

固体制剂制药工艺技术的探讨

何青博 许文齐

(正大天晴药业集团股份有限公司, 江苏 连云港 222062)

【摘要】固体制剂是国内常用的制药工艺技术,持续提升其工艺技术效率是行业内的一项重大课题和需求,为此,本文对固体制剂制药工艺技术进行论述,进而分析了固体制剂制药工艺技术存在的问题,结合问题成因及具体影响因素,给出了一些改善固体制剂制药工艺的方法和创新思路,希望能给相关人员提供一些借鉴。

【关键词】固体制剂; 制药工艺技术; 问题改进; 技术创新

引言:

制药工艺是我国制药行业的一个重要环节,也是目前国内医药学院的一门必修课程。从实质上讲,药物剂型对药物的临床疗效起着至关重要的作用,而现在常用的药物剂型以颗粒剂、片剂、胶囊剂、散剂等为主,为了提高不同药物在临床上的使用效率,需按实际需求配制不同的固体制剂药物剂型。尽管固体制剂是最常用的药剂剂型,但是它的制备过程非常繁琐,因此在生产流程和工艺方面会出现一些问题,这就会影响到药品的临床质量和疗效,因此,需要对固体制剂的制药工艺技术进行全面的研究,以提升固体制剂的制药工艺技术水平和相关药物的疗效。

一、固体制剂的相关概述

固体制剂是最常见的一种药物,在各种药物中所占的比例很大。与其他药品相比,固体制剂不但具有优异的物理性能,而且其化学性质也非常稳定。在实际生产中,只需投资很少的经费,就可以实现高质量的药品生产。另外,固体制剂药物一般具有长期稳定性,便于运输和搬运工作。员工可更有效及适当地管理固体制剂药物。在实际的固体制剂生产中,有时候工作人员要先将原料、辅料进行破碎,再用不同筛孔的筛网对其进行过筛,再对更大的颗粒进行反复的破碎工作,再直混或制粒、总混后得中间产品,之后生产人员就能够按照各种制药工艺技术将其制成各种固体制剂。

二、固体制剂制药工艺应用特点

随着我国医药产业的持续发展,药物的生产模式也逐渐向多样化的方向发展,能够适应各种疾病的治疗需求。多数病人对固体制剂的选择较为满意。固体制剂便于携带,而且价格低廉,能减少病人的医疗成本,而且病人在外出的时候,也可以随

身携带药品,按时服药。与其他药剂形态的药物相比,固体制剂的稳定性要好得多,温湿度、光照均会有影响

在对药品进行运输的过程中,对运输工具没有特别的要求,即使在运输过程中发生了颠簸等状况,也不容易引起药品质量问题,在实际的运输过程中,药品的损失率相对较低,能够减少药品的运输费用。固体制剂服下后,可以迅速地被溶解、吸收,具有较好的疗效。

三、固体制剂制药工艺技术优势

(一) 提高药物生物利用度

如何改善药物的生物利用度,是新药研发的一个重要方向。例如:在药片中加入不同粒度和密度的微细粉末,可增加其生物利用度;在片剂制备成缓控释片或控释片等,可延长药效,减少毒副作用。此外,还可以通过缓释制剂来增加药物的生物利用度,目前临床上使用最多的是缓控释薄膜衣片。这种药物制剂是通过表面覆盖一层缓释薄膜形成薄膜衣片来控制药物的释放。该制剂可以在胃肠道缓慢释放可溶性药物,使其持续时间更长。例如:将具有高可溶性、高生物利用度和较短半衰期的药物制备成薄膜衣片,再添加缓释剂进行包衣,可以达到延长药效的目的。这一方法对改善药物的生物利用率有明显的好处。

(二) 改善患者服用的方便性

固体制剂是一种方便、稳定、便于携带、的药片,可以提高病人服药的方便性。药片可以在口腔黏膜或者胃肠道内快速崩解,防止药物与胃酸、胃蛋白酶等发生化学反应,减少病人服药时的疼痛。另外,固体制剂还可制成缓释剂,使其在胃肠中的滞留时间更长,保持药效持久。固体制剂中所用的崩解剂和粘结剂,可以有效地调整固体制剂中药物

的流动性和分散度，提高固体制剂的溶解、崩解、分散速率，改善药物与胃酸、胃蛋白酶的接触情况，提高药物的疗效。另外，在制备固体制剂时所用的粘结剂，可直接影响药物与体内的酶、组织间液等物质相互作用的效率。

四、固体制剂制药工艺及流程

（一）固体制剂制药工艺

1. 颗粒剂制药工艺。第一步，准备原料。在制备颗粒药剂前，必须先进行药物原料及辅料的配制。药物原料包括活性成分和辅料，辅料包括吸湿剂、填充剂、润滑剂等。这些原材料应当遵守《药典》的规定，并经过严格的质量管理。第二步，预处理原料。对原料进行预处理是制备颗粒药剂必不可少的一步。预处理包括粉碎、筛分等工序，保证原料具有适宜的颗粒大小和均匀度。这一过程可以用诸如粉碎机、筛分机等多种设备来实现。第三步，制备颗粒。颗粒的制备有多种方式，常用的有湿法和干法两种。传统的湿法制备方法主要是采用溶剂或混悬剂的方法，而主要是针对湿不稳定药物颗粒通常涉及颗粒剂型的制备。该工艺的核心在于将原料转变为颗粒，方便后续包衣及成品的制备。第四步，造粒和包衣。造粒就是对已制得的粉体进行再处理，使之达到所要求的粒度。常用的造粒方式有：湿制粒和干制粒。湿式造粒包括湿法压片机和制球两种，干法造粒包括振荡造粒、喷雾干燥及压片干燥。为提高制剂的稳定性及释药性能，在制剂的表层形成一种保护性的薄膜。最后一步，成品制备。在制作颗粒制剂时，待包装产品制备为成品是最后一道工序。这一道工序一般包括成品的检验、包装以及入库管理。成品质量检查包括外观检查、含量测定和释放特性试验，以保证颗粒的品质达到药典要求。

质量管理应贯穿整个产品生命周期。包括工艺开发、工艺放大、获批生产、上市销售直至产品退市。

2. 胶囊剂制药工艺。胶囊剂制药主要以肠溶囊剂、软胶囊剂、硬胶囊剂组成，具体如下：肠溶囊剂。肠溶囊剂是一种利用肠液溶解胶囊后，将药物成分释放出来的一种制剂，它的外壳一般是由比较特别的材料制成，为了保证外壳不会在胃酸中溶解，所以肠溶囊剂的制作难度更大。软胶囊制剂。采用一种特殊的软胶囊对药物进行封装的方法，是一种比较常用的制备方法。硬胶囊制剂。硬胶囊剂与软胶囊剂相比，主要是将药物成分装入中空的胶囊中。

3. 散剂制药工艺。散剂是一种粉末状的药品，它是将药品原料和药膏粉一起磨碎。将相关的材料碾碎后，加入所需的辅料，并经仔细检验后进行药品包装。相对于其他制剂，散剂有一个优点，那就是起效迅速，但在潮湿的环境中，散剂很容易发生受潮现象，所以必须保证散剂的科学储藏。

（二）固体制剂制药流程

本文以散剂为主，介绍了固体制剂制药流程。

1. 粉碎。将药物和辅助材料研磨成粉末，拌匀后制成粉末。雾化技术可以减小药物的粒度，增加其弥散面积，从而提高药物的利用效率和临床疗效。其中，粉碎程度为制药原料和辅料粉碎前和粉碎后的粒度比例。常用的破碎方法有：冲击破碎、剪切破碎、压缩破碎、弯曲破碎。

2. 过筛。过筛就是对各种粒径的药物进行有效的分离，从而保证了药物的均匀分布。目前我国对于药物颗粒的粒径要求极为严格，对不同颗粒大小进行了明晰界定与划分。常用的药物筛有编织筛，冲孔筛等。

3. 质量检测。根据药品特性的不同，通常可采用多种方法进行品质检验，如含量、含量均匀度、性状检验。

4. 包装。药物的包装直接关系到药物的临床效果，目前我国的药品生产中，对生产过程中药物质量的抽查采用国标AQL的标准。另外，在药物包装用量方面，其他固体制剂（如片剂、颗粒剂）的预处理过程与散剂类似，但其最大的差别在于混合后处理步骤。

五、固体制剂制药工艺技术常见问题及解决措施

（一）固体制剂制药工艺技术常见问题

1. 原粉与辅料混合均匀性差。固体制剂制药工艺中，由于原料成分含量过少，使其与其他辅料或不同原料之间的混合均匀性不好，从而影响了固体制剂质量。从用药的观点来看，由于固体制剂生产工艺过程中引起的混合不均匀，必然会造成各制剂单元的有效成分差别太大，病人服下后血药浓度不稳定，甚至有中毒的危险。另外，由于辅料的不均匀混合，将给固体制剂的制药工艺带来很大的困难。例如，胶囊管桩中的分体流动不畅，压片的荷重相差太大，硬度不一等。

2. 干燥过程中可溶性成分迁移。湿法制造工艺中的制粒干燥较为关键，它是对制剂中过量水分进行机械干燥，这一过程不仅影响着制剂质量的稳定，而且与随后的压片过程有着紧密的内在关联。

由于颗粒内的水分向外扩散,使得水溶性成分被迁移到了颗粒的外面,而在干燥完成之后,这些颗粒中的水溶性成分就会聚集在颗粒的外表面上,会导致颗粒的内外含量不均匀,严重地影响了药物的临床疗效和制药质量。

3. 片剂硬度低。片剂的硬度是衡量片剂质量的一个关键指标,如果片剂的硬度不够,就会出现松片、毛边、磕片、碎片、裂片等现象,从而导致在包装或运输中出现断片等问题。另外,如果片剂硬度等不符合制药的要求,就会在一定程度上影响药片的溶出,如果病人使用,就会和参比制剂有很大的差别,从而引起体内血药浓度的变化。

4. 固体制剂制药外包装状况与问题。由于医药行业的过度包装,造成了大量的资源浪费,而由于生产成本的提高,使得药价不断上涨。对于医药企业来说,如果使用过度的包装材料,不但会引起药品和包装材料发生化学作用,而且还存在着相容性风险。

(二) 固体制剂制药工艺改进措施

1. 原辅料混合均匀性差的改进措施。如预混过程可采用等量递增的方式解决,应从下面几个方面加以优化:对不同的原辅料的粒度、分布、密度和形状等粉体学特征进行分析,如原辅料之间粉体学性质差异过大,势必会无法实现混匀。为了解决这个问题,必须将原辅料进行粉末化处理,以接近粉体的特性。根据搅拌时间、搅拌速度、搅拌设备等因素,对搅拌工艺参数进行选取与优化。在优化搅拌时间时,要充分考虑搅拌均匀度与颗粒强度的相关性,如果搅拌时间过短,则会使原辅料不能充分搅拌;如果导致过度制粒,则会对物料产生损伤,使其分层、混合均匀程度进一步降低。对物料在搅拌器内的流态进行分析,认为物料的流速过小,不能使物料充分的混合,过高的物料又会产生离心。在搅拌设备的选用上,也对搅拌的结果产生较大的影响,例如,高效率的立体混合机的搅拌效率要高于2D混合机。

2. 干燥过程中可溶性成分迁移的改进措施。传统的干燥方法很难防止可溶性成分在微波炉中的迁移,而采用微波加热技术,可以最大限度地减少可溶性成分的扩散。颗粒内迁移对片数均匀性的影响不大,而颗粒间可溶成分的移动对片数均匀性的影响很大,这一点在固体制剂制药工艺中尤为明显。由于湿颗粒均为流化状态,相互间缺乏密切的接触,易造成颗粒之间可溶性成分的迁移。所以,在干法制备时,要注意颗粒间的碰撞和摩擦,并要防

止可溶性成分迁移引起的“色斑”。

3. 片剂硬度低的改进措施。片剂硬度过低的解决措施如下:当原辅料压缩性差,原辅料弹性大而塑性差的情况下,可以通过添加强塑性辅料降低其弹性回复能力。由于润滑剂和硬脂酸镁会降低药片的硬度,所以可以使用可溶性淀粉来增加药片的硬度,降低硬脂酸镁的含量或者替换其他的润滑剂。

水分太多会使药片变软。而水分太少,则会造成材料的干燥,因此会有很大的弹性,使含有结晶水的药物在颗粒干燥过程中损失较多结晶水,造成产品的脆性开裂。所以,原料颗粒的水分应该适度。

4. 固体制剂制药应当保持适度包装药物包装。在对固体制剂进行包装中,应严格遵守适宜的包装原则,不能为了抬高药品的价格而过度包装。同时,对包装材料的选用也应尽量采用简便易操作的材质。此外,一些包装材料可能会与化学物质发生作用,进而对药品造成污染或损伤,因此,需要在药品包装材料的选用过程中,充分考虑其与药品的相容性风险,以避免其对药品的安全产生影响。

结论:

总之,本文对固体制剂制药过程中的工艺技术问题进行了探讨和研究。从以上的分析可以看出,固体制剂制药工艺设计是一个涉及药理学、化学、装备制造、制造工艺等多个学科的比较复杂和巨大的系统过程。本文从固体制剂制药工艺技术的优势、特点、问题和改进措施等方面进行了剖析,指出了目前固体制剂制药工艺技术中存在的问题和不足,提出了改进的方法,并对固体制剂制药工艺技术的技术创新提出了一些设想,希望能给国内的有关学者提供借鉴。

参考文献:

- [1]王蕾.固体制剂制药工艺技术的相关研究[J].黑龙江科技信息.2017,(1).22-23
- [2]黄诚.关于固体制剂制药工艺技术的分析与探讨[J].临床医药文献电子杂志.2018,(7).33-34
- [3]贾立峰.固体制剂制药工艺技术探析[J].临床医药文献电子杂志.2018,(7).44-45
- [4]吴玉珠.口服固体制剂的工艺研发方法应用初探[J].商品与质量.2019,(18).55-56
- [5]马翠平.固体制剂制药工艺技术探析[J].消费导刊.2019,(12).66-67