼剂已不能涵盖眼部用药的实际剂型和使用状况。《中国药典》2005 年版首次将“滴眼剂”
改为“眼用制剂”，并且《中国药典》2005 年版（一部）、（二部）和（三部）均以“眼用制剂”命名，”滴眼剂”只是眼用液体制剂中的一种。滴眼给药是治疗学上一个重要途径，患者易于接受、容易配方和生产，所以应用十分广泛。据统计，中国国内眼科用药的品种已接近 80 种。

2010 版中国 GMP 将滴眼剂纳为最终灭菌类无菌产品进行管理，滴眼剂的生产主要使用纯化水、注射用水和纯蒸汽。滴眼剂配料设备、联动线和清洗用水流量适中，对制水设备产能需求适中，需结合计算软件仔细核算泵体参数和主管网管径。表 6-10 为滴眼剂的用水点特征分析。

房间	工艺用水	设备	用途	备注
制水间	纯化水	蒸馏水机	原水	硬连接用点，流量由蒸馏水机产量决定，连续使用
制水间	纯化水	纯蒸汽发生器	原水	硬连接用点，流量由纯蒸汽发生器产量决定，连续使用
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
中检室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
配料罐	纯化水	配料罐	CIP	硬连接用点，流量由配料罐体积决定，一般适中，间歇使用
洗衣间	纯化水	水池	清洗	开放式用点，流量很小
洗衣间	纯化水	洗衣机	洗衣	硬连接用点，流量适中，频次较高
器具清洗间	纯化水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高
器具清洗间	纯化水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
CIP 间	纯化水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量较大，间歇性使用
洗瓶间	纯化水	洗瓶机	塑料瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用
空调间	纯化水	空调机组	补水	选项，开放式用点，流量很小，频次较低
中检室	注射用水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小，必要时可降温处理
器具清洗间	注射用水	水池	清洗料桶等	开放式用点，流量很小，频次较高，需降温至常温
器具清洗间	注射用水	清洗机	CIP	硬连接用点，流量适中，频次较高
消毒液间	注射用水	消毒液配制罐	消毒液配制	流量很小，频次较低，需要降温
CIP 间	注射用水	CIP 站	CIP	硬连接用点，流量适中，间歇性使用
配料罐	注射用水	配料罐	配料和 CIP	硬连接用点，流量适中，间歇使用。配料时如有必要可降温、CIP 时为高温
洗瓶间	注射用水	洗瓶机	塑料瓶 CIP	硬连接用点，流量适中，连续性使用。可能需要降温
调炭间	注射用水	水池	溶解活性炭	选项，流量很小，间歇性使用
制水间	纯蒸汽	注射用水储存与分配管网系统	SIP	流量较大，间歇性使用
器具清洗间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高

续表

房间	工艺用水	设备	用途	备注
整衣间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量适中，频次较高
CIP 间	纯蒸汽	CIP 站	SIP	流量适中，间歇性使用
消毒液间	纯蒸汽	消毒液配制罐	SIP	流量适中，间歇性使用
配料罐	纯蒸汽	配料罐	SIP	流量由配料罐体积决定，间歇使用

6.3.9 质量检测区域

质量检测是指检查和验证产品或服务质量是否符合有关规定的活动。在制药企业中，常规质最检测区域有质检大楼、仓库质检区域和生产大楼洁净区域内的中检室等。

质检大楼主要使用纯化水进行取样分析，少数企业会安装湿热灭菌柜并接入纯蒸汽进行湿热消毒。仓库质检区域主要使用纯化水进行取样分析，如质检中心离核心生产区距离相对较远时，建议单独设置一套纯化水系统。表 6-11 为质检大楼、仓库质检区域的用水点特征分析。

表 6-11 质检大楼、仓库质检区域的用水点特征

房间	工艺用水	设备	用途	备注
洗涤室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
理化室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
废液室	纯化水	水池	检测用水	开放式用点，流量很小
更衣洗手	纯化水	水池	洗手	开放式用点，流量很小
清洗间	纯化水	水池	仓库质检	开放式用点，流量很小
灭菌间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量较低，频次较低
灭活间	纯蒸汽	湿热灭菌柜	补气	流量较低，频次较低

第二部分

第七章　常见问题的讨论

7.1 原水水质

新版 GMP 第九十六条规定制药用水至少应采用饮用水。药典规定纯化水的原水通常为饮用水。注射用水的原水是纯化水。

我国制药企业使用的原水可能来源于两个途径，一是天然水如井水或地表水等，二是市政供水，需要说明的是天然水和市政供水都不一定符合国家饮用水标准，因此，制药企业可能需要先把天然水或市政供水处理成符合国家饮用水标准，作为制药用水用于设备的粗洗、中药材的漂洗等，或纯化水的原水。再把饮用水经处理制成纯化水，纯化水作为制药工艺用水用于非无菌制剂原料和设备的终洗用水等或作为注射用水的原水。

在制药用水生产过程当中实际的流程，系统可以是没有明显分界的一套或者是有明显分界的两套或更多，重要的是要了解实际上可能是有从不符合国家饮用水标准的水制成符合国家标准的饮用水的过程。

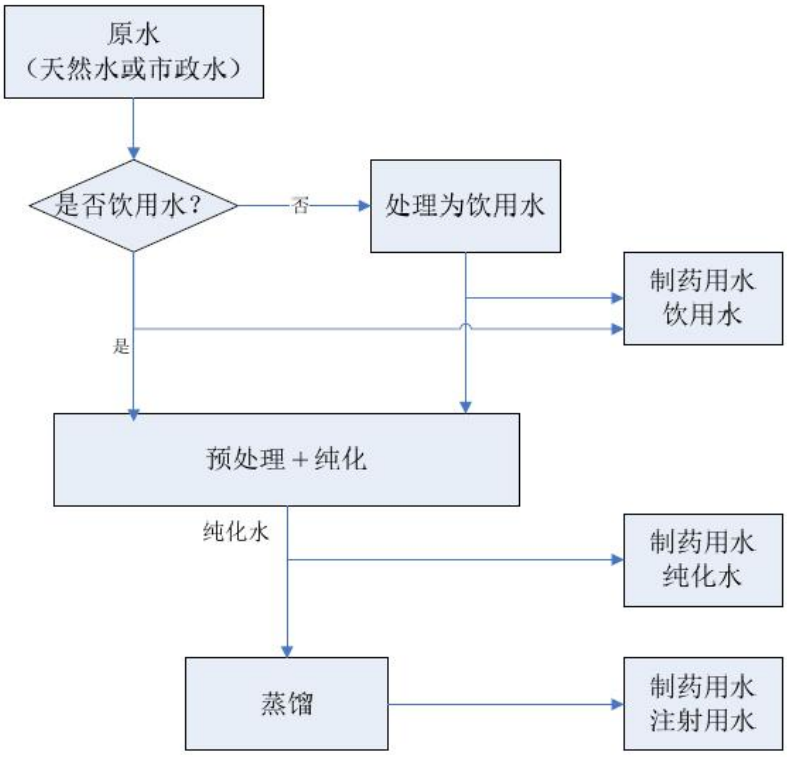


图7-1 原水与制药用水

7.2 材质

对于药典规定用水（纯化水、注射用水）的储存罐和管道应用广泛应用的材料是300系列的不锈钢（一般为316L）。有更高抗热性的聚偏氟乙烯（PVDF），也适用于药典规定水。

如果需要定期钝化操作，那么在整个分配、储存和处理系统中，材料的选择应当一致（都是316L或都是304L等）。

304L和316L不锈钢已经成为工业上用于存储药典规定用水水罐的首选。ISPE和ASME BPE认为外壳接触的夹套材料应当匹配，以避免焊接区域脱铬。

通常认为在RO之前是非药典水范围，其材料没有必要完全采用300系列的不锈钢，可以使用较便宜的塑料如聚丙烯（PP）和聚氯乙烯（PVC）它能够提高质量或降低成本。在有些条件下，采用不锈钢可能是不利的，比如软化器附近，由于有盐溶液的存在，会加快不锈钢的腐蚀。

7.3 粗糙度

粗糙度反映材料表面微观不平度高度特性，常用“轮廓算术平均偏差Ra”参数。可以简单地理解为，在相同的材料表面加工处理办法下，粗糙度数值越小表明表面越平滑。

在水系统中粗糙度问题是影响水质和系统成本的一个重要因素，要求的粗糙度数值越小，对保证水质越有好处，同时成本增加也很明显，因此需要综合考虑。

由于水质的保证是一个系列因素的组合实现的。这些因素可以互相加强和支持，比如一个高流速同时高温度的系统中，可以适当地放宽对粗糙度的要求。

ISPE的制药用水和蒸汽指南认为，一个基于合理成本的范围应是0.4-1微米，随着现在技术的进步，很多管材粗糙度的数值可以做到比0.4微米更小，当然成本会有所增加。阀门等配件也与此相似，只是做到小的粗糙度更加不容易。

7.4 电解抛光

电解抛光的好处有：由于电解的削峰作用，可以减少金属表面积；获得清洁表面；用铬层对不锈钢表面进行钝化；机械力会形成皱褶，皱褶的折叠层会截留杂质，电解抛光可以清除这些杂质；机械抛光由于拖尾效应会隐藏一些抛光缺陷，电解抛光可以将这些缺陷显露出来。

由于电解抛光的这些好处，电解抛光在制药用水系统的管件、管道、设备中得到越来越多的应用。

7.5 死角

各种规定和提法甚至测量的方法不尽相同，但是目前的所有提法都不是“法规”而是工程的建议和标准。目前比较正式的一是1993年美国高纯水检查指南中的由主管中心开始测到阀门密封点的6D。二是2001年ISPE水和蒸汽基准指南的从主管外壁到支管阀门密封点的长度L<=3倍支管直径D。三是2009年ASME BPE 的2D，其定义是从主管内壁到支管盲端或阀门密封点为L，支管内径为D，L<=2D。

不论哪种提法，即使WHO TRS-929 的6.5.3 中也是一个建议而不是绝对的“要求”

（“Deadlegs in the pipework installation greater than 1.5 times the branch diameter should beavoided.” ），因此有必要考虑成本的付出是否必要（现在0D 阀门已经批量生产，只是成本会更高一些）。

【延伸阅读】

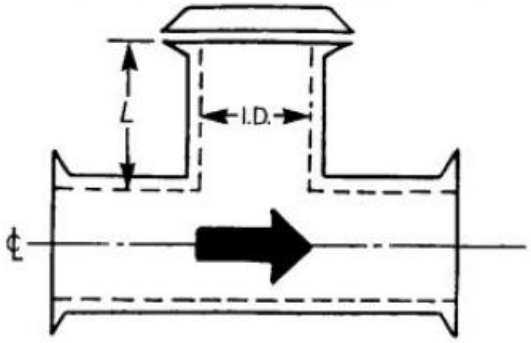
请参见 ASME BPE 2009 SD-3.11.1 原文。

Dead legs will be measured by the term L/D, where L is the leg extension from the I.D. wall normal to the flow pattern or direction, and D is the I.D. of the extension or leg of a tubing fitting or the nominal dimension of a valve or instrument. For valves, L shall be measured to the seal point of the valve. Tables SD-1 and SD-2 indicate L/D values based on the BPE definition for various tubing geometries and configurations. If a branch from a primary pipeline has demonstrated flow during cleaning and SIP, it does not constitute a dead leg.

For high-purity water and clean steam systems, an L/D ratio of 2:1 is attainable with today's manufacturing and design technology. For other bioprocessing systems, such as purification, filtration, and fermentation having cluster, block, and multiport valves, an L/D of 2:1 is achievable. However, it may not be achievable with cer- tain equipment and process configurations as they are currently manufactured. For this part, an L/D of 2:1 or less shall be considered a target ratio, and shall not be construed to be an absolute requirement. The system designer and manufacturer shall make every attempt to eliminate system dead legs. It will be the responsibility of the systemmanufacturer or designer to identifywhere exceptions exist or where the target ratio of 2:1 cannot be met.

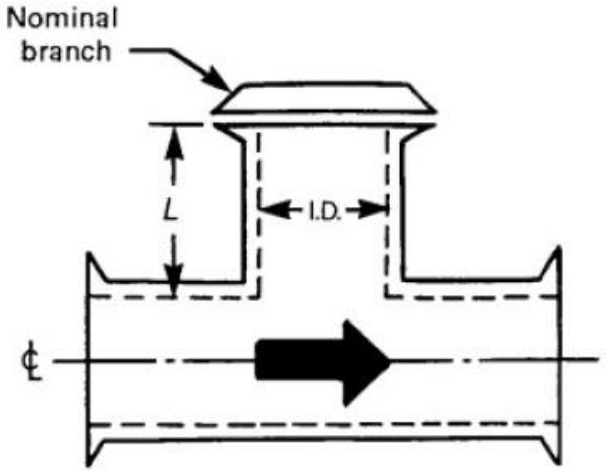
The target ratio may not be achievable for weir-type valves clamped to tees and certain sizes of close welded point-of-use valves, as shown in Fig. SD-4, illustrations (a) and (d). For the header and valve size combinations where the target value cannot be met using these configurations, a specific isolation valve design, as shown in Fig. SD-4, illustrations (b) and (c), may be required to achieve the target ratio.

Table SD-1 *L/D* Dimensions for Flow-Through Tee: Full-Size Standard Straight Tee With Blind Cap



Nominal Size, in.	Wall Thickness	I.D. (*D*)	Dead Leg, *L*	*L/D* (Dead Leg)
1/4	0.035	0.180	2.16	12.00
3/8	0.035	0.305	2.10	6.88
1/2	0.065	0.370	2.07	5.58
3/4	0.065	0.620	2.07	3.33
1	0.065	0.870	2.19	2.52
1 1/2	0.065	1.370	2.14	1.56
2	0.065	1.870	2.44	1.30
2 1/2	0.065	2.370	2.44	1.03
3	0.065	2.870	2.44	0.85
4	0.083	3.834	2.83	0.74
6	0.109	5.782	4.24	0.73

Table SD-2 *L/D* Dimensions for Flow-Through Tee: Short Outlet Reducing Tee With Blind Cap



Nominal Size Tee, in.	Nominal Branch Size, in.	Tee Wall Thickness	Branch Wall Thickness	Branch I.D., *D*	Dead Leg, *L*	*L/D* (Dead Leg)
3/8	1/4	0.035	0.035	0.180	0.85	4.71
1/2	1/4	0.065	0.035	0.180	0.82	4.53
1/2	3/8	0.065	0.035	0.305	0.82	2.67
3/4	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
3/4	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
3/4	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
1	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
1	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
1	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
1	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
1 1/2	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
1 1/2	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
1 1/2	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.88
1 1/2	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
1 1/2	1	0.065	0.065	0.870	0.69	0.79
2	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
2	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
2	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
2	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
2	1	0.065	0.065	0.870	0.69	0.79
2	1 1/2	0.065	0.065	1.370	0.69	0.50
2 1/2	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
2 1/2	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
2 1/2	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
2 1/2	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
2 1/2	1	0.065	0.065	0.870	0.69	0.79
2 1/2	1 1/2	0.065	0.065	1.370	0.69	0.50
2 1/2	2	0.065	0.065	1.870	0.69	0.37
3	1/4	0.065	0.035	0.180	0.69	3.83
3	3/8	0.065	0.035	0.305	0.69	2.26
3	1/2	0.065	0.065	0.370	0.69	1.86
3	3/4	0.065	0.065	0.620	0.69	1.11
3	1	0.065	0.065	0.870	0.69	0.79

Table SD-2 *L/D* Dimensions for Flow-Through Tee: Short Outlet Reducing Tee With Blind Cap (Cont'd)

Nominal Size Tee, in.	Nominal Branch Size, in.	Tee Wall Thickness	Branch Wall Thickness	Branch I.D., *D*	Dead Leg, *L*	*L/D* (Dead Leg)
3	1½	0.065	0.065	1.370	0.69	0.50
3	2	0.065	0.065	1.870	0.69	0.37
3	2½	0.065	0.065	2.370	0.69	0.29
4	⅛	0.083	0.035	0.180	0.71	3.93
4	⅜	0.083	0.035	0.305	0.71	2.32
4	½	0.083	0.065	0.370	0.71	1.91
4	¾	0.083	0.065	0.620	0.71	1.14
4	1	0.083	0.065	0.870	0.71	0.81
4	1½	0.083	0.065	1.370	0.71	0.52
4	2	0.083	0.065	1.870	0.71	0.38
4	2½	0.083	0.065	2.370	0.71	0.30
4	3	0.083	0.065	2.870	0.71	0.25
6	¼	0.109	0.035	0.180	0.86	4.77
6	⅜	0.109	0.035	0.305	0.86	2.82
6	½	0.109	0.065	0.370	0.86	2.32
6	¾	0.109	0.065	0.620	0.86	1.39
6	1	0.109	0.065	0.870	0.86	0.99
6	1½	0.109	0.065	1.370	0.86	0.63
6	2	0.109	0.065	1.870	0.86	0.46
6	2½	0.109	0.065	2.370	0.86	0.36
6	3	0.109	0.065	2.870	0.86	0.30
6	4	0.109	0.083	3.834	0.86	0.22

7.6 储罐液位计

多种不同的液位计均可以用在制药用水系统的给水和预处理部分，包括简单的漂浮开关、超声波传感器、电容传感器以及差压变送器。

注射用水和纯化水储罐的液位计一般选用电容液位计、差压液位计，当没有压力影响时也有采用静压变送器测量液位的方式。电容液位计通常有杆状或软绳状物与水接触，而差压液位计和静压液位计的探头面也会与水接触。从不接触的角度来讲，超声波液位计可能是好的选择，但它的成本和耐消毒条件需要慎重考虑。

7.7 呼吸器和完整性测试

呼吸器用于纯化水和注射用水储罐上以减少来自空气的污染。此装置由疏水性的PTFE或PVDF滤芯防止浸湿，一般标称在0.1到0.2微米。根据ISPE制药用水和蒸汽的指南，应当对用于注射用水和纯化水储罐的呼吸过滤器做完整性测试，但是无须像无菌过滤器一样进行验证。根据ISPE制药用水和蒸汽系统的试运和确认指南，在一些非无菌的产品制造企业，可能没有呼吸器完整性测试的设备，这样以滤芯制造商的完整性证明是可接受的。

7.8 在线过滤器的使用

无论注射用水系统还是纯化水系统都应避免在循环系统中使用过滤器，这主要是因为过滤器本身和其上游会成为微生物的聚集地。还有一些其他问题，比如过滤器避免不了定期更换滤芯，会打破系统的完整性等。

7.9 流量和循环流速

流速的要求不是法规的要求，只是一个在工程上这样做会更有利于抑制微生物的生长。

管内的流速通常目的是达到湍流的状态，一般要求雷诺数大于4000。工程实践上常使用的范围是1m/s 到3m/s，实际上常常是要求不低于0.9m/s。一般也不会使用高于3m/s 以上的流速，因为过高的流速会导致压力损失加大、管道振动、自动阀门开关冲击大等一系列问题。在用水高峰时段，短时间内回水流速低于0.9m/s 也是可以接受。

7.10 在线备用循环泵

水系统GMP实施指南不推荐在纯化水和注射用水分配系统中采用在线备用循环泵，因为安装在线备用泵难以避免在备用泵中出现死角的情况，除非两台泵频繁交替使用。与此相比，配备与循环泵完全相同的泵做为库房备用，当需要更换时更换并配以适当的冲洗消毒方式是一种更好的选择。

7.11 循环温度

新的法规，包括新版 GMP 和2010版药典附录XVI 制药用水一节都举了一个关于温度的例子。

药典：“注射用水的储存方式和静态储存期限应经过验证确保水质符合质量要求，例如可以在80℃以上保温或70℃以上保温循环或4℃以下的状态存放。”

新版GMP：“纯化水、注射用水的制备、贮存和分配应能防止微生物的滋生。纯化水可采用循环，注射用水可采用70℃以上保温循环。”

温度的选择很重要，尤其对于注射用水。有研究认为15-55℃是最适合微生物生长的温度范围，所以应避免。高于85℃易于出现红锈，也应避免。

7.12 电导率的在线测量和离线测量

在药典附录 VIII S 制药用水电导率测定法中明确指出：“可使用在线或离线电导率仪”。

对于电导率很低的高纯水（例如电导率<0.2uS/cm），离线测量的数值会与在线测量值有比较大的差别，这是可能的也是正常的，可能最大的影响因素是空气中的 CO_2 溶入水中由于离子的作用产生导电性。

7.13 TOC 的测量方式

在药典附录 VIII R 制药用水总有机碳测定法，指出：“采用经校正过的仪器对水系统进行在线监测或离线实验室测定。在线监测可方便地对水的质量进行实时测定并对水系统进行实时流程控制；而离线测定则有可能带来许多问题，例如被采样、采样容器以及未受控的环境因素（如有机物的蒸气）等污染。由于水的生产是批量进行或连续操作的，所以在选择采用离线测定还是在线测定时，应由水生产的条件和具体情况决定。”

按目前药典的规定，采用离线TOC是可以的，甚至不测TOC也是可以的（纯化水项下要求说：以上总有机碳和易氧化物两项可选做一项），在线设备也是比较昂贵的，但是考虑到技术发展的趋势、在线离线在人力管理上的成本对比，建议具备条件的企业应该采用在线测量的方式。

7.14 消毒方式的选择

对于储存和分配系统，一般要求定期消毒。根据监测到的微生物情况，可以制定正式的消毒周期。消毒也可以在微生物指标达到“行动限”时进行。

7.14.1 使用化学品消毒

可以用浓度为5%的过氧化氢。也可以用1%或更低一点的过氧乙酸。商业上可以用这些化学品的多种不同混合液或其它化学品达到消毒目的。100ppm的氯溶液能非常有效的杀灭有机体，但是分配系统中一般不用，这是因为会引起不锈钢的腐蚀问题。

验证消毒剂已去除十分关键。进行足够的冲洗后，可以用适用的指示剂进行检查是否已经有效去除了填加的消毒化学品。

7.14.2 臭氧消毒

用臭氧进行消毒可以定期也可以连续：储存灌一般是连续用臭氧处理，然后在分配回路或个别使用点前用紫外照射进行去除。分配系统可以定期消毒，如果必有的话，关闭紫外线并增加臭氧浓度，使臭氧流经分配回路进行循环。浓度很低的臭氧（0.1 to 0.2 mg/l）就可将微生物生长控制到1 CFU/100ml。定期消毒可能需要 1ppm 的浓度，特别是在生物膜必须去除时。

采用臭氧消毒时，臭氧的加入不要通过喷淋球，防止臭氧过快分解。

7.14.3 热消毒

已经发现将水处理系统加热来进行定期消毒非常安全有效。消毒的频率将取决于许多因素。如系统设计、分配系统的大小、系统组件、系统中水的量、水的使用

频率（周转量）、循环水的温度。

每个分配系统必须开发自己的微生物特征，制定消毒周期和频率时也必须适合系统。

消毒最简单的方法是将分配系统中的循环处理水加热到 80℃ ± 3℃， 并将此温度保持一段经过验证的时间。已经证明加热消毒的方法非常有效，如果设计合理也是很经济的。进行消毒循环所需的控制可以自动也可以手动。

因为在纯化水中发现的菌体类型，因此无需使用蒸汽来有效的杀灭微生物。分配管道的蒸汽消毒可能需要额外的排水排气阀，而且相对其它要求可能会需要更高的承受压力等级。储存罐本身的性质决定了更容易进行蒸汽灭菌，而且即使没有必要这种操作也很普遍。

热循环系统是连续消毒的。因此，消毒要求应当根据微生物检测结果，或者是在系统离线了很长时间并且回路温度已经降到验证范围以下时进行。

根据工艺水的规定指标，应当为“冷”系统指定一个初期保守消毒频率。通过微生物测定确定了系统的运行特性之后，就可以制定例行消毒频率了。

7.14.4 初始消毒（环境温度系统）

蒸汽消毒有可能是最可靠的消毒方法。但是，并没有要求对纯化水或 WFI 系统进行蒸汽消毒。

建议将下面的过程作为环境温度系统下热水消毒的一种可选方案。

在不锈钢系统钝化后，立即用高温（80℃±5℃）的工艺水冲洗系统，并打开所有阀门冲洗使用点。一般需要达到冲洗水检测表明没有检出钝化化学品或者进出电导率相当。这即是系统的初始消毒。

一旦用化学试验确定工艺水水质的化学特性已经达到，那么应当在每个组件、使用点及储存灌之后采取微生物样本。 初步取样应当表明每个取样点所在的分配系统中都没有活菌污染。这点一经完成，应当立即将系统降到其操作温度并使其稳定。

7.15 储罐的周转（循环）率

罐子的大小一般依据经济考虑以及预处理量。从细菌角度看，罐子越小越好，因为这样周转（循环）率就越高，这就降低了细菌生物的可能性。如果罐用臭氧处理的话，还会缩减表面积，而使臭氧更容易穿透水。

一般的实践是每小时周转 1-5 罐。对于使用外部消毒或抛光设备的系统来说，周转（循环）率可能很重要。

当在消毒条件下储存时，包括热储存或臭氧，周转（循环）率不是很重要。在

微生物生长受限的条件下，如冷储存（4-10℃），它也不重要，但是这些必须用文件证实。一定的储存罐周转（循环）用来消除死区。

7.16 保证正压

保证正压是防止由取样口、用水点发生空气进入水系统的关键，也是防止微生物污染的一个手段。保证正压要从多方面想办法，设计、安装时就要充分考虑到用水高峰用量、用各种技术手段限制单个用水点的最大用量，使用时要加强管理避免超量用水。适用时，采用加入净化氮气也是办法之一。

7.17 取样阀

取样阀的设置需要注意到：取样阀的设置应当采用与主阀门一体的阀或注意与管道的连接，避免出现死角。主循环的取样阀只在需要时设置。取样阀应当安装在需证明水质符合药典要求的位置。

【延伸阅读】

ASME BPE2009

SD-4.11.6 Critical Design Criteria for Point-of-Use Assemblies

(d) Sample valves should be integral to the design of the primary valve in order to reduce dead legs in the system.

(e) Sample valves should be installed only as needed on the main loop.

(f) Sample valves should be installed where water is utilized for the process to demonstrate water quality compliance to compendial monographs.

7.18 球阀的使用

球阀曾经大量用于水系统，这是有缺陷的，主要是因为球阀关闭时导致一部分水被封闭在其中，长期会增加微生物风险，再者其阀杆的密封也是一个问题。

但需要说明的是卫生球阀在制药用蒸汽系统中是可以使用的，原因是隔膜阀在蒸汽压力常常会损坏，球阀虽然在卫生程度方面比不上隔膜阀，但它在安全方面的长处让我们可以接受在卫生方面的略有不足。

7.19 余氯的控制

余氯对反渗透的破坏是很大的，一般对余氯的要求是<0.1mg/L，具体的膜可能会有差别，注意区别。可以使用余氯检测仪或氧化还原检测仪监测余氯的含量，当检测到氯含量超限时，激活报警并停止高压泵。

7.20 注射用水制备系统工作压力

国内常用多效蒸馏水机制备注射用水，但经常工作在0.3MPa 的工业蒸汽压力下，一是多效蒸馏水机的节能特性发挥不好，二是低压力下一些多效蒸馏水机的依靠汽速分离的效果也没有得到充分发挥，这是一个需要引起关注的问题。

7.21 水系统压力容器安全

压力容器安全问题应该在任何领域得到重视，在制药用水系统中也是一样。应该注意仔细核实水系统中压力容器的设计参数和使用参数以及设计、制造资质防止安全问题的产生。

7.22 如何看待注射用水降温再升温的流程

目前，以前我们大量使用的注射用水先用降温换热器降温，到用水点使用，再升温到高温回热罐的作法受到了比较大的质疑，这里试图从风险的方面说明在特定情况下这种方式的适用性。

首先，理解工艺是非常重要的。这种流程图反应的是设备管道仪表的设置，其工艺实质仍是高温系统，只是在用冷水时才是常温（或低温）状态，其它时间仍是高温状态，这种情况是可行的。

其次，风险分析和控制是非常重要的。实际上我们担心的风险可能主要来自两方面，一是室温的水会“变质”、会“微生物增长”，二是“室温”这段管道时间长了会有利于微生物的滋生。

其实，室温的水在低温的管道里停留时间有限，比如流速是1.5m/s，那么5分钟流过的管道长度是5X60X1.5=450米，对于一般的工程来说，已经进入了热的状态，那么5分钟的时间里微生物会增长到什么不可接受的程度呢？应该是不会的。

再看“室温”这段管道是怎么样的？前面提到，重要的是理解工艺，当不用冷水时，这段“室温”的管道也是高温的，那么实际上就是更多时间这段管道也是处于高温状态，也是巴氏消毒状态，因此风险也是得到控制的（如果每日工作时间8小时，则实际每日运行在高温状态的时间超过16小时），但对企业来说，验证到底多少时间的低温不会造成水质不合格，然后控制低温时间不要超过此时间长度是非常重要的。当然由于管径、流速、温度等条件不同，设计的不同，每个系统的这个时间长度都不一定是一样的。

当然此种系统运行中的能耗相对较大是一个需要考虑的问题，尤其使用点的温度越低能耗问题越大。

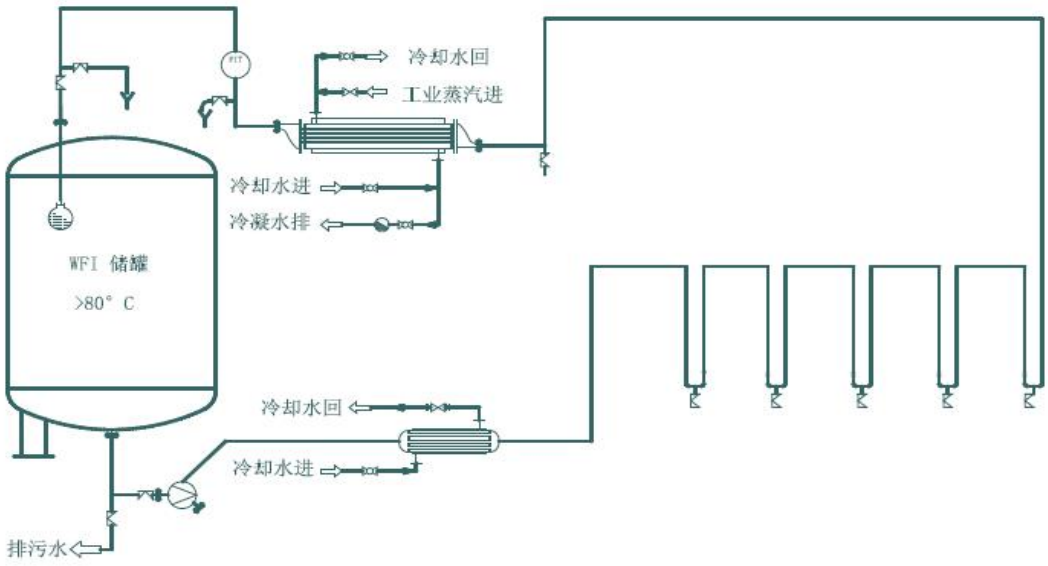


图7-2 流程图一

在前述的基础上，再看下面的设计：

此设计与上面相同之处都有低温的存在，但又都属于高温系统，当用水时，冷水在供水环路中流动，不用水时恢复高温运行。在恢复高温之前先把低温运行长时间后的冷水排掉。恢复高温运行后，回罐的水量和回管的水量可以成一定比例，既保持有水对罐上封头的喷淋，又要保证管中有一定的流速，这是一个节约投资并且节能的方案，尤其适合血液制品类需要4-20℃用水的情况。实际上，这两种流程在国际上大量使用，也都是ISPE 推荐的方式。和本节前面的流程一样，一定要求有相当长的时间是运行在高温状态下（其实相当于比较密集的消毒）。

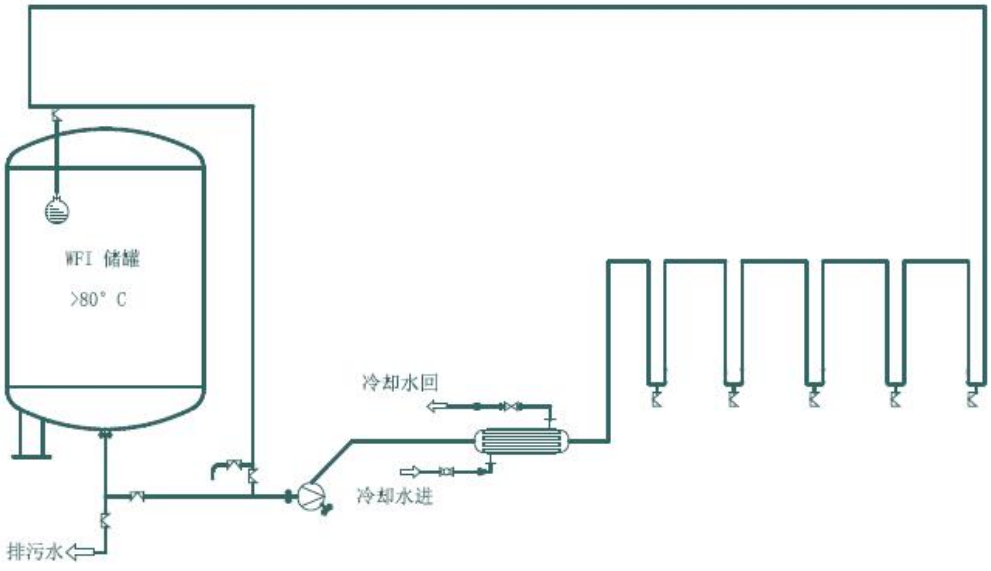


图7-3 流程图二

工艺用水制备及分配系统常见故障及案例

一、纯化水制备系统

1．组成

多介质过滤器+活性炭过滤器+阳树脂软化器+二级反渗透装置+EDI 装置（我公司的配置）

2．常见故障及案例

（1）预先未对原水水质进行监测，致使系统选用的配置不当，造成系统的清洗、再生等操作过于频繁。

应对措施：

根据原水水质监测报告选用或更改系统的配置；

（2）在某些地区，其原水水质受季节的变化，相关指标波动较大，同样会发生（1）的情形。

应对措施：

参考当地不同季节，甚至不同年度的原水水质监测数据（当地供水公司查询），选用的配置考虑适当的余量。

（3）未制定各级过滤器、装置的清洗、再生操作规程，或设定的周期不合理，导致过度浪费。

应对措施：

设备选购前制定切实可行的用户需求文件（URS），与设备厂家良好沟通，设计一套可以满足企业需要的纯化水制备系统。　调试结束，正式投入使用后，进一步跟踪检测相关指标，根据检测结果制定合理的清洗、再生方法和周期。

（4）活性炭过滤器常采用 85℃、30 分钟的巴氏消毒方式，消毒周期制定不合理。

应对措施：

通过跟踪检测本段出水的微生物限度，确定警戒限，当系统运行达到警戒时间时进行巴氏消毒；或设备连续停用达一定时间后进行巴氏消毒。

上述主要可能出现的不合格指标是：电导率、酸碱度、微生物限度等指标。

二、纯化水分配系统

1．系统组成

纯化水储罐+分配泵+循环分配管路

2．常见故障及案例

主要可能出现的不合格指标是：微生物限度。

应对措施：

设计、调试、运行的各个阶段均应保证纯化水流速≥0.9m/s。

保持分配系统持续运行，定期进行巴氏消毒。

三、注射用水制备系统

1．系统组成　　多效蒸馏水机

2．常见故障及案例

主要可能出现的不合格指标是：总有机碳（TOC）、电导率、微生物限度。

应对措施：

保证制备注射用水的原水（纯化水）的水质。

TOC 超标往往与原水的微生物超标后未排放，继续用于制备注射用水有关。

电导率、微生物限度可能与蒸馏水机的加热、冷却装置的维护不及时有关。

四、注射用水分配系统

1．系统组成　注射用水储罐+分配泵+循环分配管路

2．常见故障及案例

主要可能出现的不合格指标是：微生物限度。另有可能在分配系统中产生“红锈”。

应对措施：

设计、调试、运行的各个阶段均应保证系统内的注射用水温度达到 70℃以上，注射用水的流速≥0.9m/s。

保持分配系统持续运行，定期进行纯蒸汽灭菌或过热水消毒（115℃、30 分钟）。

产生“红锈”的原因是：

不锈钢材质未达到316L 标准；或在投入使用前管路系统的酸洗钝化操作不当（浓度不够、钝化时间不足）。

第三部分

第八章　附录

8.1 纯化水

8.1.1纯化水的质量控制

纯化水为无色、无臭、无味的澄明液体。检查项目有：①酸碱度；②氯化物、硫酸盐与钙盐；③硝酸盐；④亚硝酸盐；⑤氨；⑥二氧化碳；⑦易氧化物；⑧不挥发物；⑨重金属；⑩微生物限度等。检查时，按《中国药典》中纯化水项下的各项检查方法进行检查，应符合规定。

纯化水制备系统在新投入使用前，整个水质监测分为三个周期，每个周期约 7 天，对各个取样点应天天取样，取样点为产水口、总送水口、总回水口及各使用点。

1．纯化水生产工艺管理要点

(1) 原水：应符合国家饮用水标准。

(2) 定时清洗多介质过滤器、活性碳过滤器。

(3) 过滤器压差大于 0.1MPa 时要更换。

(4) 定期对系统进行在线消毒。

2．纯化水质量控制点　纯化水制备过程中主要从这几方面控制质量：①水源过滤后：SDI15＜4、浊度＜0.2、铁（mg/L）＜0.1、氯（mg/L）＜0.1；②反渗透淡水：电导率＜2.0ug/cm^2、脱盐率＞85；③混合树脂水：电导率＜20ug/cm^2；④纯化水的储存时间不得超过 24h；⑤比电阻应每两小时检查 1 次，其他项目应每周检查 1 次。

表 8-1 纯化水检查项目药典对比

ChP2005	BP2008/EP6.2	USP2009	ChP2010
酸碱度			酸碱度
氯化物			
硫酸盐			
钙盐			
硝酸盐（60ppb）	硝酸盐（2ppm）		硝酸盐（60ppb）
亚硝酸盐（20ppb）			亚硝酸盐（20ppb）
氨（0.3ppm）			氨（0.3ppm）
	电导率	电导率	电导率
易氧化物	TOC或易氧化物	TOC	TOC或易氧化物
不挥发物（1mg/100ml）			不挥发物（1mg/100ml）
重金属（0.3ppm）	重金属（0.1ppm）		重金属（0.1ppm）
	铝盐（10ppb）		
微生物总数不得过100个/1ml	微生物总数不得过100个/1ml		微生物总数不得过100个/1ml

8.1.2纯化水的质量检测

本品为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的制药用水，不含任何添加剂。

【性状】本品为无色的澄清液体；无臭，无味。

【检查】

酸碱度 取本品 10ml，加甲基红指示液 2 滴，不得显红色；另取 10ml，加溴麝香草酚蓝指示液 5 滴，不得显蓝色。

硝酸盐 取本品 5ml 置试管中，于水浴中冷却，加 10%氯化钾溶液 0.4ml 与 0.1%二苯胺硫酸溶液 0.1ml，摇匀，缓缓滴加硫酸 5ml，摇匀，将试管于 50℃水浴中放置 15 分钟，溶液产生的蓝色与标准硝酸盐溶液取硝酸钾 0.163g，加水溶解并稀释至 100ml，摇匀，精密量取 1ml，加水稀释成 100ml，再精密量取 10ml，加水稀释成 100ml，摇匀，即得（每 1ml 相当于 1ugNO3）]0.3ml,加无硝酸盐的水 4.7ml,用同一方法处理后的颜色比较,不得更深（0.000006%）。

亚硝酸盐 取本品 10ml，置纳氏管中，对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液（1→100）1ml 与盐酸萘乙二胺溶液(0.1→100)1ml，产生粉红色，与标准亚硝酸盐溶液[取亚硝酸钠 0.75g（按干燥品计算），加水溶解，稀释至 100ml，摇匀，精密量取 1ml，加水稀释成 100ml，摇匀，再精密量取 1ml，加水稀释成 50ml，摇匀，即得（每 1ml 相当于 1ugNO2）]0.2ml，加无亚硝酸盐的水 9.8ml，用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000002%）。

本品为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制得的制药用水，不含任何添加剂。

【性状】本品为无色的澄清液体；无臭，无味。

【检查】

酸碱度 取本品 10ml，加甲基红指示液 2 滴，不得显红色；另取 10ml，加溴麝香草酚蓝指示液 5 滴，不得显蓝色。

硝酸盐 取本品 5ml 置试管中，于水浴中冷却，加 10%氯化钾溶液 0.4ml 与 0.1%二苯胺硫酸溶液 0.1ml，摇匀，缓缓滴加硫酸 5ml，摇匀，将试管于 50℃水浴中放置 15 分钟，溶液产生的蓝色与标准硝酸盐溶液取硝酸钾 0.163g，加水溶解并稀释至 100ml，摇匀，精密量取 1ml，加水稀释成 100ml，再精密量取 10ml，加水稀释成 100ml，摇匀，即得（每 1ml 相当于 1ugNO_2）]0.3ml,加无硝酸盐的水 4.7ml,用同一方法处理后的颜色比较,不得更深（0.000006%）。

亚硝酸盐 取本品 10ml，置纳氏管中，对氨基苯磺酰胺的稀盐酸溶液（1→100）1ml 与盐酸萘乙二胺溶液(0.1→100)1ml，产生粉红色，与标准亚硝酸盐溶液[取亚硝酸钠 0.75g（按干燥品计算），加水溶解，稀释至 100ml，摇匀，精密量取 1ml，加水稀释成 100ml，摇匀，再精密量取 1ml，加水稀释成 50ml，摇匀，即得（每 1ml 相当于 1ugNO_2）]0.2ml，加无亚硝酸盐的水 9.8ml，用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000002%）。

氨 取本品 50ml，加碱性碘化汞钾试液 2ml，放置 15 分钟；如显色，与氯化铵溶液（取氨化铵 31.5mg，加无氨水适量使溶解并稀释成 1000ml）1.5ml，加无氨水 48ml 与碱性碘化汞钾试液 2ml 制成的对照液比较，不得更深（0.00003%）。

总有机碳 不得过 0.50mg/L（0.5ppm 、500ppb）

易氧化物 取本品 100ml，加稀硫酸 10ml，煮沸后，加高锰酸钾滴定液(0.02mol/L)0.10ml，再煮沸 10 分钟，粉红色不得完全消失。 以上总有机碳和易氧化物两项可选做一项 。

不挥发物 取本品 100ml，置 105℃恒重的蒸发皿中，在水浴上蒸干，并在 105℃干燥至恒重，遗留残渣不得过 1mg。

重金属 取本品 100ml，加水 19ml，蒸发至 20ml，放冷，加醋酸盐缓冲液（pH3.5）2ml 与水适量使成 25ml，加硫代乙酰胺试液 2ml,摇匀，放置 2 分钟，与标准铅溶液 1.0ml 加水 19ml 用同一方法处理后的颜色比较，不得更深（0.000 01%）。

电导率 （10℃，≦3.6μs/cm），（20℃，≦4.3μs/cm），（25℃，≤5.1μs/cm）

微生物限度 取本品，采用薄膜过滤法处理后，依法检查（附录XI J），细菌、霉菌和酵母菌总数每 1ml 不得过 100 个。

8.2 注射用水的质量要求

应符合 2010 年版《中国药典》项下规定，除氯化物、硫酸盐等按纯化水检查应符合规定外，还应检查定 pH 值、细菌内毒素、氨含量等。

表 8-2 注射用水检查项目药典对比

ChP2005	BP2008/EP6.2	USP2009	ChP2010
pH5.0-7.0			pH5.0-7.0(加KCL)
			氨(0.2ppm)
氯化物、硫酸盐、钙盐、硝酸盐、亚硝酸盐、二氧化碳、易氧化物、不挥发物与重金属均同纯化水、电导率	硝酸盐(2ppm) 铝盐(10ppb)、电导率		硝酸盐，亚硝酸盐，总有机碳、电导率、不挥发物与重金属均同纯化水。
细菌内毒素(0.25Eu/ml)	细菌内毒素(0.25Eu/ml)		细菌内毒素(0.25Eu/ml)
微生物总数不得过10个/1ml	微生物总数不得过10个/1ml		微生物总数不得过10个/1ml

注射用水项目具体检测方法部分同上（纯化水检测方法），其他项目检测方法参见 2010 版《中国药典》。

8.3 灭菌注射用水

【修订】

【检查】 pH 值 取本品 100ml，加饱和氯化钾溶液 0.3ml，依法测定（附录Ⅵ H），pH 值应为 5.0～7.0。

重金属与氨 照注射用水项下的方法检查，应符合规定。

【增订】

【检查】 电导率与铝盐 照注射用水项下的方法检查，应符合规定。

【规格】 3ml

表 8-3　灭菌注射用水检查项目药典对比

ChP2005	BP2008/EP6.2	USP2009	ChP2010
pH5.0-7.0	酸碱度	pH5.0-7.0(加KCL)	pH5.0-7.0(加KCL)
氯化物	氯化物	氯化物	氯化物
硫酸盐	硫酸盐	硫酸盐	硫酸盐
钙盐	钙盐和镁盐	钙盐	钙盐
硝酸盐(60ppb)	硝酸盐(2ppm)		硝酸盐(60ppb)
亚硝酸盐(20ppb)			亚硝酸盐(20ppb)
氨(0.2ppm)	氨(0.2ppm)	氨(0.2ppm)	氨(0.2ppm)
二氧化碳		二氧化碳	二氧化碳
易氧化物	易氧化物	易氧化物	易氧化物
不挥发物 (1mg/100ml)	不挥发物 (1mg/100ml)		不挥发物(1mg/100ml)
重金属(0.3ppm)	重金属(0.1ppm)		重金属(0.1ppm)
细菌内毒素 (0.25Eu/ml)	细菌内毒素 (0.25Eu/ml)	细菌内毒素 (0.25Eu/ml)	细菌内毒素 (0.25Eu/ml)
	电导率		电导率
无菌，可见异物， 不溶性微粒	无菌，可见异物	无菌，可见异物	无菌，可见异物， 不溶性微粒

参 考 文 献

[1] 《中国药典》2010 版.

[2] 药品生产质量管理规范2009版.

[3] GAMP® Good Practice Guide：A Risk Based Approach to Operation of GxP Computerized Systems (a companion to GAMP® 5，2010年1月出版).

[4] ISPE Good Practice Guide Commissioning and Qualification of Pharmaceutical Water and Steam Systems，2007.

[5] ISPE Pharmaceutical Engineering Guides For New and Renovated Facilities Volume 4-Water and Steam Systems. January 2001.

[6] ISPE Pharmaceutical Engineering Guides Volume 5-Commissioning and Qualification，March 2001.

[7] FDA Guide to Inspection of High Purity Water Systems，July 1993.

[8] USP31 General Information Chapter<1231>.

[9] CFR TITLE 21 PART 211 -- CURRENT GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR FINISHED PHARMACEUTICALS.

[10] European Commission，Directorate General III，The Rules Governing Medicinal Products in the European Union，Volume 4， Good Manufacturing Practices，2005.

[11] HTM2031 Clean steam for sterilization.

[12] EN285：2006 Sterilization — Steam sterilizers — Large sterilizers.

[13] ASME BPE-2009 Bioprocessing Equipment.

[14] ASTM E 2500-2007 Standard Guide for Specification， Design，and Verification of Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing Systems and Equipment.

中药固体制剂制备技术

主编　孙笑宇

山西药科职业学院

中药固体制剂制备技术

主　　编	孙笑宇	山西药科职业学院
主　　审	宋金玉	山西药科职业学院
	赵铭发	山西天星制药有限公司
副 主 编	赵小艳	山西药科职业学院
	白而力	山西药科职业学院
编写人员	张德富	山西黄河中药有限公司
	卫春红	山西振东安特生物制药有限公司

编写说明

本教材根据普通医药高等职业教育培养目标和《中药固体制剂制备》教学大纲的要求编写而成，可供我院中药类等专业教学使用，也可作为医药企业相关岗位的岗前培训教材或自学参考书。

在教材编写中，我们以医药行业职业岗位（群）所需求的各种具体的业务能力为基础，有针对性地传授和培训该岗位所需要的知识和技能；以各中药固体制剂制备工艺为主线，通过基础内容的描述与延伸来拓展学生的知识领域，通过剂型的传统工艺制备来锻炼学生的动手能力。通过本课程学习，使学生掌握中药固体制剂的基本内容、工艺流程等内容，了解相关设备的操作和质量控制项目等，为其实现职业岗位的变换和全面发展奠定基础。

参加本书编写的有孙笑宇、张德富（第一部分和第二部分第二章）、白而力、李世相（第二部分第五章）、赵小艳、张红兵（第二部分第一章）、杜月莲、王满芳（第二部分第四章）、董双涛、卫春红（第二部分第七章）、杨红、付元龙（第二部分第三章）、韩晓静、王志英（第二部分第六章）

由于我们首次尝试中药固体制剂教材的编写，理论水平和实践经验不足，纰漏之处在所难免，恳请广大读者批评指正。

《中药固体制剂制备技术》编写组

2015 年 9 月

目　　录

第一部分　固体制剂基础篇

一、中药固体制剂的含义和特点 ……1
二、常用的名词术语 ……1
三、剂型选择的原则 ……2
四、制剂依据 ……2
五、中药固体制剂包装材料的种类及特点 ……6
六、影响中药固体制剂稳定性的因素及解决措施 ……7
七、中药生产验证 ……9

第二部分　剂型篇

第一章　散剂生产技术 ……13
第一节　知识概述 ……13
一、散剂的含义和特点 ……13
二、散剂的分类 ……13
三、散剂的质量要求 ……14
第二节　散剂制备技术 ……15
一、一般散剂制备技术 ……15
二、特殊类型散剂的制备 ……19
三、散剂生产中的常见问题与解决办法 ……23
第三节　散剂的质量要求与检查 ……24
一、粒度 ……24
二、均匀度 ……24
三、水分 ……24
四、装量差异与装量 ……24
五、无菌 ……25
六、微生物限度 ……25

第二章　颗粒剂生产技术 ……26
第一节　知识概述 ……26

一、颗粒剂的含义和特点 ……26
二、颗粒剂的分类 ……26
三、颗粒剂的辅料 ……28
四、颗粒剂的质量要求 ……28
第二节　制粒方法 ……28
一、制粒目的 ……29
二、制粒方法与设备 ……29
第三节　颗粒剂制备技术 ……39
一、颗粒剂湿法制备技术 ……39
二、颗粒剂常见的质量问题与解决措施 ……46
第四节　颗粒剂的质量要求与检查 ……47
一、性状 ……47
二、粒度 ……47
三、水分 ……47
四、溶化性 ……47
五、装量差异 ……47
六、装量 ……47
七、微生物限度 ……47
第五节　颗粒剂的验证 ……49
一、颗粒剂设备验证 ……49
二、颗粒剂工艺验证 ……50
三、颗粒剂清洁验证 ……50

第三章　胶囊剂生产技术 ……50
第一节　知识概述 ……52
一、胶囊剂的含义和特点 ……52
二、胶囊剂的分类 ……53
第二节　胶囊剂制备技术 ……53
一、硬胶囊剂的制备 ……53
二、软胶囊剂的制备 ……59
三、肠溶胶囊剂的制备 ……64

第三节　胶囊剂的质量要求与检查 ……65
一、外观 ……65
二、水分 ……65
三、装量差异 ……65
四、崩解时限 ……65
五、微生物限度 ……66
第四节　胶囊剂的验证 ……66
一、硬胶囊剂的验证 ……66
二、软胶囊剂的验证 ……68

第四章　片剂生产技术 ……71
第一节　知识概述 ……71
一、片的含义和特点 ……71
二、片剂的分类 ……72
第二节　片剂辅料 ……74
一、稀释剂与吸收剂 ……74
二、润湿剂与黏合剂 ……76
三、崩解剂 ……80
四、润滑剂 ……81
第三节　片剂制备技术 ……84
一、湿法制粒压片法 ……84
二、干法制颗粒压片法 ……95
三、粉末直接压片法 ……95
四、压片时可能发生的问题及解决的办法 ……96
五、注意事项 ……100
第四节　片剂包衣 ……100
一、片剂包衣的目的、种类与要求 ……100
二、片剂包衣的方法与设备 ……101
三、包衣工艺 ……105
第五节　片剂的包装 ……115
一、多剂量包装 ……115

二、单剂量包装 ……115
第六节　片剂的质量检查 ……116
一、性状 ……116
二、鉴别 ……116
三、含量测定 ……117
四、重量差异 ……117
五、崩解时限 ……117
六、硬度（或脆碎度） ……118
七、溶出度检查 ……119
八、含量均匀度检查 ……120
九、微生物限度检查 ……120
第七节　片剂的验证 ……120
一、片剂的设备验证 ……120
二、片剂的工艺验证 ……121
三、片剂的清洁验证 ……121

第五章　丸剂生产技术 ……123
第一节　知识概述 ……123
一、丸剂的含义 ……123
二、丸剂的特点 ……123
三、丸剂的分类 ……124
四、丸剂的制法 ……124
第二节　水丸制备技术……124
一、水丸的特点与规格 ……125
二、赋形剂的种类与应用 ……125
三、水丸的制备 ……126
四、泛制丸常发生的问题与解决办法 ……132
第三节　蜜丸制备技术 ……134
一、蜜丸的特点与规格 ……134
二、蜂蜜的选择与炼制 ……134
三、蜜丸的制备 ……136

四、水蜜丸的制法 ……140
第四节　浓缩丸制备技术 ……142
一、浓缩丸的特点 ……142
二、药材处理的原则 ……142
三、浓缩丸的制法 ……142
第五节　微丸制备技术 ……143
一、微丸的含义与特点 ……143
二、微丸的制法 ……144
第六节　糊丸与蜡丸制备技术 ……145
一、糊丸与蜡丸的含义及特点 ……145
二、糊丸与蜡丸的制法 ……146
第七节　滴丸制备技术 ……147
一、滴丸的含义与特点 ……147
二、滴丸基质与冷凝液 ……148
三、滴丸的制法 ……149
第八节　丸剂的包衣 ……151
一、丸剂包衣的目的 ……151
二、丸剂包衣的类型 ……152
三、丸剂包衣的方法 ……153
第九节　丸剂的质量要求与检查……154
一、外观检查 ……154
二、水分 ……154
三、重量差异 ……154
四、装量差异 ……155
五、装量 ……155
六、溶散时限 ……155
七、微生物限度 ……156
第十节　丸剂的包装与贮藏 ……156
一、丸剂常用包装材料与包装方法 ……156
二、蜡壳包装 ……156
三、丸剂的贮藏 ……157

第十一节　丸剂的验证 ……157
一、水丸的验证 ……157
二、蜜丸的验证 ……160
三、滴丸的验证 ……163

第六章　外用膏剂生产技术 ……165
第一节　知识概述 ……165
一、外用膏剂的含义与特点 ……165
二、外用膏剂的分类 ……165
三、外用膏剂的经皮吸收及影响因素 ……166
第二节　软膏剂制备技术 ……168
一、软膏剂的基质 ……168
二、软膏剂的制法 ……173
三、软膏剂的质量要求与检查 ……175
第三节　膏药制备技术 ……177
一、黑膏药 ……177
二、白膏药 ……181
三、膏药的质量要求与检查 ……181
第四节　贴膏剂制备技术 ……182
一、橡胶膏剂 ……182
二、凝胶膏剂 ……185
三、贴剂 ……188
四、贴膏剂的质量要求与检查 ……190
第五节　凝胶剂、糊剂与涂膜剂制备技术 ……191
一、凝胶剂 ……191
二、糊剂 ……192
三、涂膜剂 ……193

第七章　胶剂生产技术 ……196
第一节　知识概述 ……196
一、胶剂的含义 ……196

二、胶剂的分类 ……196
第二节　原辅料的选择 ……197
一、原料的选择 ……197
二、辅料的选择 ……197
第三节　胶剂制备技术 ……198
一、胶剂的制备 ……198
二、注意事项 ……201
第四节　胶剂的质量要求与检查 ……203
一、性状 ……203
二、水分 ……203
三、总灰分 ……203
四、重金属 ……203
五、砷盐 ……203
六、微生物限度 ……203

中药固体制剂技术

第一部分　固体制剂基础篇

一、中药固体制剂的含义和特点

中药固体制剂系指以中医药理论为基础，根据国家药品标准、制剂规范等规定的处方及制法，将药材细粉、药材提取物、或药材提取物加药材细粉加工制成的具有一定剂型、规格和固体形态的中药制品。中药固体制剂是祖国传统医药的重要组成部分，自商周时期医书《五十二病方》首度以文字记载中药固体制剂以来，已有几千年的历史，在我国及东南亚地区有着广泛的认可度。2010 年版《中国药典》一部中记载中药成方 1062 首，其中固体制剂成方 930 余首，约占中药成方制剂的 87%左右。随着现代制剂新技术、新设备、新工艺、新理论及新辅料等的发展，中药固体制剂必将日趋完善。

目前，中药制剂大致可分为中药固体制剂和中药液体制剂，中药固体制剂相对中药液体制剂具有以下共同特点：

1. 物理、化学稳定性好，生产制造成本较低，服用与携带方便；

2. 制备过程的前处理经历相同的单元操作，以保证药物的均匀混合与准确剂量，而且剂型之间有着密切的联系；

3. 药物在体内首先溶解后才能透过生理膜、被吸收入血液循环中。

二、常用的名词术语

1. 药物与药品　药物系指凡用于预防、诊断和治疗疾病的物质的总称。包括原料药、药品、兽药与化妆品。药品系指用于预防、诊断、治疗认得疾病，有目的的调节人的生理功能，并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质。包括中药材、饮片、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。

2. 剂型　系指原料药加工制成适合于医疗或预防需要的应用形式，称为药物的剂型，简称剂型。如三黄片为“片剂”剂型，牛黄清心丸为“丸剂”剂型。目前中药固体制剂的剂型有散剂、丸剂、胶囊剂等。

3. 制剂　系指根据国家药品标准、制剂规范等规定的处方，将原料药物加工制成具有一定规格的药剂。制剂除主要在药厂内进行生产外，在医院制剂室也有少量生产。所有制剂均可直接用于临床。研究制剂的生产工艺和理论的学科，称为制剂学。

4. 中成药　系指在中医药理论的指导下，以中药材为原料，根据疗效确切、应用广泛的处方而大量生产的制剂。中成药一般具有特有的名称，并标明功能主治、用法用量和规格。

5. 新药　系指未曾在中国境内上市销售药品。

6. 处方药与非处方药　**处方药**系指必须凭执业医师或执业助理医师处方，才可调配、购买，在医师、药师或其他医疗专业人员监督或指导下方可使用的药品。这类药品一般专用性强或副作用大。**非处方药**系指不需要凭执业医师或执业助理医师处方即可自行判断、购买和使用的药品，又称为柜台发售药品，简称 OTC。这类药品具有安全、有效、价廉和使用方便的特点。消费者按照说明书即可安全使用。非处方药分为甲、乙两类，乙类是更安全、消费者选择更有经验和把握的药品。非处方药具有专有标识，为椭圆形背景下的 OTC 三个大写英文字母。甲类非处方药专有标识为红色，乙类非处方药专有标识为绿色。

7. 辅料　系指生产药品时所用的赋形剂和附加剂。

三、剂型选择的原则

剂型是药物施于临床的最终形式。制剂的疗效主要取决于药物本身，但是在一定条件下剂型对药物疗效的发挥也可起到关键性作用，主要表现在对药物释放、吸收得影响。因此，剂型的选择是中药制剂研究与生产的主要内容之一，其原则如下。

1.根据防治疾病的需要选择剂型；

2.根据药物的性质选择；

3.根据原方不同的生物药剂学和药物动力学特性选择剂型；

4.根据三效、三小、四性、五方便原则选择；

5.根据生产条件选择。

四、制剂依据

药品标准是国家对药品的质量规格和检验方法所作的技术规定，是药品生产、

检验、供应、管理与使用单位共同遵守的法定依据。我国药品标准包括《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）、《中华人民共和国卫生部药品标准》（以下简称《部颁药品标准》）。1998 年《部颁药品标准》更名为《国家药品监督管理局（后更名为国家食品，药品监督管理局）药品标准》。

（一）药典

1.药典的概念　药典是一个国家规定药品质量规格、标准的法典。由国家组织药典委员会编纂，并由政府颁布施行，具有法律的约束力。药典中收载药效确切、毒副作用小、质量稳定的常用药物及其制剂，规定其质量标准、制备要求、鉴别、杂质检查及含量测定，并注明适应证或者功能主治、用法用量等，作为药品生产、检验、供应、管理与使用的依据。

药典在一定程度上反映了一个国家药品生产、医疗和科学技术水平，同时在保证人民用药安全有效，促进药物研究和生产上发挥了重要作用。

2.《中国药典》的发展简况　我国是世界上最早颁布全国性药典的国家，早在唐显庆四年（公元 659 年）就颁布了《新修本草》，又称《唐本草》，这是我国最早的药典，也是世界上最早出现的一部全国性药典，比欧洲 1498 年出版的地方性药典《佛洛伦斯药典》早 800 多年，比欧洲第一部全国性药典《法国药典》早 1100 年。1930 年当时的国民党政府卫生署编纂了《中华药典》，此版药典完全参考英、美国家药典，规定的药品标准并不适合当时的国情。

中华人民共和国成立后即开展了《中国药典》的编纂工作，至今已颁布了《中国药典》1953 年版、1963 年版、1977 年版、1985 年版、1990 年版、1995 年版、2000 年版、2005 年版以及 2010 年版，其中 1953 年版为一部，从 1963 年版开始至 2000 年版均分为两部，一部收载传统药、二部收载现代药，每版药典均在前一版的基础上有所修改和提高。从 2005 年版开始分为三部：一部收载中药材及饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等；二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品及药用辅料等；三部收载生物制品，首次将《中国生物制品规程》并入药典。

《中国药典》2010 年版在 2005 年版的基础上，做了大幅度的增修订和新增品种的工作。本版药典共收载品种 4598 种，新增 1462 种。其中：一部收载品种 2136 种，其中新增 990 种、修订 612 种；二部收载品种 2220 种，其中新增 341 种、修订 1549

种；三部收载品种 131 种，其中新增 27 种、修订 104 种。药用辅料、标准新增 130 多种。各部内容主要包括凡例、标准正文和附录三部分，其中附录由制剂通则、通用检测方法、指导原则及索引等内容构成。

《中国药典》2010 年版具有以下几个特点：新增与淘汰并举，收载品种有较大幅度的增加；二是药品检测项目和检测方法增加，标准提高；三是中药标准有突破和创新；四是新版药典在凡例、品种的标准要求、附录的制剂通则等方面均有较大的变化和进步；五是力求覆盖国家基本药物目录品种和社会医疗保险报销药品目录品种。2010 年版《中国药典》一部注重质量可控性和药品安全性内容的增加和提高，注重基础性、系统性、规范性研究，尤其在薄弱的中药材和中药饮片标准的修订提高方面有所突破创新。

3.其他国家药典　世界上部分国家颁布有自己的药典，此外还有国际性和区域性药典。常用到的有：《美国药典》（简称 U.S.P）、《英国药典》（简称 B.P）、《日本药局方》（简称 J.P）、《国际药典》（简称 Ph. Int）等，其中《国际药典》是由联合国世界卫生组织（WHO）负责编撰，不具有法律约束力，仅供各国编撰药典时作为参考标准。

（二）部颁、局颁药品标准

由国家药典委员会编纂，国家卫生部颁布的药品标准称为《部颁药品标准》，包括中药材分册、中药成方制剂分册共 20 册，共收载品种 4052 种。国家食品药品监督管理局成立后颁布的药品标准，称为局颁标准。部颁标准、局颁标准的性质与作用同《中国药典》，都属于国家药品标准，作为药品生产、供应、使用、监督等部门检验质量的法定依据，具有法律约束力。其收载范围为：

1.国家食品药品监督管理局审批的国内创新的品种，国内生产的新药以及放射性药品、麻醉药品、中药人工合成品、避孕药品等。

2.前版药典收载，而现行版未列入的疗效肯定，国内几省仍在生产、使用并需要修订标准的药品。

3.疗效肯定，但质量标准需进一步改进的新药。

（三）制剂生产管理

1.药品生产质量管理规范（GMP）

药品生产质量管理规范（GMP）系指在药品生产全过程中，用科学、合理、规范化的条件和方法来保证生产优良药品的一整套系统的、科学的管理规范，是药品生产和质量全面管理监控的通用准则。其涉及药品生产的人员、厂房、设备、卫生、原料、辅料及包装材料、生产管理、包装和贴签、生产管理和质量管理文件、质量管理部门、自检、销售记录、用户意见、不良反应报告及附则等方面。

生产过程是否实现了 GMP 被看成是药品质量有无保证的先决条件。国家食品药品监督管理局为了加强对药品生产企业的监督管理，采取监督检查的手段，即规范 GMP 认证工作，由国家食品药品监督管理局药品认证管理中心承办，经资料审查与现场检查审核，报国家食品药品监督管理局审批，对认证合格的企业（车间）颁发 GMP 证书，并予以公告，有效期 5 年（新开办的企业为 1 年，期满复查合格后为 5 年），期满前 3 个月内，按 GMP 认证工作程序重新检查换证。GMP 的实施，使药品在生产过程中的质量有了切实的保证，效果显著。

《药品生产质量管理规范（2010 年修订）》已于 2011 年 3 月 1 日起实施。新版 GMP 共 14 章、313 条，较 1998 年版篇幅大量增加，更加完善、系统、科学。自 2011 年 3 月 1 日起，新建药品生产企业、药品生产企业新建（改、扩建）车间应符合新版药品 GMP 的要求。现有药品生产企业将给予不超过 5 年的过渡期，并依据产品风险程度，按类别分阶段达到新版药品 GMP 的要求。新版 GMP 技术标准大幅提升，更具指导性和可操作性。尤其是大幅提高对企业质量管理软件方面的要求，全面强化从业人员的素质要求，细化文件管理规定，进一步完善药品安全保障措施，引入或明确了质量授权人、质量风险管理等概念。

2.药品包装用材料、容器管理办法（暂行）

为加强药品的包装材料和容器，特别是直接接触药品的包装材料和容器的监督管理，保证药品质量，保障人体健康和药品的使用安全、有效、方便，根据《中华人民共和国药品管理法》及《中华人民共和国药品管理法实施条例》，原国家药品监督管理局颁布了该办法。

直接接触药品的包装材料和容器，必须符合药用要求，符合保障人体健康、安全的标准，并由药品监督管理部门在审批药品时一并审批。药品生产企业不得使用未经批准的直接接触药品的包装材料和容器。药品包装必须适合药品质量的要求，方便贮存、运输和医疗使用。

3.药品说明书和标签管理规定

国家食品药品监督管理局于2006年3月15日出台了《药品说明书和标签管理规定》，并于当年6月1日起正式实施，进一步加强和规范了药品的标签及说明书管理。

药品包装必须按照规定印有或者贴有标签，供上市销售的最小包装必须附有说明书。药品说明书和标签由国家食品药品监督管理局核准。标签或者说明书上必须注明药品的通用名称、成分、规格、生产企业、批准文号、产品批号、生产日期、有效期、适应证或者功能主治、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项。麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、外用药品和非处方药的标签，必须印有规定的标志等。

4.药包材国家标准

为加强直接接触药品的包装材料和容器（药包材）的监督管理，原国家药品监督管理局根据《药品管理法》及我国药包材发展的实际情况，参考国际上药包材同类标准，组织国家药典委员会及有关专家启动了药包材国家标准的制定和修订工作。目前，已有低密度聚乙烯输液瓶（试行，下同）、聚丙烯输液瓶、钠钙玻璃输液瓶、药用氯化丁基橡胶塞、药用溴化丁基橡胶塞、低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶、聚丙烯药用滴眼剂瓶、口服液体药用聚丙烯瓶、口服液体药用高密度聚乙烯瓶、口服液体药用聚酯瓶、日服固体药用聚丙烯瓶、口服固体药用高密度聚乙烯瓶、药品包装用复合膜通则、药品包装材料与药物相容性试验指导原则14项标准公布，已于2002年12月1日起正式施行。新标准施行前生产的包装材料和容器（药包材），仍按原标准执行并检验，2002年12月1日起按新标准组织生产和检验。国家食品药品监督管理局目前正组织其他药包材标准的制定工作。为加强直接接触药品的药包材的监督管理，保证药包材质量，国家食品药品监督管理局子2003年12月31日又发布了《硼硅玻璃药用管等15项国家药包材标准（试行）目录》，自2004年4月1日起施行。2004年7月20日又发布了《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》。

五、中药固体制剂包装材料的种类及特点

药品通常贮存于室温环境中，主要受热、光、水汽和空气（氧）的影响。药物制剂的包装材料主要有内包装和外包装材料，内包装材料通常有玻璃、塑料、橡胶

和金属，外包装材料主要是纸盒、纸箱等。自 2002 年 9 月至 2006 年 SFDA 出台的《直接接触药品的包装材料和容器标准汇编》（第一辑至第六辑），是国家为保证药品包装材料质量，保证药品的安全有效的法定标准，是企业和药监部门检验的法定依据。

药品的内包装设计既要考虑外界因素对制剂稳定性的影响，又要注意包装材料与药物制剂相互作用而引起的稳定性变化。中药固体制剂常用的内包装材料（直接接触药品的包装材料和容器）通常分为三类：

Ⅰ类：直接接触药品且直接使用的药品包装用材料、容器，包括药用塑料复合硬片、复合膜（袋），固体聚氯乙烯硬片，软膏管等 11 种；Ⅰ类包装材料的生产企业须经国家药品监督管理局批准注册；

Ⅱ类：直接接触药品，但便于清洗，经清洗后需要消毒灭菌的药包材，包括玻璃药瓶，陶瓷药瓶，瓶盖橡胶垫片（垫圈），中药丸塑料球壳等超过 17 种；Ⅱ类包装材料的生产企业须经所在省、自治区、直辖市药品监督管理部门批准注册；

Ⅲ类：除Ⅰ、Ⅱ类外其他可能直接影响药品质量的药包材；铝塑组合盖等除Ⅰ、Ⅱ类外的药包材。Ⅲ类包装材料的生产企业须经所在省、自治区、直辖市药品监督管理部门批准注册。

用于中药固体制剂的外包装材料主要是纸盒和纸箱。麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品等特殊管理的药品、外用药品、非处方药品在其大包装、中包装、最小销售单元和标签上必须印有符合规定的标志；对贮藏有特殊要求的药品，必须在包装、标签的醒目位置中注明。另外，外包装材料还应标明口服或外用等用药途经，以及药品的生产日期和有效期。

六、影响中药固体制剂稳定性的因素及解决措施

有效性、安全性和稳定性是对中药固体制剂的基本要求，而稳定性又是保证有效性和安全性的重要基础。中药固体制剂稳定性包括化学、物理和生物学三个方面。中药固体制剂在制备和贮存过程中，发生物理、化学、生物因素所致的稳定性变化，会影响药物疗效，产生毒副反应，也会给企业带来巨大的经济损失。因此掌握中药固体制剂稳定性影响因素和解决措施非常重要。

（一）影响中药固体制剂稳定性的因素

影响中药固体制剂稳定性的因素主要有水分、空气（氧）、温度、光线、金属离子、包装材料等。这些因素对于中药制剂处方的设计、剂型的选择、生产工艺和贮存条件的确定，及其包装的设计等都是十分重要的。

1.水分的影响　水分对中药固体制剂稳定性的影响特别重要，水分是许多化学反应的媒介，固体制剂吸附水分以后，在表面形成一层水膜，降解反应可在膜中进行。微量的水分可加速许多药物成分的水解、氧化等降解反应。中药固体制剂吸收水分后，含水量增加，可引起潮解、结块、流动性降低，也是引起发霉变质的重要条件。药物在相对湿度较低的环境下，几乎不吸湿，而当相对湿度增大到一定值时，吸湿量急剧增加，一般把这个吸湿量开始急剧增加的相对湿度称为临界相对湿度（CRH），是水溶性药物固定的特征参数。对于确定生产车间湿度和药品贮存条件具有重要参考价值。

2.空气（氧）的影响　药物氧化的结果，不仅使含量降低，而且可能改变颜色或出现沉淀甚至产生有害物质，严重影响中药固体制剂的质量。空气中氧气是引起中药制剂自氧化反应的根本原因。

中药固体制剂中药物的氧化分解，通常是在大气中氧的影响下进行的缓慢的氧化过程，称为自动氧他。氧化过程一般都比较复杂，有时在药物的氧化过程中，光化分解、水解等可同时发生。

3.温度的影响　一般来说，温度升高，反应速度加快。粗略估计，温度每升高 l0℃，反应速度约增加 2～4 倍。所以中药固体制剂生产、贮藏、流通等环节要特别注意温度变化，特别是热敏性成分更应注意。

4.pH 值的影响　中药中酯类、酰胺类、苷类等有效成分常受 H^+或 OH^-催化水解，这种催化作用称为专属酸碱催化或特殊酸碱催化，其水解速度主要由 pH 值决定。中药固体制剂稳定性受 pH 值的影响主要表现在提取、浓缩、干燥等过程。

5.光线的影响　光可以提供反应分子所需的活化能，引起化学反应。中药固体制剂成分的某些化学变化，如氧化、水解、聚合等常可因光线照射而发生。所以在中药固体制剂的生产贮存过程中，还应考虑光线的影响。具有酚类结构或具有不饱和双键的化合物等，在光照的影响下较易分解。很多药物如挥发油的自氧化反应可由

光照而引发。

（二）提高中药固体制剂稳定性的措施

1.控制温度　在中药固体制剂制备过程中，温度是影响稳定性最重要的因素。在制备过程中，如含挥发性成分的药物要求“低温干燥”，一般要求干燥的温度低于60℃；在贮藏过程中，要求贮藏条件为“阴凉处”指不超过20℃，“凉暗处”指避光并不超过20℃，“冷处”指2℃～10℃，“常温”指10℃～30℃。

2.控制湿度　在中药固体制剂制备过程中，由于中药提取物易吸湿的特性以及特殊制剂制备工艺要求，须对生产环境的湿度进行控制，以保证产品的稳定性；如洁净室相对湿度控制在45%~65%。

3.避光　中药中部分成分易见光分解，故在生产及贮藏过程中应注意避光。在生产过程中，常用具有遮光性能材料遮窗避光；在药品包装过程中常用不透光的容器或包装材料包装避光。

4.密封和密闭　“密封”系将容器密封，可以防止风化、吸潮、挥发或异物进入：“密闭”是指将容器密闭，以防止尘土及异物进入。

另外，提高中药固体制剂的稳定性措施还有驱逐氧气、控制金属离子、采用新工艺新技术等。

七、中药生产验证

（一）验证的含义

验证系指证明任何程序、生产过程、设备、物料、活动或系统确实能达到预期效果有文件证明的一系列活动。

1.合格的药品应在特定的厂房、设备、工艺、清洁、工艺用水系统等条件下制备完成。

2.正式生产之前或必要时，对上述特定的生产条件都应经过不同的测试方法证明可以达到其预期效果。

3.验证是按验证项目、方案、实施测试以及验证报告几个程序进行的。

4.药品的生产验证与正常生产情况下生产合格的药品不同。

（二）验证的重要性

1.通过验证工作的科学测试，证明生产系统具备生产合格药品的能力，从而确保生产出稳定的合格药品。

2.通过验证使设备性能、工艺参数更加稳定，使影响药品质量的因素在正式生产前尽可能地消除，降低药品的生产及质量成本。

3.对于新产品投产更容易控制药品质量和改进药品质量。

（三）验证的范围

1.GMP 规定药品生产验证应包括厂房、设施及设备安装确认、运行确认、性能确认和产品验证。

2.产品的生产工艺及关键设施、设备应按验证方案进行验证。当影响产品质量的主要因素，如工艺、质量控制方法、主要原辅料、主要生产设备等发生改变时，以及生产一定周期后，应进行再验证。

3.药品生产过程的验证内容包括：①空气净化系统；②工艺用水系统；③生产工艺及其变更；④设备清洗；⑤主要原辅料变更。

（四）中药验证的类型

1.按验证在生产中的时间分类

按验证在生产中的时间分为前验证、同步验证、回顾性验证和再验证。

（1）前验证　前验证系指某一新工艺、新设备或新系统正式投产使用前，按验证方案进行的验证。包括新厂房设施的投入使用、新产品投产、新工艺新技术使用、新标准的实施等。

（2）同步验证　同步验证是指在某项工艺运行的同时进行的验证。即从工艺实际运行过程中获取数据，以证明该工艺达到预期要求的验证。实施同步验证的产品或工艺应有一定的生产经验方可进行同步验证，否则不能进行。主要适用于非无菌制剂工艺的验证。

（3）回顾性验证　回顾性验证是指有完整的生产、质量检验等原始记录的历史数据，证实正式生产工艺条件适用性的验证。进行回顾性验证的药品应是多年生产、质量稳定、质量标准未发生改变的。如非无菌制剂工艺验证、质量控制系统的验证、

设备运行状态的验证及消毒剂有效性的验证等。

（4）再验证　再验证是指经过验证并投入使用一个阶段后进行的验证：目的是证实已验证的状态没有发生改变。包括厂房、设备。工艺、产品、清洁方法、内包装材料等。

2.按验证的目的分类

按验证的目的分类为设备验证、工艺验证、清洁验证。

（1）设备验证　设备验证是指在生产中，对所用的生产设备对于产品工艺适应性做出评估，证实是否符合设计要求。尤其是关键设备对产品的质量起着决定性的作用。所以，在使用前要进行预确认、安装确认、运行确认、性能确认四个阶段的验证。使用后进行设备再验证，证实设备在使用一个阶段后运行正常，能保证工艺参数和产品质量。包括中药提取设备、精制设备、浓缩干燥设备及各种制剂的关键设备验证等。

①预确认　设备的预确认主要指设备选型。从设备的性能、结构、材质、工作原理、设定参数等方面考查其是否适应生产工艺、维修、保养、清洗等方面的要求。

②安装确认　设备的安装确认主要对所要安装的设备的安装条件、安装过程、安装质量进行系统检查，以确认安装条件及安装过程符合设计及使用要求。

③运行确认　在完成设备安装确认以后，按设备标准操作规程对其进行空载运行试验，来确认设备技术参数是否在要求的范围内，是否能达到技术指标及工艺要求。

④性能确认　证明设备是否能满足生产工艺的要求，一般采用替代药材做一般条件下负载运行和最差条件负载运行，以此来考察设备的各项性能。

（2）工艺验证　工艺验证用于证实药品工艺过程是否确实可以稳定地生产出符合质量标准的药品。对于组方复杂的品种，均一性是保证产品质量的关键。所以，生产工艺的标准参数、质量标准均为工艺验证的重点。工艺验证以工艺的可靠性和重现性为目标，即在实际生产设备和工艺条件下，用试验来证实生产工艺流程和控制参数能否确保产品质量。包括各种制剂的关键工艺、工艺参数、质量标准等验证。

（3）清洁验证　按照清洁验证标准操作程序进行清洁后，通过从目检、化学、微生物限度试验的验证，证明清洁后有没有来自上批产品及清洗过程的污染，以确保产品质量。包括煮提设备及管道、直接接触药品的内包装设备、各种决定工艺质

量的关键设备的验证。

（五）中药验证测试方法

1.物理测试方法　利用仪器、设备进行物理参数测定，如测试温度、湿度、水分、比重、压力等参数。

设备验证及工艺验证均可应用物理测试方法。

2.化学测试方法　验证采用化学测定方法，如含量测定、重金属测定、清洁剂残留量测试等，并对试验结果加以确认。该方法主要用于工艺验证及渍洁验证。

3.微生物测试方法　生产中诸多环境的污染是通过微生物测试来确认。微生物测试方法主要用于清洁验证、净化系统验证等。

4.热力学测试方法　生产中的灭菌、干燥等工序应用一些热力学系统的设备或工艺，验证通过测试热分布、热穿透来确认设备是否达到规定的标准，如热力灭菌设备验证。

5.加样回收方法　加样回收方法主要用于清洁验证。准确加入一定量被清洗物，用预先制定的清洁方法进行清洁，用化学方法监测清洁程度，来确定标准清洁规程。

（六）验证的管理

1.确定验证的组织机构、主管部门及人员，明确工作职责。

2.验证的工作程序。应根据验证对象提出验证项目、制定验证方案，并组织实施。验证工作完成后应写出验证报告，由验证工作负责人审核、批准。

3.验证文件。验证过程中的数据和分析内容应以文件形式归档保存。验证文件应包括验证方案、验证报告、评价和建议、批准人等。

4.验证管理。指验证工作、验证文件、验证实施的管理主要是建立管理制度、制定验证规程和工作程序等。

第二部分　剂型篇

第一章　散剂生产技术

第一节　知识概述

一、散剂的含义和特点

散剂系指药材或药材提取物经粉碎、过筛、均匀混合制成的粉末状固体制剂。散剂分为内服散剂和外服散剂，内服散剂一般分散于水或其他液体中服用，亦可直接用水送服；外用散剂可供皮肤、口腔、咽喉、腔道等处应用。

散剂是中药古老的传统剂型之一，在我国早期的医药典籍《黄帝内经》，以及现存最早的方书《五十二病方》中均有散剂的记载，《伤寒论》、《金匮要略》中记载散剂达五十余方。2010 年版《中国药典》一部中收载散剂处方近 50 种。

目前，化学药物的散剂在临床应用中已日趋减少，但由于散剂所具备诸多独特优点，中药散剂迄今仍为常用剂型之一。

1.散剂制法简单，剂量可随意增减；

2.散剂表面积较大，易分散，奏效快；

3.散剂使用后对皮肤、黏膜的刨伤面产生覆盖、保护、收敛、止血等特殊效能；

4.服用方便，对于不便服用丸、片、胶囊等剂型的患者，可改用散剂；

5.运输携带方便。

由于药物粉碎后，比表面积加大，故散剂的臭味、刺激性、吸湿性及化学活性也相应增加，某些挥发性成分亦易散失，所以一些有特殊异味、刺激性、腐蚀性强及易吸潮变质的药物，不宜配成散剂。

二、散剂的分类

散剂可以从给药途径、药物组成、药物性质及剂量等方面进行分类。

1.按给药途径可分为内服散剂和外用散剂。内服散剂系指通过消化道系统给药的散剂，如参苓白术散、益元散等；外用散剂系指通过皮肤、黏膜给药的散剂，如如意金黄散、冰硼散等。外用散剂又可分为撒布散、调敷散、眼用散、吹入散、袋装

散等。

有的散剂既可以内服，又可以外用，如七厘散。

2.按药物组成可分为单散剂和复方散剂。单散剂由一味药物组成，如三七散、川贝散等；复方散剂由两味或两味以上药物组成，如六一散、蛇胆陈皮散等。

3.按药物性质可分为含毒性药物散剂，如九分散、九一散等；含低共熔混合物散剂，如避瘟散、痱子粉等；含液体药物散剂，如蛇胆川贝散、紫雪等。

4.按剂量可分为分剂量型散剂与非剂量型散剂。分剂量型散剂系将散剂按每次服用剂量为单位进行包装，患者按剂量取服，如多数内服剂；非剂量型散剂系以总剂量形式包装，患者照医嘱自己分取剂量使用，如多数外用散剂。

三、散剂的质量要求

1.供制散剂的药材、药材提取物均应粉碎成细粉或最细粉。除另有规定外，内服散剂应为细粉；儿科用及外用散剂应为最细粉；眼用散剂应为极细粉。

2.散剂应干燥、疏松、混合均匀、色泽一致。制备含有毒性药、贵重药或药物剂量小的散剂时，应采用配研法混匀并过筛。用于深部组织创伤及溃疡面的外用散剂或眼用散剂应在无菌条件下制备。

3.散剂中可含有或不含辅料，可根据实际需要添加矫味剂、芳香剂、着色剂等。

4.多剂量包装的散剂应附分剂量的用具；含毒性药物的洇服散剂应单剂量包装。

5.除另有规定外，散剂应密闭贮存，含挥发性药物或易吸潮药物的散剂应密闭贮存。

第二节　散剂制备技术

一、一般散剂制备技术

中药散剂制备的一般工艺流程为：

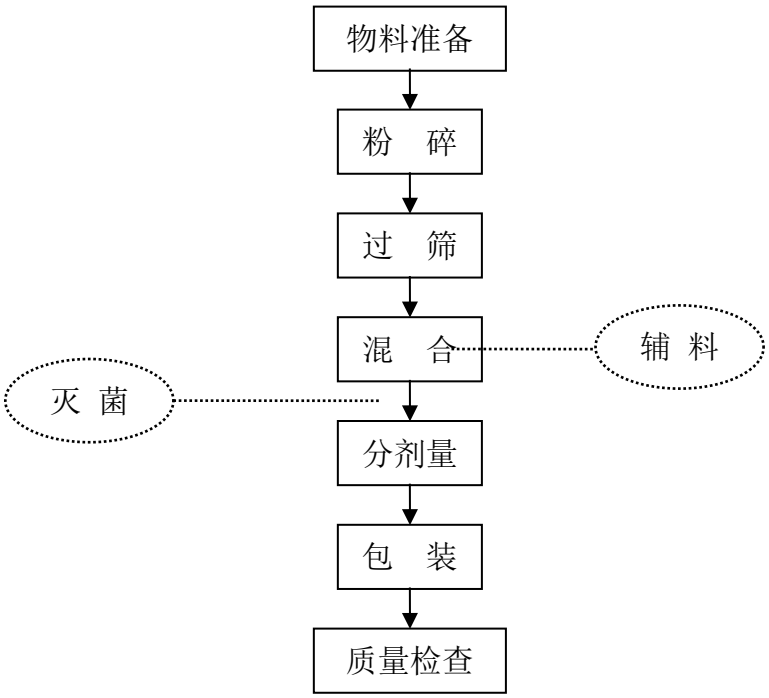


图 1-1　散剂工艺流程图

粉碎、过筛、混合、分剂量（内包装）在 D 级洁净区，外包装、入库在一般生产区。

用于创伤面及溃疡面的外用散剂应进行灭菌处理，并应在避菌的环境下配制、分装。

项目一　冰硼散制备

[处方] 朱砂 3g　硼砂（锻）25g　玄明粉 25g　冰片 2g

[制法] 以上四味药，朱砂水飞成极细粉，硼砂粉碎成细粉，将冰片研细，先将朱砂在乳钵中打底，再与玄明粉套色配研，混合均的粉末再与硼砂配研，最后与冰片配研，过筛、密封包装、即得。注意研磨冰片时要轻研。

[功能与主治]　清热解毒，消肿止痛。用于热毒蕴结所致的咽喉疼痛，牙龈肿痛，口舌生疮。

[用法与用量]　吹敷患处，每次少量，一日数次。

1.物料准备

物料准备广义上包括称量、净选、水洗、切制、炮炙、干燥灭菌及配料等步骤，其中，称量、净选、水洗、切制、炮制在一般生产区进行，干燥灭菌岗位进料在一般生产区，出在 D 级洁净区。

注：称量是散剂备料的第一步，设有单独的岗位，实际上每个岗位都要称量，以计算收率和平衡收率，只是不作为单独的岗位。

狭义上的物料准备专指配料，亦操作人员根据生产指令或处方规定的中药材种类、规格、重量等标准对生产所需的药材进行计算、称量和核对。其中原辅料的计算、称量需要双人复核，并在配料单上记录配料数据，并由操作人员、核对人员双方签字确认，以保证物料正确，准确无误。配料应在 D 级洁净区。

[步骤]

1.备料　按照处方配齐各药物,根据处方量分别称量朱砂、玄明粉、硼砂(锻)、冰片等，并记录称量数据。能正确使用电子称或台秤。

2.粉碎、过筛

供制散剂的药材、药材提取物均应按药物本身性质及临床用药要求，采用适宜的方法粉碎、过筛成细粉或最细粉备用（粉碎、过筛等内容见中药材前处理部分）。除另有规定外，内服散剂应为细粉，过六号筛（100 目）；儿科用及外用散剂应为最细粉，过七号筛（120 目）；眼用散剂应为极细粉，过九号筛（200 目）。

[步骤]

2.粉碎、过筛　水飞法粉碎朱砂，使成极细粉；研磨硼砂（锻）成细粉；加液研磨法粉碎冰片。注意，冰片轻研。

3.混合

混合系指将两种或两种以上的物料粉末相互分散而达到均匀状态的操作。它是散剂生产的**关键工序，**其最终目的在于是药物细粉充分混匀，防止制剂表面出现色斑、色带等，以达到含量均匀，疗效一致。

混合目的、原理、方法等内容见中药材前处理部分。这里仅介绍几种常用的混合方法。

若两种粉末比例量、密度相若，可直接混合（粉末量相等时，容易混合均匀）。

若两种粉末比例量相近，但密度相差较大时，可先将密度小的粉末放入研钵中，再加入密度大的粉末进行混合（此类混合时间不可过长，防止两种粉末再次分层）。

若两种粉末颜色相近，比例量相差较大时，可采用等量递增法进行混合。

等量递增法，亦称配研法，主要应用粉末比例量相等时容易混合均匀的原理对粉末进行混合操作，其方法是：取量小的组分为一份，先加到混合容器内（如研钵）。然后，取等量（等容积）的量大组分一份置于混合器中，混合均匀。再加入与混合物等量的量大组分（二份）混匀，如此倍量加入直至将全部量大的组分加完为止。此法工时少，效果好。

若两种粉末颜色相差较大且比例量亦相差较大时，可采用打底套色法。

打底套色法更加注重颜色的调和，但忽略了等量易匀的原则。其方法是：所谓“打底”，系指将量少的、色深的、质轻的药粉为一份，先放入研钵中作为基础；然后分次取量多的、色浅的、质重的药粉一份，逐渐加入研钵中，轻研混匀，直至将量多的、色浅的、质重的药粉全部加入为止，此即为“套色”。

因研钵内表面粗糙，表面能较大，吸附能力较强，所以在进行混合操作时，若首先加入研钵内的药粉量较少，则需在混合之前先取部分其他量多的药粉放入研钵中，饱和研钵内表面，平衡表面能。以防止量少药物被研钵内表面吸附而导致损耗。

[步骤]

3.混合　用玄明粉饱和乳钵后，用朱砂在乳钵中打底，再称取与朱砂等量的玄明粉置乳钵中，与朱砂套色混匀。注意每次加入的量应与前次混合粉末量相等。

4.混合均匀后，称取适量混合粉与等量的硼砂进行配研直至混合完全。

5.取冰片置乳钵中，采用等量递增法，取等量的混合粉末与冰片进行配研，直至混合完全。

4.分剂量

分剂量是指将混合均匀的散剂按照所需剂量分成相等重量份数的过程或操作。

常用的方法有目测法（估分法）、重量法和容量法，现分述如下：

（1）目测法（估分法）　即称取总量的散剂，根据目测分成所需的若干等份，一般以每次 3～6 包为宜，以便于比较。此法比较简便，但准确性差，一般仅用于药房临时调配少量普通药物散剂，含毒性药物的散剂不可用此法。

（2）重量法　系用手秤（戥秤）或天平逐包称量的方法。这种方法剂量准确，但效率较低，难以机械化。主要用于含毒性药物散剂及贵重细料药物散剂。

（3）容量法　系采用定容量的容器进行分剂量的方法。目前一般所用的散剂分量器是以木质、牛角、金属或塑料制成的一种容量药匙。有的在匙内安有活动楔子，用以调节所需剂量。由于散剂的密度不同，故在更换品种时必须重新调节容量。又由成分的性质、粉末的疏松或紧密程度、铲粉用力的轻重、快慢、方向、深浅度以及刮粉角度等的不同。均可影响分剂量的准确性，故在整个分剂量过程中，要注意条件一致，以减少误差。该器械适用于 0.5～2g 的散剂分量，很方便。误差在允许范围内。

目前国内大量生产散剂时的自动包装机、散剂定量分包机等，均系利用容量法分剂量的原理设计的，其效率较高。只是准确性稍差。

5.包装与贮存

（1）包装

散剂的比表面积一般较原料大，故其吸湿性或风化性也较显著。散剂吸湿后常发生很多物理及化学变化，如润湿、失去流动性、结块等物理变化；有的发生变色、分解等化学变化；有的发生微生物污染、虫蛀等生物学变化等，所以在包装时要特别注意防潮、密闭等问题，要选用适宜材料，并在包装上注明“密封”。

目前，散剂的包装比较多样化。诊所、药店、医疗机构制剂室等制作的散剂，产量较小，多用纸、玻璃瓶、硬胶囊、塑料薄膜袋等材料包装；制药企业生产的散剂成药的包装，可分为内包装和外包装。内包装多采用铝塑复合膜袋（单剂量）、塑瓶（多剂量）或玻璃瓶等。外包装包括装小盒、装中包装、装大箱。

包装纸：常用的有有光纸、玻璃纸和蜡纸等。有光纸：表面光滑，吸附药粉少，价格便宜，但能透油脂和气体，能被水和水蒸气浸透，适用于包装不易吸湿、不挥发、性质稳定的散剂。玻璃纸：质软易折且透明，不能透过脂肪，但水蒸气及可溶于水的气体（如二氧化碳、氨、硫化氢等）则容易透过，适用于包装含挥发性及油脂性药物的散剂，而不宜于包装引湿性、易风化及易被二氧化碳等气体分解的散剂。蜡纸：系白纸用蜡浸制而成，具有防潮、防风化、防二氧化碳侵入的作用，适用于包装易引湿、易风化及在二氧化碳作用下易变质的散剂；也可以用于包装含毒性药物的散剂，可减少吸附损耗。但不适用于包装含挥发性成分的药物，如含冰片、樟

脑、薄荷脑、麝香等成分的散剂，因为蜡纸可部分地吸收这些挥发性药物，并能在接触处形成低熔点物质而粘附在一起。

玻璃瓶（管）：玻璃容器密闭性好，适用于装芳香细料药、挥发性药物、含毒性药物和引湿药物的散剂。

硬胶囊：硬胶囊能掩盖药物的臭味，所以一些小剂量而有异臭、异味的散剂，可填装于硬胶囊中服用。

聚乙烯塑料薄膜袋：此袋质软透明，但在低温下久贮会脆裂，同时其透湿、透气问题也没有完全克服。故应用受到一定的限制。适宜一般散剂，含芳香细料及毒剧药的散剂不宜使用。

铝塑复合膜袋：此种包装材料密封性较好，防气防湿性能比较好，目前较为常用。

（2）包装方法　分剂量散剂的包装，一般可用包药纸包装，包折的式样有四角包、五角包。也有用聚乙烯塑料薄膜袋热封包装。非剂量型散剂多用纸盒、玻璃瓶（或管）包装。玻璃瓶（或管）包装时，应加盖软木塞，并用蜡封固，或加盖塑料内塞；塑料袋包装，封口应严密。

（3）贮存　散剂在贮存过程中，除应注意防潮以外，还应注意避免温度、微生物以及紫外光照射等对散剂质量的影响。贮存场所应选择干燥、避光、空气流通的库房，分类保管，并定期检查。

[步骤]

6.将上述混合后的粉末过筛、称量，记录，计算收率。

7.所得粉末密封、包装后，即得成品。

二、特殊类型散剂的制备

（一）含毒性药物的散剂

毒性药物的应用剂量小，称取费时，服用时容易损耗，并易造成剂量误差。因此，常在毒性药中添加一定比例量的辅料制成稀释散（或称倍散），以利于制备与服用。中药复方散剂中含有毒性药物时，如其他药物量较多，常将毒性药物单独粉碎

后，再与其他药物粉末混合均匀。

倍散的稀释比例可按药物的剂量而定，如剂量在 0.01g～0.1g 者，可配制成 10 倍散（即取药物 1 份加入辅料如乳糖或淀粉等 9 份混匀）；如剂量在 0.001g～0.01g 者，则可配成 100 倍散；剂量在 0.001g 以下者，应配成 1000 倍散。配制倍散时，药物与辅料混合应采用等量递增法，稀释后再经过筛混匀备用。

为了保证散剂的混合均匀性及与未稀释原药的区别，一般将稀释散剂着色，着色剂常用胭脂红、苋菜红、靛蓝等食用色素，借助着色剂可区别不同散剂，亦可借颜色深浅以区别稀释散的浓度。制备时一般先将着色剂与毒性药物混匀，再与辅料混合。

稀释散剂的辅料应为无显著药理作用，且不与主药发生反应，不影响主药含量测定的惰性物质。常用的有乳糖、淀粉、糊精、蔗糖、葡萄糖，以及无机物如硫酸钙、碳酸钙、氧化镁等，其中以乳糖为最佳。

某些含毒性成分的中药材，如马钱子等，因产地、采收季节及炮制方法等因素影响，致使成分含量相差悬殊。为使用药有效而安全，常将这些毒性药材粉末测定主要成分含量后，用辅料调整其含量，制成调制粉供配制用。

例 1　九分散

[处方]　马前子粉（调制）250g　麻黄 250g　乳香（制）250g　没药（制）250g

[制法]　以上四味，除马钱子粉外，其余麻黄等三味粉碎成细粉，混匀。用等量递增法与马钱子粉混匀，过筛，分剂量，即得。

[功能与主治]　活血散瘀，消肿止痛。用于跌打损伤，瘀血肿痛。

[用法与用量]　口服。一次 2.5g，一日 1 次，饭后服用。外用适量，创伤青肿未破者以酒调敷患处。

[注意]　本品含毒性药，不可多服；孕妇禁用；小儿及体弱者遵医嘱服用；破伤出血者不可外敷。

[注]　根据实验资料，马钱子中士的宁的含量在 1.2%～1.7%，个别批号有低至 1.03%或高至 1.9%，另外不同炮制品中的士的宁含量亦相差悬殊。由于药材本身含量不稳定，因此散剂亦存在无效或中毒等情况。为控制质量，《中国药典》2010 年版规定采用马钱子（调制）粉投料。马钱子粉配制法为：取制马钱子，粉碎成细粉，按《中国药典》含量测定方法测定士的宁含量后，加

适量淀粉混合调整，使士的宁的含量为 0.78%～0.82%，马钱子碱的含量不得少于 0.50%.

（二）含低共熔混合物的散剂

两种或两种以上药物经混合后，在室温条件下出现润湿或液化的现象称为低共熔现象。如，将熔点为 179℃的樟脑 45g 与熔点 42℃的水杨酸苯酯 55g 混合后，其熔点仅为 6℃。

一般低共熔现象的发生与药物品种及所用比例量有关，混合物润湿或液化的程度，可表现出不同的变化，如液化、润湿或仍保持干燥，这主要取决于混合物的组成及当时的温度条件：混合的比例量越接近低共熔物的比例，越容易发生低共熔；混合时的室温高于低共熔物的熔点，一般就会发生低共熔；通常在研磨混合时出现液化现象较快，但在许多场合下，液化现象需一定时间后才出现。

药剂配制中常见的可发生低共熔现象的药物有：水合氯醛、樟脑、薄荷脑、苯酚、麝香草酚等。对可形成低共熔混合物的散剂的制备方法，应根据形成低共熔混合物后对药理作用的影响及处方中所含其他组分数量的多少而定。一般采取以下几种措施：

1.药物形成低共熔物后，若药理作用增强，则宜先采用低共熔法混合，然后再与其他药混合。处方设计时，应通过实验酌情减小剂量。

2.药物形成低共熔物后，若药理作用无变化，如薄荷脑与樟脑、薄荷脑与冰片，或处方中固体的成分较多时，可先制成低共熔混合物，再与其他固体成分混合，使分散均匀。或者分别以固体成分稀释低共熔成分，再轻轻混合，使分散均匀。

3.处方中如含有挥发油或其他足以溶解低共熔混合物的液体时，可先将低共熔混合物溶解，再借喷雾法或一般混合法与其他固体成分混匀。

4.药物形成低共熔物后，若药理作用减弱，则应分别以其他固体成分稀释低共熔成分，再轻轻混合，以避免出现低共熔。

例 2　痱子粉

[处方]　薄荷脑 60g　樟脑 60g　麝香草酚 60g　薄荷油 60ml　水杨酸 114g　硼酸 850g　升华硫 400g　氧化锌 600g　淀粉 1000g　滑石粉 6796g

[制法]　取樟脑、薄荷脑、麝香草酚研磨至全部液化，并与薄荷油混合。另将升华硫、水杨酸、硼酸、氧化锌、淀粉、滑石粉研磨混合均匀，过七号筛。然后将共熔混合物与混合的细粉研磨混匀或将共熔混合物喷入细粉中，过筛，即得。

[功能与主治]　具有吸湿、止痒及收敛作用，用于痱子、汗疹等。

[用法与用量]　洗净患处，撒布用。

[处方工艺分析]　樟脑、薄荷脑、麝香草酚为共熔物，研磨液化后能与薄荷油混合，由于处方中固体药物粉末较多，能完全吸收共熔液化的混合液，可采用共熔法制备。

[制备过程注意事项]

（1）樟啮、薄荷脑、麝香草酚研磨至完全共熔后，再与薄荷油混合。

（2）共熔混合物以喷雾的方式与其他药物细粉混合，较易混匀。

（3）应注意防止樟脑、薄荷脑、麝香草酚、薄荷油的挥发。

（三）含液体药物的散剂

在复方散剂中有时含有液体组分，如挥发油、非挥发性液体药物、酊剂、流浸膏、药物煎汁及稠浸膏等。对于这些液体药物的处理应该视药物的性质、用量及处方中其他固体组分的多少而定。

1.若液体组分较少时，一般可利用处方中其他固体组分吸收后研匀。

2.若液体组分含量较大而处方中固体组分不能完全吸收时，可另加适当的辅料（如磷酸钙、淀粉、蔗糖、葡萄糖等）吸收。

3.当液体组分含量过大时，且属非挥发性药物，可加热浓缩至一定程度，加入固体药物或辅料吸收后，低温干燥后研匀即可。

例 3 蛇胆川贝散

[处方]　蛇胆汁 100g　川贝母 600g

[制法]　以上二味，川贝母粉碎成细粉，与蛇胆汁混匀，干燥，粉碎，过筛，即得。

[功能与主治]　清肺，止 1 咳，除痰。用于肺热咳嗽，痰多。

[用法与用量]　口服。一次 0. 3g—0. 6g，一日 2～3 次。

[注]　蛇胆汁中含有水分，所以制备时与川贝母细粉混合后干燥，再粉碎。

（四）眼用散剂

眼用散剂，按《中国药典》规定应通过九号筛，以减少对眼的机械刺激性；另外，眼用散剂要求无菌，如含有致病性微生物，特别是金黄色葡萄球菌及绿脓杆菌等，容易引起严重的不良后果。因此，一般制备眼用散剂的药物多经水飞或直接粉碎成极细粉；配制的用具应灭菌；配制操作应在清洁、避菌环境下进行；成品经灭菌后密封保存。

例 4　八宝眼药

[处方]　珍珠 9g　麝香 9g　熊胆 9g　海螵蛸（去壳）60g　硼砂（炒）60g 朱砂 10g　冰片 20g　炉甘石（三黄汤飞）300g　地栗粉 200g

[制法]　以上九味，珍珠、朱砂、海螵蛸分别水飞成极细粉；炉甘石用三黄汤水飞成极细粉；地栗粉、硼砂分别研成极细粉；将上述极细粉以配研法混匀。麝香、冰片、熊胆研细，再与上述粉末配研，过九号筛，混匀，灭菌，即得。

[功能与主治]　消肿，明目。用于目赤肿痛，眼缘溃烂，畏光怕风，眼角涩痒。

[用法与用量]　每用少许，点人眼角。一日 2～3 次。

[注]　（1）炉甘石用三黄汤淬，主要是增加清热效果。制法：炉甘石 100kg，用黄连、黄柏、黄芩各 2.5kg，煎汤取汁淬。郎取净炉甘石，煅红，倾人三黄汤中，研磨，倾出混悬液，下沉部分再煅，再按上法反复数次，合并混悬液，静置后分取沉淀物，干燥，研细，过筛。

（2）硼砂经炒后放冷，单独研成极细粉。

（3）地栗粉的制备：取鲜荸荠洗净，削去芽苗及根蒂，捣烂压榨取汁，滤过，滤液沉淀。取沉淀物干燥，研成极细粉，即得。

（4）灭菌方法：将以上粉末置洁净搪瓷盘内，摊成薄层，紫外线灭菌半小时。

三、散剂生产中的常见问题与解决办法

1.色泽不匀　应加强药粉混合，当药物成分色差悬殊或含有贵细料时，应采用套研法混合，保证均匀性。

2.含水量超标　应控制药粉含水量和生产环境湿度，因散剂药粉细度高，吸湿性强，应在阴凉干燥处贮存；另外，选择防潮性好的包装材料，注意包装密封性。

3.重量降低　在药品有效期内，出现重量下降、装量减少现象。原因是挥发性成分

的逸散，应对含冰片等挥发性成分的药物，加强包装的密闭性，防止升华挥散。

第三节　散剂的质量要求与检查

散剂的质量检查是保证散剂质量的重要环节。目前主要是检查其粒度、均匀度与水分。分剂量的散剂还应检查其装量差异是否在规定限度内。

一、粒度

用于烧伤或严重创伤的外用散剂，照下述方法检查，除另有规定外，通过六号筛的粉末重量，不得少于 95%。取散剂 10g，称定重量，置规定的药筛中，筛上加盖，并在筛下配有密合的接受容器，按水平方向旋转振摇至少 3 分钟，并不时在垂直方向轻叩药筛。待粉末不再通过筛网时，取筛下接受器中的粉末，称定重量，计算通过筛网粉末的百分比。含挥发油或容易阻塞筛孔的粉末，在试验时应在一定时间内小心刷过筛孔。在过筛时易结块的粉末，应在过筛时不断轻轻搓碎，但不能用力过大而增加其细度。

二、均匀度

1.外观均匀度检查法　取散剂适量，置光滑纸上，平铺约 5cm^2，用玻璃板将其表面压平，在明亮处观察，应色泽均匀，无花纹与色斑。

2.含量均匀度检查法　从散剂的不同部位取样，测定某一成分含量，与规定含量比较，可较准确地得知混合均匀程度。此法较复杂，只适用于大量生产时药物成分有含量测定方法，且含量较高的散剂。

三、水分

按《中国药典》2010 年版制剂通则规定，不含或少含挥发性成分的散剂用烘干法测定；大部分药物含挥发性成分或以挥发性成分为主的散剂用甲苯法测定；除另有规定外，散剂水分不得超过 9.0%.

四、装量差异与装量

1.装量差异　单剂量包装的散剂，照下述方法检查应符合规定。检查法：取散剂

10 袋（瓶），分别精密称定每袋（瓶）的重量后，开启封口，倾出内容物，并用毛刷拭净，再分别称定每一包装容器的重量，即可求出每袋（瓶）内容物重量，与标示装量相比较，应符合表 1-1 所示的规定。超出装量差异限度的散剂不得多于 2 袋（瓶），并不得有 1 袋（瓶）超出装量差异限度 1 倍。

表 1-1　单剂量包装散剂装量差异限度

标示装量	装量差异限度
0.1g 及 0.1g 以上	±15%
0.1g 以上至 0.5g	±10%
0.5g 以上至 1.5g	±8%
1.5g 以上至 6g	±7%
6g 以上	±5%

2.装量　多剂量包装的散剂，照《中国药典》附录最低装量检查法检查，应符合规定。（适用于标示装量以重量计者）

取供试品 5 个（50g 以上者取 3 个），除去外盖和标签，容器外壁用适宜的方法清洁并干燥，分别精密称定重量，除去内容物，容器用适宜的溶剂洗净并干燥，再分别称定容器的重量，求出每个容器内容物的装量与平均装量，应符合表 1-2 规定。如有 1 个容器装量不符合规定，则另取 5 个（50g 以上者 3 个）复试，应全部符合规定。

表 1-2　多剂量包装散剂装量差异限度

标示装量	平均装量	每个容器装量
20g 及 20g 以下	不少于标示装量	不少于标示装量的 93%
20g 以上至 50g	不少于标示装量	不少于标示装量的 95%
50g 以上	不少于标示装量	不少于标示装量的 97%

五、无菌

用于烧伤或严重创伤的外用散剂，照《中国药典》附录无菌检查法检查，应符合规定。

六、微生物限度

除另有规定外，照《中国药典》附录微生物限度检查法检查，应符合规定。

第二章　颗粒剂生产技术

第一节　知识概述

一、颗粒剂的含义和特点

颗粒剂系指药材的提取物与适宜辅料或与部分药材细粉和辅料混匀，制成的干燥颗粒状固体制剂。

1990 年版《中国药典》中称其为冲剂，1995 年版《中国药典》改称颗粒剂。随着提取、纯化、制粒技术与设备的进步及新辅料、包装材料的应用，中药颗粒剂的质量与药效有了较大改善，成为近年来发展较快的剂型之一。2010 年版《中国药典》一部收载 125 种，占总成方制剂的 9%。

中药颗粒剂是在汤剂、酒剂、糖浆剂的基础上发展起来的一种中药剂型，因此颗粒剂兼具汤剂、酒剂、糖浆剂等几种剂型的优点，使自身得到了较快的发展。

1.它保持了汤剂吸收快、显效迅速等特点，又克服了汤剂服用前临时煎煮不便，久置易霉败变质的缺点；

2.加入多量糖粉制成的颗粒剂，味甜适口，患者愿意服用，对儿童尤其适宜，并可掩盖某些中药的苦味；

3.酒溶性颗粒剂用酒冲化服用，既保持了药酒的治疗作用，又增加了稳定性；

4.颗粒剂中药材全部或大部分经过提取精制，缩小了体积，便于运输、携带、服用；

5.颗粒剂包装不严密时易于吸潮甚至潮解，因此包装成本相对提高。

二、颗粒剂的分类

颗粒剂按溶解性能和溶解状态可分为：可溶性颗粒剂、混悬性颗粒剂、泡腾性颗粒剂三类。而可溶性颗粒剂又分为水溶性颗粒剂和酒溶性颗粒剂两类。目前市售大多数颗粒剂属于水溶性颗粒剂。

（一）可溶性颗粒剂

1.水溶性颗粒剂　系指可溶于热水的中药颗粒剂。

2.酒溶性颗粒剂　系指服用时加入一定量的白酒溶解饮用的中药颗粒剂。是近几

年来研制的一种新的颗粒剂类型，如养血愈风酒冲剂、木瓜酒冲剂等。

（二）混悬性颗粒剂

混悬性颗粒剂系指在颗粒制备过程中加入规定比例的药物细粉，冲服时呈均匀混悬状的中药颗粒剂。

（三）泡腾性颗粒剂

泡腾性颗粒剂系指在颗粒制备过程中加入适宜的酸与适宜的碱，冲服时产生大量的二氧化碳促使颗粒迅速溶解的中药颗粒剂。

若将单剂量药物颗粒加入赋型剂压制成块状即为块状冲剂。

由单味中药饮片经提取浓缩制成的、供中医临床配方用的颗粒剂称为中药配方颗粒，也称为免煎中药饮片、新饮片、精制饮片、饮料型饮片、科学中药等。是一种统一规格、统一剂量、统一质量标准的新型配方用药。它保证了原中药饮片的全部特征，能够满足医师进行辨证论治，随证加减，药性强、药效高、同时又具有不需要煎煮、直接冲服、服用量少、作用迅速、成份完全、疗效确切、安全卫生、携带保存方便、易于调制和适合工业化生产等许多优点。中药配方颗粒在美国、欧洲、澳大利亚、韩国、日本、台湾、香港等国家和地区发展极快。韩国、日本、台湾、香港除满足本地区外还大量出口。我国的中药现代化发展严重滞后，中药配方颗粒推广极慢。

三、颗粒剂的辅料

制粒常用辅料有填充剂、润湿剂、黏合剂、甜味剂、芳香剂、泡腾剂等。制粒辅料的选用应根据药物性质、制备工艺、辅料的价格等因素来确定。

表 2-1　颗粒剂常用辅料

附加剂	用途
乳糖	填充剂，无吸湿性，水溶住好
蔗糖粉	填充剂与矫味剂，有吸湿性和黏合性，不宜用于酸碱性药物
糊精	填充剂，也有一定的黏合作用

附加剂	用途
可溶性淀粉	填充剂，不宜与酸性、碱性药物配伍
羟丙基淀粉	填充剂，适宜用作喷雾制粒赋形剂
甘露醇	填充剂与矫味剂，水溶性好
木糖醇	填充剂与矫味剂，水溶性好
水、乙醇	润湿剂
羧甲基纤维素钠	黏合剂，具有水溶性
羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素、丙烯酸树脂等	黏合剂与薄膜包衣材料
聚维酮	黏合剂，具有水溶性
B 一环糊精	挥发性成分的包合或吸附、分散作用
枸橼酸、酒石酸、苹果酸与碳酸氢钠、碳酸钠泡腾	崩解剂
甜菊素、蛋白糖	矫味剂
香精	矫臭剂

四、颗粒剂的质量要求

根据《中国药典》2010 年版有关规定，颗粒剂应符合以下要求：①辅料及饮片细粉的用量不超过干膏量的 5 倍；②除另有规定外，挥发油应均匀喷入干燥颗粒中，密闭至规定时间或用 β -环糊精包合后加入；③制备颗粒剂时可加入矫味剂和芳香剂；为防潮、掩盖药物不良嗅味，也可包薄膜衣。必要时，包衣颗粒剂应检查残留溶剂；④颗粒剂应干燥，颗粒均匀，色泽一致，无吸潮、结块、潮解等现象；⑤除另有规定外，颗粒剂应密封，在干燥处储存，防止受潮；⑥按规定进行外观性状、粒度、水分、溶化性、装量差异或装量、微生物限度等检查，应符合要求。

第二节　制粒方法

制粒是指把粉末、熔融液、水溶液等状态的物料经加工制成具有一定形状与大小粒状物的操作，是使细小物料聚集成较大粒度产品的加工过程，是颗粒剂制备过程中关键的工艺技术。

制粒几乎与所有固体制剂相关，在颗粒剂的生产中经包装即可直接得到成品，

而在片剂生产中颗粒作为中间体，通过制粒改善物料流动性，以减少片剂的重量差异，保证颗粒的压缩成型性。

一、制粒目的

1. 改善流动性。粉末制成颗粒后，粒径增大，减少粒子间的黏附性、凝集性，增大颗粒的流动性；

2. 防止各成分的离析。由于处方中各成分的粒度、密度存在差异时容易出现离析现象，混合后制粒或制粒后混合可有效地防止离析；

3. 防止粉末飞扬及器壁上黏附。通过制粒，克服了粉末飞扬及黏附性，防止环境污染及原料的损失，达到 GMP 要求；

4. 调整堆密度，改善溶解性能；

5. 改善片剂生产中压力的均匀传递；

6. 便于服用，携带方便，提高商品价值。

二、制粒方法与设备

（一）挤压式制粒

1.含义　挤压制粒系指将处方中原辅料加入黏合剂或润湿剂制成的软材，挤压通过一定大小的筛孔而成粒的操作。制粒时通常所用筛网为 14-16 目的筛网。

2.挤压制粒的特点　①颗粒的粒度由筛网的孔径大小调节，粒子形状为圆柱形，粒度分布较窄；②挤压压力不大，可制成松软颗粒，较适合压片；③制粒过程经过混合、制软材等过程，程序较多、劳动强度大；④制粒过程经过混合、制软材、制粒、整粒的分离操作，程序多，劳动强度较大，易污染；⑤软材质量需要由熟练技术人员或熟练工人的经验来控制，其可靠性与重现性较差。

3.挤压制粒设备　挤压式制粒常用设备有摇摆挤压式、旋转挤压式、螺旋挤压式等。目前，颗粒生产企业使用摇摆挤压式居多。

（1）摇摆式挤压制粒机　如图 2-1。主要构造是在加料斗底部装有一个钝角六角形棱柱状转动轴，转动轴一端连于一个半月形齿轮带动的转轴上，另一端用一圆形帽盖将其支撑住，借机械动力作摇摆式往复转动，使加料斗内的软材压过装于转动轴下的筛网而成为颗粒。



a.摇摆式颗粒机外形图　　b.摇摆式颗粒机制粒示意图

图 2-1　摇摆式颗粒机

摇摆式制粒机车间配备的设备有用于制软材的槽形混合机、烘房和整粒机等。

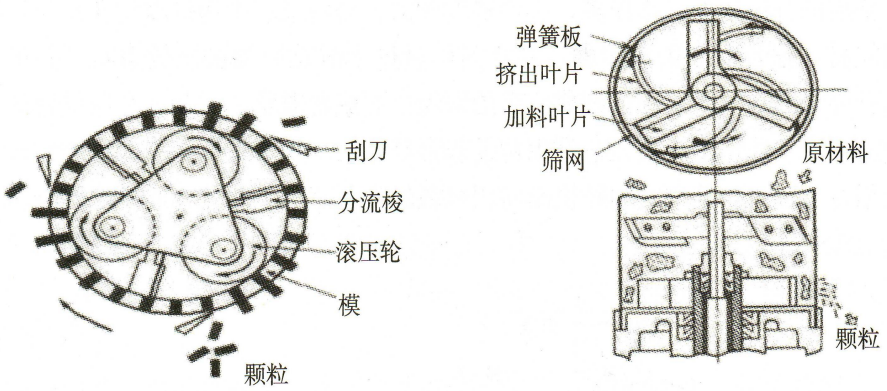
（2）旋转式制粒机　如图 2-2 所示。工作原理是通过减速机齿轮箱变速、变向，使碾刀和压料叶作相向旋转，压料时通过斜面把物料下压，通过离心力和曲线推力，碾刀把物料向筛筒网孔外挤压，从而形成所需颗粒。常见设备有环模式辊压旋转式和蓝式叶片旋转式两种类型。环模式辊压旋转是在圆筒状钢皮筛网内通过滚压轮旋转将软材挤出由刮刀切割制粒；蓝式叶片旋转挤压制粒机的轴心上由一组呈 S 形相对旋转的刀片切割，将软材经“切割一挤压”通过不锈钢筛筒的孔将微潮湿的粉料碾挤成颗粒。旋转制粒的特点：①挤压力度强，颗粒整齐光洁美观；②机体工作时封闭，操作简便，自动幽料，清洁保养方便；③制粒成型率高，选择筛筒孔径可以制成直径 0.8、1、1.2、1.5mm 等圆柱形状的颗粒；④特别适用对黏性要求较高的物料；⑤不适用于固体、浆状或有强黏结性粉料的制粒。利用旋转制粒设备也可粉碎废片和干块并碾挤成颗粒。

旋转式制粒机适用于黏性较差的药料制粒，所制得的颗粒较紧，粒度均匀。

（3）螺旋挤压式制粒机　如图 2 -3 所示。将粉体原料、赋形剂、湿润黏合剂等均匀混合制成的松散或团状软材，从进料口进入螺杆滚筒中，在螺杆送料器的推动下，进入挤压仓，依靠螺杆推进力将湿粉料软材强制挤出孔板，形成致密的颗粒。螺旋挤压式制粒的特点：①设备简单，操作简便，但需先混合制备湿粉料；②颗粒均匀致密呈圆柱状，外观光滑美观，不易松散；③螺杆推进挤压力量强大，适用对黏性较高要求的物料。用不同孔径筛板可获得不同大小颗粒。

中药提取物采用本法制粒需注意黏合剂、提取物及辅料的比例及颗粒的松散度，

并且要注意药物的崩解、溶出情况。此外需注意筛板因反复被挤压易爆裂。



(a) 环模式辊压旋转挤压制粒机　　(b) 蓝式叶片旋转挤压制粒机

图 2-2　旋转式制粒机

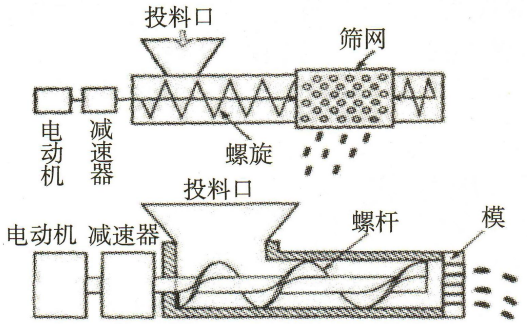


图 2-3　螺旋挤压式制粒机

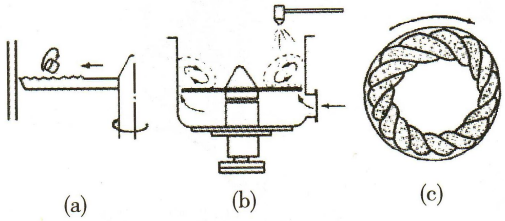


图 2-4　离心滚圆制粒机构

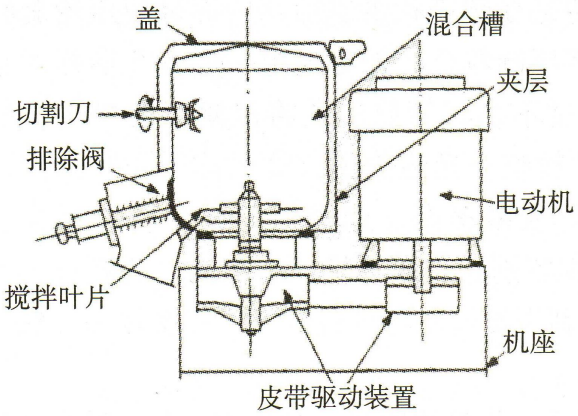


图 2-5　高速搅拌制粒机示意图

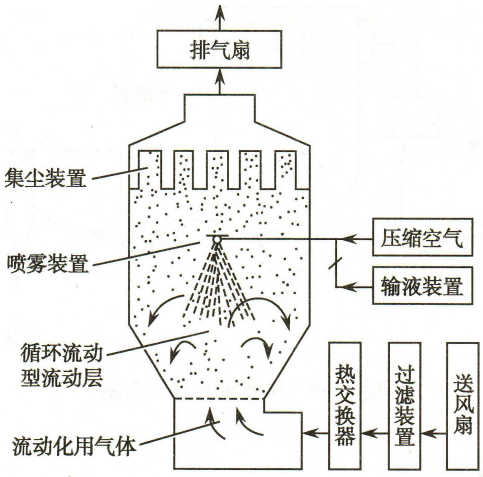


图 2-6　流化制粒机示意图

（4）挤出滚圆制粒机　如图 2-3 和图 2-4 所示，是根据螺旋挤压原理和离心旋转滚圆制粒的原理相结合开发的新型设备。本机由进料斗、物料槽、转盘容器、出

料装置、传动装置、机柜、控制系统、气动系统等组成。粉体原料、赋形剂、湿润黏合剂等均匀混合制成的松散或团状软材，经挤压仓通过筛孔形成的圆柱条状物料，在高速旋转的离心转盘上被破断齿切断，形成长度相等的短圆柱状颗粒（与圆柱直径成一定比例）。由于转盘离心力，颗粒与齿盘、桶壁及颗粒之间的摩擦力，以及转盘与物料筒体之间的气体推动力的综合作用，所有颗粒处于三维螺旋滚动中，形成均匀的搓揉作用使颗粒迅速滚制成圆球。挤出滚圆制粒与螺杆挤出制粒机相比具有的特点是：①类圆形颗粒表面更加致密光滑、美观；②通过控制离心转盘旋转时间和孔板大小制得圆润的微丸及小丸；③生产效率高，对热敏性物料可进行快速无热挤压，孔板不易爆裂，许多化学药物的颗粒剂及缓释微丸制剂的丸心均使用该设备生产。

（二）高速搅拌制粒

1.含义　高速搅拌制粒，又称快速搅拌制粒，系将经粉碎与过筛后的药料、辅料以及黏合剂（或润湿剂）置于密闭的制粒容器内，利用高速旋转的搅拌桨与制粒刀，使物料混合、制软材、切割制粒与滚圆一次完成的制粒方法。

2.高速搅拌制粒的特点　①在一个容器内进行混合、捏合、制粒全过程，混合均匀，黏合剂用量少，捏合能力强；②和传统的挤压制粒相比，生产过程密闭，省工序，操作简单快速；③制成的湿颗粒呈松散雪花状，无坚实团块，且细粉少，很适合改善粉体流动性以灌装胶囊、细粒剂、压片前制粒以及化学药物的干糖浆、干混悬剂等的制备。制备颗粒剂可再将此颗粒通过挤压制粒获得满意颗粒。

3.高速搅拌制粒设备　如图 2-5 所示，主要由混合容器、搅拌桨、切割刀、盖（附有可密闭的加料口）及电动机所组成。搅拌制粒的工作原理是：开动机器，于盖面加料口上方加入黏合剂溶液，在搅拌桨的作用下使物料混合、翻动、分散甩向器壁后向上运动，形成从盛器底部沿器壁抛起旋转的波浪，波峰正好通过高速旋转的制粒刀，使均匀混合的物料在切割刀的作用下将大块颗粒绞碎、切割成带有一定棱角的小块，小块间互相摩擦形成较大颗粒，并和搅拌桨的搅拌作用相呼应，使颗粒互相挤压、滚动而形成均匀的颗粒。

颗粒粒度的大小由外部破坏力与颗粒内部团聚力所平衡的结果而定，通过调整搅拌桨叶和制粒刀的转速可控制粒度的大小。搅拌制粒时影响粒径大小与致密性的

主要因素有：①黏合剂的种类、加入量、加入方式；②原料粉末的粒度（粒度越小，越有利于制粒）；③搅拌速度；④搅拌器的形状与角度、切割刀的位置等。

4.影响高速搅拌制粒的因素与质量控制要点：①黏合剂种类的选择是制粒操作的关键，应针对药物粉末的润湿性、溶解性进行选择。一般情况下，溶解性适宜物料制粒效果较好，但溶解性过高时，制粒过程中容易产生“软糖”状态。此时可在物料中加入不溶性辅料或对物料溶解性小的液体以缓和其溶解性能；②黏合剂的加入量对颗粒的粉体性质及收率影响比操作条件影响更大，实际生产中，黏合剂的恰当用量需要在生产实践中摸索；③黏合剂的加入方法：黏合剂可一次加入或分次加入；既可以以溶液状态加入（液体黏合剂），也可呈粉末状态加入（固体黏合剂）。把黏合剂溶液分批加入或喷雾加入，有利于核粒子的形成，可得到均匀的粒子；④物料的粒度：原料粉粒越小，越有利于制粒，特别是结晶性的物料；⑤搅拌速度：物料加入黏合剂后，开始以中、高速搅拌，制粒后期可用低速搅拌；也可以根据情况同一速度进行到底。搅拌速度大，粒度分布均匀，但平均粒径有增大的趋势。速度过大容易使物料黏壁；⑥搅拌器的形状与角度、切割刀的位置：这些因素在制粒过程中属于对颗粒的外加力，影响颗粒质量，故安装时应注意调整；⑦投料量的控制：一般投料量为混合槽总容量的 1/2 左右。

（三）流化床制粒

1.含义　流化床制粒系指利用气流使药粉（或辅料）呈悬浮流化状态，再喷入黏合剂（或中药提取物）液体，使粉末聚结成粒的方法。混合、制粒（或包衣）、干燥在容器内一次完成，故又称“沸腾制粒”、“一步制粒”。

2.流化制粒的特点：①在同一设备内可实现混合、制粒、干燥和包衣等多种操作，生产效率高；②产品的粒度分布较窄，颗粒均匀，颗粒间色差小，流动性和可压性好，颗粒疏松多孔；③制备过程在密闭流化床内完成，生产过程不易被污染。

3.流化床制粒的设备　流化床多功能干燥制粒机是在沸腾干燥技术上发展起来的新型制药设备，如图 2-6 所示，主要由主机、空气处理系统、喷雾系统、主风道系统、排气系统、电控柜等组成。其工作原理是：气流在引风机的负压抽吸下，经空气过滤器、换热器、送风道，从气流分布板进入流化床制粒室，物料粉末粒子在流化床中呈环形流化状态，受到经过净化后的加热空气预热和混合，将黏合剂溶液（或

中药流浸膏）经供液蠕动泵与压缩空气经各自管道进入喷头，雾化成细小液滴，喷洒在流化床制粒室中与粉末混合，使若干粒子聚集成含有黏合剂的团粒，由于热空气对物料的不断干燥，使团粒中水分蒸发，黏合剂凝固，一部分细粉上升到过滤袋被捕集，到一定时间，左排风阀关闭，左室滤袋在气缸作用下上下抖动，被抖下的粉末落回流化床中再次制粒。抖袋后左排风阀又开启，一定时间后右排风阀关闭，过滤室右室滤袋抖动。左右两室依次循环交替抖动，清理捕集到的粉末使过滤袋保持畅通，最终完成干燥、制粒工序。此过程不断重复进行，形成均匀的多微孔球状颗粒，继续流化干燥至颗粒中含水量适宜即得。生成的粒子可达 40～60 目，流动性好。

适合粉体造粒增加流动性以灌装胶囊、压片。本设备尤其适用于小丸或颗粒等固体剂型的薄膜包衣或缓释控释的包衣，但应注意气流和负压造成的撞击力，因此要求被包衣的制剂有较强硬度，否则表面易破损。

一些不加糖或低糖型中药颗粒剂流化制粒应注意中药浸膏粉较多时高温下易软化黏结。流化床制得的颗粒细小均匀，流动性好，热交换迅速，适用于对湿和热敏感的药物刮粒。缺点是动力消耗大，药物粉末飞扬，极细粉不易全部回收。运用此设备制粒时，决定生产质量和效率的重要工艺操作参数是排风量、喷枪压力和喷液流量、物料温度以及药物与不同辅料混合比侧等。

4.影响流化制粒的因素与质量控制要点：①物料的粒度控制在 80 目以上，以保证颗粒色泽、大小的均匀；②制粒机内物料量必要充足，使其形成良好的流化状态；③黏合剂种类的选择：可选用一种或几种黏合剂混合的溶液，也可以将适宜浓度的流浸膏作为黏合剂直接喷人；④黏合剂的浓度：黏合剂浓度与颗粒的脆性、粒径成正比；与均匀度成反比。可以通过控制黏合剂的浓度，确保制成的颗粒符合规定；⑤喷雾速率：若喷雾速度太快，物料不能及时干燥，使物料不能成流化状态；若喷雾速度过慢，颗粒粒径小，细粉多，故应选择适当喷雾速度；⑥进风量：生产中要根据物料的流化状态和物料的温度来调节进风量；⑦风的温度：如果进风温度过高，黏合剂无法浸透进入物料颗粒内部，影响颗粒的形成，并由于颗粒表面的水分蒸发过快，易产生里湿外干的“假干”现象；如果进风温度过低，则黏合剂溶液蒸发较慢，颗粒的粒径太大，细粉不能继续保持流化，有时甚至于造成“塌床”。因此，在制粒开始时，应采取较低的进风温度，干燥一定时间后，提高进风温度，温度一般

在 55～70℃，干燥的温度控制在 80℃。

（四）喷雾干燥制粒

1.含义　喷雾干燥制粒系将药物溶液或混悬液用雾化器喷雾于干燥室的热气流中，使水分迅速蒸发以直接制成干燥颗粒的方法，是液态物料集喷雾干燥、流化制粒于一体的一步制粒过程。

该法可在数秒中完成药液的浓缩与干燥、制粒过程，制得的颗粒呈球状。原料液的含水量可达 70%—80%以上，并能连续操作。如以干燥为目的时称为喷雾干燥，以制粒为目的称为喷雾制粒。

2. 喷雾干燥制粒的特点是：①由液体直接形成固体粉粒；②热风温度高，雾滴巨大表面积使得干燥速度快（数秒至数十秒），因此受热时间短，干燥物料温度低，适合于热敏性物料；③粒度范围约在 30μm～2mm，堆密度约在 200～600kg/m^3 的中空球状粒子较多，具有良好的溶解性、分散性和流动性。

存在的缺点：热量消耗大，热效率低，能耗大；所得到的颗粒较小，粒度分布较宽，很难得到均一粒度的颗粒；设备高大、气化大量液体，设备费用高；黏性较大的料液容易粘壁而使其应用受到限制。

3.喷雾干燥制粒的设备　如图 2-7 所示。喷雾干燥制粒将药物浓缩液（或黏合剂）送至雾化喷嘴后与压缩空气混合形成雾滴喷入干燥室中，在热气流的作用下使雾滴的水分迅速蒸发以直接获得球状干燥细粒。干燥室的温度一般控制在 120℃左右。

该设备特别适用于微粉辅料、热敏性物料以及固体分散液、微囊、包合物、抗生素粉针等的生产制备。并适用于中药全浸膏片浓缩液直接制粒。中药流浸膏物料黏性大时，多采用内混式多流体雾化器喷雾制粒。中药浸膏提取物因黏性大、吸湿性强，导致料液易粘壁，因此要掌握好液体密度、黏度及流量等重要参数，必要时可加入适宜的辅料降低黏度。此外，还应控制好喷雾速度，喷雾速度应由小到大，喷雾速度过大时物料因来不及干燥而使温度下降，不仅低于应选定的温度，还会影响流化状态。

4.影响喷雾干燥制粒的因素与质量控制要点：①应根据物料的性质和不同制粒目的选择雾化器；②中药浓缩液的相对密度，在对中药浓缩液进行喷雾制粒时，如相对密度过低，会使制粒速度减慢，能耗增加；而相对密度过高，又会使其黏性增加，

易造成粘壁等现象。一般而言，中药浓缩液在进行喷雾制粒时，相对密度控制在1.05～1.15（80℃测定）效果较好；③中药浓缩液的温度，浓缩液的温度越高，喷雾制粒的雾化速度也越快，因此，在生产允许的范围内，通过适当升高浓缩液的温度，可加快喷雾制粒的速度，提高生产效率；④中药浓缩液的黏度，浓缩液黏度过大时，不但对雾化效果产生不良影响，也容易产生粘壁现象：如生地、熟地、麦冬、大枣、枸杞、黄精等药材所制得的中药浓缩液，由于含糖量较高，在进行喷雾制粒时容易造成粘壁。可以采用加入适量β-环糊精、可溶性淀粉、糊精等辅料，制成混悬液，或升高温度，降低黏度，消除粘壁现象。

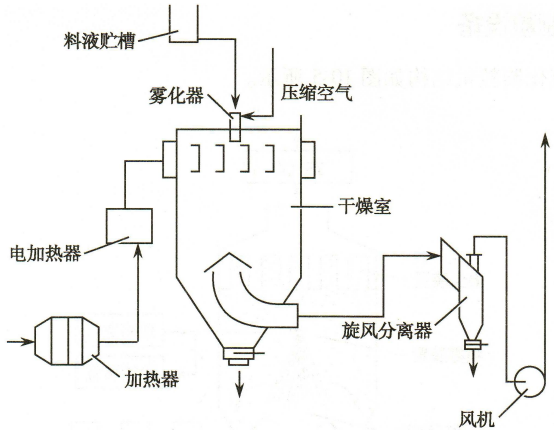


图 2-7　喷雾干燥设备示意图

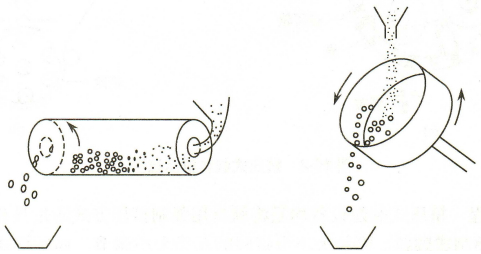


图 2-8　转动制粒机示意图

（五）滚转法制粒

1.含义　滚转法制粒是将浸膏或半浸膏细粉与适宜的辅料混匀，置包衣锅或适宜的容器中转动，在滚转中将润湿剂乙醇或水呈雾状喷人，使润湿粘合成粒，继续滚转至颗粒干燥。

转动制粒过程分为母核形成、母核长大及压实三个阶段：①母核形成阶段：将少量粉末置于转动制粒机中，喷入少量黏合剂或润湿剂使其润湿，在滚动和搓动作用下使粉末聚集在一起形成大量母核，在中药制剂生产中称为起模；②母核长大阶段：母核在滚动时进一步压实，并在转动过程中往母核表面均匀喷入黏合剂或润湿剂，撒入药粉，使其继续长大，如此反复多次，即可得到一定大小的药丸。在中药生产中称为泛制；③压实阶段：在此阶段停止加料，在继续转动、滚动过程中多余的液体被挤出而吸收到未被充分润湿的层粒中，从而压实形成一定机械强度的颗粒。

2.转动制粒的特点　所制得的颗粒均匀、圆整，但操作时间长、效率较低。

3.转动制粒的设备　如图 2-8 所示。此法适用于中药浸膏粉、半浸膏粉及黏性较强的药物细粉制粒，类似泛丸的过程，多用于小丸粒制备。

4.影响转动制粒的因素与质量控制要点：转动制粒的关键是喷人黏合剂或润湿剂的流量和撒入药粉的速率，在生产过程中必须随时调节并保持合理的配比，使物料达到最佳润湿程度。因喷入液体流量过快，则物料过湿，颗粒易粘连、变形，干燥后颗粒过硬；喷人液体流速过慢，物料不能充分润湿，造成颗粒大小不一、色泽不匀、易碎、细粉过多等。

（六）离心转动制粒

离心转动制粒，又叫离心滚圆制粒，如图 2-4 所示。在图 2-4（b）制粒容器中，物料在高速旋转的圆盘作用下受到离心作用而向器壁靠拢并旋转[如图 2-4（a）]，并从圆盘的周边吹出空气流使物料向上运动的同时在重力作用下往下滑动落入圆盘中心，落下的粒子重新受到圆盘的离心旋转作用，从而使物料不停地做旋转运动，有利于形成球形颗粒，如图 2-4（c）。将黏合剂向物料层斜面上部的表面定量喷雾，靠颗粒的激烈运动使颗粒表面均匀润湿，并使散布的药粉或辅料均匀附着在颗粒表面层层包裹，如此反复操作可得所需大小的球形颗粒。调整在圆盘周边上升的气流温度可对颗粒进行干燥。转盘的离心旋转运动可以获得高密度的球形制粒物，这是该种设备的最大特征之一。

（七）干法制粒

干法制粒系在药物粉末或干浸膏粉末中加入适宜的干燥粘合剂混匀，直接加压压缩成或较大片剂或片状物后，重新粉碎成所需大小颗粒的方法。

干法制粒过程中不加入任何液体，仅依靠强压力的作用，使粒子间产生结合力。因此干法制粒工艺不受溶剂和温度的影响，易于成型，所得颗粒均匀、崩解性与溶出性良好、质量稳定，特别适用于热敏性物料、遇水易分解药物及易压缩成型药物的制粒，方法简单、效率高，操作过程可实现自动化。但干法制粒设备结构复杂，转动部件多，维修护理工作量大，造价较高。

本方法适用于热敏性物料及遇水易分解的药物。

根据使用设备的不同，干法制粒方法可分为重压法和滚压法，又称干挤制粒和干压制粒。

（1）滚压法制粒　如图 2-9 所示，滚压法制粒是将药物和辅料混匀后，使之通过转速相同的两个滚动圆筒间的缝隙压成所需硬度的薄片，然后通过颗粒机破碎制成一定大小的颗粒的方法。滚压法制粒与重压法制粒相比，具有生产能力大、工艺可操作性强、润滑剂使用量较小等优点，使其成为一种较为常用的干法制粒方法。

目前国内已有滚压、碾碎、整粒的整体设备，如国产干挤制粒机，通过它可直接干挤压成颗粒，既简化了工艺又提高了颗粒的质量。

（2）重压法制粒　亦称为压片法制粒，系利用重型压片机将物料压制成直径 20～50mm 的大片，然后粉碎成一定大小颗粒的方法。生产过程分进料、重压和粉碎三个过程，并在一台机器上同步完成。该法的优点在于可使物料免受溶剂及温度的影响、所得颗粒密度高；但具有产量小、生产效率低、工艺可控性差、冲模等因受压力较大而易损耗等缺点。

干法制粒还存在一些问题，例如很多药物及辅料并无可压缩性，难以重压制粒，因此物料应注意以下设计研究：①遇到含水量极低或黏合性差的药粉需加入适当的助黏剂如微晶纤维素、动物胶、糊精、石蜡油等辅料；②遇到含水量较高或黏附性较强的药物需加入适当的润滑剂如硬脂酸、硬脂酸镁、滑石粉、微粉硅胶等，其中微粉硅胶除起润滑作用外，还可以防止静电产生，从而防止重压时药粉黏结在压轮上造成重叠现象后无法制粒；③注意制成品的崩解度、生物利用度以及压缩而引起晶型转变及活性降低等药品特性是否改变；④当有些药物为液态时，必须先将液态药物用适当的吸附剂吸附成固态状，然后再按要求配成混合粉。常用的吸附剂有乳糖、甘露醇、碳酸氢钠、干燥淀粉、磷酸氢钙、干燥糖粉、葡萄糖和羟丙基甲基纤维素等；⑤滚压法和重压法压片粉碎极易产生较多细粉，实际生产中除干浸膏直接粉碎成颗粒应用稍多些外，其他的只有少部分产品使用此法。

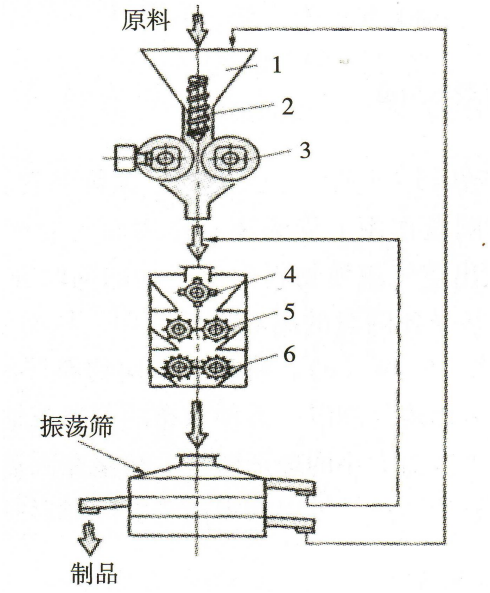


图 2-9　干法滚压制粒构造示意图

1. 料斗　2. 加料器　3. 压轮　4. 粗碎轮　5. 中碎轮　6. 细碎轮

第三节　颗粒剂制备技术

颗粒剂的制备按制备方法不同可分为湿法制粒和干法制粒两种。相对于湿法制粒，干法制粒具有工艺简单、效率高、崩解和溶出性能好等特点，但却有制备过程中粉尘污染较大，设备结构复杂，维修护理难度大，造价高等不足。因此，目前颗粒剂制备仍以湿法制粒最为常用。

一、颗粒剂湿法制备技术

在混合均匀的物料中加入润湿剂或液态黏合剂进行制颗粒的操作即为湿法制粒，此法在药品生产企业应用最为广泛。

（一）水溶性颗粒剂制备

水溶性颗粒剂制备的一般工艺流程：

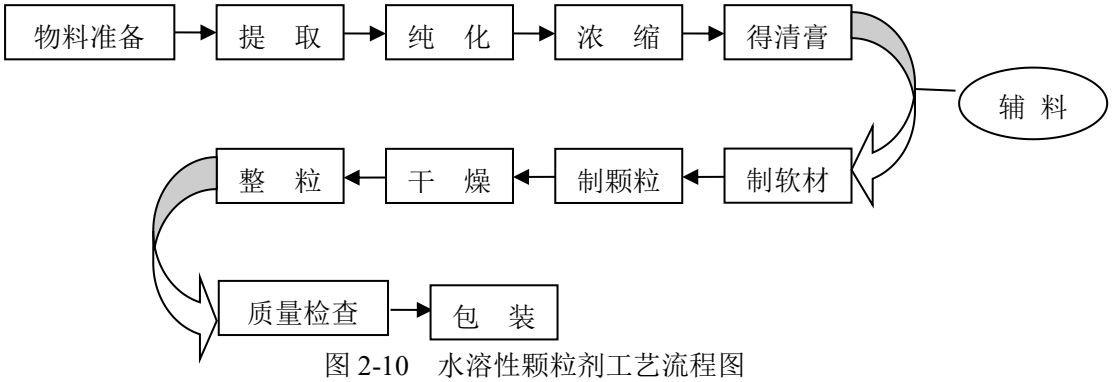


图 2-10　水溶性颗粒剂工艺流程图

纯化、浓缩、制软材、制颗粒、干燥、整粒、内包等工序在 D 级洁净区，提取、外包装、入库在一般生产区。

项目二　感冒退热颗粒的制备

[处方] 大青叶 100g　板蓝根 100g　连翘 50g　拳参 50g

[制法] 以上四味，加水煎煮二次，每次 1.5 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度约为 1.08（90~95℃），待冷至室温，加等量的乙醇使沉淀，静置，取上清液浓缩至相对密度为 1.20（60℃），加等量的水，搅拌，静置 8 小时。取上清液浓缩成相对密度为 1.38~1.40（60℃）的清膏，取清膏，加蔗糖粉、糊精及乙醇适量，制成颗粒，干燥，整粒，即得

[功能与主治]　清热解毒。用于呼吸道感染，急性扁桃体炎，咽喉炎。

[用法与用量]　开水冲服，一次 1~2 袋，一日 3 次。

1.物料准备　中药颗粒剂的原料应根据药材及其有效成分的性质等因素进行预处理，如粗粉碎、初浸渍等。

[步骤]

1.备料　按照处方配齐各药物，根据处方量分别称量大青叶 100g、板蓝根 100g、连翘 50g、拳参 50g 等，并记录称量数据。能正确使用电子称或台秤。

2.提取　水溶性颗粒剂的提取选取饮用水或纯化水做为提取溶剂，多采用煎煮法提取，也有用浸渍法、渗漉法及回流法提取。含挥发油的药材还可用“双提法”。（参见中药前处理部分浸提技术）

[步骤]

2.提取　将上述四味药加水煎煮二次，每次 1.5 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至每 1ml 药液相当于原药材 1~2g，相对密度约为 1.08（90~95℃），静置冷至室温。

3.纯化　采用醇水交替处理的方法，将高浓度乙醇加入上述提取液中，将药液的含醇量调整到 50%～60%，使水液中的醇不溶性杂质聚凝沉淀，醇液静置 24 小时，吸取上清液。操作时应注意：①加醇时，应将药液冷却至室温，防止因温度过高引起的乙醇挥发；②加醇时，含醇量应从低到高，梯度增加，以利于杂质的除去；③加醇时，应“慢加快搅”，即乙醇沿容器壁缓慢加入到药液中，并快速搅拌药液，使沉淀物无法聚集，以保护药用物质不被沉淀包裹而沉淀损耗。

[步骤]

3.纯化　将上述浓缩液加等量的 95%乙醇，搅拌，室温下静置 24 小时，取其上清液；加等量的水，搅拌，静置 8 小时，取上清液，备用。

4.回收乙醇　将纯化后的药液旋转蒸发器中，回收乙醇，直至无醇味，另器收集乙醇，药液备用。

4.浓缩　将纯化后的药液浓缩成相对密度为 1.38~1.40（60℃）的清膏。清膏的相对密度可根据实际情况进行调整，如手工制备颗粒时，由于搅拌力较小，可适度降低清膏的相对密度，以利于制软材时混合均匀。清膏的相对密度可使用密度计直接测定，也可用比重法计算得到，通常情况下使用经验方法判断清膏的粘稠程度：①膏液不透纸；②打白丝；③拉丝挂旗。

[步骤]

5.浓缩成膏　将纯化后的药液加热，浓缩成相对密度为 1.38~1.40（60℃）的清膏，使用减重法称量清膏质量，计算收膏率。

5.制软材　系指将上述所得清膏加到辅料中混合均匀，制成软硬适宜的药坨的操作。水溶性颗粒剂常用辅料为乳糖、糖粉、糊精等，生产中以糖粉、糊精最为常用。清膏、糖粉、糊精的配比为 1:3:1，除另有规定外，辅料的总量不得超过清膏量的 5 倍。

制得的软材必须符合“手握成团，轻按即散”的标准。制备软材时需注意：①加入清膏时，清膏温度不宜过高，以40～60℃为宜，温度过高会使糖粉融化，增加软材黏性和颗粒硬度，影响颗粒的溶散时限；②清膏量，清膏粘稠，会有较严重的挂壁现象，使清膏的计算量大于实际加入量。此时，若辅料量仍按计算量进行配给，会使软材较为干，不利于颗粒制备。

[步骤]

6.制软材　以上述清膏为1份，取糖粉3粉、糊精1份，将清膏加入辅料中搅拌均匀，制成“手握成团，轻按即散”的软材。

由于清膏炼制、辅料配比等原因，制软材时可能出现软材过干、过软、过黏等问题，需要操作人员根据实际情况及时处理：①软材过干，造成原因可能为膏量较少、膏过稠或辅料量过多等，可加入少量10%淀粉糊进行调整，但所出颗粒较硬；②软材过软，造成原因可能为膏量较多或辅料量较少，可适度加入辅料进行调整；③软材过黏，造成原因可能为膏中含水较多诱发辅料黏性或加膏时温度过高使糖分融化，黏度增加，可加入少量95%的乙醇抑制黏性，加入后需立即制粒和干燥，否则，待乙醇挥散完，颗粒仍会黏连成块。

6.制粒　是指把粉末、熔融液、水溶液等状态的物料经加工制成具有一定形状与大小粒状物的操作，是使细小物料聚集成较大粒度产品的加工过程，是颗粒剂制备过程中关键的工艺技术。

下面以摇摆式挤压制粒为例，完成水溶性颗粒剂的制备。（摇摆式挤压制粒方法见本章第二节挤压式制粒部分）

[步骤]

7.制颗粒　以上软材，采用挤压的方式通过14目筛网，得颗粒。要求①正确安装摇摆式颗粒机的滚轴、卷网轴和筛网等主要部件；②熟悉摇摆式颗粒机的操作规程；③注意生产安全。

7.干燥　采用湿法制粒所得的湿颗粒，如放置过久会造成湿颗结块或变形，故应尽快选择适宜的方法和设备进行干燥。

[步骤]

8.干燥　以上湿颗粒，盛于搪瓷盘中，置烘箱中干燥，设定温度 80℃。要求①正确使用烘箱，能熟练设定温度、时间等；②干燥过程中要不断翻搅颗粒，防止受热不均；③注意生产安全。

干燥时应注意：①干燥温度，一般性药材干燥温度可控制在 60～80℃，对热稳定的药物干燥温度可适当提高到 80～100℃，含挥发油、结晶水和遇热不稳定的药物干燥温度应控制在 60℃以下；②干燥时温度应渐渐升高，防止出现“假干”现象；③含糖颗粒的干燥温度不宜过高，糖粉骤遇高温时会熔化，使颗粒变硬，尤其是糖粉与柠檬酸共存时，温度稍高就黏结成块。

颗粒剂的干燥程度，水分一般应控制在 2%以内。

8.整粒　湿粒干燥后，可能出现轻微疏松的结块、粘连等现象，可用摇摆式颗粒机通过一号筛（12~14 目）整粒，将大颗粒磨碎，再通过四号筛（65 目）除去细小颗粒或细粉。

筛下的细小颗粒和细粉可重新制粒，或并人下次同一批号药粉中，混匀制粒。

颗粒剂处方中若含有挥发性成分，一般可溶于适量乙醇中，用雾化器均匀地喷洒在干燥的颗粒上，混合均匀，然后密封放置一定时间，待挥发性成分渗透均匀后，方可进行包装。为提高挥发性成分的稳定性，也可将其用β-环糊精制成包合物加入到整粒后的颗粒中混合均匀。

9.包装　颗粒剂中含有浸膏或蔗糖，极易吸潮结块，甚至溶化，故应及时密封包装。包装材料常用复合铝塑袋分装，这类材料不易透湿、透气，储存期内一般不会出现吸潮软化现象。也有用塑料袋、塑料筒及金属盒包装。颗粒剂吸湿情况各不相同，可根据具体条件选用，并宜密封，置干燥处贮藏。

（二）酒溶性颗粒剂制备

酒溶性颗粒剂系指加入白酒或黄酒后即溶解成为澄清的药酒，可口服，亦可外用。

酒溶性颗粒剂制备的一般工艺流程：

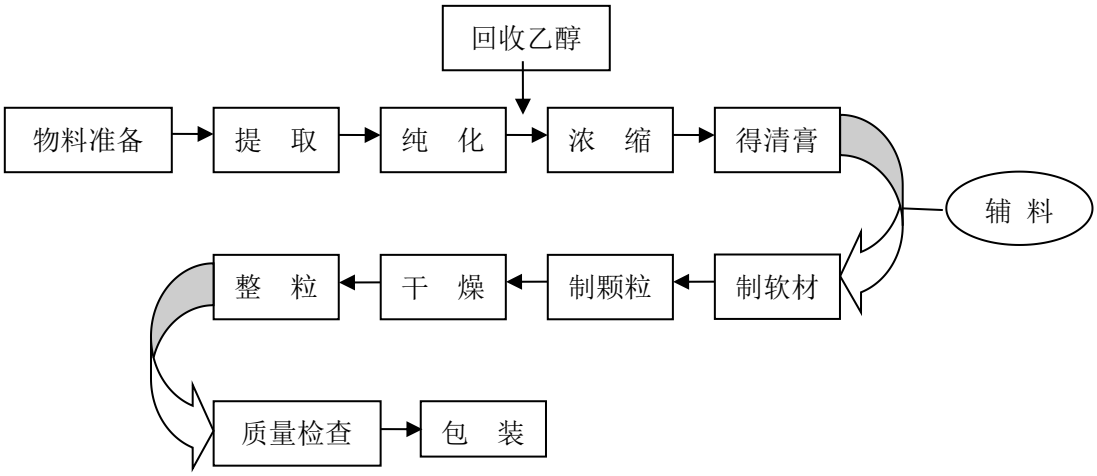


图 2-11　酒溶性颗粒剂工艺流程图

1.酒溶性颗粒剂的制备要求　①处方中药材的有效成分应易溶于稀乙醇中。②提取时所用的溶剂为乙醇，但其含醇量应与服用时所用白酒的含醇量相同，方能使颗粒剂溶于白酒后保持澄明度。一般常用 60 度的白酒。③所加赋形剂应能溶于服用时所用白酒中，通常还可加入糖或其他可溶性矫味剂。④一般每包颗粒剂的量，应以能冲泡成药酒 0.25～0.5kg 为宜，由病人根据病情酌量饮用。

2.制法

（1）提取　可使用多功能提取罐采用煎煮法或双提法，也可使用渗漉法、浸渍法或回流法等方法，以 60％左右（或服用时所用白酒的含醇度数）的乙醇为溶剂进行提取。

（2）纯化　采用醇提水沉法，加入醇量相等的水，静置 8 小时，虹吸上清液。

（3）浓缩　提取液回收乙醇后，浓缩至稠膏状，备用。

（4）制粒、干燥、整粒、包装：同水溶性颗粒剂。

（三）混悬性颗粒剂

混悬性颗粒剂是将方中部分药材提取制成稠膏，另一部分药材粉碎成极细粉加入制成的颗粒剂。用水冲后不能全部溶解，而成混悬性液体。

混悬性颗粒剂应用较少，当处方中含挥发性、热敏性成分药材量较多，且是主要药物，可将这部分药材粉碎成极细粉加入，药物既起治疗作用，又是赋形剂，可节省其他赋形剂，降低成本。

混悬性颗粒剂制备的一般工艺流程：

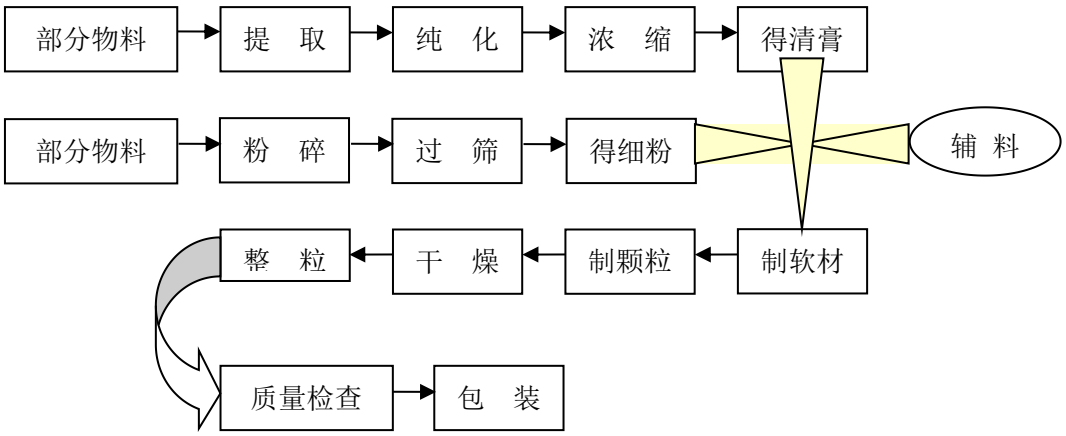


图 2-12　混悬性颗粒剂工艺流程图

其制法为，将含挥发性、热敏性或淀粉较多的药材粉碎成细粉，过六号筛（100目）备用；一般性药材，加水煎煮提取，煎煮液浓缩至稠膏备用；将稠膏与药材细粉及糖粉适量混匀，制成软材，然后再通过一号筛（12～14 目）制成湿颗粒，60℃以下干燥，干颗粒再通过一号筛整粒，分装，即得。

（四）泡腾性颗粒剂

泡腾性颗粒剂是利用有机酸与弱碱遇水作用产生二氧化碳气体，使药液产生气泡呈泡腾状态的一种颗粒剂。由于酸与碱中和反应，产生二氧化碳，使颗粒迅速崩裂，具速溶性，同时，二氧化碳溶于水后呈酸性，可达到矫味的作用，若再加入适宜甜味剂和芳香剂，可以制成碳酸饮料风味的颗粒剂。

常用的有机酸有枸橼酸、酒石酸等，弱碱有碳酸氢钠、碳酸钠等。

混悬性颗粒剂制备的一般工艺流程：见图 2-13

其制法为将处方中药物按一般水溶性颗粒剂提取，精制得稠膏或干浸膏粉，分成二份，一份中加入有机酸制成酸性颗粒，干燥，备用；另一份中加入弱碱制成碱性颗粒，干燥，备用；将酸性与碱性颗粒混匀，包装，即得。

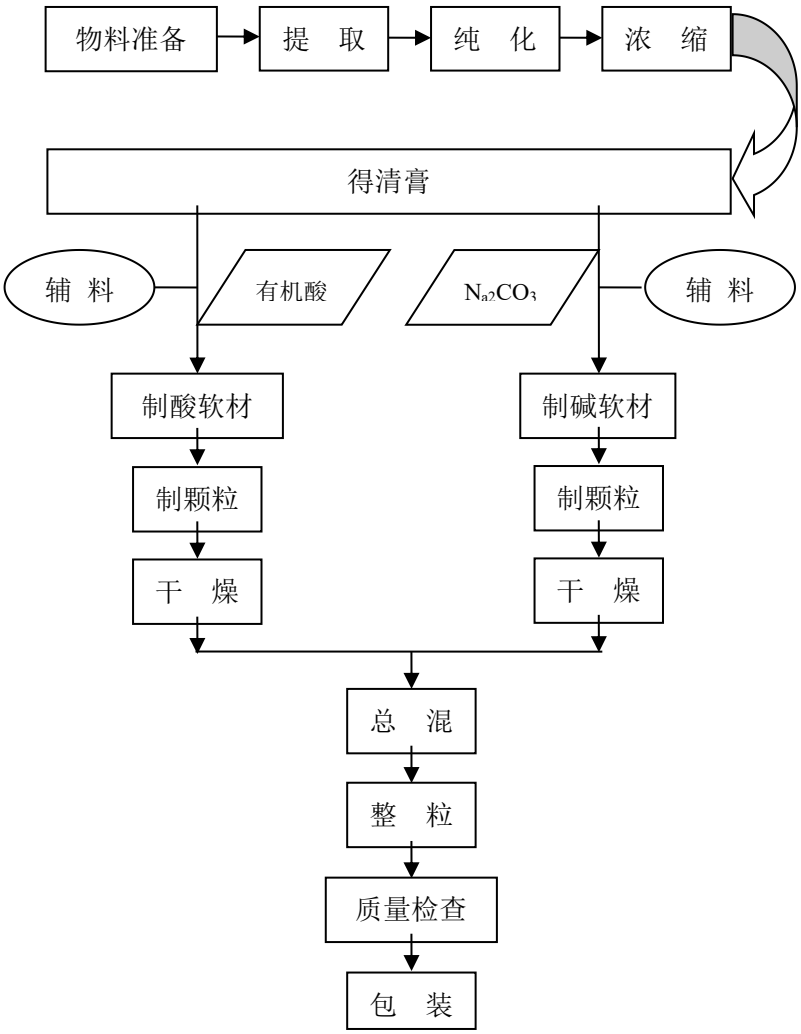


图 2-13　泡腾性颗粒剂工艺流程图

二、颗粒剂常见的质量问题与解决措施

1.吸湿结块　系指中药颗粒剂在运输、储存过程中的吸湿结块，甚至溶解的现象，这是颗粒剂最为突出的质量问题。其主要原因是由于中药浸膏中含有大量水溶性成分吸湿所致。

目前主要通过改变工艺环节，优化工艺条件加以解决：①纯化提取液：可采用水提醇沉法、高速离心法、膜分离技术、大孔吸附树脂分离技术、絮凝澄清法等对提取液进行分离纯化；②选用防潮辅料：如加入微晶纤维素、微粉硅胶、可溶性淀粉、无水乳糖、磷酸钙等均可调节制剂的吸湿性，但选用时应避免对颗粒剂溶化性检查的影响。尤其是喷雾干燥所得浸膏粉，更易吸潮而黏结成团，造成制粒困难，必须加入适当的赋形剂以降低浸膏粉的引湿性；③包薄膜衣：适当的薄膜衣对水蒸

气、光线有一定的隔离能力，颗粒包薄膜衣可有效防潮；④防潮包装：采用铝塑复合膜包装材料进行色装，具有良好的防潮作用。

2.均匀度检查不合格　系指颗粒剂粒度检查时，常出现细粉超标的现象。其原因主要有浸膏黏性不足，制备时乙醇浓度过高；浸膏与辅料比例不当；黏合剂品种、浓度和用量不当；颗粒含水量过低。在生产中应针对产生细粉过多的原因，采取不同的措施加以解决。

3.溶化性检查不合格　系指有些水溶性颗粒剂成品的溶化性检查出现不能全部溶解，浑浊明显等现象。

主要原因与解决措施为：①有效成分难溶于水，或处方中药物间发生反应生成难溶

例 1　小青龙颗粒

[处方]　麻黄 154g　桂枝 154g　白芍 154g　干姜 15 4g　细辛 77g

甘草（蜜制）154g 法半夏 231g 五味子 154g

[制法]　以上 8 味，细辛、桂枝提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣与白芍、麻黄、五味子、甘草加水煎煮至味尽，合并煎液，滤过，滤液和蒸馏后的水溶液合并，浓缩至约 l000ml；法半夏、干姜粉碎成粗粉，照《中国药典》2005 年版一部附录流浸膏剂与浸膏剂项下的渗漉法，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后，进行渗漉，渗漉液回收乙醇，与上述药液合并，静置，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.35～1.38（50℃）的清膏，加入蔗糖粉适量，混匀，制成颗粒，干燥，喷加上述细辛、桂枝的挥发油，混匀，制成 l000g，即得。

[功能与主治]　解表化饮，止咳平喘。用于风寒水饮，恶寒发热，无汗，喘咳痰稀。

[用法与用量]　开水冲服。一次 13g，一日 3 次。

第四节　颗粒剂的质量要求与检查

一、性状

颗粒剂应干燥，颗粒均匀，色泽一致，无吸潮、结块、潮解等现象。

二、粒度

除另有规定外，取供试品 30g，称定重量，置规定的药筛中，保持水平状态过筛，左右往返，边筛边轻叩 3 分钟。不能通过 1 号筛和能通过 5 号筛的颗粒和粉末总和，不得超过 15%。

三、水分

按照《中国药典》2010 年版一部附录ⅨH 水分测定法测定，除另有规定外，不得过 6.0%。

四、溶化性

取试品 1 袋（多剂量包装取 10g），加热水 200ml，搅拌 5 分钟，立即观察。可溶颗粒应全部溶化，允许有轻微浑浊；混悬颗粒应能混悬均匀。泡腾颗粒剂检查法：取供萎品 3 袋，分别置盛有 200ml 水的烧杯中，水温为 15℃～25℃，应迅速产生气体而呈泡腾状，5 分钟内颗粒均应完全分散或溶解在水中。

五、装量差异

1.单剂量包装的颗粒剂，按下述方法检查，应符合规定。

检查法　取单剂量分装的颗粒剂供试品 10 袋（瓶），分别称定每袋（瓶）内容物的重量，每袋（瓶）的装量与标示装量相比较，超出装量限度的不得多于 2 袋（瓶），并不得有 1 袋（瓶）超出限量 1 倍。

表 2-2　单剂量颗粒剂装量差异限度

标示装量	装量差异限度
1.0g 及 1.0g 以下	±10%
1.0g 以上至 1.5g	±8%
1.5g 以上至 6.0g	±7%
6.0g 以上	±5%

六、装量

多剂量包装的颗粒剂，照 2010 版《中国药典》一部最低装量检查法检查，应符合规定。

七、微生物限度

除另有规定外，照 2010 年版《中国药典》微生物限度检查法（附录ⅩⅢ Ｃ）检

查，应符合规定。

第五节　颗粒剂的验证

一、颗粒剂设备验证

（一）颗粒剂生产的主要设备及与质量控制相关性

1.粉碎机　粉碎机用于药材粉碎、辅料粉碎，常用设备为万能粉碎机。粉碎的细度将直接影响颗粒剂的成型、外观及含量的均匀度。

2.混合机　混合机用于将颗粒剂处方中的药料粉、辅料粉按比例混合，常用混合设备有三维动态混合机、V 型混合机、全自动提升混合机。混合的均匀度直接关系到颗粒剂质量的均匀性、含量的准确性、外观及疗效。

3.干燥设备　指将提取清膏喷雾干燥成固体药粉的常用设备有喷雾干燥塔；用于将湿颗粒干燥咸水分合格的颗粒，常用设备有干燥箱（一般为真空干燥箱）、一步制粒干燥机。干燥设备的性能将直接影响到颗粒剂的水分、外观（是否有焦糊、粘连等）、含量是否符合质量要求。

4.制粒机　制粒机是将药粉制成颗粒的成型设备，常用设备有摇摆制粒机、干法制粒机、一步制粒干燥机。制粒设备的性能将直接对颗粒剂的外观、粒度、溶化性等起决定性作用。

5.包装机　包装机是将颗粒包装成规定包装规格的设备，常用设备有袋装、瓶装包装机。包装机的性能直接影响颗粒剂包装装量的准确性，包装的密封性直接影响着颗粒剂产品的防潮性、质量稳定性。

（二）主要设备性能验证内容

颗粒剂主要设备性能验证内容见表 2-3。

表 2-3　颗粒剂生产主要设备验证性能确认内容

序号	工序	相关设备	设备性能确认内容
1	粉碎	粉碎机	内桶容积、制粉细度、配套功率
2	混合	混合机	装量、功率、混合时间

	清膏干燥	喷雾干燥机	送风机功率、引风机功率、风门档位、蒸汽加热压力、电加热功率、进风温度、出风温度、送料流速、塔内压力、每小时蒸发量
3	颗粒干燥	沸腾干燥制粒机（一步制粒机）	装量、进风风量、进风温度、物料温度、出风温度、抖袋频率、引风机频率、干燥时间
		干燥箱	蒸汽压力、真空度、温度、装量、装盘厚度、干燥时间
	湿法制粒	槽式混合机（混合制软材）	电流、电压、搅拌速度、装量、时间
		摇摆制粒机	装量、转速、筛网松紧度、颗粒粒度
4	干法制粒	辊轴式干法制粒机	主压力、侧压力、送料速度、成型率、颗粒粒度
	一步制粒	沸腾制粒干燥机（一步制粒机）	装量、进风风量、进风温度、物料温度、出风温度、抖袋频率、引风机频率、蠕动泵转速、喷雾时间、干燥时间
5	包装	包装机（袋装）	横纵封温度、袋长、光标、切口、打字、封口压字、装量、密封性、外观

二、颗粒剂工艺验证

一个完整的颗粒剂工艺验证过程应包括原料提取、浓缩、干燥、粉碎过筛、混合、制粒、整粒、包装等加工工序。主要工艺验证内容见表 2-4。

三、颗粒剂清洁验证

颗粒剂清洁验证以辊轴式干法压粒机的清洁验证（执行辊轴式干法压粒机清洁标准操作规程）为例，列表 2-5 说明如下。

表 2-4　颗粒剂主要工艺验证内容

工序	工艺技术参数	质量控制点测定项目	检验标准
清膏喷雾干燥	进、出风温度 送料流速 引风机功率 风门档位 收料温度 每小时蒸发量	水分 外观颜色 药粉细度 收粉率 外观颜色	水分测定，小于 5% 药粉细度均匀 药粉颜色符合工艺要求 收粉率符合工艺要求

混合	混合重量 旋转速度 混合时间	装量 混合时间 混合均匀度	装量是混合机容量的 70% 混合时间符合工艺规程 均匀度检查
湿法制粒	装量 转速筛网松紧度 颗粒粒度	湿颗粒粒度 湿颗粒颜色	符合工艺要求 符合工艺要求
沸腾干燥制粒	进风温度 物料温度 出风温度 抖袋频率 引风机频率蠕动泵 转速 压缩空气	装量 水分 外观颜色 粒度 溶化性	装量符合工艺要求 水分小于 6% 外观颜色符合工艺要求 粒度符合工艺要求 溶化性符合颗粒剂要求
干法制粒	装量 主压力 侧压力 送料速度 成型率 颗粒粒度	颗粒粒度 水分 溶化性 外观颜色	符合工艺要求 水分，小于 6% 溶化性符合颗粒剂要求 外观颜色符合工艺要求
包装	横纵封温度、袋长（或光标） 切口 装量 密封性 外观	装量 密封性 外观 微生物限度检查	装量符合工艺要求 封口严密平整不漏气 外观平整，字迹清晰，切口适当 微生物限度符合颗粒剂要求

表 2-5　清洁关键部位、取样关键点及清洁效果评价

关键清洁部位	进料斗及进料装置、辊压轮、接料箱、整粒部件	
验证关键取样点	整粒装置出料口	接料箱内表面
取样方法	最终淋洗水法	棉签擦拭法
检测内容	物料残留、微生物残留检测	
清洁后效果评价限度标准	物料残留： 清洗后应呈中性（原则上不能受到前一品种 l0ppm 的污染，必要时应对关键指标成分残留进行检测） 微生物残留： 最终淋洗水法，菌落数应≤50cfu/ml 棉签擦拭法，菌落数应≤4cfu/cm2	
清洁有效期确定	在清洁一天后 24 小时连续取样，化验微生物，以检测结果确定清洁有效期。	

通过以上清洁验证，证明经清洁后的设备上残留物的含量达到规定限度要求，可防止产品遗留物及洗涤剂的污染，从而达到清洁验证的目的。

第三章　胶囊剂生产技术

第一节　知识概述

一、胶囊剂的含义和特点

胶囊剂系指将药物盛装于硬质空胶囊或软质的囊材中制成的固体剂型。

胶囊剂的填充物可以是化学药物、中药提取物、药物粉末、药物颗粒及微丸或者与明胶互不相溶的液体。囊材以明胶为主要原料，合以不同附加剂制成。近年来也有应用甲基纤维素、海藻酸钙（或钠盐）、聚乙烯醇、变性明胶及其他高分子材料以改变胶囊剂溶解度或产生肠溶性。

胶囊剂的发展史

明代出现了胶囊剂的雏形，人们将药物用类似面囊的食物包裹后服用，类似于现代的胶囊剂的应用。1730 年维也纳药剂师开始使用淀粉胶囊，1834 年法国的 Mothes 和 Dublane 最早在橄榄形明胶胶壳中填充药物后，用一滴浓的温热明胶溶液进行封闭从而发明了软胶囊,1848 年英国的 Murdock 发明了两节套入式胶囊，从而出现了硬胶囊。1872 年第一台胶囊制造填充机在法国诞生。随着机械工业的兴起,特别是自动胶囊填充机等先进设备的问世,胶囊剂取得了很大的发展，其产量、产值仅次于片剂和注射剂而位居第三。

目前，胶囊剂已经成为口服固体制剂的主要剂型之一，主要供内服，也有供直肠、阴道给药的胶囊以及可改变释药特征的缓释、控释胶囊。《中国药典》2010 年版一部收载的中药成方制剂中共有胶囊剂 144 种，其中硬胶囊剂 138 种、软胶囊剂 6 种。

胶囊剂在中药制剂中发展很快，主要是由于其具有以下特点：

1.外观光洁、美观，能掩盖药物不良气味。如穿心莲胶囊、鱼肝油丸。

2.生物利用度高，剂量准确。因其制备时一般不须添加黏合剂或使用重压力，所以，胶囊剂的内容物结合力相对较小，在胃液中崩解较快，易吸收，显效较片剂、丸剂为快。

3.可提高药物的稳定性。对光和热等敏感的药物，如纤维素、抗生素等可装入不

透光的胶囊中，以保护药物免受湿气和空气中氧、光线的作用，从而提高其稳定性。

4.可弥补其他固体剂型的不足。含油量高的药物或液态药物难以制成丸剂、片剂等，但可制成胶囊剂。

5.可定时定位释放药物。如可先将药物制成颗粒，然后用不同释放速度的高分子材料包衣或制成微囊，按需要的比例混匀后装入空胶囊中，可制成缓释、控释、长效、肠溶等多种类型的胶囊剂。

6.大小样式多样化，可着色、外壁印字等，利于识别。

二、胶囊剂的分类

胶囊剂可分为硬胶囊剂、软胶囊剂（胶丸）和肠溶胶囊剂。

1.硬胶囊剂　系指将药材提取物、药材提取物加药材细粉或药材细粉与适宜辅料制成的均匀粉末、细小颗粒、小丸、半固体或液体，填充于空心硬质胶囊壳中的胶囊剂。空心胶囊为具有弹性的两节圆筒，上下紧密套合而成。

2.软胶囊剂　指将药材提取物、液体药物或与适宜辅料混匀后用滴制法或压制法密封于软质囊材中的胶囊剂。

3.肠溶胶囊剂　系指不溶于胃液，但能在肠液中崩解或释放的胶囊剂。其所采用的硬胶囊或软胶囊是经药用高分子处理或用其他适宜方法加工而成。

此外，还有以软、硬胶囊为基础的缓释、控释胶囊，供腔道用的直肠、阴道胶囊等。

第二节　胶囊剂制备技术

一、硬胶囊剂的制备

硬胶囊剂系指药物填充于空心硬质空胶囊壳中制成的胶囊剂。因其囊壳的主要原料明胶含有较大水分，溶水性较强，通常下列药物不得填充于硬胶囊中：①能使胶囊壁溶化的药物，如药物的水溶液和稀乙醇溶液。②吸湿性药物，因可使胶囊壁过分干燥而变脆。③可使胶囊壁变软的易风化药物。④易溶性药物如氯化钠、溴化钠、碘化物等，以及小剂量的刺激性药物，因在胃中溶解后局部浓度过高而刺激胃黏膜。

硬胶囊剂制备的一般工艺流程：

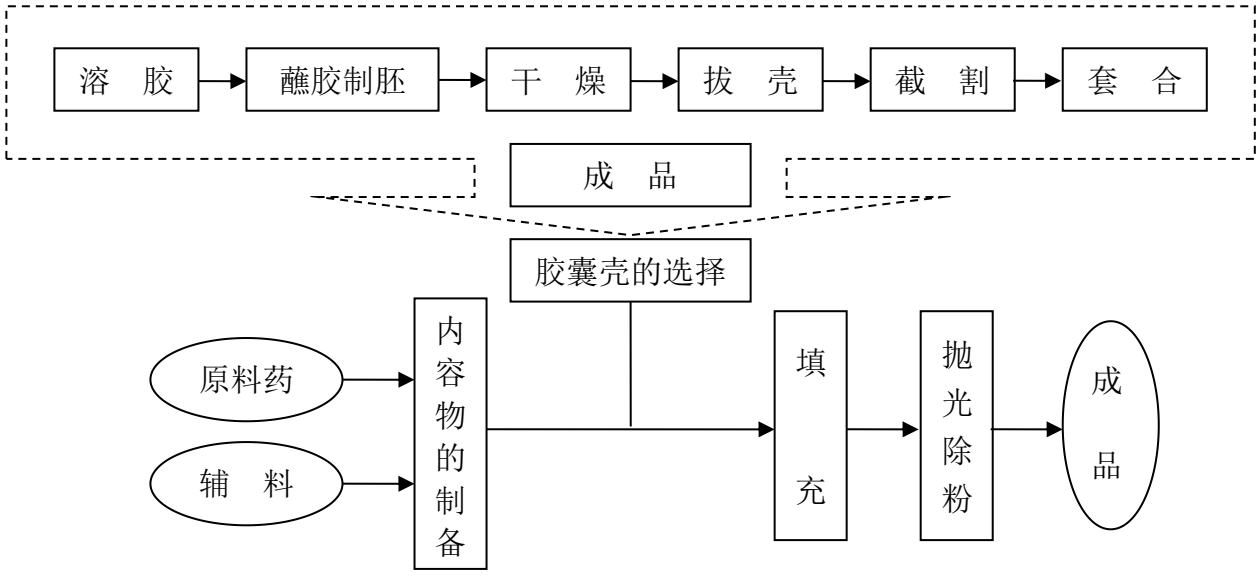


图 3-1　硬胶囊剂工艺流程图

硬胶囊剂作为口服固体制剂，其生产区域洁净度为 D 级。

（一）空胶囊壳的制备与选择

1.胶囊壳的组成　胶囊壳的主要原料为明胶，并辅以适宜的附加剂，以改变明胶的可塑性、黏性、胶冻力、外观性征等，使其美观大方，符合制剂的需要。常用的附加剂有增塑剂、胶冻剂、避光剂、着色剂、矫味剂、防腐剂等。

（1）明胶　制备胶囊囊材的主要原料为明胶。

明胶因来源不同，可分为骨明胶和皮明胶。骨明胶质地坚硬、性脆且透明度较差；皮明胶具有可塑性，透明度亦好，两者需混合使用。因水解的方法不同，可分为 A 型明胶和 B 型明胶，A 型明胶用酸法工艺制备而得，等电点为 pH8～9，B 型明胶用碱法工艺制备而得，等电点为 pH4. 7～5，两者需混合使用。

除明胶外，还有用甲基纤维素、羟烷基淀粉、褐藻胶、海洋生物胶、和淀粉等材料作原料。

（2）附加剂

①增塑剂：由于明胶易吸湿，又易脱水，为了增加空胶囊的坚韧性与可塑性，可适当加入少量增塑剂，如羧甲基纤维素钠（ CMC-Na）、羟丙基纤维素（HPC）、油酸酰胺磺酸钠、山梨醇或甘油等。

②蔽光剂：对光敏感的药物可加蔽光剂（2%～3%二氧化钛）制成不透光的空胶囊。

③防腐剂：常用的为尼泊金类，以防胶液在制备过程中细菌的繁殖和胶囊在贮存中发生霉变。

④着色剂：在制胶囊的胶液中加入适量的食用色素，可使产品易于识别、美观；少量十二烷基硫酸钠可增加空胶囊的光泽。

⑤矫味剂：常用的为芳香矫味剂，如 0.1%乙基香草醛和不超过 2%的香精油。

⑥胶冻剂：能增加胶液的凝聚力和胶冻力，是蘸模后明胶的流动性减弱，常用的为琼脂或石花菜水煎液。

⑦硅油：可增强胶囊壳的机械强度、抗湿性和抗霉作用。

2.空胶囊壳的制备　空胶囊壳呈圆筒状，由囊身、囊帽紧密套合而成，有专门生产厂家进行生产，其工艺为：溶胶-蘸胶制胚-干燥-拔壳-截割-套合-质检-包装。品种有透明、不透明及半透明 3 种，为便于识别，胶囊壳多被制成不同颜色，囊帽和囊身也有不同颜色。目前，空胶囊壳采用全自动化生产，生产环境洁净度应达到 D 级标准，温度 18～26℃，湿度 40～65%。

3.空胶囊壳的规格　国家标准将空心胶囊划分为优等品、一等品、合格品三个等级。通常机装的空胶囊应选用优等品和一等品，手工填充的空胶囊可选用合格品。

空胶囊的规格由大到小分别为 000、00、0、1、2、3、4、5 号 8 种。其容积（ml ±10%）分别为 1.42、0.95、0.67、0.48、0.37、0.27、0.20、0.13。号数越大，容积越小。

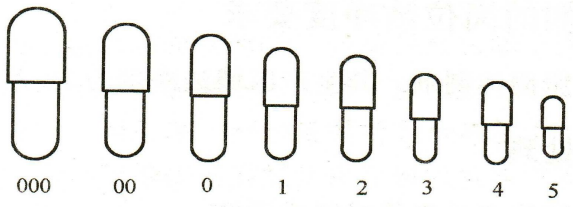


图 3-2　硬质空胶囊壳的规格

中药硬胶囊常用的规格是 0、1、2、3 号 4 种，小容积胶囊常用于儿童用药或充填贵重药品。近年国际市场上，一种短粗近似球形安全型胶囊（锁口胶囊）被采用，其特点是当囊体、囊帽锁紧后，不经破坏很难把胶囊打开，可有效防止胶囊中的充填物被人替换。

由于药物填充多用容积分剂量，而药物的密度、晶型、细度以及剂量不同，所占容积也不同，故应按药物单剂量所占容积来选用最小空胶囊。一般多凭经验或试

装选用适当规格空胶囊，如图 3-3。

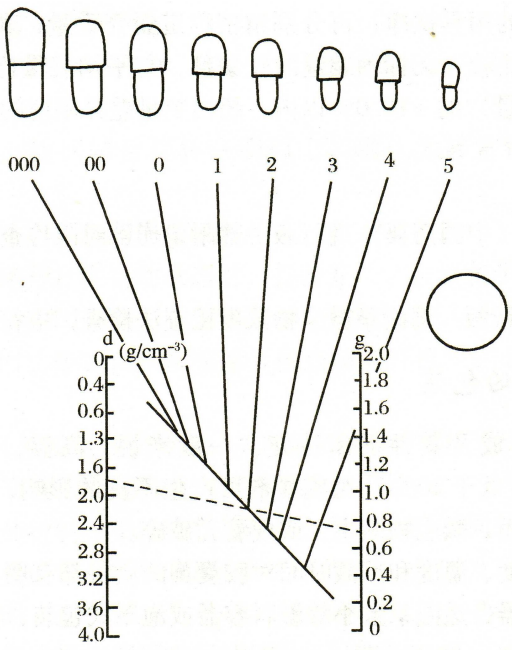


图 3-3　硬胶囊壳大小选择示意图

（二）硬胶囊剂的制备

1.内容物的制备

硬胶囊中填充的药物多为细粉或制成颗粒。

化学药品通常经粉碎、混合、过筛等操作制成均匀干燥的散剂后即可用于填充。

中药一般需按处方中药物性质、用药剂量及治疗需要进行适当处理。具体步骤如下：

（1）处方中贵重药物及剂量不大的药物可直接粉碎成细粉，经过筛混合均匀后填充。

（2）处方中剂量较大的药物，可将部分易于粉碎者粉碎成细粉。其余药物经适当提取后浓缩成稠膏，再与上述药粉混合均匀，干燥，研细、过筛或制成颗粒混匀后填充。

（3）将处方中全部药物提取，浓缩成稠膏，加适量的吸收剂，搓匀、干燥、粉碎、过筛、混匀后填充。

（4）已明确有效成分的药物，可用适当方法提取其有效成分，干燥、粉碎、过筛、混匀后填充。

（5）含有挥发性或芳香性成分的药物，可采用双提法提取挥发油，使用β-环糊精包合制成微丸，再与药物提取物值得的颗粒混匀后填充。

2.药物的填充　硬胶囊剂的填充方法有手工填充和自动硬胶囊填充机填充两种。

（1）手工填充

手工填充方法分为纯手工填充和使用胶囊分装器填充。

纯手工填充，如图 3-4，是先将药物粉末置于纸或玻璃板上，用药刀铺成一层并轻轻压紧，使其厚度为囊身高度的 1/3 左右。然后持囊身，开口向下插入粉末内，使粉末嵌入胶囊中，如此压装数次至胶囊被填满，称重，如重量适合，即将囊帽套上。

填装过程中对胶囊所施压力应均匀，并随时校准，使每一胶囊均具有准确的重量。填充毒药处方时，应将药物逐剂称量，再装入胶囊内。

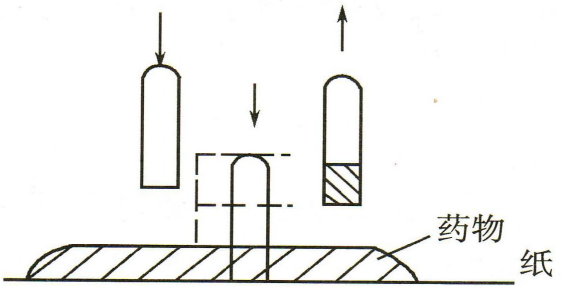


图 3-4 手工填充示意图

纯手工填充费工耗时，效率低，装量差异较大，仅适合小剂量实验。为提高填充的速度，可用硬胶囊分装器进行填充。

硬胶囊分装器按胶囊型号进行区分，如图 3-5，由面板和底板组成。面板有仅容固定规格的硬胶囊壳囊身插入的圆孔，圆孔孔数按需而定。使用时，面板和底板重叠，面板由两侧支柱支起，与底板保持一个囊身的距离，然后将囊身插入面板模孔，胶囊口与面板膜孔上表面平齐。装上药粉，使用刮粉板反复将药粉扫入胶囊，刮粉过程中可震摇分装器，使药粉夯实。待药粉填满胶囊后，扫出多余的药粉。平移面板，撤去支撑，使面板和底板重合，顶出囊身，套上囊帽，最后把装好的胶囊倒在筛里，筛出多余的药粉即可。

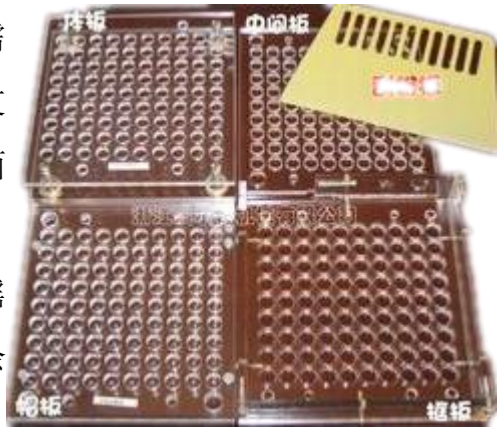


图 3-5　胶囊填充板

手工装填胶囊时应注意清洁卫生，操作前必须洗手并带上手套或指套。

硬胶囊分装器填充硬胶囊，适合医院制剂室或实训室小剂量药物的填充。

（2）机械填充

大规模生产，采用自动硬胶囊填充机进行制备，其型号很多，但工作原理相似，一般流程是：空胶囊供给-排列-校准-分离-填充-残品剔除-套合-成品排出，如图 3-6 所示。

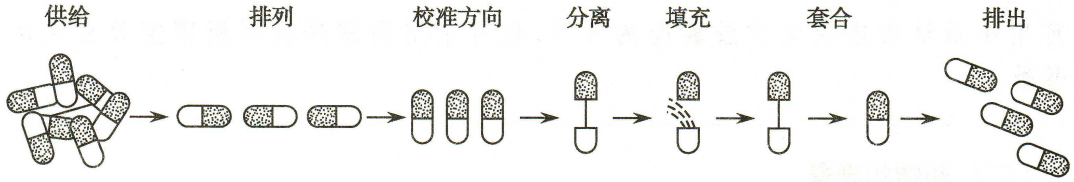


图 3-6 自动胶囊填充机工作流程图

根据填充原理不同，自动硬胶囊填充机的填充方式有四种类型，如图 3-7：a 型是螺状推进药物进入囊体；b 型是柱塞上下往复将药物压进囊体；c 型是药物粉末或颗粒自由流入囊体；d 型是在填充管内先将药物压成单剂量的小圆柱，在进入囊体。从填充原理来看，a 型与 b 型填充机适于流动性较好的药物，c 型填充机适于自由流动性较好的药物，d 型填充机适于聚集性较强的药粉，如结晶类药物和易吸湿的药物。

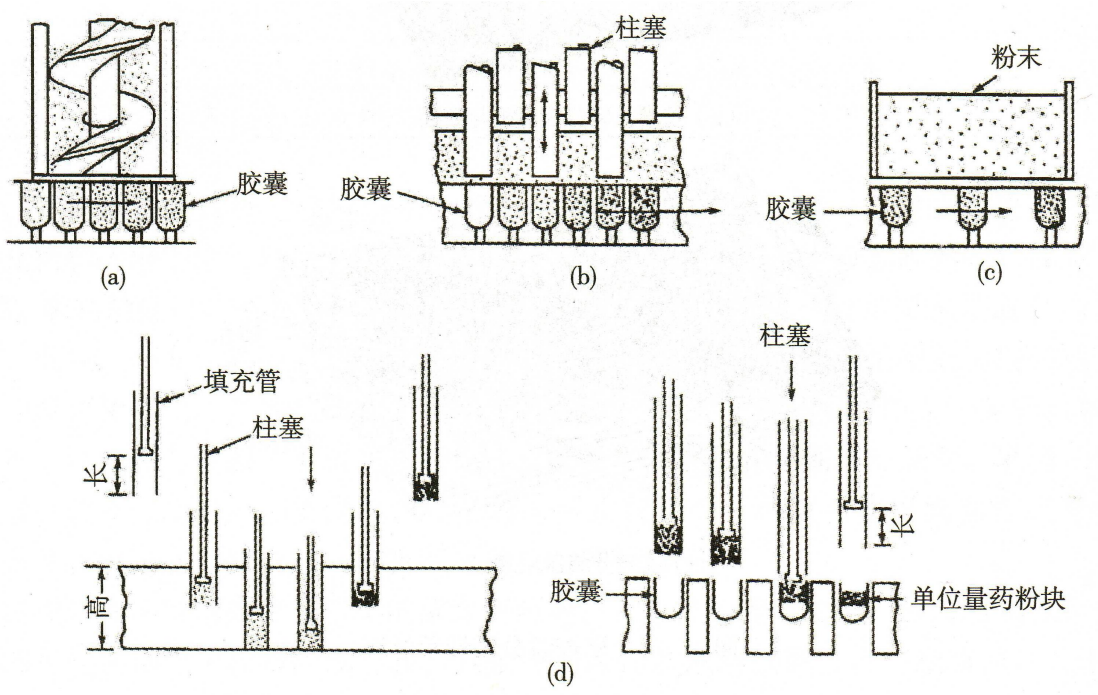


图 3-7 自动胶囊填充机的填充类型

3.胶囊的封口

欲使胶囊囊帽与囊身套合紧密，需对填充后的硬胶囊进行封口。硬胶囊壳分为平口型和锁口型两种。使用平口型胶囊壳时，可在胶囊口上涂一层阿拉伯胶浆或蘸少许40%的乙醇进行封口。锁口型胶囊在囊身上部靠近囊口处有一圈凹陷，囊帽中上部有一圈向内的突起，套合后凹陷和突起可扣合在一起，所以，锁口型胶囊不需特意封口，密闭性较好，目前较为常用。

4.除粉和抛光

手工填充的胶囊可用洁净的纱布包起，用手轻轻搓滚以拭去胶囊外面黏附的药粉，机械填充的胶囊使用振动除粉器进行除粉操作。除粉后的硬胶囊可用喷有少量液体石蜡的纱布滚搓，使之光亮。

5.包装与贮藏

胶囊剂易受温度与湿度的影响，因此包装材料必须具有良好的密封性能。现常用玻璃瓶、塑料瓶和铝塑泡罩包装。胶囊剂应贮藏在阴凉干燥处。

（三）注意事项

1.填充小剂量的药粉，尤其是麻醉、毒性药物，应先用适当的稀释剂稀释一定的倍数（按散剂倍散制备操作），混匀后填充。

2.填充易引湿或混合后发生共熔的药物，可根据情况分别加入适量的稀释剂，混合后填充。

3.疏松性药物小量填充时，可加适量乙醇或液体石蜡混匀后填充。

4.胶囊剂装量差异超限，其产生的原因主要有囊壳因素、药物因素、填充设备匿素等。可以通过加入适宜辅料或者制颗粒等方法改善药物的流动性，使填充准确，同时对填充设备要及时维修保养，确保正常运转。

5.胶囊剂吸潮问题可通过改进制备工艺（如制粒、防潮包衣），利用玻璃瓶、双铝箔包装及铝塑包装等方法解决。

二、软胶囊剂的制备

软胶囊剂系指药物密封于软质胶囊中制成的胶囊剂。

软胶囊剂制备的一般工艺流程，如图3-9所示：

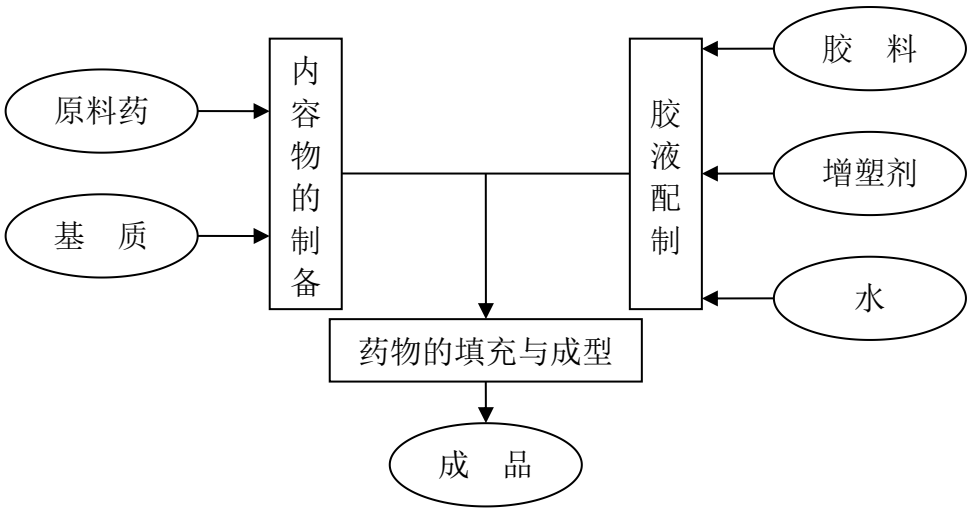


图 3-9 软胶囊剂工艺流程图

（一）软胶囊囊材的组成

软胶囊的囊材主要由胶料、增塑剂（甘油或山梨醇）、附加剂（防腐剂、色素、香料、蔽光剂等）以及水四部分组成。囊材弹性的大小取决于明胶、甘油和水的比例，三者较适宜的重量比为 1:0.4:1～1:0.6:1。

胶料一般为明胶或阿拉伯胶；防腐剂常用对羟基苯甲酸甲酯-对羟基苯甲酸丙酯（4:1），用量一般为明胶量的 0.2～0.3%；色素常用食用规格的水溶性染料；香料常用 0.1%的乙基香草醛或 2%的香精；避光剂常用二氧化钛，每 1kg 明胶原料常加 2～12g；加 1%的富马酸可增加胶囊的溶解性；加二甲基硅油可改善空心胶囊的机械强度，提高防潮防霉能力。

（二）软胶囊大小的选择

软胶囊的形状有球形、椭圆形等多种。其大小决定于一下因素：

1.在保证药物治疗量的前提下，软胶囊体积应尽可能小；

2.混悬液制成软胶囊时，所需软胶囊的大小，可用“基质吸附率”来决定。基质吸附率是指将 lg 固体药物制成填充胶囊的混悬液时所需液体基质的克数。

影响固体药物基质吸附率的因素有：药物粒子大小、形状、物理状态（纤维状、无定形、结晶状）、密度、含水量以及亲油性和亲水性等。

（三）对软胶囊内填充物的要求

由于囊壁以明胶为主，对蛋白质性质无影响的药物和附加剂、各种油类或对明胶无溶解作用的液体药物或药物混悬液，甚至固体药物均可填充。在填充液体药物时，pH 应控制在 4.5～7.5 之间，否则软胶囊剂在贮存期间可因明胶的酸水解而漏泄，或引起明胶的碱性变性而影响软胶囊剂的溶解性。

内容物为下列情况，一般不宜制成软胶囊：

1.O/W 型乳剂，因为囊壳吸水使乳剂失水而被破坏。

2.含水分超过 5%的药物溶液，能使软胶囊软化或溶解。

3.含低分子量的水溶性或挥发性有机化合物，如乙醇、丙酮、酸、胺以及酯等。

软胶囊填充药物为非水溶液，若添加与水混溶的液体如聚乙二醇、甘油、丙二醇等时，应注意其吸水性，防止囊壳本身含有的水迅速转移到药物中去，而使胶壳的弹性降低。软胶囊中填充混悬液时，混悬液的分散介质常用植物油或 PEG400，混悬液中还应含有助悬剂。填充固体药物时，药物粉末至少应过五号筛（80 目）。

（四）药物的填充与成型

软胶囊剂生产时，填充药物与成型同时进行。软胶囊的成型方法可分为压制法（模压法）和滴制法两种。

1.压制法　用压制法制备软胶囊时应首先制好胶片，然后将药物置于两胶片之间，使用钢板模或旋转模挤压胶片使药物被包裹于胶片之中。制备过程如下：

（1）配置胶液：根据囊材处方（国内通常为明胶 1kg、阿拉伯胶 0.25kg、甘油 0.75kg、糖浆 0.15kg、蒸馏水 1.5kg），取明胶与阿拉伯胶加水浸泡膨胀后溶解成胶浆，然后加入甘油和糖浆搅匀，再加入附加剂，混匀即得。

（2）制胶片：将配好的囊材胶液涂于平坦的钢板上，使厚薄均匀，在 90℃干燥成韧性适宜的半透明胶片。

（3）模压成型：小量生产时用钢板模手工压制。大量生产时采用旋转模压法。钢板模系上、下两块形状大小相同可以复合的钢板，每张钢板上均有一定数目与大小相同的圆形或椭圆形穿孔（此穿孔部分有的可卸下）。将钢板模的两边加温，取胶片一张平铺于下模板，再将计算量的药液倒于胶片上成一均匀薄层，另取胶片一张上覆，然后盖好上模扳，加压，借每一模孔的锐利边缘互相接触，将胶片切断，包裹药物的胶片即被压入上下模孔内，胶丸的边缘因模孔边缘略略突出，故于接触时

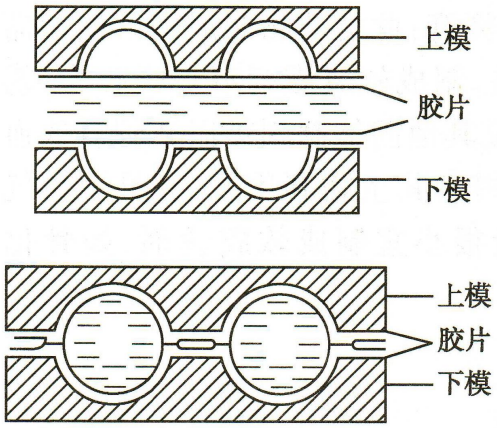


图 3-10　软胶囊剂压制法示意图

自行密封而成胶丸。取出胶丸，干燥，筛选，用适宜溶煤（乙醇或乙醇丙酮混合液）除去表面油污，再置石灰箱中干燥。分装前在胶丸表面再涂一层液状石蜡，以防黏连。

此法纯手工操作，劳动强度大，产量低，生产效率低。成品率低，一般在 85%以下，装量差异比较大。

旋转模压法采用自动旋转轧囊机，药液由贮液槽经导管流人楔形注入器，软胶片由两侧送料轴自相反方向传送过来，相对地进入两个轮状模子的夹缝处，此时药液借填充泵的推动，定量地落入两胶片之间，由于旋转的轮模连续转动，将胶片与药液压入两模的凹槽中，使胶片呈两个球形，将药液包裹成一个球形囊状物，剩余的胶片被切断分离。

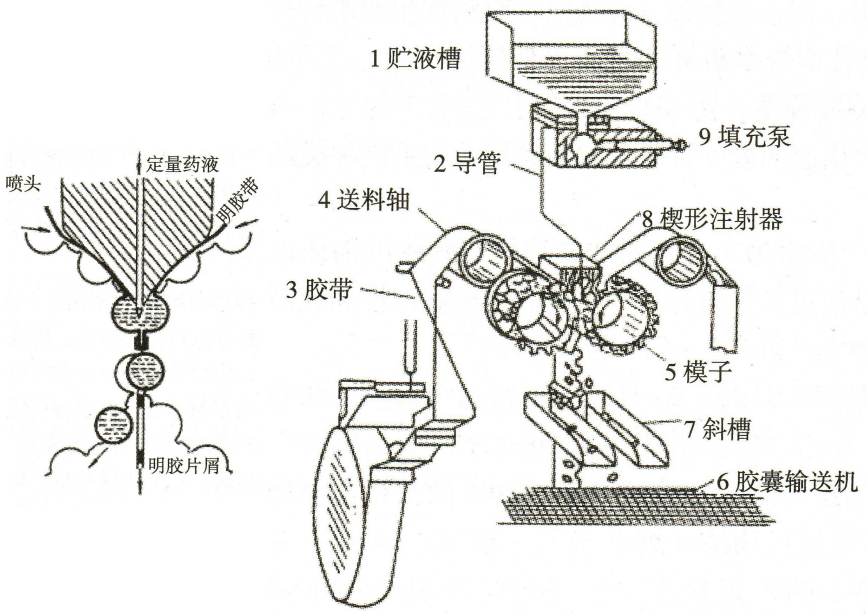


图 3-11 自动软胶囊轧囊机旋转模面图和自动软胶囊轧囊机旋转模压示意图

此时的软胶囊剂囊材含水量较高，表面较软，将表面的润滑油洗净后，须送入相对湿度 20%～30%，温度 21~24℃的旋转式漆筒中进行定型，一般需要将胶囊壳的含水量降至 60%—10%后方可分装。

采用自动旋转模压制时，填充的药液量由填充泵准确控制，填充药液与软胶囊模的形成是同步、协调进行的。本法计量准确，产量大，物料耗损少，装量差异小，

成品率可达 98%.

2.滴制法　是指利用明胶与油状药液为两相，通过滴丸机的喷头（或称滴头）使两相按不同速度滴出，使一定量的明胶液包裹一定量的药液后，滴人另一种互不相溶的液体冷却剂中，明胶液在冷却剂中因表面张力作用而凝固成球形软胶囊（胶丸）的方法。

影响滴制法胶丸质量的因素主要有：①胶液的组成；②胶液的黏度；③药物、明胶及冷却剂三者的密度适宜，保证软胶囊在冷却剂中有一定的下降速度，有足够时间使之冷却成型；④冷却箱温度；⑤软胶囊剂的干燥温度。在实际生产过程中，滴制工艺的设计实施，必须依据实验。

滴制法生产的软胶囊又称无缝胶丸，产量大、成品率高、装量差异小，生产过程中原料浪费比较少，生产成本较低，但只能生产球形产品，使用具有一定的局限性。

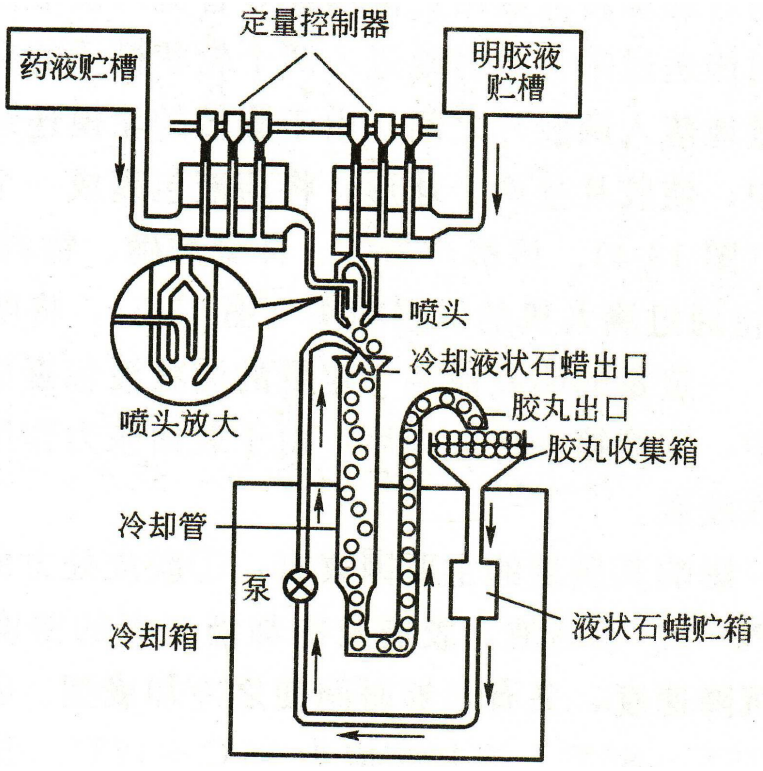


图 3-12　软胶囊剂滴制法生产过程示意图

例　牡荆油胶丸

[处方]　牡荆油（95%）1000g　食用植物油 3000g

[制法]

（1）胶液的制备：按胶液组成备好明胶 100g、甘油 30g、水 130g，取明胶加入适量的水，使其充分吸水膨胀，另取甘油及余下的水加热至 70℃～80℃，混合均匀，加入膨胀的明胶搅拌，熔融，保温静置 1～2 小时，待泡沫上浮后，除去，以洁净白布滤过，保温待用。配成胶液的黏度一般为 2.8 度～3.2 度，随季节灵活掌握。

（2）油液的制备：称取牡荆油与经加热灭菌并澄清的食用植物油充分搅匀，即得。

（3）制丸：将已制好的胶液置适宜容器中，控制温度于 60℃左右，将油液放入油箱内，液状石蜡温度以 10℃～17℃为宜（低于 10℃易乳化，高于 17℃则冷却不足），室内温度 10℃～20℃，滴头温度 40℃～50℃。开始滴制时应调节好喷头，使送出的胶液能将定量的油液厚薄均匀地包起来，并凝固成胶丸。待各项指标符合要求后，再进行滴制。

（4）整丸与干燥：将滴出的胶丸先均匀摊于纱网上，在 10℃以下低温吹风 4 小时以上。再置擦丸机撩去表面液状石蜡，然后于 10℃以下低温吹风 24 小时以上，转入 20℃～30℃室温吹风，经常翻动，经 24 小时后取出。用乙醇：丙醇（5：1）的混合液在洗丸机内洗去胶丸表面油层后，吹干洗液，再于 40℃～50℃干燥约 24 小时。取出干燥的胶丸，灯检，除去废丸（或用 95%乙醇洗涤），再于 40℃～50℃下吹烘 3～4 小时，检验合格后，即可包装。

[作用与用途]　祛痰，镇咳，平喘。用于慢性支气管炎。

[用法与用量]　口服。1 次 1～2 丸，1 日 3 次。

[注]　①本品每丸重 80mg，内含牡荆油 20mg。

②生产过程中胶液的配制可按明胶一甘油一水以 10：2：10 的比例，其用水量秋冬季节宜多些，夏季宜少。

③牡荆油的提取，取马鞭草科植物牡荆的新鲜叶，置于提取器中，用水蒸气蒸馏法提取挥发油，经油水分离器分出牡荆油，脱水，滤过即得，收得率为 0.06%～0.11%.

三、肠溶胶囊剂的制备

肠溶胶囊剂系指不溶于胃液（酸性）而可溶于肠液（碱性）的胶囊剂。某些具有辛臭味、刺激性的药物可制成肠溶胶囊剂。肠溶胶囊剂囊壳的制备有两种方法，一种是明胶与甲醛作用生成甲醛明胶，使明胶无游离氨基存在，失去与酸结合能力，只能在肠液中溶解。但此种处理方法受甲醛浓度浓度、处理时间、成品贮存时间等因素影响较大，使其肠溶性极不稳定。另一种方法是在明胶壳表面包被肠溶衣料，如用聚乙烯吡咯烷酮

（PVP）作底衣，再用 CAP、蜂蜡等进行外层包衣，可以改善醋酸纤维素酞酸酯（CAP）包衣后“脱壳”的缺点，肠溶性较为稳定。国内已有胶囊厂生产可在不同部位溶解的肠溶空胶囊，质量稳定，应用较多。

第三节　胶囊剂的质量要求与检查

按《中国药典》2010 年版一部附录的制剂通则规定，胶囊剂应做以下质量检查：

一、外观

胶囊剂应整洁，不得有黏结、变形、渗漏或囊壳破裂现象，并应无异臭。硬胶囊剂内容物应干燥、疏松、混合均匀；小剂量药物，应先用适宜稀释剂稀释并混合均匀。

二、水分

硬胶囊剂的内容物应做水分检测，按《中国药典》2010 年版一部附录ⅨH 规定的水分测定法执行测定，除另有规定外，内容物水分不得超过 9.0%；内容物为液体或半固体者不检查水分。

控制残留水分对保证胶囊剂的质量与稳定性有直接的关系。水分过高将引起胶囊膨胀、变形，滋长微生物，对吸湿性强的药物（如中药浸膏）还会产生溶化现象。

三、装量差异

取供试品 10 粒，按《中国药典》2010 年版一部附录ⅠL 规定的检查方法，分别精密称定重量，倾出内容物（不得损失囊壳），硬胶囊囊壳用小刷或其他适宜的用具拭净；软胶囊或内容物为半固体或液体的硬胶囊囊壳用乙醚等易挥发性溶剂洗净，置通风处使溶剂挥尽，再分别精密称定囊壳重量，求出每粒内容物的装量，每粒装量与标示装量相比较（无标示装量的胶囊剂，与平均装量比较），装量差异限度应在标示装量（或平均装登）的±10%以内，超出装量差异限度的不得多于 2 粒，并不得有 1 粒超出限度 1 倍。

四、崩解时限

硬胶囊剂或软胶囊剂的崩解时限，按《中国药典》2010 年版一部附录ⅫA 崩解

时限项下检查法检查。硬胶囊剂应在 30min 内全部崩解，软胶囊剂应在 1h 内全部崩解。软胶囊剂可改在人工胃液中检查，肠溶胶囊剂在盐酸溶液（9→1000ml）中检查，每粒的囊壳均不得有裂缝或崩解现象，在人工肠液中 1h 内全部崩解。凡规定检查溶出度、释放度的胶囊剂可不再检查崩解时限。

五、微生物限度

按《中国药典》2010 年版一部附录ⅩⅢC 微生物限度检查法检查，应符合规定。

胶囊剂不得检出大肠杆菌及其他致病菌，含生药原粉者每 1g 细菌数不得超过 10000 个，每 lg 霉菌数不得超过 100 个。

第四节　胶囊剂的验证

一、硬胶囊剂的验证

（一）硬胶囊剂的设备验证

1.硬胶囊生产主要设备及与质量控制相关性

（1）制粒设备　部分胶囊品种需将药物制成颗粒，然后填充，改善流动性，提高装量准确性。常用设备为摇摆式制粒机、高速旋转制粒机、干法制粒机或一步制粒机。

（2）混合机　混合是制备硬胶囊的重要工序。若混合不均匀，直接关系到硬胶囊含量的准确、疗效、外观及毒副反应等药品质量。常用设备有三维动态混合机、V 型混合机、槽型混合机。

（3）胶囊充填机　将药粉或颗粒充填入空胶囊的成型设备。它对硬胶囊的外观质量、装量差异、产量等起着决定性作用。

铝塑包装机：包装的封密性影响药物的稳定性。常用设备为铝塑包装机。

2.主要设备验证项目

硬胶囊剂主要设备的验证见表 3-1。

表 3-1　硬胶囊主要设备的验证

序号	工序名称	相关设备	验证项目	验证标准
1	制粒	制粒机	生产量、颗粒粒度、水分、休止角	粒度、外观
2	混合	混合机	装量、功率、均匀性	

3	充填	胶囊充填机	速度、空胶囊梳理、囊壳开启、成品推出、锁口、剔废、上机率、真空度、粉高传感器、过载保护、缺料保护、计量装置精度、除尘、灌装物质量	装量差异、外观
4	内包装	铝塑包装机	温控仪、真空、压缩空气、冷却水、速度	密封性

（二）硬胶囊剂的工艺验证

硬胶囊剂的主要工艺验证项目见表 3-2。

表 3-2　工艺验证项目

工序	工艺技术参数	质量控制测定项目	检验标准
制粒	制粒方式 干混时间 湿混时间 物料及黏合剂用量 干燥时间 整粒筛网目数	颗粒收率 颗粒外观 颗粒粒度 颗粒水分 颗粒微生物	符合该产品的工艺要求 达到规定的质量标准 达到规定的质量标准 达到规定的质量标准 符合《中国药典》要求
混合	单位研配重量 旋转速度 混合时间	装量 混合均匀度	装量为混合机的 70% 混合时间符合工艺要求 符合该产品的工艺要求
填充	填充方式 填充速度 每粒填充量 真空度	胶囊外观 装量差异 水分、微生物数	产品符合要求 符合该产品的工艺要求 符合《中国药典》胶囊剂项下要求

（三）硬胶囊剂的清洁验证

硬胶囊在制备过程中，需使用制粒、混合、充填等生产设备，以及大量的容器具、工具器，生产环节较多，过程较长，极易带来污染。因此，设备清洁、容器具清洁、工器具清洁的清洁方法及清洁后放置有效期都是清洁验证的关键。以胶囊生产中充填工序中的充填机及容器具清洗及清洁为例。

1.清洁验证项目

以胶囊生产中填充工序中的填充机及容器具清洗及清洁验证。

2.具体验证清洗部位

（1）料斗、给料系统、排胶囊系统、胶囊盘、顶针及顶针盘、工作台面等接触药物的部位。

（2）容器具。

3.清洁方法

（1）设备以吸尘器除药粉，以水清洗，再以 75%酒精消毒。

（2）容器具以 10%洗洁精溶液清洗，再用清水冲洗。

4.清洁后限度标准

（1）接触药品的设备、容器具内表面应≤20cfu/cm^2

（2）容器具冲洗后应呈中性。

5.清洁有效期确定

在清洁一天后 24 小时连续取样，化验微生物，以检测结果确定清洁有效期。

通过以上清洁验证项目、清洁方法、清洁后限度检查等证实清洁方法的有效性、可操作性及重现性，证明经清洁后的设备、容器具、工器具上残留物的含量达到规定限度要求，可防止产品遗留物及洗涤剂的污染，从而达到清洁验证的目的。

二、软胶囊剂的验证

（一）软胶囊剂的设备验证

1.软胶囊生产主要设备及与质量控制相关性

（1）化胶罐　明胶液的质量直接影响制丸的外观质量。常用设备为真空搅拌罐。

（2）软胶囊制丸机　将内容物制成软胶囊的成型设备。它对软胶囊的外观质量、重量差异、产量等起着决定性作用。常用设备有压制法软胶囊制丸机、滴制法软胶囊制丸机。

（3）泡罩包装机　包装的封密性影响药物的稳定性。常用设备为泡罩包装机。

2.主要设备验证项目

软胶囊剂主要设备的验证项目见表 3-3。

表 3-3　软胶囊主要设备的验证

序号	工序名称	相关设备	验证项目	验证标准
1	化胶	化胶罐	罐内容积、胶液均匀度、气泡、配套功率	胶液均匀度、气泡
2	制丸	制丸机	电机转速；输胶管加热套、明胶盒、喷体的温度，胶皮厚度，渗漏	装量差异、外观

3	内包装	泡罩机	温控仪、压缩空气、冷却水、速度	密封性

（二）软胶囊剂的工艺验证

软胶囊剂的主要工艺验证项目见表 3-4。

表 3-4　软胶囊工艺验证项目

工序	工艺技术参数	质量控制测定项目	检验标准
化胶	水浴温度	胶液温度	不高于 75℃
	真空度	气泡	无肉眼可见气泡
	真空时间	胶液水分	达到规定的质量标准
制丸	电机转速 输胶管加热温度 明胶盒温度 喷体温度	产量	产量符合要求
		软胶囊外观	圆整均匀、色泽一致、无渗漏
		装量差异	符合《中国药典》胶囊剂项下要求
干燥	电机转速 送风温度 送风湿度	产量	产量符合要求
		软胶囊外观	圆整均匀、色泽一致、无粘连渗漏
		装量差异	符合《中国药典》胶囊剂项下要求
		胶皮水分	不超过 14%

（三）软胶囊剂的清洁验证软胶囊

在制备过程中，需使用化胶、制丸、干燥等生产设备，以及大量的容器具、工具器，生产环节较多，过程较长，极易带来污染。因此，设备清洁、容器具清洁、工具的清洁方法及清洁后放置有效期都是清洁验证的关键。以软胶囊生产中制丸工序中的制丸机及容器具清洗及清洁为例。

1.清洁验证项目

以软胶囊生产中制丸工序中的制丸机及容器具清洗及清洁验证。

2.具体验证清洗部位

（1）制丸机进料药斗、药液输送泵及相关管道。

（2）容器具。

3.清洁方法

（1）设备以约 80qC 热水循环清洗数遍，再以 75%酒精循环消毒。

（2）容器具以约 80C 热水清洗，再用清水冲洗。

4.清洁后限度标准

（1）接触药品的设备、容器具内表面应≤4cfu/cm^2

（2）容器具冲洗后应无肉眼可见异物。

5.清洁有效期确定

在清洁一天后 24 小时连续取样，检查微生物，以检测结果确定清洁有效期。

通过以上清洁验证项目、清洁方法、清洁后限度检查等证实清洁方法的有效性、可操作性及重现性，证明经清洁后的设备、容器具、工具上无残留物，从而达到清洁验证的目的。

第四章　片剂生产技术

第一节　知识概述

一、片的含义和特点

中药片剂系指药材提取物、药材提取物加药材细粉或药材细粉与适宜的辅料混匀压制或用其他适宜方法制成的圆片状或异形片状的制剂

片剂始创于 19 世纪 40 年代，随着科学技术的进步，片剂生产技术、机械设备和质量控制等方面均有了较大的发展，如流化喷雾制粒、高速搅拌制粒、全粉末直接压片、自动化高速压片、薄膜包衣、全自动程序控制包衣、铝塑热封包装以及生产工序联动化和新型辅料的研究开发等，对改善生产条件、提高片剂质量和生物利用度等均起到了重要的作用。

中药片剂的研究和生产始于 20 世纪 50 年代，是在汤剂、丸剂的基础上改进而成，其在类型上除一般的压制片、糖衣片外，还有微囊片、口含片、外用片及泡腾片等。在生产工艺方面，随着中药现代化研究及现代工业药剂学的发展，逐渐摸索出一套适用于中药片剂生产的工艺条件，如对含脂肪油及挥发油片剂的制备，提高中药片剂的硬度，改善崩解度，适合中药片剂的包衣工艺等。此外，还涌现出一些中药片剂新剂型，如分散片、缓释片、口腔速崩片等。

目前，中药片剂已成为品种多、用途广、服用和贮运方便、质量稳定、临床常用等特点，成为中药主要剂型之一。

表 4-1 片剂的特点

优 点	①剂量准确。 ②质量稳定，某些易氧化变质或潮解的药物，可借助包衣加以保护。 ③自动化程度高、产量大、卫生条件容易控制，成本低。 ④服用、携带、运输和贮存等比较方便。 ⑤品种丰富，能满足医疗、预防用药的不同需求。
不 足	①制备或贮藏不当会影响片剂的崩解和吸收。 ②某些中药片剂易引湿受潮；含挥发性成分的片剂，久贮其成分含量下降。 ③药物的溶出度和生物利用度较散剂及胶囊剂差。 ④儿童和昏迷病人不易吞服。

二、片剂的分类

片剂可按给药途径和原料特性进行分类。

（一）按给药途径分类

表 4-2　片剂按给药途径分类

口服片剂	普通压制片	系指药物与辅料混合，经压制而成的片剂。一般不包衣的片剂均属此类，应用广泛。如安胃片、参茸片等.
	包衣片	系指在压制片（常称片心）外包有衣膜的片剂。按照包衣物料或作用的不同，可分为糖衣片、薄膜衣片、半薄膜衣片、肠溶衣片等。如牛黄解毒片、银黄片、盐酸黄连素片、痢速宁肠溶衣片等。
	咀嚼片	系指在口腔内嚼碎后咽下的片剂。多用于治疗胃部疾患，亦适用于小儿或吞咽困难的患者。药片咀嚼后便于吞服，能加快药物溶出，提高疗效。如健胃消食片、干酵母片等。
	泡腾片	系指含有泡腾崩解剂的片剂。泡腾片遇水可产生二氧化碳气体而使片剂快速崩解。特别适用于儿童、老年人和不能吞服固体制剂的患者。以溶液形式服用，奏效迅速，生物利用度高，比液体制剂携带方便。如清开灵泡腾片、大山楂泡腾片等。
	分散片	系指遇水能迅速崩解形成均匀分散的混悬液的片剂。服用方法既可像普通片那样吞服，又可放入水中迅速分散后服用，还可咀嚼或含吮。其具有服用方便、吸收快、生物利用度高和不良反应少等优点。
	多层片	系指由两层或多层组成的片剂。各层含不同药物，或各层药物相同而辅料不同。这类片剂有两种，一种分上下两层或多层；另一种是先将一种颗粒压成片心，再将另一种颗粒包压在片心之外，形成片中有片的结构。制成多层片的目的是：①避免复方制剂中不同药物之间的配伍变化；②制成长效片剂，一层由速释颗粒制成，另一层由缓释颗粒制成；③改善片剂的外观。
	缓释片	系指在规定的释放介质中能使药物缓慢释放而延长作用的片剂，具有服用次数少、作用时间长的优点。
	口腔速崩片	系指将片剂置于口腔内能迅速崩解或溶解，吞咽后发挥全身作用的片剂。这类片剂的特点是服用时不用水，特别适合于吞咽困难的老人、儿童、卧床不起和严重伤残病人。采用水溶性好的山梨醇、木糖醇等作为填充剂和矫味剂及强效崩解剂。如伪麻黄碱口腔速崩片。

口腔用片剂	口含片	又称含片，系指含在口腔内缓缓溶解而发挥治疗作用的压制片。口含片中的药物一般是易溶性的，主要起局部消炎、杀菌、收敛、止痛或局部麻醉作用，多用于治疗口腔及咽喉疾患，在局部产生较久的疗效。口含片硬度一般比内服片大，味道适口。如西瓜霜润喉片、复方草珊瑚含片等。
	舌下片	系指置于舌下被唾液徐徐溶解，通过黏膜快速吸收后呈现速效作用的压制片。其可防止胃肠液 pH 及酶对药物的不良影响，也可避免药物的肝脏首过效应。舌下片中的药物和辅料极易溶，适用于急症的治疗。如硝酸甘油片、喘息定片等。此外，还有一种唇颊片，将药片放在上唇与门齿牙龈一侧之间的高处，药物通过颊黏膜被吸收，既有速效作用又有长效作用。如硝酸甘油唇颊片。
	口腔贴片	系指贴于口腔黏膜或口腔内患处，经黏膜吸收，起局部或全身治疗作用的片剂。其贴于口腔黏膜，可迅速达到治疗浓度，治疗口腔或咽喉疾患；通过口腔黏膜下毛细管吸收，进入体循环，避开肝脏的首过作用。如硝酸甘油贴片、冰硼贴片等。
外用片	阴道用片	系指直接用于阴道内的压制片。主要在局部起到杀菌、消炎作用。如鱼腥草素泡腾片等。
	外用溶液片	系指加一定量的缓冲溶液或水溶解后，使成一定浓度的溶液的非包衣片剂，供外用。如供滴眼用的白内停片、供漱口用的复方硼砂漱口片等。外用溶液片的组成成分必须均为可溶物。
其他片剂	植入片	系指植入体内，药物徐徐溶解并吸收的片剂。其是药物制成的无菌制剂，遇水不崩解，起长效作用。
	微囊片	系指固体或液体药物利用微囊化工艺制成干燥的微囊，再经压制而成的片剂。如牡荆油微囊片、羚羊感冒微囊片等。

（二）按原料特性分类

1.全粉末片　系指将处方中全部药材粉碎成细粉作为原料，加适宜的辅料制成的片剂。如参茸片、安胃片等。

2.半浸膏片　系指将处方中部分药材的细粉与部分药材提取的稠浸膏混合制成的片剂。如藿香正气片、银翘解毒片等。

3-全浸膏片　系指将处方中全部药材用适宜的溶媒和方法提取制得浸膏，以全量浸膏制成的片剂。如通塞脉片、穿心莲片等。

4.提纯片　系指将处方中药材经过提取，得到单体或有效部位，以此提纯物细粉

作为原料，加适宜的辅料制成的片剂。如北豆根片、银黄片等。

第二节　片剂辅料

片剂由药物和辅料两部分组成，利用机械强压力，使用压制法制备而成。

药物要压制成质量符合要求的片剂，必须具有①良好的流动性和可压性；②有一定的黏着性；③润滑性好，不粘冲头和模圈；④遇体液能迅速崩解、溶解、吸收而产生应有的疗效。但实际上很少有药物完全具备这些性能，所以常须另加辅料或经适当处理使之达到上述要求，以利于制片。

辅料，片剂中除主药之外一切物质的总称，为非治疗性物质。制片时加辅料的目的是确保压片物料的流动性、润滑性、可压性及其成品的崩解性等。片剂的辅料必须具有①较高的物理和化学稳定性，不与主药及其他辅料起反应；②不影响主药的释放、吸收和含量测定；③对人体无害；④来源广，成本低。辅料选用不当或用量不适，不但可能影响制片过程，而且对片剂的质量、稳定性及其疗效的发挥有一定甚至重要影响，因此，应重视辅料的选择。

片剂的辅料一般包括稀释剂与吸收剂、湿润剂与黏合剂、崩解剂、润滑剂等。

一、稀释剂与吸收剂

稀释剂与吸收剂统称为填充剂。稀释剂与吸收剂的加入可保证片剂一定体积，使片剂含药量均匀，能改善药物压缩成型性。

（一）稀释剂

为了应用和生产方便，片剂的直径一般不小于 6mm，片重多在 100mg 以上。当药物剂量小于 100mg，或中药片剂中含浸膏量多或浸膏黏性太大，制片困难时，需加入稀释剂。片剂常用稀释剂有乳糖、淀粉、糊精、糖粉、甘露醇等。

表 4-3　常用稀释剂

品名	用途	特　征
淀粉	稀释剂 吸收剂 崩解剂 黏合剂	**性状：**白色细腻粉末，以玉米淀粉最为常用。 **理化：**性质稳定，可与大多数药物配伍；含水量一般为 12%～15%；淀粉不溶于冷水及乙醇，但在水中加热到 62℃～72℃可糊化。 **不足：**流动性、可压性不好。 必要时与适量糊精、糖粉等合用，可改善其可压性，增加其黏

品名	用途	特　征
		合性和片剂的硬度。作稀释剂时，用量不宜太多。
糊精	稀释剂 吸收剂 黏合剂	**性状：**白色或微带黄色细腻的粉末，为淀粉水解的中间产物。 **理化：**不溶于醇，微溶于水，能溶于沸水成黏胶状溶液，并呈弱酸性。 **不足：**①对主药含量极少的片剂使用淀粉、糊精作填充剂时，影响主药提取，对含量测定有干扰。 ②不宜用作速溶片的填充剂。
糖粉	稀释剂 矫味剂 黏合剂	**性状：**色白，味甜，为结晶性蔗糖干燥后粉碎成的粉末。 **理化：**易溶于水，露于空气中易受潮结块。 **不足：**①具引湿性，用量过大会使制粒、压片困难，久贮使片剂硬度增加； ②酸性或强碱性药物能促使蔗糖转化，增加其引湿性，故不宜配伍使用。 **适用范围：**多用于口含片、咀嚼片及中药片剂中原料纤维性强或质地疏松的药物制片。 由于糖粉具有一定的黏性，可减少片剂的松散现象，并能使片剂表面光洁，增加片剂的硬度。
乳糖	稀释剂	**性状：**白色结晶性粉末，略带甜味。 **理化：**溶于水，难溶于醇，无引湿性，具有良好的流动性、可压性。性质稳定，可与大多数药物配伍而不起化学反应。 **不足：**乳糖是从动物乳中提取制成的，国内乳糖产量较少，价格贵，因此，在片剂生产中应用不多。 国内多用淀粉、糊精、糖粉三者以一定比例的混合物代替乳糖，其可压性尚好，但片剂的外观、片剂中药物溶出性不及用乳糖的好。混合比例需根据主药性质、生产时的温度、湿度及设备条件而决定，一般用淀粉 7 份、糊精 1 份、糖粉 1 份的混合物，制成的片剂有一定的硬度，表面光洁，并能很快崩解。 **适用范围：**尤其适用于引湿性药物。 乳糖是优良的片剂稀释剂，制成的片剂光洁美观，不影响药物的溶出，对主药的含量测定影响较小，久贮不延长片剂的崩解时限。
微晶纤维素（MCC）	稀释剂 黏合剂 助流剂 崩解剂	**性状：**白色、无臭、无味的晶体粉末，由纤维素水解而得。 **理化：**不溶于水。 **规格：**PH101、PH102、PH201、PH301 等，其中 PH102 粒径最大，PH105 最小，PH103 含水量最少。常用 PH101 和 PH102。 **不足：**①价格较高，如不是特殊需要，一般不单独使用。 ②当微晶纤维素含水量超过 3%时，在混合及压片过程中，易产生静电。使用时可预先干燥，出去部分水分。 当药物或其它辅料含量不超过 20%时，压片时一般不需加润滑剂。压成的片剂硬度较大。

品名	用途	特　征
预胶化淀粉	稀释剂 吸收剂 崩解剂 黏合剂	**性状：**白色或类白色粉末，有玉米淀粉经部分胶化或全部胶化而得。 **性质：**流动性好，压缩成型性好，有自身润滑作用。 **适用范围：**多用于粉末直接压片。
甘露醇 山梨醇	稀释剂 矫味剂	**性状：**白色、无臭的结晶性粉末，在口腔中有凉爽和甜味感 **理化：**易溶于水，无引湿性。 **不足：**价格稍贵，常与蔗糖配合使用。 **适用范围：**咀嚼片、口含片的主要稀释剂和矫味剂。 近年开发的赤藓糖醇，口服后不产生热能，口腔内 PH 值不下降，有较强的凉爽感，有利于保护牙齿，是制备口腔崩解片的最佳辅料，但价格较贵。

白陶土、碳酸钙、轻质氧化镁及中药处方中某些药材粉末等亦可作为片剂的稀释剂。

（二）吸收剂

当原料药中含有较多挥发油、脂肪油或其他液体时，需加入吸收剂，用以吸收。

表 4-4　常用吸收剂

品名	用途	特　征
硫酸钙	吸收剂 稀释剂	**性状：**白色或微黄色粉末。 **理化：**不溶于水，无引湿性，性质稳定，可与大多数药物配伍。 **适用范围：**对油类有较强的吸收能力，并能降低药物的引湿性，常作为挥发油的吸收剂，亦常作片剂的稀释剂。 **注意事项：**①硫酸钙半水物遇水易固化硬结，不宜选用。 ②使用二水物用湿颗粒法制片时，湿粒干燥温度应控制在 70℃以下，以免温度过高，失去 1 个分子以上的结晶水后，遇水硬结。
磷酸氢钙	吸收剂	**性状：**本品为白色细微粉末或晶体。 **理化：**微酸性，具良好的稳定性和流动性。 **适用范围：**中药浸出物、油类及含油浸膏的良好吸收剂，并有减轻药物引湿性的作用。 磷酸钙与其性状相似。
氧化镁 碳酸钙 碳酸镁	吸收剂	**用量：**视药料中含油量而定，一般为 10%左右。 **适用范围：**尤适于含挥发油和脂肪油较多的中药制片。 **注意事项：**三者碱性较强，应注意酸性药物不适用。

二、润湿剂与黏合剂

润湿剂和黏合剂在制片中具有使固体粉末黏结成型的作用。

（一）润湿剂

润湿剂是指本身无黏性，但能润湿并诱发药粉黏性以利于制成颗粒的液体。适用于具有一定黏性的药料制粒压片。常用的润湿剂有水和乙醇。

表 4-5　常用润湿剂

品名	用途	特　征
水	润湿剂	一般多用蒸馏水或去离子水。 凡药物本身具有一定黏性，如中药半浸膏粉或其他黏性物质，用水润湿即能黏结制粒。但用水作润湿剂时，因干燥温度较高，故对不耐热、遇水易变质或易溶于水昀药物不宜应用。 另外，由于水易被物料迅速吸收，难以分散均匀，造成结块、溶解等现象，制成的颗粒松紧不匀，而影响片剂的质量。因此很少单独使用，往往采用低浓度的淀粉浆或不同浓度的乙醇代替。
乙醇	润湿剂	**适用范围：**①药物具有黏性，但遇水后黏性过强而不易制粒； ②遇水受热易变质； ③药物易溶于水难以制粒； ④干燥后颗粒过硬，影响片剂质量者。 中药浸膏粉、半浸膏粉等制粒常采用乙醇作润湿剂，用大量淀粉、糊精或糖粉作赋形剂者亦常用乙醇作润湿剂。 乙醇浓度视药物和辅料的性质、气温高低而定，一般浓度为30%～70%。药物水溶性大、黏性大、气温高，乙醇浓度应高些；反之，则浓度可稍低。乙醇浓度愈高，粉料被润湿后黏性愈小。用乙醇作润湿剂时应迅速搅拌，并应立即制粒，迅速干燥，以免乙醇挥发。

（二）黏合剂

黏合剂是指本身具有黏性，能增加药粉间的黏合作用，以利于制粒和压片的辅料。适用于没有黏性或黏性不足的药料制粒压片。

黏合剂有固体型和液体型两类，一般液体型的黏合作用较大，固体型（也称“干燥黏合剂”）往往兼有稀释剂的作用。应根据主药性质、用途和制片方法选用合适的黏合剂。黏合剂的用量要恰当，如果其黏性不足，用量太少，则压成的片剂疏松易碎；如果黏性过强或用量太多，则片剂过于坚硬，不易崩解，因此，必须通过实践摸索调整。常用的黏合剂有淀粉浆、糊精、聚维酮、含糖类黏合剂、胶浆类、聚乙烯吡咯烷酮等。

表 4-6　常用黏合剂

品名	用途	用量	特　征
淀粉浆	黏合剂	8%～15%，以10%最为常用，	系由淀粉加水在 70℃左右糊化而成的稠厚胶体，放冷后呈胶冻样。 **适用范围：**适用于对湿热较稳定、药物本身又不太松散的品种。 **制法：**煮浆法和冲浆法。①煮浆法：将淀粉混悬于冷水中，置夹层容器内加热糊化，这种浆所有淀粉粒几乎都已糊化，故黏性较强。此法不宜用直火加热，以免底部焦化混入黑点影响片剂外观，在生产中已少用。②冲浆法：淀粉加少量（1～1.5 倍）冷水，搅匀，再冲入全量沸水，不断搅拌至成半透明糊状。该法有一部分淀粉未能完全糊化，因此，黏性不如煮浆强，但此法操作方便，适用于大生产，故目前药厂多采用此法。
糊精	干燥黏合剂	配成 10%糊精浆与 10%淀粉浆合用	糊精浆黏性介于淀粉浆与糖浆之间，其主要作用是使粉粒表面黏合，故不适用于纤维性大及弹性强的中药制片。
糖粉 糖浆	黏合剂	50%～70%	糖粉为一种干燥黏合剂，糖浆为蔗糖的水溶液，其黏合力强。 **适用范围：**适用于纤维性强，弹性大以及质地疏松的药物。糖浆常与淀粉浆或胶浆混合使用。 **注意事项：**本品不宜用于酸性或碱性较强的药物，以免产生转化糖而增加引湿性，不利制片。
炼蜜	黏合剂		指经过加热熬炼的蜂蜜。 **适用范围：**用于含有生药原粉的中药片剂。
饴糖	黏合剂	25%或 75%	**性状：**浅棕色稠厚状液体。 **注意事项：**不宜用于白色片剂，制成的颗粒不易干燥，压成的片子易吸潮。
液状葡萄糖	黏合剂	25%或 50%	本品对易氧化的药物（如亚铁盐）有稳定作用。有引湿性，制成的颗粒不易干燥，压成的片子易吸潮。
胶浆类	黏合剂	10%～20%	常用阿拉伯胶浆、明胶浆，两者的黏合力均大，压成的片剂硬度大。 **适用范围：**适用于易松散药物或要求硬度大的片剂如口含片。 **注意事项：**使用时必须注意浓度与用量，若浓度太大，用量过多，会影响片剂的崩解度。

聚乙烯吡咯烷酮（PVP）	多功能黏合剂		**适用范围**：①水溶液适用于咀嚼片； ②干粉为直接压片的干燥黏合剂，能增加疏水性药物的亲水性，有利于片剂崩解； ③无水乙醇溶液可用于泡腾片的制粒； ④5%～10 %PVP 水溶液是喷雾干燥制粒时的良好黏合剂。
纤维素衍生物	黏合剂	5%左右	**种类**：甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低取代羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。可用其溶液，也可用其干燥粉末。 乙基纤维素溶于乙醇而不溶于水，可用作对水敏感的药物的黏合剂，但对片剂的崩解和药物的释放有阻碍作用，有时用作缓释制剂的辅料。
聚维酮（PVP）	黏合剂	10%水溶液	**理化**：可溶于乙醇或水。 **适用范围**：①3%～15%的乙醇溶液用于对水敏感的药物制粒； ②适于疏水性物料，并可改善药物的润湿性； ③溶液片、泡腾片、咀嚼片等的优良黏合剂，也可用做直接压片的干燥粘合剂。

三、崩解剂

要使片剂中的药物被人体胃肠道吸收，药物必须从片剂中释放出来，而片剂的崩解则是药物释放出来的第一步。但药物经较大压力压成片剂后，孔隙率很小，结合力很强，正常崩解需要很长的时间，为使片剂能迅速发挥药效，除需要药物缓慢释放的口含片、舌下片、植入片、长效片等外，均需加入崩解剂。

崩解剂系指加入片剂中能促使片剂在胃肠液中迅速崩解成小粒子的辅料。

中药全粉末片、半浸膏片因含有药材细粉，其本身遇水后能缓缓崩解，故一般不需另加崩解剂。

（一）片剂的崩解机理

片剂的崩解机理与所用崩解剂及片剂所用原辅料的性质有关，一般认为有以下几种：

1.毛细管作用　片剂具有许多毛细管和孔隙，与水接触后水即从这些亲水性通道进入片剂内部，强烈的吸水性使片剂润湿而崩解。淀粉及其衍生物和纤维素类衍生物的崩解作用多与此相关。这类崩解剂的加入方法，一般认为最好采用内外加法，

外加有利于片剂迅速崩解成颗粒，内加则有利于颗粒作更细小的分散。

2.膨胀作用崩解剂吸水后充分膨胀，自身体积显著增大，使片剂的黏结力瓦解而崩散。如淀粉衍生物羧甲基淀粉钠的崩解作用主要就在于其吸水后强大的膨胀作用。这种膨胀作用还包括由润湿热所致的片剂中残存空气的膨胀作用。

3.产气作用　泡腾崩解剂遇水产生气体，借气体的膨胀而使片剂崩解。如常用泡腾崩解剂枸橼酸或酒石酸加碳酸钠或碳酸氢钠，遇水产生二氧化碳气体，借助气体膨胀而使片剂崩解。

4.酶解作用　辅料中加用了相应的酶，因酶解作用而有利于崩解；可溶性原、辅料遇水溶解使片剂崩解或蚀解；表面活性剂因能改善颗粒的润湿性而促进崩解等。

（二）常用崩解剂

表 4-7　常用崩解剂

品名	用途	用量	特　征
干燥淀粉	崩解剂 稀释剂 吸收剂 黏合剂	配方总量 5%～20%	**机理：**毛细管吸水作用和本身吸水膨胀。 **适用范围：**本品对易溶性药物的片剂作用较差，适用于不溶性或微溶性药物的片剂。 **不足：**①淀粉的可压性不好，用量多时可影响片剂的硬度；②淀粉的流动性不好，外加淀粉过多会影响颗粒的流动性。 目前主要用玉米淀粉，使用前应 100℃～105℃干燥 1 小时，使含水量在 8%以下。
羧甲基淀粉钠 CMS-Na	崩解剂 黏合剂 崩解剂	1%～6%	**性质：**白色粉末，不溶于乙醇，具有良好的流动性和可压性。 **机理：**吸水膨胀性强，体积可膨胀 200～300 倍，是一种优良的崩解剂。 **适用范围：**适用于可溶性和不溶性药物；亦可作为粉末直接压片的干燥黏合剂和崩解剂。 研究及生产实践表明，全浸膏片用 3%的 CMS-Na，疏水性半浸膏片用 1.5%的 CMS-Na.能明显缩短崩解时限，增加素片硬度。
低取代羟丙基纤维素 L-HPC	崩解剂 黏合剂	2%～5%	**性质：**白色或类白色结晶性粉末，在水中不易溶解 **机理：**吸水性较强，膨胀度大，在 37℃条件下，1 分钟内吸湿后的膨胀度较淀粉大 4.5 倍，在胃液和肠液中的膨胀度几乎相同，是**一种良好的片剂崩解剂**。另一方面，它的毛糙结构与药粉和颗粒之间有较大的**镶嵌作用**，可提高片剂的硬度和光洁度。 L-HPC 具有崩解黏结双重作用，对崩解差的丸、

			片剂可加速其崩解和增加崩解后粉粒的细度；对不易成型的药物，可促进其成型，提高药片的硬度。
交联聚维酮	崩解剂		本品在水中能迅速溶胀，无粘性，崩解性能优越。 **性质**：白色粉末，流动性良好，再水、有机溶剂及强酸、强碱溶液中均不溶解。
交联羧甲基纤维素钠 CCNa	崩解剂		本品能吸收数倍与本身体积的水而膨胀，膨胀原体积的 4～8 倍，有良好的崩解性能。 **性质**：白色、细颗粒状粉末，不溶于水。 本品与羧甲基淀粉钠合用，崩解效果更好，但与干燥淀粉合用，崩解作用会降低
碳酸钠 碳酸氢钠 枸橼酸 酒石酸	泡腾崩解剂		指一种遇水能产生二氧化碳气体达到崩解作用的酸碱系统，由碳酸盐和有机弱酸组成。 **种类**：碱　碳酸钠、碳酸氢钠 酸　枸橼酸、酒石酸 **注意事项**：在生产和贮存过程中要严格控制水分。
表面活性剂	崩解辅助剂	0.2%	**种类**：常用表面活性剂有吐温-80、十二烷基硫酸钠等。 **机理**：能增加药物的润湿性，促进水分透入，使片剂容易崩解。 一般疏水性或不溶性药物对水缺乏亲和力，水分不易透入片剂孔隙中，若加入适量表面活性剂则能较好地解决。

（三）崩解剂的加入方法

1.内加法　与处方粉料混合在一起制成颗粒后，再压片。本法崩解剂包于颗粒内，与水接触较迟缓，崩解作用较弱，但可使片剂全部崩解成细粒。

2.外加法　与已干燥的颗粒混合后压片。本法片剂的崩解速度较快，但其崩解作用主要发生在颗粒与颗粒之间，崩解后往往呈颗粒状态而不呈细粒，溶出稍差。

3.内外加法　将崩解剂分为两份，一份与处方粉料混合在一起制成颗粒，另份加在已干燥的颗粒中，混匀压片。本法可克服上述两种方法的缺点，是较为理想的方法。内加与外加崩解剂的用量，可按具体品种而定，一般为内加 50%～75%，外加 25%～50%。

4.特殊加入法　①泡腾崩解剂的加入，酸、碱组分一般应分别与处方药料或其他赋形剂制成干燥颗粒后，再行混合。压片颗粒或成品均应妥善贮藏、包装，避免受潮而造成崩解剂失效。②表面活性剂的加入，一般制成醇溶液喷在干颗粒上；或溶解于黏合剂内；或与崩解剂混合后加入干颗粒中。

四、润滑剂

压片时为了能顺利加料和出片，减少黏冲，降低颗粒与颗粒、颗粒与模孔壁之间的摩擦力，使片剂光滑美观，在压片前一般均需加入适宜的润滑剂。

广义的润滑剂包括助流剂、抗黏剂和润滑剂：①助流剂：主要能改善颗粒表面粗糙性，增加颗粒流动性，保证颗粒顺利通过加料斗，进入模孔，便于均匀压片。②抗黏剂：主要用于减轻原料对冲模的黏附性，防止压片物料黏着于冲模表面，以保证冲模表面和片剂表面的光洁度。③润滑剂：主要用于降低颗粒间以及颗粒与冲头和模孔壁间的摩擦力，改善力的传递和分布，增加颖粒的滑动性，保证压出片剂的完整。

在实际生产中，很难找到仅具一方面作用的辅料，一般将具有上述任何一种作用的辅料都统称为润滑剂。润滑剂可以分为三类。

（一）疏水性及水不溶性润滑剂

表 4-8　常用疏水性及水不溶性润滑剂

品名	用途	用量	特　征
硬脂酸镁	润滑剂	0.3%～1%	**性质：**白色、细滑、轻松的粉末，有良好的附着性，与颗粒混合后分布均匀而不易分离，仅用少量即能显示出良好的润滑作用，且片面光滑美观，为广泛应用的润滑剂。 **注意事项：**①硬脂酸镁有弱碱性，故遇碱不稳定的药物不宜使用；②由于硬脂酸镁为疏水性物质，故用量过大片剂不宜崩解或产生裂片 此外，硬脂酸钙、硬脂酸也是良好的润滑剂，其性质与硬脂酸镁大致相似。
滑石粉	润滑剂	0.1%～3%	**性质：**为白色结晶性粉末，不溶于水，但有亲水性。本品附着力较差，但有较好的润滑性，用后可减少压片物料黏附于冲头表面的倾向，且能增加颗粒的润滑性和流动性。 **不足：**①颗粒细而比重大，在压片过程中可因振动而与颗粒分离并沉在颗粒底部，出现上冲黏冲现象； ②由于滑石粉在颗粒中往往分布不匀，片剂的色泽和含量容易出现较大差异，故现已较少单独使用。 本品的亲水性，有助于改善疏水性润滑剂对片剂崩解的不良影响，如硬脂酸镁等，常联合应用。

品名	用途	用量	特　征
氢化植物油	润滑剂	1%～6%	本品系由氢化植物油经过精制、漂白、脱色及除臭后，以喷雾干燥法制得的粉末。 **适用范围：**凡不宜用碱性润滑剂的品种，都可用本品取代。 应用时，将本品溶于热轻质液状石蜡或己烷中，然后喷于颗粒上，以利于分布均匀。己烷可在减压条件下除去。 本品润滑性能好，常与滑石粉合用。

（二）水溶性润滑剂

表 4-9　常用水溶性润滑剂

品名	用途	用量	特　征
聚乙二醇 PEG	润滑剂	1%～5%	本品为水溶性，溶解后可得到澄明溶液。50μm 以下的 PEG 颗粒压片时可达到良好的润滑效果。 **适用范围：**适用于需完全溶解的片剂，如溶液片、泡腾片。
十二烷基硫酸镁	润滑剂	1%～3%	本品为水溶性表面活性剂，具有良好的润滑作用。 本品能增强片剂的机械强度，并能促进片剂的崩解和药物的溶出作用。片剂中加入硬脂酸镁，往往使崩解时间延长，但如果加入适量十二烷基硫酸镁不但不阻碍崩解，反而可加速其崩解。 但如果用量过多，因过分降低介质的表面张力，反而不利于崩解。 十二烷基硫酸钠具有相同作用。

（三）助流剂

助流剂的作用是促进物料的流动性，其可粘附在颗粒或粉末的表面，将粗糙表面的凹陷处填满，将颗粒隔开，而降低颗粒间的摩擦力。特别是在全粉末直接压片时，因粉末流动性差，冲模中不易填满物料，引起片重差异，所以尤其需要选用助流剂。

表 4-10　常用助流剂

品名	用途	用量	特　征
微粉硅胶	助流剂 崩解剂	0.15%～3%	**性质：**轻质的白色粉末，无臭无味，不溶于水，化学性质稳定，与绝大多数药物不发生反应。 **适用范围：**特别适宜于油类和浸膏类药物，与 1～2 倍的油混合仍呈粉状。 本品有良好的流动性，对药物有较大的吸附力，其亲水性能强，用量在 1%以上时可加速片剂的崩解，有利于药物的吸收。

品名	用途	用量	特　征
氢氧化铝凝胶	助流剂 干燥黏合剂		本品为极轻的凝胶粉末，具有良好的可压性，常作为粉末直接压片的助流剂和干燥黏合剂。

此外，氧化镁也可用作某些片剂的助流剂，用量约 1%～2%。滑石粉具有良好的润滑性和流动性，与硬脂酸镁合用兼具助流抗黏作用。

必须指出，不少片剂辅料往往兼具几种作用，例如，淀粉可用作稀释剂或吸收剂，同时也是良好的崩解剂，淀粉加水加热糊化后又可用作黏合剂；糊精可用作稀释剂，也是良好的干燥黏合剂。中药片剂的原料药物，既有治疗作用，也兼做辅料，如，含淀粉较多的药物细粉可作用稀释剂和崩解剂；药物的稠膏也可用作黏合剂。因此，必须掌握各类辅料和原料药物的特点，在设计处方中灵活运用，达到既节省辅料，又能提高片剂质量的目的。

第三节　片剂制备技术

片剂的制备方法一般分为制粒压片法和直接压片法两种，前者可分为湿法制颗粒压片法和干法制颗粒压片法，后者可分为药物粉末直接压片法和药物结晶直接压片法。

片剂制备方法的选择，应根据药物和辅料的性质来确定。①药物对湿、热比较稳定，一般常选用湿法制颗粒压片法；②若药物粉末遇湿、热易变质，又不易直接压片者，可选用于法制颗粒压片法；③药物粉末流动性虽差，但可压性好，加助流剂后可直接压片，或可压性也差者，再加干黏合剂后也可直接压片者，可选择粉末直接压片法；④结晶药物晶型适宜，流动性和可压性好，可选用药物结晶直接压片法。目前，受到药物流动性、可压性和工艺、设备瓶颈的影响，国内实际工作中以湿法制粒压片法应用较为普遍。

一、湿法制粒压片法

本法适用于药物不能直接压片，且遇湿、热不起变化的片剂制备。一般生产工艺如图 4-1 所示。

片剂作为口服固体制剂，其生产区域洁净度为 D 级，药材提取可在一般生产区。

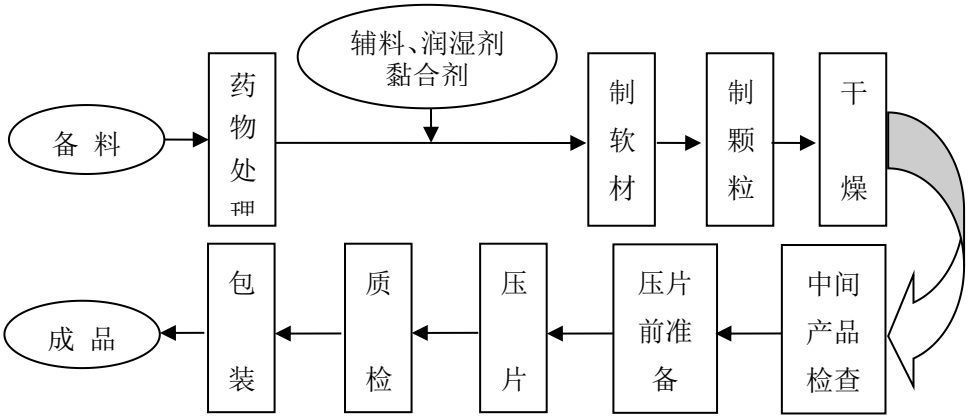


图 4-1　片剂制备的一般流程

（一）中药原料的处理

1.中药原料的处理

中药材品种众多，成分复杂，入药时须经处理方可投入生产。中药原料处理的目的是：①去粗取精，缩小体积，减少服用量。中药材除含有效成分外，还含有大量的无效物质，须经过浸提、分离、精制处理，尽量除去无效物质，保留有效成分，减少服用量。②有选择地保留少量非有效物质和成分，起辅料的作用。如含有多量淀粉的药材细粉可作为稀释剂和崩解剂，药物的稠浸膏黏性很强可作为黏合剂等。③方便操作，便于生产。

根据中药原料的性质，其处理的一般原则为：

（1）按处方选用合格的药材，并进行洁净、灭菌、炮制和干燥处理。

（2）生药原粉入药：含淀粉较多的药材（如山药、天花粉等），用量极少的贵重药或毒性药（如牛黄、麝香、雄黄等），某些非植物组织芳香药物或含有少量芳香挥发性成分药材（如冰片、木香、砂仁等）及某些矿物药（如石膏等），宜粉碎成 100 目左右的细粉，过五至六号筛，备用。

（3）含已知有效成分者，可根据有效成分的性质，选择适当溶媒和方法提取有效成分。

（4）含挥发性成分较多的药材，一般采用双提法，先提取挥发性成分另存，药渣加水煎煮或与他药共煎，或将蒸馏后剩余药液制成稠膏或干浸膏粉。

（5）含醇溶性成分，可用适宜浓度的乙醇或其他有机溶剂以回流、渗漉、浸渍等方法提取，提取液回收乙醇后再浓缩成稠膏，如刺五加、丹参等。

（6）含纤维较多、黏性较大、质地泡松或坚硬的药材，以及中医临床可入汤剂的药材，可用水煎煮，浓缩成稠膏或制成干浸膏。必要时可加乙醇除杂质后再制成稠膏或干浸膏。如大腹皮、丝瓜络、茅根、熟地等。

2.化学药品原、辅料的处理

湿法制颗粒压片用的化学药品原料及辅料，在混合前一般均需经过检验、粉碎、过筛或干燥等加工处理。其细度以通过五至六号筛比较适宜。毒性药、贵重药及有色的原、辅料宜更细一些，以利于混合均匀。含量准确，并可避免压片时产生裂片、黏冲和花斑等现象。有些原、辅料贮藏时易受潮发生结块，必须经过干燥处理后再粉碎、过筛。

药物与辅料应按照等量递增法进行混合。

（二）制颗粒

1.制颗粒的目的

制颗粒主要是改善压片物料的流动性和可压性，片剂绝大多数需要先制成颗粒后才能进行压片。颗粒的制备是湿颗粒法制片的关键性操作，关系到压片能否顺利进行和片剂质量的好坏。具体说来，药物制成颗粒有如下目的：

（1）**增加物料的流动性**　细粉流动性差，不易从饲料斗中顺利地流入模孔，时多时少，增加片剂的重量差异或出现松片，也影响片剂的含量。制成颗粒后可增加流动性。

（2）**减少细粉吸附和容存的空气以减少药片的松、裂**　细粉比表面积大，表面能大，吸附能力强，容存的空气多，当冲头加压时，粉末中部分空气不能及时逸出而被压在片剂内，当压力移去后，片剂内部空气膨胀，以致产生松片、顶裂等现象。

（3）**避免粉末分层**　处方中有数种原、辅料粉末，相对密度不一，在压片过程中，由于饲料斗的振动，常使质重者下沉，产生分层现象，以致含量不准。

（4）**避免细粉飞扬**　细粉压片粉尘多，并常黏附于冲头表面或模壁造成黏冲等现象。

因此，必须根据药物的性质和其他要求选择适宜的赋形剂，制成一定大小、松紧适宜的颗粒。制成颗粒后在压片，在一定程度上可改善压片物料的流动性和可压性。

2.不同原料的制粒方法

中药原料制颗粒主要分为药材全粉制粒（全粉末片）、药材细粉与稠浸膏混合制粒（半浸膏片）、全浸膏制粒（全浸膏片）及提纯物制粒（提纯片）等。

（1）药材全粉制粒　是将全部药材细粉混匀，加适量的润湿剂或黏合剂制成适宜的软材，挤压过筛制粒。润湿剂或黏合剂可根据药粉性质选择：①若药粉中含有较多黏性成分，可选用水、适宜浓度的乙醇作润湿剂。②若药粉中含有较多矿物质、纤维性及疏水性成分，应选用黏合力较强的黏合剂，如糖浆等，或与淀粉浆合用。

此法适用于剂量小的贵重细料药、毒性药及几乎不具有纤维性的药材细粉制片，如参茸片、安胃片等。一般性质药材不宜全粉制粒，否则服用量太大。此法具有简便、快速而经济的优点，但必须注意药材全粉的灭菌，使片剂符合卫生标准。

（2）药材细粉与稠浸膏混合制粒　是将处方中部分药材粉碎成细粉，另一部分药材制成稠浸膏，两者混合后经适当处理制成软材，制颗粒。生产上有以下几种情况：①若两者混合后黏性适中，可直接混合制粒。此法可根据药材性质及出膏率而决定粉碎的药材量，还应考虑使片剂能快速崩解，应力求使稠浸膏与药材细粉混合后能制成好的软材。②若两者混合后黏性不足，则需另加适量的黏合剂或润湿剂制软材，制颗粒。③若两者混合后黏性太大难以制粒，或制成的颗粒试压时出现花斑、麻点，须将稠浸膏与药材细粉混匀，烘干，粉碎成细粉，再加适宜浓度的乙醇作润湿剂制软材，制颗粒。

此法应用较广，适用于大多数中药片剂的制备，如元胡止痛片、牛黄解毒片等。此法最大优点是稠浸膏与药材细粉除具有治疗作用外，稠浸膏起黏合剂作用，药粉大多具有崩解作用并兼作稀释剂，既节省辅料，操作也简便。

（3）全浸膏制粒　目前生产上有以下两种方法：①将干浸膏直接粉碎成颗粒。干浸膏如黏性适中，吸湿性不强时，可直接粉碎成通过二至三号筛（40 目左右）的颗粒。此法颗粒宜细些，避免压片时产生花斑、麻点。采用真空干燥法所得浸膏疏松易碎，直接过颗粒筛即可。②用浸膏粉制粒。干浸膏先粉碎成细粉，加润湿剂，制软材，制颗粒。此法适用于干浸膏直接粉碎成颗粒时颗粒太硬，改用通过五至六号筛的细粉，用适宜浓度的乙醇润湿制粒，所用乙醇浓度应视浸膏粉黏性而定，黏性愈大乙醇浓度应愈高，乙醇最好以喷雾法加入，分布较均匀。

浸膏粉制粒法颗粒质量较好，压出的药片外观光滑，色泽均匀一致，硬度也易控制，但工序复杂，费工时。近年来，有将中药水煎液浓缩后，用喷雾干燥法制得

浸膏颗粒，或得到浸膏细粉再用滚转制粒法制粒。这些方法可大大提高生产效率，防止杂菌污染，提高片剂质量。

（4）提纯物制粒　是将药材提纯物细粉（有效成分或有效部位）与适量稀释剂、崩解剂等混匀后，加入黏合剂或润湿剂，制软材，制颗粒。如北山豆根片、盐酸黄连素片等。

3.制颗粒的一般方法

主要有挤出制粒法、高速搅拌制粒、滚转制粒法、喷雾干燥制粒法、流化喷雾制粒法等，这些制粒方法参见第二章第二节制粒技术相关内容。

4.湿颗粒的干燥

制备好的湿粒应及时干燥，以免结块或受压变形。干燥温度一般为 60℃～80℃，温度过高可使颗粒中含有的淀粉粒糊化，糖粉融化，颗粒变硬，降低片剂的崩解度，并可使含浸膏的颗粒软化结块。含挥发性及苷类成分的中药颗粒应控制在 60℃以下干燥，否则易使有效成分散失或破坏。对热稳定的药物，干燥温度可提高到 80℃～100℃，以缩短干燥的时间。干燥温度应逐步上升，以防颗粒表面水分迅速蒸发形成干燥硬壳，影响颗粒内部水分的散发。颗粒干燥的程度因品种不同而有所差别，一般凭经验掌握，含水量以 3%～5%为宜。

沸腾干燥法为湿粒干燥的较理想方法，目前生产上较常用。

5.干颗粒的质量要求

干颗粒除必须具有适宜的流动性和可压性外，尚须符合以下要求：

（1）主药含量应符合该品种的要求。

（2）含水量　干颗粒中含水量应均匀、适中，中药片剂干颗粒含水量一般为 3%～5%，品种不同，要求不同，应进行试验，确定各品种的最佳含水标准。化学药品片剂于颗粒含水量一般为 1%～3%，但亦有品种例外。目前生产上常用红外线快速水分测定仪测定，或应用隧道式水分测定仪测定。

（3）颗粒粒度　颗粒大小要适当，应根据片重及药片直径选用，大片可用较大的颗粒或小颗粒进行压片；但对小片来说，必须用小颗粒，若小片用大颗粒，则片重差异较大。中药片剂一般选用通过二号筛或更细的颗粒。同样大小中药片剂的颗粒比化学药品片剂要细小些，可避免压片时产生的花斑。

干颗粒应由粗细不同的颗粒组成，一般干颗粒中 20～30 目的粉粒应占 20%～

40%为宜，且无通过六号筛的细粉。在压片时细粒填于大粒间，使片重和含量准确。但细粉和细粒不宜过多，否则压片时易产生裂片、松片、边角毛缺及黏冲等现象。

（4）颗粒松紧度　干颗粒松紧要适宜，干颗粒的松紧与片剂的物理外观有关，硬颗粒在压片时易产生麻面，松颗粒则易产生松片现象。一般经验认为，以颗粒用手捻能捻碎并有粗糙感为宜。

（三）干颗粒压片前的处理

1.整粒　颗粒在干燥过程中有部分互相黏结成团块状，也有部分从颗粒机上落下时就呈条状，干燥后需要再通过一次筛网使之分散成均匀的干颗粒。整粒过筛一般用摇摆式制粒机，此时应选用质硬的金属筛网，常用筛网一般为二号筛。一些坚硬的大块和残料可用旋转式制粒机过筛或用其他机械磨碎，这时所用筛网的孔径与制湿粒时相同或稍小些，因为颗粒干燥后体积缩小。但在选用时也应考虑干颗粒的松紧情况，如颗粒较疏松，宜选用孔径较大的筛网，以免破坏颗粒和增加细粉；若颗粒较粗硬，应用孔径较小的筛网，以免颗粒过于粗硬。

2.加挥发油或挥发性药物　从干颗粒中用五号筛筛出部分细粉或细粒吸收挥发油或液体药物，再以等量递增法与颗粒混匀。若挥发油量超过 0.6%，先以吸收剂吸收，再与颗粒混匀。油溶液或挥发性固体药物，先用少量乙醇溶解，再均匀喷入颗粒中混匀。以上各法最后均应放置桶内密闭贮存数小时，使挥发性成分在颗粒中渗透均匀，否则由于挥发油吸附于颗粒表面，压片时易产生裂片等现象。

近年来挥发油微囊化和包合技术亦已越来越多地被用于片剂生产中，如将挥发油制成β-环糊精包合物加于颗粒中，以便于压片，且减少挥发油在贮存过程中的挥发损耗。

3.加润滑剂与崩解剂　润滑剂常在整粒后用细筛筛入干颗粒中混匀。有些品种如需加崩解剂，则需要将崩解剂先干燥过筛，在整粒时加入于颗粒中，充分混匀。也可将润滑剂与崩解剂与干颗粒一起加入混合器中进行总混合。

（四）压片

片剂的压制是借助机械的强压力对计算量的干颗粒进行压制，使颗粒间的距离无限缩小至产生内聚力，进而形成片剂的整体。

1.片重的计算　干颗粒经质量检查和整理后，如符合要求，即可计算片重后进行压片。

（1）处方规定了每批药料应制得片数和每片重量时，则所得的干颗粒重应恰等于片数乘片重之积，当干颗粒总重量小于片数乘片重时，应加淀粉或其他赋形剂使两者相等。

$$片重=\frac{干颗粒重\ +（压片前加入的辅料量）}{理论片数}$$

（2）若药料的片数与片重未定时，可先称出颗粒总重量相当于若干单服重量，再根据单服重量的颗粒重来决定每次服用的片数，求得每片重量。

$$单服颗粒重=\frac{干颗粒总重量（g）}{单服次数}$$

$$片重=\frac{单服颗粒重（g）}{单服次数}$$

（3）民间单方、验方开发成片剂时，由于无单服剂量，可以根据药物成分性质通过药理及临床试验后再确定剂量和片重。

（4）若每片已知主药含量，可通过测定颗粒中主药含量再确定片重。

$$片重=\frac{每片含主药量（g）}{干颗粒测得的主药百分含量}$$

（5）生产中部分药材提取浓缩成膏，另一部分药材粉碎成细粉混合制成半浸膏片的片重。可由下式求得。

$$片重(g)=\frac{干颗粒重(g)+压片前加入的辅料重量(g)}{理论片数}$$

$$=\frac{(成膏固体重+原粉重)+压片前加入的辅料重量}{原药材总重量/每片含原药材量}$$

$$=\frac{(药材重量\times收膏\%\times膏中含总固体\%+原粉重)+压片前加入的辅料重量}{原药材总重量/每片含原药材量}$$

例题 1　某片剂 1000 片需药材 4000g 药材，采用双提法得到挥发油 5ml（约 5g），浸膏粉 200g，挥发油用 45gβ-CD 进行包合，内加崩解剂羧甲基淀粉钠 30g，压片前加硬脂酸镁 10g。问该片剂的片重为多重？若该片剂规格为 0.3g/片，问在不影响片

剂质量的情况下，可加入多少羧甲基淀粉钠？

解析：

$$片重=\frac{200+45+5+30+10}{1000}=0.29g/片$$

需加入羧甲基淀粉钠的量=0.3×1000－（200+45+5+30+10）=10g

例题 2　生产穿心莲片 10 000 片，需药材 10kg，其中 3kg 粉碎成细粉，7kg 采用 85%乙醇热浸提取二次，提出收膏率为 15%，膏中固体量为 70%，将浸提浸膏与药材细粉混合，制粒，干燥，压片前加 0. 03kg 硬脂酸镁。请问该片的片重应为多重？

解析：该片剂为半浸膏片，每片含原药材量为 lg，根据以上公式计算片重为：

$$片重=\frac{7000\times15\%\times70\%+3000+30}{10000}=0.376g/片$$

2.压片机与压片流程

将各种颗粒状或粉状物料置于模孔中，用冲头压制成片剂的机器称为压片机。

冲模的基本结构是由上、下冲头和模圈组成，如图 4-2 所示。冲头的端面形状可以是平面，也可以是浅凹形或深凹形（深凹形片剂一般用于包衣片），也可

以在端面上刻有文字、数字、字母、线条等，以表明产品的名称、规格、商标等。冲头和模圈截面的形状可以是圆形，也可以是三角形、长圆形等异形形状。圆片的直径一般在 5.5～14mm 之间。



图 4-2　压片机的冲头和模圈

1.上冲；2,4.冲头；3.模圈；5.下冲

压片机主要有单冲压片机和旋转式（多冲）压片机，压片过程基本相同。在此基础上，根据不同的特殊要求尚有二次（三次）压缩压片机、多层压片机、压制包衣机等。

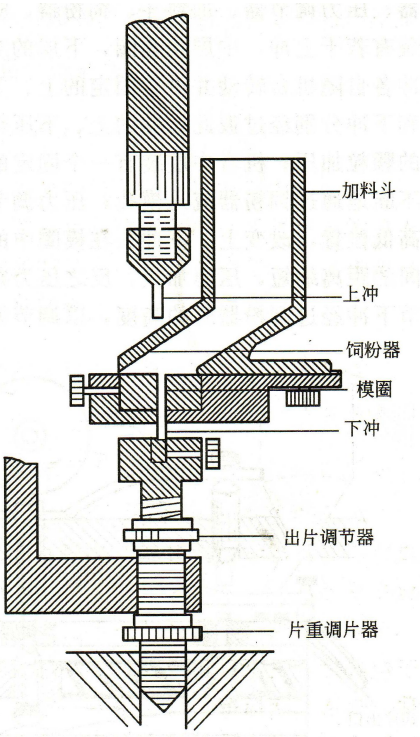


图 4-3　单冲压片机

（1）单冲压片机　单冲压片机一般为手动和电动兼用，其基本结构如图 4-3 所示。压片机中有三个较重要的调节器：①**出片调节器**，用以调节下冲抬起的高度，使其刚好与模圈的上缘相平，便于将药片推出；②**片重调节器**，用以调节下冲下降的深度，借以调节模孔的容积而调节片重；③**压力调节器**，调节上冲下降的距离，上冲下降多，上、下冲间的距离近，则压力大，反之则压力小。

单冲压片机的压片流程如图 4-4 所示：①上冲抬起，饲粒器移动到模孔之上。②下冲下降到适宜的深度（根据片重调节，使可容纳的颗粒重等于片重），饲粒器在模孔上面摆动，颗粒填满模孔。③饲粒器由模孔上移开，使模孔中的颗粒与模孔的上缘相平。④上冲下降并将颗粒压缩成片。⑤上冲抬起，下冲随之上升到与模孔上缘相平时，饲粒器再移到模孔之上，将压成的药片推开，并进行第二次饲粒，如此反复进行。

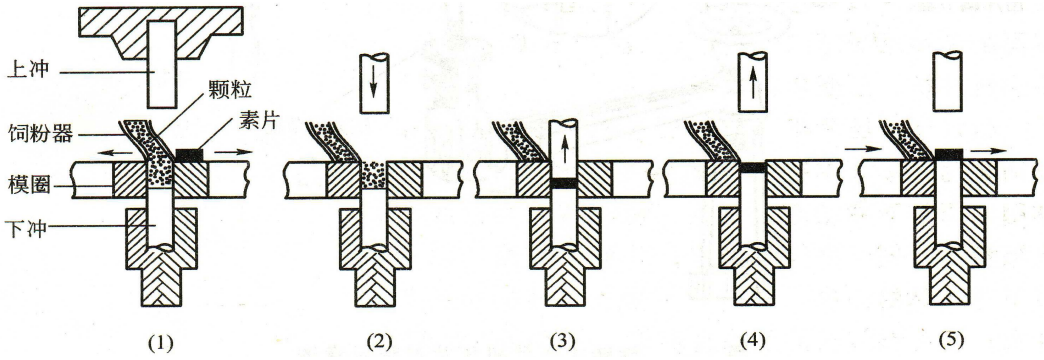


图 4-4　单冲压片机的压片流程

单冲压片机的产量一般为每分钟 80 片，主要用于新产品的试制或小量生产；因单冲压片机是由一副冲模组成，压片时下冲固定不动，仅上冲运动加压，这种单侧施压的压片方式，压力分布不均匀，易产生松片、裂片等问题。

单冲压片机的产量一般为每分钟 80 片，主要用于新产品的试制或小量生产；因单冲压片机是由一副冲模组成，压片时下冲固定不动，仅上冲运动加压，这种单侧施压的压片方式，压力分布不均匀，易产生松片、裂片等问题。

（2）旋转式（多冲）压片机　是目前生产中广泛使用的压片机，如图 4-5。主要由动力部分、传动部分及工作部分组成。



图 4-5　旋转式多冲压片机

旋转式压片机的主要工作部分以及压片过程如图 4-6 所示，包括绕轴而旋转的机台、上下冲模、压轮、片重调节器、压力调节器、加料斗、饲粉器、吸尘器等部件。机台分为三层，机台的上层装有若干上冲，中层装模圈，下层的对应位置装着下冲。机器转动时，上冲与下冲各自随机台转动并沿着固定的上、下冲轨道有规律地进行升、降运动；当上冲和下冲分别经过彼此对应的上、下压轮时，上冲向下、下冲向上运动并对模孔中的颗粒加压；机台中层装有一个固定的饲粉器，颗粒由处于饲粉器上方的加料斗不断地通过饲粉器流入模孔；压力调节器装在下压轮的下方，通过调节下压轮的高低位置，改变上、下冲头在模圈中的相对距离，当下压轮升高时，上、下冲头间的距离缩短，压力加大，反之压力减小。片重调节器装在下冲轨道上，用来调节下冲经过刮粉器时的高度，以调节模孔的容积而改变片重。

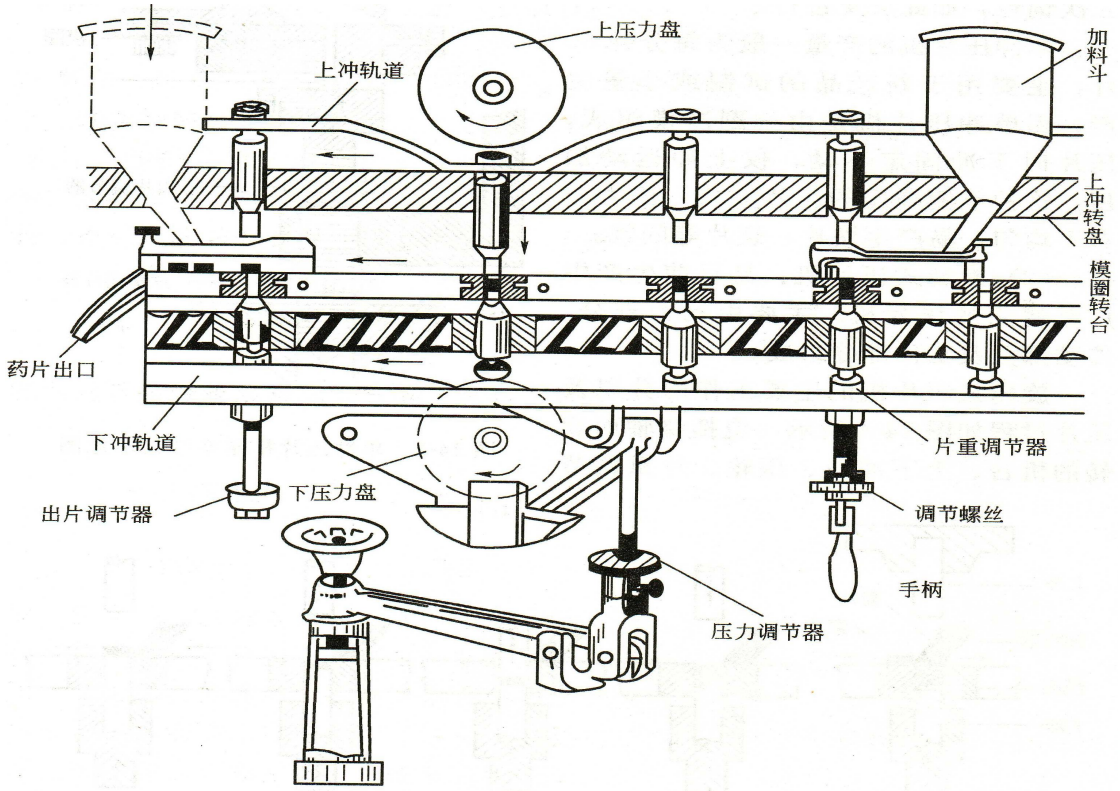


图 4-6　旋转式压片机压片过程示意图

旋转式压片机的压片流程如下：①充填：下冲转到饲粉器之下时，颗粒填入模孔，当下冲转动到片重调节器上面时，再上升到适宜高度，经刮粉器将多余的颗粒刮去。②压片：当下冲转动至下压轮的上面，上冲转动到上压轮的下面时，两冲之间的距离最小，将颗粒压缩成片。③推片：压片后，上、下冲分别沿轨道上升和下降，当下冲转动至推片调节器的上方时，下冲抬起并与转台中层的上缘相平，药片被刮粉器推出模孔导入容器中，如此反复进行。

旋转式压片机有多种型号，按冲数来说有 16 冲、19 冲、27 冲、33 冲、35 冲、55 冲等。按流程来说有单流程及双流程等，单流程的仅有一套压力盘（上、下压力盘各一个）；双流程的有两套压力盘，每一付冲（上、下冲各一个）旋转一圈可压两个药片；双流程压片机的能量利用更合理，生产能力较高，较适合于中药片剂生产的为 ZP19、ZP33 和 ZP35 型压片机。旋转式压片机的饲粉方式相对合理，片重差异较小，由上、下冲相对加压，压力分布均匀，生产效率较高，最大产量 8 万～10 万片/小时。

此外，目前已有高速压片机用于生产中，高速压片机有 24 冲、28 冲、55 冲等多种型号，具有精度高、全封闭、防粉尘、压力大、噪声低、自动程序控制、生产

效率高等特点，最大生产能力可达 50 万片/小时。该类压片机在传动、加压、充填、加料、冲头导轨、控制系统等方面都明显优于普通压片机。尤其是能自动调节片重及厚度、剔除片重不合格的药片，在压片过程中能自动取样、计数、计量和记录，且无人操作。

二、干法制颗粒压片法

干法制颗粒压片法系指药料不用润湿剂或液态黏合剂而制成颗粒进行压片的方法。凡药物对湿、热不稳定，有吸湿性或采用粉末直接压片法流动性差的情况下，多采用干法制颗粒压片法。

干颗粒法制片与湿颗粒法制片不同之处主要在于前者用干法制粒，而后者用湿法制粒，其优点如下：①物料未经湿、热处理，能提高对湿、热敏感药物产品的质量；②无须进行湿颗粒的干燥，可缩短工时；③不用或仅用少量干燥黏合剂，辅料用量大大减少，节省辅料和成本。至于压片工艺则基本相同。

常用的干法制粒方法主要包括滚压法制粒和重压法制粒（参见第二章第二节制粒技术）。前面提到的中药干浸膏直接粉碎成颗粒，进行压片，是本法的一种类型。另外，某些药物可直接筛选大小适宜的结晶或颗粒，必要时再进行干燥，即可直接压片，如氯化物、溴化物等。

干法制粒需使用特殊设备已形成大片，但各种物料性质不一，且压片时常粉尘飞扬严重，给干法制粒带来困难。在中药片剂生产中除干浸膏直接粉碎成颗粒应用稍多外，因少数产品使用此法。

三、粉末直接压片法

粉末直接压片系指将药物的粉末与适宜的辅料混合后，不经过制颗粒而直接压片的方法。本法具有工艺简单，省时节能，成本低；药物不遇水，不受热，适用于对湿、热不稳定药物；崩解后可成为药物的原始粒子，比表面积大，有利于药物溶出等优点。但辅料价格较贵；生产中粉尘较多；片剂的外观稍差；当各成分的粒径或密度的差异较大时，在加工过程中易分层等缺点，影响了该法在国内的推广应用，其在国内的发展相对滞后，但国外已有 40%左右的片剂品种采用了这种工艺。

粉末直接压片要求压片物料要如颗粒一样具有良好的流动性和可压性， 压片物

料解决上述问题主要从以下几方面入手。①②

1. 改善压片物料的性能

（1）一般当药物粉末具有良好的流动性和可压性，并且主药占处方中比例较大时，才可直接压片。所以，可以通过适当的手段，如用喷雾干燥来改变粉末粒子大小及其分布或改变形态等来改善其流动性和可压性；

（2）通过加入具有良好流动性和可压性的赋形剂来改善压片物料的流动性和可压性。同时该类赋形剂还需要有较大的药品容纳量（即在赋形剂中加入较多的药品而不致对其流动性和可压性产生显著的不良影响）。目前常用的辅料有**微粉硅胶**等助流剂、**微晶纤维素**等干燥黏合剂、**羧甲基纤维素钠**等崩解剂。

2. 改进压片机械的性能

（1）粉末直接压片时，加料斗内粉末常出现空洞或流动时快时慢的现象，以致片重差异较大，生产上一般采用振荡器或电磁振荡器来克服，即利用上冲转动时产生的动能来撞击物料，使粉末均匀流入模孔。

（2）由于粉末中存在的空气较颗粒多，压片时容易产生顶裂，可以通过适当加大压力，改进设备，增加预压过程（分次加压的压片机），减慢车速，使受压时间延长等方法未克服。漏粉现象可安装吸粉器加以改善。

四、压片时可能发生的问题及解决的办法

在压片过程中有时会产生松片、黏冲、崩解迟缓、裂片、叠片、片重差异超限、变色或表面有斑点、引湿受潮等情况，必须及时找出问题，并针对原因进行解决，才能继续压片，保证质量。这些问题产生的原因，归纳起来主要可从三个方面去考虑：①颗粒是否过硬、过松、过湿、过干、大小悬殊、细粉过多等。②空气中的湿度是否太高。③压片机是否不正常，如压力大小、车速过快和冲模是否有磨损等。然后再根据具体情况进行具体分析和解决。

（一）松片

片剂硬度不够，将压成的片剂置中指和食指之间，用拇指轻轻加压就能碎裂的现象，称为松片。

问题	原因分析	解决方案

松片	1.润湿剂或黏合剂品种不当或用量不足，或物料中含纤维、动物角质类、矿 物类药量较多，黏性差，弹性强，或颗粒疏松、流动性差致填充量不足	1.加入干燥黏合剂，或另选黏性较强的黏合剂及适当增加用量重新制粒。
	2.颗粒含水量不当	2.控制颗粒水分在最适宜的范围
	3.药料中含挥发油、脂肪油等成分较多	3.加适当吸收剂吸收，或制成微囊、包合物等
	4.润滑剂、黏合剂不当；浸膏部分碳化、浸膏粉粉碎细度不够等导致黏性	4.除针对原因解决外，稠膏、黏合剂趁热与粉料混合，并充分混合均匀以增加软材、颗粒的黏性，增加片剂硬度
	5.冲头长短不齐，片剂所受压力不同	5.更换冲头
	6.压力不够或车速过快受压时间太短	6.适当增加压力，减慢车速增加受时间
	7.下冲下降不灵活致模孔中颗粒填充不足	7.更换冲头
	8.置空气中过久，片剂吸水膨胀	8.避免置于空气过久

（二）裂片

片剂受到震动或久置后从腰间开裂或从顶部脱落一层，称为裂片。检查方法为取数片置小瓶中轻轻振摇或自高处投向硬板地面，应不产生裂片；或取 20～30 片置于手掌中，两手合扣，用力振摇数次，检查是否有裂片现象。

问题	原因分析	解决方案
裂片	1.细粉过多，或颗粒过粗过细	1.在不影响含量的情况下筛去细粉
	2.黏合剂或润湿剂选择不当，或用量不足	2.加入干燥黏合剂等混匀后再压片
	3.颗粒过干或药物失去结晶水过多	3.喷洒适量稀乙醇润湿，也可加入含水量较多的颗粒，或在地上洒水使颗粒从空气中吸收适当水分
	4.颗粒中油类成分或纤维性成分较多	4.加入吸收剂或糖粉来克服
	5.压力过大或车速过快，空气来不及逸出	5.调整压力、减慢车速克服
	6.冲模不合要求，如模圈中间径大于口径，冲头向内卷边，或上冲与模圈不吻合等	6.调换冲模来解决

（三）黏冲

压片时，冲头与模圈上常有细粉黏着使片剂表面不光、不平或有凹痕的现象，称为黏冲。冲头上刻有文字或模线者尤易发生黏冲现象。

问题	原因分析	解决方案
黏冲	1.颗粒太潮	1.重新干燥
	2.润滑剂用量不足或分布不均匀	2.增加用量，并充分混匀
	3.冲模表面粗糙或刻字太深	3.调换冲头，或用凡尔沙擦亮使光滑
	4.室内温度、湿度太高	4.保持车间恒温、恒湿，保持干燥

（四）崩解超限

片剂崩解时间超过药典规定的时限，称为崩解超限。

问题	原因分析	解决方案
崩解超限	1.崩解剂的品种、用量和加入方法不当，或干燥不够	1.调整崩解剂品种或用量，并改进加入方法，如改内加法为内外加法等
	2.黏合剂黏性太强或用量过多；或疏水性润滑剂用量过大	2.选用适宜的黏合剂或润滑剂，并调整其用量，或适当增加崩解剂用量
	3.颗粒粗硬，或压力过大致使片剂坚硬	3.颗粒适当破碎或适当减少压力
	4.含胶、糖或浸膏的片子高温贮存或吸潮	4.注意贮存条件

（五）片重差异超限

片剂重量差异超过药典规定的限度称为片重差异超限。

问题	原因分析	解决方案
片重差异超限	1.颗粒粗细悬殊，压片时颗粒的流速不一，致使填入模孔的颗粒量不均匀	1.筛去过多的细粉，或重新制颗粒以克服
	2.加料器不平衡或堵塞；或下冲下降不灵活；或黏性和引湿性强的颗粒流动不畅	2.应停车检查，克服后再压片

问题	原因分析	解决方案
	3.加料器不平衡，颗粒的流速不一；或加料器堵塞；或下冲塞模时下冲不灵活，致颗粒填充量不一。	3.停车检查，调整机器正常后在压片。

（六）变色或表面斑点

指片剂表面出现花斑或色差，使片剂外观不符合要求。

问题	原因分析	解决方案
片重差异超限	1.颗粒过硬，有色颗粒松紧不匀，或润滑剂不匀等	1.换用乙醇为润湿剂制粒或将原料、辅料充分混匀，并改进制粒方法
	2，挥发油分散不匀出现油斑	2.增加密闭闷吸时间，或改进加入方法
	3.上冲油垢过多，落入颗粒产生油点	3.经常擦拭机器，可在上冲装一橡皮圈防止油垢滴入颗粒

（七）引湿受潮

中药片剂，尤其是浸膏片，由于含有易引湿的蛋白质、黏液质、鞣质、树胶及无机盐等成分，在制备过程及压成片剂后，易引湿受潮、粘结，以至霉坏变质。

问题	原因分析	解决方案
片重差异超限	浸膏中含有容易引湿的成分，如糖、树胶、蛋白质、鞣质等	1.在干浸膏中加入适量辅料，如磷酸氢钙等或加入中药细粉。 2.提取时加乙醇沉淀除去部分水溶性杂质；加入部分中药细粉，为原药总量的10%～20%。 3.用 5%～15%的玉米朊乙醇溶液、聚乙烯醇溶液喷雾或混匀于浸膏颗粒中，待干后进行压片。 4.将片剂进行包衣，或改进包装，在包装容器中加放干燥剂。

（八）叠片

问题	原因分析	解决方案
叠片	1.粘冲或上冲卷边等原因。 2.下冲上升的位置太低，压好的片不能顺利出片	调换冲头调节机器

（九）微生物超限

问题	原因分析	解决方案
叠片	中药细粉压制的片剂，原料未经处理或经过处理在生产过程中又重新被细菌等污染	抓住易污染的环节，能灭菌的尽可能灭菌，在生产过程中应尽量注意环境卫生及个人卫生，以保证片剂质量和用药安全

五、注意事项

1.在口含片、咀嚼片中加入疏水性润滑剂，会影响口感，应尽量减少其用量，或用亲水性润滑剂。

2.泡腾片生产过程中应严格防止物料吸收水分，制粒与压片车间的温度、相对湿度应严格控制。

3.中药分散片中崩解剂如交联聚维酮、交联羧甲基淀粉钠、交联羧甲基纤维素钠常用量 4%～8%，用量过多会延长片剂崩解时间。

第四节　片剂包衣

一、片剂包衣的目的、种类与要求

片剂包衣是指在有些压制片的表面包裹上适宜材料，使片芯与外界隔离，以进一步保证片剂质量和便于服用。被包裹上的这一层材料称为“衣”或“衣料”，被包的压制片称为片心，包成的片剂称为包衣片。

（一）包衣的目的

1.增加药物的稳定性。有些药物与空气中的氧气、二氧化碳、湿气等长期接触，特别是在有光线照射时容易起变化；中药浸膏片在空气中极易吸潮，而包衣后可防

潮、避光、隔绝空气。

2.掩盖药物的不良气味。

3.控制药物的释放部位。如对胃有刺激作用的药物、能被胃液中酸或酶破坏的药物，或者必须在肠道中吸收的药物都应包肠溶衣。

4.防止有配伍禁忌的药物发生变化。可将一种药物制成片心，片心外包隔离层，再将另一种药物加于包衣材料中包于隔离层外，避免两药直接接触。

5.改善片剂的外观，使患者乐于服用，同时便于识别。

（二）包衣的种类

目前主要分为糖衣、薄膜衣、半薄膜衣和肠溶衣四种。

（三）包衣片剂的质量要求

1.片心要求　除符合一般片剂质量要求外，片心外形必须具有适宜的弧度，一般选用深弧度的双凸片，该片形棱角小，有利于包裹严密；片心硬度要比一般片剂大，脆性要小，以承受包衣过程中的滚动、碰撞与摩擦而不碎裂。此外在包衣前需将破碎片或片粉筛去。

2.衣层要求　衣层应均匀牢固；与片心不起作用；崩解度应符合治疗要求；在较长的贮藏时间内保持光亮美观，颜色一致，无裂纹、脱壳现象等。

二、片剂包衣的方法与设备

目前片剂常用的包衣方法有：滚转包衣法、流化包衣法及压制包衣法等。

（一）滚转包衣法

滚转包衣法也称锅包衣法，包括普通滚转包衣法、埋管包衣法及高效包衣法，是最常用的经典包衣方法。可用于包糖衣和薄膜衣。

1.普通滚转包衣法　采用设备如图 4-7 所示，其主要构造包括包衣锅、动力部分、加热鼓风及吸粉装置等。

包衣锅是用紫铜或不锈钢等化学活性较低、传热较快的金属制成。包衣锅有两种形式，一种为荸荠形；另一种为球形（莲蓬形）。球形锅的容量比较大，但片剂在

荸荠形锅中滚动快，相互摩擦的机会比较多，而且容易用手搅拌，包衣片加蜡后也容易打光，因而生产上包衣锅常选用荸荠形。各种包衣锅大小不一，常根据实际情况选用。

包衣锅的转轴是倾斜的，一般与水平成 30°～45°角，这样在转动时能使锅内片剂得到最大幅度的上下前后翻动。锅体直径大则角度应小，锅体直径小则角度宜大些。包衣锅的转速根据锅的大小与包衣物的性质而定，大锅比小锅转速慢，调节转速的目的在于使片剂在锅内能被带至高处，成弧线运动而落下，作均匀而有效的翻转，避免转速过快或过慢导致片剂贴于锅壁失去翻转作用及仅在锅底滑动。目前，改进型的包衣锅采用在锅的内部加挡板的方法来改善药片的运动状态。

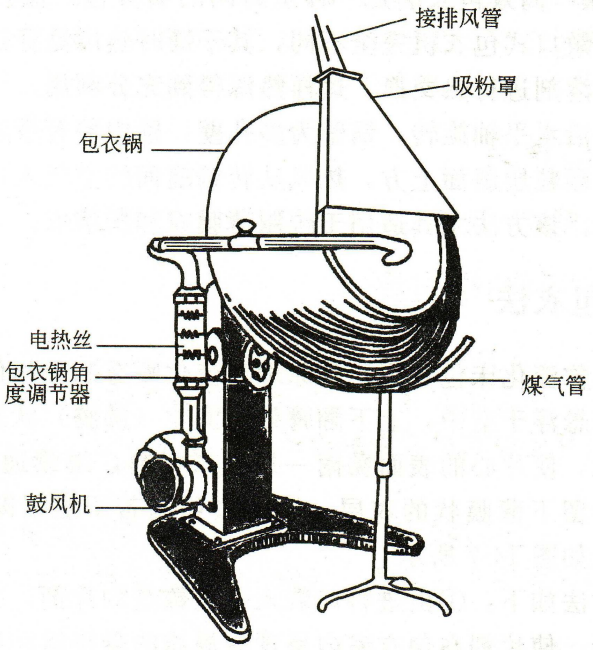


图 4-7　普通包衣机

包衣机的包衣锅下面装有电热装置，一般由 3～4 根电热丝组成，并装有 3～4 只开关以调节温度高低。操作时因常有粉尘落在电热丝上，引起燃烧，故应经常清理，并需防止触电事故。

包衣机的鼓风装置，通常有两种：一种吹冷风，另一种吹热风。吹风干燥大都用鼓风机，空气通过热源可成为热风。冷热吹风可加速衣层的干燥。温度与风量视需要调节。

在包衣过程中，特别是在包粉衣层的时候，粉尘很大，所以一般都装有除尘设备，即在包衣锅上方安置除尘罩，上接排风管道，把粉尘吸走。现有很多工厂，把包衣锅安装在技术夹层内，使包衣锅锅口与技术夹层面相平，工人在技术夹层外操作，通过玻璃小窗口进行加料、搅拌，操作完毕后立即关上玻璃窗，包衣过程中产生的粉尘从技术夹层风道内排出，这样就能更好地保持车间的劳动卫生，保证工人的身体健康。

2.高效包衣法　高效包衣法是一种全封闭的喷雾包衣法。如图 4-8，高效包衣机的结构、原理与传统的敞口式包衣机完全不同，其干燥时热风是穿过片心间隙，并与表面的水分或有机溶剂进行热交换。这样热源得到充分利用，干燥效率很高。包

衣锅为短圆柱形并沿水平轴旋转，锅壁为多孔壁，壁内装有带动颗粒向上运动的挡板，喷雾器装于颗粒层斜面上方，热风从转锅前面的空气入口引入，透过颗粒层从锅的夹层排出。该方法尤其适用于包制薄膜衣和肠溶衣。

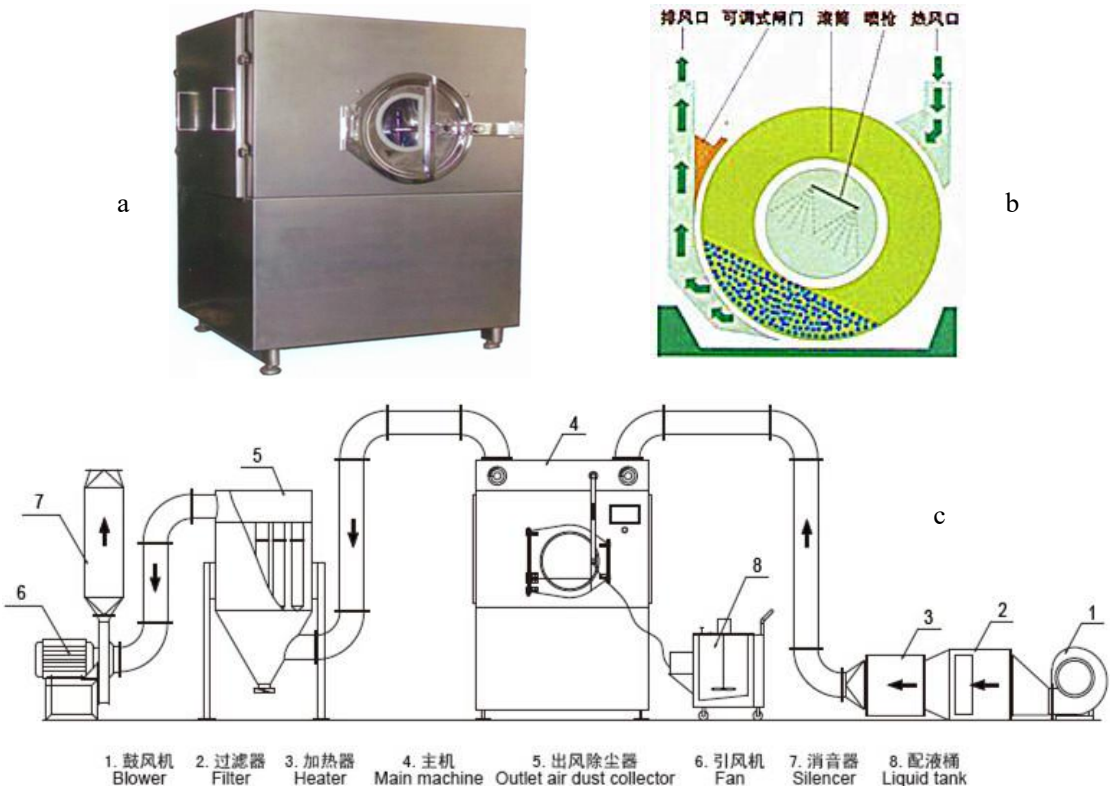


图 4-8　高效包衣机示意图

a.高效包衣机；b.包衣锅工作示意图；c.包衣设备示意图

3.埋管包衣法　设备如图 4-9 所示。本法是在普通包衣锅内采用埋管装置，气流式喷头装在埋管内，插入包衣锅中翻动的片床内，压缩空气与包衣液通过喷头将包衣液直接喷在片剂上，同时干热空气从埋管吹出穿透整个片床，湿空气从排出口引出，经集尘过滤器滤过后排出。由于雾化过程是连续进行，故包衣时间缩短，且可避免包衣时粉尘飞扬，提高了生产效率。

（二）流化包衣法

悬浮包衣法又称流化床包衣法，其原理与流化喷雾制粒相似：系借快速上升

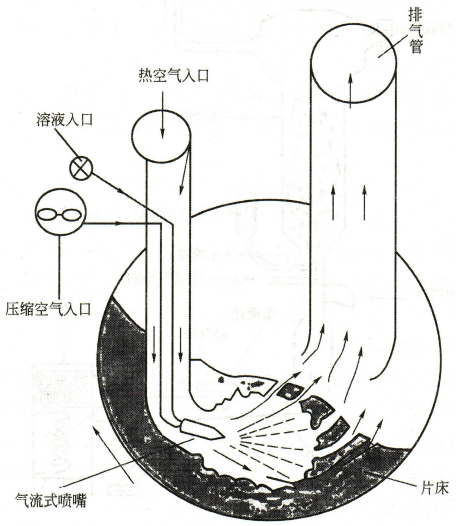


图 4-9　埋管式包衣法示意

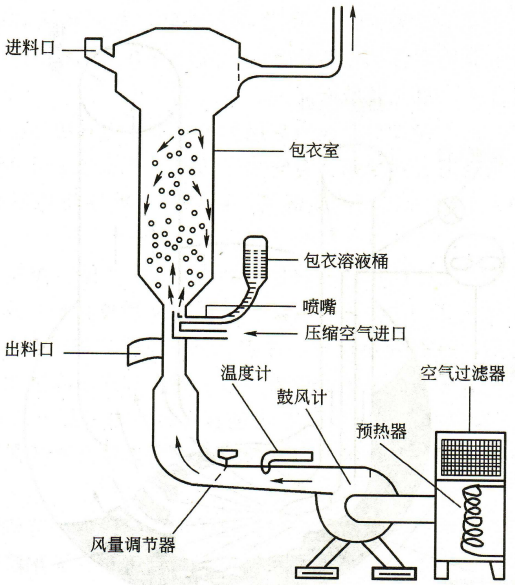


图 4-10　悬浮式包衣机工作示

的空气气流使片剂悬浮于空中，上下翻腾处于流化（沸腾）状态，同时将包衣液以雾状喷人流化床，使片心的表面黏附一层包衣材料，继续通人热空气使干燥，从而在片剂的表面留下薄膜状的衣层。按此法包制若干层，即可制得薄膜衣片剂。悬浮包衣装置如图 4-10 所示。

具体的操作方法如下：①由进料口装入一定数量的片剂，关闭进料口，开启鼓风机，调节风量，使片剂在包衣室内呈现有规律的悬浮运动状态。②开启包衣溶液桶的活塞，使包衣溶液流入喷嘴，同时通入喷嘴的压缩空气将包衣溶液呈雾状喷入包衣室，附着于片剂表面。③关闭包农溶液的进口，开启空气预热管，吹入加热的空气，使包衣室内达到 50℃～60℃，片剂被迅速干燥，然后再包第二层、第三层，直到合格为止。在实际工作中，由进气和排气的温差就可以判断和控制溶剂的蒸发速度，从而合理地调节包衣溶液的喷人量。如果排气温度过低，说明包衣室内溶剂量过大，应减少包衣溶液的喷入量；反之，表示喷入量不足。

采用悬浮包衣法包衣时，要求片心的硬度稍大一些，以免在沸腾状态时造成缺损。该方法多用于片重较轻、硬度较大的片剂包衣，尤适合包薄膜衣。

（三）压制包衣法

压制包衣法亦称干压包衣法，系指将包衣材料制成干颗粒，利用特殊的压制包衣机，把包衣材料的干颗粒压在片心的外面，形成一层干燥衣的方法。适用于包糖

衣、肠溶衣或药物衣，可用于长效多层片的制备，或有配伍禁忌的药物的包衣。

压制包衣设备有两种类型：一种是压片与包衣在不同机器中进行；另一种是二者在同一机器上进行（联合式压制包衣机），两台压片机以特制的传动器连接配套使用，压片机压出的片心自模孔抛出时立即送至包衣机包衣。

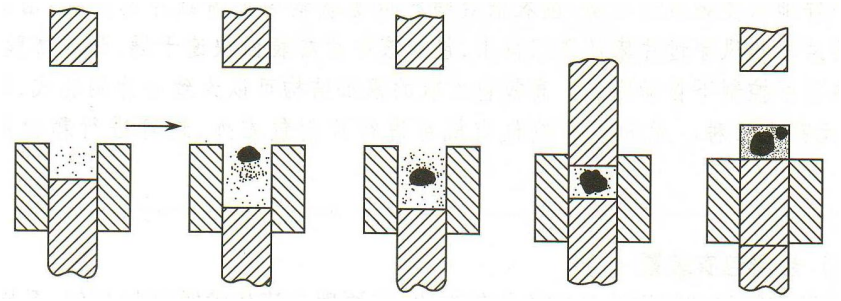


图 4-11 压制包衣示意图

三、包衣工艺

（一）糖衣

糖衣系指在片心之外包一层以蔗糖为主要包衣材料的衣层。糖衣层可迅速溶解，对片剂崩解影响不大，是最早应用的包衣类型，亦是目前广泛应用的一种包衣方法。

1.包糖衣物料　主要有胶浆、糖浆、有色糖浆、滑石粉与白蜡等。

（1）胶浆　多用于包隔离层，可增加黏性和塑性，提高衣层的牢固性，对含有酸性、易溶或吸潮成分的片心起到保护作用。常用 10%～15%明胶浆、30%～35%阿拉伯胶浆、4%白及胶浆及 10%玉米朊乙醇溶液等。

（2）糖浆　用作粉衣层的黏结和包糖衣层。由干燥粒状蔗糖制成，浓度为 65%～75% （g/g），因其浓度高，衣层能很快地析出蔗糖的结晶，致密地黏附在片剂表面。本品宜新鲜配制，保温使用。

（3）有色糖浆　用于包有色糖衣。制法是在糖浆中加入可溶性食用色素，配成有色糖浆。食用色素的用量一般为 0. 3%左右。目前我国允许使用的食用合成色素有柠檬黄、日落黄、胭脂红、苋菜红、姜黄、亮蓝和靛蓝等。红黄蓝为原色，用适当比例混合可调合成很多颜色。此外，还有用 0. 1%以上炭黑或氧化铁作着色衣，也可加入二氧化钛作蔽光剂。

（4）滑石粉　用作粉衣料，包隔离层和粉衣层。包衣用的滑石粉应为白色或微

黄色的细粉，用前通过六号筛。有时为了增加片剂的洁白度和对油类的吸收，可在滑石粉中加入 10%～20%的碳酸钙、碳酸镁（酸性药物不能用）或适量的淀粉。

（5）白蜡　一般是指四川产的白色米心蜡，又名川蜡、虫蜡。用于包衣后打光，能增加片衣的亮度，防止片衣吸潮。使用前应预先处理，即以 80℃～100℃加热，通过六号筛以除去悬浮杂质，并掺入约 2%的二甲基硅油，冷却后备用。使用时粉碎，通过五号筛。蜡粉的用量一般以每 1 万片不超过 3～5g 为宜。

2.糖衣的一般包衣工艺

用包衣机包糖衣的方法一般分 5 步，依次为：隔离层-粉衣层-糖衣层-有色糖衣层-打光。根据具体品种的需要，有的工序可以省略或合并。

3.包糖衣操作

包糖衣操作如下：①包隔离层、粉衣层操作时，将药片置包衣锅中滚转，加入浆料，是表面润湿，如需加入滑石粉，可按要求量及时机加入，使其黏着在片剂表面，继续滚转加热并吹风干燥；②包糖衣层、有色糖衣层操作时，操作与包粉衣层基本相同，每次加入糖浆后，带片面略干后再加热吹风，以防止糖浆中水分蒸发过快使片面粗糙；③打光操作时，操作应在室温下进行，在加完最后一次有色糖浆快要干燥时，停止包衣锅的转动，锅口加盖并定时翻转数次，使剩余微量的水分慢慢散失而析出徼小结晶。然后再将锅开动，把所需蜡粉的 2/3 量撒入片中，转动摩擦即产生光亮表面，再慢慢加入剩余的蜡粉，转动锅体直至衣面极为光亮，将片剂取出，移至石灰干燥橱或硅胶干燥器内，吸湿干燥 10 小时左右，即可包装。

表 4-11　糖衣包衣衣层

衣层名称	包衣物料	层数	包衣目的	操作要点	备注
隔离层	胶浆 滑石粉	4～5	防止糖浆中水分渗入片心。引起片心膨胀而使片衣裂开或使糖衣变色，增加片剂硬度。	1.层层干燥； 2.干燥温度 30℃～50℃； 3.干燥时，听锅内片子运动的响声及用指甲在片剂表面刮，以有坚硬感和不易刮下为准。	一般片剂，大多数不需包隔离层，但含引湿性、易溶性或酸性药物的片剂必须包隔离层。
粉衣层	糖浆 滑石粉	15～18	使衣层迅速增厚，药片原有棱角消失，片面平滑，为包好糖衣层打基础。	1.一定要层层干燥； 2.干燥温度控制在 35℃～50℃之间； 3.浆粉用量适宜。最初几次滑石粉量随糖浆量逐步增加，到基本包平时糖浆量相对固定，而滑石粉大幅度减少，以便过渡到糖衣层； 4.要把握加滑石粉的时机。一般包第 1 至第 4 层时，糖浆加入后，刚搅拌均匀便将滑石粉加入，以防止水分渗入片心，增加干燥难度，包完 4 层后可适当放慢。	1.吹风干燥时，温度逐渐升高，到基本包平后开始下降； 2.中药片剂表面较粗糙，因此在开始几层糖浆与滑石粉量均应相对增加。
糖衣层	糖浆	10～15	使糖浆在片剂表面缓缓干燥，蔗糖晶体形成坚实、细腻的薄膜，增加衣层的牢固性和美观。	1.层层干燥； 2.干燥温度 40℃，以免糖浆中水分蒸发过快使片面粗糙。	每次加入糖浆后，带片面略干后再加热吹风
有色 糖衣层	有色 糖浆	8～15	使片衣有一定的颜色，以便于区别不同品种；有遮光保护作用。	1.层层干燥； 2.使用有色糖浆时，要先浅后深； 3.温度应逐渐下降至室温。	温度控制要适当，以免糖浆中水分蒸发过快是片面粗糙，产生花斑且不易打光。
打光层	虫蜡	1	使片衣表面光亮美观，同时有防止吸潮作用。		蜡粉用量 1 万片不超过 3～5g

4.包糖衣过程中可能出现的问题与处理办法

包糖衣操作技术要求较高，容易出现质量问题。应根据具体情况，分析查找原因，采取相应措施及时解决。

表 4-12　包糖衣过程中可能出现的问题与处理办法

问题	原因分析	解决方案
色泽不匀或花斑	1.有色糖浆用量过少或未混匀 2.包衣时干燥温度过高，糖晶析出过快致片面粗糙不平 3.衣层未干即打光 4.中药片受潮变色	采取多搅拌、少量多次的方法加厚衣层或加深颜色，并注意控制温度。必要时先用适当溶剂洗去部分或全部片衣，干燥后重新包衣
脱壳	1.片芯本身不干 2.包衣时未及时充分干燥，水分进入片芯 3.衣层与片芯膨胀系数不同	1.保证片芯干燥 2.包衣时严格控制胶浆和糖浆用量以及滑石粉加入的速度 3.注意层层干燥以及干燥温度和程度；发现轻微脱壳，洗除衣层重新包衣
片面裂纹	1.糖浆与滑石粉用量不当，尤其是粉衣层过渡到糖衣层过程中滑石粉用量减得太快 2.温度太高干燥过快，析出糖结晶使片面留有裂纹 3．酸性药物与滑石粉中的碳酸盐反应生成二氧化碳 4．糖衣片过分干燥	包衣时控制糖浆与滑石粉用量、干燥温度和干燥程度，使用不含碳酸盐的滑石粉，并注意贮藏温度
露边和高低不平	1.包衣物料用量不当，温度过高或吹风过早 2.片芯形状不好，边缘太厚 3.包衣锅角度太小，片子在锅内下降速度太快，碰撞滚动使棱角部分糖浆、滑石粉分布少	1.调整用量，糖浆以均匀润湿片面为度，粉料以能在片面均匀黏附一层为宜 2.在片剂表面不见水分和产生光亮时再吹风，以免干燥过快，甚至产生皱皮现象 3.调整衣锅至最佳角度
糖浆不粘锅	1.锅壁上蜡未除尽 2.包衣锅角度太小	1.洗净锅壁蜡粉，或锅上再涂一层热糖浆，撒一层滑石粉 2.适当调试包衣锅角度
糖浆粘锅	加糖浆过多，黏性大，搅拌不均匀	糖浆的含量应恒定，一次用量不宜过多，锅温不宜过低
打不光擦不亮	1．片面糖晶大而粗糙	控制好包衣条件，调整衣片干湿度和蜡粉用量

问题	原因分析	解决方案
	2.打光的片剂过干或太湿	
	3.蜡粉受潮、用量过多	

（二）薄膜衣

薄膜衣系指在片心之外包一层比较稳定的高分子聚合物作为衣膜。由于该衣膜比糖衣薄得多，所以称薄膜衣，又称保护衣。

薄膜衣优点：①节省物料，操作简单，工时短而成本低；②衣层牢固光滑，衣层薄而轻，增重少（仅增重 2%~4%）；③对片剂崩解影响小；④便于生产工艺自动化等。但也存在操作时有机溶剂不能回收、不能完全掩盖片剂原有色泽、不如糖衣美观等缺点。为弥补不足，生产上将片芯先包上几层粉衣层，待其棱角消失和色泽均匀后再包薄膜衣，称为半薄膜衣，实际上是糖衣工艺和薄膜衣工艺的结合。

1.薄膜衣材料　主要包括成膜材料、增塑剂、着色剂和掩蔽剂、溶剂以及其他辅助材料。作为薄膜衣物料应具有以下特点：①可塑性好，能形成牢固的薄膜；②能溶解或均匀分散于乙醇、丙酮等有机溶剂中，易于包衣操作；③无毒、无不良气味；④对光、热、湿性质稳定；⑤在消化道中能迅速溶解或崩解。

常用的薄膜衣材料如下：

（1）成膜材料　薄膜衣的成膜材料按衣层作用的性质不同可分为胃溶型、肠溶型和水不溶型。

1）胃溶型薄膜衣材料　该类型材料可以在水或胃液中溶解。

①羟丙基甲基纤维素（HPMC）：是应用最广泛、效果较好的薄膜包衣材料。本品能溶解于任何 pH 的胃肠液内，以及 70%以下的乙醇、丙酮、异丙醇或异丙醇和二氯甲烷的混合溶剂中，不溶于热水及 60%以上的糖浆；其具有优良的成膜性能，膜透明坚韧，包衣时没有黏结现象。

本品有多种黏度规格，其 2%水溶液常用于薄膜包衣。欧巴代即属含有 HPMC 的包衣材料。如遇片芯硬度差或耐磨性不够或对水特别敏感的品种，可先包一层保护膜，然后再包 HPMC 溶液。

②羟丙基纤维素（HPC）：可溶于胃肠液中，其溶解性能与羟丙基甲基纤维素相似，多用 2%水溶液包衣，黏性较大，不易控制，多与其他薄膜衣料混合使用，也可加入少量滑石粉改善之。

乙基纤维素（EC）、甲基羟乙基纤维素（MHEC）等也可选作薄膜衣物料。

③丙烯酸树脂类聚合物：用作薄膜包衣材料虽较纤维素类衍生物晚，但发展极快，商品名称为“Eudragit”。此类产品有多种型号，其溶解性能各不相同，有胃溶型、肠溶型和不溶型等。其中胃溶型 E30 和国内研制的Ⅳ号丙烯酸树脂，是目前较理想的胃溶型薄膜材料。

Ⅳ号丙烯酸树脂，其成膜性、防水性优良；无须加增塑剂、不易粘连。与适量玉米朊合用可提高抗湿性，与羟丙基甲基纤维素合用改进外观并降低成本。是目前较理想的胃溶型薄膜材料。

其他如聚乙二醇 4000～6000、聚维酮（又名聚乙烯吡咯烷酮，PVP）、聚乙烯缩乙醛二乙胺基醋酸酯、α-乙烯吡啶苯乙烯共聚物及玉米朊等都可用作薄膜衣材料。

2）肠溶型薄膜衣材料　是指具有耐酸性，在胃液中不溶解，但在肠液中或 pH 值较高的水溶液中可以溶解的成膜材料。片剂是否包肠衣取决于药物性质和使用目的。凡属遇胃液性质不稳定的药物，如胰酶片；对胃刺激性太强的药物，如口服锑剂；作用于肠道的驱虫剂、肠道消毒药，或需要其在肠道保持较久的时间以延长作用的药物，如痢速宁片等，均需包肠溶衣。

①丙烯酸树脂类Ⅱ、Ⅲ号　系甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯的共聚物，但两者的聚合组成比例不同。均溶于乙醇、甲醇，不溶于水和酸，Ⅱ号在 pH 6 以上，Ⅲ号在 pH 7 以上成盐溶解。Ⅱ号树脂在人体肠液中的溶解时间比较容易控制，Ⅲ号树脂成膜性能较好，外观细腻，光泽较Ⅱ号树脂为优。因此，生产上常用Ⅱ号和Ⅲ号混合液包衣，二者可起到互补作用。调整两者用量比例，可得到不同溶解性能的衣料。本品成膜致密有韧性，具有耐酶性，渗透性低，在肠中溶解速度快于醋酸纤维素酞酸酯。很多中药片剂以Ⅱ、Ⅲ号树脂混合包肠溶衣，得到了较满意的效果。国外产品称为 Eudragit L 型、Eudragit S 型肠溶衣材料。

②醋酸纤维素酞酸酯（CAP）　本品为白色粉末，不溶于水和乙醇，可溶于丙酮或乙醇与丙酮的混合液。包衣时一般用 8%～12%的乙醇丙酮混合液。成膜性好，性质稳定，是一种较好的肠溶衣料和防水隔离层衣料。该衣膜在 pH≥6 时溶解。

应注意 CAP 具有吸湿性，在贮藏期内衣膜的网状结构孔隙能让少量水分渗入，使崩解剂吸水失去崩解作用。加适量虫胶、邻笨二甲酸二乙酯可增加衣层的韧性和抗透湿性。

③虫胶　昆虫分泌的一种天然树脂，其成分因来源不同而有差异。虫胶不溶于胃液，但在 pH 6.4 以上的溶液能迅速溶解。市售虫胶一般为棕色薄片，使用时用无水乙醇溶解，并加适量蓖麻油或硬脂酸等以增加其可塑性。虫胶衣的缺点是有时在胃中能崩解，包衣需厚薄恰当，太薄不能抵抗胃酸的作用，太厚片剂经肠道以原形排出。虫胶在 20 世纪 30 年代曾被广泛用于包肠溶衣，但因其包衣厚度不易控制而影响产品质量以及新的肠溶衣材料的发展，现在已少用。

此外，羟丙基甲基纤维素酞酸酯（HPMCP）也是良好的肠溶衣料，其衣膜在 pH 5～6（十二指肠上端）即能溶解，性质稳定，贮藏期不会游离出醋酸而引起变质。其他可选用的还有聚乙烯醇酞酸酯（PVAP）、醋酸纤维素苯三酸酯（CAT）、丙烯酸树脂 EuSl00、EuIl00 等。

3)水不溶型薄膜衣材料　系指在水中不溶解的薄膜衣材料，如乙基纤维素（EC）和醋酸纤维素等。该类材料在丙酮等有机溶剂中可溶解，成膜性能良好。为改善衣膜通透性，控制衣膜释放速度，可加入水溶性聚合物，也可以加入适当致孔剂。

（2）溶剂　溶解、分散薄膜材料的溶剂常用乙醇、丙酮等有机溶剂，溶液黏度低，展性好，且易挥发除去。但由于使用量大，有一定的毒性和易燃等缺点，近年来国内外在以水为溶剂的薄膜包衣的配方、工艺、设备等方面积极进行研究开发，并取得了一些成果。

由于水分在包衣过程中蒸发较慢，所以包衣操作和包衣设备均应有利于水分蒸发操作。为此要控制经喷枪口喷出的包衣浆雾滴大小，喷雾面积要适当大些，提高进风温度。喷料期间包衣锅的转动速度应减慢，然后当包衣片干燥期间，转速又可适当提高。这样既能保证包衣浆喷撒均匀，又能使水分挥散较快。

（3）增塑剂　系指能增加成膜材料可塑性，使衣层在室温保持较好柔韧性的材料。

增塑剂与薄膜衣料应有相溶性，且不向片芯渗透。常用水溶性增塑剂有甘油、聚乙二醇、丙二醇等；非水溶性增塑剂有蓖麻油、甘油三醋酸酯、乙酰化甘油酸酯及邻苯二甲酸酯等。

（4）释放速度调节剂又称致孔剂或释放促进剂，在水不溶性薄膜衣材料中加入一些水溶性物质，如蔗糖、氯化钠、HPMC、表面活性剂、PEG 等，遇水后，这些物质迅速溶解，使薄膜衣膜成为微孔薄膜。可根据薄膜材料性能选择不同致孔剂，

如乙基纤维素薄膜衣可选用吐温类、司盘类、MC 等，丙烯酸树脂类薄膜衣可选用黄原胶等致孔剂。

（5）固体粉料　包衣过程中有些薄膜衣材料黏度过大，易出现粘连，可加入适当的固体粉料以防止颗粒或片剂粘连。常用固体粉料有滑石粉、硬脂酸镁等。

（6）着色剂和掩蔽剂　包薄膜衣时，还需加入着色剂和掩蔽剂。其目的除了易于识别不同类型的片剂及改善产品外观外，还可掩盖某些有色斑的片芯和不同批号的片芯色调差异，特别是对于有色药物片芯及中药片剂。目前常用的着色剂和掩蔽剂有水溶性色素、水不溶性色素和色淀三类，当着色剂的遮盖能力不强时，可添加一些不溶性的着色剂和色淀。为了提高遮盖作用，还可加适量二氧化钛以提高片芯内药物对光的稳定性。但着色剂、色淀以及二氧化钛遮光剂也能对衣膜性能引起一些不良影响，如增加水蒸气的透过性。色淀的加入有时可降低薄膜的拉伸强度，减弱薄膜柔韧性。

2.薄膜衣包衣操作

薄膜包衣可采用滚转包衣法和流化包衣法。滚转包衣时，包衣液可咸细流加入滚动的片剂中，但最好用喷雾的方法将包衣材料均匀喷洒在滚动的片芯表面，当包衣锅受热后，有机溶剂挥发，包衣材料便在片芯表面形成薄膜层，如此反复操作。直至形成不透湿、不透气的薄膜衣。流化包衣是将片芯置于包衣室中，热空气流直接通入包衣室后，把片芯向上吹起呈悬浮状态，然后用雾化系统将包衣液喷洒在片芯上，片芯在一段时间内要保持悬浮状态，当片剂到达气流的顶峰时，就已经接近干燥了，此时包衣室底部的片剂不断进入主气流又被悬浮包衣，已包过衣的片剂则从顶部沿着包衣室壁降落下来，再次进行包衣，这种包衣操作是连续的。

3.包薄膜衣操作要点

包薄膜衣过程中，包衣液雾化喷入后，通过接触、铺展、聚结、溶剂蒸发而成膜。操作条件如雾化过程、操作温度、包衣锅转速或流化床内气流速度等，是影响包衣产品外观及质量的重要因素。

（1）雾化过程　在包薄膜衣过程中，要求雾滴粒径小、粒度分布窄、并具有较大的动量和动能。一般认为，适当降低溶液浓度，增加雾化气压，降低喷枪片床间的距离，可增加雾滴动量和动能，提高雾滴在片剂表面的铺展性和聚结力，有利于提高衣膜表面的光滑度。

（2）操作温度　操作温度与溶剂蒸发、衣膜干燥过程有关，应高于聚合物的最低成膜温度。包衣液处方不同，操作所需温度也不同，适当的温度，可以保证操作的顺利进行，并形成连续均匀的衣膜。温度过低，溶剂蒸发慢，会造成包衣物料过湿，出现粘连，也可能出现药物向衣膜迁移的问题；温度过高导致水分蒸发快，导致皱皮现象。

（3）包衣锅转速或气流速度　使用滚转包衣法，包衣锅的转速与溶剂或分散介质的蒸发、包衣质量有关。包衣过程中锅的转速以片芯能在锅内保持翻转为准，转速快则物料翻动好、包衣均匀、干燥快、无粘连，但对硬度偏低、耐磨性差的药片，包衣初期宜采用较慢的转速，随着薄膜衣层在片面的不断形成，再逐步加快速度。

对于悬浮包衣，气流速度和气流会影响到片剂流化状态。因此保持适宜的流化状态，可使包衣液与片剂充分接触，有利于形成均匀完整的衣膜。但流化程度过高，则摩擦增加，影响衣膜质量，还会出现制剂黏附在包衣室壁的情况。

4.包薄膜衣过程中可能出现的问题与处理办法

薄膜包衣过程中有时因包衣浆配方不当、包衣操作控制不严等各种原因，造成以下各种外观缺陷。

表 4-13　包薄膜衣过程中可能出现的问题与处理办法

问题	原因分析	解决方案
色差	1.包衣量不足	1.增加包衣量
	2.包衣过程中片芯混合不均匀	2.提高包衣锅的转速或改善包衣的混合效率
	3.包衣材料的遮盖力不佳	3.加入着色剂或选用遮盖力强的配方，对于有色片芯和中药片芯可以进行预包衣
	4.包衣液固体含量过高	4.适当降低包衣液的固体含量
	5.包衣机喷枪数量不足	5.增加喷枪
	6.喷枪雾化覆盖不足	6.调整喷枪位置使其具有更大的喷射范围、更好的雾化效果
	7.包衣锅转速较低	7.提高包衣锅的转速
剥离	1.衣膜的机械强度太低	1.选用具有良好机械强度的包衣材料
	2.薄膜与片面间的黏附力太差	2.重新选择包衣材料，提高衣膜的黏附性

问题	原因分析	解决方案
	3.片剂处方中使用了过量的润滑剂	3.选用具有良好润滑特性的赋形剂
橘皮样粗糙	1.包衣液黏度太高	1.降低包衣液的黏度
	2.包衣液雾化效果差	2.增加雾化压力
粘连	1.喷液速度太快	1.降低喷液速度
	2.包衣锅干燥效率不高	2.提高包衣锅的干燥效率
	3.包衣锅转速太慢	3.增加包衣锅转速
	4.喷枪雾化效果差	4.提高雾化压力
	5.包衣液雾化覆盖小	5.选择附着力优良的配方
孪生片	1.喷液速度太快	1.降低喷液速度，提高雾化效率
	2.包衣锅转速太慢	2.增加包衣锅转速
	3.片形不适当	3.选择适当的片形，尽可能减小侧面在包衣过程中接触的机会
	4.配方黏性太大	4.改进包衣液处方或降低包衣液中的固体含量
	5.喷枪与片面的距离太近	5.适当增加喷枪与片面间的距离
桥接	1.衣膜的附着力差	1.选用附着力强的配方
	2.片芯表面疏水性太强	2.改进片芯配方，如增加亲水成分
	3.片面有不恰当的标识，如刻痕太细或太复杂	3.选择刻痕合适的宽度和深度
	4.包衣材料增塑性不足，衣膜内力太大	4.降低喷液流量，提高干燥效率
刻痕模糊	1.标识太复杂或刻痕太细	1.选择刻痕合适的宽度和深度
	2.片面磨损致使刻痕不清晰	2.提高片芯质量
	3.发生桥接现象	3.见桥接的解决方法
	4.刻痕内填充喷雾干煤的产物	4.减少喷雾干燥的发生；增加喷量、降低雾化压力，降低进风温度和进风量，缩小喷枪与片面的距离
片面磨损	1.片芯太松或脆碎度高	1.通过增加压力或改进片芯的机械强度
	2.包衣锅转速太快	2.降低转速
	3.喷量太低	3.增加喷量
	4.喷液固体含量太低	4.选用高固体含量的包衣粉
其他	1.喷霜：热风温度过高、喷程过长、雾化效果差	1.适当降低温度，缩短喷程，提高雾化效果

问题	原因分析	解决方案
	2.药品间色差：喷液不均匀或包衣液固体含量过度或包衣机转速慢	2.调节好喷枪角度，降低包衣液固体含量，适当提高包衣机的转速
	3.衣膜表面有针孔：包衣液配制时卷 入过多的空气	3.避免配液时卷入过多的空气

第五节　片剂的包装

适宜的包装与贮存是保证片剂质量的重要措施，应满足密封、防潮、防震以及使用方便等基本要求，使片剂免受环境条件（光、热、湿、微生物等）的影响以及因运输、搬动等引起的摩擦和碰撞，以保证药物的稳定性与有效性。包装材料、容器的选择应根据药物的性质，结合给药剂量、途径和方法来确定。

片剂的包装一般有多剂量和单剂量两种形式。

一、多剂量包装

多剂量包装是指几十、几百片合装在一个容器中。常用的容器有玻璃瓶（管）、塑料瓶（盒）及由软性薄膜、纸塑复合膜、金属箔复合膜等制成的药袋。

1.玻璃瓶（管）　具有良好的保护性能；不透入水汽和空气；本身化学惰性，价廉易得，棕色玻璃还有避光作用。其主要缺点是质重、性脆易碎。

2.塑料瓶（盒）　为广泛应用的包装容器，主要原料为聚乙烯、聚氯乙烯和聚苯乙烯等。其优点是质地轻巧，不易破碎，易制成各种形状。缺点是其对环境的隔离作用不如玻璃制品，也并非完全的化学惰性，其塑料成分有吸附作用。另外，塑料容器还会因温度、水汽及药物的作用等变形或硬化。

3.软塑料薄膜袋　该材料价格低廉，工序简单，每个小袋均可印有标签，便于识别和应用。但其包装的密闭性较差，且片剂易受压而破碎或磨损。

二、单剂量包装

单剂量包装系指片剂每片独立包装。单剂量包装提高了对产品的保护作用，使用方便，外形美观。

1.泡罩式　是用底层材料（无毒铝箔）和热成型塑料薄板（无毒聚氯乙烯硬片），经热压形成的水泡状包装，罩泡透明，坚硬，美观，如图 4-12（a）所示。

2.窄条式　是由两层膜片（铝塑复合膜、双纸铝塑复合膜等）经黏合或加压形成的带状包装，如图 4-12（b）所示。较罩泡式简便，成本也略低。

单剂量包装还有许多问题有待改进：首先在包装材料上应从防潮、轻巧及美观等方面着手，不仅有利于贮运过程中片剂的质量稳定，而且也有利于片剂产品的销售和与国际市场接轨；另外，还应解决包装速度和劳动效率的问题，这些可以从机械化、自动化、联动化等方面着手。目前，国外已应用光电控制的自动数片机和铝塑热封包装机，大大提高了包装质量和工作效率。国内也正日益重视和发展对包装新材料、新技术和新设备的研究与引进。

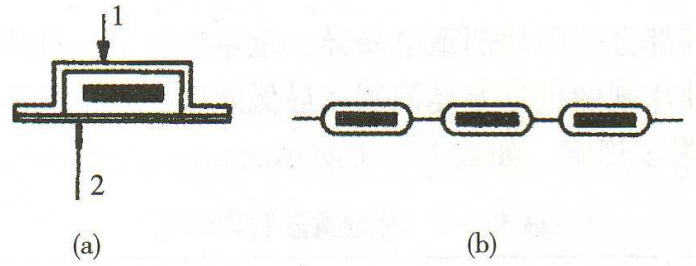


图 4-12　片剂单剂量包装

（a）泡罩式：1.透明小泡，2.背层材料；（b）窄条式

第六节　片剂的质量检查

片剂质量直接影响其药效和用药的安全性。因此，片剂应符合药典要求，必须进行相关质量检查。经检查合格后方可供临床使用。片剂的质量检查主要分以下几方面。

一、性状

一般抽取样品 100 片平铺于白底板上，置于 75W 光源下 60cm 处，在距离片剂 30cm 处肉眼观察 30 秒，检查结果应符合下列规定：完整光洁；色泽均匀；杂色点 80～100 目应<5%；麻片<5%；中药粉末片除个别外<10%，并不得有严重花斑及特殊异物；包衣片有畸形者不得>0.3%。

二、鉴别

抽取一定数量的片剂，按照处方原则首选君药与臣药进行鉴别，贵重药、毒性

药也须鉴别，以确定其处方中各药物存在。

三、含量测定

抽取 10～20 片样品合并研细，选择处方中的君药（主药）、贵重药、毒性药依法测定每片的平均含量，即代表片剂内主要药物的含量应在规定限度以内。但由于有些中药片剂的主要药物成分还不明确，含量测定的方法还未确定，因此目前不作含量测定，需进一步研究解决。

四、重量差异

片剂的重量差异又称片重差异。在片剂生产过程中，有些因素如颗粒的均匀度和流速、润滑剂的均匀度等都会引起片剂重量差异。重量差异大，则影响片内主要药物的含量，因此，必须将各种片剂的重量差异控制在最低限度内。片剂重量差异应符合《中国药典》2010 年版一部附录规定，如表下表所示。

表 4-14　片剂重量差异限度

标示片重或平均片重	重量差异限度
0.30g 以下	±7.5%
0.30g 及 0.30g 以上	±5.0%

检查方法：取供试品 20 片，精密称定总重量，求得平均片重后，再分别精密称定各片的重量，每片重量写标示片重相比较（无标示片重的片剂，与平均片重相比较），超出重量差异限度的不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度的一倍。

除按上述检查法检查外，糖衣片的片心应检查重量差异并符合规定，包糖衣后不再检查重量差异。除另有规定外，其他包衣片应在包衣后检查重量差异并应符合规定。

在生产过程中为了保证产品符合药典规定，避免产生不合格产品，在压片车间里往往采用较严格的重量差异控制法，即在压片时每隔一定的时间抽样检查一次，检查抽取片数的总重量应在规定限度以内。

五、崩解时限

一般内服片剂都应在规定的条件和时间内，在规定介质中崩解。即片剂崩解成

能通过直径 2mm 筛孔的颗粒或粉末。《中国药典》2010 年版一部附录崩解时限检查法，规定了崩解仪的结构、实验方法和标准。凡规定检查溶出度、释放度、融变时限或分散均匀性的制剂以及含片、咀嚼片不进行崩解时限检查外，各类片剂都应作崩解时限的检查。

仪器装置，采用升降式崩解仪，主要结构为一能升降的金属支架与下端镶有筛网的吊篮，并附有挡板。

检查方法，是将吊篮通过上端的不锈钢轴悬挂于金属支架上，浸入 l000ml 烧杯中，杯内盛有温度为 37.1℃的恒温水，调节水位高度使吊篮上升时筛网在水面下 15mm 处，下降时筛网距烧杯底部 25mm，支架上下移动的距离为 55. 2mm，往返频率为每分钟 30～32 次。

除另有规定外，取药片 6 片，分别置于吊篮的玻璃管中，每管各加 1 片，加挡板，启动崩解仪进行检查，药材原粉片各片均应在 30 分钟内全部崩解，浸膏（半浸膏）片、糖衣片各片均应在 1 小时内全部崩解。如有 1 片不能完全崩解，则另取 6 片复试，均应符合规定。

薄膜衣片按上述装置与方法检查，可改在盐酸溶液（9→1000）中进行检查，应在 1 小时内全部崩解。如有 l 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

肠溶衣片按上述装置与方法不加挡板进行检查，先在盐酸溶液（9→1000）中检查 2 小时，每片均不得有裂缝、软化或崩解等现象；继将吊篮取出，用少量水洗涤后，每管加入挡板，再按上述方法在磷酸盐缓冲液（pH6.8）中进行检查，1 小时内应全部崩解。如有 1 片不能完全崩解，应另取 6 片复试，均应符合规定。

泡腾片可取 6 片分别置 250ml 烧杯中，烧杯内盛有 200ml 水，水温为 15℃～25℃，有许多气泡放出，当片剂或碎片周围的气体停止逸出时，片剂应溶解或分散于水中，无聚集的颗粒剩留，除另有规定外，各片均应在 5 分钟内崩解。如有 1 片不能完全崩解，立另取 6 片复试，均应符合规定。

凡含有药材浸膏、树脂、油脂或大量糊化淀粉的片剂，如有小部分颗粒状物未通过筛网，但已软化无硬心者可作符合规定论。

六、硬度（或脆碎度）

片剂应有足够的硬度，以免在包装、运输等过程中破碎或被磨损，以保证剂量

准确。此外，硬度与片剂的崩解、溶出也有密切关系。因此，硬度要求是片剂的重要标准之一。药典虽未作统一规定，但各生产单位都有各自的内控标准。生产和科研中常用方法如下：

1.破碎强度　又称抗张强度，习惯上也称为硬度。常用的仪器有孟山都硬度测定器（图 4-13）和国产片剂四用仪（有径向加压测定强度的装置）。一般认为，用孟山都硬度测定器测定片剂的硬度以不低于 4kg 为理想；用国产片剂四用仪，中药压制片硬度在 2～3kg，化学药物压制片小片在 2～3kg，大片在 3～l0kg 为理想。

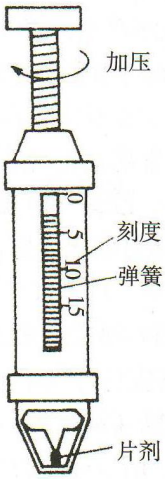


图 4-13　孟山都硬度测定器

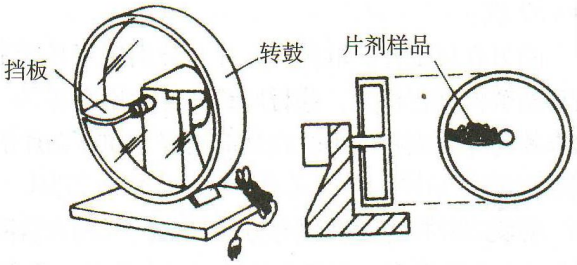


图 4-14　Roche 脆碎度测定器

2.脆碎度　片剂由于磨碎和振动常出现碎片、顶裂或破裂昀现象。《中国药典》第二部附录 XG 规定了片剂脆碎度检查法，常用转鼓式 Roche 脆碎度测定器（也称磨损度试验器，图 4-14）测定，片重≤0.65g 取若干片（总重约 6.5g），片重>0.65g 取 10 片。除去片表面脱落粉末，精密称重，置圆筒内，转动 100 次。取出，同法除去粉末，精密称重，减失重量不得过 1%，且不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。本试验一般仅作 1 次。如减失重量超过 1%，应复检 2 次，3 次的平均减失重量不得过 1%，并不得检出断裂、龟裂及粉碎的片。国产片剂四用仪中也有抗磨损试验的装置。

七、溶出度检查

溶出度系指药物在规定条件下从片剂、胶囊剂或颗粒剂等固体制剂里溶出的速度和程度。溶出度检查是测定固体制剂中有效成分溶出的一种理想的体外测定方法。片剂服用后，有效成分为胃肠道所吸收，才能达到治疗疾病的目的。其疗效虽然可

以通过临床观察，或测定体内血药浓度、尿内药物及其代谢物浓度来评定，但以此作为产品的质量控制是有实际困难的。一般片剂需测定崩解时限，但崩解度合格并不保证药物可以快速且完全地从崩解形成的细粒中溶出，也就不保证疗效。因此，一般的片剂规定测定崩解时限，对于有下列情况的片剂，药典规定检查其溶出度以控制或评定质量：①含有在消化液中难溶的药物；②与其他成分容易相互作用的药物；③在久贮后溶解度降低的药物；④剂量小、药效强、副作用大的药物。

凡检查溶出度的片剂，不再进行崩解时限的检查。《中国药典》2010 年版收载的溶出度检查方法有转篮法（第一法）、桨法（第二法）、小杯法（第三法）。

八、含量均匀度检查

含量均匀度系指小剂量片剂中每片含量符合标示量的程度。主药含量较小的片剂，因加入的辅料相对较多，药物与辅料不易混合均匀，而含量测定方法是测定若干片的平均含量，易掩盖小剂量片剂由于原料与辅料混合不均匀而造成的含量差异。对此可进行含量均匀度的检查。

九、微生物限度检查

微生物限度检查法系检查非规定灭菌制剂及其原料、辅料受微生物污染程度的方法。检查项目包括细菌数、霉菌数、酵母菌数及控制菌检查。《中国药典》2010 年版第一附录ⅧC 收录了微生物限度的具体检查方法和标准，片剂各项检查应符合规定。

第七节　片剂的验证

一、片剂的设备验证

（一）片剂生产主要设备及与质量控制相关性

此处主要介绍压片、包衣中所用主要设备，粉碎及制颗粒设备参见有关章节。

压片机　是将药物颗粒或粉末压制成片剂的设备，其对片剂的外观质量、重量差异、硬度、产量等起着决定性作用。常用设备为旋转式压片机。

包衣机　是将片芯包糖衣、薄膜衣的设备，其对片面质量及衣层质量有重要作用。常用设备有糖衣机、高效包衣机。

（二）片剂的主要设备验证项目

片剂主要设备验证项目见表 4-15。

表 4-15　片剂主要设备验证

序号	工序名称	相关设备	验证项目	验证标准
1	压片	压片机	转速、压力	外观、片重差异、厚度、硬度、脆碎度
2	包衣	包衣机	锅转速、进排风温度、喷射速率、喷雾粒度、直径	片面质量

二、片剂的工艺验证

通常工艺验证由工艺技术部门牵头，与设备、质量保证、质量控制等部门人员组成的验证小组，经过培训熟悉和理解验证方案，然后按工艺验证的方案，开展验证工作。片剂的工艺验证项目见表 4-16，制颗粒工序前的工艺验证见第五章颗粒剂相关内容，本节不再缀述。

表 4-16　片剂的工艺验证项目

序号	工序名称	相关设备	验证项目	验证标准
1	制颗粒	制粒机	搅拌条件及时间、干燥温度及时间、润湿剂或黏合剂浓度及用量	水分、筛目、松密度
2	总混	混合机	混合时间	水分、粒度分布、松密度、颜色均匀度
	压片	压片机	转速、压力、压片时间	外观、片重差异、厚度、硬度、脆碎度、含量
	包衣	包衣机	锅转速、进排风温度、喷射速率、喷雾粒度、包衣液用量及浓度	片面外观

三、片剂的清洁验证

片剂生产过程环节多，过程较长，需使用粉碎、制粒、混合、压片、包衣等生产设备，以及大量的容器具、工具器，这些器物表面会存在粉尘和固体残留物，容易造成微量污染。因此，对直接接触药品的生产设备、容器及操作室应制订清洗操作规程，把这种微量污染控制在可允许的限度之内，确保片剂质量。设备及器物的清洁方法及清洁后放置有效期都是清洁验证的关键。以下以片剂生产压片工序中的

旋转式压片机清洗及清洁为例，说明设备的清洗及清洁验证。

清洁验证项目：片剂生产压片工序中的旋转式压片机的清洗及清洁验证。

验证清洗部位：取样关键部位——底盘下部转弯处。

清洁方法：以清洁用布蘸取饮用水洗净后，再用纯化水冲洗。再以清洁用布蘸取 75%乙醇擦抹。

清洁效果评价：设备内外无污迹，用白布擦拭不变色。

清洁后限度标准：菌落计数法检验，应≤4 个/cm^2。清洁有效期确定：在清洁一天后 24 小时连续取样，化验微生物，以检测结果确定清洁有效期。

第五章　丸剂生产技术

第一节　知识概述

一、丸剂的含义

丸剂系指药材细粉或药材提取物加适宜的黏合剂或其他辅料制成的球形或类球形的固体制剂，主要供内服。

丸剂是中药传统剂型之一。早在《五十二病方》中对丸剂的名称、处方、规格、剂量，以及服用方法就有详细的记述。宋代《太平惠民和剂局方》记载方剂 788 个，其中有丸剂 284 个，占 36. 04%。同时，《伤寒杂病论》、《金匮要略》中已有用蜂蜜、糖、淀粉糊、动物药汁作丸剂黏合剂的记载。金元时代开始已经有丸剂包衣。明代有用朱砂包衣，一直沿用至今，如七珍丸、梅花点舌丸、妇科通经丸等。清代有用川蜡为衣料，这是肠溶衣丸的开始。

20 世纪 80 年代以来，又创制与引进了滴丸等新型丸剂，以及挤出滚圆制丸法、离心造丸法、流化床喷涂制丸法等新型微丸制备技术。进入 21 世纪后，先进的制丸设备生产线被广泛使用，使中药丸剂逐步摆脱了手工作坊式制作，实现了机械化、工厂化生产，提高了生产效率和质量可控性。目前，丸剂品种在中成药中所占比例最大，为最常用的剂型之一。《中国药典》2010 年版一部收载丸剂品种 323 个，占制剂品种总数 30.4%，其中，蜜丸、水丸和浓缩丸等三个丸型最常用。

二、丸剂的特点

1. 传统丸剂药效作用迟缓　与汤剂、散剂等比较，传统的水丸、蜜丸、糊丸、蜡丸内服后在胃肠道中溶散缓慢，逐渐释放药物，吸收显效迟缓，作用持久，对毒、剧、刺激性药物可延缓吸收，减少其毒性和不良反应，正如李东垣所说，“丸者缓也，不能速去病，舒缓而治之也”。

2. 新型丸剂可起速效作用　某些新型丸剂可用于急救。例如苏冰滴丸、复方丹参滴丸、麝香保心丸等，由于系是将药物提取的有效成分或化学纯物质与水溶性基质制成的丸剂，故溶化迅速，奏效快。

3. 可缓和某些药物的毒副作用　有些毒性、刺激性药物，可通过选用赋形剂，

如制成糊丸、蜡丸，来延缓其吸收，减弱其毒性和不良反应。

4.能容纳多种形态的药物　丸剂制备时能容纳固体、半固体的药物，还能容纳黏稠性的液体药物。

5.可减缓药物成分挥发或掩盖异味　利用分层泛制，避免药物相互作用，并可利用包衣来掩盖药物的不良臭味，或调节丸剂的溶散时限及药物的释放。有些芳香性药物或有特殊不良气味的药物，可通过制丸工艺，使其在丸剂中心层，减缓其挥发。

6.生产技术和设备简单　适合基层医疗、科研单位自制。

7.丸剂的缺点　服用剂量大，小儿服用困难；尤其是水丸溶散时限难以控制；原料多以原粉入药，微生物易超标。

三、丸剂的分类

1.根据赋形剂分类　可分为水丸、蜜丸、水蜜丸、浓缩丸、糊丸、蜡丸。

2.根据制法分类　可分为泛制丸、塑制丸、滴制丸。

四、丸剂的制法

1.泛制法　系指在转动的适宜的容器或机械中，将药材细粉与赋形剂交替润湿、撒布，不断翻滚，逐渐增大的一种制丸方法。主要用于水丸、水蜜丸、糊丸、浓缩丸、微丸的制备。

2.塑制法　系指药材细粉加适宜的黏合剂，混合均匀，制成软硬适宜、可塑性较大的丸块，再依次制丸条、分粒、搓圆而成丸粒的一种制丸方法。用于蜜丸、糊丸、蜡丸、浓缩丸、水蜜丸的制备。

3.滴制法　系指药材提取物或有效成分或化学物质与基质加热熔融混匀，滴入一种与之不相混溶的液体冷凝介质中，冷凝而成丸粒的一种制丸方法。用于滴丸的制备。

4.其他方法　现代发展有离心造丸法、挤出滚圆成丸法、流化床喷涂制丸法等制备微丸技术；与压片工艺相似的压制法制丸技术，如复方丹参丸等。

第二节　水丸制备技术

一、水丸的特点与规格

水丸系指药材细粉以水或水性液体（黄酒、醋、稀药汁、糖液等）为黏合剂，用泛制法制成的丸剂。临床上主要用于解表剂、清热剂及消导剂的制丸。

（一）水丸的特点

1.以水或水性液体为赋形剂，服用后在体内易溶散、吸收，显效较蜜丸、糊丸、蜡丸要快，且不含其他固体赋形剂，实际含药量高。

2.由于在制备时可分层泛入，可将一些易挥发、有刺激气味、性质不稳定的药物泛入内层，也可将速释药物泛入外层，缓释药物泛入内层，或将药物分别包衣，使之在不同部位释放。

3.水丸丸粒小，表面致密光滑，既便于吞服又不易吸潮，利于保管贮存。

4.生产设备简单，可大量生产。

5.泛制法制丸工时长、经验性强、易污染，丸粒规格与溶散时限较难控制。

（二）水丸的规格

历代均以实物比拟，如芥子大、梧桐子大、赤小豆大等。现代统一以重量为标准，如灵宝护心丹每 10 丸重 0. 08g，竹沥达痰丸每 50 丸重 3g，麝香保心丸每丸重 22. 5mg。

二、赋形剂的种类与应用

制备水丸时可采用不同的赋形剂，以润湿药物细粉，诱导其黏性，使之利于成型。有的赋形剂如酒、醋、药汁等，还利用其本身的性质以起到协同和改变药物性能的作用。水丸常用赋形剂如下。

1. 水　是应用广泛的一种润湿剂，常用蒸馏水或冷沸水。

水本身虽无黏性，但能润湿或溶解药材中的某些成分，如黏液质、糖、胶类等而产生黏性。如处方中含有引湿性或可溶性成分或毒、剧药等，应先溶解于少量水后再与其他药粉混合。用水作润湿剂制成的丸剂，经过干燥即可除去水分，不增加

原处方的成分和制剂的体积，且易于溶散。

凡临床治疗上无特殊要求，处方中未明确赋形剂的种类，药物遇水不变质而药粉本身又含一定量黏性物质时，均可以水作润湿剂制丸。如处方中有强心苷类药材如洋地黄、福寿草等则不宜用水湿润，因水中能使原药材中的酶逐渐分解强心苷。

水无防腐力，故必须选用新煮沸放冷和未被污染的水，成丸后应立即干燥，以免导致发酵及生霉，从而减少成品中的细菌数，保证质量。

2. 酒　一般是指黄酒（含醇量为 12%～15%），有时也用白酒（含醇量在 50%～70%），因地区习惯和处方药物的性质不同而选用。各种酒含有不同浓度的乙醇，能润湿药粉中的树脂、油树脂等成分而产生丸块的黏性，是一种良好的润湿剂。

酒润湿药粉产生黏性的能力一般没有水强，故用水为润湿剂致黏合力太强而制丸困难者常以酒代之。

含醇量高的酒有杀菌作用，使药物在制丸过程中不至于败坏。酒易于挥发，成丸后容易干燥。在某些情况下，也可以用不同浓度的乙醇来代替。中医还认为，酒有活血通经、引药上行及降低药物寒性的作用，故舒筋活血类药丸常用酒作赋形剂。

3. 醋　药用以米醋为主（含乙酸约 3%～5%）。醋既能润湿药粉产生黏性，又能使药材中生物碱等成分有变成盐类的可能，有助于碱性成分的溶出而提高疗效。

中医还认为，醋能散瘀血、消肿痛，入肝经，故散瘀止痛的药丸常以醋作赋形剂。

4. 水蜜　是指蜂蜜经加热炼制过滤后，加适量的水（一般水：蜜=3：1）稀释，必要时过滤而成。水蜜不仅有润湿而且也有黏合作用，以水蜜为润湿剂制成的丸剂称为水蜜丸。目前有的厂家生产蜜丸时将赋形剂由纯蜜改为水蜜，由塑制法改为泛制法，借以简化工艺和降低成本。

5. 药汁　是指利用处方中某些药物的水煎液（或鲜汁）作润湿剂，既有利于保存药性，又有一定的黏性，便于制丸。如含有纤维较多的药材如大腹皮、千年健等可用煎汁制丸；含有新鲜药材生姜、大葱等可压汁制丸；其他如牛胆汁（牛胆苦参丸）、熊胆（梅花点舌丸）、竹沥（竹沥达痰丸）、乳汁（麦门冬丸）均具有一定的生理活性，但需根据处方选择使用。

三、水丸的制备

水丸用泛制法制备，其工艺流程为：

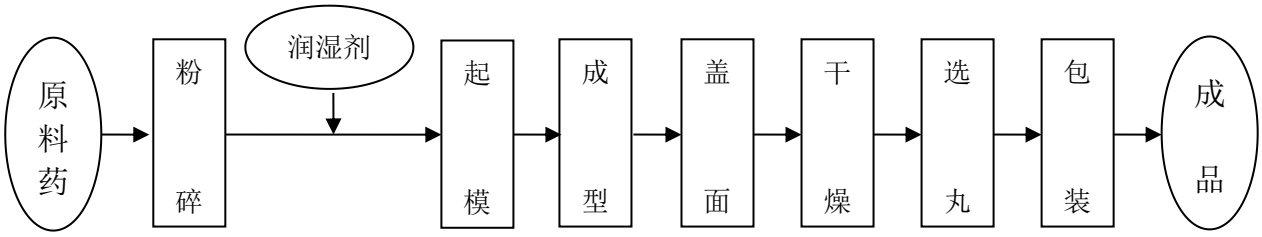


图 5-1　水丸制备工艺流程图

1. 原辅料的准备

除另有规定外，用于起模的药粉，通常过五号筛，黏性应适中。供加大成型的药粉，应用细粉（过五号筛）或最细粉（过六号筛）。盖面时，应用最细粉，或根据处方规定，选用方中特定药材的最细粉。药粉过细影响溶散时限，过粗则丸粒表面粗糙，有花斑和纤维毛，甚至会导致其外观质量不合格。

表 5-1　水丸用粉要求

	起　模	加大成型	盖　面
粉末等级	细　粉	细粉或最细粉	最细粉
粉末要求	过五号筛，黏性适中	过五号筛	过六号筛

某些纤维性组成较多或黏性过强的药物（如大腹皮、丝瓜络、灯芯草、生姜、葱、红枣、桂圆、动物胶、树脂类等），不易粉碎或不适泛丸时，须先将其加水煎煮，提取有效成分的煎汁作润湿剂，以供泛丸应用；动物胶类如阿胶、龟板胶、虎骨胶等，可加水加热熔化，稀释后泛丸应用；树脂类药物如乳香、没药、阿魏、安息香等，可用适量黄酒溶解，以代水作润湿剂泛丸。某些黏性强、刺激性大的药物如蟾酥等，也须用酒溶化后加入泛丸。如用水作润湿剂，必须是 8 小时以内新鲜开水或蒸馏水。泛丸用的工具必须充分清洁、干燥。

2. 起模

制备丸粒基本母核的操作，称为起模。模子亦称母子，是利用水的润湿作用诱导出药粉的黏性，使药粉之间相互都附着细小的颗粒，并在此基础上层层增大而成的丸模。

起模是泛丸成型的基础，是制备水丸的关键。模子形状直接影响着成品的圆整

度，模子的大小和数目，也影响加大过程中筛选的次数和丸粒的规格以及药物含量的均匀性。

起模应选用方中黏性适中的药物细粉。黏性太大的药粉，加入液体时，由于分布不均匀，先被湿润的部分产生的黏性较强，且易相互粘合成团，如半夏、天麻、阿胶、熟地等；无黏性的药粉不宜于起模，如磁石、朱砂、雄黄等。起模的用粉量多凭经验，因处方药物的性履不同，有的吸水量大，如质地轻松的药粉，起模用药量宜较少；而有的吸水量少，如质地黏韧的药粉，起模用粉量宜多。成品丸粒大，用粉量少；反之，则用粉量多。

（1）手工起模的方法：用刷子蘸取少量清水，于药匾内一侧（约 1/4 处）刷匀，使匾面湿润（习称水区），然后用 80 目筛筛布适量粉于水区上，双手持匾旋转摇动，使药粉均匀地粘于匾上，然后用于刷子由一端顺序扫下，倾斜药匾，使药粉集中到药匾的另一侧，再加少量水湿润，摇动药匾，刷下，再加水加粉，如此反复多次，颗粒逐渐增大，直至泛制成直径为 0.5～1mm 较均匀的圆球形小颗粒，筛去过大、过小部分，即成丸模。

起模过程中的注意事项：①药匾要保持清洁，涂水、撒粉位置要固定。②每次用水及用粉量宜少。在开始时，以上两次水后上一次粉为佳。③吸水过多而粘结成饼的药粉，应即时用刷子搓碎。④泛丸动作（团、揉、撞、翻）应交替使用，随时撞去模子上的棱角，使成圆形。

（2）机械起模的方法：其原理与手工起模相同，但采用设备不同。现均以包衣锅代替药匾，以降低劳动强度，缩短生产周期，提高产量和质量，减少微生物污染。

起模用粉量：因处方药物的性质和丸粒的规格有所不同，目前，从成批生产的实践经验中碍出下列计算公式：

$$C:0.625=D:X$$

$$X=\frac{0.625\times D}{C}$$

式中：C——成品水丸 100 粒干重（g）；

D——药粉总量（kg）；

X———般起模用粉量（kg）；

0. 625——标准模子 100 粒重量（g）。

例题　现有 500kg 气管炎丸原料粉，要求制成 3000 粒重 0.5kg 的水丸，求起模的用粉量。

解：先求 100 粒丸子的重量 C　　3000：100=500：C　　C=16. 67　（g）

再求起模用粉量 X　　16. 67：0.625=500：X　　X=18. 74　（kg）

说明：用上述公式计算时，C 为 100 粒成品丸药的干重，0. 625g 是 100 粒标准模的湿重，内约含 30%～35%的水分，药粉总量 D 和起模用粉量 X 皆是干重，故计算出来的量比实际用粉量多 30%～35%.在实际操作中会有各种消耗，因此计算具有实际意义。

起模的方法：可分为药物细粉加水起模和喷水加粉起模、湿粉制粒起模三种。

①药粉加水起模：是先将所需起模用粉的一部分置包衣锅中，开动机器，药粉随机器转动，用喷雾器喷水于药粉上，借机器转动和人工搓揉使药粉分散，全部均匀地受水湿润，继续转动片刻，部分药粉成为细粒状，再撒布少许干粉，搅拌均匀，使药粉黏附于细粒表面，再喷水湿润。如此反复操作至模粉用完，取出，过旆分等即得丸模。

②喷水加粉起模法：是取起模用的冷开水将锅壁湿润均匀，然后撒入少量药粉，使均匀地粘于锅壁上，然后用塑料刷在锅内沿转动相反方向刷下，使它成为细小的颗粒，包衣锅继续转动再喷入冷开水，加入药粉，在加水加粉后搅拌、搓揉。如此反复操作，直至模粉全部用完，达到规定标准，过筛分等即得丸模。

③湿粉制粒起模：是将起模用的药粉放包衣锅内喷水，开动机器滚动或搓揉，使呈粉末均匀润湿，使手握成团，松之即散的软材状，用 8～10 目筛制成颗粒。将此颗粒再放入糖衣锅内，略加少许干粉，充分搅匀，继续使颗粒在锅内旋转摩擦，撞去棱角成为圆形，取出过筛分等即得。

另有报道，用湿法混浆起模，成型率高，丸模均匀，比传统法提高均匀度 21. 4%。

3. 成型

系指将已经筛选均匀的丸模，逐渐加大至接近成品的操作。

手工操作时，将模子置药匾中，加水使模子湿润后，加入药粉旋转摇动，使药粉均匀黏附于丸模上，再加水加粉，依次反复操作，直至制成所需大小的丸粒。但每次加水加粉量应逐渐增加。在加大过程中要注意质量，保持丸粒的硬度和圆整度。

加水加粉，应分布均匀，且用量适中。药匾的动作宜多团、撞、揉、翻。增大的丸粒如有大小不均时，应及时筛选。若丸粒数目不够时，可取小丸加到一般大，以补足数目。

在起模和加大过程中产生的歪粒、粉粒、过大过小的丸粒或多余的母子，应随时用水调成糊状（俗称浆头）泛在丸粒上。

处方中若含有芳香挥发性、特殊气味或刺激性极大的药物，最好分别粉碎后，泛于丸粒中层，可避免挥发或掩盖不良气味。

机械泛丸时成型与手工操作基本相同，所不同的是在包衣锅中进行。

丸粒加大过程中的注意事项：①加水加粉要分布均匀，用量适中，并不断用手在锅口搓碎粉块、叠丸；并由里向外翻拌，使丸粒均匀增大。由于机器的转动使大粒集中于锅口，小粒集中于锅底，所以每次加药粉时应加在锅底附近，使小丸充分黏附药粉，以缩小粒度差。②对质地特别黏的品种，要随时注意丸粒的圆整度，并防止打滑、结饼。③丸粒在锅内转动时间要适当。过短则丸粒松散，在贮存过程中易破碎，易吸潮发霉；过长则丸粒太紧实，服后难于洛散。④含忌铜的药物如朱砂、硫黄以及含酸性成分等的丸剂，不能用钢制包衣锅起模与泛丸，以免因化学变化而使丸药表面变色或增加对人体的有害成分。此类品种可用不锈钢制的包衣锅制作。

4.盖面

系指将已经增大，筛选均匀的丸粒用余粉或特制的盖面用粉等加大到粉料用尽的过程，是泛丸成型的最后一个环节。其作用是使整批投产成型的丸粒大小均匀，色泽一致，并提高其圆整度和光洁度。常用的盖面方法如下：

（1）干粉盖面　潮丸干燥后，丸面色泽较其他盖面浅，接近于干粉本色。操作方法除上述步骤外，主要区别在于最后一次湿润和上粉过程。干粉盖面，应在加大前先用100目筛，从药粉中筛取极细粉供盖面用，或根据处方规定，选用方中特定的药物细粉盖面。在撒粉前，丸粒湿润要充分，然后滚动至丸面光滑，再均匀地将盖面用粉撒于丸面，快速转动至粉粒全部黏附于丸面，至表面呈湿时，即迅速取出。

（2）清水盖面　方法与干粉盖面相同，但最后不需留有干粉，而以冷开水充分润湿打光，并迅速取出，立即干燥，否则成丸干燥后色泽不一。成品色泽仅次于干粉盖面的丸粒。

（3）清浆盖面　某些丸剂对成丸色泽有一定要求，但用干粉和清水盖面都难达

到目的时可采用此法。“清浆”是指用药粉或废丸粒加水制成的药液。本法与清水盖面相同，唯在盖面用水中加适量干粉，调成粉浆，待使丸面充分润湿后迅速取出。

5. 干燥

泛制丸含水量大，易发霉，应及时干燥。《中国药典》规定，水丸的含水量不得超过 9.0%。干燥温度一般应在 80℃以下，含挥发性药材的水丸，应控制在 50℃～60℃。多采用烘房、烘箱干燥。若采用沸腾干燥，床内温度控制在 75℃～80℃，其优点是干燥速度快，水分可达 2.5%以下，节约能源。一般烘房干燥需 15 小时，而改用 FG-230 型沸腾干燥床仅需 1.5 小时。水丸也可采用微波干燥，其特点是干燥速度快，内外干湿度均匀，产生膨化作用利于溶散，且有低温灭菌的效果，节约能源。

6. 选丸

为保证丸粒圆整、大小均匀、剂量准确，丸粒干燥后，可用手摇筛、振动筛、滚筒筛、检丸器及连续成丸机组等筛选分离。

（1）滚筒筛：筛子为薄铁皮卷成的圆筒，筒上布满筛孔，分三段，筛孔由小到大，目的是使丸粒在随筛筒滚动时按不同大小分档，如图 5-2 所示。

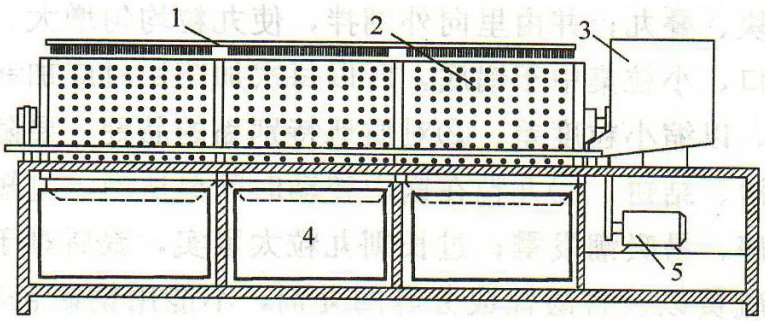


图 5-2　滚筒筛

1.毛刷　2.滚筒　3.料斗　4.盛装丸粒容器　5.电动机

（2）检丸器：分上下两层，每层装 3 块斜置玻璃板，且相隔一定距离。如图 5-3 所示。利用丸粒圆整度不同、滚动速度不同筛选，丸粒愈圆，滚动愈快，能越过全部间隙到达好粒容器，而畸形丸粒与之相反，不能越过间隙而漏于坏粒容器。该检丸器仅适用于体积小、质硬的丸剂。

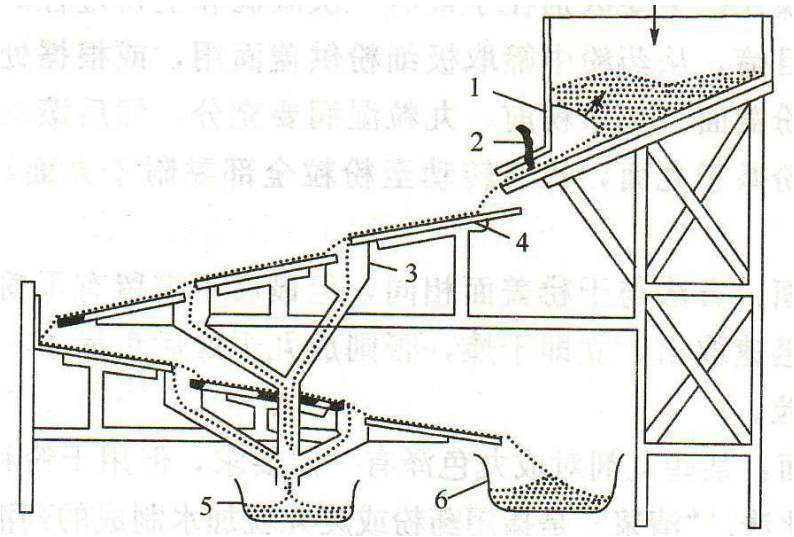


图 5-3　捡丸器

1.防止阻塞隔板　2.闸门　3.坏粒漏斗　4.玻璃板　5.盛坏粒容器　6.盛好粒容器

（3）立式检丸器：由薄的金属铁板制成，如图 5-4 所示，丸粒沿一螺旋形的斜面滚下，利用滚动时产生的离心力不同，将合格与畸形的丸粒分开。从螺旋板的外侧收集合格的丸粒，从螺旋板的内侧收集畸形的丸粒。

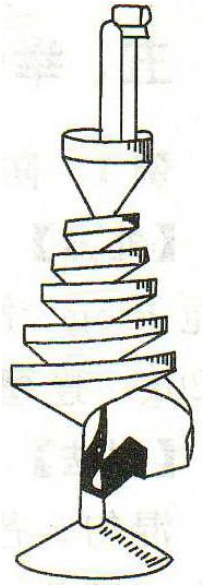


图 5-4　立式捡丸器

四、泛制丸常发生的问题与解决办法

溶散时限超标是泛制丸一个贯穿于整个生产工艺过程中的综合性问题，应从各个生产环节加以注意。

（1）药材性质：若泛丸处方的药材含黏液汁、树胶、糖类等黏性成分多者，制成的丸剂往往坚实。特别是干燥以后，水分不易从丸剂表面渗透到内部因而延长溶散时限，如：熟地、大枣、白及、乳香、没药等。

（2）含水量：泛制丸中含水量过低，丸剂比表面小，表面的相对孔隙也减少，丸剂较为坚硬，外界的水分也不易进入而溶散时限延长。一般认为泛丸的含水量以 6%～10%为宜。

（3）原辅料规格与用量：泛制丸的溶散时限与药材粉末的粒度、湿润剂、黏合剂的用量有关。泛制丸的药粉粒度在 80～100 目之间时溶散时限较为理想。泛丸时所用的湿润剂或黏合剂对丸剂的溶散时限也有较大影响，一般来说，它们溶散的难

易是：酒醋丸<水泛丸<蜜泛丸<药汁泛丸<浓缩丸。泛制法制备的浓缩丸，溶散时限均木理想。如泛制时加水量（或其他湿润剂、粘合剂）过多，溶散情况也不好，故在泛制时根据不同情况尽可能控制用量。

（4）操作：以往泛制丸多用手工操作，而现在厂家多采用包衣锅泛制，经验证明：在包衣锅转速固定的条件下，每次加粉量增多，缩短加粉时间，加快成丸速度，可使药丸中保持一定的孔隙度，大大改善泛制丸的溶散时限。若包衣锅转动过久，则成丸坚实，溶散时限延长。泛丸时起模方法对溶散时限也有影响，据报道，制粒起模法优于其他方法。

（5）干燥方法、温度和速度：以真空干燥最好，自然干燥次之，烘房干燥较差。温度以 75℃为宜。但真空干燥温度较低不易达到灭菌的目的，自然干燥时间长，易污染。目前生产单位仍以常压烘房干燥为主，应先低温（6℃）烘去大部分水分，再逐渐升高至 80℃，这样可避免因含较多水分时，丸中的淀粉、鞣质、蛋白质等因高温而糊化，变性缩合，可改善溶散。对含淀粉多的水丸尤为适合。

（6）加入促溶散剂：加入适量的促溶散剂或表面活性剂，可使丸剂的溶散时限得以改善。

例 1　磁朱丸

[处方]　磁石（锻）l00g　朱砂 50g　六神曲（炒）200g

[制法]　以上三味，朱砂水飞成极细粉，磁石、六神曲分别粉碎成细粉；将上述粉末配研，过筛，混匀，用水泛丸，干燥，即得。

[功能与主治]　本品镇心，安神，明目。用于心肾阴虚，心阳偏亢，心悸失眠，耳鸣耳聋，视物昏花。

[用法与用量]　口服。一次 3g，一日 2 次。

例 2　逍遥丸

[处方]　柴胡 50g　当归 50g　白芍 50g　白术（炒）50g　茯苓 50g

甘草（蜜炙）40g　薄荷 l0g

[制法]　以上七味，粉碎成细粉，过筛，混匀。另取生姜 50g，分次加水煎煮，滤过，用煎出液泛丸，干燥，即得。

[功能与主治]　疏肝健脾，养血调经。用于肝气不舒，胸胁胀痛，头晕目眩，食欲减退，月

经不调。

[用法与用量]　口服。一次 6～9g，一日 l～2 次。

第三节　蜜丸制备技术

一、蜜丸的特点与规格

蜜丸系指药材细粉以炼制过的蜂蜜为黏合剂制成的丸剂。临床上多用于镇咳祛痰药、补中益气药。在北方用量较大。

蜂蜜是蜜丸剂的主要赋形剂，其主要成分是葡萄糖和果糖，另含有少量蔗糖、有机酸、挥发油、维生素（B，、B2、B6、A、D、E、K、H 等）、酶类（淀粉酶、转化酶、过氧化酶、脂酶等）、乙酰胆碱、无机盐（钙、磷、铁、镁、硫、钾、钠、碘）等营养成分。蜂蜜既益气补中，又可缓急止痛；既能滋润补虚，又能止咳润肠；还能起解毒、缓和药性、矫味矫臭等作用。

蜜丸的规格：传统上蜜丸分为大蜜丸与小蜜丸，其中每丸重量在 0.5g（含 0.5g）以上的称大蜜丸，每丸重量在 0.5g 以下的称小蜜丸。

近代有将药材细粉以蜂蜜和水为黏合剂制成的丸剂，称为水蜜丸。

二、蜂蜜的选择与炼制

（一）蜂蜜的选择

选择蜂蜜的目的是为了保证蜜丸的质量，使制成的蜜丸柔软、丸粒光滑、滋润，且贮存期内不变质。一般来说，白荆条花、刺槐花、荔枝花、椴树花粉酿的蜜好；梨花、芝麻花蜜也较好，但产量不多；苜蓿花、枣花、油菜花等蜜则较次；杂花蜜则更次，列为三等蜜；荞麦花蜜则最次，列为等外品。北方产的蜂蜜一般含水分较少，南方产的蜂蜜含水分较多。

蜂蜜由于蜜源不同，其外观形态和各种成分含量也不相同，结合《中国药典》指标与生产实践，要用蜂蜜应达到一下质量要求：①半透明、带光泽浓稠的液体，呈乳白色或淡黄色；②25℃时相对密度应在 1.349 以上；③还原糖不得少于 64. 0%；④用碘试液检查，应无淀粉、糊精；⑤有香气，味道甜而不酸、不涩，清洁而无杂

质。

选择合适的蜂蜜对保证蜜丸的质量，是至关重要的。制蜜丸的蜂蜜，应选乳白色或淡黄色黏稠糖浆状液体或稠如凝脂状的半流体，味纯甜，有香气，不酸、不涩的一、二等蜂蜜。值得注意的是，有个别地区，由于蜜源是由乌头、曼陀罗、雪上一枝蒿等有毒植物的花粉所酿之蜜，其汁稀而色深，味苦麻而涩具有毒性，不得用于制丸。

目前社会上对蜂蜜的需要量与日俱增，同时由于各种原因致使蜂蜜质量极不稳定，有用果葡糖浆代替蜂蜜生产蜜丸、糖浆剂、煎膏剂的研究报道。

果葡糖浆是由蔗糖水解或淀粉酶解而成，又称人造蜂蜜。其外观指标与蜂蜜基本相似，而主要理化指标果葡糖浆明显优于天然蜂蜜。

（二）蜂蜜的炼制

蜂蜜的炼制是指蜂蜜加热熬炼至一定程度的操作。欲制得较好的蜜丸，除选择蜂蜜外，还应炼制好蜂蜜，这也是关键环节。炼蜜常用夹层锅，以饱和蒸汽为热源，即可常压炼制，也可减压炼制。

炼制蜂蜜的目的：①除去杂质；②降低永分含量；③破坏酶类；④杀死微生物；⑤增加黏合性等。

蜂蜜根据炼制程度，分为嫩蜜、中蜜、老蜜三种规格。规格不同，黏性不同，可根据药粉的不同性质进行选择。

确定蜂蜜炼制的程度，不仅与丸剂药材性质有关，而且与其药粉含水量、制丸季节气温亦有关系，在其他条件相同情况下，一般冬季多用稍嫩蜜，夏季多用稍老蜜。我国有些生产单位将老法炼蜜改为真空法炼蜜。后法炼蜜时间短，工效高，卫生条件好，体力劳动轻，蜜液澄明清亮，色泽橙红，气味芬芳，含水量 16%～18%，拌料成丸黏度适宜。

表 5-2　炼蜜规格及指标统计表

炼蜜程度	炼制温度（℃）	含水量（%）	相对密度	特征变化	适用范围
嫩蜜	105～115	17～20	1.35	色泽无明显变化，稍有黏性。	适合于含较多油脂、黏液质、胶质、糖、淀粉、动物组织等黏性

					较强的药材制丸。
中蜜	116～118	14～16	1.37	颜色稍有加深，锅内出现翻腾着的均匀的细密气泡，手捻有黏性，当两手指分开时无白丝出现。	中蜜适合于黏性中等的药材制丸，大部分蜜丸采用中蜜制丸。
老蜜	119～122	10 以下	1.40	颜色加深，出现红棕色光泽较大气泡，手捻之甚黏，当两手指分开出现长白丝，滴入水中成珠状（滴水成珠）。	老蜜黏合力很强，适合于黏性差的矿物性和纤维性药材制丸，否则丸剂表面粗糙，不滋润。

对含有大量茎、叶、全草或矿物性药材的处方，由于纤维成分多，无油性，制备蜜丸时需加大量老蜜。但实践中效果不佳，会出现合坨困难，黏性反而小，成品粗糙等现象。有报道，若加入 2.5%淀粉或 0.2%羧甲基淀粉钠与 1%淀粉，再加入炼蜜制丸，则成品蜜丸滋润，且可改善其溶散时限。

三、蜜丸的制备

（一）工艺流程图

传统上制备蜜丸使用塑制法，其工艺流程如下。

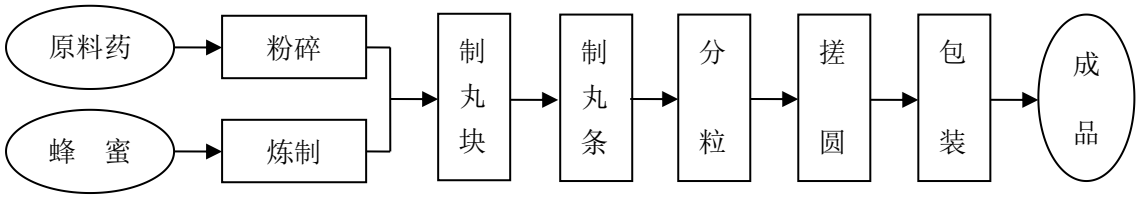


图 5-5　蜜丸制备工艺流程图

项目五　六味地黄丸制备

[处方] 熟地 80g　山茱萸 40g　山药 40g　牡丹皮 30g　茯苓 30g　泽泻 30g

[制法] 以上六味药，粉碎成细粉，过筛，混匀。每 100g 药粉加炼蜜 100～120g，和坨、制丸条、制丸粒、搓圆，包装，即得。

[功能与主治]　滋阴补肾。用于肾阴亏损，头晕耳鸣，腰膝酸软，骨蒸潮热，盗汗遗精，消渴。

[用法与用量]　口服。

（二）制法

1. 原辅料的准备　首先按照处方将所需的药材挑选清洁，炮制合格，称量配齐，干燥，粉碎，过筛，混合使成均匀细粉。如方中有毒、剧、贵重药材时，宜单独粉

[步骤]

1.备料　按照处方配齐各药物，根据处方量分别称量熟地、山茱萸、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻等，并记录称量数据。能正确使用电子称或台秤。

2.粉碎　采用混合粉碎方法。将药料放入植物粉碎机中粉碎成细粉。注意事项，扣紧粉碎舱盖，注意安全。

3.过筛　使用 5～6 号筛，对细粉进行过筛，所得粉末备用。

4.炼蜜　取蜂蜜适量，加少量水，加热炼制，去除浮沫，过滤去除杂质，继续加热，炼制成中蜜。

按处方中药材性质，将蜂蜜加水稀释，滤过，炼制成适宜规格。所涉及到的制丸工具，应清洁干净，用 70%乙醇擦拭，起润滑、消毒作用。

为了防止药物与工具粘连，并使丸粒表面光滑，在制丸过程中还应用适量的润滑剂。蜜丸所用的润滑剂是蜂蜡与麻油的融合物（油蜡配比一般为 7：3），冬、夏天或南、北方，油蜡用量宜适当调整，亦有用适量的滑石粉或石松子粉作为润滑剂。

2.制丸块　制丸块又称和药、合坨。这是塑制法的关键工序，丸块的软硬程度及黏稠度，直接影响丸粒成型和在贮存中是否变形。优良的丸块应能**随意塑形而不开裂，手搓捏而不粘手，不粘附器壁。**

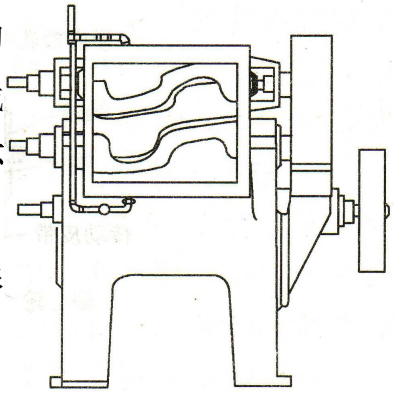


图 5-6　捏合机

将已混合均匀的药材细粉加入适量的炼蜜，用带有 S 形桨的捏合机（单桨或双桨），如图 5-6 所示，充分混匀，制成软硬适宜，具有一定可塑性的丸块。

影响丸块质量的因素有以下几个方面：

（1）炼蜜程度　应根据处方中药材的性质、粉末的粗细、含水量的高低、当时的气温及湿度，决定所需黏合剂的黏性强度来炼制蜂蜜。否则，蜜过嫩则粉末黏合不好，丸粒搓不光滑；蜜过老则丸块发硬，难以搓丸。

（2）和药蜜温　一般处方用热蜜和药。如处方中含有多量树脂、胶质、糖、油脂类

的药材，黏性较强且遇热易熔化，加入热蜜后熔化，使丸块黏软，不易成型，待冷后又变硬，不利制丸，服用后丸粒不易溶散，故此类药粉和药蜜温应以60℃～80℃为宜。又如若处方中含有冰片、麝香等芳香挥发性药物，也应采用温蜜。若处方中含有大量的叶、茎、全革或矿物性药材，粉末黏性很小，则须用老蜜，趁热加入。

（3）用蜜量　药粉与炼蜜的比例也是影响丸块质量的重要因素。一般是1：1～1：1.5，但也有低于1：1或高于1：1.5的，这主要决定于下列三方面的因素：①药材的性质，含糖类、胶质等黏性强的药粉用蜜量宜少；含纤维较多、质地轻松、黏性极差的药粉，用蜜量宜多，可高达1：2以上。②夏季用蜜量应少，冬季用蜜量宜多。③手工和药，用蜜量较多，机械和药，用蜜量较少。

3.制丸条、分粒与搓圆　少量制备可采用手工制丸，常用搓丸板；生产中多采用机器制丸，随着自动化程度提高，制药机械亦不断地改革进步。

[步骤]

5.制丸条、分粒、搓圆　正确使用搓丸板进行制丸条、分粒、搓圆，即得丸粒。

（1）光电自控制丸机　生产上采用HZY-14C型制丸机、PW-1型蜜丸机，基本结构如图5-7，采用光电讯号系统控制出条、切丸等工序。

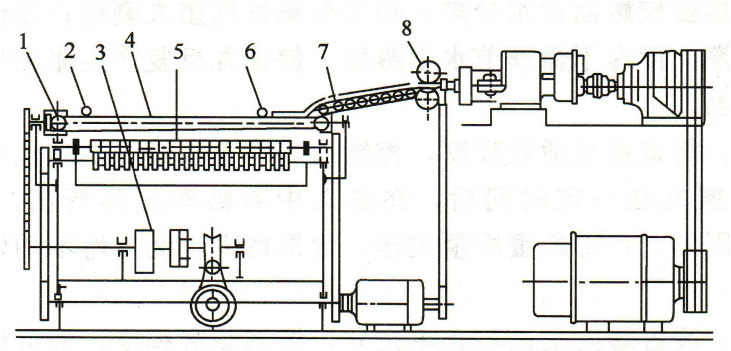


图5-7　光电自控制丸机示意图

1.间歇控制器　2.翻转光电讯号　3.辊子张开凸轮　4.翻转传送带
5.摩擦离合器　6.切断光电讯号　7.过渡传送带　8.跟随切刀

将已混合、搅拌均匀的蜜丸药坨，间断投入到机器的进料口中，在螺旋推进器的连续推进下，挤出药条，通过跟随切药刀的滚轮，经过渡传送带到达翻转传送带，当药条碰到第一个光电讯号，切刀立即切断药条。被切断药条继续向前碰上第二个光电讯号时，翻转传送带翻转，将药条送入碾辊滚压，输出成品。

特点：由光电讯号限位控制，各部动作协调。

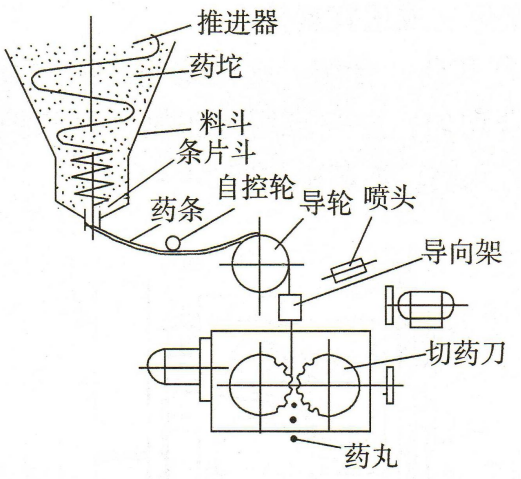


图 5-8　中药自动制丸机

（2）中药自动制丸机　可制备蜜丸、水蜜丸、浓缩丸、水丸，可以一机多用，如图 5-8 所示。其主要部件由加料斗、推进器、出条嘴、导轮及一对刀具组成。药料在加料斗内经推进器的挤压作用通过出条嘴制成丸条，丸条经导轮递至刀具切、搓，制成丸粒。

完整的丸剂生产线包括混合机、炼药机、制丸机、干燥灭菌机、提升机、筛选机、包衣机等。

4.干燥　蜜丸一般成丸后应立即分装，以保证丸药的滋润状态。为防止蜜丸霉变，成丸也常进行干燥，采用微波干燥、远红外辐射干燥，可达到干燥和灭菌的双重效果。

（三）塑制丸常发生的问题与解决办法

表 5-3　塑制丸常发生的问题与解决方法

问题	原因分析	解决方案
表面粗糙	1.药料中含纤维多； 2.药料中含矿物或贝壳类药过多； 3.药粉过粗； 4.加蜜量少且混合不匀； 5.润滑剂用量不足。	一般是将药料粉碎得更细些，加大用蜜量，用较老的炼蜜，给足润滑剂等办法解决。亦可将纤维多的、矿物药等药味加以提取，浓缩成膏兑人炼蜜中。
变硬	1.用蜜量不足； 2.合坨时蜜温较低；	调整用蜜量、合坨时蜜温以及炼蜜程度即可解决。

问题	原因分析	解决方案
	3.蜜炼得过老；	
	4.含胶类药比例较多时且合坨蜜温过高而使其烊化冷后又凝固。	
皱皮	1.炼蜜较嫩而含水分多，当水分蒸发后蜜丸萎缩； 2.包装不严，蜜丸在湿热季节吸潮，而在干燥季节水分蒸发，使蜜丸反复产生胀缩现象而造成； 3.润滑剂使用不当。	将蜜炼至适宜程度，控制适当的含水量，加强包装使之严密。
返砂	1.蜂蜜质量欠佳，含果糖少 2.合坨不均匀。 3.蜂蜜炼制不到程度。	改善蜂蜜质量，合坨充分，控制炼蜜程度
空心	制丸时揉搓不够。	注意合坨搓丸操作即可解决。
发霉生虫	1.药料处理不干净，使微生物或虫卵残留等。	水洗原料
	2.药料在粉碎、过筛、合坨、制丸及包装等操作中被污染。	采用如加热灭菌、射线灭菌、微波加热灭菌等灭菌方法灭菌，并控制含水量
	3.包装不严密，在贮存中被污染。	在润滑剂中加入一定量的防腐剂尼泊金酯类。

应该根据不同处方组成、药材性质等区别选用，使蜜丸染菌问题得到满意的解决，药品质量得到进一步的提高。

四、水蜜丸的制法

水蜜丸系指药材细粉以蜂蜜和水为黏合剂制成的丸剂。在南方应用较普遍。

水蜜丸的特点：丸粒小，光滑圆整，易于吞服。以炼蜜用开水稀释后为黏合剂，同蜜丸相比，可节省蜂蜜，降低成本，并利于贮存。

水蜜丸可采用塑制法和泛制法制备。采用塑制法制备时，同样需要注意药粉的性质与蜜水的比例、用量。一般药材细粉黏性中等，每 l00g 细粉用炼蜜 40g 左右，其加水量按炼蜜：水=1：2.5～3.0，将炼蜜加水，搅匀，煮沸，滤过，即可。如含糖、淀粉、黏液质、胶质类较多的药材细粉，需用低浓度的蜜水为黏合剂，每 l00g 药粉

用炼蜜 l0g～15g；如含纤维和矿物质较多的药材细粉，则每 l00g 药粉须用炼蜜 50g 左右。

采用泛制法制备时，应注意起模时须用水，以免粘结。加大成型时为使水蜜丸的丸粒光滑圆整。蜜水加入的方式应按：低浓度、高浓度、低浓度的顺序依次加入，即先用浓度低的蜜水加大丸粒，待逐步成型时，用浓度稍高的蜜水，已成型后，再改用浓度低的蜜水撞光。否则，因蜜水浓度过高，遣成粘结。由于水蜜丸中含水量高，成丸后应及时干燥，防止发霉变质。

例 2　牛黄解毒丸

[处方]　牛黄 2.5g　雄黄 25g　石膏 l00g　大黄 l00g　黄芩 75g　桔梗 50g

冰片 12.5g　甘草 2.5g

[制法]　以上 8 味，除牛黄、冰片外，雄黄水飞成极细粉；其余石膏等 5 味粉碎成细粉；将牛黄、冰片研细，与上述细粉配研，过筛，混匀。每 l00g 粉末加炼蜜 l00～110g 制成大蜜丸，即得。

[性状]　本品为棕黄色的大蜜丸；有冰片香气，味微甜而后苦、辛。

[功能与主治]　清热解毒。用于火热内盛，咽喉肿痛，牙龈肿痛，口舌生疮，目赤肿痛。

[用法与用量]　口服。一次 1 丸，一日 2～3 次。

[注意]　孕妇禁用。

[规格]　每丸重 3g

[注]

（1）本方源于明代。王肯堂《证治准绳》。

（2）方中牛黄、冰片、雄黄需单独粉碎为极细粉，与其他细粉配研，混匀，药粉黏性适中，故采用炼蜜制丸，即得。

（3）采用高效液相色谱法测定黄芩含量，每丸含黄芩以黄芩苷（$C_{21}H_{18}O_{11}$）计，不得少于 20.0mg。

例 3　麻仁丸

[处方]　火麻仁 50g　苦杏仁 25g　大黄 50g　枳实（炒）50g

厚朴（姜制）20g　白芍（炒）50g

[制法]　以上六味除火麻仁、苦杏仁外，大黄等四味粉碎成细粉，再与火麻仁、苦杏仁掺研

成细粉，过筛，混匀。每l00g粉末加炼蜜90～110g制成小蜜丸或大蜜丸，即得。

[功能与主治]　本品润肠通便。用于肠燥便秘。

[用法与用量]　口服。小蜜丸一次9g，大蜜丸一次1丸（每丸重9g）；一日l～2次。

第四节　浓缩丸制备技术

一、浓缩丸的特点

浓缩丸系指药材或部分药材提取的清膏或浸膏，与处方中其余药材细粉或适宜的赋形剂制成的丸剂。根据所用黏合剂的不同，分为浓缩水丸、浓缩蜜丸和浓缩水蜜丸。

浓缩丸又称药膏丸、浸膏丸。早在晋代，葛洪所著的《肘后方》中就有记载。

浓缩丸是目前丸剂中较好的一种丸型，其特点是药物全部或部分经过提取浓缩，体积缩小，易于服用和吸收，发挥药效好；同时利于保存，不易霉变。如六味地黄丸，《中国药典》规定大、小蜜丸一次口服9g，其中含药材4～5g，制成浓缩丸后仅服2.6g，服用量为蜜丸的1/4。《中国药典》2010年版收载的木瓜丸、安神补心丸皆为浓缩丸。

但是，浓缩丸的药材在煎煮，特别是在浓缩过程中由于受热时间较长，有些成分可能会受到影响，使药效降低。

二、药材处理的原则

根据处方的功能主治和方药的性质，确定提取制膏的药材和粉碎成细粉的药材。通常情况是质地坚硬、黏性大、体积大、富含纤维的药材，宜提取制膏。贵重药材，体积小、淀粉多的药材，宜粉碎成细粉。提取药材与制粉药材的比例，必须通过实验，对提取药材的出膏率和制粉药材的出粉率等情况，综合分析确定，使服用剂量控制在一个合理可行的范围内。

三、浓缩丸的制法

浓缩丸的制备方法有泛制法和塑制法两种：

1.泛制法　水丸型浓缩丸采用泛制法制备。取处方中部分药材提取浓缩成膏，做

黏合剂，其余药材粉碎成细粉用于泛丸。或用稠膏与细粉混合成块状物，干燥后粉碎成细粉，再以水或不同浓度的乙醇为润湿剂泛制成丸。具体操作同水丸。处方中膏少粉多时，宜用前法；膏多粉少时，宜用后法。

2.塑制法　蜜丸型浓缩丸采用塑制法制备。取处方中部分药材提取浓缩成膏，做黏合剂，其余药材粉碎成细粉，再加入适量的炼蜜，混合均匀，再制丸条，分粒，搓圆，即得。具体操作同蜜丸。

例 4　安神补心丸

[处方]　丹参 150g　五味子（蒸）75g　石菖蒲 50g　安神膏 280g

[制法]　以上 4 味，安神膏系取合欢皮、菟丝子、墨旱莲各 3 份及女贞子（蒸）4 份、首乌藤 5 份、地黄 2 份、珍珠母 20 份，混合，加水煎煮两次，第一次 3 小时，第二次 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.21（80℃～85℃）。将丹参、五味子、石菖蒲粉碎成细粉，按处方量与安神膏混合制丸，干燥，打光或包糖衣，即得。

[性状]　本品为棕褐色的浓缩丸或糖衣丸；味涩、微酸。

[功能与主治]　养心安神。用于阴血不足引起的心悸失眠、头晕耳鸣。

[用法与用量]　口服。一次 15 丸，一日 3 次。

[规格]　每 15 丸重 2g.

第五节　微丸制备技术

一、微丸的含义与特点

微丸系指直径小于 2.5mm 的各类球形或类球形的药剂。

微丸的特点：①外形美观，流动性好；②含药量大，服用剂量小；③释药稳定、可靠、均匀；④比表面积大，溶出快，生物利用度高。

中药制剂中早就有微丸制剂，如“六神丸”、“喉症丸”、“牛黄消炎丸”等制剂均具有微丸的基本特征。随着对微丸工艺和专用设备的研究，微丸在缓释、控释制剂方面的运用越来越多，微丸将会有很大的发展。

目前，许多缓释、控释胶囊如“新康泰克”等都是将微丸装入胶囊开发成的新

制剂，一些普通制剂如“伤风感冒胶囊”等也开始采用微丸制剂技术。

二、微丸的制法

（一）微丸的形成机理

微丸的形成机理可分为：成核、聚结、层结和磨蚀转移四个过程。**①成核过程**是将液体加入药粉中形成丸核，这一过程主要是靠液桥作用完成的。**②聚结过程**是丸核随机碰撞形成较大粒子的过程，主要通过液滴状态丸核的结合作用完成的，只有表面稍带过量水分的核才能发生有效碰撞。**③层结过程**是在成核体系中加入药粉使核成长的过程。**④磨蚀转移过程**是丸心在相互撞击过程中，物质从一个丸心表面剥落而黏附到另一个丸心表面的过程，随时间延长，磨蚀转移变化逐渐变小。

微丸的形成是这四个过程相互渗透、相互作用的结果。

（二）微丸的制备

微丸有许多制备方法，其实质都是将药物与适宜辅料混合均匀，制成完整、圆滑、大小均一的小丸。

1.滚动成丸法　旋转式制丸亦称波动成丸法、泛丸法。可用包衣锅。

2.离心-流化造丸法　药物以溶液、混悬渡或干燥粉末的形式沉积在预制成型的丸核表面。在流化床中制备，若采用 BJ2-360M 型包衣造粒机，起模、制粒、干燥、包衣工序，能在同一台机器上完成。该机器可用于中药微丸的制备。

3.挤压-滚圆成丸法　将药物与辅料制成可塑性湿物料，放入挤压机械中挤压成高密度条状物，在滚圆机中打碎成颗粒，逐渐滚成圆球形，即得微丸。

4.喷雾干燥成丸法　包括喷雾干燥和喷雾冷冻两种方法。将热融物、溶液或混悬液喷雾形成球形颗粒，即得微丸。

此外，还有用熔合法制微丸、微囊包囊技术制微丸等。

例 5　葛根芩连微丸

[处方]　葛根 200g　黄芩 75g　黄连 75g　炙甘草 50g

[制法]　以上 4 味，取黄芩、黄连，照流浸膏剂与浸膏剂项下的渗漉法（《中国药典》2005 年版附录 I O）分别用 50%乙醇作溶剂，浸渍 24 小时后进行渗漉，收集渗漉液，回收乙醇，并

适当浓缩；葛根加水先煎 30 分钟，再加入黄芩、黄连药渣及甘草，继续煎煮 2 次，每次 1.5 小时，合并煎液，滤过，滤液适当浓缩，加入上述浓缩液，继续浓缩成稠膏，减压低温干燥，粉碎成最细粉，以乙醇为润湿剂，机制泛微丸，得 60g，过筛；于 60℃以下干燥，即得。

[性状]　本品为暗棕褐色至类黑色的微丸，气微，味苦。

[功能与主治]　解肌清热，止泻止痢。用于泄泻痢疾，身热烦渴，下痢臭秽；菌痢，肠炎。

[用法与用量]　口服。一次 3g，小儿一次 lg，一日 3 次，或遵医嘱。

[规格]　每袋装 lg。

[注]

（1）本方源于汉。张仲景《伤寒论》葛根黄芩黄连汤。

（2）黄芩含黄芩苷、黄芩素，黄连含生物碱等有效成分，用 50%乙醇提取，再用水煎煮，可保证有效成分提取完全。葛根主要含黄酮类化合物，水煎煮液具有明显的解热、抗菌消炎作用；制成微丸后，利于药物吸收，发挥药效。

（3）采用薄层色谱法测定本品，每 lg 含黄连以盐酸小檗碱计，不得少于 10. 0mg。

第六节　糊丸与蜡丸

一、糊丸与蜡丸的含义及特点

（一）糊丸

1.含义　糊丸系指药材细粉以米糊或面糊等为黏合剂制成的丸剂。

2.特点　①干燥后较坚硬；②在胃内溶散迟缓，释药缓慢，可延长药效；③减少药物对胃肠道的刺激。

3.适用范围　适宜于含有毒性或刺激性较强的药物制丸。

现代研究与古人论述“稠面糊为丸，取其迟化”相一致。必须注意，如果黏合剂稠度太大，会出现丸剂溶散时间超限，且易发生霉败现象。

（二）蜡丸

1.含义　蜡丸系指药材细粉以蜂蜡为黏合剂制成的丸剂。

2.特点　蜂蜡含软脂酸蜂酯约 80%，游离的二十七酸约 15%。另外还含有一种

芳香性有色物质虫蜡素约 4%。主要成分极性小，不溶于水，制成丸剂后在体内释放药物极慢，可延长药效，并能防止药物中毒或防止对胃肠道的强烈刺激，这与古人所说“蜡丸取其难化而旋旋取效或毒药不伤脾胃”相吻合。现代许多药物以蜂蜡为骨架制成各种缓释、控释制剂，是在古代用药经验基础上的一次质的飞跃和发展。目前蜡丸品种不多，主要原因是无法控制其释放药物的速率。

二、糊丸与蜡丸的制法

（一）糊丸的制备

糊丸可用泛制法与塑制法制备。因用泛制法制备的糊丸较用塑制法制备的糊丸溶散快，故泛制法为常用制法。糯米粉、黍米粉、面粉和神曲粉皆可用来制糊，但以糯米粉糊黏合力最强，面粉糊使用较广泛，黏合力也较好。

1.制糊方法

（1）冲糊法：将糊粉加少量温水调匀成浆，冲入沸水，不断搅拌成半透明糊状。

（2）煮糊法：将糊粉加适量水混合均匀制成块状，置沸水中煮熟，呈半透明状。

（3）蒸糊法：将糊粉加适量水混合均匀制成块状，置蒸笼中蒸熟后使用。

这三种方法以冲糊法应用最多，方便快捷。以冲糊法制得的稀糊为黏合剂，采用泛制法制备丸剂。

2.糊丸的制法

（1）泛制法：需注意以下几点：①起模时必须以水起模，因为面糊、米糊黏性大，在加大成型过程中，再逐渐将稀糊泛入。②糊中若有块状物必须滤过除去，以防泛丸时粘连。另外，要使糊分布均匀。③需控制糊粉的用量与稀稠，因为糊丸中糊粉的多少及糊的稀稠直接影响糊丸的质量。多数处方中已明确规定糊粉的用量。泛制糊丸时，糊粉只需药粉总量的 5%～10%冲糊，若有多余，则可炒熟或生的直接掺入药粉中泛丸。若糊粉用量过少、糊稀，则达不到迟缓溶化的目的；反之，则丸粒过于坚实，难以溶散。

（2）塑制法：制法与小蜜丸相似，以糊代替炼蜜。制备时先制好需用的糊，稍凉倾入药材细粉中，充分搅拌，揉搓成丸块，再制成丸条，分粒，搓圆即成。

注意事项：①保持丸块润湿状态。糊丸的丸块极易变硬，致使丸粒表面粗糙，甚至

出现裂缝。因此，在制备过程中常以湿布覆盖丸块，或补充适量水搓揉以保持润湿状态。同时尽量缩短制丸时间；②糊粉的用量，一般以糊粉为药粉总量的30%～35%较适宜。可以根据处方中糊粉量定制糊法，或以药粉量的30%制糊为黏合剂，若有多余的糊粉则炒熟后掺入药粉中制丸；③护腕干燥温度应控制在60℃以下，切忌高温烘烤，否则会出现丸粒外干内湿软，或出现裂痕、崩碎等现象。

（二）蜡丸的制备

1.制法　蜡丸常采用塑制法制备。

将精制的蜂蜡，加热熔化，凉至60℃左右，待蜡液开始凝固，表面有结膜时，加入药粉，迅速搅拌至混合均匀，趁热制丸条，分粒，搓圆。

2.注意事项　①蜂蜡要精制。蜂蜡呈浅黄色块状，又称黄蜡。熔点62℃～67℃，相对密度为0.965～0.969。常用煮法精制，即将蜂蜡加适量水加热熔化，搅拌使杂质下沉，静置，冷后取出上层蜡块，刮去底面杂质，反复几次，即可；②制备时应控制温度。因为蜂蜡本身黏性小，主要利用它熔化后能与药粉混合均匀，当接近凝固时具有可塑性而制丸。温度过高、过低，药粉与蜡易分层，无法混匀。整个制丸操作须保温60℃；③应控制蜂蜡用量。通常情况下，药粉与蜂蜡比例为1：0.5～1。若植物性药材多，药粉黏性小，用蜡量可适当增加；含结晶水的矿物药多（如白矾、硼砂等），用蜡量应适当减少。

第七节　滴　　丸

一、滴丸的含义与特点

1.滴丸的含义　滴丸系指药材提取物与基质用适宜方法混匀后，滴入不相混溶的冷凝液中，收缩冷凝制成的丸剂。其制备方法称为滴制法。

滴制法制丸早在1933年就已提出，1956年有用聚乙二醇-4000为基质，用植物油为冷却剂制备苯巴比妥钠滴丸的报道，1958年我国有人用滴制法制备酒石酸锑钾滴丸。中药滴丸的研制始于20世纪70年代末，上海医药工业研究院等单位对苏合香丸进行研究，最后改制成苏冰滴丸。此后复方丹参滴丸、香连滴丸、鱼腥草滴丸、咽立爽滴丸等相继研制成功。目前，已上市的中药滴丸有20多个品种，如复方丹参滴丸、速效救心丸等已在临床广泛使用。

2.滴丸的特点：

①起效迅速，生物利用度高。这是因为药物在基质中的分散呈分子状态、胶体状态或微粉状结晶，为高度分散状态，而水溶性的基质（如聚乙二醇类）则可增加或改善药物的溶解性能，加快药物的溶出速度和吸收速度，故能提高药物的生物利用度。

②缓释、长效作用。以非水溶性基质制成的滴丸，属于骨架型缓释制剂，药物从基质中释放缓慢，呈现长效作用。

③生产车间无粉尘，有利于劳动保护，设备简单，生产工序少，生产周期短，自动化程度高，生产效率高，成本相对较低。

④工艺条件易于控制，计量准确，质量稳定。

⑤滴丸可使液体药物固体化，如芸香油滴丸、牡荆油滴丸、大蒜油滴丸等，但是易挥发性药物制备滴丸时，需控制好加热熔融时间，防止易挥发性液体药物挥发。

⑥滴丸用药部位多，可口服，也可在耳鼻、口腔等局部给药。

⑦滴丸载药量小，相应含药量低，服药剂量大。如复方丹参滴丸每次服用 10 粒。另外，供选用的基质和冷凝剂较少，使滴丸品种受到限制。

二、滴丸基质与冷凝液

（一）滴丸基质的选择

1.基质的含义　滴丸中主药以外的附加剂称为基质。

滴丸基质应具备以下条件：①与主药不发生任何化学反应，不影响主药的疗效与检测；②滴丸采用滴制法制备，要求基质熔点较低或加一定量的热水（60℃以上）能熔化成液体，而遇骤冷又能凝结成固体，在室温下保持固体状态，且与主药混合后仍能保持以上物理状态；③对人体无害。

2.基质的种类　基质可分为水溶性及非水溶性两大类。①水溶性基质有：聚乙二醇类（PEG）、聚氧乙烯单硬脂酸酯（S-40）、硬脂酸钠、甘油明胶、尿素、泊洛沙姆（本品为聚氧乙烯聚氧丙烯共聚物，可溶于水，用于滴丸制备时，需用二甲基硅油作冷凝液，为表面活性剂，熔化时有利于增加药物的溶解，在水中溶解时有增溶作用，可进一步提高药物的生物利用度）；②非水溶性基质有：硬脂酸、单硬脂酸甘油

酯、虫蜡、氢化植物油、十八醇（硬脂醇）、十六醇（鲸蜡醇）等。

生产时常选用混合基质，其特点是：可增加药物熔化时的溶解量。两种溶解性各异的基质，具有相差较大的极性和介电常数，可相互调节成与药物相近的极性和介电常数，从而增加药物的溶解量，起到复合溶剂提高溶解度的作用，混合基质还可用以调节溶出速度或溶散时限，如国内常用 PEG6000 与适量硬脂酸配合调整熔点，可得到较好的滴丸。

选用时应根据主药性质，相应选择适宜基质。

（二）滴丸冷凝液的选择

1.冷凝液的含义　用于冷却滴出的液滴，使之冷凝成固体丸剂的液体称为冷凝液。在实际应用中，可根据基质的性质选择冷凝液。

滴丸冷凝液应符合以下要求：①必须安全无害，与主药和基质不相混溶；②性质稳定，与主药和基质不起化学反应；③有适宜的相对密度（略高或略低于滴丸的相对密度）和黏度，使滴丸（液滴）在冷凝液中缓缓下沉或上浮，有足够时间进行冷凝，保证成型完好。另外，还要有适宜的表面张力，因为在滴制过程中能否顺利形成滴丸，与表面张力有关。

2.冷凝液种类　一是水性冷凝液，常用的有水或不同浓度的乙醇等，适用于非水溶性基质的滴丸；二是油性冷凝液，常用的有液状石蜡、二甲基硅油、植物油、汽油或它们的混合物等，适用于水溶性基质的滴丸。

三、滴丸的制法

（一）工艺流程图

滴丸采用滴制法制备，其工艺流程如下图。

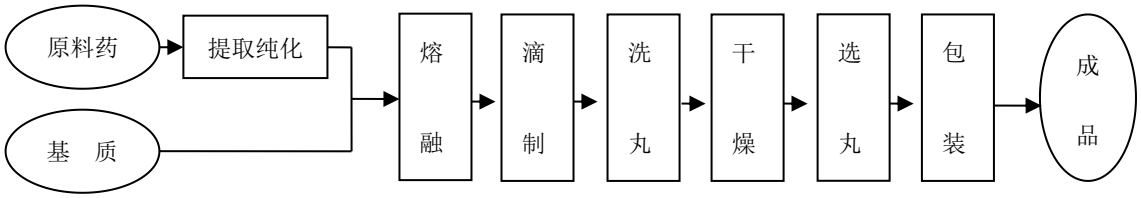


图 5-9 滴丸制备工艺流程图

（二）制法

1.原料的处理　滴丸再要量较小，因此应根据有效成分的性质，选用适宜的方法将药材进行提取、纯化处理，制成有效成分、有效部位或提取物。

2.制备成型　将药物溶解、混悬或乳化在熔融的基质中，保持恒定的温度（80℃～100℃），经过一定大小管径的滴头等速滴入冷凝液中，凝固形成的丸粒徐徐沉于器底，或浮于冷凝液的表面，取出，洗去冷凝液，干燥，即成滴丸。必要时可包衣。

根据药物与基质的性质，以及滴丸与冷凝液的密度差异，来选择由上向下滴或由下向上滴的滴制设备，如图 5-10。

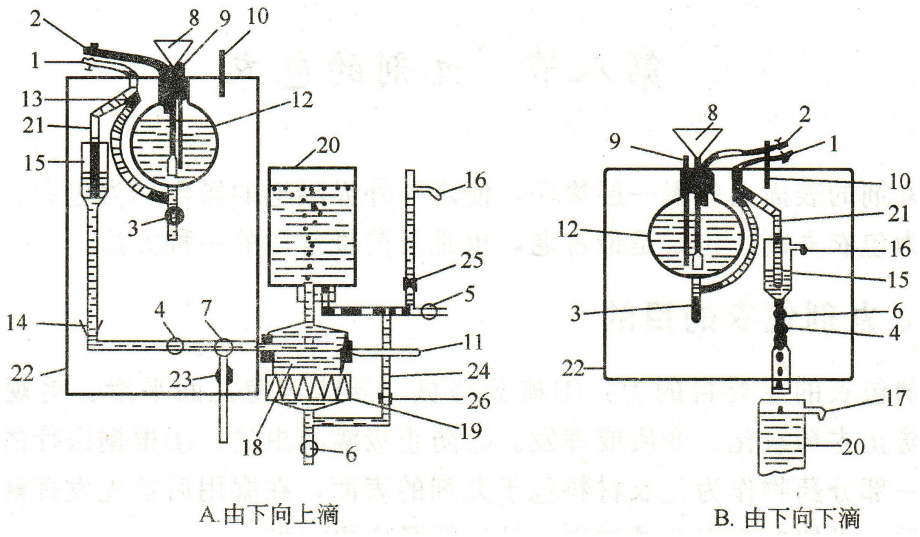


图 5-10　滴制法装置示意图

1、2、3、4、5、6、7. 玻璃旋塞　8. 加料斗　9、10. 温度计　11. 导电温度计
12. 贮液瓶　13、14. 启口连接　15. 滴瓶　16、17. 溢出口　18. 保温瓶　19. 环形电炉
20. 冷却柱　21. 虹吸管　22. 恒温箱　23、24、25. 橡皮管连接　26. 橡皮管夹

制备滴丸的设备主要由滴瓶、冷却柱、恒温箱三部分组成。实验室用的设备如图 5-10 所示。滴瓶有调节滴出速度的活塞，有保持液面一定高度的溢出口、虹吸管或浮球，它可在不断滴制与补充药液的情况下保持滴速不变。恒温箱包围滴瓶及贮液瓶等，使药液在滴出前保持一定温度不凝固，箱底开孔，药液由滴瓶口（滴头）滴出。冷却柱其高度和外围是否用水、冰冷凝，应根据各品种的具体情况而定。冷却柱的一般高度为 40～140cm，温度维持在 10℃～15℃，药液的密度如小于冷凝液，选用装置 A，反之选用装置 B。据报道，中药滴丸制备工艺及设备改进后可采用室温冷却，模具定型方式，能降低能耗，提高成品收率。目前已开发出机械设备 MZW

型模具定型自动滴丸机，适用于批量生产。该机主要由带自动恒温夹套的不锈钢滴制罐和能做节拍式周期旋转的不锈钢群模圆盘组成，模盘转速和滴制罐温度能调节控制。小型机的产率约每小时 7200 粒，中型机每小时数万粒。

（三）注意事项

为保证滴丸的圆整度与丸重差异合格，滴制过程中要注意保持药液恒温，滴制液静液压恒定，控制适当的滴距及滴速，保持好冷凝液的温度梯度。

例 6　冠心苏合滴丸

[处方]　苏合香 l0g　冰片 21g　乳香（制）21g　檀香 42g　青木香 42g

[制法]　以上 5 味，除苏合香、冰片外，其余乳香等 3 味提取挥发油，药渣用 80%乙醇加热回流提取 2 次，每次 2 小时，滤过，滤液回收乙醇至无醇味，减压浓缩至相对密度为 1.25～l.30 的稠膏。干燥，粉碎成细粉，加入苏合香、冰片及聚乙二醇基质适量，加热至熔化，再加入上述乳香等挥发油，混匀，制成滴丸，即得。

[性状] 本品为棕褐色的滴丸；气芳香，味苦、凉。

[功能与主治]　理气宽胸，止痛。用于心绞痛，胸闷憋气。

[用法与用量]　含服或口服。一次 10 __15 丸，一日 3 次，或遵医嘱。

[注意]　孕妇禁用。

[规格]　每丸重 40mg。

[注]　乳香、檀香、青木香富含挥发油，提取挥发油后，用 80%乙醇提取药渣，能保证有效成分提取完全。另外，聚乙二醇为水溶性基质，制成固体分散体后，迅速发挥药效，可用于急救。

第八节　丸剂的包衣

在丸剂的表面上包裹一层物质，使之与外界隔绝的操作称为包衣。包衣后的丸剂称为包衣丸剂。包衣是最古老，也是目前最常用的一种方法。

一、丸剂包衣的目的

丸剂包衣的主要目的为：①掩盖恶臭、异味，使丸面平滑、美观，便于吞服。②防止主药氧化、变质或挥发。③防止吸潮及虫蛀。④根据医疗的需要，将处方中

一部分药物作为包衣材料包于丸剂的表面，在服用后首先发挥药效。⑤包肠溶衣后，可使丸剂安全通过胃，转运至肠内再溶散。

二、丸剂包衣的类型

丸剂包衣的种类很多，主要有以下几类。

（一）药物衣

包衣材料是丸剂处方组成部分，有明显的药理作用，用于包衣既可首先发挥药效，又可保护丸粒，增加美观。中药丸剂包衣多属此类。

1.朱砂衣　朱砂有镇静安神的作用，凡镇静、安神、补心类丸剂皆可用此包衣。朱砂衣应用较为广泛，是中成药丸剂最常用的一类包衣。朱砂细粉的用量一般为干丸重量的 5%～17%，如朱砂安神丸、天王补心丸、惊风抱龙丸等。朱砂包衣的丸剂多用于治疗慢性病，服用时间较长，是否会引起汞中毒引起了人们的关注。据报道，使用人工胃液溶解的包衣丸剂，每克检出汞量很少，在 4μg 以下，有的甚至未检出。

2.黄柏衣　黄柏右清热燥湿的作用，可用于利湿、渗水、清下焦湿热丸剂的包衣。黄柏粉的用量约为于丸重的 10%，如四妙丸。

3.雄黄衣　雄黄有解毒、杀虫的作用，可用于解毒、杀虫类丸剂的包衣。雄黄细粉的用量，约为干丸重量的 6%～7%，如化虫丸。

4.青黛衣　青黛有清热解毒、凉血、治疮疹痒痛流水的作用，可用于清热解毒类丸剂的包衣。青黛粉的用量约为干丸重量的 4%，如千金止带丸、当归芦荟丸。

5.百草霜衣　百草霜有清热作用，可用于清热解毒类丸剂的包衣。百草霜粉的用量约为干丸重量的 5%～20%.如六神丸、牛黄消炎丸。

此外，还有红曲衣（消食健脾），赭石衣（降气、止逆、平肝止血），礞石衣（降气、行滞、祛痰），金衣，银衣（重镇、安神）等，可依处方而选用。

（二）保护衣

选取处方以外，不具明显药理作用，且性质稳定的物质作为包衣材料，使主药与外界隔绝起保护作用。这一类包衣物料主要有：①糖衣，如木瓜丸、安神补心丸等；②薄膜衣，应用无毒的药用高分子材料包衣，如香附丸、补肾固齿丸等。

（三）肠溶衣

选用适宜的材料将丸剂包衣后使之在胃液中不溶散而在肠液中溶散，丸剂肠溶衣主要材料有虫胶、邻苯二甲酸醋酸纤维素（CAP）等。

三、丸剂包衣的方法

（一）原材料的准备

1.将所用包衣材料粉碎成极细粉，目的是使丸面光滑。

2.因为丸粒在包衣过程中，需长时间撞动摩擦，故除蜜丸外，将用于包衣的丸粒充分干燥，使之有一定的硬度，以免包衣时碎裂变形，或在包衣干燥时，衣层发生皱缩或脱壳。

蜜丸无需干燥是因为其表面呈润湿状态时具有一定的黏性，撒布包衣药粉经撞动滚转即能黏着于丸粒表面。其他丸粒包衣时尚需用适宜的黏合剂，常用的黏合剂有 10%～20%的阿拉伯胶浆或桃胶浆、10%～20%的糯米粉糊、单糖浆及胶糖混合浆等。

（二）包衣方法

1.葯物衣　包药物衣一般采用泛制法。如水丸包朱砂衣。

包衣时将干燥的丸置包衣锅中，加适量黏合剂进行转动、摇摆、撞击等操作，当丸粒表面均匀润湿后，缓缓撒人朱砂极细粉。如此反复操作 5～6 次，将规定量的朱砂全部丸粒包严为止。取出药丸低温干燥（一般风干即可），再放人包衣锅或溜袋（约长 3m、宽 30～40cm 的布袋）内，并加入适量的虫蜡粉，转动包衣锅或牵拉溜袋，让丸粒互相撞击摩擦，使丸粒表面光亮，即可取出，分装。朱砂极细粉的用量一般为干丸重量的 10%。

2.水蜜丸、浓缩丸及糊丸的药物衣可参照上法包衣。

3.糖衣、薄膜衣、肠溶衣其包衣方法与片剂相同。

第九节　丸剂的质量要求与检查

一、外观检查

丸剂外观应圆整均匀、色泽一致。大蜜丸和小蜜丸应细腻滋润，软硬适中。蜡丸表面应光滑无裂纹，丸内不得有蜡点和颗粒。滴丸应大小均匀，色泽一致，表面的冷凝液应除去。

二、水分

取供试品照 2010 年版《中国药典》一部附录IXH 水分测定法测定。除另有规定外，大蜜丸、小蜜丸、浓缩蜜丸中所含水分不得超过 15.0%；水蜜丸、浓缩水蜜丸不得超过 12.0%；水丸、糊丸和浓缩水丸不得超过 9.0%；微丸按其所属丸剂类型的规定判定。**蜡丸不检查水分。**

三、重量差异

水丸、蜜丸、水蜜丸、浓缩丸、糊丸和蜡丸，照 2010 年版《中国药典》一部附录 IA 方法检查。滴丸剂照 2010 年版《中国药典》一部附录 IK 法检查。均应符合规定，见表 5-4。

表 5-4　重量差异限度要求

标示总量（或平均重量）	重量差异限度	标示总量（或平均重量）	重量差异限度
0.05g 或 0.05g 以下	±12%	1.5g 以上至 3g	±8%
0.05g 以上至 0.1g	±11%	3g 以上至 6g	±7%
0.1g 以上至 0.3g	±10%	6g 以上至 9g	±6%
0.3g 以上至 1.5g	±9%	9g 以上	±5%

滴丸检查法取供试品 20 丸，精密称定总重量，求得平均丸重后，再分别精密称定滴丸的重量。每丸重量与平均丸重相比较，应符合表 5-5 的规定。超出限度的不得多于 2 丸，并不得有 1 丸超出限度 1 倍。

表 5-5　滴丸重量差异限度要求

标示总量（或平均重量）	重量差异限度	标示总量（或平均重量）	重量差异限度
0.03g 或 0.03g 以下	±15%	0.1g 以上至 0.3g	±10%

0.03g 以上至 0.1g	±12%	0.3g 以上	±7.5%

包糖衣的丸剂应在包衣前检查丸心的重量差异并符合规定，包糖衣后不再进行重量差异检查，其他包衣丸剂应在包衣后检查重量差异并符合规定；凡进行装量差异检查的单剂量包装丸剂，不再进行重量差异检查。

四、装量差异

单剂量分装的丸剂，照 2010 年版《中国药典》一部附录ⅠA 最低装量检查法检查，应符合规定。见表 5-6 规定。

表 5-6　单剂量丸剂装量差异限度

标示总量	重量差异限度	标示总量	重量差异限度
0.5g 或 0.5g 以下	±12%	3g 以上至 6g	±6%
0.5g 以上至 1g	±11%	6g 以上至 9g	±5%
1g 以上至 2g	±10%	9g 以上	±4%
2g 以上至 3g	±8%		

五、装量

装量以重量标示的多剂量包装丸剂，照 2010 年版《中国药典》一部附录ⅫC 最低装量检查法检查，应符合规定。见表 5-7 规定。

表 5-7　最低装量要求

标示装量	平均装量	每个容器装量
20g 以下	不少于标示装量	不少于标示装量的 93%
20g 以上至 50g	不少于标示装量	不少于标示装量的 95%
50g 以上至 500g	不少于标示装量	不少于标示装量的 97%

六、溶散时限

照 2010 年版《中国药典》一部附录ⅫA 崩解时限检查法片剂项下的方法加挡板进行检查。除另有规定外，小蜜丸、水蜜丸和水丸应在 1 小时内全部溶散；浓缩丸和糊丸应在 2 小时内全部溶散；微丸的溶散时限按所属丸剂类型的规定判定；滴丸应在 30 分钟内溶散，包衣滴丸应在 1 小时内溶散，以明胶为基质的滴丸可改在人工胃液中进行检查。

上述检查应在规定时间内全部通过筛网。如有细小颗粒状物未通过筛网，但已软化无硬心者可作合格论。如操作过程中供试品粘附挡板妨碍检查时，应另取供试品 6 丸，不加挡板进行检查。

蜡丸照 2010 年版《中国药典》一部附录XⅡA 崩解时限检查法项下的肠溶农片检查法检查，应符合规定。

大蜜丸不检查溶散时限。

七、微生物限度

找 2010 年版《中国药典》一部附录ⅩⅢC 微生物限度检查法检查，应符合规定。

第十节　丸剂的包装与贮藏

一、丸剂常用包装材料与包装方法

各类丸剂的性质不同，包装材料和包装方法亦不同。

小丸常用玻璃瓶、塑料瓶、瓷瓶等包装。为防止运输时冲击，常用棉花、纸填塞瓶内空隙，并以软木塞浸蜡或塑料内衬浸蜡为内盖再加外盖密封；大蜜丸、小蜜丸、浓缩丸多用纸盒、蜡壳、塑料小圆盒、铝塑泡罩等材料包装。

具体方法：如蜜丸先用蜡纸包裹，装于蜡浸过的纸盒内，封盖后再浸蜡，密封防潮。或将药丸装于两个螺口相嵌形成的塑料小圆球内，外面蘸取一层蜡衣，将接口封严。生产中多采用机械化包装，用铝塑大泡罩热封机封口，材料为医用 PVC 泡罩盒与医用铝箔，齿轮链传动，网状热压全方位封闭，整个过程约需 80 秒。生产能力 1 万～1.5 万丸/小时。与蜡壳包装对比，菌数增加明显低于蜡壳包装。

二、蜡壳包装

蜡壳包装系指先将蜡制成一个圆形空壳，割开两个相连的半球形蜡壳，装入丸剂，再密封而成。用蜡壳包装是从唐代创用，至今一直沿用，现已经开发出中药蜡壳蜜丸包装机，既可制蜡壳，又可用于包装。蜡壳包装的优点：因蜡壳通透气差，可隔绝空气、水分、光线，防止丸剂吸潮、虫蛀、氧化，同时能保证有效成分不挥发。因此，凡含有芳香性药物或含贵重药材的丸剂，均采用蜡壳包装，确保丸剂在贮存期内不发霉、变质。

1.蜡壳原料组成　一般用 40%蜂蜡与 60%石蜡的混合韧，常用石蜡的量调节蜡壳的硬度，蜡壳以软不变形，硬不裂口（切口时不产生裂缝）为佳。机制蜡壳配方以实验优选。采用 LW-1500 型蜡壳包装机制蜡壳所用配方：食用石蜡 2. 95kg、聚乙烯 12 5g、松香 550g、钙化松香 550g、凡士林 250g、蓖麻油 150g.所制蜡壳可塑性和柔韧性好，自动化程度高；生产量 1500 丸/小时。

2.蜡壳的制备　将原料置锅内加热熔化，控制在 65℃～74℃以保持熔融状态，取用水浸湿的木球，除去表面水分后插在铁签上，立即浸入熔融蜡液中 1～2 秒，取出，使剩余的蜡液滴尽后，再同法浸入，如此重复操作数次，至蜡壳厚薄适中，再浸于 18℃～25℃冷水中使凝固取出，取下蜡球，水滴用布吸干，将蜡壳割成两个相连的半球，取出木球，即得蜡壳，置阴凉通风处干燥。

3.蜡壳内装丸　将两个半球形蜡壳掰开，装入药丸后使两个半球形蜡壳吻合，用封口钳将切口烫严，再插在铁签上浸一次蜡，使切割处熔封，整丸成一圆球，插铁签的小孔用封口钳烫严。在封口的蜡壳较厚处印刻丸名，即可。

三、丸剂的贮藏

丸剂应密封贮藏，蜡丸应密封并置阴凉干燥处贮藏。滴丸剂宜密封贮存，防止受潮、发霉、变质。

第十一节　丸剂的验证

一、水丸的验证

（一）水丸的设备验证

1.水丸生产的主要设备及与质量控制相关性

粉碎机：将固体药材粉碎成细粉，能促进药效成分的溶解与吸收。常用设备为柴田式粉碎机。

混合机：混合是制备复方水丸的重要工序。在水丸生产过程中多数需要进行两次以上的混合过程。若混合不均匀，直接关系到水丸外观等药品质量。常用设备有三维动态混合机、V 型混合机、全自动提升混合机。

泛丸机：泛制水丸，达到成型和工艺规定要隶。常用设备为泛丸机。

包衣机：是将经选粒均匀的药丸进行药物衣或保护衣包裹，提高药丸的稳定性。达到色均一致，美观目的。常用设备为荸荠包衣罐、高效包衣机。

筛丸机：通过筛选达到工艺要求规格的丸粒，符合重量差异要求。常用设备为筛丸机等。

干燥机：经干燥后，使药丸达到水分规定要求，与干燥温度、干燥时间有关。常用设备为鼓风干燥机、微波干燥机等。

2.水丸的设备验证项目

水丸生产中的关键设备验证项目见表 5-8。

表 5-8　水丸生产中的关键设备验证项目

序号	设备名称	验证项目	性能确认项目
1	粉碎机	生产能力　药粉细度　出粉得率　机内腔温度　主机转速　噪音　车间粉尘　工作环境温度	药粉细度　药粉收率
2	混合机	混合筒转速　混合定时功能　噪音　混合均匀性　一次投料量	均匀度
3	泛丸机	变速装置　锅筒转速　锅筒倾角　空气压力　喷嘴直径　液体流量　生产能力　撒粉速度　干燥失重　热风温度　成型性能	外观　规格　成型
4	造粒机	转盘转速　喷浆流量　供粉速度　喷气压力　鼓风压力　鼓风温度　生产能力	模子　外观　规格
5	筛丸机	筛孔直径　筛筒转速　进药流速　合格丸直径　丸重差异　生产能力	重量差异　外观
6	热风循环烘箱	生产能力　空载箱内温度分布情况　进出风口　供汽压力　干燥温度范围　干燥时间干燥失重	温度　水分
7	螺旋振动	生产能力　进风量　进风温度　出风温度　风口设施　振幅对进料速度的影响　螺旋面滞留物料的情况　干燥失重	温度　水分
8	干燥机	生产能力　锅筒转速　锅筒倾角　锅壁光洁度　丸药外观情况	外观　性状
9	抛光机	输送带的平移速度　翻动辊的自转速度　丸粒重量差异	外观　性状

（二）工艺验证

工艺验证证实药品工艺过程确实可以稳定地生产出符合质量标准的药品。水丸

以复方品种为主，所以，生产工艺的标准参数、质量标准均为工艺验证的重点。工艺验证以工艺的可靠性和重现性为目标，即在实际生产设备和工艺条件下，用试验来证实生产工艺流程和控制参数能够确保产品质量。水丸生产中的主要工艺验证项目见表 5-9。

.表 5-9　水丸生产中的主要工艺验证项目

序号	设备名称	验证项目	性能确认项目
1	粉碎	药粉收率　药粉质量　药粉细度 水分微生物限度	药粉收率　药粉细度
2	混合	装载量　转速　混合时间　性状 均匀度　水分　含量　混合后药粉重量 收率	装载量　均匀度 收率
3	泛丸	药粉重量　水分比例　喷流速度　转速 加粉间隔时间及用量	成型　外观　规格
	筛分	筛分流量　滚筒转速　外观　规格 重量差异　湿丸总重　收率	水分　重量差异
4	干燥	湿丸装载量　干燥温度　蒸汽压力 干燥时间　翻丸调格次数　外观　水分 干丸重量　收率	干燥温度　干燥时间 外观 水分 干丸重量
5	抛光包衣	装载量　辅料量　包衣锅转速 出口温度　喷浆速度　外观　性状 含量　水分　重量差异　溶散时限 药丸总重收率	装载量　辅料量 外观　性状 溶散时限　收率

（三）清洁验证

水丸在制备过程中，需使用粉碎、混合、泛丸、筛丸、干燥、包衣等生产设备，以及大量的容器具、工具器，生产环节较多，过程较长，极易带来污染。因此，设备清洁、容器具清洁、工器具清洁的清洁方法及清洁后放置有效期都是清洁验证的关键。以水丸生产中各工序使用的容器具清洗及清洁为清洁验证的目标。

1.清洁验证项目

以水丸生产中各工序容器具清洗进行清洁验证。

2.清洁后限度标准

（1）接触药品的容器具内表面菌落数应≤4cfu/cm^2。

（2）容器具冲洗后应呈中性。

3.清洁方法及取样

（1）清洁方法

①容器具表面均用水清洗。

②容器具以 0.5%氢氧化钠溶液清洗，再用清水冲洗。

③清洁有效期确定：在清洁一天后 24 小时连续取样，化验微生物，以检测结果确定清洁有效期。

（2）取样

①取样时间：清洗前和清洗后取样。

②取样方法：确定取样位置，可取容器最终冲洗水 500ml，难洗部位用棉签取样法，每棉签擦拭 25 cm^2。

通过清洁验证，证明经清洁后的设备、容器具、工器具无残留物，达到清洁验证的目的。

二、蜜丸的验证

（一）设备验证

1.蜜丸生产的主要设备及与质量控制相关性

（1）粉碎机　将固体药材粉碎成细粉促进药物的溶解与吸收。常用设备为柴回式粉碎机。

（2）混合机　混合是制备复方蜜丸的重要工序。在蜜丸生产过程中多数需要进行两次以上的混合过程。若混合不均匀，直接关系到蜜丸外观等药品质量。常用设备有三维动态混合机、V 型混合机、全自动提升混合机。

（3）炼蜜设备　蜂蜜在使用前必须经过炼制，以除去杂质，破坏酵素，杀死微生物，适当减少水分，增加黏合力。炼蜜是制好蜜丸的关键环节，若炼蜜不符合工艺要求，成药在贮存有效期内就会出现返砂和干硬问题。常用设备为常压锅或减压罐。

（4）搅拌机　是将混合均匀的药粉按比例兑入炼制合格的蜂蜜，使之混合成软硬适宜、可塑性的软材，软材的可塑性影响制丸成型和药丸的重量差异及外观质量。常用设备为不同容积量的槽型混合机。

（5）制丸机　将软材制成蜜丸的成型设备。它对蜜丸的外观质量、重量差异、产量等起着决定性作用，常用设备为制丸机、联合制丸机。

（6）泡罩机　包装的封密性影响药物的稳定性，常用设备为机械包装的铝塑泡罩包装机。

2.蜜丸主要设备验证项目

蜜丸生产中的主要设备验证项目见表 5-10；

表 5-10　蜜丸主要设备验证项目

序号	工序名称	相关设备	验证项目	验证标准
1	粉碎	粉碎机	内桶容积　制粉细度　配套功率	药粉细度 药粉收率
2	混合	混合机	装量　功率	均匀性
3	合坨	合坨机	电流　电压　转速　装量	均匀度　滋润度 易制丸
4	炼蜜	减压浓缩	真空度　压力　温度　时间	相对密度　水分
5	制丸	制丸机	电机转速　电热套的温度 搅笼速度	重量差异　外观
6	内包装	泡罩机	温控仪　压缩空气　冷却水　速度	密封性

（二）工艺验证

工艺验证证实药品工艺过程确实可以稳定地生产出符合质量标准的药品。蜜丸的均一性是保证产品质量的关键。生产工艺的技术参数和质量标准为工艺验证的重点。工艺验证以工艺的可靠性和重现性为目标，即在实际生产设备和工艺条件下，用试验来证实生产工艺流程和控制参数能够确保产品质量。蜜丸生产中的主要工艺验证项目见表 5-11。

表 5-11　蜜丸主要工艺验证项目

工序	工艺技术参数	质量控制测定项目	检验标准
粉碎	粉碎电流量 电机升温变化	药粉温度 每小时出粉量 药粉细度 药粉水分 药粉微生物	不高于 60℃ 每小时不少于规定数量 达到规定的质量标准 含水量 7%以下 符合相关规定
研配 混合	单位研配重量 提升重量 旋转速度 混合时间	装量 混合时间 混合均匀度	装量为混合机规定量的 70% 混合时间符合工艺要求 符合该产品的工艺要求 混合均匀度符合质量要求

炼蜜	温度 真空度 压力 炼制时间	加热后的温度、真空度和压力范围 炼制时间 炼制后蜜的质量	制备后炼蜜的外观、颜色、水分、时间 嫩蜜 1.34（80℃） 中蜜 1.37（80℃） 老蜜 1.40（80℃）
合坨	温蜜时间 炼蜜计量参数 药粉与蜜量兑人的比例	测定药粉、炼蜜计量准确度 炼蜜的相对密度 搅拌时间	符合计量的量程要求 相对密度符合产品要求 兑入蜜量符合工艺要求 软材滋润、软硬适度
制丸	电机转速 电热套的温度 搅笼速度	出条速度 蜜丸外观 蜜丸重量差异 水分、微生物数	符合质量要求 圆整均匀、色泽一致、滋润、柔软 质量标准符合《中国药典》丸剂项下要求

（三）清洁验证

蜜丸在制备过程中，需使用粉碎、套研、混合、制丸等生产设备，以及大量的容器具、工具器，生产环节较多，过程较长，极易带来污染。因此，设备清洁、容器具清洁、工器具清洁的清洁方法及清洁后放置有效期都是清洁验证的关键。以蜜丸生产中的混合机及容器具清洗及清洁为例。

1.清洁验证项目

以蜜丸生产中混合机及容器具清洗及清洁验证。

2.具体验证清洗部位

（1）混合机进料口盖、下料口插板、罐内壁。

（2）容器具。

3.清洁方法

（1）设备以水清洗，再以 75%酒精消毒。

（2）容器具以 0.5%氢氧化钠溶液清洗，再用清水冲洗。

4.清洁后限度标准

（1）接触药品的设备、容器具内表面茵落应≤20 cfu/cm^2。

（2）容器具冲洗后应呈中性。

5.清洁有效期确定

在清洁一天后 24 小时连续取样，化验微生物，以检测结果确定清洁有效期。

通过清洁验证，证明经清洁后的设备、容器具、工器具无残留物，达到清洁验证的目的。

三、滴丸的验证

（一）设备验证

1.生产主要设备及与质量控制相关性

（1）调料罐　化料混合是滴丸的重要工序，化料的温度、混合的均匀性直接直接影响产品的外观性状及含量均匀度。自动滴丸机为药物调剂供应系统。

（2）滴丸机　滴制是制备滴丸的核心工序。将熔融混合好的物料通过合适的滴头滴入冷凝液中，制成滴丸。滴头规格、冷凝液种类及温度、滴头与冷凝液液面距离等都对滴丸的质量产生影响。

（3）离心机　滴制的滴丸通过离心机去除冷凝液。离心机转速和离心时间直接影响冷凝液的去除效果及滴丸的圆整度。

（4）选丸机　通过转笼对滴丸进行筛选，去除不圆整、大小差异太大的滴丸，并进行干燥。筛网号数影响滴丸的筛选。

2.主要设备验证项目

滴丸剂主要设备验证项目见表 5-12。

表 5-12　主要设备的验证项目

序号	工序名称	相关设备	验证项目	验证标准
1	化料混合	调料罐	温度　保温时间　搅拌时间	料液均匀度
2	滴制	滴丸机	滴罐的温度　滴头规格 冷凝液种类及温度 滴头与冷凝液间距　滴速	丸型　丸重检查
3	除冷凝液	离心机	转速、时间、装量	冷凝液残留量 丸型
4	选丸	选丸机	转速、筛网号	丸型

（二）工艺验证

滴丸剂工艺验证项目见表 5-13。

表 5-13　滴丸剂工艺验证项目

工序	工艺技术参数	质量控制测定项目	检验标准
化料混合	投料量 加热及保温时间 搅拌速度及时间	熔融药液温度 均匀性	达到规定温度 达到规定的质量标准

滴制	滴罐温度	温度	温度符合工艺要求
	冷凝液温度	丸型	符合该产品的质量要求
	滴速	丸重	符合该产品的质量要求
除冷凝液	离心速度	丸型	符合该产品的质量要求
	离心时间	残留冷凝液量	符合该产品的质量要求
选丸	筛网号	外观	符合该产品的质量要求
	时间	重量差异	符合该产品的质量要求
	转速		

（三）清洁验证

滴丸在制备过程中，需使用滴丸机等生产设备，以及大量的容器具、工具器，生产环节较多，过程较长，极易带来污染。因此，设备清洁、容器具清洁、工器具清洁的清洁方法及清洁后放置有效期都是清洁验证的关键。以滴丸生产滴制工序中的滴丸机清洗及清洁为例说明。

1.清洁验证项目

滴丸机的清洗及清洁验证。

2.具体验证清洗部位

（1）滴丸机滴罐、滴头。

（2）清洁方法。以水清洗，再以 75%酒精消毒。

3.清洁后限度标准

接触药品的设备、容器具内表面应≤4cfu/cm^2。

4.清洁有效期确定

在清洁一天后 24 小时连续取样，化验微生物，以检测结果确定清洁有效期。

通过以上清洁验证项目、清洁方法、清洁后限度检查等证实清洁方法的有效性、可操作性及重现性，证明经清洁后的设备、容器具、工器具上残留物的含量达到规定限度要求，可防止产品遗留物及洗涤剂的污染，从而达到清洁验证的目的。

第六章　外用膏剂生产技术

第一节　知识概述

一、外用膏剂的含义与特点

外用膏剂系指将药物与适宜的基质制成专供外用的半固体或近似固体的制剂。

软膏剂和铅硬膏（黑膏药）在我国应用甚早，橡胶膏剂则源于国外，贴剂近年来有了迅速的发展，凝胶膏剂因能容纳多量中药提取物而受到重视。传统的铅硬膏通过穴位经络发挥药物通经走络、行滞祛瘀、开窍透骨、祛风散寒的作用。目前，《中国药典》2010 年版一部收载的中药成方制剂中收录外用膏剂 26 种，其中，软膏剂 8 种，橡胶膏剂 12 种，膏药 6 种。

目前，膏剂广泛用于皮肤科和外科，涂布或粘贴于皮肤、黏膜或创面上，其作用可归结为：

① 对皮肤及患处起保护创面、润滑皮肤和局部治疗作用；

② 透过皮肤或黏膜起全身治疗作用。

尤其是近年来迅速发展的透皮给药系统（即药物以一定的速率通过皮肤进入体循环产生全身治疗作用），成为克服药源反应的有效给药途径之一。药物透过皮肤发挥全身治疗作用具有下列优点：

①能够避免肝脏的首过作用；

②避免胃肠道刺激及吸收不良；

③药物不受胃肠 pH 或酶的破坏而失去活性；

④维持恒定持久的释药速度，减少给药次数；

⑤可自主用药，减少个体间、个体内差异。

二、外用膏剂的分类

外用膏剂按基质与形态不同分为软膏剂与硬膏剂两类。

1.软膏剂　系指药物、药材细粉、药材提取物与适宜基质均匀混合制成的半固体外用制剂。可起保护、润滑及局部治疗作用。

2.硬膏剂　系指将药物溶解或混合于黏性基质中，摊涂于纸、布或兽皮等裱背材料上，供贴敷使用的外用制剂。可起保护、封闭和治疗作用。

硬膏剂由于其基质不同可分为：

（1）膏药　以高级脂肪酸铅盐（红丹或宫粉）为基质的硬膏剂，如黑膏药、白膏药。

（2）贴膏剂　以适宜的基质和基材制成的供皮肤贴敷的一类片状外用制剂。包括：①橡胶硬膏：以橡胶为主要基质，涂布于背衬材料上制成；②凝胶膏剂：以亲水性材料为基质，涂布于背衬材料上制成；③贴剂：以适宜高分子材料为基质制成，如东莨菪碱贴剂。

三、外用膏剂的经皮吸收及影响因素

外用膏剂的经皮吸收系指膏剂中药物通过皮肤进入血液中的过程，包括释放、穿透、吸收三个阶段。释放系指药物从基质中脱离并扩散到皮肤或黏膜表面上，可起到保护和润滑作用；穿透系指药物通过表皮进入真皮、皮下组织，可起到局部治疗作用；吸收系指药物进入血液循环的过程，可起到全身治疗作用。

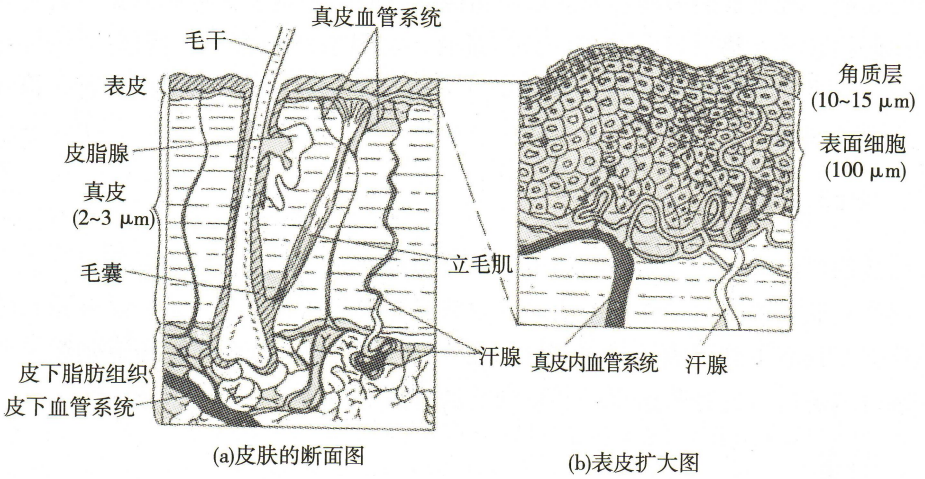


图 7-1　皮肤的构造

（一）外用膏剂经皮吸收途径

药物的经皮吸收主要有以下两个途径：

（1）完整的表皮途径　是药物经皮吸收的主要途径。完整表皮的角质层细胞及其细胞间隙具有类脂膜性质，有利于脂溶性药物以非解离型透过皮肤，而解离型药物较难透过。

（2）皮肤附属器途径　即通过皮脂腺、毛囊及汗腺吸收。在吸收初期药物穿透皮肤附属器比完整表皮快，当吸收达到稳态后，则附属器途径可忽略，且其所占面

积只有皮肤总面积的 1%左右，故不是主要的吸收途径。大分子和离子型药物可能主要通过这些转运途径转运。

（二）影响经皮吸收的因素

1.皮肤生理因素

（1）种属与个体差异不同动物、动物与人之间皮肤的渗透性差异很大。同种动物性别、年龄不同，其渗透性也有较大差别。

（2）皮肤的部位药物的穿透吸收速度与皮肤角质层的厚度、附属器密度等有较大关系。一般角质层薄、毛孔多的部位则较易透人。不同部位的皮肤通透性大小顺序为：耳郭后部>腹股沟>颅顶盖>脚背>前下臂>足底。对全身作用的经皮吸收制剂宜选择角质层薄、施药方便的部位。

（3）皮肤的健康状况如皮肤患湿疹、溃疡或切伤、烧伤时，皮肤角质层屏障作用下降或丧失，药物易于穿透，吸收速度和吸收程度大大增加（溃疡皮肤渗透性为正常皮肤的 3—5 倍），但可能产生毒副作用。而硬皮病、牛皮癣及老年角化病等皮肤病使角质层致密硬化，药物渗透性降低。

（4）皮肤的温度与湿度皮肤温度增加，血液循环加快，吸收增加。皮肤湿度大，有利于角质层的水合作用，引起角质层肿胀，细胞间隙疏松，药物渗透性增加。

（5）皮肤的结合与代谢作用　药物与皮肤蛋白质或脂质等的结合是可逆性结合，可延长药物渗透时滞，也可能在皮肤内形成药物的贮库。酶代谢对多数药物在皮肤吸收不产生明显的首过效应。

2.药物的性质

皮肤细胞膜具有类脂质特性，非极性较强，一般认为油溶性药物容易穿透皮肤，但组织液是极性的，因此既具有一定油溶性又具有一定水溶性的药物更容易穿透皮肤。此外，药物在基质中为溶解状态的比混悬状态，细颗粒比粗颗粒更容易吸收。当药物穿透表皮后，通常分子量越大，吸收越慢，所以相对分子量较小、药理作用强的药物更利于吸收。

3.基质　一般认为软膏剂中药物在乳剂型基质中的释放、穿透、吸收最快，在动物油脂中次之，植物油中更次之，烃类基质中最差。基质的组成若与皮脂分泌物相似，则利于某些药物吸收。水溶性基质如聚乙二醇对药物的释放虽然快，但制成的软膏很难经皮吸收。

4.附加剂

（1）表面活性剂：在软膏剂基质中添加表面活性剂，可帮助药物分散、促进药物的穿透，如在凡士林中加入胆甾醇可以改善药物的吸收；通常非离子型表面活性剂的作用大于阴离子型表面活性剂，且刺激性较小。

（2）透皮促进剂：系指促进药物穿透皮肤屏障的物质，常用的有二甲基亚砜、氮酮等。①二甲基亚砜及其类似物：二甲基亚砜（DMSO）是应用较早的一种透皮促进剂，促渗透作用较强，但长时间及大量使用可导致皮肤严重刺激性，甚至引起肝损害和神经毒性等。因此，美国 FDA 已经不允许在药品中使用 DM- SO，而广泛用于透皮促进机理的试验研究或作为新促进剂的对照品。一种新的渗透促进剂癸基甲基亚砜（DCMS）已得到 FDA 批准，它在低浓度时即有促渗活性，对极性药物的渗透促进效果大于非极性药物。②氮酮类化合物：月桂氮酮系国内批准应用的一种渗透促进剂。本品为无色澄明液体，不溶于水，可与多数有机溶剂混溶，与药物水溶液混合振摇可形成乳浊液。有效浓度为 1%～6%，起效较慢，药物透过皮肤的时间从 2～10 小时不等，但一旦发生作用，则能持续多日。氮酮与其他促进剂合用效果更佳，如丙二醇、油酸等。③其他促进剂：某些极性溶剂如丙二醇、甘油、聚乙二醇、二甲基甲酰胺等也有透皮促进作用，单独应用效果较差，常与其他促进剂合用。

5.其他因素

除皮肤、药物、基质、附加剂及它们之间的相互作用可以影响外用膏剂的吸收外，药物浓度、应用面积、次数及与皮肤接触的时间、人的年龄、性别均对皮肤的穿透、吸收有影响。药物浓度大，吸收量大；老年人皮肤干燥，附属器官的功能降低，穿透和吸收能力较差；婴儿的表皮比成人薄，穿透能力比成人大；女性比男性皮肤薄，穿透、吸收能力较强。

第二节　软膏剂制备技术

软膏剂系指药物、药材细粉、药材提取物与适宜基质均匀混合制成的半固体外用制剂。软膏剂主要起保护、润滑和局部治疗作用，如消肿止痛、收敛皮肤等，多用于慢性皮肤病，禁用于急性皮肤疾病。少数软膏中的药物经皮吸收后，也可以起到全身治疗作用。

一、软膏剂的基质

软膏剂常用基质包括油脂性基质、水溶性基质和乳剂型基质。其中油脂性基质软膏称为油膏；乳剂型基质软膏称为乳膏剂，可分为水包油型（O/W）和油包水型（W/O）。

理想的软膏基质应具备以下特点：①应有适当的稠度，润滑，无刺激性；②性质稳定，能与大多数药物配伍，不发生配伍禁忌；③容易涂布在皮肤或黏膜上，不妨碍皮肤的正常功能；④有吸水性，能吸收伤口分泌物；⑤易清洗，不污染衣物。但在实际应用中，很少有基质能完全符合上述要求，应根据医疗要求、皮肤生理病理状况及各类基质的特性等加以选择。

（一）油脂性基质

油脂性基质包括油脂类、类脂类及烃类等。其共同特点是润滑、无刺激性，保护及软化皮肤的作用较强，能与较多的药物配伍而不发生配伍禁忌，除羊毛脂外，吸水性较差，对药物的释放穿透作用较差，油腻性大，不易用水洗除。

适用于烧伤脱痂、湿疹、皮炎以及冬季皮肤含水量减少后呈现的干燥、落屑、皲裂等皮肤病。不宜用于急性且有多量渗出液的皮肤疾病。

1.油脂类　系从动、植物中得到的高级脂肪酸甘油酯及其混合物。在储存中易受温度、光线、空气等的影响而易氧化酸败，加入抗氧剂和防腐剂可以改善。

表 6-1　油脂类软膏基质

类别	品名	特　征
油脂类	动物油	常用的是豚脂（猪油）。 **理化性质**：熔点 36℃～42℃较合适，因含少量胆固醇，故可以吸收约 15%的水。易酸败，可加油溶性抗氧剂（如 2%的安息香和 6%的干燥亚硫酸钠）防止酸败，并且常需加其他基质调节其稠度。
	植物油	常用麻油、花生油等。 **理化性质**：常温下多为液态 **应用**：常与熔点较高的蜡类调制成稠度适宜的基质，如中药油膏也常用麻油与蜂蜡熔合为基质。
	氢化植物油	氢化植物油是将花生油、棉子油等植物油氢化而成的饱和或部分饱和的脂肪酸甘油酯。 **理化性质**：不完全氢化的植物油呈半固体状态，较植物油稳定，但仍能被氧化而酸败；完全氢化的植物油呈蜡状固体，比原来植物油稳定，其熔点较高。
	单软膏	以花生油（或棉籽油）670g 与蜂蜡 330g 加热融合而成。

2.类脂类　系高级脂肪酸与高级醇化合而成的酯类，其物理性质与油脂相似，但

化学性质比油脂稳定，多数能吸收较多量水，常与油脂类基质合用。

表 6-2　类脂类软膏基质

类别	品名	特　征
类脂类	羊毛脂	羊毛脂又称无水羊毛脂，系羊毛上附着的一种蜡状物，为淡黄色或棕黄色黏稠半固体。 **理化性质：**熔点 36℃～42℃，无毒，对皮肤和黏膜无刺激性。含胆固醇及其酯，有良好的吸水性，可吸水 150%、甘油 140%、70%的乙醇 40%， **适用范围：**特别适合于含有水的软膏。 **应用：**为使用方便，常吸收 30%的水分以改善黏稠度。由于羊毛脂的组成与皮脂分泌物相近，能促进药物吸收。因其黏性太大，不宜单独使用，常与凡士林合用，也可改善凡士林的吸水性和穿透性。
	蜂蜡	蜂蜡有黄蜡、白蜡之分，系蜜蜂的自然分泌物。白蜡是由黄蜡漂白精制而成。 **理化性质：**黄色或淡棕色块状，主要成分为棕榈酸蜂蜡醇酯，熔点 62℃～67℃，不易酸败，无毒，对皮肤、黏膜无刺激性。 **应用：**常用于调节软膏的稠度，可以作为油膏基质、乳膏剂的增稠剂、油包水型乳膏的稳定剂。

3.烃类　系从石油中经分馏而得到的烃的混合物，多属于饱和烃。不易酸败，无刺激性，性质稳定，很少与主药发生作用，适用于保护性软膏，因能和多数脂肪油与挥发油互溶，也常用在乳膏中做油相。

表 6-3　烃类软膏基质

类别	品名	特　征
烃类	凡士林	凡士林系从石油中得到的多种烃的半固体混合物。 **理化性质：**软膏状物，有黄、白两种，后者由前者漂白而成，熔点 38℃～60℃，性质稳定，不易酸败，能与大多数药物配伍，有适宜的稠度和涂展性，油腻性大而吸水性较低。 **适用范围：**特别适用于遇水不稳定的药物，但其故单独使用不适用于有多量渗出液的伤患处。 **应用：**本品对药物的释放与穿透较差，可加入适量的表面活性剂改善之。
	固体石蜡 液状石蜡	系从石油中制得的多种烃的混合物。 **理化性质：**无毒，无刺激性。 **应用：**主要用于调节软膏的稠度。

4.硅酮类　系不同分子量的聚二甲基硅氧烷的总称，简称硅油。常用二甲聚硅与甲苯聚硅，均为白色或淡黄色油状液体，无毒，对皮肤无刺激性，润滑而易于涂布，不妨碍皮肤正常功能，不污染衣物，在使用温度范围内黏度变化很小，为理想的疏水性基质。本品对眼睛有刺激性，不宜用做眼膏基质。

（二）水溶性基质

水溶性基质由天然或合成的水溶性高分子物质组成。其溶解后形成凝胶，能吸收组织渗出液，一般释放药物较快，无油腻感，易涂布，对皮肤、黏膜无刺激性，不妨碍皮肤的正常排泄，但润滑性较差。易因水的蒸发而使稠度改变，故常加保湿剂。适用于亚急性皮炎、湿疹等慢性皮肤病。

表 6-4　水溶性软膏基质

类别	品名	特　征
水溶性基质	聚乙二醇类（PEG）	聚乙二醇类（PEG）系乙二醇的高分子聚合物，其性状随分子量增大逐渐由无色、澄明的黏性液体转变为白色蜡状固体，常取不同分子量的聚乙二醇以适当比例混合制成稠度适宜的基质。 **理化性质：**化学性质稳定，不易酸败和发霉；吸湿性好，可吸收分泌液，易于洗除。但注意长期使用可致皮肤干燥。
	甘油明胶	甘油明胶系甘油与明胶溶液混合制成。 **配比：**甘油 10%～20%，明胶 1%～3%，水 70～80%。 本品温热后易涂布，涂后能形成一层保护膜。由于本身有弹性，使用较舒适。

（三）乳剂型基质

乳剂型基质是由水相、油相在一定的温度下经乳化剂的乳化而成的半固体基质，可分为油包水型（W/O）与水包油型（O/W）两类。

一般油包水型乳剂基质（W/O）较不含水的油脂性基质容易涂布，油腻性小，且水分从皮肤表面蒸发时有缓和的冷却作用，故有“冷霜”之称；而水包油型乳剂基质中药物的释放和穿透作用较其他基质快，无油腻性，易洗除，且能与大量水混合，色白如雪，故有“雪花膏”之称。

乳剂型基质对皮肤的正常功能影响较小，对油、水均有一定的亲和力，软膏中药物的释放穿透性较好，能吸收创面渗出液，适用于脂溢性皮炎、皮肤开裂、疱疹、瘙痒等皮肤病；忌用于糜烂、溃疡、水疱及化脓性创面。

乳剂型基质形成的原理与乳剂相似，由油相、水相及乳化剂组成。

1. 油相　常用油脂性基质，高级脂肪醇、酸、酯类等。主要有硬脂酸、蜂蜡、石蜡、液状石蜡、羊毛脂、凡士林等。此相中可含有油溶性药物、乳化剂、防腐剂

等。

2. 水相　主要为蒸馏水或去离子水、水溶性药物、保湿剂、乳化剂、防腐剂等水溶性附加剂。

3. 乳化剂　常用阴离子型表面活性剂和非离子型表面活性剂。O/W 型乳剂基质常用一价皂（如硬脂酸钾、硬脂酸三乙醇胺等）、十二烷基硫酸钠、吐温类、平平加 O（脂肪醇聚氧乙烯醚类）、乳化剂 OP（烷基酚聚氧乙烯醚类）等作乳化剂。

例 1　单乳膏Ⅰ号（含有机氨皂的乳剂型基质）

[处方]　硬脂酸 120g　单硬脂酸甘油酯 35g　羊毛脂 50g　液状石蜡 60g

三乙醇胺 4g　尼泊金乙酯 lg　凡士林 10g　蒸馏水加至 l000g

[制法]　取硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂、液状石蜡在水浴上加热至 80℃左右使熔化，另取尼泊金乙酯溶于水中，加入三乙醇胺混匀，加热至同温，将油相加至水相中，边加边搅，直至冷凝，即得。

处方中三乙醇胺与部分硬脂酸形成硬脂酸氨皂，为 O/W 型乳化剂，硬脂酸胺皂的碱性较弱，适于药用制剂。未皂化的硬脂酸作为油楣，涂布皮肤后可形成硬脂酸膜，具一定保护作用。单用硬脂酸，涂布皮肤后感觉涩滞，加入适量液状石蜡、动物油脂或凡士林以改善手感。单硬脂酸甘油酯，乳化能力弱，是 W/O 型辅助乳化剂，能增加油相的吸水能力。在 O/W 型乳剂基质中作为稳定剂与增稠剂。

例 2　单乳膏Ⅱ号

[处方]　平平加 O 25g　十六醇 100g　液状石蜡 100g　白凡士林 100g

甘油 50g　尼泊金乙酯 1.0g　蒸馏水加至 l000g

[制法]　分别将油相成分（十六醇、液状石蜡及凡士林）与水相成分（平平加 O、甘油、尼泊金乙酯及水）混合溶解后加热至同温，将油相加到水相中，搅拌制成 O/W 型乳剂基质。

十六醇（鲸蜡醇）和十八醇（硬脂醇）均可用于调节乳膏稠度及使乳膏具有光泽、细腻的外观，并可增加水值（水值系指 l00g 基质在 20℃时的最大含水量，水值的大小反映基质吸水力的大小）。

W/O 型乳剂基质常用多价皂、羊毛脂、胆固醇、司盘类等作乳化剂。

例 3　亲水凡士林

[处方]　蜂蜡 30g　硬脂醇 30g　胆甾醇 30g　白凡士林适量　共制成 l000g

[制法]　将胆甾醇加入其他三种基质，在水浴上熔化，搅拌至冷凝即得。

[注]　本品是无水型乳膏，加等量水混合后形成 W/O 型乳膏，可作为吸水性基质与药物水溶液配伍。此软膏可吸收分泌液，遇水不稳定的药物可用此基质。

二、软膏剂的制法

（一）工艺流程图

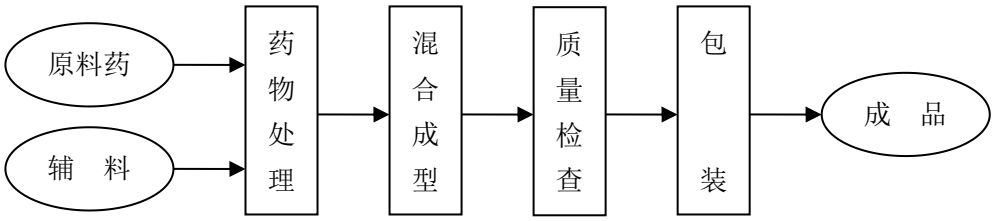


图 6-2　软膏剂制备工艺流程图

软膏产品属非无菌制剂的生产时一般要求从配料到灌封洁净度不低于 D 级，不能在最后容器中灭菌的油膏、乳膏等制备和灌封，洁净度要求不低于 C 级。

（二）制法

1.基质的净化与灭菌

（1）油脂性基质应先加热熔融，趁热过滤，除去杂质，必要时再加热到 150℃约 1 小时灭菌并除去水分，灭菌时忌用直火加热，蒸汽加热，加热器夹层中压力应达到约 490. 35kPa。

（2）高分子水溶性基质应溶胀、溶解制成溶液或胶冻。

2.药物的加入方法

为了减少对用药部位的刺激性，软膏必须均匀细腻。因此制备时药物通常按以下方法处理：

（1）固体药粉可以先与少量基质或液体成分如液状石蜡、甘油、植物油等混匀，再逐渐递加其余基质；也可将药物细粉在不断搅拌下加到熔融的基质中，继续搅拌至冷凝。

（2）可溶于基质的药物，应溶解在基质或基质组分中。药材直揍用植物油加热提取的油提取液，应先与油相混合；水溶性药物，一般应先用少量水溶解，以羊毛

脂吸收，再与其余基质混匀；若水溶性药物与水溶性基质混合时，则可直接将药物水溶液加入基质中；但遇水不稳定的药物不宜用水溶解，也不宜选用水溶性基质或水包油型乳剂基质；如药物与乳剂基质配伍，在不影响乳化的’隋况下，可在制备时将药物溶于水相或油相。

（3）中药提取液等可先浓缩至稠膏状，再与基质混合；提纯物或固体浸膏可加少量溶剂如水、稀醇等使之软化或研成糊状，再与基质混匀。

（4）樟脑、薄荷脑、麝香草酚等挥发性共熔成分共存时，可先研磨至共熔再与基质混合。

（5）挥发性、易升华的药物，或遇热易结块的树脂类药物，应使基质温度降低至 40℃左右，再与药物混合均匀。

3.制备方法

（1）研和法　将药物细粉用少量基质研匀或用适宜液体研磨成细糊状，再递加其余基质研匀的制备方法。

适用于较软的膏状基质，如凡士林等；或在常温下通过研磨即可与药物均匀混合；或不宜加热、不溶性及量少的药物的制备。少量制备时常用软膏刀在陶瓷或玻璃的软膏板上调制。大量生产时用电动研钵，但生产效率低。

（2）熔合法　将基质先加热熔化，再将药物分次逐渐加入，边加边搅拌，直至冷凝的制备方法。适用于软膏中基质的熔点不同，在常温下不能均匀混合；或主药可溶于基质；或药材需用基质加热浸取其有效成分时。

操作时应注意熔点较高的基质如蜂蜡、石蜡等应先加热熔化，熔点较低的凡士林、羊毛脂等应后加入熔化，必要时可趁热用纱布滤过；再将处理好的药物加入适宜温度的基质溶液中搅拌至冷凝，以防止药粉下沉。大生产时多采用装有搅拌器的夹层熔融锅或电动搅拌混合机，配合齿轮泵循环数次即可混匀。含不溶性固体药粉的软膏，还要通过研磨机方能均匀混合，并使无颗粒感。

（3）乳化法　将油溶性组分混合加热熔融，另将水溶性组分加热至与油相温度相近时（约 80℃），两液混合，边加边搅拌，待乳化完全，直至冷凝的制备方法。适用于乳膏的制备。

乳化法中油、水两相有三种混合方法：①两相同时混合，适用于连续的或大批量的操作，需要一定的设备，如输送泵、连续混合装置等；②分散相加到连续相中，

适用于含小体积分散相的乳剂系统；③连续相加到分散相中，适用于多数乳剂系统在混合过程中引起乳剂转型，能产生更为细小的分散相粒子。

操作时应注意：搅拌时尽量防止混入空气，否则会使成品中有气泡，这样不仅使容积增大，而且导致茬贮藏中分离、变质。

4.灌封及包装、贮藏

常用的包装材料为软膏管、锡管等，锡管内涂有环氧醛树脂防护层，可避免药物与锡管发生氧化变色等；塑料管多用聚乙烯、聚氯乙烯等制成，其弹性较大不易破裂，但对氧、二氧化碳及挥发性成分有一定通透性，不耐热，易老化，不宜用高温灭菌。

灌封设备目前常用全自动软管灌装封尾机，其可将各种糊状、膏状、黏稠流体等物料顺利准确地注入管中，并完成折叠封尾和打印批号、生产日期等，由全自动控制系统完成供管、洗管、识标、灌装、折叠封尾、打码、出品全过程。

软膏应密封，贮藏于阴凉干燥处。

三、软膏剂的质量要求与检查

软膏剂应均匀、细腻，有适当的黏稠性，无刺激性；无酸败、异臭、变色、变硬、油水分离等现象，必要时可加入适量防腐剂或抗氧剂。用于有创面的软膏应无菌。其质量评价指标主要包括外观、粒度、微生物限度、装量、黏稠度、刺激性、熔点与滴点、稳定性、主药含量等。

1.外观　软膏剂应均匀、细腻，具有适当的黏稠性，易涂布在皮肤或黏膜上，无酸败、变色、变硬、融化、油水分离等变质现象。

2.粒度　除另有规定外，含药材细粉的软膏剂取适量供试品，置于载玻片上，涂成薄层，覆以盖玻片，共涂 3 片，照粒度测定法测定，均不得检出大予 180μm 的粒子。

3.微生物限度　用于烧伤或严重创伤的软膏剂，照无菌检查法检查，应符合规定。除另有规定外，照微生物限度检查法检查，应符合规定。

4.装量差异　按《中国药典》2010 年版附录最低装量检查法检查，应符合有关规定。

表 6-5　软膏剂（半固体）最低装量限度

标示装量	平均装量	每个容器装量

20g（ml）及 20g（ml）以下	不少于标示装量	不少于标示装量的 93%
50g（ml）以上至 50g（ml）	不少于标示装量	不少于标示装量的 95%
50g（ml）以上至 500g（ml）	不少于标示装量	不少于标示装量的 97%

5.黏稠度　软膏剂应具有适当的黏稠性，使之易于涂布。一般软膏常温时插入度在 100～300 之间，其中乳膏为 200～300。

软膏剂的黏稠性常用插度计测定。在一定温度时，将重量为 150g 的金属锥体的锥尖放在供试品的表面上，在 5 秒内自由垂直落下插入试品中，以插入的深度来评定试品的稠度。以 0.1mm 深度为 1 单位，计算插入度。稠度大的试品插入度小，反之则大。

6.刺激性　软膏剂涂于皮肤或黏膜时，不得引起疼痛、红肿或产生斑疹等不良反应。若此反应由药物或基质成分引起则不宜采用；若由软膏的酸碱度不适引起，则应调整。一般软膏的酸碱度以近中性为宜。刺激性试验可采用皮肤测定法和贴敷试验法。

7.熔点与滴点　若基质采用烃类或其他油脂性基质可用熔点与滴点来控制质量，一般软膏剂以接近凡士林的熔点（38℃～60℃）为宜。滴点常采用 45℃～55℃为宜。（滴点：样品在标准条件下受热熔化而从管日落下第一滴时的温度）

8.稳定性

（1）耐热耐寒试验将软膏装入带塞试管，分别置于恒温箱、室温及冰箱中至少 1 个月，代表不同地区的气温。检查其稠度、酸碱度、色泽、均匀性、霉败等现象以及药物含量的改变等。

（2）离心试验将软膏样品置于 l0ml 离心管中，离心 30 分钟，观察有无分层现象。

9.主药含量　如主药成分已明确者，应按《中国药典》或其他规定的方法和标准测定其含量；对于成分不明确者，一般不作此项检查。

例 4　老鹳草软膏

[处方]　老鹳草 l000g

[制法]　取老鹳草 l000g，加水煎煮二次，每次 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩，加等量的乙醇使沉淀，静置 12～24 小时，滤取上清液，浓缩至相对密度为 1.20，加对羟基苯甲酸乙

酯 0.3g、羊毛脂 50g 与凡士林适量，混匀，制成 l000g，即得。

[性状]　本品为褐紫色的软膏。

[功能与主治]　除湿解毒，收敛生肌。用于湿毒蕴结所致的湿疹，痈，疔，疮，疖及小面积水、火烫伤。

[用法与用量]　外用。涂敷患处，一日 1 次。

第三节　膏药制备技术

膏药系指饮片、食用植物油与红丹（铅丹）或宫粉（铅粉（$PbCO_3$）$_2$·Pb（OH）$_2$）炼制成膏料，摊涂于裱背材料上制成的供皮肤贴敷的外用制剂，前者称为黑膏药，后者称为白膏药。膏药属于硬膏剂，为传统剂型。

近年以黑膏药居多。膏药可发挥局部或全身治疗作用，外治可消肿、拔毒、生肌，主治肌肤红肿、痈疽、疮疡等症；内治可以活血通络、驱风止痛、消痞，主治跌打损伤、风湿痹痛等。其作用比软膏剂持久，并可随时中止给药，安全可靠。清代吴师机的《理瀹骈文》为膏药专著，全面论述了膏药的应用和制备。

一、黑膏药

（一）概述

黑膏药系指饮片、食用植物油与红丹（铅丹）炼制成膏料，摊涂于裱背材料上制成的供皮肤贴敷的外用制剂。黑膏药的基质是食用植物油与红丹经高温炼制的脂肪酸铅盐，其外观一般应乌黑光亮、油润细腻、老嫩适度、摊涂均匀、无红斑、无飞边缺口，加温后能粘贴于皮肤上，且不易移动。

黑膏药用前须烘软，一般贴于患处，亦可贴于经络穴位；外治用于溃疡伤口，可祛腐拔毒、消肿止痛；内治用于治疗寒湿痹痛、筋骨拘挛、关节疼痛、跌打损伤、骨质增生等疾病。急性、糜烂渗出性的皮肤病禁用。其疗效确切，作用持久，并可反复使用，但至今其药理、制造技术及质量检查尚待深入探讨。

（二）基质

1.植物油　应选用质地纯净、沸点低、熬炼时泡沫少、制成品软化点及黏着力适

当的植物油。以麻油最好，棉籽油、豆油、菜油、花生油等亦可应用，但炼制时易产生泡沫。

2-红丹　又称樟丹、黄丹、铅丹、陶丹，为橘红色粉末，质重，主要成分为四氧化三铅（Pb_3O_4），含量应在 95%以上。红丹使用前应炒除水分，以防聚结，并过五号筛，备用。铅丹用量决定了膏药的“老”与“嫩”，一般在 30%～40%（g/g 丹/油）左右，具体可随药料与季节而变动。

（三）制备

1.工艺流程图

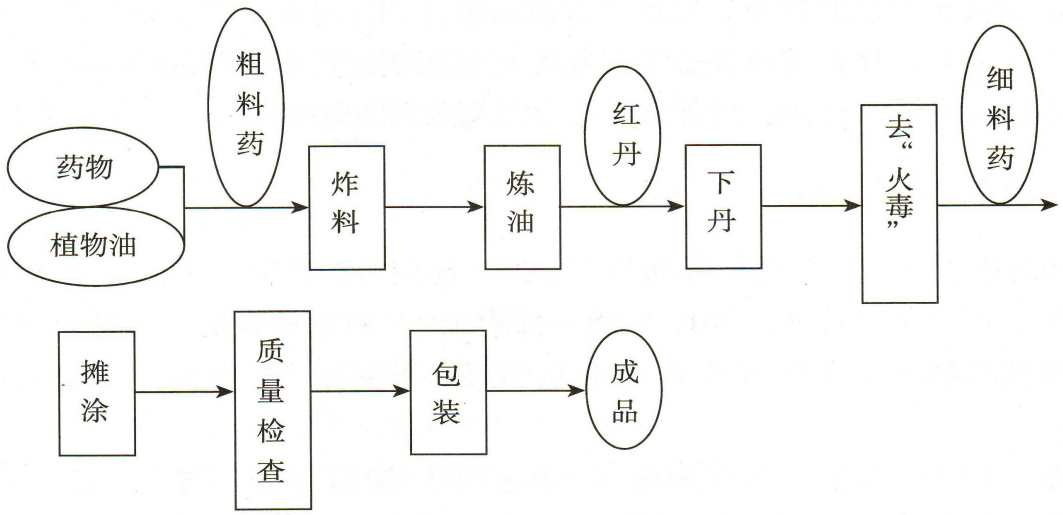


图 6-3　黑膏药制备工艺流程图

2.制法

（1）提取药料　药料的提取按其质地有先炸后下之分，少量制备可用铁锅，将药料中质地坚硬的药材、含水量高的肉质类、鲜药类药材置铁丝笼内移置炼油器中，加盖。植物油由离心泵输入，加热先炸，油温控制在 200℃～220℃；质地疏松的花、草、叶、皮类等药材宜在上述药料炸至枯黄后入锅，炸至药料表面呈深褐色，内部焦黄色。

炸好后将药渣连笼移出，得到药油。提取中，应用水洗器喷淋逸出的油烟，残余烟气由排气管排出室外。提取时需防止泡沫溢出。

药料与油经高温处理，有效成分可能破坏较多。现也有采用适宜的溶剂和方法提取有效成分，例如将部分饮片用乙醇提取，浓缩成浸膏后再加入膏药中，可减少

成分的损失。

（2）炼油　将去渣后的药油继续加热熬炼，使油脂在高温下氧化聚合、增稠。炼油温度控制在320℃左右，炼至“滴水成珠”，即取油少许滴于水中，以药油聚集成珠不散为度。

炼油为制备膏药的关键，炼油过“老”则膏药质脆，黏着力小，贴于皮肤易脱落。炼油过“嫩”则膏药质软，贴于皮肤易移动。如老嫩适宜则贴之即粘，揭之即落。

（3）下丹成膏　系指在炼成的油中加入红丹反应生成脂肪酸铅盐的过程。红丹投料量为植物油的1/3～1/2。下丹时将炼成的油送人下丹锅中，加热至近300℃时，在搅掉下缓慢加入红丹，保证油与红丹充分反应，至成为黑褐色稠厚状液体。为检查膏药老、嫩程度，可取少量样品滴入水中数秒钟后取出，若手指拉之有丝不断则太嫩，应继续熬炼。若拉之发脆则过老。膏不黏手，稠度适中，表示合格。膏药亦可用软化点测定仪测定，以判断膏药老嫩程度。

（4）去“火毒”　油丹炼合而成的膏药若直接应用，常对皮肤局部产生刺激性，轻者出现红斑、瘙痒，重者出现发疱、溃疡，这种刺激的因素俗称“火毒”。传统视为经高温熬炼后膏药产生的“燥性”，在水中浸泡或久置阴凉处可除去。现代认为是油在高温下氧化聚合反应中生成的低分子分解产物，如醛、酮、低级脂肪酸等。通常将炼成的膏药以细流倒人冷水中，不断强烈搅拌，待冷却凝结取出，反复搓揉，制成团块并浸于冷水中去尽“火毒”。

（5）摊涂药膏　将去“火毒”的膏药团块用文火熔化，如有挥发性的贵重药材细粉应在不超过70℃温度下加入，混合均匀。按规定量涂于皮革、布或多层韧皮纸制成的裱背材料上，膏面覆盖衬纸或折合包装，于干燥阴凉处密闭贮藏。

3.注意事项

（1）挥发性药物、矿物药、树脂类药可先研成细粉，在摊涂前投入熔化的膏料中混匀，麝香等可研成细粉，待摊涂后撒于膏药表面，温度不超过70℃。

（2）一般药材适当粉碎为提取做准备。

（四）制备常见问题及解决措施

1.提取的合理性问题　药料与植物油高温加热，目的是提出有效成分。但植物油

只能溶解部分非极性的成分，而水溶性成分多数不溶解于油，且部分有效成分经高温可能被破坏或挥发。将“粗料药”采用适宜的溶剂和方法提取浓缩成膏或部分粉碎成粉加入可减少成分损失。实验表明，油冷浸提不出成分，提示传统工艺将药材炸至“外枯内焦黄”的合理性。

2.油的高温反应是否合理　高温炼制使油发生了热增稠与复杂的氧化、聚合反应，最后形成凝胶而失去脂溶性，并能与药材水煎膏均匀混合。现有用压缩空气炼油或强化器装置炼油，只需 45 分钟或更短时间可达到滴水成珠的程度，且安全不易着火，成品中的丙烯醛也大为减少。倘若持续高温加热，油脂氧化聚合过度，则变成脆性固体，影响炼油质量。

3.油与红丹的化合　油与红丹等共同高温熬炼过程生成脂肪酸铅盐，是膏药基质的主要成分，它使不溶性的铅氧化物成为可溶状态，产生表面活性作用，增加皮肤的通透性及药物的吸收；同时也是使植物油氧化分解、聚合的催化剂，使之生成树脂状物质，进而影响膏药的黏度和稠度。若反应过度，反应液老化焦枯，会致成品硬脆不合要求。将油丹反应温度控制 320℃左右可解决。黑膏药基质中铅离子的存在，可以造成人体内血铅浓度过高及环境污染，在一定程度阻碍了黑膏药的发展。

4.去“火毒”问题　“火毒”很可能是油在高温时氧化分解产生的刺激性低分子产物，如醛、酮、低级脂肪酸等，其中一部分能溶于水，或有挥发性，故经水洗、水浸或长期放置于阴凉处可以除去。

6.安全防护　膏药熬炼过程中，温度高至 300℃以上，操作不当，油易溢锅、起火，同时油的分解、聚合等产生大量的浓烟及刺激性气体，需排入洗水池中，经水洗后排出。选择密闭容器内、郊区空旷场所，配备防火设备、排气管道、操作人员防护用具，可保证安全。

例 5　狗皮膏

[处方]　生川乌 80g　生草乌 40g　羌活 20g　独活 20g　青风藤 30g
香加皮 30g　防风 30g　铁丝威灵仙 30g　苍术 20g　蛇床子 20g
麻黄 30g　高良姜 9g　小茴香 20g　官桂 l0g　当归 20g　赤芍 30g
木瓜 30g　苏木 30g　大黄 30g　油松节 30g　续断 40g　川芎 30g
白芷 30g　乳香 34g　没药 34g　冰片 17g　樟脑 34g　丁香 17g

肉桂 11g

[制法]　以上二十九味，乳香、没药、丁香、肉桂分别粉碎成粉末，与樟脑、冰片粉末配研，过筛，混匀；其余生川乌等二十三味酌予碎断，与食用植物油 3495g 同置锅内炸枯，去渣，滤过，炼至滴水成珠。另取红丹 1040～1140g，加入油内，搅匀，收膏，将膏浸泡于水中。取膏，用文火熔化，加入上述粉末，搅匀，分摊于兽皮或布上，即得。

[性状]　本品为摊于兽皮或布上的黑膏药。

[功能与主治]　祛风散寒，活血止痛。用于风寒湿邪、气滞瘀血引起的四肢麻木，腰腿疼痛，筋脉拘挛，跌打损伤，闪腰岔气，脘腹冷痛，行经腹痛，湿寒带下，积聚痞块。

[用法用量]　外用。用生姜擦净患处皮肤，将膏药加温软化，贴于患处或穴位。

二、白膏药

白膏药系指原料药物、食用植物油与宫粉[碱式碳酸铅 $2PbC0_3 \cdot Pb（OH）_2$]炼制成的膏料，摊涂于裱背材料上制成的供皮肤贴敷的外用制剂。

白膏药的制法与黑膏药基本相同，唯下丹时油温要冷却到 100℃左右，缓缓递加宫粉，以防止产生大量二氧化碳气体使药油溢出。宫粉的氧化作用不如红丹剧烈。宫粉用量较红丹多，与油的比例为 1：1 或 1.5：1，允许有部分多余的宫粉存在。加入宫粉后需搅拌，在将要变黑时投入冷水中，成品为黄白色。

三、膏药的质量要求与检查

1.外观　膏药的膏体应油润细腻，光亮，老嫩适宜，摊涂均匀，无飞边缺口。黑膏药应乌黑、无红斑；白膏药应无白点。加温后能粘贴于皮肤上且不移动。

2.软化点　用于测定膏药在规定条件下受热软化时的温度情况以检测膏药的老嫩程度，并可间接反映膏药的黏性。按《中国药典》2010 年版一部附录ⅩⅧD 膏药软化点测定法，测定膏药因受热下坠达 25mm 时的温度的平均值，应符合规定。

3.重量差异　限度取供试品 5 张，分别称定总重量。剪取单位面积（cm^2）的裱背，折算出裱背重量。膏药总重量减去裱背重量即为药膏重量，与标示量相比较不得超出表 6-6 中的规定。

表 6-6　膏药重量差异限度

标示重量	重量差异限度
3g 或 3g 以下	±10%
3g 以上至 12g	±7%
12g 以上至 30g	±6%
30g 以上	±5%

第四节　贴膏剂制备技术

贴膏剂系指提取物、饮片或化学药物与适宜的基质和基材制成的供皮肤贴敷，可产生局部或全身性作用的一类片状外用制剂，包括橡胶膏剂、凝胶膏剂（原巴布膏剂）和贴剂等。

一、橡胶膏剂

（一）概述

橡胶膏剂系指提取物或／和化学药物与橡胶等基质混匀后，涂布于背衬材料上制成的贴膏剂，包括不含药者（如橡皮膏即胶布）和含药者（如伤湿止痛膏）两类。

橡胶膏剂黏着力强，与黑膏药相比可直接贴于皮肤，对衣物污染较轻，携带使用均方便。含药者常用于治疗风湿痛、跌打损伤等；不含药者可保护伤口、防止皮肤皲裂。

但由于贴膏剂膏层薄，容纳药物量少，维持时间较短。

（二）组成

1.膏料层　由药物和基质组成，为橡胶膏剂的主要部分。基质主要由以下成分组成：

（1）生橡胶　为基质的主要原料，具有良好的黏性、弹性，不透气，不透水。

（2）软化剂　可使生胶软化，增加可塑性，增加成品柔软性、耐寒性及黏性。常用的软化剂有凡士林、羊毛脂、液状石蜡、植物油等。软化剂的用量应适当。

（3）增黏剂　常用松香，因松香中含有的松香酸可加速橡胶膏剂的老化，选择软化点 70℃～75℃（最高不超过 77℃）、酸价 170～175 者。

国外普通普遍采用甘油松香酯、氢化松香、β-蒎烯等新型材料取代天然松香作增黏剂，具有抗氧化、耐光、耐老化和抗过敏等性能。

（4）填充剂　常用氧化锌。其有缓和的收敛作用，并能增加膏料与裱背材料间的黏着性。氧化锌与松香酸生成的松香酸锌盐，能降低松香酸对皮肤的刺激性。锌钡白（俗称立德粉）常用作热压法制备橡胶膏剂的填充剂，其特点是遮盖力强，胶料硬度大。

2.背衬材料一般采用漂白细布。

3.膏面覆盖物多用硬质纱布、塑料薄膜或玻璃纸等，以避免膏片互相黏着及防止挥发性成分的挥散。

（三）制备

橡胶膏剂常用制法有溶剂法与热压法。

1.工艺流程图

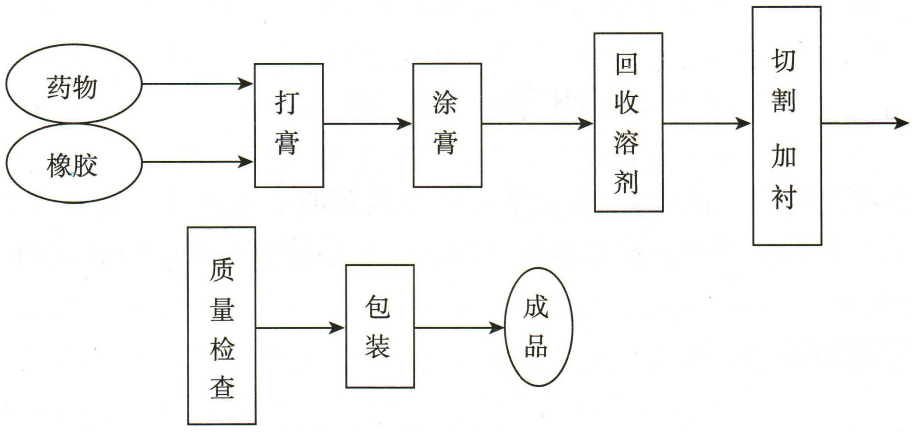


图 6-4　橡胶膏剂制备工艺流程图

2.制法

（1）药料处理　药料用适当的有机溶剂和方法提取、滤过、浓缩后备用。能溶于橡胶基质中的药物如薄荷脑、冰片、樟脑等可直接加入。

（2）制备胶浆　胶浆由药物和基质混合制成，一般制法如下：

①压胶　取生橡胶洗净，干燥后切成大小适宜的条块，在炼胶机中塑炼成网状胶片，摊开放冷，去静电。

②浸胶　将网状胶片浸入适量汽油中，浸泡 18～24 小时（冬季浸泡时间宜长，夏季宜短）至完全溶胀成凝胶状。浸泡时需密闭，以防汽油挥发引起火灾。

③打膏　将胶浆移入打膏机中搅拌 3～4 小时后，依次加入凡士林、羊毛脂、松香、氧化锌等制成基质，再加入药物浸膏或细粉，继续搅拌成均匀胶浆，在滤胶机上压过筛网，即得膏浆。

（3）回收溶剂　涂了膏料的胶布，以一定速度进入封闭的溶剂回收装置，见图 6-6，经蒸汽加热管加热，溶剂（汽油）沿罩管及溶剂蒸气导管经鼓风机，送入冷凝系统吸收和排出。

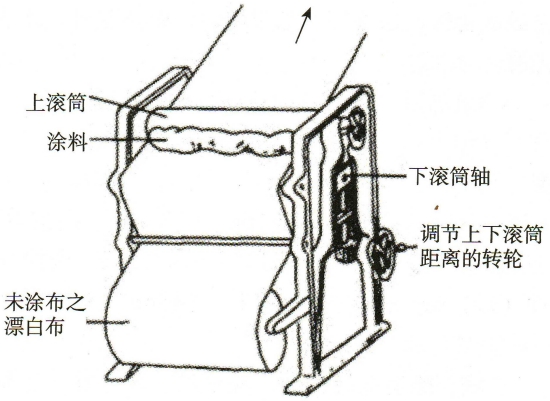


图 6-5　橡胶膏涂料机的涂布部分

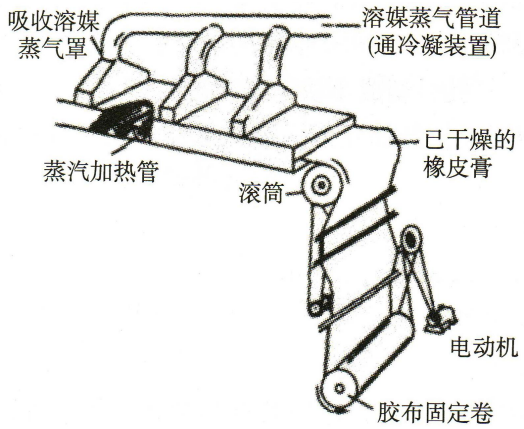


图 6-6　橡胶膏涂料机的溶剂回收装置拉布部分

（4）切割加衬与包装　将膏布在切割机[illegible]卷筒装置上，见图 6-7，使膏面覆上脱脂硬纱布或塑料薄膜等以避免黏合，最后切成小块后包装。

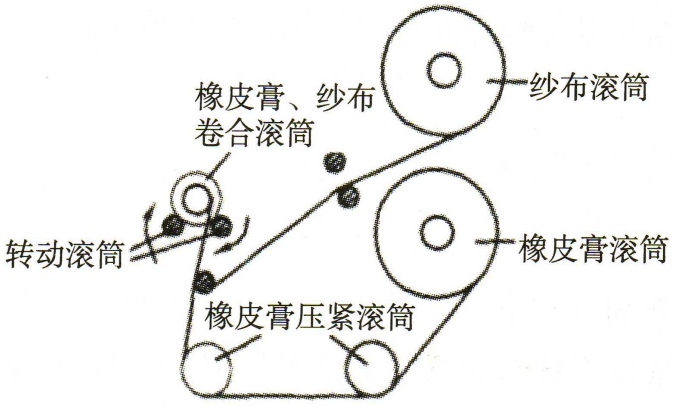


图 6-7　橡胶膏纱布卷筒装置

橡胶膏剂还可用热压法制备，将胶片用处方中的油脂性药物等浸泡，待溶胀后再加入其他药物和立德粉或氧化锌、松香等，炼压均匀，涂膏盖衬。此法不用汽油，无需回收装置，但成品欠光滑。

例 6　少林风湿跌打膏

[处方]　生川乌 16g　生草乌 16g　乌药 16g　白及 16g　白芷 16g　白蔹 16g

土鳖虫 16g　木瓜 16g　三棱 16g　莪术 16g　当归 16g　赤芍 16g

肉桂 16g　大黄 32g　连翘 32g　血竭 l0g　乳香（炒）6g

没药（炒）6g　三七 6g　儿茶 6g　薄荷脑 8g　水杨酸甲酯 8g

冰片 8g

[制法]　以上二十三味，除薄荷脑、水杨酸甲酯、冰片外，血竭、乳香、没药、三七、儿茶粉碎成粗粉，用 90%乙醇制成相对密度 1.05 的流浸膏，其余生川乌等十五味，加水煎煮三次，第一、二次各 3 小时，第三次 2 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.25～1.30（80℃）的稠膏。与上述流浸膏合并，待冷却后加入薄荷脑、水杨酸甲酯、冰片，混匀，另加 8.5～9.0 倍重的由橡胶、松香等制成的基质，制成涂料，进行涂膏，切段，盖衬，打孔，切成小块，即得。

[功能与主治]　散瘀活血，舒筋止痛，祛风散寒。用于跌打损伤，腰肢酸麻，腹内积聚，风湿痛。

[用法与用量]　贴患处。

[规格]　①5cm x7cm；②8cm×9.5cm。

[贮藏]　密封，置阴凉处。

[注解]

1.本品为微红色的片状橡胶膏，布面具有小圆孔，气芳香；GC 法鉴别冰片、薄荷脑、水杨酸甲酯；含膏量检查，本品每 100cm^2 含膏量不得少于 1.5g。

2.三七等五味药多数含极性较小的脂溶性有效成分，故以高浓度乙醇提取，同时便于与用汽油等脂溶性溶剂溶解的橡胶混匀。

3.薄荷脑、水杨酸甲酯、冰片三味药均系脂溶性提取物或化学药物，可直接溶于基质中。

4.冰片、水杨酸甲酯与薄荷脑有促透皮作用，利于药物经皮渗透至关节腔发挥药效。

二、凝胶膏剂

（一）概述

凝胶膏剂原称巴布膏剂（简称巴布剂），系指提取物、饮片或／和化学药物与适

宜的亲水性基质混匀后，涂布于背衬材料上制成的贴膏剂。

凝胶膏剂由古老的泥罨剂发展而来，20 世纪 70 年代开始，日本、欧洲等对其不断改进，由泥状凝胶膏剂发展成为定型凝胶膏剂，该种剂型应用于中药贴膏剂，在我国正在受到重视，是一种具有广阔发展前景的外用制剂。

凝胶膏剂与传统中药黑膏药和橡胶膏剂相比，具有以下特点：①与皮肤生物相容性好，亲水高分子基质具透气性、耐汗性、无致敏性、无刺激性；②载药量大，尤其适于中药浸膏；③释药性能好，有利于药物透皮吸收，与皮肤亲和性强，能提高角质层的水化作用；④采用透皮吸收控释技术，使血药浓度平稳，药效持久；⑤使用方便，不污染衣物，易洗除，反复揭贴仍能保持黏性。

（二）组成

1.背衬层　为基质的载体，常用无纺布、人造棉布等。

2.防黏层　起保护膏体的作用，常用聚丙烯、聚乙烯及聚酯薄膜及玻璃纸等。

3.膏体　由基质和药物构成。基质选用的条件是：不影响主药稳定性，无副作用；有适当的黏性和弹性；能保持膏体形状，不因汗水、温度作用而软化，也不残留在皮肤上；具有一定稳定性与保湿性，无刺激性与过敏性等。基质的原料主要有以下几个部分：

（1）黏合剂　是基质骨架材料，也是持黏力与剥离强度的主要因素二包括天然、半合成或合成的高分子材料。如阿拉伯胶、海藻酸钠、西黄蓍胶、明胶、羟丙甲基纤维素、甲（乙）基纤维素、羧甲基纤维素及其钠盐、聚丙烯酸及其钠盐、聚乙烯醇、聚维酮等。

（2）保湿剂　决定基质的柔韧性和初黏力。常用甘油、丙二醇、聚乙二醇、由梨醇以及它们的混合物。

（3）填充剂　影响膏体成型性，常用微粉硅胶、二氧化钛、碳酸钙、高岭土及氧化锌。

（4）促渗剂　提高药物经皮渗透性能。可用氮酮、二甲基亚砜、尿素等，氮酮与丙二醇合用能提高促渗透作用。中药挥发陛物质如薄荷脑、冰片、桉叶油等也有促渗透作用。

根据药物的性质，还可加入表面活性剂、液状石蜡等其他附加剂。

（三）制备

1.工艺流程图

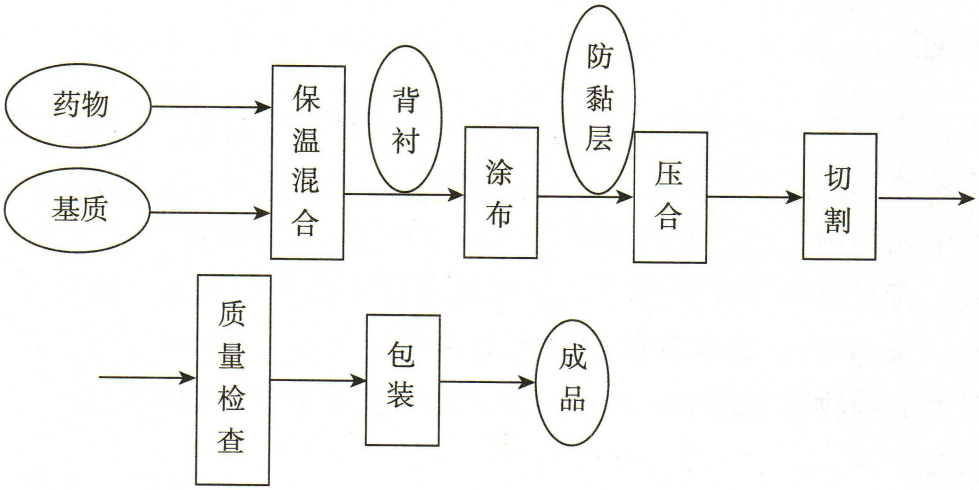


图 6-8　凝胶膏剂制备工艺流程图

2.制法

凝胶膏剂的制备工艺主要包括原料药物前处理、基质成型与制剂的成型三部分。基质原料类型及其比例、基质与药物的比例、配制程序等均影响凝胶膏剂的成型。

例 7　三七凝胶膏剂

[处方]　三七提取物 2g　薄荷脑 2g　樟脑 3g　卡波姆 C-934 2.4g　甘油 7.7g　PVP 6g　明胶 0.5g　三乙醇胺适量　氮酮和丙二醇适量　加蒸馏水至 100g，制成 4 帖。

[制法]　用 3 倍量甘油将卡波姆 C-934 充分浸润过夜，加入适量蒸馏水制成浓度为 3%的卡波姆凝胶，以三乙醇胺调节此凝胶至 pH 值为 7.0±0.2，充分研匀（Ⅰ）；常法制备甘油明胶（Ⅱ）；以适量蒸馏水溶解 PVP，制成 50% PVP 水溶液（Ⅲ）。将已过 100 目筛的三七提取物粉末与 I 混合，研和均匀，加人事先制好的氮酮-丙二醇，充分研匀，然后加入到已在 60℃水浴上预热混匀的Ⅱ、Ⅲ混合物中，用力研和，使成均一膏体。

另取容器将薄荷脑、樟脑研磨形成低共熔物，将此共熔物与前述均一膏体迅速混合，快速研匀，铺涂于无纺布背衬上，适当加压，使成 0.25g/cm^2，置 45℃～50℃烘箱中干燥至膏体重量为 0. l0g/ cm^2，取出，覆盖聚乙烯膜，裁成 8cm×12cm 大小，包装，密封保存。

[功能与主治]　散瘀活血，用于治疗跌打肿痛及急性软组织损伤。

[用法与用量]　外用，洗净患处，贴敷，2～3 日更换 1 次。

[注解]

1.本品为类白色片状凝胶膏剂。

2.三七凝胶膏剂是一个亲水凝胶型透皮系统。方中卡波姆 C-934、PVP、明胶合用为黏合剂，甘油为保湿剂。

3.三乙醇胺用以调节 pH 使卡波姆成为稠厚的凝胶状，可增加膏体的赋形性与持黏力；氮酮-丙二醇为双相透皮促进剂。

4.凝胶膏剂中因膏体基质成分复杂，须按要求顺序分别处理、溶解与混合各组分才能制得均匀、具较好黏附性与赋形性的膏体。

三、贴剂

（一）概述

贴剂系指提取物或化学药物与适宜的高分子材料制成的一种薄片状贴膏剂，也称经皮给药系统或称经皮治疗系统。主要由背衬层、药物贮库层、粘贴层以及防黏层组成。透皮贴剂中除药物、透皮促进剂外，还需要控制药物释放速率的高分子物质、固定贴剂的压敏胶、背衬材料与保护膜等。贴剂仅适合于药理作用强、剂量小（< 50 mg/d）、分子量小（< 600）、在水和油中溶解度均较大（>1 mg/ml）的药物。对皮肤有刺激性、过敏性的药物不宜制成贴剂。贴剂的制备比较复杂，成本较高。

（二）分类

贴剂按释药方式可分贮库型与骨架型两大类，前者是药物和吸收促进剂等被控释膜或其他控释材料包裹成为贮库，由控释膜或控释材料的性质控制药物的释放速率；后者是药物溶解或均匀分散在聚合物骨架中，由骨架的组成成分控制药物的释放。这两类贴剂又可按其结构特点分成膜控释型、黏胶分散型、骨架扩散型和微贮库型等类型。

（三）制备

根据其类型与组成可分涂膜复合工艺、充填热合工艺、骨架黏合工艺等三种类

型。

1.骨架黏合工艺　是在骨架材料溶液中加入药物，浇铸冷却成型，切割成小圆片，粘贴于背衬膜上，加保护膜而成。

2.涂膜复合工艺　是将药物分散在高分子材料如压敏胶溶液中，涂布于背衬膜上，加热烘干使溶解高分子材料的有机溶剂蒸发。可以进行第二层或多层膜的涂布，最后覆盖上保护膜，亦可以制成含药物的高分子材料膜，再与各层膜叠合或黏合。

3.充填热合工艺　是在定型机械中，于背衬膜与控释膜之间定量充填药物储库材料，热合封闭，覆盖上涂有胶黏层的保护膜。

例 8　东莨菪碱贴剂

[处方]

组成	药库层（份）	粘贴层
聚异丁烯 MML-100	29.2	318
聚异丁烯 LM-MS	36.5	398
矿物油	584	63.6
东莨菪碱	15.7	4.6
氯仿	860.2	360.2

[制备]　按药库层处方和黏附层处方量称取各成分，分别溶解，将药库层溶液涂布在 65μm 厚的铝塑膜上，烘干或自然干燥，形成约 50μm 厚的药库层；将黏附层溶液涂布在 200 μm 厚的硅纸上，干燥，制成约 50μm 厚的黏附层；将 25 μm 厚的聚丙烯控释膜复合到药库层上，将黏附层复合到控释膜的另一面，切成 1cm^2 的圆形贴剂。所设计的释药量为初始量 150～250μg/（cm^2·h），维持量 3～3.5μg/（cm^2·h）。

[功能与主治]　解除平滑肌痉挛、改善微循环、抑制腺体分泌、解除迷走神经对心畦的抑制、散大瞳孔和兴奋呼吸中枢等。用于防治晕动病及各类呕吐，能减少胃酸分泌，辅助临床麻醉等。

[用法与用量]　外用，贴于耳后。

[规格]　1. 5mg/片。

[贮藏]　密封，置阴凉处。

[注解]

1.本品为 1 cm^2 的圆形片状贴剂。

2.东莨菪碱被认为是防治晕动病最有效的药物，然而其常规口服及注射制剂存在较大的副作

用，该药适宜制成经皮给药系统，因为其药理作用强（口服或肌注 200mg 即可产生疗效），分子量小（303.4），有适宜的亲水性及亲脂性（pk_a7.6），半衰期短（小于 l 小时），对皮肤无刺激性，当以一定速率连续释放东莨菪碱，便可产生确切疗效并延长作用时间。

3.本品为膜控型经皮给药系统。第一层为背衬层，由铝塑膜或其他非渗透性聚合物构成，能防止挥发性成分的逸出，也是该制剂的支持层；第二层为药库层，药物以一定浓度溶于或以极小粒子分散于矿物油及高分子材料（如聚丙烯、聚异丁烯）胶浆中：第三层为控释膜层，控制药物从药库层中的释放速率；第四层为粘贴层，含有少量的药物，分布在与贮库层相似的胶浆中，该层提供首剂量并能粘贴在皮肤上；第五层为覆盖层（保护层），使用时揭去，常由防黏纸或玻璃纸等构成。

四、贴膏剂的质量要求与检查

1.外观　膏面应光洁，厚薄均匀，色泽一致，无脱膏、失黏现象。背衬面应平整、洁净、无漏膏现象。盖衬的长度和宽度应与背衬一致。

2.含膏量　橡胶膏剂和凝胶膏剂分别按《中国药典》2010 年版一部附录Ⅱ贴膏剂含膏量方法一与方法二检查，应符合规定。

（1）橡胶膏取供试品 2 片（每片面积大于 35 cm^2 的应切取 35 cm^2），除去盖衬，精密称定，置于有盖玻璃容器中，加适量有机溶剂（如三氯甲烷、乙醚等）浸渍，并时时振摇，待背衬与膏料分离后，将背衬取出，用上述溶剂洗涤至背衬无残附膏料，挥去溶剂，在 105℃干燥 30 分钟，移置干燥器中，冷却 30 分钟，精密称定，减失重量即为膏重，按标示面积换算成 l00 cm^2 的含膏量。

（2）凝胶膏剂取供试品 1 片，除去盖衬，精密称定，置烧杯中，加适量水，加热煮沸至背衬与膏体分离后，将背衬取出，用水洗涤至背衬无残留膏体，晾干，在 105℃干燥 30 分钟，移置干燥器中，冷却 30 分钟，精密称定，减失重量即为膏重，按标示面积换算成 l00 cm^2 的含膏量。

3.耐热性　橡胶膏剂按《中国药典》2010 年版一部附录Ⅱ贴膏剂耐热性试验方法检查，应符合规定。

4.赋形性　凝胶膏剂按《中国药典》2010 年版一部附录Ⅱ贴膏剂做赋形性试验检查，应符合规定。

5.黏附性　凝胶膏剂按《中国药典》2010 年版一部附录ⅨE 黏附力测定法第一法（初黏力的测定）、橡胶膏剂照黏附力测定法第二法（持黏力旳测定），贴剂照黏附性测定法第二、第三法（剥离强度的测定）测定，应符合规定。

6.重量差异　贴剂取 20 片，按《中国药典》2010 年版一部附录Ⅱ贴膏剂重量差异方法检查，每片重量与平均重量相比较，重量差异限度应在平均重量的±5%内，超出重量差异限度的不得多于 2 片，并不得有 1 片超出限度的 1 倍。

7.微生物限度　贴剂按《中国药典》2010 年版一部附录ⅩⅢC 微生物限度检查法检查，应符合规定。

第五节　凝胶剂、糊剂与涂膜剂制备技术

一、凝胶剂

（一）概述

凝胶剂系指提取物与适宜基质制成的、具凝胶特性的半固体或稠厚液体制剂。凝胶剂应避光，密闭贮存，并应防冻。按基质不同，凝胶剂可分为水性凝胶和油性凝胶。除另有规定外，凝胶剂限局部用于皮肤及体腔如鼻腔、阴道和直肠。

（二）基质

水性凝胶基质一般由水、甘油或丙二醇与纤维素衍生物、卡波姆、海藻酸盐、西黄蓍胶、明胶、淀粉等构成。油性凝胶基质由液体石蜡与聚氧乙烯或脂肪油与胶体硅或铝皂、锌皂制成。水性凝胶基质较常见，其特性与水溶性软膏基质基本一致。必要时可加入保湿剂、防腐剂、抗氧剂、透皮促进剂等附加剂。

（三）制备

饮片需经适宜方法提取、纯化，以半成品投料制备。先按基质配制方法配成水凝胶基质，注意基质的有限溶胀与无限溶胀阶段；药物若溶于水，先溶于部分水或甘油中，必要时加热，制成溶液加于凝胶基质中；若不溶于水，可先用少量水或甘油研细，分散，再与基质搅拌混匀，最后加入保湿剂、防腐剂混匀即得。

（四）质量要求与检查

1.外观　凝胶剂应均匀、细腻，在常温时保持凝胶状，不干涸或液化。

2.装量、微生物限度　同软膏剂检查，应符合规定。

3.pH　按规定方法检查，应符合规定。

例 9　肿痛凝胶

[处方]　七叶莲 18g　滇草乌 18g　三七 18g　雪上一枝蒿 18g　金铁锁 18g

金叶子 18g　八角莲 18g　葡萄根 18g　白芷 18g　灯盏细辛 18g

披麻草 18g　白芷 18g　栀子 18g　火把花根 18g　重楼 18g

薄荷脑 6g　甘草 6g　冰片 6g　麝香 0.08g　药膜树脂-40 188g

甘油 47g　制成 l000g.

[制法]　以上十九味饮片，麝香、冰片、薄荷脑加乙醇溶解，其余七叶莲等 16 味粉碎成粗粉，混匀，用 65%～70%的乙醇作溶剂渗流，收集流液 960ml，冷藏 48 小时，滤过，备用。取药膜树脂-40，加入上述备用药液，搅拌均匀，室温溶胀 24 小时，水浴加热使溶解，冷至 4℃时，加入薄荷脑等乙醇溶液及甘油，搅拌均匀，分装，即得。

[功能主治]　消肿镇痛，活血化瘀，舒筋活络，化痞散结。用于跌打损伤，风湿关节痛，肩周炎，痛风，乳腺小叶增生。

[用法与用量]　取本品适量，涂一薄层于患处，待药形成一层薄膜，约 12 小时后将药膜揭下，次日再涂上新药膜即可。

[规格]　30g/瓶。

[贮藏]　密封，置阴凉处。

[注解]

1.本品为棕色熟稠液体；采用 TLC 鉴别薄荷脑；GC 法测定薄荷脑含量，本品含薄荷脑（$C_{10}H_{20}O$）不得少于 0.33%；pH 值应为 4.5～6.5。

2.本品为含醇凝胶剂，方中贵重药麝香与冰片、薄荷脑不用提取，宜单独处理。

3.其余药味的 65%～70%乙醇渗液不经浓缩，过滤后直接作为药膜树脂-40 的分散介质制成凝胶；低温加入挥发性的薄荷脑等乙醇溶液；甘油为保湿剂。

二、糊剂

（一）概述

糊剂系指原料药物与适宜基质制成的糊状制剂，为含多量粉末与软膏剂类似的制剂，含固体粉末一般在25%以上，有的高达75%，具较高稠度、较大吸水能力和较低的油腻性，一般不影响皮肤的正常功能，具收敛、消毒、吸收分泌物作用，适用于亚急性皮炎、湿疹等渗出性慢性皮肤病。

（二）分类

根据基质的不同，糊剂可分为水溶性糊剂、脂溶性糊剂两类：前者系以甘油明胶、甘油或其他水溶性物质如药汁、酒、醋、蜂蜜等与淀粉等固体粉末调制而成。赋形剂本身具有辅助治疗作用，适于渗出液较多的创面。后者系以凡士林、羊毛脂或其混合物为基质制成，粉末含量较高。

（三）制备

饮片需粉碎成细粉（过六号筛），或采用适当方法提取制得干浸膏并粉碎成细粉，再与基质拌匀调成糊状。基质需加热时控制在70℃以下，以免淀粉糊化。

例10　皮炎糊

[处方]　白屈菜500g　白鲜皮根500g　淀粉l00g　冰片lg

[制法]　将白屈菜和白鲜皮根分别粉碎成粗粉，用pH值为4.0的醋酸水与70%乙醇渗漉，制成流浸膏，加入淀粉，加热搅拌成糊状。然后将冰片溶于少量乙醇中，加入搅匀，即得。

[功能与主治]　消炎，祛湿，止痒。用于稻田皮炎、脚气等。

[用法与用量]　涂患处，一日数次。

[注解]

1.白屈菜和白鲜皮中含生物碱类成分，故调pH值为4.0并用70%的乙醇渗漏提取。

2.淀粉作为糊剂中的固体粉末；冰片量少，直接加入水性基质中不易混均，故溶于少量乙醇后加入。

三、涂膜剂

（一）概述

涂膜剂系指原料药物与成膜材料制成的供外用涂抹，能形成薄膜的液体制剂。常以乙醇为溶剂，成膜材料常用聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、丙烯酸树脂类、聚乙烯醇缩甲乙醛、聚乙烯醇缩丁醛等。增塑剂有甘油、丙二醇、邻苯二甲酸二丁酯等。必要时可加入适宜附加剂。涂膜剂用后形成的薄膜，可以保护创面，同时逐渐释放所含药物而起治疗作用。涂膜剂制备工艺简单，不用背衬材料，无需特殊设备，使用方便。对某些皮肤病有较好的防治作用。

（二）制备

先溶解膜材料，药物与附加剂若溶于溶剂，可直接加入。饮片应先制成乙醇提取液或其提取物的乙醇、丙酮溶液，再加入成膜材料液中，混匀。涂膜剂因含有大量有机溶剂，应密封贮藏，并注意避热、防火。

（三）质量要求与检查

1.装量、微生物限度　同软膏剂检查，应符合规定。

2.其他　以水或稀乙醇为溶剂的涂膜剂一般应检查相对密度、pH，以乙醇为溶剂的应检查乙醇量。

例 11　疏痛安涂膜剂

[处方]　透骨草 143g　伸筋草 143g　红花 48g　薄荷脑 6.7g

[制备]　以上四味，除薄荷脑外，其余透骨草等三味加水适量，用稀醋酸调 pH 值至 4～5，煎煮三次，每次 1 小时。合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.12～1. 16，加乙醇使含醇量为 60%，放置过夜，滤过，备用。另取聚乙烯醇 l00g，加 50%乙醇适量使溶解，加入上述备用液，再加薄荷脑及甘油 8.3g，搅匀，加 50%乙醇调整总量至 l000ml，即得。

[作用与用途]　舒筋活血，消肿止痛。用于头面部神经痛，面神经麻痹，急、慢性软组织损伤及其他部位神经痛。

[用法与用量]　涂患处或有关穴位。一日 2～3 次。

[规格]　60ml/瓶。

[贮藏]　密封，置阴凉处（不超过 20℃）。

[注解]

1.本品为棕红色黏稠状的液体，TLC 鉴别伸筋草、薄荷脑；GC 法测定薄荷脑含量，本品 lg 含薄荷脑不得少于 4.7mg.

2.方中薄荷脑直接溶于醇中，其他药材则用水提醇沉法除去杂质。

3.聚乙烯醇为成膜材料，乙醇为溶剂，甘油为保湿剂。

第七章　胶剂生产技术

第一节　知识概述

一、胶剂的含义

胶剂系指以动物皮、骨、甲、角等为原料，用水煎取胶质，浓缩成稠胶状，经干燥后制成的固体块状内服制剂。

胶剂的主要成分为动物胶原蛋白及其水解产物，并包含多种微量元素，主要用于补血、祛风以及妇科调经，以治疗虚劳羸瘦、吐血、衄血、崩漏、腰腿酸软等症。

我国应用胶剂治疗疾病历史悠久，早在《五十二病方》中就有以葵种汁煮胶治疗癃病的记载。先秦《周礼·考工记·弓人》中有“鹿胶青白、马胶赤白、牛胶火赤、鼠胶黑、鱼胶饵、犀胶黄”之说。表明早期药用胶的多样化。汉代《神农本草经》中载有“白胶”（即鹿胶）和“阿胶”（即傅致胶）。胶剂至今仍在广泛使用，在海内外享有较高的信誉。

二、胶剂的分类

胶剂按原料不同可分为以下几类。

1.皮胶类　以动物皮为原料经熬炼制成。用驴皮制成的胶称阿胶，牛皮制成的胶称黄明胶，猪皮制成的胶称新阿胶。

2.骨胶类　用动物的骨骼熬炼制成，如狗骨胶、鱼骨胶等。

3.角胶类　用雄鹿骨化的角为原料，经熬炼制成，称鹿角胶。鹿角胶应呈黄棕色或红棕色，半透明，有的上部有黄白色泡沫层。若制备时掺人部分阿胶，则成品颜色加深，呈黑褐色。

4.甲胶类　用龟科动物乌龟的背甲及腹甲或鳖科动物鳖的背甲为原料，经熬炼制成，如龟甲胶、鳖甲胶等。

5.其他胶类　凡含蛋白质的动物药材，经水煎提取浓缩，一般均可制成胶剂。

第二节　原辅料的选择

一、原料的选择

原料的优劣直接影响产品的质量和出胶率，各种原料均应取自健康强壮的动物。

1.皮类　驴皮以张大、毛色黑、质地肥厚、伤少无病者为佳。尤以冬季宰杀者为佳，称为“冬板”；春秋季剥取的驴皮称“春秋板”，质量次之；夏季剥取的驴皮称“伏板”，质量最差。制备黄明胶所用的牛皮，以毛色黄、皮张厚大无病的北方黄牛皮为佳。制备新阿胶所用猪皮，以质地肥厚新鲜者为佳。

2.骨类　以骨骼粗大，质地坚实，质润色黄之新品为佳，陈久者产胶量低。

3.龟甲与鳖甲　龟甲为乌龟的背甲及腹甲，其腹甲习称“龟板”，以板大质厚、颜色鲜艳者为佳，称为“血板”，产于洞庭湖一带之龟甲最为著名，俗称“汉板”，对光照之微呈透明，色粉红，故又称“血片”。鳖甲也以个大、质厚、未经水煮者为佳。

4.角类　鹿角分砍角（人工锯下）与脱角两种，以砍角为佳。砍角表面呈灰黄色或灰褐色，质重坚硬有光泽，角中含有血质，角尖对光照射呈粉红色者质优。春季鹿自脱之角称为脱角，表面灰色，质轻无光泽，质量较次。野外自然脱落之鹿角，多经风霜侵蚀，质白有裂纹者称为“霜脱角”，质量次，不宜采用。

二、辅料的选择

胶剂制备过程中常加入糖、油、酒、明矾等辅料，主要起矫臭矫味、便于加工成型、沉淀杂质及一定的治疗作用等作用。

1.冰糖　以色白洁净无杂质的冰糖为佳。加入冰糖的目的是增加胶硬度与透明度，并有矫味作用。若无冰糖，可用白糖代替。

2.植物油　以纯净新制者为佳，常用花生油、豆油、麻油。加少量油的目的是降低胶的黏度，便于切胶，且在浓缩收胶时，使锅内气泡易于逸散，使胶净透。酸败者禁用。

3.酒类　多用黄酒，以绍兴酒为佳。无黄酒时可用白酒代替。加酒的目的是矫臭矫味，出胶前，在搅拌下喷人黄酒，有利于气泡逸散。

4.明矾　以色白洁净者为佳。明矾为澄清剂，加入明矾的目的是加速胶液中的固体杂质沉淀，以提高成品胶的透明度。

5.阿胶　某些胶剂在浓缩收胶时，常加入少量阿胶，目的是增加黏度，易于凝固成型，并在药理上发挥协同作用。

6.水　选用去离子水或低硬度的淡水。

第三节　胶剂制备技术

一、胶剂的制备

胶剂制备的一般生产流程，如图 7-1。

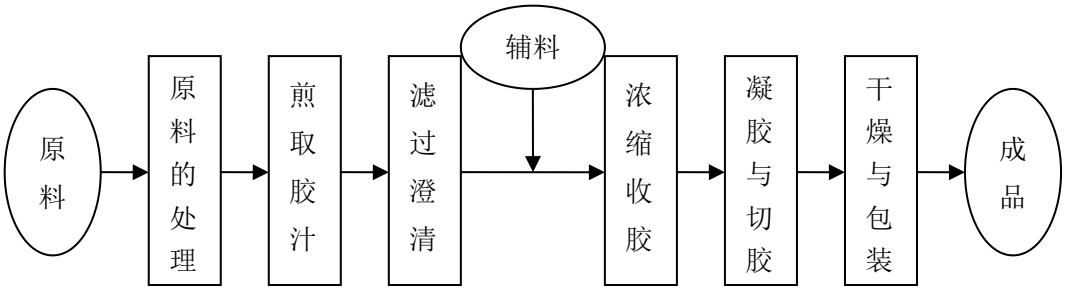


图 7-1　胶剂制备的一般工艺流程图

胶剂为口服固体制剂，其生产区域洁净度为 D 级，原料处理、胶汁提取可在一般生产区。

（一）原料的处理

胶剂的原料，如动物的皮、骨、甲、角、肉等，常附着一些毛、脂肪、筋、膜、血及其他不洁之物，必须处理除去，才能用于熬胶。

1.皮类　首先须用水浸泡数日（夏季 3 日，冬季 6 日，春秋季 4～5 日），每日换水 1 次。待皮质柔软后，用刀刮去腐肉、脂肪、筋膜及皮毛。工厂大量生产可用蛋白分解酶除毛，效果较好。将皮切成 20cm 左右的小方块，置滚筒式洗皮机中，加水旋转洗涤适当时间，用清水冲洗去泥沙，再置蒸球中，加 2%碳酸钠水溶液或 2%皂角水，用量约为投皮量的 3 倍，加热至膨胀卷起，用水冲洗至中性。

2.骨角类　可用水浸泡数日（夏季 20 日，春秋季 30 日，冬季 45 日，每日换水 1 次），除去腐肉筋膜，取出后亦可用皂角水或碱水洗除油脂，再以水反复冲洗干净。

豹骨等因附筋肉较多，可先将其放入沸水中稍煮捞出，用刀刮净筋肉。角中常有血质，应用水反复冲洗干净。

（二）煎取胶汁（熬胶）

煎取胶汁有两种方法，一种是传统的直火煎煮法，另一种是蒸球加压煎煮法。前者生产工具简单，劳动强度大，卫生条件差，生产周期长，目前很少应用。蒸球加压煎煮法的主要设备是球形煎煮罐，如图 7-2 所示，可提高功效约 30 倍，降低能耗 40%，提高收胶率 15%。在煎煮过程中，球罐不停地转动，起到翻转搅拌的作用。

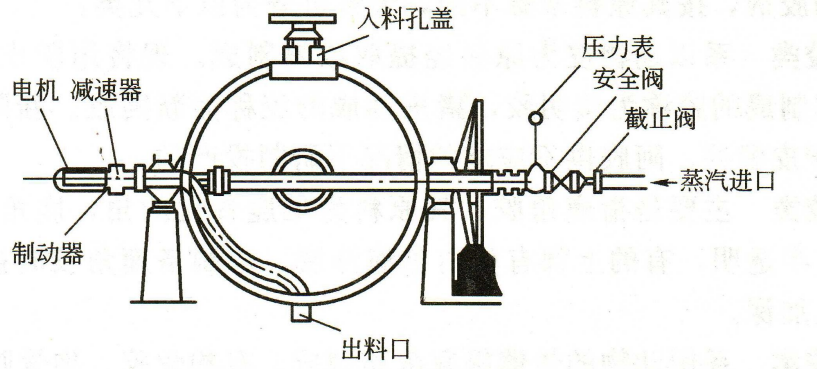


图 7-2　球形煎煮罐

蒸球加压提取工艺操作关键是控制适宜的压力、时间和水量。压力一般以 0.08MPa 蒸气压力（表压）为佳。若压力过大，温度过高，胶原蛋白的水解产物氨基酸可部分发生分解反应，使臭味增加，挥发性盐基氮的含量增高；温度过高，水解时间短，胶原蛋白水解程度受到影响，使黏性增大，凝胶切块时发生粘刀现象；同时，使胶液中混有较多的大质点颗粒，胶的网状结构失去均衡性，干燥后易碎裂成不规则的小胶块。煎提时间和加水量随胶剂原料的种类而定，一般加水量应浸没原料，煎提 8～48 小时，反复 3～7 次，至煎出液中胶质甚少为止，最后一次可将原料残渣压榨，收集全部煎液。

为了降低挥发性盐基氮的含量，生产中除应严格控制原料的质量、煎提蒸气压力和加水量外，还应定期减压排气。如用 0.08MPa 蒸气压力（表压）煎煮驴皮，每隔 60 分钟排气 1 次。

（三）滤过澄清

每次煎出的胶液，应趁热用六号筛滤过，否则冷却后因凝胶黏度增大而滤过困难。

粗滤后的胶液还含有不少杂质，应进一步沉淀杂质。由于胶液黏度较大，一般在胶液中加**0.05%～0.1%明矾**（先用水将其溶解后加入）沉降杂质。搅拌后，静置数小时，待细小杂质沉降后，分取上层清液，再用板框压滤机滤过，滤液即可进行浓缩。

（四）浓缩收胶

浓缩是使胶原蛋白继续水解，进一步除去杂质及水分的过程。

将所得澄清胶液，先除去大部分水分，再移至蒸气夹层锅中，继续浓缩。浓缩时应不断搅拌，随时除去浮沫。随着水分不断蒸发，胶液黏度越来越大，应防止胶液粘锅，直至胶液不透纸（将胶液滴于滤纸上，四周不见水迹），含水量26%～30%，相对密度为1.25左右时，加入**豆油**，搅匀，再加入**糖**，搅拌使全部溶解，减弱火力，继续浓缩至“挂旗”时，在强力搅拌下加入**黄酒**，此时锅底产生大气泡，俗称“发锅”，待胶液无水蒸气逸出时即可出锅。

各种胶剂的浓缩程度应适当，如鹿角胶应防止“过老”，否则不易凝成胶块；浓缩程度不够，含水量过高，成品胶块在干燥后常出现四周高，中间低的“塌顶”现象。

（五）凝胶与切胶

胶液浓缩至适宜的程度后，趁热倾入已涂有少量麻油的凝胶盘内，置空调室中，调至室温8℃～12℃，静置12～24小时，胶液即凝固成凝胶，俗称胶坨，此过程称为胶凝，所得到的固体胶称凝胶。

切胶多用自动切胶机，将凝胶切成一定规格的小片，此过程俗称“开片”。此过程也可手工切胶。

（六）干燥

胶片切成后，置于有空调防尘设备的晾胶室内，摊放在晾胶床上，也可分层摊放在竹帘上，使其在微风阴凉的条件下干燥。一般每隔48小时或3～5日翻面1次，使两面水分均匀散发，以免成品弯曲变形。数日之后（一般7～10天），待胶片干燥

至胶片表面干硬，装入木箱内，密闭闷之。使内部水分向胶片表面扩散，称为“闷胶”，也称“伏胶”。约 2～3 天后，将胶片取出，用布拭去表面水分，然后再放到竹帘上晾之。数日后，又将胶片置木箱中闷胶 2～3 天，如此反复操作 2～3 次至胶片充分干燥。此外，也有的用烘房设备通风晾胶。

晾胶车间采用空调制冷技术，不仅可改变高温季节不能正常生产的状况，且可使胶片的干燥时间缩短 1/2 左右，且胶剂的外形及洁净度也有很大改善。将胶片用纸包好，置于石灰干燥箱中，也可以适当缩短干燥时间。

（七）包装与贮存

胶片充分干燥后，在紫外线灭菌车间包装。包装前用酒精微湿的布或新沸过的 60℃左右温水微湿的布拭胶片表面，使之光泽。然后再晾至表面干燥，用紫外线消毒，再用朱砂或金箔印上品名，装盒。

胶片应贮存于密闭容器内，置阴凉干燥处，防止受潮、受热、发霉、软化、黏结及变质等，但也不可过分干燥，以免胶片碎裂。

二、注意事项

1.原料的处理　要特别注意除去腐烂之物。由于细菌和酶的作用，易使动物蛋白腐败分解，产生游离的挥发性盐基氮（挥发性碱性总氮），如游离氨、挥发性低链烃胺、芳香胺类等，这些物质大多具有特殊异臭味和毒性，特别是芳香胺类毒性更大，临床应用常易出现恶心、呕吐、头痛，甚至血压不稳定。

2.加压煎煮的压力、时间和水量　蒸球加压煎煮法提取工艺操作关键是控制适宜的压力、时间和水量。压力一般以 0.08MPa 蒸汽压力（表压）为佳，如压力过大，温度过高，胶原蛋白的水解产物氨基酸可部分发生分解反应，使挥发性盐基氮含量增高：如温度过低，水解时间短，会使胶原蛋白水解程度受到影响，平均分子量偏高，特性黏数大，凝胶切块时发生黏刀现象；同时，由于胶液中混有较多大质点颗粒，使胶的网状结构失去均衡性，干燥后易破裂成不规则的小胶块。时间和加水量视胶剂原料的种类而定，一般加水量应浸没原料，煎提 8～48 小时，反复 3～7 次，至煎煮液清淡为度，合并煎煮液。此外，还应定期减压排气，如每隔 60 分钟排气 1 次，以降低挥发性盐基氮的含量。

3.滤过澄清　滤过澄清时，明矾用量不宜过大，否则易使胶汁变涩、变苦，故目前有些厂家已将明胶助沉法改为自然沉降法，或采用中、高速离心法滤过，既能克服胶液黏度大、不便滤过的缺点，又有利于工厂管道流水线作业。

4.浓缩收胶　浓缩收胶时浓缩的程度若不够，含水量过多，成品在干燥后常出现四周高、中间低的“塌顶”现象；各种胶剂的浓缩程度应有所不同；浓缩的过程中要不断地除去浮沫（胶原蛋白在浓缩过程中水解产生的水不溶性成分），俗称“打沫”，以提高胶剂的质量。

例　阿胶（驴皮胶）

[处方]　驴皮 50kg　冰糖 3.3kg　豆油 1.7kg　黄酒 lkg

[制法]

（1）原料处理：将整张的驴皮置水池中，浸泡 2～3 日，每日换水 1～2 次。

浸透后取出，用刀铲除所附肉及毛，然后切成 20cm 左右的方块，置洗皮机中洗去泥沙，再置蒸球中，加投料量 1. 5%～2. 5%的碳酸钙，2.7 倍量的水，焯皮加热 75 分钟左右至皮皱缩卷起，然后用水冲洗至中性，备煎胶用。

（2）煎取胶汁：上述蒸球中的驴皮经过处理后，加入驴皮量 1 倍的水，以 0. 08MPa～0. 15MPa 蒸汽压力（表压）煎提 24 小时，每隔 1 小时排气 1 次，放出煎液。再如法煎提 3～5 次，每次煎提时间可逐渐缩短，直至充分煎出胶汁为止。

（3）滤过澄清：将各次煎取的胶汁，用细筛趁热过滤，并将每次所得的滤液加明矾沉淀处理，明矾用量为滤液量的 0.1%左右，先将明矾用水溶解后加入，搅拌均匀，静置数小时，待沉淀后，分取上层胶汁，再用板框压滤机滤过。

（4）浓缩收胶：将澄清的胶汁先用薄膜蒸发除去部分水分，再移至蒸汽夹层锅中，继续浓缩，不断搅拌，防止焦糊，随时打去浮沫，至胶液不透纸，相对密度为 1. 25 左右时，加入豆油、冰糖，混合均匀，使不显油花，继续浓缩至“挂旗”，加入黄酒，搅拌，发锅，无水气溢出时，倾人凝胶盘内，5℃～10℃放置，自然冷凝成胶坨。

（5）切胶及晾干：取出已凝固的胶坨，用切胶机切成 45～60g 重的长方块或小方块，晾干，包装。

[性状]　本品为长方形或方形块，黑褐色，有光泽；质硬而脆，断面光亮，碎片对光照视呈棕色半透明；气微，味微甘。

[功能与主治]　补血滋阴，润燥，止血。用于血虚萎黄，眩晕心悸，肌痿无力，心烦不眠，虚风内动，肺燥咳嗽，劳嗽咯血，吐血尿血，便血崩漏，妊娠胎漏。

[用法与用量]　烊化兑服，3～9g。

[贮藏]　密闭，置阴凉干燥处。

第四节　胶剂的质量要求与检查

一、性状

胶剂应为色泽均匀、无异常臭味的半透明固体。

二、水分

取供试品 lg，置扁形称量瓶中，精密称定，加水 2ml，置水浴上加热使溶解后再干燥，使厚度不超过 2mm，照《中国药典》2010 年版一部附录ⅨH 水分测定法（第一法）测定，不得过 15. 0%.

三、总灰分

照《中国药典》2010 年版一部附录ⅨK 灰分测定法测定，应符合各胶剂项下规定。

四、重金属

照《中国药典》2010 年版一部附录ⅨE 重金属检查法（第二法）检查，应符合各胶剂项下规定。

五、砷盐

照《中国药典》2010 年版一部附录ⅨF 砷盐检查法检查，应符合各胶剂项下规定。

六、微生物限度

照《中国药典》2010 年版一部附录 XⅢC 微生物限度检查法检查，应符合规定。

中药前处理技术

主编　白而立

山西药科职业学院

中 药 前 处 理 技术

主　编：白而力　　山西药科职业学院

主　审：宋金玉　　山西药科职业学院

　　张德富　　山西黄河制药有限公司

副主编：孙笑宇　　山西药科职业学院

　　赵小艳　　山西药科职业学院

参　编：卫春红　　山西振东安特生物制药有限公司

　　王满芳　　山西振东安特生物制药有限公司

前　言

本教材适用于三年制高职中药制药技术专业。

本书共分两大部分介绍中药前处理技术知识，第一部分为中药炮制技术，第二部分为中药前处理知识。本书内容丰富，特色鲜明，突出实践教学，由众多具有中药前处理生产经验的人员共同参与编写，充分体现了职业教育的特点。

第一部分中药炮制技术由绪论、净选加工、饮片切制、清炒法、加辅料炒法、炙法、煅法、蒸煮燀法、其他方法等部分组成。第二部分中药前处理知识由绪论、制药卫生、中药制粉技术、中药浸提技术、浓缩与干燥技术等部分组成。

目　录

第一部分 中药炮制技术

第一章　绪　论……1

第一节　中药炮制的发展概况……1

第二节　中药炮制的分类……8

第三节　有关中药炮制的法规……9

第二章　中药炮制的目的及对药物的影响……11

第一节　中药炮制的目的……11

第二节　炮制对药物化学成分的影响……15

第三章　中药炮制品的质量要求和贮藏保管……21

第一节　中药炮制品的质量要求……21

第二节　贮藏中的变异现象及其因素……25

第三节　贮藏保管养护技术……28

第四章　净选加工……31

第一节　清除杂质……31

第二节　分离或去除非药用部位……32

第三节　其他加工……34

第五章　饮片切制……36

第一节　中药材的软化处理……36

第二节　饮片切制……39

第三节　饮片干燥……43

第四节　饮片包装……44

第六章　清炒法 概述……46

第一节　炒黄(微炒) 概述……46

第二节　炒焦法 概述……59

第三节　炒炭法 概述……65

第七章　加辅料炒法……73

第一节　麸 炒……74

第二节　米 炒……78
第三节　土 炒……81
第四节　砂 炒……83
第五节　蛤 粉 炒……89
第六节　滑石粉炒……91
第八章　炙 法……95
第一节　酒 炙……95
第二节　醋 炙……103
第三节　盐 炙……113
第四节　姜 汁 炙……119
第五节　蜜 炙……121
第六节　油 炙……127
第九章　煅　法……131
第一节　明 煅……131
第二节　煅 淬……137
第三节　煅 炭……141
第十章　蒸 煮 燖 法……145
第一节　蒸 法……145
第二节　煮 法……156
第三节　燖 法……164

第二部分 中药前处理

第一章　绪　论……168
第一节　药品标准……169
第二节　制剂生产管理……170
第二章　制药卫生……174
第一节　知识准备……174
第二节　中药制剂防腐与防虫技术……185
第三节　灭菌技术……191

第三章　中药制粉技术……205
第一节　知识准备……205
第二节　粉碎技术……208
第三节　过筛技术……215
第四节　混合技术……219
第四章　中药浸提技术……229
第一节　基本知识……229
第二节　提取技术……234
第三节　提取液的分离技术……240
第四节　常用浸提分离设备与使用……244
第五章　浓缩与干燥技术……260
第一节　基本知识……260
第二节　浓缩与干燥技术……261
第三节　常用浓缩干燥设备与使用……265

第一部分 中药炮制技术

第一章 绪 论

中药炮制(Chinese Medical Herbs Preparation)是根据中医药理论，依照辨证施治用药的需要和药物自身的性质，以及调剂、制剂的不同要求，所采取的一项制药技术。中药炮制是我国特有的，是在历代中医药长期医疗实践中产生，并不断积累和发展起来的。历史上又称“炮炙”、“炮制”、“修治”、“修制”、“修事”、“治削”。从历代文献来看，虽然名称不同，但记载的内容基本一致，而且多用“炮炙”和“炮制”。为了保持“炮炙”的原意，而又能较广泛的包括药物加工技术，现代多用“炮制”一词。“炮”代表各种与火有关的加工处理技术，而“制”则代表各种更广泛的加工处理方法。

中药炮制的任务是遵循中医药理论体系，在继承传统中药炮制技术和理论的基础上，依据国家有关中药炮制法规，同时应用现代科学技术探讨炮制原理，改进炮制工艺，不断完善饮片质量标准，提高中药饮片质量，使中药炮制不断创新和发展，最终达到统一全国饮片质量标准的目的。

第一节 中药炮制的发展概况

中药炮制是随着中药的发现和应用而产生的，有了食物加工和中药就产生了中药炮制，其历史可追溯到原始社会。

一、中药炮制技术的发展概况

中药炮制技术是随着社会生产的发展(Develoption history)而发展的。古代由于生产技术的落后，炮制技术以修拣、洁净、切制、粉碎等为主。随着科学技术的进步，中药炮制在含义上、方法上都有了很大的改变。古代的“口父咀、斩、剉、烧、燔、炼、熬、炙”等已被现代的饮片切制、炒制、煅制等所替代，饮片加工企业使用各种炮制机械，进行饮片加工炮制，为统一炮制方法，规范炮制工艺，提高工作效率，保证饮片质量提供了先决条件。

(一)净制方面

《五十二病方》是我国现存较早的医方书，在收录现存的283个方中，包括了净制、切制、水制、火制、水火共制等内容。如净制有取庆（蜣）良（螂）一斗，

去其足甲。

汉代，根据入药部位不同，有去污（蜀椒）、去芦（黄芪等）、去节（麻黄）、去毛（石韦）、去皮（白芍等）、去核（大枣等）、去心（远志等）等净制方法。

南北朝刘宋时期，雷敩在他所编撰的第一部炮制专著《雷公炮炙论》中，记述了挑拣（植物去根、须、芦、茎、节等，动物去头、足、爪、肠等）、刷（肉苁蓉）、刮（骨碎补）、削（杜仲）及淘（牵牛）、洗（枇杷叶）等一些净选加工方法，后人在前人净制方法的基础上不断完善，使净制方法逐渐趋于成熟。

目前，饮片加工企业和各中药制药企业的前处理车间主要是通过筛选机、去毛机、风选机、洗药机等设备去除杂质，分离药用部位，使药物洁净或进行大小分档，以便于进一步炮制加工。

（二）浸润切制方面

《五十二病方》中记述了“取杞本（根）长尺，大如指，削。

汉代在浸润切制方面归纳起来有水浸（枳实）、去咸（海藻）、去腥（蜀漆）、破（附子）、研（石膏）、斩折（细辛等）、切（知母等）、口父咀（生地黄）等方法。汉代张仲景在《金匮玉函经》中还对一些切制方法提出了要求，如“凡口父咀药，欲如豆大，粗则药力不尽”。

雷敩在《雷公炮炙论》中有劈（附子）、剥（牛黄）、刮（滑石）、　（磁石）等切制、粉碎方法。

梁代陶弘景在他所撰写的《本草经集注》中，改“口父咀”为“切制”，提出“凡汤中用完物皆擘破”，“诸石皆细捣”。

明代陈嘉谟在《本草蒙筌》中写道：“或微水渗，或略火烘，湿者候干，干者待润”，提出了药物软化的方法。

近年来，为了加速药材软化速度，防止有效成分的流失，一些饮片加工企业利用润药设备，采用加压、减压，加热软化等方法将药材软化，选用各种切药机、干燥机来完成饮片切制的各个环节。

（三）加热处理方面

《五十二病方》中就有“炮、炙、燔、煅、熬、蒸、煮等加热炮制方法的记载，如燔其艾、蕈……令烟熏，止血出者燔发等。

《黄帝内经》大约为战国至秦汉时代的著作，在《素问·缪刺论》中有“鬄其左角之发方一寸，燔治……”。“燔发”即是血余炭。

我国第一部药学专著《神农本草经》中载有“露蜂房……熬”,“桑螵蛸……蒸”。汉代的加热炮制方法不断完善，尚有蒸（大黄等）、苦酒煮（苦参）、熬（葶苈子等）、炙（厚朴等）、炮（乌头等）、烧（贝子）等方法。

雷敩在《雷公炮炙论》中除沿用一些前人的炮制方法外，尚介绍了许多新方法，如煅法、煮法、焙法等，在所记载的炮制方法中，有135种药物采用辅料炮制，许多贝壳、矿物类质地坚硬的药物，指出需用煅法，以便粉碎应用，至今仍有指导意义。

梁代以后中药炮制不断发展，尤其是宋代炮制方法有了很大的改进。如梁代阿胶用炙法，宋代改用米炒法、麸炒法和蛤粉炒法，其中蛤粉炒阿胶沿用至今。湿纸煨、面裹煨、煅制、醋炙、酒制、麸炒、黑豆蒸等许多行之有效的炮制方法，丰富了中药炮制的内容，扩大了中药炮制品种，推动了中药炮制的发展。在当时宋代的京城临安，出现了专门从事药材炮制加工的“生药饮片”作坊，至此我国有了最早的中药饮片加工企业。

（四）其他制法方面

早在《黄帝内经》的《灵枢经·邪客篇》中就有“秫米半夏汤”治疗“邪气客人”的记载,“秫米汤”中的“治半夏”即为修治过的半夏。汉代《金匮要略方论》中有赤小豆“浸令芽出，曝干”的记述。《雷公炮炙论》中详细记载了赭石的水飞操作方法。唐代《新修本草》中记载有大豆黄卷、米曲的制作和芒硝的制备过程。唐代孙思邈在《备急千金要方》中有“凡钟乳等诸石，以玉槌水研，三日三夜，漂炼，务令极细。”唐代由官府批准并组织苏敬等人编撰了《新修本草》(《唐本草》)，书中除蒸、煮、炒、煅等炮制方法外，还有作曲、作豉、作蘗、芒硝提净等方法。宋代王衮在所著的《博济方》一书中记载有巴豆制霜法，钱乙在《小儿药证直诀》介绍了制胆南星的方法。现代的发芽法、发酵法、水飞法和提净法等炮制方法，能通过控制生产条件，改善生产环境，人工定向接种，使用球磨机等措施和方法来保证炮制品质量。

中药炮制经过先秦两汉的不断发展，直至宋代不仅形成了较系统的炮制通则，说明了部分炮制作用，还增加了一些新的炮制方法。中药炮制技术发展已初具规模，是中药炮制技术的起始和形成时期。解放以来，各地不同规模饮片厂的建立，生产规模的扩大，生产设备的不断改进，饮片加工已从手工作坊向工业化生产迈进，特别是随着科技的进步、中药生产现代化的发展、中药饮片生产企业的GMP认证及中药饮片批准文号的实施，中药炮制技术将愈加规范。

二、中药炮制理论的起始与发展

中药炮制理论的发展是根据中医药基本理论，在临床实践基础上逐步形成的。古代发现某一药物的炮制作用后，后世直接应用或再行推广应用于更多的药物，这样就逐渐形成一种规律性的认识，即形成了中药炮制理论。元代以前，在历代书籍中仅对个别药物炮制作用有所论述，经过元明两个朝代尤其是明代的进一步系统整理，渐渐形成了传统的炮制理论。大体包括以下两个方面。

(一)选择药用部位方面

由于有效成分在药物各个部位分布不同，其含量也有一定的差异，这就需要在炮制时，选取规定的药用部位，除去非药用部位，以符合用药的要求。

1．去除非药用部分方面　雷敦在《雷公炮炙论》中提出，“使山茱萸，须去肉核，……核能滑精”;“巴豆打破，剥去皮，刮去心，不尔，令人闷等”。《名医别录》中对石韦的去毛云：“毛射入肺，令人咳不可疗”。明代《医学入门》中写道“如不去皮，耗人元气”,“令人心痞”。《寿世保元》曾有“莲子食不去心，恐成卒暴霍乱”。《药品辨义》中有远志不去梗，令人烦闷等提法。清代张仲岩在他所著的炮制专著《修事指南》中总结为“去皮免损气”,“去心免烦”,“去核者免滑精”,“去芦者免吐”等。长期临床实践和现代实验证明，去除粗皮、心、毛、芦头和核等，主要是为了去除非药用部位，分离药用部位，保证临床用药的准确性。传统的炮制理论中有许多是正确的，但也有一些理论还需要在实践中不断更新、修正和完善。

2．选取药用部分方面　雷敦在《雷公炮炙论》中“凡使细辛，一一拣去双叶，服之害人”。细辛药材茎叶含微量马兜铃酸，具肾毒性，2010 版药典将药用部位定为根，修订了细辛全草入药内容。在当归的使用上提出，“若要破血，即使头一节硬实处，若要止痛、止血，即用尾……”。元代王好古的《汤液本草》在此基础上发展为“头止血，身和血，梢破血”。临床上尤以身、尾分用为多。现在研究表明，当归头、身、尾三者的微量元素和挥发油含量差异十分显著，当归头中的钙、铜、锌含量是当归身或当归尾中的 5～6 倍，挥发油、阿魏酸的含量以当归尾中最高，当归头最低。阿魏酸有扩张冠脉血管、增加冠脉流量，改善心肌出血等到作用，当归尾用于行血破瘀是有一定道理的。元代李杲在“用药法象”中提出“病在中焦上焦者用根，在下焦者用梢，根升而梢降”。明代刘纯在《本草歌括》中有：“上半身病药取根，身腰以下梢宜用。根升梢降合天真，述类象形堪妙应。”该说法后世仍有沿用。就个别药物来说，根、梢不同效用是存在的，但目前尚没有更多的资料证明其普遍性。

（二）调整药性方面

中药含有众多的天然成分，具有多种药效，通过炮制对其药性进行调整，以达到临床用药的目的。

1．生、熟异用　自汉代《神农本草经》起，就提出了生、熟的概念。张仲景“有须烧炼炮炙，生熟有定”，开创了药物生、熟异用的先导。药物经加热炮制后，对其性、味产生了很大的影响，表现出功效上的差异。元代王好古在《汤液本草》中有“生泻熟补”的认识。明代傅仁宇在《审视瑶函》中详细地论述了生熟异治理论，“药之生熟，……。盖生者性悍而味重，其功也急，其性也刚，主乎泻；熟者性淳味轻，其功也缓，其性也柔，主乎补……。”他还指出“生则性泻，性泻则耗损正气，宜熟……，熟则性缓，性缓则难攻邪气，宜生岂可用熟？”。明代龚廷贤在《寿世保元》中总结为“炒以缓其性”；清代尤乘增在《药品辨义》麦芽条下有“炒香开胃”；清代尚有生、熟各半；生、熟同用，以取二者之长。如《张氏医通》中治妇人瘀结，少腹急痛的失笑散中的蒲黄即以半生、半炒等比例应用。

古代医家通过临床实践，总结出“生泻熟补”，“生峻熟缓”，　“生毒熟减”，“生升熟降”、“补汤宜用熟，泻药不嫌生”等基本理论，在一定程度上反映了生、熟各异的用药实际情况。这些传统炮制理论蕴含着一定的科学道理，影响至今。现在通过药理实验也证明了许多药物，如地黄、何首乌、莱菔子等经过加热炮制后，药性会发生一定的变化。

2．辅料制与临床疗效　中药加入不同的辅料，采用科学的方法进行炮制，可以借助辅料发挥协同、调节作用，使中药在性味、功效、作用趋向、归经和毒副作用方面发生许多变化，从而降低毒性、缓和药性、增强疗效。

古代医家通过临床实践，对辅料在中药炮制上的应用有着许多合理的见解，对中药炮制理论的形成和发展起着很大的推动作用。晋代《肘后备急方》中有“生姜解半夏毒”，“大豆汁、远志汁解附子、乌头毒”。明代李时珍在《本草纲目》中提出的一些中药炮制理论具有一定的科学性，如白芍“今人多生用，惟避中寒以酒炒”；黄连“为治火之主药，治本脏之火，则生用之；……治中焦之火，则以姜汁炒；治下焦之火，则以盐水或朴硝研细调水和炒；治气分湿热之火，则以茱萸浸之……”。李木延在《医学入门》中写道：“苍术、半夏、陈皮，用汤泡洗，去其燥性”；“凡药入肺蜜炙”；罗周彦在《医宗粹言》中提出，枳壳“消食去积滞用麸炒，不尔气刚，恐伤元气”；傅仁宇在《审视瑶函》中说：“芩、连、知，柏之类，制之必以酒炒，庶免寒润泄泻之患”。可见多数药材经过炮制后能达到缓和药性的目的。特别是明代

陈嘉谟在《本草蒙筌》中首次系统地总结了辅料的作用，在“制造资水火”中指出：“凡药制造……；酒制升提，姜制发散，入盐走肾脏，仍仗软坚，用醋注肝经且资住痛，童便制除劣性降下，米泔制去燥性和中，乳制滋润回枯助生阴血，蜜制甘缓难化增益元阳，陈壁土制窃真气骤补中焦；麦麸皮制抑酷性勿伤上膈，……”，至今影响着辅料在中药炮制上的应用。

在辅料制理论的影响下，炮制品种逐渐增加，仅《中药炮制经验集成》中收集的酒制品约 90 种，醋制品 40 余种，蜜制品 90 余种，盐制品 70 余种。其炮制作用的解释，多以明代理论为主，认识趋于一致。

3．毒性药物的炮制　附子、乌头、半夏等药物临床疗效显著，但因毒性太大不能直接使用。早在《黄帝内经》的《灵枢经·邪客篇》中，有用“秫米半夏汤”治疗“邪气客人”，以“治”来降低毒性。汉代《神农本草经》中提到丹砂“能化为汞”，已认识到丹砂加热能分解出游离汞。《雷公炮炙论》中有巴豆“凡修事巴豆敲碎，以麻油并酒等可煮巴豆了，研膏后用”。巴豆经过上述处理，能除去一部分巴豆油，达到降低毒性的目的。明代徐彦纯在他所著的《本草发挥》中写道“用附子、乌头者当以童便浸之，以杀其毒，……”等。芫花、甘遂、斑蝥、巴豆等毒性药物，历代医家多根据相畏、相杀的制药原则，采用多种辅料进行炮制。现代研究主要是在明确毒性成分的基础上，依据毒性成分的性质，采用加热、水飞、加辅料制等方法对药物进行炮制，通过降低毒性成分的含量或使毒性成分发生改变等来降低毒性。

三、中药炮制机械的发展现状

中药饮片加工历来都是靠手工操作，60 年代以后逐步引用或研制了一些饮片加工设备，才使中药炮制由手工操作逐渐向工业化、现代化发展。

1．净制设备　近年来不断采用多种电动机械来代替手工操作。如振荡式筛药机、滚筒式去毛机、脱皮机和滚筒式、刮板式、链板式等多种类型洗药机的使用，能除去非药用部位和附着于药物上的部分杂质，并对药物进行大小分档，改善了劳动条件，提高了工作效率。但由于药物种类较多，性状各异，一些设备还存在着净选效果欠佳，污水排放不畅，耗水量大等不足之处，目前这些净选设备还不能完全代替手工操作。

2．软化设备　过去药材软化，均采用浸、洗、泡、漂、润等方法，不仅费工费时，且药物成分流失严重。近年来减压冷浸软化装置、加压冷浸软化设备、真空加温润药机、气相置换式润药设备等的研制和使用，能使药材迅速软化，并直接送至切药机上切制，实现了流水线作业，提高了生产效率。但由于目前饮片加工企业规

模小、效益普遍较差，这些软化设备还没有被广泛地推广使用。

3．切药设备　目前，除个别药材采用手工切制外，在生产上普遍使用不同类型的切药机进行饮片切制，常用的有：剁刀式切药机、旋转式切药机、转盘式切药机、多功能切药机、往复式切药机等。近年来切药设备发展很快，朝着能切制不同类型的饮片、适用于切制不同类型药物、并能连续进料的方向发展。

4．炮炙设备　滚筒式炒药机、红外线中药炒药机、电热式炒药机、电子顺控炒药机、中药电脑炒药机、中药微机程控炒药机和中药微机程控煅炉等的相继问世，除能大大降低劳动强度，提高劳动生产率外，还能保证产品质量，为饮片加热炮制的可控性提供了前提条件。

5．干燥设备　生产上广泛使用翻板式干燥机、热风干燥机、远红外辐射干燥箱、箱式干燥器等进行饮片干燥，这些设备的干燥效果和干燥能力较自然干燥明显提高。

目前炮制加工设备正处于由半机械化向机械化、自动化和电脑控制化逐步过渡阶段，由于存在着性能欠佳，规格型号不全，效率不高等方面的问题，影响着饮片加工的质量。

四、中药饮片质量标准的研究(processing drugs　research)现状

中药饮片的质量标准是保证临床安全有效的重要内容。张仲景在他所著的《金匮玉函经》中写道：药物“或须皮去肉，或去皮须肉，……，依方拣采、治削，极令净洁”，提出了中药净制的质量标准。明代陈家谟在《本草蒙筌》中指出“凡药制造，贵在适中，不及则功效难求，太过则气味反失……”。张仲岩在所著的《修事指南》中提出：“炮制不明，药性不确，则汤方无准而病症无验也”。在制药行业有“炮制虽繁，必不敢省人工；品味虽贵，必不敢减物力”，这些千秋古训将炮制与品味并提，说明了中药炮制在临床和中药制剂生产中的重要性。

《中华人民共和国药典》（国家级药品标准）一部自 63 版开始在附录中首次设有“中药炮制通则”专篇，在正文中设“炮制”内容。自 85 版药典一部开始增加水分、灰分、毒性成分含量等指标的限度范围，结束了中药炮制品完全通过眼看、口尝、鼻闻、手摸等手段，对饮片进行性状、色泽、质地和气味等方面的经验鉴别历史。

【新知识】2010 年版药典一部共收载中药炮制品 634 种，仅单独对干姜等 65 种炮制品的性状特征进行了描述，规定了大蓟炭等 7 种炮制品的水分含量、炮姜等 13 种炮制品的总灰分、甘草等 8 种炮制品的酸不溶性灰分、 炒山楂等 24 种炮制品的一些有效成分含量和盐杜仲等 8 种炮制品的浸出物含量，此外在炙甘草等 25 种炮制

品项下设有鉴别项。

为了弘扬中药炮制技术，确保炮制品质量，在70～80年代，各省、自治区、直辖市药品监督管理部门先后制订了适合当地的质量标准，如中药饮片炮制规范（地方级中药饮片质量标准），仅适合当地中药饮片生产、经营、使用。为体现当地的炮制特色，保证饮片的安全性、有效性和可控性，近年来，各省、自治区、直辖市药品监督管理部门组织相关专家对原炮制规范进行了修订，对一些品种增加了客观检测指标，完善了国家级药品标准。

现阶段，由于炮制方法难以统一，炮制品的质量检测技术落后，缺乏有效的质量控制指标，因此，中药饮片的质量控制和评价还是以经验鉴别为主，严重制约了中药现代化的发展。

【德育渗透】中药炮制技术在我国发展历史悠久，许多炮制方法沿用至今，但也有很多方法不符合现代炮制理论，达不到炮制目的。我们在学习过程中既要继承前人的优秀文化遗产，又要发扬广大，与时俱进，开拓创新，使炮制技术和炮制工艺在新时代有所突破、有所创新。

第二节　中药炮制的分类

中药炮制的分类既要体现对传统炮制方法的继承性，又要有利于现代科学方法的归纳和研究。因此，分类不仅要能够体现炮制内容的系统性、完整性和科学性，还要便于学习、掌握中药炮制的内容，有助于教学和指导生产。

一、雷公炮炙十七法

二、三类分类法

明代陈嘉谟在他所著的《本草蒙筌》中提出了三类分类法：即“火制四：有煅、有炮、有炙、有炒之不同；水制有三：或渍，或泡，或洗之弗等；水火共制造者：若蒸、若煮而有二焉，余外制虽多端，总不离此二者”。即以火制、水制、水火共制三类炮制方法为纲，覆盖了中药炮制的主要内容，是中药炮制分类的一大进步。

2010版《中国药典》一部附录收载的“药材炮制通则”中，将中药炮制工艺分为净制、切制和炮炙三大类。其中净制包括挑拣、风选、水选、筛选、剪、切等内容；切制项中除鲜切和干切外，药材需经喷淋、抢水洗、浸泡、润或漂等软化处理后切制成片、段、块、丝等形状，不宜切制的药材，可捣碎后用；炮炙包括炒、烫、煅、制炭、蒸、煮等17项内容。这种分类方法比较适用于法规和通则。

三、五类分类法

由于火制、水制、水火共制尚不能包括中药炮制的全部内容，针对三类分类法的不足，提出了五类分类法，即修治、水制、火制、水火共制和其他制法。该分类法能比较系统、全面的反映药物加工炮制工艺，较好的指导生产实际。

四、工艺与辅料相结合分类法

工艺与辅料相结合的分类法是在三类、五类分类法的基础上发展起来的。它既继承了净制、切制的基本内容，又对庞杂的炮炙项目及其内容进行概括总结，分为以辅料为纲，以工艺为目和以工艺为纲，以辅料为目的两种分类方法，前者突出辅料对药物所起的作用，后者突出了炮制工艺。该分类法能较好地体现中药炮制工艺的系统性、条理性，它吸收了工艺法的长处，采纳了辅料分类的优点，既体现了整个炮制工艺程序，又便于叙述辅料对药物所起的作用，是中药炮制中共性和个性的融合，一般多为教材所采用。

五、药用部位分类法

宋代《证类本草》及《太平惠民和剂局方》，均按药物来源属性的金、石、草、木、果、禽、兽等分类，但仍局限于本草学的范畴。现今，《全国中药炮制规范》及各省市的炮制规范，大多以药用部位来源进行分类，如分为根及根茎类、果实、种子类，全草类等。

第三节　有关中药炮制的法规

《中华人民共和国药品管理法》于 1985 年 7 月 1 日开始施行，并于 2001 年 2 月 28 日第九届全国人民代表大会常务委员会第二十次会议修订，修订后的《中华人民共和国药品管理法》于 2001 年 12 月 1 日开始施行，它是目前药品生产、使用、检验的基本法律。在其第二章《药品生产企业管理》中第十条明确规定：″中药饮片必须按照国家药品标准炮制；国家药品标准没有规定的，必须按照省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的炮制规范炮制。省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定的炮制规范应报国务院药品监督管理部门备案。″这便是中药炮制所必须遵守的法规。

一、国家级中药炮制质量标准

《中华人民共和国药典》自 1963 年版一部起开始收载中药及中药炮制品，正文

中规定了炮制方法、成品性状、用法、用量等；附录设有"中药炮制通则"专篇，规定了各种炮制方法的含义，具有共性的操作方法及质量要求，是属国家级中药炮制的质量标准。

二、地方级中药炮制质量标准

由于中药炮制具有较多的传统经验和地方特色，有些炮制工艺还不能做到全国统一，为了保留地方特色，对国家标准中没有规定的中药饮片品种，由各省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门制定、修订适合本地的中药饮片炮制规范，属于地方级中药炮制质量标准。

第二章　中药炮制的目的及对药物的影响

中药的来源广泛，所含成分复杂，在炮制过程中由于受水、加热及辅料等影响，常常会导致所含成分发生变化，使其作用发生一定的改变。因此，研究中药炮制前后化学成分的变化，对探讨中药炮制作用和炮制原理具有重要的意义。

第一节　中药炮制的目的

中药来源于自然界的植物、动物和矿物，它们或者质地坚硬、粗大，或者含有杂质、非药用部位，或者含有毒性成分等，需要经过加工炮制后才能入药。中药炮制目的是多方面的，往往一种中药可以有多种炮制方法，一种炮制方法兼有几方面的目的，这些既有主次之分，又彼此密切联系。中药炮制目的归纳起来有以下八个方面。

一、降低或消除药物的毒性或副作用(toxicity ;poisononsness)

早期的“毒药”通常是中药的总称，所谓的“毒”主要是指中药的偏性。后世的“毒”则是指中药的毒、副作用，使用不当，会产生一定的中毒现象，这与现代的“毒”的概念是一致的。有些中药虽然有较好的疗效，但由于毒性或副作用较大，影响临床应用的安全性，通过炮制以达到降低毒副作用，充分发挥其疗效的目的。

1．降低或消除药物的毒性　历代医药学家对有毒中药如乌头、附子、半夏、天南星等的炮制非常重视，采用浸渍、漂洗、蒸、煮等多种解毒方法来降低毒性。如斑蝥中的斑蝥素，既是有毒成分又是有效成分，一般采用米炒法以减少斑蝥素的含量来降低其毒性；乌头中含有毒性极强的乌头碱，用水浸泡后，经过蒸或煮使其所含的双酯型乌头碱水解成毒性较小的苯甲酰单酯碱和乌头原碱，达到降低毒性，保持其镇静、镇痛作用的目的；金钱白花蛇的头部毒腺中含有神经毒素，并含溶血成分及血球凝聚成分，在净制时去除金钱白花蛇的头部以降低毒性。朱砂通过水飞能降低游离汞和可溶性汞盐的含量，使其纯净，降低毒性。苍耳子、蓖麻子、相思子等一些种子中含有毒蛋白，通过加热炮制，使毒蛋白变性达到减毒目的。

2．降低药物的副作用　苍术中的挥发油具有“燥性”，通过麸炒，可除去苍术中的部分挥发油，缓和“燥性”；柏子仁有宁心安神、滑肠通便的作用，将柏子仁制成霜能用于失眠、心神不安而大便稀溏的患者。

二、改变或缓和药物的性能(property of　a medicine)

中药是以四气五味来表示中药的性能。性味偏盛的中药，在临床应用时会给患者带来一定的副作用。如太寒伤阳，太热伤阴，过酸损齿伤筋，过苦伤胃耗液等。为了适应不同病情和患者体质的需要，一方面通过配伍的方法，另一方面可用炮制的方法来改变或缓和药性，使临床应用各有所长。

1．改变药物的性能　每一味中药都有其特有的性味，即有其固有的作用，通过炮制可改变一些中药的性味，扩大其用药范围。如生地性寒，具清热，凉血，生津的作用，经蒸制成熟地后，其药性变温，有补血滋阴，养肝益肾的作用。天南星辛温燥烈，以胆汁制成胆南星后，药性由温转凉，有清化热痰之作用。

2．缓和药物的性能　一些中药由于药性过猛，易伤患者元气，通过炒制、制霜或加入与药性相对立的辅料(包括中药)来炮制，以制其偏性，缓和其刚烈之性。如芥子炒后能缓和辛散走窜之性，以免耗气伤阳；瓜蒌仁去油制霜后，能降低脂肪油含量，滑肠作用显著减弱；大黄经酒蒸或酒炖后结合性蒽醌含量下降，泻下效力降低了 95%左右；百部对胃有一定刺激性，蜜炙后可缓和对胃的刺激性。后人常用炒制、蜜炙等炮制方法来缓和药性，并总结有“甘能缓”，“炒以缓其性”的规律。

三、增强药物疗效(curative effect)

中药除了通过配伍来提高疗效外，炮制是达到这一目的的又一个有效途径和手段。

明代《医宗粹言》写道：“决明子、萝卜子、芥子、苏子、韭子、青葙子，凡药用子者俱要炒过，入煎方得味出。”这便是现代“逢子必炒”的根据和用意。由于大多数种子或果实常被有硬壳，不易煎出有效成分，炒后表皮爆裂、质地疏脆，使有效成分便于煎出。如王不留行、牛蒡子等。

一些中药所含的活性成分在水中的溶解度小，影响其煎出率，可通过适当的炮制处理提高溶出率。如磁石、龙骨、石决明等矿物类、贝壳类药物经煅制后，可使其质地变疏脆，利于煎出有效成分；款冬花、紫菀等化痰止咳药经蜜炙后，由于蜂蜜甘缓益脾，润肺止咳的协同作用而增强了该药的疗效；苦寒的知母、黄柏用咸寒润燥的盐水进行炮制，能增强二者的滋阴降火作用。

四、改变或增强药物的作用趋向(direction)

中药作用于机体的趋向是以升降浮沉来表示的，它与中药的性味有密切的关系。药物经过炮制后，由于药性的改变而引起其作用趋向的变化。李时珍在《本草纲目》中有“升者引之以咸寒，则沉而直达下焦；沉者引之以酒，则浮而上至颠顶。”如生

黄柏作用于下焦，有清热燥湿的作用，酒炙后，能借助酒的升腾作用，引药上行，清上焦头面之火，而盐炙后则能增强滋肾阴，泻相火，退虚热的作用。生莱菔子涌吐风痰，升多于降，炒后降气化痰，消食除胀，降多于升。由此可见，炮制能使一些中药的升降浮沉性能发生一定变化。

五、改变或增强药物的作用部位(position)

归经是中药对于机体某部位（脏腑经络）的选择性作用，表示该药对某些脏腑和经络有明显的治疗作用，而对其他脏腑和经络没有作用或作用不明显。很多中药能治疗几个脏腑经络疾病，这也为中医临床用药带来了一定的困难，为使中药能更准确地作用于患病的脏腑，常常加入一些辅料炮制，使药性发生变化的同时，改变或增强对疾病的作用部位。如知母有清肺，凉胃，泻相火的作用，归肺、胃、肾经；盐炙后增强滋阴降火的作用，主入肾经。柴胡有解表退热，疏肝解郁，升举阳气的作用，归肝、胆、心包经；醋炙后可增强疏肝止痛的作用，主入肝经。百合养阴润肺，清心安神，归心、肺经；蜜炙后，增强润肺止咳作用，主入肺经，多用于肺虚久咳或肺痨咳血。前人从实践中总结出：“盐制入肾”，“醋制入肝”，“蜜制入脾”等一些规律性的认识，具有一定的科学性。

【新知识】中药饮片数量大，基础薄弱，可采取分步实施。如可首先建立毒性药材饮片的质量标准，以确保炮制减毒、质量可控，安全有效，使毒性中药通过炮制加工而发挥独特疗效。如制附子回阳救逆（强心升压）已被中、日两国学者所阐明；由雄黄（As4S4）制备砒霜（As203），其制剂治疗急性早幼性粒细胞白血病的独特疗效已引起国内外普遍关注。在优先解决毒性药材饮片质量控制后，再进一步建立用量大、原药材能按标准大宗生产的中药饮片质量标准，以达到分批建立起中药饮片质量标准体系的目的。

在建立饮片质量标准时，考虑到炮制前后药效物质会有变化，而且有的炮制尚有辅料引入，故应通过深入科学研究，逐渐建立起能切实保证饮片质量的标准，以确保生熟饮片发挥不同的治疗作用，这是中药炮制的灵魂所在。当然在此过程中还要一并考虑中药饮片加工炮制工艺的统一和建立适应中药饮片生产特色的 GMP 管理规范，以保证在有优质中药材的前提下，生产出优质中药饮片。中药材的成分已很复杂，即使单味药，从化学角度看，已经是个复方了，而炮制工艺过程更增加了物质的复杂性，因而指纹图谱或许是建立中药饮片质量标准可供选择的质控技术。

六、便于调剂(make up a prescription)和制剂 (preparation)

药材或是由于个体较大或是由于质地坚硬等原因，为临床调剂和煎煮带来诸多不便。炮制时常对个体较粗大的植物类药材如黄芪、厚朴、益母草、大黄等切制成一定规格的片、丝、段、块等饮片，便于进一步炮制、粉碎和临床调配时剂量的分取。一些果实、种子类中药如酸枣仁、牵牛子等，通过炒制可使果皮（种皮）爆裂或产生裂隙，使质地疏脆，便于粉碎和临床调配时的碾捣。矿物类、贝壳类及动物骨甲类药物，如龙齿、自然铜、牡蛎、穿山甲等，采用明煅、煅淬、砂烫醋淬法进行炮制，使其质地变得酥脆，易于粉碎，便于煎出有效成分。

一些质地坚硬或形体过小的矿物药、植物类药和在临床上有特殊要求的药物，可在调配前进行碾捣、制绒或拌衣，以方便调剂和制剂。

【德育渗透】通过对中药炮制目的的介绍，教育学生培养良好的职业道德，树立依法炮制的观念，在炮制的方法、工艺、影响因素等各个环节严把质量关，使中药饮片、中药制剂达到质量要求，符合临床用药的标准。

七、便于贮藏及保存药效。

绝大多数的植物类药常常含有一定量的水分，在适宜的外界条件下易出现发霉、虫蛀、泛油等变异现象，动物类和一些昆虫类药材上常附着有虫卵和微生物，加热炮制后能降低水分含量，杀死虫卵和附着的微生物，避免霉变和虫卵孵化等现象的发生。果实、种子类药材经过炒制、蒸制或煮制等处理，能破坏体内的各种酶，终止种子发芽。黄芩、杏仁等含苷类成分的药材在相应酶的作用下能使苷类成分分解，经过加热处理，能破坏相应酶的活性，避免有效成分被酶解而损失，以利于苷类成分的保存。

八、矫臭矫味，便于服用

某些动物类(如紫河车、五灵脂等)或其他具有特异不快气味(如马兜铃、瓜蒌子等)的药物，往往因气味恶劣，为病人所厌恶，难以口服或服后出现恶心、呕吐、心烦等不良反应。为了利于服用，常将此类药物采用炒、漂洗、酒制、醋制、蜜制等方法进行加工炮制，起到矫臭矫味、使病人乐于服用的效果。

九、提高药物净度，确保用药质量

中药在采收、运输、保管等过程中，常常会混有泥土、砂粒、其他药材等杂质、残留的非药用部位及虫蛀品、霉烂品等，通过分离、净选、清洗等加工处理，使其达到一定的净度，这对保证汤剂和中成药的剂量准确，确保其内在质量有着重要的意义。

第二节　炮制对药物化学成分的影响

中药经过炮制后，一些成分的含量会增加，另一些成分的含量会减少或消失，或者产生新的化合物。因此，研究中药炮制前后化学成分的变化，对改进炮制工艺以及以有效成分含量、毒性成分限量作为评价饮片的质量标准，保证用药安全、有效和适应辩证施治的用药需要都具有重要的意义。

一、炮制对含生物碱类药物的影响

生物碱(alkaloid)是一类含氮的有机化合物。通常有似碱的性质。游离生物碱一般不溶或难溶于水，而易溶于乙醇、氯仿等有机溶媒，亦可溶于酸中。大多数生物碱盐类则可溶于水，难溶或不溶于有机溶媒。

1．软化处理　大多数游离生物碱不溶于水，一些季铵类生物碱（如小檗碱）和一些生物碱的同分异构体可溶于水。因此药材在软化时，应尽量减少与水接触的时间，采取少泡多润的原则，以减少生物碱的损失，保证临床疗效。

2．辅料的影响　辅料对生物碱类成分可产生多种影响。

（1）酒　酒是一种良好的溶剂，有极性溶媒的性质，又有非极性溶媒的性质，游离生物碱及其盐类都易溶于酒中。如黄连中的小檗碱在水中的溶出率为58.2%，酒黄连可达90.0%。

（2)醋　药物经醋制后，所含的游离生物碱能与醋酸结合成醋酸盐（易溶于水），能提高其水煎液中的溶出率。如延胡索。

在植物体内，所含的生物碱常常与有机酸、无机酸结合成不溶于水的复盐，如鞣酸盐、草酸盐等，药物经醋制后，醋酸能取代上述复盐中的一部分酸，形成可溶于水的醋酸盐复盐，从而增加在水中的溶解度。

3．加热处理　各种生物碱都有不同的耐热性。石榴皮、龙胆草、山豆根等药材中所含的生物碱遇热活性降低，因而以生用为宜。一些生物碱如乌头中的乌头碱、马钱子中的士的宁等既是有效成分又是有毒成分，遇热可产生水解、分解等变化，炮制时常用煮、蒸、炒等加热办法，以改变生物碱的结构，达到制毒增效的目的。

不同药用部位所含生物碱类成分及其生物活性有所不同，如麻黄茎中含有的生物碱具有升高血压作用，而麻黄根所含的生物碱则具有降低血压作用，在净选加工时应严格区分不同药用部位，以确保疗效。

二、炮制对含苷类药物的影响

苷(glucoside)系糖分子中环状半缩醛上的羟基与非糖部分(苷元)中的羟基(或

酚羟基)失水缩合而成的环状缩醛衍生物。一般易溶于水或乙醇中，有些苷也易溶于氯仿和乙酸乙酯，但难溶于乙醚和苯。苷的溶解度受糖分子数目和苷元所含极性基团影响，若苷元极性基团多，则在水中的溶解度大，反之，在水中的溶解度就小。

1．软化处理　多数苷类成分易溶于水，因此含苷类成分的药材如大黄、甘草等在切制前进行软化处理时应尽量采用少泡多润的方法，以免苷类成分溶于水而流失，或发生水解而降低含量。

2．辅料的影响　酒可提高含苷类药物的溶解度而增强疗效，常作为炮制含苷类药物的辅料。如柴胡酒炙后，柴胡皂苷含量高于生品。由于苷类成分在酸性条件下容易水解，苷类为药物的有效成分时，除医疗上的专门要求外，一般少用或不用醋作辅料。

3．加热处理　含苷类成分的药物往往在不同细胞中含有相应的分解酶，在一定温度和湿度条件下可被相应的酶所分解，如槐花、苦杏仁、黄芩等含苷类药物，常采用炒、蒸、烘、 或曝晒的方法以破坏或抑制酶的活性。

三、炮制对含挥发油类药物的影响

挥发油(naphtha)通常也是一种具有治疗作用的活性成分，挥发油也称精油，是经水蒸气蒸馏所得到的挥发性油状成分的总称。一般在常温下为易流动的油状液体，可以自行挥发而不留任何油迹，具有芳香性和挥发性。大多数挥发油比水轻，溶于多种有机溶剂及脂肪油中，在70％以上的乙醇中可全溶，在水中的溶解度极小。

1．软化处理　挥发油在植物体内，多数是以游离状态存在，有的则以结合状态存在。对以游离状态存在的挥发油类药材，如薄荷、荆芥等宜在采收后趁鲜切制或喷润软化后迅速切制，不宜带水堆积久放，以免发酵变质，影响质量。而以结合状态存在的挥发油类药材，则宜堆积发酵，使其香气逸出。如厚朴必须经过发汗后，才能逸出香味，生产出优质的饮片。

2．辅料的影响　一些药物中所含的挥发油具有毒、副作用，需要通过炮制降低或除去挥发油，以满足医疗需要。如蜜炙麻黄，通过蜜炙加热处理，使麻黄中具有发汗作用的挥发油减少，缓和其发汗作用，便于临床应用；又如苍术含挥发油较多，且具有刺激性，即中医所说的“燥性”，麸炒或米泔水制后可降低挥发油的含量，降低其副作用；再如乳香挥发油对胃有较强的刺激性而致呕，生品多外用，经醋制后，除去大部分挥发油，使毒性和刺激性降低，可供内服。

3．干燥和加热处理　含有挥发性芳香气味的药材，干燥时宜选用阴干或低温干燥的方法，炮制时尽量少加热或不加热，雷敦在《雷公炮炙论》中就提出了茵陈等

“勿令犯火”。薄荷、藿香等含挥发性成分的药材在临床上多生用，以减少挥发油的损失。药物经炮制后，不仅使挥发油的含量发生变化，有的甚至发生了质的变化，如颜色加深，折光率增大，或产生新的成分，有的还可改变药理作用。如荆芥炒炭后，从其所含挥发油中检出了 9 种生荆芥所没有的新成分。

【新知识】研究温度及时间对毒性成分的影响。要在一定温度、时间内，连续观察不同温度对有毒成分的影响及在受热过程中含量变化的关系.最好结合毒副作用及安全性评价实验数据.经多次研究数据积累，分析成分含量与炮制温度及受热时间之间规律性关系，求得其相关性。绘制的曲线应包括:①在什么温度时间下，有毒成分开始变化，到什么温度及时间下成分开始破坏。②纪录随着温度升高，时间延长，成分含量从高到低变化过程绘制多个时间点及温度点毒性成分下降的确切的百分率及安全性评价数据。这一组数据原则上应类似于标准曲线线性范围作用，原则上应准确反应毒性成分百分之百的变化过程。

四、炮制对含鞣质类药物的影响

鞣质是一类复杂的多元酚类化合物，广泛地存在于植物中，具有一定的生理活性，在医疗上常作为收敛剂，具有收敛止血、止泻、抑菌、保护黏膜等作用，有时也用作生物碱及重金属中毒的解毒剂。

鞣质是多元酚羟基，极性较强，易溶于水，尤其易溶于热水。因而以鞣质为主要药用成分的药物，如地榆、虎杖、侧柏叶、石榴皮等在软化时要格外注意与水接触的时间。鞣质遇铁能发生化学反应，生成墨绿色的鞣质铁盐沉淀，因而在炮制含鞣质成分的药物时，忌用铁器，避免鞣质与铁发生反应。鞣质为强还原剂，暴露于日光和空气中易被氧化，使得药物片面颜色加深。如中药槟榔、白芍等切片后露置于空气中会导致色泽泛红，就是鞣质被氧化所致。鞣质在碱性溶液中变色更快，所以在炮制过程中要特别注意。

鞣质能耐高温，经高温处理，一般变化不大。如大黄含有致泻作用的蒽苷和具有收敛作用的鞣质，经酒蒸、炒炭炮制后，蒽苷的含量明显减少，但鞣质含量变化不大，故可使大黄致泻作用减弱，而收敛作用相对增强。但也有一些含鞣质药材经高温处理会影响疗效，如地榆炒炭时温度过高，其抑菌作用则大大降低。

五、炮制对含有机酸类药物的影响

有机酸(organic acid)广泛存在于植物细胞液中，特别是未成熟的肉质果实内。有机酸种类很多，有的是脂肪族羧酸，有的是芳香酸。药材中常见的有机酸有甲酸、

乙酸、乳酸、琥珀酸、苹果酸、酒石酸、枸橼酸、草酸、原儿茶酸、没食子酸等，对人体营养及生理活动都有重要作用。

1．软化处理　有机酸在植物体内一般呈游离状态存在，也有与钾、钠、钙、镁、镍、钡等离子结合成盐类存在的。低分子的有机酸大多能溶于水。因此软化时宜采用少泡多润的方法，以防止有机酸类成分的损失。有的植物体内含有大量的可溶性草酸盐，往往具有毒性，如酢浆草，动物食用后可产生虚弱、抑制，甚至死亡，则可通过水处理将其除去。

2．加热处理　加热可使某些有机酸得到破坏，因此对含量过高而有毒副作用的有机酸类药材，宜通过加热处理，以适应临床需要。如山楂炒焦后，酸性降低，能减少对胃肠道的刺激性。

有些有机酸能与生物碱结合生成盐，有利于药效发挥。有报道，生黄连小檗碱的溶出率为58.17%，而吴茱萸制黄连的小檗碱溶出率约为85%。

六、炮制对含油脂类药物的影响

油脂(oil)的主要成分是长链脂肪酸的甘油酯，大多数存在于植物的种子中，通常具有润肠通便或致泻等作用，有的作用峻烈，则具有一定毒性。

油脂类药物在炮制过程中，经加热、压榨能除去部分油脂类成分，缓和滑肠致泻作用，或降低毒副作用，保证临床用药安全有效。如柏子仁去油制霜后能降低或消除滑肠作用；瓜蒌仁去油制霜可去除令人恶心、呕吐之弊，便于服用。巴豆油既是巴豆的有效成分，又是有毒成分，加热去油制霜后，能减低毒性，便于内服。

七、炮制对含树脂类药物的影响

树脂(resin)是一类复杂的混合物，多由萜类化合物在植物体内经氧化、聚合等作用而生成，通常存在于植物组织的树脂道中。植物体在外伤的刺激下，即能分泌出树脂，形成固体或半固体物质，分为油树脂、胶树脂、油胶树脂三种。树脂多有一定生理活性，具有防腐、祛痰、消炎、镇静、镇痛、解痉、活血、止血等作用。

1．辅料的影响　树脂一般不溶于水，而溶于乙醇等有机溶媒。炮制含树脂类药物时，可用料酒、醋处理，以提高树脂类成分的溶解度，增强疗效。如五味子的补益成分为一种树脂类物质，酒蒸后可提高疗效；乳香、没药经醋制，能增强活血止痛作用。

2.加热处理　加热炮制可增强某些含树脂类药物的疗效，如藤黄经高温处理后，抑菌作用增强。但有的树脂类药物，如乳香、没药炒制温度过高，可促使树脂变性，

影响疗效。因此，对于具有毒副作用的树脂类成分，可通过加热炮制破坏部分树脂。如牵牛子树脂具有泻下去积作用，经炒制后部分树脂被破坏，泻下作用得以缓和。

八、炮制对含蛋白质、氨基酸类药物的影响

蛋白质(protein)是生物体内所有化合物中最复杂的物质。蛋白质水解后能产生多种氨基酸(amino acid)，很多种氨基酸都是人体生命活动所不可缺少的。另外，所有的酶也都是蛋白质。

1. 软化处理　蛋白质是一类大分子的胶体物质，多数可溶于水，生成胶体溶液，一般煮沸后由于蛋白质凝固，不再溶于水。纯净的氨基酸多是无色结晶体，易溶于水。由于蛋白质、氨基酸具有水溶性，故该类药物不宜长期浸泡于水中，以免损失有效成分，影响疗效。

2. 加热处理　加热可使蛋白质凝固变性，大多数氨基酸遇热不稳定。因此，某些富含蛋白质、氨基酸类成分的药材以生用为宜，如雷丸、天花粉、蜂毒、蛇毒、蜂王浆等。一些含有毒性蛋白质的中药可通过加热处理，使毒性蛋白变性而降低或消除毒性，如巴豆、白扁豆等药物。此外，某些含苷类有效成分的药物，如黄芩、苦杏仁经沸水煮、燀后，可破坏与苷共存的酶的活性，避免苷类成分被分解而影响疗效。蛋白质加热处理以后，往往还能产生一些新的物质，而取得一定的治疗作用。如鸡蛋黄、黑大豆等经过干馏处理，能得到含氮的吡啶类、卟啉类衍生物而具有解毒、镇痉、止痒、抑菌、抗过敏等作用。

氨基酸还能在少量水分存在的条件下，与单糖产生化学反应，生成具有特异香味的环状化合物。如缬氨酸和糖能生成味香可口的褐色类黑素，亮氨酸和糖类能产生强烈的面包香味。所以麦芽、稻芽等炒后变香而具有健脾消食作用。

蛋白质能与许多蛋白质沉淀剂，如鞣酸、重金属盐等产生沉淀，因此，一般不宜和鞣质类的药物一起加工炮制。酸碱度对蛋白质和氨基酸的稳定性、活性影响很大，加工炮制时也应根据药物性质妥善处理。

【德育渗透】目前中药炮制尚处于经验操作阶段，而中药所含成分复杂，在炮制时如达不到成品要求或炮制太过，都会导致其成分的不一致，继而影响疗效。因此在炮制时掌握好炮制程度，保证其质量，能保证临床有药的安全性和有效性。

九、炮制对含无机化合物类药物的影响

无机成分(mineral)大量存在于矿物、动植物化石和甲壳类药物中，在植物药中也含有较多的无机盐类，如钠、钾、钙、镁盐等，多与有机酸结合成盐而存在。

矿物类药物通常采用明煅或煅淬的方法，以改变其物理性状，使之易于粉碎，有利于有效成分溶出，或形成有利于胃肠道吸收的新成分，从而增强疗效。如自然铜火煅后，主含的二硫化铁（FeS2）成分分解为硫化铁 FeS，醋淬后，一部分硫化铁生成醋酸亚铁 Fe(AC)2，使药物中的铁离子溶出率增加，能促进体内造血系统功能增强。某些含结晶水的矿物药，如石膏、明矾等经煅制后失去结晶水而改变药效。有的矿物药在加热过程中，还可改变其所含的化学成分，产生新的治疗作用。如炉甘石的主要成分为碳酸锌(ZnCO3)，煅后变为氧化锌(ZnO)，具有解毒，明目退翳，收湿止痒，敛疮的作用。有的药物中所含的无机成分在加热后可转化为有毒物质，如雄黄(As2S2)经加热后可生成剧毒性的 As2O3，故有“雄黄见火毒如砒”之说。朱砂、雄黄等含有的游离汞和可溶性汞为毒性成分，采用水飞法，可降低其含量，以利临床使用。

许多微量元素是人体健康不可缺少的物质。人体生命活动中必需的微量元素有 16 种，与人体密切相关的有 25 种。如锌、铜、硒等这些微量元素一般对热稳定，炮制破坏了其他有机成分，而使这些微量元素更容易溶出，有利于疗效的发挥。

含有水溶性无机盐类成分的植物药，如夏枯草中含有大量钾盐，应减少与水接触的时间，防止有效成分的流失。

【新知识】在建立饮片质量标准时，考虑到炮制前后药效物质会有变化，而且有的炮制尚有辅料引入，故应通过深入科学研究，逐渐建立起能切实保证饮片质量的标准，以确保生熟饮片发挥不同的治疗作用，这是中药炮制的灵魂所在。当然在此过程中还要一并考虑中药饮片加工炮制工艺的统一和建立适应中药饮片生产特色的 GMP 管理规范，以保证在有优质中药材的前提下，生产出优质中药饮片。中药材的成分已很复杂，即使单味药，从化学角度看，已经是个复方了，而炮制工艺过程更增加了物质的复杂性，因而指纹图谱或许是建立中药饮片质量标准可供选择的质控技术。

总之，中药经过各种不同的加工炮制处理以后，其所含成分均有可能发生各种不同的变化，这些变化有些已被人们所了解，但绝大多数还有待深入研究。

第三章　中药炮制品的质量要求和贮藏保管

中药炮制品的质量优劣与炮制工艺、操作方法、辅料及其用量、贮藏保管等密切相关。因此要保证中药炮制品的质量，除规范炮制工艺，统一炮制方法外，还必须具备良好的贮存条件，采取科学合理的保管方法和技术。

第一节　中药炮制品的质量要求

现代科学技术的发展，为中药炮制品的质量检测与评价提供了科学的依据。目前检测和评价炮制品质量主要是通过净度、形态、色泽、气味等方面的外观指标和水分、灰分、浸出物、有毒成分、有效成分和卫生学检查等内在质量两方面进行。随着仪器和检验技术的不断发展，对炮制品的质量要求也越来越趋向客观化、合理化和科学化。

一、外观质量(quality)

外观质量主要包括饮片的净度、片形、色泽、气味等，是影响炮制品质量的重要因素。

1. 净度净度系指中药炮制品的纯净度，可以用炮制品所含杂质及非药用部位的限度表示。中药炮制品应有一定的净度标准，不应含有泥沙、灰屑、杂质、非药用部位和霉变品、虫蛀品等，否则会导致剂量不准而改变配伍关系，进而影响临床效果。

国家中医药管理局关于《中药饮片质量标准通则（试行）》的通知中对各类药物的药屑、杂质均有限量要求。如果实、种子类、全草类、树脂类等含药屑、杂质不得超过 3%；根类、根茎类、藤木类、叶类、花类、皮类、动物类、矿物类、菌藻类等含药屑、杂质不得超过 2%；炒制品中的炒黄品、米炒品等含药屑、杂质不得超过 1%；炒焦品、麸炒品等含药屑、杂质不得超过 2%；炒炭品、土炒品等含药屑、杂质不得超过 3%；炙品中的酒炙品、醋炙品、盐炙品、姜炙品、米泔炙品等药屑、杂质不得超过 1%；药汁煮品、豆腐煮品、煅制品等含药屑、杂质不得超过 2%；发酵制品、发芽制品等含药屑、杂质不得超过 1%；煨制品含药屑、杂质不得超过 3%。

检查炮制品的净度时，首先取定量样品，拣出杂质，将全草类、细小种子类过三号筛，其他类炮制品过二号筛。药屑、杂质合并称量。按公式计算该炮制品的净度，净度（%）=（抽检样品的重量-样品中药屑、杂质重量）/样品总重量×100%。

2. 片型及粉碎粒度片型即饮片的外观形状。常见的片型有极薄片、薄片、厚片、

斜片、直片、丝、段、块等。不论哪一种片型均要符合《中国药典》的规定。药典没有的，可执行所在省、自治区、直辖市的地方标准。

（1）片型　要求均匀、整齐，色泽鲜明，表面光洁，无污染，无泛油，无整体，无枝梗，无连刀、掉边、皱纹片、翘片等不合格饮片。《中药饮片质量标准通则（试行）规定：异型片不得超过 10%；极薄片不得超过该片型标准厚度 0.5mm；薄片、厚片、丝、块不得超过该片型标准厚度 1mm；段不得超过该片型标准长度 2mm。

(2)粉碎粒度不宜切片的药材，或临床和制剂上有特殊需要的，将净制处理后的药材，直接破碎成不同规格的颗粒，称为颗粒饮片，颗粒的大小就是破碎度大小。颗粒饮片可用粉碎机不加筛网或加粗筛网制备，也可用特制的破碎机制备。颗粒饮片要求粒度均匀，无杂质，粉末分等应符合《中国药典》规定。

3. 色泽(colour and lustre)包括中药饮片(Chinese Medicinal Slices)的颜色和光泽。任何饮片均具有固有色泽，加工炮制或贮藏保管不当都会引起饮片色泽变化，非正常的色泽变异则影响药品质量。

影响饮片色泽变化的因素主要有：①加热炮制后常导致生品的颜色加深，有的甚至改变了其固有色泽。如黄色的甘草片经蜜炙后变为深黄色，黄白色或淡黄色的白茅根炒炭后则变为棕褐色。②一些花、叶类药物，经日晒、贮藏过久或在空气中裸露时间过长，会使颜色变淡或加深，从而使药效降低。③有些药材因软化或干燥方法不当，引起饮片色泽变异，如黄芩蒸后趁热切片能保持原有色泽，而冷浸后切片则使饮片变绿（有效成分流失）；槟榔、白芍切制后曝晒于空气中，所含的鞣质成分因氧化成鞣红而使饮片泛红。

关于炮制品的色泽要求，《中药饮片质量标准通则(试行)》中规定：各炮制品的色泽除应符合该品种的标准外，各炮制品的色泽要均匀，炒黄品、麸炒品、土炒品、蜜炙品、醋炙品、盐炙品、酒炙品、油炙品、姜汁炙品；米泔水炙品、烫制品等含生片、糊片不得超过 2%；炒焦品含生片、糊片不得超过 3%；炒炭品含生片和完全炭化者不得超过 5%；蒸制品应色泽黑润，内无生心，未蒸透者不得超过 3%；煮制品未煮透者不得超过 2%；有毒药材应煮透；煨制品含未煨透者及糊片不得超过 5%；煅制品含未煅透者及灰化者不得超过 3%。

4. 气味(smell)炮制品的气味取决于所含成分、辅料类型、炮制方法、贮藏条件、贮藏时间等因素，是中药及其炮制品质量的重要依据。一些芳香类中药如独活、薄荷、紫苏等在加工和贮藏过程中要尽量保持其固有气味。对有异味的药物，可通过炮制加以矫正，如马兜铃的异味可致呕吐，蜜炙后能得以矫正；僵蚕、九香虫、

蕲蛇等动物类药物多具有腥臭气味，炮制后能减轻其不良气味。因此，药物在加工、炮制、贮藏保管的过程中，要根据临床要求进行调整。

二、内在质量

1．灰分　灰分是将净药材或药材炮制品，在高温下灼烧灰化后所得的残留物。所得的灰分称“生理灰分”。在生理灰分中加入稀盐酸滤过，将残渣再灼烧，所得的灰分为“酸不溶性灰分”。检查中药饮片质量，尤其是纯净度时，灰分是重要的指标。如果测得的灰分数值高于正常范围，如当归总灰分超过7.0%，酸不溶性灰分超过2.0%（即超过《中国药典》2010版规定），则表示有泥沙杂质或其他无机物混入。因此，灰分的测定是衡量炮制品纯净度的有效方法。

2．水分　药材及饮片一般都含有一定的水分，水分含量是衡量中药饮片质量的基本指标之一。饮片水分含量过多，有效成分易发生分解、酶解，贮藏时容易出现虫蛀、霉变等现象，同时还会减少配伍或投料的实际用量，降低汤剂和中成药的疗效；水分含量过低，一些饮片会出现失润、干枯，甚至碎裂等现象。能使药物安全贮藏而不易发生质量变化的水分含量范围称为药材的“安全水分”。所以，药典规定了一些中药饮片的水分含量，如牛膝水分含量不得超过13.0%，莲子水分含量不得超过14.0%。

一般中药炮制品的水分含量宜控制在7%～13%。由于炮制方法和各类药物的具体性质不同，一些饮片水分含量会超出该范围。为保证中药饮片质量，《中药饮片质量标准通则（试行）》规定了酒炙品等的水分含量范围。如酒炙品、醋炙品、盐炙品、姜汁炙品、米泔水炙品、蒸制品、煮制品、发芽制品、发酵制品，水分含量均不得超过13%；烫制后醋淬制品水分含量不得超过10%；蜜炙品水分含量不得超过15%。

3．显微鉴别　分组织鉴别和粉末鉴别两个方面。是利用显微镜来观察炮制品的组织结构或粉末中的组织、细胞、内含物等特征，以鉴别炮制品的真伪、纯度，甚至质量。如《中国药典》2010版炮姜项下设有显微鉴别，与干姜的主要区别是炮姜粉末中偶见糊化的淀粉粒团块。

4．理化鉴别　是用化学或物理的方法对炮制品中所含的化学成分进行鉴别试验，主要包括显色反应与沉淀反应、荧光鉴别、升华物鉴别与薄层色谱鉴别等，通常只作定性试验，少数只作限量试验。如《中国药典》2010版炙甘草项下设有薄层色谱鉴别。

5．有效成分(effective component)　中药的有效成分是指具有治疗作用的物质，如生物碱、苷类、挥发油类等。测定有效成分的含量是衡量中药饮片质量的首

选方法，也是评价中药饮片质量最可靠、最准确的方法。

中药经炮制后，有的有效成分发生了质变，绝大多数炮制品的有效成分则发生了量变。目前对中药炮制前后有效成分变化、量变的幅度和标准研究较少，因此，制定饮片的有效成分含量标准，对探索炮制原理，规范炮制工艺，统一炮制方法，保证炮制品质量稳定具有十分重要的意义。在2010版《中国药典》中对一些中药炮制品的有效成分或指标性成分含量规定了最低限度，如酒黄芩干品中，含黄芩苷（C21H18011）不得少于9.0%，炙黄芪干品中，含黄芪甲苷（C41H68014）不得少于0.030%。

【德育渗透】中药成分复杂，炮制后有的成分增加了，有的成分减少了，还有一些成分发生了水解、分解等变化，因此中药研究炮制前后成分是研究炮制原理必不可少的。但是由于目前研究所限，我们对绝大多数药物成分的变化尚不知道，故依法炮制、规范操作是保证炮制品质量的重要保证。

6．浸出物　浸出物是药材或其炮制品用适当的溶媒浸提，所得的干浸膏。当有效成分尚不完全清楚或没有准确的定量方法时，浸出物含量是衡量饮片质量的重要指标。由于常用水和乙醇作为浸出溶媒，故分别称水溶性浸出物和醇溶性浸出物。如《中国药典》2010版规定：杜仲醇浸出物不得少于11.0%，百部水浸出物不得少于50.0%。

7．有毒成分　很多中药都含有一定的毒性成分，而常常是毒性越强，生物活性也越强。为保证临床用药的安全性，必须经过炮制，以降低毒性成分含量或使其有毒成分转化成毒性较弱或无毒的有效成分。国家食品药品监督管理部门为加强毒性中药材的生产管理，对该类饮片，实行统一规划，合理布局，定点生产的办法，同时标明有效成分、有毒成分的含量及其他限量，以确保临床用药的安全性。在《中国药典》2010版中规定了巴豆、草乌等毒性药物的有毒成分限量范围。如制川乌按干燥品计算：含酯型生物碱以乌头碱（C34H47NO11）计，不得过0.15%，含生物碱以乌头碱(C34H47NO11)计，不得少于0.20%；马钱子粉按干燥品计算：含士的宁（C21H22N2O2）应为0.78~0.82%。

8．有害物质　由于环境污染，使一些中药及其饮片所含的重金属、有害元素（如铅、镉、砷等）及农药残留量等有害物质超标，严重影响着中药材、中药饮片及中成药出口，同时也容易使服用者中毒或产生蓄积性中毒。通过炮制降低有害物质的含量或残留量，提高中药饮片的质量，对促进中药出口，保证用药安全具有十分重要的意义。

【新知识】中药现代化应在继承中医辨证用药特色和中药生产自身发展规律的基础上，充分利用和借鉴现代科学技术和西方制药技术的经验，研究创新。这是一项新的系统工程，应从原料药做起，要实现中药材采制、种植、饲养技术、中成药饮片炮制技术、中药成方制剂制备技术及中药产品质量评价的现代化，并与中医药理论和中医临床研究同步进行。现阶段先研究完善中药（药材、饮片、成药）生产质量管理规范来指导生产，并制定出中药生产技术操作规程，力保中药产品质量的稳定。中药现代化应考虑适应中医辨证用药的需求，不断研制开发出高质量、高疗效的中药新药，使传统中药发扬光大，为维护人类生命健康作出新贡献。

9．卫生学检查　中药炮制品被微生物污染，是一个较普遍而严重的问题。因此，在中药加工炮制过程中必须注意车间环境、设备和人员卫生。此外，还应进行细菌数、霉菌数、酵母菌数、控制菌数、螨及活螨等检查。

10．包装的检查包装是影响中药炮制品质量的又一重要因素。药物经包装后可避免或减少温度、湿度、空气等自然因素对饮片的影响，阻止外界微生物、昆虫等的侵害，且有利于贮藏、保管和运输。因此，在药物流通过程中，检查其包装是保证药物质量的重要措施。目前发展较迅速的有无菌包装、真空包装等。

第二节　贮藏中的变异现象及其因素

中药及其炮制品的贮藏保管是中药采集、加工、炮制的最后一个环节，因此贮藏保管是否得当，直接影响着炮制品的质量，进而关系到临床用药的安全性与有效性。

一、贮藏(storage)中常见的变异现象

1．发霉(worm-eaten)发霉是指药物受潮后，在适宜的温湿度条件下其表面和内部滋生和繁殖了霉菌的现象。霉菌在生长繁殖过程中分泌酵素，分解有机物，溶蚀药物组织，不仅使饮片腐烂变质，而且有效成分也遭到破坏，最终导致不能药用。

2．虫蛀(become mildwed)虫蛀是指中药及其炮制品被仓贮害虫蛀蚀的现象，是中药及其炮制品贮藏过程中又一严重的变异现象。害虫将饮片蛀蚀成孔洞，使重量减轻，严重时可被蛀空而成粉末状态，使有效成分损失殆尽。此外，害虫蛀蚀时的排泄物、分泌物或发育阶段的残体及死亡体，均可污染药物，严重影响其质量；分泌出的水分和热量，又促使药物出现发霉、变色、变味等变异现象，导致共生性的危害。

中药及其炮制品贮藏的两大变异现象：一是发霉，二是虫蛀，其中以霉变危害最大，特别是长江以南地区夏季炎热、潮湿，中药及其炮制品所含的丰富蛋白质、脂肪油、淀粉等营养成分，为害虫和霉菌的生长繁殖创造了有利条件。

3．泛油泛油又称走油。是指含挥发油、脂肪油、糖类等成分的药物，在一定的温度、湿度条件下，造成成分外溢，质地返软、发黏、颜色变深，并散发出油败气味的现象。含糖量多的炮制品，如玉竹、天冬、熟地、黄精等因受潮返软，出现类似的泛油现象，也称为“泛糖”。

4．粘连粘连是指某些熔点比较低的固体树脂类药物或动物胶类药物，因受潮、受热后出现的粘结成块或成团的现象。如乳香、没药、阿魏、芦荟、儿茶、阿胶、鹿角胶、龟板胶等。

5．变色（change color）变色是指药物的固有色泽发生了变化，或变为其他颜色，或失去原有色泽的现象。色泽的变化会造成饮片内在和外在的质量下降。由于保管不当，常使某些药物的颜色由浅变深，或由白色变为黄色，如白芷、泽泻、天花粉、山药等；或由深变浅，如黄芪、黄柏等；或由鲜艳变黯淡，如花类的金银花、菊花、红花、腊梅花等，叶类的大青叶、荷叶、人参叶等。

6．气味散失中药及其炮制品都有其固有的气味，与药物本身性质和组成成分有关。炮制品的气味散失是因其所含成分发生了氧化、分解等变化，使原有的气味变浓、变淡、消失或变为其他气味，多是由贮藏保管不当，贮存时间过长等因素使挥发性成分逸出而造成。含挥发油类药物，如细辛、荆芥、薄荷、香薷、白芷、当归等容易出现该变异现象。

7．挥发(volatilization) 某些含挥发油类成分的药物，因受温度空气和日光的影响以及贮存日久，使挥发油散失，失去油润，产生干枯或破裂的现象，如肉桂、檀香、厚朴等药物。

8．风化(decency)风化是指某些含有结晶水的矿物药，因与干燥空气接触、日光长期照射，逐渐失去结晶水而成为粉末状态的现象。因失去结晶水，其成分和结构发生变化，其药性也随之改变。如芒硝风化后失去结晶水，成为风化硝。

9．潮解溶化(deliquescence)潮解溶化是指某些含结晶水或盐类成分的固体矿物药，在湿热气候影响下，吸收空气中的水分，使其外部慢慢溶化甚至成为液体状态，如咸秋石、硇砂、大青盐、芒硝等。

10．腐烂 （rot）腐烂是指某些鲜活药物在贮藏过程中，因受温度、空气及微生物的影响，使得药物在贮存期间腐败霉烂的现象。如鲜生地、鲜姜、鲜芦根、鲜

石斛、鲜菖蒲等。

二、引起炮制品变异的自然因素

引起炮制品在贮存过程中发生虫蛀、发霉、泛油、变色、变味等变异现象的因素很多，主要是空气、温度、湿度、日光等环境因素，霉菌、害虫等生物因素及人为因素的直接或间接影响，使炮制品产生复杂的物理、化学和生理生化的变化。影响炮制品质量变异的自然因素，归纳起来主要有以下几个方面。

1．空气　空气中的氧和臭氧对炮制品的质变起着重要作用。臭氧在空气中的含量虽然甚微，但作为强氧化剂，能加速药物中的有机物质，特别是脂肪油的变质。氧气在自然条件下能使某些药物中的挥发油、脂肪油、糖类等成分氧化、酸败、分解，使药物出现“泛油”现象；使花类或气味芳香的药物变色，气味散失；也能氧化矿物药，使灵磁石变为呆磁石；同时也是害虫及微生物赖以生存的必需物质。

2．温度　一般来说，炮制品中所含的成分在常温(15～20℃)条件下是比较稳定的，因此，为保证中药炮制品的质量，依据其所含成分及对外界环境条件的要求，将各类炮制品放置在冷库（2～10℃）、阴晾库（<20℃）或常温库（0～30℃）中进行相应管理。

3．湿度 湿度是影响药物质量的一个极其重要因素。它不仅能引起炮制品的物理、化学变化，而且能导致微生物的繁殖及害虫的生长。一般炮制品的绝对水分含量应控制在 7%~13%，空气相对湿度控制在 60%～70%时，炮制品质量在贮藏保管过程中比较稳定，应将库内相对湿度控制在 60%～70%之间。

4．日光 日光是一种可见的辐射波，影响炮制品质量的主要是可见光。在日光直接或间接照射下，药物中所含的色素容易被破坏，一些花类药物如玫瑰花、月季花、红花等色泽渐渐变暗、质地变脆，引起散瓣；当归、川芎、薄荷等含芳香挥发性成分的药物出现挥发、气味散失；一些含结晶水的矿物药会失去结晶水。所以，日光除能引起温度升高外，还是使药物出现变色、气味散失、挥发、风化、泛油等现象的因素之一。

5．霉菌一般温度在 20～35℃，相对湿度在 75%以上的条件下，霉菌孢子萌发生长、繁殖速度加快，溶蚀药物组织，使之发霉、腐烂变质而失效。尤其是富含营养物质的饮片，如淡豆豉、瓜蒌、肉苁蓉等，极容易感染霉菌而发霉、腐烂变质。

6．害虫　害虫的发育和蔓延，与库内环境的温度、空气的相对湿度以及炮制品所含的成分和水分含量有关。一般而言，当仓库温度在 18～35℃，空气相对湿度在 70%以上，富含淀粉、糖类、蛋白质等成分的炮制品，其水分含量达 13%以上时，

最适宜害虫的生长繁殖。因此，控制炮制品的水分含量在“安全水分”范围内，对炮制品进行密闭保管，可有效地避免虫蛀现象。

第三节　贮藏保管养护技术

中药及其炮制品的贮藏保管养护技术是一门综合性的应用技术。中药品种繁多，成分复杂，性质各异，炮制方法繁多，这就要求有良好的保管养护措施，才能保证炮制品的质量。目前，中药贮藏保管养护仍以经济有效、简便可行的传统保管养护技术为主。随着现代科学技术的发展，一些物理、化学的新方法将不断在中药及其炮制品贮藏保管上得到应用，使贮藏保管的手段进一步合理化、科学化、现代化。

一．传统贮藏保管技术

传统贮藏保管技术是我国药学工作者在长期生产实践中积累的丰富经验的结晶，具有经济、有效、简便易行等优点。主要包括清洁养护法、通风法、晾晒法、吸湿法、密封法、对抗贮藏法等。

1．清洁养护法是指对库房、贮存容器保持清洁和定期消毒，是贮存保管工作的基础。重视库房的清洁卫生工作，是杜绝害虫、霉菌传播和生存的最基本、最有效方法。

2．密封法密封法是将炮制品用导热性能差、隔热性能好或不透气材料严密封闭，使其与外界环境隔绝，尽量减少这些因素对其影响的贮藏方法。能起到防潮、防热、防冻的作用，能有效地防止虫蛀、霉变、气味散失等变异现象的发生。

3．通风法通风法是利用空气的自然流动或机械产生的风，使库内外的空气交换、达到调节库内空气温湿度的方法。适用于怕热、怕潮的中药及其炮制品。

4．吸湿法是指用吸湿剂或空气去湿机来降低库内相对湿度的方法。此法在梅雨季节最为常用。常用的吸湿剂有生石灰、无水氯化钙、硅胶、木炭、炉灰或草木灰等。

5．对抗贮藏法将两种炮制品分别同贮于一个密闭容器中或将炮制品与一些有特殊气味的物品同贮，起到抑霉、防蛀的贮存方法。如花椒、吴茱萸、细辛或毕橙茄与蛤蚧、鹿茸、鹿筋、海马或白花蛇等同贮，大蒜与土鳖虫、斑蝥、全蝎或蜈蚣等同贮，可防虫蛀；滑石块与柏子仁同贮，可防霉变和泛油；丹皮与泽泻同贮互不生虫、不变色等。含油脂类、糖类、挥发油类及贵重的中药及其炮制品可采用喷洒少量 95%药用乙醇或 50%的白酒密封贮存，可达到防蛀、防霉的效果。

二、现代贮藏保管养护新技术

1．气调养护技术是20世纪80年代兴起的一种新技术，是将中药及其炮制品置于密封的环境中，利用控制影响中药变异的空气中的氧浓度进行贮藏保管。其原理是通过充氮降氧、充二氧化碳降氧的方法，人为的造成低氧状态或高浓度的二氧化碳状态，抑制中药及其炮制品、害虫及微生物等有机体的生理代谢活动，达到杀虫、防虫、防霉的效果。一般情况下，氧浓度在8%以下，二氧化碳浓度在20%以上，温度25～28℃，密封15～30天，可起到防虫效果；氧浓度在2%以下，二氧化碳浓度在50%以上，温度 25～28℃，密封15～30天，具有可靠的杀虫抑菌效果；氧浓度在0.5%以下，可起到杀螨和抑菌作用。该法费用低，不污染环境和药物，劳动强度小，保存效果好，易管理，是一种具有实际应用价值的绿色环保新技术。

2．气体灭菌技术　主要是环氧乙烷及其混合气体的灭菌杀虫技术。其作用机理主要是：环氧乙烷及其混合气体能与细菌蛋白分子中氨基、羟基、酚羟基或巯基中的活泼氢原子起加成反应，生成羟乙基衍生物，使细菌代谢受阻而产生不可逆的杀灭作用。其特点是：有较强的扩散性和穿透力，对各种细菌、霉菌及昆虫、虫卵均有十分理想的杀灭作用。但环氧乙烷沸点低（13～14℃），具有易燃、易爆的缺点。如将环氧乙烷与氟力昂按国际通用配方使用，则可克服上述缺点。

3．低温冷藏技术是利用制冷机械设备产生冷气，将库温控制在0~10℃之间的贮藏方法。该法能使害虫冻僵麻痹甚至死亡，实际效果好，能防止中药及其炮制品泛油、变色、潮解溶化、挥发及发酵等变异现象，特别是一些受热易变异的珍贵药物，可达到安全贮存的目的。但投资较大，费用较高。若将库温控制在8～15℃之间，称低温贮藏，效果好，成本低，

4．蒸汽加热技术蒸汽加热是利用蒸汽杀灭中药及其炮制品中的霉菌、杂菌及害虫的方法。是一种简单、廉价和可靠的灭菌技术。蒸汽灭菌按灭菌温度的高低，可分为低高温长时灭菌、亚高温短时灭菌和超高温瞬时灭菌三种方法。目前我国常用的是低高温长时灭菌法。许多研究表明，采用超高温瞬时灭菌，即将待灭菌物迅速加热到150℃，经2～4秒钟就可完成灭菌过程，既能节约能源，又不会对中药成分产生影响，是一种无残毒、低成本的实用灭菌方法。

5．无菌包装技术是中药材及其炮制品较适宜采用的贮存养护新方法。先将中药及其炮制品灭菌，然后装入一个杂菌无法生长的容器内，避免了再次污染的机会，在常温下，不需任何防腐剂或冷冻设施，在规定时间内不会出现霉变现象。该法将灭菌与无菌包装相结合，可避免中药饮片二次污染，达到有效的防霉效果。进行无

菌包装时要具备 3 个基本条件：一是包装环境无菌；二是贮存物无菌；三是包装容器无菌。

6．挥发油熏蒸防霉技术利用一些中药挥发油的挥发特性，用以熏蒸中药及其炮制品，而达到抑菌或灭菌目的的方法。该技术特点是：能迅速地破坏霉菌结构，使霉菌孢子脱落与分解，从而达到防霉的作用。同时，对药物色泽、气味及药物成分无明显影响，且无毒无害，适用面广。目前，以花椒、丁香、山苍子等含挥发油的效果较佳。

7．气幕防潮技术气幕又称气帘或气闸，是装在库房门上，配合自动门以防止库内冷空气排出库外、库外潮热空气侵入库内的装置，从而达到防潮、保持库内温度相对稳定的目的。有关实验结果表明，采用该法，即使在梅雨季节，库内相对湿度和温度也相当稳定。

8．机械吸潮技术利用空气除湿机吸收空气中的水分，降低库房内的相对湿度，保持环境干燥而达到防蛀、防霉、防泛油、防变色的效果。该法费用较低，不污染药物，是一种较好的除湿方法。现已普遍应用，是库存药品养护的必备设备。

9．电热干燥技术是利用电热干燥技术及其设备，如红外、远红外辐射干燥、微波干燥等，使药物所含水分蒸发，降低水分含量，控制药物变异现象的发生，同时，能杀死害虫和微生物。

10．埃一京氏杀虫技术为一种杀灭中药材害虫的新方法。是应用 CO2 进行加压一定时间，接着迅速降压，使动物器官对于加压后迅速降压罕能耐受的特性，有效地把害虫杀死。实验结果表明，害虫的死亡率与压力、作用时间成正比。不同种的害虫其耐受性也不同，一般应用 40～50bar(1bar=1.020kg / cm2)的压力，10～20 分钟，接着迅速降压，就可有效地把害虫杀死。

11．60Co-ϒ射线辐射技术 60Co-ϒ射线为一种高能射线，具有很强的穿透力和杀菌能力，可用于密封包装而无机械损害，灭菌时间短，不增温等特点。适用于不耐热的中药灭菌。因此，是目前较理想的灭菌方法。但因建投资大，设备复杂，防护措施严，费用高，维护难等原因而难以推广。

第四章　净选加工

净制是中药炮制的第一道工序，是影响中药饮片质量的首要环节。中药材在切制、炮制或调剂、制剂前，均应选取规定的药用部位，除去非药用部位，杂质及霉变品，虫蛀品等，使其达到药用的净度标准。经净制处理后的药材称为“净药材”。对原药材的净制处理，历代医药书籍有很多记载，如张仲景在《金匮玉函经》中指出：药物“或须皮去肉，或去皮须肉，或须根去茎，又须花须实，依方拣采、治削、极令净洁”。净制理论自明代开始至清代逐渐趋于完善.如明代陈嘉谟在《本草蒙荃》中指出：“有剜去瓤免胀，有抽去心除烦。”清代张仲岩在《修事指南》中曰：“去芦者免吐，去核者免滑，去皮者免损气，……。”

药物净制主要有以下几个方面的目的。

1．除去泥沙杂质及虫蛀霉变品　主要是除去产地采收，加工，运输过程中混入的泥沙杂质，虫蛀及霉变品。

2．除去非药用部位　除去残留的非药用部位，保证调配时剂量准确或减少服用时产生毒副作用等。如去芦头、去心、去毛、去粗皮、去核，去瓤等。

3．分开药用部位　　在净选加工时将作用不同的药用部位分开，使之更好地发挥疗效。如麻黄与麻黄根、莲子心与莲子肉、花椒与椒目等。

4．大小分档　在净选时进行大小、粗细分档，使其均匀一致，便于药物水处理软化和加热处理。如半夏、天南星、大黄等。

第一节　清除杂质

根据药材所含杂质类型采取相应的去杂方法，常用挑选、筛选、风选、水选等方法进行净制。

一、挑选

挑选是为了清除混在药物中的杂质、霉变品及虫蛀品等，或将药物按大小、粗细等进行分档，便于进一步加工处理。如乳香、没药、莱菔子、蛇床子等，半夏、天南星、白附子、川乌、大黄等药物，须按大小、粗细分开，以便分别浸润或煮制时控制其湿润程度或火候。挑选法适用于药物量少，且杂质或霉变品、虫蛀品易于除去的药物，常采用手工挑捡或与筛、簸交替进行的方法。

二、筛选

筛选是根据药物和杂质的体积大小不同，选用不同规格的药筛（或箩），现代多用振荡式筛药机或箱式双层电动筛药机，以筛去药物中的沙石、杂质、灰屑或筛去药物在炮制中的辅料，使其达到洁净，以便分别浸润，漂和加热炮制。

三、风选

风选是利用药物和杂质的轻重不同，借助风力将杂质除去。操作时一般可用簸箕或风车(现代多用风筛机)通过扬簸或扇风，使杂质和药物分开，以达到纯净药物的目的。风选多适用于果实种子类药材的净选。

四、水选

水选是将药物通过水洗或浸漂除去杂质的方法。有些药物常附着泥沙或不洁之物，用筛选或风选不易除去，如乌梅、大枣、牡蛎等需用清水洗涤，使其洁净。一些海藻、昆布等药物表面常附有盐分，需不断换水漂洗才能去净盐分。水选时应掌握好时间，勿使药物在水中浸漂过久，以免减弱疗效，同时水选后的药物应及时干燥，防止霉变。

第二节　　分离或去除非药用部位

药材在采收加工的过程中，常夹杂一些非药用部位，直接影响其临床疗效。因此，药材在切制之前，需要依据净度要求，采用相应的方法分离或除去药物中残留的根、茎、皮壳、毛、核、心等部位，以便达到用药标准。

一、去芦

“芦”又称“芦头”，一般指残留于根或根茎类药材上的根头、根茎、残茎、叶基等部位。历代医药学家认为“芦”为非药用部位，《修事指南》谓“去芦头者免吐”，故净制时应除去。通常认为需要去芦头的药物有玄参、防风、桔梗、白术、黄芪等。个别药物应分离药用部位，分别入药。

二、去根或去茎

药用茎或根茎的药物须除去残留的主根、支根、须根等部位。如荆芥、薄荷、石斛、茵陈、泽兰、藕节等。药用根部的药物须除去残留的茎、根头等部位，如丹参，续断、防风、秦艽、广豆根、龙胆草等。麻黄茎和根均可入药，只是两者作用不同，茎（麻黄）能发汗解表，根（麻黄根）能止汗，应分别应用。

三、去心

“心”一般指根类药材的木质部或种子的胚芽。历代医药学家多认为，“心”为非药用部位应除去，一些药物带心服用，可产生副作用。清代《修事指南》有“去心者免烦”的说法。常须去心的药物有地骨皮、白鲜皮、五加皮、牡丹皮、巴戟天等。莲子心能清心热，而莲子肉能补脾涩精，二者应分别入药。

四、去核

有些果实类药物，常用其果肉或需要用其假种皮（如龙眼肉）需除去比重较大的非药用种子或果核，如乌梅、龙眼等。张仲岩在《修事指南》总结为“去核者免滑”。诃子肉能敛肺涩肠，诃子核治目赤涩痛,痢疾；山楂消食健胃、行气散瘀，山楂核能治食积疝气，故须分别入药。

五、去瓤

有些果实类药物，需除去非药用部位瓤。《修事指南》中有“去瓤者免胀”的记述。如枳壳瓤中挥发油含量甚少，瓤约占枳壳重量的 20%，且又易霉变和虫蛀，同时有瓤会导致胀气的说法，故除去瓤是有一定道理的。历代要求去瓤的品种主要有枳壳、木瓜、臭橙、瓜蒌皮等。

六、去枝梗

去枝梗是指除去某些果实、花、叶类药物中的非药用部位，一般常用挑选、切剪、摘除等方法除去枝梗。

七、去皮壳　去皮壳一般包括以下几个方面：①树皮类药材如厚朴、肉桂、杜仲、黄柏等可用刀刮去栓皮、苔藓及其他不洁之物；②根及根茎类药材多趁鲜在产地去皮，如白芍、桔梗、山药等；③种子类药材如苦杏仁、桃仁可用燀法去种皮；④果实类药材如草果、使君子、大风子、莲子等应去除果皮。清代《修事指南》谓“去皮免损气”。现代认为去皮壳的主要目的是便于切片，除去非药用部位，使用量准确，洁净药物，消除副作用等。

八、去毛

有些药物表面或内部常着生很多绒毛，服用后能刺激咽喉，引起咳嗽或其他有害作用，故须除去，消除其副作用。根据药物的不同，可分别采取下列方法。

1．刷去毛　部分叶类药材如枇杷叶、石韦等，在叶的背面密生绒毛，一般用于少量生产；大量生产时多采用去毛机除去毛茸。

2．挖去毛　金樱子果实内部生有淡黄色绒毛，常在产地加工时纵剖两瓣，挖去

毛核。如未去净，可用温水稍浸润后（完整的须切开）挖净毛和核，洗净后，干燥。

3．烫去毛　某些根茎类药材如骨碎补、狗脊，表面生有绒毛或鳞片，可用砂烫法烫焦后，取出稍晾，再撞去绒毛。

4．燎去毛　如鹿茸去毛时，先用瓷片或玻璃片，将其表面茸毛基本刮净后，再置酒精灯上稍燎，用布擦净毛屑。注意不可将茸皮燎焦，以免切片时破碎。

5．撞去毛　如香附表面生有毛须，将香附和瓷片放进竹笼中来回碰撞以除去毛须，取出后过筛，产品为香附米。

九、去头尾、足翅、皮骨、残肉

部分动物类药材，须除去头尾、足翅、皮骨或残肉等部位，其目的是洁净药物或除去有毒部分。蕲蛇、金钱白花蛇、乌梢蛇等要求去头尾；斑蝥、红娘子、青娘子、虻虫等须去头足翅；蜈蚣须除去头足；蛤蚧去鳞片、头、爪；龟甲、鳖甲等去残肉、筋膜。操作时，常采用砍、切、剥、刮、掰、蒸等方法处理。

第三节　其他加工

一、碾捣

某些矿物、动物、植物类药物，由于质地特殊或形体较小，不便于切制，不论生熟均须碾碎或捣碎，传统常用工具有乳钵、冲筒、铁碾船等。以便调配和制剂，使其充分发挥疗效。采用碾碎或捣碎加工的药物，主要包括以下几类。

1．矿物、化石类如石膏、磁石、自然铜、花蕊石、龙骨、龙齿、琥珀等。

2．甲壳类如穿山甲、龟甲、石决明、牡蛎、瓦楞子、蛤壳、贝齿等。

3．果实、种子类如决明子、牵牛子、肉豆蔻、郁李仁、酸枣仁等。该类药物多含有脂肪油或挥发油，碾或捣碎后不宜储存，多在调剂时进行操作。

4．根及根茎类本有的根及根茎类药物形体较小，不便切制，须在调剂时捣碎，如川贝母、珠儿参、制半夏、三七等。

二、制绒

将某些药物碾、捣或捶打成绒状，以缓和药性、便于应用或利于制剂。如麻黄碾制成麻黄绒，缓和其发汗作用，适用于年老、儿童和体质弱的患者服用；将艾叶制绒，则便于“灸”法所用的艾条或艾柱。

三、拌衣

将药物表面用水湿润，使辅料粘附于药物上，从而起到一定的协同治疗作用。

1．朱砂拌　将药物湿润后，加入定量的朱砂细粉拌匀晾干。如朱砂拌茯苓、茯神、远志等，以增强其宁心安神作用。如朱砂拌灯心　取净灯心草段，置盆内，喷淋少许清水，微润，加朱砂细粉，撒布均匀，并随时翻动，至表面挂匀朱砂为度，取出晾干。　每 10kg 净灯心草,用朱砂 0.625kg。

2．青黛拌　操作方法与朱砂拌法相同。青黛拌灯心草，具有清热凉肝的作用。如青黛拌灯心　采用朱砂拌灯心的方法进行操作。 每10kg净灯心草,用青黛1.5kg。

四、揉搓

某些质地松软、纤维性强而呈丝条状或质地疏松易碎的药物，为了方便调配和煎煮，常揉搓或捶打加工成团状，如竹茹、谷精草、大腹皮等。有些则搓揉成小碎块，如、桑叶、苏叶、大青叶等，便于调剂和制剂。

第五章　饮片切制

饮片切制历史悠久，“饮片”一词是由“口父咀”（以口咬碎）发展而来，是中药炮制的重要工序之一。早在汉以前的《五十二病方》中，就载有“细切”、“削”、“剉”等早期饮片切制用语，历经汉、唐发展到南宋时期，制药事业日臻完善。如南宋末年周密在《武林旧事》中，曾记载杭州已有制售“熟药园散，生药饮片”的作坊。一直到清代吴仪络在《本草从新》中的柴胡项下，才明确提出“药肆中俱切为饮片”， 从此，”饮片”一词被更多的医药书籍引用并沿用至今。

饮片切制是将净选后的药材进行软化，切成一定规格的片、丝、段、块等的炮制工艺，称为饮片切制。饮片有广义和狭义之分，狭义的饮片，是指具有一定规格、类型供临床处方调配的药材切制品；广义的饮片，是指可直接供中医临床处方调配或中成药生产用的所有中药。药材切制成一定规格、类型的饮片，主要具有以下目的：

1.利于有效成分的溶出

2．提高煎药质量

3.利于进一步炮炙

4.利于调配、制剂

5.便于鉴别真伪

6．方便药物贮运

第一节　中药材的软化处理

除少数药材在产地进行鲜切外，绝大多数药材需在净制后，吸收适量水分使其软化后，才能进行切制。早在由于药材种类繁多，自身性质和所含成分差异较大，软化方法也不尽相同。因此，药材软化时要根据季节、气温的变化情况灵活运用水处理方法，严格控制水处理时间和药材的水分含量。

一、常用软化处理法

1．喷淋（淋法）　是用清水喷淋或浇淋药材的方法。多适用于气味芳香、质地疏松的全草类、叶类、果皮类及有效成分易流失的药材，如荆芥、薄荷、枇杷叶、细辛、陈皮、甘草等。操作时先将药材整齐堆放，用清水自上而下均匀喷淋（或冲淋），喷淋的次数因药材质地而异，一般喷淋 2～4 次后稍润，待茎部软化后即可切片。若用喷淋法处理后，药材仍达不到切制要求，可选用其他方法再进行软化处理。

2．抢水洗（淘洗）　系指用清水短时间、快速洗涤的方法。适用于质地松软，水分易渗入及有效成分易溶于水的根皮类、细小的根或根茎类、果皮类等药材。如合欢皮、五加皮、南沙参、石斛、细辛、瓜蒌皮等。操作时，将药材投入清水中，快速洗涤后，及时捞出，稍润，待软化后即可切制。目前，大生产多采用洗药机洗涤药材。

3．浸泡　将药材用清水浸泡一定时间，使其吸入适量水分的方法。适用于质地坚硬，水分难以渗入的药材。如大黄、川芎、三棱、莪术、泽泻等。为减少有效成分的流失，一般中间不换水，浸泡至一定程度，捞起，润软后切制。

一般体积粗大、质地坚实者，泡的时间宜长些；体积细小，质轻者，泡的时间宜短些。春、冬季节浸泡的时间宜长些；夏、秋季节浸泡的时间则宜短些。质轻在水中漂浮的药材，应压以重物，使其沉入水中。含水溶性色素的药材，浸泡时色素溶于水并在水中扩散，使水液呈现一定的颜色，习称“下色”，浸泡时本着“少泡多润”的原则，以软硬适度便于切制为准。

4．漂洗　是将药材用多量水处理，多次漂洗的方法。适用于毒性药物，含盐分的药物及具腥臭气味异常的药物，如乌头类、半夏、天南星、盐苁蓉、昆布、紫河车、人中白等。漂的时间和次数应视药材的质地、季节、水温等灵活掌握，使毒性的药材切开无白心，口尝半分钟内不刺舌；含盐分的药材漂洗至无盐味；有腥臭气味的药材，如紫河车以漂去瘀血，五谷虫、人中白等无臭味为度。

5．润　是将经泡、洗、淋处理仍达不到切制要求的药材，用适当的器具盛装，或堆积于润药台上，以湿物遮盖，或继续喷洒适量清水，保持湿润状态，使药材外部的水分徐徐渗透到药物组织内部，达到内外湿度一致。润制的具体方法有浸润、伏润、露润等。

（1）露润　又称“回润”法，将药材摊放于渗水容器中或垫有篾席的阴湿地面上，盖以湿物，使其自然吸潮回润。适用于含油脂、糖分多的药材，如当归、玉竹、玄参、牛膝等。

（2）浸润　按照露润法，在润的过程中定时喷淋适量清水，经常翻动，使水分缓缓渗入药物内部，以“水尽药透”为准，如川芎、白术、三棱、莪术等。或用酒浸润药材，如黄连。

（3）伏润　又称闷润，经过水洗、泡或以其他辅料处理的药材，用缸（坛）等在基本密闭条件下闷润，使药材内外软硬一致，利于切制，如郁金、天麻、川芎、白芍等。该法多在气温较低时采用。

润药得当，既便于切制，又能防止有效成分的流失，保证饮片的质量。因此有“七分润工，三分切工”之说。润药操作时应注意：①润法时间长短应视药物质地和季节而定，质地坚硬的宜长些，质地较软的宜短些，夏、秋季宜短，冬、春季宜长； ②一些质地特别坚硬的药材，如大黄、何首乌、槟榔等，一次不易润透，需反复闷润才能软化；③夏季润药，由于环境温度高，要防止药物霉变。对含淀粉多的药材如山药、天花粉等，应防止发黏、变红、发霉、变味等现象出现。一经发现，立即以清水快速洗涤，晾晒后再适当浸润。

二、加热软化处理法

对于某些性质特殊、不宜采用喷淋、抢水洗等常用软化处理的药材，可采用干热（烘烤）、湿热（蒸润、煮润、酒润））等方法进行软化处理。

1．干热软化法　某些胶类药材为了降低腻滞性，便于粉碎，炮制、利于服用等，常用烘烤法进行软化，如阿胶置文火上烘软后切成小丁块。

2．湿热软化法　某些性质特殊的药材，常采用直接蒸、煮等湿热软化法软化后切片，如黄芩、木瓜、茸毛等。乌头、天南星等药材先浸泡至一定程度后，加辅料蒸或煮至一定程度，经适当干燥后切片。

三、药材软化新技术

为减少药材中所含的有效成分的流失，提高药材软化效果，保证饮片质量，提高工作效率，目前在一些饮片厂开始采用真空加温润药、减压冷浸软化、加压冷浸软化等新技术。

1．真空加温润药技术　通过把药材置以特制的容器内，利用真空泵抽出容器及药材内部的空气，然后通入蒸汽，使容器内温度上升，保持一定时间，使药材内外保持一定的温度及湿度，润制药材内外软硬适中，利于切片为度

2．减压冷浸软化技术利用抽气机械，将药材组织间隙中的气体抽出，至接近真空，注入清水，然后恢复常压，将水分吸入组织内部，以达到软化目的。

3．加压冷浸软化技术 应用加压机械，将水分强行压入药物组织内部而达到软化目的。

四、药材软化程度的检查方法

药材在水处理过程中，要检查其软化程度是否符合切制要求，习惯称“看水性”、“看水头”。现将常用的经验检查方法简介如下：

1．弯曲法　适用于长条状药材。药材软化后握于手中，大拇指向外推，其余四

指向内缩，以药材略弯曲，感觉柔软，不易折断为合格，如白芍、山药、木通、木香等。

2．指掐法　适用于团块状药材。以手指甲能刺入药材而无硬心感，如白术、泽泻、川芎、苍术等。

3．穿刺法　适用于粗大的块状药材。用钢扦适当用力能刺入药材并顺利通过而无硬心感为宜，如大黄、何首乌、虎杖等。

4．手捏法　适用于不规则的根和根茎类药材。软化后以手捏粗的一端，感觉其较柔软为宜，如当归、独活等；有些块根、果实、菌类药材，需润至手握无响声及无坚硬感，如延胡索、槟榔、枳实、雷丸等。

以上方法适用于手工切制，采用机器切制时，软化程度较手工切制要低，且要求药材有一定的硬度。水处理后的药材在机切前，一般要进行晾晒，才能切片。

第二节　饮片切制

在中药饮片工业化生产以前，中医临床使用汤剂所用的饮片，全部由手工切制而成。但随着科技的进步和中药生产现代化的发展，饮片的手工切制已逐步向机械化切制方向发展。

一、常见的饮片类型

饮片切制的形状及规格，取决于药材的形状、质地、断面特征以及炮制及调配等不同需要。常见的饮片类型及规格有以下五种。

（一）片

1．依片型的厚度分为极薄片、薄片和厚片。

（1）极薄片　厚度在 0.5mm 以下，一般木质类、动物角质类药材，根据需要切成极薄片，如沉香、降香、羚羊角、水牛角等。

（2）薄片　厚度在 1.0mm～2.0mm，一般质地坚实、结构致密的药材适宜切薄片，如乌药、木通、白芍、槟榔、天麻、三棱等。

（3）厚片　厚度在 2.0mm～4.0mm，一般粉性大、黏性强、质地松泡，切薄片易破碎的药材，常切厚片，如山药、天花粉、升麻、南沙参、生地、泽泻等。

2．依切片的方法分为：横片、斜片和直片

（1）横片　又称圆片（顶头片）。长条形、断面特征明显的根、根茎类药材及球形果实、种子类药材多切成横片，如白芍、白芷、三棱等。

（2）斜片　长条形而纤维性或粉性强的药材多切成斜片。如桂枝、桑枝、白芍、甘草、黄芪、山药等。一般倾斜度小的称马蹄片，倾斜度稍大的称瓜子片，倾斜度更大的称柳叶片。

（3）直片　又称纵片、顺片。形体肥大、组织致密、色泽鲜艳或为了突出鉴别特征的药材，如大黄、天花粉、防己、苏木、白术等多切成直片。一般为厚片。

（二）丝

丝分为宽丝和细丝。一般叶类及较薄的果皮类药材常切成 5～10 ㎜的宽丝，树皮类、根皮类及较厚的果皮类药材多切成 2～3 ㎜的细丝。

（三）段(节、咀)

一般长度为 10～15㎜，长段又称节，短段习称咀。全草类和形态细长、成分易煎出的药材多切成段。如党参、石斛、谷精草、荆芥、麻黄等。

（四）块(丁)

有些药材煎煮时易糊化或粉性强，需切成适宜的块（丁），如神曲、茯苓等常切成边长为 8～12㎜的立方块，

（二）中药配伍颗粒

中药配伍颗粒，是以符合中药炮制规范的中药饮片为原料，经现代科技手段精制而成的颗粒剂，为可供临床配方等使用的纯中药产品。已被《中华人民共和国药品管理法》纳入中药饮片批准文号管理。

我国从上世纪 70 年代开始，开始探索中药饮片改革，相继开发出国内外称其为"免煎饮片"、"卫生饮片"、"颗粒饮片"、"中药新型颗粒饮片"、"中药超微饮片"、"中药精制颗粒"、"单味中药精制颗粒"等，现统称为"中药配伍颗粒"。中药配伍颗粒的性味、归经、功能与主治和原中药饮片一致，不含糖、防腐剂和赋形剂，可用以代替中药饮片供临床辨证论治，随证加减，既可保持其原中药饮片的药性、药效，又具有不需煎煮、直接冲服、服用量少、计量准确、作用迅速、卫生安全、疗效确切及贮存、携带方便等优点。

常见中药饮片类型规格一览表

类型	规格	适用药材	举例
极薄片	厚 0.5㎜以下	木质类，动物角质类药材	羚羊角、鹿角、降香等
薄片	厚 1～2㎜	质地致密坚实，切薄片不易破碎的药材	白芍、乌药、槟榔、当归等

厚片	厚 2～4mm	质地松泡，粘性强，粉性大，切薄片易破碎的药材	山药、生地、泽泻、升麻等
横片	厚 1～2mm 或 2～4mm	长条形、断面特征明显的根、根茎类及球形果实、种子类药材多切成横片	白芷、三棱、何首乌、枳实、槟榔等
斜片	厚 1～2mm 或 2～4mm	长条形而纤维性或粉性强的药材。一般有瓜子片、马蹄片和柳叶片。	桂枝、桑枝等（瓜子片）、大黄等（马蹄片）、黄芪、木香等（柳叶片）
直片（顺片）	厚 2～4mm	形状肥大，组织致密，色泽鲜艳和鉴别特征突出的药材	白术、附子、升麻等
丝 细丝	宽 2～3mm	皮类、果皮类	黄柏、厚朴、陈皮等
丝 宽丝	宽 5～10mm	叶类、较薄的果皮类	荷叶、枇杷叶、冬瓜皮等
段（咀、节）	长 10～15 mm	全草类和形状细长，有效成分易于煎出的药材。长段称节，短段成咀	薄荷、党参、麻黄、忍冬藤等
块	**8～12mm³**	**煎熬易糊化或粉性强的药材**	**阿胶丁、茯苓等**

二、饮片切制

（一）机器切制

机器切制具有劳动强度小、生产效率高，适用于工业化生产等特点，但存在着饮片类型少、片形不美观等不足。目前中药饮片大量生产时基本上采用机器切制。

操作时，将软化好的药材整齐地放置在输送带上或药斗中，并压紧，随着机器的转动，药材被送至刀口，运动着的刀片将其切制成一定规格的饮片。

1．剁刀式切药机　适合切制长条状的根、根茎、全草类药材，不适合切制颗粒状药材。不适宜切制颗粒状药材。

2．旋转式切药机　药物经链条传送带送至料口，由旋转的刀盘将药物切成所需规格的饮片。适用于切制颗粒状、团块、球形药材，不适用于全草类药材的切制。

3．多功能切药机　适用于切制根茎、块茎及果实类中药材，能切制圆片、直片及多种规格斜形饮片。操作时可根据药材的形状、直径选择不同的进药口，以保证饮片质量。

4．往复式切药机　特制的输送带和压料机构将物料按设定的距离作步进移动，直线运动的切刀机构在输送带上切断物料。有斜片高速切断往复式切药机、高速裁断往复式切药机、变频往复式直线切药机、数控直线往复式切药机等类型。适用于根、根茎、块茎、全草、叶类、皮、藤和大部分果实，种子类药材的切制加工，可切制 0.7—20mm 范围内多角形颗粒饮片和 0.7—60mm 范围内片、段、条等一般饮片。

（二）手工切制

目前，中药饮片生产主要采用机器切制，当机械切制不能满足某些饮片类型的切制要求时，常采用手工切制。手工切制具有操作方便、灵活，不受药材形状限制，所切出的饮片厚薄均匀、片型美观、规格齐全，损耗率低等优点，能很好的弥补机器切片的不足。但是手工切制存在着劳动强度大，切片速度慢，效率低等问题。

手工切制所用的切药刀，主要由刀片、刀床、压板、装药斗、控药棍等部件组成。刀片装在刀床架上。可切制不同类型和规格的饮片。

操作时，将软化好的药材，单个（俗称“个活”）或整理成把（俗称“把活”）置于刀床上，用手或用一特别的压板向刀口推进，然后按下刀片，即切制成饮片。饮片的厚薄长短，以推进距离控制。有些“个活”，如槟榔，可用“蟹爪钳”、“铁钳”夹紧向前推进。某些贵重药材，还可采用特殊的工具切制，如专门用来加工鹿茸的鹿茸加工壶。

（三）其他切制

木质类及动物骨、角类药材，用上述工具和设备难以切制，可根据所需切制的药材类型选择镑刀、刨刀、锉和斧类等其他切制工具进行切制。

1．镑　镑片所用的工具是镑刀。镑刀是在木质的柄上，平行镶嵌锋利的刀片。适用于切制羚羊角、水牛角等动物角类药材。操作时，将软化的药材用钳子夹住，另一只手持镑刀一端，来回镑成极薄的薄片。近年来，许多地方已经用镑片机替代镑刀。

2．锉　某些动物角类或木质类药材，临床习惯上用其粉末，由于用量小，一般不事先准备饮片，而是依处方要求，用钢锉将其锉成碎末，再继续研细后使用。

3．刨　刨片所用的工具是刨刀。刨刀是在一个特制的木架上装上刀片。适用于木质或角质类药材，如檀香、松节、苏木、水牛角等质地坚硬的药材。

4．劈、砍利用斧头或砍刀之类工具，将动物骨骼类或木质类药材劈或砍成块状、段状或丝状。

三、异型片及其产生原因

在饮片切制、干燥过程中，由于软化不当，或切制刀具不合床，切制机械调试不佳，或干燥不及时，方法不当，均会影响饮片质量，导致下列质量变化的现象发生。

1．连刀片（拖胡须、挂须儿）　连刀片是饮片之间相互牵连、未完全切断的现

象。这是由于药材软化不均匀，外部含水多或刀具不锋利、不合床，或操作技术欠佳所致。如厚朴、杜仲、桑皮等。

2．翘片（马鞍片）　翘片是饮片边缘卷曲不平整，或卷曲呈马鞍状。系药材软化时内部水分含量过多，又称"伤水"。如槟榔、白芍等。

3．皱纹片（鱼鳞斑）　皱纹片是饮片片面粗糙，呈鱼鳞样斑痕。系药材软化程度不够或刀具不锋利所致。如三棱、莪术等。

4．掉边与炸心　前者为药材切制后，饮片的外层与内层相脱离，形成圆圈或圆心两部分；后者为药材切制后，饮片中心部分破碎。这是由于药材水处理软化不当，内外软硬程度不同，水分含量不一致所致。如郁金、桑枝、泽泻等。

5．败片　是指同种药材的饮片规格、类型不一致，厚薄、长短不均匀、破碎及其它不符合要求的饮片，主要是操作技术欠佳所致。

6．变色与走味　是指饮片干燥后失去了原有的色泽或气味，或导致色泽的变化。系药材软化时浸泡太过；或切制后饮片干燥不及时、或干燥方法不当所致，如黄芩、槟榔、白芍等。

7．油片　油片是指饮片表面有油分、糖分或粘液质渗出，使饮片颜色加深或变味的现象。系药材软化时"伤水"或环境温度过高所致。如当归、白术、苍术、独活等。

8．霉片　霉片是指饮片生霉的现象。系饮片干燥不及时，干燥方法不当或饮片未完全干燥；或贮存环境潮湿等原因所致。如山药、白术、白芍、当归等。

第三节　　饮片干燥

药材切成饮片后，由于水分含量高，必须及时干燥，否则，容易出现变色、酸败或霉烂等影响饮片质量变化的现象。药物性质不同，干燥方法不尽相同。目前，饮片的干燥方法以人工干燥为主。

一、自然干燥

将切制好的饮片置阳光下，用晒干、晾干或阴干的方法促使药材饮片干燥。晒干，晾干法是将潮湿饮片置日光下，不时翻动，晒至干燥。阴干法是将潮湿饮片置阴凉通风处，使水分缓缓蒸发，使之干燥。适用于气味芳香，含挥发性成分较多、色泽鲜艳和受日光照射易变色、走油等药物。自然干燥不需要特殊设备，经济而方便，但占地面积较大，易受气候条件的影响，饮片也易受环境污染。掌握不好某些饮片易变色、走油、生霉而变质。

二、人工干燥

人工干燥是利用一定的干燥设备，促使饮片干燥的方法。本法不受气候变化的影响，且清洁卫生，并能缩短干燥时间，降低劳动强度。目前，人工干燥已成为饮片干燥的主要方法。但采用人工干燥时必需控制好温度和加热时间，否则有损药效。人工干燥的温度，应视药材性质而灵活掌握。一般性药材的饮片以不超过 80℃为宜；气味芳香、含挥发性成分的药材饮片以不超过 50℃为宜。干燥后的饮片一般水分含量要求控制在 7～13％为宜。干燥后的饮片需放凉后再贮存，否则，易回潮、生霉。

近年来，全国各地在生产实践中，设计并制造出多种干燥设备，如直火热风式、翻板式、蒸气式、电热式、红外线式、远红外线式、微波式等干燥设备。其干燥能力和效果都有了很大提高。

第四节　　饮片包装

饮片的包装是指对中药饮片进行盛装、包扎、密封并加以说明的过程。我国中药材产地较为复杂，品种繁多，各地区使用的中药材包装也不相同。目前饮片厂生产的饮片无统一的包装标准。国家食品药品监督管理局于 2004 年 7 月 20 日，以“局令第 13 号”文件公布并实施了《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》。该办法规定，药品内包装必须符合由国家食品药品监督管理局制定的药品包装材料国家标准。饮片的内包装材料，须报省药品监督管理部门审批核发《药品包装材料注册证书》。

饮片包装后便于贮存、保管、养护管理，有利于运输和销售；能防止饮片污染，阻隔环境湿度的影响，减少或延缓变异现象的发生；有利于饮片美观、清洁，便于定期检查；有利于促进饮片生产的规范化、标准化和现代化。对饮片包装的方法、材料及要求如下：

1．根、根茎类，果实、种子类，花类，动物类药材饮片，用小包装加大包装的方法。小包装用无毒聚乙烯塑料透明袋，根据药物的性质和质地而固定包装量，一般为每袋 0.5kg、1kg、2kg 装等，放入饮片检验合格证后封口，装入大包装（可用硬纸箱或金属盒）。小包装里面和大包装外面均应注明饮片的品名、数量、规格、生产批号、厂名。

2.全草和叶类药材饮片，可用无毒聚乙烯塑料编织袋包装，固定装量为每袋 5kg、10kg。封口前同样放入检验合格证，并在外面印上饮片的品名、数量、规格、生产

批号、厂名。

3．矿物类或外形带钩刺的药材饮片，宜用双层或多层无毒聚乙烯塑料编制袋包装，以防泄漏。

4．贵重、毒剧药材饮片，宜用小包装，可精确到一日量或一次量，并贴上完整的使用说明标签。该类药物可采用小玻璃瓶、小塑料袋、小纸盒盛装。

中药饮片作为一类特殊商品，产品包装设计也相当重要。好的包装装潢既要体现产品的价值，包装美观，又要经济、实用，充分体现出中药饮片这类特殊商品的特殊性。在创造较好的经济效益的同时，也要充分发挥社会效益。

我国已经加入 WTO，国际间的经贸活动将更加频繁，为了适应市场的需要，更好地体现中国中医药特色，中药饮片还可开拓包装的 ENA（世界通用条码）条形码，通过光电读码便于配方、计价等自动化管理，同时，可在计算机上直接了解中药饮片的规格、等级、性能、主治、配伍等信息，为中药饮片走向世界创造有利条件，为人类的健康事业服务。

第六章　清炒法

概 述

炒法是迄今为止最古老、最基本的方法，是将净选或切制后的药物置炒制器具中，加辅料或不加辅料，用适宜的火力连续加热，并不断搅拌、翻动或转动，使之达到一定程度的操作方法。

早在《五十二病方》中就有“　　盐令黄”的记载。“　”即现在的“炒”。自汉代《神农本草经》中记载有露蜂房、蛇蜕和蜣螂“火熬之良”之后，多用“熬”法。王好古在《汤液本草》中解释，“方言熬者，即今之炒也”。因此，古人所说的“熬”即现在的“炒法”，自汉代以后一直广泛应用至今。根据操作时是否加入辅料，将炒法分为清炒法和加辅料炒法。加辅料炒法将在第七章介绍。

定义：炒法是将净选或切制后的药物，置预热容器内，用不同火力连续加热，并不断搅拌或翻动至一定程度的方法。清炒法是不加辅料的炒法，包括炒黄、炒焦、炒炭三种方法。

主要目的：①增强疗效（焦三仙、炭药、种子类药物炒黄）；②缓和药性（山楂、栀子等）或改变药性（莱菔子）；③降低毒性（牵牛子、苍耳子等）；④利于贮存（芥子炒后破坏分解酶，保存甙类成分）和制剂(种子类药物)；⑤矫嗅矫味（九香虫）等。

第一节　炒黄(微炒)

概 述

定义：炒黄是将净制后的药物，置于已预热好的炒制器具内，用文火或中火加热，炒至药物表面黄色或颜色加深，或微带焦斑，或发泡鼓起，或爆成白花样，并逸出药物固有气味的方法。由于炒黄是炒法中加热程度最轻的一种操作工艺，故又称为微炒。一般果实种子类药物多炒黄后入药，故古代有“逢子必炒”之说。

主要目的：①增强疗效(如王不留行、决明子等易于煎出有效成分，还可使莱菔子、谷芽、麦芽等药物产生香气，增强消食健脾的作用)；②缓和药性或改变药性(如牛蒡子、瓜蒌子等炒后可缓和寒滑之性，蔓荆子、芥子炒后能缓和辛散之性，莱菔子炒后药性由升变降)；③降低毒性(牵牛子、白果、苍耳子等)；④利于制剂和贮藏

(有利于粉碎和煎出有效成分，杀灭附着于药物表面的病菌、虫类及其卵，除去药物中部分水分；破坏某些药物中的酶)。

操作方法：将经净选等方法处理过的药物，放置在干净、已预热的炒制器具内，用文火或中火加热，炒至药物表面变成黄色或加深，或微带焦斑，或膨胀鼓起，或种皮开裂(有的爆裂成花)，或听到爆裂声，并嗅到香气，或逸出药材固有气味，取出。

注意事项：①炒制器具应预热到一定程度，方能投药，以防药物出现“僵粒”或“烫焦”；②搅拌要均匀，出锅要迅速，避免出现生熟不匀或药物焦化。

决 明 子

本品为豆科植物决明 Cassia obtusifolia L. 或小决明 Cassia tora L. 的干燥成熟种子。

《中国药典》2010 版载有决明子和炒决明子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
决明子	取原药材，去杂质，洗净，干燥。用时捣碎。	表面绿色或暗棕色，质坚硬，味微苦。
炒决明子	净决明子→预热容器中→中火加热→炒至微有爆裂声，色泽加深，有香气透出。	颜色加深，偶有焦斑，有裂隙，质稍脆，微有香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
决明子	味甘、苦、咸，性微寒。归肝、大肠经。具有清热明目，润肠通便的作用。生品长于清肝热，润肠燥。用于目赤肿痛，大便秘结等证。
炒决明子	炒后质地疏松，便于粉碎和煎出有效成分，能缓和其寒泻之性，有平肝养肾的作用。用于头痛晕眩，目暗不明等。

【知识拓展】

决明子炒后，具润肠通便作用的结合性蒽醌含量下降(有报道仅为生品的 26.4%)，游离型蒽醌含量则相应增高，泻下作用缓和，保肝作用得以保留。所含的微量元素、氨基酸和多糖不受炮制影响，其抗衰老及免疫作用相对增强，这可能与氨基酸和多糖含量较多有关。

牛 蒡 子

本品为菊科植物牛蒡 Arctium lappaL.的干燥成熟果实。

《中国药典》2010 版载有牛蒡子和炒牛蒡子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
牛蒡子	原药材，除去杂质。用时捣碎。	长倒卵形，略扁，微弯曲。表面灰褐色，带紫黑色斑点，具数条纵棱。基部略窄，顶端钝圆，稍宽。果皮较硬。气微，味苦后微辛而稍麻舌。
炒牛蒡子	净牛蒡子→预热容器中→文火加热→炒至果实有爆裂声，微鼓起，略有香气逸出。	果实鼓起，果皮微硬而脆，挂火色，微有光泽。具香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
牛蒡子	味辛、苦，性寒。归肺、胃经。具有疏散风热，宣肺透疹，解毒利咽的作用。生品长于疏散风热，解毒散结。用于风温初起，疹腮肿痛，痈毒疮疡等。
炒牛蒡子	炒后能缓和寒滑之性，以免伤中，并易于捣碎和煎出有效成分，同时产生香气，宣散作用更强。用于麻疹不透，咽喉肿痛，咳嗽气喘等。

莱 菔 子

本品为十字花科植物萝卜Raphanus sativus L.的干燥成熟种子。

《中国药典》2010版载有莱菔子和炒莱菔子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
莱菔子	取原药材，去杂质，洗净，干燥。用时捣碎。	表面黄棕、红棕或灰褐色，质较坚硬，味微苦辛。
炒莱菔子	净莱菔子→预热容器中→文火加热→炒至有爆裂声，微膨胀鼓起，色泽加深，有香气透出。	鼓起，色泽加深，质脆，有香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
莱菔子	味辛、甘，性平。归肺、脾、胃经。具有消食除胀，降气化痰的作用。生品能升能散，长于涌吐风痰。用于痰壅喘咳。
炒莱菔子	炒后药性缓和，易于粉碎和煎出有效成分，产生香气，避免患者服后恶心的副作用。并长于消食除胀，降气化痰。多用于饮食停滞，积滞泻痢，脘腹胀痛，咳嗽喘逆等。

【知识拓展】

莱菔子的各炮制品均有增强离体兔回肠节律性收缩的作用和抑制小鼠胃排空率的作用。对胃排空的延迟，可使食物不过快地进入小肠，有利于减轻小肠消化的作用，对小肠运动的增强，则可加强机械消化的作用。两者都有利于小肠内消化，这可能是炒莱菔子“消食除胀”的机理之一。药理实验发现，炒莱菔子对离体豚鼠胃肌条律性收缩和紧张性收缩及对抗肾上腺素抑制兔回肠运

动方面较生品为强，故临床用炒莱菔子作为消导药是有一定道理的。

莱菔子能增强实验动物胃和小肠运动机能，抑制胃排空，从而使食物不致过快进入小肠，有利于减轻小肠的消化负担，故有“消食除胀”的作用。

酸 枣 仁

本品为鼠李科植物酸枣 Ziziphus jujuba Mill. var. spinosa（Bunge）Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子。

《中国药典》2010 版载有酸枣仁和炒酸枣仁两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
酸枣仁	取原药材，去杂质，淘去硬壳，洗净，干燥。用时捣碎。	表面紫红色或紫褐色，味淡。
炒酸枣仁	净酸枣仁→预热容器中→文火加热→微炒至有爆裂声，鼓起，色微变深，具香气。取出。	鼓起，表面颜色加深，有裂隙，具香气。

注意：不可久炒，掌握火候，防止油枯失效。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
酸枣仁	味甘、酸，性平。归肝、胆、心经。具有补肝，宁心，敛汗，生津的作用。生品性平，宜入清剂，具有养心安神，滋补肝肾的作用。多用于心阴不足或肝肾亏损及肝胆虚热所致的失眠，惊悸，眩晕等证。
炒酸枣仁	与生品作用基本相同。炒后性偏温补，宜入温剂，养心安神作用较生品强。多用于气血不足的惊悸健忘，盗汗、自汗，胆虚不眠等证。且质脆易碎，易于煎出有效成分。且杀酶保苷。

【知识拓展】

1．酸枣仁生用和炒用均有镇静安神作用。炒后便于粉碎和煎出药效。但自宋代起古人就认为“睡多生使，不得睡炒熟”；谓生用催醒，疗嗜睡不醒，炒熟则催眠，治虚烦不眠。中医或谓生者性平，宜入清剂，养心安神；炒者性偏温，宜入温剂，长于养心敛汗。但目前临床多为炒后使用。

2．研究证实：生炒品都具有镇静催眠作用，二者无明显差别。药理和临床研究均未见有催醒作用。临床 5 例嗜睡者服用生枣仁散 1 周，未见睡眠减少或催醒作用。动物长期连续使用可出现耐受性，连用 6 天，小鼠睡眠逐渐变浅，持续时间缩短，停药 1 周后可消除。

3．实验证明酸枣仁炒后其总皂甙和皂甙 A 的溶出明显高于生品，说明炒后易于煎出有效成分。但酸枣仁久炒油枯后，则失去镇静作用。

4．近代对生品和炒制品的疗效认识也不一致，归纳起来大致有三种看法：①生枣仁和炒枣仁均有镇静催眠作用，二者无区别，不必炒制。②酸枣仁生者主兴奋（抑制性小些），熟者主抑

制，生熟合用能使兴奋和抑制得以均衡和协调，比单纯生用或炒用效果明显，但要根据病情灵活调整生、熟比例。③生枣仁和炒枣仁均可治失眠，但在温剂中用炒枣仁，在清剂中用生枣仁较合适。对肝胆虚热引起的惊悸不安，失眠等症，应选用生枣仁；对肝胆不足，心虚胆怯，以及心脾两虚所致的惊悸，失眠，同时兼有脾胃虚弱，消化不良，出虚汗等患者，宜用炒枣仁。这种看法与临床应用的实际情况一致。但用炒枣仁时，只宜微炒，久炒则油枯失效。

薏 苡 仁

本品为禾本科植物薏苡 Coix lacryma-jobi L. var. mayuen (Roman.)Stapf 的干燥成熟种仁。

《中国药典》2010 版载有薏苡仁和麸炒薏苡仁两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点

炮制品	操作及鉴别要点
薏苡仁	原药材，除去杂质，筛去灰屑。 宽卵形或长椭圆形。表面乳白色，光滑，偶有残存的黄褐色种皮。一端钝圆，另一端较宽而微凹，背面圆凸，腹面有 1 条较宽而深的纵沟。质坚实，断面白色，粉性。气微，味微甜。《中国药典》2010 版规定：杂质不得过 2%，总灰分不得过 3.0%；水分不得过 15.0%；醇溶性浸出物不得少于 5.5%。
麸炒 薏苡仁	麸皮置预热容中，冒烟后，即加入枳实，中火炒至黄色。筛去麸皮。 表面黄色，微鼓起，略有香气。
炒 薏苡仁	净薏苡仁→预热容器中→文火加热→炒至有爆裂声，微鼓起，色泽加深，有香气逸出。 表面淡黄色，微鼓起，略有焦斑和突起。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
薏苡仁	味甘、淡，性凉。归脾、胃、肺经。具有健脾渗湿，除痹止泻，清热排脓的作用。生品偏寒凉，长于利水渗湿，清热排脓，除痹止痛。可用于小便不利，水肿，脚气，肺痈，肠痈，风湿痹痛等证。
麸炒薏苡仁 炒薏苡仁	二者功效相似，长于健脾止泻，麸炒薏苡仁健脾作用略强，炒薏苡仁渗湿作用稍胜，常用于脾虚泄泻，纳少腹胀。

【知识拓展】

薏苡仁中，除含有一般蛋白质、脂肪、碳水化合物、少量维生素及无机物质外，并含有薏苡仁酯、薏苡仁素、谷甾醇、生物碱等有效成分。薏苡仁脂对动物的子宫和骨骼肌及运动神经末梢有作用，在低浓度时呈兴奋状态，高浓度时能产生麻痹。

王不留行

本品为石竹科植物麦蓝菜Vaccaria segetalis（Neck.）Garcke的干燥成熟种子。

《中国药典》2010版载有王不留行和炒王不留行两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
王不留行	取原药材，去杂质，洗净，干燥。	小圆球形，表面乌黑或红黑色，质坚硬。
炒王不留行	净王不留行→预热容器中→中火加热→炒至大部分爆成白花。取出。	大部分呈类球形小白花，质脆。

注意：①锅温不够，易成“僵子”、“哑子”，过高易焦糊，应先试投。②中火炒制，翻炒先慢而均匀，然后逐渐加快。每次投药量不可过大。③爆花率应大于 80%，小批量炒制应尽量都爆花。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
王不留行	味苦，性平。归肝、胃经。具有活血通经，下乳消肿的作用。生品长于消痈肿，用于乳痈或其他疮痈肿痛。因生品质地坚硬，辛散力强，有效成分难以煎出，临床上多捣烂外敷，有消肿止痛之效。
炒王不留行	炒爆后质松易碎，易于煎出有效成分，且性偏温，长于活血通经，下乳，通淋。多用于产后乳汁不下，经闭，痛经，石淋，小便不利等。

【知识拓展】

古代通乳多用生品，近代则多用炒品。王不留行在近代多炒用，全国有 21 省市只用炒品，只有 6 省市生炒兼用。北京地区习用炒品。

研究发现，王不留行炒爆花时不同的爆花率对于药物的浸出物量有很大的影响，不爆花时浸出物量较生品增加 0.2 倍，刚爆花时增加 0.6 倍，完全爆花则增加 1.1 倍。

爆花率	60%	70%	80%	90%	100%
浸出物	11.69%	12.26%	13.11%	13.80%	14.93%

根据实际生产能力和试验结果，炒王不留行的爆花率应达到 80%以上为宜。实际操作时，可将王不留行先用水浸湿或用湿布搓擦，再用中火炒制，爆花率可达 95%以上。

槐　花

本品为豆科植物槐 Sophora japonica L.的干燥花及花蕾。

《中国药典》2010 版载有槐花、炒槐花和槐花炭三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
槐花	原药材，除去杂质及枝梗，筛去灰屑。	黄绿色。**槐花**皱缩而卷曲，花瓣多散落。槐米卵形或椭圆形。

炒槐花	净槐花(米)→预热容器中→文火加热→炒至深黄色，有香气逸出。	深黄色，具香气。味微苦。
槐花炭	中火炒至焦褐色,喷淋清水灭尽火星,炒干出锅,摊开充分晾凉。	焦褐色，味涩。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
槐花	味苦，性微寒。归肝、大肠经。具有凉血止血，清肝泻火的作用。生品长于清肝泻火，清热凉血，多用于血热妄行，肝热目赤，头痛等证。
炒槐花	炒黄后能缓和其苦寒之性，避免伤中，且利于保存有效成分，其清热凉血作用较生品为弱，止血作用较生品为强而逊于槐花炭，多用于脾胃虚弱的出血者。逊于炒炭品。
槐花炭	炒炭后其清热凉血作用极弱，产生了涩性，偏于止血。用于咯血，衄血,便血,痔血，崩漏下血等多种出血证。

【知识拓展】

槐花或槐米中所含的芦丁能维持毛细血管的抵抗力，降低其通透性及脆性，能促进细胞的增生，防止血细胞的凝集，此外尚有抗炎、抗过敏，利尿，解痉，镇咳等作用。与芦丁共存的鼠李糖转化酶能在常温下水解芦丁，形成槲皮素，槲皮素具有祛痰，止咳，平喘及止血作用。槐花炒后能破坏鼠李糖转化酶，保存芦丁成分。

近代研究发现，槐米中的芦丁、槲皮素、鞣质的含量随炮制时加热温度高低、受热时间长短呈规律性变化。槐米炒炭后芦丁含量降低，鞣质含量相应增加，但温度过高，则鞣质也会破坏损失。多数实验表明，槐米在 170℃下加热，鞣质的含量变化不大；170℃～190℃内加热，鞣质的含量迅速增加高达数倍；当温度超过 190℃时，鞣质含量开始下降；230℃左右加热，鞣质的含量可降至生品以下。故槐米炒炭时，温度应保持在 170℃～190℃。

牵 牛 子

本品为旋花科植物裂叶牵牛 Pharbitis nil (L.) Choisy 或圆叶牵牛 Pharbitis purpurea (L.) Voigt 的干燥成熟种子。

《中国药典》2010 版载有牵牛子和炒牵牛子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
牵牛子	取原药材，去杂质，洗净，干燥。用时捣碎。	表面灰黑色（黑牵牛）或淡黄白色（白牵牛），味辛苦，有麻舌感。
炒牵牛子	净牵牛子→预热容器中→文火加热→炒至有爆裂声，微膨胀鼓起，色泽加深。取出。	表面色泽加深，微鼓起或有裂隙，微具香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用

牵牛子	味苦，性寒；有毒。归肺、肾、大肠经。具有泻水通便，消涤痰饮，杀虫攻积的作用。生品长于逐水消肿，杀虫攻积。用于水肿胀满，二便不通，虫积腹痛等。
炒牵牛子	炒后能降低毒性，缓和药性，免伤正气。且质地酥脆，易于粉碎和煎出有效成分。以涤痰饮，消积滞见长，用于痰饮喘咳，饮食积滞，水肿胀满或虫积而体质较差者。

苍 耳 子

本品为菊科植物苍耳 Xanthium sibiricum Patr.的干燥成熟带总苞的果实。

《中国药典》2010 版载有苍耳子和炒苍耳子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
苍耳子	取原药材，去杂质。用时捣碎。	表面黄棕或黄绿色，全体有钩刺体，轻质坚。
炒苍耳子	净苍耳子→预热容器中→中火加热→炒至表面深黄色，刺焦时取出，碾去或撞去刺，筛净。	表面焦黄色，刺尖焦脆，微有香气，去刺后碾压或捣碎呈碎粒或饼状。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
苍耳子	味辛、苦，性温；有毒。归肺经。具有散风除湿，通鼻窍的作用。生品以消风止痒力强，多用于皮肤痒疹，疥癣及其他皮肤病。生品因含有毒性成分，不宜内服。
炒苍耳子	炒后能降低毒性。长于通鼻窍，祛湿止痛，用于鼻渊头痛，风湿痹痛等。

【知识拓展】

古人认为其毒在刺钩上，去刺即可去毒；现代研究其毒性成分是毒性蛋白或苍耳甙，其不耐高温，120℃即可破坏苍耳甙，在此温度下苍耳蛋白也可完全变性失活，使其毒性成分凝固在细胞中不易溶出而降低毒性。特别入丸散剂，更应炒制以保证安全。

多数学者认为，苍耳子的毒性与所含的毒蛋白有关，也有的学者认为，其毒性成分是苍耳子苷(存在于脂肪蛋白中)和生物碱，其毒性可影响到身体的各个系统，损坏肝、肾、心等组织，出现心律不齐、蛋白尿等，尤其对肝脏损坏较重，甚至能引起肝昏迷而迅速死亡。加热后，使所含的毒蛋白凝固变性，苷亦被凝固于细胞中不易溶出，因而降低其毒性。

火 麻 仁

本品为桑科植物大麻 Cannabis sativa L.的干燥成熟果实。

《中国药典》2010 版载有火麻仁和炒火麻仁两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
火麻仁	原药材，除去杂质及果皮。用时捣碎。	扁椭圆形或扁卵圆形，乳白色，富油性，味淡。
炒火麻仁	净火麻仁→预热容器中→文火加热→表面微黄色，逸出固有香气时，取出。	表面淡黄色，微具香气，味淡。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
火麻仁	味甘，性平。归脾、胃、大肠经。具有润肠通便的作用。用于血虚津亏，肠燥便秘。
炒火麻仁	与生品作用一致。炒后能提高煎出效果，能增强润肠燥，滋阴血的作用。

葶 苈 子

本品为十字花科植物独行菜 Lepidium apetalum Willd. 或播娘蒿 Descurainia sophia (L.) Webb ex Prantl 的干燥成熟种子。

《中国药典》2010 版载有葶苈子和炒葶苈子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
葶苈子	取原药材，去杂质，筛去灰屑。不可水洗，以免发粘，有灰尘可用布沾少量酒搓擦，晒干。	表面棕黄色或棕红色，微有光泽，味微辛苦，略有粘性。
炒葶苈子	净葶苈子→预热容器中→文火加热→炒至有爆裂声，微膨胀鼓起，色泽加深，有香气透出。	棕褐色，具香气，无粘性。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
葶苈子	生品力猛，有泻肺平喘，利水消肿，宜于实证；用于胸水积滞和全身水肿。
炒葶苈子	炒后缓和药性，免伤肺气，可用于实中挟虚者，多用于咳嗽喘逆，腹水胀满。炒后保存芥子甙，增强止咳作用。

芥 子

本品为十字花科植物白芥 Sinapis alba L. 或芥 Brassica juncea (L.) Czern. et Coss. 的干燥成熟种子。

《中国药典》2010 版载有芥子和炒芥子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点

芥子	取原药材，去杂质，洗净，干燥。用时捣碎。	表面灰白色至淡黄色（白芥子）黄色至棕黄色（黄芥子），味辛辣。
炒芥子	净芥子→预热容器中→文火加热→炒至深黄色，有密集爆裂声，透出香辣气味时，取出晾凉。用时捣碎。	表面颜色加深，微见裂隙，有香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
芥子	具有温肺豁痰利气，散结通络止痛的作用。生品辛散作用和通络散结的作用强，多用于胸胁闷痛，关节疼痛，阴疽肿毒等。
炒芥子	炒后缓和其辛散走窜之性，以免耗气伤阴，并善于顺气豁痰，易于煎出有效成分，同时起到杀酶保苷的作用，有利于保存有效成分。尤适合寒痰咳嗽。

【知识拓展】

黄芥子和白芥子中所含的芥子甙，可在芥子酶的作用下，分解成异硫氰酸丙烯酯（黑芥子油）及异硫氰酸对羟基苄酯（芥子油），而发挥生物活性。但芥子油有较强的辛辣味及刺激作用，能使皮肤和黏膜发生水肿、起泡，甚至溃破、感染。大剂量则引起强烈的胃肠道刺激。通过加热炮制，可破坏芥子酶，防止芥子甙在内服前被酶解产生大量的芥子油，使患者免受不必要的痛苦，又可确保芥子甙内服后在胃肠道中缓缓的水解，定量的释放出芥子油而产生治疗作用。

紫 苏 子

本品为唇形科植物紫苏 Perilla frutescens（L.）Britt.的干燥成熟果实。

《中国药典》2010 版载有紫苏子和炒紫苏子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
紫苏子	原药材，除去杂质，洗净，干燥。用时捣碎。	卵圆形或类球形。表面灰棕色或灰褐色，有微隆起的暗紫色网纹。基部稍尖，有灰白色点状果梗痕。果皮薄而脆，易压碎，压碎有香气，具油性，味微辛。
炒紫苏子	净火麻仁→预热容器中→文火加热→炒至有爆裂声，色泽变深，并逸出固有香气时，取出。用时捣碎。	表面灰褐色，具香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
紫苏子	味辛，性温。归肺经。具有降气消痰，平喘，润肠的作用。生品润燥滑肠作用强，多用于肠燥便秘，尤其适于喘咳而兼便秘的患者。
炒紫苏子	炒后缓和辛散之性，温肺降气作用较强，且质脆易碎，易于煎出有效成分。可用于多种

	原因引起的喘逆，咳嗽。

蔓 荆 子

本品为马鞭草科植物单叶蔓荆 Vitex trifolia L. var. simplicifolia Cham.或蔓荆 Vitex trifolia L.的干燥成熟果实。

《中国药典》2010 版载有蔓荆子和炒蔓荆子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
蔓荆子	原药材，除去杂质。用时捣碎。	球形，基部有灰白色宿萼及短小果梗。表面灰黑色或黑褐色，被灰白色粉霜状茸毛。体轻，质坚韧，不易破碎。气特异而芳香，味淡，微辛。
炒蔓荆子	净蔓荆子→预热容器中→文火加热→炒至表面色泽加深，宿萼褐色并部分脱落时，取出。筛去净宿萼及果梗。用时捣碎。	油黑色，无粉霜和宿萼及果梗。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
蔓荆子	味辛、苦，性微寒。归膀胱、肝、胃经。具有疏散风热，清利头目的作用。生品微寒而辛散，长于疏散风热，用于风热头痛，头昏，目赤肿痛。
炒蔓荆子	炒后缓和其辛散和寒性，长于升清阳之气和祛湿止痛，常用于耳目失聪，风湿痹痛等。且质酥易碎，易于煎出有效成分，便于除去宿萼及果梗，提高其净度。

莞 蔚 子

本品为唇形科植物益母草 Leonurus japonicus Houtt.的干燥成熟果实。

《中国药典》2010 版载有莞蔚子和炒莞蔚子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
莞蔚子	原药材，除去杂质。用时捣碎。	三棱形。表面灰棕色至灰褐色，有深色斑点；一端稍宽，呈平截状，另一端渐窄而钝尖；果皮薄，种仁类白色，富油性，味苦。
炒莞蔚子	净莞蔚子→预热容器中→文火加热→炒至有爆裂声，鼓起，色泽变深，并逸出香气时，取出。筛去碎屑。用时捣碎。	鼓起，色泽加深，具香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
莞蔚子	味辛、苦，性微寒。归心包、肝经。具有活血调经，清肝明目的作用，生品长于清肝明

	目。多用于目赤肿痛或目生翳膜。
炒茺蔚子	炒后质脆易碎，易于煎出有效成分，长于活血调经。可用于月经不调，经闭，痛经，产后瘀血腹痛等。

白　果

本品为银杏科植物银杏 Ginkgo biloba L.的干燥成熟种子。

《中国药典》2010 版载有白果仁和炒白果仁两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
白果仁	取白果，除去杂质及硬壳。用时捣碎。	宽卵球形或椭圆形，一端淡棕色，另一端金黄色。横断面外层黄色，胶质样，内层淡黄色或淡绿色，粉性，中间有空隙。气微，味甘、微苦。
炒白果仁	净白果仁→预热容器中→文火加热→炒至炒至表面深黄色，带斑点，并逸出固有香气时，取出。用时捣碎。	表面深黄色，稍带焦斑，具香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
白果仁	味甘、苦、涩，性平；有毒。归肺经。具有敛肺定喘，止带浊，缩小便的作用。生品能降浊痰，消毒杀虫。用于癣疮，酒齄鼻，蛀牙等证。因白果有毒，内服量宜小。
炒白果仁	炒后能降低毒性，增强敛涩作用，具有平喘，止带，缩尿的作用。用于喘咳或久嗽，肾虚尿频等。

蒺　藜

本品为蒺藜科植物蒺藜 Tribulus terrestris L.的干燥成熟果实。

《中国药典》2010 版载有蒺藜和炒蒺藜两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
蒺藜	原药材，除去杂质。用时捣碎。	由 5 个分果瓣组成，呈放射状排列。分果瓣呈斧状，背部黄绿色，隆起，有纵棱及多数小刺，并有对称的长刺和短刺各一对，两侧面粗糙，有网纹，灰白色。质坚硬。气微，味苦、辛。
炒蒺藜	净蒺藜→预热容器中→文火加热→炒至表面微黄色并逸出香气时，取出晾凉。筛去	表面微黄色，有焦斑，微具香气。

	碎屑。用时捣碎。	

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
蒺藜	味辛、苦，性微温；有小毒。归肝经。具有平肝解郁，活血祛风，明目，止痒的作用。生品味辛，其性开散，能散肝经风邪。常用于风热目赤，风疹瘙痒，白癜风等。
炒蒺藜	炒后缓和其辛散之性，长于平肝潜阳，开郁散结。常用于肝阳上亢之头痛，眩晕，乳汁不通等。

九 香 虫

本品为蝽科昆虫九香虫 Aspongopus chinensis Dallas 的干燥体。

《中国药典》2010 版载有九香虫、炒九香虫两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
九香虫	原药材，除去杂质，筛净灰屑。	六角状扁椭圆形。表面棕褐色或棕黑色，略有光泽。头部小，与胸部略呈三角形，背部有翅 2 对，胸部有足 3 对，多已脱落。腹部棕红色至棕黑色。质脆，气特异，味微咸。
炒九香虫	净九香虫→预热容器中→文火加热→炒至色泽加深，逸出香气时，取出晾凉。筛去碎屑。用时捣碎。	色泽加深，质脆，具有香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
九香虫	味咸，性温。归肝、脾、肾经。具有理气止痛，温中助阳的作用。虽有“九香”之名，但因具有特异的腥臭气味，临床通常不用生品。
炒九香虫	炒后能矫其腥臭气味，便于服用，增强其行气温阳的作用。常用于胃寒胀痛，肝胃气痛，肾虚阳痿，腰膝酸痛。

第二节　炒焦法

概 述

定义：将净制或切制后的药物，置于预热的炒制容器中，用中火或武火加热，翻炒至药物表面呈焦黄或焦褐色，内部颜色加深，并具有焦香气味。

炮制目的：①增强疗效(消导药炒焦后可以增强其健脾开胃、消食导滞功效，如焦三仙)；②缓和药性(药性过偏的药物炒焦后可缓和药性，如焦栀子缓和苦寒，焦山楂缓和酸性，焦苍术缓和辛燥)；③降低毒性(如炒川楝子)。

山　楂

本品为蔷薇科植物山里红Crataegus pinnatifida Bge. var.majorN.E.Br.或山楂Crataegus pinnatifida Bge.的干燥成熟果实。

《中国药典》2010版载有净山楂、炒山楂和焦山楂三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
净山楂	原药材，除去脱落的果核。	外皮红色，断面黄白色，味酸微甜。
炒山楂	净山楂→预热容器中→中火加热→炒至颜色加深。取出。	表面颜色加深，酸味减弱，微甜。
焦山楂	中火炒至表面焦褐色，内部焦黄色。	表面焦褐色、内部黄褐色，味微酸苦。
山楂炭	武火炒至表面焦黑色，内部焦褐色。	表面焦黑色，内部焦褐色，味涩。

炮制品	操作及鉴别要点
净山楂	原药材，除去脱落的果核。 圆形片。切面深黄色至浅棕色，中间有5粒浅黄色果核，多脱落而中空。外皮红色，有灰白色小斑点，气微清香，味酸、微甜。《中国药典》2010版规定：含有机酸以枸橼酸($C_6H_8O_7$)计，不得少于5.0%(干燥品)。
炒山楂	净山楂→预热容器中→中火加热→炒至颜色加深。取出。 切面黄褐色，偶有焦斑。《中国药典》2010版规定：含有机酸以枸橼酸 ($C_6H_8O_7$)计，不得少于4.0%(干燥品)。
焦山楂	中火炒至表面焦褐色，内部焦黄色。 表面焦褐色，内部焦黄色，酸味减弱。《中国药典》2010版规定：含有机酸以枸橼酸 ($C_6H_8O_7$)计，不得少于4.0%(干燥品)。
山楂炭	武火炒至表面焦黑色，内部焦褐色。

	表面焦黑色，内部焦褐色，味涩。

南山楂个小、肉薄核大、酸味较弱，具有活血化瘀功效，多生用或炒炭用。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
净山楂	味酸、甘，性温。归脾、胃、肝经。具有消食健胃，行气散瘀的作用。生品长于活血化瘀。常用于瘀血经闭，产后瘀阻，心腹刺痛，疝气疼痛，以及高血压、高脂血症，冠心病等。也用于食积停滞。
炒山楂	炒后酸味减弱，缓和对胃的刺激性，长于消食化积。常用于积食停滞，脾虚食滞。
焦山楂	炒焦后不仅酸味减弱，而且增加了苦味，擅于消食止泻。常用于食积腹泻。
山楂炭	炒炭后酸味大减，苦涩味增加，有收涩之性，具有止血、止泻的作用。可用于脾虚泄泻，胃肠出血。

【知识拓展】

对山楂各炮制品总黄酮、有机酸成分研究发现，山楂炒后总黄酮含量变化不大，有机酸含量稍有下降。但二者下降幅度与受热程度有关，当温度超过 175℃时，减量幅度明显增大，当温度超过 200℃时，总黄酮下降 70%，总有机酸下降 55%。另有分析研究表明，山楂各炮制品中的总黄酮含量分别为：生山楂 2.6%，炒山楂 2.2%，焦山楂 2.0%，山楂炭 1.3%，说明山楂炮制时间越长，温度越高，总黄酮破坏越多。以小白鼠胃肠推进功能、胃中游离酸、总酸、胃蛋白酶及山楂中亚硝酸盐含量为指标，对山楂、炒山楂、焦山楂和山楂炭进行比较。结果表明，生品和炒制品对消化能力影响较大，有促进消化的作用，亚硝酸盐含量较低。初步认为，山楂入消胀药以生品或炒品为好。

山楂中的总黄酮和总有机酸主要分布于果肉中，核中含量甚微，而核又占整个药材重量的40%左右，故山楂去核入药是合理的，去除的核可另作药用。

槟　榔

本品为棕榈科植物槟榔 Areca catechu L.的干燥成熟种子。

《中国药典》2010 版载有槟榔、炒槟榔和焦槟榔三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
槟榔	去杂质，用水浸泡 3～5 天，润透，切薄片，低温干燥。或去除杂质后直接捣碎，称“碎槟榔”。	扁圆形片。切面呈棕色种皮与白色胚乳相间的大理石花纹，周边淡黄棕色或淡红棕色，具稍凹下的网状沟纹。质坚脆易碎；气微，味涩微苦。
炒槟榔	槟榔片→预热容器中→文火加热→炒至微黄色。取出。	片状，表面浅黄色。
焦槟榔	槟榔片，中火炒至焦黄色。	片状，表面焦黄色。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
槟榔	味苦、辛，性温。归胃、大肠经。具有杀虫消积，降气，行水，截疟的作用。生品作用较猛，以杀虫，降气，行水消肿，截疟力胜。常用于肠道寄生虫病，水肿，脚气，疟疾等。
炒槟榔	炒黄后药性缓和，避免克伐太过耗损正气，并能减少恶心，腹泻，腹痛的副作用。长于消食导滞，用于积滞泻痢，里急后重，适用于身体素质较好的患者。
焦槟榔	药性更缓，有消食导滞的作用。用于食积不消，泻痢后重，适用于身体较差的患者。

【知识拓展】

1. 槟榔碱是驱虫的有效成分，为小分子季铵碱，易溶于水。槟榔的质地坚硬，为了切成薄片，传统的软化方法需长时间浸泡，少者三、五天，多者一个月，且每天换水或经常换水，造成槟榔碱的大量流失。因此全国有 6 个省市《规范》规定槟榔生用捣碎入药，21 个省市则生品炮炙品兼用。可是实验证明，捣碎入药，虽然可以减少槟榔碱的流失，但在汤剂煎煮时槟榔碱的溶出不好，且易糊锅底。90 年版《药典》起已取消捣碎用的方法。

片型	颗粒	极薄片	薄片	厚片
厚度		0.5mm	1～1.5mm	2～3mm
槟榔碱%	0.070	0.124	0.077	0.044

2. 研究证实：槟榔的软化切制工艺是饮片质量的决定因素。

槟榔切制的最佳工艺为：①先减压后加水浸泡；②水温 25℃左右；③切 0.5mm 以下极薄片；④阴干。

3. 槟榔中含大量的鞣质，用晒干或烘干法令饮片泛红，这是因为鞣质被氧化生成鞣红的结果。因此含鞣质的药物如大黄、白芍、槟榔等宜阴干。且槟榔碱受热不稳定，随着温度增高和时间延长，槟榔碱的含量逐渐降低。生品＞微波烘制品＞炒黄品＞炒焦品。

栀　子

本品为茜草科植物栀子 Gardenia jasminoides Ellis 的干燥成熟果实。

《中国药典》2010 版载有栀子、炒栀子、焦栀子三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点
栀子	原药材，除去杂质，碾碎或捣碎。 不规则的碎块状。果皮薄而脆，红黄色或棕红色，略有光泽。种子多数，扁卵圆形，集结成团，深红色或红黄色，表面密具细小疣状突起。气微，味微酸而苦。
炒栀子	栀子碎块→预热容器中→文火加热→炒至深黄色。 表面黄褐色，有焦斑，具香气。

焦栀子	栀子碎块，中火炒至焦黄色。 表面焦褐色或焦黑色，内表面棕色，种子团棕色或棕褐色。气微，味微酸而苦。
栀子炭	栀子碎块，武火炒至黑褐色；喷淋清水，灭尽火星。 黑褐色，味苦涩。

北京地区习用姜炙栀子，即 100kg 药物用生姜 6kg 取汁 12kg，待炒至规定色泽后，均匀喷淋姜汁后取出。并习惯皮、仁分别入药。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
栀子	味苦，性寒。归心、肺、三焦经。具有泻火除烦，清热利尿，凉血解毒的作用。生品善于泻火利湿，凉血解毒，常用于热病心烦，湿热黄疸，湿热淋症，火毒疮痒及火邪炽盛的目赤肿痛等证。栀子苦寒之性较强，对胃有一定的刺激性，脾胃较弱者服用后易引起呕吐。
炒栀子	炒黄后能缓和苦寒性，消除其副作用，其功用与栀子相同。常用于热郁心烦和肝热目赤。
焦栀子	焦栀子的苦寒之性弱于炒栀子，其功用与炒栀子相同，一般热盛者用炒栀子，脾胃较虚弱者用焦栀子。
栀子炭	炒炭后味变苦涩，偏于凉血止血。多用于吐血，咯血，咳血，尿血，崩漏等。

北京用姜炙栀子可缓和其苦寒之性，并有和胃降逆止呕作用。《本草从新》曰：“内热用仁，表热用皮。”故而北京地区传统上栀子皮、仁分用有其理论依据。

【知识拓展】

1．化学成分及药理作用　栀子主要含有环烯醚萜甙类、黄酮、三萜、有机酸酯等。具有明显是利胆作用和抑制胃肠运动、解热、降压、泻下、抗菌消炎等作用。

2．炮制对栀子理化性质的影响　实验证实：①生、焦、姜栀子均有解热、利胆作用，而栀子炭不明显；②生、炭均有止血作用，炭＞生，而焦、姜品作用不明显；③生、焦品镇静作用（除烦）较强，而栀子炭无明显作用；④姜栀子除了有上述的解热、利胆等作用外，药理实验证实还有止呕作用。

栀子中所含栀子苷（京尼平苷）、异栀子苷、山栀子苷等多种环烯醚苷类及熊果酸、绿原酸等多种有机酸。环烯醚苷类成分有利胆作用，京尼平苷水解后的京尼平有一定的抗炎作用，熊果酸有安定和降温作用。实验结果表明，京尼平苷在壳中含量很低，主要分布在栀子仁中，栀子炒黄或炒焦后，其含量均有所下降，焦栀子比炒栀子更明显。对栀子生品、炒制品、炒焦制品和栀子炭的水溶性浸出物、栀子苷、鞣质含量测定，结果显示，所测成分均较生品明显下降。

生栀子、焦栀子抑菌实验表明，二者对金黄色葡萄球菌、链球菌、白喉杆菌的抑菌作用相似，焦栀子对痢疾杆菌的作用较生品略强，这与中医对大便溏薄者用焦栀子是一致的。药理实验显示，栀子生品、炒品、焦品、姜制品均有较好的解热作用，但以生品作用最强。栀子加热炮制后，京尼平苷受热破坏或分解，使得栀子的其他炮制品的抗炎作用及对抗 CC14 所引起的动物肝急性中毒作用明显弱于生品，抗炎及护肝作用均以生品为好。

川 楝 子

本品为楝科植物川楝 Melia toosendan Sieb. et Zucc.的干燥成熟果实。

《中国药典》2010 版载有川楝子、炒川楝子两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
川楝子	原药材，除去杂质，用时捣碎。	类球形。表面金黄色至棕黄色，微有光泽，有少数凹陷或皱缩，具深棕色小点。外果皮革质，与果肉间常成空隙，果肉松软，淡黄色，遇水湿润有黏性。果核球形或卵圆形。质坚硬。气特异，味酸苦。
炒川楝子	川楝子片(或碎块)→预热容器中→中火加热→炒至表面焦黄色时，取出晾凉。筛去碎屑。	厚片或不规则的碎块，表面焦黄色，发泡，有焦气，味苦涩。
盐川楝子	川楝子片或碎块→盐水拌匀→炒制器具→文火→炒至表面深黄色时，取出晾凉。筛去碎屑。 每100公斤净川楝子，用食盐2公斤。	表面深黄色，味微咸。

〖操作要点〗

炮制品	操作要点
川楝子	原药材，除去杂质，用时捣碎。 类球形。表面金黄色至棕黄色，微有光泽，有少数凹陷或皱缩，具深棕色小点。外果皮革质，与果肉间常成空隙，果肉松软，淡黄色，遇水湿润有黏性。果核球形或卵圆形。质坚硬。气特异，味酸苦。
炒川楝子	川楝子片(或碎块)→预热容器中→中火加热→炒至表面焦黄色时，取出晾凉。筛去碎屑。 厚片或不规则的碎块，表面焦黄色，发泡，有焦气，味苦涩。
盐川楝子	川楝子片或碎块→盐水拌匀→炒制器具→文火→炒至表面深黄色时，取出晾凉。筛去碎屑。 每100公斤净川楝子，用食盐2公斤。 表面深黄色，味微咸。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
川楝子	味苦，性寒；有小毒。归肝、小肠、膀胱经。具有舒肝行气止痛，驱虫的作用。生品有毒，且能滑肠，长于杀虫，疗癣。多用于虫积腹痛，头癣。

炒川楝子	炒后能缓和其苦寒之性，降低毒性，并减轻滑肠的副作用，长于疏肝理气止痛。用于胸胁、脘腹胀痛。
盐川楝子	盐炙后能引药下行，长于疗疝止痛，常用于疝气疼痛，睾丸坠痛。

第三节　炒炭法

概 述

定义：将净制或切制后的药物置预热过的加热容器中，用武火或中火加热翻炒至药物表面焦黑色或黑褐色，内部焦褐色或焦黄色的炮制方法，称为炒炭法。

炮制目的：中药制炭后多具有增强或产生止血作用、降低毒性和副作用等目的。

炮制方法

炒炭的工艺要点为：①炒炭时要掌握“炒炭存性”，即药物部分炭化，不能灰化，未炭化部分仍应保存药物的固有气味，花、叶、全草类药物炒炭后仍可清晰辨别其原形；②火力适当，一般质地坚实的根、根茎、厚片类药物，宜用武火炒至表面焦黑色，内部棕褐色；质地疏松轻薄的花、花粉、叶、全草、薄片类药物，宜用中火炒至表面黑褐色或棕黄色。③有火星迸起时，为防止燃烧，宜喷淋适量清水熄灭锅中的火星，防止燃烧灰化或酿成火灾。但注意喷水量不宜过多，且要炒干后出锅，防止饮片的含水量过大。④炭药出锅后必须摊开冷却，或置于密闭容器中隔氧冷却，防止余烬复燃；待充分冷却后再入库收贮。

注意事项

制炭必须存性，即使之外部炭化，内部保留其固有的药性（一般指药物原有的气味功效，花叶全草类甚至保留原有外形），切勿全部炭化乃至灰化。

地　榆

本品为蔷薇科植物地榆 Sanguisorba officinalis L.或长叶地榆 Sanguisorba officinalis L.var.longifolia (Bert.) Yu et Li 的干燥根。

《中国药典》2010 版载有地榆和地榆炭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
地榆	原药材，去杂质，洗净，润软，切厚片，干燥。	不规则的圆片或椭圆形斜片。切面粉红色或淡黄色（绵地榆黄棕色或红棕色），木部略呈放射状排列，较平坦。周边灰褐色至暗棕色。味微苦涩。
地榆炭	净地榆→预热容器中→武火加热→炒至表面焦黑色，内部棕褐色。	表面焦黑色，内部棕褐色。质脆，味焦苦涩。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
地榆	味苦、酸、涩，性微寒。归肝、大肠经。具有凉血止血，解毒敛疮的作用，生品以凉血解毒为主，用于血痢经久不愈，水火烫伤，皮肤溃烂，湿疹，痈肿疮毒。
地榆炭	炒炭后，以收敛止血力胜，用于便血，痔血，崩漏等各种出血证。

【知识拓展】

1.地榆主含三萜皂甙和鞣质。炒炭的温度适宜，鞣质的含量可以增大为生品的 2 倍，但温度过高，鞣质含量反而下降。炒炭还能增加钙盐的溶出，为生品的 2 倍，也能增强止血作用。

2．工艺研究

锅温	200℃	250℃	300℃
鞣质含量	8.14%	10.39%	3.28%

研究表明，地榆炭的最佳炒炭工艺为在锅温 250℃时炒制 7.5 分钟。

3.止血机理 地榆炭的止血作用明显高于生品，这可能与鞣质和钙离子含量均有所提高有关。地榆能降低毛细血管的通透性，减少渗出，减少组织水肿，有收敛作用，能形成保护膜，防止烧伤早期休克，降低死亡率。此外尚能抗炎和抗溃疡，故生品可用于水火烫伤，皮肤溃烂，湿疹，痈肿疮毒等。

干　姜

本品为姜科植物姜 Zingiber officinale Rosc.的干燥根茎。

《中国药典》2010 版载有干姜、炮姜和姜炭三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
干姜	原药材，洗净润透，切厚片或块，干燥。	不规则的片块状，厚 0.2～0.4cm,切面黄白色或灰白色。周边灰黄色或浅灰棕色。质地疏松，有特异的香气，味辛辣。《中国药典》2010 版规定：总灰分不得过 5.5%。
炮姜	干姜块或片，砂炒至鼓起，表面棕褐色，内部棕黄色，取出。	不规则膨胀的块状，表面棕黑色或棕褐色，断面边缘处显棕黑色，中心棕黄色，细颗粒性，维管束散在。质轻泡，气香、特异，味微辛、辣。《中国药典》2010 版规定：总灰分不得超过 7.0%。
姜炭	干姜块→预热容器中→武火加热→炒至表面焦黑，内部棕褐色。	不规则膨胀的块状，表面焦黑色，内部棕褐色。

炮制品	操作及鉴别要点

干姜	原药材，洗净润透，切厚片或块，干燥。 不规则的片块状，厚 0.2～0.4cm,切面黄白色或灰白色。周边灰黄色或浅灰棕色。质地疏松，有特异的香气，味辛辣。《中国药典》2010 版规定：总灰分不得过 5.5%。
炮姜	干姜块或片，砂炒至鼓起，表面棕褐色，内部棕黄色，取出。 不规则膨胀的块状，表面棕黑色或棕褐色，断面边缘处显棕黑色，中心棕黄色，细颗粒性，维管束散在。质轻泡，气香、特异，味微辛、辣。《中国药典》2010 版规定：总灰分不得超过 7.0%。
姜炭	干姜块→预热容器中→武火加热→炒至表面焦黑，内部棕褐色。 不规则膨胀的块状，表面焦黑色，内部棕褐色。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
干姜	味辛，性热。归脾、胃、肾、心、肺经。具有温中散寒，回阳通脉，燥湿消痰的作用。生品以温中散寒，回阳通脉，燥湿化痰为主，能守能走，对中焦寒邪偏胜而兼湿者以及寒饮伏肺的喘咳尤为适宜；又因力速而作用较强，用于回阳复脉效果甚佳。常用于脘腹冷痛，呕吐泄泻，肢冷脉微，痰饮喘咳。
炮姜	辛散之性减弱，其温里作用不及干姜迅猛，但作用缓和而持久，有温中散寒，温经止血的作用。用于脾胃虚寒的腹痛、腹泻和虚寒性的吐血、便血、崩漏等。
姜炭	其辛味消失，守而不走，长于止血温经。其温经作用弱于炮姜，而固涩止血作用强于炮姜。可用于各种虚寒性出血，且出血较急，出血量较多的患者。

【知识拓展】

挥发油：干姜含 0.82%，炮姜含 0.52%，姜炭含 0.40%，因此炮姜的辛温之性和温中散寒之力均强于姜炭；药理：炮姜可显著缩短动物的出血时间，但对凝血时间无影响；而姜炭既能显著缩短出血时间，又能缩短凝血时间，显示姜炭止血作用强于炮姜，不能混用！

大　蓟

本品为菊科植物蓟 Cirsium japonicum Fisch. ex DC. 的干燥地上部分。《中国药典》2010 版载有大蓟和大蓟炭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
大蓟	洗净润透，切段，干燥。	表面绿褐色，有数条纵棱，被丝状毛。气微，味淡。《中国药典》2010 版规定：本品按干燥品计算，含柳穿鱼叶苷（$C_{28}H_{34}O_{15}$）不得少于 0.2%。
大蓟炭	大蓟段→预热容器中→武火加热→炒至表面焦黑色。取出。	焦黑色。质地疏脆，有焦香气味。《中国药典》2010版规定：总灰分不得过15.0%；酸不溶性灰分不得过4.0%。水分不得过10.0%。醇溶性浸出物不得少于13.0%。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
大蓟	味甘，苦，性凉。归心、肝经。具有凉血止血，祛瘀消肿的作用。生品以凉血消肿力胜。用于吐血，呕血，便血，崩漏下血，外伤出血，痈肿疮毒。
大蓟炭	炒炭后凉性减弱，收敛止血作用增强。用于衄血吐血，呕血，尿血，便血，崩漏下血，外伤出血。

蒲　黄

本品为香蒲科植物水烛香蒲 Typha angustifolia L.、东方香蒲 Typha orientalis Presl. 或同属植物的干燥花粉。

《中国药典》2010 版载有蒲黄和蒲黄炭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作及鉴别要点
蒲黄	取原药材，揉碎结块，去杂质。 黄色粉末，体轻，放水中则飘浮水面。手捻有滑腻感，易附着手指上。气微，味淡。《中国药典》2010 版规定：本品按干燥品计算，含异鼠李素-3-O-新橙皮苷($C_{28}H_{32}O_{16}$)不得少于 0.10%，醇溶性浸出物含量不得少于 15.0%。杂质不得过 10.0%；水分不得过 13.0%。
蒲黄炭	净蒲黄→预热容器中→中火加热→炒至棕褐色。喷淋清水，灭尽火星。火力不可过大，极易燃烧。 棕褐色粉末，味涩。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
蒲黄	味甘，性平。归肝、心包经。具有止血，化瘀，通淋的作用。生品性滑，以行血化瘀，利尿通淋为主。用于瘀血阻滞的心腹疼痛，经闭痛经，产后瘀痛，跌扑肿痛，血淋涩痛。
蒲黄炭	性涩，能增强止血作用。常用于咯血，吐血，衄血，便血，尿血，崩漏及外伤出血。尿血、便血、崩漏及外伤出血。

【知识拓展】

生蒲黄、蒲黄炭均有止血作用，但蒲黄炭具有加快血小板凝聚速度的作用，能缩短出血时间和凝血时间。

荆　芥

本品为唇形科植物荆芥 Schizonepetatenuifolia Briq. 的干燥地上部分。

《中国药典》2010 版载有荆芥和荆芥炭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点

荆芥	原药材，抢水洗净，稍润，切段，干燥。	表面淡黄绿色或淡紫红色，断面类白色。气芳香，味涩而辛凉。
荆芥炭	荆芥段→预热容器→武火加热→炒至黑褐色，喷淋清水，灭尽火星。	表面黑褐色，内部焦黄色。气微辛香，味苦涩。

炮制品	操作及鉴别要点
荆芥	原药材，抢水洗净，稍润，切段，干燥。 长约 5mm 的小段，形状各异。茎方柱形，表面淡黄绿色或淡紫红色，被短柔毛；体轻，质脆，断面类白色。叶对生，叶片呈不规则碎片，穗状轮伞花序多破碎，花冠多脱落。小坚果棕黑色。气芳香，味微涩而辛凉。《中国药典》2010 版规定：本品按干燥品计算，含挥发油不得少于 0.30%(ml / g)；胡薄荷酮（$C_{10}H_{16}O$）不得少于 0.020%。
荆芥炭	荆芥段→预热容器→武火加热→炒至黑褐色，喷淋清水，灭尽火星。 不规则小段，长约5mm。全体黑褐色，茎方柱形。体轻，质脆，断面焦褐色。叶对生，多已脱落。花冠多脱落。，宿萼钟状。略具香气，味苦而辛。《中国药典》2010版规定：水分不得过12.0% 。总灰分不得过11.0%；酸不溶性灰分不得过3.0%。醇溶性浸出物不得少于8.0%。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
荆芥	味辛，性微温。归肺、肝经。具有解表散风，透疹的作用。生品长于疏散风热，利咽喉，清头目。多用于感冒，头痛，风疹，麻疹，疮痒初起。
荆芥炭	味辛、涩，性微温。归肺、肝经。炒炭后辛散之性减弱，具有收涩止血的作用。多用于便血，崩漏，产后血晕。

荆芥穗的发散作用强于荆芥，古代荆芥多去梗用穗，明清时期始连梗带穗用

【知识拓展】

荆芥的挥发油含量穗是梗的 1.5 倍，但其中的止痛成分薄荷酮的含量梗高于穗；炒炭后挥发油含量明显下降，且产生了 9 种生荆芥油没有的成分。药理研究，2%荆芥炭挥发油乳剂有明显的止血作用，而生荆芥油无止血作用。

荆芥炒炭后挥发油含量明显降低，其辛散之性减弱。钙离子含量较生品增加 1 倍以上，鞣质含量明显下降。用荆芥生品水煎剂、荆芥炭水煎剂、生荆芥提油后水煎剂、荆芥炭混悬液为小白鼠灌胃，用生荆芥挥发油乳剂、荆芥炭挥发油乳剂对小白鼠进行腹腔注射，结果表明，荆芥炭混悬液和荆芥炭挥发油乳剂均有明显的止血作用，其余制剂均无止血功效。提示荆芥炭的止血活性部位为脂溶性提取物。

白 茅 根

本品为禾本科植物白茅 Imperata cylindrica Beauv. var. major (Nees) C. E. Hubb.的干燥根茎。

《中国药典》2010 版载有白茅根和茅根炭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
白茅根	原药材，除去杂质，洗净，微润，切段，干燥，筛去碎屑。	圆柱形小段。表面黄白色或淡黄色，微有光泽，具纵皱纹，节明显，稍突起，体轻，质略脆。断面皮部白色，多有裂隙，放射状排列，中柱淡黄色，易与皮部剥离。味微甜。
茅根炭	白茅根段→预热容器→中火加热→炒至焦褐色，喷淋清水，灭尽火星。取出。	表面焦褐色，味微涩。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
白茅根	味甘，性寒。归肺、胃、膀胱经。具有凉血止血，清热利尿的作用。用于血热吐血，衄血，尿血，热病烦渴，黄疸，水肿，热淋涩痛及急性肾炎水肿。
茅根炭	炒炭后其寒性减弱，止血作用增强，用于各种出血证。

侧 柏 叶

本品为柏科植物侧柏 Platycladus orientalis (L.) Franco 的干燥枝梢及叶。

《中国药典》2010 版载有侧柏叶和侧柏叶炭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
侧柏叶	原药材，除去硬梗及杂质，阴干。	带叶枝梢，多分枝，小枝扁平。叶细小鳞片状，交互对生，贴伏于枝上，深绿色或黄绿色。质脆，易折断。气清香，味苦涩，微辛。
侧柏炭	侧柏→预热容器→中火加热→炒至黑褐色，喷淋清水，灭尽火星。	表面呈焦褐色，有光泽；质脆易碎，具焦香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
侧柏	味苦、涩，性寒。归肺、肝、脾经。具有凉血止血，生发乌发的作用。生品以清热凉血，祛痰止咳为主。用于咯血，吐血，衄血，便血，崩漏下血，血热脱发，须发早白，咳嗽痰多。
侧柏炭	炒炭后缓和寒凉之性，增强止血作用。用于热邪不盛的各种出血证。

卷 柏

本品为柏科植物卷柏 Selaginella tamariscina (Beauv.) Spring 或垫状卷柏 Selaginella pulvinata(Hook.et G.) Maxim.的干燥全草。

《中国药典》2010 版载有卷柏和卷柏炭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
卷柏	原药材，除去残留的须根及杂质，洗净，切段，干燥。	不规则小段，枝扁。表面绿色或棕黄色，枝上密生鳞片状小叶，叶先端具长芒。中叶两行，卵状矩圆形，斜向上排列，叶缘膜质，有不整齐细锯齿；背叶背面的膜质边缘呈棕黑色。质脆，易折断。味淡。
卷柏炭	卷柏段→预热容器→中火加热→炒至焦色，喷淋清水，灭尽火星。	表面焦黑色，体轻。具焦香气，味微苦。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
卷柏	味味辛，性平。归肝、心经。具有活血通经的作用。生品活血通经，多用于经闭痛经，癥瘕痞块，跌扑损伤。
卷柏炭	具有化瘀止血作用。用于吐血，便血，崩漏，脱肛。

茜　草

本品为茜草科植物茜草 Rubia cordifolia L.的干燥根及根茎。

《中国药典》2010 版载有茜草和茜草炭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
茜草	原药材，除去残茎及杂质，洗净，润透、切厚片或段，干燥。	不规则圆片或段。切面紫红色，木部宽广，浅黄红色。周边红棕色或暗棕色，具细纵皱纹及少数细根痕；皮部脱落处呈黄红色。质脆，易折断。气微，味微苦，久嚼刺舌。
茜草炭	茜草片(段)→预热容器→武火加热→炒至表面焦黑色，喷淋清水，灭尽火星。	表面焦褐色，内部棕褐色，质轻松，味涩。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
茜草	味苦，性寒。归肝经。具有凉血，止血，祛瘀，通经的作用。生品以活血祛瘀，清热凉血为主，也能止血。用于经闭瘀阻，跌扑损伤，关节痹痛，血热所致的各种出血症。
茜草炭	炒炭后寒性减弱，增强止血作用。用于各种出血证。

藕　节

本品为睡莲科植物莲 Nelumbo nucifera Gaertn.的干燥根茎节部。

《中国药典》2010 版载有藕节和藕节炭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
藕节	原药材，除去残留的藕梢和须根，洗净，干燥，筛去灰屑。	短圆柱形，中部稍膨大。表面灰黄色至灰棕色，有残存的须根及须根痕，偶见暗红棕色的鳞叶残基。两端有残留的藕，表面皱缩有纵纹，断面有多数类圆形孔。质硬，味微甘、涩。《中国药典》2010 版规定：总灰分不得过 8.0%。
藕节炭	净藕节→预热容器→武火加热→炒至表面焦黑色，内部黄褐色，喷淋清水，灭尽火星。	表面焦黑色，内部黄褐色。质坚脆，具焦香气，味涩。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
藕节炭	味甘、涩，性平。归肝、肺、胃经。具有止血，消瘀的作用。生用凉血止血化瘀，多用于吐血，咯血、衄血，尿血等多种出血证，尤其适用于卒暴出血证。
藕节炭	炒炭后收涩之性增强，止血之功更佳。

乌　梅

本品为蔷薇科植物梅 Prunus mume（Sieb.）Sieb.et Zucc.的干燥近成熟果实。

《中国药典》2010 版载有乌梅、乌梅肉和乌梅炭三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
乌梅	取原药材，除去杂质，洗净，干燥。	类球形或扁圆形，直径 1.5～3cm。表面乌黑色或棕黑色，皱缩不平，基部有圆形果梗痕。果肉柔软，果核坚硬，椭圆形，棕黄色，表面有凹点。种子扁卵形，淡黄色。气微，味极酸。
乌梅肉	净乌梅，水润至软或蒸软，去核，取肉，干燥。	黑色不规则的扁卵形皱缩片，表面乌黑色或棕黑色，质柔软。
乌梅炭	净乌梅→预热容器→武火加热→炒至皮肉鼓起，表面呈焦黑色。	形如乌梅，皮肉鼓起发泡，表面焦黑色，味微酸兼有苦味。
醋乌梅	净乌梅肉，加入定量醋拌匀闷润，文火炒干，取出。	形如乌梅肉，质较柔润，略具醋味。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
乌梅	味酸，涩，性平。归肝、脾、肺、大肠经。具有敛肺，涩肠，生津，安蛔的作用。生品长于生津止渴，敛肺止咳，安蛔。多用于虚热消渴，肺虚久咳，蛔厥腹痛等。
乌梅肉	作用与乌梅相同，因去核用肉，作用较乌梅为强。

乌梅炭	长于涩肠止泻，止血。用于久泻久痢，便血，崩漏下血等证。
醋乌梅	作用与乌梅肉相似，其收敛固涩作用较乌梅肉强，尤其适用于肺气耗散之久咳不止和蛔厥腹痛。

第七章　加辅料炒法

定义：将净制或切制后的药物与固体辅料共同拌炒的方法称为加辅料炒法。依据所加辅料的不同可分为麸炒、米炒、土炒、砂炒、蛤粉炒和滑石粉炒等。

炮制辅料：是指具有辅助作用的附加物料，它对主药可起一定的协调作用，或增强疗效，或降低毒性，或缓和药性，或影响主药的理化性质等。

⑴ 中间传热体作用：稻米、灶心土、河砂、蛤粉、滑石粉五种辅料炒制药物时，能使药物受热均匀，饮片色泽一致，均有传热作用。砂炒、蛤粉炒、滑石粉炒操作时，所用辅料比药物多，温度较高且较恒定，这三种方法又分别称为砂烫、蛤粉烫和滑石粉烫。

⑵ 药性作用：麦麸补脾兼吸附油质，稻米健脾止泻并吸附油质，灶心土补脾止泻，米醋矫嗅矫味，蛤粉清热化痰、以燥制润；河砂及滑石粉无药性作用，只起传热作用。

操作方法

1．手工操作

将炒制器具预热至所需程度，投入一定量的辅料翻炒至达到要求后，投入待炒的净药物炒至规定程度时，取出，筛去辅料，摊开晾凉。

2．炒药机炒制

将炒药机预热至所需程度，投入一定量的辅料转动（滚筒式炒药机）或搅拌（平锅式炒药机）至达到要求后，投入待炒的净药物炒至规定程度时，取出，筛去辅料，摊开晾凉。

注意事项

1．炒制前先将药物净制，一是去除杂质，二是将药物大小分档，以保证炮制品质量。如鸡内金中常混有鸡毛等杂质，且大小不一，净制后分别炒制，可避免出现生熟不均。

2．炒前药物要干燥，否则药物易粘辅料，不能保证成品净度，影响炒制品质量。

3．一般先将辅料炒至所需程度，再投药共炒。如麸皮炒至冒烟；土粉炒至稍变色；滑石粉、蛤粉、砂炒至滑利、灵活状态；米炒至冒白烟。

4．药物炒至所需程度后，应立即取出，筛去辅料，避免药物过性。如砂炒鸡内

金，炒好后立即出锅筛去砂，否则药物焦化。

5．鳖甲、龟甲、穿山甲、刺猬皮等药物，砂炒至所需程度后，筛去辅料趁热投入醋中浸淬一定时间，取出，反复操作直至酥脆为止，晾凉干燥。此法称为“砂烫醋淬”。净制或切制后的药物与固体辅料同炒的方法。包括麸炒、米炒、土炒、砂炒、蛤粉炒、滑石粉炒等方法。一般用中火。

目的

1．增强疗效：如麸炒山药增强健脾作用，土炒白术增强固脾止泻作用。

2．缓和药性：如麸炒苍术缓和燥性，麸炒枳实能缓和峻烈之性。

3．降低毒性：如砂烫马钱子能降低毒性。

4．矫嗅矫味：如麸炒僵蚕，矫正其不良气味，便于服用。

5．消除副作用：如蛤粉烫阿胶，消除其滋腻碍脾的副作用。

6．便于粉碎：如滑石粉炒刺猬皮、砂烫穿山甲后质地疏脆，便于粉碎。

第一节　麸炒

定义：将净制或切制后的药物用**麦麸熏炒**的方法，又称麸皮炒或麦麸炒。麸炒又分净麸炒或清麸炒（药物与麸皮拌炒）、蜜麸炒（药物与蜜麸拌炒）、糖麸炒（药物与糖麸拌炒）、酒麸炒（药物用酒拌润后与麸皮拌炒）和盐麸炒（药物用食盐水拌润后与麸皮拌炒）等。

辅料：麸皮呈褐黄色。主含淀粉、蛋白质及维生素等。麸皮味甘、淡，性平，能和中益脾。因此，该法**适用于补脾胃、作用强烈或有腥味的药物**。常以麸皮制的药物有枳壳、枳实、僵蚕、苍术、白术等。麦麸法的加热时间短，用量少，辅料主要起药性协同作用而无中间传热体作用。

目的

1．增强疗效　具有补脾作用的药物麸炒后，可增强疗效。如山药、白术等。

2．缓和药性　某些药性峻烈的药物，如枳实具有强烈的破气作用，苍术药性燥烈，麸炒后均可缓和药性，不致耗气伤阴。

3．矫臭矫味　某些气味腥臭的药物麸炒后，可矫味矫臭，便于服用。如僵蚕。

炮制方法

将锅**预热**，将定量的麸皮均匀撒入，即刻烟起时投入净药物，不断翻动并适当控制火力，炒至药物表面呈黄色或深黄色取出，筛去麸皮，晾凉。

除另有规定外，每 100kg 净药物，用麸皮 10kg。

注意事项

1．辅料用量要适当，麸皮量少，烟气不足，达不到熏炒要求，麸皮量多，造成浪费。

2．火力要适当，麸炒一般用中火，并要求火力均匀。火力过大则药物易焦，火力过小则易粘麸、烟气不足，达不到熏炒要求。

3．炒制器具要烧热，麸皮撒布要均匀，烟起即投药。

4．翻动要迅速而有规律，否则赋色不匀。

5．麸炒药物要求干燥，以免药物粘附焦化的麸皮。

6．炒至所需程度后，要及时出锅筛出麸皮，以免成品发黑或焦斑过重。

7．制备蜜麸时，先将蜂蜜置锅内加热至沸腾，捞去死蜂、杂质，再加少量清水，煮沸后喷洒在麸皮上，一边喷一边揉，使蜂蜜被麸皮均匀吸收，然后搓压过筛，放入锅中，用微火炒至黄褐色，放冷备用。麸皮、蜂蜜、清水的比例为 10：2：1。

苍　术

本品为菊科植物茅苍术 Atractylodes lancea （Thunb.）DC.或北苍术 Atractylodes chinensis（DC.）Koidz.的干燥根茎。

《中国药典》2010 版载有苍术和麸炒苍术两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
苍　术	取原药材，净制，水浸泡，润透，切厚片，干燥。	表面黄白色或灰白色，气香特异。
麸炒苍术	麦麸加热至冒烟，入药，中火炒至深黄色。苍术每 100kg，用麦麸 10kg。	表面黄色或焦黄色，香气浓烈。
焦苍术	药物用中火炒至褐色。	表面焦褐色，香气微弱。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
苍　术	味甘、辛、苦，归脾、胃、肝经。具有燥湿健脾，祛风散寒，明目的作用。生品温燥而辛烈，化湿和胃之力强，而且能走表祛风湿。用于风湿痹痛，感冒夹湿，湿温发热，脚膝疼痛。
麸炒苍术	麸炒后能缓和燥性，气变芳香，增强健脾燥湿的作用。用于脾胃不和，痰饮停滞，脘腹痞满，青盲，雀目。
焦苍术	炒焦后辛燥之性大减，以固肠止泻为主。用于脾虚泻泄，久痢等。

【知识拓展】

据实验报道，苍术挥发油对青蛙有镇静作用，并略使脊髓反射机能亢进。大剂量可使中枢神

经抑制，终致呼吸麻痹而死亡，可见过量的苍术挥发油对生物体是有害的。苍术挥发油过量对人体表现出明显的副作用，中医称之为“燥性”。苍术炮制后“燥性”缓和的原因是由于除去过量的挥发油成分。有人比较了米泔水炙、麸炒、清炒法炮制后苍术中挥发油的含量，结果表明，苍术经炮制后挥发油含量均有所减少，并以麸炒及米泔水炙效果为佳，分别减少 39%和 47%，清炒减少了 18%。

僵　蚕

本品为蚕蛾科昆虫家蚕 Bombyx mori Linnaeus 4～5 龄的幼虫感染（或人工接种）白僵菌 Beauveria bassiana (Bals.) Vuillant 而致死的干燥体。

《中国药典》2010 版载有僵蚕和炒僵蚕两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
僵蚕	簸去灰屑、丝毛。	表面灰黄色，被白色粉霜，气微腥。
麸炒僵蚕	麦麸加热冒烟，入僵蚕，中火炒至表面黄色。	表面黄色，腥气减弱。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
僵蚕	味咸、辛，性平。归肝、肺、胃经。具有祛风定惊，化痰散结的作用。生品辛散之力较强，药力较猛，以祛风定惊力胜。用于惊痫抽搐，肝风头痛，风疹瘙痒；颌下淋巴结炎，面神经麻痹等。
麸炒僵蚕	麸炒后性微温，疏风走表之力稍减，长于化痰散结。并矫正其腥臭气味，便于服用。用于瘰疬痰核，中风失音等症。

枳　实

本品为芸香科植物酸橙 Citrus aurantium L.及其栽培变种或甜橙 Citrus sinensis Osbeck 的干燥幼果。

《中国药典》2010 版载有枳实和麸炒枳实两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
枳实	除去杂质，洗净，润透，切薄片，干燥，筛去碎屑。	不规则弧状条形或圆形薄片。切面外皮黑绿色至暗棕色，中果皮黄白色或黄棕色，近外缘有油室，条片内侧和圆片中央有棕褐色瓤囊。
麸炒枳实	麦麸加热冒烟，入枳实片，中火炒至表面黄色。	表面色较深，偶有焦斑。质脆。气焦香。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
枳实	味苦、辛、酸，性温，归脾、胃经。具有破气消积，化痰消痞的作用。生品以破气化痰为主，但破气作用强烈，有损伤正气之虑，适宜气壮邪实者。用于胸痹，痰饮，中风，子宫脱垂，脱肛等。
麸炒枳实	麸炒后能缓和峻烈之性，以免损伤正气，以散结消痞力胜。用于胃脘痞满，下痢泄泻，大便秘结等。

枳　壳

本品为芸香科植物酸橙 Citrus aurantium L. 及其栽培变种的干燥未成熟果实。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
枳壳	除去杂质，洗净，润透，切薄片，干燥后筛去碎落的瓤核。	不规则弧状条形薄片。切面中果皮黄白色至黄棕色，近外缘散有 1～2 列油室，内侧有的残留有紫褐色瓤囊。周边外果皮棕褐色至褐色，有颗粒状突起。质坚硬，不易折断。气清香，味苦、微酸。
麸炒枳壳	麦麸加热冒烟，加入枳壳片，中火炒至色加深。	表面色较深，偶有焦斑。质脆。气香，酸味较弱。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
枳壳	味苦、辛、酸，性温。归脾、胃经。具有理气宽中，行滞消胀的作用。生枳壳辛燥之性较强，长于行气宽中除胀。用于胸胁气滞，胀满疼痛。
麸炒枳壳	麸炒后降低其刺激性，缓和燥性和酸性，增强健胃消胀的作用。用于宿食停滞，呕逆嗳气。麸炒枳壳因其作用缓和，同时宜用于年老体弱而气滞者。

【知识拓展】

1．据初步实验，去瓤枳壳生品和炮制品的挥发油含量均比连瓤枳壳高，可见枳壳的挥发油多存在于果皮中。瓤约占整个药材的 20%，不含柠檬烯，其水煎液味极苦酸涩，又极易虫蛀和霉变，故瓤作为非药用部分除去是有一定道理的。

2．实验结果表明，麸炒枳壳水煎液对兔离体肠管的抑制作用和对小白鼠胃肠蠕动的作用以及对兔离体子宫的兴奋作用与生枳壳的水煎液作用相似，但作用强度较生枳壳缓和。枳壳经过麸炒后，可降低或消除刺激性成分，基本保留了有效成分和其药理作用。因此，麸炒枳壳能缓和其峻烈之性是有科学道理的。

第二节　米炒

定义：将净制或切制后的药物与米共同拌炒的方法，称为米炒。

辅料：米炒所用的米，一般认为以糯米为佳。有些地区采用“陈仓米”，通常多用大米。大米主含淀粉、脂肪、蛋白质、矿物质等成分，尚含有少量的B族维生素、多种有机酸及糖类。大米味甘性温，具有健脾和中，除烦止渴，止泻痢的作用，与药物共制，可增强药物疗效，降低药物刺激性和毒性。多用于炮制一些补益脾胃药和某些昆虫类有毒性的药物。常用米炒的药物有党参、斑蝥、红娘子等。米既有药性协同作用，又有中间传热体作用。

目的

1．增强药物健脾止泻的作用　因脾喜甘恶苦，药物经米炒后，产生焦香气，同时借米谷之气，增强药物健脾和中的功效，如党参。

2．降低药物的毒性，矫正不良气味　如斑蝥、红娘子等具有毒性的昆虫类药物经米炒后，其毒性成分因受热而部分升华散失，部分被米吸附，降低了药物的毒性，并矫正其气味。

3．便于掌握火候　由于某些药物的外表颜色较深，不容易通过色泽的变化来判断炒制程度，可以借米的颜色变化掌握炮制“火候”。一般炮制昆虫类药物时，炒至米变焦黄或焦褐色为度；炮制植物类药物时，炒至黄色为度。

炮制方法

1．先将炒制器具烧热，撒上浸湿的米，使米平贴于器具内，用中火加热，炒至米冒烟时投入净药物，轻轻翻炒米上的药物至所需程度，取出，筛去米，晾凉。

2．先将炒制器具烧热，投入定量的米，用中火加热，炒至冒烟时投入净药物，不断拌炒至一定程度，取出，筛去米，晾凉。

米用量一般为：每100kg药物，用糯米或大米20kg。

注意事项

1．对于斑蝥等有毒药物的炮制，要加强劳动保护。戴好手套、口罩，并站在上风处。以免炮制时吸入毒气。

2．炮制有毒药物后的米，应即时烧毁。

3．昆虫类药物米炒时因药物颜色过深，火候判断以米至深黄色为度；植类药物则以药物变黄色为度。

斑　蝥

本品为芫青科昆虫南方大斑蝥 Mylabris phalerata Pallas 或黄黑小斑蝥 Mylabris cichorii Linnaeus 的干燥体。

《中国药典》2010 版载有斑蝥和米炒斑蝥两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
斑　蝥	去头足翅及杂质。	虫体可见三条黄色或棕黄色横纹，有特殊臭气。
米炒斑蝥	米加热至冒烟，入药，炒至米呈深黄色，斑蝥挂火色。	虫体上微挂火色，臭气轻微。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
斑　蝥	味辛，性热；有大毒。归肝、胃、肾经。具有破血消癥，攻毒蚀疮，引赤发泡的作用。生品多外用，以攻毒蚀疮为主。用于瘰疬，赘疣，痈疽不溃，积年顽癣，恶疮死肌等。
米炒斑蝥	米炒后降低其毒性，矫正其不良气味，可内服。以通经，破瘕散结为主。用于经闭，癥瘕肿块，狂犬咬伤，瘰疬，肝癌，胃癌等。

【知识拓展】

1.斑蝥对皮肤、粘膜有强烈的刺激性，能引起红肿、发泡、充血。生品口服毒性很大，口服的中毒量为 0.6g～1.0g，致死量 1.5g～3.0g。斑蝥口服有口咽部烧灼感、恶心、呕吐、腹部绞痛、血尿及中毒性肾炎等症状，往往死于肾功能衰竭或循环衰竭。

2.斑蝥的有毒物质为斑蝥素，为一易挥发的油状物，从其理化特性看，以米炒为宜。斑蝥素在 84℃开始升华，其升华点是 110℃。米炒时的锅温在 120℃，正适合斑蝥素的升华，又不至于温度过高，致使斑蝥焦化。米炒时斑蝥均匀受热，使斑蝥素部分升华，部分被米吸附，从而减少斑蝥素的含量，降低毒性。因斑蝥色泽较暗，炒制时不易观察炮制程度，米炒火候以米色变深黄为准。同时米炒还可矫正斑蝥的恶臭气味。

3.净制时最好带手套，炮制时会产生有毒气体，要注意劳动保护，最好有良好的通风设备。炒后炒制器械必须及时清洗，用碱性溶液清洗第一遍，再反复用清水洗净。炒制后的米吸附了较多的毒性成分，筛出后应及时烧掉，避免人、畜误用。

党　参

本品为桔梗科植物党参 Codonopsis pilosula（Franch.）Nannf.、素花党参 Codonopsis pilosula Nannf.var. modesta （Nannf.）L. T. Shen 或川党参 Codonopsis tangshen Oliv. 的干燥根。

《中国药典》2010 版载有党参一种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
党　参	去杂质，切段或厚片。	表面棕黄色，切面黄白色或棕色。
米炒党参	米加热后，投入党参拌炒至老黄色.	表面老黄色，具香气。
蜜炙党参	蜜水与党参拌匀，入热锅内文火加热至金黄色，不粘手.	表面黄棕色，显光泽，味甜。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	鉴别要点
党　参	味甘，性平。归脾、肺经。具有补中益气，健脾益肺的作用。生品以益气生津力胜。用于脾肺虚弱，气短心悸，食少便溏，虚喘咳嗽，内热消渴。
米炒党参	米炒后气变焦香，增强健脾止泻的作用。用于脾胃虚弱，泄泻，脱肛等。
蜜炙党参	蜜制取其甘缓，增强补中益气作用，既可补中益气，又能润燥养阴，矫正不良气味。用于气血两虚之证。

第三节　土炒

定义:将净制或切制后的药物与适量灶心土（伏龙肝）拌炒的方法。

辅料:土炒所用的辅料为灶心土（伏龙肝）的细粉，有的地方亦用黄土、赤石脂。灶心土黑褐色或焦黄色，有烟熏气味。主含硅酸盐、钙盐及多种碱性氧化物。其味辛性微温。具有温中和胃，止血，止呕等作用。与药物共制后可降低药物的刺激性，增强药物疗效。该法常用来炮制补脾止泻的药物。

目的：土炒主要是增强药物补脾止泻的作用，如山药、白术等。一些具有滑肠致泻副作用的药物，如当归土炒后能减弱或消除其致泻作用。

炮制方法:将灶心土细粉置锅中加热至灵活状态，投入净制或切制的药物，中火翻炒至药物表面均匀挂一层土粉（挂土色），土黄色并有土香气。出锅，筛去土，晾凉。

土用量一般为：每 100kg 净药物，用灶心土 25～30kg。

注意事项

1．先将土充分干燥，碾细或粉碎，过筛后备用。

2．土炒时的温度要适当，土温过高，药物易焦糊。土温过低，药物内部水分及汁液渗出较少，药物表面挂不上土粉。若土温太高时，可加适量冷土或减小火力调节。

3．投入净药物后，要适当调节火力，防止药物烫焦。

4．用土炒制同种药物时，灶心土可连续使用，若土色变深时，应及时更换新土。

山　药

本品为薯蓣科植物薯蓣 Dioscorea opposita Thunb. 的干燥根茎。

《中国药典》2010 版载有山药和麸炒山药两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
山药	取原药材，除去杂质，洗净，润透，切厚片，干燥。	表面白色或淡黄色，无臭。
土炒山药	土炒至均匀挂土粉。	表面土红色，粘有土粉，略具土香气。
麸炒山药	麸炒至黄色。	表面淡黄色，偶有焦斑，略具焦香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
山药	味甘，性平。归脾、肺、肾经。具有补脾养胃，生津益肺，补肾涩精的作用。用于脾虚食少，久泻不止，肺虚喘咳，肾虚遗精，带下，尿频，虚热消渴。
土炒山药	以补脾止泻为主，用于脾虚久泻。
麸炒山药	长于补脾健胃，固精止带。用于脾虚食少，泄泻便溏，白带过多。

白　术

【来源】本品为菊科植物白术 AtractylodesmacrocephalaKoidz.的干燥根茎。

《中国药典》2010 版载有白术、土炒白术和炒白术三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
白术	去杂质，润软，切厚片。	表面黄白色或淡黄棕色，气清香。
土炒白术	土炒至药物均匀挂土粉。	表面杏黄土色，附有细土末。
麸炒白术	麸炒至药物呈黄褐色。	表面黄棕色或棕褐色，偶见焦斑，有焦香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
白术	味苦、甘，性温。归脾、胃经。具有健脾益气，燥湿利水，止汗，安胎的作用。生品以健脾燥湿，利水消肿力胜，用于脾虚食少，腹胀泄泻，痰饮眩悸，水肿，自汗，胎动不安。
土炒白术	以健脾止泻力胜。多用于脾虚食少，泄泻便溏。
麸炒白术	以健脾益气力盛，增强健脾作用，并能缓和燥性，用于脾胃不和，运化失常所致的食少胀满，倦怠乏力，表虚自汗，胎动不安。

第四节　砂炒

定义:将净制或切制后的药物与热砂共同拌炒的方法，又称砂烫。

辅料：砂炒法选用中粗颗粒的**纯净**河砂或加工过的油砂。河砂只有中间传热体作用，没有药性作用。由于砂质地坚硬，传热快，温度高，与药物接触面大，能使药物受热均匀，适用于炒制质地坚硬的药物，如龟甲、狗脊、马钱子等。

制砂法：①普通砂：选择中粗颗粒的均匀纯净的河砂，先筛去杂质、细粉和粗颗粒，再武火加热除净夹杂的有机物和水分。**②油砂：**取筛去粗砂和细粉的普通砂，清水洗去泥土，干燥后在锅中加热，加入 1%～2%的食用植物油拌炒至油尽烟散，砂色均匀加深时取出。注意桐油有毒，不可用于制油砂，宜用食用油。

目的:

1．增强疗效，便于调剂和制剂　龟甲、穿山甲等质地坚硬的药物砂炒后，使其质变酥脆，便于粉碎，易于煎出有效成分，提高疗效。

2．降低毒性　砂炒温度较高，可使某些药物的毒性成分结构改变或破坏，从而降低其毒性。如马钱子等。

3．除去非药用部位　有些药物如狗脊、骨碎补、马钱子等表面长有绒毛，属非药用部分，砂炒后使之变脆，易于脱落、折断，甚至焦化，容易除去。

4．矫臭矫味　有些动物类药物如鸡内金、脐带等有腥臭气味，砂炒后其不良气味可得到一定程度的矫正，便于服用。

炮制方法:取河砂置锅内武火加热至灵活状态，投入净制分档的药物，不断用热砂掩埋、翻炒药物至质地酥脆或膨胀鼓起，或边缘卷曲，外表黄色或加深时取出，筛去砂，放凉；或趁热将药物投入醋液中略浸，取出，干燥。砂的用量以能掩盖所加药物为度。

注意事项

1．制油砂时，食用植物油不可加入过多，否则油烟大，且不易炒干。

2．药物要大小分档，以使药物炒制的程度一致。

3．砂炒温度要适中，温度低则药物不易发泡酥脆，容易僵化，温度过高药物易焦化。当砂温过高时可添加适当冷砂或减小火力进行调节。砂量要适宜，量过大翻动困难，易产生积热使砂温过高；反之砂量过少，药物受热不均匀，也会影响炮制品质量。

4．砂炒温度较高，操作时翻动要勤，出锅要快，并立即将砂筛去。有需醋浸淬

的药物，砂炒后应趁热浸淬，干燥。

5．砂炒贵重药物或采用机械炒时，可采用投药试温或投白纸试温的方法，掌握好砂炒条件后再炒，避免造成损失。

6．用过的河砂可反复使用，但需将残留在其中的杂质、药物碎渣除去。炒制过毒性药物的砂不可再炒其他药物。

7．若反复使用油砂时，每次用前均需添加适量食用植物油拌炒后再用。如油砂表面有污垢，可先将油砂用清水煮沸，再用清水反复冲洗干净，干燥后加植物油重新制砂后再用。

马 钱 子

本品为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L．的干燥成熟种子。

《中国药典》2010 版载有马钱子、制马钱子和马钱子粉三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
马钱子	去杂质。	表面灰棕色或灰绿色，密生绒毛，质坚硬。
砂炒马钱子	将分档后药物投入热砂中炒至外皮深棕色，内部鼓起小泡，取出，除去绒毛。	表面深棕色，中间略鼓起，无绒毛，质地坚脆。
马钱子粉	砂炒马钱子，粉碎成细粉，加入适量淀粉，达到 05 版药典要求。	黄褐色粉末。《中国药典》规定：按干燥品计算，含士的宁（C21H22N2O2）应为 0.78%～0.82%，马钱子碱（C23H26N2O4）不得少于 0.50%。水分不得过 14.0%。

马钱子粉　取照马钱子（含量测定《中国》20）项下的方法测定士的宁含量后，规定，混匀，即得。

【成品规格】　马钱子呈纽扣状圆板形，常一面隆起，一面稍凹下。表面密被灰棕色或灰绿色绢状茸毛，自中间向四周辐射排列，有丝样光泽。底面中心有突起的圆点状种脐。边缘稍隆起，较厚。质坚硬，无臭，味极苦。砂炒马钱子中间略鼓。表面棕褐色或深棕色。无绒毛，质地坚脆，断面红褐色，中间有裂缝。无臭，味苦。油炸马钱子中间微鼓，表面老黄色，有油香气，味苦。为黄褐色粉末。气微香，味极苦。《中国药典》规定：按干燥品计算，含士的宁（C21H22N2O2）应为 0.78%～0.82%，马钱子碱（C23H26N2O4）不得少于 0.50%。水分不得过 14.0%。

全国各地还有油炸、油炒、童便制等法。“马钱子粉”始载于《药典》85 版，方法为取砂炒马钱子粉碎后混匀，测定其士的宁含量，然后兑入计算量的淀粉混匀，使其中的士的宁含量限定在 0.78%～0.82%之间。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
马钱子	味苦，性温；有大毒。归肝、脾经。具有通络止痛，散结消肿的作用。因其质地坚实，种子外表覆有大量细绒毛，不易加工除去，生品一般供外用。
砂炒马钱子	砂炒或油制可以使其质地酥脆，易于粉碎且易去绒毛；加热可降低其毒性，便于内服。多用于风湿痹痛，跌打损伤，瘀血疼痛。“马钱子粉”以毒性成分士的宁的含量合理控制其毒性，入丸散剂。

【知识拓展】

1. 马钱子中含有的生物碱：士的宁和马钱子碱是其主要成分，也是毒性成分。成人一次服用 5mg～10mg 士的宁可致中毒，30mg 可致死亡。

2. 炮制时高温加热使士的宁和马钱子碱中的醚键断裂开环，转化成异型和氮氧化合物。被转化的这些生物碱的毒性变小，且保留或增强了某些生物活性。例如士的宁和马钱子碱的毒性分别比其氮氧化合物大 10 倍和 15.3 倍。而其氮氧化合物的抗炎和抑制肿瘤作用强于士的宁和马钱子碱，对呼吸中枢和血管运动中枢的作用不低于后者。

3. 马钱子皮毛中总碱含量只有仁的 1/2，如果不考虑粉碎困难，去皮毛的意义不大。

4.一般认为砂炒时砂温控制在 230～240℃，油炸时油温控制在 220～250℃为宜，加热时间控制在 3～4 分钟，能最大限度地保留异士的宁、异马钱子碱及其氮氧化合物的含量。

穿 山 甲

本品为鲮鲤科动物穿山甲 Manis pentadactyla Linnaeus 的鳞甲。

《中国药典》2010 版载有穿山甲、炮山甲和醋山甲三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
穿山甲	去杂质，洗净，干燥。	扇形，外表面青黑色角质，坚韧有弹性，不易折断。
炮山甲	砂炒至药物发泡，边缘向内卷曲，表面呈金黄色或棕黄色。取出，筛去砂。	全体膨胀成卷曲状，金黄色，质松脆，易碎。
醋山甲	砂炒至炮山甲的程度时，趁热浸入醋液中，待凉后取出干燥。山甲片每 100kg，用米醋 30kg。	全体膨胀成卷曲状，黄色，质松脆，易碎，有醋气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
穿山甲	味咸，性微寒。归肝、胃经。具有通经下乳，消肿排脓，搜风通络的作用。生品质地坚硬，并有腥臭气，临床多用其制品。
炮山甲	砂炒后质变酥脆，易于粉碎及煎出有效成分。多用于痈疡疮毒，关节痹痛，麻木拘挛。
醋山甲	砂炒醋淬后能增强其活血止痛作用，并矫正其腥臭气味，且易于粉碎和煎出有效成分，

	其通经下乳力强，多用于经闭不通，乳汁不下。

鸡 内 金

本品为雉科动物家鸡 Gallus gallusdomesticus Brisson 的干燥沙囊内壁。

《中国药典》2010 版载有鸡内金、炒鸡内金和醋鸡内金三种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
鸡内金	除去杂质，洗净，干燥。	表面黄色、黄褐色或黄绿色，质脆易碎。
炒鸡内金	砂炒至发泡卷曲，呈淡黄色。	发泡卷曲，淡黄色，略具焦斑，质松脆。
醋鸡内金	炒至发泡卷曲，呈淡黄色，喷淋米醋，略炒干。鸡内金每 100kg，用米醋 15kg。	黄褐色，鼓起，略有醋气。
焦鸡内金	中火炒至焦黄色。	焦黄色，鼓起，质松脆。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
鸡内金	味甘，性平。归脾、胃、小肠、膀胱经。具有健胃消食，涩精止遗的作用。生品以攻积，化石通淋力强。多用于泌尿系结石和胆道结石的治疗。
炒鸡内金	砂炒后质地酥脆，并矫正不良气味，利于服用，增强健脾消积的作用。用于消化不良，食积不化及小儿疳积等。
醋鸡内金	醋制有疏肝助脾作用。多用于脾胃虚弱，脘腹胀满等。
焦鸡内金	长于消食止泻，并可固精止遗，用于伤食腹泻，肾虚遗精遗尿等。

龟 甲

本品为龟科动物乌龟 Chinemys reevesii（Gray）的背甲及腹甲。

《中国药典》2010 版载有龟甲和醋龟甲两种炮制品。

炮制品	炮制方法	炮制作用
龟甲	原药材蒸 45 分钟，再置热水中，刷去皮肉，洗净，晒干。	味咸、甘，性微寒。归肝、肾、心经。具有滋阴潜阳、益肾强骨，养血补心的作用。生品滋阴潜阳之力较强，可用于头晕目眩，虚风内动等证。
制龟甲	砂炒醋淬	砂炒醋淬后质变酥脆，易于粉碎，利于煎出有效成分，同时能矫正不良气味。醋龟甲以补肾健骨，滋阴止血力胜。多用于阴虚潮热，潮热盗汗，劳热咯血，脚膝萎软，痔疮肿痛。

鳖　甲

本品为鳖科动物鳖 Trionyx sinensis Wiegmann 的背甲。

《中国药典》2010 版载有鳖甲和醋鳖甲两种炮制品。【炮制方法】

炮制品	炮制方法	炮制作用
鳖甲	原药材蒸 45 分钟，再置热水中，刷去皮肉，洗净，晒干。	味咸，性微寒。归肝、肾经。具有滋阴潜阳，软坚散结，退热除蒸的作用。生品养阴清热，潜阳熄风之力较强，多用于热病伤阴或内伤虚热，虚风内动等。
醋鳖甲	砂炒醋淬法	砂炒醋淬后质变酥脆，易于粉碎及煎出有效成分，并能矫正不良气味。醋制能增强药物入肝消积，软坚散结的作用。常用于癥瘕积聚，月经停闭。

【知识拓展】

1．实验表明，鳖甲炮制后煎出率明显增加，煎煮 3 小时后，蛋白质的煎出量是生品的 11.6 倍，且锌、铁、硒含量明显增加，钙的含量也有所增加。

2．煮食后的鳖甲不宜药用，因鳖甲含有动物胶、角蛋白、维生素 B 等有效成分，经水煮后大量的有效成分被煎出，这样就失去了原药具有的性味和功能，起不到应有的治疗效果。

狗　脊

本品为蚌壳蕨科植物金毛狗脊 Cibotium barometz（L.）J.Sm. 的干燥根茎。

《中国药典》2010 版载有狗脊和烫狗脊两种炮制品。

炮制品	炮制方法	鉴别要点	炮制作用
狗脊	净制。未切片者，洗净，润透，切厚片（或蒸软后切片），干燥。	不规则的椭圆或圆形厚片。切面浅棕色，较平滑，近边缘有一条棕黄色隆起的木质部环纹或条纹。周边不整齐，偶有残留的金黄色绒毛。质脆，易折断，有粉性。	味苦、甘，性温。归肝、肾经。具有补肝肾，强腰膝，祛风湿的作用。生品以祛风湿、利关节为主。多用于风湿痹痛，下肢无力，关节疼痛等。
烫狗脊	砂炒法。凉后除去残存绒毛。	鼓起。质松脆，表面棕褐色，无绒毛。	质地酥脆，便于除去绒毛，易于粉碎和煎出有效成分。烫狗脊以补肝肾，强筋骨为主。多用于肝肾不足或冲任虚寒的腰痛脚软，遗精，遗尿及妇女带下等。

蒸狗脊（熟狗脊）	净狗脊片，蒸 4～6 小时，停火，闷 6～8 小时，取出后干燥。	暗褐色，质坚硬，微有香气。	增强补肝肾、强腰膝的作用。用于身体虚弱，精神疲乏，腰膝酸软，肾亏精冷等。
酒狗脊	酒蒸法。每 100kg 净狗脊片，用黄酒 15kg。	暗褐色。微有酒气。	

炮制品	炮制作用
狗脊	味苦、甘，性温。归肝、肾经。具有补肝肾，强腰膝，祛风湿的作用。生品以祛风湿、利关节为主。多用于风湿痹痛，下肢无力，关节疼痛等。
烫狗脊	质地酥脆，便于除去绒毛，易于粉碎和煎出有效成分。烫狗脊以补肝肾，强筋骨为主。多用于肝肾不足或冲任虚寒的腰痛脚软，遗精，遗尿及妇女带下等。
蒸狗脊（熟狗脊）	增强补肝肾、强腰膝的作用。用于身体虚弱，精神疲乏，腰膝酸软，肾亏精冷等。

骨 碎 补

本品为水龙骨科植物槲蕨 Drynaria fortunei（kunze）J. Sm.的干燥根茎。

《中国药典》2010 版载有骨碎补和烫骨碎补两种炮制品。

炮制品	炮制方法	炮制作用
骨碎补	洗净，润透，切厚片，干燥。	味苦，性温。归肾、肝经。具有补肾强骨，续伤止痛的作用。生品密被鳞叶，不易除净，不利于煎煮或粉碎。临床多用其炮制品。
烫骨碎补	砂炒法	质地松脆，易于除去鳞叶，便于调剂和制剂，利于有效成分的煎出。以补肾强骨，续伤止痛见长，用于肾虚腰痛，耳鸣耳聋，筋骨折伤等；外治斑秃，白癜风。

第五节　蛤粉炒

定义：蛤粉炒是将净制或切制后的药物与热蛤粉共同拌炒的方法，又称蛤粉烫。

辅料：蛤粉是软体动物文蛤的贝壳经洗净晒干研细而成。其性味苦、咸，寒。具有清热化痰，软坚散结的作用。蛤粉炒一般用中火，由于火力相对较弱，蛤粉颗粒细小，传热作用较砂为慢，故能使药物缓慢受热，适于炒制胶类药物。

蛤粉用量以炒时能完全掩埋药物为宜。　(药物每 100kg，用蛤粉 30～50kg。)

目的

1．使药物质地酥脆，便于制剂和调剂　胶类药物入汤剂与其他药物共同煎煮，不仅易粘锅、焦糊，且易与其他药物粘连，有碍于有效成分的煎出。经蛤粉炒后，质地酥脆，失去胶性，利于粉碎和煎煮。

2．降低药物的滋腻之性，矫正不良气味　胶类药物炒后，质酥气香、黏滞性降低，便于服用。

3．增强疗效　如阿胶经蛤粉炒后，与蛤粉产生协同作用，可增强其清热化痰的功效。炮制方法：将将研细过筛后的蛤粉置炒制器具内，中火加热至滑利、灵活状态时，投入净药物，不断翻埋烫炒至膨胀鼓起，内部疏松时取出，筛去蛤粉，晾凉。

注意事项

1．胶块切成立方丁，并进行大小分档，分别炒制。

2．炒制时火力应适当，以防药物黏结、焦糊或“烫僵”。如温度过高可酌加冷蛤粉调节温度。

3．胶丁下锅翻炒速度快而均匀，否则会引起互相黏连，造成不圆整而影响外观。

4．蛤粉炒同种药物时可连续使用，如颜色加深后，应及时更换。

5．炒制前最好先采取投药试温的方法，以便掌握火力，保证炒制品质量。

阿　胶

本品为石首鱼科动物大黄鱼 Pseudosciaena crocea（Richardson)、小黄鱼 Pseudosciaena polyactis Bleeker 或鲟科动物中华鲟 Acipenser sinensis Gray、鳇鱼 Huso dauricus Georgi 等的鱼鳔。

•《中国药典》2010 版未收载该品种。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
阿　胶	取阿胶块，置文火上烘软，切成小方块(丁)。	小方块，黑色或乌黑色，质坚硬。
阿胶珠	蛤粉加热至灵活状态，投入分档的阿胶丁，不断翻埋，烫至鼓起呈圆球状，内无溏心为度。	圆球形，灰白色或灰褐色，质松泡。
蒲黄炒阿胶	蒲黄炒至微变色，投入分档的阿胶丁，翻炒至鼓起呈圆球状，内无溏心。	圆球形，棕褐色，质松泡。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
阿　胶	味甘，性平。归肺、肝、肾经。具有补血滋阴，润燥，止血的作用。阿胶滋阴补血力胜。多用于血虚萎黄，眩晕心悸，心烦失眠，虚风内动，温燥伤肺等。多入汤剂烊化服用。
阿胶珠	炒制后降低了滋腻之性，质变酥脆，利于调剂和制剂，同时也矫正了不良气味。以益肺润燥力胜。多用于阴虚咳嗽，久咳少痰或痰中带血。
蒲黄炒阿胶	蒲黄炒止血安络力强，多用于阴虚咯血，崩漏，便血。

鹿 角 胶

本品为鹿科动物马鹿 Cervus elaphus Linnaeus 或梅花鹿 Cervus nippon Temminck 已骨化的角或锯茸后翌年春季脱落的角基，分别习称“马鹿角”、“梅花鹿角”、“鹿角脱盘”。经水煎煮、浓缩制成的固体胶。

《中国药典》2010 版载有鹿角胶一种炮制品。

炮制品	炮制方法	炮制作用
鹿角胶	净制，捣成碎块或切成小方块(丁)。	味甘、咸，性温。归肾、肝经。具有温补肝肾，益精养血的作用。用于肝肾不足所致的腰膝酸冷，阳痿滑精，虚劳羸瘦，崩漏下血等。
鹿角胶珠	蛤粉加热至灵活状态，投入分档的鹿角胶丁，不断翻埋，烫至鼓起呈圆球状，内无溏心为度。取出。	蛤粉炒后，降低其滋腻性，质变酥脆，并矫正其不良气味，便于粉碎和服用，可入丸、散剂。

第六节　滑石粉炒

定义：滑石粉炒是将净制或切制后的药物与热滑石粉共同拌炒的方法，又称滑石粉烫。

辅料：滑石粉性味甘寒，具有清热利尿的作用。滑石粉质地细腻，传热较缓慢，用它炒制药物，由于其滑利细腻，与药物接触面积大，使药物受热均匀。适用于韧性较大的动物类药物。

滑石粉用量以炒时能完全掩埋药物为宜。

目的

1．使药物质地酥脆，便于调剂和制剂　如黄狗肾等韧性大的药物，经滑石粉炒后，质地变松泡酥脆，易于粉碎和煎煮。

2．降低毒性　如水蛭生品有毒，滑石粉炒后能降低毒性。

3．矫味矫臭　如黄狗肾、鱼鳔胶等药物具有腥臭气味，滑石粉炒后能矫正其不良气味。

操作方法

将滑石粉置炒制器具内，用中火加热至滑利、灵活状态时，投入净药物，不断翻埋烫炒至质酥脆、鼓起，或颜色加深时，取出，筛去滑石粉，晾凉。

注意事项

1．滑石粉炒时，药物要大小分档，防止药物生熟不均。

2．温度要适当，如温度过高，易使药物焦化，可添加适量冷滑石粉或适当调节火力 防止药物焦化。过低则使药物僵化难于鼓起。一般以投药试温的方法，以便掌握火力，保证炮制品质量。

3．滑石粉可反复使用，如颜色变暗，应及时更换，以免影响成品外观色泽。将净制或切制后的药物与适量的滑石粉共同拌炒的方法。

为滑石精选粉碎的细粉，主要取其中间传热体作用，以其质地滑利细腻，使药物均匀受热，适用于炮制韧性大的动物药。

水　蛭

本品为水蛭科动物蚂蟥 Whitmania pigra Whitman、水蛭 Hirudo nipponica Whitman 或柳叶蚂蟥 Whitmania acranulata Whitman 的干燥全体。

《中国药典》2010 版载有水蛭和烫水蛭两种炮制品。

〖炮制方法及鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
水蛭	洗净，切段，干燥。	扁平，有环节。背部黑褐色或黑棕色，稍隆起，腹面棕黄色，平坦。质韧。
烫水蛭	滑石粉炒至微鼓起，黑棕色有腥臭气味，筛去滑石粉。	黄棕色或黄褐色，表面附有少量滑石粉。质酥脆，易碎。气微腥，味咸苦。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用及应用
水蛭	味咸、苦，性平；有小毒。归肝经。具有破血，逐瘀，通经的作用。生品有毒，质地坚韧，多入煎剂，以破血逐瘀为主。用于癥瘕痞块，血瘀经闭，跌扑损伤。
烫水蛭	水蛭经滑石粉炒后能降低毒性，质地酥脆，利于粉碎，多入丸散剂。用于内损瘀血，跌扑损伤，心腹疼痛。并矫正不良气味和杀死虫卵，便于服用和贮藏。

【知识拓展】 水蛭所含的水蛭素是抗凝血的有效成分，遇热和稀盐酸容易破坏，据报道，温浸或冷提的水蛭生粉提取液的抗凝作用很显著，但煎煮或炮制后的水蛭抗凝血作用剧减，烫制后抗凝血活性降低。水蛭的毒性极低，烫后虽然能矫味，易于粉碎，但其抗凝血作用有所减弱。若利用粉碎机制粉后，再装入胶囊服用，既可保持药效，又便于服用。

鱼 鳔 胶

本品为石首鱼科动物大黄鱼 Pseudosciaena crocea（Richardson）、小黄鱼 Pseudosciaena polyactis Bleeker 或鲟科动物中华鲟 Acipenser sinensis Gray、鳇鱼 Husodauricus Georgi 等的鱼鳔。

《中国药典》2010 版未收载该品种。

〖炮制方法及作用〗

炮制品	炮制方法	炮制作用
鱼鳔胶	净制，微火烘软，切成小方块或丝。	味甘、咸，性平，归肾经。具有补肾益精，滋养筋脉，止血，散瘀消肿的作用。因其质坚韧，有腥臭味，故临床多用炮制品。
烫鱼鳔胶	滑石粉炒至至发泡鼓起，取出，晾凉。	滑石粉烫后，降低其滋腻之性，矫正其不良气味，并有利于粉碎。用于肾虚滑精，产后风痉，破伤风症，吐血，血崩，创伤出血，痔疮等。

黄 狗 肾

本品为犬科动物黄狗 Canis familiaris L.的阴茎和睾丸。

《中国药典》2010 版未收载该品种。

〖炮制方法及作用〗

炮制品	炮制方法	炮制作用
黄狗肾	原药材，用碱水洗净，再用清水洗涤，润软，切成小段或片，干燥。	味咸，性温。归肾经。具有益肾壮阳的作用。因质地坚实、腥臭气而很少生用，临床多用其炮制品。
烫黄狗肾	滑石粉炒至松泡、黄褐色时，取出，晾凉，碾碎。	经滑石粉烫后，质地松泡酥脆，便于粉碎和煎煮，同时矫正其不良气味。用于肾虚阳衰所致的阳痿、阴冷，以及畏寒肢冷，腰酸尿频等。

刺 猬 皮

本品为刺猬科动物刺猬 Erinaceus europoeus L.或短刺猬 Hemichianus dauricus Sundevall 的干燥外皮。

《中国药典》2010 版未收载该品种。

〖炮制方法及作用〗

炮制品	炮制方法	鉴别要点	炮制作用
刺猬皮	取原药材，用碱水浸泡洗净，再用清水洗涤，润透，剁成小方块，干燥。	密生硬刺的不规则小块。外表面灰白色、黄色或灰褐色，皮内面灰白色。边缘有毛，质坚韧。有特殊腥臭气。	味苦，性平。归胃、大肠经。具有止血行瘀，止痛，固精缩尿的作用。因生品质坚韧，有较浓的腥臭味，很少生用，临床多用其炮制品。
烫刺猬皮	滑石粉烫至黄色、鼓起、刺尖秃时，取出，晾凉。也可采用砂烫醋淬法。	表面发泡鼓起。皮内黄色，表面附有少量滑石粉，易折断，皮部边缘向内卷曲。刺体膨大，刺尖秃。质地酥脆。微有腥臭味。砂烫刺猬皮醋淬的具有醋味。	经滑石粉烫或砂烫后质地松泡酥脆，便于煎煮和粉碎，并可矫正不良气味。用于胃痛吐食，痔瘘下血，遗精，遗尿等。醋淬尤能矫臭矫味。

【知识拓展】刺猬皮内含有钙盐，炒制后由于高温的作用，能使钙盐生成氧化钙，收涩之性大增。内服后，在胃酸的作用下，形成可溶性钙盐，易于吸收，从而增强人体内钙的含量，促进血凝，增强收敛止血的作用。

玳　瑁

本品为海龟科动物玳瑁 Eretmochelys imbricata (Linnaeus)的干燥背甲。

《中国药典》2010 版附录Ⅲ收载该品种。

〖炮制方法及作用〗

炮制品	炮制方法	鉴别要点	炮制作用
玳瑁	原药材，洗净后用温水浸软或蒸软，切细丝，干燥或研成细粉。	不规则细丝。外表面淡黄棕色，光滑。内表面有白色沟纹。切面角质，对光照视可见紧密透明小点。质坚韧，略有腥气。玳瑁粉为灰黄色粉末。气微腥。	味甘，性寒。归心、肝经。具有镇心平肝，清热解毒的作用。临床多生用，用于热病神昏，谵语惊狂，惊风抽搐，疮痈肿毒等。
烫玳瑁	滑石粉炒至微黄色、膨胀鼓起，取出。用时捣碎。	鼓起。深黄色，表面附有少量滑石粉。质酥脆。	滑石粉烫后使质地酥脆，利于粉碎，同时矫正其不良气味，利于服用。

第八章　　炙 法

炙法是将净制或切制后的药物，加入一定量的液体辅料拌炒，并使辅料逐渐渗入到药物组织内部的炮制方法。依据所加辅料不同，一般可分为酒炙法、醋炙法、盐炙法、蜜炙法、姜炙法和油炙法六种。

炙法与加辅料炒法在操作方法上有相似之处，但二者又有许多区别。具体见下表：

区别	炙法	加辅料炒法
辅　料	液体辅料	固体辅料
温　度	低	高
操作时间	长	短
火　力	文火（个别药物用中火）	中火或武火
辅料去向	辅料渗入药材组织内部	炒后筛去
辅料作用	与药物起协同作用	中间传热体，有的与药物起协同作用
操作方法	先加辅料后炒药或先炒药后加辅料	多为先预热辅料后投药

第一节　酒炙

将净选或切制后的药物，加入一定量酒拌炒的方法称为酒炙。

酒炙所用的酒有黄酒、白酒两类，除另有规定外，一般炙药用黄酒，浸药多用白酒。

黄酒含乙醇 10%～15%，此外尚有糖类、酯类、有机酸和矿物质类等成分。一般为棕黄色透明液体，气味醇香特异。白酒含乙醇 50%～70%，尚含有酸类、酯类、醛类等成分。一般为无色澄明液体，气味醇香特异，且有较强的刺激性。传统上酒有酿、盎、酎、醴、酳、醅、醍、清酒、粳酒、有灰酒和无灰酒等名称。如当归、续断、乌梢蛇等。

酒味甘、辛，性大热，气味芳香，能升能散，宣行药势，具有活血通络、祛风散寒、矫臭去腥的作用，又是良好的溶剂。药物经酒制后，有助于有效成分的溶出，常作为炮制活血散瘀、祛风通络药物和动物类药物的辅料。

一、炮制目的

1．改变药性，引药上行　如大黄、黄柏等药物。

2．增强活血通络作用　当归、川芎等一些活血祛瘀、通络药经酒炙后，一方面使酒与药物起协同作用，另一方面使药物有效成分易于煎出而增强疗效。

3．矫臭去腥　一些具有腥气的动物类药物，经酒炙后可除去或减弱腥臭气味，便于服用。如乌梢蛇、五灵脂等。

二、操作方法

1．先拌酒后炒药　将净制或切制后的药物与一定量的酒拌匀，加盖润透，待酒被吸尽后，置炒制容器内，用文火炒干，取出，晾凉，筛去碎屑。此法适用于质地较坚实的根及根茎类药物，如黄连、川芎、大黄等药物。

2．先炒药后加酒　先将净制或切制后的药物，置炒制容器内，加热炒至一定程度，再喷洒一定量的酒炒干，取出，晾凉，筛去碎屑。此法多用于质地疏松的药物，如五灵脂。

除另有规定外，每 100kg 净药物，用黄酒 10kg。

三、注意事项

1．药物加入一定量酒闷润时，容器上面应加盖，以免酒被挥发。

2．若酒的用量较少，不易与药物拌匀时，可先将酒加适量水稀释后，再与药物拌润。

3．药物在加热炒制时，火力不宜过大，一般用文火，勤加翻动，炒至近干，颜色加深时，即可取出，晾凉后贮藏。

大　黄

大黄为蓼科植物掌叶大黄 Rheum palmatum L.、唐古特大黄 Rheum tanguticum Maxim.ex Balf.或药用大黄 Rheum officinale Baill.的干燥根及根茎。

大黄始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有蜜大黄、炒大黄、蒸大黄、醋制大黄等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
大　黄	取原药材，除去杂质，大小分档，洗净，捞出，润透，切厚片或小方块，晾干或低温干燥，筛去碎屑。	大黄为不规则厚片或块，切面淡红棕色或黄棕色，显颗粒性，根茎髓部宽广，有星点环列或散在；根木部发达，具放射状纹理，形成层环明显，无星点。周边黄棕色至红棕色，有的可见类白色网状纹理及星点，残留的外皮棕褐色。质坚实，有的中心稍松软，

		气清香，味苦而微涩。
酒大黄	取净大黄片，用黄酒拌匀，在密闭的容器中闷润，待酒被吸尽后，置炒制器具内，用文火炒至近干，色泽加深，并逸出大黄的特异气味时，取出，筛去碎屑。每 100kg 净大黄片，用黄酒 10kg。	表面深棕色或棕褐色，略有焦斑，折断面呈浅棕色，质坚实，略有酒香气。
熟大黄	（1）取大黄片或块，隔水蒸至大黄内外均呈黑色为度，取出，干燥。 （2）取大黄片或块，用黄酒拌匀，闷约 1～2 小时至酒被吸尽，密闭，隔水炖约 24～32 小时至大黄内外均呈黑色时，取出，干燥。每 100kg 净大黄块，用黄酒 30kg。	表面黑褐色，质坚实，有特异的芳香气，味微苦。
大黄炭	取净大黄片，置炒制器具内，用武火加热，炒至外表呈焦黑色、内部焦褐色，取出，筛去碎屑。	表面焦黑色，断面焦褐色，质轻而脆，有焦香气，味苦涩。
醋大黄	取净大黄片，用醋拌匀闷润，待醋被吸尽后，置炒制器具内，用文火加热，炒干，取出，筛去碎屑。每 100kg 净大黄片，用醋 15kg。	表面深棕色或棕褐色，断面浅棕色，略有醋香气。
清宁片	取净大黄片或块，置煮制器具内，加水超过药面，用武火加热，煮至烂时，加入规定量的黄酒（100∶30）搅拌，再煮成泥状，取出晒干，粉碎后过 100 目筛。取其细粉，再与黄酒、炼蜜混合均匀如团块状，置笼屉内蒸透(约 2 小时)，取出揉匀，搓成直径约 14㎜ 的圆条，于 50～55℃下进行低温干燥，烘至七成干时，装入器具内，闷约 10 天至内外湿度一致，手摸有挺劲，取出，切厚片，晾干。筛去碎屑。　每 100kg 净大黄，用黄酒 75kg，炼蜜 40kg。	圆形厚片，表面乌黑色，有香气，味微苦甘。

〖炮制作用〗

炮制品	炮制作用
大　黄	味苦，性寒。归脾、胃、大肠、肝、心包经。具有泻热通肠，凉血解毒，逐瘀通经的作用。生品苦寒沉降，气味重浊，走而不守，直达下焦，泻下作用峻烈。
酒大黄	酒炒后苦寒泻下作用稍缓，并借酒的升提之性，引药上行，善清上焦血分热毒。
熟大黄	酒蒸后泻下作用缓和，减轻腹痛的副作用，有泻火解毒的作用，并增强活血祛瘀之功。
大黄炭	大黄炒炭后，泻下作用极弱，并有凉血化瘀止血作用。
醋大黄	泻下作用减弱，以消积化瘀为主。
清宁片	泻下作用缓和，具缓泻而不伤气，逐瘀而不败正之功。

〖临床应用〗

炮制品	临床应用

大　黄	用于实热便秘，积滞腹痛，泻痢不爽，湿热黄疸，痈肿疔疮，瘀血经闭，跌扑损伤。外治水火烫伤。
酒大黄	用于血热妄行的吐血，衄血及火邪上炎之目赤咽肿，齿龈肿痛。
熟大黄	用于火毒疮疡。
大黄炭	用于血热有瘀出血症。
醋大黄	多用于食积痞满，产后瘀滞。
清宁片	用于饮食停滞，口燥舌干，大便秘结的年老、体弱、久病患者。可单用。

炮制品名	炮制作用	临床应用
大　黄	味苦，性寒。归脾、胃、大肠、肝、心包经。具有泻热通肠，凉血解毒，逐瘀通经的作用。生品苦寒沉降，气味重浊，走而不守，直达下焦，泻下作用峻烈。	用于实热便秘，积滞腹痛，泻痢不爽，湿热黄疸，痈肿疔疮，瘀血经闭，跌扑损伤。外治水火烫伤。
酒大黄	酒炒后苦寒泻下作用稍缓，并借酒的升提之性，引药上行，善清上焦血分热毒。	用于血热妄行的吐血，衄血及火邪上炎之目赤咽肿，齿龈肿痛。
熟大黄	酒蒸后泻下作用缓和，减轻腹痛的副作用，有泻火解毒的作用，并增强活血祛瘀之功。	用于火毒疮疡。
大黄炭	大黄炒炭后，泻下作用极弱，并有凉血化瘀止血作用。	用于血热有瘀出血症。
醋大黄	泻下作用减弱，以消积化瘀为主。	多用于食积痞满，产后瘀滞。
清宁片	泻下作用缓和，具缓泻而不伤气，逐瘀而不败正之功。	用于饮食停滞，口燥舌干，大便秘结的年老、体弱、久病患者。可单用。

【知识拓展】生大黄主要含有结合型蒽醌，有较强的泻下作用；酒炒后结合型蒽醌含量有所下降，以游离型蒽醌为主，泻下作用稍缓，具有抗菌消炎的作用；经酒蒸后，结合型蒽醌含量下降，其中结合型大黄酸显著减少，番泻苷仅余微量，鞣质含量降低约 50%，泻下作用缓和；大黄炭后，结合型大黄酸被大量破坏，主要含有具有收敛作用的鞣质和止血作用的大黄酚及大黄素-6-甲醚，因此有止血作用。

白　芍

白芍为毛茛科植物芍药 Paeonia lactiflora Pall.的干燥根。

白芍始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《伤寒论》。历代尚有白芍炭、煨白芍、蜜白芍等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
白　芍	取原药材，除去杂质，大小条分开，洗净，润透，切薄片，干燥后筛去碎屑。	近圆形或椭圆形的薄片。切面类白色或微带棕红色，片面平坦，

		角质样，形成层环明显，射线放射状。周边类白色或淡红棕色。质坚脆。气微，味微苦、酸。
炒白芍	取净白芍片，置炒制器具内，用文火加热，炒至表面微黄色，取出，筛去碎屑。	表面微黄色，偶见有焦斑。
酒白芍	取净白芍片，加入定量黄酒拌匀，在密闭的容器中闷润，待酒被吸尽后，置炒制器具内，用文火加热，炒干，取出，筛去碎屑。每 100kg 净白芍片，用黄酒 10kg。	表面微黄色，偶有焦斑，微具酒气。
醋白芍	取净白芍片，加入定量醋拌匀闷润，待醋被吸尽后，置炒制器具内，用文火加热，炒干，取出，筛去碎屑。每 100kg 净白芍片，用醋 15kg。	表面微黄色，微有醋气。
土炒白芍	取定量灶心土（伏龙肝）细粉，置炒制器具内，用中火加热，炒至土呈灵活状态时，投入白芍片，炒至表面挂土色，微显焦黄色时，取出，筛去土粉，摊开晾凉。 每 100kg 净白芍片，用灶心土粉 20kg。	表面土黄色，微有土香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
白　芍	味苦、酸，性微寒。归肝、脾经。具有平肝止痛，养血调经，敛阴止汗的作用。生品长于养血敛阴，平抑肝阳。	用于头痛眩晕，月经不调，烦躁易怒，自汗，盗汗。
炒白芍	炒黄后药性缓和，以养血敛阴为主。	用于肝旺脾虚的肠鸣腹痛、泄泻或泻痢日久。
酒白芍	酒炙后能降低酸寒之性，善于和中缓急。	多用于胁肋疼痛，腹痛，尤其是产后腹痛。
醋白芍	醋炙后入肝收敛，有敛血，止血，疏肝解郁的作用。	用于肝郁乳汁不通，尿血。
土炒白芍	借土气入脾，增强柔肝和脾，止泻作用。	适用于肝旺脾虚泄泻，腹痛腹泻。

【知识拓展】 以芍药苷含量为指标比较其软化方法，结果表明，用常水加压冷浸、常水减压冷浸和常水减压温浸软化药材比传统的自然浸润效果为好，芍药苷含量高且省工省时，其中减压温浸效果最佳。

当　归

当归为伞形科植物当归 Angelica sinensis（Oliv.）Diels 的干燥根。

当归始载于《神农本草经》，其炮制首见于南齐《刘涓子鬼遗方》。历代尚有炒当归、醋当归、蜜当归、姜制当归等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
当归（全当归）	取原药材，除去杂质，洗净，稍润，切薄片，晒干或低温干燥，筛去碎屑。	圆形或类圆形薄片。切面黄白色或淡黄棕色，片面平坦，有裂隙及多数棕色点状分泌腔，木部色较淡，形成层环黄棕色，周边黄棕色至棕褐色。质柔韧，香气浓郁，味甘、辛、微苦。
酒当归	取净当归片，加入定量黄酒拌匀，在密闭的容器中闷润，待酒被吸尽后，置炒制器具内，用文火加热，炒至深黄色，取出，筛去碎屑。 每 100kg 净当归片，用黄酒 10kg。	深黄色，略见焦斑，味甘、微苦，微有酒香气。
土炒当归	将灶心土粉置炒制器具内，炒至灵活状态，投入净当归片，炒至当归片表面均匀挂上土粉时，取出。筛去土，摊开晾凉。 每 100kg 净当归片，用灶心土粉 30kg。	表面土黄色，挂有土粉，具土香气。
当归炭	取净当归片，置炒制器具内，用中火加热，炒至微黑色，取出，筛去碎屑。	表面黑褐色，断面灰棕色，质枯脆，气味减弱，并带涩味。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
当　归	味甘、辛，性温。归肝、心、脾经。具有**补血活血，调经止痛，润肠通便**的作用。	用于血虚萎黄，眩晕心悸，月经不调，肠燥便秘，痈疽疮疡等。
酒当归	酒炙后，能**增强活血通经**的作用。	用于经闭痛经，风湿痹痛，跌扑损伤等。
土炒当归	土炒后，既能**补血，又不滑肠**。	多用于血虚便溏，中焦虚寒，腹中时痛。
当归炭	炒炭后，以**止血和血**为主。	用于崩中漏下，月经过多及血虚出血。

【知识拓展】当归主要含有挥发油、阿魏酸等成分，其含量随温度的增高而降低，因此在炮制时要注意温度。

牛　膝

牛膝为苋科植物牛膝 Achyranthes bidentata Bl.的干燥根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于晋代《肘后本草》。历代尚有牛膝炭、童便制牛膝、黄精制牛膝、地黄制牛膝等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
牛膝	原药材，除去杂质，洗净，润透，除去芦头，切段，晒干或低温干燥，筛去碎屑。	类圆形小段。切面平坦，淡棕色，略呈角质样而油润，中心维管束木

		质部较大，黄白色，其外周散有多数黄白色点状维管束，断续排列成2～4轮。周边外皮有细纵皱纹，灰黄色或淡棕色。质硬脆，气微，味微甜而稍苦涩。
酒牛膝	净牛膝段，加入定量黄酒拌匀，在密闭的容器中闷润，待酒被吸尽后，置炒制器具内，用文火加热，炒干，取出，筛去碎屑。每100kg净牛膝段，用黄酒10kg。	略有焦斑，微有酒气。
盐牛膝	净牛膝段，加入定量食盐水拌匀，闷润，待盐水被吸尽后，置炒制器具内，用文火加热，炒干，取出，筛去碎屑。每100kg净牛膝段，用食盐2kg。	多有焦斑，微有咸味。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
牛膝	味苦、酸，性平。归肝、肾经。具有补肝肾，强筋骨，逐瘀通经，引血下行的作用。生品长于活血祛瘀，引血下行。	用于瘀血阻滞的月经不调、痛经、闭经、癥瘕，产后瘀阻腹痛等。
酒牛膝	酒炙后，增强活血祛瘀，通经止痛作用。	多用于风湿痹痛，肢体活动不利。
盐牛膝	盐炙后，能引药入肾，增强补肝肾，强筋骨，利尿通淋的作用。	用于肾虚腰痛，湿热痹痛等。

续　断

续断为川续断科植物川续断 Dipsacus asperoides C. Y. Cheng et T. M. Ai 的干燥根。

续断始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有酒浸续断、酒蒸续断、炒续断等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
续断片	取原药材，除去杂质、洗净，润透，切薄片，干燥后筛去碎屑。	类圆形或椭圆形薄片。切面皮部墨绿色或棕褐色，木部灰黄色或黄褐色，可见放射状排列的导管束纹，形成层部位多有深色环。周边灰褐色或黄褐色，有纵皱及沟纹。气微香，味苦，微甜而后涩。《中国药典》2010版规定：水溶性浸出物不得少于45.0%。
酒续断	取净续断片，加入定量黄酒拌匀，在密闭的容器中闷润，待酒被吸尽后，置炒制器具内，用文火加热，炒至微黑色时，取出，筛去碎屑。每100kg净	表面微黑色或灰褐色，略有焦斑，微有酒气。

	续断片，用黄酒 10kg。	
盐续断	取净续断片，加入定量食盐水拌匀，闷润，待盐水被吸尽后，置炒制器具内，用文火加热，炒干，取出，筛去碎屑。每 100kg 净续断片，用食盐 2kg。	表面黑褐色，有焦斑，味微咸。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
续　断	味苦、辛，性微温。归肝、肾经。具有**补肝肾，强筋骨，续折伤，止崩漏**的作用。	用于腰膝酸软，风湿痹痛，崩漏，胎漏，跌扑损伤。
酒续断	酒炙后能**增强通血脉，续筋骨，止崩漏**作用。	多用于风湿痹痛，虚寒腹痛，跌扑损伤。
盐续断	盐炙后能引药下行，**增强补肝肾作用。**	多用于肝肾不足，腰膝酸软。

乌 梢 蛇

乌梢蛇为游蛇科动物乌梢蛇 Zaocys　dhumnades（Cantor）的干燥体。

乌梢蛇始载于《开宝本草》，其炮制首见于唐代《外台秘要》。历代尚有酒煨乌梢蛇、酥制乌梢蛇、药汁制乌梢蛇等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
乌梢蛇	取原药材，除去头、鳞片及灰屑，切寸段，筛去碎屑。	长约 30mm 的段状。表面黑褐色或绿黑色，无光泽，切面黄白色或灰棕色。气腥，味淡。
乌梢蛇肉	取净乌梢蛇，用定量黄酒浸润，闷透，趁湿除去皮骨，切段，干燥，筛去碎屑。每 100kg 乌梢蛇，用黄酒 20kg。	无皮骨，肉厚柔软，黄白色或灰黑色。质韧，气微腥，略有酒气。
酒乌梢蛇	取净乌梢蛇段，加入定量黄酒拌匀，在密闭的容器中闷润，待酒被吸尽后，置炒制器具内，用文火加热，炒至微黄色，取出晾凉后筛去碎屑。　每 100kg 乌梢蛇段，用黄酒 20kg。	色泽加深，略有酒气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
乌梢蛇	味甘，性平，归肝经。具有祛风，通络，止痉的作用。生品以祛风止痒，解痉为主。	用于瘾疹瘙痒，小儿惊痫，破伤风等。
酒乌梢蛇	酒制后增强祛风通络作用，并能矫臭、防腐，利于服用和贮藏。	用于风湿顽痹，麻木拘挛，中风口眼蜗斜，半身不遂，抽搐痉挛，破伤风，麻风等。

蟾　酥

蟾酥为蟾蜍科动物中华大蟾蜍 Bufo bufo gargarizans Cantor 或黑眶蟾蜍 Bufo melanostictus Schneider 的干燥分泌物。

《药性本草》载有蟾酥眉脂，蟾酥之名见于《本草衍义》，其炮制首见于宋代《太平圣惠方》。历代尚有铁上焙焦法和酒炖法等。《中国药典》2010 版载有蟾酥粉一种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
蟾酥粉	取蟾酥块，蒸软，切薄片，烤脆后，研为细粉。或取蟾酥块捣碎，加入定量白酒浸渍，时常搅动使酒浸入，至全部溶化呈稠膏状，取出，置一浅器具中，在通风洁净处风干或晒干，粉碎。每 10kg 净蟾酥，用白酒 20kg。	棕褐色粉末。气微腥，具强烈刺激性，嗅之作嚏，味初甜而后有持久的麻辣感。
乳蟾酥	取蟾酥块捣碎，加入定量鲜牛奶浸渍，时常搅动使牛奶浸入，至全部溶化呈稠膏状，取出，置一浅器具中，在通风洁净处风干或晒干，粉碎。　每 10kg 净蟾酥，用鲜牛奶 20kg。	灰棕色粉末，气味及刺激性比蟾酥弱。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
蟾酥粉	味辛，性温；有毒。归心经。具有**解毒，止痛，开窍醒神**的作用。蟾酥有毒，作用峻烈，多制成丸散剂内服或外用。**酒制后能降低毒性**，便于粉碎，减少粉尘刺激，增强辛散开窃，消肿止痛作用。	用于痈疽疔疮，咽喉肿痛等。
乳蟾酥	用**鲜牛奶制后，能降低毒性**，便于粉碎，减少粉尘刺激。	

【知识拓展】蟾酥粉末对人体裸露部分和黏膜有很强的刺激性，在研制蟾酥细粉时，要采取适当的防护措施，防止粉末飞扬和吸入体内而中毒。贮藏时按医疗用毒性药品管理。

第二节　醋炙

将净选或切制后的药物，加入一定量醋拌炒的方法称为醋炙。

醋炙多用米醋。主要含有醋酸 4%～6%，此外尚有维生素、琥珀酸、灰分等成分。传统上有酢、醯、苦酒等名称。化学合成品（醋精）不能作为辅料使用。

醋味酸、苦，性温。主入肝经血分，有收敛、解毒、散瘀止痛、矫味的作用。醋是良好的有机溶剂，能与游离的生物碱结合成盐，增大其溶解度而易于煎出有效成分。常用于炮制疏肝解郁、散瘀止痛、攻下逐水的药物。常用醋炙的药物有延胡索、香附、甘遂等。

一、主要目的

1．引药入肝经，增强活血止痛的作用　乳香、没药、三棱、莪术等药物醋炙后，可增强活血散瘀的作用；柴胡、香附等醋炙后可增强疏肝止痛的作用。

2．降低毒性，缓和药性　芫花、甘遂等峻下逐水药，醋炙后能降低毒性，缓和峻下作用。

3．矫臭矫味　五灵脂、乳香、没药等具有特殊气味的药物，经醋炙后不但增强了活血散瘀作用，而且能减少了不良气味，便于服用。

二、操作方法

1．先拌醋后炒药　将净制或切制后的药物与一定量的醋拌匀，闷透，置炒制容器内，用文火炒至一定程度，取出，晾凉，筛去碎屑。醋炙法的药物一般多采用此法。

2．先炒药后加醋　先将净选后的药物，置炒制容器内，炒至表面熔化发亮（树脂类），或炒至表面颜色改变，有腥气溢出时，喷洒一定量的醋，炒至微干，出锅后继续翻动，摊开晾干。此法多用于树脂类、动物粪便类药物。

除另有规定外，每 100kg 净药物，用醋 20kg，必要时可加适量水稀释。

三、注意事项

1．若醋的用量较少，不易与药物拌匀时，可加适量水稀释后，再与药物拌润。

2．先炒药后加醋时，宜边喷醋，边翻动药物，使之均匀。

3．药物在加热炙制时，火力不宜过大，一般用文火，勤加翻动，炒至一定程度，取出摊开晾干。

4．树脂类和动物粪便类药物，不能先用醋拌，否则粘结成块，或呈松散碎块，致使炒制时受热不均匀，炒不透或易炒焦。

延 胡 索

延胡索为罂粟科植物延胡索 Corydalis yanhusuo W.T. Wang 的干燥块茎。延胡索始载于《雷公炮炙论》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有炒延胡索、盐延胡索、延胡索炭等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
延胡索	取原药材，净制，润至透心，切厚片，干燥，筛去碎屑；或洗净干燥，用时捣碎。	圆形厚片或不规则的碎颗粒，断面黄色，角质样，具蜡样光泽。周边呈黄色或黄褐色，有不规则网状皱纹。质硬而

		脆，气微，味苦。
醋延胡索	醋炙法。 或将延胡索加定量醋和适量清水，置煮制器具内，用文火加热，煮至透心，醋液被吸尽后，晾至 6 成干，切厚片。或干燥后捣碎。	片面深黄色或黄褐色，光泽不明显，味苦，略有醋气。
酒延胡索	洒炙法。	片面深黄色或黄褐色，光泽不明显，味苦，略具酒气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
延胡索	味辛、苦，性温。归肝、脾经。具有活血，利气，止痛的作用。	临床多用醋制品。
醋延胡索	醋制后能提高煎出率，增强行气止痛作用。	广泛用于身体各部位的多种疼痛证候，如胸胁、脘腹疼痛，经闭痛经，产后瘀阻，跌扑肿痛。
酒延胡索	以活血、祛瘀、止痛为主。	用于心血瘀滞所致的胸痛、胸闷、心悸，跌扑肿痛，瘀血疼痛。

【知识拓展】 延胡索生品中所含的止痛成分延胡索甲素、乙素及丑素等游离性生物碱难溶于水，醋制可使所含的游离性生物碱与醋酸结合生成易溶于水的醋酸盐，提高煎出率，增强行气止痛作用。

香　附

香附莎草科植物莎草 Cyperus rotundus L.的干燥根茎。始载于《名医别录》，其炮制首见于唐代《仙授理伤续断秘方》。历代尚有炒香附、盐香附、蜜香附、童便制香附等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
香附	原药材，净制后碾成绿豆大颗粒；或润透后切薄片，干燥，筛去碎屑。	不规则颗粒或薄片，蒸煮者断面黄棕色或红棕色，角质样；生晒者断面黄白色而显粉性，内皮层环纹明显，点状维管束散在。周边棕褐色或黑褐色。质硬，气香，味微苦。
醋香附	醋炙法或净香附，加入定量的醋及等量的水，共煮至醋液基本吸尽，再蒸 5 小时，闷润片刻，取出微晾，切薄片，干燥后筛去碎屑；或取出干燥后，碾成绿豆大颗粒。	表面棕褐色或红棕色，微有焦斑，角质样，略有醋气。
四制香附	净香附颗粒或片，加入定量的生姜汁、醋、黄酒、食盐水拌匀，闷润，待汁液被吸尽后，用文火炒干，取出，筛去碎屑。每 100kg 净香附颗粒粒或片，用生姜 5kg（取汁），醋、黄酒各 10kg，	表面深棕褐色，内部呈黄褐色，具有清香气。

	食盐 2kg（清水溶化）。	
酒香附	酒炙法。每 100kg 净香附颗粒或片，用黄酒 20kg。	表面红紫色，略具酒气。
香附炭	炒炭法。	表面焦黑色，内部焦褐色。质脆，易碎，气焦香，味苦涩。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
香附	味辛、微苦、微甘，性平。归肝、脾、三焦经。具有行气解郁，调经止痛的作用。生品以理气解郁为主。	用于肝郁气滞，胸、胁、脘腹胀痛，胸脘痞闷，风寒感冒等。
醋香附	醋制后专入肝经，增强疏肝止痛作用，并能消积化滞。	用于伤食腹痛，寒凝气滞，血中气滞，胃脘疼痛等。
四制香附	以行气解郁，调经散结为主。	多用于寒疝腹痛和瘰疬流注肿块等。
酒香附	酒炙后能通经脉，散结滞。	多用于治疗胁痛，痛经，月经不调等。
香附炭	味苦、涩，性温。有止血作用。	多用于治妇女崩漏不止。

柴　胡

柴胡伞形科植物柴胡 Bupleurum chinense DC.或狭叶柴胡 Bupleurum scorzonerifolium Willd.的干燥根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有炒柴胡、盐柴胡、酒柴胡等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
柴胡	原药材净制后润透，切厚片，干燥，筛去碎屑。	类圆形或不规则厚片。北柴胡切面粗糙，皮部浅棕色，木部黄白色，显纤维性。外皮黑褐色或浅棕色，具纵向皱纹及支根痕。质硬而韧，不易折断。气微香，味微苦。 南柴胡靠根头处多具细密环纹，外皮红棕色或黑棕色，断面略平坦，不显纤维性。质稍软，易折断。具败油气。
醋柴胡	醋炙法	色泽加深，片面呈黄褐色，具醋气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
柴胡	味苦，性微寒。归肝、胆经。具有和解表里，疏肝，升阳的作用。生品升散作用较强。	用于感冒发热，寒热往来。
醋柴胡	醋制后能缓和其升散之性，增强疏肝止痛的作用。	多用于肝郁气滞的胸胁胀痛、腹痛和月经不调等。

【知识拓展】

1．柴胡中含有柴胡皂苷A、B、C、D、E、F、G及α-菠菜甾醇和少量挥发油。柴胡皂苷元有药理作用，而柴胡中仅柴胡皂苷E、F、G以苷元形式存在。醋制后柴胡中的挥发油含量下降，α-菠菜甾醇在酸性条件下加热产生乙酰化衍生物，不具解热作用，柴胡皂苷A、B、C、D等水解成具有药理作用的皂苷元和各种糖类，从而增强了镇痛、镇咳、抗炎作用。因此，柴胡醋制能缓和其升散之性，增强疏肝止痛的作用。

2.对柴胡炮制前后的浸出物含量、化学成分含量变化的实验表明，醇溶性浸出物含量为酒柴胡＞醋柴胡＞柴胡；水溶性浸出物含量为醋柴胡＞酒柴胡＞柴胡；挥发油含量为柴胡＞醋柴胡＞酒柴胡；粗皂苷含量为酒柴胡＞醋柴胡＞柴胡。生柴胡中挥发油含量最高，皂苷含量相对较低，柴胡醋炙后，皂苷含量、水溶性浸出物含量、醇溶性浸出物含量均较生品为高。挥发油能解表退热，与中医理论相吻合。以促进泌胆功能为指标，观察生柴胡、炒柴胡、醋柴胡的水煎液对大鼠胆汁流量的影响，结果表明，醋柴胡能明显增加胆汁的分泌量，证明柴胡经醋炙后能增强疏肝解郁作用。另外醋柴胡能明显降低CCl4中毒小鼠的血清SGPT，并能轻度改善CCl4所致的肝组织损伤，显示其有保肝作用。

3．对北柴胡根与茎叶进行化学和药理实验，结果显示，根和茎叶所含成分不完全相同，根对家兔的解热作用明显，而茎没有明显的解热作用，认为用柴胡的地上部分不能替代根入药。

芫　花

芫花为瑞香科植物芫花Daphne genkwa Sieb.et Zucc.的干燥花蕾。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有炒芫花、芫花炭、酒芫花等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
芫花	原药材，净制。	棒槌状，多弯曲。花被筒表面淡紫色或灰绿色，密被短柔毛，先端4裂，裂片淡紫色或黄棕色。质软，味甘、微辛。
醋芫花	醋制法。每100kg净芫花，用醋30kg。	花被筒表面黄褐色至灰褐色，偶有焦斑，微有醋气，味微酸而微麻辣。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
芫花	味苦、辛，性温；　有毒。归肺、脾、肾经。具有泻水逐饮，解毒杀虫的作用。	生芫花有毒，峻泻逐水力较猛，较少内服，多外敷用于头癣，秃疮，冻疮。
醋芫花	醋炙后降低毒性，缓和泻下作用和腹痛症状。可供内服。	多用于水肿胀满，胸腹积水，痰饮积聚，气逆喘咳，二便不利。

【知识拓展】芫花中的二萜原甲酸内酯类成分芫花酯甲有较强的毒性，能刺激皮肤及黏膜，并能直接兴奋子宫平滑肌，具有引产作用。芫花挥发油具有泻下和毒副作用，芫花素能刺激肠黏

膜引起剧烈的水泻和腹痛，醋炙后降低了芫花酯甲、挥发油和芫花素含量，从而缓和泻下作用和腹痛症状，降低刺激性。

甘　遂

甘遂为大戟科植物甘遂 Euphorbia kansui T. N. Liou ex T. P. Wang 的干燥块根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有豆腐煮甘遂、面煨甘遂、清炒甘遂等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
生甘遂	原药材，除去杂质、洗净，晒干，大小分档。	椭圆形、长圆柱形或连珠形。表面类白色或黄白色，凹陷处有棕色外皮残留。断面粉性，白色，木部微显放射状纹理。质脆，易折断，气微，味微甘而辣。
醋甘遂	醋炙法。每 100kg 净甘遂，用醋 30kg。	表面棕黄色，略有焦斑，略有醋气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
生甘遂	味苦，性寒；有毒。归肺、肾、大肠经。具有**泻水逐饮**的作用。**生甘遂药力峻烈，临床多入丸、散剂用。**	主要用于水肿胀满，胸腹积水，痰饮积聚，二便不通。
醋甘遂	**醋炙后降低毒性，缓和泻下作用。**	用于腹水胀满，痰饮积聚，气逆喘咳，二便不通，风痰癫痫等。

商　陆

商陆为商陆科植物商陆 Phytolaccaacinosa Roxb.或垂序商陆 Phytolacca americana L.的干燥根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有酒商陆、黑豆制商陆、清蒸商陆、甘草制商陆等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
生商陆	原药材，净制后润透，切厚片或块，干燥。	不规则的厚片或块，横片面浅黄棕色或黄白色，木部隆起，形成数个突起的同心性环轮。纵片面木部呈平行条状突起。周边灰黄色或灰棕色，皱缩。质硬，气微，味稍甜，久嚼有麻舌感。
醋商陆	醋炙法。每 100kg 净商陆，用醋 30kg。	黄棕色，略有醋气，味稍甜，久嚼稍有麻舌感。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
生商陆	味苦，性寒；有毒。归肺、脾、肾、大肠经。具有逐水消肿，通利二便，解毒散结的作用。生品有毒，长于消肿解毒。	外治痈肿疮痛。
醋商陆	醋制后降低毒性，缓和峻泻作用，以逐水消肿为主。	多用于水肿胀满。

莪　术

莪术为姜科植物蓬莪术 Curcuma phaeocaulis Val.、广西莪术 Curcuma kwangsiensis S. G.. Lee. et C. F. Liang 或温郁金 Curcuma wenyujin Y. H. Chen et C.Ling 的干燥根茎。始载于南北朝《雷公炮炙论》，该书载有炮制方法，而没有指出其功用，至唐《药性本草》始载其功用。历代尚有酒莪术、煨莪术、麻油煎制莪术等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
莪术	原药材，净制、分档，略泡，蒸软，切薄片，干燥，筛去碎屑。	类圆形或椭圆形薄片，周边灰黄色至灰棕色。蓬莪术切面灰褐色至蓝褐色，蜡样，常附有灰棕色粉末，皮层与中柱易分离，内皮层环纹棕褐色。广西莪术切面黄棕色至棕色，常附有淡黄色粉末，内皮层环纹黄白色。温莪术切面黄棕色至棕褐色，常附有淡黄色至黄棕色粉末。气微香，味微苦而辛。
醋莪术	醋炙法。或净莪术置适宜的器具内，加醋及适量水浸没药面，用文火煮至醋汁被吸尽，内无白心时，取出，稍晾，切厚片，干燥，筛去碎屑。	色泽较黯，淡黄色略有焦斑。角质样，有蜡样光泽，质坚脆，略有醋气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
莪术	味辛、苦，性温。归肝、脾经。具**行气破血，消积止痛**的作用。**生品行气消积，破血祛瘀力强，为气中血药**。	多用于癥瘕痞块，瘀血经闭，食积胀痛，早期宫颈癌。
醋莪术	入肝经血分，**增强破血消癥作用。**	多用于瘀滞经闭，胁下癥块等。

三　棱

三棱为黑三棱科植物黑三棱 Sparganium stoloniferum Buch. -Ham. 的干燥块茎。冬季至

次春采挖，洗净，削去外皮，晒干。始载于《本草拾遗》，其炮制首见于唐代《经效产宝》。历代尚有炒三棱、煨三棱、酒三棱、炮三棱等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
三棱	原药材，净制、分档，浸泡至透，切薄片，干燥。	类圆形或类三角形薄片。切面灰白色或黄白色，粗糙，有多数明显的细筋脉点。周边灰黄色或黄白色，可见残留的须根或疣状突起的须根痕。质坚实，味淡，嚼之微有麻辣感。
醋三棱	醋炙法。	表面灰黄色或淡棕黄色，略见焦斑，微有醋气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
三棱	味辛、苦，性平。归肝、脾经。具有破血行气，消积止痛的作用。生品为血中气药，破血行气，消积作用较强。	用于血瘀经闭，产后瘀滞腹痛，癥瘕结聚，食积痰滞，脘腹胀痛等。
醋三棱	醋炙后，主入血分，增强其破瘀散结，止痛的作用。	用于瘀滞经闭腹痛，癥瘕结聚，心腹疼痛，胁下胀痛等。

【知识拓展】 以挥发油热浸出物及黄酮类含量为测定指标，对三棱润切工艺进行比较，减压冷浸法优于传统浸泡法、加压温浸法、加压冷浸法及减压温浸法。其中浸出物含量比传统浸泡法高 40%～49%，而且该法浸泡时间缩短一半，可以防止霉变。

乳　香

乳香为橄榄科植物卡氏乳香树 Boswellia carterii Birdw.及同属其他数种植物皮部切伤后渗出的干燥油胶树脂。始载于《名医别录》，其炮制首见于唐代《经效产宝》。历代尚有烘乳香、煅乳香、煮乳香、麸乳香等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
乳香	原药材，净制，将大块者砸碎。	不规则乳头状小颗粒或小团块状。表面黄棕色，半透明或不透明，稍有光泽，附有白色粉尘，质坚脆，有黏性。气香，味苦辛。
醋乳香	醋炙法（先炒药后加醋）。每 100kg 净乳香，用醋 5kg。	表面深黄色，显油亮光泽，略有醋气
炒乳香	净乳香，置炒制器具内，用文火加热，炒至冒烟，表面熔化显油亮光泽时，迅速取出，摊开晾凉。	表面油黄色，微透明，质坚脆，具特异香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
乳香	味辛、苦，性温。归心、肝、脾经。具有活血止痛，消肿生肌的作用。生品气味辛烈，其所含的挥发油有明显的毒害作用，对胃有强烈的刺激性，容易引起呕吐，但乳香生品活血消肿，止痛力强。	多用于瘀血肿痛或外用。
醋乳香	增强其活血止痛，收敛生肌的作用，除去部分挥发油，缓和刺激性，减少不良反应，矫正其不良气味，利于服用，便于粉碎。	用于心腹疼痛，痈疽肿痛。
炒乳香	炒乳香的作用与醋乳香基本相同，但偏于活血。	用于治疗产后瘀滞不净，攻刺心腹作痛等。

【知识拓展】 一些实验表明，以120℃烘乳香代替炒乳香，既可达到除去大部分挥发油的炮制目的，符合用药要求，又减少了有效成分树脂的损失。灯心草炒法、夹层水煮法、喷水炒法、恒温烘烤法以及用水蒸汽蒸馏去油的方法都能较好地降低乳香挥发油含量，其中夹层水煮法和水蒸汽蒸馏法能有效地去除乳香中的树皮、木屑、砂石等杂质，应对上述方法进行炮制原理方面的研究，以探索其合理性。

没　药

没药为橄榄科植物没药树 CommiphoramyrrhaEngl.及同属其他植物树干皮部渗出的干燥油胶树脂。始载于《开宝本草》，其炮制首见于唐代《经效产宝》。历代尚有酒没药、煨没药、煅没药、煮没药等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
没药	原药材，净制，捣碎或剁碎。	颗粒状或不规则碎块状，红棕色或黄棕色，表面粗糙，附有灰尘。质坚脆。气特殊，味苦而微辛。
醋没药	醋炙法(先炒药后加醋)。每100kg净乳香，用醋5kg。	表面黑褐色或棕褐色，油亮，略有醋气。
炒没药	净没药，进行大小分档，置锅内用文火加热，炒至冒烟，表面呈油亮光泽时，取出，晾凉。	表面黑褐色或棕黑色，有光泽，气微香。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
没药	味苦，性平。归心、肝、脾经。具有活血止痛，消肿生肌的功能。生品气味浓烈，对胃有一定的刺激性，容易引起恶心，呕吐。	多外用于疮疡溃烂，经久不敛者。

醋没药	增强活血止痛，收敛生肌的作用，缓和刺激性，且矫正其不良气味，便于服用，易于粉碎。临床上多使用醋制品。	用于经闭，痛经，脘腹疼痛，跌打伤痛，痈疽肿痛。
炒没药	缓和其刺激性，便于粉碎。	

【知识拓展】 目前没药的炮制方法除醋炙法外，还有清炒、灯心草炒、加水煮溶→滤除杂质→浓缩成膏等法。实验表明：水煮法虽能较好地除去没药中的树皮、碎木、碎石等杂质，但药材损耗较大。改用水浴加热溶化，滤去杂质后，水浴浓缩成膏，60℃烘至不粘手，取出，晾凉的方法炮制，收得率明显提高，且醇浸出物及挥发油含量均明显提高。

五 灵 脂

五灵脂为鼯鼠科动物复齿鼯鼠 Trogopterus xanthipes Milne-Edwards.的干燥粪便。始载于《开宝本草》，其炮制首见于宋代《太平圣惠方》。，历代尚有炒五灵脂、姜五灵脂、五灵脂炭、土炒五灵脂等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
五灵脂	原药材，净制。	长椭圆形颗粒或不规则块状，大小不一。表面黑棕色、红棕色或灰棕色，凹凸不平，微有油润性光泽。易折断，断面黄棕色或棕褐色，不平坦，纤维性。质疏松或有黏性。气腥臭。
醋五灵脂	醋炙法(先炒药后加醋)。每100kg 净乳香，用醋 10kg。	外表黑褐色，质干硬，略有焦斑，微具醋气。
酒五灵脂	酒炙法(先炒药后加酒)。每100kg 净乳香，用酒 15kg。	外表黄黑色，微具酒气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
五灵脂	味咸、甘，性温。归肝经。具活血止痛，化瘀止血的作用，生品因具有腥臭味，不利于内服。	多外用于虫蛇咬伤。
醋五灵脂	引药入肝，**增强散瘀，止血，止痛的作用**，并可矫臭矫味，便于内服。	用于胃脘疼痛，产后恶露不快，吐血，妇女月经过多。
酒五灵脂	增强**活血止痛**的作用，并可矫臭矫味。	用于经闭腹痛和产后瘀阻腹痛。

【知识拓展】 五灵脂醋炙后有利于除去异味，改善色泽和外观性状，并能降低生品中的尿素含量，提高原药的质量。目前有人认为：醋炙时以每 100kg 净五灵脂，用 15kg 醋拌匀，闷 30 分钟后，再炒至微干为优。

第三节　盐炙

将净选或切制后的药物，加入一定量食盐的水溶液拌炒的方法称为盐炙法。

盐炙法所用食盐水为食盐的水溶液，主含氯化钠，尚含有氯化镁、硫酸镁等成分。味咸性寒，有强筋健骨、清热凉血、软坚散结和润燥等作用。因此，常用于炮制补肾固精、疗疝、利尿和泻相火的药物。常用盐炙的药物有黄柏、益智仁、车前子等。

一、主要目的

1．**引药下行，增强疗效** 杜仲、巴戟天等补肾药，盐炙后能增强补肝肾的作用；小茴香、荔枝核等盐炙后可增强疗疝止痛的作用，泽泻、车前子盐炙后增强泄热利尿的作用；益智仁等盐炙后则可增强固精缩尿作用。

2．增强滋阴降火作用知母、黄柏等药物盐炙后可起到协同作用，增强滋阴降火、清热凉血的功效。

3．缓和药物辛燥之性补骨脂、益智仁等药物辛温而燥，容易伤阴，盐炙后可拮抗辛燥之性，并能增强补肾固精的功效。

二、操作方法

1．先拌盐水后炒药将食盐加适量清水溶化，与药物拌匀，闷润至透，置炒制容器内，用文火炒至一定程度，取出，晾凉，筛去碎屑。

2．先炒药后加盐水先将药物置炒制容器内，用文火炒至一定程度，再喷淋盐水，炒至微干，取出，晾凉，筛去碎屑。一般含粘液质较多的药物采用此法。

除另有规定外，每 100kg 净药物，用食盐 2kg。

三、注意事项

1．加水溶化食盐时，一定要控制水量。水的用量应视药物的吸水情况而定，一般以食盐的 4～5 倍量为宜。若加水过多，则盐水不能被药吸尽，或者过湿不易炒干；水量过少，又不易与药物拌匀。

2．含粘液质多的车前子、知母等药物，不宜先用盐水拌润。因这类药物遇水容易发粘，盐水不易渗入，炒时又容易粘锅，所以需先将药物加热炒去部分水分，并使药物质地变疏松，再喷洒盐水，以利于盐水渗入。

3．盐炙法火力宜小，采用先炒药后加盐水法炮制药物时更应控制火力。若火力过大，加入盐水后，水分迅速蒸发，食盐即粘附在锅上，达不到盐炙的目的。

黄　柏

黄柏为芸香科植物黄皮树 Phellodendron　chinense Schneid.的干燥树皮。习称“川黄柏”。始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有蜜黄柏、童便制黄柏、人乳制黄柏、胆汁制黄柏等。《中国药典》2010 版载有黄柏、盐黄柏和黄柏炭三种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
黄柏	原药材，净制，润透，切丝，干燥，筛去碎屑。	丝片状。外表面黄褐色或黄棕色，平坦或具纵沟纹。内表面暗黄色或淡棕色，具细密的纵棱纹。体轻，质硬，易折断；断面纤维性，深黄色，呈裂片状分层。气微，味极苦，嚼之有黏性。
盐黄柏	盐炙法。	深黄色，有少量焦斑，味苦微咸。
黄柏炭	炒炭法	表面焦黑色，内部深褐色，味苦涩。
酒黄柏	酒炙法	深黄色，有少量焦斑，略具酒气，味苦。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
黄柏	味苦，性寒。归肾、膀胱经。具有清热燥湿，泻火除蒸，解毒疗疮的作用。生品性寒苦燥而沉，长于清热，燥湿，解毒。	多用于热毒疮疡，湿热泻痢，黄疸，疮疡肿毒等。
盐黄柏	盐炙后可引药入肾，缓和苦燥之性，具有滋阴降火的作用。	用于肾虚火旺，带下，盗汗骨蒸等。
黄柏炭	擅于止血。	多用于便血，崩漏下血，尿血。
酒黄柏	酒炙后可缓和苦寒之性，增强清湿热利关节作用，并能借酒升腾之力，引药上行，清上焦之热。	用于热壅上焦诸证及足痿。

【知识拓展】 黄柏中所含的小檗碱具有广谱抗菌作用，对于急性细菌性痢疾、肠炎等有较好的疗效，因此近代对黄柏炮制的研究主要是以小檗碱为指标，也有以抑菌、抗炎等为指标的。

1．研究表明，黄柏在浸润切丝过程中，小檗碱约损失 24%，盐黄柏、酒黄柏和黄柏炭各约损失 6%、9%和 80%，说明小檗碱的损失与炮制温度和炮制时间有关。对黄柏不同炮制品的抑菌、抗炎等实验表明，炒制温度越高，抑菌和抗炎作用越弱。因此，黄柏宜在产地趁鲜切制，或采用喷淋或抢水洗后，闷润切丝，以减少小檗碱的损失。黄柏炒炭后小檗碱含量甚微，中医用于止血是有一定道理的。

2．以小檗碱和水浸出物为指标，比较烘制与炒制黄柏工艺，实验证明，盐黄柏和酒黄柏在烘制时，以电动搅拌翻动 80～90 次/分钟，持续加热 10 分钟，可避免焦化、炭化等现象，二者含量无明显差异。

巴 戟 天

巴戟天茜草科植物巴戟天 Morinda officinalis How 的干燥根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于晋代《肘后备急方》。历代尚有酒煮巴戟天、酒焙巴戟天、糯米炒巴戟天、面炒制巴戟天等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
巴戟天	取原药材，除去杂质，洗净，干燥。	扁圆柱形，略弯曲，长短不等。表面灰黄色或暗灰色，具纵纹及横裂纹。质韧，断面淡紫色，易于木部剥离。味甘微涩。
巴戟肉	取净巴戟天置蒸制容器内蒸透，趁热除去木心，切段，干燥后筛去碎屑。	空心扁圆形节段或不规则小块。
盐巴戟天	盐炙法	质较软润，味微咸。
制巴戟天	净巴戟天与甘草煎液拌匀，置锅内，用文火加热煮透，并使甘草液基本吸尽，取出，趁热抽去木心，切段，干燥后筛去碎屑。	表面微黄色，味甜。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
巴戟天 巴戟肉	味甘、辛，性微温。归肾、肝经。具有补肾阳，强筋骨，祛风湿的作用。生品以补肝肾，祛风湿为主，适用于肾虚而兼风湿之证。	多用于风冷腰痛，肌肉萎缩无力，脚气水肿等。
盐巴戟天	盐制后专入肾经，温而不燥，增强补肾助阳作用，多服久服无伤阴之弊。	常用于阳痿早泄，腰膝酸软无力，尿频或失禁，宫冷不孕，月经不调等。
制巴戟天	甘草制后增强补益作用，偏于补肾助阳，益气养血。	用于脾肾亏损，胸中短气，身重无力，腰脚疼痛等。

杜　仲

杜仲为杜仲科植物杜仲 Eucommia ulmoides Oliv.的干燥树皮。始载于《神农本草经》，其炮制首见于梁代《本草经集注》。历代尚有酥制杜仲、蜜制杜仲、糯米制杜仲、姜汁制杜仲等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
杜仲	原药材，净制，切丝或块，干燥，筛去碎屑。	丝状或小方块，外表皮淡棕色或灰褐色，有明显的皱纹和纵裂槽纹。内表面暗紫色，光滑。质脆，易折断，断面有细密、银白色、富弹性的橡胶丝相连。气微，味稍苦。
盐杜仲	盐炙法。	表面焦黑色，折断时橡胶丝弹性较差，味微咸。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
杜仲	味甘，性温。归肝、肾经。具有**补肝肾，强筋骨，安胎**的作用。生品应用很少，**长于益肝补肾**。	多用于头目眩晕，湿重腰痛。临床多用制品。
盐杜仲	盐炙后直达下焦，专入肾经，**温而不燥，增强其补肝肾的作用**。	用于肾虚腰痛，阳痿滑精，胎元不固等。

【知识拓展】

1.杜仲生品含较多的硬性橡胶，能阻碍成分的溶出，盐制后杜仲胶被破坏，有利于成分的煎出。有研究表明，杜仲丝的煎出率较块、条为高，且切制方向明显影响杜仲总成分的溶出，以切制成 0.5cm 的横丝为好。

2.盐炙杜仲能破坏其所含的胶丝，要达到丝易断而不炭化，就要控制好炮制温度和时间，保证炮制品质量。有实验认为，在 150℃下，烘制 90min，即能断丝，又未降低总成分的溶出率，可作为改进盐杜仲炮制工艺的参考条件。

泽　泻

泽泻为泽泻科植物泽泻 Alisma orientalis（Sam.）Juzep.的干燥块茎。始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有炒泽泻、煨泽泻、酒泽泻、米泔制泽泻等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
泽泻	原药材，净制，润透，切厚片，干燥。筛去灰屑。	圆形或椭圆形厚片，切面黄白色，粉性，有多数细孔。周边黄白色或淡黄棕色，有不规则横向环状浅沟纹及多数细小突起的须根痕。质坚实，气微，味微苦。
盐泽泻	盐炙法。	表面微黄色，略见焦斑，有香气，味微咸。
麸炒泽泻	麸炒法(呈黄色时取出)。	表面黄色，略见焦斑，微有焦香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
泽泻	味甘，性寒。归肾、膀胱经。具有利小便，清湿热的作用。生品以利水渗湿泻热为主。	用于小便不利，水肿，淋浊，湿热黄疸，湿热带下。
盐泽泻	盐炙后引药下行，并能增强滋阴，泄热，利尿作用，利尿而不伤阴。	用于遗精淋漓，小便淋涩，腰部重痛。
麸炒泽泻	麸炒后缓和寒性，以渗湿和脾，降浊以升清为主。	用于脾湿泄泻，痰饮眩晕，脾虚泄泻等。

车 前 子

车前子为车前科车前 Plantago asiatica L.或平车前 Plantago depressa Willd.的干燥成

熟种子。始载于《神农本草经》，其炮制首见于宋代《圣济总录》。历代尚有酒车前子、米泔制车前子等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
车前子	原药材，净制。	椭圆形、不规则长圆形或三角状长圆形，略扁。表面黄棕色至黑褐色，有细皱纹。质硬。气微，味淡。《中国药典》2010 版规定：总灰分不得过 6.0%；酸不溶性灰分不得超过 2.0%；膨胀度不低于 4.0。
盐车前子	盐炙法(先炒药后加盐水)。	表面黑褐色或黄棕色，气微香，味微咸。《中国药典》2010 版规定：酸不溶性灰分不得超过 3.0%；膨胀度不低于 5.0。
炒车前子	炒黄法。	表面黑褐色或黄棕色，有香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
车前子	味甘，性微寒。归肝、肾、肺、小肠经。具有清热利尿，渗湿通淋，明目，祛痰的作用。生品长于利水通淋，清肺化痰，清肝明目。	用于水肿，淋证，暑湿泄泻，目赤肿痛，痰热咳嗽。
盐车前子	盐制后泻热作用较强，利尿而不伤阴，能益肝明目。	常用于眼目昏暗，视力减退等。
炒车前子	炒后寒性稍减，并能提高煎出效果，作用与生品相似。长于渗湿止泻。	多用于湿浊泄泻。现以炒车前子制备注射液，用治颞关节混乱症及习惯性颞下颌关节脱位。

补 骨 脂

补骨脂为豆科植物补骨脂 Psoralea corylifolia L.的干燥成熟果实。始载于南北朝《雷公炮炙论》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有酒补骨脂、酒盐补骨脂、芝麻制补骨脂等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
补骨脂	原药材，净制。	肾形，略扁。表面黑色、黑褐色或灰褐色，具细微网状皱纹。顶端圆钝，有一小突起，凹侧有果梗痕。质硬，果皮薄，与种子不易分离。气香，味辛、微苦。
盐补骨脂	盐炙法。	微鼓起，颜色加深，略有咸味。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
补骨脂	味辛、苦，性温。归肾、脾经。具有温肾助	多用于脾肾阳虚，五更泄泻，外用治白

	阳，纳肾，止泻的作用。生品长于补脾肾，止泻痢。生品辛热而燥，且对胃有一定的刺激性，故临床上内服多用制品。	癜风，斑秃。
盐补骨脂	能缓和辛窜温燥之性，避免伤阴，并专入肾经，增强补肾纳气作用。	多用于阳痿，肾虚腰痛，滑精，遗尿等。

【知识拓展】 补骨脂炮制前后 其成分没有明显变化，且盐炙后所含的主要有效成分补骨脂素和异补骨脂素的煎出率较生品为高，Ｃｕ、Ｚｎ、Ｍｎ等微量元素的溶出率增加，增强了补肾助阳治疗肾虚证的作用。挥发油含量减少，缓和了补骨脂的辛燥之性，避免患者服用后出现的口干、舌燥、咽痛等伤阴现象。

砂　仁

砂仁为姜科植物阳春砂 Amomum villosum Lour.、绿壳砂 Amomum villosum Lour. var. xanthioides T. L. Wu et Senjen 或海南砂 Amomum longiligulare T. L. Wu 的干燥成熟果实。始载于《药性本草》，其炮制首见于宋代《太平圣惠方》。历代尚有酒炒砂仁、姜汁拌砂仁、熟地汁拌蒸砂仁等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
砂仁	原药材，净制。用时捣碎。	阳春砂和绿壳砂为椭圆形或卵圆形，有不明显的三棱。表面棕褐色，密生刺状突起。果皮薄而软。种子集结成团，具三钝棱，种子为不规则的多面体，表面棕红色或暗褐色，有细皱纹。气芳香浓烈，味辛凉、微苦。海南砂仁为长椭圆形或卵圆形，有明显的三棱。表面被片状、分枝的软刺，果皮厚而硬。气味稍淡。
盐砂仁	盐炙法。	颜色加深，辛香气略减，味微咸。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
砂仁	味辛，性温。归脾、胃、肾经。具有化湿开胃，温脾止泻，理气安胎的作用。生品辛香，长于化湿行气，醒脾和胃。	用于脾胃湿阻气滞，脘痞不饥，脾胃虚寒，呕吐泄泻等。
盐砂仁	盐炙后辛燥之性略减，温而不燥，并能引药下行，温肾缩尿。	可用于胎动不安，妊娠恶阻，小便频数，遗尿等。

知　母

知母为百合科植物知母 Anemarrhena asphodeloides Bge. 的干燥根茎。始载于《神农本草经》，其炮制首见于宋代《太平圣惠方》。历代尚有酒知母、炒知母、煨知母、蜜知母等。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
知母	原药材，净制，润透，切厚片，干燥，筛去毛屑。	不规则类圆形厚片或条状片。切面黄白色。毛知母周边黄棕色至棕色，具紧密排列的环状节，节上密生黄棕色的残存叶基，并有凹陷或突起的点状根痕。知母肉周边黄白色。气微，味微甜、略苦，嚼之带黏性。
盐知母	盐炙法(先炒药后加盐水)。	色泽加深，略有焦斑，微具咸味。《中国药典》2010 版规定：本品按干燥品计算，含菝葜皂苷元（$C_{27}H_{44}O_3$）不得少于 0.90%。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
知母	味苦、甘，性寒。归肺、胃、肾经。具有清热泻火，生津润燥的作用。生品苦寒滑利，善于清热泻火，生津润燥。	用于外感热病，高热烦渴，肺热燥咳，内热消渴，肠燥便秘等。
盐知母	盐炙后可引药下行，专入肾经，增强滋阴降火的作用，善清虚热。	常用于肝肾阴亏，虚火上炎，骨蒸潮热，盗汗遗精等。

【知识拓展】

1．机切知母时，因知母表面黏液质外渗，容易使传送带打滑，因此，切前先将润软的药材摊开，晾至表面微干后再上机切制。

2．实验表明，知母外皮中皂苷含量较高，体外抑菌作用也较强，知母加工时可不去皮。

第四节　姜汁炙

定义：将净选或切制后的药物，加入一定量姜汁拌炒的方法称为姜炙法。

辅料：姜汁为生姜榨汁或干姜与水煎煮去渣后的黄白色液体。具姜的香辣味，主要含有挥发油、姜辣素(姜烯酮、姜酮、姜萜酮混合物)，此外尚有氨基酸、淀粉等成分。姜味辛性温，**有发汗解表、温中散寒、降逆止呕和化痰止咳等作用。**因此姜汁**多作为炮制祛痰止咳、降逆止呕等药物的辅料**。常用于炮制竹茹、厚朴等药物。

主要目的

1．制其寒性，增强和胃止呕作用 如黄连姜炙可制其过于苦寒之性，免伤脾阳，并增强止呕作用。姜炙竹茹则可增强降逆止呕的功效。

2．缓和副作用，增强疗效如厚朴对咽喉有一定的刺激性，姜炙可缓和其刺激性，并增强温中化湿除胀的功效。

操作方法

将药物与一定量的姜汁拌匀，放置闷润，使姜汁逐渐渗入药物内部，然后置炒制容器内，用文火炒至一定程度，取出，晾凉，筛去碎屑。或者将药物与姜汁拌匀，

待姜汁被吸尽后，进行干燥。

除另有规定外，**每 100kg 净药物用生姜 10kg 或干姜 3kg，制备姜汁 10kg。**

注意事项

1．制备姜汁时，水的用量不宜过多，**一般最后所得姜汁与生姜的比例以 1∶1 为宜。**

2．药物与姜汁拌匀后，需充分闷润，待姜汁完全被吸尽后，再用文火炒干，否则，达不到姜炙的目的。

厚　朴

厚朴为木兰科植物厚朴 Magnolia officinalis Rehd. et Wils.或凹叶厚朴 Magnolia officinalis Rehd.et Wils. var. biloba Rehd. etWils. 的干燥干皮、根皮及枝皮。始载于《神农本草经》，其炮制首见于《伤寒论》。历代尚有炒厚朴、醋厚朴、盐厚朴等。《中国药典》2010 版载有厚朴和姜厚朴两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
厚朴	原药材，净制，润透，切丝，干燥，筛去碎屑。	弯曲丝条状。外表面黄棕色，内表面深紫褐色。断面纤维性。气香，味辛辣，微苦。
姜厚朴	姜汁炙法或姜汁煮法。	紫褐色，断面纤维性。略具姜的辛辣气味。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
厚朴	味苦、辛，性温。归脾、胃、肺、大肠经。具有**燥湿消痰、下气除满的作用**。生品辛辣峻烈，对咽喉有刺激性，故一般内服不用生品。	用于湿滞伤中，脘痞吐泻，食积气胀，腹胀便秘，痰饮喘咳。
姜厚朴	姜制后能**消除对咽喉的刺激性，并可增强宽中和胃的作用**。	用于湿滞伤中，脘痞吐泻，食积气胀，腹胀便秘，痰饮喘咳。

【知识拓展】

同株厚朴的树皮，经产地煮、“发汗”和蒸加工后，有效成分厚朴酚及和厚朴酚含量比未经产地加工品稍高；去粗皮的比未去粗皮的稍高。厚朴粗皮中基本不含厚朴酚与和厚朴酚，净制中要求去除粗皮是合理的。

竹　茹

竹茹为禾本科植物青秆竹 Bambusa tuldoides Munro、大头典竹 Sinocalamus beecheyanus (Munro) McClure var. pubescens P. F. Li 或淡竹 Phyllostachys nigra (Lodd.)Munro var. henonis (Mitf.)Stapf ex Rendle 的茎秆的干燥中间层。始载于《本草经集注》，其炮制首见于

宋代《太平圣惠方》，历代尚有炒竹茹、焦竹茹、朱砂制竹茹等。《中国药典》2010 版载有竹茹和姜竹茹两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
竹茹	原药材，净制，切段或揉成松紧适度的小团。	不规则的丝条状小段或小团。浅绿色或黄绿色。体轻松，质柔韧，有弹性。气微，味淡。
姜竹茹	姜汁炙法(如烙饼法将两面烙至微黄色，取出)。	颜色加深，有少许焦斑，微有姜的气味。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
竹茹	味甘，性微寒。归肺、胃经。具有**清热化痰，除烦止呕**的作用。生品**长于清热化痰，除烦**。	用于痰热咳嗽，胆火挟痰，烦热呕吐，惊悸失眠，中风痰迷，舌强不语，胃热呕吐，妊娠恶阻，胎动不安。
姜竹茹	姜制后能**增强降逆止呕的作用**。	多用于恶心呕吐。

第五节　　蜜炙

定义：将净选或切制后的药物，加入一定量炼蜜拌炒的方法称为蜜炙法。

辅料：蜂蜜为白色至淡黄色或桔黄色至琥珀色的半透明、带光泽稠厚液体。室温(25℃)时相对密度在 1.349 以上。蜂蜜中还原糖不得少于 64%，不得含有淀粉和糊精，水分不得超过 25%，蔗糖不得超过 8%，不得有不良气味。

蜂蜜性平味甘。生则性凉，能清热、滑肠，熟则性温，有**甘缓益脾、润肺止咳、矫味等作用。炮制上常用炼蜜，多作为炮制止咳平喘、补脾益气等药物的辅料。**常用于炮制甘草、黄芪、麻黄等药物。

主要目的

1．增强润肺止咳的作用　2．增强补脾益气的作用 3．缓和药性

4．矫味和消除副作用如马兜铃，其味苦劣，对胃有一定刺激性，蜜炙除能增强其本身的止咳作用外，还能矫味，以免引起呕吐。

操作方法

1．先拌蜜后炒药先取一定量的炼蜜，加适量开水稀释，与药物拌匀，放置闷润，使蜜逐渐渗入药物组织内部，然后置锅内，用文火炒至颜色加深，略粘手时取出摊晾。凉后及时收贮。

2．先炒药后加蜜 先将药物置锅内，用文火炒至颜色加深时，再加入一定量的

炼蜜，迅速翻动，使炼蜜与药物拌匀，炒至略粘手时，取出摊凉，凉后及时收藏。

炼蜜的用量视药物的性质而定。**一般质地疏松、纤维多的药物用蜜量宜大；质地坚实，粘性较强，油分较多的药物用蜜量宜小。除另有规定外，每 100kg 净药物，用炼蜜 25kg。**

注意事项

1．炼蜜时，火力不宜过大，以免溢出锅外或焦化。此外，若蜂蜜过于浓稠，可加适量开水稀释。

2．蜜炙药物所用的炼蜜不宜过老， 否则粘性太强，不易与药物拌匀。

3．**炼蜜用开水稀释**时，要严格控制水量（约为炼蜜量的 1/3～1/2），以蜜汁能与药物拌匀而又无剩余的蜜液为宜。若加水量过多，则药物过湿，不易炒干，成品容易发霉。

4．药物拌蜜闷润时，要经常搅拌。

5．蜜炙时，火力一定要小，以免焦化。炙的时间可稍长，要尽量将水分除去，避免发霉。

6．**蜜炙药物须凉后密闭贮存**，以免吸潮发粘或发酵变质；贮存的环境除应通风干燥外，还应置阴凉处，不宜受日光直接照射。

甘　草

甘草为豆科植物甘草 Glycyrrhiza uralensis Fisch.、胀果甘草 Glycyrrhiza inflata Bat.或光果甘草 Glycyrrhiza glabra L.的干燥根及根茎。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有酒制甘草、醋制甘草、盐制甘草、姜汁炒甘草等。《中国药典》2010 版载有甘草和炙甘草两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
甘草	原药材，净制，润透，切厚片，干燥，筛去碎屑。	为类圆形或椭圆形的厚片，切面略显纤维性，黄白色，粉性，形成层环明显，射线放射状。周边红棕色或灰棕色。气微，味甜而特殊。
炙(蜜)甘草	**蜜炙法**(炒至黄色至深黄色，不粘手时取出)。	切面黄色至深黄色，微有光泽，质稍黏。具焦香气味，味甜。《中国药典》2010 版规定：含水量不得过 10.0%；总灰分不得过 5.0 %；酸不溶性灰分不得过 1.0%。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
甘草	味甘，性平。归心、肺、脾、胃经。具有**补脾益**	用于咽喉肿痛，肺热咳嗽，脘腹、四

	气，清热解毒，祛痰止咳，缓急止痛，调和诸药的作用。生品**长于清热解毒，祛痰止咳**。	肢挛急疼痛，痈肿疮毒，缓解药物毒性、烈性等。
炙(蜜)甘草	有**补脾和胃，益气复脉**的作用。	用于脾胃虚弱、倦怠乏力，心动悸，脉结代。

【知识拓展】

1．甘草对药物中毒、食物中毒、体内代谢物中毒、细菌毒素等有一定解毒作用，是由于甘草甜素对毒物有吸附作用，能减少毒物的吸收而解毒；甘草甜素还具有肾上腺皮质激素样作用，能增强肝脏的解毒作用，保护机体免受毒害；甘草甜素水解后生成的葡萄糖醛酸，能与含有羟基或羧基的毒物结合生成在体内不易吸收的产物，分解物从尿中排出，达到解毒的作用。

2．甘草大量使用后，甘草酸类成分会引起水钠潴留，出现浮肿、高血压、头痛、四肢无力、低血钾等症状，称为“假醛固酮”症。在临床上用于肾上腺皮质机能低下症（即阿狄森氏症）和慢性肾上腺皮质作用减退症（血压低、厌食、恶心等）。甘草蜜炙后甘草酸的含量约减少了 20%(若样品计重时不扣除蜜量)，降低了甘草的副作用。

3.对烘法与炒法炮制的蜜炙甘草进行研究比较，两者甘草酸含量没有明显的差异。在同等剂量下，两者有相同的促肾上腺皮质激素样作用和拮抗地塞米松对下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴的抑制作用。烘制蜜甘草的急性毒性低于炒制蜜甘草的毒性。故认为现代化大生产可用烘法代替炒法，有利于统一工艺标准。

麻　黄

麻黄为麻黄科植物草麻黄 Ephedra sinica Stapf、中麻黄 Ephedra intermedia Schrenk et C.A.Mey.或木贼麻黄 Ephedra equisetina Bge.的干燥草质茎。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有酒麻黄、炒麻黄、姜麻黄、醋麻黄等。《中国药典》2010 版载有麻黄和蜜麻黄两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
麻黄	原药材，净制，切段。	圆柱形短节段。表面淡绿色至黄绿色，有细纵棱线，触之有粗糙感。体轻，质脆，易折断，断面略呈纤维性，髓部红棕色。气微香，味涩、微苦。
蜜麻黄	麻黄段蜜炙。每 100kg 净麻黄段，用炼蜜 20kg。	表面深黄色，略有焦斑，微有光泽，稍具黏性，有蜜香气，味甜。
麻黄绒	麻黄段，碾绒，筛去粉末。	呈松散的绒团状，黄绿色，体轻。
蜜麻黄绒	麻黄绒蜜炙。	粘结成绒团状，深黄色，有焦斑，稍带黏性，味微甜。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
麻黄	味辛、微苦，性温。归肺、膀胱经。具有**发汗散**	用于风寒感冒，胸闷喘咳，风水浮肿，

	寒、宣肺平喘、利水消肿的作用。生品**发汗解表和利水消肿力强**。	支气管哮喘。
蜜麻黄	蜜炙后**辛散发汗作用缓和，增强润肺止咳作用**。	多用于表证已解，气喘咳嗽的患者。
麻黄绒	**作用同麻黄，较之药性缓和。**	适于患有风寒感冒的老人、幼儿及体虚者。用法与麻黄相同。
蜜麻黄绒	**作用同炙麻黄，较之药性缓和。**	适于表证已解而喘咳未愈的老人、幼儿及体虚患者。用法与蜜麻黄相似。

【知识拓展】

蜜炙后，其发汗成分挥发油(麻黄油)含量下降，辛散发汗作用得以缓和，而对其止咳平喘的主要成分(麻黄碱)的含量影响不大，且蜜能与麻黄的止咳平喘功效起协同作用，从而增强宣肺平喘止咳的效力。因此蜜麻黄多用于表证较轻，而肺气壅阻、咳嗽气喘较重的患者。

黄　芪

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge. var. mongholicus (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 Astragalus membranaceus (Fisch.) Bge.的干燥根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有酒制黄芪、醋制黄芪、米泔水制黄芪、乳汁制黄芪等。《中国药典》2010 版载有黄芪和炙黄芪两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
黄芪	原药材，净制，润透，切厚片，干燥，筛去碎屑。	类圆形或椭圆形厚片。切面的皮部黄白色，木部淡黄色，有放射状纹理及裂隙，老根中心偶呈枯朽状，黑褐色或呈空洞，纤维性强，并显粉性。周边淡棕黄色或淡棕褐色，有不整齐的纵皱纹或纵沟。气微，味微甜，嚼之有豆腥气味。
炙黄芪	**蜜炙法**(炒至深黄色，不粘手时取出)。	切面皮部浅黄色，木部黄色，周边浅棕黄色或棕褐色，略有光泽，稍带黏性，有蜜香气，味甜。《中国药典》2010 版规定：本品按干燥品计算，总灰分不得过 4.0%，酸不溶性灰分不得过 1.0%；含黄芪甲苷(C41H68014)不得少于 0.030%。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
黄芪	味甘，性温。归肺、脾经。具有**补气固表，利尿托毒，排脓，敛疮生肌**的作用。**生品长于益卫固表，托毒生肌，利尿退肿**。	用于表虚自汗，气虚水肿，痈疽难溃，内热消渴；慢性肾炎蛋白尿，糖尿病等。
炙黄芪	**长于益气补中**。	用于气虚乏力，食少便溏。

【知识拓展】

1．黄芪蜜炙后，其浸出物含量和黄酮、氨基酸、谷甾醇、胡萝卜素等成分含量均有增加，

且炙黄芪对人体受损伤的红细胞变形能力的保护作用强于生品。说明古人“黄芪生品用于生肌固表，蜜炙黄芪用于补中益气”的论述是正确的。

2．有实验表明，以黄芪甲苷的含量为指标，以用蜜量为药量的30%，在100℃下烘制30分钟，其黄芪甲苷含量可达到0.1088%。

百　部

百部为百部科植物直立百部 *Stemona sessilifolia*（Miq.）Miq.、蔓生百部 *Stemona japonica*（Bl.）Miq.或对叶百部 *Stemona tuberosa* Lour.的干燥块根。始载于《名医别录》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》，历代尚有炒百部、焙百部、酒洗百部等。《中国药典》2010版载有百部和蜜百部两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
百部	原药材，净制，润透，切厚片，干燥，筛去碎屑。	不规则厚片或不规则条形斜片。切面灰白色、淡黄棕色或黄白色，角质样；皮部较厚，中柱扁缩。周边灰白色或棕黄色，有深纵皱纹。质韧软，气微，味甘、苦。
蜜百部	蜜炙法。每100 kg净百部片，用炼蜜12.5kg。	颜色加深，略带焦斑，稍有黏性，味甜。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
百部	味甘、苦，性微温。归肺经。具有**润肺下气止咳、杀虫**的作用。生品**长于止咳化痰，灭虱杀虫**。生品有小毒，对胃有一定刺激性，内服用量不宜过大。	用于新久咳嗽，肺痨咳嗽，百日咳；外用于头虱、体虱，蛲虫病，阴痒。
蜜百部	蜜炙后可**缓和对胃的刺激性，并增强润肺止咳的作用**。	用于阴虚劳嗽。

款 冬 花

款冬花为菊科植物款冬Tussilago farfara L.的干燥花蕾。始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》，历代尚有炒款冬花、焙款冬花、甘草水浸款冬花等。《中国药典》2010版载有款冬花和蜜款冬花两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
款冬花	原药材，净制。	长圆棒状。单生或2～3个基部连生，上端较粗，下端渐细或带有短梗。外面被有多数鱼鳞状苞片，苞片的外表面紫红色或淡红色，内表面密被白色絮状茸毛。体轻，气香，味微苦而辛。
蜜款冬花	**蜜炙法**（炒至微黄	表面棕黄色，略有焦斑，具光泽，稍有黏性，味微甜。

	色，不粘手时取出）。	

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
款冬花	味辛、微苦，性温。归肺经。具有**润肺下气，止咳化痰**的作用。生品**长于散寒止咳**。	用于风寒咳嗽，痰饮咳嗽。
蜜款冬花	蜜炙后药性温润，能**增强润肺止咳的作用**。	多用于肺虚久咳或阴虚燥咳。

枇 杷 叶

枇杷叶为蔷薇科植物枇杷 Eriobotrya japonica（Thunb.）Lindl.的干燥叶。始载于《名医别录》，其炮制首见于晋朝《肘后备急方》。历代尚有枣汁炙枇杷叶、姜炙枇杷叶等。《中国药典》2010 版载有枇杷叶和蜜枇杷叶两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
枇杷叶	原药材，除去绒毛，用水喷润，切丝，干燥。	丝条状。上表面灰绿色、黄棕色或红棕色，较光滑；下表面无绒毛，主脉显著突起。革质而脆，气微，味微苦。
蜜枇杷叶	**蜜炙法。**每 100 kg 净枇杷叶丝，用炼蜜 20kg。	表面棕黄色，略有光泽，略带黏性，具蜜香气，味甜。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
枇杷叶	味苦，性微寒。归肺、胃经。具有**清肺止咳，降逆止呕**的作用。生品**长于清肺止咳，降逆止呕**。	多用于肺热咳嗽，气逆喘急，胃热呕逆，烦热口渴。
蜜枇杷叶	蜜炙后能**增强润肺止咳的作用**。	多用于肺燥咳嗽。

【知识拓展】

去毛枇杷叶与绒毛所含化学成分基本相同，绒毛中不含有能致咳或产生其他副作用的特异化学成分，只是叶中皂苷的含量明显高于绒毛中的含量。在煎煮过程中，绒毛并不易脱落，因此，枇杷叶作为制膏原料可以不刷毛，只需加强过滤即可。若作细粉原料及汤剂配方，则仍需刷净绒毛，以免直接刺激咽喉而引起咳嗽。

百 合

百合为百合科植物卷丹 Lilium lancifolium Thunb.百合 Lilium brownii F.E.Brown var. viridulum Baker 或细叶百合 Lilium pumilum DC.的干燥肉质鳞叶。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮要略》。历代尚有浸百合、煮百合、炒百合等。《中国药典》2010 版载有百合和蜜百合两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
百合	原药材，净制。	长椭圆形鳞片，边缘薄，略向内弯曲。表面类白色、淡棕黄色或微带紫色。角质样，质硬而脆，断面较平坦。气微，味微苦。
蜜百合	**蜜炙法(先炒药后加蜜)。**每 100kg 净百合，用炼蜜 5kg。	表面黄色，有焦斑，稍带黏性，味甜。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
百合	味甘，性寒。归心、肺经。具有**养阴润肺，清心安神**的作用。生品**以清心安神力胜**。	用于热病后余热未清，虚烦惊悸，失眠多梦，精神恍惚等。
蜜百合	蜜炙后，**增强其润肺止咳作用**。	多用于肺虚久咳，肺痨咯血，肺阴亏损，虚火上炎。

第六节　油炙

定义：将净选或切制后的药物，与一定量的食用油脂共同加热处理的方法称为油炙法。依其操作方法不同，可分为油炒法、油炸法和油脂涂酥烘烤法。

辅料：炮制药物所用油脂一般为麻油、酥油和羊脂油。

1．**麻油**为胡麻科植物芝麻的干燥成熟种子经冷榨或热榨所得的油脂，主要含有亚油酸甘油脂、芝麻素等成分。其味甘，性微寒，有**清热，润燥，生肌**的作用。混入杂质或酸败后的麻油不可作辅料。麻油因沸点较高，常用以**炮制质地坚硬或有毒药物，使之酥脆，降低毒性**。常用于炮制三七、马钱子等药物。

2．**羊脂油**由羊脂炼制而成，含饱和脂肪酸甘油脂。味甘性平，能**温散寒邪，补肾壮阳**。常用于炮制淫羊藿，制后能增强补肾壮阳的作用。

主要目的

1．**增强疗效**如淫羊藿油炒后能增强补肾壮阳的作用。

2．**利于粉碎，便于制剂和服用**如蛤蚧。

操作方法

1．**油炒法**先将羊脂油置锅内，加热熔化，加入净药物，用文火炒至油被吸尽，药物表面微黄色，显油亮光泽时取出，晾凉。

2．油炸法取麻油置锅内，加热至沸腾时，放入净药物，用文火炸至色黄、酥脆后取出，沥去油。

3．油脂涂酥烘烤法（酥炙） 将需酥炙的药物（多为骨质类药物）置烤炙容器上，放无烟炉火上烘烤，待全体烤热时，用酥油涂布，继续烘烤，烤至酥油渗入骨内后，再涂再烤，反复操作，直至骨质酥脆，取出，晾凉。其他药物直接涂油烘烤至酥脆。

注意事项

1．油炸时，因温度较高，操作时要控制好温度和时间，以防将药物炸焦。

2．油炒时，应控制好火力和炮制时间，以免药物炒焦。

3．油脂涂酥药物时，除防止烤焦药物外，还需要反复操作直至酥脆为度。

淫 羊 藿

淫羊藿为小檗科植物淫羊藿 Epimediumbrevicornum Maxim.、箭叶淫羊藿 Epimedium sagittatum（Sieb. et Zucc.）Maxim.、柔毛淫羊藿 Epimediumpubescens Maxim.、巫山淫羊藿 Epimedium wushanense T. S. Ying 或朝鲜淫羊藿 Epimedium koreanum Nakai 的干燥地上部分。始载于《神农本草经》，其炮制首见于《雷公炮炙论》。历代尚有酒煮淫羊藿、酒浸淫羊藿、酒焙淫羊藿等。《中国药典》2010 版载有淫羊藿和炙淫羊藿两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
淫羊藿	原药材，摘取叶片，喷淋清水，稍润，切丝，干燥。	丝状片。上表面黄绿色，下表面灰绿色，细脉两面突起，网脉明显。叶片近革质。气微，味微苦。
炙淫羊藿	油炒法。每 100kg 净淫羊藿丝，用羊脂油（炼油）20kg。	表面微黄色，光亮，微有羊脂油气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
淫羊藿	味辛、甘，性温。归肝、肾经。具有**补肾阳，强筋骨，祛风湿**的作用。**生品长于祛风湿。**	用于风湿痹痛，麻木拘挛，中风偏瘫，小儿麻痹。
炙淫羊藿	淫羊藿经羊脂油炙后，能**增强其温肾助阳作用**。	多用于阳痿、不孕、早泄等肾阳不足之症。

蛤 蚧

蛤蚧为壁虎科动物蛤蚧 *Gekko gecko Linnaeus* 的干燥体。始载于《雷公炮炙论》，其炮制首见于《雷公炮炙论》。历代尚有炙蛤蚧、醋蛤蚧、蜜蛤蚧等。《中国药典》2010 版载有蛤蚧和酒

蛤蚧两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
蛤蚧	取原药材，去除竹片，洗净，除去头（齐眼处切除）、足及鳞片，切成小块，干燥。	不规则片状小块。背部灰黑色或银灰色，有黄白色或灰绿色斑点散在或密集成不显著的斑纹，脊椎骨及肋骨突起。质坚韧，气腥，味微咸。
酒蛤蚧	蛤蚧块酒炙。每 100 kg 净蛤蚧，用黄酒 10kg。	色稍黄，质较脆，微有酒气。
酥蛤蚧	蛤蚧，涂以麻油，于无烟火上烤至色稍黄质脆，除去头足及鳞片，切成小块。	色稍黄质脆，有香酥气味。

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
蛤蚧 **酥蛤蚧**	味咸，性平，归肺、肾经。具有**补肺益肾，纳气定喘，助阳益精**的作用。生品和酥炙品功用相同，**以补肺益精，纳气定喘为长**。	用于肺虚咳嗽，肾虚作喘等。生品有腥味，不利于服用，酥后易粉碎，腥气减弱。
酒蛤蚧	酒炙后质酥易碎，腥气减弱，并**增强其补肺益肾，助阳益精的作用**。	用于肾阳不足，精血亏损的阳痿。

【知识拓展】蛤蚧“去头”其实只是为了除去眼。实验表明，蛤蚧头足与身尾的化学成分一致，蛤蚧头足有明显的药理作用，且无任何毒副作用。将蛤蚧头、足作为药用部位用于临床，能缓解药源不足，扩大用药部位，提高蛤蚧的利用率。

三　七

三七为五加科植物三七Panax notoginseng（Burk.）F.H.Chen的干燥根及根茎。支根习称“筋条”，根茎习称“剪口”。始载于《本草纲目》，其炮制首见于明代《万氏女科》。尚有焙三七。《中国药典》2010版载有三七粉一种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
三七	原药材，除去杂质，用时捣碎。	类圆锥形或圆柱形，表面灰褐色或灰黄色，有断续的纵皱纹及支根痕，顶端有茎痕，周围有瘤状突起。体重，质坚实。断面灰绿色、黄绿色或灰白色，木部微呈放射状排列。气微，味苦回甜。
三七粉	三七，洗净，干燥，碾细粉。	灰白色粉末，气微，味微苦回甜。
熟三七	净三七蒸透，取出，及时切片，干燥。	类圆形薄片，表面棕黄色，角质样，有光泽，质坚硬，易折断。气微，味苦回甜。
熟三七粉	净三七，油炸至表面棕黄色，取出，	浅黄色细粉，略有油气，味微苦。

	沥去油，晾凉，碾细粉。	

〖炮制作用及应用〗

炮制品名	炮制作用	临床应用
三七	味甘、微苦，性温。归肝、胃经。具有**散瘀止血，消肿定痛**的作用。**有止血而不留瘀，化瘀而不会导致出血的特点**。	用于咯血，吐血，衄血，便血，崩漏，外伤出血，胸腹刺痛，跌扑肿痛。
三七粉	与三七相同。	多吞服或外敷用于创伤出血。
熟三七 熟三七粉	**止血化瘀作用较弱，偏于滋补**。	可用于身体虚弱，气血不足的患者。

第九章　煅　法

将净药物直接放于无烟炉火上或装入适宜的耐火容器内，在有氧或缺氧的条件下煅烧至所需程度的方法，称煅法。依据操作方法和要求的不同，将煅法分为明煅法、煅淬法和煅炭法。

第一节　明　煅

定义：将净药物砸成小块，直接放于无烟炉火上或装入适宜的耐火容器内煅制至所需程度的方法，称为明煅，也称直火煅。主要用来炮制矿物类药物及质地坚硬的贝壳类、化石类药物。

主要目的

1．使药物质地酥脆，便于煎出有效成分。质地坚硬的药物受热后，使不同药物组分在不同方向的胀缩比例产生差异，致使药粒之间出现孔隙，药物质地变得酥脆，便于调剂，利于煎煮、粉碎和制剂。煅制时还能除去药粒间的吸附水和部分硫、砷等易挥发性物质，使一些成分发生氧化、分解等反应，减少或消除副作用。

2．除去结晶水，增强药物的收敛作用。如白矾、石膏、硼砂等。

操作方法

1．敞锅煅将净药物直接放入煅锅内，用武火加热煅制。该法适用于含结晶水的易熔矿物类药物、贝壳类、化石类及粒度细小或煅后易碎、煅时爆裂的矿物类药物。

2．平炉煅将净药物置于炉膛内，武火加热。在煅制过程中，可根据要求适当翻动，使药物受热均匀，煅至药物发红或红透，取出。

3．反射炉煅将炉内温度升高到所需程度，密封燃料口。从投料口投入净药物后，再将投料口密封。煅制过程中，要适当翻动，使药物受热均匀，煅红后停止鼓风，继续保温煅烧至所需程度，稍后取出，晾凉。

平炉煅和反射炉煅在大量生产时使用，用于煅制质地坚实的矿物类药物。

注意事项

1．将药物大小分档，以免煅制品生熟不匀。

2．要一次煅透，中途不得停火，以免出现夹生现象。

3．根据药物的性质，控制好煅制温度和时间。一般主含云母类（金精石、云母、礞石）、石棉类、石英类（紫石英等）的矿物药，煅制温度宜高，时间应长，煅烧时即使煅至“红透”，短时间内其理化性质也很难改变。而对主含硫化物类和硫酸盐类

矿物药，煅时温度不一定太高，后者煅制时间宜长，以使结晶水完全除去。

4．煅制时要注意使药物受热均匀，严格掌握煅至“存性”的质量要求。

白　矾

白矾硫酸盐类矿物明矾石经加工提炼而成，主含含水硫酸铝钾[KAl(SO4)2·12H2O]。始载于《神农本草经》，其炮制首见于春秋战国时期《五十二病方》。历代尚有醋白矾、巴豆制白矾、姜制白矾等。《中国药典》2010 版载有白矾和枯矾两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
白矾	原药材，净制，用时捣碎或研细。	不规则的块状或粒状。无色或淡黄白色，透明或半透明。表面略平滑或凹凸不平，具细密纵棱，有玻璃样光泽。质硬而脆，气微，味酸、微甘而极涩。
枯矾	净白矾，砸成小块，置煅锅内，用武火加热至熔化，继续煅至松脆，呈白色蜂窝状固体，完全干燥时，停火，晾凉后取出，研成细粉。	白色不透明的蜂窝状或海绵状固体块状物或细粉，体轻，质松脆，手捻易碎。味淡，有颗粒感。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
白矾	味酸、涩，性寒。归肺、脾、肝、大肠经。外用解毒杀虫，燥湿止痒，内服止血止泻，祛除风痰。	外治用于湿疹，疥癣，聍耳流脓；内服用于久泻不止，便血，崩漏，癫痫发狂。
枯矾	煅后降低酸寒之性，削弱涌吐作用，增强收湿敛疮，生肌，止血化腐作用。	用于湿疹湿疮，阴痒带下，聍耳流脓，鼻衄齿衄，鼻瘪肉。

煅制白矾时应注意：一次性煅透，中途不得停火，不要搅拌。另外煅制容器应选耐火瓷器，不宜用铁锅；白矾量要适中，在锅内铺约 1cm 厚；煅制温度应控制在 180℃～260℃之间。

【知识拓展】

1．煅制白矾若进行搅拌，会使表面温度下降，结晶水不易除去，内热不断积蓄，传热性能降低，局部温度过高，使煅制品呈枯黄色。在煅制时中途停火、投药过多或煅锅底部太小，加热后锅底层白矾先熔化、失水形成质地疏松的海绵状枯矾，具有较强的隔热能力，上部液态状的白矾难以获得较高温度，结晶水不能很快蒸发，形成凉后的“僵块”，即出现煅不透现象。若选用铁锅煅制，白矾是强酸弱碱盐，显微酸性，高温加热时与铁生成 $FeSO_4$，进一步氧化成 $Fe(SO_4)_3$，它能与 $Al(OH)_3$ 生成 $Fe(OH)_3$，$Fe(OH)_3$ 再氧化成红色的 Fe_2O_3，使得接触枯矾的铁锅处附有红褐色

锅垢，也使枯矾中铁盐含量超出检查限度。

2．白矾煅制时 50℃开始失重，120℃出现大量吸热过程，结晶水大量失去，大约在 260℃左右脱水基本完成，300℃时开始分解，750℃时无水硫酸铝钾脱硫过程大量发生，产生硫酸钾（K_2SO_4）、三氧化二铝（Al_2O_3）及三氧化二硫（S_2O_3）。810℃以后持续熔融，成品水溶性差，出现混浊并有沉淀。抑菌作用研究表明，180℃～260℃之间煅制的枯矾对金黄色葡萄球菌、痢疾杆菌、变形杆菌等的抑制作用与生品间没有差异，300℃煅制品与生品间有差异，500℃～900℃的煅制品与生品有显著差异，较生品抑菌作用明显降低。故煅制温度应控制在 180～260℃之间。

3．白矾煅制后生成难溶性铝盐，内服后可与黏膜蛋白络合形成保护膜，覆盖于溃疡面上，保护黏膜不再受腐蚀，并有利于黏膜再生，还可抑制黏膜分泌和吸附肠异物。外用能和蛋白质反应生成难溶于水的物质而沉淀，减少疮面的渗出物而起生肌保护作用。

牡　蛎

牡蛎为牡蛎科动物长牡蛎 *Ostrea gigas* Thunberg、大连湾牡蛎 *Ostrea talienwhanensis* Crosse 或近江牡蛎 *Ostrea rivularis* Gould 的贝壳。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有炒牡蛎、煨牡蛎、醋煅牡蛎、盐牡蛎等。《中国药典》2010 版载有牡蛎和煅牡蛎两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
牡蛎	原药材，洗净晒干，碾碎。	不规则片状。壳外面多淡紫色、灰白色，壳内面瓷白色。质硬，断面层状，白色。气微腥，味微咸。
煅牡蛎	净牡蛎，置无烟炉火上或置适宜耐火容器内用武火加热，煅至酥脆，取出，晾凉，碾碎。	不规则片块状，大小不一，灰白色或青灰色，质酥脆。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
牡蛎	味咸，性微寒。归肝、胆、肾经。具有重镇安神，潜阳补阴，软坚散结的作用。	用于惊悸失眠，眩晕耳鸣，瘰疬痰核，癥瘕痞块。
煅牡蛎	煅后质地酥脆，便于粉碎和煎出药效成分，同时增强了收敛固涩的作用。	常用于自汗盗汗，遗精崩带，胃痛吞酸。

石　膏

石膏为硫酸盐类矿物硬石膏族石膏，主含含水硫酸钙（$CaSO_4 \cdot 2H_2O$）。始载于《神农本草经》，

其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有煨石膏、甘草制石膏、火煅醋淬石膏等。《中国药典》2010 版载有生石膏和煅石膏两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
生石膏	原药材，洗净，干燥，打碎，除去杂石，粉碎成粗粉。	长块状、板块状或不规则块状。白色，灰白色或淡黄色，有的半透明，纵断面具绢丝样光泽。体重，质软，气微，味淡。
煅石膏	取净石膏块，置无烟炉火上或耐火容器内，用武火加热，煅至红透，取出，凉后碾碎。	白色粉末或酥松块状物，表面逸出微红色的光泽，不透明，体较轻，质软，易碎，捏之成粉。气微，味淡。《中国药典》2010 版规定：本品含重金属不得过百万分之十。含硫酸钙 $CaSO_4$ 不得少于 92.0%。

注意：石膏表层的红棕色及灰黄色矿物质和质次硬石膏中含砷量较高，净制时应除去表层及内部夹石杂质，以保证用药的安全性。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
生石膏	味甘、辛，性大寒。归肺、胃经。具有清热泻火，除烦止渴的作用。	用于外感热病，高热烦渴，肺热喘咳，胃火亢盛，头痛，牙痛。
煅石膏	味甘、辛、涩，性寒。具有收湿，生肌，敛疮，止血的作用。	外用于溃疡不敛，湿疹瘙痒，水火烫伤，外伤出血等。

石 决 明

石决明为鲍科动物杂色鲍 Haliotis diversicolor Reeve、皱纹盘鲍 Haliotis discus hannai Ino、羊鲍 Haliotis ovina Gmelin、澳洲鲍 Haliotis ruber（Leach）、耳鲍 Haliotis asinina Linnaeus 或白鲍 Haliotis laevigata（Donovan）的贝壳。始载于《名医别录》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有地榆、阿胶煮石决明、面煨石决明、盐炒、盐煅石决明、蜜制石决明、醋制石决明等。《中国药典》2010 版载有石决明和煅石决明两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
石决明	原药材，洗净，干燥，碾碎。	不规则的碎块状。外表面灰棕色、灰褐色等，具有青灰色斑，粗糙。内表面光滑，有珍珠样光泽，质坚硬，不易破碎。无臭，味微咸。石决明粗粉呈灰白色。

煅石决明	取净石决明，置无烟炉火上或置耐火容器内，用武火加热，煅至灰白色或青灰色，易碎时，取出，晾凉，碾碎。	不规则的碎块或细粉，灰白色或青灰色，无光泽，质地酥脆。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
石决明	味咸，性寒。归肝经。具有平肝潜阳，清肝明目的作用。生品偏于平肝潜阳。	用于头痛眩晕，惊痫抽搐。
煅石决明	煅后降低其咸寒之性，缓和平肝潜阳的功效，增强其固涩收敛，明目作用，且煅后质地疏松，便于粉碎和煎出有效成分。	常用于目赤翳障，青盲雀目，视物昏花，痔漏成管。

瓦 楞 子

瓦楞子为蚶科动物毛蚶 Arca subcrenata Lischke、泥蚶 Arca granosa Linnaeus 或魁蚶 Arca inflata Reeve 的贝壳。始载于《本草备要》，其炮制首见于唐代《食疗本草》。历代尚有盐瓦楞子、醋瓦楞子等。《中国药典》2010 版载有瓦楞子和煅瓦楞子两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
瓦楞子	取原药材洗净捞出，干燥，碾碎或研粉。	不规则碎片或粒状。白色或灰白色，较大碎块仍显瓦楞线，具光泽，质坚硬，研粉后呈白色粉末，无颗粒。
煅瓦楞子	取净瓦楞子，置耐火容器内，武火加热，煅至酥脆，取出，晾凉，碾碎或研粉。	不规则碎片或颗粒，灰白色，光泽消失，质地酥脆，研粉后为灰白色粉末。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
瓦楞子	味咸，性平。归肺、胃、肝经。具有消痰化瘀，软坚散结，制酸止痛的作用。	生品长于消痰化瘀，软坚散结，用于顽痰积结，黏稠难咯，瘿瘤，瘰疬，癥瘕痞块。
煅瓦楞子	煅制后质地酥脆，便于粉碎，长于制酸止痛。	多用于胃痛泛酸。

阳 起 石

阳起石为单斜晶系硅酸盐类矿物透闪石(主含含水硅酸镁钙)或阳起石(主含含水硅酸铁镁钙)。始载于《神农本草经》，其炮制首见于唐代《千金翼方》。历代尚有酒煮阳起石、酒浸阳起石、醋淬阳起石、驴鞭汁制阳起石等。《中国药典》2010 版未收载该药。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
阳起石	原药材，除去杂质，洗净，干燥，砸成小块。	不规则碎块。白色、灰白色或淡绿色，通常呈绢丝光泽，体重，味淡。
煅阳起石	净阳起石小块，置耐火容器内，用武火加热煅至红透，取出，晾凉，研碎。	青褐色粉末，纤维明显分离，质较酥，用手可捻碎，纤维有光滑感。
酒阳起石	按上法煅至红透，趁热投入黄酒中浸淬，如此反复煅淬至药物酥脆，酒尽为度，取出晾干，研碎。 每 100kg 净阳起石，用黄酒 20kg。	略有酒气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
阳起石	味咸，性微温。归肾经。具有温肾壮阳，暖下焦，除冷痹的作用。	本品临床均煅用。
煅阳起石酒阳起石	煅后质地酥脆，易于粉碎和煎出有效成分。酒淬能进一步使其质地酥脆，利于加工成细粉，并增强壮阳作用。	用于下焦虚寒，腰膝酸软，遗精，阳痿，宫冷不孕，崩漏等。

花 蕊 石

花蕊石为变质岩类岩石蛇纹大理岩。始载于《嘉佑(应为衣字旁)本草》，其炮制首见于宋代《嘉佑(应为衣字旁)本草》。历代尚有醋煅花蕊石、硫黄煅花蕊石、童便煅花蕊石等。《中国药典》2010 版载有花蕊石和煅花蕊石两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
花蕊石	原药材，除去杂质，洗净，干燥，砸成碎块。	不规则的块状。白色或浅灰白色，其中夹有点状或条状的蛇纹石，呈浅绿色或淡黄色，习称“彩晕”，对光观察有闪星状光泽。体重，质硬，不易破碎。气微，味淡。
煅花蕊石	净花蕊石小块，置耐火容器内，用武火加热煅至红透，取出，晾凉，碾碎。	大小不等的颗粒状，色泽变黯，仍可见亮星，质地松脆，轻砸可碎。
醋花蕊石	按上法煅至红透，趁热倾于醋液中淬制，冷后研碎。 每 100kg 净花蕊石，用醋 25kg。	无光泽，略有醋味。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
花蕊石	味酸、涩，性平。归肝经。具有化瘀止血的作用。	用于咯血，吐血，外伤出血，跌扑伤痛。
煅花蕊石 醋花蕊石	煅制后使其质地疏松，易于粉碎，且能缓和酸涩之性，消除伤脾伐胃的副作用，有利于内服。	临床上多煅用。

第二节　　煅淬

定义：将净药物按明煅法煅烧至红透，立即投入规定的液体辅料中骤然冷却，如此反复煅淬至所需程度的方法，称为煅淬。所用的液体辅料称为淬液。常用的淬液有醋、酒、药汁等。

适用范围：煅淬法适用于质地坚硬，经高温仍不能疏松的矿物药，以及临床上因特殊需要而煅淬的药物。

主要目的

1．使药物质地酥脆，易于粉碎，利于煎出有效成分。　药物经高温煅烧，立即投入淬液中骤然冷却，可使药物中所含的各类成分因胀缩比例不同而产生裂隙，从而使质地变得酥脆。如磁石、自然铜、赭石等。

2．改变药物的理化性质，减少副作用，增强疗效。　一些矿物药在煅淬后，其矿物组分和化学成分会发生多方面的变化，既有单一的晶体结构变化，也有晶体结构、化学成分都发生改变的，最常见的是局部矿物药中的成分发生氧化和醋淬过程中的醋酸化等。如赭石煅淬后有利于赭石中亚铁离子的煎出，由于亚铁离子与肠道内硫化氢的结合，减少了高价铁离子对肠道的刺激，降低了副作用。

注意事项

1．煅淬应反复进行数次，使液体辅料吸尽，药物全部酥脆为度。

2．煅淬时所用淬液的种类及用量应视药物的性质和煅淬目的要求而定。

自 然 铜

自然铜为硫化物类矿物黄铁矿族黄铁矿，主含二硫化铁（FeS_2）。始载于《雷公炮炙论》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有水飞自然铜、酒自然铜、甘草制自然铜等。《中国药典》2010 版载有自然铜和煅自然铜两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
自然铜	取原药材，除去杂质，洗净，干燥，用时砸碎。	多为小方块状，大小不一。表面亮淡黄色，具金属光泽。有的黄棕色或棕褐色，无金属光泽。条痕绿黑色或棕红色。体重，质坚硬或稍脆，易砸碎。
煅自然铜	取净自然铜小块，置耐火容器内，用武火煅至红透，立即取出，投入醋液中淬制，待冷却后，继续煅烧醋淬至黑褐色，光泽消失，质地酥脆，取出，干燥后碾碎。 每 100kg 净自然铜，用醋 30kg。	不规则碎粒，呈铁红色或黑色，无金属光泽，质地酥脆，有醋气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
自然铜	味辛，性平。归肝经。具有散瘀，接骨，止痛的作用。	因质地坚硬，临床多煅淬用。
煅自然铜	经煅淬后，增强散瘀止痛的作用，使其质地酥脆，便于粉碎和煎出有效成分。	用于跌扑肿痛，筋骨折伤。

注意：在自然铜煅制的过程中，会产生硫的升华物或有毒的 SO2 气体，操作时应在通风处进行。

【知识拓展】

1．自然铜主含二硫化铁，煅制后二硫化铁分解成硫化铁，经醋淬后一部分硫化铁与醋酸反应生成醋酸亚铁，且药物质地酥脆易碎，提高了铁离子的溶出率，有利于机体吸收。

2．近年来，在对自然铜炮制工艺研究中，因研究的方法不同，指标不同，得到的结果也不同。如以铁离子含量为指标，自然铜研碎，过 40 目筛，结果以 400℃煅制 4 小时为好；以亚铁离子含量、含铁量和有害元素砷、铅含量为指标，采用正交试验法，结果以 850℃以上煅制 1.5 小时，装药厚度 1～2cm 为佳。以 Fe、Zn、Cu 为指标，综合考虑有害元素的溶出量，模拟自然铜制备散剂的溶解条件，采用正交实验设计，结果以 450℃煅制 1～3 小时为好。目前，在煅制温度和时间方面差别很大，但趋势是以中高温(450℃左右)煅制 3～4 小时为佳。这些实验数据对制定煅制自然铜的条件，统一炮制工艺，提供了有利的依据。

炉 甘 石

炉甘石为碳酸盐类矿物方解石族菱锌矿，主含碳酸锌（ ZnCO3）。始载于《外丹本草》，其炮制首见于宋代《博济方》。历代尚有龙胆制炉甘石。《中国药典》2010 版载有炉甘石和煅炉甘

石两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作及鉴别要点
炉甘石	原药材，除去杂质，打碎。 **炉甘石**为不规则碎块状。表面灰白色或淡红色，粉性，无光泽，凹凸不平，多孔，似蜂窝状。体轻，易碎。气微，味微涩。
煅炉甘石	净炉甘石小块，置耐火容器内，用武火加热煅至红透，取出，立即倒入水中浸淬、研磨，搅拌，倾出上层混悬液，残渣继续煅淬 3～4 次，至不能混悬为度，合并混悬液，静置，待澄清后倾去上层清水，干燥。 **煅炉甘石**为白色或灰白色细粉，质轻松。
制炉甘石	（1）黄连汤制炉甘石　取黄连加水煎汤 2～3 次，过滤去渣，合并药汁浓缩，加入煅炉甘石细粉中拌匀，吸尽后，干燥。　每 100kg 煅炉甘石细粉，用黄连 12.5kg （2）三黄汤制炉甘石　取黄连、黄芩、黄柏加水煎汤 2～3 次，过滤去渣，加入煅炉甘石细粉中拌匀，吸尽后，干燥。每 100kg 煅炉甘石细粉，用黄连、黄芩、黄柏各 12.5kg。 **制炉甘石**为黄色或深黄色细粉，质轻松，味苦。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
炉甘石	味甘，性平。归胃经。具有解毒明目退翳，收湿止痒敛疮的作用。	一般不内服，多作外敷剂使用。
煅炉甘石 **制炉甘石**	经煅淬后，质地纯洁细腻，消除了对黏膜、创面的刺激性，适用于眼科及皮肤科。采用黄连或三黄汤制炉甘石，可增强其清热明目，收湿敛疮的作用。	用于目赤肿痛，眼缘赤烂，翳膜胬肉，溃疡不敛，浓水淋漓，湿疮，皮肤瘙痒。

【知识拓展】炉甘石主要成分为碳酸锌，煅后分解成氧化锌，氧化锌外敷于黏膜疮疡面有收敛吸湿消炎等作用，在眼内吸收还可参与维生素 A 还原酶的构成，可用于治疗暗适应能力下降等症。

磁　石

磁石为氧化物类矿物尖晶石族磁铁矿，主含四氧化三铁（Fe_3O_4）。始载于《神农本草经》，其炮制首见于梁代《名医别录》。历代尚有醋制磁石、酒制磁石、煮磁石、五加皮地榆制磁石等。《中国药典》2010 版载有磁石和煅磁石两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
磁石	原药材，除去杂质，砸碎。	不规则块状，多具棱角。表面灰黑色或棕

		褐色，条痕黑色，具有金属光泽。体重，质坚硬，断面不整齐，具磁性。有土腥气，无味。
煅磁石	取净磁石小块，置耐火容器内，用武火煅至红透，立即取出投入醋液中淬制，冷却后取出，反复煅淬至酥脆，取出，干燥后碾碎。每 100kg 净磁石，用醋 30kg。	黑色或深灰色颗粒或粗粉，有微弱的金属光泽，质较酥脆，敲之即碎，略具醋气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
磁石	味咸，性寒。归肝、心、肾经。具有平肝潜阳，聪耳明目，镇惊安神，纳气平喘的作用。生品长于平肝潜阳，镇惊安神。	用于头晕目眩，惊悸，失眠等。
煅磁石	煅磁石长于聪耳明目，纳气平喘，并且质地酥脆，易于粉碎和煎出有效成分。	用于耳鸣耳聋，视物昏花，肾虚气喘等。

【知识拓展】

1．磁石煅淬后，砷含量显著降低，约比生品降低 5～25 倍，且颗粒越小，表面积越大，除砷效果越好。采用原子发射光谱分析磁石炮制前后微量元素的变化，发现磁石中含有钛、锰、铝、铬、钡、锶等有害元素，煅制后这些元素均有变化，尤其锶在煅制后未检出，说明磁石煅制对降低有害元素具有一定意义。

2．近年来，在对磁石炮制工艺研究中，多是以 Fe2+的溶出率为指标，其炮制工艺为：在 650℃煅制，恒温 30 分钟，米醋淬 1 次，粉碎成细粉，过 60 目筛。煅磁石的主要成分 Fe304 在水中的溶解度很小，而其他成分的煎出率占 98%以上，因此有待于进一步探讨其功效与成分间的关系。

赭　石

赭石为氧化物类矿物刚玉族赤铁矿，主含三氧化二铁（Fe203）。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有水飞赭石、蜡赭石、醋赭石等。《中国药典》2010 版载有赭石和煅赭石两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
赭石	原药材，除去杂质，砸碎。	不规则扁平块状，大小不一。暗棕红色或灰黑色，条痕樱红色或红棕色，有的有金属光泽。一面多有圆形突起，习称“钉头”，

		另一面与突起相对应处有同样大小的凹窝。体重，质硬，砸碎后断面显层叠状。气微，味淡。
煅赭石	取净赭石小块，置耐火容器内，用武火加热，煅至红透后，立即取出投入醋液中淬制，如此反复煅淬至质地酥脆，淬液用尽为度，晾凉，研成粗粉。 每 100kg 净赭石，用醋 30kg。	无定形粗粉，暗褐色或紫褐色，光泽消失，质地酥脆，略有醋气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
赭石	味苦，性寒。归肝、心经。具有平肝潜阳，降逆，止血的作用，生品偏于平肝潜阳，降逆止呕，凉血止血。	用于眩晕耳鸣，呃逆，呕吐，噫气及血热所致的吐血、衄血。
煅赭石	经煅淬后，使其质地酥脆，易于粉碎和煎出有效成分，同时降低了苦寒之性，具有养血益肝，收敛止血的作用。	用于吐血、衄血，崩漏下血。

第三节　　煅炭

定义：药物在高温缺氧条件下煅烧成炭的方法，称为煅炭。该法适用于质地疏松、炒炭易灰化，以及某些中成药在制备过程中需要综合制炭的药物。

主要目的

1．改变药物性能，增强或产生止血作用。如血余炭、棕榈炭等。

2．降低毒性。如干漆等煅制后，可免除刺激性、毒性。

操作方法

将待煅药物净选去杂后置于锅中，上盖一较小的锅，两锅结合处用盐泥封严，盖锅上压一重物。再于盖锅底部贴一白纸条或放数粒大米，待泥稍干后，用武火加热，煅至白纸或大米呈焦黄色，药物全部炭化为度，亦有在两锅盐泥封闭处留一小孔，用筷子塞住，时时观察小孔处的烟雾，当烟雾由白变黄再转至青烟逐渐减少时，降低火力煅至基本无烟，离火，待完全冷却后，取出药物。

注意事项

1．在盖锅上压一重物，防止锅内气体膨胀而冲开盖锅。

2．煅锅内药料不宜放得过多，以锅容积2/3为宜；松紧适度，以免煅不透，影响煅炭质量。

3．在煅烧过程中，由于药物受热炭化，产生大量气体，浓烟从锅缝中喷出，为防空气进入导致药物灰化，应随时用湿泥堵封。

4．药物煅透后应放置冷却才能启锅取炭，以免药物遇空气后燃烧灰化。

5．判断药物是否煅透，除观察米和纸的色泽变化外，还可采用“滴水成珠法”来判断，即将水滴于盖锅底部，水立即沸腾并成为水珠落下，煅锅内药物即煅至要求。

血 余 炭

血余炭为人头发制成的炭化物。始载于《五十二病方》。历代尚有烧法、炙法、煮法等加工血余炭。《中国药典》2010 版载有血余炭。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
血余炭	取人头发，除去杂质，用稀碱水洗去油垢，清水漂净，晒干，装入锅内，上盖一个口径较小的锅，两锅结合处用盐泥（或黄泥）封固，上压重物，盖锅底部贴一白纸或放数粒大米，用武火加热煅至白纸或大米呈焦黄色为度，离火待凉后取出，剁成小块。	不规则块状，大小不一，乌黑光亮，有多数细孔。体轻，质脆，用火烧之有焦发气，味苦。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
血余炭	味苦，性平。归肝、胃经。具有止血，化瘀的作用。	用于吐血，咯血，衄血，尿血，便血，崩漏下血，外伤出血。

【知识拓展】

1．临床及药理实验均证明，血余炭可显著缩短动物的凝血时间，促进血小板聚集，降低血浆中 cAMP 的含量。而人发的水和乙醇煎出液则无此效果，说明血余炭确有良好的止血作用。在血余炭中，除去钙、铁离子后，其凝血时间延长，说明血余炭的止血作用可能与其所含的钙、铁离子有关。

2．血余炭的质量与人发的来源，炮制工艺的控制有关。实验表明，以缩短凝血时间为指标，结果以青、中年人的头发最佳，男性老年者最差，对血余炭的炮制工艺的研究则认为，以 300℃

扣锅煅制 20 分钟，该制品的浸出物，钙元素含量高，并具有明显的止血作用。这对统一炮制工艺有一定的指导意义。

棕　榈

棕榈为棕榈科植物棕榈 Trachycarpus fortunei (Hook.) H. Wendl.的干燥叶柄。始载于《本草拾遗》，其炮制首见于唐代《外台秘要》。历代尚有炒棕榈、焦棕榈，酒棕榈和皂角制棕榈。《中国药典》2010 版载有棕榈和棕榈炭两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
棕榈	原药材，除去杂质，洗净，切段，干燥，筛去灰屑。	长条板状，一端较窄而厚，另一端较宽而稍薄。表面红棕色，粗糙，有纵直皱纹。一面有明显的凸出纤维，纤维两侧着生多数棕色茸毛。质硬而韧，不易折断，断面纤维性。气微，味淡。
棕榈炭	煅炭法。	表面为黑褐色或黑色，有光泽，质轻脆，易折断，味苦涩。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
棕榈炭	生棕榈不入药。棕榈炭味苦、涩，性平。归肺、肝、大肠经。具有收涩止血的作用。	用于吐血，衄血，尿血，便血，崩漏下血。

灯 心 草

灯心草为灯心草科植物灯心草 Juncus effuses L.的干燥茎髓。始载《开宝本草》，其炮制首见于宋代《证类本草》。历代尚有朱砂灯心，青黛灯心。《中国药典》2010 版载有灯心草和灯心炭两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品名	操作要点	鉴别要点
灯心草	原药材，除去杂质，剪（或切）成段。	细圆柱形，表面白色或淡黄白色，有细纵纹。体轻，质软，略有弹性。气微，味淡。
灯心炭	煅炭法。	表面为炭黑色，有光泽，质轻脆，易碎，无臭，无味。
朱砂拌灯心	取净灯心草段，置盆内，喷淋少许清水，微润，加朱砂细粉，撒布均匀，并随时翻动，至表面挂匀朱砂为度，取出晾干。 每 10kg 净灯心草,用朱砂 0.625kg。	形如灯心草段，表面被有一层朱砂细粉。

青黛拌灯心	采用朱砂拌灯心的方法进行操作。 每 10kg 净灯心草,用青黛 1.5kg。	表面被有一层青黛细粉。

〖**炮制作用及应用**〗

炮制品	炮制作用	临床应用
灯心草	味甘、淡，性微寒。归心、肺、小肠经。具有清心火，利小便作用。本品生用擅于利水通淋。	多用于热淋，黄疸，水肿。
灯心炭	专用于清热敛疮。	外用治喉痹、乳蛾、阴疳。
朱砂拌灯心	长于降火安神。	多用于心烦失眠，小儿夜啼。
青黛拌灯心	偏于清热凉血。	多用于尿血。

第十章　蒸 煮 燀 法

蒸、煮、燀法系指药物加辅料或不加辅料，利用水做传热介质，对药物进行加热炮制的方法。按照陈嘉谟的三类分类法，属于“水火共制”的范畴。

第一节　　蒸 法

定义:将净制或切制后的药物加入规定的辅料（酒、醋、药汁等），或不加辅料放入一定的蒸制容器（或蒸制设备）内隔水加热至一定程度的方法称为蒸法。

蒸法依据药物在蒸制前是否加入辅料，分为清蒸法和加辅料蒸法；依据其蒸制条件或蒸制操作则可分为直接蒸法（又称为“蒸汽蒸”）和间接蒸法（又称为“炖法”或“隔水炖法”)。

主要目的:

1．改变药物性能，扩大药物使用范围　通过蒸制，使一些药物的药性、功效特点等发生改变，如地黄生品性寒，具有清热凉血的作用，用于血热；蒸制成熟地后药性由寒转温，作用由清变补，主要用于阴虚、血虚。使同一药物应用于不同的病症，扩大了药物的使用范围。

2．减少副作用　如大黄生品气味重浊，泻下作用峻烈，易伤胃气，酒蒸后泻下作用减弱，能减轻腹痛等副作用。黄精生品具麻味，刺激咽喉，蒸后可除去麻味，减弱对咽喉的刺激性，消除其副作用。

3．保存药效，利于贮藏　如桑螵蛸为螳螂的卵巢，内有大量具活性的卵，蒸后能杀死虫卵，便于贮藏。黄芩蒸后能破坏与苷共存的水解酶，有利于保存苷类有效成分。

4．便于切片　一些药材质地坚硬或在产地采用蒸、煮、水烫或发汗等方法加工，使药物所含的淀粉、糖类等成分因加热而发生了变化。如木瓜、天麻等药材软化时，采用蒸法，能使水蒸汽直接穿透药材使其软化，提高药材软化效果，易于切制和干燥。

操作方法

1．清蒸法　将待蒸的药物净制并进行大小分档，一些质地坚硬的药物，先用水浸润1～2小时，再置笼屉内直接蒸制到所需程度，取出，趁热切片或干燥。

2．加辅料蒸法　将待蒸的药物净制并进行大小分档，用规定的辅料将药物润透或将辅料与药物拌匀，置一定的蒸制容器内，隔水加热（蒸或炖）至一定程度，凉

后取出，干燥。

目前饮片厂生产多采用多功能蒸罐蒸制，可提高蒸制效率，缩短生产周期。使用多功能蒸罐蒸制药物时须注意蒸汽通量以及蒸罐的压力。

注意事项

1．蒸制时间一般视药物的性质及炮炙目的而定，短者1～2小时，长者数十小时，有的则要求反复蒸制（如九蒸九晒）。**直接蒸时从“圆气”开始记时，炖时则以水沸时为记时起点。**

2．用液体辅料拌蒸的药物应待辅料被药物吸尽后再蒸制。

3．蒸制时**一般先用武火，待“圆气”或水沸后改为文火**，保持锅内有足够的蒸汽。但在非密闭容器中酒蒸时，要先用文火，防止酒很快挥发，达不到酒蒸的目的。

4．蒸制时要注意火候，时间太短则达不到蒸制的目的；蒸制过久，有的药物可能“上水”，难于干燥，影响药效。

5．须长时间蒸制的药物**宜不断添加沸水**，或者通入稳定的水蒸汽，以免蒸汽中断，特别注意不要将水蒸干，影响药物质量。

6．加辅料蒸制完毕后，若容器内有剩余的液体辅料，应将药物晾晒至4～6成干，再拌入剩余的液汁，使之吸尽后再进行干燥。以免药物中的有效成分损失而药效降低。

山 茱 萸

山茱萸为山茱萸科植物山茱萸*Cornus officinalis* Sieb.et Zucc.的干燥成熟果肉。始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有麸炒山萸肉、炮山萸肉、炒山萸肉、羊油炙山萸肉等。《中国药典》2010版载有山萸肉和酒萸肉两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
山萸肉	原药材，净制(去杂质及残留果核)，干燥	不规则片状或囊状。表面紫红色至紫黑色，皱缩，有光泽。顶端有的有圆形宿萼痕，基部有果梗痕。质柔软，气微，味酸、涩、微苦。
酒萸肉	酒蒸(或炖)至酒被吸尽，色变黑润时取出后干燥。 每100kg净山萸肉，用黄酒20kg。	表面紫黑色，质滋润柔软，微有酒气。
蒸山萸肉	清蒸至外皮呈紫黑色时，熄火后闷过夜，取出干燥。	形如酒萸肉，没有酒气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
山萸肉	味酸、涩，性微温。归肝、肾经。具有补益肝肾，涩精固脱的作用。生品长于敛汗固脱，	多用于自汗或大汗不止，阴虚盗汗，遗精，遗尿。
酒萸肉 蒸山萸肉	酒萸肉的滋补作用较蒸山萸肉为好，二者用途基本相同。	常用于眩晕耳鸣，阳痿遗精，遗尿尿频，崩漏带下，腰膝酸痛。

【知识拓展】山茱萸去核之说始于《雷公炮炙论》，以后一些医药著作中也提出了不同看法，认为果核与果肉可一并入药，但“核能滑精”和“取肉去核”一直起着主导作用。对果肉和果核所含化学成分进行分析表明，二者均含有没食子酸、苹果酸等多种相同成分，但果核中的熊果酸含量约为果肉的1/6，且果核所占比重较大，故《中国药典》要求去核。

何 首 乌

何首乌为蓼科植物何首乌Polygonum multiflorum Thunb.的干燥块根。始载于《日华子本草》，其炮制首见于唐代《仙授理伤续断秘方》。历代尚有煮何首乌、酒炒何首乌、米泔制何首乌、酒牛膝制何首乌等。《重修政和经史证类备用本草》提出“忌铁器”的要求。《本草述钩玄》提出“至于散气血、结壅等证，似当生用”。《中国药典》2010版载有何首乌和制何首乌两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
何首乌	原药材，净制，润透，切厚片或块，干燥后筛去碎屑。	不规则圆形厚片或小方块。切面浅黄棕色或浅红棕色，显粉性，皮部有 4～11 个类圆形异型维管束环列，形成云锦状花纹，中央木部较大。周边红棕色或红褐色，皱缩不平，有浅沟。体重，质坚实。气微，味微苦而甘涩。
制首乌	何首乌片或块，用黑豆汁(水)拌匀，润透，置非铁质的适宜容器内，炖或蒸至汁液吸尽，内外均呈棕褐色时,取出，干燥。 每 100 kg 净何首乌，用黑豆 10kg。	表面黑褐色或棕褐色。质坚硬，断面角质样，棕黑色或黑色，气微，味微甘而苦涩。《中国药典》2010 版规定：按干燥品计算，水分不得过 12.0%。总灰分不得过 9.0 %。酸不溶性灰分不得过 2.0%。醇溶性浸出物不得少于 5.0%。含 2,3,5,4′-四羟基二苯乙烯-2-*O*-β-D-葡萄糖苷（$C_{20}H_{22}O_9$）不得少于 0.70%。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
何首乌	味苦、甘、涩，性温。归肝、心、肾经。具有补肝肾，益精血，乌须发，强筋骨的作用。生品苦	用于瘰疬疮痈，风疹瘙痒，肠燥便秘；高血脂。

	泄性平兼发散，有解毒，消痈，润肠通便的作用。	
制首乌	经黑豆汁拌蒸后，增强了补肝肾，益精血，乌须发，强筋骨的作用。	用于血虚萎黄，眩晕耳鸣，须发早白，腰膝酸软，肢体麻木；高血脂。同时消除了生首乌滑肠致泻的副作用，慢性病人长期服用不会造成腹泻的副作用。

【知识拓展】

1．何首乌主要含有蒽醌类衍生物，此外还含有二苯乙烯苷和卵磷脂等成分。所含的结合性蒽醌衍生物能促进肠管蠕动而具有泻下作用，卵磷脂是构成神经组织，特别是脑脊髓的主要成分，也是血球和其他细胞膜的原料，能促进血液细胞的新生发育，具有良好的滋补作用，游离型蒽醌衍生物能促进胆固醇的代谢，抑制肠道对胆固醇的再吸收。二苯乙烯苷衍生物能降低血清胆固醇，且有保肝作用。经黑豆汁拌蒸后，具有泻下作用的结合性蒽醌衍生物水解成无致泻作用的游离型蒽醌衍生物，缓和或消除泻下的副作用。而游离蒽醌、卵磷脂、总糖及还原糖的含量在一定范围内随蒸制时间延长而增加，其补益作用更加明显。但随着炮制时间的延长会使游离蒽醌及二苯乙烯苷的含量下降。结合外观质量、游离型蒽醌衍生物含量和药理实验，提示制首乌炮制时间以32小时为好。

2．何首乌经黑豆汁拌蒸32小时，成品色泽乌黑，外观较传统的“九蒸九晒”为好。有研究表明，制何首乌时，以1,8二羟基蒽醌为测定指标，用正交试验方差分析法找出最佳工艺，试验结果得出：在压力锅中，120℃，饮水率60%，不焖进行蒸制6小时。

地　黄

地黄为玄参科植物地黄Rehmannia glutinosa Libosch.的新鲜或干燥块根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有盐生地黄、炒生地黄、地黄炭等。《中国药典》2010版载有鲜地黄、生地黄和熟地黄三种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
鲜地黄	鲜药材，净制。贮藏于湿砂中。用时切厚片或捣烂绞汁。	纺锤形或条状。外皮薄，表面浅红黄色，具弯曲的纵皱纹、芽痕、横长皮孔及不规则疤痕。肉质，易断，断面皮部淡黄白色，可见橘红色油点，木部黄白色，导管呈放射状排列。气微，味微甜、微苦。
生地黄	干地黄，净制，闷润，切厚片，干燥后筛去碎屑。	不规则类圆形厚片。切面棕黑色或乌黑色，有光泽，具黏性。周边棕黑色或棕灰色，极皱缩。体重，质较软而韧，不易折断。气微，味微甜。
熟地黄	酒蒸或清蒸内外乌黑色、有光泽，味转甜时取出，晾晒至外皮	表面乌黑色，有光泽，黏性大。质柔软而带韧性，不易折断，断面乌黑色，有光泽，味甜。

	黏液稍干时，切厚片或块，干燥。每 100kg 净生地黄，用黄酒 30～50kg。	
生地炭	生地黄炒炭	表面焦黑色，质轻松鼓胀，外皮焦脆，中心部呈棕黑色并有蜂窝状裂隙。有焦苦味。
熟地炭	熟地黄炒炭	较生地炭色深，表面有光泽，质脆，味甜，微苦涩。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
鲜地黄	味甘、苦，性寒，归心、肝、肾经。具有清热生津，凉血，止血的作用。	用于热病伤阴，舌绛烦渴，发斑发疹，吐血，衄血，咽喉肿痛。
生地黄	味甘，性寒，归心、肝、肾经。具清热凉血，养阴，生津的作用。	用于热病舌绛烦躁，阴虚内热，骨蒸劳热，内热消渴，吐血，衄血，发斑发疹。
熟地黄	味甘，性微温，归肝、肾经。蒸制成熟地黄后可使药性由寒转温，味由苦转甜，由清转补，具有滋阴补血，益精填髓的作用。	用于肝肾阴虚，腰膝酸软，骨蒸潮热，盗汗遗精，内热消渴，血虚萎黄，心悸怔忡，月经不调，崩漏下血，眩晕，耳鸣，须发早白。
生地炭	主入血分，以凉血止血为主。	用于血热引起的吐血，衄血，尿血，崩漏等各种出血证。
熟地炭	以补血止血为主。	用于崩漏或虚损性出血。

【知识拓展】

1．研究表明，生地制成熟地后，总糖量没有发生明显变化，由于长时间的蒸制，生地中的部分多糖类物质、低聚糖类物质、单糖苷、双糖苷水解，形成单糖，使得单糖含量比生地多2倍以上。单糖类物质在体内易于吸收，有利于更好地发挥其作用。

2．采用高压蒸制法制备熟地，能克服传统蒸制熟地时间长，污染率高，燃料消耗多等不足，改用加压蒸制4小时，能达到“黑如漆，甜如饴”的传统成品规格，且5－羟基糠醛含量在0.2%～0.3%之间。

黄　芩

黄芩为唇形科植物黄芩Scutellaria baicalensis Georgi.的干燥根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于唐代《外台秘要》。历代尚有醋浸炙黄芩、炒黄芩、醋炒黄芩，童便制黄芩、土炒黄芩等。清代则强调用法，谓“上行酒炒，泻肝胆火猪胆汁炒”(《本草从新》)。《中国药典》2010版载有黄芩片和酒黄芩两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
黄芩片	将大小分档后的净黄芩置蒸笼内，蒸制约 30 分钟，趁热切薄片，干燥。或将净黄芩置沸水中煮 10 分钟，取出，闷润至内外湿度一致时，切薄片，干燥。筛去碎屑。	类圆形或不规则形薄片。切面黄棕色，呈放射状纹理，老根中心呈枯朽状或中空，暗棕色或棕黑色。朽)。周边黄棕色至棕褐色。质硬而脆，气微，味苦。《中国药典》2010 版规定：黄芩片按干燥品计算，含黄芩苷($C_{21}H_{18}O_{11}$)不得少于 8.0%。
酒黄芩	酒炙法	片面黄棕色，略带焦斑，中心部分有的呈棕色。周边棕褐色，有酒气。《中国药典》2010 版规定：酒黄芩按干燥品计算，含黄芩苷($C_{21}H_{18}O_{11}$)不得少于 8.0%。
黄芩炭	炒炭法	表面黑褐色，体轻，质松，易断，有焦炭气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
黄芩片	味苦，性寒。归肺、胆、脾、大肠、小肠经。具有清热燥湿，泻火解毒，止血，安胎的作用。生品清热泻火作用强，蒸制或沸水煮后能灭活与苷共存的酶，保存药效，又能使药物软化，便于切片。	多用于热病，湿温，黄疸，泻痢和痈疽疔疖等。
酒黄芩	酒制后，能缓和黄芩的苦寒之性，以免伤害脾阳，导致腹泻。并可引药入血分，借黄酒向上升腾和外行之力，清上焦肺热及四肢肌表之湿热。	用于目赤肿痛，阙血壅盛，上部积血失血，上焦肺热咳嗽等。
黄芩炭	具清热止血作用。	用于崩漏下血，吐血，衄血等。

【知识拓展】 黄芩主要含有黄酮类化合物，如黄芩苷、汉黄芩苷等成分。实验表明，黄芩在软化过程中，采用冷水进行软化处理后，黄芩中所含的黄芩苷酶和汉黄芩苷酶在适宜的条件下，可使黄芩苷和汉黄芩苷水解生成相应的苷元（黄芩素和汉黄芩素），而黄芩素不溶于水，易沉积在黄芩表面，且黄芩素性质又不稳定，容易被氧化成绿色的醌类衍生物。有药理实验表明，黄芩苷和汉黄芩苷水解后形成的醌类化合物无抗菌作用。因此黄芩饮片变绿，其疗效降低。通过蒸制或沸水煮后，可利用高温杀灭酶的活性，既可保存有效成分，又可使药物软化，便于切片。也保证了饮片的质量和原有的色泽。

有实验表明，黄芩蒸后切片，其所含的黄芩苷和汉黄芩苷为14.12%，而煮后切片为12.51%。且从经验鉴别判断，蒸制的黄芩片与煮制的黄芩片比较，蒸制品在干燥、色泽、质地等方面都比煮制品为好，建议黄芩采用蒸制后切片的炮制方法。

女 贞 子

女贞子为木犀科植物女贞Ligustrum lucidum Ait.的干燥成熟果实。始载于《神农本草经》，其炮制首见于唐代《疮痒经验全书》。历代尚有盐女贞子、黑豆制女贞子、旱莲草制女贞子等。《中国药典》2010版载有女贞子和酒女贞子两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
女贞子	原药材，净制。用时捣碎。	卵形、椭圆形或肾形。表面紫黑色或灰黑色，皱缩不平。基部有果梗痕或具宿萼及短梗。外果皮薄，中果皮较松软，易剥离，内果皮木质，黄棕色，具纵棱。种子1枚，肾形，紫黑色，油性。味甘，微苦涩。
酒女贞子	酒蒸至酒完全吸尽，色泽黑润时，取出，干燥。用时捣碎。 每100kg净女贞子，用黄酒20kg。	表面黑褐色或紫褐色，多附有白色粉霜，略具酒气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
女贞子	味甘、苦，性凉。归肝、肾经。具有滋补肝肾，明目乌发的作用。生品以清肝明目，滋阴润燥为主。	多用于肝热目赤，肠燥便秘和肾虚下消。
酒女贞子	酒制后能增强有效成分的溶出率，提高药效，增强补肝肾作用。	多用于肝肾阴虚，眩晕耳鸣，目暗不明，须发早白。

【知识拓展】 有研究认为，蒸制后的女贞子表面析出的白色粉霜，其主要成分为齐墩果酸，酒制后可能改变了细胞壁的通透性，产生某些脱吸附作用或助溶作用，提高了齐墩果酸的溶出率。许多实验表明，酒蒸女贞子中的齐墩果酸含量及煎出效果、水解氨基酸含量、微量元素含量都较生品为高。药理实验也表明，酒蒸女贞子对降低血清中SGPT、保护肝脏及升高白细胞、增强非特异性免疫功能、抗炎、抑菌等方面均优于生品，且无滑肠作用。《中国药典》将酒制法列为女贞子的法定炮制方法是合理的。

五 味 子

五味子为木兰科植物五味子Schisandra chinensis (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实。习称“北五味子”。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有蜜炙五味子、炒五味子等。《本草纲目》有“入补药熟用，入嗽药生用”的论述。《中国药典》2010版载有五味子和醋五味子两种炮制品。临床常用的有生品，醋制品和酒制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
五味子	原药材，净制。用时捣碎。	不规则球形或扁球形。表面红色、紫红色或暗红色，皱缩;有的表面呈黑红色或出现“白霜”。果肉柔软,种子1～2粒，肾形，表面棕黄色，有光泽，种皮薄而脆。气微，味酸。种子破碎后，有香气，味辛、微苦。
醋五味子	醋蒸至醋被吸尽，表面呈紫黑色时取出，干燥。 每100kg净五味子，用醋20kg。	表面乌黑色，油润，稍有光泽。果肉柔软，有黏性，微有醋气。
酒五味子	酒蒸或炖至酒被吸尽，表面呈乌黑色时取出，晒干。 每100kg净五味子，用黄酒20kg。	表面乌黑色，油润，稍有光泽。果肉柔软，有黏性，微具酒气。
蜜五味子	蜜炙法。每100kg净五味子，用炼蜜10kg。	色泽加深，略显光泽，味酸，兼有甘味。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
五味子	味酸、甘，性温。归肺、心、肾经。具有收敛固涩，益气生津，补肾宁心的作用。生品长于敛肺止咳，生津敛汗。	用于咳喘，体虚多汗，津伤口渴等。
醋五味子	醋制后增强其酸涩收敛的作用，涩精止泻作用更强。	多用于遗精滑泄，久泻不止等。
酒五味子	酒制后能增强其益肾固精作用。	用于肾虚遗精，心悸失眠等。
蜜五味子	蜜炙后增强其补肾益肺作用。	用于久咳虚喘。

【知识拓展】 五味子主含挥发油、木脂素类、有机酸类、甾醇、维生素C和E、树脂、鞣质等成分，酒制或醋制后具有祛痰作用的酸性成分和有镇咳作用的挥发油的含量均有所下降，而具有强壮作用的木脂素类成分含量较生品有所提高。这与古代“入补药熟用，入嗽药生用”（《仁术便览》）和“入药不去核”的认识相一致。

黄　精

黄精为百合科植物滇黄精Polygonaturn kingianum Coll.et Hensl.、黄精Polygonaturn sibiricum Red.或多花黄精Polygonaturn cyrtonema Hua的干燥根茎。按形状不同，习称“大黄精”、“鸡头黄精”、“姜形黄精”。始载于《名医别录》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有蔓荆子水蒸黄精、黑豆煮黄精、酒蒸黄精、乳浸晒黄精等。《中国药典》2010版载有黄精和酒黄精两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
黄精	原药材，净制，稍润，切厚片，干燥。	为不规则厚片。切面淡黄色至黄棕色，角质。周边淡黄色至黄棕色，偶见“鸡眼”状的茎痕。质硬而韧，气微，味甜，嚼之有黏性。
酒黄精	酒蒸至酒被吸尽，内外均呈黑色，口尝无麻味时取出。稍晾，切厚片，干燥。筛去碎屑。 每100kg净黄精，用黄酒20kg。	表面黑色，有光泽，质柔软，味甜，略有酒气。
蒸黄精	清蒸至内外均呈黑色，口尝无麻味时取出。切厚片，干燥。	表面棕黑色，味味甜而微苦，无酒气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
黄精	味甘，性平。归脾、肺、肾经。具有补气养阴，健脾，润肺，益肾的作用。	生品具麻味，刺人咽喉，临床多蒸用。
酒黄精	酒制后可除去麻味，以免刺激咽喉，并能助其药势，使之滋而不腻，更好地发挥补肾益血作用。	多用于气血亏损，肾虚精亏，头晕目眩。
蒸黄精	蒸后能消除麻味，以免刺激咽喉，增强补气养阴，健脾润肺作用。	用于肺虚燥咳，脾胃虚弱，体倦乏力，口干食少，内热消渴。

【知识拓展】

1．实验结果表明，黄精炮制后，水浸出物、醇浸出物和游离氨基酸组分有大幅度提高，总糖含量有所下降，而还原糖含量增加80%以上，是由于粘多糖大量水解成低聚糖、单糖，有利于有效成分的煎出和药效的发挥。

2．随蒸制次数增加，还原糖、浸出物含量呈递减趋势，外观性状及成品率也下降。实验结果表明，酒黄精、蒸黄精以蒸一次为宜。清蒸黄精与酒蒸黄精二者浸出物含量、外观性状十分接近，建议用清蒸法代替酒蒸法，但尚需多方面进行研究。

肉 苁 蓉

肉苁蓉为列当科植物肉苁蓉Cistanche deserticola Y.C.Ma或管花肉苁蓉Cistanche tubulosa（Schrenk）Wight的干燥带鳞叶的肉质茎。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《中藏经》。历代尚有酒酥肉苁蓉、焙肉苁蓉、煨肉苁蓉等。中国药典》2010版载有肉苁蓉片和酒苁蓉两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
肉苁蓉片	淡肉苁蓉净制，浸泡至有“下色”现象时，取出，润透，切厚片，干燥。盐肉苁蓉先用清水漂净盐分，晒至七、八成干，再润至内外湿度一致时，切厚片，干燥。	不规则类圆形厚片。切面黄棕色、灰棕色或棕褐色，有淡棕色或棕黄色点状维管束，排列成不规则波状环纹或排列成条状而散列。周边棕褐色或灰棕色，密被覆瓦状排列的肉质鳞叶。管花肉苁蓉片周边棕褐色至黑褐色，切面散生点状维管束。气微，味甜、微苦。
酒苁蓉	酒蒸至酒被吸尽，表面呈黑色或灰黄色时取出，干燥。 每100kg净肉苁蓉片，用黄酒30kg。	表面黑棕色，质柔软，味微甜，微有酒气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
肉苁蓉片	味甘、咸，性温。归肾、大肠经。具有补肾阳，益精血，润肠通便的作用。生品以补肾止浊，滑肠通便为主。	多用于肾气不足，便秘，白浊。
酒苁蓉	酒制后增强补肾助阳的作用。	多用于阳痿，腰痛，不孕。

桑 螵 蛸

桑螵蛸为螳螂科昆虫大刀螂Tenodera sinensis Saussure、小刀螂Statilia maculata（Thunberg）或巨斧螳螂Hierodula patellifera（Serville）的干燥卵鞘。以上三种分别习称“团螵蛸”、“长螵蛸”及“黑螵蛸”。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《神农本草经》。历代尚有炒桑螵蛸、酒桑螵蛸、炮桑螵蛸等。《中国药典》2010版载有桑螵蛸一种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
桑螵蛸	原药材，净制后蒸透，取出，干燥。用时剪碎。	圆柱形、半圆形、长条形或类平行四边形，由多层膜质薄片叠成。表面浅黄褐色、灰黄色或灰褐色，上面有一带状隆起(团螵蛸上面带状隆起不明显)，底面平坦或有凹沟。体轻，气微腥，味淡或微咸。**蒸桑螵蛸** 形如桑螵蛸，色泽较深。
盐桑螵蛸	盐炙法。每100kg净桑螵蛸，用食盐2.5kg。	略带焦斑，味微咸。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
桑螵蛸	味甘、咸，性平。归肝、肾经。具有益肾固精，缩尿，	用于遗精滑精，遗尿尿频，小便白

	止浊的作用。生品令人泄泻，蒸后可消除致泻的副作用，又可杀死虫卵，利于保存药效。	浊。
盐桑螵蛸	盐制后可引药下行入肾，增强益肾固精，缩尿止遗的作用。	用于肾虚阳痿，遗精，遗尿，小便白浊。

天　麻

天麻为兰科植物天麻Gastrodia elata Bl.的干燥块茎。始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有酒天麻、天麻炭、煨天麻、姜天麻等。《中国药典》2010版载有天麻一种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
天麻	原药材，净制，润透或蒸软，切薄片，干燥。	不规则的薄片。切面较平坦，黄白色至淡棕色，角质样，半透明，有光泽。质坚硬，气微，味甘。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
天麻	味甘，性平。归肝经。具有平肝息风止痉的作用。天麻蒸制，主要是为了便于软化切片，同时可破坏酶，保存苷类有效成分。	用于头痛眩晕，肢体麻木，小儿惊风，癫痫抽搐，破伤风。

【知识拓展】 天麻含有天麻素（即天麻苷）、香荚兰醇、对羟基苯甲醇等有效成分。实验证明，鲜天麻直接烘干，天麻素的含量明显降低，而天麻苷元的含量增加，蒸制后干燥，天麻素的含量增加而苷元的含量下降。其原因是加热可灭活分解天麻素的酶，保护天麻素不被分解。天麻素及其苷元虽有相同的药理作用，但因苷元易氧化损失。因此天麻蒸后切片，对保证药物质量有较大意义。有实验认为：天麻可在120℃～130℃下烘30分钟，趁热切薄片。

木　瓜

木瓜为蔷薇科植物贴梗海棠Chaenomeles speciosa （Sweet） Nakai的干燥成熟果实。始载于《名医别录》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有炒木瓜、酒木瓜、姜木瓜等。《中国药典》2010版载有木瓜一种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
木瓜	原药材，净制，润透或蒸软，切薄片，干燥。筛去碎屑。	类月牙形薄片。切面棕红色或红棕色，凹陷部呈棕黄色。周边紫红色或红棕色，有不规则的深皱纹。气微清香，味酸。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
木瓜	木瓜味酸，性温。归肝、脾经。具有平肝舒筋，和胃化湿的作用。	用于湿痹拘挛，腰膝关节酸重疼痛，吐泻转筋，脚气水肿。

【知识拓展】 木瓜质地坚硬，水分不易渗入，软化时久泡则损失有效成分。蒸制软化后便于切片，不仅片形美观，容易干燥，而且木瓜蒸制品较生品中的总黄酮含量为高。

第二节　煮 法

定义：将净选后的药物加辅料或不加辅料放入煮制器具内（固体辅料需先捣碎或切制），与适量清水同煮的方法称为煮法。

主要目的

1.消除或降低药物的毒副作用　降低毒性以煮法最为理想，历来有“水煮三沸，百毒俱消”之说。藤黄生品毒性较大，不能内服，经豆腐煮制后，毒性明显降低，可用于内服。

2.改变药性，增强疗效　如远志用甘草水煮能减其燥性，协同增强安神益志的作用。

3.清洁药物　如珍珠经豆腐煮后可去其污垢，便于服用。

操作方法

煮法的操作因药物的性质、辅料种类、特性以及炮制要求不同而异，分为以下四种。

1.清水煮　药材大小分档，净制后浸泡至内无干心，置适宜的容器内，加水淹没药面，先用武火煮沸，再改用文火煮至药物内无白心，取出，晾晒至6～7成干，切片，干燥。如乌头。或者水沸后，投入净药材煮至一定程度，取出，闷至内外湿度一致，切片，干燥。如黄芩。

2.液体辅料煮　将净药材与液体辅料（酒、醋或药汁等）拌匀，置煮制器具中，加水淹没药面，先用武火煮沸后，再改用文火煮至汁液尽，取出，晾晒至6～7成干，切片，干燥。如醋莪术，制远志。

3.固体辅料煮　先将所用辅料制成颗粒或切制成薄片(也有制成绒状者)。再将药物大小分档，与辅料混合均匀，加适量水浸泡至药材内无干心，转移至煮制器具中加热，煮至药物“透心”（液汁基本煮干），取出，除去辅料残渣，晾晒至6～7成

干，切片，干燥。中途需补水时，应加沸水。

4．豆腐煮　先将净药物放于豆腐中，再置适宜的容器内，加水没过豆腐，煮至一定程度，取出，晾凉，除去豆腐。

注：个别药物要求使用特殊煮制方法，按照规定方法操作既可。

注意事项

1．大小分档　将药物大小分档，分别煮制，以免出现生熟不均，影响药效。

2．适当掌握加水量　一般药物煮的时间长用水宜多；需煮熟、煮透或弃汁、留汁的药物加水宜多，要求将药物煮干者，加水宜少；毒剧药清水煮时加水量宜大；要求药透而汁不尽，煮后需将药物捞出，去除母液者，加水宜多。加液体辅料煮并要求药透汁尽者，加水量应适当，若加水过多，药透而汁未尽，有损药效；加水过少，则药煮不透，影响质量。

3．适当掌握火力　一般先用武火煮至沸腾，再改用文火加热，保持微沸状态。否则水分迅速蒸发，难以达到煮制目的。中途需补水时，应加沸水。

4．煮至所需程度，一般立即干燥，如需切片，则可将煮好的药材闷润至内外湿度一致，先切成饮片，再进行干燥，如黄芩。或适当晾晒，再切片，干燥，如乌头。

川　乌

川乌为毛茛科植物乌头*Aconitum carmichaeli* Debx.的干燥母根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮要略》。历代尚有炒川乌、炮川乌、黑豆制川乌、甘草制川乌、生姜制川乌等。《先醒斋广笔记》明确提出“以入口不麻为度”的炮制要求。《中国药典》2010版载有生川乌和制川乌两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
生川乌	取原药材拣净杂质，洗净灰屑，干燥。用时捣碎。	不规则的圆锥形，稍弯曲，顶端常有残留茎，中部多向一侧膨大。表面棕褐色或灰棕色，皱缩，有小瘤状侧根及子根脱落后的痕迹。质坚实，断面类白色或浅灰黄色，形成层环纹呈多角形。气微，味辛辣。《中国药典》2010版规定：总灰分不得过9.0%。酸不溶灰分不得过2.0%。
制川乌	净川乌，大小分开，用水浸泡至内无干心，取出，加水煮沸4～6小时（或蒸6～8小时）至取大个及实心者切开内无白心，口尝微有麻舌感时，取出，晾至六成干，切厚片，	不规则或长三角形厚片。切面黑褐色或黄褐色，有灰棕色多角形环纹。体轻，质脆，断面有光泽。气微，微有麻舌感。《中国药典》2010版规定：本品含总生物碱以乌头碱($C_{34}H_{47}NO_{11}$)计，不得少于0.20%。含酯型生物碱以乌头碱($C_{34}H_{47}NO_{11}$)计，不得过0.15%。

	干燥。	

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
生川乌	味辛、苦，性热；有大毒。归心、肝、脾、肾经。具有祛风除湿，温经止痛的作用。生川乌有大毒。	多外用于风冷牙痛，疥癣，痈肿。
制川乌	制后毒性降低，可供内服	可供内服，用于风寒湿痹，关节疼痛，心腹冷痛，寒疝作痛，麻醉止痛。

【知识拓展】

1．生品按医疗用毒性药品管理。

2．川乌的主要成分为生物碱，其中双酯型乌头碱(乌头碱、中乌头碱、次乌头碱)毒性最强，但双酯型乌头碱性质不稳定，遇水、加热易被水解或分解，使其C_8位上的乙酰基水解(或分解)，失去一分子醋酸，得到相应的苯甲酰单酯碱(苯甲酰乌头胺、苯甲酰中乌头胺、苯甲酰次乌头胺)，其毒性较小，为双酯型乌头碱的1/50～1/500；再进一步将C_{14}位上的苯甲酰基水解（或分解），失去一分子苯甲酸，得到亲水性氨基醇类乌头原碱(乌头胺、中乌头胺、次乌头胺)，其毒性仅为双酯型乌头碱的1/2000～1/4000。另外在炮制过程中脂肪酰基取代了C_8-OH上的乙酰基，生成酯碱，从而降低了毒性。双酯型生物碱是川乌中的主要毒性成分，也是镇痛、抗炎的有效成分。川乌毒性的大小与双酯型生物碱的含量有关。蒸或煮后能促使双酯型生物碱水解或分解，从而降低毒性，但其镇痛、抗炎作用仍得以保持。但若炮制太过，水解完全，则药效降低。在炮制时要注意炮制时间，保证炮制品质量。

3．根据水解去毒的原理，可将川乌的炮制工艺进行如下改革：将原药材置高压罐内，以110℃～115℃的温度，98kPa的气压炮制40分钟即可。其炮制品没有乌头碱特有的苦味，也无麻辣感，毒性降为原生药的1/200。

草　乌

草乌为毛茛科植物北乌头*Aconitum kusnezoffii* Reichb．的干燥块根。在唐代以前将川乌、草乌统称“乌头”。至唐代侯宁极在《药谱》中首载草乌。《仙授理伤续断秘方》首载炮制方法。历代尚有米泔水浸、黑豆煮草乌、豆腐煮等。历代和现今的炮制方法与川乌类似。《中国药典》2010版载有生草乌和制草乌两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
生草乌	取原药材，除去杂质，洗净，干燥。	不规则长圆锥形，略弯曲，顶端常有残留茎和少数不定根残基。表面灰褐色或黑棕褐色，皱缩，有纵皱纹，点状须根痕和数个瘤状侧

		根。质硬。断面为灰白色或暗灰色，有裂隙，形成层环纹呈多角形或类圆形，髓部较大或中空。气微，味辛辣，麻舌。《中国药典》2010版规定：杂质（残茎）不得过5%。总灰分不得过6.0%；酸不溶性灰分不得过1.0%。
制草乌	同川乌。切薄片。	不规则圆形或近三角形的薄片，切面黑褐色，有灰白色多角形形成层环及点状维管束，并有空隙，周边皱缩或弯曲。质脆。味微辛辣，稍有麻舌感。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
生草乌	味辛、苦，性热；有大毒。归心、肝、肾、脾经。具有祛风除湿，温经止痛的作用。生品有大毒，多作外用。	用于喉痹，痈疽，疔疮，瘰疬。
制草乌	制后毒性降低，可供内服。	用于风寒湿痹，关节疼痛，心腹冷痛，寒疝作痛。

生品按医疗用毒性药品管理。

注：草乌的毒性成分和炮制解毒机理与川乌类同，可参考川乌项下。

远　志

远志为远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 或卵叶远志*Polygala sibirica* L. 的干燥根。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《中藏经》。历代尚有酒远志、麸炒远志、朱砂制远志、姜制远志等。《雷公炮炙论》指出“若不去心，服之令人闷”。《得配本草》有“…不去心令人闷绝…生用则戟人咽喉”的记述。《中国药典》2010版载有远志和制远志两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
远志	原药材，净制，润透，切段，干燥。	小圆筒形结节状小段。表面灰黄色至灰棕色，有较密并深陷的横皱纹、纵皱纹及裂纹。断面皮部棕黄色，木部黄白色。易折断，气微，味苦、微辛，嚼之有刺喉感。
制远志	甘草汁煮。每100kg净远志段，用甘草6kg。	表面灰黄色或灰棕色，味略甜，嚼之无刺喉感。
蜜远志	蜜炙法。每100kg净远志段，用炼蜜20kg。	色泽加深，稍带焦斑，略有黏性，味甜。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
远志	味苦、辛，性温。归心、肾、肺经。具安神益智，祛痰，	用于痈疽肿毒，乳房肿痛。

	消肿的作用。远志生品“戟人咽喉”。多外用。	
制远志	甘草水制后既能缓其苦燥性，又能消除刺喉的麻味，以安神益智为主。	用于心肾不交引起的健忘惊悸，失眠多梦，神志恍惚。
蜜远志	蜜炙后能增强化痰止咳的作用。	多用于寒痰咳喘，咳嗽痰多，咳痰不爽等。

【知识拓展】 远志传统加工方法要求抽去木心，取根皮入药。一些化学试验表明，远志皮和远志木心的化学成分种类相同，皮部皂苷含量是木心的25倍。药理研究表明，远志皮的祛痰作用，抗惊厥作用和溶血作用及急性毒性均较远志木心为强。说明远志去心的目的不是降低毒副作用，而是去除非药用部位。远志的心所占比重较小，远志木心的毒性和溶血作用均小于皮部，又同样有镇静、祛痰作用，且抽去木心较为费工。《中华人民共和国药典》2010版已规定远志不去心应用。

附　子

附子为毛茛科植物乌头*Aconitum carmichaeli* Debx. 的子根加工制品。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有附子炭、姜附子、醋附子等。附子的炮制方法，历来较多，现行方法仍有：炮，干草制，姜制，矾水制，豆腐制，黑豆制等多种方法。《中国药典》2010版载有附片、淡附片和炮附片三种炮制品。

〖炮制方法〗

炮制品	操作要点
附片	①黑顺片：泥附子，净制，浸入食用胆巴的水溶液中数日，连同浸液煮至透心，捞出，水漂，纵切成约5㎜的厚片，再用水浸漂，用调色液（红糖）使附片染成浓茶色，取出，蒸到出现油面、光泽后，烘至半干，再晒干或继续烘干。 ②白附片：泥附子，净制，浸入食用胆巴的水溶液中数日，连同浸液煮至透心，捞出，剥去外皮，纵切成约3㎜的厚片，用水浸漂，取出，蒸透，晒干。
淡附片	净盐附子，用清水浸漂，每日换水2～3次，至盐分漂尽，与甘草、黑豆加水共煮至透心，至切开后口尝无麻舌感时，取出，除去甘草、黑豆，切薄片，干燥。　每100kg净盐附子，用甘草5kg，黑豆10kg。
炮附片	净附片砂炒至鼓起并微变色，取出，筛去砂，晾凉。

〖成品规格〗

炮制品	鉴别要点
附片	①黑顺片：为纵切片，上宽下窄。外皮黑褐色，切面暗黄色，油润光泽，半透明，并有纵向导管束，质硬而脆，断面角质样。气微，味淡。②白附片：无外皮，表面黄白色，半透明状。

淡附片	为不规则薄片，表面灰白色或灰褐色，味淡，口尝无麻舌感。
炮附片	表面色泽加深，略鼓起。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
附子	附子味辛、甘，大热；有毒。归心、肾、脾经。具有回阳救逆，补火助阳，逐风寒湿邪的作用。生品有毒，多外用。	
附片	降低毒性，可直接入药。	
淡附片	长于回阳救逆，散寒止痛。	用于亡阳虚脱，肢冷脉微，阳虚水肿，心腹冷痛，寒湿痹痛等。
炮附片	以温肾暖脾，补命门之火为主。	用于心腹冷痛虚寒吐泻，冷痢腹痛等。

生品按医疗用毒性药品管理。

吴 茱 萸

吴茱萸为芸香科植物吴茱萸 *Evodia rutaecarpa*(Juss.)Benth.、石虎 *Evodia rutaecarpa*（Juss.） Benth. var. *offcinalis*（Dode）Huang或疏毛吴茱萸 *Evedia rutaecarpa*（Juss.）Benth. var.*bodinieri*（Dode）Huang的干燥近成熟果实。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有醋吴茱萸、盐制吴茱萸、童便制吴茱萸、黄连制吴茱萸等。《中国药典》2010版载有吴茱萸和制吴茱萸两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
吴茱萸	原药材，净制。	球形或略呈五角状扁球形。表面暗黄绿色至褐色，粗糙，质硬而脆。气香浓烈，味辛辣而苦。
制吴茱萸	甘草汁煮。每100kg净吴茱萸，用甘草6kg。	色泽较深，气味稍淡。
盐吴茱萸	赶盐炙法。或盐水泡或煮后再炒。每100kg净吴茱萸，用食盐3kg。	香气浓郁，味辛辣而微咸。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
吴茱萸	味辛、苦，性热；有小毒。归肝、脾、胃、肾经。有散寒止痛，降逆止呕，助阳止泻的作用。生品有小毒多外	用于口疮，湿疹，牙疼等。

	用，长于祛寒燥湿。	
制吴茱萸	制后能降低毒性，缓和燥性。	用于厥阴头痛，寒疝腹痛，经行腹痛，脘腹胀痛，呕吐吞酸，五更泄泻，寒湿脚气，寒疝腹痛。
盐吴茱萸	盐制吴茱萸宜用于疝气疼痛	

珍　珠

本品为珍珠贝科动物乌氏珍珠贝*Pteria martensii*（Dunker）、蚌科动物三角帆蚌*Hyriopsis cumingii*（Lea）或褶纹冠蚌*Cristaria plicata*（Leach）等双壳类动物受刺激形成的珍珠。始载于《日华本草》，其炮制首见于唐代《千金翼方》。历代尚有牡蛎煮珍珠、人乳浸煮珍珠，豆腐煮珍珠等。《中国药典》2010版载有珍珠和珍珠粉两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
珍珠	原药材，净制。	大小不等的类球形、长圆开形等。表面类白色、浅粉红色、浅蓝色等，半透明，平滑或微有凹凸，具特有的彩色光泽。质坚硬，破碎面显层纹。气微，无味。
珍珠粉	净药材→豆腐煮→至豆腐呈蜂窝状→取出→洗净→晒干→用冷开水水飞至舌舔无渣感→取出→晒干或烘干→研细。	白色粉末，无光点，质重。气微腥，味微咸，尝之无渣。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
珍珠	味甘、咸，性寒。归心、肝经。具有安神定惊，明目消翳，解毒生肌的作用。	用于惊悸失眠，惊风癫痫，目生云翳，疮疡不敛。
珍珠粉	珍珠质地坚硬，不溶于水，水飞成极细粉后易被人体吸收。同时，做过装饰品的珍珠（习称“花珠”）外有油腻，用豆腐煮制，令其洁净。	

【知识拓展】 采用先进的超微粉碎法制备珍珠粉，比传统的水飞法和球磨机粉碎法工效高，疗效好。

硫 黄

硫黄为自然元素类矿物硫族自然硫，采挖后，加热熔化，除去杂质；或用含硫矿物经加工制

得。始载于《神农本草经》，其炮制首见于南北朝《雷公炮炙论》。历代尚有煅硫黄、黑铅制硫黄、萝卜制硫黄、猪肠煮硫黄等。《中国药典》2010版载有硫黄和制硫黄两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
硫黄	拣去杂质，敲成碎块。	不规则的块状。黄色或略呈绿黄色，表面不平坦，有脂肪样光泽，常有多数小孔。用手握紧置于耳旁，可闻轻微的爆裂声。体轻，质松，易碎，断面常呈针状结晶形。有特异的臭气，味淡。《中国药典》2010版规定：本品含硫(S)不得少于98.5%。
制硫黄	净硫黄块与豆腐同煮，至豆腐显黑绿色呈蜂窝状时，取出，漂净，阴干。每100kg净硫黄，用豆腐200kg。	不规则的结晶块，表面黄褐色或黄绿色，臭气不明显。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
硫黄	味酸，性温；有毒。归肾、大肠经。外用解毒杀虫疗疮，内服助阳益火通便。本品生用有毒，多外用。	多外用于疥癣，秃疮，阴疽恶疮。
制硫黄	制后降低毒性，可供内服。以补火助阳通便为主。	用于阳痿足冷，尿频，虚寒腹痛，虚寒冷哮，虚寒便秘。

【知识拓展】

1．本品有毒，炮制用过的豆腐应妥善处理。

2．炮制硫黄时，豆腐显黑绿色，是由于硫黄与铁锅在加热过程中发生化学反应，形成铁的化合物和硫的混合物，其组分除硫以外，主要是硫化亚铁。硫黄在铜中产生的黑色物质，主要是硫与铜的化合物。当炮制所用容器为铝锅、不锈钢锅或非金属锅时，豆腐不显黑绿色。建议对炮制硫黄所用器具、成品规格与其炮制作用之间的关系应该进行研究。对硫黄炮制前后砷含量的测定结果表明：生品的砷含量比炮制品大8～15倍，经炮制后可降低As_2O_3的含量，以豆腐炮制品最为显著。

藤　黄

藤黄为藤黄科植物藤黄 *Garcinia morella* Desr.所分泌的干燥树脂。始载于《海药本草》，其炮制首见于清代《医宗金鉴》。历代尚有水蒸烊法。《中国药典》2010版未收载该药。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
藤黄	原药材净制，轧成粗粒或打成小块。不纯净时，可放入沸水中烊化，取出，晾凉凝固后扎碎。	不规则碎块状、片状或细粉状。表面棕黄色、红黄色或橙红色，质脆易碎，断面有光泽，无臭，味辛。表面粗糙，断面显蜡样光泽。
制藤黄	藤黄置豆腐中蒸，或与荷叶、山羊血同煮。每100kg净藤黄，用豆腐300kg；荷叶50kg；山羊血50kg。	①豆腐制藤黄 深红黄色或深橙棕色。②山羊血制藤黄黄褐色。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
藤黄	味酸、涩，性寒；有大毒，归胃、大肠经。具有消肿排脓，散瘀解毒、杀虫止痛的作用。生品有大毒，不能内服。	外用于痈疽肿毒，顽癣。
制藤黄	制后毒性降低，可供内服，并能保证药物的洁净度。	用于跌扑损伤，痈疽肿毒，顽癣，肿瘤。

【知识拓展】

1．生品按医疗用毒性药品管理。

2．藤黄中藤黄酸、新藤黄酸为抗肿瘤的活性成分，藤黄酸有大毒，豆腐含有碱性的凝固蛋白，能溶解部分有毒的酸性树脂，达到降低毒性的目的。

第三节　燀 法

定义:将药物置沸水中浸煮短暂时间，取出，分离种皮的方法称为燀法。

主要目的

1.在保存有效成分的前提下，除去非药用部位。 如杏仁、桃仁通过“燀”制，去除非药用部位种皮，并可破坏所含的酶而保存苦杏仁苷。

2.分离不同的药用部位。 如白扁豆通过“燀”制，将扁豆仁和扁豆衣分离开来。

操作方法

先将多量清水加热至沸，再将药物连同带孔盛器，一齐投入沸水中，煮烫片刻，约5～10分钟左右，烫至种皮微膨胀，易于挤脱时，立即取出，浸漂于冷水中，捞起，搓开种皮与种仁，晒干，簸或筛去种皮。

注意事项

1.水量要适当　一般水量为药量的5～10倍。若水量少，投药后，水温迅速降低，达不到“杀酶保苷”的炮制效果。水量过大，药物有效成分流失过多，药效降低。

2.加热时间要适宜　水沸后投药，加热时间以3～5分钟为宜。以免水烫时间过长，

药物中所含成分过多溶于水而损失。

3.及时干燥　燀去皮后，宜当天晒干或低温烘干，否则药物易泛油，色变黄，影响成品效果。

苦 杏 仁

杏仁为蔷薇科植物山杏*Prunus armeniaca* L.var.*ansu* Maxim.、西伯利亚杏*Prunus sibirica* L.、东北杏*Prunus mandshurica*（Maxim.）Koehne或杏*Prunus armeniaca* L. 的干燥成熟种子。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《伤寒论》。历代尚有煮杏仁、蜜杏仁、童便制杏仁、蒸杏仁等。《中国药典》2010版载有杏仁、燀杏仁和炒杏仁三种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
苦杏仁	原药材，净制。用时捣碎。	扁心形，表面黄棕色至深棕色，一端尖，另端钝圆、肥厚，左右不对称，富油性。气微，味苦。
燀苦杏仁	净杏仁置10倍量沸水中略煮，加热约5分钟，捞出，于凉水中，取出，搓开种皮与种仁，干燥后筛去种皮。用时捣碎。	无种皮或分离为单瓣，表面乳白色，有特殊的香气，味苦。
炒苦杏仁	燀杏仁炒黄。	表面微黄色，偶带焦斑，有香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
苦杏仁	味苦，性微温，有小毒。归肺、大肠经。具有降气止咳平喘，润肠通便的作用。生品有小毒，性微温而质润，长于润肺止咳，润肠通便。	多用于新病咳喘，肠燥便秘等。
燀苦杏仁	燀后可降低毒性，除去非药用部位，便于有效成分煎出，又能破坏与苷共存的酶，以利于保存苦杏仁苷。作用与苦杏仁相同。	
炒苦杏仁	炒杏仁性温，长于温肺散寒。	多用于肺寒咳嗽，久喘肺虚等。

【知识拓展】

1.苦杏仁中含有苦杏仁苷，是苦杏仁中止咳平喘的药效成分。苦杏仁苷酶在一定条件下可将苦杏仁苷水解形成野樱苷，野樱苷酶将野樱苷进一步水解产生杏仁腈，杏仁腈分解后释逸出氢氰酸，氢氰酸能抑制咳嗽中枢而起镇咳平喘作用。在燀制过程中因苦杏仁苷酶被破坏，不仅有利于保存苦杏仁苷，且口服后苦杏仁苷在胃酸作用下，缓缓分解，产生适量的氢氰酸，只起镇咳平喘作用而不致引起中毒。

2.对苦杏仁合适的炮制方法及操作条件的研究证明：以10倍量的水煮沸5分钟的炮制方法最

为适宜，既可以破坏酶，又可以保存大量的苦杏仁苷。

3．近年有报道，采用微波法炮制苦杏仁，将温度控制在80℃加热4～5分钟，既能灭活苦杏仁苷酶的活性，对苦杏仁苷也没有影响，是一种有开发前途的新技术。

4．自汉代《金匮玉函经》记述“去皮、尖，炒”以来，历代多强调去皮后入药。有研究报道，苦杏仁的毒性大小，决定于苦杏仁中苦杏仁苷的含量高低，尤其是苦杏仁苷的水解速度，而不是皮尖部位。去皮后，虽然有利于有效成分溶出，但在去皮的过程中，因药物与大量水接触而损失部分苦杏仁苷，且去皮费工费事。实验证明，苦杏仁带皮炮制后打碎入药，既可保证有效成分的溶出，又减省工时，成分损失也较少。另有研究表明，苦杏仁所含的24种微量元素中，21种元素的含量种皮高于子叶；而子叶所含的苦杏仁苷含量与种皮无明显差异，说明苦杏仁可不去皮入药。

桃　仁

桃仁为蔷薇科植物桃*Prunus persica*（L.）Batsch或山桃*Prunus davidiana*（Carr.）Franch.的干燥成熟种子。始载于《神农本草经》，其炮制首见于汉代《金匮玉函经》。历代尚有酒桃仁、盐桃仁、桃仁泥、麸炒桃仁等。《中国药典》2010版载有桃仁、燀桃仁和炒桃仁三种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
桃仁	原药材，净制。用时捣碎。	扁长卵形，表面黄棕色至红棕色，密布颗粒状突起。一端尖，中间膨大，另端钝圆稍偏斜，边缘较薄，富油性。气微，味微苦。
燀**桃仁**	净桃仁置10倍量沸水中略煮，加热约5分钟，捞出，于凉水中，取出，搓开种皮与种仁，干燥后筛去种皮。用时捣碎。	无种皮，表面淡黄白色，有细皱纹。
炒桃仁	燀桃仁炒黄。	表面微黄色，略具焦斑，有香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
桃仁	味苦、甘，性平。归心、肝、大肠经。具有活血祛瘀，润肠通便的作用。生品以行血祛瘀力强。	多用于血瘀经闭不通及产后瘀滞腹痛，跌扑损伤。
燀**桃仁**	燀制后除去非药用部位，利于煎出有效成分，提高药效。其功效与生品一致。	
炒桃仁	炒后偏于润燥和血。	多用于肠燥便秘，心腹胀满等。

【知识拓展】

1.桃仁的主要作用是活血祛瘀，有实验结果表明，生品的抗凝血、抗血栓、抗炎、润肠作用最强。桃仁所含的苦杏仁苷应视为毒性成分，而不应作为有效成分，生品能保持苦杏仁酶活性，使苦杏仁在贮藏和煎煮过程中得以水解成氢氰酸而挥发掉，从而降低其毒性。因此现在有桃仁宜净制后捣碎生用的看法。

2.桃仁不粉碎（或打碎），其水溶性浸出物的含量依次为：燀桃仁＞炒桃仁＞带皮桃仁＞生桃仁，说明燀制去皮可以显著提高水溶性成分的溶出效率；桃仁粉碎（打碎）入煎，其水溶性成分则比未粉碎者高2.45倍。

白 扁 豆

白扁豆为豆科植物扁豆*Dolichos lablab* L.的干燥成熟种子。始载于梁代《本草经集注》，其炮制首见于宋代《博济方》。历代尚有土白扁豆、蒸白扁豆、姜汁炙白扁豆、醋白扁豆等。《中国药典》2010版载有白扁豆和炒白扁豆两种炮制品。

〖炮制方法与鉴别要点〗

炮制品	操作要点	鉴别要点
白扁豆	原药材，净制。用时捣碎。	扁椭圆形或扁卵圆形。表面淡黄白色或淡黄色，平滑，略有光泽，一侧边缘有隆起的白色眉状种阜。质坚硬。种皮薄而脆，子叶黄白色，气微，味淡，嚼之有豆腥气。
扁豆衣	净扁豆置沸水中稍煮至能搓去种皮时，捞出，于凉水中稍浸泡，取出，搓开种皮与仁，干燥，簸取种皮（其仁亦供药用）。	不规则的卷缩状种皮，乳白色，质脆易碎。
炒扁豆	净白扁豆或扁豆仁炒黄。	表面微黄色，略具焦斑，有香气。

〖炮制作用及应用〗

炮制品	炮制作用	临床应用
白扁豆	白扁豆味甘，性微温。归脾、胃经。具有健脾化湿，和中消暑的作用。生扁豆以清暑化湿力强，	用于暑湿及消渴。
扁豆衣	作用与白扁豆相同，但气味及健脾作用均较弱，偏于祛暑化湿。	可用于暑热所致的身热、头目眩晕。
炒扁豆	能启脾和胃，长于健脾化湿。	用于脾虚泄泻，白带过多。

【知识拓展】 白扁豆中含有对人体红细胞的非特异性凝集素，其中凝集素A不溶于水，无抗胰蛋白酶活性，可抑制大鼠生长，甚至引起肝脏的区域性坏死，加热后则毒性大减。凝集素B能溶于水，有抗胰蛋白酶活性，加压蒸汽消毒或煮沸1h后，活力损失86%～94%。因此，白扁豆加热炮制去其毒性是合理的。

第二部分 中药前处理

第一章 绪 论

中药制剂前处理技术是指将中药材或其饮片制成半成品所应用的粉碎、浸提、分离纯化、浓缩、干燥等技术。其目的是改变处方药材的性状、尽可能富集和保留有效成分、降低或除去无效成分、毒性成分及杂质，减少服用剂量，以满足制剂安全、有效的要求，为成型工艺提供高效、安全、稳定、可控的半成品。中药前处理中常用技术有以下几种：

1．粉碎技术　粉碎是中药前处理过程中的必要环节。通过粉碎，可增加药物的表面积，促进药物的溶解与吸收，加速饮片中有效成分的浸出，便于进一步制成制剂。根据中药不同来源与性质，粉碎可采用单独粉碎、混合粉碎、干法粉碎、湿法粉碎及低温粉碎等方法。

2．浸提技术　浸提是中药制剂生产过程中的重要环节，通过浸提可尽可能提取中药饮片中的有效成分或有效部位，最大限度地避免无效成分、毒性成分及杂质的浸出。中药传统的浸提方法有煎煮法、浸渍法、渗漉法、回流提取法、水蒸气蒸馏法等。近年来，随着科学技术的进步，在多学科互相渗透对浸提原理及过程深入研究的基础上，浸提新方法、新技术，如半仿生提取法、超声提取法、超临界流体萃取法、旋流提取法、加压逆流提取法、酶法提取等不断被采用，提高了中药制剂的质量。

3．分离纯化技术　分离纯化是改变传统中药制剂“粗、大、黑”的关键。常见的分离方法有沉降分离法、滤过分离法、离心分离法。常见的纯化方法有水提醇沉法（水醇法）、醇提水沉法（醇水法）、酸碱法、盐析法、离子交换法和结晶法。近年来分离和纯化的新方法如絮凝沉淀法、大孔树脂吸附法、超滤法、高速离心法等亦被广泛应用到生产中。

4．浓缩技术　浓缩是将药液中的部分溶媒除去，以获得较高浓度药液。主要方法有：常压浓缩、减压浓缩、薄膜浓缩、多效浓缩等。目前常用多效蒸发技术，由于二次蒸汽的反复利用，可为生产厂家节省能源。

5．干燥技术　干燥是将固体物料或浓缩膏状物中的水分或其他溶媒除去，以获得干燥物品。常用方法有：常压干燥、真空干燥、喷雾干燥、沸腾干燥、冷冻干燥、红外线干燥、微波干燥等。

第一节　药品标准

药品标准是国家对药品的质量规格和检验方法所作的技术规定，是药品生产、检验、供应、管理与使用单位共同遵守的法定依据。我国药品标准包括《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）、《中华人民共和国卫生部药品标准》（以下简称《部颁药品标准》）。1998 年《部颁药品标准》更名为《国家药品监督管理局（后更名为国家食品药品监督管理局）药品标准》。

一、药典

1．药典的概念　药典是一个国家规定药品质量规格、标准的法典。由国家组织药典委员会编纂，并由政府颁布施行，具有法律的约束力。药典中收载药效确切、毒副作用小、质量稳定的常用药物及其制剂，规定其质量标准、制备要求、鉴别、杂质检查及含量测定，并注明适应证或者功能主治、用法用量等，作为药品生产、检验、供应、管理与使用的依据。药典在一定程度上反映了一个国家药品生产、医疗和科学技术水平，同时在保证人民用药安全有效，促进药物研究和生产上发挥了重要作用。

2.《中国药典》的发展简况　我国是世界上最早颁布全国性药典的国家，早在唐显庆四年（公元 659 年）就颁布了《新修本草》，又称《唐本草》，这是我国最早的药典，也是世界上最早出现的一部全国性药典，比欧洲 1498 年出版的地方性药典《佛洛伦斯药典》早 800 多年，比欧洲第一部全国性药典《法国药典》早 1100 年。1930 年当时的国民党政府卫生署编纂了《中华药典》，此版药典完全参考英、美国家药典，规定的药品标准并不适合当时的国情。

中华人民共和国成立后即开展了《中国药典》的编纂工作，至今已颁布了《中国药典》1953 年版、1963 年版、1977 年版、1985 年版、1990 年版、1995 年版、2000 年版、2005 年版以及 2010 年版，其中 1953 年版为一部，从 1963 年版开始至 2000 年版均分为两部，一部收载传统药、二部收载现代药，每版药典均在前一版的基础上有所修改和提高。从 2005 年版开始分为三部：一部收载中药材及饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等；二部收载化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品及药用辅料等；三部收载生物制品，首次将《中国生物制品规程》并入药典。

《中国药典》2010 年版在 2005 年版的基础上，做了大幅度的增修订和新增品种的工作。本版药典共收载品种 4598 种，新增 1462 种。其中：一部收载品种 2136 种，其中新增 990 种、修订 612 种；二部收载品种 2220 种，其中新增 341 种、修订 1549

种；三部收载品种 131 种，其中新增 27 种、修订 104 种。药用辅料、标准新增 130 多种。各部内容主要包括凡例、标准正文和附录三部分，其中附录由制剂通则、通用检测方法、指导原则及索引等内容构成。

《中国药典》2010 年具有以下几个特点：新增与淘汰并举，收载品种有较大幅度的增加；二是药品检测项目和检测方法增加，标准提高；三是中药标准有突破和创新；四是新版药典在凡例、品种的标准要求、附录的制剂通则等方面均有较大的变化和进步；五是力求覆盖国家基本药物目录品种和社会医疗保险报销药品目录品种。2010 年版《中国药典》一部注重质量可控性和药品安全性内容的增加和提高，注重基础性、系统性、规范性研究，尤其在薄弱的中药材和中药饮片标准的修订提高方面有所突破创新。

3．其他国家药典　世界上部分国家颁布有自己的药典，此外还有国际和区域性药典。常用到的有：《美国药典》（简称 U.S.P）、《英国药典》（简称 B.P）、《日本药局方》（简称 J.P）、《国际药典》（简称 Ph.Int）等。

二、其他药品标准

其他药品标准主要为《部颁药品标准》。由药典委员会编纂，国家食品药品监督管理局颁布施行。《部颁药品标准》收载范围：

1．国家食品药品监督管理局审批的国内创新的品种，国内生产的新药以及放射性药品、麻醉药品、中药人工合成品、避孕药品等。

2．前版药典收载，而现行版未列入的疗效肯定，国内几省仍在生产、使用并需要修订标准的药品。

3．疗效肯定，但质量标准需进一步改进的新药。

第二节　制剂生产管理

一、药品生产质量管理规范

药品生产质量管理规范（GMP）系指在药品生产全过程中，用科学、合理、规范化的条件和方法来保证生产优良药品的一整套系统的、科学的管理规范，是药品生产和质量全面管理监控的通用准则。涉及药品生产的人员、厂房、设备、卫生、原料、辅料及包装材料、生产管理、包装和贴签、生产管理和质量管理文件、质量管理部门、自检、销售记录、用户意见、不良反应报告及附则等方面。生产过程是否实现了 GMP 被看成是药品质量有无保证的先决条件。国家食品药品监督管理局为了

加强对药品生产企业的监督管理，采取监督检查的手段，即规范 GMP 认证工作，由国家食品药品监督管理局药品认证管理中心承办，经资料审查与现场检查审核，报国家食品药品监督管理局审批，对认证合格的企业（车间）颁发 GMP 证书，并予以公告，有效期 5 年（新开办的企业为 1 年，期满复查合格后为 5 年），期满前 3 个月内，按 GMP 认证工作程序重新检查换证。GMP 的实施，使药品在生产过程中的质量有了切实的保证，效果显著。

《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》已于 2011 年 3 月 1 日起实施。新版 GMP 共 14 章、313 条，较 98 版篇幅大量增加，更加完善、系统、科学。自 2011 年 3 月 1 日起，新建药品生产企业、药品生产企业新建(改、扩建)车间应符合新版药品 GMP 的要求。现有药品生产企业将给予不超过 5 年的过渡期，并依据产品风险程度，按类别分阶段达到新版药品 GMP 的要求。新版 GMP 技术标准大幅提升，更具指导性和可操作性。尤其是大幅提高对企业质量管理软件方面的要求，全面强化从业人员的素质要求，细化文件管理规定，进一步完善药品安全保障措施，引入或明确了质量受权人、质量风险管理等概念。

二、药品非临床研究质量管理规范

药品非临床研究质量管理规范（GLP）系指为评价药物安全性，在实验室条件下，用实验系统进行的各种毒性试验，包括单次给药的毒性试验、反复给药的毒性试验、生殖毒性试验、遗传毒性试验、致癌试验、局部毒性试验、免疫原性试验、依赖性试验、毒代动力学试验及与评价药物安全性有关的其它试验。

三、药物临床试验质量管理规范

临床试验（Clinical Trial），指任何在人体（病人或健康志愿者）进行药物的系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。药物临床试验管理规范（GCP）内容临床试验前的准备与必要条件，受试者的权益保障，试验方案制定，研究者、申办者、监查员的主要职责，质量保证系统等。

四、药品包装用材料、容器管理办法（暂行）

为加强药品的包装材料和容器，特别是直接接触药品的包装材料和容器的监督管理，保证药品质量，保障人体健康和药品的使用安全、有效、方便，根据《中华人民共和国药品管理法》及《中华人民共和国药品管理法实施条例》，原国家药品监督管理局颁布了该办法。

直接接触药品的包装材料和容器，必须符合药用要求，符合保障人体健康、安全的标准，并由药品监督管理部门在审批药品时一并审批。药品生产企业不得使用未经批准的直接接触药品的包装材料和容器。药品包装必须适合药品质量的要求，方便贮存、运输和医疗使用。

五、药品说明书和标签管理规定

国家食品药品监督管理局于 2006 年 3 月 15 日出台了《药品说明书和标签管理规定》，并于当年 6 月 1 日起正式实施，进一步加强和规范了药品的标签及说明书管理。

药品包装必须按照规定印有或者贴有标签，供上市销售的最小包装必须附有说明书。药品说明书和标签由国家食药监督管理局核准。标签或说明书上必须注明药品的通用名称、成分、规格、生产企业、批准文号、产品批号、生产日期、有效期、适应证或者功能主治、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项。麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、外用、非处方药的标签，必须印有规定的标志等。

六、药包材国家标准

为加强直接接触药品的包装材料和容器（药包材）的监督管理，原国家药品监督管理局根据《药品管理法》及我国药包材发展的实际情况，参考国际上药包材同类标准，组织药典委员会及有关专家启动了药包材国家标准的制定和修订工作。目前，已有低密度聚乙烯输液瓶（试行，下同）、聚丙烯输液瓶、钠钙玻璃输液瓶、药用氯化丁基橡胶塞、药用溴化丁基橡胶塞、低密度聚乙烯药用滴眼剂瓶、聚丙烯药用滴眼剂瓶、口服液体药用聚丙烯瓶、口服液体药用高密度聚乙烯瓶、口服液体药用聚酯瓶、口服固体药用聚丙烯瓶、口服固体药用高密度聚乙烯瓶、药品包装用复合膜通则、药品包装材料与药物相容性试验指导原则 14 项标准公布，已于 2002 年 12 月 1 日起正式施行。新标准施行前生产的药包材，仍按原标准执行并检验，2002 年 12 月 1 日起按新标准组织生产和检验。国家食品药品监督管理局目前正组织其他药包材标准的制定工作。为加强直接接触药品的包装材料和容器（药包材）的监督管理，保证药包材质量，国家食品药品监督管理局于 2004 年 7 月 20 日又发布了《直接接触药品的包装材料和容器管理办法》。2003 年 12 月 31 日又发布了《硼硅玻璃药用管等 15 项国家药包材标准(试行)目录》，自 2004 年 4 月 1 日起施行。

课后习题

一、选择题

1.《药品生产质量管理规范》的缩写为（　　）

A. GAP　　B. GMP　　C. GSP　　D. GLP　　E. SOP

2.《中华人民共和国药典》哪一年版开始分为三部（　　）

A. 1953 年　　B. 1963 年　　C. 2000 年　　D. 2005 年　　E. 2010 年

第二章　制药卫生

第一节　知识准备

一、制药卫生的重要性

制药卫生是药厂、医院制剂室管理的一项重要工作内容，是中药制剂制备过程中加强文明生产、保证成品质量、防止微生物污染的重要措施，也是实行 GMP 制度的具体保证。

制药卫生的重要性主要表现在以下几点：

1.药品质量优劣直接关系到人体的健康与生命的安危。当制剂一旦被微生物污染后，在一定的条件下微生物就会生长繁殖，导致中药制剂变质、腐败，使疗效降低或丧失，甚至可能产生一些对人体有害的物质，应用后，不仅不能达到预期的防治疾病的目的，而且往往会引起机体感染、发热，甚至产生中毒等不良反应。

2.社会的进步与发展，制药工业的现代化对制药卫生提出了更高的要求。在药品生产过程中，根据药物和剂型的种类、卫生标准的具体要求，有针对性地采取制药卫生措施以确保药品质量。

3.药品生产过程是一个复杂的过程，如何在生产过程中采取有效的措施和方法以达到防止生产过程中微生物的污染、抑制微生物在成品中的生长繁殖、杀灭或去除药品中微生物的目的，对确保提高药品质量促进制药工业的发展十分重要。

二、中药制剂卫生的基本要求

中药制剂中的微生物包括细菌、霉菌、酵母菌及控制菌。细菌、霉菌、酵母菌主要试验菌种为大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、白色念珠菌、黑曲霉；控制菌包括大肠埃希菌、大肠菌群、金黄色葡萄球菌、沙门菌、铜绿假单胞菌、梭菌、白色念珠菌。根据人体对环境微生物的耐受程度，《中国药典》2010 版对不同给药途径的药物制剂大体分为：无菌制剂和非无菌制剂。非无菌制剂是指允许一定限度的微生物存在，但不得有规定控制菌存在的药物制剂。为了确保临床用药的安全与有效，必须严格控制制剂质量。《中国药典》2010 版一部附录规定：

1．注射剂、用于烧伤或严重创伤的外用制剂、眼用制剂应符合无菌要求。

2．致病菌　口服制剂每 1ml 或 1g 不得检出大肠埃希菌，含动物脏器（包括提取物）及动物类原药材粉（蜂蜜、王浆、动物角、阿胶除外）的口服给药制剂同时不得检出沙门菌。外用制剂每 1g、1ml 或 10cm2 不得检出金黄色葡萄球菌、铜绿假

单胞菌；鼻及呼吸道给药的制剂每 1g、1ml 或 10cm2 还不得检出大肠埃希菌；阴道、尿道给药制剂每 1g 或 10cm2 还不得检出破伤风杆菌、白色念珠菌；

各类致病菌均按一次检出结果为准，不再另行抽样复检，该产品则以不合格处理。

3．活螨　螨属于节肢动物，种类繁多，分布甚广。螨的存在不仅可蛀蚀药品，使其变质失效，也可直接危害人体健康或传播疾病。因此，用于口服、创伤、粘膜和腔道的药品不得检出活螨。

4．细菌数、霉菌数与酵母菌数　不同剂型不同要求，《中国药典》2010 年版附录“微生物的限度标准”规定如表 2-1。

表 2-1　细菌数、霉菌数与酵母菌限定

制剂		细菌数		霉菌数与酵母菌数
		cfu/g	cfu/ml	cfu/1g、1ml 或 10cm^2
口服制剂	不含药材原粉的制剂	<1000	<100	<100
	含药材原粉的制剂	<10000 丸剂<30000	<500	<100
	含豆豉、神曲等发酵原粉的制剂	<100000	<1000	<500cfu/g <100cfu/ml
局部给药制剂	用于表皮或黏膜不完整的含药材原粉的制剂	<1000	<100	<100
	用于表皮或黏膜完整的含药材原粉的制剂	<10000	<100	<100
	直肠给药制剂	<1000	<100	<100
	耳、鼻及呼吸道吸入给药制剂	<100		<10
	阴道、尿道给药制剂	<100		<10
	其他局部给药制剂	<100		<100

备注：有兼用途径的制剂应符合各给药途径的标准；霉变、长螨者均以不合格论；药材提取物及辅料参照相应制剂的微生物限度标准执行。

知识链接

CFU

菌落形成单位(CFU，Colony-Forming Units)指单位体积中的活菌个数。在活菌培养计数时，由单个菌体或聚集成团的多个菌体在固体培养基上生长繁殖所形成的集落，称为菌落形成单位，以其表达活菌的数量。菌落形成单位的计量方式与一般的计数方式不同，一般直接在显微镜下计算细菌数量会将活与死的细菌全部算入，但是 CFU 只计算活的细菌。

菌落的个数，传统上叫“个”。但是，一个菌落并不一定是一个细菌所生成，也可能是由一簇细菌（一个细菌团）所生成，因此叫“个”不太准确，准确的叫法是“菌落形成单位”。就像“公斤”和“千克”，只是叫法不同，数量上没有变化。

cfu/mL 指的是每毫升样品中含有的细菌菌落总数；cfu/g 指的是每克样品中含有的细菌菌落总数。

三、中药制剂被污染的途径及处理措施

(一)污染途径

中药制剂整个制备过程均可能被微生物污染，其主要途径有：

1.药物原料　中药材，尤其是植物性药材和动物性药材，大都带有大量的泥土和微生物。含有大量蛋白质、糖类、油脂及盐类等营养成分的药材在保存过程中，微生物还可能继续生长和繁殖。

2.辅料　辅料如水、淀粉、蜂蜜等往往带有一定数量的微生物，因辅料同样含糖类、蛋白质等营养成分，微生物也可能在贮存过程中继续生长繁殖。

3.制药器械　直接与药物接触的各种制药设备和用具，如粉碎机、药筛、搅拌机、颗粒机、制丸机、压片机及各种容器等，其表面易被微生物污染。

4.环境条件　空气中的微生物来自土壤、人畜体表及其排泄物。在不洁的环境中、空气中微生物更多。

5.操作人员　操作人员的人体外表皮肤、毛发以及穿戴的鞋、帽和衣服上都带有微生物，尤其是手上更多。操作过程中又不可避免地要与药物接触，从而导致中药制剂被微生物污染。

6.包装材料　制剂成品一般都要按规定规格和形式进行包装。包装用的玻璃瓶、塑料瓶、塑料袋、铝箔、复合膜、包装纸及药棉等，若不经消毒或灭菌处理，也常带有某些微生物。一般情况下，包装材料与所包装的药品是直接接触的，包装材料上的微生物若污染药品，则直接影响产品质量。

(二)预防中药制剂污染措施

1.原辅料、包装材料选择与处理

(1)中药原料：应做前期处理，使之符合标准要求、确保成品质量。如苦木、板蓝根、穿心莲等耐热、质地坚硬药材可采用水洗、流通蒸汽灭菌、干燥等方法处理；如大黄、薄荷、肉桂等热敏感成分药材可用酒精喷洒、环氧乙烷气体、射线辐射灭菌、低温干燥等方法处理。

(2)辅料：蜂蜜、淀粉、糊精等可通过灭菌处理以减少或防止将微生物带入药材中。制药用水应符合有关规定的质量要求。

(3)包装材料：直接接触药品的内包装根据其不同性质和要求，材料可采用清洗、洁净、灭菌等方法杜绝微生物的污染。

2.生产过程、贮藏过程的控制

(1)环境卫生和空气的净化：要注意药品生产车间的环境卫生，在生产区周围不得有污染源，车间内空气的净化应符合 GMP 洁净要求，无菌操作室则应严格控制无菌。

(2)制药设备和用具的处理：直接与药物接触的各种制药设备和用具使用后尽快清洗干净、使用前消毒灭菌、保持洁净干燥。

(3)操作人员的卫生管理：必须按各生产区域的要求对工作人员的个人卫生做出具体规定。操作人员应严格执行卫生管理制度，穿专用工作服和定期健康检查。

(4)药品贮藏运输的管理：生产好的药品包装要防止破损，并按贮藏要求贮藏管理。

中药注射剂如静脉滴注和肌注具吸收快、血药浓度高、作用强、显效快的特点，但在使用过程中往往会出现热原反应和肌注局部感染,给患者带来了痛苦，达不到治疗目的。因此要注意中药制剂在使用过程中的污染。

四、制药环境的卫生管理

(一)制药环境的卫生标准

制药环境的卫生管理是药厂和制剂室管理的主要任务之一，对于确保制剂质量具有十分重要的作用。对于制剂生产来说药品受到污染的两种最常见形式：尘粒污染和微生物污染；传播污染的四大传媒：空气、水、表面和人体。因此，制药环境的卫生标准从以下四个方面制定：

1.环境卫生

(1)生产区和周围环境应整洁无污染源：生产区和厂房要合理布局，利于卫生管

理；能防止昆虫、鸟类、鼠类等动物进入；要划分责任区域，落实到部门，每日清扫整理。

(2)解决三废：对于三废（废水、废气、废渣）能即时处理，防止污染环境；老厂要搞好，新厂要从建厂一开始就计划在基建内。

(3)实现五无：厂区内应无积水、无垃圾渣土、无杂物、无药渣、无蚊蝇滋生地。

(4)搞好绿化，美化环境：厂区内避免泥沙路；所有空地均应绿化，以免尘土飞扬，保持空气洁净。

2.车间卫生　车间卫生是保证药品不受污染的必要条件，一般要求做到：

(1)六无：即无蚊、无蝇、无虫、无鼠、无灰尘、无私人物品。

(2)六禁止：即禁止有皮肤病、传染病患者和体表有伤口及对药物敏感者接触药品；禁止在车间内吸烟和吃东西；禁止利用车间内生产设施洗涤、挂晾、烘烤衣物或存放非生产物料；禁止将生活用品、食物及个人杂物等非生产用品带入或储存在车间内；禁止穿戴工作服、帽、鞋走出车间；禁止非生产人员随意进出车间。

(3)六洁净：即车间内表面（天花板、墙壁及地板）洁净，应平整光滑、无缝隙，不脱落散发及吸附尘粒，并能耐受清洗和消毒；机械设备洁净，无跑冒滴漏，无油垢；进车间的物料洁净；冲洗池洁净；门窗玻璃完整洁净；空气洁净，进入控制区、洁净区的空气须经净化过滤，达到规定的空气洁净度。

(4)二整齐：即生产工具、容器放置整齐；包装物料放置整齐。

3.个人卫生　制药人员的个人卫生直接影响药品质量。因此，操作人员必须以高度责任感做到：

(1)四勤：即勤剪指甲，勤理发，勤洗澡，勤换衣。

(2)四戴：进入生产现场，必须先洗手消毒，穿戴好工作衣、帽、鞋、口罩，包盖好全部头发、胡须及脚部；直接接触药物的人员应戴上手套或指套。进入控制区的人员必须穿戴本区域规定的劳保用品；到洁净区的人员，还须经净化

程序后方可进入。

(3)四不：即操作人员不得化妆；不得佩戴装饰物；不得用手直接接触药品；进入洁净区的人员不得裸手操作。

(4)一定：定期接受健康检查，建立操作人员的健康档案。

4.工艺卫生　药物制剂直接用于防病治病，卫生标准很高。因此，制剂生产过程必须保证清洁卫生，一般要求做到：

(1)直接与药物接触的机械、设备、管道、工具、容器等，用前须消毒，

用毕要及时洗净和烘干，应每天或每班清洗，连续使用时应每班清洗。

(2)各工序在生产结束后或在更换品种及规格前，必须严格执行清场制

度。非专用的设备、管道、容器应按规定拆洗、清洗或灭菌，难以彻底清洗的设备、容器、工具必须专用。

(3)原药材必须按规定除去非药用部位，洗净并干燥后方可投料。凡霉变、虫蛀和化学污染而质量不符合药用的中药材不得用于生产。经处理后的中药材严禁触地，不慎落地时要进行灭菌处理；已达卫生标准的炮制品、半成品应及时装入密闭容器；领用、操作时应以工具拿取，以防再污染。包装材料应彻底清洁并作必要的消毒处理。

(4)物料进出车间宜设立与生产和卫生要求相适应的中间站，并按品种、规格、批号分别堆放整齐，密闭封存，同时标以明显记号，建立领发核对制度，专人管理。

环境卫生、车间卫生和个人卫生是工厂文明生产的标志，工艺卫生则关系到原料药在前处理中能否做好净选去污和制剂制备过程中被再污染的问题。因此，药厂在抓好原料、辅料和工艺操作质量的同时，必须开展经常性的制药卫生、文明生产和职业道德的教育，认真制定清洁卫生制度，并严格贯彻执行。

五、空气洁净技术与应用

(一)知识准备

1.概念　空气洁净是以创造洁净的空气为主要目的空气调节措施。空气洁净技术是创造洁净空气环境的各种技术的总称。

2.空气洁净目的　①滤除空气中的粒子及附着于空气尘埃粒子的微生物(细菌本身不能活动，可附着在＞5μm的悬浮粒子上悬浮于空气中)；　②除去药物生产过程中产生的各种粉尘，防止不同药物相互污染（即交叉污染)；③调节控制空气合适的温度和湿度，排除药品生产过程中有害、高温、高湿气体，符合GMP对药品生产洁净厂房的规定。

3.洁净室（区）空气洁净度级别表　我国《药品生产质量管理规范》(GMP2010版）将无菌药品生产洁净室的空气洁净度划分四个级别，见下表2-2，洁净区微生物监测的动态标准见表2-3。

知识链接

2010 版 GMP 对空气洁净级别的划分及与旧版的区别

无菌药品生产所需的洁净区可分为以下 4 个级别：

A 级：相当于 100 级（层流）

高风险操作区，如灌装区、放置胶塞桶和与无菌制剂直接接触的敞口包装容器的区域及无菌装配或连接操作的区域，应当用单向流操作台（罩）维持该区的环境状态。单向流系统在其工作区域必须均匀送风，风速为 0.36-0.54m/s（指导值）。应当有数据证明单向流的状态并经过验证。

在密闭的隔离操作器或手套箱内，可使用较低的风速。

B 级：相当于 100 级（动态）

指无菌配制和灌装等高风险操作 A 级洁净区所处的背景区域。

C 级（相当于 10,000 级）和 D 级（相当于 100,000 级）：指无菌药品生产过程中重要程度较低操作步骤的洁净区。

表 2-2 洁净室的等级标准

洁净度级别	悬浮粒子最大允许数/m^3			
	静态		动态	
	≥0.5μm	≥5μm	≥0.5μm	≥5μm
A 级	3520	20	3520	20
B 级	3520	29	352000	2900
C 级	352000	2900	3520000	29000
D 级	3520000	29000	不作规定	不作规定

表 2-3 洁净区微生物监测的动态标准

洁净度级别	浮游菌	沉降菌 Φ	表面微生物	
	cfu/m^3	90mm	接触(Φ55)	5 指手套
		cfu /4 小时	cfu/碟	cfu/手套
A 级	<1	<1	<1	<1
B 级	10	5	5	5
C 级	100	50	25	—
D 级	200	100	50	—

洁净区与非洁净区之间、不同级别洁净区之间的压差应当不低于 10 帕斯卡。必要时，相同洁净度级别的不同功能区域（操作间）之间也应当保持适当的压差梯度。除工艺对温、湿度有特殊要求外，洁净室温度宜保持在 18℃～26℃，相对湿度 45%～65%。

(二)空气洁净技术与应用

1.空气过滤　空气洁净技术一般采用空气过滤的方式，当含尘埃粒子的空气通过多孔过滤介质时，尘埃粒子被过滤介质的微孔截留或孔壁吸附，达到与空气分离的目的。常用空气洁净技术通常采用的过滤方式是：初效过滤、中效过滤和亚高效过滤或高效过滤。

(1)初效过滤：系指过滤空气中直径较大的尘埃粒子，以达到在空气净化过程中正常地进行，并有效地保护中效过滤器的目的。

(2)中效过滤：系指过滤空气中直径较小的尘埃粒子，以达到在空气净化过程中正常地进行，并有效地保护亚高效过滤或高效过滤器的目的。

(3)亚高效过滤或高效过滤：系属于深层的末端过滤，以达到空气净化系统创造出高标准和高质量洁净空气的目的。

2.空气洁净技术分类　常用空气洁净技术分为：非层流空调系统、 层流洁净技术。

(1)非层流型空调系统：非层流型洁净空调系统设备费用低，安装简单，净化厂房为封闭式建筑，空气经滤过净化、洗涤降温、加热调温并保持室压稍大于一个大气压，室温为21～24℃，相对湿度为40%～60%。能除去大部分尘粒保证空气的洁净，而且有适宜的温度和湿度，创造一个舒适的生产环境。但非层流型净化空调装置送入的空气属紊流状气流，可使空气中夹带的混悬粒子迅速混合，由小粒子聚结成大粒子，也可使室内静止的微粒重新飞扬，而且室内死角处的部分空气出现停滞状态，故不易将尘粒除净，净化效果稍差。非层流型空调系统示意图如图2-1所示。

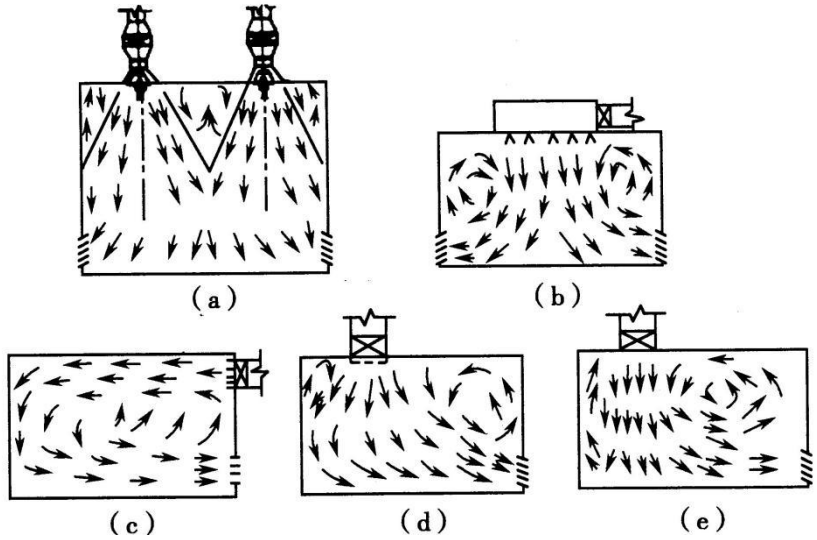


图2-1 非层流型空调系统示意图

（a）密集流线形散发器顶送双侧下回；（b）孔板顶送双侧下回；（c）侧送同侧下回；

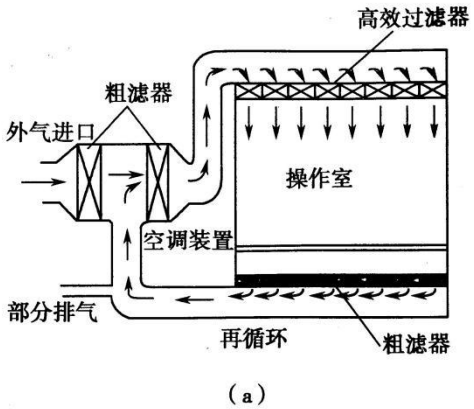
（d）带扩散板高效过滤器风口顶送单侧下回；（e）五扩散板高效过滤器风口顶送单侧下回。

(2)层流型净化系统： 层流洁净技术自 20 世纪 60 年代以来发展很快，它的气流运动形式是层流，是用高度净化的气流作载体，将操作室内产生的尘粒排出的空气净化方式。

1)特点：①层流是一种粒子流体连续稳定的运动形式，是一切粒子保持在层流层中的运动。这样，粒子不易聚结，空气流速相对提高，粒子在空气中浮动，不会聚积和沉降；②室内空气不会出现停滞状态；③外界空气已经过净化，无尘埃粒子带入室内，可提高洁净度；④新脱落的微粒很快被经过的空气带走，粒子很快就被排除，故有自行除尘能力；⑤可避免不同药物粉末交叉污染，提高产品质量及安全性，降低废品率。

2)分类：分较大型水平层流洁净室和小型层流净化工作台。根据气流方向还可分为水平层流与垂直层流。

水平层流洁净室内的空气净化是由若干台净化单元组成的一面墙体来实现，每台净化单元由送风机、静压箱体、高效空气滤过器组成。净化单元机组将套间内空气经新风滤过器吸入一部分，再吸入洁净室内循环空气，经高效空气滤过器送入洁净室内，以较高的速度从一面墙（壁）向对面墙（壁）层流流去，当流速≥0.25m/s 时，室内尘粒被气流带走，0.3μm 以上的尘粒可除去 99.97%，达到无菌要求。一部分由余压阀排出室外，大部分经回风夹层风道吸到净化单元循环使用。这样在洁净室内形成空气横向水平层流，达到净化空气的目的。水平层流洁净室的构造如图 2-2 所示。



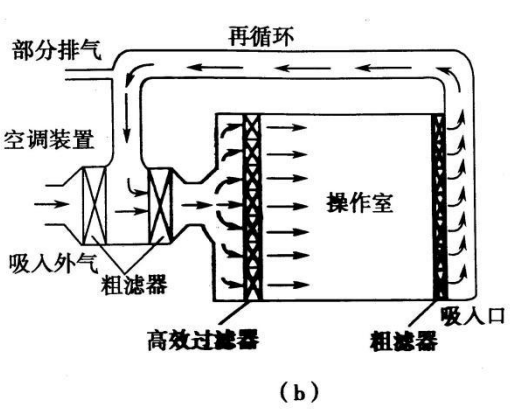


图 2-2 垂直层流洁净室构造示意图　　图 2-3 水平层流洁净室构造示意图

垂直层流洁净室的构造和工作原理如图 2-3 所示。由图可知，垂直层流洁净室的工作原理与水平层流洁净室相同。洁净空气从天棚沿垂直方向均匀地流向地面回

风格栅，房间断面风速≥0.35m/s。

知识链接

层流洁净工作台

洁净工作台的气流方向也可分为水平层流和垂直层流。垂直层流洁净工作台应用较多，效果也较好。其工作原理是使通过高效过滤器的洁净空气在操作台内形成层流气流，直接覆盖整个操作台面以获得局部洁净环境。

(三)洁净室的选择与卫生管理

1.洁净室的选择　药厂生产车间一般根据洁净度不同分为A、B、C、D四个级别。根据不同剂型和不同的工艺要求，药品生产分别在以上区域完成。

无菌药品的生产操作环境可参照表格2-4中的示例进行选择。

表2-4 灭菌制剂生产操作环境

洁净度级别	最终灭菌产品	非最终灭菌产品
A级（C级背景下）	高污染风险的产品灌装（或灌封）	
A级（B级背景下）		1.处于未完全密封状态下产品的操作和转运，如产品灌装（或灌封）、分装、压塞、轧盖等； 2.灌装前无法除菌过滤的药液或产品的配制； 3.直接接触药品的包装材料、器具灭菌后的装配以及处于未完全密封状态下的转运和存放； 4.无菌原料药的粉碎、过筛、混合、分装。
B级		1.处于未完全密封状态下的产品置于完全密封容器内的转运； 2 直接接触药品的包装材料、器具灭菌后处于密闭容器内的转运和存放。
C级	1.产品灌装（或灌封）； 2.高污染风险产品的配制和过滤； 3.眼用制剂、无菌软膏剂、无菌混悬剂等的配制、灌装（或灌封）； 4.直接接触药品的包装材料和器具最终清洗后的处理。	1.灌装前可除菌过滤的药液或产品的配制； 2.产品的过滤。
D级	1.轧盖； 2.灌装前物料的准备； 3.产品配制（指浓配或采用密闭系统的配制）和过滤直接接	直接接触药品的包装材料、器具的最终清洗、装配或包装、灭菌。

	触药品的包装材料和器具的最终清洗。

口服液体和固体制剂、腔道用药（含直肠用药）、表皮外用药品等非无菌制剂生产的暴露工序区域及其直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序区域，应当参照“无菌药品”附录中 D 级洁净区的要求设置，企业可根据产品的标准和特性对该区域采取适当的微生物监控措施。

2.卫生管理　为保证洁净室能保持良好状态，环境质量符合国家标准，建议做到以下要求：①保持洁净区内所有的建筑物表面光滑、洁净、完好；②地漏干净，消毒并常保持液封状态，盖严上盖。洗手池、器具和洁具清洗池等设施，应里外保持洁净、无浮尘、垢斑和水迹；③缓冲室（气闸）、传递柜、传递窗等缓冲设施的两扇门不能同时打开，随时检修气闸门；④洁净区内所有物品应定数、定量、定置。生产用具应按规定程序进行清洁、消毒后定置；⑤更换品种或工作结束要有足够的时间进行清场、清洁与消毒，并做好记录；⑥保持室内正压，定期监测空气质量。定期清洗回风滤网和定期清洗更换空气过滤器；⑦经常对员工进行 GMP 培训，增强安全生产意识。对出入生产车间人员进行控制和实行登记制度。

各洁净区的着装要求规定如下：

D 级洁净区：应当将头发、胡须等相关部位遮盖。应当穿合适的工作服和鞋子或鞋套。应当采取适当措施，以避免带入洁净区外的污染物。

C 级洁净区：应当将头发、胡须等相关部位遮盖，应当戴口罩。应当穿手腕处可收紧的连体服或衣裤分开的工作服，并穿适当的鞋子或鞋套。工作服应当不脱落纤维或微粒。

A/B 级洁净区：应当用头罩将所有头发以及胡须等相关部位全部遮盖，头罩应当塞进衣领内，应当戴口罩以防散发飞沫，必要时戴防护目镜。应当戴经灭菌且无颗粒物（如滑石粉）散发的橡胶或塑料手套，穿经灭菌或消毒的脚套，裤腿应当塞进脚套内，袖口应当塞进手套内。工作服应为灭菌的连体工作服，不脱落纤维或微粒，并能滞留身体散发的微粒。

个人外衣不得带入通向 B 级或 C 级洁净区的更衣室。每位员工每次进入 A/B 级洁净区，应当更换无菌工作服；或每班至少更换一次，但应当用监测结果证明这种方法的可行性。操作期间应当经常消毒手套，并在必要时更换口罩和手套。

洁净区所用工作服的清洗和处理方式应当能够保证其不携带有污染物，不会污染洁净区。应当按照相关操作规程进行工作服的清洗、灭菌，洗衣间最好单独设置。

第二节 中药制剂防腐与防虫技术

中药制剂由于原料质量、生产工艺、设备条件等原因，有时会出现成品霉变、染菌及虫蛀等情况，严重地影响了药剂的质量，往往造成大量制剂报废，甚至危　害人体的健康，应该引起高度的重视，在制剂生产条件和处方工艺设计等方面，采取积极有效的措施，解决好防腐与防虫的问题。

一、防腐技术

(一)液体制剂的防腐

1.防腐措施　微生物的生长需要一定的水分，如细菌在水分较多时才能生长，霉菌在含有一定水分的干物料中也能生长。同时微生物的生长繁殖还需要多种物质，其中主要是二氧化碳和氮。此外，pH 和氧气对微生物的生长也有影响。液体制剂极易被微生物污染，尤其是含有营养物质时，微生物更易在其中滋长繁殖。如利用中药浸提液配制的合剂、糖浆剂等，由于其中含有糖类、蛋白质等营养性物质，一旦被微生物污染，就很可能使制剂霉败变质。

液体制剂的防腐是一种综合性的措施，首先应当注意防止微生物的污染，包括：①严格控制制药环境卫生和操作人员个人卫生，按有关规定，生产配制环境应达到一定的洁净程度，生产用具也应进行清洁或灭菌处理；②严格控制原辅料质量，所用的原料（如原药材、浸膏）、辅料（如蔗糖、水）及包装材料（如药瓶、软木塞）都应进行必要的消毒、灭菌及微生物学检验，符合有关规定后，才可投料使用；③合理制定制备工艺，尽量缩短生产周期，减少药品与空气接触的机会。其次在处方设计上，也可采取一些措施，以抑制微生物的生长，如调整 pH、添加适当的防腐剂等。

2.防腐剂　又称抑菌剂，系指能抑制微生物生长繁殖的化学药品。为了防止制剂中微生物的生长繁殖，可加入适当的防腐剂。防腐剂与杀菌剂之间往往没有严格的界限，同一种化学药品在低浓度时呈现抑菌作用，而在高浓度时则能杀菌。防腐剂的防腐效力一般与剂型、制剂的 pH、药物的性质及微生物的种类、数量等因素有关。

(1)防腐剂的要求：制剂制备时，应根据各个品种的不同要求，选用合适的防腐剂，一般应注意：①防腐剂本身用量小、无毒性和无刺激性；②药液中溶解度能达到抑菌的有效浓度；③性质稳定，贮存时防腐效力不变化，也不与制剂中其他成分起反应；④无特殊气味；⑤能对一切微生物有防腐力，包括革兰氏阳性菌和革兰氏

阴性菌、霉菌和酵母菌。

(2)常用的防腐剂

1)苯甲酸与苯甲酸钠：为常用防腐剂，有较好的抑菌作用，适用于内服和外用制剂，一般用量为0.1%～0.25% 。本品的防腐作用主要是靠未解离的分子，其离子几乎无抑菌作用。因此，pH对苯甲酸一类的抑菌作用影响很大，降低pH对防腐作用有利。苯甲酸在pH 4以下作用较好。苯甲酸钠的作用与苯甲酸相同，pH增高时解离度增大，防腐力降低。因此，在pH较高时，用量应增加，如pH为5时，其用量应不少于0.5%。苯甲酸的溶解度，在水中为1:345（20℃），在乙醇中为1:2.3（20℃）。苯甲酸钠在水中的溶解度为1:1.8（20℃）。

2)对羟基苯甲酸酯类（尼泊金类)：这是一类优良的防腐剂，对真菌的抑菌效能较强，但对细菌较弱，广泛地应用于内服药液作防腐剂。尼泊金类有甲、乙、丙、丁四种酯。无毒，无味，无臭，不挥发，化学性质稳定，在酸性、中性、碱性中均有效，在酸性溶液中作用最好，在微碱性溶液中作用减弱，这是因为酚羟基的解离作用所致。几种酯的合并应用有协同作用，效果更好。如乙酯与丙酯的1:1混合物，乙酯与丁酯的4:1混合物，用量均为0.01%～0.25% ，用于中药糖浆剂效果较好。各种酯类在不同溶剂中的溶解度以及在水中的抑菌浓度见表2-5。

表2-5　对羟基苯甲酸酯类的溶解度和抑菌浓度（水溶液中）

酯类	溶解度（25℃）/(g/mL)					抑菌能力
	水	乙醇	甘油	丙二醇	脂肪油	抑菌浓
甲酯	0.25	52	1.3	22	2.5	0.05～0.25
乙酯	0.16	70		25		0.05～0.15
丙酯	0.04	95	0.35	26	2.6	0.02～0.075
丁酯	0.02	210		110		0.01

对羟基苯甲酸酯类在水中较难溶解，配制时可用下列两种方法。①先将水加热至80℃左右，加入对羟基苯甲酸酯类搅拌使溶解。②先将对羟基苯甲酸酯类溶解在少量乙醇中，然后在搅拌下慢慢加入水中使溶解。

吐温类能增加对羟基苯甲酸酯类的溶解度，但能降低抑菌效率，因为它们之间会发生络合作用，从而使溶液中防腐剂的实际浓度大为降低。故在含吐温类的药液中，不宜选用对羟基苯甲酸酯类作防腐剂。

3)乙醇：含 20%（体积分数）的乙醇即有防腐作用。如另含有甘油、挥发油等抑菌性物质时，低于 20%的乙醇也可达到防腐目的。在中性或碱性药液中含量需在 25%以上才能防腐。在中药糖浆制备中，除使用其他防腐剂外，还可加 10%～20%的乙醇以增强抑菌效果。

4)山梨酸：山梨酸微溶于水（约 0.2%、20℃），可溶于乙醇（12.9%、20℃）、甘油（0.31%）、丙二醇（5.5%）。常用浓度为 0.15%～0.2%。本品对真菌和细菌均有较强的抑菌作用，特别适用于含有吐温类液体制剂的防腐。吐温类对本品也会发生络合作用而降低防腐力，但在常用浓度约为 0.2%的情况下，仍有较好的抑菌力。山梨酸在水中的最低抑菌浓度为 0.07%～0.08%。

知识链接

其他防腐剂介绍

1.酚类及其衍生物（酚、甲酚、氯甲酚） 常用作注射剂的抑菌剂。

2.三氯叔丁醇　一般用于微酸性药液中，常用抑菌浓度为 0.25%～0.5%。

3.苯甲醇　局部止痛剂，常用浓度为 1%～4%；浓度为 0.5%～1%也有抑菌作用，适用于偏碱性药液。

4.季铵盐类　有苯扎氯铵、苯扎溴铵和度米芬。前两者可作为外用溶液的防腐剂，用量约 0.01%，具有杀菌和防腐作用。后者可作口含的安全消毒剂，用于口腔或喉部疾病，用量通常为 0.1%。

5.脱水乙酸（DHA）　可用作饮料、制剂和化学日用品的防腐剂，常用浓度为 0.1%。

6.硝酸苯汞　常用浓度为 0.001%～0.002%。

7.硫柳汞　常用浓度为 0.01%～0.02%，易溶于水，为有效防腐剂。

8.30%以上的甘油溶液同样具有防腐作用。

(二)固体制剂的防腐

中药固体类制剂如丸剂、片剂、散剂等，多数是以中药原药材直接打粉制成。中药原药材及辅料、包装材料中含有大量微生物，未经特殊处理就制成一定剂型，在某些条件下，成品往往会出现细菌总数超限度、霉变等情况，成为影响中药固体制剂质量的重要因素。

由于中药固体制剂生产过程的一些特殊性，要完全防止和避免微生物污染是比

较困难的，但如果采取适当的预防措施，就能达到减少污染、阻止微生物生长繁殖的目的。这些措施主要包括下列几个方面。

1.原药材处理　药材采集后大都带有微生物，除及时应用新鲜药材外，要采用适当的方法进行干燥。干燥既能杀死相当数量的微生物，还会因药材中水分减少阻止它们的生长繁殖。药材保存过程中也应密切注意防潮、防霉，并经常进行熏蒸灭菌，以保证原药材的质量。

有些中药固体制剂采用原药材直接打粉混合制备的传统工艺，为保证制剂的质量，防止微生物污染成品，对处方中所用的中药材除了用水冲洗干净以外，还应根据药物的性质进行必要的灭菌处理，才可投料应用。对于耐热或不含挥发性成分的中药材可用干热灭菌或湿热灭菌；对于不耐热或含挥发性成分的中药材可用乙醇喷洒灭菌、环氧乙烷气体灭菌或60Co-γ射线辐射灭菌。也有报道，对于原药材的粉粒可采用微波灭菌或超高温瞬间灭菌。

2.辅料处理　中药固体制剂中加入的各种辅料均有可能带入微生物，因此，对辅料要分别采取防菌灭菌处理。如蜜丸制备时，主要辅料蜂蜜带有一定数量的微生物，而且营养丰富适宜微生物生长繁殖，所以要先炼蜜。在熬炼过程中，可杀死绝大部分微生物。炼蜜完成后，或趁热使用，或密闭保存，以防再次污染。制水丸用的润湿剂——水，也应注意使用新鲜冷开水或无菌的纯化水。

3.包装材料处理　适合于中药固体制剂的包装材料很多。但包装材料从生产到使用过程很长，极易染菌，亦需要选择适当的方法灭菌，否则生产出的药品会因包装材料而染菌。此外，成品的包装质量也很重要，封口应当严密，达到防潮、防菌和防尘的要求。

4.控制生产过程污染　制剂制备过程中所使用的设备、工具、容器均应采用适当的方法灭菌或消毒。

5.注意环境卫生与个人卫生　制剂生产场地的环境及操作人员的个人卫生应按制药环境卫生的要求执行。

6.建立必要的检验制度　为及时了解产品的污染程度及原因，应对原料、半成品、成品等各环节定期抽样进行微生物学检验，随时掌握产品的卫生质量，分析被污染的原因，并采取适当的措施以排除污染。

二、防虫技术

防虫主要是防止仓库害虫的危害，许多动植物药材和中药制剂，由于本身含有可供害虫生长繁殖所需的养分，加上自然界危害中药的害虫种类多、繁殖快、适应

能力强、分布广，若加工制作不当，保管不善，中药及其制剂就很容易被害虫感染，这些感染的害虫，在适宜的条件下滋长繁殖，造成虫害。

危害中药及其制剂的害虫常见的有米象、谷象、大谷盗、药谷盗及螨类等数十种。中药及其制剂被害虫感染的途径主要有：①药材的采收、加工、运输、贮藏过程；②制剂生产用的辅料、包装材料；③制剂生产与加工过程；④包装不严密；⑤贮藏条件不佳。

防虫措施，首先应当注意杜绝虫源，认真分析害虫感染的可能途径，有目的地采取相应措施，如对中药材、中药饮片、辅料及包装材料进行必要的灭虫处理，对贮藏各类物品的仓库进行科学管理，以防止害虫的感染及滋生繁殖。因此，储存易生虫药材，首先要选择干燥通风的库房，其次，要保持库内外清洁，此外，按照“先进先出”的原则，合理地安排易生虫的药材出库。

预防药材生虫的主要方法有：

一．传统贮藏保管技术

传统贮藏保管技术是我国药学工作者在长期生产实践中积累的丰富经验的结晶，具有经济、有效、简便易行等优点。主要包括清洁养护法、通风法、晾晒法、吸湿法、密封法、对抗贮藏法等。

1．清洁养护法　是指对库房、贮存容器保持清洁和定期消毒，是贮存保管工作的基础。重视库房的清洁卫生工作，是杜绝害虫、霉菌传播和生存的最基本、最有效方法。

2．密封法　密封法是将中药材用导热性能差、隔热性能好或不透气材料严密封闭，使其与外界环境隔绝，尽量减少这些因素对其影响的贮藏方法。能起到防潮、防热、防冻的作用，能有效地防止虫蛀、霉变、气味散失等变异现象的发生。

3．通风法　通风法是利用空气的自然流动或机械产生的风，使库内外的空气交换、达到调节库内空气温湿度的方法。适用于怕热、怕潮的中药及其炮制品。

4．吸湿法　是指用吸湿剂或空气去湿机来降低库内相对湿度的方法。此法在梅雨季节最为常用。常用的吸湿剂有生石灰、无水氯化钙、硅胶、木炭、炉灰或草木灰等。

5．对抗贮藏法　将两种炮制品分别同贮于一个密闭容器中或将炮制品与一些有特殊气味的物品同贮，起到抑霉、防蛀的贮存方法。如花椒、吴茱萸、细辛或毕橙茄与蛤蚧、鹿茸、鹿筋、海马或白花蛇等同贮，大蒜与土鳖虫、斑蝥、全蝎或蜈蚣等同贮，可防虫蛀；滑石块与柏子仁同贮，可防霉变和泛油；丹皮与泽泻同贮互不

生虫、不变色等。含油脂类、糖类、挥发油类及贵重的中药及其炮制品可采用喷洒少量95%药用乙醇或50%的白酒密封贮存，可达到防蛀、防霉的效果。

二、现代贮藏保管养护新技术

1．气调养护技术　是20世纪80年代兴起的一种新技术，是将中药置于密封的环境中，利用控制影响中药变异的空气中的氧浓度进行贮藏保管。其原理是通过充氮降氧、充二氧化碳降氧的方法，人为的造成低氧状态或高浓度的二氧化碳状态，抑制中药及其炮制品、害虫及微生物等有机体的生理代谢活动，达到杀虫、防虫、防霉的效果。一般情况下，氧浓度在8％以下，二氧化碳浓度在20％以上，温度25～28℃，密封15～30天，可起到防虫效果；氧浓度在2％以下，二氧化碳浓度在50％以上，温度 25～28℃，密封15～30天，具有可靠的杀虫抑菌效果；氧浓度在0.5％以下，可起到杀螨和抑菌作用。该法费用低，不污染环境和药物，劳动强度小，保存效果好，易管理，是一种具有实际应用价值的绿色环保新技术。

2．气体灭菌技术　主要是环氧乙烷及其混合气体的灭菌杀虫技术。其作用机理主要是：环氧乙烷及其混合气体能与细菌蛋白分子中氨基、羟基、酚羟基或巯基中的活泼氢原子起加成反应，生成羟乙基衍生物，使细菌代谢受阻而产生不可逆的杀灭作用。其特点是：有较强的扩散性和穿透力，对各种细菌、霉菌及昆虫、虫卵均有十分理想的杀灭作用。但环氧乙烷沸点低（13～14℃），具有易燃、易爆的缺点。如将环氧乙烷与氟力昂按国际通用配方使用，则可克服上述缺点。

3．低温冷藏技术 是利用制冷机械设备产生冷气，将库温控制在0-10℃之间的贮藏方法。该法能使害虫冻僵麻痹甚至死亡，实际效果好，能防止中药泛油、变色、潮解溶化、挥发及发酵等变异现象，特别是一些受热易变异的珍贵药物，可达到安全贮存的目的。但投资较大，费用较高。若将库温控制在8～15℃之间，称低温贮藏，效果好，成本低。

4．蒸汽加热技术　蒸汽加热是利用蒸汽杀灭中药中的霉菌、杂菌及害虫的方法。是一种简单、廉价和可靠的灭菌技术。蒸汽灭菌按灭菌温度的高低，可分为低高温长时灭菌、亚高温短时灭菌和超高温瞬时灭菌三种方法。目前我国常用的是低高温长时灭菌法。许多研究表明，采用超高温瞬时灭菌，即将待灭菌物迅速加热到150℃，经2～4秒钟就可完成灭菌过程，既能节约能源，又不会对中药成分产生影响，是一种无残毒、低成本的实用灭菌方法。

5．无菌包装技术　是中药材较适宜采用的贮存养护新方法。先将中药品灭菌，然后装入一个杂菌无法生长的容器内，避免了再次污染的机会，在常温下，不需任

何防腐剂或冷冻设施，在规定时间内不会出现霉变现象。该法将灭菌与无菌包装相结合，可避免中药饮片二次污染，达到有效的防霉效果。进行无菌包装时要具备3个基本条件：一是包装环境无菌；二是贮存物无菌；三是包装容器无菌。

6．挥发油熏蒸防霉技术　利用一些中药挥发油的挥发特性，用以熏蒸中药，而达到抑菌或灭菌目的的方法。该技术特点是：能迅速地破坏霉菌结构，使霉菌孢子脱落与分解，从而达到防霉的作用。同时，对药物色泽、气味及药物成分无明显影响，且无毒无害，适用面广。目前，以花椒、丁香、山苍子等含挥发油的效果较佳。

7．气幕防潮技术　气幕又称气帘或气闸，是装在库房门上，配合自动门以防止库内冷空气排出库外、库外潮热空气侵入库内的装置，从而达到防潮、保持库内温度相对稳定的目的。有关实验结果表明，采用该法，即使在梅雨季节，库内相对湿度和温度也相当稳定。

8.机械吸潮技术　利用空气除湿机吸收空气中的水分，降低库房内的相对湿度，保持环境干燥而达到防蛀、防霉、防泛油、防变色的效果。该法费用较低，不污染药物，是一种较好的除湿方法。现已普遍应用，是库存药品养护的必备设备。

9．电热干燥技术　是利用电热干燥技术及其设备，如红外、远红外辐射干燥、微波干燥等，使药物所含水分蒸发，降低水分含量，控制药物变异现象的发生，同时，能杀死害虫和微生物。

10．60Co-γ射线辐射技术　60Co-γ射线为一种高能射线，具有很强的穿透力和杀菌能力，可用于密封包装而无机械损害，灭菌时间短，不增温等特点。适用于不耐热的中药灭菌。因此，是目前较理想的灭菌方法。但因建投资大，设备复杂，防护措施严，费用高，维护难等原因而难以推广。

第三节 灭菌技术

一、概念分类

(一)基本概念

1.无菌　系指物品中不含任何活的微生物。

2.灭菌　系指用适当的物理或化学手段将物品中活的微生物杀灭或除去的方法。

3.消毒　系指用物理或化学等方法杀灭物体上或介质中的病原性微生物。

4.防腐　系指用物理或化学等方法抑制微生物的生长、繁殖，亦称抑菌。

(二)灭菌参数

1.D 值　D 值系指在一定温度下，杀灭 90%微生物所需的灭菌时间。

2.Z 值　Z 值指灭菌时间减少到原来的 1/10 所需升高的温度。如 Z=10℃，意思是灭菌时间减少到原来灭菌时间的 10%，而具有相同的灭菌效果，所需升高的灭菌温度为 10℃。

3．F 值　F 值为在一系列温度 T 下给定 Z 值所产生的灭菌效力与在参比温度 T0 下给定 Z 值所产生的灭菌效力相同时，T0 温度下所相当的灭菌时间，以分为单位。目前仅限于干热灭菌的验证。

4.F0 值　F0 值为一定灭菌温度（T），Z 为 10℃所产生的灭菌效果与 121℃，Z 值为 10℃所产生的灭菌效力相同时所相当的时间。又称为标准灭菌时间。F0 目前仅限于热压灭菌的验证。

为了保证 F0 值的灭菌效果，应注意以下两个问题：①若 N0 越大，即被灭菌物中微生物数越多，则灭菌时间越长，故尽可能减少各工序中微生物对药品的污染，分装好的药品应尽快灭菌，以使初始微生物数在最低水平；②应适当考虑增强安全因素，一般增加 50%。如规定 F0 为 8 分钟，则实际操作应控制 F0 为 12 分钟为好。

(三)分类

中药制剂生产中灭菌与无菌技术可分为三大类：物理灭菌技术、化学灭菌技术和无菌操作技术。

二、物理灭菌技术

物理灭菌技术主要是利用蛋白质与核酸具有遇热、射线不稳定的特性，采用加热、射线照射和过滤方法，杀灭或除去微生物的技术。该技术包括干热灭菌技术、湿热灭菌技术、过滤灭菌技术和射线灭菌技术。

(一)干热灭菌技术

1.含义　是指将物品置于干热灭菌柜、隧道灭菌器等设备中，利用干热空气达到杀灭微生物或消除热原物质的技术。包括火焰灭菌技术和干热空气灭菌技术。

2.特点　高温使细菌原生质凝固、细菌的酶系统破坏。

3.分类

(1)火焰灭菌技术：指直接在火焰中烧灼灭菌的技术。灭菌迅速、可靠、简便，适用于耐火焰材质的物品，如金属、玻璃及瓷器等用具的灭菌，不适用于药品的灭菌。

(2)干热空气灭菌技术：指在高温干热空气中灭菌的技术。

由于干热空气穿透力弱，且不均匀，空气比热值小，因此干热空气灭菌的温度不易均匀，灭菌温度较高，灭菌时间较长。

《中国药典》2010 版规定干热灭菌条件为：160～170℃ 2 小时以上；170～180℃ 1 小时以上；250℃45 分钟以上。该法适用于耐高温的玻璃制品、金属制品以及不允许湿气穿透的油脂类和耐高温的粉末化学药品等。粉针的无菌瓶的干燥常采用干热灭菌法。不适于橡胶、塑料及大部分药品。

(二)湿热灭菌技术

1.含义　指将物品置于灭菌柜内利用高压饱和蒸汽、过热水喷淋等手段使微生物菌体中的蛋白质、核酸发生变性而杀灭微生物的技术。

2.特点　蒸汽比热大，穿透力强，容易使蛋白质变性或凝固；在相同温度条件下，湿热灭菌的效果要比干热灭菌的效果好。湿热灭菌技术应用最广泛、灭菌效果好、操作简便、易于控制。

3.分类　包括热压灭菌技术、流通蒸汽灭菌技术、煮沸灭菌技术、低温间歇灭菌技术。

(1)热压灭菌技术：指用高压的饱和水蒸汽加热杀灭微生物的技术。其特点是具有很强的灭菌效果，灭菌可靠，能杀灭所有细菌繁殖体和芽胞，是在制剂生产中应用最广泛的一种灭菌技术。

热压灭菌条件：热压灭菌所需的温度（蒸汽表压）与时间的关系是压力越大，灭菌所需时间越短。如 115℃(67kPa)，30min；121℃(97kPa)，20min；126℃(139kPa)，15min。

适用范围：耐高压蒸汽的药物制剂、玻璃容器、金属容器、瓷器、橡胶塞、膜过滤器等。

设备：灭菌锅和热压灭菌柜，卧式热压灭菌柜是一种常用的大型灭菌设备，其基本结构如图 2-4。

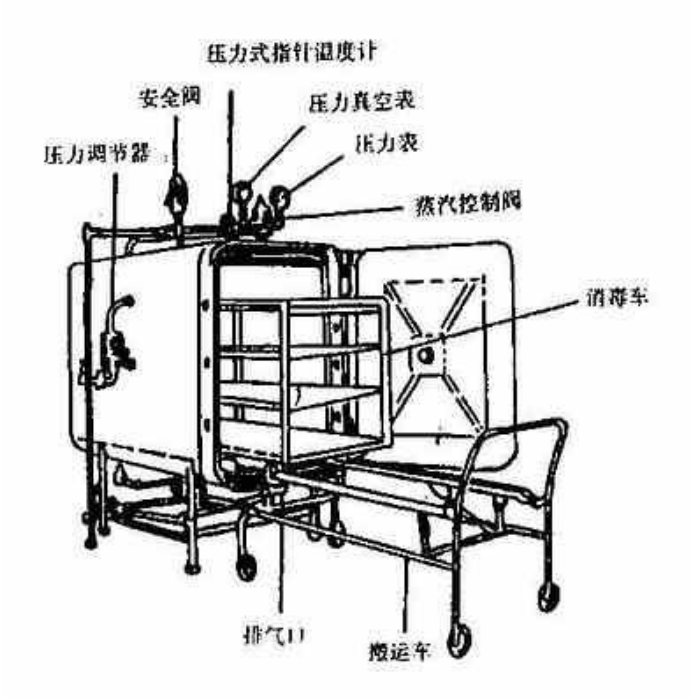


图 2-4　卧式热压灭菌柜

卧式热压灭菌柜的操作方法：在使用前将柜内用刷子洗净。先开夹套中蒸汽加热约 10 分钟，夹套压力上升至所需压力时，将待灭菌的物品排列于格车架上，推入柜室，关闭柜门，并将门闸旋紧。待夹套加热完成后，将加热蒸汽通入柜内，当温度上升至规定温度（如 115.5℃）时，将此时刻定为灭菌开始时间，柜内压力表应固定在规定压力（如表压 70kPa 左右）。在灭菌时间到达后，先将蒸汽关闭，排气，当蒸汽压力降至“0”时，柜门即可开启，待冷却后将灭菌物品取出。

为保证灭菌效果，灭菌过程中应注意：①必须使用饱和蒸汽；②必须将灭菌器内的冷空气排尽；如果灭菌器内有冷空气存在，则压力表上的压力是蒸汽与空气二者的总压，并非纯蒸汽压，温度达不到规定值。实验证明，加热蒸汽中含有 1%的空气时，传热系数降低 60%，因此，在灭菌柜上，往往附有真空装置，以便在通入蒸汽前将柜内空气尽可能抽尽；③灭菌时间必须由全部药液温度真正达到所要求的温度时算起；④灭菌完毕后停止加热，必须使压力逐渐降到 0，才能放出锅内蒸汽，使锅内压力和大气压相等后，稍稍打开灭菌锅，待 10～15 分钟，再全部打开，以免柜内外压力差和温度差太大，造成被灭菌物冲出或玻璃瓶炸裂而伤害操作人员，确保安全生产。

(2)流通蒸汽灭菌技术：指在常压下使用 100℃流通蒸汽加热杀灭微生物的技术。通常灭菌时间为 30～60 分钟。本法不能保证杀灭所有的芽胞，系非可靠的灭菌法，可适用于消毒及不耐高热的制剂的灭菌。

(3)煮沸灭菌法技术：指把待灭菌物品放入沸水中加热灭菌的技术。通常煮沸30～60分钟。本法灭菌效果差，常用于注射器、注射针等器皿的消毒。必要时加入适当的抑菌剂，如甲酚、氯甲酚、苯酚、三氯叔丁醇等，可杀死芽胞菌。

(4)低温间歇灭菌技术：指将待灭菌的物品，用60～80℃水或流通蒸汽加热1小时，将其中的细胞繁殖体杀死，然后在室温中放置24小时，让其中的芽胞发育成为繁殖体，再次加热灭菌、放置，反复进行3～5次，直至消灭芽胞为止。本法适用于不耐高温、热敏感物料和制剂的灭菌。该法的缺点是费时，工效低，且芽胞的灭菌效果往往不理想，必要时加适量的抑菌剂，以提高灭菌效率。

影响湿热灭菌法的影响因素：①细菌的种类与数量：不同细菌或同一细菌不同发育阶段对热的抵抗力有所不同；细菌的数量越少，灭菌时间越短；②蒸汽的性质：饱和蒸汽热含量较高，热的穿透力较大，灭菌效力高；湿饱和蒸汽带有水分，热含量较低，穿透力差，灭菌效力较低；过热蒸汽温度高于饱和蒸汽，但穿透力差，灭菌效力低；③药物性质与灭菌时间：一般而言，灭菌温度越高，灭菌时间越长，药品被破坏的可能性越大，因此必须要考虑药物的稳定性，在达到有效灭菌的前提下，尽可能降低灭菌温度和缩短灭菌时间；④介质的性质：制剂中含有糖、蛋白质等营养物质，使细菌抗热性增强。同时细菌的生活能力也受介质pH值的影响，一般中性环境其耐热性最大，碱性次之，酸性不利于细菌的发育。

(三)射线灭菌技术

1.含义　指将灭菌物品置于适宜放射源辐射的γ射线或适宜的电子加速器发生的电子束中进行电离辐射而达到杀灭微生物的技术。常用60Co-γ射线辐射灭菌。

2.分类

(1)辐射灭菌技术：指以放射性同位素（60Co或137Cs）放射的γ射线杀灭微生物和芽孢的技术。其特点是不升高灭菌产品的温度，穿透性强，灭菌效率高；但设备费用高，对操作人员存在潜在的危害性，对某些药物（特别是溶液型）可能使药效降低或产生毒性物质。适合于不耐热药物和制剂的灭菌，常用于维生素、抗生素、激素、药材和中药制剂、医疗器械、药用包装材料和高分子材料等物质的灭菌。

(2)微波灭菌技术：微波是指频率在300兆赫到300千兆赫之间的高频电磁波，其产生的热效应使微生物体内蛋白质变性而失活，非热效应干扰了微生物的正常新陈代谢，破坏微生物生长条件。

微波灭菌是指用微波照射而产生的热效应和非热效应相结合杀灭微生物的技术。其原理是利用高频电场使物质分子内部极化迅速升温而灭菌。

微波灭菌特点是微波能穿透到介质和物料的深部，可使介质和物料表里一致地加热，且具有低温、快速、高效、均匀、不污染环境、操作简单、易维护、保质期长等优点。适用于对热压不稳定的药物制剂，特别适用于水性注射液的灭菌。

(3)紫外线灭菌技术：指用紫外线照射杀灭微生物的技术。一般用于灭菌的紫外线波长是 200～300nm，灭菌力最强的波长是 254nm。其灭菌原理是紫外线能使细菌核酸蛋白变性，且照射产生微量臭氧从而达到共同杀菌作用。

由于紫外线以直线传播，可被不同的表面反射或吸收，穿透力微弱，适用于被照射物表面灭菌、无菌室的空气及蒸馏水的灭菌。不适合药液灭菌及固体物料深部灭菌。普通玻璃可吸收紫外线，因此装于容器中的药物不能用紫外线灭菌，如中药安瓿。一般 6m3～15m3，装 30w 紫外灯一只；灯距地面 1.8ｍ～2.2m，温度 10℃～55℃，湿度 45%～60%。一般在操作前开启紫外灯 1～2 小时，操作时关闭。若必须在操作过程中照射，应对操作者的皮肤和眼睛采用适当的防护。保持灯管清洁，注意有效使用期限。

(四)过滤除菌技术

指利用细菌不能通过致密具孔滤材的原理以除去气体或液体中微生物的技术，是一种机械除菌的技术。适用于对热不稳定的药物溶液、气体、水或原料的除菌。配合无菌操作技术进行，成品应作无菌检查，以保证除菌质量。

供灭菌用的滤器，要求能有效地从溶液中除净微生物，而对溶液无吸附作用，且无介质脱落，滤器容易清洗，操作简便。灭菌过滤器一般选用孔径 0.22μｍ或 0.3μｍ微孔薄膜滤器或 G6 号垂熔玻璃漏斗。

常用的滤器有：①微孔薄膜滤器：药液或空气的除菌。滤过除菌选用 0.22μｍ以下的薄膜。②垂熔玻璃滤器：包括垂熔玻璃滤斗、滤球、滤棒。垂熔玻璃滤球和滤棒规格有 G1～G6 号，其中滤除细菌用 G6 号（孔径 1.5μｍ以下）。垂熔玻璃滤棒规格有粗、中、细三号；仅用于灭菌制剂粗滤。

由于垂熔玻璃滤器的化学性质稳定，对药物溶液不吸附，也不影响药液的 pH，故药剂制备中常用于滤除杂质和除菌，G6 号（孔径 1.5μｍ以下）或 6 号（孔径 2μｍ以下）垂熔玻璃滤器作为滤过除菌用。

3. 砂滤棒

(1)硅藻土滤棒（苏州滤棒）：分粗、中、细号，可滤除溶液中颗粒杂质及一部分细菌。粗号滤孔 8μｍ～12μｍ；中号滤孔 5μｍ～7μｍ；细号滤孔 3μｍ～4μｍ。

(2)多孔素瓷滤棒（唐山滤棒）：按孔径大小分八级，1.3μｍ以下可滤除部分细

菌。常用于注射剂预滤。

三、化学灭菌技术

化学灭菌技术是指用化学药品直接作用于微生物而将其杀死的技术。用于杀灭细菌的化学药品称为杀菌剂，可分气体杀菌剂和液体杀菌剂。杀菌剂仅对微生物繁殖体有效，不能杀灭芽孢。化学杀菌剂的杀灭效果主要取决于微生物的种类和数量、物体表面光洁度、多孔性以及杀菌剂的性质。化学灭菌的目的在于减少微生物的数目，以控制一定的无菌状态。

(一)气体灭菌法

指用化学消毒剂形成的气体杀灭微生物的技术。该法特别适用于环境消毒以及不耐热的医用器具、设备和设施等的消毒。也用于粉末注射剂，不适合对产品质量有损害的场合。同时应注意杀菌剂的残留和与药物可能发生的相互作用。

1.环氧乙烷灭菌技术　制药工业用于灭菌的气体多用环氧乙烷。环氧乙烷的浓度为 850～900mg/L 时，在 45℃维持 3 小时；浓度为 450mg/L 时，在 45℃维持 5 小时。环氧乙烷具有可燃性，与空气混合，空气含量达 3.0%（V/V）即可爆炸，因此，应用时需用90%二氧化碳或88%氟里昂稀释。灭菌与温度、湿度有关，相对湿度以40%～60%，温度以 22℃～55℃为宜。本品对人的皮肤、眼粘膜有损害，吸入后可产生水泡或结膜炎，应用时应当注意。本法适用于对热敏感的固体药物、塑料容器、塑料包装的药物、橡胶制品、注射器、针头、衣着、敷料及器械等。环氧乙烷灭菌的缺点是时间长，费用较贵。

2.甲醛蒸气熏蒸灭菌技术　甲醛是杀菌力很强的广谱杀菌剂。应用甲醛溶液加热熏蒸灭菌时，一般采用气体发生装置。

操作要点：采用蒸汽加热夹层锅，使液态甲醛汽化成蒸汽，经蒸汽出口送入总进风道，由鼓风机吹入无菌室，连续 3 小时后，密闭熏蒸 12～24 小时，湿度应保持60%以上，室温应保持在 25℃以上，以免低温导致甲醛蒸汽聚合附于冷表面从而降低空气中甲醛浓度影响灭菌效果。密熏完毕后将 25%氨水加热（每 1m3 用 8～10ml）从总风道送入无菌室约 15 分钟，以吸收甲醛蒸气，开启总出风口排风，并通入经处理过的无菌空气直到室内无甲醛为止。 甲醛对黏膜有刺激性，应用时必须注意。

3.其他蒸气熏蒸灭菌技术　丙二醇、三甘醇、过氧醋酸、β-丙内酯等，常用于室内空气灭菌。

(二)液体灭菌法

指采用液体杀菌剂采用喷雾、涂抹或浸泡进行灭菌的技术。常用的有 0.1%～0.2%苯扎溴铵溶液，2%左右的酚或煤酚皂溶液，75%乙醇等。该法常应用于其它灭菌法的辅助措施，即皮肤、无菌设备和其它器具的消毒等。

四、无菌操作技术

无菌操作技术是指在药剂生产的全过程中采用净化和控制在无菌条件下，尽量使产品避免被微生物污染的一种操作技术。

某些因加热灭菌将发生变质、变色或降低含量、效价的药品，均需采用无菌操作制备，它不仅适用于注射剂的制备，同样适用于眼用制剂、海绵剂、外用制剂及蜜丸剂等。无菌操作中所用的一切用具、物料及环境等，均须事先灭菌处理。操作须在无菌柜、无菌操作室、洁净器或净化工作台中进行。用无菌操作法制备的注射液，一般需加入适量抑菌剂。

(一)无菌操作室的灭菌

无菌室的灭菌多采用灭菌和除菌相结合的方式实施。对于流动空气采用过滤介质除菌法；对于静止环境的空气采用灭菌的方法。

无菌操作室的空气灭菌可采用甲醛溶液加热熏蒸技术，丙二醇或三甘醇蒸气熏蒸技术，过氧醋酸熏蒸技术以及紫外线空气灭菌技术等。

无菌操作室除用上述方法定期进行空气灭菌外，还要对室内的空间、用具、地面、墙壁等用 0.2%苯扎溴铵溶液、3%酚溶液、2%甲酚皂溶液或 75%乙醇喷洒或擦拭。其他用品应尽量用热压灭菌或干热灭菌技术。每天工作前开启紫外线灯 1 小时，中午休息也要开 0.5～1 小时,以保证操作环境的无菌状态。若必须在操作过程中开启，应注意对操作人员进行保护。为了及时发现无菌操作室是否有菌要定期进行菌落试验。一般采用“打开培养皿法”，暴露时间 20 分钟，37℃培养 48 小时，每只培养皿内以不超过 3 个菌落为合格。

(二)无菌操作

操作人员进入无菌操作室应严格遵守无菌操作的工作规程，按规定洗手消毒后换上无菌工作衣、戴上无菌工作帽和口罩和穿上无菌工作鞋。头发不得外露并尽可能减少皮肤的外露，不得裸手操作，以免造成污染。

(三)无菌检查

无菌检查系用于检查药典要求无菌的药品、原料、辅料及其他品种是否无菌的

一种操作，其全过程必须严格遵守无菌操作，防止微生物污染。《中国药典》2010 版规定的无菌检查法有“直接接种法”和“薄膜过滤法”。薄膜过滤法的优点是，可滤过较大量的样品及抑菌物质，滤过后的薄膜上细菌数量较集中，即能直接接种于培养基管中，又可直接用显微镜观察。此法灵敏度高，不易产生假阴性结果，操作也比较简单。

五、灭菌效果的验证

在实际生产过程中，灭菌是指将物品中污染的微生物残存概率下降至一定水平，以无菌保证水平表示，最终灭菌的产品微生物存活概率不得高于 10-6。已灭菌产品达到无菌保证水平即可通过验证确定。

灭菌产品的无菌保证不能依赖于最终产品的无菌检验，而应取决于生产过程中采用合格的灭菌工艺，严格的 GMP 管理和良好的无菌保证体系。灭菌工艺的确定应综合考虑被灭菌物品的性质、灭菌方法的有效性和经济性、灭菌后物品的完整性等因素。

1.灭菌工艺验证的内容　灭菌工艺的验证是无菌保证的必要条件。灭菌工艺经验证后，方可交付正式使用。灭菌工艺验证的内容包括：

(1)撰写验证方案及制定评估标准。

(2)确认灭菌设备技术资料齐全、安装正确、并能处于正常运行(安装确认)。

(3)确认关键控制设备和仪表能在规定的参数范围内正常运行(运行确认)。

(4)采用被灭菌物品或模拟物品进行重复试验，确认灭菌效果符合规定(性能确认)。

(5)汇总并完善各种文件和记录，撰写验证报告。

日常生产中，应对灭菌程序的运行情况进行监控，确认关键参数(如温度、压力、时间、湿度、灭菌气体浓度及吸收的辐照剂量等)均在验证确定的范围内。灭菌程序应定期进行再验证。当灭菌设备或程序发生变更(包括灭菌物品装载方式和数量的改变)时，应进行再验证。

2.灭菌工艺验证的微生物指示剂　用于灭菌工艺验证的微生物应不易被采用的灭菌方法所除去或破坏。一般湿热灭菌、干热灭菌、环氧乙烷和辐射灭菌选用革兰氏阳性菌作为微生物指示剂，过滤除菌选用革兰氏阴性小棒状杆菌作为微生物指示剂。

课后习题

一、选择题

1.在 GMP 中，制药卫生的含义不包括(　　)

A.工艺卫生　B.环境卫生　C. 人员卫生　D.厂房卫生　E. 饮食卫生

2.最可靠的湿热灭菌法是(　　)

A.流通蒸汽灭菌法　B.热压灭菌法　C.低温间歇灭菌法

D.煮沸灭菌法　E.干热空气灭菌法

3.热压灭菌器灭菌时，所用蒸汽应为(　　)

A.不饱和蒸汽　B.饱和蒸汽　C.湿饱和蒸汽

D.流通蒸汽　E.过饱和蒸汽

4.尼泊金酯类防腐剂防腐效果在（　）环境下最差

A.酸性　B.碱性　C.中性　D.酸性和碱性　E. 以上都不是

二、简答题

1.中药制剂可能被微生物污染的环节及预防污染的措施有哪些？

2.常用灭菌法有哪些？试述使用热压灭菌器的注意事项。

实训项目一　参观中药制药企业

一、实训目的

1.熟悉人员、物料进入中药制剂生产车间的程序规定。

2.了解厂址、厂房的设计、设备选用的要求。

二、实训条件

1.实训场地　中药制药企业、生产车间

2.实训设备　企业各种剂型制药设备及工艺路线

三、实训内容和步骤

(一)参观前的指导

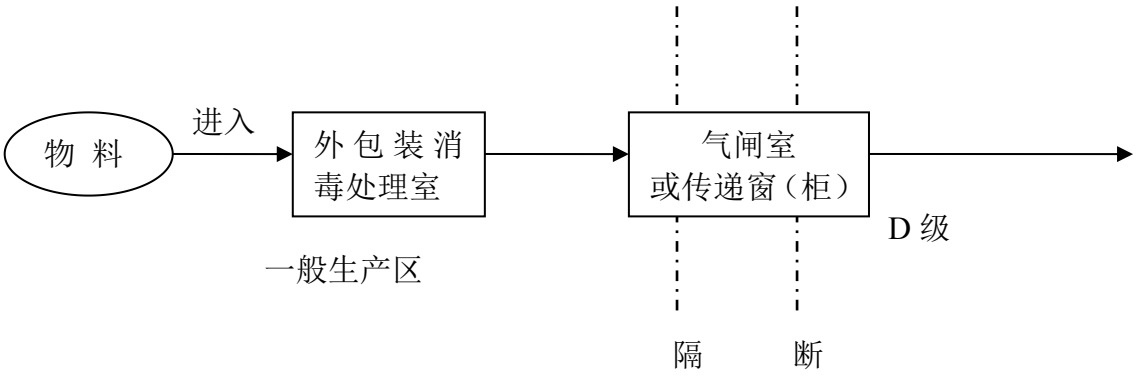
1.厂址的选择要求　①药品生产企业的生产环境必须有整洁，生产区的地面、路面及运输等不会对药品的生产造成污染；②厂区设计上按生产、行政、生活和辅助区进行划分，同时在布局需考虑行政区、生活区、辅助区不会影响到生产区的环境造成污染。

2.厂房的设计要求　①人流、物流分开；②工艺布局遵循人流物流协调、工艺流程协调、洁净级别协调的原则，即厂房应按生产工艺流程及所要求的空气洁净级别进行合理布局，同一厂房内及相邻厂房之间的生产操作不得相互妨碍；③厂房应有防尘、捕尘及防虫和其他动物进人的设施；④厂房的结构与使用的建筑材料必须是便于进行清洁的；⑤生产区和储存区应有适宜的面积和空间进行设备的安置、物料存放，应能最大限度地减少差错和交叉污染；⑥洁净厂房周围应绿化，尽量减少厂区的露土面积。

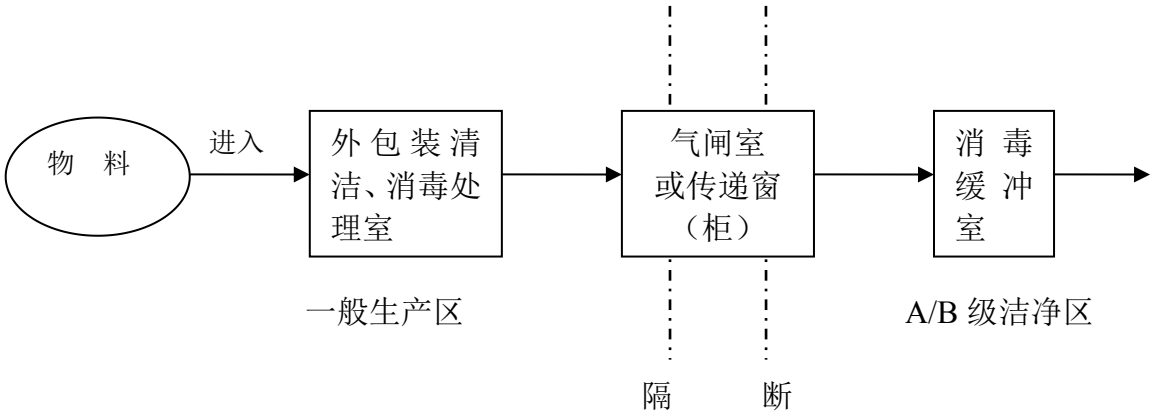
3.设备的要求　①与药品直接接触的设备表面应光洁、平整、易清洗或消毒、耐腐蚀，不与药品发生化学变化或吸附药品；②设备所用的润滑剂、冷却剂等不得对药品或容器造成污染；③生产设备应有明显的状态标志，并定期维修、保养和验证；④生产、检验设备均应有使用、维修、保养记录，并由专人管理。

4.物料的要求　①物料的购入、储存、发放、使用等均应制定管理制度；②所用的物料应符合国家药品标准、包装材料标准、生物制品规程或其他有关标准，不得对药品的质量产生不良影响；③物料应从符合规定的单位购进；④待验、合格、不合格物料要严格管理，要有易于识别的明显状态标志；⑤对有温度、湿度或其他要求的物料中间产品和成品，应按规定条件储存；⑥物料应按规定的使用期限储存，无规定使用期限的，其储存一般不超过3年，期满后应复验。

物料的净化程序如下。



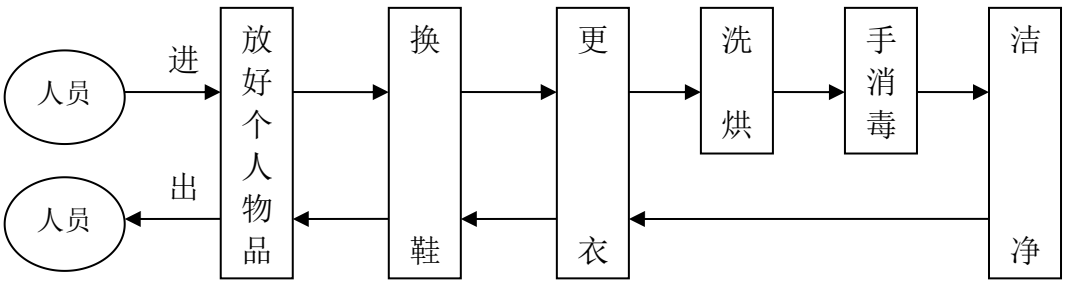
非无菌药品生产物料进入洁净区程序



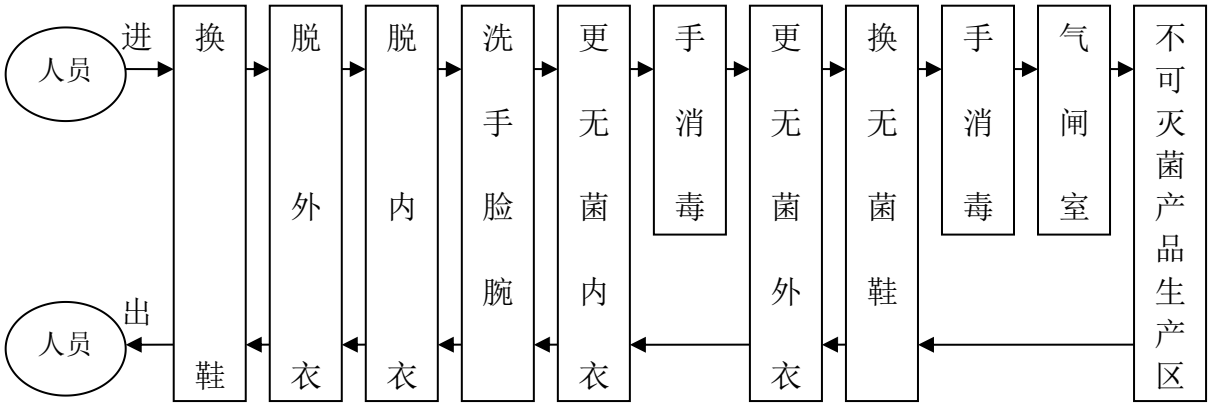
不可灭菌药品生产用物料进入 A/B 级洁净区程序

5. 人员要求　①药品生产人员应有健康档案，直接接触药品的生产人员每年至少体检一次，传染病、皮肤病患者和体表有伤口者不得从事直接接触药品的生产；②在洁净室内操作时不得化装和佩带饰物，不得裸手直接接触药品；③工作服的选材、式样及穿戴方式应与生产操作和空气洁净度级别要求相适应，并不得混用。

人员净化的程序如下：



人员进出 D 级净化程序



人员进出 A/B 洁净室（区）净化程序

(二)参观内容

1.参观药品生产车间的设计、布局。

2.参观常用剂型的生产工艺及制药设备。

3.人员进入洁净室的净化练习。

4.物料进入洁净室的净化练习。

四、实训提示

每位同学应听从实训指导老师的指导和安排，遵循药品生产企业 GMP 要求进行参观和练习。

五、实训结果与结论

每人实训结束后写出对中药制剂生产车间参观后的认识，并分析讨论如何保持生产车间的洁净度符合级别要求。

六、实训考核表

班级：　　姓名：　　学号：

考核内容	实训考核点	分 值	实得分
实训前准备（分值 20%）	着装及个人卫生符合规定	10 分	
	是否预习实训内容，了解实训内容	10 分	
实训参观过程（分值 40%）	对药厂的厂房环境、厂址选择、物料流通及人员要求是否掌握	10 分	
	是否按 GMP 要求进行更衣、消毒程序进出生产车间	10 分	
	对常见剂型的生产工艺及制药设备是否认真了解	10 分	
	对生产车间的洁净度要求是否掌握及是否遵循要求	10 分	
实训报告（分值 30%）	实训过程记录完整，实训报告符合要求，是否有自己的见解与观点	30 分	
其他（分值 10%）	正确回答考核人员提出的问题	10 分	
合　计		100	

考核教师：　　考核时间：　　年　月　日

第三章 中药制粉技术

第一节　知识准备

一、称量和配料

药物粉碎前应首先按处方要求进行称量和配料，然后将原料、辅料充分干燥至适宜程度，以满足粉碎的要求。称量操作是制剂工作的基本操作之一。称量操作的准确性对于保证制剂质量及发挥其临床疗效具有重大意义。多数情况下，药物作用与用量的关系，不仅呈量效关系，且符合由量变到质变的规律。因此，为了保障用药的安全有效，在制剂加工中，不仅要严格掌握药物的剂量，还要确保量的准确性。

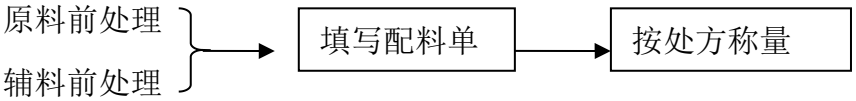
(一)含义

1．称量　包括称重和量取。称重是将被称重的质量与已知质量的另一物体（砝码）的质量置衡器（天平）上加以比较的操作，主要用于称取固体或半固体药物；量取用于液体药物，按容量取用，其准确性不及质量称取，受许多因素影响，但操作简便、迅速，在一般情况下若量器选用得当，操作正确，其准确度亦能符合要求。

2．配料　指药剂生产时按处方要求，逐一称取药物和辅料，进行调配的操作。

(二)配料过程

配料一般经下列几个步骤完成：



→复核→混合→移交下道工序

注意要点：①配料工具及容器应符合洁净要求，场所和操作人员的卫生应达到洁净度标准；②配料前须先校正好计量器具，使称量准确无误；③用于配料的原辅料应进行各项鉴别与检查，合格后方可配料；④处方中的中药材，必须经整理、去除非药用部位或依法炮制，以保证用药安全；⑤配料时应经双重复核，即药物品种和剂量复核，以确保药物准确无误；⑥按要求标明药品名称、重量、批号、时间等，送交下道工序，做好交接工作。

(三)配料的方法

1．混合配料　指将处方中药物称取混合后用于混合粉碎或混合浸提的配料方法。

2．分别配料　指按处方或加工的特殊要求，分组进行配料的方法。

注意：①配料时应将规定另配的药物另行放置，以备特殊加工之用，如加液研磨等；其他药物按混合配料的步骤进行；②处方中的贵重物、毒剧药、浸膏、药汁或辅料等需要在成型时加入使用的，不能在配料时与其他药料混合，因此在配料完毕移交下道工序时，必须在生产卡上附配料单，并注明缺药情况，以便成型生产时按品名、规格、数量领料加入使用，防止发生漏配药的事故。

3．单独配料　指按处方顺序单独称取药物，分别存放备用的配料方法。适用于处方中某些需单独提取或单独粉碎的药料。本法在操作此法时要考虑粉碎时的消耗率或浸出物的收得率，可适当提高配药量。

(四)配料生产原始记录

配料完成要及时填写配料生产原始记录。

二、微粉学基础

(一)微粉的含义

微粉也称微粉体，是指固体细微粒子的集合体。一般将粒径小于 100μm 的粉体称粉，小于 75μm 的粉粒称为微粉。

(二)微粉的基本特性

1．粒子大小（粒度）　以粒子直径的微米(μm)数为单位来表示。微粉大部分是不规则颗粒，代表粒径大小的表示方法有多种。粒子大小是粉体最基本的性质，关系粉体的溶解性、可压性、密度和流动性等。

2．微粉的比表面积　比表面积是指单位质量或容积的微粉所具有的表面积。微粉的比表面积大小与某些性质有着密切关系。例如活性炭的吸附性较强，是由于它表面粗糙、比表面积大很大；中药有的药粉“燥性”大，亦是与其表面粗糙、比表面积大有关。

3．微粉的密度　密度系指单位容积（或体积）物质的质量；以 kg/m3 表示。

(1)真密度：系指扣除微粒本身的空隙和粒子间孔隙占有的容积后求得物质的容积并测定其质量，求得单位容积微粉所具有的质量称真密度，为该物质的真实密度。

(2)粒密度：系指除去粒子间空隙容积，不排除颗粒内部细孔空隙容积而求得的密度称为粒密度，亦是粒子本身的密度。

(3)堆密度（又称松密度）：系指单位容积微粉的质量。堆密度所用的容积是指包括微粒间的空隙和微粒本身的孔隙体积在内的总容积。

对于同一种粉体来说，真密度＞粒密度＞堆密度。在药剂实践中，堆密度是最

重要的。散剂的分剂量、胶囊剂的充填以及片剂的压制等都与堆密度有关。

4．微粉的孔隙率　微粉中的孔隙包括微粒本身的孔隙和微粒间的空隙。其孔隙率系指微粒本身孔隙和微粒间空隙所占容积与微粉容积之比。

粉体孔隙率的大小影响着药物的崩解和溶出。一般说来，孔隙率大，崩解、溶出较快，较易吸收。

5．微粉的流动性

微粉的流动性与粒子间的作用力（如范德华力、静电力等）、粒度、粒度分布、粒子形态及表面摩擦力等因素有关。流动性在制剂生产与应用中有较大意义，如散剂、颗粒剂分装，片剂颗粒的充填，外用散剂撒布等。

表示微粉流动性的方法较多，一般用休止角、流速作为评价粉体流动性的指标。增加微粉流动性的方法：①制成颗粒；②加入一定量的粗粉；③适当干燥；④加入助流剂、润滑剂；⑤改善粒子的形态。

6．微粉的吸湿性

(1)含义：系指微粉置于相对湿度较大的空气中，吸附水分，出现流动性降低或结块、变色等现象。

(2)临界相对湿度（CRH)：当相对湿度提高到某一定值时，粉体的吸湿量急剧增加，此时的相对湿度即为临界相对湿度。CRH 可作为药物吸湿性指标，一般 CRH 值愈大，药物则愈不易吸湿。为防止药物吸湿，应将生产及贮藏环境的相对湿度控制在药物的 CRH 值以下。

7．微粉的润湿性　系指液滴在固体表面的黏附现象。常用接触角（θ）评价粉体的润湿性，接触角小，粉体润湿性好。接触角 θ＜90°则易润湿，θ＞90°则不易润湿。

原料、辅料的润湿性对制剂工艺及制剂质量都有影响。如湿法制粒压片，液体与原辅料混合，片剂包衣，混悬液制备等过程都与润湿性密切相关。又如片剂的重要质量指标崩解性、溶解性都与润湿性有关，若片剂的疏水性强且不易被崩解介质润湿时，则介质不能（或不易）透入片剂的孔隙，使片剂不能崩解或崩解缓慢。针对疏水性药物的溶出较慢，如能改善它的润湿性就可能改善溶出性。

三、微粉学在中药制剂中的应用

散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂等固体制剂多以粉末为原料，经过粉碎、混合、制粒等操作制成的。另外，溶液剂、混悬剂等液体制剂也用一部分微粉作原料，而微粉的特性也能影响制剂的质量。

1．微粉的特性对制剂工艺和制剂质量的影响　主要表现在对混合的影响；对分剂量的影响；对可压性的影响；对片剂崩解的影响。

2．微粉特性对制剂疗效的影响　药物的溶解度及溶出速率对其吸收有影响，尤其对难溶性药物更明显。而难溶性药物的溶出与粒子大小及其比表面积有关，药物颗粒大小能影响制剂的外观质量、色泽、味道、含量均匀度、稳定性和生物利用度等。如中药灵芝粉碎成微粉可大大提高灵芝抗癌的疗效。

第二节 粉碎技术

一、基本概念

(一)粉碎的含义与目的

1.含义　粉碎是借助机械力将固体物质碎成适用细度的操作过程。

2.粉碎的目的　①便于中药中有效成分的浸出；②便于各种剂型的制备；③便于调剂和使用；④增加药物的表面积，有利于药物的溶解与吸收，提高疗效。

(二)粉碎度

粉碎度是固体药物粉碎后的细度，常以未经粉碎药物的平均直径（d）与已粉碎药物的平均直径（d1)的比值（n）来表示，即 n=d/d1

(三)粉碎的基本原理

1．粉碎原理　物体的形成依赖于分子间的内聚力，物体因内聚力的不同显示出不同的硬度和性质。因此，粉碎过程就是借助于外力来部分地破坏物质分子间的内聚力，使药物表面积增大，即将机械能转变成表面能的过程。

2．粉碎作用力　各种粉碎机械作用于被粉碎物质的外力，有下列几种类型：截切、挤压、研磨、撞击、劈裂、撕裂和锉削等。根据药物性质选用不同类型作用外力的粉碎机械，才能得到预期的粉碎效果。

3. 各种药材的粉碎情况及提高粉碎效率方法

(1)植物类药材：①大多含有水分，具有一定韧性，难于粉碎，可适当干燥减少药材内部的水分；②薄壁组织的药材易于粉碎；③木质及角质结构及油性粘性较大的药材不易粉碎，可将黏性与粉性药物混合粉碎，如六味地黄丸中的熟地黄、山茱萸，归脾丸中的龙眼肉等；④含纤维较多的药材如黄柏、甘草、葛根等因纤维部分难于顺利通过筛片在粗粉中起缓冲作用，并易造成机器发热，可先用 10 目筛片粉碎

一遍，分拣出粗粉中的纤维后再用 40 目筛片粉碎。

(2)动物类药材：如筋、骨、甲等难于粉碎需适当处理后才能粉碎。

(3)矿物类及其他类药材：①极性晶型的药物如生石膏、硼砂等粉碎时一般沿晶体的结合面碎裂成小晶体较易粉碎；②非极性晶型的药物如樟脑、冰片脆性差，加力时易变形难粉碎；通常加少量挥发性液体渗入固体分子间裂隙能降低分子内聚力使晶体从裂隙处分开。③非晶型药物如树脂、树胶等具有一定的弹性，粉碎时变为热能，亦难粉碎；一般可用降低温度（0℃左右）来增加脆性以利粉碎。

(四)粉碎原则

1．药物不宜过度粉碎，达到所需要的粉碎度即可，以节省能源和减少粉碎过程中的药物损失。

2．在粉碎过程中，应尽量保存药物的组分和药理作用不变。中药材的药用部分必须全部粉碎应用。对较难粉碎的部分，如叶脉或纤维等不应随意丢弃，以免损失有效成分或使药物的有效成分含量相对增高。

3．植物类药材粉碎前应尽量干燥。

4．挥发性药材的粉碎应注意低温粉碎。

5．粉碎毒性药或刺激性较强的药物时，应注意劳动保护，以免中毒。粉碎易燃易爆药物时，要注意防火防爆。如中药川乌、草乌。

二、常用的粉碎技术

应根据被粉碎药物的性质和使用要求，结合生产条件而采用不同的粉碎方法。

(一)单独粉碎与混合粉碎

1．单独粉碎　系将处方中性质特殊的药物或按处方要求而分别粉碎的操作。如氧化性药物（硝石等）与还原性药物（硫磺等）必须单独粉碎否则可引起爆炸现象。贵重细料药物，如牛黄、羚羊角及刺激性药物如蟾蜍等，为减少损耗和便于劳动保护亦应单独粉碎。含毒性成分的药物，如信石、马钱子、雄黄、红粉、轻粉等应单独粉碎。某些粗料药物，如乳香、没药等因含大量胶树脂，在湿热季节难以粉碎，故一般常在冬春季节单独粉碎成细粉。作包衣材料及特殊用途的药物如滑石、赭石也应单独粉碎成细粉。

2．混合粉碎　又称共研法，系将处方中性质及硬度相似的药物混合在一起粉碎的操作。

含黏性或油性较大的药材需经特殊处理后方能粉碎。如含糖较多的黏性药材，

如熟地黄、山茱萸、麦冬等吸湿性强，应先将处方中其它干燥药材研成粗粉，然后陆续掺入黏性药材，使成块状或颗粒状，于60℃以下充分干燥后再粉碎，俗称串研法。含油脂较多的药材，如杏仁、桃仁、苏子等须先捣成稠糊状，再把处方中已粉碎的其它药粉分次掺入研磨粉碎，使药粉及时将油吸收，以便于粉碎与过筛，俗称串油法。

蒸罐法系指经蒸煮后药料再与其他药物掺合，干燥，再进行粉碎的方法。适用于处方中含新鲜动物药，如乌鸡、鹿肉等。蒸煮目的是使药料由生变熟，增加温补功效，同时经蒸煮药料干燥后亦便于粉碎。

(二)干法粉碎与湿法粉碎

1．干法粉碎　系指将物料经适当干燥使水分降低到一定限度（一般应少于5%），使物料处于干燥状态下进行粉碎的操作。

2．湿法粉碎　系指在药物中加入适量的水或其它液体一起研磨粉碎的方法。

有些难溶于水的药材如朱砂、珍珠、炉甘石、滑石等要求粉碎成特别细的粉时，可将药材与水共置研钵或球磨机中研磨，使细的粉末混悬于水中，然后将此混悬液倾出，余下的粗粒再加水反复操作，直至全部药材研磨完毕。所得混悬液合并、沉降，倾去上清液，将湿粉干燥，可得极细粉末，此法即为传统的水飞法。加液研磨法是指如麝香 、冰片、樟脑、薄荷脑等药料加挥发性液体（乙醇）轻力研磨成细粉的方法。

(三)低温粉碎

系指将物料或粉碎机进行冷却的粉碎方法。其特点：①适应于常温下粉碎困难的物料，软化点低及热可塑性物料及富含糖份有一定黏性的药物，如树脂、树胶、干浸膏；②低温使药物脆性增加，易于粉碎，可获得更细粉末；③能保留物料中的香气及挥发性成分。

(四)流能粉碎　流能粉碎是指利用高压气流使物料与物料之间、物料与器壁间相互碰撞而产生强烈的粉碎作用的操作。采用气流粉碎可得到粒度要求为3～20μm的微粉，由于气流在粉碎室中膨胀时的冷却效应，故被粉碎物料的温度不升高，因此本法适用于热敏性物料和低熔点物料的粉碎。

三、常用的粉碎器械

目前粉碎器械种类很多，其基本作用力主要有截切、挤压、撞击和劈裂，此外还有撕裂和锉削。

1．以截切作用为主的粉碎器械　如切片机、截切机；

2．以研磨作用为主的粉碎器械　如乳钵、球磨机、流能磨；

3．以撞击作用为主的粉碎器械　如万能粉碎机、锤击式粉碎机；

4．超微粉碎器械　如机械冲击式粉碎机、新型高细球磨机、振动磨、气流粉碎机、胶体磨。

各种粉碎作用力都有其特殊的适用范围，但在制剂生产中往往是几种作用力同时起作用。下表列出各种粉碎机作用力、粉碎度、适应药物及禁忌。

表 4-1　粉碎器械的选择

粉碎机	粉碎作用力	粉碎度	适应药物	禁忌
截切机	截切	粗碎	草、叶或韧性根类药物	
机动冲钵	撞击	中碎	含有挥发油或芳香性药物，脆性药物，结晶性药物	
锤击式粉碎机	撞击、劈裂、挤压	细碎	干燥、脆性大的药物	粘性药物
万能粉碎机	撞击、劈裂、研磨	细碎兼过筛	含粘性、油脂、纤维性及质地坚硬的各类药物	油料过多药物
万能磨粉机	撞击、劈裂、研磨、	细碎兼过筛	结晶性、非组织性药物及干浸膏颗粒	挥发性及粘性药物
铁研船	研磨、截切	中碎	质地松脆药物	吸湿性药物
球磨机	撞击、研磨	细碎	结晶性、刺激性、挥发性、引湿性、细料药物	
羚羊角粉碎机	锉削	细屑片	角质类药物	

(一)乳钵与研钵机

1．乳钵　一般用瓷、玻璃、玛瑙、铁或铜制成，又称为研钵。瓷研钵和玻璃研钵最为常用，两者相比玻璃研钵光滑、吸附性小，瓷研钵粗糙、研磨效果好。玛瑙研钵则具有光洁度高、耐酸、耐碱、耐磨、硬度高的特点，研磨后不会有任何乳钵本体物质混入被研磨物中，一般做分析用和高级研磨用。研钵由钵和杵棒组成，杵棒与钵内壁接触，通过研磨、碰撞、挤压等作用力使物料粉碎和混合均匀，主要用于小剂量药物的粉碎或实验室规模散剂的制备。

2．研钵机　研钵机由机身、研钵驱动、研钵、研棒、研棒驱动、上下移动总成、控制盒等组成。研钵的底面和研棒的棒头均是严格意义上的半球面，吻合度好；研钵由慢转速的减速电机驱动进行自转，研棒伸入研钵内，被快转速的减速电机驱动，做类似于锥形体锥面轨迹的转动。研棒内设置了压缩弹簧，棒头在弹簧的作用下与研钵底部紧紧贴在在一起。研钵和研棒的运动对粗颗粒形成了一种巧妙的碾压式研磨，固体颗粒研磨机会均等，粒度非常均匀，粒度能达到微米级，有的能达到纳米级。研磨时间可实现自动化控制。

(二)球磨机

球磨机系在不锈钢或陶瓷制成的圆柱筒内装入一定数量不同大小的钢球或瓷球构成。使用时将药物装入圆筒内密盖后，开动电动机，当圆筒转动时，带动钢球（或瓷球）转动，并带到一定高度，在重力和惯性力的作用下呈抛物线抛下而产生撞击和研磨的联合作用，球的反复上下运动使药物被粉碎。粉碎效果与圆筒的转速、球与物料的装量、球的大小与重量等有关。适当的转速粉碎效果才好，如果转速过慢，圆球不能达到一定高度即沿壁滚下，此时仅发生研磨作用，粉碎效果较差；如转速过快，圆球受离心力的作用沿筒壁旋转而不落下，失去物料与球体的相对运动，粉碎效果差。球磨机转速选择示意图见图 3-1。一般球和粉碎物料的总装量为罐体总容积的 50%～60%。该法间歇粉碎，粉碎效率较低，粉碎时间较长，但由于密闭操作，适合于贵重物料的粉碎、无菌粉碎、干法粉碎、湿法粉碎，必要时可充入惰性气体。

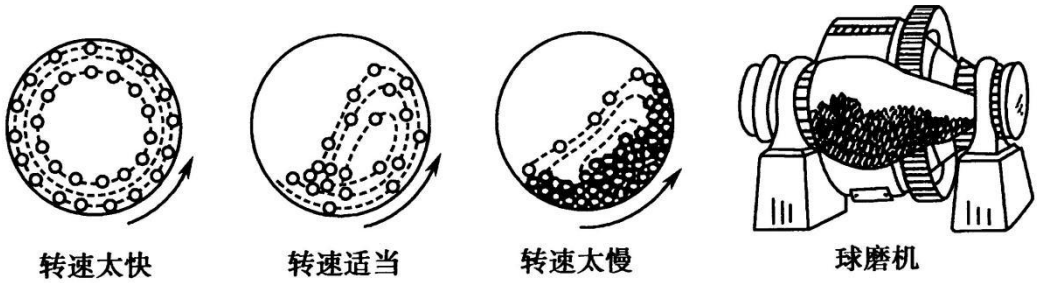


图 3-1　球磨机转速选择示意图

(三)冲击式粉碎机

冲击式粉碎机是利用围绕水平或垂直轴高速旋转的回转体（棒、锤、板等）对物料以猛烈的冲击，使其与固定体碰撞或颗粒之间冲击碰撞，从而使物料粉碎的一种粉碎设备。其典型的粉碎结构有锤击式和冲击柱式，粉碎的作用力是撞击、撕裂或研磨，粒度大小由更换不同目数的筛网决定，适用于多种结晶性和纤维性等脆性、

韧性物料以及各种不同细度要求的粉碎，因此具有“万能粉碎机”之称。但粉碎过程会发热，故不适用于粉碎含大量挥发性成分或黏性及遇热发黏的物料。

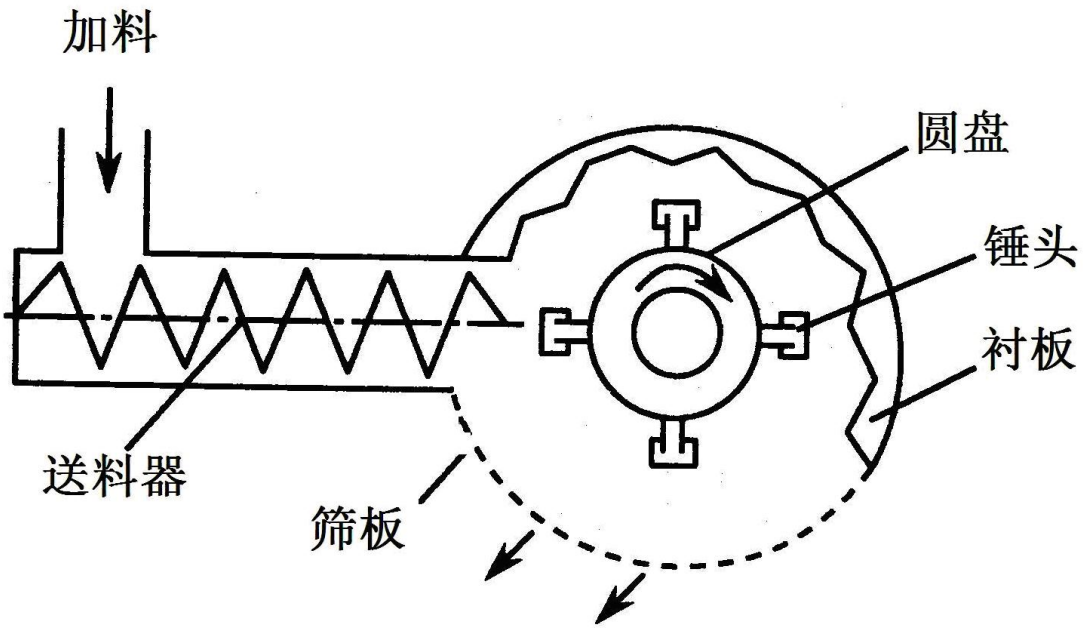


图 3-2　锤击式粉碎机示意图

锤击式粉碎机示意图见图 3-2，有高速旋转的旋转轴、轴上装有数个锤头、机壳上装有衬板、下部装有筛板。当物料从加料斗进入到粉碎室时，受到高速旋转的锤头的冲击和剪切作用以及抛向衬板的撞击等作用而被粉碎，细料通过筛板出料，粗料继续被粉碎。粉碎粒度可由锤头的形状、大小、转速以及筛网的目数来调节。

冲击柱式粉碎机示意图见图 3-3，也叫转盘式粉碎机，在高速旋转的转盘上固定有若干圈冲击柱，另一与转盘相对应的固定盖上也固定有若干圈冲击柱。物料由加料斗加入，由固定板中心轴进入粉碎机。由于离心力的作用，物料在从中心部位被抛向外壁的过程中受到冲击柱的冲击，而且所受的冲击力越来越大（越往外甩，线速度越大），粉碎的也越细。最后物料达到外壁，细粉由底部的筛孔出料，粗粉在机内被重复粉碎。

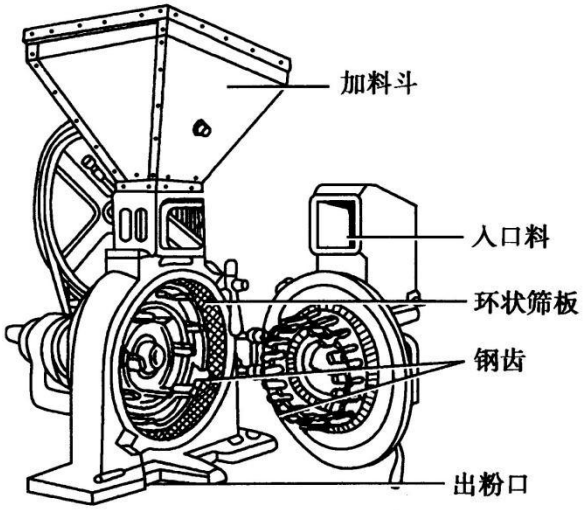


图 3-3　冲击柱式粉碎机示意图

(四)气流式粉碎机

气流式粉碎机的粉碎动力来源于高速气流，常用于物料的超微粉碎，因而具有“微粉机”之称。气流式粉碎机示意图见图 3-4，常见的有闭路循环式（O 型环）和扁平式（圆盘型）两种。由粉碎室周边喷入的高压气体（压缩空气、过热蒸汽或其他气体）与送进的固体物料颗粒混合成的高速气流，不断受到从不同角度喷入的气流的切向冲击，使混合气流中的固体颗粒相互的撞击和摩擦而细化，压缩空气夹带的细粉由出料口进入旋风分离器或袋滤器进行分离，较大颗粒由于离心力的作用沿器壁外侧重新带入粉碎室，重复粉碎过程。其特点是属于超微粉碎机械，给料粒度通常小于 150μm，排料粒度为 1μm～3μm，有时可达 0.25μm；粉碎机的磨损极小，可使产品免受污染；设备简单，易于对机器及压缩空气进行无菌处理，可用于无菌粉末的粉碎；由于粉碎过程中高压气流膨胀吸热，产生明显的冷却效应，可以抵消粉碎产生的热量，故适于抗生素、酶、低熔点及不耐热物料的粉碎；当粉碎有毒、易燃或放射性物料时，为防止向外扩散常使用过热蒸汽，蒸汽冷凝时可使物料全部析出。

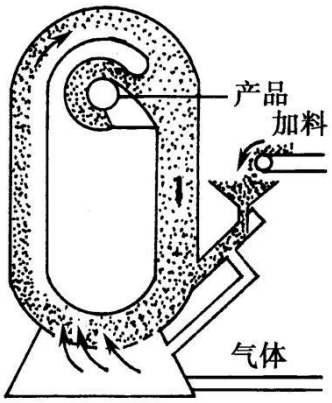


图 3-4　气流式粉碎机示意图

(五)胶体磨

胶体磨为湿法粉碎机。典型的胶体磨由定子和转子组成，转子高速旋转，流体或半流体物料在对接在一起的定子和转子间的缝隙中受剪切力、摩擦力及高频振动等作用，有效地被粉碎、乳化、均质，产物在旋转转子的离心作用下从缝隙中排出。常用于混悬剂与乳剂等分散系的粉碎。

第三节 过筛技术

一、知识准备

(一)过筛的含义与目的

1．含义　系粉碎后的药料粉末通过网孔性的工具使粗粉与细粉分离的操作。

2．目的　①供制备各种剂型的需要；②起混合作用，从而保证组成的均一性；③避免过度粉碎，提高粉碎效率。

(二)筛的种类与规格

1．筛的种类

(1)按筛的应用分为标准筛和工业筛两种：

标准筛：又称药筛，系指按药典规定，全国统一用于药剂生产的筛。以筛孔的平均内径表示筛号，共 9 种筛号。

工业筛：实际生产中结合应用的筛； 用“目”数表示筛号，以每英寸（2.54cm）长度上的筛孔数目表示。

(2)按筛的制法分为冲眼筛和编织筛。

2．药筛的规格

《中国药典》2010 版所用药筛，选用国家标准的 R40/3 系列，分等如下。

表 4-2《中国药典》筛号、筛孔内径、工业筛目对照表

筛号	筛孔内径（平均值）	目号
一号筛	2000μm±70μm	10 目
二号筛	850μm±29μm	24 目
三号筛	355μm±13μm	50 目
四号筛	250μm±9.9μm	65 目
五号筛	180μm±7.6μm	80 目
六号筛	150μm±6.6μm	100 目
七号筛	125μm±5.8μm	120 目
八号筛	90μm±4.6μm	150 目
九号筛	75μm±4.1μm	200 目

(三)粉末的分等

《中国药典》2010 版规定把固体粉末分为六级，粉末分等如下：

表 4-3　《中国药典》2010 年版粉末等级标准

等　级	分　等　标　准
最粗粉	指能全部通过一号筛，但混有能通过三号筛不超过 20%的粉末
粗　粉	指能全部通过二号筛，但混有能通过四号筛不超过 40%的粉末
中　粉	指能全部通过四号筛，但混有能通过五号筛不超过 60%的粉末
细　粉	指能全部通过五号筛，并含能通过六号筛不少于 95%的粉末
最细粉	指能全部通过六号筛，并含能通过七号筛不少于 95%的粉末
极细粉	指能全部通过八号筛，并含能通过九号筛不少于 95%的粉末

(四)过筛原则

1.过筛时需要不断振动 药粉在静止状态下，由于表面自由能等因素的影响，易结成药粉块而不易通过筛孔。当不断振动时，各种力的平衡受到破坏，小于筛孔的药粉才能通过。但振动速度应适中，太快或太慢均会降低过筛效率。

2.药筛应合适 根据所需药粉细度，正确选用适当筛号的药筛。

3.粉末应干燥 粉末的含水量过高，药粉粘性增强，易阻塞筛孔，影响过筛的效

率。

4.粉层厚度应适中 加到药筛中药粉不宜太多，应让药粉在筛网上有足够多的余地在较大范围内移动，有利于过筛；但也不宜太少，药粉层太薄，否则也影响过筛的效率。

5．粉碎与筛分机械应配置有气、粉分离装置如旋风分离器、袋滤器等。

二、常用的过筛器械

制剂生产中常用的过筛设备有摇摆筛、旋振筛和超声波振动筛、磁悬浮振动筛、气流筛粉机等。

(一)摇摆筛

摇摆筛由摇动装置和药筛两部分组成。摇动装置是由摇杆、连杆和偏心轮构成，利用偏心轮及连杆使药筛发生往复运动来筛选药物粉末。药筛可按照筛号大小依次叠成套，亦称套筛，最细号放在底下，套在接受器上，最粗号放在顶上进行排列，然后把物料放入最上部的筛上，上面加盖（或者取所需号数的药筛套在接受器上，放入被筛选的药物，上面加盖），然后固定在摇动台上，开动电动机使筛发生摇动而完成对物料的分级。此筛常用于粒度分布的测定，多用于小量生产，也适于毒性、刺激性或质轻药粉的过筛，避免细粉飞扬。

如果药筛不装在摇动装置上，选择一种筛号，套在接受器上，放入需过筛药物，盖上盖子，直接用手摇动，同样可达到过筛的目的，则称为手摇筛。

(二)旋振筛

旋振筛是一种高精度细粉筛分机械，由直立式电机作激振源。旋振筛的基本原理是利用电机轴上下安装的重锤（不平衡重锤），将电机的旋转运动转变为水平、垂直、倾斜的三次元运动，再把这个运动传递给筛面，故筛网的振动方向具有三维性质，使物料在筛面上做外扩渐开线运动，故该系列振动筛又称之为圆振筛、漩涡振荡筛、三次元高效振动筛等，常见的圆振筛示意图见图 4-5。旋振筛具有物料运行的轨迹长、筛面利用率高等优点，调节上、下两端重锤的相位角，可改变物料在筛面上的运动轨迹。密封多层式三次元高效振动筛可分级筛选，可筛一至五层筛网（建议使用三层），能同时进行二至六个等级的分选或过滤；具有体积小、噪音低、效率高，换网快（快速换网需 3 分钟～5 分钟）等特点；广泛应用于颗粒、粉末、粘液的的筛分过滤。

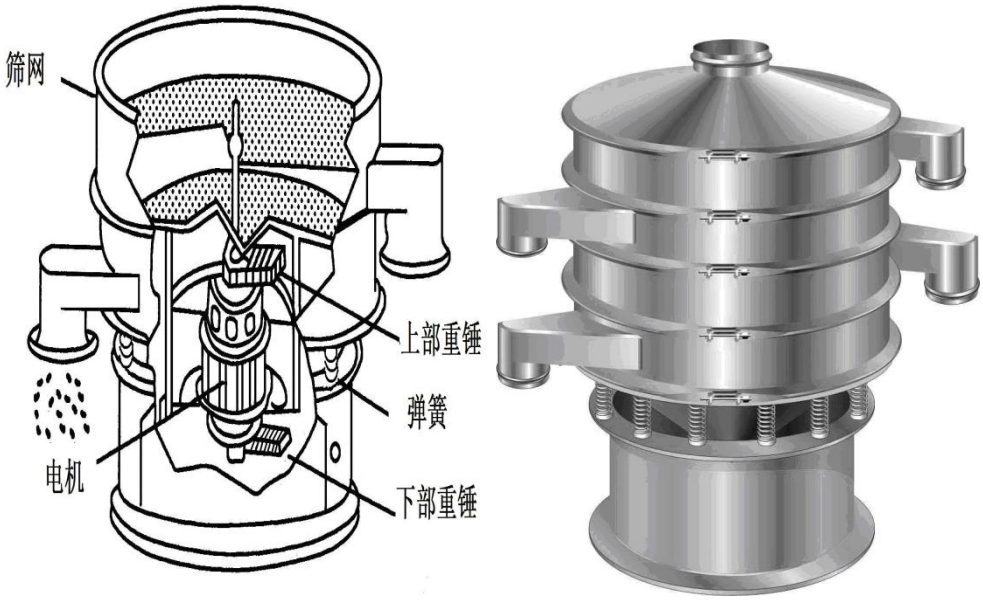


图 3-5　圆振筛示意图

(三)超声波振动筛

超声波振动筛是将超声波发生器与振动筛结合在一起的新生产品。原理是将220V、50Hz 或 110V、60Hz 的电能转换为 18kHz～40kHz 的高频电能，再用装在筛框上的超音波振子头将高频电能转换为机械能，在旋振筛的基础上，在筛网上面叠加一个高频率低振幅的超声振动波，使筛面产生肉眼看不到的超音速的振动，使超微细粉体接受巨大的超声加速度，筛面上的物料始终保持悬浮状态，从而抑制粘附、摩擦、平降、楔入等堵网因素，解决强吸附性、易团聚、高静电、高精细、高密度、轻比重等筛分难题，进而达到高效筛分和清网的目的。筛分通过率比不加超声振动筛增加通过率 50%～400%，可用于 500 目微粉的筛分，特别适合高品质、精细粉体筛分。

(四)磁悬浮振动筛

磁悬浮振动筛是一种新型的、涵盖了机械物理运动及高频电磁振动、集两种物理振动为一体的新型振动筛分设备。原理是电磁加起振装置作为振动源，电机转动，主轴带动偏心轮使滑板做往返运动，带动托盘中的筛左右摇动；通电后电磁装置形成磁场，起振装置悬浮在磁场中间，形成了上下高频振动频率，再通过底部托盘传导到安放在托盘上的一套从粗到细排列的筛具上，使得筛中的物料上下、左右往返振动及运动，使每层筛内只留下相同粒度的物料，达到了不同粒度的分离。具有稳定性强，维修维护成本低廉，筛分效率高，体积小、洁净、操作方便，各功能在操作面板上都可以单独操作的特点。

(五)气流筛粉机

气流筛粉机是一种以空气动力学理论为基础的精确筛分设备，摈弃了传统的重力势能作业原理，开辟了载流体动能做功的筛理新途径。它是在密闭状态下利用高速气流做载体，使充分扩散的粉料微粒以足够大的动能向筛网喷射，达到快速分级之目的。可对细度范围在 80 目～500 目内的粉状物料很好的连续筛分，筛网可任意更换。具有筛分效率高、产量大，适应细度范围广，细度精确、无超径混级现象，筛网立装不荷重、使用寿命长，全封闭结构，无粉尘溢散，噪音小能耗低、可连续作业，维修方便的特点。

药料在进行粉碎和过筛过程中，药料细粉本身会产生大量粉尘，为了避免粉尘所产生的交叉污染，常在粉碎和过筛中增加除尘装置。常用的除尘装置有：

1.滤过除尘法 常用的是袋滤器，系在一特制外壳中安装上若干个长约 2～3.5m，直径为 0.15～0.20m 的滤袋。此类滤袋是用棉布或毛织品制成的圆形袋，上头开口下头密封，各袋平行排列，开口的一头套在进风口上，带有粉尘的空气进入袋中，经滤过除尘方能逸出，达到除尘的目的。可截留住 94%～97%的粉尘，并能截留直径小于 1μm 的细粉，效率高。

2．电力除尘法 系使含尘埃的气体通过高压电场，电场由两个不同电荷的电极构成，带电的粉尘即被电极之一所吸引。

3．洗涤除尘法 将含粉尘的气体通过除尘器的液体层，或经洗涤塔用液体淋洒气体，从而使粉尘沾附、溶解或混悬在液体中，净化气体，避免飞扬。

大量生产时粉碎过筛采用联动化，达到粉碎、分级过筛双重目的。如连续式搅拌磨、气流粉碎机及中药超细粉碎机组等。

第四节　混合技术

混合是指将两种或两种以上固体粒子相互均匀分散的过程或操作。其目的是使药物各组分在制剂中的含量均匀一致，以保证药物剂量准确，是制剂生产中不可缺少的基本操作。混合均匀与否，对药物的外观和疗效均有影响。

一、混合方法

1．搅拌混合　将药粉置于适当容器中，反复搅拌使之混合。少量药物制备时，可用手工搅拌，药物量大时不易混匀，生产中常用混合机。

2．研磨混合　将各组分置乳钵中共同研磨而使其混合。此法适用于小量尤其是

结晶性药物的混合，不适宜于具吸湿性和爆炸性成分的混合。

3．过筛混合　将各组分药粉先初步混合在一起，再通过过筛的方法使之混匀。对于密度相差悬殊的组分来说，由于较细较重的粉末先通过筛网，故在过筛后仍须加以适当的搅拌混合方能混匀。

二、混合设备

1．槽型混合机　如图 3-6，其主要部分为混合槽，槽上有盖，槽内轴上装有与旋转方向成一定角度的 S 形搅拌浆，可以正反向旋转，用以搅拌槽内的药粉。适用于粉末或湿性物料的混合，可用于颗粒剂、片剂、丸剂等的制软材。槽形混合机搅拌效率较低，混合时间较长，但操作简便，易于维修，目前仍得到广泛应用。



图 3-6 槽型混合机示意图

2．V 型混合机　如图 3-7，两个圆筒呈 V 型交叉结合而成。设备旋转时，可将筒内物料反复的分离与汇合，以达到混合的目的。V 型混合机在较短时间内即可混合均匀，目前在药厂生产中得到较广泛的应用。



图 3-7　V 型混合机

3．三维运动混合机　如图 3-8，主要由混合容器和机架等组成。混合容器为两端呈锥形的圆筒，在混合时，混合筒在三维空间多方向运动，周而复始平移、转动和翻滚。使桶中物料交叉流动与扩散，混合无死角，混合均匀度高。适用于干燥粉末或颗粒的混合。



图 3-8　三维运动混合机

三、影响混合的因素

1．各组分的比例量　组分药物比例量相差悬殊时，不易混合均匀，应采用等量递加法混合。等量递加法又称配研法，即先将处方中量小的组分与等量的量大组分同置混合器械中混匀，再加入与此混合物等量的量大组分混合均匀，如此倍量增加，直至全部混匀为止。

2．各组分的相对密度　处方中各组分的堆密度相差较大时，一般将轻者先放于混合容器中，再加重者混合。这样可避免轻质组分浮于上部，重质粉末沉于底部而不易混匀。

3．吸附性或带电性　混合器械的吸附性会造成物料损失，应先将量大且不易吸附的药粉或辅料垫底，再加量少且易吸附者或主药混合。

4．带电性　有些粉末混合时因摩擦而带电，会阻碍粉末混匀，可加入少量表面活性剂克服，也可用润滑剂作抗静电剂。

5．含液体组分　组分中含有液体成分时，应先用处方中其它固体成分或吸收剂吸收后再混合。常用的吸收剂有白陶土、蔗糖、葡萄糖、磷酸钙等。

6．含低共熔组分　共熔现象是指两种或两种以上物料按一定比例研磨混合后，产生熔点降低而出现润湿或液化的现象。含低共熔组分时，是否混合使其共熔，应具体分析：①共熔后药理作用增强，可采用共熔法混合；②共熔后药理作用减弱，则应将共熔组分分别用其他组分稀释，避免发生共熔；③共熔后药理作用无变化，且处方中固体成分较多时，可将共熔成分先共熔，再以其他组分吸收混合，使分散均匀。

实训二 粉碎操作练习

一、实训目的

1. 具有正确执行粉碎岗位标准操作的能力；

2. 能够应用水飞法粉碎朱砂和炉甘石；

3. 能够使用 20B 万能粉碎机对干燥的山药等药材进行粉碎；

4. 能够对粉碎机械进行清洁、消毒、维护、保养。

二、实训组织

1. 实训内容

（1）应用水飞法粉碎朱砂、炉甘石；

（2）使用 20B 万能粉碎机粉碎山药等药材。

2. 时间安排　本部分实训用时 8 学时。

3. 分组安排　依据学号将学生分为 8 组。

4. 地点安排　中药制药实训室、 GMP 仿真实训车间。

三、实训内容

（一）朱砂、炉甘石的粉碎

[试药]　朱砂 5g　炉甘石 5g

[仪器与设备]　研钵　不锈钢盆（28cm）　电子称

[步骤]

（1）称取朱砂（炉甘石）5g。

（2）将称好的朱砂（炉甘石）置研钵中，加研钵体积约 2/3 的水，重力研磨，至水中有朱砂（炉甘石）细粉悬浮。

（3）将混有朱砂（炉甘石）细粉的水缓慢倒入不锈钢盆中，静置。

（4）重复（2）中加水研磨操作及（3）操作，至研槌底端无沙粒感。

（5）静置所得混有朱砂（炉甘石）细粉的水液，至朱砂（炉甘石）细粉完全沉淀后，倾去水液，将朱砂（炉甘石）细粉置阴凉处阴干，即得。

（二）20B 万能粉碎机的使用

[试药]　地黄 80g　山药 40g　山茱萸 40g

丹皮 30g　泽泻 30g　茯苓 30g

[仪器与设备]　20B 万能粉碎机

[步骤]

（1）称取地黄 80g，山药 40g，山茱萸 40g，丹皮 30g，泽泻 30g，茯苓 30g，

备用。

（2）粉碎前准备　按照 20B 万能粉碎机标准操作规程进行粉碎前准备。

（3）粉碎操作　按照 20B 万能粉碎机标准操作规程进行粉碎操作。

（4）清场　按照 20B 万能粉碎机清场 SOP 进行清场。

四、考核标准

任务	任务内容	考核要点	分值	备注
粉碎操作	朱砂、炉甘石的粉碎（40 分）	按进入实验室要求着装		
		正确使用称量设备		
		正确应用水飞法粉碎药品		
		按要求清洁整理实训用品		
		按要求完成实训报告		
	小计			
	20B 万能粉碎机的使用（60 分）	按进入 GMP 实训车间要求着装		
		按照 20B 万能粉碎机标准操作规程正确进行粉碎前准备。		
		按照 20B 万能粉碎机标准操作规程正确进行粉碎操作。		
		按照 20B 万能粉碎机清场 SOP 正确进行清场。		
		按要求完成实训报告		
	小计			
合计				

实训三　筛析操作练习

一、实训目的

1. 具有正确执行过筛岗位标准操作的能力；

2. 能够使用药筛筛分朱砂与炉甘石细粉；

3. 能够使用 ZS 旋振筛筛析药粉。

4.能够对过筛机械进行清洁、消毒、维护、保养。

二、实训组织

1.实训内容

（1）使用药筛筛分朱砂、炉甘石细粉；

（2）使用 ZS 旋振筛筛析药粉。

2.时间安排　本部分实训用时 2 学时。

3.分组安排　依据学号将学生分为 8 组。

4.地点安排　中药制药实训室、 GMP 仿真实训车间。

三、实训内容

（一）朱砂、炉甘石细粉的筛分

[试药]　任务一中所得朱砂、炉甘石细粉

[仪器与设备]　药筛（150 目）

[步骤]

（1）将朱砂（炉甘石）细粉装入药筛内。

（2）按操作要求对朱砂（炉甘石）细粉进行筛分。

（3）收集过晒后的药粉，密封保存；收集未过筛的粗粉，另袋承装。

（二）六味地黄丸处方药材粉末的筛析

[试药] 任务一中所得熟地、山药、山茱萸、丹皮、泽泻、茯苓等药材的细粉

[仪器与设备]　ZS 旋振筛

[步骤]

（1）过筛前准备　按照 ZS 旋振筛标准操作规程进行过筛前准备。

（2）过筛操作　按照 ZS 旋振筛标准操作规程进行筛析操作。

（3）清场　按照 ZS 旋振筛清场 SOP 进行清场。

四、考核标准

任务	任务内容	考核要点	分值	备注
过筛操作	朱砂、炉甘石细粉的筛分（40 分）	按进入实验室要求着装		
		正确使用药筛		
		按要求清洁整理实训用品		
		按要求完成实训报告		
	小计			

任务	任务内容	考核要点	分值	备注
	六味地黄丸处方药材粉末的筛析（60 分）	按进入 GMP 实训车间要求着装		
		按照 ZS 旋振筛标准操作规程正确进行过筛前准备。		
		按照 ZS 旋振筛标准操作规程正确进行过筛操作。		
		按照 ZS 旋振筛清场 SOP 正确进行清场。		
		按要求完成实训报告		
	小计			
合计				

实训四 混合操作练习

一、实训目的

1 具有正确执行混合岗位标准操作的能力；

2. 能够使用三维混合机进行混合操作；

3. 能够对混合机械进行清洁、消毒、维护、保养。

二、实训组织

1. 实训内容

（1）使用三维混合机混合六味地黄丸药材粉末；

2. 时间安排　本部分实训用时 2 学时。

3. 分组安排　依据学号将学生分为 2 组。

4. 地点安排　GMP 仿真实训车间。

三、实训内容

（一）六味地黄丸处方药材粉末的混合

[试药]　任务二中过晒后的熟地、山药、山茱萸、丹皮、泽泻、茯苓等药材的细粉

[仪器与设备]　三维混合机

[步骤]

（1）混合前准备　按照三维混合机标准操作规程进行过筛前准备。

（2）混合操作　按照三维混合机标准操作规程进行筛析操作。

（3）清场　按照三维混合机清场 SOP 进行清场。

四、考核标准

任务	任务内容	考核要点	分值	备注
混合操作	六味地黄丸处方药材粉末的混合（100 分）	按进入 GMP 实训车间要求着装		
		按照三维混合机标准操作规程正确进行过筛前准备。		
		按照三维混合机标准操作规程正确进行过筛操作。		
		按照三维混合机清场 SOP 正确进行清场。		
		按要求完成实训报告		
	合 计			

课后习题题

一、选择题

(一)单项选择题

1．关于粉碎注意事项中错误的为（　　）

A．粉碎后应保持药物的组成不变　　B．粉碎后应保持药物的药理作用

C．较难粉碎的叶脉、纤维应丢掉　　D．粉碎过程中应减少细粉飞扬

E．　粉碎时应及时过筛

2．车前子需要采用哪种方法粉碎（　　）

A．单独粉碎　B．混合粉碎　C．串油法　D．串料法　E．低温粉碎

3．混合粉碎的特点是（　　）

A．适应药物的特殊性质　　B．粒子间相互渗透减少内聚力

C．适应大量糖黏性药物　　D．适应大量的油脂性药物

E．适应新鲜动物药

4．需要水飞法粉碎的药物是（　　）

A．樟脑　　B．地黄　　C．石膏　　D．冰片　　E.朱砂

5．需要单独粉碎的药物是（　　）

A．石决明　B．当归　　C．牛黄　　D．大黄　E．杏仁

6．下列药物中适于采用串油法粉碎的是（　　）

A．郁李仁　B．熟地　　C．龙骨　　D．朱砂　E．马钱子

7．六味地黄丸的原料应采用以下哪种方法处理（　　）

A．串油法　B．串料法　C．共研法　D．单研法　E．水飞法

8．利用高速流体粉碎的是（　　）

A．球磨机　B．流能磨　C．万能粉碎机　D．万能磨粉机　E．研钵机

9．《中国药典》规定六号筛相当于工业用筛目数是（　　）

A．140 目　B．120 目　C．100 目　D．80 目　E．200 目

10．最细粉是指（　　）

A．指全部通过 6 号筛，并含有能通过 7 号筛不少于 95%的粉末

B．指全部通过 7 号筛，并含有能通过 8 号筛不少于 95%的粉末

C．指全部通过 8 号筛，并含有能通过 9 号筛不少于 95%的粉末

D．全部能通过 8 号筛，但混有能通过 9 号筛不少于 90%的粉末

E．全部能通过 4 号筛，但混有能通过 5 号筛不少于 90%的粉末

(二)多项选择题

1．在药物粉碎时，因药物本身的性质需单独粉碎的有（　　）

A．氧化性药物 B．贵重细料药 C．毒性药物

D．粘性药物 E．油脂性药物

2．粉碎药物时应注意（　　）

A．药物要粉碎适度　　B．粉碎过程应及时筛去细粉

C．工作中要注意劳动保护　　D．粉碎易燃易爆药物要注意防火

E．中药材的药用部分必须全部粉碎，但叶脉纤维等可挑去不粉，以免破坏机械

3．下列需要采用加液研磨法粉碎的药物是（　　）

A．珍珠　B．麝香　　C．樟脑　D．冰片　E．薄荷脑

4．下列方法中，有利于药物粉碎的是（　　）

A．增加韧性　B．减少韧性　C．减少脆性

D．增加脆性　E．降低粘性

5．需采用水飞法进行粉碎的药物有（　　）

A．硼砂　B．炉甘石　C．滑石　D．芒硝　E．朱砂

6．常用于表示微粉流动性的参数有（　　）

A．比表面积　B．堆密度　C．孔隙率　D．休止角　E．流速

7．粉碎机械有哪项功能（　　）

A．截切　B．劈裂　C．研磨　D．撞击　E．挤压

8．药典中粉末分等，包括（　　）

A．最粗粉　B．粗粉　C．细粉　D．极细粉　E．微粉

9．下列关于过筛应遵循的原则叙述正确的有（　　）

A．粉末应干燥　B．加强振动，速度越快，过筛效率越高

C．适宜筛目　　D．药筛中药粉的量越多，过筛效率越高

E．药筛中药粉的量适中

10．可用振动筛筛析的药物粉末是（　　）

A．化学药物　　B．毒性药物　　C．刺激性药物

D．易风化潮解药物　　E．粘性植物药

二、问答题

1．常用的粉碎方法有哪些？如何选用？

2．水飞法和加液研磨法有何不同？

3．标准药筛、粉末分等的含义是什么？不同粉碎器械与过筛器械如何选择？

第四章　中药浸提技术

第一节　基本知识

一、中药化学成分与疗效的关系

任何一种中药的化学成分都是极其复杂的，它们都含有多种化学成分。根据成分在治疗中起的作用，可将所有成分分为有效成分、有效部位、辅助成分和无效成分等。

1．有效成分　是指具有一定的生理活性或疗效，能起到治疗疾病的作用的单体物质。有效成分一般能够用分子式和结构式表示，并具有一定的物理常数，如延胡索乙素、大黄酸、黄芩苷、补骨脂内酯、青蒿素等。

2．有效部位　是指多种化学成分的混合物，它在药理和临床上能够代表或部分代表原中药饮片的疗效，如人参总皂苷、银杏总黄酮、大黄总蒽醌等。因为中药饮片的成分复杂，若单以有效成分来说明中药饮片的多功效及其综合作用是不够的，而用有效部位描述中药化学成分，有利于发挥其综合效能，符合中医用药特点。

3．辅助成分　是指存在于中药中，本身没有特殊的生理活性，但它能辅助有效成分发挥疗效，或有利于有效成分的浸出或增强制剂的稳定性的一类物质。如促进洋地黄毒苷溶解和吸收的洋地黄皂苷；增强麦角生物碱的缩宫作用的蛋白成分如组胺、酪胺以及乙酰胆碱等。

4．无效成分　是指中药材中无生理活性，不起药效，有的甚至还会影响中药饮片的浸提及制剂的稳定性、外观和药效的一类化学成分，如脂肪、淀粉、糖类、酶、树脂、黏液质、叶绿素、果胶、无机盐等。

中药成分提取的目的在于尽可能地将有效成分或有效部位、辅助成分等中药饮片中的药用成分浸出，最低限度地浸出无效成分甚至是有害的物质；增加制剂的稳定性；减少服用剂量，提高疗效。故在进行中药饮片成分提取工艺设计时，应根据临床疗效的需要、处方中各中药饮片化学成分的性质、剂型的要求，结合生产设备条件、经济技术的合理性等，选择和确定最佳的提取工艺。

二、提取溶媒

在中药成分的提取过程中，提取溶媒起着非常重要的作用，不同的溶媒提取的成分不同。正确合理地选用提取溶媒，既能提高有效成分的提取效率，还能减少杂质，保证制剂的疗效和质量。

(一)提取溶媒选择要求

选择提取溶媒时应考虑下列基本要求：①能最大限度的溶解和提取药用成分，最低限度地提取无效成分和有害物质；②不与药用成分发生不应有的化学反应，亦不影响其稳定性、药效和质量控制；③没有或少有生理作用；④具有适宜的物理性质，如比热小、沸点低、黏度小、不易燃烧；⑤来源广泛、价格低廉。

完全符合理想浸提溶媒要求的浸提溶剂是不存在的。为了要达到尽可能多提取有效部位，少提或不提取杂质的目的，有时可采用两种或两种以上的溶媒混合使用，必要时还可加入提取辅助剂，使浸提溶媒尽量符合浸提的要求。

(二)常用提取溶媒

1．水　水为极性溶媒，它可与乙醇、甘油等溶媒相混溶，是中药制剂生产中最常用的提取溶媒。中药中的极性成分如生物碱盐类、苷类、有机酸、蛋白质、糖类、鞣质、多糖类（果胶、黏液质、淀粉等）均能溶于水。再加上有些化学成分在提取过程中还可出现相互间的“助溶”作用，使原本在水中不溶或难溶成分在用水作提取溶媒时被提取出来。因此，水提取液提取杂质多，后续分离困难。

水作为提取溶媒，有溶解范围广、经济易得、使用安全等优点。但它对药用成分的选择性差，提取液含杂质较多，导致过滤困难、成品色泽不佳、容易生霉、不利于贮存，且有的药用成分还可在水的存在下发生水解或分解作用（如苷类），所以稳定性较差。

2．乙醇　乙醇是制剂生产中仅次于水的常用提取溶媒，为半极性溶媒，制剂生产中所使用的乙醇应符合药用乙醇的质量标准。乙醇的选择性较强，能溶解极性较大的药用成分如生物碱盐类、苷类、糖、苦味质等；也能溶解生物碱、挥发油、树脂、内酯、芳烃及少量脂肪油等极性较小的药用成分。

乙醇能与水按任意比例进行混合。乙醇浓度的高低决定其极性大小，浓度越高，极性越小；相反，浓度越小，极性越大。制剂生产中经常利用不同浓度的乙醇有选择性地提取所需要的药用成分。通常 50%以下的乙醇可浸提一些极性较大的黄酮类、生物碱及其盐等；50%～70%乙醇适于浸提生物碱、苷类等；用 70%～90%的乙醇适于浸提香豆素、内酯、某些苷元等；还可用 90%以上的乙醇对挥发油、树脂、叶绿素等极性较小的成分进行提取。除此之外，当乙醇的浓度达到 20%以上时即有显著的防腐作用；当浓度达到 40%以上时，可以延缓酯类、苷类等水解作用的发生，增加提取液的稳定性。

乙醇有一定的生理活性，易挥发、燃烧、价格较贵，故使用时应以能满足制备

的目的为限，不宜使用过高浓度乙醇。如陈皮中的芳香成分以70%的乙醇即能全部浸出，此外乙醇应符合药用乙醇的质量标准，且在生产时应注意安全防护。

3．酒　酒是将米、麦、黍等和糁酿制而成。酒性味甘、辛、大热，具有通血脉、行药势、散风寒、矫臭矫味的作用。它也是一种良好的溶媒，主要用于酒剂的制备。因药酒中含醇量较大，小儿、孕妇、心脏病及高血压病人不宜服用。

提取用酒一般选用黄酒和白酒。黄酒直接由粮食（米）和曲酿制而成，其含醇量在12%～15%（ml/ml），内含乙醇、糖类、酸类及矿物质等成分，相对密度为0．98，淡黄色澄明液体，有特异的醇香气，制剂中多用黄酒制备滋补性药酒和作矫味剂；白酒含醇量在50%～70%（ml/ml），主要含乙醇、酯、醛、酚类等成分，相对密度0.82～0.92，无色液体，有特异醇香味，并有较强的刺激性，制剂生产中多用白酒制备祛风活血、止痛散瘀的药酒。

4．其他　其他有机溶媒如乙醚、石油醚、氯仿、苯等，因生理活性较强，对人体的毒害作用大，故在中药制剂生产中很少用作提取溶媒，一般仅用于某些有效成分的纯化精制。

此外，丙酮、乙酸乙酯、正丁醇等也是比较常用的有机溶媒。丙酮是良好的脱脂脱水剂，具有防腐作用，但易于挥发和燃烧，并有一定毒性。若选用丙酮作浸出溶媒时应从提取物中完全除去。

(三)提取辅助剂

为了提高提取效率，增加所提药用成分的溶解度和稳定性，除去或减少提取液的杂质，可以在提取溶媒中加入一些物质，此种物质称为提取辅助剂。常用的提取辅助剂有酸、碱及表面活性剂等。在中药制剂生产中一般只用于单味中药饮片的浸出，对复方制剂的提取较少应用。

1．酸　使用酸作提取辅助剂的目的在于促进生物碱的溶出。适当增加提取

溶媒的酸度对很多生物碱也有稳定作用，而且还能使部分杂质沉淀，并可除去酸不溶性杂质等。

应用酸作浸出辅助剂时其酸的用量不宜过多，否则会引起药用成分的水解或

其他不良的作用。另外，为了能较好地控制用量，加酸时最好是将其一次性加入到开始提取时的部分提取溶媒中。

常用的酸有盐酸、硫酸、醋酸、酒石酸、枸橼酸等。

2．碱　中药中含有皂苷、有机酸、黄酮、蒽醌、内酯、酚类等成分提取时，加碱可以提高提取效率、增加药用成分的稳定性，同时还可以除去碱不溶性杂质。碱

的使用不如酸普遍。常用的碱有氨水、碳酸钙、碳酸钠、氢氧化钙、氢氧化钠等。以氨水最为常用，因为氨水是一种挥发性弱碱，其碱性虽弱但对药用成分的破坏作用小，容易控制其用量，而且在浓缩或加热时可以挥发除去。

3．表面活性剂　表面活性剂的使用能增加中药饮片的润湿性而提高提取溶媒的提取效率。通常选用非离子型表面活性剂。水提醇沉法浸取黄芩苷时，可酌加聚山梨酯-80 能提高收率。若提取方法不同或使用不同的表面活性剂，提取效率有明显差异。

使用表面活性剂作浸提辅助溶媒时应注意提取液的杂质较多，对制剂生产工艺、制剂的稳定性及疗效均有一定的影响，尚待进一步研究。

三、浸出过程

(一)中药的浸出过程

浸出是指用适当的溶剂和方法将药用成分从药材组织中提出的操作过程。药材中的成分可分为有效成分、辅助成分、无效成分和组织物质，浸出的目的是最大限度的提取有效成分和辅助成分，而尽量去除无效成分和组织物质。浸出是中药制剂制备中不可缺少的操作环节。

提取过程不是简单的溶解过程，而是通过使中药饮片润湿，溶媒向中药饮片组织细胞中渗透，药用成分解吸、溶解、扩散、置换等一系列过程来完成的。

1．浸润与渗透阶段　浸提溶剂能否润湿中药饮片，并渗透进入内部，是浸出其有效成分的必要条件。中药饮片能否被润湿取决于所用溶剂与中药的性质。水和不同浓度的乙醇等极性溶剂能润湿多数中药。加入表面活性剂、对含多脂成分的药材进行脱脂处理等，可加快润湿过程，有利于浸出。

2．解吸与溶解阶段　由于细胞中各种成分间有一定的亲和力，故于溶解前必须克服这种亲和力，才能使各种成分转入溶剂，这种作用称作解吸作用。浸出有效成分时，应选用乙醇等溶剂或加入适量的酸、碱、甘油或表面活性剂等有助解吸。

浸提溶剂与经解吸后的各种成分接触，使其转入溶剂中，这是溶解阶段。水能溶解晶质及胶质，故浸出液多含胶体物质；乙醇浸出液含较少的胶质，非极性浸出液则不含胶质。随着成分的溶解，组织中的溶液使细胞内渗透压升高，促使更多的溶剂渗入其中，并使细胞膨胀或破裂，从而造成浸出的有利条件。

3．扩散与置换阶段　进入中药饮片组织细胞内的溶剂溶解大量化学成分后，中药饮片内外出现浓度差，细胞外侧纯溶剂或稀溶液向中药饮片内渗透，中药饮片内

高浓度溶液中的溶质不断地向周围低浓度方向扩散，直至内外浓度相等，浓度差是扩散的推动力。

扩散是提取过程的关键阶段，扩散的速度决定提取过程的快慢。在进行中药饮片浸出工艺设计时，用提取溶媒或稀提取液随时置换饮片周围的浓提取液，应力求创造出最大的浓度差以求最佳的浸出效果。更新溶剂、加强搅拌或采用动态法浸提，均有利于浸出。

(二)影响浸提的主要因素

药用成分提取质量及效率，除应选用适当溶媒外，还与下列因素有关：

1．中药饮片粒度　中药饮片粒度愈细，对浸出愈有利。但实际生产中中药饮片粒度不宜太细。这是因为过细的粉末对药液和成分的吸附量增加，造成有效成分的损失；大量的组织细胞破裂，浸出的高分子杂质增加。中药饮片粒度过细也使提取液分离操作困难。

2．中药饮片成分　植物药有效成分多为小分子化合物，扩散较快，在最初的浸出液中占比例高，随着扩散的进行，高分子杂质逐渐增多。因此，浸提次数不宜过多，一般 2～3 次即可。

3．浸提温度 提高温度可加速成分的解吸、溶解和扩散，有利于浸出。但温度过高，热敏性成分易降解、高分子杂质浸出增加。

4．浸提时间　浸提过程的完成需要一定的时间。当有效成分扩散达到平衡时，该浸提过程即已经完成。长时间浸提，高分子杂质浸出增加，并易导致已经浸出有效成分的降解。因此，有效成分扩散达到平衡时即应停止浸提。

5．浓度梯度　浓度梯度也即浓度差，是浸提扩散的动力。不断搅拌、更换新溶剂利于扩大浓度梯度。

6．溶剂用量 增大溶剂用量，有利于有效成分扩散；但用量过大，则增加后续浓缩等工作量。

7．溶剂 pH　调节浸提溶剂的 pH，利于有效成分的提取。

8．浸提压力 加压浸提可加速质地坚实中药饮片的润湿和渗透，缩短浸提时间。加压还可使部分细胞壁破裂，亦有利于浸出成分的扩散。但浸润渗透过程完成后或对于质地疏松的中药饮片，加压的影响不大。

9．新技术应用　超临界流体提取、超声波提取、微波加热提取等新技术应用，有利于浸提。

超声提取法　用超声提取法从大黄中提取蒽醌类成分的研究表明，超声处理 10

分钟，总提取率可达 95.25%；超声提取 20　分钟，提取率可达 99.82%；而煎煮 3 小时，总提取率仅为 63.27%。用纸层析及 HPLC 对两种方法提取产物进行分析，表明超声处理对产物结构无影响。用超声波提取颠茄叶中的生物碱，使原来渗漉法需要 48 小时缩短至 3 小时。

超临界流体提取法　用超临界流体提取姜黄油的研究表明，用超临界 CO2 提取姜黄油，收油率是水蒸气的 1.4 倍，生产周期只是旧工艺的 1/3。对所得的姜黄油进行 GC/MS 分离鉴定，化学组成主要由姜黄酮等 26 个成分组成，其组成与水蒸气提取工艺基本相同。

第二节　提取技术

中药传统的提取方法有煎煮法、浸渍法、渗漉法、回流提取法、水蒸气蒸馏法。我国古代医籍中早就有用水煎煮、酒浸渍提取药用成分的记载。随着科学技术的进步，在多学科互相渗透对提取原理及过程深入研究的基础上，提取新方法、新技术，如半仿生提取法、超声提取法、超临界流体萃取法、微波萃取法、破碎提取法、酶法提取等不断被采用，提高了中药制剂的质量。

在选择提取技术时可根据药物的性质、溶媒性质、剂型要求与生产实际情况等综合考虑。

一、煎煮法

（一）概述

煎煮法，又称水煮法或水提法，系指以水为溶剂，经加热煮沸浸提中药饮片中有效成分的方法。此法应用最早、使用最普遍。煎煮法具有溶媒价廉易得、操作简单易行；在沸点状态下（101.3kPa，100℃）能将大部分药用成分提取出来以满足临床用药需要等优点。但对热不稳定的成分或易水解、酶解的成分或挥发性成分在煎煮过程中易被破坏或挥散，并且提取液中杂质含量较多，分离困难等。所以煎煮法适用于药用成分溶于水且对热稳定以及药用成分不明确中药饮片的提取。

(二)操作方法

1.操作方法　按照处方要求将加工炮制合格的饮片准确称量配齐，粉碎成碎块。用饮用水将中药饮片快速冲洗洁净，置于适宜的煎煮容器中加冷水浸没中药饮片，浸泡适宜时间，加热至沸，微沸保持一定时间，用筛或纱布分离煎煮液，滤液保存，

药渣再加水复煎 1～2 次或至煎出液味淡为止。合并煎出液，静置，过滤即得。

2．操作中的注意事项

(1)中药饮片：饮片应符合《中国药典》2010 年版有关规定，煎煮前须加工制成饮片、使煎出液中的杂质含量减少。饮片具有“细而不粉”的特点。

(2)水：水的质量对煎出液的质量有一定的影响。

(3)加冷水浸泡：加热前应先用冷水将中药饮片浸泡一段时间，使中药饮片组织充分软化膨胀，以利于溶媒的渗透和药用成分的浸提。如果开始就采用沸水浸泡或直接进行煎煮，则中药饮片表面所含的蛋白质易凝固、淀粉易糊化，妨碍水分进入细胞内部，影响药用成分的煎出。

(4)煎煮容器：应选择化学稳定性及保温性好的材料制成煎煮容器，直接接触中药饮片的部分忌用铜、铁制容器。小量制备可用陶制容器或砂锅，大量生产选用不锈钢制容器或搪瓷制容器。

(5)火候：即煎煮药物的火力大小控制，俗称“火候”。一般是先用大火（武火）至沸，小火（文火）保持微沸。因为火力太大，易引起水分大量蒸发，不仅影响药用成分的煎出，还容易引起焦糊；而火力太小，药用成分则不易煎出，同样影响煎煮效果。

(6)煎煮时间和次数：根据中药饮片的性质、药物数量、煎煮次数确定。若时间太长，杂质煎出量增多，挥发性成分挥发损失；而时间太短，又不能使药用成分充分浸提。生产上一般煎煮时间为 0.5～2 小时，煎煮 2～3 次。若质地坚硬、药用成分难以煎出并且有毒的中药饮片，投料量较大或为第一煎的中药饮片，则可适当延长煎煮时间；若质地松软、清解剂或芳香类药物以及药用成分受热易破坏的中药饮片或投料量较小或为第二煎的中药饮片，则煎煮时间可短些。

二、浸渍法

(一)概述

浸渍法系指在一定温度下，用适宜的溶剂浸渍中药饮片，获得中药饮片提取液的方法。通常用不同浓度的乙醇或白酒做溶剂。

浸渍法具有操作简单易行、提取液的澄明度较好、浸出效果较差、溶媒用量大、操作时间长等特点。

浸渍法适用于黏性、无组织结构的中药饮片（如乳香、没药等）、新鲜和易膨胀的饮片（如鲜石斛、叶类等）、价格低廉的芳香性饮片的浸提。不适用于贵重药、毒

性药及药用成分含量较低的中药饮片。

(二)操作方法

1．操作方法　按照处方要求将所需中药饮片进行加工炮制，准确称量配齐，制成碎块或粉碎成粗粉后，加一定量的溶媒在规定温度下进行浸渍。根据浸渍的温度和浸渍次数可分为冷浸渍技术、热浸渍技术、重浸渍技术。

(1)冷浸渍技术：又称常温浸渍技术，即在室温条件下进行浸渍的操作。一般在室温下浸渍 3～5 天或至规定时间，经常振摇或搅拌。因冷浸渍法不通过加热，故特别适用于不耐热、含挥发性以及含黏性成分的中药。本法制成品的澄明度较好，常用于酊剂、酒剂的制备。

(2)热浸渍技术：将中药饮片放入密闭容器内，再通过水浴或蒸汽加热（须低于溶媒沸点，但应高于室温）进行的浸渍操作。因选用的溶媒不同，浸渍的温度也不相同。若以水为溶媒，浸渍温度应控制在 60～80℃；若以乙醇为溶媒，一般在 40～60℃温度下浸渍。由于热浸渍技术是在加热条件下进行，因此可以大大缩短浸渍时间，提高生产效率，并使药用成分浸提完全。因温度升高，杂质的浸提量增加，导致冷后沉淀析出，故澄明度较冷浸渍法差。对热不稳定成分的中药饮片不宜采用热浸渍技术。热浸渍技术多用于酒剂的制备。

(3)重浸渍技术：又称多次浸渍技术。该法属于多级浸提工艺，操作时将一定量的溶媒分为几份，先用其中一份浸渍中药饮片，药渣再用第二份溶媒进行浸渍，如此重复 2～3 次，最后将各份浸渍液合并。由于中药饮片经一次浸渍后，药渣中还残留有部分浸提液而造成药用成分的损失，为了提高浸提效果，减少药用成分的损失，可采用多次浸渍技术。此技术操作麻烦、费工费时。

浸渍技术操作中，药渣会吸附一定量的药液，药液的浓度与浸渍液浓度相同，浸渍液的浓度愈高，药渣吸附所引起药用成分的损失就愈大。在生产中，除利用重浸渍技术减少药用成分的损失外，可通过压榨机来提高浸提效率。

2．操作中的注意事项

(1)中药饮片：用于浸渍的中药饮片应符合 2010 年版《中国药典》有关规定，按处方要求炮制合格，还需根据中药饮片性质以及溶媒性质粉碎成碎块或粗粉。

(2)溶媒：多采用蒸馏酒、乙醇，也可根据药用成分的性质选用水、酸水或氨水。因水不具挥发性，且无防腐作用，故选用水作浸提溶媒时应采用热浸技术。溶媒的用量应按处方规定使用；若处方中无明确规定者，一般用中药饮片量的 10 倍左右，也可根据中药饮片性质适当增减。

(3)容器：应选用化学稳定性好的材料，并有密封盖的容器，如带搅拌、夹层更好。常用搪瓷、陶瓷、木材或不锈钢等制成。

三、渗漉法

(一)概述

渗漉法是将适宜的中药饮片粉末装于渗漉装置中，在上部不断添加提取溶媒，溶媒流经粉末，自下部流出口收集提取液，从而使中药饮片中的药用成分浸出的操作方法。所得到的提取液称为渗漉液。

此法为动态提取方法，有效成分浸出完全。适用于贵重药、毒性药及高浓度制剂，也可用于有效成分含量较低中药饮片的提取。但对新鲜中药饮片、易膨胀中药饮片、无组织结构的中药饮片不适用。

(二)操作方法

1．操作方法　根据处方要求将所需中药饮片进行加工炮制，准确称量配齐；粉碎成粗粉或中粉，分出粗、细粉，分别放置；中药饮片粗、细粉分别放入有盖容器内，加入中药饮片量 60%～100%的溶媒混合均匀，密闭放置 15 分钟至数小时，使药粉充分膨胀；在筒（或罐）的底部做一个假底，分别将已湿润膨胀后的粗、细粉，分数次装填入筒（或罐）中，先装粗粉，再填细粉，药粉装填完毕应在药面上镇压适当的重物；药粉装好后先将下部出口处打开，自药面上加入溶媒，待出口处流出液不再出现气泡时关闭出口，继续添加溶媒至高出药面数厘米，加盖放置 24～48 小时；打开出口进行渗漉，收集渗漉液，至规定溶媒用完或味淡为止。

2．操作中的注意事项

(1)中药饮片粉碎度的选择：用于渗漉的中药饮片应进行适当粉碎。过细，容易堵塞孔隙，妨碍溶媒通过，形成“塌缸”；太粗，溶媒流动太快，药用成分浸提不完全，影响浸提效率。根据中药饮片性质进行选择，一般中药饮片以粉碎成粗粉或中粉为宜。

(2)药粉应充分湿润：药粉在装筒（罐）前应先用提取溶媒湿润，并放置足够的时间，目的是使其充分膨胀，避免在装筒（罐）后药粉膨胀形成堵塞，影响渗漉操作的进行。

(3)装筒（罐）的质量：装筒（罐）时湿润药粉应分次投入、层层压平、压力均匀（松紧适度）、不超过筒（罐）的 2/3。若装筒（罐）过松，溶媒则很快通过药粉，造成药用成分浸提不完全，并导致溶媒浪费；而装筒（罐）过紧，则溶媒流动不畅，

流出口堵塞，渗漉过程无法进行；当装筒（罐）松紧不均时，会使溶媒沿较松的一边流下，导致松的一侧浸提不完全，紧的一侧不能正常浸提。装量不宜太高，以留下一定的空间存放溶媒，使渗漉得以连续，也便于操作。

(4)排除气泡：药粉与药粉间隙存在有一定量的空气，当加入溶媒时，若空气未排尽就会产生气泡。气泡的密度比溶媒轻，会不断往液面上浮，使已装好的粉层冲散破坏，造成空隙，而溶媒则沿气泡形成的空隙流出，造成浸提不完全。所以加溶媒前应注意先将出口处打开，使空气随流出液排出，待流出液不含气泡时再将出口关闭。

(5)溶媒的添加：自加溶媒至渗漉结束前，溶媒应始终保持高于药面，以防止药粉层干涸开裂。若溶媒流完后再补充溶媒，则会出现溶媒从开裂的裂缝间隙流过而使浸提不完全。

(6)渗漉用溶媒：最常用的是各种浓度的乙醇或蒸馏酒，其次为酸水、碱水。挥发性很强的溶媒不宜用作渗漉溶媒；水因不具备防腐性能，故也不宜用作渗漉溶媒。溶媒用量一般为中药饮片量的 6～8 倍。

(7)渗漉速度：渗漉速度应根据中药饮片性质选择。若太快，则药用成分来不及浸出和扩散，导致药液浓度过低；太慢则影响设备利用率和产量。一般将渗漉速度分为慢渗和快渗两种，慢渗为 1～3ml/（kg.min），快渗为 3～5ml/（kg.min）。实际生产中也有按每小时流出量为渗漉器被利用容积的 1/48～1/24。

(8)渗漉液的收集与处理：因制剂的种类不同，渗漉液的收集和处理方法是不同的。制备流浸膏剂，先收集中药饮片量 85%的初漉液另器保存，续漉液应在低温条件下浓缩 15%，与初漉液合并，取上清液分装；制备浸膏剂，应将全部渗漉液低温浓缩至稠膏状，加稀释剂或继续浓缩至规定标准；制备酊剂、酒剂时，规定溶媒全部用完或渗漉液量达欲制备量的 3/4 时即停止渗漉，压榨残渣，压出液与渗漉液合并，滤过，添加适量乙醇或蒸馏酒至规定浓度和体积后，静置、滤过即得。

(三)其他渗漉技术

1．重渗漉技术　重渗漉技术是将提取液反复用作新药粉的溶媒进行多次渗漉的浸提技术。通过多次渗漉，溶媒经过粉柱的长度是各次渗漉粉柱高度之总和，故重渗漉技术能使浸提液的含药浓度增大，从而达到提高浸提效率目的。

具体操作：渗漉 2000g 药粉，可将其分为 1000g、600g 和 400g 3 份，分别装于 3 个渗漉筒内，并将 3 个渗漉筒串联排列。先用溶媒渗漉 1000g 装的药粉，渗漉时先收集最初流出的浓漉液 400ml，另器保存；然后继续渗漉，续漉液每次收集 600ml，

共得 5 份，并依次将续漉液流入 600g 装的药粉中，又收集最初漉液 600ml，另器保存；再继续渗漉，收集续漉液 400ml，共得 5 份，又依次将续漉液流入 400g 装的药粉中，收集最初漉液 1000ml，另器保存；最后收集剩余漉液，供下一次渗漉同一品种新药粉之用。所收集的 3 份最初漉液

合并，共得 2000ml 渗漉液。

由于重渗漉技术中是将一份溶媒作多次利用，溶媒用量较单渗漉法减少，同时渗漉液中药用成分浓度高，可不必再加热浓缩，因而可避免药用成分受热分解或挥发损失，成品质量较好。但所占容器多，操作麻烦，费时，所以在生产中应用较少。

2．逆流渗漉技术　逆流渗漉技术是指中药饮片与溶媒在浸出容器中,沿相反方向流动，从上口流出渗漉液的一种浸提技术，又称反渗漉技术。由于溶媒借助毛细管作用和液柱静压力自下向上移动，因此对中药饮片粉末的浸润渗透比一般渗漉法彻底，浸提效果好。

操作方法：先将润湿后的中药饮片粗粉装入渗漉筒Ⅰ和Ⅱ中，应将其装满。溶媒自 A 经阀门 1 及 3 流入Ⅰ中，加溶媒排除气泡，待溶媒充满渗漉筒Ⅰ的 90%时，关闭阀门 5，开启阀门 7 至溶媒开始由阀门 7 溢出时表示Ⅰ筒内已充满溶媒，且空气已完全排尽；关闭阀门 7，浸渍至规定时间。然后打开阀门 5，则 4 中的提取液流入筒Ⅱ内，关闭阀门 6，打开阀门 8，当阀门 8 溢出溶媒时关闭阀门 8，与Ⅰ同，浸渍至规定时间。渗漉时溶媒自容器 A 顺次流过渗漉筒Ⅰ、Ⅱ后，提取液经阀门 6 流入接受器 B。渗漉一定时间后，筒Ⅰ因加入的为纯溶媒，浓度差大，首先提取完全。此时可关阀门 5、1，使纯溶媒由 A 经阀门 2 及 4 直接流入筒Ⅱ内，至渗漉完全为止，渗漉筒Ⅰ和Ⅱ亦可分别单独交替使用。

四、回流法

(一)概述

回流法系指用乙醇等易挥发的有机溶剂提取中药饮片成分，挥发性溶剂馏出后又被冷凝，流回蒸馏器中，如此反复直至有效成分提取完全的浸提方法。

回流法提取较渗漉法省时，但提取液受热时间较长，故只适用于对热稳定的中药饮片成分的浸出。所用中药饮片通常为粗粉、最粗粉。

操作方法

粉碎后的中药饮片装入圆底烧瓶内，添加溶媒至淹过药面，浸泡一定时间后于水浴上加热，回流至规定时间，过滤，另器保存，药渣再添加新溶媒，如此反

复操作 2～3 次，合并回流液，回收溶媒，所得浓缩液再按需要作进一步处理。此法又称回流热浸法。

操作中应注意 (1)先通冷却水，再加热，并随时观察温度变化及回流沸腾情况，避免暴沸；(2)回流结束，应先关闭电源停止加热，待回流液温度降至室温，再关闭冷却水；(3)遇热易分解的药用成分的提取不宜选用此法。

五、水蒸气蒸馏法

水蒸气蒸馏法是指将已润湿的中药饮片放入密闭的蒸馏器（釜）中，通入水蒸气进行加热，使挥发性成分浸出的操作方法。分为共水蒸馏法（即直接加热法）、通水蒸气蒸馏法及水上蒸馏法三种。适用于具有挥发性，能随水蒸气蒸馏而不被破坏，与水不发生反应，又难溶或不溶于水的药用成分的提取、分离，如挥发油的提取。

为提高馏出液的纯度或浓度，一般需进行重蒸馏，收集重蒸馏液。但蒸馏次数不宜过多，以免挥发油中某些成分氧化或分解。

知识链接

中药药渣的处理

中成药生产中排放的大量药渣所造成的污染应引起充分的重视。如果药渣不及时运出厂区，容易导致药品生产和厂区环境污染，运出后不及时处理，极易对环境造成污染，尤其对水质的影响较为严重。

因中药及制剂多由植物、动物类中药饮片组成，提取有效成分后的药渣，一般含有大量的粗纤维、粗脂肪、淀粉、粗多糖、粗蛋白、氨基酸及微量元素等。故可将其制成饲料，或提取多糖等活性成分，也可发酵制酒精、有机肥料等，实现药渣生态消化。明确中药药渣的性质，处理方式应简便易行，尽量做到充分利用。

第三节　提取液的分离技术

为了提高疗效、便于制剂、减少服用剂量、增加制剂稳定性，中药提取液需进一步分离和精制，去除无效物质和杂质。

固-液分离是将固体-液体非均相体系用适当方法分开的操作过程。中药提取液的精制、药物重结晶以及注射剂的除菌均要使用固体-液体的分离技术。分离方法一般有三类，沉降分离法、过滤法和离心分离法。

一、沉降分离法

沉降分离法是指在静止状态下，液体中的固体微粒依自身重力自然沉降与液体

分离的方法。适于固体物杂质含量高的药液，简单易行。但该法耗时较长、沉淀物吸附有效成分较多。对料液中固体物含量少、粒子细而轻者不宜使用此法。

操作方法　将提取液放入锥形的贮液静置罐中，加盖放置一定时间，待澄清后再通过虹吸将上层清液与下层混浊液分离，剩下的混浊液再用离心或过滤等操作使固-液分离。

二、过滤分离法

过滤法是将固-液混悬液通过一种多孔性介质，固体粒子被截留在介质上，而液体则经介质孔道流出，达到固-液分离目的的操作方法。

(一)过滤原理

过滤可通过过筛作用，即料液中大于滤器孔隙的微粒全部被截留在过滤介质表面，如薄膜过滤；或是深层过滤，微粒截留在滤器的深层，如砂滤棒等达到过滤目的。

(二)过滤介质

过滤介质又称滤材，它是支撑滤饼、阻留悬浮液中固体物质，让液体通过的一类材料的总称。理想的滤材是性质稳定，能最大限度地通过滤液，并有效阻挡固体颗粒，同时能耐受过滤时的压力及抗腐蚀，而对滤液中的药用成分不吸附或少吸附的一类材料。要绝对达到上述条件的滤材是不存在的。实际生产中通常是根据实际需要选用适宜的滤材。常用的滤材有：

1．织物类　包括纱布、麻布、绸布、帆布、尼龙绸布及金属丝织成的筛网等。未经纺织的脱脂棉、玻璃纤维、石棉纤维及石板滤材也属此类。织物类滤材具有价廉、易清洗、可反复使用等特点。织物类滤材能满足各种化学环境下（酸、碱、盐等）的过滤需要，应根据滤液的性质进行选用。

2．多孔介质　包括滤纸、垂熔玻璃、微孔薄膜等由各种材料组成的，具有较多微孔的滤材。

(1)滤纸：为工厂和实验室最常用的滤材之一。按用途可分为定性、定量滤纸，制剂生产中主要应用定性滤纸。由于定性滤纸中含有可溶于酸的铁、钙、镁、铝等离子，故应注意对药液的污染。按孔径大小可分为粗号、中号、细号滤纸；按滤速可分为快速、中速、慢速滤纸。具体应根据实际需要进行选择。优质的滤纸在100℃以下稳定，坚韧度较强，在一定程度上可耐酸、碱和有机溶剂。滤纸为一次性使用的滤材，不能反复使用。

(2)垂熔玻璃：详见 “制药卫生”中有关过滤除菌技术的内容。

(3)微孔滤膜：微孔滤膜是由高分子材料制成的多孔性薄膜过滤介质，其孔径为0.025μm～14μm，主要滤除≥50μm的细菌和悬浮颗粒。在中药制剂生产中可用于精滤，如注射剂及大输液的过滤、热敏性药物的除菌净化、液体中微粒含量的分析和无菌空气的净化等。微孔滤膜过滤的特点在于孔径均匀、滤过精度高；微孔占薄膜总体积的80%左右，孔隙率高，滤速快；质地很薄，吸附损失小；过滤时无介质脱落，对药液不污染；但易形成流道堵塞，故料液在用微孔滤膜过滤时，必须先经预滤处理。

(三)影响过滤的因素

1．过滤面积　过滤的速度与滤器的面积成正比，即过滤面积越大，过滤速度越快，为加快过滤速度可适当增加过滤的面积。

2．滤器两侧的压力差　滤器两侧的压力差愈大，过滤速度愈快，故加压或减压可提高过滤的效率。

3．滤材的性质　滤材的孔径大小、孔数多少、毛细管长度等都会影响过滤的速度，孔径越小、孔数越少、毛细管越长，则过滤速度越慢。

4．滤液的黏度　滤液的黏度与过滤的速度成反比，黏度愈大，滤速愈慢，生产上常采用趁热或保温过滤；同时还应注意过滤的顺序，应先过清液，再过稠液。

5．滤饼的性质　滤饼分为可压缩滤饼与不可压缩滤饼两种。不可压缩滤饼在压力作用下不易变形，通过单位床层厚度的流体阻力不变，所以过滤速度受影响较小。而可压缩滤饼在压力增大时，流道变细，堵塞通道，流动阻力加大，过滤速度减慢。为提高过滤速度，常在滤材上先铺上一层助滤剂（活性炭、滑石粉、硅藻土、纸浆等）防止流道堵塞。

(四)过滤技术

1．常压过滤　利用滤液的液位差所产生的压力作为过滤动力进行的过滤操作。本法设备简单，但过滤速度慢，生产能力低，一般用于粗滤。常用滤器有玻璃漏斗、搪瓷、金属夹层保温漏斗等。此类滤器采用滤纸或脱脂棉作过滤介质。

2．减压过滤　又称真空过滤。通过在过滤介质下方抽真空，增加过滤介质两侧压力差，达到加快过滤速度的过滤操作。此法过滤速度比常压过滤快，固-液分离也比较完全，但对滤渣的彻底洗涤和干燥困难，滤液和洗液难于分别排除，减压过滤后所得滤饼含液量约为18%～50%。主要用于实验室或口服液、注射液配液后的精滤。

常用布氏漏斗、垂熔玻璃滤器。

3．加压过滤　利用压缩空气或往复泵、离心泵等输送混悬液所形成的压力（290kPa～490kPa）为推动力进行的过滤操作。由于压力差大，过滤速度快，所以本法适用于黏度大、颗粒细小及可压缩性物料的过滤。但滤饼洗涤困难，滤布易损坏。常用压滤器和板框式压滤机。

4．薄膜过滤　薄膜过滤是利用对组分有选择透过性的薄膜，实现混合物组分分离的操作方法。膜分离过程通常是一个高效的分离过程，被分离的物质大多数不发生相的变化；膜分离一般在接近室温的条件下进行，能耗低；且操作方便，不产生二次污染。该法与蒸发、萃取、离子交换等分离操作比较，不仅可避免组分受热变质或混入杂质，而且还具有显著的经济效益。常用的有微孔滤膜过滤、超滤等方法。

5．超滤　超滤是薄膜分离技术的一种。它以多孔薄膜作为分离介质，依靠膜两侧的压力差作为推动力使溶液中 1～20nm 粒径的微粒与溶液分离。此法广泛应用于医药、化工、食品和轻工等工业，也用于机械、电子和环保工程等方面。如医药工业和生物化工中用于药物、注射剂的精制；蛋白质、酶、核酸、多糖类药物的超滤浓缩；蛋白质和酶类制剂的超滤脱盐；不同分子量的生化药物用串联式超滤装置进行分级分离和纯化；还可以与发酵、酶化学反应联用；对于不能用高压消毒灭菌的制剂用超滤除菌更为适宜。

三、离心分离法

离心分离法是指将待分离的药液置于离心机中，借助离心机的高速旋转所产生大小不同的离心力，使药液中的固体和液体相分离的操作方法。由于离心力比重力大 2000～3000 倍，故分离效率高，净化度高，故离心分离法适用于分离细小微粒、黏度大的待滤液及用一般的过滤或沉淀方法不易奏效或难以进行分离的物料。

按离心机的转速可将其分为：①常速离心机：转速在 3000r/min 以下，适用于易分离的浸出液分离及固体物料的脱水；②高速离心机：转速在 3000～6000r/min，用于细粒子、黏度大的浸出液及乳浊液的分离；③超高速离心机：转速为 50000r/min 以上，主要用于分离高分散度的浸出液和胶体溶液。

制剂生产上常用的离心机有：三足式离心机、上悬式离心机、管式超速离心机、碟片式高速离心机、卧式自动离心机。

第四节　常用浸提分离设备与使用

一、常用浸提设备与使用

(一)煎煮设备

用于煎煮中药饮片的设备较多，目前大生产中常用敞口可倾式夹层锅、强制循环煮料罐及多功能提取罐等。

1．敞口可倾式夹层锅　如图 4-1 所示，由锅体、支架、锅轮、锅杆等部件组成，锅体可做 180 度的转动倾倒，主要用于制药、食品、化工、轻工等行业对料液的煎煮和浓缩。该设备与物料接触部分采用不锈钢制作，具有良好的耐腐蚀性能，经久耐用，符合 GMP 要求。同时根据用户要求，也可增加搅拌装置。内壁为不锈钢或搪瓷，靠夹层加热。由于该设备是敞口操作，水分挥发量大，易受外界污染，使用时应注意。



图 4-1　敞口倾倒式夹层锅

2．强制循环煮料罐　强制循环煮料罐在煎煮过程中不断将一定温度的水提取液从罐体的出液口流出，再经水泵打回罐体，使提取液始终处于循环之中，保持提取液与中药饮片细胞内的药用成分存在一定的浓度差，使提取更加完全，且节约溶媒。强制循环煎煮对含黏性较大、淀粉较多的中药饮片不适用。

3．多功能提取机组　如图 4-2 所示。为目前中药生产普遍采用的一种可调节压力、温度的密闭间歇式提取或蒸馏等多功能设备。可以在常压、减压、加压条件下进行中药的煎煮、浸渍、渗漉、回流、水蒸气蒸馏，还可以回收有机溶媒。具有操作方便、生产效率高、节约能源、适应范围广及能实现机械化、自动化生产，大大减轻劳动强度，利于流水生产。多功能提取罐的提取操作如下：

(1)加热方式：水提与醇提的加热方式略有不同。若用水提，则中药饮片与水装入罐内后直接向罐内通入蒸汽加热，当温度达到浸出工艺规定的要求后改用夹层进行间接加热，以维持罐内温度稳定在规定范围内；如用醇提，则应全部采用夹层通蒸汽进行间接加热。

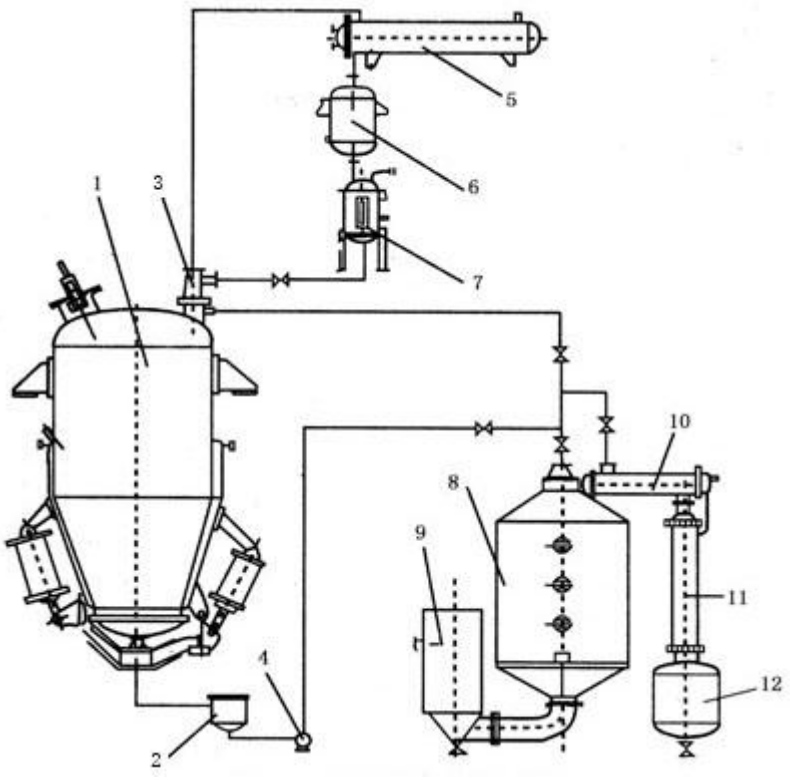


图 4-2　多功能式中药提取罐示意图

1.提取罐 2.过滤器 3.消泡器 4.泵 5.提取罐冷凝器 6.提取罐冷却器 7.油水分离器 8.浓缩蒸发器 9.浓缩加热器 10.浓缩冷却器 11.浓缩冷凝器 12.蒸发料液罐

(2)回流循环：在提取过程中，罐内产生大量蒸汽，这些蒸汽经泡沫捕集器进入热交换器进行冷凝，再进入冷却器进行冷却，然后进入气液分离器进行气液分离，使残余气体逸出，液体回流到提取罐内。如此循环，直至提取终止。

(3)强制循环：将水泵开启，对药液进行强制性循环提取，即药液从罐体下部排液口放出，经管道滤过器滤过，再用水泵打回罐体内，直至提取完毕。此操作可以提高浸出效率，但对含淀粉多和黏性大的中药饮片不适宜。

(4)收集浸出液：中药饮片浸出至规定时间或达到一定要求后，从罐体下部排液口放出浸出液，经管道滤过器滤过，再用泵将药液输送至浓缩设备中，浓缩至规定密度。

(5)挥发油的提取（吊油）：提取挥发油时，将通向油水分离器的阀门打开，所提中药饮片蒸汽经冷却器冷却后进入油水分离器中进行油水分离，使所提挥发油从

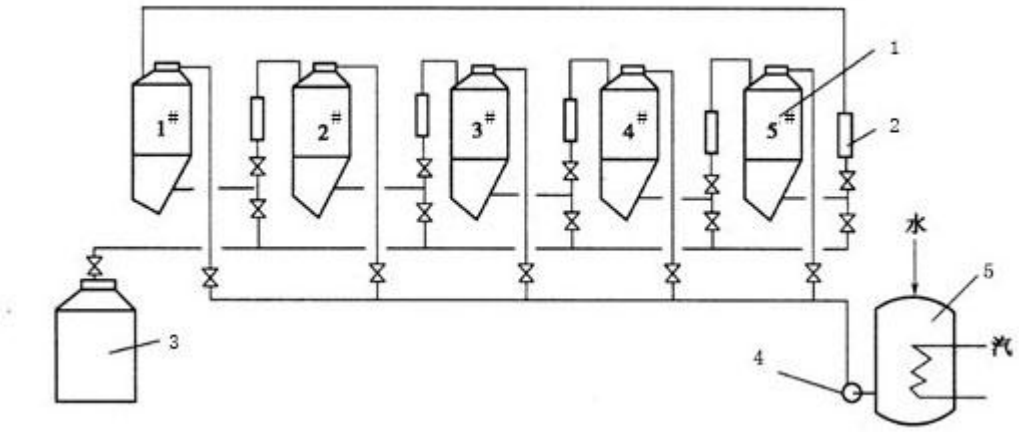
油水分离器的油出口放出（若挥发性成分的密度比水小，则芳香油出口在油水分离器的上方，反之则出口在下方）；芳香水从回流水管经气液分离器进行气液分离，残余气体放入大气，液体回流到罐体内。两个油水分离器可交错轮流工作，挥发油提取完毕后，对油水分离器内最后残留而不能回流的部分液体，可以从底部放水阀排出。

4.多级逆流提取设备

(1)多级逆流提取法　多级逆流提取法是指将一定数量的提取罐用管道连接起来，溶液依次通过各罐，逐级依次将各罐中有效成分扩散至提取液中，以最大限度转移药材中可溶性成分的一种提取方法。由于在提取过程中多个提取罐相连接，且提取液与药渣走向相反，故称之为多级逆流提取。

(2)多级逆流提取设备　多级逆流提取设备如图 4-3 所示，由 5 个渗漉罐、贮液罐、溶剂罐、加热器等部件组成。工作时，将药物按顺序依次装入 1-5 号罐中，用泵将溶剂送入 1 号罐中，1 号罐的渗漉液经加热器后流入 2 号罐，再依次送到 5 号罐，药液达到最大浓度，导入贮液罐中。

图 4-3　多级逆流提取设备示意图



1.渗漉罐 2.加热器 3.贮液罐 4.泵 5.溶剂罐

当 1 号罐中的药材有效成分渗漉完全后，用压缩空气将 1 号罐内的液体全部压出，1 号罐即可卸去药渣，装入新药，成为最末一罐，原来的 5 号罐变为第 4 罐，此时，来自溶剂罐的新溶剂进入 2 号罐，最后从 5 号罐（原 1 号罐）出液至贮液罐中，以此类推，直至提取完成。

在整个提取过程中，始终有一个渗漉罐进行卸料和加料，溶剂从第 1 罐流入最末罐多次使用，使从末罐流出的渗漉液浓度达到最大，罐中的药物经多次浸出，最

大程度的提取出了药物中的有效成分，溶剂用量减少，大幅度提升了提取效率。

5.超临界流体萃取设备

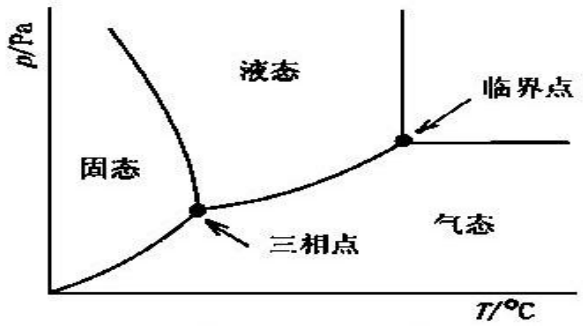


图 4-4　纯物质的相图

(1) 超临界流体萃取　超临界流体萃取是一项新型提取技术，它是利用超临界条件下的流体作萃取剂，从液体或固体中萃取出某些成分并进行分离的技术。与浸取操作相比较，它们同是加入溶剂，在不同的相之间完成传质分离。不同的是，超临界萃取中所用的溶剂是超临界状态下的流体，该流体具有气体和液体之间的性质，且对许多物质均有很强的溶解能力，分离速率远比液体溶剂萃取快，可以实现高效的分离过程。自然界物质有气、液、固三种状态存在，对于一种物质，当其温度和压力发生变化时其状态也会相互转换，如图 4-4 所示。超临界流体最重要的物理性质是密度、粘度和扩散系数，见下表 4-1。

表 4-1 超临界流体物理性质表

物理特征	密度（g/cm^3）	粘度（g/cm/s）	扩散系数（cm^2/s）
气体	（0.6-2）$*10^{-3}$	（1-4）$*10^{-4}$	0.1-0.4
液体	0.6-1.6	（0.2-3）$*10^{-2}$	(0.2-2)$*10^{-5}$
超临界流体	0.2-0.9	（1-9）$*10^{-4}$	(0.2-0.7)$*10^{-3}$

超临界流体的性质介于气液两相之间，主要表现在：有近似于气体的流动行为，黏度小、传质系数大，但其密度大，溶解度也比气相大得多，又表现出一定的液体行为。此外，介电常数、极化率和分子行为与气液两相均有着明显的差别。

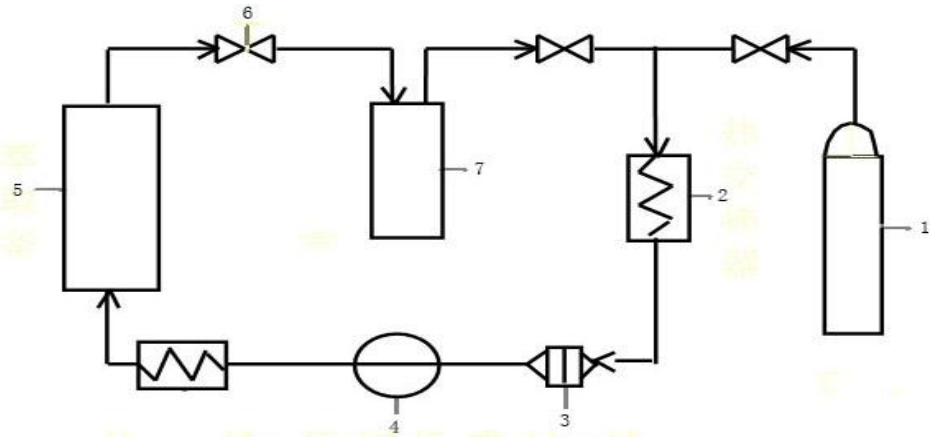
在常用的超临界流体萃取剂中，非极性的二氧化碳应用最为广泛。这主要是由于二氧化碳的临界点较低，特别是临界温度接近常温，并且无毒无味、稳定性好、价格低廉、无残留。

(2)超临界流体萃取工艺　超临界流体萃取设备如图 4-5 所示包括萃取釜、分离釜、压力调节装置、换热器、CO2 贮罐等。超临界萃取的基本流程包括萃取段和分离

段两个部分。萃取段指原料装入萃取釜，超临界 CO2 从萃取釜底部进入,与被萃取物料充分接触,选择性溶解出被萃取物。分离段指含被萃取物的 CO2 经节流阀降到临界压力以下进入分离釜，被萃取物在 CO2 中的溶解度随着压力的下降而急剧下降,因而在分离釜中析出，定期从底部放出，CO2 加压后循环使用。所以超临界流体萃取具有如下特点：①操作参数易于控制，②溶剂可循环使用，③特别适合于分离热敏性物质，且能实现无溶剂残留，④萃取、分离一次完成提取速度快、效率高。

图4-5　超临界二氧化碳萃取工艺示意图

1.CO_2储瓶 2.热交换器 3.过滤器 4.泵 5.萃取釜 6.压力调节阀 7.分离釜



6.超声提取设备

超声波是指频率高于 20kMz 的声波。超声波提取是利用超声波具有的空化效应、机械效应、热效应及乳化等作用，增大介质的穿透力，加快提取成分的扩散释放以提取药材中有效成分的方法。

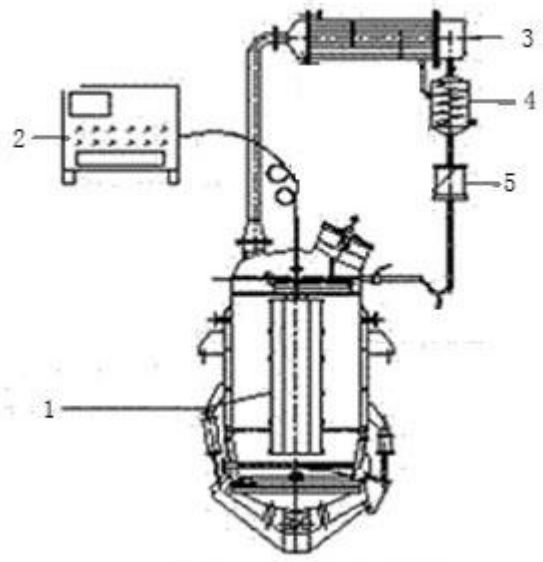


图4-6　超生提取设备示意图

1.超声波振荡器 2.超声波发生器 3.冷凝器 4.冷却器 5.油水分离器

超声提取设备如图 4-6 所示，在超声提取时向提取器中加入提取溶媒（水、乙醇或其他有机溶剂等），将中药材根据需要粉碎或切成颗粒状，放入提取溶媒中，开启超声波发生器，振子向提取溶媒中发出超声波，超声波在提取溶媒中产生的“空化效应”、“ 机械效应”和“热效应”，一方面可有效地破碎药材的细胞壁，使有效成分呈游离状态并溶入提取溶媒中，另一方面可加速提取溶媒的分子运动，使得提取溶媒和药材中的有效成分快速接触，相互溶合、混合。

与煎煮、醇沉等工艺相比，超声波萃取具有如下突出特点：①无需高温。节约能源且不破坏中药材中热敏性物质、易水解或氧化特性的药效成份。超声波能促使植物细胞地破壁，提高中药的疗效。②常压萃取，安全性好，操作简单易行，维护保养方便。③提取效率高，有效成分易于分离、净化。节省药材，有利于中药资源的充分利用。④具有广谱性。适用性广，绝大多数的中药材各类成份均可利用超声萃取。⑤超声波萃取对溶剂和目标萃取物的性质（如极性）关系不大。因此，可供选择的萃取溶剂种类多、目标萃取物范围广泛。

(二)浸渍设备

煎煮设备中的密闭容器均可用作浸渍设备，如多功能提取罐等。

(三)渗漉设备

1．小量生产　一般选用渗漉筒。渗漉筒由陶瓷、玻璃、搪瓷及不锈钢等材料制成，形状有圆锥形、圆柱形两种。易膨胀的药粉选用圆锥形，因为圆锥形渗漉筒上部直径较下部大，筒壁的倾斜度能较好地适应其膨胀变异，从而使渗漉能正常地进行；不易膨胀的药粉则选用圆柱形。选用溶媒不同，渗漉筒的形状选择也不同。如以酸或氨水为溶媒进行渗漉，因易使中药饮片膨胀，故应采用圆锥形渗漉筒；而以乙醇或白酒为溶媒时，因中药饮片不易膨胀，可采用圆柱形筒。

2．　工业生产　通常选用多能提取罐或渗漉罐。渗漉罐的结构如图 4-7 所示。罐体由不锈钢制成，内放经润湿待渗漉中药饮片粗粉，渗漉用溶媒用泵打入高位槽 1 中，通过管道与阀门加入罐体 2 中，渗漉液由下口流出收集到密闭的不锈钢接受罐 4 中。当渗漉完毕后，在夹层 3 中通入蒸汽使药渣中残留的溶媒蒸发，经冷凝器 5 回收入溶媒回收罐 6 中，从而达到降低成本及减少溶媒损耗的目的。

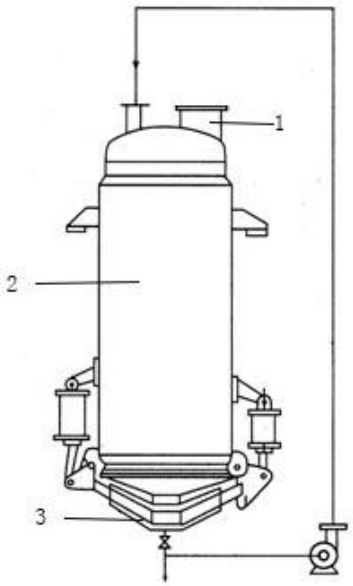


图 4-7 渗漉罐 1. 加料口 2. 罐体 3. 出渣口

二、常用分离设备与使用

1．压滤器　如图 4-8 所示。料液（悬浮液）通过压力压入滤器中，料液在包有滤布或滤纸的多孔性空心的圆钢柱滤过，固体被截留在柱外滤材上，滤液经柱内自滤器出口被真空吸出。滤器上端进口处可接洗液管，滤过结束后即可将洗液压入，冲洗器壁，钢柱可取出刷洗。也可用陶瓷质的砂滤棒替代钢柱。实际生产中采用多根钢柱并列组成。此种滤器使用简便、广泛。

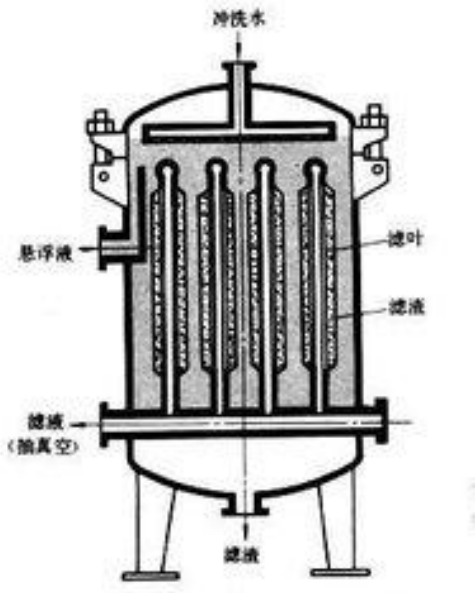


图 4-8　压滤器

2. 板框式压滤机　板框式压滤机的结构如图 4-9 所示，由多个滤板及滤框组成。它是一种在加压条件下（106Pa 以下）的间歇操作过滤设备。此设备适用于黏性大、颗粒较小以及滤饼可压缩的各种难过滤物料的过滤，特别适用于含少量固体的混悬液，也可用于温度较高（100℃或更高）混悬液的过滤。板框式压滤机具有过滤面积大、压力可调节、过滤速度快、操作易控制等优点，但它不能连续操作。该设备目前主要用于中药口服液、糖浆剂以及中药醇沉液的过滤。

滤板和滤框外形多为正方形，在板和框的两个上角开有小孔，在叠合后构成供滤浆或洗水的通道。滤框的两侧覆以滤布，框架与滤布围成容纳滤浆和滤饼的空间。滤板为支撑滤布而做成实板，为形成流出滤液的通道而在滤板上刻有凹槽。

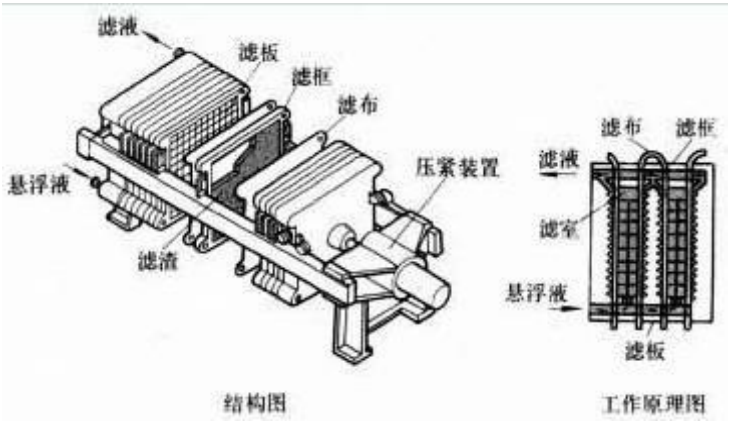


图 4-9　板框式压滤机的装合情况

过滤时混悬液在一定压力下，经滤浆孔道由滤框角上的暗孔进入框内，滤液分别穿过框两侧滤布，自相邻滤板沟槽流出液出口排出。固体被截留在框内空间形成滤饼，待滤饼充满框内，过滤操作结束。洗涤时，需先将悬浮液进口阀和洗涤板下方滤液出口阀门关闭，将洗水压入洗水通道，经由洗涤板角上的暗孔进入板面与滤布之间。洗水横穿第一层滤布及滤框内的滤饼层，再穿过第二层滤布，最后由过滤下方的洗液出口排出。洗涤后，旋松压紧装置，将各板、框拉开，卸下滤饼，清洗滤布，整理板框，重新装好，以进行下一个操作循环。

超滤机　超滤膜是以高分子材料聚砜、聚醚砜、聚丙烯腈等材料采用特殊工艺制成的不对称半透明呈中空毛细管状的中空纤维膜。该机药液在压力作用下通过中空管内流动，澄清药液透过膜上的微孔称为透过液，药渣等被截留的物料成为浓缩液被排出。如图 4-10。



图 4-10　超滤机

实训五　渗漉浸提技术

一、实训目的

1．熟练掌握渗漉技术浸提中药饮片中的药用成分详细工艺。

2．学会对渗漉操作技术的质量要求进行判断并对渗漉设备进行清洁维护。

3．能根据药物性质控制渗漉速度并能按清场规程进行清场工作。

二、实训条件

1．实训场地　实验室、实训车间

2．实训仪器与设备　渗漉筒、托盘天平、有盖容器、由字夹、1000ml 接收瓶、脱脂棉、纱布、滤纸、小石子、铁架台、瓶夹、铁研船、二号标准筛

3．实训材料　陈皮、60%乙醇、纯化水

三、实训内容和步骤

橙皮酊的制备

【处方】陈皮（粗粉）100g　乙醇（60%）适量　共制 1000ml

【制法】

1．粉碎　根据中药饮片性质及溶剂性质，陈皮应粉碎成粗粉应用，用二号筛分出粗、细粉备用。

2．浸润　陈皮粗、细粉分别放入适宜容器内，按粗、细粉量加入 0.7～1 倍量 60%乙醇溶液浸润，加盖密闭放置 30 分钟。

3．装筒　装筒前先取滤纸及适量脱脂棉，用纱布包裹，再用 60%乙醇浸润后放入渗漉筒底部，用小石子镇压防止移位。将浸润好的陈皮原料分数次装入筒内，先装粗粉，后装细粉。每次完成后将料层压平压匀。投料完毕，用滤纸或纱布掩盖料层，再用石子压住，以免添加溶剂后中药饮片上浮。装筒时应做到分次投入，层层加平，压力均匀，填料不超过筒高的 2/3。

4．加溶剂排气　装筒完毕后，应自渗漉筒上部缓慢加入 60%乙醇，同时将由字夹松开，至粉层内的空气排尽后关闭出口，继续加入 60%乙醇至高出药面数厘米，加盖放置。

5．浸渍　生产中应浸渍 24 小时以上。（实验时可浸渍半小时左右）。

6．渗漉　浸渍至规定时间后，开启渗漉筒底部的由字夹，收集渗漉液，渗漉速度为 3～5ml/（kg·min）。随时在上部补充 60%乙醇，直至收集 1000ml 即得。

【适应证】本品为芳香性苦味健胃药，亦具有祛痰作用。常用于配制橙皮糖浆。

【用法与用量】口服　一次 2～5ml，一日 6～15ml。

四、实训提示

1．清洁用具　按生产操作规程对所用设备及材料进行清洁。

2．检查称量用具是否符合规定要求。

3．陈皮用铁研船进行粉碎，再用二号筛分取粗、细粉，备用。

4．陈皮粗、细粉分别置有盖容器内，用 60%乙醇浸润。

5．在渗漉筒内用脱脂棉、滤纸及纱布做一个假底，用石子镇压。

6．将浸润的陈皮粉分别投入渗漉筒内。先装粗粉，后装细粉。应分次投入，层层压平，压力均匀，装筒高度不超过筒高的 2/3。

7．加溶剂排尽粉粒之间的空气。

8．加溶剂浸渍 24 小时左右。

9.打开下部出口，以 3～5ml/（kg •min）的流速进行渗漉。收集渗漉液至 1000ml。撤去渗漉装置，药渣弃去，对所有设备进行清场。

五、实训结果与结论

项　　目	结果
粉碎	
润湿	
装筒	
加溶剂排气	
浸渍	
渗漉速度	
成品量、外观性状	

六、实训考核表

班级：　　姓名：　　学号：

考核内容	实训考核点	分 值	实得分
实训前准备（分值 5%）	着装及个人卫生符合规定	2	
	检查确认实训仪器和设备性能良好	3	
制备操作（分值 60%）	选用渗漉筒	5	
	选用溶媒	5	

	选择粉碎程度	10	
	粗、细粉分离	5	
	药粉润湿	10	
	药粉填充质量	10	
	加溶媒排气	5	
	渗漉速度控制	10	
实训结果评价（分值 10%）	外观、乙醇含量符合要求	5	
	成品量在规定范围内	5	
实训记录（分值 10%）	实训记录填写准确完整	10	
实训结束清场（分值 10%）	实训场地、仪器和设备清洁	5	
	实训清场记录填写准确完整	5	
其他（分值 5%）	正确回答考核人员提出的问题	5	
合　计		100	

考核教师：　　考核时间：　　年　月　日

课后习题

一、选择题

(一)单选选择题

1．中药饮片提取过程中推动渗透与扩散的动力是（　　）

A．温度　B．时间　C．浸提压力　D．浓度差　E．新技术

2．提取时，一般温度应控制在（　　）

A．提取溶媒的沸点或接近沸点　B．100℃　C．100℃以下

D．100℃以上　E．200℃

3．提取中药饮片时（　　）

A．粉碎度越大越好　B．浓度差越大越好　C．时间越长越好

D．溶媒 pH 越高越好　E．加入辅助剂越多越好

4．下列哪一种方法不能增加提取浓度梯度（　　）

A．不断搅拌 B．更换新鲜溶剂　C．高压提取

D．动态提取　E．提高温度

5．乙醇作为提取溶媒不具备的特点是（　　）

A．极性可调　B．溶解范围较广　C．具有防腐作用

D．可用于中药饮片脱脂　E．易燃烧

6．浸提过程中加入酸、碱的作用是（　　）

A．增加浸润与渗透作用　B．增加有效成分的溶解作用

C．增大细胞间隙　D．防腐　E．增加药液的稳定性

7．下列关于单渗漉法的叙述，正确的是（　　）

A．中药饮片先湿润后装筒　B．浸渍后排气

C．慢漉流速为 1～5ml / min　D．快漉流速为 5～8ml / min

E．药材用乙醇润湿

8．渗漉法提取时，影响渗漉效果的因素是（　　）

A．与渗漉柱高度成正比，与柱直径成反比

B．与渗漉柱高度成反比，与柱直径成正比

C．与渗漉柱高度成反比，与柱直径成反比

D．与渗漉柱高度成正比，与柱直径成正比

E．与渗漉柱大小无关

9．回流浸提法适用于（　　）

A．全部中药饮片　　B．挥发性中药饮片　　C．对热不敏感的中药饮片

D．动物　　E．矿物类药材

10．下列哪一种操作不属于水蒸气蒸馏浸提法（　　）

A．通水蒸气蒸馏　B．挥发油提取　C．水上蒸馏

D．多效蒸发　　E．共水蒸馏

11．煎煮法作为最广泛应用的基本浸提方法的原因是（　　）

A．水经济、易得　　B．水溶解谱较广 C．可杀死微生物

D．符合中医传统用药习惯　E．提取液后续处理简单

12．下列不适于用作浸渍法溶媒的是（　）

A．乙醇　B．白酒　C．丙酮　D．水　E．苯

13．下列溶剂中既可以作为脱脂剂又可以作为脱水剂的是（　）

A．醋酸乙酯　　B．丙酮　　C．氯仿　　D．石油醚　E．苯

14．下列哪一种分离方法属于沉降分离法（　）

A．板框压滤机　B．蝶片式离心机　C．水提醇沉法

D．树脂分离法　E．超滤法

15．下列哪一种料液可用板框压滤机滤过（　）

A．丹参浓缩液　　B．小青龙合剂　C．甘草流浸膏

D．黄精水煎煮　　E．鱼腥草注射液

(二)多项选择题

1．影响提取的因素，是下列哪些项（　）

A．中药饮片的成分与粒度　　B．浸提的时间与温度

C．溶剂的用量与 pH 值　　D．溶剂性质　　E．浸提的压力

2．下列提取方法中，哪些方法适合以乙醇为溶媒进行提取（　）

A．冷浸渍法　B．热浸渍法　C．煎煮法　D．渗漉法　E．回流法

3．下列关于影响提取因素的叙述，正确的有（　）

A．中药饮片粉碎的越细越好　　B．提取的次数越多越好

C．中药饮片先润湿有利于溶剂的浸提 D．浸提温度越高越好

E．浓度梯度越大越好

4．渗漉法的优点为（　　）

A．为动态浸出　B．中药饮片充填操作简单　C．提取液不必另行滤过

D．节省溶剂　E．适用于配制高浓度制剂

5．下列有关渗漉法叙述正确的是（　　）

A．药粉越细，提取越完全　　B．装筒前药粉用溶媒湿润

C．装筒时药粉应较松，使溶剂容易扩散

D．药粉装完后，添加溶媒，并排出空气

E．控制适当的渗漉速度

6．适用于渗漉法提取制备的有（　　）

A．含贵重药的制剂　B．含毒性药的制剂　　C．含黏性中药饮片的制剂

D．高浓度制剂　　E．含新鲜及易膨胀中药饮片的制剂

7．药物滤过分离速度与什么因素有关（　　）

A．加于滤渣层两侧的压力差　B．滤器面积　　C．料液的黏度

D．滤渣层毛细管的半径　　E．滤渣层毛细管的长度

8．常用的浸提方法有（　　）

A．煎煮法　B．浸渍法　C．渗漉法　D．回流法　E．水蒸气蒸馏法

9．常用的分离方法有（　　）

A．沉降分离法　　B．离心分离法　　C．静置分离法

D．滤过分离法　　E．冷冻分离法

10．下列措施中，哪些有助于提高浸提效果（　　）

A．将中药饮片粉碎成极细粉　　B．强制浸出液循环流动

C．用酸或碱调节浸提溶剂的 pH 值　D．渗漉时让浸出液快速流出

E．在浸提过程中不断搅拌

二、简答题

1．影响浸提的主要因素有哪些？

2．常用的提取方法有哪些？

三、实例分析

【玉屏风口服液处方】 黄芪 600g　　防风 200g　　白术（炒）200g

【制法】 以上三味，将防风酌予碎断，提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣及其余黄芪二味加水煎煮二次，第一次 1．5 小时，第二次 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至适量，加适量乙醇使沉淀，取上清液减压回收乙醇，加水搅匀，静置，取上清液滤过，滤液浓缩。另取蔗糖 400g 制成糖浆，与上述药液合并，再加入挥发油及蒸馏后的水溶液，调整总量至 1000ml，搅匀，滤过，灌装，灭菌，即得。

请对该处方制备时采用的提取分离工艺进行分析。

第五章　浓缩与干燥技术

第一节 基本知识

一、蒸发的含义与影响因素

(一)蒸发的含义

蒸发就是通过不断地加热使物料中的溶剂部分的或全部的汽化并不断地排出所产生的蒸汽的操作。液体物料经过蒸发除去部分溶剂可而达到浓缩，进一步蒸发可得到干燥的物料。在中药制剂中，凡有浸出操作的制剂，浸出液的处理大部分都离不开蒸发浓缩。

知识链接

蒸发的方式

蒸发方式可分为自然蒸发和沸腾蒸发两种。自然蒸发系指溶媒在低于其沸点的温度下汽化；沸腾蒸发系指溶媒在沸腾条件下汽化。由于后者汽化速度远远高于前者，为提高蒸发效率，生产上蒸发浓缩均采用沸腾蒸发。沸腾蒸发浓缩的效率常以蒸发器生产强度来衡量。蒸发器生产强度是指单位时间内、单位传热面积上所蒸发的溶剂量。

(二)影响蒸发的因素

1.热源与被蒸发液体之间应有一定的温度差　溶剂的汽化是由于溶剂分子受热后振动能力超过分子间内聚力而产生的。因此，要使蒸发速度快，就要求加热热源的温度要高于溶剂沸腾的温度，从而使溶剂分子获得足够的热能而不断汽化。

2.蒸发面积　溶剂的汽化是在液体表面进行的。增大蒸发面积，可以使蒸发速度加快。

3.二次蒸汽浓度　二次蒸汽是指在沸腾蒸发时所产生的溶媒蒸汽。二次蒸汽浓度越高，其蒸汽压越大，溶剂越不容易沸腾，因此，要加快蒸发过程，要尽可能降低溶剂蒸汽的浓度。

4.液体表面的压力　液体表面的压力包括大气压以及液体本身的静压，降低液体静压和蒸发器内的气压，都可以使蒸发加快。

二、干燥的基本原理与影响因素

(一)干燥的含义

干燥系指利用热能或其他方式除去湿物料中所含水分，获得干燥物品的操作。

(二)影响干燥的因素

1. 物料中水分存在的形式　湿物料中的水分有两种存在方式，即结合水与非结合水。结合水系指存在于细小毛细管中和物料细胞中的水分，由于毛细管内水分所产生的蒸汽压较同温度时水的蒸汽压低，此种水分难以从物料中去完全去除；而非结合水系指存在于物料表面及物料孔隙中和粗大毛细管中的水分，它产生的蒸汽压等于同温度水的蒸汽压，此种水分与物料结合力弱，易于去除。水在物料中可能以一种形式存在，也可能以两种形式共存，所以干燥过程要使各种水分都被逐渐加热汽化，使水分从物料中除去。

2. 干燥的速率　干燥速率系指在单位时间内，在单位干燥面积上被干燥物料汽化的水分量。干燥过程可以明显地分成两个阶段，恒速阶段和降速阶段。在恒速阶段，干燥速率与物料湿含量（水分含量）无关；而在降速阶段，干燥近似地与物料湿含量成正比。干燥过程之所以出现两个阶段，是因为在干燥的初期，水分从物料内部扩散速率大于表面汽化速率，此时表面水分的蒸汽压恒定，表面汽化的推动力保持不变，因而干燥速率主要取决于表面汽化速率，所以出现恒速阶段；当干燥进行到一定程度，由于物料内部水分逐渐减少，水分从内至外的传质途径加长，导致扩散速率小于表面汽化速率，物料表面没有足够的水分满足汽化的需要，故干燥速率逐渐降低。

3. 被干燥物料的性质　包括被干燥物料的形状（如颗粒状、粉末状）、物料的厚度、结构等特性。一般而言，颗粒状物料比粉末状物料对水的吸附能力弱而干燥快；干燥时物料铺得越薄暴露面积越大而干燥越快；大的物料暴露面积较小而干燥较慢。

4. 干燥介质的温度、湿度和流速　干燥介质的温度越高，水分蒸发越快，干燥也越快，但应注意选择合适的温度以降低能耗、防止破坏有效成分。干燥空间的湿度越小，水分蒸发越快，所以应采取措施（如排风）增大干燥介质的流速、降低干燥空间的湿度。

5. 干燥的方法　物料静态干燥所需时间长，效率低；动态干燥速度快、效率高。

第二节　浓缩与干燥技术

一、浓缩技术

(一)常压浓缩

指药液在常压下的蒸发浓缩。被浓缩液体中的有效成分应是耐热的，被蒸发的溶剂应无毒、无害、无燃烧性且价格便宜者。常压浓缩多采用倾倒式夹层锅，使用时，应加强搅拌（避免表面结膜），并应室内排风（抽走生成的大量水蒸汽）。该法耗时较长，易使成分水解破坏。

(二)减压浓缩

指在密闭的容器内，抽真空使液体在低于一个大气压下的蒸发浓缩。本法适用于有效成分不耐热的浸提液的蒸发。其优点是:压力降低，溶液的沸点降低，能防止或减少热敏性物质的分解；增大了传热温度差，蒸发效率提高；能不断地排除溶剂蒸汽，有利于蒸发顺利进行；沸点降低，可利用低压蒸汽或废气作加热源；密闭容器可回收乙醇等溶剂。

(三)薄膜浓缩

系指使药液形成薄膜而进行的蒸发。增加药液的汽化表面是加速蒸发的重要措施，薄膜蒸发就是使药液沿加热管表面流动时形成薄膜，药液薄膜再被加热至剧烈沸腾又产生大量泡沫，以泡沫表面为更巨大的蒸发面进行蒸发浓缩的方法。其特点是:浸提液的浓缩速度快、受热时间短；不受液体静压和过热影响，成分不易被破坏；能连续操作，可在常压也可在减压下进行；能将溶剂回收重复使用。

(四)多效浓缩

多效浓缩是根据能量守恒定律确认的低温低压(真空)蒸汽含有的热能与高温高压蒸汽含有的热能相差很小，而汽化热反而高的原理设计的。将前效所产生的二次蒸汽引入后一效作为加热蒸汽，组成双效蒸发器。将二效的二次蒸汽引入三效供加热用，组成三效蒸发器，同理，组成多效蒸发器。最后一效引出的二次蒸汽入冷凝器。为了维持一定的温度差，多效蒸发一般在真空下操作。由于二次蒸汽的反复利用，多效蒸发器是节能型蒸发器。

知识链接

多效蒸发器按加料方式不同的分类

1．顺流式 又称并流式，料液与加热蒸汽走向一致，随着浓缩液稠度逐渐增大，蒸汽温度逐渐降低。适用于随温度的降低粘度增高不太大，或随浓度增大热敏性增加、温度高溶解度反而变小的料液。

2．逆流式 料液与加热蒸汽走向相反，随着加热蒸汽温度逐渐升高，浓缩液稠度逐渐增大。适用于顺流式相反的情况。

3．平流式 也有的称并流式，料液与加热蒸汽走向一致，料液分别通过各效蒸发器。适用于从各效易于析出结晶的料液。

4．错流式 兼具顺流与逆流的特点。料液走向是先进入二效，流向三效，再反向流入一效。加热蒸汽由一效顺次走向三效，料液最后浓缩温度较高。

二、干燥技术

(一)常压干燥

系指在常压下进行干燥的方法。常用的设备有烘房和烘箱等。此法简单易行，适用于对热稳定的药物。稠浸膏、散剂、胶囊剂、糖粉茸料及净药材或饮片等固体粉末、丸剂、颗粒剂成品等多用此法干燥。但干燥时间长，易引起成分的破坏，干燥品较难粉碎。为加快干燥，必要时可加强翻动并及时排出湿空气。

(二)减压干燥

系指在密闭的容器中抽真空并进行加热干燥的一种方法，又称真空干燥。设备有真空干燥箱，由金属干燥箱体（内有加热蒸汽列管)、冷凝器及真空泵组成。其特点是:干燥的温度低，速度快；减少了物料与空气的接触机会，避免污染或氧化变质；产品呈松脆海绵状，易于粉碎。适于稠膏（相对密度应达 1.35 以上，摊于不锈钢盘中)及热敏性或高温下易氧化物料的干燥，但应控制好真空度与加热蒸汽压力，以免物料起泡溢盘，造成浪费与污染。

(三)流化干燥

1．沸腾干燥　又称流化床干燥。它是利用热空气流“吹起”湿颗粒似“沸腾状”，热空气在湿颗粒间通过，在动态下进行热交换，湿气被抽走而达到干燥的目的。目前使用较多的是负压卧式沸腾干燥床。其主要结构由空气预热器、沸腾干燥室、旋风分离器、颗粒捕集室和排风机等组成。其特点是适于湿粒性物料的干燥，如片剂、颗粒剂制备过程中湿颗粒的干燥和水丸的干燥；气流阻力较小，物料磨损较轻，热利用率较高；干燥速度快，产品质量好。一般湿颗粒流化干燥时间为 20min 左右；干燥时不需翻料，且能自动出料，节省劳力；适于大规模生产，但热能消耗大，设备清洁较麻烦。

2．喷雾干燥　此法是流化技术用于液态物料干燥的一种较好方法。喷雾干燥是利用高速离心喷盘将一定浓度的液态物料，喷射成雾状，在一定流速的热气流中进行热交换，物料被迅速干燥。它由空气加热器、料液高速离心喷盘、旋风分离器、干粉收集器、鼓风机等组成。离心式喷盘比压力式和气流式喷嘴更适于中药料液（粘

度较大)的物料喷雾。相对密度为1.10～1.20的料液均可通过控制进料量、进口风温和出口风温进行喷雾干燥。

喷雾干燥的特点是：在数秒钟内完成水分的蒸发，获得粉状或颗粒状干燥制品；药液未经长时间浓缩又是瞬间干燥，特别适用于热敏性物料；产品质量好，为疏松的细颗粒或细粉，溶解性能好，且保持原来的色香味；操作流程管道化，符合现代制药要求，是目前中药制药中最好的干燥技术之一。干粉可制胶囊剂、片剂及颗粒剂（喷雾干粉不加或加少量辅料，干式制颗粒制成无糖颗粒，是目前颗粒剂较好的成型工艺)等。

(四)冷冻干燥

系先将湿物料冷冻至冰点以下(-40℃以下)，使水分冻结成固态的冰，再在高真空条件下，适当加热升温，使固态的冰不经液态的水，直接升华为水蒸气排出，去除物料水分，故又称升华干燥。其特点是：物料在高真空和低温条件下干燥，尤适用于热敏性物的干燥；成品多孔疏松，易于溶解；含水量低，有利于药品长期贮存；但设备投资大，产品成本高。

(五)远红外线干燥

波长在5.6μm～1000μm微米的电磁波在工业上叫做远红外线。以远红外线为能量的干燥方法称为远红外干燥。该法是由远红外辐射元件发出的远红外线照射至湿物料表面，远红外线的能量被物料吸收，水分子和物料分子运动加剧，彼此碰撞摩擦，产生热量，使湿物料中水分汽化而干燥。如振动式远红外干燥机，设备操作简单，适于热敏性物料干燥，尤适用于中药固体粉末、湿颗粒、水丸等物料的干燥。其特点是：干燥速率快，热效率较高，成品质量好。隧道式远红外干燥机，主要用于口服液指管瓶及注射剂安瓿瓶的干燥。

(六)微波干燥

使用频率在300MHz～300k MHz的高频电磁波进行干燥的方法称为微波干燥。微波是一种高频交变电场，水分子随着电场方向的交互变化而不断地迅速运动并产生剧烈的碰撞和摩擦，电磁波能转化为热能，水分子蒸发汽化，从而达到干燥的目的。具有干燥时间短，对药物成分破坏少，且兼有杀虫及灭菌作用。适于饮片、散剂、水丸、蜜丸等干燥，但设备及生产成本均较高。

第三节　常用浓缩干燥设备与使用

一、浓缩设备与使用

由于中药提取液性质复杂，有的很稀、有的很粘、有的易产生大量泡沫、有的易结垢析晶、有的对热敏感，而乙醇等有机溶媒还应回收，所以应根据药液性质和浓缩程度的要求选择适宜的浓缩设备。

(一)真空浓缩罐

对于以水为溶剂提取的药液，多采用真空浓缩罐在减压状态下进行浓缩，如图5-1所示。

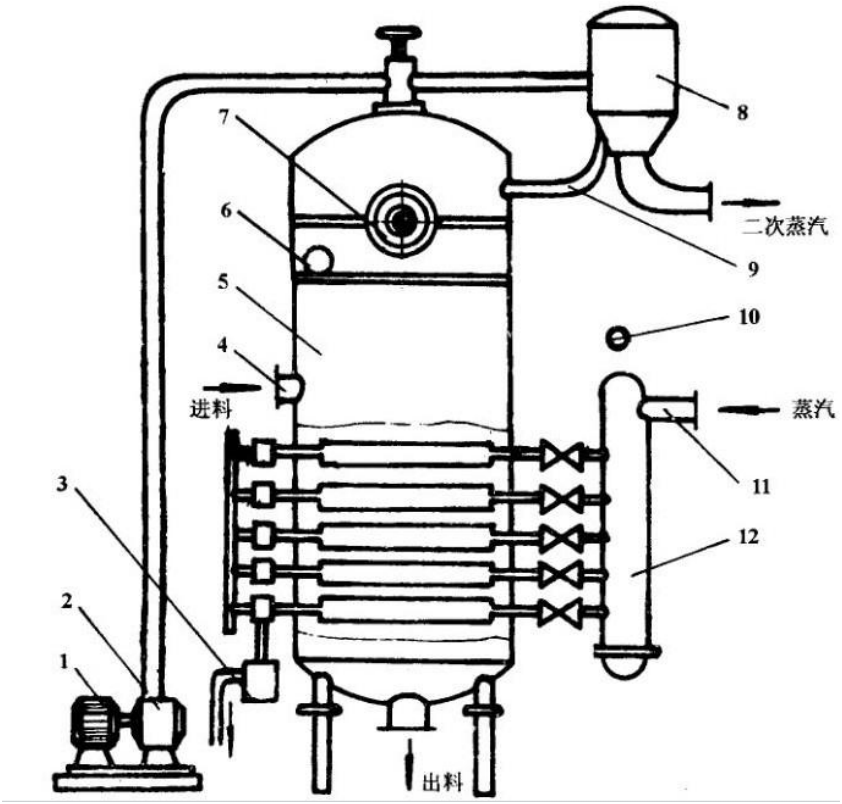


图5-1 真空浓缩罐

使用时先将罐内通入蒸汽进行罐内消毒，开出料阀及放气阀，使空气溢出，然后关闭两个阀门。开启抽气泵抽真空，吸入药液，待药液浸没加热管后，停止进液，通入蒸汽加热。药液受热后产生的二次蒸汽沿罐壁方向进入气液分离器，其中夹带的液体又流回罐内，而蒸汽经水流抽气泵抽走，这样就形成了减压浓缩。注意保持适当的真空度，否则药液会随二次蒸汽进入水流抽气泵，造成损失。浓缩完毕，先关闭水流抽气泵，再关闭蒸汽阀，打开放气阀，恢复常压后，打开出料阀，即可放出浓缩液。

(二)减压蒸馏装置

在减压及较低温度下使药液得到浓缩，同时可将乙醇等溶剂回收。药液需回收溶剂时多采用此种装置。

使用时先开启真空泵，抽出蒸发锅内部分空气，然后待浓缩液自进料口吸入；打开蒸汽阀门，通入蒸汽；再开启废气阀，放出夹层内冷凝水，关闭；继续通入蒸汽，保持锅内液体适度沸腾状态，待浓缩液产生的蒸汽(如乙醇蒸汽等)经气液分离器分离后，进入冷凝器，冷凝液流入接受器中。蒸馏完毕，先关闭真空泵，打开放气阀放入空气，恢复常压后，浓缩液即可放出。

(三)三效节能浓缩器

如图 5-2 所示，由三个外循环蒸发器相连而成。一次蒸汽(锅炉蒸汽)进入一效加热室，将料液加热，同时在真空的作用下，从喷管喷入一效蒸发室，料液从弯道回到加热室，再次受热又喷入蒸发室形成循环；料液喷入蒸发室时成雾状，水分迅速被蒸发。蒸发出来的第二次蒸汽进入二效加热室给二效料液加热。同时，形成第三个循环。三效蒸发室蒸发出来的蒸汽(第三次)进入冷却器，用自来水冷却成冷凝水，流入受水器到视镜 1/2 处排掉。料液里的水不断被蒸发掉，浓度得到提高，直到所需的比重，由出膏口出膏。

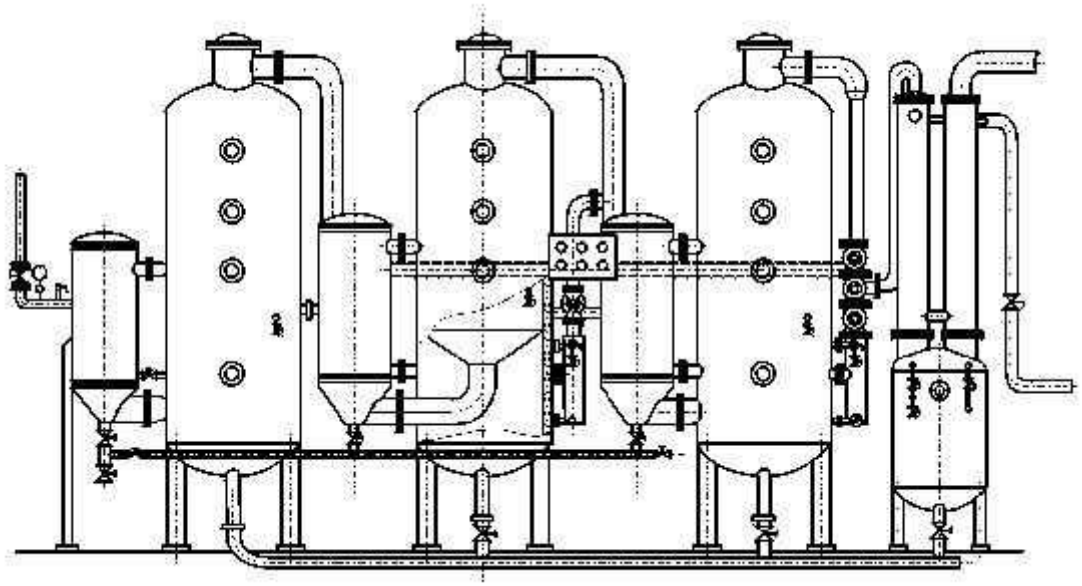


图 5-2 三效节能浓缩器

使用时先开启真空设备抽真空，当一效、二效、三效的真空表压分别达到 0.02MPa、0.06MPa、0.08MPa 时，开启进料阀门，料液先进一效，当料液上升至蒸发室下中视

镜一半，关闭进料阀，开启蒸汽阀门。蒸汽阀门升温加热，同时打开二效进料阀，物料进入二效蒸发室下中试镜一半处，关闭二效进料阀，再开三效进料阀。物料进入三效蒸发室下中试镜一半处，关闭三效进料阀，开启冷却水进水口，对蒸发气体进行冷却，开始正常浓缩工作。根据各效的蒸发速度，不断进料补充至原来的位置。当二效受水器冷凝水升至视镜的一半处时，关闭受水放水阀、一号分离阀，打开放汽阀阀门，破坏真空后，开启二效放水阀，排水后复原。当三效受水器冷凝水上升至视镜一半处时，关闭受水放水阀、二号分离阀，打开放汽阀阀门，破坏真空后，开启三效放水阀，排水后复原。当受水冷却器水位上升至视镜一半处时，关闭受水放水阀、分汽阀，打开放汽阀阀门，破坏真空后，开启放水阀阀门，排水后复原。由于一效蒸发温度高，浓缩速度快，比重大，出膏方便。所以将二效浓缩液注入一效浓缩器中，关闭二效真空阀和三效真空阀阀门。开启三效真空器四通阀，打开二效放空阀，破坏二效真空，表压降至零。开启三效进料阀、一效进料阀，将药液注入一效完毕复原，进行工作。一效料液浓度达到所需比重时，破坏一效真空，开启出膏阀收膏。

二、干燥设备与使用

(一)高效沸腾床

空气经加热净化后，由引风机从下部导入，穿过料斗的孔网板。在工作室内，经搅拌和负压作用形成流态化，水分快速蒸发后随着排气带走，物料快速干燥。设备见图 5-3 所示。

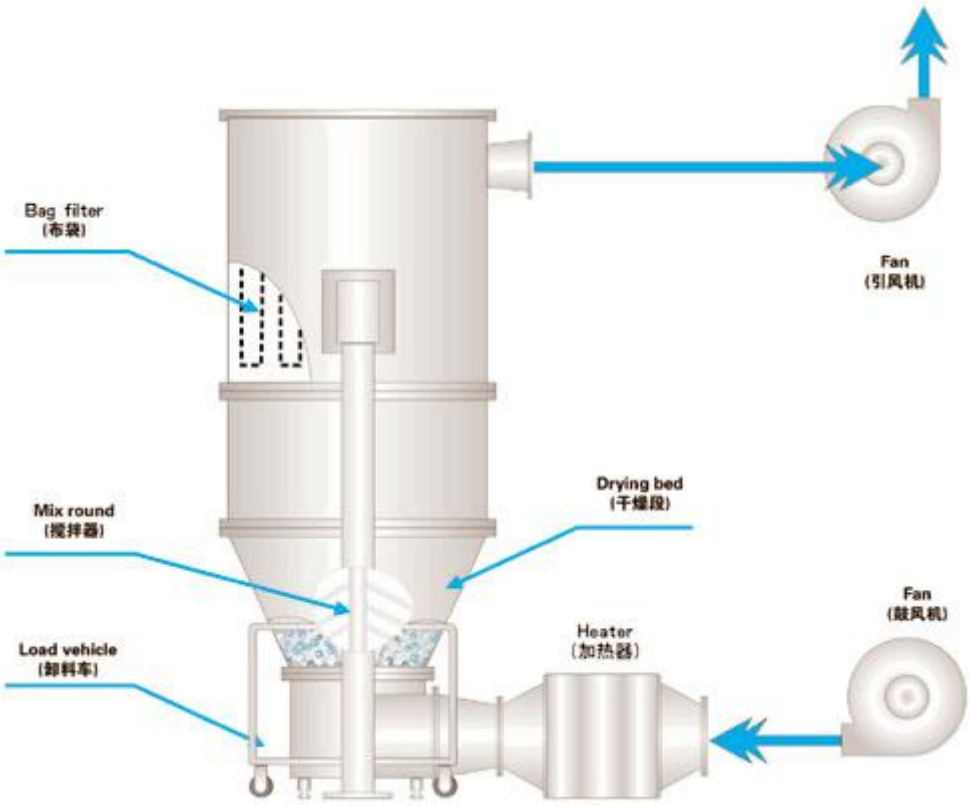


图 5-3 高效沸腾床

使用时先装上布袋及其它部件，接通电源，检查自动、手动开关是否灵活，并设定相关数据。将配制好的湿颗粒推进干燥器，开启机器进行干燥，并严格控制每次干燥湿颗粒量，控制干燥温度及时间。干燥过程中通过视窗随时掌握颗粒干燥情况，并根据工艺规程控制干燥全过程。干燥完毕，关闭电源，倒出干燥器中的物料。

(二)喷雾干燥设备

特别适用于热敏性物料，制品多为松脆的颗粒或粉粒，溶解性能好，对改善某些制剂的溶出速度具有良好的作用。设备结构如图 5-4 所示。

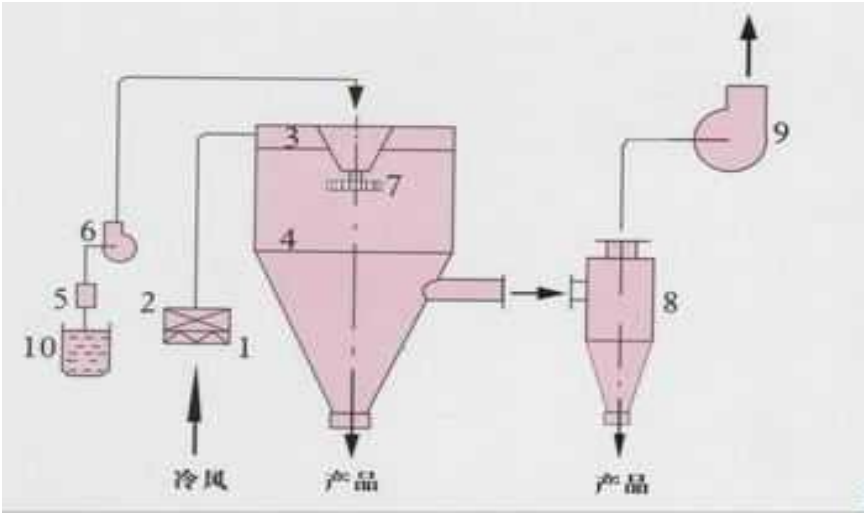


图 5-4 喷雾干燥设备

1.空气过滤器 2.加热器 3.热风分配器 4.干燥室

5.过滤器 6.泵 7.喷头 8.旋风分离器 9.风机 10.料液槽

药液自导管经流量计进入喷头后，同时被进入喷头的压缩空气将药液自喷头经涡流器利用离心力增速成雾滴喷入干燥室，再与热气流混合进行热交换后很快被干燥。当开动鼓风机后，空气经滤过器、预热器加热至 280℃左右后，自干燥室上部沿切线方向进入干燥室，干燥室内一般保持 120℃以下，已干燥的细粉落入收集桶内，部分干燥的粉末随热空气流进入分离器后捕集于布袋中，热废气自排气口排出。

(三)冷冻干燥设备

冷冻干燥过程包括冻结、升华和再干燥三个阶段。

设备使用时，先将欲冻干物料用适宜冷却设备冷却至 2℃左右，然后置于冷至约 -40℃冻干箱内。关闭干燥箱，迅速通入制冷剂(氟里昂、氨等)，使物料冷冻，并保持 2～3 小时或更长时间，以克服溶液的过冷现象，使制品完全冻结。冻结结束后即可开动机械真空泵，并利用真空阀的控制，缓慢降低干燥箱中的压力，在压力降低的过程中，必须保持箱内物品的冰冻状态，以防溢出容器。待箱内压力降至一定程度后，再打开真空泵(或真空扩散泵)，压力降到 1.33Pa，-60℃以下时，冰开始升华，升华的水蒸气在冷凝器内结成冰晶。为保证冰的升华，应开启加热系统，将搁板加热，不断供给冰升华所需的热量。在升华阶段内，冰大量升华，此时制品的温度不宜超过最低共熔点，以防产品中产生僵块或产品外观上的缺损，在此阶段内搁板温度通常控制在 30-35℃之间。实际操作应按制品的冻干曲线进行，直至制品温度与搁板温度重合达到干燥为止。为了减少水蒸气在升华时的阻力，冷冻干燥时制品不宜

过厚，一般不超过 12mm。

(四)隧道式远红外干燥烘箱

主要由干燥室、辐射能发生器、机械传动装置及辐射线的反射集光装置等组成。设备结构如图 5-5 所示。



图 5-5 隧道式远红外干燥灭菌烘箱

适用于各种规格的安瓿瓶、西林瓶及口服液易拉瓶等玻璃容器作干燥连续灭菌及去除热原使用。使用时瓶子随输送带的输送依次进入隧道灭菌烘箱的预热区、高温灭菌区（温度≥350℃，灭菌时间≥5min）和低温冷却区，完成干燥和灭菌操作。此种烘箱在其一边安装加料系统，另一边安装物料出口与收集装置，也可用于湿颗粒的干燥。

实训六 提取操作练习

一、实训目的

1. 具有正确执行浸提岗位标准操作的能力；

2. 能够使用多功能提取罐提取根茎类、花叶类、果实类等药材中的有效成分；

3. 能够对浸提机械进行清洁、消毒、维护、保养。

二、实训组织

1. 实训内容

（1）使用多功能提取罐浸提板蓝根、大青叶、连翘等药材；

2. 时间安排　本部分实训用时 8 学时。

3. 分组安排　不分组

4. 地点安排　内容（1），为提取实训室

三、实训内容

（一）多功能提取罐的使用

[试药]　板蓝根、大青叶、连翘

[仪器与设备]　多功能提取罐　蒸汽发生器

[步骤]

（1）提取前准备　按照多功能提取罐标准操作规程进行提取前准备。

（2）提取操作　按照多功能提取罐标准操作规程进行提取操作。

（3）清场　按照多功能提取罐清场 SOP 进行清场。

四、考核标准

任务	任务内容	考核要点	分值	备注
提取操作	多功能提取罐的使用（100 分）	按进入实训室的要求着装		
		按照多功能提取罐标准操作规程进行提取前准备。		
		按照多功能提取罐标准操作规程进行提取操作。		
		按照多功能提取罐清场 SOP 进行清场。		
		按要求完成实训报告		
	合计			

实训七 浓缩操作练习

一、实训目的

1. 具有正确执行浓缩岗位标准操作的能力；

2. 能够使用高效节能浓缩器对中药的水煎煮液进行浓缩；

3. 能够对过滤和浓缩机械进行清洁、消毒、维护、保养。

二、实训组织

1. 实训内容

（1）使用高效节能浓缩器对任务四所得药材提取液进行浓缩。

2. 时间安排　本部分实训用时 4 学时。

3. 分组安排　全班为一组

4. 地点安排　提取实训室。

三、实训内容

（一）高效节能浓缩器的使用

[试药]　任务一所得药材提取液

[仪器与设备]　高效节能浓缩器　蒸汽发生器

[步骤]

（1）浓缩前准备　按照高效节能浓缩器标准操作规程进行浓缩前准备。

（2）浓缩操作　按照高效节能浓缩器标准操作规程进行浓缩操作。

（3）清场　按照高效节能浓缩器清场 SOP 进行清场。

四、考核标准

任务	任务内容	考核要点	分值	备注
提取操作	多功能提取罐的使用（100 分）	按进入实训室的要求着装		
		按照高效节能浓缩器标准操作规程进行浓缩前准备。		
		按照高效节能浓缩器标准操作规程进行浓缩操作。		
		按照高效节能浓缩器清场 SOP 进行清场。		
		按要求完成实训报告		
	合计			

目标检测

一、选择题

(一)单项选择题

1．以下关于减压浓缩的观点的论述，不正确的是(　　)

A.能防止或减少热敏性物质的分解

B.增大了传热温度差

C.不断排除溶剂蒸汽，不利于蒸发顺利进行

D.可利用低压蒸汽做加热源

E.蒸发效率高

2．以下关于薄膜蒸发特点的论述是错误的是(　　)

A.蒸发速度快

B.不受液体静压和过热影响，成分不易被破坏

C.能连续操作，可在常压或减压下进行

D.能进行固液分离

E.受热时间短，蒸发效率高

3．三效浓缩的蒸发温度一般为(　　)

A.一效>二效>三效　　B.一效>三效>二效

C.二效>一效>三效　　D.三效>二效>一效　　E.Ⅲ效>Ⅰ效>Ⅱ效

4．下列关于减压浓缩的陈述，错误的是(　　)

A.溶液沸点升高，减少热敏性物质分解　　B.增大传热温度差提高

C.不断排除溶剂蒸汽，利于蒸发　　D.生产效率高

E.浓缩液粘度增大

5．可使物料瞬间干燥的是(　　)

A.冷冻干燥　　B.喷雾干燥　C.减压干燥　　D.鼓式干燥　E.微波干燥

6．下列关于薄膜浓缩的陈述，错误的是(　　)

A.浓缩速度快，受热时间短　　B.受液体静压和过热影响

C.能将溶剂回收重复使用　　D.可在常压或减压下进行

E.受热面积大

7．下列干燥设备中利用热气流达到干燥目的的是(　　)

A.冷冻干燥　B.微波干燥　C.远红外干燥　D.喷雾干燥　E.减压干燥

8．下列属于用升华原理干燥的有(　　)

A.冷冻干燥　B.微波干燥　C.远红外干燥　D.喷雾干燥　E.沸腾干燥

9．喷雾干燥与沸腾干燥的最大区别是(　　)

A.喷雾干燥是流化技术　　B.适用于液态物料的干燥

C.干燥产物可为颗粒状　　D.适用于连续化批量生产

E.干燥效率高

(二)多项选择题

1．下列关于干燥的陈述，正确的是(　　)

A.干燥过程可分为恒速和降速阶段　　B.干燥速率与物料湿含量无关

C.降速干燥阶段为物料内部迁移控制阶段

D.等速干燥阶段为物料表面气化控制阶段

E.干燥速度与干燥介质有关

2．下列关于喷雾干燥的陈述，正确的是(　　)

A.适于耐热性液态物料的干燥　B.瞬间干燥，制品是松脆颗粒或粉末

C.制品溶解性好，保持色香味　D.热能消耗少，设备易清洗

E.设备清洗难度大

3．下列关于冷冻干燥的陈述，正确的是(　　)

A.冷冻干燥是利用冰的升华性能　　B.物料是在高度真空和低温下干燥

C.特别适用于极不耐热物料的干燥　　D.干燥制品多孔疏松，易于溶解

E.冷冻干燥时制品厚度没有限制

4．下列关于沸腾干燥的陈述，正确的是(　　)

A.适于湿颗粒性物料的干燥　B.气流阻力小，热利用率较高

C.干燥速度快　　D.不需要人工翻料和出料

E.也适用于饮片和药液的干燥

5．下列关于减压干燥的陈述，正确的是(　　)

A.干燥温度低，速度快　B.减少药物的污染和氧化

C.产品呈海绵状，易粉碎 D.适用于热敏性稠膏状物料的干燥

E.适用于热敏性固体物料的干燥

6．下列哪些是影响蒸发过程的因素(　　)

A.药液蒸发的面积　　B.液体表面压力　　C.搅拌

D.加热温度与液体温度的温度差　E.液体黏度

7．常用浓缩方式有(　　)

A.减压浓缩　　B.常压浓缩　　C.薄膜浓缩

D.加压浓缩　　E.多效浓缩

8．影响干燥的因素有(　　)

A.物料的性质　　B.干燥介质的温度　　C.干燥介质湿度

D.干燥介质的流速　　E.干燥方法

9．属于流化干燥技术的是(　　)

A.真空干燥　　B.喷雾干燥　　C.沸腾干燥

D.微波干燥　　E.红外干燥

10．下列关于薄膜浓缩的陈述，错误的是

A．浓缩速度快，受热时间短　　B．受液体静压和过热影响

C．能将溶剂回收重复使用　　D．可在常压或减压下进行

E．以上答案都不对

二、简答题

1. 薄膜浓缩有何特点?

2. 物料中水的存在方式有几种?干燥过程何种水分容易被除去？

3. 影响干燥的因素是什么？

4. 喷雾干燥特点有哪些？

三、实例分析

某药厂现有一批板蓝根提取液需要浓缩、干燥成颗粒，请你选择适当的浓缩和干燥设备及方法进行操作。

中药液体制剂制备

（试用）

主编　李宝霞

山西药科职业学院

中药液体制剂制备

主　　编　李宝霞（山西药科职业学院）

副 主 编　赵小艳(山西药科职业学院)

　　孙笑宇(山西药科职业学院)

主　　审　宋金玉（山西药科职业学院）

　　赵铭发（山西华元医药集团天星制药有限公司）

参　　编　张红兵（山西华卫药业有限公司）

　　付元龙（太原晋阳制药厂）

　　白而力（山西药科职业学院）

编写说明

本教材根据普通医药高等职业教育培养目标和《中药液体制剂制备》教学大纲的要求编写而成，可供我院药学类等专业教学使用，也可作为医药企业相关岗位的岗前培训教材或自学参考书。

在教材编写中，我们以医药行业职业岗位（群）所需求的各种具体的业务能力为基础，有针对性地传授和培训该岗位所需要的知识和技能；以中药液体制剂制备的理论为基础，全书共五个项，每项目先介绍必备理论知识，后安排实训项目。在实训项目每一小任务力求达到知识点的贯穿。重复工艺操作涉及到的任务不重复安排：如，项目二糖浆剂实训项目中有任务 1 浸提与浓缩，任务 2 过滤，任务 3 工艺验证。在项目三煎膏剂实训项目中此三项任务不在重复安排。

本教材由李宝霞、张红兵主编，宋金玉、赵铭发主审，赵小燕、杜月莲、董双涛、杨红、韩晓静、王志英、付元龙及白而力参编。

由于我们首次尝试中药液体制剂制备教材的编写，理论水平和实践经验不足，纰漏之处在所难免，恳请广大读者批评指正。

《中药液体制剂制备》编写组

2014 年 7 月

目　录

项目一 液体制剂.....1
第一节　概述.....1
一、液体制剂的含义、特点、给药途径.....1
二、常见液体制剂.....3
三、液体制剂的质量要求.....7
四、液体制剂常用分散溶媒（溶剂）.....8
五、增加药物溶解度方法.....9
六、液体制剂常用附加剂.....11
七、表面活性剂.....15
实训项目一 液体制剂制备.....21
任务 1 溶液剂的制备.....21
任务 2 乳剂的制备.....22
任务 3 混悬液的制备.....23
项目二 糖浆剂.....**27**
第一节 概述.....27
第二节 制备方法.....28
一、备料.....28
二、浸出、净化、浓缩.....28
三、浸出液的分离和精制技术.....37
四、浸出液的浓缩.....38
五、糖浆剂的配制.....40
实训二　糖浆剂制备.....42
任务 1 浸提与浓缩.....43
任务 2 过滤.....46
任务 3 工艺验证.....49
项目三 煎膏剂.....**69**
一、概述.....69
二、制备方法.....69
实训三 煎膏剂的制备.....70

任务 1 炼糖与收膏.....70
任务 2 灌装轧盖.....722
任务 3 灭菌.....77
项目四 酒剂与酊剂.....80
一、酒剂与酊剂的含义与特点.....80
二、酒剂与酊剂的制备.....80
三、质量要求和检查.....81
实训三 枸杞药酒的制备.....82
任务 1 温浸法操作.....83
项目五 注射剂.....85
第一节 概述.....85
一、注射剂的定义.....85
二、注射剂的分类.....85
三、注射剂的特点.....86
四、注射剂的质量要求.....87
第二节 热原.....89
一、热原的定义、组成与性质.....89
二、热原污染的途径.....89
三、除去热原的方法.....90
四、热原检查法.....91
第三节 注射剂的溶剂与附加剂.....91
一、注射剂常用的溶剂.....91
二、注射剂常用的附加剂.....93
第四节 注射剂的制备.....97
一、注射剂的生产工艺流程.....97
二、注射剂的容器与处理.....97
三、中药注射液原液的制备.....100
四、注射剂的配液与滤过.....102
五、注射剂的灌封.....103
六、检漏与灭菌.....104
七、注射剂的印字与包装.....105

第五节 大容量注射剂.....105
一、概述.....105
二、输液的制备.....106
第六节 粉针剂.....107
一、无菌分装制品.....108
二、冷冻干燥制品.....110
任务 1 注射剂原液制备.....122
任务 2 配液与过滤.....1255
任务 3 安瓿洗涤.....127
任务 4 灌封.....1311
任务 5 灭菌与检漏.....133

项目一　液体制剂

古龙水（又名科隆水）香气比香水轻淡，由意大利人研制成功带回巴黎，传入巴黎的社交界的。香水是由香精油、萃取溶液、植物精华等各种芳香蒸化学料配制而成的水溶液。本项目介绍液体制剂的种类及制备方法。

第一节　概述

一、液体制剂的含义、特点、给药途径

（一）含义

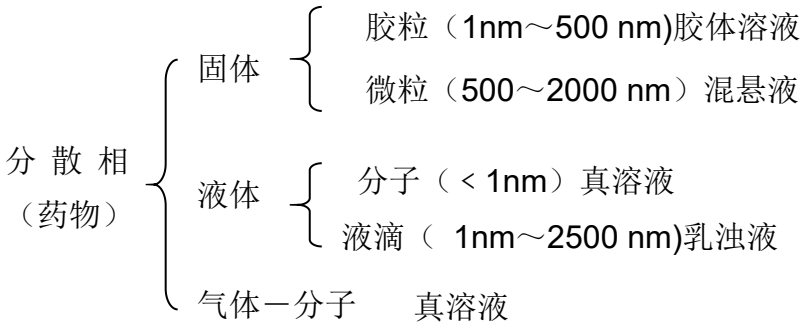
液体制剂的含义有广义与狭义之分，广义的液体制剂是指所有以液态形式使用的药物制剂，狭义的液体制剂是指除了浸出制剂和无菌制剂以外的其他液态制剂，本章所阐述的有关内容为狭义的液体制剂。

不同给药途径与方法的液体制剂在质量要求上有很大差别，从而对生产工艺的要求上也存在极大的差异。例如注射用的液体必需采用无菌操作才能保证产品质量，但外用的洗剂如果也要求无菌操作，将造成生产成本的剧增，影响产品的“质量”。因此通常将需要无菌操作生产或工艺中需要灭菌的液体制剂划分为无菌制剂，应遵循无菌制剂的工艺要求进行生产，如注射剂、滴眼剂等；将以中药材为原料需要经过提取工艺制备的液体划分为浸出制剂，如酊剂或酒剂等，按中药浸出制剂的工艺进行生产。

（二）分类

液体制剂通常由分散相与分散溶媒两个部分组成，其中分散相可以是固体、液体或气体药物，存在形式有离子、分子、液滴、胶粒或微粒等；分散溶媒如水、乙醇、脂肪油或甘油等。由于分散相的分散程度不同，不同分散系统的液体制剂在外观、物理性质等方面均存在较大差异，因此不同类型的液体制剂在生产工艺上也存在较大差别。

液体制剂最常用的分类方法是按分散系统分类。分散系统分类是以分散相粒径大小为依据，常将液体制剂分为真溶液、胶体溶液、混悬液和乳浊液四个大类。



（三）特点

1．应用特点 与固体制剂相比，液体制剂有以下主要优点：①药物的分散度较大，吸收快而奏效迅速；②有效成分分散或振摇后较均匀，剂量准确、便于取用和易于控制；③能降低某些药物的刺激性，如溴化物、水合氯醛等；④能增加某些药物的稳定性和安全性，如甲醛和硝酸甘油；⑤液体流动性大，适用于腔道用药。液体制剂的主要缺点是：①贮运和携带不方便；②水性液体易于霉败，而非水性液体药理作用大、成本高；③化学性质不稳定的药物制成液体后不易贮存；④液体制剂对包装的要求较高；⑤配伍使用时易发生配伍禁忌。

不同类型的液体制剂作用特点并不完全相同。一般情况下，真溶液分散度大，吸收快而奏效迅速，混悬液则作用比较慢。但混悬液中的分散溶媒挥发后，混悬液中的固体微粒可以附着于用药局部形成“药膜”，在局部留存时间较长延长疗效；乳浊液也属于不均匀分散系统，分散相的微粒较粗，但乳浊液生产时需要添加乳化剂，可能改变机体“生物膜”的通透性，且分散相为液滴，故药物吸收量增加而吸收速度加快。

2．生产特点 与固体制剂相比，一般情况下液体制剂生产环境的洁净度相对较高。而且由于不同类型的液体制剂分散度不同，故生产工艺不尽相同。特别是配液环节的技术要求较高，是液体制剂生产的关键工序，直接影响产品的稳定性。为改善液体制剂的质量而添加的各种附加剂由于处于同一分散系统，它们之间可能也会发生配伍变化，而使液体制剂的稳定性变得更为复杂，在设计液体制剂处方时需考虑这方面的问题。

（四）给药途径与给药方法

液体药剂的给药途径主要有口服和外用两种。经消化道给药的口服液体制剂有芳香水剂、溶液剂、合剂、口服液等。外用的液体制剂在临床上的用药方法可以通过其制剂的名称反映出来，如滴鼻剂、滴耳剂都是以“液滴”滴入鼻腔或耳腔内，并使

其停留一定时间而达到用药目的；洗剂一般用于洗浴或湿敷；搽剂使用时需将药液在用药局部反复轻轻揉搓至皮肤发热、变红；含漱剂则表示用药时药液应在口腔内停留一定时间后吐出，不能咽下；灌洗剂的使用需在医护人员的帮助下，将药液灌入直肠或阴道等腔道进行冲洗或保留一定时间等等。

二、常见液体制剂

（一）真溶液型液体制剂

1．含义与分类 真溶液型制剂是指药物以分子或离子形式分散在分散介质中，供口服、腔道及外用的单相液体制剂，简称为真溶液。其分散相的质点小于 1nm，均匀、透明，并能通过半透膜；常用溶媒为水、乙醇、脂肪油或水与乙醇的混合物。

属于真溶液的常见剂型有芳香水剂、溶液剂、糖浆剂、甘油剂、醑剂、酏剂。个别制剂不完全符合真溶液的含义，但仍归类为真溶液型液体药剂，如甲酚皂溶液，因使用了增溶剂，实际为胶体溶液，但习惯上仍称之为溶液剂。

2．性质 真溶液型液体制剂属于单相分散体系，各种成分同处于一个体系，容易发生化学反应而导致制剂的质量改变，如药物水解、氧化，微生物繁殖等均可导致药物变质。各种附加剂与附加剂之间或药物与附加剂之间以及药物与药物之间均可能发生相互作用而使附加剂和药物的作用效果降低。

3．剂型举例

（1）芳香水剂 指挥发油或其他芳香性或挥发性物质的澄明饱和或近饱和水溶液。由于挥发油及其他挥发性物质在水中的溶解度很小，故芳香水剂的浓度较低，一般只作芳香剂使用。常见的如薄荷水、浓薄荷水、氯仿水等。

（2）溶液剂 系指化学药物的内服或外用澄明水溶液，呈分子或离子状态分散，溶质一般为不挥发性药物，溶媒多用水、乙醇或非极性溶剂。溶液剂浓度一般根据临床需要进行设计。取用时以量取代替称取，故剂量比较准确，特别是对剂量小的药物更有意义。

（3）糖浆剂 系指含有药物或芳香物质的浓蔗糖水溶液。含药的糖浆剂有治疗作用，含糖量达 50%～65%，能有效掩盖药物的苦味、咸味等不适味道，使药物易于内服，很受儿童的欢迎。只含糖或芳香性物质的糖浆剂称为单糖浆或芳香糖浆，它们无治疗作用，只作矫味剂。

（4）甘油剂 指含有不低于 50%（W/W）甘油的溶液或药液。多数甘油剂非常粘稠，某些制剂有类似凝胶的性质。由于甘油具有粘稠性、防腐性、高渗透性和吸

湿性，对皮肤和粘膜有柔润安抚作用，易附着于皮肤、粘膜，能吸收患处的分泌液，保护患处，使细菌细胞脱水而阻止其生长。甘油也可使药物滞留于喉部并有滋润作用，能辅助治疗咽喉炎、扁桃体炎等。与水溶液相比，甘油剂还有长效作用。

（5）**醑剂** 有时称为香油，系挥发性物质的乙醇或乙醇－水溶液。可内服或外用，亦可用作矫味剂，外用的醑剂对破损皮肤有收敛作用。醑剂中乙醇含量一般为60%～90%，因乙醇的作用，醑剂中挥发性物质的浓度比芳香水剂中大得多。

（6）**酏剂** 是一种澄明、味甜、含有调味香料和乙醇的口服液体。主要以水、乙醇为溶媒，有时加入甘油、山梨醇或糖浆作为辅助溶剂或甜味剂。与醑剂的区别在于酏剂中的含醇量相对较低，且含有较多的甜味剂。这种剂型国内较少，而国外使用较多。

（二）胶体溶液型液体制剂

1.含义与分类 药物以1～100nm大小的粒子均匀分散在液体分散溶媒中所形成的液体制剂属于胶体溶液，分为亲水胶体和疏水胶体两个大类。亲水胶体为高分子化合物的单个分子分散于分散溶媒中，属单相的分散体系，如血清胶浆剂、胃蛋白酶合剂等；疏水胶体为多个小分子聚结成胶粒分散于分散溶媒中，属于多相的分散体系，如氢氧化铝溶胶等。

2．性质 胶体溶液由于分散相的粒度小、表面自由能较高，故分散相有自动聚集、合并的趋势，长时间静置易出现沉淀，这种现象称为胶体的“陈化现象”。这种现象在疏水胶体中较明显，在中药的酊剂、酒剂及糖浆剂中也较常见。所以中药的酊剂、酒剂通常需冷藏一定时间后再进行分装，而中国药典现行版规定含药糖浆剂允许有少量振摇后易于分散的沉淀。在疏水胶体中加入亲水胶体，可有效地预防“陈化现象”产生。

（三）混悬型液体制剂

1．含义与分类 混悬液型液体制剂系指固体微粒分散在液体介质中的非均相分散体系，简称混悬剂，其分散固体粒子多数粒径在0.5～10μm。这些固体微粒可以是难溶性的，也可以是水溶性的，与之相应后者，前者的液体分散溶媒是水或水溶液，后者的分散溶媒是油或其他油性溶液。

药物制成混悬剂的优点有：①有利于提高药物在水溶液中的稳定性；②可将不溶性药物制备成便于口服的液体制剂；③可掩盖药物的不良气味；④可延长药物的作用时间等。但由于混悬剂中药物分散不均匀，剂量不准确，故药典规定毒、剧药

物或剂量小的药物不宜制成混悬剂，要求混悬剂的标签上注明“服前摇匀”。

2．性质 混悬剂属不稳定的粗分散体系，贮存时易出现沉降和结块现象。

（1）微粒的沉降 因重力的作用，混悬剂中微粒在放置的过程会产生沉降，其沉降速度的影响因素可用 Stokes 公式表示:

$$V = \frac{2r^2(D_1 - D_2)g}{9\eta}$$

式中：V－沉降速度；r－微粒半径；D_1－微粒密度；D_2－分散溶媒密度；g－重力加速度；η－分散溶媒粘度。

微粒的沉降速度受微粒粒径、分散溶媒粘度及微粒与分散溶媒的密度差影响。故此在生产中为了提高混悬剂的稳定性，可采取的措施有降低微粒半径、增加分散溶媒的密度和粘度。

（2）结块 指微粒由于表面能的作用而发生聚结，使微粒粒径变大，影响分散的现象。

混悬剂中微粒可通过自身解离或吸附分散溶媒中的离子而带电荷，使微粒间存在一定的斥力，微粒间排斥力大小是混悬剂中微粒保持分散状态的重要因素。但微粒的粒径小，表面积大而表面能高，使微粒间同时存在引力，是导致混悬剂中微粒合并、结块的主要原因。若在混悬剂中加入适当电解质，使混悬剂中微粒相互接近但又保持一定距离，微粒间不发生合并而形成疏松的网状团块结构的现象称为微粒的絮凝，加入的电解质称为絮凝剂；如果加入的电解质使微粒间的斥力过小而引力过大，微粒间可发生合并、结块等现象，则混悬剂的分散体系可能遭到破坏，即使振摇也难以恢复；如果加入的电解质使微粒间的斥力加大，则微粒间距离加大，微粒以单一的粒子分散，这种现象称为反絮凝，加入的电解质称为反絮凝剂。

使用紊凝剂、反紊凝剂或在混悬剂中加入亲水的高分子物质作助悬剂，能有效地防止混悬剂结块。

（3）粒径增大 在混悬系统中，同时存在微粒的溶解和结晶两个过程。根据溶解规律，粒径小的微粒由于表面积大、表面能高而溶解速度比粒径大的微粒快。因此在同一系统中，粒径小的固相微粒不断地溶解，进入液相的分子或离子破坏了液相中原有的溶解平衡，促使液相中的分子或离子不断地析出结晶并附着于没有溶解的粒径大的微粒表面，最终使系统中粒径小的微粒溶解消失而粒径大的微粒则越来越粗，微粒的沉降、合并和结块的速度均加快，混悬剂的稳定性被破坏。

多晶型药物由于晶型的不同其溶解度也不同，故在生产中若药物的晶型发生改

变，则药物的溶解度也会发生变化，从而影响混悬剂的稳定性。增加混悬剂的稳定性可以通过生产工艺的优化来保证混悬剂分散微粒的均匀性，同时增加分散溶媒的粘度来实现。

（四）乳浊液型液体制剂

1．含义与分类 两种不相混溶的或极微溶的液体，其中一种液体以微小液滴形式分散在另一种液体所形成的相对稳定的两相体系称为乳浊液型制剂，简称乳剂。

由于乳剂中分散相液滴大小不同，乳剂可以是不透明的乳白色液体，也可以是半透明的液体，前者的液滴大小一般在 0.1～100μm，属于粗分散体系，是常见的乳剂；后者的液滴大小在 0.01～0.1μm，称为微乳剂或微乳，属胶体分散体系。

乳剂中两种液体需具有相反的性质，即一种为亲水，称为水相；另一种为亲油，称为油相。由于乳剂分散相粒子小、表面能大，而水相与油相间存在密度差，故分散相有自动聚集合并的趋势。为保持分散状态，乳剂中必需加入第三种物质，即乳化剂。

当水相与油相混合时，由于乳化剂性质、比例不同，可形成不同类型的乳剂。常见类型有两种：一种是水相在外，油相在内，称为水包油型乳剂，以 O／W 表示；另一种是油相在外，水相在内，称为油包水型乳剂，以 W／O 表示。有时一种液体以微小液滴分散在一种乳剂中，可形成复合乳剂，简称复乳，用 W/O/W 或 O/W/O 表示。

2．性质 乳剂的性质是不稳定的，主要表现在贮存中易出现分层、破裂、转相或败坏等现象。

（1）**分层** 又称为乳析，是乳剂因水相与油相密度不同，静置时，在重力作用下内外相之间发生位移而致。由于分层后分散相微粒仍能保持分散状态，故振摇后仍可重新分散，而不影响乳剂的有效性。但如果不及时处理，分层现象进一步发展，会导致乳剂破裂，则乳剂受到不可逆转的破坏。

乳剂分层速度可用 Stokes 公式说明，影响分层的因素有分散相微粒的半径、分散溶媒的粘度、分散相与分散溶媒的密度差等。通过生产工艺的优化以及处方设计选择适宜的附加剂，保证乳剂微粒细腻、均匀而分散溶媒粘度较高，是延缓乳剂分层的重要措施。但粘度的增加应以不影响乳剂的倾倒性为限。

（2）**破裂** 是指乳剂分散相小液滴不断合并成大液滴，最后形成油水两层，振摇后也不能恢复分散状态的现象。

在乳剂形成时，乳化剂会在乳剂的油、水界面上形成吸附膜，从而降低乳剂微

粒的表面能，阻止微粒的合并。乳化剂的乳化能力强，形成的吸附膜比较“坚固”，则乳剂不易破裂；反之，若吸附膜较薄或不够“牢固”，则乳剂易发生破裂。甚至因各种内、外界因素的影响而使该膜被破坏，则乳剂破裂不可避免。乳剂中其他附加剂或者药物本身，光线、温度等外界因素的变化以及相反类型的乳化剂加入，均可能引起乳化膜破坏而致乳剂破裂。

（3）**转相** 指乳剂从一种类型转化为另一种类型的现象。加入外加物质、改变相体积比和温度都可能导致乳剂转相。

乳剂的类型主要取决于乳化剂的 HLB 值，如 HLB 值高的表面活性剂，亲水性强，是 O／W 型乳化剂；而 HLB 值较低的表面活性剂，亲油性强，是 W/O 型的乳化剂。外加物质的加入可使乳化剂的 HLB 值改变从而导致转相，如两种表面活性剂混合后的 HLB 值可随着两者混合的比例而变化。

相体积比的改变也是导致乳剂转相的重要原因。实验证明，O/W 型乳剂中内相达 90%才容易发生转相，而 W/O 型乳剂中，内相超过 50%即容易发生转相。升高温度可引起乳剂界面膜的改变而导致转相，这种作用在 40℃以上变得更为明显。

（4）**酸败** 乳剂受外界因素及微生物的影响发生水解、氧化等，导致酸败、发霉、变质的现象。添加抗氧剂、防腐剂等，可改善其状态。

三、液体制剂的质量要求

1．**含量** 液体制剂的含量通常用液体制剂的规格来表示，同时确定浓度允许变动的范围。如二硫化硒洗剂规格有 100g：2.5g 和 50g：1.25g 两种，规定了该洗剂的含量标准，而要求含二硫化硒应为标示量的 90.0%～110.0%，则规定了含量的偏离许可范围。

某些液体制剂对附加剂或溶剂的含量也有明确规定，如糖浆剂规定含糖量应不低于 65%（g/ml），而含乙醇的制剂可能规定含醇量标准等。

2．**装量** 液体制剂的装量也常通过规格标准反映，如上述二硫化硒洗剂的标示装量有 100g 和 50g 两种。制剂除另有规定外，液体制剂都要按照最低装量检查法检查装量，应符合规定。

3．**微生物限度** 微生物限度主要是通过检查供试品中微生物的数量是否在规定的限度之内，以反映液体制剂生物学方面的稳定性。不同的剂型的微生物限度标准不完全相同，某些制剂还对特殊的微生物数量提出明确规定。

4．**无菌** 部分液体制剂要求无菌，需要按照无菌检查法进行检查，应符合规定。如供耳部伤口、耳膜穿孔或手术前应用的滴耳剂就要求进行无菌检查。

四、液体制剂常用分散溶媒（溶剂）

液体分散系统的类型取决于分散相与分散溶媒性质的相似性。根据“相似相溶”的原理，如果分散相与分散溶媒的极性“相似”，两者间是溶解的关系，形成的是均相的溶液型分散系统，分散媒称为溶媒或溶剂；但如果两者的极性“不相似”，分散相只能以“微粒”或“液滴”形式分散于分散溶媒中，则形成的是多相的粗分散体系，分散溶媒称为分散介质。

（一）极性分散溶媒

1．**水** 是液体制剂最常用的分散溶媒。不仅因其溶解性能好，溶解范围宽，而且其没有药理作用，是液体制剂生产的首选分散溶媒。水能溶解大多数极性药物，如生物碱盐类、苷类、蛋白质类、糖类、树胶类、粘液质类等。水还能与乙醇、甘油等有机溶剂以任意比例混溶而成为复合溶媒。

2．**甘油** 为无色粘稠液体，毒性较小，能与水、乙醇、丙二醇互溶。内服制剂中使用甘油可以使制剂带有甜味，还能延缓或防止鞣质的析出。甘油作外用液体制剂的分散溶媒居多，具有防止干燥、滋润皮肤和延长疗效的作用。甘油能溶解许多不易溶于水的药物，如硼酸、鞣质、苯酚等。无水甘油具有较强的吸水性，对皮肤和粘膜有刺激性，但含水量达到10%以上的甘油没有刺激性，反而还能缓解药物的刺激性。含量为30%以上的甘油有防腐作用。

3．**二甲基亚砜** 为无色透明液体，具有大蒜臭味，有较强的吸湿性，能与水、乙醇、甘油、丙二醇等溶剂混溶。因其溶解范围广而有“万能溶剂”之称。二甲基亚砜对皮肤、粘膜的穿透力较强，能促进药物的透皮吸收，同时有止痒、消炎及治疗风湿病的作用，对皮肤有轻度刺激性，高浓度可引起皮肤烧灼感、瘙痒、及发红，故一般用其40～60%的水溶液。本品孕妇禁用。

（二）半极性分散溶媒

1．**乙醇** 没有特殊说明时，乙醇特指95%（V/V）的乙醇。可与水、甘油、丙二醇等溶剂以任意比例混溶。乙醇能溶解大多数有机药物如生物碱及其盐、苷类、挥发油、树脂、鞣质、有机酸和色素等。相对其他有机溶剂而言，乙醇毒性较小，含量达20%以上即有防腐作用，10%的乙醇还能延缓某些药物的水解。外用时能促进药物发挥局部作用。但乙醇挥发性强，容易燃烧，故用乙醇为分散溶媒制备的液体制剂需要密闭贮存。乙醇用水稀释时能产生热效应并使（体积）缩小，故稀释时就使其冷至室温（20℃）后，再调至需要量。

2．丙二醇 药用品是 1，2－丙二醇，性质与甘油相似而粘性较甘油小。是安全性较好的半极性溶剂，可内服及肌肉注射。丙二醇能溶解很多有机药物，如磺胺类、局部麻醉药、维生素 A、维生素 D 及性激素等。对药物的水解有一定缓解作用，并能促进药物的吸收。本品价格较贵，故使用较少。

3．聚乙二醇 液体制剂中常用的是聚乙二醇 200～600，为无色透明的粘性液体，有微弱特殊臭气。与水、乙醇可任意混溶。聚乙二醇能溶解很多不溶性无机盐和水不溶性的有机药物，对易水解药物有一定的稳定作用，能增加皮肤的柔韧性，具有保温作用。

（三）非极性分散溶媒

1．脂肪油 为麻油、豆油、花生油、橄榄油等植物油的合称，是常用非极性溶剂。能溶解非极性药物，如激素、挥发油、游离生物碱、芳香族药物等。多为外用液体制剂的分散溶媒。脂肪油易酸败，与碱性药物易发生皂化反应而变质。

2．液体石蜡 是从石油产品中分离得到的液状烃混合物，分轻质和重质两种，密度分别是 0.828～0.860 和 0.860～0.890。为无色透明油状液体，化学性质稳定。能溶解生物碱、挥发油及非极性药物等。本品在肠道内不分解也不吸收，有润肠作用。可作口服制剂和搽剂的溶剂。

3．乙酸乙酯 无色油状液体，有微臭。具有挥发性和可燃性，在空气中容易氧化、变色，需加入抗氧剂。对甾体药物、挥发油的溶解性较好，常作搽剂的溶剂。

4．肉豆蔻酸异丙酯 为异丙醇与肉豆蔻酸酯化而成，无色、透明液体，性质稳定，不会酸败，不易氧化和水解。可与液体烃类、脂肪油等混合。常用外用制剂的溶剂。

五、增加药物溶解度方法

生产中可能会遇到有效浓度与溶解度的矛盾，例如碘在水中的溶解度是 1：2950，而作为甲状腺功能亢进辅助治疗药物的复方碘口服液的浓度要求达到 4.5%～5.5%，这就意味着如果不采取措施增加药物的溶解度，就不能保证制成临床需要的均匀澄清而浓度又能达到要求的制剂。

常用的增加药物溶解度的方法有选择适宜溶剂、将药物制成盐、选择助溶剂助溶和选择表面活性剂增溶等。

（一）选择适宜的溶剂

理论上每一种药物都会有相应的溶剂使其溶解。故选择适宜的溶剂是改善药物溶解度最便捷的办法。

将两种以上的液体混合作为溶剂使用能起到良好的溶解效果。特别是某些极性或半极性的有机溶剂，由于本身有一定的药理作用，如果用量过大，可能造成药物副作用大或刺激性增加，但与水按一定比例混溶后形成复合溶剂，不仅能增加药物的溶解度，还能减少成本，降低药物的刺激性。如氯霉素在水中溶解度是 0.25%，而水中含 25%的乙醇、55%的甘油的混合溶剂中，可制成 12.5%的氯霉素溶液。药物在混合溶剂中的溶解度一般是在各溶剂中溶解度的平均值。

药物在溶合溶剂中的溶解度除了与溶剂各类有关外，还和各溶剂的比例有关。在混合溶剂中各溶剂在某一比例时，药物的溶解度比在各单纯溶剂中溶解度出现极大值，这种现象称为潜溶，这种溶剂称为潜溶剂。如苯巴比妥在 90%的乙醇中有最大溶解度。

（二）将药物制成盐

有机酸或有机碱类药物，制成盐后其水溶性加大，这就为我们增加药物的溶解性提供了依据。具体的操作办法有两种：一是将药物直接制成盐作为投料的原料，直接溶解，这种方法通常在原料生产企业中实施；二是将有机酸或有机碱作为投料的原料，通过调节 PH 值，以促进药物在酸性或碱性水溶液中的溶解，这种方法在制剂生产中经常使用。

值得注意的是，药物制成盐后可能其药理作用、稳定性、刺激性、毒性等发生变化，故选择这种方法时仍需慎重。

（三）选择助溶剂助溶

在药物中加入第三种物质，可形成配位化合物、有机分子复合物、缔合物和复盐等而增加溶解度，这种现象称助溶，加入的第三种物质叫助溶剂。如咖啡因与苯甲酸钠形成分子复合物苯甲酸钠咖啡因，溶解度由 1：50 增大到 1：1.2。

助溶剂一般是某些有机酸及其钠盐，如苯甲酸、醋酸、水杨酸等；也可以是酰胺类化合物，如乌拉坦、尿素、烟酰胺等；还有一些水溶性高分子化合物，如聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠等。某些无机盐如硼砂、碘化钾等也有助溶作用。

助溶剂的浓度常与难溶性药物的溶解度之间成直线关系，而且助溶的效果常常有针对性。所以选择助溶剂时需要分析药物的化学性质，以了解助溶剂的选择范围，同时要对助溶剂的适用浓度及其安全性进行验证。

（四）选择表面活性剂增溶

增溶是指表面活性剂形成胶团后增加某些难溶物质在溶剂中的溶解度并形成澄明溶液的过程称。具有增溶能力的表面活性剂称增溶剂，被增溶的物质称为增溶质。表面活性剂的相关内容见本章本节第七条表面活性剂。

以水为溶剂，常用作增溶剂的表面活性剂一般 HLB 值为 15～18。如果没有适合的 HLB 值，也可以考虑采用两种或两种以上表面活性剂按一定比例混合制成 HLB 值符合要求的复合增溶剂。

（1）外用液体制剂常用的增溶剂 外用液体制剂的增溶剂可以选择一价金属皂如硬脂酸钠、油酸钠、油酸钾等。这类增溶剂一般是植物油与氢氧化钠或氢氧化钾制成，有一定的毒性与刺激性。

（2）内服液体制剂常用的增溶剂 内服液体制剂的增溶剂常用吐温类，这是一系列不同分子量的聚氧乙烯基失水山梨醇脂肪酸酯的总称。为黄色油状粘稠液体，温度较低时呈半凝胶状，有特臭。可溶于乙醇、醋酸乙酯，不溶于液体石蜡及脂肪油。本品性质较稳定，但如果溶液中有重金属离子、过氧化物、高温和光照下，其水溶液的自氧化加速，同时可发生水解。

六、液体制剂常用附加剂

液体制剂的附加剂是针对液体制剂的特点及其质量要求设计的，设计的重点是增加液体制剂的稳定性，同时适当考虑患者的需要，改善制剂的口感，减少患者对药的厌恶心理，增强患者用药的依从性。某些附加剂还对用法有警示作用，如含漱剂着红色警示药液不可咽下等。

（一）延缓化学反应的附加剂

氧化反应与水解反应是导致液体制剂有效性降低的主要原因。因此，为增加液体制剂的化学稳定性，主要方法是选择使用可以延缓氧化和水解的附加剂。

1．延缓药物氧化的附加剂 延缓药物氧化的附加剂分为抗氧剂和金属络合剂两大类。由于一般液体制剂的包装难以阻止气体的泄漏，故通入惰性气体来延缓药物氧化速度的方法在液体制剂中可能并不适用。

（1）抗氧剂 抗氧剂是一类具有较强还原性的物质，通过自身发生氧化而保护药物，延缓药物的氧化降解。常用的抗氧剂分水溶性与油溶性抗氧剂两个大类（表 1－1）。

表 1－1 常用抗氧剂特点

常 用 品 种	应 用 范 围

亚硫酸钠	水溶液呈弱碱性，适用于偏碱性药液
亚硫酸氢钠	水溶液呈弱酸性，适用于偏酸性药液
焦亚硫酸钠	水溶液呈酸性，适用于偏酸性药液，热压灭菌后 pH 下降
硫代硫酸钠	水溶液呈中性或微碱性，适用于偏碱性药液，加热易分解
硫脲	水溶液呈中性
维生素 C	水溶液呈酸性，适用于 pH4.5～7.0 的药液
焦性没食子酸酯	为油溶性抗氧剂，适用于油性药液

抗氧剂虽然本身是还原性物质，但其不能影响药物质量、不能与主要活性成分发生相互作用。

（2）**金属络合剂** 药物的氧化降解速度受金属离子的催化，但金属离子形成稳定的络合物后将失去催化作用，常用依地酸钠、依地酸钙钠等金属络合剂，可以延缓药物的降解，但通常需与抗氧剂合用。除依地酸盐外，酒石酸盐或枸橼酸盐也比较常用。

2．延缓药物水解的附加剂 在液体制剂中延缓药物水解反应的方法主要是采用 pH 调整剂将药液的 pH 值调至适宜值。常用的 pH 调整剂有盐酸、枸橼酸及其盐、碳酸氢钠等。加入适量的乙醇、丙二醇、甘油也有一定的延缓水解的效果。

（二）延缓物理变化的附加剂

真溶液型的液体制剂由于是单一均相的分散体系，一般情况下不易发生物理变化；而混悬剂和乳剂是不均匀的粗分散体系，在贮存时易出现相分离的现象；由于胶体溶液中分散相粒径比真溶液型液体制剂要大，贮存时也可能会发生物理变化。通常加入适宜的附加剂来防止物理变化对药品的质量造成不良影响。

1．胶体溶液中的附加剂 亲水的胶体溶液属于单相分散体系，调整溶剂适宜的 pH 值，避免与胶体的等电点相近，即能较好地保持良好的分散状态。而疏水胶体多属非均相体系，静置时间长易出现“陈化现象”，为延缓这种现象的发生，通常加入的是亲水性胶休、絮凝剂或反絮凝剂，工作机制与混悬液中的助悬剂、絮凝剂及反絮凝剂类似。

2．混悬剂中的附加剂 混悬剂常用的附加剂分助悬剂、润湿剂、絮凝剂与反絮凝剂四个大类。

（1）**助悬剂** 常用的助悬剂主要是：①高分子物质，如甲基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮等。它们的水溶液均透明，干燥后能形成薄膜，一般用量为 0.1%～1%。性质稳定，受 pH 影响较小，但与某些药物易发生配伍变化。②皂土类，主要是硅皂土和胶体硅酸镁铝。有泥土味，在外用

制剂中使用较多。③低分子类物质，如甘油、糖浆、山梨醇等。④硬脂酸铝要植物油中可形成触变胶，故常用于以油为分散溶媒的混悬液。

助悬剂主要通过增加分散溶媒粘度、减小分散相与分散溶媒的密度差而延缓混悬微粒的沉降，也可附着于混悬微粒表面形成机械性保护膜，阻止微粒合并而保持原有的分散状态。

对于多晶型药物，加入高分子亲水胶体助悬剂还可延缓稳定型晶型向不稳定型晶型转化，同时也能阻止由于分散相粒度不均匀而造成的结晶长大，从而更好地增强混悬剂的稳定性。

（2）润湿剂 润湿剂是指用来增加固体粒子表面亲水性的物质。常用的润湿剂是表面活性剂，其 HLB 值 7～9。润湿剂与分散剂通过吸附于固体粒子表面，降低粒子的表面自由能，增加粒子的润湿性而起到防止微粒聚结合并，保持原有分散状态的作用。甘油、乙醇等也有一定的润湿作用。离子型表面活性剂能影响微粒表面的ζ一电位，故对混悬液中沉淀物的状态也有一定的影响。

（3）絮凝剂与反絮凝剂 混悬微粒与胶粒相同，是荷电的，微粒之间存在静电斥力，在一定距离下，微粒具有静电斥力势力（V_R）；但由于分子间存在范德华力，因此微粒之间同时还存在引力势能（V_A），故微粒间的相互作用的总能量(V_T)为：

$$V_T = V_A + V_R$$

混悬微粒的分散状态取决于微粒相互作用的总能量。当 $V_A >> V_R$ 时，微粒间有较大引力，微粒可迅速发生聚结；当 $V_A << V_R$ 时，微粒间具有较大斥力，微粒以单个存在，不易沉降；当 V_A 与 V_R 达到平衡时，微粒可发生疏松的聚结，这种聚结可通过振摇或稀释很容易分散。因此，在混悬液中加入适量的表面活性剂或电解质，使微粒间的斥力与引力保持一定的平衡以产生疏松的聚结，可避免结块。使微粒间引力增加的电解质称为絮凝剂，使微粒间斥力增加的电解质称为反絮凝剂。

3．乳剂中的附加剂 为保持乳剂的稳定，必需加入乳化剂。乳化剂也是表面活性剂。乳剂分为 O/W 和 W/O 型两大类，所用的乳化剂 HLB 值分别是 8～18 和 3.5～6。

乳化剂的作用是降低界面张力，并在分散相液滴的周围形成坚固的界面膜或形成双电层，选择乳化剂是制备乳剂成败的关键。理想的乳化剂应具有表面活性，能将表面张力降低到 10dynes/cm；能被分散液滴快速吸附，形成稠密、不粘附膜，防止聚结；给液滴足够的电势，形成双电层；增加乳浊液的粘度而且用量应尽可能少。

选择乳化剂时首先要考虑乳剂的类型，其次是确定制剂的给药途径与方法，最后再综合考虑价格成本等因素，通过实验验证来决定选择的品种及其用量。

常用的乳化剂见表 1－2。

表 1－2 常用乳化剂

类型	常用品种及其性能特点
天然乳化剂	复杂的高分子化合物，亲水性强，多数为 O／W 型，粘度大，对乳剂稳定性有良好稳定作用，但乳化力较小，需要较大用量；无毒，但质量不易控制，易染菌而变质。常用品种有西黄蓍胶、琼脂、海藻酸钠、卵磷脂、阿拉伯胶、明胶等。
合成乳化剂	多为合成表面活性剂，种类多，乳化力强，且不易变质。常用品种有蔗糖脂肪酸酯、失水山梨醇脂肪酸酯、聚氧乙烯失水山香醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、聚氧乙烯蓖麻油和聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯－丙烯共聚物、脂肪酸甘油酯等。
辅助乳化剂	本身没有乳化作用，但能增加乳浊液的稠度，同时与乳化剂结合形成复合凝乳胶，帮助乳剂稳定。常用的辅助乳化剂有鲸蜡醇、甘油单硬脂酸酯、甲基纤维素、硬脂酸、羧甲基纤维素钠等。

（三）防腐剂

由于微生物在水性液体制剂中易于生长和繁殖，故水性液体制剂中常加入防腐剂。

选择防腐剂时需重点考虑三个因素：一是对微生物的作用力强弱，同等条件下就选择有效浓度较小的防腐剂；二是溶液的 pH 值，不同的防腐剂对 pH 值的耐受性不同，应选择适宜防腐剂发挥作用的 pH 值范围；三是与药物及其他附加剂间的配伍，防腐剂的作用易受到表面活性剂及高分子物质的影响而降低防腐能力。一般情况下，两种防腐剂合用的效果常比使用单一的防腐剂效果好。

常用的防腐剂有

1．羟苯酯类 又称尼泊金类，为优良的防腐剂，无毒、无味、无臭，可内服、外用。化学性质稳定，在 pH3～8 范围内能耐受 100℃,2 小时灭菌。酸性溶液中作用较强。常用品种有羟苯甲酯、乙酯和丙酯，常用浓度为 0.03%～0.16%，两种羟苯酯类合用效果更好。

2．苯甲酸类 包括苯甲酸钠和苯甲酸，只在酸性溶液中起作用。防霉和防发酵能力较强。常用于糖浆剂防腐，常用浓度 0.1%～0.2%，亦可与尼泊金合用。

3．苯扎溴胺 为阳离子型表面活性剂，有一定毒性和刺激性，只作外用制剂防

腐剂，常用浓度 0.02%～0.2%，5%的水溶液亦可作消毒剂。

4．山梨酸 有效浓度 0.2%～1.2%，pH 为 4 时效果最好。可内服或外用，能与其他防腐剂产生协同作用。本身性质不稳定，易氧化失效，易被塑料吸附而使作用降低。

（四）矫味剂与着色剂

1．矫味剂 是指用于掩盖药物的异味或改进药剂的味道的物质。有些矫味剂在矫味的同时兼具有矫嗅的功能。常用的矫味剂包括甜味剂、芳香剂、胶浆剂及泡腾剂。

（1）甜味剂 蔗糖或单糖浆是最广泛使用的甜味剂，添加果汁的糖浆还具有芳香气味，如橙皮糖浆、甘草糖浆、樱桃糖浆等。除此之外还可根据临床需要，使用其他各种甜味剂，如甘油与氯仿水同时有防腐作用，糖精钠、山梨醇、麦芽糖醇可用于糖尿病患者。甜叶菊素是从甜叶菊中提取的天然甜味剂，其甜度是蔗糖的 300 倍，是优良的新型甜味剂。

（2）芳香剂 芳香剂常分为天然香料和人工合成的香料。天然香料常有天然植物的果实、种子、花、叶、根等提纯挥发油或芳香制剂，多为芳族有机化合物的混合物，如薄荷油、桂皮油、留兰香油等。人工合成的香料有各类香精，如香蕉香精、橘子香精等。

（3）胶浆剂 具有粘稠、缓和的性质，可以干扰味蕾的味觉而矫味。在胶浆中添加甜味剂，可增强矫味效果。常用的是淀粉、阿拉伯胶、西黄蓍胶、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、海藻酸钠等的胶浆。

（4）泡腾剂 为碳酸氢钠与有机酸的混合物，在水中发生化学反应生成 CO_2 溶于水，能麻痹味蕾而矫味。常用于苦味盐类泻药中，亦可与甜味剂及芳香剂合用于清凉饮料。

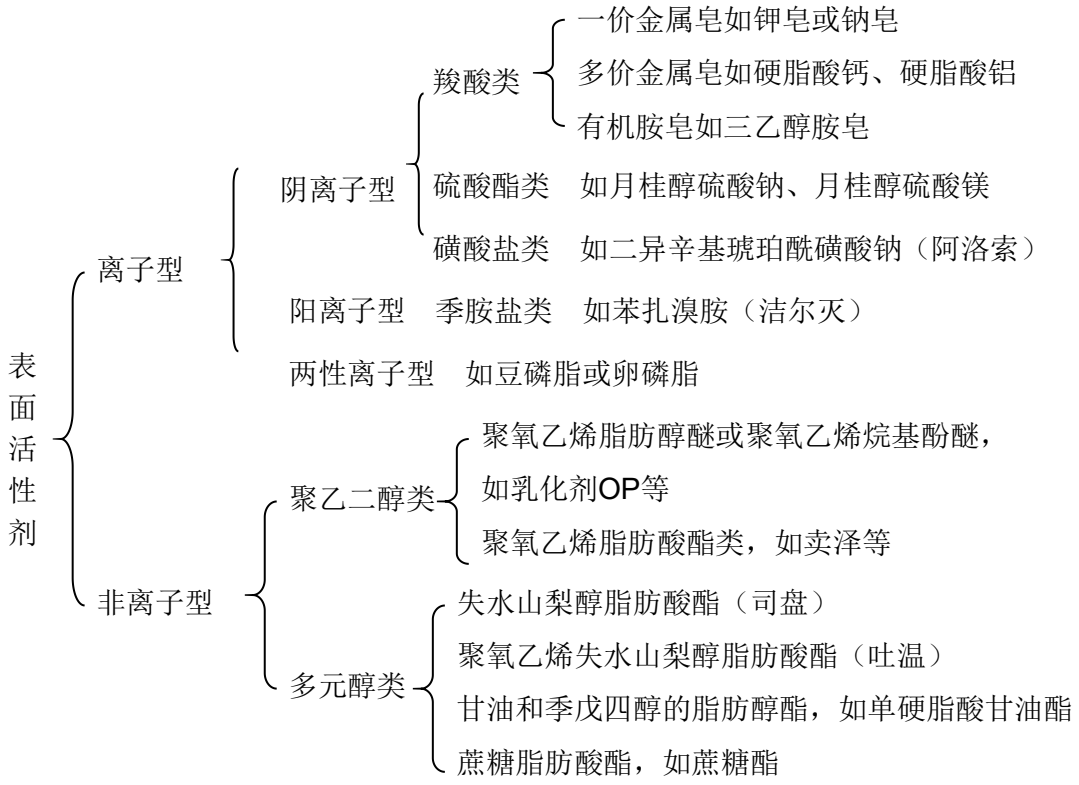
2．着色剂 用以改变药液的颜色，使这有悦目的外观而令患者乐于接受。常用品种包括天然色素如焦糖，及人工合成染料，如苋菜红、胭脂红、柠檬黄、靛蓝等。

七、表面活性剂

（一）表面活性剂的含义与结构特征 物体各相之间的交界面称为界面，习惯上把固体、液体与气体的交界面称为表面。任何表面都有表面张力，在一定温度下纯液体的张力是一个定值。如水的表面张力为 $72.75mN.m^{-1}$。若在液体中加入不同物质，液体的表面张力就会发生改变。能使液体表面张力显著降低的物质统称为表面活性剂。

表面活性剂的分子结构上都同时具有亲水基与亲油基。溶于水后，浓度较小时，表面活性剂的分子被附着于溶液与交界的表面上或水溶液与油交界的界面上，亲水基朝向水相，而亲油基朝向油相或空气中，并在界面上定向排列，从而改变液体表面组成，使表面张力明显降低。

（二）表面活性剂的分类 根据表面活性剂在水中是否解离以及解离后所带的电荷，表面活性剂分为阴离子型、阳离子型、两性离子型及非离子型表面活性剂。



（三）表面活性剂的基本性质

1．胶团的形成 表面活性剂浓度低时，由于亲水基与亲油基的作用，可定向于水面上。当浓度增加时，表面活性剂分子则转移至液体内部，并聚集成多分子聚合体。表面活性上水溶液中形成的多分子聚集体称为胶团，形成胶团时的表面活性剂浓度称临界胶团浓度（CMC）。

每一种表面活性剂都有其不同的临界胶团浓度，且临界胶团浓度的大小会随着外部条件的变化而改变。如液体的温度、PH 值及电解质等，均可导致临界胶团浓度的改变。

达到临界胶团浓度时，溶液的性质也会发生一系列变化，如表面张力降低、增溶作用增强、起泡性能及去污力增大，出现丁达尔（Tyndall）现象以及渗透压、粘度以此浓度为转折点发生突变等。

2．起昙现象　表面活性剂的溶解度与温度有关。聚氧乙烯型非离子型表面活性剂的溶解度开始时随温度升高而加大，当上升到一定温度后，其溶解度急剧下降，使制得的澄明溶液变混浊甚至分层，冷却后又恢复澄明。这种因温度变化而使含表面活性剂的溶液由澄明变为混浊的现象称为起昙（或起浊）。出现起昙时的温度称为昙点。

产生起昙现象的原因主要是表面活性剂中的聚氧乙烯基在水中形成的氢键不稳定，当温度升高时，发生氢键断裂使表面活性剂溶解度下降，而出现混浊。但温度降低时，氢键重新形成，故溶液又恢复澄明。

表面活性剂不同，其昙点不同。聚氧乙烯基聚合度较低的表面活性剂昙点较低，反之则昙点较高。盐类或碱性物质加入能使表面活性剂的昙点降低。某些表面活性剂由于不纯，可具有双重昙点；但也有些表面活性剂如 PluronicF－68 因极易溶解于水，甚至达到沸点时也没有起昙现象。

3．亲水亲油平衡值

表面活性剂亲水亲油性的强弱，以亲水亲油平衡值表示，简称为 HLB 值。

1949 年格里芬（Griffin）提出 HLB 值的概念。他将非离子型表面活性剂亲水性最大的聚氧乙烯二醇基的 HLB 值定为 20，将疏水性最大的饱和烷烃基的 HLB 值定为 0，所以非离子表面活性剂的 HLB 值为 0～20 之间。HLB 值越大，其亲水性越强；HLB 值越小，其亲油性越强：

$$\mathrm{HLB} = 7 + 11.7 \log \frac{\mathrm{Mw}}{\mathrm{Mo}}$$

式中 M_W、M_O 分别表示亲水基与亲油基的分子量。

每一种表面活性剂都有一定的 HLB 值。HLB 值大小不同，则其用途也不同。增溶剂的 HLB 值一般要求是 15～18。

在实际工作中，通常是两种或两种以上表面活性剂合并使用，以提高制剂的质量。混合后的 HLB 值一般可用下式求算：

$$\mathrm{HLB} = \frac{\mathrm{HLB_A} \times \mathrm{W_A} + \mathrm{HLB_B} \times \mathrm{W_B}}{\mathrm{W_A} + \mathrm{W_B}}$$

式中 HLB_A、HLB_B 分别表示 A、B 两种表面活性剂的 HLB 值，W_A、W_B 表示 A、B 两种表面活性剂的混合比例

3．不同 HLB 值的表面活性剂的适用范围表 1-3

表 1-3 不同 HLB 值表面活性剂的适用范围

HLB 值	应　　用	HLB 值	应　　用
3～6	W/O 型乳化剂	13～18	增溶剂
7～9	作润湿剂与铺展剂	1～3	消泡剂
8～18	O/W 型乳化剂	13～16	去污剂

4．表面活性剂的生物学性质

（1）表面活性剂对药物吸收的影响 表面活性剂在制剂中可以促进或延缓药物的吸收（表 1－4）。

表 1－4 能增加药物生物利用部分表面活性剂

药物	表面活性剂
维生素 A	十二烷基硫酸钠
肝素	二辛基琥珀酸硫酸钠
碘仿	聚山梨酯 80
酚磺酞	二辛基琥珀酸硫酸钠
水杨酸胺	去氢胆酸钠
核黄素	十二烷基硫酸钠
水杨酸	聚山梨酯 80
硫脲	烷基苯磺酸盐

通常浓度较低的表面活性剂因具降低表面张力的作用，能使固体药物与胃肠道体液间的接触角变小，增加药物的润湿性而加速药物的溶解和吸收。但当表面活性剂的浓度增加到临界胶团浓度时，药物被包裹或镶嵌在胶团内又不易释放，则可降低药物的吸收。

表面活性剂有溶解生物膜脂质的作用，增加上皮细胞的通透性，从而改善药物的吸收。

（2）表面活性剂与蛋白质的作用 蛋白质是由多个肽键把氨基酸联结起来的高分子物质。在碱性介质中，羧基解离使蛋白质带负电荷，则能与阳离子表面活性剂反应；同理，在酸性介质中，蛋白质带正电荷，可与阴离子型表面活性剂反应，从而使蛋白质变性，失去活性。

（3）**表面活性剂的毒性** 表面活性剂的毒性大小，一般是阳离子型＞阴离子型＞非离子型。

离子型表面活性剂不仅毒性大，且有较强的溶血作用，故一般只限于外用。非离子型表面活性剂也有溶血作用，但一般较小。聚山梨酯类溶血作用的强弱顺序是聚山梨酯 20＞聚山梨酯 60＞聚山梨酯 40＞聚山梨酯 80。

表面活性剂外用时对皮肤、粘膜有一定的刺激性，也是非离子表面活性剂的刺激性最小。刺激性的大小还与表面活性剂的品种、浓度及聚氧乙烯基的聚合度有关。同类产品中浓度越大，刺激性越强；聚合度越大，亲水性越大，则刺激性越小。

（四）表面活性剂在药物制剂上的应用

1．**增溶** 系表面活性剂形成胶团而使物质的水溶性增大的现象。当表面活性剂用量固定、增溶达到平衡时，增溶质的饱和浓度称为最大增溶浓度；若继续加入增溶质，会导致液体混浊。

增溶仅发生在胶团形成的溶液中。由于胶团内核与周围溶剂有不同的介电性质，增溶质根据自身的化学结构，特别是极性基团与非极性基团的比例及其在增溶质分子中的位置，以不同的方式进入胶团：①饱和的碳氢化合物溶解在胶团具有液态性质的碳氢内核中；②两亲性的增溶质，则结合在胶团的栅状层间，分子与胶团有相同的排列方向，近似于形成混合胶团；③包含有弱极性或易于极化基团的化合物深入到栅状层的深处；④水溶性和极性较强的增溶质同吸附于胶团的亲水基表面；⑤具有较强电负性原子的芳香羧酸及酚类化合物，可与增溶剂的聚乙二醇基形成氢键（如图 1－1）。

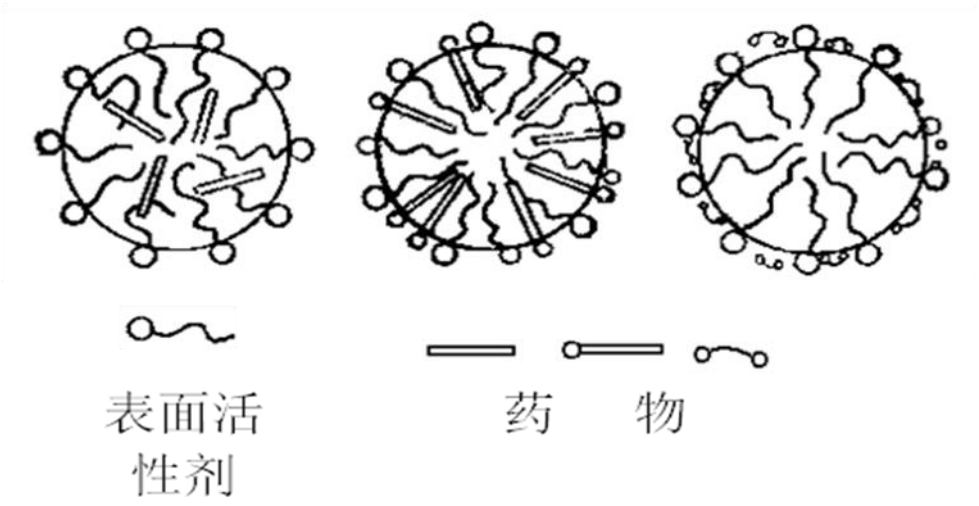


图 1－1 增溶机制示意图

增溶剂与药物均影响增溶量的大小。具有相同亲油基的表面活性剂一般对烃类

及极性有机物的增溶大小顺序是非离子型＞阳离子型＞阴离子型，原因是非离子型表面活性剂有较小的临界胶团浓度。非离子型表面活性剂对脂肪烃的增溶作用随其亲油基链长增加而增加，但随亲水基的链长增加而减少。同系物药物的分子量越大，则增溶量越小；药物的极性越小，则增溶程度越低。药物的同分异构体对增溶也有影响。如聚山梨酯 20 只有使对羟基苯甲酸及间羟基苯甲酸增溶，而不能使邻羟基苯甲酸增溶。

为保证最好的增溶效果，使用增溶剂时原则上应先将药物与增溶剂混合后再加水稀释。但当加入一定量的水稀释时，也可能导致溶液发生混浊，原因是稀释后导致药物、水及增溶剂三者间比例的改变。增溶剂的适宜用量应通过实验予以确定。

2．乳化 两种或两种以上不相混溶的液体组成的体系，因第三种成分的存在，使其中一种液体得以细小的液滴分散在另一液体中，这一过程称为乳化。具有乳化作用的物质称为乳化剂。

表面活性剂能在液剂中降低油－水界面张力，从而使乳剂易于形成，同时表面活性剂的分子能在分散相液滴周围形成保护膜，防止液滴相互碰撞时的聚结合并，从而提高乳剂的稳定性。

表面活性剂的 HLB 值可决定乳剂的类型。通常选用 HLB 值 3.5～6 的表面活性剂作为水/油型乳化剂，选用 HLB 值 8～18 的表面活性剂为油/水型乳化剂。

3．润湿 润湿是指液体在固体表面上的粘附现象。促进液体在固体表面铺展或渗透的表面活性剂称为润湿剂。表面活性剂可降低固体药物和润湿液体之间的界面张力，使液体能粘附于固体表面并在固－液界面上定向排列，排除固体表面所吸附的气体，降低润湿液体与固体表面间的接触角，使固体被润湿。

作为润湿剂的表面活性剂，分子中的亲水基与亲油基应该具有适宜的平衡，其 HLB 值一般在 7～9 并应有合适的溶解度。

4．起泡和消泡 泡沫层是很薄的薄膜包围着气体，属于气体分散在液体中的分散系统。由于气体与液体的相对密度相关很大，故在液体中的气泡总是很快上升至液面，形成以少量液体构成的液膜隔开气体的气泡聚集物，常称为泡沫。

一些含有表面活性剂的溶液搅拌时能产生大量泡沫；一些能发生泡沫的系统，在加入表面活性剂后，泡沫能维持长时间稳定。有发生泡沫作用和稳定泡沫作用的表面活性剂分别称为发泡剂和稳泡剂。在药剂中主要用于在皮肤、粘膜给药的药剂中，通过产生持久稳定的泡沫，使药物在用药部位均匀分散且不易流失。

有些中药水浸出液，因含有天然两亲物质如皂苷、蛋白质、树胶等高分子化合

物，在蒸发浓缩或剧烈搅拌时，产生大量泡沫，给操作带来许多困难。加入表面活性剂后可破坏泡沫，以便进一步加工操作。能使原来泡沫破坏消失的表面活性剂称为消泡剂。HLB 值通常为 1.5～3。

5．其他 表面活性剂在药剂中的应用十分广泛，且一种表面活性剂常常有多种作用。除上述应用外，表面活性剂还可能做去污剂，在中药提取中用于增加有效成分的提取，以及在某些特殊剂型（如软膏、栓剂等）中作基质。

实训项目一 液体制剂制备

任务 1 溶液剂的制备

一、实训目的

1.掌握液体型液体制剂的制备方法。

2.掌握液体制剂制备过程中的各项基本操作。

二、实训场地：实验室

三、实训仪器与设备：架盘天平、烧杯、量杯、玻璃棒

四、实训材料：碘，碘化钾，蒸馏水等。

五、实训步骤

（一）处方

碘	1.25g
碘化钾	2.5g
蒸馏水	加至 25ml

（二）制备

取碘化钾置容器内，加蒸馏水 5ml，搅拌使溶解，再将碘加入溶 解，加蒸馏水至全量，混匀，即得。

（三）质量检查

外观：溶液型液体制剂的外观应均匀、透明，无可见微粒、纤维等异物。复方碘液溶液应为深棕色的澄明液体，有碘臭。鉴别与含量测定：按《中国药典》或有关制剂手册各制剂项下检查方法检查，应符合规定。

六、注意事项

①碘化钾在复方碘液中起助溶剂和稳定作用，因碘有挥发性又难溶于水（1:2950），碘化钾可与碘生成易溶性配合物溶解，同时此配合物溶解可减少刺激性。②碘具有腐蚀性，称量时可用玻璃皿或蜡纸，不宜用纸，并不能接触皮肤与粘膜。③碘溶液具有氧化性，应贮存于密闭玻璃瓶内，不能直接与木塞、橡胶塞及金属塞接触。为避免被腐蚀，可加一层玻璃纸衬垫。

任务 2 乳剂的制备

一、实训目的

1．会采用不同乳化剂制备乳剂。

2．会鉴别乳剂的类型，并能恰当地评价乳剂的质量。

二、实训场地：实验室

三、实训仪器与设备：架盘天平、乳钵、烧杯、量杯、投药瓶、载玻片、显微镜、试管、滴管、离心机

四、实训材料：液状石蜡、阿拉伯胶、纯化水、氢氧化钙、花生油、苏丹红溶液、亚甲蓝溶液

五、实训步骤

（一）处方

1．液状石蜡乳处方

液状石蜡	12ml
阿拉伯胶	4g
纯化水	加至 30ml

2．石灰搽剂处方

氢氧化钙溶液	50ml
花生油	50ml

（二）制备

1．液状石蜡乳

（1）干胶法：将阿拉伯胶与状石蜡于乳钵中研磨均匀，按油：胶：水为 3：1：2 的比例一次加足水，研磨至成稠厚初乳。再加纯化水适量研匀，共制成 50ml 乳剂，即得。

（2）湿胶法：取纯化水 8ml，加入阿拉伯胶 4g 配制成胶浆。将胶浆移至乳钵中，

分次加入液状石蜡，每次加入都用力研磨使成稠厚初乳，至加完 12ml 液状石蜡为止。加纯化水适量研磨均匀，共制成 30ml。即得。

2．石灰搽剂 取氢氧化钙溶液与花生油混合，用力振摇，使成乳浊液，即得。

3．质量检查

（1）均匀度检查 所制得的乳剂镜检油滴应有较好的分散度与均匀度。

（2）乳剂类型鉴别 分别取液状石蜡乳和石灰搽剂约 1ml，置于试管内，滴入一滴苏丹红溶液，摇匀，显微镜检查，能被染色的为 W/O 型乳剂；另取两支试管，重复上述试验，滴入亚甲蓝溶液，能被染色的是 O/W 型乳剂。

（3）离心试验 取乳剂 10ml 置于离心管内，以 1000r/min，离心 5 分钟，镜检。比较离心前后乳剂微粒的变化。

（三）注意事项

1．制备液状石蜡乳时应严格控制油、胶、水的比例。如采用干胶法制备，则所用器具应干燥。

2．制备液状石蜡乳时，乳钵以内壁粗糙者为佳。

六、实训报告

项目		液体石蜡乳	石灰搽剂
外观性状			
镜检结果			
染色结果			
结论（判断乳剂的类型）			
离心结果	离心前		
	离心后		
离心作用对乳剂稳定性影响			

任务 3　混悬液的制备

一、实训目的

1．会用分散法制备混悬液。

2．能正确评价混悬液的质量。

二、实训场地：实验室

三、实训仪器与设备：架盘天平、乳钵、烧杯、量杯、100ml 带刻度比浊管、尺子、坐标纸。

四、实训材料：炉甘石、氧化锌、甘油、西黄芪胶、三氯化铝、枸橼酸钠、沉降硫、硫酸锌、樟脑醑、5%苯扎溴铵溶液、吐温 80、纯化水。

五、实训步骤

（一）处方

1．炉甘石洗剂

炉甘石洗剂处方

处方	1	2	3	4
炉甘石（单位：g）	4	4	4	4
氧化锌（单位：g）	4	4	4	4
甘油(单位：ml)	5	5	5	5
西黄芪胶	0	0.5%	0	0
三氯化铝	0	0	0.5%	0
枸橼酸钠	0	0	0	0.5%
纯化水加至（单位：ml）	50	50	50	50

2．复方硫洗剂

复方硫洗剂处方

处方	1	2	3
硫酸锌（单位：g）	3	3	3
沉降硫（单位：g）	3	3	3
甘油(单位：ml)	10	10	10
樟脑醑（单位：ml）	25	25	25
5%苯扎溴铵溶液（单位：ml）	0	0.4	0
吐温 80（单位：ml）	0	0	0.25
纯化水加至（单位：ml）	100	100	100

（二）制备

1．炉甘石洗剂

（1）处方 1：将炉甘石、氧化锌加甘油研成糊状，逐渐加入纯化水至足量。

（2）处方 2：将炉甘石、氧化锌加甘油研成糊状，再加入西黄芪胶胶浆，逐渐加纯化水至足量（西黄芪胶需先用乙醇分散）

（3）处方 3：将炉甘石、氧化锌加甘油研成糊状，再加入三氯化铝水溶液，逐渐加纯化水至足量。

（4）处方 4：将炉甘石、氧化锌加甘油研成糊状，再加入枸橼酸钠水溶液，逐渐加纯化水至足量。

2．复方硫洗剂

（1）处方 1：取沉降硫置于乳钵中加甘油研匀，缓缓加入硫酸锌水溶液（将硫酸锌溶于 25ml 水中滤过）研匀，缓缓加入樟脑醑，边加边研，最后加入纯化水使成全量，研匀即得。

（2）处方 2：取沉降硫置于乳钵中和 5%苯扎溴铵溶液研匀，缓缓加入硫酸锌水溶液（将硫酸锌溶于 25ml 水中滤过）研匀，缓缓加入樟脑醑，边加边研，最后加入纯化水使成全量，研匀即得。

（3）处方 3：取沉降硫置于乳钵中和吐温 80 研匀，缓缓加入硫酸锌水溶液（将硫酸锌溶于 25ml 水中滤过）研匀，缓缓加入樟脑醑，边加边研，最后加入纯化水使成全量，研匀即得。

3．稳定性效果评价

（1）沉降容积比的测定：将 4 种处方制成的炉甘石洗剂及按 3 种处方制成的复方硫洗剂分别倒入有刻度的具塞比浊管内，密塞，用力振摇 1min，记录混悬液的开始高度 H0，并放置，按表中所规定的时间测定沉降物的调试 H，计算沉降容积比（$F=H/H_0$），记录于相应表内。

（2）重分散实验：将分别装有炉甘石洗剂、复方硫洗剂的比浊管放置一定时间（48 小时或 1 周），使其沉降，然后将比浊管倒置翻转（一反一正为一次），将筒底部沉降物重新分散所需要的翻转次数记录于相应表内。

（三）注意事项

1．制备炉甘石洗剂时，炉甘石和氧化锌分别研细后再混匀，加甘油和适量水进行研磨，加水量以成糊状为宜。

2．制备复方硫洗剂时，樟脑醑宜以细流缓缓加入，边加边研磨，避免由于溶剂改变使樟脑析出较大的颗粒而影响混悬液质量。

六、实训报告：

1．炉甘石洗剂稳定性效果评价

炉甘石洗剂稳定性效果评价

沉降实验	**沉降容积比（H/H_0）**			
放置时间（单位：min）	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4
5				
15				
30				
60				
120				
沉降后重分散翻转次数				

2．复方硫洗剂稳定性效果评价

复方硫洗剂稳定性效果评价

沉降实验	**沉降容积比（H/H_0）**		
放置时间（单位：min）	处方 1	处方 2	处方 3
5			
15			
30			
60			
120			
沉降后重分散翻转次数			

项目二 糖浆剂

中药糖浆止咳祛痰兼顾

中药类止咳糖浆多由中药方剂经过加工配制而成，兼有止咳及祛痰的作用，品种繁多，所以应当根据患者病情和具体症状对症用药。药性如果不对，很难取得治疗效果，甚至还会适得其反，加重病情。以咳嗽，痰稀薄、色白或呈泡沫状为主，伴有头身酸痛、鼻塞、流清涕、咽痒发热等症状，可选用通宣理肺口服液、复方甘草合剂。以咳嗽频繁，痰黏稠、色黄或咳出不爽为主，伴有发热、出汗不 畅、口干、嗓子痛、流黄涕、气粗、音哑等症状，可选用双黄连口服液、银黄口服液、止咳枇杷露、急支糖浆。如表现为发病急，咳嗽气促，痰液黏稠或色黄、量较多，伴有身热烦渴、咽喉肿痛、喘息或胸闷不舒，可选用鲜竹沥水、蛇胆川贝液、急支糖浆、清肺化痰口服液等。以干咳无痰或痰少黏稠、不易咳出或带血丝、口鼻干燥为主，伴有咽喉干燥、胸痛、发热等症状，可选用蜜炼川贝枇杷膏、养阴清肺口服液。

第一节 概述

糖浆剂(syrups)系指含有药物、药材提取物和芳香物质的浓蔗糖水溶液，供口服应用。除另有规定外，糖浆剂含蔗糖量应不低于 45%(g/ml)。单纯的蔗糖近饱和水溶液为单糖浆，含糖量为 85%(g/ml)或 64.7%(g/g)。

糖浆剂的特点：蔗糖和芳香剂能掩盖某些药物的不良味道，易于服用，尤其受儿童欢迎；糖浆剂中少部分蔗糖转化为葡萄糖和果糖，具有还原性，能防止糖浆剂中药物的氧化变质；如单糖浆等含蔗糖浓度高的糖浆剂，由于渗透压大，微生物的生长繁殖受抑制；低浓度的糖浆剂易因真菌、酵母菌和其他微生物的污染而变质，故应添加防腐剂。

糖浆剂的质量要求：糖浆剂含糖量应符合规定，药剂应澄清，含药材提取物的糖浆剂，允许有少量轻摇即易散的沉淀；如有必要时加入适量的乙醇、甘油或其他多元醇作稳定剂，以防止沉淀的产生。如需添加其他附加剂，其品种和用量应符合国家有关部门的相关规定，且不得影响产品的稳定性，并注意避免对检验产生干扰。糖浆剂在贮存期间不得有酸败、异臭、产生气体或其他变质现象。

按用途不同糖浆剂可分为：①单糖浆：不含药物，可供制备含药糖浆及作为矫味剂、助悬剂应用。②芳香糖浆剂：含芳香挥发性物质，如橙皮糖浆、姜糖浆等，主要用作矫味剂。③含药糖浆剂：含有药物，用于疾病的预防和治疗。

第二节 制备方法

糖浆剂的制备工艺流程为：备料→浸出→净化→浓缩→ 配制→滤过→ 分装 →成品。

一、备料

（一）药材的处理 按处方要求将药材加工炮制合格，准确称量配齐。根据浸出方法的不同，将药材制成饮片、粗末或粗粉，备用。

（二）蔗糖的处理 若用糖浆进行配制，则应将蔗糖制成单糖浆。

知识链接

制备糖浆剂所用的原料蔗糖应符合药典规定。蔗糖属于双糖类。其水溶液较稳定，但在有酸的存在下，加热后易转化水解生成转化糖（葡萄糖与果糖）。此两种单糖在糖浆剂中都随加热时间的长短而或多或少的存在。转化糖具有还原性，可延缓某些易氧化药物的氧化变质。但转化糖过多对糖浆的稳定性也有一定的影响。故有的药典规定转化糖不得超过0.3%。所用的附加剂有防腐剂、矫臭剂、助溶剂等均应符合药用要求或卫生法要求。

二、浸出、净化、浓缩

（一）浸出 在浸出工艺中，有效成分或有效部位、辅助成分统称为药用成分，是浸出的主要对象，而无效成分及组织物质则应尽量使之不含于制剂中。

浸出的目的在于尽可能地将药材中的药用成分浸出，最低限度地浸出无效成分甚至是有害的物质；增加制剂的稳定性；减少服用剂量，提高疗效。

药用成分的浸出过程是由润湿、渗透、解吸、溶解、扩散、置换等几个相互联系的阶段综合组成的。药用成分的浸出质量及效率，除应选用适当溶剂外，还与下列因素有关：

1. 药材的粒度 一般认为药材粉末越细，接触面越大，可提高浸出速率。但实际生产中不应太细。

2. 浸提的温度 温度升高有利于可溶性成分的溶解和扩散速度，同时温度升高可使蛋白质凝固、浸出液的黏度降低，而且高温还能杀灭微生物，使酶失去活性，有利于浸出制剂的稳定，但热敏性药材不宜用。因此在浸出时一般药材的浸出温度以保持在溶剂沸点温度下或接近沸点温度为宜，通常将浸出温度控制在不破坏药用成分的范围内。

3.浸提时间 浸提时间长，浸提完全，但当扩散达到平衡时延长时间无效。

所以浸出时间应根据具体药材的性质、浸出溶剂、浸出方法等来确定，不宜太长。

4.浓度梯度 始终保持新鲜溶剂可提高浸出效率，这实际上是始终保持细胞内外溶液的浓度差。其方法有一是不断搅拌；二是更换新鲜溶剂；三是浸出液强制循环（如回流或连续回流）。

5.浸出溶剂 一般采用蒸馏水或去离子水为宜。但根据生产实际，洗涤、煎煮等因为用水量很大，应保证在不影响制剂质量的前提下选用符合卫生标准的饮用水。

6.浸出的压力 提高压力可加速润湿和渗透过程，这在浸提的初期能提高浸出效率，但是对组织松软的药材、容易浸润的药材不适用。

7.新技术的应用 超临界提取、超声波提取、脉冲浸提等方法也有较好的浸出效果。

在药材成分浸出过程中，浸出溶剂的正确选择直接影响制剂的安全、有效、稳定与可控。浸出溶剂选择时应考虑下列基本要求：

1.能最大限度溶解和浸出有效成分，最低限度的溶解无效成分或有害成分；

2.不与药村中有效成分发生不应有的化学反应，不影响含量测量，不易腐败；

3.对人体安全无毒，无显著生理作用。凡使用有毒或有显著生理作用的溶剂作浸出溶剂时，应从最终产品完全除去，以保证药剂的使用安全；

4.要有适宜的物理性质（如沸点、相对密度、粘度、燃着点等）；

5.价廉易得。

常用浸出溶剂有以下几种：

1.水 最常用，能溶解绝大多数极性有机药物和中药材中的生物碱盐、苷类、有机酸、糖类、多糖类（果胶、黏液质、淀粉等）、酶类等多种成分，配制水性溶液宜用蒸馏水或去离子水，不用饮用水，水性液体制剂中药物不易稳定、易产生霉变，故不宜久贮

2.乙醇 除水外最常用有机极性溶剂，溶解范围广，能溶解极性较大的药用成分如生物碱及其盐类、苷类、糖、苦味质等；又能溶解非极性溶剂所溶解的一些成分，如树脂、挥发 油、内酯、芳烃类化合物，少量脂肪也可被乙醇溶解。 乙醇能与水以任一比例混溶，而且各种中药材化学成分在乙醇中的溶解度随乙醇浓度的变化而变化，故经常利用其不同浓度有选择性地浸提有效成分。醇浓度越高，挥发油、游离生物碱、树脂的溶解度越大。一般乙醇含量在90%以上 时，适于浸提挥发油、

有机酸、树脂、叶绿素等；乙醇含量在 50% ～70%时，适于浸提生物碱、苷类等；乙醇含量在 50%以下时，适于浸提苦味质、蒽醌甙类化合物等；乙醇含量大于 40%时，能延缓许多药物如酯类、苷类等成分的水解，增强制品的稳定性；乙醇含量达 20%以上时具有防腐作用，有一定的生理作用，易挥发、易燃烧是其缺点。

3.酒 酒性味甘、辛、大热，具有通血脉、行药势、散风寒、矫臭矫味的作用，它也是一种良好的浸出溶剂。一般选用黄酒和白酒。黄酒直接由粮食（米）和曲酿制而成，其含醇量在 12%～15%（ml/ml），内含乙醇、糖类、酸类及矿物质等成分，相对密度为 0.98 为淡黄色澄明液体，有特异的醇香气，制剂中多用黄酒制备滋补性药酒和作矫味剂；白酒含醇量在 50%～70%（ml/ml），主要含乙醇、酯、醛、酚类等成分，相对密度 0.82～0.92，为无色液体，有特异醇香味，并有较强的刺激性，制剂生产中多用白酒制备祛风活血、止痛散瘀的药酒。

4.其他 其他有机溶剂如乙醚、石油醚、氯仿、苯等，因生理活性较强对人体的毒害作用大，故在中药制剂生产中很少作浸出溶剂，一般仅用于某些有效成分的纯化精制。

为了增加浸出效果，或提高浸出成分的的溶解度及浸出制剂的稳定性，有时也应用一些浸出辅助剂。常用有以下几种：酸或碱有利于碱性成分或酸性成分的浸出；甘油稳定鞣质的作用，常与水、醇混合使用；面活性剂利于对药材的湿润，能提高浸出效率，但用量不宜过多。

常用的浸出方法：

1.煎煮法

（1）特点与应用范围

煎煮法系将药材加水煎煮取法。它是我国民间最早使用的传统方法。此法简便易行，成本低廉，且符合中医辨证论治的用药原则，至今仍为制备浸药剂最常用的方法之一。经煎煮后，药材中的有效成分大部分可被提取出来。但用水煎煮时，很多无效成分也被浸出，特别是含淀粉、粘液质、糖类、蛋白质较多的药材，药液滤过较为困难，而且容易发醇、生霉、变质。

煎煮法适用于有效成分能溶于水，且对湿、热均较稳定的药村。用于制备汤剂、煎膏剂或流浸膏剂外，同时也是制备中药片剂、丸剂、散剂、颗粒剂及注射剂的基本浸出方法之一。此外，对有效成分尚未完全明确的药材或方剂，进行剂型改革时，通常亦首先采取煎煮法提取，然后将煎出液进一步精制。

（2）操作方法与注意事项

操作方法：取药材，切制或粉碎成粗粉，置适宜煎器中，加水浸没药材，加热至沸，保持微沸浸出一定时间，分离浸出液，药渣依法浸出数次（一般 2 至 3 次）至浸液味淡薄为止，收集各次浸出液，低温浓缩至规定浓度，至制成药剂。

为保证浸出效果，在操作中应注意以下几点：

1.煎煮器具 小剂量煎煮使用陶器或砂锅。大量生产时选用不锈钢制容器或搪瓷制容器，一般不用铜、铁制容器，因为铜、铁离子会影响药材中某些药用成分的浸出，还能与药材中的鞣质等成分生成鞣质金属（铜绿、铁绿），即影响药用成分的浸出，还会使浸出液的安全性降低。

2.药材的加工 为使药材有效成分易于煎出，一般应选用经过切制的饮片或粗末。

3.水的选择 水的质量对煎出液有一定的影响，当水质硬度大时，能影响有效成分的煎出。水中含钙量大于 13.5ppm 时，能与黄芩、银花、大黄等药材中的某些成分呈色并产生沉淀反应。水中含镁量为 0.05%时，可减少鞣质产量 11.6%。水中重金属含量高时，不仅影响酚类等有效成分的煎出效果和稳定性，尚能使产品重金属超出限量，故最好采用经过净化或软化的饮用水。水的用量，可根据药村吸水性能大小，煎煮时间长短，水分蒸发之多少以及药液得量等因素来确定，一般第一煎的用水量是药材量的 8～10 倍，加水过药面 2～3 厘米。第二次煎药的用水量，可适当减少，但加水仍以超过药面为宜。

4.浸泡药材 药才煎煮前应先加冷水浸泡一段时间（约 30 分钟），以利有效成分浸出。夏天气温较高，浸泡时间可稍短；冬天气温较低，浸泡时间可稍长，浸长时不能用热水，否则药材表面蛋白质受热凝固，妨碍水分渗入药材细胞内部，影响有效成分浸出

5.煎煮火候 一般沸前用武火，沸后用文火，以增加煎出效果与减少水分蒸发。

6.煎煮时间 煎煮时间对煎出液质量也有影响，时间过短，达不到浸出目的；时间过长，挥发性成分损失大，煎出液中杂质也增多。煎出时间的长短，应根据投料量多少和药材的性质适当增减。一般坚实及成分不易煎出的药材，可适当延长煎煮时间；含挥发性成分或质地疏松而有效成分易于煎出的经材，则可适当减少煎煮时间。通常第二煎的煎煮时间要比第一煎适当缩短。

7.入药顺序 几种工材合并煎煮时，应根据药材的性质适当处理。如有的需要先煎后下， 需要包煎或烊化。

2.浸渍法

（一）浸渍法的特点与应用范围

浸渍法是将药材用适当的浸出溶剂在常温或加热下浸泡一定时间，使其所含有效成分浸出的一种常用方法。此法操作简便，设备简单。浸渍法的特点是药材用较多的浸出溶剂浸取，适用于粘性药材、无组织结构的药材、新鲜及易于膨胀的药材的浸取。但是，由于浸出效率差，不能将药材是有效成分浸出完全，故不适用于贵重和有效成分含量低的药材之浸出。热浸法也不适用于挥发性成分及有效成分不耐热的药材之浸出。另外，浸渍法操作时间长，耗用溶剂较多，浸出液体积大，浸出液与药渣分离也较麻烦，这在应用上往往受到一定的限制。

（二）操作方法与注意事项

由于药材性质不同，则所需浸渍温度和次数也就不同，故浸渍法的具体操作可分冷浸渍、热浸渍和重浸渍三种。

1.冷浸渍法 在室温下操作，又称常温浸渍法，生产酊剂和酒剂多采用此法。所得的成品在不低浸渍温度的条件下，一般都能较好地保持登清。具体操作过程是：取适当粉碎的药材，置有盖容器中，加入溶剂适量，密盖，搅拌或振摇，浸渍 3～5 日或规定的时间，倾取上表液，再加入溶剂适量，依法至有效成分充分浸出，合并浸出液，加溶剂至规定量后，静置 24 小时，滤过，即得。

常温浸渍法在具体应用中，为保证浸出效果，应注意以下几点：

（1）成分的扩散必在其溶解之后，故欲获得充分的浸出效果，必须要有足够的浸出溶剂，以保证溶解。由于浸出是用定量的浸出溶剂进行的，所以浸出液的浓度代表着一定量的药材，制备关键在于掌握浸出溶剂的量，对浸出液不应进行稀释或浓缩。

（2）浸出过程中，当扩散达到平衡时，药渣总是吸取一部分浸出液的。若浸出溶剂与药材间的比例量相差很大，即浸出溶剂大大超过药材时，药渣的吸液而引起的损失意义不大；但是若用较少量的溶剂浸渍较多的药材时，药渣的汉液能引起成分的严重损失，因而需压榨压药渣，回收药渣中的吸附浸出液，以防止有效成分的损失。

（3）依浸渍法的实际情况来看，除非将药材悬于溶液的上部，否则，药材总是与最浓的浸出液相接触，没有造成较大的渡度差，这是不利于浸出的；但如加以振荡或搅拌，可以改善这种弊病。

（4）3～5 日的浸渍时限，是一个参考日数。浸出时限应结合浸出的具体条件和方法，按实际浸出的效果来决定，以充分浸取其有效成公为原则，不宜片面地作硬

性规定。如果在浸出过程中定时取样，测定出液中有效成分的含量。待含量达到稳定不变时，即说明扩散已经达到平衡状态，无须延长浸渍时间。否则，毁浪费时间降低功效，又可能增加无效成分的浸出量。

（5）药渣压榨易使细胞破裂，并使部分不溶性成分进入浸出液内，故应当将合并液放置 24 小时后再滤过，分装。

2. 热浸渍法 该法与常温浸渍法基本相同，其差别主要在于浸渍温度较高，一般在 40～60 度之间进行浸渍，以缩短浸渍时间，使之浸出较多的有效成分。但由于浸渍温度高于室温，故浸出液冷却后，在贮存过程中，常有沉淀析出。加热浸渍法一般用于酒剂的制备。

3. 重浸渍法 由于药材吸液所起的成分损失，是浸渍法的一个缺点。为提高浸出效果，减少成分损失， 采用多次浸渍法（即重浸渍法）。其操作方法是：将全部浸出的溶剂分为几分，用其一份浸渍后，将药渣再用第二份浸出溶剂浸渍，如此重复 2～3 次，最后将各份浸渍液合并处理即得。

浸渍法中药渣所吸收的药液浓度总是与浸出液相同，浸出液的浓度越高，由药渣吸液所引起的损失就越大。重浸法能大大降低成分的损失量。一般在正常操作下，三次重浸渍，即可使药渣吸液引起损失减少到无实际意义的程度。但也应指出，浸渍次数增多，将增加浸出液的处理量，生产上应予注意。

浸渍器：依药典规定，浸渍需在有盖的容器中进行，这是为了防止浸出溶剂的挥发损失和防止异物落入的必要措施。小量浸渍可用有盖的大口玻璃瓶或类似容器进行；大量生产时，浸渍器的设计应兼顾到常温及加热浸渍两种方法。用于热浸渍应有回流装置，以防止低沸点浸出溶剂挥发损失。有时还有浸渍器上装搅拌器以加速浸出。若容量较大难以搅拌时，可于下端出口处装离心泵下部浸出液通过离心泵反延长抽至浸渍器上端起到搅拌作用。

（三）渗漉法

渗漉法是将药材适当粉碎后，加规定的溶剂均匀润湿，密闭放置一定时间，再均匀装入渗漉器内，然后在药粉上添加浸出溶剂使其渗过药粉，自下部流出浸出液的一种动态浸出方法，所得的浸出液称为漉液。

（一）浸出特点与应用范围

渗漉法也可认为是将浸出溶剂分成无限多的份数，一份一份地加入浸渍的过程，当溶剂渗过药粉时，由于浸出液密度大和重力的作用而向下移动，上层深溶剂或稀浸出液置换其位置，造成了良好的浓度差，使扩散能较好地地自动连续进行。所以

渗漉法的浸出效果较浸渍法对药材的颗粒度及工艺技术要求较高，操作不当，可影响渗漉效率，甚至影响渗漉过程的正常进行；溶剂的的有效利用率尚不够高。

渗漉法主要用于流浸膏剂、浸膏剂或酊剂的制备。它与浸渍法相比较，后者虽有简便易行的优点，但其浸出过程基本属于静态过程，效果不如渗漉法，故对毒性药、成分含量低的的药材或贵重药材的浸出，以及高浓度浸出药剂的制备中，多采用渗漉法。但是，对新鲜及易膨胀的药材，无组织的药材不则不易应用渗漉法。

（二）操作方法及注意事项

1.渗漉器的选择 渗漉器一般有圆柱形和圆锥形两种。渗漉器的形状与适应药粉的膨胀性有关。易于膨胀的药份以选用圆锥形者较好，不易膨胀的药粉以选用圆柱形者为宜。选用时也应注意浸出溶剂的特性。水易使药粉膨胀，应用圆锥形者，如为非为极性溶剂或书本则以选用圆柱形者为宜。

小型渗漉器可用玻璃制备，大型者则以不锈钢为宜，亦可采用陶瓷、搪瓷或其他与中药材无作用的材料制成。为了保持粉柱有一定的高度，以得高浸出效率，渗漉器的直径应小于它的主高度，一般渗漉器的高度应为直径的 2~4 倍。

2.药材的粉碎 由于药材的料度与渗漉效果和产品质量有关，故渗漉前都应按照规定将药材粉碎成规定的粒度。一般质硬的药材选用较细的粉末，反之则采用较粗的粉末。但就注意过细和过粗的粉末都这不宜于供渗漉之用。因为药粉过细易于堵塞，且增强吸附性，不利于成分的浸取；过粗则不易压紧，增加粉柱高度，减少粉粒与溶剂的接触面，不仅降浸取效能，而且能耗用较多的浸出溶剂。除特殊性质外，料度一般以变异性在粗粉与细粉之间为宜。

3.药粉的润湿 药粉在装入渗漉器前应加规定量的浸出溶剂均匀润湿，并密闭放置一定时间。药粉预先润湿的目的在于使粉粒于渗漉前完全吸液及充分膨胀，以免在渗漉器内膨胀，造成药材过紧过上浮，使渗漉不均匀。为此，切不可将干粉放入渗漉器内直接加浸出溶剂润湿或渗漉。

适当的润湿是当湿粉在的中压紧后能结成团块，但是表面不显过量的被压出的浸出溶剂为度，一般每 1000 克药粉用 600～800 毫升。润湿的药粉还需要密闭放置一定时间，以待粉粒充分润湿和膨胀，放置时间随药粉性质而定。致密坚硬的药材粉末润湿后，变异性小，可放置较短时间；疏松药材的粉末润湿后变异性较大，应放置较长时间。一般时间应变异在 15 分钟～6 小时之间。

4.装渗漉器 先取适当脱脂棉，用相同的浸出溶剂润湿后，轻轻垫在渗漉器的底部，然后分次将已润湿的药粉投入渗漉器中，每次投后用木锤均匀压平，力求松紧

一致。所施的压力，随药材的性质和浸出溶剂种类有所不同。通常粉粒膨胀性强，浸出溶剂为水时，压力应小些，否则压力大些。投毕后。用滤纸或纱布上面掩盖，再覆清洁的细石块一层，以免加入溶剂时液流冲破粉柱。

渗漉器内药粉所占容积不宜多（一般不超过渗漉器容积的三分之二）。必须留有一定的空间，让浸出溶剂存在。

5.排除空气 药粉装入渗漉器后，打开渗漉器下部的出口，自上部加入适量的溶剂，使浸出溶剂逐渐渗入粉柱，置换其中空气，并压迫所有的气体自下部出口排出，待气体排尽，漉液已自下部出口流出后，关闭即可，在添加浸出溶剂的全部过程中和全部浸出时间内，应使粉柱上面保持一层过量的浸出溶剂，以保证粉柱内空气排除，并阻止空气重新进入粉柱。否则，既不利于浸渍药粉，亦易造成粉柱干裂，使浸出溶剂由裂缝处流出而影响渗漉。此外，添加浸出溶剂排出空气时，均不可在出口关闭的情况下操作，否则渗漉器内药粉间的空气必然克服上面的压力而上冲使粉柱原有的松紧度改变，妨碍渗漉。

6.静置浸渍 空气除尽后，静置一定时间，使成分溶解并充分扩散。渗漉前的浸渍是必要的，这样能使最初的漉液达到最高浓度，并能以较少的溶剂完成其浸出过程。浸渍时间一般在个别制剂项下皆有规定，通常在 24 小时至 48 小时之间。浸渍时间的长短，基本上以制剂的种类和药材的性质来确定。浓度高的制剂如浸膏剂，或质地坚硬的药材，浸出时间应长，常为 48 小时；浓度低的制剂如酊剂等到或疏松而成分易于浸出的药材，浸渍时间应短些，常为 24 小时。

7.进行渗漉 静置浸渍一定时间后，即可打开渗漉器出口进行渗漉。渗漉速度是控制浸取效能的关键之一。流量太快，则成分来不及充分渗漉和扩散，浸出液浓度底，耗用溶剂多；速度太慢，则影响设备利用率和产量，当浸出 1000 克药材时，一般每分钟流出 1～3 毫升慢速；流出 3～5 毫升为快速。渗漉量较大时，漉液已经成细流时，可调整流速，使每小时流出量约相当于渗漉器使用空积的四十八分之一～二十四分之一，由于药材量增加时，漉液收集量也成比例增加，故不管药粉量的多少，完成每次渗漉的时间，基本上无显著差别。在正常渗漉下 2～4 日可以完成。

以上渗漉速度仅供参考。对新品种药材的渗漉速度，应依药材性质、制剂的种类和浸出的成分等决定，一般质地坚硬的药材或制备浓工较高的制剂时，通常采用可慢速渗漉，使成分浸出完全。制备酊剂时，由于溶剂较多，可采用较快的流速。药材有效成分为生物碱、甙等的，因为易于扩散，故可采用快速，但当药材含有成分为大分子或溶解度较小的物质时，则需采用慢带以保证浸出效果。

有效成分是否渗漉完全，可由渗漉液的色、味、臭等辨别，但最好作有效成分鉴别。一般一份药材约用 4～8 份浸出溶剂，即可将有效成分浸出完全。

8.漉液的收集与处理 由于制剂种类不同，则渗漉时其漉液的收集与处理是不同的。一般制备高浓度浸出制剂如流浸膏剂时，收集药材量的 85%的初漉液另器保存，续漉液用低温浓缩并与初漉液合并，调整至规定标准。静置，取上清液分装。

当制备浓度较低的浸出药剂如酊剂时，无须另器保存漉液，而直接收集相当于欲制备 3/4 的漉液时，停止渗漉，压榨残渣，收集压出液与漉液合并，添加乙醇至规定浓度与容量后，静置，过滤即得。

用一般渗漉法欲完全浸出有效成分，需要药材量 4～8 倍量的溶剂，因而不能直接制成较高浓的浸出药剂，否则需蒸发浓缩。若将稀渗漉液套用即得较浓制剂。例如取干燥药粉 100 份，依法渗漉，收集最初漉液 80 份，澄清，滤过，标化后制成成品，再取干燥药粉继续渗漉，直接浸出完全，所得稀漉液为溶剂渗漉第二批的 100 份药材，收集最初漉液 100 份，静置，滤过，标化做成成品，所得稀漉液再作第三批中药材的溶剂，如此继续进行，可以省去一些操作，也减少了浓缩受热的影响，但该渗漉法始终不能结果，永远遗留下一部分稀漉液。

（四）其他方法

（一）回流法

该法系当浸出液受热后，溶剂变为蒸气，并经冷凝后，又变为液体而流回浸出器内，如此反复直至浸出完全炎止。实际是是一种加热浸渍法，只不过溶剂可以循环使用，利用率高，浸出效果好。利用易挥发性溶剂如乙醇、氯仿等到加热浸出药材的有效成分时，为了减少溶剂的使用的损失，保持药材溶剂持久的接触，一般都可采用回流法进行浸出。

操作方法：将粉碎后的药才装也适宜大小的圆底烧瓶内，添加溶剂至烧瓶容积 1/2～2/3（盖过药面），浸泡一定时间后，于瓶口安装冷凝管并接通冷却水，再将烧瓶浸入水浴锅中，隔水加热，回流浸出至规定时间，将回流液滤出后，添加新溶剂再回流 2~3 次，合并各次回流液用蒸馏法回收溶剂，所得浓缩液按需要进一步处理。

（二）连续回流法

连续回流提取法又称索氏提取法。该法溶剂可循环使用，并且能不断更新，硬度溶剂耗用量少，浸出完全。但浸出液在提取器中受热时间长，不适用于受热易破坏成分的浸出。

实验室中常用的连续回流浸出器是索氏提取器。这种仪器容量小，不适用于制

备大量浸出药剂的需要。大量生产所采用的连续回流浸出器由不锈钢或其他材料制成，原理与索氏提取器相同，可供大量浸出制剂使用。

三、浸出液的分离和精制技术

（一）常用的分离方法

1.沉降分离法 特点：适于固体物含量高的水提液的粗分离，简便易行。但耗时长、药渣沉淀吸附药液多，对料液中固体物含量少、粒子细而轻，料液易腐败变质者不宜使用。

2.离心分离法 ①按分离因数α的大小分类：分离因数越大，则离心机分离能力越强。常速离心机α＜3000，高速α=3000～5000。② 按离心操作性质分滤过式离心机、沉降式离心机及分离式离心机。

3.滤过分离法

①滤过方式 表面滤过：料液中大于滤过介质的微粒全部被截留在滤过介质表面。实际操作中常在料液中加助滤剂等，以改善滤渣的性能，提高滤速；深层滤过：微粒被截留在滤器深层的长而弯曲的孔道中。适于颗粒细小且含量较少的药液。

②滤过速度与影响因素 滤渣层两侧的压力差越大，则滤速越大。常采用加压或减压滤过法。但压力大至一定程度时，由于滤饼被压实而增加了滤过阻力，又降低了滤速。在滤过的初期，滤过速度与滤器的面积成正比。滤速与滤材或滤饼毛细管半径成正比。滤速与毛细管长度成反比。滤速与料液粘度（η）成反比。

③滤过方法与设备

常压滤过法 一般适于小量药液的滤过。

减压滤过法 一般中、大量药液的滤过。垂熔玻璃器常用于注射液、口服液、滴眼液的精滤。

加压滤过法 常用板框压滤机，板框压滤机适用于粘度较低，含渣较少的液体作密闭滤过，醇沉液、合剂配液多用板框滤过。

薄膜滤过法 以薄膜为滤过介质，有微孔滤膜滤过、超滤

微孔滤膜滤 用以滤除细菌和细小的悬浮颗粒。生产中主要用于精滤，如水针剂及大输液的滤过；热敏性药物的除菌净化；制备高纯水。

微孔滤膜滤过的特点是：微孔滤膜的孔径比较均匀，孔隙率高，占薄膜总体积约80%，故滤速快；滤膜质地薄（0.10～0.15㎜），对料液的滤过阻力小，且吸附少；滤过时无介质脱落，对药液无污染；但易堵塞，故料液必须先经预滤处理。

超滤是指利用质地薄、孔径更细微、结构特异的薄膜作滤过介质，透过小分子溶质，截留大分子溶质。截留的粒径范围 1～20nm,分子量 300～30000。超滤是在纳米（nm）数量级选择性滤过的技术。适用于各种药物、注射液的精滤；多糖、酶的药物浓缩；蛋白质、酶的分离、纯化、除菌等。

（二）常用的精制方法

1．水提醇沉法（水醇法） 在中药提取浓缩液中，加入乙醇使达不同的含醇量，某些药物成分在醇中溶解度降低而析出沉淀，固液分离后使水提液得以精制的方法。

方法：将中药提取液浓缩到 1：1～1：2（ml:g）,药液放冷后，边搅拌边缓慢加入乙醇使达规定量，密闭冷藏 24～48h,滤过，滤液回收乙醇，得精制液。

操作注意：①药液浓缩的程度②药液冷却③醇沉浓度一般使含醇量达 50%～60%可除去淀粉等杂质。达到 75%以上大部分杂质均可除去。④慢加快搅。⑤密闭冷藏。⑥洗涤沉淀。

2．醇提水沉法（醇水法）先以适宜浓度的乙醇提取部分药材后，将提取液回收乙醇，加适量水搅匀，冷藏静置，除去沉淀。醇提可避免淀粉、蛋白质、粘液质的浸出，加水处理可除去醇提液中的树脂、脂溶性色素等杂质。适于含黏液质、蛋白质、糖类等水溶性杂质较多药材的提取。

3．盐析法 加入大量的无机盐，使某些高分子物质的溶解度降低沉淀而除去，主要用于蛋白质的分离纯化，也常用于芳香水中挥发油的分离。

4．透析法 利用小分子可以透过半透膜，而大分子不能透过的特性，对分子量不同的物质分离精制，可除去中药提取液中的鞣质、蛋白质、树脂等。

5．吸附澄清法 加入澄清剂，促使微粒絮凝沉降后经分离除去的精制方法。澄清剂有：壳聚糖、明胶、琼脂、蛋清、硫酸铝、101 果汁澄清剂等。

壳聚糖沉降机制是：为带正电（—NH+4）的高分子物质，与水提液中带负电（多为—COO-）的高分子杂质交联中和电荷而沉降。

6．大孔树脂精制法 大孔树脂的表面积大、交换速度快、机械强度高、抗污染能力强、热稳定性好，在水溶液和非水溶液中都能使用。

四、浸出液的浓缩

浓缩是采用适宜的方法，除去药液中部分溶剂，获得浓度较高的浓缩液的操作。浓缩是中药制剂原料成型前处理的重要单元操作。蒸发是浓缩的重要手段，此外，还可采用反渗透法、超滤法，使药液浓缩。

蒸发浓缩的基本过程就是通过加热使溶剂汽化，不断排除溶剂蒸气，达到浓缩的目的。生产中多采用沸腾蒸发的方法进行药液的浓缩。蒸馏与沸腾蒸发皆是在沸腾状态下，利用混合物中各组分的沸点不同而进行分离的工艺操作。两者的区别在于蒸馏操作中，馏出物的蒸气经冷凝成液体被收集，实现混合物中组分的分离；蒸发操作是为了获得浓缩液，不以收集挥散的蒸气为目的。

（一）影响浓缩的因素

1．传热温度差（△t）的影响 加热蒸汽的蒸汽温度与溶液沸点之差。

提高加热蒸汽的压力和降低冷凝器中二次蒸汽的压力，都有利于提高传热温度差。

2．总传热系数（K）的影响 一般地说，增大总传热系数是提高蒸发浓缩效率的主要途径。

由传热原理可知，增大 K 的主要途径是减少各部分的热阻。管内溶液侧污垢层热阻（RS）在许多情况下是影响 K 的重要因素，尤其是处理易结垢或结晶的物料时，往往很快就在传热面上形成垢层，致使传热速率降低。为了减少垢层热阻，除了要加强搅拌和定期除垢外，还可从设备结构上改进。

（二）浓缩的方法

1．常压浓缩 被浓缩液体中的有效成分应是耐热的，该法耗时较长，易使成分水解破坏。

2．减压浓缩 优点是：①压力降低，溶液的沸点降低，能防止或减少热敏性物质的分解；②增大了传热温度差，蒸发效率提高；③能不断地排除溶剂蒸汽，有利于蒸发顺利进行；④沸点降低，可利用低压蒸汽或废气作加热源；⑤密闭容器可回收乙醇等溶剂。耗能大，适于含热敏性成分药液的浓缩。

设备：（1）减压蒸馏器 在减压及较低温度下使药液得到浓缩，同时可将乙醇等溶剂回收。 （2）真空浓缩罐 用水流喷射泵抽气减压，适于水提液的浓缩。（3）管式蒸发器。（4）多效浓缩器-多效浓缩 可节省能源，提高蒸发效率。

按药液加入方式的不同把三效蒸发分为四种流程。①顺流加料法。②逆流加料法。③平流加料法。④错流加料法。

注意：①真空度过大或过小，均影响浓缩效率。②浓缩至一定程度时，料液极易产生泡沫，出现跑料。③一效加热器蒸汽压力应保持在设计范围内，若其压力明显升高，可能是收膏时膏料在管壁结垢而影响传热，应打开加热器清除垢层。

3、薄膜浓缩

特点：①浸提液的受热温度低，浓缩速度快，受热时间短；②具有极大的气化表面，不受液体静压和过热影响，成分不易被破坏；③能连续操作，可在常压或减压下进行；④能将溶剂回收重复使用。

设备：①升膜式蒸发器　适用于蒸发量较大，有热敏性、粘度适中和易产生泡沫的料液。不适用高粘度、有结晶析出或易结垢的粒液。②降膜式蒸发器　适于蒸发浓度较高、粘度较大的药液，由于降膜式没有液体静压强作用，沸腾传热系数与温度差无关，即使在较低传热温度差下，传热系数也较大，对热敏性药液的浓缩更有益。③刮板式薄膜蒸发器　适于高粘度、易结垢、热敏性药液的蒸发浓缩，但结构复杂，动力消耗大。④离心式薄膜蒸发器　适于高热敏性物料蒸发浓缩。

五、糖浆剂的配制

糖浆剂的配制方法，根据药材性质的不同有下列几种：

(1)热溶法　蔗糖在水中的溶解度随温度的升高而增加。将蔗糖加入沸纯化水中，加热溶解后，再加可溶性药物，混合，溶解，过滤，从滤器上加适量纯化水至规定容量，即得。此法适用于制备对热稳定的药物的糖浆剂。对热不稳定的药物，则在加热后，适当降温方可加入药物。此法的优点是蔗糖容易溶解，趁热容易滤过，所含高分子杂质如蛋白质加热凝固被滤除，制得的糖浆剂易于滤清，同时在加热过程中杀灭微生物，使糖浆易于保存。但加热过久或超过 100℃时，使转化糖含量增加，糖浆剂颜色容易变深。

(2)冷溶法　系在室温下将蔗糖溶于纯化水中制成糖浆剂。冷溶法的优点是制成的糖浆剂颜色较浅，较适宜用于对热不稳定的药物和挥发性药物。但制备过程易被微生物污染。

(3)混合法

混合法系将药物与单糖浆均匀混合而制成。

水溶性固体药物，可先用少量蒸馏水制成浓溶液后再与计算量单糖浆混匀即得。在水中溶解度较小者，可酌加适宜辅助溶媒使溶解后再与计算量单糖浆混合即得。

液体药物如甘油等，可直接与计算量单糖浆混匀即得。如挥发油时，可先溶于少量乙醇等辅助溶媒或酌加适宜的增溶剂，溶解后再与单糖浆混匀即得。

酊剂及流浸膏剂与单糖浆混合时，可加适量的甘油或其他适宜稳定剂，或加适宜的助滤剂滤净即得。

水浸出制剂，因含蛋白质，粘液质等易致发酵，生霉变质，可先加热至沸后 5min，使凝固滤去，滤液与单糖浆混匀即得，必要时将浸出液的浓缩物可用浓乙醇处理一次，回收乙醇后的母液加入单糖浆内混匀即得。

如药物为中药干浸膏，应先粉碎成细粉后加入量甘油或其他适宜稀释剂，在无菌乳钵中研匀后再与单糖浆混匀即得。

（四）滤过

糖浆剂配制好后，按规定方法静置一定时间，先用筛网初滤，再用微孔滤膜进行精滤。必要时应加入澄清剂加速沉降以利于过滤。

糖浆剂在贮存一段时间后会产生沉淀，其原因是药材浸出液中或多或少存在高分子和小颗粒物质的缘故。《中国药典》规定：糖浆剂在贮存期间允许有少量摇之易散的沉淀。因此，对沉淀物应具体分析，若沉淀物为无效成分，则应加强净化手段予以除去；若沉淀物是工艺规定药材细粉，则可用少量琼脂、明胶等作混悬剂或加适量稳定剂如甘油等；对浸出液中的高分子物质和热熔冷沉物质，不能简单地将其视为“杂质”加以除去，而应加入适量表面活性剂，既能使某些难溶物质溶解度增加，又可阻止高分子胶态粒子聚集。

（五）分装

过滤后的澄清糖浆液应及时分装于灭菌的洁净干燥容器中，原则上是当天配制的糖浆液要当天分装完毕。一般是分装在有刻度的玻璃瓶或塑料瓶中，用瓶盖塞紧盖严。趁热分装的糖浆剂应将瓶倒立放置，冷却后再放正。贴上标签。

（六）贮存

除另有规定外，糖浆剂应密封，置阴凉处贮存。

（七）注意事项

（1）糖浆剂中药物的加入方法 ①水溶性固体药物或药材提取物，可先用少量纯化水溶解，再加入到糖浆中混合；水中溶解度较小的药物可先用少量其他适宜的溶剂使之溶解。②可溶性液体药物和药物的液体制剂可直接加入糖浆中搅匀，必要时过滤。③药物如为含醇制剂，当与单糖浆混合时易发生混浊，可加入适量甘油助溶或加滑石粉助滤，滤至澄清。④药物如为药材的水性浸出药剂，应将其纯化除去杂质后再加入单糖浆中，以免糖浆剂产生混浊或沉淀。

制备糖浆剂的注意事项：①制备应在清洁避菌环境中进行，及时灌装于灭菌的洁净干燥容器中。②应选择质优的白糖。③严格控制加热的温度、时间，并注意调

节 pH，以防止蔗糖水解后生成转化糖。④糖浆剂应在 30℃以下密闭贮存。

（2）糖浆剂易出现的问题

糖浆剂在制备与贮藏过程中，容易出现下述质量问题。

①霉败问题糖浆剂容易被微生物污染，使糖浆长霉和发酵导致酸败、药物变质，特别是低浓度的糖浆剂更易发生霉败。其原因是所用的蔗糖和药物不洁净，用具、容器处理不当，生产环境不符合要求。解决办法应严格控制原料的质量，在规定的洁净环境中制备，及采用适当方法对用具、容器进行处理，并及时灌装。对于低浓度的糖浆剂应添加适宜防腐剂。常用的防腐剂为：羟苯酯类，其用量不应超过 0.05%；苯甲酸和苯甲酸钠，其用量不应超过 0.3%，应用这些防腐剂时，应将糖浆剂 pH 调至酸性(pH≤4)。此外，8-羟基喹啉硫酸盐 0.001%、桂皮醛 0.01%～0.1%、挥发油及焦糖等也用于糖浆的防腐。防腐剂联合使用能增强防腐效果。

②沉淀问题 糖浆剂在贮藏期间产生沉淀，多是由蔗糖质量差，含有大量高分子杂质，由于这些杂质的逐渐聚集而出现混浊或沉淀。可在单糖浆过滤前加入蛋清、滑石粉等，吸附高分子和其他杂质。含有浸出药剂的糖浆剂，亦可因浸出药剂中含有不同程度高分子杂质而产生沉淀，制备时可将其滤除。另外，高浓度的糖浆剂在贮藏中可因温度下降而析出蔗糖的结晶，加入适量甘油、山梨醇等多元醇可改善。

③变色问题 糖浆剂制备时加热温度高，时间长，特别是在酸性条件下加热，可促使生成转化糖而使颜色变深。含着色剂的糖浆剂，在还原性物质和光线的作用下可逐渐褪色。

实训二　糖浆剂制备

一、实训提要

采用双提法提取辛夷和野菊花中的挥发油，药渣与它药共煎，将水溶液，浓缩至适量备用。

二、实训内容

【通用名称】

鼻渊糖浆（鼻渊膏）

拼音名：Biyuan　TangJiang

标准编号：WS3-B-1266-92

【处方来源】药品标准-中药成方制剂标准 1992 年

【处方】苍耳子 166.4Kg，辛夷 31.2Kg，野菊花 10.4Kg，金银花 10.4Kg，茜草 10.4Kg，纯化水适量。

【制法】以上五味，取辛夷和野菊花提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；苍耳子加水煎煮两次，每次 0.5 小时，合并煎液，滤过，滤液静置；金银花加水于 80℃温浸两次，每次 1 小时，合并浸液，滤过，滤液静置；合并上述两种澄清药液和辛夷、野菊花的水溶液，浓缩至适量；另取茜草粉碎成粗粉，按渗漉法制备，用 70%乙醇作溶剂，浸渍 48 小时后，缓缓渗漉，待有效成分完全渗出，收集渗漉液 100 L，回收乙醇，浓缩至适量，静置，取上清液与上述浓缩液合并，静置，滤过，滤液浓缩至适量，加入蔗糖 60Kg 和山梨酸 0.2Kg，煮沸溶解，滤过，待冷，加入上述辛夷和野菊花挥发油，加水至 100 L，搅匀，即得。

本品为深棕色的粘稠液体；具芳香气，味甜而苦。相对密度应不少于 1.30。

【性状】 本品为深棕色的粘稠液体；具芳香气，味甜而苦。

【鉴别】 取本品 5ml，加水 10ml，搅匀，加石油 10ml，振摇，静置，分取石油醚液，挥干，残渣加 5%香草醛硫酸溶液 1～2 滴，先显棕红色，渐变为紫红色，最后呈污绿色。

【检查】 相对密度　应不低于 1.30（附录 34 页）。

其他　应符合糖浆剂项下有关的各项规定（附录 14 页）

【功能与主治】 祛风宣肺，清热解毒，通窍止痛。用于鼻塞鼻渊，通气不畅，流涕黄浊，嗅觉不灵，头痛，眉棱骨痛。

【用法与用量】口服，一次 15ml，一日 3 次；小儿酌减。

【贮藏】 密封。

任务 1 浸提与浓缩

【培训目标】

1.掌握浸提设备的操作方法。

2.掌握中草药的水煎、温浸、回流、渗漉操作方法，芳香油提取方法及浓缩、减压浓缩等各种工艺。

【培训内容】

一、相关知识

一般情况下，糖浆剂药液的配制、瓶子精选、干燥与冷却、灌封或分装及封口

加塞等工序应控制在D级；不能热压灭菌的糖浆制剂的配制、滤过、灌封应控制在C级；其他工序为“一般生产区”，无洁净级别要求，但要“清洁卫生，文明生产”符合要求。

二、设备工作原理

将药材投入提取罐内，加药材的5～10倍溶剂如纯化水、乙醇等根据提取工艺中所要求的液体，先开启提取罐的蒸汽阀，蒸煮1小时左右，开启真空将提取罐内的药液抽入加热器蒸发器内，开启第一加热器的二次蒸汽阀，进行加热蒸发，开启缓冲贮水罐阀和冷凝水热回流泵将二次蒸汽冷凝下来的液体经过预热器进入提取罐顶部喷淋管喷淋到罐内，连续循环3-4小时，最后关闭提取罐蒸汽阀与第一加热器二次蒸汽阀，开启第二加热器蒸汽阀进行收膏。

三、操作

（一）使用设备 多功能提取罐(DT-100型多功能提取、浓缩机组标准操作规程)

（二）物料

苍耳子166.4Kg，辛夷31.2Kg，野菊花10.4Kg，金银花10.4Kg，茜草10.4Kg

（三）准备

1.岗位操作人员按人员进出一般生产区标准操作规程进入生产操作间，检查操作间应有已清场状态标志，有清场合格证副本，应在清场有效期内，无清场合格证不得进行生产。

2.检查生产所使用设备应有已清洁标志，且有设备待用标志。

3.检查所有的管道、阀门及控制开关应无故障。

4.检查所使用的容器具及取料器具，应有已清洁标志，环境、卫生符合要求，温度18～26℃，湿度45～65%。

5.检查水、电、应正常。

（四）浸提

1.生产操作人员凭批生产指令单到称量间领取所需原料。

2.核对原料的品名、规格、批号、生产厂家及数量、检验报告单、合格证，此过程严格执行双人复核管理规程。

3.设备操作按（多功能提取、浓缩机组标准操作规程）进行操作。

4.使用前应检查设备是否干净，各管道阀门是否置于关闭状态（90°为关闭，

180°为开启）。

5.打开提取罐投料门，将药材置于筛网中盖好网盖或将药材装于布袋中将口扎紧后，放入提取罐中，打开进水阀门（1），加入水至规定量后关闭阀门（1），当采用醇提取时，则直接从罐体加入即可。

6.关闭投料门，插上保险锁，依次开启电控箱内的总开关及控制面板上的电源开关、提取加热开关（1）（右开左关），将提取油温显控与提取药温显控拨至设定，调节所需油温及提取时温度（≤100℃）后，再拨至测量，并注意观看罐内温度及压力，使罐内压力不超过 0.084Mpa。

7.依次开启台制循环阀门（2），罐体下部的放液总阀门（7）及电控箱上的药液泵开关，使药液由罐体下部经泵上下强制循环 2～3 次，每次约 1～2 分钟，从而达到药液受热均匀的目的（注：此步操作也可不用）。强制循环操作结束后，再依次关闭放液总阀门（7）及药液泵天关。

8.打开泡沫捕集器前的阀门（3）、循环水阀门（4）、油水分离器的铜直嘴旋塞（5）（坚开横关）（如遇冷却液体量大时，应暂时关闭此旋塞）、回流阀门（6）进行回流提取，此时应注意“U”形管温度不能过高。

9.提取完毕后关闭提取加热（1）开关，开启提取罐下部放液总阀门（7）、物料泵阀门（8）及电控箱上的药液泵开关，使药液由罐体经过滤器再输送到浓缩罐，完毕后关闭泵开关及阀门（8）。

10.开启浓缩加热（1）开关，调节浓缩药温显控，设定好浓缩药温，再开启电控箱上的真空泵开关、真空泵进水阀门（9），使液体沸腾。此时应根据浓缩罐内药液沸腾情况，及时调节气液分离器下部铜直嘴旋塞（10），以调节真空度大小。

11.当受液槽内的回收物料需在浓缩过程中放出时，应关闭受液槽左边（11）及右边（12）的阀门，同时打开受液槽右反部的铜闸阀门（13），使受液槽恢复至常压，打开受液槽下部的放液阀门，放出回收的溶媒。然后依次关闭上述四个阀门，继续减压浓缩操作。

12.浓缩完毕后，关闭浓缩加热（1）开关、真空泵开关，恢复常压后，打开浓缩罐下部的出料阀门（15），放料。

13.在关闭真空泵时要注意，先关闭真空泵进水阀（9），然后再关闭真空泵，以防真空泵出水管内的余水反流入受液槽内。

四、保养

1.该设备主要部件采用扣式接头连接，除正常工作时进行整机内部清洗外，还

应定期拆开分单件清洗。

2.设备清洗完后，应用塑料罩罩上，待下次使用。若闲置不用，应将管道及控制阀卸下，干燥后涂上润滑脂（油）存放。

3.管道接口处出现渗漏时应卸下重新调整，密封件损坏应及时更换。

4.水泵每周开机运转，以防生锈造成开机困难。

【能力测评】

1.能独立使用多功能提取罐(DT-100 型多功能提取、浓缩机组标准操作规程)。

2.能及时发现并解决使用过程中的问题。

任务 2 过滤

【培训目标】

1.掌握过滤设备的操作方法。

【培训内容】

一、设备工作原理

板框压滤机由交替排列的滤板和滤框构成一组滤室。滤板的表面有沟槽，其凸出部位用以支撑滤布。滤框和滤板的边角上有通孔，组装后构成完整的通道，能通入悬浮液、洗涤水和引出滤液。板、框两侧各有把手支托在横梁上，由压紧装置压紧板、框。板、框之间的滤布起密封垫片的作用。由供料泵将悬浮液压入滤室，在滤 布上形成滤渣，直至充满滤室。滤液穿过滤布并沿滤板沟槽流至板框边角通道，集中排出。过滤完毕，可通入清洗涤水洗涤滤渣。洗涤后，有时还通入压缩空气，除去剩余的洗涤液。随后打开压滤机卸除滤渣，清洗滤布，重新压紧板、框，开始下一工作循环。

二、操作

（一）使用设备 板框压滤机

（二）过滤操作 液压油泵启动操作步骤

1.检查板框数量(64 块或 32 块)和排列顺序是否符合要求，排列板框边缘和把手是否对齐平整，密封面接触是否良好。

2. 检查管道阀门是否畅通，有无渗漏。

3.把手动换向阀调到空挡，启动液压油泵开关，检查压滤机电机转动方向,确保顺时针转动。 并检查液压系统工作是否正常：压力表显示压力缓慢升高，稳定后

的压力小于 22MPa。 如果压力超出范围，调节溢流阀使活塞退回时所用的最小工作压力 22MPa。

4.液压系统工作正常正常后，搬动手动换向阀到压紧档位使压滤机机头压紧，达到压力后再旋动锁紧索姆接近压紧，使压滤机机头和螺母之间留有一定缝隙，控制压力在 20Mpa（特别警告压紧压力不要超过 22MPa）。

5.关停油泵电机，待锁母锁紧后就可以进料了。

6.板框在主梁上压紧时，严禁用手触摸板框。

经过二次压紧(一次低压：10Mpa，一次高压：20Mpa），或一次高压(20Mpa)缓慢加压压紧后才能正常进料，以保证滤板的平行度。

7.液压系统停止操作时，操作装置的长杆手轮应常开，短杆手轮应常闭，以保证安全，并避免浪费油。

（二）进料

1.过滤物料温度必须小于 80℃，以防板框变形、撕裂等引起料液渗漏。

2.当压滤机进入保压状态时开始进料，打开进料阀门开启进料泵进料，过滤压力控制在 0.45Mpa（特别警告：进料压力不得大于 0.6Mpa，即扬程不大于 60m 的泵），进料时间根据压滤后阀门出料液流情况而定，待阀门出料液流 1/3 不成线时及时停泵。

（三）卸渣

1.达到进料时间和进料压力后(进料压力只要进料泵正常运作即满足要求)可以卸料了。

2.把手动换向阀调到空挡，启动液压油泵开关，检查压力表显示压力：压力表显示压力缓慢升高，稳定后的压力小于 22MPa。

3.液压系统工作正常正常后，搬动手动换向阀到压紧档位使压滤机机头压紧并松开锁紧螺母后，进一步旋松锁紧索姆，然后边将手动换向阀搬到松开档位，边旋松锁紧索姆，直到松开到底线时将手动换向阀搬到空挡位置并停止油泵电机，开始人工拉动滤板卸料。

4.板框松开后，必须一块板下完渣后，用塑料小铲清理残留的废渣后，再清理另外一块板。严禁不清理残渣。

5.卸完板渣后，清洗板框及滤布时，应保证孔道畅通，不允许残渣粘贴在密封面或进料通道。

6.装板时，板框在主梁上移动时，不得碰撞，摔打，施力应均匀，防止碰坏手把和损坏密封面。

7.发现有破损的滤布及时更换，安装滤布时必须平整，不许折叠，以防板框压紧时损坏、漏料。

8.拆卸的板框存放时应码放平整，防止揉曲变形。

9.滤板密封面必须清洁无皱褶，滤板应以主梁垂直且整齐，不得一边偏前一边偏后，否则不得启动压紧动作。

10.卸板渣过程中严禁将头和肢体伸入滤板间。

11.滤布更换清洗 滤布用一周后，必须清洗一次，如有必要车间可增大清洗频率。漏浑水和破损滤布应及时换下并洗净，晾干，堆放整齐，待统一处理。

三、保养

1.压滤机的保养：压滤机的保养主要在液压和滤板的保养，液压系统的保养主要在液压油的保养，液压油要在使用半个月时更换一次，以后按生产需要两个月或三个月过滤一次，液压件的保养，要注意液压件的密封圈是否漏油如有漏油的要及时更换。 每次维修后油缸内空气必须排净。

2.滤板的保养：要保持滤布上无夹带无褶皱保持滤板表面平整光滑，滤板的把手要轻拿轻放，压紧时要保证滤板排放整齐不偏离压紧中心线。

操作人员应坚持随时打扫设备卫生，保持压滤机干净整洁，使设备本体及周围无滤渣、杂物等。

【能力测评】

1.能独立使用板框压滤机。

2.能及时发现并解决使用过程中的问题。

任务 3 工艺验证

验 证 项 目 计 划 表

<table>
<tr><td>验证项目名称</td><td colspan="3">鼻渊糖浆工艺验证方案</td></tr>
<tr><td>验证项目编号</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>验证类别</td><td colspan="3">☑首次验证　　☐定期再验证　　☐其它</td></tr>
<tr><td colspan="4">概述：
鼻渊糖浆工艺包含浸提液、浓缩液、蒸馏液、渗漉液、滤液制备、灌装及外包装工序，为评价该生产工艺的稳定性和重现性，根据新版 GMP 要求制定本验证方案并对该工艺进行验证，保证能生产出质量均一、稳定、符合生产需要的产品，保证产品符合国家标准要求。</td></tr>
<tr><td colspan="4">目的：
通过鼻渊糖浆工艺验证，证明在 D 级洁净区的生产条件下，能生产出质量均一、稳定、符合生产需要的产品，保证产品符合国家标准要求。</td></tr>
<tr><td colspan="4">验证相关部门及其职责：
质量受权人：负责验证方案与报告的审核、批准及验证合格证书发放。
生产负责人：验证方案与报告的审核，组织、协调整个验证工作。参与变更与偏差的分析与处理
质　管　部：负责验证方案与报告的审核，参与变更与偏差的分析与处理，质量监督、检验工作的安排，对 QA 工作的监督、指导，对验证现场的监督、检查、取样、送检及环境检测，检验结果的复核。
质管部：负责验证方案与报告的审核，验证过程及变更与偏差的指导、分析与处理。
制　造　部 ：负责验证方案与报告的审核。参与变更与偏差的分析与处理，生产方面的统筹安排。
工　程　部 ：负责验证仪器、设备正常运转的电、水等供应；组织仪器、设备故障性维修，并填写维修记录；制订预防性校正、维护计划。
xxx 车间：负责组织对验证方案的起草；现场人员的培训，现场操作人员的协调；保证具体验证方案的有效进行；数据的汇总、报告的完成。</td></tr>
<tr><td colspan="4">验证内容：鼻渊糖浆工艺验证方案</td></tr>
<tr><td rowspan="3">验证进度计划</td><td>验 证 方 案 完 成 时 间</td><td colspan="2">年　月　日</td></tr>
<tr><td>验证实施时间</td><td colspan="2">年　月　日至　年　月　日</td></tr>
<tr><td>验证报告完成时间</td><td colspan="2">年　月　日</td></tr>
</table>

计划编写人：　　审核人：　　批准人：

日期：　　日期：　　日期：

鼻渊糖浆工艺验证方案审批表

你的签名表明你已清楚了解本文件及附件内容，以及应完成的相关工作，且已经为该文件的执行做好了准备。任何对本文件及其附件的目的、内容或标准进行的改变或修正都必须起到改善的作用，并且在执行以前必须取得批准。

起　草

起草部门	签　　名	日　　期
xxx 制剂车间		年　月　日

审　核

审核部门	签　　名	日　　期
工程部		年　月　日
制造部		年　月　日
质管部		年　月　日
生产负责人		年　月　日

批　准

批准人	签　　名	日　　期
质量受权人		年　月　日

xxxxx 制药有限公司

鼻渊糖浆工艺验证方案

一、概述

鼻渊糖浆工艺包含浸提液、蒸馏液、渗漉液、浓缩液、滤液制备、灌装及外包装工序，为评价该生产工艺的稳定性和重现性，根据新版 GMP 要求制定本验证方案并对该工艺进行验证，保证在 D 级洁净区下，能生产出质量均一、稳定、符合生产需要的产品，保证产品符合国家标准要求。

二、验证目的

通过鼻渊糖浆工艺验证，证明在 D 级洁净区下，能生产出质量均一、稳定、符合生产需要的产品，保证产品符合国家标准要求。

三、验证范围

3 个批次的鼻渊糖浆浸提液、蒸馏液、渗漉液、浓缩液、滤液制备、灌装及外包装工序中关键工艺参数的验证。

四、验证组织分工与职责

4.1 验证领导小组

职务	姓名	岗位	职　责
组长		质量受权人	负责验证方案与报告的审核、批准及验证合格证书的发放。
副组长		生产负责人	负责验证方案与报告的审核，组织、协调整个验证工作，参与变更、偏差的分析与处理。
组员		工程部经理	负责验证方案与报告的审核，指导验证、参与偏差变更处理工作。
		质管部经理	负责验证方案与报告的审核，参与变更、偏差的分析与处理，质量监督、检验工作的安排；负责验证方案与报告审核，参与变更偏差的分析与处理。
		制造部经理	负责验证方案与报告的审核，参与变更偏差的分析与处理，生产方面的统筹安排。
		车间主任	负责验证方案的起草；方案的实施、发生偏差及时处理，数据的汇总、报告的完成；验证过程中现场安排指导；现场人员的培训，现场操作人员的协调；保证具体验证方案的有效进行。
		QC 负责人	负责验证过程中的样品检验工作，保证结果真实有效。

4.2 验证实施小组

职　务	姓　名	岗　　位	职　责
组　长		车间主任	负责组织验证方案的起草、监督方案的实施及数据的汇总和报告的完成情况。
组　员		验证员	负责验证方案的起草，负责验证方案的具体实施，验证人员的培训，数据的汇总，验证报告的起草及上报。
		提取组长	负责验证过程中提取工序的数据汇总及汇报生产过程出现的偏差。
		配液组长	负责验证过程中配液工序的数据汇总及汇报生产过程出现的偏差。
		分装组长	负责验证过程中分装工序的数据汇总及汇报生产过程出现的偏差。
		外包组长	负责验证过程中外包工序的数据汇总及汇报生产过程出现的偏差。
		QA	负责验证现场的监督、检查，保证验证按规定要求执行。
		QC	负责验证过程中样品的具体检验工作，及时填写记录并出具报告，发生偏差及时上报。

五、验证参考资料

《药品生产质量管理规范》（2010 年版）

《中国药典》（2010 年版）

《药品生产质量管理规范》（2010 年版）

六、验证前的检查确认

6.1 文件的确认

确认方法：确认鼻渊糖浆工艺规程草案、设备操作规程与清洁消毒规程草案已制定，质量标准和质量检验操作规程已批准。

合格标准：草案已制定，质量标准和质量检验操作规程为经批准的现行文件。

6.1.1 各生产岗位操作规程的检查确认

序号	文件名称	文件编号	检查结果
1	纯化水制备岗位标准操作规程		是□　否□
2	空调岗位标准操作规程		是□　否□

3	空压机岗位标准操作规程		是□ 否□
4	提取岗位标准操作规程		是□ 否□
5	浓缩岗位标准操作规程		是□ 否□
6	过滤岗位标准操作规程		是□ 否□
7	配液岗位标准操作规程		是□ 否□
8	灌封岗位标准操作规程		是□ 否□
9	内包岗位标准操作规程		是□ 否□
10	外包岗位标准操作规程		是□ 否□
11	人员进出提取车间、洁净区更衣操作规程		是□ 否□
12	物料进出提取车间、洁净区操作规程		是□ 否□
结论：			
检查人： 年 月 日		复核人： 年 月 日	

6.1.2 工艺规程、生产所用设备的操作规程及其清洁消毒规程等文件资料检查确认

序号	文件名称	文件编号	检查结果
1	鼻渊糖浆工艺规程（草案）		是□ 否□
2	空调机组标准操作规程		是□ 否□
3	空压机标准操作规程		是□ 否□
4	多功能提取浓缩机组标准操作规程		是□ 否□
5	板框压滤机标准操作规程		是□ 否□
6	配液罐标准操作规程		是□ 否□
7	灌封机标准操作规程		是□ 否□
8	批号打码机标准操作规程		是□ 否□
结论：			
检查人： 年 月 日		复核人： 年 月 日	

6.1.3 产品质量标准和产品质量检验操作规程的检查确认

序号	文件名称	编码	检查结果
1	鼻渊糖浆质量标准		是口 否口
2	鼻渊糖浆中间产品质量标准		是口 否口

3	鼻渊糖浆包装材料质量标准		是口　否口
4	鼻渊糖浆中间产品检验规程		是口　否口
5	鼻渊糖浆检验规程		是口　否口
6	鼻渊糖浆包装材料检验规程		是口　否口
结论:			
检查人：　　年　月　日　复核人：　　年　月　日			

6.2 人员确认

确认方法：查阅人员培训记录及健康档案，确认参加生产及检验人员均经过相应培训，健康状况符合 GMP 要求。

合格标准：全部经过培训考核合格，健康状况符合 GMP 要求。

序号	姓名	是否培训	健康状况	序号	姓名	是否培训	健康状况
1		是□　否□		2		是□　否□	
3		是□　否□		4		是□　否□	
5		是□　否□		6		是□　否□	
7		是□　否□		8		是□　否□	
9		是□　否□		10		是□　否□	
11		是□　否□		12		是□　否□	
13		是□　否□		14		是□　否□	
15		是□　否□		16		是□　否□	
17		是□　否□		18		是□　否□	
19		是□　否□		20		是□　否□	
结论：							
检查人：　　年　月　日　复核人：　　年　月　日							

6.3 相关验证工作的确认

确认方法：检查公用系统等相关设备的确认全部结束。

合格标准：全部结束，并发放合格证。

序号	验证项目	编码	检查结果
1	合剂车间厂房设施确认		是□　否□

2	合剂车间空气净化系统设备确认		是□ 否□
3	纯化水系统设备确认		是□ 否□
4	压缩空气系统设备确认		是□ 否□
结论：			
检查人： 年 月 日		复核人： 年 月 日	

6.4 关键仪器、设备仪表校准确认

合格标准：检查关键仪器、设备仪表在校准有效期内。

序号	名称	测量范围	有效期至	类别	安装位置	检查结果
1	压力表	0～1.6 MPa		设备仪表		是□ 否□
2	温度表	0～50℃		设备仪表		是□ 否□
3	压力表	0～1MPa		设备仪表		是□ 否□
4	温度表	0～150℃		设备仪表		是□ 否□
5	压力表	0～1.6MPa		设备仪表		是□ 否□
6	压力表	0～1 MPa		设备仪表		是□ 否□
7	负压表	-100～0 MPa		设备仪表		是□ 否□
8	压力表	0～0.6MPa		设备仪表		是□ 否□
9	温度表	0～150℃		设备仪表		是□ 否□
10	压力表	0～1 MPa		设备仪表		是□ 否□
11	负压表	-100～0 MPa		设备仪表		是□ 否□
12	真空压力表	-0.1～0 MPa		设备仪表		是□ 否□
13	压力表	0～1MPa		设备仪表		是□ 否□
14	压力表	0～1MPa		设备仪表		是□ 否□
结论：						
检查人： 年 月 日			复核人： 年 月 日			

6.5 培训情况确认

在本方案实施前，应对方案实施过程中涉及的人员进行培训，以保证方案顺利

实施，并做培训记录

确认方法：在方案实施前，先检查本方案中涉及的人员对本方案的培训记录。

合格标准：所有人员都进行了培训，记录完整。

方案名称		鼻渊糖浆工艺验证方案			
培训人			培训时间		年 月 日
序号	姓 名	是否培训	序号	姓 名	是否培训
1		是□ 否□	2		是□ 否□
3		是□ 否□	4		是□ 否□
5		是□ 否□	6		是□ 否□
7		是□ 否□	8		是□ 否□
9		是□ 否□	10		是□ 否□
11		是□ 否□	12		是□ 否□
13		是□ 否□	14		是□ 否□
15		是□ 否□	16		是□ 否□
17		是□ 否□	18		是□ 否□
19		是□ 否□	20		是□ 否□
结论：					
检查人： 年 月 日		复核人： 年 月 日			

6.6 本次验证前生产环境确认检查

序号	确认项目	确认要求	是否满足确认要求
1	洁净级别	生产环境达到设计规定的 A、B、C、D 级洁净级别要求	是□ 否□
2	温湿度、压差	生产主操作间温湿度和压差达到设计规定要求	是□ 否□
3	操作间的清洁、清场	相关设备及生产操作间无与生产无关的任何物料与文件，无前一批产品的残余物料，设备处于已清洁及待用状态，操作间有清场合格证。	是□ 否□
结论：			
检查人： 年 月 日		复核人： 年 月 日	

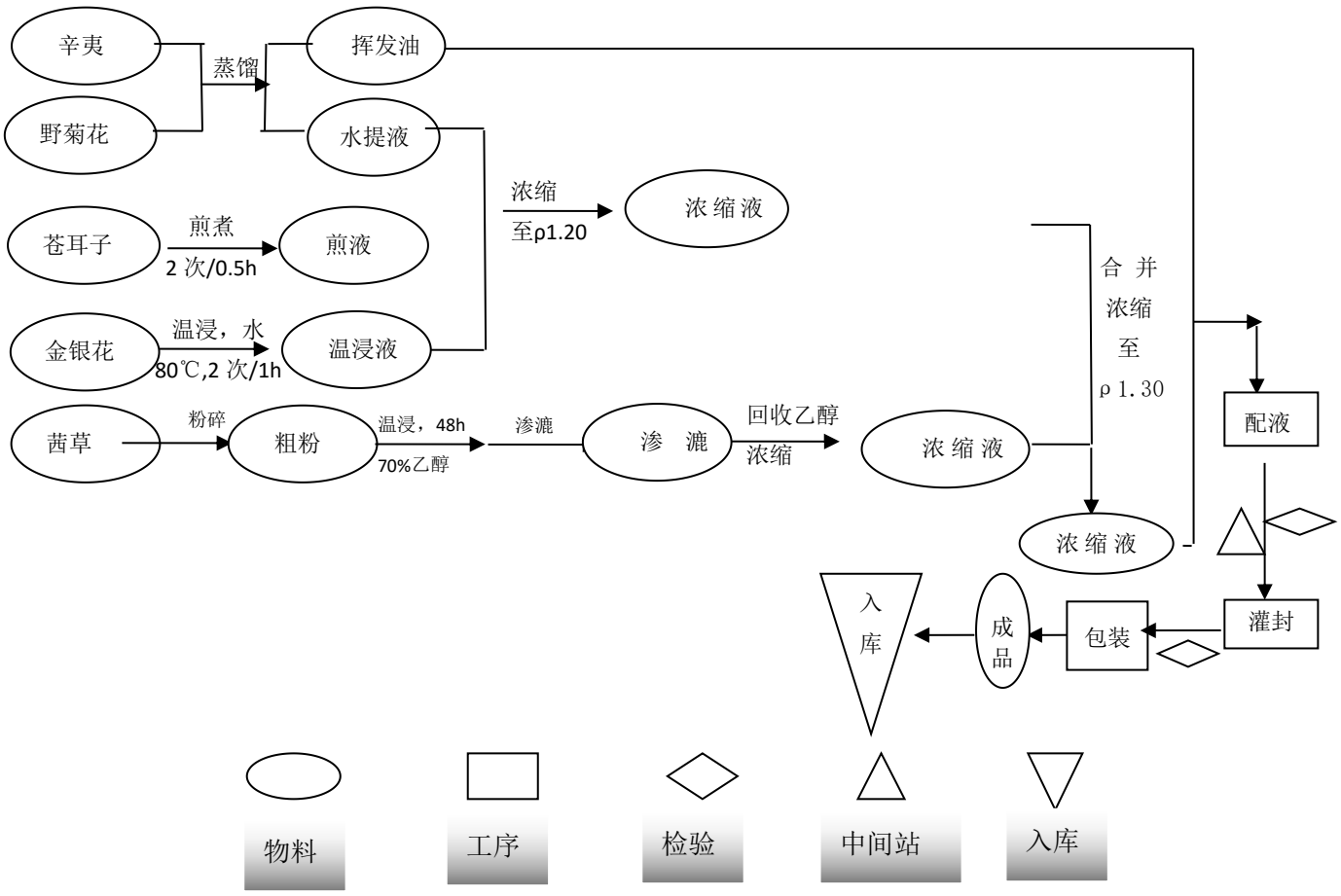
七 验证内容

7.1 按照鼻渊糖浆工艺规程，通过连续三批鼻渊糖浆的投料生产，对鼻渊糖浆生产过程中关键工艺进行验证，以确定生产工艺稳定，各项参数可控。

7.1.1 原辅料清单及生产批次用量：

原辅料名称	代码	单位	用量	备注
辛夷		kg	31.2	主 药
野菊花		kg	10.4	主 药
苍耳子		kg	166.4	主 药
茜草		kg	10.4	主 药
金银花		kg	10.4	主 药
山梨酸		kg	0.2	防腐剂
乙醇		kg	计算量	溶剂
蔗糖		kg	60	调味剂

7.1.2 鼻渊糖浆工艺流程：



根据生产工艺流程，对浸提液、浓缩液、蒸馏液、渗漉液、滤液制备、灌装及外包装几个关键工艺步骤的验证项目及标准进行讨论。

7.2 验证项目

7.2.1 挥发油提取过程

7.2.1.1 每锅投料 41.6 kg 辛夷、野菊花。加入 10 倍量的纯化水煎煮，温度控制 100℃，关键工艺参数的确认。

7.2.1.2 检测项目：相对密度、挥发油量。

合格标准：

目测外观：

检测结果:

品　　名	辛夷、野菊花蒸馏液		
批　　号			
检测项目	外观	相对密度	是否合格
标　　准			——
检测结果			是□ 否□
结论：			

7.2.2 苍耳子煎煮过程

7.2.2.1 按以下关键工艺参数

温度为：100℃；

7.2.2.2 检测项目：

合格标准：

目测外观：

检测结果:

品　　名	苍耳子煎煮液		
批　　号			
检测项目	外观	相对密度	是否合格
标　　准			——
检测结果			是□ 否□
结论：			

7.2.3 金银花温浸过程

合格标准：

目测外观：

检测结果:

品　　名	金银花温浸液		
批　　号			
检测项目	外观	密度	是否合格
标　　准			——
检测结果	是□ 否□		
结论：			

7.2.4 茜草渗漉过程

合格标准：

目测外观：

检测结果:

品　　名	茜草渗漉液		
批　　号			
检测项目	外观	密度	是否合格
标　　准			——
检测结果	是□ 否□		
结论：			

7.2.5 配液过程

合格标准：

目测外观：

检测结果:

品　　名	鼻渊糖浆			
批　　号				
检测项目	外观	密度	装量	是否合格
标　　准				——
检测结果	是□ 否□			
结论：				

7.2.6 灌封过程

合格标准：

目测外观：

检测结果:

品　　名	鼻渊糖浆		
批　　号			
检测项目	外观	装量	是否合格
标　　准			——
检测结果	是□ 否□		
结论：			

7.2.7 外包装过程

将合格的中间产品连同说明书一并装入已打码（生产批号、生产日期、有效期）的小盒中，每十盒塑封后、装入大箱，封箱、打包。

①合格标准和检测方法如下表：

检测项目	检测方法	合格标准
批号、日期、有效期	目测	字迹清晰、位置准确，内容正确
装盒、装箱	目测	数量准确，包装规范
封口	目测	严密、平整

②检测结果：

品　　名			
批　　号			
检测项目	批号、日期、有效期	装盒、装箱	封口
标　　准	字迹清晰、位置准确，内容正确	数量准确，包装规范	严密、平整
检测结果			
结论：			
检查人：　　年　　月　　日　复核人：　　年　　月　　日			

7.3 成品检测按中国药典、鼻渊糖浆质量标准全检。

检测结果：

品　　名	鼻渊糖浆				
批　　号					
取 样 数					
检测项目	xx	xx	xx	xx	xx
标　　准					
检 测 结 果					
结论：					
检查人：　　年　　月　　日　复核人：　　年　　月　　日					

八．偏差和变更处理

验证过程中如果出现偏差和变更，应立即通知验证小组并对偏差和变更进行详细记录（参见偏差申请单（编号），变更申请单（编号）），分析偏差产生的根本原因并提出解决方法。偏差申请单和变更申请单经过批准后其原件必须附在验证报告中。

九．再验证建议

9.1正常情况下，再验证周期为1年，用回顾性或同步验证。

9.2任何工艺变更都需进行再验证，验证合格后才能投入使用。

十.验证结论

10.1 根据整体验证实际结果，明确该工艺验证工作是否结束。

10.2 验证结束后，对验证结果进行评价和建议，做出验证结论，对验证结果的评价应包括：

10.2.1验证测试项目是否有遗漏；

10.2.2验证实施过程中，对验证方案有无修改、修改原因、依据是否经达批准；

10.2.3验证记录是否完整；

10.2.4验证测试结果是否符合标准要求。

10.2.5如有必要还应分析“关键测试项的确认结果、验证中主要偏差”对本次验证的影响。

鼻渊糖浆工艺验证记录

1.1 各生产岗位操作规程的检查确认

序号	文件名称	文件编号	检查结果
1	纯化水制备岗位标准操作规程		是□ 否□
2	空调岗位标准操作规程		是□ 否□
3	空压机岗位标准操作规程		是□ 否□
4	提取岗位标准操作规程		是□ 否□
5	浓缩岗位标准操作规程		是□ 否□
6	过滤岗位标准操作规程		是□ 否□
7	配液岗位标准操作规程		是□ 否□
8	灌封岗位标准操作规程		是□ 否□
9	内包岗位标准操作规程		是□ 否□
10	外包岗位标准操作规程		是□ 否□
11	人员进出合剂剂车间更衣操作规程		是□ 否□
12	物料进出合剂车间洁净区操作规程		是□ 否□
结论：			
检查人： 年 月 日		复核人： 年 月 日	

1.2 工艺规程、生产所用设备的操作规程及其清洁消毒规程等文件资料检查确认

序号	文件名称	文件编号	检查结果
1	鼻渊糖浆工艺规程（草案）		是□ 否□
2	空调机组标准操作规程		是□ 否□
3	空压机标准操作规程		是□ 否□
4	多功能提取浓缩机组标准操作规程		是□ 否□
5	板框压滤机标准操作规程		是□ 否□
6	配液罐标准操作规程		是□ 否□
7	灌封机标准操作规程		是□ 否□
8	批号打码机标准操作规程		是□ 否□

结论：
检查人：　　年　　月　　日　　复核人：　　年　　月　　日

1.3 产品质量标准和产品质量检验操作规程的检查确认

序号	文件名称	编码	检查结果
1	鼻渊糖浆质量标准		是口　否口
2	鼻渊糖浆中间产品质量标准		是口　否口
3	鼻渊糖浆包装材料质量标准		是口　否口
4	鼻渊糖浆中间产品检验规程		是口　否口
5	鼻渊糖浆检验规程		是口　否口
6	鼻渊糖浆包装材料检验规程		是口　否口
结论:			
检查人：　　年　　月　　日　复核人：　　年　　月　　日			

1.4 人员确认

序号	姓名	是否培训	健康状况	序号	姓名	是否培训	健康状况
1		是□　否□		2		是□　否□	
3		是□　否□		4		是□　否□	
5		是□　否□		6		是□　否□	
7		是□　否□		8		是□　否□	
9		是□　否□		10		是□　否□	
11		是□　否□		12		是□　否□	
13		是□　否□		14		是□　否□	
15		是□　否□		16		是□　否□	
17		是□　否□		18		是□　否□	
19		是□　否□		20		是□　否□	
结论：							
检查人：　　年　　月　　日　　复核人：　　年　　月　　日							

1.5 相关验证工作的确认

序号	验证项目	编码	检查结果
1	口服液车间厂房设施确认		是□ 否□
2	口服液车间空气净化系统设备确认		是□ 否□
3	口服液纯化水系统设备确认		是□ 否□
4	压缩空气系统设备确认		是□ 否□
5	设备确认（草案）		是□ 否□
结论：			
检查人： 年 月 日		复核人： 年 月 日	

1.6 关键仪器、设备仪表校准确认

序号	名称	测量范围	有效期至	类别	安装位置	检查结果
1	压力表	0～1.6 MPa		设备仪表		是□ 否□
2	温度表	0～50℃		设备仪表		是□ 否□
3	压力表	0～1MPa		设备仪表		是□ 否□
4	温度表	0～150℃		设备仪表		是□ 否□
5	压力表	0～1.6MPa		设备仪表		是□ 否□
6	压力表	0～1 MPa		设备仪表		是□ 否□
7	负压表	-100～0 MPa		设备仪表		是□ 否□
8	压力表	0～0.6MPa		设备仪表		是□ 否□
9	温度表	0～150℃		设备仪表		是□ 否□
10	压力表	0～1 MPa		设备仪表		是□ 否□
11	负压表	-100～0 MPa		设备仪表		是□ 否□
12	真空压力表	-0.1～0 MPa		设备仪表		是□ 否□
13	压力表	0～1MPa		设备仪表		是□ 否□
14	压力表	0～1MPa		设备仪表		是□ 否□
结论：						
检查人： 年 月 日			复核人： 年 月 日			

1.7 培训情况确认

方案名称		鼻渊糖浆工艺验证方案			
培训人			培训时间		年 月 日
序号	姓 名	是否培训	序号	姓 名	是否培训
1		是□ 否□	2		是□ 否□
3		是□ 否□	4		是□ 否□
5		是□ 否□	6		是□ 否□
7		是□ 否□	8		是□ 否□
9		是□ 否□	10		是□ 否□
11		是□ 否□	12		是□ 否□
13		是□ 否□	14		是□ 否□
15		是□ 否□	16		是□ 否□
17		是□ 否□	18		是□ 否□
19		是□ 否□	20		是□ 否□
结论：					
检查人： 年 月 日		复核人： 年 月 日			

1.8 本次验证前生产环境确认检查

序号	确认项目	确认要求	是否满足 确认要求
1	洁净级别	生产环境达到设计规定的 A、B、C、D 级洁净级别要求	是□ 否□
2	温湿度、压差	生产主操作间温湿度和压差达到设计规定要求	是□ 否□
3	操作间的清洁、清场	相关设备及生产操作间无与生产无关的任何物料与文件，无前一批产品的残余物料，设备处于已清洁及待用状态，操作间有清场合格证。	是□ 否□
结论：			
检查人： 年 月 日		复核人： 年 月 日	

鼻渊糖浆工艺验证报告审批表

你的签名表明你已清楚了解本文件内容，对各项安装确认项目检查结果表示肯定，本文件一经批准不容许进行任何的修改，如若发现批准后进行修改本文件，该文件立即作废，并对修改原因进行调查，必要时需重新进行确认。

起　草

起草部门	签　　名	日　　期
合剂车间		年　月　日

审　核

审核部门	签　　名	日　　期
动力部		年　月　日
制造部		年　月　日
质管部		年　月　日
GMP 办公室		年　月　日
生产负责人		年　月　日

批　准

批准人	签　　名	日　　期
质量受权人		年　月　日

xxxxxx 制药有限公司

鼻渊糖浆工艺验证报告

一、概述：

验证实施小组根据批准的鼻渊糖浆工艺验证方案，对鼻渊糖浆生产过程中各工序的工艺关键指标进行验证，达到了预期效果，现将验证过程进行总结。

二、验证实施情况

2.1 在实施验证前期，对文件、人员、相关验证工作、相关设备仪表校准情况、培训情况分别进行了确认。

经确认：各项目全部符合要求。

2.2 挥发油提取过程对外观及相对密度分别检测确认。

经确认：挥发油提取工艺参数满足生产工艺要求。

2.3 苍耳子煎煮过程对外观、相对密度分别进行验证。

经确认：苍耳子煎煮工艺参数满足生产工艺要求。

2.4 金银花温浸过程对外观及相对密度分别检测确认。

经确认：金银花温浸工艺参数满足生产工艺要求。

2.5 茜草渗漉过程对外观、相对密度分别进行验证。

2.6 配液过程对外观、相对密度及装量分别进行验证。

2.7 外包装对生产产品的批号日期有效期、装盒装箱、封口进行验证。

经确认：外包装工艺参数满足生产工艺要求。

三、变更与偏差处理

鼻渊糖浆工艺方案在各工序验证过程中所有工艺参数、检测结果未发现偏差、变更等异常情况。

四、再验证建议

1 定期验证：生产正常情况下，每年同步验证一次。

2 任何工艺变更都需进行再验证，验证合格后才能投入使用。

五、验证结论

通过对鼻渊糖浆工艺验证方案的实施，现验证工作已完毕，验证过程中项目无遗漏，方案无修改，记录完整，通过对验证结果的汇总分析，证明各工艺参数在整个生产过程中均满足生产要求，可确保生产出合格、质量稳定可控的产品。

xxxxxxx 制药有限公司

验 证 证 书

验证项目名称	鼻渊糖浆工艺验证
验 证 编 号	xxxxxxxxx
验证完成日期	年 月 日

结论：

该项目于 年 月 日至 年 月 日按批准方案进行了实施，经审查验证方案、记录、报告及测试数据与结论均符合验证合格标准，验证合格。

有效期至 年 月 日

质量受权人：

年 月 日

项目三 煎膏剂

一、概述

煎膏剂系指药材加水煎煮，去渣浓缩后，加炼糖或炼蜜制成的稠厚半流体状的浸出制剂。煎膏剂的效用以滋补为主，兼有缓和的治疗作用，习称“膏滋”。

由于药材煎煮浓缩并含较多的炼蜜或糖（或转化糖），故味甜可口，服用方便，易于贮存。中医临床上常将止咳、活血通经、滋补性以及抗衰老方剂制成煎膏剂应用。

二、制备方法

煎膏剂的生产工艺流程为：备料→ 煎煮浓缩→ 加糖收膏→ 包装→ 成品

（一）备料

1.药材的处理 按处方要求将药材加工炮制合格，准确称量配齐。一般药材加工成饮片；若为新鲜果品类如桑椹、雪梨等应先去果核和腐烂部分，洗净后压榨取自汁备用；细料药应粉碎成细粉，收膏后待煎膏冷却后加入煎膏中搅匀。

2.辅料 煎膏剂中常用蜂蜜、蔗糖、冰糖、白糖、红糖、饴糖等，制备前所用的蜂蜜及糖须事前炼制。炼糖的目的是使糖的晶粒熔融、除去水分、净化杂质和灭菌，还有促进蔗糖转化防止“返砂”现象。膏滋放置一定时间后常有蔗糖结晶产生(常称“返砂”)，从而影响煎膏的均匀性和外观，原因主要是炼糖不当。

炼糖的方法和要求：如蔗糖，加入糖量 30%～60%的水，用高压蒸汽或直火加热煮沸 30 分钟，加 0.1%酒石酸，继续加热炼制，不断搅拌至糖液呈金黄色，透明，清亮，此时转化糖的转化率在 60%以上，含水量约 22%。由于各种糖的水分含量不相同，故炼糖时应随实际情况掌握时间和温度。

（二）煎煮浓缩

一般药材饮片加水煎煮 2～3 次，每次 1～3 小时，合并煎液，静置澄清，吸取上清液，滤过，备用。若为新鲜果类，则宜洗净后压榨取汁，果渣加水煎煮，煎液与果汁合并备用。也可用适宜浓度的乙醇为溶剂浸提药材中的有效成分，浸提液回收乙醇后备用。

将滤液浓缩至规定的相对密度，或取少许浓缩液滴于牛皮纸上以液滴周围不渗水为度，即得“清膏”。

（三）加糖收膏

清膏中加入规定量的炼糖或炼蜜，不断搅拌，继续加热熬炼至规定的标准即可。除另有规定外，加炼糖和炼蜜的量一般不超过清膏量的 3 倍。收膏时随着药液稠度的增加，加热温度可相应降低。收膏稠度视品种而定，一般是夏天宜老、冬天宜嫩。收膏的标准经验判定，用竹片挑起煎膏，夏天挂旗、冬天挂丝；手捻现筋丝；滴于冷水中不散也不成珠状；滴于桑皮纸上周围不现水迹即可。《中国药典》2010 版以相对密度控制煎膏剂的稠度。药材细粉在煎膏冷却后加入，搅拌混匀。

（四）包装与贮存

煎膏剂应分装在洁净干燥灭菌的大口容器中，待充分冷却后加盖密闭，以免水蒸气冷凝后流回膏滋表面，久贮后表面易产生霉败现象。煎膏剂应贮藏于阴凉干燥处。

实训三　煎膏剂的制备

一、实训提要

煎膏剂一般是先将药材提取浓缩至规定相对密度的“清膏”，再加入规定量的炼蜜或糖（或转化糖）收膏，除另有规定外，一般加入量不超过清膏量的 3 倍；若需加入药物的细粉收膏，应等清膏冷却后加入，搅拌混匀。煎膏剂应无糖的结晶析出。

二、实训内容

益母草膏的制备

【处方】　益母草、红糖适量。

【试剂与仪器】　砂锅或夹层煎煮锅、台秤、纯化水、纱布、塘瓷盆、漏斗、滤纸、密度计、烧杯（1000ml）等。

【制法】　取益母草，切碎，加水煎煮二次，每次 2 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.21～1.25（80℃）的清膏。称取红糖（每 100g 清膏加红糖 200g），加糖量 1/2 的水及 0.1%酒石酸，直火加热，不断搅拌、溶化，至金黄色时，加入上述清膏，混匀，继续浓缩至规定的相对密度（1.10～1.12），即得。

任务 1 炼糖与收膏

【培训目标】

1. 掌握炼糖与收膏的方法；
2. 了解酒石酸在炼糖过程中的作用；

3．了解炼糖与收膏所需洁净度级别；

【培训内容】

一、相关知识

冰糖的含水量较少，炼制时间宜短，且应在开始炼制时加适量水，以免引起焦糊；饴糖含水量较多，炼制时可不加水，炼制时间较长；红糖含杂质较多，转化后一般加糖量 2 倍的水稀释，静置适当时间，除去沉淀备用。

二、操作

（一）使用设备　夹层煎煮锅

（二）物料　红糖、酒石酸

（三）准备

1.岗位操作人员按人员进出洁净区标准操作规程进入生产操作间，检查操作间应有已清场状态标志，有清场合格证副本，应在清场有效期内，无清场合格证不得进行生产。

2.检查生产所使用设备应有已清洁标志，且有设备待用标志。

3.检查所有的管道、阀门及控制开关应无故障。

4.检查所使用的容器具及取料器具，应有已清洁标志，环境、卫生符合要求，温度 18～26℃，湿度 45～65%。

5.检查水、电、应正常。

（四）炼糖

1.生产操作人员凭批生产指令单到称量间领取所需原料。

2.核对原料的品名、规格、批号、生产厂家及数量、检验报告单、合格证，此过程严格执行双人复核管理规程。

3.设备操作按（夹层煎煮锅标准操作规程）进行操作。

（1）工作前，检查设备里外及环境的清洁卫生，清洗设备后，关闭设备底阀。

（2）加入工艺操作规程规定量的纯化水，开启上排气阀、下排水阀。

（3）开启蒸汽总阀，缓慢开启蒸汽控制阀进汽，待上排气阀空气排完出蒸汽时，关闭上排气阀，下排水阀冷凝水排完出蒸汽时，关小下排水阀（不可完全关闭），控制下排水阀排出少量蒸汽及冷凝水，控制夹层蒸汽压力在 0.2～0.25 Mpa。

（4）工艺操作规程规定的炼制时间（或沸腾时间）到后，记录起锅时间，尽快

将物料全部移出。

（5）工作间隙时或工作结束时，必须关闭蒸汽总阀、蒸汽控制阀，开启上排气阀、下排水阀。

（五）清场

1. 夹层煎煮锅清洁标准操作规程进行清洁。

2.将饮用水冲净配料罐内外壁，注入约 1/3 体积的饮用水，煮沸 5 分钟，将水排出。

3.按照洁净区清洁标准操规程对操作间、台秤及工器具等进行清洁。

4.场结束，填写清场记录，由质检员检查清洁度，检查合格后在清场记录上签名并发放清场合格证。

5. 指定位置悬挂“已清洁”状态标识牌。

6. 写《设备润滑记录》和《设备运行记录》。

三、注意事项

检查蒸汽总阀、蒸汽控制阀是否关闭，上排气阀、下排水阀是否开启，卤锅底阀是否关闭完好无泄漏。

任务 2 灌装轧盖

【培训目标】

1.能独立使用 XHGF-10 型口服液自动灌装机等相关设备，运用设备的操作规程、工艺规程进行生产。

2.能从事半成品的相关质量检测。

3.能独立进行设备和生产环境的清洁。

4.能独立进行相关生产文件的记录和汇总。

【培训内容】

一、相关知识

灌装系指将滤过经检查合格的药液，定量灌装到易拉盖玻璃瓶或安瓿等容器，并加以锁口或溶封的过程，通常在 10 万级净化条件下进行。灌装容量不得少于标示量，装量过多造成不必要的浪费。使用 XHGF-10 型自动灌装机应注意：

1.开机前必须对机器进行仔细的清洁与消毒

2.正式开机前须点动，慢速观察主机各动作是否协调、正常，无异常情况后将

速度逐渐调制运行速度。

3.每班交接班时履行交接手续，记录机器运行状态，搞好设备卫生。

4.各传动部位定时加注润滑油。

5.清洗时注意不要将水弄进电机等电器元件内，以免电器失效。

二、操作

（一）使用设备　XHGF-10 型自动灌装机机

（二）物料　配置好的药液、干燥灭菌后的药瓶、瓶盖

（三）准备

1.岗位操作人员按人员进出洁净区标准操作规程进入生产操作间，检查操作间应具有已清场状态标志和清场合格证副本，无清场合格证不得进行生产。

2.检查生产所使用设备应有已清洁标志，且有设备待用标志。

3.检查所使用的容器具及取料器具，应有已清洁标志，环境、卫生符合要求，温度 18～26℃，湿度 45～65%。

4.运行前检查

（1）洗瓶机

①打开进水、气总阀，打开超声波，进瓶轨道内放置口服液瓶。

②出瓶轨道处用“25 节 1”不锈钢链拦住（防止初次进烘箱瓶翻倒）。

③关闭净水阀门。

（2）烘箱

①关闭排风门，装好记录仪内记录纸。

②打开电控箱后门，开启电源总闸开关。

（3）灌装机

①用洁净布擦净个传瓶部位，三组轧刀及中心压头不得沾有油污。

②震荡上盖器内加入铝盖；变形、胶盖分离等不规则盖需拣净。

③用蒸馏水吸洗计量泵组。

④将设备状态标志“已清洁”换成“运行中”准备开机。

（四）灌装

1.操作过程

（1）右旋拉出洗瓶、烘箱电控箱面板上右下方的总电源按钮。见左边指示灯亮，触摸屏显示“永和牌”药机商标，表示电源接通。

（2）在触摸屏中右下角按一下，出现洗瓶机工艺画面。

（3）在洗瓶机工艺画面右下部位按摸烘箱位，屏显示烘箱操作画面 A。

（4）按点烘箱操作画面中温控电源□，其中小方格显绿色，表示烘箱加热开始。同时可见 3 组电流表工作。并开启记录仪□，设定高温段温度控制仪温度，数值 250～350℃。

（5）当温度上升 50℃后，按点主机、进风机、排风机的方格键□，其中小方格显绿。另见进瓶和排风箭头、风机位 M，主机输送带滚轮位□，均闪烁动作，表示烘箱全过程工作。

（6）观察高温区达到设定温度时，可按点洗瓶位，切换于洗瓶机主画面。

（7）在手动状态下（自动、手动切换点在画面左下角）按点超声波粗洗前水箱电磁位和中间水箱电磁阀位。见□变为绿色，电磁阀开启，两水箱分别进入离子水。

（8）当中间水箱液位“〇”内显绿色时，表示水箱满，电磁阀自动关闭；再按动中间水箱加热方格键□，其中小方格显示绿，水箱内加热开始。在水温高〇内显绿色时，表示水温已达到 60℃，自动停止加热。当温度低〇显绿色时，加热器会自动开启加热。

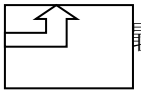
（9）当超声波粗洗前水箱中液位好〇显绿色时，表示水箱水已注满，电磁阀自动关闭。可按动超声波方格健□，开启超声波工作。当液位低〇显示绿色时，电磁阀会自动打开。

2.整线速度调节

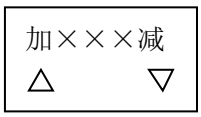
（1）洗瓶机

①按点洗瓶机工艺画面右下角设置，屏显示“速度调整画面”。

②按点进瓶、主机、出瓶的加×××减位，即可实现速度调整。本机最高产量时主机设定为 1300，进瓶 550，出瓶 1400。设定完毕，按左下角返回处，即可退回洗瓶机工艺主画面。

③在按点加×××减调速感到不方便速度太慢时，可按点右下角数字处，屏会显数字调速的画面，直接按 0～9 数字，确认后按  最后再按左上角点返回，结束速调功能。

（1）烘箱

①在烘箱操作画面 A 的右下角，按动设置，屏显示 

在△或减▽位按点，中间数值可调整。

②本线联动生产时设定数值为 1250～1300（最高产量）。

（2）灌装机

①打开控制箱上变频器盖板，按 MODE 设定，显示当前数值（HZ）。

②按住△▽处不松手，见数值或大或小翻动，见至所需数值放开。

③按 SET 健，见 F 字与设定数值互换闪烁，请复查确认数值后，再按 MODE 健，显示“0”位待启动。

④再启动时按绿色 FWD 健，即可以上次新设置所转速运行。本机设置 53Hz 时，相当于最高产量 160 瓶/min。

5.自动运行监控

（1）本机洗瓶机与烘箱采用自动和手动两组切换功能。只有在水、气、 温度等各条件满足后才能切换自动。在自动条件中，各按键点均不需要逐一按点。自动、手动切换按键在洗瓶机主画面的左下角位。

（2）在洗瓶机出现故障停车时，烘箱网带自动停止运行，并在灌装间报警亮灯，示意灌装关机，以防网带缺瓶，出现过多的倒瓶现象。故障排除后运行，报警灯灭。

（3）灌装机进瓶网带处另有二组接近开关：①当网带中缺瓶时，灌装机自动停机，以防缺瓶过多，出现倒瓶。②当灌装机故障，网带中瓶太多时，烘箱网带停止，使烘箱进口瓶多而压动洗瓶机出口的接近开关，洗瓶机停车，实现全线联动。

6.关机停止工作

（1）洗瓶机

①洗瓶机关机可按动进、出瓶处的红色急停按钮，也可切换至手动状态，按摸各开关点，逐一关机。

②关闭进水、气总阀（用户自装）。打开 F8 和 F9 阀，将超声波水箱与中间水箱内剩余水放尽。

③打开传动箱门，逐一开启两过滤器 F1 和 F2 阀，排尽剩余废水。

（2）烘箱

①洗瓶机停车后应切换至手动状态，让烘箱继续运行。待烘箱内瓶经过高温灭菌段后（最高产量约 15 分）可关掉温控电源，停止加热。

②当瓶全部走出烘箱，观察预热、高温、冷却段温度低于 50C 后按钮，全机停车。

③抽开排风管底部抽板，清除玻璃屑与残瓶。

（3）灌装机

①灌装机停机首先按动各 OFF 红色轻触健,主机停也可按变频调速面板 STOP 健，

其次按下左下方红色按钮切断电源。

②最后把黑色送盖调节旋钮逆时针方向调到最小。

③清洁工作台面，清洗计量泵与进液桶，结束本机全部工作。

7.过滤器供水与反冲洗

（1）本操作适用洗瓶机（A 型）循环水的过滤器在线清洗。

（2）当正常循环水使用一段时间后过滤器内微孔膜筒有被污物结附在外部。A 型机器慑于专门管路，具体操作见图二水、气管路图。

（3）冲洗时首先打开洗瓶机触摸屏上工艺主画面，其次在手动状态下开启中间水箱的循环水泵进行反冲洗。两过滤器冲洗时，开启阀状态见表 3-1 。

表 3-1　过滤器开启阀状态

	循环水正常供水	1 号过滤器反冲洗	2 号过滤器反冲洗
F1	关闭	关闭	开
F2	关闭	开	关闭
F3	关闭	关闭	渐开
F4	关闭	渐开	关闭
F5	关闭	开	开
F6	开	关闭	关闭
F7	开	关闭	关闭
DF1	断续自动开	关闭	关闭

（4）过滤器长期不用应放净剩水，拆开才、擦干存放。反冲洗每周一次或据用户自行工艺确定。

（5）关机后用纯化水冲洗计量泵与灌装系统，然后再灌满药用酒精，以便下次的消毒。

8.清场

（1）用毛刷将设备表面玻屑、废铝盖等杂物清理干净，然后用饮用水将设备表面清洗干净。

（2）用煮沸的纯化水空罐 5 分钟后用 75％乙醇再空罐 2 分钟，最后用 75％的酒精浸泡输液管道。

（3）下一批生产前须先用煮沸的纯化水空罐 5 分钟后用待罐装料液空罐 1 分钟方可进行批量生产。

（4）挂上清洁状态标志并填写记录。

（5）填写《设备润滑记录》和《设备运行记录》。

三、注意事项

使用 XHGF-10 型自动灌装机应注意：当电磁阀失灵或有故障，超声波发生器抬起或下平面不浸入水中时，应即关闭超声波排除故障。同时严禁超声波发生器缺水开启，否则会烧坏超声波。

（1）调节水、气压力，符合说明书要求。（一般机器出厂前调整好）开启超声波循环水泵和离子水中间循环水泵△。

（2）开启进、出瓶网带（分别在左右上角处），最后按动上部中间方格健□其中小格显绿色，洗瓶整机运行开始。当瓶进入烘箱 10 分钟左右后，应少开些烘箱排风门排湿，反时针为开。

（3）经过 25 分钟左右的烘干灭菌，瓶子进入灌装区网带，初次出瓶应扶正进入灌装机进瓶螺杆处，待网带充足瓶后可开机工作。

（4）灌装机操作控制箱面板见说明书。开机首先右旋拉出红色急停按钮，见左边红色方块轻触健边小红灯亮，表示电源接通。

（5）按动主机绿色处健，旁边绿灯亮，表示待机工作。

（6）按动送盖绿色轻触健，旁边绿灯亮，振荡理盖器待机工作。右旋动黑色小旋钮，送盖开始。送盖速度顺时旋动为快，一般送盖速度大于主机产量即可。

【能力测评】

1.能够正确操作 XHGF-10 型自动灌装机。

2.能够正确解决其联动部分已发生的问题。

任务 3 灭菌

【培训目标】

1.能独立使用手控脉动真空灭菌器使用标准操作规程等相关设备进行生产。

2.能独立进行设备和生产环境的清洁。

3.能独立进行相关生产文件的记录和汇总。

【培训内容】

一、相关知识

影响湿热灭菌的因素较多，但主要影响因素有如下几个方面：

1.蒸汽性质的影响，由于蒸汽的性质不同，即蒸汽的温度与水的沸点相当，当蒸汽的压力达到平衡时，此时蒸汽中含有微细的水滴，饱和蒸汽热含量较高，热的穿透力亦较大，因之灭菌效果亦好。

2.灭菌的温度与时间：通常灭菌的温度与时间成反比，即温度愈高所需时间愈短，但口服液在灭菌时，首先考虑的应是药物受热的稳定性的问题，某些药物超过100℃时则起变化，不应使用热压灭菌，在能达到灭菌的前提下，尽量采用其他适宜的灭菌方法。

3.介质的性质：如口服液中含有糖类、蛋白质等营养物质时，则对细菌可能有一种保护作用，能增加细菌的抗热性，又如药液的PH值对细菌活性也有影响，通常药液的PH值高于7.0或低于7.0时均能减低细菌的耐热性，即能达到灭菌的目的。

4.细菌的性质与数量：各种细菌对热的抵抗力有个体间的差别，微生物的老幼对热的抵抗力的不同、生长时期的细菌对高温的抵抗力要经衰老时期抵抗力大得多。

细菌和芽孢的数量愈多，则所需的灭菌时间愈长，因其数量较多时，其中对抗热较大的个体细胞存在的机会也愈多，因之对热具有更大的耐热力，故在口服液制备过程中，应尽可能减少微生物的污染，并注意及时灭菌。

二、操作

（一）使用设备　脉动真空灭菌器

（二）物料　灌封后口服液

（三）准备

1.岗位操作人员按人员进出洁净区标准操作规程进入生产操作间，检查操作间应具有已清场状态标志和清场合格证副本，无清场合格证不得进行生产。



图3-1　脉动真空灭菌器

2.检查生产所使用设备应有已清洁标志，且有设备待用标志。

3.先将蒸汽管道内的冷凝水放干净，然后打开与灭菌器连接的蒸汽源及水源开关，检查其压力是否达到0.15-0.3MPa规定值。

4.闭合设备动力电源和控制电源（液体灭菌时不要将动力电源闭合），将灭菌器电源开关拨向“—”侧，对设备进行预热，为灭菌操作做好准备。

5.整理待灭菌物品。

6.将设备状态标志“已清洁”换成“运行中”准备开机。

（四）灭菌

打开密封门，将消毒物品（车）推入灭菌室内，灭菌物之间应留有空隙，四周不要贴于器壁和门板。

1.关闭封闭门，根据被灭菌物品的种类，掌握灭菌参数，按动相关按钮，操作灭菌器进行灭菌。

2.灭菌过程中，操作人员不得远离设备，按所需灭菌参数，控制灭菌程序转换，并密切观察设备的运行状况，如有异常，及时处理，防止意外事故发生。

3.做好灭菌效果的监测，记录存档，便于追踪调查。

4.灭菌结束后，带灭菌室内压力回零后，方可打开密封门取出物品。

5.灭菌物品从灭菌器中取出后，应仔细检点放置，防止二次污染。

6.打开前门，将电源开关拨向“〇”侧，切断设备控制电源和动力电源。

7.关闭蒸汽源，供水阀门。

8.将设备状态标志“运行中”换成“待清洁”。

（五）清洁

每日工作完毕，灭菌器内外及操作间应保持清洁，应将灭菌室污物清洗干净，每周一次小保养，每月一次大保养。疏水阀应三个月清理一次，近汽与进水管路上的过滤器，应半年清理一次，以防杂质堵塞。

三、注意事项

1.灭菌应注意安全，防止爆瓶。

2.灭菌的物品不得与未灭菌物品混放。

3.合格的灭菌物品，应注明灭菌日期，挂好合格标志。

【能力测评】

1.能独立使用 XGL.PS-0.6 手控脉动真空灭菌器。

2.能及时发现并解决使用过程中的问题。

项目四 酒剂与酊剂

一、酒剂与酊剂的含义与特点

酒剂（药酒）系指药材用蒸馏酒浸提的澄明液体制剂。多内服、外用或内外兼用。

在我国最早的医药典籍《黄帝内经素问·汤液醪糟论》中记有汤液醪糟的制法和作用等内容。醪糟即药酒。因此可见，酒剂的应用历史悠久。酒含有微量酯类、酸类、醛类等成分，气味醇香特异，是一种良好的浸提溶剂，药材中的多种药用成分皆易溶于酒中。酒味辛甘性大热，能通血脉，行血活络，并能引药上行和助长药效，适用于治疗风寒湿痹、血瘀痛经及跌打损伤等症。但儿童、孕妇及心脏病和高血压患者不宜用。内服酒剂可加适量的矫味剂和着色剂。

酊剂系指饮片用规定浓度的乙醇提取或溶解而制成的澄明液体制剂， 也可用流浸膏稀释制成。供口服，每次剂量一般为 2～5ml，少数可供外用，因酊剂服用量较小，故一般不加矫味剂和着色剂。酊剂的浓度与饮片性质有关，除另有规定外，含毒性药的酊剂每 100ml 相当于原药材 10g。其他酊剂，每 100ml 相当于原药材 20g。

二、酒剂与酊剂的制备

（一）酒剂的制备方法

酒剂的生产工艺流程为：备料→浸出→静置、过滤→包装→成品

1.备料

（1）药材的处理 按处方要求将药材加工炮制合格，一般应适当切成片、段、块、丝或制成粗粉。

（2）酒的选用 酒剂用酒应符合《食品卫生国家标准》关于蒸馏酒质量标准的规定，生产内服酒应用谷类酒为原料。蒸馏酒的浓度和用量均应符合各品种制法项下的规定。一般祛风湿类酒剂所用的酒浓度可高些，而滋补类酒剂的酒浓度可低些。

（3）矫味剂和着色剂 为增加酒剂的色香味，掩盖其不良臭味，可在酒剂中加入矫味剂和着色剂。常用的有：①矫味剂：用于酒剂的矫味剂有糖或蜂蜜。糖有冰糖、蔗糖、红糖等。用糖作酒剂的矫味剂成本低，澄明度好。蜂蜜具有矫味和治疗功能，多用于滋补类酒剂，但澄明度差，一般使用炼蜜。②着色剂：酒剂通常为红棕色，可用焦糖或应用处方中的有色药材如红花、栀子、姜黄、紫草、红曲等作为着色剂。

2.浸出 酒剂的浸出方法可用冷浸法、温浸法、渗漉法或其他适宜方法制备。

（1）冷浸法 室温浸渍，定期搅拌，一般 30 日。取上清液，压榨药渣，压榨液与上清液合并，必要时加入适量糖或蜂蜜矫味，搅拌均匀，再静置沉降 14 日以上，过滤、密闭。此法制的成品澄明度较好，但浸渍时间较长。

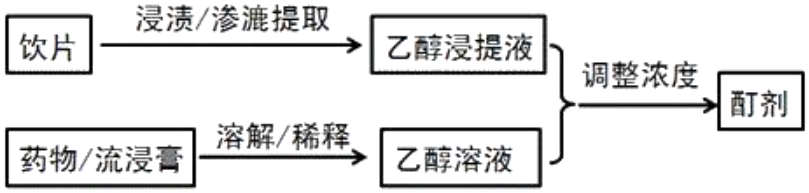
（2）温浸法 药材在 40℃～60℃的条件下进行浸渍的方法。适宜于耐热药材制备酒剂。将药材加工炮制合格后，置适宜的容器中，加入规定量蒸馏酒，搅匀密闭，水浴或蒸汽加热至微沸后立即取下，倾入另一有盖容器中，密闭，室温下浸渍 30 天以上，每日搅拌 1～2 次，滤过，压榨药液，榨出液与滤液合并。本法温度高，药用成分浸出完全，时间短，但澄明度较差，且酒与挥发性成分易挥发损失，后面同冷浸法处理。

（3）渗漉法 以蒸馏酒为溶剂，按渗漉法操作，收集渗漉液，根据处方加入矫味剂，搅匀密闭，静置一段时间，过滤后灌装。

（4）回流热浸 以白酒为溶剂，回流提取至白酒近无色，合并，加入蔗糖或炼蜜。

（2）酊剂的制备方法

酊剂的制备工艺流程为：



酊剂可用浸渍法、渗漉法和稀释法制备。

1.溶解法和稀释法 取药材粉末或流浸膏，用规定浓度的乙醇溶解或稀释到规定体积，静置，必要时过滤。溶解法适于化学药品及中药有效部位的酊剂。

2.浸渍法 取适当粉碎的药材，置有盖容器中，加入溶剂适量，密闭，搅拌或振摇，浸渍 3-5 日或规定时间，取上清液；药渣再浸渍至有效成分充分溶出，合并浸出液，加溶剂至规定量后，静置 24 小时，滤过，既得。

（3）渗漉法 用适量溶剂渗漉，至渗漉液达到规定量后，静置，滤过，既得。

酊剂久置产生沉淀时，在乙醇量和有效成分含量符合各品种项下规定的情况下，可滤过出去沉淀。除另有规定外，酊剂应置遮光容器内密封，置阴凉处储存。

三、质量要求和检查

（一）酒剂质量要求和检查

1. **外观** 酒剂应澄清，贮存期间允许有少量摇之易散的沉淀。

2. **乙醇量** 照《中国药典》乙醇量测定法测定，应符合各品种项下的规定。

3. **总固体量** 酒剂一般应做总固体检查，并应符合各品种项下的有关规定。

4. **甲醇量检查** 照《中国药典》甲醇量检查法检查，应符合规定。

5. **装量** 照《中国药典》最低装量检查法检查，应符合规定。

6. **微生物限度** 照《中国药典》微生物限度检查法检查，细菌数每 1ml 不得超过 500 个，霉菌和酵母菌每 1ml 不得过 100 个，大肠埃希菌每 1ml 不得检出。

（二）酊剂质量要求和检查

酊剂应为澄清液体，久置产生沉淀时，在乙醇量和有效成分含量符合各品种项下规定的情况下，可滤过除去沉淀。

酊剂的乙醇量、药物含量等按《中国药典》附录方法测定，应符合规定。装量与微生物限度标准见合剂。

例 三两半药酒的制备

【处方】 当归 100 g 黄芪（蜜炙）100 g 牛膝 100 g 防风 50 g

【制法】 以上 4 味，粉碎或粗粉，按渗漉法，用白酒 2 400 ml 与黄酒 8 000 ml 的混合液作溶剂，浸渍 48 小时后，缓缓渗漉，在渗漉液中加入蔗糖 840 g 搅拌溶解后，静置，滤过，即得。

【功能与主治】 益气活血，祛风通络。用于气血不和，四肢疼痛，感受风湿，筋脉拘挛。

【用法与用量】 口服，一次 30~60 ml，一日 3 次。

【注意】 高血压患者慎用，孕妇忌服。

实训三　枸杞药酒的制备

一、实训提要

二、实训内容

【处方】　枸杞子 250 克，熟地黄、黄精(蒸)各 50 克、百合、制远志各 25 克，白酒 5000 毫升，白糖 500 克。

【试剂与仪器】　砂锅或夹层煎煮锅、台秤、纯化水、纱布、塘瓷盆、漏斗、滤纸、密度计、烧杯（1000ml）等。

【制法】 将前 5 味研成粗末，入布袋，置容器中，加入白酒，加盖隔水蒸至沸腾，倾入缸中，密封，浸泡 30-40 天后，每日搅拌 1 次。至时取出药袋．再将布袋压榨取汁入缸，加入白糖，搅拌，静置数日，过滤去渣，即成。

任务 1 温浸法操作

【培训目标】

1.掌握 GZZ500 型可倾式中药蒸煮夹层锅的标准操作规程。

2.掌握温浸法操作工艺。

【培训内容】

一、相关知识

浸泡滋补类药酒，宜选用黄酒或低度白酒。处方中若同时有动植物药，应分开浸泡，服用时在混合均匀。因动物药中有丰富的脂肪和蛋白质，需长时间浸泡，而植物药浸泡时间相对较短。

二、操作

（一）使用设备 GZZ500 型可倾式中药蒸煮夹层锅

（二）物料 处方中物料

（三）准备

1.设备运行前：本设备属Ⅰ类压力容器，操作人员须经培训合格后，持证上岗；操作人员必须熟悉本机的结构、性能,工作原理、调整方法、操作方法及保养知识；检查设备状态标志，是否符合生产要求。

2. 设备使用时，接入的蒸汽管道须经减压后，方可与本夹层锅连接，且压力不得超过 0.3Mpa；.进汽安全阀须经计量管理部门将开启压力调至≤0.3Mpa；检查各紧固件是否松动，运转部位是否清洁无障碍物；

（四）操作

1.装锅前要检查锅底放液管短的不锈钢球阀密封性能是否良好，绝不允许有滴漏；

2. 将处方中物料，加入蒸煮锅中（不超过锅内容积的 2/3 为宜）；

3. 打开蒸汽总阀，再开直通或夹层进汽阀；

4.通入蒸汽时，应先把排放冷气的旋塞打开，将夹层内的冷气全部排出后，再

关闭旋塞；应 控制进汽量，使蒸汽缓慢进入夹层内，蒸汽压力维持在规定范围；

5.通入蒸汽后,检查各部是否有漏气现象，如有漏气及时进行处理；

6.药液沸腾后,应控制进气量,可适当搅拌，使药液不溢出为宜；

7.蒸煮结束，关闭所有进汽阀，然后打开冷却水；

8.温度适宜后，出料；

9.将夹层内的冷凝水放完。

三、注意事项

1.本设备属Ⅰ类压力容器，应定期接受主管部门的监督、检查，操作人员必须经培训合格后，持证上岗；

2.通入蒸汽时，应先把排放冷气的旋塞打开，将夹层内的冷气全部排出后，再关闭旋塞；

3.控制进汽量，使蒸汽缓慢进入夹层内，缓慢升压；

4.使用完毕后，及时清洁锅体内外；

5.下料时，绝不允许进入锅内下药；

6.设备维修检查应关闭蒸汽；

7.如遇停电停汽时，应及时关闭蒸汽，以免发生意外。

8.异常情况处理：蒸煮过程中，如发现药液滴漏或压力超常现象，应立即停汽检查，并报车间维修人员。

【能力测评】

1.能独立使用 GZZ500 型可倾式中药蒸煮夹层锅。

2.能及时发现并解决使用过程中的问题。

项目五 注射剂

第一节 概述

一、注射剂的定义

注射剂(inject)系指药材经提取、纯化后制成的供注入体内的溶液、乳状液、混悬液，及供临用前配制或稀释成溶液的粉末或浓溶液的无菌制剂。可分为注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。

二、注射剂的分类

1.按分散系统分类

（1）注射液 包括溶液型或乳状液型注射液。可用于肌内注射、静脉注射或静脉滴注等。其中，供静脉滴注用的大体积（除另有规定外，一般不小于 100ml）注射液也称静脉输液。

（2）注射用无菌粉末 系指供临用前用适宜的无菌溶液配制成溶液的无菌粉末或无菌块状物。可用适宜的注射用溶剂配制后注射，也可用静脉输液配制后静脉滴注。无菌粉末用冷冻干燥法或喷雾干燥法制得；无菌块状物用冷冻干燥法制得。

（3）注射用浓溶液 系指临用前稀释供静脉滴往用的无菌浓溶液。

2.按给药途径分类

(1)肌内注射剂 注射于肌肉组织中。一次剂量一般在 5ml 以下，除水溶液外，还可注射油溶液、混悬液、乳浊液。药物吸收比皮下注射快。

(2)静脉注射剂 药液直接注入血管，起效最快。分静脉推注和静脉滴注，前者一次注射量在 50ml 以下，后者用量可达数千毫升。静脉注射剂主要是水溶液，少数为乳浊液(宜为 O/W 型)，油溶液、混悬液一般不能静脉注射。除另有规定外，静脉注射剂不得加抑菌剂。

(3)皮内注射剂 注射于表皮与真皮之间，一次注射量在 0.2ml 以下。用于过敏试验或疾病诊断，如青霉素皮试液等。

(4)皮下注射剂 注射于真皮与肌肉之间的松软组织内，药物吸收较慢，一般用量为 1～2ml。皮下注射剂主要是水溶液，刺激性药物不宜皮下注射。

(5)脊椎注射剂 药液注入脊椎四周蛛网膜下腔内。由于此处神经组织比较敏感，且脊髓液循环慢，所以脊椎注射剂的一次剂量不得超过 10ml，且 pH 应呈中性，渗透

压须与脊髓液相等，不得加抑菌剂。

此外，还有穴位注射剂、关节腔注射剂、腹腔注射剂等；某些抗肿瘤药物还可动脉内注射，产生靶向作用。

3.新型注射剂

（1）微球注射剂 将药物结合于微球载体中通过皮下或肌肉给药，可使药物缓慢释放，改变其体内转运过程，延长在体内的作用时间（可达 1～3 个月），大大减少用药次数，明显提高患者用药的顺应性。

（2）脂质体注射剂 由脂质双分子层形成的粒径在纳米级别的囊泡，可将毒副作用大、稳定性差、降解快的药物包裹在脂质体内，携带药物浓集于病灶部位，达到靶向给药的目的，从而提高疗效、降低毒性、增强稳定性。

（3）微乳及亚微乳注射剂 具有提高药物溶解度、易制备、靶向和缓控释等优点。

（4）无针注射释药系统 无针释药系统的释药原理是采用经皮释药的粉末/液体喷射手持器具，利用高压气体（氦气等）将药物粉末/液滴瞬时加速至 750 米/秒，经皮肤细胞进入皮内。

（5）包合物注射剂、纳米粒注射剂及储库型控释注射剂等。

三、注射剂的特点

与一般化学药品注射剂一样具有以下特点：

⑴药效迅速，剂量准确，作用可靠。因为药物不经过消化系统和肝脏直接吸收入血，不受消化液的破坏和肝脏的代谢，尤其是静脉注射，无吸收过程，故适于抢救危急病人。

⑵适用于不宜口服的药物。如青霉素、胰岛素口服易被消化液破坏，链霉素、庆大霉素口服不易吸收等，可制成注射剂而发挥作用。

⑶适用于不宜口服给药的患者。如不能吞咽、昏迷或严重呕吐不能进食患者，可注射给药和补充营养。

⑷产生局部的定位作用。如局麻药产生局部定位作用，用于牙科和麻醉科；某些药物通过注射给药延长作用时间，如激素关节内注射等。

⑸定向作用。注射脂质体或乳剂，药物大多定向分布在肝、脾等器官，临床用于治疗癌症。

⑹使用不便，注射疼痛。注射剂一般不能自己使用，应由经专门训练的护士注

射；注射时有局部刺激，某些药物本身也可引起刺激。

(7)价格贵。注射剂质量要求高，生产过程复杂，需要较高的设备条件，所以生产费用大。

此外，中药注射剂成分复杂多样、质量难以控制，并具有中医辨证特色（表 5-1）。

5-1 中药注射剂与化学药品注射剂比较

	中药注射剂	化学药品注射剂
处方组成	原料（具有法定标准的有效成份、有效部位、提取物、药材、饮片等；药材一般应固定品种、药用部位、产地、产地加工、采收期等。以炮制品入药的应明确详细的炮制方法）、辅料	原料药、辅料
处方特点	从中药和天然药物的单方和复方中提取的有效物质	药物与适宜溶剂或分散介质制成
处方筛选和优化	中药、天然药物注射剂的处方（配伍及配比）及临床使用方法的确定，需要有相关的药效学及毒理学、药代动力学等研究结果的支持。同时，根据临床用药安全、有效、方便的原则，注射给药途径应该是解决口服等其他非注射给药途径不能有效发挥作用时的剂型选择。	结合制备工艺研究，以外观、色泽、澄明度、pH、含量、有关物质、细菌内毒素或热原、不溶性微粒外等为评价指标，还应包括稳定性评价
工艺特点	有中药材的提取和精制工艺	结合具体药物及辅料的理化性质（如容易氧化的药物工艺中应采用充氮、除氧等措施），选择适当的制备工艺
质量标准	除应符合现行版《中国药典》一部附录制剂通则“注射剂”项下要求外，还应建立色泽、pH 值、重金属（汞、铅、镉、铜）、砷盐、炽灼残渣、总固体、草酸盐、钾离子、树脂、蛋白质、鞣质、降压物质、异常毒性检查及刺激、过敏、溶血与凝聚试验等检查项目，注射用无菌粉末应检查水分。此外，有效成份注射剂应对主成份以外的其他成份的种类及含量进行必要的控制。	药品名称，含量限度、性状、鉴别、pH 值/酸碱度、渗透压、澄清度与颜色（或溶液的澄清度与颜色）、有关物质、干燥失重/水分（注射用粉末）、细菌内毒素/热原、无菌、不溶性微粒、重金属、可见异物、装量/装量差异、含量（效价）测定、类别、规格、贮藏、有效期。抗生素类还应包括异常毒性、升压物质、降压物质等

四、注射剂的质量要求

《中国药典》规定，除另有规定外，注射剂应进行以下相应检查：

1.装量 注射液和注射用浓溶液照下述方法检查，应符合规定。

检查法 标示装量不大于 2ml 者取供试品 5 支，2ml 以上至 50ml 者取供试品 3 支，开启时注意避免损失，将内容物分别用相应体积的干燥注射器及注射针头抽尽，然后注入经标化的量入式量筒内（量筒的大小应使待测体积至少占其额定体积的

40%），在室温下检视。测定油溶液的装量时，应先加温摇匀，再用干燥注射器及注射针头抽尽后，同前法操作，放冷，检视。每支的装量均不得少于其标示量。

标示装量为 50ml 以上的注射液及注射用浓溶液照最低装量检查法（附录XⅡ C）检查，应符合规定。

2. 装量差异 除另有规定外，注射用无菌粉末照下述方法检查，应符合规定。

检查法 取供试品 5 瓶（支），除去标签、铝盖，容器外壁用乙醇擦净，干燥，开启时注意避免玻璃屑等异物落入容器中，分别迅速精密称定，倾出内容物，容器用水或乙醇洗净，在适宜条件下干燥后，再分别精密称定每一容器的重量，求出每瓶（支）的装量与平均装量。每瓶（支）装量与平均装量相比较，应符合表中规定。如有 1 瓶（支）不符合规定，应另取 10 瓶（支）复试，均应符合规定。

平均装量	装量差异限度
0.05g 及 0.05g 以下	±15%
0.05g 以上至 0.15g	±10%
0.15g 以上至 0.50g	±7%
0.50g 以上	±5%

凡规定检查含量均匀度的注射用无菌粉末，一般不再进行装量差异检查。

3. 渗透压摩尔浓度 除另有规定外，静脉输液及椎管注射用注射液按各品种项下的规定，照渗透压摩尔浓度测定法（附录XI F)检查，应符合规定。

4. 无菌 照无菌检查法（附录ⅩIII B）检查，应符合规定。

5. 热原或细菌内毒素 除另有规定外，静脉用注射剂按各品种项下的规定，照热原检查法（附录ⅩIII A)或细菌内毒素检查法（附录ⅩIII D)检查，应符合规定。

6. 可见异物 除另有规定外，照可见异物检查法（附录XI C)检查，应符合规定。

7. pH 中药注射剂 pH 要求与血液相等或接近，考虑到不同药物在不同环境中溶解度和稳定性的不同，而且机体具有一定的缓冲能力，故注射剂的 pH 一般控制在 4～9 的范围内，但同一品种的 pH 值允许差异范围不超过 1.0。

8. 不溶性微粒 除另有规定外，溶液型静脉用注射液、溶液型静脉用注射用无菌粉末及注射用浓溶液照不溶性微粒检查法（附录IX R)检查，应符合规定。

输液剂(装量≥100 ml)还必须检查不溶性微粒，规定每 1 ml 中含 10μm 以上的不溶性微粒不得超过 20 粒，含 25μm 以上的不溶性微粒不得超过 2 粒。

第二节 热原

一、热原的定义、组成与性质

1.定义与组成

热原是微生物的尸体及其代谢产物。大多数微生物能产生热原，其中致热能力最强的是革兰阴性杆菌所产生的热原。

热原是微生物产生的一种内毒素，由磷脂、脂多糖和蛋白质等所组成，其中脂多糖具有特别强的致热性和耐热性。热原分子量越大，致热作用越强。注入体内的输液中含热原量达 1μg/kg 时就可引起热原反应。含有热原的输液进入体内后，有约 30min 的潜伏期，就使人体体温迅速上升，伴有寒颤、头痛、出汗、恶心呕吐；严重者体温达 40℃，出现昏迷、虚脱，甚至有生命危险。

2.性质

热原除具有很强的致热性外，还具有下列性质：

(1)耐热性 热原在 100℃加热 1h 不被分解破坏，180℃/3～4h、200℃/60min、250℃/30～45min 或 650℃/1min 可使热原彻底破坏。因此，玻璃制品如生产过程中所用的容器和注射时使用的注射器等，均可利用高温破坏热原。

(2)水溶性 热原能溶于水，似真溶液。但其浓缩液带有乳光，故带有乳光的水和药液，热原不合格。生产时所用的各种管道可用大量注射用水冲洗以除去热原。

(3)不挥发性 热原本身不挥发，但可随水蒸气雾滴带入蒸馏水中，故用蒸馏法制备注射用水时，蒸馏水器应有隔沫装置。

(4)滤过性 热原与细菌的毒素一样，能通过一般滤器进入滤液中，即使是微孔滤膜也不能截留。但活性炭能吸附热原，从而将热原过滤除去；超滤装置也可除去热原。

(5)不耐强酸、强碱、强氧化剂 热原能被盐酸、硫酸、氢氧化钠、高锰酸钾、重铬酸钾等破坏。

(6)其他 超声波或阴离子交换树脂也能一定程度上破坏或吸附热原。

二、热原污染的途径

1.从溶剂中带入

这是注射剂出现热原的主要原因，冷凝的水蒸气中带有非常小的水滴(称飞沫)

即可将热原带入。制备注射用水时不严格或储存过久均会污染热原。因此，生产的注射用水应定时进行内毒素检查，药典规定供配制用的注射用水必须在制备后 12h 内使用。GMP 规定注射用水采用 70℃以上保温循环。

2.从原料中带入

原料质量不好、包装不严、贮存不当均会被细菌污染，产生热原，某些注射剂原料为营养性药物如葡萄糖、中药材提取物等特别适宜细菌生长，产生热原。另外，用生物方法生产的药品很易带入致热物质，如抗生素、水解蛋白质、右旋糖酐等。

3.从容器、用具和管道中带入

凡配制、输送、过滤、灌装注射剂的生产设施与设备，若洗涤不净或未经灭菌，其残存的污垢、水滴，或被微生物污染均能产生热原。所以操作前均应按规定严格处理，合格后方能使用。

4.生产过程中污染

室内卫生条件不好、操作时间过长、装置不密闭、灭菌不完全或操作不符合要求、包装封口不严、输液瓶口不圆整或薄膜及胶塞质量不好等，均会增加污染细菌的机会，从而产生热原。故注射剂生产时应严格操作要求，尽量缩短操作时间，灌封后和注射剂应及时灭菌，减少细菌繁殖的机会。

5.从输液器中带入

临床所用的器具如注射器、输液瓶、胶皮管及针头等均应洗净，及时消毒，否则可能被细菌污染而带入热原。

三、除去热原的方法

1.除去药液中热原的方法

(1)活性炭吸附法 即在配液时加入 0.05%～0.5%(w/v)的针用一级活性炭，煮沸并搅拌 15min，即能除去大部分热原，且活性炭还有脱色、助滤、除臭作用。但活性炭也会吸附部分药液溶液中的药物成分，如生物碱、黄酮等，故使用时注意控制用量。此外，将 0.2%活性炭与 0.2%硅藻土合用，吸附除热原效果较好，如处理 20%甘露醇注射剂即可用此法除去热原。

(2)离子交换法 热原在水溶液中带负电，可被阴离子交换树脂所交换，但其易饱和，须经常再生。

(3)凝胶过滤法 也称分子筛滤过法，利用热原与药物分子量的差异，将两者分

开。但当两者分子量相差不大时，不宜使用。

(4)超滤法 超滤膜的膜孔仅为1～20nm，故可有效去除药液中的细菌与热原。

2.除去器具上热原的方法

(1)酸碱法 因热原能被强酸、强碱或强氧化剂等破坏，所以玻璃容器、用具及输液瓶等均可使用重铬酸钾-硫酸清洁液浸泡以破坏热原。

(2)高温法 注射用针头、针筒及玻璃器皿等，洗净烘干后，在180℃加热2h或250℃加热30min以上处理破坏热原。

3.除去溶剂中热原的方法

(1)蒸馏法 利用热原的不挥发性来制备注射用水，因热原又具有水溶性，所以蒸馏器要有隔沫装置，挡住雾滴的通过，避免热原进入蒸馏水中。

(2)反渗透法 用醋酸纤维素膜和聚酰胺膜制备注射用水可除去热原，与蒸馏法相比，具有节约热能和冷却水的优点。

四、热原检查法

1.家兔发热试验法

热原检查目前各国药典法定的方法仍为家兔致热试验法，属限度试验。它是将一定量的供试品，由静脉注入家兔体内，在规定时间内观察体温的变化情况，如家兔体温升高的度数超过规定限度即认为有热原反应。具体试验方法和结果判断标准见《中国药典》2010年版二部附录。

本法结果准确，但费时较长、操作繁琐，不利于连续生产。

2.鲎试验法

鲎试验法的原理是利用动物鲎的变形细胞溶解物与引起热原反应的细菌内毒素之间可产生的凝胶反应，从而定性或定量地测定内毒素。本法操作简单、结果迅速可得、灵敏度高。但本法对革兰阴性菌以外的内毒素不敏感，故还不能完全代替家兔发热试验法。常用于某些不能用家兔进行热原检测的品种，如放射性药品、肿瘤抑制剂等；也适用于生产注射用药品，检测中间产品是否污染热原。

第三节 注射剂的溶剂与附加剂

一、注射剂常用的溶剂

（一）制药用水的种类及应用

1．饮用水 为天然水经净化处理所得的水，其质量必须符合现行中华人民共和国国家标准《生活饮用水卫生标准》。饮用水可作为药材净制时的漂洗、制药用具的粗洗用水。除另有规定外，也可作为饮片的提取溶剂。

2．纯化水 为饮用水经蒸馏法、离子交换法、反渗透法或其他适宜的方法制备的制药用水。不含任何附加剂，其质量应符合二部纯化水项下的规定。

纯化水可作为配制普通药物制剂用的溶剂或试验用水；可作为中药注射剂、滴眼剂等灭菌制剂所用饮片的提取溶剂；口服、外用制剂配制用溶剂或稀释剂；非灭菌制剂用器具的精洗用水。也用作非灭菌制剂所用饮片的提取溶剂。纯化水不得用于注射剂的配制与稀释。

纯化水有多种制备方法，应严格监测各生产环节，防止微生物污染，确保使用点的水质。

3．注射用水 纯化水经蒸馏所得的制药用水，可作为配制注射剂的溶剂或稀释剂，静脉用脂肪乳剂的水相及注射用容器的精洗，也可作为眼用制剂配制的溶剂。

4．灭菌注射用水 为注射用水按照注射剂生产工艺制备所得。不含任何添加剂。主要用于注射用灭菌粉末的溶剂或注射剂的稀释剂。其质量应符合二部灭菌注射用水项下的规定。

灭菌注射用水灌装规格应适应临床需要，避免大规格、多次使用造成的污染。

（二）注射用水

1.注射用水质量要求 注射用水是注射剂最为常用的溶剂。注射用水的质量要求在药典中有严格规定，除蒸馏水的检查项目如酸碱度、氧化物、硫酸盐、钙盐、铵盐、二氧化碳、易氧化物、不挥发物及重金属均应符合规定外，热原检查必须合格。

2. 注射用水的制备 注射用水的制备，目前我国药典收载的方法是蒸馏法。为保证注射用水的质量，应减少原水中的细菌内毒素，监控各生产环节，防止污染。蒸馏法制备注射用水的蒸馏设备，主要有塔式蒸馏水其、多效蒸馏水器和气压式蒸馏水器几种，后两者现在应用较广泛。

注射用水储罐和输送管道所用材料应无毒、耐腐蚀，储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器，管道的设计和安装应避免死角、盲管。注射用水系统应定期清洗与消毒，注射用水的制备、储存和分配应能防止微生物滋生，一般应在注射用水可采用 70℃以上保温循环。

（三）注射用油

常用的注射用油为植物油，需精制。国内主要是供注射用的大豆油，为淡黄色澄明液体，无臭或几乎无臭；酸值不大于 0.1，皂化值为 188～195，碘值为 126～140。注射用油常作为类固醇激素、油溶性维生素、游离生物碱、挥发油等药物的溶剂，以油为溶剂的注射剂仅供肌内注射，有延效作用。

（四）其他注射用溶剂

注射用其他溶剂还有乙醇、丙二醇、聚乙二醇、甘油、二甲基乙酰胺等，常用来增加药物溶解度或提高药物稳定性，应严格限制其用量。

二、注射剂常用的附加剂

为确保注射剂的安全、有效和稳定，除主药和溶剂外还可加入其他物质，这些物质统称为附加剂。附加剂种类不同，在注射剂中的作用不同，常用的附加剂有以下几种类型。

（一）增加药物溶解度的附加剂

配制注射剂时，对于溶解度较小，不能满足临床要求的药物，须采用适宜的方法来增加药物溶解度。增溶剂和助溶剂是常用的增加药物溶解度的附加剂，应选用安全性好的增溶剂和助溶剂，如卵磷脂、泊洛沙姆 188 等。

（二）防止药物氧化的附加剂

1．惰性气体 利用惰性气体除氧，可有效防止药物氧化。注射液生产中，通常在配液时将惰性气体通入注射用水中或在灌封时通入安瓿中以驱除溶剂或容器中的氧气。常用的惰性气体有 N_2 和 CO_2，使用时应注意 CO_2 可能改变某些药液的 pH 值，且遇到钙、镁等离子容易产生沉淀，惰性气体必须净化后使用。

2．抗氧剂 抗氧剂是一些比药物更易氧化的物质，当抗氧剂与药物共存时，空气中的氧气首先与抗氧剂发生反应，消耗氧气，从而保护药物不被氧化。常用的水溶性抗氧剂有焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、硫代硫酸钠等，其中前两种适用于偏酸性药液，后两种适用于偏碱性药液。常用的油溶性抗氧剂有叔丁基对羟基茴香醚（BHA）和二丁甲苯酚（BHT）等。

3．金属离子螯合剂 微量的金属离子对氧化反应有显著的催化作用，这些金属离子可能来源于原辅料、溶剂、容器以及操作过程中使用的工具等。因此，在配制注射液时加入金属螯合剂，可消除金属离子对氧化反应的影响，常用的金属螯合剂为依地酸二钠（EDTA-2Na），也可用枸橼酸盐或酒石酸盐等。

（三）抑制微生物的附加剂

为防止污染，多剂量包装的注射液可加适宜的抑菌剂，常用的抑菌剂有 0.5%的苯酚、0.3%的甲酚和 0.5%的三氯叔丁醇等。加有抑菌剂的注射液，仍应用适宜的方法灭菌，静脉输液与脑池内、硬膜外、椎管内用的注射液均不得加抑菌剂。除另有规定外，一次注射量超过 15ml 的注射液，不得加抑菌剂。加有抑菌剂的注射剂，在标签中应标明所加抑菌剂的名称与浓度。

（四）调节 pH 值的附加剂

为增加药物稳定性，减少对机体的局部刺激性，确保用药安全，注射剂往往需要调节 pH 值。注射剂的 pH 值一般要求控制在 4～9 的范围内，尽量与血液相等或接近（血液的 pH 约 7.4），常用的 pH 值调节剂有盐酸、枸橼酸及其盐、氢氧化钠、碳酸氢钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠等。

（五）调节渗透压的附加剂

1．等渗溶液 等渗溶液指与血浆渗透压相等的溶液，如 0.9%的氯化钠、5%的葡萄糖溶液。静脉注射时，低渗溶液容易使红细胞胀大破裂，造成溶血现象；高渗溶液容易引起红细胞萎缩，有形成血栓的可能，但只要注射速度足够慢，血液可自行调节使渗透压很快恢复正常。注入机体内的液体一般要求等渗，肌内注射可耐受 0.45%～2.7%的氯化钠溶液（相当于 0.5～3 个等渗浓度），静脉注射应调整为等渗或偏高渗，脊椎腔内注射，必须调节至等渗。

2．等渗调节 临床应用的药物溶液大多数浓度低，渗透压低，需加入一定量的渗透压调 节剂调为等渗方可使用，注射剂中常用的渗透压调节剂为氯化钠和葡萄糖。常用的渗透压调整计算方法有以下两种。

（1）冰点降低法 冰点降低法调节渗透压的依据是冰点相同的稀溶液具有相等的渗透压。血浆冰点为 - 0.52℃。因此，任何溶液冰点降低为 - 0.52℃时，即与血浆等渗。等渗调节剂的用量可按下式计算。

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

式中 W 为配制等渗溶液需加等渗调节剂的量（g/100ml），a 为药物溶液的冰点下降度数， b 为所用等渗调节剂 1%溶液的冰点下降度数。

例：配制 2%的盐酸普鲁卡因注射液 100ml，需加多少克氯化钠，可调为等渗溶液？

查表 5-2 可知，a =0.12×2=0.24，b =0.58。则

$$W = \frac{0.52 - 0.24}{0.58} = 0.48g$$

即需加入 0.48g 氯化钠可使 2%的盐酸普鲁卡因注射液 100ml 成为等渗溶液。

（2）氯化钠等渗当量法 氯化钠等渗当量指与药物 1g 呈现等渗效应的氯化钠的量，一般用 E 表示。查出药物的氯化钠等渗当量后，可计算出等渗调节剂的用量，计算公式如下：

$$X=0.009V-EW$$

式中 X 为配成 Vml 等渗溶液需加入氯化钠的克数；E 为药物的氯化钠等渗当量；W 为 Vml 溶液内所含药物的克数；0.009 为每 1ml 等渗氯化钠溶液中所含氯化钠的克数。

例：配制 1%的盐酸普鲁卡因注射液 200ml，应加入多少克氯化钠，使成为等渗溶液？

查表 5-1 可知，盐酸普鲁卡因的氯化钠等渗当量 E 为 0.18，且 1%盐酸普鲁卡因注射液 200ml 含主药量为 1%×200=2g。则

$$X=0.009\times200-0.18\times2=1.44g$$

即配制 1%盐酸普鲁卡因注射液 200ml，应加入 1.44g 氯化钠使其成为等渗溶液。

表 5-2 一些药物水溶液的冰点降低值与氯化钠等渗当量

药物名称	1%（g/ml）水溶液冰点降低值（℃）	1g 药物的氯化钠等渗当量（E）
硼酸	0.28	0.47
盐酸乙基吗啡	0.19	0.15
硫酸阿托品	0.08	0.10
盐酸可卡因	0.09	0.14
氯霉素	0.06	
依地酸钙钠	0.12	0.21
盐酸麻黄碱	0.16	0.28
无水葡萄糖	0.10	0.18
葡萄糖（H_2O）	0.091	0.16
氢溴酸后马托品	0.097	0.17
盐酸吗啡	0.086	0.15
碳酸氢钠	0.381	0.65

氯化钠	0.58	
青霉素 G 钾		0.16
硝酸毛果芸香碱	0.133	0.22
吐温-80	0.01	0.02
盐酸普鲁卡因	0.12	0.18
盐酸丁卡因	0.109	0.18

3．等张溶液 等张溶液指渗透压与红细胞膜张力相等的溶液。在等张溶液中，红细胞的体积不会发生变化，更不会导致溶血。等渗和等张溶液定义不同，等渗溶液不一定等张，等张溶液亦不一定等渗。对有些药物来说，它们的等渗和等张浓度相等。如 0.9%的氯化钠溶液。但还有一些药物如盐酸普鲁卡因、甘油、丙二醇等，其等渗溶液注入体内，还会发生不同程度的溶血现象，这时一般还需加入氯化钠、葡萄糖等调节至等张浓度方可注射。

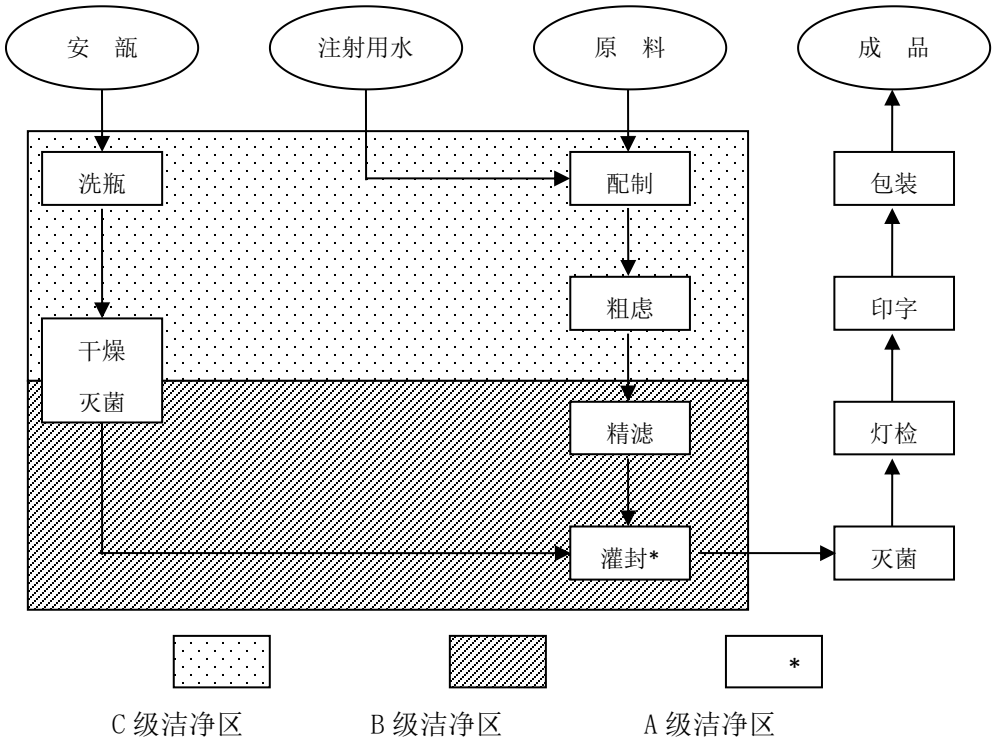
在新产品试制中，即使所配制的溶液为等渗溶液，为用药安全，亦应进行溶血试验，必要时加入氯化钠、葡萄糖等调节为等张溶液。

（六）其他附加剂

注射剂中的附加剂还能发挥局部止痛，乳化、助悬、延效等作用。如局部止痛剂常用苯甲醇、三氯叔丁醇、利多卡因、盐酸普鲁卡因，乳化剂常用卵磷脂、泊洛沙姆 188，助悬剂可用羟丙甲纤维素（HPMC），延效剂可用聚维酮（PVP）等。

第四节 注射剂的制备

一、注射剂的生产工艺流程



二、注射剂的容器与处理

注射剂的容器主要有安瓿、橡胶塞小瓶和输液瓶，也可采用塑料容器如塑料输液袋、塑料安瓿等。我国目前水针剂生产所用的容器均为安瓿。为避免折断安瓿瓶颈时产生玻璃屑、微粒进入安瓿污染药液，国家食品药品监督管理局(SFDA)已强制推行曲颈易折安瓿。易折安瓿有两种，色环易折安瓿和点刻痕易折安瓿。色环易折安瓿是将一种膨胀系数高于安瓿玻璃两倍的低熔点粉末熔固在安瓿颈部成为环状，冷却后由于两种玻璃的膨胀系数不同，在环状部位产生一圈永久应力，用力一折即可平整折断，不易产生玻璃碎屑。点刻痕易折安瓿是在曲颈部位有一细微刻痕，在刻痕中心标有直径 2mm 的色点，折断时，施力于刻痕中间的背面，折断后，断面应平整。

目前安瓿多为无色，有利于检查药液的可见异物。对需要遮光的药物，可采用琥珀色玻璃安瓿。琥珀色可滤除紫外线，适用于光敏药物。琥珀色安瓿含氧化铁，痕量的氧化铁有可能被药液浸取而进入产品中，如果产品中含有的成分能被铁离子催化，则不能使用琥珀色玻璃容器。安瓿容积有 1ml、2ml、5ml、10ml、20ml 等规格。

（一）安瓿的质量要求及检查

1．安瓿的质量要求 安瓿用来灌装各种性质不同的注射液，不仅在制造过程中需经高温灭菌，而且应适合在不同环境下长期储藏。因此，注射剂玻璃容器应达到以下质量要求：①无色透明，洁净无污物附着；②具有低的膨胀系数、优良的耐热性，使之不易冷爆破裂；③熔点较低，易于熔封；④不得有气泡、麻点及砂粒；⑤有足够的机械强度，抗冲击强度，能耐受热压灭菌所产生的压力并能避免在生产、装运和保存过程中可能造成的破损；⑥具有高度的化学稳定性，不与注射液发生物质交换。

2．安瓿的检查 为了保证注射剂的质量，安瓿在使用前应经过一系列物理和化学检查。物理检查内容主要有安瓿外观、尺寸、应力、清洁度、热稳定性等；化学检查内容主要有容器的耐酸、碱性和中性检查等。理化性能合格后，必要时进行装药试验，装药试验主要是检查安瓿与药液的相容性，证明无影响方能使用。

（二）安瓿的洗涤设备

1．安瓿的洗涤 经割圆后的安瓿，一般均需进行热处理。热处理又称灌水蒸煮，即将已圆口的安瓿灌满蒸馏水、去离子水或0.5%～1%盐酸水溶液，于100℃蒸煮30分钟，使玻璃表面的硅酸盐水解，除去微量的碱和金属离子，以提高安瓿的化学稳定性。热处理后的安瓿再进行洗涤。安瓿的洗涤设备一般有以下几种：

（1）喷淋式安瓿洗涤机组 机组由喷淋机、甩水机、蒸煮箱、水过滤器及水泵等机件组成。喷淋机主要由传送带、淋水板及水循环系统组成。这种生产方式的生产效率高，设备简单，曾被广泛采用。但这种方式存在占地面积大、耗水量多、而且洗涤效果欠佳等缺点。此法仅适用于5ml以下直颈安瓿的洗涤，洗涤质量不及气水加压喷射法。

（2）气水喷射式安瓿洗涤机组 适用于大规格安瓿和曲颈安瓿的洗涤，是目前水针剂生产上常用的洗涤方法。气水喷射式洗涤机组主要由供水系统、压缩空气及其过滤系统、洗瓶机等三大部分组成。洗涤时，利用洁净的洗涤水及经过过滤的压缩空气，通过喷嘴交替喷射安瓿内外部，将安瓿洗净。洗涤水与压缩空气的压力一般控制在294.2～392.3kPa左右。冲洗顺序为气→水→气→水→气，洗4～8次。最后一次洗涤用水应是经过微孔滤膜精滤的注射用水。

整个机组的关键设备是洗瓶机，而关键技术是洗涤水和空气的过滤，以保证洗瓶符合要求。

（3）超声波安瓿洗涤机组 利用超声技术清洗安瓿是国外制药工业近二十年来新发展起来的一项新技术。在液体中传播的超声波能对物体表面的污物进行清洗。它具有清洗洁净度高、清洗速度快等特点。特别是对盲孔和各种几何状物体，洗净效果独特。目前国内已有引进和仿制的超声波洗瓶机。但有报道认为，超声波在水浴槽中易造成对边缘安瓿的污染或损坏玻璃内表面而造成脱片，应值得注意。

常用的安瓿洗瓶机如图 5-1，多为超声波与气水喷射洗涤联用，可自动完成从进瓶、超声波粗洗、瓶外壁精洗、瓶内壁精洗到出瓶的全套生产过程。采用超声波清洗技术，清除瓶内外粘附较牢固的物质；采用水、气压力交替喷射清洗，充分发挥清洗液及压缩空气的冲刷作用，有效地将容器内的异物及残留水排出。药厂生产一般将安瓿洗瓶机安装在安瓿干燥灭菌与灌封工序前，组成洗、烘、灌、封联动生产流水线。



图 5-1　安瓿洗瓶机

（三）安瓿的干燥与灭菌

1．常用的方法与设备　洗涤后的安瓿需干燥和灭菌，一般采用干热灭菌法，干燥和灭菌一次完成。

生产中常用的干燥灭菌设备为隧道式烘箱。隧道式烘箱按照加热方式不同，主要有两种形式，一种是电热层流干热灭菌烘箱，另一类是远红外线加热灭菌烘箱。

两种隧道式烘箱都是整个输送隧道在密封系统内，有 A 级层流净化空气保护不受污染。箱体内分三个区：预热区，高温灭菌区(温度≤350℃、灭菌时间≥5min)和低温冷却区，分别完成预热、高温灭菌和冷却过程，冷却后温度接近室温，以便下道工序进行灌装封口。隧道式烘箱前端可与洗瓶机相连，后端可与灌封机相连，组成联动生产线。

2．安瓿干燥与灭菌过程中应注意的问题 ①注意控制安瓿经过烘箱隧道的速度，根据设定温度安瓿在烘箱隧道内的时间应确保能达到干燥灭菌要求；②随时监控干燥灭菌质量，温度应保持在设定值，干燥灭菌后的安瓿应符合要求。

中药、天然药物注射剂基本技术要求

中药、天然药物注射剂的给药途径不同于传统剂型，大多数情况下，传统用药经验对注射剂处方组成的配伍及配比的指导作用有限。中药、天然药物注射剂的开发需要通过研究充分说明其安全性、有效性及必要性，并保证其质量的可控性。

（一）原料

1.中药、天然药物注射剂处方中的原料应为具有法定标准的有效成份、有效部位、提取物、药材、饮片等。无法定药品标准的原料，一般应按照《药品注册管理办法》中的有关规定提供相关研究资料，随制剂一起申报。无法定标准的提取物应建立其质量标准，并附于制剂质量标准后，仅供制备该制剂用。

2.注射剂所用原料应根据质量控制的要求，完善其质量标准，必要时增加相关质量控制项目。

3.处方中原料为批准文号管理的，应提供原料的合法来源及质量控制资料，包括生产企业、执行标准、批准文号、检验报告、购货发票、供货协议等。

4．注射剂用药材一般应固定品种、药用部位、产地、产地加工、采收期等。以炮制品入药的应明确详细的炮制方法。

三、中药注射液原液的制备

中药注射剂的处方组成可以是单方或复方。处方中的组分可以是有效成分、有效部位或净药材。因此中药注射剂原液有三种类型：一类是有效成分明确，比较单一的，如穿心莲、丹皮酚及银黄注射液等；二类是有效部位明确,非单一的，如山豆根总碱注射夜；三类是有效成分不明确或不完全明确，如复方丹参注射液、复方大青叶注射液等。其中一类和二类可根据有效成分和有效部位的特性选择合适的溶媒和方法进行提取、纯化分离。第三类，为使有效成分在提取中不损失，通常采用传

统的中药水煎剂和酒剂的制作方法，用水和乙醇提取有效成分，再用适宜的方法除去杂质，制成注射液。注射剂提取、精制方法可参照糖浆剂中有关浸出技术。本章重点介绍除去药液中鞣质的方法。

鞣质是多元酚的衍生物，中药植物药材中广泛存在，即溶解于水又溶解于醇，有较强的还原性，在酸、酶、强氧化剂存在或加热时，可发生氧化、水解、缩合反应，生成不溶性物质。中药水提液中所含鞣质用醇沉淀法不容易除尽，经灭菌会产生沉淀，影响澄明度，制剂的稳定性差。鞣质还与蛋白质形成不溶性鞣酸蛋白，注射时刺激疼痛，肌肉注射后会使局部组织发生硬结、疼痛。因此，注射液中鞣质必须进一步除去。目前常用的除鞣质方法有以下几种：

（一）明胶沉淀法与改良明胶沉淀法

明胶是一种蛋白质，与鞣质在水溶液中能形成不溶性的鞣质蛋白，因而可除鞣质，该反应在 pH4.0～5.0 时最灵敏。

1.明胶沉淀法 在中药水提浓缩液中，加入 2%～5%明胶溶液，至不产生沉淀为止，静置、滤过除去沉淀，滤液浓缩后，加乙醇，使含量达 75%以上，以除去过量明胶。

2.改良明胶沉淀法 水煎液浓缩，加入 2%～5%明胶后稍经放置，不须滤过即再加入乙醇至含酸量达 70%～80%，静置过夜，滤过即得，该法可降低明胶对中药中黄酮类成分和蒽醌类成分的吸附作用。

3.醇溶液调 pH 值法（碱性醇沉法） 将中药的水提液浓缩加入乙醇，使其含醇量达 80%或更高，冷处放置，滤除沉淀后，用 40%氢氧化钠调至 pH8，此时鞣质生成钠盐且不溶于乙醇而析出，经放置，即可滤过除去。

注意：醇浓度与 PH 越高，除鞣质越多。但有些酸性成分会被除掉，如黄芩苷，分子结构中有羧基，极易与氢氧化钠形成钠盐，即使醇溶液在 pH8 左右也有较多损失。故醇溶液调 PH 不易超过 8。

4.聚酰胺吸附法 聚酰胺又称锦纶、尼龙、卡普隆，是由酰胺聚合而成的高分子化合物。分子内含有许多酰胺键，可与酚类、酸类、醌类、硝基类化合物形成氨键而吸附这些物质。鞣质为多元酚的衍生物，亦可被吸附，从而达到除去的目的。

具体操作为：在中药水提浓缩液中，加入乙醇沉淀除去蛋白质、多糖等杂质后，将此醇液通过聚酰胺柱，醇液中的鞣质因其分子中的羟基与酰胺键形成氢键而被牢固吸附，其他成分却不被吸附或吸附力弱，用醇冲洗后，就可被洗脱，而鞣质被吸附除去。

5.铅盐沉淀法 醋酸铅在水溶液或醇溶液中能沉淀有机酸、酸性皂苷、树脂、鞣

质、色素、蛋白质等。碱式醋酸铅还能沉淀出某些含有醇基、酮类、醛基类物质，以及黄酮类、中性皂苷和少数生物碱。本法是利用此性质用铅盐从提取液中沉淀出有效成分或分离除去杂质。

由于铅盐对人体有害，溶液中过量的铅必须除尽。除铅的常用方法有：①硫酸和硫酸钠法；②硫化氢法。

6.其他方法 酸性水溶性沉淀法、超滤法等。

四、注射剂的配液与滤过

（一）配液与过滤岗位的洁净度要求

注射剂浓配间洁净度按C级、稀配间按B级要求，精滤后药液在B级洁净度下存放。室内相对室外呈正压，温度18～26℃、相对湿度45％～65％。

（二）配液与过滤常用的技术及设备

小容量注射剂主要由药物、溶剂及其他附加剂组成。供注射用的原料和辅料，必须符合中国药典所规定的各项检查与含量要求。某些品种，可另行制定内控标准。在大生产前，应做小样试制，检验合格后方可使用。

注射剂所用溶剂必须安全无害，并不得影响疗效和质量。一般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，也可用0.9%氯化钠溶液或其他适宜的水溶液。非水性溶剂常用的为植物油，主要为供注射用大豆油，其质量应符合“大豆油（供注射用）”标准；其他还有乙醇、丙二醇、聚乙二醇等溶液。

注射液配制前，应正确计算原辅料的用量，称量时应两人核对。若在制备过程中(如灭菌后)药物含量易下降，应酌情增加投料量。含结晶水药物应注意其换算。投料量计算方法参见第六章。

1．配液 注射液配制方法分为浓配法和稀配法两种。浓配法指将全部药物加入部分处方量溶剂中配成浓溶液，加热或冷藏后过滤，然后稀释至所需浓度，此法可滤除溶解度小的杂质。稀配法指将全部药物加入于全部处方量溶剂中，一次配成所需浓度，再行过滤，此法可用于优质原料。

在配制油性注射液时，先将注射用油经150℃干热灭菌1～2h，冷却至适宜温度(一般在主药熔点以下20～30℃)，趁热配制，过滤(一般在60℃以下)，温度不宜过低，否则粘度增大，不易过滤。

注射剂生产中配制药物溶液的容器是配液罐,配液罐应由化学性质稳定、耐腐蚀的材料制成，避免污染药液，目前药厂多采用不锈钢配液罐。配液罐在罐体上带有

夹层，罐盖上装有搅拌器，顶部一般装有喷淋装置便于配液罐的清洗。夹层既可通入蒸汽加热，提高原辅料在注射用水中的溶解速度；又可通入冷水，吸收药物溶解热。搅拌器由电机经减速器带动，转速约 20r/min，加速原辅料的扩散溶解，并促进传热防止局部过热。配液罐分为浓配罐和稀配罐。

2．过滤 注射液过滤一般采用二级过滤，即先将药液进行预滤，常用滤器为钛滤器；再进行精滤，常用微孔滤膜（孔径为 0.22～0.45μm）滤器，药液经含量、pH 值检验合格后方可精滤。为确保过滤质量，很多药厂将精滤后的药液灌装前再进行终端过滤，所用滤器为孔径 0.22μm 的微孔滤膜滤器。

（1）钛滤器 钛棒以工业纯钛粉(纯度≥99.68%)为主要原料经高温烧结而成。主要特性有：①化学稳定性好，能耐酸、耐碱，可在较大 pH 值范围内使用；②机械强度大，精度高、易再生、寿命长；③孔径分布窄，分离效率高；④抗微生物能力强，不与微生物发生作用；⑤耐高温，一般可在 300℃以下正常使用；⑤无微粒脱落，不对药液形成二次污染。该滤器常用于浓配环节中的脱炭过滤以及稀配环节中的终端过滤前的保护过滤。

（2）微孔滤膜滤器 微孔滤膜是一种高分子滤膜材料，具有很多的均匀微孔，孔径从 0.025～14μm 不等，其过滤机理主要是物理过筛作用。微孔滤膜的种类很多，常用的有醋酸纤维滤膜、聚丙烯滤膜、聚四氟乙烯滤膜等。微孔滤膜的优点是孔隙率高、过滤速度快、 吸附作用小、不滞留药液、不影响药物含量，设备简单、拆除方便等；缺点是耐酸、耐碱性能差，对某些有机溶剂如丙二醇适应性也差，截留的微粒易使滤膜阻塞，影响滤速，故应用其他滤器预滤后，才可使用该滤器过滤。

五、注射剂的灌封

（一）灌封岗位的洁净度要求

注射剂灌封操作室洁净度按 B 级要求，灌封部位局部达到 A 级。室内相对室外呈正压，温度 18～26℃、相对湿度 45%～65%。

（二）灌封常用的技术及设备

滤液经检查合格后进行灌装和封口，即灌封。灌装药液时应注意：①剂量准确。灌装时注射液可分别按易流动液和粘稠液，根据 2010 版《中国药典》要求适当增加装量，以保证注射用量不少于标示量；②药液不沾瓶。为防止灌注器针头“挂水”，活塞中心常有毛细孔，可使针头挂的水滴缩回并调节灌装速度，过快时药液易溅至瓶壁而沾瓶；③易氧化的药物灌装时应通惰性气体。通惰性气体时既不使药液溅至

瓶颈，又使安瓿空间空气除尽，一般采用空安瓿先充一次惰性气体，灌装药液后再充一次效果较好。

安瓿封口目前都采用旋转拉丝封口，该方法封口严密，不易出现毛细孔，对药液的影响小。灌封过程中可能出现的问题有剂量不准，封口不严，出现泡头、平头、焦头等。焦头是经常遇到的问题，产生的原因有：灌药时给药太急，溅起药液挂在安瓿壁上，封口时形成炭化点；针头往安瓿里注药后，针头不能立即回药，尖端还带有药液水珠；针头安装不正，尤其是安瓿往往粗细不匀，给药时药液沾瓶；压药与针头打药的行程配合不好，造成针头刚进瓶口就注药或针头临出瓶时才注完药液；针头升降轴不够润滑，针头起落迟缓等。应分析原因加以解决。

灌封所用设备为拉丝灌封机。自动安瓿灌封机，可自动完成进瓶→理瓶→送瓶→前充氮→灌装→后充氮→预热→拉丝封口→出瓶等工序。可与超声波清洗机、隧道灭菌烘箱组成安瓿洗灌封联动机，完成洗涤、烘干灭菌以及药液灌封三个步骤联合起来的生产线。其主要特点是生产全过程是在密闭或层流条件下工作，符合 GMP 要求，采用先进的电子技术和微机控制，实现机电一体化，使整个生产过程达到自动平衡、监控保护、自动控温、自动记录、自动报警和故障显示，减轻了劳动强度，减少了操作人员。其缺点是价格昂贵，部件结构复杂，对操作人员的管理知识和操作水平要求较高，维修也较困难。

六、检漏与灭菌

（一）检漏、灭菌岗位的洁净度要求

注射剂检漏、灭菌操作室的洁净度按一般生产区要求。

（二）检漏、灭菌常用的技术与设备

一般注射液灌封后必须尽快进行灭菌（应在 4h 内灭菌），以保证产品的无菌。注射液的灭菌要求是杀灭所有微生物的前提下，避免药物的降解。灭菌与保持药物稳定性是矛盾的两个方面，灭菌温度高、时间长，容易把微生物杀灭，但却不利于药液的稳定，因此选择适宜的灭菌法对保证产品质量甚为重要。药厂生产一般采用热压灭菌法，要求按灭菌效果 F_0 大于 8 进行验证。

灭菌后的安瓿应立即进行漏气检查。若安瓿未严密熔合，有毛细孔或微小裂缝存在时，则药液易被微生物与污物污染或药物泄漏，因此必须剔除漏气产品。

注射剂灭菌常用的设备有热压灭菌柜、水浴式灭菌柜等。检漏常用的设备为热压灭菌检漏器，灭菌、检漏可同时进行，注射剂生产中应用较多。

七、注射剂的印字与包装

注射剂经检验合格后即可进行印字和包装，每支注射剂应直接印上品名、规格及批号等。注射剂生产中印字包装生产线，使印字、装盒、贴签及包装等联动成一体，提高了安瓿的印包效率。

第五节 大容量注射剂

一、概述

大容量注射剂简称输液，指供静脉滴注输入体内的大剂量（除另有规定外，一般不小于 100ml）注射液。通常包装在玻璃或塑料的输液瓶或袋中，不含抑菌剂。使用时通过输液器调整滴速，持续而稳定地进入静脉，以补充体液、电解质或提供营养物质。由于其用量大而且直接进入人体血液，应在生产全过程中采取各种措施防止微粒、微生物、内毒素污染，确保安全。生产工艺等亦与小容量注射剂有一定差异。大容量注射剂生产工艺流程如图 5-2。

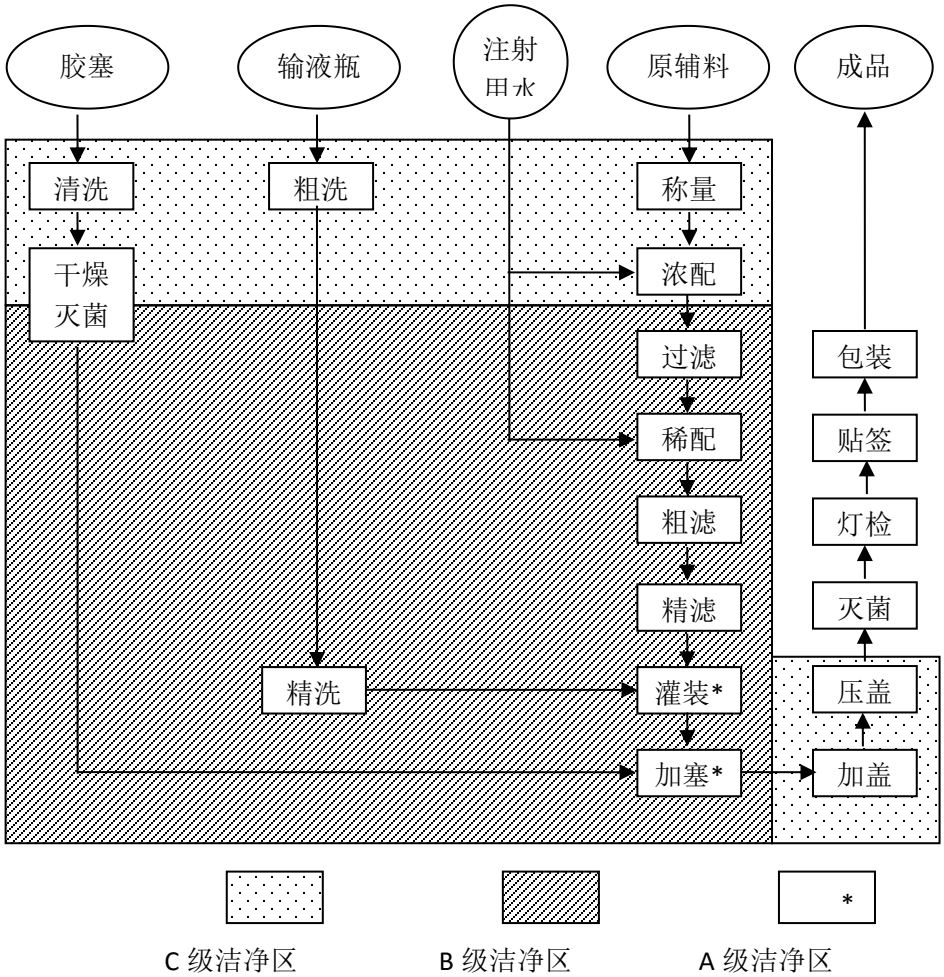


图 5-2　大容量注射剂生产工艺流程

（一）输液的分类

1．电解质输液 用以补充体内水分、电解质，纠正体内酸碱平衡等。如氯化钠注射液、复方氯化钠注射液、乳酸钠注射液等。

2．营养输液 用于不能口服吸收营养的患者。营养输液有糖类输液、氨基酸输液、脂肪乳输液等。糖类输液中最常见的为葡萄糖注射液。

3．胶体输液 用于调节体内渗透压。胶体输液有多糖类、明胶类、高分子聚合物类等，如右旋糖酐、淀粉衍生物、明胶、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)等。

4．含药输液 含有药物的输液，可用于临床治疗，如替硝唑、苦参碱等输液。

(二) 输液的质量要求

输液的质量要求与注射剂基本一致，但由于注射剂量较大，特别强调的是：①对无菌、无热原及澄明度，应更加注意；②含量、色泽、pH 也应符合要求，pH 应在保证疗效和制品稳定的基础上，力求接近人体血液的 pH，过高或过低都会引起酸碱中毒；③渗透压应调为等渗或偏高渗，不能引起血象的任何异常变化；④不得含有引起过敏反应的异性蛋白及降压物质，输入人体后不会引起血象的异常变化，不损害肝、肾等；⑤不得添加任何抑菌剂，在贮存过程中质量稳定。

二、输液的制备

（一）输液容器的洗涤

1．输液容器的种类 目前输液所用容器主要有瓶型和袋型两种。瓶型输液容器主要包括玻璃瓶和塑料瓶，玻璃瓶由硬质中性玻璃制成，塑料瓶一般采用聚丙烯材料。袋型输液容器所用材质为聚氯乙烯或复合膜。输液容器应无色透明，物理化学性质稳定，质量要求符合国家标准。

输液容器目前仍以玻璃瓶应用较多，本节重点讨论玻璃瓶包装的输液。此种包装由输液瓶、橡胶塞、铝盖组成。输液瓶瓶口内径必须符合要求，光滑圆整，大小合适，否则将影响密封程度，在贮存期间可能污染长菌。由于天然橡胶塞组成比较复杂，与注射液接触后，其中一些物质能进入药液，使药液出现混浊或产生异物，有些药物还可与胶塞发生化学反应，先已停止使用。目前生产中主要应用丁基橡胶塞，丁基橡胶塞具有气密性好，耐热性、耐酸碱性好，内在洁净度高,有较强的回弹性等特点。

2．洗涤岗位的洁净度要求 输液瓶粗洗操作室洁净度按 C 级要求；精洗操作室洁净度按 B 级要求。室内相对室外呈正压，温度 18～26℃、相对湿度 45％～65％。

3．洗涤常用的设备 输液容器的洁净与否，对输液澄明度影响较大，洗涤工艺的设计与容器原来的洁净程度有关。输液瓶清洗一般有直接水洗、酸洗、碱洗等方法，近年来在清洗过程中引入了超声波清洗工艺，大大提高了清洗质量。丁基胶塞用前需清洗、硅化、干燥、灭菌等处理，清洗方法也有多种。现在国内有些药厂使用免洗胶塞，免洗胶塞是经过符合药典标准的纯水清洗后，再用符合药典标准的注射水清洗、硅化和烘干，然后在100级洁净环境中冷却包装所得，用前只需灭菌。

输液容器清洗常用的设备有：

（1）胶塞清洗机 目前胶塞清洗机的种类较多，如容器型胶塞清洗机和水平多室圆筒形胶塞清洗机等。

（2）理瓶机 理瓶机是将拆包取出的输液瓶按顺序排列起来，并逐个输送给洗瓶机。常用的是圆盘式理瓶机和等差式理瓶机。

（3）洗瓶机 洗瓶机常用的有滚筒式洗瓶机和箱式洗瓶机等。滚筒式洗瓶机作为生产线时，分为粗洗段和精洗段。其主要特点是结构简单、易于操作、维修方便、占地面积小，粗洗、精洗在不同洁净区，无交叉污染等。箱式洗瓶机的特点是变频调速、程序控制、自动停车报警；洗瓶量大，冲刷准确可靠，输液瓶是倒置进入各洗涤工位，洗后瓶内不挂水，箱体密闭，无交叉污染等。

4．洗涤操作过程 输液容器的清洗操作包括输液瓶、胶塞和铝盖的清洗。胶塞洗涤用水为注射用水，洗净后用硅油进行处理即硅化，一般采用125℃干热灭菌2.5小时。铝盖清洗后，采用合适的方法灭菌。

第六节 粉针剂

粉针剂是注射用无菌粉末的简称，一般采用无菌操作法精制、过滤、低温干燥、分装等工艺制备成无菌粉末制剂，临用前用灭菌注射用水配成溶液或混悬液注入体内。制剂中的主药大多为在水溶液中易分解失效或对热不稳定的药物，如青霉素G、先锋霉素类、医用酶制剂等。

根据药物的性质与生产工艺条件不同，注射用无菌粉末可分为两种，一种是无菌粉末分装粉针剂，即灭菌溶剂结晶法或喷雾干燥法等制得固体药物粉末，再进行无菌分装，采用这种工艺方法制备的产品称为注射用无菌分装制品；另一种是冷冻干燥粉针剂，即药物溶液分装后通过冷冻干燥法制成固体药物粉末，采用这种工艺方法制备的产品称为注射用冷冻干燥制品。

一、无菌分装制品

无菌分装产品是用无菌操作法将经过无菌精制的药物粉末分装于洁净灭菌小瓶或安瓿中密封制成，临用时加无菌注射用水溶解或混悬均匀后使用。

（一）原辅料的质量要求

对无菌分装的原料除应符合最终灭菌注射剂的质量要求外，还应符合下列质量要求：①粉末无异物；配成溶液或混悬液的可见异物检查合格；②粉末的细度或结晶应适宜，便于分装；③无菌、无热原。

（二）分装车间的洁净度要求

分装车间的生产环境要符合工艺要求：温度 18～26℃、相对湿度应控制在分装产品的临界相对湿度以下，空气洁净度级别 A 级。A 级洁净区清洁消毒规程确保场地、设备、容器、用具等处于洁净状态。

（三）制备过程

无菌分装粉针剂的生产工艺常采用直接分装法。系将精制的无菌粉末，在无菌条件下直接进行分装，目前多采用容量分装法。

1．药物的准备 为制定合理的生产工艺，需要掌握药物的物理化学性质。主要测定待分装物料的热稳定性、临界相对湿度、粉末的晶形和粉末的松密度。根据物料的临界相对湿度来设计分装室的相对湿度，根据物料的粉末晶形和松密度选择适宜的分装容器和分装机械，根据物料的热稳定性决定产品是否可采取最终补充灭菌措施。

待分装原料可用无菌过滤、无菌结晶或喷雾干燥法处理，必要时需进行干燥、粉碎、过筛等操作，以得到流动性较好的，符合注射用精制无菌粉末，生产上常把无菌粉末的精制、烘干、包装简称为精烘包。精烘包过程必须在 100 级洁净条件下进行。

2．分装容器与附件的处理 分装粉针剂主要用西林瓶，西林瓶清洗灭菌工艺与小容量注射剂使用的安瓶清洗灭菌工艺基本相同：在联动洗瓶线上采用超声波清洗和加汽水喷射洗涤方法冲洗，洗净的小瓶立即在隧道式灭菌烘箱 280～340℃干热灭菌后备用。为防止无菌粉末沾瓶，可用硅油处理玻瓶内壁。

胶塞清洗方法同输液胶塞，洗净后用硅油进行处理，再于 125℃干热灭菌 2.5 小时。联动洗塞机可连续进行胶塞的清洗、硅化、灭菌处理。灭菌好的空瓶、胶塞应在净化空气保护下存放，存放时间不超过 24 小时。铝盖在制造过程中带有较多油污

时，可以用洗涤剂清洗，再用纯化水冲洗干净后置于隧道式烘箱内 120℃干燥灭菌 1 小时。如果铝盖本身经过涂塑处理，表面无油污，只需灭菌即可。

3．分装 分装必须在高度洁净的无菌室中按照无菌操作法进行。除另有规定外，分装室温度为 18-26℃，相对湿度应控制在分装产品的临界相对湿度以下。分装机械有螺旋式分装机、插管式分装机和真空吸粉式分装机(亦称气流分装机)等数种。以气流分装机为例，该设备由真空泵、压缩空气泵、层流罩、空气净化系统、供瓶系统、分装系统、盖瓶机等机件组成。分装系统是气流分装机的重要组成部分，主要由装粉筒、搅粉斗、粉剂分装头及传动装置等组成，其中装粉筒用于盛装无菌药物；搅粉斗由四片搅拌桨组成，作用是将装粉筒落下的药粉保持疏松并压进粉剂分装头的定量分装孔中；粉剂分装头靠分配盘与真空和压缩空气相连，通过间歇回转中的吸粉和卸粉，实现定量分装。分装后的小瓶即加塞并用铝盖密封。

4．灭菌和异物检查 对于不耐热的品种，必须严格无菌操作；对于能耐热的品种可补充灭菌。以青霉素粉针为例，结晶青霉素在干燥状态时耐热，经 150℃ 1.5 小时加热效价无损失，因此，生产上确定分装后经补充灭菌比较安全。

异物检查一般用目检视，在传送带上进行， 不合格者则从流水线上剔除。

5．贴签与包装 产品的贴签与包装等目前生产上已实现机械化和自动化

（四）无菌分装粉针剂生产中可能存在的问题和解决办法

无菌分装过程中常遇到以下几方面的问题：

1．装量差异 影响装量差异的因素包括分装机械的性能、粉末流动性、粒子形状、粉末吸湿性、分装室内相对湿度、药物的含量均匀度等，需要在生产中不断积累数据，找出问题的原因。例如粉末的水分高，室内湿度大，粉末流动性差；粉末质重密度大，容易分装；质轻密度小的针状结晶不易分装准确；采用手工分装，则装量差异与熟练程度有关；采用机械分装，则装量差异与机械性能有关，针对实际情况分别解决。

2．不溶性微粒 采用直接分装工艺，药物粉末经过一系列处理，增加了污染机会，往往使粉末溶解后出现毛毛头、小点等，以致澄明度不符合要求。因此，应从原辅料的处理开始，严格控制精烘包车间洁净环境，防止污染。

3．无菌 在无菌分装过程中，稍有不慎就有可能造成局部染菌。因此，有的工厂对耐热产品采用补充灭菌的办法来防止。成品无菌检查合格只能抽检的部分合格，而不能代表全部的产品合格，如局部污染细菌在粉剂中缓慢繁殖，用肉眼又难以发现，则有很大的潜在危险性。因此，层流净化装置应定期进行验证，为分装过程提

供可靠的环境保证。

4．吸潮现象 无菌的药物粉末在无菌分装过程中应防止吸潮的发生，因吸潮会引起结块，分装时造成装量不准，有的药物还会引起分解和变质，故无菌室的相对湿度应控制在药物的临界相对湿度以下。此外，在用铝盖封口时，常因封口不严而引起产品吸潮变质，故应确保封口的严密。

5．检漏 粉针的检漏更为困难。耐热产品，可利用补充灭菌(产品经高压蒸汽补充灭菌 15 分钟)的同时进行检漏，若有漏气者则吸湿结块。对于不耐热产品，可用亚甲蓝水溶液检漏，但可靠性有待研究。

6．储存 因药物水分偏高，天然橡胶塞的透气性或密封不严等原因易造成储存变质。因此，一方面要加强对分装环境的温度、湿度控制，另一方面对所有橡胶塞进行密封防潮性能测定，选择性能好的橡胶塞；铝盖压紧后瓶口采用烫蜡工艺，防止水气透入。

二、冷冻干燥制品

冷冻干燥粉针剂简称冻干粉针剂系将药物制成无菌水溶液，以无菌操作法灌装，经冷冻干燥后，在无菌条件下密封制成，临用时加无菌注射用水溶解后使用。一些虽在水中稳定但加热即分解失效的药物，如酶制剂及血浆、蛋白质等生物制品常制成冷冻干燥粉针剂。注射用细胞色素 C(细胞呼吸抑制剂)、注射用尿激酶等生物制剂常制成注射用冷冻干燥制品供临床使用。

（一）冷冻干燥制品的特点

冷冻干燥工艺是将药物溶液进行无菌过滤、无菌分装后冷冻成固体，然后在高真空、低温条件下，使其中的水分由冻结状态直接升华除去，获得无菌冻干粉针剂的方法。冷冻干燥适合于对热敏感、水溶液不稳定的药物溶液的干燥。

（二）冷冻干燥设备

生产冻干粉针剂的专用设备称为冷冻干燥机组(简称冻干机)，冻干机通常由冻干箱、真空冷凝器、真空系统、热交换系统、制冷系统和仪表控制系统六个部分组成。为了满足冻干粉针剂的工艺要求，冻干箱和真空冷凝器有特殊的结构和功能。

冻干箱是药品在其内部完成冻结和真空干燥过程的容器，箱内设置有导热搁板和搁板升降机构、充气装置、灭菌与清洗装置。搁板一般采用三合板式结构，液体传热介质在栅板回路间循环流动提供升华所需热量；搁板升降机构用于装瓶、西林瓶压塞。由于制品处于升华干燥阶段时，1 体积的冰将产生出 100 万体积的水蒸气，

一般真空系统绝不可能处理如此大量的水蒸气，真空冷凝器实际上起到了一个特殊真空泵的作用，它在收集水蒸气的同时，把水蒸气冻结成冰。

由此可见，冻干粉针剂的质量与冻干机的性能、冻干箱的无菌状态密切相关。

（三）冷冻干燥制品的制备过程

冷冻干燥的工艺条件对保证产品质量极为重要，对于新产品应首先测定产品的低共熔点，然后控制冻结温度在低共熔点以下，以保证冷冻干燥的顺利进行。低共熔点是指在水溶液冷却过程中，冰和溶质同时析出结晶混合物时的温度。溶液的共熔点在冷冻干燥工艺中十分重要，最低共熔点是获得最佳冻干效果的临界温度。

冷冻干燥的工艺过程一般分三步进行，即冻结、一次干燥(又称升华干燥)、二次干燥(又称解析干燥)。

1．冻结（又称预冻） 制品必须进行预冻后才能升华干燥，通常预冻温度应低于产品共熔点，预冻方法有速冻法和慢冻法。预冻过程为首先将药物配制成含固体物质 4%～15% 的稀溶液，然后采用缓慢冻结法或快速冻结法冻结，冻结温度通常应低于产品低共熔点 10～20℃。在此过程中，药液中的水即被冻结成冰晶，药物分散在这一晶体结构中。缓慢冻结法形成结晶数量少，晶粒粗，但冻干效率高；快速冻结法是将冻干箱先降温至－45℃以下，再将制品放入，因急速冷冻而析出细晶，形成结晶数量多，晶粒细，制得产品疏松易溶，引起蛋白质变性的机率小，对酶类、活菌活病毒的保存有利。实际工作中，应根据具体品种选用。

2．一次干燥（又称升华干燥） 在维持冻结状态的条件下，用抽真空的方法降低制品周围的压力，当压力低于该温度下水的饱和蒸汽压时，冰晶直接升华，水分不断被抽走，产品不断干燥。干燥是从外表面开始匀速向内推移的，冰晶升华后残留下的空隙变成升华水蒸气的逸出通道。已干燥层和冻结部分的分界面称为升华界面，在干燥过程中，升华界面约以每小时 1㎜ 的速度向下推进。此时，药物的体积和药液冻结状态时的体积相同。当全部冰晶除去时，一次干燥完成了。一次干燥过程所需的热量是由导热搁板通过玻璃瓶传送到冻结冰晶体内的。

升华干燥法有两种，一种是一次升华法，另一种为反复预冻的升华法。一次升华法适用于共熔点为－10℃～－20℃的制品，而且溶液的浓度、粘度不大，装量在 10～15㎜ 厚的情况。反复预冻升华法适用于共熔点较低，或结构比较复杂而粘稠难于冻干的制品，如蜂蜜、蜂王浆等。这些产品在升华过程中往往冻块软化，产生气泡，并在制品表面形成粘稠的网状结构，从而影响升华干燥与产品的外观。如某制品共熔点为－25℃，预冻至－45℃左右，然后将制品升温到共熔点附近，维持 30～

40 分钟，再将温度降至－40℃左右，如此反复处理，使制品结构改组，表层外壳由致密变为疏松，有利于水份升华，可缩短冻干周期。

3．二次干燥 制品经升华干燥后，为尽可能除去残余的水，需要进一步干燥。在一次干燥过程中，绝大部分水分随着冰晶体的升华逐步去除，此时约除去全部水分的 90% 左右。如果将一次干燥的制品置于室温下，制品中残留的水分（吸附水）就为微生物的生长繁殖和某些化学降解反应提供了条件。为了达到良好干燥状态，应进行二次干燥，控制产品水分含量在 0.5%～3% 之间。二次干燥的温度必须通过试验确定，应在产品低共熔点温度以下，尽量提高产品的温度，降低干燥室的压力，以缩短二次干燥的时间。制品在保温干燥一段时间后，整个冻干过程即告结束。

（四）冷冻干燥添加剂

在冷冻干燥过程中，除了少数药物含有较多的成分可以直接冷冻干燥外，大多数药物都需添加合适的“添加剂”，制成混合液才能进行冷冻干燥。当冻结的稀溶液浓度小于 4%时，升华过程会使药物与水蒸气一起飞散或干后变成绒毛状的松散结构，在中断真空后，这种结构的物质就会消散，因此冻干前必须在溶液中加些填充剂，使之形成团块结构。由于加入添加剂，干燥品的复水性也会得到改善。

添加剂的种类很多，如填充剂用于防止药物在抽真空时与水蒸气一起飞散。如甘露醇、肌醇、葡聚糖等；防冻剂如甘油、二甲亚砜、PVP 等；抗氧化剂如维生素 E、维生素 C 等；改善崩解温度添加剂如葡聚糖、PVP 等，另外也可以添加如 pH 调整剂、缓冲剂等。有些药物效价高、剂量小，因此需添加适量赋形剂——填充剂，使产品具有一定的体积，其用量取决于主药的性质和剂量，常为主药量的 10%～15%(以固体量计，不<5%，不>30%)，这些添加剂有明胶、甘露醇、乳糖、右旋糖酐、山梨醇、磷酸氢二钠与磷酸二氢钠、乳糖酸钙，牛血清白蛋白以及氯化钠。如若溶质浓度低，添加剂的加入有助于干燥，有些产品在冻干过程中，由于浓度或 pH 值改变引起药物降解，则可添加稳定剂或缓冲剂。冻干后产生倒坍，则可加甘氨酸或甘露醇解决，或者稀释也是一种解决办法。牛血清白蛋白是一种结晶保护剂，可使过分干燥而引起产品结构损坏减至最小，也可用蔗糖。如发现添加物像白蛋白粘附于玻璃表面，则可采用像安瓿之类的薄壁容器，必要时可用硅酮包裹器壁表面。

（五）冻干粉针剂的工艺

冻干粉针剂的过滤、灌装、冻结、升华、干燥、封口等操作过程均应在 100 级生产环境中完成。

根据冷冻干燥过程最终产品的不同成型方式，可将冻干粉针剂的工艺分为托盘冻结干燥和西林瓶冻结干燥两种。托盘冻结干燥工艺是将药物经溶解、无菌过滤后注人广口托盘内冷冻干燥，干燥品按无菌分装粉针剂的生产工艺制备。西林瓶冻结干燥的工艺流程如图 5-3 所示。

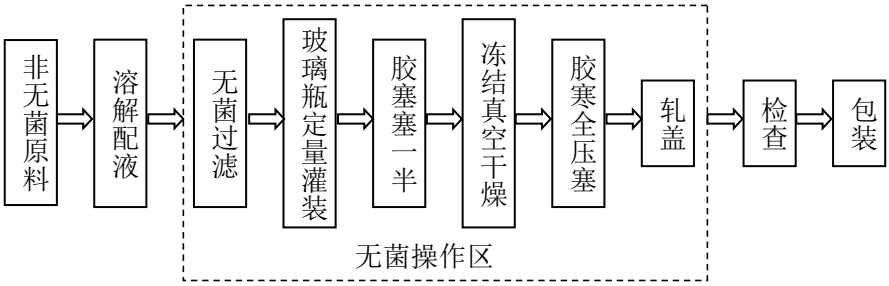


图 5-3　西林瓶冻结干燥工艺流程图

注射用冷冻干燥制品的灌装、压塞的暴露环境洁净度为 A 级；称量、配液等工序的环境洁净度为 B 级；轧盖、灯检等工序的环境洁净度最低为 C 级。

药液配制后进行无菌过滤与无菌分装(分装时溶液厚度应尽可能薄些，以利蒸发)，送入冻干机的干燥箱中，进行预冻、升华、干燥，最后取出封口即可。对于新产品，必须通过试验来确定冻干的工艺条件，这对保证产品的质量至关重要。

具体步骤如下：

1．药液配制 将主药和辅料溶解在适当的溶剂中，通常为含有部分有机溶剂的水性溶液。

2．药液过滤 用不同孔径的滤器对药液分级过滤，最后通过 0.22μm 级微孔膜滤器进行除菌过滤。

3．药液灌装 将已经除菌的药液灌注到容器中，并用无菌胶塞半压塞。

4．冻干机装载 在无菌环境中把半压塞容器转移至冻干箱内。

5．冷冻干燥 首先运行冻干机，降低搁板温度使溶液冻结，然后冻干箱抽真空，对搁板加热，使药品在固体状态下，通过升华干燥除去大部分水分，最后用加热方式解吸附，去除残余水分。

6．封口 通过安装在冻干箱内的液压或螺杆升降装置全压塞。

7．轧盖 将已全压塞的制品容器移出冻干箱，用铝盖轧口密封

（六）冻干粉针制备过程中可能存在的问题和解决办法。

冻干粉针剂生产中常遇到以下几方面的问题：

1．产品外形不正常 冻干产品正常的外形是颜色均匀、孔隙致密的海绵状团块结构，并保持冻干前的体积与形状。如药液浓度太高，冻干开始形成的干燥外壳结

构致密，升华的水蒸汽穿透阻力增大，水蒸汽滞留在已干的外壳，使部分潮解，致使体积收缩，外形不饱满。粘度大的样品更易出现这种现象。这可在配方时加入适量甘露醇、氯化钠等填充剂，或采用反复预冻升华法，改善结晶状态与制品的通气性，使水蒸汽顺利逸出，产品外观就可得到改善。如干燥不彻底，残存小量冰晶可造成产品萎缩；如冻结温度过高、时间太短或一次干燥时温度、压力过高，可因部分产品熔化而造成产品泡坑、塌陷和空洞；如产品配方中所含固体物质太少，可能使药物成分在升华时随水蒸气一起飞散。解决办法主要从冻干工艺和处方设计两方面考虑，以改善结晶状态和制品的通气性。

2．产品含水量不合要求 产品含水量过低的原因是干燥时间过长或二次干燥温度过高；产品含水量过高的原因是二次干燥时间太短或干燥温度太低。含水量偏高、药液装量过厚、热量不足、真空度不够、冷却温度偏高，冷冻结束放入干燥箱的空气潮湿，出箱时制品温度低于室温等原因均会引起产品含水量偏高，可采用旋转冻干机提高冻干效率或用其它相应措施解决。

3．喷瓶 在高真空条件下，少量液体从已干燥的固体界面下喷出的现象称为喷瓶。主要是预冻温度过高，产品冻结不实，升华时供热过快，部分产品熔化为液体所造成。可采取控制预冻温度(产品共熔点以下 10—20℃)、同时加热升华时，温度不超过共熔点加热升华温度(不超过产品共熔点)等措施解决。

4．不溶性微粒问题 注射用无菌粉末及注射用冷冻干燥制品均在无菌室内进行，应加强人流、物流与工艺的管理。严格控制环境污染，有的产品重新溶解时出现澄明度有问题，这多半是粉末原料的质量及冻干前处理工作有问题。

实训五 鱼腥草注射液的制备

一、实训提要

《中药注射剂生产工艺处方核查一般要求》指出：对已获准上市中药注射剂生产工艺环节上的变化，包括变更药品生产设备，变更药品生产工艺，变更制剂处方等。企业应当参照相关技术指导原则，评估其变更对药品安全性、有效性和质量可控性的影响，进行相应的研究，以确保药品的安全性、有效性及质量可控性，并按照规定申报。

由于中药注射剂的潜在风险性较高，应充分重视其生产工艺、制剂处方等的变更对安全性、有效性和质量控制性的影响。中药注射剂生产工艺、制剂处方等的变

更，应建立在充分研究、全面评估的基础之上。

二、实训内容

【处方】鲜鱼腥草 2000Kg （原料药材应当是鲜鱼腥草，应固定产地，并严格按照国家局批准的生产工艺组织生产。）

【处方来源】卫生部药品标准中药成方制剂第十七册

【制法】取鲜鱼腥草 2000g 进行水蒸气蒸馏，收集初馏液 200ml，再进行重蒸馏，收集重蒸馏液约 1000ml，加入 7g 氯化钠及 5g 聚山梨酯 80，混匀，加注射用水使成 1000ml，滤过，灌封，灭菌，即得。

【生产工艺】

1.工艺用水

1.1 操作过程：

1.1.1 原水为符合国家饮用水的标准自来水。

1.1.2 纯化水由原水经石英砂过滤→精滤（PE 棒）→阴床→阳床→混床→紫外灯灭菌→进入贮罐。

1.1.3 注射用水由纯化水经多效蒸馏水机经过蒸馏而得。

1.2 工艺条件：

1.2.1 原水应符合国家饮用水标准。

1.2.2 原水的预处理的进水流量应≤3m3 / h。

1.2.3 温床的流量为 3m3 / h。

1.2.4 多放蒸馏水机蒸气压力应在 0.30～0.4Mpa 之间，压缩空气压力应在 0.3～0.4MPa 之间。

1.2.5 纯化水的电导率应≤2μs / cm，离子检查符合«中国药典»2010 版二部“纯化水”的标准。注射用水的电导率≤2μs / cm，离子检查符合«中国药典»2010 版二部“注射用水”的标准。

2 理瓶工序

2.1 可灭菌小容量注射剂所选用直接接触药品的容器为低硼硅玻璃安瓿，执行国家药品监督管理局国家药用包装容器（材料）标准（试行）YBB00332002，以下均简称安瓿。

2.2 操作过程：

按批生产指令领取安瓿并除去外包装，安瓿要核对批号、品名、规格、数量。在理瓶间逐盘理好后送入联动机清洗或送入粗洗间用纯化水粗洗后送入精洗间超

声，注射用水甩干并检查清洁符合规定后送隧道烘房。

2.3　工艺条件：

2.3.1 纯化水应符合《中国药典》2010 年版二部标准；注射用水应符合《中国药典》2010 年版二部标准。

2.3.2 洗瓶用注射用水水温应为 50℃±5℃，冲瓶水压应在 0.15-0.2MPa 之间。

3.配制工序：

3.1 操作过程

3.1.1 按批生产指令，领取原辅料。

3.1.2 特别注意：注射剂用原料药，非水溶媒，部分辅料经本公司检验核发的检验报告单加注了“供注射用”字样，请仔细核对!!

3.1.3 根据原辅料检验报告书，对原辅料的品名、批号、生产厂家规程及数量核对，并分别标（量）取原辅料，各不同品种的具体操作按“工艺规程各论”执行。

3.1.4　原辅料的计算、称量、投料必须进行复核，操作人、复核人均应在原始记录上签名。

3.1.5 过滤前后，过滤器均需要做起泡点试验，应合格。

3.1.6 配料过程中，凡接触药液的配制容器、管道、用具、胶管等均需做特别处理。

3.1.7 称量时使用经计量检定合格，标有在有效期内的合格证的衡器，每次使用前应校正。

3.2 工艺条件：

3.2.1 配制用注射用水应符合«中国药典»2010 年版二部“注射用水标准”，每次配料前必须确认所用注射用水已按规定检验；并取得符合规定的结果及报告。3.2.2 将处方量药用炭放入 3000ml 注射用水中煮沸，自然放冷。

3.2.3 其余工艺条件按“工艺规程各论”执行。

3.2.4 药液从配制到灭菌的时间不超过 12 小时。

4.灌封：

4.1 操作过程：

4.1.1 将已处理的灌装机、活塞、针头、液球、胶管等安装好，用 0.5μm 及 0.22μm 滤芯过滤的新鲜注射用水洗涤,调试灌封机，并校正装量，并抽干注射用水。同时根据需要调整管道煤气和氧气压力。

4.1.2 接通药液管道，将开始打出的适量药液回入配制，重新过滤，并检查可见异物情况，合格后，开始灌封，灌封时每一小时抽检装量一次并每小时检查药液澄明情况一次，装量差异应符合产品“工艺规程各论”的规定，并填写在原始记录上。

4.1.3 充氮要求应符合产品“工艺规程各论”的规定。

4.2 工艺条件：

4.2.1 检测装量注射器，准确度 1ml 注射器应至 0.02ml、2ml 注射器至 0.1ml、5ml 注射器至 0.2ml、20ml 注射器至 1.0ml。已灌装的半成品，必须在 4 小时内灭菌。

5.灭菌及检漏

5.1 操作过程：

5.1.1 按批生产指令，设定好温度、时间、真空度等数据。

5.1.2 将封口后的安瓿产品根据产品流转卡，核对品名、规格、批号、数量正确后，送入安瓿检漏灭菌柜中，关闭柜门，按下启动键。灭菌检漏结束后（过程由电脑控制）打开柜门，取出产品，再用纯化水进一步冲洗，逐盘将进色水产品检出后，送去湿房（1）去湿。

5.2 工艺条件：

5.2.1 按产品“工艺规程各论”执行。

5.2.2 去湿房（1）温度 55℃±5℃，时间三小时。特殊情况见“工艺规程各论”。

6.灯检：

6.1 操作过程

产品去湿后进入灯检室，核对品名、规格、批号、数量正确后，按《中国药典 2005 版二部附录》进行可见异物检查，剔除外观不良品、内在质量不合格品和有装量差异的，灯检后产品送入去湿房（2）。

6.2 工艺条件

6.2.1 去湿房（2）温度 55℃±5℃，时间二小时。特殊情况见“工艺规程各论”。

7.印包：

7.1 操作过程：

7.1.1 根据批包装指令，按 100%领取一切包装材料。

7.1.2 按产品流转卡核对品名、规格、批号、数量等，并根据产品名称、规格、批号，安装印字铜板(品名、批号、规格由工序负责人和工序质监员核对)。

7.1.3 核对无误后开印包机，同时检查印字字迹是否清晰并将印字后产品逐一装入纸盒内，每 10 小盒为一扎，同时检查有无漏装。

7.1.4 需手工包装的产品，每 1 小盒为一组，每 5 小盒或 10 小盒为 1 中盒，每 10 中盒或 20 中盒为一箱，最后装入大箱中，由工序质监员核对装箱单和拼箱单内容,放入装箱单和拼箱单，核对品名、规格、数量等无误后封箱。

7.2 工艺条件：

7.2.1 按产品“工艺规程各论”执行

8.技术安全，工艺卫生及劳动保护

8.1 技术安全：

8.1.1 洗瓶工序操作人员操作时应按规定穿戴好劳保用品，并严格按设备操作规程进行操作，做到人离、关机、关水、关电。

8.1.2 药液过滤器起泡点值为 0.34Mpa（0.22μm 滤芯），完整性测试见 SOP-ZJ-50。

8.1.3 灌封应严格控制管道煤气，氧气的压力，封口完及时关闭管道煤气和氧气开关及一切电源开关。

8.1.4 包装材料严格防火措施。

8.1.5 经常检查管道煤气、氧气有无泄漏。

8.1.6 相关岗位应防酸、碱等化学试剂损伤。

8.2 工艺卫生：

精洗、配料、灌封区域的风速、换气次数、尘埃粒子、菌落数、温湿度按“洁净环境监控制度”执行。

执行厂房、设备的清洁规程和清场管理制度。

8.3 劳动保护：

8.3.1 产生粉尘的房间（如称料间）在操作过程中，应开启除尘罩。

8.3.2 操作人员按规定穿戴好工作衣、帽，一万级区域需戴好口罩。

8.3.3 使用注射用水、烘箱时要注意安全，以防烫伤。

8.3.4 除国家有关劳保规定外，本生产线无特殊劳保要求。

9. 物料平衡及技经指标

参数	单位	技经指标
a．计划配制量 b．上批回收药液量 c．理论装量 d．安瓿领用数 e．理瓶破损数 f．安瓿结存数 g．灌封半成品数 h．灭菌取样数 i．灯检剔除品数 j．成品入库数 k．留样量 l．本批剩余药液	ml ml ml 支 支 支 支 支 支 支 支 ml	1．理瓶收率=（d-e）/ d × 100 % 2．灌封半成品收率= c.g /（a+b-l）× 100 % 3．灯检合格率=（j+k）/（j+k+i）× 100 % 4．安瓿利用率= j /（d-f）× 100 % 5．总平衡率=【(h+i+j+k).c+l】/(a+b)× 100 % 6．成品率= j.c /（a+b-l）× 100 %

规格	理瓶收率	灌封半成品收率	灯检合格率	安瓿利用率	总平衡率	成品率
1ml						
2ml						
2.5ml						
3ml						
5ml						
10ml						
20ml						

注：1.取前三年的平均值作为平衡计算的指标±5 %，制定为平衡在允许范围内为合格，上限≤100% 。

2.新产品为上一年度全年同容量规格产品的平均值。

10．设备一览表

通用设备：

设 备 名 称	型号规程	单机生产能力	台 数	备 注
纯化水制备系统		3T/h	1 套	
多效蒸馏水机	XD-500	500kg/h	1	
不锈钢贮水罐		3T	1	
不锈钢过滤桶	NPIR>10IC		1	
不锈钢格兰富水泵	CHI-2-40		1	
无油润滑空气压缩机	10T3NLE10	1.66m^3/min(0.69mpa)	1	
折纸机	DE-8	8000 张/h	2	
批号机	3P200	2000～2500 只/h	1	
	K420D	4000～4500 只/h	1	
	PD-380	4500～5000 只/h	1	

设 备 名 称	型号规程	单机生产能力	台 数	备 注
不锈钢淋瓶机	AZJ-13	15～30 万支/班	2	
安瓿甩水机		15～30 万支/班	3	
超声波洗瓶机	CBX-5	5～8 万支/h	1	
远红外隧道烘箱	HDB-1	8～30 万支/班	1	
搪玻璃配料锅	500L	500L/锅	1	
不锈钢配料锅	1000L	1000L/锅	1	
拉丝灌封机	LSAG 1/2.5	3600～5400 支/ h	5	
拉丝灌封机	WFS-10-20	1500～2500/ h	5	
安瓿灌装封口机	DGA8/2	1.2～1.5 万支/h	3	
安瓿检漏灭菌柜	AQ-1.2Ⅱ	20～30 万支/班	1	
安瓿印字机	YZ 1/2	2.3～3.3 万支/h	2	
洗烘灌封联动机	ASCD-5/10	1～1.5 万支/h	1	
搪玻璃配料锅	500L	500L/锅	2	
安瓿检漏灭菌柜	AQ-1.2Ⅱ	10～15 万支/班	1	
安瓿印字机	YZ 5/10	0.9～1.38 万支/ h	1	

10．岗位定员

岗位	管理	工艺员	QA	理瓶	联动机	配料	灭菌	灯检	打批号	手工包装	塑封	总计
人数	1	1	1	2	6	2	2	5	4	56	10	94

11．附件目录：（岗位操作、清洁规程）

名　　称	编　号
理瓶工序岗位操作规程	SOP-ZJ-032
洗瓶工序岗位操作规程	SOP-ZJ-033
烘瓶工序岗位操作规程	SOP-ZJ-035
配料工序操作规程	SOP-ZJ-037
药液过滤系统的安装和完整性测试规程	SOP-ZJ-050
滤材使用规程	SOP-ZJ-052
滤器使用规程	SOP-ZJ-053
配料容器、管道、滤器清洗规程	SOP-ZJ-054
灌封工序操作规程	SOP-ZJ-056
灌封工艺管道及灌装部位的清洗规程	SOP-ZJ-061
药液装量确定规程	SOP-ZJ-063
联动机洗、烘段岗位操作规程	SOP-ZJ-065
联动机灌封岗位操作规程	SOP-ZJ-066
灭菌工序岗位操作规程	SOP-ZJ-069
灯检工序岗位操作规程	SOP-ZJ-072
批号、有效期管理规程	SOP-ZJ-078
标签、说明书使用规程	SOP-ZJ-082
装盒装箱打包操作规程操作规程	SOP-ZJ-084
钛棒使用和处理规程	SOP-ZJ-146
其他：如以上 SOP 不能指导作业，请查阅车间相关 SOP。	

任务 1 注射剂原液制备

【培训目标】

1.掌握注射剂原液提取及精制方法。

2.掌握水蒸气蒸馏设备的标准操作规程及清场操作规程。

3.了解注射剂原液制备所需洁净度级别。

【培训内容】

【设备】500 型薰衣草精油提取机组

一、相关知识

(一) 鱼腥草注射液制作工艺现状分析

2006 年 06 月 01 日国食药监安【2006】218 号通告，在全国范围内暂停使用鱼腥草注射液等 7 个注射剂，暂停受理和审批鱼腥草注射液等 7 个注射剂的各类注册申请。国家食品药品监督管理总局将组织对该类药品进行再评价。

由于鱼腥草注射液主要含挥发性成分，难溶于水，故在其生产工艺中要加入 0.5%聚山梨酯-80。据研究报道，聚山梨酯-80 在一定的浓度下具有溶血作用及一定的毒性。此外，注射剂中的杂质残留、微粒过大等也影响到中药注射剂的质量稳定和使用安全。

(二)中药注射剂原液制备设备介绍

水蒸气蒸馏设备适用于花草类植物精油(挥发油)的提取，设备采用水蒸气蒸馏装置进行共水蒸馏和隔水蒸馏方式，能有效提取植物挥发油成份，对植物各类易挥发香气的收集比较显著。此设备适用于企业在植物原产地附近设厂生产。

(三)设备组成（JYT-500L)

1、蒸馏罐 ：500 升

2、冷凝器 ：盘管冷凝器 换热面积 1.5 ㎡以上。

3、蒸馏篮：300 升

4、蒸馏液暂存罐 ：30 升

5、蒸汽发生器 ：28KW 三相 380V 50Hz

6、冷却水流量：12 吨/小时

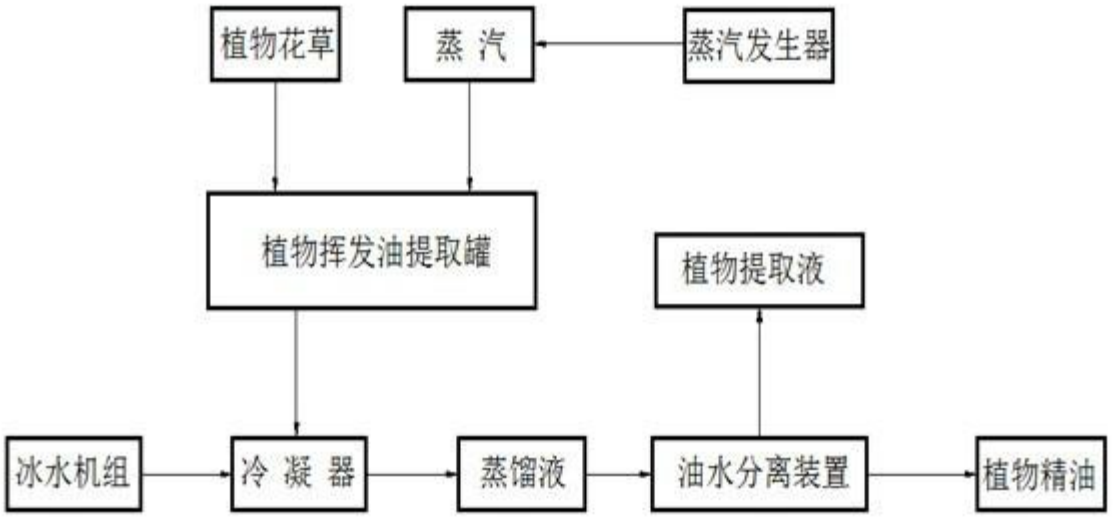
7、行车：吊重 1000 公斤

8、温控系统：西门子蒸汽比例阀组

9、操作平台：碳钢

10、设备整机材质：SUS304L 2B

(四)设备工艺流程图



1.精油提取机组为内置电加热形式，通过温控模块控制蒸馏罐内温度；

2.精油提取机组罐内为特制三层不锈钢蒸馏系统,内置物料蒸馏系统，外层聚氨酯发泡保温；

3.冷凝器可外接冰水机组或自来水冷却。

二、操作

（一）物料 鲜鱼腥草 2000g、氯化钠 7g、聚山梨酯 80 5g，注射用水使成 1000ml

（二）准备

1.检查操作间是否有清场合格标志，并在有效期内，否则按清场标准操作规程进行清场，并经 QA 人员检查合格后，填写清场合格证，才能进入下一步操作；

2.检查设备是否有“合格”标牌、“已清洁”标牌，并对设备状况进行检查，确认正常后，方可使用；

3.检查工具、容器等是否清洁、干燥；

4.调节电子天平，领取符合生产指令要求的物料，同时核对品名、数量、规格、质量，做到准确无误，并填写领料单；

5.按《设备、工具消毒规程》对配料罐、容器、过滤器、工具进行消毒；

6.挂运行状态标志，进入生产操作。

（三）注射剂原液制备

设备操作按（500 型薰衣草精油提取机组标准操作规程）进行操作。

1.开机前准备

（1）检查设备清洁情况，检查水、气供应情况，检查轴承、导柱是否需上润滑油，检查阀门是否正常；

（2）检查药材的外观及重量是否符合要求。

2.操作

（1）将净洗后的药材，以上进料方式装入蒸馏罐， 一层一层的装入，适当加压，药材填装不得超过蒸馏罐的 2/3 高处，进行共水蒸馏。

（2）蒸馏达到工艺规定时间后，得到的挥发油与蒸馏水在分离油水分离器进行分离。分离器采用油路、水路分流设计，使可以完全。及时真实填写记录。

（3）蒸馏后提取液通过管道过滤和物料篮上网孔两级过滤，检查挥发油总量，及时填写记录，进行重蒸馏。

（四）清场

1. 500 型薰衣草精油提取机组清洁消毒标准操作规程进行清洁。

2.清洁工具：洁净布、橡胶手套、毛刷、清洁盆、高压水枪等

3.清洁方法 用干净布擦去设备外灰尘及油污。 先用饮用水将渗漉桶内表面与设备外表冲洗干净,再用纯化 水冲洗两遍，用白绸缎布擦试干净。将清洁干净的器具存放于容器具存放间晾干。清洗后的设备及器具如超过三天时使用，须重新清洗。

4.填写设备清洁记录，检查合格后，挂“已清洁”状态标示牌

5.清洁效果评价 渗漉筒表面光亮，无污点，微生物抽检合格。

三、注意事项

1.采用干、鲜药材生产的鱼腥草注射液在内在质量上有较大的区别。

2.鱼腥草注射液是含多种挥发油的混合物，其化学成分为醛酮类化合物，且鱼腥草的有效成分鱼腥草素极不稳定，易氧化聚合，致使鱼腥草及其制剂质量不稳定，影响临床疗效，也是不良反应的一个诱发因素。

【能力测评】

1.能独立使用 500 型薰衣草精油提取机组。

2.能及时发现并解决使用过程中的问题。

任务 2 配液与过滤

【培训目标】

1.掌握配液岗位操作法；

2.掌握配液工艺管理要点及质量控制要点；

3.掌握浓配罐、稀配罐、滤器的标准操作规程；

4.掌握浓配罐、稀配罐、滤器的清洁保养的标准操作规程；

【培训内容】

一、相关知识

配液与过滤过程中的生产工艺管理与质量控制点

1．生产工艺管理要点

（1）尽可能缩短配液时间，防止微生物与热原的污染及药液变质。

（2）配制所用器具及原料、附加剂要求尽可能无菌，以减少污染。

（3)对于不易滤清的药液可加 0.1%～0.3%活性炭处理,浓配脱炭要冷却到 50 ℃左右再过滤，避免脱吸附。

（4）如使用非水溶剂，设备、工具、容器必须干燥后才能使用。

（5）投料后搅拌时间严格按工艺规定时间执行。

（6）微孔滤膜要做起泡点检查。

2．质量控制点

配液与过滤过程中的质量控制点

(1)色泽：根据注射剂品种不同，符合要求；

(2)含量：根据药典或企业内控标准，应符合规定；

(3)pH 值：根据注射剂品种不同，符合要求；

(4)可见异物：根据药典或企业内控标准，应符合规定。

二、操作

（一）使用设备 浓配罐、稀配罐、钛滤器、微孔滤膜器

（二）物料 注射用水、针用活性碳

（三）准备

操作人员按“B 级洁净区生产人员进出标准程序”进入配液岗位，检查状态标识。对从原液制备岗位接收来的药液应检查有无合格证，并核对本次生产品种的品

名、批号、规格、数量、质量无误后，进行下一步操作。

（四）配液

执行“配液岗位标准操作规程”，按“浓配罐标准操作程序”操作，完成生产。

1．浓配罐操作过程

（1）检查设备各部位是否正常，各阀门是否已关闭，电源是否接通。

（2）开启阀门，根据产品生产工艺的用水量，往浓配罐内通入定量的注射用水，然后关闭阀门。

（3）旋松入孔盖紧固螺栓，打开入孔盖，从入孔处依次投入原辅料，投料完毕关闭入孔盖，上紧入孔盖紧固螺栓(注意含量小又不易溶解的药物应先在适当容器内溶解后再投入浓配罐)。

（4）启动搅拌桨电机，开始搅拌。

（5）检查电蒸汽发生器内水量是否足够，如不足应添加纯化水，然后启动电蒸汽发生器，待产生蒸汽后打开蒸汽输送管路阀门，往罐内夹层通入蒸汽进行加热，同时开启下部疏水阀，使其排出冷凝水(如药液配制不需加热，此步骤可省略)。

（6）当物料达到相应温度时，调节蒸汽阀门使蒸汽量减少，当药液达到工艺要求时，关闭蒸汽阀，关闭搅拌桨电机，即可进行粗滤。

2．微孔滤膜滤器操作过程

（1）微孔滤膜使用前处理：①检查微孔滤膜有无气泡、针孔、破损情况，测定起泡点；②将滤膜浸泡在纯化水中 12～24h，使滤孔充分涨开；③以微火煮沸 30min(或以纯蒸气灭菌 30min)。

（2）微孔滤膜滤器的安装及操作：①检查已清洗的不锈钢泵是否达到要求，组装时各结合部位要密封，达到不漏油、不漏液，安全运转；②将微孔滤膜与滤器组装好（注：要注意滤膜的正反面，以免滤膜对药液造成污染），再将过滤器与稀配罐、灌封管道安装连接；③安装连接完成后，开启过滤装置，用注射用水试验并冲洗管道，观察加压泵运转是否正常。如过滤后的注射用水符合质量要求，即可用于过滤药液。开始过滤时，管道内存在少量积水会降低先滤出药液的浓度，应密闭回流 10min，才通往灌封工序；④生产结束后，应拆卸过滤装置并用注射用水将过滤装置及灌装管道冲洗干净。

（五）清场

配液罐的清洁保养

（1）开启罐底排液阀门。

（2）用尼龙刷蘸取 1%～2%洗涤剂，从里往外刷洗。

（3）用经粗滤的饮用水将内外壁冲洗干净。

（4）生产同种产品，用纯化水和注射用水依次冲洗干净即可；生产不同品种产品，需打开设备法兰，用 1%NaOH 溶液煮沸半小时，进行设备内部清洗，再用纯化水和注射用水依次冲洗干净。

（5）定期向减速箱内加入适量齿轮油。

【能力测评】

1.能独立使用浓配罐、稀配罐、钛滤器、微孔滤膜器。

2.能及时发现并解决使用过程中的问题。

任务 3 安瓿洗涤

【培训目标】

1.掌握洗瓶岗位操作法；

2.掌握安瓿超声波清洗机、远红外加热杀菌干燥机的标准操作规程；

3.掌握安瓿超声波清洗机、远红外加热杀菌干燥机的清洁保养的标准操作规程；

【培训内容】

一、相关知识

洗瓶操作室洁净度按 C 级要求，灭菌后安瓿在 B 级洁净度下保存；

二、操作

（一）使用设备

安瓿超声波清洗机、远红外加热杀菌干燥机。

（二）物料

纯化水、注射用水

（三）准备

1.检查操作间是否有清场合格标志，并在有效期内，否则按清场标准操作规程进行清场，并经 QA 人员检查合格后，填写清场合格证，才能进入下一步操作；

2.检查设备是否有“合格”标牌、“已清洁”标牌，并对设备状况进行检查，确

认正常后，方可使用；

3.检查烘箱隧道内、进瓶台板弹片弧内、出口过渡段上、垂直输送带后面是否有碎瓶、倒瓶，如发现应及时清理；

4.根据生产指令填写领料单，并领取安瓿；

5.挂运行状态标志，进入操作。

（四）安瓿洗瓶与干燥

1.依照安瓿超声波清洗机标准操作规程

(1)开机前的准备工作 ① 检查主机、水泵电机电源是否正常，超声波发生器是否完好，整机外罩是否罩好； ② 检查各润滑点的润滑状况； ③ 检查水路连接部位有无泄露，过滤器罩是否紧牢，水阀开关是否灵活、可靠； ④ 检查各仪器仪表是否显压缩空气是示正常，各控制点是否可靠； ⑤ 检查外加水和否正常； ⑥ 检查溢水管、循环水过滤器是否正常； ⑦ 开新鲜水人槽阀门，将水槽注水，同时打开新鲜水过滤罩上的放气嘴，将空气排尽，直至达到溢水管顶部为止； ⑧ 检查水位是否上升至溢水管顶部，如水泵开启后，水位下降，需要继续增加水量，直至达到溢水顶部为止。

(2)开机 ①接通控制箱的主开关，显示主电源接通的绿色信号灯亮； ②打开压缩空气控制阀门，观察压力表上显示的数值将压力调至 0.1MPa；③打开新鲜水控制阀门，按压力表上显示的数值将压力调至 0.15MPa(注意压力 值要在主机启动后才显示)； ④启动“加温”按钮，直至水温升高到(60±2)℃ ； ⑤关闭喷淋槽，启动“水泵启动”按钮，同时将循环过滤器罩泵内空气排尽； ⑥开循环水控制阀门，将压力表上的数值调至 0.2Mpa，开喷淋水控制阀，将压力表上的数值调至 0.06MPa；⑦将操作选择开关旋至“2”挡(正常操作挡)，调整或维修时可将操作选择开关旋到“1”挡(点动)；安瓿注满水后，直接放入进瓶槽底部；⑧将速度调节旋钮旋至“0”位，按下主机启动钮；⑨调节速度调节旋钮使速度升高，按产量确定适当的数值，此时机器处于运行状 态；⑩转动超声波调节按钮，使压力表数值处 z00V 为好(电压表在电器箱内，一般 情况下不调整)。(3)停机 ①按下主机停机按钮，主机驱动信号灯熄灭，主机停止运行；② 按下水温加热停止按钮，水温加热信号灯熄灭，水槽停止加热； ③按下水泵停止按钮，水泵驱动绿信号灯熄灭，水泵停止运转； ④ 关闭所有控制阀门； ⑤关闭电器箱主开关，主电源信号灯熄灭。

2.依照远红外加热杀菌干燥机标准操作规程

(1)开机前准备工作 ①检查电的供应是否正常； ②检查电动机、电器有无卡住、

脱落部件的现象，各机构动作是否正常；③检查电动机、电器及控制线路的绝缘电阻，同时还要检查各接地导线是否牢 固可靠；④检查各润滑点的润滑状况。

(2)开机 ①接通电器控制箱的电源主开关；②在“温度控制”仪上设定工作温度;③ 启动“日间工作”按钮；④ 检查进出口的层流风速是否达到 0.5m/s；⑤ 旋转“电源转换”开关，观察“电源指示”表，检查电热管加热情况，检查 完后，将“电源转换”开关调至“0”；⑥将“手动”、“自动”选择转向“自动”(单机操作时调至“手动”)。

(3)停机 ① 按下“日间停机”按钮，日间指示信号灯熄灭，传送带停止运行，此时各风机继续运行，电源指示灯亮，其他指示灯灭； ②当灭菌干燥机内的温度降至 100℃以下，风机自动停止运行，此时关闭电源开关，电源指示灯灭； ③若有灭菌干燥后的安瓿需在机内过夜，则烘箱温度降至 100℃后，不按“日间停机”按钮，而按“夜间工作”按钮，此时加热管不加热，但各层流风机继续运行。

(4)各机构的调整 ①进口部位挤瓶、缺瓶的调整。调节限位板，使弹簧松紧适中，使接近开关能正确感知挤、缺瓶状况； ②出口部位挤瓶、缺瓶的调整。根据机器运行情况、烘箱内瓶子松紧程度调节出口尼龙圆弧条的曲度。 3.QXC12

（五）清场

1.依照安瓿超声波清洗机清洁规程 ①打开前护罩，抽出溢水管，将水槽内的水放尽； ②旋松循环水过滤器下面的放水口，将过滤器内的水放尽；③打开水槽，将玻璃碴扫出，先用 5%NaHCO3 溶液清洗，然后用新鲜自来水冲洗； ④将循环水粗过滤罩取出，清洗干净； ⑤ 将机器外表的污渍、水渍擦干净；⑥清洗时不得使电器箱操作面板上沾水，以免损坏设备或发生漏电事故。

2.依照远红外加热杀菌干燥机清洁规程 ①清除隧道内碎玻璃，特别在进瓶台板弹片弧内及出口过渡段上均应仔细打扫， 严禁用水冲洗； ②擦去机器表面的污物，但电器箱操作面板不得用水冲洗。

（六）设备保养

1.依照安瓿超声波清洗机保养规程

(1)每班保养项目 检查紧固螺栓及连接件是否紧固；需保持设备内外的清洁，管道不得有跑冒滴漏；各润滑部位加注润滑油。

(2)每半年保养项目 检查、调整出瓶吸气压力，更换易损部件；检查、调整链 条定位位置和张紧度；检查水、气管路，更换密封件；清洗、更换堵塞的滤芯； 检查全部喷射针管，用工业酒精擦洗，进行校直或更换。

(3)每年保养项目 拆卸送瓶链条及 V 型槽块，清洗、检修或更换；检查针鼓托轮， 必要时更换不锈钢滚球轴承；拆洗全部喷嘴、管道及喷淋板；检查各轴挡、轴承， 清洗、检修或更换。

(4)每 3 年保养项目 整机解体，清洗、检查；修理或更换针鼓；调整或检修上瓶 装置；修理或更换凸轮传动主轴；更换各滚动轴承及轴衬。

2.依照远红外加热杀菌干燥机保养规程

(1)每班保养项目 检查设各紧固螺栓及连接件有无松动，随时紧固。

(2)每周保养项目 清除一次排气出口碎玻璃收集箱内的玻璃碎屑。

(3)每半年保养项目 检修传动系统的链条张紧情况，太松时将减速机座下移，重新调整；检查、调整传送网带的跑偏及张紧情况；检查箱体各开口处、连接处 的密封装置。

(4)每年保养项目 清洁电热器、紧固加热装置；检查转送带损坏情况，必要时 进行更换；检修传动机构，更换轴承；检查及更换损坏的石英电热管；送风管道 应清洁洁净，有污迹用无毛白布擦拭；检测中、高效过滤器，中高效过滤器须有 检测合格证(当进出口层流风速小于 0.5m/s 时需要更换高效过滤器，更换后检测 洁净度应达到 A 级)；检修电气、温控仪表，应使其灵敏可靠；减速机更换一次 新机油。

(5)排风运行 2 年后 应将叶轮轴承拆下更换钙基润滑脂。

三、注意事项

远红外加热杀菌干燥机操作注意事项 ①一般紧急停机时间不宜超过半小时，以免杀菌干燥机内热量不能及时排出， 使高温高效过滤器温度过高，而损坏过滤器；②按“日间停机”按钮后，需等灭菌干燥箱内的温度降至 100℃以下时，才能关闭电源开关； ③操作时，需检查加热管是否正常，测定进出口层流风速； ④机器完全停机时，隧道内需清空； ⑤机器需夜间操作时，必须要保证夜间电网回升电压不得超过 420V。

【能力测评】

1.能独立使用安瓿超声波清洗机、远红外加热杀菌干燥机。

2.能及时发现并解决使用过程中的问题。

任务 4 灌封

【培训目标】

1.掌握灌封岗位操作法。

2.掌握 ALG6 型拉丝灌封机的标准操作规程。

3.掌握 ALG6 型拉丝灌封机清洁、保养的标准操作规程。

【培训内容】

一、相关知识

灌封过程中的生产工艺管理与质量控制

1．生产工艺管理要点

（1）灌封时要经常检查装量及封口质量，封口不得有炭化、封口不严等现象。

（2）收集灌封后安瓿的容器应有标签，标签上应标明品名、规格、批号、生产日期、灌封人、灌封序号，防止发生混药、混批。

2．质量控制点

灌封过程中的质量控制点有：①封口质量：封口应严密光滑，不得有封口不严，焦头、泡头、平头、尖头等现象。②装量：灌装时需根据药典的规定增加装量，灌装量略多于标示量。③可见异物：应符合药典要求。

二、操作

（一）使用设备

ALG6 拉丝灌封机

（二）物料

燃气（煤气、氧气）

（三）准备

1.检查操作间是否有清场合格标志，并在有效期内，否则按清场标准操作规程进行清场并经 QA 人员检查合格后，填写清场合格证，才能进行下一步操作；

2.检查设备是否有“合格”标牌及“已清洁”标牌，且在有效期内；

3. 领取校正后的注射器；

4. 按灌封机标准操作规程检查设备是否正常，并安装活塞和灌注器；

5. 按《灌封设备消毒规程》对设备、所用容器进行消毒；

6. 挂运行状态标志，进人灌封操作。

（四）灌封操作

1. 执行《灌封岗位操作法》、《灌封设备标准操作规程》、《灌封设备的清洁保养操作规程》、《场地清洁操作规程》等。

2. 开启控制箱的主开关，显示主电源接通的绿信号灯亮；

3. 根据人机界面的提示逐步操作；

4.根据每分钟的产量调节走瓶速度。

5.生产结束 ① 按下主机停机按钮，主机驱动信号灯灭，主机停止运转； ② 停机后将机器外表的水渍、污渍擦拭干净； ③ 收集中间产品挂上标签，标明状态，交中间站，做好交接工作；

（五）安瓿灌封机标准操作规程

1.ALG6 型拉丝灌封机操作规程

(1)生产前准备工作 ①检查主机电源、电路系统、燃气系统是否正常，气源接口是否松动，皮管是否破裂； ② 对机器的润滑点加油，使机器处于良好润滑状态，但注意润滑油不得污染药品；③将移动齿板移至最低位置，调整进料斗拦板与齿板齿形对中，使安瓿正确定 位；④调整齿板，使两边齿板运行同步，安瓿与地衬板垂直成 90°；⑤调整针头，使其与齿板同步；⑥通过调节药液装量螺钉，调节合适的装量；⑦根据安瓿的规格，调节出料斗拦瓶板。

(2)生产操作 ①手动盘车，观察机器各部位动作是否协调，盘车后，拉出盘车手柄； ②点火时，先开煤气，再开氧气，调好火头的高低、远近及强弱；③开启机台上方的排风系统； ④在机台下的储药瓶中注满药液；⑤在出料斗处放好接收安瓿的铝盘；⑥在进料斗中放好安瓿；⑦接通电源，开启电磁开关，开启主电机，机器运转；⑧根据每分钟产量调节走瓶速度。

(3)生产结束 灌封完毕停机时，按此顺序关闭，关电磁开关→关机器电源→关氧 气开关→关煤气开关→关氧气总阀→关煤气总阀→关总电源。

（六）清场

按《灌封设备清洁操作规程》清洗消毒设备，按《灌封间清场标准操作规程》 进行清场。

拉丝灌封机清洁标准操作规程 ①用 5%$NaHCO_3$溶液清洗备表面；②用饮用水冲洗机械手、喷管；③清洗时电器箱操作面板不能沾水，以免损坏电器箱或发生漏电事

故。

经 QA 人员检查合格，发清场合格证。

三、注意事项

拉丝灌封机安全操作注意事项 ①每次开机前用手轮转动机器，观察转动是否正常，确定正常后将手摇柄拉出，方可开机； ②每次调整机器后，必须将螺钉紧固，再用转动手轮观察各工位动作是否协调，方可重新开机； ③不得更换及改动设备上的安全防护装置；④在无瓶空机试运转时，必须半闭电磁开关，以免烧坏电磁开关；⑤开机后不得用手触摸机器运转部件，运转中发生异常情况应立即停机进行检 查，严禁在运转中排除机器故障；⑥拔丝后刚送出的安瓿，不得用手触摸，以免烫伤；⑦设备的清洁应在断电、机器停转的状态下进行，清洁时不得使用易燃及腐蚀 性清洁剂，电器装置严禁用水冲洗。

【能力测评】

1.能独立使用 ALG6 拉丝灌封机。

2.能及时发现并解决使用过程中的问题。

任务 5 灭菌与检漏

【培训目标】

1.掌握灭菌与检漏岗位操作法。

2.掌握小型电热灭菌器、灭菌检漏器的标准操作规程。

3.掌握热压灭菌器的清洁、保养的标准操作规程。

【培训内容】

一、相关知识

检漏灭菌过程中的生产工艺管理与质量控制

1. 生产工艺管理要点

（1）灌封后的注射剂要立即进行灭菌。

（2）药物装锅要倒置，动作要轻。

（3）灭菌时间必须由全部药液温度达到所要求的温度时算起。

（4）灭菌后必须等灭菌器内压力降到零时，才可缓慢打开柜门，谨防蒸汽喷出伤人。

（5）灭菌操作室洁净度按一般生产区要求。

2．质量控制点

检漏灭菌过程中的质量控制点有：①温度与压力：根据待灭菌产品的性质，应保持在设定值；②时间：根据设定温度与压力，灭菌时间应能确保灭菌效果。

二、操作

（一）使用设备

小型电热灭菌器、灭菌检漏器

（二）准备

1.检查操作间是否有清场合格标志，并在有效期内，否则按清场标准操作规程进行清场并经 QA 人员检查合格后，填写清场合格证，才能进行下一步操作；

2.检查设备是否有“合格”标牌、“已清洁”标牌，且在有效期内；

3. 检查所有的计量器具、压缩空气过滤器、灭菌器是否处于正常工作状态，关闭手动安全阀；

4.挂运行状态标志，进人灭菌操作。

（三）检漏、灭菌岗位职责

1．执行《检漏灭菌岗位操作法》、《检漏灭菌设备标准操作规程》、《检漏灭菌设备的清洁保养操作规程》、《场地清洁操作规程》等。

2．负责检漏、灭菌所用设备的安全使用及日常保养，防止事故发生。

3．认真检查检漏灭菌设备是否清洁干净，清场状态是否符合规定。

4．按生产指令生产，核对产品的品名、批号、数量等，保证检漏、灭菌过程符合工艺要求，不发生混药、错药或对药品造成污染，质量达到规定要求。

5．检漏灭菌过程中不得擅自离岗，监控检漏灭菌设备的正常运行，发现异常及时进行排除并上报。

6．做到岗位生产状态标识、设备所处状态标识、清洁状态标识清晰明了、准确无误。

7．真实及时填好生产记录，做到字迹清晰、内容真实、数据完整，不得任意涂改和撕毁，做好交接记录，顺利进入下道工序。

8．工作结束或更换品种时应及时做好清洁卫生并按有关 SOP 进行清场工作，认真填写相应记录。

（四）检漏、灭菌操作过程（以 AQ-2.4 型灭菌检漏器为例）

1．开机前准备

（1）检查蒸汽源、水源、电源开关是否正常，并排放管道中的冷凝水。

（2）检查所有的仪表、阀门是否灵敏可靠。

（3）检查管道系统中各手动阀是否关闭。

2．开机灭菌

（1）打开电源开关。

（2）打开进蒸汽阀、供水阀。

（3）放入待灭菌产品，按药品生产工艺要求设定工作参数后关门。（关门前，应检查门胶有无损伤及污物，检查柜体与密封面有无损伤及污物。）

（4）按“启动”键，设备运行。

（5）在温度上升的同时开启排放截止阀，使室内冷空气及冷凝水排放出来，加快室内温度均匀，约排放 2～3min 后，关闭截止阀。

3．灭菌结束

（1）关闭进蒸汽阀、供水阀。

（2）将灭菌的安瓿用冷水喷淋使温度降低，然后抽真空，再喷人有色液体，进行检漏。

（3）切断电源

（4）打开排泄管上的手动球阀，接通排泄管路，排泄内室蒸汽和水，待灭菌室内温度低于 60℃、压力降至零，打开柜门，戴上手套拉出内车，取出灭菌产品。（行程信号灯处于“准备”或“结束”状态才可开门；灭菌后必须先观察仪表，确认灭菌室内温度低于 60℃、压力表显示为 0MPa，门自锁解除后，方可开门。）

4．清洁保养

（1）生产结束，用饮用水将灭菌室清洗干净。

（2）清除蒸汽管道内冷凝水和垢渍。

（3）设备表面用饮用水擦净。

（4）清洗蒸汽过滤器滤网、水过滤器滤网；拆下内室上端喷淋板，清洗板内污垢。

（5）检查设备紧固螺栓及连接件，检查柜门密封胶条有无损伤，检查压力表、阀门是否正常灵敏，发现异常及时处理。

（6）定期清洗液位开关，对各润滑处进行润滑保养。

（7）定期检查柜门的连锁装置密封件，控制系统的电源线、保护接地线、各元

器件有无损伤及松动，安全阀、单向阀的灵活性，发现异常及时处理。

（8）定期对压力表、温度表进行校正。

【能力测评】

1.能独立使用小型电热灭菌器、灭菌检漏器。

2.能及时发现并解决使用过程中的问题。