

# 片剂生产工艺总结

---

## 一、湿法制粒

湿法制粒：在原辅料粉末中加入粘合剂或润湿剂先制成软材，过筛而制成湿颗粒，湿颗粒干燥后再经过整粒而得。湿法制成的颗粒具有表面改性较好、外形美观、耐磨性较强、压缩成形性好等优点。

湿法制粒机理：首先是粘合剂中的液体将药物粉末表面润湿，使粉粒间产生粘着力，然后在液体架桥与外加机械力的作用下制成一定形状和大小的颗粒，经干燥后最终以固体桥的形式固结。

湿法制粒主要包括制软材、制湿颗粒、湿颗粒干燥及整粒等过程。

一）、**制软材**：将按处方称配好的原辅料细粉混匀（约三分钟），加入适量的润湿剂或粘合剂混匀即成软材。

湿润剂或粘合剂的选用原则：

（1）粉末细、质地疏松，干燥及粘性较差，在水中溶解度小；选用粘性较强的粘合剂，且粘合剂的用量要多些。

（2）在水中溶解度大，原辅料本身粘性较强；选用润湿剂或粘性较小的粘合剂，且粘合剂的用量相对要少些。

（3）对湿敏感，易水解；不能选用水作为粘合剂的溶剂，选用无水乙醇或其它有机溶媒作粘合剂的溶剂。

（4）对热敏感，易分解；尽量不选用水作为粘合剂的溶剂，选用一定溶度的乙醇作粘合剂的溶剂，以减少颗粒干燥的时间和降低干燥温度。

（5）对湿、热稳定；选用成本较低的水作为粘合剂的溶剂。

制软材应注意的问题：

（1）粘合剂的种类与用量要根据物料的性质而定；

（2）加入粘合剂的浓度与搅拌时间，要根据不同品种灵活掌握；

（3）软材质量。由于原辅料的差异，很难定出统一标准，一般凭经验掌握，用手捏紧能成团块，手指轻压又能散裂得开。

（4）制软材时搅切时间应适度掌握，一般凭经验掌握，用手捏紧能成团块而不粘手，手指轻压又能散裂得开。搅切时间长，粘性过强，制粒困难；搅切时间短，粘性不强，成粒性不好。

二）、**制湿颗粒**：使软材通过 14 目或 16 目筛网而成颗粒。

制湿颗粒时应注意的问题：

（1）如果颗粒由筛孔落下如成长条状时，表明软材过湿，湿合剂或润湿剂过多。相反若软材通过筛孔后呈粉状，表明软材过干，应适当调整。

（2）如果制粒时筛网安装的比较松，滚筒往复转动搅拌揉动时，可增加软材的粘性、制得的湿颗粒粗而紧。反之，制得的颗粒细而松。所以在生产中安装筛网的松紧要适度。

常用设备：摇摆式颗粒机；筛网：不锈钢筛网。

三)、**湿颗粒干燥**：过筛制得的湿颗粒应立即干燥，以免结块或受压变形。

干燥温度：由原料必性质而定，一般为 50-60℃；一些对湿、热稳定的药物，干燥温度可适当增高到 80-100℃。

干燥程度：通过测定含水量进行控制，根据每一个具体品种的不同而保留适当的水分，一般为 3%左右。

**常用的干燥设备：**

循环烘箱：在干燥器内设置多层支架，在支架上放置不锈钢盘，空气经预热器加热后进入干燥室内，以水平方向通过物料表面进行干燥。（可采用不锈钢盘将制好的湿颗粒摊开放置并不时翻动以解决湿颗粒存放结块及变形问题）

特点：设备简单，适应性强，但劳动强度高，干燥速度慢，热量消耗大。

沸腾制粒机：使热空气自下而上通过松散的粒状或粉状物料层形成流化状态而进行干燥，也叫沸腾干燥器。

特点：构造简单，操作方便，颗粒与热气流相对运动激烈，接触面积大，干燥速度快。

四)、**整粒**：湿颗粒干燥后需过筛整粒以将结成块的粒破碎开，以达到片剂的压片要求。

空白颗粒法：对湿、热不稳定而剂量又较小的药物，可将辅粒以及其它对湿热稳定的药物先用湿法制粒，干燥并整粒后，再将不耐湿热的药物与颗粒混合均匀。将仅用辅粒制成干颗粒，再将药物与颗粒混合后（压片或分装）的方法称为空白颗粒法。

**原辅料性质**

### 1、润湿剂和粘合剂

润湿剂（moistening agents）：使物料润湿以产生足够强度的粘性以利于制成颗粒的液体。润湿剂本身无粘性或粘性不强，但可润湿物料并诱发物料本身的粘性，使之能聚结成软材并制成颗粒。如：蒸馏水、乙醇。

粘合剂（adhesives）：能使无粘性或粘性较小的物料聚集粘结成颗粒或压缩成型的具粘性的固体粉末或粘稠液体。如聚维酮（PVP）、羟丙甲纤维素（HPMC）、羧甲纤维素钠（CMC-Na）、糖浆等。

①蒸馏水：水本身无粘性，当物料中含有遇水能产生粘性的成分时，用蒸馏水润湿即可诱发其粘性而制成适宜的颗粒。但用水作润湿剂时，由于物料往往对水的吸收较快，较易发生湿润不均匀的现象，且干燥温度较高，故不耐热、遇水易变质或易溶于水的药物不宜采用。最好采用低浓度的淀粉或乙醇代替，以克服上述不足。

②乙醇：凡药物本身有粘性，但遇水能引起变质或润湿后粘性过强以致制粒困难，湿度不均、使干燥困难或制成的颗粒干后变硬，以及其压制的片剂不易崩解等，可选用适宜浓度的乙醇作润湿剂。乙醇浓度视原辅料的性质和环境温度而定，一般为 30%-70%或更浓。

③聚维酮（PVP）：白色或乳白色粉末，味涩，无毒，熔点较高，对热稳定（150℃变色），化学性质稳定，能溶于水和乙醇成为粘稠胶状液体，为良好的粘合剂。常用 3~5%的乙醇溶液用于对水敏感的原辅料制粒，制成的颗粒可压性好。可用于那些可压性很差的药物，但应注意：这些粘合剂粘性很大，制成的片剂较硬，稍稍过量就会造成片剂的崩解超限。

#### ④羟丙甲纤维素（HPMC）

为白色粉末，无臭无味，对光、热、湿均有相当的稳定性，是一种最为常用的薄膜衣材料，能溶于水及部分极性有机溶剂，在冷水中能溶胀形成粘性溶液。

·制备 HPMC 水溶液时，最好先将 HPMC 加入到总体积 1/5~1/3 的热水（80℃~90℃）中，充分分散与水化，然后在冷却条件下，不断搅拌，加冷水至总体积。

·HPMC 作为粘合剂，常用浓度为 2%-5%。

·HPMC 作为粘合剂的特点是崩解迅速、溶出速率快。

⑤糖浆：蔗糖的水溶液，其粘性较强，适用于质地疏松、弹性较强的植物性原辅料及质地疏松和易失结晶水的化学物质，常用其 50%-70%的水溶液。

#### ⑥羧甲基纤维素钠 CMC-Na

溶于水时，最初粒子表面膨化，然后水分慢慢地渗透到内部而成为透明的溶液，但需要的时间较长，最好在初步膨化和溶胀后加热至 60℃~70℃，可大大加快其溶解过程。常用浓度为 1%-2%。

⑦淀粉浆：俗称淀粉糊，适合作对湿热稳定的药物的粘合剂，一般浓度为 5%-30%，10% 为最常用。

⑧胶浆：常用 10%-20%的明胶溶液和 10%-25%的阿拉伯胶溶液等。适用于容易松散及不能用淀粉浆制粒的药物。

海藻酸钠、PEG、硅酸铝镁也可以作为粘合剂。

## 2、稀释剂与吸收剂

稀释剂和吸收剂统称为填充剂，其作用有：

A、增加片重和体积；

B、减少主药成分的剂量偏差；

C、改善药物的压缩成型性；

D、改善小剂量的流动性；

E、含有较多的挥发油或其他液体成分时，需加入适当的吸收剂将其吸收后再加入其他成分压片。

1)淀粉：廉价、性质稳定，压缩成型性不好，单独用易松片，常与适量糖粉或糊精等合用以增加其粘合性及硬度；

2)糖粉：粘合力强，可增加片剂硬度，使片剂表面光洁美观而不影响崩解度，味甜，可改善口感，但糖粉吸湿性较强，纯度差的糖粉吸湿性更强，多用于口含片，咀嚼片，溶液片等；

3)糊精：溶液具较强的粘性，作稀释剂用时应控制用量，以防止颗粒过硬而造成片面出麻点等现象和影响片剂的崩解。应用于小剂量片剂时常用糊精、淀粉、糖粉适宜比例的混合物作稀释剂；

4)微精纤维素：压缩成型性好，兼有粘合、润滑和崩解的作用；干粘合剂；对药品有交大的容纳量；适于粉末直接压片另外所压片剂有变软和膨大的倾向，不适用于包衣片；

5)甘露醇：适用于咀嚼片的稀释剂。所制片剂表面光滑美观，味佳无沙砾感，甜度相当于糖粉的70%左右，因溶解时吸热，故口腔中溶化有清凉感，但流动性差且价格较贵，常与糖粉配合应用。山梨醇是甘露醇的异构体，吸湿性较强；

6)乳糖：白色结晶性粉末，溶于水，性质稳定，吸水性弱；压缩成型性好，所压制的片剂外观美；重要的优点是所压制的片剂的溶出度好，既适用于湿法压片，也适用于粉末直接压片；

7)预胶化淀粉：具有良好的流动性，可压性和自身润滑性，制成的片剂具有较好的硬度，崩解性好，释药速度快，有利于生物利用度的提高，在粉末直接压片时最为常用；

8)硫酸钙、磷酸轻钙、磷酸钙、氧化镁、碳酸镁、碳酸钙、常用来吸收挥发油、脂肪油。

### 3、润滑剂

硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、滑石粉、微粉硅胶、氢化植物油。

### 4、崩解剂

干燥淀粉、羧甲基淀粉钠、低取代羟丙基纤维素。

## 二、压片

压片过程中可能发生问题的分析及解决方法。

### 1.松片

片剂压成后，硬度不够，表面有麻孔，用手指轻轻加压即碎裂，原因分析及解决方法：

①原辅料粉碎细度不够、纤维性或富有弹性物料或油类成分含量较多而混合不均匀。可将药物粉碎过100目筛、选用黏性较强的黏合剂、适当增加压片机的压力、增加油类药物吸收剂充分混匀等方法加以克服。

②黏合剂或润湿剂用量不足或选择不当，使颗粒质地疏松或颗粒粗细分布不匀，粗粒与细粒分层。可选用适当黏合剂或增加用量、改进制粒工艺、多搅拌软材、混均颗粒等方法加以克服。

③颗粒含水量太少，过分干燥的颗粒具有较大的弹性、含有结晶水的物料在颗粒干燥过程中失去较多的结晶水，使颗粒松脆，容易松裂片。故在制粒时，按不同品种应控制颗粒的含水量。如制成的颗粒太干时，可喷入适量稀乙醇（50%—60%），混匀后压片。

⑤颗粒的流动性差，填入模孔的颗粒不均匀。

⑥有较大块或颗粒、碎片堵塞刮粒器及下料口，影响填充量。

⑦压片机械的因素。压力过小，多冲压片机冲头长短不齐，车速过快或加料斗中颗粒时多时少。可调节压力、检查冲模是否配套完整、调整车速、勤加颗粒使料斗内保持一定的存量等方法克服。

### 2.裂片

片剂受到震动或经放置时，有从腰间裂开的称为腰裂；从顶部裂开的称为顶裂，腰裂和顶裂总称为裂片，原因分析及解决方法：

①物料本身弹性较强、纤维性物料或因含油类成分较多。可加入糖粉以减少纤维弹性，加强黏合作用或增加油类物料的吸收剂，充分混匀后压片。

②黏合剂或润湿剂不当或用量不够，颗粒在压片时粘着力差。

③颗粒太干、含结晶水物料失去过多造成裂片，解决方法与松片相同。

- ④有些结晶型物料，未经过充分的粉碎。可将此类药物充分粉碎后制粒。
- ⑤细粉过多、润滑剂过量引起的裂片，粉末中部分空气不能及时逸出而被压在片剂内，当解除压力后，片剂内部空气膨胀造成裂片，可筛去部分细粉与适当减少润滑剂用量加以克服。
- ⑥压片机压力过大，反弹力大而裂片；车速过快或冲模不符合要求，冲头有长短，中部磨损，其中部大于上下部或冲头向内卷边，均可使片剂顶出时造成裂片。可调节压力与车速，改进冲模配套，及时检查调换。
- ⑦压片室室温低、湿度低，易造成裂片，特别是黏性差的药物容易产生。调节空调系统可以解决。

### 3.粘冲与吊冲

压片时片剂表面细粉被冲头和冲模黏附，致使片面不光、不平有凹痕，刻字冲头更容易发生粘冲现象。吊冲边的边缘粗糙有纹路，原因及解决方法：

- ①颗粒含水量过多、含有引湿性易受潮的物料、操作室温度与湿度过高易产生粘冲。应注意适当干燥、降低操作室温度、湿度，避免引湿性药物受潮等。
- ②润滑剂用量过少或混合不匀、细粉过多。应适当增加润滑剂用量或充分混合，解决粘冲问题。
- ③冲头表面不干净，有防锈油或润滑油、新冲模表面粗糙或刻字太深有棱角。可将冲头擦净、调换不合规格的冲模或用微量液状石蜡擦在刻字冲头表面使字面润滑。此外，如为机械发热而造成粘冲时应检查原因，检修设备。
- ④冲头与冲模配合过紧造成吊冲。应加强冲模配套检查，防止吊冲。

### 4.片重差异超限

指片重差异超过规定的限度，造成原因及解决方法：

- ①颗粒粗细分布不匀，压片时颗粒流速不同，致使填入模孔内的颗粒粗细不均匀，如粗颗粒量多则片轻，细颗粒多则片重。应将颗粒混匀或筛去过多细粉。如不能解决时，则应重新制粒。
- ②如有细粉粘附冲头而造成吊冲时可使片重差异幅度较大，此时下冲转动不灵活，应及时检查，拆下冲模，擦净下冲与模孔即可解决。
- ③颗粒流动性不好，流入模孔的颗粒量时多时少，引起片重差异过大而超限，应重新制粒或加入适宜的助流剂如微粉硅胶等，改善颗粒流动性。
- ④加料斗被堵塞，此种现象常发生于黏性或引湿性较强的药物。应疏通加料斗、保持压片环境干燥，并适当加入助流剂解决。
- ⑤冲头与模孔吻合性不好，例如下冲外周与模孔壁之间漏下较多药粉，致使下冲发生“涩冲”现象，造成物料填充不足，对此应更换冲头、模圈。
- ⑥车速过快，填充量不足。
- ⑦先下冲长短不一，造成填料不一。
- ⑧分配器未安装到位，造成填料不一。

## 三、包衣

包衣过程中可能发生问题的分析及解决方法

- 1、粘片：**主要是由于喷量太快，违反了溶剂蒸发平衡原则而使片相互粘连。出现这种情况，应当降低包衣液喷量，提高热风温度，加快锅的转速等。
- 2、“桔皮”膜：**主要是由于干燥不当，包衣液喷雾压力低而使喷出的液滴受热浓缩程度不均造成衣膜出现波纹。出现这种情况，应立即控制蒸发速率，提高喷雾压力。
- 3、“架桥”：**是指刻字片上的衣膜造成标志模糊。解决的办法是：放慢包衣喷速，降低干燥温度，同时应注意控制好热风温度。
- 4、色斑：**这种情况是由于配包衣液时搅拌不匀或固体状特质细度不够所引起的。解决的办法是：配包衣液时应过胶体磨，充分搅拌均匀。
- 5、药片表面或边缘衣膜出现裂纹、破裂、剥落或者药片边缘磨损：**若是包衣液固含量选择不当、包衣机转速过快、喷量太小引起的，则应选择适当的包衣液固含量，适当调节转速及喷量的大小；若是片心硬度太差所引起，则应改进片心的配方及工艺。
- 6、衣膜出现“喷霜”：**这种情况是由于热风湿度过高、喷程过长、雾化效果差引起的。此时应当降低温度，缩短喷程，提高雾化效果。
- 7、药片间有色差：**这种情况是由于喷液时喷射的扇面不均或包衣液固含量过度或者包衣机转速慢所引起的。此时，应调节好喷枪喷射的角度，降低包衣液的固含量，适当提高包衣机的转速。
- 8、衣膜表面有针孔：**这种情况是由于配制包衣液时卷入过多空气而引起的。因而在配液时应避免卷入过多的空气。

本文来源：[蒲公英](#)