

药剂制造手册

〔日〕 盐路雄作 著

徐祖砚 范郁文 郑天孝 译

四川科学技术出版社

药剂制造手册

〔日〕盐路雄作

著

徐祖砚 范郁文 郑天孝

译

徐祖砚

校

凌光惠 王秀兰 杨用祥 专业审阅

廖工铁

评阅

四川科学技术出版社

1987年·成都

责任编辑: 李世勋

封面设计: 李 勤

技术设计: 李世勋

药 剂 制 造 手 册

徐祖砚 范郁文 郑天孝 译

四川科学技术出版社出版发行
(成都盐道街三号)

成都晚报印刷厂印刷

国际书号: ISBN 7-5364-0221-X/TQ·7

统一书号: 15298·363

1987年9月第1版 开本787×1092 1/16

1987年9月第1次印刷 字数260千字

印数1—11,000册 印张13.75

定 价: 4.50元(覆膜本)

前 言

在制剂的工厂制造和科学研究工作中，经常遇到一些急需解决的具体生产技术问题，严重影响生产、研究工作的进度。由于这些内容涉及面甚广，须查阅大量的有关技术资料，故很需要有能较全面、完整地包括制剂制造中所涉及的各项技术内容的书籍，供现场工作的工程技术人员、生产组织指挥、质量控制及制剂研究人员常备参考。我们认为《药剂制造手册》一书正是一本有助于解决以上问题的较理想的书籍。为此，我们在华西医科大学领导的支持关怀下，翻译了本书，卫生部医学科学委员会药学专题委员会委员、华西医科大学药学系廖工铁教授通阅了译文，并为此写了荐评，我们希望本书的出版，对发展和提高我国制剂生产和研究，奉献了一份微薄的礼物。

在本书翻译过程中，曾得到成都财经学院外语教研室单继贤老师的指导，谨此致谢。

译 者

于华西医科大学制药厂·成都

1986年11月

荐 评

本书系日本制剂研究及制药工业界著名药学家盐路雄作编著，1985年3月在日本首次出版，受到制药界广泛的欢迎。特别是著者30余年来，从事药剂工业生产，技术管理，制剂研究，设计等工作，有丰富的实践经验，并多次参加技术考察团，对世界各国的制药工业生产及实施GMP的情况调研，所以不仅对药剂制造及研究开发，具有很高的理论水平，而且具有许多创见性著述。先后编著并出版了《固体制剂与生物利用度》，《制剂工程学与GMP》等技术专著、本书即是其最新近著之一。

由于本书主要包括了固体制剂的工业制造全过程的剂型选择、制剂设计、包装设计、工厂中的实际单元操作、各类剂型的制造方法、各种包装机及其系列化、制剂检验、固体制剂与GMP等制造药剂的新技术、新材料、新包装、新机械……内容十分丰富，且介绍全面、解释详细、结合实例、通俗易懂。这对提高我国药剂制造工业的技术和全面质量管理水平，均具有很现实的应用价值，是从事药剂制造工业生产的工程技术人员，产品质量管理技术人员，现场生产组织指挥者和岗位生产管理人员，以及从事药剂研究、设计、检验等技术工作者均很适用的常备工具书。同时，本书对高、中等药学院的工业药剂等药剂专业的教师及学生均为极其适用的参考书。

为了及时向我国制药工业界介绍和推荐本专著，华西医科大学制药厂，全文译述了该书，徐祖砚同志主持译校，郑天孝、范郁文同志译文，由凌光惠、王秀兰、杨用谔同志专业审阅，唐继煜同志绘图。经过近一年时间的努力完成了全书翻译工作。

本书翻译及校审者都是多年从事药厂生产、技术、研究和管理工作的工程技术人员，具有一定实践经验的工程技术人员。但由于译者水平有限，对译文的“信、达、雅”技巧缺乏经验，时间仓促，尽管译者作了很大努力，但难免有不少错误和不足之处，请读者提出宝贵意见。

廖 工 铁

1986年10月

原 书 序

药品的制造（以下称药剂）与食品等的制造不同，药品应遵照药政法，并得到制造许可，方可生产。每一生产厂家还要根据该法第12条和第13条受到制造业的许可，不言而喻这些都是应该履行的报批手续。

为了经过上述手续得到承认，使许可的药剂在工厂进行实际生产（包括包装、保管），以及帮助生产部门的现场工作人员，解决生产中的问题即是本书著述的目的。但许可生产，仅仅是确定药物（有效成分）加工成药剂剂型的处方，及其应用于制造方法的前提条件。

笔者认为本书特别对中小药厂工作的现职工程技术人员及质量管理技术人员，在制剂和包装设计方面，均有很多值得参考之处，甚至在得到承认以前，所进行的商品设计阶段也作了必需的说明。关于在工厂中实际制造阶段的所有各个部分，因都是在设计阶段决定的，所以商品设计就不多讲，因为不可能专讲实际生产。

药剂的制造，不能不对GMP进行关注，大约10年前，即以行政指导而开始工作的GMP，从1980年起已经与药政法作为紧密相联的规则而开始运用。其掌握方法是根据现业制造部门的情况不同，因人而异。两者都已成为不可缺少的必要条件。GMP之所以在本书中占了相当多的篇幅即出于这个原因。

在各种各样的药剂剂型中，本书之所以采纳固体制剂，是因为在市场销售的药剂剂型类别结构中，片剂、胶囊剂等所谓的内服固体制剂占50%以上，但与无菌制剂相比，则在制造管理和质量管理的软件方面，以及在机械设备的硬件方面都是相对单纯的原故。

此外，本书把具有以下剂型的大部分制剂，以及其包装完了的最终制品（商品）都称为药剂。

著 者

1985. 3.

目 录

第一章 选择剂型

第一节 药剂的商品设计

第二节 选择剂型的标准

一、给药途径.....	2
二、口服、注射.....	2
1. 药物剂量的影响	3
2. 药物在消化道的吸收度的影响	3
3. 药物显效速度的影响	3
4. 药物有效性的影响	3
三、口服剂型的选择.....	3

第三节 制剂设计

一、稳定性.....	3
二、适用性.....	4
三、生物利用度.....	4
四、生产性.....	4

第四节 包装设计

一、稳定性.....	4
二、适用性.....	4
三、生产性.....	4
四、安全性.....	5

第二章 固体制剂的制剂设计·包装设计概要

第一节 药物的物性评价

一、化学性.....	7
1. 水解	7
2. 氧化	7
3. 添加成分的配合性(掺合性)	7
4. 其它化学变化	7
二、物理特性.....	7
1. 性状	7
2. 粒径与分布	7
3. 分配系数	7
4. 多晶型	7
5. 溶解度	7
三、生化特性.....	9

第二节 添加剂(赋形剂)的选择

一、粘合剂.....	11
1. 来源于天然物质的粘合剂	11
2. 纤维素衍生物	11
3. 其它合成高分子化合物	11

二、崩解剂	12	
1. 来源于天然物质的崩解剂	2. 纤维素衍生物	3. 表面活性剂
三、润滑剂	14	
1. 来源于天然物质的润滑剂	2. 脂肪酸及其金属盐	3. 高分子化合物
四、包衣剂	15	
1. 糖衣用包衣剂	2. 薄膜包衣剂	
五、硬胶囊	19	
六、其它添加剂	20	
1. 赋形剂	3. 芳香剂 (矫味剂)	
2. 着色剂	4. 软胶囊用添加剂	

第三节 按剂型类别决定制造方法

一、散剂	22			
1. 原料药 (药物) 或添加剂的粉碎	2. 过筛	3. 混合		
二、细粒剂	22			
1. 捏和 (练合)	2. 制粒	3. 干燥		
4. 解碎 (整粒)	5. 粘合液的配制			
三、颗粒剂	24			
1. 制粒	2. 干燥	3. 解碎 (整粒) 与分级	4. 包衣	
四、片剂	25			
1. 制粒	2. 干燥	3. 解碎 (整粒)	4. 混合	5. 压片
五、包衣片剂	28			
1. 糖衣片	2. 薄膜包衣片			
六、硬胶囊剂	29			
七、软胶囊剂	30			
八、各种剂型的处方例	31			
1. 散剂	2. 细粒剂	3. 颗粒剂	4. 片剂	
5. 包衣片	6. 硬胶囊剂	7. 软胶囊剂		

第四节 制剂的评价

一、化学评价.....	38	
1. 化学分析	2. 含量均匀性	
二、物理评价.....	38	
1. 崩解性	2. 溶出性	3. 重量差异 (重差)
4. 硬度	5. 磨损度	6. 流动性
7. 粒度分布	8. 含水率 (水分)	9. 其它物理特性
三、生物化学评价.....	48	
1. 生物有效性 (生物利用度)	2. 影响生物利用度的制剂学诸因素	
四、制剂稳定性.....	54	
1. 化学稳定性	3. 微生物学的稳定性	
2. 物理稳定性		

第五节 包装设计 (决定包装形态)

一、瓶子包装	57
二、软包装	60
1. PTP包装	
2. SP包装	
3. 分包包装(分剂量包装)	
三、袋装—外加密封的金属或塑料包装容器	66

第六节 包装成品的评价

一、稳定性评价	66
1. 长期保存试验	
2. 加速试验	
3. 耐光性试验	
二、包装成品的适用性评价	68
1. 软包装袋的密封试验	
2. 包装货物及容器的强度试验	

第三章 固体制剂制造单元操作

第一节 粉碎(包括解碎)

一、粉碎的目的	73
二、粉碎机的分类	73
三、各种粉碎机的特点	75
1. 锤击式粉碎机	
2. 球磨机	
3. 流能磨	
4. 破碎机	

第二节 分级

一、分级的目的	78
二、分级原理的分类	78
三、各种分级机的特性	78
1. 旋风分级器	
2. 罗太普筛分器(系列锤击振荡试验器)	
3. 旋转变速机	
4. 振动筛(振荡筛)	

第三节 混合·捏合

一、混合·捏合目的	81
二、混合机·捏合机的分类	81
三、各种混合机·捏合机的特点	81
1. 水平轴圆筒混合机	
2. 倾斜轴圆筒混合机	
3. V型混合机	
4. 双圆锥形混合机	
5. 立方体形混合机	
6. 槽形混合机	
7. 品川式万能混合搅拌机	
8. 小型搅拌混合机	
9. 螺旋式锥形混合机(诺塔混合机)	
10. 大型混合机(超级混合机)	

第四节 制粒

一、制粒的目的	85
二、制粒机械的分类	86
三、各种制粒机的特征	86
1. 旋转式制粒机	
2. 螺旋式制粒机	
3. 球形整粒机	
4. 转动式制粒机	
5. 湿法解碎制粒机	
6. 流动床制粒机	
7. 大片机械及其它干式压制成形机	
8. 干式制粒机	
9. 干式解碎机	
10. 喷雾干燥制粒机	

第五节 干燥

一、干燥目的	91
二、干燥机的干燥原理与分类	91
三、各种干燥机的特点	92
1. 热风干燥机	
2. 流动床干燥机	
3. 喷雾干燥机	
4. 真空干燥机	
5. 滚筒式表面干燥机	

第六节 压片

一、压片目的	94
1. 湿法制颗粒压片法 (湿式法)	
2. 干法制颗粒压片法 (干式法)	
3. 粉末直接压片法	
4. 半直接压片法	
二、压片机的结构与分类	95
三、各种压片机的特点	95
1. 冲头与模圈	
2. 旋转式单轨压片机	
3. 旋转式双轨压片机	
4. 二步 (三步) 压缩压片机	
5. 倾斜压轮式压片机	
6. 高速自动压片机	
7. 压缩包衣机	
8. 多层压片机	
9. 大片机械	

第七节 包衣

一、包衣的目的	103
1. 糖衣	
2. 薄膜衣	
二、包衣机的原理与分类	103
三、各种包衣机的特点	104
1. 包衣锅	
2. 通风式包衣装置	
3. 流动包衣装置	

第八节 硬胶囊的制备

一、充填硬胶囊的目的	108
二、硬胶囊充填机械分类	108
三、各种硬胶囊充填机的特征	109
1. 供给装置	
2. 方向限制装置 (定向机械)	
3. 分离装置	
4. 充填装置	
5. 闭合装置	
6. 排出装置	
7. 其它附属装置	
8. 封口机械	
四、液体药物充填机	116

第九节 软胶囊

一、充填软胶囊的目的	117
二、软胶囊充填机原理分类	117
三、各种软胶囊充填机的特点	117
1. 钢板模压法 (平板法)	
2. 旋转模压法	
3. 双层喷嘴法 (无缝法)	

第十节 其它单元操作

其它制药机械.....	119
1. 片剂(胶囊剂)印刷机	3. 胶囊剂磨光机
2. 片剂除粉机(片剂粉尘去除机)	

第四章 固体制剂的制备(生产)

第一节 产品标准书的制定

第二节 散剂·细(颗)粒剂

第三节 片剂

一、拉模.....	125
二、粘冲.....	126
三、脱盖·分层.....	126
四、裂片.....	127
五、出现外观不合格.....	127

第四节 包衣片剂

一、糖衣片.....	128
二、薄膜衣片.....	129

第五节 胶囊剂

第五章 固体制剂的各种包装机械与自动化

第一节 瓶类包装机

一、单功能充填机.....	132
1. 粉体分装机	2. 片剂、胶囊剂充填机
二、瓶子包装自动线.....	133
三、防止伪造包装.....	134

第二节 软包装

一、	单剂量充填机及其系列	136
1.	粉剂成形充填包装机	
	2. 管状自动成形机	
	3. 系列化	
二、	PTP包装机及其系列化	138
三、	SP包装机及其系列化	142

第三节 其它包装机

第六章 药剂检验

第一节 化学检验

一、含量测定.....	143
二、鉴别试验.....	143
三、含量均匀度检查法.....	144

第二节 制剂检验与检查

一、崩解度测定.....	145
二、溶出度测定.....	146

三、重量差异测定(重差测定)	149
四、硬度测定	150
五、磨损(耐磨)度测定	151
六、流动性测定	151
七、粒度测定	151
八、其它物性检验	152
九、外观检查	153
1. 原料·材料验收检查	
2. 制剂的选检工序	
3. 分剂量(分包)包装工序的外观检查	
4. 最终产品检查(成品检查)	

第七章 固体制剂与 GMP

第一节 GMP 的一般概念

一、日本制订GMP的经过和立法根据	158
二、各国GMP的现状与动向	159
1. 美国	
2. 英国	
3. 澳大利亚	
4. 欧洲贸易共同体(EFTA)	
三、围绕 GMP 的环境	161
1. 原料·包装材料	
2. GIP, GSP等	
3. 医药行业以外的GMP	

第二节 防止固体制剂被污染

一、微生物污染	163
1. 人员	
2. 水	
3. 原料	
4. 包装材料	
5. 制造工程	
二、交叉污染	171
1. 软件方面	
2. 硬件方面	
三、异物(狭义)污染	186
1. 原料	
2. 包装材料	
3. 制造工程	

第三节 包装工程与 GMP

一、防止包装作业中混用其它材料	191
1. 表示材料标识	
2. 联机印刷	
3. 利用符号进行识别	
二、防止标示错误	193
1. 遗漏、脱色、套色不准	
2. 切裁, 打孔不良	
三、表示材料的管理	194

附录:

人用药物和生物制剂包装设计指南

第一章 选 择 剂 型

通常，即使按各国法定药典，剂型的种类或分类也各有异同。日本药典（日本药局方）第10修订版的制剂总则，共收录了26种剂型。其中属固体制剂的有7种，本书仅挑选如下的几种常见的固体制剂：

散 剂

颗粒剂

细粒剂

片 剂（包括包衣片）

胶囊剂（硬胶囊、软胶囊剂）

第一节 药剂的商品设计

若不预先设计出作为商品出售的药物应采用什么样的剂型和包装形式，也就无所谓药剂的制造。换言之，制造药剂包括了药品的剂型设计和药品的包装设计。药品和其它一般商品比较，仅从商品性质上看，二者所受的设计限制是相同的。然而，药品又不能与一般商品混为一谈。在进行药剂的商品设计的时候，就必须考虑到每种药物所适合的剂型。下面就例举出药剂的商品设计必须考虑的重要因素。

- （1）应该满足在服药时，既能充分发挥所含有效成分的药效，同时又是安全的（有效性和安全性）。
- （2）应该是容易服用的剂型。
- （3）应该是质量稳定的。
- （4）应该是取用方便易于管理的。
- （5）应该是有一定质量规格，能经济地进行经常性生产的。

如果设计不当，即使是很好的药物也不能发挥其优良的效果，反而造成好药劣用的结果。药剂的商品设计，包括从选定剂型到作成制剂的剂型设计和从药品包装到成品供应的包装设计。二者缺一不可，否则，就不能称之为药剂的商品设计。剂型的确定是作成制剂的前提，因而对剂型的选择是必要的。以下按选择剂型的标准，制剂设计，包装设计的顺序作概略的介绍。

第二节 选择剂型的标准

药物不仅指新药，也是指日本药局方制品，或一切药品。对于已符合规定市售标准的制剂，就不存在剂型的选择问题了。作为新药，为了控制其药效，则应按后面所述的方法作剂型选择。在进行选择时，首先应决定给药途径。

一、给药途径

药物被传送到疾患部位仍保持有效治疗浓度，这是药物疗法的理想状态。实际上，药物从外部传送到患部的过程中，由于受到体表局部的限制，通常借助血液循环将药物送到疾患处。通常的给药途径一般有下列6种：

- (1) 注射（皮下及其他的注射剂）；
- (2) 口服（片剂等内服固体制剂，糖浆剂等内服液体制剂）；
- (3) 直肠（栓剂）；
- (4) 皮肤外用（软膏剂等）；
- (5) 体孔粘膜（滴眼、滴鼻剂，喷雾剂等）；
- (6) 外科手术（皮下植入小药丸等）。

首先进行药物的粗选，再根据动物实验得到的药效和毒性数据确定出给药途径。但也有部分例外。在上述的给药途径中，第4和第5条属局部给药途径，其它途径则由于药物是从给药部位吸收（口服）和扩散（肌肉注射），再传送到疾患部位，故属于全身给药。给药后的体内药物动态，如图1—1。

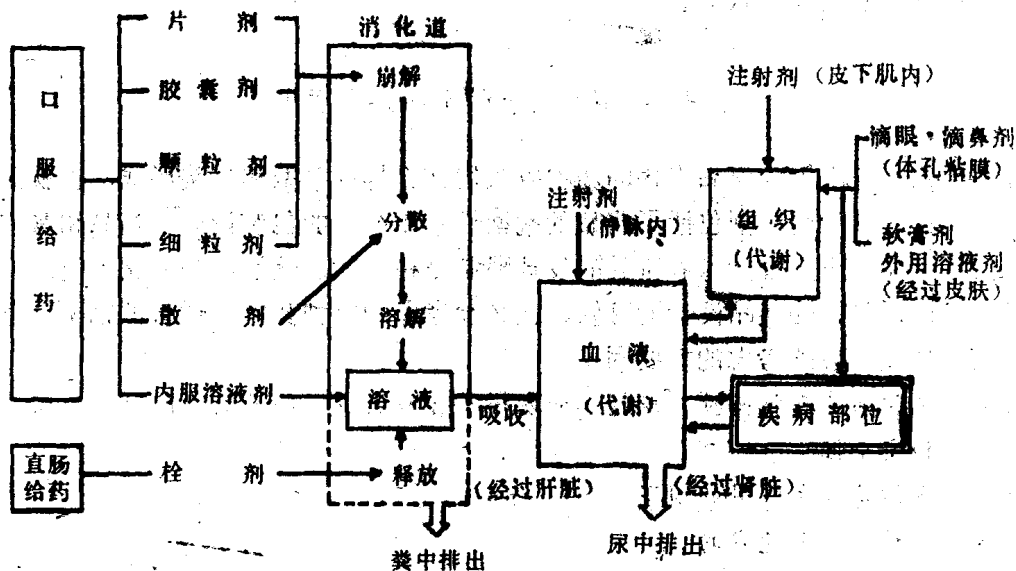


图1—1 给药后药物在体内的动态（动力学过程）

二、口服与注射

口服与注射，是全身给药方式中具有代表性的给药途径，是大部分药物的首选给药途径。就选择何种给药途径而言，必须考虑多方面的影响因素。现例举出评价时应考虑的重要基本因素如下。

1. 药物剂量的影响

药物到达疾患部位并保持有效治疗浓度。这是治疗上的需要。进行药物筛选时，在考虑药物的有效性和安全性的基础上，确定药物的剂量。当剂量属微量药物时，若能满足后面所述的其它重要因素，则无论选择口服还是注射都可以。而象抗生素类药物只有按毫克单位给药才有效的情况下，溶解度、渗透压以及所有物理因素对于剂型的选择都有很大的影响。口服给药因与食物同样经由消化道，所以尽管它比注射给药量大但仍不失为最合适的给药途径。

2. 药物在消化道的吸收度的影响

为了发挥口服给药的药效,首先考虑的是使已服用的药物在消化道有较高的吸收率。其次,使药物不会因被消化液分解而变成无效的化合物。对在消化道吸收性差,或可能被分解成无效化合物的那些药物,就不能选择口服而只能选择口服以外的给药途径,例如,选择注射给药。但更好的方法是采用化学法将其改变成容易被吸收的化合物(复盐),或采用制剂学的手段将其改变成易于吸收的剂型(可溶解等)。有关的内容将在后面章节叙述。

3. 药物显效速度的影响

口服给药在消化道的吸收速度,一般比注射给药慢。因此,对于治疗那些急需药物迅速显效的疾病来说,选择注射给药更恰当。另一方面,在一定的时间范围内,不需药物迅速显效的情况下,则选择容易口服的缓释剂型。

4. 药物有效性的影响

经注射途径给药,通常药物能100%进入体内,但口服给药却不能使药物全部被机体吸收。为表示药物在体内的吸收程度,引出生物利用度(吸收利用率)作为衡量的标准。一般称生物利用度能达60~80%的药物为良好药物。但即便是这种良好药物与注射给药比较,仍会出现药物的显效不足。因此,在期望药物能100%显效时,应选择注射给药。

三、口服剂型的选择

选择口服剂型时,涉及到固体剂型或流动剂型(口服液体制剂等)的选择。究竟选哪种剂型更合适,这与下述的几点有关,现将选择标准列举如下。

(1) 稳定性;

(2) 吸收及显效速度;

(3) 配合性(掺合性);

(4) 给药的难易程度;

(5) 生产技术。

根据选择标准,当两种剂型各有优缺点时,则应选择能充分发挥药物特性的那条标准,这一点对药物生产厂家是相当重要的。

固体剂型间的选择。同样应遵循上述标准。对于出色的厂家来说,这也是优先之策。也就是说,对制剂学的考虑应先于营业、价格等其它方面(如有无生产设备、生产条件)的考虑。固体剂型的选择通常多在片剂与散剂之间,胶囊剂与细粒剂之间并行选择。

第三节 制剂设计

本节列出了固体制剂设计中必须考虑的重要因素,在下一章里将列出其实际制订处方的程序。

一、稳定性

制剂的稳定性,不仅受到原料药物的物理、化学性的影响,有时也受到微生物性的影响。同时,由于添加剂的加配,往往也会造成很大的影响。所有这些都是制剂设计阶段必须考虑的极其重要的因素。借助包装设计来弥补制剂稳定性的例子也有,但对前述几个影响因素的充分研究却显得更为重要。

二、适用性

从发挥药剂商品作用的观点来看，药剂的适用性正是一切剂型的共同问题。在制剂设计中，就应该把与使用者密切相关的适用性，作为一个重要因素来考虑。在决定选择散剂和细粒剂谁更适合时，考虑到使用者在服用时的适用性，所以选择细粒剂更合适。这和第二节中所述的给药的难易程度实际是一个意思。此外，即使同样是片剂，为了掩盖药物的苦味而进行包衣处理也是考虑药剂适用性的例子。

三、生物利用度

选择剂型时，药物的消化道吸收性及其体内利用度是极其重要的因素。可按前述的条件选定剂型，并按下章介绍的方法选择添加剂，然后着重对其生物利用度进行考虑，因生物利用度是最重要的最高选择标准，起着相当重要的作用。如前述的那样，固体制剂的生物利用度低于注射剂的生物利用度，因而固体制剂的使用将造成药物的显效不确切，用尽可能高的标准来选择添加剂是很必要的。对初次筛选来说，将在后述的溶出试验，是最简便的筛选方法之一。

四、生产性

在制剂设计中，重要因素之一的生产性却常常不被重视。即使实验室规模的处方和制造方法已定，但用到实际生产时仍会出现各种各样的问题，很多还不能用于制造，而造成损失。通常，由于生产规模所引起的制造困难，尤其以固体制剂更为显著。所以在设计阶段，应使用生产规模的设备进行模拟试验，这可以说是确定处方和制造方法的必须条件。

第四节 包装设计

与制剂设计一样，这里所叙述的仅限于在包装设计中应考虑的共同因素，有关具体的包装设计内容，将在下章介绍。

一、稳定性

和制剂设计一样，包装设计中，也存在包装形式和包装材料的选择，这对于制剂的稳定性有很大的影响。解决制剂的受潮和对光的稳定性也相当重要。由于特制复合塑料薄膜的进一步发展，开创了包装材料的技术改革新领域。所以在固体制剂的包装设计时，应及时掌握新材料的发展情况，这是至关重要的任务之一。

二、适用性

按剂量给药的方式不同，包装形式也随之而异，所以按各种药剂和其使用者的许多不同的用药方法，来进行包装设计是很重要的。可是随着大医院使用自动调剂机的增多，如果只限于按剂量包装的形式就显得不足。还应该按照使用者的需要与增加销售、便于运输、贮存等联系起来进行包装设计。

三、生产性

包装机械的进步随着电子设备的技术进步日新月异地发展着。而在进行包装设计时，认

真考虑包装机械的适应性显得十分必要。就包装机械的适应性而言，制剂设计中的重要因素，特别是片剂的大小，散剂、细粒剂的容积比重等，包装机械零部件的某种程度的配合公差都应作为重要因素加以考虑。

四、安 全 性

这里所说的安全性，包含两个意义。其一，是塑料薄膜包装材料的材质问题。如初次听到的苯二酸酯作为可塑剂使用发生的安全事故。这也说明，如果不靠材料制造厂提供的安全情报等来寻求对策，而只靠使用者或制药厂自己去发现问题是困难的。其二，要防止无益的包装开封，这是为了安全对策问题。按药政法规定，药品的包装应标明封口日期（日本药事法第58条及实施规则第59条）。美国在1982年发生了包装安全事故之后，开始呼吁防止发生包装安全事故。FDA（美国食品和药物管理局）修正了CGMP（现行药品生产和质量管理规范）中的部分规则。