

山东省饲料兽药工程职称考试

生产操作

参 考 材 料

(兽药专业)

2023 年 3 月

目 录

一、粉剂、预混剂、散剂、颗粒剂、片剂工艺流程设计及质量控制要点.....	1
二、口服液体制剂工艺流程设计及质量控制要点.....	9
三、最终灭菌小容量（大容量）注射剂工艺流程设计及质量控制要点...	20
四、无菌粉针剂/冻干粉针剂工艺流程设计及质量控制要点.....	27
五、中药提取工艺流程设计及质量控制要点.....	31
六、工艺用水流程设计及质量控制要点.....	37
七、分析天平的使用与称量.....	40
八、兽药物理常数的测定.....	41
九、杂质的来源及各种杂质的检查方法.....	45
十、化学分析方法原理、注意事项及操作要求.....	47
十一、紫外分光光度法、薄层色谱法、高效液相色谱法常用仪器分析法.....	50
十二、抗生素微生物检定法—管碟法、比浊法.....	52
十三、兽药生物检定法.....	53
十四、显微鉴定法、理化鉴定法、薄层色谱鉴别法.....	53

一、粉剂、预混剂、散剂、颗粒剂、片剂工艺流程设计及质量控制要点

（一）粉剂、预混剂、散剂

1. 粉碎

（1）应设专为粉碎载体使用的粉碎机，另设粉碎机专为粉碎原料用。

（2）对原辅料进行目检、过筛。

（3）含有结晶水、易潮解或水分过高的物料必要时干燥后再粉碎。

（4）每一种物料粉碎结束，须对粉碎机进行清洗，以防止改变品种时相互污染。

（5）原辅料应粉碎至规定细度，再进行粗筛、精筛。

（6）粉碎后的物料装入洁净容器中，贴上标志，注明名称、规格、批号、数量、日期、操作者等。

2. 称量、配料

（1）直接使用的原辅料或中间产品，须清洁或除去外包装。

（2）称量人认真校对物料名称、规格、批号等，确认无误后按规定的方法和生产指令的定额称量，记录并签名。

（3）称量必须复核，复核人校对称量后的物料的名称、重量，确认无误后记录、签名。

（4）需要进行计算后称量的物料，计算结果先经复核无误后再称量。

(5) 配好批次的原辅料装于洁净容器中，并附上标志，注明品名、批号、规格、数量、称量人、日期等。

(6) 剩余物料包装好后，贴上标志，放入备料室。

3. 混合

(1) 混合前先核对物料的品名、批号、数量等，确认无误后再进行下一步操作。

(2) 混合机的效能须经过验证，每一产品的投料方法，加料顺序，混合时间，必须经过验证以防止发生配伍禁忌、混合不均或过混现象。

(3) 混合机的装量一般不超过该机总容量的 2/3。

(4) 经过最后一次混合具有均一性的物料为一个批量，编为一个批号。

(5) 混合好的物料装在洁净的容器中，容器内外均应有标签，写明品名、规格、批号、重量、日期和操作者，及时送中间站并进行半成品化验。

4. 包装

(1) 根据批包装指令和半成品化验单，核对物料的品名、批号、数量、规格等，按照包装岗位 SOP 进行操作。

(2) 分装前应校正称量用具和计量分装机，并定期验证。

(3) 分装时应经常检查装量，做好记录。

(4) 包装结束后要清点、校对包装材料、标签，按包装、标签规定处理。剩余半成品密封后贴上标志交留存室，

并做好记录。

（二）片剂、颗粒剂

1. 辅料粉碎，过筛

根据片剂工艺要求，一般均需对原料进行粉碎、过筛，通常以能通过 80-100 目筛较合适。辅料中白糖作为填充剂也需粉碎、过筛，辅料中淀粉等需过 100 目筛。检查粉碎机、过筛机状态牌应“完好”，粉碎机及筛网应完好，筛网规格应与工艺要求一致，检查捕尘系统是否完好。根据生产指令及原、辅料领料单对由物料部门送来的原、辅料进行核对。检查物料标签上的名称、代号、批号、数量等与领料单是否一致，并对原、辅料称重以核对数量。按粉碎机 SOP 操作，将原料投入粉碎机粉碎，并按工艺处方要求进行过筛。

2. 配料工序

检查各种称量衡器应符合要求，核对粉碎工序送来的已粉碎、过筛的原、辅料的名称、代号、批号与本批生产指令是否一致。配料人员根据生产指令分别对物料称量，以每锅制粒所需原、辅料为称量数。制剂的配料、投料是关键的生产工序，必须保证所配的物料准确，称量准确。因此不仅需对物料的称量加以监督，而且对物料取自哪一只容器，又转移到新容器均应由第二个人复查，包括数量是否正确，原容器是否有合适的标签，新容器是否贴合适标签等。为便于减少差错和检查，所用容器应有桶号标志。

3. 制粒工序

湿法制粒是国内片剂制备中采用最多的制粒方法。目前国内湿法制粒主要采用挤压过筛制粒、湿法混合制粒和流化制粒三种方法。从中间站领取已称量配制的本批产品所需的原、辅料。对照工艺处方，核对每桶原、辅料的名称、代号、批号、数量及本批产品名称、规格、批号。检查制粒机应完好，挂“完好”、“已清洁”状态标志牌。按每桶所需原料、填充剂分别加入湿法混合制粒机内，按制粒机 SOP 操作，开动制粒机。按工艺要求时间，将原料、填充剂混合均匀。完成制粒后，打开出料阀门，颗粒装入洁净容器内，送到颗粒干燥间干燥。

每个品种的原料与填充剂的混合时间及制粒的搅拌切碎时间应通过工艺验证决定。在验证中，通过对各个混合时间段检测混合的均匀性，从而决定混合时间。同样，通过对各搅拌切碎时间段所形成的颗粒质量，决定搅拌切碎时间。

4. 干燥工序

除了流化制粒所得颗粒已被干燥以外，其他方法制得的颗粒必须再用适宜的方法（箱式干燥、沸腾干燥）加以干燥。箱式干燥法操作如下。

按箱式烘房 SOP 操作，开启循环风机、蒸汽阀门，拉出烘车，将湿颗粒均匀摊放在烘盘内，自上而下依次搁置烘车上，厚度一般不超过 10mm。颗粒干燥过程中应适当开启排风阀门，用以排出烘房内湿空气。干燥中途应对颗粒进行翻

动，干燥温度应按工艺要求控制。

颗粒干燥后即可关闭烘房蒸汽，循环风机继续开启，同时开排风阀门，以使颗粒冷却，颗粒干燥的温度及时间通过验证后确定。经过验证掌握该产品颗粒在设定温度及干燥时间所能达到水分含量，根据工艺对水分含量的要求决定干燥温度及时间，从而使颗粒水分含量在确定的范围内。必要时也应该使用快速水分测定仪检测。

干燥后的颗粒边从烘盘上取出边进行整粒。颗粒装入洁净容器内。

对整粒后的颗粒进行称量。容器的标签上标注颗粒名称、代号、批号、重量、操作日期等。

5. 混合工序

混合主要采用三维混合机及 V 型混合机或其他型式的混合机，三维混合机以体积小混合效力高，操作、清洗方便等优点而逐步广泛应用，操作如下：

（1）检查称量衡器应符合要求。

（2）根据工艺处方核对颗粒及润滑剂的名称、代号、批号应一致。

（3）根据工艺处方称量润滑剂。

（4）开真空，将颗粒及润滑剂吸入混合机。按混合机 SOP 操作，混合时间通过验证确定。验证中经过对不同混合时间的颗粒均匀度的检测，确定保证颗粒均一的混合时间，作为工艺规定混合时间的依据。如果所制取的干颗粒的含量

是均一的，则干颗粒与润滑剂混合时所用的设备或混合时间是恰当的。对颗粒检测所取的样品点应不少于 10 个，每个取样点的取样量应尽可能与实际片重相一致。

6. 压片工序（片剂）

国内制药企业所用压片机大致可分为普通压片机及高速压片机。普通压片机以 19 冲、33 冲、35 冲等压片机占多数。高速压片机具有预压和强迫加料装置，在快速压片过程中能克服因颗粒流动性差而造成的片重差异、有的具有自动检测控制及自动记录仪，能自动抽样、拣出不合格的片子，该机种的整机密封性好，有较好的除尘和消音装置。

（1）检查称量天平应符合要求。

（2）检查压片机冲模应与生产指令一致。检查颗粒名称 E 批号与生产指令是否一致。

（3）调节片重调节轮和压力调节轮到预定量。

（4）料斗加入颗粒，开始试压，试压中应不断称量片重，为便于操作及反映实际情况，每次任意取 10 片称量，通过调节填充量，使片重符合要求。同时应取适当量的片子在脆碎度仪内做脆碎度检测，通过调节压力，使片子脆碎度符合要求。以上二项达到要求后，还需检测片子的崩解度，崩解时间应小于 15min。全部达到要求后，可正式开始压片。在压片过程中应定时对片重进行检测，一般相隔 15min 称量一次。压片过程中取出供检测或其他目的用的片子不应再放进成品中，应与不合格品一起处理。

(5) 合格的片剂装入洁净容器内，称量后贴上标签，标注产品名称、代号、规格、批号、重量、日期、操作人等。然后送中间站。开始试压和过程中不合格的片剂同样装入洁净容器内，称量后贴红色不合格标签，标明产品名称、代号、批号、重量、日期、操作人，送中间站另行处理。

(6) 本批产品压片结束后，如仍为同一产品，可不进行全面清洁，但需对压片机进行清扫清除上批产品残留物。如更换产品品种，需对压片机进行全面清洁，具体方法和要求按压片机清洁 SOP 操作。需对除尘系统进行清洁。

7. 包衣工序（片剂）

最经典而又最常用的包衣方法为滚转包衣法。该包衣法中使用最普遍的设备是荸荠包衣锅和高效包衣机两种。荸荠包衣锅是传统的包衣设备，较适宜包糖衣。一般使用直径 1m 的规格，每次约可包糖衣片 40kg。高效包衣机是近几年得到广泛应用的包衣设备，尤其适宜薄膜包衣，具有速度快（每锅约需 3-4h）、质量好、可自动控制等优点。操作过程如下：

(1) 检查高效包衣机应完好，所附属的送风柜及除尘柜应完好。

(2) 从中间站领取片心，核对片心的名称、代号、规格、批号与生产指令是否符合。

(3) 核对领取的包衣材料与生产指令是否符合。

(4) 按工艺处方配制包衣液。每桶包衣液桶外贴标签，标注名称、浓度。

(5) 按高效包衣机 SOP 操作，开动包衣机，加入片心。启动操作系统，开始包衣。在包衣过程中，应检查干燥温度、包衣液等是否符合要求。

(6) 包衣结束，关闭高效包衣机，取出包衣片（高效包衣机有机械出片装置），装入洁桶内（原装片芯的容器不可使用，需送清洗室清洗），称量，外贴标签，标注产品名称、号、规格、批号、重量、日期、操作人。将包衣片送中间站。

8. 包装工序

在片剂的包装中近几年玻璃瓶逐渐被塑料瓶、铝塑包装、双铝包装及其他形式包装所取代。包装设备也多种多样，片子的计数由以前的圆盘数片机发展到现在的电子计数机。玻璃瓶的软木塞封口已淘汰，改进为铝膜封口。包装从理瓶、计数、塞纸、加盖、拧盖、贴签等工序基本实现机械化或自动化操作。

包装工序相对其他工序更易发生混批、混药，因此对包装作业的管理是生产管理的重要部分之一。

对包装的要求：

(1) 检查塑料瓶、铝膜、PVC 片等的外包装应密封，内部清洁干净，必要时采取适当的方法清洁消毒。

(2) 包装区内只允许有一个批号的产品和相应的包装材料，同一包装区内有不同产品包装操作时，须有隔断隔开，隔墙高度不低于 1.8m。

(3) 每批包装作业前必须进行清场。

(4) 按批包装记录核对有关产品的名称、规格、批号、生产日期、有效期等；按包装材料清单核对仓库送来的包装材料的名称、规格等是否正确，数量是否相符。

(5) 检查塑料瓶、铝塑材料等的外包装应密封，内部清洁。

(6) 塑料瓶包装所用塞纸应按规定消毒。

(7) 检查包装设备应完好。

(8) 检查待包装产品的名称、规格、批号、生产日期、有效期、数量等是否与生产指令一致，检查标签、包装盒上所印批号、生产日期、有效期等是否正确、清晰。

(9) 按生产指令要求对产品进行包装。

(10) 包装过程中应定时抽查包装内计数是否正确，标签、打印、包装是否完好。包装结束后应检查零箱的产品，确保外纸箱上所示瓶数与实际装瓶数一致。药品零头包装只限两个批号为一个合箱，并在箱外标明全部批号。

(11) 包装结束后应统计标签的实用数、报废数和剩余数，已印有批号的剩余标签，按标签管理的 SOP 予以销毁。剩余标签应退回仓库。

二、口服液体制剂工艺流程设计及质量控制要点

(一) 配液

配液是指应用溶解、乳化或混悬等制剂技术，将原料、附加剂、分散溶媒等按操作规程制成体积、浓度、分散度、

均匀度符合生产指令及质量标准要求的液体制剂的操作过程。

配液操作的具体操作步骤是：审核生产物料—称取（或量取）所需物料—配液前检查与清洗—实施配液操作—中间体检验—完成配液操作进入下道工序。

配液过程的质量控制

1. 投料量的确定：操作的原则是按生产指令进行投料，这是保证中间体含量合格的基础。

2. 准确称量：准确地称、量操作是执行准确投料的重要保障。因此生产操作人员必须严格执行称、量岗位标准操作规程，认真校对称量器具，并执行双核对制度。

3. 搅拌：搅拌是保证液体制剂质量均一性的重要操作。生产人员应通过控制搅拌器转速、搅拌时间来实现液体制剂含量均一性的要求。乳匀机、胶体磨得转速和运转时间还会对混悬剂及乳剂微粒的粒径大小、均匀度起决定性的作用，因此操作时必须严格执行生产指令与岗位标准操作规程。

（二）滤过

滤过岗位工作一般与配液岗位人员为同一班级成员。主要的工作任务是滤器的安装、过滤、清洗清场。

滤过的质量控制

1. 滤器及其检查 新的砂滤棒滤器使用前需检查合格后方能使用。检查方法是將砂滤棒浸没于蒸缩水中 24 小时，一端连空压机，压入适量空气，观察砂滤棒中冒出气泡是否

均匀，有无裂缝、漏气等。也可以按砂滤棒孔径测定法测定微孔孔径。板框式压滤所用的滤布等滤材使用前亦应检查，如有穿孔则不能使用。

2. 滤过温度 温度高时滤液的黏性较小，有助于加快过滤速度，提高效率。如糖浆剂生产时常要求在 45-50℃ 时进行过脱炭。但温度过高易导致药物变质，故滤过时应按工艺规程的要求控制温度。

3. 滤过压力 过滤压力的高低是影响过滤速度的关键因素。压力过低，滤速太慢；压力过高，则滤饼变形易造成滤孔堵塞，导致过滤困难；压力的波动还会引起滤饼松动，导致微粒泄漏。因此，操作人员必须严格监控滤过压力，并根据滤液澄清度检查的结果决定是否需要重新过滤或“回滤”。

（三）灌装

灌装岗位操作分为灌装与封口两个步骤，通过灌装设备的协调联动一次完成，故又称为灌封岗位。

灌装过程质量控制

1. 灌装操作过程 主要注意选瓶、装量及漏气检查。

（1）选瓶：操作中，操作人员需随时检查输送带上的包装容器，及时挑出破瓶、歪瓶、污瓶。

（2）装量差异检查：操作中可能因计量器发生故障或输送管道上的单向活塞关闭不合而造成装量不匀，故操作过程中需对定期检查装量以实施监控。每次检查均需记录，如

记录的装量偏离标示量的幅度呈上升趋势，则应停机调整处理，排除故障后再进行生产。

（3）漏气检查：封品操作必须使铝盖呈压缩状态，包口合适、平服，正常情况下以“三指”法旋拧瓶盖不松动为合格。灌封操作中需随时进行检查，发现不符合上述要求时，则应重新轧盖。

（4）贴标操作过程主要注意两点：一是核对标签信息，防止标签打印内容错误；二是随时检查标签粘贴质量，防止出现标签粘贴不端正、不牢固等问题。

（四）灯检操作

1. 灯检操作前准备 启动输送带及灯检箱，确认设备运行正常，使瓶子可以顺利平稳地输送；准备标有废品类别标识的废品盒；打开电源，启动照明，进行光照度的检测，灯检箱照度检测方法为：在灯检箱操作台平面两侧的标记位置上，进行亮度检测，要求至少 1000lx。

2. 灯检打开灯检机照明灯电源，启动传送带开关，灯检样品由传送带输送，当瓶子经过灯检区域时，若发现瓶子有裂缝、异物、玻璃屑、装量不符、色水、药物和液体有污浊现象，应立即将不合格品取出，将灯检合格的产品放到输送带上，经传送带、转盘后直接进行下道工序；灯检废品分类放在带有红色标识的废品盒内，然后集中放在不合格区；操作人员按要求进行中间休息。待整批产品灯检完毕后，按类别统计灯检废品数，装入塑料袋后封口，贴上“不合格证”后，

放到规定的区域。

3. 口服液体制剂灯检的生产管理及质量控制要点

(1) 生产管理要点

①应按品种规定标准及方法进行灯检。

②同一灯检室内，若同时灯检 2 个以上品种或 2 个批号以上的同一品种，则必须设有有效的隔离装置。

③灯检后产品置于专用容器中，每个容器上附有标识，注明品名、批号、规格、灯检日期、班次、灯检员等。由专人按规定逐盘抽查，并做好记录，不符合要求的及时返工重检。

④灯检剔除的不合格品，应有明显的红色不合格标识或待返工标识，注明品名、规格、批号、数量等，由专人负责返工，并记录。

(2) 质量控制要点 是否有异物、封口的严密性问题，质检人员应随时进行抽检。

(五) 灭菌

1. 灭菌的方法

(1) 物理灭菌法

①热力灭菌法 热力灭菌的原理是加热可破坏蛋白质和核酸中的氢键，导致核酸破坏，蛋白质变性或凝固使酶失活，致微生物死亡。在同一温度下湿热灭菌的效力比干热灭菌的效力大。因为在湿热条件下，菌体吸收水分，蛋白质较易凝固。蛋白质凝固所需的温度与蛋白质的含水量有关，即蛋白

质含水量增加，凝固的温度降低。湿热的穿透力比干热大。湿热灭菌时，水蒸气与物品接触而凝结成水时释放潜热，加速细菌的死亡。

②干热灭菌法 本法是利用火焰或干热空气进行灭菌的方法，一般分为火焰灭菌法和干热空气灭菌法。除极少数药物采用干热灭菌外，主要用于对器皿和用具的灭菌。火焰灭菌即灼烧，主要用于无菌操作。

干热空气灭菌通常在烘箱中进行。加热条件应根据灭菌物品的性质设定，对于耐热的物品可采用高温和相对较短的时间，而对于热敏感的物品应该采用较低的温度和较长的时间。

凡应用湿热方法无效的非水物质，可采用干热灭菌。

③湿热灭菌法 本法是制剂生产中应用最广泛的一种灭菌方法。该灭菌法常用设备是卧式热压灭菌柜。具有可靠、简便、易于控制、经济等优点。缺点是不适用于对湿热敏感的药物。

（2）过滤除菌法

过滤灭菌是利用细菌不能透过但具有微孔的滤材，除去细菌从而达到灭菌的要求，本法用于对热不稳定的液体物质。本法不能全部滤去病毒或支原体。

采用本法灭菌需无菌操作，过滤装置、接收滤液的容器及管道必须预先灭菌；滤膜的孔径应小于 $0.22\mu\text{m}$ ；过滤器不得吸附药液中成分或向药液释放异物；同一个滤器可连续使

用的时间应经验证确定。

过滤灭菌的特点：①适用于不耐热药物的溶液，如生物碱、激素，生化制剂等，将细菌及其尸体一并滤除，从而减少药液中热源的产生，但不能破坏热源；②加压过滤、减压过滤均可。但加压过滤用得较多，因过滤设备如有漏隙则往外泄露而不会使药液受污染；③室温下易挥发易氧化的药物宜用加压过滤；④过滤灭菌法配合无菌操作技术进行；⑤在过滤灭菌前，药液应进行预过滤，尽量除去颗粒杂质，以便提高除菌过滤的速度。滤液收集于无菌容器中，并应尽快封装，以减少污染；⑥用过滤法灭菌的成品必须进行无菌检查，合格后方能应用。

（3）紫外灭菌法

紫外灭菌广泛用于空气灭菌和表面灭菌。紫外线由汞蒸气灯产生，波长为 200-300nm，其中波长在 250-260nm 时杀菌作用最强。紫外线的杀菌作用与波长照射时间、剂量和菌种等有关。

①光源 紫外线光源品种规格很多，制药领域灭菌多用低汞灯。低汞灯按照阴极类型可分为热阴极低汞灯和冷阴极低汞灯，两种灯的功率较小（不超过 30W），主要用于空气灭菌。杀菌用的低汞灯主要产生 235.7nm 的紫外线。

②杀菌机制 微生物的分子或其基本代谢物分子受到紫外线的照射后，能量释放至原子内部的轨道电子上，被吸收的能量使原子处于高能状态，从而改变原子的活性。在紫外

波谱内，细胞的核酸呈现强烈的吸收光带，因此照射使核酸突变而致使细菌的代谢终止，从而达到灭菌效果。另外，紫外线对病毒也有一定的灭活作用。

③影响因素 影响紫外线灭菌效果的因素有：**a** 照射强度与照射时间：随着紫外线辐射强度的增加其对微生物产生的致死作用所需的辐射时间相应减少，反之则增多。**b** 微生物对紫外线的敏感性：菌种不同其耐受性也不同，而芽孢的耐受性较大些。紫外线对酵母菌和霉菌的杀菌效力较弱些。**c** 湿度温度：湿度过大可降低紫外线的灭菌效果，相对湿度45%-60%，温度10-55摄氏度较为适宜。

④注意事项 使用紫外线灭菌的注意事项：**a** 紫外线能促使容易氧化的药物或油脂等氧化变质，故生产此类药物制剂时不宜与紫外线接触，不宜于用紫外线灭菌。**b** 普通玻璃可以吸收紫外线，因此安瓿瓶中的药物不能用此法灭菌。**c** 紫外线对人体照射过久时，眼结膜会发生炎症反应且皮肤有烧灼现象。一般均在操作前开启紫外线0.5-1h，然后进行操作。**d** 各种紫外灯都规定了有效的使用时限，一般为3000h，每次使用应登记开启时间，并应定期进行灭菌效果验证。

（4）辐射灭菌法

辐射灭菌是将最终产品的容器和包装暴露在适宜的放射源辐射的 γ 射线中，或其他适宜的电子加速器发射的射线中以达到杀菌的目的。只有不适宜用以上几种方法灭菌，并且对辐射不敏感、不被破坏的产品或物料才可采用本方法。紫

紫外线辐射法通常不是产品最终灭菌的方法。辐射灭菌过程中，辐射剂量应予测定。

①灭菌机制 电离辐射可以直接作用于对生命有重要意义的大分子，如蛋白质、核酸、酶等，产生电离、激发或化学键断裂，引起分子发生变化。另外，电离辐射作用于微生物内的水分子，可引起水的电离和激发，生成自由基，然后再作用于生物活性分子，最终导致微生物的死亡和细胞破裂。

②影响辐射灭菌的因素有：

a 微生物的种类和数量 微生物数量和种类越多则需要照射的时间和辐射强度就越大。

b 水和氧气 辐射灭菌除了射线对细菌有直接作用外，水经过辐射产生的自由基（ H^+ 、 $OH\cdot$ 等）是电离辐射对微生物灭活的化学因子，所以水溶液的辐射灭菌剂量要比固体药物辐射灭菌的剂量低。而溶于水的氧气在辐射作用下也能使水生产自由基，所以氧气能增加水溶液的辐射灭菌效果。

c 溶质 研究发现，加入卤代酚可使灭菌效应显著增加，并得到如下规律： $I > Br > Cl$ ，取代卤素位置的次序是：对位>间位>邻位，并且效应随着卤素原子数目的增加而增强。一般认为这是有机卤素和无机卤素对辐射灭菌的协同作用，可能是卤代酚被辐射形成了自由基产物的结果。

d 灭菌剂量下药物的变化 在灭菌剂量下有些药物可能会发生变化，如变色、pH 下降、含量降低、药理活性改变、毒性改变等。一般认为，辐射对药物的直接作用是次要的而

对药物的间接作用即由辐射引起的溶媒分解产生的高活性的自由基与药品发生氧化还原反应是药物降解变质的主要原因，所以大多数固体药物辐射灭菌不易发生质量变化，而液体药品则容易发生质量变化。

（5）化学灭菌法

化学灭菌法是指用化学品的气体或蒸气对需要灭菌的药、材料进行灭菌。

用于的化学物质的气体必须具备以下要求：①室温时能形成气体；②穿透力强并容易被清除；③灭菌快，毒性低，在低浓度时具有杀菌效果；④没有腐蚀性、爆炸性及刺激性。现在主要采用的是环氧乙烷和甲醛。

环氧乙烷灭菌是将产品暴露在充有环氧乙烷气体的环境中达到灭菌的方法。本方法仅适用于在环氧乙烷气体中稳定的物质。只有无法使用其他方法灭菌时，同时确认不破坏产品且不产生有害物质，方可考虑采用本方法。由于环氧乙烷本身具有毒性，且与空气以一定比例混合时有爆炸危险，所以应注意使用时的安全性。灭菌前，灭菌物宜先置于选定的温度与湿度中平衡一定时间后再灭菌。灭菌周期中应严格控制温湿度与环氧乙烷浓度。每次灭菌时，应将适当的生物指示剂安放在待灭菌品装载的各个部位，以对灭菌过程进行监控，监控结果应予记录并纳入批量生产记录中。

灭菌后的物品，应存放在受控的通风环境中，采用适当的方法对环氧乙烷的残留量进行监控，应该将残留量的合理

限度制订标准并列入相应的工艺标准中。

（六）包装

液体制剂的包装主要指制剂的外包。因产品的内包完成后，药液与外界环境已经被隔离，不会造成药液的污染，故包装操作可在一般生产区中完成。

包装岗位的质量控制

1. 生产区域的检查 为防止混药事故的发生，在同一生产区域内不得同时包装不同产品。为此，包装前应检查工作区域，将与待包装产品无关的物料全部清理出现场。

2. 药品标识物的核对与检查 药品标识物包括包装、标签、说明书。包装前必须严格核对生产指令、待包装药品名称及规格、标签、说明书以及检验合格证书等材料及文件，各项内容必须一致，以保证包装药品相关的各类信息完全一致。

3. 包装质量的监测 包装操作中，应随时检查各类标签粘贴是否端正，打印位置是否正确包材是否出现破损、标识物是否齐全等。发现问题及时解决。

4. 拼箱原则 当一个批号的产品不足一箱时，将两个或两个以上批号的产品装入包装箱内称为拼箱。拼箱操作只发生于药品外包，拼箱包装外必须标明组成合箱产品的批号，并做好合箱记录。

三、最终灭菌小容量（大容量）注射剂工艺流程设计及质量控制要点

（一）安瓿瓶的洗涤

我国目前水针剂生产所用的容器都为安瓿。为避免折断安瓿瓶颈时产生玻璃屑微粒进入安瓿瓶污染药液，国家食品药品监督管理局（SFDA）已强制推行曲颈易折安瓿。易折安瓿有两种，色环易折安瓿瓶和点刻痕易折安瓿瓶。色环易折安瓿瓶是将一种膨胀系数高于安瓿玻璃两倍的低熔点粉末熔固在安瓿颈部成为环状，冷却后由于两种玻璃的膨胀系数不同，在环状部位产生一圈永久应力，用力一折即可平整折断，不易产生玻璃碎屑。点刻痕易折安瓿瓶是在曲颈部位有一细微刻痕，在刻痕中心标有直径 2mm 的色点折断时，施力于刻痕中间的背面，折断后，断面应平整。

目前安瓿瓶多为无色，有利于检查药液的可见异物。对需要避光的药物，可采用琥珀色玻璃安瓿瓶。琥珀色可滤除紫外线，适用于光敏药物。琥珀色安瓿瓶含氧化铁，痕量的氧化铁有可能被药液浸取而进入产品中，如果产品中含有的成分能被铁离子催化，则不能使用琥珀色玻璃容器。

1. 安瓿瓶的洗涤技术

安瓿的洗涤方法 安瓿在制造和运输过程中难免受到污染，必须经过洗涤方可使用。安瓿的洗涤方法一般有以下几种：

（1）甩水洗涤法：将安瓿经喷淋灌装机灌满滤净的纯

化水再用甩水机将水甩出如此反复 3 次。此法由于洗涤质量不高，生产中已基本不用。

（2）汽水喷射洗涤法：指用滤过的纯化水与滤过的压缩空气由针头喷入安瓿瓶内交替喷射洗涤，冲洗顺序一般为气—水—气—水—气。最后一次洗涤用水应是经过微孔滤膜精滤的注射用水。

（3）超声波洗涤法：利用超声技术清洗安瓿部是国外制药工业近二十年来新发展起来的一项新技术。在液体中传播的超声波能对物体表面的污物进行清洗。它具有清洗洁净度高、清洗速度快等特点，特别是对盲孔和各种几何状物体，洗净效果独特。与汽水喷射洗涤法相结合效果更好。

2. 安瓿瓶洗涤的质量控制点

（1）洁净度：应光洁，不得有纤维、白点、异物、玻璃等，符合企业内控标准。

（2）破损率：应符合企业内控标准。

（二）安瓿瓶的干燥灭菌

安瓿瓶的干燥与灭菌常用的设备有两大类：一类是间歇式干热灭菌设备，即烘箱；另一类是连续式干热灭菌设备，即隧道式烘箱。大生产中采用隧道式烘箱，隧道式烘箱也有两种形式，一种是电热层流干热灭菌烘箱；另一种是远红外线加热灭菌烘箱。

安瓿瓶的干燥灭菌质量控制点

1. 外观：应光亮、洁净、无花斑；

2. 干燥程度：应符合企业内控标准；
3. 可见异物：应符合药典或企业内控标准；
4. 无菌检查：应符合药典或企业内控标准。

（三）配液与过滤

注射液配制方法分为浓配法和稀配法两种。浓配法指将全部药物加入部分处方量溶剂中配成浓溶液，加热或冷藏后过滤，然后稀释至所需浓度，此法可滤除溶解度小的杂质。稀配法指将全部药物加入于全部处方量溶剂中，一次配成所需浓度再行过滤，此法可用于优质原料。

注射剂生产中配制药物溶液的容器是配液罐，配液罐应由化学性质稳定、耐腐蚀的材料制成，避免污染药液，目前药厂多采用不锈钢配液罐。配液罐在罐体上带有夹层罐盖上装有搅拌器，顶部一般装有喷淋装置便于配液罐的清洗。夹层既可通入蒸汽加热，提高原辅料在注射用水中的溶解速度，又可通入冷水，吸收药物溶解热。搅拌器由电机经减速器带动，转速约 20r/min，加速原辅料的扩散溶解并促进传热防止局部过热。配液罐分为浓配罐和稀配罐。

注射液过滤一般采用二级过滤，即先将药液进行预滤，常用滤器为铁器；再进行精滤，常用微孔滤膜，孔径为 0.22-0.45 μm 滤器，药液经含量、pH 检验合格后方可精滤。为确保过滤质量，很多药厂将精滤后的药液灌装前再进行终端过滤，所用滤器为孔径 0.22 μm 的微孔滤膜滤器。

配液与过滤质量控制点

1. 色泽：根据注射剂品种不同，符合要求；
2. 含量：根据药典或企业内控标准，应符合规定；
3. pH：根据注射剂品种不同，符合要求；
4. 可见异物：根据药典或企业内控标准，应符合规定。

（四）灌封

滤液经检查合格后进行灌装和封口，即灌封。

安瓿封口目前都采用旋转拉丝封口，该方法封口严密，不易出现毛细孔，对药液的影响小。灌封过程中可能出现的问题有剂量不准，封口不严，出现泡头、平头、焦头等。焦头是经常遇到的问题，产生的原因有：灌药时给药太急，溅起药液挂在安瓿壁上，封口时形成炭化点；针头往安瓿瓶里注药后，针头不能立即回药，尖端还带有药液水珠；针头安装不正，尤其是安瓿瓶往往粗细不匀，给药时药液沾瓶；压药与针头打药的行程配合不好造成针头刚进瓶口就注药或针头临出瓶时才注完药液；针头升降轴不够润滑，针头起落迟缓等。应分析原因加以解决。

灌封所用设备为拉丝灌封机。自动安瓿灌封机，可自动完成进瓶—理瓶—送瓶—前充氮—灌装—后充氮—预热—拉丝封口—出瓶等工序。可与超声波清洗机隧道灭菌烘箱组成安瓿洗灌封联动机，完成洗涤烘干灭菌以及药液灌封三个步骤联合起来的生产线。其主要特点是生产全过程是在密闭或层流条件下工作，符合 GMP 要求，采用先进的电子技术

和微机控制，实现机电一体化，使整个生产过程达到自动平衡、监控保护、自动控温、自动记录、自动报警和故障显示，减轻了劳动强度，减少了操作人员。其缺点是价格昂贵，部件结构复杂，对操作人员的管理知识和操作水平要求较高，维修也较困难。

灌封质量控制点

1. 封口质量：封口应严密光滑不得有封口不严，焦头、泡头、平头、尖头等现象；

2. 装量：灌装时需根据药典的规定增加装量，灌装量略多于标示量；

3. 可见异物：应符合药典要求。

（五）检漏与灭菌

一般注射液灌封后必须尽快进行灭菌（应在 12 小时内灭菌），以保证产品的无菌要求，在杀灭所有微生物的前提下，避免药物的降解。灭菌与保持药物稳定性是矛盾的两个方面，灭菌温度高、时间长，容易把微生物杀灭，但却不利于药液的稳定，因此选择适宜的灭菌法对保证产品质量甚为重要。药厂生产一般采用热压灭菌法，要求按灭菌效果 F_0 大于 8 进行验证。

灭菌后的安瓿瓶应立即进行漏气检查。若安瓿瓶未严密熔合，有毛细孔或微小裂缝存在时，则药液易被微生物与污物污染或药物泄漏，因此必须剔除漏气产品。

注射剂灭菌常用的设备有热压灭菌柜、水浴式灭菌柜等。

检漏常用的设备为热压灭菌检漏器，灭菌、检漏可同时进行，注射剂生产中应用较多。

检漏灭菌质量控制点

1. 温度与压力：根据待灭菌产品的性质，应保持在设定值；
2. 时间：根据设定温度与压力，灭菌时间应能确保灭菌效果。

（六）质量检查

按照《中国兽药典》对注射剂质量检查有关规定，注射剂需要进行如下方面的质量检查：

1. 装量

标示装量为不大于2ml者取供试品5支，2ml以上至50ml者取供试品3支，按照药典方法进行检查，每支的装量均不得少于其标示量。

2. 可见异物

可见异物指存在于注射剂、滴眼剂中，在规定条件下目视可以观测到的不溶性物质，其粒径或长度通常大于50 μ m。注射剂除另有规定外，依照2005年版《中国药典》可见异物检查法检查，应符合规定。

3. 细菌内毒素或热原

除另有规定外，静脉用注射剂按各品种项下的规定，照细菌内毒素检查法或热原检查法检查，应符合规定。

热原检查法系将一定剂量的供试品，静脉注入家兔体内，

在规定时间内，观察家兔体温升高的情况，以判定供试品中所含热原的限度是否符合规定。

细菌内毒素检查法系利用鲎试剂来检测或量化由革兰阴性菌产生的细菌内毒素，以判断供试品中细菌内毒素的限量是否符合规定的一种方法。该法灵敏度高，操作简单，实验费用少，可迅速获得结果，适用于生产过程中的热原控制，但易出现“假阳性”。鲎试验法原理是利用鲎的变形细胞溶解物与内毒素之间的胶凝反应。鲎试验法特别适用于某些不能用家兔进行热原检测的品种，如放射性制剂、肿瘤抑制剂等。因为这些制剂具有细胞毒性而具有一定的生物效应，不适宜用家兔法检测。国内用此法检查输液、注射剂、放射性制剂的热原。但由于其对革兰阴性菌以外的内毒素不够灵敏，故尚不能取代家兔的热原试验法。

4. 无菌

任何注射剂灭菌后，均应抽取一定数量的样品进行无菌检查，以确保制品的灭菌质量。通过无菌操作制备的成品更应检查其无菌状况。

5. 其他检查

此外，视品种不同，有的尚需进行有关物质、降压物质检查、异常毒性检查、pH测定、刺激性、过敏性及抽针试验等。

（七）包装

经检验合格的注射剂，应在安瓿上印字注明注射剂的品

名、规格及批号。

四、无菌粉针剂/冻干粉针剂工艺流程设计及质量控制要点

粉针剂是注射用无菌粉末的简称，一般采用无菌操作法精制过滤低温干燥分装等工艺制备成无菌粉末制剂，临用前用灭菌注射用水配成溶液或混悬液注入体内。制剂中的药大多为在水溶液中易分解失效或对热不稳定的药物，如青霉素先锋霉素类医用酶制剂等。

根据药物的性质与生产工艺条件不同注射用无菌粉末可分为两种，一种是无菌粉末分装粉针剂，即灭菌溶剂结晶法或喷雾干燥法等制得固体药物粉末再进行无菌装，采用这种工艺方法制备的产品称为注射用无菌分装制品；另一种是冷冻干燥粉针剂，即药物溶液分装后通过冷冻干燥法制成固体块状物，采用这种工艺方法制备的产品称为注射用冷冻干燥制品。

无菌分装产品是用无菌操作法将经过无菌精制的药物粉末分装于洁净灭菌小瓶或安瓿中密封制成，临用时加无菌注射用水溶解或混悬均匀后使用。

（一）洗瓶与灭菌

1. 洗瓶瓶子粗洗后需经纯化水冲洗，最后一次用0.22 μ m 滤膜滤过的注射用水冲洗。洗净的瓶子在存放和转送时，应有防止污染的措施。洗净的瓶子应在4h内灭菌。冲瓶用水管道应定期清洗，并做好清洗记录。

2. 胶塞处理 用稀盐酸煮洗、饮用水及纯化水冲洗，最后用注射用水漂洗。洗净的胶塞进行硅化。硅油应经 180℃ 加热 1.5h 去除热源。处理后的胶塞放在处理后的不锈钢容器中，标明批次、日期。按顺序在 8h 内灭菌。每次使用容器前都必须清洗并作记录。采用联动设备进行胶塞清洗、硅化、灭菌时，其清洗工艺用水、硅油处理和灭菌操作要求同上。丁基胶塞可以不经过酸碱处理程序。

3. 玻璃瓶和胶塞灭菌 玻璃瓶可用电热烘箱 180℃ 干热灭菌 1.5h；或用隧道式烘箱于 320℃ 干热灭菌 5min 以上。胶塞可采用热压蒸汽灭菌，121℃ 灭菌 40min 进行处理并于 120℃ 烘干，灭菌所用蒸汽宜用纯蒸汽，也可以采用 125℃ 干热灭菌 4h。采用不锈钢双扉式电烘箱灭菌时，烘箱一侧的门应开向无菌室内，箱内垫圈宜用硅橡胶，不得使用石棉类物质，电烘箱新风口应开在无菌室内，并装有除菌过滤器，用隧道式烘箱灭菌时。冷却段的出口应设在无菌室内，并用 A 级的洁净空气冷却空瓶。灭菌程序必须定期验证，并有完整的验证报告，包括仪表检验，热分布、热穿透试验，生物指示剂的挑战试验，灭菌腔内泄露试验，空气平衡过滤器完整性试验，灭菌温度、灭菌时间、隧道内尘埃粒子测试，西林瓶和胶塞的质量检验方法等。灭菌后的瓶子和胶塞应在 A 级层流下存放或存放在专用容器中。应根据验证和监控结果来确定最长存放时间。

4. 铝盖的处理 普通铝盖需用清洁剂洗涤，除去油污，

然后用纯化水清洗干净，干燥灭菌。铝塑组合盖可直接灭菌处理后使用。

洗瓶与灭菌的质量控制要点

（1）洗瓶质量控制要点：过滤后纯化水（澄明度）、过滤后注射用水（澄明度）、洗净后玻瓶（清洁度）、干燥灭菌（温度、时间）。

（2）预灭菌配制过程中和灌装过程中的器具，如药液管道，定量棒、量筒、不锈钢贮液罐、灌注活塞、灌注针等，需经过高压蒸汽灭菌柜 121℃ 40min，灭菌输药软管须选用不落微粒的软管。不锈钢配料桶和注射用水的预灭菌：将配液用的注射用水加入配料桶中，加热到 100℃ 并保持 60 min，冷却备用。

（二）胶塞、铝盖处理与灭菌

胶塞可采用热压蒸汽灭菌，在 121℃ 灭菌 40min 后烘箱内 120℃ 烘干。灭菌也可采用 125℃ 干热灭菌 4h。湿热灭菌所用的蒸汽应该是纯蒸汽。

普通铝盖需用清洁剂洗涤，除去油污，然后用纯化水清洗干净、干燥灭菌。铝塑组合盖可以直接灭菌处理后使用。

1. 非最终灭菌注射剂胶塞处理 胶塞须用丁基胶塞。用天然胶塞时，须用涤纶薄膜隔离。涤纶薄膜的处理：采用经过验证的清洁程序进行处理，如将涤纶薄膜逐张分散后以药用乙醇浸泡，用纯化水清洁除去乙醇，再用经过滤的

纯化水清洗，最后在 B 级洗涤室用经过过滤膜过滤的注射用水清洗至洗涤水目检没有小白点。剩余的涤纶膜应将水沥干后再浸入乙醇中，使用前按规定重新处理。

胶塞的处理：天然胶塞经碱或酸处理后，用饮用水洗至洗液 pH 呈中性，再用纯化水煮沸 30min。在 10000 级清洗室用经过过滤膜过滤的流动注射用水清洗至洗液澄清。丁基胶塞可以不经过酸碱程序处理。洗净的胶塞应当天用完，剩余的胶塞在下次使用前应重新清洗至符合要求。

2. 非最终灭菌注射剂 无菌混悬注射液的生产，工艺过程中不能使用过滤进行除菌的原料或辅料，须是无菌原辅料，药物的粒度应符合要求，称量必须在 A 级环境下进行，称量用的器具须经过消毒灭菌，并避免其他物料的混淆污染。

预灭菌配制过程中和灌装过程中的器具，如药液管道、定量棒、量筒、不锈钢贮液桶灌注活塞、灌注针等，需经过高压蒸汽灭菌柜 121℃40min 灭菌。输药软管须选用不落微粒的软管。不锈钢配料桶和注射用水的预灭菌，将配液用的注射用水加入配料桶中，加热到 100℃并保持 60min，冷却备用。

胶塞、铝盖处理与灭菌质量控制要点有：

灭菌后胶塞、玻璃瓶：水分、清洁度。

（三）分装

分装必须在高度洁净的无菌室中按照无菌操作法进行。

除另有规定外，分装室温度为 18-26℃，相对湿度应控制在分装产品的临界相对湿度以下。分装机械有螺旋式分装机、插管式分装机和真空吸粉式分装机（亦称气流分装机）等数种。以气流分装机为例，该设备由真空泵、压缩空气泵、层流罩、空气净化系统、供瓶系统、分装系统、盖瓶机等机件组成。分装系统是气流分装机的重要组成部分，主要由装粉筒、搅粉斗、粉剂分装头及传动装置等组成，其中装粉筒用于盛装无菌药物；搅粉斗由四片搅拌桨组成，作用是将装粉筒落下的药粉保持疏松并压进粉剂分装头的定量分装孔中；粉剂分装头靠分配盘与真空和压缩空气相连，通过间歇回转中的吸粉和卸粉，实现定量分装。分装后的小瓶即加塞并用铝盖密封。

（四）灭菌和异物检查

对于不耐热的品种，必须严格无菌操作；对于耐热的品种可补充灭菌。以青霉素粉针为例，结晶青霉素在干燥状态时耐热，经 150℃ 1.5 小时加热效价无损失，因此生产上确定分装后经补充灭菌比较安全。

五、中药提取工艺流程设计及质量控制要点

提取是指采用适当的方法将原料药材中的有效成分从药材组织中迁移出来的过程。浓缩是用加热蒸发法从药液中分离过多溶剂，使药液体积减少到一定程度的过程。提取和浓缩是制备成剂型前不可或缺的操作环节。药液提取与浓缩操作在一般生产区进行。

（一）提取常用的溶剂与浸出辅助剂

1. 溶剂 用于药材浸出的液体。溶剂的选择与应用，影响到有效成分浸出的速度与程度，制剂的有效性、安全性、稳定性及经济效益的合理性。优良的溶剂应该最大程度地浸出有效成分，最低限度地浸出无效成分和有害物质；不与有效成分发生化学变化；不影响其稳定性和药效；比热小、安全无毒、价廉易得。目前在生产上常用的溶剂是水和乙醇。

（1）水：本品经济易得、极性大、溶解范围广，广泛应用于中药材中生物碱盐类、苷类、苦味质、有机酸盐、甾质、蛋白质、糖、树胶、色素、多糖类的提取。但同时由于水的浸出范围广，选择性差，容易浸出大量无效成分及杂质，给后续工艺操作，如滤过、分离和精制带来困难；同时易于霉变，不易储存；药物中有些成分可能因水解而破坏。

（2）乙醇：溶解性能介于极性与非极性溶剂之间，适用面广。最大特点是可以调节浓度。通常可以溶解水溶性的某些成分，如生物碱及其盐类、苷类、糖、苦味质等；同时又能溶解非极性溶剂所溶解的一些成分，如树脂、挥发油、内酯、芳烃类化合物等，少量脂肪也可被乙醇溶解。一般 90%以上乙醇用于挥发油、有机酸、树脂、叶绿素等的提取。50%-70%的乙醇用于提取生物碱、苷类成分，50%以下可以提取苦味质、蒽醌类、极性较大的黄酮类、生物

碱及其盐类等成分。

(3) 其他：主要指一些有机溶剂，如乙醚、氯仿、石油醚等，由于其生产安全性差、且一般都有毒性，在生产中少用，一般仅用于有些有效成分的纯化精制。

2. 浸提辅助剂 指为提高浸提效能，增加待浸提成分的溶解度，增加制剂的稳定性，以及减少或去除杂质，特别加入提取溶剂中的物质。常用的辅助剂有酸、碱和表面活性剂。浸提辅助剂在中药制剂生产过程中一般只用于单味药的浸出，对复方制剂的浸出较少应用。

(1) 酸：常用的酸有硫酸、盐酸、醋酸等。目的在于促进生物碱的浸出；提高部分生物碱的稳定性；使有机酸游离，便于用有机溶剂提取；除去酸不溶性杂质。应用时用量不宜过大，因为可能会引起药物成分的水解或其他不良作用。

(2) 碱：常用的碱有氨水、碳酸钙、碳酸钠、氢氧化钙、氢氧化钠等。加碱的目的是通过提高溶剂的 pH，增加偏酸性有效成分的溶出、碱性成分的游离、中和药材中有机酸的酸性等，同时可以除去碱性条件下不溶解的杂质等。

(3) 表面活性剂：常用的表面活性剂为吐温-80、吐温-20 等非离子型表面活性剂，表面活性剂可降低药材与溶剂间的界面张力，使润湿角变小，促进表面润湿，利于药材成分的提取。

（二）提取常用技术与设备

中药材所含有的有效成分的性质、溶剂性质和用药要求决定了提取的方法与设备，提取方法主要有前者法、浸渍法、渗漉法、回流法、水蒸气蒸馏法、超临界流体提取法等。

1. 煎煮法 以水作为溶剂，将药材加热煮沸一定的时间以提取其所含成分的一种常用方法。因其符合中医传统用药习惯，溶剂易得价廉，至今仍为最广泛应用的基本浸提方法。适用于有效成分能溶于水，且对湿热较稳定的药材。煎煮时水的用量、煎煮时间、煎煮次数、药材粒度等均会影响到浸提效果。

目前最常用提取设备为多功能提取器。

2. 浸渍法 指在一定温度下，用定量的溶剂将药材饮片或粗颗粒浸泡一定的时间以提取药材成分的一种方法。浸渍法按提取的温度和浸渍次数分为冷浸渍法、热浸渍法和重浸渍法。

浸渍法适用于成分遇热易破坏的药材、黏性药材、无组织结构的药材、新鲜及易于膨胀的药材、价格低廉的芳香性药材。不适用于贵细料药材、毒性药材及高浓度制剂。

浸渍法溶剂用量大，且呈静止状态，溶剂的利用率低，有效成分浸出不完全。同时提取时间较长，不宜用水作溶剂，通常用乙醇或白酒作溶剂，同时应注意密闭。工业生产中常用浸渍器有不锈钢罐、搪瓷罐、陶瓷罐等。

3. 渗漉法 将一定粒度的药材置渗漉器中，溶剂连续地从渗漉器的上部加入，渗滤液不断从其下部流出，从而浸出药材中有效成分的一种方法。渗漉方法包括单渗漉法、重渗漉法和加压渗漉法等。

单渗漉法操作流程：药材粉碎—润湿—装筒—排气—浸渍—渗漉

本法适用于成分遇热易破坏的药材、贵重药材、毒性药材及高浓度制剂的提取；也可用于有效成分含量较低的药材的提取。但对新鲜的及易膨胀的药材、无组织结构的药材不宜选用。

渗漉法使用的设备为一个呈圆柱形或圆锥形的渗漉筒，常用陶瓷、搪瓷、玻璃、不锈钢等材料做成。

4. 回流法 采用乙醇等挥发性有机溶剂提取药材时，溶剂由于受热而挥发，经过冷凝器被冷凝而流回浸出器中，如此循环直至达到提取要求的提取方法。

回流法由于溶剂受热汽化变成蒸气，经冷凝后又流回蒸馏器中，如此反复直至浸出完全为止，浸出效果好，而且溶剂可以循环使用，溶剂使用量少，利用率较高。适用于对热稳定性好的药材成分的提取。

回流装置一般由加热、提取、冷凝三部分组成，常用设备有多功能提取罐、索氏提取器等。

5. 水蒸气蒸馏法 系指将含有挥发性成分的药材与水共蒸馏，使挥发性成分随水蒸气一并馏出，经冷却后，分

取挥发性成分的一种浸提方法。目前主要用于中药挥发油的提取。本法适用于成分具有挥发性、能随水蒸气蒸馏而不被破坏，与水不发生反应又难溶于水或不溶于水的化学成分中提取分离。

水蒸气蒸馏法的实现方式有共水蒸馏法、通水蒸气蒸馏法和水上蒸馏法三种。常用设备有多功能提取罐、挥发油提取罐等。

（三）药液浓缩常用技术

浓缩是中药制剂原料成型前的重要单元操作。目的是制成一定规格的半成品，或进一步制成成品，或浓缩成过饱和溶液使析出结晶等。

由于中药提取液的性质各不相同，有的黏度大、有的黏度小，热敏性差异较大，有的易于结晶，有的浓缩时易产生泡沫，浓缩要求（根据下一步的要求）的程度不同，有的需要回收溶剂等特点，需根据具体特点来选择相应的方法与设备。

蒸发浓缩是药液浓缩的主要方法，根据原理和操作方法的的不同分为常压蒸发、减压蒸发、薄膜蒸发和多效蒸发。

（四）药液提取与浓缩过程的质量控制

药液提取与浓缩过程是中药制剂很重要的一个操作单元，应该注意操作过程中各种因素对提取浓缩效果的影响。

提取时，应确保使用设备在正常运行状态下，严格控制溶剂的浓度、加入量、提取时间、温度、提取次数、压

力等关键工艺参数，严格按照工艺要求进行。所得的提取液要控制的关键点包括提取液的体积（挥发油的体积）、性状、澄清度等。

浓缩时，应重点控制真空度、蒸汽压力、温度、进料速度、时间、浓度、药液的温度、数量、pH 值、性状等关键工艺参数，以保证浓缩液符合要求。

提取浓缩操作所得物料还应该按照相应的质量标准进行检测，以保证质量。

六、工艺用水流程设计及质量控制要点

（一）纯化水的制备技术及设备

纯化水常用的制备技术有离子交换法、电渗析法反渗透法、蒸馏法还可以将上述几种制备技术综合应用。如离子交换法和电渗析法或反渗透法结合应用等，具有质量好、经济、方便、效率高等优点。

1. 离子交换法

离子交换法是利用离子交换树脂除去水中的阴、阳离子，同时对细菌和热原也有一定的去除作用，是制备纯化水的基本方法之一。它的主要优点是所使用设备简单，成本低，制得水化学纯度高；其缺点是离子交换树脂常需要再生、消耗酸碱大等。故当水源含盐量超过 500mg/L 时，不宜直接用离子交换法制备纯化水。

2. 电渗析法

电渗析法是在外加电场作用下，利用离子定向迁移及交

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

3. 反渗透法

反渗透法是在 20 世纪 60 年代发展起来的新技术国内目前主要用于原水处理和纯化水的制备，《美国药典》已收载此法作为制备注射用水的法定方法之一。

纯化水制备过程中的生产工艺管理与质量控制

（1）生产工艺管理要点

- ①水源：应符合国家饮用水标准
- ②定时清洗多介质过滤器、活性炭过滤器
- ③过滤器压力降大于 0.1MPa 时要更换。
- ④定期对系统进行在线消毒。

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

（二）注射用水的制备技术及设备

1. 注射用水制备可以用蒸馏法和反渗透法，但《中国药典》收载的方法只有蒸馏法。

蒸馏法是采用蒸馏水器来制备注射用水，蒸馏水器形式很多，但基本结构相似，一般由蒸发锅、隔膜器和冷凝器组成。生产中常用的蒸馏水器有多种，主要包括塔式蒸馏水器、多效蒸馏水器、气压式蒸馏水器。因塔式蒸馏水器耗能多、效率低、出水质量不稳定，故已停止使用。目前多采用多效蒸馏水器、气压式蒸馏水器。

2. 注射用水的储存要求

为了保证注射用水的质量，注射用水的储存要求有：（1）注射用水的储存应能防止微生物的滋生和污染；（2）储罐的通气口应安装不脱落纤维的疏水性除菌滤器；（3）储存应采用 80℃ 以上保温、70℃ 以上保温循环或 4℃ 以下保温循环；（4）一般药品生产用注射用水储存时间不超过 12 小时；（5）生物制品生产用注射用水储存时间不超过 6 小时，但若制备后 4 小时内则灭菌 72 小时内可使用。

3. 注射用水制备过程中的生产工艺管理与质量控制

（1）生产工艺管理要点

- ①水源：应符合要求
- ②压力泵不得空转。
- ③严格按照规定进行抽样检查。
- ④无菌滤膜的使用与保存必须按要求进行
- ⑤注射用水的贮存条件、时间应符合规定。

（2）质量控制点

注射用水制备过程中的质量控制主要从以下几方面控

制：①制备过程中对 pH 值、氯化物、铵盐的检查应每 2 小时检查 1 次，其他项目应每周检查 1 次；②应采用 80℃ 以上保温、70℃ 以上保温循环或 4℃ 以下保温循环；③一般注射用水的贮存时间不得超过 12 小时；④用于生物制品的注射用水的贮存时间不得超过 6 小时内使用，若制备后 4 小时内灭菌则可在 72 小时内使用。

七、分析天平的使用与称量

分析天平是实验中进行准确称量时最重要的仪器，它可以分为机械类和电子类。分析天平是比台秤更为精确的称量仪器，可精确称量至 0.0001g（即 0.1mg）以上。分析天平类型多种多样，但其原理与使用方法基本相同。

（一）称量方法

1. 直接称量法：所称固体试样如果没有吸湿性并在空气中是稳定的，可用直接称量法。先在天平上准确称出洁净容器的质量，然后用药匙取适量的试样加入容器中，称出它的总质量。这两次质量的数值相减，就得出试样的质量。

2. 减量法：在分析天平上称量一般都用减量法。先称出试样和称量瓶的精确质量，然后将称量瓶中的试样倒一部分在待盛药品的容器中，到估计量和所求量相接近。倒好药品后盖上称量瓶，放在天平上再精确称出它的质量。两次质量的差数就是试样的质量。如果一次倒入容器的药品太多，必须弃去重称，切勿放回称量瓶。如果倒入的试样不够可再加一次，但次数宜少。

3. 指定法：对于性质比较稳定的试样，有时为了便于计算，则可称取指定质量的样品。用指定法称量时，在天平盘的两边各放一块表面皿（它们的质量尽量接近），调节天平的平衡点在中间刻度左右，然后在左边天平盘内加上固定质量的砝码，在右边天平盘内加上试样（这样取放试样比较方便），直至天平的平衡点达到原来的数值，这时，试样的质量即为指定的质量。

八、兽药物理常数的测定

物理常数包括相对密度、馏程、熔点、凝点、比旋度、折光率、黏度、吸收系数、碘值、皂化值和酸值等。测定结果不仅对药品具有鉴别意义，也反映药品的纯度，是检定药品质量的主要指标之一。

（一）相对密度测定法

相对密度系指在相同的温度、压力条件下，某物质的密度与水的密度之比。除另有规定外，温度为 20℃。

纯物质的相对密度在特定的条件下为不变的常数。但如物质的纯度不够，则其相对密度的测定值会随着纯度的变化而改变。因此，测定兽药的相对密度，可用以检查兽药的纯杂程度。

液体兽药的相对密度，一般用比重瓶测定；测定易挥发液体的相对密度，可用韦氏比重秤。

（二）馏程测定法

馏程系指一种液体照下述方法蒸馏，校正到标准大气压

[101.3kPa (760mmHg)]下，自开始留出第5滴算起，至供试品仅剩3-4ml或一定比例的容积馏出时的温度范围。某些液体兽药具有一定的馏程，测定馏程可以区别或检查兽药的纯杂程度。

(三) 熔点测定法

1. 传温液加热法

取供试品适量，研成细粉，除另有规定外，应按照各品种项下干燥失重的条件进行干燥。若该品种为不检查干燥失重、熔点范围低限在135℃以上、受热不分解的供试品，可采用105℃干燥；熔点在135℃以下或受热分解的供试品，可在五氧化二磷干燥器中干燥过夜或用其他适宜的干燥方法干燥，如恒温减压干燥。

分取供试品适量，置熔点测定用毛细管（简称毛细管，由中性硬质玻璃管制成，长9cm以上，内径0.9-1.1mm，壁厚0.10-0.15mm，一端熔封；当所用温度计浸入传温液在6cm以上时，管长应适当增加，使露出液面3mm以上）中，轻击管壁或借助长短适宜的洁净玻璃管，垂直放在表面皿或其他适宜的硬质物体上，将毛细管自上口放入使自由落下，反复数次，使粉末紧密集结在毛细管的熔封端。装入供试品的高度为3mm。另将温度计（分浸型，具有0.5℃刻度，经熔点测定用对照品校正）放入盛装传温液（熔点在80℃以下者，用水；熔点在80℃以上者，用硅油或液状石蜡）的容器中，使温度计水银球部的底端与容器的底部距离2.5cm以上（用

内加热的容器，温度计水银球与加热器上表面距离 2.5cm 以上）；加入传温液以使传温液受热后的液面是在温度计的分浸线处。将传温液加热，待温度上升至较规定的熔点低限约低 10℃时，将装有供试品的毛细管浸入传温液，贴附在温度计上（可用橡皮圈或毛细管夹固定），位置须使毛细管的内容物部分是在温度计水银球中部；继续加热，调节升温速率为每分钟上升 1.0-1.5℃，加热时须不断搅拌使传温液温度保持均匀，记录供试品在初熔至全熔时的温度，重复测定 3 次，取其平均值，即得。

（四）凝点测定法

凝点系指一种物质照下述方法测定，由液体凝结为固体时，在短时间内停留不变的最高温度。某些兽药具有一定的凝点，纯度变更，凝点亦随之改变。测定凝点可以区别或检查兽药的纯杂程度。

测定法：取供试品（如为液体，量取 15ml；如为固体，称取 15-20g，加微温使熔融），置内管中，使迅速冷却，并测定供试品的近似凝点。再将内管置较近似凝点高 5-10℃的水浴中，使凝结物仅剩极微量未熔融。将仪器按上述装妥，烧杯中加入较供试品近似凝点约低 5℃的水或其他适宜的冷却液。用搅拌器不断搅拌供试品，每隔 30 秒观察温度 1 次，至液体开始凝结，停止搅拌并每隔 5-10 秒观察温度 1 次，至温度计的汞柱在一点能停留约 1 分钟不变，或微上升至最高温度后停留约 1 分钟不变，即将该温度作为供试品的凝点。

（五）旋光度测定法

平面偏振光通过含有某些光学活性化合物的液体或溶液时，能引起旋光现象，使偏振光的平面向左或向右旋转。旋转的度数，称为旋光度。在一定波长与温度下，偏振光透过每 1ml 含有 1g 旋光性物质的溶液且光路长为 1dm 时，测得的旋光度称为比旋度。比旋度（或旋光度）可以用于鉴别或检查某些光学活性药物的纯杂程度，亦可用于测定其含量。

旋光度测定一般应在溶液配制后 30 分钟内进行测定。测定旋光度时，将测定管用供试液体或溶液（取固体供试品，按各品种项下的方法制成）冲洗数次，缓缓注入供试液体或溶液适量（注意勿使发生气泡），置于旋光计内检测读数，即得供试液的旋光度。使偏振光向右旋转者（顺时针方向）为右旋，以“+”符号表示；使偏振光向左旋转者（逆时针方向）为左旋，以“-”符号表示。用同法读取旋光度 3 次，取 3 次的平均数，照比旋度公式计算，即得供试品的比旋度。

（六）折光率测定法

光线自一种透明介质进入另一透明介质时，由于光线在两种介质中的传播速度不同，使光线在两种介质的平滑界面上发生折射。常用的折光率系指光线在空气中进行的速度与在供试品中进行速度的比值。根据折射定律，折光率是光线入射角的正弦与折射角的正弦的比值。

（七）黏度测定法

黏度系指流体对流动产生阻抗能力的性质，本法用动力

黏度、运动黏度或特性黏数表示。

1. 平氏毛细管黏度计测定法

本法是采用相对法测量一定体积的液体在重力的作用下流经毛细管所需时间，以求得流体的运动黏度或动力黏度。

2. 乌氏毛细管黏度计测定法

乌氏毛细管黏度计常用来测定高分子聚合物极稀溶液的特性黏数，以用来计算平均分子量。

3. 旋转黏度计测定法

旋转黏度计测定法是通过测定转子在流体内以一定角速度相对运动时其表面受到的扭矩的方式来计算顿流体（剪切非依赖型）或非牛顿流体（切依赖型）动力度的。

（八）pH 值

pH 值是水溶液中氢离子活度的方便表示方法。pH 值定义为水溶液中氢离子活度（ α_{H^+} ）的负对数，即 $pH = -\lg \alpha_{H^+}$

溶液的 pH 值使用酸度计测定。水溶液的 pH 值通常以玻璃电极为指示电极、饱和甘汞电极或银-氯化银电极为参比电极进行测定。酸度计应定期进行计量检定，并符合国家有关规定。测定前应采用下列标准缓冲液校正仪器，也可用国家标准物质管理部门发放的标示 pH 值准确至 0.01pH 单位的各种标准缓冲液校正仪器。

九、杂质的来源及各种杂质的检查方法

（一）药物杂质的来源

药品质量标准中杂质的检查项目是根据可能存在的杂

质来确定的。因此，了解药物中杂质的来源，才能有针对性地制定出杂质检查的项目，选择适当的检查方法。药物中存在的杂质主要有两个来源：一是在生产过程中引入的杂质；二是在贮藏过程中产生的杂质。

在合成药物的生产过程中，不纯的起始原料、未反应完的原料、反应的中间体和副产物等，在精制时未能完全除去，就会成为药物中的杂质。此外，还有残留的有机溶剂、试剂以及由器具引入的无机杂质等。有的药物是从植物中提取或发酵生产的，由于其中常含有与药物结构、性质相近的物质，在分离过程中分离纯化不完全，这些物质便可能引入药物中。药物在制成制剂的过程中，也可能产生新的杂质。

药品在贮藏过程中，受外界条件的影响，可能发生水解、氧化、分解、异构化、晶型转变、聚合、潮解和霉变等变化，使药物中产生新的杂质。

（二）药物杂质的检查方法

药物杂质限量检查通常用百分之几或百万分之几表示，或者以 $\times 10^{-6}$ 表示。药物杂质限量检查的方法有对照法、灵敏度法、含量测定法。

1. 对照法 进行杂质的限量检查时，可取一定量待检杂质对照品配制成标准溶液与一定量供试品溶液在相同条件下处理，产生显色或产生沉淀等现象，通过比较反应的结果，来确定杂质含量是否超过限量。

2. 灵敏度法 除了与标准溶液进行对比外，还可用灵敏

度的方法检查杂质。通常是取规定量的供试品，加入相应试剂在一定条件下反应，以不出现正反应为合格，即以该条件下反应的灵敏度来控制杂质的量。

3. 含量测定法 含量测定法通常是用规定的方法测定药物杂质的具体含量值，与规定的杂质含量值比较，不得超过规定值。

十、化学分析方法原理、注意事项及操作要求

化学分析方法是药品在化学分析仪器等一系列化学反应条件下所表现出来的化学性质、反应强度及其影响等，是现今药品质量检验检测中应用最为广泛、最主要的方法，能够综合全面地分析和评价药品的质量与效果。

（一）重量分析法

重量分析法是药物分析检测中化学分析的基础方法，指的是称取一定重量的试样，用适当的方法将被测组分与试样中其他组分分离后，转化成一定的称量形式，称重，从而求得该组分含量的方法。根据分离方法的不同，重量分析法通常分为沉淀重量法、挥发重量法、提取重量法和电解重量法，其优点是直接采用分析天平称量的数据来获得分析结果，在分析过程中不需要标准溶液和基准物质，也就不需要容量器皿引入数据，这样引入的误差较小，因此分析结果准确度较高。

（二）酸碱滴定法

酸碱滴定法在药品分析检测中的应用十分广泛，是将一

种已知其准确浓度的试剂溶液滴加到被测物质的溶液中，直到化学反应完全时为止，然后根据所用试剂溶液的浓度和体积可以求得被测组分的含量。作为一种化学分析方法，酸碱滴定法在生产实际中应用非常广泛。许多工业品如烧碱、纯碱、硫酸铵和碳酸氢铵等，一般都采用酸碱滴定法测定其主要成分的含量。食品工业中的原料、中间产品和成品的分析等也常用到酸碱滴定法。

（三）pH 值测定方法

pH 值是溶液中氢离子活度的负对数，用来表示溶液的酸度。用于 pH 值测定的装置称为 pH 计或酸度计，酸度计由 pH 测量电池和 pH 指示器两部分组成。pH 测量电池是由玻璃电极和饱和甘汞电极与被测溶液组成的原电池。玻璃电极为指示电极，指示电极系指其电极电位能随溶液中待测离子活度的变化而变化。甘汞电极为参比电极，参比电极的电极电位不受溶液组成变化的影响，电极电位比较稳定，用以作为指示电极电位的参比基准。pH 指示器则是一个具有高输入阻抗的电子电位计。pH 值测定法各国药典均有收载。除另有规定外，水溶液的 pH 值应以玻璃电极为指示电极、饱和甘汞电极为参比电极的不低于 0.01 级的酸度计进行测定。

（四）光谱技术

光谱技术的主要原理就是可以通过不同的频率对其要检测的药物进行辐射，在一定范围中的频率被一些物质接受的时候就会出现振动以及转动的状况。再通过波长等信息数

据的记录，就会获得其光谱。基于光谱的基础之上，就可以把药物的实际结构形式、药物的元素进行判断分析，具有检测速度较快、较高的辨识度以及高效率等优点。

（五）化学发光技术

在药物分析检测中，化学发光法是一种较为常见的技术方式，其主要就是基于化学检测系统中相关检测物的浓度以及体系的化学发光强度在特定状况之下呈线性定量关系的原理，通过仪器对整个体系的化学发光强度进行检测，确定待检测的实际含量的方式就是一种痕量分析方法。

（六）色谱法

色谱法又称为“色谱分析”、“色谱分析法”、“层析法”，是一种分离以及分析的方式与手段。它主要就是通过不同的物质在不同的相态之下对其进行有选择的分配，通过流动相对固定相中存在的混合物进行洗脱操作，而在混合物中存在的不同物质会则会通过不同的速度基于固定相进行移动，进而实现分离的最终效果。主要的色谱检测技术包括气相色谱法、液相色谱法、薄层色谱法，它们在食物以及药品的检测中应用此种技术具有较为重要的作用。

色谱法的联用技术主要涵盖了薄层色谱法，利用薄层对物质溶液进行分析，进而保障其达到物质的定性分析以及快速分离等目的。此种检测技术在实际中具有较高的灵敏度、效率也较为良好，可以利用少量的检测样品就可以完成整个检测试验。

（七）电泳法

电泳法是生物技术及生化药物分析的重要手段之一，具有灵敏度高、重现性好、检测范围广、操作简便并兼备分离、鉴定、分析等优点。电泳法，是指带电荷的供试品（蛋白质、核苷酸等）在惰性支持介质（如纸、醋酸纤维素、琼脂糖凝胶、聚丙烯酰胺凝胶等）中，于电场的作用下，向其对应的电极方向按各自的速度进行泳动，使组分分离成狭窄的区带，用适宜的检测方法记录其电泳区带图谱或计算其含量（%）的方法。

（八）DNA 扩增法

DNA 扩增技术属于 PCR 技术，可以把试管中的 DNA 样品的片段进行拓展，达到上百万倍左右，可以通过肉眼直接对其进行观察。而应用 DNA 扩增技术可以在几个小时之内就会获得需要几个星期甚至几个月才可能完善的实验，DNA 扩增技术具有一定的灵敏度、特异性以及便捷性、高效性。

十一、紫外分光光度法、薄层色谱法、高效液相色谱法等常用仪器分析法

（一）紫外-可见分光光度法

紫外-可见分光光度法是在 190-800nm 波长范围内测定物质的吸光度，用于鉴别、杂质检查和定量测定的方法。当光穿过被测物质溶液时，物质对光的吸收程度随光的波长不同而变化。因此，通过测定物质在不同波长处的吸光度，并

绘制其吸光度与波长的关系图即得被测物质的吸收光谱。从吸收光谱中，可以确定最大吸收波长 λ_{\max} 和最小吸收波长 λ_{\min} 。物质的吸收光谱具有与其结构相关的特征性。因此，可以通过特定波长范围内样品的光谱与对照光谱或对照品光谱的比较，或通过确定最大吸收波长，或通过测量两个特定波长处的吸收比值而鉴别物质。用于定量时，在最大吸收波长处测量一定浓度样品溶液的吸光度，并与一定浓度的对照溶液的吸光度进行比较或采用吸收系数法求出样品溶液的浓度。

（二）薄层色谱法（TLC）

系将适宜的固定相涂布于玻璃板、塑料或铝基片上，成均匀薄层。待点样、展开后，根据比移值（ R_f ）与适宜的对照物按同法所得的色谱图的比移值（ R_f ）作对比，用以进行药品的鉴别、杂质检查或含量测定的方法。薄层色谱法是快速分离和定性分析少量物质的一种很重要的实验技术，也用于跟踪反应进程。

（三）高效液相色谱法

以液体为流动相，采用高压输液系统，将具有不同极性的单一溶剂或不同比例的混合溶剂、缓冲液等流动相泵装入有固定相的色谱柱，在柱内各成分被分离后，进入检测器进行检测，从而实现对试样的分析。

（四）原子吸收分光光度法

利用被测元素基态原子蒸气对其共振辐射线的吸收特

性进行元素定量分析的方法。

（五）荧光分光光度法

根据物质的荧光谱线位置及其强度进行物质鉴定和含量测定的方法。由于不同的物质其组成与结构不同，所吸收的紫外-可见光波长和发射光的波长也不同，同一种物质应具有相同的激发光谱和荧光光谱，将未知物的激发光谱和荧光光谱图的形状、位置与标准物质的光谱图进行比较，即可对其进行定性分析。如果该物质的浓度不同，它所发射的荧光强度就不同，测量物质的荧光强度可对其进行定量测定。

（六）红外分光光度法

红外分光光度法是在 $4000-400\text{cm}^{-1}$ 波数范围内测定物质的吸收光谱，用于化合物的鉴别、检查或含量测定的方法。除部分光学异构体及长链烷烃同系物外，几乎没有两个化合物具有相同的红外光谱，据此可以对化合物进行定性和结构分析。化合物对红外辐射的吸收程度与其浓度的关系符合朗伯-比尔定律，是红外分光光度法定量分析的依据。

十二、抗生素微生物检定法—管碟法、比浊法

（一）管碟法

抗生素在菌层培养基中扩散时，会形成抗生素浓度由高到低的自然梯度，即扩散中心浓度高而边缘浓度低。因此，当抗生素浓度达到或高于 MIC（最低抑制浓度）时，试验菌就被抑制而不能繁殖，从而呈现透明的抑菌圈。根据扩散定律的推导，抗生素总量的对数值与抑菌圈直径的平方呈线性

关系。

（二）比浊法

比浊法又称浊度测定法。为测量透过悬浮质点介质的光强度来确定悬浮物质浓度的方法，这是一种光散射测量技术。

十三、兽药生物检定法

生物检定法（英文：Bioassay），也称作生物鉴定及生物检验，是用以测定某生物或生物性材料对外来化合物的刺激之反应，借以定性测试该化学药剂是否具有活性，或定量地测定适当的药量。

十四、显微鉴定法、理化鉴定法、薄层色谱鉴别法

（一）显微鉴定法

是利用显微技术对中药进行显微分析，以确定其品种和质量的一种鉴定方法。适用于性状鉴定不易识别的药材，完整的、破碎的或粉末状药材以及含饮片粉末的各种中成药制剂的鉴定。

（二）理化鉴定法

是指借助仪器设备、化学试剂，通过测定商品的物理、化学或物理化学性质来确定商品的化学组成、成分、含量以及化学结构的一类分析方法。

（三）薄层色谱法

是一种吸附薄层色谱分离法，它利用各成分对同一吸附剂吸附能力不同，使在流动相（溶剂）流过固定相（吸附剂）的过程中，连续地产生吸附、解吸附、再吸附、再解吸附，

从而达到各成分的互相分离的目的。