



全国工程硕士学位教育指导委员会推荐教材

唐燕辉 编著

药物制剂工程与技术

Pharmaceutical Preparation
Engineering and Technology

<http://www.tup.com.cn>

清华大学出版社

全国工程硕士专业学位教育指导委员会推荐教材

药物制剂工程与技术

Pharmaceutical Preparation
Engineering and Technology

唐燕辉 编著

清华大学出版社
北京

内 容 简 介

药物剂型的发展经历了五个时期。经简单加工制成的膏丹丸散为第一时期；片剂、注射剂、胶囊剂与气雾剂等为第二时期；缓释、控释给药系统为第三时期；靶向给药系统为第四时期；自动释药系统为第五时期。尽管如此，第二时期的剂型仍是目前工业生产中的主要剂型，但它不断与第三、第四、第五时期的新剂型、新技术相结合，形成具有新内容的给药系统。编者以经典的第二时期的剂型生产工艺流程为主线，结合项目工程设计案例，阐述药物制剂的生产原理和工程设计技术，同时穿插介绍现代新剂型、新技术的特点。

本书可作为高等院校制药工程领域工程硕士研究生的教学用书，也可作为制药企业从事药物制剂生产和工程设计的技术人员及管理人士的参考用书。

版权所有，侵权必究。侵权举报电话：010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂工程与技术 / 唐燕辉编著. —北京：清华大学出版社，2009.8
(全国工程硕士专业学位教育指导委员会推荐教材)

ISBN 978-7-302-19734-8

I. 药… II. 唐… III. 药物—制剂—研究生—教材 IV. TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 038118 号

责任编辑：柳 萍 洪 英

责任校对：刘玉霞

责任印制：王秀菊

出版发行：清华大学出版社

<http://www.tup.com.cn>

社 总 机：010-62770175

投稿与读者服务：010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈：010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

地 址：北京清华大学学研大厦 A 座

邮 编：100084

邮 购：010-62786544

印 刷 者：北京市世界知识印刷厂

装 订 者：北京鑫海金澳胶印有限公司

经 销：全国新华书店

开 本：185×260 印 张：14.75 插 页：10 字 数：353 千字

版 次：2009 年 8 月第 1 版

印 次：2009 年 8 月第 1 次印刷

印 数：1~3000

定 价：39.80 元

本书如存在文字不清、漏印、缺页、倒页、脱页等印装质量问题，请与清华大学出版社出版部联系调换。
联系电话：010-62770177 转 3103 产品编号：028078-01

序

工程硕士教育诞生于我国社会经济的转型期,是我国学位与研究生教育发展的必然产物,也是教育适应社会需求的必然趋势。自1997年正式设置以来,工程硕士已成为我国研究生教育领域涉及面最广、规模最大的一种专业学位类型,为我国大中型企业、中西部地区和国防军工部门培养了大量的高层次工程技术和工程管理人才,其中绝大部分人员已成为企业的技术和管理骨干,为企业增强核心竞争力和自主创新提供了有力的支撑。据全国工程硕士专业学位教育指导委员会2009年4月的统计数据,全国工程硕士的培养已从1998年的9所院校10个领域发展到2009年的223所院校40个领域,年招生5万余人,目前在学20万余人,累计获得工程硕士学位者15万余人。与此同时,制药工程领域工程硕士的培养也由1998年的2所学校发展到2008年的22所学校,在这期间,各校在全国工程硕士专业学位教育指导委员会的指导下,在全国制药工程领域教育协作组的积极工作下,发挥各自的优势,为大中企业培养了一大批复合型人才。

为适应快速发展的工程硕士教育规模,进一步加强工程硕士研究生教育培养工作,全国工程硕士专业学位教育指导委员会于2003年启动了全国工程硕士研究生教育核心教材建设工程。2007年全国制药工程领域教育协作组首次推荐的两本教材入选全国工程硕士研究生教育核心教材,《药物制剂工程与技术》是其中的一本。华东理工大学作为全国制药工程领域工程硕士培养协作组组长单位,围绕制药工程领域工程硕士的培养目标,工程硕士教育起步早,在课程建设和教材建设方面做了大量的研究、探索和积累工作。作为制药工程领域核心课程之一的课程教材,作者结合长期教学、工厂实践、工程设计一线工作的经验,以药物制剂生产工艺为主线,结合工程设计实例,重点阐述药物制剂生产和技术,拓宽了工程实践的内容,更适合于工程硕士的教育。全书共两篇。上篇第1章介绍固体制剂的生产,第2章介绍固体制剂车间工艺设计;下篇第3章介绍液体灭菌制剂的生产,第4章介绍液体制剂车间工艺设计。

教材编著过程中得到中国石化集团上海工程有限公司杨军高级工程师的大力帮助,作者深表感谢。同时感谢全国工程硕士专业学位教育指导委员会、全国制药工程领域教育协作组和华东理工大学研究生院的支持。

限于编者水平,书中难免存在错误和不足,恳请专家、读者批评指正。

作 者

2009年4月于上海

Preface

目 录

上篇 固体制剂生产与工程技术

第 1 章 固体制剂生产 /3

1.1	原/辅料的前处理	4
1.1.1	制剂口服给药后的体内吸收	4
1.1.2	粉碎技术与设备	4
1.1.3	筛分技术与设备	9
1.2	混合与制粒	12
1.2.1	混合技术与操作	12
1.2.2	制粒技术与操作	16
1.3	干燥	20
1.3.1	干燥过程及计算	20
1.3.2	干燥技术与操作	24
1.4	片剂生产	27
1.4.1	片剂的分类和质量	27
1.4.2	压片技术与操作	30
1.5	包衣	34
1.5.1	包衣材料和包衣片质量	34
1.5.2	包衣技术与设备	34
1.6	微丸剂生产	40
1.6.1	微丸的定义和分类	40
1.6.2	制丸技术与设备	40
1.7	胶囊剂生产	43
1.7.1	软胶囊剂生产技术与设备	43
1.7.2	硬胶囊剂生产技术与设备	48
1.8	固体制剂包装	55
1.8.1	包装材料	56
1.8.2	包装技术与设备	56

Contents

第2章 固体制剂车间工艺设计

/63

2.1	片剂/胶囊剂/颗粒剂车间工艺设计	64
2.1.1	片剂/胶囊剂/颗粒剂生产工艺流程	64
2.1.2	片剂/胶囊剂/颗粒剂车间工艺设计要点	65
2.1.3	片剂/胶囊剂/颗粒剂车间工艺设计实例	66
2.2	丸剂车间工艺设计	81
2.2.1	丸剂生产工艺流程	81
2.2.2	丸剂车间工艺设计要点	81
2.2.3	丸剂车间工艺设计实例	82

下篇 液体灭菌制剂生产与工程技术

第3章 液体灭菌制剂生产

/95

3.1	制药用水生产	96
3.1.1	制药用水及选用原则	96
3.1.2	纯化水生产技术及设备	97
3.1.3	注射用水生产技术与设备	103
3.1.4	后续处理单元设备	109
3.2	药液配制和精制	109
3.2.1	药液的配制	109
3.2.2	精制的技术和设备	109
3.2.3	设备的使用及维护	115
3.3	药液灌装和封口	115
3.3.1	容器预处理技术与设备	116
3.3.2	安瓿灌封技术与设备	120
3.3.3	灌封过程中常见问题及解决方法	126
3.4	灭菌和质检	127
3.4.1	灭菌技术和设备	127
3.4.2	质检技术和设备	131
3.5	注射剂包装	132
3.5.1	开盒机	132
3.5.2	安瓿印字机	133
3.5.3	贴标签机	134
3.5.4	其他	135
3.6	其他类型注射剂生产	135
3.6.1	混悬性注射剂	136

3.6.2	乳剂型注射剂	137
3.7	粉针剂生产	137
3.7.1	容器预处理技术与设备	137
3.7.2	粉针剂生产技术与设备	141
3.7.3	西林瓶轧盖	149
3.7.4	西林瓶贴签、装盒	150
3.8	输液剂生产	151
3.8.1	输液剂生产工艺	151
3.8.2	输液剂生产技术和设备	151
第4章	液体制剂车间工艺设计 /156	
4.1	小容量注射剂(针剂)车间工艺设计	156
4.1.1	小容量注射剂生产工艺流程	156
4.1.2	小容量注射剂车间工艺设计要点	157
4.1.3	小容量注射剂车间工艺设计实例	158
4.2	无菌粉针分装车间工艺设计	175
4.2.1	无菌粉针注射剂生产工艺流程	175
4.2.2	无菌粉针注射剂车间工艺设计要点	175
4.2.3	无菌粉针注射剂车间工艺设计实例	176
4.3	冻干粉针注射剂车间工艺设计	187
4.3.1	冻干粉针注射剂生产工艺流程	187
4.3.2	冻干粉针注射剂车间工艺设计要点	187
4.3.3	冻干粉针剂车间工艺设计实例	189
4.4	大容量注射剂车间工艺设计	199
4.4.1	大容量注射剂生产工艺流程	199
4.4.2	大容量注射剂车间工艺设计要点	199
4.4.3	大容量注射剂车间工艺设计实例	201
4.5	口服液体制剂车间工艺设计	213
4.5.1	口服液体制剂生产工艺流程	213
4.5.2	口服液体制剂车间工艺设计要点	215
4.5.3	口服液体制剂车间工艺设计实例	216

上 篇

固体制剂生产与工程技术

固体制剂系指药物加适宜辅料经一定生产技术,在合适的生产场所加工成固体状给药形式,是目前临床使用最广泛的制剂,它的给药途径有内服、外用和注射用。固体制剂的共同特点是:①与液体制剂相比,物理、化学稳定性好,生产制造成本较低,服用与携带方便;②生产过程的前处理经历相同的单元操作,以保证药物的均匀混合与准确剂量,而且剂型之间有着密切的联系;③药物在体内首先溶解后才能透过生理膜被吸收入血液循环中。常用的固体剂型有片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、散剂等,在药物制剂中约占70%,其中尤以片剂、胶囊剂用量最大。本篇以固体制剂生产的工艺流程为主线,阐述制剂生产工艺及生产设备,并列举固体制剂生产车间工艺设计实例。



第 1 章

固体制剂生产

固体制剂生产过程中,药物一般要经过粉碎与过筛处理后才能加工成各种剂型。如与其他组分均匀混合后直接分装,可获得散剂;如将混合均匀的物料进行制(造)粒、干燥后分装,即可得到颗粒剂;如将混合的粉末、颗粒压缩成形,可生产成片剂;如将混合均匀的粉末或颗粒分装入胶囊中,可生产成胶囊剂等。典型的口服片剂生产工艺流程见图 1-1。

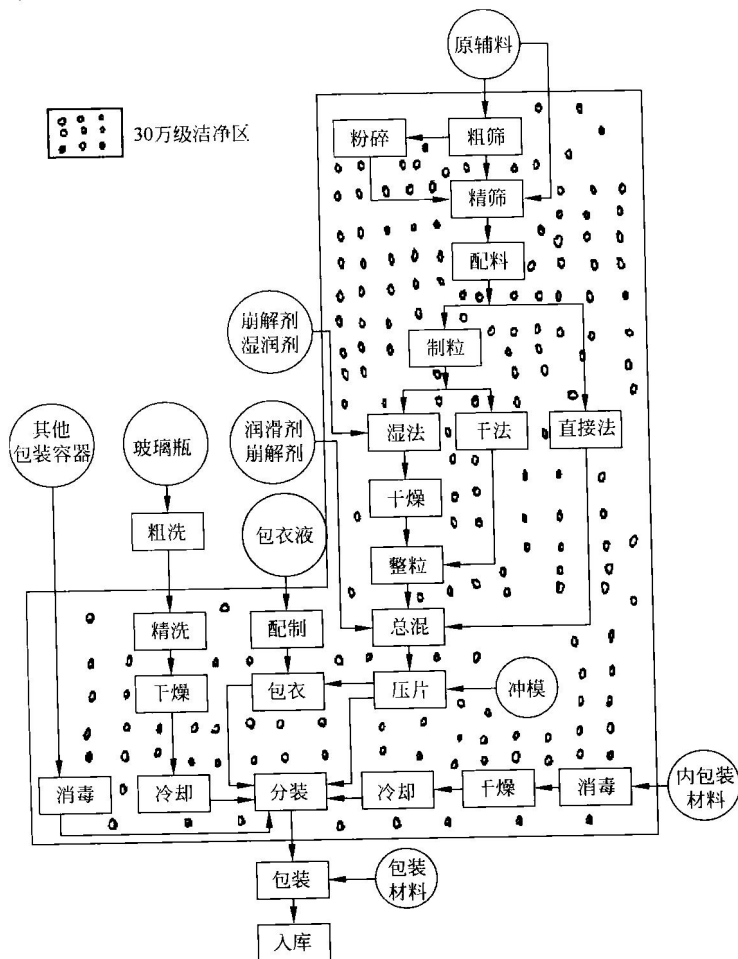


图 1-1 口服片剂生产工艺流程

本章以固体制剂生产工艺流程为主线,以单元操作为载体,阐述常用的固体制剂的生产原理及生产设备。

1.1 原/辅料的前处理

1.1.1 制剂口服给药后的体内吸收

制剂口服给药后,须经过药物的溶解过程,才能经胃肠道上皮细胞膜吸收进入血液循环中而发挥其治疗作用。片剂和胶囊剂口服后首先崩解成细颗粒状,然后药物分子从颗粒中溶出,药物通过胃肠黏膜吸收进入血液循环中。颗粒剂或散剂口服后没有崩解过程,迅速分散后具有较大的比表面积,因此药物的溶出、吸收和奏效较快。混悬剂的颗粒较小,因此药物的溶解与吸收过程更快,而溶液剂口服后没有崩解与溶解过程,药物可直接被吸收入血液循环中,从而使药物的起效时间更短。口服制剂吸收的快慢顺序一般是:溶液剂>混悬剂>散剂>颗粒剂>胶囊剂>片剂>丸剂。对一些难溶性药物来说,药物的溶出过程将成为药物吸收的限速过程。若溶出速度小,吸收慢,则血药浓度就难以达到治疗的有效浓度。

对于多数固体剂型来说,药物的溶出速度直接影响药物的吸收速度。固体剂型的溶出理论可用 Noyes-Whitney 方程描述:

$$dc/dt = kS(C_s - C)$$

式中: dc/dt ——溶出速度;

k ——溶出速度常数;

S ——药物表面积;

C_s ——药物的溶解度;

C ——溶液中药物浓度。

上式表明,药物从固体剂型中的溶出速率与 k 、药物粒子的表面积、溶解度、溶出介质中的药物的浓度梯度($C_s - C$)成正比。对于给定的药物, C_s 不变。故可采取以下措施来加以改善药物的溶出速度:①增大药物的溶出面积——通过粉碎减小粒径、崩解等措施;②增大溶解速度常数——加强搅拌以减少药物扩散边界层厚度或提高药物的扩散系数;③提高药物的溶解度——提高温度、改变晶型、制成固体分散物等。

对于固体制剂在体内的吸收,提高其溶出速度的有效方法是增大药物的溶出表面积或提高药物的溶解度。粉碎技术、药物的固体分散技术、药物的包合技术等可以有效地提高药物的溶解度或溶出表面积。

1.1.2 粉碎技术与设备

粉碎操作常用于物料的前处理,对原、辅料进行前处理,可以达到以下目的:①减小固体药物的粒径,增大表面积。原、辅料经粉碎后,增大了与液体分散媒体的接触面,可以加快药物的溶出速度,提高药物的生物利用度。②原、辅料经粉碎后,单位质量微粒数增多,便于混合均匀,并能够提高主药在颗粒中的分散均匀性,提高着色剂或其他辅料成分分散性。

1. 粉碎原理

所谓粉碎就是用机械方法克服固体物料内部的凝聚力,并将其破碎的操作。粉碎时,对物料的作用力主要有撞击、挤压、剪切、研磨等,但多数情况下,作用于物料的力是上述几种力的联合作用。一般粗碎以撞击力与挤压力为主,细碎以剪切力与研磨力为主。物料的原有的特性如硬度、强度、脆性和韧性、可碎性和可磨性等影响着粉碎过程。固体物料的粉碎效果常以粉碎细度来表示。粉碎细度定义为粉碎前后固体药物的平均直径之比,即

$$n = d/d_1$$

式中: d ——粉碎前固体药物的平均直径, m;

d_1 ——粉碎后固体药物的平均直径, m。

粒径的测定方法不同,其物理意义不同,测定值也不同,应根据实际应用选择适当的测定方法。

(1) 粒径的表示方法有几何学径、筛分径、有效径(在液体中具有相同沉降速度的球形颗粒的直径)、比表面积等价径(与粒子的比表面积相同的球的直径)。

(2) 粒度分布: 不同粒径的粒子群在粉体中所分布的情况,反映粒子大小的均匀程度。粒度分布有频率分布和累积分布。

(3) 平均粒子径: 常用中位径(中值径),即在累积分布中累积值正好为 50% 时对应的粒子径。

2. 粉碎操作

粉碎操作大多采用机械方式,对一些药物也可能产生不良影响,如一些多晶型药物经粉碎后,晶型受到破坏,引起药效下降或出现不稳定晶型;粉碎过程产生的热效应可使热不稳定药物发生降解;因表面积增大而使表面吸附空气增加,易氧化药物发生降解。这些现象都将影响制剂质量及稳定性。此外制剂中难溶性药物的释放、吸收与药物的分散状态关系极为密切,粒径变化对其释放、吸收影响很大,以一般的粉碎方法制得的粗分散状态的粉末,往往生物利用度较低。因此实际生产中应根据药物的性质,采用合适的操作方式,以达到一定的粉碎程度。常用的粉碎操作有以下几种。

(1) 闭塞粉碎与自由粉碎

粉碎时粉碎机内物料的滞留量对粉碎效果影响较大,已粉碎的粒子在排出设备前多次被重复粉碎,这种操作称为闭塞粉碎。与此相反,已粉碎的粒子及时被排出设备的操作称为自由粉碎。过度粉碎的能量消耗很大,因此闭塞粉碎适用于破碎少量的物料,并希望在一次操作中全部完成的粉碎。

(2) 循环粉碎与开路粉碎

粉碎的产品中,若含有尚未被充分粉碎的物料时,一般经筛选后将大粒径物料返回粉碎机再次粉碎,称为循环粉碎。若物料只通过设备一次,则称为开路粉碎。

(3) 干式粉碎与湿式粉碎

大多数物料的粉碎不需加入液体,称为干式粉碎。但干式粉碎时,物料粉碎至一定粒径以下,粉碎设备内壁等会粘附一层微小粒子,减弱粉碎的作用力,甚至使粉碎不能继续进行,在此情况下可加液体成浆状物使粉碎得以进行,此种操作称为湿式粉碎。

(4) 混合粉碎

两种以上的物料同时混合并粉碎的操作方法称混合粉碎。例如,单独粉碎时必须在低温下将粉碎的热塑性物料与非热塑性物料混合粉碎,可克服前者的粘壁及附聚现象。但由于各种物料的硬度不同,其混合比也有所不同,故混合粉碎时各种物料的粉碎程度可能有差别,所得粒径可能不一致。为减少粉碎过程物料的粘附及附聚现象,有时在物料中加入少量添加剂,这种添加剂称为粉碎助剂。

(5) 低温粉碎

对于软化点或熔点较低、热塑性、强韧性、热敏性、可挥发物料等的粉碎可采用低温粉碎,低温粉碎可采用冷冻原料、粉碎机夹层通入冷冻剂或物料与干冰、液态空气、液氮混合后进行粉碎。物料在低温下脆性增加,故所得产品粒径较小。

对某一种特定的粉碎设备,粉碎过程往往是上述几种操作的综合。

3. 粉碎设备

制剂生产中所需粉碎的物料种类较多,物性各异,粒径要求也各不相同,故应根据具体情况选择适宜的粉碎机。选择粉碎机时,须考虑以下几方面因素:①粉碎机的生产能力和粉碎能力;②被粉碎物料的性质(如密度、硬度、含水量等)和物料颗粒的大小;③成品所要求的粒径大小、粒度分布、形状等;④粉碎设备安装操作场所的情况等。

1) 球磨机

球磨机是传统的研磨设备,能处理多种物料,应用范围广。特别适合于粉碎结晶性或脆性药物,目前在制药工业中仍被使用。球磨机如图 1-2 所示。

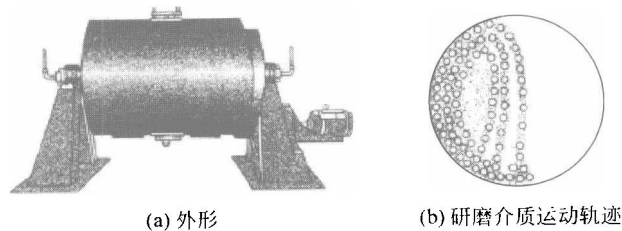


图 1-2 球磨机

球磨机具有一个回转的筒体,筒体内装有研磨介质。球磨机旋转时,筒体内的研磨介质由于受离心力的作用贴在筒体内壁上与筒体一起旋转,随之上升到一定高度时,因重力作用自由落下。此外,在球磨机筒体旋转过程中,研磨介质还有滑动和滚动作用,使研磨介质相互产生摩擦、剪切和碰撞等力。物料在上述诸力的作用下研磨成细粉。研磨介质的材料有钢球、瓷球,还有无规则形状的鹅卵石等。研磨介质的密度和大小对研磨效率有影响。材料密度越大,研磨效率越高。研磨介质的粒径越大,研磨成品粒径也越大,产量越高;反之研磨介质的粒径越小,研磨成品粒径也越小,产量越低。适宜的研磨介质粒径要视物料的性质以及对成品粒径大小的要求来决定。

球磨机工作时,筒体的转速对成品粒径的影响很大。研磨介质在不同的筒体转速下,它的运动轨迹不同。转速过低研磨介质提升高度不够,冲击力小,研磨效果差;适当提高转速,研磨介质连续不断地被提升,上升一定高度时向下滑动和滚落,两者均发生在物料内,此时

研磨效率最高,物料被研磨成细粒子;增加转速,研磨介质被进一步提高后抛落,此时研磨效果很差,且容易造成研磨介质的破碎和筒壁的磨损;当转速再进一步提高,离心力起主导作用,物料与研磨介质贴附于筒壁,与筒壁同步旋转,此时完全没有研磨作用。使研磨介质升至最高点(顶点)时而落下的转速称为临界转速。临界转速与球磨机直径存在一定的关系,可用下式表示:

$$N = \frac{42.2}{\sqrt{D}}$$

式中: N ——球磨机临界转速, r/min;

D ——球磨机筒体直径, m。

球磨机粉碎效率最高时的转速称为最佳转速。最佳转速一般为临界转速的 60%~85%。

球磨机按筒体的形状可以分为 3 种: ①短筒球磨机(简称球磨机),筒体长度与直径比为 1:1.5; ②管磨机,筒体长度与直径比为 2~7; ③圆锥形球磨机,外形为圆锥形。

球磨机生产时筒体封闭,故能进行无菌无尘的操作。但球磨机存在粉碎时间长,单位产量能耗大,球磨筒在使用之后清洗较为麻烦的缺点。

2) 锤式粉碎机

锤式粉碎机是一种以撞击作用为主的粉碎设备,几乎可用于任何类型的粉碎操作。锤式粉碎机外形结构如图 1-3 所示。它是由设置在高速旋转主轴上的 T 形锤、带有衬板的机壳、筛网、加料斗、螺旋加料器等组成。锤式粉碎机主要部件为高速转子,转子上固定着多个 T 形锤。由于锤子是锤式粉碎机的主要磨损件,通常采用优质钢、高锰钢或其他合金钢制作,并要求锤头的形状、大小尺寸和重量能有效地破碎物料。粉碎机工作时,小于 10 mm 粒径的固体物料自加料斗经加料器连续定量加入粉碎室粉碎。由于离心力的作用,物料被锤击碎或与沿圆筒形外壳装置的衬板撞击而破碎。粉碎后的微细颗粒通过筛子由出口排出,成为成品。选用不同孔径的筛网,从锤式粉碎机中能得到粒径为 4~325 目的粉碎物料。

锤式粉碎机结构简单,操作方便,维修和更换易损件容易。粉碎成品粒度比较均匀,且对原料要求不高。适合实验室和工厂粉碎不同规格的原料。这类粉碎机主要缺点是机器部件易磨损,产热量大。

3) 振动磨

振动磨是一种超细粉碎设备,它与一般常规球磨机粉碎原理的区别在于前者利用机械使振动磨筒体产生强烈转动和振动,从而将物料粉碎、磨细,同时将物料均匀混合、分散。振动磨工作时,筒体内研磨介质的运动方向和主轴旋转方向相反,筒体除了有公转外还有自转。这种运动使研磨介质之间以及研磨介质与筒体之间产生强烈的冲击、摩擦和剪切作用,在短时间内将物料研磨成细小粒子。振动磨按照振动机构的特点可分为惯性式和回转式两大类。惯性振动磨的筒体支撑在弹簧上,当筒体由电机带动旋转时,筒体本身作振动,如图 1-4 所示。回转式振动磨的筒体支撑在弹簧上,主轴的两端有偏心配重,主轴的轴承装在

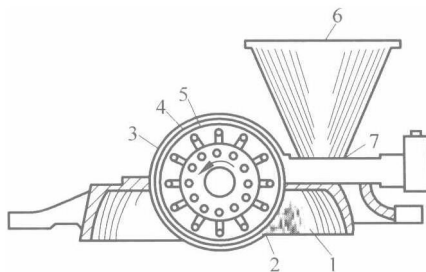


图 1-3 锤式粉碎机外形结构

1—成品出口; 2—筛; 3—T 形锤; 4—机壳;
5—衬板; 6—加料斗; 7—螺旋加料器

筒体上并通过挠性联轴器与电动机相联,如图 1-5 所示。当电动机带动主轴快速旋转时偏心配重产生的离心力使筒体产生近似椭圆轨迹的运动。这种高速回转的运动使筒体中的研磨介质及物料呈悬浮状态,介质的抛射冲击研磨作用可有效地粉碎物料。

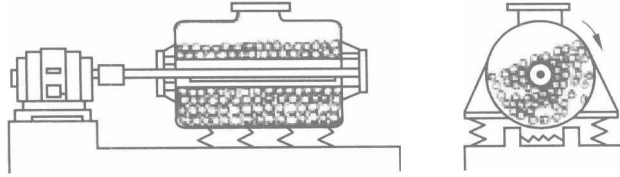


图 1-4 惯性振动磨

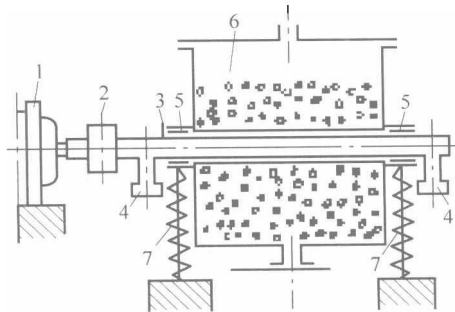


图 1-5 回转式振动磨

1 电动机; 2—挠性轴套; 3—主轴; 4—偏心重; 5—轴承; 6—筒体; 7 弹簧

振动磨的研磨介质直径较小,其表面积增大,研磨机会比旋转式球磨机增大许多倍,而且介质充填率较一般球磨机高,约为 60%~70%,所以研磨介质冲击次数比球磨机多几万倍。振动磨具有单位磨机容积产量大,占地面积小,流程简单等优点。而且改进磨机筒体使之密封,或充以惰性气体可以用于易燃、易爆、易于氧化的固体物料的粉碎。缺点是机械部件强度及加工要求高,生产时振动噪声大。

4) 气流粉碎机

气流粉碎机又称为流能磨,它是利用高速弹性气流(压缩空气或惰性气体)使物料颗粒之间相互碰撞而达到粉碎目的。由于粉碎由气体完成,整个机器无活动部件,粉碎效率高,可以完成粒径在 5 μm 以下的粉碎,且粉碎粒径分布均匀。

气流粉碎机根据其粉碎的特点可分为旋流喷嘴式、对喷式和靶式三类,如图 1-6 所示。

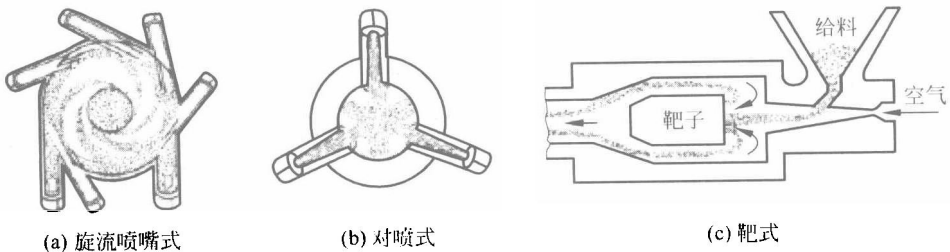


图 1-6 气流粉碎机

气流粉碎机为目前较重要的超细粉碎设备。与一般粉碎机不同的是,由于压缩气体膨胀时的吸热作用,以及粒子与气体间快速的热交换,气流粉碎机在运转时宏观上无热量产生。尤其适用于热敏物质,如抗生素、酶以及低熔点物质的粉碎处理。对于易氧化药物,改用惰性气体进行粉碎,能避免其失效。同时,由于气流粉碎机设备简单,易于对机器和气体进行无菌处理,常用于粉碎无菌粉末。气流粉碎机的进料粒度不能太大,一般控制在20~100目,且进料速度应控制均匀,以免堵塞喷嘴。缺点是气流撞击噪声大,产量低,因此仅适用于精细粉碎。

1.1.3 筛分技术与设备

物料的筛选分级对药物制造及提高药品质量是一个重要的操作,也是继粉碎后物料前处理的常用操作。

1. 筛分原理

筛分是将松散的混合物料通过单层或多层筛面的筛孔,按照粒度分成两种或若干个不同粒级的过程。制剂生产所用的原料和辅料以及各工序的中间产品很多,需通过筛选进行分级以获得粒径较均匀的物质。筛分操作的目的主要有筛出粗粒、筛出细粒和整粒。为了方便地区分固体粒径的大小,《中国药典》(2005版)对固体粉末分为六级,即最粗粉、粗粉、中粉、细粉、最细粉和极细粉。工业生产中,也经常用目数代表孔径。目定义为每英寸长度筛孔数。常用筛目数与筛孔孔径有一定的对应关系。

2. 分离效率

物料进行筛选操作时,通过孔径为 D 的筛网,将物料分为粒径大于 D 的A及粒径小于 D 的B两部分,理想分离情况下两部分物料中的粒径各不相混。但由于固体粒子形态不规则,表面状态、密度等各不相同,实际上粒径较大的物料中残留有小粒子,粒径较小的物料中混入有大粒子,如图1-7所示。

图1-8表示一筛选装置的物料平衡,进料量为 F ,经筛选后得成品 P 及筛余料 R 。

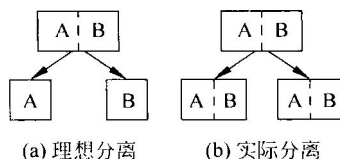


图 1-7 分离程度

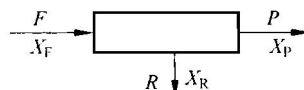


图 1-8 筛选装置的物料平衡

由物料平衡得

$$F = P + R$$

对物料中有效成分作物料平衡得

$$FX_F = PX_P + RX_R$$

式中: F ——加料量,kg;

P ——成品量,kg;

R ——筛余料量, kg;

X_F ——加料中有效成分含量(质量百分数), %;

X_P ——成品中有效成分含量(质量百分数), %;

X_R ——筛余料中有效成分含量(质量百分数), %。

为反映筛选操作及设备的优劣, 根据以上两式, 进行物料衡算得出下述定义的计算式:

成品率

$$\frac{P}{F} = \frac{X_F - X_R}{X_P - X_R}$$

有效成分回收率

$$\eta_p = \frac{PX_P}{FX_F} = \frac{X_P(X_F - X_R)}{X_F(X_P - X_R)}$$

无用成分残留率

$$\eta_Q = \frac{P(1 - X_P)}{F(1 - X_F)} = \frac{(1 - X_P)(X_F - X_R)}{(1 - X_F)(X_P - X_R)}$$

无用成分去除率

$$\eta_R = \frac{R(1 - X_R)}{F(1 - X_F)} = \frac{(X_F - X_P)(1 - X_R)}{(X_R - X_P)(1 - X_F)} = 1 - \eta_Q$$

设 η 为筛分设备的分离效率, 它应满足下列条件:

- (1) 理想分离时: $\eta = 1$;
- (2) 物料分割($\eta_P = \eta_Q$)时: $\eta = 0$;
- (3) 筛网堵塞($\eta_P = 1, \eta_R = 0, \eta_Q = 1$)时: $\eta = 0$;
- (4) 筛网破裂漏料($\eta_P = 0, \eta_R = 1, \eta_Q = 0$)时: $\eta = 0$;
- (5) 正常操作时: $0 \leq \eta \leq 1$ 。

表达分离效率有两种方法, 即牛顿分离效率 η_N 及有效率 η_E , 它们各自的定义如下:

$$\eta_N = \eta_P + \eta_R - 1 = \eta_P - \eta_Q$$

$$\eta_E = \eta_P \eta_R$$

理想分离时分离效率为 1, 物料分割情况时分离效率为 0, 在一般情况下分离效率应为 0~1。分离效率愈高, 表明筛选设备效率愈高。

3. 筛分设备

筛分用的药筛按其组成筛网的材料不同可分两种。一种为冲眼筛, 又称模压筛, 是在金属板上冲出圆形的筛孔而成。其筛孔坚固, 孔径不易变动, 多用于高速旋转粉碎机的筛板以及药丸的筛选。另一种为编织筛, 是用一定机械强度的金属丝或其他非金属丝编织而成。尼龙丝对一般药物较稳定, 在制剂生产中应用较多, 但编织筛线易产生位移致使筛孔变形。

选择筛分设备时应考虑以下几方面因素: ①筛选设备所用的筛网规格应按物料粒径选取。②制剂工业所用筛网多用不锈钢金属丝、尼龙丝编织而成, 筛面要耐磨损、抗腐蚀, 可靠性要好。筛面的耐磨损性是设备运行可靠的重要保证, 要求筛分机能够长时间安全可靠运行。合适的筛面材料能耐磨损、抗腐蚀, 使用寿命长, 机器重量减轻, 噪声降低。③单位处理