

# 口服固体制剂车间生产工艺 及验证要点



# 目录

1

工艺验证概述

2

工艺流程概述

3

口服固体制剂简介

4

生产工艺及验证要点

# 定义及验证周期

- ❖ 工艺验证是证明一个生产工艺在规定的工艺参数下能持续有效地生产出符合预定的用途、符合药品注册批准或规定的要求和质量标准的产品。
- ❖ 口服制剂验证周期：2年

# 方案的起草、审核、批准



验证方案的起草审核确认记录、验证方案的讨论确认记录  
验证实施计划表、验证取样计划表

# 生产工艺布局

- ❖ 工艺布局遵循“三协调”原则，即：人流物流协调，工艺流程协调，洁净级别协调。
- ❖ 厂房设计中流通路径做到“顺流不逆”，人流物流分开。
- ❖ 生产 $\beta$ -内酰胺结构类（如头孢菌素类）必须使用专用设施(如独立的空气净化系统)和设备，并与其它药品生产区严格分开。
- ❖ 生产高活性、高毒性、高致敏性药品的空气净化系统的气体排放应经净化处理；
- ❖ 产尘操作间(如干燥物料或产品的取样、称量、混合、生产和包装操作间)应保持相对负压，应采取专门的措施避免交叉污染并便于清洁。

# 灭活

❖ 灭活：用物理或化学的方法使高活性药物丧失活性的过程。

## 废药

车间产生的废粉头、废塑料袋、铝包岗位产生的废铝箔和PVC等作焚烧处理。

## 废水

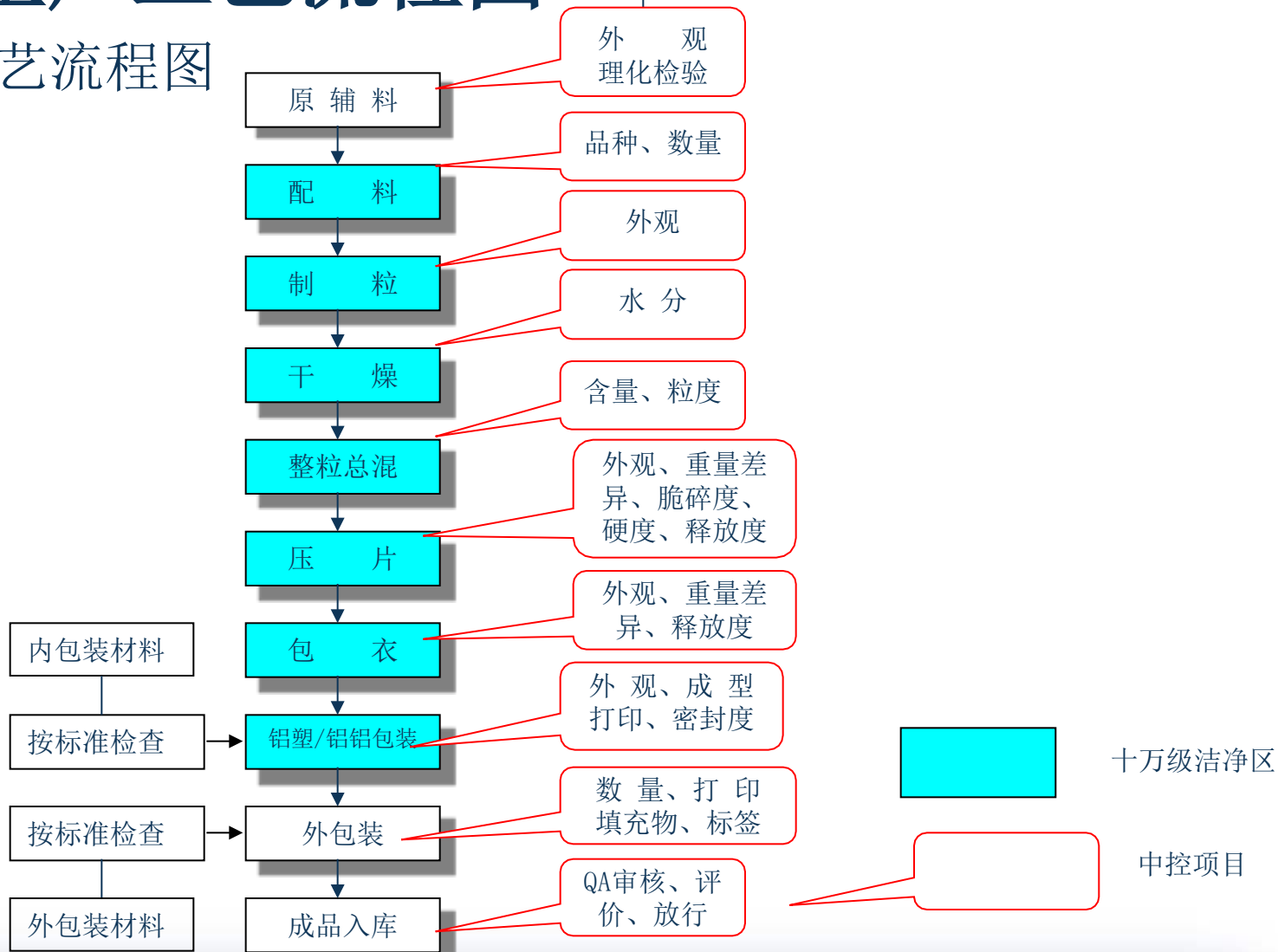
车间生产所产生的废水全部收集于一级废水池中，定期处理，处理的方法为：配制20%氢氧化钠溶液20L加入一级废水池中并搅拌均匀，静置24小时后加盐酸溶液调pH值至6-7，然后排放。

## 废气

回风经侧回风口通过回风管吸回循环，与新风混合后经初效、中效、高效过滤器三级过滤后由顶部送入洁净室。初、中效过滤器每季度或运行压差大于或等于初始压差两倍时应更换，高效过滤器出现泄漏时应及时更换，一般5年更换一次，更换后的初、中、高效过滤器作焚烧处理。排风系统排风箱中的高效过滤器每半年更换一次，除尘机组的捕尘袋每年更换一次，作焚烧处理。

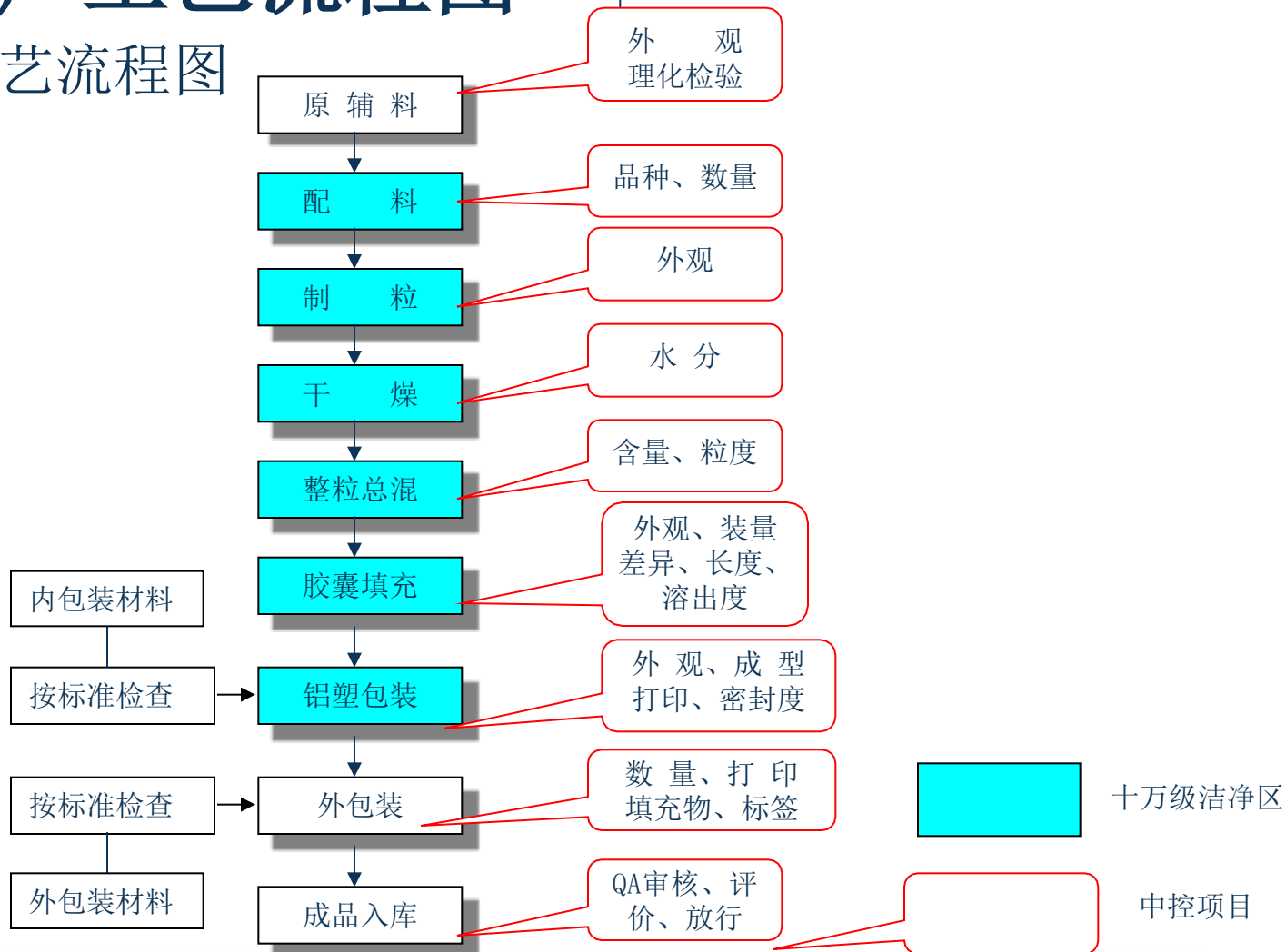
# 生产工艺流程图

## ❖ 片剂生产工艺流程图



# 生产工艺流程图

## ❖ 胶囊剂工艺流程图





# 片剂

## ❖ 分类

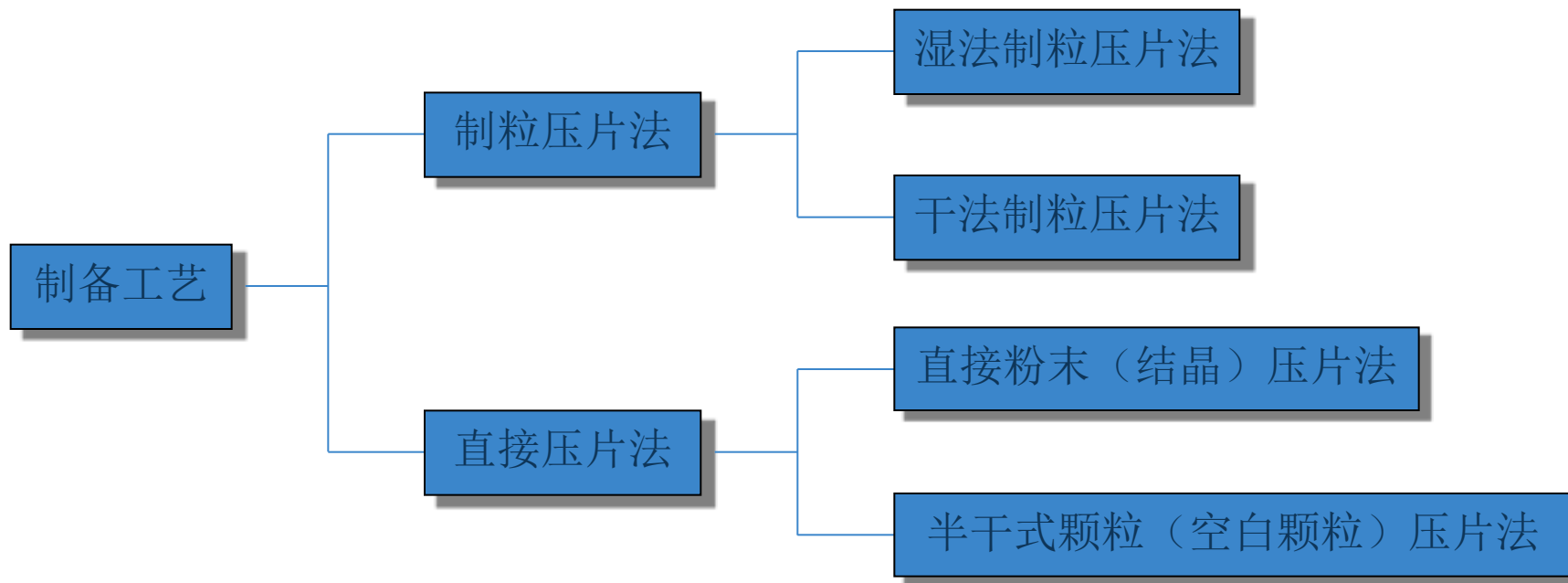


# 片剂

- ❖ 特点
- ❖ 优点：a. 剂量准确，含量均匀；b. 化学稳定性好；c. 携带、运输、服用方便；d. 自动化程度高，成本低；e. 可制成不同类型的片剂，满足不同临床医疗的需要。
- ❖ 缺点：a. 幼儿及昏迷病人不易服用；b. 压片时加入的辅料，有时影响药物的溶出和生物利用度；c. 如含有挥发性成分，久储含量有所下降。

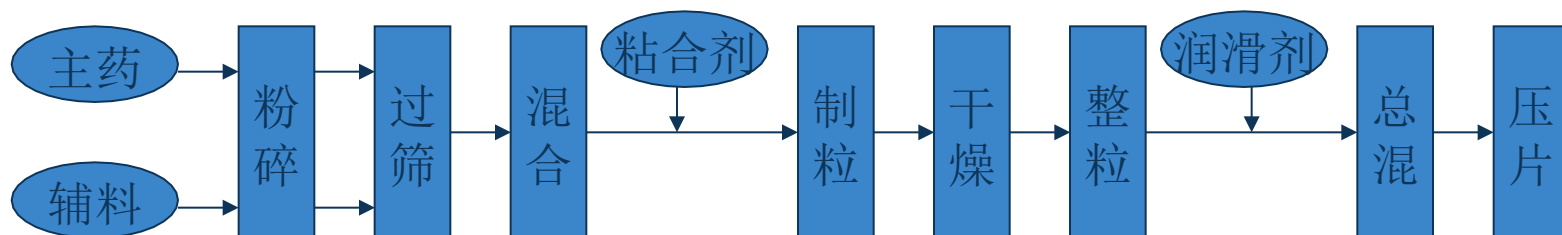
# 片剂

## ❖ 制备工艺



# 片剂

## ❖ 湿法制粒压片法



湿法制粒压片法优点： a .粉末中因加入了粘合剂而增进了粉末的粘合性和可压性，压片时仅需要较低的压力即可； b .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； c .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； d .可防止已混匀的物料在压片过程中分层； e .可选择适宜的润湿剂或粘合剂制粒，以增加药物的溶出度。

湿法制粒压片法缺点：对于热敏性、湿敏性、极易溶性等药物会使含量降解和有关物质升高。

# 胶囊剂

- ❖ 分类：硬胶囊剂、软胶囊剂
- ❖ 优点：a. 能掩盖药物的不良臭味和减小药物的刺激性；b. 与片剂、丸剂相比，制备时不需加粘合剂和压力，在胃肠液中分散快、吸收好、生物利用度高；c. 可提高药物的稳定性，对光和热不稳定的药物，可保护药物免受湿气和光线的作用；d. 液态药物的固体剂型化，含油量高的药物或液态药物可制成软胶囊剂；e. 可延缓药物的释放。f. 可使胶囊具有各种颜色和印字，便于识别。
- ❖ 缺点：以下情况不宜制成胶囊剂：a 药物的水溶液或乙醇溶液，能使胶囊壁溶解；b. 易溶性药物及刺激性药物在胃中溶解后局部浓度过高而刺激胃粘膜；c. 易风化药物可使胶囊壁变软；d. 吸湿性药物可使胶囊壁干燥而变脆。
- ❖ 空胶囊组成与规格：空胶囊主要成分为水溶性明胶，共有8种规格：000、00、0、1、2、3、4、5号，常用0-5号。
- ❖ 空胶囊的质量：全囊长度偏差在 $\pm 0.50\text{mm}$ 以内，含水量在12%-15%之间。

# 生产工艺及验证要点

- ❖ 粉碎过筛
- ❖ 目的：粉碎的主要目的在于减少粒径，增加比表面积，有利于提高难溶性药物的溶出度和生物利用度，有利于制剂中各成分的混合均匀。过筛的目的是为了获得较均匀的物料，对混合均匀度、颗粒的流动性、充填性、重量差异、片剂的硬度、裂片等具有明显的效果。
- ❖ 实际生产中部分物料需粉碎过筛，如十二烷基硫酸钠粉碎过60目振荡筛；部分物料需粉碎，如蔗糖120目筛粉碎；部分物料需过筛，如糊精过80目振荡筛，对吸湿性辅料在总混前需进行过筛处理。
- ❖ 设备：GFSJ—16型高效粉碎机  
XZS—500型漩涡振荡筛
- ❖ 粉碎过筛后主要检查粒度是否符合工艺标准要求，现工艺验证过程无此项内容。（设备验证体现）

# 生产工艺及验证要点

## ❖ 原辅料的确认

❖ 目的：确认原辅料及其配料过程能否达到工艺卫生标准要求，包括：

1. 外观检查：外观是否符合原辅料质量标准要求，有无黑点、纤维等异物；
2. 原辅料预处理情况：过筛目数、细度检查
3. 配料过程检查：品名、规格、数量、入库序号、质量检验情况

原辅料的确认验证项增加外观检查？

# 生产工艺及验证要点

- ❖ 粘合剂溶液的配制
- ❖ 粘合剂定义：指对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。
- ❖ 粘合剂的作用：将水不溶性药物进行制粒时，加入的粘合剂溶液作架桥，靠粘性使粉末聚结成粒，干燥时粘合剂中的溶剂蒸发，残留的粘合剂固结成为固体架桥。
- ❖ 粘合剂溶液的组成：粘合剂+润湿剂
- ❖ 常用的润湿剂有水和乙醇。
- ❖ 常用的粘合剂有羟丙甲纤维素、聚维酮等。
- ❖ 粘合剂溶液的配制主要检查配制的均匀性，考虑到粘合剂的特殊性，有的需要对润湿剂进行加热才能溶解，有的需要静置一段时间后才能充分溶解。



# 生产工艺及验证要点

- ❖ 粘合剂溶液的配制
- ❖ 验证要点：粘合剂的均匀性
- ❖ 取样频次：

批次数	1万片	2万片	6万片	10万片	20万以上
检测项目					
粘合剂均匀性	粘合剂配制结束后在上、中、下部取样				

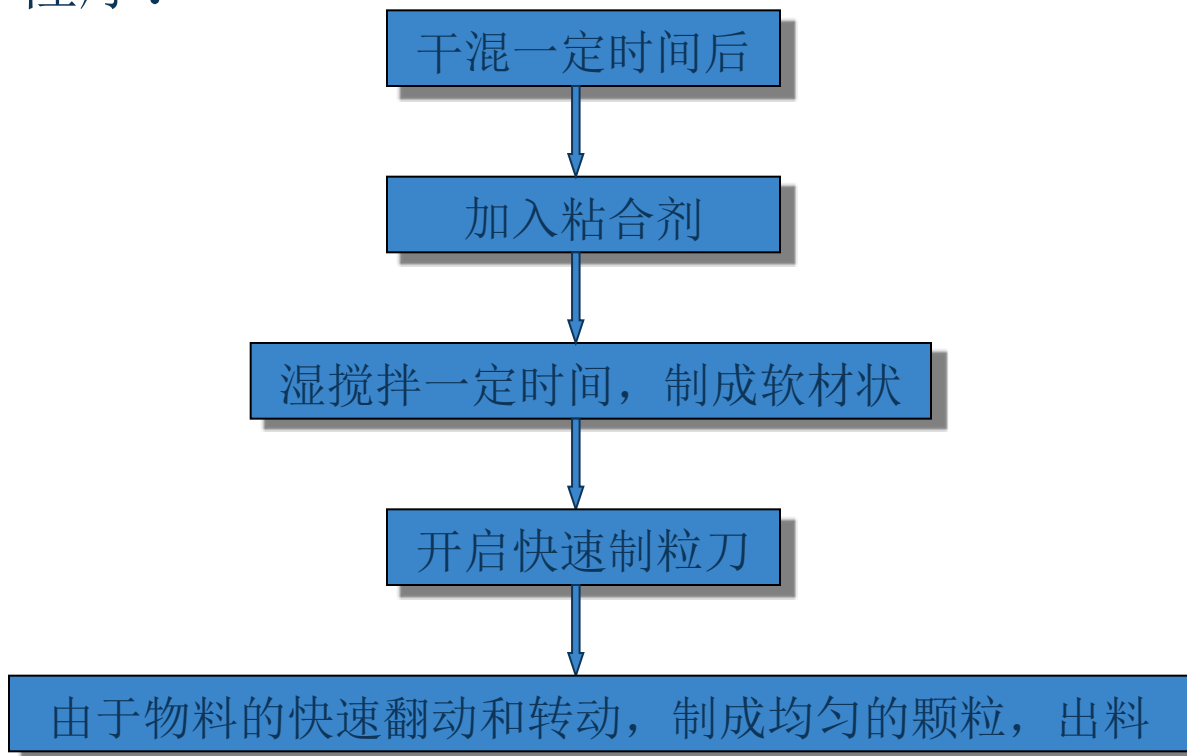
# 生产工艺及验证要点

- ❖ 干混
- ❖ 目的：使主药和辅料混合均匀，达到工艺生产要求。
- ❖ 物料加入顺序：采用等量递加法原则，按工艺规定时间混合，使物料充分混合均匀。
- ❖ 验证要点：含量
- ❖ 取样频次：

批次数	1万片	2万片	6万片	10万片	20万以上
检测项目					
含量（如规定干混10分钟）	混合5分钟、10分钟、15分钟在混合物上部、中部、下部取样（如有几个亚批次，每亚批分别取样）				

# 生产工艺及验证要点

- ❖ 湿法制粒
- ❖ 操作程序：



# 生产工艺及验证要点

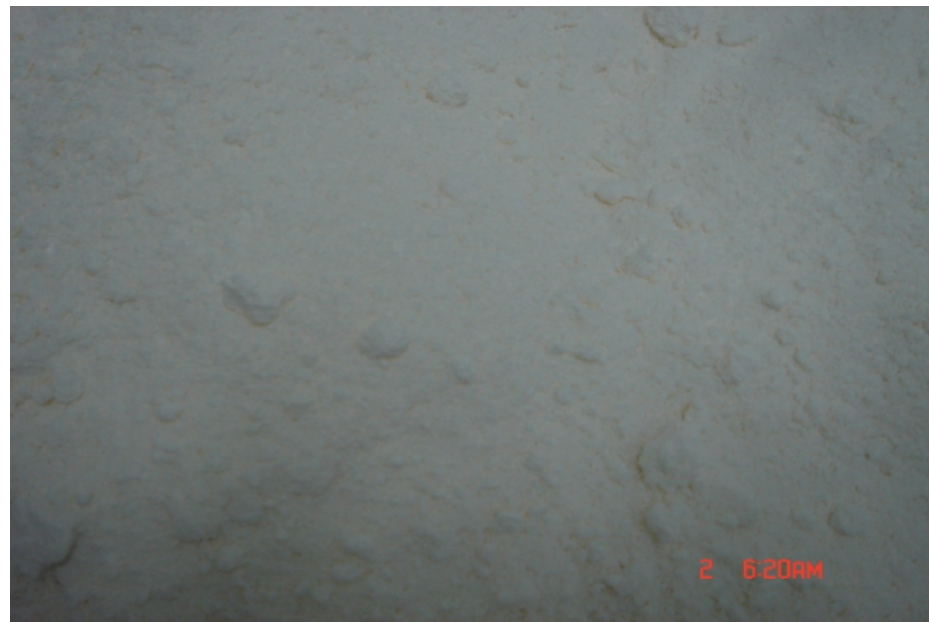
- ❖ 机理：在搅拌桨的作用下使物料混合、翻转、分散甩向器壁后向上运动，并在切割刀的作用下将大块颗粒绞碎、切割，并和搅拌桨的作用相呼应，使颗粒得到强大的挤压、滚动而形成致密而均匀颗粒。
- ❖ 主要影响因素：
  - ❖ a. 粘合剂的种类、加入量、加入方式；
  - ❖ b. 原料粉末的粒度，粒度越小，有利于制粒；
  - ❖ c. 搅拌速度；
  - ❖ d. 搅拌器的形状和角度、切割刀的位置等。
- ❖ 结构特点：
  - ❖ a. 具有混合和制粒的功能，上有加料口、出气口、水管接口；
  - ❖ b. 混合操作时处于密闭状态，粉尘飞扬极少；
  - ❖ c. 转轴的缝隙有气流进行气密封，粉尘无外溢；
  - ❖ d. 出料口由气动控制，气源压力 $>0.5\text{MP}$ 。

# 生产工艺及验证要点

- ❖ 湿法制粒
- ❖ 验证要点：颗粒含量、颗粒松紧度
- ❖ 取样频次：

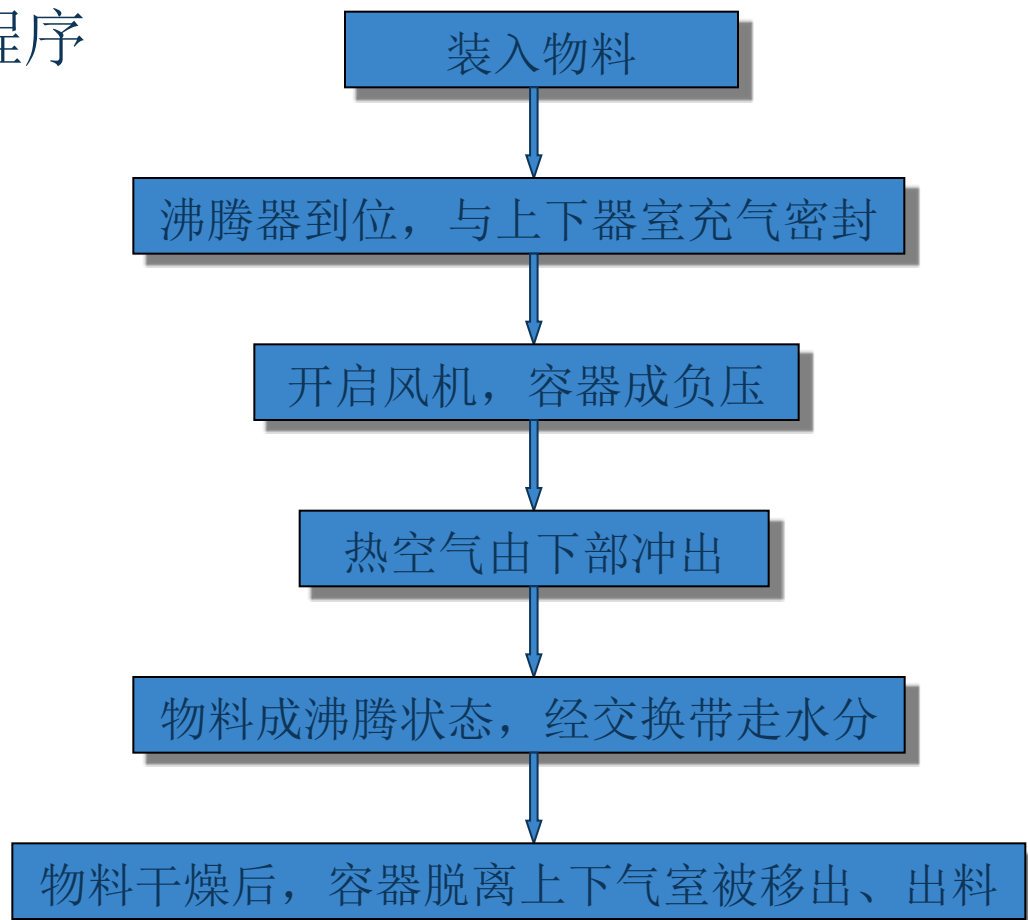
批次量 检测项目	1万片	2万片	6万片	10万片	20万以上
含量、颗粒松紧度	制粒结束后在混合物上部、中部、下部取样（如有几个亚批次，每亚批分别取样）				

# 生产工艺及验证要点



# 生产工艺及验证要点

- ❖ 沸腾干燥
- ❖ 操作程序



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/157161141061006144>