



SHIYONG PIANJI ZHIBEI JISHU

实用 片剂制备技术

◎ 高鸿慈 张先洲 乐智勇 邹银奎 主编



化学工业出版社



SHIYONG PIANJI ZHIBEI JISHU

实用 片剂制备技术

◎ 高鸿慈 张先洲 乐智勇 邹银奎 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

定价：138.00 元

在药物制剂中,口服片剂占有非常重要的地位,它是临床上应用最为广泛的剂型。近年来,片剂的生产技术、新辅料和机电一体化的机械设备等方面都有很大发展。本书结合近年片剂技术的发展,主要介绍了片剂的制备工艺、质量控制、机械设备、生产工艺与生产过程验证、常用片剂及缓控释片剂的制法、片剂的研发等方面的内容。

本书可供制药企业、医院、高等医药院校师生及科研部门参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

实用片剂制备技术/高鸿慈等主编. —北京:化学工业出版社, 2014.9
ISBN 978-7-122-21197-2

I. ①实… II. ①高… III. ①片剂-制剂 IV. ①R944.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 143658 号

责任编辑:陈燕杰 张 蕾
责任校对:边 涛

文字编辑:李 瑾
装帧设计:韩 冰

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)
印 装:大厂聚鑫印刷有限责任公司
787mm×1092mm 1/16 印张29¼ 字数757千字 2015年3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:128.00 元

版权所有 违者必究

本书编写人员名单

主 编	高鸿慈	张先洲	乐智勇	邹银奎	
副 主 编	徐伟军	杨汉青	洪 怡	符棘玉	
	潘细贵	李杨华	胡耀梅		
编写人员	高鸿慈	张先洲	乐智勇	邹银奎	徐伟军
	杨汉青	洪 怡	符棘玉	潘细贵	李杨华
	胡耀梅	刘 辉	向玉梅	邓雄涛	刘 超
	余庆祝	陈小梅	武 俊	易 椿	高嘉璐
	贾兰秀	董婧婧	涂 涛	陈 密	罗 红
	杨光义	俞 岚			

片剂是药物与辅料均匀混合后压制而成的片状制剂。在种类繁多的药品制剂中,片剂的临用药最为方便,长期以来,一直占据着国际用药主流剂型地位。近年来,国内外药学工作者对片剂成型理论、崩解溶出机理以及各种新型辅料不断地进行研究,片剂的生产技术和工艺得到了很大的发展,市场上出现了多单元药物片剂,组合药物片剂,定时、定量、定位的缓控释片剂。另外,各生产企业和科研院所都在研究全粉末直接压片、干法制粒、一步法制粒等工艺,使其压片工艺更符合发展低碳经济的理念,满足可持续发展的战略。机电一体化全自动高速压片机、全自动程序控制高效包衣机等新技术设备已经广泛地应用于国内外的片剂生产实践,从而使片剂的品种不断增多,产量不断扩大,质量也得到了很大提高。

片剂有悠久的历史,10世纪后叶,Al-Zahrawi所著的阿拉伯手抄版本“Arabian manuscripts”中就有模印片剂,以及关于控制片重和润滑剂的记载。约在1872年,由John Wyeth等人设计制造了压片机并提出压制片这一名称,随着机械工业的发展,压片机的设计日趋合理,自动化程度日趋提高,现在压片机上已安装有除尘设备,可自动剔除不合格药片。生产片剂的厂房、车间都能按GMP设计、建造,布置得非常科学,人员经不断培训素质也有所提高,因而大大改善了片剂的生产条件和产品质量。

2008年6月25日,国家环境保护部和质量监督检验检疫总局联合发布了6个类别制药工业水污染物排放的国家标准,此为国家首次发布强制性的制药工业污水排放标准。这6类分别为发酵类、化学合成类、提取类、中药类、生物工程类和混装制剂类。其中《混装制剂类制药工业水污染物排放标准》和《中药类制药工业水污染物排放标准》是普通片剂和中草药片剂生产企业或车间需要强制执行的标准。本书第十章是专为片剂生产企业防治“三废”、保护环境而写的。

由于编者水平有限,加之时间仓促,书中疏漏之处在所难免,敬请读者不吝指正。

高鸿慈,张先洲,乐智勇,邹银奎 于武汉

2014年

第一章 绪 论

第一节 概述	1
一、片剂的定义	1
二、片剂发展简史	1
三、片剂的特点	1
第二节 片剂的分类	2
一、口服用片剂	2
二、口腔用片剂	3
三、其他途径应用的片剂	3
第三节 片剂的质量要求	4
参考文献	4

第二章 片剂的辅料

第一节 填充剂	5
一、淀粉	6
二、蔗糖	8
三、糊精	9
四、乳糖	9
五、预胶化淀粉	10
六、微晶纤维素	10
七、无机盐类	11
八、甘露醇与山梨醇	11
九、果糖	12
第二节 润湿剂与黏合剂	12
一、纯化水	12
二、乙醇	13
三、淀粉浆(糊)	13
四、羧甲基纤维素钠	13

五、羟丙基纤维素	14
六、甲基纤维素	14
七、乙基纤维素	15
八、羟丙基甲基纤维素	15
九、糊精	16
十、糖浆	16
十一、胶浆类	16
十二、微晶纤维素	18
十三、聚乙二醇	18
十四、海藻酸钠	18
十五、硅酸镁铝	18
十六、聚乙烯氧化偶氮酮	18
十七、其他黏合剂	18
第三节 崩解剂	19
一、片剂的崩解机制	19
二、崩解剂的加入方法	19
三、常用崩解剂	19
第四节 润滑剂	22
一、硬脂酸镁	23
二、滑石粉	23
三、微粉硅胶	23
四、氢化植物油	23
五、泊洛沙姆	24
六、聚乙二醇类与月桂醇硫酸镁	24
七、山嵛酸甘油酯	24
八、单硬脂酸甘油酯	24
九、硬脂富马酸钠	25
十、聚四氟乙烯	25
第五节 着色剂与调味剂	25
一、着色剂的最大使用量	26
二、按生产需要适量使用的着色剂	27
三、常用着色剂的性质	27
四、遮光剂	27
五、调味剂	28
六、芳香剂	29
第六节 包衣材料	30
一、片剂包衣的目的	30
二、包衣材料的质量要求	30
三、包衣的基本类型	30
参考文献	37

第三章 片剂的生产专用设备

第一节 粉碎设备	39
一、概述	39
二、粉碎方法	39
三、粉碎机械	40
四、粉碎设备	47
第二节 筛选设备	49
一、概述	49
二、筛分机	50
三、筛分设备	52
第三节 混合设备	54
一、概述	54
二、混合机械	55
三、混合设备	58
第四节 制粒设备	61
一、湿法制颗粒	61
二、干法制粒	64
三、整粒机	66
四、制粒设备	66
第五节 干燥设备	68
一、干燥方法	68
二、干燥设备	69
第六节 压片设备	75
一、单冲压片机	75
二、旋转式压片机	76
三、高速旋转压片机	77
四、粉末直接压片机	79
五、压片设备	79
第七节 包衣设备	83
一、滚转包衣设备	83
二、喷雾包衣设备	84
三、高效包衣机	85
四、悬浮包衣机	87
五、包衣设备	87
第八节 包装设备	89
一、瓶装计数包装设备	89
二、铝塑泡罩包装机	90
三、泡罩包装设备	91
四、双铝箔包装机	93
五、其他包装设备	94

参考文献	97
------------	----

第四章 粉 体 学

第一节 粉粒的大小及分布	98
一、粒子径	98
二、粒度分布	100
三、粒子径测定方法	103
第二节 粉粒的形状与比表面积	106
一、粉粒的形状	106
二、比表面积	107
三、比表面积的测定方法	108
第三节 粉粒的密度及孔隙率	109
一、密度	109
二、孔隙率	110
三、粉体密度的测定方法	111
第四节 粉粒的流动性	112
一、粉体的流动性表示法	112
二、影响粉体流动性的因素	113
第五节 粉粒的吸湿性与湿润性	114
一、吸湿性	114
二、润湿性	115
第六节 粉体性质对片剂制备工艺及质量的影响	117
一、对含量均匀性的影响	117
二、对片重的影响	117
三、对可压性的影响	117
四、对药物吸收的影响	117
参考文献	117

第五章 片剂的制备

第一节 概述	118
一、颗粒结合机制	118
二、压力的传递与分布	120
三、压缩成型	122
四、片剂的制备方法	126
第二节 普通片的制备	127
一、制粒	127
二、干燥	132
三、整粒与混合	133
四、压片	133
第三节 缓释、控释片的制备	137

一、概述	137
二、缓释、控释片释药原理	138
三、缓释、控释制剂剂量设计	140
四、缓释、控释片剂的制备	142
第四节 中药片剂的制备	153
一、概述	153
二、辅料的选择	154
三、中药原料的处理	154
四、制备方法	155
五、中药片剂生产中的问题与处理方法	157
参考文献	159

第六章 压片中存在的问题及处理

第一节 影响片剂成型和质量的因素	160
一、原辅料性质的影响	160
二、压力的影响	163
三、水分的影响	163
四、黏合剂的影响	164
五、润滑剂的影响	164
六、崩解剂的影响	165
第二节 压片时出现的问题及解决办法	166
一、松片	166
二、裂片	167
三、黏冲	168
四、叠片	169
五、片重差异	169
六、变色或表面花斑	170
七、崩解迟缓	170
八、片剂均匀度不合格	171
参考文献	173

第七章 片剂的包衣

第一节 概述	174
一、包衣的目的	174
二、包衣的种类	174
三、包衣的质量要求	174
第二节 包衣方法	174
一、滚转包衣	175
二、流化包衣	178
三、转动包衣	178

四、压制(干压)包衣法	179
第三节 包衣过程	179
一、糖衣	179
二、薄膜衣、半薄膜衣	182
三、肠溶衣	185
第四节 包衣过程中出现的问题及解决办法	186
一、糖衣片	186
二、薄膜衣片	188
参考文献	191

第八章 片剂的质量评价

第一节 片剂质量评价的目的与意义	192
第二节 片剂的质量检查项目	192
一、外观	192
二、片重差异	192
三、含量均匀度	194
四、硬度与脆碎度	195
五、崩解时限	196
六、溶出度与释放度	199
七、微生物限度检查	211
八、生物利用度和生物等效性	212
九、生物等效性统计分析方法	215
参考文献	222

第九章 片剂制备与注解

第一节 普通压制片	223
第二节 糖衣片	225
第三节 薄膜衣片	229
第四节 肠溶片	233
第五节 缓释片	240
第六节 控释片	246
第七节 泡腾片	252
一、常用辅料	252
二、制粒工艺	252
第八节 分散片	255
一、分散片的辅料	255
二、分散片的制备工艺	256
三、新技术在分散片研制中的应用	256
四、分散片质量要求	257
第九节 舌下片	260

第十节 口含片	263
第十一节 口腔崩解片	265
一、口腔崩解片的特点	266
二、辅料选择	266
三、制备工艺	266
四、质量要求	267
第十二节 咀嚼片	271
第十三节 口腔贴片	273
第十四节 可溶片	275

第十章 片剂生产企业的“三废”防治

第一节 制药工业水污染物的排放	277
一、水污染物的排放标准	277
二、水污染物质量浓度测定方法标准	279
三、固体制剂制造企业工业水污染物的处理	279
第二节 固体废物的排放	282
一、废渣的处理	282
二、制药企业固体废物处理情况调查	283
第三节 废气的排放	284
一、废气的处理	284
二、调查固体制剂类制药企业气体污染物排放	288
三、调查固体制剂类制药企业废气处理情况	288
第四节 噪声的控制	289
一、吸声	289
二、隔声	290
三、消声	290
四、减震	290
参考文献	290

第十一章 片剂的常用技术

第一节 固体分散体	291
一、概述	291
二、固体分散体的分类	291
三、固定分散体的特点	292
四、载体材料	293
五、固体分散体的制备方法	295
六、固体分散体的速释与缓释原理	297
七、固体分散体的验证	298
八、固体分散体的稳定性	300
九、固体分散体技术在片剂中的应用实例	301

第二节 包合技术	302
一、概述	302
二、包合材料	303
三、包合作用的影响因素	307
四、包合作用的竞争性	308
五、常用的包合技术	308
六、包合物的验证	309
第三节 掩味技术	313
一、概述	313
二、掩味原理	313
三、掩味材料	314
四、掩味技术在片剂中的应用	314
第四节 热分析	316
一、概述	316
二、热分析分类及基本原理	317
三、热分析技术的应用	319
参考文献	322

第十二章 片剂生产的 GMP 要求

第一节 厂房	324
一、厂房设计	325
二、厂房选址与厂房布局	325
三、车间设计	326
四、仓储	327
五、车间平面布置	327
六、物料和人员的净化	329
第二节 设备	331
一、功能的设计及要求	331
二、结构设计及要求	332
三、材料选用的要求	333
四、设备外观设计及要求	333
五、设备接口问题	333
六、设备的使用、维护	334
第三节 人员	334
一、培训内容	335
二、培训考核	335
三、培训管理	335
第四节 生产管理	335
一、原辅料的预处理	336
二、配料与制粒	336
三、颗粒干燥	336

四、整粒与混合	336
五、压片	336
六、包衣	337
七、包装	337
第五节 质量管理	337
一、质量标准	338
二、质量检验	338
三、质量控制	338
第六节 片剂的生产验证	339
一、概述	339
二、计量仪器的校准与检验方法的验证	340
三、厂房与设施验证	347
四、设备验证	350
五、生产工艺验证	352
六、清洁验证	357
第七节 变更	364
一、变更的基本概念	365
二、变更的实施	367
三、关于变更的其他问题	373
参考文献	374

第十三章 片剂的研发及进展

第一节 片剂研发的基本原则	375
一、安全性	375
二、有效性	375
三、质量可控性	375
四、稳定性	376
五、顺应性	376
六、其他	376
第二节 片剂处方设计前的工作	376
一、文献检索	377
二、药物的理化性质测定	380
第三节 片剂的稳定性试验	387
一、稳定性动力学基础	388
二、稳定性影响因素试验	394
三、加速试验	395
四、长期试验	395
五、稳定性试验方法	396
六、原料药及其制剂稳定性重点考察项目	398
七、固体制剂稳定性试验的特殊要求和特殊方法	399
第四节 片剂处方优化设计的方法	406

一、析因设计	407
二、正交设计	410
三、均匀设计法	412
四、单纯形优化法	413
五、Plackett-Burman 设计	414
第五节 片剂处方筛选	414
一、处方前工作	414
二、处方设计	415
三、处方筛选与制备工艺选择	416
四、处方的调整与确定	417
第六节 从实验室研究到中试生产	417
一、实验室研究阶段	417
二、小量试制阶段	417
三、中试生产阶段	418
第七节 片剂的临床研究	418
第八节 研发的片剂申报注册	420
第九节 片剂的信息设计	420
一、信息设计的应用方法	420
二、信息设计在我国药学实践中的应用	422
第十节 片剂研究的进展	422
一、制剂学研究进展	422
二、新型辅料的进展	423
三、药品的固定组合产品的进展	426
四、片剂中粉体压缩性的研究进展	426
五、粉末直接压片法	427
六、压片机的进展	427
七、溶出度研究新进展	428
参考文献	431

附 录

附录一 与片剂制造有关的行业标准编号	432
附录二 设备验证举例	435
附录三 工艺验证举例	439

第一章 | 绪 论

第一节 概 述

一、片剂的定义

片剂是指药物与适宜的药用辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状（如椭圆形、三角形、棱形、动物模型等）的固体制剂，其中以圆片状最为多见。在世界各国现代药物制剂中，片剂占有很重要的地位，它是临床应用最为广泛的剂型之一，可供内服、外用。

二、片剂发展简史

片剂有悠久的历史。早在 10 世纪后叶 Al-Zahrawi 所著的阿拉伯手抄本（Alabian manuscripts）中就有模印片剂，以及关于控制片重和润滑剂的记载。片剂是 1843 年英国人 William Brockeden 所发明，他的目的在于简化丸剂的制作手续。他用一金属台基，中间立一圆柱作为下冲，柱外紧紧套上一个圆筒，筒内加入一定量的药物。再用一长圆柱作上冲，用槌加压，使药物压成圆片形。由于设备过于简单，操作麻烦，产量也低，压制的成品或过于坚实，或过于疏松，所以没有被人所重视。约在 1872 年由 John Wyeth 等人设计制造了压片用的机械，并提出了压制片这一名称。19 世纪末随着机械工业的发展，单冲、多冲和旋转式压片机相继发明并得到改进，使片剂的产量和质量迅速提高，治疗各种疾病的片剂在欧洲和美洲的市场上广为销售。

在 20 世纪 50 年代之前，片剂的生产多凭经验，其研究水平也不高。50 年代时由 T. Higuchi 等人将物理学中的力学理论与方法，用于研究片剂的压缩过程，以“片剂的物理学”为题发表了一些科学论文，阐明片剂制造过程中的规律和机理，引起了学术界的高度重视，使片剂的研究日趋深入并科学化，其研究论文在药物制剂研究论文中占有很大的比重，其对片剂的成型以及崩解的机理，对片剂的硬度、崩解度、重量差异、均匀度等有关内容的研究，取得了很大的进展。

近年来，片剂的生产技术和机械设备在各方面有了很大的发展，如沸腾制粒、全粉末直接压片、薄膜包衣、新辅料、新工艺以及生产联动化，自动化高速高产压片机、全自动程序的包衣设备、新型包装方法和设备如铝塑包装等，这些成就的取得，都对改善片剂的生产条件以及提高片剂的质量起着巨大的推动作用。

三、片剂的特点

（一）片剂的优点

- ① 一般情况下片剂的溶出速率及生物利用度较丸剂好。
- ② 剂量准确，片剂内的药物含量差异较小。
- ③ 质量稳定，片剂为干燥固体，且某些易氧化变质及潮解的药物可借包衣加以保护，



所以光线、空气、水分等对其影响较小。

④ 携带、运输、服用较方便。

⑤ 可以进行机械化生产，产量大，成本低，“卫生标准”也容易达到。

(二) 片剂的缺点

① 片剂中药物的溶出速率较散剂及胶囊剂为慢，其生物利用度稍差一些。

② 儿童和昏迷病人不易吞服。

③ 含挥发性成分的片剂贮存较久时含量下降。

第二节 片剂的分类

根据用法、用途以及制备方法的差异，同时也为了最大限度地满足临床的实际需要，已经制备了各种类型的片剂。现分述如下。

一、口服用片剂

口服用片剂有以下若干类。

1. 普通压制片 (compressed tablets)

是指将药物与辅料混合压制而成的、未包衣的普通片剂（与下述的包衣片相对而言，亦称其为素片或片心），如磺胺嘧啶片、复方阿司匹林片等，片重一般为 0.1~0.5g，服用时以水送下，经胃肠道吸收而发挥其治疗作用。

2. 包衣片 (coated tablets)

包衣片是在上述普通压制片的外表面包上一层衣膜的片剂，包衣的目的是增加片剂中药物的稳定性，掩盖药物不良气味，改善片剂的外观等。包衣片在临床上的应用十分广泛，在片剂中占有比较重要的地位。根据包衣所用材料的不同又可分为如下品种。

(1) 糖衣片 (sugar coated tablets) 是以蔗糖为主要包衣材料进行包衣而制得的片剂，如氯霉素片以及临床上常用的其他许多片剂。

(2) 薄膜衣片 (film coated tablets) 是以丙烯酸树脂、羟丙基甲基纤维素等高分子成膜材料为主要包衣材料进行包衣而制得的片剂，如头孢呋辛酯片等。包薄膜衣的作用与包糖衣作用类同，薄膜衣片有逐步取代包糖衣片的趋势。

(3) 肠溶衣片 (enteric coated tablets) 是以在胃液中不溶、但在肠液中可以溶解的物质为主要包衣材料进行包衣而制得的片剂，如常用的红霉素片等。

3. 泡腾片 (effervescent tablets)

泡腾片是含有泡腾崩解剂的片剂。所谓泡腾崩解剂是指碳酸氢钠与枸橼酸等物质成对构成的混合物，遇水时二者可产生大量的二氧化碳气体，造成片剂迅速崩解。应用时，将其放入水杯中几分钟后饮下即可，因为产生气泡、片剂崩解的现象比较直观有趣，所以非常适用于儿童服用，同时也比较适用于那些服药片有困难的病人，如碳酸钙泡腾片。

4. 咀嚼片 (chewable tablets)

咀嚼片是在口腔中咀嚼或吮服使片剂溶化后吞服的片剂。常加入蔗糖、甘露醇、山梨醇等水溶性辅料作填充剂和黏合剂，咀嚼片的硬度应适宜。咀嚼片因为口感好适合于小儿服用（小儿通常不会或不愿吞服药片），对于崩解困难的药物制成咀嚼片还可加速崩解和吸收，如法莫替丁复方咀嚼片。