

固体制剂制药工艺技术研究

闫彩林^{1,3} 杨 轩^{*1,5} 张紫金^{1,4} 薛梦薇^{1,2} 赵川河^{1,4} 柳世萍^{*1,2}

1. 华北制药河北华民药业有限责任公司 河北 石家庄 052165

2. 河北省头孢类药物制备技术创新中心 河北 石家庄 052165

3. 抗生素酶催化与结晶技术国家地方联合工程实验室 河北 石家庄 052165

4. 河北省企业技术中心 河北 石家庄 052165

5. 石家庄市企业技术中心 河北 石家庄 052165

摘要: 本文聚焦固体制剂制药工艺技术展开系统研究。概述了固体制剂定义与制药工艺基本流程,涵盖原辅料处理、制粒与干燥、压片与包衣、包装与储存等环节。分析工艺中存在的质量(如含量均匀性不足、崩解溶出性能差异等)与环保可持续性问题。深入探讨原料选择预处理、混合制粒、干燥压片、包衣包装等关键技术。提出工艺参数优化、新型辅料应用、质量控制技术等优化策略,旨在为提升固体制剂制药工艺水平、保障药品质量提供理论支持与实践指导。

关键词: 固体制剂; 制药工艺; 技术研究

1 固体制剂制药工艺技术概述

1.1 固体制剂定义

固体制剂是指药物以固体形态存在的制剂形式,主要包括片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂等。其特点是物理稳定性好、便于携带与储存、剂量准确,且可通过添加辅料改善药物溶解性、生物利用度及患者顺应性。固体制剂在临床应用中占据主导地位,是药物制剂研发与生产的核心领域之一。

1.2 制药工艺基本流程

1.2.1 原辅料处理

原辅料需经粉碎、过筛、混合等预处理,确保粒度均匀、流动性良好。粉碎可增大药物比表面积,提高溶解速度;过筛则去除大颗粒杂质,避免压片时出现裂片或花斑;混合需保证主药与辅料分布均一,可采用等量递增法或三维混合机实现高效混合。

1.2.2 制粒与干燥

制粒是将粉末状物料聚结成颗粒的过程,主要方法

包括湿法制粒(如高速搅拌制粒、流化床制粒)和干法制粒(如滚压法)。制粒可改善物料流动性、减少粉尘飞扬,并控制颗粒大小以优化崩解或溶出性能。干燥环节需根据颗粒特性选择热风循环、真空干燥或喷雾干燥等技术,确保水分含量符合标准^[1]。

1.2.3 压片与包衣

压片是将颗粒或粉末压缩成片剂的过程,需严格控制压力、填充深度及片重差异。包衣则通过在片芯表面包裹功能性薄膜(如糖衣、薄膜衣、肠溶衣),实现掩味、防潮、缓释或靶向释放等目的。包衣工艺包括溶液包衣、悬浮包衣和干法包衣,需根据药物性质选择适宜的包衣材料与设备。

1.2.4 包装与储存

包装需采用防潮、避光、阻隔性好的材料(如铝塑泡罩、聚乙烯瓶),并确保密封性以延长产品有效期。储存条件需符合GMP要求,如温度、湿度、光照控制等,以避免药物降解或失效。此外,包装设计还需考虑患者使用便利性(如儿童安全盖、剂量提示)及环保要求。

2 固体制剂制药工艺中存在的问题

2.1 质量问题

固体制剂在制药工艺中面临的质量问题主要包括几个方面:(1)含量均匀性不足。原辅料混合不均或制粒工艺缺陷可能导致片剂或胶囊剂中活性成分分布不均,影响剂量准确性;(2)崩解与溶出性能差异。制粒过程中粘合剂过量、压片压力过大或包衣材料选择不当,均可能延缓药物崩解或溶出,降低生物利用度;(3)物理

作者简介: 闫彩林(1990—),女,河北石家庄人,助理工程师,研究方向:头孢类抗生素,制剂工艺研究。(E-mail:315601665@qq.com)。

通讯作者: 柳世萍,正高级工程师,研究方向:头孢类抗生素,制剂工艺研究。(E-mail:liushiping79@126.com)。

杨轩,助理工程师,研究方向:药物质量研究,(E-mail:m15383739125@163.com)。

稳定性问题。颗粒吸湿性、脆碎度或流动性不佳,易引发压片时黏冲、裂片或储存期间结块现象,影响产品质量;(4)微生物污染风险。原辅料预处理、制粒或包装环节若未严格执行无菌操作,可能导致终产品微生物超标,威胁用药安全;(5)包衣缺陷。包衣液浓度、喷枪压力或干燥温度控制不当,可能引发包衣不均、起泡或龟裂,影响药物稳定性及患者顺应性。

2.2 环保与可持续性问题

固体制剂制药工艺在环保与可持续性方面存在以下挑战:湿法制粒或包衣过程中使用的乙醇、丙酮等有机溶剂若回收不完全,可能造成挥发性有机物(VOCs)排放,加剧大气污染。生产过程中产生的废滤芯、不合格品及过期包装材料等固体废弃物,若未分类处理或资源化利用,将增加环境负担。干燥、制粒及包装等环节需消耗大量热能或电能,导致温室气体排放,与碳中和目标存在差距。部分辅料(如微晶纤维素)依赖不可再生资源,包装材料(如PVC)难以降解,需探索生物基替代品及循环经济模式。

3 固体制剂制药工艺关键技术分析

3.1 原料选择与预处理

在固体制剂制药工艺中,原料的选择是确保药品质量与疗效的首要环节。原料的质量直接关系到最终产品的安全性、有效性以及稳定性。优质的原料应具备高纯度、稳定的化学性质以及符合药品生产质量管理规范(GMP)的要求。预处理过程则是对选定原料进行初步加工,使其更适合后续的制药工序。这包括对原料的粉碎、筛选以及干燥等操作。粉碎是将较大颗粒的原料破碎成较小粒度,以增加药物的比表面积,提高其溶解性能和生物利用度^[2]。筛选则是通过不同孔径的筛网对粉碎后的原料进行分级,保证原料粒度的均匀性,为后续混合工序提供良好的基础。干燥操作对于含水量较高的原料尤为重要,因为过多的水分可能导致药物在储存过程中发生降解、霉变等问题,影响药品质量。

3.2 混合与制粒技术

混合是将多种原料均匀分散的过程,对于固体制剂的质量均一性至关重要。良好的混合能够确保每一片剂或每一粒胶囊中所含药物成分及辅料的比例一致,从而保证药品的疗效稳定。混合过程中,需考虑多种因素,如原料的粒度、密度、流动性等。对于粒度差异较大的原料,可能需要采用预混合等方式,避免因粒度不同导致混合不均。混合设备的选择也十分关键,常见的有V型混合机、三维运动混合机等,不同设备具有不同的混合原理和效果,需根据实际生产需求进行选择。制粒技

术是将粉末状原料制成具有一定形状和粒度的颗粒,其目的在于改善物料的流动性、可压性以及防止各成分的离析。制粒方法主要包括湿法制粒、干法制粒和喷雾制粒等。湿法制粒是最常用的方法之一,通过向原料中加入适量的黏合剂溶液,使粉末聚集成颗粒。该方法制得的颗粒具有较好的压缩成型性,但存在干燥时间较长、可能影响药物稳定性等问题。干法制粒则是在不添加液体黏合剂的情况下,通过机械力将原料压制成片后再粉碎成颗粒,适用于对湿、热敏感的药物。喷雾制粒是将药物溶液或混悬液通过喷雾装置喷入干燥室内,在热气流的作用下迅速干燥成颗粒,该方法效率高,可连续生产,但设备成本较高。

3.3 干燥与压片技术

干燥是去除制粒后颗粒中水分的重要工序,其目的是保证颗粒的稳定性,防止药物因水分存在而发生降解等反应。干燥过程需严格控制温度、时间和湿度等参数,以避免对药物活性成分造成损害。例如,对于对热敏感的药物,应采用低温干燥技术,如冷冻干燥。冷冻干燥是将物料先冻结成固态,然后在真空条件下使水分升华,从而达到干燥的目的。这种方法能够最大程度地保留药物的活性,但成本较高,生产周期较长。而对于一些普通药物,可采用流化床干燥、烘箱干燥等常规干燥方法。流化床干燥利用热空气使颗粒在流化状态下迅速与热空气接触,实现快速干燥,具有干燥速度快、效率高的优点。压片技术是将干燥后的颗粒压制成片剂的过程,这是固体制剂生产中的关键环节之一。压片过程中,压力的控制对片剂的质量影响显著。压力过小,片剂可能硬度不足,在储存和运输过程中易发生裂片、松片等问题;压力过大,则可能导致片剂崩解迟缓,影响药物的溶出和吸收。颗粒的流动性、可压性以及压片机的性能等因素也会对压片质量产生影响。为了提高压片质量,常需在颗粒中加入适量的润滑剂,如硬脂酸镁等,以减少颗粒与冲模之间的摩擦力,保证压片过程的顺利进行。

3.4 包衣与包装技术

包衣是在片剂或颗粒表面包裹一层适宜的衣膜,其主要作用包括改善药物的外观、掩盖药物的不良气味、提高药物的稳定性以及控制药物的释放速度等。包衣材料的选择取决于包衣的目的和药物的性质。例如,胃溶型包衣材料如羟丙甲纤维素(HPMC)可使片剂在胃中迅速崩解,释放药物;肠溶型包衣材料如丙烯酸树脂类,则可使片剂在肠道中崩解,避免药物在胃中被胃酸破坏。包衣方法主要有滚转包衣法、流化床包衣法等。滚

转包衣法是将片剂置于包衣锅中,通过锅的转动使片剂不断翻滚,同时喷入包衣液,使衣膜均匀包裹在片剂表面^[3]。流化床包衣法则是利用热空气使颗粒在流化状态下与包衣液充分接触,实现快速包衣。包装技术对于固体制剂的质量保护和储存期延长起着重要作用。合适的包装材料能够防止药物受潮、氧化、微生物污染等。常见的包装材料有塑料瓶、铝塑泡罩包装、纸盒等。塑料瓶具有成本低、重量轻、不易破碎等优点,但对氧气和水汽的阻隔性相对较差。铝塑泡罩包装则具有良好的阻隔性能,能够有效保护药物免受外界环境的影响,且便于携带和服用。在包装过程中,还需注意包装环境的卫生条件,避免异物混入药品中,影响药品质量。

4 固体制剂制药工艺优化策略

4.1 工艺参数优化

工艺参数作为固体制剂制药过程的核心控制要素,对药品质量起着决定性影响。在混合工序里,混合时间、混合速度以及物料填充量等参数的精准调控极为关键。例如,混合时间过长可能导致物料过度混合,进而引发分层或颗粒磨损现象,影响药物的均匀性;而混合时间过短,则无法实现各成分的充分交融,导致药品质量不均。借助实验设计方法,如正交试验、响应面分析等,可系统研究这些参数间的交互作用,确定最佳混合条件。在制粒环节,黏合剂的用量、添加速度以及制粒设备的转速等参数会显著影响颗粒的粒度分布、流动性和可压性。以湿法制粒为例,黏合剂用量过多会使颗粒过于紧实,导致干燥时间延长且可能影响药物的溶出效果;用量过少则颗粒成型不佳,易产生细粉。利用先进的过程分析技术(PAT),如近红外光谱分析,可实时监测制粒过程中的参数变化,实现对制粒过程的精准把控。在干燥阶段,干燥温度、时间和气流速度是关键参数。对于对热敏感的药物,过高的干燥温度会加速药物降解,降低药效;而干燥时间不足则无法有效去除水分,影响药品的稳定性。通过构建数学模型,并结合实验数据,可优化干燥参数,在确保药品质量的前提下,提高干燥效率。

4.2 新型辅料应用

新型辅料为固体制剂工艺优化带来广阔空间。功能性辅料可改善药物理化性质与加工性能,像超级崩解剂能加快片剂体内崩解、促进药物溶出,交联羧甲基纤维素钠等吸水膨胀性强,能提高生物利用度。缓控释剂里,新型骨架与包衣材料作用重大,如HPMCP等肠溶包衣材料可让药物在肠道特定部位释放,提升靶向性。还有智能响应辅料,能依体内环境变化精准释药。此外,

新型辅料能改善药物稳定性,环糊精可与药物形成包合物,提高溶解度与稳定性。

4.3 质量控制技术

在固体制剂制药工艺优化中,质量控制技术是保障产品安全、有效、稳定的核心环节。针对原料、生产过程及终产品的全链条,需构建多维度、动态化的质量控制体系。原料质量管控是基础,通过建立严格的供应商审计制度,对原料药(API)和辅料的粒径分布、晶型、纯度等关键指标进行批批检测,采用近红外光谱(NIR)等在线分析技术实现快速放行^[4]。开展原料与辅料的相容性研究,利用热分析(DSC)、X射线衍射(XRD)等技术评估潜在相互作用,规避因原料差异导致的制剂性能波动。过程质量控制需贯穿全流程,在混合环节,采用三维混合机结合近红外实时监测,确保API含量均匀性;制粒过程中,通过在线粒径分析仪监控颗粒大小分布,优化湿法制粒的粘合剂用量与搅拌速度。压片环节引入压力分布传感器,动态调整填充深度,减少片重差异与裂片风险。干燥工序采用热泵技术结合露点监测,精准控制水分含量至目标范围。终产品检测需融合先进分析技术。除常规的崩解时限、溶出度检测外,运用电子舌/鼻模拟人体味觉与嗅觉,评估掩味包衣效果;采用X射线粉末衍射(XRPD)验证晶型稳定性,结合拉曼光谱技术无损检测包衣厚度与均匀性。建立加速稳定性实验与实时稳定性放行(RTSR)模型,缩短产品上市周期。

结束语

固体制剂制药工艺技术作为药物制剂研发与生产的核心领域,其发展水平直接关系到药品质量与患者用药安全。本文通过对固体制剂制药工艺技术的全面剖析,揭示当前存在的问题,并提出针对性的优化策略。未来,随着科技的不断进步,新型辅料、先进设备与智能化控制技术的应用将进一步推动固体制剂制药工艺的革新,为患者提供更优质、高效、安全的药品,助力医药行业的可持续发展。

参考文献

- [1]赵春华.固体制剂制药工艺技术研究[J].中国化工贸易,2021(20):70-71.
- [2]王秀芹.固体制剂制药工艺技术研究[J].中国化工贸易,2020,12(20):67-68.
- [3]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(05):116-118.
- [4]潘人琦.固体制剂制药工艺技术的相关研究[J].化工管理,2020(27):164-165.