

化学制药中片剂生产工艺优化与质量控制技术应用经济性

孔 雪 (河南医药健康技师学院, 河南 开封 475000)

摘要: 化学制药行业中, 片剂生产作为核心工艺环节, 其技术改进与质量保障体系的协同发展直接影响制药企业经济效益与市场竞争力。传统湿法制粒、压片成型等工序在长期实践中虽已形成稳定操作规范, 但是面对新型辅料应用与制剂复杂化趋势, 现有工艺参数设置的合理性面临挑战。生产过程中频发的含量均匀度偏差、溶出度波动等问题, 暴露出工艺控制精度与质量监测灵敏度之间的失衡。本文就化学制药中片剂生产工艺优化与质量控制技术应用经济性展开探讨。

关键词: 绿色能源; 设备; 工程管理; 质量控制; 经济性

中图分类号: TQ460.6 文献标识码: A 文章编号: 1674-5167 (2025) 014-0076-03

Optimization of tablet production process and economic application of quality control technology in chemical pharmaceuticals

Kong Xue (Henan Medical and Health Technician College, Kaifeng Henan 475000, China)

Abstract: In the chemical pharmaceutical industry, tablet production is the core process link, and the coordinated development of its technological improvement and quality assurance system directly affects the economic benefits and market competitiveness of pharmaceutical enterprises. Although traditional wet granulation, tablet molding and other processes have formed stable operating standards in long-term practice, the rationality of existing process parameter settings is facing challenges in the face of new auxiliary material applications and the trend of complex formulations. The frequent occurrence of content uniformity deviation and dissolution fluctuation in the production process exposes the imbalance between process control accuracy and quality monitoring sensitivity. This article explores the economic feasibility of optimizing tablet production processes and applying quality control technologies in chemical pharmaceuticals.

Keywords: green energy; Equipment; Engineering management; Quality Control; economic

制药工业面临质量监管强化与成本控制压力的双重考验, 片剂生产的技术性与经济性优化成为企业生存发展的战略课题。现行生产体系中, 工艺稳定性维持与质量波动抑制往往依赖过量物料投入与冗余检测环节, 这种粗放管理模式虽能保证合规性, 却显著推高生产成本。从生产的角度来分析, 片剂这种剂型是适合大规模工业化生产的, 可运用自动化设备开展生产活动, 达到高效率且高一致性的生产效果, 有利于质量控制, 并且生产成本也有所降低。

1 片剂概述

1.1 片剂特点

片剂作为一种在化学医药领域占据关键地位的主流剂型, 自19世纪诞生以来便在医药界得到了广泛应用, 它不断增长的普及程度主要源于自身具有的优势, 片剂可提供精确的剂量, 患者依据医嘱确定服用数量便可实现准确用药, 而且片剂的大小可以进行定制, 这保障了用药的精准性以及患者的依从性。片剂有物理和化学稳定性这一优势, 和液体制剂比较, 片剂不容易出现氧化、水解等化学反应, 并且不容易遭受微生物污染, 延长了药物的有效期限, 该稳定性方便了包装、运输以及储存, 降低了药物在这些环节里

的损耗与变质风险。包衣技术的运用解决了不少药物存在的感官方面的问题, 就那些有气味刺激或者味道苦涩特点的药物而言, 包衣可有效地将这些不良的感官特性给屏蔽掉, 提升患者服药时的舒适度以及依从性, 包衣还可达成肠溶、缓释等特别的功能, 促使药物在特定的部位实现释放或者对释放速率加以控制。标准化的外观设计以及包装同样让药物识别变得直观且简便, 用药错误发生的几率有所减少。

1.2 片剂生产的质量要求

片剂作为临床用药中较为主要的剂型, 其质量标准对于治疗效果以及患者安全有着直接的关联, 依据药品生产质量管理规范也就是GMP以及药典的要求, 片剂的质量控制重点涉及药物含量需符合标准规定这方面, 这是保证药效的基础所在, 一般情况下要求含量处于标示量的90%至110%范围之内, 不过某些特殊药物可能会有更为严格的限定。含量均匀性测试可保证每片药物的有效成分偏差处于可接受的范围之中, 片剂在整个有效期内都要维持质量的稳定状态, 需要借助加速试验以及长期稳定性试验来对产品的保质期进行验证, 保证在标示的有效期内, 药物的各项质量指标都符合相应要求, 外观质量方面要求片剂色

泽均匀、形状规则、表面光洁，没有斑点、没有裂缝，字迹清晰（要是有印字的话）。这关乎产品的美观程度，也是药物均匀性以及生产工艺控制水平的一种直观体现，片剂要符合卫生微生物学检查标准，这包含微生物限度测试以及无菌检查（针对无菌片剂而言），以此来保证产品不含有害微生物，保障用药安全，物理特性像硬度和崩解时限要控制在合适的范围之内。合适的硬度可保证片剂在生产、包装以及运输过程中不容易破碎，而理想的崩解性能则可保证药物可在体内合适位置及时释放出来，溶出度测试以及生物利用度评价是保证药物治疗效果的关键指标，溶出试验模拟药物在体内的释放情形，而生物利用度研究则直接对药物进入体循环的程度和速率进行评价。

除此之外，不同种类的片剂，像普通片、肠溶片、缓释片等，有着各自专门的标准，比如，肠溶片要做酸测试，以此保证它在胃液里不会崩解，缓释片则要评估它的释药行为是不是符合设计的要求，这些有差别的标准在《中国药典》以及相关的药品注册标准里都有明晰规定。

2 化学制药中片剂生产工艺优化与质量控制技术要点

2.1 粉碎过筛

粉碎过筛作为片剂生产前端的关键工艺，对最终制剂的质量特性有着决定性影响，在医药工业生产里，粉碎过程借助施加机械力比如剪切力、冲击力、压缩力和摩擦力或者其他物理化学能量像超声波、低温冷冻等，把原料药和辅料颗粒细化到特定粒径分布范围，以此为后续混合、制粒和压片等工序奠定物料基础^[1]。

粉碎工艺的选择要综合考量药物的理化性质、热敏感性、吸湿性以及机械稳定性等因素，选用不同类型的粉碎设备，像锤式粉碎机、气流磨、球磨机或冷冻粉碎机等，粉碎过程中产生的剪切热可能致使部分热敏感性药物发生降解或多晶型转变，工艺参数的优化十分关键，随后的过筛环节是对粉碎产物进行精确分级，保证药物颗粒达到预期的粒度分布，这直接关联到后续混合均匀性、压片性能、溶出行为以及生物利用度等关键质量属性。按照《中国药典》规定，制药企业一般采用全国统一标准筛网进行分级，标准筛一般以目数也就是每英寸筛网上的孔眼数来表示，常用的有 20 目至 200 目不等，根据不同制剂要求而定，在大规模连续化生产线上，冲制筛因为耐用性和高速适应性在粉碎过筛联动设备中应用广泛，特别适合中等粒度 40~100 目的物料分离，而对于要求更为精细的粉末 200 目以上，则多采用编织筛或气流分离技术，后者利用离心力和气动学原理实现超微粉体的高效分

级，可将药物细化至 5 μm 以下^[2]。

2.2 配料和混合

在片剂制备的整个工艺链条里，配料与混合环节是起着承上启下作用的关键工序，其操作质量直接决定了最终产品的均一性、稳定性以及生物药学性能，按照处方工艺的要求，配料过程要精确称量主药以及各类功能性辅料，像填充剂（比如微晶纤维素、乳糖）、崩解剂（比如交联聚维酮、羧甲淀粉钠）、粘合剂（比如聚乙烯吡咯烷酮、羟丙甲纤维素）、润滑剂（比如硬脂酸镁、滑石粉）等。这一阶段的精密度控制关系到成品的含量均一性，对于低剂量药物（例如内分泌调节类药物），微克级别的称量误差有可能致使剂量偏离治疗窗，引发严重不良反应或者疗效缺失，混合工艺则需要依据物料的物理化学特性（像密度、流动性、颗粒形态以及静电性质）来选择合适的设备和参数，常见的设备有 V 型混合器、双锥混合器、三维运动混合器等。

工作人员会把主药与部分填充剂（比如微晶纤维素）进行预混，稀释主药浓度，减小局部浓度梯度，接着加入剩余辅料（除润滑剂外）进行主混合，保证均匀分散，最后短时间加入润滑剂进行终混合（一般控制在 2 至 5 分钟），平衡流动性与崩解性，对于含量极低的药物（低于 1%），大多时候采用几何稀释法逐步扩大混合体系，防止药物团聚。在湿法制粒工艺中，湿混合阶段的液体黏合剂添加速率、搅拌强度以及时间直接影响湿颗粒的质量特性，过湿会导致颗粒过大或者团聚，而液体分布不均则会形成“硬核”，影响后续干燥及压片性能，在现代 GMP 生产中，混合均匀性验证已成为标准规程，一般在混合器不同位置取样检测主药含量，要求相对标准偏差小于 5%。随着连续制造技术的兴起，实时监测混合均匀度的过程分析技术（如近红外光谱法、拉曼光谱法）逐渐得到应用，实现了从“时间固定”向“质量确认”的生产模式转变，提升了片剂质量一致性以及生产效率。

2.3 制粒工艺

制粒工艺是片剂生产工艺链里很关键的环节，其技术实施对最终制剂的物理化学特性以及生物药学性能有着决定性作用，在临床应用中，绝大多数片剂都要经过制粒工序，只有少数像对乙酰氨基酚、布洛芬这类具有良好流动性和压缩性的结晶性药物可以采用直接压片法，制粒工艺的核心价值在于克服原料药粉体系统的多种物理缺陷：其一，微细粉末之间有大量空隙气体，直接压制片时，这些气体不能及时逸出，会形成内部应力集中点，致使片剂在抗张强度测试或者实际使用时出现层裂、顶裂等机械缺陷，其二，很

多药用粉体植物提取物，有着不规则形态和较差的流动特性，没办法借助重力作用稳定填充压片模具，造成剂量均一性出现偏差，其三，在多组分配方体系中，各组分因为密度、粒径、表面特性等物理参数不同，很容易在压片机的振动环境下发生偏析分层，引起有效成分的局部富集或贫化，最终使得制剂含量不均，另外，直接压片过程中产生的粉尘飞扬带来交叉污染风险，还可能引发操作人员的职业暴露危害。制粒技术把离散粉体颗粒转化为有特定粒度分布、形态规整、内部结构相对均匀的次级颗粒，一般粒径在0.2-4.0mm范围内，有效解决了上述技术难题，在现代制药工业中，制粒方法形成了多元化技术体系，主要有湿法制粒比如高速剪切制粒、流化床制粒，干法制粒比如辊压制粒、挤压造粒以及新兴的熔融制粒等。湿法制粒借助添加液体黏合剂像聚乙烯吡咯烷酮水溶液、羟丙甲纤维素乙醇溶液等形成液桥，之后经过干燥、整粒获得多孔颗粒，干法制粒依靠机械力把粉体预压成块，再经过粉碎整理形成颗粒，避免了溶剂使用及干燥过程，特别适合热敏感、水敏感性药物。

2.4 干燥工艺

在片剂生产的技术流程里，干燥工序处于连接制粒与整粒的关键位置，其科学开展对于保证中间体颗粒的物理稳定性以及成品的质量一致性有着决定性的作用，干燥过程的基本原理是给湿润的物料提供热能，让物料内部的水分转变为蒸气并转移到表面，接着扩散到周围环境中，最终让物料的含水量降低到特定范围（一般是1%-3%）。这一工艺在片剂生产的多个阶段都有运用，从原料药材的初步脱水，到湿法制粒后颗粒含水量的调控，再到最终成品的水分平衡，干燥动力学过程遵循费克扩散定律，物料内部的水分迁移速度和表面蒸发速度一起决定了整体的干燥效率，干燥曲线一般会呈现出三个明显阶段，恒速期，也就是表面水分蒸发占主导，第一减速期，表层水分耗尽，内部水分扩散成为限速步骤，以及第二减速期，是结合水的脱除阶段。干燥设备的选择要综合考虑物料特性、规模要求以及能源效率等因素，常用的设备有热风循环烘箱，适合小批量间歇式生产，流化床干燥器，有热质传递效率高、干燥均匀等优点，真空干燥器，适用于热敏性物料，喷雾干燥器，可一步完成溶液到干燥粉体的转化，温度是干燥工艺的关键参数，其设定要权衡效率与质量的关系，较高温度虽然可以加快水分蒸发速度，但是对于热敏性活性成分，比如某些生物碱、糖苷类化合物、多肽类药物等，可能会造成不可逆降解，而且过快干燥还容易导致颗粒表面形成硬壳，妨碍内部水分迁移，产生“湿芯”现象。针对

不同类别的药物，干燥温度区间需要进行个性化设定，一般化学合成药物可以在50-80℃的范围内干燥，而中药提取物、生物技术产品等则需要控制在较低温度，一般是<40℃^[3]。

3 化学制药中片剂生产工艺优化与质量控制技术应用经济性分析

化学制药里片剂生产工艺的优化以及质量控制技术的应用有着重要意义，这关系到药品的质量与安全，对于制药企业的经济效益和市场竞争力也有着不小的影响。在工艺优化方面，运用像湿法制粒和干法制粒这样先进的制粒技术，以及高效的直接压片法，可提升物料的流动性以及压缩成形性，提高生产效率和成品率，有效保证药品质量。精细把控生产过程中的温湿度、压差、设备清洁度等关键参数，保证片剂生产环境无菌且洁净，有效避免交叉污染，保障药品质量，在质量控制技术应用上，借助硬度检测仪、片重差异分析仪等现代化检测仪器与方法，对片剂的外观、片重、硬度、崩解度等关键指标进行严格检测，保证每一批次药品都符合质量标准，切实满足使用者的市场需求。

从经济性角度分析，虽然先进的生产工艺与质量控制技术初期投入较大，但长远来看，其带来的生产效率提升、废品率降低、药品质量提升、节约成本等优势，将显著提高企业的市场竞争力，带来更大的经济效益。此外，优质的药品还能增强消费者信任，扩大市场份额，进一步推动企业的可持续发展。因此，化学制药企业应积极拥抱技术创新，不断优化生产工艺与质量控制技术，以实现经济效益与社会效益的双赢。

4 结束语

化学制药中片剂生产工艺的优化与质量控制技术的应用，在提高生产效率、确保药品质量的同时，也显著增强了产品的市场竞争力。通过精细化的工艺调整与严格的质量控制，结合经济性考量，实现了成本的有效控制与生产效益的最大化，为化学制药行业的可持续发展奠定了坚实基础。

参考文献：

- [1] 袁惠萍,顾丽雅,赵矩阳,等.芦丁-大豆分离蛋白输送载体片剂的制备工艺及其理化性质研究[J].粮食与油脂,2024,37(05):125-131.
- [2] 沈丹丹,胡振晶,曾令高,等.国产艾司唑仑原料药及其片剂关键质量属性研究进展[J].中国药业,2024,33(03):19-25.
- [3] 徐诗军,王学成,伍振峰,等.片剂创新设计与质量控制新技术应用进展[J].中国现代应用药学,2022,39(20):2658-2668.