



中山火炬职业技术学院



# 药物制剂生产



健康产业学院—吴旂





# 制剂实训室规则



- ❖ 1. 重视课前预习
- ❖ 2. 遵守实训纪律
- ❖ 3. 严格操作规程
- ❖ 4. 注意安全卫生
- ❖ 5. 爱护公共财物
- ❖ 6. 按时完成实训报告





# 教学目标

## 情境五 其他类 制剂生 产

- ◆ (1) 基本目标：能初步设计栓剂、膜剂的工艺流程；会栓剂、膜剂典型实例的小试生产。
- ◆ (2) 促成目标：在此基础上，学生通过顶岗实习锻炼，能进行栓剂典型实例生产；能根据各类制剂的特点合理指导用药。并能进行栓剂崩变时限检查。

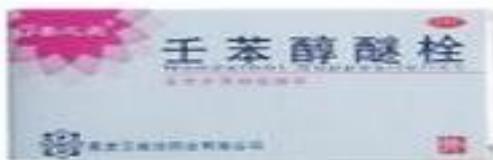
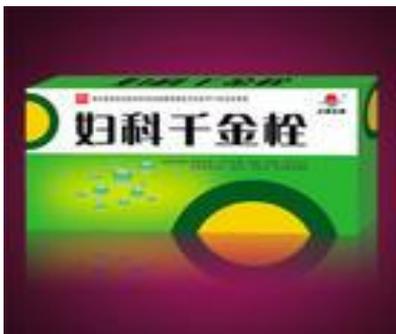


# 栓剂的生产





# 各种栓剂





# 栓剂的定义

## 栓剂(Suppository)

系指药物与适宜基质制成的具有一定形状的供人体腔道内给药的固体制剂。

### 栓剂的发展史

古老剂型之一，我国古代称之为塞药或坐药，即纳入腔道之意。中外均有悠久历史。

公元前1550年的埃及

后汉张仲景的《伤寒论》中载有蜜煎导方，就是用于通便的肛门栓

晋葛洪的《肘后备急方》中有用半夏和水为丸纳入鼻中的鼻用栓剂和用巴豆鹅脂制成的耳用栓剂





# 栓剂的分类与特点

## 作用特点

局部作用

全身作用



抗菌消炎：呋喃西林栓

润肠通便：甘油栓

杀虫止痒：新甲硝唑栓

局部麻醉：苯佐卡因栓

平喘：氨茶碱

镇静剂与催眠剂：水合氯醛

麻醉镇痛剂：盐酸氧吗啡酮；

镇痛及解痉：颠茄、阿片；

周期性偏头痛：酒石酸麦角胺；

镇痛、退热：阿司匹林、消炎痛



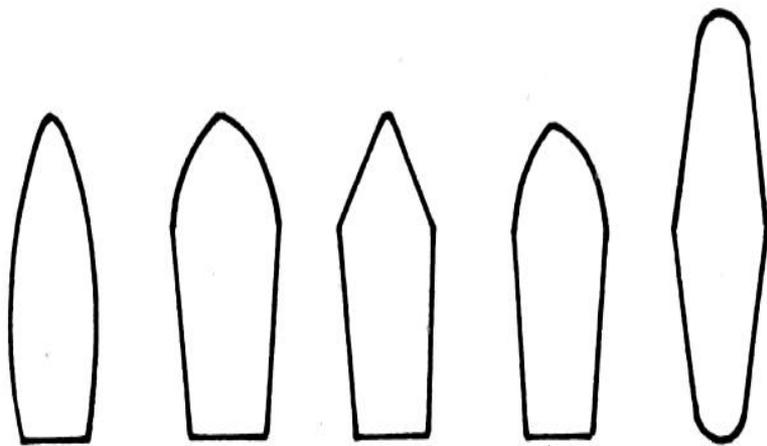


用药对象	使用部位	栓剂常见形状	作用特点	栓剂的重量和长度
女性 成人 儿童	阴道 直肠 直肠	鸭嘴形、卵形、球形 圆柱形、圆锥形 鱼雷形	局部作用 局部/全身 局部/全身	重量约3~5g; 长度约 2~3 cm 重量约 2 g; 长度约 3~4 cm 重量约 1 g; 长度约 1.5~2 cm





# 栓剂类型



(a) 肛门栓外形



(b) 阴道栓外形



# 全身作用栓剂的特点

## 与口服制剂比较

- 不受胃肠道pH值、酶的破坏而失活
- 胃刺激性药物可直肠给药(降低胃肠道反应)
- 减少药物的首过消除作用及对肝毒性
- 对不愿或不能口服药物的成人，小儿患者给药方便
- 对伴有呕吐患者的治疗是一有效途径

用法简便，使用时无痛苦

剂量一定，一枚栓剂为一次剂量





# 全身作用栓剂的特点

## 缺点

- ❖ 使用如口服方便
- ❖ 直肠吸收影响因数很多，使栓剂吸收不稳定；
- ❖ 栓剂生产成本比片剂、胶囊剂高；
- ❖ 生产效率低故栓剂的应用仍不广泛。
- ❖ 传统观念不用





# 栓剂的生产

成品



## 甘油栓的生产

### 一、器材与试剂

栓模；甘油、硬脂酸钠、明胶、呋喃西林、蒸馏水



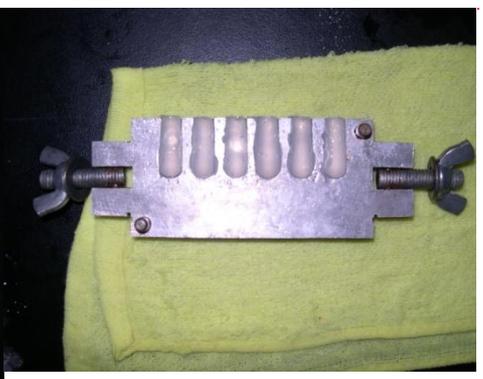
化胶



注模



成型



拆模





## 甘油栓

### 【处方】

甘油8ml

硬脂酸钠1.5g

制成5粒



80min  
完成

### 【制法】

- ◆ 取甘油，用水浴加热，加入研细干燥的硬脂酸钠，不断搅拌，使之溶解，继续保温，直至溶液澄明，趁热注入已涂好液体石蜡的鱼雷型栓模中，冷却成型，脱模，即得。

本品能增加肠的蠕动而呈现通便作用，  
为润滑性泻药。直肠给药，一次1粒。





## 呋喃西林栓的生产

### 【处方】

呋喃西林	0.2g	甘油	6.0g
明胶	18.0g	蒸馏水	15.0g
制5枚			



80min  
完成



### 【制法】

取明胶置于蒸发皿中，加入蒸馏水15ml，浸泡约30min，使膨胀变软，再加入甘油在水浴上加热使明胶溶解，再水浴至减轻约5g的水分，加入呋喃西林细粉，搅拌均匀，趁热注入已涂好润滑剂的鸭嘴型栓模中，共注6枚，冷却，启模，包装。

本品用于杀菌消炎。阴道给药，一次1粒。





# 实训记录

1. 制备栓剂所需要的时间
2. 成品的外观、色泽。



# 实验讨论

1. 如何判断所做的栓剂是否合格
2. 为什么甘油栓和呋喃西林栓都是起局部作用
3. 根据实验，总结栓剂的制备工艺流程
4. 为什么采用液体石蜡预先涂在模具上
5. 栓剂是如何作用全身的？





# 栓剂的质量要求

- 2005年版《中国药典》规定
- 外形完整光滑，塞入腔道后，无刺激性；应能溶化、软化、融化；有适宜的硬度、韧性；
- 供制栓剂的固体药物应研细（过6号筛）
- 包装材料应无毒、稳定。30° C以下密闭保存
- 融变时限、重量差异符合规定





# 栓剂的基质

## 理想基质要求

- 🌿 室温时，具有适宜的硬度和韧性
- 🌿 体温下，易软化、融化、溶化。
- 🌿 对黏膜无刺激性、无毒性、无过敏性
- 🌿 产生局部作用的栓剂，基质释药缓慢而持久
- 🌿 产生全身作用的栓剂，基质释药快
- 🌿 具有润湿、乳化的能力，水值较高，能够容纳较多的水分





## 理想基质要求

- 熔点与凝固点的间距不宜过大，油脂性基质的酸价应在0.2以下，皂化价应在200~245间，碘价低于7。易制备、脱模。
- 与药物混合后不起作用，不影响主要作用与含量测定





# 栓剂的基质

## ❖ 油脂性基质

药物释放快，全身作用



可可豆脂  
半合成椰油酯  
半合成山苍子油酯  
半合成棕榈油酯

## ❖ 水溶性

## ❖ 亲水性基质

药物释放慢，局部作用



甘油明胶  
聚乙二醇  
聚氧乙烯（40）  
单硬脂酸酯类





# 栓剂的生产

## 制备方法

### 1、热熔法

### 2、冷压法



油脂性基质两法都可采用



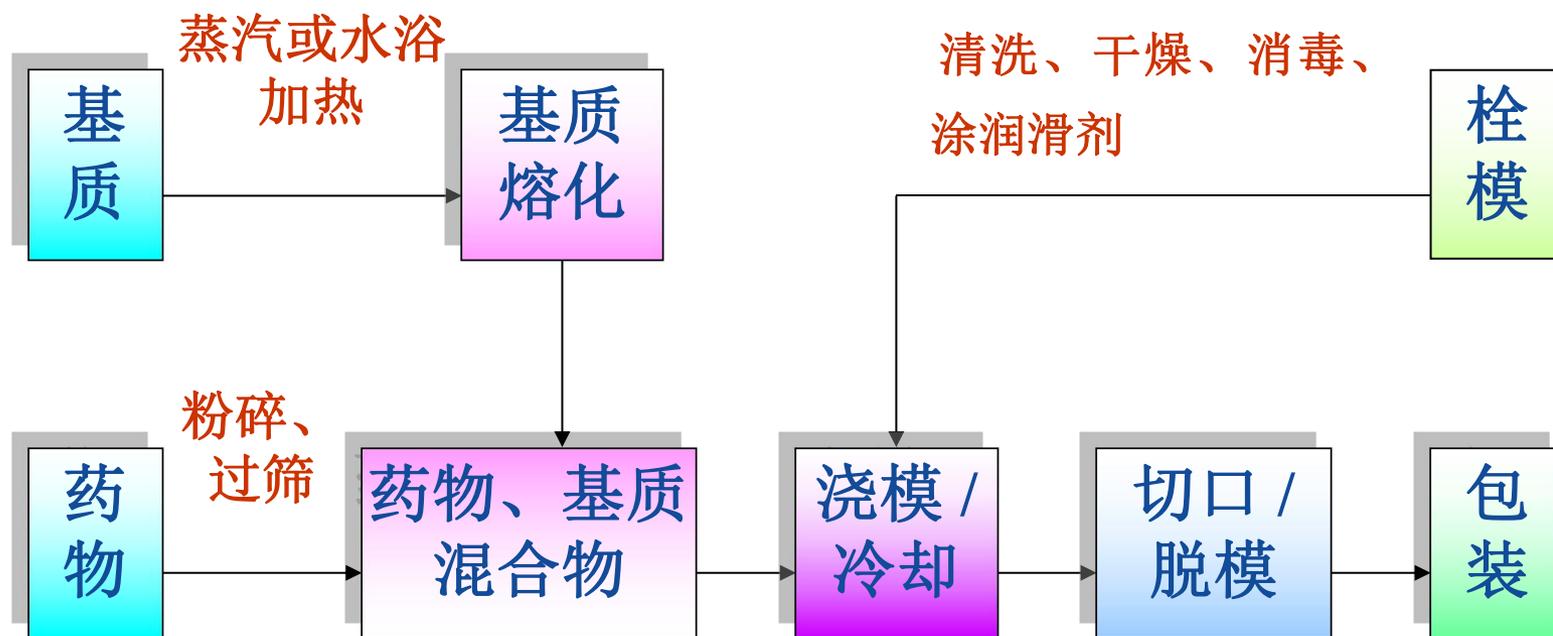
水溶性或亲水性基质多采用热熔法



药品生产企业采用热熔法生产栓剂较为普遍



# 热熔法工艺流程





# 润滑剂

## □ 水性润滑剂:

软皂液、甘油、95%乙醇 (1: 1: 5)

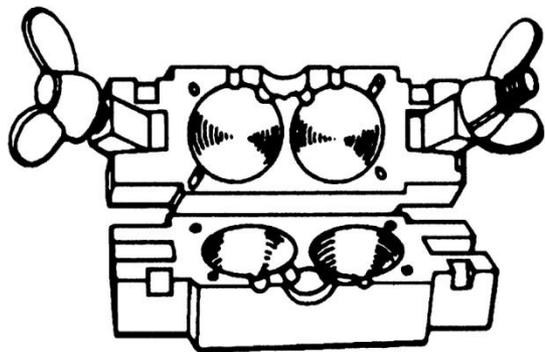
## □ 油性润滑剂:

液状石蜡或植物油

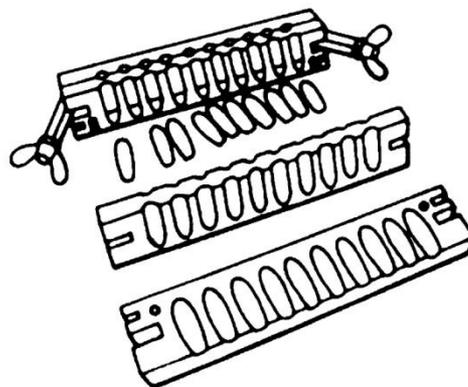




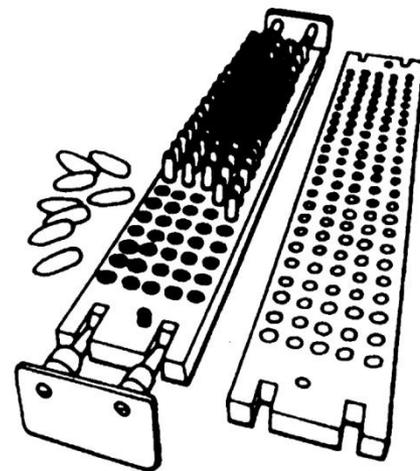
# 实验设备



a. 阴道栓模型



卧式



立式

b. 肛门栓模型

图 12-4 栓剂模型



# 生产设备

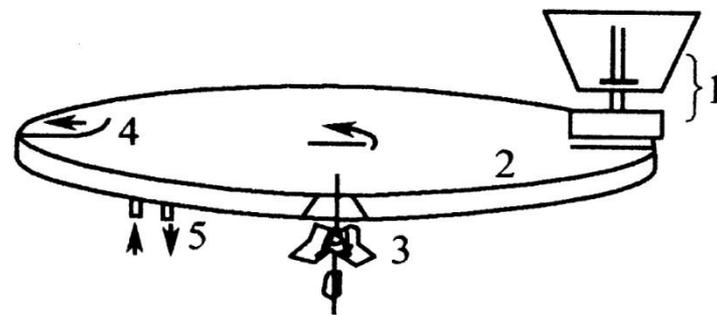
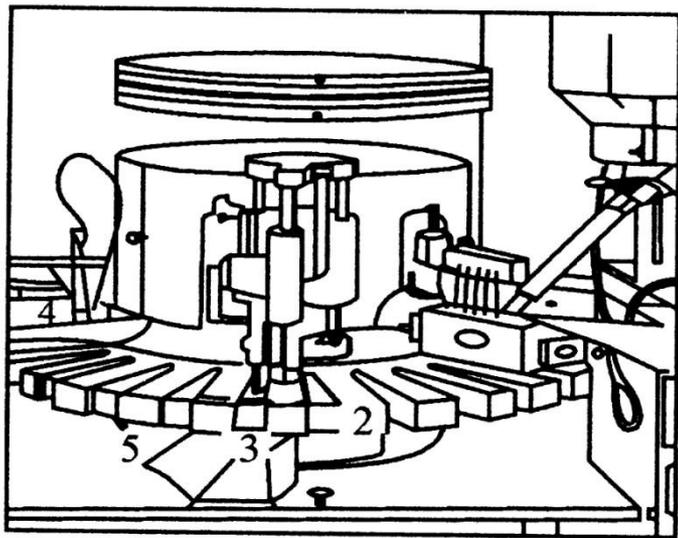


图 12-5 自动旋转式制栓机

1. 饲料装置及加料斗 2. 旋转式冷却台 3. 栓剂抛出台  
4. 刮削设备 5. 冷冻剂入口及出口



# 新一代栓剂灌装封口机符合栓剂配方变化



- 自动灌装机、封口机和切粒机合并为一体自动机组
- 独特工特冷风机冷却定型系统，使栓剂粒更加美观
- 配有独特的灌装系统，彻底解决了国内同类灌装机在灌装明胶基质的栓剂时产生的计量不准，拉丝，灌装头堵塞等现象。 4





## 冷压法

- ❖ 将药物与基质的混合粉末置于冷却的容器内，
- ❖ 然后手工搓捏(手动螺旋活塞挤压) 或装入制栓模型机内压成一定形状的栓剂。





## 置换价的含义及计算

- ❖ 置换价是指药物的重量与同体积基质重量的比值
- ❖ 模具的容量是固定的
- ❖ 栓模规格是以装满可可豆脂的重量
- ❖ 药物或基质的密度不同，重量不同
- ❖ 为保证体积和药物剂量，栓剂中实际基质的用量要应用置换价计算





## 置换价 (F, displacement value)

- ❖ 药物的重量与同体积基质重量的比值称为该药物对基质的置换价。

$$F = \frac{W}{G - (M - W)}$$

**G**: 纯基质平均栓重, **M**: 含药栓的平均重量

**W**: 每个栓剂的平均含药重量





- ❖ 阿司匹林的半合成脂肪酸酯的置换价测定
- ❖ 1. 制备纯基质栓
- ❖ 称取**10g**半合成脂肪酸酯置蒸发皿中，于水浴上熔化，倒入涂有润滑剂的栓剂模型中，冷却凝固后，用刀削去溢出部分，启模得纯基质栓**5**枚，称重，每粒平均重**G**克。
- ❖ 2. 制备含药栓
- ❖ 称取**3**克阿司匹林置乳钵中研细，另取基质**6**克置蒸发皿中，于水浴上熔化。当基质溶化时，可停止加热，搅拌使全熔，将已研细的药物加入，搅拌均匀。稍冷即注模，得含药栓**5**粒，称重，得每粒平均重**M**克。每粒含主药量**W**克。





- ❖ 3. 置换价的计算
- ❖ 利用置换价公式算出阿司匹林的置换价 $f$ :
- ❖ 再用测得置换价计算出制备含药栓需要的基质重量 $x$ :
- ❖ 式中， $y$ 为处方中药物的剂量； $n$ 为拟制备栓剂的枚数。
- ❖ 三、阿司匹林栓剂的制备
- ❖ 1. 处方：     阿司匹林                   6.0g
- ❖                 半合成脂肪酸酯         Q.S
- ❖                         共制成10枚肛门栓
- ❖ 2. 制法     按照测算的阿司匹林的半合成脂肪酸酯的置换价，求出所需的基质量。





# 课堂练习



## 置换价计算

- 某含药栓10枚重20克，空白栓5枚重9克，计算此药物对此基质的置换价。（已知此含药栓含药量为20%）

$$M=20/10=2 \quad G=9/5=1.8 \quad W=2 \times 20\% = 0.4$$

$$F = \frac{W}{G - (M - W)} = 2$$





# 栓剂的质量检查

## ❖ 重量差异

栓剂**10粒**，符合以下规定

平均重量	重量差异限度
1.0g以下或1.0g	±10%
1.0g以上至3.0g	±7.5%
3.0g以上	±5%





# 栓剂的质量检查

## ❖ 融变时限图

油脂性基质的栓剂3粒均应在30分钟内全部融化、软化或触压时无硬心；

水溶性栓剂3粒在60分钟内全部溶解。

## ❖ 硬度

## ❖ 变形温度

## ❖ 溶出速度实验

## ❖ 吸收实验





# 栓剂的包装与贮存

## 包装

- ❖ 单独包装，互不接触
- ❖ 包装材料：无毒塑料

## 贮存

- ❖ 密闭低温 $<30^{\circ}\text{C}$ ，最好置冰箱



# 栓剂药物吸收途径与影响吸收因素

## 1. 吸收途径



## 2. 影响吸收的因素

- 生理因素
- 药物的理化性质
- 基质（释放）

1. 吸收位置（2cm）

2. pH（7.4）

3. 粪便

4. 保留时间

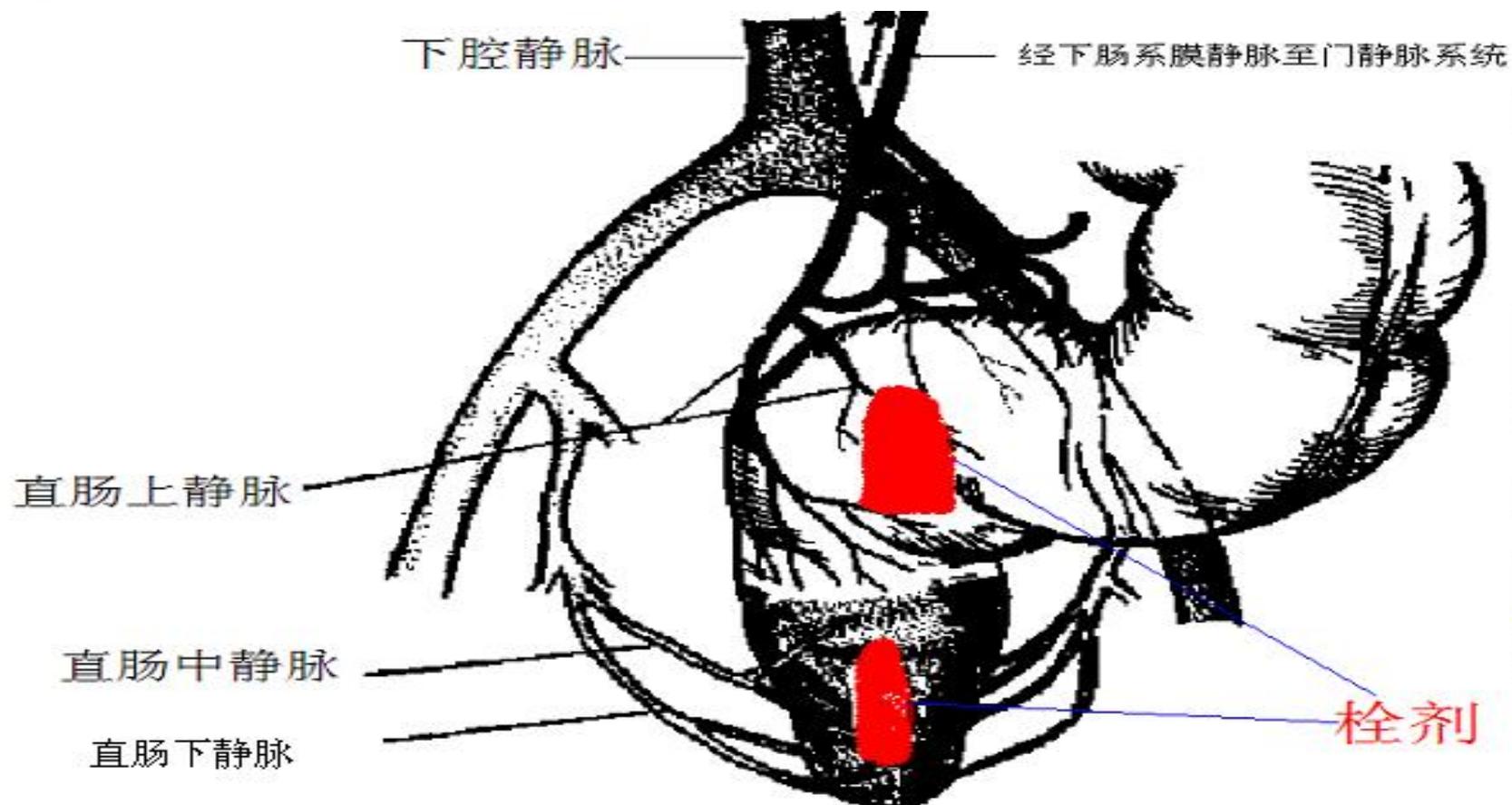
1. 溶解度（分泌液少）

2. 粒径（非溶解性药物）

3. 脂溶性与解离度（吸收过程）

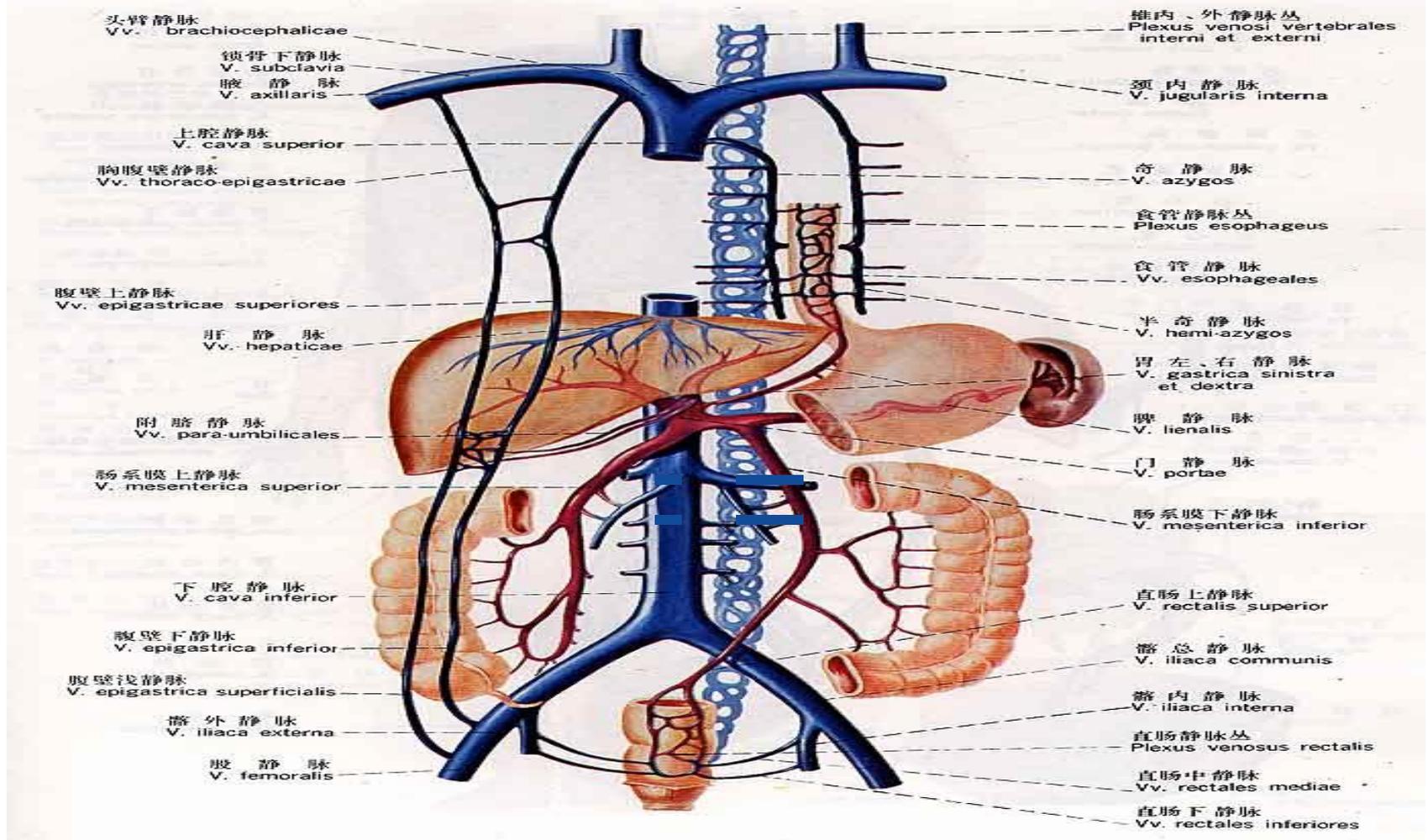


# 直肠的解剖生理



直肠的主要血管及栓剂放置位置







# 融变时限检测仪





# 生产设备

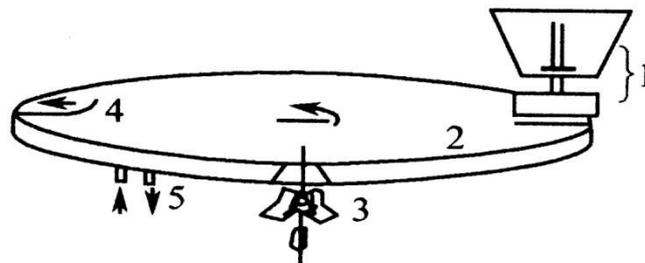
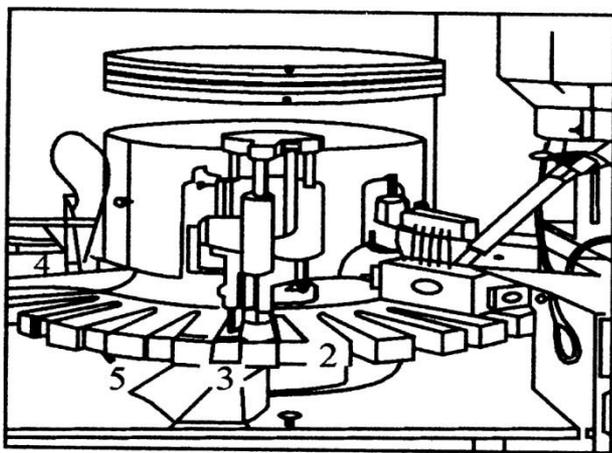


图 12-5 自动旋转式制栓机

1. 饲料装置及加料斗 2. 旋转式冷却台 3. 栓剂抛出台  
4. 刮削设备 5. 冷冻剂入口及出口





# 膜剂的生产





# 膜剂概述

## 1. 膜剂的定义与分类

### 膜剂(films)

膜剂是指药物或药材提取物溶解或混悬于适宜成膜材料中经加工制成薄膜状制剂。根据不同膜材和药物性能，以及临床用药要求，可以制成速效药膜或定量缓释药膜各种膜剂。

供口服、口含、舌下给药、眼结膜囊内给药、阴道内给药、皮肤或黏膜创伤贴敷等。

鼻腔、皮肤用药的膜剂亦可起到全身的作用。





# 膜剂的处方组成



❖ 主药

❖ 成膜材料

❖ 附加剂

主要有增塑剂、着色剂、填充剂、表面活性剂等





# 膜剂的生产

## 一、器材与试剂

烧杯、玻棒、水浴加热装置，硝酸钾、**CMC-Na 2%**、吐温**80**、甘油、糖精钠、蒸馏水





## 硝酸钾牙用膜剂

### 【处方】

硝酸钾	1.0g	CMC-Na 4%	60ml
吐温80	0.2g (3滴)	甘油	0.5g
糖精钠	0.1g (1粒)	蒸馏水	10ml



80min  
完成

### 【制法】

取处方量的甘油、吐温80、糖精钠、硝酸钾溶解于10ml蒸馏水中，必要时可稍微加热溶解，然后与4%CMC-Na胶浆搅拌均匀，保温40℃，待气泡消除，立即倾于涂有少量液体石蜡、面积为20×20cm<sup>2</sup>玻璃板上，振荡，摊匀，使成薄膜，于80℃干燥15min，脱膜即得。





## 氟化钠膜剂

### 【处方】

氟化钠	1.5g	聚乙烯醇	10.0g
吐温-80	1.0ml	甘油	1.5ml
蒸馏水	80.0ml		



80min  
完成

### 【制法】

取PVA置烧杯中加水（留少许溶解氟化钠），水浴90℃使溶，将氟化钠溶液，甘油、吐温-80加入PVA溶液中，搅匀，涂膜（厚约0.13mm，面积为20\*40cm<sup>2</sup>），干燥后剪成1.5cm<sup>2</sup>小块，装袋，封好备用。





## 生产注意事项

- ❖ 1.在加入药物、附加剂后的搅拌过程中，不宜搅拌的太快，否则易使胶浆包裹大量气泡，影响成膜效果
- ❖ 2.消泡：涂膜前必须先进行消泡处理
- ❖ ①保温法：即将配好的药物胶浆置于约 $60^{\circ}\text{C}$ 水浴中，保温15~30分钟，可使气泡受热膨胀升至液面而消除。②热匀法：即在胶浆加热后，温度未下降时与药物搅拌，则气泡自行消除。本法适合于胶浆中的药物对热稳定的情况。





- ❖ 铺展和干燥中，必须保持玻璃板处于水平面状态，否则出现厚薄不等的薄膜。
- ❖ 烘干时间不易太长，否则易发生卷曲、皱缩或易粘于玻璃板上，脱膜时药膜易发脆碎裂。
- ❖ 膜脱好可得一张完整药膜；反之则容易被撕裂或不规则：
  - ①用棉球在玻璃板上涂布少量液体石蜡或吐温-80，注意不要涂得过多，以免制得的药膜不平整而影响外观质量。
  - ②在玻璃板一侧的边缘，贴一条约0.7cm宽的涤纶胶带，让胶带的一端与玻璃板的上缘对齐，并使胶带两端略长于玻璃板约2cm，这样在涂膜干燥后，只要将两端的胶带向上轻轻一拉，即可将药膜脱下





# 实训记录

1. 甘油、吐温80、糖精钠、硝酸钾溶解的时间；
2. PVA溶解的时间，溶解后的状态
3. 成品的外观、色泽、厚度、有无气泡





## 膜剂的分类

按结构特点

- ❁ 单层膜剂
- ❁ 多层膜剂(又称复合膜剂)
- ❁ 夹心膜剂 (缓释或控释膜剂)





## 膜剂的分类

### 按给药途径

- ✌️ 内服膜剂(如治疗冠心病的丹参膜剂。)
- ✌️ 口腔用膜剂(贴于口腔溃疡处或可用脓肿处，起消炎、愈合溃疡创面的作用。)
- ✌️ 眼用膜剂(用于眼结膜囊内，能克服滴眼液及眼药膏作用时间短的缺点)
- ✌️ 耳鼻喉科膜剂
- ✌️ (5)阴道用膜剂(可代替栓剂、软膏剂用于阴道炎症和避孕等)
- ✌️ 皮肤、粘膜、创面用膜剂





# 膜剂的特点

## 优点

- ♪膜剂质量轻，体积小，应用、携带及运输方便，适用于多种给药途径；
- ♪采用不同的成膜材料可制成不同释药速度的膜剂；
- ♪制备工艺简单，成膜材料较其它剂型用量小；
- ♪生产中没有粉末飞扬，有利于劳动保护；
- ♪含量准确；稳定性好；吸收起效快；

## 缺点

载药量小，只适合于小剂量的药物





## 膜剂的成膜材料

### ◆ 成膜材料的要求

### ◆ 常用成膜材料

- 天然高分子成膜材料
- 合成高分子成膜材料





## 成膜材料的要求

- ❖ 理想的成膜材料应具备以下条件：
- ❖ (1) 无毒、无刺激，应用于机体无不良反应。
- ❖ (2) 性质稳定，无不良臭味，不降低药理活性，不妨碍组织愈合，吸收后对机体生理功能无影响。
- ❖ (3) 成膜和脱膜性能良好，制成的膜剂具有一定的强度和柔软性。
- ❖ (4) 制成膜后能根据需要控制释药速率。
- ❖ (5) 来源丰富、价格便宜。





# 天然高分子成膜材料

## 种类

■ 明胶、虫胶、阿拉伯胶、琼脂、淀粉、糊精等

## 特点

无毒，能溶于水，无刺激性，局部粘着力强等优点。缺点是容易滋长微生物，需加入适量防腐剂，成膜性能较差，故常与其它成膜材料合用。



# 合成高分子成膜材料

- ☺ 聚乙烯醇 (polyvinyl alcohol, PVA)  
由聚醋酸乙烯酯经醇解而成的结晶性高分子材料。  
特点：**PVA**对眼粘膜和皮肤无毒、无刺激，是一种安全的外用辅料。
- ☺ 乙烯-醋酸乙烯共聚物 (EVA)
  - 用于制备非溶蚀型或膜剂的外膜
  - 无毒, 无刺激性, 对人体组织有良好的适应性
- ☺ 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)
- ☺ 羟丙基甲基纤维素 (HPMC)

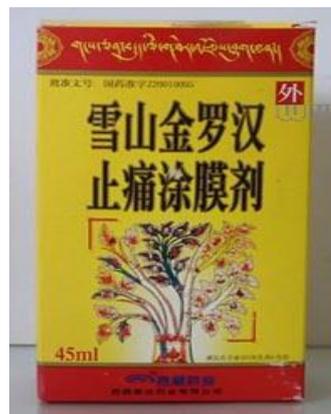


# 涂膜剂概述

## 涂膜剂的含义与分类

### 涂膜剂

将高分子成膜材料与药物溶解在挥发性有机溶剂中制成的外用液体剂型。





## 涂膜剂的特点

制备工艺简单，  
制备中不需要特殊的机械设备，不用裱背材料，  
使用方便



## 涂膜剂的组成

- ☞ 药物
- ☞ 成膜材料
- ☞ 挥发性有机溶剂





## 膜剂的生产

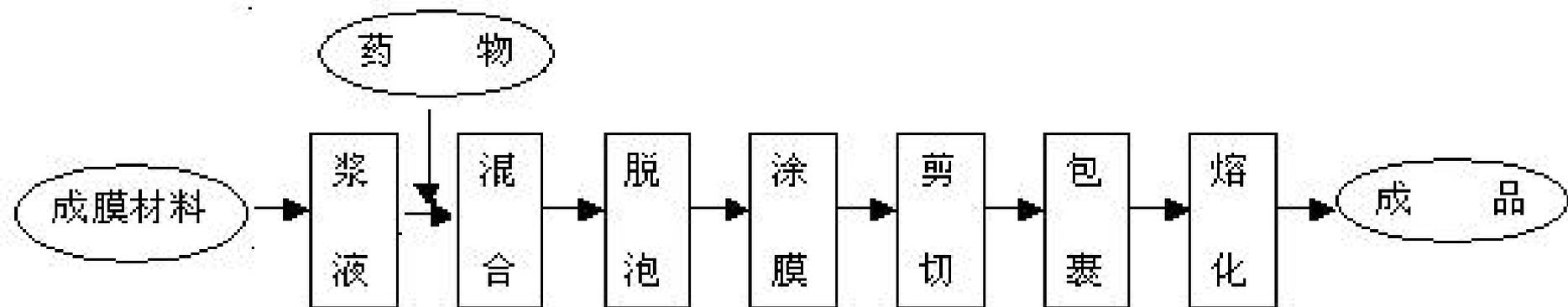
匀浆制膜法、热塑制膜法、复合制膜法

### 膜剂一般组成

- ✿ 主药 0~70%(W/W)
- ✿ 成膜材料(PVA等) 30%~100%
- ✿ 增塑剂(甘油、山梨醇等) 0~20%
- ✿ 表面活性剂(聚山梨酯80、十二烷基硫酸钠、豆磷脂等) 1%~2%
- ✿ 填充剂( $\text{CaCO}_3$ 、 $\text{SiO}_2$ 、淀粉) 0~20%
- ✿ 着色剂(色素、 $\text{TiO}_2$ 等) 0~2%(W/W)
- ✿ 脱膜剂(液体石蜡) 适量



## 匀浆制膜法（流延法、涂膜法）



## 流延机涂膜示意图

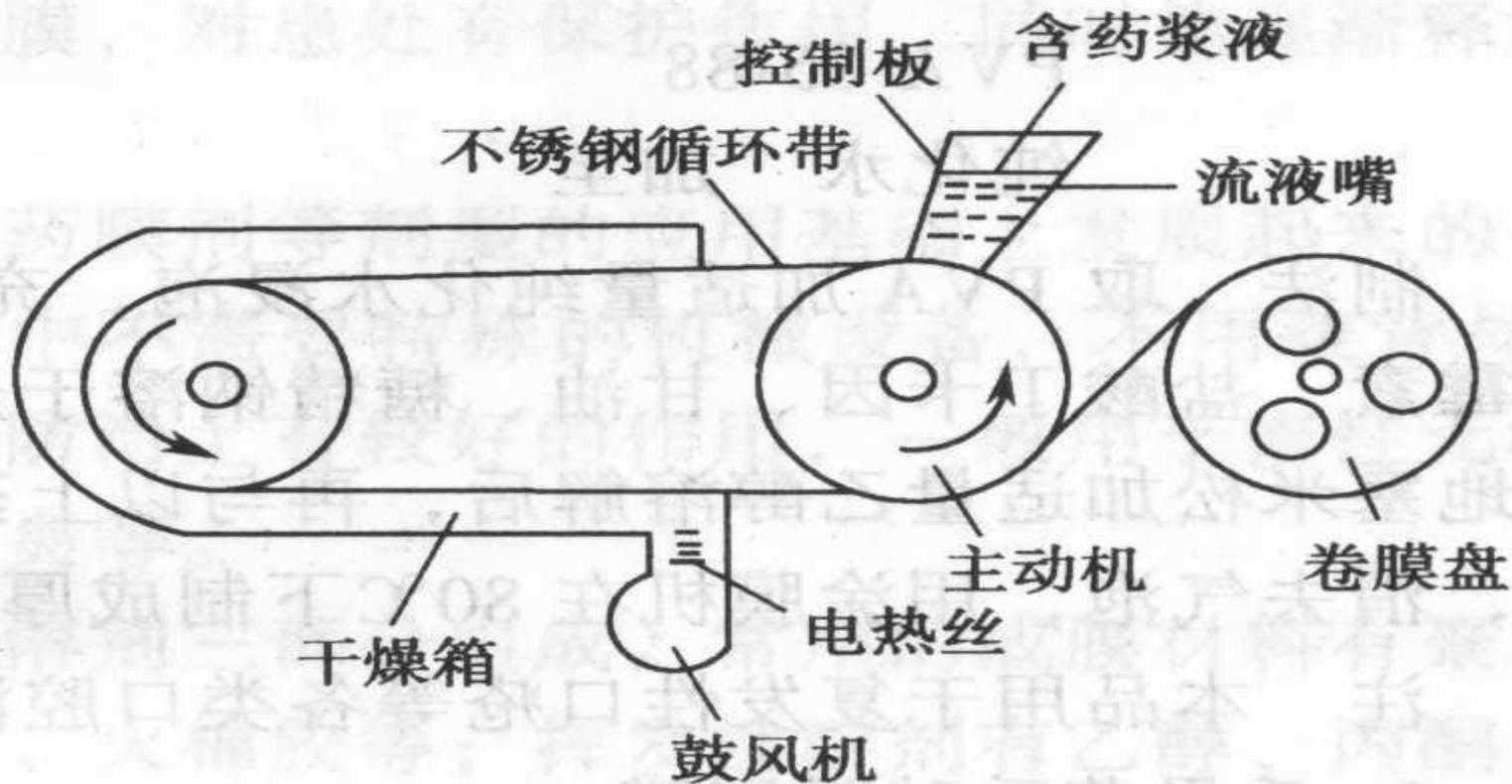


图 9-1 涂膜机示意图

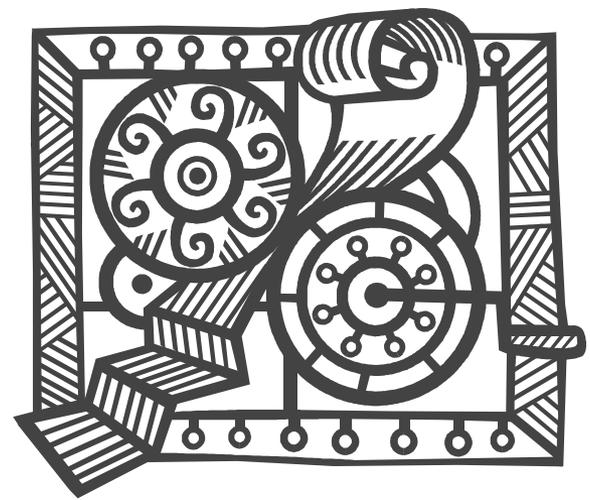




# 膜剂的生产

## 热塑制膜法（压—融成膜法）

1. 药物细粉 }  
成膜材料颗粒 }  $\xrightarrow[\text{热压}]{\text{混匀}}$  成膜



2. 成膜材料  $\xrightarrow{\text{热融}}$  加入药物细粉  $\xrightarrow{\text{溶解或混合均匀}}$   $\xrightarrow{\text{冷却}}$  成膜





## 膜剂的生产

### 复合制膜法

以不溶性的成膜材料**EVA**为外膜，制成具有凹穴的上、下外膜带，另以水溶性的成膜材料如**PVA**用均浆流延成膜法制成含药的内膜带，剪切后置于下外膜带的凹穴中热封即得。

此法一般适用于缓释膜剂的制备。



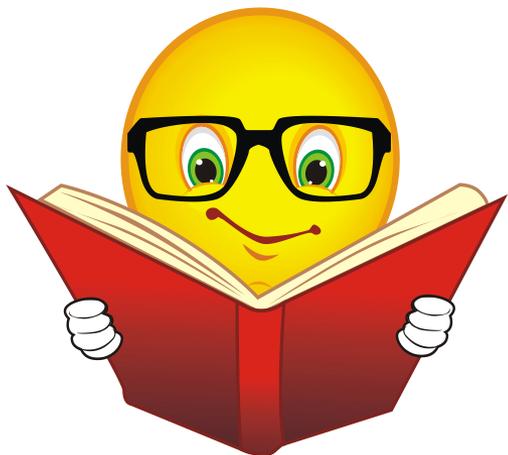
# 膜剂的质量检查

1. 成膜材料及辅料应无毒、无刺激性、性质稳定，与药物不起作用，不影响药效，成膜性能好。
2. 水溶性药物应溶于成膜材料中，制成具有一定粘度的溶液；水不溶性药物应粉碎成极细粉，并与成膜材料均匀混合。
3. 膜剂应完整光洁，厚度一致，色泽均匀，无明显气泡；多剂量膜剂的分格压痕应均匀清晰，并能按压痕撕开。
4. 除另有规定外，膜剂宜密封保存，防止受潮、发霉、变质，卫生学检查也应符合规定。
5. 重量差异 应符合规定。





# 学生总结



完成此项目时间**8min**





# 老师总结



完成此项目时间**2min**

