香港中成藥
註冊檢測方法
及技術參考指南

主辦機構

MCMIA
現代化中醫藥國際協會

執行機構

HKPC
Hong Kong Productivity Council
香港生產力促進局

「中小企業發展支援基金」撥款資助

工業貿易署
Trade and Industry Department

香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南

MCMIA

現代化中醫藥國際協會

鳴謝

支持機構（排名不分先後）

- 香港中成藥商會
- 香港藥行商會
- 香港中藥學會
- 香港中藥從業員協會
- 香港中藥聯商會
- 香港南北藥行以義堂商會
- 香港參茸藥材寶壽堂商會
- 國際中醫中藥總會
- 港九中華藥業商會

編輯：
香港生產力促進局
香港九龍達之路78號
生產力大樓

聯合出版：
現代化中醫藥國際協會
香港生產力促進局

©2016 現代化中醫藥國際協會

編者：
林煌權博士
梁生旺教授
周毅生教授
韓彬教授

本指南是「加強中藥業界對中成藥品質及安全檢測方法和技術的認知」計劃的項目成果之一，此計劃由香港特別行政區工業貿易署「中小企業發展支援基金」撥款資助，由現代化中醫藥國際協會申請資助，並由香港生產力促進局負責執行。

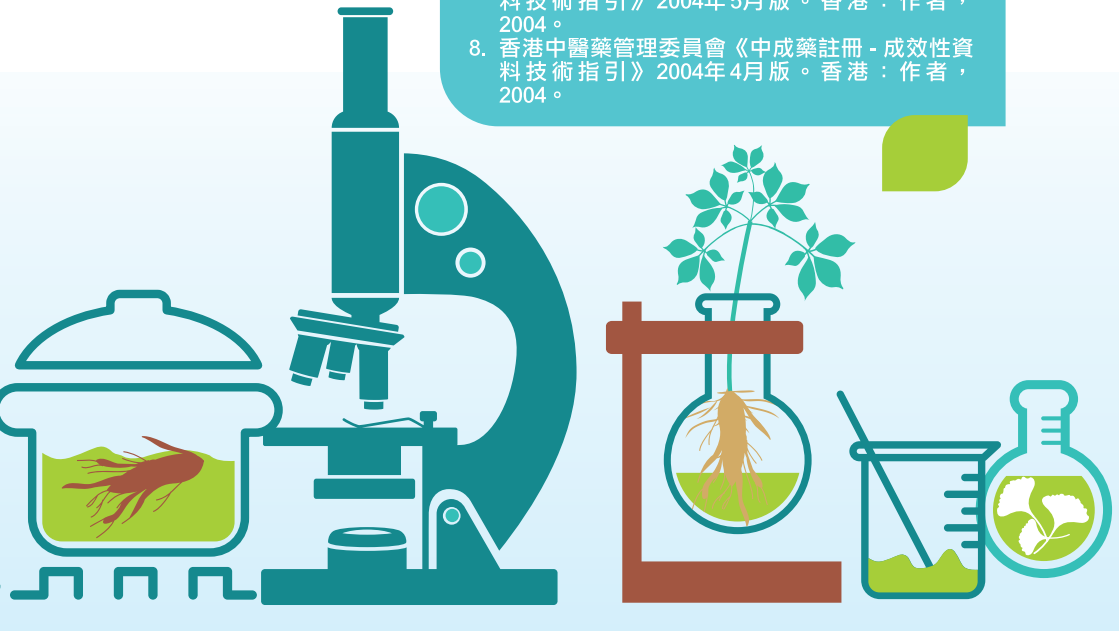
「在此刊物上／活動內（或項目小組成員）表達的任何意見、研究成果、結論或建議，並不代表香港特別行政區政府、工業貿易署或中小企業發展支援基金及發展品牌、升級轉型及拓展內銷市場的專項基金（機構支援計劃）評審委員會的觀點。」

本指南／活動只屬參考性質。本指南的出版者及本項目的相關機構已盡力確保本指南內容的準確性。對使用本指南資料而引起的任何損失和索償，有關機構不會負上任何責任。

在此刊物上的內容僅供業界參考，有關於香港的中成藥註冊要求，需參考政府相關文件及指引，如《中成藥註冊申請手冊》、《中成藥註冊－品質性資料技術指引》及其附錄、《中成藥註冊－安全性資料技術指引》及其附錄及《中成藥註冊－成效性資料技術指引》及其附錄。產品名稱的命名亦需留意及參考香港相關法例。

參考來源：

1. 國家藥典委員會《中華人民共和國藥典》2015年版一部，北京：中國醫藥科技出版社，2015
2. 梁生旺《中藥製劑分析》第3版，北京：中國中醫藥出版社, 2013.
3. 吳南，周毅生，倪健，等《國家執業藥師考試指南 - 中藥學專業知識（一）》第7版，北京：中國醫藥科技出版社，2015。
4. 劉漢清，周毅生，龔千峰，等《國家執業藥師資格考試指南 - 中藥學專業知識（一）》中藥藥劑學部分，第7版。北京：中國醫藥科技出版社，2011。
5. 香港中醫藥管理委員會《中成藥註冊申請手冊》2004年8月版。香港：作者，2004。
6. 香港中醫藥管理委員會《中成藥註冊 - 安全性資料技術指引》2004年4月版。香港：作者，2004。
7. 香港中醫藥管理委員會《中成藥註冊 - 品質性資料技術指引》2004年5月版。香港：作者，2004。
8. 香港中醫藥管理委員會《中成藥註冊 - 成效性資料技術指引》2004年4月版。香港：作者，2004。



序

現代化中醫藥國際協會MCMIA

黃伯偉博士
現代化中醫藥國際協會創會會長

回歸以來，香港「官產學研」對推動和提升香港中醫藥產業的發展不遺餘力。對一個傳統行業而言，一方面既要保育傳承，另一方面又要實現產業現代化和國際化，使它能茁壯成長是一項極大的挑戰。需要各方面共同作出適當的策劃和互相配合。『現代化中醫藥國際協會MCMIA』在各方的支持和鼓勵下去年成功開辦了《中成藥安全和品質檢測技術講座及培訓班》，並由『生產力促進局HKPC』擔任此項目的執行機構。《講座及培訓班》開辦後獲得廣大業界人士踴躍報名參加，可見課程內容適時實用。

在過去十多年，政府在1999年出台的《中醫藥條例》的指引下，逐步推動中醫藥在中醫服務、生產管理及中藥產品等各方面的現代化。在中藥產品的提升方面，政府已全面進行「中藥過渡性牌照HKP」向「正式牌照HKC」的轉換。在這個過程中，不少業界人士對相關的科學知識、現代操作及管理制度等各方面仍未能完全掌握，因此藉着《講座及培訓班》的推出，希望能彌補中藥產業在這方面的不足。

「中成藥安全和品質檢測技術」只是中藥現代化的起點。距離中藥的全面現代化尚有一段很長的路程。「千里之行，始于足下。」MCMIA與學員們已共同跨出了第一步。希望大家將是次《講座及培訓班》的得失及以後應添加或改良的環節積極地提出建議，以便大家在總結了經驗後，共同向下一個里程碑闊步邁進。

序

香港浸會大學中醫藥學院

呂愛平教授

中醫藥學院院長、首席教授

中成藥來自中藥複方，中藥複方的組方原理和臨床詮釋是中成藥有效性和安全性的重要基礎。作為上市產品，要確保其安全性和有效性，中成藥產品的一致性和品質控制更是關鍵。

政府非常重視中成藥產業，針對其臨床基礎、品質控制、生產流程都進行了嚴格的規範。《中國藥典》對中藥材、中藥產品的品質也制定了嚴格的標準，針對生產過程也實施了GMP或相關的規範。

《香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南》就是基於現有相關規範和標準，系統介紹了香港中成藥品質和生產控制的檢測方法和技術，為相關從業者提供有效的參考。

序

香港大學中醫藥學院

勞力行教授

香港大學中醫藥學院院長
黃譚智媛基金教授席 (中西結合醫學)

香港中成藥經歷多年發展，一直都以品質優良、療效顯著兩大特點廣銷海內外市場。近年來，隨著現代化科學技術逐步被應用於中藥業的生產發展，使用現代科技手段對中成藥進行嚴格的品質控制和安全性檢測已成為中成藥進一步發展的必然趨勢。《香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南》的發表正是積極響應了這一發展需求，填補了支援業界對香港中成藥品質及安全性控制的空白。《指南》對各種劑型的中成藥品質要求及工藝進行了清晰詳盡的描述，為業界的中成藥開發及制定品質控制方法提供了明確的指引，同時為香港乃至海外的患者放心使用香港中成藥；以致，增強了安全保障。相信本《指南》的發表定會更有力地保障中醫藥的傳承和發展。

序

香港中文大學中醫學院

林志秀博士

署理院長、副教授

中醫藥在香港的使用有非常悠久的歷史，對保障市民的健康作出了巨大的貢獻。《中醫藥條例》於1999年7月獲立法會通過，目的為加強中醫藥的規管和確立中醫藥的專業地位，使中醫藥有更好的發展。但是，自中成藥註冊制度實施以來，本港有很多廠商感到註冊程式非常複雜，對當中的要求缺乏認知，在提交各種註冊資料的過程中無所適從。尤其是一些以傳統方法經營的廠商，他們不但缺乏相關的專業知識，而且也常常很難找到合適的人才去完成這些艱巨及繁瑣的工作。

正當業界處於一片迷茫和困惑的時候，幸得現代化中醫藥國際協會（MCMIA）不畏艱辛組織了不同領域的專家，通過舉辦專題講座、培訓班、技術交流會等多項活動，加強業界對中成藥註冊制度的認知，並傳授了相關的知識和操作技能。不但如此，該協會現如今更將各項活動的資料輯錄成冊，一者可幫助曾參與過這些活動的人溫故知新，二來可用作為後學者的指路明燈，其功其績可謂善莫大焉！

本冊子在香港中醫藥管理委員會出版的中成藥註冊技術指引的基礎上，深入淺出地説明在安全、品質及成效三方面的註冊要求，內容豐富，涵蓋面廣，使讀者更容易掌握各種中成藥註冊的知識和技巧。另外，本冊子對於中成藥品質標準和組方原則的草擬，分別列舉了數個案例，極具參考價值。

中成藥註冊制度的推行，使香港的中藥行業步入一個優勝劣汰、適者生存的新世代。熟讀此小冊，必能助你提升產品品質，增強競爭力，轉危為機，從而搶佔市場先機。有信於斯， 故樂為之序。

序

香港中文大學中醫中藥研究所

梁秉中教授

臨床研究中心總監

慶幸現代中醫藥國際協會MCMIA出版《香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南》。特區政府自回歸前後，屢次把發展中醫藥宣示為重點考慮及步署，雖不多見有關中成藥方面的專題研究和計劃，但在品質標準、監管註冊方面，明顯大力增加了關注，定下了先進的規條。

從學術和研究的角度觀察，我們欣慶政府在中醫教育方面的建設：三所中醫學院的成立；每年培養大量中醫為香港社會服務；缺少的教學醫院，亦正籌辦。在研究方面，今天政府有關中醫藥研究的撥款，已超越過去的任何時代。我們同時發現，香港既鄰近祖國，歷史文化一體，最能吸收及承傳中藥的發展。在商業的考慮上，最能承接內地中成藥的現代化，走出國際。為何見不到適當的行政措施，去引導這方面，中醫服務和學術研究之外的產品開發工作？其實我們學界樂見的，是中成藥商界發展更大的市場，延續傳統中成藥的製作之外，提出新的創意要求，針對當前國際廣泛關注的健康問題，創製現代的實證為本的中成藥，輸入內地，走出亞洲。

《香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南》一書，給中成藥創意發展的機遇，提供了適當的指導。觀其章節，其實可分三個重要部份，即檢測內容、檢測技術、和在香港註冊的具體認識。

檢測內容方面，包括藥材原料及成品的品質標準；方劑組方的歷史、功能、主治方向等；還有基本的安全性考慮及檢測服務的機構表列等。

檢測技術方面，從製造方法，藥材的提取過程，分離程序；不同劑型的需要；滅菌的步驟等，都有申述。

業內另一關注問題，自然是煩瑣的註冊過程：怎樣書寫，怎樣呈交標準的報告，一些困難怎樣克服，如中成藥的穩定性、效用證明等，都必須提供特別的文件，滿足要求和需要。

《香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南》一書，272頁的豐富內容，給現階段的中成藥註冊提供了全面的參考。

中成藥本來從中國來。香港不能不依從傳統的內容和要求。現代有關藥物的檢測規管，內容和要求來自西藥過去幾十年的發展歷史。當前特區政府一方面尊重中成藥傳統，一方面採納西藥發展的現代要求，當中遇到的困難和矛盾，可以理解。如何可以按照中成藥的特性，同時參考和應用西藥發展的步驟，去取得一個理想的平衡，在保障服用安全，實證為本的應用價值的同時，給中成藥的研究和發展，多一點靈活性。比如在臨床測試方面，提供一個有別於西藥新藥的規管辦法，是我們學術、專業界的殷切祈望。

《香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南》給香港研發創意中成藥的特殊機遇，注射了及時的強心劑。

序

香港科技大學中藥研發中心

詹華強講座教授

香港科技大學中藥研發中心主任

很高興由「現代化中醫藥協會」同「香港生產力促進局」共同出版的《香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南》小冊子面世。這本小冊子能幫助業界對香港中成藥註冊的檢測認證工作尤其對於香港政府現正推行的HKP向HKC的轉換起到至關鍵的作用。

2003年，香港衛生署《中醫藥條例》制定了中成藥註冊制度，其中第119條訂明中成藥必須在安全、品質及成效三方面達到要求，獲得註冊後，方可在本港銷售、進口或管有，以此保障大眾健康。香港中成藥註冊制度建立以來，政府及業界都在不懈努力，但成功的例子並不算多，過去十餘年，只有七百多種中成藥獲得正式註冊，逾七千多種中成藥產品只是過渡性註冊。主要原因是業界在中成藥註冊上對科研及技術支援不足。產業商家多老字號，家族傳承，保持原有的運營模式幾十年甚至上百年，而在中成藥註冊過程中產業並沒有得到足夠的培訓及引導，所以產業對於理解及執行政府中成藥註冊的技術要求會有困難；另一方面，由於中成藥多屬於複方產品，簡單的組方包含有兩三味藥，複雜的組方包含有幾十味藥，當中含有多種有效成分，因此在檢測認證方面需要大量的科研及技術人員配合才可以完成，而香港具有中藥檢測認證背景的專才並不足夠，所以檢測認證機構應對多需要註冊的中成藥也是另一個困難。如果大家共同努力解決現時存在的問題，相信香港中成藥註冊制度進程會大大加快。

現代化中醫藥國際協會

簡介

現代化中醫藥國際協會乃由香港中醫藥界、科研界及教育界之專業人士於2000年成立的非牟利商會。協會定位及發展方向是推動中醫、中藥現代化，因應政府正逐步規範香港中成藥，積極提供協助渠道和資訊網絡，幫助業界為產品註冊做好準備。

本會宗旨乃一致力於推動中醫、中藥現代化與國際化之跨行業、跨學科、跨國界的團體。協會通過國際互聯網、研討會、展覽會、會員聚會、培訓班、訪問考察等多類活動和管道，將中醫藥領域最新之思想、理論、發現、成就和商機迅速傳播至全球各地會員。從而促進中醫藥科技及商務在海內外的拓展。協會並就有關中醫、中藥事宜，推進醫藥業界、科研界及政府互相之間的溝通、協調和合作。協會亦會以籌募得的資源投入，以促使中醫、中藥的現代化與國際化早日實現。協會關注和支持香港政府擬將香港發展成為一國際中醫藥中心的計劃。協會鼓勵會員研究和討論該計劃的內容和實施方案。並將收集到的意見和建議向當局回饋。

MCMIA
現代化中醫藥國際協會

www.mcmia.org

計劃簡介

香港特別行政區政府工業貿易署「中小企業發展支援基金」撥款資助
主辦機構： 現代化中醫藥國際協會
執行機構：香港生產力促進局

本計劃「加強中藥業界對中成藥品質及安全檢測方法和技術的認知」，由現代化中醫藥國際協會主辦，香港生產力促進局執行，並由香港特別行政區政府工業貿易署「中小企業發展支援基金」撥款資助。

自2003年12月19日香港中醫藥管理委員會正式實施香港中成藥註冊制度，截至2016年11月上旬，已經獲發「確認中成藥過渡性註冊通知書」（HKP）的中成藥約有7544個，而獲發「中成藥註冊證明書」（HKC）的約有861個，獲發「確認中成藥註冊(非過渡性)申請通知書」（HKNT）的約有306個。現時香港合法在市面上銷售的中成藥約有8711個，其中持過渡性註冊牌照的佔88%，而非過渡性註冊的佔12%。

衞生署多年來讓過渡性註冊及非過渡性註冊對中成藥產品企業在申請中成藥註冊證明書的日期上給予寬限，但註冊要求非常困難複雜，因此業界對申請中成藥註冊及理解當中的要求缺乏認知；大部分企業在處理品質性及安全性的要求都有頗大困難，在建立有關產品的品質性標準、開發有關技術及檢測、安全性報告方面均未達要求，這些均需要非常專業的知識及耗費大量時間，業界需作充分準備以提交過渡性註冊及非過渡性註冊中成藥產品的有關化驗報告。

有見及此，本計劃希望透過舉辦一系列的活動，如專題講座、技術交流會、《香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南》，項目資訊網站等活動，加強業界有關的認知，協助現時持有過渡性註冊及非過渡性註冊的製造商及批發商提高註冊上的認知及要求，持續完善註冊流程所需的一系列化驗報告，幫助企業進行註冊申請。

《香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南》是本計劃的項目成果之一，以幫助業界提高檢測效率，令業界對品質測定、含量測定及方法學有進一步的理解。

目錄

第一部分：香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南 17

第一章　背景資料 18

第二章　有關中成藥的品質標準資料 19

第三章　中成藥品質標準與起草説明案例分析 30

案例一：片劑 30
品質標準起草説明 32
案例二：丸劑 40
品質標準起草説明 42
案例三：藥油（外用搽劑） 50
品質標準起草説明 52

第四章　中成藥組方原則及方解 62

第一節　方劑的分類 62
第二節　方劑的配伍目的 62
第三節　方劑的組方原則 63
一、方劑的組成 63
二、方劑的來源 65
三、處方的書寫結構 66
四、功能與主治 66
第四節　方解書寫及結構介紹 67
第五節　實例：中風回春丸 69

第五章　中成藥的製造方法簡介 71

第一節　中成藥製藥衛生 71
一、中成藥微生物限度標準 71
二、微生物污染的途徑及過程控制 75
三、常用的滅菌法 77
四、無菌操作法 79

第二節　粉碎、篩析、混合與製粒 80
一、粉碎 80
二、篩析 82
三、混合 83
四、製粒 85
第三節　中藥的浸提、分離與精製 91
一、浸提 91
二、分離與精製 96
第四節　提取液的濃縮與乾燥 100
一、濃縮 100
二、乾燥 102
第五節　散劑 105
一、散劑的含義與特點 105
二、散劑的分類 105
三、散劑的製備 105
四、散劑典型品種舉例 108
第六節　顆粒劑 109
一、顆粒劑的含義與特點 109
二、顆粒劑的分類 109
三、顆粒劑的製備 110
四、顆粒劑典型品種舉例 113
第七節　膠囊劑 114
一、膠囊劑的含義與分類 114
二、膠囊劑的特點 114
三、硬膠囊的製備 115
四、軟膠囊的製備 117
五、膠囊劑典型品種舉例 119
第八節　片劑 120
一、概述 120
二、片劑的輔料 122
三、中藥片劑的製備 129
四、壓片過程中可能發生的問題及解決辦法 134
五、片劑的包衣 136

第九節　丸劑 **142**
一、概述 142
二、水丸 143
三、蜜丸（含水蜜丸）..... 145
四、濃縮丸 148
五、滴丸劑 149
六、丸劑的包衣 152
七、丸劑典型品種舉例 153
第十節　外用製劑 **154**
一、概述 154
二、軟膏劑與乳膏劑 157
三、貼膏劑 166
四、貼劑 171
五、膏藥 173
第十一節　合劑 **176**
一、合劑的含義與特點 176
二、合劑的製備 176
三、合劑典型品種舉例 178
第六章　中成藥品質標準研究 **179**
第一節　藥品標準簡介 179
一、《中華人民共和國藥典》 179
二、國家藥品監督管理局標準 186
第二節　中成藥品質標準的主要內容 **187**
第三節　中成藥品質標準制定與方法 **191**
一、中成藥品質標準（示例）..... 191
二、中成藥品質標準起草說明 194
第四節　中成藥品質標準制定及起草說明示例 **214**
一、藥品原料（藥材）的品質標準 214
二、藥品成品的品質標準草案 215
三、通絡活血膠囊品質標準起草說明 217
第五節　中成藥品質檢驗報告 **229**
一、實驗資料的記錄、處理和實驗報告 229

第七章　中成藥品質穩定性研究 232
第一節　中成藥品質穩定性研究方法 232
一、穩定性研究實驗設計 232
二、中藥製劑穩定性考察內容 232
第二節　改變內容及穩定性試驗 235

第二部分：中成藥註冊中常見問題及中成藥檢測機構分享 245
中成藥註冊中常見問題 246
一、安全性測試中重金屬及有毒元素含量: 砷 (As)、鎘 (Cd) 、汞 (Hg)、鉛 (Pb)不合格是什麼原因造成的？ 246
二、中成藥中微生物限度不合格是什麼原因引起的，如何解決？ 246
三、中成藥中農藥殘留量不合格如何解決？ 247
四、申請者如何配合品質標準研究者加快品質標準制定進程？ 248

中成藥檢測機構分享 249
佳力高測試中心有限公司 249
香港標準及檢定中心 252
廠商會檢定中心 256
香港通用檢測認證有限公司 261
ALS Technichem (HK) Pty Ltd & Alagate Group 265

第一部分

香港中成藥註冊檢測方法及技術參考指南

第一章　背景資料

作者：林煌權博士

香港對中成藥的定義一般指1）用中藥物料作為有效成分，2）配製成特定劑型（例如丸劑），3）用於診斷、治療、預防或紓緩疾病或調節人體機能狀態的專賣產品。《中醫藥條例》第119條訂明，「中成藥必須註冊，方可在本港銷售、進口或管有」有關中成藥必須註冊的法律條文已實施，中成藥必須在安全、品質及成效三方面達到香港中醫藥管理委員會轄下中藥組規定的註冊要求方可獲得註冊。

一般而言，中成藥的安全、品質均涉及到中成藥的檢測，包括：安全性檢測（重金屬、農藥殘留及微生物限量）和品質性檢測（性狀、鑒別、檢查、含量測定等）。由於香港歷史上並未開展系統性的中成藥規管，因此，在中成藥的檢測等方面仍然處於不斷探索和進步的階段。從2003年起，在整個中成藥實施註冊製度的過程，政府及業界在克服重重困難後，終於在2015年的11月，為所有中成藥過渡性註冊的產品劃上一個階段性的句號。如中成藥過渡性註冊的申請人未有在中藥組指定的限期前，遞交訂明的品質性報告或就未能於限期前提交所需報告提供充分的理據，中藥組會拒絕其註冊申請。然而，有關中成藥註冊資料（大部分為過渡性註冊，即HKP）的審核工作卻仍在進行之中，已經遞交的資料，尚存在是否符合相關註冊技術要求的問題。

本港中成藥企業及從業人員大多數為非嚴格意義上的專業人士，即未經過傳統的中藥學專業教育，缺乏或不熟悉中藥鑒別、中藥化學、化學分析、儀器分析、製劑分析等專業性知識，對於理解及執行政府中成藥註冊的技術細節，尚有一定的差距，鑒於此，本項目擬通過一些實際的操作案例，對中成藥註冊所涉及的檢測技術、分析方法、品質標準等內容進行闡述解析，希望能夠在專業方面對業界及從業人員有一定的幫助。以下內容多數基於筆者在過去十多年的個人經驗整理及撰寫，僅供參考。

第二章　有關中成藥的品質標準資料

作者：林煌權博士

根據衞生署香港中醫藥管理委員會制訂的《中成藥註冊品質性資料技術指引》中的要求，申請中成藥註冊時，申請人須提交充分有關其藥品的品質性資料供中藥組審核。藥品品質性資料包括：

- 製造方法；
- 原料理化性質資料；
- 品質標準、化驗方法及化驗報告；及
- 穩定性試驗報告。

就上述資料而言，原料理化性質資料基本上可從相關文獻法規（如中國藥典、部頒標準、中藥材地方標準）等中獲得。而品質標準及化驗方法則多數由業界自主開發或委託相關的科研機構、化驗所進行研究開發；化驗報告及穩定性試驗報告則需根據產品的品質標準細則要求進行分析檢測所得。因此，品質標準及相關的化驗方法成為中成藥註冊過程必須涉及的關鍵性內容。然而，由於相關技術指引並未對品質標準的建立過程進行詳細的解釋，從而令業界對於建立品質標準的理解並不完全透徹。

根據資料及研究報道，通常完整的品質標準資料應當包含：產品的標準名稱、完整而規範的處方、詳細而規範的製造方法、產品的外觀及具體性狀、產品組方成分的鑒別、製劑及限量物質的檢查、含量測定（浸出物）、功能與主治、用法與用量、注意、規格、貯藏等內容進行編寫。根據《中成藥註冊相關技術指引》及其它法規的有關要求，具體分析及結合各自產品的處方和藥材化學成分的物理、化學或生物學性質，進行研究並起草相關品質標準。

【名稱】

根據香港中醫藥管理委員會制訂的《中成藥註冊申請手冊》中要求：

- 不論產品的處方是否相同，不同產品的註冊名稱不可相同。
- 部份中成藥製造商會把由不同處方製造而成的多個產品，以同一中成藥名稱輸往外地銷售。為了保障藥商的商標利益及維持註冊中成藥名稱的獨特性，申請人須在有關產品的產品名稱後加上不同的代號或文字，使該代號或文字成為產品名稱的一部份，以供識別不同處方的產品。
- “註冊中成藥名稱”，其組成的格式為：『文字商標(如有)+產品名稱+公司名稱』。
- 中成藥名稱不可抵觸香港法例第 231 章《不良廣告(醫藥)條例》的規定。

- “產品名稱”應包括產品的劑型形式。“產品名稱”如未能包括產品的劑型形式，劑型形式也可獨立顯示於外包裝上。
- “產品名稱”不應以中西醫不同理論功效混雜命名及不應帶有誤導或誇大成份。
- 不屬於藥典方或古方的複方製劑，如申請人擬採用單一藥材名稱加劑型的方式命名時，必須於藥材名稱前加上“複方”二字，避免與單味製劑混淆。同時， 該藥材須為處方中的君藥或起主要藥效作用的中藥材。

注意事項：

- 名稱盡量不用代號命名或一些帶有迷信或神奇色彩類字眼，用“神奇”、“秘方”等。
- 對於有關容易誤導或引起歧義的字眼，也是常見的審核問題焦點，例如：強效、特效、雙料、特強等。

【處方】

中成藥註冊涉及處方的問題較多，在審核資料的過程中常常會發現以下幾類：

- 處方所涉及的藥材名稱不夠規範；如仙靈脾(淫羊藿)；雙花(金銀花)；官桂（肉桂） 或不夠準確；如桉油 vs 桉葉油，薄荷素油、薄荷油 vs 薄荷腦等；
- 處方所涉及的藥材品種有歧義；如黃柏專指川黃柏，涉及關黃柏則應另外註明、地黃專指生地，貝母應為川貝母，浙貝母則需另外註明；
- 處方所涉及的比例及重量單位不夠規範；業界有不少採用百分含量書寫配方藥材量，常常會帶來總量的差異、忽略計算輔料等。
- 處方所涉及的藥材炮製方法不夠規範；如生大黃與熟大黃、何首烏與製何首烏、甘草與炙甘草需要註釋清楚。
- 處方所涉及的排列不夠完整；在進行處方的方解闡述之前，大多數處方均未按君臣佐使順序進行排列，難以突出處方的配伍特點。

注意事項：

- 處方藥材組成（包括原料、輔料及其它添加劑）盡量根據法定的標準進行書寫，參考中國藥典或其它部頒標準、中華本草、中藥大辭典等；
- 採用規範化的計量單位，克、毫克、升、毫升等；
- 清晰界定藥材的品種及基源；如南五味子、北沙參、體外培植牛黃等；
- 採用君臣佐使順序進行排列處方；
- 規範炮製方法的書寫，生品和炮製品需要分別清楚，同時應避免出現“秘製”、“特製”、“古法”等字眼；一般輔料與添加劑，如：煉蜜、酒、蔗糖、飴糖、防腐劑等，亦需包括在完整處方內，並說明名稱和用量。

【製造方法】

製造方法在中成藥品質標準的製定過程及中成藥日常的規管過程均非常重要，製法的不清晰或不規範，不僅會引起對產品的品質產生重要的影響，也會對產品的分析檢測等造成干擾。

在註冊過程中，常常會出現跟製法相關的問題有：

- 處方所涉及的藥材處理關鍵的方法及工藝參數不夠清晰，如：藥材粉碎度（篩號或以粗粉、中粉、細粉）、提取（浸泡）的次數及時間、清膏的相對密度等；
- 處方所涉及的藥引、輔料（如防腐劑、矯味劑）的名稱與用量不清晰等；
- 包材的選擇及包衣方法出現更改或不清晰；甘草炭還是活性炭、糖衣改薄膜衣等；
- 如有加入浸膏的，未註明浸膏的配方及製備方法；
- 為了工藝保密而出現的其它失誤。

注意事項：

- 製造方法的書寫盡量參考中國藥典的附錄通則要求，詳細說明各類技術參數；
- 特殊製造方法，需要單獨說明清楚，模糊或含混的處理方法，會對後續的品質標準及化驗方法產生不良影響。

例如部分規範的製造方法撰寫：

【製法】

以上十二味粉碎成細粉，過篩，混勻，加水適量，製丸，乾燥，分裝，即得。

十二味：說明總的藥材數量；
細　粉：說明粉碎的工藝參數；

【製法】

以上十六味，朱砂水飛成極細粉；鹿茸、紅參、茯苓、山藥、川芎、鹽補骨脂、枸杞子、熟地黃粉碎成細粉，過篩，混勻，與朱砂極細粉配研，混勻；其餘五味子等七味加水煎煮三次，第一次3小時，第二、三次每次2小時，合併煎液，濾過，濾液濃縮至適量，與上述細粉混勻，乾燥，粉碎，過篩，加入適量的輔料，混勻，製成顆粒，乾燥，壓製成1000片，包糖衣，即得。

朱砂水飛成極細粉：説明特殊藥材的單獨製備方法；
其餘五味子等七味…： 説明提取部分的詳細工藝參數；
壓製成1000片： 説明處方與製成量之間的關係；
適量的輔料：用於調整整體處方量。

【製法】

以上七味，薄荷腦、冰片、樟腦研細，備用；紅花、當歸、川芎粉碎成粗粉，加入60%乙醇900ml，密閉浸漬20天，濾過，加入水楊酸甲酯10g及上述細粉，攪勻，加60%乙醇至1000ml，即得。

60% 乙醇：説明溶劑的濃度規格；
900ml：詳細説明用量；
密閉浸漬20天：説明時間參數；
加60%乙醇至1000ml： 説明製成數量。

【性狀】

性狀部分為香港中醫藥管理委員會制訂的《中成藥註冊品質性資料技術指引》中明確規定，需要進行描述；根據中成藥的特點，對中成藥的製成品的外觀色澤、形態及氣味等作出描述。基本格式要求為：“顏色 + 外形 + 氣味 + 其它”

常見問題包括：

- 顏色定義有偏差；
- 氣味不知道如何描述；
- 本地檢驗機構，通常不做味的鑒別；

注意事項：

- 如為包衣片，應描述除去包衣後的片芯性狀；
- 膠囊劑應在説明為軟膠囊或硬膠囊後，再對內容物進行描述；
- 丸劑如用朱砂、滑石粉或煎出液包衣，應先描述包衣色，再描述除去包衣後的丸芯性狀；
- 可根據實際情況規定顏色幅度，如用兩種色調，應先描述淺色，後描述深色，並以一種色為主，例如黃棕色以棕為主。
- 描述顏色的範圍，可在兩種顏色之間用“至”連接，將過渡色包含在內，如“白色至微黃色”，類白色即包含其中。

例如部分規範的性狀撰寫：

【性狀】

本品為棕黃色至棕褐色的顆粒；味甜，微苦。

棕黃色至棕褐色：定義色範圍；

【性狀】

本品為糖衣片，除去糖衣後顯棕褐色；氣香，味苦、辛。

描述包衣材料及去除包衣後性狀。

【鑒別】

中成藥的鑒別為品質標準項下關鍵的一部分內容，通過適當的方法（顯微鑒別、理化鑒別、光譜鑒別及色譜鑒別等）對處方中主要藥材或藥效物質成分進行定性分析，確保中成藥在生成製備過程中的品質。上述鑒別的方法中，以色譜鑒別最為常用，絕大部分中成藥均能通過薄層色譜法（TLC法）鑒定其中的多數藥味（含揮發油成分的可通過GC法鑒定）。例如2005 年版《中國藥典》一部中大部分複方製劑均採用薄層色譜法，幾乎囊括了中成藥的所有劑型。

建立中成藥產品的鑒別方法時，有以下幾個項目需要考慮：

- 鑒別藥材或成分的選擇：應首選處方中主藥、貴重藥及毒性藥；
- 鑒別方法的選擇：顯微鑒別、一般理化鑒別、光譜鑒別及色譜鑒別等，薄層色譜鑒別（TLC）以其專屬性強，操作方便，鑒別特徵明顯而在標準制定過程中得到比較廣泛的應用。
- 對照藥材或對照品的選擇；
- 陰性對照（空白試驗）的製備及分析；
- 建立方法需要進行方法學考察。

另外，選擇鑒別藥材及方法時，應盡從專屬性強、重現性好、靈敏度高、操作簡單、可行性高等角度綜合分析。

顯微鑒別：製劑中含有原生藥粉的可做顯微鑒別，唯選擇顯微鑒別同時應根據文獻或其它參考資料，考慮以下因素：

- 所選定的顯微特徵必須明顯，易查見。藥材含量少不易觀察或藥材沒有明顯區別的組織特徵，建議不列入顯微鑒別。
- 進行顯微鑒別時，應「找出主要及專屬性特徵、排除類似干擾」
- 應註明是針對甚麼藥材進行鑒別，並簡明扼要的描述在顯微鏡底下觀察的特徵。

例如：

a. 取本品，置顯微鏡下觀察：草酸鈣針晶細小，長10～32μm，不規則地聚集於薄壁細胞中（白术）。

b. 取本品，置顯微鏡下觀察：中果皮細胞類圓形或不規則形，壁不均勻增厚；草酸鈣方晶成片存在於薄壁組織中（枳實）。

c. 取本品，置顯微鏡下觀察：果皮含晶石細胞類多角形，胞腔內含草酸鈣方晶（梔子）。

d. 取本品，置顯微鏡下觀察：草酸鈣簇晶大，直徑60μm～140μm（大黃）。

註：隨著對各類藥材化學成分研究的深入，以前採用顯微鑒別的大多數藥材均能夠薄層色譜進行鑒別，因此，更多品種會用薄層色譜鑒別取代原來的顯微鑒別。

理化鑒別：主要是用物理或化學的方法，對中藥材及其製劑所含的有效成分、主成分或特徵性成分進行定性分析。通常針對化學反應特徵明顯、簡單、易觀察的成分類別進行鑒別。

例如：

- 苦杏仁中的三硝基苯酚試紙反應，
- 冰片昇華法理化反應，
- 石膏($CaSO_4$)、海螵蛸(Ca^{2+})、白礬($KAl(SO_4)_2$)等礦物藥的離子反應等。
- 其它，生物鹼的顯色反應；皂苷的泡沫反應等由於受複方其它成分的干擾比較嚴重，現已比較少用。

薄層色譜鑒別：是比較相同濃度、相同製備方法、相同展開條下供試品與對照品或對照藥材比移值（Rf）和斑點色調的一致性，以及斑點的大小與顏色深淺的可比性。（應按照《中國藥典》附錄的規定）

薄層色譜法方法學考察內容項下應包括如下資訊：

- 對照品或對照藥材的來源，純度；
- 供試品溶液、陰性（空白）溶液、對照品溶液的製備；
- 薄層展開系統條件（展開劑組成及比例）；
- 薄層板的載體（G，GF254,GH, 聚醯胺或氧化鋁）及型號規格；
- 檢視方式（日光下、紫外光下或是顯色後）與結果判斷（相同斑點位置、相同顏色、相同大小）等內容；
- 薄層板、展開劑、展開條件、點樣量與顯色方法等進行研究；
- 其它包括溫度、濕度與飽和情況等。

部分技術要求細節：

- 關於供試品溶液的製備：通常需要進行提取或簡單的純化，通常簡單的純化過後，更加容易及清晰到鑒別要點及比較相關信息；盡量選用無毒或低毒的試劑；
- 關於對照藥材、對照提取物、對照品：針對藥材的鑒別，用對照藥材較用對照品效果更好，可反映出更多的資訊，如人參、三七等；而對另一些藥材，如陳皮、枳殼等，因來源過於複雜，無法考察在同一展開條件下其色譜行為是否一致，因此宜用“對照品”作對照。處方當中為提取物投料的，可考慮採用對照提取物，如銀杏葉提取物。以對照藥材為對照時，應按處方量製成一定量；供試品溶液、對照藥材均應定量取樣、定量溶解、定量點樣，以便使色譜有可比性。以進一步給真偽鑒別以量化的評價，在一定程度上提供優劣的資訊。

- 關於陰性對照：此部分亦是大部分業界容易忽略或是非常困惑的內容，通常由於陰性製備問題，而令到方法研究耗費大量時間。簡單而言，陰性即是不含鑒別目標藥味的、包含其它所有組分（輔料、添加劑等）的、按成品製備方法製備所得，又經按供試品溶液製備法平行操作得到的對照溶液。一般情況下，如陰性對照色譜呈對照藥材、對照品主要特徵斑點，為陰性對照有干擾，擬定的鑒別方法不成立。

- 關於展開條件的考察：通常而言，首先應查找相關的研究文獻資料，尋求文獻或研究依據，再根據文獻報道內容，選擇兩種或兩種以上不同的展開劑進行比較，一般而言，應優先參考採用藥典的方法，然後才是文獻研究的方法。每一藥味的薄層色譜方法和條件應盡可能與現行版藥典收載的藥材保持一致。

- 關於檢視方法：整體而言，應要求圖譜清晰、斑點明顯、容易觀察和比較。需顯色的，要對顯色劑或顯色方法進行比較，（通用顯色劑或專屬顯色劑）

例1：

【鑒別】

取本品10g，研細，加濃氨試液3ml與三氯甲烷30ml，放置過夜，濾過，濾液蒸乾，殘渣加三氯甲烷1ml使溶解，作為供試品溶液；另取浙貝母對照藥材3g，同法製成對照藥材溶液；再取貝母素甲與貝母素乙對照品，加三氯甲烷溶解並稀釋製成每1ml中各含2mg的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（中國藥典××××年版一部附錄××）試驗，吸取上述三種溶液各10μl，分別點於同一以羧甲基纖維素鈉為黏合劑的矽膠G薄層板上，以乙酸乙酯-甲醇-濃氨試液（17:2:1）為展開劑，展開，取出，晾乾，噴以稀碘化鉍鉀試液使顯色。供試品溶液色譜中，在與對照藥材溶液色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點，在與對照品溶液色譜相應的位置上，顯相同顏色的兩個斑點。

例2：

【鑒別】

取本品5g，研細，加水25ml，超聲處理30分鐘，濾過，濾液加正丁醇振搖提取2次，每次15ml，合併正丁醇液，用水洗滌2次，每次10ml，正丁醇液蒸乾，殘渣加甲醇1ml使溶解，作為供試品溶液；另取甘草對照藥材0.5g，同法製成對照藥材溶液。照薄層色譜法（中國藥典××××年版一部附錄××）試驗，吸取供試品溶液10μl與對照藥材溶液2μl，分別點於同一用1%氫氧化鈉溶液製備的矽膠G薄層板上，以乙酸乙酯-甲酸-冰醋酸-水（15:1:1:2）為展開劑，展開，取出，晾乾，噴以10%硫酸乙醇溶液，在105℃烘至斑點顯色清晰。供試品溶液色譜中，在與對照藥材溶液色譜相應的位置上，顯相同的二個黃色斑點。

【檢查】

通常是按照《中國藥典》附錄“製劑通則”項下規定或《中成藥註冊品質性資料技術指引附錄》中的附錄一的檢查項目進行檢查。 除通用檢查項目以外，針對含毒性藥材(如生馬錢子等)的口服及用於黏膜或傷口的外用中成藥的檢查項目，應有項目名稱、具體的方法與限度。如：複方元胡鎮痛丸，除應檢查丸劑通則項下有關的項目外，還規定檢查烏頭鹼限量。

檢查項目描述順序為相對密度、pH值、乙醇量、總固體、水分、乾燥失重、水中不溶物、總灰分、酸不溶灰分、含膏量等。

書寫格式舉例如下：

- 相對密度　應不低於1.05(中國藥典××××年版一部附錄××)。
- pH值　應為5.0～6.5(中國藥典××××年版一部附錄××)。
- 乙醇量　應為45%～55%(中國藥典××××年版一部附錄××)。
- 含膏量　每100cm^{2}含膏量應為6.8～8.2g(中國藥典××××年版一部附錄××)。
- 烏頭鹼限量
- 朱砂

【含量測定】

有效成分或指標成分含量的高低是藥材品質的重要標誌，針對處方當中的某一種或幾種化學成分進行定量檢測，有助於瞭解產品的品質、穩定性及生產製造過程的有效成分的流失或保留情況等。由於大部分香港中成藥產品在註冊工作開展之前，並無相關的含量測定方法，除了部分產品可參考藥典或部頒標準（指處方組成、製備工藝均相同的產品）外，其它的產品均要業界自行建立含量測定方法並進行方法學考察。

一般而言，建立含量測定方法需要進行如下步驟的工作：

- 處方分析，選擇所需要測定的藥材及指標成分；
- 文獻研究，對處方組成特點、藥材指標成分、含量測定方法、測試條件等進行詳細的文獻研究，試圖尋找可以參考的文獻方法；
- 實驗研究；
- 初步確定測定方法、條件等，並開始進行系統的方法學考察。

1. 有關指標成分的選擇應循以下方法進行考慮：
   - 首選貴重藥、劇毒藥建立含量測定方法，如：牛黃、麝香、人參、 馬錢子鹼、烏頭鹼等；
   - 其次按君藥、臣藥及其他味藥依次考慮，如：君藥通常為投料較大或主要功效最強；
   - 有效成分明確的，可選有效成分，例如：常見的有大黃、黃芩、芍藥、黃連等；
   - 所選成分有比較成熟的檢驗方法。

2. 有關含量測定方法的選擇：
   - 盡可能選擇與藥典中藥材所採用的含量測定方法；
   - 水溶性成分盡可能採用高效液相色譜法（藥典中超過60%成分採用）；
   - 含揮發油類成分，多數採用氣相色譜法；
   - 其它方法應考慮在香港的適用性，例如高效毛細管電泳等，香港化驗所並不常見。

3. 有關方法學考察的內容：
   - 提取條件的選定；
   - 分離、純化方法；
   - 測定條件（如：波長、流速、柱溫等）的選擇；
   - 準確度試驗（重複性試驗及中間精密度試驗）；
   - 精密度試驗；
   - 線性與範圍；
   - 穩定性試驗；
   - 耐用性試驗等。

4. 有關含量測定限度：
   - 參考原藥材含量的含量要求；
   - 考慮測定方法的影響或誤差；
   - 考慮製劑的製備工藝及轉移率；
   - 至少應測定3批6個資料，提出切實可行的含量限度；
   - 一般指標成分或有效成分可規定下限，即：不得少於x 毫克；
   - 毒性成分應規定上下限，如：本品每片含蟾酥以華蟾酥毒基（$C_{26}H_{34}O_6$）及脂蟾毒配基（$C_{24}H_{32}O_4$）的總量計，應為0.019～0.035mg。

5. 其它：
   - 對照品的來源、純度等；如：大多數對照品可由中國藥品食品檢定研究院提供，則最好註明產品編號或批號；
   - 所採用的儀器品牌、型號、參數、試劑規格與純度；
   - 操作步驟及注意事項；
   - 引用的參考文獻。

【功能與主治】

主要以中醫理論為主的基礎上敘述，利用中醫相關術語進行描述。一般原則為：
- 盡量簡明扼要；
- 突出主要功能；
- 主治病症務求盡量精準，避免大包圍或“萬能”；

書寫格式舉例如下：
例：【功能與主治】溫化寒痰、降氣平喘。用於咳嗽氣喘、痰涎壅盛。

【用法與用量】

亦都屬於品質標準中需要詳細、明確說明的部分。準確的用法用量指引，可避免產品的誤服誤用或其它臨床意外事故發生。一般而言，應按以下格式書寫：
- 先寫用法，後寫一次量與一日使用次數，如：每次三片，每日三次。
- 內服產品，應寫明服用方法，如：用溫開水送服；
- 如需用其他方法送服的應寫明；
- 通常所的用量，多數指常人（成人）有效劑量，因此，如同樣適合兒童使用則應詳細註明兒童的用量。如：兒童減半等。

例如：

【注意】

注意項包括各種禁忌。包括：

- 孕婦及哺乳期禁忌；如：孕婦、哺乳期婦女慎用。
- 兒童及嬰幼兒；如：兒童忌用。
- 其它疾患和體質方面的禁忌；如：花粉過敏者慎用或諮詢醫生意見。
- 飲食的禁忌；如：忌食生、冷、酸、酒、辣。
- 含有毒性藥材； 如：本品含馬錢子，僅供外用。

【規格】

對於常規的中成藥品種，包裝規格關係到用法用量或者攜帶方便等，同時亦是品質標準的重要組成部分，因此，準確詳細說明包裝規格大致需要留意：

- 以丸數服用的，說明每丸重量，或多少丸重多少g，以瓶（或包、袋）數計算服量的，注明每瓶（或包、袋）的裝量。
- 規格要考慮與常用劑量相銜接，方便臨床的應用。
- 有多種規格時，排列以重量小的在前，重量大的在後，依次排列。
- 規格單位在0.1g以下（含0.1g）用“mg”，0.1g以上用“g”；液體製劑用“ml”。
- 散劑、顆粒劑、膠囊劑一般寫“每袋（或包、粒）裝×g”。

【貯藏】

貯藏條件往往會影響到中成藥的品質或穩定性，對於一般的產品，應註明基本的貯存條件，例如：密封，置陰涼處，遮光等。如有特殊要求的，需要專門說明，如散劑應有“防潮”。

第三章 中成藥品質標準與起草說明案例分析

作者：林煌權博士

案例一：片劑

片劑是藥物與輔料均勻混合後壓製而成的片狀或異形片狀的固體製劑。片劑以口服普通片為主，也有含片、舌下片、口腔貼片、咀嚼片、分散片、泡騰片、陰道片、速釋或緩釋或控釋片與腸溶片等。在香港目前的中成藥市場中，異形片、緩釋片、控釋片等並不常見，因此，針對片劑的品質標準研究以普通片為主，部分涉及到糖衣片、薄膜衣片等。

XX鼻炎片

【處方】

蒼耳子（炒）200g	防風 150g	黃芪 250g	白芷 150g
辛夷 150g	白术（炒）150g	薄荷 50g	

【製法】

以上七味，取白芷、白术80g粉碎成細粉，剩餘白术及其餘蒼耳子等五味，加水煎煮二次，第一次加8倍量水，第二次加6倍量水，每次煎煮2小時，合併煎液，濾過，濾液減壓濃縮至相對密度為1.28～1.32（80℃）的清膏，與上述粉末混勻，乾燥，粉碎，加入適量輔料，用75%乙醇製粒，壓製成1000片，包薄膜衣，即得。

【性狀】

本品為薄膜衣片，除去薄膜衣後顯黃棕色；味微苦、辛涼。

【鑒別】

1. 取本品，置顯微鏡下觀察，草酸鈣針晶細小，長10μm～32μm,不規則地充塞於薄壁細胞中。

2. 取本品10片，除去薄膜衣，研細，加甲醇30ml，超聲處理10分鐘，濾過，濾液蒸乾，殘渣加少量水使溶解，加於D101型大孔吸附樹脂柱（內徑10～15mm，填充高度12cm）上，先用水50ml洗脫，棄去水液，繼用20%甲醇50ml洗脫，收集洗脫液，蒸乾，殘渣加甲醇2ml使溶解，作為供試品溶液。另取蒼耳子對照藥材1g，加甲醇20ml，超聲處理15分鐘，濾過，濾液蒸乾，殘

渣加甲醇2ml使溶解，作為對照藥材溶液。照薄層色譜法（中國藥典2000年版一部附錄VIB）試驗，吸取供試品溶液各10μl，對照藥材溶液5μl，分別點於同一以羧甲基纖維素鈉為黏合劑的矽膠G薄層板上，以氯仿-乙酸乙酯-甲醇-水-甲酸（3:10:2:2:2）為展開劑，展開，取出，晾乾，置碘蒸氣中熏至斑點顯色清晰。供試品色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同顏色的螢光斑點。

【檢查】

應符合片劑項下的有關各項規定(中國藥典2000年版一部附錄ⅠD)。

【含量測定】

照高效液相色譜法（中國藥典2000年版一部附錄VID）測定色譜條件與系統適用性試驗：用十八烷基矽烷鍵合矽膠為填充劑；甲醇-水（55：45）為流動相；檢測波長為300nm。理論塔板數按歐前胡素峰計算應不低於3000。

對照品溶液的製備：精密稱取歐前胡素對照品適量，加甲醇製成每1ml含0.05mg的溶液，搖勻，即得。

供試品溶液的製備：取本品20片，除去包衣，精密稱定，研細，精密稱取約1g，置索氏提取器中，加入乙醚適量，加熱回流提取4小時，提取液回收乙醚，殘渣用甲醇溶解，轉移至5ml容量瓶中，加甲醇至刻度，搖勻，即得。

測定法：分別精密吸取對照品溶液與供試品溶液各10μl，注入液相色譜儀，測定，即得。

本品每片含白芷以歐前胡素($C_{16}H_{14}O_4$)計，不得少於0.1mg。

【功能與主治】

散風固表，宣肺通竅。用於風熱蘊肺、表虛不固所致的鼻塞時輕時重、鼻流清涕或濁涕、前額頭痛，見上述證候者。

【用法與用量】口服，一次5～7片，一日3次。

【規格】每片重0.36g。

【貯藏】密封。

品質標準起草説明

【處方】

蒼耳子（炒）200g　防風　150g　黃芪　250g　白芷　150g
辛夷　150g　白术（炒）150g　薄荷　50g

【製法】

以上七味，取白芷、白术80g粉碎成細粉，剩餘白术及其餘蒼耳子等五味，加水煎煮二次，第一次加8倍量水，第二次加6倍量水，每次煎煮2小時，合併煎液，濾過，濾液減壓濃縮至相對密度為1.28～1.32（80℃）的清膏，與上述粉末混勻，乾燥，粉碎，加入適量輔料，用75%乙醇製粒，壓製成1000片，包薄膜衣，即得。

備註：在品質標準起草説明部分，如果名稱、處方、製法並無需要特別説明的地方，則可略寫為“同標準正文”或“如標準”。

【性狀】

三批樣品為薄膜衣片，除去薄膜衣後顯黃棕色，味微苦、辛涼。均符合規定。

備註：一般在方法學考察內容部分，對性狀的描述需要根據3批樣品的比較、觀察、試驗後得出。

【鑒別】

1. 儀器與試藥

- Satorius BS 110：北京賽多利斯儀器有限公司
- 矽膠G薄層版（化學級）：青島海洋化工有限公司
- 分析所用試劑等級純度：分析級
- XX鼻炎片：YY有限公司，批號： A001、B002、C003
- 蒼耳子對照藥材：中國食品藥品檢定研究院，批號：123344-0301，供鑒別用
- 備註： 為避免對號入座，本文所述批號等為代號，並不代表其為實際數字。

2. 實驗方法與結果

2.1 為原標準的顯微鑒別：取本品，置顯微鏡下觀察，草酸鈣針晶細小，長10μm～32μm,不規則地充塞於薄壁細胞中。經檢驗，三批樣品均符合規定。

備註：如產品屬部頒標準或其它國家標準收載品種，可選擇原有鑒別指標及鑒別方法。

2.2 為處方中蒼耳子藥材的薄層色譜方法：蒼耳子為方中君藥，果實含脂肪油9.2%，主要成分有棕櫚酸、硬脂酸等，又含蒼耳苷等[1]。取本品10片，除去薄膜衣，研細，加甲醇30ml，超聲處理10分鐘，濾過，濾液蒸乾，殘渣加少量水使溶解，加於D_{101}型大孔吸附樹脂柱（內徑10～15mm，填充高度12cm）上，先用水50ml洗脫，棄去水液，繼用20%甲醇50ml洗脫，收集洗脫液，蒸乾，殘渣加甲醇2ml使溶解，作為供試品溶液。另取蒼耳子對照藥材1g，加甲醇20ml，超聲處理15分鐘，濾過，濾液蒸乾，殘渣加甲醇2ml使溶解，作為對照藥材溶液。取缺蒼耳子的樣品粉末3.5g，同法製成蒼耳子陰性樣品溶液。照薄層色譜法（中國藥典2000年版一部附錄VIB）試驗，吸取供試品溶液和陰性樣品溶液各10μl，對照藥材溶液5μl，分別點於同一矽膠G薄層板上，以氯仿-乙酸乙酯-甲醇-水-甲酸（3:10:2:2:2）為展開劑，展開，取出，晾乾，置碘蒸氣中熏至斑點顯色清晰。供試品色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同顏色的螢光斑點。陰性樣品在相應的色譜位置未見有干擾。

備註：

- 通常在鑒別方法學考察部分，需要清楚寫明陰性樣品的製備方法；
- 註明供試品及對照的點樣量、顯色方法、檢視方法及檢視條件等；
- 描述供試品、對照及陰性各色譜行為及特點，說明所鑒別的特徵；
- 如有熒光下檢視，須註明檢視波長；
- 斑點分離清晰，不拖條帶，圖片解析度盡量高；

任何在本地註冊的產品需提供對照品、樣品及陰性樣品的色譜圖。

【檢查】

1. 重量差異

按照《中國藥典》2000版一部附錄片劑檢查項下的要求。
結果：三批樣品的重量差異均符合規定。

2. 崩解時限

分別取三批樣品各6片，參照崩解時限檢查法
（中國藥典2000版一部附錄A）檢查。
結果：三批樣品的崩解時限均<60分鐘，均符合規定。

3. 砷鹽和重金屬檢查

按《中國藥典》2000年版一部附錄 IX E和IXF進行檢測，三批樣品的重金屬均小於百萬分之十；砷鹽小於百萬分之二。

備註：
- 檢查項下內容主要根據製劑通則進行檢查；
- 如有特殊物質（重金屬、有毒成分等）需要檢查，則另外註明；
- 檢查項下基本按藥典或相關標準進行，一般無需額外進行方法學考察。

【含量測定】

照高效液相色譜法（中國藥典2000年版一部附錄VI D）測定本品系由蒼耳子、防風、黃芪、白芷、辛夷、白术、薄荷製成的複方片劑，歐前胡素為白芷藥材的有效成分，白芷具有散風除濕，通竅止痛的功能，主治鼻塞、鼻淵等症。為反映製劑功能主治的重要組成成分。因此以其有效成分歐前胡素作為製劑的品質控製指標。本品採用高效液相色譜法測定製劑中歐前胡素的含量，並進行了方法學考察，得到滿意結果。

1. 儀器與試藥

- Dionex高效液相色譜儀，包括：
  - P680 HPLC Pump
  - ASI-100 Automated Sample Injector
  - UVD170U；
- Sartorius 十萬分之一天平；
- BS 110S 萬分之一天平；
- 歐前胡素對照品：中國食品藥品檢定研究院，（供含量測定用，批號：110826-2010008）；
- 甲醇：色譜純；
- 其他試劑：均為分析純。

2. 色譜條件與系統適應性試驗[1]

- 色譜柱：Hyperclone BDS柱（2504.6mm, 5μm）
- 流動相：甲醇-水（55：45）
- 流速：1ml/min
- 檢測波長：300nm
- 理論塔板數按歐前胡素峰計算應不低於3000，分離度大於1.5

3. 檢測波長的選擇

- 參照《中國藥典》2005年一部網上公示版白芷的品質標準[3]項下含量測定方法，選用300nm作為歐前胡素檢測波長。

4. 測定法的確定

參考文獻，修訂而成本品含量測定方法。其具體操作如下：

對照品溶液的製備：精密稱取歐前胡素對照品適量，加甲醇製成每1ml含0.05mg的溶液，搖勻，即得。

供試品溶液的製備：取本品20片，除去包衣，精密稱定，研細，精密稱取約1g，置索氏提取器中，加入乙醚適量，加熱回流提取4小時，提取液回收乙醚，殘渣用甲醇溶解，轉移至5ml容量瓶中，加甲醇至刻度，搖勻，即得。

測定法：分別精密吸取對照品溶液與供試品溶液各10μl，注入液相色譜儀，測定，即得。

5. 樣品提取方法考察

取含量測定項下殘渣按樣品提取方法重新提取一次樣品，按2項下色譜條件進行測定，由試驗結果可知殘渣中並無檢出歐前胡素，即本法一次就可將製劑中歐前胡素提取完全。

6. 專屬性試驗

6.1 由樣品含量測定HPLC圖（附圖3-1）可知，待測成分歐前胡素的色譜峰與其它色譜峰的分離度符合藥典要求；

6.2 陰性對照試驗

陰性對照溶液的製備：按處方中藥味的比例，製成不含白芷的群藥，按工藝製成陰性對照。再按供試品溶液的製備方法製備並按其含量測定方法進行測定。結果顯示陰性對照溶液在對照品歐前胡素的出峰位置無干擾峰出現，證明其它藥材對歐前胡素峰的測定無干擾，結果見圖3-1：

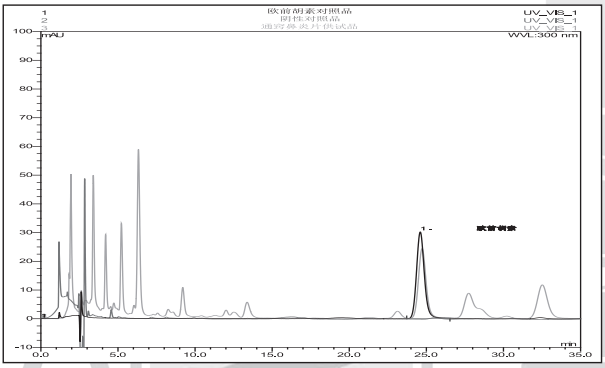


圖3-1 專屬性試驗圖

以上試驗及結果表明方法專屬性好。

7. 標準曲線的繪製

精密稱取歐前胡素對照品Xmg，置50ml容量瓶中，加甲醇溶解並稀釋至刻度，搖勻，即得濃度為Y mg/ml的對照品貯備液。精密量取上述對照品貯備液 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、5.0ml，分別置10ml量瓶中，加甲醇稀釋至刻度，搖勻，按2項下色譜條件測定峰面積。以歐前胡素色譜峰峰面積為縱坐標，歐前胡素的濃度為橫坐標繪製標準曲線，結果見表3-1及圖3-2：

表3-1 標準曲線測定結果

歐前胡素濃度（μg/ml）	2	4	6	8	12	20
歐前胡素峰面積	100	198	302	400	606	1004

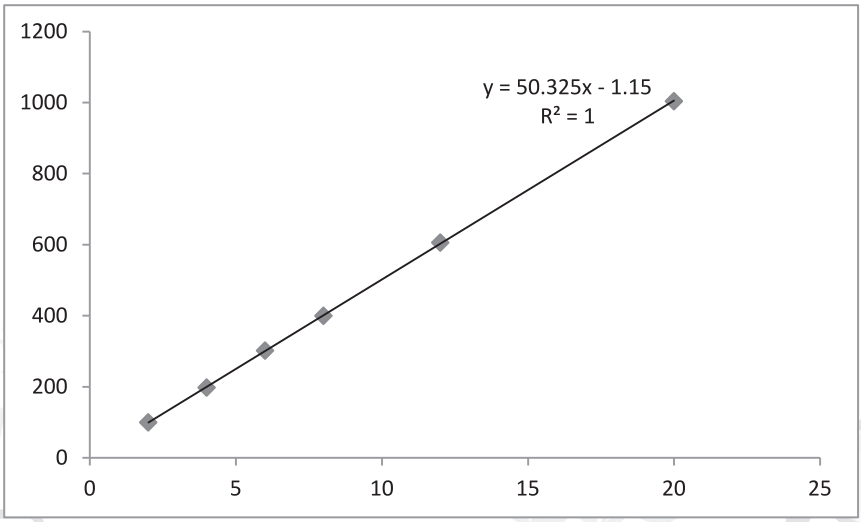


圖3-2 歐前胡素標準曲線圖

回歸方程：Y=50.325X-1.15 R^2=1

表明歐前胡素在2~20 μg/ml濃度範圍內具有良好的線性關係。

8. 精密度試驗

精密吸取同一濃度供試品溶液10ul，重複進樣6次，按2項下色譜條件測定歐前胡素峰面積，結果見表3-2 ：

表3-2 精密度試驗測定結果

進樣次數	1	2	3	4	5	6
峰面積	333.3	332.4	336.8	332.7	335.4	334.3

平均峰面積值=334.15　RSD=0.51%

由上述結果可知儀器的精密度符合要求。

9. 中間精密度試驗

為考察變動因素（不同實驗儀器、不同實驗人員等）對試驗結果影響，對三批供試品（批號：A001、B002、C003）進行含量測定，所得結果與原實驗條件的試驗結果相比較，符合規定。結果見表3-3：

實驗儀器：WATERS高效液相色譜儀　　色譜柱：WATERS

表3-3 中間精密度試驗結果

批號	含量（mg/g）		RSD（%）
	實驗條件1	不同人員、日期	
A001	0.115	0.116	0.61
B002	0.121	0.115	3.59
C003	0.117	0.113	2.46

上述試驗結果表明，方法中間精密度良好。

10. 穩定性試驗

取批號為A001的樣品，按4項下供試品溶液製備方法製備供試品液，分別於0、1、2、3、5、10小時精密吸取供試品溶液10ul注入液相色譜儀，按2項下色譜條件測定歐前胡素峰面積，結果見表3-4：

表3-4　穩定性試驗測定結果

進樣時間	0	1	2	3	5	6
峰面積	331.5	326.7	334.1	328.6	333.2	329.7

平均值峰面積 330.6，RSD 0.85%，上述結果可知供試品溶液於10小時內穩定。

11.　重複性試驗

取批號為A001的供試品，按4項下供試品溶液製備方法製備6份供試品溶液，並按其測定法及2項下色譜條件測定歐前胡素含量，結果見表3-5。

表3-5　重複性試驗測定結果

樣品份數	1	2	3	4	5	6
含量（mg/g）	0.114	0.123	0.116	0.128	0.123	0.119

平均含量：0.113mg/g， RSD 2.13%，由上述結果說明方法重現性較好。

12.　回收率試驗

精密稱取批號為A001的已知含量樣品（含歐前胡素為0.113mg/g）約0.5g，加入濃度約為0.05mg/ml的歐前胡素對照品1ml，按2項下供試品溶液的製備方法製備6份供試品溶液，並按其測定法及2項下的色譜條件測定樣品中歐前胡素的含量，計算回收率，結果見表3-6。

表3-6 回收率試驗測定結果

樣品含量（mg）	對照品加入量(mg)	對照品測得量(mg)	回收率（%）	平均回收%（RSD%）
0.0578	0.0501	0.1097	103.59	100.5 (2.0%)
0.0565	0.0501	0.1056	98.00	
0.0581	0.0501	0.1078	99.20	
0.0512	0.0501	0.1015	100.40	
0.0507	0.0501	0.1018	102.00	
0.0519	0.0501	0.1019	99.80	

由上述結果可知方法的回收率良好，RSD 2.0%。

13. 樣品含量測定

取樣品，按4項下供試品溶液的製備方法製備供試品溶液，並按其測定法及2項下的色譜條件測定樣品中歐前胡素的含量，其結果見表3-7。

表3-7 樣品含量測定結果

批號	A001	B002	C003	D004	E005
平均含量（mg/g）	0.113	0.129	0.108	0.124	0.115

14. 樣品低限

根據成品含量測定結果觀察，其中五批成品中白芷的含量以歐前胡素 ($C_{16}H_{14}O_4$)平均值計為0.1178mg/g，因此暫定本品每克含白芷以歐前胡素($C_{16}H_{14}O_4$)計，不得少於0.1mg ，並在以後生產過程中，積累多批樣品含量資料後製定合適限度。

【功能與主治】

散風固表，宣肺通竅。用於風熱蘊肺、表虛不固所致的鼻塞時輕時重、鼻流清涕或濁涕、前額頭痛，見上述證候者。

【用法與用量】口服，一次5～7片，一日3次。

【規格】每片重0.36g

【貯藏】 密封。

備註：

香港中成藥註冊相關技術指引中，有關品質標準起草說明中除【性狀】、【鑒別】、【檢查】、【含量測定】之外的各項目的寫法，並無詳細要求及規範，但除上述部分之外的內容，亦屬標準起草說說明中，需要關注的部分。例如，在香港市面上有許多中成藥產品，在功能主治一欄，往往撰寫“盡可能多功能”，對於日後進一步規範標準寫法或需要成效性資料證明時不利，如果某些功能屬於經市場驗證、功效突出的話，可選擇性規範相關寫法。

參考文獻：

（1）宋立人等，現代中藥學大辭典上冊，人民衛生出版社，1001頁
（2）楊雲等，天然藥物化學成分提取分離手冊，中國中醫藥出版社，204頁
（3）中華人民共和國藥典2005年版一部，化學工業出版社，69頁

備註：

- 參考文獻可包括：國內外相關的研究文獻，學術期刊、研究報告及藥典法規等，在整個品質標準起草過程中，除了實驗數據之外，參考前人或其它研究人員的研究對於說明方法的可行性、重複性及科學性有較好的依據。

案例二： 丸劑

丸劑是指藥材細粉或藥材提取物加適宜的粘合輔料製成的球形或類球片形製劑。主要分為：

- 蜜丸為藥物細粉用蜂蜜作黏合劑製成的丸劑。根據藥丸的大小和製法的不同，又可分為大蜜丸（即每丸在0.5克以上的丸），小蜜丸（即每丸在0.5克以下的丸）如“ 安宮牛黃丸”、“琥珀抱龍丸”、“ 八珍益母丸”、“ 人參養榮丸”等。
- 水蜜丸是指藥物細粉以蜂蜜和水為黏合劑製成的丸劑。
- 水丸也叫水泛丸，是指將藥物細粉用冷開水、藥汁或其他液體（黃酒、醋或糖液）為黏合劑製成的小球形乾燥丸劑。因其粘合劑為水溶性的，服用後易崩解吸收，顯效較快。如“木香順氣丸”、“加味保和丸”等。
- 濃縮丸又稱“膏藥丸”，是指將部分藥物的提取液濃縮成膏與某些藥物的細粉，以水、蜂蜜或蜂蜜和水為黏合劑製成的丸劑。“ 安神補心丸”、“舒肝止痛丸”等。
- 糊丸是指藥物細粉以米粉、米糊或麵糊等為黏合劑製成的丸劑。
- 蠟丸是指藥物細粉以蜂蠟為黏合劑製成的丸劑。
- 微丸是指直徑小於2.5mm的各類丸劑。

據不完全統計，丸劑在目前香港中成藥品種中，佔有很大的比例，除糊丸、微丸、滴丸外，其它各類丸劑均有，因此，在相關品質標準研究中，各類丸劑是重要的組成部分，以安宮牛黃丸為例，解析相關產品的品質標準開發情況。

安宮牛黃丸品質標準

【名稱】安宮牛黃丸

【處方】

牛黃	100g	水牛角濃縮粉	200g	麝香	25g	珍珠	50g
朱砂	100g	雄黃	100g	黃連	100g	黃芩	100g
梔子	100g	郁金	100g	冰片	25g		

【製法】
以上十味，朱砂、珍珠、雄黃分別水飛或粉碎成極細粉；黃連、黃芩、梔子、鬱金粉碎成細粉；將人工牛黃、水牛角濃縮粉、冰片研細，與上述粉末配研，過篩，混勻，加適量煉蜜製成大蜜丸，即得。

【性狀】本品為褐色的大蜜丸；氣芳香濃鬱，味微苦。

【鑒別】
取本品1g，剪碎，加乙醇5ml，超聲處理30分鐘，放冷，靜置，取上清液作為供試品溶液，取黃連對照藥材0.5g，同法製成對照藥材溶液。照薄層色譜法（中國藥典2005年版一部附 錄Ⅵ B）試驗，分別吸取上述對照藥材溶液2μl和供試品溶液各5~10μl分別點於同一用4%醋酸鈉溶液製備的矽膠G薄層板上，以醋酸乙酯－丁酮－甲酸－水(10:7:1:1)為展開劑，展開，取出，晾乾，紫外光燈(365nm)下檢視，供試品色譜中，在對照藥材色譜相應的位置上，顯相同的黃色螢光斑點。

【檢查】
朱砂：照重金屬檢查法(中國藥典2005年版一部附錄ⅨE)依法檢查，應符合有關規定。

雄黃：照砷鹽檢查法(中國藥典2005年版一部附錄ⅨF第一法)依法檢查，應符合有關規定。

酸不溶性灰分：取本品1g，剪碎，精密稱定，依法檢查（中國藥典2005年版一部附錄ⅨK），不得過2.0%。

其他：應符合《中國藥典》2005年版一部附錄丸劑 (中國藥典2005年版一部附錄ⅠA)項下有關的各項規定。

【含量測定】
照高效液相色譜法（中國藥典2005年版一部附錄VI D）測定。

色譜條件與系統適用性試驗：用十八烷基矽烷鍵合矽膠為填充劑；以甲醇-0.2％磷酸水(47:53)為流動相；波長278nm，流速1.0ml/min；理論塔板數按黃芩苷峰計算應不低於2000。

對照品溶液的製備：精密稱取黃芩苷對照品適量，精密稱定，加50％乙醇溶液溶解並製成每1ml含15μg的溶液，即得。

供試品溶液的製備：取本品0.2g，精密稱定，置具塞量瓶中，精密加50％乙醇溶液50ml，密塞，稱定重量，超聲處理（功率250W，頻率33kHz）45分鐘，時時振搖，取出，放冷，再稱定重量，用50％乙醇補足減失的重量，搖勻，靜置，取上清液，濾過，取續濾液，即得。

測定法：分別精密吸取對照品溶液10μl與供試品溶液10～20μl，注入液相色譜儀，測定，即得。

本品每克含黃芩苷（$C_{21}H_{18}O_{11}$）計，不得少於1.0 mg。

【功能與主治】
清熱解毒，鎮驚開竅。用於邪入心包，高熱驚厥，神昏譫語。

【用法與用量】
口服，一次1丸，一日1次；小兒三歲以內一次1/4丸，四歲至六歲一次1/2丸；孕婦及哺乳中婦女忌服，體虛寒涼人士慎用。

【規格】 每丸重3g，每盒3粒或10粒

【貯藏】 密封。

品質標準起草說明

【處方】

牛黃	100g	水牛角濃縮粉	200g	麝香	25g	珍珠	50g
朱砂	100g	雄黃	100g	黃連	100g	黃芩	100g
梔子	100g	郁金	100g	冰片	25g		

【製法】
以上十一味，珍珠水飛或粉碎成極細粉，朱砂、雄黃分別水飛成極細粉；黃連、黃芩、梔子、鬱金香粉碎成細粉；將牛黃、水牛角濃縮粉、麝香、冰片研細，與上述粉末配研，過篩，混勻，加適量煉蜜製成大蜜丸600 丸，即得。

【性狀】 本品為黃橙色至紅褐色的大蜜丸；氣芳香濃鬱，味微苦。

【鑒別】本標準鑒別方法為黃連藥材的鑒別方法，方法研究如下：

1. 儀器與試藥

- Satorius BS 110：北京賽多利斯儀器有限公司
- 矽膠G薄層版（化學級）：青島海洋化工有限公司
- 安宮牛黃丸：ABC有限公司，批號： A001、B002、C003
- 黃連對照藥材，中國藥品食品檢定研究院，000123-2012345
- 分析所用試劑等級純度：分析級

2. 實驗方法與結果

黃連的鑒別。按照安宮牛黃丸(《中國藥典》2000年版一部-459，2005版451頁)標準項下黃連鑒別標準進行鑒別研究，並做適當的改進，結果如下：
取本品1g，剪碎，加乙醇5ml，超聲處理30分鐘，放冷，靜置，取上清液作為供試品溶液，取黃連對照藥材1g，同法製成對照藥材溶液。另取不含黃連藥材的處方，同法製成陰性對照溶液。照薄層色譜法（《中國藥典》2005年版一部附錄Ⅵ B）試驗，分別吸取上述對照藥材溶液2μl和供試品、陰性對照溶液各5～10μl分別點於同一用4%醋酸鈉溶液製備的矽膠 G 薄層板上，以醋酸乙酯－丁酮－甲酸－水(10:7:1:1)為展開劑，展開，取出，晾乾，紫外光燈(365nm)下檢視，供試品色譜中，在對照藥材色譜相應的位置上，顯相同的黃色螢光斑點。結果見下圖。

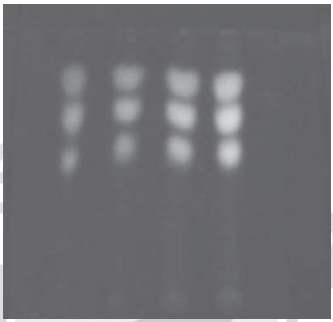


圖3-3 黃連的薄層鑒別色譜（圖紫外光燈365nm 下檢視)
1 黃連對照藥材 2、3、4為供試品 5 陰性對照

【檢查】如正文

【含量測定】

本品有水牛角濃縮粉、珍珠、朱砂、雄黃、黃連、黃芩、梔子、郁金、冰片等藥材組成，方中黃芩清熱解毒，所含主要有效的特徵性的成分為黃芩苷，故本研究在參考藥典及其它相關文獻[1-3]的基礎上，採用高效液相色譜法測定黃芩苷的含量，方法學研究如下：

1. 儀器與試藥

Dionex 高壓液相色譜儀系列，包括

- 二元梯度泵
- PDA檢測器
- 自動進樣器；

Sartorius BP211D電子分析天平（德國），電熱恒温水浴鍋（北京市醫療設備廠），超聲清洗器(北京醫療設備二廠)。

黃芩苷對照品(中國藥品食品檢定研究院 110515-200514)，甲醇為色譜純，其他試劑均為分析純，水為超純水。

安宮牛黃丸：ABC有限公司，批號： A001、B002、C003

2. 色譜條件及系統適應性試驗

- 色譜柱：BECKMAN UTRASPHERE ODS C18柱(4.6mm*250mm, 5μm)；
- 流動相：甲醇－0.2%磷酸水溶液（47：53）；
- 檢測波長：278nm
- 流速1.0ml/min
- 柱温25℃
- 理論塔板數按黃芩苷峰計應不低於2000，分離度大於1.5。

3. 檢測波長的選擇

參考中國藥典黃芩項下測定方法，選擇278nm為檢測波長。

4. 檢測方法選擇

由於本方中黃芩為粗粉入藥，故參考中國藥典黃芩藥材含量測定項下提取方法，供試品製備方法如下：取本品0.2g，精密稱定，置具塞量瓶中，精密加50%乙醇溶液50ml，密塞，稱定重量，超聲處理（功率250W，頻率33kHz）45分鐘，時時振搖，取出，放冷，再稱定重量，用50%乙醇補足減失的重量，搖勻，靜置，取上清液，濾過，取續濾液，即得。

5. 提取方法考察

取含量測定項下殘渣按樣品提取方法重新提取一次樣品，按2項下色譜條件進行測定，由試驗結果可知殘渣中並無檢出黃芩苷，即本法一次就可將製劑中黃芩苷提取完全。

6. 專屬性試驗

供試品溶液製備 如4項下方法製備供試品溶液。

對照品溶液的製備取黃芩苷對照品適量，精密稱定，用50%乙醇溶解並製成每1ml中含黃芩苷15μg的溶液，搖勻，即得。

陰性對照溶液的製備按處方配伍，取不含黃芩藥材之處方，按製法製成陰性樣品，按供試品溶液製備方法製成陰性對照溶液。

取上述供試品溶液，對照品溶液，陰性對照溶液，按擬定色譜條件，進樣分析，結果如圖3-4。

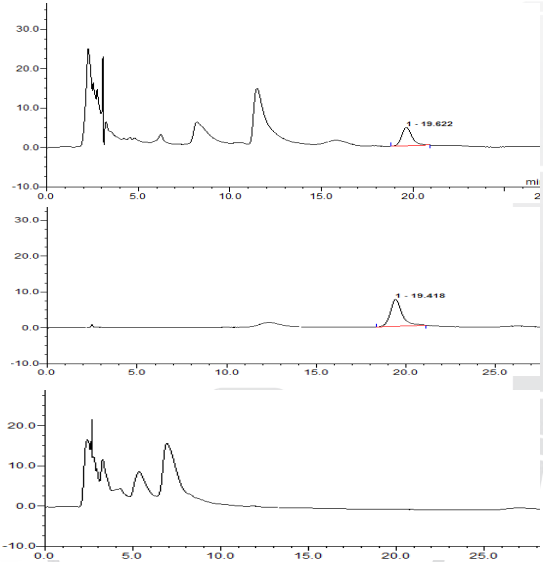


圖3-4 專屬性試驗色譜圖

結果顯示，供試品色譜圖（上）中，黃芩苷與其他物質可達到良好的分離，分離度8.1，理論塔板數2938，與對照品色譜（中）相應位置有相同的色譜峰，陰性對照（下）無干擾，可作為含量測定方法。

7. 標準曲線及線性範圍的考察

取黃芩苷對照品適量，精密稱定，置容量瓶中，加50%乙醇超聲溶解後，再稀釋至刻度，搖勻，製成每1ml中含黃芩苷15μg的對照品溶液。分別精密吸取對照品溶液2、4、8、12、16、20μl進行色譜測定，按上述色譜條件測定峰面積，結果見表3-8。

表3-8 線性關係考察結果

含量(μg)	0.03	0.06	0.12	0.18	0.24	0.30
峰面積(A)	0.833	1.917	3.654	5.719	7.488	9.384

以進樣量(X，μg)對峰面積(Y，A)進行線性回歸，得標準曲線回歸方程為y = 31.525x-0.0539，相關係數R^2 = 0.9995。結果顯示，0.03～0.30μg範圍內進樣量與峰面積呈良好線性關係。標準曲線如下圖：

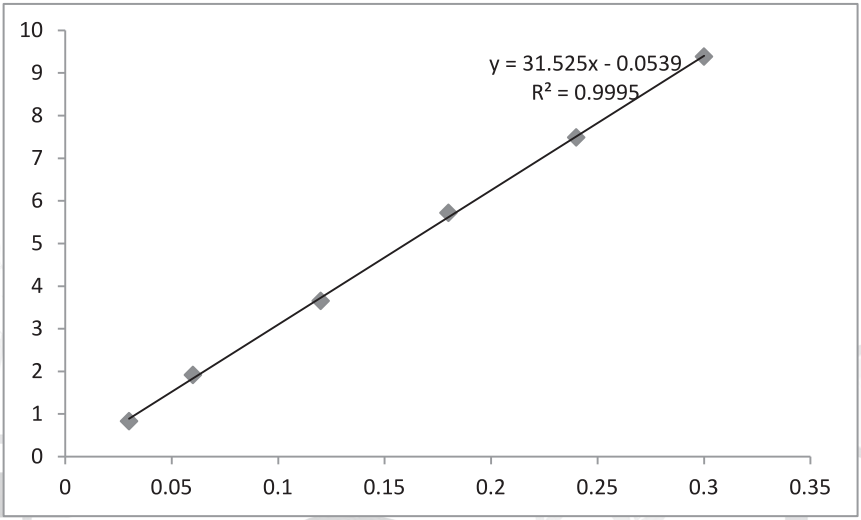


圖3-5 黃芩苷標準曲線圖

8. 精密度試驗

精密吸取樣品溶液10μl，按上述色譜條件，重複測定6次，測得峰面積的積分值，計算精密度，結果見表3-9。

表3-9 精密度試驗結果

編號	1	2	3	4	5	6
峰面積(A)	3.261	3.302	3.289	3.279	3.309	3.296

平均值：3.289； RSD ： 0.53，結果顯示，精密度良好，RSD<3%。

9. 中間精密度試驗

為考察變動因素（不同實驗儀器、不同實驗人員等）對試驗結果影響，對三批供試品（批號：A001、B002、C003）進行含量測定，所得結果與原實驗條件的試驗結果相比較，符合規定。結果見表3-10。

實驗儀器：Agilent 高效液相色譜儀　　**色譜柱：**Agilent C18

表3-10 中間精密度試驗結果

批號	含量（mg/g）		RSD（%）
	原實驗條件	變動因素試驗條件	
A001	0.141	0.145	1.98
B002	0.134	0.136	1.05
C003	0.147	0.143	1.95

上述試驗結果表明，方法中間精密度良好。

10. 穩定性試驗

取同一供試品溶液10μl按上述色譜條件測定0、5、7、8、18、20小時，測得峰面積並計算含量，結果見表3-11。

表3-11　穩定性試驗結果

時間	0	2	4	6	8	10
峰面積(A)	3.118	3.107	3.112	3.131	3.098	3.201

平均值：3.128； RSD ： 1.2，結果顯示，穩定性良好，RSD<3%。

11.　重複性試驗

按擬定的含量測定方法，對同一批樣品製備供試品溶液，平行做6份，測得峰面積並計算含量，結果見表3-12。

表3-12　重複性試驗結果 ($\bar{x}$, n=6)

編號	稱樣量(g)	含量(mg/g)	$\bar{x}$	RSD(%)
1	0.205	1.390	1.403	1.67
2	0.198	1.443		
3	0.213	1.379		
4	0.204	1.406		
5	0.217	1.385		
6	0.206	1.412		

結果顯示，重複性良好，黃芩苷的平均含量為1.403 mg/g，RSD<3%。

12.　回收率試驗

精密稱取已知含量的同一批樣品0.1g，分別精密加入1ml黃芩苷對照品溶液（0.15 mg/ml），按供試品溶液製備項下操作，平行操作6份，按擬定色譜條件測定含量，計算回收率，結果見表3-13。

表3-13　回收率測定結果(x̄, n=6)

黃芩苷 (mg)	加入量(mg)	測得值(mg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
0.133	0.15	0.279	97.33	95.89	4.2
0.145	0.15	0.287	94.67		
0.139	0.15	0.292	102.00		
0.141	0.15	0.288	98.00		
0.146	0.15	0.283	91.33		
0.138	0.15	0.276	92.00		

結果表明，回收率符合要求。

13.　樣品含量限度的擬定

根據上述方法，測得三批黃芩苷的平均含量為1.403mg/g，1.339mg/g，1.376mg/g。故本標準結合企業實際情況，暫定本品含量限度為本品每克含黃芩苷不得少於1.0 mg。

【功能與主治】

清熱解毒，鎮驚開竅。用於邪入心包，高熱驚厥，神昏譫語。

【用法與用量】

口服，一次1丸，一日1次；小兒三歲以內一次1/4丸，四歲至六歲一次1/2丸；孕婦及哺乳中婦女忌服，體虛寒涼人士慎用。

【規格】 每丸重3g，每盒3粒或10粒

【貯藏】 密封。

參考文獻：略

案例三：藥油 （外用搽劑）

香港目前HKP及HKC註冊的案例當中，藥油佔很大比例，傳統的香港中成藥也有一大批藥油類成分，然而藥油的配方多含有揮發性成分，存在不太穩定、易揮發等特點，在品質標準研究過程中亦存在較多不確定性。因此，在研究藥油的配方及相應的指標性成分時，首選可選擇藥油中不易揮發性成分。

【名稱】風痛油

【處方】

蛇床子	220g	千斤拔	200g	黃芩	180g	黃柏	120g
三七	120g	獨活	60g	全蠍	50g	乳香	30g
沒藥	30g	丁香	30g	血竭	30g	薄荷素油	3g
液體石蠟 適量							

【製法】
以上除薄荷素油及液體石蠟外，將各味藥材粉碎成粗粉，用95％乙醇浸泡48小時後過濾，取濾液備用。藥渣再用95%乙醇浸漬48小時，過濾，合併濾液，再加入薄荷素油於上述藥液中，加液體石蠟適量並定容，混勻，靜置，即得。

【性狀】本品為澄清透明的棕色藥油，氣芳香；味苦，略帶辛味。

【鑒別】
取本品適量，濾過，濾液作為供試品溶液。另取黃柏對照藥材0.1g，加甲醇10ml，加熱回流15分鐘，濾過，濾液補充甲醇至5ml，作為對照藥材溶液。再取鹽酸小檗鹼對照品，加甲醇製成每1ml含0.5mg 的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（中國藥典2005年版一部附錄VIB）試驗，吸取上述供試品溶液5μl、對照品及對照藥材溶液各1μl，分別點於同一矽膠G薄層板上，以苯－乙酸乙酯－異丙醇—甲醇－濃氨試液(6:3:1.5:1.5:0.5)為展開劑，置氨蒸氣飽和的展開缸內，展開，取出，晾乾，置紫外光燈(365nm)下檢視。供試品色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同顏色的螢光斑點；在與對照品色譜相應的位置上，顯相同的黃色螢光斑點。

【檢查】
應符合搽劑項下有關的各項規定（中國藥典2005年版一部附錄ＩＬ）。

【含量測定】
照高效液相色譜法（中國藥典2005年版一部附錄Ⅵ D）測定。

色譜條件與系統適用性試驗：用十八烷基矽烷鍵合矽膠為填充劑；以乙腈-水（55：45）為流動相；檢測波長為322nm，理論板數按蛇床子素峰計算應不低於2000。

對照品溶液的製備：精密稱取蛇床子素對照品適量，置棕色量瓶中，加無水乙醇製成每1ml含蛇床子素60μg的溶液，即得。

供試品溶液的製備：精密量取本品2ml，置10ml量瓶中，加無水乙醇稀釋至刻度，搖勻，濾過，取續濾液，即得。

測定法
分別精密吸取對照品溶液與供試品溶液各10μl，注入液相色譜儀，測定，即得。本品每1ml含蛇床子以蛇床子素（$C_{15}H_{16}O_3$）不得少於0.2 mg。

【功能主治】舒筋活絡，活血祛瘀。用於跌打損傷，外傷腫痛等。

【用法用量】取適量外搽。每日2～3次。

【禁忌】外用藥，不可內服。

【規格】每瓶裝50 ml。

【貯藏】密封保存。

風痛油

品質標準起草説明

【名稱】風痛油

【處方】

同標準正文，即：

蛇床子	220g	千斤拔	200g	黃芩	180g	黃柏	120g
三七	120g	獨活	60g	全蠍	50g	乳香	30g
沒 藥	30g	丁香	30g	血竭	30g	薄荷素油	3g
液體石蠟	適量						

【製法】

以上除薄荷素油及液體石蠟外，將各味藥材粉碎成粗粉，用95％乙醇浸泡48小時後過濾，取濾液備用。藥渣再用95%乙醇浸漬48小時，過濾，合併濾液，再加入薄荷素油於上述藥液中，加液體石蠟適量並定容，混勻，靜置，即得。

- 備註：基於對原產品製備工藝保密的理由，本部分僅提供部分工藝參數及製造方法，並不代表完整的製備工藝步驟及技術參數詳細資料。

【性狀】

本品為澄清透明的棕色藥油，氣芳香；味微苦。

本品性狀是根據多次小試及樣品的色、態、味基礎上而進行描述的。

【鑒別】 黃柏

1. 儀器與試藥

- Satorius BS 110：北京賽多利斯儀器有限公司
- 矽膠G薄層版（化學級）：青島海洋化工有限公司
- 風痛油，AA公司提供（批號 PCT3358，ANG2376，YQS 3175)
- 黃柏對照藥材，中國藥品食品檢定研究院，121510 -2012345
- 鹽酸小檗鹼對照品（編號：110713－200508）
- 分析所用試劑等級純度：分析級

2. 實驗方法

以黃柏對照藥材為對照，對處方當中黃柏藥材的鑒別，方法學考察如下：取本品適量，濾過，濾液作為供試品溶液。取不含黃柏處方，按製備工藝項下製成缺黃柏製劑，按供試品溶液項下製備方法，製成缺黃柏的陰性對照溶液；另取黃柏對照藥材0.1g，加甲醇10ml，加熱回流15分鐘，濾過，濾液補充甲醇至 5ml,作為對照藥材溶液。再取鹽酸小檗鹼對照品，加甲醇製成每 1ml含 0.5mg 的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（中國藥典2005年版一部附錄VIB）試驗，吸取上述供試品溶液和缺黃柏對照溶液各5μl、對照品及對照藥材溶液各1μl，分別點於同一矽膠G薄層板上，以苯－乙酸乙酯－異丙醇—甲醇－濃氨試液(6:3:1.5:1.5:0.5)為展開劑，置氨蒸氣飽和的展開缸內，展開，取出，晾乾，置紫外光燈(365nm)下檢視。供試品色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同顏色的螢光斑點；在與對照品色譜相應的位置上，顯相同的黃色螢光斑點，缺黃柏樣品中沒有相應的色譜斑點，陰性對照沒有干擾，可很好的鑒別方中的黃柏，故列入標準正文。結果見圖3-6。

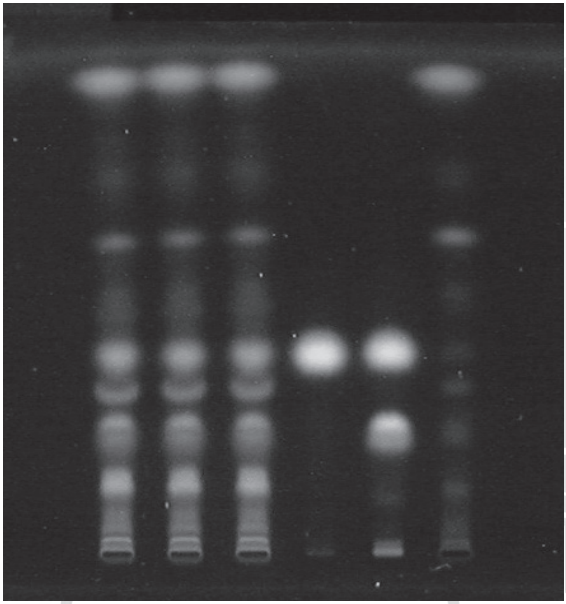


圖3-6 黃柏的薄層鑒別色譜圖

1～3 供試品，4鹽酸小檗 樣品，5黃柏對照藥材，6陰性對照

【檢查】

應符合搽劑項下有關的各項規定（中國藥典2005年版一部附錄ⅠL）

【含量測定】

處方當中蛇床子為其主要藥味之一，同時蛇床子素又是蛇床子當中的主要活性成分，現採用HPLC法測定蛇床子素的量來控製本品製劑的品質，經方法學考察，結果表明本方法簡單，準確，重現性好。

1. 儀器與試藥

- Waters 2695～2996型高效液相色譜儀，
- Hypersil ODS2柱（4.6×250mm,5μm），
- Empower色譜工作站；
- 德國BP211D Sartorius電子天平（十萬分之一）；
- 蛇床子素對照品：由中國藥品生物製品檢定所提供，編號：110822-200305。
- 風痛油 ：AA公司提供(批號 PCT3358，ANG2376，YQS 3175)。實驗所用試劑均為分析純或色譜純。

2. 方法與結果

2.1 提取條件的選擇

參考《中國藥典》2005年版一部蛇床子藥材含測方法，結合蛇床子素在乙醇中的溶解度特點，採用直接取一定量樣品，加無水乙醇稀釋後，進樣分析。

2.2 各供試溶液的製備

供試品溶液製備 精密吸取本品2ml，置10ml的量瓶中，加無水乙醇稀釋至刻度，搖勻，濾過，取續濾液，即得。

對照品溶液的製備 精密稱取蛇床子素對照品1.50mg，置25ml量瓶中，用無水乙醇溶解並稀釋至刻度，搖勻，即得。（蛇床子素每ml中含60μg）。

陰性對照溶液的製備 按處方比例取除蛇床子以外的其餘藥味，按製備工藝製成缺蛇床子樣品，按供試品溶液製備方法製得陰性對照溶液。

2.3 色譜條件的選擇

考察條件：
流動相：乙腈-水（65：35）；
檢測波長322nm，
流速1.0ml/min，
柱温為30℃，

在此色譜條件下，供試品色譜中蛇床子素峰與其他色譜峰有干擾，不能達到基線分離，因此調整為：
流動相改為乙腈-水（55：45），在此條件下，蛇床子素峰與其他色譜峰分離良好，且峰形較好。

色譜條件與系統適用性試驗

用十八烷基矽烷鍵合矽膠為填充劑，乙腈-水（55：45）為流動相，檢測波長322nm，流速1.0ml/min，柱温為30℃。精密吸取供試品溶液10μl，注入液相色譜儀，測定，按蛇床子素峰計算，理論板數n=6545、拖尾因子T=1.04、分離度R=4.596。

2.4 專屬性試驗

取供試品溶液、對照品溶液、陰性對照溶液，按上述色譜條件進行分析，結果供試品溶液中在與蛇床子素對照品相應的保留時間有相同的色譜峰，陰性對照液在相同的位置上無任何峰，故缺味無干擾，相關HPLC色譜圖見附圖3-7～圖3-8。

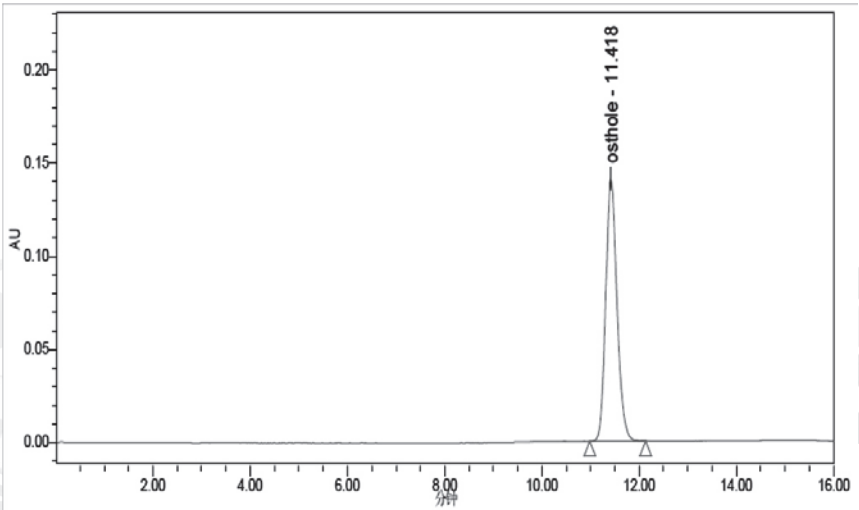


圖3-7　蛇床子素對照品色譜圖

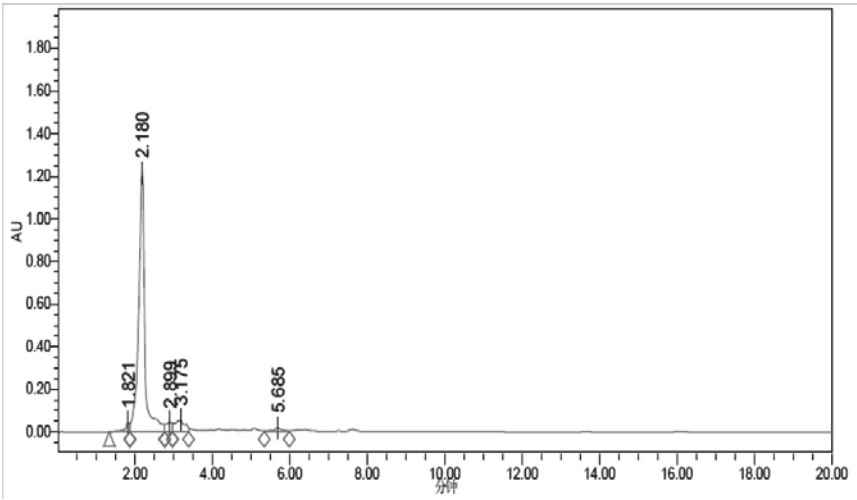


圖3-8　蛇床子陰性對照色譜圖

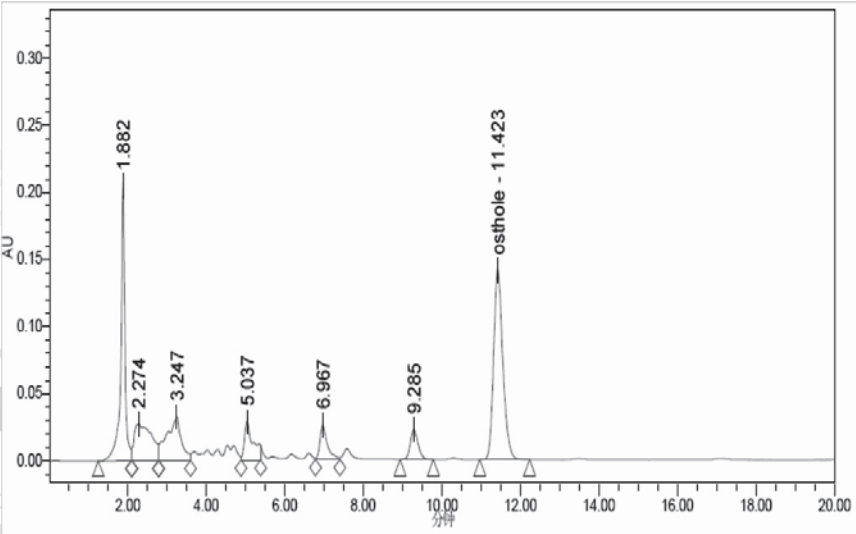


圖3-9　供試品色譜圖

2.5 線性關係的考察

精密吸取蛇床子素對照品溶液（含蛇床子素60μg/ml）4μl、8μl、12μl、16μl、20μl、24μl注入液相色譜儀，測定，以蛇床子素峰面積（Y）為縱坐標，蛇床子素進樣量（X, μg）為橫坐標，繪製標準曲線（見圖3-10）。實驗資料經線性回歸得回歸方程為：Y=3508799X－34919.32　r=0.999939（n=6），蛇床子素對照品量在0.24μg～1.44μg範圍內與其峰面積呈良好的線性關係。結果見表3-14，圖3-10。

表3-14 標準曲線的製備

NO	1	2	3	4	5	6
蛇床子素量（μg）	0.240	0.480	0.720	0.960	1.200	1.440
峰面積（A）	830205.3	1640406.8	2477544.6	3313668.4	4177493.8	5035509.9
Y=3508799X－34919.32　r=0.999939（n=6）						

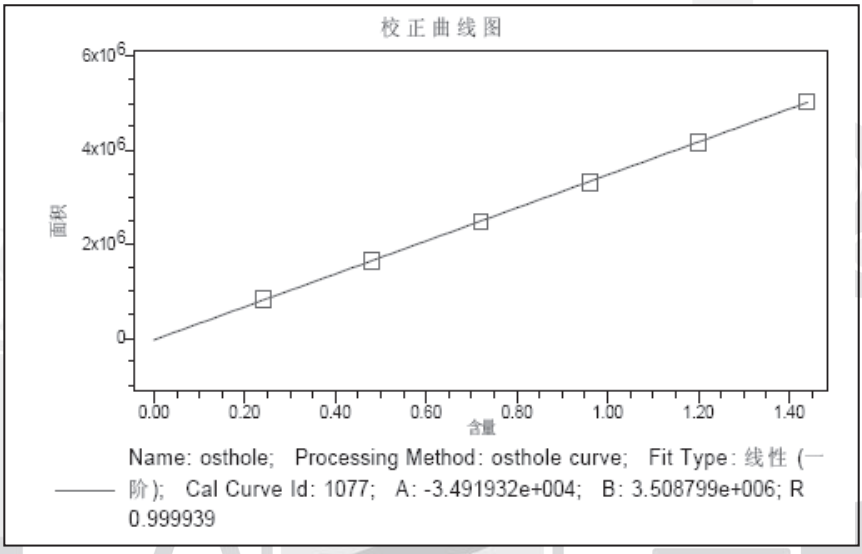


圖3-10　蛇床子素標準曲線圖

2.6 精密度試驗

精密吸取對照品溶液及同批樣品的供試品液各10μl，注入液相色譜儀，重複進樣6次，計算峰面積積分值，結果見表3-15：

表3-15 精密度試驗結果

序號	供試品峰面積（A）
1	2067301
2	2044935
3	2058750
4	2064172
5	2060873
6	2064339
$\bar{x}$	2060061.7
RSD（%）	0.38

結果表明，方法精密度良好。

中間精密度試驗

色譜條件1：同2.1項下。

色譜條件2：更換儀器和色譜柱，第二天進行測定，採用Agilent1100高效液相色譜儀系列（美國安捷倫公司，四元泵，VWD檢測器），伊利特Hypersil DBS C-18柱(4.6mm*150mm,5μm)；進行檢測。

表3-16　中間精密度試驗結果

不同因素	含量mg/ml	x̄±s	RSD(%)
條件1	0.452	0.443±0.09	2.03
	0.447		
	0.454		
條件2	0.439		
	0.432		
	0.436		

結果表明，中間精密度符合要求。

2.7　穩定性試驗

取同一供試品溶液，在室温下每間隔一定時間進樣10μl，測定峰面積，計算RSD，結果見表4：

表3-17　穩定性試驗結果

時間間隔	供試品峰面積（A）	
0h	2067301	x̄=2069686 RSD： 0.14%
2h	2068243	
4h	2066455	
6h	2068619	
8h	2074076	
10h	2071021	

結果表明，蛇床子素在所測的10小時內穩定。

2.8 重複性試驗

取同批樣品6份，按正文含量測定項下的方法分別製備供試品溶液，進行測定，結果見表3-18：

表3-18 重複性試驗結果

序號	蛇床子素含量（mg/ml）	
1	0.2867	$\bar{x}$=0.2903 RSD：1.5%
2	0.2925	
3	0.2933	
4	0.2958	
5	0.2842	
6	0.2892	

結果表明，該方法重複性良好。

2.9 加樣回收率試驗

取已知含量的樣品（蛇床子素含量為0.2903mg/ml）6份，精密稱定，分別精密加入蛇床子素對照品適量，按正文含量測定項下方法測定，結果見表3-19：

表3-19 加樣回收率試驗結果

NO	取樣量（ml）	樣品中蛇床子素量(mg)	加入蛇床子素量(mg)	測得量(mg)	回收率(%)
1	1	0.2903	0.2580	0.5477	99.77
2	1	0.2903	0.2580	0.5342	94.53
3	1	0.2903	0.2580	0.5409	97.13
4	1	0.2903	0.2580	0.5487	100.16
5	1	0.2903	0.2580	0.5433	98.06
6	1	0.2903	0.2580	0.5456	98.95
$\bar{x}$=98.10% RSD= 2.11%					

2.10 樣品測定及含量限度的擬定

取不同批次的樣品，按正文含量測定項下的方法製備供試品溶液並測定，結果如下：

批號	PCT3358	ANG2376	YQS 3175
平均含量（mg/ml）	0.287	0.295	0.276

初步擬定本品中蛇床子素含量限度定為不得少於0.2mg/ml

【功能主治】舒筋活絡，活血祛瘀。用於跌打損傷，外傷腫痛等。

【用法用量】取適量外搽。每日2～3次。

【禁忌】外用藥，不可內服。

【規格】每瓶裝50 ml。

【貯藏】密封保存。

參考文獻： 略

第四章　中成藥組方原則及方解

作者：韓彬教授

第一節　方劑的分類

方劑分類法是研究古今成方的組成和臨床運用規律的重要手段。歷代醫家對此進行過多種探討和嘗試，主要以病症分類法、證候分類法、病因分類法、臟腑分類法、組成分類法、功效分類法、類方分類法、綜合分類法等不同形式進行分類。

按治法分亦稱功效（用）分類，即以方劑的功效來分類歸納方劑。功效分類是從藥物本身的性能出發去歸納藥物的類別，是目前方劑學科的主流分類法。由於中醫理法方藥之間存在著高度統一性和極密切的邏輯聯繫，辨證論治的指導思想造就了為數眾多，功效各異的方劑。因此功效分類通過結合中醫臨床治法與方劑自身功效特點，在方劑學與中醫辨證理論及臨床用藥中起到了橋樑作用，是目前為止最能體現方劑自身特點的分類法。

《方劑學》教材就是依據以法統方的原則，按功用將方劑分為解表劑、瀉下劑、和解劑、清熱劑、祛暑劑、溫裡劑、表裡雙解劑、補益劑、固澀劑、安神劑、開竅劑、理氣劑、理血劑、治風劑、治燥劑、祛濕劑、祛痰劑、消食劑、驅蟲劑、湧吐劑等章節，為使各章細化，設立二級分類，如解表劑又分為辛溫解表、辛涼解表、扶正解表三類；瀉下劑又分為寒下劑、溫下劑、潤下劑、逐水劑、攻補兼施劑五類；和解劑又分為和解少陽劑、調和肝脾劑、調和腸胃劑三類；清熱劑又分為清氣分熱劑、清營涼血劑、氣血兩清劑、清熱解毒劑、清臟腑熱劑、清虛熱劑六類，等等。使方劑功效分類的層次更加合理清楚，從而在臨床用方實現較好的指導。

第二節　方劑的配伍目的

方劑由藥物所組成，藥物通過合理配伍組成方劑後，顯然在各方面更具優勢。即所謂“藥有個性之特長，方有合群之妙用”。配伍用藥是中醫藥學中的精髓部分，是中醫方劑學中的關鍵性問題之一，一直為歷代醫家所重視。方劑的配伍目的有以下幾方面：

1. 提高療效。由藥物組成方劑最主要的目的就是發揮藥物之間的協同作用，提高和增強療效，這應體現於所有方劑的組方過程中。

2. 減輕或消除毒副作用。藥物的性能各有所長，亦各有所偏，更何況某些藥物本就有毒副作用，單獨服用可引起不良反應，也就是說：藥可治病，亦可致病。通過藥物之間的配伍制約，防止或減輕某些藥物在治病的同時產生毒副作用，是組方的又一目的。

3. 擴大治療範圍，以適應複雜多變的病情。藥物經過合理配伍，利用它們的綜合作用，以全面照顧，擴大其治療範圍，適應比較複雜病證的需要，也是組方的目的之一。

比較下可見，藥物通過配伍組成方劑後，就產生了質的飛躍，也可以說方劑是藥物運用的進一步發展和提高。

第三節　方劑的組方原則

一、方劑的組成

君、臣、佐、使被稱為方劑的組成原則，其實只是方藥組成配伍的一種規則，或者說是一種模式。依據君、臣、佐、使的順序製定處方，在一定程度上反映著醫生的邏輯思維過程 。這就要求一首處方絕不是簡單的藥物堆砌，其中各藥的選擇不僅要針對患者與疾病的關係及藥物本身的作用，更要考慮各藥物相互之間的聯繫。在一首方劑中藥物之間發生輔助、佐助、佐製、反佐、引經等相互作用，使得每一味藥不再孤立，作用效果相互融合，以整體綜合效應的方式來體現該方劑的功能主治，最終形成一個結構嚴謹的有機整體，以實現預期的治療目的。前人將方劑中藥物的應用及配伍規律總結為七個方面，稱為藥物的“七情"——單行，相須，相使，相畏，相殺，相惡，相反。藥物的“七情”可以概括為以下作用：有些藥物因產生協同作用而增進療效，是臨床用藥時需要充分利用的；有些藥物可能互相拮抗而抵消，削弱原有功效，臨床用藥時應加以注意；有些藥物則由於相互作用，而能減輕或消除原有的毒性成不良反應，在應用毒性藥或劇烈藥時必須考慮選用；一些本來單用無害的藥，卻因相互作用而產生毒性反應或強烈的不良反應，則屬於配伍禁原則上應避免配用。可以說“七情”是藥物之間的配伍關係，君、臣、佐、使是組方的原則。

《黃帝內經》是最早提出君、臣、佐、使原則並進行了解釋。如《素向・至真要大論》說：“主病之為君，佐君之為臣，應臣之為使。”“君一臣二，制之小也；君一臣三佐五，制之中也；君一臣三佐九，制之大也。”元代李東垣進一步說：“主病之為君，……兼見何病，則以佐使藥分治之，此制方之要也。”“君藥份量最多；臣藥次之，佐使藥又次之，不可令臣過於君。君臣有序，相與宣攝，則可以禦邪除病矣。”

以上解釋雖然比較清楚，但不夠全面。根據歷代方劑的分析，歸納解釋如下：

君藥：即針對主病或主證起主要治療作用的藥物，是方劑中不可缺少的主要藥物，其用量也是該藥常規用的大量，甚至超過常用量。

臣藥：①輔助君藥治療主病或主證的重要藥物；②對兼病或兼證起主要治療作用的藥物。

佐藥：①佐助藥，即配合君藥或臣藥以加強療效的藥物，或直接治療次要症狀的藥物，但在本方中的作用次於臣藥；②佐製藥，即用以消除、減弱君、臣藥的毒性或峻烈之性，而又能起到相反相成作用的藥物；③反佐藥是根據《素問・至真要大論》微者逆之，甚者從之；從者反治，逆者正治的原則，在病邪太甚用正治法（即“寒者熱之，熱者寒之”），可能拒藥時，方中配伍與君藥性味相反而又能在治療中起相成作用的藥物，即是反佐。

使藥：①引經藥，即利用具有歸經的特點以引導方中諸藥直達病所的藥物；②調和藥，即具有調和方中諸藥作用的藥物。

綜上所述，君、臣、佐、使的具體涵義繼《內經》之後，都進一步得到明確。但要注意，具體組方時，既要做到“方從法出，法隨證（病）立”，也要遵照《素問・至真要大論》的“氣有多少，病有盛衰，治有緩急，方有大小。”“有毒無毒，所治為主，適大小為制也。”“微者逆之，甚者從之。……逆者正治，從者反治。從少從多，觀其事也。”所以，每一個方劑中藥物的多少，完全取決於病情和治法的需要，可多可少，不僅不必君、臣、佐、使俱全，也不要求臣、佐、使藥俱全。例如，君藥常具引經的作用，就不必再另加引經藥；君、臣既無毒，作用也不猛烈，就不必用佐製藥。如此類推，可知其餘。總而言之，方中不可無君藥，也不可君藥多於臣藥。

例. 桂枝湯（《傷寒論》方）
桂枝三兩，芍藥三兩，炙甘草二兩，生薑三兩（切），大棗十二枚（擘）。

本方主治外感風寒而致頭痛發熱，汗出惡風，鼻鳴乾嘔，苔白不渴，脈浮緩或浮弱者。

病機簡析：《傷寒論》在桂枝湯證的條文中有“太陽中風，陽浮而陰弱。陽浮者熱自發，陰弱者汗自出，嗇嗇惡寒，淅淅惡風，翕翕發熱，鼻鳴乾嘔者，桂枝湯主之。”“太陽病，發熱汗出者，此為榮弱衛強，故使汗出，欲救邪風者，宜桂枝湯。”此兩條已明白指出，風寒傷人肌表，衛氣受外邪而不能“充皮膚，溫分肉，肥腠理，司開合”，即“陽強不能密”，且衛氣強則不能固肌表，護營氣，所以既發熱自汗出，而又惡風惡寒。足太陽膀胱經脈主一身之表，上額交巔，入絡腦，還出別下項，連風府，風邪傷衛，故頭痛。皮毛內合於肺，鼻為肺竅，皮毛不顧，風邪侵肺，氣壅不利，故鼻鳴乾嘔。脈浮為病邪在表，緩為營弱，苔白亦亦是風（寒）在表之征，不渴是邪未入裡化熱。針對以上分析，所以用“解肌發表，調和營衛”的方法治療。其組成配伍簡析如下：

桂枝：辛甘而溫，入心、肺、膀胱經，“透達營衛，故能解肌（表）而風邪去”。是君藥。芍藥：苦酸微寒，入肝、脾經，益陰斂營，滋養肝脾。是臣藥。君藥解肌去風邪以除“衛強”，芍藥益陰斂營以助“營弱”，使營衛諧和。

炙甘草：甘平，入心、肺、脾、胃經，補益中氣，調和諸藥。此處用之：補中氣而充實衛氣，助桂枝以解肌祛風；配芍藥則“酸甘合化為陰”，而加強益陰之效，使“營弱”得補；調和桂枝與芍藥之一散一收。是故佐而兼使。

生薑：辛温，入肺、脾、胃經，是辛散走竄之品，既可散寒發表，又可暖胃止嘔。此處用之：助桂枝以解肌發表；鼓舞胃氣上行而宣通肺氣，使之輸布津液。是為佐藥。

大棗：甘温，入脾、胃經、心經，是補益脾胃之要藥，既養脾氣，又滋脾陰，與生薑相配，則無滋膩留邪之弊，而成升騰脾胃津氣之功，使營衛俱得益而相協調，也是佐藥。

以上各藥的功用僅限於同本方有關的進行了介紹。本方雖只五味藥，但選藥之精當，配伍之嚴密，堪稱方劑的典範，其間既有桂枝、生薑的“辛甘發散”，又有炙甘草、大棗的“甘温益氣”及芍藥、炙甘草的“酸甘化陰”，而五藥之間都有交叉聯繫，充分發揮了各藥的功用，同病機主證無不絲絲入扣。

二、方劑的來源

說明處方的出處，如處方屬於經驗方、古方加減或新研製方，應加以説明並進行解釋。

1. 傳統古方、經方

傳統古方、經方來源可以是方劑專著，如晉代葛洪的《肘後備急方》，收載了許多便、廉、驗、簡的方劑。在治寒熱諸瘧方第十六中有這樣的記載：「青蒿一握，以水二升漬，絞取汁，盡服之。」就是如今開發的青蒿素治療腦型瘧疾並取得較好療效的主要研製基礎。唐代孫思邈的《備急千金要方》、《千金翼方》和王燾的《外台秘要》，薈萃了歷代名方，並分門別類。到了宋代著名方書有《太平聖惠方》和《聖濟總錄》，分別裁方16000餘首和近20000首，是方劑資料的又一次總結。《太平民和劑局方》是由當時政府頒行的，雖然所收處方不到800首，但均是各地獻來後複經太醫局驗證有效的成方，並依此作為修製成藥的根據，不僅是我國歷史上第一部由政府編製的成藥藥典，也是我國最早的製劑規範成書。因所裁處方大多切實有數，不少方子沿用至今，例如現在臨床上應用非常廣泛的牛黃清心丸就源於此書。

另一類來源是中醫其他著作，如《傷寒論》、《金匱要略》等醫籍。這種選方特點是處方經典，組方的理性強，長期在臨床上得到驗證。又如六味地黃丸，處方歷史來源為宋•錢乙《小兒藥證直訣》卷下。又如四神丸，處方歷史來源為明•張介賓《景嶽全書》卷五十八，薛氏四神丸。説明以上兩個均為古方。

2. 名老中醫經驗方

很多名老中醫長期從事臨床工作，積累了許多治療疾病、養生保健的經驗，而且具備各種技術專長和自己獨特的見解，積累了一些臨床治療、養生康復的有效方劑。依據他們所特長的病證，採用針對該病症所擬的處方，開發成新藥，是新藥處方來源的又一種形式。

3. 驗方、秘方

我國各族人民在長期防病治病的過程中積累了許多豐富的醫學經驗和有效的單、驗方和祖傳秘方，它對許多臨床上的疑難雜病往往有著奇異功效。將它作為開發新藥，造福民眾，這也是新藥開發的一種來源。 這些處方往往針對性很強，用藥也有其獨特之處 。

4. 藥典方

即指《中華人民共和國藥典》內所記載的處方。

除以上內容外，可參考《中成藥註冊申請手冊》固有藥類別。

三、處方的書寫結構

要參考現行版《中國藥典》書寫，內容包括飲片中文名、用量、炮製方法等

例：六味地黃丸Liuwei Dihuang Wan

【處方】

熟地黃 160g ，酒萸肉 80g，牡丹皮 60g ，山藥 80g，茯苓 60g ，澤瀉 60g。在本方中，萸肉是用用酒製過的，要加以注明，如果不加注明，就是指使用的是生品，如山藥、茯苓就是指沒有經過特殊炮製過的飲片。

四、功能與主治

功能與主治是一個方劑的重要內容，相當於西藥的適應範圍，它既概括了一個方劑的效用，又指出了本方的適用範圍和治療病症。它在組方上要符合中醫藥理論，在臨床上要有明確的主治對象，在用語上表述要準確，要符合中醫藥理論的術語規範。在書寫時，可以參考現行版《中國藥典》或《臨床用藥須知》 - 中藥成方製劑卷。

例：**六味地黃丸：**【功能與主治】滋陰補腎。用於腎陰虧損， 頭暈耳鳴， 腰膝酸軟， 骨蒸潮熱， 盜汗遺精， 消渴。

香砂養胃丸：【處方】木香210g ，白术300g ，茯苓300g ，醋香附210g ，豆蔻（去殼）210g ，廣藿香210g，生薑90g，砂仁 210g ，陳皮300g ，半夏（製）300g ，枳實（炒）210g，姜厚樸210g，甘草 90g，大棗150g

【功能與主治】

温中和胃。用於胃陽不足、 濕阻氣滯所致的胃痛、 痞滿， 症見胃痛隱隱、 脘悶不舒、嘔吐酸水、嘈雜不適、不思飲食、四肢倦怠。

第四節　方解書寫及結構介紹

方解，古又稱方論，在敍述上要重視方證-病機-治療立法-方藥配伍四要素之間的緊密聯繫和邏輯關係。

《中成藥註冊申請手冊》中註明，申請人應提交由專業人士撰寫的組方原則及方解。其內容應根據中醫藥理論，分析組方原則(例如：處方中的「君、臣、佐、使」之使用)，並闡明處方中每味藥的性味、歸經、功能、主治及配伍等有關的內容，以及分析處方的臨床應用。另外，屬「藥典方、國家標準方」的組方原則及方解可參考《臨床用藥須知》- 中藥成方製劑卷；「古方」的組方原則及方解可參考教科書《方劑學》。

方解應對處方的功能、主治及當中各味藥進行合理配伍分析及論述。方解可從病證開始，首先對病因、病機、証候特點進行簡要闡釋，提出辨證結論和立法原則。然後根據主證、治法、論方析藥，對處方進行君、臣、佐、使的配伍分析。論述中，還應對每味藥材的性味和功能進行闡述，亦説明其在方中的地位和作用。

主輔式結構是大多數常用方包括經方的基本結構，其結構為核心藥+輔佐藥+協調平衡藥模式，一般採用君臣佐使範式的分析方式。注意首先對藥物配伍主次關係進行敍述，然後展開對方中各藥或藥組間配伍關係的論述，最後勾勒歸納全方的配伍特點。

方中君臣佐使確定的一般過程為是在治法確定之後，依據藥物的功效特長和主治病證來確定君臣佐使藥，其中的關鍵是君藥和佐藥的確定。君藥是一首方劑組成的核心，是針對主證（因、機）或主病起主要治療作用的藥物，其藥力居方中之首，一般用量最多，藥性特別突出者例外。應按照藥性功效的特點在已有的藥物範圍內篩選藥力與病證相適合的君藥，依此方法確定的君藥並不限於一味，可視病證情況而定。在確定君藥後，按照「主病之為君，佐君之為臣，應臣之為使」的原則確定臣、佐、使等藥。臣藥是輔助君藥加強治療主證或主病的藥物，多以同類藥物的相須配伍為主要形式。佐藥，其意義有三：一是佐助藥，即加強君、臣藥的治療作用，或直接治療次要症狀，解決次要矛盾。一般適應證較為複雜的方劑，或兼症較多的病證多配伍佐助藥。二是佐製藥，即配合使用減輕或消除君、臣藥的毒烈之性之藥。例如四逆湯方中以甘草解附子之毒之用法。

三是反佐藥，即根據病情需要，選用與君藥性味相反而又能在治療中起相成作用的藥物，緩衝調和，平衡全方整體藥性不過偏或功效不過補過瀉、過升過降、過斂過散等，或同時兼輔佐治療之用，以利治療的順利實施和獲得更佳的療效。具體運用方法是一般于方中配伍少量（一二味）與君藥性味相反而作用相輔，能在治療中起相成（制約兼幫助）作用的藥物。如用於虛寒性出血證的經方黃土湯，方中應用苦寒之黃芩，不僅能制約附、術的温燥，免其有動血之弊，而且又可止血，含有反佐之意。經方芍藥湯主治濕熱痢疾，方中辛熱的肉桂與苦寒藥（芩、連、大黃）相配，目的在於防止苦寒傷陽，冰伏濕熱之邪，也是反佐用法。反佐藥第二種用法是于方中配伍少量（一二味）與君藥性味或作用或治法相反而又能在治療中起相成（緩衝平衡）作用的藥物，如於温熱劑中加入少量寒涼藥，或於寒涼劑中加入少量温熱藥，以制約方中過寒或過熱之主藥等，或在以補益為主的方劑中加入行散之品以防補益太過。

反佐藥在運用時須注意兩點：一是常用一味，二是用量宜小，以不影響整個方劑的性質。反佐用藥與由於病機的複雜，組方時有寒熱並用，補瀉兼施，斂散結合，升降互配等情況不同。如某些治療寒熱錯雜證的方劑選藥温清並用者，如半夏瀉心湯的芩、連與姜、夏苦寒與辛熱同用相配，不是“反佐”，兩者不可混淆。

使藥包括引經藥-引諸藥直達病所之藥，調和藥-調和方中諸藥（矯味，護胃）。

最後，我們評價一個處方的水準，一個重要標準就是看這個方子的君臣佐使諸藥之間是否做到緊密協同，並達成一種平衡，要達到平衡和增效，就要善於使用反佐藥。正如清代名醫何廉臣《存存齋醫話稿》序所説:「選藥制方，心思周到，往往一味佐藥亦費幾許時刻思想而得，一得即全方靈透，歷驗如神」。所以説，組方不難，難在平衡；選藥之難，難在君佐藥。

總之，這種結構的方劑是以君藥為核心，臣、佐、使藥為從屬。它們之間的關係可能是相輔相成和相反相成同時存在。君藥作用有賴於它藥（臣、佐、使藥）的協助、制約，療效得以增強，毒副作用得以減輕或消除；而它藥又必須在君藥的主導下才能更好地發揮其功能，然後通過煎煮或其他操作方法，藥物之間發生一定形式的變化後，所產生的一個總的作用即為全方的功效。

複合式結構是第二種臨床組方的結構。其結構為單元藥或模組藥模式，一般不採用君臣佐使範式的分析方式，可採用平行並列解析式的分析方式。

因眾多功能障礙性疾病，急慢性病毒感染性疾病、代謝性疾病的病因病機十分複雜，且病程長，多以老年人群為主，若按前述模式每部分各以一兩味藥配合治療往往藥力單薄，而應採取複合的治法，把成方、或較大藥組作為一個獨立的配伍單位與之相對應，發揮各自的作用，即方中寓方，才能取得較好療效，是為複合式結構的特點，可理解為「分兵把守，各個擊破」。而以複合式結構組成的此類方劑，古今數目不菲，如下述人參再造丸可視為其代表。

第五節　實例：中風回春丸

（**參考來源：**《中國藥典》2015年版，企業如有相同產品於香港註冊，需留意產品名稱的命名及參考香港相關法例。）

【成分】

丹參100g、川芎（酒炙）30g、紅花10g、當歸（酒炙）30g、威靈仙（酒炙）30g、雞血藤100g、地龍（炒）90g、絡石藤60g、伸筋草60g、忍冬藤100g、僵蠶（麩炒）30g、土鼈蟲（炒）30g、全蠍10g、金錢白花蛇（炒）6g、桃仁30g、蜈蚣5g、川牛膝100g、茺蔚子（炒）30g、木瓜50g.

【製法】

以上十九味，酒當歸、川芎、地龍、土鼈蟲、蜈蚣、金錢白花蛇、全蠍、炒僵蠶、丹參各半量，粉碎成細粉，過篩，剩餘量與其餘紅花等十味，加水煎煮二次，第一次2小時，第二次1.5小時，濾過，合併濾液，濾液靜置24小時，取上清液，濃縮至相對密度為1.20～1.30(80°C)的稠膏，加人細粉，混勻，製成顆粒，乾燥，壓製成1000片，包糖衣或薄膜衣，即得。

【炮製説明】

1. 酒炙，取待炮炙品，加黃酒拌勻，悶透，置炒製容器內，用文火炒至規定的程度時，取出，放涼。
2. 酒炙時，除另有規定外，一般用黃酒。除另有規定外，每100kg待炮炙品用黃酒10～20kg。
3. 麩炒：先將炒製容器加熱，至撒入麩皮即刻煙起，隨即投入待炮炙品，迅速翻動，炒至表面呈黃色或深黃色時，取出，篩去麩皮，放涼。除另有規定外，每100kg待炮炙品，用麩皮10～15kg。
4. 單炒（清炒）：取待炮炙品，置炒製容器內，用文火加熱至規定程度時，取出，放涼。需炒焦者，一般用中火炒至表面焦褐色，斷面焦黃色為度，取出，放涼；炒焦時易燃者，可噴淋清水少許，再炒乾。

【功效】活血化瘀、舒筋通絡。

【主治】

用於痰瘀阻絡所致的中風，症見半身不遂，肢體麻木，言語謇澀，口眼歪斜。

【方劑來源】是在桃紅四物湯的基礎上加減化裁而成。

【證析】

痰濁瘀血並存者中風的主要證候特徵乃腦脈痹阻或血溢腦脈之外所引起，中醫學認為中風病偏癱為本虛標實之病，以氣虛為本，痰、瘀為標。中風回春丸主要針對其瘀、痰標實而設置。中風病(中經絡)或中風恢復期痰瘀阻絡，筋脈失養故見中風偏癱， 半身不遂、肢體麻木、口眼歪斜、語言蹇澀、舌質紫暗諸症。

【方解】

方中川芎辛散温通，活血祛瘀，丹參活血祛瘀，通經活絡，當歸養血活血，三者共為方中之主藥。

輔以川牛膝活血祛瘀，補肝腎，強筋骨，土鼈蟲破血逐瘀，桃仁、紅花、茺蔚子、雞血藤活血祛瘀，通行經絡，以助川芎、丹參、當歸之效。

佐以全蠍、蜈蚣、地龍、僵蠶息風化痰止痙，通絡止痛，木瓜、金錢白花蛇祛風舒筋活絡，忍冬藤、絡石藤、伸筋草舒筋通絡。

使以威靈仙性善走竄，通行經絡。

諸藥合用，共奏活血化瘀，舒筋通絡之功。

【使用注意】

脾胃虛弱者慎用。腦出血急性期忌用，風火痰熱上攻者忌用，孕婦禁用。有文獻報道血壓偏低的患者服用後，眩暈明顯，注意由小劑量開始逐漸加量。

【用法用量】

用温開水送服，一次1.2～1.8g，一日3次，或遵醫囑。

第五章　中成藥的製造方法簡介

作者：周毅生教授

傳統中成藥有著悠久歷史和豐富內容，是歷代醫家在千百年來的傳統中醫臨床和製藥實踐中總結配製而成，以療效顯著，服用、保存、攜帶方便，副作用少而著稱。中成藥不僅為中華民族所喜用，而且在國際上也享有較高的聲譽。隨著科學技術的進步和製藥工業的發展，為保障中成藥的臨床用藥安全、有效和品質穩定，香港中醫藥管理委員會轄下的中藥組製定了中成藥的註冊申請的法規和相關技術要求，所有中成藥必須依照這些法規和技術要求經過申請獲得註冊批准，依照已註冊處方和中成藥標準才能生產、銷售和臨床應用。歷史上傳統的中成藥，有丸、散、膏、丹、膠、露、酒、錠等多種劑型，近60多年來中成藥又增添了許多新的劑型與品種，如片劑、顆粒劑、糖漿劑、滴丸劑、膠囊劑等。本章重點介紹一些常見中成藥的生產製造方法以及相關知識。

第一節　中成藥製藥衛生

一、中成藥微生物限度標準

中成藥中被微生物污染可能會發生變質失效，危害患者的健康，因此在藥品生產、貯存銷售等過程中應採取各種措施防止微生物污染。現時本港中成藥註冊申請手冊內對微生物限度的要求乃依據《中國藥典》2000年版一部附錄的要求。
而《中國藥典》2015年版四部通則對非無菌藥品微生物限度標準作出了以下規定。

非無菌藥品的微生物限度標準是基於藥品的給藥途徑和對患者健康潛在的危害以及藥品的特殊性而制訂的。各類藥品，包括中藥製劑生產、貯存、銷售過程中的檢驗，藥用原料輔料及中藥提取物的檢驗，新藥標準制訂，進口藥品標準復核，考察藥品品質及仲裁等，除另有規定外，其微生物限度均以本標準為依據。

1. 製劑通則、品種項下要求無菌的製劑及標示無菌的製劑和原輔料應符合無菌檢查法規定。
2. 用於手術、燒傷或嚴重創傷的局部給藥製劑應符合無菌檢查法規定。
3. 非無菌化學藥品製劑、生物製品製劑、不含藥材原粉的中藥製劑的微生物限度標準見表5-1。
4. 非無菌含藥材原粉的中藥製劑微生物限度標準見表5-2。
5. 非無菌藥用原料及輔料的微生物限度標準見表5-3。
6. 中藥提取物及中藥飲片的微生物限度標準見表5-4。

表5-1　非無菌化學藥品製劑、生物製品製劑、不含藥材原粉的中藥製劑的微生物限度標準

給藥途徑	需氧菌總數（cfu/g、cfu/ml或cfu/10cm^2）	黴菌和酵母菌總數（cfu/g、cfu/ml或cfu/10cm^2）	控制菌
口服給藥①： 固體製劑 液體製劑	10^2 10^3	10^2 10^1	不得檢出大腸埃希菌(1g或1ml)；含臟器提取物的製劑還不得檢出沙門菌(10g或10ml)
口腔黏膜給藥製劑 齒銀給藥製劑 鼻用製劑	10^2	10^1	不得檢出大腸埃希菌、金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌（1g、1ml或10cm^2）
耳用製劑 皮膚給藥製劑	10^2	10^1	不得檢出金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌（1g、1ml或10cm^2）
呼吸道吸入給藥製劑	10^2	10^1	不得檢出大腸埃希菌、金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌、耐膽鹽革蘭陰性菌（1g或1ml）
陰道、尿道給藥製劑	10^2	10^1	不得檢出金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌、白色念珠菌（1g、1ml或10cm^2）；中藥製劑還不得檢出梭菌（1g、1ml或10cm^2）
直腸給藥： 固體製劑 液體製劑	10^3 10^2	10^2 10^2	不得檢出金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌（1g或1ml）
其他局部給藥製劑	10^2	10^2	不得檢出金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌（1g、1ml或10cm^2）

注　①化學藥品製劑和生物製品製劑若含有未經提取的動植物來源的成分及礦物質，還不得檢出沙門菌（10g或10ml）。

表5-2　非無菌含藥材原粉的中藥製劑的微生物限度標準

給藥途徑	需氧菌總數（cfu/g、cfu/ml 或 cfu/10cm^2）	黴菌和酵母菌總數（cfu/g、cfu/ml 或 cfu/10cm^2）	控制菌
固體口服給藥製劑 不含豆豉、神曲等發酵原粉 含豆豉、神曲等發酵原粉	10^4（丸劑 3×10^4） 10^5	10^2 5×10^2	不得檢出大腸埃希菌（1g）；不得檢出沙門菌（10g）；耐膽鹽革蘭陰性菌應小於10^2cfu（1g）
液體口服給藥製劑 不含豆豉、神曲等發酵原粉 含豆豉、神曲等發酵原粉	5×10^2 10^3	10^2 10^2	不得檢出大腸埃希菌（1ml）；不得檢出沙門菌（10ml）；耐膽鹽革蘭陰性菌應小於10^1cfu（1ml）
固體局部給藥製劑 用於表皮或黏膜不完整 用於表皮或黏膜完整	10^3 10^4	10^2 10^2	不得檢出金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌（1g或10cm^2）；陰道、尿道給藥製劑還不得檢出白色念珠菌、梭菌（1g或10cm^2）
液體局部給藥製劑 用於表皮或黏膜不完整 用於表皮或黏膜完整	10^2 10^2	10^2 10^2	不得檢出金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌（1ml）、陰道、尿道給藥製劑還不得檢出白色念珠菌、梭菌（1ml）

表5-3　非無菌藥用原料及輔料的微生物限度標準

	需氧菌總數（cfu/g或cfu/ml）	黴菌和酵母菌總數（cfu/g或cfu/ml）	控制菌
藥用原料及輔料	10^3	10^2	*

*：未做統一規定。

表5-4　中藥提取物及中藥飲片的微生物限度標準

	需氧菌總數（cfu/g或cfu/ml）	黴菌和酵母菌總數（cfu/g或cfu/ml）	控制菌
中藥提取物	10^3	10^2	*
研粉口服用貴細飲片、直接口服及泡服飲片	*	*	不得檢出沙門菌（10g）；耐膽鹽革蘭陰性菌應小於10^4cfu（1g）

*：未做統一規定。

7.　兼有途徑的製劑
應符合各給藥途徑的標準。

非無菌藥品的需氧菌總數、黴菌和酵母菌總數照“非無菌產品微生物限度檢查：微生物計數法（《中國藥典》2015年版四部通則1105)”檢查；非無菌藥品的控製菌照“非無菌產品微生物限度檢查：控製菌檢查法（《中國藥典》2015年版四部通則1106)”檢查。各品種項下規定的需氧菌總數、黴菌和酵母菌總數標準解釋如下：
10^1cfu：可接受的最大菌數為20；
10^2cfu：可接受的最大菌數為200；
10^3cfu：可接受的最大菌數為2000；依此類推。

本限度標準所列的控製菌對於控製某些藥品的微生物品質可能並不全面，因此，對於原料、輔料及某些特定的製劑，根據原輔料及其製劑的特性和用途、製劑的生產工藝等因素，可能還需檢查其他具有潛在危害的微生物。

除了本限度標準所列的控製菌外，藥品中若檢出其他可能具有潛在危害性的微生物，應從以下方面進行評估：
藥品的給藥途徑：給藥途徑不同，其危害不同；

藥品的特性：藥品是否促進微生物生長，或者藥品是否有足夠的抑製微生物生長能力；

藥品的使用方法；
用藥人群：用藥人群不同，如新生兒、嬰幼兒及體弱者，風險可能不同；
患者使用免疫抑製劑和甾體類固醇激素等藥品的情況；
存在疾病、傷殘和器官損傷；等等。

當進行上述相關因素的風險評估時，評估人員應經過微生物學和微生物數據分析等方面的專業知識培訓。評估原輔料微生物品質時，應考慮相應製劑的生產工藝、現有的檢測技術及原輔料符合該標準的必要性。

二、微生物污染的途徑及過程控制

1. 中成藥可能被微生物污染的途徑

中成藥製劑在生產、運輸、貯存等過程中都有可能被微生物污染，污染的途徑主要有環境空氣、物料、人員、設備、運輸與貯藏等。應針對不同原因，採取積極有效的防菌、滅菌措施，並定期檢查防止污染和交叉污染的措施，評估其適用性和有效性，確保中成藥製劑符合藥品微生物限度標準。

2. 生產物料的選擇與處理

中成藥製劑生產中所涉及的物料主要包括飲片、輔料、包裝材料等。

2.1 飲片：中成藥製劑生產所用的飲片來源極其複雜，而且在採收、加工、運輸和貯藏等過程中還會進一步受到污染，或本身已帶有大量蟲卵、微生物等，因此，對飲片要處理得當。首先，對飲片進行淨選、加工處理；其次，應根據飲片的不同性質，分別採取不同的滅菌方法滅菌。對於含有熱敏性成分的飲片，可以採取氣體滅菌、輻射滅菌、酒精噴灑等方法滅菌；對於不含熱敏性成分的飲片，可以採取熱力滅菌、微波滅菌等方法滅菌。

2.2 輔料：中成藥製劑生產過程中常常使用各種輔料，包括固體輔料和液體輔料。固體輔料如澱粉、蔗糖、糊精等，本身含有適合微生物生長和繁殖的營養物質，有些或帶有一定數量的微生物，使用前必須經過適當處理；液體輔料如製藥用水、乙醇等。其中，製藥用水是藥品生產中使用最廣、用量最大的一種輔料，包括飲用水、純化水、注射用水及滅菌注射用水等。

2.3 包裝材料：藥品包裝材料特別是內包裝材料，一些容器、蓋子、塞子以及容器內的填充物，會與藥品直接接觸，其潔淨程度會直接影響藥品的品質，因此，必要時應採用適宜的方法進行清洗、消毒以及滅菌處理。

3. 生產過程與貯藏過程的控制

3.1 環境空氣：空氣中的微生物主要來自土壤、人和動物的代謝物及排泄物等，這些微生物通過污染製藥環境、物料、設備等，對中藥製劑造成污染，影響藥品品質。

《藥品生產品質管理規範》（GOOD MANUFACTURING PRACTICE，GMP）也把製藥環境的衛生管理作為其中的一項重要內容，規定了實施製藥環境衛生管理的基本準則，對藥品生產企業的環境、佈局、廠房和設施等方面提出了基本

要求。規定進入車間的空氣必須經過淨化處理，使車間潔淨度級別符合GMP對相應劑型、工藝的要求。應採取以下措施：①在分隔的區域內生產不同品種的藥品；②採用階段性生產方式；③設置必要的氣鎖間和排風設備；④空氣潔淨度級別不同的區域應當有壓差控制；⑤應當降低未經處理或未經充分處理的空氣再次進入生產區導致污染的風險；⑥採用密閉系統生產；⑦液體製劑的配製、過濾、灌封、滅菌等工序應當在規定時間內完成；⑧軟膏劑、乳膏劑、凝膠劑等半固體製劑以及栓劑的中間產品應當規定貯存期和貯存條件。

同時，也要重視外部環境衛生，生產區周圍應無污染源，空氣、土壤和水質應符合生產要求。

3.2 人員：操作人員是藥品生產過程中最主要的微生物污染源。人體的毛髮、頭屑、皮屑、服裝纖維等都帶有微生物，有些甚至屬於致病菌，這些均有可能對藥品生產造成污染。因此，GMP對藥品生產操作人員健康狀況、個人衛生、工作服材質和式樣、工作服的清洗和滅菌及人員進出潔淨室程式等均做了具體的規定。比如，在易產生交叉污染的生產區內，操作人員應當穿戴該區域專用的防護服。

3.3 設備與器具：藥品生產過程中要使用各種設備和器具，尤其是直接接觸藥品者，其衛生狀況會直接影響藥品品質。設備和器具應及時並徹底清潔，避免物料的殘留；清洗後也應及時並徹底乾燥，避免水分殘留，滋生微生物，造成交叉污染。GMP規定，應採用經過驗證或已知有效的清潔和去污染操作規程進行設備清潔；必要時，應當對與物料直接接觸的設備表面的殘留物進行檢測。

此外，乾燥設備的進風應當有空氣篩檢程式，排風應當有防止空氣倒流裝置；生產和清潔過程中應當避免使用易碎、易脫屑、易發黴器具；使用篩網時，應當有防止因篩網斷裂而造成污染的措施。

3.4 運輸與貯藏：除無菌製劑外，各種非無菌製劑在規定限度內均帶有一定數量的微生物。在外界溫度、濕度等條件適宜的情況下，便會滋長和增殖。因此，藥品在運輸和貯藏過程中，除了應注意防止因包裝材料的破損而引起微生物再次污染外，對溫度、濕度等有特殊要求的物料，應按規定條件運輸和貯藏；炮製加工後的淨藥材應使用潔淨容器和包裝，並存放在淨料庫內；直接用於製劑的中藥原粉應採用雙層潔淨包裝、專庫存放，並在微生物限度檢查合格後方可投料。

另外《中國藥典》藥品標準中貯藏項下的規定，是為避免污染和降解而對藥品貯存與保管的基本要求，以下列名詞術語表示：

遮光：是指用不透光的容器包裝，例如棕色容器或黑紙包裹的無色透明、半透明容器；避光是指避免日光直射；

密閉：是指將容器密閉，以防止塵土及異物進入；

密封：是指將容器密封以防止風化、吸潮、揮發或異物進入；

熔封或嚴封：是指將容器熔封或用適宜的材料嚴封，以防止空氣與水分的侵入並防止污染；

陰涼處：是指不超過20℃；

涼暗處：是指避光並不超過20℃；

冷處：是指2～10℃；

常溫：是指10～30℃。

除另有規定外，貯藏項下未規定貯藏溫度的一般是指常溫。

三、常用的滅菌法

滅菌法是指用適當的物理或化學手段將物品中活的微生物殺滅或除去的方法。

1. 物理滅菌法

利用蛋白質與核酸具有遇熱和對射線不穩定的特性，採用加熱、輻射或過濾的方法，殺滅或除去微生物的操作技術，稱為物理滅菌法。

1.1 乾熱滅菌法：是指利用火焰或乾熱空氣達到殺滅微生物或破壞熱原物質的滅菌方法。加熱可以破壞蛋白質與核酸中的氫鍵，導致蛋白質變性或凝固，核酸破壞，酶失去活性，使微生物死亡。乾燥狀態下，熱穿透力差，微生物的耐熱性強，需長時間高熱才能達到滅菌的目的。藥典規定：乾熱滅菌一般為（160～170)℃×120min以上、(170～180)℃×60min以上或250℃×45min以上，也可採其他溫度和時間參數。250℃×45min的乾熱滅菌也可除去無菌產品包裝容器及有關生產灌裝用具中的熱原物質。本法適用於耐高溫但不宜用濕熱滅菌法滅菌的物品滅菌，如玻璃器皿、纖維製品、金屬容器、固體藥品、凡士林、液體石蠟等。

1.2 濕熱滅菌法：是指用飽和水蒸氣、沸水或流通蒸汽等進行滅菌的方法。由於蒸汽潛熱大，穿透力強，容易使微生物變性凝固，滅菌效率比乾熱法高。

（1）熱壓滅菌法：是指將物品置於在熱壓滅菌櫃內，利用高壓飽和水蒸氣滅菌、過熱水噴淋等手段殺滅微生物的方法。本法滅菌能力強，為熱力滅菌中最有效、應用最廣泛的滅菌方法。藥品、容器、培養基、無菌衣、膠塞以及其他遇高溫和潮濕不發生變化和損壞的物品均可採用本法滅菌。藥典規定濕熱滅菌條件通常採用126℃×15min， 121℃×30min或116℃×40min的程式。標準滅菌時間F_0一般不低於8min。

使用熱壓滅菌櫃應注意的問題：①使用前應檢查壓力錶、溫度錶、安全閥等儀錶；②首先開啟放氣活門將櫃內空氣排盡；③先預熱，再升壓，升溫，達到預定壓力和溫度後開始計時；④滅菌完畢後，待壓力錶指針降至0後，打開放氣閥，排盡櫃內蒸汽，待溫度降至40℃以下，再緩緩開啟門蓋，驟然減壓會導致容器爆裂和藥液外溢。

（2）流通蒸汽滅菌法和煮沸滅菌法：是指在常壓下用水蒸氣或沸水滅菌的方法。一般為30～60min，可殺滅繁殖型細菌，但不一定能完全殺滅細菌孢子。一般可作為不耐熱無菌產品的輔助滅菌手段。

（3）低溫間歇滅菌法：又稱巴氏消毒法，是指將待滅菌的物品先在60～80℃加熱60min以殺死細菌繁殖體，然後保溫24h，待細菌孢子發育成繁殖體，再同法操作2～3次，直至完全殺滅細菌孢子為止。此法適於必須採用加熱滅菌但又不耐較高溫度的產品滅菌。

1.3 過濾除菌法：是指利用細菌不能通過緻密具孔濾材的原理以除去氣體或液體中微生物的方法。通常用於空氣除菌或熱不穩定的藥品溶液或原料的除菌。常用的除菌微孔濾膜孔徑一般不超過0.22μm。篩檢程式不得對被濾過的成分有吸附作用，也不能釋放物質，不得有纖維脫落，禁用含石棉的篩檢程式。濾器與濾膜在使用前應進行潔淨處理，並用高壓蒸汽進行滅菌或做線上滅菌。更換品種和批次應先清洗濾器，再更換濾膜。通過過濾除菌達到無菌的產品應嚴密監控其生產環境的潔淨度，應在無菌環境下進行過濾操作。

1.4 紫外線滅菌法：是指利用紫外線照射殺滅微生物的方法。波長254nm的紫外線殺菌力最強。可使微生物核酸蛋白變性死亡，同時空氣受紫外線輻射後產生的微量臭氧也起滅菌作用。由於紫外線穿透能力很差，所以紫外線滅菌法僅適於表面和空氣的滅菌。

1.5 ^{60}Co-γ 射線輻射滅菌法：是指利用^{60}Co-γ射線殺滅微生物的方法。γ射線可使有機化合分子直接發生電離，破壞正常代謝的自由基，導致微生物體內大分子化合物分解而被殺滅。其特點是穿透力強，滅菌過程中，被滅菌物品溫度的變化小。醫療器械、容器、生產輔助用品、不受輻射破壞的原料藥及成品等均可用本法滅菌；尤其適用於已包裝藥品的滅菌。輻射劑量的制定，事先應驗證所用劑量不影響被滅菌物品的安全性、有效性及穩定性。常用的輻射滅菌吸收劑量為25kGy。對最終產品、原料藥、某些醫療器材的滅菌應盡可能採用低輻射劑量。

1.6 微波滅菌法：是指利用微波照射殺滅微生物的方法。微波是指頻率在300MHz到300kMHz之間的電磁波。水和極性分子可強烈地吸收微波，使其分子運動和相互摩擦迅速升溫。微生物因體內蛋白質同時受熱和極性轉動兩方面的作用，空間結構變化或破壞而變性死亡。微波能穿透到物質的深部。適用於水性藥液的滅菌，也適用於藥材飲片及固體製劑的滅菌。

2. 化學滅菌法

2.1 化學滅菌法：是指用化學藥品殺滅微生物的方法。其殺菌機制可能是：作用於微生物核酸蛋白，使其變性、與微生物酶系統結合影響代謝或改變膜壁通透性致微生物死亡等。氣體滅菌法是常用的化學滅菌法。

2.2 氣體滅菌法：是指利用化學藥品形成的氣體殺滅微生物的方法。常用的化學藥品有環氧乙烷、氣態過氧化氫、甲醛、臭氧等。採用氣體滅菌法時應注意滅菌氣體的可燃可爆性、致畸和殘留毒性。

本法常用的氣體是環氧乙烷，一般與80%～90%的惰性氣體混合使用，在充有滅菌氣體的高壓腔室內進行。環氧乙烷分子易穿透塑膠、紙板和固體粉末，可用於塑膠包裝的原料粉末、散劑、顆粒等固體藥料及其他不能採用高溫滅菌的物品滅菌。含氯物品以及能吸附環氧乙烷的物品不宜採用本法滅菌。

四、無菌操作法

無菌操作法：是指必須在無菌控制條件下進行的一種操作方法。
對於不能用其他方法滅菌的無菌製劑，可採用該法製備。適用於多種劑型，應用較多的是注射劑、滴眼劑等。無菌操作應在無菌操作室或無菌操作櫃內進行，其操作要點與注意事項為：①嚴密控製操作環境的潔淨度；②相關設備、包裝容器、塞子等應採用適當的方法滅菌，並防止再次污染；③操作過程的無菌保證應通過培養基無菌灌裝模擬試驗驗證；④嚴密監控操作環境的無菌空氣品質、操作人員素質、各物品的無菌性；⑤無菌操作工藝應定期進行驗證。

第二節　粉碎、篩析、混合與製粒

一、粉碎

1.　粉碎的含義與目的

粉碎是借助機械力將固體物料碎裂成適當粒度的顆粒或粉末的操作技術。其主要目的是：便於藥劑的製備與調配；利於藥材有效成分的浸出；增加難溶性藥物的溶出速率，有利吸收；利於新鮮藥材的乾燥和貯存。

2.　常用的粉碎方法

2.1　乾法粉碎

乾法粉碎是指將藥材適當乾燥後進行粉碎的方法。有混合粉碎、單獨粉碎等方法。

（1）**混合粉碎：**是將處方中藥物適當處理後，全部或部分混合在一起粉碎的方法。複方製劑中多數藥材採用此法粉碎。特殊的混合粉碎方法包括：

①**串料（串研）：**含黏液質、糖分、樹脂、樹膠等黏性成分較多藥材，如熟地、枸杞、大棗、桂圓肉、山萸肉、黃精、玉竹、天冬、麥冬等，難以單獨粉碎。可先將處方中非黏性藥材混合粉碎為粗粉，陸續摻入這些黏性藥材，再行粉碎；或將黏性藥材與其他藥材混合先作粗粉碎，再將粗粉碎的混合物料於60℃以下充分乾燥後，再行粉碎。

②**串油：**對於含有較多油脂性藥材的處方，可先將處方中其他藥料粉碎為細粉，再摻入油脂性藥材粉碎；或將油脂性藥材搗成糊狀，再摻入其他細粉粉碎。桃仁、柏子仁、酸棗仁、紫蘇子、胡桃仁等藥材，常需串油粉碎。

其他，如烏雞白鳳丸、全鹿丸、大補陰丸等處方中含皮、肉、筋、骨等動物藥，粉碎前需蒸罐處理。

（2）**單獨粉碎：**是將一味藥材單獨粉碎的方法。本法適用於貴重細料藥，如冰片、麝香、牛黃、羚羊角等；毒性藥，如馬錢子、紅粉等；刺激性藥，如蟾酥；氧化性或還原性強的藥物，如火硝、硫黃、雄黃等；樹脂、樹膠類藥，如乳香、沒藥等。還有因質地堅硬不便與他藥混合粉碎的藥材亦宜單獨粉碎。

2.2 濕法粉碎

濕法粉碎是在藥料中加入適量的水或其他液體進行研磨粉碎的方法。常用的有“水飛法”和“加液研磨法”。

（1）**水飛法：**是將藥料碎為粗顆粒，加入適量水進行研磨或球磨，當部分細粉混懸於水中時，及時將混懸液傾出，餘下的粗藥料再加水研磨，如此反復，直至全部粉碎為細粉，合併混懸液，靜置沉降，取出沉澱的細粉乾燥，即得極細粉。如朱砂、爐甘石、珍珠、滑石粉等礦物、貝殼類藥物可用水飛法製得極細粉。但水溶性的礦物藥如硼砂、芒硝等則不能採用水飛法。

（2）**加液研磨法：**是將藥料中加入少量液體（乙醇或水）後進行研磨，直至藥料被研細為止。如樟腦、冰片、薄荷腦、麝香等藥材的粉碎。

2.3 低溫粉碎

低溫粉碎是指將藥材冷卻或在低溫條件下粉碎的方法。乳香、沒藥等樹脂、樹膠類藥材，含糖分、黏液質、膠質較多的紅參、玉竹、牛膝等藥材，以及中藥乾浸膏等，低溫可增加其脆性，易於粉碎。

2.4 超微粉碎

超微粉碎是採用適當的設備將藥物粉碎至粒徑為75μm以下的粉碎技術。經超微粉碎藥粉粒徑達到微米級，顯著增加了藥物的表面積，植物性藥材細胞破壁率可達95%以上。但需要特殊設備，耗能較大。超微粉碎適合於因溶出速度低導致藥物難以吸收的難溶性藥物和有效成分難以從組織細胞中溶出的植物性藥材的粉碎。

3. 常用的粉碎機械

3.1 **柴田粉碎機（萬能粉碎機）：**撞擊伴以劈裂、撕裂與研磨而粉碎。其特點是粉碎能力強，細粉率高，適於粉碎較黏軟、纖維多及堅硬的各類藥材，但油性過多的藥材不適用。

3.2 **萬能磨粉機：**撞擊伴以撕裂、研磨而粉碎。適於粉碎結晶性和纖維性藥物。因粉碎過程中發熱，不宜用於粉碎含大量揮發性成分及黏性或遇熱發黏的藥料。

3.3 **球磨機：**借助撞擊劈裂與研磨作用粉碎。適於粉碎結晶性藥物及易熔化的樹脂、樹膠、非纖維性的脆性藥物（如：皂礬、松香、兒茶、五倍子等）、毒性藥、細料藥、揮發性藥及有刺激性藥（如：蟾酥）等；也常用於“水飛法”粉碎。

3.4 流能磨：又稱氣流粉碎機，是利用高速氣流使藥物顆粒間及顆粒與粉碎室壁間碰撞而碎裂得5μm左右的微粉。適於脆性及堅硬的礦物藥料，但物料須預粉碎。

二、篩析

1. 篩析的含義與目的

篩析是將固體粉末按粗細不同分離的技術。篩，即過篩，是指通過具有一定大小孔徑的工具將粗粉和細粉分離的操作過程；析，即離析，是指粉碎後的藥物粉末借助空氣或液體流動，利用重力或離心力的不同，將粗粉與細粉分離的操作。

篩析的目的是將粉碎好的顆粒或粉末分等，以滿足製備各種劑型的需要；也起混合作用，保證組分的均勻性。

2. 藥篩的種類與規格

2.1 藥篩的種類：藥篩按製法可分兩類：①**沖眼篩（模壓篩）：**是在金屬板上衝壓出圓形的篩孔而製成，其篩孔堅固，孔徑不易變動。但孔徑不能太細，多用於高速旋轉粉碎機械的篩板及藥丸的分檔篩選。②**編織篩：**是用不銹鋼絲、銅絲、尼龍絲、絹絲等編織而成。其篩線易移位使篩孔變形。常用金屬絲作篩線，並在交叉處壓扁起固定作用。

2.2 藥篩的規格：《中國藥典》所用藥篩規格選用國家標準R40/3是列。其篩號與篩目的對應關係見表5-5。

表5-5 《中國藥典》篩號與篩目的對應關係

篩號	篩孔內徑（μm）	篩目
一號篩	2000±70.0	10
二號篩	850±29.0	24
三號篩	355±13.0	50
四號篩	250±9.9	65
五號篩	180±7.6	80
六號篩	150±6.6	100
七號篩	125±5.8	120
八號篩	90±4.6	150
九號篩	75±4.1	200

2.3 粉末的分等：《中國藥典》規定的粉末分等如下：

最粗粉：指能全部通過一號篩，但混有能通過三號篩不超過20%的粉末；
粗　粉：指能全部通過二號篩，但混有能通過四號篩不超過40%的粉末；
中　粉：指能全部通過四號篩，但混有能通過五號篩不超過60%的粉末；
細　粉：指能全部通過五號篩，並含能通過六號篩不少於95%的粉末；
最細粉：指能全部通過六號篩，並含能通過七號篩不少於95%的粉末；
極細粉：指能全部通過八號篩，並含能通過九號篩不少於95%的粉末。

3. 過篩與離析的機械

3.1 手搖篩：《中國藥典》一至九號藥篩，又稱標準藥篩。適於毒性、刺激性或質輕的藥粉，可避免細粉飛揚，但只能用於小量粉末的過篩。

3.2 振動篩：藥篩利用偏心輪所產生的往復振動篩分藥粉。適用於篩分無黏性的植物藥、化學藥物，毒性、刺激性及易風化或潮解的藥物粉末。

3.3 懸掛式偏重篩粉機：利用偏重輪轉動時的不平衡慣性而使藥篩產生簸動篩分藥粉。適用於礦物藥、化學藥品或無顯著黏性的藥粉過篩。

3.4 電磁簸動篩粉機：藥篩小振幅、高頻率、快簸動，藥粉易散離通過篩網，過篩效率高。適用於含油脂或樹脂的藥粉過篩。

3.5 旋風分離器：利用高速氣流產生的離心力使細粉離析。含有細粉的氣流進入旋風分離器，作下旋運動，細粉撞擊器壁失去動能而沉降。主要用於氣流中細粉或粉塵的離析。

三、混合

1. 混合的含義與目的

混合包括不同藥物粉末之間、不同液體藥物（包括一定濃度的浸膏）之間、不同藥物粉末與液體藥物（包括一定濃度的浸膏）之間的混勻分散。在此主要介紹將兩種或兩種以上不同固體藥物粉末之間相互分散均勻的操作技術。

混合的目的是要達到多種藥物粉末的混合體中各個組分的含量均勻一致。混合操作在中藥固體劑型製備中應用最為普遍。混合操作關係重大，混合均勻與否將直接影響到製劑的製備、外觀、品質甚至藥物的療效。特別是一些毒性藥物、劑量小的藥物是否混勻，對藥物安全、有效帶來影響，甚至帶來危險。因此，混合操作是保證散劑、顆粒劑、膠囊劑、丸劑、片劑等製劑產品品質的重要步驟。

2. 混合方法

2.1 攪拌混合：攪拌方法主要是使藥物粉末產生紊亂運動。少量藥物粉末混合配製時、多手工混合，需要反復攪拌。大量藥物混合時多用攪拌混合機。

2.2 研磨混合：研磨混合是將各組分藥物粉末在混合容器中通過研磨得以混合。適用於結晶性藥物粉末的混合，而對於吸濕性和氧化還原性藥物成分的混合則不適宜。

2.3 過篩混合：過篩混合是通過過篩的方法將各組分藥物粉末混合。對於藥物粉末質地相差較大的，採用該方法不能實現很好的混合，通常需要在過篩後配合攪拌等其他混合方法。

2.4 翻轉混合：翻轉混合主要將各組分藥物粉末置於混合筒中，利用混合筒的翻轉，使粉末產生對流作用而混合。混合效率較高。

3. 混合機械

3.1 槽型混合機：主要部分為由不銹鋼製成的混合槽，槽內裝有“～”形的攪拌槳，在電機的帶動下旋轉，用以混合各組分的藥物。經常應用於顆粒劑、片劑、丸劑、軟膏等劑型，製備團塊時的混合和捏合。

3.2 混合筒：主要部分為各種形狀的混合筒。混合筒在電機的帶動下，以水準的中軸為中心轉動，使藥物粉末相互分離，繼而又衝擊交匯在一起。轉動的速度和時間，根據混合藥物的性質、混合的目的、混合筒的性質而異。但轉速一般應適當，速度太快藥粉因產生的離心力而緊貼在筒壁，降低混合效果。混合筒適用於質地一致或相近的藥物粉末混合。其形狀有V字形、雙圓錐形和正立方體形等。其中V形混合機混合速度快，應用廣泛。

3.3 球磨機：球磨機混合具有攪拌、研磨等作用，混合時因密閉而使藥物粉末不會飛揚。可以用球磨機進行藥物粉末的混合。

3.4 雙螺旋錐型混合機：主要部分為錐形混合器。混合時藥物粉末在混合器中螺旋推進器自轉的作用下從底部上升，又在螺旋推進器公轉的作用下產生漩渦和上下反轉攪拌等。具有混合速度快，藥物粉末不會飛揚等特點。

4. 混合的方式

不同組分的藥物相互混合的總原則為混合均勻一致。為保證這一原則的實現，對不同性質、不同數量、不同質地、不同色澤等藥物的混合可採用適當的方式。

4.1 藥量相差懸殊的粉末組分的混合：通常各組分藥量一致或相近時，比較容易混合均勻。但當各組分藥量相差比較大時，混勻就比較困難。此情況下，通常可以採用“等量遞增法”，又稱“配研法”混合。操作方法是：將組分中量小的藥物與等量的量大組分的藥物，一同放置於適宜的混合容器中，採用一定方式混勻後，再加入與混合物等量的量大組分藥物同法混勻，如此重複進行，直到全部組分的藥物混合完為止。

4.2 不同質地藥物粉末組分的混合：通常各組分質地一致或相近時，比較容易混合均勻。但當各組分質地相差比較大時，混勻較困難。一般可將質輕的首先放置於混合容器中，再將質重的加入混合，又稱“打底”。不同組分加入時也需“等量遞增”。

4.3 不同色澤藥物的混合：通常採用“打底套色法”。即將組分中量少的、質重的、顏色深的藥物粉末，先放入已用其他顏色淺的藥物粉末飽和過的混合容器中作為底料（“打底”），再將量多的、質輕的、顏色淺的分次逐步加入混合均勻（“套色”）又稱打底套色。 此法結合“等量遞增”，會提高混合的出效率和效果。

四、製粒

1. 製粒的含義和目的

1.1 製粒的含義

製粒是在混合均勻的藥物粉末中加入適宜的濕潤劑或黏合劑，採用適宜的方法製成顆粒狀物料或藥物的方法。製粒是顆粒劑、膠囊劑、片劑等製造過程的重要操作。

1.2 製粒的目的

（1）增加流動性：通常粉末的流動性差，藥物粉末在散劑中的包裝、膠囊劑中藥料的填充或壓片時，因流動性差，可能引起裝量或片重差異超限，或出現松片等品質問題。將藥物粉末製備顆粒可以增加其流動性，避免上述問題。

（2）避免藥料分層：混合的藥物組分的質地、性質、粒度等可能存在差異，在製備等操作中，常因振動、混合等導致藥物分層。製備成顆粒可以避免或減少這種現象的發生。

（3）減少粉塵飛揚和吸附：藥品製造過程中，藥物細粉易產生粉塵飛揚或在器壁或設備表面上吸附，從而造成藥物的損失、污染生產環境，危害操作技術人員健康。

（4）利於壓片成型：藥物粉末製備成顆粒，可以減少細粉的吸附和容存的空氣，進而改善壓片過程中產生的松片、裂片等，以及因壓力傳遞不均勻造成的片劑品質問題。

（5）保證藥物成品的均勻性：製粒過程中，藥物粉末與濕潤劑、黏合劑等充分混合，粘接在一起，保障了製劑成品所含藥物的均勻性。

2. 製粒的方法與設備

根據製備時加用濕潤劑或黏合劑的情況，顆粒的製備分為濕法製粒和乾法製粒兩種。濕法製粒在製備時需要應用適宜的濕潤劑或液體黏合劑，或者利用中藥提取液或其稠膏中自身所含有的水分或黏性；乾法製粒則不加入濕潤劑或液體黏合劑，有時需要加入適量的乾燥黏合劑。

與濕法製粒相比，乾法製粒可避免藥物受濕熱的影響可能造成的破壞，同時應用的輔料少，成品顆粒一般不需要乾燥等。

2.1 濕法製粒與設備

（1）擠出製粒：是在藥物粉末中，加入適宜的濕潤劑或黏合劑混合製成軟材，或一定相對密度的稠膏與適宜的輔料混合製成軟材後，置於製粒用篩網或篩板上，採用外力擠壓，使軟材通過而成顆粒的製備方法。常用的擠出式製粒設備有搖擺式製粒機、旋轉式製粒機。見圖5-1，圖5-2，其中搖擺式製粒機應用最為廣泛。

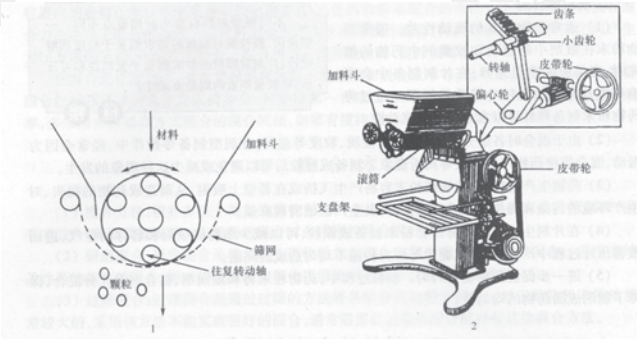


圖5-1 搖擺式顆粒劑

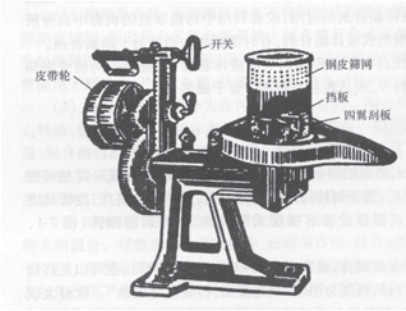


圖5-2　旋轉式製粒機

擠出製粒的中藥提取物的稠膏，其相對密度的通常為1.30-1.35 (50～60℃)；也可以是藥物提取物經乾燥而粉碎成的細粉。製成軟材的程度為用手“握之成團，抖或壓之則散”。軟材太軟或成團太緊，製粒時黏性強，易造成粘篩、顆粒呈長條狀；軟材太乾或成團太松，所製顆粒細粉太多。

擠出製粒所用的輔料的種類和用量，應根據藥物（提取物的乾膏粉或稠膏）的性質進行適當調整。對於質地疏鬆、含有藥材細粉、黏性較差的藥物細粉，濕潤劑或黏合劑的用量宜多。反之，對於含有較多中藥提取物乾膏粉或稠膏的藥物，濕潤劑或黏合劑的用量宜少甚至不用，以恰好能製成軟材所需的最低量為限。所用輔料可根據所製劑型的需要而選擇。擠出製粒方法簡便、快速，製粒效率高。

（2）高速攪拌製粒：是將藥物粉末、輔料置容器中，加入適宜的濕潤劑或黏合劑，通過旋轉的攪拌漿的攪拌、混合作用和快速製粒刀的切割作用，而成顆粒的製造方法。常用的設備有高速攪拌製粒機，見圖5-3。

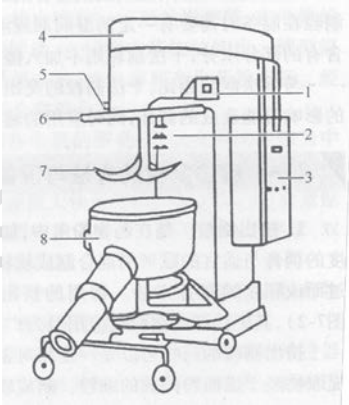


圖5-3　高速攪拌製粒機

高速攪拌製粒，可以通過調整攪拌漿和製粒刀的轉速來調整所製成的顆粒的大小。該方法製粒快速，一般幾秒鐘或1～2分鐘，顆粒大小均勻，外形圓整緻密，流動性好，可以將混合和製粒同時完成，較多用於片劑製粒和硬膠囊填充顆粒製造。

（3）流化噴霧製粒：又稱一步製粒和沸騰製粒，是將藥物粉末和輔料置製粒容器中通入乾燥、潔淨、具有一定流速的空氣使粉末預熱並沸騰，再將部分藥液、濕潤劑或黏合劑間歇噴霧加入，粉末被濕潤而粘結成顆粒的製粒方法。見圖5-4。

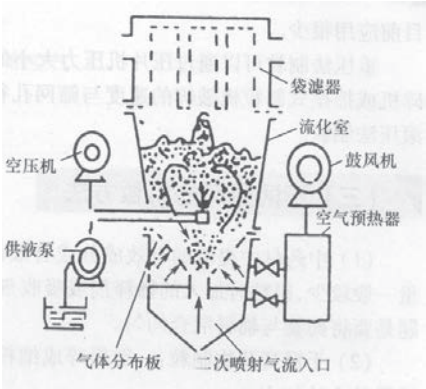


圖5-4　流化噴霧製粒示意圖

流化噴霧製粒，可以通過控製液體噴霧的速度和霧滴大小得到不同粒度的顆粒。製得的顆粒大小均勻，外形圓整疏鬆，流動性好，可以將混合、製粒和乾燥同時完成。適用於對濕熱敏感的藥物。但能量消耗大，藥物的極細粉不容易回收，設備清洗困難和製粒時溫度、風力等控制比較複雜等問題。

（4）滾轉製粒：是將藥物粉末和輔料置製粒容器中轉動，間歇噴霧加入藥液、濕潤劑或黏合劑，將藥物粉末濕潤而粘結成顆粒的製粒方法。常用的設備有離心式滾轉製粒機、包衣鍋式滾轉製粒機。

滾轉製粒可以通過控制液體噴霧的速度和霧滴大小、滾轉的速度等得到不同粒度的顆粒。製得的顆粒大小均勻，外形圓整緻密，流動性好。適用於黏性較強的中藥提取物乾膏粉、稠膏等藥物的製粒。

（5）噴霧乾燥製粒：是將一定相對密度的液體藥料，加入或不加輔料，經噴霧進入乾燥室中，霧滴被迅速乾燥而成顆粒的製粒方法。常用的設備噴霧乾燥製粒機。見圖5-5。

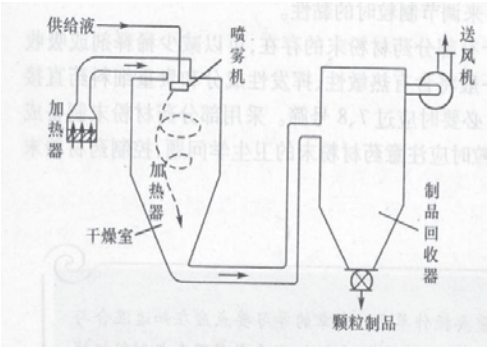


圖5-5　噴霧乾燥製粒機

噴霧乾燥製粒可以通過噴出霧滴大小，得到不同粒度的顆粒。製得的顆粒大小均勻，外形圓整疏鬆，流動性好，適用於對濕熱敏感的液體藥物製粒。但能量消耗大，顆粒容易粘連，設備清洗困難和製粒時條件控制比較複雜等問題。

2.2　乾法製粒與設備

（1）滾壓法製粒：是將藥物粉末與一定的輔料混合均勻後通過轉動的滾筒擠壓成薄片，薄片用破碎機或搖擺式製粒機破碎成顆粒的製粒方法。常用的設備有乾壓或乾擠製粒機，見圖5-6。該方法是乾法製粒的常用方法。

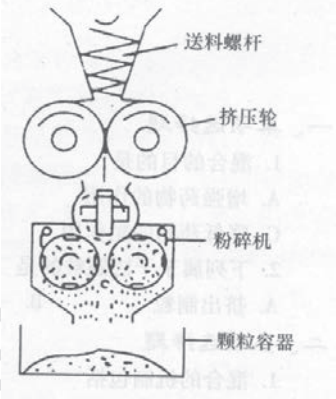


圖5-6　乾擠製粒示意圖

滾壓製粒可以通過調節滾筒的轉動速度、兩個滾筒之間縫隙的大小得到不同硬度的顆粒。顆粒的大小取決於破碎機或搖擺式製粒機破碎的速度與篩網孔徑的大小。製得的顆粒多為菱形、片狀，外形菱角明顯，顆粒緻密，硬度較大，流動性一般，顆粒溶化速度慢，片劑壓片時需要較大壓力，一次成型率低，細粉較多。但省卻了濕潤劑或黏合劑和乾燥工序，適用於對濕熱敏感的藥物以及需要加入很少輔料的藥物製粒。

（2）重壓法製粒：又稱壓片製粒法，是將藥物粉末與一定的輔料混合均勻後通過壓片機壓成大片再用破碎機或搖擺式顆粒機破碎成顆粒的製粒法。目前應用很少。

重壓法製粒可以通過壓片機壓力大小的調整，得到不同硬度的顆粒；顆粒的大小取決於破碎機或搖擺式製粒機破碎的速度與篩網孔徑的大小。該方法製得的顆粒形狀和製備的特點同滾壓法製粒相似。

3. 不同原料的製粒方法

3.1 中藥有效成分或有效部位製粒

採用有效成分或有效部位製粒，藥物的用量一般較少，製粒時可加入黏合劑、稀釋劑或吸收劑，製粒一般比較容易。製粒時應注意將藥物與輔料混合均勻。

3.2 中藥提取物乾浸膏製粒

一般粉碎成細粉，採用較高濃度的乙醇作為濕潤劑。乙醇最好採用噴霧的方法加入。

3.3 中藥提取液稠浸膏製粒

採用中藥提取液稠浸膏製粒的方法應用較廣。稠浸膏能夠起到黏合劑的作用。製粒時應注意稠膏的密度，稠膏與輔料的比例，必要時可以加入適量的乙醇來調節製粒時的黏性。

3.4 含有部分飲片粉末的藥物製粒

由於有部分飲片粉末的，可以減少稀釋劑或吸收劑的用量，甚至不用加稀釋劑或吸收劑。一般將含有熱敏性、揮發性成分和貴重細料飲片直接粉碎成細粉製粒。細粉的粒度應過5～6號篩，必要時應過7～8號篩。採用部分飲片粉末製備成的顆粒為混懸型顆粒。應注意控制飲片粉末的微生物限量。

第三節　中藥的浸提、分離與精製

一、浸提

浸提是指採用適當的溶劑與設備將中藥材中可溶性成分浸出的過程。浸提是多數中成藥製造的必須操作單元，其目的是盡可能多地浸出中藥材中的藥效物質，最大限度地減少無效物質和有害成分的浸出，以便簡化後期的分離精製工藝，降低服用量，確保製劑的安全、有效和穩定。

1.　浸出過程與影響因素

1.1　中藥的浸出過程

（1）**浸潤與滲透：**浸提溶劑能否潤濕藥材，並滲透進入藥材內部，是浸出其有效成分的必要條件。藥材能否被潤濕取決於所用溶劑與藥材的性質。通常中藥浸提採用的水和不同濃度乙醇等極性溶劑能潤濕多數藥材。加入表面活性劑、多脂成分的脱脂處理等，可加快潤濕過程，有利於浸出。

（2）**解吸與溶解：**乾燥的藥材中可溶性成分固結吸附於組織細胞內，浸出溶劑滲透進入藥材需克服化學成分之間或化學成分與組織細胞之間的吸附力，才能將其溶解形成溶液。化學成分能否被溶劑溶解，取決於化學成分的結構和溶劑的性質，根據“相似相溶”規律，水能溶解極性大的生物鹼鹽、黃酮苷、皂苷等，也能溶出高分子膠體。由於增溶和助溶作用，還可溶出某些脂溶性物質。高濃度乙醇能溶出少量脂溶性的苷元、香豆素和萜類等，也能溶出蠟、油脂等脂性雜質。溶劑中加入適量的酸、鹼、表面活性劑，可增加有效成分的解吸與溶解。

（3）**擴散：**進入藥材組織細胞內的溶劑溶解化學成分後，藥材內外出現濃度差。細胞外側純溶劑或稀溶液向藥材內滲透，藥材內高濃度溶液中的溶質不斷地向周圍低濃度方向擴散，直至內外濃度相等。

1.2　影響浸提的主要因素

（1）**藥材粒度：**藥材粒度愈細，對浸出愈有利。但實際生產中藥材粒度不宜太細，這是因為：①過細的粉末對藥液和成分的吸附量增加，造成有效成分的損失；②大量組織細胞破裂，浸出的高分子雜質增加；③藥材粒度過細則提取液分離操作困難。

（2）**藥材成分：**有效成分多為小分子化合物（相對分子質量＜1000），擴散較快，在最初的浸出液中佔比例高，隨著擴散的進行，高分子雜質溶出逐漸增多。因此，浸提次數不宜過多，一般2～3次即可將小分子有效物質完全浸出。

（3）浸提溫度：提高溫度可加速成分的解吸、溶解和擴散，有利於浸出。但溫度過高，熱敏性成分易降解、高分子雜質浸出增加。

（4）浸提時間：浸提過程的完成需要一定的時間。當有效成分擴散達到平衡時，該浸提過程即已完成。長時間浸提，高分子雜質浸出增加，並易導致已浸出有效成分的降解。因此，有效成分擴散達到平衡時應停止浸提，分出浸提液，更換新的溶劑。

（5）濃度梯度：濃度梯度也即濃度差，是浸提擴散的動力。不斷攪拌、更換新溶劑，或強制循環浸出液，採用動態提取、連續逆流提取等均可增大濃度梯度，提高浸出效率。

（6）溶劑用量：溶劑用量大，利於有效成分擴散，但用量過大，則後續濃縮等工作量增加。

（7）溶劑pH：調節浸提溶劑的pH，利於某些成分的提取。如用酸性溶劑提取生物鹼，用鹼性溶劑提取酸性皂苷等。

（8）浸提壓力：加壓浸提可加速質地堅實的藥材的潤濕和滲透，縮短浸提時間。加壓還可使部分細胞壁破裂，亦有利於浸出成分的擴散。但浸潤滲透過程完成後或對於質地疏鬆的藥材，加壓的影響不大。

（9）新技術應用：超臨界流體提取、超聲波提取、微波加熱提取等新技術應用，有利於浸提。

2. 常用的浸提溶劑與浸提輔助劑

2.1 常用的浸提溶劑

（1）水：極性溶劑，安全價廉，溶解範圍較廣。生物鹼鹽類、苷類、多糖、氨基酸、微量元素、酶等有效成分，以及鞣質、蛋白質、樹膠、果膠、黏液質、色素、澱粉等，均可被水浸出。缺點是浸出選擇性差，可浸出大量雜質，浸提液濾過、純化困准，易黴變，也能引起某些有效成分的水解。

（2）**乙醇：**極性有機溶劑，能與水以任意比例混溶。既可溶解極性成分，也能溶解親脂性成分。適當濃度的乙醇可減少水溶性雜質的浸出。90%乙醇適於浸提揮發油、樹脂、葉綠素等；70％～90％乙醇適於浸提香豆素、內酯、某些苷元等；50％～70％乙醇適於浸提生物鹼、苷類等；50％以下的乙醇也可浸提一些極性較大的黃酮類、生物鹼及其鹽等；乙醇含量達40％時，能延緩酯類、苷類等成分的水解，增加製劑的穩定性；20％以上乙醇具有防腐作用。

（3）**其他溶劑：**①丙酮可與水以任意比例混溶，常用於新鮮動物藥材的脱脂或脱水；②氯仿、乙醚、苯、石油醚等非極性溶劑，可用於揮發油、親脂性物質的浸提、分離，或用於浸提液脱脂。也可在純化精製時應用。

2.2 浸提輔助劑

（1）**酸：**水或醇中加酸可促進生物鹼的浸出，酸也可使某些以鈣鹽形式存在於植物中的有機酸游離，便於有機溶劑浸提。常用硫酸、鹽酸、醋酸、酒石酸、枸櫞酸等。用量不宜過多，一般濃度為0.1％～1％。應注意對設備、管道的腐蝕，及時清洗。

（2）**鹼：**加鹼可增加偏酸性有效成分的溶解度和穩定性。常用氫氧化銨（氨水）、碳酸氫鈉、碳酸鈉等，氫氧化鈉鹼性過強，易破壞成分，一般不使用。如用稀氨水浸提甘草中的甘草酸，用稀碳酸氫鈉水溶液浸提土槿皮中的土槿皮酸。同樣應注意其腐蝕性，及時清洗。

3. 常用浸提方法

3.1 **煎煮法**，是指以水為溶劑，加熱煮沸浸提藥材中有效成分的方法。該法浸提範圍廣，可殺死微生物和酶。但浸出雜質較多，為後續工藝帶來不便。水煎出液易黴敗，應及時處理。適用於能溶於水，且對濕、熱較穩定的有效成分的浸提。

（1）**操作方法：**藥材置煎煮器中，加水，浸泡適宜時間，加熱至沸，保持一定時間，分離煎出液，藥渣再煎煮，一般2～3次，合併各次提取液。

（2）**常用設備：**敞口傾斜式夾層鍋、圓柱形不銹鋼罐、多能提取機組等。

多能提取機組是目前中藥廠應用最廣的提取設備。其罐體由不銹鋼製成。可進行常壓提取，加壓高温提取，或減壓低温提取。可用於水提、醇提，提取揮發油、回收藥渣中溶劑等。

3.2 浸漬法，是指在一定溫度下，用適宜的溶劑浸漬藥材，獲得藥材提取液的方法。通常用不同濃度的乙醇或白酒做溶劑，密閉浸漬。按浸提溫度和次數可分為冷浸漬法、熱浸漬法和重浸漬法。所用藥材通常粉碎成粗粉，可用重浸漬，加強攪拌，促進溶劑循環等措施提高浸出效果。適用於黏性藥材、無組織結構的藥材、新鮮及易於膨脹的藥材、價格低廉的芳香性藥材的浸提。不適用於貴重藥材、毒性藥材及製備高濃度的製劑。

（1）冷浸漬法：在室溫下進行的浸漬操作。操作過程通常是：將藥材置有蓋容器中，加入定量的溶劑，密閉，室溫下浸漬3～5日或至規定時間，經常振搖或攪拌，濾過，壓榨藥渣，壓榨液與濾液合併，靜置24h後，濾過，即得浸漬液。此法可直接製得藥酒和酊劑。將浸漬液濃縮、處理，可用於製備其他製劑。

（2）熱浸漬法：其操作過程是：將藥材置有加熱裝置的浸漬容器中，加定量的溶劑，水浴或蒸氣加熱至40～60℃，或煮沸後自然冷卻進行浸漬，以縮短浸漬時間，其餘與冷浸漬法操作相同。浸出液冷卻後有沉澱析出，應分離除去。花、葉、全草類藥材，可採用煮沸後保溫80℃左右熱浸提取。

（3）重浸漬法：即多次浸漬法，可減少因藥渣吸附浸出液所致藥效成分的損失。操作過程是：將全部浸提溶劑分為幾份，先用一份浸漬後，藥渣再用另一份溶劑浸漬，重複2～3次，將各份浸漬液合併即得。

（4）常用設備：圓柱形不銹鋼罐、搪瓷罐等，應裝多孔假底，鋪墊濾網及濾布。藥渣用螺旋壓榨機壓榨或離心機分離浸出液。

3.3 滲漉法，是指將適度粉碎的藥材置滲漉器中，由上部連續加入溶劑，溶劑流經藥材浸出藥效成分的方法。滲漉法屬於動態浸提，有效成分浸出完全。適用於貴重藥材、毒性藥材及高濃度製劑；也可用於有效成分含量較低的藥材的提取。但對新鮮藥材、易膨脹的藥材、無組織結構的藥材不適用。滲漉溶劑通常為不同濃度的乙醇或白酒。

（1）單滲漉法：是指用單一滲漉器進行滲漉的方法。操作過程是：①**粉碎：**常用藥材粗粉、最粗粉或薄片；②**潤濕：**藥材在填裝前應先以浸提溶劑潤濕，避免填裝後因膨脹造成的滲漉器堵塞；③**填裝：**滲漉器底部裝假底並鋪墊適宜濾材，將已潤濕的藥材分層均勻裝入，鬆緊一致；④**加液、排氣：**從上部添加溶劑，同時打開下部滲漉液出口排除空氣；⑤浸漬：添加溶劑後應浸漬放置一定時間，使溶劑充分滲透擴散。⑥**滲漉：**滲漉速度應符合各品種項下的規定。一般慢漉為每lkg藥材每分鐘流出1～3ml漉液，快漉為3～5ml。

（2）重滲漉法：是指浸提溶劑依次通過多個單滲漉器串連組合的滲漉方法。重滲漉法可以提高滲漉液濃度，避免了因加熱濃縮有效成分的分解或揮發損失，成品品質好，且溶劑用量少，提取效率高。

（3）常用設備：根據藥材性質可選用圓柱形或圓錐形的滲漉器。

3.4 回流法，是指用乙醇等易揮發的有機溶劑提取藥材成分，揮發性溶劑餾出後又被冷凝，流回浸出器中浸提藥材，這樣循環直至有效成分提取完全的浸提方法。回流法提取較滲漉法省時，但回流熱浸法因提取液受熱時間較長，只適用於熱穩定的藥材成分的浸出。所用藥材通常為粗粉、最粗粉或薄片。

（1）回流熱浸法：將藥材置多能提取罐中，加規定量及規定濃度的溶劑，採用夾層蒸氣加熱，循環回流提取，待有效成分擴散平衡時更換溶劑，反復2～3次。

（2）回流冷浸法：生產上使用冷浸回流裝置，其原理同索氏提取器。溶劑用量少，且可循環更新。

（3）常用設備：多能提取罐、回流冷浸裝置（又稱索氏提取罐）。

3.5 水蒸氣蒸餾法，是指將含有揮發性成分的藥材與水或水蒸氣共同蒸餾，揮發性成分隨水蒸氣一併餾出，經冷凝分取揮發性成分的一種浸提方法。其基本原理是根據道爾頓定律，相互不溶也不起化學作用的液體混合物的蒸氣總壓，等於該溫度下各組分飽和蒸氣壓（分壓）之和。因此，儘管各組分本身的沸點高於混合液的沸點，但當分壓總和等於大氣壓時，液體混合物即開始沸騰蒸發。若在常壓下進行水蒸氣蒸餾，其蒸餾溫度低於100℃。

（1）水中蒸餾（共水蒸餾）：將藥材加水在提取器中共同加熱蒸餾提取的方法。蒸餾分取揮發性成分時，還可以得到藥材的煎煮液，習稱“雙提法”。

（2）水上蒸餾：水蒸氣通過放置在有孔隔板上的藥材進行蒸餾的方法。適於少量而不收集水煎液的藥材中揮發性成分的蒸餾提取。

（3）通水蒸氣蒸餾：高壓蒸氣直接通入藥材的蒸餾提取方法。

（4）常用設備：多能提取罐、揮發油提取罐。

3.6 超臨界流體提取法，是指利用超臨界流體提取藥材有效成分的方法。超臨界流體是指處於臨界溫度（T_C）與臨界壓力（P_C）以上的流體。超臨界流體既具有類似氣體低黏度、高擴散係數，又具有接近於液體的高密度和良好的溶解能力。這種溶解能力對系統壓力與溫度變化十分敏感，可以通過調節溫度和壓力來選擇性地提取藥材中的成分。CO_2的臨界壓力為7.38MPa，臨界溫度為31.05℃，是最常用的超臨界流體。該法的優點：①提取速度快，效率高；②提取溫度低，無氧，藥材成分不易分解；③可選擇性地提取藥材中的成分；④工藝簡單，溶劑可以循環利用。尤適於熱敏性、易氧化的有效成分的提取。

該法適於提取親脂性、相對分子品質較低的物質。若用於提取極性較大、相對分子品質較大的物質則需加夾帶劑或升高壓力，設備投資加大。其一般操作過程是：①升壓、定溫，製備超臨界CO_2流體；②超臨界CO_2流體通入提取器中，“浸提”有效成分；③超臨界CO_2流體經減壓進入分離釜，有效成分與CO_2分離。CO_2經壓縮機壓縮後進入下一次循環提取。

二、分離與精製

為了提高療效、便於製劑、減少服用劑量、增加製劑穩定性，中藥提取液需進一步分離和精製，去除無效物質和雜質。

1. 常用分離方法

1.1 沉降分離法

沉降分離法，是指在靜止狀態下，液體中的固體微粒依自身重力自然沉降與液體分離的方法。適於固體物雜質含量高的水提液或水提醇沉（醇提水沉）液的粗分離，簡便易行。但該法耗時長、沉澱物吸附有效成分較多。對料液中固體雜質含量少、粒子細而輕、料液易腐敗變質者不宜使用。為加速沉降可採取降溫或加用澄清劑。

1.2 離心分離法

離心分離法，是指因離心機高速旋轉，料液中固體與液體或兩種不相混溶的液體產生的離心力不同而達到分離的方法。高速旋轉的離心機所產生的離心力通常是混懸粒子自身重力的數百倍，因此對於含不溶性微粒的粒徑很小或黏度很大的濾漿的分離，或兩種密度不同且不相混溶的液體的分離，可考慮採用離心分離。離心機根據不同的特性可分類如下：

（1） 按分離因數（α）的大小分類：α是物料所受離心力與重力之比值。α越大，則離心機分離能力越強。常速離心機α<3000（一般600～1200），高速離心機α=3000～5000，超高速離心機α>5000。

（2） 按離心操作性質分類：①濾過式離心機；②沉降式離心機；③分離式離心機。

常用的離心機有：三足式離心機、臥式離心機、管式高速離心機、碟式離心機等。

1.3 濾過分離法

濾過分離法，是指混懸液（濾漿）通過多孔的介質（濾材）時固體微粒被截留，液體經介質孔道流出達到固液分離的方法。

（1）濾過方式：①**表面濾過：**料液中大於濾過介質孔道的微粒全部被截留在濾過介質表面；②**深層濾過：**微粒被截留在濾器深層的長而彎曲的孔道中。在濾過時被截留的濾渣可在濾過介質的孔隙上發生“架橋現象”，針狀或粒狀堅硬的顆粒可集成具有間隙的緻密濾層，濾液可通過，大於間隙的微粒被截留，具有助濾作用。扁平黏軟或可壓縮的顆粒則易堵塞濾孔。操作中常在料液中加入活性炭、滑石粉、矽藻土、紙漿等助濾劑，以改善濾渣層性能，提高濾速。

（2）濾過方法：①**普通濾過：**採用普通濾材進行濾過的方法。包括：①**常壓濾過法：**常用玻璃漏斗、搪瓷漏斗、金屬夾層保溫漏斗，此類濾器通常用濾紙或脱脂棉作濾過介質。一般適於少量藥液的濾過。②**減壓濾過法：**常用布氏漏斗、砂濾棒等。垂熔玻璃濾器常用於注射劑、口服液、滴眼液的精濾。③**加壓濾過法：**常用板框壓濾機。它是由許多塊“濾板”和“濾框”串連組成。板框壓濾機適用於黏度較低、含渣較少的液體作密閉濾過，醇沉液、合劑配液多用板框壓濾機濾過。②**微孔濾膜濾過：**是指利用微孔濾膜作濾過介質的濾過方法。其特點是：微孔濾膜的孔徑高度均勻，濾過精度高，孔隙率高，濾速快；濾膜質地薄，對料液的濾過阻力小，吸附少；濾過時無物質脱落，對藥液無污染；易堵塞，故料液須先經預濾處理。微孔濾膜所截留的粒徑範圍為0.02～10μm，可濾除細菌和細小的懸浮顆粒。生產上主要用於注射液的精濾，熱敏性藥物的除菌，製備高純水。也可用於液體中微粒量檢查和空氣的除菌淨化。③**超濾：**是指以分子截留值為指標的薄膜作濾過介質，截留大分子溶質，透過小分子溶質的濾過方法。截留的粒徑範圍為1～20nm，相當於相對分子質量為300～30000的各種蛋白質分子和相應粒徑的膠體微粒。超濾是在納米數量級選擇濃縮；蛋白質、酶類等對熱敏感藥物的分離、純化、除菌；中藥提取液的分離純化、富集有效成分；中藥口服液、注射劑、滴眼劑、輸液劑等製劑的濾過除菌、除熱原、提高澄明度等。超濾料液應先經高速離心、微孔濾膜濾過等預處理。

2. 常用精製方法

中藥提取液中往往含有大量的雜質，應採用適宜方法進一步精製，以適應或滿足不同劑型製劑的需要。

2.1 水提醇沉法（水醇法）是指在中藥水提濃縮液中加乙醇使達適當的濃度，難溶於醇的雜質沉澱析出，經固液分離達到精製目的的方法。其基本原理是：利用多數中藥有效成分具有既可以溶於水，也可以溶於適當濃度乙醇，而水提液中的一些大分子親水性雜質則難溶於乙醇的溶解特性，在水提液中加入適量乙醇，即可沉澱除去雜質。操作過程是：中藥水提液濃縮至約每ml約相當於藥材1～2g，冷卻後，攪拌下緩慢加入乙醇至規定含醇量，密閉冷藏24～48h，濾過得醇沉精製液。操作要點：①**藥液濃縮的程度：**藥液過稀，需醇量大，造成浪費；過濃，則醇沉時會迅速出現大量沉澱，易吸附有效成分，造成損失。②**藥液冷卻：**加醇時藥液冷卻至室温或以下，以減少乙醇損失。③**加醇方式：**分次醇沉、梯度遞增逐步提高醇濃度、慢加快攪等均有利於避免由於醇濃度過高，從而迅速產生大量沉澱吸附有效成分造成的損失。製備顆粒劑、合劑，通常使提取液含醇量達50％～60％，而口服液為提高澄明度含醇量可達60％～70％。④**密閉冷藏：**密閉可防止乙醇揮散，降温可加速沉降析出沉澱。⑤**洗滌沉澱：**採用與醇沉相同濃度的乙醇洗滌沉澱可以減少有效成分的損失。還可結合藥液所含成分特性分別採用醇溶液調pH、鹽析、透析等方法以達更好的精製效果。

2.2 醇提水沉法（醇水法）是指先以適當濃度的乙醇提取藥材成分，再加適量的水，以除去水不溶性雜質的方法。其基本原理與水提醇沉法基本相同。其特點在於醇提可減少中藥材水溶性雜質的溶出，加水處理又可去除樹脂、色素等醇溶性雜質。適用於含黏液質、蛋白質、糖類等水溶性雜質較多的藥材的提取。

2.3 鹽析法是在藥物溶液中加入大量的無機鹽，形成高濃度的鹽溶液使某些大分子物質溶解度降低析出，達到精製目的的方法。鹽析的原理是由於無機鹽的加入導致蛋白質類成分的水化層脱水，溶解度降低而沉澱。鹽析法安全簡便，主要用於蛋白質類成分的精製，也常用於芳香水中揮發油的分離。

鹽析常用的鹽有氯化鈉、硫酸鈉、硫酸銨、硫酸鎂等。其中硫酸銨具有鹽析能力強，不會使蛋白明顯變性的特點。操作要點：①**鹽的濃度：**鹽的濃度越高，鹽析作用越強；②**離子強度：**離子強度越大，鹽析作用越強；③**pH：**調節溶液pH在蛋白質等電點附近，可降低鹽析所需鹽濃度；④**溫度：**通常鹽析在室溫下即可進行，對於溫度敏感的蛋白質或酶類，最好在4℃以下迅速操作；⑤**揮發油的提取與分離：**鹽析不僅可以用於芳香水中揮發油的分離，也可以在提取時或重蒸餾時於水或蒸餾液中加鹽，加速揮發油的餾出；⑥**脫鹽：**鹽析後，用透析法或離子交換法進行脫鹽處理。

2.4 透析法是利用小分子可以透過半透膜，而大分子不能透過的特性，對分子量不同的物質進行分離的精製方法。可以用於去除中藥提取液中的鞣質、蛋白質、樹脂等高分子雜質和植物多糖的純化。操作要點：①**預處理：**透析的提取液應進行預處理去除混懸微粒，避免半透膜孔阻塞；②**加溫：**加溫可提高分子的擴散，加速透析；③**保持濃度差：**不時攪拌，經常更換透析袋（膜）外的蒸餾水。

2.5 吸附澄清法是指在中藥水提濃縮液中加入澄清劑，促使微粒絮凝沉降後經分離去除的精製方法。常用澄清劑有殼聚糖、明膠、瓊脂、蛋清、硫酸鋁、101果汁澄清劑、ZTC天然澄清劑等。其基本原理是：利用吸附澄清劑可吸附或包合固體微粒等特性加速提取液中混懸粒子的沉降。其中殼聚糖應用較多，其沉降機理是：殼聚糖帶正電（$-NH_4^+$）與藥液中帶負電（$-COO^-$）的雜質發生分子交聯而沉降。用殼聚糖澄清中藥提取液具有生產成本低、耗時短、保留成分多、無需冷藏設備等優點；操作要點為：①**藥液濃度：**一般為每ml相當於藥材0.5~1g；②**殼聚糖加入量：**通常為藥液量的0.03%~0.3%；③**成分的性質：**脂溶性成分的水溶性小，絮凝沉澱時損失大，故不宜使用；④**溫度：**通常為40～50℃。各種澄清劑對藥效及臨床的影響尚待深入研究。

2.6 大孔樹脂吸附法是利用大孔樹脂具有良好的網狀結構和極高的比表面積，可從中藥提取液中選擇性地吸附藥效成分而達到分離與純化的精製方法。其基本原理：是因大孔樹脂具有吸附性與篩選性。吸附性主要是由表面吸附、表面電性、範德華力或氫鍵等產生的；篩選性是由其多孔性結構所決定。操作要點：①經預處理的中藥提取液通過大孔吸附樹脂柱，成分被吸附後，先以水或低濃度乙醇洗脫鹽和小分子糖等雜質，再以適宜濃度乙醇洗脫有效成分；②大孔吸附樹脂具有大的比表面積及多孔性，不同品種規格的大孔吸附樹脂因具有不同的極性可選擇性地吸附不同成分，應結合處方藥物所含成分特性選用大孔吸附樹脂類型、型號、粒度、柱高與直徑比、藥液上樣量、洗脫劑濃度、用量等參數。

第四節　提取液的濃縮與乾燥

一、濃縮

濃縮是採用適當的方法除去提取液中的部分溶劑，以提高其濃度的過程。中藥提取液一般需濃縮至適宜程度後進行精製處理，進而製成各種製劑。蒸發是中藥提取液濃縮的重要手段。此外，還有反滲透、超濾等用於濃縮的手段。

1.　濃縮的基本原理

蒸發濃縮的基本過程就是不斷地加熱促使溶劑汽化和不斷地排除。蒸發時液體必須吸收熱能。為提高效率，生產上多採用沸騰蒸發濃縮。

沸騰蒸發濃縮的效率常以蒸發器生產強度，即單位時間、單位傳熱面積上所蒸發的溶劑量來衡量。

$$U=\frac{W}{S}=\frac{K\Delta t_m}{r} \qquad (5\text{-}1)$$

式中，U—蒸發器的生產強度[kg/(m^2・h)]；W—溶劑蒸發量（kg/h)；S—蒸發器傳熱面積（m^2）；K—蒸發器傳熱總係數[kJ/(m^2・h・℃)]；r—二次蒸氣的汽化潛能（kJ/kg)；Δt_m—加熱蒸氣的溫度與溶液沸點之差（℃）。

由式5-1可知，生產強度與傳熱溫度差以及傳熱係數成正比，與二次蒸氣的汽化潛能成反比。

2.　濃縮的方法

中藥提取液性質複雜，應根據其性質和濃縮程度的要求選擇適宜的濃縮方法與設備。

2.1　常壓濃縮：是在一個大氣壓下的蒸發濃縮，耗時較長，易導致某些成分破壞。適用於對熱較穩定的藥液的濃縮。常用的設備為敞口傾倒式夾層蒸氣鍋，濃縮過程中應加強攪拌，避免表面結膜。若提取液含有乙醇或其他有機溶劑，則可採用常壓蒸餾裝置回收。

2.2　減壓濃縮：是在降低蒸發器內的壓力至低於1個大氣壓下進行的蒸發濃縮。特點是：①溶液的沸點降低；②傳熱溫度差增大，提高了蒸發效率；③能不斷地排除溶劑蒸氣，有利於蒸發順利進行；④沸點降低，可利用低壓蒸氣或廢氣作加熱源；⑤耗能大，因維持真空和由於沸點的降低，黏度增大，傳熱係數降低，增加了耗能。適用於含熱敏性成分藥液的濃縮；也可用於回收溶劑，但應注意因真空度過大或冷凝不充分造成乙醇等有機溶劑的損失。

減壓濃縮常用的設備：

（1）減壓蒸餾器：在減壓及較低溫度下使藥液得到濃縮，同時可回收乙醇等有機溶劑。此設備回收乙醇的濃度一般在80％～85％，採用乙醇精餾塔可提高回收乙醇的濃度。

（2）真空濃縮罐：用水流噴射泵抽氣減壓，適於水提液的濃縮。

（3）管式蒸發器：蒸發器的加熱室由管件構成，藥液通過由蒸氣加熱的管壁而被蒸發濃縮。有蛇管式、外加熱式、中央循環管式及泵強制循環式。

（4）多效濃縮器：將前效所產生的二次蒸氣作為加熱蒸氣引入另一串聯的後效蒸發器組成的蒸發裝置，由於二次蒸氣的反復利用，可組成多效蒸發器，節省能源，提高蒸發效率。

現中藥廠多採用外加熱式三效濃縮罐，因加料方式的不同，三效濃縮可分為四種流程：①順流加料法；②逆流加料法；③平流加料法；④錯流加料法。適用於易起泡、易跑料、易結垢中藥提取液的濃縮。三效濃縮器有多種規格，各效真空度和蒸發溫度一般為：一效-0.04 MPa， 85℃；二效-0.06 MPa， 75℃；三效-0.08 MPa， 65℃。藥液可濃縮至相對密度1.20～1.35。

2.3 薄膜濃縮：是指藥液在快速流經加熱面時，形成薄膜並且因劇烈沸騰產生大量的泡沫，達到增加蒸發面積，顯著提高蒸發效率的濃縮方法。其特點是：①浸提液的濃縮速度快，受熱時間短；②不受液體靜壓和過熱影響，成分不易破壞；③可在常壓或減壓下進行連續操作；④溶劑可回收重複使用。各種薄膜濃縮器均適用於熱敏性藥液的濃縮和溶劑的回收，但由於結構不同而具有不同的特點與適用性。

（1）升膜式蒸發器：預熱的藥液經列管式蒸發器底部進入，受熱立即沸騰汽化生成的大量泡沫及二次蒸氣，沿加熱管高速上升，通過加熱管並在內壁上形成液膜，被快速蒸發濃縮。適用於蒸發量較大，熱敏性、黏度適中和易產生泡沫的料液。不適用於高黏度、有結晶析出或易結垢的料液。一般中藥水提液可濃縮達相對密度1.05～1.10左右。

（2）降膜式蒸發器：藥液由頂部加入，在重力下成膜，適於蒸發濃度較高、黏度較大的藥液。由於沒有液體靜壓，沸騰傳熱係數與溫度差無關，即使在較低傳熱溫度差下，傳熱係數也較大，對熱敏性藥液的濃縮更有益。

（3）刮板式薄膜蒸發器：利用高速旋轉的刮板轉子，將藥液刮布成均勻的薄膜而進行蒸發濃縮。由於在真空條件下，藥液在沸騰區停留時間短，故適於高黏度、易結垢、熱敏性藥液的蒸發濃縮。但結構複雜，動力消耗大。

（4）離心式薄膜蒸發器：通過離心使藥液分佈成0.05～1mm的薄膜，再通過錐形盤加熱面被蒸發濃縮。由於傳熱係數高、受熱時間短，故適於高熱敏性物料蒸發濃縮。該設備蒸發效率高，但結構複雜，價格較貴。

二、乾燥

乾燥是指利用熱能或其他方式除去濕物料中所含水分，獲得乾燥物品的操作。

1. 乾燥的基本原理

1.1 物料中水分的性質

（1）結合水與非結合水：結合水是指存在於物料細小毛細管中和細胞中的水分。結合水難以從物料中完全除去。非結合水是指存在於物料表面的潤濕水及物料孔隙中和粗大毛細管中的水分，易除去。

（2）平衡水分與自由水分：物料與一定溫度、濕度的空氣相接觸時，將會發生排除水分或吸收水分的過程，直至物料表面水分所產生的蒸氣壓與空氣中的水蒸氣相等，物料中的水分與空氣中的水分處於動態平衡狀態為止。此時物料中所含的水分稱為該空氣狀態下物料的平衡水分。平衡水分與物料的種類、空氣的狀態有關。物料不同，在同一空氣狀態下的平衡水分不同；同一種物料，在不同的空氣狀態下的平衡水分也不同。物料中所含的總水分等於自由水分與平衡水分之和。乾燥過程可除去的水分為自由水分，不能除去乾燥條件下的平衡水分。

1.2 乾燥速率：是指在單位時間內，在單位乾燥面積上被乾燥物料中水分的汽化量。以微分式表示為：

$$U = \frac{dW}{Sdt} \qquad (5\text{-}2)$$

式中，U—乾燥速率[kg/（m^2・s)]；S—乾燥面積（m^2）；W—汽化水分量（(kg)；t—乾燥時間（s）。

因為乾燥過程是被汽化的水分連續進行內部擴散和表面汽化的過程，所以乾燥速率取決於水分內部擴散和表面汽化速率。含水量較多的濕物料的乾燥過程明顯地分成兩個階段，恒速階段和降速階段。

在恒速階段，乾燥速率與物料濕含量無關。而在降速階段，乾燥速率近似地與物料濕含量成正比。在乾燥初期，由於水分從物料內部擴散速率大於表面汽化速率，此時表面水分的蒸氣壓恒定，表面汽化的推動力保持不變，乾燥速率主要取決於表面汽化速率，出現恒速階段。

當乾燥進行到一定程度時，由於物料內部水分擴散速率小於表面汽化速率，物料表面沒有足夠的水分滿足汽化的需要，所以乾燥速率逐漸降低，出現降速階段。當乾燥速率由恒速轉為降速時的物料濕含量稱為臨界濕含量。

2. 常用的乾燥方法

乾燥方法按壓力可分為常壓及減壓乾燥，按操作方式分為間歇式及連續式乾燥，按溫度可分為高溫、低溫及冷凍乾燥，按供熱方式分為傳導、對流及輻射乾燥，按物料狀態可分為動態及靜態乾燥。應根據藥料性質、數量及產品要求選擇適宜的乾燥方法與設備。

2.1 常壓乾燥

（1）**烘乾乾燥：**是指在常壓下，利用乾熱空氣進行乾燥的方法。常用的設備有烘房和烘箱等。此法簡單易行，適用於對熱穩定的藥物。稠浸膏、糖粉、丸劑、顆粒劑等乾燥多用此法。但乾燥時間長，易引起某些成分破壞，乾燥品板結，較難粉碎。

（2）**鼓式乾燥：**又稱滾筒式乾燥或鼓式薄膜乾燥，是將濕物料塗布在熱的金屬轉鼓上，利用熱傳導方法使物料得到乾燥。乾燥器可分單鼓式和雙鼓式兩種。此法蒸發面大，可顯著地縮短乾燥時間，減少成分受熱破壞。乾燥品呈薄片狀，易粉碎。適用於中藥浸膏的乾燥和膜劑的製備。

（3）**帶式乾燥：**將濕物料平鋪在帆布或金屬絲網等傳送帶上，利用熱氣流或紅外線、微波等加熱乾燥物料。帶式乾燥物料受熱均勻，省工省力。適用於中藥飲片、顆粒劑、茶劑等物料的乾燥。

2.2 **減壓乾燥：**是指在密閉的容器中抽真空並進行加熱乾燥的一種方法。真空乾燥箱由金屬箱體、冷凝器及真空泵組成，其特點是：乾燥溫度低，速度快；減少了物料與空氣的接觸，避免污染或氧化變質；產品呈鬆脆海綿狀，易於粉碎。適於稠膏及熱敏性物料的乾燥。

2.3 沸騰乾燥：又稱流化床乾燥，是利用熱空氣流使濕顆粒懸浮，呈流化態，似“沸騰狀”，熱空氣在濕顆粒間通過，在動態下進行熱交換，水分被蒸發而達到乾燥的目的。目前使用較多的設備是負壓臥式沸騰乾燥床。沸騰乾燥的特點是：氣流阻力較小，物料磨損較輕，熱利用率較高；蒸發面積大，乾燥速度快，產品品質好；一般濕顆粒流化乾燥時間為20分鐘左右；乾燥時不需翻料，且能自動出料，節省勞力；適於顆粒性物料的乾燥，如片劑、顆粒劑濕顆粒和水丸的乾燥，可用於大規模生產。但熱能消耗大，設備清掃較麻煩。

2.4 噴霧乾燥：是將適當濃縮的液態物料經霧化器霧化為細小液滴，在一定流速的熱氣流中進行熱交換，物料被迅速乾燥的方法。噴霧乾燥的特點是：藥液呈細霧狀，表面積大，熱交換快，可瞬間乾燥；由於乾燥過程中，霧滴表面有水飽和，溫度大致相當於熱空氣濕球溫度（約50℃左右）故受熱時間短、溫度低，操作流程管道化，符合GMP要求；產品多為疏鬆的細粉或顆粒，溶解性能好，品質好，可保持原來的色香味。適用於液體物料，特別是含熱敏性成分的液體物料的直接乾燥。

2.5 冷凍乾燥：又稱昇華乾燥，是將被乾燥的液態物料冷凍成固體，在低溫減壓條件下利用冰的昇華性能，使物料脫水而達乾燥目的的方法。其特點是：物料在高真空和低溫條件下乾燥，乾品多孔疏鬆，易溶解；含水量低，有利於藥品長期貯存。尤適於熱敏性物品的乾燥。但設備投資大，生產成本高。

2.6 紅外線乾燥：屬於輻射加熱乾燥，是利用遠紅外輻射器產生的電磁波被含水物料吸收後，直接轉變為熱能，使濕物料中水分汽化而乾燥。其特點是：乾燥速度快，熱效率較高，成品品質好，但電耗大。振動式遠紅外乾燥機，採用動態乾燥，適於熱敏性物料、尤其是中藥固體粉末、濕顆粒及水丸等薄料層、多孔性物料的乾燥。隧道式紅外乾燥機，主要用於玻璃安瓶的乾燥。

2.7 微波乾燥：是濕物料中水分在高頻（915MHz或2450MHz）電磁場中反復極化而不斷迅速轉動併發生劇烈碰撞和摩擦生熱，使物料被加熱而乾燥的方法。其特點是物料內外加熱均勻；熱效高，乾燥時間短，對藥物成分破壞少，且兼有殺蟲及滅菌作用。適於飲片、散劑、水丸、蜜丸等製劑與物料的乾燥。但設備及生產成本較高。目前還有微波真空乾燥設備，其乾燥溫度更低，乾燥速度更快。

3. 乾燥操作的注意事項

應根據被乾燥物料數量、含水量、耐熱性、劑型特點等，選用適宜的乾燥方法及設備。箱式乾燥物料堆放不可過厚過密，升温速度不宜過快。減壓乾燥應控制好加熱蒸氣壓力、真空度及裝盤量，避免起泡溢盤。噴霧乾燥應控制好藥液的相對密度、進液速度、進風温度、出風温度，以防粘壁。

第五節 散劑

一、散劑的含義與特點

散劑是指原料藥物或與適宜的輔料經粉碎、均勻混合製成的粉末狀製劑。

散劑具有以下特點：比表面積較大，易分散有利吸收、起效迅速；製備簡單，適於醫院製劑；對瘡面有一定的機械性保護作用；運輸、攜帶、貯藏較方便，口腔科、耳鼻喉科、傷科和外科多有應用，也適於小兒給藥。但也因其比表面積較大，散劑更易吸濕且刺激性及化學活性也相應增加。所以易吸濕或易氧化變質的藥物，刺激性大、腐蝕性強的藥物，含揮發性成分多且劑量大的藥物不宜製成散劑。

二、散劑的分類

散劑可按其給藥途徑、組成、性質、劑量等進行分類。按醫療用途和給藥途徑散劑可分為：口服散劑與局部用散劑。局部用散劑可供皮膚、口腔、咽喉、腔道等處應用。專供治療、預防和潤滑皮膚的散劑也可稱為撒布劑或撒粉。局部用散劑以酒或醋調成稠糊敷於患處或敷於腳心等穴位使用的，又稱調敷散；吹入鼻喉等腔道的散劑又稱為吹入散；也有直接用於眼部的散劑眼用散。按藥物組成散劑可分為：單味藥散劑與複方散劑。按藥物性質散劑可分為：含毒性藥散劑、含液體成分散劑、含低共熔組分散劑、含浸膏散劑。按劑量可分為：分劑量散劑與非分劑量散劑。分劑量散劑按單次劑量分裝；非劑量散劑按多次使用的總劑量分裝，患者按醫囑自己分取劑量應用。分劑量散劑多為口服散劑，非劑量散劑多為局部用散劑。

三、散劑的製備

1. 一般散劑的製備

散劑的工藝流程為：粉碎→過篩→混合→分劑量→品質檢查→包裝

1.1 粉碎與過篩

供製散劑的飲片、提取物均應粉碎和過篩。粉碎時應根據藥物的性質及臨床用藥要求，選擇適宜的方法和設備粉碎成一定細度並過篩備用。口服用散劑應為細粉，兒科和局部用散劑應為最細粉。

1.2 混合

混合是散劑製備的關鍵操作之一。混合方法主要有研磨混合法、攪拌混合法和過篩混合據藥物的性質、數量及設備條件選用，其中少量製備時研磨混合最為常用。不同混合方法配合使用可提高混合效果，生產中多有採用。

對不同性質、不同數量、不同質地、不同色澤等藥物的混合可採用適當的方式混合均勻。常用的混合方式有：“打底套色法”、“等量遞增法”（配研法）。

製備含有毒性藥、貴重藥過藥物劑量小的散劑，應採用配研法混勻並過篩。

散劑中可含或不含輔料，口服散劑需要時亦可加矯味劑、芳香劑、著色劑等。

1.3 分劑量

分劑量是指將混合均勻的散劑，按照所需劑量分成相等重量份數的操作。散劑分劑量的方法有：

（1）容量法：操作時用容量藥匙或散劑自動分裝機分劑量的方法，是目前散劑分劑量最多的方法。該法分劑量誤差較小，方便實用，效率較高，但應注意粉末特性並保持鏟粉條件一致。

（2）重量法：操作時用天平或手秤（戥秤）按規定劑量逐包稱量的分劑量方法。此法劑量準確；但效率低。適用於含毒劇性藥物、貴重細料藥物的散劑。

1.4 包裝

散劑的比表面積較大，易吸濕、結塊、流動性差、揮發性成分揮損，甚至變色、分解。故散劑生產環境的相對濕度應控制在臨界相對濕度（critical relative humidity， CRH）以下，並選用透濕性較小的包裝材料。常用的包裝材料有：玻璃瓶（管）、塑膠袋（瓶）等。

多劑量包（分）裝的散劑應附分劑量的用具；含有毒性藥的內服散劑應單劑量包裝。

除另有規定外，散劑應密閉貯存，含揮發性原料藥物或易吸潮原料藥物的散劑應密封貯存。

2. 特殊散劑的製備

2.1 含毒性藥物的散劑：毒性藥物的劑量小，不易準確稱取，劑量不准易致中毒，因此毒性藥物常製成倍散應用。“倍散”是指在小劑量的毒性藥物中添加一定比例量的輔料製成的稀釋散。倍散的稀釋比例應根據藥物的劑量而定，劑量在0.01～0.1g時，可配成10倍散（即9份稀釋劑與1份藥物混合），劑量在0.001～0.01g配成100倍散，0.001g以下則應配成1000倍散。選用的稀釋劑應是無明顯藥理作用、不與主藥發生作用、不影響主藥含量測定的惰性物質。常用的有乳糖、澱粉、葡萄糖、沉降碳酸鈣、磷酸鈣等，而以乳糖為最佳。

為便於觀察混合是否均勻及區別倍散的濃度，倍散配製時，常添加食用色素胭脂紅、莧菜紅、靛藍等為著色劑。著色劑一般多稀釋製成低濃度貯備粉使用，且應在第一次稀釋藥物時加入。倍散配製時，應採用等量遞增法混合。如硫酸阿托品散的製備，應先將硫酸阿托品（1.0g）與胭脂紅乳糖(1.0g）研勻（研缽表面先用乳糖飽和），然後再按配研法逐次加入乳糖（98g)混勻並過篩，即製得100倍散。

馬錢子等含毒性成分的中藥材，因產地、採收季節及炮製方法等因素影響，致使其成分含量相差懸殊，為保證用藥的安全而有效，常將這些毒性成分測定含量後，用輔料調整其含量，製成調製粉供配製用。如2015年版《中國藥典》中馬錢子粉製備時，即取製馬錢子粉測定士的寧含量後，加適量澱粉，使士的寧含量控制在0.78%～0.82%，馬錢子鹼不得少於0.50%。

2.2 含低共熔混合物的散劑：低共熔現像是指兩種或兩種以上的藥物混合時出現潤濕或液化的現象。如樟腦與薄荷腦、薄荷腦與冰片、樟腦與水楊酸苯酯等以一定比例共研時，均能產生低共熔現象。當能產生低共熔的藥物互相混合時，根據其重量百分組成和當時溫度條件，可能表現為液化、潤濕或仍保持乾燥等不同的變化。

處方中如含有揮發油或其他足以能夠溶解低共熔混合物的液體時，可以將低共熔混合物溶解其中，採用噴霧的方法加入到其他固體成分中，混合均勻即可。

2.3 含液體藥物的散劑：複方散劑中有時含有揮發油、酊劑、流浸膏、藥物煎汁等液體組分，對於這些藥物的處理應根據其性質、用量及處方中其他固體組分的多少而採用不同的方法：①液體組分量較小，可利用處方中其他固體組分吸收後研勻；②液體組分量較大，處方中固體組分不能完全吸收，可酌加磷酸鈣、澱粉、糖粉、乳糖等輔料吸收；③液體組分量過多且有效成分為非揮發性藥物時，可濃縮去除大部分水分後再以其他固體粉末吸收；或加入處方中其他固體粉末或稀釋劑後，低溫乾燥、研勻過篩而成；④液體組分量過多有效成分為熱敏性藥物時，且方中其他固體藥物組分不能完全將其吸收時，需加入其他適宜輔料（如乳糖、澱粉、蔗糖、磷酸鈣等）吸收直至不潤濕為度。

四、散劑典型品種舉例

例：避温散

【處方】

檀香	156g	零陵香	18g	白芷	42g	香排草	180g	薑黃	18g
玫瑰花	42g	甘松	18g	丁香	42g	木香	36g	人工麝香	1.4g
冰片	138g	朱砂	662g	薄荷腦	138g				

【製法】

以上十三味，除人工麝香、冰片、薄荷腦外，朱砂水飛成極細粉，其餘檀香等9味粉碎成細粉，過篩，混勻；將冰片、薄荷腦同研至液化，另加入甘油276g，攪勻。將人工麝香研細，與上述粉末配研，過篩，混勻，與液化的冰片和薄荷腦研勻，即得。

【功能與主治】

祛暑避穢，開竅止痛。用於夏季暑邪引起的頭目眩暈、頭痛鼻塞、噁心、嘔吐、暈車暈船。

【用法與用量】 口服。一次0.6g。外用適量，吸入鼻孔。

【規格】 每盒裝0.6g

【貯藏】 密封，置陰涼乾燥處。

第六節　顆粒劑

一、顆粒劑的含義與特點

顆粒劑是指原料藥與適宜的輔料製成具有一定粒度的乾燥顆粒狀製劑。顆粒劑曾稱為沖劑或沖服劑，既可沖入水中飲服，也可直接吞服。

顆粒劑的特點：①劑量較小，服用，攜帶，貯藏，運輸均較方便；②色、香、味俱佳深受患者歡迎；③適於工業生產，產品品質穩定；④必要時進行包衣可增加防潮性，或使顆粒具有緩釋性、腸溶性；⑤藥顆粒具有一定吸濕性，包裝不嚴易吸濕結塊。

二、顆粒劑的分類

顆粒劑可分為可溶顆粒(通稱為顆粒)、混懸顆粒、泡騰顆粒、腸溶顆粒、緩釋顆粒和控釋顆粒等。曾有將單劑量顆粒或加適宜輔料壓製成的塊狀物稱為塊狀顆粒劑（習稱塊狀沖劑）。

1. 可溶顆粒，又可分為水溶顆粒和酒溶顆粒。

2. 混懸顆粒，是指難溶性原料藥物與適宜輔料混合製成的顆粒劑。臨床前加水或其他適宜的液體振搖即可分散成混懸液。除另有規定外，混懸顆粒應進行溶出度檢查。

3. 泡騰顆粒，是指含有碳酸氫鈉和有機酸，遇水可放出大量氣體而呈泡騰狀的顆粒劑。

   泡騰顆粒中的原料藥物應是易溶性的，加水產生氣泡後應能溶解。有機酸一般用枸櫞酸、酒石酸等。

4. 腸溶顆粒，是指採用腸溶材料包裹顆粒或其他適宜方法製成的顆粒劑。腸溶顆粒耐胃酸而在腸液中釋放活性成分或控制藥物在腸道內定位釋放，可防止藥物在胃內分解失效，避免對胃的刺激。腸溶顆粒應進行釋放度檢查。

5. 緩釋顆粒，是指在規定的釋放介質中緩慢地非恒速釋放藥物的顆粒劑。緩釋顆粒應符合緩釋製劑的有關要求，並應進行釋放度檢查。

6. 控釋顆粒，是指在規定的釋放介質中緩慢地恒速釋放藥物的顆粒劑。控釋顆粒應符合控釋製劑的有關要求，並應進行釋放度檢查。

三、顆粒劑的製備

1. 水溶顆粒的製備

水溶顆粒的製備工藝流程為：飲片的提取→提取液的純化→製（軟材）顆粒→乾燥→整粒→品質檢查→包裝。

1.1 飲片的提取：水溶顆粒處方飲片全部用於提取，一般用煎煮法，也可採用滲漉、浸漬及回流等方法提取有效部位（成分）；含揮發油的飲片多採用水蒸氣蒸餾法加煎煮法，簡稱“雙提法”。還可選用超臨界流體提取法、雙向逆流提取法等方法提取。有條件最好採用動態浸提工藝。

1.2 提取液的純化：顆粒劑生產中提取液的純化多採用乙醇沉澱法，即將水煎液濃縮至一定濃度（相對密度1.05左右或藥:液比為1:1)後，除特別規定外，加入等量乙醇，充分混合均勻，靜置冷藏12h以上，濾過，濾液回收乙醇後，再繼續濃縮成稠膏[相對密度為1.30～1.35 (50～60℃）]，或繼續乾燥成乾浸膏備用。目前也常採用高速離心法，或與醇沉法聯用的分離純化方法。也可採用微孔濾膜或超濾膜濾過、大孔樹脂吸附、絮凝沉澱等方法去除雜質。純化藥液也可直接噴霧乾燥後，再行濕法或乾法製粒。

1.3 輔料：水溶顆粒目前最常用的輔料為糖粉和糊精。糖粉是蔗糖結晶的細粉，是水溶顆粒的優良賦形劑，並有矯味及黏合作用。一般經低溫（60℃）乾燥，粉碎過80～100目篩，備用。糖粉易吸濕結塊，應注意密閉保存，用前應過篩。糊精是澱粉的水解產物，宜選用可溶性糊精。可溶性糊精1份能在3份熱水中溶解成膠體溶液，在醇中不溶。使用前應低溫乾燥，過篩。其他如乳糖、可溶性澱粉、甘露醇、羥丙基澱粉等也可選用。芳香揮發性藥物（如揮發油等）可採用β-環糊精製成包合物，再混勻於其他藥物製成的顆粒中，可使液體藥物粉末化，且增加油性藥物的溶解度和顆粒的穩定性。根據需要，製備顆粒時可選用適量的糖類或糖醇類等作為矯味劑，以及天然芳香油或香精作為芳香劑。為防潮、掩蓋藥物的不良氣味或控制藥物釋放速度，顆粒劑也可包薄膜衣。必要時包衣顆粒應檢查殘留溶劑。原料藥物與輔料應均勻混合。含藥量小或含毒、劇藥的顆粒劑，應根據原料藥物的性質採用適宜方法使其分散均勻。

1.4 製（軟材）顆粒：製軟材和製顆粒是製備顆粒劑的關鍵技術，直接影響到顆粒產品的品質。目前生產中常用的有擠出製粒、快速攪拌製粒和流化噴霧製粒等方法。

（1）擠出製粒：將輔料（混懸顆粒則為部分飲片細粉，或加輔料）置適宜的容器內混合均勻，加入藥物稠膏（或乾膏粉）攪拌混勻，必要時加適量一定濃度的乙醇調整濕度，製成“手捏成團、輕按即散”的軟材。再以擠壓方式通過篩網（板）(10～14目）製成均勻的顆粒。

輔料的用量，可根據清膏的相對密度、黏性強弱適當調整，根據經驗中藥提取物浸膏，其相對密度為1.30-1.35（50～60℃）者，通常清膏：糖粉：糊精的比例為1:3:1，也可單用糖粉為輔料。輔料總用量一般不宜超過清膏量的5倍。若採用乾細粉製粒，輔料的用量一般不超過其重量的2倍。

擠出製粒，生產多用搖擺式製粒機，而黏性較差的藥料宜選用旋轉式製粒機製粒。

顆粒品質與軟材的品質、過篩條件等因素密切相關。若軟材過軟，製粒時易黏附在篩網中或壓出來的顆粒成條狀物，可加入適量適宜輔料調整；若軟材過黏則形成團塊不易壓過篩網，可適當加用高濃度乙醇調整並迅速過篩；若軟材太乾，黏性不足，通過篩網後呈疏鬆的粉粒或細粉過多，可加入適當的黏合劑（如低濃度澱粉漿等）增加黏度。同時，過篩用篩網應鬆緊適中，加料量不宜過多，壓力亦不宜太大。

（2）快速攪拌製粒：將適量適宜固體輔料（混懸顆粒為部分飲片細粉或加輔料）與清膏置快速攪拌製粒機的盛器內（直接或由送料口加入），密閉。開動機器，攪拌槳以一定的轉速轉動，使物料形成從盛器底部沿器壁拋起旋轉的波浪，波峰正好通過高速旋轉的製粒刀，使均勻混合的物料被切割成帶有一定棱角的小塊，小塊間互相摩擦形成球狀顆粒。通過調整攪拌槳葉和製粒刀的轉速可控制粒度的大小。

（3）流化噴霧製粒，又稱“一步製粒”或沸騰製粒。目前多用於無糖型、低糖型顆粒劑的製備。該法是將一定粒度的製粒用輔料（一般為40～60目粉末。混懸顆粒則為部分飲片細粉）置於流化噴霧製粒設備的流化室內，通入濾過的加熱空氣，使粉末預熱乾燥並處於沸騰狀態。再將經預處理的藥液以霧狀間歇噴入，使粉粒被潤濕而黏結成多孔狀顆粒，繼續流化乾燥至顆粒中含水量適宜即得。製成的顆粒大小均勻，外形圓整，流動性好。

（4）乾法製粒：將噴霧乾燥等方法製得的乾膏細粉，加入適宜的乾燥黏合劑等輔料，用乾擠製粒機壓成薄片，再粉碎成顆粒。這種製粒工藝，輔料用量少，有利進一步減小劑量，並可避免濕熱條件下有效成分的損失，以及提高顆粒的穩定性和溶化性。

1.5 乾燥：濕顆粒製成後，應及時乾燥。久置，濕粒易黏結變形。乾燥溫度一般以60～80℃為宜。乾燥時溫度應逐漸上升，否則可因顆粒表面乾燥過快結成硬殼而影響內部水分的蒸發。顆粒中的糖粉驟遇高溫時會熔化，冷卻後顆粒變得堅硬，尤其是糖粉與檸檬酸共存時，溫度稍高更易黏成塊。

顆粒的乾燥程度應適宜，含水量內控一般在2％以內。生產中常用的乾燥設備有沸騰乾燥、烘箱、烘房等。凡屬揮發性原料藥物或遇熱不穩定的藥物在製備過程應注意控製適宜的溫度條件，凡遇光不穩定的原料藥物應遮光操作。

1.6 整粒：濕粒乾燥後，可能會有部分黏連，甚至結塊。因此，乾顆粒冷卻後須再過篩，以獲得具有一定粒度的均勻顆粒，此即整粒。一般先用一號篩篩出粗大顆粒，輕輕研壓使全部通過，然後過五號篩除去細粉，使顆粒均勻。篩下的細粉可重新製粒，或併入下次同一批號藥粉中，混勻製粒。

除另有規定外，揮發性油，應均勻噴入乾燥顆粒中。密閉製規定時間或用包合技術處理後加入。

1.7 包裝：整粒後的乾燥顆粒應及時密封包裝。生產上一般採用自動顆粒包裝機進行分裝。分裝時應密切監控裝量差異。因顆粒劑中含有較多的浸膏和糖粉，易吸濕軟化，以至結塊黴變，故應選用不易透氣、透濕的包裝材料，如複合鋁塑袋、鋁箔袋或不透氣的塑膠瓶等。除另有規定外，顆粒劑應密封，置乾燥處貯存，防止受潮。

2. 酒溶顆粒劑的製備

酒溶顆粒所含的藥物及所用輔料應能溶於白酒，通常可酌加糖或其他可溶矯味劑。應用時加入一定量的飲用白酒即溶解成為澄清的藥液，可替代藥酒服用。處方藥材的提取，一般採用滲漉法、浸漬法或回流法等方法，以50％左右（以欲製藥酒的含醇量為準）的乙醇為溶劑，提取液回收乙醇後，濃縮至稠膏狀，備用。製粒、乾燥、整粒、包裝等製備工藝同水溶顆粒。

3. 混懸顆粒劑的製備

中藥混懸顆粒是將處方中部分飲片提取製成清膏，其餘飲片粉碎成細粉加入（必要時添加適宜輔料）製成的顆粒劑，用水沖後不能全部溶解，而成混懸液體。粉料藥物通常兼有賦形劑作用。

製備時通常將含熱敏性、揮發性成分或澱粉較多的飲片以及貴重細料藥等粉碎成細粉，過六號篩備用；一般性藥材，以水為溶劑，煎煮提取，煎液（必要時純化後）濃縮成清膏備用。將清膏與飲片細粉（必要時添加適宜輔料適量）混勻，製成軟材，然後通過一號篩製顆粒，60℃以下乾燥，乾顆粒整粒後，分裝即得。

四、顆粒劑典型品種舉例

例：維血寧顆粒（無糖型）

【處方】

虎杖	500g	炒白芍	312g	仙鶴草	625g	地黃	500g
雞血藤	635g	熟地黃	500g	墨旱蓮	187g	太子參	250g

【製法】

以上八味，加水煎煮二次，每次2小時，濾過，合併濾液，濃縮至相對密度為1.10(80℃)的清膏，放冷，加乙醇使含醇量為70%，攪勻，靜置24小時，濾過，濾液減壓濃縮後加入適量的可溶性澱粉，製成顆粒，乾燥，製成400g(無蔗糖)，即得。

【功能與主治】

滋陰養血，清熱涼血，用於陰虛血熱所致的出血，見上述證候者。

【用法與用量】 開水沖服，一次1袋，一日3次。

【規格】 每袋裝8g

【貯藏】 密封。

第七節　膠囊劑

一、膠囊劑的含義與分類

膠囊劑是指原料藥或與適宜的輔料填充於空心膠囊或密封於軟質囊材中製成的固體製劑。可分為硬膠囊、軟膠囊（膠丸）、緩釋膠囊、控釋膠囊和腸溶膠囊。主要供口服用。

硬膠囊（統稱為膠囊）：是指採用適宜的製劑技術，將原料藥或加適宜的輔料製成的均勻粉末、顆粒、小片、小丸、半固體或液體等，填充於空心膠囊中的膠囊劑。

軟膠囊：是指將一定量的液體原料藥物直接包封，或將固體原料藥物溶解或分散在適宜輔料中製成溶液、混懸液、乳狀液或半固體，密封在軟質囊材中的膠囊劑。可用滴製法或壓製法製備，軟膠囊材一般是由膠囊用明膠、甘油或其他適宜的藥用輔料單獨或混合製成。

緩釋膠囊：是指在規定的釋放介質中緩慢地非恒速釋放藥物的膠囊劑。緩釋膠囊應符合《中國藥典》緩釋製劑（通則9013）的有關要求並應進行釋放度（《中國藥典》通則0931）檢查。

控釋膠囊：是指在規定的釋放介質中緩慢地恒速釋放藥物的膠囊劑。控釋膠囊應符合《中國藥典》控釋製劑（通則9013）的有關要求並應進行釋放度（《中國藥典》通則0931）檢查。

腸溶膠囊：是指用腸溶材料包衣的顆粒或小丸充填於膠囊而製成的硬膠囊，或用適宜的腸溶材料製備而得的硬膠囊或軟膠囊。腸溶膠囊不溶於胃液，但能在腸液中崩解或釋放活性成分。除另有規定外，腸溶膠囊應符合《中國藥典》遲釋製劑（通則通則9013）的有關要求並進行釋放度（《中國藥典》通則0931）檢查。

二、膠囊劑的特點

膠囊劑具有以下特定：①可掩蓋藥物的不良氣味，減少藥物的刺激性，便於服用；②與片劑、丸劑比較，在胃腸道中崩解與溶出快、吸收好、生物利用度高；③藥物充填於膠囊中，與光線、空氣和濕氣隔絕，可提高藥物穩定性；④製成不同釋藥速度和釋藥方式的膠囊劑，也可定時定位釋放藥物。

《中國藥典》規定膠囊劑的內容物不論是原料藥物還是輔料，均不應造成囊殼的變質。通常不宜製成膠囊劑的藥物：①藥物的水溶液或稀乙醇液，因可使膠囊壁溶化；②刺激性強的易溶性藥物，因其在胃中溶解後局部濃度過高而對胃黏膜產生較強刺激性；③易風化的藥物，可因失水使膠囊壁變軟；④吸濕性藥物，可因吸收膠囊壁的水分使其乾燥變脆。

三、硬膠囊的製備

硬膠囊的製造一般包括空膠囊的製備、藥物的填充、封口等工藝過程。

1. 空心膠囊的製備

1.1 原料：製備明膠空心膠囊的主要原料是膠囊用明膠。膠囊用明膠為動物的皮、骨、腱與韌帶中膠原蛋白不完全酸水解、鹼水解或酶降解後純化得到的製品，或為上述三種不同明膠製品的混合物。

膠囊用明膠應《中國藥典》規定的品質要求，包括性狀、鑒別、凍力強度、酸鹼度、透光率、電導率、亞硫酸鹽、過氧化物、乾燥失重、熾灼殘渣、鉻、重金屬、砷鹽、微生物限度等。

1.2 輔料：加入適當輔料，滿足製備和產品不同要求，保證囊殼質量。常用的有：①增塑劑，如甘油、山梨醇、羧甲基纖維素鈉等，可增加囊殼的堅韌性與可塑性；②增稠劑，如瓊脂可增加膠液的凝結力；③遮光劑，如二氧化鈦，可防止光對藥物的催化氧化，增加光敏性藥物的穩定性；④著色劑，如檸檬黃、胭脂紅等可增加美觀，便於識別；⑤防腐劑，如對羥基苯甲酸酯類，可防止膠液在製備及貯存過程中發生黴變；⑥增光劑，如十二烷基磺酸鈉，可增加囊殼的光澤；⑦芳香矯味劑，如乙基香草醛等，可調整膠囊劑的口感等。所用藥用輔料均應為藥典等國家標準收載的品種，並按品質標準檢驗檢查，符合規定。

1.3 空心膠囊的製備流程：溶膠→蘸膠製坯→乾燥→拔殼→截割→整理。空心膠囊的大量生產多由機械化或自動化生產線完成。空心膠囊上還可根據需要印字。製備環境溫度10～25℃，相對濕度35％～45％，空氣潔淨度應符合要求。

1.4 空心膠囊的規格和品質：空心膠囊呈圓筒狀，是由帽和體兩節套合的質硬且具有彈性的空囊，有透明、半透明、不透明不同。規格由大到小分為000、00、0、1、2、3、4、5號共8種，其容積分別為1.42、 0.95、 0.67、 0.48、 0.37、 0.27、 0.20、 0.13ml。根據需要可加大（長）或縮小處理。

《中國藥典》收載有明膠空心膠囊和腸溶明膠空心膠囊。

明膠空心膠囊是用膠囊用明膠加輔料製成的空心硬膠囊。明膠空心膠囊照《中國藥典》規定的品質要求規定的項目和檢查方法檢驗檢查，包括：性狀、鑒別、黏度、鬆緊度、脆碎度、崩解時限、亞硫酸鹽、對羥基苯甲酸酯類、氯乙醇、環氧乙烷、乾燥失重、熾灼殘渣、鉻、重金屬、微生物限度等，應符合規定。

腸溶明膠空心膠囊是用明膠加輔料和適宜的腸溶材料製成的空心硬膠囊。分為腸溶膠囊和結腸腸溶膠囊，分別照《中國藥典》崩解時限檢查法（通則0921）腸溶膠囊劑和結腸腸溶膠囊劑項下的方法檢查，應符合規定。腸溶明膠空心膠囊還應照《中國藥典》規定的品質要求規定的項目和檢查方法檢驗檢查，包括：性狀、鑒別、鬆緊度、亞硫酸鹽、對羥基苯甲酸酯類、氯乙醇、環氧乙烷、乾燥失重、熾灼殘渣、鉻、重金屬與微生物限度等，應符合規定。

2. 藥物的填充

2.1 空心膠囊的選擇：應先測定待填充物料的堆密度，然後根據應裝劑量計算其所佔容積，以選用恰好裝滿囊身的空心膠囊。因填充物料的粒度、密度、裝量等不同，其所佔的容積不同。實際使用可憑經驗並通過試裝來決定選擇適當規格大小的空心膠囊，如果沒有恰好合適的空心膠囊，可在藥物處理時根據所選空心膠囊的容積加入適量的稀釋劑，以減少裝量差異。一般常用0～3號。

2.2 藥物的處理：可根據藥物的性質、用藥劑量、空心膠囊的容積以及物料的流動性大小採用不同的處理方法：①小劑量原料藥物應用適宜的稀釋劑稀釋，並混合均勻；②麻醉藥、毒性藥細粉應加稀釋劑採用研配法混合均勻；③劑量較大的中藥飲片可部分或全部提取製成稠膏，再與其餘飲片細粉或適宜輔料混勻，乾燥後粉碎，混勻；④揮發油應先用吸收劑或方中其他藥物細粉吸收，或製成包合物或微囊；⑤易引濕或混合後發生共熔的藥物可酌加適量稀釋劑，混勻。

2.3 藥物填充：目前生產上常用半自動或全自動膠囊填充機填充。硬膠囊填充的原料藥物。

為了減少裝量差異，保證含量均勻度，確保成品品質，硬膠囊可以根據下列製劑技術製備不同形式內容物充填於空心膠囊中。①將原料藥物加適宜的輔料如稀釋劑、助流劑、崩解劑製為均勻粉末、顆粒或小片；②將普通小丸、速釋小丸、緩釋小丸、控釋小丸或腸溶小丸單獨填充或混合填充，必要時加入適量的空白小丸作填充劑；③將原料藥物粉末直接填充；④將原料藥物製成包合物、固體分散體、微囊或微球；⑤溶液、混懸液、乳狀液、等也可採用特製灌裝機填充於空心膠囊中，必要時密封。

3. 硬膠囊的封口

空膠囊有平口和鎖口兩種。目前使用較多的是鎖口膠囊，囊體、囊帽套合後即咬合鎖口，密封性較好，無須封口。平口膠囊藥物填充套合後，應使用與製備空心膠囊相同濃度的明膠液（或聚維酮、聚乙烯聚丙二醇共聚物的乙醇溶液等）封口，防止洩漏。硬膠囊封口後，必要時應進行除粉和拋光處理。

四、軟膠囊的製備

1. 軟膠囊的囊材

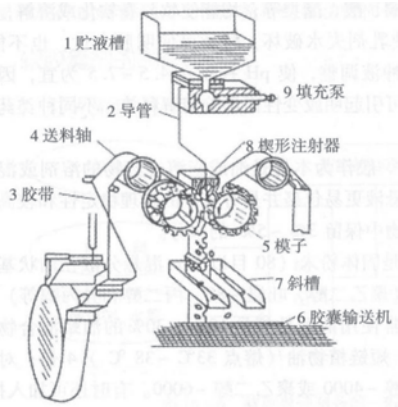
軟膠囊的囊材主要由膠料（膠囊用明膠、阿拉伯膠等）、增塑劑、附加劑（遮光劑、防腐劑、著色劑等輔料與硬膠囊相同）和水組成，溶解後加入其他輔料混勻後塗布於光滑的金屬（滾筒）表面製成軟膠片，軟膠片可塑性和彈性與膠料、增塑劑、水的比例密切相關，三者的比例通常為1.0：(0.4～0.6)：(1.0～1.6)。增塑劑用量過高則囊壁過軟，增塑劑用量過低則囊壁過硬。

2. 軟膠囊對填充物料的要求

軟膠囊可填充各種油類或對囊壁無溶解作用的藥物溶液或混懸液，也可充填固體藥物。填充物料為低分子量水溶性或揮發性有機物（如乙醇、丙酮、羧酸等）或充填藥物的含水量超過5%，會使軟膠囊溶解或軟化；醛類可使囊壁中明膠變性；O/W型乳劑會失水破壞，均不宜作為軟膠囊的填充物。填充藥物混懸液時，分散介質常用植物油或聚乙二醇400。油狀介質常用10%～30%的油蠟混合物作助懸劑，而非油狀介質則常用1%～15%聚乙二醇4000或聚乙二醇 6000，以保證藥物混懸均勻。必要時可加用抗氧劑、表面活性劑等附加劑。填充液的pH應控制在4.5～7.5之間，強酸性可導致明膠水解而洩漏，強鹼性可引起明膠變性而影響溶解釋放。填充固體藥物時，藥粉應過五號篩，並混合均勻。

3. 軟膠囊的製法

3.1 壓製法：生產上採用旋轉模壓法製備軟膠囊。根據囊材處方，將一定配比的原、輔料配成膠液，均勻塗布於光滑的金屬滾筒表面，通過雙向滾筒加熱出去大部分水分，使成厚薄均勻的膠片，兩膠片運送至轉動的雙向輪狀模之間，由於模子的擠壓使兩膠片前端封閉，定量填充泵將定量的藥液填充於前端封閉兩膠片間，輪狀模連續轉動將藥液封閉在雙向輪狀模間形成膠囊。模子凹陷的形狀決定了軟膠囊的外形，多為球狀或橢球形。自動旋轉製囊機製膠片（帶）和模壓過程見圖5-7。



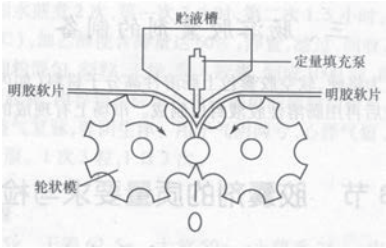


圖5-7　自動旋轉製囊機工作原理示意圖

3.2　滴製法：將保温的囊材膠液與填充藥液，分別由滴製機雙層滴頭的外層與內層以相應速度滴出，使定量的膠液將定量的藥液包裹，滴入與膠液不相混容的冷卻劑中，由於表面張力作用使之成為球形，並逐漸凝固而成軟膠囊。軟膠囊滴製法（膠丸）生產過程見圖5-8。

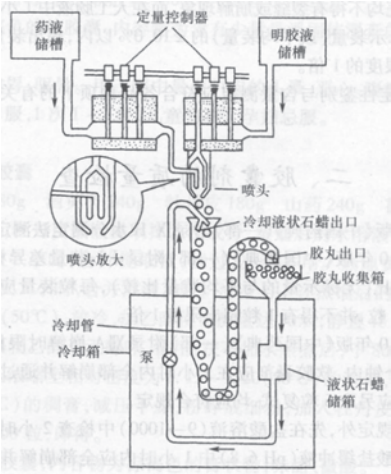


圖5-8　軟膠囊滴製法（膠丸）工作原理示意圖

除另有規定外，膠囊劑應密封貯存，其存放環境温度不高於30℃，適度應適宜，防止受潮、發黴、變質。

五、膠囊劑典型品種舉例

例1：八珍益母膠囊

【處方】

益母草 273g　黨參 68g　炒白术 68g　茯苓 68g　甘草 34g
當歸 137g　酒白芍 68g　川芎 68g　熟地黃 137g

【製法】

以上九味，茯苓22.5g與酒白芍粉碎成粗粉，備用；當歸、川芎、炒白术蒸餾提取揮發油，蒸餾後的水溶液另器收集；藥渣與其餘黨參等四味及剩餘茯苓加水煎煮二次，第一次2小時，第二次l.5小時，煎液濾過，濾液合併，與蒸餾後的水溶液合併，濃縮至相對密度為1.25～1. 30 (60℃)加入上述粗粉，攪勻，80～90℃烘乾，粉碎，加適量澱粉，過篩，混勻，用90％乙醇製顆粒，乾灼噴入上述揮發油，密封，裝入膠囊，製成1000粒，即得。

【功能與主治】

益氣養血，活血調經。用於氣血兩虛兼有血瘀所致的月經不調，症見月經週期錯後、行經量少，淋漓不淨、精神不振、肢體乏力。

【用法與用量】口服。一次3粒，一日3次。

【規格】每粒裝0.2g

【貯藏】密封。

例2：藿香正氣軟膠囊

【處方】

蒼术 195g　陳皮 195g　厚樸（薑製） 195g　白芷 293g
茯苓 293g　大腹皮 293g　生半夏 195g　甘草浸膏 24.4g
廣藿香油 1.95ml　紫蘇葉油 0.98ml

【製法】

以上十味，蒼术、陳皮、厚樸、白芷用乙醇提取二次，合併醇提取液，濃縮成清膏；茯苓、大腹皮加水煎煮二次，煎液濾過，濾液合併；生半夏用冷水浸泡，每8小時換水一次，泡至透心後，另加乾薑16.5g，加水煎煮二次，煎液濾過，濾液合併；合併二次濾液，濃縮後醇沉，取上清液濃縮成清膏；甘草浸膏打碎後水煮化開，醇沉，取上清液濃縮制成清膏；將上述各清膏合併，加入廣藿香油、紫蘇葉油與適量輔料，混勻，製成軟膠囊1000粒，即得。

【功能與主治】
解表化濕，理氣和中。用於外感風寒、內傷濕滯或夏傷暑濕所致的頭痛昏重、胸膈痞悶、脘腹脹痛、嘔吐泄瀉，見上述證候者。

【用法與用量】口服。一次2～4粒，一日2次。

【規格】每粒裝0.45g

【貯藏】密封，置陰涼乾燥處。

第八節　片劑

一、概述

1.　片劑的含義與特點

片劑是指原料藥或與適宜的輔料製成的圓形或異形的片狀固體製劑。主要供內服，亦有外用。

片劑的主要優點：①劑量準確，病人按片服用，片內藥物均勻、含量差異小；②品質穩定，因是固體劑型，且某些易氧化變質或潮解的藥物，可借助包衣或包合作用加以保護，水分、光線、空氣對其影響較小；③機械化生產，自動化程度高，產量大，成本低；易控製微生物限度；④服用、攜帶、貯運方便；⑤品種豐富，可滿足醫療、預防用藥的不同需求。

缺點在於：①製備或貯藏不當會影響片劑的崩解、吸收；②某些中藥片劑易引濕受潮；含揮發性成分的片劑，久貯其含量下降；③片劑製備多需加用賦形劑，且經壓製成型，其溶出度稍差於膠囊劑及散劑，有時可能影響其生物利用度；④昏迷病人和兒童不易吞服。

2.　片劑的分類

片劑以口服普通片為主，另有含片、舌下片、口腔貼片、咀嚼片、分散片、可溶片、泡騰片、陰道片、陰道泡騰片、緩釋片、控釋片、腸溶片與口崩片等。
按給藥途徑及其作用，片劑可分為以下主要類型：

2.1　口服片

口服片是指經口服，在胃腸道崩解、吸收而發揮局部或全身治療作用的片劑。應用最為廣泛。

（1）口服普通片：有素片和包衣片兩類。素片是指藥物與輔料混合後，經加工壓製而成的未包衣的片劑。在素片外包衣膜的片劑稱為包衣片。

（2）咀嚼片：是指於口腔中咀嚼後吞服的片劑。多用於維生素類及治療胃部疾患的藥物。如乾酵母、樂得胃片。咀嚼片一般應選擇甘露醇、山梨醇、蔗糖等水溶性輔料作填充劑和黏合劑。咀嚼片的硬度應適宜。

（3）分散片：是指在水中能迅速崩解並均勻分散的片劑。分散片中的藥物應是難溶性的，另加高效崩解劑及親水性高黏度溶脹輔料製成。分散片可加水分散後口服，也可將分散片含於口中吮服或吞服。

（4）可溶片：是指臨用前能溶解於水的非包衣片或薄膜包衣片劑。可溶片應溶解於水中，溶液可呈輕微乳光。可供口服、外用、含漱等用。

（5）泡騰片：是指含有碳酸氫鈉和有機酸，遇水可產生氣體而呈泡騰狀的片劑。有機酸一般用枸櫞酸、酒石酸、富馬酸等。泡騰片中的藥物應是易溶性的，加水產生氣泡後應能溶解。促使片劑快速崩解，藥物奏效迅速，生物利用度高。

（6）緩釋片：是指在規定的釋放介質中緩慢地非恒速釋放藥物的片劑。

（7）控釋片：是指在規定的釋放介質中緩慢地恒速釋放藥物的片劑。

（8）腸溶片：是指用腸溶性包衣材料進行包衣的片劑。為防止藥物在胃內分解失效、對胃的刺激或控製藥物在腸道內定位釋放，可對片劑包腸溶衣；為治療結腸部位疾病等，可對片劑包結腸定位腸溶衣。

（9）口崩片：是指在口腔中可快速崩解或溶解的片劑。

2.2 口腔用片

（1）含片：是指含於口腔中緩慢溶化產生局部或全身作用的片劑。含片中的藥物一般是易溶性的，主要起局部消炎、殺菌、收斂、止痛或局部麻醉等作用。

（2）舌下片：是指置於舌下能迅速溶化，藥物經舌下黏膜吸收發揮全身作用的片劑。舌下片中的藥物應易於直接吸收，主要適用於急症的治療。

（3）口腔貼片：是指粘貼於口腔，經黏膜吸收後起局部或全身作用的片劑。

2.3 外用片

（1）陰道片與陰道泡騰片：是指置於陰道內應用的片劑。陰道片和陰道泡騰片的形狀應易置於陰道內，可借助器具將陰道片送入陰道。陰道片在陰道內應易溶化、溶散或融化、崩解並釋放藥物，主要起局部消炎殺菌作用，也可給予性激素類藥物。具有局部刺激性的藥物，不得製成陰道片。

（2）其他：可溶片臨用前溶解於水，也可供外用、含漱或滴眼等。如複方硼砂漱口片、白內停片等。

3. 中藥片劑的類型

根據原料及製法特徵，中藥片劑可分為三種類型：

3.1 全浸膏片：是指將處方全部飲片提取製得的浸膏製成的片劑。如通塞脈片等。

3.2 半浸膏片：是指將處方部分飲片細粉與其餘藥料製得的稠膏混合製成的片劑。如銀翹解毒片等。

3.3 全粉末片：是指將處方中全部飲片粉碎成細粉，加適宜輔料製成的片劑。如參茸片等。

二、片劑的輔料

片劑輔料是指片劑中除主藥以外的一切附加物料的總稱，亦稱片劑賦形劑。製片時加用輔料的目的在於確保壓片物料的流動性、潤滑性、可壓性及其成品的崩解性等。輔料品種或用量選用不當，不但可能影響製片過程，而且對片劑的品質、穩定性及其療效的發揮均有一定甚至重要影響。片劑輔料必須具有較好的物理和化學穩定性，能與主藥及其他輔料相互配伍，不影響主藥的溶出、吸收和含量測定，對人體無害，且價廉易得。

按用途，片劑輔料可分為稀釋劑與吸收劑、濕潤劑與黏合劑、崩解劑和潤滑劑。

1. 稀釋劑與吸收劑

稀釋劑與吸收劑統稱為填充劑。前者適用於主藥劑量小於0.1g，或浸膏黏性太大，或含浸膏量多而製片困難者；後者適用於原料藥（含中間體）中含有較多揮發油、脂肪油或其他液體，而需製片者。以下常用品種，有些兼有黏合和崩解作用。

1.1 澱粉：是葡萄糖的聚合物，由直鏈澱粉（以α-1，4苷鍵連接的葡萄糖單元）和支鏈澱粉（α-1，6苷鍵連接由D-葡萄糖聚合而成的分支狀澱粉）組成的白色細粉；性質穩定，能與大多數藥物配伍；不溶於冷水和乙醇，在水中加熱到62～72℃可糊化；遇水膨脹，但遇酸或鹼在潮濕狀態及加熱時逐漸水解而失去膨脹作用；一般含12%～15%的水分而不潮解。本品價廉易得，是片劑最常用的稀釋劑、吸收劑和崩解劑。澱粉種類較多，其中以玉米澱粉最為常用，馬鈴薯澱粉亦可選用。

澱粉的可壓性較差，使用量不宜太大。必要時可與適量黏合力較強的糊精、糖粉合用，以改善其可壓性。中藥天花粉、淮山藥、浙貝母等含澱粉較多，粉碎成細粉加入，兼有稀釋劑、吸收劑和崩解劑的作用。

1.2 糊精：是澱粉水解的中間產物，為白色（白糊精）或微黃色（黃糊精）細粉；不溶於醇，微溶於水，能溶於熱水，水溶液煮沸呈膠漿狀，放冷黏度增加。糊精常與澱粉配合用作片劑或膠囊劑的稀釋，但不宜作為速溶片的填充劑。此外，糊精漿（多與澱粉漿配合）可作為片劑黏合劑，因其主要使粉粒表面黏合，故纖維性大及彈性強的中藥製片不很適用。糊精用量較多時宜選用乙醇為潤濕劑，以免顆粒過硬。糊精也可用作液體藥劑的增黏劑或固體製劑的乾燥黏合劑。應注意糊精對某些藥物的含量測定有干擾。

1.3 預膠化澱粉：是澱粉經物理方法加工，改善其流動性和可壓性而製得為白色或類白色粉末；微溶於冷水，不溶於有機溶劑；有良好的可壓性、流動性和自身潤滑性，並兼有黏合和崩解性能。製成的片劑硬度、崩解性均較好，尤適於粉末直接壓片，但應控制潤滑劑硬脂酸鎂的用量在0.5%以內，以免產生軟化效應。

1.4 糖粉：為蔗糖粉碎而成的白色細粉，味甜，易溶於水，易吸潮結塊。本品為片劑優良的稀釋劑，兼有矯味和黏合作用。多用於口含片、咀嚼片及纖維性或質地疏鬆的中藥製片。糖粉常與澱粉、糊精配合使用。糖粉具引濕性，用量過多會使製粒、壓片困難，久貯使片劑硬度增加；酸性或強鹼性藥物能促使蔗糖轉化，增加其引濕性，故不宜配伍使用。

1.5 乳糖：為白色結晶性粉末，略帶甜味；易溶於水，無引濕性；具良好的流動性、可壓性；性質隱定，可與大多數藥物配伍。乳糖是優良的填充劑，製成的片劑光潔、美觀，硬度適宜，釋放藥物較快，較少影響主藥的含量測定，久貯不延長片劑的崩解時限，尤其適用於引濕性藥物。噴霧乾燥乳糖可選作粉末直接壓片輔料。但本品價格較高，可用澱粉：糊精：糖粉（7:1:1)混合物替代。

1.6 甘露醇：為白色結晶性粉末，清涼味甜，易溶於水；無引濕性，可壓性好，是口含片的主要稀釋劑和矯味劑，亦可作為咀嚼片的填充劑和黏合劑。

1.7 硫酸鈣二水物：為白色或微黃色粉末，不溶於水，無引濕性，性質穩定，可與大多數藥物配伍。對油類有較強的吸收能力，並能降低藥物的引濕性，常作為稀釋劑和揮發油的吸收劑。硫酸鈣半水物遇水易固化硬結，不宜選用。使用二水物以濕法製粒壓片時，濕粒乾燥溫度應控制在70℃以下，以免溫度過高失去1個分子以上的結晶水後，遇水硬結。據報導，本品可影響槲皮素的吸收。

1.8 磷酸氫鈣：為白色細微粉末或晶體，具有水不溶性、無引濕性的持點，且穩定性、流動性較好。磷酸鈣與其性狀相似，兩者均為中藥浸出物、油類及含油浸膏的良好吸收劑，並有減輕藥物引濕性的作用。

1.9 其他：微粉矽膠、氧化鎂、碳酸鈣、碳酸鎂等均可作為吸收劑，尤適於含揮發油和脂肪油較多的中藥製片。其用量應視藥料中含油量而定，一般為10%左右。其中微粉矽膠製成的顆粒有很好的流動性和可壓性，也可用於粉末直接壓片的助流劑和崩解劑。

2. 潤濕劑與黏合劑

潤濕劑與黏合劑在製片中具有使固體粉末黏結成型的作用。本身無黏性，但能潤濕並誘發藥粉黏性的液體，稱為潤濕劑。適用於具有一定黏性的藥料製粒壓片。本身具有黏性，能增加藥粉間的黏合作用，以利於製粒和壓片的輔料，稱為黏合劑。適用於沒有黏性或黏性不足的藥料製粒壓片。黏合劑有固體和液體兩種類型，一般液體黏合劑的黏性較大，固體黏合劑（也稱“乾燥黏合劑”）往往兼有稀釋劑作用。潤濕劑和黏合劑品種及其用量的正確選用十分重要，不僅關係到片劑的成型過程，而且影響到片劑中有效成分的溶出及其療效。常用的潤濕劑與黏合劑有以下品種。

2.1 水：凡藥料本身具有一定黏性，用水潤濕即能黏結成粒，可選用水為潤濕劑。一般應使用製藥純水（蒸餾水、去離子水等），採用噴霧法加入，使其均勻分散。不耐熱、易溶於水或易水解的藥物則不宜採用。

2.2 乙醇：凡藥物具有黏性，但遇水後黏性過強而不易製粒；或遇水受熱易變質；或藥物易溶於水難以製粒；或乾燥後顆粒過硬，影響片劑品質者，均可選用不同濃度的乙醇作為潤濕劑。中藥浸膏粉、半浸膏粉等製粒常使用乙醇作潤濕劑，使用大量澱粉、糊精或糖粉作輔料者亦常用乙醇作潤濕劑。常用濃度為30%-70%或更高。乙醇濃度愈高，粉料被潤濕後黏性愈小。藥料水溶性大、黏性大、氣溫高時，乙醇濃度應高些。反之，其濃度可稍低。生產中應注意防火、防爆。

2.3 澱粉漿（糊）：為最常用的黏合劑。是由澱粉加水在70℃左右糊化製成的稠厚膠體，放冷後呈膠凍狀。一般濃度為8%～15%，以10%最為常用，實際使用濃度應根據原、輔料的性質及顆粒的鬆緊要求而定。本品適用於對濕熱穩定，而且藥物本身不太鬆散的品種，尤適用於可溶性藥物較多的處方。

2.4 糖漿：為蔗糖的水溶液，其黏合力強，適用於纖維性強、彈性大以及質地疏鬆的中藥製片。使用濃度多為50%-70%，常與澱粉漿或膠漿混合使用。不宜用於酸、鹼性較強的藥物，以免產生轉化糖而增加引濕性，不利製片。

液狀葡萄糖、飴糖、煉蜜都具有較強的黏性，適用的藥物範圍與糖漿類似，但均具一定引濕性，應控制用量。

2.5 膠漿類：為黏性很強的一類黏合劑，適用於可壓性差，易鬆片或硬度要求大的片劑。使用時應注意濃度和用量，若濃度過高、用量過大會影響片劑的崩解和藥物的溶出，同時膠液應保溫，以免膠凝。其中常用的阿拉伯膠漿和明膠漿主要用於口含片及輕質或易失去結晶水的藥物。既溶於水又溶於乙醇的聚維酮(PVP)根據其分子量大小有不同規格，最常用的型號是K30（分子量約6萬），其水溶液適用作咀嚼片黏合劑；其乾粉可作為直接壓片的乾燥黏合劑，能增加疏水性藥物的親水性，有利片劑崩解；其無水乙醇溶液可用於泡騰片的酸、鹼粉末混合製粒，不會發生酸、鹼反應；其乙醇溶液適用於對濕熱敏感的藥物製粒；而5%～10% PVP水溶液是噴霧乾燥製粒時的良好黏合劑，尤適用於作為咀嚼片的黏合劑。

2.6 微晶纖維素：為纖維素部分水解而成的聚合度較小的白色針狀微晶，市場上售賣型號較多，其中PH-101型較為常用。微晶纖維素不溶於水、稀酸及有機溶劑中；具快速崩解性、較好流動性；可壓性好，壓片時粒子間借氫鍵而結合；有較大的容納量。可作片劑的黏合劑、崩解劑、助流劑和稀釋劑，可用於粉末直接壓片。因具吸濕潮解性，故不宜用於包衣片及某些遇水不穩定的藥物。

2.7 纖維素衍生物：羧甲基纖維素鈉（CMC-Na），羥丙基甲基纖維素（HPMC）和低取代羥丙基纖維素（L-HPC）均可作黏合劑，且都兼有崩解作用。這類化合物的聚合度和取代度不同，其黏度等性質亦不同，應恰當選擇。其中乙基纖維素廣泛用於緩釋製劑的輔料，其乙醇溶可作為對水敏感藥物片劑的黏合劑。

3. 崩解劑

崩解劑是指能促使片劑在胃腸液中迅速崩解成小粒子而更利於藥物溶出的輔料。除口含片、舌下片、緩釋片、咀嚼片等外，一般片劑均需加用崩解劑。中藥半浸膏片因含有中藥飲片細粉，其本身遇水後能緩緩崩解，故一般可不另加崩解劑。

3.1 片劑的崩解機制：片劑的崩解機理與所用崩解劑及所含藥物的性質有關，主要有以下幾點：

（1）毛細管作用：崩解劑在片中形成許多易被水潤濕的毛細管通道，且在水性介質中呈現較低的介面張力，當片劑與胃腸液接觸後，水即從這些親水性通道進入片劑內部，使片劑潤濕而崩解。澱粉及其衍生物、纖維素衍生物的崩解作用多與此相關。

（2）膨脹作用：片劑中的崩解劑吸水後，因其自身充分膨脹而體積顯著增大，促使片劑的結合力瓦解而崩散。崩解劑膨脹能力大小可以其膨脹率為評價指標，膨脹率越大崩解效果越好。羧甲基澱粉鈉吸水後的膨脹率達原體積的300倍，其崩解作用十分顯著。某些藥物因溶解時產熱而使片劑中殘存的空氣膨脹，對促進片劑崩解也有一定作用。

（3）產氣作用：泡騰崩解劑遇水產生氣體，借助氣體的膨脹而使片劑崩解。

（4）其他作用：可溶性原、輔料遇水溶解使片劑崩解或蝕解；表面活性劑因能改善顆粒的潤濕性，而促進崩解；輔料中加用了相應的酶（如澱粉與澱粉酶，纖維素與纖維素酶等），因酶解作用也有利崩解。

3.2 片劑常用的崩解劑

（1）乾燥澱粉：為最常用的傳統崩解劑，是由約20%直鏈澱粉和80%支鏈澱粉組成的葡萄糖聚合物的混合物。崩解機理主要因其毛細管作用及其吸水膨脹性。本品較適用於不溶性或微溶性藥物的片劑，對易溶性藥物片劑的崩解作用較差。用前應100℃乾燥，使含水量低於8%，用量一般為乾顆粒的5%～20%。因澱粉的可壓性較差，遇濕受熱易糊化，若用量過多、濕粒乾燥溫度過高，將影響成品的硬度和崩解度。

（2）羧甲基澱粉鈉（CMS-Na)：又稱乙醇酸鈉澱粉，為聚α-葡萄糖的羧甲基醚，是白色至類白色粉末；能分散於水，形成凝膠；醇中溶解度約2%，不溶於其他有機溶劑；在水中的體積能膨脹300倍，是優良的崩解劑；且具有良好的流動性和可壓性，可作為直接壓片的乾燥黏合劑；適用於可溶性和不溶性藥物；一般採用外加法，用量一般為片重的2%～6%。

（3）低取代羥丙基纖維素（L-HPC）：為白色或類白色結晶性粉末，比表面和孔隙率大，吸水性強且速度快，吸水膨脹度達500%-700%，崩解作用好。因其與藥料粉粒間有較大的鑲嵌作用，故同時具有一定的黏結性，有利成型和提高片劑的硬度。

此外，羥丙基澱粉、微晶纖維素、交聯聚維酮（PVPP)、海藻酸鈉等也都是良好的崩解劑。

（4）泡騰崩解劑：為碳酸氫鈉（或碳酸鈉）與有機酸（枸櫞酸或酒石酸等）組成的崩解劑，遇水產生二氧化碳氣體而使片劑崩解。本品可用於泡騰片、陰道泡騰片等，如外用避孕片。

（5）崩解輔助劑：能增加藥物的潤濕性，促進水分向片內滲透，而加速疏水性或不溶性藥物片劑崩解。常用品種有聚山梨酯80、月桂醇硫酸鈉等表面活性劑，宜與澱粉混合使用。

3.3 片劑崩解劑的加入方法，主要有以下幾種：

（1）內加法：將崩解劑與主藥等混合後製粒，崩解作用起自顆粒內部，一經崩解便成粉粒，有利藥物成分溶出。但由於澱粉在製粒中已接觸濕和熱，因此崩解作用不強。

（2）外加法：將崩解劑混勻於整粒後的乾顆粒中壓片，崩解作用起自顆粒之間，崩解速度較快。但因顆粒內無崩解劑，故不易崩解成粉粒。若用量太大，可因細粉量過多導致壓片困難或片重差異大。必要時可將澱粉製成空白顆粒與藥物顆粒混勻後壓片。

（3）內、外加結合法：即將用量約50%　～75％的崩解劑內加製粒，其餘外加在乾顆粒中，當片劑遇水時首先崩解成顆粒，顆粒繼續崩解成細粉，藥物成分溶出較快。

（4）特殊加入法：①泡騰崩解劑酸、鹼性組分應分別與處方藥料或其他輔料製成乾顆粒後，臨壓片時混勻。在生產和貯存過程中，要嚴格控製水分，避免與潮氣接觸。②表面活性劑的加入，一般製成醇溶液噴於乾顆粒上，密閉滲吸；或製粒時溶於黏合劑內；或與崩解劑混勻後加於乾顆粒中。

4. 潤滑劑

壓片前必須加入的能增加顆粒（或粉末）流動性，減少顆粒（或粉末）與沖模內摩擦力，具有潤滑作用的物料稱為潤滑劑。

4.1 硬脂酸鎂：為白色細膩粉末。潤滑性強，附著性好，但助流性差；具疏水性，用量大會影響片劑崩解，或產生裂片。用量一般為乾顆粒的0.3%～1%。硬脂酸鎂呈弱鹼性，某些維生素及有機鹼鹽等遇鹼不穩定的藥物不宜使用。

此外，硬脂酸、硬脂酸鋅和硬脂酸鈣也可用作潤滑劑，其中硬脂酸鋅多用於粉末直接壓片。

4.2 滑石粉：為白色結晶性粉末，其成分為含水矽酸鎂。不溶於水，但具親水性；助流性、抗黏著性良好，但附著性較差。多與硬脂酸鎂等聯合應用，用量一般為2%～3%。

4.3 聚乙二醇(PEG）：常用PEG4000或PEG6000，為水溶性潤滑劑，適用於可溶片或泡騰片，用量為1%～4%。

4.4 月桂醇硫酸鎂（鈉）：為水溶性表面活性劑，具良好潤滑作用，可改善片劑的崩解和藥物的溶出，並能增強片劑的機械強度。用量約為1%～3%。

4.5 微粉矽膠：為輕質白色無定形粉末，不溶於水，但親水性強；比表面積大（達100～350m^2/g），有良好的流動性、可壓性和附著性。為粉末直接壓片優良的助流劑、潤滑劑、抗粘附劑、吸收劑。用量為0.15%～3%。

三、中藥片劑的製備

中藥片劑的製法可分為製粒壓片法和粉末直接壓片法，目前以製粒壓片法最為常用。製粒壓片法又可分為濕製顆粒壓片法和乾製顆粒壓片法，目前生產上以濕製顆粒壓片法更為普遍。

1. 濕製顆粒壓片法

1.1 工藝流程

處方中藥飲片 —潔淨、炮製 / 粉碎、提取→ [全部粉末 / 部分粉末加稠浸膏 / 全浸膏 / 提純物] —(加輔料)→ 混合 —潤濕劑 / 或黏合劑→ 製飲材

製顆粒 → 乾燥 —質檢→ 整粒 —潤滑劑 (崩解劑)→ 壓片 → (包衣) → 質檢 → 包裝

1.2 中藥原料的處理

（1）中藥原料處理的目的：①保留有效成分的同時，去除無效成分，縮小體積，減少服用劑量，②提高產品穩定性；③方便操作，利於成型；④選取處方中部分藥料作為輔料。

（2）中藥原料處理的一般原則：①含水溶性有效成分，或含纖維較多、黏性較大、質地泡鬆或堅硬的飲片，以水煎煮，濃縮成稠膏。必要時採用高速離心或加乙醇處理等純化方法去除雜質，再製成稠膏或乾浸膏，或經噴霧乾燥製成細粉；②含澱粉較多的飲片、貴重藥、毒性藥、樹脂類藥及受熱有效成分易破壞的飲片等，一般粉碎成100目左右細粉，用適當方法滅菌後備用；③含揮發性成分較多的飲片宜用雙提法，先提取揮發性成分備用，藥渣再與餘藥加水煎煮，並與蒸餾後藥液共製成稠膏或乾浸膏粉；④含脂溶性有效部位的飲片，可用適宜濃度的乙醇或其他溶劑以適當的方法提取，再濃縮成稠膏；⑤有效成分明確的飲片採用特定的方法和溶劑提取後製片。

1.3 製軟材、製顆粒

（1）製顆粒的目的：壓片物料的流動性、可壓性和潤滑性關係到壓片過程的順利與否和片劑品質的好壞。物料的流動性與其休止角相關，休止角小流動性好，而顆粒狀藥料的休止角小於粉料，故一般需製成顆粒後壓片。製顆粒壓片的目的在於：①增加物料的流動性，減少片重差異，使片重和含量準確；②避免粉末分層，保證片劑含量均勻；③減少細粉吸附和容存的空氣，④避免片劑鬆裂；避免細粉飛揚及黏沖、拉模等現象。

（2）製顆粒的方法：濕法製粒首先要製軟材，掌握好軟材的黏度和乾濕度，才能製得鬆緊適度、大小均勻的顆粒。應根據藥料的性質和要求選用輔料，潤濕劑或黏合劑的用量應以能製成適宜軟材的最少用量為好。一般當原、輔料質地疏鬆，在水中溶解度小及黏性較差時，黏合劑的用量宜酌情增加。當原、輔料中含澱粉、糖粉、糊精較多或藥物成分對熱不穩定時，混合時黏合劑溫度不宜過高。藥料與輔料混合攪拌的時間應適當，一般時間越長，軟材越黏軟，尤其以高濃度乙醇為潤濕劑時，可能影響製粒，且製得的乾顆粒較硬。製粒用篩網規格的選擇要根據片重及片徑來確定。

不同操作的製粒：中藥片劑製顆粒目前生產上應用較多的仍是擠出製粒法，即將藥料加適宜黏合劑（或潤濕劑或稠膏等）混勻製成適宜的軟材，經擠壓通過篩網或篩板的製粒方法。生產採用搖擺式或旋轉式製粒機。

不同類別藥料的製粒：

①**全粉末製粒：**是將處方全部藥料粉碎成細粉，與適宜適量黏合劑（或潤濕劑）混勻後製軟材製顆粒。應根據藥料的性質選用賦形劑，若處方含有較多礦物性、纖維性藥料應選用黏性較強的黏合劑；若處方含有較多黏性藥料，則應選用不同濃度的乙醇或水為潤濕劑。藥料粉碎時，不得隨意丟棄難粉碎部分，以防處方劑量改變或藥效降低。同時應注意藥粉的滅菌，以確保片劑衛生達標。此類型僅適用於劑量小的處方，一般性藥材不宜全粉製粒壓片。

②**半浸膏製：**是將處方中部分飲片粉碎成細粉，其餘藥材提取製成稠膏，將膏、粉混勻後製軟材製顆粒。若混合後黏性適中可直接製軟材製顆粒；若混合後黏性不足，則加適量黏合劑製粒（較少見）；若混合後黏性過大，可將膏、粉混合後乾燥，粉碎成細粉，再加潤濕劑製軟材製顆粒（較常用）。此法中稠膏兼具黏合劑作用，飲片細粉多有崩解作用，體現了中藥製劑“藥輔合一”的原則。應根據藥材性質及其出膏率和稠膏黏度等確定膏、粉比例，粉碎藥料大多為處方量的10%～30%。此類型應用較廣，適用於大多數片劑顆粒的製備。

③**全浸膏製粒：**是將處方中全部飲片提取製成乾浸膏後，繼而粉碎製成乾浸膏粉，以適宜濃度的乙醇為潤濕劑製軟材製顆粒（浸膏粉黏性愈大乙醇濃度應越高，以噴霧法加入為好），或用製擠製粒機製成乾顆粒；或將乾浸膏（黏性適中，吸濕性不強的乾浸膏）直接粉碎成40目左右的顆粒；或將處方藥料提取製成適宜密度的藥液後以噴霧乾燥法製粒。

1.4 濕顆粒的乾燥

濕顆粒製成後應及時乾燥，乾燥溫度應適宜，一般為60～80℃。對熱穩定的藥物，乾燥溫度可提高至80～100℃，以縮短乾燥時間。含揮發性或遇熱不穩定成分（如揮發油及苷類成分等）濕顆粒的乾燥應控製在60℃以下。溫度過高可使顆粒中含有的澱粉粒糊化，影響片劑的崩解度，並可使含浸膏的顆粒軟化結塊。顆粒乾燥的程度可以含水量控製，但不同品種差異較大。含水量過高壓片時會產生粘沖現象，含水量過低則易出現頂裂現象。

1.5 乾顆粒的品質要求

（1）主藥含量：製定乾顆粒的內控品質標準，其有效成分含量，應使製成的片劑成品含量，符合規定。

（2）含水量：顆粒中含有一定量的水分有助於壓片成型，顆粒過於乾燥不利於壓片，含水量太高則容易粘沖，成品容易發黴。壓片用乾顆粒的含水量，不同品種多有差異，應通過試驗確定其最佳含水量標準。中藥乾顆粒的含水量一般為3％～5%，化學藥乾顆粒的含水量多為1％～3%。顆粒的含水量測定可採用紅外線快速水分測定儀或隧道式水分測定儀。

（3）鬆緊度：乾顆粒鬆緊以手指輕捻能碎成有粗糙感的細粉為宜。顆粒過硬壓片易產生麻面；疏鬆顆粒易碎成細粉，壓片時易產生頂裂或鬆片。

（4）顆粒大小及粒度：壓片用顆粒的大小和粗細顆粒的比例與藥物性質、片重、片徑、片形及壓片機械性能等有關。一般小片必須用小顆粒，大片可用較大顆粒。乾顆粒中應含有一定比例不同粒度的顆粒，一般乾顆粒中20～30目的顆粒以20% ～40％為宜，且無細於100目的細粉。若粒度差異過大或粗粒過多則易造成片重差異超限，而產生鬆片、裂片及粘沖等現象可能與細粉過多有關。

1.6 壓片前乾顆粒的處理

（1）整粒：指將乾顆粒再次過篩，使其中條、塊狀物分散成均勻乾粒的操作。整粒所用篩網的規格一般與製濕粒時相同，常用二號篩。若顆粒較疏鬆，應選用孔徑稍大的篩網及搖擺式製粒機整粒；若顆粒較粗硬，應選用孔徑稍小的篩網及旋轉式製粒機整粒。

（2）加揮發油或揮發性藥物：處方中含有的或製備時提取的揮發油，必要時先加少量乙醇溶解稀釋後，噴霧加於整粒時從乾顆粒中篩出的部分細粉上，混勻後再與其餘顆粒混勻。薄荷腦、冰片、丹皮酚等揮發性固體藥物，應先用適量乙醇溶解後，同上法噴霧加於顆粒上並混勻。已加揮發性成分的乾顆粒應立即置於有蓋容器內，密閉貯放數小時，使揮發性成分在顆粒中滲透均勻，以免由於揮發油吸附於顆粒表面，壓片時產生裂片。若揮發油含量較多（一般超過0.6%）時，常加用適量吸收劑將油吸收後，再混勻壓片。若將揮發油微囊化或製成β-環糊精包合物加入，則既便於製粒壓片又可減少揮發性成分的損失。

（3）加潤滑劑與崩解劑：潤滑劑多在整粒後篩入乾顆粒中混勻。如需加用崩解劑，應先行乾燥過篩，在整粒時加入乾顆粒中充分混勻，且壓片前應密閉防潮。

1.7 壓片

（1）片重計算：試製過程中，若處方藥料的片數與片重未定時，可按下式計算片重：

$$\text{單服顆粒重} = \frac{\text{干顆粒總重量g}}{\text{單服次數}} \qquad \text{片重} = \frac{\text{單服顆粒重g}}{\text{單服次數}}$$

若處方藥料應製成的片數確定時，則壓片物料總重量（乾顆粒重+壓片前加入的輔料重量）應等於片數×片重，可按下式計算：

$$\text{片重(g)} = \frac{\text{(干顆粒重+壓片前加入的輔導料重量)g}}{\text{應壓片數}}$$

若每片主藥含量明確時，可先測定顆粒中主藥含量，再計算片重：

$$\text{片重} = \frac{\text{每片主葯含量(標示量)}}{\text{干顆粒中主葯的實測百分含量}}$$

（2）壓片：生產上多用旋轉式多衝壓片機。旋轉式多衝壓片機有多種型號，可按產能選用。片劑的形狀與大小取決於沖頭和模圈的形狀與大小。除壓製異形片（如菱形，橢圓形）外，通常為圓形。圓形沖頭有不同的弧度，深弧度的一般用於包糖衣的雙凸片的壓製。沖頭上可刻有藥品的名稱或主藥含量，使片劑便於識別。一般沖頭的直徑隨片重而定，一般常用者在6.5mm～12.5mm。壓片前應調節好片重和壓力，試壓後，檢查片劑是否符合品質標準的要求，試驗出合格的片劑成品後，再行正式壓片生產。壓片生產過程中應隨時注意監控片劑的品質，如外觀，片重差異、崩解度等。如發現異常立即停車調整，直到正常為止。

2. 乾製顆粒壓片法

2.1 滾壓法

將粉狀藥料與乾燥黏合劑等輔料混合均勻後，通過滾壓機壓成所需硬度的薄片，再通過製粒機碎成所需大小的顆粒，加潤滑劑即可壓片。該法的優點在於薄片的厚度較易控制，硬度亦較均勻，壓成的片劑無鬆片現象。新型乾壓造粒機集滾壓、碾碎、整粒於一體，既簡化了工藝，又提高了顆粒的品質。但有時製成的顆粒過硬，影響片劑崩解。

2.2 直接篩選法

將乾浸膏直接粉碎成適宜大小的顆粒，或將某些具有良好流動性和可壓性的結晶性藥物，篩選成適宜大小的顆粒，必要時進行乾燥，酌加潤滑劑或崩解劑，即可進行壓片。因對物料的性質、晶型和大小等均有特定要求，故能採用該法的藥物為數較少。

2.3 融合法

將藥物與低熔點熔合劑（如聚乙二醇、硬脂酸等）及其他輔料一同加熱、攪拌，熔合劑熔融使粉料粘結，趁熱製粒，冷後即得。可用於速釋、緩釋、腸溶及易揮發成分顆粒的製備。本法簡便且無需顆粒乾燥，尤適於對濕、熱敏感藥物或晶型易改變藥物固體分散體顆粒的製備。

此外，重壓法（又稱壓片法）也可用於乾法製粒，因需用重型壓片機而且原料損耗較大，現已少用。

3. 粉末直接壓片法

3.1 改善壓片物料性能

為改善壓片物料性能，常添加適宜適量可壓性和流動性好的輔料。當主藥劑量較小時，可選用較大量適宜輔料來彌補原料藥粉這方面的不足。若藥物劑量較大，如加用少量輔料即有良好的可壓性和流動性，可以直接壓片。若藥物劑量較大，可壓性和流動性又不好時，可考慮採用適宜方法（噴霧乾燥法、重結晶法等）改變藥粉的物理性狀（如結晶形狀、粒子大小及其分佈），也可能有利於直接壓片。

用於直接壓片的輔料，應有較大的藥粉容納量，即與較多的藥粉配合也不影響其流動性和可壓性，且能均勻混合，也不影響主藥的溶出度和生物利用度。粉末直接壓片常選用的輔料有：微晶纖維素、噴霧乾燥乳糖、微粉矽膠、可壓性澱粉等。

3.2 改進壓片機增加配套裝置

全粉末直接壓片時，加料斗內粉末易形成洞隙或出現流動時快時慢現象，以致片重差異超限，可在加料斗上加裝電磁振盪器等裝置。粉末藥料中的空氣較顆粒多，壓片時容易產生頂裂，可通過適當加大壓力，或減慢車速，使受壓時間延長，或在壓片機上增裝預壓裝置，經預壓後再壓成片（分次加壓壓片機）等方法，以利於粉末中空氣的排出，減少裂片。為防止藥粉飛揚和漏粉，宜採用自動密閉加料裝置，並可安裝吸粉器加以回收。

四、壓片過程中可能發生的問題及解決辦法

壓片過程中，因藥料性質，顆粒鬆緊、大小、含水量，環境的溫、濕度，壓片機性能等原因，可能發生鬆片、粘沖、崩解遲緩、片重差異超限等問題，從而影響壓片操作和片劑品質，應及時分析查找原因，對症處理解決。

1. 鬆片

片劑硬度不夠，即將其置中指和食指間，用拇指輕壓就碎裂的現象稱為鬆片。其產生原因和解決辦法為：

1.1 潤濕劑或黏合劑品種不當或用量不足，導致壓片物料細粉過多；含纖維、角質類、礦物類藥量多，缺乏黏性或具彈性，致顆粒鬆散不易壓片；顆粒疏鬆，流動性差，致填充量不足而產生鬆片。可加入乾燥黏合劑，或另選黏性較強的黏合劑或適當增加其用量重新製粒。

1.2 藥料中含揮發油、脂肪油等成分較多，易引起鬆片。若為無效成分，可用壓榨法或脱脂法去油。若為有效成分，可加適宜的吸收劑吸收，也可製成微囊或包合物備用。

1.3 製劑工藝不當，如藥液濃縮時溫度過高，使部分浸膏炭化，降低了黏性，或浸膏粉細度不夠，致黏性不足等，可採用新技術改進製劑工藝。如顆粒過乾，壓片時彈性變形大，壓成的片子硬度差，可採用相應方法，調控顆粒中的含水量。

1.4 壓片時壓力過小或車速過快，受壓時間過短常引起鬆片，可適當增大壓力，減慢車速。如因磨損沖頭長短差異，沖頭短則模孔中顆粒所受壓力變小，或下沖下降不靈活致模孔中顆粒填充不足，也會產生鬆片。應更換沖頭。

1.5 片劑露置過久，吸濕膨脹而鬆片。應在乾燥、密閉條件下保存。

2. 裂片

片劑受到震動或經放置後，從腰間開裂或頂部脫落一層，稱裂片。其產生原因及解決辦法為：

2.1 壓片物料細粉過多，或顆粒過粗、過細；原料為針、片狀結晶，且結晶過大，黏合劑未進入晶體內部引起裂片。可採用與鬆片相同的處理方法。

2.2 顆粒中含油類成分或纖維成分較多時易引起裂片，可加用吸收劑或糖粉克服。

2.3 顆粒過乾或藥物失去結晶水過多引起裂片，可噴灑適量稀乙醇濕潤，或與適量含水量較高的顆粒摻勻後壓片。

2.4 壓片時壓力過大，或車速過快，顆粒中空氣未逸出造成裂片，可調節壓力或減慢車速。

2.5 沖模不合要求，如沖頭摩損向內卷邊，或上沖與模圈不吻合，壓力不均勻，使片劑部分受壓過大而造成頂裂。可更換沖模。

3. 粘沖

壓片時，因沖頭和模圈上黏著細粉，致使片劑表面不光、不平或有凹痕，稱為粘沖。其產生原因及解決辦法為：

3.1 顆粒含水量過高，或藥物易吸濕，室內溫度、濕度過高均易產生粘沖。應重新乾燥顆粒，車間保持一定溫、濕度。

3.2 潤滑劑用量不足或分佈不均勻，應增加用量，並充分混合。

3.3 沖模表面粗糙或有缺損；沖頭刻字（線）太深，或沖頭表面不潔淨。應更換沖模，並擦淨沖頭表面。

4. 片重差異超限

片重差異超限是指片劑重量差異超過藥典規定的限度。產生的原因及解決辦法為：

4.1 壓片顆粒粗細相差過大，或顆粒流動性差，致模孔中顆粒填充量不均等，使片重差異增大。宜篩去過多的細粉，減少粗細差異，並掌握好顆粒的乾濕度，或重新製粒。

4.2 潤滑劑用量不足或混合不勻，致壓片加料時顆粒的流速不一，使填充量不等，片重差異變大。應適量增加潤滑劑，並充分混勻。

4.3 **兩**側加料器安裝高度不同，或加料器堵塞，使填充顆粒的速度不一，或下沖塞模不靈活，致顆粒填充量不一。應停機檢查，調整後再壓片。

5. 崩解時間超限

崩解時間超限是指片劑崩解時間超過藥典規定的時限。崩解遲緩的原因及解決辦法為：

5.1 崩解劑的品種、用量及加入方法不當，或乾燥不均勻可影響片劑的崩解和溶出。應調整崩解劑品種或適當增加用量，並改進加入方法，如改內加法為內外加結合法等。

5.2 黏合劑黏性太強，用量過多；或疏水性潤滑劑用量過大。應選用適宜的黏合劑或潤滑劑，並調整其用量。

5.3 壓片顆粒粗硬或壓力過大，致片劑堅硬，崩解遲緩，溶出變慢。應將顆粒適當破碎或適當減小壓片壓力。

5.4 貯存溫度較高或引濕後，含膠、糖或浸膏的片子崩解時間可能會延長。應注意貯放條件。此外，中藥片劑還可能發生花斑或色差及溶出度不符合要求等問題。

五、片劑的包衣

片劑包衣是指在片劑表面包裹適宜材料的衣層的操作。被包的片劑稱“片芯”，包衣的材料稱“衣料”，包成的片劑稱“包衣片”。

1. 片劑包衣的目的、種類與要求

1.1 片劑包衣的目的

（1） 隔絕空氣，避光，防潮，提高藥物的穩定性。

（2） 掩蓋藥物的不良氣味，增加患者的順應性。

（3） 控製藥物在腸道內定位釋放。包腸溶衣可避免藥物對胃的刺激，防止胃酸或胃酶對藥物的破壞。包結腸定位腸溶衣可在結腸定位釋放藥物，治療結腸部位疾病。

（4）包緩釋或控釋衣，改變藥物釋放速度，減少服藥次數，降低不良反應。

（5）隔離有配伍禁忌的成分，避免相互作用，有助複方配伍。

（6）改善外觀，使片劑美觀，且便於識別。

1.2 包衣片的種類和品質要求

（1）包衣片的種類：糖衣片、（半）薄膜衣片、腸溶衣片、結腸定位腸溶衣片以及緩釋衣片、控釋衣片。多數腸溶衣片、結腸定位腸溶衣片以及緩釋衣片、控釋衣片也屬於（半）薄膜衣片。

（2）片芯的品質要求：除符合一般片劑品質要求外，應為片面呈弧形而棱角小的雙凸片或拱形片，以利包衣完整嚴密；硬度較大、脆性較小，且應乾燥，保證包衣過程反復滾動時不破碎。包衣前應篩去片粉及碎片。

（3）衣層的品質要求：應均勻牢固；與片心成分不起作用；崩解度符合規定；保證在有效期內片劑中藥物的溶出度或釋放度合格；保持片面光亮美觀，顏色一致，無裂片、脱殼現象。

2. 片劑包衣的方法與設備

2.1 片劑包衣方法

（1）**滾轉包衣法：**是將篩去浮粉的片心置於包衣鍋中，在鍋不斷轉動的條件下，逐漸包裹上各種適宜包衣材料的包衣方法，為片劑包衣最常用的方法。可用於包糖衣、薄膜衣和腸溶衣等。

（2）**流化包衣法（懸浮包衣法）：**是依靠氣流的作用，使片劑懸浮於包衣室中且上下翻動，同時均勻噴入包衣材料溶液，因溶劑迅即揮發而包上衣料的方法。本法包衣時間短、速度快，適用於小片和顆粒包衣，尤適用於包薄膜衣。

（3）**壓製包衣法（乾壓包衣法）：**是利用乾壓包衣機將包衣材料製成的乾顆粒壓在片心外層的包衣方法。該法可避免水分、高溫對藥物的不良影響，適用於包糖衣、腸溶衣或藥物衣，可用於長效多層片的製備，或有配伍禁忌藥物的包衣。但對機械精密度要求高，且易出現偏心等品質問題。

2.2 片劑包衣設備

（1）包衣鍋：有傾斜包衣鍋、埋管包衣鍋（在包衣鍋內部裝上特殊檔板或在鍋內採用埋管裝置的改進型包衣機）及高效水準包衣鍋等。由包衣鍋、加熱裝置（起加速揮散包衣溶劑的作用）、鼓風設備（起調節溫度和吹去多餘細粉的作用）、除塵設備（排除包衣時的粉塵及濕熱空氣）和動力部分等組成。全自動包衣機，則由電腦程式控製包衣全過程。

（2）懸浮包衣機：由包衣室、噴嘴、衣料盛裝器、加熱濾過器及鼓風設備等組成。有流化型、噴流型和流化轉動型等不同類型裝置。

（3）乾壓包衣機：一般採用兩臺壓片機聯合起來實施壓製包衣，兩臺壓片機以特製的傳動器連接配套使用。一臺壓片機專門用於壓製片芯，然後由傳動器將壓成的片芯輸送至包衣轉臺的模孔中（此模孔內已填入包衣材料作為底層），隨著轉臺的轉動，片芯的上面又被加入大約等量的包衣材料，然後加壓，使片芯壓入包衣材料中間而形成壓製包衣片。

3. 片劑包衣物料與包衣操作

3.1 糖衣物料及其包衣操作

糖衣片為應用最早也是中藥包衣片目前仍廣泛應用的片劑主要類型之一。糖衣片包衣物料以蔗糖、滑石粉為主，價廉、易得、無毒，但輔料用量較多，包衣時間較長，近年來隨著高份子分散體乳膠包衣技術的發展，出現了薄膜包衣取代糖包衣的趨勢。

（1）糖衣物料

①**糖漿：**採用含轉化糖較少的乾燥粒狀蔗糖製成，濃度為65% ～75% (g/g)，用於粉衣層與糖衣層。高濃度有利包衣迅速乾燥析晶；保溫使用有利均勻分佈。應新鮮配製，久貯因轉化糖含量增高，衣層不易乾燥。

②**有色糖漿：**為含可溶性食用色素的糖漿，用於有色糖衣層。常用色素有覓菜紅、檸檬黃、胭脂紅、亮藍等，用量一般為0.03％左右，可單獨或配合應用。一般先配成濃色糖漿，用時以糖漿稀釋至所需濃度。二氧化鈦可作避光劑。

③**膠漿：**常用作黏結劑，可增加衣層黏性、塑性和牢固性，並對片心起保護作用。常用品種有10％～15％明膠漿、35％阿拉伯膠漿、4％白膠漿或一定濃度的聚乙烯醇(PVA)，聚維酮(PVP)，纖維醋法酯（CAP)溶液等。多用於包隔離層。

④**滑石粉：**包衣應選用白色滑石粉細粉，用前過100目篩。用於包粉衣層（粉底層）。

為了增白和對油類的吸收，可在滑石粉中加入10%～20%碳酸鈣（或碳酸鎂，但酸性藥物不能用）或適量澱粉。

⑤**蟲蠟：**作為糖衣片打光劑，用前應精製處理。即以80～100℃加熱使熔化後過100目篩，去除懸浮雜質，並兌加2%矽油混勻，冷卻後製成80目細粉備用。

（2）包糖衣工序

用包衣機包糖衣的工序，按先後依次為：隔離層、粉衣層、糖衣層、有色糖衣層、打光。根據不同品種需要，有的工序可以省略。

①**隔離層：**是指包在片心外起隔離作用的膠狀物衣層。凡含引濕性、易溶性或酸性藥物的片劑，包隔離層將片心與糖衣隔離，可防止藥物吸潮變質或防止糖衣被破壞。

操作時，將片心置包衣鍋中滾動，加入膠漿或膠糖漿，使之均勻粘附於片心上。為防止片心相互粘連或粘附於鍋壁，可加用少量滑石粉。吹熱風（30～50℃），使衣層充分乾燥。一般包4～5層。酸性藥物的片劑從第一層開始即應包隔離層，如只為防潮或增加片劑硬度而包隔離層，可先包4～5層粉衣層後再包隔離層。

②**粉衣層（粉底層）：**包粉衣層的目的在於消除片心原有棱角，為包好糖衣層打基礎。包衣物料為糖漿與滑石粉。無需包隔離層的片劑可直接包粉衣層。

操作時藥片在包衣鍋中滾轉，加入適量溫熱糖漿使表面均勻潤濕後，撒入適量滑石粉，使之均勻黏著在片劑表面，繼續滾轉加熱並吹風乾燥。重複操作，至片心的棱角全部消失，使圓整、平滑為止。一般包15～18層可達到要求。

採用混漿包衣新工藝，可縮短工時，減少粉塵飛揚，使衣層牢固。操作時將片心投入包衣鍋內滾動，吹熱風使溫度達40～45℃，加入一定量的混合漿（由單糖漿、滑石粉、膠漿等製成的混懸液，根據需要可加入適量著色劑），使均勻吸附於藥片表面，吹熱風使充分乾燥後再包第二層。若操作不當，易致片面不均勻不平滑。

③**糖衣層：**是由糖漿在片面緩緩乾燥形成的蔗糖結晶體聯結而成的薄膜層。其目的是增加衣層的牢固性和甜味，使片面堅實、平滑。包衣材料只用糖漿而不用滑石粉，操作與包粉衣層相似。應注意每次加入糖漿後，待片面略乾後再加熱吹風（約40℃）。一般包10～15層。

④**有色糖衣層（亦稱色衣或色層）：**包衣物料為有色糖漿。其目的是增加美觀，便於區別不同品種。光敏性藥物的片劑包深色糖衣層具有保護作用，含較多揮發油的片劑或片芯顏色較深的片劑也應包深色衣。

包有色糖衣層，要配製不同濃度的有色熱糖漿。操作與包糖衣層相似，應先用淺色糖漿，並由淺漸深，有利色澤均勻。有色糖衣層一般要包8～15層。

⑤**打光：**是在包衣片表面擦上一薄層蟲蠟的操作。其目的是使片衣表面光亮美觀，且有防潮作用。打光時，片劑含水量應適中。多採用“悶鍋打光”，即在加完最後一次有色糖漿接近乾燥時，鍋體停止轉動，鍋口加蓋並定時轉動數次，使剩餘水分慢慢散去而析出微小結晶。轉動鍋體，同時撒入2/3量所需蠟粉，轉動摩擦至有光澤時，再加入剩餘蠟粉，繼續轉動鍋體直至片面極為光亮。將片子移入石灰乾燥櫥或矽膠乾燥器內，吸濕乾燥10小時左右，即可包裝。蠟粉的用量一般為每1萬片不超過3～5g為宜。

（3）包糖衣操作要點

①必須層層充分乾燥；②漿粉用量適當，如包粉衣層時，糖漿和滑石粉的用量，開始時逐層增加，片芯原有棱角基本包圓滑後，糖漿量相對穩定，滑石粉量逐層減少；③乾燥溫度符合各工序要求，如包粉衣層溫度一般控制在35～55 ℃，且應逐漸升高，片芯基本包平時溫度升至最高，以後開始下降。而包糖衣層，鍋溫一般控制在40℃左右，以免糖漿中水分蒸發過快使片面粗糙；且每次加入糖漿後，應待片面略乾後再吹風（約35℃）至乾。包有色糖衣層，溫度應逐漸下降至室溫，以免溫度過高水分蒸發過快，致片面粗糙，產生花斑且不易打光；④漿、粉加入時間掌握得當。如包粉衣層前3層時，糖漿加入拌勻後，滑石粉應立即加入攪勻，以免水分滲入片芯，而後續層數滑石粉的加入時間可適當推遲。

（4）包糖衣過程中可能發生的問題與處理辦法

①**色澤不勻或花斑：**原因在於有色糖漿用量過少或未混勻；包衣時乾燥溫度過高，糖晶析出過快致片面粗糙不平；衣層未乾即打光；中藥片受潮變色。處理方法：“加厚衣層”或“加深顏色”。操作時注意控制溫度，多攪拌，勤加少上。必要時先用適當溶劑洗除部分或全部片衣，乾燥後重新包衣。

②**脫殼：**原因在於片芯本身不乾；包衣時未及時充分乾燥，水分進入片心；衣層與片芯膨脹係數不同。處理方法：選用符合乾燥要求的片芯；包衣時嚴格控制膠漿、糖漿用量以及滑石粉加入速度；注意層層乾燥及乾燥溫度和程度；發現輕微脫殼，應洗除衣層重新包衣。

③**片面裂紋：**原因在於糖漿與滑石粉的用量不當，尤其是粉衣層過度到糖衣層過程中滑石粉用量減得太快；溫度太高乾燥過快，析出粗糖晶使片面留有裂縫；酸性藥物與滑石粉中的碳酸鹽反應生成二氧化碳或糖衣片過分乾燥。處理方法：包衣時控制糖漿與滑石粉用量、乾燥溫度與乾燥程度，使用不含碳酸鹽的滑石粉，並注意貯藏溫度。

④**露邊和高低不平：**原因在於包衣物料用量不當，溫度過高或吹風過早；片芯形狀不好，邊緣太厚；包衣鍋角度太小，片子在鍋內下降速度太快，碰撞滾動使棱角部分糖漿、滑石粉分佈少。處理方法：調整用量，糖漿以均勻潤濕片面為度，粉料以能在片面均勻粘附一層為宜；在片劑表面不見水分時再吹風，以免乾燥過快，甚至產生皺皮現象；調整衣鍋至最佳角度；露邊不嚴重繼續包數層粉衣層，以包嚴為止。

⑤**糖漿不沾鍋：**原因在於鍋壁上蠟未除盡；操作時電爐使用過早；包衣鍋安裝角度太小。處理辦法：洗淨鍋壁蠟粉；採用吹熱風、低溫加熱等方法，使片子和鍋壁均勻升溫；適當調試包衣鍋角度。

⑥**打不光擦不亮：**原因在於片面糖晶大而粗糙；打光的片劑過乾或太濕；蠟粉受潮、用量過多。處理方法：控製好包衣條件，調整衣片乾濕度和蠟粉用量。

3.2 薄膜衣物料及其包衣操作

薄膜衣是指在片芯外包上以高分子材料為主的薄層衣膜。與糖衣相比，薄膜衣具有薄衣層增重少（僅增重2%～4%）、生產週期短、效率高、對片劑崩解影響小等優點，但也存在不能完全掩蓋片芯原有色澤及有機溶劑殘留等缺點。如片芯色深可先包粉衣層掩蓋，待其棱角消失、色澤均勻後再包薄膜衣，稱為包“半薄膜衣”。目前多採用不溶性聚合物的水分散體作為包衣材料，已逐步取代了有機溶劑薄膜包衣。

3.3 腸溶衣物料及其包衣操作

腸溶衣片是指在37℃的人工胃液中2小時內保持完整，而在人工腸液中1小時內崩解或溶解，並釋放出藥物的包衣片。凡藥物易被胃液（酶）破壞或對胃有較強刺激性，或作用於腸道發揮特定療效的驅蟲藥、消毒藥、或在腸道吸收有部位特性者，均宜包腸溶衣，以使片劑安全通過胃到達腸內崩解或溶解而發揮藥效。

第九節 丸劑

一、概述

1. 丸劑的含義與特點

丸劑是指藥物與適宜的輔料以適當方法製成的球形或類球形固體製劑。

丸劑優點：①不同類型丸劑，釋藥與作用速度不同，可根據需要選用。傳統丸劑溶散、釋藥緩慢，可延長藥效（“丸者緩也，不能速去病，舒緩而治之也”），適用於慢性病治療或病後調和氣血；新型水溶性基質滴丸奏效迅速，可用於急救。②固體、半固體藥物以及黏稠性的液體藥物均可製成丸劑。③提高藥物穩定性，減少刺激性。芳香性藥物或有特殊不良氣味的藥物，可泛在丸劑內層，或通過包衣掩蓋。製成糊丸、蠟丸，也可降低毒性與不良反應。④製法簡便，既可小量製備，也適於工業生產。

丸劑缺點：①某些傳統品種劑量大，服用不便，尤其是兒童；②製備時控製不當易致溶散遲緩；以原粉入藥，微生物易超限。

2. 丸劑的分類

中藥丸劑包括蜜丸、水蜜丸、水丸、糊丸、蠟丸、濃縮丸和滴丸等。化學藥丸包括滴丸、糖丸等。

2.1 按賦形劑分類

按賦形劑不同，丸劑可分為水丸、蜜丸、水蜜丸、濃縮丸、糊丸、蠟丸、糖丸等。

2.2 按製法分類

按製法不同，丸劑可分為泛製丸、塑製丸與滴製丸。

（1）泛製丸：是指藥物細粉以適宜液體為潤濕劑或黏合劑泛製而成的圓球形製劑，如水丸及部分水丸、濃縮丸、糊丸等。

（2）塑製丸：是指藥物細粉與適宜黏合劑混合製成的可塑性丸塊，經製丸機或丸模製成的丸劑，如丸及部分糊丸、濃縮丸等。

（3）滴製丸（滴丸）：用滴製法製成的丸劑。是指原料藥與適宜的基質加熱熔融混勻，滴入不相混溶、互不作用的冷凝介質中製成的球形或類球形製劑。

二、水丸

1. 水丸的含義與特點

水丸習稱水泛丸，是指飲片細粉以水（或根據製法用黃酒、醋、稀藥汁、糖液、含5%以下煉蜜的水溶液等）為黏合劑製成的丸劑。

水丸的特點：①丸粒較小，表面光滑，便於服用，不易吸潮，利於貯存；②可根據藥物性質分層泛丸。將易揮發、刺激性等藥物泛入內層，可掩蓋藥物的不良氣味，提高揮發性成分的穩定性；或將緩釋、速釋藥物分別泛入丸劑內、外層，製成長效製劑；③較易溶散，吸收、顯效較快，尤適於中藥解表和消導製劑；④生產設備簡單，可小量製備或大量生產。⑤多採用飲片細粉泛製，易引起微生物污染；藥物的均勻性及溶散時間也較難控制。

水丸的大小規格，傳統多以實物為參照描述，如芥子大、梧桐子大等。現則規定一定丸粒數的重量或每丸重量，如梅花點舌丸每10丸重1g，麝香保心丹每丸重22.5 mg。

2. 水丸的賦形劑

水丸的賦形劑主要有潤濕劑和黏合劑，前者的作用在於潤濕藥物細粉，誘導其黏性，後者的主要作用在於增強藥物細粉的黏性，旨在利於成型。其中有的本身有一定的藥效，有的可促進藥物中某些成分的溶出。

2.1 水：水丸最常用的賦形劑。水本身無黏性，但能潤濕、溶解藥粉中的黏液質、糖、膠質等成分而誘發黏性。處方中某些引濕性、水溶性藥物或毒劇藥、貴重藥，可先溶解或分散於水中，再與其他藥粉製丸。應使用製藥純水（蒸餾水、去離子水等）或新沸冷開水。

2.2 酒：酒潤濕藥粉產生的黏性較水弱，當水為潤濕劑泛丸黏性過強時，可用酒替代之。酒味甘、辛，性大熱善行，具有活血通絡、引藥上行及矯腥除臭等作用，尤適於舒筋活血類方藥。此外，酒有助於生物鹼、揮發油等成分的溶出，且具有一定防腐能力，又利於成品乾燥。常使用黃酒或白酒。

2.3 醋：除發揮潤濕、誘導藥粉黏性作用外，醋有助於增加藥粉中生物鹼類成分的溶出，利於吸收，提高藥效。同時醋味酸、苦，性溫，具有活血散瘀、理氣止痛、行水消腫、矯味矯臭及引藥入肝等作用，因此入肝經、活血散瘀止痛的藥物製備水丸時，常選用米醋（含乙酸3%~5%）作賦形劑。

2.4 藥汁：①纖維性強的植物藥（如大腹皮、絲瓜絡等）、質地堅硬的礦物藥（如磁石、自然銅等）可製成煎液供泛丸用；②浸膏、膠類及乳香、沒藥等樹脂類藥物或可溶性鹽（如芒硝等）等，可溶解後作黏合劑；③竹瀝、乳汁、膽汁等可加水適量稀釋後使用；④鮮藥（如生薑、大蒜等）可榨汁用以泛丸。

3. 水丸的製備

泛製法為水丸的傳統製備方法，其工藝流程為：原料的準備→起模→成型→蓋面→乾燥→選丸→包衣→品質檢查→包裝。

3.1 原料的準備：泛丸用藥粉一般應為細粉或最細粉。應根據處方藥物的性質，採用適宜的粉碎、過篩、混合方法，製成均勻的飲片細粉備用。起模、蓋面或包衣應選用黏性適中的飲片製為最細粉。按規定部分飲片經提取後製成的藥汁也可作為賦形劑。

3.2 起模：是利用賦形劑的潤濕作用誘導出藥粉的黏性，使藥粉相互黏著成細小的顆粒，並在滾動中層層增大使成丸模（丸粒基本母核）的操作過程。丸模習稱模子。

起模是泛製法製丸的關鍵操作，也是丸劑成型的基礎。丸模的形狀、粒徑和數目對成型過程中的篩選及丸粒規格、成品的外觀、圓整度與藥物含量均勻度等均有重要影響。起模常用水作為潤濕劑。起模用粉應黏性適中，黏性過強或無黏性的藥粉均不利於起模。起模用粉量應根據藥粉的性質和丸粒的規格決定。

起模方法有粉末直接起模（傳統法）、濕顆粒起模等。

（1）粉末直接起模：即在泛丸鍋（或泛丸匾）中，噴（刷）少量水，使部分濕潤，撒布少量藥粉，轉動泛丸鍋（或匾），刷下附著的粉末，再噴水、撒粉，如此反復多次，使粉粒逐漸滾圓增大（常配合“揉”、“撞”、“翻”等操作），至粒徑約為0.5～1.0mm的球形小顆粒時，篩去過大或過小以及異形的丸模，即得。該法製得的丸模較緊密，但較費時。

（2）**濕製顆粒起模：**將起模用藥粉與水混勻製軟材，過二號篩製顆粒，取濕顆粒置於泛丸鍋（或匾）中，再經旋轉、摩擦、滾撞去棱角，取出過篩分等，即得。該法成型率較高，丸模較均勻，但相對較松。依據條件和可能，也可採用流化噴霧製粒等方法起模。

3.3 成型：是指將經篩選合格的丸模，逐漸加大至接近成品的操作。加大成型的方法和起模相同，即在丸模上反復加水潤濕、上粉、滾圓以及不斷篩選。

操作時應注意：①每次加水、加粉量應適當，而且分佈要均勻。隨著丸粒增大加水和加粉量應酌情逐步增加。泛製水蜜丸、糊丸和濃縮丸時，所用賦形劑的濃度可隨著丸粒的增大而提高（篩出的歪粒或過大過小的丸粒等可用水調成糊狀泛在加大的丸粒上）；②滾動時間應以丸粒堅實緻密而不影響其溶散為指標；③處方中含有芳香揮發性或特殊氣味以及刺激性較大的藥材，宜分別粉碎後，泛於丸粒中層，以免揮發或掩蓋不良氣味；④不能使用銅質或鐵質泛丸鍋，尤其含朱砂、硫黃以及酸性藥物的丸劑，以免變色或產生毒性成分；⑤在成型過程中，應不斷篩選以控製丸粒的粒度和圓整度。

3.4 蓋面：是指將處方中部分藥物的極細粉（或清水）繼續泛製於篩選合格的成型丸粒上，使丸粒表面緻密、色澤光潔一致的操作。常用的蓋面方法有乾粉蓋面、清水蓋面、清漿蓋面等。

3.5 乾燥：蓋面後的丸粒應及時乾燥。乾燥溫度一般控製在80℃以下，含揮發性成分的藥丸應控制在60℃以下。一般多採用烘房乾燥或烘箱乾燥，也可選用遠紅外線乾燥、微波乾燥或沸騰乾燥。應注意長時間高溫乾燥可能延長水丸的溶散時間。

3.6 選丸：是指除去過大、過小及不規則的丸粒，使成品丸粒圓整、大小均勻的篩選操作。選丸可選用手搖篩、振動篩、滾筒篩、檢丸器及連續成丸機組等篩選分離。

3.7 包衣：根據醫療需要，將水丸表面包裹衣層的操作稱為包衣或上衣，包衣後的丸劑稱為“包衣丸劑”。

三、蜜丸（含水蜜丸）

1. 蜜丸的含義、類型與特點

蜜丸是指飲片細粉以煉蜜為黏合劑製成的丸劑。其中每丸重量在0.5g（含0.5g）以上的稱大蜜丸，每丸重量在0.5g 以下的稱小蜜丸。水蜜丸是指飲片細粉以煉蜜和水為黏合劑製成的丸劑。

蜂蜜富含葡萄糖和果糖，以及有機酸、維生素、揮發油、酶類、無機鹽等營養成分，具滋補、矯味、潤肺止咳、潤腸通便、解毒等作用，故蜜丸常作為滋補藥劑，或用作慢性疾病治療。此外，蜂蜜中大量的還原糖具有抗氧化作用，可防止有效成分的氧化。水蜜丸除具備上述特點外，尚具有丸粒小、光滑圓整，易於吞服、節省蜂蜜、降低成本、利於貯存的特點。

2. 蜂蜜的選擇與煉製

2.1 蜂蜜的要求與選擇：蜜源不同，蜂蜜的外觀物態和所含成分不同。製備蜜丸的蜂蜜應為半透明、帶光澤、濃稠的液體，白色至淡黃色或橘黃色至黃褐色，放久或遇冷漸有白色顆粒狀結晶析出，氣芳香，味極甜而不酸、不澀，清潔而無雜質；25℃時相對密度應在1.349以上，還原糖不得少於64.0%；用碘試液檢查，應無澱粉、糊精；酸度和5-羥甲基糠醛檢查應合格。

蜂蜜的品種較多，按照蜜源的花種和色、香、味以及濃度分為一等、二等、三等和等外品四級。荆條花、荔枝花、梨花、芝麻花、棗花、油菜花等均可選用；烏頭花蜜、曼陀羅花蜜、雪上一枝篙花蜜有毒，切勿使用。

2.2 蜂蜜的煉製：蜜丸所用蜂蜜需經煉製，其目的在於：除去雜質、破壞酶類、殺死微生物、降低水分含量、增加黏性等。

（1）煉蜜方法：取生蜜加適量清水煮沸，去除浮沫，用三～四號篩濾過或用板框壓濾機濾過，濾液繼續加熱（常壓或減壓均可）煉至規定程度。

（2）煉蜜規格：根據煉製程度，煉蜜有嫩蜜、中蜜（煉蜜）、老蜜三種規格，適合於不同性質的藥粉製丸。

①**嫩蜜：**煉製溫度在105～115℃，含水量為17%～20%，相對密度約1.35，色澤無明顯變化，稍有黏性。適合於含較多黏液質、膠質、糖、澱粉、油脂、動物組織等黏性較強的藥粉製丸。

②**中蜜（又稱煉蜜）：**煉製溫度達116～118℃，含水量在14%～16%，相對密度為1.37左右，煉製時表面翻騰“魚眼泡”（黃色均勻而有光澤的氣泡）。手指捻有黏性，但兩指分開指間無長白絲出現。適用於黏性中等的藥粉製丸，為大部分蜜丸所採用。

③**老蜜：**煉製溫度達119 ～122℃，含水量在10%以下，相對密度約為1.40，呈紅棕色。煉製時表面出現“牛眼泡”（較大的紅棕色氣泡），能“滴水成珠”（滴入冷水呈球形而不散）。手指捻黏性強，兩指分開有白色長絲（俗稱“打白絲”）。適用於黏性差的礦物藥或富含纖維的藥粉製丸。

3. 蜜丸的製備

蜜丸製備採用塑製法，其工藝流程為：物料的準備→製丸塊→製丸條→分粒→搓圓→乾燥→整丸→質檢→包裝。

3.1 物料的準備：①處方藥材粉碎成適宜細粉，過篩備用；②根據藥粉的黏性和粗細等性質，煉製適宜規格的煉蜜；③製丸器具潔淨、潤滑（如擦拭適量由麻油、蜂蠟等製成的潤滑劑）、消毒（如用70%乙醇擦拭）等。

3.2 製丸塊又稱和藥、合沱，是將混合均勻的藥粉與適宜的煉蜜混勻製成軟硬適宜、具有一定可塑性丸塊的操作，為塑製蜜丸的關鍵工序。丸塊的品質直接影響成型過程與成品品質，優質的丸塊用手搓捏不粘手，也不粘附器壁，應能隨意塑性變形而不開裂。

影響丸塊品質的因素主要有：

（1）煉蜜程度：根據藥粉的性質、粒度、含水量以及製備時的環境溫度、濕度等決定所需黏合劑的黏性大小，進而確定煉蜜程度。蜜過嫩黏性不足，藥粉不能很好黏合，難以成丸或丸粒搓不光滑；蜜過老黏性大，可塑性差，丸塊發硬，製丸困難。

（2）和藥蜜溫：和藥蜜溫通常根據藥物的性質決定。製備蜜丸時，一般採用熱蜜和藥。含有樹脂類、膠類藥物時，煉蜜應在60℃左右加入。否則，蜜溫過高易使其熔化，所得丸塊黏軟，不易成形，冷後又變硬，不利製丸，亦不易溶散。含有冰片、麝香等芳香揮發性藥物時，應採用溫蜜和藥，以免藥物揮散。若處方中含有大量黏性很差的纖維性或礦物藥藥粉，則須用老蜜趁熱和藥。

（3）用蜜量：製備蜜丸時，藥粉與煉蜜的比例一般為1:1～1.5，但也有高於1:2或低於1:1的，主要取決於藥粉的性質。若含糖類、膠類及油脂等粘性藥粉較多，用蜜量宜少；若含纖維性或礦物性等黏性差的藥粉較多，用蜜量宜多。一般夏季用蜜量宜少，冬季用蜜量宜多。機械和藥用蜜量比手工製備用蜜量少。

3.3 製丸條：丸塊應製成粗細適宜的丸條以便製丸粒。丸條要求粗細均勻一致，表面光滑，內部充實而無空隙。大量生產多採用螺旋或擠壓式丸條機。

3.4 製丸粒：大量生產多採用雙滾筒或三滾筒式軋丸機、光電自控製丸機、中藥自動製丸機等。

3.5 乾燥：為達到於燥和滅菌的雙重效果，蜜丸可採用微波加熱、遠紅外輻射乾燥或60～80℃低溫乾燥。以老蜜製成的蜜丸無須乾燥，可立即分裝。

3.6 包裝：多採用玻瓶或塑膠瓶包裝，名貴產品也有採用蠟殼包裝。

4. 水蜜丸的製備

水蜜丸製備可採用塑製法（方法同蜜丸），也可採用泛製法（方法同水丸）。

採用塑製法製備時，同樣應注意藥粉的性質與蜜水濃度、用量。黏性中等的一般性藥料每100g用煉蜜40g左右，加水（按煉蜜：水＝1:2.5～3.0)攪勻後、煮沸、濾過備用。含纖維和礦物藥較多的藥料每100g用煉蜜為50g左右，含黏液質、糖、膠類等較多的藥料每100g用煉蜜為10～15g，蜜水配製方法同上。

採用泛製法製備時，煉蜜應以沸水稀釋後使用。起模須用水，以免粘結。加大成型用蜜水濃度應先低後高，而撞光應改用低濃度的蜜水。水蜜丸中含水量較高，成丸後應及時乾燥，以防黴變。

四、濃縮丸

1. 濃縮丸的含義和特點

濃縮丸是指飲片或部分飲片提取濃縮後，與適宜的輔料或其餘飲片細粉，以水、煉蜜或煉蜜和水為黏合劑製成的丸劑。根據所用黏合劑的不同，分為濃縮水丸、濃縮蜜丸和濃縮水蜜丸。

濃縮丸又稱藥膏丸、浸膏丸，始載於晉代葛洪《肘後方》。濃縮丸中部分或全部飲片經提取濃縮（亦或純化）處理，具有體積和服用劑量小，易於吸收，服用、攜帶及貯存方便等優點。但濃縮過程受熱時間較長，因注意某些成分可能會受影響。

2. 濃縮丸藥料的處理原則

基於確保療效、縮小體積的前提，應根據處方飲片的質地及其所含有效成分的性質，考慮處方功能主治並結合製備方法的要求，確定粉碎或提取用藥料。處理原則一般為：貴重細料藥、量少、含澱粉較多的藥料，宜粉碎成細粉；質地堅硬、富含纖維、體積大、黏性大的藥料，宜提取製膏。有效成分（或有效部位）明確且含量較高的藥料，又有簡便穩定可行的提取方法，可提取有效成分或有效部位，以進一步去除雜質，縮小體積。提取與製粉藥料的比例，還應根據提取飲片的得膏率和製粉飲片的出粉率綜合分析確定。

提取、濃縮方法及其工藝條件的控制應以有效成分的得率和節約成本為指標，儘量採用新方法、新工藝、新技術。如濃縮和乾燥時，宜選用薄膜濃縮及噴霧乾燥或微波真空乾燥等方法，有利提高成品溶散性和有效性。

3. 濃縮丸的製備

濃縮丸的製法主要有泛製法和塑製法。泛製法適用於濃縮水丸的製備，塑製法適用於濃縮蜜丸的製備。濃縮丸製備時，膏、粉比例應適當，如膏量過大，軟材太黏或太軟，難以製丸。一般粉多膏少時，宜採用泛製法；膏多粉少時，宜採用塑製法。

3.1 泛製法：將處方部分飲片提取、適當濃縮後作為黏合劑，與其餘飲片細粉泛製為丸。或將飲片提取液製成稠膏後與細粉（其餘飲片細粉或適宜輔料）混合，乾燥後粉碎成細粉，再以不同濃度的乙醇或水為潤濕劑泛製成丸。操作方法同水丸。

3.2 塑製法：將處方中部分飲片提取濃縮成膏，與其餘飲片細粉混合均勻，也可加適量煉蜜混勻後，再製丸塊製丸；或將處方全部飲片提取製成清（浸）膏，加適量煉蜜混勻後，再與適宜輔料混合均勻，製丸塊製丸。操作方法同蜜丸。

五、滴丸劑

1. 滴丸劑的含義與特點

滴丸劑是指原料藥與適宜的基質加熱熔融混勻，滴入不相混溶、互不作用的冷凝介質中製成的球形或類球形製劑。中藥滴丸發展迅速，《中國藥典》1977年版開始收載滴丸劑，2010年版載有複方丹參滴丸和銀杏葉滴丸，目前國內已上市的中藥滴丸有速效救心丸、複方丹參滴丸等數十種。

滴丸的主要特點：①生物利用度高，尤其是難溶性藥物，在水溶性基質中高度分散可形成固體分散體，溶出速度快，奏效迅速，適用於急症治療；②滴丸劑量準確，藥物在基質中分散均勻，丸重差異小；③可選用不基質製成不同釋藥速度的製劑（如緩釋、控釋製劑），可使液體藥物固體化（如聚乙二醇基質可容納5%～10%的液體等）；④生產設備簡單，生產週期短，自動化程度高，生產成本較低。⑤滴丸載藥量較小，而且目前可供選用的理想基質和冷凝劑較少，使其發展受限。

2. 滴丸常用基質與冷凝液

2.1 常用基質：滴丸中主藥以外的賦形劑稱為基質。滴丸基質應符合以下基本要求：①熔點較低，60℃以上能熔成液體，遇驟冷又能凝成固體。藥-基混合物室溫下呈穩定均勻的固體狀態；②與主藥無相互作用，不影響主藥的療效和檢測；③對人體安全，無毒性、副作用等。

滴丸基質有水溶性和非水溶性兩大類：①水溶性基質，常用的有聚乙二醇類（如聚乙二醇6000、聚乙二醇4000 等）、泊洛沙姆、硬脂酸聚烴氧（40）酯（商品名S-40）、明膠、甘油明膠、硬脂酸鈉等；②非水溶性基質，常用的有硬脂酸、單硬脂酸甘油酯、氫化植物油、蟲蠟、蜂蠟、十八醇等。

根據需要，不同基質可配合使用。同類基質之間的混合使用已較為普遍，如PEG4000與PEG6000、硬脂酸與單硬脂酸甘油醋以適當比例的混合使用等。研究表明不同類別基質也可配合使用，PEG6000與硬脂酸以一定比例混合使用，能增加藥物的溶解量，可調節藥物溶出或溶散時間，並有於製備成型。

2.2 冷凝液：冷凝液用於冷凝滴出的液滴，使之冷凝成為固體藥丸的液體稱為冷凝液。滴丸冷凝液的要求：①不溶解主藥與基質，相互間無化學作用，不影響療效，且安全無害；②相對密度與液滴相近，可使滴丸在冷凝液中緩緩下沉或上浮而充分冷凝，有利丸形圓整。

滴丸冷凝液的選用：水溶性基質的滴丸應選用油脂性冷凝液（甲基矽油、液體石蠟、煤油、植物油等），非水溶性基質的滴丸應選用水性冷凝液（水、不同濃度的乙醇、無機鹽溶液等）。

3. 滴丸的製備

3.1 滴丸製備方法與滴丸機

滴丸製備採用滴製法，其製備工藝流程為：基質熔融，加入飲片提取、純化物製成滴製液一滴製、冷凝、洗滌、乾燥、質檢、包裝。製備時要將藥物溶解、混懸或乳化在適宜的已熔融的基質中，保溫（視基質不同，一般80-100℃），經滴頭等速滴入冷凝液中，凝固形成的丸粒徐徐沉於器底或浮於冷凝液的表面，取出，洗去冷凝液，乾燥即成滴丸。根據藥物的性質與使用、貯藏的要求，滴丸製成後可包衣。除另有規定外，滴丸劑應密封貯藏。

3.2 滴丸滴製過程的影響因素

（1）影響滴丸丸重的因素有：①滴頭大小：在一定範圍內滴頭口徑越大，滴製的丸粒也越大；②溫度：滴製物料的溫度升高，表面張力下降，丸重減少；溫度降低，丸重增大；滴製的溫度在整個製備過程中應當恒定；③滴距（滴頭與冷凝劑液面的距離）：通常在10cm以內，滴距過大易使滴出的液滴因重力作用而被跌碎，從而影響丸重的一致性；④料液空氣：熔料和冷凝工藝使料液中引入的空氣未排除，導致丸粒中空洞而致丸重差異；⑤其他因素：滴速變化、儲液器內因料液液位改變導致靜壓變化、料液中有不溶物產生或有分層現象等均可導致滴丸丸重差異。

（2）影響滴丸圓整度的因素：①液滴大小：因為液滴與其比表面積成反比，液滴愈小其表面積愈大收縮力愈強，滴頭內徑小液滴小，愈易成圓整球形；②液滴與冷凝液的密度差：兩者密度差過大，液滴移動速度快，丸粒易呈扁形；而密度差過小，易導致拖尾等現象；③液滴與冷凝液：若兩者選用不當，液滴可在冷凝液中溶散或難以成型；④梯度冷卻：液滴帶著空氣到達冷凝液液面時，在下降的同時逐漸冷卻收縮成丸並逸出所帶入的氣泡。如冷凝液上部溫度太低，液滴未收縮成丸前就凝固會導致氣泡來不及逸出而產生不圓整或有空洞、拖尾等。冷凝液上、中、下溫度形成適宜梯度冷卻有利於滴丸的圓整。

（3）滴丸的“老化”：在貯存過程中，滴丸載體中處於高能態的藥物晶型和分散性能可能發生改變，導致結晶析出、硬度增大、溶散時間延長、溶出度降低等“老化”現象。

產生原因和解決辦法：①藥物濃度過高：適當降低藥物含量；②基質選用不當：優選基質品種與用量，選用混合基質等；③工藝因素：優化製劑工藝條件和參數；④加入穩定劑：優化加用適宜穩定劑等；⑤貯存密封不好：密封貯存，降低貯存溫度與濕度。

六、丸劑的包衣

1. 包衣目的

丸劑包衣可提高藥物穩定性，防止主藥氧化、變質或揮發，防止吸潮及蟲蛀；掩蓋臭味、減少藥物的刺激性；控製藥物作用速度或部位，藥物衣包於丸劑表面，可首先被吸收；包腸溶衣可在腸內溶散吸收；包緩釋衣可製成長效製劑等；還有改善外觀，便於識別等作用。

2. 包衣種類與包衣材料

2.1 藥物衣：包衣材料是處方藥物製成的極細粉，本身具有一定的藥理作用，用於包衣既可首先發揮藥效，又可保護丸粒、增加美觀。常見的藥物衣有朱砂衣（鎮靜、安神、補心類藥物常用）、黃柏衣（利濕、滲水、清下焦濕熱的藥物常用）、雄黃衣（解毒、殺蟲類藥物常用）、青黛衣（清熱解毒類藥物常用）、百草霜衣（清熱解毒類藥物常用）等。

2.2 保護衣：選用性質穩定而無明顯藥理作用的材料將丸劑包衣，使主藥與外界隔絕而起保護作用。常見的有薄膜衣、糖衣、有色糖衣、明膠衣等。

2.3 腸溶衣：選用腸溶材料（如丙烯酸樹脂Ⅰ號、Ⅱ號、Ⅲ號，鄰苯二甲酸醋酸纖維素等）將丸劑包衣，使之在胃液中不溶散而能在腸液中溶散。

3. 包衣方法

3.1 包衣準備：將包衣材料製成極細粉（過7～8號篩）；配製包衣黏合劑，常用的10%～20%的阿拉伯膠漿或桃膠漿、10%～20%的糯米粉糊、單糖漿及膠糖混合漿等；除蜜丸外，將包衣丸粒充分乾燥。

3.2 包衣方法：與片劑包衣類似，常用的有滾轉包衣法、流化床包衣法等方法。多用滾轉包衣法，即將乾燥丸劑置包衣鍋中，加適量黏合劑開機，丸劑發生轉動、撞擊等作用，當丸粒表面均勻潤濕後（蜜丸表面滋潤不必加黏合劑），緩緩撒入包衣材料極細粉使均勻粘附，如此反復，直至將規定量的衣料全部包嚴丸粒為止。取出丸劑低溫乾燥後，再放入包衣鍋或溜袋內，加入適量蠟粉，轉動包衣鍋或牽拉溜袋，使丸立表面光亮，取出即可。

七、丸劑典型品種舉例

例：香連丸（水丸）

【處方】 萸黃連 400g　木香 100g

【製法】以上二味，粉碎成細粉，過篩，混勻，每100g粉末加米醋8g與水適量，泛丸，乾燥，即得。

【功能與主治】
清熱化濕，行氣止痛。用於大便膿血，裏急後重，發熱腹痛，見上述證候者。

【用法與用量】 口服，一次3～6g，一日2～3次，小兒酌減。

【貯藏】 密封

例2：牛黃解毒丸

【處方】
人工牛黃 5g　雄黃 50g　石膏 200g　大黃 150g
黃芩 150g　桔梗 100g　冰片 25g　甘草 50g

【製法】
以上八味，除人工牛黃、冰片外，雄黃水飛成極細粉；其餘石膏等五味粉碎成細粉；冰片、人工牛黃研細，與上述粉末配研，過篩，混勻。每100g粉末加煉蜜26～36g與適量水，泛丸，製成水蜜丸，低溫乾燥；或每100g粉末加煉蜜100～110g製成大蜜丸，即得。

【功能與主治】
清熱解毒。用於火熱內盛，咽喉腫痛，牙龈腫痛，口舌生瘡，目赤腫痛。

【用法與用量】 口服。水蜜丸一次2g，大蜜丸一次1丸，一日2～3次。

【注意】 孕婦禁用。

【規格】 水蜜丸 每100g丸重5g；大蜜丸 每丸重3g

【貯藏】 密封

第十節　外用製劑

一、概述

1.　外用製劑的含義、特點

1.1　外用製劑的含義

外用製劑是指原料藥物與適宜的溶劑或基質製成專供外用的液體或半固體或近似固體的一類劑型，包括軟膏劑、乳膏劑、膏藥、貼膏劑（橡膠貼膏劑、凝膠貼膏劑）、眼用膏劑、鼻用膏劑、搽劑、塗劑、塗膜劑、洗劑等。

1.2　外用製劑的特點

外用製劑易塗布或粘貼於皮膚、黏膜或創面上，起局部治療作用，起效快；且有保護創面、潤滑皮膚的作用；或透過皮膚或黏膜起全身治療作用。藥物透過皮膚起全身治療作用具有下列優點：①能避免肝臟的首過效應；②避免胃腸道刺激及吸收不良；③維持恒定持久的釋藥速率；④減少給藥次數等。

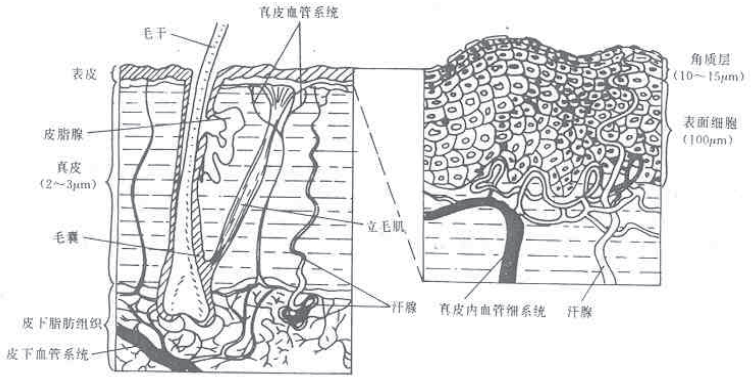
2.　外用製劑中藥物經皮吸收機制與影響因素

2.1　藥物經皮膚吸收機制

外用膏劑的經皮膚吸收，如清代名醫徐洄溪對膏藥“治裏者”解釋為“用膏貼之，閉塞其氣，使藥性從毛孔而入其腠理，通經貫絡，或提而出之，或攻而散之，較之服藥尤有力，此至妙之法也。”外用膏劑的經皮膚吸收是指其中的藥物通過皮膚進入血液的過程。包括釋放、滲透及吸收進入血液循環三個階段。釋放是指藥物從基質中脫離出來並擴散到皮膚或黏膜表面；穿透是指藥物通過表皮進入真皮、皮下組織，對局部組織起治療作用；吸收是指藥物通過皮膚微循環或與黏膜接觸後通過血管或淋巴管進入人體循環而產生全身作用。

（1）皮膚的構造：正常人皮膚的構造如圖3-9所示，由表皮、真皮兩部分組成，表皮在皮膚的最外層，由外到內可分為角質層、透明層、顆粒層、棘層及基底層等5層。角質層由死亡的角質細胞形成層狀緊密結構，細胞中充滿了蛋白質與類脂質，能防止水分蒸發，是抵禦外來物質進入的第一道屏障。表皮內無血管，藥物在表皮內不能吸收；真皮內有皮脂腺、毛囊及汗腺，並有豐富的毛細血管、淋巴管、神經等；皮脂腺多與毛髮並存，開口於毛囊上部，汗腺導管貫穿於真皮中，開口至表皮；皮下脂肪組織在真皮之下，分佈有許多血管、淋巴管及汗腺。

（2）經皮吸收途徑：藥物的經皮吸收主要有以下兩個途徑：①完整的表皮途徑：是藥物經皮吸收的主要途徑，完整表皮的角質層細胞及其細胞間隙具有類脂膜性質，有利於脂溶性藥物以非解離型透過皮膚，而解離型藥物較難透過；②皮膚附屬器途徑：即通過皮脂腺、毛囊及汗腺吸收，在吸收初期藥物穿透皮膚附屬器比完整表皮快，當吸收達到穩態後，則附屬器途徑可忽略，且其所佔面積只有皮膚總面積的1%左右，故不是主要的吸收途徑。大分子和離子型藥物可能主要通過這些轉運途徑轉運。



a) 皮膚的斷片圖　　b)表皮擴大圖

圖5-9　皮膚的構造

（1）皮膚生理因素：①種屬與個體差異：不同動物、動物與人之間皮膚的滲透性差異很大。同種動物性別、年齡不同，其滲透性也有較大差別；②皮膚的部位：藥物的穿透吸收速度與皮膚角質層的厚度、附屬器密度等有較大關係，一般角質層薄、毛孔多的部位則較易透入，不同部位的皮膚通透性大小順序為：耳廓後部＞腹股溝＞顱頂蓋＞腳背＞前下臂＞足底。對全身作用的經皮吸收製劑宜選擇角質層薄、施藥方便的部位；③皮膚的健康狀況：如皮膚患濕疹、潰瘍或切傷、燒傷時，皮膚角質層屏障作用下降或喪失，藥物易於穿透，吸收速度和吸收程度大大增加（潰瘍皮膚滲透性為正常皮膚的3～5倍），但可能產生毒副作用。而硬皮病、牛皮癬及老年角化病等皮膚病使角質層緻密硬化，藥物滲透性降低；④皮膚的溫度與濕度：皮膚溫度增加，血液循環加快，吸收增加。皮膚濕度大，有利於角質層的水合作用，引起角質層腫脹，細胞間隙疏鬆，藥物滲透性增加；⑤皮膚的結合與代謝作用：藥物與皮膚蛋白質或脂質等的結合是可逆性結合，可延長藥物滲透時滯，也可能在皮膚內形成藥物的貯庫，酶代謝對多數藥物和皮膚吸收不產生明顯的首過效應。

（2）藥物性質：①油水分配係數：角質層具有類脂質特性，非極性強，一般脂溶性藥物比水溶性藥物易穿透皮膚，但組織液是極性的，因此既有一定脂溶性又有一定水溶性的藥物(分子具有極性基團和非極性基團)更易穿透，有機弱酸或有機弱鹼性藥物的分子型比離子型脂溶性大，故較易透過皮膚吸收；②分子大小：藥物的擴散係數與分子量的平方根或立方根成反比，分子量超過600的較難透過角質層；③熔點：熔點愈高的藥物和水溶性或親水性藥物，在角質層的滲透速率較低。

（3）基質性質：①基質的種類與組成：直接影響藥物在基質中的理化性質及貼敷處皮膚的生理功能。油脂性強的基質封閉性強，如中藥膏藥能阻止皮膚內水分與汗液蒸發，有利於角質層的水合作用，從而降低藥物穿透阻力，透皮吸收效果較好。而水溶性的基質如聚乙二醇對藥物釋放雖快，但幾乎不能阻止水分的蒸發，不利於藥物穿透與透皮吸收；②基質對藥物的親和力：若兩者親和力大，藥物的皮膚/基質分配係數小，藥物難以從基質向皮膚轉移，不利於吸收；③基質的pH：pH影響弱酸性和弱鹼性藥物的分子形式，當基質的pH小於弱酸性藥物的pKa或大於弱鹼性藥物的pKa時，這些藥物的分子型（非解離型）增加，脂溶性加大有利於穿透。故可根據藥物的pKa值來調節基質的pH，增加非離子型的比例，提高滲透性。

（4）附加劑：①表面活性劑：自身可以滲入皮膚並與皮膚成分相互作用，促進藥物穿透，通常非離子表面活性劑的作用大於陰離子表面活性劑，且刺激性較小，但表面活性劑的用量與藥物的穿透不一定成正比，一般以1%～2%為宜，用量高，藥物被增溶在膠團中，不易釋放；②滲透促進劑：是指能加速藥物穿透皮膚的一類物質。它們能可逆的降低皮膚的屏障性能，增加藥物的滲透性而不損害皮膚的其他功能。促滲機製包括溶解角質層類脂、干擾脂質分子的有序排列、增加其流動性，或提高皮膚的水合作用等。常用的透皮吸收促進劑有表面活性劑、有機溶劑類、月桂氮酮及其同是物、有機酸、角質保濕劑及萜烯類。

月桂氮草酮又稱氮酮 (Azone)：是一種新型透皮促進劑。對皮膚、黏膜的刺激性小，毒性小。本品對親水性藥物的滲透作用強於親脂性藥物。處方中的乙醇、丙二醇、油酸等能加強其促滲透作用。氮酮的促滲透作用具有濃度依賴性，有效濃度常在1%～6%，但促滲透作用常不隨濃度提高而增加，最佳濃度應根據實驗確定。

其他滲透促進劑尚有丙二醇、甘油、聚乙二醇等多元醇、角質保濕劑尿素、吡咯酮類等，一般單獨應用效果較差，常配伍使用。中藥揮發油經實驗證明具有較強的透皮促進能力，如薄荷油、桉葉油、松節油等。

（5）其他：製劑中藥物濃度、用藥面積、應用次數及應用時間等一般與藥物的吸收量成正比。其他如氣溫、相對濕度、局部摩擦、脱脂及離子導入應用等均有助於藥物的透皮吸收。軟膏劑與乳膏劑

二、軟膏劑與乳膏劑

軟膏劑是指原料藥物與油脂性或水溶性基質混合製成的均勻的半固體外用製劑。因原料藥物在基質中分散狀態不同，分為溶液型軟膏劑和混懸型軟膏劑。溶液型軟膏劑為原料藥物溶解（或共熔）於基質或基質組分中製成的軟膏劑；混懸型軟膏劑為原料藥物細粉均勻分散於基質中製成的軟膏劑。

乳膏劑是指原料藥物溶解或分散於乳狀液型基質中形成的均勻半固體製劑。乳膏劑由於基質不同，可分為水包油型乳膏劑和油包水型乳膏劑。

軟膏劑與乳膏劑主要起潤滑、保護和局部治療作用，少數能經皮吸收產生全身治療作用，多用於慢性皮膚病，禁用於急性皮膚損害部位。

理想的軟膏劑與乳膏劑基質具有以下特點：①應有適當稠度，潤滑、無刺激性；②性質穩定，能與多種藥物配伍，不發生配伍禁忌；③不妨礙皮膚的正常功能，有利於藥物的釋放吸收；④易清洗，不污染衣物。但實際應用中，很少有基質能完全符合上述要求，應根據醫療用途及皮膚的生理病理狀況，使用混合基質或添加附加劑，以保證製劑的品質。

軟膏基質的吸水能力常用水值表示，水值是指在規定溫度下（20℃）100g基質能容納的最大水量（以g表示）。如白凡士林的水值為9.5，羊毛脂為185。

1. 軟膏劑基質

1.1 油脂性基質

油脂性基質包括動植物油脂類、類脂類及烴類等。共同的特點是潤滑、無刺激性，對皮膚的保護及軟化作用強；能防止水分蒸發，促進水合作用，對表皮增厚、角化、皸裂有軟化保護作用；能與大多數藥物配伍。但油膩性與疏水性大，不易用水吸除，不宜用於急性且有多量滲出液的皮膚疾病，對藥物的釋放穿透作用較差。

（1）油脂類：是從動物或植物得到的高級脂肪酸甘油酯及其混合物。受溫度、光線、氧氣或微生物等影響引起分解、氧化和酸敗，可加抗氧劑和防腐劑改善。常用的有動物油、植物油、氫化植物油等。中藥油膏常以麻油與蜂蠟熔合為基質。

（2）類脂類：是高級脂肪酸與高級醇化合而成的酯類，其物理性質與油脂類似，化學性質較油脂穩定，常與油脂類基質合用。

①**羊毛脂：**又稱無水羊毛脂，有良好的吸水性，可吸水150%、甘油140%及70%的乙醇40%。羊毛脂與皮脂組成接近，故有利於藥物滲透；但過於黏稠而不宜單用，常與凡士林合用，以提高凡士林的吸水性和滲透性。

②**蜂蠟：**主要成分為棕櫚酸蜂蠟醇酯，含少量游離的高級脂肪醇，可作為W/O型輔助乳化劑，調節軟膏的稠度。熔程為62～67℃。

③**鯨蠟：**主要為棕櫚酸鯨蠟醇酯，並含少量高級脂肪酸酯有輔助乳化作用，熔點42～50℃，不易酸敗，有較好的潤滑性，主要用於調節基質的稠度。

（3）烴類：是石油分餾得到的各種烴的混合物，大部分為飽和烴類，不易被皮膚吸收，適用於保護性軟膏；不溶於水，與多數植物油、揮發油混溶。

①**凡士林：**又稱軟石蠟，為液體烴類與固體烴類形成的半固體混合物，熔程為38～60℃，能與大多數藥物配伍，具有適宜的稠度和塗展性，無刺激性，能與蜂蠟、脂肪、植物油(除蓖麻油)熔合。本品油膩性大，吸水能力差，能吸收其重量5%的水，故不適用於有多量滲出液的患處。凡士林中加入適量羊毛脂、某些高級醇類或表面活性劑可增加其吸水性和釋藥性。

②**固體石蠟與液體石蠟：**前者為各種固體烴的混合物，後者為液體烴的混合物。用於調節軟膏劑的稠度。其優點是結構均勻，與其他基質熔合後不會析出，故優於蜂蠟。

（4）矽酮類：不同分子量的聚二甲基矽氧烷的總稱，簡稱矽油。其通式為$CH_3[Si(CH_3)_2 \cdot O]n \cdot Si(CH_3)_3$，常用二甲聚矽與甲苯聚矽，黏度隨分子量增大而增加。其最大優點是在應用溫度範圍內（-40～150℃）黏度變化極小。本品潤滑作用好，易於塗布，無刺激性，疏水性強，與羊毛脂、硬脂酸、聚山梨酯、脂肪酸山梨坦等均能混合，用於乳膏劑；也常與油脂性基質合用製成防護性軟膏。本品對眼有刺激性，不宜用作眼膏基質。

1.2 水溶性基質

水溶性基質由天然或合成的高分子水溶性物質組成。高分子物質溶解後形成凝膠，則屬凝膠劑，如羧甲基纖維素鈉。目前常用的水溶性基質主要是聚乙二醇類。水溶性基質易塗展，能吸收組織滲出液.一般釋放藥物較快，無油膩性，易洗除。對皮膚、黏膜無刺激性，可用於糜爛創面及腔道黏膜。其缺點是潤滑作用較差。

聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）為乙二醇的高分子聚合物，藥劑中常用平均分子量在300～6000者。PEG-700以下是液體，PEG-1000、PEG-1500及PEG-1540是半固體，PEG-2000以上是固體，若取不同平均分子量的聚乙二醇以適當比例相混合。可製成稠度適宜的基質。PEG化學性質穩定，可與多數藥物配伍，耐高溫，不易黴敗。易溶於水，能與乙醇、丙酮、氯仿混溶。吸濕性強，可吸收分泌液，對皮膚有一定刺激性，長期使用可致皮膚脱水乾燥。

【處方1】聚乙二醇-3350 400g 聚乙二醇-400 600g

【處方2】聚乙二醇-3350 500g 聚乙二醇-400 500g

【製法】稱取兩種聚乙二醇，在水浴上加熱至65℃熔化，攪拌均勻至冷凝。

處方2所製得的軟膏較稠。若藥物為水煎液或藥物水溶液(6%～25%的量)，可用30～50g硬脂酸代替等量的聚乙二醇30～50g，以調節稠度。

2. 乳膏劑基質

乳膏劑基質是由水相、油相借乳化劑的作用在一定溫度下乳化而成的半固體基質，可分為水包油型(O/W)和油包水型(W/O)兩類。油相物質多為固體或半固體，如硬脂酸、蜂蠟、石蠟、高級醇等，為調節稠度加入液狀石蠟、凡士林、植物油等。水相為蒸餾水或藥物的水溶液及水溶性的附加劑。

乳膏劑基質對油、水均有一定親和力，能與創面滲出液混合，對皮膚正常功能影響小；W/O型乳膏劑油膩性比油脂性基質小，能吸收部分水分，水分從皮膚表面蒸發時有緩和冷卻作用，習稱冷霜。O/W型乳膏劑，能與水混合，無油膩性，易洗除，習稱雪花膏。O/W型乳膏劑可促使藥物與皮膚接觸，藥物釋放、穿透較快，但也可促使病變處分泌物反向吸收而致炎症惡化，故濕疹等分泌物較多的病變部位不宜使用；易乾燥、發黴，需加入保濕劑和防腐劑。遇水不穩定的藥物不宜製成乳膏劑。通常W/O型乳膏劑基質pH不大於8.5，O/W型pH不大於8.3。

乳膏劑基質常用乳化劑及穩定劑如下：

2.1 陰離子表面活性劑

（1）一價皂：常用鈉、鉀、銨的氫氧化物或三乙醇胺等有機鹼與脂肪酸(如硬脂酸)作用生成的新生皂配製軟膏，為O/W型乳化劑。硬脂酸用量中僅一部分與鹼反應生成肥皂，其餘的硬脂酸與油相物質一起被乳化形成分散相，並可增加基質的稠度。用硬脂酸製成的O/W型乳膏劑基質光滑美觀，水分蒸發後留有一層硬脂酸薄膜而具保護作用，常加入適量的凡士林、液狀石蠟等油脂性基質調節其稠度和塗展性。

此類基質的缺點是易被酸、鹼、鈣離子、鎂離子或電解質等破壞。製備用水宜用蒸餾水或離子交換水，製成的軟膏在pH5～6以下時不穩定。

例：含有機氨皂的乳膏劑基質

【處方】

硬脂酸	120g	單硬脂酸甘油酯	35g	液狀石蠟	60g	凡士林	10g
羊毛脂	50g	三乙醇胺	4g	尼泊金乙酯	1g	蒸餾水加至	1000g。

【製法】
取硬脂酸、單硬脂酸甘油酯、液狀石蠟、凡士林、羊毛脂置容器內，水浴加熱至熔化，繼續加熱至70℃～80℃；另取三乙醇胺、尼泊金乙酯及蒸餾水，加熱至70℃～80℃，緩緩倒入硬脂酸等油相中，邊加邊攪拌，至乳化完全，放冷即得。

處方中三乙醇胺與部分硬脂酸形成硬脂酸胺皂，為O/W型乳化劑。硬脂酸胺皂的鹼性較弱，適於藥用製劑。單硬脂酸甘油酯，乳化能力弱，是W/O型輔助乳化劑，能增加油相的吸水能力。在O/W型乳膏劑基質中作為穩定劑與增稠劑。

（2）高級脂肪醇硫酸酯類：常用十二烷基硫酸鈉(月桂醇硫酸鈉)，其水溶液呈中性，對皮膚刺激性小，pH4～8之內較穩定，不受硬水影響，能與肥皂、鹼類、鈣鎂離子配伍，但與陽離子表面活性劑可形成沉澱而失效。常用量為0.5%～2.0%。

例：含十二烷基硫酸鈉的乳膏劑基質

【處方】

硬脂醇 250g	十二烷基硫酸鈉 10g	白凡士林 250g
甘油 120g	羥苯乙酯 1g	蒸餾水加至 1000g。

【製法】
取十二烷基硫酸鈉、甘油、羥苯乙酯、蒸餾水，加熱至70～80℃，緩緩加入已加熱至同溫度的硬脂醇、白凡士林油相中，隨加隨向同一方向攪拌，至乳化凝結。

方中十二烷基硫酸鈉為主要乳化劑，能形成O/W型乳膏劑基質。硬脂醇既是油相，又起輔助乳化、穩定及增加基質稠度的作用。白凡士林可防止基質水分蒸發並留下油膜，有利於角質層水合而產生潤滑作用。甘油為保濕劑，並有助於防腐劑的溶解。

（3）多價皂：由二價、三價金屬如鈣、鎂、鋅、鋁與脂肪酸作用形成的多價皂，在水中溶解度小，形成的W/O型基質較一價皂形成的O/W型基質更穩定。如硬脂酸鋁，或氫氧化鈣與處方中脂肪酸(如硬脂酸)作用生成的脂肪酸鈣。

2.2 非離子表面活性劑

（1）聚山梨酯類：O/W型乳化劑。對黏膜和皮膚刺激性小，並能與電解質配伍。為調節製品的HLB值(親水親油平衡值)與穩定性常與其他乳化劑(如脂肪酸山梨坦、十二烷基硫酸鈉)合用。

例：含聚山梨酯 80的乳膏劑基質

【處方】

硬脂酸 150g	白凡士林 100g	單硬脂酸甘油酯 100g		
聚山梨酯 80 50g	硬脂山梨坦 60 20g	尼泊金乙酯	1g	蒸餾水 479ml

【製法】

取硬脂酸、白凡士林、單硬脂酸甘油酯水浴上加熱熔融，保温於70℃左右，加入硬脂酸山梨坦60與尼泊金乙酯使溶解；另取蒸餾水加熱至80℃，加入聚山梨酯80溶解混勻，將上述油相緩緩加入水相，邊加邊攪拌至冷凝，即得。

處方中聚山梨酯80為主要乳化劑，硬脂酸山梨坦60為W/O型乳化劑，用以調節適宜的HLB值而形成穩定的。O/W型乳膏劑基質，硬脂酸、單硬脂酸甘油酯為增稠劑與穩定劑，並使製得的基質細膩光亮。

（2）聚氧乙烯醚的衍生物類：①平平加O為O/W型乳化劑，HLB值為15.9，在冷水中溶解度比熱水中大，溶液pH6～7，對皮膚無刺激性，有良好的乳化、分散性能。本品性質穩定。但不宜與苯酚、水楊酸等配伍。②柔軟劑SG為硬脂酸聚氧乙烯酯，O/W型乳化劑，可溶於水，pH近中性，滲透性較大，常與平平加O等混合應用。③乳化劑OP為烷基酚聚氧乙烯醚類，O/W型乳化劑，可溶於水，用量一般為油相總量的2%～10%。

（3）脂肪酸山梨坦類：W/O型乳化劑。常與O/W型乳化劑如聚山梨酯類合用於O/W型基質中，用於調節HLB值並使之穩定;或與高級脂肪醇等合用於W/O型基質中，能吸收少量水分，對皮膚黏膜刺激性小。

例：含聚山梨坦的乳膏劑基質

【處方】

白凡士林	400g	硬脂醇	180g	倍半油酸山梨醇酯	5g
尼泊金乙酯	1g	尼泊金丙酯	1g	蒸餾水加至	1000g

【製法】

取白凡士林、硬脂醇、倍半油酸山梨醇酯及尼泊金丙酯置蒸發皿，水浴上加熱至75℃熔化，保温備用。另取尼泊金乙酯加入適量蒸餾水，加熱至80℃，待溶解後。趁熱加至上述油相中，不斷攪拌至冷凝。

本品為W/O型乳膏劑基質。透皮性良好，塗展性亦佳，可吸收少量分泌液。

2.3 高級脂肪醇類及其他弱W/O乳化劑　主要作為W/O型乳化劑有一定吸水作用，也常作為O/W型基質的輔助乳化劑，以調整適當的HLB值達到油相所需範圍，並有穩定與增稠作用。常用的品種有十六醇(鯨蠟醇)、十八醇(硬脂醇)、單硬脂酸甘油酯、蜂蠟、羊毛脂、膽甾醇等。

例：含十八醇的乳膏劑基質

【處方】蜂蠟 30g　硬脂醇 30g　膽甾醇 30g　白凡士林加至1000g

【製法】將以上4種基質在水浴上加熱熔化混勻，攪拌至冷凝。

本品加等量水後仍稠度適中。與藥物水溶液配伍，成為W/O型軟膏，可吸收分泌液。可用於遇水不穩定的藥物製備軟膏。

3. 軟膏劑與乳膏劑製備

3.1 軟膏劑製法

（1）基質的處理：油脂性基質應先加熱熔融，再於150℃滅菌1h並除去水分，忌用直火加熱滅菌，蒸汽加熱夾層中壓力應達到490.35 kPa左右；

（2）成型：軟膏劑成型通常採用研和法或融合法。

①**研和法：**指將飲片細粉用少量基質研勻或用適宜液體研磨成細糊狀，再遞加其餘基質研勻的製備方法。適用於軟膏基質較軟，在常溫下通過研磨即可與藥物均勻混合；或不宜加熱、不溶性及量少的藥物的製備。少量製備時在軟膏板上用軟膏刀將藥物與基質分次遞加調和而成，也可在乳缽中研勻。

②**熔融法：**指將基質加熱熔化，再將藥物分次加入，邊加邊攪拌直至冷凝的方法。適用於軟膏處方中基質熔點不同，常溫下不能混合均勻者；主藥可溶於基質；或藥材需用植物油加熱浸提。

3.2 乳膏劑製法

乳膏劑採用乳化法製備：將處方中的油溶性組分一起加熱至80℃左右，另將水溶性組分溶於水中，加熱至80℃左右，兩相混合，攪拌至乳化完全並冷凝。乳化法中油、水兩相有3種混合方法：①兩相同時混合，適用於連續的或大批量的操作，需要一定的設備，如輸送泵、連續混合裝置等；②分散相加到連續相中，適用於含小體積分散相的乳膏劑系統；③連續相加到分散相中，適用於多數乳膏劑系統，在混合過程中引起乳膏劑的轉型，能產生更為細小的分散相粒子。

3.3 包裝與貯藏

生產中多採用密封性好的錫製、鋁製或塑膠軟膏管包裝，內包裝材料應不與藥物或基質發生理化作用，無菌產品的內包裝材料應無菌。

3.4 注意事項

（1）**不溶性藥物或直接加入的藥材：**預先製成細粉，過六號篩。製備時取藥粉先與少量基質或液體成分如液狀石蠟、甘油、植物油等研成糊狀，再不斷遞加其餘基質；或將藥物細粉在不斷攪拌下加到熔融的基質中，繼續攪拌至冷凝。

（2）**可溶於基質的藥物：**應溶解於基質或基質組分中。飲片可以先用適宜方法提取，過濾後將油提取液與油相基質混合。水溶性藥物一般先用少量水溶解，以羊毛脂吸收，再與油脂性基質混勻；或直接溶解於水相，再與水溶性基質混合。脂溶性藥物加入油相，或用少量有機溶劑溶解後再與油相混合。遇水不穩定的藥物不宜選用水溶性基質或O/W型乳膏劑。

（3）**中藥煎劑、浸膏等：**可先濃縮至稠膏狀，再與基質混合。固體浸膏可加少量溶劑如水、稀醇等使之軟化或研成糊狀，再與基質混勻。

（4）**共熔組分：**應先共熔再與基質混合，如樟腦、薄荷腦、麝香草酚等並存時，可先研磨至共熔後，再與冷至40℃左右的基質混勻。

（5）**揮發性、易昇華的藥物，或遇熱易結塊的樹脂類藥物：**應使基質降溫至40℃左右，再與藥物混合均勻。

（6）**輔料的添加：**軟膏劑、乳膏劑根據需要可加入保濕劑、抑菌劑、增稠劑、稀釋劑、抗氧劑及透皮促進劑。除另有規定外，加入抑菌劑的軟膏劑、乳膏劑在製劑確定處方時，該處方的抑菌效力應符合抑菌效力檢查法(通則1121)的規定。

4. 舉例

例：老鸛草軟膏

【處方】

老鸛草 1000g　對羥基苯甲酸乙酯 0.3g　羊毛脂 50g　凡士林加至1000g

【製法】

取老鸛草加水煎煮兩次，每次1小時，合併煎液，濾過，濾液濃縮後加等量乙醇使沉澱，靜置12～24小時，濾取上清液，濃縮至相對密度為1.20，加對羥基苯甲酸乙酯、羊毛脂與凡士林，混勻即得。

【性狀】 本品為棕黃色至棕褐色或褐紫色的軟膏。

【功能與主治】除濕解毒，收斂生肌。用於濕毒蘊結所致的癰、疔、瘡及小面積水、火燙傷。

【用法與用量】外用，塗敷患處。1日1次。

【規格】每支15g

【貯藏】密閉。

注：1. 本品原料藥物提取後，採用醇沉法除去雜質，可以提高有效成分的含量。

2. 處方中對羥基苯甲酸乙酯作為防腐劑，羊毛脂與凡士林合用，可以提高凡士林的吸水性和滲透性。

三、貼膏劑

貼膏劑是指將原料藥物與適宜的基質製成膏狀物、塗布於背襯材料上供皮膚貼敷、可產生全身性或局部作用的一種薄片狀製劑。包括橡膠貼膏（原橡膠膏劑）與凝膠貼膏劑（原巴布劑或凝膠貼膏劑）。

1. 橡膠貼膏劑

1.1 概述

橡膠貼膏劑是指原料藥物與橡膠等基質混勻後塗布於背襯材料上製成的貼膏劑。橡膠貼膏劑黏著力強，與黑膏藥相比可直接貼於皮膚，對衣物污染較輕，攜帶使用均方便。常用於治療風濕痛、跌打損傷等；不含藥者又稱膠布，可保護傷口、防止皮膚皸裂。橡膠貼膏劑由於膏層薄，容納藥物量少，維持時間相對較短。

1.2 組成

（1）**膏料層：**由藥物和基質組成，為橡膠貼膏劑的主要部分。基質主要由以下成分組成：①**橡膠：**為基質的主要原料，具有良好的黏性、彈性，不透氣，不透水；②**軟化劑：**可使生膠軟化，增加可塑性，增加成品柔軟性、耐寒性及黏性。常用的軟化劑有凡士林、羊毛脂、液狀石蠟、植物油等，軟化劑的用量應適當；③**增黏劑：**常用松香，因松香中含有的松香酸可加速橡膠貼膏劑的老化，選擇軟化點70℃～75℃(最高不超過77℃)、酸價170～175者，國外普通採用甘油松香酯、氫化松香、β-蒎烯等新型材料取代天然松香作增黏劑，具有抗氧化、耐光、耐老化和抗過敏等性能；④**填充劑：**常用氧化鋅。其有緩和的收斂作用，並能增加膏料與裱背材料間的黏著性。氧化鋅與松香酸生成的松香酸鋅鹽，能降低松香酸對皮膚的刺激性。鋅鋇白(俗稱立德粉)，常用作熱壓法製備橡膠貼膏劑的填充劑，其特點是遮蓋力強，膠料硬度大。

（2）**背襯材料：**一般採用漂白細布。

（3）**蓋襯材料：**多用硬質紗布、塑膠薄膜或玻璃紙等，以避免膏片互相黏著及防止揮發性成分的揮散。

1.3 製備：橡膠貼膏劑常用製法有溶劑法與熱壓法

（1）**藥料處理：**藥料用適當的有機溶劑和方法提取、濾過、濃縮後備用。能溶於橡膠基質中的藥物如薄荷腦、冰片、樟腦等可直接加入。

（2）**製備膠漿：**膠漿由藥物和基質混合製成，一般製法如下：

①**壓膠：**取生橡膠洗淨，乾燥後切成大小適宜的條塊，在煉膠機中塑煉成網狀膠片，攤開放冷、去靜電。

②**浸膠：**將網狀膠片浸入適量汽油中，浸泡18～24 h（冬季浸泡時間宜長，夏季宜短）至完全溶脹成凝膠狀。浸泡時需密閉，以防汽油揮發引起火災。

③**打膏：**將膠漿移入打膏機中攪拌3～4h後，依次加入凡士林、羊毛脂、松香、氧化鋅等製成基質，再加入藥物浸膏或細粉，繼續攪拌成均勻膠漿，在濾膠機上壓過篩網，即得膏漿。

（3）塗膏：將膏料置於裝好背襯材料的塗料機上，見圖5-10，通過上下滾筒均勻塗布膏料，或調節兩滾筒間的距離來控制塗膏厚度與塗膏量。

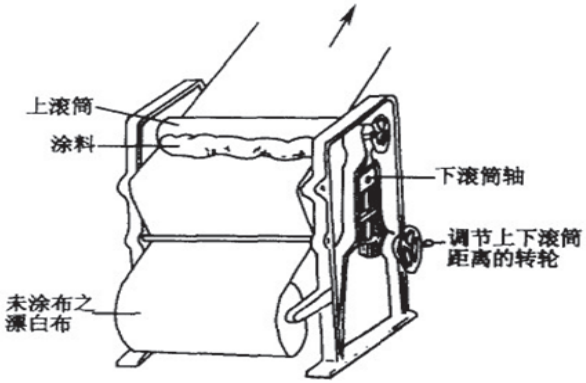


圖5-10　橡膠貼膏塗料機的塗布部分

（4）回收溶劑：塗了膏料的膠布，以一定速度進入封閉的溶劑回收裝置，見圖5-11，經蒸汽加熱管加熱，溶劑(汽油)沿罩管及溶劑蒸氣導管經鼓風機，送入冷凝系統吸收和排出。

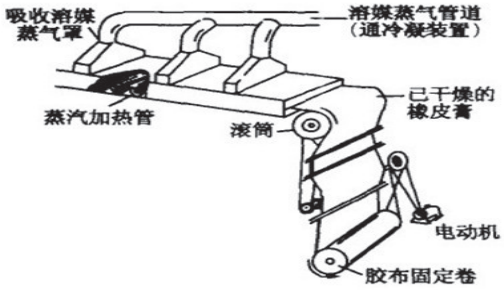


圖5-11　橡膠貼膏塗料機的溶劑回收裝置與拉布部分

（5）切割加襯與包裝：將膏布在切割機上切成規定的寬度，再移至紗布捲筒裝置上，見圖5-12，使膏面覆上脱脂硬紗布或塑膠薄膜等以避免黏合，最後切成小塊後包裝。

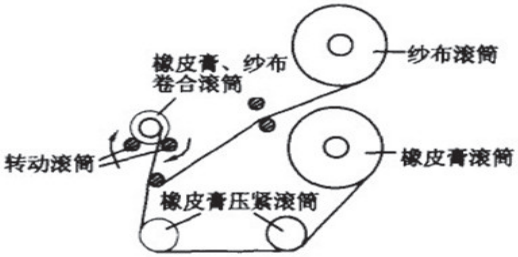


圖5-12　橡膠貼膏紗布捲筒裝置

橡膠貼膏劑還可用熱壓法製備，將膠片用處方中的油脂性藥物等浸泡，待溶脹後再加入其他藥物和立德粉或氧化鋅、松香等，煉壓均勻，塗膏蓋襯。此法不用汽油，無需回收裝置，但成品欠光滑。

4.　舉例

少林風濕跌打膏

【處方】

生川烏 16g　生草烏 16g　烏藥 16g　白及 16g　白芷 16g　白蘞 16g
土鱉蟲 16g　木瓜 16g　三棱 16g　莪術 16g　當歸 16g　赤芍 16g
肉桂 16g　大黃 32g　連翹 32g　血竭 10g　乳香（炒） 6g
沒藥（炒） 6g　三七 6g　兒茶 6g　薄荷腦 8g　水楊酸甲酯 8g　冰片 8g

【製法】

以上二十三味，除薄荷腦、水楊酸甲酯、冰片外，血竭、乳香、沒藥、三七、兒茶粉碎成粗粉，用90％乙醇製成相對密度1.05的流浸膏，其餘生川烏等十五味，加水煎煮三次，第一、二次各3小時，第三次2小時，合併煎液，濾過，濾液濃縮至相對密度為1.25～1.30（80℃）的稠膏。與上述流浸膏合併，待冷卻後加入薄荷腦、水楊酸甲酯、冰片，混勻，另加8.5～9.0倍重的由橡膠、松香等製成的基質，製成塗料，進行塗膏，切段，蓋襯，打孔，切成小塊，即得。

【功能與主治】

散瘀活血，舒筋止痛，祛風散寒。用於跌打損傷，腰肢酸麻，腹內積聚，風濕痛。

【用法與用量】 貼患處。

【規格】 （1）5cm×7cm （2）8cm×9.5cm。

【貯藏】 密封，置陰涼處。

注：

1. 本品為微紅色的片狀橡膠貼膏，布面具有小圓孔，氣芳香；GC鑒別冰片、薄荷腦、水楊酸甲酯；含膏量檢查，本品每100 cm^2含膏量不得少於1.5 g。

2. 三七等五味藥多數含極性較小的脂溶性有效成分，故以高濃度乙醇提取，同時便於與用汽油等脂溶性溶劑溶解的橡膠混勻。

3. 薄荷腦、水楊酸甲酯、冰片三味藥均是脂溶性提取物或化學藥物，可直接溶於基質中。

4. 冰片、水楊酸甲酯與薄荷腦有促透皮作用，利於藥物經皮滲透至關節腔發揮藥效。

2. 凝膠貼膏劑

2.1 概述

凝膠貼膏劑原稱巴布膏劑（簡稱巴布劑），是指原料藥物與適宜的親水性基質混勻後，塗布於背襯材料上製成的貼膏劑。凝膠貼膏劑由古老的泥罨劑發展而來，20世紀70年代開始，日本、歐洲等對其不斷改進，由泥狀凝膠貼膏劑發展成為定型凝膠貼膏劑。

凝膠貼膏劑與傳統中藥黑膏藥和橡膠貼膏劑相比，具有以下特點：①與皮膚生物相容性好，親水高分子基質具透氣性、耐汗性、無致敏性、無刺激性。②載藥量大，尤其適於中藥浸膏。③釋藥性能好、有利於藥物透皮吸收，與皮膚親和性強、提高角質層的水化作用。④採用透皮吸收控釋技術，使血藥濃度平穩，藥效持久。⑤使用方便、不污染衣物、易洗除、反復揭貼仍能保持黏性。

2.2 組成

（1）背襯材料：為基質的載體，常用無紡布、棉布、紙等。

（2）蓋襯材料：起保護膏體的作用，常用聚丙烯、聚乙烯及聚酯薄膜、玻璃紙、塑膠薄膜、硬質紗布等。

（3）膏體：由基質和藥物構成。基質選用的條件是：不影響主藥穩定性、無副作用；有適當的黏性和彈性；能保持膏體形狀，不因汗水、溫度作用而軟化，也不殘留在皮膚上；具有一定穩定性與保濕性，無刺激性與過敏性等。基質的原料主要有以下幾個部分：

①**基質：**是基質骨架材料，也是持黏力與剝離強度的主要因素。包括天然、半合成或合成的高分子材料。如阿拉伯膠、海藻酸鈉、西黃芪膠、明膠、羥丙甲基纖維素、甲(乙)基纖維素、羧甲基纖維素及其鈉鹽、聚丙烯酸及其鈉鹽、聚乙烯醇、聚維酮等。

②**保濕劑：**決定基質的柔韌性和初黏力。常用甘油、丙二醇、聚乙二醇、山梨醇以及它們的混合物。

③**填充劑：**影響膏體成型性，常用微粉矽膠、二氧化鈦、碳酸鈣、高嶺土及氧化鋅。

④**透皮吸收促進劑：**提高藥物經皮滲透性能。可用氮酮、二甲基亞、尿素等，氮酮與丙二醇合用能提高促滲透作用。中藥揮發性物質如薄荷腦、冰片、桉葉油等也有促滲透作用。

根據藥物的性質，還可加入表面活性劑、液狀石蠟等其他附加劑。

3. 製備

凝膠貼膏劑的製備工藝主要包括原料藥物前處理、基質成型與製劑的成型三部分。基質原料類型及其比例，基質與藥物的比例，配製程式等均影響凝膠貼膏劑的成型。

4. 舉例

三七凝膠貼膏劑

【處方】

三七提取物 2g　薄荷腦 2g　樟腦 3g　卡波姆 2.4 g　甘油 7.7g
PVP 6g　明膠 0. 5 g　三乙醇胺適量　氮酮和丙二醇適量
蒸餾水至 100 g　製成 4帖

【製法】

用3倍量甘油將卡波姆C-934充分浸潤過夜，加入適量蒸餾水製成濃度為3%的卡波姆凝膠，以三乙醇胺調節此凝膠至pH為7.0±0.2，充分研勻(I)；常法製備甘油明膠(Ⅱ)；以適量蒸餾水溶解PVP，製成50%PVP水溶液(III)。將已過100目篩的三七提取物粉末與I混合，研和均勻，加入事先製好的氮酮-丙二醇，充分研勻，然後加入到已在60℃水浴上預熱混勻的Ⅱ、III混合物中，用力研和，使成均一膏體。另取容器將薄荷腦、樟腦研磨形成低共熔物，將此共熔物與前述均一膏體迅速混合，快速研勻，鋪塗於無紡布背襯上，適當加壓，使成0.25 g/cm^2，置45～50℃烘箱中乾燥至膏體重量為0.10g/cm^2，取出，覆蓋聚乙烯膜，裁成8cm*12cm大小，包裝，密封保存。

【功能與主治】 散瘀活血，用於治療跌打腫痛及急性軟組織損傷。

【用法與用量】 外用，洗淨患處，貼敷，2～3日更換1次。

注：

1. 本品為類白色片狀凝膠貼膏劑。

2. 三七凝膠貼膏劑是一個親水凝膠型透皮系統。方中卡波姆-934、PVP、明膠合用為黏合劑；甘油作為保濕劑。

3. 三乙醇胺用以調節pH使卡波姆成為稠厚的凝膠狀，可增加膏體的賦形性與持黏力；氮酮-丙二醇為雙相透皮促進劑。

4. 凝膠貼膏劑中因膏體基質成分複雜，須按要求順序分別處理、溶解與混合各組分才能製得均勻、具較好黏附性與賦形性的膏體。

四、貼劑

1. 概述

貼劑是指原料藥物與適宜的材料製成的供粘貼在皮膚上的可產生全身性或局部作用的一種薄片狀製劑。貼劑僅適合於藥理作用強、劑量小(< 50 mg/d)、分子量小(< 600)、在水和油中溶解度均較大(>1 mg/ml)的藥物。對皮膚有刺激性、過敏性的藥物不宜製成貼劑。

貼劑可用於完整皮膚表面，也可用於有疾患或不完整的皮膚表面。其中用於完整皮膚表面能將藥物輸送透過皮膚進入血液循環系統起全身作用的貼劑稱為透皮貼劑。透皮貼劑通過擴散而起作用，藥物從貯庫中擴散直接進入皮膚和血液循環，若有控釋膜和黏貼層則通過上述兩層進入皮膚和血液循環。透皮貼劑的作用時間由其藥物含量及釋藥速率所決定。

貼劑主要由背襯層、藥物貯庫層、黏貼層以及臨用前需除去的保護層組成。保護層起防粘和保護製劑的作用，通常為防粘紙，塑膠或金屬材料，當除去時，應不會引起貯庫及黏貼層等的剝離。貼劑的保護層、活性成分不能透過，通常水也不能透過。

2. 分類

按釋藥方式可分貯庫型與骨架型兩大類：前者是藥物和吸收促進劑等被控釋膜或其他控釋材料包裹成為貯庫，由控釋膜或控釋材料的性質控製藥物的釋放速率；後者是藥物溶解或均勻分散在聚合物骨架中，由骨架的組成成分控制藥物的釋放。這兩類貼劑又可按其結構特點分成膜控釋型、黏膠分散型、骨架擴散型和微貯庫型等類型。

3. 製備

根據其類型與組成可分塗膜複合工藝、充填熱合工藝、骨架粘合工藝等三種類型。

3.1 骨架黏合工藝：是在骨架材料溶液中加入藥物，澆鑄冷卻成型，切割成小圓片，黏貼於背襯膜上，加保護膜而成。

3.2 塗膜複合工藝：是將藥物分散在高分子材料如壓敏膠溶液中，塗布於背襯膜上，加熱烘乾使溶解高分子材料的有機溶劑蒸發。可以進行第二層或多層膜的塗布，最後覆蓋上保護膜，亦可以製成含藥物的高分子材料膜，再與各層膜疊合或黏合。

3.3 充填熱合工藝：是在定型機械中，於背襯膜與控釋膜之間定量充填藥物儲庫材料，熱合封閉，覆蓋上塗有膠黏層的保護膜。

貼劑所用的材料及輔料應符合國家標準有關規定，無毒、無刺激性、性質穩定、與原料藥物不起作用。常用的材料為鋁箔-聚乙烯複合膜、防粘紙、乙烯-醋酸乙烯共聚物丙烯酸或聚異丁烯壓敏膠、矽橡膠和聚乙二醇等。而本地註冊的產品就需要參考香港中醫藥管理委員會的網頁-中成藥賦形劑的註冊要求（業界指引）。

貼劑根據需要可加入表面活性劑、乳化劑、保濕劑、抑菌劑、抗氧劑或透皮促進劑。

原料藥物可以溶解在溶劑中，填充入貯庫，貯庫應無氣泡和洩漏。原料藥物如混懸在製劑中則必須保證混懸和塗布均勻。

粘貼層塗布應均勻，用有機溶劑塗布的貼劑，應對殘留溶劑進行檢查。

採用乙醇等溶劑應在標籤中注明過敏者慎用。有關中成藥標籤所標示的內容可參考《中藥規例》第268條的相關條文，以及由中藥組訂定的中成藥標籤指引（供業界參考）。

五、膏藥

1. 概述

膏藥是指飲片、食用植物油與紅丹(鉛丹)或官粉(鉛粉)煉製成膏料，攤塗於裱背材料上製成的供皮膚貼敷的外用製劑，前者稱為黑膏藥，後者稱為白膏藥。

膏藥為傳統劑型。近年以黑膏藥居多。膏藥可發揮局部或全身治療作用，外治可消腫、拔毒、生肌，主治肌膚紅腫、癰疽、瘡瘍等症；內治可以活血通絡、驅風止痛、消痞，主治跌打損傷、風濕痹痛等。其作用比軟膏劑持久，並可隨時中止給藥，安全可靠。清代吳師機的《理瀹駢文》為膏藥專著，全面論述了膏藥的應用和製備。

2. 黑膏藥

2.1 概述

黑膏藥的基質是食用植物油與紅丹經高温煉製的鉛硬膏，黑膏藥一般為黑色堅韌固體，用前須烘熱軟化後貼於皮膚上。

2.2 基質

（1）**植物油：**應選用質地純淨、沸點低、熬煉時泡沫少、製成品軟化點及黏著力適當的植物油。以麻油最好，棉籽油、豆油、菜油、花生油等亦可應用，但煉製時易產生泡沫。

（2）**紅丹**；又稱樟丹、黃丹、鉛丹、陶丹，為橘紅色粉末，質重，主要成分為四氧化三鉛(Pb_3O_4)含量應在95%以上。紅丹使用前應炒除水分，過五號篩。

2.3 製備

（1）提取藥料：藥料的提取按其質地有先炸後下之分，少量製備可用鐵鍋，將藥料中質地堅硬的藥材、含水量高的肉質類、鮮藥類藥材置鐵絲籠內移置煉油器中，加蓋。植物油由離心泵輸入，加熱先炸，油溫控制在200℃～220℃；質地疏鬆的花、草。葉、皮類等藥材宜在上述藥料炸至枯黃後入鍋，炸至藥料表面呈深褐色，內部焦黃色。炸好後將藥渣連籠移出，得到藥油。提取中，應用水洗器噴淋逸出的油煙，殘餘煙氣由排氣管排出室外。提取時需防止泡沫溢出。

藥料與油經高溫處理，有效成分可能破壞較多。現也有採用適宜的溶劑和方法提取有效成分，例如將部分飲片用乙醇提取，濃縮成浸膏後再加入膏藥中，可減少成分的損失。

（2）煉油：將去渣後的藥油繼續加熱熬煉，使油脂在高溫下氧化聚合、增稠。煉油溫度控制在320℃左右，煉至“滴水成珠”，即取油少許滴於水中，以藥油聚集成珠不散為度。煉油為製備膏藥的關鍵，煉油過“老”則膏藥質脆，黏著力小，貼於皮膚易脫落。煉油過“嫩”則膏藥質軟，貼於皮膚易移動。

（3）下丹：是指在煉成的油中加入紅丹反應生成脂肪酸鉛鹽的過程。紅丹投料量為植物油的1/3～1/2。下丹時將煉成的油送入下丹鍋中，加熱至近300℃時，在攪拌下緩慢加入紅丹，保證油與紅丹充分反應，至成為黑褐色稠厚狀液體。為檢查膏藥老、嫩程度，可取少量樣品滴入水中數秒鐘後取出，若手指拉之有絲不斷則太嫩，應繼續熬煉。若拉之發脆則過老。膏不黏手，稠度適中，表示合格。膏藥亦可用軟化點測定儀測定，以判斷膏藥老嫩程度。

（4）去“火毒”：油丹煉合而成的膏藥若直接應用，常對皮膚局部產生刺激性，輕者出現紅斑，瘙癢，重者出現發皰、潰瘍，這種刺激的因素俗稱“火毒”。傳統視為經高溫熬煉後膏藥產生的“燥性”，在水中浸泡或久置陰涼處可除去。現代認為是油在高溫下氧化聚合反應中生成的低分子分解產物，如醛、酮、低級脂肪酸等。通常將煉成的膏藥以細流倒入冷水中，不斷強烈攪拌，待冷卻凝結取出，反復搓揉，製成團塊並浸於冷水中去盡“火毒”。

（5）攤塗藥膏：將去“火毒”的膏藥團塊用文火熔化，如有揮發性的貴重藥材細粉應在不超過70℃溫度下加入，混合均勻。按規定量塗於皮革、布或多層韌皮紙製成的裱背材料上，膏面覆蓋襯紙或折合包裝，於乾燥陰涼處密閉貯藏。

（6）**注意事項：**①**揮發性藥物、礦物藥、貴重類藥：**可先研成細粉，在攤塗前投入熔化的膏料中混勻，麝香等可研成細粉，待攤塗後撒於膏藥表面，溫度不超過70℃；②**一般藥材適當粉碎為提取做準備：**製備用的紅丹、宮粉應乾燥，無吸潮結塊。

2.4 舉例

狗皮膏

【處方】

生川烏	80g	生草烏	40g	羌活	20g	獨活	20g	青風藤	30g
香加皮	30g	防風	30g	鐵絲威靈仙	30 g	蒼術	20g	蛇床子	20g
麻黃	30g	高良薑	9g	小茴香	20g	官桂	10g	當歸	20g
赤芍	30g	木瓜	30g	蘇木	30g	大黃	30g	油松節	30g
續斷	40g	川芎	30g	白芷	30g	乳香	34g	沒藥	34g
冰片	17g	樟腦	34g	肉桂	11g	丁香	15g		

【製法】

以上二十九味，乳香、沒藥、丁香、肉桂分別粉碎成粉末，與樟腦、冰片粉末配研，過篩，混勻；其餘生川烏等二十三味藥，酌予碎斷，與食用植物油3495g同置鍋內炸枯，去渣，濾過，煉至滴水成珠。另取紅丹1040～1140g，加入油內，攪勻，收膏，將膏浸泡於水中。取膏，用文火熔化，加入上述粉末，攪勻，分攤於獸皮或布上，即得。

【功能與主治】

祛風散寒，活血止痛。用於風寒濕邪，氣滯血瘀引起的痹病，症見四膠麻術，腰腿疼痛，筋脈拘攣；或跌打損傷，閃腰岔氣，局部腫痛；或寒濕瘀滯所致脘腹冷痛，行經腹痛，濕寒帶下，積聚痞塊。

【用法與用量】

外用，用生薑擦淨患處皮膚，將膏藥加溫軟化，貼於患處或穴位。

【規格】 每張淨重：(1)12g (2)15g (3)24g (4)30g。(按不同裝量規格顯示)

【貯藏】 密閉，置陰涼乾燥處。

注：1. 本品為攤於獸皮或布上的黑膏藥。
2. 含揮發性成分的丁香、肉桂、樟腦、冰片與樹脂類藥材乳香、沒藥等細料藥，不“炸料”，而是去“火毒”後在較低溫度下混合加入，以保留特殊氣味和有效成分。
3. 方中乳香、沒藥、冰片與樟腦等可溶於膏藥基質。

4. 煉油煉至滴水成珠，因為煉油過“老”則膏藥質脆，黏著力小，貼於皮膚易脱落。煉油過“嫩”則膏藥質軟，貼於皮膚易移動。

3. 白膏藥

白膏藥是指原料藥物、食用植物油與宮粉煉製成的膏料，攤塗於裱背材料上製成的供皮膚貼敷的外用製劑。

白膏藥的製法與黑膏藥基本相同，唯下丹時油溫要冷卻到100℃左右，緩緩遞加宮粉，以防止產生大量二氧化碳氣體使藥油溢出。宮粉的氧化作用不如紅丹劇烈。宮粉用量較紅丹多，與油的比例為1:1或1.5:1，允許有部分多餘的宮粉存在。加入宮粉後需攪拌，在將要變黑時投入冷水中，成品為黃白色。

第十一節 合劑

一、合劑的含義與特點

合劑是指飲片用水或其他溶劑，採用適宜的方法提取製成的口服液體製劑（單劑量灌裝者也可稱“口服液“）。

合劑是在中藥湯劑的基礎上改進和發展而成的，它克服了湯劑臨用時製備的麻煩，濃度較高，劑量較小（通常10—20ml/次，最多30ml/次），品質相對穩定，便於服用、攜帶和貯藏，適合工業生產。但合劑的組方固定，不能隨症加減。

二、合劑的製備

1. 合劑的製備工藝流程

浸提→純化→濃縮→配液→分裝→滅菌。

2. 合劑的製備

2.1 浸提：一般按煎煮法操作，每次煎煮1—2h，煎煮2—3次。含有芳香揮發性成分的薄荷、荆芥、菊花、柴胡等飲片，可先用水蒸氣蒸餾法提取揮發性成分，藥渣再與處方中其他藥材一起加水煎煮。亦可根據藥材有效成分的特點，選用不同濃度的乙醇或其他溶劑，採用滲漉、回流提取等方法浸提。

2.2 純化：飲片浸提液常用的純化方法有高速離心法、乙醇沉澱法、絮凝沉澱法等，必要時可有選擇地配合使用。其中乙醇沉澱法雖多有應用，但該法乙醇用量大，某些活性成分可能因醇沉損失而影響療效，應注意不能盲目應用。高速離心法是借助高速離心作用，將浸提液中懸浮的細小粒子與藥液分離澄清，在提高成品澄清度的同時，對多糖的影響較小。絮凝沉澱法加用絮凝劑，如殼聚糖、101果汁澄清劑等，能吸附藥液中蛋白質、澱粉、樹膠、果膠等高分子雜質而形成絮狀物，使從藥液中沉降出來。該法不僅對有效成分吸附較少，製得的產品澄明度較好，而且操作簡便，可節約大量酒精，成本低。另外藥液中加入澄清劑，如蛋清、蛋白粉等，攪拌均勻，再加熱煮沸，靜置沉降後濾過可進一步提高藥液的澄清度。純化方法及其參數的選擇（如含醇量、澄清劑用量以及離心的轉速等）應以不影響有效成分的含量為指標。

2.3 濃縮：根據藥物有效成分的對熱穩定性，選用適宜的濃縮方法，常用減壓濃縮或薄膜濃縮等方法。醇沉純化處理的藥液應先回收乙醇再濃縮。濃縮程度一般以每次服用量在10～20ml為宜。

2.4 配液：藥液濃縮至規定數量後，可酌情加入適宜的附加劑，如抑菌劑和矯味劑，必要時須調節適宜的pH。除另有規定外，在製劑確定處方時，該處方的抑菌效力應符合《中國藥典》抑菌效力的檢查法（通則1121）的規定。山梨酸和苯甲酸的用量不得超過0.3%（其鉀鹽、鈉鹽的用量按酸計），羥苯酯類的用量一般不得超過0.05%，合劑中若加蔗糖，除另有規定外，含糖量一般不高於20%（g/ml）。如加入其他附加劑，其品種和用量應符合國家有關規定標準，不影響成品的穩定性，不干擾產品檢驗。處方中如含有酊劑、流浸膏等，應以細流緩緩加入藥液中，隨加隨攪拌，使析出物細膩，分散均勻。配液時可根據需要加入適量的乙醇。

2.5 分裝：配製好的藥液應及時灌裝於潔淨乾燥滅菌的容器（多為玻璃瓶）中，加蓋密封。

2.6 滅菌：藥液分裝封口後應立即滅菌。小包裝常用流通蒸汽或煮沸滅菌（100℃， 30分鐘），大包裝可用熱壓滅菌，以確保滅菌效果。

中藥合劑製備時還應注意：①製備過程嚴格避菌操作，減少污染，盡可能縮短時間；②標籤應按照產品的形態而標明，例如“服時搖勻”；成品應貯存於陰涼乾燥處。如產品屬混懸液、乳狀液的中成藥，須於說明書【使用該成藥時須採取的預防措施】項下標示“用前請搖勻”的字句或提示。至於中成藥的貯存指示須綜合穩定性試驗結果，若有關產品需存放於特定的條件（如：「貯存於陰涼乾燥處」、「遮光貯存」）下，須在說明書上正確地作出指示。詳情可考《中藥規例》第28條的相關條文，以及由中藥組訂定的中成藥說明書指引（供業界參考）。

三、合劑典型品種舉例

例：四季抗病毒合劑

【處方】

魚腥草 120g　桔梗 120g　苦杏仁 50g　菊花 100g　桑葉 120g
荊芥 50g　薄荷 60g　蘆根 120g　甘草 50g　連翹 120g
紫蘇葉 60g　蔗糖 100g　苯甲酸鈉3g　製成1000ml

【製法】

以上十一味藥材，取魚腥草、荊芥、薄荷進行水蒸氣蒸餾，收集蒸餾液700ml，備用；藥渣加其餘八味，混勻，加水煎煮二次，每次2h，合併煎液，濾過，合併濾液與提取揮發油後的藥液，濃縮至相對密度為1.10（6090）的清膏，加乙醇使含醇量達60%，靜置24h，濾過，濾液回收乙醇，並濃縮至無醇味，加入蔗糖及苯甲酸鈉，煮沸，靜置，濾過，加入上述蒸餾液，混勻，濾過，即得。

【功能與主治】

清熱解毒，消炎退熱。用於病毒性感染疾患。症見頭痛，發熱，流涕，咳嗽等。

【用法與用量】

口服，成人一次10-20ml，一日3次；小童(2-5歲)一次5ml;　小童(5-7歲)一次5-10ml，一日3次。

第六章　中成藥品質標準研究

作者：梁生旺教授

第一節　藥品標準簡介

國家藥品標準是國家對藥品的質量指標、檢驗方法等所作的技術規定，是藥品生產、經營、使用及監督管理等各環節須共同遵循的法定依據。國家藥品標準屬於強制性標準。藥品必須符合國家藥品標準，國家藥品標準包括《中華人民共和國藥典》、局/部頒標準和藥品註冊標準。凡藥品不符合國家藥品標準規定的均不得出廠、不得銷售、不得使用。

一、《中華人民共和國藥典》

藥品管理法規定國務院藥品監督管理部門頒佈的《中華人民共和國藥典》和藥品標準為國家藥品標準。國家藥品監督管理部門組織藥典委員會，負責國家藥品標準的製定和修訂。國家藥品監督管理部門的藥品檢驗機構負責標定國家藥品標準品、對照品。

國家藥品標準，是指國家食品藥品監督管理局頒佈的《中華人民共和國藥典》、藥品註冊標準和其他藥品標準，其內容包括品質指標、檢驗方法以及生產工藝等技術要求。

藥品註冊標準，是指國家食品藥品監督管理局批准給申請人特定藥品的標準，生產該藥品的藥品生產企業必須執行該註冊標準。藥品註冊標準不得低於中國藥典的規定。

藥品標準物質，是指供藥品標準中物理和化學測試及生物方法試驗用，具有確定特性量值，用於校準設備、評價測量方法或者給供試藥品賦值的物質，包括標準品、對照品、對照藥材、參考品。

1.　《中國藥典》簡介

《中華人民共和國藥典》，簡稱為《中國藥典》，新中國成立以來，我國已出版了十版《中國藥典》(1953、1963、1977、1985、1990、1995、2000、2005、2010和2015年版）。

《中國藥典》從1963年版開始根據藥品屬類的不同分為一部和二部。一部收載中藥材及其製品、中藥成方及單味製劑；二部收載化學藥、生化藥、抗生素、放射性藥品、生物製品及各類製劑和輔料。《中國藥典》從2005年版開始分為三部，一部收載藥材及飲片、植物油脂和提取物、成方製劑和單味製劑等；二部收載化學藥品、抗生素、生化藥品、放射性藥品以及藥用輔料等；三部收載生物製品，首次將《中國生物製品規程》併入藥典。

《中國藥典》從2015年版開始分為四部，第一部 中藥，第二部 化學藥，第三部 生物藥，第四部 藥典通則和藥用輔料。收載品種總計5608種。藥典一部收載藥材和飲片、植物油脂和提取物、成方製劑和單味製劑等，品種共計2598種。二部化學藥收載品種2603種，三部生物藥，收載品種137種，四部收載藥用輔料270個、附錄317項。

2. 《中國藥典》內容

《中國藥典》的內容一般分為凡例、正文、附錄和索引四部分。

2.1 凡例

凡例是為正確使用《中國藥典》進行藥品品質檢定的基本原則，是對《中國藥典》正文、附錄及與品質檢定有關的共性問題的統一規定。凡例和附錄中採用“除另有規定外”這一術語，表示存在與凡例或附錄有關規定不一致的情況時，則在正文中另作規定，並按此規定執行。

“凡例”中的有關規定具有法定的約束力。《中國藥典》（一部）凡例包括名稱及編排；項目與要求；檢驗方法和限度；對照品、對照藥材、對照提取物、標準品；計量；精密度；試藥、試液、指示劑；動物試驗；説明書、包裝、標籤。

名稱及編排：是解釋正文品種中中文名稱排列的順序；單列的飲片排放位置；每一正文品種項下所列內容及順序。

項目與要求：內容包括藥材來源的範疇；藥材產地加工及炮製規定的乾燥方法；製劑中的乾燥方法一般用“乾燥”或“低温乾燥”（一般不超過60℃），採用特殊乾燥方法的，在具體品種項下注明。性狀項下記載藥品的外觀、質地、斷面、臭、味、溶解度以及物理常數等內容；藥品近似溶解度的含義；物理常數的範疇；鑒別項下包含的內容；儲藏項下名詞的表述含義等。檢驗方法和限度內容包括藥品含量的表示方法；檢驗方法的依據；純度和限度數值的有效位數表示方法。計量內容包括藥典採用的計量單位；濃度表示方法；温度表示方法；百分比表示方法；藥篩及粉末的分等方法等。精密度包括對精密稱定、稱定、精密量取、量取、稱重、恒重、空白試驗等概念的具體要求。另外，凡例中還對藥品的包裝、標籤的要求進行了規定。

名稱及編排

藥材和飲片名稱包括中文名、中文拼音及拉丁名，其中藥材和飲片拉丁名排序為屬名或屬名+種加詞在先，藥用部位在後；植物油脂和提取物、成方製劑和單味製劑名稱不設拉丁名。

《中國藥典》正文中未列飲片和炮製項的，其名稱與藥材名相同，該正文同為藥材和飲片標準；正文中飲片炮製項為淨製、切製的，其飲片名稱或相關項目亦與藥材相同。

正文分為藥材和飲片、植物油脂和提取物、成方製劑和單味製劑三部分。

飲片是指藥材經過炮製後可直接用於中醫臨床或製劑生產使用的處方藥品。

飲片除需要單列者外，一般並列於藥材的正文中，先列藥材的項目，後列飲片的項目，中間用“飲片”分開，與藥材相同的內容只列出項目名稱，其要求用“同藥材”表述；不同於藥材的內容逐項列出，並規定相應的指標。上述編排是為減少正文篇幅，藥材和飲片仍應作為兩個獨立的品種。

植物油脂和提取物是指從植、動物中製得的揮發油、油脂、有效部位和有效成分。其中，提取物包括以水或醇為溶劑經提取製成的流浸膏、浸膏或乾浸膏、含有一類或數類有效成分的有效部位和含量達到90%以上的單一有效成分。

《中國藥典》正文的三個部分分別按中文名筆劃順序排列，同筆劃數的字按起筆筆形一（橫）丨（豎）丿（撇）、（點）乛（折）的順序排列；單列的飲片排在相應藥材的後面；製劑中同一正文項下凡因規格不同而致內容不同需單列者，在其名稱後加括弧注明；附錄（包括製劑通則、通用檢測方法和指導原則）按分類編碼。索引分別按中文索引、中文拼音索引、拉丁名索引和拉丁學名索引順序排列。

項目與要求

單列飲片的標準，來源項一般描述為“本品為XX的加工炮製品”，並增加〔制法〕項，收載相應的炮製工藝，其餘同藥材和飲片標準。

藥材和飲片的品質標準，一般按乾品製定，需用鮮品的，另製定鮮品的品質控制指標，並規定鮮品的用法與用量。

藥材原植（動）物的科名、植（動）物名、拉丁學名、藥用部位（礦物藥注明類、族、礦石名或岩石名、主要成分)及採收季節和產地加工等，均屬藥材的來源範疇。

藥材原植物的科名、拉丁學名的主要參照依據為《Flora of China》和《中國高等植物》等。

藥用部位一般是指已除去非藥用部分的商品藥材。採收(採挖等）和產地加工是對藥用部位而言。

藥材產地加工及炮製規定的乾燥方法如下：①烘乾、曬乾、陰乾均可的，用“乾燥”；②不宜用較高溫度烘乾的，則用“曬乾”或“低溫乾燥”（一般不超過60℃)；③烘乾、曬乾均不適宜的，用“陰乾”或“晾乾”；④少數藥材需要短時間乾燥，則用“暴曬”或“及時乾燥”。

製劑中的乾燥方法一般用“乾燥”或“低溫乾燥”，採用特殊乾燥方法的，在具體品種項下注明。

同一名稱有多種來源的藥材，其性狀有明顯區別的均分別描述。先重點描述一種，其他僅分述其區別點。分寫品種的名稱，一般採用慣用的藥材名。沒有慣用名稱者，採用植（動）物中文名。

【製法】

項不等同於生產工藝，主要記載規定工藝中的主要步驟和必要的技術參數，一般應明確提取溶劑的名稱和提取、分離、濃縮、乾燥等步驟及必要的條件。

【性狀】

項下記載藥品的外觀、質地、斷面、臭、味、溶解度以及物理常數等，在一定程度上反映藥品的品質特性。

1. 外觀是對藥品的色澤外表感官的描述。

2. 溶解度是藥品的一種物理性質。各品種項下選用的部分溶劑及其在該溶劑中的溶解性能，可供精製或製備溶液時參考。對在特定溶劑中的溶解性能需作品質控制時，在該品種【檢查】項下作具體規定。

   藥品的近似溶解度以下列名詞術語表示：

   極易溶解是指溶質lg(ml)能在溶劑不到1ml中溶解；

   易溶是指溶質1g(ml)能在溶劑1～不到10ml中溶解；

   溶解是指溶質1g(ml)能在溶劑10～不到30ml中溶解；

   略溶是指溶質1g(ml)能在溶劑30～不到100ml中溶解；

微溶是指溶質1g(ml)能在溶劑100～不到1000ml中溶解；
極微溶解是指溶質1g(ml)能在溶劑1000～不到10000ml中溶解；
幾乎不溶或不溶是指溶質1g(ml)在溶劑10000ml中不能完全溶解。

試驗法：除另有規定外，稱取研成細粉的供試品或量取液體供試品，置於25℃±2℃一定容量的溶劑中，每隔5分鐘強力振搖30秒鐘；觀察30分鐘內的溶解情況，如無目視可見的溶質顆粒或液滴時，即視為完全溶解。

3. 物理常數包括相對密度、餾程、熔點、凝點、比旋度、折光率、黏度、吸收係數、碘值、皂化值和酸值等；其測定結果不僅對藥品具有鑒別意義，也可反映藥品的純度，是評價藥品品質的主要指標之一。

【鑒別】

項下包括經驗鑒別、顯微鑒別和理化鑒別。顯微鑒別中的橫切面、表面觀及粉末鑒別，均指經過一定方法製備後在顯微鏡下觀察的特徵。理化鑒別包括物理、化學、光譜、色譜等鑒別方法。

【檢查】

項下規定的項目要求是指藥品或在加工、生產和貯藏過程中可能含有並需要控制的物質或其限度指標，包括安全性、有效性、均一性與純度等方面要求。

各類製劑，除另有規定外，均應符合各製劑通則項下有關的各項規定。製劑通則中的“單劑量包裝”是指按規定一次服用的包裝劑量。各品種〔用法與用量〕項下規定服用範圍者，不超過一次服用最高劑量包裝者也應按“單劑量包裝”檢查。

本版藥典所收載品種正文中涉及的用於計算兩個圖譜相似程度的電腦軟體是國家藥典委員會制訂的《中藥色譜指紋圖譜相似度評價系統》。

【性味與歸經】

項下的規定，一般是按中醫理論和經驗對該飲片性能的概括。其中對“有大毒”、“有毒”、“有小毒”的表述，是沿用歷代本草的記載，此項內容作為臨床用藥的警示性參考。

【功能與主治】

項下的規定，一般是按中醫或民族醫學的理論和臨床用藥經驗對飲片所作的概括性描述；天然藥物以適應症形式表述。此項內容作為臨床用藥的指導。

飲片的【用法與用量】，除另有規定外，用法是指水煎內服；用量是指成人一日常用劑量，必要時可根據需要酌情增減。

【注意】是指主要的禁忌和不良反應。屬中醫一般常規禁忌者從略。

【貯藏】項下的規定，是對藥品貯藏與保管的基本要求，除礦物藥應置乾燥潔淨處不作具體規定外，一般以下列名詞術語表示：

遮光是指用不透光的容器包裝，例如棕色容器或黑色包裝材料包裹的無色透明、半透明容器；避光是指避免日光直射；密閉是指將容器密閉，以防止塵土及異物進入；密封是指將容器密封，以防止風化、吸潮、揮發或異物進入；熔封或嚴封是指將容器熔封或用適宜的材料嚴封，以防止空氣與水分的侵人並防止污染；陰涼處是指不超過20℃；涼暗處是指避光並不超過20℃；冷處是指2～10℃；常溫是指10～30℃。

除另有規定外，【貯藏】項未規定貯存溫度的一般是指常溫。

計量

試驗用的計量儀器均應符合國務院質量技術監督部門的規定。

1. 有關溫度描述，一般以下列名詞術語表示：
   水浴溫度除另有規定外，均指98～100℃
   熱水是指70～80℃
   微溫或溫水是指40～50℃
   室溫（常溫）是指10～30℃
   冷水是指2～10℃
   冰浴是指約0℃
   放冷是指放冷至室溫

2. 本版藥典所用藥篩，選用國家標準的R40/3系列，分等如下：

篩號	篩孔內徑（平均值）	目號
一號篩	2000μm±70μm	10目
二號篩	850μm±29μm	24目
三號篩	355μm+13μm	50目
四號篩	250μm±9.9μm	65目
五號篩	180μm±7.6μm	80目
六號篩	150μm±6.6μm	100目
七號篩	125μm±5.8μm	120目
八號篩	90μm±4.6μm	150目
九號篩	75μm±4.1μm	200目

粉末分等如下：
最粗粉指能全部通過一號篩，但混有能通過三號篩不超過20%的粉末；
粗粉指能全部通過二號篩，但混有能通過四號篩不超過40%的粉末；
中粉指能全部通過四號篩，但混有能通過五號篩不超過60%的粉末；
細粉指能全部通過五號篩，並含能通過六號篩不少於95%的粉末；
最細粉指能全部通過六號篩，並含能通過七號篩不少於95%的粉末；
極細粉指能全部通過八號篩，並含能通過九號篩不少於95%的粉末。

說明書、包裝、標籤

藥品說明書應符合《中華人民共和國藥品管理法》及國務院藥品監督管理部門對說明書的規定。

直接接觸藥品的包裝材料和容器應符合國務院藥品監督管理部門的有關規定，均應無毒、潔淨，與內容藥品應不發生化學反應，並不得影響內容藥品的品質。

藥品標籤應符合《中華人民共和國藥品管理法》及國務院藥品監督管理部門對包裝標籤的規定，不同包裝標籤其內容應根據上述規定印製，並應盡可能多地包含藥品資訊。

麻醉藥品、精神藥品、醫療用毒性藥品、放射性藥品、外用藥品和非處方藥品的說明書和包裝標籤，必須印有規定的標識。

正文

《中國藥典》各品種項下收載的內容統稱為標準正文，正文是根據藥物自身的理化與生物學特性，按照批准的來源、處方、製法和貯藏、運輸等條件所製定的、用以檢測藥品品質是否達到用藥要求並衡量其品質是否穩定均一的技術規定。

正文項下根據品種和劑型不同，按順序可分別列有：（1）品名；（2）來源；（3）處方；（4）製法;（5）性狀；（6）鑒別；（7）檢查；（8）浸出物；（9）特徵圖譜或指紋圖譜；（10）含量測定；（11）炮製；（12）性味與歸經；（13）功能與主治；（14）用法與用量；（15）注意；（16）規格；（17）貯藏；（18）製劑；（19）附注等。

通則

通則主要收載製劑通則、通用檢測方法和指導原則。製劑通則是按照藥物劑型分類，針對劑型特點所規定的基本技術要求；通用檢測方法是各正文品種進行相同檢查項目的檢測時所應採用的統一的設備、程式、方法及限度等；指導原則是為執行藥典、考察藥品品質、起草與覆核藥品標準等所製定的指導性規定。如藥材及成方製劑顯微鑒別法、一般鑒別試驗、一般雜質檢查方法、有關物理常數測定法、試劑配製法、分光光度法及色譜法等內容。本版藥典是單獨成冊，把全部通則放在《中國藥典》第四部。

索引

《中國藥典》除有中文索引外，還有中文拼音索引、拉丁名索引和拉丁學名索引。

二、國家藥品監督管理局標準

原稱中華人民共和國衛生部藥品標準（簡稱部頒標準）。由於《中國藥典》需隔10年或5年頒佈一次（自1985年起《中國藥典》規定為5年審議改版一次），在此期間只好頒佈部頒標準，由藥典委員會編纂並頒佈執行。

1989年2月公佈了第一批170種中成藥部頒標準、中藥成方製劑第一冊，1990年12月～1998年12月，陸續公佈了部頒標準中藥成方製劑第二冊至第二十冊，作為生產、供應、使用、監督等部門檢驗品質的法定依據。1992年公佈了部頒藥品標準（中藥材第一冊），1993年2月～1998年10月公佈了部頒標準新藥轉正標準第一冊至第十五冊。以後頒佈的叫國家藥品監督管理局標準，現在叫國家食品藥品監督管理局標準。

第二節　中藥品質標準的主要內容

中藥製劑必須在處方固定和原料（飲片、提取物）品質、製備工藝穩定的前提下方可擬訂品質標準草案，品質標準應確實反映和控制最終產品品質。《中國藥典》中註明品質標準正文按名稱、處方、製法、性狀、鑒別、檢查、含量測定、功能與主治、用法與用量、注意、規格、貯藏等順序編寫。

【名稱】包括商標文字及產品名稱。

【處方】

1. **成方製劑應列處方：**單味製劑為單一藥味，故不列處方，而在製法中說明藥味及其分量；製劑中使用的藥引、輔料及附加劑一般不列入處方中，在製法中加以說明。

2. **處方中的藥材名稱：**凡國家標準已收載的藥材，一律採用最新版規定的名稱。地方標準收載的品種與國家藥品標準名稱相同而來源不同的，應另起名稱。國家藥品標準未收載的藥材，應採用地方標準收載的名稱，並加注明。

3. **處方藥味的排列：**根據中醫理論，按“君”、“臣”、“佐”、“使”順序排列，書寫從左到右，然後從上到下。

4. **處方量：**處方中各藥材的量一律用法定計量單位，重量以“g”為單位，容量以“ml”為單位，全處方量應以製成1000個製劑單位的成品量為準。

【製法】

1. 製法項下主要敘述處方中藥物共多少味（包括藥引、輔料），各味藥處理的簡單工藝。對品質有影響的關鍵工藝，應列出控制的技術條件（如時間、溫度、壓力、pH值等）。

2. 須顯示每種原料藥材處理的工藝，特殊的炮製加工在附注中敘述。

3. 製法中藥材粉末的粉碎度用“粗粉”、“中粉”、“細粉”、“極細粉”等表示，不列篩號。

4. 一般一個品名收載一個劑型的製法；蜜丸可並列收載水蜜丸、小蜜丸與大蜜丸；製備蜜丸的煉蜜量要考慮各地氣候、習慣等不同，應規定一定幅度，但規定幅度不應過大，以免影響用藥劑量。如“100g粉末加煉蜜100～120g製成大蜜丸”。

【性狀】

一種製劑的性狀往往與投料的原料品質及工藝有關。原料品質保證，工藝恒定，則成品的性狀應該是基本一致，故品質標準中規定的製劑性狀，能初步反映其品質情況。製劑的性狀指成品的顏色、形態、形狀、氣味等。

1. 除去包裝後的直觀情況，按顏色、外形、氣味依次描述；片劑、丸劑如有包衣的還應描述除去包衣後片心、丸心的顏色及氣味，硬膠囊劑應寫明除去膠囊後內容物的色澤。

2. 製劑色澤如以二種色調組合的，描寫時以後者為主，如棕紅色，以紅色為主，書寫時顏色、形態後用分號（；）。色澤避免用各地理解不同的術語，如青黃色、土黃色、肉黃色、咖啡色等。

3. 外用藥及劇毒藥不描述味。

【鑒別】

鑒別方法包括顯微鑒別、一般理化鑒別、光譜鑒別及色譜鑒別等。編寫順序為：顯微鑒別、一般理化鑒別、色譜鑒別。

1. 顯微鑒別

應突出描述易察見的特徵。正文寫“取本品，置顯微鏡下觀察”，其後描述處方藥材鑒別特徵，所描述的每味藥材鑒別特徵都用句號分開，但不需注明是什麼藥材的特徵。

2. 一般理化鑒別

2.1 一般鑒別反應，如《中國藥典》附錄中已有規定，照《中國藥典》附錄方法進行。

2.2 樣品配成供試溶液，分別做兩項鑒別試驗時，而二者鑒別試驗敘述較簡短，可寫在一項鑒別中；若敘述較長，又再無其他鑒別項，可先寫處理方法，然後寫“溶液（或濾液）照下述方法試驗”；如鑒別不止兩項，鑒別試驗敘述較長，需分別做鑒別試驗時，可分項描述。

2.3 螢光鑒別一般應採用365nm波長的紫外光燈，寫為“置紫外光燈（365nm）下觀察”。如用其他波長紫外光燈觀察，應在括弧內注明。

3. 色譜鑒別

在中藥製劑中最常用的是薄層色譜鑒別。

3.1 中藥製劑中有與《中國藥典》收載品種相同的藥味，一般盡可能採用與藥材相同條件進行薄層色譜鑒別，描述也應統一。當有干擾時，也可採用其他條件。

3.2 薄層色譜鑒別中如利用上項鑒別剩餘的供試品溶液，可不再重複寫出供試品溶液的製備方法，可先寫出對照品（或對照藥材）溶液的製備方法，再寫“吸取鑒別（X）項下的供試品溶液與上述對照品（或對照藥材）溶液各ｘμL”；而用上項鑒別的濾液（溶液）或藥渣，再進行處理後才製成供試品溶液的，應首先描述其處理方法。

【檢查】

參照《中國藥典》（現行版）附錄各有關製劑通則項下規定的檢查項目和必要的其他檢查項目進行檢查，並制訂相應的限量範圍。藥典未收載的劑型可另行制訂。對製劑中的重金屬、砷鹽等應予以考察，必要時應列入規定項目。

1. 先描述通則規定以外的檢查項目，其他應符合該劑型下有關規定。

2. 通則規定的檢查項目要列出具體資料的，或通則規定以外的檢查項目，其描述次序為相對密度、pH值、乙醇量、總固體、乾燥失重、水中不溶物、酸不溶物、重金屬、砷鹽等。

3. 如對通則中某項檢查有特殊規定的應予以說明，如小金丸可寫“除溶散時限不檢查外，其他應符合丸劑項下有關的各項規定”。

【浸出物測定】

根據劑型和品種的需要，依照《中國藥典》現行版浸出物測定的有關規定，選擇適當的溶劑和方法進行測定。並規定限（幅）度指標。

【含量測定】

先寫含量測定方法，再另起一行寫含量限度規定。

【功能與主治】

1. 功能要用中醫術語來描述，力求簡明扼要。要突出主要功能，使能指導主治，並應與主治銜接。先寫功能，後寫主治，中間以句號隔開，並以“用於”二字連接。

2. 根據臨床結果，如有明確的西醫病名，一般可寫在中醫病症之後。

【用法與用量】

1. 先寫用法，後寫一次量及一日使用次數；同時可供外用的，則列在服法之後，並用句號隔開。

2. 用法，如用溫開水送服的內服藥，則寫“口服”；如需用其他方法送服的應寫明。除特殊需要明確者外，一般不寫飯前或飯後服用。

3. 用量，為常人有效劑量；兒童使用或以兒童使用為主的中藥製劑，應注明兒童劑量或不同年齡兒童劑量。劇毒藥要注明極量。

【注意】

包括各種禁忌，如孕婦及其他疾患和體質方面的禁忌、飲食的禁忌或注明該藥為劇毒藥等。

【規格】

1. 規格的寫法有以重量計、以裝量計、以標示量計等，以重量計的，如丸、片劑，注明每丸（或每片）的重量；以裝量計的，如散劑、膠囊劑、液體製劑，注明每包（或瓶、粒）的裝量；以標示量計的，注明每片的含量。同一品種有多種規格時，量小的在前，依次排列。

2. 規格單位在0.1g以下用“mg”，以上用“g”；液體製劑用“mL”。

3. 單味製劑有含量限度的，須列規格，是指每片（或丸、粒）中含有主藥或成分的量；按處方規定製成多少丸（或片等）以及散裝或大包裝的以重量（或體積）計算用量的中藥製劑均不規定規格。規格最後不列標點符號。

【貯藏】

是指對中藥製劑貯存與保管的基本要求。根據製劑的特性，注明保存的條件與要求。除特殊要求外，一般品種可注明“密封”；需在乾燥處保存，又怕熱的品種，加注“置陰涼乾燥處”；遇光易變質的品種要加“避光”等。

於香港註冊的中成藥須至少包括性狀、鑒別、檢查及含量測定。完整處方成分的名稱應依次按《中醫藥條例》、《中國藥典》、《中華本草》、《中國藥材學》中記載的藥材正名，如列出處方，應列出所有成分。有關詳情可參考本港《中成藥註冊申請手冊》。

第三節　中成藥品質標準製定與方法

一、中成藥品質標準（示例）

牛黃解毒片
Niuhuang Jiedu Pian

【處方】

人工牛黃	5g	雄黃	50g	石膏	200g	大黃	200 g
黃芩	150g	桔梗	l00g	冰片	25g	甘草	50g

【製法】

以上八味，雄黃水飛成極細粉；大黃粉碎成細粉；人工牛黃、冰片研細；其餘黃芩等四味加水煎煮二次，每次2小時，濾過，合併濾液，濾液濃縮成稠膏或乾燥成乾浸膏，加入大黃、雄黃粉末，製粒，乾燥，再加入人工牛黃、冰片粉末，混勻，壓製成1000片（大片）或1500片（小片），或包糖衣或薄膜衣，即得。

【性狀】

本品為素片、糖衣片或薄膜衣片，素片或包衣片除去包衣後顯棕黃色；有冰片香氣，味微苦、辛。

【鑒別】

1. 取本品，置顯微鏡下觀察：草酸鈣簇晶大，直徑60～140μm(大黃）。不規則碎塊金黃色或橙黃色，有光澤(雄黃）。

2. 取本品5片，研細，加環己烷10ml，充分振搖，放置30分鐘，濾過，濾液作為供試品溶液。另取冰片對照品，加乙醇製成每1ml含5mg的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（通則0502)試驗，吸取供試品溶液5ul，對照品溶液2ul，分別點於同一矽膠G薄層板上，以二氯甲烷為展開劑，展開，取出，晾乾。噴以5%磷鉬酸乙醇溶液在105℃加熱至斑點顯色清晰。供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點。

3. 取本品2片，研細，加三氯甲烷10ml研磨，濾過，濾液蒸乾，殘渣加乙醇0.5ml使溶解，作為供試品溶液。照牛黃解毒丸〔鑒別〕 2. 項下自“另取膽酸”起試驗，顯相同的結果。

4. 取本品1片，研細，加甲醇20ml，超聲處理15分鐘，濾過，取濾液10ml，蒸乾乾，殘渣加水10ml使溶解，加鹽酸1ml加熱回流30分鐘，放冷，用乙醚振搖提取2次，每次20ml，合併乙醚液，蒸乾，殘渣加三氯甲烷2ml使溶解，作為供試品溶液。另取大黃對照藥材0.1g，同法製成對照藥材溶液。再取大黃素對照品，加甲醇製成每1ml含1mg的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（通則0502)試驗，吸取上述三種溶液各4ul，分別點於同一以羧甲基纖維素鈉為黏合劑的矽膠H薄層板上，以石油醚（30～60℃)-甲酸乙酯-甲酸（15:5:1)的上層溶液為展開劑，展開，取出，晾乾，置紫外光燈(365nm)　下檢視。供試品色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同的5個橙黃色螢光主斑點；在與對照品色譜相應的位置上，顯相同的橙黃色螢光斑點；置氨蒸氣中熏後，斑點變為紅色。

5. 取本品4片，研細，加乙醚30ml，超聲處理15分鐘，濾過，棄去乙醚，濾渣揮盡乙醚，加甲醇30ml，超聲處理15分鐘，濾過，濾液蒸乾，殘渣加水20ml，加熱使溶解，滴加鹽酸調節pH值至2～3，加乙酸乙酯30ml振搖提取，分取乙酸乙酯液，蒸乾，殘渣加甲醇lml使溶解，作為供試品溶液。另取黃芩苷對照品，加甲醇製成每1ml含1mg的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（通則0502)試驗，吸取上述兩種溶液各5ul，分別點於同一以含4%醋酸鈉的羧甲基纖維素鈉溶液為黏合劑的矽膠G薄層板上，以乙酸乙酯-丁酮-甲酸-水（5:3:1:1)為展開劑，展開，取出，晾乾，噴以1%三氯化鐵乙醇溶液。供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點。

6. 取本品20片（包衣片除去包衣），研細，加石油醚(30～60℃)-乙醚（3:1)的混合溶液30ml，加10%亞硫酸氫鈉溶液1滴，搖勻，超聲處理5分鐘，濾過，棄去濾液，濾紙及濾渣置90℃水浴上揮去溶劑，加三氯甲烷30ml，超聲處理15分鐘，濾過，濾液置90℃水浴上蒸至近乾，放冷，殘渣加三氯甲烷-甲醇(3:2)的混合溶液1ml使溶解，離心，取上清液作為供試品溶液。另取人工牛黃對照藥材20mg，加三氯甲烷20ml，加10%亞硫酸氫鈉溶液1滴，搖勻，自“超聲處理15分鐘”起，同法製成為對照藥材溶液。照薄層色譜法(通則0502)試驗，吸取上述兩種溶液各2～10ul，分別點於同一矽膠G薄層板上，以石油醚（30～60℃)-三氯甲烷-甲酸乙酯-甲酸（20:3:5:1)的上層溶液為展開劑，展開，取出，晾乾，置日光及紫外光燈（365nm)下檢視。供試品色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點及螢光斑點；加熱後，斑點變為綠色。

【檢查】

三氧化二砷：取本品適量（包衣片除去包衣），研細，精密稱取1.52g，加稀鹽酸20ml，時時攪拌1小時，濾過，殘渣用稀鹽酸洗滌2次，每次10ml，攪拌10分鐘，洗液與濾液合併，置500ml量瓶中，加水稀釋至刻度，搖勻。精密量取5ml，置10ml量瓶中，加水至刻度，搖勻。精密量取2ml加鹽酸5ml與水21ml，照砷鹽檢查法（通則0822第一法）檢查，所顯砷斑顏色不得深於標準砷斑。

其他：應符合片劑項下有關的各項規定（通則0101)。

【含量測定】

照高效液相色譜法（通則0512)測定。

色譜條件與系統適用性試驗：以十八烷基矽烷鍵合矽膠為填充劑；以甲醇-水-磷酸（45:55:0.2)為流動相；檢測波長為315nm。理論板數按黃芩苷峰計算應不低於3000。

對照品溶液的製備：取黃芩苷對照品適量，精密稱定，加甲醇製成每1ml含30μg的溶液，即得。

供試品溶液的製備：取本品20片（包衣片除去包衣），精密稱定，研細，取0.6g，精密稱定，置錐形瓶中，加70%乙醇30ml，超聲處理（功率250W，頻率33kHz)20分鐘，放冷，濾過，濾液置100ml量瓶中，用少量70%乙醇分次洗滌容器和殘渣，洗液濾入同一量瓶中，加70%乙醇至刻度，搖勻；精密量取2ml，置10ml量瓶中，加70%乙醇至刻度，搖勻，即得。

測定法：分別精密吸取對照品溶液5ul與供試品溶液10ul注入液相色譜儀，測定，即得。

本品每片含黃芩以黃芩苷（$C_{21}H_{18}O_{11}$)計，小片不得少於3.0mg;大片不得少於4.5mg。

【功能與主治】

清熱解毒。用於火熱內盛，咽喉腫痛，牙齦腫痛，口舌生瘡，目赤腫痛。

【用法與用量】口服。小片一次3片，大片一次2片，一日2～3次。

【注意】孕婦禁用。

【貯藏】密封。

二、中成藥品質標準起草説明

製定中成藥製劑品質標準的同時，應編寫起草説明，闡述列入正文內容的理由，研究方法和內容。起草説明是對制定製劑品質標準的詳細注釋，充分反映品質標準的制定過程，有助於判斷指定品質標準的合理性。

【名稱】

包括商標文字及產品名稱。命名總的要求是明確，簡短，科學，不應以中西醫不同理論功效混雜命名及不應帶有誤導或誇大成份，不應與已有的藥品名稱重複。另外，藥品應一方一名，即使是不同劑型同一處方，應用同名稱並加不同劑型命名，如十全大補丸、十全大補酒、十全大補口服液等。

1. 單味製劑（含提取物）

一般採用原料（藥材）名與劑型名結合，如三七片，絞股藍皂苷片。

2. 複方製劑

2.1 採用方內主要藥味縮寫加劑型，如參芍片、香連丸、銀黃口服液。

2.2 採用方中主要藥味縮寫加功效加劑型，如龍膽瀉肝丸、銀翹解毒顆粒劑、參附強心丸。

2.3 採用藥味數與主要藥名或功效加劑型，如六味地黃顆粒、十全大補丸。

2.4 採用功效加劑型，如補中益氣合劑，婦炎康復片。

2.5 採用君藥前加複方加劑型，如複方丹參注射液、複方天仙膠囊。

2.6 採用方內藥物劑量比例或服用劑量加劑型，如六一散、七厘散。

2.7 採用形象比喻結合劑型，如玉屏風散、泰山磐石散。

2.8 採用主要藥材和藥引結合並加劑型，如川芎茶調散，以茶水調服。

於香港註冊的中成藥，其名稱不可抵觸香港法例第 231 章《不良廣告(醫藥)條例》的規定。“產品名稱”應包括產品的劑型形式，如未能包括產品的劑型形式，劑型形式也可獨立顯示於外包裝上。有關詳情可參考「中成藥命名業界指引」。

【處方】

説明該藥處方來源於方解（君、臣、佐、使）。處方中如有《中國藥典》未收載的炮製品，應詳細説明炮製方法及炮製品的品質要求。

【製法】

在此說明製備工藝全過程的每一步驟的意義，解釋關鍵工藝的各項技術要求的含義及相關半成品的品質標準。列出在工藝研究中各種技術條件及方法的對比資料，確定最終製備工藝及技術條件的理由。

【性狀】

1. 敍述在性狀描述中需要說明的問題。
2. 小量研製品與中試或大量生產的成品，其色澤等可能不完全一致，故制定品質標準應以中試或大量生產的產品為依據，並至少觀察3～5批樣品，有的中藥製劑在貯藏期間顏色會變深，因此可根據實際觀察情況規定幅度。

【鑒別】

在此說明中藥製劑定性鑒別項目選定的原則及方法，以確保中藥製劑鑒別項目的規範合理。

1. 鑒別項目的選定

可根據處方組成及研究資料確定建立相應的鑒別項目，自訂品質標準，只須進行一項鑒別測試。首選主藥、貴重藥及毒性藥。因鑒別特徵不明顯，或處方中用量較小而不能檢出者應予說明，再選其他藥材鑒別。

2. 鑒別方法

試驗條件的選定（如薄層色譜法的吸附劑、展開劑、顯色劑的選定等）。理化鑒別和色譜鑒別需列陰性對照試驗結果，以證明其專屬性，並提供有三批以上樣品的試驗結果，以證明其重複性。《中國藥典》未收載的試液，應注明配製方法及依據。

2.1 薄層板製備：市售薄層板臨用前一般應在110℃活化30分鐘。聚醯胺薄膜不需活化。鋁基片薄層板、塑膠薄層板可根據需要剪裁，但須注意剪裁後的薄層板底邊的固定相層不得有破損。如在存放期間被空氣中雜質污染，使用前可用三氯甲烷、甲醇或二者的混合溶劑在展開缸中上行展開預洗，晾乾，110℃：活化，置乾燥器中備用。

自製薄層板除另有規定外，將1份固定相和3份水(或加有黏合劑的水溶液，如0.2%～0.5%羥甲基纖維素鈉水溶液，或為規定濃度的改性劑溶液）在研缽中按同一方向研磨混合，去除表面的氣泡後，倒入塗布器中，在玻板上平穩地移動塗布器進行塗布（厚度為0.2～0.3mm)，取下塗好薄層的玻板，置水準臺上於室溫下晾乾後，在110℃烘30分鐘，隨即置於有乾燥劑的乾燥箱中備用。使用前檢查其均勻度，在反射光及透視光下檢視，表面應均勻、平整、光滑，並且無麻點、無氣泡、無破損及污染。

2.2 點樣：除另有規定外，在潔淨乾燥的環境中，用專用毛細管或配合相應的半自動、自動點樣器械點樣於薄層板上。一般為圓點狀或窄細的條帶狀，色樣基線距底邊10～15mm，高效板一般基線離底邊8～10 mm圓點狀直徑一般不大於4mm，高效板一般不大於2mm。接觸點樣時注意勿損傷薄層表面。條帶狀寬度一般為5～10mm，高效板條帶寬度一般為4～8mm，可用專用半自動或自動點樣器械噴霧法點樣。點間距離可視斑點擴散情況以相鄰斑點互不干擾為宜，一般不少於8mm，高效板供試品間隔不少於5mm。

2.3 展開：將點好供試品的薄層板放入展開缸中，浸入展開劑的深度為距原點5mm為宜，密閉。除另有規定外，一般上行展開8～15cm，高效薄層板上行展開5～8cm。溶劑前沿達到規定的展距，取出薄層板，晾乾，待檢測。展開前如需要溶劑蒸氣預平衡，可在展開缸中加入適量的展開劑，密閉，一般保持15～30分鐘。溶劑蒸氣預平衡後，應迅速放入載有供試品的薄層板，立即密閉，展開。如需使展開缸達到溶劑蒸氣飽和的狀態，則須在展開缸的內壁貼與展開缸高、寬同樣大小的濾紙，一端浸入展開劑中，密閉一定時間，使溶劑蒸氣達到飽和再如法展開。必要時，可進行二次展開或雙向展開，進行第二次展開前，應使薄層板殘留的展開劑完全揮乾。

2.4 顯色與檢視：有顏色的物質可在可見光下直接檢視，無色物質可用噴霧法或浸漬法以適宜的顯色劑顯色，或加熱顯色，在可見光下檢視。有螢光的物質或顯色後可激發產生螢光的物質可在紫外光燈（365nm或254nm)下觀察螢光斑點。對於在紫外光下有吸收的成分，可用帶有螢光劑的薄層板（如矽膠GF254板），在紫外光燈（254nm)下觀察螢光板面上的螢光物質淬滅形成的斑點。

2.5 記錄：薄層色譜圖像一般可採用攝像設備拍攝，以光學照片或電子圖像的形式保存。也可用薄層色譜掃描器掃描或其他適宜的方式記錄相應的色譜圖。

3. 要求隨資料附有關的圖譜：如顯微鑒別的粉末特徵墨線圖或照片（注明擴大倍數），薄層色譜照片，色譜法的色譜圖（包括陰性對照圖譜原圖影本）。色譜圖及照片均要求清晰、真實。特徵圖譜或指紋圖譜需有足夠的實驗資料和依據，確認其可重現性。

4. 色譜鑒別所用對照品及對照藥材：現行國家藥品標準已收載可直接採用。對照品及對照藥材須提供其來源，如非中國食品藥品檢定研究院，須提供化驗分析證明書(Certificate of Analysis)。

有關色譜鑒別所用對照品及對照藥材的要求詳情，可參考本港中成藥註冊申請手冊。

【檢查】

主要指檢查製劑中可能引入的雜質或與品質標準有關的項目。

1. 中藥製劑檢查項目參照《中國藥典》（現行版）附錄各有關製劑通則項下規定的檢查項目和必要的其他檢查項目進行檢查，如與通則中某項檢查要求不同的，要說明理由並列出具體資料，如還有通則以外的檢查項目時，要說明理由、方法及資料。《中國藥典》未收載的劑型可另行制定。

2. 中藥製劑所用藥材均應是經檢驗符合規定的藥材，故一般製成製劑後不再做總灰分等檢查。但對於新藥研究，需做重金屬、砷鹽等有害物質的考察，要提供所檢測的資料。必要時，將重金屬、砷鹽列入正文檢查項目中。此外，內服酒劑、酊劑是否含甲醇可用氣相色譜法進行檢測，提供所檢測的資料，必要時列入正文檢測項下。

3. 中藥製劑凡規定限度指標的品種（指重金屬、砷鹽或甲醇等）要有足夠的資料，至申報試生產用品質標準時，必須至少積累10批次20個資料指標，將限度指標列入正文之中。凡未列入正文中的檢查項目研究，也應提供方法及檢測資料。

4. 對有毒性的藥材，應對其有毒成分製定限度指標。

5. 雜質檢查所需對照品含量限度要求基本和含量測定用對照品相同。

【浸出物測定】

1. 中藥製劑可測浸出物以控制品質，含量測定限度低於萬分之一的，可增加一個浸出物測定。

2. 說明規定該項目的理由，所採用溶劑和方法的依據，列出實測資料，各種浸出條件對浸出物量的影響，制定浸出物量限（幅）度的依據和實驗資料。

3. 浸出物測定的建立是以測試10個批次樣品的20個資料為准。

如技術上無法對單一化學成分作含量測定，可以把總成分的含量或浸出物的含量作為質量標準。有關要求可參考香港中成藥註冊申請手冊。

【含量測定】

1. 藥味的選定

1.1 中藥製劑在確定含量測定成分的藥味時，要以中醫藥理論為指導，首選處方中的主藥、貴重藥、毒性藥製定含量測定項目，以保證臨床用藥的安全性和有效性。在中藥製劑中進行含量測定的藥味，原料藥必須要有含量限度，以保證成品品質。

1.2 中藥製劑處方中有君、臣、佐、使之分。君藥是針對主病或主症其主要治療作用的藥物，所以應首選其主藥(君、臣藥)建立含量測定項目。

1.3 應對製劑中貴重藥物進行含量測定，如牛黃、麝香、西洋參、人參等，要找出相應的定量指標，以便控制其在製劑中的含量，放置在生產過程中，不投料或少投料的現象發生。

1.4 應對中藥製劑中有大毒的藥味進行定量分析，例如生馬錢子、生川烏、生草烏、生附子、斑蝥等。若含量太低無法測定，則應規定限量檢查項目。

1.5 若上述藥味基礎研究薄弱或無法進行含量測定時，也可依次選擇臣藥及其他藥味進行測定。

2. 測定成分的選定

測定藥味選擇以後，還應選定某一成分為定量指標，一般應遵循以下幾項原則。

2.1 **測定有效成分：**對於有效成分清楚，其藥理作用與該味藥的主治功能相一致的成分，應作為首選。

2.2 **測定毒性成分：**如烏頭中含有多種生物鹼，其中雙酯型生物鹼毒性較強，可測定雙酯型生物鹼的含量，作為質控指標之一，保證中藥製劑服用安全有效。

2.3 **測定總成分：**有效部位或指標性成分類別清楚的，可進行總成分測定，如總黃酮、總皂苷、總生物鹼、總有機酸、總揮發油等。

2.4 有效成分不明確的中藥製劑：可採用以下幾種方法：

（1）測定指標性成分：指標性成分專屬性要強，其含量高低可代表藥材在製劑中的量。

（2）測定浸出物：溶劑的選擇應具針對性，能達到控制品質的目的。一般不採用水和乙醇。因其溶出物量太大，難於反映出某些原料或工藝影響其品質的差異。

此外，在建立化學成分的含量測定方法有困難時，也可考慮建立生物測定等其他方法。

2.5 測定易損失成分：測定在製備、貯存過程中易損失的成分，如冰片易揮發損失，因此在含有冰片的中藥製劑中要測定其含量。

2.6 測定專屬性成分：被測成分應歸屬於某一藥味，若為兩味或兩味以上藥材所共有的成分，則不應選為定量指標。如處方中同時含有黃連、黃柏，最好不選小檗鹼作為定量指標，可選取有專屬性的黃連鹼或黃柏鹼進行測定。

2.7 測定成分應儘量與中醫理論相一致，與藥理作用和主治功能相一致。如山楂在製劑中若以消食健胃為主，則應測定有機酸含量，若以化濁降脂為主則應測定黃酮類成分。

測定成分可以是單一成分，也可以是測定兩種或兩種以上成分的總和。如2015版《中國藥典》規定，每1g胃腸安丸中厚樸酚與和厚樸酚的總量不得少於3.0mg。

3. 含量測定方法與儀器的選定

3.1 儀器與試劑的選定：在《中國藥典》第四部中有“藥典一部通則導引圖”，收載有中藥檢驗用的分析方法和儀器，含量測定常用液相色譜法、氣相色譜法、分光光度法、原子吸收分光光度法等。當測定總成分時，如總生物鹼、總有機酸、總皂苷等，多採用分光光度法，當測定單一成分時，多採用色譜法（HPLC、GC）成分含量低時可採用靈敏度更高的LC-MS法。測定離子或重金屬可用原子吸收分光光度法（AAS）或電感耦合等離子質譜法（ICP-MS）。

儀器的型號沒有規定，但是要符合《中國藥典》中各方法項下的儀器條件要求或儀器系統適用性試驗要求。

所用試劑色譜法採用色譜純，其他試劑可用分析純（AR）試劑。

3.2 含量測定：含量測定方法可參考有關品質標準（如《中國藥典》）或有關文獻，根據處方工藝和劑型的特點以及被測成分的性質、干擾成分的性質等因素進行綜合考慮。對測定方法的選擇應根據“準確、靈敏、簡便、快速”的原則，同時要考慮方法的專屬性、重現性、穩定性等，與國際先進水準接軌，同時強調其方法的適應性。

4. 方法學考察

4.1 提取條件的選定：當被測成分選定後，要選擇合適的提取方法將被測成分從樣品中提取出來。提取條件的好壞應以能最大限度地提取被測成分、樣品含量高、測定結果穩定為標準。提取條件的確定，一般要用不同溶劑、不同提取方法、不同時間、不同溫度以及pH值等條件比較而定，可參考文獻，重點對比某種條件，也可用正交試驗全面優選條件。在正交試驗中，因素水準的選擇尤為重要，若選擇不當，將失去實際意義，儘管從數學意義上講已篩選出最佳條件，但可能不符合化學原則。因素水準的建立，要根據被測成分的化學性質、化學成分存在狀態（是在原生藥粉末中還是在提取物中）及存在劑型、干擾成分的性質等因素進行綜合考慮。如果有可借鑒的，要經過預試才可納入正交表中。因為選擇的正交表有限，若考察水準不能滿足時，還可進行單因素選擇。

（1）樣品的粉碎：樣品的粉碎有兩個目的，一是保證含量測定所取樣品均勻而有代表性，提高測定結果的精密度和準確度；二是使樣品中的被測組分能更快地完全提取出來。但是樣品粉碎得過細，在樣品提取時，會造成過濾的困難，因此可視實際情況進行粉碎過篩。在粉碎樣品時，要儘量避免由於設備的磨損或不乾淨等因素而污染樣品，並防止粉塵飛散或揮發性成分的損失。過篩時，通不過篩孔的部分顆粒決不能丟棄，要反復粉碎或研磨，讓其全部通過篩孔，以保證樣品的代表性。

粉碎設備目前主要有粉碎機、銅沖、研缽等，生物組織樣品可用高速勻漿機或玻璃勻漿器。

（2）樣品的提取：對於中藥材和固體製劑樣品，在粉碎後，取粉末適量精密稱定，首先用溶劑進行提取，使被測組分從中提取出來，與濾渣分離後，再對被測組分進行含量測定。常用的提取方法有萃取法，適用於液體製劑；浸漬法、回流提取法、超聲提取法，適用於固體製劑；水蒸氣蒸餾法適用於液體製劑和固體製劑。

①**萃取法：**萃取法是利用溶質在兩種互不相溶溶劑中的分配系數不同，使物質從一種溶劑轉移到另一種溶劑中，經過多次萃取，將待測組分萃取出來的方法。萃取法主要用於液體樣品中待測組分的萃取分離，多用有機溶劑將水相中的有機成分萃取出來。

萃取用溶劑應根據待測組分的溶解性來選擇。待測組分應在其中溶解度大，而雜質應在其中溶解度小。溶質在有機相和水相的分配比越大，萃取效率越高。根據相似相溶的原理，石油醚可萃取揮發油、親脂性強的游離甾體及萜類；氯仿或乙醚可萃取游離生物鹼、有機酸、極性較小的黃酮、醌類、香豆素、二萜、三萜等；乙酸乙酯萃取極性較大的黃酮、某些單糖苷、有機酸等；正丁醇（水飽和）可萃取含糖較多的苷類，如皂苷類。

水相的pH可影響弱酸弱鹼性物質在兩相的分配。酸性有機組分在酸性條件下不電離，在有機相中溶解度增大而有利於萃取；而鹼性組分則在鹼性條件下不電離，易被有機溶劑提出。溶液的pH應根據組分的pKa來確定，酸性組分提取的pH一般應比其pKa低1～2個pH單位，鹼性組分提取的pH一般應比其pKa高1～2個pH單位。萃取通常在分液漏斗中進行，加入有機溶劑後，振搖，放置分層後分取有機相。用作含量測定，應提取完全，一般萃取3～5次。

萃取過程中應注意防止和消除乳化。酒劑和酊劑在萃取前大多常先揮發去除乙醇。

②**浸漬法：**浸漬法是將樣品置於溶媒中浸泡一段時間分離出浸漬液。分為冷浸法（室温）和温浸法（40℃～60℃）。常用溶劑有甲醇、適當濃度的乙醇、三氯甲烷等。

1）冷浸法（室温提取）：冷浸法是將溶劑加入樣品粉末中，室温下（15℃～25℃）放置一定時間，組分因擴散而從樣品粉末中浸出的提取方法。

2）温浸法：温浸漬法與冷浸漬法基本相同，但浸漬温度較高，一般在40℃～60℃溶媒中浸漬浸漬時間短，卻能浸出較多的有效成分。由於温度較高，浸出液冷卻後放置貯存常析出沉澱，為保證品質，需濾去沉澱後再濃縮。

操作方法為準確稱取一定量的樣品置於帶塞容器內，搖勻後靜置，浸泡提取，溶劑用量為樣品重量的10～50倍，並稱重。浸泡時間12～24h，浸泡期間應注意經常振搖，浸泡後再稱重，補足損失的溶劑量，充分搖勻，濾過或離心或長時間放置，得浸泡後的溶液備用。按提取溫度不同有冷浸（室溫15℃～25℃）、溫浸（40℃～60℃）浸泡提取。浸泡後的溶液，可取部分測定，也可全部測定。部分測定法（即分量法）是將浸泡後的溶液，用適宜濾器濾過，棄去初濾液，精密量取一定體積的續濾液，進行純化或直接測定。此法不適宜揮發性大的提取溶劑。全部測定（即總量測定法）是將浸泡後的溶液濾過，濾渣充分用溶劑洗滌至提取完全，合併濾液及洗液，濃縮或蒸乾（可採用常壓或減壓蒸乾、自然揮發或氮氣流吹乾），殘留物用另一溶劑溶解，定量轉入量瓶內，稀釋至刻度，搖勻，進行純化或直接測定。此法可克服部分測定法的缺陷，且提取時溶劑用量不必精密加入。

浸漬法的優點是操作方便，簡單易行，適用于有效成分遇熱易被破壞、揮發性或含澱粉、果膠、粘液質較多的中藥製劑的提取。其缺點是提取時間長，提出效率不高，用水作溶劑提取時，水提液易發黴變質，必要時需加防腐劑。

③**回流提取法：**回流提取法是將樣品粉末置燒瓶中，加入一定量的有機溶劑，水浴上加熱進行回流提取，其餘操作方法同冷浸法。在加熱的條件下組分溶解度增大，溶出速率加快，有利於提取。回流提取法主要用於固體樣品的提取。 提取溶劑沸點不宜太高， 每次提取時間大約為0.5～2h，直至提取完全為止。提取效率高於冷浸法，且可縮短提取時間，但提取雜質較多。該法提取速度快，但操作繁瑣，且對熱不穩定或具有揮發性的成分不宜使用。

④**連續回流提取法：**連續回流提取法通常是採用索氏提取器連續進行提取的方法，將樣品置索氏提取器中，選用低沸點的溶劑，如乙醚、甲醇等進行反復提取，一般提取數小時方可完全。提取完全後取下虹吸回流管，無需過濾，就可回收溶劑，再用適宜溶劑溶解，定容，進行測定。本法提取效率高，所需溶劑少，提取雜質少，操作簡便。但是受熱易分解的成分不宜使用。

⑤**超聲提取法：**超聲波是頻率高於20000Hz的機械波，人耳聽不到的高頻聲波，由於其頻率高，聲強大，在媒質中傳播時能把物質的力學結構破壞，具有強烈的振動和擊碎作用，可以把物體打成極為細小的微粒，起到助溶的作用，因此可以用於樣品中待測組分的提取。

超聲提取時將供試品粉末置具塞錐形瓶中，加入提取溶劑，放入超聲波振盪器槽中，槽中應加有適量的水，開啟超聲振盪器，進行超聲提取，由於超聲波的助溶作用，超聲提取較冷浸法速度快，一般僅需數十分鐘，即可達到平衡。由於提取過程中溶劑會有一定量的損失，所以用作含量測定時，應於超聲振盪前，先稱定重量，提取完畢後，放冷再稱重，並補足減失的重量，濾過後，取濾液備用。

但也應注意，超聲波會使大分子化合物發生降解和解聚作用，或者形成更複雜的化合物，也會促進一些氧化和還原過程，所以在用超聲提取時，也應對超聲波頻率、提取時間、提取溶媒等條件進行考察，以提高提取效率。當超聲提取用於藥材粉末的提取時，由於組分是由細胞內逐步擴散出來的，速度較慢，加溶劑後宜先放置一段時間，再超聲振盪提取。

超聲提取法提取時間短，操作簡便，無需加熱。適用於固體樣品中待測組分的提取，是目前較常用的一種提取方法。

⑥**水蒸氣蒸餾法：**水蒸氣蒸餾法是指將含有揮發性成分的樣品與水共蒸餾，使揮發性成分隨水蒸氣一併餾出，經冷凝分取揮發性成分的提取方法。該法適用於具有揮發性、能隨水蒸氣蒸餾而不被破壞、在水中穩定且難溶或不溶於水的藥材成分的提取。此類成分的沸點多在100℃以上，與水不相混溶或僅微溶，並在100℃左右有一定的蒸氣壓。當與水在一起加熱時，其蒸氣壓和水的蒸氣壓總和為一個大氣壓時，液體就開始沸騰，水蒸氣將揮發性物質一併帶出。例如揮發油，一些小分子生物鹼如麻黃鹼、煙鹼、檳榔鹼，以及某些小分子的酚類化合物如丹皮酚等可以採用本法提取。有些揮發性成分在水中的溶解度稍大些，常將蒸餾液重新蒸餾，在最先蒸餾出的部分，分出揮發油層，或在蒸餾液水層經鹽析並用低沸點溶劑將成分提取出來。

4.2 淨化分離方法的選擇（干擾物的去除）：除去對測定有干擾的雜質，又不損失被檢測物質，結合回收率試驗，從而確定淨化方法。

（1）沉澱法：它是基於某些試劑與被測成分或雜質生成沉澱，分離沉澱或保留溶液以得到精製的方法。這種方法須注意：①過量的試劑若干擾被測組分的測定，則應設法除去；②大量雜質以沉澱形式除去時，被測成分應不因產生共沉澱而損失；③被測組分生成沉澱時，其沉澱經分離後可重新溶解或直接用重量法測定。如蛇膽糖漿口服液含有大量糖，可用無水乙醇回流樣品，冷後過濾，除糖以消除其干擾。又如複方益母草口服液中水蘇鹼的含量測定，利用雷氏鹽（硫氰酸鉻銨）作沉澱劑，在酸性介質中可與大部分有機鹼生成難溶于水的配合物與其它雜質分離。

（2）蒸餾法：利用某些被測成分具有揮發性，可採用蒸餾法，收集餾出液進行含量測定，或某些成分經蒸餾分解生成揮發性成分，利用分解產物（要求結構明確）進行測定。目前以水蒸氣蒸餾法應用較多。它可分為共水蒸餾法（即直接加熱法）、通水蒸汽蒸餾法和水上蒸餾法。如中藥製劑中的揮發油，某些小分子生物鹼（麻黃鹼、於鹼、檳榔鹼）及丹皮酚等，都可用蒸餾法提取和分離淨化。另外，為了使揮發性成分更完全地蒸餾出來，有時也可用鹽析作用，即在蒸餾液中加入一定量的無機鹽，常用NaCl 、$NaSO_4$、$MgSO_4$等。

（3）液一液萃取法（LLE）：常用的兩種LLE方法是有機溶劑直接萃取法和離子對萃取法。

① **直接萃取法：**利用試樣中被測成分與干擾成分在有機溶劑（萃取劑）中的溶解度不同，通過多次萃取來達到分離淨化的目的。多次萃取雖然有利於提高萃取回收率和結果的準確度，但多次溶液轉移等操作又會帶來誤差。有時對於組分複雜，含量低的樣品，由於樣品數量多，多次萃取費時等原因，只要每次測得的回收率重現性好，常在可接受的回收率前提下可採用單次提取。直接萃取法常用的溶劑有氯仿，二氯甲烷，乙酸乙酯和乙醚等。可根據被測組分疏水性的相對強弱來選擇極性適當的溶劑，既保證被測組成的充分萃取，又有很好的選擇性。對於弱酸性成分應調節水相的pH≤Ka-2。而弱鹼性成分應調節水相的pH≥PKa+2（此處為其共軛酸的pKa），以使弱酸、弱鹼性成分主要以非離子化的游離酸、或鹼形式存在，而提高萃取率。在提取過程中也常利用中性鹽的鹽析作用，如水相用NaCl飽和，使被測組分進入有機相而提高提取率。

② **離子對萃取法：**其原理是在適當的pH介質中，某些有機酸（鹼）性物質形成的離子與帶相反電荷的離子（也稱離子對試劑）定量地結合成為弱極性的離子對，而易溶於有機溶劑，使之萃取分離。它最適合於高度電離的有機酸、鹼化合物的萃取（不能用直接法萃取），在中藥製劑分析中主要用於生物鹼（B）的分析，其離子對試劑常為酸性染料（In^-）如溴百里酚藍（BTB）和溴甲酚綠（BCG）等，在水相中的定量反應為

BH^+（水相）+In^-（水相）$\rightleftharpoons$（$BH^+ \cdot In^-$）（水相）$\rightleftharpoons$（$BH^+ \cdot In^-$）（有機相）

形成的離子對$BH^+ \cdot In^-$常用成氫鍵能力強的氯仿或二氯甲烷提取。由上反應可知要求水相中生物鹼和酸性染料均有較高的離子化程度，因此必須注意水相的pH和離子對試劑的選擇。通常生物鹼與BTB形成1:1的離子對，最好在pH5.2～6.4提取，而二元鹼形成1:2離子對，最好在pH3.0～5.8提取（二元鹼的鹼性弱，需要在較低的pH下離子化後形成離子對）。若氯仿層中的微量水份引起渾濁，可通過加入少許乙醇或久置分層變得澄清，也可分離有機相後加入脱水劑（常用無水Na_2SO_4）或經濾紙濾過除去微量水份，另外液一液萃取時應儘量避免發生乳化現象。

（4）液—固萃取法（LSE）：通常是指樣品溶液加到裝有合適固定相（淨化劑）的長5～15cm，內徑0.5～1cm的色譜柱中，將被測成分保留於柱上，洗去雜質後，再洗脫被測成分進行測定，或者是使雜質強烈保留於柱上，直接洗脫被測成分進行測定。用這種選擇性好而柱效較低的方法進行樣品的淨化分離，尤其適用於一類總成分的含量測定，也可將色譜柱流出的樣品進一步用GC、HPLC、TCL分離後測定。為此，商品LSE柱作為GC和HPLC的預處理柱，已得到廣泛應用。如天津MT型淨化富集柱，Waters公司的Sep-Pak Silica和C18柱等。

LSE的常用淨化劑（填料）有氧化鋁、氧化鎂、矽藻土、矽膠、活性炭、大孔樹脂離子交換樹脂、鍵合相矽膠C8、C18、聚醯胺等。視其性質可分為親脂型、親水型和離子交換型填料。現將LSE常用的填料作一簡介：

（5）固相微萃取（SPME）：技術固相微萃取（Solid-Phase Microextraction，SPME）是一項試樣分析前處理新技術，1993年推出商品化SPME裝置。LSE是目前最好的試樣前處理方法之一，而SPME是在LSE基礎上發展起來的，保留了LSE的優點，克服了LSE樣品預處理技術的缺陷，即無需柱填充物和使用溶劑解吸被測組分的前處理，它能直接從樣品中採集揮發和非揮發性的化合物，然後直接在GC，GC/MS ，HPLC和HPCE上分析，集採樣、萃取、濃縮、進樣於一體。費用低、操作簡單、費時少及無有毒的有機溶劑對人體的侵害。但也應該注意SPME具有萃取率偏低，重複性差的缺點。

SPME由一支類似進樣器的固相微萃取裝置來完成試樣前處理和色譜進樣工作。該裝置針頭內有一伸縮杆，上連有一根熔融石英纖維，其表面塗有色譜固定相，通常熔融石英纖維隱藏於針頭內，推動進樣器推杆可以使石英纖維從針頭內伸出。分析時先將試樣放入帶隔膜塞的固相微萃取專用容器中，必要時可以加入無機鹽、衍生劑或對pH值進行調節，還可加熱或磁力轉子攪拌。SPME分為兩步：首先是萃取，將針頭插入試樣容器中，推出石英纖維，利用其表面的色譜固定相對分析組分的吸附作用，將組分從試樣基質中萃取出來，並逐漸富集，完成試樣前處理過程。然後是色譜進樣。將針頭插入色譜進樣器，推出針頭中的石英纖維，利用氣相色譜進樣器的高溫，液相色譜、毛細管電泳的流動相將吸附的組分從固定相中解吸下來，完成色譜進樣操作，再由色譜儀進行分離分析。目前利用SPME技術開展的工作主要使用在分析揮發性、半揮發性物質，因此文獻報導較多與氣相色譜聯用的技術有關。現在萃取頭有很大改進，也可用於不揮發組分的分析，並可與HPLC、IR、MS、CE等聯用，以擴大應用範圍。

（6）消化法：進行中藥製劑中重金屬檢查時，因其限量很低（要求重金屬總量≤20.0mg/kg，其中汞含量≤0.2mg/kg），其中的有機成分往往會嚴重干擾測定。因此必須採用合適的方法破壞這些有機物質，常用的破壞方法有濕法消化和乾法消化或稱濕法消化法和乾法消化法。

① **濕法消化：**根據所用試劑不同，下面介紹三種常見的消化方法。

1）硝酸—高氯酸法：該法破壞能力強，反應較激烈，故進行破壞時，必須嚴密注意切勿將容器中的溶液蒸乾，以免發生爆炸。本法適用於血，尿、組織等生物樣品和含動植物藥製劑的破壞，經破壞後所得無機金屬離子均為高價態，本法對含氮雜環類有機物破壞不夠完全。

2）硝酸—硫酸法：該法適用於大多數有機物質的破壞，無機金屬離子均氧化成高價態，與硫酸形成不溶性硫酸鹽的金屬離子的測定，不宜採用此法。

3）硫酸—硫酸鹽法：本法所用硫酸鹽為硫酸鉀或無水硫酸納，加入硫酸鹽的目的是為了提高硫酸的沸點，以使樣品破壞加速完全。同時防止硫酸在加熱過程中過早地分解為SO_3而損失。經本法破壞所得金屬離子，多為低價態。本法常用於含砷或銻的有機樣品的破壞，破壞後得到三價砷或銻。

濕法消化所用的儀器，一般為矽玻璃或硼玻璃製成的凱氏瓶（直火加熱）或聚四氟乙烯消化罐（烘箱中加熱）。所用試劑應為優級純，水應為去離子水或高純水，同時必須按相同條件進行空白試驗校正。操作時應在通風櫥內進行。

②**乾法消化：**本法是將有機物灼燒灰化以達分解的目的，將適量樣品置於瓷坩鍋、鎳坩鍋或鉑坩堝中，常加無水Na_2CO_3或輕質MgO等以助灰化，混勻後，先小火加熱，使樣品完全炭化，然後放入高溫爐中灼燒，使其灰化完全即可。本法不適用於含易揮發性金屬（如汞、砷等，）有機樣品的破壞。

應用本法時要注意以下幾個問題：①加熱灼燒時，控制溫度在420℃以下，以免某些被測金屬化合物的揮發。②灰化完全與否，直接影響測定結果的準確度。如欲檢查灰化是否完全，可將灰分放冷後，加入稍過量的稀HCl-水（1:3）或硝酸-水（1:3）溶液，振搖。若呈色或有不溶有機物，可於水浴上將溶液蒸乾，並用小火炭化後，再行灼燒。③經本法破壞後，所得灰分往往不易溶解，但此時切勿棄去。

4.3 測定條件的選擇：測定條件的合適與否，對測定結果有直接的影響。對於不同的方法，測定條件的選擇也有所不同。要根據儀器性能和測試方法進行選擇。如化學分析中指示劑種類、指示劑用量；比色法中最佳pH值、最佳顯色溫度、最佳顯色時間及線性範圍的選擇；紫外分光光度法中最佳pH值、最大吸收波長及吸收係數的確定；薄層掃描法中展開劑選擇、顯色劑選擇、檢測方式選擇、最大吸收波長選擇、儀器的線性化參數選擇、測定方式、狹縫寬度、掃描寬度、靈敏度等；氣相色譜法中固定相選擇、檢測器選擇、內標物選擇等；高效液相色譜法中固定相的選擇、流動相選擇、檢測器選擇、最大吸收波長選擇（紫外檢測器）等。有些儀器參數與儀器型號有關，要酌情而定。選擇靈敏度高、相對誤差小以及穩定性好的條件為測定條件。如分光光度法、高效液相色譜法和薄層掃描法中測定波長的選擇為被測物質的最大吸收波長。

對於高效液相色譜法（HPLC）、氣相色譜法（GC）首先要進行儀器的系統適用性試驗，符合要求的儀器條件才可以進行含量測定。

4.4 系統適用性試驗：色譜系統的適用性試驗通常包括理論板數、分離度、靈敏度、拖尾因子和重複性等五個參數。按各品種正文項下要求對色譜系統進行適用性試驗，即用規定的對照品溶液或系統適用性試驗溶液在規定的色譜系統進行試驗，必要時，可對色譜系統進行適當調整，以符合要求。

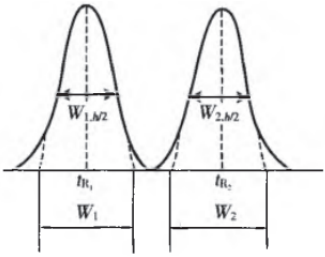
（1）色譜柱的理論板數（n）：用於評價色譜柱的分離效能。由於不同物質在同一色譜柱上的色譜行為不同，採用理論板數作為衡量色譜柱效能的指標時，應指明測定物質，一般為待測物質內標物質的理論板數。在規定的色譜條件下，注入供試品溶液或各品種項下規定的內標物質溶液，記錄色譜圖，量出供試品主成分色譜峰或內標物質色譜峰的保留時間t_R和峰寬（W）或半高峰寬($W_{h/2}$)，按$n=16（t_R/W）^2$或$n=5.54（t_R/W_{h/2})^2$計算色譜柱的理論板數。t_R、W、$W_{h/2}$可用時間或長度計（下同），但應取相同單位。

（2）分離度（R）：用於評價待測物質與被分離物質之間的分離程度，是衡量色譜系統分離效能的關鍵指標。可以通過測定待測物質與已知雜質的分離度，也可以通過測定待測物質與某一指標性成分（內標物質或其他難分離物質）的分離度，或將供試品或對照品用適當的方法降解，通過測定待測物質與某一降解產物的分離度，對色譜系統分離效能進行評價與調整。

無論是定性鑒別還是定量測定，均要求待測物質色譜峰與內標物質色譜峰或特定的雜質對照色譜峰及其他色譜峰之間有較好的分離度。除另有規定外，待測物質色譜峰與相鄰色譜峰之間的分離度應大於1.5。分離度的計算公式為：

$$R=\frac{2\ (t_{R2}-t_{R1})}{W_1+W_2}\text{或}R=\frac{2\ (t_{R2}-t_{R1})}{1.70\ (W_{1,h/2}+W_{2,h/2})}$$

式中 t_{R2}為相鄰兩色譜峰中後一峰的保留時間；
t_{R1}為相鄰兩色譜峰中前一峰的保留時間；
W_1，W_2及$W_{1,h/2}$，$W_{2,h/2}$分別為此相鄰兩色譜峰的峰寬及半高峰寬（如下圖）



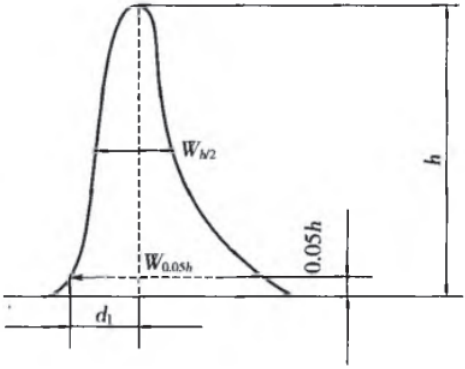
當對測定結果有異議時，色譜柱的理論板數(n)和分離度(R)均以峰寬(W)的計算結果為准。

（3）靈敏度：用於評價色譜系統檢測微量物質的能力，通常以信噪比（S/N)來表示。通過測定一系列不同濃度的供試品或對照品溶液來測定信噪比。定量測定時，信噪比應不小於10；定性測定時，信噪比應不小於3。系統適用性試驗中可以設置靈敏度實驗溶液來評價色譜系統的檢測能力。

（4）拖尾因子（T）用於評價色譜峰的對稱性。拖尾因子計算公式為：

$$T=\frac{W_{0.05h}}{2_{d1}}$$

式中$W_{0.05h}$為5%峰高處的峰寬；d_1為峰頂在5%峰高處橫坐標平行線的投影點至峰前沿與此平行線交點的距離。



以峰高作定量參數時，除另有規定外，T值應在0.95～1.05之間。以峰面積作定量參數時，一般的峰拖尾或前伸不會影響峰面積積分，但嚴重拖尾會影響基線和色譜峰起止的判斷和峰面積積分的準確性，此時應在品種正文項下對拖尾因子作出規定。

（5）重複性：用於評價色譜系統連續進樣時響應值的重複性能。採用外標法時，通常取各品種項下的對照品溶液，連續進樣5次，除另有規定外，其峰面積測量值的相對標準差應不大於2.0%;採用內標法時，通常配製相當於80%、100%和120%的對照品溶液，加入規定量的內標溶液，配成3種不同濃度的溶液，分別至少進樣2次，計算平均校正因子，其相對標準差應不大於2.0%。

4.5 專屬性考察：專屬性是指在其他成分(如其他藥味、輔料等）存在下，採用的分析方法能正確測定被測物的能力，常用的試驗方法是陰性對照試驗。

（1）陰性對照試驗：在中藥製劑分析中，因為常常是測量成藥中某一味藥中的某一化學成分，要想得到真正的“空白”比較困難，所以常用陰性對照法，可考察被測成分的峰（或斑點）位置是否與干擾組分重疊，以確定測定資訊是否僅為被測成分的回應。陰性對照樣品的製備一般有兩種方法，一種是不含被測成分藥材的“成藥”，另一種是不含被測成分的“成藥”（用色譜法把被測成分從成藥中分離出去），以前者為常用。一般來說，陰性對照樣品（空白樣品）中因不產生響應值或響應值很小，而不能採用樣品響應值減去陰性對照樣品響應值的辦法去消除誤差，因為中藥製劑組成複雜，陰性對照樣品易受多種因素影響，具有不穩定性，所以當陰性對照樣品中有回應時，應該換測定條件或方法，儘量減小測量誤差。

（2）陰性對照樣品製備方法：陰性對照樣品製備方法與樣品製備一樣，首先要製備缺失被測定藥味的成藥，如六味地黃丸中莫諾苷、馬錢苷的含量測定，首先要製備不含山茱萸的六味地黃丸（由熟地黃、牡丹皮、山藥、茯苓、澤瀉5味中藥組成），再按照樣品含量測定方法相同的方法提取、製備樣品，這樣就可以得到不含莫諾苷、馬錢苷的陰性樣品溶液，即陰性對照樣品溶液。

（3）技術要求：採用色譜法和其他分離方法，應附代表性圖譜，以說明方法的專屬性，並應標明各成分在圖中的位置，色譜法中的分離度應符合要求。

4.6 線性關係及線性範圍考察：線性是指在設計的範圍內，測定響應值與試樣中被測物濃度呈比例關係的程度。應在規定的範圍內測定線性關係。可用同一對照品貯備液經精密稀釋，或分別精密稱取對照品，製備一系列對照品溶液的方法進行測定，至少製備5份不同濃度的對照品溶液。以測得的響應信號對被測物的濃度作圖，觀察是否呈線性，再用最小二乘法進行線性回歸。必要時，響應信號可經數學轉換，再進行線性回歸計算。或者可採用描述濃度-響應關係的非線性模型。線性考察的目的首先是確定被測成分濃度與定量資訊是否成線性關係，即被測成分在多少量之間呈線性；再就是看直線是否通過原點，以確定用一點法還是兩點法去測定並計算。資料要求：應列出回歸方程、相關系數和線性圖（或其他數學模型）。

範圍是指分析方法能達到一定精密度、準確度和線性要求時的高低限濃度或量的區間。範圍應根據分析方法的具體應用及其線性、準確度、精密度結果和要求確定。在中藥分析中，範圍應根據分析方法的具體應用和線性、準確度、精密度結果及要求確定。對於有毒的、具特殊功效或藥理作用的成分，其驗證範圍應大於被限定含量的區間。校正因子測定時，範圍一般應根據其應用物件的測定範圍確定。

4.7 精密度試驗

精密度是指在規定的條件下，同一份均勻供試品，經多次取樣測定所得結果之間的接近程度。精密度一般用偏差、標準差或相對標準差表示。

在相同條件下，由同一個分析人員測定所得結果的精密度稱為重複性；在同一個實驗室，不同時間由不同分析人員用不同設備測定結果之間的精密度，稱為中間精密度；在不同實驗室由不同分析人員測定結果之間的精密度，稱為重現性。

（1）重複性

在規定範圍內，取同一濃度（相當於100%濃度水準）的供試品，用至少測定6份的結果進行評價；或設計3種不同濃度，每種濃度分別製備3份供試品溶液進行測定，用9份樣品的測定結果進行評價。採用9份測定結果進行評價時，對於中藥，一般中間濃度加入量與所取供試品中待測定成分量之比控制在1:1左右，建議高、中、低濃度對照品加入量與所取供試品中待測定成分量之比控制在1.5:1，1:1，0.5:1左右。

（2）中間精密度

考察隨機變動因素如不同日期、不同分析人員、不同儀器對精密度的影響，應設計方案進行中間精密度試驗。

（3）重現性

重現性試驗可通過不同實驗室檢驗獲得重現性結果。協同檢驗的目的、過程和重現性結果均應記載在起草説明中。應注意重現性試驗用樣品品質的一致性及貯存運輸中的環境對該一致性的影響，以免影響重現性結果。

（4）資料要求

均應報告偏差、標準差、相對標準差或置信區間。樣品中待測定成分含量和精密度可接受範圍參考表6-1。在基質複雜、含量低於0.01%及多成分等分析中，精密度接受範圍可適當放寬。

表6-1　樣品中待測定成分含量和精密度RSD可接受範圍*

待測定成分含量	重複性（RSD%）	重現性（RSD%）
100%	1	2
10%	1.5	3
1%	2	4
0.1%	3	6
0.01%	4	8
10μg/g (ppm)	6	11
1μg/g	8	16
10μg/kg(ppb)	15	32

* 表6-1為《中國藥典》2015版的要求

4.8 準確度試驗：在含量測定方法建立過程中，以回收率估計分析方法的誤差和操作過程的損失，以評價方法的準確性。可用對照品進行加樣回收率測定，即向已知被測成分含量的供試品中再精密加入一定量的被測成分對照品，依法測定。用實測值與供試品中含有量之差，除以加入對照品量計算回收率。在加樣回收試驗中須注意對照品的加人量與供試品中被測成分含有量之和必須在標準曲線線性範圍之內；加入對照品的量要適當，過小則引起較大的相對誤差，過大則干擾成分相對減少，真實性差。

$$回收率\ \% = (C - A)/B \times 100\%$$

式中 A 為供試品所含被測成分量；
B 為加入對照品量；
C 為實測值。

在規定範圍內，取同一濃度（相當於100%濃度水準）的供試品，用至少測定6份樣品的結果進行評價；或設計3種不同濃度，每種濃度分別製備3份供試品溶液進行測定，用9份樣品的測定結果進行評價。對於中藥，一般中間濃度加入量與所取供試品中待測定成分量之比控制在1:1左右，建議高、中、低濃度對照品加入量與所取供試品中待測定成分量之比控制在1.5 ：1，1 : 1，0.5 ：1左右，應報告供試品取樣量、供試品中含有量、對照品加入量、測定結果和回收率（%）計算值，以及回收率（%）的相對標準差（RSD%）或置信區間。樣品中待測定成分含量和回收率限度關係可參考表6-2。在基質複雜、組分含量低於0.01%及多成分等分析中，回收率限度可適當放寬。

表6-2 樣品中待測定成分含量和回收率限度*

待測定成分含量	回收率限度（%）
100%	98 ～ 101
10%	95 ～ 102
1%	92 ～ 105
0.1%	90 ～ 108
0.01%	85 ～ 110
10 μ g/g(ppm)	80 ～ 115
1 μ g/g	75 ～ 120
10 μ g/kg(ppb)	70 ～ 125

*表6-2為《中國藥典》2015年版的要求

4.9 耐用性：耐用性是指在測定條件有小的變動時，測定結果不受影響的承受程度，為所建立的方法用於日常檢驗提供依據。開始研究分析方法時，就應考慮其耐用性。如果測定條件要求苛刻，則應在方法中寫明，並注明可以接受變動的範圍，可以先採用均勻設計確定主要影響因素，再通過單因素分析等確定變動範圍。典型的變動因素有：被測溶液的穩定性、樣品的提取次數、時間等。高效液相色譜法中典型的變動因素有：流動相的組成和pH值、不同品牌或不同批號的同類型色譜柱、柱溫、流速等。氣相色譜法變動因素有：不同品牌或批號的色譜柱、固定相、不同類型的擔體、載氣流速、柱溫、進樣口和檢測器溫度等。

經試驗，測定條件小的變動應能滿足系統適用性試驗要求，以確保方法的可靠性。

5. 含量限（幅）度指標

必須注意，含量限度是在保證藥物成分對臨床安全和療效穩定的情況下，有足夠的具代表性的樣品實驗資料為基礎，結合藥材含量及工藝收率綜合分析製定的。

5.1 根據實測資料（臨床用樣品至少有三批，6個資料，生產用樣品，至少有10批、20個資料）制定：毒性成分的含量必須規定幅度。

5.2 中藥製劑含量限度的規定方式主要有以下幾種：

（1）規定一定幅度：如《中國藥典》保赤散每1g含朱砂以硫化汞（HgS）計，應為0.21～0.25g。

（2）規定標示量範圍：如《中國藥典》華山參片含生物鹼以莨菪鹼計，應為標示量的80.0%～120.0%。

（3）規定下限：如《中國藥典》雙黃連口服液每1mL含黃芩以黃芩苷計，不得少於10.0mg。

6. 含量測定用對照品

如為現行國家藥品標準收載者可直接採用。但所使用的對照品必須是中國食品藥品檢定研究院統一下發的。除中國食品藥品檢定研究院的對照品外，亦接受其他供應商提供的對照品，並須提供化驗分析證明書。

如為現行國家標準以外的品種則應按以下要求製備和提供資料一同上報：

6.1 對照品的來源：由動，植物提取的需要說明原料的科名，拉丁學名和藥用部位，若為化學合成品，應注明供應來源。

6.2 確證：確證已知結構的化合物需提供必要的參數及圖譜，並應與文獻值或圖譜一致，如文獻無記載，則按未知物要求提供足以確證其結構的參數。如元素分析，熔點，紅外光譜，紫外光譜，核磁共振譜，質譜等。

6.3 純度與含量：純度檢查是指對照品以外的雜質有多少，而含量指對照品本身的含量，雜質高，純度低，而含量相對也低，二者有相關性，但含義不同。對含量測定用對照品，由於中藥化學對照品多由有機溶劑提取或精製，故一般水分很低，而按常規水分測定法需樣品量較大，因此目前沒規定水分含量，只是在標定時對熔點較高，性質較穩定者可置105℃乾燥；對不穩定者則可置矽膠或五氧化二磷真空乾燥器中乾燥後應用。

6.4 對照品的含量及雜質測定方法：可用光譜法或色譜法測定對照品及雜質的含量。但應該指出，這只能測定與對照品具相同性質及對顯色劑或對測定波長等具相應回應值的同是物雜質分離後得到的含量，如雜質對該顯色劑不顯色或對測定波長無回應的，以及對照品中含有的水分及無機物等則不能檢出。色譜法或光譜法本身要求有對照標準，可採用國際化學對照品，如無權威性對照品則需小量精製純度較高的物質作為對照品應用，稱為原始對照品；也可用相溶度分析和差示掃描熱量法等方法，均為根據熱力學性質而設計的方法。相溶度分析法可檢出包括異構體的雜質量；差示掃描法是測定物質熔融熱，熔融熱因雜質的存在而發生變化，從而以此衡量對照品的純度，但不能用於熔融時分解的物質。

6.5 對照品的含量限度要求：合成品原則上要求99%以上，天然產物中提取的對照品驗證純度應在98%以上，並提供含量測定的方法和測試資料。

6.6 穩定性考察：對對照品的品質鑒別，應建立覆核考察制度，對考察穩定性的檢測方法，要根據物質的性質或情況而定。

有關本港中成藥含量測定用對照品的要求，可參考本港中成藥註冊申請手冊。

第四節　中成藥品質標準制定及起草說明示例

以通絡活血膠囊為例，闡述中成藥品質標準需起草的檔

一、藥品原料（藥材）的品質標準

夏天無、川芎、三七、槐花、冰片均應符合《中國藥典》2015版一部相對應項下的有關規定(略)。

二、藥品成品的品質標準草案

通絡活血膠囊
Tongluohuoxue Jiaonang

【處方】 夏天無、川芎、三七、槐花、冰片

【製法】

以上五味，冰片研細，三七粉碎成細粉，其餘夏天無等三味加水煎煮三次，合併煎液，濾過，濾液減壓濃縮成相對密度為1.17～1.19（80℃）的清膏。加入三七細粉，乾燥，用35目篩製成顆粒，加入冰片細粉，混勻，即得。

【性狀】 本品為膠囊劑，內容物為棕褐色粉末，氣微，味微甜苦。

【鑒別】

1. 取本品內容物1.5g，加氯仿-甲醇-濃氨試液(50:10:1)的混合溶液40mL，超聲處理30分鐘，濾過，濾液濃縮至乾，殘渣加甲醇2mL使溶解，作為供試品溶液。另取夏天無對照藥材1g，同法製成對照藥材溶液。再取原阿片鹼對照品，加氯仿製成每1mL含2mg的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（《中國藥典》2015年版通則0502）試驗，吸取上述三種溶液各5μL，分別點於同一以羧甲基纖維素鈉為黏合劑的矽膠G薄層板上，以環己烷-醋酸乙酯-二乙胺(16:3:1)為展開劑，預飽和15分鐘，展開，取出，晾乾，噴以稀碘化鉍鉀試液。供試品色譜中，在與對照藥材與對照品色譜相應的位置，顯相同顏色的斑點。

2. 取本品內容物1g，加水80mL，超聲處理30分鐘，取上清液，用稀鹽酸調pH值至2～3，用乙酸乙酯振搖提取2次，每次30mL，合併提取液，蒸乾，殘渣加乙酸乙酯5mL使溶解，作為供試品溶液。另取阿魏酸對照品，加乙酸乙酯製成每1mL含0.1mg的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（《中國藥典》2015年版通則0502）試驗，吸取上述兩種溶液各5μL，分別點於同一矽膠G薄層板上，以甲苯-乙酸乙酯-甲酸（5:2.5:0.5）為展開劑，展開，取出，晾乾，噴以10%硫酸乙醇液，105℃加熱至斑點顯色清晰，置紫外燈（254nm）下檢視，供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的螢光斑點。

3. 取本品內容物1g，加甲醇60mL，超聲處理30分鐘，放冷，濾過，濾液蒸乾乾，殘渣加水25mL使溶解，用水飽和正丁醇振搖提取2次，每次30mL，合併正丁醇液，蒸乾，殘渣加甲醇5mL使溶解，作為供試品溶液。另取蘆丁對照品，加甲醇製成每1mL含4mg的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（《中國藥典》2015年版通則0502）試驗，吸取上述兩種溶液各2μL，分別點於同一矽膠G薄層板上，以乙酸乙酯-甲醇-甲酸-水（8:1:1:0.5）為展開劑，噴以三氯化鋁乙醇試液，在105℃加熱烘板至微乾，置紫外光燈（365nm）下檢視。供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的螢光斑點。

4. 取本品內容物2g，加乙酸乙酯5mL，超聲處理30分鐘，放冷，濾過，濾液作為供試品溶液。另取冰片對照品，加無水乙醇製成每1mL含1mg的溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（《中國藥典》2015年版通則0502）試驗，吸取供試品溶液10μL、對照品溶液5μL，分別點於同一矽膠G薄層板上，以石油醚（60～90℃）-甲苯-乙酸乙酯（7:1:1）為展開劑，展開，取出，晾乾，噴以5%香草醛硫酸溶液，在105℃加熱至斑點顯色清晰。供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點。

5. 取本品內容物2g，加乙醚80mL，超聲處理30分鐘，放冷，濾過，棄去濾液，藥渣加甲醇30mL，置水浴上加熱回流30分鐘，濾過，濾液蒸乾，殘渣用水25mL微熱使溶解，用水飽和的正丁醇30mL振搖提取，取正丁醇提取液，用氨試液25mL洗滌，再用正丁醇飽和的水洗滌2次，每次30mL，取正丁醇液，蒸乾，殘渣加甲醇3mL使溶解，作為供試品溶液。另取三七皂苷R_1對照品、人參皂苷Rb_1對照品及人參皂苷Rg_1對照品，加甲醇製成每1mL各含2.5mg的混合溶液，作為對照品溶液。照薄層色譜法（《中國藥典》2015年版通則0502）試驗，吸取上述兩種溶液各5μL，分別點於同一矽膠G薄層板上，以三氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-水（15:40:30:15）10℃以下放置分層的下層溶液為展開劑，展開，取出，晾乾，噴以10%硫酸乙醇溶液，在105℃加熱至斑點顯色清晰。日光下檢視，供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點；置紫外燈（365nm）下檢視，顯相同顏色的螢光斑點。

【檢查】

應符合膠囊劑項下有關的各項規定（《中國藥典》2015年版通則 0103）。

【含量測定】

照高效液相色譜法（《中國藥典》2015年版通則0512）測定。

色譜條件與系統適用試驗：用十八烷基鍵合矽膠為填充劑；乙腈-三乙胺醋酸溶液（每1000ml水中加入冰醋酸30mL，三乙胺8ml）(20:80)為流動相;檢測波為289nm。理論板數按原阿片鹼峰計算應不低於3000。

對照品溶液製備：精密稱取原阿片鹼對照品約10mg，置50mL量瓶中，加1%的鹽酸溶液5mL使溶解，再加50%甲醇稀釋至刻度，搖勻，精密量取5mL，置25mL量瓶中，加50%甲醇稀釋至刻度，搖勻，即得（每1mL含原阿片鹼40μg）。

供試品溶液的製備：取本品裝量差異項下的內容物，研細，取約0.3g，精密稱定，精密加入50%甲醇50mL，稱定重量，加熱回流1小時，放冷，再稱定重量，用50%甲醇補足減失的重量，搖勻，濾過，用微孔濾膜（0.45μm）濾過，取續液，即得。

測定法：分別精密吸取對照品溶液與供試品溶液各10μL，注入液相色譜儀，測定，即得。

本品每粒含夏天無以原阿片鹼（$C_{20}H_{19}NO_5$）計，不得少於1.1mg。

【功能與主治】

活血通絡，行氣止痛。用於偏癱，氣行不暢所致的偏身麻木。

【用法與用量】口服，一次4～6粒，一日3次。

【注意】 孕婦慎用。

【貯藏】 密封。

三、通絡活血膠囊品質標準起草說明

【名稱】採用功效加劑型命名。

【處方】

見正文，要寫明處方組成中的全部藥味，製法、以及按製成1000粒膠囊量。

【性狀】 根據多批中試樣品外觀性狀結果描述。

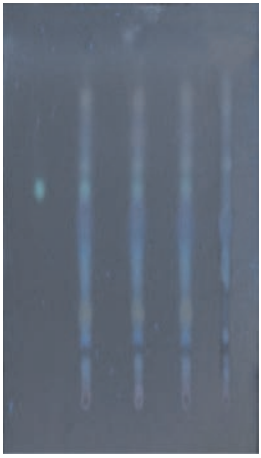
【鑒別】

1. 夏天無為方中君藥，具有活血通絡，行氣止痛功效，其中原阿片鹼為其主要活性成分之一，採用了夏天無藥材以及原阿片鹼為對照品雙對照進行TLC鑒別，經試驗色譜斑點清晰，供試品色譜中，在與對照藥材色譜相應的位置上，顯相同的橙紅色斑點；在與對照品色譜相應的位置上，顯相同的一個橙紅色斑點，陰性未見干擾，表明本法成立見圖6-1。

1 2 3 4 5 6

1 陰性對照；
2、3、4三批供試品；
5 夏天無對照藥材；
6 原阿片　對照品

圖6-1　夏天無的薄層鑒別



1　2　3　4　5

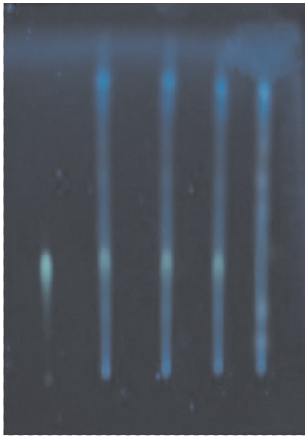
1 阿魏酸對照品；
2、3、4 三批供試品；
5 陰性對照

圖6-2　川芎的薄層鑒別

2. **川芎的鑒別：**川芎所含阿魏酸為其有效成分，參考《中國藥典》中藥材的鑒別方法對該鑒別進行了考察、研究，並對此做了相應的調整，在105℃加熱至斑點顯色清晰，置紫外燈（254nm）下檢視。供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點，分離較好。處方中除去川芎藥材陰性樣品無干擾，見圖6-2。

3. **槐花的鑒別：**以蘆丁為對照品，對槐花進行了薄層鑒別試驗，以乙酸乙酯-甲醇-甲酸-水（8:1:1:0.5）為展開劑，展開，能得到較好的分離效果；並對顯色劑稍做調整，噴以三氯化鋁乙醇試液，在105℃下烘至乙醇揮乾後，置紫外

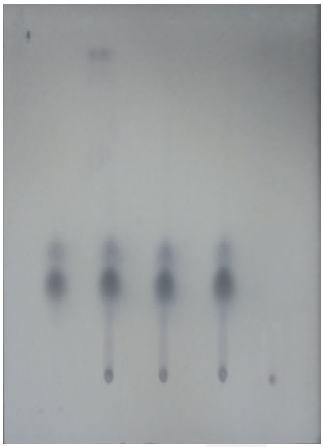
燈（365nm）下檢視，供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的螢光斑點。若板烘至乙醇揮乾後直接在紫外燈（365nm）下檢視，此斑點較亮，有拖尾現象；如板烘至乙醇揮乾後放置3～5分鐘後，則斑點分離較清晰。處方中除去槐花藥材陰性樣品無干擾，同時考察了供試品溶液的不同點樣量對薄層鑒別的影響。見圖6-3。



1　2　3　4　5

1 蘆丁對照品
2、3、4 三批供試品；
5 陰性對照

圖6-3　槐花的薄層鑒別



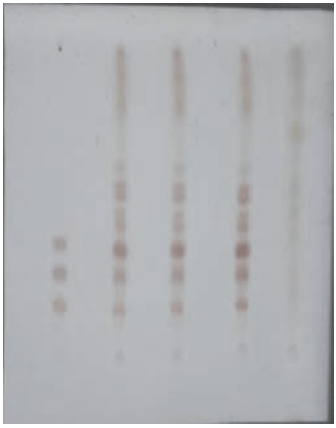
1　2　3　4　5

1 冰片對照藥材
2、3、4 三批供試品
5 陰性對照

圖6-4　冰片的薄層鑒別

4. **冰片的鑒別：**參考冰片藥材的鑒別方法，對本品中冰片進行鑒別研究，以石油醚（60～90℃）-甲苯-乙酸乙酯（9:1:1）為展開劑，展開，取出，晾乾，噴以5%香草醛硫酸溶液，在105℃加熱至斑點顯色清晰，斑點由紫紅色變成藍紫色後顏色穩定，供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上顯相同顏色的斑點，但極性較小，後經實驗條件摸索，改用石油醚（60～90℃）-甲苯-乙酸乙酯（7:1:1）為展開劑能達到很好的分離效果。處方中除去冰片陰性樣品無干擾。見圖6-4。

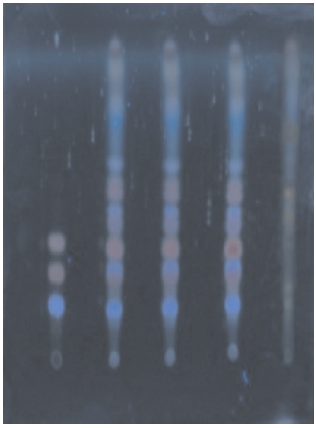
5. **三七的鑒別：**參考複方丹參片品質標準中三七項下的鑒別方法，對本品中三七進行鑒別研究，以三氯甲烷-甲醇-水（13:7:2）10℃以下放置分層的下層溶液為展開劑，展開，取出，晾乾，噴以10%硫酸乙醇溶液，在105℃加熱至斑點顯色清晰，分離不好，斑點嚴重拖尾，後經試驗條件摸索，改用三氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇-水（15:40:30:15）10℃以下放置分層的下層溶液為展開劑，分離較好，日光下檢視，供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上顯相同顏色的斑點。後置紫外燈（365nm）下檢視，供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的螢光斑點。處方中除去三七的陰性樣品無干擾。見圖6-5、 6-6：



1　2　3　4　5

1 混合對照品；
2、3、4 三批供試品；
5 陰性對照

圖6-5　三七的薄層鑒別



1　2　3　4　5

1 混合對照品
2、3、4 三批供試品
5 陰性對照

圖6-6　三七的薄層鑒別（紫外燈下檢視）

結論：由圖可見，陰性無干擾，在日光下檢視，供試品色譜中，在與對照品色譜相應的位置上，顯相同顏色的斑點；置紫外光（365nm）下檢視，顯相同的螢光斑點，分離較好，斑點清晰。

【檢查】

1. 按《中國藥典》2015年版一部通則0103膠囊劑項下的各項規定進行檢查，本品三批均符合規定，結果見表6-3。

表6-3 通則檢查結果

批號	水分	裝量差異	崩解時限	微生物限度
1	5.5%	符合規定	15分鐘	符合規定
2	6.1%	符合規定	15分鐘	符合規定
3	5.9%	符合規定	16分鐘	符合規定

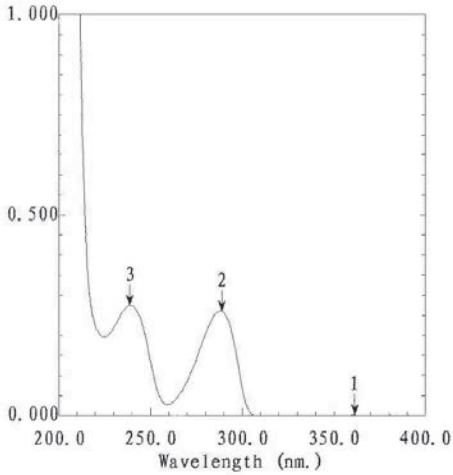
【含量測定】

夏天無是方中君藥，採用高效液相色譜法測定夏天無中原阿片鹼的含量，並進行了方法學研究，操作簡便，重複性好，結果準確。

1. **儀器、藥品與試劑：**高效液相色譜儀：Waters 高效液相色譜儀系列，1525二元梯度泵，2487紫外可變檢測器，Breeze色譜管理系統。乙腈為色譜純，水為超純水，其它試劑均為分析純。原阿片鹼對照品由中國食品藥品檢定研究院提供（供含量測定用），在選定色譜分析條件後，按歸一化法計算含量為98%以上。

2. **色譜條件與系統適用性試驗：**Diamonsil C_{18}色譜柱(250mm×4.6mm，5μm)，柱温：35℃。流動相：乙腈-三乙胺醋酸溶液（每1000mL水中加入冰醋酸30mL，三乙胺8mL）(20:80)，檢測波長為289nm，流速：1.0ml/min。理論板數按原阿片鹼峰計算應不得低於3000。

3. **檢測波長的確定：**取夏天無對照品適量，用流動相製成適當的濃度，以流動相為空白，在400～200nm波長範圍內進行光譜掃描，結果在238.8nm波長處有最大吸收（見圖6-7），故確定檢測波長為238.8nm。按正文條件測定，比較原阿片鹼對照品色譜（圖6-8）及供試品溶液色譜（圖6-9）。結果顯示，供試品HPLC色譜中與對照品有相應的色譜峰，且陰性樣品無干擾（圖6-10）。



Measuring Mode: Abs.
Scan Speed: Medium
Slit Width: 1.0
Sampling Interval: 0.2

No.	Wavelength (nm.)	Abs.
1	361.40	0.0014
2	289.00	0.2601
3	238.80	0.2747
4	206.40	2.3382

圖6-7　原阿片鹼對照品光譜圖

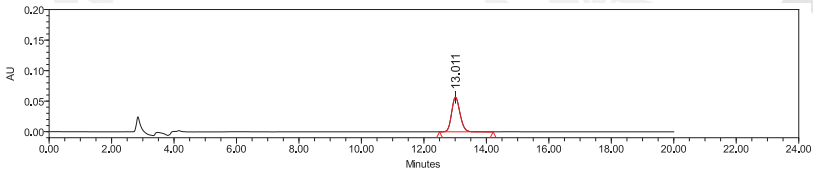


圖6-8　原阿片鹼對照品HPLC色譜圖

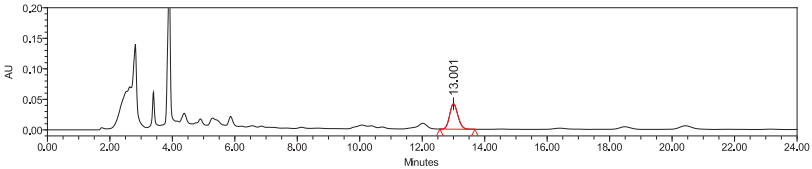


圖6-9　供試品HPLC色譜圖

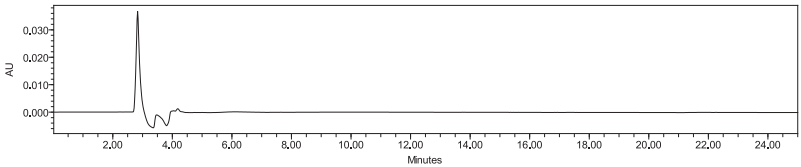


圖6-10　陰性樣品HPLC色譜圖

4. **線性關係考察：**稱取原阿片鹼對照品21.62mg置100mL量瓶中，加1%鹽酸10mL使溶解，加50%甲醇稀釋至刻度，搖勻，作為對照品溶液。吸取上述對照品溶液1.0mL、3.0mL、5.0mL、10.0mL、20.0mL，分別置25mL量瓶中，加50%甲醇稀釋至刻度，搖勻，分別精密吸取20μL注入液相色譜儀分析。以進樣量（μg）為橫坐標，峰面積為縱坐標，繪製標準曲線並進行回歸分析，結果見表6-4。

表6-4　線性關係考察結果

原阿片鹼(μg)	峰面積
0.1730	218691.5
0.5189	644135.0
0.8648	1095997.5
1.7296	2122830.5
3.4592	4359110.5

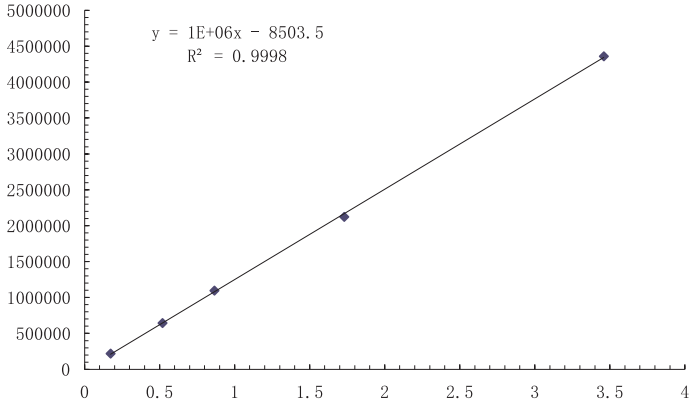


圖6-11 原阿片鹼對照品標準曲線

結果表明：原阿片鹼在0.1730～3.4592μg範圍內，峰面積與對照品進樣量呈良好的線性關係。

5. 系統適應性試驗

5.1 精密度

精密量取原阿片鹼對照品溶液（0.04324mg/ml）20μL，按正文中液相色譜條件，進樣測定5次，結果原阿片鹼峰面積積分值的相對偏差為 0.4%，表明儀器精密度良好，結果見表6-5。

表6-5 精密度試驗結果

峰面積值	平均值	RSD(%)
1095982	1098852.6	0.4
1096013		
1096451		
1104537		
1101280		

5.2 中間精密度試驗

使用另一台儀器，進行中間精密度實驗。精密量取原阿片鹼對照品溶液（0.04324mg/ml）20μL，按正文中液相色譜條件，進樣測定5次，結果原阿片鹼峰面積積分值的相對偏差為0.4%，表明儀器精密度良好，結果見表6-6。

表6-6 中精密度試驗結果

峰面積值	平均值	RSD(%)
1076432	1079299	0.65
1088197		
1069439		
1082371		
1080056		

6. 供試品提取方法的考察

6.1 採用不同溶劑回流提取的比較

取本品內容物(批號1)，研細，取0.5g，精密稱定，分別精密加入不同溶劑各50mL，稱定重量，採用加熱回流提取1小時，放冷，用不同溶劑分別補足減失重量，搖勻，各精密量取5ml至10ml量瓶中，加水稀釋刻度，搖勻，濾過，注入液相色譜儀，測定，結果見表6-7。

表6-7 採用不同溶劑回流提取的比較

溶劑	峰面積/g
用氨水飽和的氯仿提取，蒸乾，用甲醇溶解	667236.1
甲醇	2471883.0
50%甲醇	2708391.0
甲醇-鹽酸（100:1）	2690799.6

結果表明：採用50%甲醇為溶劑，加熱回流提取方法優於其它溶劑。

6.2 回流提取時間的考察

取本品內容物（批號1），研細，取0.3g，精密稱定，照正文【含量測定】所述方法，分別回流提取15、30、45、60、90分鐘，所得樣品分別注入液相色譜儀測定，結果見表6-8。

表6-8 回流提取時間的比較試驗

回流提取時間（分鐘）	取樣量（g）	峰面積/g
15	0.3095	2570189.0
30	0.2910	2532219.9
45	0.2975	2527238.7
60	0.3074	2613526.4
90	0.3060	2583359.5

結果表明：採用50%甲醇為提取溶劑，加熱回流提取1小時，即可得出最高提取度的原阿片鹼。

7. 穩定性試驗

取本品（批號1），按正文中【含量測定】項下的方法製備和測定原阿片鹼於0、2、4、6、8、10小時內峰面積，結果見表6-9。

表6-9 供試品溶液穩定性試驗

時間(小時)	峰面積值	平均峰面積值	RSD(%)
0	767370	761792.7	1.5
2	763254		
4	742455		
6	775871		
8	755515		
10	766291		

結果表明：本品供試品溶液在0～10小時內，基本穩定。

8. 重複性試驗

取本品(批號1)，一式6份，照正文中【含量測定】項下方法製備與測定，結果見表6-10，原阿片鹼平均含量為5.3490mg/g，RSD=1.9%。

表6-10 重複性試驗結果

樣品量（g）	原阿片 含量（mg/g）	平均含量（mg/g）	RSD(%)
0.2981	5.2993	5.3490	1.9
0.2990	5.4251		
0.3026	5.4918		
0.2984	5.2785		
0.2938	5.2503		

9. 加樣回收率試驗

取本品(批號1，含量5.3490mg/g)約0.15g，精密稱定，各精密加入原阿片鹼對照品溶液(0.017296mg/mL)50mL，照含量測定項下的方法製備和測定，結果見表6-11。

表6-11 回收率試驗結果

取樣量(g)	樣品中原阿片堿量(mg)	原阿片堿加入量(mg)	原阿片堿測得量(mg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
0.1577	0.8435	0.8648	1.7201	100.36	101.2	1.24
0.1581	0.8457	0.8648	1.7435	103.82		
0.1526	0.8163	0.8648	1.6851	100.46		
0.1551	0.8296	0.8648	1.7094	101.73		
0.1516	0.8109	0.8648	1.6790	100.38		
0.1523	0.8147	0.8648	1.6912	101.35		

10. 樣品測定

取本品10批，照正文中【含量測定】項下方法製備和測定，測定結果見表6-12。

表6-12 原阿片鹼含量測定結果

批號	原阿片鹼含量測定結果(mg/粒)
20031228	1.76
20040103	1.68
20040105	1.71
20040107	1.66
20040219	1.55
20040221	1.41
20040223	1.27
20040704	1.31
20040706	1.38
20040708	1.45

測定結果：按均值的80%計，擬定本品每粒含原阿片鹼不得少於1.2mg。

【功能與主治】

活血通絡，行氣止痛。用於偏癱，氣行不暢所致的偏身麻木。

【用法與用量】口服，一次2～3粒，一日3次。

【規格】0.32g

【注意】孕婦慎用。

【貯藏】密封。

第五節　中成藥品質檢驗報告

一、實驗資料的記錄、處理和實驗報告

1.　實驗資料的記錄

實驗過程中所得的各種測量資料及現象，應及時記錄下來，有特殊要求的，要按規定進行，如薄層色譜法要用繪圖、影本或彩照表示。記錄資料時，要實事求是，決不能拼湊資料。若發現資料讀錯、算錯，而需要改動時，可將該資料用一橫線劃去，並在其上方或旁邊寫上正確的資料。如為符合生產質量管理規範(GMP)的實驗室，則需要於所改動的資料旁加上簽署及當日日期。

記錄內容一般包括供試藥品名稱，來源、批號、數量、規格、外觀性狀、包裝情況、檢驗中觀察到的現象、檢驗資料等。記錄實驗資料時，保留幾位有效數字應和所用儀器的準確程度相適應。

2.　實驗資料和處理

在實驗中，測得一組資料後，對其中可疑資料是保留還是捨棄，可用Q檢驗法或Grubbs檢驗法進行檢驗，決定取捨，然後算出平均值，作為實驗資料，決不允許主觀臆斷，決定其取捨。

3.　實驗報告

中藥檢驗報告一般包括以下內容：

3.1　商標文字、產品名稱及實驗日期。

3.2　檢驗目的：寫明通過本實驗要達到的目的。

3.3　實驗資料的處理及結果：定性鑒別要說明是否可檢出被測成分、檢查項目是否符合規定。

檢驗報告中是藥品檢驗部門對檢品檢驗所作出的檢測結果報告，報告書有一定的格式要求，常見的藥品檢驗報告書如下：

藥品檢驗報告

檢品名稱	三黃片	檢品編號	201509026
生產單位/產地	×××製藥有限公司	批號	20150108
供樣單位	×××製藥有限公司	檢品數量	9盒
檢驗項目	全檢	包裝材料	PTP及紙盒
收檢日期	2015年09月26日	包裝規格	24片/盒
規格	每片重0.26克	有效期至	2017/10
檢驗依據	《中國藥典》2010版第一部		

檢驗項目	標準規定	檢驗結果
[性狀]	應為糖衣片，除去包衣後顯棕色；味苦、微澀。（如是自訂的品質標準，性狀須包括氣的標準及其檢驗結果。）	為糖衣片，除去包衣後顯棕色；味苦、微澀。（如是自訂的品質標準，性狀須包括氣的標準及其檢驗結果。）
[鑒別]		
（1）顯微鑒別	置顯微鏡下觀察：草酸鈣簇晶大，直徑60~140μm.	符合規定
（2）薄層色譜	應具有大黃對照藥材特徵斑點	符合規定
（3）薄層色譜	在與黃芩苷對照品與鹽酸小檗鹼對照品色譜相應的位置上顯相同顏色的斑點。	符合規定
[檢查]		
土大黃苷	薄層色譜不得檢出土大黃苷	符合規定
崩解時限	不得過60分鐘	30分鐘
微生物限度	應符合規定	符合規定

[含量測定]		
大黃	每片含大黃以大黃素（$C_7H_8O_2$）和大黃酚的總量計，不得少於1.55mg。	1.60mg
鹽酸小檗鹼	每片含黃柏乾浸膏以鹽酸小檗鹼($C_{20}H_{17}NO_4$・ HCl・$2H_2O$)計，應為4.0~5.8mg.	5.0mg
黃芩浸膏	每片含黃芩浸膏以黃芩苷($C_{21}H_{18}O11$)計，應不得少於13.5mg.	14.0mg
本結果僅對受理樣品負責，以下空白		
退樣：0盒		
備註：		
檢驗結論	本品按《中國藥典》2010版第一部檢驗，結果符合標準規定。	
授權簽字人		簽發日期： 2015年10月25日

第七章　中成藥品質穩定性研究

作者：梁生旺教授

第一節　中成藥品質穩定性研究方法

中藥的穩定性是指中藥的化學、物理及生物學特性發生變化的程度。通過穩定性試驗，考察中藥在不同環境條件（如溫度、濕度、光線等）下藥品特性隨時間變化的規律，以認識和預測藥品的穩定趨勢，為藥品生產、包裝、貯存、運輸條件的確定和有效期的建立提供科學依據。穩定性研究是評價藥品品質的主要內容之一。

一、穩定性研究實驗設計

穩定性研究實驗設計應根據不同的研究目的，結合原料藥的理化性質、劑型的特點和具體的處方及工藝條件進行。

1.　樣品的批次和規模

企業內部可採用一小批樣品進行影響因素試驗以了解產品的穩定性。而目前的中成藥註冊制度下，並沒有要求提交原料的穩定性測試報告，只須要提交製劑(成品)的穩定性試驗報告。

2.　包裝及放置條件

進行穩定性測試時所用的包裝材料和封裝條件應與擬上市包裝一致。
穩定性試驗要求在一定的溫度、濕度等條件下進行，這些放置條件的設置應充分考慮到藥品在貯存、運輸及使用過程中可能遇到的環境因素。

穩定性研究中所用控溫及控濕等設備應能較好地對試驗要求的環境條件進行控制和監測，如應能控制溫度±2℃，相對濕度±5%等，並能對真實溫度與濕度進行監測。

二、中藥製劑穩定性考察內容

1.　考察項目

穩定性研究的考察項目（或指標）應根據所含成份和/或製劑特性、品質要求設置，應選擇在藥品保存期間易於變化，可能會影響到藥品的品質、安全性和有效性的項目，以便客觀、全面地評價藥品的穩定性。

2. 考察時間點

穩定性研究中需要設置多個時間點。考察時間點的設置應基於對藥品理化性質的認識、穩定性變化趨勢及《中成藥註冊品質性資料技術指引》內所列載的考察時間而設置。如長期試驗中，總體考察時間應涵蓋所預期的有效期，中間取樣點的設置要考慮藥品的穩定特性和劑型特點。對某些環境因素敏感的藥品，應適當增加考察時間點。

《中成藥註冊品質性資料技術指引》中說明不同穩定性試驗的要求，其內容如下：

（1）加速穩定性試驗報告

加速穩定性試驗是指將中成藥置於特定的度及濕度的試驗條件下，定期考察藥物質量的改變，以推斷其穩定性和有效期。因應不同中成藥的特性，由此試驗推斷的有效期限一般都不超過2年。此項試驗報告的內容，須包括由製造商建議的中成藥有效期限、試驗方法、該劑型考核項目和穩定性試驗總結報告等有關資料。各劑型的建議考核項目，請參閱表7-1。

（2）常穩定性試驗報告

常穩定性試驗是指將中成藥在銷售包裝條件下，置於常的環境，定期考察藥物質量的改變，以釐定該中成藥的穩定性和有效期。申請人應按不同的劑型擬定不同的考核項目並進行考察。

此項試驗報告的內容須包括由製造商建議的中成藥有效期限、試驗方法、該劑型考核項目和穩定性試驗總結報告等有關資料。各劑型的建議考核項目，請參閱表7-1。

（3）一般穩定性資料

所有於2004年6月30日前，已在香港製造或銷售的固有藥類別及非固有藥類別的中成藥，而其申請人並於《中醫藥條例》第 119 條生效前遞交申請，則有關申請人可根據其中成藥推出市場的時間及擬定的有效期，採用「留樣觀察」方法進行檢驗，而中成藥聲稱的有效期最多不應超過四年。

留樣觀察檢驗是指將中成藥在銷售包裝條件下，置於室或藥品建議的貯存環境，定期進行檢驗，所得的結果可作為支持其中成藥有效期的依據。申請人應按其中成藥擬定的有效期及檢驗時間進行考察。此項資料的內容須包括由製造商建議的中成藥有效期限、試驗方法、該劑型考核項目和穩定性試驗總結報告等有關資料。各劑型的建議考核項目，請參閱表7-1。有關此項資料的內容要求及留樣觀察進行檢驗的時間，詳情請參閱《中成藥註冊品質性資料技術指引》。

表7-1：穩定性試驗—各常用劑型的建議考核項目

1. 注射劑	性狀、鑒別、澄明度、pH值、無菌、熱原、溶血、刺激性、含量測定
2. 合劑	性狀、鑒別、澄明度、相對密度、pH值、含量測定、微生物限度
3. 糖漿劑	性狀、鑒別、相對密度、pH值、含量測定、微生物限度
4. 酒劑	性狀、鑒別、乙醇量、總固體、含量測定、微生物限度
5. 丸劑	性狀、鑒別、水份、溶散時限、含量測定、微生物限度
6. 散劑	性狀、鑒別、均勻度、水份、粉末細度、含量測定、微生物限度
7. 煎膏劑（膏滋）	性狀（反砂、分層）、鑒別、相對密度、溶化性檢查、pH值、含量測定、微生物限度
8. 膠囊、滴丸劑	性狀、鑒別、水份、溶散時限、含量測定、微生物限度
9. 片劑	性狀、鑒別、硬份、崩解時限、含量測定、微生物限度
10. 流浸膏	性狀、鑒別、乙醇量、總固體、含量測定、微生物限度
11. 浸膏	性狀、鑒別、含量測定、微生物限度
12. 乳膏	性狀、鑒別、含量測定、微生物限度
13. 沖劑	性狀、鑒別、水份、粒度檢查、含量測定、微生物限度
14. 混懸劑	性狀、鑒別、含量測定、微生物限度
15. 軟膏劑	性狀、鑒別、含量測定、微生物限度、皮膚刺激性試驗
16. 膏劑	性狀、鑒別、軟化點、含量測定、皮膚刺激性試驗
17. 橡膠膏劑	性狀、鑒別、拉力、含膏量、皮膚刺激性試驗、耐寒、耐熱性試驗
18. 膠劑	性狀、鑒別、水份、含量測定、微生物限度
19. 栓劑、錠劑	性狀、鑒別、融變時限、pH值、含量測定、微生物限度
20. 氣霧劑	性狀、鑒別、噴射效果、異臭、刺激性、含量測定、微生物限度
21. 膜劑	性狀、鑒別、融溶時間、刺激性、pH值、含量測定、微生物限度
22. 其他劑型	根據該劑型的特性去訂定考核項目

① **加速穩定性試驗：**將三個批號或以上的藥品在臨床試驗用或上市用包裝條件下，置於 37℃~40℃和相對濕度 75% ± 5% 的環境下，每月考核一次，連續三個月。如穩定的話，相當於樣品可保存二年。考核時，並應注意觀察直接與藥物接觸的包裝材 料對藥品穩定性的影響。

② **常溫穩定性試驗：**將三個批號或以上的藥品在上市用包裝條件下，置常溫中(一般情況下，置於室溫 25℃± 2℃和相對濕度 60% ± 5%的環境)，每月考核一次，連續三個月。然後每半年一次。按不同的劑型擬定不同考核時間進行考核。考核時，並應注意觀察直接與藥物接觸的包裝材料對藥品穩定性的影響。

③ 一般穩定性資料申請人可根據其藥品在本地製造或銷售的歷史及擬定的產品有效期，採用相關的留樣觀察方法進行檢驗，並提交結果作為支持其藥品有效期的依據，而藥品所聲稱的有效期最多不應超過四年，詳情請參閱《中成藥註冊品質性資料技術指引》。

第二節　改變內容及穩定性試驗

藥品在獲得上市批准後，可能會因各種原因而申請改變製備工藝、 處方組成、 規格、 包裝材料等， 原則上應進行相應的穩定性研究，以考察變更後藥品的穩定性趨勢。 必要時應與變更前的穩定性研究資料進行對比，以評價變更的合理性，確認變更後藥品的包裝、貯存條件和有效期。以下是部分補充申請及其相應穩定性資料的要求。

一、改變生產工藝

應提供加速穩定性試驗報告，或視乎有效期，如長於2年，則只須要提交常溫穩定性試驗報告。

二、變更藥品處方中已有藥用要求的輔料

應提供加速穩定性試驗報告，或視乎有效期，如長於2年，則須要提交常溫穩定性試驗報告。

三、變更藥品規格

一般情況下，應提供加速穩定性試驗報告，或視乎有效期，如長於2年，則須要提交常温穩定性試驗報告，並與原規格藥品的穩定性資料進行對比。如果僅為裝量規格的改變，須參考《變更中成藥包裝指引（業界指引）》，按中成藥包裝變更情況提交穩定性報告。一般情況下，如裝量規格的改變涉及藥品的品質或穩定性，須要提交品質報告及3批產品的穩定性試驗報告(常温或加速)。

四、變更直接接觸藥品的包裝材料或者容器

一般情況下，應提供變更前後兩種包裝材料或者容器中藥品的在不同包裝條件下的加速穩定性試驗報告，或視乎有效期，如長於2年，則須要提交常温穩定性試驗報告， 以考察包裝材料的改變對藥品品質的影響。

五、其他內容的補充申請

對於其他內容的補充申請，如申請進行的變更可能會影響藥品品質，並影響藥品的穩定性，應提供穩定性研究資料，根據研究結果分析變更對藥品穩定性的影響。

製劑加速穩定性試驗報告（7-2）(示例)

樣品名稱：皮炎康噴霧劑　　批號：120829

		品質標準草案標準規定	0月	1月加速	2月加速	3月加速	6月加速
性狀		本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香
鑒別	大黃TLC鑒別	應檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點
	黃連TLC鑒別	應檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點
	白芷TLC鑒別	應檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素
	五倍子TLC鑒別	應檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸
檢查	pH值	4.0~4.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	最低裝量檢查（ml）	24~36	29.7	29.6	29.6	29.6	29.7
	乙醇量（%）	18~22	19.80	19.72	19.86	20.2	20.03
含量測定	大黃總蒽醌（mg/ml）	>0.16	0.25	0.24	0.25	0.25	0.24
	大黃游離蒽醌(mg/ml)	>0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	鹽酸小檗鹼（mg/l）	>0.62	0.79	0.79	0.80	0.80	0.76
微生物限度	細菌數（個/ml）	<100	60	60	60	60	65
	黴菌數（個/g）	<100	60	60	65	60	60
	金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌	不得檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出

製劑加速穩定性試驗報告（7-3）(示例)

樣品名稱：皮炎康噴霧劑　　批號：120901

		品質標準草案標準規定	0月	1月加速	2月加速	3月加速	6月加速
性狀		本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香
鑒別	大黃TLC鑒別	應檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點
	黃連TLC鑒別	應檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點
	白芷TLC鑒別	應檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素
	五倍子TLC鑒別	應檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸
檢查	pH值	4.0~4.5	4.2	4.1	4.1	4.0	4.2
	最低裝量檢查（ml）	24~36	29.80	29.92	29.64	29.64	29.72
	乙醇量（%）	18~22	20.06	20.05	20.08	20.45	20.03
含量測定	大黃總蒽醌（mg/ml）	>0.16	0.25	0.25	0.24	0.24	0.24
	大黃游離蒽醌(mg/ml)	>0.04	0.06	0.06	0.05	0.05	0.05
	鹽酸小檗鹼（mg/ml）	>0.62	0.78	0.79	0.79	0.78	0.76
微生物限度	細菌數（個/ml）	<100	65	65	60	65	65
	黴菌數（個/g）	<100	60	60	65	60	65
	金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌	不得檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出

製劑加速穩定性試驗報告（7-4）(示例)

樣品名稱：皮炎康噴霧劑　　批號：120901

		品質標準草案標準規定	0月	1月加速	2月加速	3月加速	6月加速
性狀		本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香
鑒別	大黃TLC鑒別	應檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點
	黃連TLC鑒別	應檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點
	白芷TLC鑒別	應檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素
	五倍子TLC鑒別	應檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸
檢查	pH值	4.0~4.5	4.2	4.1	4.0	4.0	4.1
	最低裝量檢查（ml）	24~36	29.60	29.72	29.9	29.88	29.64
	乙醇量（%）	18~22	20.25	20.22	20.02	20.43	20.02
含量測定	大黃總蒽醌（mg/ml）	>0.16	0.25	0.25	0.25	0.24	0.23
	大黃游離蒽醌(mg/ml)	>0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.06
	鹽酸小檗鹼（mg/ml）	>0.62	0.78	0.79	0.78	0.77	0.77
微生物限度	細菌數（個/ml）	<100	65	65	60	60	60
	黴菌數（個/g）	<100	65	65	60	60	60
	金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌	不得檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出

製劑室溫留樣穩定性試驗報告（7-5）(示例)

樣品名稱：皮炎康噴霧劑　　批號：120829

		品質標準草案標準規定	0月	1月	2月	3月	6月	9月	12月	18月
性狀		本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香
鑒別	大黃TLC鑒別	應檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點
	黃連TLC鑒別	應檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點
	白芷TLC鑒別	應檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素
	五倍子TLC鑒別	應檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸

檢查	pH值	4.0~4.5	4.1	4.2	4.0	4.0	4.0	4.1	4.1	4.0
	最低裝量檢查（ml）	24~36	29.8	29.94	29.62	29.64	29.74	29.52	29.66	29.5
	乙醇量（%）	18~22	19.87	19.9	19.8	19.93	20.15	20.25	19.81	20.14
含量測定	大黃總蒽醌（mg/ml）	>0.16	0.24	0.24	0.24	0.26	0.25	0.24	0.24	0.25
	大黃游離蒽醌(mg/ml)	>0.04	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	鹽酸小檗鹼（mg/ml）	>0.62	0.76	0.76	0.79	0.81	0.81	0.78	0.78	0.77
微生物限度	細菌數(個/ml)	<100	60	65	60	60	60	65	60	60
	黴菌數(個/g)	<100	65	60	65	65	60	65	65	65
	金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌	不得檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出

製劑室溫留樣穩定性試驗報告（7-6）(示例)

樣品名稱：皮炎康噴霧劑　　批號：120901

	品質標準草案標準規定	0月	1月	2月	3月	6月	9月	12月	18月
性狀	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香

鑒別	大黃TLC鑒別	應檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點
	黃連TLC鑒別	應檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點
	白芷TLC鑒別	應檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素
	五倍子TLC鑒別	應檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸
檢查	pH值	4.0~4.5	4.2	4.1	4.0	4.0	4.0	4.0	4.1	4.0
	最低裝量檢查（ml）	24~36	30.08	30.26	29.72	29.62	30.1	29.62	29.82	29.94
	乙醇量（%）	18~22	19.93	19.95	19.89	19.96	19.96	20.19	20.05	20.22
含量測定	大黃總蒽醌(mg/ml)	>0.16	0.24	0.25	0.23	0.24	0.24	0.25	0.25	0.25
	大黃游離蒽醌(mg/ml)	>0.04	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	鹽酸小檗鹼（mg/ml）	>0.62	0.77	0.76	0.79	0.80	0.79	0.78	0.80	0.78
微生物限度	細菌數(個/ml)	<100	60	60	60	60	60	60	60	60
	黴菌數(個/g)	<100	60	60	65	65	65	65	65	65
	金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌	不得檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出

製劑室溫留樣穩定性試驗報告（7-7）(示例)

樣品名稱：皮炎康噴霧劑　　批號：120902

		品質標準草案標準規定	0月	1月	2月	3月	6月	9月	12月	18月
性狀		本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香	本品為噴霧劑，內容物為紅棕色液體，氣辛香
鑒別	大黃TLC鑒別	應檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點	檢出大黃酸斑點
	黃連TLC鑒別	應檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點	檢出鹽酸小檗鹼斑點
	白芷TLC鑒別	應檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素	檢出歐前胡素、異歐前胡素
	五倍子TLC鑒別	應檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸	檢出沒食子酸
檢查	pH值	4.0~4.5	4.0	4.0	4.0	4.0	4.1	4.0	4.2	4.1
	最低裝量檢查（ml）	24~36	30.04	30.1	29.72	30	30	29.7	29.82	29.98
	乙醇量（%）	18~22	19.81	19.92	20	19.82	19.83	19.98	19.79	19.92

含量測定	大黃總蒽醌（mg/ml）	>0.16	0.24	0.26	0.24	0.26	0.24	0.24	0.24	0.25
	大黃游離蒽醌(mg/ml)	>0.04	0.05	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05
	鹽酸小檗鹼（mg/ml）	>0.62	0.77	0.76	0.78	0.79	0.78	0.79	0.79	0.8
微生物限度	細菌數（個/ml）	<100	60	65	60	65	65	60	65	60
	黴菌數（個/g）	<100	65	60	60	65	60	60	60	65
	金黃色葡萄球菌、銅綠假單胞菌	不得檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出	未檢出

第二部分

中成藥註冊中常見問題
及中成藥檢測機構分享

中成藥註冊中常見問題

作者：梁生旺教授

1. 安全性測試中重金屬及有毒元素含量: 砷 (As)、鎘 (Cd) 、汞 (Hg)、鉛 (Pb)不合格是什麼原因造成的？

答：砷 (As)、鎘 (Cd) 、汞 (Hg)、鉛 (Pb)是國際上公認的有害元素，長期服用也易引起蓄積中毒。造成中成藥中有害元素超標的有以下幾方面原因。一是使用了本身藥材重金屬含量就不合規格的中藥原料，由於中藥材產地不同，重金屬含量會有差異；二是中藥材中泥土超標引起的污染，致使重金屬超標；三是生產過程中引起的污染。

解決方案：一是在中成藥生產投料之前，要檢驗中藥飲片原料是否合格，要購進符合藥典要求的中藥飲片；二是生產用的中藥飲片要清洗乾淨，按照生產工藝進行；三是中成藥生產設備、管道、器具要合乎生產要求；四是要注意生產原輔料的檢驗，如溶媒、輔料等也要檢驗合格後投料。

表8-1　中成藥的重金屬及有毒元素含量限量標準*

重金屬或有毒元素種類	上限（服量計）
砷(Arsenic)	每日 1,500 微克
鎘(Cadmium)	每劑 3,500 微克
鉛(Lead)	每日 179 微克
汞(Mercury)	每日 36 微克

* 以上表格參考自《中成藥註冊申請手冊》(2004年8月版)第五章

2. 中成藥中微生物限度不合格是什麼原因引起的，如何解決？

答：不同劑型、不同給藥途徑的中成藥，其相應的衛生標準也不一樣，注射劑、眼用溶液劑、止血劑等藥品，應該不含有微生物。口服製劑和皮膚給藥的軟膏劑等，則不得含有致病的微生物，對含微生物的數量也有一定的限度。所以，在藥品生產中，要採取有針對性的衛生措施。當衛生學檢驗不合格時可能由以下原因引起。如滅菌時間不夠、採用化學滅菌法時化學劑量不夠或時間不夠、生產環境潔淨度不符合要求、防腐劑含量不夠，包裝材料破損等原因。

解決方案：檢查生產記錄，找出原因，根據以上幾種情況，有針對性的解決。

3. 中成藥中農藥殘留量不合格如何解決？

答：中成藥中農藥殘留量超標主要是原材料引起的，中藥材在種植過程中常需噴灑農藥。此外，土壤中殘留的農藥也可能引入藥材中，致使中藥材中農藥殘留問題較為嚴重。只有含氯的碳氫化合物及有關的農藥(艾氏劑、六六六（BHC）、氯丹、狄氏劑、滴滴涕（DDT）)和少數的有機磷農藥(如三硫磷)是長期殘留的，其他農藥大多數殘留期較短，因此在接觸農藥時間長短未知的情況下，可考慮測定有機氯和有機磷。如《中國藥典》2015版規定甘草中測定含總六六六（α-BHC，β-BHC，γ-BHC，δ-BHC之和）不得過 0.2mg/kg；總滴滴涕（PP'-DDE，PP'-DDD，OP'-DDT，PP'-DDT之和）不得過0.2mg/kg；五氯硝基苯(PCNB)不得過0.1mg/kg。

表8-2 中成藥製成品或其個別藥材原料的農藥殘留限量標準*

英文名稱	中文名稱	測試範圍	最高殘留量（mg/kg）
1) Aldrin & Dieldrin	艾氏劑及狄氏劑	兩者之和	0.05
2) Chlordane	氯丹	cis-，trans- 異構體與 oxychlordane 之和	0.05
3) DDT	滴滴涕	p,p'-DDT,o,p'-DDT,p,p'-DDE 與 p,p'TDE之和	1.0
4) Endrin	異狄氏劑	endrin	0.05
5) Heptachlor	七氯	heptachlor 與 heptachlor-epoxide 之和	0.05
6) Hexachlorobenzene	六氯苯	Hexachlorobenzene	0.1
7) Hexachlorocyclohexane	六六六	α-，β-及δ-異構體之和	0.3
8) Lindane	林丹	lindane	0.6
9) Quintozene	五氯硝基苯	quintozene, pentachloroaniline 與 methyl pentachlorophenyl sulphide 之和	1.0

* 參考來源：《安全性資料技術指引》附錄

當中成藥農藥殘留超標時，應該更換中藥原料產地或供應商，使用經檢驗合格的中藥飲片投料。

4. 申請者如何配合品質標準研究者加快品質標準製定進程?

答：申請者要充分認識到中成藥品質標準的重要性，它是保障中藥品質穩定、療效可靠的重要基石，也是伴隨產品終生的一個技術檔。申請者要如實向研究者提供完整的處方、生產工藝和原料藥、輔料等資訊，確保研究者能順利開展研究工作。如果申請者不能提供準確的資料資訊，可能會使研究者制定的品質標準不能準確控制品質和安全性，也不能正確反映產品的化學資訊，致使標準和實際藥品資訊不一致，在產品上市品質檢驗中就有可能判定生產者的產品屬於不合格藥品，給生產者帶來不必要的麻煩。

申請者一般都會擔心處方洩密問題，申請者可以先申請專利保護，再進行品質標準研究。也可以與研究者簽訂保密協議，研究者應當恪守職業道德，為處方擁有者盡保密義務。

中成藥檢測機構分享

培訓更多人才是關鍵

佳力高測試中心有限公司

產品檢測難度高

特區政府衞生署中醫藥管理委員會要求香港中成藥廠商，將獲得「確認中成藥過渡性註冊通知書」（HKP，或稱「P牌」）的產品，轉為「中成藥註冊證明書」（HKC，或稱「C牌」）的期限已於2015年6月底屆滿。

部分中成藥廠在衞生署所定期限快將迫近時，才着手處理產品的註冊過渡事宜。藥廠必須將有關中成藥產品送交檢測機構作測試，並提供當局所指定的檢驗數據。當申請獲批准，才能從過渡性註冊轉變為正式註冊。

檢測藥品各有難度

過去十餘年，只有四百餘至五百種中成藥獲得正式註冊，逾八千種中成藥產品仍未作正式註冊。佳力高測試中心有限公司高級經理羅添倫表示，公司自2006年開始收到業界委託檢測中成藥產品，但數量不多。測試中心過去一、兩年測試了一百餘種藥品，完成了約三成，較容易進行測試的先行。檢測機構受委託，為廠家填寫測試證明。

羅表示，通常會以客戶要求的緩急定出測試的先後次序。不同個案各有難度，開發檢測方法所需時間約大半個月到一個月。若需時超過一個月就會暫時擱置。由於人手與資源所限，中心會先與藥廠溝通，研究其委託的檢測工作能否延期；但羅指出，中心不會尋找外援，盡量由中心完成檢測工作。

羅添倫指出，部分需要檢測產品的藥廠未能向衞生署提交全套檢測所要求的文件和資料。當衞生署看到藥廠有誠意跟進註冊事宜時，就會暫緩取消該產品的註冊；雖然如此，政府亦曾經取消了部分產品的P牌註冊，但數量不多。

佳力高測試中心有限公司
高級經理羅添倫

中成藥廠若要為產品申請正式註冊（「C牌」），需要向衞生署提交一系列的文件，證明產品在安全性、品質性及成效性方面均符合法定標準。羅添倫指出，香港的檢測機構會在安全性、品質性及穩定性三方面為藥廠提供檢測，包括性狀、含量測定、鑒別等檢查。在成效性方面則要有該中成藥的組方原則及方解與成效性參考資料。若為固有藥，廠方需要提交該中成藥在藥典的證據; 若為新藥，則需要有臨牀試驗研究及功效證明。

他指出，若有關的中成藥廠獲有GMP認證，大多設有實驗室及具備較充足資源，就能進行開發及前期檢定工作；若並非GMP認證的藥廠，由於資源和設備有限，就需要委託檢測機構進行。

若廠方未能提供方法，檢測中心按中醫理論「君臣佐使」來挑選處方內的中作為測目標，首選方中主藥，貴重藥及毒性作分析。羅強調，對檢測機構來説，主要問題是要有足夠時間和資源，找出檢測各種中成藥的獨特方法。

檢測中成藥的難度

藥品檢測的難度，要視乎藥品的複雜程度，如活絡油是合成配方，檢測方法比較簡單，一兩天就有結果。至於成份較複雜的口服藥物，則會含有十多種藥材。由於每種中藥材成份少，檢測難度高，需要較多時間來進行測試。另外，檢測難度也要視乎劑型。如跌打酒的有效成份及提取工藝是否徹底等，都影響檢測時間的快慢。

在含量設定方面，羅指若是單味藥材則容易找到，但因製成品中有多種藥材，成份複雜，因此不易驗證含量。如跌打酒就不易提取有關成份，或是含量極低，難以檢測有效成份。

羅指出，中成藥的構成遠比西藥複雜，處方可以有二十多味，甚至多達五十味藥材，因此每種藥材成份只佔0.1%　甚至0.01%，如一劑藥有多達五十味中藥材，然而人參成份只有1-2%。 可用作指標成份的也少，這對檢測工作帶來很大困難。

檢測中成藥時經常面對的另一個困難是中藥材有不同的指標成份，需要小心尋找。中藥材成份複雜，成本自然較高。不同藥材各有屬性，羅指出，檢測時須找有專屬性的指標成份。如分析田七(三七)，一般選用三七皂苷R1為專屬指標，因為它同樣含有人參皂苷等來自人參藥材的成份。羅指出，有需要令廠家明白，檢測中成藥並非想像中容易。

羅表示，檢測機構在測試產品穩定性時，會對產品作加熱及加濕等，看看對產品的穩定性有何影響。若主要成份的藥材在高温下分解，就説明該產品不穩定。另一方面，這也同時測試產品包裝，部分產品測出問題其實是包裝不當所致。

方法學考察難度高

對檢測機構來說，檢測中成藥產品的主要困難是方法學考察。羅指出，檢測機構需要為藥廠找出有效的檢測方法，驗證檢測方法是否可行及撰寫報告。方法學包括鑒別及含量檢測等，其中最困難是專屬性檢測，因為當中需要作陰性樣版測試。

他指出，檢測機構為加快檢測，會請廠家提供方法。在方法學考察中，最困難是獲取有效的陰性樣本，製備要按產品製作工藝，如提取方法、溫度及時間等，但因時間、成本及設備所限，檢測機構也無法做到，而廠家也不一定願意透露其配方資料。

對照品供應及質素影響檢測

檢測機構在檢測中成藥產品時需要備有藥材對照品作參照。羅表示，衞生署在這方面要求檢測機構需要註明對照品從何處購得。羅表示，一般藥材對照品購自國內藥物檢定所。他指國內供應商選擇較多，香港則可向科技大學購買。購買對照品已經比十多年前方便得多，但有時也會遇到貨源短缺的問題。

另外，有時測試不同的指標成份都不成功，需要更換另一個樣辦。有時由於藥廠使用了質素較次的藥材，影響了中成藥產品的品質，若使用優質藥材則不會出現問題。羅指出，由於原材料質素不同，不同批次檢測結果的差異性有時會較大。此外，部分原因是藥廠生產技術欠佳引致，也有情況是藥材質素及生產技術兩方面互為影響。他指出，香港中成藥的製作工藝有很大的改善空間。

衞生署應體恤藥廠及檢測機構所面對的困難

羅認為，當局應有配套協助中成藥廠申請將產品轉為正式註冊，並體恤檢測上的困難以及藥廠面對的困難。他指衞生署應提高審批過程的透明度，有製藥企業提交了報告五、六年後，衞生署才向藥廠指報告欠缺了甚麼，浪費了不少時間。也有藥廠之前委託海外機構作檢測報告，卻因不符合香港標準而遭衞生署拒絕申請。藥廠須再交由本地檢測機構再作檢測。檢測機構並會代表藥廠答覆政府的信函。羅指出，在整個過程，檢測中心需要與藥廠保持密切溝通。

他指出，檢測機構檢測各種中成藥產品時會視乎成本。若藥廠有足夠資金，檢測順利完成的機會較大。可是，亦有部分企業因檢測費用高昂而卻步。

培訓更多人才是關鍵

究竟檢測機構需要甚麼資源？羅指出，人才的培訓是最重要的。他指出，中心起初檢測中成藥時的主要問題是缺乏人才，但現在已培養了較多專才。他們即使本科主修化學而非中藥，但經過多年實踐及累積經驗後，已懂得操作儀器，並且能夠指導同事進行檢測工作。

與中成藥業界一起成長

香港標準及檢定中心

衞生署於2003年12月正式實施中成藥註冊法例，規定所有在香港銷售、製造及進口的中成藥及中藥保健品的供應商申請註冊，並必須要提交有效之文件及認可檢測機構發出之測試報告，方可在香港註冊銷售，其後中成業企業將領取「確認中成藥過渡性註冊通知書」（HKP，或簡稱「P牌」）的產品，而轉為「中成藥註冊證明書」（HKC，或簡稱「C牌」）。香港認可檢測中心及驗證機構也接受了不少中成藥企業委託進行測試，其中包括超過50年歷史於1963年成立的香港標準及檢定中心（STC）。

香港標準及檢定中心（化學、食品及藥物）蔡愛寶總經理表示，自衞生署要求業界註冊以提高其品質標準以來，中心十多年來一直支持中成藥業界發展，向業界提供檢測服務。「然而部分業界人士仍完全未能瞭解衞生署的註冊測試要求，當客戶聯絡標檢（STC），我們也會詳細解釋客戶相關註冊測試要求。」

過去業界只認識中成藥處方中的君、臣、佐、使、複方及安全性測試標準等，但未完全瞭解中成藥品質標準要求。香港中成藥業界與檢測機構共同經歷十三年努力後，蔡總經理指中成藥申請廠商對正式註冊的要求認識多了。她說：「自2003年起，檢定中心與廠商也一起共同成長。」

中成藥測試方法眾多，其中包括顯微鑒別法

處理不少複雜個案，已累積豐富經驗

中心會按處方中的主藥、貴重藥或毒性藥選取合適指標成分作方法開發用途，廠商需向中心提供包括方解及製造工藝在內的所有資料。中心多年來檢測過不少中成藥產品，盡力尋找及研發檢測方法。蔡說：「香港部分中成藥產品配方獨特，成品配方可能會有多達二、三十味藥材，而且有些使用的並非地道藥材，這一些都增加了檢測難度。」中藥材的品質對檢測工作影響甚大，而且產品中的成份種類繁多，不同成份間的互相干擾，亦令檢測難度相對增大。但蔡指出:「中心經過多年來對中成藥作檢測，累積了不少經驗，從容易到較複雜的檢測個案都做過」。另外，中心也開展了顯微鑒別，成功申請了香港實驗室認可，希望能夠更好地配合業界的需要。

中成藥產品處方若已被中國藥典收載，即藥典方，檢測方法可按照藥典記載的方法及要求進行測試。但部分藥品的檢測卻面對不同困難，她指，如枇杷膏中含大量糖類成份，不但對檢測造成大干擾，主要指標成份的含量亦相對效低，不易檢出其中含有的指標成份，故測試時要花費大量時間及運用更精密的檢測儀器作相關測試；又例如猴棗是動物獼猴的內臟結石，中醫藥文獻中對其有效指標成份及相關檢測方法的記載亦少，中心經反覆研究後認為猴棗中未能找到合適成份，經商討後決定向香港衞生署提請要求批准以浸出物作為含量測定的依據，最後亦得到批准。此舉為客人邁向訂立品質標準及穩定性測試奠定基礎。在檢測過程期間，中心亦一直與衞生署保持密切溝通。

中國藥典是測試標準的參考書

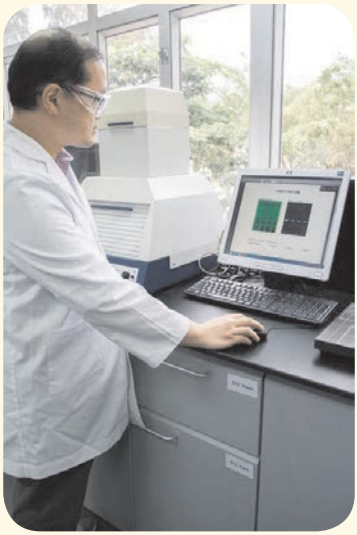
蔡表示，檢測機構會為客戶嘗試不同可行的檢測方法，以求幫助業界達到香港衞生署的要求，而香港衞生署近年亦積極回應業界的反響，以幫助業界解決相關問題。

國內專家未必掌握衞生署的標準

檢測及申請註冊的另一個問題在於專家審核標准不一致。衞生署初時主要基於中國藥檢所專家的建議來審核申請及提供專業意見，但由於國內專家主要都是根據中國藥典要求來評核測試報告，但當中部分要求並不一定符合香港中成藥註冊的實際需求，國內專家又未必能夠準確理解香港衞生署的實際情況，而且這批專家每半年轉換一次，新上任的專家未必能跟進正在審批的申請，他們的審批標準也可能與前任稍有差距。

當局應恢復與檢測機構定期會晤處理難題

衞生署過去定期與檢測機構代表會面一次，討論測試時所遇到的問題。蔡指出，正式註冊還要求進行動物測試，外用藥方面也要作皮膚刺激及毒性測試。但香港的檢測機構無法進行有關測試，國內同業也因種種原因如本身工作繁重而婉拒提供相關測試委託。還有測試某些會在傷口上使用的藥品時，需要作破傷風測試，然而本地卻沒有實驗室能夠進行相關檢測，國內檢測機構卻要求高昂檢測費用或拒絕接受委託。在這情況下，本地檢測機構難以撰寫報告。故建議衞生署定期與檢測機構舉行同類型會議，讓檢測機構能夠向衞生署直接反映檢測困難。藉此衞生署可以適時調整相關政策，以協調各種測試在註冊過程中順利進行。這種會議能起到一定的正面作用。



檢測方法：薄層色譜鑒別測試

廠商無法提供陰性樣辦

目前中心有眾多中成藥產品受委託檢測，檢測前也需要廠商自行提供足夠資料。在研發含量測試方法及方法學考察時，需要提供陰性樣板。但部分業界在製造陰性樣板上遇到不少困難，例如廠商不一定了解陰性樣板的製造方法，亦有一些因陰性樣板數量太少而無法從代工廠商中取得。廠商經常要花很長時間預備陰性樣板。中心希望衞生署能審視業界製造陰性樣辦所面對的問題，亦是香港測試機構在協助中藥業界註冊進程中的其中一個難題。

蔡愛寶表示，STC一直支持中成藥業界發展，與廠商共同成長

中藥材質素差異是其中關鍵

蔡指出，檢測機構遇到的測試困難其中之一是中成藥產品成份複雜，中藥材的質素對檢測工作十分重要，若使用非地道藥材，將會影響質素。某些廠商不同批次的原材料質素不同，檢測結果也會有差異，因此測試過程中需要反覆測試，才能得出結果，大大增加了測試時間和成本。

中藥業界人才短缺是關鍵

對藥廠及檢測機構來說，香港缺乏中藥專才是長期存在的問題。蔡表示，中心有自己的專家組檢測中成藥，但對整個檢測業界來說，人才不足確是現實困擾。她也曾向衞生署和大學反映，希望大學能增加開辦相關課程，培養更多相關專才。她指香港較少人修讀中藥測試及藥理專業，國內則較多，因此聘請本地人才時遇到困難。她指中心在東莞成立的中成藥研發中心，聘請多位國內專才，專門研發含量測定方法及方法學考察，協助中心開發中成藥測試方法。

她指香港推行GMP後，中成藥業界對人才需求更為殷切，每家GMP藥廠都需要設有各自的實驗室作測試，並聘請具有相關經驗的檢測人員，因此行內經常出現人才流失及挖角的情況。

政府在支援廠商申請註冊的角色

蔡愛寶認為，衞生署及中醫藥委員會可舉辦工作坊、提供課程及出版書籍等，以協助業界學習相關知識，瞭解申請正式註冊的須知及程式。若要提升整個行業，就需要培訓生產線人員。若衞生署為廠家提供申請檔範本，廠家就能更容易跟隨。若要廠家由零開始預備申請則會有難度。

香港較少人修讀中藥測試及藥理專業，行內對人才需求殷切

希望當局能協助保存廠家秘方

蔡愛寶表示，過去不時遇上中成藥企業登門，他們不少都有珍藏祖傳驗方，而且其產品在衞生署推行註冊政策之前，經過眾多患者長期驗證，確有良好療效。若這些驗方產品在註冊過程中遇到困難，無以為繼，實在可惜。她希望衞生署在推動業界為產品申請正式註冊的同時，也能夠考慮提供協助保存這些驗方產品，讓它們流傳下去，造福社會。

中成藥檢測難度高　政府應強化支援角色

廠商會檢定中心

過渡性註冊期限已於2015年6月底屆滿。然而，在目前擁有「P牌」的逾八千種中成藥產品中，取得「C牌」的只有五百餘種。由此可見，各檢測機構仍有很多未完成檢測的中成藥產品。

未檢測中成藥數量多　檢測中心工作量大

香港現有多家中成藥廠，它們都有不同種類的產品，尚待委託本地的檢測機構進行檢測。可是，香港只有十數間政府認可進行中藥測試的實驗室，而其中只得三、四間能夠進行中成藥產品的全套檢測。要對每一種中成藥產品進行檢測，對檢測機構來說無疑是龐大的工作量。

具體檢測內容

廠商會檢定中心食物及藥物部副經理蔡鳳奇表示，檢測機構主要職責是為藥廠檢驗送交的產品，並簽發報告給藥廠以便為其產品向衞生署申請註冊。當局也會向檢測中心覆函，跟進報告內容。檢測機構儼然為藥廠與衞生署之間的橋樑。

廠商會檢定中心食物及藥物部副經理蔡鳳奇

檢定中心會在藥品安全性、品質及穩定性三方面提供檢測服務。他表示，中成藥的品質檢測服務基本包括四方面：性狀、鑒別、含量測定及檢查。檢定中心需要按各種不同成份的中成藥，及其不同屬性的參考指標來安排相關測試。

蔡指出，檢定中心的角色以檢測及化驗為主，主要會按照客戶提供的中成藥產品的處方組成及製造工藝，選取合適的檢測成份來測試有關產品。他指由於時代變遷，製藥工藝改變，製造方法也越來越進步，因此也要看檢測方法是否適用於現在的製藥工藝。若廠方能提供足夠資料，包括配方及份量、提取方法、製造工藝等，檢定中心基本上都能檢測得到。

藥廠須提供更多資料

蔡指出，衞生署於去年期限屆滿前已致函通知藥廠或中成藥產品持有人，提醒要在期限前提交品質標準化驗報告及穩定性試驗報告。但不少中成藥產品未能在期限前生產及為產品作檢測；有部份藥廠由其他廠代工生產的產品，未能趕及作檢測和提交報告；如衞生署規定藥廠須為產品提供的方法學考察中作陰性對照測試，該陰性對照樣辦必須由藥廠特別製造及預備或由其他廠代工生產，相信有部份產品持有人未必能趕及於期限前交到檢測中心作測試。他指出：「因此很多藥廠只能就其產品先進行部分項目的檢測，我們亦會同時發信通知廠方，哪些檢測項目尚未進行，廠方須向衞生署解釋原因及説明何時能提交有關報告。」

檢測工作量大　人手儀器不足應付

蔡表示，當時已預料到獲發「P牌」（「確認中成藥過渡性註冊通知書」，HKP）的中成藥產品會於註冊期限結束前，才委託檢測機構進行檢測。有見及此，部分廠家未能就其產品的「鑒別」或「含量測定」項目選擇適當指標成分或者欠缺個別測試項目，廠家會於限期前先提交部分資料給衞生署，當局會考慮再作審批，其餘的或在期限後補回。

但他指出，一下子大量中成藥產品需要檢測，同時要趕上當局為「P牌」所訂的註冊期限，檢測中心要短時間內調動足夠人手及儀器配合，造成頗大困難。由於部分中成藥產品可能連檢測方法都未有，在短時間內制訂測試方法，難度就更高了。

藥品成份複雜 檢測難度高

蔡鳳奇表示，目前仍有超過三至四成藥品的檢測工作仍在處理中，因為部分需要後補測試。另一些則因之前未有檢測方法，現在有了才開始進行，也有廠家之前送交的產品樣本未能通過檢測，需要重新接受檢測。同時，有些因藥廠未能提供適當的方法學，需要檢測機構為其產品的檢測方法進行方法學考察。

檢測機構日常進行的檢測工作，大多是已有恒常的方法，但中成藥產品成份複雜，需要因應個別藥品研究及開發獨特的檢測方法，這對檢測機構帶來一定的難度。

蔡指出，由於中成藥多屬於複方產品，其成份及組方都比西藥為複雜。西藥的成份單純，但中成藥產品為多藥味、多成分的組合。當中含有多種有效成份，又有無效成份，也包含有毒成份。若藥廠只提供處方，檢測中心人員往往需時為產品檢視其成份如何組成，才能在處方中選擇較為合適的成份去檢驗。幸好，本檢定中心擁有一班專業團隊，當中不乏接受過中藥專業訓練的人員，能為產品進行測試。

他指檢測機構一般根據君臣佐使的配伍原則，參考藥典或文獻找出較為合適的指標成份。不過，每個組方都可能有幾種甚至多達十多種藥材，單是君藥也有可能有數種，因此在選舉合適的指標成分時，需要逐一測試。同時亦要考慮方中藥物的比例，有些處方中的君臣藥佔整體處方比例不多，當中的指標成分含量相對亦較少，有可能達不到儀器的檢測限值，測試該成分時難度會較高。此外，藥品可能還會有雜質或其他干擾因素。「所以，中成藥組方複雜，藥味多，檢測就相對困難。」

另一方面，如中成藥產品中含有藥材粉末，例如丸劑或散劑產品及功能，除了使用儀器檢測外，也會作顯微鑒別測試，看產品中所含的某些藥材的顯微特徵是否符合藥典或品質標準。如珍珠、牛黃等藥材，使用儀器時並無指標成份可參考，亦有可能該藥材已被磨成粉狀，顯微鑒別便是其中一種可行的檢測方法。然而，在香港受過專業訓練的顯微鑒別人材是非常缺乏的。

廠商會檢定中心的中央實驗室

當局應給予檢測中心指導原則

蔡鳳奇認為，檢測機構期望衞生署應直接與廠家溝通，解答其疑問及給予廠家具體指引，而不是只以信件回覆廠家。他指有部分個案，廠家數年前已提交報告，但當局數年後才回覆及指出問題。檢測機構需要翻查數年前的資料，這帶來溯源性的困難。

目前衞生署會將檢測結果或提問覆函廠家，廠家就相關問題要求檢測機構解答，但當局不會提供具體的指導性原則，亦不會建議相對可行的方法。由於中成藥檢測方法複雜，檢測中心尋找方法時經常遇到不少困難。

他指，如測試結果未符合當局要求，可能有多方面的原因，若衞生署有專責部門處理申請，尤其是針對檢測問題，向檢測機構及廠家提供具體的指導性原則或方法，以協助測試時出現的問題。他指由於廠家可能不熟悉衞生署對中成藥品質標準的要求，主要靠檢測機構直接與衞生署聯絡。當局若有部門負責支援檢測機構，給予檢測中成藥的針對性指導，讓檢測機構在檢測藥物時可以遵循或參考，不但令中藥業界得到支援，更有助提升本港中藥檢測的能力。

檢測未獲通過原因

目前有待檢測的四成個案中，不少都面對有關問題；部分需要試驗不同的方法，或繼續按廠方提供的資料作測試，以確定其組方等資料的準確性。他指出，有時廠家所提供的藥方可能跟幾年前提供的內容不符，或有些一直找不到適合的測試方法，需要翻查文獻，嘗試不同方法及利用不同儀器進行，然而這過程十分費時。

蔡指出，衞生署退回部分藥廠的中成藥產品的申請，可能因為廠方提供資料不足，產品功能及主治等描述寫得不夠詳細。衞生署要求藥廠提交更多補充資料，包括原處方組成及方解、原料理化性資料等。亦可能有藥廠提供了過於簡略的方解，未能符合衞生署要求。

部份劑型難檢測

此外，中成藥具有不同成份，於測試前需要區分有效及無效成份(雜質)，從而找出指標成份，因此，有時需要為藥物進行純化（去除雜質），從而突顯要測試的成份，特別是藥味多而黏稠度高的產品，便會增加了檢測上的難度。在眾多中成藥產品中，蔡指出，從檢測的角度看，中成藥的蜜丸、膏劑、藥膏及膏布是相對較難處理的樣本。如枇杷膏較粘稠，含有大量蜜糖，除了要提取需檢測的成份外，還要把成份純化，難度甚高。雖然可以進行純化，但未必能完全將其他非有效成份清除。另外，膏布產品中基質輔料的比例佔大部份，令到提取主藥的有效成份難度增加，例如檢測辣椒膏布的辣椒素，橡膠、樹脂等輔料佔多數，產品中的辣椒素含量相對較少，樣品檢測前處理便需要花大量功夫去除輔料及雜質。

原料易受干擾　影響檢測

蔡指出，在有待處理的藥品中，有部份種類產品是較難檢測的。這些藥品有的是自行製造，有的是代工生產。不論是藥廠自行製造還是由其他廠代工生產，都會面對進口原材料成份不穩定的問題，如產地不同、採收時間不同等。當進行檢測時，不同來源地的原材料檢測結果也會有差異。檢測時需要抽取三批或以上及相隔一段時期生產的產品樣本，才能為產品的某些測試項目訂立相對較準確的品質標準。對檢測中心來說，要達致準確的檢測結果，也需要花相當長的時間。

檢測中成藥需要政府支持

蔡指出，香港的檢測機構多是私人企業，資源及儀器均有一定限制。另外，中成藥的檢測並非恒常檢測，需要針對不同的產品開發專屬的檢測方法，耗費甚鉅。因此對一些商業經營的檢測機構來說，檢測中成藥產品成本高而利潤低，因此未必會投入大量資源。

蔡指出，若政府能為檢測業界提供檢測方法的支援，在研究及方法學上向檢測機構提供意見，將能省下用於開發研究方法的大量資源，檢測機構將能更快檢測積壓的個案。此外，政府也可考慮支援檢測機構，如設立基金，讓檢測機構申請以購置器材，或提供資助讓檢測認證機構與大學合作，共同研發檢測方法，再由檢測機構逐一使用作測試。

建議成立委員會處理申請

蔡指出，由於中成藥過渡性註冊的期限已經屆滿，衞生署應設獨立的部門，作為當局與中成藥廠家的溝通橋樑，讓廠家直接詢問及跟進處理申請事宜。蔡強調：「因檢測機構只能專職化驗及檢測，盡力解答有關化驗的問題，但無法回答廠家所有產品的問題，廠家應直接向此委員會查詢。」

檢測中心嚴守保密原則

有廠家擔心檢測機構的保密性，擔心其秘方會於檢測過程中洩漏，因此仍然猶疑是否應將產品及組方等資料送交檢測。蔡鳳奇表示，檢測機構有足夠的保密程序。他明白組方、藥材及製造工藝等都是藥廠的財產，檢測中心收到廠方資料後，只有管理層及指定的工作人員才能處理。完成測試後，資料會妥善保管，不會外洩。

人才短缺同樣困擾業界

與中成藥廠難求熟悉GMP專才一樣，檢測機構也面對「人才荒」。蔡指出，最理想是能聘請受過中藥專業訓練的專才，因他們才熟悉如何檢測中成藥產品。但是香港在這方面的專才不多，每年相關學科的畢業生人數亦不多，而且檢測機構也未必能羅致他們。所以本中心每年在暑假，為本地專上學院學生提供一些實習機會，希望藉此令中藥相關學科的學生，透過實習能接觸檢測行業，從而發掘他們對中藥檢測的興趣。

註冊要求複雜 溝通成關鍵

香港通用檢測認證有限公司

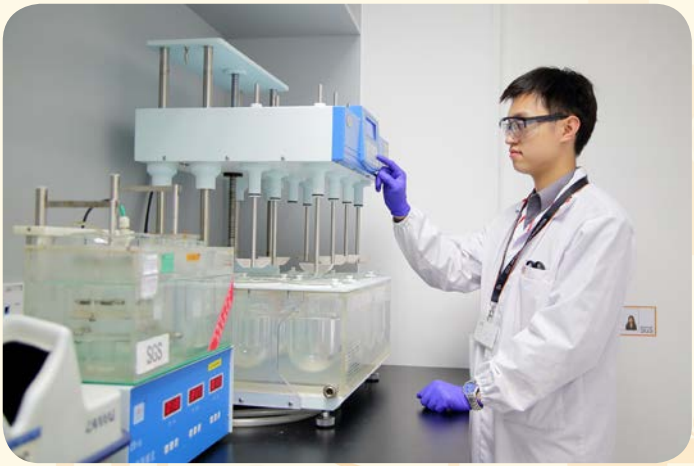
檢測機構的角色

香港立法會於1999年通過中醫藥條例。根據法例，所有在港銷售的中成藥產品必須向衞生署註冊，才可繼續在港銷售。而相關註冊安排及細則已公佈於2003年出版的《中成藥註冊申請手冊》內。

同年，香港通用檢測認證有限公司(下稱SGS)得到香港實驗所認可計劃(HOKLAS)的測試資格成為首間私營實驗室提供中成藥檢測服務，包括重金屬及有毒元素、農藥殘留量、微生物限度測試等等。

一般而言，中成藥廠商會要求實驗室根據《中成藥註冊申請手冊》，提供註冊時所需的測試服務。除此之外，廠商亦會委託實驗室對其產品的品質及安全進行常規測試。

SGS主要協助中成藥廠商對個別產品進行檢測並提供準確可靠的測試數據。透過科學化的檢測及試驗，為各持份者提供準確及客觀的依據，從而對產品品質和安全作出真實的評價。



溶出度測定法 - 檢查製劑在規定條件下活性藥物溶出的速率和程度

近年，SGS參與新推行的中藥材認證及檢測服務，例如《香港中藥材認證計劃》，協助業界申請中藥材產品認證，亦為首間廠商在《香港中藥材認證計劃》中取得產品認證資格。這不單能協助業界提升消費者的信心，同時也確立了中藥材認證和檢測的可行性。

檢測機構在中成藥註冊檢測方面提供的服務

根據《中成藥註冊申請手冊》，中成藥的註冊需按中成藥類別及組份，提供相關的文件及資料。當中包括一般資料、安全性資料、品質及成效性資料。

安全性方面，檢測機構為不同組別的產品測試重金屬及有毒元素含量、農藥殘留量、微生物限度在內的測試報告。

品質性方面，檢測機構按客戶要求就鑒別、含量測定、水分、崩解等提供品質化驗報告及穩定性測試報告。

成效性方面，由於涉及到組方原則、方解、藥理學研究和臨床試驗研究方案等成效性參考資料，需由認可的專業人士撰寫。而此等人才並非所有檢測機構均有聘請的。

自2003年，SGS收到不少中成藥廠商的檢測查詢及安全和品質方面的委託。隨著《確認中成藥過渡性註冊通知》(俗稱「P牌」)文件提交限期結束。有關查詢已較高峰時期減少。近年，公司也不時收到許多產品在市面銷售前提交註冊申請的查詢。

香港通用檢測認證有限公司消費品
及零售化妝品及日化產品部高級經理何志明(左)
及 助理總裁陳耀棠(右)

中成藥配方複雜　開發鑑別及含量等檢測方法需投資

研發新產品和開發其鑑別及含量等檢測方法是同樣重要。檢測中成藥產品是極具挑戰性的工作，中成藥源於天然動植物、和礦物在內的物料，而且其製作工藝較為繁複，在煎煮過程中會產生化學反應；此外，成藥製品又可分為不同劑型，故每種產品必需獨立開發其鑑別及含量等檢測方法。由於不能重覆使用相同的檢測方法於其他產品上，故開發檢測中成藥有效成份的工作變得耗時，也造成整體檢測成本較高。

技術員正利用顯微鏡觀察樣品製片中的組織、細胞或內含物等特徵進行鑒別

SGS助理總裁陳耀棠先生指出，從檢測機構層面看，如何處理檢測工作、檢測時有何要求，均視乎廠商提供的資料是否正確。「只要有足夠資料，我們便可以第三方的身份核實有關檢測的真實性。」

陳補充，檢測機構在接受委託時，會要求廠商提供合適的鑑別及含量測試方法，以便準確及有效地完成檢測工作；但實際情況往往是因檢測機構與生產商的儀器不同、或所提供的檢測方法欠詳細，及誤解檢測機構所需要的資料等原故，即使實驗室按着既定程序進行測試也無法得出相關的結果。面對此等情況，檢測機構必須從頭開始，憑專業的經驗去調整檢測方法。這使廠商和檢測機構都流失了大量資源和時間。有見及此，他提醒業界《中華人民共和國藥典》已提供一套完整的藥品品質標準分析方法作為驗證指導原則，當中囊括鑒別反應、含量測定等測試的種種要求。此文獻極具參考價值，業界應多參考。

陳認為，保持溝通及互相理解是成功的關鍵。公司也曾與相關中成藥商會合作舉辦了多次研討會，目的是協助廠商掌握檢測程序及相關的測試要求。他們亦樂見衞生署籌辦了業界諮詢會及技術講座，邀請商會主席、業界及檢測機構代表參加，讓業界有機會反映在申請註冊上遇到的問題。

可邀請大學參與研發工作

陳以個人的經驗提出，若要協助中成藥廠商配合政府政策及成功發展中藥業，政府可考慮邀請大學一同合作，統籌開發中成藥含量檢測方法的工作坊，然後再由檢測機構按照研發好的方法為廠家執行相關檢測工作。陳期望政府增加有關投資，用以協助企業，達到「官產學研」合一的效果。

他認為，檢測認證機構的角色是很清晰，就是從事第三方客觀的分析，提供認受性高的檢測服務。假若大學及政府能做這方面的協調工作，對業界定必大有幫助，能更鞏固香港藥品的聲譽。

不同測試各有功用

SGS高級經理何志明先生指出，所有測試項目都是“環環緊扣”。以穩定性測試為例，因為藥物在生產及包裝後，會儲存上架一段時間才到消費者手中，進行穩定性測試便能夠測試中成藥在有效期內仍然能保持其品質。

簡單而言，穩定性測試分為加速、一般及常温，成藥會放置在特定温度及濕度的環境中，定期考察藥物的質量，例如水分、有效成分的含量等。不合適的包裝物料及設計都會影響產品的穩定性。故此穩定性測試所提供的數據能有效地幫助廠商選擇合適的安排。

此外，何亦指出穩定性測試項目是基於有效的方法學考察。若其考察的方法並不適用於該產品，審核中成藥註冊申請的有關部門便有可能要求重新進行穩定性試驗，這樣便會做成大量資源浪費，亦大大延長其註冊批核日期。

期望衞生署提供更清晰指引

在整個註冊過程中，衞生署跟業界及檢測機構的關係是很重要的。若署方能與雙方保持密切溝通，便能令各方準確掌握註冊的文件要求，定能改善現時的處理效率。

陳舉例，衞生署可提供更清晰的指引及文件樣辦，讓廠商和檢測機構可以依循，及至某些問題應如何處理，是否需要在報告中陳述等，現在種種的規則均需要檢測機構與衞生署共同協商才能清楚明白當中的要求。

政府對業界的協助

目前，仍有七千多種中成藥產品持有過渡性註冊「P牌」，現在只有一部分成功申請轉為正式註冊「C牌」，衞生署需要考慮如何加快協助廠商將產品轉為正式註冊，陳期望衞生署能多花時間去了解中成藥廠及檢測機構在申請中成藥註冊時面對的各種困難，與商會加強溝通，了解業界處境並協助解決其問題。這樣才能有效地完成註冊工作，進一步將中成藥規範化及現代化，突顯香港的專業形象。

雙劍合壁　優勢互補　協助中成藥廠檢測註冊

ALS Technichem (HK) Pty Ltd 及艾爾奇有限公司

中成藥規範化是香港特區政府的既定方針，衞生署自2003年起要求香港中成藥企業獲得「確認中成藥過渡性註冊通知書」（HKP，或稱「P牌」）的產品，從過渡性註冊轉為「中成藥註冊證明書」（HKC，或稱「C牌」）。

中成藥產品的過渡性註冊轉變的期限已於2015年6月底屆滿。然而，迄今香港仍有超過七千種產品仍未完成正式註冊程序，中成藥檢測的需求仍然殷切。

香港具有足夠技術水平檢測中成藥產品的檢測機構數目不多，也不是所有測試機構都願意投入大量資源檢測中成藥。由於檢測中成藥產品需時，如何能完成目前大量積壓的個案，將是艱巨的工作。從事環境、藥物、食品和微生物檢定等多項檢測業務的ALS Technichem (HK) Pty Ltd(下稱ALS)，以及艾爾奇有限公司（Alagate Limited）就合作參與中成藥註冊及檢定工作，成為中成藥檢測界主要參與者之一。

ALS Technichem (HK) Pty Ltd

ALS大中華區總經理馮念慈先生表示，自從政府開始要求過渡性註冊的中成藥產品轉為正式註冊後，中成藥廠家的查詢數目明顯增多。ALS過去沒有主動開拓這市場，近年因接到大量查詢才增加相關的測試服務，相關業務亦以倍量增長。

兩公司合作帶來的優勢

ALS及艾爾奇有限公司是兩家獨立的檢測及顧問機構，看準這需求日漸增加而成為合作夥伴，參與中成藥檢測工作。艾爾奇有限公司業務及技術總監曾銳博士表示，兩家公司合作主要是因為彼此優勢互補，並能提供客戶一套完善的解決方案；「我們主要與廠家及客戶聯絡及溝通，提供專業的協助，而ALS則全力配合提供相關專業的技術檢測。」

曾博士及馮先生均表示，大家各展所長，一方負責從市場收集資訊，接觸廠家，了解情況，並以廠家的語言溝通；另一方則具備先進的儀器，開發新技術，檢測樣品，「當廠家前來查詢時，我們基本上已經知道廠家的有關測試要求，因此，較少遇到不知從何入手的檢測個案。」

高靈敏液相色譜質譜聯用儀 (LC-MS/MS)

與藥廠加強溝通

艾爾奇有限公司曾博士表示，廠家一般都會提供產品、處方、成份及比例等資料。若有關產品未曾進行方法學考察，公司便會要求廠商提供更多有關藥方及製造工藝的資料，而後跟據衞生署之要求以君臣佐使或貴重藥材等方法定出指標成份，從而製定檢測方法，包括含量及鑒別等，然後測試產品。有時也會定不到指標成份，因為有些成份會在工藝製作過程中流失。這樣會按照指標成份逐一測試。定到指標成份之後，檢測工作就相對簡單，根據產品的劑型及測試要求，定出相關產品的品質標準然後進行穩定性測試。

在進行方法評估時，一般客戶都需要提供陰性樣品，然而很多客戶卻不知道何謂陰性樣品，因此機構同時亦需協助客戶，指導如何取走中成藥處方內某些指標與指標成份相同的物質，以製作陰性樣品。當中亦有客戶無法為產品特別製造陰性樣品，我們也會幫助他們尋找其他藥廠協助製造。

曾博士指出，衞生署所定的註冊期限已過，但仍有大量中成藥產品未能提交註冊所需的檢測報告，可能尚需三年才能完成。目前仍有不少個案在處理，一直在進行檢測，寫報告或補交方法學考察等。他補充：早年衞生署容許藥廠為產品作檢測時可先提交品質性資料，因此，當時不少檢測機構就會先集中定出指標成份的測試方法而並未進行完整的方法評估；現在就需要補回進行這些評估及報告，我們也不斷在處理這類個案。曾博士亦表示，尋找指標成份不會花太多時間，只要有完整處方及找出藥方中的君或臣藥，就能知道哪種成份可作參考，很快就能檢驗出來，但亦要視乎機構的研發能力。他們曾試過在一種中成藥產品的四十多種成份中找出合適的指標成份，雖然如此，他指出只要有合適的測試團隊及儀器設備，這方面的也不需太多費用。

問及會否因產品成份過於複雜而無法檢測指標成份？曾博士指出，若是藥方成份多，就需要與廠方加強溝通，也要彼此建立互信，廠方願意提供處方的完整藥方成份及製法。根據處方及藥廠的製造方法，應能評估到化驗方面的問題。

先了解產品生產工藝及配方

會否有某些成份太少而無法檢驗出來？馮先生說：「我們需要先知道該產品的整個生產過程及配方，然後才決定檢驗甚麼成份，估計哪些成份會因濃縮或其他生產過程的損耗而減少。」曾博士指出，某些產品經過複雜的製作工序後更有可能把指標成份蒸發掉或破壞，因此較難檢測，但後來都能解決。曾博士指出，檢測方法學有一套特定要求，當我們了解及訂立了產品的品質標準，就可以在實驗室進行餘下的整套測試。

高效液相色譜儀 (HPLC)

在檢測工作上，若於藥典內有所記載的，就能從藥檢所、國內或外國公司購買到指標成份的對照品或藥材，若購買不到，則難以檢測。曾博士表示，過去遇過類似問題，發覺配方複雜反而更好，一種成份找不到，尚可以嘗試另一種；若是單方，再加上買不到對照品，測試成功機會反而更困難。「我們目的是要找出藥材有甚麼有效成份，這些成份又能買到指標成份對照品或藥材，這樣就能得出成功的檢測結果。」

藥廠對註冊及檢測認識仍不深

儘管當局推動中成藥註冊已經十餘年，但曾博士指出，藥廠普遍對中成藥產品註冊及檢測的要求認識並無特別加深。他指檢測及註冊需要一整套文件，由處方、工藝、製造、測試及註冊，屬不同範疇，需集合各方人才，分工合作才能完成。

政府應加強支援廠方

曾博士指，政府應在諮詢及顧問方面加強支援藥廠。他指大多數藥廠都願意將產品作正式註冊，但都不知從何着手及處理。他指出，不少廠家嘗試與衞生署接觸，但對於如何符合當局對註冊所需的要求方面均遇上不少困難，因處方中成藥的檢測工作要求十分嚴格，在註冊及申請文件的預備工作上，也需要有專家擔任藥廠的顧問。現時只有規模較大及財力足夠的中成藥企業，才有能力聘請顧問負責有關工作。

本地檢測機構數目有限

面對逾七千項產品仍未註冊，不少檢測機構都深感人手不足以應付如此龐大的工作量。香港能進行中成藥檢測能力的實驗室有限，是造成大量產品檢測個案積壓的原因之一。對此，馮先生指出，他指目前問題在於不能以一般的化驗所模式來提供中成藥檢測的服務，因為註冊的檢測要求並不簡單，研發及測試方法亦費時，當中亦需要很多文件上的查閱及準備，相比化驗所一般的檢測服務落差甚大；檢測業界根本無法提供中成藥註冊所需要的各種全套細節要求。

他認為，除了行政指令外，若特區政府有較高層的官員了解業界正面對的難題，並且提出解決方向，例如提供專業培訓及財政上的支援，才有望有效地解決問題。

馮先生稱，與艾爾奇有限公司合作是一個成功例子。曾博士及其Alagate團隊憑藉本身的經驗，知道要循甚麼方向、以甚麼方法進行，ALS則以專業的測試技術進行檢定, 從而加快並協助客戶早日完成測試及註冊。

可考慮設「中間人」協助廠家申請

如何能協助藥廠解決申請期間遇到的疑難？曾博士指出，若相關部門或機構能充當「中間人」的角色，協助廠家，就會有更好效果。他指檢測機構的角色只能完成檢測報告，但未有足夠的專業知識處理有關申請文件並產品註冊的能力。相反地，負責審批申請的署方人員，雖大部分樂於回答廠家問題，但有些則覺得自己責任只在審閱，不會指出問題所在，只在廠家呈交有關申請文件及報告後，才指出問題，如此實在難以協助廠家，加快推動中成藥註冊。

曾博士說，署方對廠家的提問或申請回應甚為遲緩，有廠家在完成報告兩三年，甚至數年後才收到署方回覆，指提交的報告須作修改。當時負責人員可能已離任，結果導至事情多番延誤。另外，署方的要求有時缺乏明確的批核準則，不同的官員處理同一申請，可能會得到不同回覆，令廠方無所適從。局方亦經常引用許多內部指引，這些規定往往是申請手冊內沒有記載的，這都令藥廠感到困惑。

曾博士認為：「申請門檻高，缺乏政府支援，技術支援不足，知識產權欠缺保障等，凡此種種，都令申請成為艱巨及難以完成的任務。」解決之道，在於當局應定期與業界溝通，更新進度及找出問題所在，並委任機構部門處理，以逐步處理仍未完成的檢測或申請個案。他個人亦不時代表廠家及商會與衞生署及業界會面，了解及反映業界遇到的問題。

筆記

筆記

「在此刊物上／活動內（或項目小組成員）表達的任何意見、研究成果、結論或建議，並不代表香港特別行政區政府、工業貿易署或中小企業發展支援基金及發展品牌、升級轉型及拓展內銷市場的專項基金（機構支援計劃）評審委員會的觀點。」

ISBN 978-988-12569-5-9