



武汉大学
Wuhan University

第八章 药物制剂工程

主讲教师：台万一

武汉大学药学院



第一节 药物制剂概述

药物剂型指药物以适合于患者使用的不同给药方式和不同给药部位为目的制成的给药形式。

临床常用的剂型有40多个。如片剂、注射剂、胶囊剂、颗粒剂、软膏剂、气雾剂、膜剂、栓剂等。

(1) 按形态分类

- ①固体剂型 片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂；
- ②液体剂型 注射剂、溶液剂、洗剂、搽剂；
- ③半固体剂型 软膏剂、糊剂软膏剂、糊剂。

形态相同的剂型，制备特点较接近。

药物制剂概述



武汉大学
Wuhan University

(2) 按分散系统分类

①溶液型

②胶体溶液型 微纳颗粒在分散介质中

③乳剂型 油类药物或药物油溶液以液滴状态分散

④混悬型 固体药物以微粒状态分散在分散介质中

⑤固体分散型

⑥气体分散型

⑦微粒分散型

不同大小微粒呈液体或固体状态分散。

药物制剂工程



武汉大学
Wuhan University

药物制剂的生产是通过一种或若干种原料药，配以适当的辅料组成一定的处方，再按一定的生产工艺流程，借助适当的制药机械，生产出式样美观、分剂量准确、性能稳定、安全可靠的药物制剂的过程。

制剂工程的主要任务就是实现规模化、规范化生产制剂产品。

药物制剂的处方组成

通常主要包括药物（有效成分）和辅料。

药物除了考虑化学合成、发酵、植物提取等来源因素外，还考虑其晶型、粒度等性质

辅料是制剂中除有效成分外的其他成分。

《药品管理法》规定辅料指生产药品和调配处方时所用的赋形剂和附加剂。

除药物外，药用辅料须经过合理的安全性评价，即符合药典标准。

药物制剂的辅料选用与配伍简介



武汉大学
Wuhan University

(1) 辅料与不同的药物剂型的配伍

不同的药物剂型，根据剂型的特点、质量要求、临床应用需选用不同的辅料。

比如片剂的辅料有填充剂、吸收剂、黏合剂、崩解剂、润湿剂等；
注射剂有pH调节剂、抗氧剂、金属螯合剂等；
新型剂型往往需要新型功能高分子材料。

辅料对制剂工艺和最后的疗效都影响很大。

(2) 药物与辅料的配伍

药物与辅料相互作用应作为配伍原则之一。

配伍变化分为物理变化和化学变化。比如辅料吸潮；辅料吸附药物影响释放；辅料酸碱性导致药物分解。

常用的药用辅料有药用高分子材料、表面活性剂、防腐剂、矫味剂等。

第二节 药物制剂生产工艺简介



药物的生产工艺为原料药加上辅料制成剂型的过程。

药品质量是在生产过程中形成的，因此生产过程的管理和质量控制是决定药品质量的关键。

为保证药品质量，生产过程需严格按照GMP规范执行。

- 组织机构 生产管理人员的培训
- 管理规程 各种生产规程
- 生产过程的有效控制 监控和记录



固体制剂生产工艺-散剂 (Powders)

指一种或多种药物均匀混合制成的粉末状制剂，有内服散剂和外用散剂。

比如云南白药

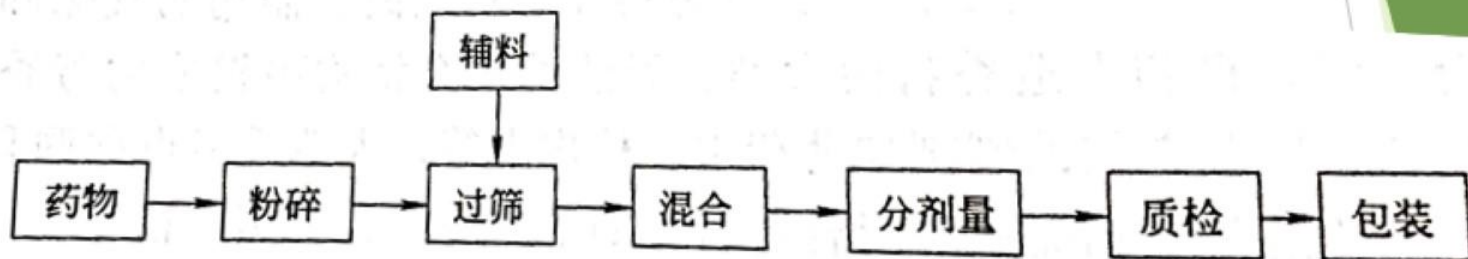


图 5-2 散剂制备工艺流程



固体制剂生产工艺-颗粒剂 (Granules)



武汉大学
Wuhan University

药物与适宜辅料制成的干燥颗粒状制剂。

比如板蓝根颗粒冲剂

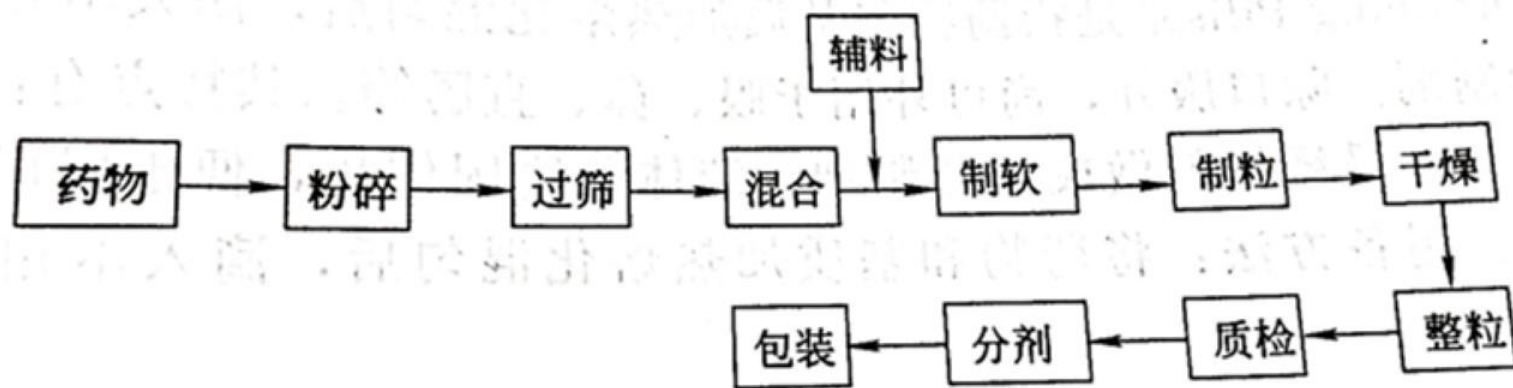


图 5-3 颗粒剂制备工艺流程



固体制剂生产工艺-胶囊剂 (Capsule)

将药物填装于硬胶囊或具有弹性的软胶囊中制成的固体制剂。

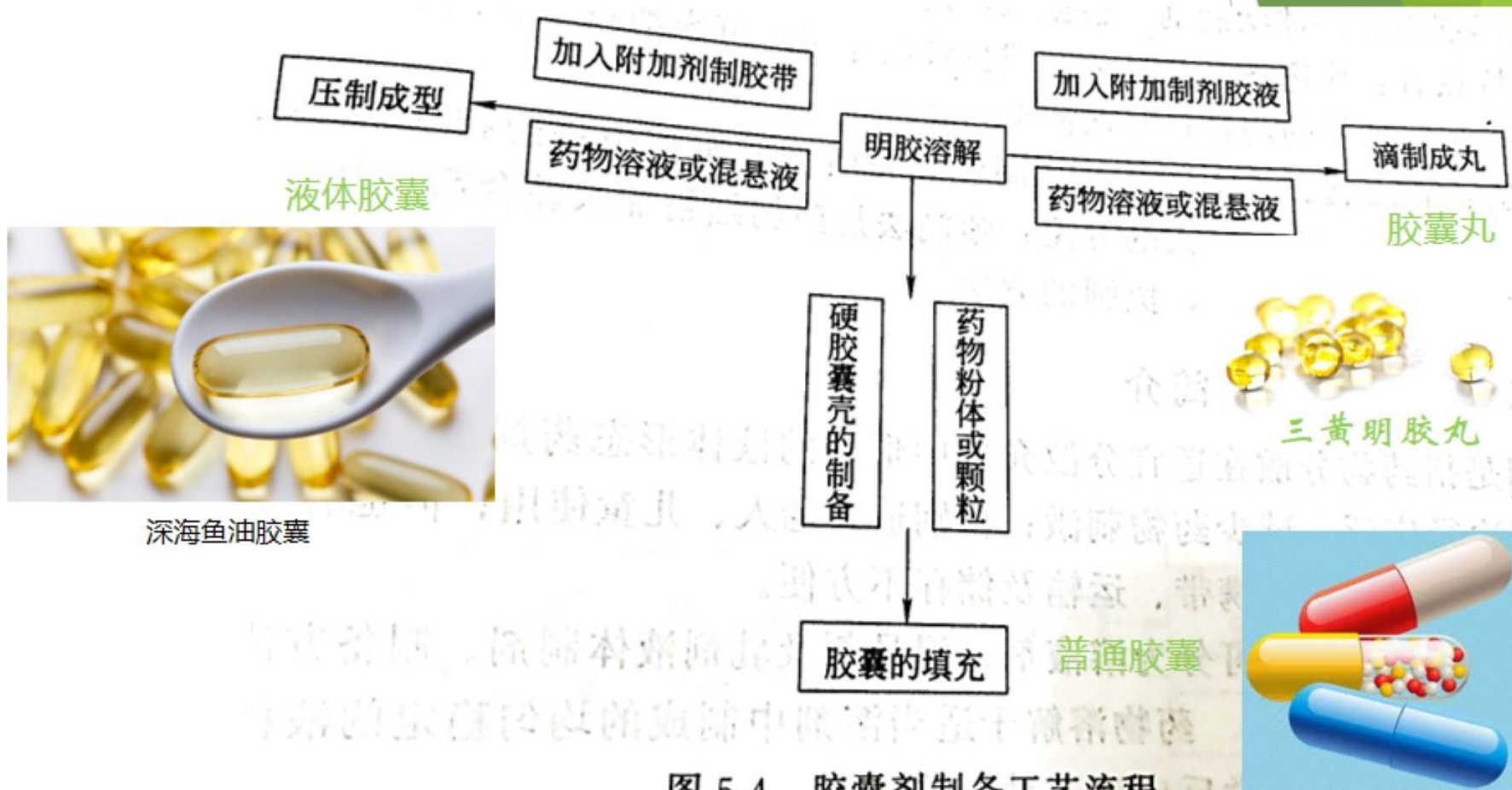


图 5-4 胶囊剂制备工艺流程

固体制剂生产工艺-片剂 (Tablets)



武汉大学
Wuhan University

药物与辅料混合后经压制而成的片状制剂。

机械化及自动化程度高

比如

片剂的制备方法有三种，湿法制粒压片 (1)，干法制粒压片 (2) 和直接压片 (3)

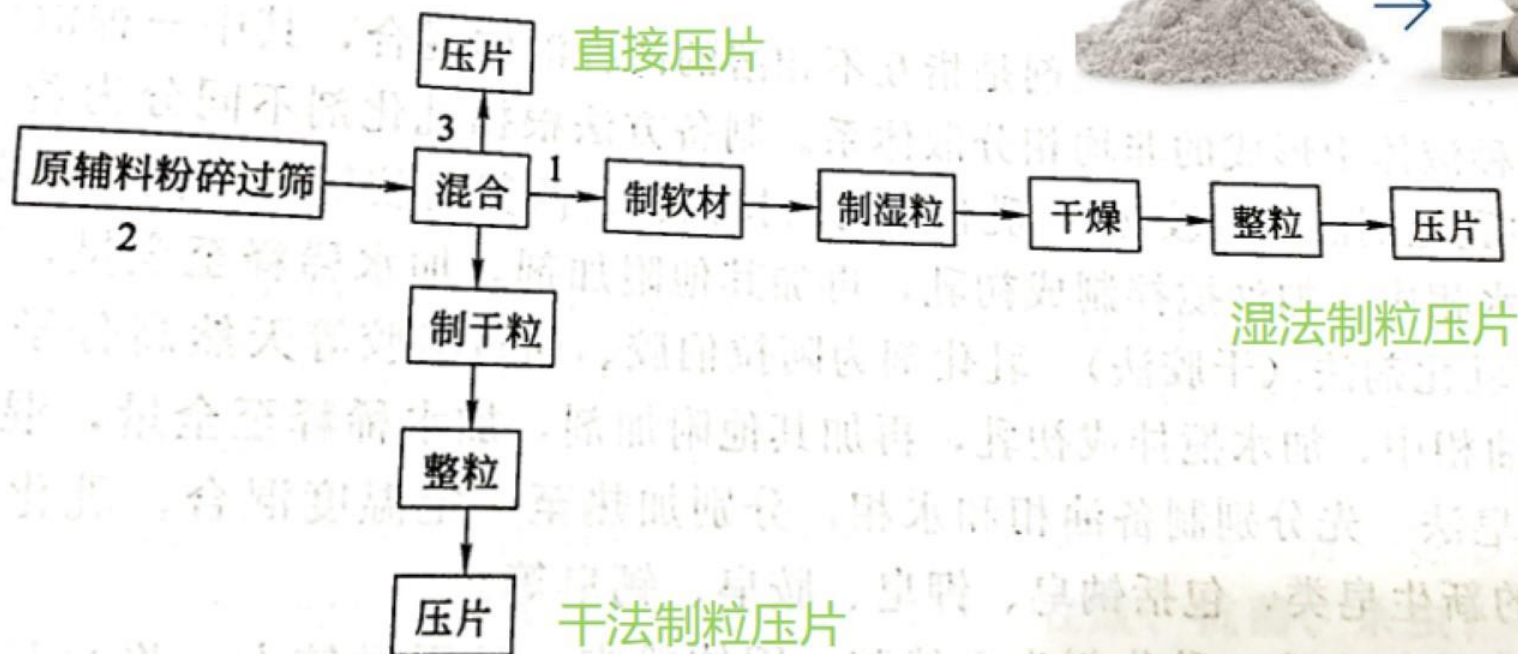


图 5-5 片剂制备工艺流程

固体制剂生产工艺-丸剂 (Pills)



武汉大学
Wuhan University

①微丸 (Micropills) 是指药物与适宜辅料制成的直径小于2.5mm的球形颗粒制剂。

制备方法：沸腾制丸法、喷雾制丸法、喷雾冻结制丸法、离心抛射制丸法。

②滴丸 (Dropping Pills) 是指药物与基质加热熔化混匀后，滴入不相混溶的冷却液中收缩而成的球状制剂。

制备方法：将药物和基质加热熔化混匀后，滴入不相混溶的冷却液中而得。

③中药丸剂 是指药物细粉或药材提取物加入黏合剂及其他赋形剂而成的球状制剂。

制备方法：有泛制法及塑制法。

液体制剂是指药物分散在适宜分散介质中形成的液体形态药剂。

- (1) 溶液剂 (Solutions)
- (2) 混悬剂 (Suspensions)
- (3) 乳剂 (Emulsions)

液体制剂可口服，可注射，可外用。注射用液体制剂有最高规格的工艺要求。

液体制剂生产工艺—灭菌制剂



武汉大学
Wuhan University

(1) 注射剂

(2) 输液

(3) 滴眼剂 (Eye Drops)

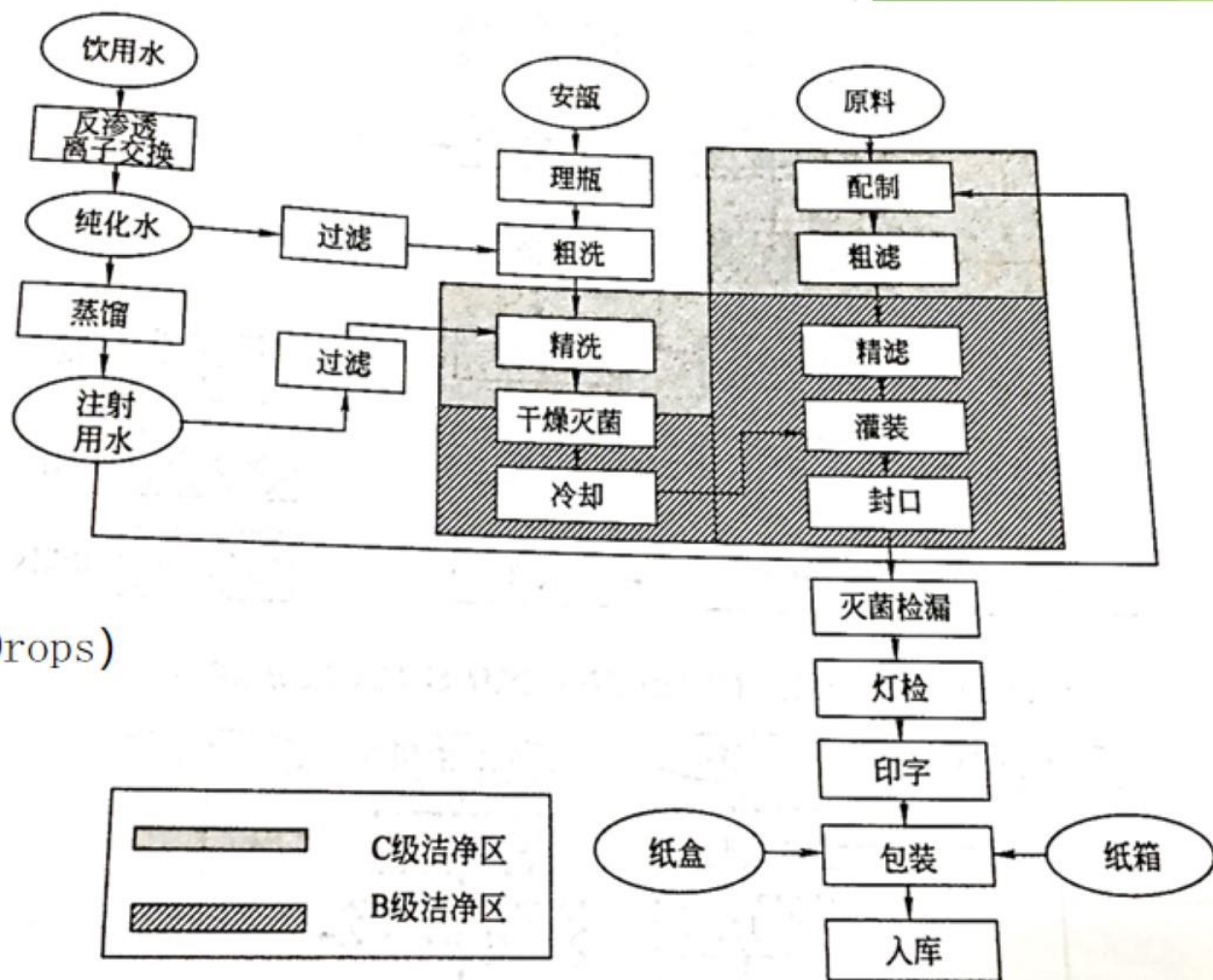


图 5-6 注射剂制备工艺流程及环境区域划分示意图

制药设备分类



武汉大学
Wuhan University

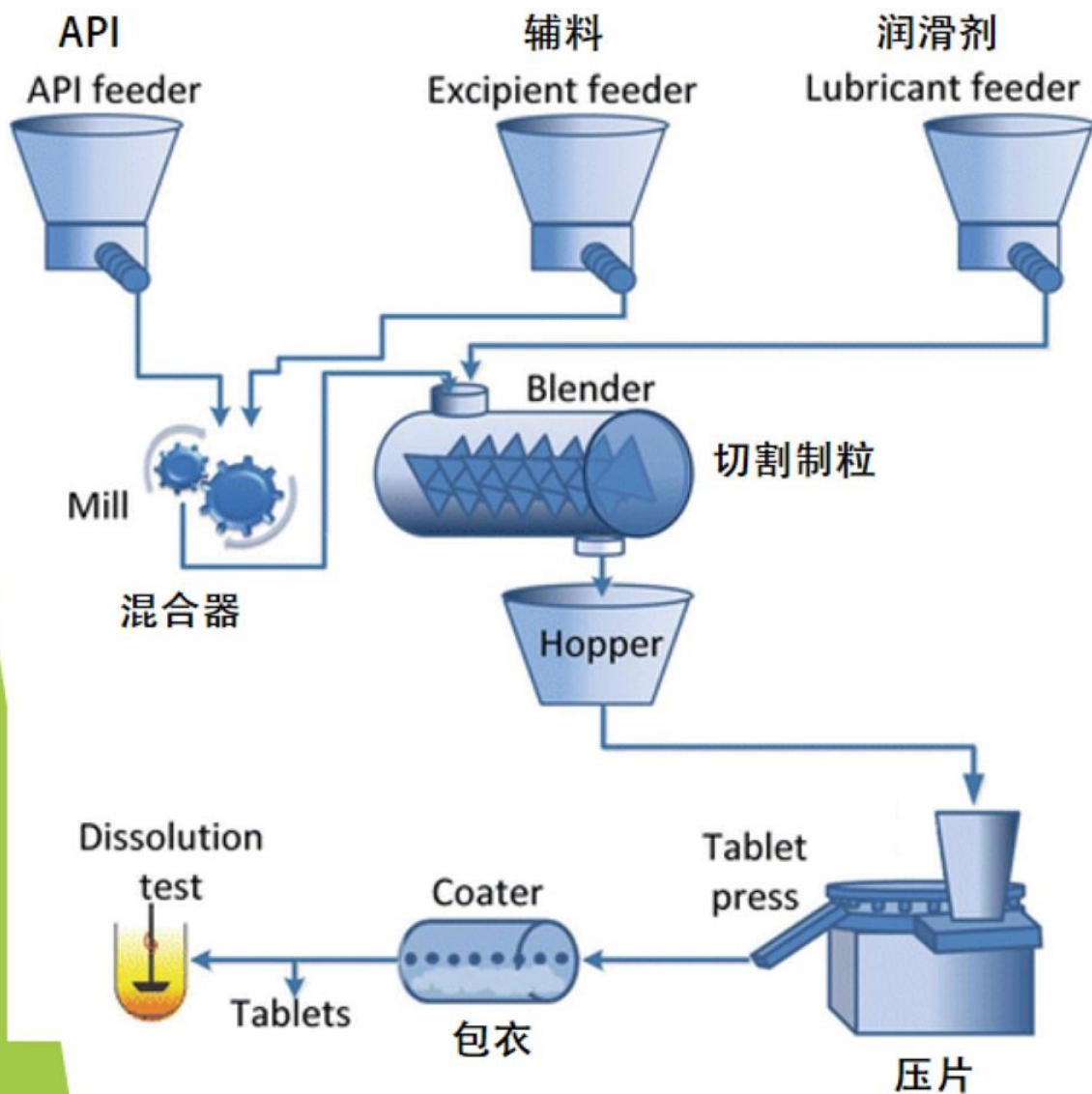
制药设备按GB/T15692—2008《制药机械 术语》分为8类

- (1) 原料药生产设备
- (2) 制剂设备
- (5) 制药用水设备
- (3) 药用粉碎设备
- (4) 饮片设备
- (6) 药品包装设备
- (7) 药物检测设备
- (8) 其他制药设备

现代片剂制作



武汉大学
Wuhan University



制粒



压片



包衣

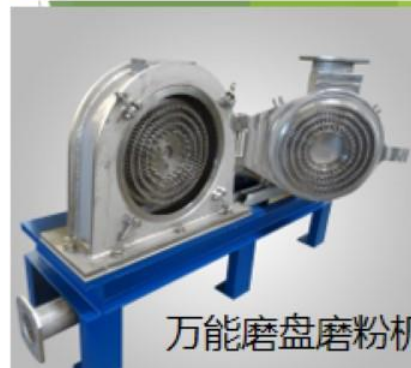
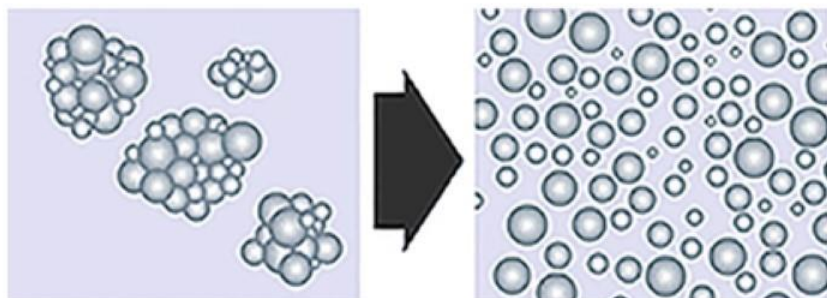


粉碎设备



武汉大学
Wuhan University

① 万能磨粉机



万能磨盘磨粉机

植物组织，中药材粉碎

② 球磨机

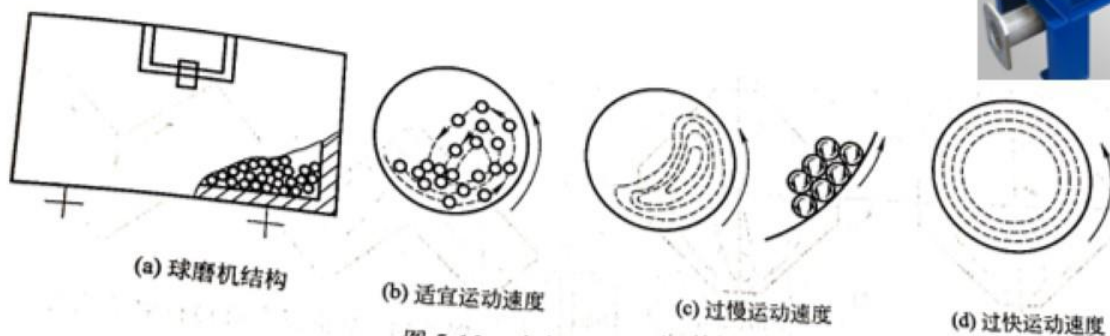


图 5-12 球磨机与球的运动状态

③ 气流粉碎机

* 原料药粉碎中的
粉尘与爆炸风险

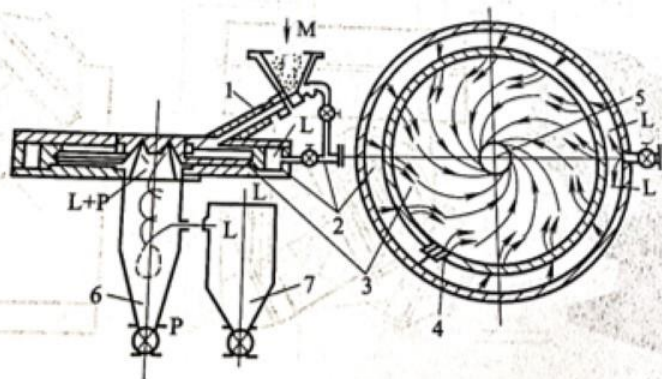


图 5-13 扁平圆盘气流磨

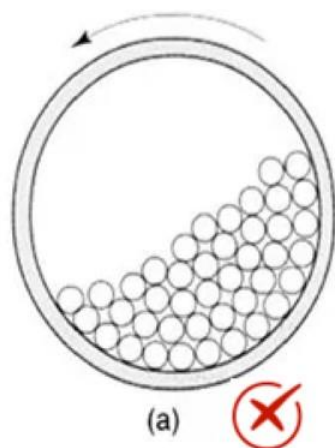
1—给料喷嘴；2—压缩空气；3—粉磨室；4—喷嘴；5—旋流区；
6—气力旋流器；7—除尘器；L—气流；M—原料；P—最终产品

粉碎设备

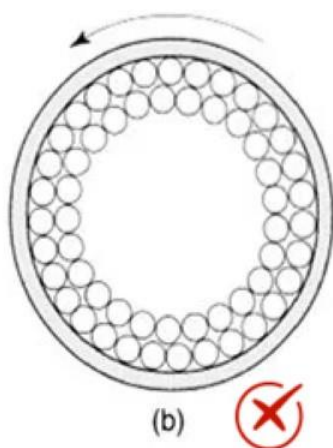


武汉大学
Wuhan University

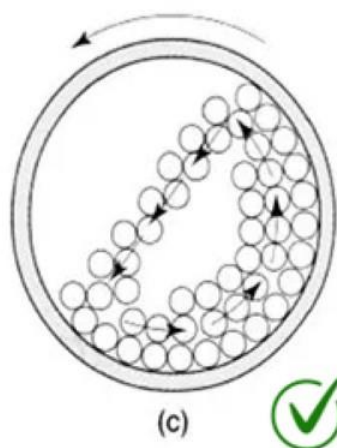
球磨机 (ball mill)



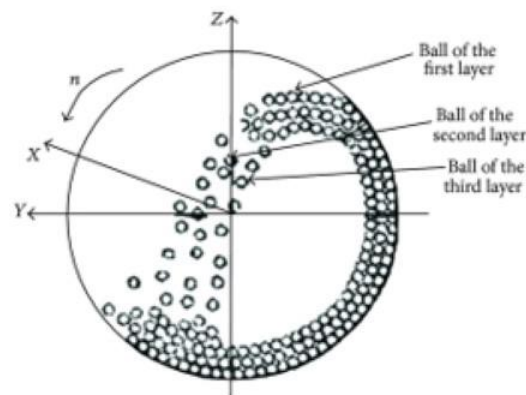
(a) 慢速



(b) 过速



(c) 适速



粉碎设备



武汉大学
Wuhan University

气流粉碎机 (Spiral jet mill)

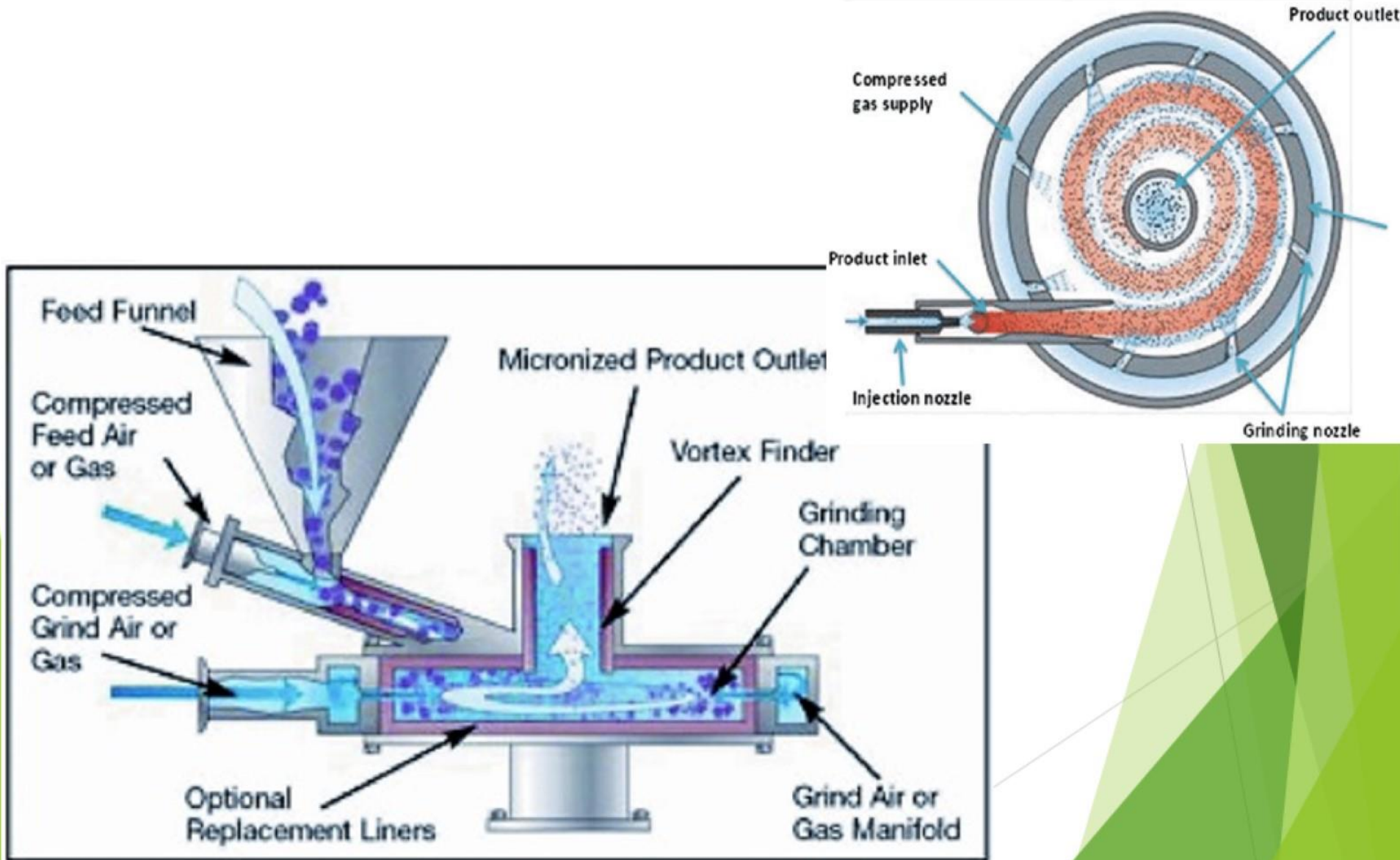


气流粉碎机



气流粉碎机+防尘罩

气流粉碎机原理



Schematic showing principles of operation of a spiral jet mill.

混合设备



武汉大学
Wuhan University

混合设备分为容器旋转式和容器固定式。

容器旋转式混合机：旋转容器的形状决定了混合操作的效果。

重要构件——圆筒形、双圆锥形和V形等

转动装置使转鼓在水平轴上绕轴旋转时，固体粉末在转鼓内翻动而得以混合。

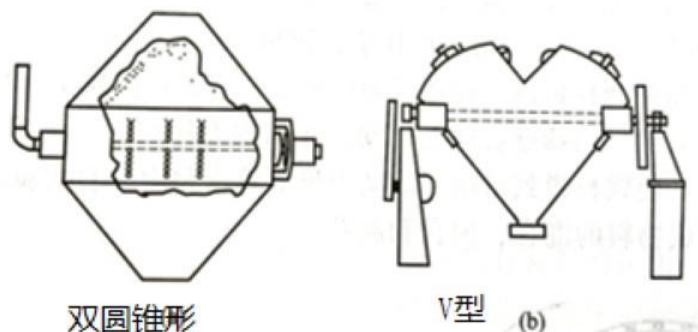


图 5-14 容器旋转式混合机

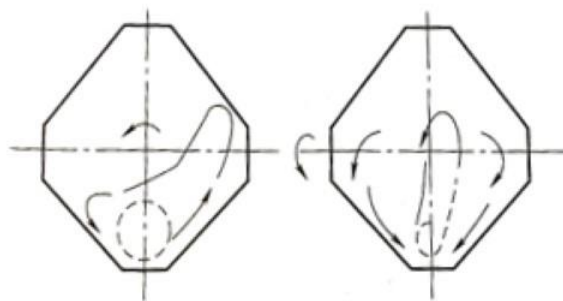


图 5-15 双圆锥形混合机物料运动轨迹

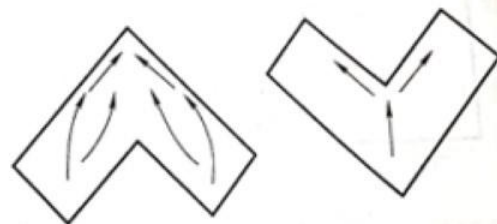
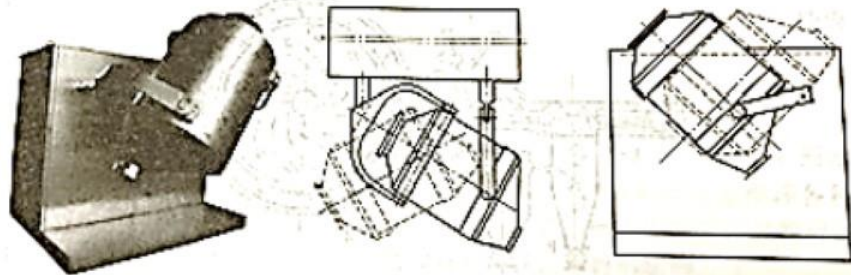


图 5-16 V形混合机物料运动轨迹



圆筒形

图 5-17 三维运动混合机

混合设备

混合设备分为容器旋转式和容器固定式



武汉大学
Wuhan University

容器旋转式混合机：旋转容器的形状决定了混合操作的效果。



圆筒形固定式

流动型简单 有混合死角
制药工业采用的较少



双圆锥形

粉料混合较快，功率消耗低



V形

混合效果要好，粉料混合占
容器体积的10—30%



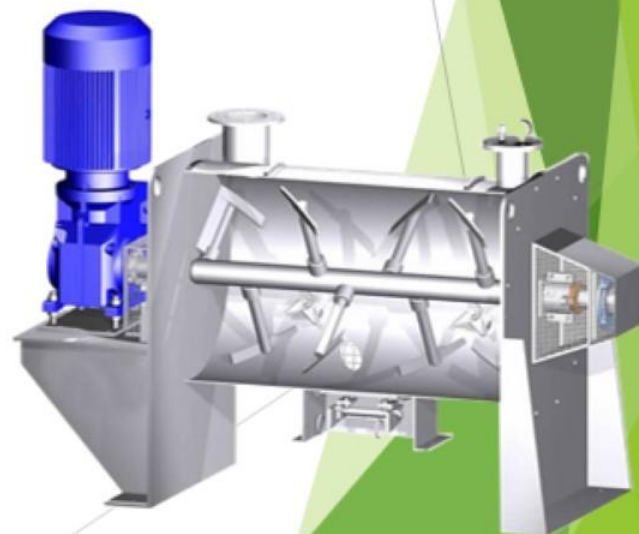
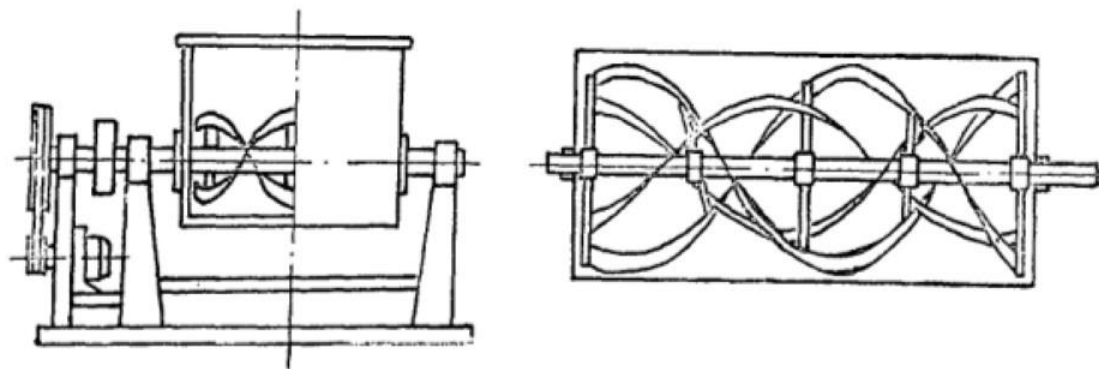
三维运动混合机

混合设备



武汉大学
Wuhan University

容器固定式混合机：通过搅拌轴和叶片的转动混合物料。



制粒技术

制粒：将所有API和辅料混合制成颗粒

目的：将粉末制成圆形颗粒，提高物料的流动性

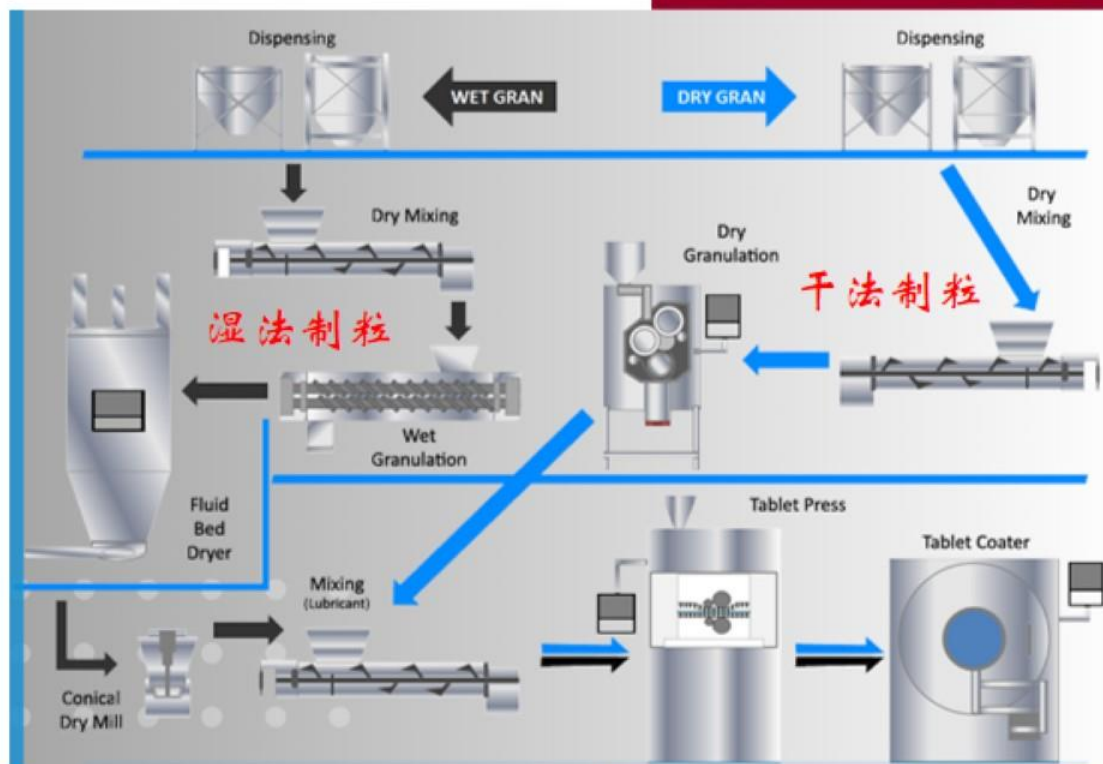
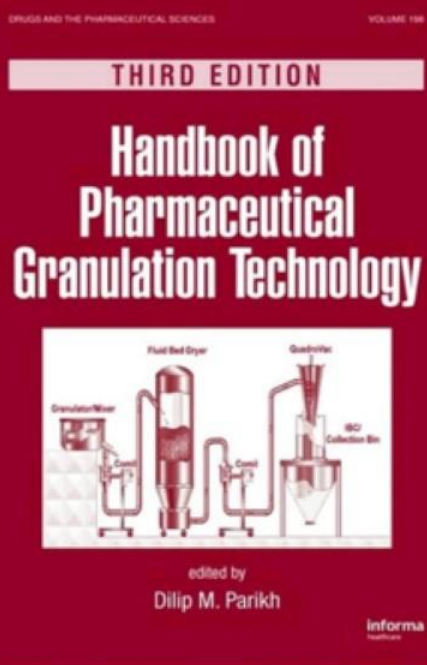
流动性高，片剂的剂量定量就准确

■ 干法制粒

■ 湿法制粒

■ 沸腾制粒

■ 喷雾制粒



制药工艺中颗粒分类



武汉大学
Wuhan University

粉末	结块	颗粒	成型药片
			
POWDER	FLAKES	GRANULES	TABLETS
Pharmaceutical products with dusty characteristics are difficult to process.	Alexanderwerk Roller Compactors transform powders mechanically into a homogeneous compound.	Integrated Rotor Fine Granulation of Alexanderwerk reduce flakes to a defined particle size.	Free flowing granules can easily be processed into tablets, capsules, etc.

(A)

Granules size lower than 0.45 mm



颗粒太小易聚集

FAILURES OF AGGREGATION PHENOMENA

(B) 最佳颗粒

Granules size 0.45 – 2 mm



大小合适易流动

BEST PERFORMANCE
in terms of granulation yield and flowability
流动性佳

(C)

Granules size greater than 2 mm

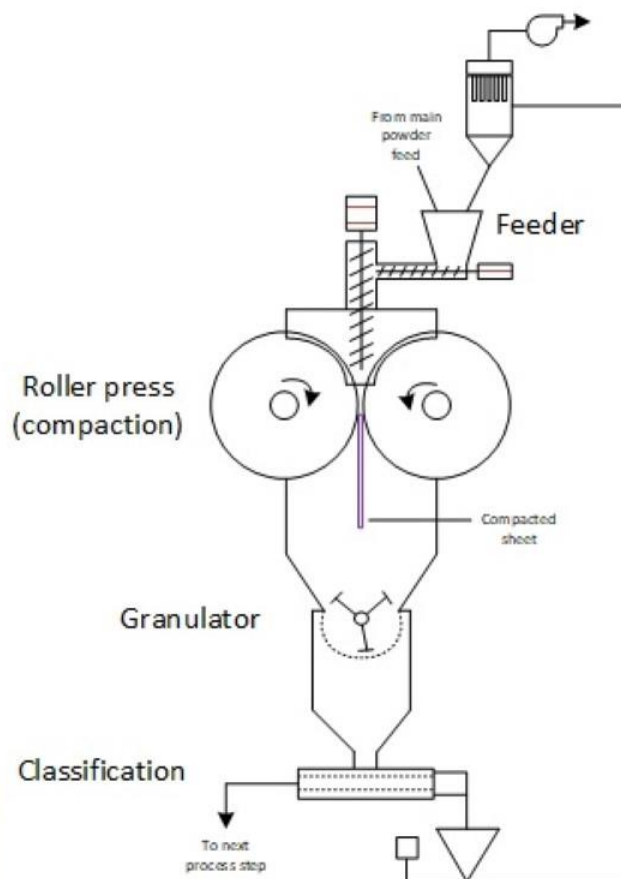


颗粒太大不易干透

OVERWETTING PHENOMENA

滚压法干法制粒示意图

Dry Granulation process



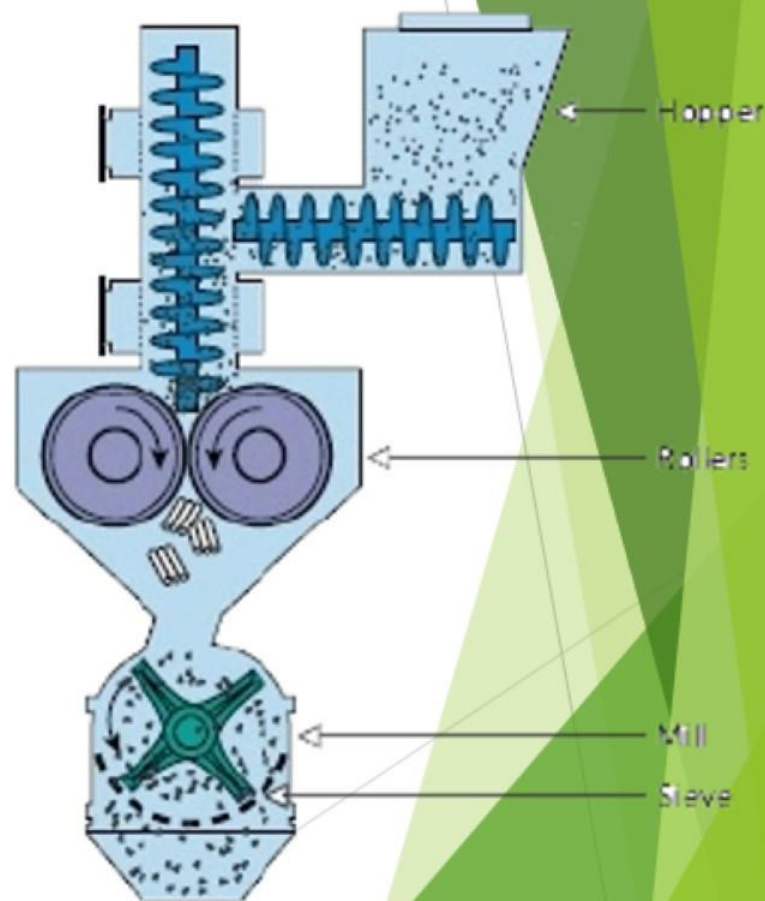
螺杆初级挤压

滚轮二级挤压

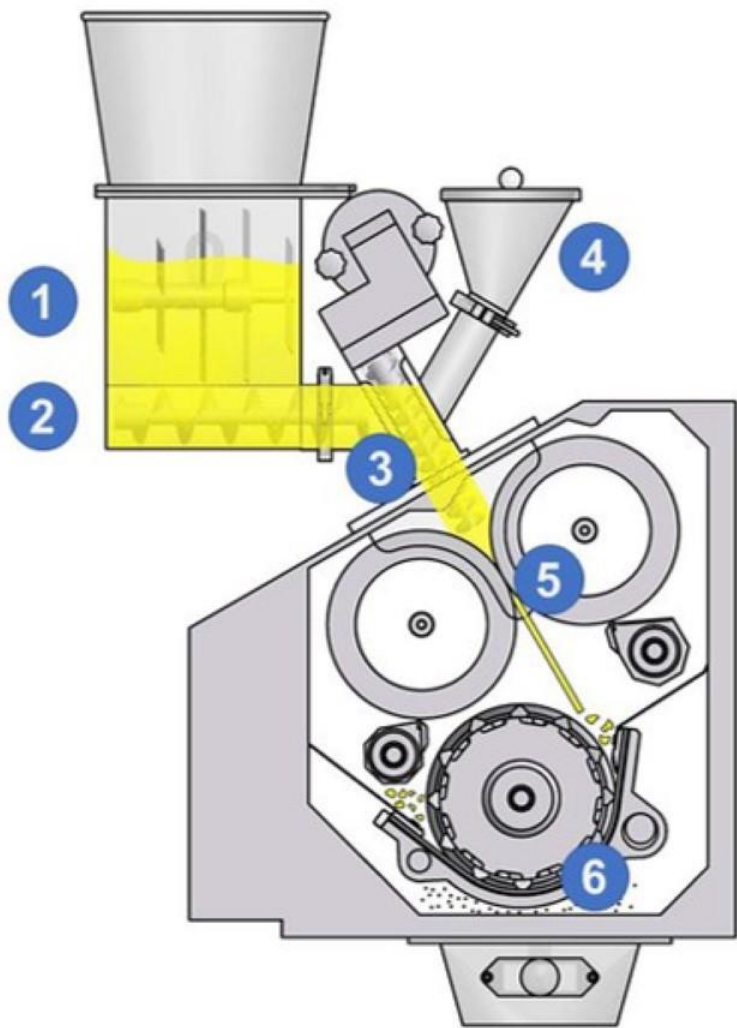
Recycling of
fines and
overs

破碎

过筛



干法制粒



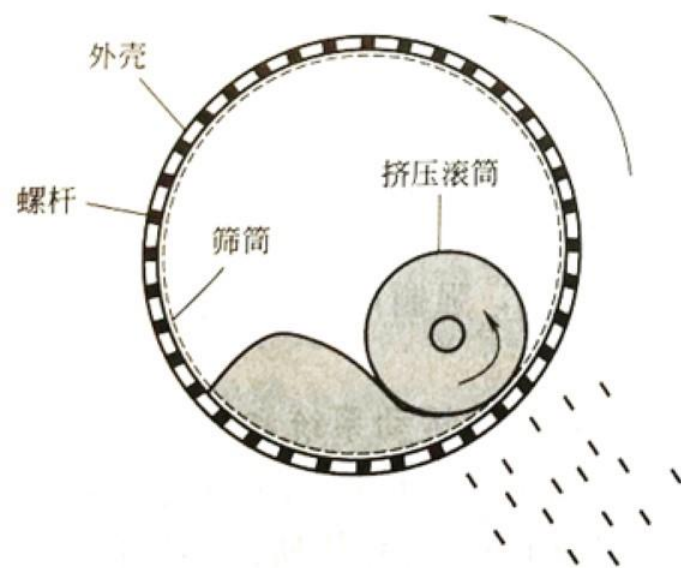
- 1 Inlet funnel with agitator
- 2 Feed Auger
- 3 Tamp Auger
- 4 Small quantity inlet funnel
- 5 Press rollers with ribbon
- 6 Size reduction unit with granules

湿法制粒设备

制软材 → 制湿颗粒 → 湿颗粒干燥 → 整粒

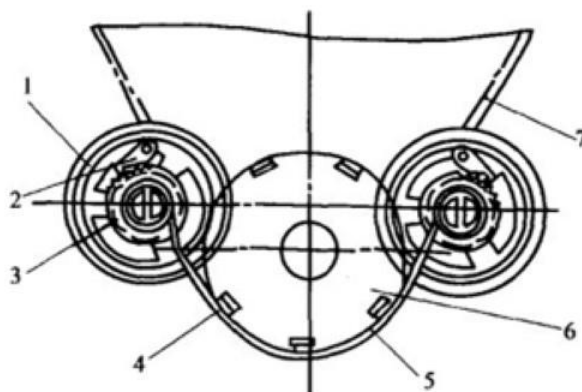
① 摇摆式制粒机

通过滤网



② 高速搅拌制粒机

通过切割刀



摇摆式制粒机的工作原理

1. 手柄 2. 棘爪 3. 夹管 4. 七角滚轮
5. 筛网 6. 软材 7. 料斗

图 5-18 摇摆式颗粒机结构示意图

湿法制粒设备



武汉大学
Wuhan University

① 摇摆式制粒机

摇摆式制粒机的主要构造是在一个加料斗的底部用一个六个钝角形棱柱组成的滚轴，滚轴一端接连于一半月形齿轮带动的转轴上，另一端则用一圆形帽盖将其支住，借机械动力作摇摆式往复转动，使加料斗内的软材压过装于滚轴下的筛网而形成颗粒。



湿法制粒设备



武汉大学
Wuhan University

②高速搅拌制粒机

现代药厂最常见制粒设备，通用性强

主要由容器、搅拌桨、切割刀组成

高速搅拌是将药物粉末与辅料置于高速搅拌制粒机内，搅拌混匀后加黏合剂，在高速旋转的搅拌桨作用下，物料发生混合、翻动、分散甩向器壁后向上运动，在切割刀作用下，大块颗粒被绞碎、切割，与搅拌桨作用相呼应，使颗粒得到挤压、滚动而形成致密和均匀的颗粒的方法。该方法的特点是在一个容器内完成物料的混合、捏合和制粒。

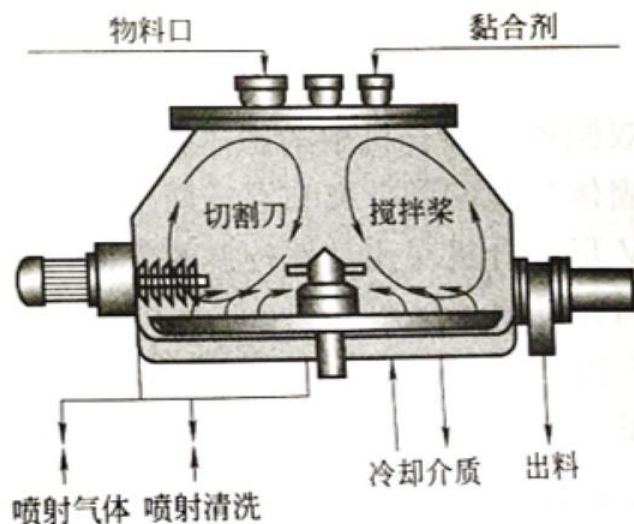


图 5-19 高速搅拌制粒机结构示意图



湿法颗粒的干燥设备



武汉大学
Wuhan University

颗粒的沸腾干燥

流化床

沸腾干燥是流化技术在干燥上的应用，主要用于湿粒性物料的干燥，如片剂及颗粒剂颗粒的干燥等。

和沸腾制粒机的流化床的外形和工作原理也比较接近

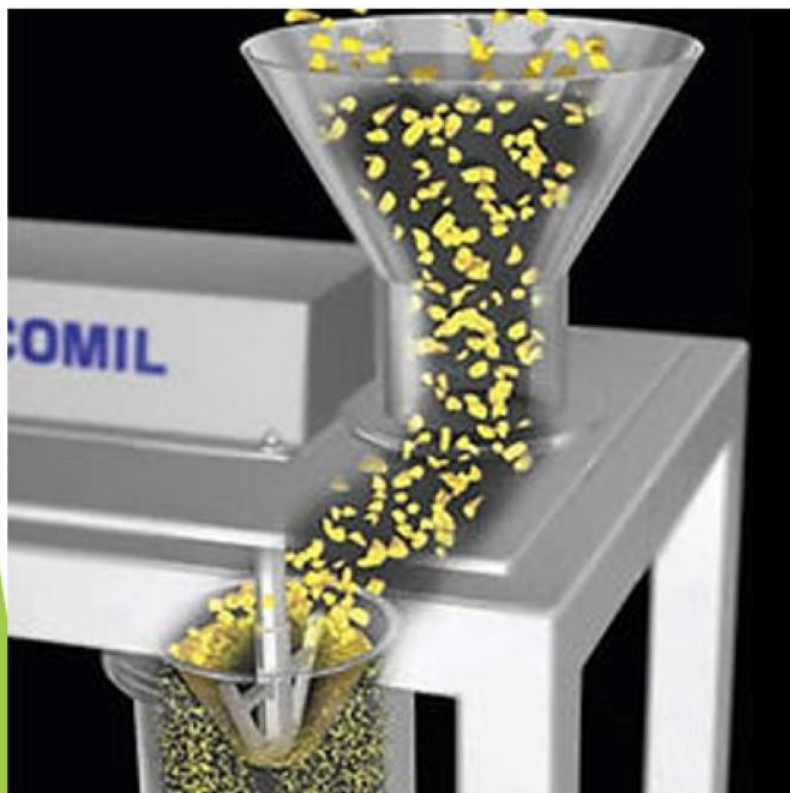


整粒



武汉大学
Wuhan University

整粒，一般是过筛和打碎，是制粒后调整颗粒的工序，提高流动性和可压性。



整粒机工作原理



整粒机



整粒机

湿法制粒，流化床干燥，整粒设备的联动



武汉大学
Wuhan University



湿法制粒，流化床干燥，整粒设备的联动



武汉大学
Wuhan University



湿法制粒，流化床干燥，整粒设备的联动



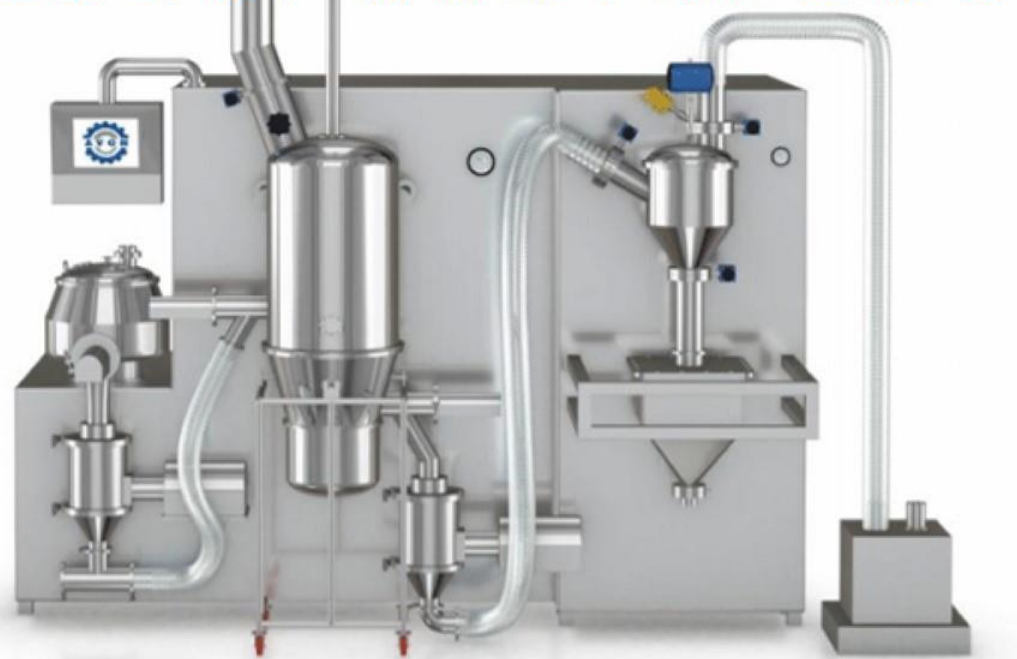
武汉大学
Wuhan University



湿法制粒，流化床干燥，整粒设备的联动



武汉大学
Wuhan University



沸腾制粒（流化床制粒，一步制粒）



武汉大学
Wuhan University

■ 沸腾制粒 制粒流化床

该方法的特点是在同一容器内完成混合、制粒、干燥、包衣等操作。

制粒时，黏合剂由上部喷嘴3喷出，物料受气流及容器形态的影响，作由中心向四周的上、下环流运动，粉末物料边受黏合剂液滴的黏合，聚集成颗粒，边受热气流的作用，带走水分，逐渐干燥。

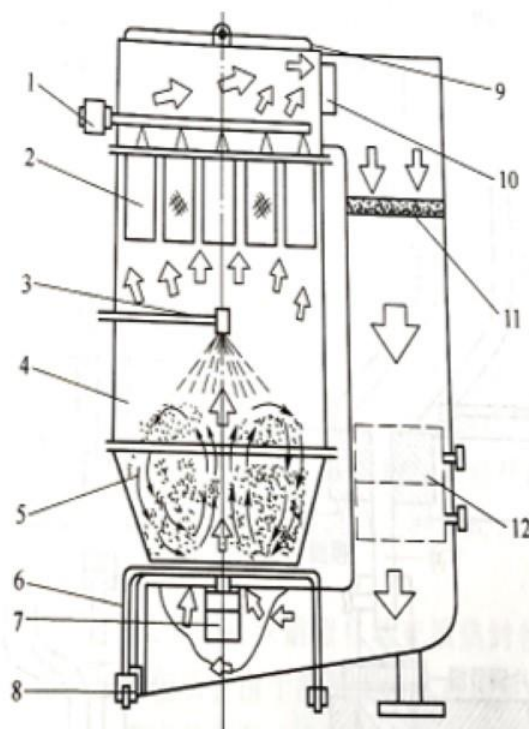


图 5-20 FL120 型沸腾制粒机结构简图

- 1—反冲装置；2—过滤袋；3—喷嘴；4—喷雾室；5—盛料器；6—台车；7—顶升气缸；
8—排水口；9—安全盖；10—排气口；11—空气过滤器；12—加热器

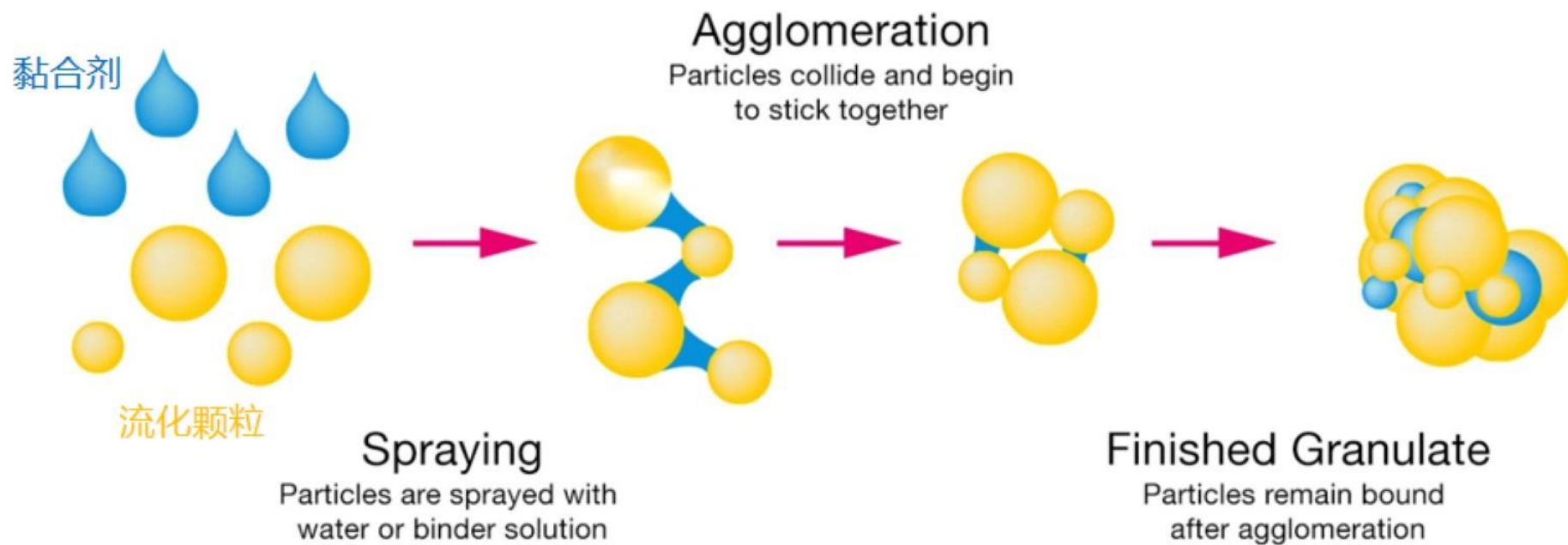


沸腾制粒原理

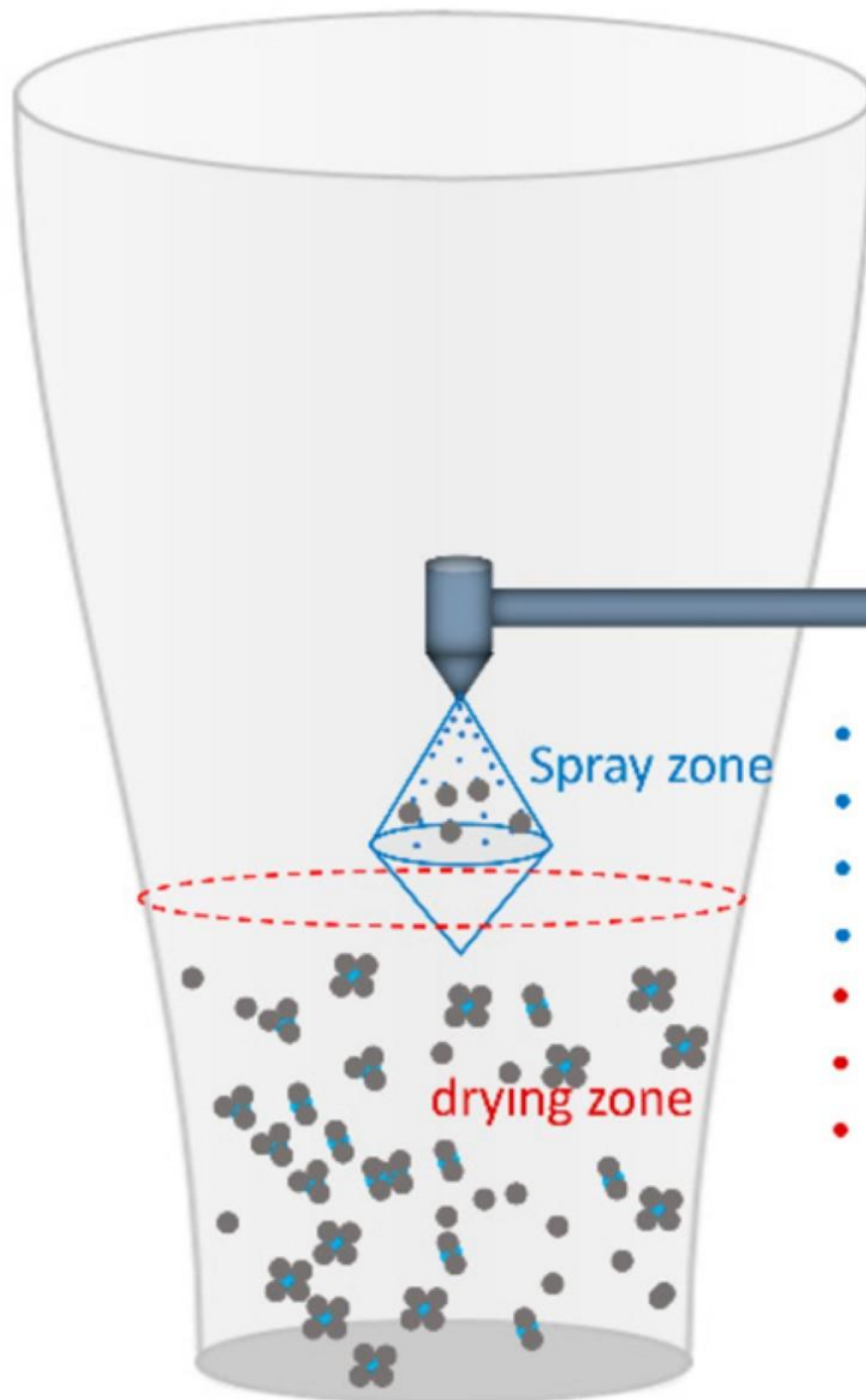


武汉大学
Wuhan University

沸腾干燥制粒的成粒原理



更圆的二级颗粒



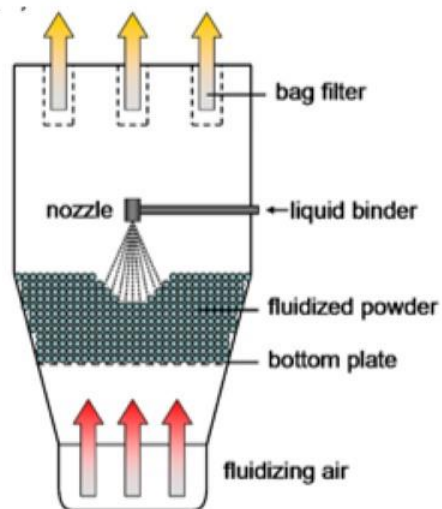
- Droplet deposition on the particle
- Droplet evaporation
- Nuclei formation
- Granule growth and formation
- Granule formation and growth
- Granule breakage
- Granule drying

沸腾制粒设备



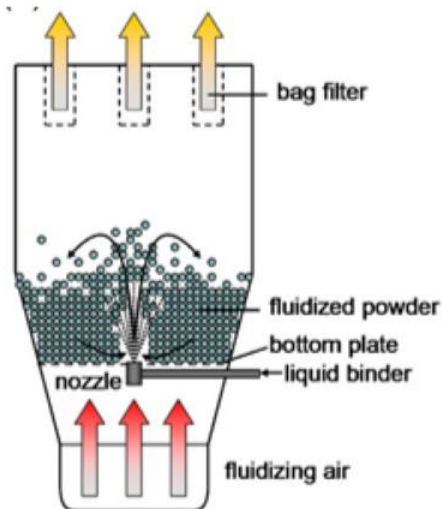
武汉大学
Wuhan University

沸腾制粒的三种常见方式

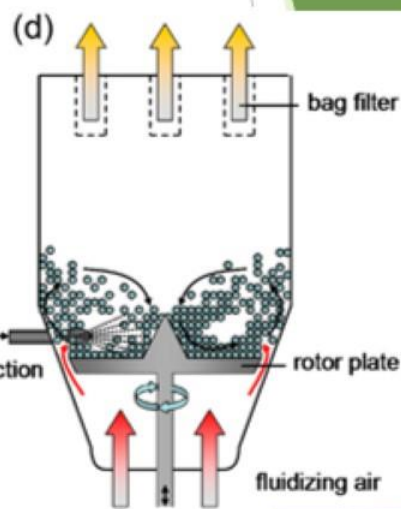


顶喷式

最常见



底喷式



侧喷式

最高级

喷雾制粒

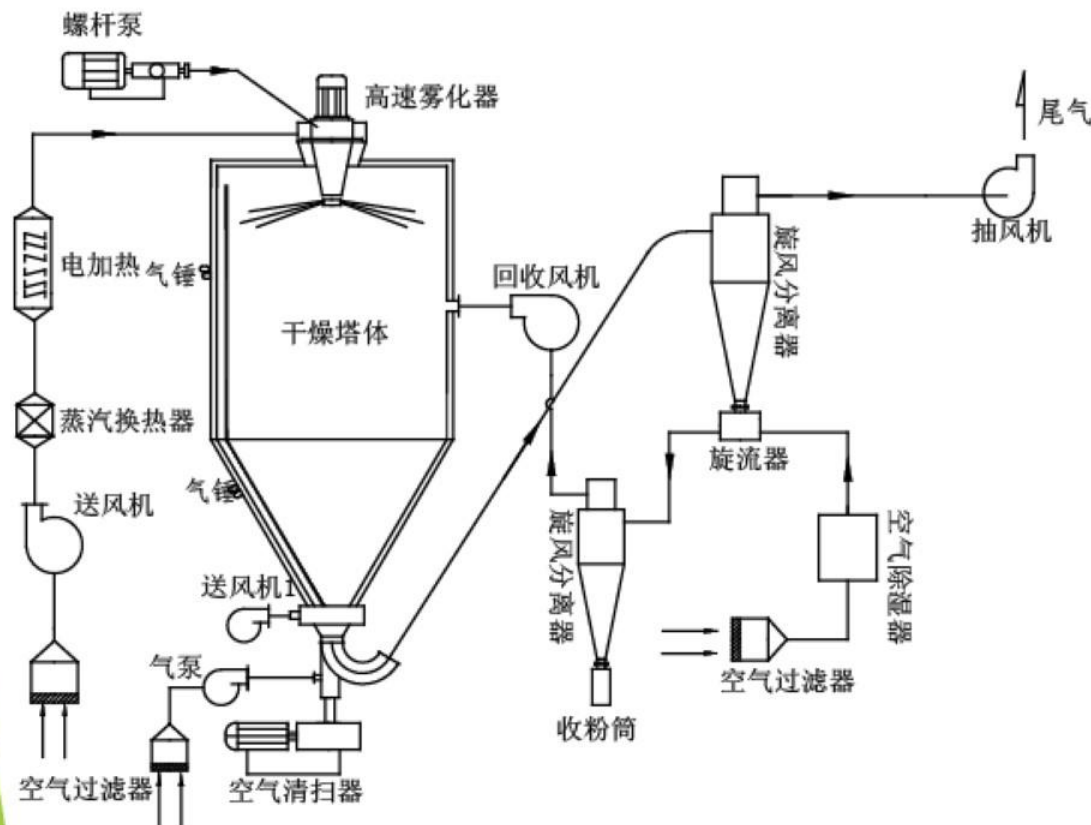


武汉大学
Wuhan University

■ 喷雾干燥制粒

具有瞬间干燥的特点，特别适用于热敏性物料的干燥。

和流化床原理非常像，只是采用雾化喷头，颗粒非常细。



压片机



①单冲撞击式压片机

此种压片机是由转动轮、加料斗，以及一个模圈，上下两个冲头和—个能左右转移或前后进退的饲料靴组成。

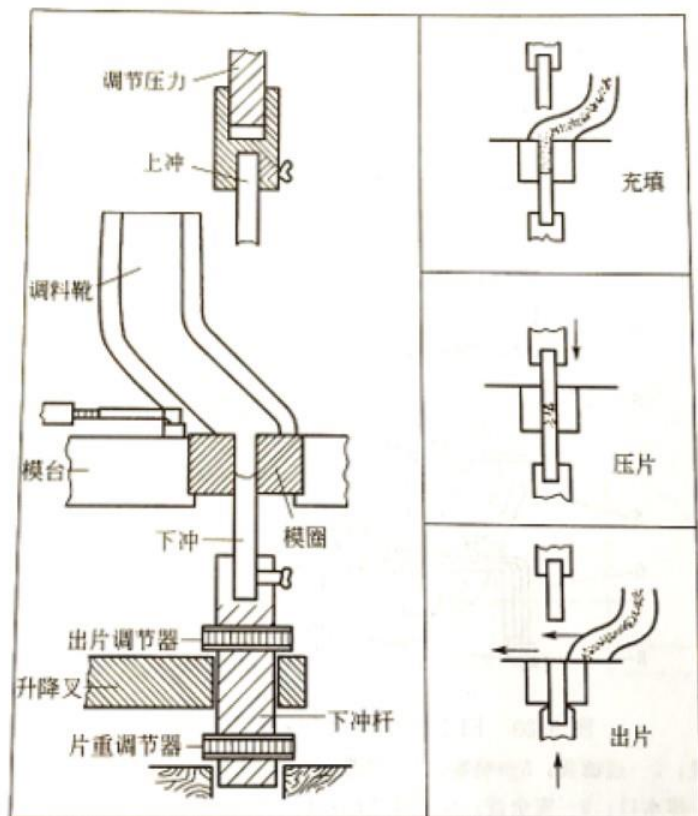


图 5-21 单冲压片机的压片过程

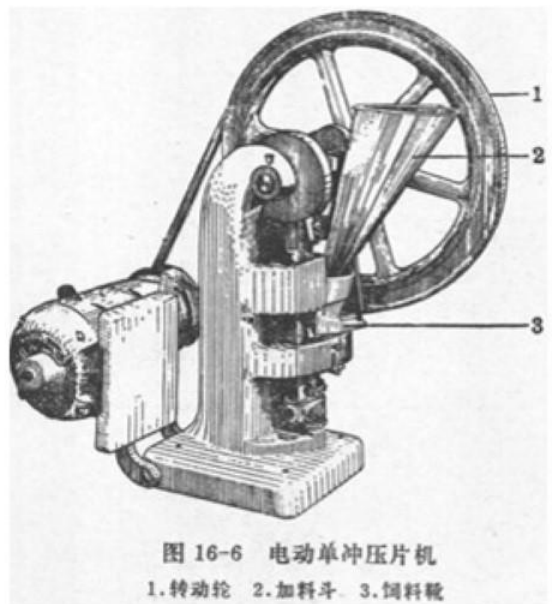


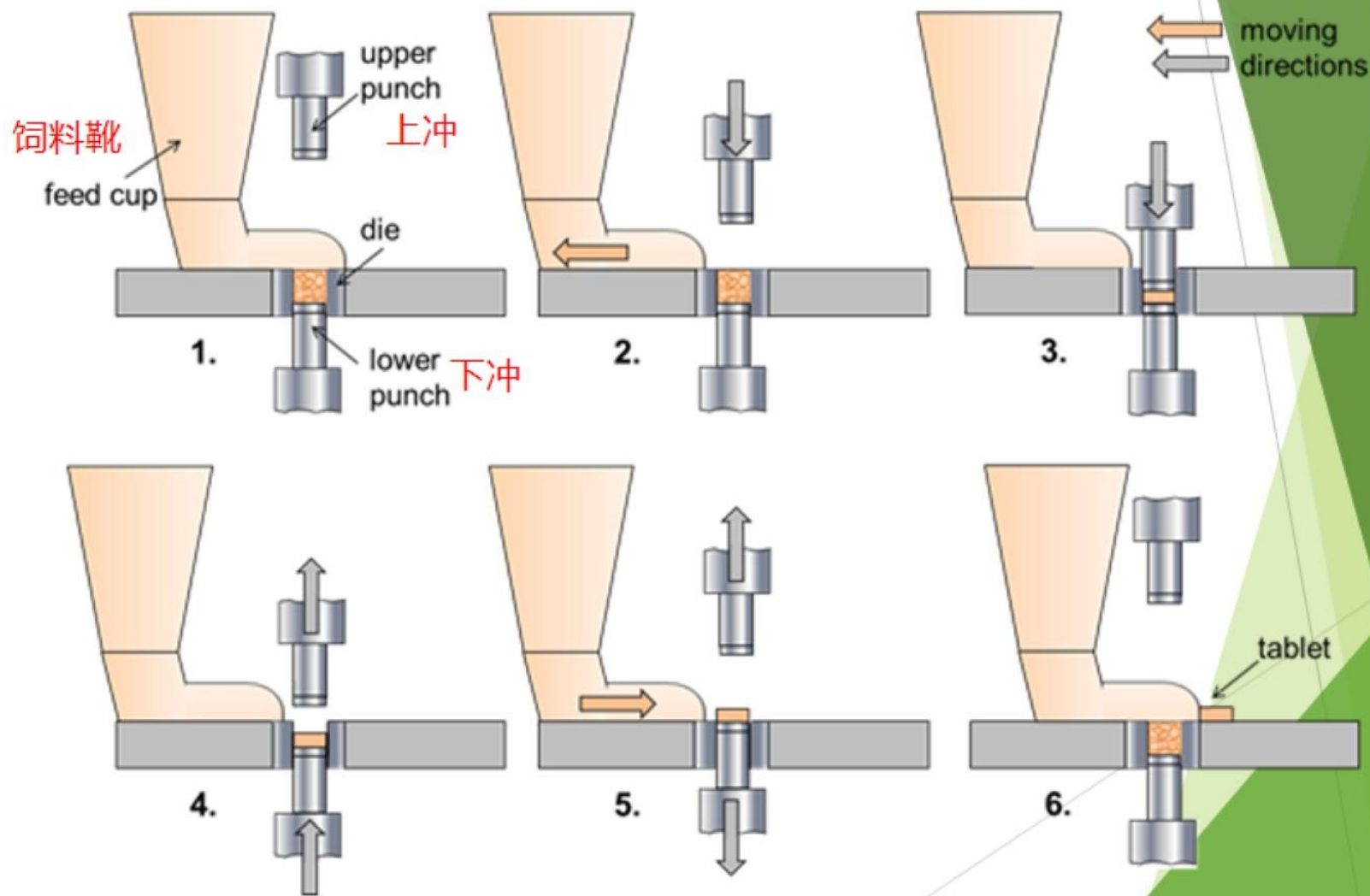
图 16-6 电动单冲压片机

1. 转动轮 2. 加料斗 3. 饲料靴





单冲撞击式压片机制片流程



②高速旋转式压片机

旋转式压片机是基于单冲压片机的基本原理设计的多冲压片机，主要由动力部分、传动部分、工作部分组成。

机台分三层，上层为上冲转盘，中间层为含多个模孔的转盘，下层为下冲转盘。机台每旋转一圈，上、下冲分别被上、下压轮作用一次，颗粒在模孔内被挤压成片。由于在转盘上设置了多组冲模（如16冲、19冲、27冲、33冲等），绕轴不停旋转，每旋转一周，可压出的片数等于冲模数量。

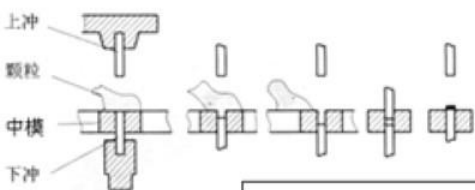


图3 单冲压片机工序示意

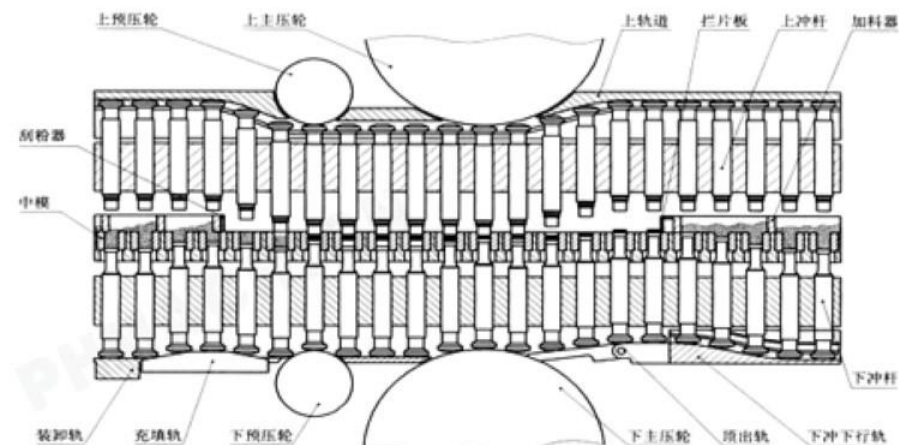


图4 旋转式压片机工序示意

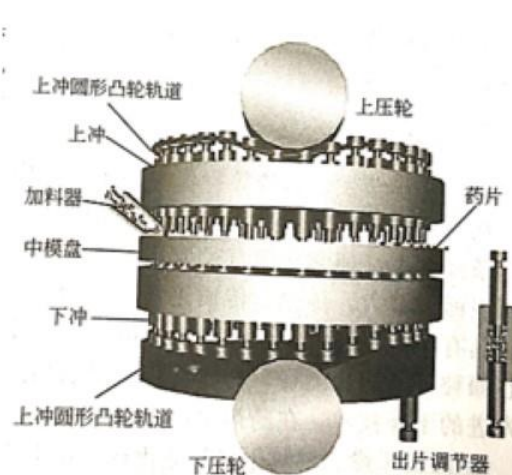


图5-22 旋转式压片机示意图





单冲压片机与旋转式压片机的比较

	单冲压片机	旋转式压片机
压力	小, 1.5kN	大, 60-100kN
预压	没有	有预压
压缩过程	无保压时间	有保压时间
受压方式	撞击式, 压力不均	压力逐渐增加, 压力均匀
受压后	排气差	排气好
速度	没有调速	可调速
GMP	不符合, 不封闭	符合, 全封闭
物料流动性	不能观察	能观察
过载保护	没有	有
操作程序	简单	比较复杂
压片质量	一般、易顶裂	较好



压片片间误差

制粒效果与压片粉料的流动性

辅料配方与压片压力

主要检查各个素片之间的片重偏差和脆度。

片重偏差会引起直接的剂量误差，脆度会在后期操作中，比如包衣过程中引起剂量误差。

• 片重范围

Weight Variation Limits:-

1) For Tablets

IP/BP 国标	Limit	USP 美标
80 mg or less	10%	130mg or less
More than 80mg or Less than 250mg	7.5%	130mg to 324mg
250mg or more	5%	More than 324mg

2) For Capsule:-

IP	Limit
Less than 300mg	10%
300mg or More	7.5%

• 脆度范围

Friability Test:- This test is additional to check crushing strength of tablet by this test one can check Capping Lamination. USP limit is 0.5 to 1%. Rotation: - 25 rpm 100 rotations in 4 min.



片剂脆度测试



武汉大学
Wuhan University

脆度测试仪



模拟包衣动作
所以主要测试素片



片剂硬度测试



武汉大学
Wuhan University

片剂硬度测试仪



便携式硬度测试仪



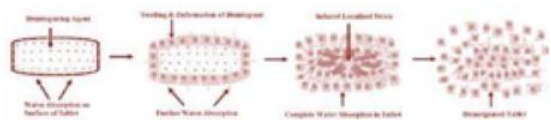
片剂硬度与辅料和片剂外形有关。
主要模拟片剂在包装、储存、转移过程中的破碎风险。
主要测试包衣片

片剂崩解测试



武汉大学
Wuhan University

崩解时间



压片石



片剂崩解测试



武汉大学
Wuhan University

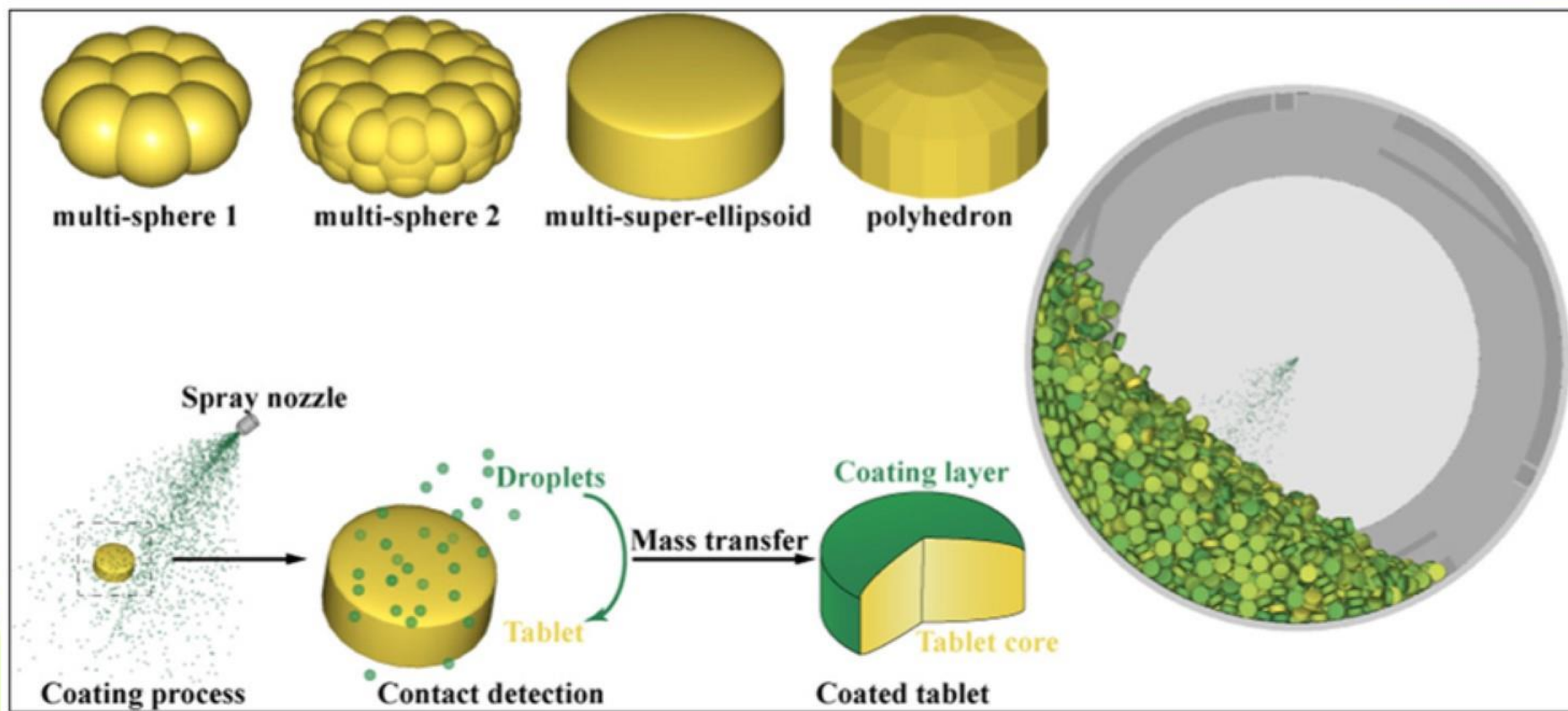
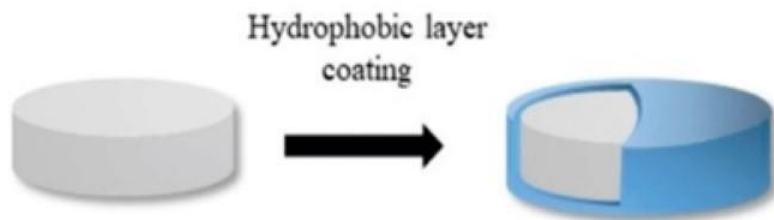
上下往复运动模拟
胃部蠕动。



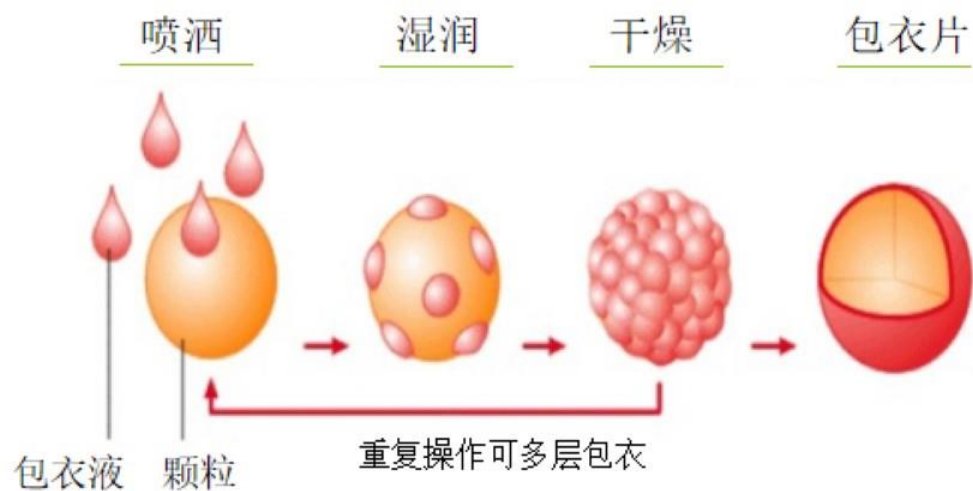
片剂包衣设备



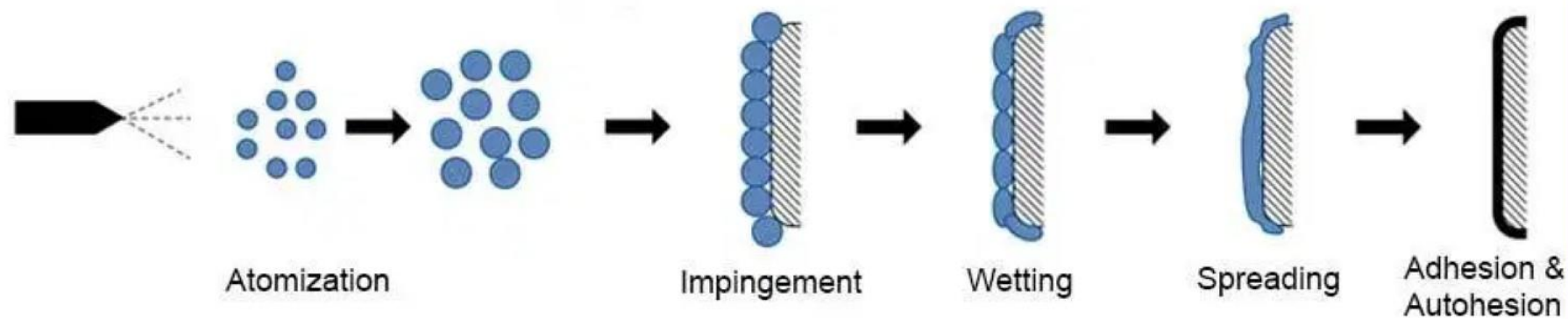
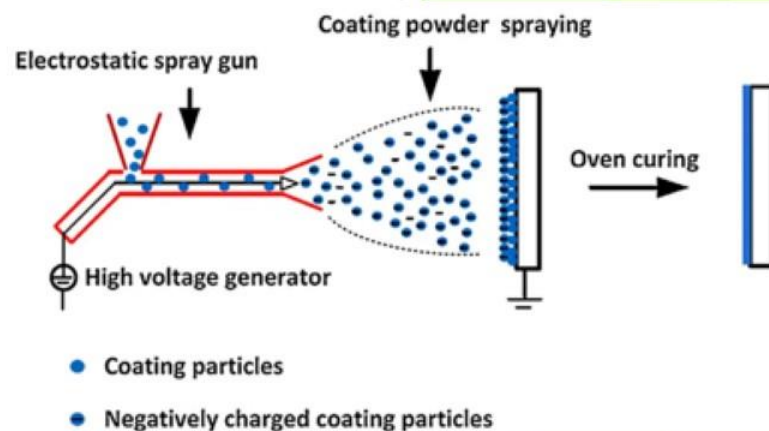
武汉大学
Wuhan University



片剂包衣设备



包衣液喷枪



包衣锅设备



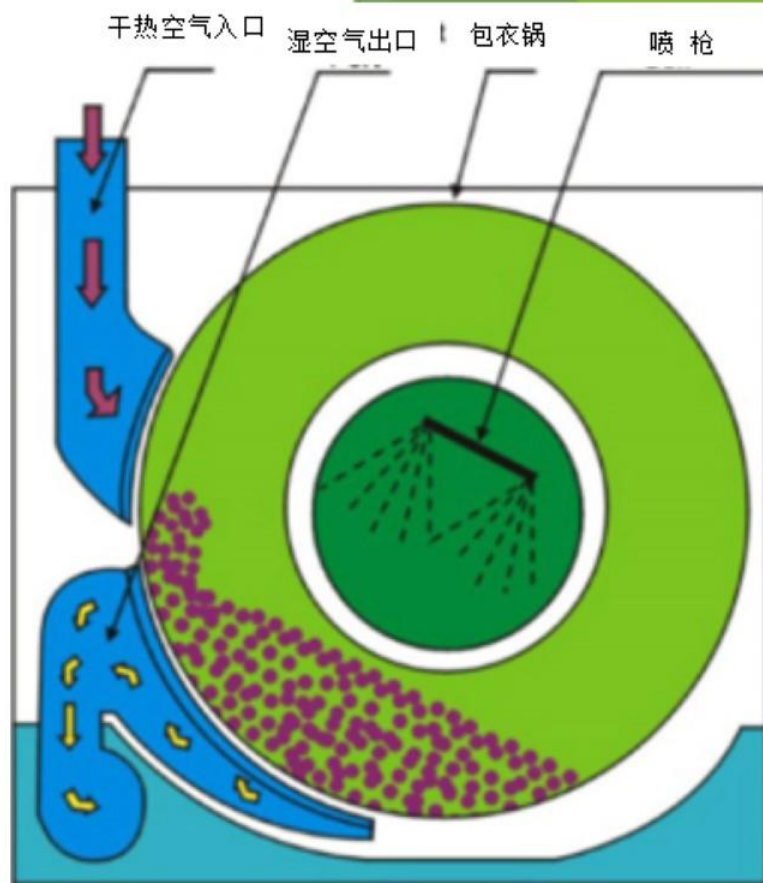
手动喷枪



自动喷枪



Photo courtesy of Thomas Engineering



片剂包衣设备

滚动包衣的设备为包衣机，主要由包衣锅、动力部分、鼓风设备及加热器组成。

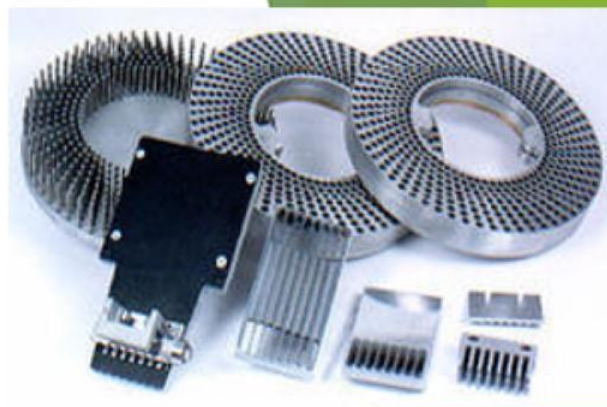


胶囊充填机

间歇运转式和连续回转式

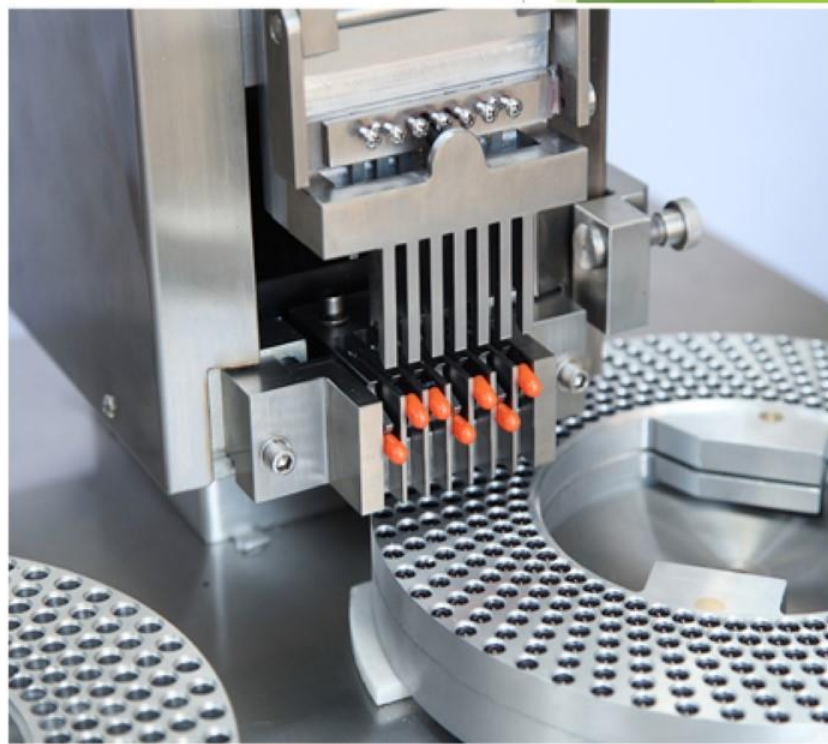
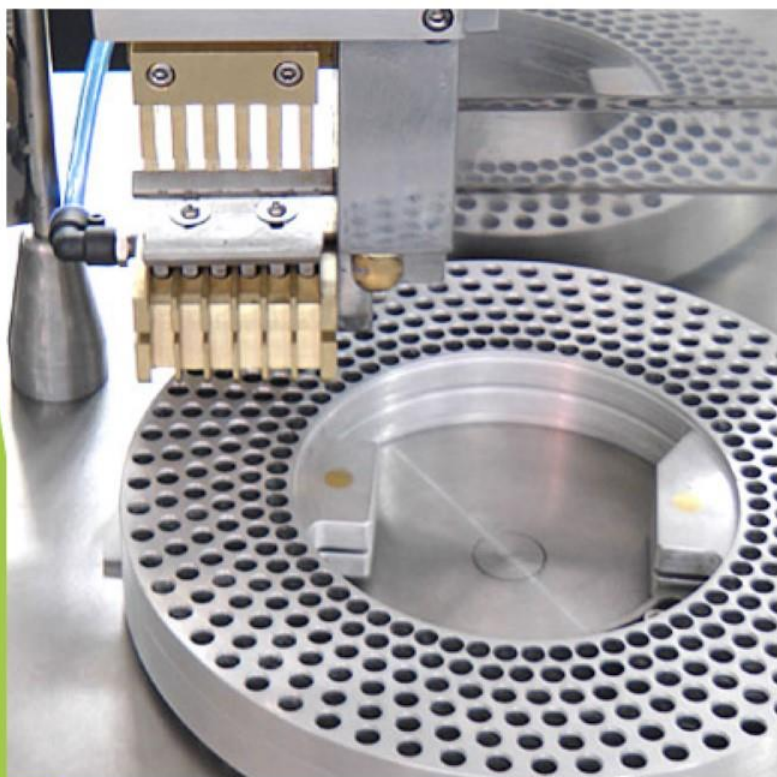


300孔间歇运转式



胶囊充填磨具

连续回转式



固体制剂包装设备



武汉大学
Wuhan University



①药用铝塑泡罩包装机



②双铝箔包装机



药品包装材料属于“药包材”，属药典管制范畴。

注射剂主要工艺设备



武汉大学
Wuhan University

- 注射用水生产设备
- 安培瓶灭菌设备

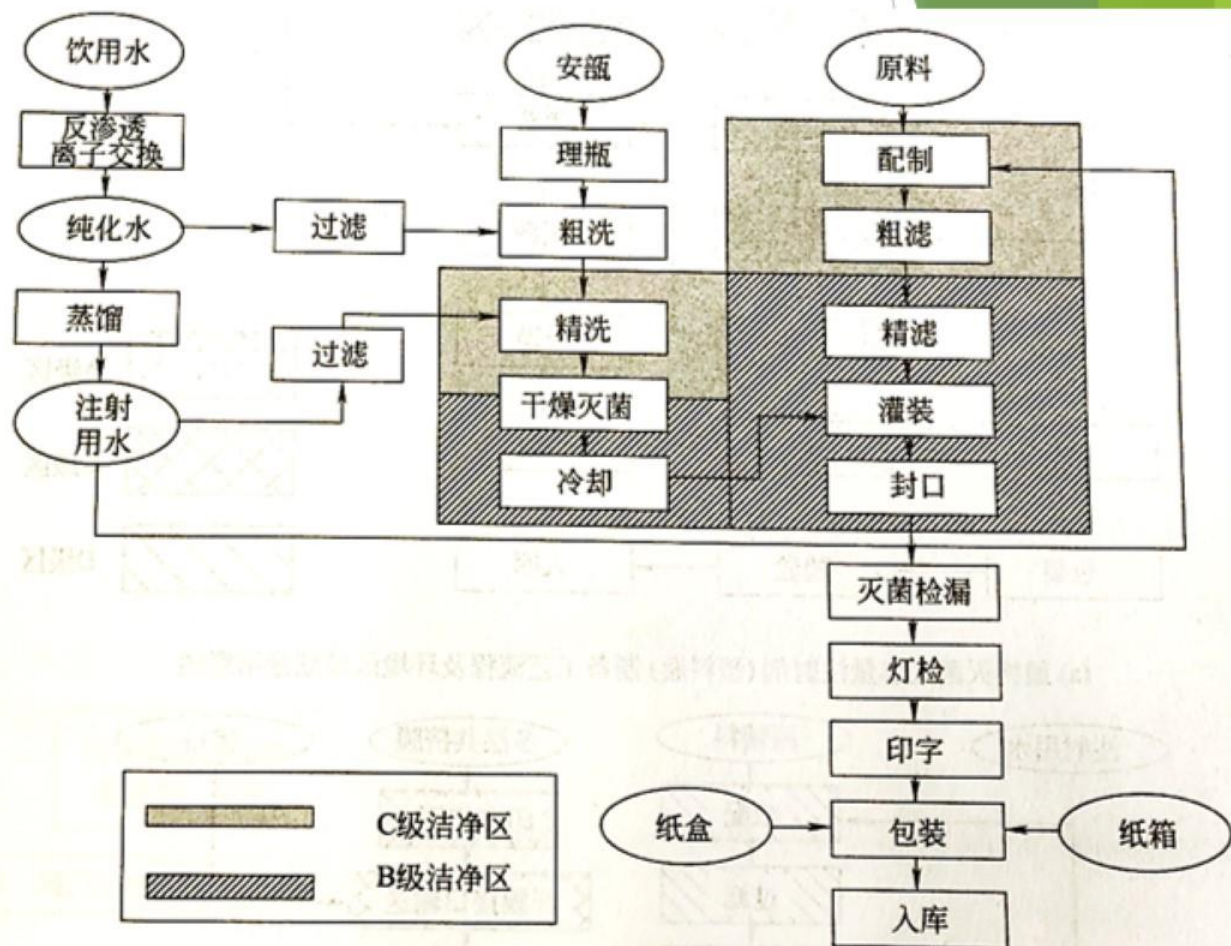


图 5-6 注射剂制备工艺流程及环境区域划分示意图

注射用水



武汉大学
Wuhan University

注射用水指符合中国药典注射用水项下规定的水。控制微生物污染且同时控制细菌内毒素的水平。

注射用水可通过蒸馏法、反渗透法、超过滤器法等获得。中国药典（2000年版）规定“本品（注射用水）为纯化水经蒸馏所得的水”。蒸馏法是我国唯一合法的注射用水制备方法。

注射用水制备和储存的关键是防止细菌内毒素（热原）的污染。不锈钢容器储存，12小时内使用，禁止塑料容器，以防止塑化剂污染。

热原检测方法



家兔法
便宜但不方便不灵敏



鲎 (hòu) 试剂
主流方法，非常灵敏方便



鲎血液的采集

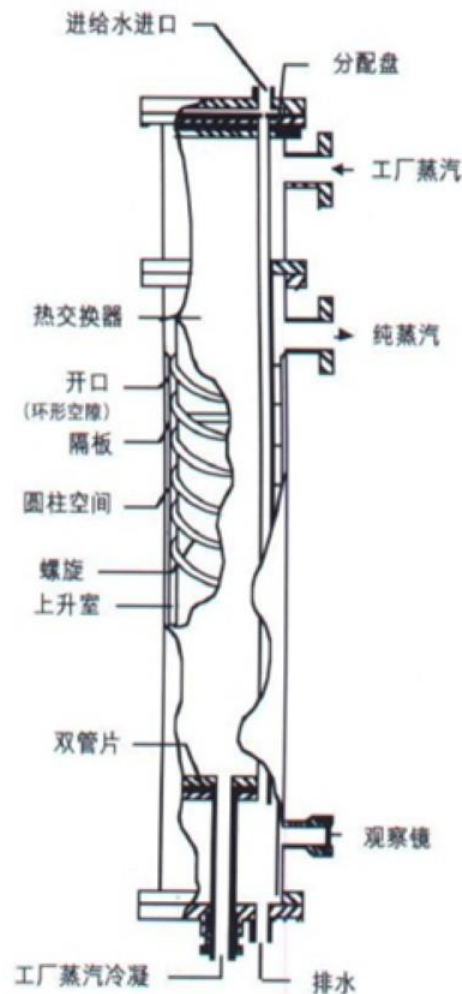
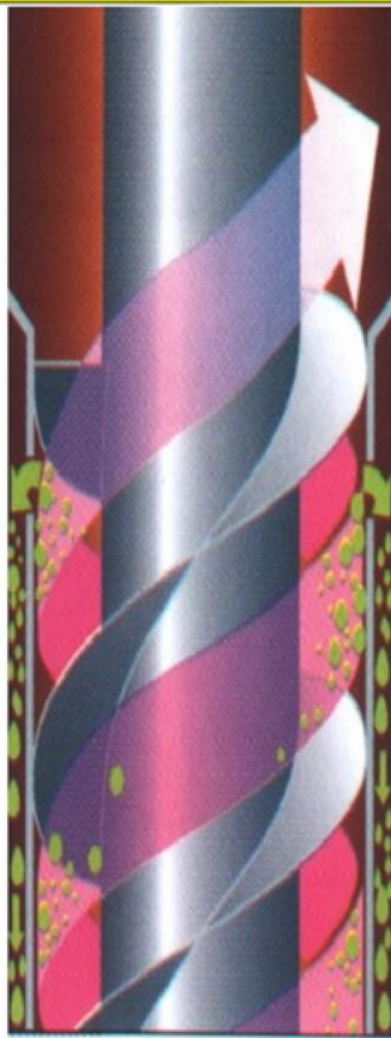
¥10万/升

2. 多效蒸馏水机(除内毒素原理)

利用内毒素的不挥发性，通过蒸发-冷凝-再蒸发-再冷凝的多次过程，最后将内毒素从冷凝水中排除。

为了防止内毒素随水蒸汽的雾滴进入注射用水中，蒸馏器内部设有汽液分离装置（螺旋分离、隔沫挡板）。

注：内毒素耐高温



注射用水生产设备



武汉大学
Wuhan University

注射用水制备系统





安培瓶的洗烘灌封

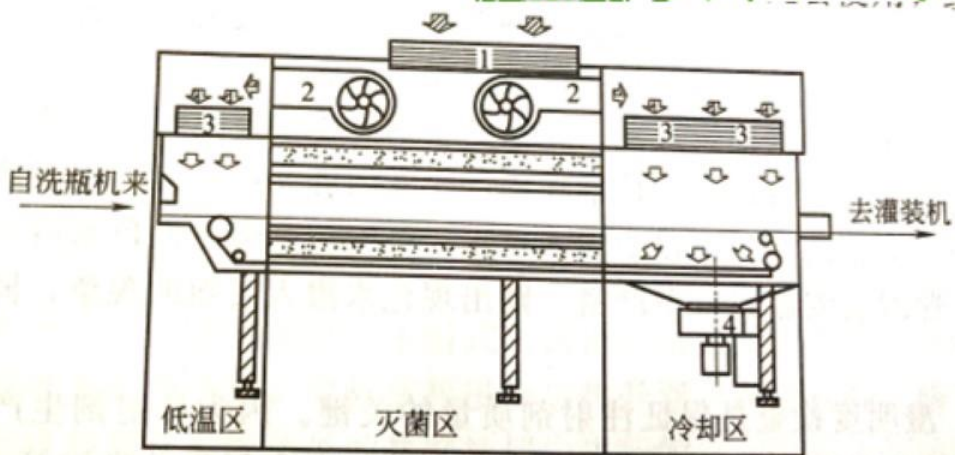


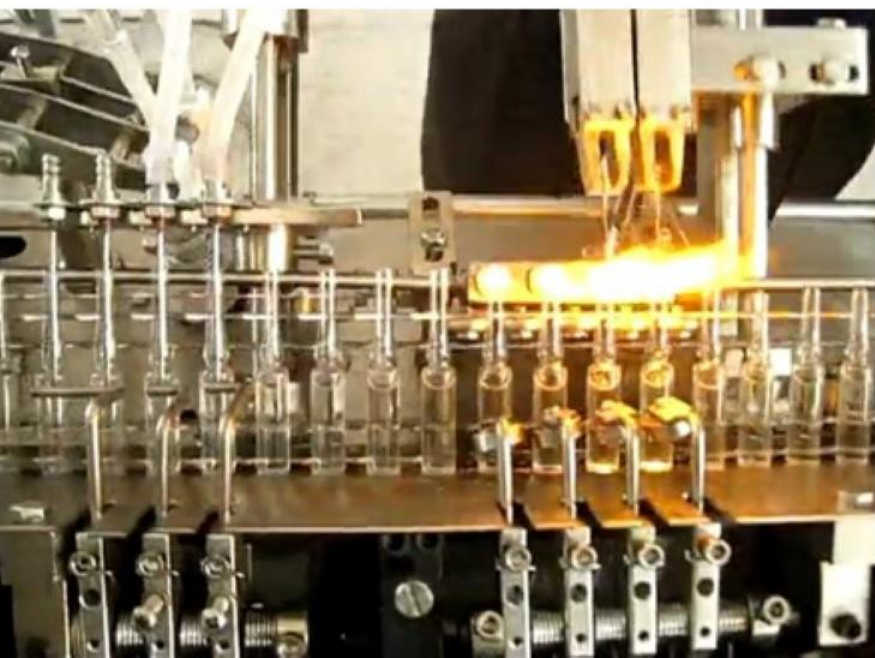
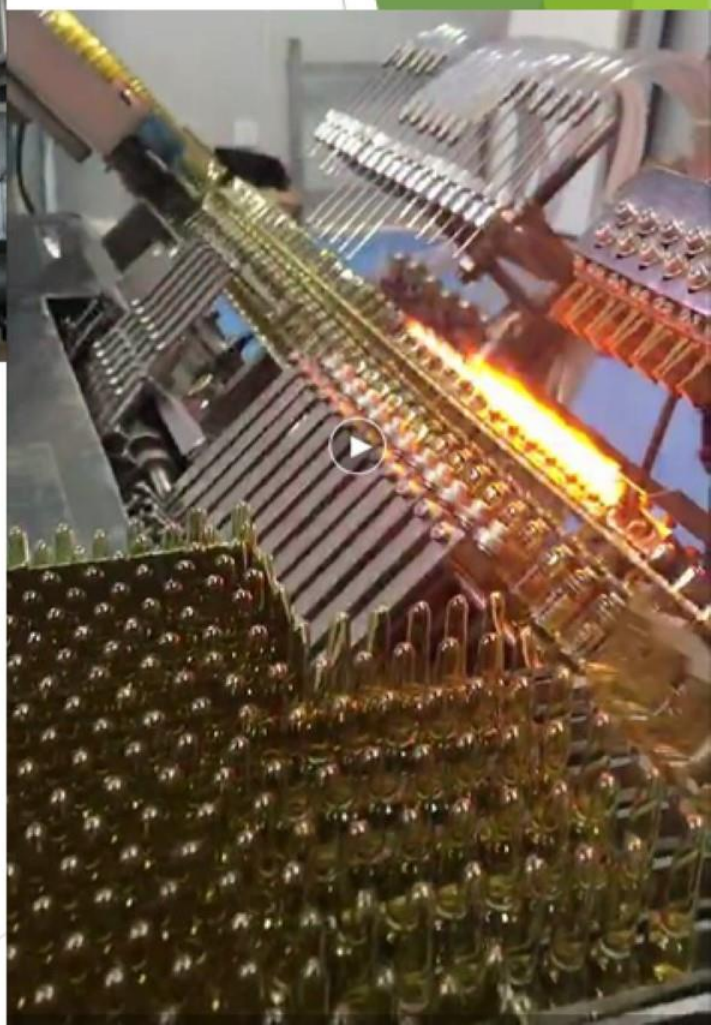
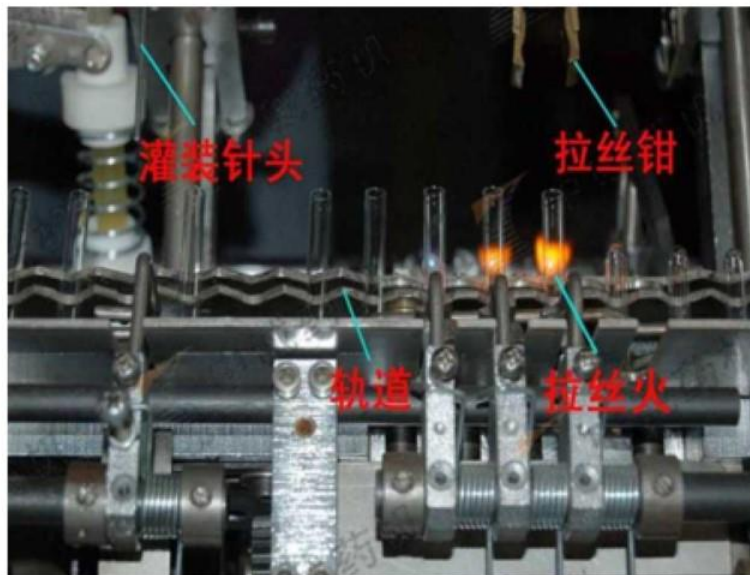
图 5-23 电热隧道灭菌烘箱结构示意图

1—中效过滤器；2—送风机；3—高效过滤器；4—排风机

电热隧道灭菌箱有传送带、加热器、层流箱、隔热机架等组成。



安培瓶的洗濯封



安培瓶洗烘灌封联动



武汉大学
Wuhan University

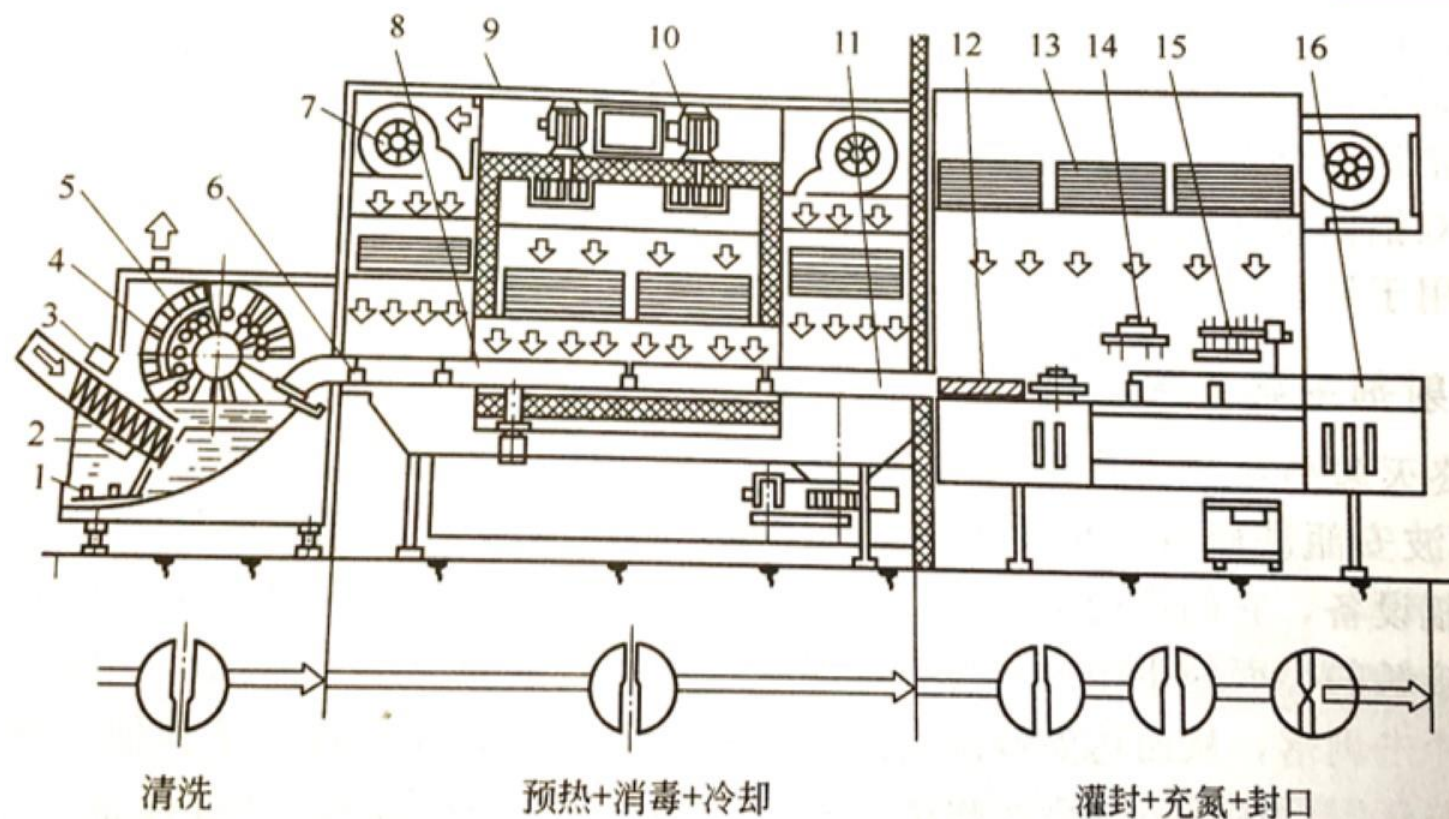


图 5-24 安瓿洗、烘、灌封联动机工作原理

1—水加热器；2—超声波换能器；3—喷淋水；4—冲水、气喷嘴；5—转鼓；6—预热器；7，10—风机；
8—高温灭菌区；9—高效过滤器；11—冷却区；12—不等距螺杆分离；13—洁净层流罩；
14—充气灌药工位；15—拉丝封口工位；16—成品出口

安培瓶洗烘灌封联动车间



武汉大学



注射剂制备工艺流程与环境区域布局



武汉大学
Wuhan University

洁净区域定义：

颗粒数量(>0.5微米)

Old Fed Std 209E 美国标准	ISO EN14644 ISO标准	EU GMP Annex 1 欧标/WHO	Maximum permitted particles per m ³ equal to or greater than tabulated size		Maximum Microbiological Active Air Action Levels (cfu/m ³) 活菌数
			At rest	In operation	
100	ISO 5	Class A & B*	0.5 μ	0.5 μ	1
1,000	ISO 6	---	35,200	---	7
10,000	ISO 7	Class C	352,000	3,520,000	10
100,000	ISO 8	Class D	3,520,000	Not defined	100

100级：100颗粒/立方英尺

1000级：1000颗粒/立方英尺

10000级：10000颗粒/立方英尺

*Requirements for particle counts during operation are different from class A, 35,200 particles at 0.5 μ

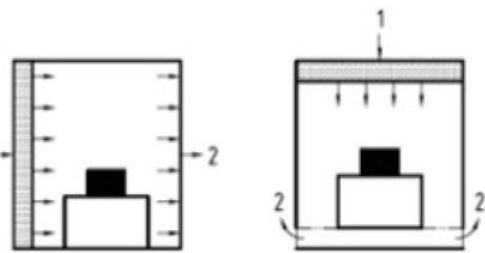
Class A与Class B的区别：

Class A：空气流向是单流向

Class B：无空气流向要求

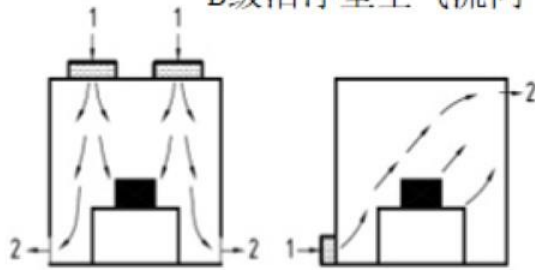
A/B级洁净区域成本高，风险高，一般会尽量减少区域面积。

A级洁净室空气流向



a) Unidirectional airflow

B级洁净室空气流向



b) Non-unidirectional airflow



注射剂制备工艺流程与环境区域布局



武汉大学
Wuhan University

小剂量注射剂

生产洁净区域级别:

300000 级洁净室 (区)

100000 级洁净室 (区) D级

10000 级洁净室 (区) C级

100 级洁净室 (区) A/B级

生产控制区

非控制区

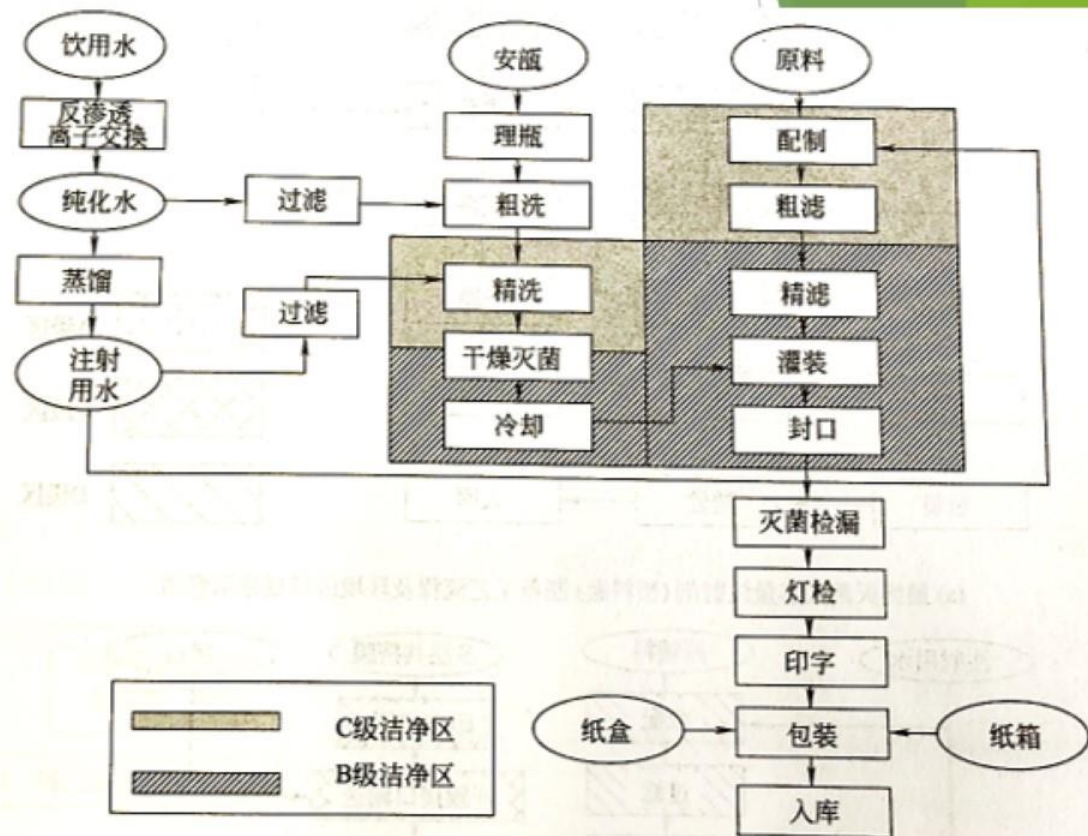
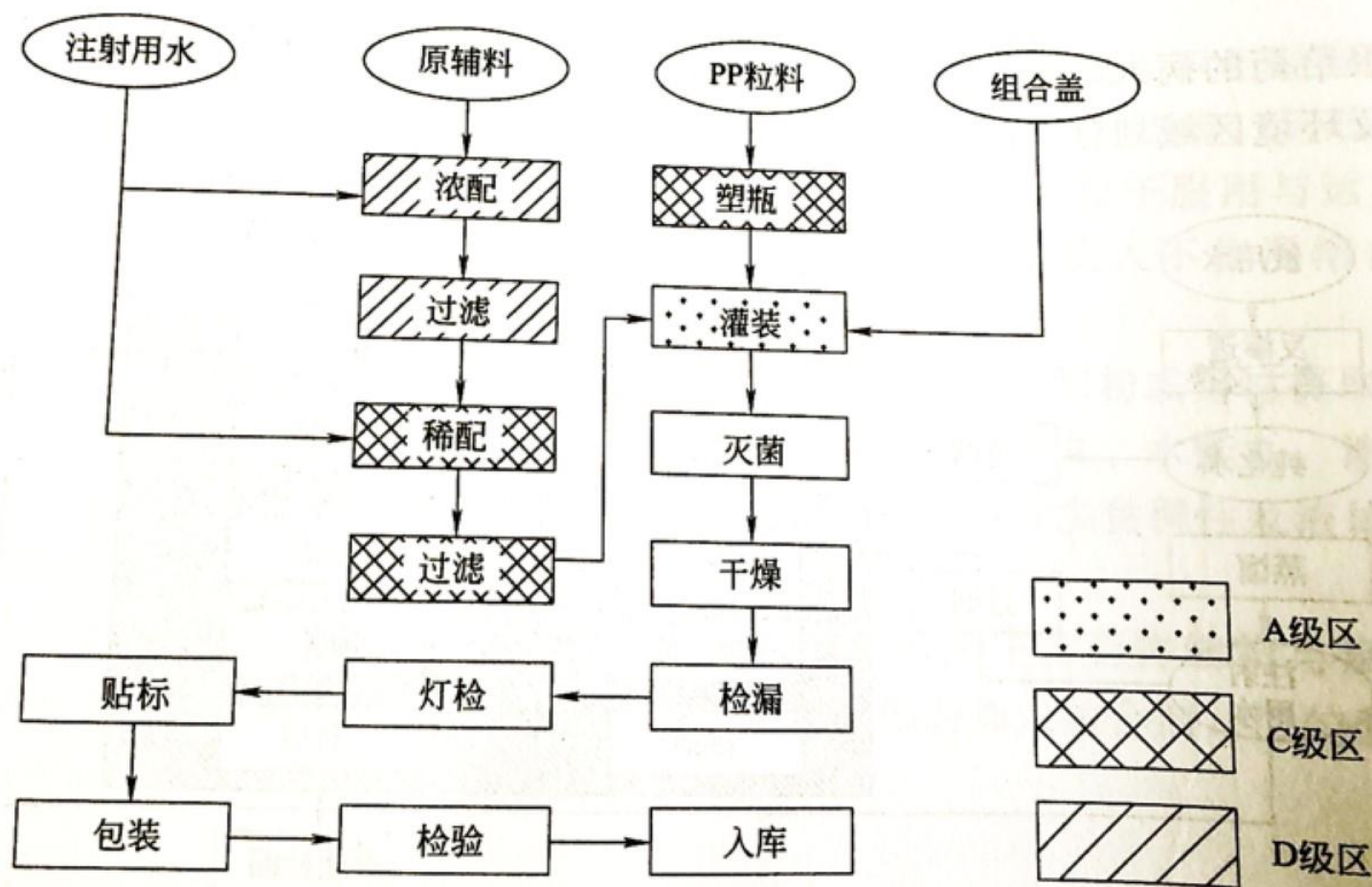


图 5-6 注射剂制备工艺流程及环境区域划分示意图

注射剂制备工艺流程与环境区域布局



武汉大学
Wuhan University



(a) 最终灭菌大容量注射剂 (塑料瓶) 制备工艺流程及环境区域划分示意图

https://www.youtube.com/watch?v=BgJoWD_GRbY

<https://www.youtube.com/watch?v=XrZgRCWH3No>

<https://www.youtube.com/watch?v=tazn5kUDHMU>

<https://www.youtube.com/watch?v=ZnQrZo0zbjE>

<https://www.youtube.com/watch?v=w9m9USJVg5M>

<https://www.youtube.com/watch?v=zbvKS7yryhg>

<https://www.youtube.com/watch?v=0GchnawJ3ul>