

固体制剂生产工艺中存在的问题及对策分析

李乐乐

(华北制药华坤河北生物技术有限公司, 河北 石家庄 050000)

【摘要】药品是一种特殊商品,其质量直接关系到患者的生命安全,随着社会经济水平的不断提高,人们生活水平也不断提升,对健康医疗需求越来越高。为了更好地满足广大人民群众对健康医疗的需求,制药企业必须加强对药品生产工艺过程中各环节监督管理。固体制剂生产工艺直接影响到产品质量,本文针对固体制剂生产工艺中存在的风险及问题,提出了相应对策。

【关键词】固体制剂; 生产工艺; 风险; 问题; 对策

引言:

在我国现阶段的医疗行业和医药行业发展过程中,固体制剂生产工艺控制具有非常重要的意义。为了能够全面提高药物生产效率和质量,需要积极地对生产工艺进行优化和调整,在对固体制剂生产工艺进行优化和调整的过程中做好生产设备的优化工作,强化各个生产环节的监督和控制工作,保证药物生产质量。在对固体制剂进行生产的过程中,还需要积极地做好辅料的控制工作,提高固体制剂生产质量。

一、固体制剂生产存在的风险

(一) 厂房、设备的风险

固体制剂的生产工艺是通过各种设备来完成的,因此,生产环境和设备的优劣对药品的质量有很大的影响。若对固体制剂的制备过程管理不严,则会引起药物成分的不稳定,从而使疗效达不到理想的效果,甚至产生副作用^[1],因此,要对其进行合理的管理,以减少其对制剂质量的影响。

(二) 物料管理风险

其中,固体制剂物料管理中存在的风险包括加工机械的使用与维护、生产过程中的质量风险控制和车间内的风险评估。在固体制剂的制造工艺中,物料的管理可分为三个部分:原物料的采购、物料的领用和物料的储存。制药企业需要强化物料管理风险评估,提高产品质量^[2]。

(三) 质量检测风险

在制备固体制剂时必须进行质量检测,在产品质量检验过程中对产品进行风险分析,以全局的角度把问题分成多个部分,更好地进行评估。1. 违规风险是指违反了监管部门、授权或批准组织和自身管理系统的文档,例如,被批准的实验室没有依照

指定的溯源路径进行测量溯源,能力验证的内容和频率不合格。2. 违法风险包括没有执行或没有完全认真地执行本法规法规和方针,比如伪造数据,没有资格却向外部进行检测或校准,在产品质量检查工作中没有执行抽样检验分开的原则。3. 系统风险是由于实验室在质量管理制度的设计上存在缺陷,如程序和作业指导书的详细说明、界面不明确,造成在实施过程中出现偏差。4. 能力风险涉及实验室人员的技术能力、设备和设备等方面的缺陷。5. 不确定性风险,包括不可预见的因素或未确认的内在缺陷。在固体制剂制备工艺中,上述风险不但体现在检验环节,且体现在颗粒混合、压片、涂布等各个工艺环节。

(四) 制造工艺风险

1. 生产过程中存在偏差,引起药物的稳定性和释放不稳定等质量问题。2. 机器的运行时间:对于制粒机械,尤其是对一些重要的设备,如制粒烘箱、沸腾干燥、湿法都要进行定期的维修。为防止因长期运转而产生的乙醇粉尘爆炸危险,机器一天工作不应超过18小时。3. 制粒及搅拌时的粉尘危险:在制粒及搅拌时可能会产生粉尘、悬浮微粒等污染物,可能会对作业人员的呼吸及皮肤产生危害,且为易燃、易爆物质。4. 包装及储存的危险:在包装及储存时会有粉尘及污染,如堆放不当会引起物品倾翻而伤人。5. 废弃物风险:在制造过程中,会产生诸如废液、废尘等废料,如果处置不当将会对环境及员工的健康产生不利影响^[3]。

二、固体制剂生产工艺中存在的问题

(一) 缺乏对关键工序的控制

在固体制剂生产过程中,关键工序指的是影响

固体制剂质量的关键性工序，但部分企业在实际生产过程中对关键工序缺乏必要的控制，使得关键工序控制形同虚设，比如在进行颗粒生产时对物料的粉碎、混合环节缺乏必要的控制，使得粉碎不均匀、混合不充分，甚至出现异物混入等问题。在进行片剂生产时对干燥环节缺乏必要的控制，干燥不充分会导致成品药物存在大量水分等问题。又如在包衣时缺乏必要的技术控制等，从而出现片剂存在开裂、崩解时间延长等问题。可见，在实际生产过程中缺乏对关键工序的控制是导致固体制剂质量问题产生的原因，企业需要加强对关键工序的控制力度，采取必要措施进行改进和完善。

（二）生产过程控制不够全面

企业相关工作人员在生产过程中没有重视对生产设备的保养工作，导致在设备使用过程中出现故障，影响到整个生产的顺利进行。同时，相关工作人员缺乏专业技能和理论知识，对设备的日常保养不够重视，导致设备出现故障无法及时解决。部分工作人员在生产过程中没有重视对工艺参数的控制，无法保证产品质量，例如在片剂的生产中，有些片剂生产厂家对压片前温度、压片力、压片速度、调配时间等方面控制不够全面，导致在压片过程中出现一些异常情况，片剂在压片过程中出现粘连现象等。

（三）设备自动化水平低

部分企业固体制剂生产设备自动化水平较低，且这种情况在中小型企业中尤为明显。部分固体制剂生产企业不能在保证产品质量的前提下有效控制成本，由于固体制剂生产工艺复杂且技术要求较高，而企业又无法从专业技术人员中聘请到合适的技术人才，所以多数企业只能在人力成本方面加大投入。

三、固体制剂生产工艺控制对策

（一）辅料的选择与使用

辅料使用不当容易造成药品的质量问题，如温度过高易造成药物降解，温度过低易造成药物结晶，进而影响药品质量，因此在选择辅料时应考虑到以下几个方面：1. 辅料在生产中的用量要适中，严格按照处方规定用量；2. 辅料应具有良好的稳定性，能满足生产工艺需要；3. 辅料的物理性质要与药物性质相适应，合理地选用辅料，既要考虑药物与辅料的理化相容性，又要考虑其在生物体内的相互作用。通过优化贮存条件、制剂工艺，并对其进行充分的安全性评价，保证其物理性质与药物性质

相适应，进而提升制剂的稳定性。对一些易变质或稳定性差的药物应选用不含易挥发性成分的辅料，或适当增加易挥发性成分在生产中的用量^[4]。

（二）药品生产设备的维护和保养

药品生产设备的维护和保养直接影响到药品生产的质量和效率，必须严格执行相关的规章制度，根据设备使用情况进行定期的维护和保养并做好相关记录，确保药品生产设备的安全运行。药品生产设备在使用过程中会产生一定程度的磨损，必须及时进行维修和更换，企业要定期对药品生产设备进行清洁和消毒。加强对员工的培训，增强员工的技能水平和安全意识，防止发生安全事故。

（三）药品检验管理

药品质量检验管理是保证药品质量的关键环节，药品质量检验管理人员不仅需要具备较高的专业知识和技能，还要具备较强的责任心。药品检验管理人员应结合企业的生产实际制定出相应的药品检验管理制度，并在实际工作中严格执行。

（四）生产工艺的控制

1. 干燥介质的选择。干燥介质的选择应考虑其干燥强度、干燥速度、生产成本、环境条件等因素，并尽可能地减少对产品质量的影响^[5]。湿法生产的干燥介质包括真空、热蒸汽等，热蒸汽温度高，水分蒸发快，干燥速度快，但也不能忽视对产品质量的影响。粉末直接接触干燥介质时要有良好的耐腐蚀性，不与水分直接接触的粉末可使用普通干燥介质。使用普通干燥介质时必须采取适当措施以减少粉尘对产品质量的影响。对于含有固体药物的粉末或液体制剂宜采用真空或热蒸汽作为干燥介质，在此过程中，应使用合适的真空度和温度以确保产品质量。

2. 包衣工艺中水分与溶剂残留的控制。包衣是将一种药物或制剂包于一层膜内，使其外观更好，保护有效成分，延长有效期和控制释药速率，一般用于普通制剂与特殊剂型上。包衣过程中的关键控制点为：水分的控制、溶剂残留的控制。包衣前要将溶剂等干燥剂除去，干燥温度宜低于室温，干燥时间过长可能造成药物的降解，干燥温度过低则可能导致衣膜脆裂。包衣时要将药物均匀地分散在包衣材料中，保证衣膜厚度均匀一致^[6]。溶剂残留与水分有关，水分是指溶于包衣材料中的水分，溶剂残留是指包衣材料中溶于包衣材料中的溶剂，溶于包衣材料中的水分一般不会引起药物降解，但残留溶

剂可能会造成药物降解、分解，并对产品质量产生影响。

（五）工艺参数的控制

影响固体制剂生产工艺参数的因素包括固体配方、颗粒度、压片速度、压片力、调配时间以及干燥温度。

1. 固体配方。固体配方的核心是以主药为核心，依据其药理特点及制备需要选用适当的辅料。在配制固体制剂时应考虑到药物的功效及理化性质，合适的辅料不仅能改善制剂的稳定性、口感及易服性，还能减少毒副作用。

2. 颗粒度。颗粒度是固体制剂的一个重要品质指标，是影响其性能的一个重要因素。它一般是指颗粒的粒度和分布。颗粒度的大小直接关系到药物的溶解性、生物利用度及稳定性。所以，在配制固体制剂的过程中必须严格控制颗粒度。

3. 压片速度。压片速度的设定对生产效率及制品品质有很大的影响，压片速度太慢或太高，都会对产品的质量产生不利影响。所以，在实际生产中，必须对压片速度进行合理的选择。

4. 压片力。在固体制剂中，压片力不但会影响制剂的机械性质，而且还会影响到产品的药效。在较高的压力下，片剂的致密性、力学性能得到改善，但在一定程度上也会使片剂的肥大化回弹力丧失，进而影响了产品的口感及溶解度。

5. 调配时间。在制备固体制剂时，调配时间往往会影响到制剂的均匀度以及药物的释放速率，调配时间不充分或太久均会造成颗粒的单一、团聚体的产生或混合不均，从而影响产品的质量。所以，对调配时间进行严格的控制十分重要。

6. 干燥温度。干燥温度对制剂的稳定性及溶解性有一定的影响，主要是通过调整制剂中的水分含量来实现。在一定条件下，烘干温度太高容易产生结晶，造成粉体的破裂，降低干燥温度会使干燥时间变长，严重时还会对产品质量产生不利影响。所以必须找到合适的干燥温度，确保产品的品质。

（六）厂房、设备的管理

首先，对固体制剂生产的厂房、设施进行风险评估，主要包括厂房、设备的设计是否按照GMP要求进行，厂房、设备是否按照相关的要求得到确认，是否有设备使用上的问题或者设备自身有问题。其次，要以安全为前提进行厂房、设备管理，在制备固体制剂时涉及原物料、中间体、成品等，要根据物料的特性对其进行适当的检测。最后，在制备固体制剂时要注意对车间、设备进行清洗、消毒，保证车间、设备不受污染。在进行风险评估时要根据

制药行业的特性、风险程度等因素制定相应的风险评估计划。

（七）物料追溯

为保证每一批药品可追溯其原物料来源、生产工艺、检验结果，需要建立健全的物料追溯体系，对原物料、辅料、包装物料等实行编号管理，保证每一种物料都有唯一的标识。详细地记录物料的采购信息、供应商信息、来料检查结果、使用情况以及库存状况。在生产过程中对物料的使用进行实时跟踪，保证物料的合理使用及批次管理。对生产工艺的关键工序如拌和，压片，涂膜，分装等，对操作人员、操作时间、设备使用情况，环境条件等进行记录。在产品离开仓库后，所有相关的记录都要保存起来，保证在需要的时候可以快速地追踪到每一批药品。

四、结语

随着我国医药行业的快速发展，对医药生产质量的要求也越来越高，必须在实际工作中不断提高对工艺控制的认识，创新工作方式，不断完善技术手段和管理机制，全面提升生产效率和质量。企业要在这个过程中加强对相关工作人员的专业技能培训，使其能够充分掌握并应用新技术、新方法，从而确保产品质量。在保证药品质量的同时注意药品生产成本控制和环境保护工作，不断提高我国药品行业的整体水平。

参考文献：

- [1] 邹亮. 固体药物生产工艺中存在的问题及对策分析[J]. 数字化用户, 2020(1): 103-105.
- [2] 付玉鑫, 闫鑫宇. 浅析固体制剂制药工艺技术[J]. 科学与财富, 2015, 7(17): 82-82.
- [3] 王楠. 固体制剂制药工艺技术研究[J]. 山东化工, 2024, 53(7): 110-112.
- [4] 王爱煜, 郑长春, 侯金升. 固体制剂制药工艺技术的探讨[J]. 生物化工, 2021, 7(5): 116-118.
- [5] 于国辉, 刘静, 邢家超, 李海南. 固体制剂制药工艺技术的探讨[J]. 中小企业管理与科技, 2016(6): 240-240.
- [6] 颜永冬. 固体制剂制药工艺技术分析[J]. 中文科技期刊数据库(引文版) 医药卫生, 2023(7): 40-43.
- [7] 马凤萍. 固体制剂制药工艺技术的相关探究[J]. 中国科技期刊数据库 医药, 2021(1): 157-157159.
- [8] 刘伟华, 毛月芳. 浅析固体制剂制药工艺技术[J]. 科技创新与应用, 2016, 6(26): 121-121.