

【温故知新】固体制剂生产工艺

药物一致性评价 3天前

常规口服固体制剂的生产过程

CFD 制剂哥 GMP

- 散剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、滴丸剂、膜剂等属于常用的**固体制剂**
- 固体制剂的共性：
 - (1) 物理、化学稳定性比液体制剂好，
生产制造 成本较低，服用与携带方便；
 - (2) 药物在体内首先溶解后才能透过生理膜，被吸收入血。



固体制剂的体内吸收途径

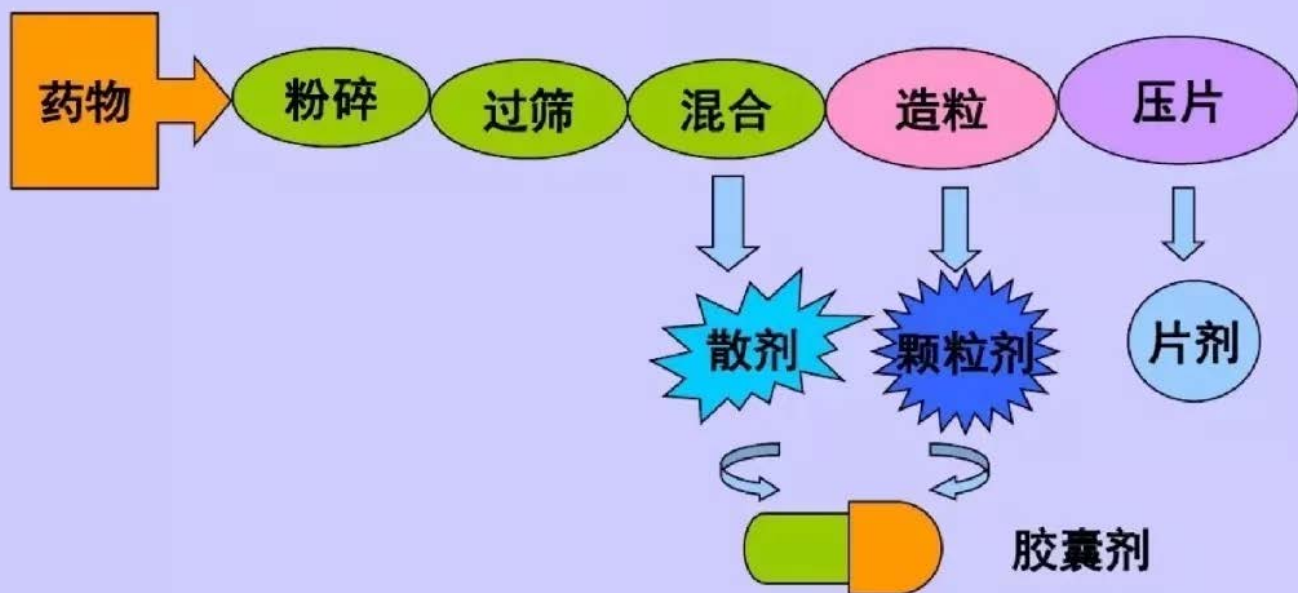


不同剂型在体内的吸收路径

剂型	崩解或分散	溶解过程	吸收
片剂	+	+	+
胶囊剂	+	+	+
颗粒剂	-	+	+
散剂	-	+	+
混悬剂	-	+	+
溶液剂	-	-	+

CFD 制伟哥 GMP

固体剂型的制备工艺流程图



CFL 刘伟哥 GMP

改善药物溶出速度的措施：

- (1) 增大药物的溶出面积（粉碎，崩解）
- (2) 增大溶解速度常数（加强搅拌）
- (3) 提高药物的溶解度（提高温度，改变晶型，制成固体分散物等）

粉碎技术、药物的固体分散技术、药物的包合技术等可以有效地提高药物的溶解度或溶出表面积。

CFL 刘伟哥 GMP

口服制剂吸收的快慢顺序：

溶液剂 > 混悬剂 > 散剂 > 颗粒剂 >
胶囊剂 > 片剂 > 丸剂

CFL 制剂部 GMP

散 剂

• 一、概述

- 散剂（Powders）系指一种或数种药物均匀混合而制成的粉末状制剂，可外用也可内服。
- 其分类有如下三种方法：
 - ①按组成药味多少来分类，可分为单散剂与复散剂；
 - ②按剂量情况来分类，可分为分剂量散与不分剂量散；
 - ③按用途来分类，可分为溶液散、煮散、吹散、内服散、外用散等。

CFL 制剂部 GMP

散剂



CFL 制剂部 GMP

散剂具有以下一些特点：

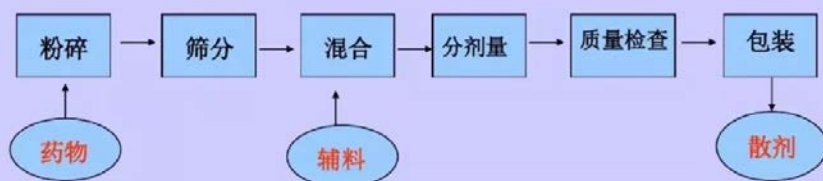
- ①粉碎程度大，比表面积大、易于分散、起效快；
- ②外用覆盖面积大，可以同时发挥保护和收敛等作用；
- ③贮存、运输、携带比较方便；
- ④制备工艺简单，剂量易于控制，便于婴幼儿服用。

飞散性、附着性、团聚性、吸湿性

CFL 制剂部 GMP

二、散剂的制备

散剂制备的工艺流程



CFL 制剂部 GMP

散剂的制备

（一）粉碎与过筛

- 固体药物的粉碎是将大块物料借助机械力破碎成适宜大小的颗粒或细粉的操作。

CFL 制剂部 GMP

粉碎

粉碎操作的意义：

- 有利于提高难溶性药物的溶出速度以及生物利用度；
- 有利于各成分的混合均匀；
- 有利于提高固体药物在液体、半固体、气体中的分散度；
- 有助于从天然药物中提取有效成分等。

CFL 制药 GMP

粉碎机

粉碎机类型	粉碎作用力	粉碎后粒度(μm)	适应物料
球磨机	磨碎、冲击	20~200	可研磨性材料
滚压机	压缩、剪切	20~200	软性粉体
冲击式粉碎机	冲击	4~325	大部分医药品
胶体磨	磨碎	20~200	软性纤维状
气流粉碎机	撞击、研磨	1~30	中硬度物质

CFL 制药 GMP

筛分

- **筛分法 (sieving method)** 是借助筛网孔径大小将物料进行分离的方法。

筛分的目的是为了获得较均匀的粒子群



CFL 制药 GMP

（二）混合

- **混合（mixing）** 将两种以上组分的物质均匀混合的操作统称为混合。混合操作以含量的均匀一致为目的，是保证制剂产品质量的重要措施之一。



混合方式

- 实验室的混合方式：**搅拌、研磨、过筛**。
- 大批量生产时的混合方式：**搅拌和容器旋转方式**。



（三）分剂量

- **分剂量**是将混合均匀的物料，按剂量要求分装的过程。
- 常用的方法：目测法、重量法、容量法。



（四）包装贮存

散剂包装与储存的重点在于**防潮**，散剂的吸湿特性及防止吸湿措施成为控制散剂质量的重要内容。

包装材料：纸、塑料袋、玻璃瓶

包装方法：

储存：密封储存

CFL 药师 GMP

三、散剂的质量检查

1) 均匀度 取供试品适量置光滑纸上平铺约 5cm^2 ，将其表面压平，在亮处观察，应呈现均匀色泽，无花纹、色斑。

2) 水分 取供试品照水分测定法测定，除另有规定外，不得超过**9.0%**。

3) 装量差异 单剂量、一日剂量包装的散剂，装量差异限度应符合规定。

此外，还应按《中国药典》附录中的“微生物限度检查法”作**卫生学检查**，并应符合有关规

散剂装量差异限定要求

标示装量 (g)	装量差异限度 (%)
0.1 或 0.1 以下	± 15.0
0.1 以上至 0.5	± 10.0
0.5 以上至 1.5	± 8.0
1.5 以上至 6	± 7.0
6 以上	± 5.0

CFL 药师 GMP

散剂的质量检查

4) 吸湿性 散剂的比表面积较大，有较大的吸湿性和风化性，严重影响散剂的质量以及用药的安全性。因此，散剂的吸湿特性及防止吸湿措施成为控制散剂质量的重要内容。

临界相对湿度 (critical relative humidity, CRH) 是水溶性药物的特征参数。空气的相对湿度高于物料的临界相对湿度时极易吸潮。几种水溶性药物混合后，混合物的CRH约等于各组分CRH的乘积，因此，这类药物混合或保存必须在低于混合物CRH的环境下进行才能有效地防止吸潮。

CFL 药师 GMP

四、各种类型散剂的配制

- 1、普通固体药物散剂
- 2、含小剂量药物的散剂
- 3、含浸膏的散剂
- 4、含共熔成分的散剂
- 5、中药散剂

CFL 制剂 GMP

痱子粉的制备

• 痱子粉



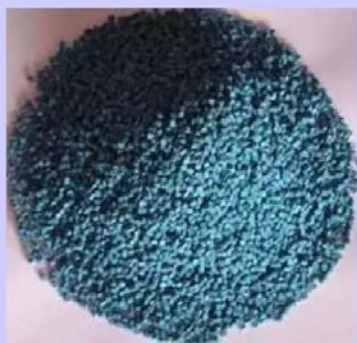
CFL 制剂 GMP

颗粒剂

- **颗粒剂 (Granules)** 是将药物与适宜的辅料配合而制成的颗粒状制剂。一般按其在水中的溶解度分为可溶性颗粒剂、混悬型颗粒剂和泡腾性颗粒剂。
- 颗粒剂是可以直接吞服，也可以冲入水中饮入，应用和携带比较方便，溶出和吸收速度较快。

CFL 制剂 GMP

颗粒剂



CFL 中国药典 GMP

颗粒剂的特点

- (1) 飞散性、附着性、团聚性、吸湿性等均较少；
- (2) 服用方便，可根据需要制成色、香、味具全的颗粒剂；
- (3) 可对颗粒剂进行包衣，使颗粒剂具有防潮性、缓释性或肠溶性等，但必须保证包衣的均匀性；
- (4) 多种颗粒混合时易发生离析现象，从而导致剂量不准确。

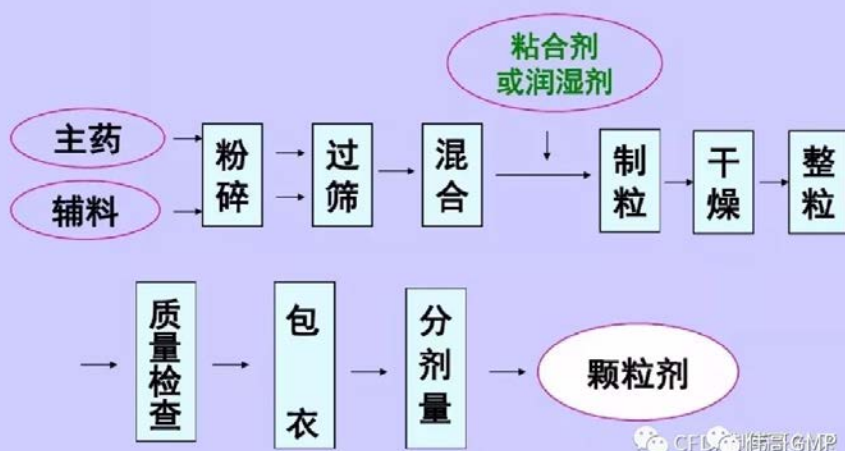
CFL 中国药典 GMP

颗粒剂的制备

- 颗粒剂的制备工艺与片剂的制备工艺相似，但不需压成片子，而是将制得的颗粒直接装入袋中。
 - ①制软材
 - ②制湿颗粒（流化制粒）
 - ③湿颗粒的干燥
 - ④整粒与分级
 - ⑤包衣、质量检查

CFL 中国药典 GMP

颗粒剂的制备技术—工艺流程



制粒常用辅料



填充剂---包括**稀释剂**（增加片剂的重量和体积）
与**吸收剂**（主要作用是吸收处方中的液体）

常用填充剂

- 淀粉
- 糊精
- 糖粉
- 乳糖
- 甘露醇与山梨醇（咀嚼片）
- 微晶纤维素（MCC）
- 预胶化淀粉（可压性淀粉）
- 无机盐：硫酸钙、药用碳酸钙等（吸收剂）

制粒常用辅料——润湿剂

润湿剂的作用

是一类本身没粘性的液体，其作用是湿润片剂物料并诱发物料的粘性

润湿剂的种类

- 蒸馏水
- 乙醇

CFL 制药GMP

制粒常用辅料——粘合剂

粘合剂的作用

是一类本身有粘性的固体或液体物质，其作用是增加物料的粘性

粘合剂的种类

淀粉浆、糖粉与糖浆、糊精、纤维素衍生物、高分子聚合物、胶浆、微晶纤维素

CFL 制药GMP

制粒方法

湿法制粒

干法制粒

CFL 制药GMP

湿法制粒的方法

1、挤压过筛制粒

• 流程:



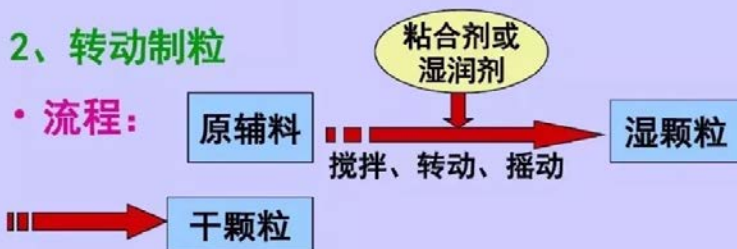
- **制粒设备:** 槽式混合机、摇摆式颗粒机、旋转挤压式制粒机、螺旋机压式制粒机

CFL 制药 GMP

湿法制粒的方法

2、转动制粒

• 流程:



- **制粒设备:** 圆筒旋转制粒机、倾斜转动制粒、糖衣锅、离心制粒机等

CFL 制药 GMP

湿法制粒的方法

3、高速制粒

• 流程:



- **制粒设备:** 高速搅拌制粒机

CFL 制药 GMP

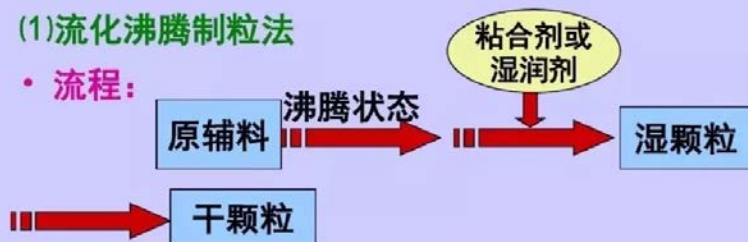
湿法制粒的方法

是指混合、制粒、干燥在同一设备中

进行

(1)流化沸腾制粒法

• 流程:



• 设备: 流化沸腾制粒机

CFL 制药 GMP

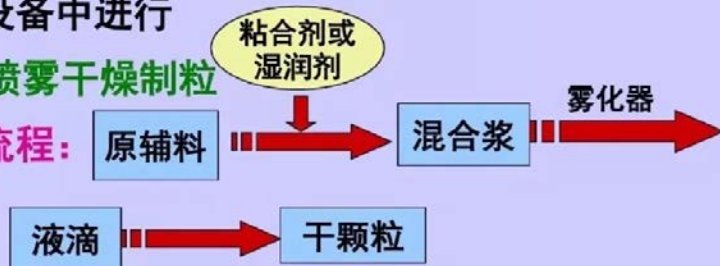
湿法制粒的方法

是指混合、制粒、干燥在同一

设备中进行

(2)喷雾干燥制粒

• 流程:



• 设备: 喷雾干燥器

CFL 制药 GMP

湿法制粒的方法

• 目的

• 设备

是使混合、捏合、制粒、干燥的多个单元操作在同一台机器内完成

- 搅拌流化制粒机
- 转动流化制粒机
- 搅拌转动流化制粒机

CFL 制药 GMP

干法制粒

工艺流程

物料→压成薄片或大片→粉碎成小颗粒

制备方法

(1)滚压法

(2)重压法

CFL 制药 GMP

颗粒剂的质量检查

- ①**外观**：颗粒应干燥、均匀、色泽一致，无吸潮、软化、结块、潮解等现象。
- ②**粒度**：除另有规定外，一般取单剂量包装的颗粒剂5包或多剂量包装颗粒剂1包，称重，置药筛内轻轻筛动3分钟，不能通过1号筛和能通过5号筛的颗粒和粉末总和不得过15%。
- ③**干燥失重**：取供试品照药典法测定，除另有规定外，不得超过2.0%。

CFL 制药 GMP

颗粒剂的质量检查

- ④**溶化性**：取供试颗粒剂10g，加热水200ml，搅拌5分钟，可溶性颗粒应全部溶化或可允许有轻微混浊，但不得有焦屑等异物。混悬型颗粒剂应能混悬均匀，泡腾性颗粒剂应立即产生二氧化碳气体，并呈泡腾状。
- ⑤**装量差异**：单剂量包装的颗粒剂，其装量差异限度应符合下表的规定。

CFL 制药 GMP

颗粒剂的质量检查

表 3-4 颗粒剂装量差异限度要求

标示装量 (g)	装量差异限度 (%)
1.0 或 1.0 以下	± 10.0
1.0 以上至 1.5	± 8.0
1.5 以上至 6	± 7.0
6 以上	± 5.0

CFL 药师 GMP

片剂

- 定义：将药材提取物、药材提取物加药材细粉或药材细粉与适宜辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状的制剂。

CFL 药师 GMP

片剂

- 种类：普通压制片、包衣片、糖衣片、薄膜衣片、肠溶衣片、泡腾片、咀嚼片、多层片、分散片、舌下片、口含片、植入片、溶液片、缓释片
- 中药片剂系指药材细粉或药材提取物加药材细粉或辅料压制而成的片状或异形片状的制剂。分为药材原粉片和浸膏（半浸膏）片等。

CFL 药师 GMP

片剂



CFL 制药 GMP

片剂的生产方法

- 粉末压片法
- 颗粒压片法

制粒

- 干法制粒
- 湿法制粒
- 一步制粒

包衣

- 糖衣
- 薄膜包衣

包装

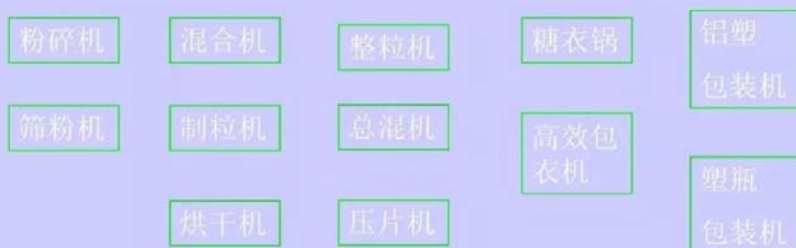
- 瓶装（主要是塑料瓶）
- 双铝
- 铝塑

CFL 制药 GMP

片剂生产工艺及设备

片剂生产工艺各工序设备

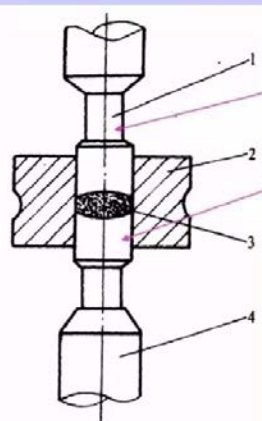
称配工序 → 制粒工序 → 压片工序 → 包衣工序 → 内包工序



CFL 制药 GMP

压片机

单冲压片机 } 单向压片、仅上冲
花篮式压片机 } 加压、下冲不动



上冲

下冲

旋转式压片机

高速旋转式压片机

异形压片机



多冲双向压片

CFL 制药 GMP

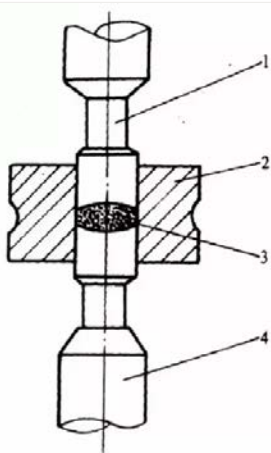
压片机基本结构

由冲模、加料、填充、压制、出片等装置组成。

(1) 冲模

由上、下冲头和中模等组成

冲头和模孔形状可以是图形，也可以是三角形等异形形状。



1. 上冲；2. 中模；
3. 颗粒；4. 下冲

CFL 制药 GMP

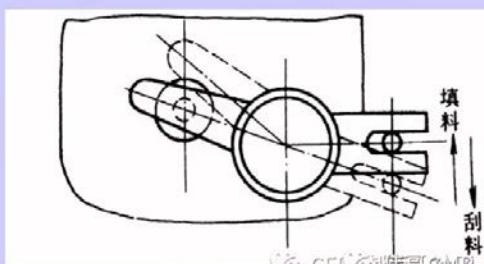
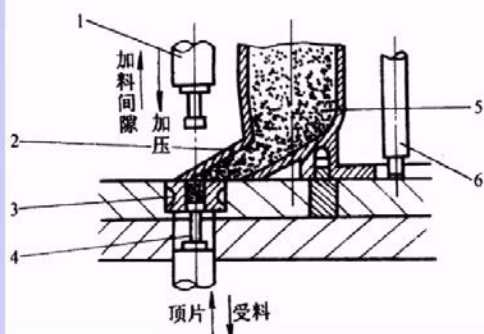
(2) 加料

靴形加料器

:

1. 上冲； 2. 加料器
3. 中模； 4. 下冲；
5. 颗粒； 6. 拨杆；

用于单冲或花篮式压片机中，加料器作填充和刮料运动，而模孔静止待料。



CFL 制药 GMP

(3) 填充

- 通过调节下冲头的位置改变模孔的容积来控制填入颗粒的量。

单冲压片机：

直接调节螺母使冲杆升上或降下改变模孔的容积。

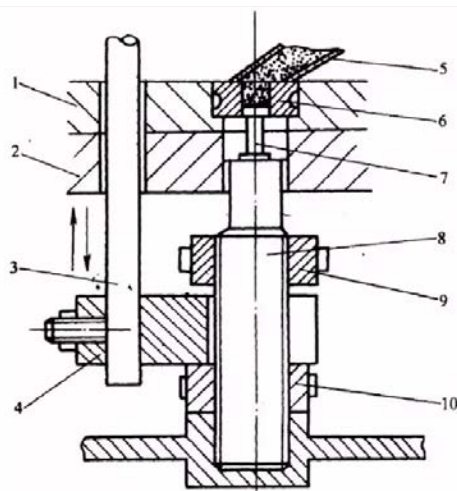


图9-23 单冲压片机填充装置

1. 中模台板；2. 机身板；3. 连杆；4. 升降叉；5. 加料器；
6. 中模；7. 下冲；8. 下冲芯子；9. 出片调节螺母；10. 充模调节轮

(4) 加压

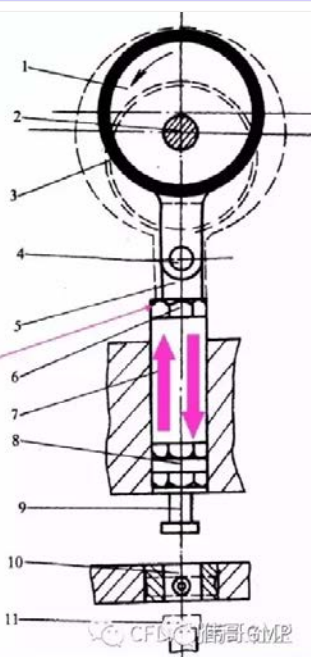
利用上下冲相对位置机压于定量颗粒，使其受压成一定厚度和硬度的片状形态。

分为曲柄冲击式和定位压轮式两种。

单冲压片机加压机机构

1. 偏心轮；2. 旋转轴；3. 外套；
4. 连接销；5. 调节螺杆；6. 紧固螺母；
7. 上冲芯子；8. 螺母；9. 上冲；
10. 中模；11. 下冲

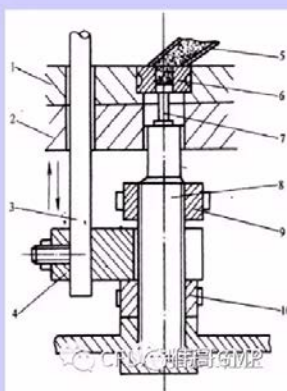
旋松紧固螺旋调节上冲芯子，
右旋压力减小、片子硬度减小
左旋压力加大、片子硬度增加



(5) 出片

- 出片机构的主要作用是将中模孔内压制成型的片剂推出。
- 这一机构无论是何种压片机，其方法都是使下冲升高并能将片剂顶出中模为止。

在单冲压片机中可调节螺母9，
使下冲端口上升最高时与中模对平为止。



质量检查

- 质量应符合：①硬度适中；②色泽均匀，外观光洁；③符合重量差异的要求，含量准确；④符合崩解度或溶出度的要求；⑤小剂量的药物或作用比较剧烈的药物，应符合含量均匀度的要求；⑥符合有关卫生学的要求。
- 不合质量的废片应除去。

CFL 制剂部 GMP

丸剂

- 定义：将药材细粉或药材提取物加适宜的黏合剂或其他辅料制成球形或类球形制剂的统称。分蜜丸、水丸、水蜜丸、糊丸、浓缩丸、蜡丸和微丸等。
- 辅料：润湿剂、黏合剂和吸收剂。

CFL 制剂部 GMP

丸剂



CFL 制剂部 GMP

丸剂：药物与适宜的辅料均匀混合，以适当方法制成的球状或类球状固体制剂。

- 滴丸
- 糖丸
- 小丸

固体或液体药物与适宜的**基质**加热熔融后溶解、乳化或混悬于基质中，再滴入不相混溶、互不作用的冷凝液中，由于表面张力的作用使液滴收缩成球状而制成的制剂。

CFL 药师 GMP

■ 中药丸剂的制备

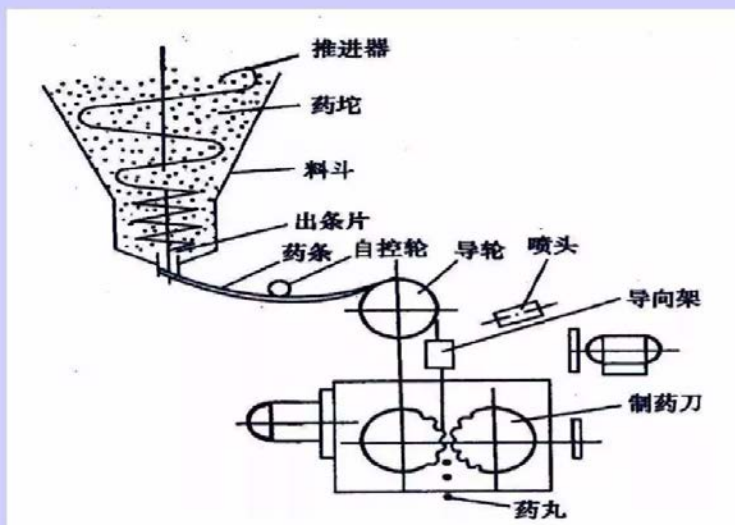
◆ 塑制法的工艺流程：

药材粉末+辅料→制丸块（和药）→制丸条
→分割及搓圆→质量检查→包装

◆ 泛制法的工艺流程：

药材粉末+辅料→起模→成型→盖面→干燥
→选丸→包衣→质量检查→包装

CFL 药师 GMP



中药自动制丸机示意图

CFL 药师 GMP

■ 中药丸剂的质量检查

- ◆ 水分
- ◆ 重量差异
- ◆ 溶散时限

CFL 药师哥 GMP

滴 丸

一、概 述

➤ 常用基质

- 水溶性基质：聚乙二醇类、聚氧乙烯单硬脂酸酯、硬脂酸钠、泊洛沙姆等；
- 非水溶性基质：硬脂酸、单硬脂酸甘油酯、氢化植物油、十八醇等。

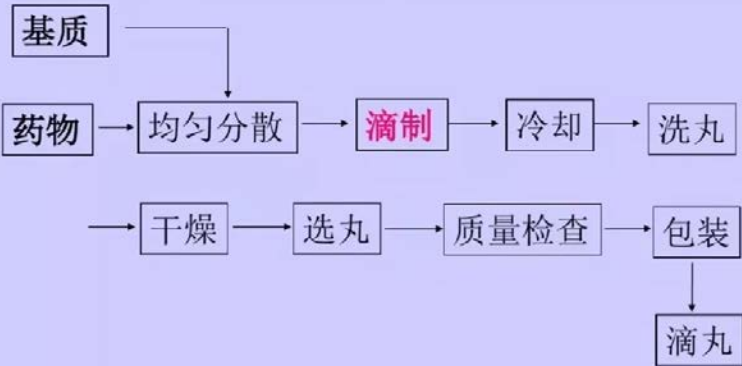
CFL 药师哥 GMP

➤ 冷凝液

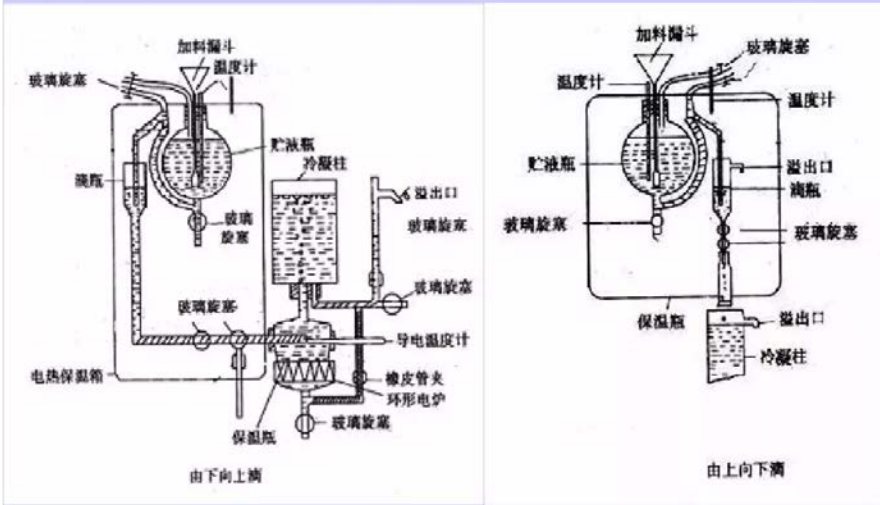
- 水溶性冷凝液：水及不同浓度乙醇，适用于非水溶性基质滴丸；
- 非水溶性冷凝液：液状石蜡、二甲基硅油、植物油、汽油或其混合物等，适用于水溶性基质滴丸。

CFL 药师哥 GMP

二、滴丸剂的制备方法



CFL 制药部 GMP



滴丸机示意图

CFL 制药部 GMP

三、滴丸的质量检查

- 外观 要求大小均匀，色泽一致，无黏连现象，表面无黏附的冷凝液。
- 重量差异

滴丸剂的平均重量	重量差异限度
0.03g 以下或 0.03g	±15%
0.03g 以上或 0.30g	±10%
0.30g 以上	
- 溶散时限

图 滴丸剂重量差异限度

CFL 制药部 GMP

胶囊剂

• 一、概述

• 1、定义

胶囊剂(capsules)系指药物装于空心硬质胶囊中或密封于弹性软质胶囊中而制成的固体制剂。

CFL 药师 GMP

胶囊剂



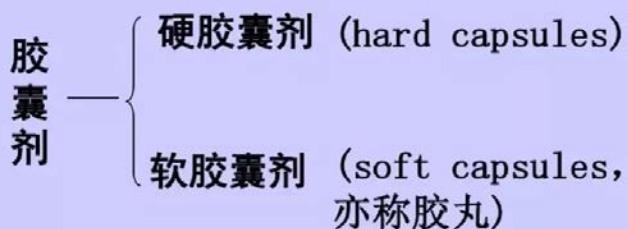
CFL 药师 GMP

2. 胶囊剂的特点：

- (1) 能掩盖药物的不良嗅味、提高药物稳定性；
- (2) 药物在体内起效快；
- (3) 液体药物的固体剂型化；
- (4) 可延缓药物的释放和定位释药。

CFL 药师 GMP

胶囊剂的分类



CFL 制剂部 GMP

胶囊剂分类：

(1) **硬胶囊剂**：系将一定量药物及适当的辅料（也可不加辅料）制成均匀的粉末或颗粒，填装于空心硬胶囊中制成。硬胶囊呈圆筒形，由上下配套的两节紧密套合而成，其大小用号码表示，可根据药物剂量的大小而选用。

(2) **软胶囊剂**：系将一定量的药物（或药材提取物）溶于适当液体辅料中，然后封闭于软胶囊中而成的一种圆形或椭圆形制剂。但因制备方法不同，软胶囊剂又可分两种：用压制法制成的，中间往往有压缝，故称**有缝胶丸**；用滴制法制成的，呈圆球形而无缝，则称**无缝胶丸**。

CFL 制剂部 GMP

胶囊剂分类：

另外，还有根据用途命名：例如**肠溶胶囊剂** (enteric capsules)、**结肠靶向胶囊剂** (colon-targeted capsules)等。

胶囊剂主要供口服，但近年来也有用于直肠等腔道给药的，用法类似于栓剂。

CFL 制剂部 GMP

二、硬胶囊剂的制备

- 硬胶囊剂的制备一般分空胶囊的制备和填充物料的制备、填充、封口等工艺过程。

1.空胶囊的制备

(1)空胶囊的组成

- 明胶是空胶囊的主要成囊材料，是由骨、皮水解而制得的。
- 由酸水解制得的明胶称为A型明胶，等电点pH7~9；
- 由碱水解制得的明胶称为B型明胶，等电点pH4.7~5.2。

CFL 制剂 GMP

空胶囊制备时常需加入的辅料：

增塑剂（增加韧性与可塑性）
增稠剂（减少流动性）
遮光剂（适用于光敏感性药物）
着色剂（为了美观和便于识别）
防腐剂（为了防止霉变）

以上组分并不是任一种空胶囊都必须具备，而应根据具体情况加以选择。

CFL 制剂 GMP

空胶囊制备工艺

- 溶胶→蘸胶(制胚)→干燥→拔壳→切割→整理
- 生产环境应达10000级，温度10~25℃，RH35%~45%。

CFL 制剂 GMP

(3) 空胶囊的规格与质量

空胶囊的规格由大到小分为000、00、0、1、2、3、4、5号共8种，一般常用的是0~5号。

空胶囊的号数与容积

空胶囊号数	0	1	2	3	4	5
容积 (ml)	0.68	0.55	0.40	0.30	0.25	0.15

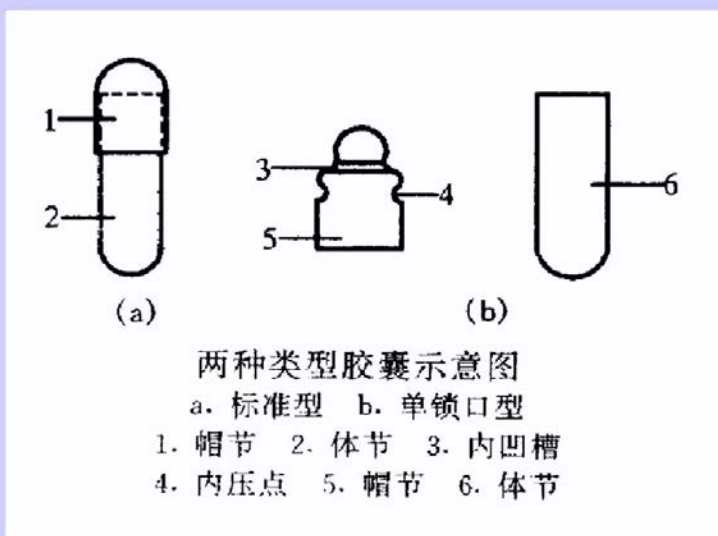
CFL 中国药典 GMP

(二) 药物料填充与封口

1、胶囊规格的选择

空胶囊的选用 空胶囊分普通胶囊和锁口胶囊(分单锁口和双锁口两种)，目前多使用锁口式胶囊密闭性好，不必封口。

CFL 中国药典 GMP



CFL 中国药典 GMP

2. 药物的填充

①若纯药物粉碎至适宜粒度就能满足硬胶囊剂的填充要求，即可直接填充。

②若由于药物流动性差等方面原因，则需加一定的稀释剂、润滑剂用等辅料

3. 封口

CFL 制剂部 GMP

三、软胶囊的制备

- 软胶囊的囊壳是由明胶、增塑剂、水三者所构成的，其重量比例通常是，干明胶：干增塑剂：水=1：0.4~0.6：1（常用的增塑剂有甘油、山梨醇或二者的混合物）。
- 软胶囊的囊壁具有可塑性与弹性是软胶囊剂的特点，也是该剂型成立的基础

CFL 制剂部 GMP

所包药物与附加剂对软胶囊剂质量的影响

- 由于软质囊材以明胶为主，因此对蛋白质性质无影响的药物和附加剂均可填充，如各种油类和液体药物、药物溶液、混悬液和固体物。
- **注意：**液体药物若含水5%或为水溶性、挥发性、小分子有机物，如乙醇、酮、酸、酯等，能使囊材软化或溶解；醛可使明胶变性，因此，均不宜制成软胶囊。
- 液态药物pH以2.5~7.5为宜，否则易使明胶水解或变性，导致泄漏或影响崩解和溶出，可选用磷酸盐、乳酸盐等缓冲液调整。

CFL 制剂部 GMP

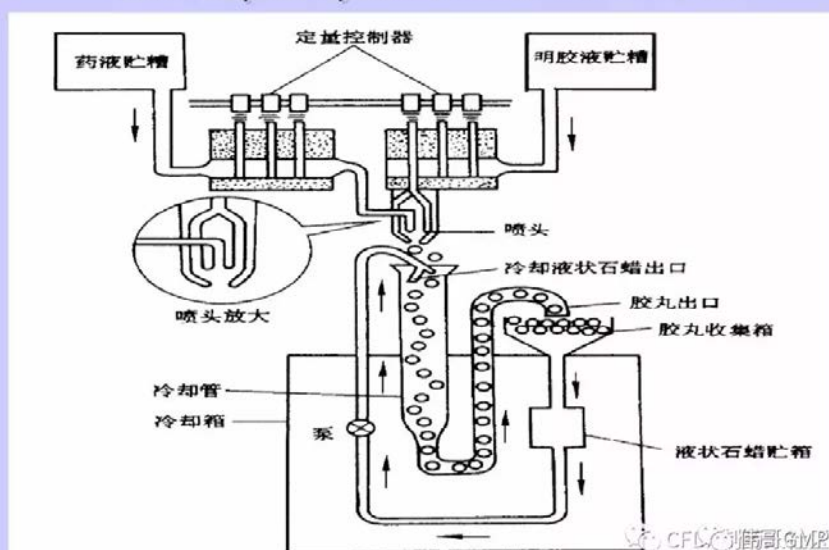
软胶囊剂的制备方法

- 常用滴制法和压制法制备软胶囊

- (1)滴制法：滴制法由具双层滴头的滴丸机完成。
滴制时，胶液、药液的温度、滴头的大小、滴制速度、冷却液的温度等因素均会影响软胶囊的质量。
- (2)压制法：目前生产上主要采用旋转模压法。

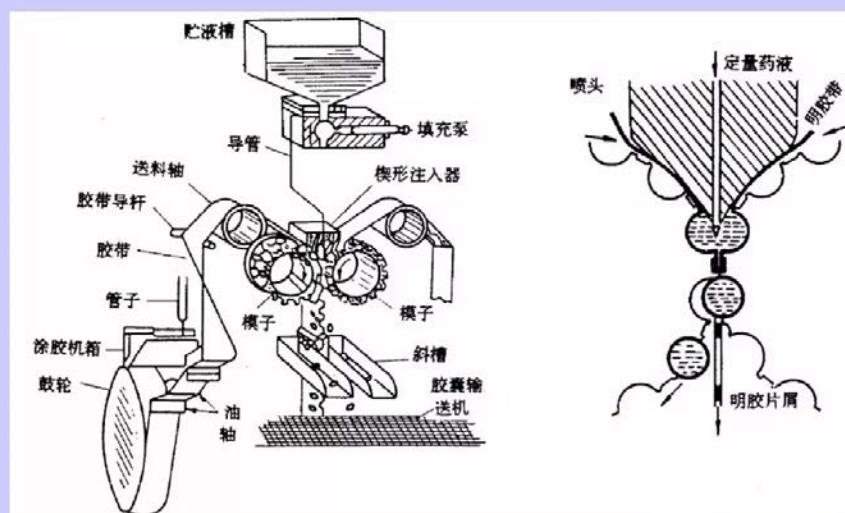
CFL 中国药典 GMP

软胶囊(胶丸)滴制法生产过程示意



CFL 中国药典 GMP

自动旋转轧囊机旋转模压示意图



CFL 中国药典 GMP

四、肠胶囊剂的制备

- 肠溶胶囊制备有两种方法：
- 一种方法是明胶与甲醛作用生成甲醛明胶，但此种处理法受甲醛浓度、处理时间、成品贮存时间等因素的影响较大，使其肠溶性极不稳定。
- 另一种方法是在明胶壳表面包被肠溶衣料，其肠溶性较稳定。



五、胶囊剂的质量检查与包装贮存

(一) 质量检查

- 胶囊剂的质量应符合药典“制剂通则”项下对胶囊剂的要求：
 1. **外观** 胶囊外观应整洁，不得有粘结、变形或破裂现象，并应无异臭。硬胶囊剂的内容物应干燥、松紧适度、混合均匀。
 2. **水分** 硬胶囊剂内容物的水分，除另有规定外，不得超出9.0%。



(一) 质量检查

3. 装量差异 每粒装量与平均装量相比较，超出装量差异限度的不得多于2粒，并不得有一粒超出限度一倍(平均装量为0.3g以下，装量差异限度为 $\pm 10.0\%$ ；0.3g或0.3g以上，装量差异限度为 $\pm 7.5\%$)。

4. 崩解度与溶出度 胶囊剂作为一种固体制剂，通常应作崩解度、溶出度或释放度检查，除另有规定外，应符合规定。凡规定检查溶出度或释放度的胶囊不再检查崩解度。



(二) 包装与储存

由胶囊剂的囊材性质所决定，包装材料与储存环境如湿度、温度和贮藏时间对胶囊剂的质量都有明显的影响。

一般应选用密闭性能良好的玻璃容器、透湿系数小的塑料容器和泡罩式包装，在小于25℃、相对湿度不超过45%的干燥阴凉处，密闭贮藏。

