

## 探讨片剂生产技术与现场操作

陈益智

海南皇隆制药股份有限公司 海南海口

**【摘要】**片剂作为治疗药物的关键，其生产技术与现场操作备受关注，只有采取有效的技术手段和操作方法，才能提高片剂生产质量和生产数量，满足临床及治疗的多样化需求。因此，本文对片剂生产技术与现场操作进行探究。

**【关键词】**片剂；生产技术；现场操作

### Discuss tablet production technology and field operation

Yizhi Chen

Hainan Huanglong Pharmaceutical Co., Ltd. Hainan Haikou

**【Abstract】**Tablets are the key to therapeutic drugs, and their production technology and on-site operations have attracted much attention. Only by adopting effective technical means and operation methods can the production quality and production quantity of tablets be improved, and the diverse needs of clinical and treatment can be met. Therefore, this paper explores tablet production technology and field operations.

**【Keywords】**Tablet; Production technology; Field operation

#### 引言

片剂是药物与辅料均匀混合后压制而成的片状或异形片状的固体制剂。片剂属于口服固体制剂中的一种，其制备原理是以生产工艺为依据，将药品生产所需原辅料进行预处理，以满足后续加工成各种剂型的需要，比如：与其他组分混合后分装为散剂；混合均匀后的物料经造粒、干燥等流程后分装成颗粒剂；等等。片剂的品种十分丰富，约占药品临床用药的 70%，又因其具有的使用、携带便捷等优势，一直占据着临床用药的主流地位。

片剂的生产是固体制剂生产的重点，对制作工艺有着严格要求，为了在具体的生产操作中确保产品质量，满足药品的预订用途，除了要选择适宜的生产技术外，还要加强现场管理，做好现场操作的控制工作，只有这样才能保证片剂的生产质量和生产效果。

#### 1 片剂生产技术

片剂的生产技术包括湿法制粒压片、干法制粒压片和直接压片。

(1) 法制粒压片。将湿法制粒的颗粒经过干燥

后压片的技术，是医药工业常用的方法，其工艺流程：主药+辅料→粉碎→过筛→混合→粘合剂→造粒→干燥→整粒→润滑剂→混合→压片。

(2) 干法制粒压片法。将干法制粒的颗粒进行压片的方法，通常用于热敏性物料，遇水可分解的药物，其工艺流程：主药+辅料→粉碎→过筛→混合→压块→粉碎→整粒→润滑剂→混合→压片。

(3) 直接粉末压片法。该方法没有制粒过程，而是直接把药物和辅料混合，只要适用于湿热不稳定的药物，其工艺流程：主药+辅料→粉碎→过筛→混合→润滑剂→混合→压片<sup>[1]</sup>。

#### 2 片剂的现场操作

##### 2.1 操作间的要求

片剂的生产对生产操作车间有着极为严格的要求，车间环境要符合 D 级有关的空气洁净度，浮游菌和沉降菌等微生物限度以及换洗次数等指标，严格控制现场操作的温度和湿度，比如，生产泡腾片时，对温度和湿度的要求较高，通常情况下，相对湿度控制在 20%-25%，温度 18℃-21℃或者 15℃-25℃。另外，操作过程中使用的监控仪器、仪表等，

要定期维护,使用前应检定或校准,防止生产时发生意外<sup>[2]</sup>。

对于工艺规程和操作文件,要经过审核与品准,涉及的相关参数、操作要点等内容必修经过国家药监部门批准,对于审核过程中出现的问题,要及时整改,继续审核,直到通过为止。工艺规程、操作文件的技术性及可操作性应满足药品生产的预定要求。加强生产人员的培训及考核,只有通过考核的人员才能进入车间进行生产作业;制定完善的管理制度制约生产人员的行为,同时做好责任划分,防止出现推卸责任的行为。另外,因为片剂生产是一个动态的过程,其生产技术和工艺需要不断的完善和创新,所以要加强新理念、新技术的融合渗透,有效提升片剂生产效率和生产质量<sup>[3]</sup>。

## 2.2 现场操作简介

(1) 称量。原辅料的称量是片剂生产操作的重点,也是操作的第一道工序。称量的重点在于:称量间是否处于相对负压,除尘设备是否正常运作,称量器具是否校准、是否符合实际要求等。为了保证称量满足生产要求,就要重视精细化管理,误差是无法避免的,但只将其控制在规定范围内,便可减少对产品质量的影响,保证后续操作的顺利进行。

(2) 粉碎。原辅料经过准确称量后,进入到粉碎环节,目的在于满足药品的质量要求及工艺生产要求,粉碎标准为粒度。粉碎前,要确认筛网的目数和完整性,粉碎完成后,要重复上述操作,防止筛网破损影响下一次的使用,进而减少不必要的问题。从某种程度上来看,只有确认粉碎后的筛网是否完好,才能保证所有物料经过了应有的粉碎,其颗粒大小满足片剂生产要求,因而保证药品质量<sup>[4]</sup>。

(3) 配料。配料的操作重点是配料前,确认所配物料的数量、种类以及加入的先后顺序,尤其是粘合剂的配置,更要给予重视,只有在物料无误、数量准确的情况下,严格按照物料加入的先后顺序,才符合配料要求,得到所需的中间产品,如果没有按照要求操作,就会产生其他反应,改变物料的形状,出现物料浪费的情况,增加生产成本。配料过程中,为确保物料均匀混合,还要进行搅拌,搅拌的时间与方法也有着相应的规定,比如顺逆时针、搅拌时间等,确保物料可以满足后续的生产要求。

(4) 制粒与颗粒的总混。传统的制粒法及工序

为:物料→粉碎→过筛→混合(加辅料)→制软材→制粒→干燥→整粒→质量检查→分剂量→包装→颗粒剂。随着科学技术的发展和进步,现多数制药工业开始采用沸腾制粒法,其原理是将制粒用粉末物料投入流化床内,冷空气从主机后部加热室进入,经初效、中效过滤,加热器加热至进风所需温度后进入流化床,粉末在床内呈流态化,制粒用粘结剂由输液泵送入双流体雾化器,经雾化后喷向流化的物料<sup>[5]</sup>。不论是传统制粒法还是如今的沸腾制粒法,目的都是制出符合生产要求的颗粒。

制粒过程中,要严格控制粒度和水分,传统制粒的关键为软材质的制作,合理选择制粒和整粒筛网,注重干燥温度。而沸腾制粒法应关注喷料的速度和干燥的温度,合理控制喷料的雾化状态。特别注意的是,整粒与分筛的颗粒是控制粒度的重要环节和最后一步,所以要高度重视,制粒干燥的终点判断是决定水分高低的主要操作,制药工业套按照设备验证涉及的数据,包括温度、频率等,同时使用适宜的操作工艺。

针对颗粒的总混,其关键是保证颗粒的均匀性和粒度的完整性,具体操作中,要严格控制混合机的转速、时间和装量,以满足生产要求。

(5) 压片。压片操作应基于前期操作符合实际要求,尤其是颗粒的粒度,既要符合压片要求,又要有着良好的流动性和可压性,这样才能保证颗粒经过压片机的作用得到所需片剂的雏形,即芯片。压片操作过程中,应控制压力、转速、填充量等指标,检验项目应侧重片重和溶出度,只有压力适中,转速合理,填充量正常,才能保证工艺的顺利实施,进而得到合格的检验指标<sup>[6]</sup>。

(6) 包衣。简单来讲,包衣就是在芯片表面覆盖适宜材料的衣层,目的在于阻隔空气、避光和防潮,如果没有进行此项操作,制得的芯片就会在空气和阳光等众多因素的作用下失去其稳定性和药性。另外,对于一些难闻气味的芯片,通过包衣可以掩盖不良气味。

当前,包衣操作方法有传统的包衣锅包衣和薄膜包衣机包衣。包衣锅包衣的操作方法是将芯片放置在转动的包衣锅中,加入包衣材料溶液,使均匀地分布到各片剂的表面并干燥。虽然包衣锅包衣能够满足生产要求,但在操作过程中需要大量的时间,

并且操作复杂,除了要控制温度外,还要保证每次加料的及时性与均匀分散性。对于隔离层、粉底层和糖衣层的操作,要认真仔细,下一层的投料应以前一次的加料操作是否干燥为参考指标。薄膜包衣机包衣,其工作原理是手动操作对锅内芯片分次喷复糖浆+混浆件,通过锅体顺时针旋转,使糖衣片在锅内翻滚,滑移摩擦研磨,使其在全部芯片上均匀分布,同时向锅内通以热风,除去片剂表层水分,最后得到合格的糖包衣芯片。与传统的包衣锅包衣相比,薄膜包衣机包衣的操作简单,容量较大,但需要注意的是,在控制出风温度、转速和喷浆速度的基础上,还要观察喷浆的雾化状态、转速和喷浆速度,保证各项指标相辅相成。

(7) 分装和包装。分装与包装是片剂生产的最终环节,虽然没有过多的技术要求,但其操作步骤较多,容易出现混淆的情况,要求生产人员格外重视。包装和分装过程中,重点内容如下:①片剂包装方法的选择。片剂包装可分成多剂量包装和单剂量包装。其中多剂量包装的容器通常为玻璃瓶和塑料瓶,也有用软性薄膜、在纸塑复合膜、金属箔复合膜等制成的药袋;单剂量包装中,可分成水泡眼包装和窄条式包装,也就是将片剂独立包装,使每一片药品处于密封状态,目的是保护产品,防止交叉感染②分装时注意包装的密封性和数量的准确性,比如 30g/袋的袋装片剂,既要注重袋子的密封性,又要将其控制在 30g。③进行外包装作业时,要注意外包装材料混淆、物料混批、打码错误,所以在实际操作中,要加强清场管理,落实物料标识清晰、隔离等措施。只有严格控制分装和包装的各个环节,才能避免多种问题的发生。

(8) 储存。分装和包装完毕后,还要重视药品的储存,储存过程中,应按照药品的不同特性和种类进行储存,同时注意密封、防潮、防晒,目的在于维持药品的稳定性和药物活性,满足临床及门诊的应用要求。

(9) 清场。如果出现更换批号、品种和规格等要求,在每次更换前,要对原生产车间进行卫生清场和设备的拆洗灭菌,同时检查设备是否正常运行,保证生产顺利进行。

### 2.3 现场操作整体流程

将储存于仓库中的原材料、内包材料运输到脱

外包室,除去外包装,或者是将外包装清洗干净后在气闸的作用下进入洁净区,原辅料进入贮料室、内包装材料进入内包材间储存。对于需要粉碎处理的原辅料,要在粉碎室内经过高效粉碎机进行粉碎,旋涡振动筛过筛,称取原辅料时要以处方量为依据,将称好的原辅料加入到湿法混合制粒机中,同时加入从制浆锅中获得的粘合剂,使原辅料与粘合剂充分混合后得到湿颗粒。处理湿颗粒时,将其放置于颗粒机内整粒,然后放置到沸腾制粒干燥机或药物干燥烘箱中得到干燥颗粒,经快速整粒机进行整粒,颗粒投入多向运动混合机内,加入润滑剂进行总混,并存于中间站。

当颗粒检验合格后,要送至压片机中得到芯片,如果需要包衣,将芯片投入到高效包衣机内,喷入经制浆锅得到的包衣溶液,热风干燥后得到包衣片;将包衣片和不需要包衣的芯片放置在片剂瓶装线上进行包装,传送到外包室,人工装盒、装箱,打包完成外包,表明片剂生产完成,最后将成品送至仓库待检区,检验合格的成品选择适宜的方式进行运输<sup>[7]</sup>。

### 3 讨论

片剂是指药物与适宜辅料混合后经压制而成的片状或异形片状制剂,外服内用均可,不论是国内还是国外,片剂都占据着十分重要的地位,被临床广泛应用。对于片剂的生产,难免会出现一系列的问题,如人员行为、设备性能、物料状况、工艺环境等,这些问题的存在,不仅影响了片剂生产速度,而且影响产品质量<sup>[8]</sup>。

针对片剂生产过程中存在的问题,要给予高度重视,既要选择适宜的生产技术,又要如实反映生产过程中出现的不符合规定的现象,加强风险评估,根据评估结果采取适宜的手段进行解决。另外,制药工业要重视生产人员的培训与考核,根据自身需求引进专业人才,组织生产人员定期培训,培训内容包括片剂生产工艺、操作规程、注意事项等,做好培训后的考核工作,只有符合考核要求的才能上岗;制定完善的现场操作管理条例,制约生产人员的行为,使其能够严格按照要求进行作业,避免不良情况的发生;重视机器设备的维修与养护,生产前应全面检查机器设备的使用性能,避免因机器设备损坏影响操作进度,同时延长机器设备的使用年

限。对于片剂的生产，只有面面俱到，重视生产技术的选择和现场操作，才能避免多种问题的发生，有效提高片剂产品生产效率和产品质量，满足应有的预定用途。

### 参考文献

- [1] 制药网.片剂制备的工艺流程简介[EB/OL]. (2013-04-02) [2022-05-02].[https://www.zyzhan.com/tech\\_news/detail/27534.html](https://www.zyzhan.com/tech_news/detail/27534.html).
- [2] Kalbag, Arjun Vivek. Modeling inter and intra-tablet coating variability of pan coated tablets[D]. Purdue University, 2009.
- [3] 林进迎.片剂生产技术与现场操作探讨[J].中国保健营养, 2017, 27 (22) : 146-147.
- [4] 豆丁网.片剂的制备工艺与操作[EB/OL]. (2016-03-08) [2022-05-02].<https://www.docin.com/p-1480353503.html>.
- [5] 制药网.沸腾制粒机的原理和特点[EB/OL]. (2019-11-05) [2022-05-02].[https://www.zyzhan.com/tech\\_news/detail/27534.html](https://www.zyzhan.com/tech_news/detail/27534.html).
- [6] 刘硕,康凯.片剂生产工艺技术、流程及洁净区域划分[J].黑龙江科技信息, 2015, (25) : 3-3.
- [7] 肖博.片剂生产型三维打印设备关键技术研究[D].华中科技大学, 2013.
- [8] Lee ACS, Sojka P E. Drop Impact and Agglomeration Under Static Powder Bed Conditions[J].ALCHEJ, 2012.

收稿日期: 2022年6月12日

出刊日期: 2022年7月26日

引用本文: 陈益智, 探讨片剂生产技术与现场操作[J]. 国际医药研究前沿, 2022, 6(2): 128-131.  
DOI: 10.12208/j.imrf.20220079

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS