

23104

片剂制造

上海科发药厂 编著

78533

化学工业出版社

片劑製造

上海第四制葯廠 編著

序 言

片剂系我国制药工业历史中生产最早的剂型之一。全国解放以后，制药工业得到了很大的发展，在“原料为主，制剂为辅”方针指导下，于原料药品发展的同时，制剂不论在剂型、品种、产品、产量以及生产方法、生产设备亦均有了相当的发展。片剂的发展除了产品产量以外，突出的表现在生产设备与生产方法方面。解放前所使用的生产设备大多为落后而陈旧的单冲式压片机，即使这样的设备旧中国也不能自己制造。解放后在党的正确领导下，制造了我国自己的生产设备：多冲的旋转式压片机，摇摆式颗粒机，混和机，磨粉机等，目前全国各地药厂多数均用我国自造的生产设备按装起来了。生产方法方面，改变了过去不符合我国情况的生搬硬套外国的方法，而创造了符合我国情况的自创的方法，主要表现在辅料的选用与处方的拟定上，例如过去的填充剂和粘合剂是用我国产量很小或我国自己不出产的乳糖，阿拉伯胶与西黄蓍胶等，现在我们根本就不使用这些东西，并且在质量上大有提高。

尽管我国生产工人与工程技术人员在片剂制造上创造了许多成绩，但是还缺乏文字的总结。我厂为了总结数年来片剂生产中的点滴经验，以工人、工程师和技术员三结合的方法编写了此书，本书很大部分是工人同志自己起稿的，因此，本书除一定的理论叙述外，更多地介绍实际生产的操作经验。

为详细和具体例如在压片、制粒、包衣和包装等操作应予注意之点和操作条件均分别于45个产品中作了介绍。几种不好压制或容易发生质量问题的产品，如阿司匹林久置析出水杨酸；维生素C久置变黄；干酵母松片，奎宁糖衣片与硫酸亚铁糖衣片龟裂等，其解决方法均在处方与制造方法中详细地作了叙述。

为了保证设备正常的运转，设备的维护与保养在本书中也作了详细介绍。

长期生产实践中創造和改进原来的生产设备，如：为了避免产生污粒，把搖摆式顆粒机的搖摆軸由平面改为凹凸槽；为消除木屑或金属屑的产生，又将烘顆粒篩盘与滑道改为竹制，此外，工人同志自己創造的如数片用的多划板，彈簧数片板，軋鋁盖用的自动軋盖机，与压軟木塞用的压塞机等都作了介紹。

本書系根据我厂的生产經驗和条件編写的，因此难免发生片面性和局限性，例如在处方上与生产方法方面有些地方与“針、片剂交流”一書亦不一致，又如在生产条件上有些品种強調了相对湿度，降低湿度的办法又系采用冷冻机，这些問題并不适用于气候条件不同的地区，仅供参考。

最后由于我厂沒有編写書籍的經驗，在片剂制造上經驗也有限，因此錯誤或不合适的地方必然不少，請兄弟厂、学校和同行业工作者批評指正。

編 者 1959.10.1.

目 录

第一篇 緒論

第一章 片剂生产的发展簡史	11
第二章 片剂生产的工艺流程	12
第三章 片剂車間概況	13
第四章 安全防护与通风设备	14
第五章 展望	15

第二篇 輔料的选择和应用

第一章 概述	18
第一节 輔料的定义及分类	18
一、填充剂	18
二、吸收剂	18
三、粘合剂	18
四、崩解剂	18
五、潤滑剂	19
六、着色矫味剂	19
第二节 輔料选用的原則	19
第二章 常用輔料的品种及选择	20
第一节 填充剂	20
一、乳糖	20
二、淀粉	21
三、糊精	22
四、糖粉	22
五、碳酸鈣	23
六、其他	23
第二节 吸收剂	24
一、碳酸鎂	24
二、氧化鎂	24
三、磷酸氫鈣	24
四、白陶土	24
五、其他	25
第三节 粘合剂	25
一、糊精	25
二、阿拉伯胶	25
三、糖粉及糖浆	25
四、水	25

五、乙醇	26
六、淀粉浆	27
七、其他	28
第四节 崩解剂	28
一、淀粉	28
二、沸騰性崩解剂	29
三、其他	29
第五节 潤滑剂	30
一、硼酸	30
二、液状石蜡	30
三、滑石粉	30
四、硬脂酸鈉	31
五、其他	31
第六节 着色矫味剂	32
一、着色剂	32
二、矫味剂	32

第三篇 制粒

第一章 概述	33
第一节 制粒的原因	33
第二节 制粒的方法	33
一、湿制顆粒法	33
二、干制顆粒法	34
第二章 制粒的主要机械設備	34
第一节 磨粉机	34
一、錘式磨粉机	34
二、万能式磨粉机	35
三、球磨机	35
第二节 篩粉机	37
第三节 混和机	38
一、橫臥螺旋帶式混和机	38
二、双軸混和机	39
三、多角形于顆粒混和机	39
第四节 制粒机	40
一、旋轉式制粒机	40
二、搖擺式制粒机	41
第五节 干燥設備	42
一、干燥設備的种类	42

二、常用的干燥设备	43
第六节 磨粒机	47
第三章 制粒的操作	48
第一节 湿制颗粒的步骤与操作	48
一、原料的验收与处理	48
二、配料与混和	48
三、加湿润剂制软材	50
四、制湿粒	51
五、湿粒的干燥(烘粒)	55
六、干颗粒的过筛与加润滑剂等	55
第二节 干制颗粒的步骤与操作	63
一、直接筛选法	58
二、重压法	59
三、干制颗粒法的优缺点	59

第四篇 压片

第一章 压片机及附件	61
第一节 单冲压片机	61
第二节 花篮式压片机	63
第三节 旋转式压片机	63
一、动力部分	63
二、压片部分	64
三、加粒部分	64
四、片重调节部分	64
五、压力部分	65
六、吸尘装置	65
七、冲模的规格检查与保管	65
第二章 压片	67
第一节 压片的基本操作	67
一、清洁	67
二、检查	67
三、装模圈	67
四、装下冲	67
五、装上冲	68
六、装刮粉斗与加料斗	68
七、机器加油	68
八、压片	68
第二节 压片时的注意事项	69

第三节 压片过程中可能遇到的问题	70
一、裂片	70
二、松片	71
三、粘冲模	72
四、不易崩散	72
五、片子叠压	73
六、片重差异	73
七、变色和斑点	73
第四节 层压压片机	74
一、构造	74
二、使用时的注意事项	76

第五篇 包衣

第一章 概述	77
第一节 包衣的目的	77
第二节 包衣的种类及工艺	77
第二章 包衣用的机器设备	78
第一节 包衣机的形状	78
一、扁形包衣锅	78
二、圆形包衣锅	78
第二节 包衣附属设备及使用方法	79
一、加热装置	79
二、吹风装置	79
三、包衣片打光机	80
四、排尘装置	80
五、配制糖浆设备	80
六、干燥设备	80
第三章 包衣	82
第一节 原料	82
一、糖浆	82
二、滑石粉	83
三、磷酸钙	84
四、胶浆	84
五、颜色糖浆	84
六、打光蜡	84
第二节 包衣操作	84
一、包胶衣层	84
二、包粉衣层	85

三、包糖衣层	86
四、包颜色糖衣层	87
五、打光	88
第三节 包衣过程中可能产生的问题及其解决办法	88
一、松片	88
二、不平	89
三、成团	89
四、排子	89
五、斑黑	89
六、粘片	89
七、花斑	89
八、露边	89
第四章 肠溶衣	90
第一节 包肠溶衣的目的	90
第二节 包肠溶衣用溶液的处方	90
一、虫胶(俗称洋干漆)溶液	90
二、虫胶和妥鲁香脂混合溶液	90
三、虫胶和鲸蜡醇溶液	90
第三节 检查肠溶衣用试液的处方	91
一、人工胃液	91
二、人工肠液	91
第四节 包肠溶衣的操作	91
第六篇 片剂的包装	
第一章 概述	92
第二章 包装用的机器和工具	92
一、刷瓶机	92
二、冲瓶机	93
三、数片板	93
四、压塞机	94
五、自动轧铝盖机	94
第三章 包装操作的注意事项	95
第七篇 一般片剂的处方与操作	
一、抗坏血酸片	97
二、异戊巴比妥片(阿米妥片)	98
三、氨基比林片	99
四、复方氨基比林片	100
五、阿司匹林片	101

六、复方阿司匹林片	102
七、葡萄糖酸钙片	104
八、卡巴脾片	105
九、盐酸氟脲片	106
十、盐酸氟丙嗪片	107
十一、盐酸金霉素片	108
十二、多酶片(层压糖衣片)	110
十三、己烯雌酚片(乙蔗酚片)	112
十四、洋地黄片	113
十五、盐酸苯海拉明片	114
十六、盐酸麻黄碱片	115
十七、当归浸膏片	116
十八、硫酸亚铁片	117
十九、己基间苯二酚片己雷琅辛片	118
二十、巯奈肼片	120
二十一、薄荷喉症片	121
二十二、甲基硫氧嘧啶片	122
二十三、复方甘草合剂片	123
二十四、碳酸氢钠片(小苏打片)	124
二十五、复方碳酸氢钠片(苏打明片)	125
二十六、对氨基水杨酸钠片	126
二十七、水杨酸钠片	128
二十八、青霉素片	129
二十九、苯巴比妥片	131
三十、酚酞片	132
三十一、重硫酸奎宁片	132
三十二、硫酸奎宁片	134
三十三、核黄素片	135
三十四、路丁片	136
三十五、复方路丁片	137
三十六、干酵母片	137
三十七、山道年片	139
三十八、合霉素片	139
三十九、磺胺脒片(磺胺胍片)	141
四十、磺胺片	141
四十一、磺胺噻唑片	142
四十二、盐酸硫胺片(维生素B ₁ 片)	143

四十三、甲状腺片	144
四十四、三溴片	145
四十五、复合维生素B片	146

第八篇 片剂制造中主要设备的维护保养

一、电动机的维护	148
二、锤式与万能式磨粉机的维护保养	148
三、摇摆式制粒机的维护保养	149
四、旋转式压片机的维护保养	151
五、包衣机的维护保养	154

第一篇 緒 論

第一章 片剂生产的发展簡史

片剂是由丸剂发展进步而来的一种剂型，丸剂在医药上的应用已有較长的历史，而片剂的試制应用始于1343年英人卜罗克当（Brockedon）。在应用此种剂型的初期，因当时压片工具简单，生产亦无經驗，制成药片份量不准，崩散度亦很差，在胃腸道內不能崩解，不能發揮药品疗效，故未被人重視。后因机械制造进步，压片工具亦随之不断改进，由最初的用手工敲击单冲的生产方法改为用机械轉动的单冲压片机，进一步而采用多冲压片机，以及目前普遍应用的旋轉式压片机，生产技术也不断提高，由原始的将原料药粉直接压片的方法而改为：先将原料做成大小适宜的顆粒，然后进而压片，并依原料的性質加入适当的輔料，使制成的药片既坚硬同时又不裂不碎容易崩解，使片剂質量完全可以符合医疗要求，产量亦大大的提高，因此片剂在世界各国很快被广泛应用，片剂生产遂成为制剂部門內一个非常重要的項目。

片剂之所以被广大群众所欢迎，由于片剂具有下列优点：

1. 剂量准确；
2. 携带，服用均很方便；
3. 便于保存；
4. 片剂可以包衣，便于消灭药品的不快臭味；
5. 便于机械化大量生产。

此外片剂还可以随医疗上的特別要求，而制成各种規格不同的片剂。如要求在胃中不溶，在腸內即溶的药片即可制成腸溶片剂；如要求服药片一次而得到两种的医疗效果，即可制成复效片剂；如要求服药片一次后逐漸繼續發揮疗效，即可制成长效片剂。对医疗上的方便优越，远非一般水剂，散剂，針剂所能及。

由于片剂便于大量生产，份量准确，加工費用低廉，因此有些原为浸膏或水剂的制剂，亦改为片剂生产（如当归浸膏片，复方甘

草合剂片)，其它工业产品亦有逐渐采用片剂形式的趋势，如肉汁片，糖精片，巧克力片，墨水片等等现在都采用片剂形式生产供应。

第二章 片剂生产的工艺流程

片剂生产必须准确的贯彻一定的操作规程，才能制成优质的片剂，但其中常因各种片剂所用原料性质不同，其工艺流程亦随之而异，如一般片剂的生产，大都先将原料，辅料等粉碎过筛后，再依次进行制粒，烘干，压片等工序，但有些产品其原料颗粒粗细适宜，即不必另行制粒。有些产品其原料本来很细，即不必再去粉碎，有些产品其主药要分开制粒，或部份主药制粒，部份主药不需制粒，有些产品其主药不能受潮受热，只能与空白颗粒混合进行压片，又有些产品因有不良的臭味，在药片压好后，还要进行包衣，故片剂的生产，应先考虑原料与辅料的理化性质及临床应用的要求情况，恰当地决定其生产工艺流程。对于新产品更必须通过小量试制，中型生产，而后大量生产，以免发生在事前很难完全考虑到的问题。例如生产复方甘草合剂片，如用硬脂酸镁为润滑剂，则制成的片剂放置数月后，会有白色片状的硬脂酸结晶析出，附在片子表面（由于甘草酸与硬脂酸镁作用的结果），类此问题，事前难以想到，故在大量生产前的试制观察实为必要。

一般片剂生产的工艺流程如下：

原料与辅料化验 → 原辅料粉碎 → 过筛 → 配料 → 混和 → 加湿润剂 → 制软材 → 制粒 → 烘粒 → 筛粒 → 加润滑剂 → 中间品化验 → 压片 → 成品化验 → 包装

第三章 片剂車間概况

任何生产車間设备的安排布置是否适当，不仅是工作方便問題，对保証产品质量，保証安全生产，及經济效果，均有决定性的意义。片剂生产操作，要在干、湿、冷、热各种条件下进行，故片剂車間的安排是否妥善，更为重要。如制粒工段环境較易潮湿，宜与要求环境干燥的压片，包装工段隔离。烘粒及包衣溫度較高，亦应与其他工段保持一定的距离，以免影响其它工段的防暑降溫工作。压片包装两工段一般除要求环境干燥外，有些产品的压片包装还应在低溫、低湿的条件下进行（如青霉素片剂），对于生产此类产品車間的建筑材料，門窗結構，均要求有适当的隔热性能，及相应的通风降溫设备。

車間建筑如系平房，只需按生产工艺过程順序排列，以便流水操作。車間建筑如系鋼筋水泥結構的楼房，則宜将容易产生粉尘的粉碎制粒工段和产生热量的烘粒工段放在楼房上层。这样使粉尘和热气便于向高空消散。压片、包衣、包装等工段均宜放在楼房下层，既可便于联系，又可免受烘粒工段的高溫和制粒工段潮湿的影响，上下楼的运输工具，可根据具体情况，采用吊車或电梯，以策安全。各工段机器设备安装的位置，除应按生产流程排列外，同时要注意机器与机器之間的距离，既要保証安全生产及不妨碍操作和检修，同时又要考虑不浪費車間的使用面积，一般情况，机器与机器相互間的距离約二米，最低不得小于一米。

車間的清洁卫生情况，对产品质量有直接的影响，尤其在生产有色药片之后，如果清洁工作做得不彻底，很可能影响下一批无色片剂的色泽。为防止室外蚊蝇及其它昆虫窜入車間传播細菌或落入片料中污染片料，車間門窗均需装紗門和紗窗。为防止参加生产操作人员口沫污染片剂，均应戴紗布口罩。为便于車間进行清洁起見，苏联对片剂、針剂等車間清洁卫生的要求明文規定針、片剂車間的墙壁和柱子，在距离地面1.75米高以下的范围内，最好鑲瓷砖，玻璃砖，或涂以浅色油漆。在离地面1.75米以上的地方，及天花板，应涂以白色油漆。地面应结实无縫，表面平坦。地面及离地面

1.75米以下的墙壁，应每日清扫一次，离地面1.75米以上的墙壁和天花板，每周清扫一次。清洁方法亦有规定，可见车间清洁卫生要求的重要。

片剂的品种很多，如果同时生产两种或两种以上品种不同，或规格不同的片剂，这样很容易造成混药事故。为防止此类事故的发生，应在各种原辅料或中间品盛器上张贴醒目简明的标志，并建立详细的交接制度，及严格的检查制度。非本批片剂需用原辅料，均不得放在车间，以免发生错误。

片剂生产应用的工具容器，其材料亦应慎重选择，一般应采用不脆，不锈，不因碰撞而落屑的材料制成。如制粒应用的容器与工具用铜、铁金属制成，则易与药品产生变色现象；如用搪瓷，则易因碰撞而有珐琅脱落混入颗粒的危险。因此这类材料均不宜选用，一般均采用不锈钢、铝或竹木质材料制成。其中又以铝质与竹木质材料最为常用。在使用铝质容器或工具时，须注意不应与其他金属剧烈摩擦，因铝质材料性软易因摩擦而产生铝屑，且不能用为配制碱性药品，因能生黑灰色。烘颗粒用之干燥盘应采用竹、木材料制成。放置干燥盘之搁架如采用金属制成时，应在表面镶嵌竹片，以免摩擦而产生金属屑混入颗粒。竹、木质材料使用日久后易呈疏松而产生落屑，使用时应注意检查并加以更换。

第四章 安全防护与通风设备

安全与生产是一个不可分割的整体，在社会主义工矿生产企业中，保证人身安全为首要问题，任何工业生产，均应特别加以重视。要保证生产安全，必须依靠群众，大家动手，相互督促，才能得到预期的效果，否则就是有完备的安全防护设备，具体的安全操作规程，亦难免不发生安全事故。在制剂工业生产中，片剂生产应用机器种类较多，故安全问题更为重要。在安全设备中，为防止机械性伤害，在机器转动的外露部分，均应装置防护罩；为防止电的伤害，在电力设备外壳应接地或接零；为防止热的伤害及防暑降温，在产生高温的设备表面，应包石棉或包其它隔热材料，尤其是

在用直火加热的地方及应用或放置酒精等危险品的地方，必須建立严密的安全制度，及設置足够的消防器材。为了保証生产安全必須做好下列工作：

1. 发动群众重視安全操作；
2. 向群众講解各种安全操作知識，及应付各种安全事故的方法，与应用各种安全设备的知識和意义；
3. 訂立切合实际的安全制度，及安全責任制度；
4. 在各种机器上悬挂安全操作牌；
5. 經常注意做好各种机器设备及防护设备的維護工作；
6. 訂立切合实际的定期检修制度。

在片剂生产的工艺过程中，如粉碎，过篩等操作很容易使空气中产生含有各种药物的粉尘，此种粉尘中如含有毒药物，則此种操作必須严格与其它操作室隔离，并在适当的密閉器内进行，参加此种操作的同志必須戴适当的防护面具及防护手套，尽量不使皮肤外露。粉尘中不应含有毒药物，如操作者吸入此种粉尘过多，或經常吸入此种粉尘，对于人身健康，亦有不良好影响，因此片剂生产車間应有通风除尘设备，同时通风的功用不只是除尘，而在夏秋天热期間，还有降溫的效用。

通风的方法有自然通风与机械通风两种。自然通风设备費及經常費都比較低廉是其优点，其缺点是通风的效果要受季节和风向的影响；机械通风的设备費和維護检修費用均較昂貴，其通风除尘或降溫的效果，完全可以随意控制而不受外界气候的影响。安装通风设备时，其进风口要装在室外清洁处所，以免室外污浊空气吸入車間，其排风口要装在产生粉尘的机器设备附近或接近产生热源的位置；这样可以提高排尘或降溫的效果，通风的容量，应根据車間的容积及車間内工作的人数进行設計，一般情况，如每人所占車間容积小于 20米^3 ，則須保証每人每小时有不少于 30米^3 的換气量，如每人所占車間容积在 $20-40\text{米}^3$ 之間，則每人每小时应有不少于 20米^3 的換气量，如果每人所占容积超过 40米^3 ，則每人每小时所需的換气量还可更少一些。

此外車間空气中可燃性粉尘浓度过高，还有引起爆炸的危险，

如1米³空气中，含有7克以上的淀粉，即可能引起爆炸，故在容易产生可燃性粉尘車間的照明设备，最好装置防爆电灯，机器设备所用的电动机亦宜采用封闭式；各种产生热量的设备上面，如有可燃性的粉尘堆积，亦有发生燃烧的危险；尤其是电气设备必须避免潮湿，否则可能会将电气设备烧坏，或引起其它更严重的灾害；用过的废纱头如果堆积过多，亦有引起燃烧的危险，均应加以注意，以防事故发生。

第五章 展 望

片剂目前是品种最多，产量最大，用途最广，使用最方便的剂型之一。由于具有这许多优点，它有很大的发展前途。

就其生产过程来说，片剂存在这样一个不合理的问题，即先把干粉变为湿粒，再干燥成为干粒而后压片。简单说，即由于变湿再变干。这样一个过程就得有较长的生产周期，较多的生产工序，较多的生产工人，较大的生产面积，与较多的生产设备，更重要的是必须消耗大量的热量，所有这些问题都是由于“湿”过程带来的，因此去掉“湿”这个过程，应当成为片剂技术革命的主要对象。约略估计，一个年产20亿片的片剂車間，如果去掉这个“湿”的过程，每年即可节约2,000—2,400吨煤。

实践告诉我们，去掉“湿”过程是完全可以的，有许多药品可以而且已经直接压片，如颗粒状的阿司匹林，硫酸亚铁，烏洛托品等；有些则可以先压成“大片”，再碎为颗粒，然后压片。基于这样一个启示，我厂于1956年1季度开始了这样一个研究工作。我们预见到这个工作需要通过“三大关”：第一是思想关，第二是设备关，第三是试制关。

在设备关上我厂一开始即考虑到不能依靠重压的办法，而必须使用滚压的办法。广泛的参观了橡胶，肥皂等滚压设备，并借用大成橡胶厂的滚压机开始了试制工作。1957年作为技术革命项目列入计划，并根据试制情况从滚筒硬度，转速与转速比，进料，一道連續滚