

山西药科职业学院

教案首页

课 题	情境 8 片剂				
班 级		课时	2h	课型	综合课
教学目标	1.说出中药片剂的含义、特点、分类、要求。 2.说出中药片剂的敷料的类型、应用。 3.说出中药片剂的制法。 4.说出中药片剂包衣的方法				
德育渗透	要有责任感。				
教学方法	讲授法、讨论法				
新知识 新技术或 参阅资料	现代生物工程与电子信息及新材料技术一样，为当今极其重要的三大高新技术领域之一。在医药工业中，传统生物工程已为人类提供了许多重要药品，为提高人类健康水平及推动社会进步发挥了巨大作用，而现代生物工程自诞生伊始，即在医药工业中显示出巨大生命力，并已为人类提供了传统技术难以获得的许多珍贵药品。如人胰岛素、人生长激素、人尿激酶、人脑激素、人促红细胞生长素、人骨生长蛋白、人降钙素、乙肝疫苗、干扰素、单抗、人超氧化物歧化酶等，并且在现代生物工程发展过程中，医药工业是优先受惠者，此外，现代生物工程对医药的发展也将产生极大的推动作用。尤其是基因工程的诞生为基因疗法奠定了理论与技术基础，基因疗法有可能根治诸如先天性、遗传性疾病、恶性肿瘤、艾滋病、心血管疾病及糖尿病等疑难病症，同时也将出现一系列基因药物，使药物治疗产生重大变革，有可能使医学领域产生第三次革命。				
双语教学	片剂(tablets)				
指定参考书 目	药典 中药药剂学				

学生活动	授 课 内 容	时 间	教师活动
学 生 讨 论	[导入新课]片剂的重要性。	2 分	投影展示教学目标
学生复述所学内容	[教学内容] 片剂(tablets) 第一节 概述 片剂(tablets)系指药材提取物、药材提取物加药材细粉或药材细粉与适宜辅料混匀压制而成的圆片状或异形片状的制剂。分为浸膏片、半浸膏片和全粉片。 片剂始创于 19 世纪 40 年代。随着单冲、多冲、旋转式压片机的相继出现和不断改进,片剂的产量和质量得到迅速提高。现在,片剂已成为世界上绝大部分地区广泛使用的一种剂型。目前各国药典收载的制剂种类以片剂最多。我国的中药片剂起始于 50 年代,一开始由一些汤剂、丸剂改变剂型而来,后来散剂、胶囊剂及颗粒剂也有不少被片剂所替代,特别是近些年来还试制成功许多疗效可靠的中药新片剂和中西药结合的新片剂,大大的丰富了片剂的种类,目前片剂已成为品种多、产量大、用途广、服用和贮藏方便、质量稳定的剂型之一。 一 片剂的特点 1. 适应医疗预防用药的多种要求。可通过各种制剂技术制成各种类型的片剂以满足医疗的需要。 2. 剂量准确。片剂内药物含量差异较小。 3. 质量稳定。片剂为干燥固体制剂,光线、空气、水分对其影响较小,且某些易氧化变质及易吸潮的药物可借包衣加以保护。 4. 机械化生产,产量大、成本低,卫生标准容易达到。 5. 携带、运输、服用均较方便。 片剂也有不足之处,主要有: 1. 片剂需要加入若干赋形剂,并经过压缩成型,溶出度较散剂及胶囊剂慢,有时影响其生物利用度。 2. 婴幼儿及昏迷病人不易吞服。 二 片剂的分类 (一)按给药途径结合作用可分为: 1. 口服普通片 系指经口服,在胃肠道内崩解、吸收而发挥疗效的片剂。片重一般为 0.1 g~0.5g,是应用最广泛的一类。 2. 口含片(buccal tablets) 系指含于口腔中药物缓慢溶解产生持久局部作用的片剂。含片中的药物应是易溶解的,主要起局部消炎、杀菌、收敛等作用,含片的片重、直径和硬度均可大于普通片,一般加有矫味剂、芳香剂和着色剂。 3. 咀嚼片(chewable tablets) 系指口腔中咀嚼或吮服使片剂溶化后吞服,在胃肠道中发挥作用或经胃肠道吸收发挥全身作用的片剂。一般口感、外观均应良好,多选择甘露醇、山梨醇、蔗糖等水溶性辅料作填充剂和粘合剂,硬度宜小于普通片。	5 分 15 分	引导学生分析问题

	4. 泡腾片(effervescent tablets) 系指含有碳酸氢钠和有机酸, 遇水可放出大量二氧化碳而呈泡腾状的片剂。其中药物应是易溶性的。有机酸一般用枸橼酸、酒石酸、富马酸等。 5. 阴道片(vaginal tablets) 系指置于阴道内应用的片剂, 可以是普通片, 也可以是泡腾片。它的形状应易置于阴道内, 且应易融化、崩解并释放药物, 主要起局部消炎杀菌作用。具有局部刺激性的药物不得制成阴道片。 6. 缓释片(sustained release tablets) 系指通过适宜的方法延缓药物在体内的释放、吸收, 从而达到延长药物作用时间的一类片剂。 7. 控释片(controlled release tablets) 系指药物从制剂中恒速释放而发挥治疗作用的一类片剂。 8. 肠溶片(enteric coated tablets) 系指用肠溶性包衣材料进行包衣的片剂。可防止药物在胃内分解失效、对胃的刺激或控制药物在肠道内定位释放。 (二) 按制备方法可分为: 1. 普通压制片(素片 compressed tablets) 系指药物与赋形剂混合, 经压制而成的片剂。应用最广, 一般不包衣的片剂多属此类。 2. 包衣片(coated tablets) 系指在普通压制片(常称作片芯)外包有衣膜的片剂。按照包衣物料或作用不同, 可分为糖衣片、薄膜衣片、肠溶衣片等。 (三) 按原料特性可分为: 1. 浸膏片 系指将药材用适宜的溶剂和方法提取制得浸膏, 以全量浸膏制成的片剂。 2. 半浸膏片 系指将部分药材细粉与稠浸膏混合制成的片剂。 3. 全粉片 系指将处方中全部药材粉碎成细粉为原料, 加适宜的赋形剂制成的片剂。 第二节 片剂辅料 辅料(excipient or adjuvant)系指除主药以外的一切附加物料的总称。片剂的辅料包括稀释剂和吸收剂、润湿剂和粘合剂、崩解剂、润滑剂等。 制片时加用辅料的目的在于确保压片时物料有良好的流动性、润滑性、可压性, 成品有良好的崩解性等。所以选用不当或用量不适, 不但可能影响制片过程, 而且对片剂的质量、稳定性及其疗效的发挥有一定甚至重要影响。另外, 不少的辅料一种物质可兼有几种性质和用途, 中药片剂的原料药物有时既起治疗作用又兼有辅料的作用, 例如: 含淀粉较多的药材细粉既是原料又可充当稀释剂、吸收剂、崩解剂; 药物的稠膏也可作粘合剂, 因此, 必须充分考虑各类辅料和原料药物的特点, 在实践中灵活运用。 一 稀释剂(diluents)与吸收剂(absorbents) 稀释剂和吸收剂统称为填充剂。前者适用于主药剂量小于0.1g、含浸膏量多或浸膏粘性太大而制片困难者; 后者适用于原料中含有较多挥发油、脂肪油或其它液体需预先吸收者。常用的有以下几种: 1. 淀粉(starch) 为白色细腻的粉末, 性质稳定, 不溶于冷水及乙醇中。淀粉的种类较多, 其中以玉米淀粉较为常用。具有色洁白、来源广、价廉的优点, 但在用还原法测定主药含量时对测定结果有干扰。 淀粉为最常用的稀释剂, 亦可作为吸收剂及崩解剂。它可压	20分 40分
--	---	-----------------------

	性差，使用量不宜太多，以免压成的药片松散，必要时可与粘合力强的糊精、蔗糖等合用。中药片剂处方中若有天花粉、贝母、山药等含淀粉较多的药材，可直接粉碎成细粉加入，尽量少加或不加其它辅料。 2. 糊精(dextrin) 为淀粉水解的中间产物，白色或微带黄色的粉末，微溶于水，能溶于沸水成粘胶状溶液，不溶于乙醇中，因水解的程度不同而有若干规格。 糊精常与淀粉合用，应用时应严格控制用量，当用量超过50%时，可用40%~50%的乙醇为湿润剂。否则会使颗粒过硬而造成片面出现麻点等现象，并影响片剂的崩解。 3. 糖粉 为结晶性蔗糖经低温干燥后磨成的白色粉末，味甜，能溶于水，吸湿性较强。 糖粉为可溶性片剂的优良稀释剂，并兼有矫味与粘合作用。常用在口含片和咀嚼片中。中药处方中若有质地疏松或纤维性较强的药物，也常选糖粉作稀释剂，可减少片子的松散现象，并能使片剂表面光洁，增加硬度。但处方中有酸性或碱性较强的药物时因能导致蔗糖转化而增加其引湿性，故不宜选用。 4. 乳糖(lactose) 为白色结晶性粉末，多从动物乳中提取制得，略带甜味，能溶于水，难溶于醇，性质稳定，无吸湿性，可压性好，对主药的含量测定影响较小。 因国内产量较少，价格高，故多用淀粉、糊精、糖粉三者以不同比例的混合物代替（常用7：1：1）。其可压性较好，但片剂的外观、药物的溶出不如用乳糖好。 5. 硫酸钙 (calcium sulfate) 二水物为白色粉末，不溶于水，无引湿性，性质稳定，具有较好的抗潮性能，制成的片剂外观光洁，硬度、崩解度较好。 本品对油类有较强的吸收能力，但二水物若失去一分子的结晶水后，遇水能硬结，所以使用本品为填充剂并用湿法制粒时，应控制干燥温度在70℃以下。 6. 磷酸氢钙 为白色细微粉末或晶体，呈微碱性，无引湿性，且与易引湿药物同用可减低引湿作用，是一种较好的吸收剂。 7. 其它 氧化镁、碳酸镁、碳酸钙、氢氧化铝凝胶粉及活性炭等，都可作为吸收剂，用来吸收挥发油和脂肪油。 甘露醇(mannitol)可作为咀嚼片的稀释剂，常与糖粉配合使用，在口腔中有凉爽和甜味感；γ-山梨醇，可压性好，亦可作为咀嚼片的填充剂和粘合剂。经提取成分后的中药药渣，根据需要也可干燥后粉碎成细粉作为片剂的填充剂。 二 润湿剂(moistening agents)与粘合剂(adhesives) 本身无粘性，但可润湿药粉，诱发药物自身粘性的液体称为润湿剂。本身具有粘性，能使药物粘结成颗粒便于压片的物质称为粘合剂。若药物自身具有粘性，如中药浸膏粉等则只须加入润湿剂即可制粒。若药物自身没有粘性或粘性不足，则需加入粘合剂才可制粒、压片。粘合剂可以是液体也可以是固体。一般来讲，液体的粘合作用较大，容易混匀；固体粘合剂往往也兼有稀释剂和崩解剂的作用。常用的有以下几种： 1. 水 为润湿剂。 凡药物本身具有一定粘性，如中药半浸膏粉或其它粘性物质，则常将水以雾状喷入，即可产生粘性，但应注意使水分散均匀，以免产生结块现象。 2. 乙醇 为润湿剂。	
--	--	--

	凡具有较强粘性的药物，如某些中药浸膏粉遇水润湿时粘性太强，或易结块而造成润湿不匀等现象，使制粒操作困难，或颗粒干燥后太硬，压成片后出现片面花斑、崩解时间超限等，均应采用乙醇为润湿剂。有些在加热干燥时易引起变质或在水中溶解度较大的药物也采用乙醇为润湿剂。乙醇浓度一般为 30%~70%，当药物水溶性大、粘性强时浓度应高些；反之，则浓度可稍低。乙醇浓度愈高，药料被润湿后粘性愈小。另外，用乙醇作润湿剂时应迅速搅拌，并立即制粒，迅速干燥，以免乙醇挥发而使软材结团或使已制得的颗粒变形结团。 3. 淀粉浆（糊） 为最常用的粘合剂。系由淀粉与水在 70℃左右糊化而成的稠厚胶体液，放冷后呈胶冻样。适用于对湿热较稳定而且药物本身又不太松散的品种。本品能均匀地润湿片剂物料，因为胶冻中含有大量水分，遇粉料后水逐渐扩散到药粉中，分布均匀，润湿一致。制出的片剂崩解性能好，对药物溶出的不良影响小。 4. 糖浆、饴糖、炼蜜、液状葡萄糖 这四种液体粘性都很强，适用于中药纤维性很强的或质地疏松的或弹性较大的药物。 （1）糖浆：常用浓度为 50%~70%（g/g）。本品不宜用于酸性或碱性较强的药物，因为在酸、碱作用下易产生转化糖，增加颗粒的引湿性，不利于压片。 （2）饴糖：常用浓度为 25%或 75%。本品呈浅棕色稠厚液体，不宜用于白色片剂，制成的颗粒不易干燥，压成的片子易吸潮。 （3）炼蜜：经炼制后的蜂蜜，其性质与饴糖相似。 （4）液状葡萄糖：系淀粉不完全水解的产物，常用浓度为 25%或 50%。本品有引湿性，制成的颗粒不易干燥，压成的片子易吸潮。 5. 阿拉伯胶浆、明胶浆 两者的粘合力均大，压成的片剂硬度大，适用于易松散药物或要求硬度大的片剂。常用浓度为 10%~20%。使用时必须注意浓度与用量，若浓度太大，用量过多，会影响片剂的崩解时限。 6. 其它粘合剂 （1）纤维素衍生物 甲基纤维素(MC)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、低取代羟丙基纤维素(L-HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)等均可用为粘合剂。可用其溶剂，也可用其干燥粉末加水润湿后制粒。纤维素衍生物溶液常用浓度为 5%左右，配方中加入量一般为 1%~4%。 （2）微晶纤维素 为常用的干燥粘合剂，压成的片剂有较大的硬度。 （3）聚乙二醇（PEG） PEG4000 为新型粘合剂，具有水溶性。可在干燥状态下直接与药物混合，加入崩解剂、润滑剂后即可压片。 （4）中药稠膏 既有治疗作用，又有粘性，可起粘合剂的作用。 三 崩解剂(disintegrants) 系指能使药片在胃肠道中迅速溶解或崩解，从而发挥药效的一类物质。片剂中除口含片、舌下片、长效片要求缓缓溶解外，一般都要求迅速崩解，故多需加入崩解剂。中药片剂中若含有药材细粉，其本身遇水后能逐渐膨胀，促使药片崩解，一般不需另加崩解剂。常用的有以下几种： 1. 干燥淀粉 为最常用的崩解剂。用量一般为配方总量的	
--	--	--

	5%~20%，用前应于 100℃~105℃ 先行活化，使含水量在 8%~10%。本品适用于不溶性或微溶性药物的片剂，对易溶性药物的片剂作用较差。因其可压性差，用量多时可影响片剂的硬度。 2. 羧甲基淀粉钠(CMS-Na) 为白色粉末，有较强的吸水性和膨胀性，是一种优良的崩解剂。可用于不溶性药物及可溶性药物的片剂。其流动性好，可直接压片，用量少不影响片剂的可压性。 3. 低取代羟丙基纤维素(L-HPC) 为白色或类白色结晶性粉末，在水中不易溶解，有较好的吸水性，用量一般为 2%~5%。本品具有崩解和粘结双重作用，对崩解差的片剂可加速其崩解，对不易成形的药物可使其粘性增大，改善可压性，提高片剂的硬度和光洁度。 以上崩解剂的使用方法如下： (1) 内加法 与处方粉料混合在一起制成颗粒。此法崩解作用起自颗粒内部，使颗粒全部崩解，但由于崩解剂包于颗粒内，与水接触较迟缓，且淀粉等在制粒过程中已接触湿和热，因此崩解作用较弱。 (2) 外加法 与已干燥的颗粒混合后压片。此法虽然片剂的崩解速度较快，但其崩解作用主要发生在颗粒与颗粒之间，崩解后往往呈颗粒状态而不呈细粉状。 (3) 内、外加法 一部分与处方粉料混合在一起制成颗粒，另一部分加在已干燥的颗粒中，混匀压片。此种方法可克服以上两种方法的缺点，是较为理想的方法。 有时也可以使用泡腾剂和表面活性剂作为崩解剂。 1. 泡腾崩解剂 最常用的是由碳酸氢钠和枸橼酸或酒石酸组成，遇水产生二氧化碳气体，使片剂迅速崩解。应注意妥善包装制成的片剂，防止吸潮。 2. 表面活性剂 为崩解辅助剂。能增加药物的润湿性，促进水分透入，使片剂容易崩解。常用的如吐温-80、十二烷基硫酸钠等。单独使用时效果不好，常与干燥淀粉等混合使用。 四 润滑剂(lubricants) 压片前，物料中应加入一定量的润滑剂，润滑剂一般为疏水性物质或亲水性较弱的物质，具有润滑性（系指能降低颗粒或片剂与模孔壁间的摩擦力，可使压片力分布及片剂密度分布均匀，使压成之片由模孔中推出时所需的力减少，同时减低冲模的磨损。）、抗粘附性（系指能防止压片物料粘着在冲头表面或模孔壁上，使片剂表面光洁美观。）、助流性（系指能减少颗粒间的摩擦力，增加颗粒流动性，使能顺利流入模孔，片重差异合格。）常用的有以下几种： 1. 硬脂酸镁 为白色细腻粉末，有良好的附着性，与颗粒混合后分布均匀而不易分离，为最常用的润滑剂，用量为 0.25%~1%。本品润滑性强，抗粘附性好，助流性差。若与其它润滑剂混合使用，效果更佳。但其为疏水性物质，用量过多会延长片剂的崩解时间或产生裂片。 2. 滑石粉 为白色至灰白色结晶性粉末，以白色者为佳。抗粘附性及助流性良好，但附着性及润滑性较差。用量一般为 3%~6%。 3. 硬脂酸 本品常用浓度为 1%~5%，润滑性好，抗粘附性不好，无助流性。 4. 液体石蜡 常与滑石粉同用以增加滑石粉的润滑作用。本品润滑性很好，但抗粘附性不好，无助流性。对于颜色较深的	
--	---	--

	中药片剂，本品尤为适用。 5. 水溶性润滑剂 常用于水溶性片剂如口含片、泡腾片等中，常用的有硼酸、月桂醇硫酸钠、聚乙二醇 4000 等。 第三节 片剂的制备 片剂的制备首先应根据药物性质、临床用药的要求和设备条件等来选择辅料和具体制备方法。通常片剂的制备包括直接压片法和制粒压片法两种，后者根据制颗粒方法的不同，又可分湿法制粒压片和干法制粒压片，其中应用较广泛的是湿法制粒压片。 一 工艺流程及岗位设置 （一）片剂生产洁净区域划分及工艺流程图 口服片剂的暴露工序，其生产洁净室（区）空气洁净度等级不低于 30 万级。直接接触药品的包装材料最终处理的暴露工序的洁净度级别应与其生产的药品相同。片剂生产操作区应与中药材的前处理、提取、浓缩等生产操作区严格区分开。中药材炮制中的蒸、炒、炙、煅等炮制操作分别在与其生产规模相适应的生产厂房（或车间）内进行，并有良好的通风、除烟、除尘、降温等设施。如图 1 0 - 1 所示。 （二）生产岗位设置 配料岗位 制粒岗位 压片岗位 包衣岗位 质量检查岗位 包装岗位 （三）生产及质量控制要点 1. 粉碎、过筛 粉碎机的转速，药筛筛目大小、型号。 2. 混合 混合速度、混合时间。 3. 制粒 搅拌条件及时间，干燥温度及时间，粘合剂浓度及用量。 4. 总混 混合时间，颗粒粒度分布、松紧度、均匀度、水分。 5. 压片 压片机转速、压力、压片时间，片子外观、片重差异、厚度、硬度、溶出度、崩解时限、含量、脆碎度。 6. 包衣 包衣锅转速，进/排风温度，药液喷射速度，喷雾粒度、直径，包衣液浓度，加料量、加料间隔。 二 湿法制粒压片 湿法制粒压片就是先加入润湿剂或粘合剂将药物粉粒制成一定形状和大小的颗粒，再压制成片剂的方法。适用于对湿、热稳定的药物制片。此法历史悠久，至今仍被普遍采用，其原因是： ① 因加入粘合剂而增加了粉末的粘合性和可压性，故压片时仅需要较低的压力，使设备损耗降低，寿命延长。 ② 使流动性差、剂量大、可压性差的药物通过湿法制粒获得适宜的流动性。 ③ 剂量小的药物可通过湿法制粒达到含量准确、分散良好和色泽均匀。 ④ 可防止已混匀的物料在压片过程中分层。 ⑤ 可选择适宜的润湿剂或粘合剂制粒，增加药物的溶出速率。 （一）原辅料的处理 处理的目的一是去除无效物质和无效成分而保留有效成分，提高品质，同时缩小体积，减少服用量；二是有选择地用部分处方药料用作辅料。	
--	---	--

	1. 中药原料处理的一般原则: (1) 含淀粉较多的药材(如山药, 贝母, 天花粉等); 用量较少的贵重药, 毒性药(如牛黄、麝香、雄黄等); 某些含有少量芳香挥发性成分药材(如冰片、木香、砂仁等)及某些矿物药(如石膏等)宜粉碎成细粉。 (2) 含挥发性成分较多的药材(如荆芥、薄荷、紫苏叶等)单提挥发油, 或先提取挥发油, 药渣再加水煎煮或将蒸馏后的剩余药液制成浸膏。 (3) 含醇溶性成分, 可用不同浓度的乙醇以渗漉法、浸渍法或回流提取法提取, 提取液回收乙醇后再浓缩成浸膏, 保留有效部位, 如刺五加浸膏。 (4) 含纤维较多、质地泡松、粘性较大及质地坚硬的药材, 可用水煎煮浓缩成稠膏备用, 如大腹皮、丝瓜络、桂圆肉等; 有时为进一步缩小剂量减少药片引湿性, 可在水煎液浓缩到 1:1 时加适量乙醇使含醇量为 60%~80%, 除去部分醇不溶性杂质, 回收乙醇后, 再按常规操作浓缩成稠膏。 (5) 含已知有效成分者, 可根据其有效成分特性, 采用特定方法和溶剂提取。如黄芩甙、小檗碱等。 2. 中药浸膏片、半浸膏片中的稠膏的处理 一般可浓缩至相对密度 1.2~1.3, 有的可达到 1.4。如为全浸膏片最好将浓缩液喷雾干燥, 或稠膏真空干燥, 也可在常压下烘干, 再粉碎成颗粒或粉末, 若直接用粉碎成的颗粒压片, 因颗粒较硬, 药片易产生麻点和崩解困难。 3. 化学药品原辅料的处理 一般药品通过五至六号筛较适宜, 贵重药、有色药物宜更细一些, 以利于混合均匀。贮藏时易受潮结块的原辅料必须经过干燥后再粉碎过筛, 热不稳定药物不应干燥。 (二) 制颗粒 除少数药物可直接压片外, 一般粉末状药物都需先制成颗粒以增大流动性、改善可压性、减少片重差异。颗粒的制备是湿法制粒压片的关键性操作, 关系到压片能否顺利进行和片剂质量的好坏。 1. 湿法制颗粒的过程 (1) 制软材 将原辅料细粉混匀再加适量润湿剂或粘合剂混匀即成软材。小量生产可用手工拌和, 大量生产则用混合机, 软材的质量, 生产中多凭经验掌握, 以用手紧握能成团而不粘手, 用手指轻压能散开为度。 所用润湿剂或粘合剂的用量, 以能制成适宜软材的最少用量为原则。种类需根据药粉性质选择, 若药粉中含有较多矿物质, 纤维性及疏水性成分, 可选用粘合力强的粘合剂如糖浆、炼蜜、饴糖, 或与淀粉浆合用; 若处方中含有较多粘性成分, 可选用水、乙醇等润湿剂即可。粘合剂的温度高时用量可少些, 温度低时用量可适当增加。片剂中含淀粉量较多时, 粘合剂的温度不宜太高, 否则会促使淀粉部分糊化而影响崩解; 对热不稳定的药物所用粘合剂温度不宜高于 40℃; 对含有较多糖粉, 糊精及水溶性药物片剂, 粘合剂温度应稍低, 以免颗粒干燥后太硬, 压片时出现花斑。一般粘合剂用量多、混合时地强度大、时间长所制成的颗粒亦较硬。由于影响粘合剂用量的因素较多, 所以在生产中应灵活掌握。 (2) 制湿颗粒	
--	--	--

	湿法制粒压片中药材全粉、半浸膏粉、全浸膏粉等均需用湿法进一步制颗粒。制湿粒方法有挤出制粒法、高速搅拌制粒法、沸腾干燥制粒法、滚转制粒法、喷雾干燥制粒法等。 挤出制粒法：将软材挤压过适宜的筛网制成颗粒的方法。小量生产时可用手将软材握成团块，用手掌挤压过筛网即得。颗粒由筛孔落下时如成长条状时，表明软材过软，粘合剂或润湿剂用量过多。相反若软材通过筛网后呈粉状，表明软材过干，应适当调整。通常软材只要通过筛网一次即可制成湿颗粒。但对有色的以及润湿剂和粘合剂用量不当而颗粒质量较差时，可采用多次制粒，即先用较粗的筛网通过1~2次，再用较细的筛网通过1次，这样可使颗粒的松紧度更合适，且减少粘合剂的用量。大量生产时均使用颗粒机制粒，最常用的制粒机是摇摆式制粒机（见颗粒剂）。 高速搅拌制粒法：靠高速旋转的搅拌器将物料分散均匀，并在切割刀的作用下将大块颗粒绞碎、切割得到致密而均匀颗粒的方法。 沸腾（流化喷雾）制粒法：利用气流将细粉悬浮起来呈流态时，再喷入粘合剂，使药粉凝结成颗粒的方法。此法适用于对湿和热敏感的药物制粒。常用的制粒机是沸腾干燥制粒机，其结构如图10-2所示， 主要包括流化室、原料容器、进风口、出风口、空气过滤器、空压机、供液泵、鼓风机、空气预热器、袋滤装置等。其工作原理是外界空气经过滤净化后，由鼓风机输送至空气预热器，预热至恒定温度（约60℃左右）后到达物料容器底部，容器底部的气体分布板为倾斜的多孔的筛板，上面装有60目~80目不锈钢筛网，它支撑物料并将热空气均匀分布，容器底部有二次喷射气流入口可使粉粒在流化室内产生强制循环。流化室成倒锥形，操作时先将粉料流化混合几分钟，再喷入粘合剂液体继续流化混合1分钟~2分钟出料，制得的颗粒可供直接压片。流化室上面装有袋滤器，湿热空气经袋滤器除取粉末后排除袋滤器部分有特定的装置可定时除去湿热空气通过时粘附着的粉末。 滚转制粒法：将药物细粉置包衣锅中，在转动过程中将润湿剂呈雾状喷入，使药粉粘合成粒的方法。此法适用于浸膏粉、半浸膏粉及粘性较强的药物制粒。 喷雾干燥制粒法：将药物浓缩液送至喷嘴后与压缩空气混合形成雾滴喷入干燥室中，干燥后直接得到颗粒的方法。此法适用于全浸膏片浓缩液直接制粒。 （3）湿粒的干燥 湿颗粒制成后应及时干燥，以免结块或受压变形。干燥温度一般为60℃~80℃。含挥发性及甙类成分的中药颗粒应控制在60℃以下，否则易使有效成分散失或破坏。对热稳定的药物，干燥温度可提高到80℃~100℃，以缩短干燥的时间。颗粒干燥的程度一般凭经验掌握。即用手紧握干颗粒，手放松后，颗粒不应粘结成团，手掌也不应有细粉粘附，或以食指和拇指取干颗粒捻搓时应立即粉碎成有粗糙感的细粉，且无潮湿感。在生产中有时用水分测定仪来控制水分含量。 2．中药片剂的制粒方法	
--	--	--

	中药片剂的制粒方法主要分为药材全粉制粒法、药材细粉与稠浸膏混合制粒法、全浸膏制粒法等。 药材全粉制粒法，是将全部药材细粉混匀，加适量的粘合剂或润湿剂制成适宜的软材，然后制粒。此法适用于剂量小的贵重细料药、毒性药及几乎不具有纤维性的药材细粉制片。如参茸片、安胃片等。而一般性药材不宜全粉制粒，否则服用量太大。 部分药材细粉与稠浸膏混合制粒法，是将处方中部分药材制成稠浸膏，另一部分药材粉碎成细粉，两者混合后若粘性适中可直接制成软材，制颗粒。此法可根据药材性质及出膏率而决定粉碎的药材量，还应考虑使片剂能快速崩解，应力求使稠浸膏与药材细粉混合后恰可制成合适的软材，目前多半以处方量的10%~30%药材粉碎，其余制稠浸膏。若两者混合后粘性不足，则需另加适量的粘合剂或润湿剂制粒。若两者混合后粘性太大难以制粒，或制成的颗粒试压时出现花斑、麻点，须将稠浸膏与药材细粉混匀，烘干，粉碎成细粉，再加润湿剂制软材，制颗粒。此法应用较广，适用于大多数片剂颗粒的制备。如元胡止痛片、牛黄解毒片等。此法最大优点是稠浸膏与药材细粉除具有治疗作用外，稠浸膏起粘合剂作用；且药材细粉大部分具有崩解剂作用，与药材全粉制粒法及全浸膏制粒法相比，节省了辅料，操作简便。 全浸膏制粒法，是将全部药物提取制成浸膏。目前生产上有以下两种情况：一是将干浸膏直接粉碎成颗粒。此法适用于干浸膏粘性适中，吸湿性不强时，可直接粉碎成能通过二号筛(40目左右)的颗粒。二是将干浸膏先粉碎成细粉，加润湿剂，制软材，制颗粒；此法适用于干浸膏直接粉碎成的颗粒太硬时，可先粉碎成能通过五至六号筛的细粉，再用乙醇润湿制粒，所用乙醇浓度应视浸膏粉粘性而定，粘性愈大乙醇浓度应愈高，乙醇最好以喷雾法加入，分布较均匀。浸膏粉制粒法颗粒质量较好，压出的药片外观光滑，色泽均匀一致，硬度也易控制，但工序复杂，费工时。如穿心莲片等。 (三) 压片 1. 干颗粒压片前的处理 (1) 整粒 干颗粒含水量应均匀、适量，有适当的大小、松紧度，细粉占有一定比例。颗粒在干燥过程中有部分互相粘结成团块状，也有部分从颗粒机上落下时就呈条状，干燥后需要再通过一次筛网使之分散成均匀的干颗粒。整粒过筛一般用摇摆式制粒机进行，一些坚硬的大块可用旋转式制粒机过筛或用其它机械粉碎，此时应选用质硬的金属筛网，且由于颗粒干燥后体积缩小，筛网孔径应比制粒时用的的小一级。实际应用时应根据具体情况灵活掌握，如颗粒较疏松，宜选用孔径较大的筛网，以免破坏颗粒和增加细粉；若颗粒较粗硬，则用孔径较小的筛网，以免颗粒过于粗硬。另外，干颗粒中应有一定比例的细颗粒，在压片时细粉填于大颗粒间，使片重和含量准确。一般干颗粒中以含有能通过20目~30目筛的细粉占20%~40%为宜，且无能通过六号筛的细粉。若细粉过多或过少，压片时易产生裂片、松片、边角毛缺及粘冲等现象。 (2) 加挥发油或挥发性药物 某些片剂处方中含有挥发油如薄荷油、八角茴香油等，最好加在润滑剂与干颗粒混匀后筛出的部分细粒中，或加入直接从干颗粒中筛出的部分细粉中，再与全部干粒混匀。若所加的挥发性药物为固体(如薄荷脑)或量较少时，可先用少量乙醇溶解或与其它成分研磨共熔后喷入干颗粒	
--	--	--

	中，混匀。密闭贮存数小时，使挥发性成分渗入颗粒。若挥发油含量超过 0.6% 时，常需要加适量吸收剂把油吸收后，再混合压片。近年来也有将挥发油微囊化后加入，亦有用包合物方法，如 β-环糊精包合物，不仅可将挥发油包合成粉，便于制粒压片，且可减少挥发油在贮存过程中的挥发损失。 （3）加润滑剂与崩解剂 润滑剂常在整粒后用细筛筛入干颗粒中混匀。有些品种如需加崩解剂，则需将崩解剂先干燥过筛，在整粒时加入干粒中，充分搅拌混合均匀，移置容器内密闭。 2．片重的计算 若处方中规定了每批药料应制的片数及每片重量时，则所得的干颗粒重应恰等于片数与片重之积，即干颗粒总重量（主药加辅料）等于片数乘片重。 3．压片操作及压片过程 在压片时，一般先取少量混合后的物料，进行试压，待调节压力、片重、硬度、崩解时限等符合要求后，再正式压片。常用的压片机有两类：单冲压片机和旋转式多冲压片机，其压片原理基本相同。在此基础上根据不同的特殊要求还有多层片压片机等。 （1）单冲压片机 单冲压片机的产量一般为 80 片 / 分钟~100 片 / 分钟，一般用于新产品的试制或小量生产。单冲压片机的结构如图 10 - 3 所示。 主要由转动轮、冲模系统、调节器、饲料器四部分组成。冲模系统是压片机的主要部件，包括上、下两个冲头和一个模圈。上冲连接一个压力调节器，用来调节上冲下降的距离，上冲下降多，上、下冲间的距离近，颗粒受到的压力大，压出的片剂薄而硬。反之压出的片剂厚而松。下冲连接一个出片调节器和一个片重调节器，出片调节器用以调节下冲抬起的高度，使恰与模圈的上缘相平，以使靴形饲料器推片；片重调节器用以调节下冲下降的深度，借以调节模孔的容积而调节片重。 单冲压片机的压片过程由如图 10 - 4 所示的几个步骤组成： ①上冲抬起来，饲料器移动到模孔之上；②下冲下降到适宜的深度（使模孔可容纳的颗粒重恰等于片重），饲料器在模孔上面摆动，使颗粒填满模孔；③饲料器由模孔上移开，使模孔中的颗粒与模孔的上缘相平；④上冲下降并将颗粒压成片；⑤上冲升起，下冲亦随之上升到与模孔上缘相平时，饲料器再移到模孔之上，将压成的药片推开，落于接受器中，同时下冲又下降，进行第二次饲料，如此反复进行。 压片时先将机器和零件擦拭清洁，选择适当的上、下冲和模圈装于压片机上。调节下冲上升的最大高度，使之恰与模圈台面相平。另称取一片重的颗粒量置模圈孔中，调节下冲下降的适宜深度，使颗粒恰能填满模孔，与模圈台面相平，然后调节上冲压力，使压制的片剂硬度与片重均合乎要求。上、下冲头与模圈固定后，再安装饲料器和加料斗，将颗粒置加料斗中，用手摇柄转动数圈，转动正常后，试压片重和硬度均符合要求，即可正式压片。 （2）多冲压片机 旋转式压片机是目前生产中应用较广的多冲压片机。按冲数来分有 16 冲、19 冲、27 冲、33 冲、35 冲、55 冲等多种，但压制机构和原理基本与单冲压片机是一样的，它与单冲压片机相比有	
--	---	--

	如下优点：①产量高，适用于大批量生产。②由于成片时上、下压力轮同时加压，所以颗粒受力均匀。由于压力是逐步增加，颗粒中的空气有充分时间逸出，因此较少发生顶裂现象。③旋转式压片机震动较小(因机体重量很大)，刮料器又固定不动，所以片重相对较准确。④由于模圈台在旋转中徐徐通过刮料器，比单冲压片机有更长的加料时间，因此，更能使颗粒均匀地装满模孔。目前，我国片剂生产厂家使用的多是这类压片机，生产能力是 3.5 万片 / 小时~15 万片 / 小时，主要由动力部分、传动部分及工作部分组成。旋转式压片机的工作部分以及压片流程如图 1 0 - 5 所示。 工作部分中有绕轴而旋转的机台，机台分为三层，机台的上层装着上冲，中层装模圈，下层装着下冲；另有固定不动的上、下压力盘、片重调节器、压力调节器、饲料器、刮料器、出片调节器等。机台上层的上冲随机台而转动并沿固定的上冲轨道有规律地上、下运动；下冲也随机台转动并沿下冲轨道作上、下运动；在上冲上面及下冲下面的适当位置装着上压力盘和下压力盘，在上冲和下冲转动并经过各自的压力盘时，被压力盘推动使上冲向上下、下冲向上运动并加压；机台中层之上有一固定位置不动的刮料器，固定位置的饲料器的出口对准刮料器，下冲转到饲料器之下时，其位置较低，颗粒流满模孔；下冲转动到片重调节器时，再上升到适宜高度，经刮料器将多余的颗粒刮去；当上冲和下冲转动到两个压力盘之间时，两个冲之间的距离最小，将颗粒压制成片；压力调节器用于调节下压力盘的高度，下压力盘的位置高，则压制时下冲上升得高，上、下冲间的距离近，压力大，反之压力小；片重调节器装于下冲轨道上，调节下冲经过刮板时的高度以调节模孔的容积。 压片过程为当下冲在饲料器下面时，颗粒流入模孔中，行至片重调节器上面时略有上升，刮料器将多余的药料刮去，当行至下压轮上面时上冲行至上压力轮的下面，二冲间的距离最小，将颗粒压制成片，压片后，上、下冲分别沿各自轨道上升和下降，当下冲行至出片调节器的上方时则将片子推出模孔并被刮料器推开导入接受器中，如此反复进行。 压片操作步骤为： ①清洁 将机器和零件擦拭清洁。 ②装模圈 根据品种的需要，选择好一定规格的冲模，将模圈装入一一对应的转盘模孔中，固定。如新模圈放入模孔过松时，应更换。过紧时，用钢棒由上孔穿入轻轻撞击使平整后再固定旋紧。模圈要装得平，其表面不得高于或低于转盘平面。 ③装下冲 将下冲从机器底盘特设的孔洞处逐个装入下冲转盘的孔中，使头刚好伸入模圈中，安装时应注意不使冲头碰撞，装入后应左右旋转，上下推动，观察其转动与升降是否灵活。如不灵活，在压片过程中不仅影响片重的准确，而且容易产生塞冲和损坏下轨道。在下冲全部装妥后，应将机器底盘孔洞盖好，否则当机器转动时，下冲会从洞口落下，不仅会碰撞损坏，而且可能损伤机器。 ④装上冲 首先应检查上冲轨道有无损伤变毛的现象。若有粗糙变毛，应先用细砂纸将变毛处打光，在上冲冲杆摩擦面和尾部涂些油，然后将上冲一一装入上冲转盘中，每个冲头装入后，用手将冲头上下左右移动，检查冲身在转盘孔中是否灵活。全部	
--	---	--

	冲头装完，经检查固定完全时，轻轻转动搬手盘，检查冲头在轨道上的运行情况，并在压力盘处逐一检查冲头进入模孔是否相碰，转动是否灵活。如有碰撞或过紧不能转动时；应立即更换有问题的冲模。 ⑤装饲料器和加料斗 饲料器装于模圈转盘平面上，用螺丝固定时应注意与模圈转盘表面的松紧要适宜。太松时易漏粉，太紧时摩擦会产生金属屑，污染药片。装完饲料器后再装加料斗，装时应注意其高度及出料口的大小，料斗的高度与颗粒流动速度有关。加料斗越高，颗粒流动速度越快。要调节高度使颗粒流动速度与颗粒填充速度大致相同。 ⑥装吸粉装置 将干净的吸粉袋与吸粉管依次装妥。 ⑦机器加油 对压片机上的装油杯、各处油眼先进行一次普遍加油，使机械均能灵活运转，减少摩擦。 ⑧压片 将颗粒加入料斗中，先以手搬动皮带轮使转盘转动试压数十片，初调片重和压力，然后接通电源；开动机器，再调节片重合格后正式压片。在压片过程中要经常检查药片质量(包括硬度、片重、外观等)，同时注意机器各部分的运转情况。如果压片发生机器故障或声音异常，应立即停车检查，修理。压完片子后，冲模应取出擦净，涂上润滑油保存，防止生锈。 (3) 多层片压片机 多层片压片机是把组分不同的片剂物料按二层或三层堆积起来压缩成形的压片机。其压片过程是先向模孔中充填第一层物料，上冲下降，轻轻预压，然后上冲上升，在第一层上充填第二层物料，上冲下降，轻轻顶压，再在第二层上充填第三层物料，压缩成形，最后三层片由模孔中推出。 (4) 压片机的冲和模 冲和模是压片机的重要部件，它直接影响片剂的外观和成型。需用优质钢材制成，应耐磨而有较大的强度。使用时应十分小心，一旦发现破损应立即更换，以免影响片剂质量。 三 干法制粒压片 干法制粒压片系指不用润湿剂或液态粘合剂而制成颗粒进行压片的方法。适用于对湿热不稳定，有吸湿性的或采用直接压片法流动性差的药物。干法制粒压片与湿法制粒压片压片工艺是相同的，只是制粒方法不同。中药干浸膏直接粉碎成颗粒，进行压片，也是本法的一种类型。生产中除此法应用稍多些外，其它的较少应用，这里只作简单介绍。 (一) 滚压法 将药物和辅料混合均匀后，通过滚压机，加工1~3次即压成所需硬度的薄片，将薄片通过摇摆式制粒机粉碎成颗粒即可压片。目前国内已有滚压、碾碎、整粒的整体设备，如国产干挤-30B型颗粒机，通过它可直接干压成颗粒，既简化了工艺又提高了颗粒的质量。 (二) 重压法 又称大片法，是将药物与辅料混合均匀后，用较大压力压成大片，直径一般为19mm或更大些，然后碎解成适宜的颗粒压片。目前应用较少。 四 粉末直接压片 粉末直接压片系指将药物的粉末与适宜的辅料混合后，不经制粒而直接压片的方法。此法报道始见于60年代初期，我国在60年代中期进行了研究试制，目前国外应用较广泛，适用于对湿热不稳定的，具有良好的流动性和可压性的药粉的制片。常用于直接压片的赋形剂有：	
--	---	--

	1. 干燥粘合剂 现在用于生产的是微晶纤维素，系由木纤维或棉纤维经强酸水解后，除去其中的无定形纤维而得到的聚合度较低的针状微小晶体，为白色或稍带黄色，无臭、无味的粉末，不溶于水，有良好的可压性，兼有粘合、助流、崩解等作用；微晶纤维素价格较淀粉、糊精、糖粉等高，故不单独用作稀释剂，而作为稀释—粘合一崩解多功能的赋形剂使用。国内已有产品，但规格不全，质量有待进一步提高。 聚乙二醇 4000 或 6000、糊精、糖粉、羧甲基纤维素钠、氢氧化铝凝胶粉等亦可用作干燥粘合剂。 2. 助流剂 (1) 氢氧化铝凝胶 本品为极轻的凝胶粉末，在显微镜下观察其形状为极细小的球状聚合体，表面积大，并有良好的可压性，和原辅料混合后以无数小球体分布于原辅料周围而起助流作用，并使原来疏松的原辅料排列紧密，体积缩小，而且增加了粘性。所以本品常作为粉末直接压片的助流剂和干燥粘合剂。 (2) 微粉硅胶 又称白炭黑，为轻质白色胶体状硅胶的无水粉末，无臭无味，本品比表面积大，有良好的流动性，对药物有较大的附着性，用量为 0.15%~3% 时，就能使粉末的流动性显著增加。微粉硅胶亲水性较强，用量在 1% 以上时可加速片剂的崩解，且使片剂崩解得极细，故有利于药物的吸收。但因价贵，尚不能普遍使用。 此外，氧化镁也可用作某些片剂的助流剂。 3. 崩解剂 国内常用干燥淀粉、羧甲基淀粉钠、微晶纤维素、羧甲基纤维素钠等。 五 压片过程中可能发生的问题及解决办法 在压片过程中有时会产生松片、粘冲、崩解时间超限、裂片、片重差异超限、叠片、变色或表面花斑等情况，必须及时找出问题，并针对原因进行解决，才能继续压片，保证质量。这些问题产生的原因，归纳起来主要可从三个方面去考虑，即①颗粒的质量；②工作环境；③压片机是否正常。然后再根据具体情况进行具体分析和解决。 1. 裂片 片剂受到振动或经放置后，从片剂腰间开裂或顶部脱落一层的现象称裂片。检查方法是取数片置小瓶中轻轻振摇或自高处投向硬板地面，应不产生裂片；或取 20~30 片放在手中，两手相合，用力振摇数次，检查是否有裂片。 产生原因及解决办法： (1) 粘合剂或润湿剂选择不当或用量不足，颗粒细粉过多或颗粒过粗、过细。解决办法是改进制粒工艺或在不影响含量时筛去部分细粉，或加入干燥粘合剂如 CMC 等混匀后压片。 (2) 压力过大或车速过快时，空气来不及逸出，可调整压力或减慢车速克服之。 (3) 颗粒中油类成分较多，或纤维性成分较多，富有弹性而引起裂片时，可加入吸收剂或糖粉克服之。 (4) 颗粒过分干燥引起裂片，可喷入适量的乙醇，或使颗粒从空气中吸收适当水分后再压片。 (5) 冲模不符合要求。由于冲模磨损，以致上冲与模圈不吻合，以及冲头向内卷边，压力不均匀，使片剂部分受压过大，而造成	
--	---	--

	裂片；或模孔中间因摩擦而变大，以致使中间直径大于口部直径，这样在片剂顶出时亦会裂片。可调换冲模解决之。 2. 松片 松片系指片剂的硬度不够（片剂压成后置中指和食指之间；用拇指轻轻加压就碎裂）。产生原因及解决办法： (1) 粘合剂或润湿剂选择不当或用量不足，颗粒质松、细粉多。可换用适当粘合剂或增加用量、改进制粒工艺等方法加以克服。 (2) 颗粒中含水量不当。完全干燥的颗粒有较大的弹性变形，所压成的片剂硬度较差，但过多的水分亦能减低硬度。可调整颗粒的含水量加以改善。 (3) 颗粒中含纤维性或富有弹性的药物或油类成分较多。可选用粘性较强的粘合剂、适当增加压片机压力及加入吸收剂等方法解决。 (4) 冲头长短不齐，片剂所受压力不同，受压过小者产生松片；压力不够或车速过快受压时间太短；当下冲塞模时，下冲不能灵活下降，模孔中颗粒填充不足亦会产生松片。应调换冲头，适当增加压力，减慢车速增加受压时间。 此外，片剂压好后露置空气中过久，吸水膨胀也会产生松片，应注意保存。 3. 粘冲 粘冲系指压片时，冲头和模圈上有细粉粘着，致使片面不光、不平或有凹痕的现象。产生原因及解决办法： (1) 颗粒太潮、含有引湿性易吸潮的药物、环境温度与湿度过高等均易产生粘冲。解决办法是颗粒重新干燥，室内保持干燥，避免引湿性药物受潮等。 (2) 润滑剂用量不足或分布不匀。解决时，前者应增加用量，后者应充分混合。 (3) 冲模表面粗糙或有缺损，冲头刻字太深，或冲头表面不干净，应将冲头表面擦净或更换冲模。 4. 崩解时间超限 崩解时间超限系指片剂崩解时限超过药典规定的要求。产生原因及解决办法： (1) 粘合剂粘性太强或用量过多，使颗粒过硬、过粗造成。可选用适当与适量的粘合剂，粗颗粒可用制粒机碎成细度适当的颗粒，解决之。 (2) 崩解剂选择不当，用量不足，或干燥不够，疏水性强的润滑剂用量太多。前者选用适当崩解剂并增加用量；后者适当减少润滑剂用量或选用亲水性润滑剂解决之。 (3) 压片时压力过大，片剂过于坚硬。可在不引起松片的情况下减小压力来解决。 5. 片重差异超限 片重差异超限系指片剂重量差异超过药典规定的限度。产生原因及解决办法： (1) 颗粒粗细相差悬殊，压片时颗粒流速不均匀，以致使填入模孔内的颗粒量不均，使片重差异增大。宜重新制粒，或筛去过多的细粉，减少粗细差异。 (2) 润滑剂用量不足或混合不匀，颗粒流动不畅，可适量增加助流剂解决。 (3) 加料器堵塞，下冲塞模时不灵活，应及时检修。 6. 变色或表面花斑	
--	--	--

	变色或表面花斑系指片剂表面出现花斑或色差。产生原因及解决办法： (1) 颗粒过于坚硬或有色片剂颗粒松紧不匀，换用乙醇为润湿剂制粒或改进制粒工艺解决。 (2) 挥发油分散不均匀出现油斑，应增加密闭时间或改进加入方法。 (3) 压片时油污由上冲落入产生油点，遇此情况，可在上冲套上橡皮圈解决。 7. 叠片 叠片系指两片压在一起。产生原因及解决办法： 压片时因粘冲或上冲卷边等原因以致片剂粘着在上冲，再继续压入已装满颗粒的模孔中即成双片；或者由于下冲上升的位置太低，压好的片不能顺利出片，而又将颗粒加于模孔中，重复加压成厚的片剂。这样压力相对过大，机器容易损坏。可调换冲头调节机器解决之。 第四节 片剂的包衣 一 片剂包衣的目的、种类与要求 片剂包衣(tablet coating)是指在片芯表面包裹上适宜材料的衣层的操作。一般片剂不主张包衣，这样既降低了成本，服用后又易崩解吸收。 (一) 包衣的目的 1. 增加片芯药物的稳定性。防止空气、水分等外界因素对片剂质量的影响。 2. 改善片剂外观，掩盖药物的不良气味，使患者乐于服用。 3. 控制药物的作用。利用包衣技术，制成肠溶衣片等，控制药物定位释放，避免药物对胃的刺激，防止胃酸或胃酶对药物的破坏；制成缓释制剂，减少服药次数，降低不良反应。 (二) 包衣的种类 目前主要有糖衣、薄膜衣、半薄膜衣、肠溶衣四种。 (三) 包衣片剂的质量要求 1. 片芯要求 除符合一般片剂质量要求外，片芯在外形上必须具有适宜的弧度，以利于边缘部位覆盖衣层和保持衣层完整，片芯的硬度不仅要能承受包衣过程的滚动、碰撞和摩擦，还要对包衣过程中所用溶剂的吸收量最低；片芯的脆性要求最小，以免因碰撞而破裂。 2. 衣层要求 衣层应均匀，牢固，不与药片起作用，崩解度应符合有关规定，在有效期内能保持光洁、美观、色泽一致并无裂片、脱壳等现象。且不影响药物的溶出和吸收。 二 片剂包衣的方法与设备 (一) 滚转包衣法(trundle pan coating) 这是一种最经典而又最常用的包衣方法，包括普通滚转包衣法和不断发展、改进的高效包衣法。 普通滚转包衣法设备如图 1 0 - 6 所示， 主要包括：包衣锅、动力部分和加热鼓风及吸粉装置等。片剂在锅内借助于离心力的作用，随锅内壁向上移动，一直上升到药片的重力克服了离心力和摩擦力的作用，然后沿弧线滚落而下。	
--	--	--

	此过程连续不断地进行，在包衣锅附近形成旋涡状的运动。合理安装的包衣锅，应保证药片在翻转运动的过程中不形成死角滞留，一旦某处积聚过多的包衣材料时，能很快地传递分布均匀。包衣锅附有加热装备，用以加速包衣液中溶剂的挥散。加热常用电热丝或通入干燥空气，因粉尘落在电热丝上易引起燃烧，影响电热丝寿命，故最好将干燥空气通入到旋转包衣锅的片剂中加热，除去水分的效率较高，为了防止粉尘飞扬和加速溶剂的挥散，包衣锅内还装有送风和排风装置。 近年来，已有高效包衣锅应用于国内的生产实践。目前常用的设备是BG-系列高效包衣机，如图10-7所示，适用于包制糖衣片、薄膜衣片、肠溶衣片等，整机设计符合“GMP”要求，是目前较理想的包衣设备。 它由主机、电脑可编程控制系统、喷雾系统、热风柜、搅拌配料系统、进出料装置等部分组成。主机由封闭式工作室、筛孔式包衣滚筒、搅拌器、清洗盘、驱动机构、热风阀门机构等组成；电脑可编程控制系统采用触摸屏-PLC控制技术，设计合理，程序灵活多变，通过主机的操作面板，可控制整个设备的各个系统，对各包衣工艺参数进行调节与设定，包括温度调节、滚筒压力调节、进行温度、主机转速等工艺参数。系统在微机的控制下协调工作，完成包衣过程；喷雾系统包括蠕动泵和喷枪。 工作原理：包衣锅由筛孔板制成，被包衣的片心在包衣机的滚筒内作连续反复的翻滚运动，在运动过程中，由电脑可编程控制系统控制，按工艺顺序和已选定的工艺参数将介质经蠕动泵及喷枪（或糖衣滴管）自动地以雾状喷洒，或滴流在片心表面，同时由热风柜提供经10万级净化的洁净热空气穿过片心，从滚筒底部由排风机抽走，并经除尘后排放，从而使片心快速形成坚固、光滑的表面薄膜。 （二）悬浮包衣法（流化床包衣法 fluidized bed coating） 系借急速上升的空气气流使片剂悬浮空中，上下翻动，同时将包衣液喷于片剂上迅速干燥而成衣膜的方法。 （三）干压包衣法 系指先将药物用压片机压成片芯后，由一专门设计的传递机构将片芯传递到另一台压片机的模孔中，在片芯到达第二台压片机之前，模孔中已填入部分包衣物料为底层，然后片芯置于其上，再加入包衣物料填满模孔并第二次压制的包衣方法。 三 包衣类型 （一）糖衣 以糖浆为主要包衣材料的包衣。糖衣有一定的防潮、隔绝空气的作用，可掩盖不良气味，改善外观并易于吞服。糖衣层可迅速溶解，对片剂的影响不大，是目前广泛应用的一种片剂包衣类型。 1. 包糖衣材料 隔离层 常用的有10%~15%明胶浆或30%~35%阿拉伯胶浆、15%~20%虫胶乙醇溶液、10%玉米朊乙醇溶液等。它们具有粘性和可塑性，能提高衣层的牢固性和防潮性。 粉衣层 常用滑石粉，滑石粉中可加有10%~20%的碳酸钙、碳酸镁或适量淀粉作为油类吸收剂。 糖浆 浓度为50%~75%（g/g），主要用作粉衣层的粘结与包糖衣层。是一种高浓度溶液，包衣后易于干燥，致密地粘附在片	
--	---	--

	剂表面。如需要包有色糖衣时，可加入食用色素，其用量一般为0.3%左右。 打光剂 糖衣片一般用虫蜡进行打光，可兑入2%硅油以增加片面光亮度，防止吸潮，每万片约用3~5g。 2. 包糖衣过程 常用滚转包衣法包制，包衣前应将细粉、碎片筛去。 (1) 隔离层 指在片芯外包的起隔离作用的衣层。含有酸性、水溶性或吸潮性等成分的片剂包衣时需先包隔离层，其目的是形成一道不透水屏障。使片芯与糖衣层隔开，防止在包衣时糖浆中水分渗入片芯，引起片剂膨胀而使片衣裂开或使糖衣变色。隔离层还有增加片芯硬度、牢固性、粘结性等作用。 包隔离层时，将片芯置包衣锅中滚动，加入适宜温度的胶浆，使均匀粘附于片面上，吹热风干燥，为防止药片相互粘连或粘附在包衣锅上，可加入适量的粉衣料如滑石粉至恰不粘连为止，重复包3至5层即可。 (2) 粉衣层 为了迅速增加衣层的厚度，以消除片剂原有的棱角，隔离层外面再包粉衣层，对不需包隔离层的片剂可直接包粉衣层。 操作时，片剂继续在包衣锅中滚动，加入糖浆使片剂表面均匀润湿后，加入滑石粉适量，使粘着在片剂表面，继续滚动并吹风干燥，重复上述操作，直到片剂棱角消失为止，一般需包15~18层。 (3) 糖衣层 具体操作与包粉衣层基本相同，但包衣物料只用糖浆。由于糖浆在片剂表面缓缓干燥，形成细腻光洁的表面和坚实的薄膜，一般包10~15层。 (4) 有色糖衣层 具体操作与包糖衣层基本相同，但包衣物料为有色糖浆。且先用浅色糖浆，然后颜色逐渐加深，一般包8~15层。 (5) 打光 为包衣的最后一道工序，在包衣片衣层表面打上薄薄一层虫蜡，使片衣表面光亮，且有防潮作用。 操作时，等加完最后一次有色糖浆接近干燥时，锅体停止转动，锅口加盖并定时转动数次，使剩余水分散去而析出微小结晶。转动锅体，同时撒入2/3量所需蜡粉，转动摩擦至有光泽时，再加入剩余蜡粉，继续转动锅体直至片面极为光亮。将片子移入石灰干燥橱或硅胶干燥器内，吸湿干燥10小时左右，即可包装。 3. 包衣过程中可能发生的问题及解决办法 (1) 糖浆不沾锅：原因是包衣锅温度太低致使糖浆不粘锅壁或蜡未除尽。解决办法是应洗净锅壁或将壁上涂一层糖浆，再撒一层滑石粉使粘上锅壁，待干后再包衣。 (2) 片剂粘锅壁：原因是糖浆量过多，搅拌不及时，锅内温度低及干燥慢。解决办法是控制糖浆用量，包粉衣层温度不宜过低。 (3) 脱壳：原因可能由于片心不干；粉衣层、糖衣层未层层干燥或糖衣层温度太高，片剂摩擦时可造成脱壳。解决办法是片心要合乎要求，层层干燥，尤其是最初几层更为重要。 (4) 龟裂：原因是糖浆与滑石粉用量不当特别是包粉衣层到糖衣层过程中滑石粉的量减得太快，温度高干燥快，析出糖的粗晶使片面留有裂缝。解决办法是注意糖浆与滑石粉的量，在粉衣过渡到糖衣时滑石粉要逐渐减少；注意干燥时的温度与速度。 (5) 露边或麻面：原因可能是包衣物料用量不当，温度过高或吹风过早。解决办法是注意糖浆与物料的用量，糖浆以能均匀润	
--	--	--

	湿片面，物料以能在片面均匀粘附一层为宜，在加完糖浆时不应吹热风与加热，以免温度高、干燥快，造成片面粘附浆粉量不匀。 (6) 色泽不匀：原因是片面粗糙，有色糖浆用量太少或未搅匀；温度太高，干燥太快致使糖浆在片面析出过快；衣层未经干燥即加蜡打光所引起等。解决办法：针对发生的原因采取措施，控制温度，掌握有色糖浆用量或采用浅色糖浆，由浅入深。 (7) 片面不平：原因是撒粉太多，加浆液时未降温或干燥温度过高、水分未干就加第二层。解决办法是控制粉料用量，适当掌握加浆与干燥时锅温及速度。 (二) 薄膜衣 以高分子物质为主要包衣材料的包衣称薄膜衣。可防止水分、空气、潮气的侵入，掩盖片芯药物不良臭味，与糖衣相比具有生产周期短、效率高、片重增加少，包衣过程可实现自动化，对片剂的影响小等特点。存在有有机溶媒耗量大，美观作用差，不能完全掩盖片剂原有色泽等缺点。 1. 包衣物料 (1) 包衣材料一般为高分子物质，如单一材料不能满足包衣要求时，可使用混合材料。常用的有： ①羟丙甲纤维素（HPMC） 是目前应用最广、效果较好的一种包衣材料，其特点是成膜性好，衣膜透明坚韧，包衣时没有粘结现象。本品溶于冷水、乙醇和氯仿的混合溶剂，不溶于热水、醇、醚等，在 PH2~12 稳定。 ②羟丙基纤维素（HPC） 其溶解性能与 HPMC 相似，可溶于胃肠液中，其最大的缺点是有较强的粘性，故常与其它薄膜衣料混合使用。 ③乙基纤维素（EC） 可溶于多种有机溶剂，不溶于水和胃肠液，故不适用于单独作片剂的包衣材料，常与水溶性的 MC、HPMC 等合用，所用比例不同，衣膜的通透性不同，则药物的扩散速度不同，应用时需加入增塑剂。 ④聚乙二醇（PEG） 可溶于水及胃肠液，一般分子量在 4000~6000 者可成膜，包衣时用其 25%~50% 的乙醇溶液，形成的衣层对热敏感，温度高时易熔融，且有吸湿性。 ⑤聚乙烯吡咯烷酮（PVP） 可溶于水、醇及其它有机溶剂，形成的膜比较坚固，但有较强的引湿性，常用 70% 乙醇配成的 5% PVP 溶液，添加适量聚乙二醇 6000 可改善其弹性，加虫胶、乙基纤维素、甘油醋酸酯可减少其引湿性。 ⑥丙烯酸树脂类 这是一类由两种或两种以上单体形成的聚合物，国内产品丙烯酸树脂 IV 号是一种较理想的胃溶性薄膜衣料，其成膜性、防水性较好，无须加增塑剂，不易粘连。 其它如玉米朊 5%~10% 的乙醇溶液也可选作薄膜包衣材料。 (2) 增塑剂：系指能增加成膜材料的可塑性的物质，可提高衣层柔韧性，增加抗撞击强度。它与薄膜衣材料应有相溶性，不易挥发并且不向片芯渗透。常用的水溶性增塑剂有甘油、聚乙二醇、丙二醇等；水不溶性增塑剂有蓖麻油、乙酰化甘油酸酯、邻苯二甲酸酯类等。其用量根据试制确定。 (3) 溶剂 其作用是溶解薄膜衣材料和增塑剂并将它们均匀	
--	---	--

	分散到片剂的表面，应根据包衣材料的性质、溶剂蒸发干燥速度及溶剂的毒性、易燃性、价格等全面考虑。常用的溶剂有水、乙醇、甲醇、异丙醇、丙酮、氯仿等，必要时可使用混合溶剂。 2. 薄膜衣的包衣方法 可采用滚转包衣法或空气悬浮包衣法。当片剂在锅内转动或在包衣室悬浮运动时，将包衣材料均匀地喷洒在滚动着的片芯表面，待干燥后，再包第二层，直至形成不透湿，不透气的薄膜衣。为能够安全地使用和回收有机溶剂，包衣机应采用密闭系统。 3. 包衣过程可能出现问题及解决办法 (1) 起泡：原因是干燥速度过快，或成膜剂选择不当。解决办法是选择适当干燥条件和成膜剂。 (2) 花斑：原因是色素与薄膜衣材料使用不当或未充分混匀，喷雾设备未调节好，致使喷雾不匀等。解决办法是可将薄膜衣材料配成稀溶液、多喷几次或将色素与薄膜衣材料先在球磨机中研磨均匀、细腻后再喷入。 (3) 片面粗糙：原因是干燥温度高，溶剂蒸发太快，或包衣时混入杂质等。解决办法是控制成膜条件、降低干燥温度、选用合格的薄膜衣材料。 (三) 半薄膜衣 半薄膜衣是糖衣片与薄膜衣片的结合，即先在片芯上包裹几层粉衣层和糖衣层(减少糖衣的层数)，然后再包上 2~3 层薄膜衣层。这样可改善薄膜衣片的外观，使之光洁、美观，又能发挥薄膜衣层的作用。 (四) 肠溶衣 肠溶衣片系指用肠溶性包衣材料进行包衣的片剂。可防止药物在胃内分解失效、对胃的刺激或控制药物在肠道内定位释放。 1. 肠溶衣材料 (1) 邻苯二甲酸醋酸纤维素 (CAP) 是一种应用历史较久而目前仍在使用的肠溶衣材料，为白色纤维状粉末，不溶于水和乙醇，可溶于丙酮或乙醇与丙酮的混合液。包衣时一般用 8%~12% 的乙醇丙酮混合液，成膜性能好，操作方便，在肠中的溶解性能也较好。 (2) 丙烯酸树脂类聚合物：本类材料系由丙烯酸、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸及甲基丙烯酸甲酯等共聚而成。其中甲基丙烯酸—甲基丙烯酸甲酯的共聚物可对抗胃液的酸性，由于聚合组成比例不同有两种规格，国内产品称 II 号、III 号丙烯酸树脂，在 pH 低于 5 的缓冲溶液中不溶，但可溶于 pH 高于 6 的缓冲溶液中，有良好的成膜性，其中 II 号树脂在人体肠液中的溶解时间比较容易控制，III 号树脂成膜性能较好，外观细腻，光泽较 II 号树脂为优，因此，采用 II 号、III 号树脂混合使用可起到互补作用。 (3) 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯 本品不溶于水，也不溶于酸性缓冲液中，其薄膜衣在 PH5~6 之间就能溶解，是一种在十二指肠上端就开始溶解的肠溶衣材料，其效果比 CAP 好。 (4) 虫胶：俗称洋干漆。是昆虫分泌出的一种天然树脂。在 20 世纪 30 年代曾被广泛用于包肠溶衣，但近年来由于新的肠溶衣材料的发展，本品因包衣厚度不易控制进而影响到产品质量，现已逐渐被淘汰。 2. 肠溶衣包衣方法 可用锅包衣法和悬浮包衣法进行。前者先将片剂在包衣锅中包数层粉衣层至片面棱角消失后，包适当层肠溶衣材料，再包糖衣数层，以免在包装运输程中肠衣受到损坏。包衣液和撒粉操作	
--	--	--

	最好采用喷雾法，以保证衣层均匀厚薄一致。应用 CAP 和丙烯酸树脂类包肠溶衣时，也可不包粉衣层而直接包成透明的肠溶薄膜衣。如采用悬浮包衣法，将包衣液喷洒在片面上效果更好。 3. 包衣过程中可能出现的问题及解决办法 (1) 胃部已经崩解：原因是肠溶衣材料选择与配比不当，衣层太薄或不均匀。解决办法是针对原因调整包衣处方、增加包衣层次并包制均匀。 (2) 肠内不崩解：原因是肠溶衣材料选择不当、衣层过厚或贮藏期间发生变化，或胃液渗透而使片心膨胀，待进入肠液时，肠溶衣溶解，但片心只稍微崩解而不完全崩解。解决办法是选用合适肠溶衣材料及调整配比，恰当掌握包衣层数等。 德育渗透：2000 年版《中国药典》收成方制剂中有 78 首采用了化学反应对方中的药味进行定性分析。需要注意的是复方成分比单味药更复杂，干扰更大。所以我们应视情况确定供试样品的前处理程序。 德育渗透：2000 年版《中国药典》收成方制剂中有 78 首采用了化学反应对方中的药味进行定性分析。需要注意的是复方成分比单味药更复杂，干扰更大。所以我们应视情况确定供试样品的前处理程序。		
学生回答问题	[教学小结] 片剂的含义、分类、要求、工艺、包衣	5 分	出练习题进行测验
	[布置作业]	3 分	