



兽药

质量检测验收规范 与生产加工技术标准实用手册



人 大 出 版 社

兽药质量检测验收规范与 生产加工技术标准实用手册

主 编 陈爱莲

中
卷

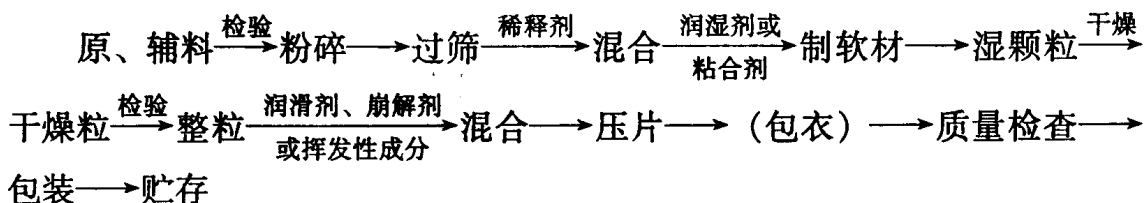
人 民 出 版 社

第三节 片剂的生产工艺

片剂的生产有多种工艺，具体有下列几种。

一、湿法制粒压片工艺

湿法制粒压片工艺，是生产中用得最多的一种工艺，其工艺流程归纳为：



(一) 制粒目的

压片的原辅料必须具备两种基本特性，即流动性和可压性。制粒有下列几个目的：

(1) 粉末压片时所需压力比颗粒压片时要大。颗粒表面不平整，当施加压力时，其表面有互相嵌合的作用，使颗粒间接触紧密，从而能克服松片、裂片等质量问题。

(2) 细粉流动性差，且易结块聚集，不易均匀地顺利地流入模圈中，影响片重差异。

(3) 制剂处方中有多种原辅料粉末，尽管混合均匀，但因密度不一，易受压片机震动而导致轻、重质成分分层，致使片剂含量不准。

(4) 在压片过程中，形成的气流易使粉末飞扬，且具有粘性的粉末易粘于冲头表面，造成粘冲现象，或引起粘附冲杆现象。

(5) 粉末之间具有一定的空隙，因而含有一定量的空气。在冲头施加压力时，空气不能及时逸出而进入片剂内部；在压力解除时，片剂内部空气很快膨胀，易使片剂出现松裂等质量问题。

(二) 原辅料的准备与预处理

投料前，原辅料必须经过鉴定、含量测定、干燥、粉碎、过筛等预处理。

(三) 制软材

在混匀的原、辅料中，加入适当的润湿剂或粘合剂，利用槽型混合机混合均匀，制成适宜的软材。软材的质量多凭经验掌握，即“握之成团，按之即散”。

(四) 制湿颗粒

将适宜的软材强迫通过适当的筛网，就能得到所需要的湿颗粒，这种方法称挤压制粒。生产中，常采用摇摆式颗粒机制粒，如图 4-4-1 所示。0.5g 以上的片剂常选用 10~14 目筛网，0.3g 以下的片剂常选用 14~24 目筛网，0.1g 以下的片剂常选用 18~24 目筛网。

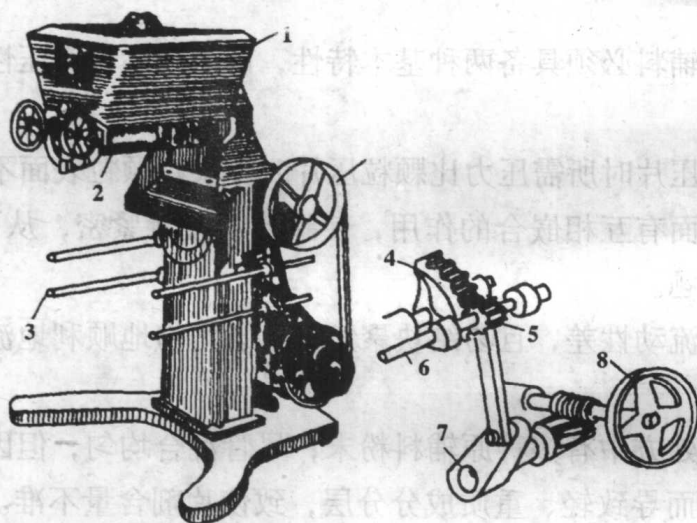


图 4-4-1 摇摆式制粒机

1. 加料斗 2. 滚轴 3. 置盘架 4. 半月形齿轮 5. 小齿轮
6. 转轴 7. 偏心轮 8. 皮带轮

摇摆式颗粒机的工作机构如图 4-4-2 所示。软材置于不锈钢制的料斗中，其下部装有 6 根绕轴往复转动的 6 角形棱柱，棱柱下边有筛网，筛网由固定器固定且紧靠棱柱。当棱柱作往复转动时，软材被挤压、搓过筛孔而成湿颗粒。通过筛网挤出的湿粒应无长条状、无块状、无粉末，以大小均匀的颗粒为最佳。如果在筛网中粘附很多软材，或挤出筛网的不呈粒状而呈条状，则表明粘合剂或润湿剂的选择不当或用量过多；如果挤出筛网的呈疏松的粉粒或细粉，并且较多，则表明粘合剂或润湿剂用量不足。

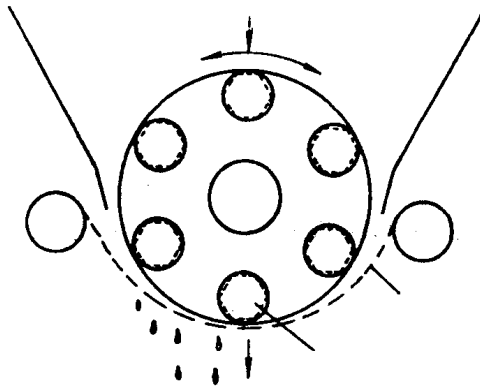


图 4-4-2 摇摆式制粒机工作机构示意图

(五) 干燥

制得的湿颗粒应及时干燥，以免结块或受压变形。干燥温度由原料性质而定，一般为 50~80℃，对湿热较稳定者，干燥温度可适当提高。颗粒的干燥程度，可通过测定含水量来进行控制，一般含水量控制在 1%~3%；也有凭经验来掌握，即用手紧握颗粒，松手后颗粒不应粘结成团，手掌也不应有细粉粘附。小批量湿粒可在烘箱中烘干，大量生产时多在以蒸气为热源的烘房中干燥。烘箱的结构原理如图 4-4-3 所示。将湿颗粒铺于托盘中成一薄层，并将托盘置于烘箱内的烘架上，空气由鼓风机输入，经加热器加热，热空气流经上层搁板，对上层湿颗粒加热并吸收蒸发的水分，再沿箭头所指的方向经右侧的加热器补充加热后，再流经第二层搁板，以后依次补充加热并经过各层搁板，最后由出口排出。

烘房是用鼓风机使热空气循环加热并排出湿气的烘干装置，其结构原理

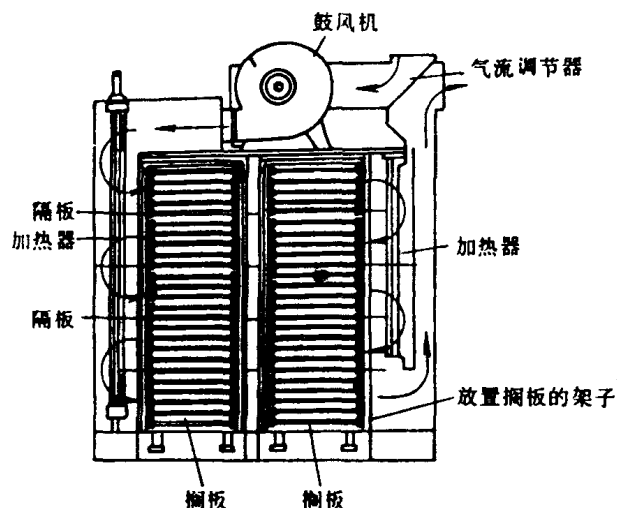


图 4-4-3 烘箱结构原理

与烘箱相似，但烘房中各处的温度近于一致，上下受热均匀，且热能利用较为合理。

湿颗粒干燥后为干颗粒，干颗粒有其质量要求，即：

- (1) 具有流动性、可压性。
- (2) 主药含量均匀，且符合要求。
- (3) 含水量要适宜，一般控制在 1% ~ 3% 之间。

(4) 细粉含量控制在 20% ~ 40% 左右。如果过多，会引起松片、裂片、粘冲等现象，也会造成片重差异和含量差异不符合要求。生产实践经验表明：片重在 0.3g 以上时，细粉含量要求控制在 20% 左右；片重在 0.1 ~ 0.3g 时，细粉含量要求控制在 30% 左右；片重在 0.1g 以下时，细粉含量要求控制在 40% 左右。

(5) 干颗粒硬度要适中，如果过硬，压成的片剂表面会有麻点；如果过软，则会产生顶裂现象。一般以手指轻捻能碎开并且有粗糙感为宜。

(6) 疏散度要适宜。一定容积的干颗粒在致密时的重量与疏散时的重量差值，称为疏散度。如果疏散度较大，则表明干颗粒较松散，振摇后部分分子颗粒能变成细粉，压片时易出现松片、裂片、片重差异增大等现象。

影响干燥效果的因素较多，常有下列几种：

(1) 湿颗粒层的厚度。烘盘（托盘）底事先辅一层纸或布，然后在其上摊一层湿颗粒，厚度不宜超过 2.5cm，对于受热易变质的颗粒应更薄一些。

(2) 调温的速度。在一定范围内，温度越高，干燥效果就越好。但调温时，应逐渐升高，以免湿颗粒中的淀粉或糖类等物质因受骤热而产生糊化或熔化现象，致使湿颗粒表面先干燥成薄硬膜，进而影响到颗粒内部水分的继续蒸发，最后形成“外干内湿”的局面，使压片操作难以顺利进行。

(3) 翻动的时间。为了使湿颗粒受热均匀，缩短烘干时间，所以需要定时翻动湿颗粒；如果颗粒中含有可溶性成分，由于可溶性成分能够在颗粒之间“迁移”，致使颗粒之间在可溶性成分的含量上造成差异，进而影响到片剂的均匀度，所以在干燥过程中也需要定时翻动湿颗粒。利用烘箱干燥时，要调换上下、左右烘盘。翻动湿颗粒，一般宜选在湿颗粒基本干燥时进行，如果过早翻动，会破坏颗粒结构，使细粉含量增加；如果过迟翻动，则要延长烘干时间。

(六) 干颗粒在压片前的处理

湿颗粒在干燥过程中因受挤压和粘结等因素的影响，使部分湿颗粒粘连成块。因而，在压片前，干颗粒必须经过处理。首先是整粒，即过筛，整粒用筛一般比制粒用筛要略大一些（筛孔），以免干粒在过筛时被破碎成细粉。第二，整粒后的细粉可与润滑剂、崩解剂、挥发性物质混合，然后再加到干颗粒中，经均匀混合后进行含量测定、片重计算，最后上压片机压片。

(七) 压片

1. 片重计算

颗粒的制备，需要经过一系列的操作过程，并且原辅料往往有一定的损失。为此，压片前必须对干颗粒进行含量测定，测定后再进行片重计算。计算片重的方法如下：(1)

$$\text{片重} = \frac{\text{每片应含主药量}}{\text{干颗粒测得的主药百分含量}}$$

例盐酸硫胺片，每片含盐酸硫胺 0.01g，制成颗粒后主药含量为 10%，试求每片的片重？

解：根据公式，得

$$\text{片重} = \frac{0.01}{10\%} = 0.1 \text{ (g/片)}$$

答：盐酸硫胺片的片重为 0.1g。

(2) 大量生产时，由于原辅料损失较少，片剂的实际重量可按下式计算，即：

$$\text{片重} = \frac{\text{干颗粒重} + \text{压片前加入的辅料重}}{\text{应压总片数}}$$

例 制备每片含四环素 0.25g 的片剂，今投料 50 万片，共制得干颗粒重 178.9kg，在压片前又加入硬脂酸镁 2.5kg，试求片重？

解：根据公式，得

$$\text{片重} = \frac{(178.9 + 2.5) \times 1000}{500000} = 0.36 \text{ (g/片)}$$

答：制得的四环素片剂片重为 0.36g。

2. 压片机

压片机主要有单冲撞击式和多冲旋转式压片机两种类型。

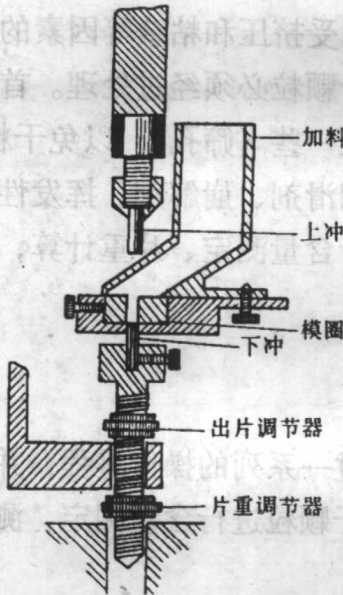


图 4-4-4 单冲压片机主要构造示意图

(1) 单冲压片机。单冲压片机的结构原理如图以 5-4-4 所示。一般有手摇和电动两用。上冲连接压力调节器，可调节上冲下降的距离，上冲下降多，上、下冲间的距离就近，则压力就大，所得的片剂也就越硬和越薄；反之，压力就小，所得的片剂也就松而厚。下冲连接一个出片调节器和片重调节器。出片调节器用来调节下冲抬起的高度，恰使之与模圈的上缘相平，使

压成的片剂顺利地顶出模孔。片重调节器调节下冲在模圈内上下的位置，借以调节模孔的容积而调节片重，使片重符合规定。片剂的形状取决于冲头和模圈的形状，两者通常为圆形。冲头表面有平面和凹面之分，前者可压制平面药片，后者则可压制出双凸面片剂。片剂的直径大小，取决于模孔和冲头的大小，一般为 9.5~12.5mm。

单冲压片机的工作过程是由图 4-4-5 所示的几个步骤组成，即：

- ①上冲抬起，饲粉器移到模孔之上；
- ②下冲下降到适宜的深度（根据片重调节，使可容纳的颗粒重恰等于片重），饲粉器在模上面摆动，颗粒填满模孔；
- ③饲粉器从模孔上移开，使模孔中的颗粒与模孔的上缘相平；
- ④上冲下降并将颗粒压缩成片；
- ⑤上冲抬起，下冲随之上升到与模孔上缘相平时，饲粉器再移到模孔之上，将压成的药片推开，如此反复进行。

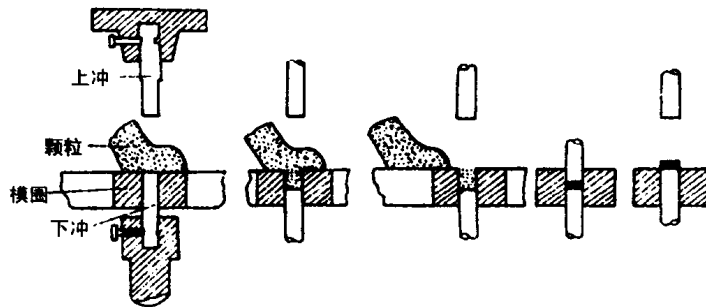


图 4-4-5 单冲压片机压片流程

单冲撞击式压片机一般适用于新产品的试制或小量生产。压片时因单侧加压（上冲加压），所以压力分布不够均匀，易出现裂片现象，并且噪音较大。

(2) 多冲旋转式压片机。实际生产中广泛使用的压片机，如图 4-4-6 所示，主要有三大部分组成，即动力部分、传动部分和工作部分。动力部分，用电动机作动力；传动部分，由蜗轮、蜗杆带动压片机的机台旋转；工作部分有绕轴而旋转的机台，机台分为三层，上层装着上冲，中层装着模圈，下层装着下冲；另有固定不动的上、下压轮，片重调节器，压力调节

器，饲粉器，刮粉器，推片调节器，吸尘器和保护装置等。机台装在机器的中轴上并绕轴而转动，机台上层的上冲随机台而转动，并且沿固定的上冲轨道有规律地上、下运动；下冲也随机台转动并沿下冲轨道作上、下运动；在上冲上面及下冲下面的适当位置装有上压轮和下压轮，当上冲和下冲转动并经过各自的压轮时，被压轮推动使上冲向下、下冲向上运动并且加压；机台中层之上有一固定位置不动的刮粉器，固定位置的饲粉器的出口对准刮粉器，颗粒源源不断地流入刮粉器中，由此而流入模孔中；压力调节器用于调节下压轮的高度，下压轮的位置高，则压缩时下冲抬起得高，上、下冲间的距离近，则压力就大，反之压力就小；片重调节器装在下冲轨道上，用以调节模孔的容积。

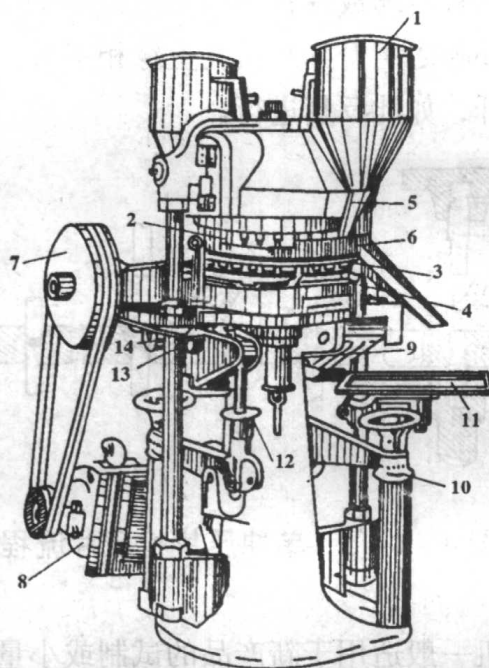


图 4-4-6 旋转式压片机

1. 加料斗；2. 上冲；3. 中横盘；4. 下冲；5. 饲料管；6. 刮粉器
7. 皮带轮；8. 电动机；9. 片重调节器；10. 安全装置；11. 置盘架
12. 压力调节器；13. 开关；14. 下滚轮

多冲旋转式压片机的工作部分和压片流程如图 4-4-7 所示，当下冲转动到饲粉器下边时，其位置较低，颗粒流满模孔；下冲转动到片重调节器时，再上升到适宜高度，经刮粉器将多余的颗粒刮去；当上冲和下冲转动到

两个压轮之间时，上、下冲之间的距离最小，从而将颗粒压缩成片；当下冲继续转动到推片调节器时，下冲抬起并与机台中层的上缘相平，药片被刮粉器推开，如此反复进行。

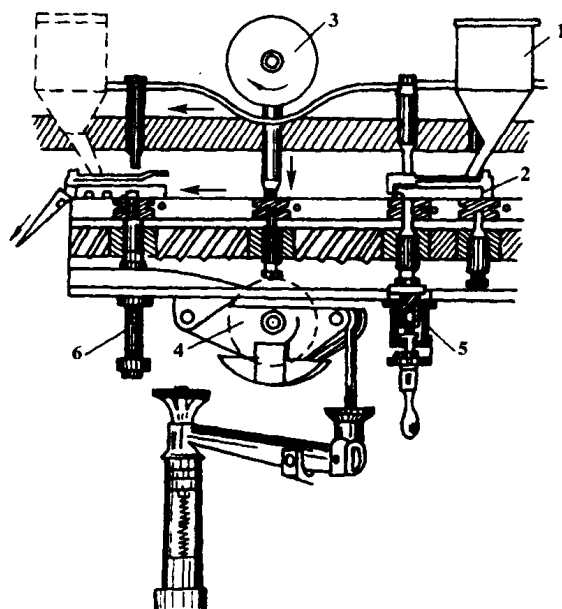


图 4-4-7 旋转式压片机压片过程示意图

1. 加料斗；2. 刮粉器；3. 上压轮；4. 下压轮；5. 片重调节器；6. 出片调节器

多冲旋转式压片机有多种型号，按冲数来分有 16 冲、19 冲、27 冲、33 冲、55 冲等；按流程来分有单流程和双流程型号。单流程型号仅有一套压轮（上、下压轮各 1 个），双流程型号有两套压轮，旋转 1 圈可压两个药片，此型号压片机能量利用合理，生产力较高。

冲和模是压片机的重要部件，需用优质钢材制成，应耐磨且有较大的强度；冲与模孔径的差不大于 0.06mm，冲长差不大于 0.1mm。常见的冲头形状如图 4-4-8 所示。

3. 压片

将检验合格的干颗粒加入到加料斗中，用手盘转试压若干片，反复调节片重调节器、压力调节器，直至符合要求。然后启动压片机再调整片重、压力，合格后正式压片。在压片过程中，必须经常检查片剂的质量，并随时注意压片机的运转情况。如有异常，应立即停机检修，否则会损坏压片机。

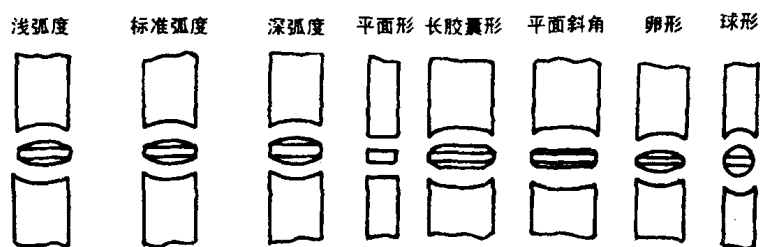


图 4-4-8 不同弧度的冲头与不同形状的片剂

4. 压片过程中可能出现的质量问题和解决的办法

(1) 松片。片剂的硬度不够，受压片机震动后易松散成粉末的现象，称为松片。检查的方法是将压出的片剂置于中指和食指之间，用拇指轻轻加压，看其是否碎裂。

松片的主要原因及其解决办法：

① 粘合剂或润湿剂选择不当或用量不足，干颗粒质地较松且细粉较多，压片时即使加大压力也不能克服。为此，可尝试地采用适当粘合剂或增加其用量，或改进制粒工艺，或制软材时多搅拌，或干颗粒要混合均匀等方法来加以解决。

② 颗粒中含水量不当。含水量太少的颗粒因有较大的弹性变形，所以压成的片剂硬度较差；含有结晶水的药物，在颗粒干燥时因失去了一部分结晶水，颗粒变得酥脆，也易出现松片现象。为此，可在干粒中喷入适量的稀乙醇（50%~60%），以恢复其适当的湿度，混合均匀后压片。

③ 压力过小而引起松片。为此，压力要适当提高。

④ 冲头长短不一，片剂所受压力不同，受压过小者会产生松片。为此，须调换冲头来解决。

⑤ 冲模中干颗粒充填量不足也会引起松片。为此，设法使下冲下降灵活，使冲模中干颗粒填满，从而便可解决此问题。

(2) 裂片。片剂受震或贮存时出现从片剂腰际裂开的现象，称为裂片。通常把从片剂顶部裂开或剥落的现象称之为顶裂。

裂片的主要原因及其解决办法：

① 压力过大而引起。为此，通过调整压力来解决。

② 粘合剂选择不当或用量不足。为此，通过更换粘合剂或补足用量来解

决。

③干颗粒中细粉过多或过粗、过细。为此，通过选用粘性较好的颗粒掺和压片，或在不影响含量时筛去部分细粉，或加入干燥粘合剂如羧甲基纤维素钠（CMC - Na）等混匀后压片等方法来解决。

④冲头与冲模不符，或模圈中模孔中间太大、两端较小。为此，通过更换冲模、冲头来解决。

⑤干颗粒含水量过少或失去结晶水。为此，通过掺和含水分较多的颗粒压片，或喷入适量的稀醇后再压片等办法来解决。

⑥车速过快。为此，可通过调整车速来解决。

（3）粘冲。冲头或冲模上粘着细粉，导致片面不平整或有凹痕的现象，称为粘冲。

粘冲的主要原因及其解决办法：

①干颗粒中含水量过多。可能由于干燥不够，或操作环境湿度过高，或含有引湿性易受潮的药物。为此，通过重新干燥，操作环境保持干燥，避免引湿性药物受潮等办法来解决。

②润滑剂使用不当。通过增加润滑剂的用量或重新混合来解决。

③冲头表面粗糙或有刻字、冲模表面粗糙。为此，通过更换冲头、冲模来解决。

④压片机异常发热。为此，应停车检修。

（4）崩解迟缓。片剂崩解时限超过兽药典规定的要求，这种现象称为崩解迟缓。

崩解迟缓的主要原因及其解决办法：

①崩解剂选用不当。为此，通过增加用量或改用其它崩解剂来解决。

②润滑剂（疏水性强）用量过多。为此，通过适当减少润滑剂用量，或改用亲水性强的润滑剂来解决。

③粘合剂选择不当。为此，可通过减少用量或选用粘性较弱的粘合剂来解决。

④压片时压力过大。为此，在不引起松片的前提下适当降低压力来解决。

⑤片剂硬度过大。为此，通过调整压力，或改变粘合剂，或改进制粒工

艺等办法来解决。

(5) 片重差异过大。指片重差异超过兽药典规定的限度。

片重差异过大的主要原因及其解决办法：

- ①颗粒大小不均。为此，通过改进制粒工艺使制粒均匀来解决。
- ②下冲升降不灵活，致使模中干颗粒时多时少。为此，须及时检修。
- ③颗粒流动不畅，加料斗被堵塞。为此，通过适当添加助流剂（润滑剂）或疏通加料斗等办法来解决。

④车速过快。可通过调整车速来解决。

(6) 变色或色斑。指片剂表面的颜色变化或出现色泽不一的斑点，导致片剂外观不符合要求的一种现象。

变色或色斑的主要原因及其解决办法：

- ①颗粒过硬。通过改进制粒工艺使颗粒较松来解决。
- ②混料不匀，颗粒大小不均。为此，通过充分混合或改进制粒工艺等办法来解决。

③污染了压片机机油。为此，通过加强清洁卫生工作来解决。

(7) 迭片。指两个片剂迭压在一起的现象。

迭片的主要原因及其解决办法：

- ①出片调节器调节不当；
- ②上冲头粘片；
- ③加料斗故障；
- ④润滑剂用量不足；
- ⑤吸收剂用量不足。

为此，可通过重新调试出片调节器，或补加适量润滑剂或吸收剂，或检修加料斗，或更换冲头等办法来解决。

(8) 卷边。冲头和模圈碰撞，使冲头卷边，致使片剂表面出现半圆形刻痕的现象，称为卷边。为此，通过更换冲头且重新调节压片机的办法来解决。

5. 生产中药片剂的注意事项

中药片剂是指用中药材加工压制而成的片剂，多属复方片剂，即常含有多种性质的药材。多数药材中常含有较多的植物纤维素，一般不宜采用普通

湿法制粒压片的方法，而应与其有所不同。生产中药片剂时，必须注意下列几个问题：

(1) 中药原料的预处理。

①利用原药材生产时，应先粉碎；过筛（100目），并经灭菌处理；

②含醇溶性成分（生物碱、甙等）的药材，可利用适宜浓度的醇为溶媒提取并制成稠膏；

③贵重药材可粉碎成细粉后加入；

④含淀粉较多的药材，如其用量不大，可将其粉碎成粉末后加入到其它成分中，混合、制粒、压片；如果其用量较多，可将其成分提取后再加入；

⑤含挥发性成分的药材，应先将其挥发性成分提取，制成稠膏，而后加入到其它成分中，混合、制粒、压片；

⑥中药材一般都含有较多的植物纤维素，通常都用水为溶媒煎出全部可溶性成分，浓缩成稠膏；必要时还需加醇，沉淀除去不溶于稀醇的无效成分，进一步缩小体积，备用。

(2) 湿颗粒制法。

①药材细粉制粒。将药材粉碎成100目以上的细粉末，而后加入适宜的润湿剂、粘合剂制软材，再制湿颗粒；

②药材稠浸膏与药材细粉末混合制粒，将部分药材制成稠浸膏，另一部分药材粉碎成细粉末，两者混合后制软材，再制粒；

③干浸膏制粒将制剂处方中的药材均经提取并制成干浸膏，再将干浸膏粉碎，加入适宜的润湿剂制成软材后制粒。

(3) 干燥，湿颗粒的干燥温度一般控制在60℃以下，以免颗粒中的淀粉受到湿热而糊化，从而失去崩解作用。干颗粒中的含水量控制在3%~5%之间，便于压片。

(4) 整粒，多用16~22目筛整粒，全浸膏片中的颗粒较硬，可用40目筛整粒。于颗粒中细粉含量不宜过多，以免引起裂片等现象。

(5) 压片。压制中药片的方法与一般片剂相同，但压力要求增大，以免产生松片现象。对于全浸膏片，因含有大量吸湿性物质，在贮存、使用过程中，易引湿受潮、变软、粘结和霉变。为此，可采用乙醇沉淀法除去引湿性杂质，或在制粒时加入防潮性辅料，如适量的磷酸氢钙、氢氧化铝凝胶、硫

酸钙等吸收剂，或包不透湿的薄膜衣层，或改进包装材料等来预防吸湿。

(八) 包衣

片剂包衣是指在普通压制片（片芯）表面包上适宜材料的操作。包衣主要是为了保持片剂质量的稳定，减少光线、潮湿、空气等因素对片剂的影响，掩盖药物的不良气味，并使片剂外表美观。兽用片剂一般不包衣。

二、干法制粒压片

在药物对水、热不稳定，有吸湿性或采用直接压片法流动性差的情况下，多采用干法制粒压片。即将药物原粉与适量粉状填充剂、润滑剂或粘结剂等混合均匀后，用适宜的设备压成块状或大片状，然后再将其破碎成大小适宜的颗粒进行压片。干法制粒压片可分为滚压法和重压法两种。

(一) 滚压法

滚压法（pressure roll process）系将药物与辅料混匀后，用特殊的重压设备将其压成硬度适宜的薄片，再碾碎、整粒、压片。如图 4-4-9 所示，两个滚筒上都有槽并作相对旋转运动，物料用推进器由饲粉器中连续地送入两滚筒之间，滚筒间的距离可以调节。由于强力作用时可产生较多的热，故最好有冷却装置。

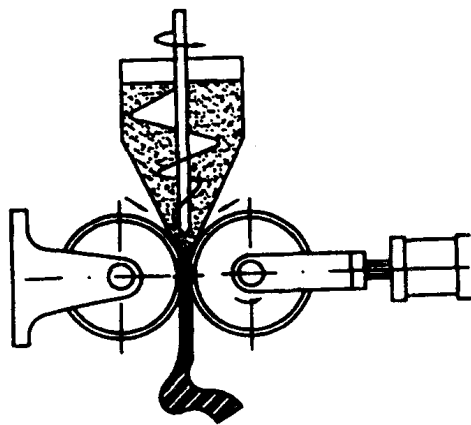


图 4-4-9 滚压制粒机

用本法压块时，粉体中的空气易排出，产量较高但压制的颗粒有时不够均匀。目前国内已有滚压、碾碎、整粒的整体设备可供选用。

(二) 重压法

重压法 (double compression) 系将药物与辅料的混合物在较大压力的压片机上用较大的冲模压成大片 (冲模直径一般为 19mm 或更大些, 片重一般 5~20g, 不计较其外形是否完整)、然后碎解 (可用摇摆式颗粒机) 成适宜的颗粒压片。本法设备操作简单, 但生产效率较低, 冲模等因压力较大致使机械的损耗率也较大。

三、干颗粒直接压片法

(一) 粉末直接压片法

系指药物粉末与适宜的辅料混合后, 不经制粒而直接压片的方法。近十几年来, 由于一些新型辅料的相继出现, 又进一步促进了粉末直接压片工艺的发展。

粉末直接压片的工艺过程比较简单, 有利于片剂生产的连续化和自动化。其优点是省去了制粒、干燥等工序; 节能、省时, 适于对湿热不稳定的药物; 产品崩解或溶出较快, 在国外约有 40% 的品种已采用这种工艺。但本法在生产上还存在一些问题, 如药物粉末需有适当的粒度、结晶形态和可压性, 并应选用有适当粘结性、流动性和可压性的新辅料。但因为绝大多数药物粉末或辅料并不具有良好的流动性和可压性, 这在一定程度上限制了粉末直接压片法的应用。另外, 压片机的构造亦需作相应的改造等。这些缺陷一般可从以下两个方面考虑改进:

1. 改善压片用物料的性能

在大剂量片剂中, 药物性状的影响比较突出, 一般可通过适当手段如重结晶法、喷雾干燥法等以改变药物粒子大小及其分布或改变形态等来改善其流动性和可压性, 但实际应用尚有不少困难。对于一些小剂量片剂 (指主药含量在 25mg 以下), 因为药物在整个片剂中所占的比例不大, 此时若选用流