

中药制剂工艺中常见问题的 探讨与对策



-----hongzhou

引言

introduction



随着我国医疗事业的不断发展，人们对药品质量的要求也越来越高，不再是单纯的追求疗效问题，而针对药品的品质也更加关注，如今在制药装备不断升级的情形下，中药制剂在生产过程中仍会遇到一些工艺技术上的问题**亟待**解决，

引言

introduction

为进一步提升中药制剂的**质量(工艺水平)**，我们需要有针对性的对生产过程中出现的各问题进行收集整理，通过研究分析找出影响**质量问题（产品工艺）**的根源，并为其找到正确合理的解决途径。

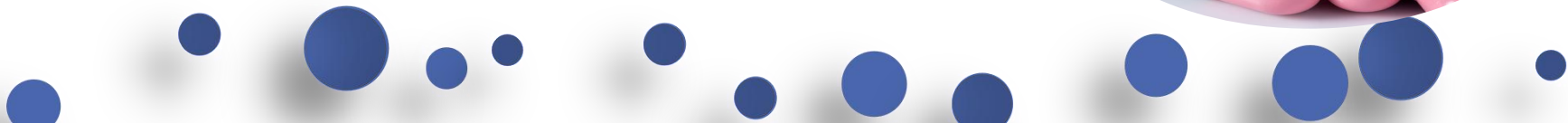


引言

introduction

今天分享的主题

中药制剂工艺中常见问题的
探讨与对策。



主要内容

primary coverag

01

中药固体制剂工艺中常见的问题

02

出现问题的原因分析

03

解决问题的措施与对策

01

第一部分

中药固体制剂生产工艺常见的问题

在中药固体制剂生产过程中，由于中药成分较为复杂，需要**经过严格验证的完善工艺**支持中药制剂的（**持续稳定**）生产，如果**工艺技术不成熟**会给中药固体制剂生产带来很多不稳定因素。

01

第一部分

中药固体制剂生产工艺常见的问题

由于固体制剂生产中片剂较常见，本章以下重点介绍中药片剂生产工艺中常遇到的问题。

中药制剂片剂常见的工艺问题

1. 裂片问题

2. 松片问题

3. 粘冲问题

4. 片重超差（超标）问题

中药制剂片剂常见的工艺问题

5.崩解迟缓 (超限) 问题

6. 脱粒掉屑问题

7. 花斑问题

02

第二部分

生产工艺中常见问题分析

以下是以我个人的观点和理解进行的描述（省略），如有不到之处还请大家，多多指导。





1.造成中药裂片的原因；

设备方面：

压片机所加压力过大，颗粒在瞬间受压同时，原有的粘合剂承受不了其强大的膨胀系数，造成裂片。

上冲与中模间隙过大，由于中药片剂中大多含有粗纤维成分，对模具磨损较快，上冲及中模在使用一段时间后会出现一定磨损，



1.造成中药裂片的原因;

设备方面:

其中以中模磨损最快，中模经长时间与物料高速摩擦后会造成模孔的间隙变大(一般模具使用寿命可以按生产批次计算。)



1.造成中药裂片的原因；

物料方面：

颗粒过干，颗粒在干燥过程中水分流失过多，造成颗粒压片过程中不易结合。

颗粒细分较多，由于颗粒中细分占比较多，造成片子成型后质地疏松形成裂片。



1.造成中药裂片的原因；

物料方面：

粘合剂用量不足，制粒后颗粒的粘结性不强，造成细粉较多，最终造成裂片。



2.造成中药片剂松片的原因;

设备方面:

压片机加压不足，片剂刚刚成型没有硬度。

压片机转速过快，颗粒先压后保压时间较短，造成松片。

压片机预压轮没有起作用，没有预压排气造成松片。

个别上冲出现长短误差，造成部分松片。

（压片时根据不同的片型及产品设置合理的主、预压力范围很重要）



2.造成中药片剂松片的原因；

物料方面：

（半浸膏中加入的生药粉）粉碎细度不够，颗粒中含有粗纤维富有弹性（或油类成分较多，颗粒间结合力较差，易）造成松片。

颗粒粘合剂用量不足或颗粒过干造成松片。

颗粒粒径分布不均匀流动性差，造成松片。



3.造成中药片剂粘冲的原因；

模具方面：

新加工的冲模含有油污，如清洗不干净易造成物料黏附上冲。

上冲模内表面不够光洁，有刻痕（或缺乏模具的保养）。易造成粘冲

物料方面：

颗粒过湿(含水量较大或空气湿度偏高)，物料易黏附上冲



3.造成中药片剂粘冲的原因；

物料方面：

润滑剂用量不足，造成物料流动不畅或产生静电导致粘冲。

因物料本身引湿性太强，造成粘冲。

环境方面：房间湿度太大，或温度过高造成物料粘冲。



4.造成中药片剂片重超差的原因；

模具方面：

个别中模膜孔间隙变大，造成个别片重超重。

个别下冲长短不一致或下落时形成不到位，造成个别片重超重或超轻。

设备方面：

强制加料器中个别齿轮碰撞变形强制加料时多时少，造成个别片重超重或超轻。



4.造成中药片剂片重超差的原因;

强制加料器与转台安装不平衡，造成填料不均片重超重或超轻。

压片机部件结构有松动，造成片重超重或超轻。

机器转速过快，填充量不足造成轻片。

物料方面：

颗粒流动性差，造成物料流动不畅，时多时少。

颗粒分层，粒径差异大分布不均。



5.造成中药片剂崩解迟缓的原因;

物料方面:

颗粒硬度较小，反而崩解迟缓，因颗粒受压易碎压成的片剂孔隙和孔隙径较小，水分渗透率不高造成崩解迟缓。反之，颗粒硬度高时片剂崩解较快。

颗粒中粘合剂或润滑剂用量过多易造成片剂崩解迟缓，如硬脂酸镁用量大时，反而影响崩解。



5.造成中药片剂崩解迟缓的原因；

物料方面：

颗粒的储存时间，储存时间长时，颗粒受环境影响自然吸收一定水分，反而能延缓片剂的崩解时间。

设备方面：

压片机压力过大，所压药片硬度大也会引起崩解迟缓。



6.造成中药片剂脱粒的原因；

物料方面：

制粒环节水分控制差异大，造成总混批颗粒水分不均匀，其中部分颗粒粘性不足或过干，即使当时压片成型，但在包衣过程中，药片经过加热翻转仍会出现脱粒掉屑现象，包衣后表面出现麻面不光滑。



7.造成中药片剂色斑的原因；

物料方面：

一般大多出现在包衣环节，颗粒过硬，干湿颗粒混合不均匀，经过包衣喷浆后引起了水分迁移。



03

第三部分

解决的措施与对策

以下观点是以我个人的观察角度和理解进行的描述，
如果不到之处还请大家，多多指教。





01

解决裂片问题的应对措施

设备方面：

由于近年来制药设备的飞速发展，在中药生产方面大家所用设备基本相同，因此原理也是一样。其中受设备的影响因素可能也是一样的，如果出现裂片，我们首先想到的是压片机压力太大，超过了颗粒自身粘合剂所承载的膨胀系数，那么不妨降低压力。



解决裂片问题的应对措施

设备方面：

另外，压片机速度过快也同是造成裂片的主要原因，由于大多企业实行的是计件工资，这关系到员工的个人收入问题，效率就显得特别重要，个别员工会在追求产量上下功夫，把压片机速度提高，超出了稳定的转速范围，因此建议，通过验证可以把每台压片机合



01

解决裂片问题的应对措施

理范围规定出来并贴在压片机上，以提醒操作者注意。

模具方面：

以我们产品为例，由于其干膏粉中含有大量粗纤维成分对模具的磨损较快，模具在使用一段事件后会出现上冲与中模间隙变大，为减少模具磨损造成的裂片，我们一般会规定**生产多少批次**后进行**模具的更换**。



解决裂片问题的应对措施

物料方面：

以我们产品为例，干膏粉在流化床制粒时，除要控制加浆时速度外，颗粒在干燥过程中还要时常检测颗粒的水分范围，一般控制在5-7%之间较为合适，颗粒低于5%后基本都会裂片，因大家产品不同，具体水分控制以产品情况而定。因为水分的流失会造成颗粒压片



解决裂片问题的应对措施

物料方面：

片过程中不易结合。

建议应对措施：在制粒环节增加水分控制，将颗粒水分控制一定的合理区间。



01

解决裂片问题的应对措施

物料方面：

颗粒细分较多，由于颗粒中细分占比较多，造成片子成型后质地疏松形成裂片。

应对措施：在制粒环节控制喷浆速度和时间，通过粒径分布规定制粒时大小颗粒的占比，缩小批间差异。一般建议细粉量不得超过**10%**，具体要以品种情况而定。



解决裂片问题的应对措施

物料方面：

粘合剂用量不足，制粒后颗粒缺乏粘性，造成运输过程细粉较多，最终造成裂片。

中药片剂制粒时大多需要使用粘合剂，我企业产品目前使用的是糖浆作为粘合剂，糖浆浓度接近60%，在扣除药材自身因素外，糖浆的用量也非常明显，提高



解决裂片问题的应对措施

物料方面：

或降低糖浆用量，颗粒粘性明显不同。因此，建议大家做一个合理的区间。



02

解决松片问题的应对措施

设备方面：

这种情况一般出现的较少，大多是压片机加压不足造成，片剂刚刚成型还未来得及稳定，硬度没有进一步固化就被转出。

应对措施：适当提高压片机压力，同时根据硬度检测结果进一步调整，也可根据验证情况规定压力范围。



02

解决松片问题的应对措施

设备方面：

压片机转速过快，颗粒受压后保压时间较短，造成松片。

这种情况与人员操作有直接关系，可能是一味的赶时间。应对措施：结合设备验证情况规定适当的速度和压力范围，黏贴在机器上做提醒，最好在设备上设置限速。



02

解决松片问题的应对措施

设备方面：

压片机预压轮没有起作用，没有预压排气造成松片。

应对措施：压片机预压轮适当增加压力，让其发挥预压排气作用，千万不要当做随动轮不起作用。

个别上冲出现长短误差，造成部分松片。

这种情况一般出现在模具把关不严上，模具安装前一定要再三确认和核对，如果不行选择整套更换模具。



02

解决松片问题的应对措施

物料方面：

物料粉碎细度不够，颗粒中含有富有弹性的粗纤维造成松片。

应对措施：最好是选择在提前前处理环节处理好物料细度，如果前端不好控制，可选择物料进行二次粉碎过筛处理，以达到要求的细度。



02

解决松片问题的应对措施

物料方面：

颗粒粘合剂用量不足或颗粒过干造成松片。

应对措施：这种情况需要在制粒环节进行工艺验证，根据验证结果制定出合理的粘合剂用量范围。

颗粒粒径分布不均匀流动性差，造成松片。

应对措施：进行制粒环节工艺验证，根据验证结果制定出合理的粒径范围，并写进中控检测项目中。



03

解决粘冲问题的应对措施

模具方面：

新加工的冲模清洗不干净，含有油污已造成物料黏附上冲，造成粘冲。

上冲模内表面不够光洁，有刻痕，已造成粘冲。

应对措施：新冲模在使用前一定要先去油，再消毒；



03

解决粘冲问题的应对措施

模具方面：

我们的经验是先用一次性无尘布或无尘纸反复擦拭冲模表面附着的油污，再用75%乙醇消毒，效果很好；如果直接用乙醇溶液清洗去油效果不佳且浪费时间。另外，不建议新冲在片型设计前最好不要带刻痕和文字图案，这样极易造成粘冲，特别是中药片剂。



03

解决粘冲问题的应对措施

物料方面：

颗粒过湿(含水量较大)，物料易黏附上冲。

物料粘冲在中药片剂生产中十分常见，这跟中药固有特性有关，最好办法是，在工艺验证时找出合适的水分控制范围，通过中控取样检测水分控制颗粒的含水量。在使用快速水分测定仪上也会有少量误差存在，这些基本可以接受。



03

解决粘冲问题的应对措施

物料方面：

润滑剂用量不足，造成物料流动不畅或产生静电导致粘冲。

物料本身引湿性太强，造成粘冲。

应对措施：可以适当增加润滑剂的用量，如硬脂酸、硬脂酸镁等、如果颗粒中含有挥发油之类最好添加适量的二氧化硅吸附油类防止粘冲。



03

解决粘冲问题的应对措施

环境方面：

房间湿度太大，或温度过高造成物料粘冲。

应对措施：压片机在高速运行时房间温度湿度自然也会升高，最好办法是按照低温低湿条件控制好房间温湿度，这样可以避免因环境升温造成的粘冲。



04

解决片重超差问题的应对措施

模具方面：

个别中模膜孔间隙变大，造成个别片重超重。

个别下冲长短不一致或下落时形成不到位，造成个别片重超重或超轻。

应对措施：由于中药片剂大多含有粗纤维对模具磨损快，正在使用中的模具最好规定可以生产多少批后更换模具，新模具在安装前需要在再三核查上、下冲



04

解决片重超差问题的应对措施

模具方面：

长度，下冲有阻尼的需要检查下落位置是否高低一致，否则极易造成片重超差，超轻或超重。尤其是中药片剂。

设备方面：

强制加料器中个别齿轮碰撞变形强制加料时多时少，造成个别片重超重或超轻。



04

解决片重超差问题的应对措施

设备方面：

压片机模具配件是精密配件，需要精心爱护，拆卸时需要轻拿轻放避免碰撞变形，拆卸配件最好放置在专用模具车上，如果发现已碰撞变形，不要再盲目使用造成不必要的产品质量问题。很大一部分产品超限就是跟设备配件拆卸保管不当引起。

应对措施：交有责任心的人实行专人管理。



04

解决片重超差问题的应对措施

设备方面：

强制加料器与转台安装不平衡，造成填料不均片重超重或超轻。

压片机部件结构有松动，造成片重超重或超轻。

应对措施：加强操作人员的技能培训，不仅仅是设备操作技能，还有安装技能同等重要，最好是设备定人定岗操作可以提高设备的生命周期。



04

解决片重超差问题的应对措施

物料方面：

颗粒流动性差，造成物料流动不畅，时多时少。

颗粒分层，粒径差异大分布不均。

应对措施：建立粒径分布检测标准，加强对制粒环节的粒径检测，每班取样检测，减少批间差异。



05

解决崩解迟缓问题的应对措施

物料方面：

颗粒硬度较小，崩解迟缓。

颗粒中粘合剂或润滑剂较多。

应对措施：根据工艺验证结果，建立粒径分布和堆密度检测标准，加强物料检测对制粒环节的粒径检测，每班取样检测，减少批间差异。误区1颗粒硬度较小，崩解快；误区2颗粒中粘合剂或润滑剂越多越好。



05

解决崩解迟缓问题的应对措施

物料方面：

颗粒的储存时间长延缓片剂的崩解时间。

应对措施：规定中间产品的储存周期，最好是当天颗粒当天压片，避免吸潮。另外总混后颗粒选择密闭性好的不锈钢料斗加盖存放。



05

解决崩解迟缓问题的应对措施

设备方面：

压片机压力过大，引起崩解迟缓。

应对措施：结合工艺验证结果规定设备速度范围和压力范围，黏贴在设备操作屏上，提醒操作人员注意，避免人为造成质量问题。



06

解决脱粒问题的应对措施

物料方面：

药片表面出现麻面(脱屑掉粒)情况。

某个企业发生过在素片包衣环节出现表面脱粒现象，前期压的素片表面还是光滑的，等包衣之后就会出现麻面(脱屑掉粒)情况，发生问题的原因是总混中干湿颗粒不均匀，干颗粒粘性较差，虽然在压片环节



06

解决脱粒问题的应对措施

物料方面：

能够压制成型，但经过包衣锅加热膨胀之后干颗粒开始部分脱粒。

应对措施：在制粒环节控制好每一锅颗粒的水分，在总混环节混合时间适当延长。



07

解决花斑问题的应对措施

物料方面：

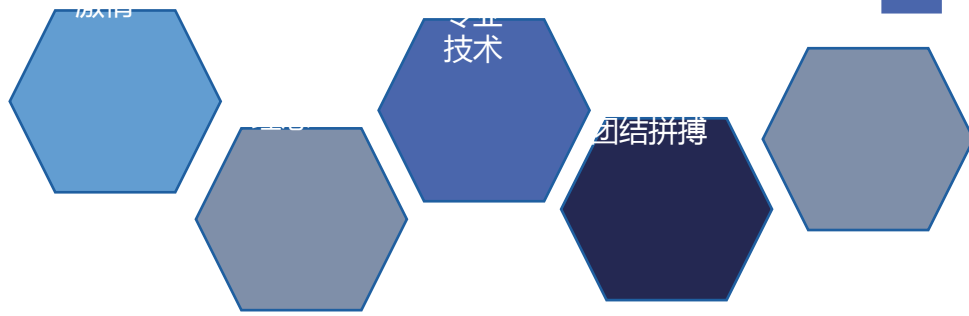
出现花斑问题一般大多出现在包衣环节，颗粒过硬，干湿颗粒混合不均匀，经过包衣喷浆后引起的水分迁移。

应对措施：在制粒环节控制好每一锅颗粒的水分，在总混环节混合时间适当延长；另外适当增加片床温度，让药片先预热干燥一段时间，然后快速喷浆包衣。

以上观点仅供各位参考，如有帮助十分荣幸。



-----hongzhou



2020.10.30

感谢您的聆听！

