

第十二章 固体制剂

二、片剂的常用辅料

- **辅料** (excipients or adjuvants) 系指片剂中除药物以外的所有附加物料的总称, 亦称赋形剂。

- **作用**
 - 填充作用
 - 粘合作用
 - 吸附作用
 - 崩解作用
 - 润滑作用



片剂辅料的质量要求

- 必须具有较高的化学稳定性，不与主药发生任何物理化学反应，对人体无毒、无害、无不良反应，不影响主药的疗效和含量测定。

(一) 稀释剂

- **稀释剂** (Diluents) 的主要作用是用来增加片剂的重量或体积，亦称为**填充剂** (Fillers) 。
- 常用的填充剂有淀粉类、糖类、纤维素类和无机盐类等；
- 由压片工艺、制剂设备等因素所决定，片剂的直径一般不能小于6mm、片重多在100mg以上，如果片剂中的主药只有几毫克或几十毫克时，不加入适当的填充剂，将无法制成片剂，因此，稀释剂在这里起到了较为重要的、增加体积助其成型的作用。

稀释剂

1. 淀粉 (starch)

- 白色粉末，性质稳定，可与大多数药物配伍，吸湿性小，价格便宜。
- 水不溶物质，但具有巨大的表面积有利于吸水，无CRH值体现
- 可压性差
- 常于可压性较好的糖粉、糊精、乳糖等混合使用。

分类:

(来源) 玉米淀粉, 小麦淀粉, 马铃薯淀粉;

(结构) 直链淀粉, 交链淀粉 (α -葡萄糖的两种多糖)

来源于植物, 制备过程: 粗破碎, 反复水洗, 湿法过筛, 离心分离, 干燥, 成品, 粉碎得药用淀粉。

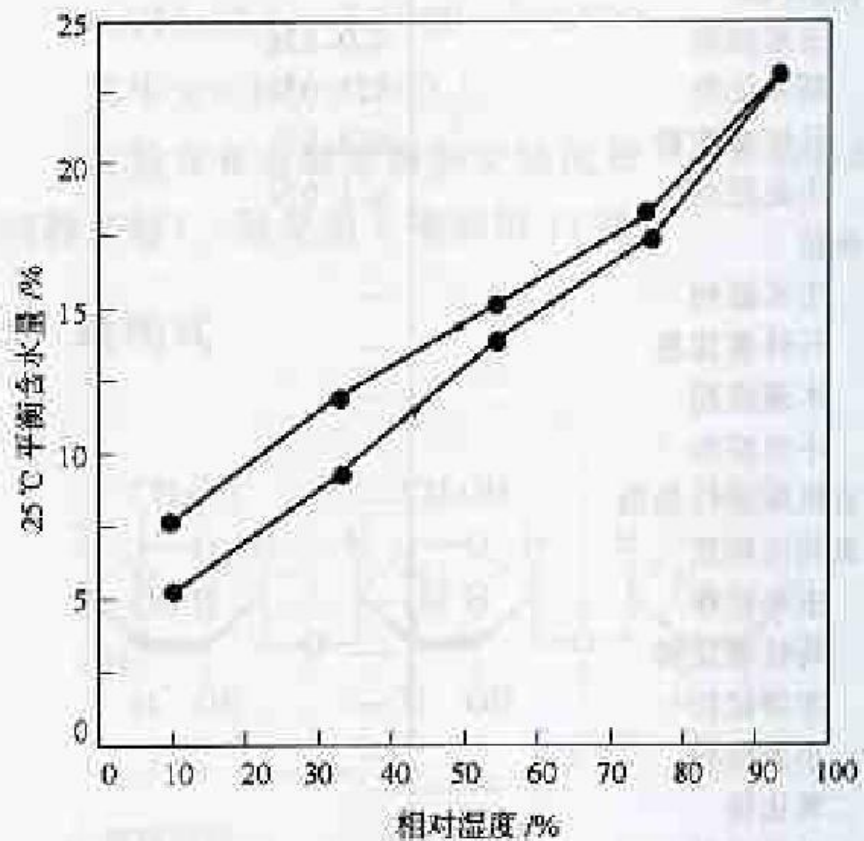


图2 Anheuser Busch 产玉米淀粉
(批号 67) 吸水及脱水曲线

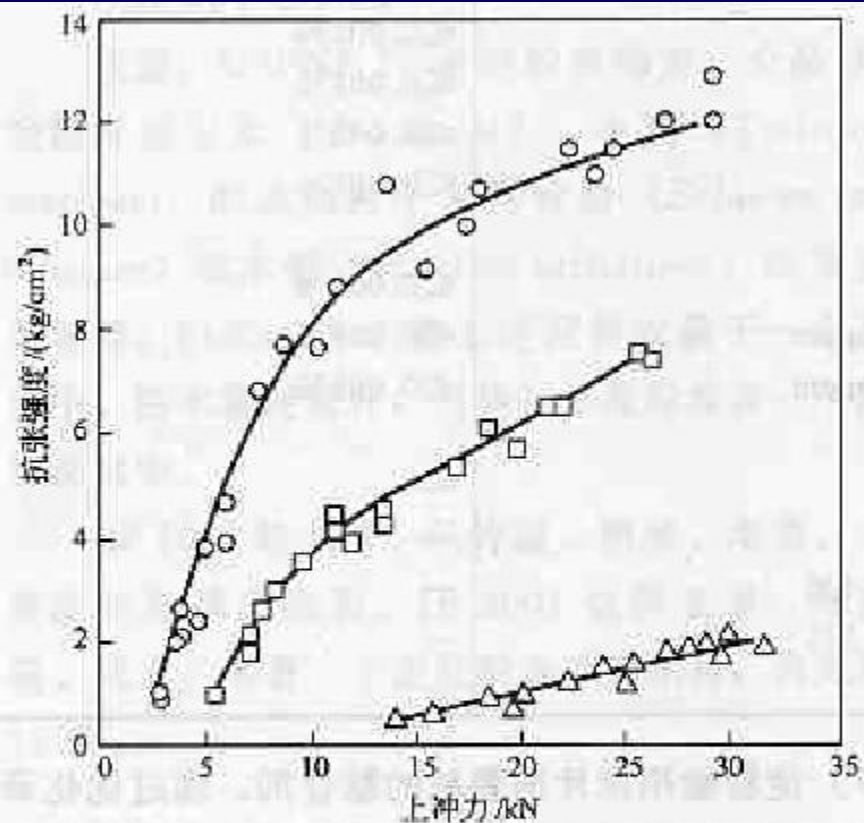


图1 玉米淀粉、马铃薯淀粉和小麦淀粉的
压缩特性曲线

□—玉米淀粉；○—马铃薯淀粉；△—小麦淀粉

稀释剂

2.糖粉 (sugar)

- 糖粉系指结晶性蔗糖经低温干燥、粉碎后而成的白色，甜味，无臭粉末，其优点在于粘合力强，可用来增加片剂的硬度，使片剂的表面光滑美观。
- 吸湿性较强
- 常于糊精、淀粉配合使用。

表 I 蔗糖的用途

用途	浓度(W/W)/%
用于口服液体制剂的糖浆	67
甜味剂	67
片剂黏合剂(干法制粒)	2~20
片剂黏合剂(湿法制粒)	50~67
片剂包衣(糖浆)	50~67

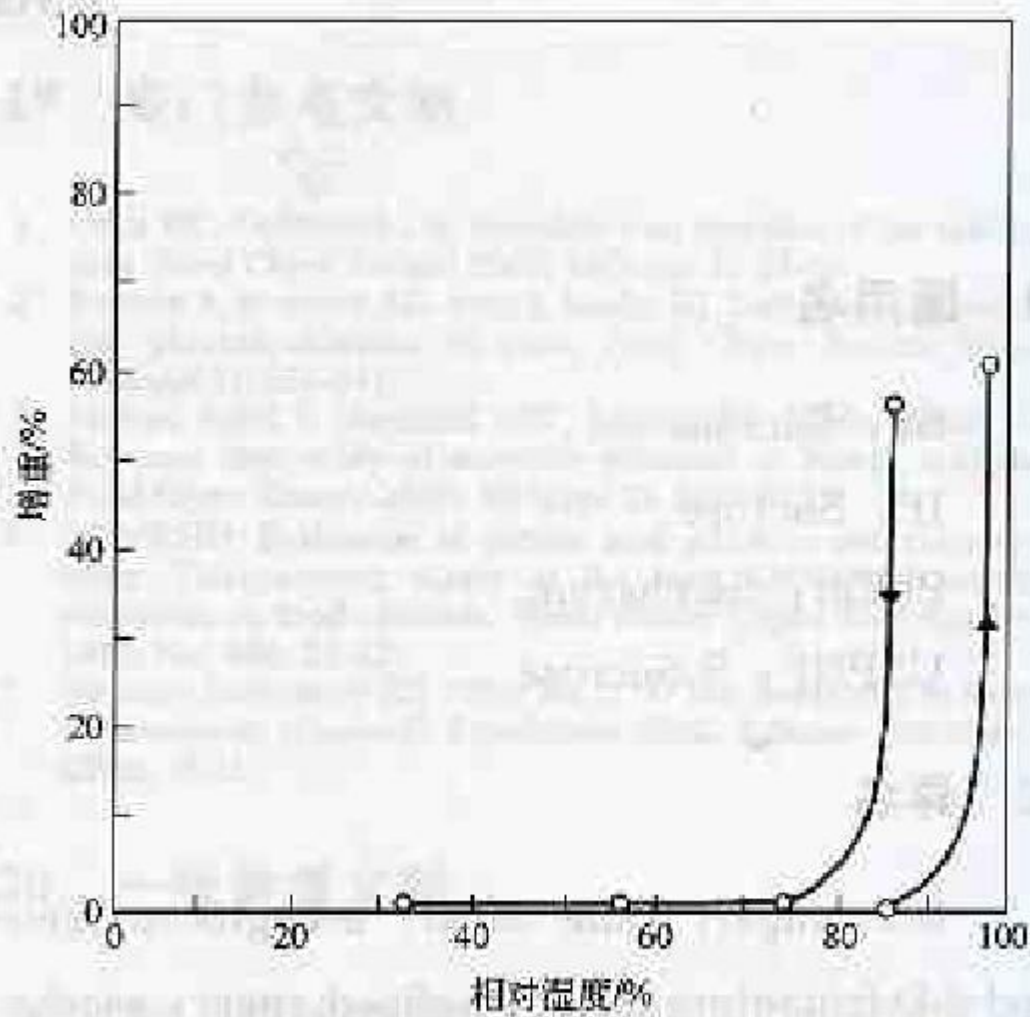


图1 蔗糖粉的吸水与脱水等温线

稀释剂

3.糊精 (dextrin)

- ◆ 淀粉水解的中间产物，在热水中易溶，不溶于乙醇。
- ◆ 粘结性较强，易造成片剂的麻点和水印。
- ◆ 糊精用量要少，并与糖粉合用为宜。
- ◆ 影响崩解度和主药含测。

稀释剂

4.乳糖 (lactose)

- ◆ 由等分子葡萄糖及半乳糖组成。白色结晶粉末，略带甜味，易溶于水，微溶于乙醇。
- ◆ 化学性质稳定，无吸湿性，适用于具有引湿性的药物。
- ◆ 可压性好
- ◆ 乳糖是一种优良稀释剂，制成的片剂光洁明亮美观，对主药含量测定无影响。
- ◆ 非结晶性乳糖可供粉末直接压片。

运用

1958年喷雾制备的乳糖后，作为直接压片的标准辅料使用。

常用于含药量较少的药片的直接压片工艺。

分类

无水 α -乳糖（粉末乳糖）

α -乳糖-水合物（结晶乳糖）

β -乳糖

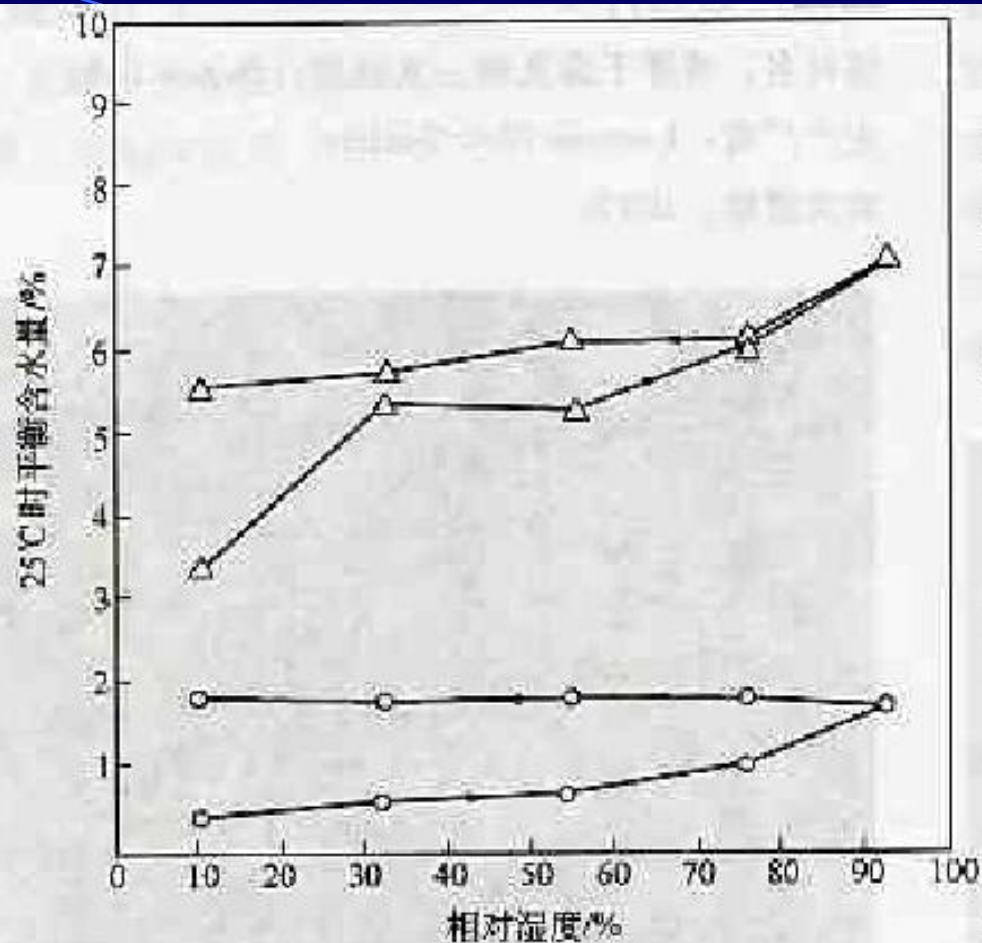


图 2 不同级别乳糖的吸水-脱水等温线

○—无水乳糖, *Anhydrous Impalpable* (批号 7N4868);

△—乳糖, *Spray Process # 315* (批号 RH914)

稀释剂

5.可压性淀粉

- ◆ 可压性淀粉亦称预胶化淀粉(pregelatinized starch)，又称 α -淀粉，是新型的药用辅料。
- ◆ 本品具有良好的流动性、可压性、自身润滑性和干粘性，并有较好的崩解作用。
- ◆ 本品作为多功能辅料，常用于粉末直接压片。

表 I 预胶化淀粉的用途

用途	浓度/%
硬胶囊稀释剂	5~75
直接压片的黏合剂	5~20
湿法制粒的黏合剂	5~10
片剂崩解剂	5~10

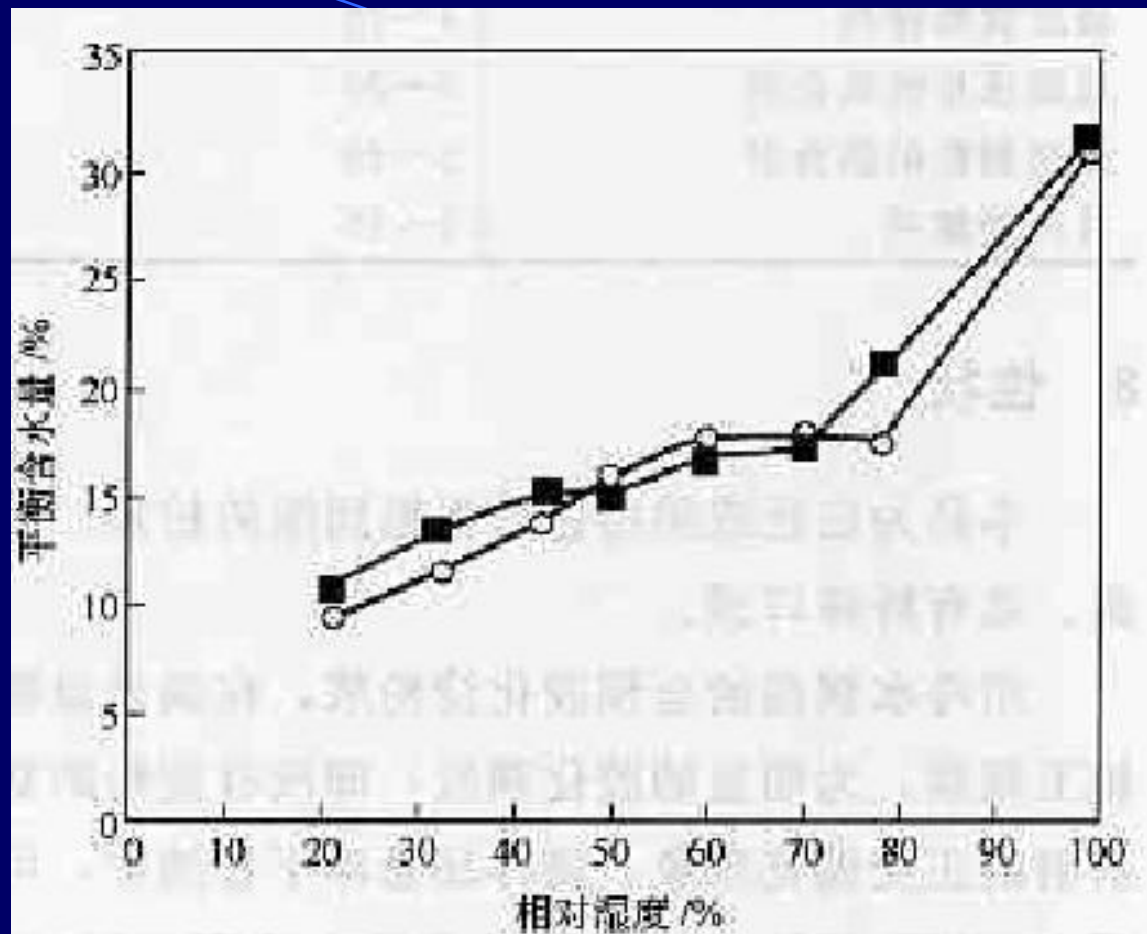


图1 预胶化淀粉吸水及脱水等温

○—吸水；■—脱水

6.微晶纤维素

(microcrystalline cellulose, MCC)

- ◆ 微晶纤维素是由纤维素部分水解而制得的结晶性粉末，具有较强的结合力与良好的可压性，亦有“干粘合剂”之称，可用于粉末直接压片。
- ◆ 片剂中含有20%以上的微晶纤维素时，崩解性较好。
- ◆ 国外产品的商品名为Avicel。并根据粒径约不同有若干规格。

7.无机盐类

- 主要是一些无机钙盐，如硫酸钙、磷酸氢钙及药用碳酸钙（由沉降法制得，又称为沉降碳酸钙）等。其中硫酸钙较为常用，其性质稳定，无嗅无味，微溶于水，与多种药物均可配伍，制成的片剂外观光洁，硬度、崩解均好，对药物也无吸附作用。
- 在片剂辅料中常使用二水硫酸钙。但应注意硫酸钙对某些主药（四环素类药物）的吸收有干扰，此时不宜使用。

8.糖醇类

- 甘露醇、山梨醇呈颗粒或粉末状，在口中溶解时吸热，因而有凉爽感，同时兼具一定的甜味，在口中无砂砾感，
- 因此较适于制备咀嚼片，但价格稍贵，常与蔗糖配合使用。

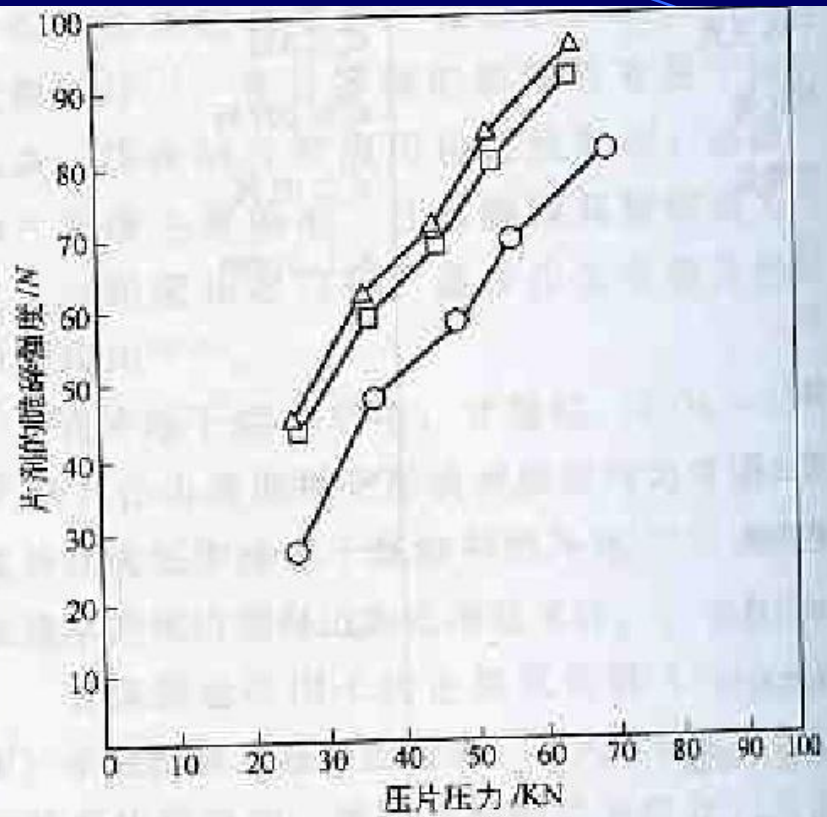


图1 甘露醇颗粒 (Pearlitol, Roquette Frères) 的可压性

○—Pearlitol 300DC; □—Pearlitol 400DC;
 △—Pearlitol 500DC
 片剂直径: 20mm

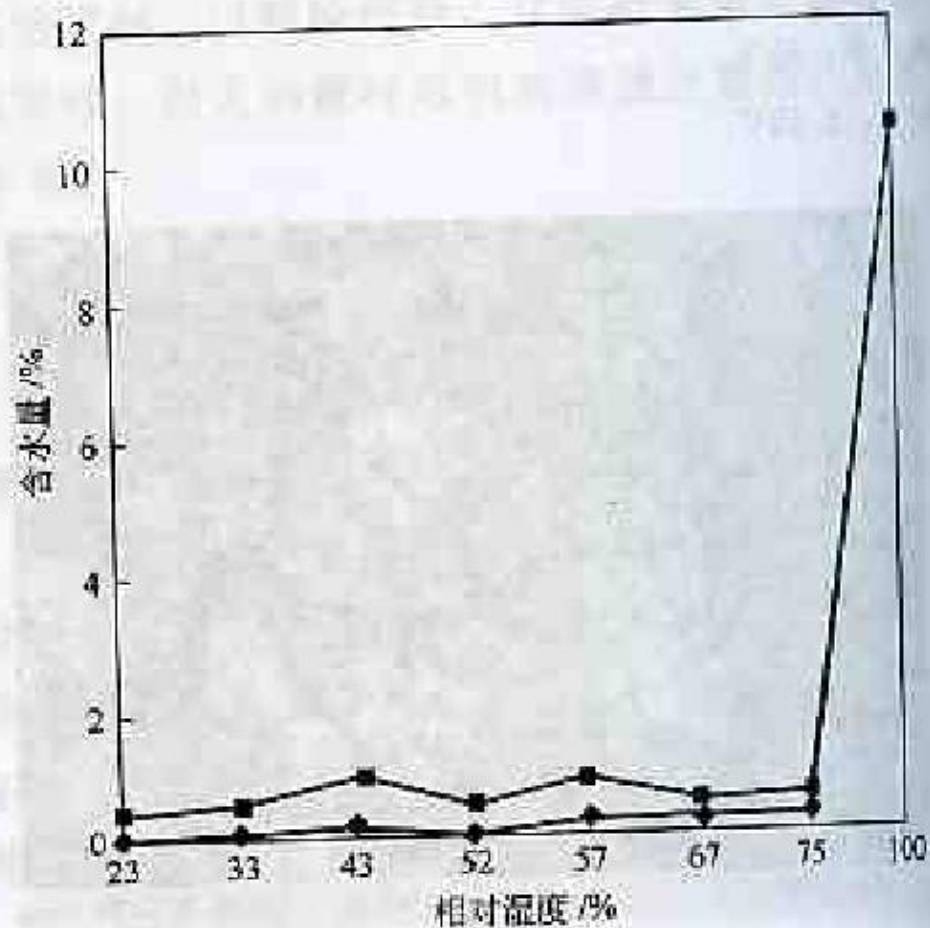


图2 甘露醇吸水—脱水曲线

●—吸附平衡含水量; ■—解吸平衡含水量

(二) 润湿剂与粘合剂

- ◆ **润湿剂 (moistening agent)**系指本身无粘性，但能诱发待制粒物料的粘性，从而达到制粒、压片的目的。
- ◆ **粘合剂 (adhesives)**系指使无粘性或粘性不足的物料给予粘性，从而使物料聚结成粒的辅料。
- ◆ 选用湿润剂和粘合剂一定要合适，粘度要适当，不但能使药物制成颗粒，压成片剂；还要使片剂外观光滑、崩解度合格才行。

润湿剂

(1)蒸馏水 (distilled water)

- 1) 水系指蒸馏水或去离子水等纯水。
- 2) 水是片剂制备中最常用的湿润剂，是无色、无嗅、无味的液体。
- 3) 水本身无粘性，适用于遇水便能诱发出粘性的制粒物料。

润湿剂

(2)乙醇(ethanol)

- 可用于遇水易分解的药物，也可用于遇水粘性太大的药物。随着乙醇浓度的增大，湿润后所产生的粘性降低，因此，醇的浓度要视原辅料的性质而定，一般为30%-70%。
- 中药浸膏片常用乙醇做湿润剂，但应注意迅速操作，以免乙醇挥发而产生强粘性团块。

粘合剂

1. 淀粉浆

- 淀粉浆是片剂中最常用的粘合剂，常用8%~15%的浓度，并以10%淀粉浆最为常用；淀粉浆的制法主要有煮浆和冲浆两种方法，都是利用了淀粉能够糊化的性质。
- 冲浆是将淀粉混悬于少量（1~1.5倍）水中，然后根据浓度要求冲入一定量的沸水，不断搅拌糊化而成；
- 煮浆是将淀粉混悬于全部量的水中，在夹层容器中加热并不断搅拌（不宜用直火加热，以免焦化），直至糊化。

粘合剂

2. 纤维素衍生物

(1) 甲基纤维素 (Methylcellulose, MC)

- ◆ 甲基纤维素系纤维素的甲基醚化物，具有良好的水溶性，应用于水溶性或水不溶性物料的制粒中，颗粒压缩成形性好、且不随时间变硬，常用浓度为2% ~10%。

粘合剂

2. 纤维素衍生物

(2) 羟丙基纤维素

(hydroxypropylcellulose, HPC)

- ◆ 羟丙基纤维素系纤维素的羟丙基醚化物，易溶于冷水，可做湿法制粒、粉末直接压片的粘合剂。

粘合剂

2. 纤维素衍生物

(3) 羟丙甲纤维素

(hydroxypropylmethyl cellulose, HPMC)

- ◆ 羟丙基甲基纤维素系纤维素的羟丙甲基醚化物，易溶于冷水，不溶于热水，常用浓度为 2% ~10%。

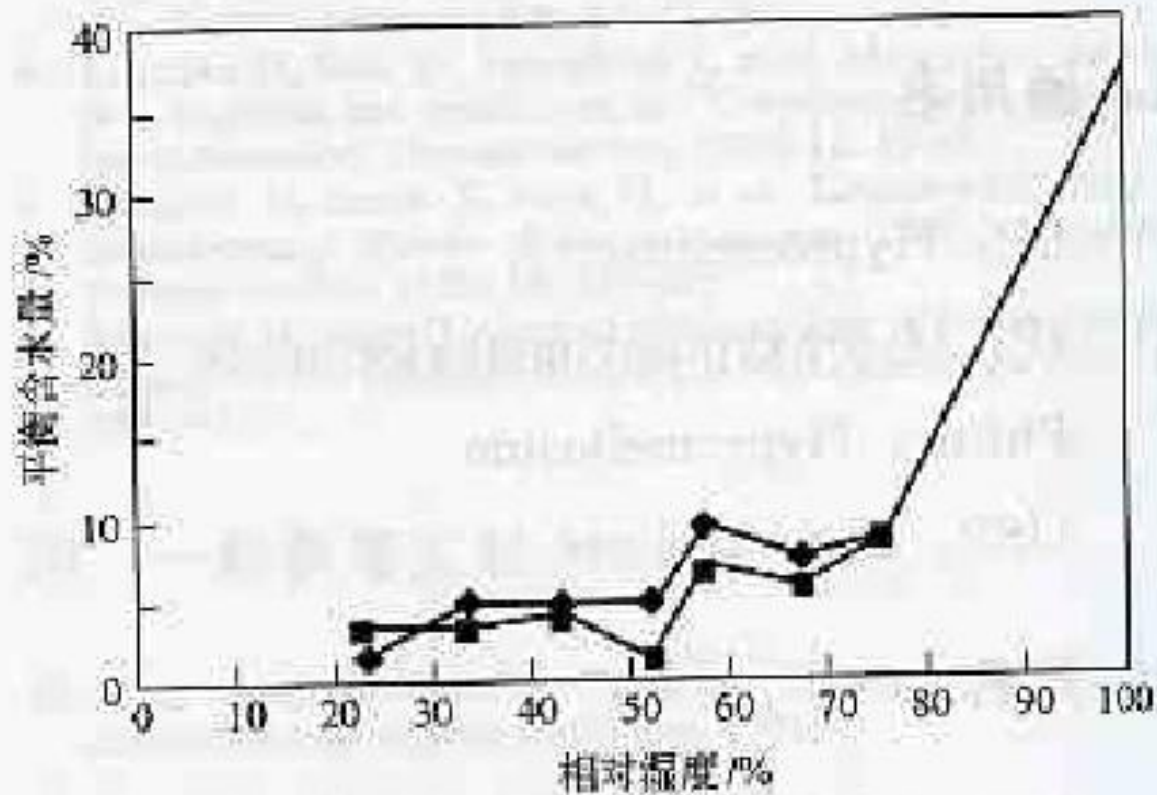


图 1 羟丙甲纤维素吸附-解吸附等温线

◆—吸附作用；■—解吸附作用

粘合剂

2. 纤维素衍生物

(4) 羧甲基纤维素钠 (CMC-Na)

- ◆ 本品为纤维素的半合成成品，为白色粉末，易溶于水，不溶于乙醇，粘性很强，是一种新型粘合剂，常用浓度为1%~2%。
- ◆ 与主药混合均匀后，便可干法直接压片，如**维生素C片**，即是用此种办法制成。

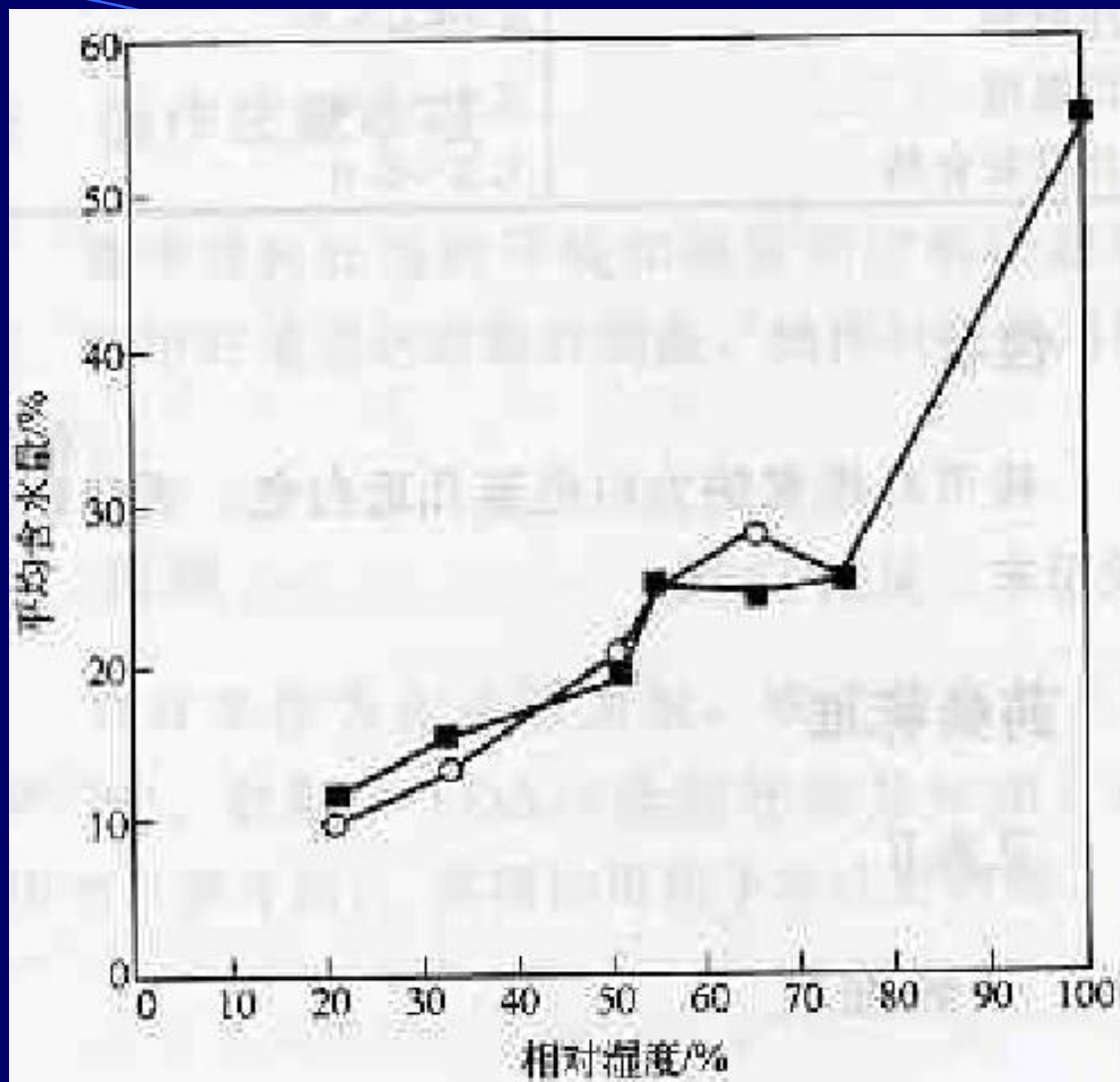


图1 羧甲基纤维素钠的吸附与解吸附的等温线

○—吸附；■—解吸附

粘合剂

2. 纤维素衍生物

(5) 乙基纤维素

(ethylcellulose, EC)

- ◆ 系纤维素的乙基醚化物，不溶于水，可溶于乙醇，可用于对水敏感性药物的粘合剂。
- ◆ 常用浓度为 1% ~ 3%。

粘合剂

3. 聚维酮

(polyvinylpyrrolidone, PVP)

- ◆ 本品为黄色高分子聚集体，化学性质稳定，既溶于水，又溶于乙醇。可用于水溶性或水不溶性物料以及对水敏感性药物的制粒，还可用作直接压片的干粘合剂。
- ◆ 常用于泡腾片及咀嚼片的制粒中。最大缺点是吸湿性强。

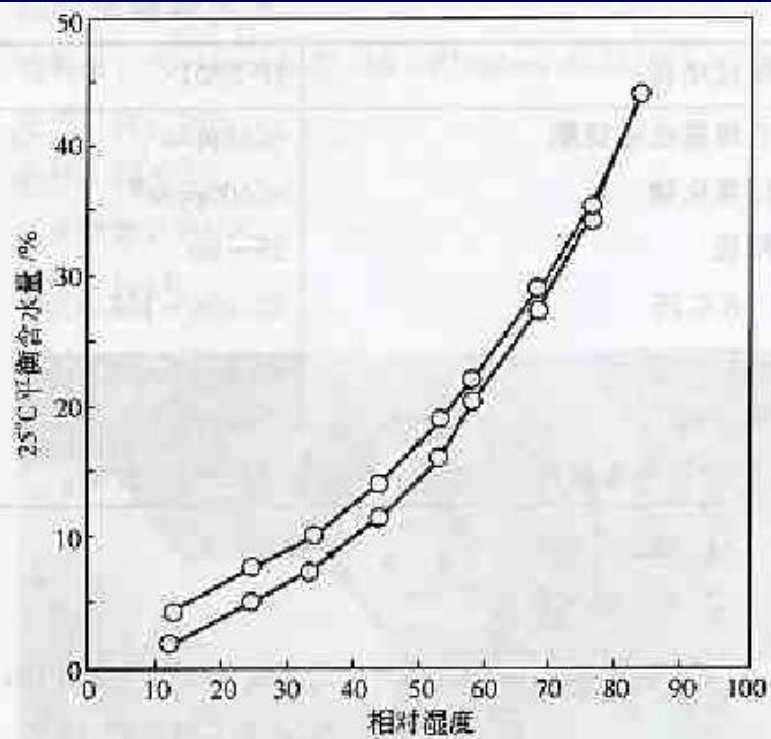


图 1 聚维酮 K-15 吸附-解吸附等温线

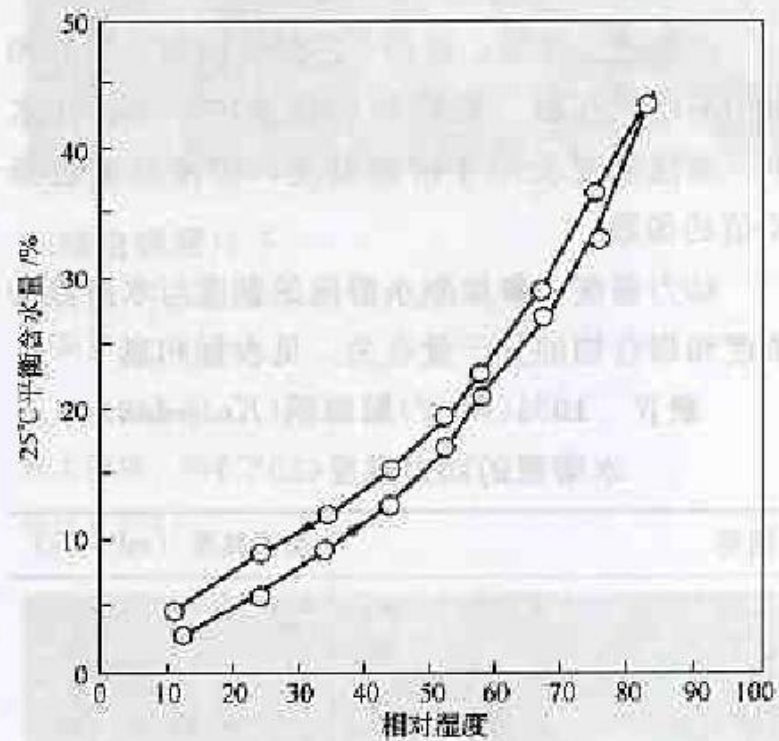


图 2 聚维酮 K-29/32 吸附-解吸附等温线

粘合剂

4.明胶 (gelatin)

- 溶于水形成胶浆，其粘度较大，制粒时明胶溶液应保持较高温度，以防止胶凝，缺点是制粒物随放置时间变硬。
- 适用于松散且不易制粒的药物以及在水中不需崩解或延长作用时间的口含片等。

粘合剂

5. 聚乙二醇

(polyethylene glycol, PEG)

- ◆ 根据分子量不同有多种规格，其中 PEG4000，PEG6000常用于粘合剂。PEG溶于水 and 乙醇中，制得的颗粒压缩成形性好，片剂不变硬。
- ◆ 适用于水溶性与水不溶性物料的制粒。

粘合剂

6. 其他粘合剂

- ◆ 聚乙烯醇(PVA, 常用浓度为5%~20%)、蔗糖(常用浓度为50~70%)、液体葡萄糖、丙烯酸树脂、玉米朊、桃胶、麦芽糖醇、泊洛沙姆、海藻酸钠、单月桂酸酯等。

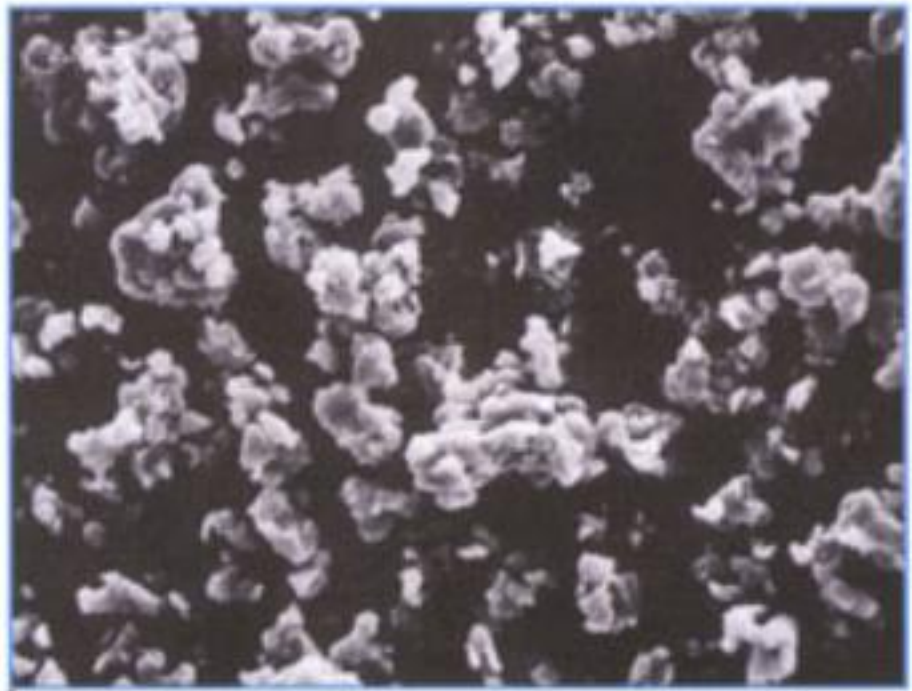
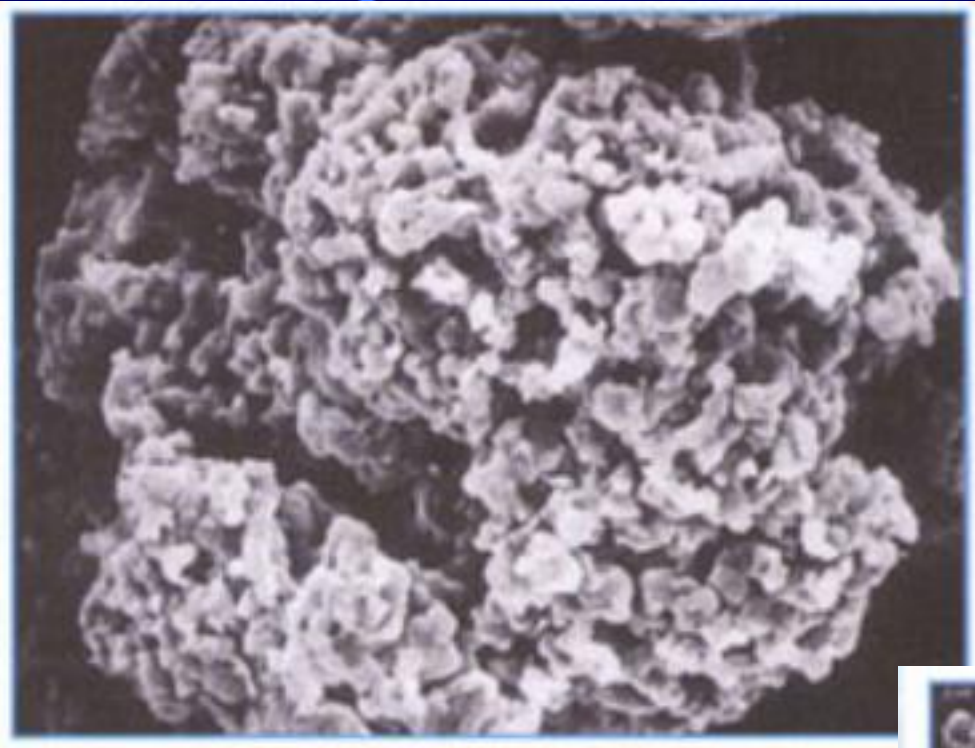
制粒时主要根据物料的性质以及实践经验选择适宜的粘合剂、浓度及其用量等。

(三) 崩解剂 (disintegrants)

- 崩解剂是使片剂在胃肠液中迅速裂碎成细小颗粒的辅料。除了缓（控）释片以及某些特殊用途的片剂（如口含片、咀嚼片、舌下片、植入片）以外，一般的片剂中都应加入崩解剂。
- 崩解时限为检查片剂质量的主要内容，快速崩解对于难溶性药物的片剂更具实际意义。

崩解剂的作用是消除因粘合剂或高压产生的结合力，使药物易于吸收，并达到有效的生物利用度。

崩解前后照片



崩解剂的作用机理

- 毛细管作用
- 膨胀作用
- 润湿热
- 产气作用

崩解剂

1. 干淀粉

- 干淀粉是一种最为经典的崩解剂，在100~105℃下干燥1h，含水量在8%以下。吸水性较强且有一定的膨胀性（186%），较适用于水不溶性或微溶性药物的片剂，
- 但对易溶性药物的崩解作用较差，这是因为易溶性药物遇水溶解产生浓度差，使片剂外面的水不易通过溶液层面透入到片剂的内部，阻碍了片剂内部淀粉的吸水膨胀。

崩解剂

2. 羧甲基淀粉钠

(carboxymethyl starch sodium, CMS-Na)

- 是一种白色无定形的粉末，吸水膨胀作用非常显著，
- 吸水后可膨胀至原体积的**300倍**（有时出现轻微的胶粘作用），
- 是一种性能优良的崩解剂，价格亦较低，其用量一般为1%~6%（国外产品的商品名为“Primojel”）。

崩解剂

3. 低取代羟丙基纤维素 (L - HPC)

- 低取代羟丙基纤维素这是国内近年来应用较多的一种崩解剂。
- 由于具有很大的表面积和孔隙度，所以它有很好的吸水速度和吸水量，其吸水膨胀率在500% ~ 700% (取代基占10% ~ 15%时)。
- 崩解后的颗粒也较细小，故而很利于药物的溶出。
- 一般在处方中的使用浓度为5% ~ 25%。

崩解剂

4. 交联羧甲基纤维素钠

(croscarmellose sodium, CCNa)

- 交联羧甲基纤维素钠是交联化的纤维素羧甲基醚（大约有70%的羧基为钠盐型），由于交联键的存在，故不溶于水，但能吸收4~8倍于本身重量的水而膨胀，所以具有较好的崩解作用；
- 当与羧甲基淀粉钠合用时，崩解效果更好，但与干淀粉合用时崩解作用会降低。

崩解剂

5. 交联聚维酮

(cross – linked polyvinyl pyrrolidone, 亦称交联PVPP)

- 交联聚乙烯吡咯烷酮是流动性良好的白色粉末；
- 在水、有机溶媒及强酸强碱溶液中均不溶解，但在水中迅速溶胀但不会出现高粘度的凝胶层,因而其崩解性能十分优越。
- 已为英美等国药典所收载，国产品现已研制成功。

崩解剂

6. 泡腾崩解剂

(effervescent disintegrants)

- 泡腾崩解剂是专用于泡腾片的特殊崩解剂。
- 常用：枸橼酸、酒石酸、碳酸钠、碳酸氢钠等。最常用的是由碳酸氢钠与枸橼酸组成的混合物。
- 遇水时，上述两种物质连续不断地产生二氧化碳气体，使片剂在几分钟之内迅速崩解。
- 含有这种崩解剂的片剂，应妥善包装，避免受潮造成崩解剂失效。

崩解剂的加入方法:

(1) 外加法

外加法是将崩解剂加入于压片之前的干颗粒中, 片剂的崩解将发生在颗粒

(2) 内加法

内加法是将崩解剂加入于制粒过程中, 片剂的崩解将发生在粉体粒子之间

(3) 内、外加法

内外加法是内加一部分, 外加一部分, 可使片剂的崩解既发生在颗粒内部又发生在颗粒之间, 从而达到良好的崩解效果。通常内加崩解剂占崩解剂总量的50~70%, 外加的占25%~50%。

(四) 润滑剂 (lubricants)

- 在药剂学中，**润滑剂**是指能减少颗粒间摩擦力的物质，是助流剂、抗粘剂和润滑剂的总称，其中：
 - ① **助流剂** (Glidant) 是降低颗粒间摩擦力的物质，从而改善粉末的流动性。
 - ② **抗粘剂** (Antiadherent) 是防止物料粘着于冲头表面的物质。
 - ③ **(狭义) 润滑剂** 是降低颗粒间摩擦力的物质，这通常是指硬脂酸锌等。因此，一种理想的润滑剂应该兼具上述助流、抗粘和润滑三种作用。

减少重量差异

保证压片操作的顺利进行以及片剂表面光洁。

保证压片时应力分布均匀，防止裂片等。

润滑剂的作用机制

- (1) 改善粒子表面的静电分布;
- (2) 改善粒子表面的粗糙度;
- (3) 气体的选择性吸附;
- (4) 减弱粒子间的范德华力;
- (5) 附着于粒子表面减少摩擦力等。

润滑剂

I. 硬脂酸镁

- 硬脂酸镁为疏水性润滑剂，易与颗粒混匀，压片后片面光滑美观，应用最广。
- 用量一般为**0.25% ~ 5%**，用量过大时，由于其**疏水性**，会造成片剂的崩解（或溶出）迟缓。
- 镁离子影响某些药物的稳定性。本品不宜用于乙酸水杨酸、某些抗生素药物及多数有机碱盐类药物的片剂。

润滑剂

2. 微粉硅胶

- 微粉硅胶 (Aerosil) 为优良的片剂助流剂，可用作粉末直接压片的助流剂。
- 其性状为轻质白色无水粉末，无臭无味，比表面积大，常用量为**0.1% ~ 0.3%**，
- 但因其价格较贵，在国内的应用尚不够广泛。

3. 滑石粉

- 滑石粉 (talc) 主要作为助流剂使用，它可将颗粒表面的凹陷处填满补平，减低颗粒表面的粗糙性，从而达到降低颗粒间的摩擦力、改善颗粒流动的目的。
- 但应注意：由于压片过程中的机械震动，会使之与颗粒相分离。
- 常用量一般为0.1% ~ 3%，最多不要超过5%。

润滑剂

4. 氢化植物油

油

- 本品以喷雾干燥法制得，是一种润滑性能良好的润滑剂。
- 应用时，将其溶于轻质液体石蜡或己烷中，然后将此溶液喷干颗粒上，以利于均匀分布（若以己烷为溶剂，可在喷雾后采用减压的方法除去己烷）。

润滑剂

5. 聚乙二醇类

- 主要使用聚乙二醇4000和6000（皆可溶于水），具有良好的润滑效果。制得的片剂崩解溶出不受影响且得到澄明的溶液。

润滑剂

6. 月桂醇硫酸钠（镁）

- 水溶性表面活性剂，具有良好的润滑效果，不仅能增强片剂的强度，而且促进片剂的崩解和药物的溶出。

三、片剂的制备方法 with 分类

- ◆ 压片过程的三大要素：

流动性、压缩成形性和润滑性。

- ① 流动性好：使流动、充填等粉体操作顺利进行，可减少片重差异；
- ② 压缩成形性好：不出现裂片、松片等不良现象；
- ③ 润滑性好：片剂不粘冲，可得到完整、光洁的片剂。

片剂的制备方法

- 按制备工艺分类:

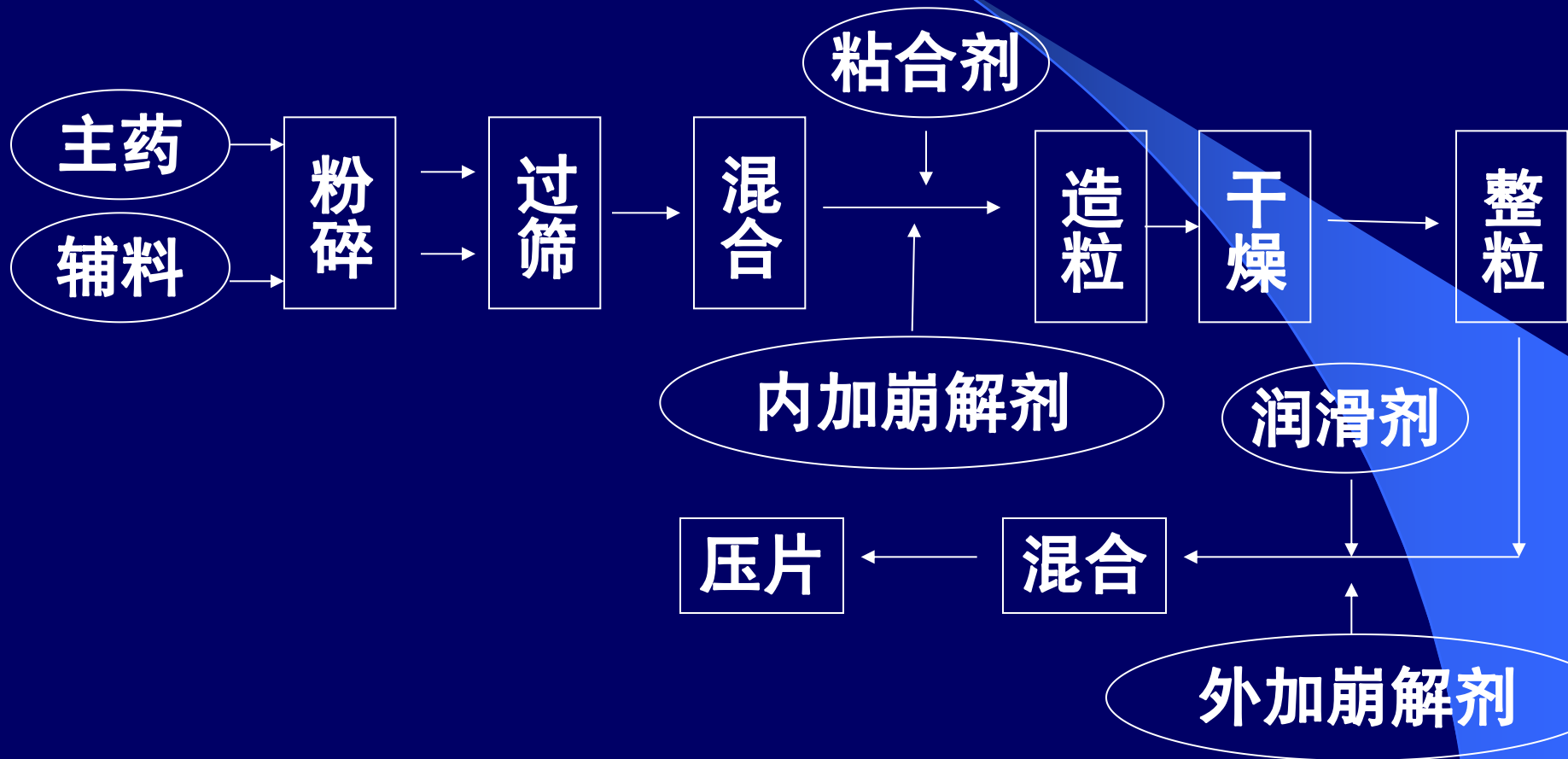
制粒压片法 { 湿法制粒压片法
干法制粒压片法

直接压片法 { 直接粉末（结晶）压片法
半干式颗粒（空白颗粒）压片法

(一) 湿法制粒

- 湿法制粒 (wet granulation)是将药物和辅料的粉末混合均匀后加入液体粘合剂制备颗粒的方法。
- 优点：外观美观、流动性好、耐磨性较强、压缩成形性好等特点。
- 应用最为广泛的压片方法。

湿法制粒工艺流程图：



(二) 干法制粒压片法

- 干法制粒是将药物和辅料的粉末混合均匀、压缩成大片状或板状后，粉碎成所需大小颗粒的方法。
- 制备方法分为**压片法**和**滚压法**。
- 适用于热敏性物料、遇水易分解的药物。
- 优点：方法简单，省时省力。
- 使用时应注意由于高压引起的晶型转变及活性降低等问题。

(三) 直接粉末压片法

- 直接粉末压片法是不经过制粒过程直接把药物和辅料的混合物进行压片的方法。
- 优点：省时节能、工艺简便、工序少等。
- 弱点：粉末的流动性差、片重差异大，易造成裂片等。
- 适用于湿热不稳定的药物。
- 优良药用辅料使用，促进了粉末直接压片的大幅度发展。如微晶纤维素、可压性淀粉、喷雾干燥乳糖、磷酸氢钙二水合物、微分硅胶等。

(四) 半干式颗粒压片法

- 半干式颗粒压片法是将药物粉末和预先制好的辅料颗粒（空白颗粒）混合进行压片的方法。
- 适用于对湿热敏感不宜制粒、而且压缩成形性差的药物，也可用于含药较少物料。

四、压片

(一) 片重的计算

1、按主药含量计算片重

$$\text{片重} = \frac{\text{每片含主药量(标示量)}}{\text{颗粒中主药的百分含量(实测值)}}$$

2、按干颗粒总重计算片重

$$\text{片重} = \frac{\text{干颗粒重+压片前加入的辅料量}}{\text{预定的应压片数}}$$

- ◆ 有些中药成份复杂，没有准确的含量测定方法，这时选择该法计算片重。

(二) 压片机

1、压片机分类

- (1) 常用压片机按其结构分为**单冲压片机**和**旋转压片机**；
- (2) 按压制片形分**圆形片压片机**和**异形片压片机**；
- (3) 按压缩次数分**一次压制压片机**和**二压制压片机**；
- (4) 按片层分为**双层压片机**和**有芯压片机**等。



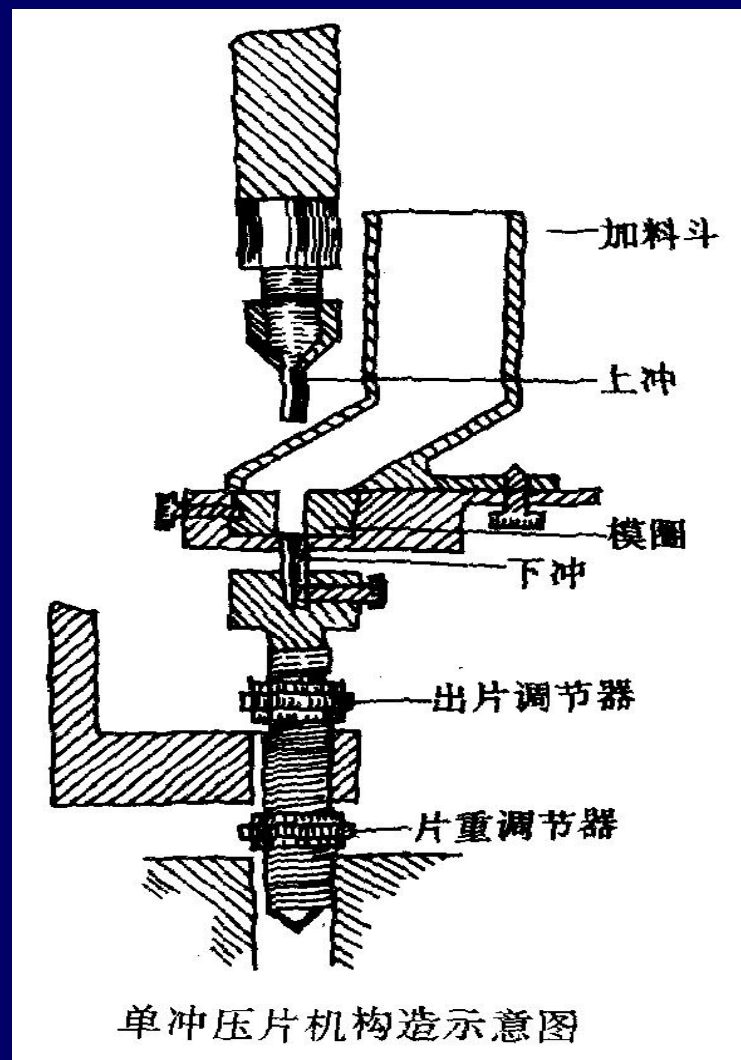
(二) 压片机

2、压片设备

(1) 压片机

◆ 主要结构:

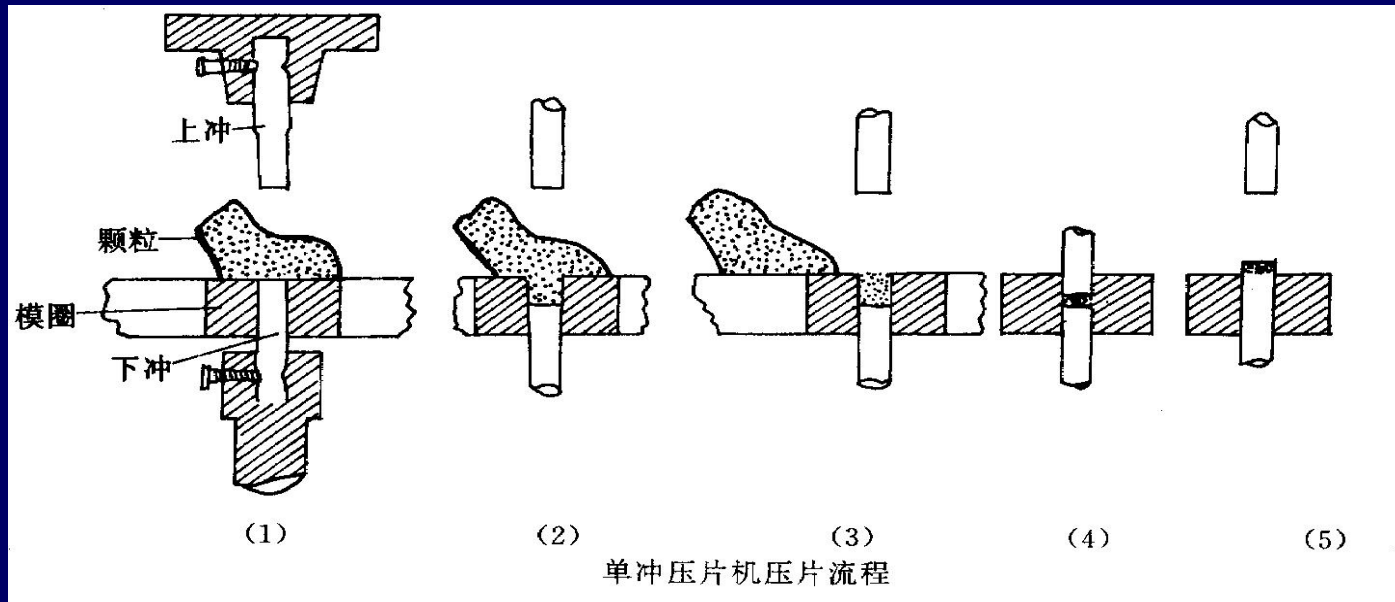
- ① 加料器—加料斗、饲料器;
- ② 压缩部件—上、下冲和模圈;
- ③ 各种调节器—压力调节器、片重调节器、推片调节器。



单冲压片机

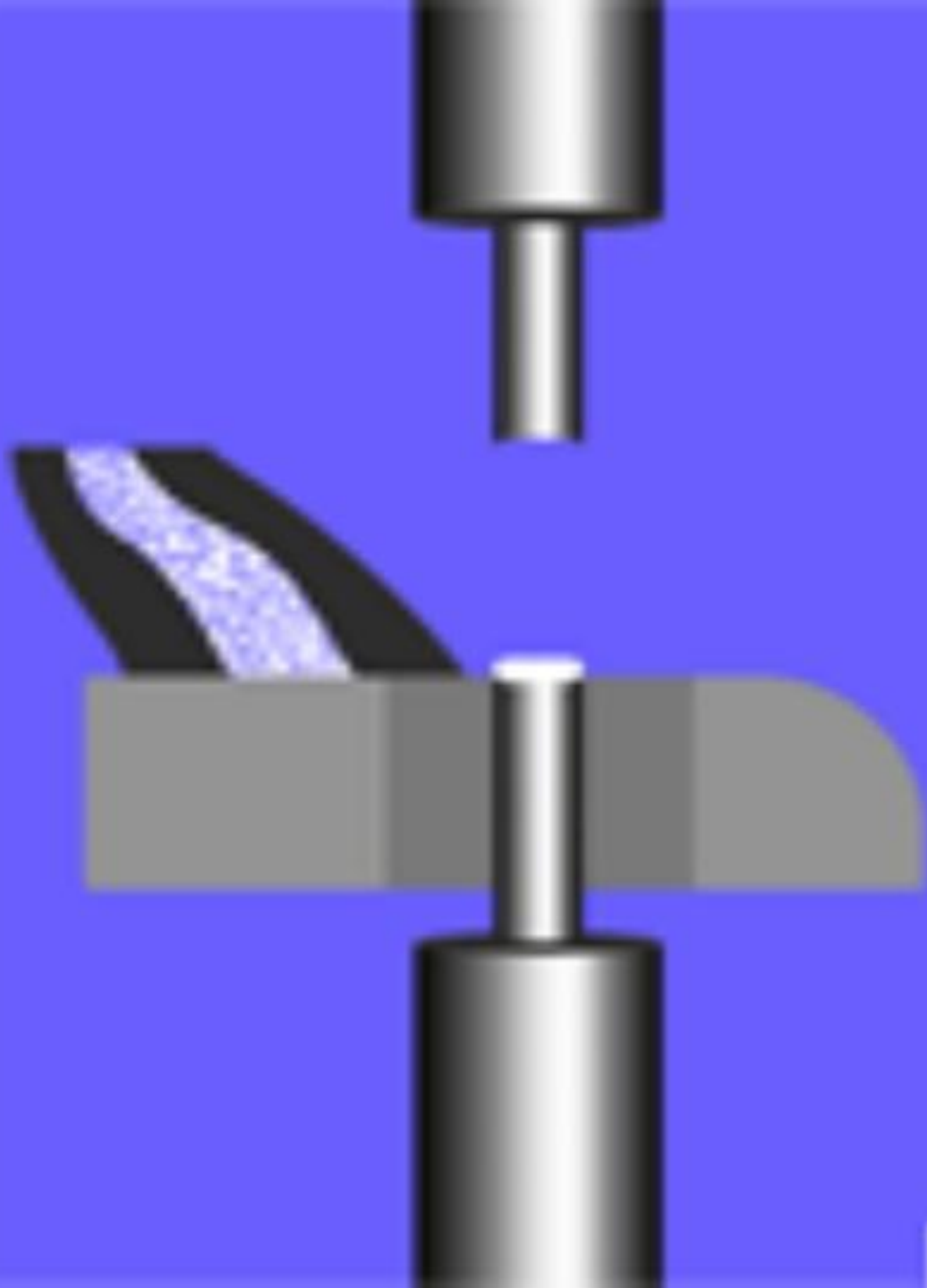
- ◆ 压力调节器连在上冲杆上，用以调节上冲下降的深度，下降越深，上、下冲间距越近，压力越大，反之则小。
- ◆ 片重调节器连在下冲杆上，用以调节下冲下降的深度，下降越深，从而调节模孔容积而控制片重。
- ◆ 推片调节器连在下冲，用以调节下冲推片时抬起的高度，使恰好与模圈的上缘相平，由饲料器推开。

单冲压片机



- ◆ 单冲压片机的产量约80~100片/分，最大压片直径12mm，最大填充深度11mm，最大压片厚度6mm，最大压力15kN。
- ◆ 多用于实验室科研产品试制，少量制备。

单冲压片机的 压片过程

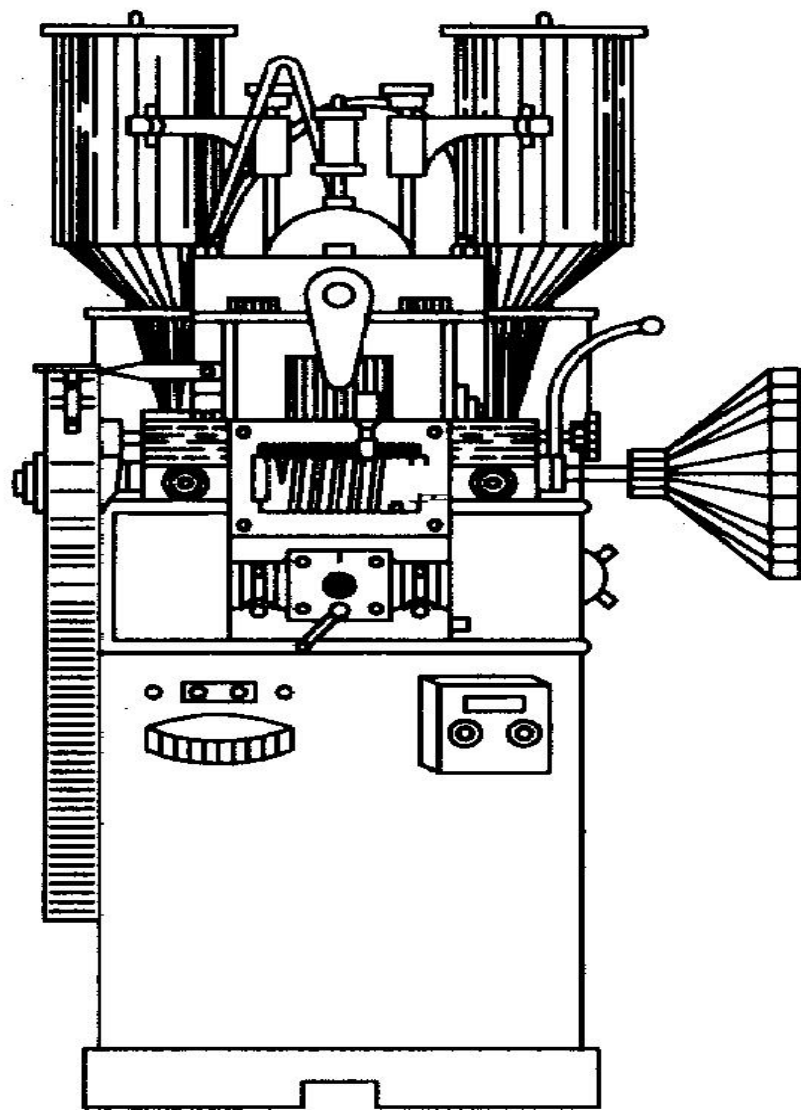


单冲压片机

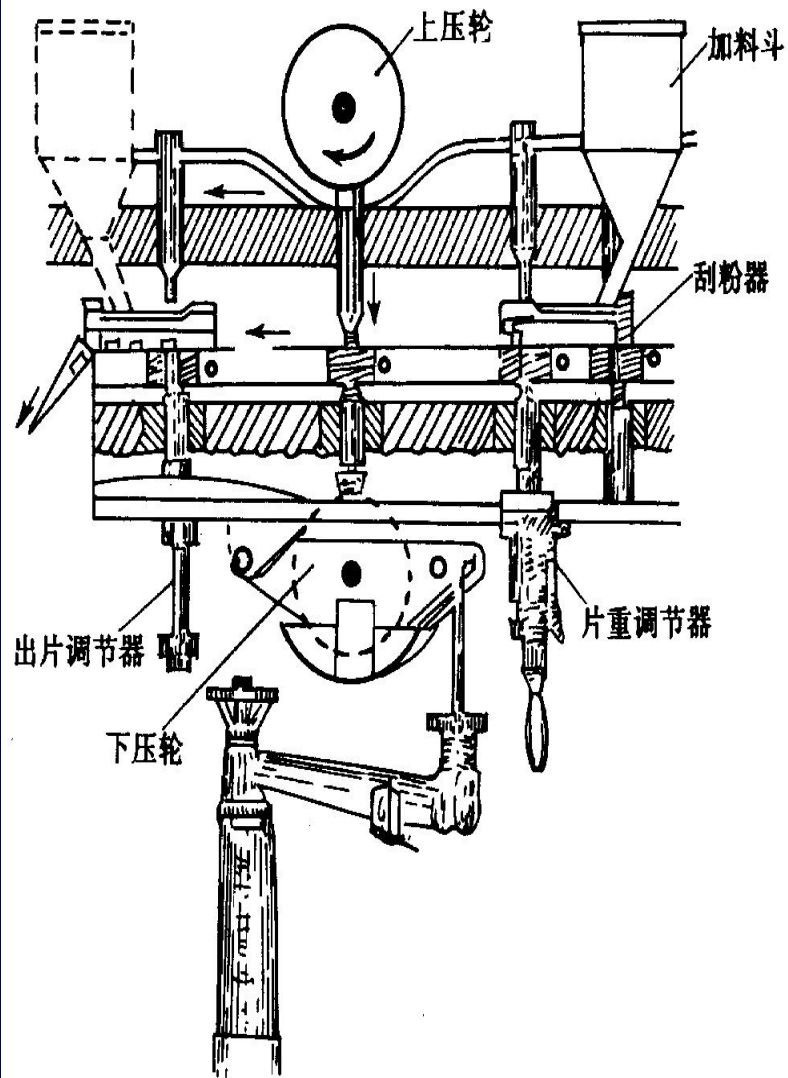


2. 旋转压片机

- ◆ 主要工作部分有：机台、压轮、片重调节器、压力调节器、加料斗、饲料器、吸尘器、保护装置等。
- ◆ 机台分三层，上层装有若干上冲，在中层对应的位置上装着模圈，在下层对应的位置上装着下冲。
- ◆ 压片过程：填充→压片→推片。



旋转式压片机



旋转式压片机过程示意图

2. 旋转压片机

- ◆ 旋转压片机按冲数分有16冲、19冲、27冲、33冲、55冲、75冲等。
- ◆ 按流程分单流程和双流程两种。
- ◆ **单流程**仅有一套上、下压轮，旋转一周每模孔仅压出一个药片。
- ◆ **双流程**在两套压轮、饲料器、刮粉器、片重调节器、压力调节器等，均装于对称位置，中盘旋转一周每副冲压制两个药片。
- ◆ 旋转压片机的优点：①饲料方式合理，片重差异小；②由上、下冲同时加压，压力分布均匀；③生产效率高，如55冲生产能力可达50万片/小时。

旋转压片机

