

YAOWU ZHIJI YINAN JIEXI

药物制剂 疑难解析

本书是关于药物制剂工程的专著，以一问一答形式，讲述了大容量注射剂——输液、无菌分装注射剂、片剂、中药固体制剂等生产中的疑难问题解析；书中内容主要源于作者制剂工厂多年的实践，对制剂工艺中经常出现的疑难问题提出了具体解决办法，能指导和解决工艺生产、质量控制等多方面出现的各种疑难技术问题，具有很强的应用性、指导性与可操作性。

本书可供制药行业的制剂研究和生产人员、工程技术人员和技术工人阅读参考，对各高等院校相关专业学生可增加丰富的工程经验。

李亚琴 主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

YAOWU ZHIJI YINAN JIEXI

药物制剂 疑难解析

李亚琴 主编

中文样本图书



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北京 ·

本书是关于药物制剂工程的专著，以一问一答形式，讲述了大容量注射剂——输液、无菌分装注射剂、片剂、中药固体制剂等生产中的疑难问题解析，书中内容主要源于作者制剂工厂多年的实践，对制剂工艺中经常出现的疑难问题提出了具体解决办法，能指导和解决工艺生产、质量控制等多方面出现的各种疑难技术问题，具有很强的应用性、指导性与可操作性。

本书可供制药行业的制剂研究和生产人员、工程技术人员和技术工人阅读参考，对各高等院校相关专业学生可增加丰富的工程经验。

图书在版编目 (CIP) 数据

药物制剂疑难解析/李亚琴主编. —北京:
化学工业出版社, 2009.12
ISBN 978-7-122-06954-2

I. 药… II. 李… III. 药物-制剂-技术
IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 195104 号

责任编辑: 陈燕杰 孙小芳
责任校对: 李 林

文字编辑: 李 瑾
装帧设计: 刘丽华

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 装: 三河市延风印装厂
787mm×1092mm 1/16 印张 15¼ 字数 333 千字 2010 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 59.00 元

版权所有 违者必究

编写人员

主 编 李亚琴

副 主 编 朱 义

编写人员

李亚琴（浙江工业大学）

朱 义（杭州民生药业有限公司）

李芳美（南通精华制药有限公司）

朱建华（南通精华制药有限公司）

李 迪（杭州民生药业有限公司）

徐 敏（浙江工业大学）

前言

本书内容凝结了作者在制剂企业工作的丰富经验，对制剂工艺中经常出现的疑难问题提出了具体的解决办法，能指导和解决工艺生产、质量控制等多方面出现的各种疑难技术问题，具有很强的应用性、指导性与可操作性。本书对高校毕业生、制药行业的工程技术人员及技术工人，制剂研究人员有着现实指导意义；对药房、医药流通领域、医疗器械、食品及化妆品等行业同样有参考价值。

制剂工业生产中经常会突然出现一些意想不到的情况，这些问题及其解决办法完全不同于药剂学基础理论中的习题与解答。

这些问题可能由原料、辅料工艺生产的变化或其生产厂家的变更；或由生产设备的更新所带来的管理及工艺上的变化；或管理者缺乏制剂工艺经验；或工人违规操作引起的工艺参数的变化；或制剂生产工艺的变更及包装材料的变化等引起。有些工艺质量问题产生的原因很难查找，特别是对于经验不足的管理者或一些制剂生产基础较差的工厂。

由于缺乏这类书籍与相应的指导，毕业生掌握了药剂学的基础理论后，并不具备实际技术业务工作能力，不能解决工业制剂生产中出现的种种问题，因此大部分学生毕业后需要重新花较长时间在工作实践中去苦苦的摸索、实践、总结及重新学习。如何缩短这个时间与差距，这是我国的高校教育改革要重点解决的问题。制药行业用人时更侧重于学生毕业后的工作实践阅历和实绩，即通常所指的工程经验，更具体一点就是能否解决工艺生产中出现的各种问题。高校毕业生及工程技术人员在寻求更好的工作时，用人单位往往会出各种类似本书中的题目，以衡量求职者是否有相关工程经验以及是否具有解决各种工艺技术问题的能力。

本书不仅给高校毕业生一个开阔学习工业制剂思路的方法，还让他们进一步了解工业制剂的工程经验与解决问题能力的内涵是什么？对从事制剂方面的工程技术人员技艺的提高也有一个指导和借鉴作用。

如灭菌制剂中的可见异物问题，对于浓度较大的溶液，如25%的葡萄糖或加丙二醇等配制的药液，同一条生产线，生产浓溶液时，灯检率在99%以上，而生产稀溶液时，若生产线成熟稳定，灯检率可在98%以上；若生产线不稳定，稀溶液的灯检率仅仅95%左右，因此只有用稀溶液去验证洗灌封生产线，才能保证稀溶液的灯检率在98%以上。

又如灭菌制剂的二次污染问题，如工艺上采取哪些措施保证无漏气瓶、

无毛细孔瓶才是关键，若出现密封不好时又应采取哪些防范措施剔去这些废品。

本书作者在国内较先进并有悠久制剂基础的大中型制剂工厂工作多年，具有丰富的制药企业生产管理实践经验，精通灭菌制剂（如大输液、注射剂）与固体制剂（如片剂及中药制剂）的工艺生产与质量管理等工作。

本书第二章输液由朱义、李迪编写，第一章注射剂疑难问题解析、第三章无菌分装注射剂、第四章片剂疑难解析、第五章中药固体制剂由李亚琴等人编写，全书由李亚琴统稿修改。由于编者水平有限、编写时间仓促，书中疏漏之处在所难免，敬请广大读者批评指正。

编者

2009年7月

第一章 注射剂疑难问题解析

1

1. 注射剂生产中热原的主要来源	2
2. 如何去除热原	2
3. 热原不合格如何排查	4
4. 无菌检查不合格怎么办	4
5. 如何保证无漏气瓶	5
6. 如何解决注射剂生产中的二次污染问题	6
7. 为何灌封是注射剂车间的“心脏”	6
8. 葡萄糖酸钙注射液析出小白点原因剖析	7
9. 如何解决溶液呈乳光	8
10. 如何解决局部机台溶液出现乳光	8
11. 如何防止整批维生素 C 溶液色泽变深	9
12. 如何防止灭菌后维生素 C 溶液色泽变深	10
13. 如何解决灌注的注射剂呈对角线色泽变化	10
14. 如何解决葡萄糖注射液色泽变化	10
15. 如何解决局部溶液颜色变深	11
16. 如何防止溶解度较小的药物析出	12
17. 如何解决针状结晶问题	12
18. 如何初步筛选注射剂处方	12
19. 配液过滤后仍出现小白点怎么办	13
20. 如何处理洗瓶用水出现小白点	13
21. 每台灌装机随机出现白点白块如何处理	13
22. 灌装时局部机台出现色点、色块如何处理	14
23. 灌装时局部机台出现白点、白块如何处理	14
24. 灌封如何防止小白点	15
25. 灯检时发现白点、白块如何处理	15
26. 出现“短小纤维”如何处理	15
27. 出现“假纤维”如何处理	16
28. 出现“冒烟”如何处理	16
29. 出现沉降“黑点”如何处理	17
30. 如何处理维生素 C 溶液的 pH 变化	17

31. 如何处理灭菌前后的 pH 变化	18
32. 如何处理灭菌前后含量的变化	18
33. 如何对黏稠溶液进行 pH 调节	19
34. 如何调节溶液的 pH	19
35. 如何较好地调节配液时的含量	19
36. 出现脱片如何处理	19
37. 灌封机转速对瓶内玻屑有何影响	20
38. 拉丝钳夹拉熔层距的位置与玻屑有何关系	20
39. 瓶颈熔层距熔融程度与玻屑有何关系	21
40. 如何处理掉头问题	21
41. 如何处理焦头问题	22
42. 如何处理泡头问题	23
43. 如何处理瘪头问题	23
44. 如何处理尖头问题	23
45. 如何处理装量不足	23
46. 如何保证灌注的准确性	24
47. 灌装间引起玻屑有哪些因素	24
48. 灌装引起色点有哪些因素	24
49. 为什么有的机台灯检率总是很好	25
50. 如何维护保养灌封机	25
51. 如何防止惰性气体气压不足	26
52. 如何防止标签、纸盒的混淆	26
53. 地上有产品能检吗?	26
54. 如何防止交叉污染	26
55. 配制与灌封的双休日如何防污染	27
56. 如何保持装量的稳定	27
57. 如何保持溶液含量均一	28
58. 怎么提高成品率	28
59. 废品回收会引起热原嘛	29
60. 营养性注射剂如何防菌及防热原	29
61. 如何添加抗氧剂	29
62. 如何正确使用针用活性炭	30
63. 出现油瓶如何处理	30
64. 用高压空气净瓶有哪些优点	31
65. 加压喷射气水洗涤机有哪些注意事项	32
66. 圆口不好产生玻屑如何处理	32
67. 灌水中白点较多怎么办?	32
68. 洗瓶对可见异物有哪些影响	33
69. 曲颈瓶不易折如何处理	34
70. 安瓿的质量不好有哪些危害性	34

71. 安瓿玻璃分类	35
72. 安瓿进行理化检查的重要性	35
73. 出现粒状、块状碎玻璃屑怎么办	35
74. 出现麻点、砂粒怎么办	36
75. 出现不规则块状玻璃屑怎么办	36
76. 如何防止灌装机产生玻璃屑	36
77. 如何防止甩水机产生玻璃屑	37
78. 个别灌封机台出现玻璃屑多, 灯检率低怎么办	38
79. 出现较多薄片状玻璃屑怎么办	38
80. 怎样降低瓶耗	38
81. 为什么调节新机器时使用注射用水	39
82. 中途溶液滤速减慢怎么办	39
83. 棕色瓶的应用特点	40
84. 稀溶液及有色液如何配制	40
85. 配制间如何防止混药	40
86. 如何清洁器具和容器	41
87. 热原概说	41
88. 热原的理化性质	42
89. 水处理系统中常用的热原去除方法	42
90. 注射用水系统如何防止热原	42
91. 为什么塔式蒸馏水器去除热原效果不好	43
92. 为什么多效蒸馏水机能去除热原	44
93. 如何防止介质之间的交叉污染	45
94. 灭菌柜脉动真空故障如何排除	46
95. 灭菌柜有效的灭菌时间如何计算	46
96. 如何处理湿包故障	47
97. 包裹材质有哪些要求	47
98. 安瓿检漏的技艺	47
99. 检漏方法的比较	48
100. 检漏时有哪些注意要点	48
101. 为什么纯化水要进行 TOC 检测	49
102. 注射用水与纯化水的水质检查有何区别	49
103. 溶液澄清度检查的意义	49
104. 如何配制注射液	50
105. 原料不纯时的投料计算	50
106. 抗生素制剂的投料计算	50
107. 石英砂过滤器 (或无烟煤) 有哪些作用	51
108. 注射用水如何储藏	51
109. 反渗透去除热原的机理是什么	52
110. 反渗透去盐的机理是什么	53

111. 超滤 (UF)、微滤 (MF)、电渗析和反渗透 (RO) 的比较	54
112. 热不稳定产品的处方如何设计	54
113. 注射剂剂型如何选择	55
114. 安瓿灭菌烘干机常见故障及排除	55
115. 纯化水为什么要控制电导率与微生物数	56
116. 控制溶液色泽有哪些重要意义	56
117. 可见异物检查法及不溶性微粒检查法	57
118. 可见异物检查 (澄明度检查) 的意义	57
119. 不同灭菌方式的无菌保证水平	58
120. 无菌检查方法容易存在哪些问题	58
121. 影响中药注射剂稳定性的因素有哪些	59
122. 药材原料对中药注射剂的安全性有什么影响	60
123. 中药注射剂生产工艺和质量存在哪些问题	61
124. 为何中药注射剂不能充分保证产品的安全性	61
125. 为何中药注射剂过敏试验方法假阴性率过高	62

第二章 大容量注射剂——输液

63

1. 玻璃瓶对输液质量有何影响	64
2. 如何清洗玻璃瓶	64
3. 胶塞如何清洗	64
4. 如何进行瓶塞与药液的相容性试验	65
5. 如何保证丁基胶塞的洁净度	65
6. 如何进行丁基胶塞的筛选	66
7. 如何解决玻璃瓶输液的跳塞问题	66
8. 如何处理轧盖时瓶口破裂	66
9. 如何处理轧盖时锁口处不平整	66
10. 如何处理轧盖时松盖	67
11. 如何处理灭菌后出现胶塞撕裂	67
12. 如何处理塑料包装外观通透性问题	67
13. 如何处理塑料包装焊盖不牢	68
14. 如何处理塑料包装拉环底边拉不开	68
15. 如何处理硬质输液包装的缺点	68
16. 如何处理 PVC 输液袋存在的问题	68
17. 如何处理非 PVC 软袋周边焊封强度不合格的问题	69
18. 如何处理盖输送不畅	69
19. 输液非 PVC 软袋船型硬单接口的优点有哪些	69
20. 双软管软袋的特点	69
21. 非 PVC 软袋的常用膜材	70
22. 如何处理漏液问题	70
23. 如何处理非 PVC 软袋接口与膜焊接处出现渗漏的问题	70

24. 如何处理非 PVC 软袋输液生产中的塑料屑问题	71
25. 如何处理非 PVC 软袋生产线气源气压下降的问题	71
26. 如何处理非 PVC 软袋印字位置改变的问题	72
27. 如何处理非 PVC 软袋输液生产中的印刷问题	72
28. 如何处理输液原料对输液质量的影响	73
29. 如何使用活性炭	73
30. 如何使活性炭保持良好的活性	74
31. 如何处理配制中出现的药液含量异常	74
32. 如何调节药液 pH 值, 如何避免异常	74
33. 如何处理喹诺酮类输液生产的有关问题	74
34. 怎样制备葡萄糖注射液	74
35. 怎样去除葡萄糖中的糊精	75
36. 延缓药液中药物氧化的措施有哪些	75
37. 怎样确定配制到灭菌的时间	75
38. 为何用旋光法测中间体的葡萄糖含量时很不稳定	75
39. 输液生产车间如何设计	75
40. 人进与人净系统如何安排	76
41. 输液生产任务如何调度	76
42. 输液生产物料、产品如何运输	77
43. 输液剂生产环境各工序的洁净级别如何确定	77
44. 如何正确进行起泡点测试	77
45. 如何解决药液含量异常的问题	78
46. 如何处理新安装的不锈钢管道、容器	78
47. 生产容器、器具如何清洗消毒	78
48. 如何解决葡萄糖灭菌后变黄问题	78
49. 输液如何进行无菌保证	79
50. 无菌检查有什么局限性	79
51. 热稳定性很差的输液如何处理无菌问题	79
52. 生物指示剂如何选用	79
53. 输液的质量有什么特殊要求	80
54. 如何进行可见异物检查	80
55. 如何解决配液工序澄明度不符合要求	81
56. 如何解决洗瓶工序澄明度不符合要求	81
57. 如何解决小白点问题	81
58. 如何解决白块问题	82
59. 如何解决色点问题	82
60. 如何解决玻璃屑问题	82
61. 如何解决纤维问题	82
62. 如何解决假纤维问题	83
63. 如何解决雾状物问题	83

64. 如何解决乳光问题	83
65. 如何解决其他异物问题	83
66. 如何解决不溶性微粒问题	84
67. 如何解决瓶壁挂水问题	84
68. 如何避免输液生产中产生热原	84
69. 如何储藏葡萄糖输液	85
70. 如何解决输液的化学稳定性问题	85
71. 如何解决储存中药液的 pH 值变化问题	85
72. 如何解决储存中药液的结晶析出问题	85
73. 临床上碰到输液冻结怎么办	85
74. 如何采取措施防止热原反应	86
75. 临床输液的配伍禁忌	86
76. 如何解决胶塞的穿刺落屑	87
77. 如何解决胶塞的漏液掉针	87
78. 玻璃瓶输液的使用缺点	88
79. 非 PVC 软袋输液的临床使用操作方法	88

第三章 无菌分装注射剂

89

1. 如何控制生产过程中微生物的污染	90
2. 如何进行螺杆式分装机计量的调节	91
3. 如何进行螺杆分装头计量的调节	91
4. 螺杆式分装机常见的问题及如何解决	92
5. 如何进行气流分装机计量调节	93
6. 如何解决气流分装机中常见问题	94
7. 气流分装机如何保养	94
8. 无菌分装工艺有哪些要求	94
9. 抗生素类污粉、废品、不合格品如何管理	95
10. 冷冻干燥的优点	95
11. 无菌冻干粉针生产有哪些特殊要求	95
12. 制品如何预冻	96
13. 如何确定预冻温度	96
14. 如何解决冷冻干燥制品含水量偏高问题	96
15. 如何解决冷冻干燥时喷瓶	97
16. 如何解决制品外形不饱满或萎缩成团块	97
17. 如何解决冻干针剂的防污染问题	97
18. 胶塞处理有哪些技艺	98
19. 玻瓶和胶塞如何灭菌及去热原	98
20. 冻干工艺的过滤除菌法	99
21. 冻干灌装无菌操作技艺	99
22. 冻干程序的特殊要求	99

MULTI

23. 压盖的特殊要求	99
24. 无菌室(区)内的清洁与消毒	100

第四章 片剂疑难解析

101

1. 为什么压片前需制粒	102
2. 解决颗粒分层的关键	102
3. 如何解决颗粒中细粉太多的问题	102
4. 对于挤压式制粒如何调节	103
5. 高速搅拌制粒时的常见问题和解决方法	103
6. 如何提高沸腾制粒机的流化质量	104
7. 沸腾干燥机注意事项	105
8. 流化床喷嘴位置的调节	105
9. 喷雾制粒沸腾不佳如何处理	106
10. 喷雾制粒排出较多细粉如何处理	106
11. 如何处理沟流	107
12. 干燥颗粒时出现结块如何处理	107
13. 分布板上有结块如何处理	107
14. 喷雾制粒时颗粒不干如何处理	107
15. 喷雾制粒时温度低如何处理	108
16. 喷雾干燥时出现粘壁如何调节	108
17. 喷雾制粒机怎样维护与保养	108
18. 为什么压片前需制粒	109
19. 片剂辅料选择的一般原则	109
20. 阿司匹林湿法制粒的注意事项	110
21. 不同黏合剂对维生素 C 含片稳定性有何影响	110
22. 易水解药物的处方设计示例	111
23. 复方片剂的倍量稀释法示例	111
24. 难溶性药物的处方设计示例	112
25. 有色片处方设计的示例	112
26. 与空白颗粒混合的示例	112
27. 压片时脱盖及分层如何处理	113
28. 如何解决裂片问题	114
29. 如何解决粘片、贴片问题	115
30. 如何解决叠片问题	115
31. 如何解决重量差异问题	116
32. 如何解决花斑问题	117
33. 如何解决松片问题	118
34. 如何解决硬度差异问题	119
35. 如何解决崩解延缓问题	119
36. 如何解决溶出超限问题	120

MOLU

37. 如何解决片剂含量不均匀问题	121
38. 如何解决爆冲问题	122
39. 如何解决麻点问题	122
40. 如何解决崩解时限问题	123
41. 压片计算	123
42. 如何选用冲模	123
43. 片重、筛目数和冲头直径之间的关系	124
44. 包衣片心的质量要求	124
45. 如何评价包衣片的质量	125
46. 如何改造包糖衣锅	125
47. 如何包隔离层	126
48. 包隔离层常见问题和解决方法	127
49. 如何包好重粉衣层	127
50. 如何消除片剂表面毛糙	128
51. 包轻粉衣层技艺	129
52. 如何消除糖衣层针孔	129
53. 包有色糖衣时如何防止色斑	129
54. 如何使包衣片美观	130
55. 如何使片面光洁美观	130
56. 糖衣片的防潮作用	131
57. 如何防止糖衣层龟裂	131
58. 包肠衣技艺	131
59. 薄膜包衣技艺	131
60. 薄膜包衣的固化	132
61. 包衣理想的喷雾形式	132
62. 包薄膜衣要点	133
63. 溶剂对于包衣溶液干燥速率的效应	133
64. 如何防止薄膜衣起泡	133
65. 如何防止薄膜衣起皱	134
66. 如何防止薄膜衣搭桥	134
67. 薄膜衣出汗时如何解决	134
68. 如何解决薄膜衣“橘皮”样膜	134
69. 如何解决薄膜衣剥落	135
70. 如何解决薄膜衣起霜	135
71. 如何解决薄膜衣起斑	135
72. 如何解决薄膜衣粘片	136
73. 薄膜衣怎样返工	136
74. 影响水性包衣有哪些因素	136
75. 包肠溶衣容易出现的问题和解决办法	136
76. 比较几种新型辅料在速释片剂中的应用	137

77. 常用片剂填充剂与崩解剂的性能比较	137
78. 如何提高片剂溶出度	137
79. 如何提高难溶性片剂的溶出度	138
80. 几种压片加料器的比较	138
81. 如何有效地控制药片剂量	140
82. 如何调节压力	140
83. 如何调节片重	141
84. 冲模安装的技艺	142
85. 如何调试旋转式压片机的填充	142
86. 如何调试旋转式压片机片剂厚度	143
87. 如何调整旋转式压片机输粉量	143
88. 如何调试旋转式压片机压力	143
89. 如何调节旋转式压片机速度	144
90. 异形冲模的安装技艺	144
91. 如何维护、保养旋转式压片机	144
92. 旋转式压片机使用注意事项	144
93. 高速压片机的预压和主压	145
94. 高速压片机液压系统	145
95. 全自动高速压片机如何自动控制	145
96. 高速压片机的使用注意事项	147
97. 空气喷雾包衣特点	147
98. 高效包衣机的特点	147
99. 高效包衣机系统	148
100. 防爆区空调系统应采取哪些措施	149
101. 选取辅料稳定性试验方法	149

第五章 中药固体制剂

151

1. 一步造粒机(中药浸膏)注意事项	152
2. 流化床制粒(中药浸膏)注意事项	152
3. 如何解决中药片剂松片问题	153
4. 压力对中药片剂硬度有何影响	154
5. 如何应用Ⅲ号丙烯酸树脂解决中药松片	155
6. 中药片剂的硬度与制粒有关的因素	155
7. 关于中药片剂压片难度分析	156
8. 如何提高干浸膏片心的硬度	157
9. 药材粉碎度对中草药片剂质量的影响	157
10. 制粒方法对中草药片剂质量的影响	158
11. 黏合剂对中草药片剂质量的影响	158
12. 中药浸膏素片易出现的问题	159
13. 中药片剂包糖衣时出现粘片的解决办法	159

14. 中药片剂包糖衣时出现露边的解决办法	159
15. 中药片剂包糖衣时出现龟裂的解决办法	160
16. 中药片剂包糖衣时出现色斑的解决办法	160
17. 中药片剂包衣的一些经验	161
18. 如何解决包糖衣烂片的问题	162
19. 中药制剂生产中应采取哪些防止交叉污染的措施	162
20. 中药制剂如何防治霉菌	162
21. 如何粉碎韧性为难粉碎的动植物药材	163
22. 如何粉碎刺激性和有毒药物	163
23. 球磨机研磨粉碎技艺	163
24. 如何解决锤式粉碎机常见的问题	164
25. 如何解决冲击柱式粉碎机常见的问题	164
26. 如何解决柴田式粉碎机常见的问题	165
27. 如何解决气流粉碎机常见的问题	165
28. 粉碎方法的比较	165
29. 如何维护粉碎设备	166
30. 常用筛目的分类	166
31. 药筛和工业用筛如何换算	167
32. 如何调节微细分级机的分级粒径	167
33. V形混合机操作技艺	168
34. 不同密度和状态的物料的混合	169
35. 如何解决槽形混合机常见问题	169
36. 如何防止混合时的离析现象	170
37. 如何保证散剂混合的效果与质量	170

附录一 各剂型概述 173

附录二 压片岗位标准操作规程 189

附录三 GMP 管理中常用术语 193

附录四 小针批生产记录 201

参考文献 225

第一章

注射剂疑难问题解析

